



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 059 618** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 C 405/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5010525/04, 14.01.1992

(30) Приоритет: 03.04.1989 US 334.070

(46) Дата публикации: 10.05.1996

(62) Первичная заявка, из которой выделена  
настоящая: 4743556/04

(71) Заявитель:

Е.Р.Сквибб энд Санз, Инк. (US)

(72) Изобретатель: Рай Нараин Мисра[US]

(73) Патентообладатель:

Е.Р.Сквибб энд Санз, Инк. (US)

(54) ИНТЕРФЕНИЛЕН 7-ОКСАБИЦИКЛОПЕПТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДНЫЕ  
АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНА

(57) Реферат:

Использование: в качестве  
кардиоваскулярных агентов, полезных в  
лечении тромботических и/или  
вазоспастических заболеваний. Сущность:

продукт - интерфенилен  
7-оксабициклопептилзамещенные аналоги  
простагландина ф-лы 1, представленной в  
тексте описания, при соответствующих  
значениях радикалов. 2 ил. , 2 табл.

RU 2 0 5 9 6 1 8 C 1

RU 2 0 5 9 6 1 8 C 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 059 618** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 C 405/00**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5010525/04, 14.01.1992

(30) Priority: 03.04.1989 US 334.070

(46) Date of publication: 10.05.1996

(62) Earlier application: 4743556/04

(71) Applicant:

E.R.Skvibb ehnd Sanz, Ink. (US)

(72) Inventor:

Raj Narain Misra[US]

(73) Proprietor:

E.R.Skvibb ehnd Sanz, Ink. (US)

(54) INTERPHENYLENE 7-OXABICYCLOHEPTYL-SUBSTITUTED HETEROCYCLIC AMIDE ANALOGS OF PROSTAGLANDIN

(57) Abstract:

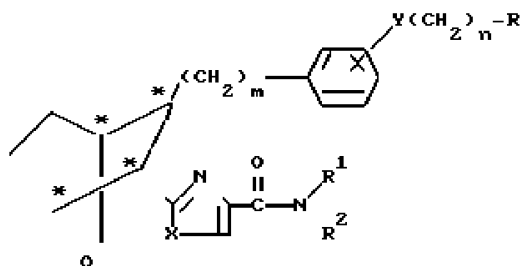
FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:  
product: interphenylene  
7-oxabicycloheptyl-substituted analogs of  
prostaglandin of the formula I given in  
description text at the corresponding

radical values. Synthesized compounds were  
used as cardiovascular agents used for  
treatment of thrombolytic and/or vasospastic  
diseases. EFFECT: improved method of  
synthesis. 2 dwg, 2 tbl

RU 2 0 5 9 6 1 8 C 1

RU 2 0 5 9 6 1 8 C 1

Изобретение относится к интерфенилен 7-оксабициклопептилам замещенным гетероциклическим амидным аналогам простагландина, которые являются кардиоваскулярными агентами, полезными, например, в лечении тромботических и/или вазоспастических заболеваний, и имеют хорошую стабильность ин vivo и хорошую длительность действия. Эти соединения имеют структурную формулу.



и включают все их стереоизомеры, где m есть 1 или 2.

n есть 0, 1, или 2;

Y есть кислород, двойная или одинарная связь (только одинарная связь, когда n есть ноль);

R есть CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> низший алкил, CH<sub>2</sub>OH, CONHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, CONHR<sup>3a</sup>;

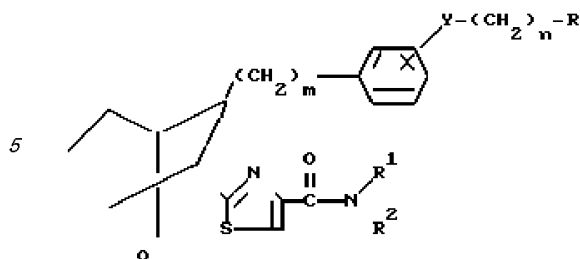
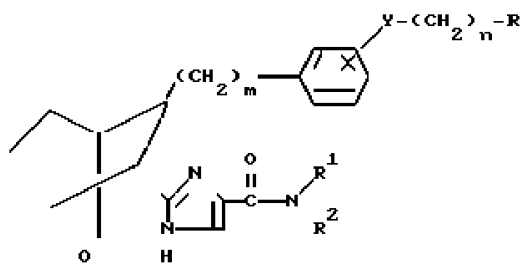
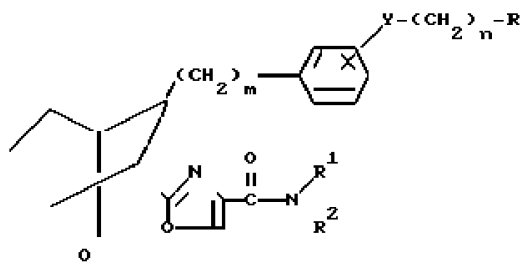
X есть кислород или NH;

R<sup>1</sup> есть водород, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, пиперидинил- или имидазол-низший алкил, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил-низший алкил, фенил, незамещенный или замещенный гидрокси, бензилоксигруппой, или низшей алкоксигруппой, дифенил-низший алкил, в котором фенил есть незамещенный или замещенный низшим алкилом, сульфонил, гидроксил, галоген, или низший алкил меркаптогруппа или циклогексилпентамидогруппа;

R<sup>2</sup> есть водород или низший алкил;

R<sup>3</sup> есть алкил; и

R<sup>3a</sup> есть водород или алкил, и охватывают следующие типы соединений:



Применяемый термин "низший алкил" или "алкил" включает радикалы как с прямой, так и разветвленной цепью, содержащие до 12 атомов углерода, предпочтительно 1-8 атомов углерода, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил, разнообразные изомеры их с разветвленной цепью, и аналогичные, а также такие группы, включающие 1, 2 или 3 галоидных заместителя, арильный заместитель, алкиларильный заместитель, галоидарильный, циклоалкильный или алкилциклоалкильный заместитель.

Термин "циклоалкил" включает насыщенные циклические углеводороды группы, содержащие 3-12 атомов углерода, предпочтительно 3-8 атомов углерода, которые включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил, причем любая из указанных групп может быть замещена заместителями, такими как галоген, низший алкил и/или низший алкокси.

Термин "низший алкокси", "алкокси" или "аралкокси" включает любую из приведенных выше алкильных, низших алкильных или аралкильных групп, связанных с атомом кислорода.

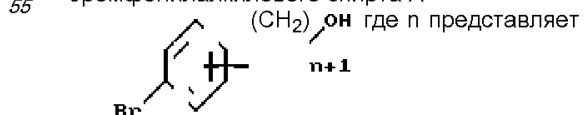
Используемый термин "галоген" или "галогид" относится к хлору, бром, фтору или йоду, причем предпочитается хлор.

Предпочтительными являются те соединения формулы I, в которой представляет 1, n 2, Y представляет собой одинарную связь, X представляет O, R представляет CO<sub>2</sub>H, R<sup>1</sup> является замещенным алкилом, и R<sup>2</sup> представляет H или алкил, и Y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R находится в орто- или метоположении.

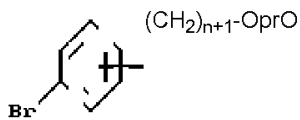
Разнообразные соединения данного изобретения могут быть получены как показано ниже.

Соединения формулы I данного изобретения могут быть получены, например, следующим образом.

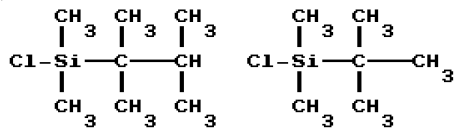
Соединения изобретения, в которых Y представляет одинарную связь, n 1 или 2 и X кислород, получают исходя из бромфенилалкилового спирта A



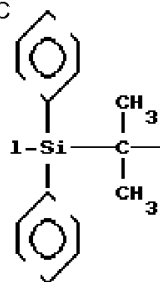
с собой 1 или 2, который обрабатывается защитным соединением, таким как трет-бутилхлордифенилсилан, в присутствии аминового основания, такого как триэтиламин, и инертного растворителя, с применением общепринятых приемов, с образованием защищенного бромфенилалкильного соединения B



Примерами защищающих соединений, подходящих для использования здесь при взаимодействии с бромфенилалкиловым спиртом А, включают, но не ограничиваются ими,



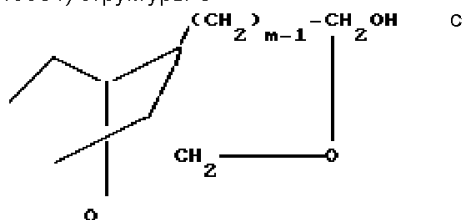
(хлордиметилгексилсилан)  
(хлор-диметил-трет-бутилсилан) или



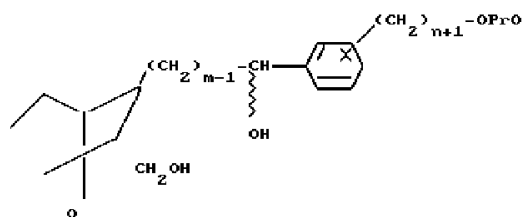
(трет-бутилхлордифенилсилан).

Защищенное соединение В затем трансметиллируется с помощью обработки трет-бутиллитием или н-бутиллитием в присутствии диэтилового эфира или тетрагидрофурана при пониженной температуре примерно от  $-100^{\circ}$  до  $0^{\circ}\text{C}$  (или подвергается реакции Гриньяра с помощью обработки магнием в присутствии инертного органического растворителя, такого как тетрагидрофуран (ТГФ) или диэтиловый эфир), а затем конденсируется с

(экзо)октагидро-5,8-эпокси-1Н-бензопиран-3-ол или (экзо)октагидро-4,7-эпоксиизобензофуран-1-ол (полученным, как описано в патенте США N 4143054) структуры С

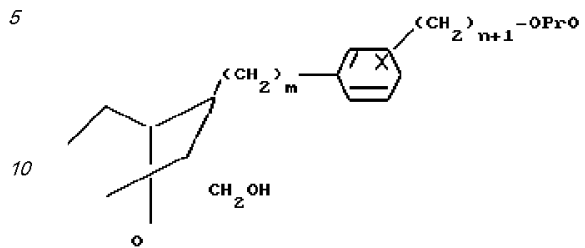


применением молярного соотношения С:В их в интервале примерно от 1: 2 до 1:4, в присутствии инертного органического растворителя, такого как ТГФ, при пониженной температуре примерно от  $-78$  до  $0^{\circ}\text{C}$ , с образованием конденсированного 7-оксабициклопептанового соединения II

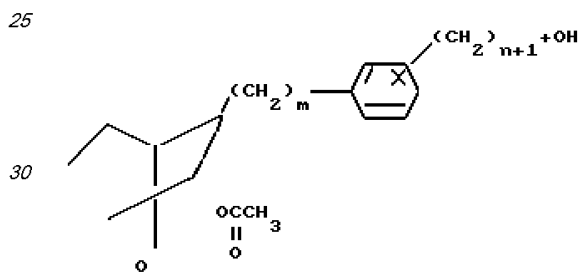


Сконденсированное соединение II затем подвергается гидрогенолизу с помощью обработки водородом в присутствии

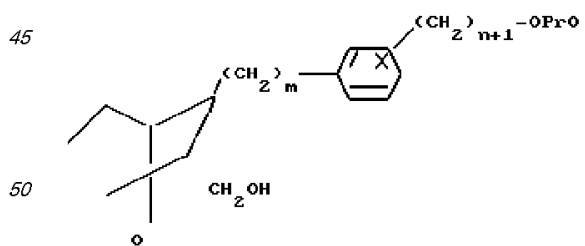
катализатора, такого как гидроокись палладия на угле в уксусной кислоте или инертном органическом растворителе, таком как этилацетат, образуя спирт III



При альтернативной процедуре, когда защищающая группа (PrO) в соединении III представляет собой гексилдиметилсилил или трет-бутилдиметилсилил, спирт III может подвергаться ацетилированию с помощью обработки ацетилхлоридом в присутствии пиридина и метиленхлорида для ацетилирования свободного спирта, и образовавшийся таким образом ацетат обрабатывается водной фтористоводородной кислотой в присутствии ацетонитрила для отщепления силильной защитной группы с образованием IIIA.

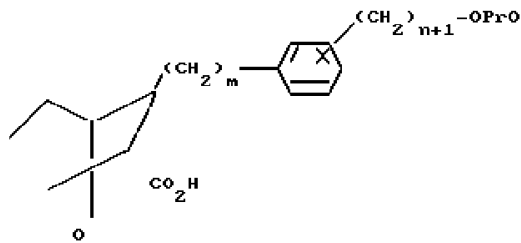


Соединение IIIA затем обрабатывается защитным соединением, таким как трет-бутилдифенилсилилхлорид в присутствии 4-диметиламинопиридина и триэтиламина и метиленхлорида для присоединения защитной группы, и ацетат удаляется с помощью обработки водной гидроокисью в тетрагидрофуране или метиллитием в присутствии инертного растворителя, такого как диэтиловый эфир, с образованием соединения IIIB.



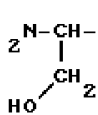
где Pro представляет собой трет-бутилдифенилсилил.

Защищенный спирт III или IIIB затем подвергается окислению по Джонсу, при котором раствор защищенного спирта III или IIIB в ацетоне, охлажденном до температуры примерно от  $-10$  до  $25^{\circ}\text{C}$ , обрабатывается реактивом Джонса (т. е.  $\text{CrO}_3$ , растворенным или суспендированным в серной кислоте в присутствии воды, полученным как описано в работе Fieser and Firsre "Reagents for Organic Synthesis", том 2, стр. 142 (1967)) с образованием кислоты IV.

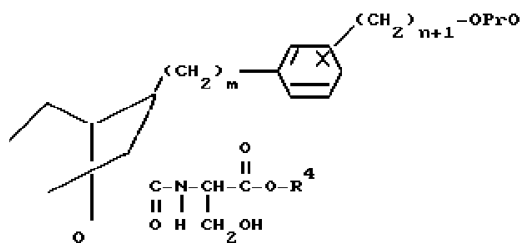


Кислоту IV в инертном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, затем подвергается реакции карбодиимидного сочетания с хлоргидратом амида Д

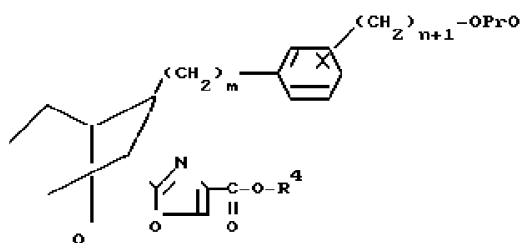
$\text{HCl} \cdot \text{H}$   $\text{O} \cdot \text{OR}^4$  где  $\text{R}^4$  представляет



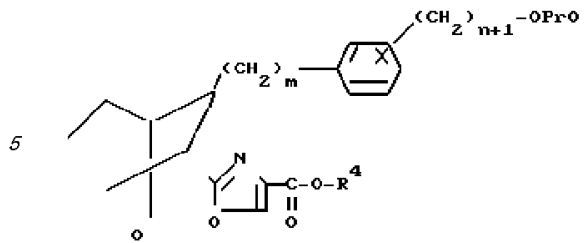
низший алкил, такой как метил или этил, или арил-алкил такой как бензил, в присутствии дихлорогексилкарбодиимида (ДСС) или (3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (WSC) и 1-гидроксибензотриазола и триэтиламина в атмосфере инертного газа, такого как аргон, применяемого в молярном соотношении Д:IV в пределах от 1,2:1 до примерно 1:1, для образования гидроксиамида V



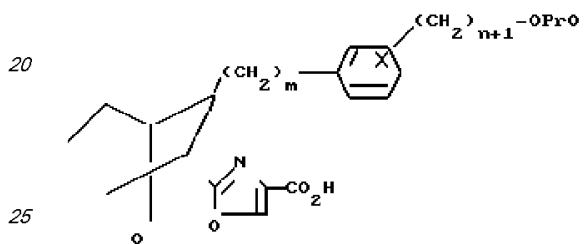
Гидроксиамид V подвергался затем циклодегидрированию, а именно раствор вещества V в инертном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, ацетонитрил или хлороформ, в атмосфере инертного газа, такого как аргон, обрабатывался трифенилфосфином (применение молярного соотношения V:трифенилфосфин примерно от 1:1 до 5:1) и тетрахлористым водородом в присутствии основания амина, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, для образования оксазолина VI



Оксазолин VI окислялся с помощью обработки двуокисью магния или предпочтительно пероксидом никеля для образования оксазола VII



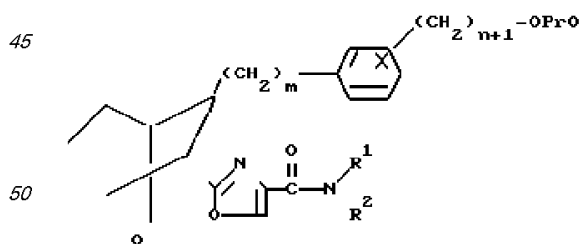
Оксазол VII превращался в соответствующую кислоту с помощью обработки VII основанием таким, как гидроокись лития, гидроокись натрия или гидроокись калия, для образования соответствующей соли щелочного металла, с последующей нейтрализацией кислотой такой, как разбавленная соляная кислота или щавелевая кислота для образования кислотного соединения VIII



Кислота VIII превращалась в соответствующий хлорид кислоты с помощью обработки VIII оксалилхлоридом необязательно в присутствии каталитических количеств диметилформаида, и в неполярном растворителе таком, как бензол, толуол или метиленхлорид. Образованный таким образом хлорид кислоты растворялся в инертном растворителе таком, как метиленхлорид или толуол, охлажденном до температуры в пределах примерно от  $-10^\circ\text{C}$  до  $+10^\circ\text{C}$ , и добавлялись аминное основание такое, как триэтиламин или пиридин и амин E

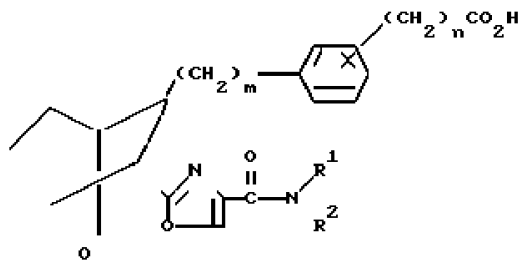


молярного соотношения E:VIII в пределах примерно от 1,1:1 до 1,5:1, образуя оксазол IX

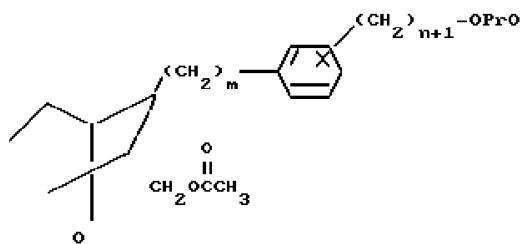


Сильный эфир IX становился затем незащищенным с помощью обработки водным раствором фторофосфорной кислоты в присутствии ацетонитрила и метиленхлорида и затем подвергался окислению по Джонсу с применением приемов, описанных здесь ранее для образования оксазола ID данного изобретения

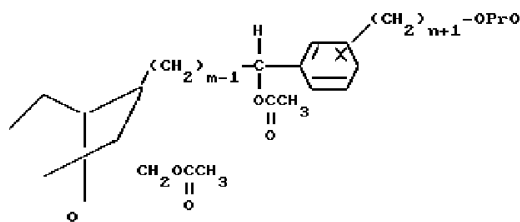
60



В альтернативном способе, соединения формулы I, где Y представляет двойную связь и X представляет O, могут приготавливаться прежде всего со спиртом III с помощью защиты его спиртовой функции путем обработки, например, раствором уксусного ангидрида, пиридина и 4-диметиламинопиридина для образования защищенного спирта X

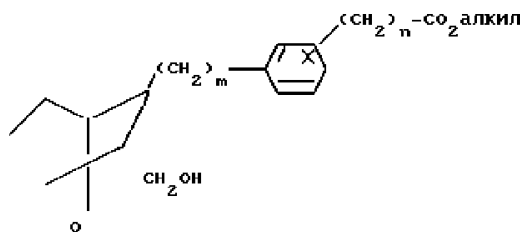


Альтернативно, соединение II может быть защищено с помощью обработки, например, раствором уксусного ангидрида и пиридина для образования соединения XI

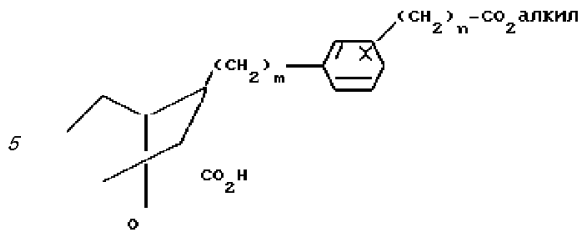


которое затем подвергалось гидрогенолизу, как описано выше для получения соединения X.

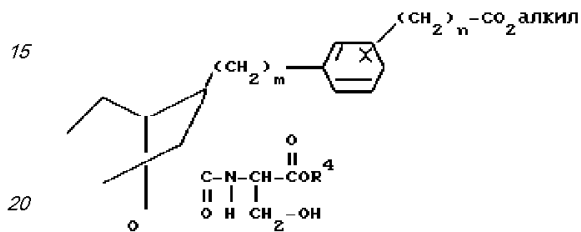
Защищенный спирт X подвергается окислению по Джонсу с применением приемов, описанных здесь ранее для получения неочищенной кислоты, которая подвергается реакции снятия защиты водной гидроокисью в присутствии инертного органического растворителя, такого как ТГФ, а затем сложной этерификации, например, с помощью обработки диазоалканом, таким как диазометан, или кислым спиртом, таким как хлоридат метанола, с образованием сложного эфира спирта формулы XII



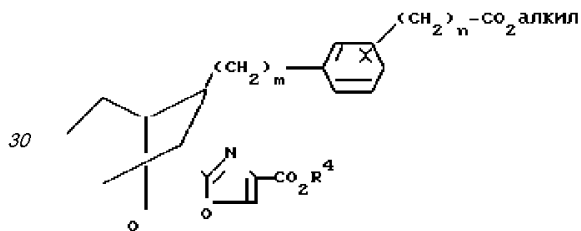
Затем сложный эфир спирта XII подвергается окислению по Джонсу, давая кислоту XIII



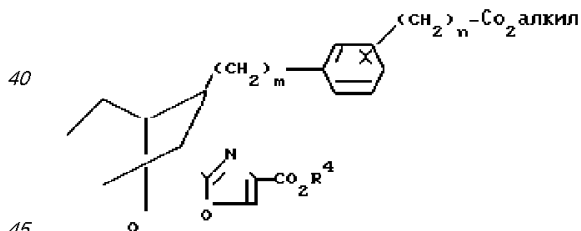
Кислоту XIII затем подвергают реакции карбодиимидного сочетания с хлоридатом амина D, где R4 представляет бензил, как описано выше (в отношении сочетания кислоты IV), для образования амида XIV



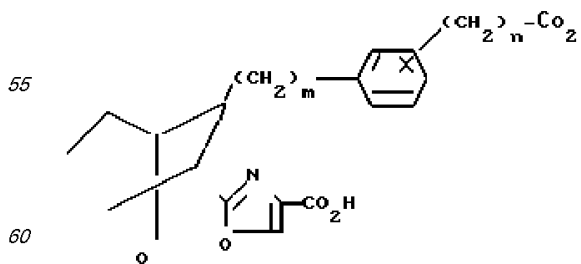
Амид XIV затем подвергается циклодегидратации (с использованием процедуры, аналогичной циклодегидратации амина V), образуя оксазолин XV



который вводят в реакцию окисления с использованием двуокиси марганца, или, предпочтительно, перекиси никеля, для образования оксазола XVI

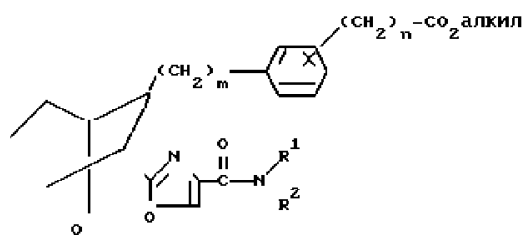


Оксазол XVI затем подвергается реакции снятия защиты для удаления R4, например, с помощью обработки гидроокисью палладия на активированном угле и водородом в присутствии инертного растворителя, такого как этилацетат, с образованием соответствующей кислоты XVII



Кислота XVII затем превращается в соответствующий хлорангидрид кислоты с применением процедуры, аналогичной приему, описанному в отношении кислоты VIII, и получающийся в результате хлорангидрид

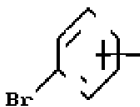
кислоты обрабатывается амином E с применением процедуры и молярного соотношения E:XVII аналогичных условиям, описанным здесь ранее в отношении кислоты VIII, с образованием сложного эфира согласно изобретению IE



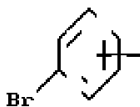
Сложный эфир IE может затем гидролизироваться с помощью обработки щелочно-металлическим основанием, а затем водной кислотой, образуя соответствующую кислоту ID.

