



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 173236

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 303/16

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	893235	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	11.08.89	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	11.08.89	(30) Prioritet	12.08.88, GB, 8819256
(41) Alm. tilgj.	13.02.90		12.08.88, GB, 8819258
(44) Utlegningsdato	09.08.93		10.04.89, GB, 8908029
			28.04.89, GB, 8909794

(71) Patentsøker	Fujisawa Pharmaceutical Co Ltd, 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JP
(72) Oppfinner	Teruo Oku, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Chiyoshi Kasahara, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Takehiko Ohkawa, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Masashi Hashimoto, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive oksaspiro(2.5)oktanderivater

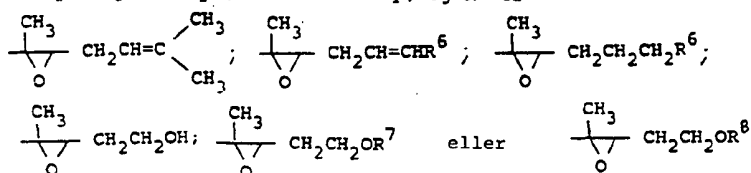
(56) **Anførte publikasjoner** Chemical Abstracts, vol 106, 1988, 1947706, vol. 106, 1988, 176153y.

(57) **Sammendrag**

oksaspiro[2.5]oktanderivater med formelen (I):



hvor R¹ er karbamoyl; alkylkarbamoyl; hydroksyalkylkarbamoyl; alkoksyalkylkarbamoyl; alkyltiokarbonyl; alkoksylkarbonyl; alkylkarbamoyl; alkylkarbamoyloksyalkylkarbamoyl; dialkylkarbamoyl; N-[hydroksyalkyl]alkylkarbamoyl; N-[hydroksyalkyl]-alkylkarbamoyloksyalkylkarbamoyl; alkylkarbamoyloksyalkenoyl; N-[heterocyklylkarbonyloksyalkyl]alkylkarbamoyl; cykloalkylkarbamoyl; arylkarbamoyl; halogenarylkarbamoyl; beskyttet karbamoyl; alkyltiokarbonyl; heterocyklylkarbamoyl; aralkenoyl; alkoksylkarbonyl; heterocyklylkarbonyl, som kan bære alkyl, hydroksy, hydroksyalkyl, alkoksylalkyl eller alkoksylkarbonyl; alkyl; karboksylalkyl; beskyttet karboksylalkyl; aralkyl, som kan bære halogen eller alkoksyl; heterocyklylalkyl; alkylkarbamoylalkyl; hydroksylalkenoyl; acylloksylalkenoyl; eller diacyloksylalkenoyl; R² er alkoksyl, og R³ er



hvor R⁶ er beskyttet karboksyl; R⁷ er beskyttet karboksylalkyl eller aralkyl, som kan bære halogen; og R⁸ er acyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav har angionese-inhiberende virkning og kan anvendes til behandling av faste tumorer. Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

Den foreliggende oppfinnelse angår fremgangsmåter for fremstilling av et hittil ukjent oksaspiro[2,5]oktanderivat eller et salt derav. Oppfinnelsen angår særlig fremstilling av et hittil ukjent oksaspiro[2,5]oktanderivat eller et salt derav som har angiogenese-inhiberende virkning og derfor er nyttig som angiogenese-inhibitor, særlig til behandling av faste tumorer. Forbindelsene kan anvendes i farmasøytiske preparater.

Oksaspiro[2,5]oktanderivatet fremstilt ifølge oppfinnelsen kan angis ved følgende formel (I):

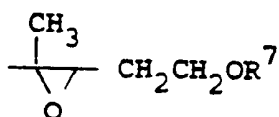
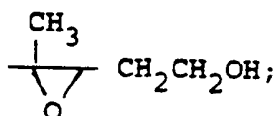
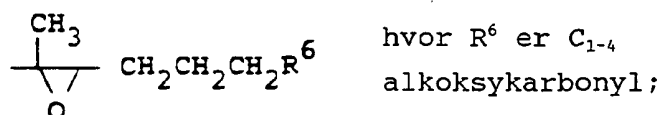
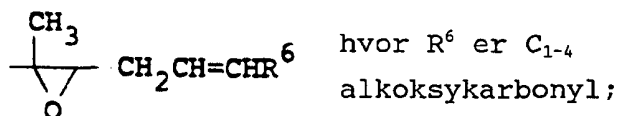
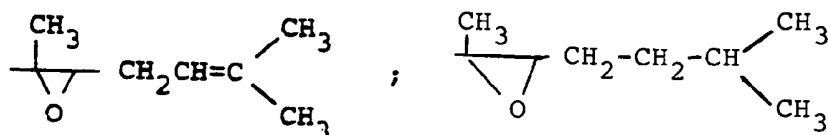


hvor R¹ er karbamoyl; C₁-₄ alkylkarbamoyl; hydroksy(C₁-₄)alkylkarbamoyl; C₁-₄ alkoksy(C₁-₄)alkylkarbamoyl; C₁-₄ alkyltio(C₁-₄)alkylkarbamoyl; C₁-₄ alkoksykarbonyl (C₁-₄)alkylkarbamoyl; C₁-₄ alkylkarbamoyloksy(C₁-₄)-alkylkarbamoyl; di(C₁-₄)alkylkarbamoyl; N-[hydroksy(C₁-₄)alkyl] (C₁-₄)alkylkarbamoyl; N-[hydroksy(C₁-₄)alkyl] (C₁-₄)alkylkarbamoyloksy (C₁-₄)alkylkarbamoyl; C₁-₄ alkylkarbamoyloksy (C₁-₄)alkenoyl; N-[tiomorfolinylnkarbonyloksy (C₁-₄)alkyl] (C₁-₄)alkylkarbamoyl; N-[morfolinylnkarbonyloksy(C₁-₄)alkyl] (C₁-₄)alkylkarbamoyl; (C₃-₆)cykloalkylkarbamoyl; fenylkarbamoyl; halogenfenylkarbamoyl; C₁-₄ alkyltio-karbamoyl; piperidinylnkarbamoyl; morfolinylnkarbamoyl; fenyl(C₁-₄)alkenoyl; C₁-₄ alkoksykarbonyl; morfolinylnkarbonyl; tiomorfolinylnkarbonyl eller oksydet eller dioksydet derav; pyrrolidinylnkarbonyl eller piperidylkarbonyl, hvilke grupper kan være substituert med C₁-₄ alkyl; hydroksy, hydroksy(C₁-₄)alkyl, C₁-₄ alkoksy(C₁-₄)alkyl eller C₁-₄ alkylkarbamoyl; piperazinylnkarbonyl som

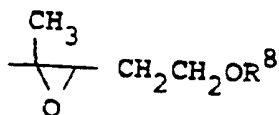
kan være substitueret med C₁₋₄ alkoksykarbonyl eller C₁₋₄ alkylsulfonyl på 4-N atomene; C₁₋₄ alkyl; karboksy(C₁₋₄)alkyl; C₁₋₄ alkoksykarbonyl(C₁₋₄)alkyl; fenyl(C₁₋₄)alkyl, som kan være substitueret med halogen eller C₁₋₄ alkoksy; naftyl; pyridyl- eller kinolyl(C₁₋₄)alkyl; C₁₋₄ alkylkarbamoyl (C₁₋₄)alkyl; hydroksy(C₁₋₄)alkenoyl; C₁₋₄ alkanoyloksy (C₁₋₄)alkenoyl; di (C₁₋₄)alkanoyloksy(C₁₋₄)alkenoyl; eller dibenzoyloksy (C₁₋₄)alkenoyl;

R² er C₁₋₄ alkoksy, og

R³ er



hvor R⁷ er C₁₋₄ alkoksykarbonyl- (C₁₋₄)alkyl eller fenyl(C₁₋₄)alkyl, som kan være substitueret med halogen eller C₁₋₄ alkyl; eller

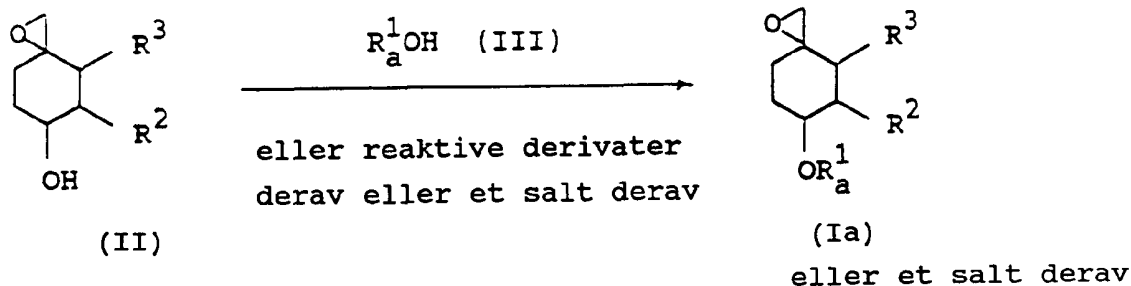


hvor R^8 er C_{1-4} alkanoyl
eller C_{1-4}
alkylkarbamoyl.