Соединения данного изобретения, в которых Y представляет кислород, и X представляет кислород, могут быть получены следующим образом:

Бромфенол A<sup>1</sup> OH подвергается обработке



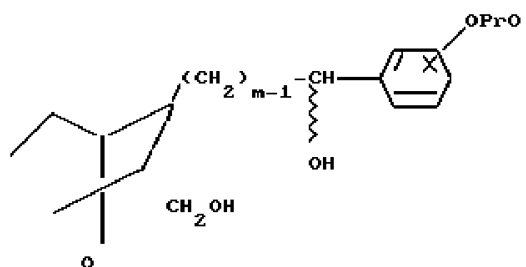
защитным соединением, таким как хлор-трет-бутилдиметилсилан, бензилбромид или бромометил-метилловый эфир, предпочтительно бензилбромидом или бромометил-метилловым эфиром, для орто-бромфенола, с применением общепринятых приемов с образованием защищенного бромфенильного соединения B<sup>1</sup> OPrO где Pro представляет



собой защищающую группу.

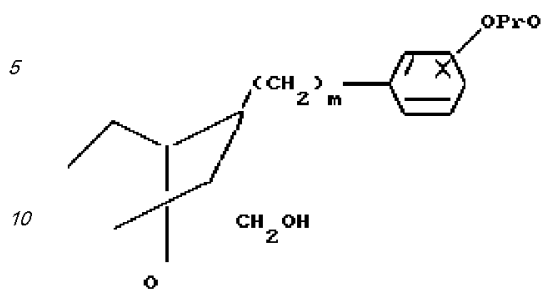
Примеры защитных соединений, подходящих для использования в реакции с бромфенолом A<sup>1</sup>, включает соединения, представленные здесь выше в отношении защиты спирта A.

Защищенное соединение B<sup>1</sup> затем трансметаллируется (с использованием процедуры, аналогичной описанной здесь выше для трансметаллирования соединения B с использованием п-бутиллития в ТГФ) с образованием сконденсированного 7-оксабициклопептанового соединения XXII

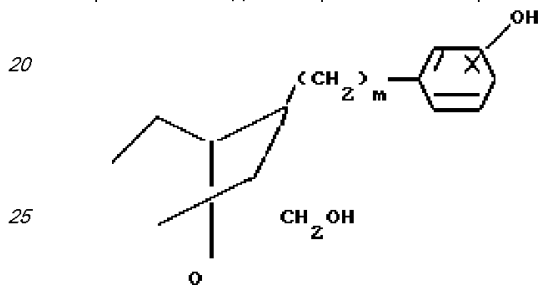


Конденсированное соединение затем подвергается гидрогенолизу с помощью обработки водородом в присутствии катализатора, такого как палладий на активированном угле, в уксусной кислоте, с образованием спирта XXIII в случае, когда Pro представляет силлил или метоксиметил-эфирную защитную группу, или

с образованием XXIV непосредственно, когда Pro бензил.

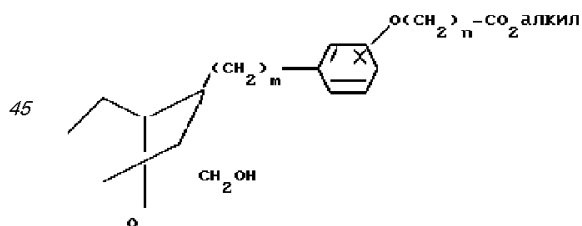


Когда Pro представляет собой силильную защитную группу, соединение XXIII подвергается снятию защиты с помощью обработки, например, раствором ацетонитрил и водной фтористоводородной кислоты с образованием деблокированного спирта XXIV



Спирт XXIV затем алкилируется с помощью обработки раствора спирта XXIV в тетрагидрофуране молярным эквивалентом гидрида натрия или одним четырьмя эквивалентами карбонатного основания, такого как карбонат калия. Получающийся в результате раствор фенолята алкируется с помощью обработки сложным эфиром галоидалкановой кислоты F

Hal (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CO<sub>2</sub>алкил с применением молярного соотношения F:XXIV примерно от 1:1 до 3:1, в присутствии инертного органического растворителя, такого как ТГФ, или диметилформамид, или диметоксиэтан, с образованием сложного эфира XXV

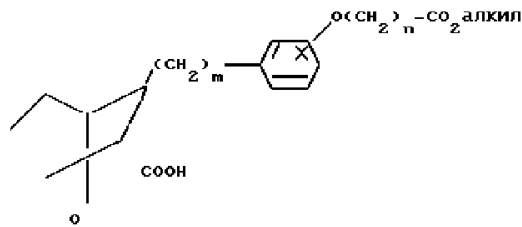


Альтернативно, когда защитная группа в соединении XXIII представляет собой метоксиметил, свободный гидроксил защищается в виде бензильного эфира. Метоксиметильная защитная группа удаляется с помощью обработки водной кислотой. Получающийся фенол алкилируется этилбромацетатом, как описано выше для алкилирования XXIV. Бензильная защитная группа затем удаляется с помощью гидрогенолиза с использованием гидроокиси палладия и водорода, давая соединение XXV.

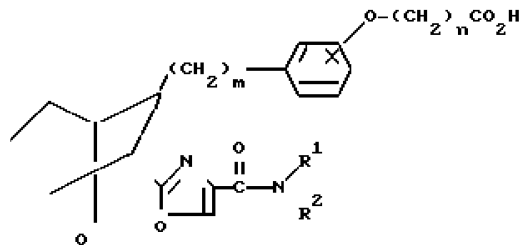
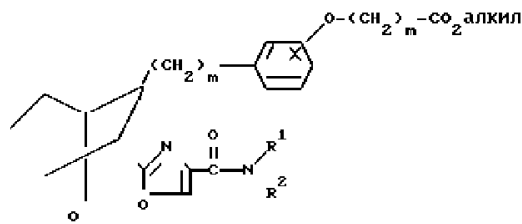
Альтернативно, сложный эфир спирта исходные материалы формулы XXV могут получаться согласно процедуре, описанной в патенте США N 4536513.

Далее сложный эфир спирта XXV подвергается окислению по Джонсу, как описано здесь выше в отношении окисления

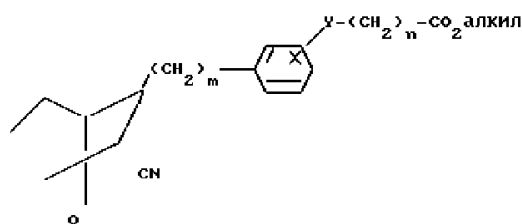
спирта III, образуя кислоту XXVI



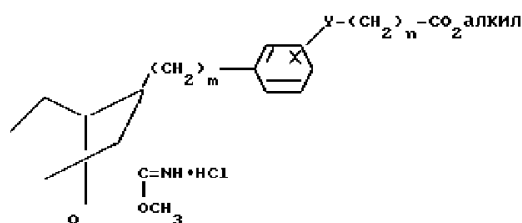
Кислота XXVI затем используется для получения соединений изобретения формулы IF и IG с использованием приемов, представленных выше применительно к превращению кислоты XIII в сложный эфир IF и кислоту IG



Соединения изобретения, в которых Y представляет собой одинарную связи или O, и X представляет NH, получают, исходя из амида XXVII, который дегидратируется при нагревании при температуре примерно от 80 °C до 120 °C, в присутствии пиридина, оксалилхлорида и диметилформамида, образуя нитрил XXXI

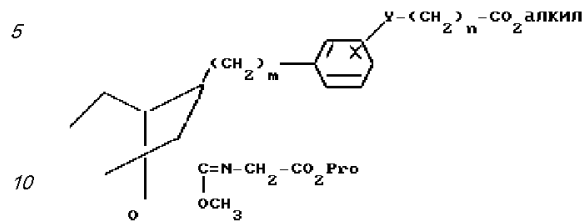


Нитрил XXXI подвергается реакции присоединения с помощью обработки XXXI соляной кислотой и метанолом, образуя соответствующую иминоэфирную соль XXXII

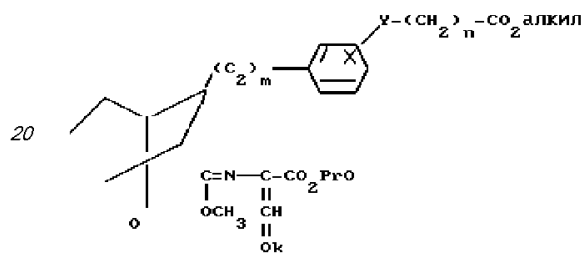


Простой имино-эфир XXXII конденсируется со сложным эфиром амина С в присутствии третичного аминного основания, например, триэтиламина, диизопропилэтиламина и аналогичных:  $H_2NCH_2C-Pro.HCl$   
O где Pro представляет защитную группу,

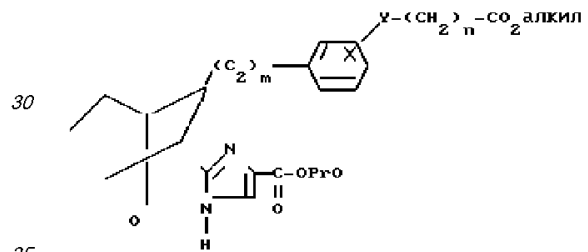
такую, как  $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$  или  $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ , с образованием сложного эфира XXXIII



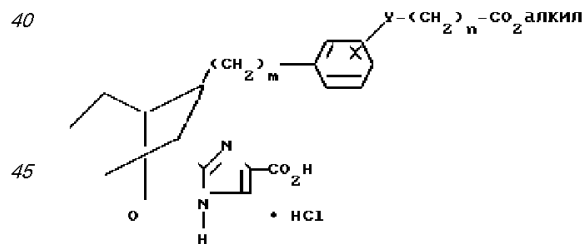
который обрабатывается основной солью, такой как метилат калия, трет-бутилат калия или этилат калия, в присутствии этилформата с образованием сложно-эфирной соли XXXIV



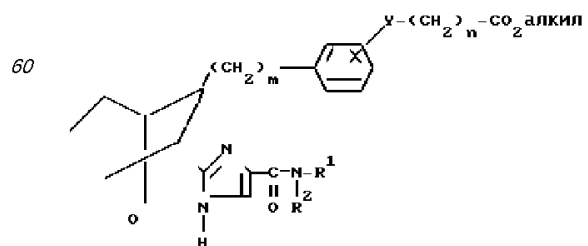
Сложный эфир XXXIV растворяется в аммиаке, образуя имидазол формулы XXXV



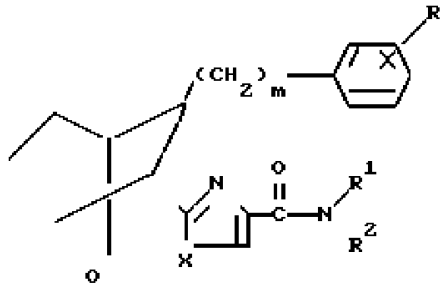
Имидазол XXXV деблокируется с помощью обработки тетра-н-бутиламмонийфторидом, образуя кислоту XXXVI



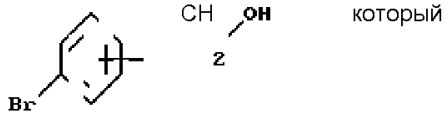
Кислота XXXVI затем подвергается реакции сочетания путем превращения соединения XXXVI в хлорангидрид кислоты (с использованием процедуры, используемой при превращении XVII в IE), а затем конденсации с амином E в присутствии аминного основания, такого как пиридин или триэтиламин, в инертной атмосфере, такой как аргона, с применением молярного отношения E:XXXVI в интервале примерно от 0,8:1 до 1,2:1, с образованием амида IJ



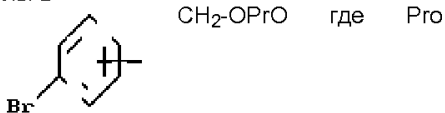
Соединения изобретения, в которых  $\text{p}$  представляет  $\text{O}$ , и  $\text{Y}$  одинарная связь, т.е. бензойные кислоты или их производные структуры  $\text{IK}$



могут получаться, исходя из бромбензильного спирта  $\text{A}^2$



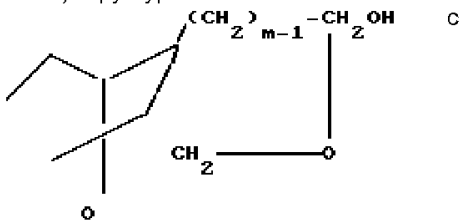
обрабатывается защитным соединением, таким как трет-бутилхлордифенилсилан, в присутствии 4-диметил-аминопиридина и аминовое основания, такого как триэтиламин, и инертного растворителя, такого как метиленхлорид, с применением общепринятых приемов, с образованием защищенного бромбензильного соединения формулы  $\text{B}^2$



представляет собой защитную группу.

Примерами защитных соединений, подходящих для использования здесь, являются соединения, описанные выше применительно к реакции бромфеналкилового спирта  $\text{A}$ .

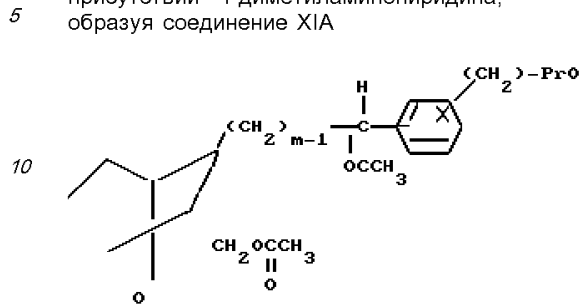
Защищенное соединение  $\text{B}^2$  затем трансметаллируется с помощью обработки третбутиллитием или  $n$ -бутиллитием в присутствии диэтилового эфира или тетрагидрофурана, при пониженной температуре порядка примерно от  $-100^\circ$  до  $0^\circ\text{C}$  (или подвергается реакции Гриньяра с помощью обработки магнием в присутствии инертного органического растворителя, такого как тетрагидрофуран (ТГФ) или диэтилового эфира), а затем конденсируется с (эзо)октагидро-5,8-эпокси-1Н-бензопиран-3-ол или (эзо)октагидро-4,7-эпоксиизобензофуран-1-ол (полученным, как описано в патенте США N 4143054) структуры  $\text{C}$



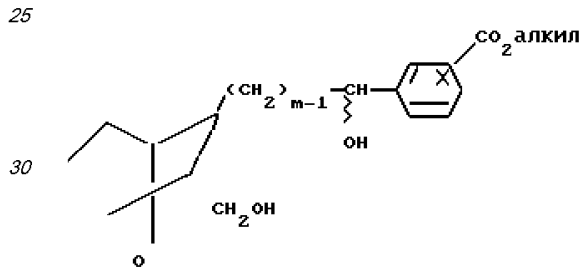
применением молярного соотношения  $\text{C}:\text{B}^2$  в интервале примерно от 1:2 до 1:4, в присутствии инертного органического растворителя, такого как ТГФ, при пониженной температуре примерно от  $-78^\circ$  до  $0^\circ\text{C}$ , с образованием конденсированного 7-оксабициклопептанового

соединения  $\text{IIA}$ .

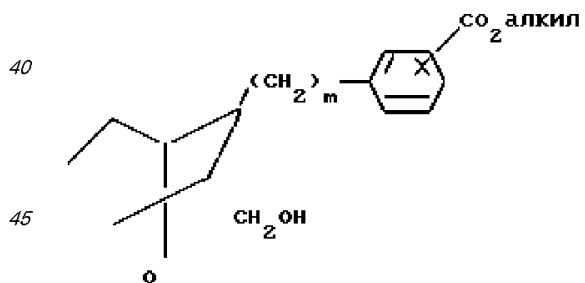
Соединение  $\text{IIA}$  затем защищается с помощью обработки, например, раствором уксусного ангидрида и пиридина в присутствии 4-диметиламинопиридина, образуя соединение  $\text{XIA}$



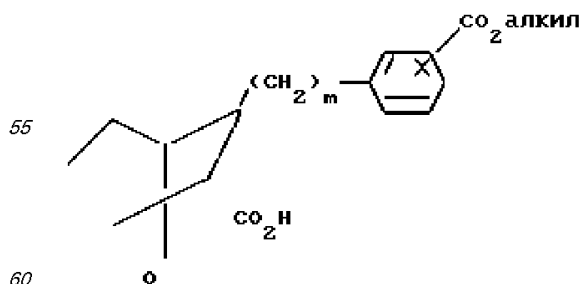
Защищенный спирт  $\text{XIA}$  подвергается окислению по Джонсу с применением процедур, описанных здесь выше, для образования неочищенной кислоты, которая деблокируется с помощью реакции с водной гидроокисью в присутствии инертного органического растворителя, такого как ТГФ, а затем сложнотерифицируется, например, с помощью обработки диазоалканом, таким как диазометан, или кислым спиртом, с образованием сложного эфира спирта  $\text{XIIA}$



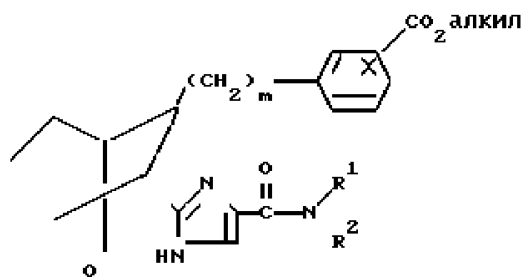
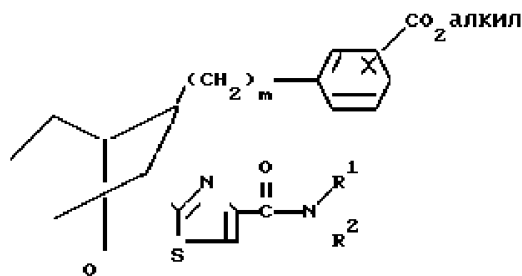
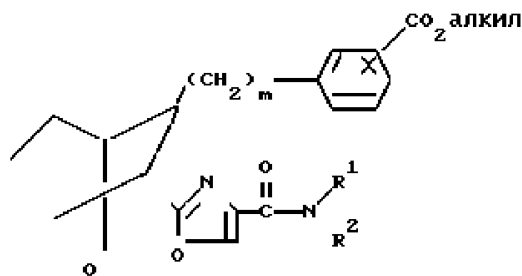
Сложный эфир спирта затем подвергается гидрогенолизу, как описано выше, для получения сложного эфира спирта соединения  $\text{XIIIB}$



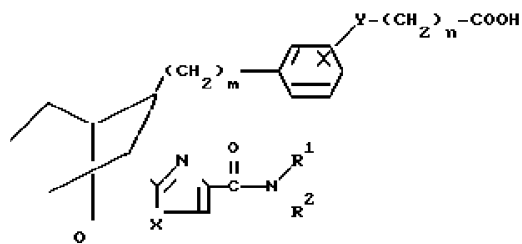
Затем сложный эфир спирта  $\text{XIIIB}$  подвергается окислению по Джонсу с образованием кислоты  $\text{XIIIA}$



Кислота  $\text{XIIIA}$  затем используется вместо кислоты  $\text{XIII}$  для образования соответствующих бензойных кислот структур  $\text{IK}$ , включая

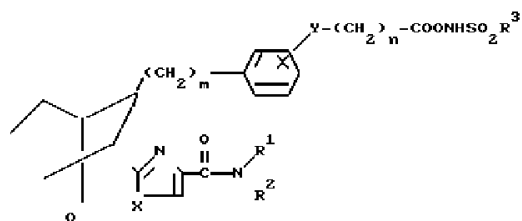


Сложные эфиры IE, IF, IH, IJ, IL, IM и IN могут превращаться в соответствующие кислоты, т.е. IO

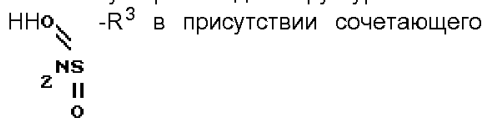


с помощью обработки сложных эфиров основанием, таким как гидроокись лития, гидроокись натрия или гидроокись калия, с образованием соответствующей соли щелочного металла, с последующей нейтрализацией кислотой, такой как разбавленная соляная кислота или щавелевая кислота, с образованием кислотных соединений изобретения.

Соединения изобретения, в которых R представляет собой  $\text{CONHSO}_2\text{R}^3$ , т.е. IP



приготавливаются с помощью обработки кислоты IO сульфонамидом структуры H



агента, такого как карбонилдиимдазол или

WSC в присутствии амина, такого как диметиламинопиридин, в инертной атмосфере, такой как аргон, с применением молярного отношения N:K в интервале примерно от 0,8:1 до 1,2:1, с образованием сульфонамида IP.

5

Соединения данного изобретения имеют четыре центра асимметрии (показано на формуле I звездочками). Однако должно быть очевидно, что каждая из формул, представленных выше, которые не включают звездочек, все же представляет все из возможных стереомеров их. Все из разобранных стереоизомерных форм находятся в объеме изобретения.

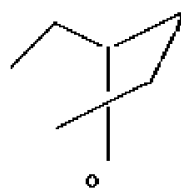
10

Разнообразные стереоизомерные формы соединения изобретения, а именно, цис-экзо, цис-эндо и все транс формы и стереоизомерные пары могут быть получены с применением исходных материалов и следуя приемам, описанным в патенте США N 4143054. Примеры таких стереоизомеров представлены на фиг. 1 и 2.

15

20

Ядро в каждом из соединений изображено как



25

для удобства; очевидно, также понятно, что ядро в соединениях данного изобретения может быть изображено как

30



35

Соединения данного изобретения являются антагонистами тромбоксановых рецепторов, и в качестве таковых они полезны в качестве ингибиторов действий, проявляемых через посредство тромбоксановых рецепторов. Термин "антагонисты тромбоксановых рецепторов" включает соединения, которые являются так называемыми антагонистами рецепторов тромоксанов  $\text{A}_2$ , антагонистами тромбоксана  $\text{A}_2$ , тромбоксан

40

45

$\text{A}_2$  (простагландин-эндопероксидными антагонистами, TP-рецепторными антагонистами или тромбоксановыми антагонистами).

Соединения данного изобретения полезны в качестве ингибиторов функции тромбоцитов, т.е. для предотвращения и лечения тромботических сосудистых обтурирующих расстройств, полных или частичных, например, артериального тромбоза, включая тромбозы коронарных, церебральных, офтальмических, гепатических, мезентеральных, ренальных, периферических артерий или трансплантатов сосудов или органов, неустойчивой ангины (стенокардии), преходящих нарушений мозгового кровообращения, или перемежающейся хромоты (синдрома Шарко). Они могут быть полезными для предотвращения тромбоза, являющегося следствием повреждения сосудов, получаемого в ходе диагностических или терапевтических процедур, таких как эндартерэктомия или ангиография. Соединения могут быть полезными при

60

лечении или профилактике расстройств, характеризующихся общим истощением и/или активацией тромбоцитов, включающих активацию, дисфункцию, и/или потерю тромбоцитов во время перфузии или искусственного кровообращения, использования радиографических контрастных агентов, тромбоцитопенического акроангиотромбоза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, молниеносной пурпуры, реакция гемолитического переливания крови, или гемолитического уремического синдрома. Соединения могут использоваться при лечении венозного тромбоза или эмболии, включая легочную эмболию, глубокий венозный тромбоз, тромбоз гепатических вен и тромбоз ренальной вены.