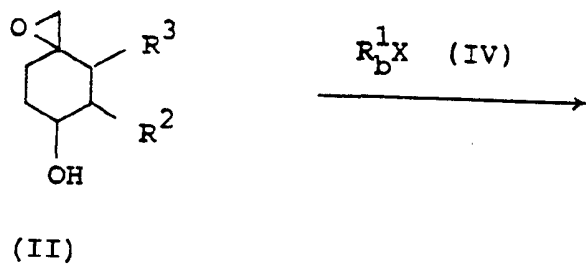
Saltene av den omhandlede forbindelse (I) er fortrinnsvis farmasøytisk akseptable salter derav og kan f.eks. være et metallsalt så som et alkalimetallsalt (f.eks. natriumsalt, kaliumsalt, etc.) eller et jordalkalimetallsalt (f.eks. kalsiumsalt, magnesiumsalt, etc.), et ammoniumsalt, et organisk aminsalt (f.eks. trimetylaminsalt, trietylaminsalt, pyridinsalt, pikolinsalt, dicykloheksylaminsalt, N,N' -dibenzyletylendiaminsalt, etc.), et salt med en organisk syre (f.eks. acetat, maleat, tartrat, metansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, etc.), et salt med en uorganisk syre (f.eks. hydroklorid, hydrobromid, sulfat, fosfat, etc.) eller et salt med en aminosyre (f.eks. arginin, asparaginsyre, glutaminsyre, etc.) og lignende.

Ifølge den foreliggende oppfinnelse kan den omhandlede forbindelse (I) og farmasøytisk akseptable salter derav f.eks. fremstilles ved følgende fremgangsmåter:

FREMGANGSMÅTE 1

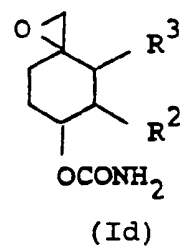
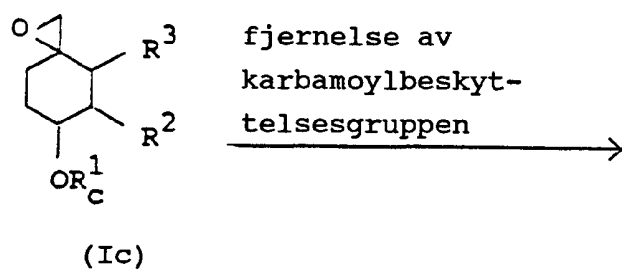


FREMGANGSMÅTE 2

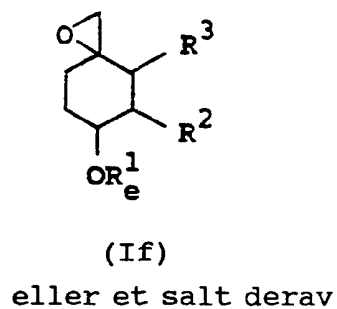
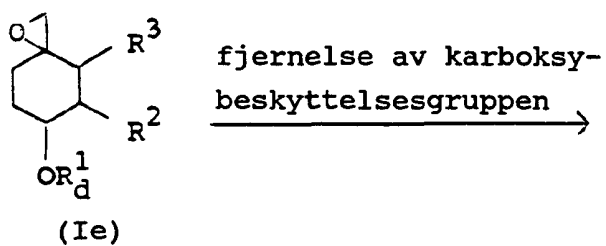


(Ib)
eller et salt derav

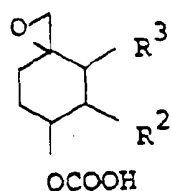
FREMGANGSMÅTE 3



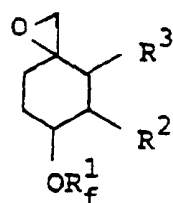
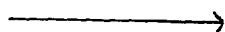
FREMGANGSMÅTE 4



FREMGANGSMÅTE 5



Amin



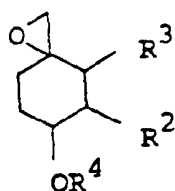
(V)

eller et reaktivt derivat
derav ved karboksygruppen

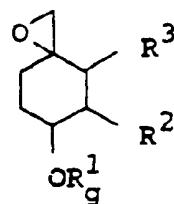
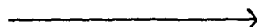
(Ig)

eller et salt derav

FREMGANGSMÅTE 6



Amin

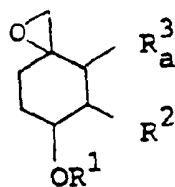


(VI)

eller et reaktivt derivat
derav ved karboksygruppen

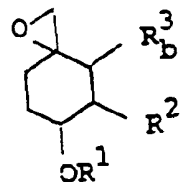
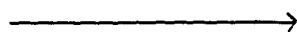
(Ih)

FREMGANGSMÅTE 7



1) Ozonolyse

2) Reduksjon



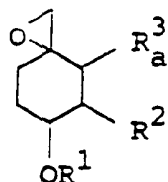
(Ii)

eller et salt derav

(Ij)

eller et salt derav

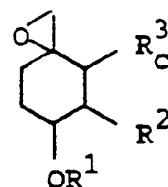
FREMGANGSMÅTE 8



1) Ozonolyse
 2) Metylsulfid
 3) $(R^5)_3P=CHR^6$ (VII)

(Ii)

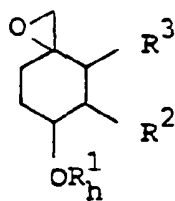
eller et salt derav



(Ik)

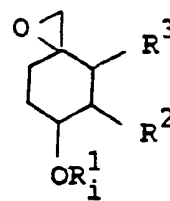
eller et salt derav

FREMGANGSMÅTE 9



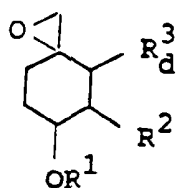
Oksydasjon

(Il)



(Im)

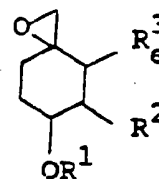
FREMGANGSMÅTE 10



Katalytisk reduksjon

(In)

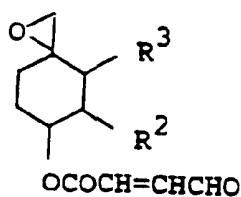
eller et salt derav



(Io)

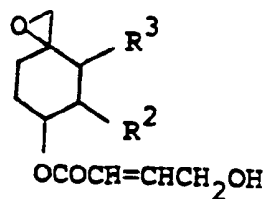
eller et salt derav

FREMGANGSMÅTE 11



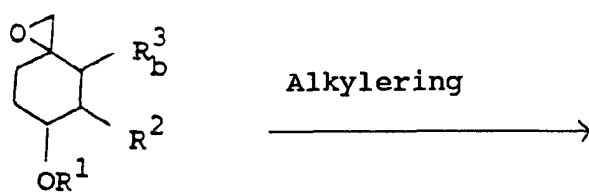
(Ip)

Reduksjon



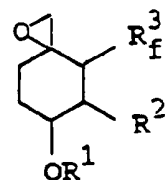
(Iq)

FREMGANGSMÅTE 12



(Ij)

eller et salt derav



(Ir)

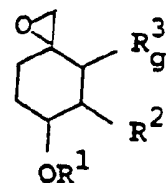
eller et salt derav

FREMGANGSMÅTE 13



(Ij)

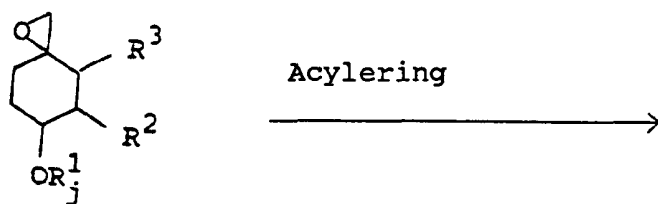
eller et salt derav



(Is)

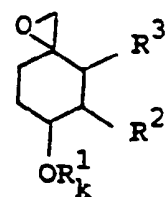
eller et salt derav

FREMGANGSMÅTE 14



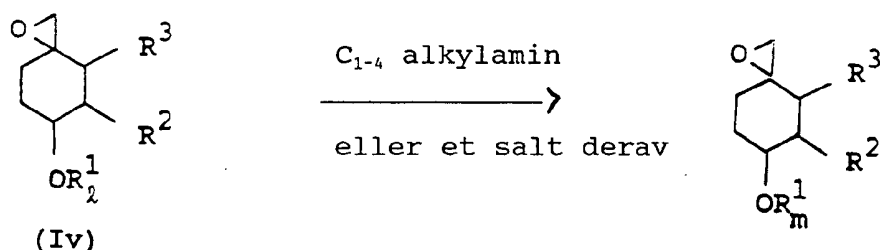
(It)

eller et salt derav



(Iu)

FREMGANGSMÅTE 15



eller et reaktivt
derivat derav ved
karboksygruppen

i hvilke formler

R^1 , R^2 og R^3 hver har den ovenfor angitte betydning,
 R^1_a er karbamoyl, C_{1-4} alkylkarbamoyl, hydroksy(C_{1-4})alkyl-
karbamoyl, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4}
alkyltio(C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4} alkoksylkarbonyl
(C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4} alkylkarbamoyloksy(C_{1-4})-
alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, N-[hydroksy
(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})alkylkarbamoyl, N-[hydroksy(C_{1-4})alkyl]-
(C_{1-4})alkylkarbamoyloksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4}
alkylkarbamoyloksy(C_{1-4})alkenoyl, N-[tiomorfolinyl-
karbonyloksy(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})alkylkarbamoyl, N-
[morfolinylkarbonyloksy(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})
alkylkarbamoyl, hydroksylalkenoyl, C_{1-4}
alkanoyloksy(C_{1-4})alkenoyl, di(C_{1-4})alkanoyloksy
(C_{1-4})alkenoyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl,
fenylkarbamoyl, halogenfenylkarbamoyl, C_{1-4}
alkyltiokarbamoyl, piperidinyalkarbamoyl,
morfolinylkarbamoyl; fenyl(C_{1-4})alkenoyl, C_{1-4}
alkoksylkarbonyl, morfolinylkarbonyl;
tiomorfolinylkarbonyl eller oksydet eller
dioksydet derav; pyrrolidinylkarbonyl eller
piperidylkarbonyl, hvilke grupper kan være
substituert med C_{1-4} alkyl, hydroksy,
hydroksy(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkyloksy(C_{1-2})alkyl
eller C_{1-4} alkylkarbamoyl; piperazinylkarbonyl
som kan være substituert med C_{1-4}

alkoksykarbonyl eller C_{1-4} alkylsulfonyl på 4-N atomene;

R^1_b er C_{1-4} alkyl; karboksy(C_{1-4})alkyl; C_{1-4} alkoksykarbonyl (C_{1-4})alkyl; fenyl(C_{1-4})alkyl, som kan være substituert med halogen eller C_{1-4} alkoksy; pyridyl- eller kinolyl (C_{1-4})alkyl

R^1_c er beskyttet karbamoyl,

R^1_d er C_{1-4} alkoksykarbonyl(C_{1-4})alkyl eller C_{1-4} alkoksykarbonyl(C_{1-4})alkylkarbamoyl,

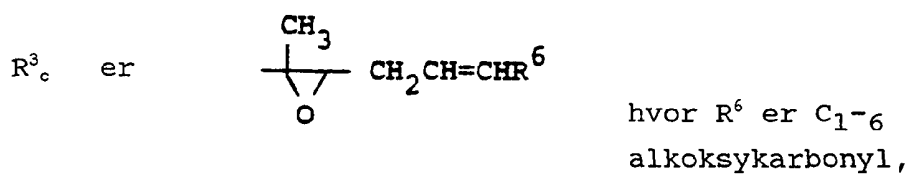
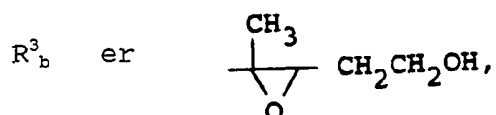
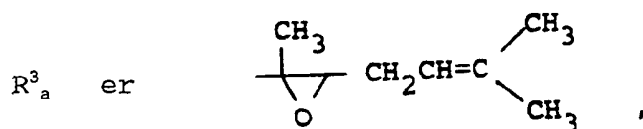
R^1_e er karboksy(C_{1-4})alkyl,

X er en syrerest,

R^1_f er C_{1-4} alkylkarbamoyl, hydroksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4} alkyltio (C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4} alkoksykarbonyl(C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4} alkylkarbonyloksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, N-[hydroksy(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})alkylkarbamoyl, (C_{3-6})cykloalkylkarbamoyl, fenylkarbamoyl, halogenarylkarbamoyl, beskyttet karbamoyl, morfolinokarbonyl, morfolinokarbamoyl, tiomorfolin-4-ylkarbonyl, piperidinokarbonyl, piperidinokarbamoyl, hydroksypiperidinokarbonyl, C_{1-4} alkylpiperidino-karbonyl, 2-oksopyrrolidin-1-yl(C_{1-4})alkylkarbamoyl, hydroksy(C_{1-4})alkylpyrrolidin-1-ylkarbonyl, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4})alkylpyrrolidin-1-ylkarbonyl, piperazin-1-ylkarbonyl eller C_{1-4} alkoksykarbonylpiperazin-1-ylkarbonyl,

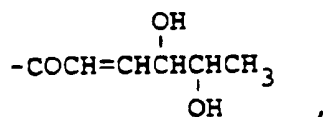
R^4 er hydroksykarbonyloksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, N-[hydroksykarbonyloksy(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})alkylkarbamoyl eller hydroksykarbonyloksypiperidinokarbonyl,

R^1_g er C_{1-4} alkylkarbamoyloksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, N-[hydroksy(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})alkylkarbamoyloksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4} alkylkarbamoyloksy(C_{1-4})alkenoyl, N-[tiomorfolin-4-ylkarbonyloksy(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})alkylkarbamoyl, N-[morfolinokarbonyloksy(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})alkylkarbamoyl eller C_{1-4} alkylkarbamoyloksypiperidinokarbonyl,

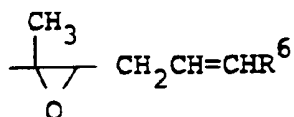
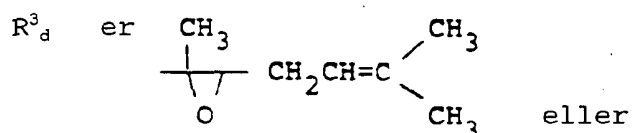