Соединения данного изобретения являются полезными в качестве ингибиторов сужения артериальных или венозных кровеносных сосудов. Соответственно они могут быть полезными для предотвращения сужения кровеносных сосудов, связанного с неустойчивой стенокардией, хронической устойчивой стенокардии, и разновидностей, или ангины Принцметал'а, синдрома Рейно, мигрени, вазоспазмов коронарной, церебральных, офтальмических, гепатических, мезентерических, ренальных, периферических артерий или сосудистых трансплантатов, повреждений сосудов, таких как повреждения, связанные с хирургическим вмешательством или травмами. Дополнительные примерами расстройств, связанных с сужением сосудов, подвергаемых лечению соединениями данного изобретения, являются гипертензия при беременности, гепато-ренальный синдром и легочная гипертензия.

Соединения данного изобретения являются полезными в качестве ингибиторов сужений бронхов, т.е. повышенной чувствительности воздушных путей, аллергических бронхоспазмов, астмы и бронхостенозных ответных реакций на раздражители окружающей среды, инфекционные, вредные (ядовитые) или механические раздражители.

Соединения данного изобретения полезны в качестве ингибиторов ишемического и реперфузионного повреждения различных тканей, включая миокард, кожу, мозг, кишечник или почки, одни или в сочетании с другими агентами, предназначенными для восстановления кровотока. Например, эти соединения могут быть полезными для улучшения постинфарктной функции миокарда и уменьшения размера инфаркта миокарда. Ишемия, вызванная пониженным кровотоком во время диагностических или терапевтических процедур, может подвергаться благотворному влиянию при лечении этими соединениями, например, они снижают миокардную временную потерю сознания, наблюдаемую после обходной хирургии. Кроме того, они могут быть полезными для снижения повреждений тканей, вызываемого царапинами.

Соединения данного изобретения могут быть полезными при профилактике или лечении других состояний, включающих ожоги, диабетическую ретинопатию и позднюю дискинезию. Соединения могут быть полезными при диурезе, вызванном при

усилении действия диуретика.

В дополнение к сказанному антагонисты тромбоксановых рецепторов данного изобретения могут использоваться с

5

тромболитическим агентом, таким как т-РА, стрептокиназа, урокиназа, проурокиназа или анизилорированный плазминоген-стрептокиназный активаторный комплекс (APSAC) в пределах 6 ч от инфаркта миокарда. В таком случае тромболитический агент может использоваться в количествах, применяемых обычно, например, как описано в справочнике врача, для снижения постишемического повреждения миокарда.

10

15

Далее приводятся данные по активности соединений настоящего изобретения относительно концентрации этого соединения, которая вызывает 50% ингибирование агрегации человеческого тромбоцита (богатой тромбоцитами плазмы), вызванной арахидоновой кислотой (см. табл. 1).

20

Соединения изобретения могут назначаться орально или парэнтерально различным видам млекопитающих, о которых известно, что они подвержены таким заболеваниям, например, человека, кошек, собак и аналогичных при эффективном количестве в интервале доз примерно от 0,1 до 100 мг/кг, предпочтительно около 0,2-50 мг/кг, и более предпочтительно примерно 0,5-25 мг/кг (или примерно от 1 до 2500 мг, предпочтительно примерно от 5 до 2000 мг) при режиме приема в виде разовой дозы или в виде 2-4 раздельных суточных доз.

25

30

Активное вещество может использоваться в виде таких композиций, как таблетки, капсулы, раствор или суспензия, содержащих примерно от 5 до 500 мг на единичную дозу соединения или смеси соединений формулы I или в топической форме для заживления ран (0,01-5% по весу соединения формулы I, при приеме 1-5 раз в день). Они могут компаундироваться общепринятым образом с физиологическим приемлемым разбавителем или носителем, эксципиентом, связующим, предохраняющим агентом, стабилизатором, вкусовым агентом и проч. или с топическим носителем, таким как Пластибаз (минеральное масло, желированное полиэтиленом), как принято называть в фармацевтической практике. Как указывалось в обсуждении, приведенном выше, некоторые представители соединений также служат дополнительно в качестве промежуточных продуктов для других членов группы.

35

40

45

50

Соединения изобретения могут также назначаться топически для лечения заболеваний периферических сосудов, и в качестве таковых могут формулироваться в виде крема или мази.

55

Следующие примеры представляют предпочтительные воплощения настоящего изобретения. Если не указано иначе, все температуры выражены в градусах Цельсия.

60

**П р и м е р 1.**  
[1-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )-2-[[3-[4-[[4-циклогексIBUT ил)амино]карбонил]-2- оксазолил]-7- оксабицикло-[2.2.1]гепт-2-ил]метил] бензолпропановая кислота

A. 3-(2-броомфенил)-2-пропенная кислота, метиловый эфир

К перемешиваемой суспензии 46,8 г (140 ммоль, Aldrich)

метил-(трифенилфосфоранилиден)-ацетата в

250 мл сухого тетрагидрофурана (ТГФ), перегнанного из смеси калий (бензофенон), при комнатной температуре добавлялось в течение более получаса 25,0 г (135 ммоль, Aldrich) 2-бромбензальдегида. Реакция была слегка экзотермической и становилась гомогенной. Полученный в результате раствор перемешивался в течение 18 ч, затем концентрировался в вакууме, давая маслянистое твердое вещество. Это вещество суспендировалось 250 мл гексана и затем фильтровалось для удаления твердой окиси трифенилфосфина. Фильтрат концентрировался в вакууме и полученное в результате масло пропускать через силикагель (Merck silica, 9,5x2,0 см, элюирование смесью 1: 4 этилацетат/петролейный эфир). Элюент концентрировался в вакууме, давая масло. Неочищенное масло очищалось дистилляцией (125-135 °С, 0,5 мм), давая 32,0 г (133 моля, 98%) целевого акрилата в виде светло-желтой жидкости.

В. Метилловый эфир 2-бромбензолпропановой кислоты

Смесь 14,0 г (58,1 ммоль) акрилата части А и 750 мг 5% родиевого катализатора на алюминии (МСВ) в 150 мл метанола (Burdick and Jackson) перемешивалась в атмосфере водорода (баллонного) в течение 3 ч до тех пор, пока исходное вещество не будет поглощено ТСХ). Реакционная смесь пропускать через 4 мкм поликарбонатную мембрану, и фильтрат концентрировался в вакууме, давая оранжевое масло. Масло растворялось в 100 мл диэтилового эфира, затем промывалось насыщенным раствором бикарбоната натрия, 50 мл концентрированного раствора хлористого натрия, сушилась (сульфат магния) и концентрировалась в вакууме, давая 13,7 г (56,4 ммоль, 97%) целевого соединения в виде светло-желтой жидкости.

С. 2-бромбензолпропанол. К раствору 13,6 г (56,0 ммоль) соединения части В в 75 мл толуола (Burdick and Jackson, высушенный на сите), охлажденному до -78 °С добавлялось 118 мл (1,0 моль в толуоле, 118 ммоль, Aldrich) раствора диизобутилалюминийгидрида. Реакционная смесь перемешивалась при -78 °С в течение 2 ч, затем нагревалась до 0 °С в течение 2 ч. Получающийся в результате раствор гасился очень медленным добавлением 10 мл 6 н. HCl, затем более быстрым добавлением 100 мл 6 н. HCl. Реакционная смесь перемешивалась дополнительно 10 мин, затем добавлялась к 50 мл диэтилового эфира и органический слой отделялся. Органический слой промывался двумя 100 мл порциями 1 н. HCl, 100 мл концентрированного солевого раствора, сушился (над сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая 12,0 г (55,8 ммоль, 100%) целевого соединения в виде бесцветного масла.

1-бром-2-[3-[[1,1-диметилэтил]дифенил-силил]окси]пропил]бензол.

К раствору 12,0 г (55,8 ммоль) соединения части С, 15,3 г (55,8 ммоль, Aldrich) трет-бутилхлордифенилсилана, 8,6 мл (62 ммоль, перегнанного из гидроксида кальция) триэтиламина в 100 мл сухого метилхлорида (перегнанного из пятиокиси фосфора) добавлялось 200 мг (1,6 ммоль,

Aldrich) 4-диметиламинопиридина. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 4 ч, затем добавлялось 100 мл гексана, и получающаяся в результате суспензия фильтровалась для удаления хлоридрата триэтиламина. Фильтрат концентрировался в вакууме и получающееся в результате масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (двуокись кремния, 12x9 см, 1: 19 диэтиловый эфир/гексан), давая 23,2 г (51,2 ммоль, 92%) целевого соединения в виде бесцветного масла.

Е.

[1S-1  $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4  $\alpha$ ]-[2-[3-[[1,1-диметилэтил]дифенилсилил]окси]пропил]фе-нил]-7-оксабицикло[2,2,1]гептан-2,3-диметанол.

К раствору 23,0 г (50,8 ммоль) соединения части Д в 75 мл сухого диэтилового эфира (перегнанного из смеси калий-бензофенон), охлажденному до -100 °С добавлялось по каплям 54 мл (1,7 М в пентане, 92 ммоль, Aldrich) раствора трет-бутиллития в течение 20 мин. Реакционная смесь перемешивалась при -100 °С в течение 15 мин, затем нагревалась до 0 °С в течение 30 мин. Получающийся в результате раствор охлаждался до -78 °С, вводилось 40 мл сухого ТГФ (перегнанного из кетилла), затем в течение 5 мин вводился раствор 3,40 г (21,8 ммоль)

[3aR(3a  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 $\beta$ 7a $\alpha$ )]-окстагидро-4,7-эпокси-и зобензофуран-1-ола в 20 мл сухого ТГФ. Реакционная смесь нагревалась до 0 °С, перемешивалась в течение 1 ч, гасилась 10 мл воды, затем распределялась между 200 мл воды и 100 мл этилацетата. Органический слой отделялся, водный слой экстрагировался дополнительными 100 мл этилацетата. Органические экстракты объединялись, промывались 200 мл насыщенного солевого раствора, сушились (над сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая масло. Неочищенное масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (двуокись кремния, 11x12 см, 1:4 этилацетат/петролейный эфир, затем 4:1 этилацетат/петролейный эфир), давая 9,81 г (18,5 ммоль, 85%) целевого соединения в виде масла.

Ф.

[1S-[1  $\alpha$ 2 $\alpha$ 3  $\alpha$ ,4  $\alpha$ ]-2-[[2-[3-[[1,1-диметилэтил]дифенилсилил]окси]пропил]фенил]метил]7-оксабицикло[2,2,1]гептан-3-метанол.

Смесь 8,50 г (16,0 ммоль) соединения части Е и 15 г влажной 20% гидроокисью палладия на углероде (Aldrich) в 100 мл этилацетатного реагента встряхивалось в аппарате Парра в атмосфере азота (50 фунтов/дюйм<sup>2</sup>, 3,515 кг/см<sup>2</sup>) в течение 42 ч. Получающаяся в результате смесь фильтровалась последовательно в воронке Бюхнера, затем через 4 мкм поликарбонатный мембранный фильтр. Фильтрат концентрировался в вакууме, получающееся в результате масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (двуокись кремния, 10x15 см, 1: 2 этилацетат/петролейный эфир), давая 2,07 г (4,03 ммоль, 25%) целевого соединения в виде бесцветного масла.

Г.

[1S-(1  $\alpha$ ,2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-2-[[2-[3-[[1,1-диметилэтил]дифенилсилил]окси]пропил]фенил]метил]

7-оксабицикло[2,2,1]гептан-3-карбоновая кислота.

К раствору 2,07 г (4,03 ммоль) соединения части F в 20 мл ацетонового реагента, охлажденному до 0°C, по каплям добавлялось 3,5 мл (2,6 моль в воде, относительно приготовления смотри Fieser and Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", т. 1, с. 142) реагента Джонса. Реакционная смесь перемешивалась в течение 1,5 ч, затем гасилась с помощью добавления 2 мл изопропанола и перемешивалась в течение 15 мин. Получающаяся зеленая суспензия фильтровалась через Целит, и фильтрат концентрировался в вакууме. Остаток распределялся между 30 мл воды и 30 мл диэтилового эфира. Органический слой отделялся, промывался 30 мл насыщенного солевого раствора, сушился (над сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая 2,10 г (3,98 ммоль, 99%) неочищенного целевого соединения в виде бесцветного масла.

H.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[[2-[3-[[1,1-диметилэтил]дифенилсилил]окси] про-пил] фе-нил] метил]-7-оксабицикло

[2,2,1]гепт-3-ил]карбонил]амино]-3-гидроксипропановая кислота, метиловый эфир.

К растворе 2,00 г (3,79 ммоль) неочищенного соединения части G в 30 мл сухого ТГФ (перегнанного из кетила), охлажденному до 0°C добавлялось последовательно 512 мг (3,79 ммоль, Aldrich) 1-гидроксибензотриазол-гидрата, 590 мг (3,79 ммоль, Aldrich)

хлоргидрата  $\alpha$ -серинметилового эфира, 1,1 мл (8,6 ммоль, перегнанного из гидрата кальция) триэтиламина, затем, через 5 мин, 781 мг (3,79 ммоль, Aldrich) дициклогексилкарбодиимида. Реакционная смесь перемешивалась при 0°C в течение 3 ч, затем нагревалась до комнатной температуры в течение 16 ч с последующим добавлением 15 мл этилацетата. Получающаяся в результате суспензия фильтровалась, и фильтрат концентрировался в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (двуокись кремния, 15x5 см, этил-ацетат), давая 1,98 г (3,15 ммоль, 83%) целевого соединения в виде белой пены.

I.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[2-[3-[[1,1-диметилэтил]дифенилсилил]окси] пропил] ф енил] метил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-3-ил]4,5-дигидро-4-оксазолкарбоновая кислота, метиловый эфир.

Смесь 1,81 г (2,96 ммоль) соединения части H и 2,33 г (8,88 ммоль, Aldrich) трифенилфосфина в 15 мл ацетонитрила (Burdick and Jackson, высушенный на сите) перемешивалась до гомогенного состояния, затем добавлялось 1,5 мл (8,6 ммоль, Aldrich) диизопропилэтиламина с последующим добавлением 0,86 мл (8,9 ммоль) четыреххлористого углерода. Реакционная смесь слегка экзотермизировала и охлаждалась в проточной водяной бане. Получающийся в результате раствор перемешивался при комнатной температуре в течение 16 ч, затем к нему добавлялось 50 мл

этилацетата с последующим добавлением 50 мл насыщенного солевого раствора, сушился (над сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая темное масло. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (двуокись кремния, 20x5 см, 1:2 этилацетат/петролейный эфир, затем 2:1 этилацетат/петролейный эфир), давая 1,24 г (2,03 ммоль, 69%) целевого соединения в виде желтого масла.

J. Окислитель перекись никеля.

Окислитель перекись никеля приготавливался как описано K.Nakagawa et al, J. Org. Chem. 27 1597 (1962). К раствору 130 г (0,49 моль, Aldrich) гексагидрата сульфата никеля (II) в 240 мл воды добавлялся по каплям в течение 45 мин раствор 360 мл водного гипохлорита натрия (мин. 5% Aldrich), содержащий 42 г гидроокиси натрия. Реакция является умеренно экзотермической. Температура поддерживалась между 20-25°C с помощью охлаждения на водяной бане. После добавления получался окислитель в виде тонкодисперсного черного осадка. Реакционная смесь перемешивалась в течение дополнительных 2 ч, затем разделялась в две центрифуги. Черное твердое вещество отделялось центрифугированием (2500 оборотов в 1 мин) в течение 10 мин), и супернатант (плавающий сверху слой) декантировался. Твердое вещество в каждом сосуде суспендировалось 400 мл охлажденной льдом воды и центрифугировалось. Данная процедура промывки повторялась дополнительно четыре раза (pH 10), затем получающееся в результате черное вещество собиралось в воронке Бюхнера с помощью латексной смолы. Осадок на фильтрате (144 г) помещался в вакуумную печь (примерно 1 мм/25°C) на 2 дня. Получающийся в результате материал (56,5 г) дробился, затем сушился в вакууме (приблизительно 0,1 мм) в течение 24 ч, давая 48,3 г (0,53 моль, 108%) активного окислителя в виде черного порошка.

K.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[2-[3-[[1,1-диметилэтил]дифенил]силил]окси] про-пил]фенил]метил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-3-ил]4-оксазолкарбоновая кислота, метиловый эфир.

К раствору 1,20 г (1,96 ммоль) оксазолина части 1 в 30 мл метилхлорида (перегнанного из пятиокиси фосфора) при комнатной температуре добавлялось 2,4 г окислителя перекиси никеля из части J. Реакционная смесь перемешивалась в течение 45 мин (полнота реакции примерно 1/2 по данным ТСХ), затем добавлялись дополнительные 2,4 г окислителя, перемешивание продолжалось в течение 45 мин. Реакционная смесь разбавлялась 100 мл этилацетат и 50 мл 3 молярного водного раствора бисульфата натрия, затем быстро перемешивалась в течение 30 мин. Получающаяся в результате зеленая эмульсия добавлялась к 100 мл 1 молярного водного раствора цитрата натрия, органический слой отделялся и водный слой экстрагировался добавлением 100 мл этилацетата. Органические экстракты объединялись, сушились (над сульфатом магния) и концентрировались в вакууме,

давая масло. Неочищенный материал очищался с помощью тонкослойной хроматографии (двуокись кремния, 20x3 см, 1:2 этилацетат/петролейный эфир), давая 582 г (0,96 ммоль, 49%) целевого оксазола в виде бесцветного масла.

L. Монохлоргидрат циклогексилбутиламина

К перемешиваемому раствору 4-фенилбутиламина (10,6 г, 71,1 ммоль, Aldrich) в 100 мл ледяной уксусной кислоты в атмосфере аргона добавлялась 87% PtO (1,06 г, 10% по весу в расчете на 4-фенилбутиламин). Реакционная смесь гидрировалась при 54 фунт/дюйм<sup>2</sup> (3,797 кг/см) при комнатной температуре в течение 4 ч. Катализатор удалялся фильтрованием через средство из Целита, и фильтрат концентрировался в вакууме. Остаток разбавлялся 200 мл диэтилового эфира, 100 мл CH<sub>3</sub>OH и 8 мл концентрированной HCl. Данная смесь концентрировалась в вакууме и растворялась в диэтиловом эфире, давая 13,3 г (97%) желаемого хлоргидрата амина.

M. [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-N-(4-циклогексилбутил)-2-[2-[[3-[[[1,1-диметилэтил]ди-фенилсилил]окси]пропил]фенил]фенил]метил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-3-ил]-4-оксазолкарбоксамид.

Раствор 290 мг (0,48 ммоль) оксазола части K и 40 мг (0,95 ммоль, Aldrich) моногидрата гидроокиси лития в 4 мл смеси 3:1 ТГФ/вода быстро перемешивалась при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционная смесь подкислялась 2 мл 1 М водным раствором HCl, затем распределялась между 20 мл диэтилового эфира и 20 мл воды. Органический слой отделялся, сушился (над сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая неочищенную кислоту в виде масла.

К раствору неочищенной кислоты в 5 мл высушенного на сите бензола (Burdick and Jackson) добавлялась небольшая капля диметилформамида (ДМФ), затем 60 мкл (0,69 ммоль, Aldrich) оксалилхлорида. Реакционная смесь перемешивалась до тех пор, пока не прекратится выделение газа (приблизительно 30 мин), затем концентрировалась в вакууме, давая неочищенный хлорангидрид кислоты в виде желтого масла.

К раствору неочищенного хлорангидрида кислоты в 5 мл сухого метилхлорида (перегнанном из пятиокиси фосфора), охлажденному до 0°C, добавлялось 165 мкл (1,2 ммоль, перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина, затем 110 мг (0,57 ммоль) хлоргидрата циклогексилбутиламина из части L. Реакционная смесь нагревалась до комнатной температуры, перемешивалась в течение 1 ч, затем распределялась между 20 мл этилацетата и 20 мл 1 молярного водного раствора HCl. Органический слой отделялся, сушился (над сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая масло. Неочищенное масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (двуокись кремния, 15x3 см, 2:3 этилацетат/петролейный эфир), давая 277 мг (0,38 ммоль, 79%) целевого соединения в виде белой пены.

N.

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[[4-(4-циклогексилбутил)амино]-карбонил]-2-оксазолил]7-оксибицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензол-пропановая кислота.

5 К раствору 270 мг (0,37 ммоль) соединения части M в 6 мл смеси 2:1 ацетонитрил/метилхлорид добавлялось 0,60 мл 48% водной фтористоводородной кислоты при комнатной температуре. Реакционная смесь быстро перемешивалась в течение 2 ч, затем разбавлялась 20 мл диэтилового эфира и гасилась медленным давлением 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Получающаяся в результате смесь добавлялась к 20 мл воды, затем органический слой отделялся, сушился (над сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая неочищенный спирт в виде масла.

10 К раствору неочищенного спирта в 6 мл смеси 5:1 ацетон/метилхлорид добавлялось 0,35 мл (2,6 моль в Cr<sup>+6</sup> в воде) реагента Джонса. Реакционная смесь перемешивалась в течение 20 мин, затем гасилась с помощью добавления 0,5 мл изопропанола. Через 10 мин добавлялось 20 мл диэтилового эфира и 20 мл 3 молярного водного раствора бисульфита натрия, и смесь перемешивалась дополнительно 15 мин. Органический слой отделялся, сушился (над сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (двуокись кремния, 15x1 см, этилацетат, затем смесь 1:9 метано/метилхлорид), давая 75 мг (0,15 ммоль, 41%) целевого продукта в виде белой пены.

15 ИК(KBr): 3413, 2920, 1721, 1644, 1601, 1522, 1447 см<sup>-1</sup>

20 Частичный 270 МГц <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,20 (дд, 1H); 2,34 (т, 1H); 2,55 (т, J 8, 2H); 1,91 (т, J 8, 2H); 3,40 (м, 3H); 4,40 (д, J 4, 1H); 4,98 (д, J 4, 1H); 7,14 (м, 5H); 8,14 (с, 1H).

25 67,5 МГц <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 24,2, 26,4, 26,7, 27,4, 28,9 29,9, 32,4, 33,3, 34,7, 37,1, 37,5, 39,2, 47,0, 50,0 78,7, 79,7, 126,6, 126,7, 129,0, 129,7, 136,0, 137,8, 138,5, 141,0, 160,8, 163,9, 176,0.

30 MS(Cl): 509 (M + H)<sup>+</sup>  
TCX: Rf (силикагель, 1:19 метанол/метилхлорид) 0,33, молибдат аммония/сульфат церия, УФ

35 Анализ для C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + 0,42 H<sub>2</sub>O:  
Вычислено: C 69,80; H 7,97; N 5,43  
Найдено: C 69,83; H 7,90; N 5,40

40 П р и м е р 2.  
[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[[4-(4-хлорфенил)бутил]амино] карбо-нил]3-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановая кислота.

45 А.  
1-бром-2-[3-[[диметил(1,1,2-триметилпропил)с илил]окси]пропил]бензол.

50 К раствору 29,0 г (135 ммоль) неочищенного спирта из примера I части C и 24,1 г (135 ммоль, Ретгагсл) гексилдиметилхлорсилана в 200 мл сухого метилхлорида (перегнанного из пятиокиси фосфора) при комнатной температуре добавлялось 20 мл (143 ммоль, перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина затем 200 мг (1,46 ммоль, Aldrich)

4-диметиламинопиридина. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 18 ч. Получающаяся в результате суспензия разбавлялась 100 мл гексана, охлаждалась до 0°C с перемешиванием в течение 15 мин, затем фильтровалась для удаления твердого хлоргидрата триэтиламина. Фильтрат концентрировался в вакууме, давая масло. Неочищенное масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии Merck (двуокись кремния, 15x10 см, 1:9 этилацетат/петролейный эфир), давая 45,5 г (127 ммоль, 94%) целевого соединения в виде бесцветной жидкости.

B.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-[2-[3-[[диметил-(1,1,2-три метилпропил)-силлил]окси] про-пил]фенил]-7-оксабицикло[2,2,1]гептан-2,3-диметанол.

К раствору 5,00 г (14,0 ммоль) соединения части A в 30 мл сухого диэтилового эфира (перегнанном из кетила), охлажденному до -100°C, добавлялось по каплям 15 мл (1,7 молярного в пентане, 25 ммоль, Aldrich) раствора трет-бутиллития на протяжении 15 мин. Реакционная смесь перемешивалась при -100°C в течение 15 мин, затем при 0°C в течение 15 мин. Получающийся в результате бледно-желтый раствор повторно охлаждался до -78 °C, затем вводилось 30 мл сухого ТГФ (перегнанного из кетила) с последующим быстрым добавлением раствора 875 мг (5,61 ммоль)

[3aR-(3a $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7a $\alpha$ )]-октагидро-4,7-эпоксиизобензофуран-1-ола в 10 мл ТГФ. Реакционная смесь нагревалась до 0°C, перемешивалась в течение 1 ч, гасилась 5 мл воды, затем распределялась между 100 мл воды и 25 мл этилацетата. Органический слой отделялся, водный слой экстрагировался с добавлением 25 мл этилацетата. Органические экстракты объединялись, сушились (над сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая масло. Неочищенное масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (двуокись кремния, 12x5 см, 1:4 этилацетат/петролейный эфир, затем 4:1 этилацетат/петролейный эфир), давая 2,35 г (5,41 ммоль, 97%) целевого диастереоизомерных спиртов в виде бесцветного масла.

C.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-[2-[2-[3-[[диметил(1,1,2-три метилпропил)силлил]окси]пропил]фенил]метил]-7-оксибицикло[2,2,1]гептан-3-метанол.

Смесь 1,90 г (4,38 ммоль) диастереоизомерного спирта из части B и 1,9 г 20% катализатора гидроокиси палладия на угле влажный менее 50% воды, Aldrich) в 60 мл ледяной уксусной кислоты быстро перемешивалась в атмосфере водорода в течение 5 ч. Реакционная смесь фильтровалась через 4 мкм поликарбонатную мембрану, и фильтрат концентрировался в вакууме (ванна с комнатной температурой). Остаток распределялся между 50 мл воды и 50 мл этилацетат. Органический слой отделялся, промывался 50 мл 1 молярного раствора гидроокиси натрия, сушился (над сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной

хроматографии Merck (двуокись кремния, 12x5 см, 1:2 этилацетат/петролейный эфир), давая 1,03 г (2,39 ммоль, 55%) целевого соединения в виде бесцветного масла. В дополнение выделялось 573 мг (1,37 ммоль, 30%) исходного материала части C) в виде единственного диастереоизомера.

D. [1S-(1 $\alpha$ ,

2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-(гидроксиметил)-7-оксабицикло-2,2,1]гепт-2-ил]метил] бензолпропановая кислота, метиловый эфир.

Раствор 1,00 г (2,39 ммоль) соединения из части D и 50 мг (0,41 ммоль, Aldrich) 4-диметиламинопиридина в 6 мл 1:1 смеси сухой пиридин/уксусный ангидрид перемешивался при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционная смесь концентрировалась в вакууме и остаток распределялся между 25 мл этилацетат и 20 мл 1 М водного раствора HCl. Органический слой отделялся, промывался 20 мл 1 М водным раствором NaOH, затем 20 мл насыщенным соевым раствором, сушился (над сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая неочищенный ацетат в виде масла.

К раствору неочищенного ацетата в 15 мл реагента ацетона, охлажденному до 0°C, быстро добавлялось 3,3 мл (2,6 М в Cr<sup>+6</sup>, приготовление смотри в Fieser and Fieser, Reagents for Organic Synthesis, том 1, с. 142) реагента Джонса. Реакционная смесь перемешивалась в течение 2 ч, гасилась добавлением 1 мл изопропанола и перемешивалась в течение дополнительных 30 мин. Получающаяся в результате зеленая суспензия фильтровалась через Целит. Фильтрат концентрировался в вакууме, и остаток распределялся между 25 мл диэтилового эфира и 25 мл воды. Органический слой отделялся и концентрировался в вакууме, давая неочищенную ацетаткислоту в виде масла.

Раствор неочищенной ацетат кислоты в 15 мл смеси 2:1 М водный NaOH/ТГФ перемешивался при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционная смесь охлаждалась в ледяной бане, гасилась добавлением 15 мл 1 М водного раствора HCl, затем экстрагировалась двумя 25 мл порциями диэтилового эфира. Эфирные экстракты объединялись, промывались 25 мл насыщенного солевого раствора и концентрировались в вакууме, давая неочищенную спиртовую кислоту в виде масла.

Раствор неочищенной спиртовой кислоты в 10 мл кислого метанола (приготовленного добавлением 0,5 мл ацетилхлорида к 10 мл сухого метанола при 0°C), перемешивался при 0°C в течение 2 ч, затем концентрировался в вакууме. Получающееся в результате масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (двуокись кремния, Мерк, 15x3,0 см, этилацетат), давая 526 мг (1,76 ммоль, 74% из соединения части C) целевого соединения в виде бесцветного масла.

E.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-карбоксо-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил] бензолпропановая кислота, метиловый эфир.

К раствору 495 г (1,63 ммоль) соединения части D в 5 мл реагента ацетона,

охлажденному до 0°C, быстро добавлялось 2,0 мл (2,6 М в Cr<sup>+6</sup>) реагента Джонса. Реакционная смесь нагревалась до комнатной температуры, перемешивалась в течение 2 ч, затем гасилась добавлением примерно 1 мл изопропанола. Через 15 мин, получающаяся в результате зеленая суспензия фильтровалась через Целит. Фильтрат распределялся между 20 мл диэтилового эфира и 20 мл воды. Органический слой отделялся и водный слой экстрагировался путем добавления 20 мл диэтилового эфира. Эфирные экстракты объединялись, сушились (над сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая 560 мг (1,59 ммоль, 98%) неочищенного целевого соединения в виде бесцветного масла.

F.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-[[1-(гидроксиметил)-2-оксо-2-(фенилметокси)-этил] амино] карбонил]

-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]бензолпропановая кислота, метиловый эфир.

К раствору 490 мг (1,54 ммоль) кислоты части E в 10 мл сухого ТГФ (перегнанного из кетила), охлажденному до 0°C, добавлялось 392 мг (1,69 ммоль, Sigma) хлоргидрата L-серинбензилового эфира, 228 г (1,69 ммоль, Aldrich) гидрата 1-гидроксибензотриазола и 530 мкл (3,8 ммольа перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина. Смесь перемешивалась в течение 5 мин, затем добавлялась 348 мг (1,69 ммоль, Aldrich) дициклогексилкарбодиимида в виде одной порции. Реакционная смесь перемешивалась при 0°C в течение 3 ч, затем нагревалась до комнатной температуры в течение 16 ч. Получающаяся в результате суспензия разбавлялась 10 мл этилацетата, охлаждалась до 0°C в течение 15 мин, затем фильтровалась. Фильтрат концентрировался в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии Мерк (двуокись кремния, 15x3,0 см, этилацетат), давая 540 мг (1,09 ммоль, 71%) целевого соединения в виде белого твердого вещества.

G.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-(4,5-дигидро-4-)]фенилметокси]-карбонил]-2-окса-зол ил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановая кислота, метиловый эфир.

К раствору 525 мг (1,06 ммоль) соединения части F, 843 мг (3,10 ммоль, Aldrich) трифенилфосфина и 540 мкл (3,1 ммоль, Aldrich) диизопропилэтиламина в 6 мл смеси 5:1 сухого ацетонитрила/метиленхлорида при комнатной температуры добавлялось 300 мкл (3,1 ммоль, Mallinckrodt) четыреххлористого углерода. Реакционная смесь перемешивалась в течение 2 ч, затем разбавлялась 15 мл этилацетата, с последующим медленным добавлением 15 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Получающаяся в результате смесь перемешивалась в течение 5 мин, затем распределялась между 20 мл этилацетат и 20 мл воды. Органический слой отделялся, промывался 20 мл насыщенного солевого раствора, сушился (над сульфатом натрия) и концентрировался в вакууме, давая желтое, маслянистое, твердое вещество. Неочищенный материал очищался с помощью

мгновенной хроматографии (Мерк, двуокись кремния, 20x3,0 см, 2:1 этилацетат/петролейный эфир), давая 380 мг (0,80 ммоль, 75%) целевого оксазолина, в виде бледно-желтого твердого вещества.

H.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[(фенилметокси)карбонил]2-оксазоллил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил] метил]бензолпропановая кислота, метиловый эфир.

К раствору 375 мг (0,79 ммоль) оксазолина части G в 10 мл сухого метиленхлорида (перегнанного из пятиокси фосфора) добавлялось 750 мг перекиси никеля из примера 1 части J, при комнатной температуре. Реакционная смесь перемешивалась в течение 1 ч, затем добавлялись дополнительные 190 мг окислителя. Через 30 мин реакционная смесь разбавлялась 20 мл этилацетата с последующим добавлением 10 мл 3 М водного раствора бисульфита натрия. Получающаяся в результате смесь быстро перемешивалась в течение 20 мин, затем добавлялось 10 мл воды. Органический слой отделялся, и водный слой экстрагировался дополнительными 20 мл этилацетата. Органические экстракты объединялись, промывались 25 мл 1 М водного раствора цитрата натрия, сушились (над сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (Мерк, двуокись кремния, 15x5,0 см, 2:3 этилацетат/петролейный эфир), давая 180 мг (0,38 ммоль, 48%) целевого оксазола в виде масла.

1. 4-(4-хлорфенил)бутиламин

(a) 3-(4-хлорфенил)пропанол

К перемешиваемому раствору 5,0 г (27 ммоль) 3-(4-хлорфенил)-пропионовой кислоты в 30 мл тетрагидрофурана при 0°C по каплям добавлялось 30 мл (30 ммоль) борантетрагидрофуранового комплекса. Реакционная смесь перемешивалась в течение 15 ч. Реакционная смесь концентрировалась в вакууме. Остаток гасился водой и распределялся между диэтиловым эфиром и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделялся и водный слой экстрагировался дважды 40 мл диэтилового эфира. Органические слои объединялись и промывались насыщенным соевым раствором, сушились над сульфатом магния и концентрировались в вакууме, давая 3,9 г бесцветного масла.

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 67,8 МГц): 140,0, 131,0, 129,9, 129,0, 161,0, 132,5, 131,0.

(b) 3-(4-хлорфенил)пропилбромид.

К перемешиваемому раствору 4,15 г (15,8 ммоль) трифенилфосфина в 100 мл толуола при 0°C по каплям добавлялось 1,51 мл (15,8 ммоль) брома. Данная смесь перемешивалась в течение 3 ч. Затем добавлялся раствор 3,90 г (22,86 ммоль) спирта части (a) и 1,63 мл (15,8 ммоль) пиридина в 20 мл толуола. Добавлялся раствор 25 мл гексана и 25 мл диэтилового эфира, образовывалась коричневая масса. Жидкость декантирования и концентрировалась в вакууме. Остаток растирался со смесью гексан/этилацетат и

осаждалась окись трифенилфосфина. Твердое вещество отфильтровывалось, фильтрат концентрировался, давая желтое масло. Масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии, давая 1,80 г (7,72 ммоль, 49%) желаемого продукта.

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 138,7, 131,6, 129,6, 128,3, 33,7, 33,0, 32,5.

(с) 4-(хлорфенил)бутиронитрил.

К раствору 3,10 (13,3 ммоль) бромида части (b) в 36 мл этанола, перемешиваемому в атмосфере азота при комнатной температуре добавлялся раствор 4,26 (65,4 ммоль) цианида калия в 12 мл воды. Спустя 5 ч реакция была неполной, как показывала тонкослойная хроматография. К реакционной смеси добавлялись 4 мл тетрагидрофурана и 4 мл воды, при этом получалась гомогенная реакционная смесь. После 12-часового перемешивания добавлялись вода и диэтиловый эфир. Органический слой отделялся. Водный слой экстрагировался дважды 50 мл диэтилового эфира. Органические слои объединялись, промывались водой концентрированным раствором хлористого натрия, сушились над сульфатом магния и концентрировались в вакууме, давая масло. Масло очищалось мгновенной хроматографией (90:10 смесь гексан:этилацетат, в результате чего получалось 1,80 г (10,1 ммоль, 76%) целевого нитрила в виде прозрачного масла.

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 138,0, 132,1, 129,6, 128,6, 33,5, 26,6, 16,2.

(d) 4-(4-хлорфенил)бутиламин.

К раствору 1,80 (10 г ммоль) нитрила части (с) в 70 мл диэтилового эфира, перемешиваемому в атмосфере аргона при 0°C добавлялось 0,38 г (10 ммоль) литийалюминийгидрида. При этом выделялся газ. Спустя 20 мин реакционная смесь гасилась 0,4 мл воды, затем 0,4 мл 1 н. NaOH, затем 1,2 мл воды, с перемешиванием в течение нескольких минут после каждого добавления. Белый осадок отфильтровывался и фильтра концентрировался, при этом получалось 1,5 г (8,20 ммоль, 82%) целевого амина в виде прозрачного масла.

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 140,7, 131,2, 129,5, 128,2, 41,8, 34,9, 33,0, 28,4.

J. Метиловый эфир

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[[4-(4-хлорфенил)бутил]аминокарбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановой кислоты.

Смесь 175 мг (0,37 ммоль) оксазола части H и 30 мг 20% гидроокиси палладия на угле (влажная, < 50% воды, Aldrich) в 5 мл реагента этилацетата перемешивалась в атмосфере водорода в течение 1 ч. Катализатор удалялся фильтрацией через 4 мкм поликарбонатную мембрану. Фильтрат концентрировался в вакууме, давая 141 мг (0,37 ммоль, 100%) неочищенной кислоты в виде белого твердого вещества, т.пл. 156-158 °C.

К раствору 135 мг (0,35 ммоль) неочищенной кислоты в 3 мл сухого хлористого метилена (перегнанного из пятиокси фосфора добавлялась при комнатной температуре небольшая капля диметилформамида, затем 40 мкл (0,46 ммоль, Aldrich) оксалилхлорида. Реакционная

смесь перемешивалась в течение 30 мин, затем концентрировалась в вакууме, давая сырой хлорангидрид кислоты в виде желтого твердого вещества. Хлорангидрид кислоты солюбилизировался в 3 мл сухого метиленхлорида, затем охлаждался до 0°C и быстро добавлялся раствор 84 мг (0,46 ммоль) амина части 1 и 70 мкл (0,50 ммоль, перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина в 1 мл сухого метиленхлорида. Реакционная смесь перемешивалась в течение 30 мин, затем распределялся между 25 мл этилацетата и 15 мл 1 М водного раствора HCl. Органический слой отделялся и водный слой экстрагировался с добавлением 10 мл этилацетата. Органические экстракты объединялись, сушились (над сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая желтое твердое вещество. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния, 18x1,5 см, 3:1 этилацетат/петролейный эфир), давая 161 мг (0,29 ммоль, 83%) целевого соединения в виде белого твердого вещества, т.пл. 140-142 °C.

K.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[[4-(4-Хлорфенил)бутил]аминокарбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановая кислота.

Раствор 158 мг (0,29 ммоль) соединения из части J и 25 мг (0,60 ммоль, Aldrich) моногидрата гидроокиси лития в 6 мл смеси 2:1 ТГФ/вода перемешивался быстро при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционная смесь подкислялась добавлением 2 мл 1 М водного раствора HCl, затем распределялась между 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органический слой отделялся, промывался 20 мл-ми солевого раствора, сушился (сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая 152 мг (0,28 ммоль, 98%) целевого продукта в виде твердой белой пены.

ИК (KBr): 3413, 2940, 1724, 1652, 1602, 1522, 1491, 1203, 1175, 1105  $\text{cm}^{-1}$ .

Частичный 270 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,19 (дд. 1H), 2,32 (т. J 11, 1H), 2,55 (м. 5H), 2,89 (т. J 8, 2H), 3,39 (м. 3H), 4,39 (д. J 4, 1H), 4,96 (д. J 4, 1H), 7,12 (м. 9H), 8,14 (с. 1H).

67,5 МГц  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 27,4, 28,5, 28,8, 29,0, 29,9, 32,4, 34,7, 38,8, 46,9, 50,0, 78,7, 79,7, 126,5, 126,7, 128,4, 129,0, 129,7, 131,4, 135,8, 137,7, 138,4, 140,5, 141,1, 160,9, 163,9, 176,5.

МС (CI): 537, 539 (M + H)<sup>+</sup>

OR: ( $\alpha$ )<sub>D</sub> +9,9° (с 1,0 в метаноле) закрытая щель

TCX: R<sub>f</sub> (силикагель, 1: 9 метанол/метиленхлорид) 0,50, молибдат аммония/сульфат церия и УФ, гомогенный Анализ для C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:

Вычислено: C 67,09; H 6,19; N 5,22; Cl 6,60

Найдено: C 67,33; H 6,35; N 5,13; Cl 6,45

П р и м е р 3.

1S-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-3-[[3-[[4-Циклогексибутил]амино]карбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло [2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензоуксусная кислота.

A.

(3-Бромфенэтил)оксигексилдиметилсилан.

К перемешиваемому раствору 3-бромфенилуксусной кислоты (55,8 г, 260 ммоль, Aldrich) в атмосфере аргона при 0°C добавлялся по каплям (300 мл, 300 ммоль) на протяжении одного часа 1 М раствор диборан (тетрагидрофуран/ТГФ). Данная смесь перемешивалась при 0°C в течение 5,5 ч, а затем медленно гасилась водой. Получающаяся смесь концентрировалась в вакууме, остаток распределялся между 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и диэтиловым эфиром (4x40 мл). Объединенные эфирные экстракты сушились (сульфатом магния), фильтровались и концентрировались в вакууме, давая 51,7 г неочищенного спирта. К перемешиваемому раствору данного спирта и триэтиламина (75 мл, 538 ммоль) в 500 мл сухого метиленхлорида в атмосфере аргона при 0°C добавлялся тексилдиметилсилилхлорид (56,2 мл, 286 ммоль) на протяжении 15 мин. Реакционная смесь перемешивалась при 0°C в течение 75 мин, а затем при комнатной температуре в течение 15 ч. Данная смесь разбавлялась 500 мл диэтилового эфира, и осадок отфильтровывался. Твердое вещество промывалось диэтиловым эфиром (3x300 мл). Фильтрат концентрировался в вакууме и распределялся между 300 мг насыщенного раствора хлористого аммония и диэтиловым эфиром (4x300 мл). Объединенные эфирные экстракты сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме. Данный неочищенный продукт перегонялся, давая 76,9 г (87% ) целевого соединения, т.к.п. 148-154°C (примерно 0,5 мм).

В.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[3-[[3-(гидроксиметил)-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил] гидроксиметил] бензол]этокси]диметил-(1,1,2-триметилпропил)силан.

К раствору 10,0 г (29,1 ммоль) соединения из части А в 60 мл сухого диэтилового эфира, охлажденному до -78°C, добавлялось по каплям 30 мл (1,7 мг в пентане, 51 ммоль, Aldrich) раствора трет-бутиллития на протяжении примерно 15 мин. Реакционная смесь перемешивалась при -78°C в течение 15 мин, затем при 0°C в течение 30 мин. Получающийся в результате раствор аниона повторно охлаждался до -78°C, вводилось 40 мл сухого тетрагидрофурана, а затем добавлялся по каплям раствор 1,87 г (12,0 ммоль) [3 $\alpha$ R-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ , 7 $\alpha$ )]октагидро-4,7-эпоксиизобензофуран-1-ола в 20 мл тетрагидрофурана. Спустя 15 мин реакционная смесь подогревалась до 0°C. После дополнительного нахождения в течение 1 ч при 0°C реакционная смесь гасилась 5 мл воды, затем добавлялся к 200 мл воды и экстрагировалась двумя 75 мл порциями этилацетата. Органические экстракты объединялись, сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая масло. Неочищенное масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (Мерк кремнезем, 23x5,0, 1:4 этилацетат/петролейный эфир, затем этилацетат), давая 4,10 г (10,1 ммоль, 85%) названного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

С.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[3-[[3-(Гидроксиметил)-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил] метил]бензол]этокси]диметил(1,1,2-триметилпропил)силан.

Смесь 4,05 г (10,0 ммоль) соединения части В и 5,50 г 10% палладия на активированном угле (Aldrich) в 80 мл ледяной уксусной кислоты встряхивалась в атмосфере водорода (40 фунт/кв.дюйм 2,812 кг/см<sup>2</sup>) в аппарате Парра в течение 24 ч. Получающаяся в результате смесь пропусклась через поликарбонатный фильтр для удаления катализатора, и фильтрат концентрировался в вакууме, давая масло. Неочищенное масло распределялось между 100 мл этилацетата и 100 мл воды. Органический слой отделялся, сушился (сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая 3,72 г (9,60 ммоль, 96%) неочищенного целевого спирта в виде бесцветного масла.

D. [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-3-[[3-(Ацетилокси)метил]-7-оксибицикло[2,2,1]гепт-2-ил] метил] бензолэтанол.

К раствору 4,56 г (11,3 ммоль) спирта части С и 1,3 мл (16 ммоль, Burdick and Jackson) пиридина в 50 мл сухого метиленхлорида (перегнанного из пятиокиси фосфора), охлажденному до 0°, добавлялся по каплям раствор 1,0 мл (14 ммоль, Mallinckrodt) ацетилхлорида в 3 мл метиленхлорида. Реакционная смесь перемешивалась в течение 30 мин, затем добавлялась в 50 мл 1 М водного раствора HCl. Органический фаза отделялась, промывалась 50 мл 1 М водной гидроокиси натрия, сушилась (сульфатом магния) и концентрировалась в вакууме, давая 5,05 г (11,4 ммоль, квант) неочищенного ацетата в виде бесцветного масла. К раствору неочищенного ацетата в 30 мл ацетонитрила (Burdick and Jackson), охлажденному до 0°, добавлялось 1,5 мл 48%-ного водного раствора фтористоводородной кислоты. Реакционная смесь перемешивалась в течение 1 ч, затем гасилась медленным добавлением 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Получающаяся смесь добавлялась к 100мл воды и экстрагировалась двумя 50 мл порциями этилацетата. Органические экстракты объединялись, сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (кремнезем Мерк, 20x5 см, этилацетат), давая 3,01 г (9,90 ммоль, 88%) названного в заголовке спирта в виде бесцветного масла.

E.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[1,1-Диметилэтил]дифенилсилил]окси]этил]фенил] метил]-7-оксабицикло[2,2,1]гептан-3-метанол.

К раствору 3,00 г (8,7 ммоль) спирта части D и 2,75 г (10,0 ммоль, Petrarch) трет-бутилхлоридифенилсилана в 50 мл сухого метиленхлорида (перегнанного из пятиокиси фосфора) добавлялось при 0° 1,7 мл (12 ммоль, перегнанного из гидроксида кальция) триэтиламина, затем 200 мг (1,6 ммоль, Aldrich) 4-диметиламинопиридина. Реакционная смесь подогревалась до комнатной температуры, перемешивалась в течение 2 ч, и получающаяся в результате суспензия промывалась 50 мл/ми 1 М водной соляной кислоты, затем 50 мл воды, сушилась

(сульфатом магния) и концентрировалась в вакууме, давая неочищенный силиловый эфир в виде масла. К раствору неочищенного силилового эфира в 50 мл безводного диэтилового эфира (Mallinckrodt), охлажденного до -78°C, добавлялось 20 мл (1,4 М в диэтиловом эфире, 28 ммоль, Aldrich) раствора метиллития по каплям на протяжении 15 мин. Спустя 5 мин реакционная смесь гасилась 1 мл метанола, затем нагревалась до комнатной температуры и разделялась на части между 50 мл диэтилового эфира и 1000 мл воды. Органический слой отделялся, промывался 50 мл концентрированного раствора поваренной соли (NaCl), сушился (сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая масла. Неочищенное вещество очищалось с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния 20x5 см, 1:1 смесь этилацетата/петролейного эфира), давая 4,41 г (8,82 ммоль, 89%) целевого спирта в виде бесцветного стекла.