R^5 er fenyl,

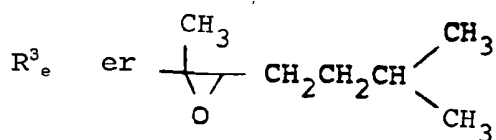
R^1_h er tiomorfolin-4-ylkarbonyl eller



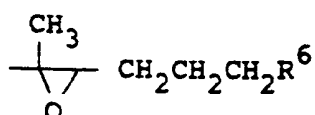
R^1_i er 1-okсотiomorfolin-4-ylkarbonyl, 1,1-dioksotio-
 morfolin-4-ylkarbonyl eller $-\text{COCH}=\text{CHCHO}$,



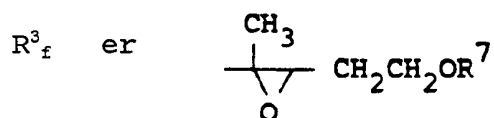
hvor R^6 har den ovenfor
 angitte betydning,



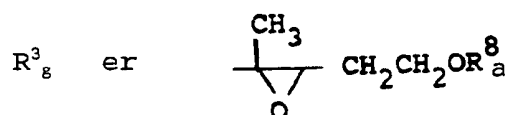
eller



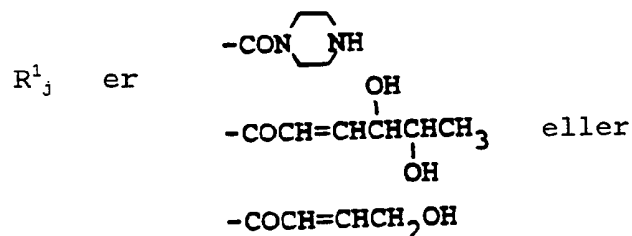
hvor R^6 har den ovenfor
angitte betydning,



hvor R^7 er C_{1-4}
alkoksykarbonyl(C_{1-4})alkyl
eller fenyl(C_{1-4})alkyl, som kan
være substitueret med halogen
eller C_{1-4} alkyl,



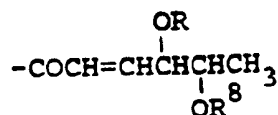
hvor R^8_a er C_{1-4} alkanoyl eller
 C_{1-4} alkylkarbamoyl,



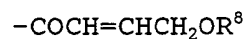
eller



hvor R^8_b er C_{1-4} alkansulfonyl,



hvor R^8 er C_{1-4} alkanoyl eller
fenyl(C_{1-4})alkanoyl, eller



hvor R^8 er acyl,

R^1_l er karboksy(C_{1-4})alkyl, og

R^1_m er C_{1-4} alkylkarbamoyl(C_{1-4})alkyl.

Utgangsforbindelsen (II) kan fremstilles på konvensjonell måte, f.eks. som beskrevet i Journal of the American Chemical Society 94, 2549 (1972).

Utgangsforbindelsene (III) og (IV) kan også fremstilles på konvensjonell måte som beskrevet i utførelseseksemplene nedenfor.

Saltene av forbindelsene (Ia), (Ib), (Ig) og (It) kan f.eks. være et uorganisk eller organisk syresalt så som de salter som er eksemplifisert under forklaringen av saltene av den omhandlede forbindelse (I).

Saltene av forbindelsene (If) og (III) kan f.eks. være et metallsalt, et ammoniumsalt eller et organisk aminsalt så som de salter som er eksemplifisert under forklaringen av saltene av den omhandlede forbindelse (I).

Saltene av forbindelsene (Ii), (Ij), (Ik), (In), (Io), (Ir) og (Is) er de samme salter som de som er eksemplifisert under forklaringen av saltene av den omhandlede forbindelse (I).

De ovenfor beskrevne fremgangsmåter forklares nærmere i det følgende.

FREMGANGSMÅTE 1

Den omhandlede forbindelse (Ia) eller et salt derav kan fremstilles ved omsetning av forbindelsen (II) med forbindelsen (III) eller reaktive derivater derav eller et salt derav.

De reaktive derivater av forbindelsen (III) kan f.eks. være et syrehalogenid (f.eks. syreklorid, etc.), et syreanhydrid, et aktivert amid, en aktivert ester, et isocyanat (f.eks. lavere alkylisocyanat, cyklo(lavere)alkylisocyanat, arylisocyanat,

etc.) og lignende.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av en organisk eller uorganisk base så som de baser som er eksemplifisert under forklaringen av fremgangsmåte 2.

Denne reaksjon utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel som ikke har noen skadelig innvirkning på reaksjonen, så som metanol, etanol, propanol, tetrahydrofuran, kloroform og lignende.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk, og reaksjonen kan utføres under betingelser fra oppvarmning til avkjøling.

FREMGANGSMÅTE 2

Den omhandlede forbindelse (Ib) eller et salt derav kan fremstilles ved omsetning av forbindelsen (II) med forbindelsen (IV).

Denne reaksjon utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel som ikke har noen skadelig innvirkning på reaksjonen, så som N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, tetrahydrofuran og lignende.

Reaksjonen kan fortrinnsvis utføres i nærvær av en organisk eller uorganisk base så som et alkalimetall (f.eks. natrium), et jordalkalimetall (f.eks. kalsium), et alkali- eller jordalkalimetallhydrid (f.eks. natriumhydrid, kalsiumhydrid, etc.), et alkali- eller jordalkalimetallhydroksyd (f.eks. natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, kalsiumhydroksyd, etc.), et alkali- eller jordalkalimetallkarbonat eller -hydrogenkarbonat (f.eks. natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat), et alkali- eller jordalkalimetallalkoksyd (f.eks. natriumetoksyd, litiumetoksyd, magnesiumetoksyd), et trialkylamin (f.eks. trietylamin), pyridin, en

bicyklodiazaforbindelse (f.eks. 1,5-diazabicyklo[3.4.0]nonen-5, 1,5-diazabicyklo[5.4.0]undecen-5, etc.) og lignende.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk, og reaksjonen kan utføres under betingelser fra avkjøling til oppvarmning.

FREMGANGSMÅTE 3 Forbindelse (Ic) → forbindelse (Id)

FREMGANGSMÅTE 4 Forbindelse (Ie) → forbindelse (If)

Forbindelsen (Id) eller (If) kan fremstilles ved å underkaste forbindelsen (Ic) eller (Ie) en reaksjon for å fjerne karbamoyl- (eller karboksy-)beskyttelsesgruppen.

Denne reaksjon for å fjerne beskyttelsesgruppen kan f.eks. være hydrolyse, reduksjon og lignende.

Hydrolysen utføres fortrinnsvis i nærvær av en uorganisk eller organisk syre (f.eks. saltsyre, svovelsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, etc.) eller en uorganisk eller organisk base (f.eks. natriumhydroksyd, etc.).

Reaksjonen ifølge denne fremgangsmåte utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel som ikke har noen skadelig innvirkning på reaksjonen, så som vann, metanol, etanol, propanol, eddiksyre og lignende i et temperaturområde fra avkjøling til oppvarmning.

FREMGANGSMÅTE 5 Forbindelse (V) → forbindelse (Ig)

FREMGANGSMÅTE 6 Forbindelse (VI) → forbindelse (Ih)

Den omhandlede forbindelse (Ig) eller (Ih) eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette forbindelsen (V) eller (VI) eller et reaktivt derivat derav ved karboksygruppen med et

amin.

Det reaktive derivat ved karboksygruppen av forbindelsene (V) eller (VI) kan f.eks. være en arylester derav (f.eks. p-nitrofenylester, etc.) og lignende.

Aminet kan f.eks. være et primært eller sekundært amin så som et lavere alkylamin, hydroksy(C₁₋₄)alkylamin, C₁₋₄ alkyltio (C₁₋₄)alkylamin, N-[hydroksy(C₁₋₄)alkyl](C₁₋₄)alkylamin, C₁₋₄ alkoksy(C₁₋₄)alkylamin, alkoksy(C₁₋₄)alkylamin, morfolin, piperazin, C₁₋₄ alkoksykarbonylpiperazin, C₁₋₄ alkylpiperidin, tiomorfolin, aminopiperidin, 2-oksopyrrolidiny(C₁₋₄)alkylamin, aminomorfolin, hydroksypiperazin, hydroksy (C₁₋₄)alkylpyrrolidin, C₁₋₄ alkoksy(C₁₋₄)alkylpyrrolidin og lignende.