F.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-[2-[[1,1-диметилэтил]дифенилсилил]окси]этил]фенил]метил]-7-оксабицикло[2,2,1]гептан-3-карбоновая кислота.

К раствору 1,75 г (3,50 ммоль) спирта части E в 25 мл ацетона, охлажденного до 0 °C, добавлялось 3,5 мл реагента Джонса (2,6 M Fieser and Fieser. т. 1, с. 142) по каплям на протяжении 5 мин. Реакционная смесь перемешивалась при 0° в течение 1,5 ч, затем гасилась добавлением 1 мл изопропилового спирта. Смесь перемешивалась в течение 30 мин, затем получившийся в результате зеленый шлам фильтровался через целит. Фильтрат разделялся на части между 100 мл воды и 75 мл этилацетата. Органический слой отделялся, промывался 100 мл воды, 50 мл концентрированного раствора хлористого натрия, сушился (сульфат магния) и концентрировался в вакууме, давая 1,82 г (3,54 ммоль, 101%) неочищенной кислоты в виде твердой пены белого цвета.

G. Метилловый эфир [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[2-[[3-[2-[[1,1-диметилэтил]-дифенилсилил]-окси]этил]фенил]метил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-3-ил[карбонил]амино]3-гидро-киспропановой кислоты.

К раствору 1,86 г (3,72 ммоль) кислоты части F, 577 мг (3,72 ммоль, Aldrich) хлоргидрата L-серинметилового эфира и 502 мг (3,72 ммоль, Aldrich) гидрата L-гидроксibenзотриазола в 20 мл сухого ТГФ (перегнанного из смеси салий)/бензофенон), охлажденному до 0°C, добавлялось 1,1 мл (7,8 ммоль, перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина, затем, спустя 5 мин, 766 мг (3,72 ммоль, Aldrich) 1,3-дциклогексилкарбомида. Реакционная смесь оставлялась нагреваться до комнатной температуры, перемешивалась в течение 16 ч, полученный в результате шлам фильтровался. Фильтрат концентрировался в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (Мерк кремнезем, 15x5 см, этилацетат), давая 1,75 г (2,84 ммоль, 76%), названного в заголовке амида в виде белой пены.

H.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-[2-[[1,1-Димети лэтил]дифенилсилил]окси] этил] фенил] метил]-7-оксабицикло[2,2,1] гепт-3-ил]4,5-дигидро-4-оксазолкарбоновая кислота, метилловый эфир.

5 К раствору 1,65 г (2,76 ммоль) амида из части G и 2,89 г (11,0 ммоль, Aldrich) трифенилфосфина в 40 мл высушенного ситом ацетонитрила (Burdick and Jackson) добавлялось 0,70 мл (7,2 ммоль) четыреххлористого углерода, затем 1,1 мл (7,8 ммоль, перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина. Раствор нагревался до 65°C в течение 30 мин, затем охлаждался до комнатной температуры, получающийся в результате темный раствор распределялся между 120 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл этилацетата. Органический слой отделялся, а водный слой экстрагировался дополнительными 50 мл этилацетата. Органические экстракты объединялись, сушились (сульфатом натрия) и концентрировались в вакууме, давая темное масло. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (Мерк кремнезем, 20x5 см, 1:2 ацетон/гексан), давая 515 мг (0,86 ммоль, 31%) целевого оксазолина в виде желтого масла.

I.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-[2-[[1,1-Димети лэтил]дифенилсилил]окси] этил] фенил] метил] 7-оксабицикло[2,2,1]гепт-3-ил]-4-оксазолкарбо новая кислота, метилловый эфир.

30 К раствору 505 мг (0,85 ммоль) оксазолина из части H в 20 мл сухого метилхлорида (перегнанного из пятиокси фосфора) добавлялся при комнатной температуре одной порцией 1,0 г перекиси никеля, части J пример 1. Реакционная смесь перемешивалась в течение 1 ч, затем добавлялась дополнительная 1,0 г порция перекиси никеля. Реакционная смесь снова перемешивалась в течение 1 ч, затем добавлялось 40 мл этилацетата с последующим добавлением 25 мл 3 М водного раствора бисульфита натрия. Смесь быстро перемешивалась в течение 20 мин, затем органический слой отделялся, водный слой экстрагировался 25 мл/ми этилацетата. Органические экстракты объединялись, сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая масло. Неочищенное масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (Мерк кремнезем, 15x3 см, 1:1 этилацетат/петролейный эфир), давая 247 мг (0,42 ммоль, 49%) целевого оксазола в виде бесцветного масла.

F.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-п-(4-Циклогексилбутил)-2-[[3-[2-[[1,1,-диметилэтил]ди- фенилсилил]окси]этил]фенил]метил]-7-оксабицикло[2,2,1]г епт-3-ил]-4-оксазолкарбо- ксид.

60 Раствор 240 кг (0,40 ммоль) оксазола части 1 и 34 мг (0,81 ммоль, Aldrich) моногидрата гидроокиси лития в 5 мл 4:1 ТГФ/вода перемешивался быстро при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционная смесь подкислялась 2 мл 1 М водного раствора HCl, затем добавлялась к 20 мл воды и экстрагировалась двумя 210 мл

порциями этилацетата. Органические экстракты объединялись, сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая неочищенную кислоту в виде масла. Кислота солюбилизировалась в толуоле и концентрировалась в вакууме для удаления остаточной воды. К получающему маслу добавлялось 5 мл высушенного на сите толуола (Burdick and Jackson) небольшая капля ДМФ, затем по каплям при комнатной температуре 50 мкл (0,52 ммоль, Aldrich) оксалилхлорида. Реакционная смесь перемешивалась в течение 1 ч, затем концентрировалась в вакууме, давая неочищенный хлорангидрид кислоты в виде масла. К раствору неочищенного хлоргидрида кислоты в 5 мл сухого ТГФ (перегнанного из смеси калий/бензофенон), охлажденному до 0°, добавлялось 95 мг (0,50 ммоль) хлоргидрата циклогексилбутиламина, затем 170 мкл (1,2 ммоль, перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина. Реакционная смесь перемешивалась в течение 1 ч, затем добавлялась к 20 мл 1 М водного раствора HCl и экстрагировалась двумя 20 мл порциями этилацетата. Органические экстракты объединялись, сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая масло. Масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (Мерк кремнезем или двуокись кремния, 20x3, 2:3 этилацетат/петролейный эфир), давая 238 мг (0,33 ммоль, 83%) целевого оксазола в виде бесцветного масла.

К.  
[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-3-[[3-[4-[[Циклогексипутилу]амино]карбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолсульфонная кислота.

К раствору 235 мг (0,33 ммоль) оксазола из части J в 7,5 мл 2:1 смеси ацетонитрил/метиленхлорид добавлялось при комнатной температуре 0,35 мл 48% -ной водной фтористоводородной кислоты. Реакционная смесь перемешивалась в течение 2 ч, затем добавлялась к 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировалась 20 мл этилацетата и 20 мл метиленхлорида. Органические экстракты объединялись, сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая масло. Масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния, 15x3 см, этилацетат), давая 147 мг (0,31 ммоль, 94%) спирта в виде белого твердого вещества.

К раствору 135 мг (0,28 ммоль) спирта, полученного выше, в 5 мл ацетона при комнатной температуре добавлялось 0,35 мл (2,6 М в Cr<sup>6+</sup>, Fiesre and Fieser, т. 1, с. 142) реактива Джонса. Реакционная смесь перемешивалась в течение 45 мин, затем гасились несколькими каплями изопропилового спирта. Спустя 15 мин добавлялось 20 мл этилацетата с последующим добавлением 20 мл 3 М водного раствора, бисульфита натрия. Смесь перемешивалась быстро в течение 15 мин, затем органический слой отделялся, а водный слой экстрагировался 20 мл метиленхлорида. Органические экстракты объединялись, сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме до объема примерно 10 мл. Получающийся раствор охлаждался до 0° и обрабатывался избытком

эфирного диазометана (до тех пор, пока не установится желтая окраска). Избыточный диазометан гасился ледяной уксусной кислотой, и раствор концентрировался в вакууме, давая масло. Масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния, 15x1,5 см, 3:2 этилацетат/петролейный эфир), давая 63 мг (0,12 ммоль, 43%) метилового эфира указанной в заготовке кислоты в виде белой пены.

Раствор 60 мг (0,12 ммоль) сложного метилового эфира и 20 мг (0,48 ммоль, Aldrich) моногидрата гидроокиси лития в 2,5 мл смеси 4:1 ТГФ/вода перемешивалась при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционная смесь подкислялась давлением 1 мл 1 М водного раствора HCl, затем распределялась между 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органический слой отделялся, сушился (сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая 58 мг (0,58 ммоль, 100% из сложного метилового эфира) целевой кислоты в виде твердой белой пены.

ИК (KBr): 3409 (широкий), 2923, 1712, 1649, 1604, 1513 см<sup>-1</sup>.

Частичный 270 МГц <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,20 (м. 1H), 2,40 (т. J 10, 1H), 2,62 (м. 1H), 3,32 (д. J 9, 1H), 3,36 (м. 2H), 3,56 (с. 2H), 4,39 (д. J 4, 1H), 4,90 (д. J 4, 1H), 6,90-7,30 (м. 4H), 8,04 (с. 1H).

67,5 МГц <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 24,2, 26,3, 26,7, 29,0, 29,7, 29,8, 33,3, 35,9, 37,0, 37,5, 39,2, 41,7, 46,6, 50,6, 79,2, 79,9, 127,2, 127,3, 128,6, 129,7, 133,9, 135,7, 140,0, 140,8, 161,0, 163,9, 175,0.

МС (CI): 495 (M + H)<sup>+</sup>  
TCX: Pf/силикагель, 1: 9  
метанол(метиленхлорид) 0,38, молибдат аммония/сульфат церия и УФ.

Анализ для C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>:  
Вычислено: 70,42; H 7,74; N 5,67.  
Найдено: C 70,54; H 7,78; N 5,57.

П р и м е р 4.  
[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[[4-Циклогексипутилу]амино]-карбонил]-2-тиазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановая кислота.

А.  
[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-(Аминокарбонил)-7-оксабицикло-[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановая кислота, метиловый эфир.

К раствору кислоты из части Е примера 2 (9,13 ммоль) в сухом бензоле (100 мл) добавляется по каплям на протяжении 10-минутного периода оксалилхлорид (0,96 мл, 11 ммоль). После перемешивания в течение 5 ч реакционная смесь концентрируется в вакууме, растворяется в сухом ТГФ (10 мл) и добавляется по каплям на протяжении 5-минутного периода к 0°С раствору концентрированной гидроокиси аммония (3 мл) в ТГФ (100 мл). Реакционная смесь затем концентрируется в вакууме. Остаточное твердое вещество распределяется между этилацетатом (150 мл) и 0,25 М карбоната калия (25 мл). Водный слой экстрагируется этилацетатом (25 мл). Объединенные органические слои сушатся (сульфатом натрия) и концентрируются в вакууме. Остаток суспендируется в кипящем диэтиловом эфире (100 мл). Этилацетат (приблизительно 10 мл) добавляется для

получения раствора. Смесь концентрируется до приблизительно 50 мл на паровой бане, охлаждается до комнатной температуры, просеивается и охлаждается на протяжении ночи. Целевой амид получается путем фильтрации.

В. [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-2-[[3-(Аминотиокарбонил)-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановая кислота, метиловый эфир.

К 60°C раствору амида из части А (0,999 ммоль) в сухом толуоле (10 мл) добавляется реагент Lawesson's (222 мг, 0,55 ммоль). Реакционная смесь перемешивается при 60°C в течение 30 мин, разбавляется диэтиловым эфиром (50 мл), промывается наполовину насыщенным бикарбонатом натрия (2x5 мл). Органический слой сушится (сульфатом натрия) и концентрируется в вакууме. Остаток пропускается через короткую двуокиснокремниевую пробку с использованием 50% смеси этилацетат/гексаны, давая целевой тиаамид.

С. [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-2-[[3-(4-Карбокси-2-тиазолил)-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановая кислота, метиловый эфир.

К раствору тиаамида из части В (1,41 ммоль) и порошкообразного карбоната калия (390 мг, 2,82 ммоль) в сухом ДМФ (10 мл) добавляется несколькими порциями бромпировиноградная кислота (содержит 0,4 ммоль воды/моль бромкислоты, 295 кг, 1,69 ммоль). Реакционной смеси дают возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. После данного периода времени добавляется дополнительная порция 29,5 мг бромпировиноградной кислоты. После дополнительного 1 ч растворитель удаляется в вакууме ниже 30°C. Остаток суспендируется, растворяется в метиленхлориде (10 мл). Добавляется триэтиламин (0,59 мл, 4,2 ммоль) с последующим добавлением по каплям метансульфонилхлорида (0,33 мл, 4,2 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин реакционная смесь разбавляется диэтиловым эфиром (40 мл). Органический слой экстрагируется 0,5 М карбонатом калия (9x10 мл). Объединенные водные слои доводятся до pH 1,5 с помощью 6 н. HCl и экстрагируются диэтиловым эфиром (6x25 мл). Данные объединенные органические слои сушатся (сульфатом натрия) и концентрируются в вакууме.

Д. [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[[4-Циклогексилбутиламино]карбонил]-2-тиа-золил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил-метил]бензолпропановая кислота, метиловый эфир.

К раствору кислоты из части С (0,120 ммоль) в сухом ДМФ (1 мл) добавляется 1,1'-карбонилдиимидазол (20,3 мг, 0,125 ммоль). Реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение 1 ч. Затем добавляется раствор хлоргидрата (циклогексилбутил)-амина (23,4 мг, 0,131 ммоль) и триэтиламина (0,020 мл, 0,14 ммоль) в сухом ДМФ (0,5 мл). Реакционная смесь перемешивается в течение 1 ч и концентрируется для удаления ДМФ. Остаток

берется в диэтиловый эфир (20 мл) и 0,5 н. HCl (5 мл). Органический слой сушится (сульфатом натрия) и концентрируется в вакууме. Полученный материал хроматографируется (двуокись кремния, этилацетат/гексаны), давая целевой сложный эфир.

Е.

[1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-2-[[3-4-[[4-Циклогексилбутил)-амино]карбонил]-2-ти-азолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановая кислота.

К раствору амида из части D в метаноле (1 мл) добавляется 2 н. KOH (0,3 мл). Реакционная смесь перемешивается в течение 2 ч. Добавляется дополнительная 0,3 мл порция KOH. После дополнительного 1 ч реакционная смесь концентрируется для удаления метанола. Остаток растворяется в воде (1 мл) и 1 н. HCl добавляется для доведения pH до 2. Смесь экстрагируется хлористым метиленом (3x5 мл). Органические объединенные слои сушатся (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрируются в вакууме, давая целевое соединение.

Пример 5.

[1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[[4-циклогексилбутил)-аминокарбонил]-1Н-имидазол-2-ил]-7-оксабицикло-[2,2,1]гепт-2-ил]-метил]бензолпропановая кислота.

А. Метиловый эфир

[1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-2-[[3-циано-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]-бензолпропановой кислоты.

Реагент Вильсмейера готовится путем добавления оксалилхлорида (1 ммоль) к ацетонитрильному раствору ДМФ (1 ммоль) при 0°C. К реагенту добавляется амид части А примера 4 (1 ммоль). Спустя 45 мин добавляется пиридин (2 ммоль). Реакционная смесь затем разделяется на части между диэтиловым эфиром и 1 н. HCl. Целевой нитрил выделяется с помощью сушки и концентрирования органической фазы.

В. Соль метилового эфира соляной кислоты

[1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-2-[[3-(иминометоксиметил)-7-оксабицикло-[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановой кислоты.

Газообразная HCl барботировалась в раствор нитрила части А при 0°C (1 ммоль) и метанола (2 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) в течение 5 мин. Смесь оставалась стоять при 0°C в течение 7 дней и затем концентрировалась, давая целевое соединение.

С. Метиловый эфир [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-2-[[3-[метокси]2-оксо-2]-2-(триметилсулфил)этокси]-этил]иминометил]-7-оксабицикло-[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановой кислоты.

Иминоэфир части В (1 ммоль) суспендируется в 10 мл ТГФ и перемешивается с глицином, гидроклоридной солью 2-(триметилсилил)-этилового эфира (2 ммоль) и триэтиламин (2 ммоль). Спустя 1 ч органический слой разбавлялся диэтиловым эфиром, промывался раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушился и концентрировался, давая целевой сложный эфир, который использовался для последующей стадии.

Д. Монокалийевая соль метилового эфира [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ ,

4  $\alpha$ )]-2-[[3-[[[1-(гидроксиметил)-2-оксо-2] 2-(триметилсилл)-этокси] этил] имино]метоксиметил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]-бензолпропановой кислоты.

К раствору калия (2 ммоль) при 0 °С добавляется по каплям раствор этилформата (4 ммоль) и сложный эфир части С (1 ммоль). Спустя 3 ч калийная соль собиралась фильтрованием и немедленно использовалась для последующей стадии.

Е. Метилловый эфир [1S-(1  $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[[2-(триметилсилл)этокси] карбонил]-1Н-имидазол-2-ил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановой кислоты.

Сложный эфир части D растворяется в концентрированном аммиаке. Спустя 3 ч раствор продувается азотом для удаления избытка аммиака, и остаток нейтрализуется 1 н. HCl. Смесь экстрагируется метиленхлоридом. Органические слои концентрируются в вакууме, давая после сушки целевой имидазол.

Ф. [1S-(1  $\alpha$ , 2  $\alpha$  3 $\alpha$ , 4  $\alpha$ )]-2-[[3-(4-Карбокси-1Н-имидазол-2-ил)-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановая кислота, метилловый эфир.

К раствору имидазола из части Е (1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляется 1,1 мл 1 М фтористого тетра-н-бутиламмония (в ТГФ). После перемешивания в течение 1 ч реакционная смесь концентрируется, разбавляется водой, доводится до pH 7 с помощью 1 н. HCl, и экстрагируется метиленхлоридом. Органический слой концентрируется, давая после сушки целевую кислоту.

Г. [1S-(1  $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-2-[3-[[[4-Циклогексилбутил)амино]-карбонил]-1Н-имидазол-2-ил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановая кислота, метилловый эфир.

К перемешиваемой смеси 1,0 ммоль кислоты из части F, 1,0 ммоль хлоргидрата 4-циклогексилбутиламина, 1,0 ммоль 1-гидроксибензотриазола в 10 мл сухого диметилформамида в атмосфере аргона при 0 °С добавляется триэтиламин (1,5 ммоль). Смесь перемешивается при 0 °С в течение 10 мин, в течение которых добавляется хлоргидрат

1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид (1 ммоль). Реакционная смесь перемешивается при 23 °С в течение 24 ч и концентрируется в вакууме. Остаток растворяется в этилацетате и промывается насыщенным бикарбонатом натрия, сушится (сульфатом магния), фильтруется и концентрируется в вакууме, давая целевой амид.

Н. [1S-(1  $\alpha$ , 2 $\alpha$  3 $\alpha$  4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[[[4-Циклогексилбутил)амино]-карбонил]-1Н-имидазол-2-ил]-7-оксибицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановая кислота.

К раствору амида из части G (1 ммоль) в 10 мл метанола добавляется 2 мл 2 н. KOH. После перемешивания в течение 4 ч реакционная смесь концентрируется для удаления метанола. Остаток разбавляется водой и доводится до pH 2 с помощью 1 н. HCl. Смесь концентрируется, твердое вещество экстрагируется в метанол. Метанол

концентрируется, остаток экстрагируется смесью 5:1 хлороформ/метанол. Органические вещества концентрируются, давая неочищенную целевую кислоту, которая может очищаться с помощью хроматографии на двуокиси кремния с использованием смеси

этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода.

Пример 6. [1S-(1  $\alpha$ , 2 $\alpha$  3 $\alpha$  4 $\alpha$ )] 2-3[3-[4-[[[4-Циклогексилбутил)амино] карбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]-П-(фенилсульфонил)бензолпропионамид.

К перемешиваемой смеси хлоргидрата 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид (1,0 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (1,0 ммоль) в 8 мл диметилформамида добавляется 1,0 ммоль бензолсульфонамида и 2,0 ммоль триэтиламина с последующим добавлением 1,0 ммоль целевой кислоты из примера 1. Данная смесь перемешивается при комнатной температуре в течение 48 ч и концентрируется в вакууме. Остаток распределяется между водой и этилацетатом. Водный слой подкисляется и экстрагируется этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои концентрируются в вакууме, давая целевой сульфонамид.

Пример 7. [1S-(1  $\alpha$  2 $\alpha$  3 $\alpha$  4  $\alpha$ )]-3-[[3-[4-[[[4-Хлорфенил)бутил)амино]-карбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]-бензойная кислота.

А. 3-Бромбензолметанол.

К раствору 50,0 г (0,25 ммоль, Aldrich) 3-бромбензойной кислоты в 100 мл сухого тетрагидрофурана (ТГФ), охлажденному до 0 °С, добавляется медленно 100 мл (1,0 М, в ТГФ, 100 ммоль, Aldrich) борантетрагидрофуранового комплекса.

Реакционная смесь перемешивается при 0 °С в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционная смесь гасится добавлением по каплям воды, затем концентрируется в вакууме для удаления растворителя. Остаток распределяется между диэтиловым эфиром и 1 М водной HCl. Органический слой отделяется, промывается 1 М водной гидроокисью натрия, болевым раствором, сушится (сульфатом магния) и концентрируется в вакууме, давая целевое соединение.

В. 3-Бром-1-[[диметил(1,1,2-триметилпропил)силл]окси]-метил]бензол.

К раствору 25,2 г (135 ммоль) неочищенного спирта из части А и 24,1 г (135 ммоль, Petrarch) триметилпропилдиметилхлорсилана в 200 мл сухого метиленхлорида (перегнанного из пятиокиси фосфора) добавляется при комнатной температуре 20 мл (143 ммоль, перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина, затем 200 мг (1,64 ммоль, Aldrich) 4-диметиламинопиридина.

Реакционная смесь перемешивается при комнатной температуре в течение 18 мин. Получающийся шлам разбавляется 100 мл гексана, охлаждается до 0 °С при перемешивании в течение 15 мин, затем фильтруется для удаления твердого хлоргидрата триэтиламина. Фильтрат концентрируется в вакууме, давая масло. Неочищенное масло очищается с помощью

мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния), давая целевое соединение.

C. [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-3-[[[Диметилсиллил-(1,2-триметилпропил)окси]метил]фенил]-7-оксабицикло[2,2,1]гептан-2,3-диметанол.