Denne reaksjon utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel som ikke har noen skadelig innvirkning på reaksjonen, så som diklormetan, kloroform, dimetylsulfoksyd og lignende.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk, og reaksjonen kan utføres under betingelser fra oppvarmning til avkjøling.

FREMGANGSMÅTE 7

Forbindelsen (Ij) eller et salt derav kan fremstilles ved å underkaste forbindelsen (Ii) eller et salt derav ozonolyse og derefter redusere den resulterende forbindelse.

Ozonolysen kan utføres på konvensjonell måte.

Reduksjonen kan utføres ved anvendelse av et vanlig reduksjonsmiddel så som et alkalimetallborhydrid (f.eks. natriumborhydrid) og lignende.

Disse reaksjoner utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel som ikke har noen skadelig innvirkning på reaksjonen, så som

metanol, diklormetan, kloroform, dimetylsulfoksyd og lignende.

Reaksjonen utføres vanligvis under avkjøling.

FREMGANGSMÅTE 8

Forbindelsen (Ik) eller et salt derav kan fremstilles ved å underkaste forbindelsen (Ii) eller et salt derav ozonolyse og derefter behandle den resulterende forbindelse med metylsulfid og derefter omsette den resulterende forbindelse med forbindelsen (VII).

Ozonolysen og den etterfølgende behandling med metylsulfid kan utføres på konvensjonell måte.

Disse reaksjoner kan utføres i et oppløsningsmiddel som ikke har noen skadelig innvirkning på reaksjonen, så som diklormetan under avkjøling.

Den siste reaksjon utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel som ikke har noen skadelig innvirkning på reaksjonen, under betingelser fra oppvarming til avkjøling.

FREMGANGSMÅTE 9

Forbindelsen (Im) kan fremstilles ved oksydasjon av forbindelsen (Il).

Oksydasjonen utføres vanligvis ved anvendelse av et vanlig oksydasjonsmiddel (f.eks. natriumperjodid, halogenperbenzoesyre etc.) i et oppløsningsmiddel som ikke har noen skadelig innvirkning på reaksjonen, så som vann, dioksan, diklormetan, metanol og lignende under avkjøling.

FREMGANGSMÅTE 10

Forbindelsen (Io) eller et salt derav kan fremstilles ved å underkaste forbindelsen (In) eller et salt derav katalytisk reduksjon.

Den katalytiske reduksjon kan utføres ved anvendelse av en vanlig katalysator (f.eks. PtO_2) i et oppløsningsmiddel som ikke har noen skadelig innvirkning på reaksjonen, så som etylacetat og lignende ved omgivelsestemperatur.

FREMGANGSMÅTE 11

Forbindelsen (Iq) kan fremstilles ved reduksjon av forbindelsen (Ip).

Reduksjonen utføres vanligvis ved anvendelse av et vanlig reduksjonsmiddel så som et alkalimetallborhydrid (f.eks. natriumborhydrid) i et oppløsningsmiddel som ikke har noen skadelig innvirkning på reaksjonen, så som vann, metanol, dimetylformamid og lignende under betingelser fra avkjøling til kraftig oppvarming.

FREMGANGSMÅTE 12

Forbindelsen (Ir) kan fremstilles ved omsetning av forbindelsen (Ij) med et alkyleringsmiddel.

Alkyleringsmidlet kan f.eks. være et $\text{ar}(\text{C}_{1-4})$ alkylhalogenid (f.eks. benzylbromid, etc.) eller et C_{1-4} alkylhalogen(C_{1-4})-alkanat (f.eks. etylbromacetat, etc.) og lignende.

Denne reaksjon utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel så som toluen, dimetylformamid og lignende under milde betingelser.

FREMGANGSMÅTE 13 Forbindelse (Ij) → forbindelse (Is)

FREMGANGSMÅTE 14 Forbindelse (It) → forbindelse (Iu)

Forbindelsen (Is), (Iu) eller et salt derav kan fremstilles ved omsetning av forbindelsen (Ij), (It) eller et salt derav med et acyleringsmiddel.

Acyleringsmidlet har formelen: R^8OH (VIII), hvor R^8 er acyl eller et reaktivt derivat derav eller et salt derav. Det reaktive derivat av forbindelsen (VIII) er det samme som de som er eksemplifisert under forklaringen av forbindelsen (III).

Denne acylering utføres under de samme betingelser som fremgangsmåte 1.

FREMGANGSMÅTE 15

Forbindelsen (Iw) kan fremstilles ved omsetning av forbindelsen (Iv) eller et reaktivt derivat ved karboksygruppen med et C_{1-4} alkylamin.

Det lavere alkylamin kan f.eks. være metylamin, etylamin, propylamin og lignende. Det reaktive derivat av forbindelsen (Iv) kan f.eks. være et syrehalogenid og lignende.

Reaksjonsbetingelsene for denne fremgangsmåte er de samme som for fremgangsmåte 1.

Den omhandlede forbindelse som er fremstilt ved ovenstående fremgangsmåter, kan isoleres og renses på konvensjonell måte.

Den omhandlede forbindelse (I) fremstilt ifølge oppfinnelsen har angiogenese-inhiberende virkning og er derfor nyttig til behandling av faste tumorer, reumatoid artritt, diabetisk

retinopati, psoriasis og lignende.

Følgende test anføres for å belyse den angiogenese-inhiberende virkning av den omhandlede forbindelse (I).

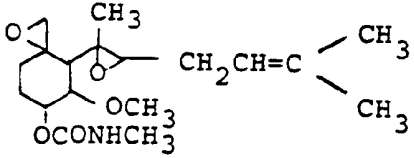
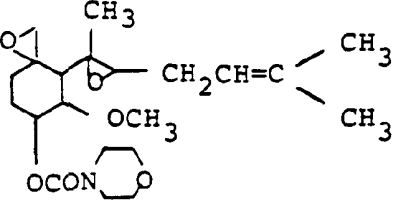
Virkning av den omhandlede forbindelse (I) på
endotelcellevekst

Endotelceller fra human navlestrengsvene (HUVEC) ble anvendt til dette eksperiment.

HUVEC (2×10^3 celler pr. brønn) ble utplatet på mikrotiterplater med 96 brønner som i forveien var overtrukket med human fibronektin og inkubert med MCDB 151-medium [GIBCO] tilsatt 15% FBS (føtalt bovint serum), 100 $\mu\text{g/ml}$ ECGS (endotelcelle-vekstsupplement), 10 $\mu\text{g/ml}$ heparin i nærvær av testforbindelsen ved 37°C under 5% CO₂ i luft i 5 dager. Ved avslutningen av eksperimentene ble veksthastigheten av HUVEC målt ifølge MTT-metoden [Cancer Treatment Reports 71, 1141-1149 (1987)].

Testforbindelsen inhiberte proliferasjon av human navlestrengs-endotelceller.

Testforbindelsenes IC₅₀-verdier [de doser av testforbindelsene som ga 50% inhibering av endotelcellevekst] ble bestemt grafisk og er vist i følgende tabell:

Testforbindelse	IC ₅₀ (μg/ml)
	$2,1 \times 10^{-4}$
	$6,2 \times 10^{-4}$

Dosen av den omhandlede forbindelse (I) kan varieres avhengig av forskjellige faktorer så som sykdommens art, pasientens vekt og/eller alder og dessuten den administreringsvei som skal anvendes.

Den foretrukne dose av den omhandlede forbindelse (I) velges vanligvis i doseområdet 0,01-10 mg/kg/dag i tilfelle av injeksjon og 0,5-50 mg/kg/dag i tilfelle av oral administrering.

Oppfinnelsen vil i det følgende bli beskrevet nærmere under henvisning til nedenstående eksempler.

EKSEMPEL 1

Til en oppløsning av 6-hydroksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranylmetyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (14,8 mg) i frisk destillert tetrahydrofuran (0,5 ml) ble det på én gang satt natriumhydrid (2,5 mg) ved 5°C. Blandingen ble omrørt i en halv time ved den samme temperatur, og derefter ble metylisocyanat (6 μl) tilsatt. Etter omrøring ved

omgivelsestemperatur i 1,5 time ble blandingen behandlet med metylisocyanat (6 μ l) for at reaksjonen skal bli fullstendig.

Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3,25 timer ved omgivelsestemperatur og fortynnet med dietyleter. Den organiske fase ble vasket med saltvann, tørret og konsentrert, hvilket ga en rå olje som ble renset ved preparativ tynnskiktskolonnekromatografi, hvilket ga 6-metylkarbamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (11 mg) i form av krystaller, smp. 9293°C.

IR (CHCl_3): 3460, 3360, 1715 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,0-1,15 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,65-2,54 (6H, m), 2,54 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 2,55 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,79 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 2,97 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 3,47 (3H, s), 3,64 (1H, dd, $J=11\text{Hz}$ og 3Hz), 4,75 (1H, bred s), 5,20 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 5,50 (1H, bred s).

EKSEMPEL 2

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 1:

(1) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-fenylkarbamoyloksy-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl_3): 1720, 1600, 1520, 1440, 1380, 1200, 1100 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,04-1,16 (1H, m), 1,24 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,74-2,50 (6H, m), 2,58 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,62 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,01 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,48 (3H, s), 3,72 (1H, dd, $J=10\text{Hz}$ og 3Hz), 5,22 (1H, m), 5,56 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,05-7,45 (5H, m).

(2) 6-Etylkarbamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 65°C.

IR (CHCl₃): 3450, 1705 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,99-1,30 (1H, m), 1,14 (3H, t, J=8Hz), 1,22 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,78-2,48 (6H, m), 2,56 (1H, d, J=4Hz), 2,58 (1H, t, J=5Hz), 2,99 (1H, d, J=4Hz), 3,22 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,64 (1H, dd, J=2Hz og 12Hz), 4,75 (1H, bred s), 5,21 (1H, t, J=7Hz), 5,50 (1H, bred s).

(3) 6-Isopropylkarbamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 3430, 1700 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,00-1,23 (1H, m), 1,17 (6H, d, J=6Hz), 1,22 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,78-2,48 (6H, m), 2,54 (1H, d, J=4Hz), 2,57 (1H, t, J=5Hz), 2,98 (1H, d, J=4Hz), 3,45 (3H, s), 3,65 (1H, dd, J=2Hz og 12Hz), 3,80 (1H, m), 4,61 (1H, d, J=7Hz), 5,21 (1H, t, J=7Hz), 5,48 (1H, s).

(4) 6-Cykloheksylkarbamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp.
61°C.

IR (CHCl₃): 3440, 1700 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,99-2,49 (18H, m), 1,22 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 2,55 (1H, d, J=4Hz), 2,57 (1H, t, J=5Hz), 2,97 (1H, d, J=4Hz), 3,45 (3H, s), 3,65 (1H, dd, J=2Hz og 12Hz), 4,69 (1H, d, J=8Hz), 5,22 (1H, t, J=7Hz), 5,46 (1H, s).

(5) 6-(4-Klorfenylkarbamoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp.
63-66°C.

IR (CHCl₃): 3430, 1720 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,04-1,18 (1H, m), 1,24 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,83-2,50 (6H, m), 2,58 (1H, d, J=4Hz), 2,61 (1H, t, J=5Hz), 3,01 (1H, d, J=4Hz), 3,47 (3H, s), 3,72 (1H, dd, J=2Hz og 12Hz), 5,22 (1H, t, J=7Hz), 5,58 (1H, bred s), 6,88 (1H, bred s), 7,21-7,42 (4H, m).

(6) 6-Propylkarbamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 87-88°C.

IR (CHCl₃): 3450, 1705, 1510, 1230, 1125, 1100 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,93 (3H, t, J=8Hz), 1,00-1,13 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,52 (2H, m), 1,68 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,80-2,48 (6H, m), 2,52 (1H, d, J=4Hz), 2,58 (1H, t, J=6Hz), 3,14 (2H, q, J=7Hz), 3,46 (3H, s), 3,65 (1H, dd, J=3Hz og 11Hz), 4,80 (1H, bred s), 5,20 (1H, bred t, J=7Hz), 5,45 (1H, bred s).

(7) 6-(Butylkarbamoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 68-69°C.

IR (CHCl₃): 3450, 1710, 1510, 1240, 1130, 1100 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,93 (3H, t, J=8Hz), 1,00-1,12 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,22-1,58 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,75-2,45 (6H, m), 2,52 (1H, d, J=4Hz), 2,54 (1H, t, J=6Hz), 2,95 (1H, d, J=4Hz), 3,14 (2H, q, J=7Hz), 3,45 (3H, s), 3,63 (1H, dd, J=3Hz og 11Hz), 4,75 (1H, bred s), 5,19 (1H, bred t, J=7Hz), 5,50 (1H, bred s).

(8) 6-Etyltiokarbamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 83-84°C

IR (Nujol): 3300, 1535, 1190 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,98-1,14 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,22 (3H, t, J=6Hz), 1,78-2,50 (6H, m), 2,56 (1H, d, J=4Hz), 2,58 (1H, t, J=6Hz), 2,99 (1H, d, J=4Hz), 3,45 (3H, s), 3,56 (2H, qd, J=5Hz og 6Hz), 3,72 (1H, dd, J=2Hz og 12Hz), 5,21 (1H, bred t, J=7Hz), 6,12 (1H, bred s), 6,38-6,51 (1H, bred s).

EKSEMPEL 3

En oppløsning av 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)-oksiranyl]-6-(trikloracetylkarbamoyloksy)-1-

oksaspiro[2,5]oktan (26 mg) og trietylamin (9,9 μ l) i en blanding av vann (0,8 ml) og etanol (0,8 ml) ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Blandingen ble fortynnet med dietyleter og vasket med saltvann. Blandingen ble tørret og inndampet, hvilket ga 6-karbamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (18,2 mg) som et hvitt fast stoff, smp. 125-126°C.

IR (CHCl_3): 3300, 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10-1,20 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,85-2,48 (7H, m), 2,58 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,62 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,00 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,50 (3H, s), 3,74 (1H, dd, $J=12\text{Hz}$ og 2Hz), 4,91 (1H, bred s), 5,20 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 5,45 (1H, bred s).

EKSEMPEL 4

Til en oppløsning av 6-hydroksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (14,1 mg) i frisk destillert tetrahydrofuran (0,5 ml) ble det på én gang satt natriumhydrid (2,0 mg, 60% oljedispersjon) ved 5°C. Blandingen ble omrørt i en halv time ved den samme temperatur, og derefter ble morfolinokarbonylklorid (6,8 mg) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved omgivelsestemperatur og fortynnet med dietyleter (2 ml). Den organiske fase ble vasket med vann, tørret og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel [eluering med dietyleter/n-heksan (2:1)], hvilket ga 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(morfolinokarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan (9,7 mg) i form av en olje.

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

NMR (CDCl_3 , δ): 1,05-1,17 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,79-2,46 (6H, m), 2,54 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,60 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,00 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,47 (3H, s), 3,36-3,58

og 3,58-3,75 (9H, m), 5,22 (1H, m), 5,58 (1H, m).

EKSEMPEL 5

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 4:

(1) 6-Cinnamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 1700, 1635, 1445, 1310, 1170 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,06-1,20 (1H, m), 1,25 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,85-2,50 (6H, m), 2,48 (1H, d, J=4Hz), 2,62 (1H, t, J=6Hz), 3,02 (1H, d, J=4Hz), 3,48 (3H, s), 3,72 (1H, dd, J=10Hz og 3Hz), 5,22 (1H, m), 5,77 (1H, m), 6,50 (1H, d, J=15Hz), 7,33-7,58 (5H, m), 7,68 (1H, d, J=15Hz).