К раствору 4,61 г (14,0 ммоль) соединения из части В в 30 мл сухого диэтилового эфира (перегнанного из кетила), охлажденному до -100°C, добавляется по каплям 15 мл (1,7 М в пентане, 25 ммоль, Aldrich) раствора трет-бутиллития на протяжении 15 мин. Реакционная смесь перемешивается при -100°C в течение 15 ч, затем при 0°C в течение 15 мин. Получающийся раствор аниона повторно охлаждается до -78°C, затем вводится 30 мл сухого ТГФ (перегнанного из кетила) с последующим быстрым добавлением раствора 875 мг (5,61 ммоль) [3aR-(3a $\alpha$ , 4 $\beta$ 7 $\beta$ 7a $\alpha$ )]-октагидро-4,7-эпоксизобензофуран-1-ола в 10 мл ТГФ. Реакционная смесь подогревается до 0°C, перемешивается в течение 1 ч, гасится 5 мл/ми воды, затем распределяется между 100 мл воды и 25 мл этилацетат. Органический слой отделяется, водный слой экстрагируется дополнительными 25 мл этилацетата. Органические экстракты объединяются, сушатся (сульфатом магния) и концентрируются в вакууме, давая масло. Неочищенное масло очищается с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния), давая целевые диастереомерные спирты.

D. [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-3-[[[Диметилсиллил(1,1,2-триметилпропил)окси]метил]фенил]-7-оксабицикло[2,2,1]гептан-2,3-диметианол, диацетат.

Раствор 2,20 г (5,41 ммоль) диола из части С и 50 мг (0,41 ммоль, Aldrich) 4-диметиламинопиридина в 10 мл смеси 1:1 уксусный ангидрид/пиридин перемешивается при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционная смесь концентрируется в вакууме, и остаток распределяется между 25 мл этилацетата и 25 мл 1 М водной HCl. Органический слой отделяется, промывается 25 мл-ми 1 М водной гидроокиси натрия, сушится (сульфатом магния) и концентрируется в вакууме, давая названное в заголовке соединение.

E. [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-3-[гидрокси[3-(гидроксиметил)-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензойная кислота, метиловый эфир.

К раствору 1,10 г (2,24 ммоль) диацетата части D в 15 мл ацетона, охлажденному до 0°C, добавляется быстро 3,3 мл (2,6 М в Cr<sup>+6</sup>, относительно получения смотри Fieser и Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", т. 1, с. 142) реактива Джонса. Реакционная смесь перемешивается в течение 2 ч, гасится добавлением 1 мл изопропанола и перемешивается в течение дополнительных 30 минут. Получающийся в результате зеленый шлам фильтруется через фильтровальное средство из Целита. Фильтрат концентрируется в вакууме, и остаток распределяется между 25 мл диэтилового эфира и 25 мл воды. Органический слой отделяется и концентрируется в вакууме, давая

неочищенную диацетат-кислоту в виде масла.

Раствор неочищенной диацетат-кислоты в 15 мл смеси 2:1 1 М водная NaOH/ТГФ перемешивается при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакционная смесь охлаждается на ледяной бане, резко охлаждается (гасится) добавлением 15 мл 1 М водного раствора HCl, затем экстрагируется двумя 25 мл порциями диэтилового эфира. Эфирные экстракты объединяются, промываются 25 мл-ми солевого раствора и концентрируются в вакууме, давая неочищенную диолкислоту.

Раствор неочищенной диолкислоты в 10 мл диэтилового эфира обрабатывается эфирным диазометаном при 0°C, затем концентрируется в вакууме. Получающееся в результате масло очищается с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния), давая целевое соединение.

F. [1S-(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-3-[[3-(гидроксиметил)-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензойная кислота, метиловый эфир.

Смесь 450 мг (1,54 ммоль) диола части E и 450 мг 10% палладиевого катализатора на угле (Aldrich) в 10 мл ледяной уксусной кислоты встряхивается в атмосфере водорода (50 фунт./кв.дюйм, т.е. 3,515 кг/см<sup>2</sup>) в течение 24 ч. Реакционная смесь фильтруется, и фильтрат концентрируется в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищается с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния), давая целевой продукт.

G. [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-3-[[3-карбокси-7-оксибицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензойная кислота, метиловый эфир.

К раствору 45, мг (1,63 ммоль) спирта из части F в 5 мл ацетона, охлажденному до 0°C, добавляется быстро 2,0 мл (2,6 М в Cr<sup>6+</sup>) реагента Джонса. Реакционная смесь подогревается до комнатной температуры, перемешивается в течение 2 ч, затем гасится добавлением примерно 1 мл изопропанола. Спустя 15 мин, получающаяся зеленая суспензия (шлам) фильтруется через средство из Целита. Фильтрат распределяется между 20 мл диэтилового эфира и 20 мл воды. Органический слой отделяется, а водный слой экстрагируется дополнительными 20 мл диэтилового эфира. Эфирные экстракты объединяются, сушатся (сульфатом магния) и концентрируются в вакууме, давая неочищенную целевую кислоту.

H. [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-3-[[[3-[[1-(Гидроксиметил)-2-оксо-2-]фенилметокси]этил]амино]карбонил]-7-оксабицикло[2,2,1]-гепт-2-ил]метилен]бензойная кислота, метиловый эфир.

К раствору 447 мг (1,54 ммоль) кислоты части G в 10 мл сухого ТГФ (перегнанного из кетила), охлажденному до 0°C, добавляется 392 мг (1,69 ммоль, Сигма) хлоргидрата бензилового эфира серина, 228 мг (1,69 ммоль, Aldrich) гидрата 1-гидроксибензотриазола и 530 мг (3,8 ммоль, перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина. Смесь перемешивается в течение 5 мин, затем добавляется в виде одной порции 348 мг (1,69 ммоль, Aldrich) дициклогексилкарбодимида. Реакционная

смесь перемешивается при 0 °С в течение 3 ч, затем подогревается до комнатной температуры в течение 16 ч. Получающаяся суспензия разбавляется 10 мл этилацетата, охлаждается до 0 °С в течение 15 мин, затем фильтруется. Фильтрат концентрируется в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищается с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния), давая целевой сложный эфир.

I.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-3-[[3-[4,5-Дигидро-4-[(фенилметокси)-карбонил]-2-окса-золил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]-метил]бензойная кислота, метиловый эфир.

К раствору 495 мг (1,06 ммоль) сложного эфира части H, 843 мг (3,10 ммоль, Aldrich) трифенилфосфина и 540 мкл (3,1 ммоль, Aldrich) диизопропилэтиламина в 6 мл 5:1 смеси сухой ацетонитрил/метиленхлорид добавляется при комнатной температуре 300 мкл (3,1 ммоль, Mallinckrodt) четыреххлористого углерода. Реакционная смесь перемешивается в течение 2 ч, затем разбавляется 15 мл этилацетата с последующим медленным добавлением 15 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Получающаяся смесь перемешивается в течение 5 мин, затем распределяется между 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органический слой отделяется, промывается 20 мл солевого раствора, сушится (сульфатом натрия) и концентрируется в вакууме. Неочищенное вещество очищается с помощью мгновенной хроматографии (двуокись кремния Мерк), давая целевой оксазолин.

J.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-3-[[3-[4-[(фенилметокси)карбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензойная кислота, метиловый эфир.

К раствору 355 мг (0,79 ммоль) оксазолила из части I в 10 мл сухого метиленхлорида (перегнанного из пятиокси фосфора) добавляется 750 мл никель-перегнанного окисляющего агента (полученного, как описано в примере 1, часть J) при комнатной температуре. Реакционная смесь перемешивается в течение 1 ч, затем добавляется дополнительно 750 мг окислителя. Спустя 30 мин реакционная смесь разбавляется 20 мл этилацетата с последующим добавлением 10 мл 3 М водного раствора бисульфита натрия. Получающаяся смесь перемешивается быстро в течение 20 мин, затем добавляется 10 мл воды. Органический слой отделяется, а водный слой экстрагируется дополнительными 20 мл этилацетата. Органические экстракты объединяются, промываются 25 мл 1 М водного раствора цитрата натрия, сушатся (сульфатом магния) и концентрируются в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищается с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния), давая целевой оксазол.

K.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-3-[[3-[4-[[4-Хлорфенил]бутил]амино]-карбонил]-2-окса-золил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]-метил]бензойная кислота, метиловый эфир.

Смесь 165 мг (0,37 ммоль) оксазола из части J и 30 мг 20% палладийгидроокисного

катализатора на угле (влажный, менее 50% воды, Aldrich) в 5 мл этилацетата перемешивается в атмосфере водорода (баллонный) в течение 1 ч. Катализатор удаляется с помощью фильтрования через 4 мкМ поликарбонатную мембрану. Фильтрат концентрируется в вакууме, давая неочищенную кислоту.

К раствору 125 мг (0,35 ммоль) неочищенной кислоты в 3 мл сухого метиленхлорида (перегнанного из пятиокси фосфора) добавляется при комнатной температуре небольшая капля диметилформамида ДМФ, затем 40 мкл (0,46 ммоль, Aldrich) оксалилхлорида. Реакционная смесь перемешивается в течение 30 мин, затем концентрируется в вакууме, давая неочищенный хлорангидрид кислоты. Хлорангидрид солибилизируется в 3 мл сухого метиленхлорида, затем охлаждается до 0 °С, и быстро добавляется раствор 84 мг (0,46 ммоль) 4-хлорфенилбутиламина и 70 мкл (0,50 ммоль, перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина в 1 мл сухого метиленхлорида. Реакционная смесь перемешивается в течение 30 мин, затем распределяется между 25 мл этилацетата и 15 мл 1 М водного раствора HCl. Органический слой отделяется, и водный слой экстрагируется дополнительными 10 мл этилацетата. Органические экстракты объединяются, сушатся (сульфатом магния) и концентрируются в вакууме. Неочищенный материал очищается с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния), давая целевой сложный эфир.

L.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-3-[[3-[4-(4-Хлорфенил)бутил]амино]карбонил]-2-окса-золил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензойная кислота.

Раствор 151 мг (0,29 ммоль) сложного эфира из части K в 25 мг (0,60 ммоль, Aldrich) моногидрата гидроокиси лития в 6 мл смеси 2:1 ТГФ/вода перемешивается быстро при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционная смесь подкисляется добавлением 2 мл 1 М водного раствора HCl, затем распределяется между 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органический слой отделяется, промывается 20 мл солевого раствора, сушится (сульфатом магния) и концентрируются в вакууме, давая целевой продукт.

П р и м е р 8.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-5-[[3-[[3-[4-[[4-Циклогекси лбутил]амино]-карбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]фенил]-метил]-1Н-тетразол.

A.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-3-[[3-[4-[[4-Циклогексилб утил]амино]-карбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолацет онитрил.

К раствору 1 ммоль сложного эфира из примера 7, часть K, в 10 мл тетрагидрофурана добавляется 2 ммоль боргидрида лития. Реакционная смесь перемешивается в течение 1 ч при 23 °С, а затем гасится добавлением 1 М раствора HCl. Водный слой экстрагируется этилацетатом. Органические слои сушатся, фильтруются и концентрируются в вакууме, давая неочищенный спирт. Данный спирт

превращается в целевой нитрил с использованием процедур примера 2, часть I(b) b 1(c).

В.

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-5-[[3-[[4-[[4-Циклогексил бутил]-амино]карбонил]-2-ок-сазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]фенил]метил]-1Н-тетразол.

Смесь 300 мл (0,61 ммоль) нитрила из части А, 65 мг (1,0 ммоль) азиды натрия, 53 мг (1,0 ммоль) хлористого аммония и 42 мг (1,0 ммоль) хлорида лития в 5 мл сухого диметилформамида нагревается до 125 °С в течение 24 ч. Реакционная смесь охлаждается и фильтруется. Фильтрат концентрируется в вакууме, и остаток распределяется между водой и этилацетатом. Водный слой доводится до рН 2 с помощью 1 М водного HCl. Органический слой отделяется, сушится (сульфатом магния) и концентрируется в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищается с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния), давая целевое соединение.

Пример 9.  
[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-2-[[3-[[4-[[4-Циклогексил бутил]амино] карбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]фенокси]-уксуная кислота.

А. 1-Бром-2-(метоксиметокси)бензол.

Из 4,5 г (60% в масле, 112 ммоль, Aldrich) дисперсии гидрида натрия удалось масло с помощью трехкратной промывки порциями по 20 мл гексана, затем остаток покрывался 75 мл диметилформамида (Burdick and Jackson). Получающаяся в результате смесь нагревалась примерно до 50 °С, на протяжении 15 мин по каплям добавлялось 18,1 г (105 ммоль, Aldrich). Наблюдалось бурное выделение газа. Реакционная смесь перемешивалась в течение дополнительных 30 мин, затем получающийся в результате серо-коричневый раствор охлаждался до 0 °С, по каплям на протяжении 15 мин добавлялось 9,6 мл (117 ммоль, Aldrich) бромометил-метилового эфира. Реакционная смесь перемешивалась в течение 1 ч при 0 °С, затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Получающийся шлам распределялся между 200 мл 1 М водного раствора гидроксида натрия и 150 мл смеси 4:1 гексан/диэтиловый эфир. Водный слой отделялся и экстрагировался дополнительными 100 мл смеси 4:1 гексан-диэтиловый эфир. Органические экстракты объединялись, промывались двумя 200 мл порциями воды, сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая 22,2 г (102 ммоль, 97%) целевого соединения в виде бледно-желтой жидкости.

В.

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-2-(Метоксиметокси)фенил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2,3-диметанол.

К раствору 16,7 г (77,0 ммоль) арилбромиды из части А в 150 мл сухого ТГФ (перегнанного из калий/бензофенона), охлажденному до -78 °С, добавлялось по каплям 48 мл (1,6 М в гексане, 77 ммоль, Aldrich) н-бутиллития на протяжении 30 мин. Реакционная смесь перемешивалась при -78 °С в течение 1 ч. К получающейся в результате белой суспензии аниона добавлялся раствор 4,80 г (30,8 ммоль)

[3aR-(3a $\alpha$ 4 $\beta$ ,7 $\beta$ 7a $\alpha$

)]-оксагидро-4,7-эпоксиизобензофуран-1-ола в 30 мл сухого ТГФ на протяжении 5 мин. Реакционная смесь подогревалась до 0 °С (становится гомогенной), перемешивалась в течение 2 ч, затем гасилась 5 мл метанола и концентрировался в вакууме. Остаток распределялся между 100 мл солевого раствора и 100 мл этилацетата, затем добавлялось дополнительно 50 мл воды. Водный слой отделялся и экстрагировался 100 мл этилацетата. Органические экстракты объединялись, сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния, 22x5,0 см, 1: 2 этилацетат/петролейный эфир, затем этилацетат), давая 8,49 г (28,9 ммоль, 94%) целевого диола в виде масла.

С.

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-2-[[2-(Метоксиметокси)фенил]метил]-7-оксабицикло[2,2,1]гептан-3-метанол.

Смесь 8,40 г (28,6 ммоль) диола из части В и 8,0 г 10% палладиевого катализатора на угле (Aldrich) в 75 мл ледяной уксусной кислоты перемешивалась в атмосфере водорода (баллонный) в течение 18 ч. Получающаяся смесь фильтровалась на воронке Бюхнера, затем пропускалась через 4 мкм поликарбонатную мембрану. Фильтрат концентрировался в вакууме (вакуум с масляным насосом), давая масло. Масло распределялось между 75 мл этилацетата и 100 мл 1 М водного раствора гидроксида натрия (рН 12), затем добавлялся равный объем солевого раствора (100 мл). Водный слой отделялся и экстрагировался дополнительными 50 мл этилацетата. Органические экстракты объединялись, сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая 7,56 г (27,2 ммоль, 95%) целевого спирта в виде бесцветного масла.

Д.

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-2-[[2-(Метоксиметокси)фенил]метил]-3-[[фенилметокси]метил]-7-оксабицикло[2,2,1]гептан.

Масло удалялось из 552 мг (60% в масле, 13,8 ммоль, Aldrich) дисперсии гидрида натрия с помощью трехкратной промывки петролейным эфиром, затем остаток заливался 15 мл сухого ТГФ (перегнанного из калий/бензофенона). Смесь нагревалась примерно до 50 °С, затем по каплям добавлялся раствор 3,50 г (12,6 ммоль) спирта части С в 15 мл сухого ТГФ. Наблюдалось бурное выделение газа. Реакционная смесь перемешивалась в течение дополнительных 30 мин, затем охлаждалась до 0 °С. К получающемуся раствору аниона добавлялось 465 мг (1,26 ммоль, Fluka) йодистого тетра-н-бутиламмония, затем по каплям 1,6 мл (14 ммоль, Aldrich) бензилбромиды. Реакционная смесь перемешивалась при 0 °С в течение 2 ч, затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Получающаяся смесь гасилась 5 мл воды, затем распределялась между 100 мл 1 М водного раствора HCl и 50 мл этилацетата. Водный слой отделялся и экстрагировался дополнительными 50 мл этилацетата.

Органические экстракты объединялись, промывались 100 мл 1 М водного раствора гидроокиси натрия, сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая 4,55 г (12,4 ммоль, 98%) неочищенного целевого соединения в виде желтого масла.

Е.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-[(Фенилметокси)метил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-илметил]фенол.

К раствору 4,53 г (12,3 ммоль) целевого соединения из части D в 12 мл диоксана (Bugdick and Jackson) добавлялось при комнатной температуре 30 мл 1:4 смесь концентрированная HCl/метанол.

Реакционная смесь перемешивалась в течение 5 ч, затем концентрировалась в вакууме. Остаток распределялся между 50 мл 1 М водного раствора HCl и 75 мл этилацетата, затем добавлялось 50 мл солевого раствора. Органический слой отделялся, сушился (сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая оранжевое масло. Неочищенное масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (Мерк, двуокись кремния, 12x5,0 см, 1:1:3 этилацетат/метилхлорид/гексан), давая 3,46 г (10,7 ммоль, 87%) целевого фенола в виде бледно-желтого стекла.

Ф.

[1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-[(Фенилметокси)метил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]феноксипуксусная кислота, этиловый эфир.

Масло удалялось из 420 мг (60% в масле, 11 ммоль, Aldrich) дисперсии гидрида натрия тройным промыванием гексаном, затем добавлялось 15 мл сухого ТГФ (перегнанного из смеси калий/бензофенон). К получающейся в результате, перемешиваемой смеси при комнатной температуре, по каплям добавлялся раствор 3,30 г (10,2 ммоль) фенола части E в 20 мл сухого ТГФ на протяжении примерно 15 мин. Наблюдалось бурное выделение газа. Реакционная смесь перемешивалась дополнительные 30 мин, затем охлаждалась до 0°C и по каплям добавлялся раствор 1,75 г (10,5 ммоль, Aldrich) этилбромацетата в 2 мл THF. Реакционная смесь перемешивалась в течение 1,5 ч и гасилась 50 мл 1 М водного раствора HCl. Получающаяся в результате смесь добавлялась к 50 мл насыщенного солевого раствора, затем экстрагировалась 75 мл этилацетата. Органический экстракт сушился (над сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая масло. Неочищенное масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (двуокись кремния, 12x5,0 см, 1:2 этилацетат/гексан), давая 3,87 г (9,44 ммоль, 93%) целевого сложного эфира в виде бледного желтого масла.

Г. [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )]-2-[[3-(гидроксиметил)-7-оксабицикло-[2,2,1]гепт-2-ил]метил]феноксипуксусная кислота, этиловый эфир.

Смесь 3,60 г (8,78 ммоль) сложного эфира части F и 180 мг 80% гидроокисно-палладиевого катализатора на угле (влажный, Aldrich) в 25 мл этилацетата перемешивалась в атмосфере водорода в течение 2 ч (ТСХ показала незначительную реакцию). К реакционной смеси добавлялось 12 мл абсолютного этанола, затем 0,3 мл

концентрированной HCl. Реакционная смесь перемешивалась в течение 2 ч (ТСХ показала незначительную реакцию), затем добавлялось дополнительно 360 мг катализатора. Получающаяся в результате смесь перемешивалась в течение 20 ч, фильтровалась на воронке Бюхнера, затем пропусклась через 4 мкМ поликарбонатную мембрану. Фильтрат концентрировался в вакууме, давая масло. Неочищенное масло очищалось с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния, 15x5,0 см, 2:1 этилацетат/гексан), давая 1,20 г (3,75 ммоль, 43%) требуемого целевого спирта в виде масла и 1,48 г (4,09 ммоль; 47%) соответствующего ацетат в виде масла.

Н.

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-2-[[3-Карбокси-7-оксабицикло[2,2,1]-гепт-2-ил]метил]феноксипуксусная кислота, этиловый эфир.

К раствору 1,17 г (3,66 ммоль) спирта из части G в 15 мл ацетона, охлажденному до 0°C, добавлялось быстро 2,5 мл (2,6 М в Cr<sup>+6</sup>, 6,5 ммоль, полученного, как описано в Fieser and Fieser, т. 1, с. 142) реагента Джонса. Реакционная смесь перемешивалась в течение 1 ч при 0°C, затем 30 мин при комнатной температуре. Смесь повторно охлаждалась до 0°C, гасилась 2 мл изопропанола и перемешивалась в течение дополнительных 30 мин. Получающаяся зеленая суспензия фильтровалась через целит. Фильтр концентрировался в вакууме, а остаток распределялся между 20 мл 1 М раствора HCl и 20 мл этилацетата. Органический экстракт отделялся, промывался 20 мл солевого раствора, сушился (сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая 1,19 г (3,56 ммоль, 97%) неочищенной целевой кислоты в виде масла.

I. [1S-(2 $\alpha$ ,

2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-2-[[3-[[[1-Гидроксиметил]-2-оксо-2-(фенилметокси)этил]амино]карбонил]-7-оксабицикло[2,2,1]-гепт-2-ил]метил]феноксипуксусная кислота, этиловый эфир.

К раствору 1,19 г (3,69 ммоль) неочищенной кислоты из части H в 15 мл сухого ТГФ (перегнанного из калий/бензофенона), охлажденному до 0°C добавлялось 540 мг (4,00 ммоль, Aldrich) гидрата 1-гидроксибензотриазола, 928 мг (4,00 ммоль, Сигма) хлорида бензилового эфира L-серина, затем 1,2 мл (8,5 ммоль, перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина. Суспензия перемешивалась в течение 5 мин, затем добавлялось 824 мг (4,00 ммоль, Aldrich) дициклогексилкарбодиимида. Реакционная смесь перемешивалась при 0°C в течение 3 ч, затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Получающаяся суспензия разбавлялась 15 мл этилацетата, затем фильтровалась. Фильтрат концентрировался в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния, 12x5,0 см, этилацетат), давая 1,33 г (2,60 ммоль, 73%) целевого амида в виде твердого вещества.

J.

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4,5-Дигидро-4-[(фенилметокси)-карбонил]-2-окса-золил]-7-

оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил] фенокси]уксусная кислота, этиловый эфир.

К раствору 1,32 г (2,58 ммоль) амида из части I, 1,02 г (3,90 ммоль, Aldrich) трифенилфосфина и 0,70 мл (4,0 ммоль, Aldrich) диизопропилэтиламина в 12 мл 5:1 сухой ацетонитрил/метиленхлорид добавлялось при комнатной температуре 380 мл (3,9 ммоль) реагента четыреххлористого углерода. Реакционная смесь перемешивалась в течение 2,5 ч, затем добавлялось 30 мл этилацетата и 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделялся, промывался 30 мл солевого раствора, сушился (сульфатом натрия) и концентрировался в вакууме, давая маслянистое твердое вещество. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния, 15x5,0 см, 4:1 этилацетат/гексан), давая 883 мг (1,79 ммоль, 69%) целевого оксазолила в виде масла.

K.

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-[2-[[3-[4-((Фенилметокси)карбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]фенокси]уксусная кислота, этиловый эфир.

К раствору 860 мг (1,74 ммоль) оксазолина из части J в 15 мл сухого метиленхлорида (перегнанного из пятиокси фосфора) добавлялось при комнатной температуре 1,7 г никельперекисного окисляющего агента (полученного, как описано в примере 1, часть J) в виде одной порции. Реакционная смесь перемешивалась в течение 45 мин (по данным ТСХ реакция неполная), затем добавлялись дополнительные 1,7 г окисляющего агента. Спустя 45 мин добавлялось дополнительно 0,85 г окислителя. Реакционная смесь перемешивалась в течение 45 мин (исходный материал поглощался по данным ТСХ) затем добавлялось 50 мл этилацетата с последующим добавлением 100 мл 3 М водного раствора бисульфита натрия. Смесь перемешивалась быстро в течение 30 мин (зеленая эмульсия), затем добавлялось 50 мл 1 М водного раствора цитрата натрия. После перемешивания в течение 15 мин образовывалось два слоя. Органический слой отделялся, а водный слой экстрагировался дополнительными 50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая масло. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния, 15x3,0 см, 2:3 этилацетат/гексан), давая 390 мг (0,79 ммоль, 45%) целевого оксазола в виде пены.

L.

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-[2-[[3-(4-Карбокси-2-оксазолил)-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]фенокси]уксусная кислота, этиловый эфир.

Смесь 385 мг (0,78 ммоль) оксазола из части K и 38 мг 20% палладийгидроокисного катализатора на угле (влажный, Aldrich) в 10 мл этилацетата перемешивалась быстро в атмосфере водорода в течение 1,5 ч, затем добавлялся сульфат магния. Реакционная смесь пропусклась через 4 мкм поликарбонатную мембрану. Фильтрат концентрировался в вакууме, давая 314 мг

(0,78 ммоль, 100%) целевой оксазол-кислоты в виде белого твердого вещества, т.пл. 151-154°C.

M.

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-[2-[[3-[4-[[4-Циклогексилбутил]амино]-карбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]-метил]фенокси]уксусная кислота, этиловый эфир.

К раствору 310 мг (0,77 ммоль) оксазол-кислоты части L в 5 мл сухого метиленхлорида (перегнанного из пятиокси фосфора) добавлялась небольшая капля диметилформамида, затем 90 мкл (1,0 ммоль, Aldrich) оксалилхлорида. Реакционная смесь перемешивалась до тех пор, пока не прекратится выделение газа, примерно 30 мин, затем концентрировалась в вакууме, давая неочищенный хлорангидрид кислоты в виде желтой пены. Хлорангидрид кислоты солюбилизировался в 3 мл сухого метиленхлорида, затем охлаждался до 0°C и добавлялся по каплям раствор 192 мг (1,00 ммоль) хлоргидрата циклогексилбутиламина и 280 мкл (2,00 ммоль, перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина в 5 мл сухого метиленхлорида. Реакционная смесь перемешивалась в течение 15 мин, затем распределялась между 15 мл 1 М водного раствора HCl и 25 мл этилацетата. Органический слой отделялся, промывался 15 мл солевого раствора, сушился (сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая твердое вещество. Неочищенный материал очищался с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния, 10x3,0 см, 1:1 этилацетат/гексан), давая 332 мг (0,62 ммоль, 80%) целевого оксазоламида в виде белого твердого вещества, т.пл. 135-136°C.

N.

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-[2-[[3-[4-[[Циклогексилбутил]амино]-карбонил]-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]-метил]фенокси]уксусная кислота.

Смесь 295 мг (0,55 ммоль) сложного эфира части M и 46 мг (1,1 ммоль, Aldrich) моногидрата гидрокси лития в 2,5 мл 4:1 ТГФ/вода перемешивалась при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционная смесь подкислялась 2,2 мл 1 М водного раствора HCl, затем распределялась между 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органический слой отделялся, сушился (сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая 281 мг (0,55 ммоль, 100%) целевого продукта в виде белого твердого вещества, т.пл. 190-191°C.

ИК (KBr): 3416, 2921, 1741, 1644, 1602, 1520, 1492 см<sup>-1</sup>.

270 МГц <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,70-1,90 (м. 22H), 2,18 (дд. 1H), 2,37 (дд. J 12,12, 1H), 2,70 (м. 1H), 3,40 (м. 3H), 4,53 (д. J 15, 1H), 4,67 (д. J 15, 1H), 5,04 (д. 1H), 6,76 (д. J 8, 1H), 6,93 (дд. J 7,7, 1H), 7,15 (м. 3H), 8,17 (с. 1H).

67,5 МГц <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 170,4, 164,2, 161, 1, 155,4, 141,2, 135,7, 131,0, 128,8, 127,7, 111,3, 80,0, 78,9, 65,1, 49,2, 46,9, 39,3, 37,5, 37,1, 33,3, 30,7, 29,9, 29,8, 28,7, 26,6, 26,4, 24,2.

MC(Cl): 511 (M + H)<sup>+</sup>

OR: ( $\alpha$ )<sub>D</sub> = 41,8° (с 1,0 в хлороформе)

ТСХ: Pf (силикагель, 1:10:90, уксусная

кислота, метанол/метилхлорид) 0,46, молибдат аммония/сульфат церия и УФ, гомогенный.

Анализ для  $C_{29}H_{38}N_2O_6$ :

Вычислено: С 68,21; Н 7,50; N 5,59.

Найдено: С 69,35; Н 7,81; N 5,42.

Пример 10. [1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[[[(7,7-Диметилхлорид)амино]карбонил]2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановая кислота.

А. 7,7-Диметил-1-октанами́н

(1) 3,3-Диметилбутаналь.

К раствору 9,4 мл (107г ммолей) оксалилхлорида в 500 мл сухого метилендихлорида при  $-60^{\circ}\text{C}$  добавлялся раствор 15,4 мл (18,5 г, 235 ммолей) диметилсульфоксида в 25 мл метилхлорида по каплям на протяжении 10 мин. Реакционная смесь перемешивалась в течение 10 мин, затем медленно добавлялось 10 г (98 ммолей; Aldrich) 3,3-диметил-1-бутанола. Перемешивание продолжалось в течение дополнительных 20 мин, затем добавлялось 68,1 мл (489 ммолей) триэтиламина, и реакционной смеси давали возможность подогреться до комнатной температуры. Затем добавлялась вода (50 мл), органический слой отделялся, а водный слой экстрагировался метилхлоридом (30 мл). Органические слои объединялись, промывались последовательно 1%-ным водным HCl, водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия, водой и соевым раствором, сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая 3,3 г (33%) целевого соединения в виде летучего желтого масла.

(2)

(3-Карбоксипропил)трифенилфосфонийбромид.

Смесь 100 г (599 ммолей, Aldrich) 4-броммасляной кислоты и 157 г (599 ммолей, Aldrich) трифенилфосфина нагревалась до  $130^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционная смесь охлаждалась до комнатной температуры. Получающееся в результате твердое вещество солюбилизировалось в 250 мл горячего хлороформа, затем разбавлялось 200 мл диэтилового эфира. Смесь охлаждалась до комнатной температуры, затем до  $0^{\circ}\text{C}$ . Твердое вещество, которое нагревалось, собиралось фильтрованием и затем сушилось в вакууме, давая 240 г (559 ммоль, 93%) целевого соединения.

(3) 7,7-диметил-4-октановая кислота.

К перемешиваемому раствору 13,7г г (31,9 ммоль) бромистого фосфония из части А(2) в 60 мл сухого ТГФ в атмосфере аргона при  $-15^{\circ}\text{C}$  по каплям добавлялось 32 мл (1,72 М в толуоле, 57,9 ммоль, Callery Chem) раствора трет-амилата калия на протяжении 10 мин. Смесь перемешивалась в течение 0,5 ч, затем к получающейся в результате оранжевой реакционной смеси медленно добавлялся раствор 2,00 г (19,9 ммоль) альдегида части А(1) в 5 мл ТГФ. Реакционная смесь перемешивалась при  $-15^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 20 ч и гасилась 12 мл ледяной уксусной кислоты. Получающийся раствор концентрировался в вакууме, а остаток распределялся между этилацетатом (100 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл).

Органический слой отделялся, а водный слой экстрагировался дважды этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывались последовательно 1%-ной водной HCl, водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия, водой и соевым раствором, затем сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме. Остаток очищался с помощью мгновенной хроматографии (Мерк двуокись кремния, градиент: 1% от 100% этилацетат в гексане, с 0,3% ледяной уксусной кислотой), давая 1,75 г (51%) целевого соединения.

(4) 7,7-Диметилхлорид.

К перемешиваемому раствору 1,2 г (7,0 ммоль) соединения из части (А) (3) в 8 мл ледяной уксусной кислоты добавлялось 0,2 г катализатора окиси платины. Данная смесь перемешивалась в течение 14 ч при давлении водорода 1 атм. Реакционная смесь фильтровалась через целитное фильтровальное средство, и фильтрат концентрировался в вакууме. Остаток разбавлялся 50 мл толуола и снова концентрировался. Данный процесс повторялся с получением 1,2 г (100%) целевого соединения в виде масла.

(5) 7,7-Диметилхлорид.

К перемешиваемому раствору 1,21 г (7,02 ммоль) соединения части А(4) в 50 мл толуола добавлялось 3 мл (134 ммоль) оксалилхлорида. Реакционная смесь перемешивалась в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона, а затем концентрировалась в вакууме. Остаток разбавлялся 20 мл толуола и концентрировался снова. Данная процедура повторялась для удаления следов оксалилхлорида. Остаток неочищенного хлорангидрида кислоты перемешивался в 5 мл метанола, а затем добавлялось 1,17 мл (8,43 ммоль) триэтиламина и 2 мл (9 М, 18 ммоль) метанольного аммиака при комнатной температуре в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 16 ч реакционная смесь распределялась между 3 мл воды и 20 мл этилацетата. Органический слой отделялся, водный слой экстрагировался дважды этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывались соевым раствором, затем сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая полутвердое вещество. Полутвердое вещество кристаллизовалось с помощью растирания с гексаном, давая 0,5 г (42%) целевого соединения в виде твердого вещества.

(6) 7,7-Диметил-1-октанами́н.

К раствору 0,45 г (2,62 ммоль) соединения части А(5) в 50 мл сухого диэтилового эфира, перемешиваемому в атмосфере аргона при  $0^{\circ}\text{C}$ , добавлялось 0,11 г (2,9 ммоль) алюминийгидрида лития. Выделялся газ. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 4 дней. При энергичном перемешивании реакционная смесь осторожно гасилась последовательным добавлением 0,02 мл воды, 0,02 мл 15%-ной водной гидроокиси натрия, 0,072 мл воды и 1 мл диэтилового эфира. Образовывался белый осадок. После перемешивания в течение 0,5 ч смесь фильтровалась и фильтрат концентрировался в вакууме, и получалось 0,4 г (89%) желтого масла. Данное

масло кристаллизовалось растиранием с гексаном и хлороформом, давая целевой амин.

В.

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[[7,7-Диметилоктил)амино]-карбонил]-2-оксазо-лил]7) оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метилбензолпропановая кислота, метиловый эфир.

К раствору 140 мг (0,36 ммоль)

[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-(карбоксо)-2-оксазолил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метил]бензолпропановой кислоты, полученной как описано в примере 2, часть J, первый абзац, в 4 мл сухого метилхлорида (перегнанного из пятиокиси фосфора) добавлялась 1 небольшая капля диметилформамида с последующим добавлением 40 мкл (0,46 ммоль, Aldrich) оксалилхлорида. Реакционная смесь перемешивалась до тех пор, пока не прекратится выделение газа (около 20 минут), затем смесь концентрировалась в вакууме, давая неочищенный хлорангидрид кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества.

К раствору неочищенного хлорангидрида кислоты в 3 мл сухого метилхлорида (перегнанного из пятиокиси фосфора), охлажденному до 0°C, добавлялось 63 мг (80%) (эквивалентно 51 мг чистого амина, 0,32 ммоль) амина из части А, затем к реакционной смеси добавлялся раствор 65 мкл (0,46 ммоль, перегнанного из гидрида кальция) триэтиламина в 1 мл сухого метилхлорида. Спустя 30 мин реакционная смесь распределялась между 15 мл метилхлорида и 15 мл воды; органический слой отделялся, и водный слой экстрагировался дополнительными 15 мл метилхлорида. Объединенные органические слои сушились (сульфатом магния) и концентрировались в вакууме, давая неочищенное твердое вещество. Неочищенное твердое вещество подвергалось мгновенной хроматографии (Мерк, двуокись кремния, 12x2,5 см, 1:1 этилацетат/гексан), давая 135 мг (0,26 ммоль, 81%) целевого амина в виде белого твердого вещества.

С.[1S-(1 $\alpha$ 2 $\alpha$ 3 $\alpha$ 4 $\alpha$ )]-2-[[3-[4-[[7,7-Диметилоктил)амино]-карбонил]-2-оксазо-лил]-7-оксабицикло[2,2,1]гепт-2-ил]-метилбензолпропановая кислота.

К смеси 134 мг (0,26 ммоль) амида части В в 4 мл ТГФ/1 мл воды добавлялось 22 мг (0,51 ммоль, Aldrich) моногидрата гидроокиси лития. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем гасилась добавлением 1 мл 1 М НСl. Смесь распределялась между 20 мл воды и 20 мл этилацетата; органический слой отделялся, сушился (сульфатом магния) и концентрировался в вакууме, давая

неочищенное твердое вещество. Неочищенное твердое вещество перекристаллизовывалось (смесь горячий этилацетат/гексан), давая 100 мг (0,20 ммоль, 77%) целевой кислоты в виде белого твердого вещества, т.пл. 151-153°C.

ИК (KBr): 3409, 2950, 2932, 1726, 1649, 1603, 1520 см<sup>-1</sup>.

270 МГц <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ , 8,15 (с. 1H), 7,27 (с. 1H), 7,10 (м. 4H), 4,98 (д. 1H), 4,39 (д. 1H), 3,38 (м. 3H), 2,90 (т. 2H), 2,55 (т. 3H), 2,34 (т. 1H), 2,20 (дд. 1H), 1,90-1,00 (м. 14H), 0,81 (с. 9H).

67,5 МГц <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  176,2, 163,9, 160,8, 141,0, 138,5, 137,8, 136,0, 129,7, 129,0, 126,7, 126,5, 79,7, 78,7, 50,0, 47,0, 44,2, 39,2, 34,7, 32,5, 30,3, 29,9, 29,6, 28,0, 27,4, 27,0, 24,5.

МС (CL): 511 (M + H)<sup>+</sup>

ТСХ: R<sub>f</sub> (силикагель, 1: 9 метанол/метилхлорид) 0,20, молибдат аммония/сульфат церия и УФ, гомогенный.

Анализ для C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:

Вычислено: С 70,56; Н 8,29; N 5,50.

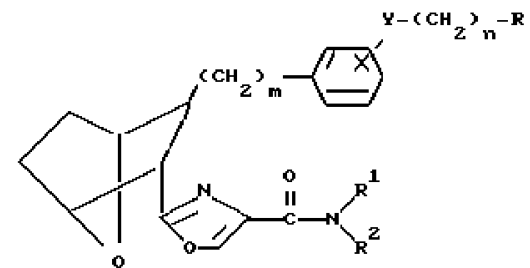
Найдено: С 70,44; Н 8,42; N 5,50.

Примеры дополнительных соединений согласно настоящему изобретению, которые могут быть получены при выполнении процедур, описанных в описании, включают, но не ограничиваются ими (см. табл.).

**Формула изобретения:**

ИНТЕРФЕНИЛЕН

7-ОКСАБИЦИКЛОГЕПТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДНЫЕ АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНА общей формулы



где m 1 или 2;

n 0, 1 или 2;

Y 0, одинарная связь при условии, что если n 0, то Y одинарная связь;

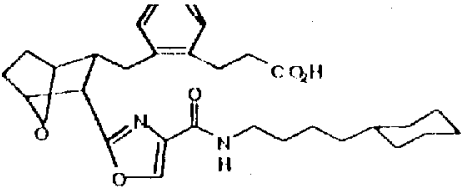
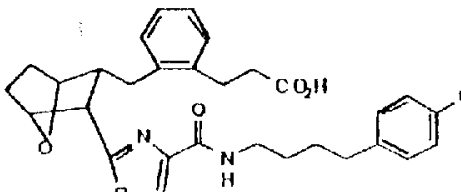
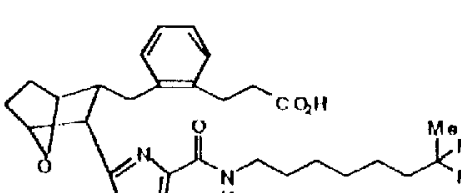
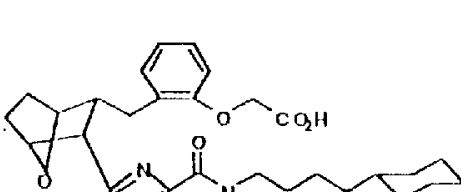
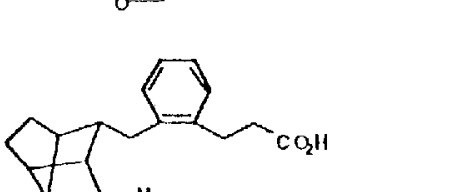
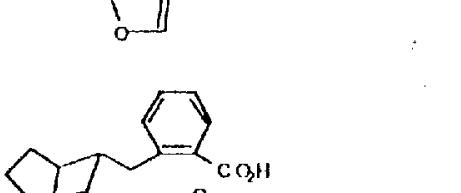
R COOH, COO-низший алкил, CH<sub>2</sub>OH, CONHR<sub>3</sub>, где R<sub>3</sub> - водород или низший алкил;

R<sub>1</sub> водород, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, пиперидинил-, или имидазолил-низший алкил, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил - низший алкил, фенил, возможно замещенный гидроксо-, бензилокси- или низшей алкоксигруппой, дифенил или фенил низший алкил, где фенил возможно замещен алкильной, сульфонильной, гидроксильной, галоидной или низшей алкилмеркаптогруппой, или циклогексилпентамидогруппа;

R<sub>2</sub> водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил.

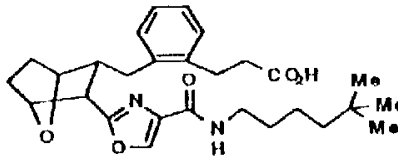
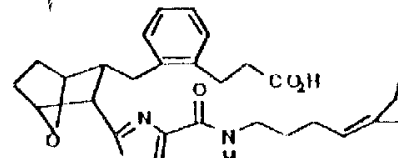
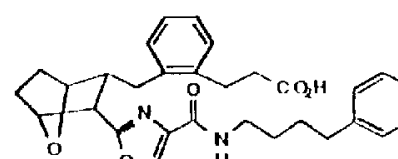
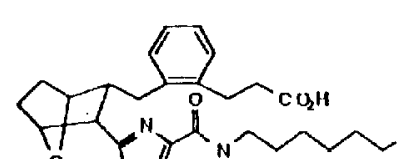
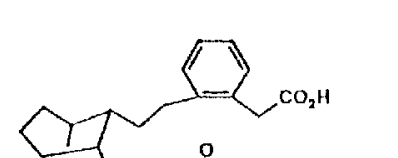
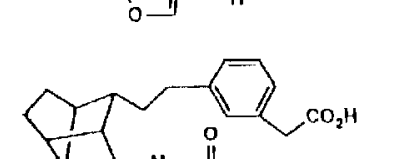
60

Таблица 1

Номер (пример)	Структура	ААІРА 150 мкм
33,961 (1)		0.0020
34,033 (2)		0.0040
34,107 (10)		0.0027
34,153 (9)		0.0050
34,160		2.6200
34,307 (62)		0.0525

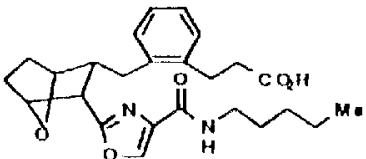
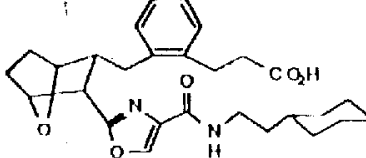
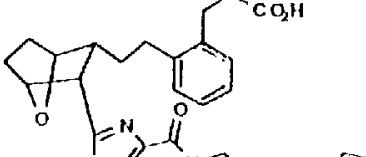
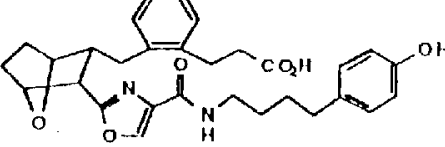
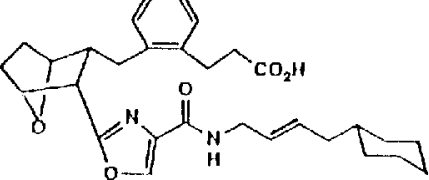
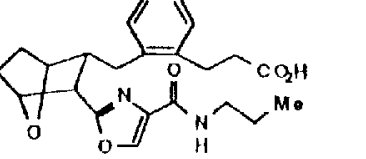
RU 2059618 C1

RU 2059618 C1

Номер (пример)	Структура	ААРА 150 мкм
34,374 (16)		0.0075
34,383 (19)		0.0030
34,390 (17)		0.0120
34,398 (20)		0.0025
34,447 (59)		1.5750
34,448 (60)		0.1535

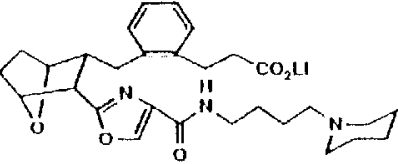
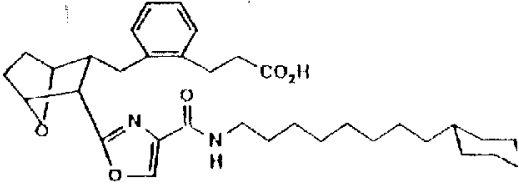
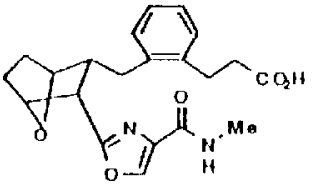
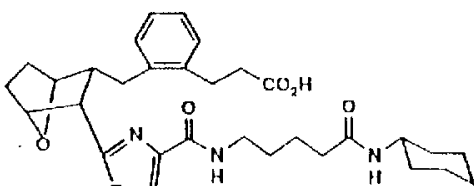
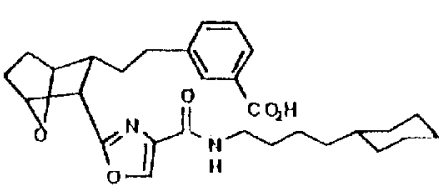
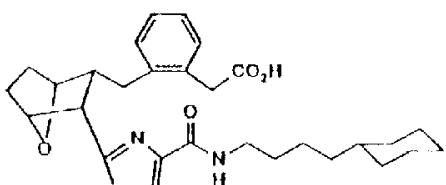
RU 2059618 C1

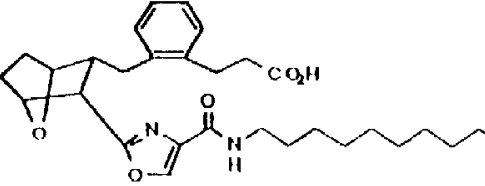
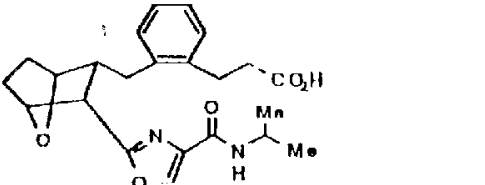
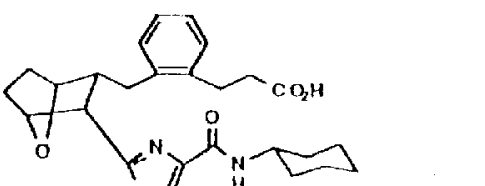
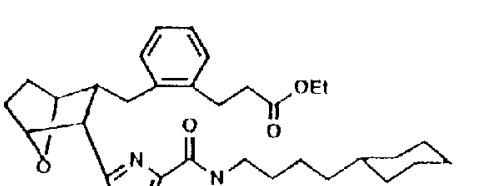
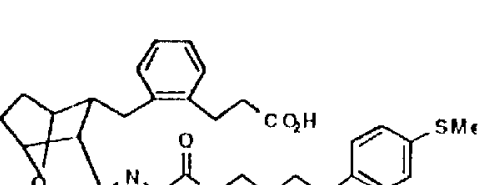
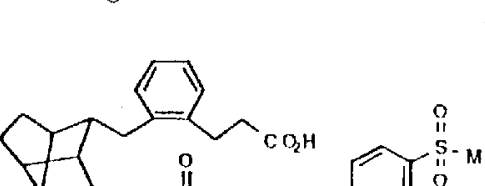
RU 2059618 C1