(2) 6-Cykloheksanoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 1720, 1405, 1375, 1170, 1130, 1100 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,00-1,14 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,20-2,25 (15H, m), 1,65 (3H, s), 1,72 (3H, s), 2,25-2,47 (2H, m), 2,55 (1H, d, J=4Hz), 2,60 (1H, t, J=6Hz), 2,98 (1H, d, J=4Hz), 3,40 (3H, s), 3,63 (1H, dd, J=3Hz og 11Hz), 5,20 (1H, bred t, J=8Hz), 5,62 (1H, m).

(3) 6-Dimetylkarbamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 1680, 1480, 1440, 1395, 1375, 1180 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,00-1,18 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,80-2,46 (6H, m), 2,53 (1H, d, J=4Hz), 2,58 (1H, d, J=6Hz), 2,90 (6H, s), 3,00 (1H, d, J=4Hz), 3,46 (3H, s), 3,63 (1H, dd, J=3Hz og 11Hz), 5,22 (1H, t, J=8Hz), 5,57 (1H, bred s).

EKSEMPEL 6

Til en oppløsning av 6-hydroksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (14,1 mg) i ny- destillert tetrahydrofuran (0,5 ml) ble det på én gang satt natriumhydrid (6,0 mg, 60% oljedispersjon) ved 5°C. Blandingen ble omrørt i en halv time ved den samme temperatur, og derefter ble isobutylklorformiat (7 mg) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved omgivelsestemperatur og derefter fortynnet med dietyleter. Den organiske fase ble vasket med saltvann, tørret og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel [eluering med dietyleter/n-heksan (1:3)], hvilket ga 6-isobutoksykarbonyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (5,1 mg) i form av en olje.

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

NMR (CDCl_3 , δ): 0,94 (6H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,00-1,13 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,80-2,45 (7H, m), 2,52 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,55 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,95 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,45 (3H, s), 3,63 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$ og 11Hz), 3,90 (2H, m), 5,19 (1H, bred t, $J=8\text{Hz}$), 5,45 (1H, bred s).

EKSEMPEL 7

Til en oppløsning av 6-hydroksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (14,1 mg) i ny-destillert tetrahydrofuran (0,5 ml) i et isbad ble det på én gang satt natriumhydrid (60% oljedispersjon, 2,0 mg). Suspensjonen ble omrørt i en halv time ved den samme temperatur, og jodmetan (71 mg) ble tilsatt. Etter omrøring i 2 timer ved omgivelsestemperatur ble blandingen fortynnet med dietyleter og vasket med vann. Den organiske fase ble tørret og inndampet, hvilket ga en rå olje som ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av dietyleter og n-heksan (1:2), hvilket ga 5,6-dimetoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (14,2 mg) i form av en olje.

IR (CHCl_3): 1440, 1380, 1105 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,93-1,07 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,72 (3H, s), 1,93-2,45 (6H, m), 2,51 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,56 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,95 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,42 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,59 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$ og 10Hz), 3,92 (1H, m), 5,19 (1H, m).

EKSEMPEL 8

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 7:

(1) 6-Benzyloksi-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)-oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl_3): 1450, 1380 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,95-1,10 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,55-2,48 (6H, m), 2,53 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 2,58 (1H,

t, $J=6\text{Hz}$), 2,96 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 3,41 (3H, s), 3,58 (1H, dd, $J=11\text{Hz}$ og 2Hz), 4,10 (1H, m), 4,70 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$), 5,22 (1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 7,28-7,45 (5H, m).

(2) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(2-pyridylmetoksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl_3): 1590, 1430, 1370, 1105 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,96-1,10 (1H, m), 1,23 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 2,01-2,46 (6H, m), 2,52 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,60 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,97 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,43 (3H, s), 3,62 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$ og 10Hz), 4,18 (1H, m), 4,75 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4,85 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 5,22 (1H, m), 7,16 (1H, m), 7,55-7,72 (2H, m), 8,52 (1H, m).

(3) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(2-kinolylmetoksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 82-83°C.

IR (CHCl_3): 1420, 1375, 1200, 1100 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,97-1,12 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,75 (3H, s), 2,02-2,48 (6H, m), 2,55 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,62 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,99 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,45 (3H, s), 3,65 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$ og 11Hz), 4,22 (1H, bred s), 4,98 (2H, s), 5,24 (1H, m), 7,53 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,72 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,84 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,18 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

(4) 6-(4-Klorbenzyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl_3): 1680, 1485, 1440, 1380, 1200 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,95-1,10 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,90-2,46 (6H, m), 2,52 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,56 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,96 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,41 (3H, s), 3,58 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$ og 10Hz), 4,08 (1H, bred s), 4,60 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 4,71 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5,20 (1H, bred t, $J=5\text{Hz}$), 7,30 (4H, s).

(5) 5-Metoksy-6-(4-metoksybenzyloksy)-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 1605, 1505, 1440, 1375, 1300, 1240, 1205 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ): 0,91-1,08 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,62 (3H, s), 1,72 (3H, s), 1,88-2,44 (6H, m), 2,49 (1H, d, J=4Hz), 2,53 (1H, t, J=6Hz), 2,95 (1H, d, J=4Hz), 3,38 (3H, s), 3,56 (1H, dd, J=3Hz og 10Hz), 3,32 (3H, s), 4,07 (1H, bred s), 4,55 (1H, d, J=11Hz), 4,65 (1H, d, J=11Hz), 5,20 (1H, bred t, J=5Hz), 6,86 (2H, d, J=6Hz), 7,30 (2H, d, J=6Hz).

(6) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(2-naftylmetoksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 1440, 1370, 1220, 1100 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ): 0,95-1,08 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,92-2,45 (6H, m), 2,52 (1H, d, J=4Hz), 2,58 (1H, t, J=6Hz), 2,95 (1H, d, J=4Hz), 3,42 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J=3Hz og 10Hz), 4,14 (1H, bred t, J=8Hz), 4,78 (1H, d, J=13Hz), 4,88 (1H, d, J=13Hz), 7,35-7,66 (3H, m), 7,75-7,90 (4H, m).

(7) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(1-naftylmetoksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 1370, 1100 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ): 0,88-1,04 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,72 (3H, s), 1,82-2,47 (6H, m), 2,49 (1H, d, J=4Hz), 2,58 (1H, t, J=5Hz), 2,93 (1H, d, J=4Hz), 3,42 (3H, s), 3,60 (1H, dd, J=2Hz og 12Hz), 4,22 (1H, bred s), 5,03 (1H, d, J=12Hz), 5,22 (1H, bred t, J=7Hz), 5,30 (1H, d, J=12Hz), 7,32-7,60 (4H, m), 7,22-7,90 (2H, m), 8,18-8,27 (1H, m).

(8) 6-Etoksykarbonylmetoksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 1740, 1440, 1380, 1130 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ): 0,95-1,10 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7Hz), 1,66 (3H, s), 1,72 (3H, s), 2,02-2,48 (6H, m), 2,52 (1H, d, J=4Hz), 2,58 (1H, t, J=6Hz), 2,95 (1H, d, J=4Hz), 3,48

(3H, s), 3,60 (1H, dd, J=10Hz og 3Hz), 4,20 (3H, m), 4,25 (1H, d, J=16Hz), 4,48 (1H, d, J=16Hz), 5,20 (1H, m).

EKSEMPEL 9

En blanding av 6-etoksykarbonylmetoksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (17 mg) og 1N vandig natriumhydroksydoppløsning (0,09 ml) i etanol (0,2 ml) ble omrørt i 1 time ved omgivelsestemperatur. Oppløsningen ble nøytralisert med 1N saltsyre, og den fraskilte olje ble ekstrahert med dietyleter. Oppløsningsmidlet ble tørret og konsentrert i vakuum, hvilket ga 6-karboksymetoksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (14,4 mg) i form av en olje.