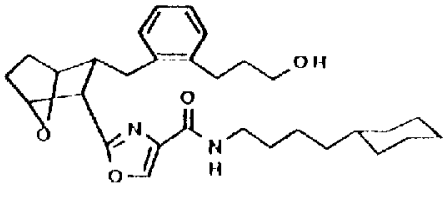
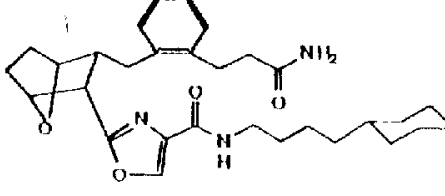
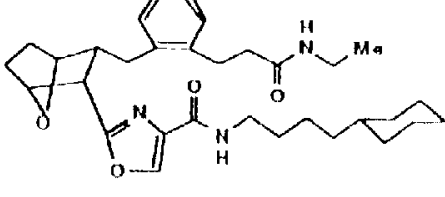
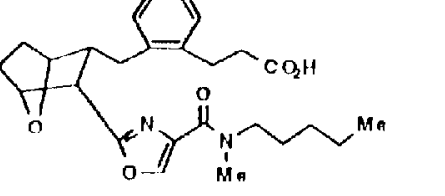
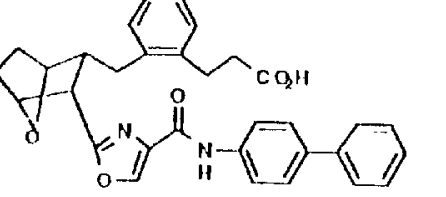
Номер (пример)	Структура	ААИРЛ 150 мкм
34,451 (14)		0.0070
34,455 (15)		0.0045
34,486 (61)		0.0625
34,504 (12)		0.0105
34,507 (18)		
34,510 (13)		0.0075

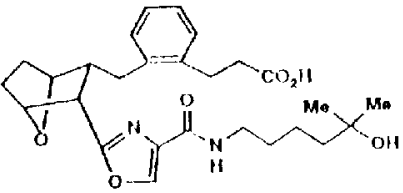
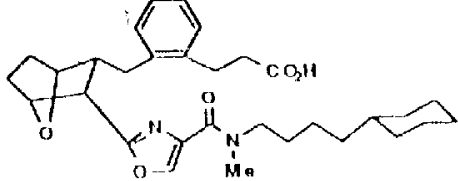
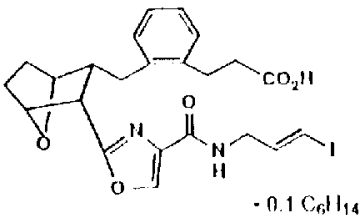
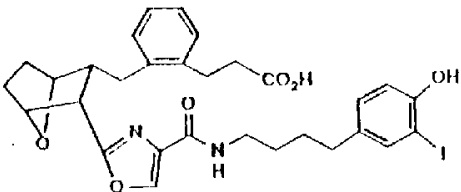
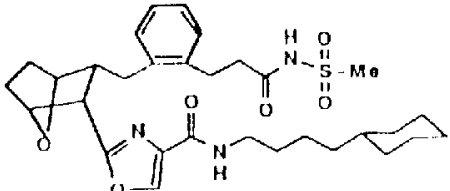
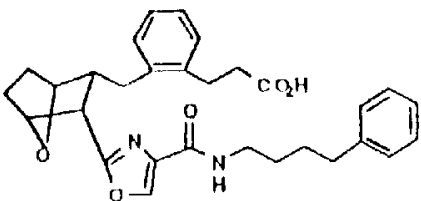
RU 2059618 C1

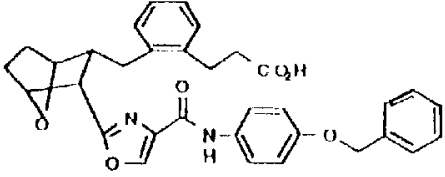
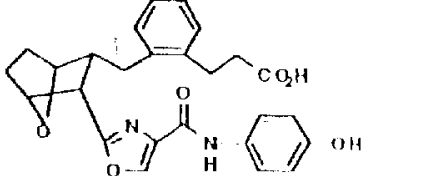
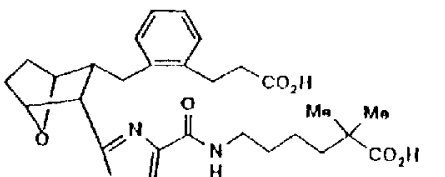
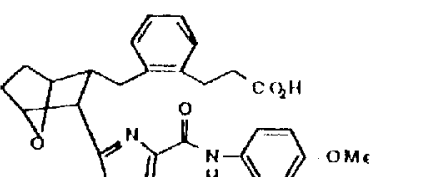
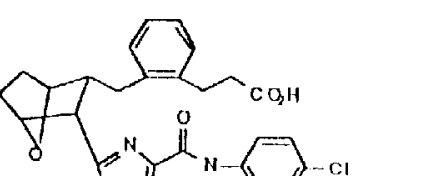
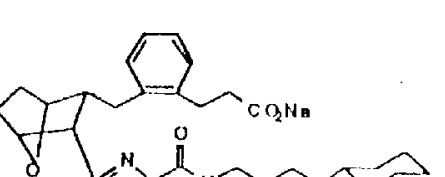
RU 2059618 C1

Номер (пример)	Структура	ААІРА 150 мкм
34,534 (11)		0.0200
34,550 (23)		0.0010
34,553		0.0200
34,578 (41)		0.0275
34,595 (64)		0.0825
34,599 (3)		0.0140

Номер (пример)	Структура	ААРА 150 мкм
34,607 (46)		0.0010
34,613 (22)		0.0070
34,614 (21)		0.0030
34,630 (54)		0.2900
34,634 (25)		0.0060
34,640 (24)		0.0260

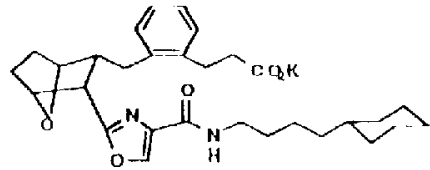
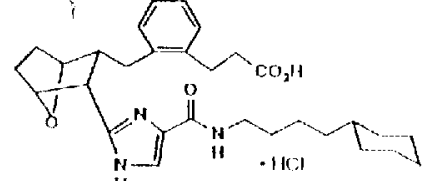
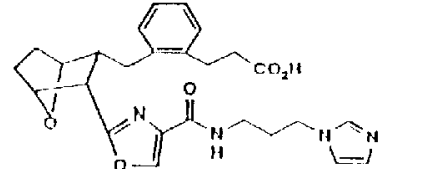
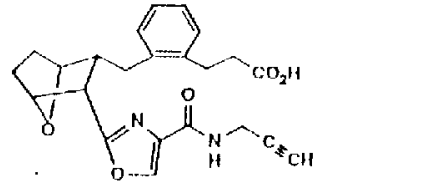
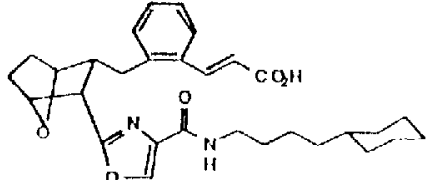
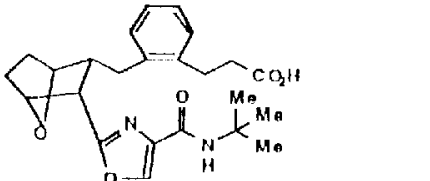
Номер (пример)	Структура	ААРА 150 мкм
34,641 (55)		1.5450
34,642 (53)		1.0800
34,648 (52)		1.0800
34,649 (20)		0.0120
34,650 (56)		0.0090
34,653 (27)		0.0040

Номер (пример)	Структура	ЛЛРА 150 мкм
34,643 (42)		0.0230
34,645 (58)		0.0020
34,661 (31)		0.0100
34,662 (32)		0.0070
34,563 (57)		0.0020
34,664 (28)		0.0045

Номер (пример)	Структура	ААРА 150 мкм
34,670 (29)		0.0030
34,671 (30)		0.0070
34,678 (43)		0.0640
34,682 (34)		0.0060
34,683 (35)		0.0060
34,684 (33)		0.0050

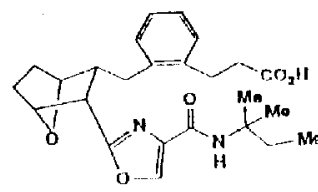
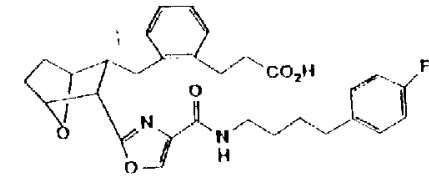
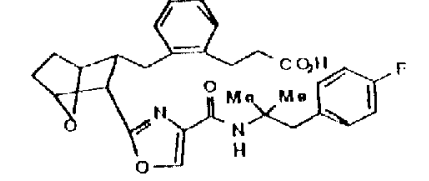
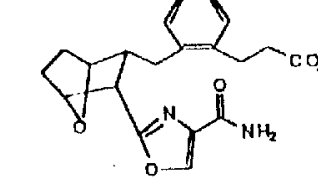
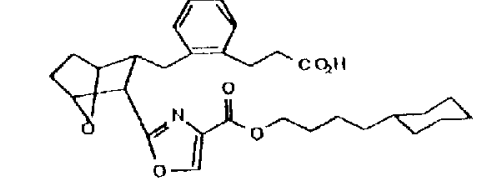
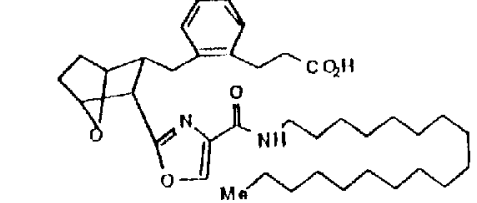
RU 2059618 C1

RU 2059618 C1

Номер (пример)	Структура	АЛРА 150 мкм
34,685		0.0030
34,695 (5)		0.0030
34,692 (36)		0.0100
34,716		0.0080
34,731 (66)		0.0095
34,796 (38)		0.0120

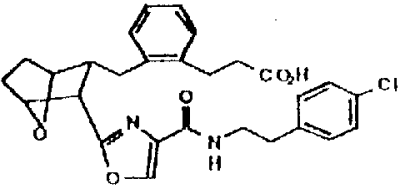
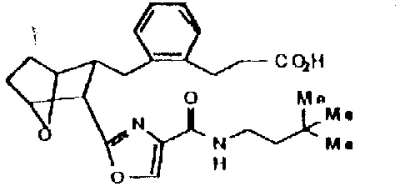
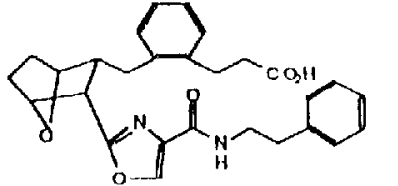
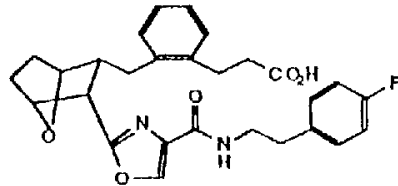
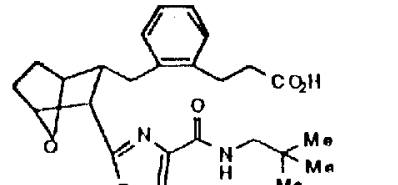
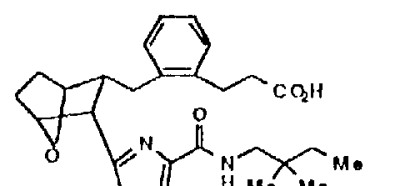
RU 2059618 C1

RU 2059618 C1

Номер (пример)	Структура	AA1PA 150 мкм
34,805 (39)		0.0120
34,811 (45)		0.0045
34,831		0.0060
34,873 (44)		0.0440
34,384		0.0020
34,902 (40)		0.0160

RU 2059618 C1

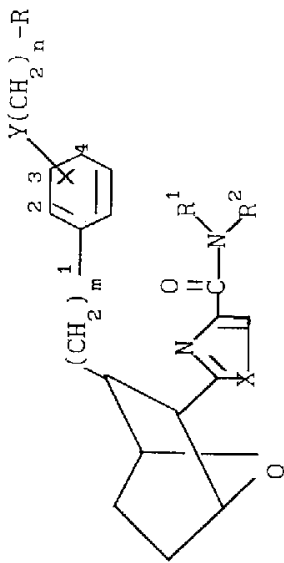
RU 2059618 C1

Номер (пример)	Структура	ААРА 150 мкм
34,943 (37)		0.0040
34,978 (47)		
34,991 (51)		0.0040
34,992 (50)		0.0040
34,969 (48)		0.0135
35,099 (49)		0.0140

RU 2059618 C1

RU 2059618 C1

Таблица 2



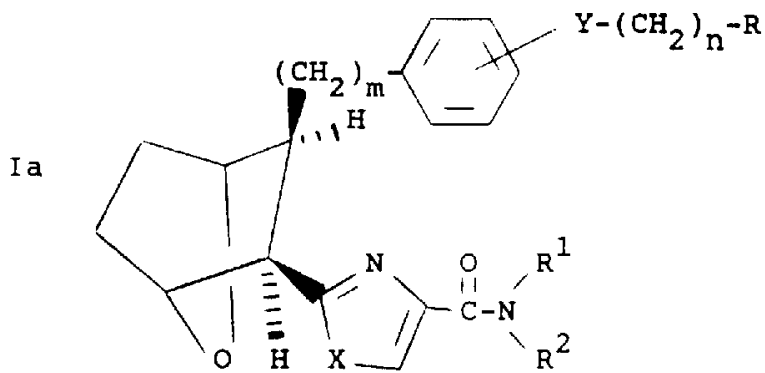
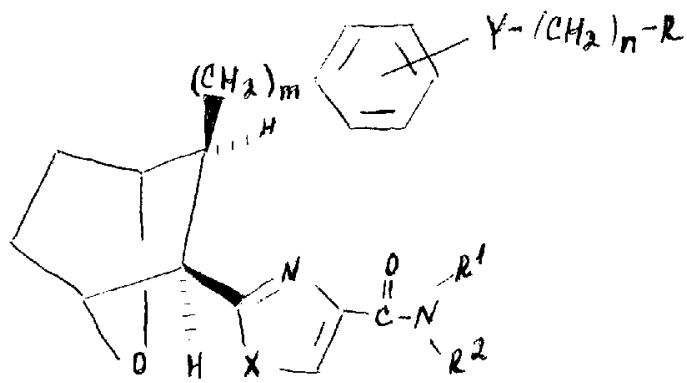
Пример	m	n	X	Y (положение)	R <sup>2</sup>	R	R <sup>1</sup>	Т. пл. °С
11	1	2	0	(-2)	H	COOH	1-пиперидил-4-бутил	d. 212
12	1	2	0	(-2)	H	COOH	4-ОН-фенилбутил	165-168
13	1	2	0	(-2)	H	COOH	пропил	136-139
14	1	2	0	(-2)	H	COOH	пентил	158-161
15	1	2	0	(-2)	H	COOH	циклогексилэтил	147-149
16	1	2	0	(-2)	H	COOH	трет-бутилбутил	125-127
17	1	2	0	(-2)	H	COOH	4-метоксифенилбутил	167-169
18	1	2	0	(-2)	H	COOH	4-циклогексилбутен-2-ил	145-147
19	1	2	0	(-2)	H	COOH	5-циклогексилпентен-4-ил	134-137
20	1	2	0	(-2)	H	COOH	гептил	58-62
21	1	2	0	(-2)	H	COOH	циклогексил	57-63
22	1	2	0	(-2)	H	COOH	изопропил	148-149
23	1	2	0	(-2)	H	COOH	циклогексилэтил	

Продолжение табл. 2

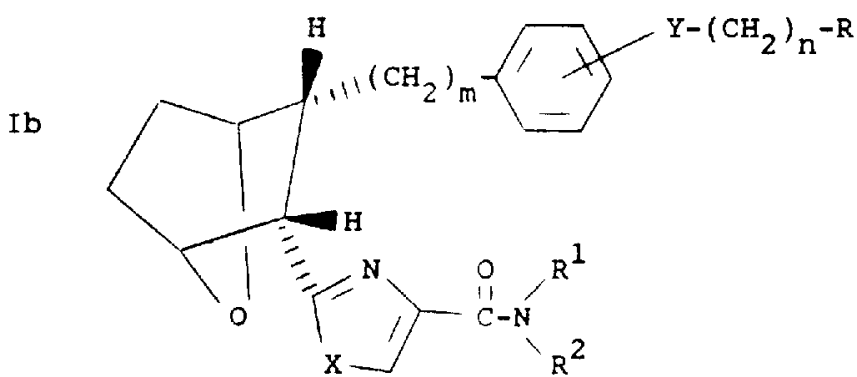
Пример	m	n	X	Y (положе- ние)	R <sup>2</sup>	R	R <sup>1</sup>	Т. пл. °С
24	1	2	0	(-2)	H	COOH	4-метилсульфонилфенилбутил	159-161
25	1	2	0	(-2)	H	COOH	4-метилмеркаптофенилбутил	155-158
26	1	2	0	(-2)	H	COOH	фенил	170-172
27	1	2	0	(-2)	H	COOH	п-бифенил	204-206
28	1	2	0	(-2)	H	COOH	4-фенилбутил	148-150
29	1	2	0	(-2)	H	COOH	4-бензилоксифенил	192-193
30	1	2	0	(-2)	H	COOH	4-гидроксифенил	185-186
31	1	2	0	(-2)	H	COOH	3-иод-пропен-2-ил	142-145
32	1	2	0	(-2)	H	COOH	4-(м-ОН, п-иодфенил)бутил	84-91
33	1	2	0	(-2)	H	COOH	4-циклогексилбутил	274-275
34	1	2	0	(-2)	H	COOH	п-метоксифенил	соль
35	1	2	0	(-2)	H	COOH	п-хлорфенил	пена
36	1	2	0	(-2)	H	COOH	1-имидазолилпропил	220-221
37	1	2	0	(-2)	H	COOH	п-хлорфенэтил	215-216
38	1	2	0	(-2)	H	COOH	трет-бутил	187-188
39	1	2	0	(-2)	H	COOH	1-диметилпропил	155-156
40	1	2	0	(-2)	H	COOH	п-C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	128-132
41	1	2	0	(-2)	H	COOH	5-(N-циклогексил)пентамидо	135-136
42	1	2	0	(-2)	H	COOH	5-гидрокси-5-метилгексил	168-169
43	1	2	0	(-2)	H	COOH	5-карбоксо-5-метилгексил	149-150
44	1	2	0	(-2)	H	COOH	H	123-125
								>200

Продолжение табл. 2

Пример	m	n	X	У (положение)	R <sup>2</sup>	R	R <sup>1</sup>	Т. пл. °С
45	1	2	0	(-2)	H	COOH	n-Р-фенилбутил	141-143
46	1	2	0	(-2)	H	COOH	C <sub>10</sub> C <sub>21</sub>	145-147
47	1	2	0	(-2)	H	COOH	2,2-диметилбутил	—
48	1	2	0	(-2)	H	COOH	2,2-диметилпропил	—
49	1	2	0	(-2)	H	COOH	3,3-диметилбутил	160-162
50	1	2	0	(-2)	H	COOH	2-(4-фторфенил)этил	187-189
51	1	2	0	(-2)	H	COOH	2-Фенилэтил	181-183
52	1	2	0	(-2)	H	-CONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	циклогексилбутил	155-156
53	1	2	0	(-2)	H	-CONH <sub>2</sub>	циклогексилбутил	174-175
54	1	2	0	(-2)	H	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H	циклогексилбутил	130-131
55	1	2	0	(-2)	H	-CH <sub>2</sub> OH	циклогексилбутил	119-121
56	1	2	0	(-2)	CH <sub>3</sub>	-COOH	пентил	oil
57	1	2	0	(-2)	H	-CONHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	циклогексилбутил	154-156
58	1	2	0	(-2)	CH <sub>3</sub>	COOH	циклогексилбутил	60-65
59	1	2	0	(-2)	H	COOH	циклогексилбутил	58-63
60	1	2	0	(-3)	H	COOH	циклогексилбутил	50-58
61	1	2	0	(-2)	H	COOH	циклогексилбутил	масло
62	1	2	0	(-2)	H	COOH	циклогексилбутил	139-141
63	1	2	0	(-2)	H	COOH	циклогексилбутил	130-132
64	1	2	0	(-3)	H	COOH	циклогексилбутил	160-162
65	1	2	N	(-2)	H	COOH	циклогексилбутил	229-232
66	1	2	0	винил	H	COOH	циклогексилбутил	210-211
67	1	2	0	(-2)	H	COOH	6-гептинил	—

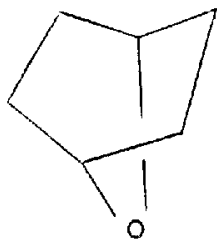
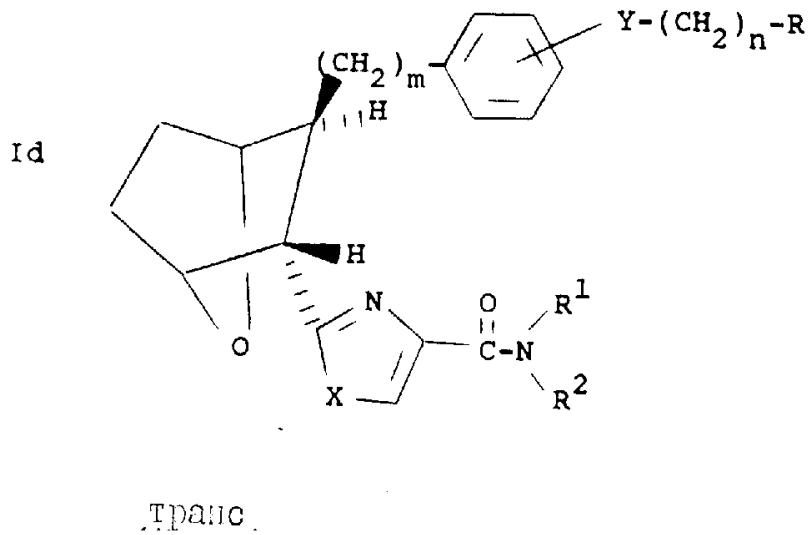
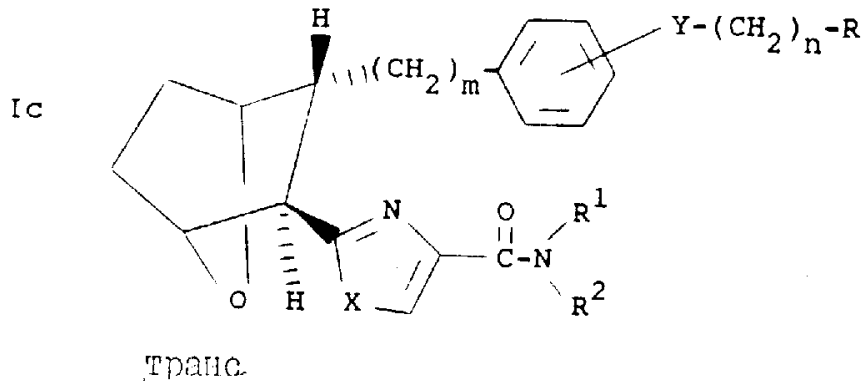


ЦНС-ЭНДО



ЦНС-ЭКЗО

Фиг. 1



Фиг. 2