IR (CHCl₃): 3400, 1760, 1440, 1370, 1120 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,96-1,10 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,72 (3H, s), 1,77-2,46 (6H, m), 2,46 (1H, d, J=4Hz), 2,62 (1H, t, J=6Hz), 2,95 (1H, d, J=4Hz), 3,56 (3H, s), 3,70 (1H, dd, J=10Hz og 3Hz), 3,95 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=16Hz), 5,20 (1H, m), 5,80 (1H, bred s).

EKSEMPEL 10

Til en blanding av 6-hydroksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (423 mg) og pyridin (474 mg) i diklormetan (9 ml) ble det porsjonsvis satt 4-nitrofenylklorformiat (1,2 g) ved omgivelsestemperatur. Etter omrøring i 3 timer ble 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(4-nitrofenoksykarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan fremstilt i reaksjonsblandingen. Til blandingen ble satt 3-amino-1-propanol (2,25 g) på én gang. Blandingen ble omrørt i 2 timer ved omgivelsestemperatur og derefter fortynnet med dietyleter (20 ml). Oppløsningen ble suksessivt vasket med saltvann, 1N vandig saltsyre, 1N vandig natriumhydroksyd og saltvann. Oppløsningsmidlet ble tørret og avdampet i vakuum,

hvilket ga en rå olje som ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med etylacetat, hvilket ga 6-(3-hydroksypropylkarbamoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (400 mg) i form av krystaller, smp. 56-58°C.

IR (Nujol): 3350, 1680, 1530, 1260 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,00-1,13 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,65-2,50 (10H, m), 2,52-2,61 (2H, m), 2,98 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,20-3,45 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,58-3,75 (4H, m), 5,20 (1H, bred t, $J=8\text{Hz}$), 5,50 (1H, bred s).

EKSEMPEL 11

Til en blanding av 6-(3-hydroksypropylkarbamoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (15 mg) og pyridin (12,3 mg) i diklormetan (1 ml) ble det porsjonsvis satt 4-nitrofenylklorformiat (32 mg) ved omgivelsestemperatur. Etter omrøring i 2 timer ble 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(4-nitrofenoksykarbonyloksypropylkarbamoyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan fremstilt i reaksjonsblandingen. Til blandingen ble satt en 30% metanoloppløsning av metylamin (7 mg) på én gang. Blandingen ble omrørt i 1 time ved omgivelsestemperatur og fortynnet med dietyleter (5 ml).

Oppløsningen ble suksessivt vasket med saltvann, 1N vandig saltsyre, 1N vandig natriumhydroksyd og saltvann. Oppløsningsmidlet ble tørret og avdampet i vakuum, hvilket ga en rå olje som ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med dietyleter, hvilket ga 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-[3-(metylkarbamoyloksy)propylkarbamoyloksy]-1-oksaspiro[2,5]oktan (13,8 mg) i form av krystaller, smp. 52-54°C.

IR (Nujol): 3350, 1700, 1525, 1460, 1110 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,00-1,12 (1H, m), 1,71 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,80 (3H, s), 1,81-2,48 (9H, m), 2,50-2,62 (2H, m), 2,97 (3H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,98 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,10-3,38 (2H, m), 3,45 (3H,

s), 3,64 (1H, dd, J=3Hz og 11Hz), 4,02-4,38 (2H, m), 4,93-5,13 (1H, m), 5,13-5,25 (1H, m), 5,50 (1H, bred s).

EKSEMPEL 12

Til en blanding av 6-hydroksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (9,2 g) og pyridin (10,3 g) i diklormetan (92 ml) ble det porsjonsvis satt 4-nitrofenylklorformiat (13,1 g) ved omgivelsestemperatur. Etter omrøring i 3 timer ble 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(4-nitrofenoksykarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan fremstilt i reaksjonsblandingen. Til blandingen ble satt morfolin (28,4 g) på én gang. Oppløsningen ble omrørt i 8 timer ved omgivelsestemperatur og derefter fortynnet med dietyleter (300 ml). Oppløsningen ble suksessivt vasket med saltvann, 1N vandig saltsyre, 1N vandig natriumhydroksyd og saltvann. Oppløsningsmidlet ble tørret og avdampet i vakuum, hvilket ga 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-morfolinokarbonyloksy-1-oksaspiro[2,5]oktan (13,1 g) i form av en olje.

IR (CHCl₃): 1690, 1430, 1205 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,05-1,17 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,79-2,46 (6H, m), 2,54 (1H, d, J=4Hz), 2,60 (1H, t, J=6Hz), 3,00 (1H, d, J=4Hz), 3,47 (3H, s), 3,36-3,58 og 3,58-3,75 (9H, m), 5,22 (1H, m), 5,58 (1H, m).

EKSEMPEL 13

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 12:

(1) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-fenyl-2-propenyl)oksiranyl]-6-metylkarbamoyloksy-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 45°C.

IR (CHCl₃): 3450, 1705 cm⁻¹

NMR (CDCl_3 , δ): 0,98-1,13 (1H, m), 1,26 (3H, s), 1,78-2,15 (4H, m), 2,43-2,64 (2H, m), 2,56 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,72 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,78 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 2,95 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,47 (3H, s), 3,66 (1H, dd, $J=12$ og 3Hz), 4,66-4,83 (1H, bred s), 5,46-5,56 (1H, bred s), 6,24 (1H, dt, $J=16$ og 7Hz), 6,56 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,19-7,41 (5H, m).

(2) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(3-metyltiopropylkarbamoyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl_3): 3450, 1705 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,00-1,16 (1H, m), 1,23 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,72-2,48 (8H, m), 2,13 (3H, s), 2,48-2,65 (4H, m), 3,00 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,30 (2H, dt, $J=7\text{Hz}$), 3,47 (3H, s), 3,66 (1H, dd, $J=12$ og 2Hz), 4,81-4,97 (1H, m), 5,22 (1H, bred t, $J=7\text{Hz}$), 5,44-5,56 (1H, bred s).

(3) 6-(4-Etoksykarbonylpiperazinokarbonyloksy)-5-metyl-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 88-89°C.

IR (Nujol): 1690, 1230 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,05-1,18 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,78-2,13 (4H, m), 2,20 (1H, bred t, $J=7\text{Hz}$), 2,26-2,48 (1H, m), 2,56 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,57 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,00 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,47 (3H, s), 3,38-3,60 (8H, bred s), 3,65 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$ og 12Hz), 4,16 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,20 (1H, bred t, $J=7\text{Hz}$), 5,58 (1H, bred s).

(4) 6-(N-Hydroksyetyl-N-metylkarbamoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl_3): 3450, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 1,02-1,16 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,80-2,25 (5H, m), 2,27-2,48 (1H, m), 2,55 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,58 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 2,66-2,95 (1H, bred), 2,96 (3H, s), 2,98 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,45 (3H, s), 3,40-3,48 (2H, bred s),

3,64 (1H, dd, $J=12$, 2Hz), 3,69-3,83 (2H, m), 5,20 (1H, bred t, $J=7$ Hz), 5,46-5,62 (1H, bred s).

EKSEMPEL 14

Til en blanding av 6-hydroksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (26 mg), pyridin (44 μ l) og 4-dimetylaminopyridin (2 mg) i diklormetan (0,8 ml) ble det dråpevis satt 4-nitrofenylklorformiat (20 mg) ved omgivelsestemperatur. Etter omrøring i 2 timer ble tilsatt piperidin (40 μ l) på én gang. Oppløsningen ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur og derefter fortynnet med dietyleter (20 ml). Blandingen ble suksessivt vasket med saltvann, vandig mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning og saltvann. Blandingen ble tørret og inndampet under redusert trykk, hvilket ga en rå olje som ble rensed ved preparativ tynnskiktskromatografi, hvilket ga 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-piperidinokarbonyloksy-1-oksaspiro[2,5]oktan (34,3 mg), olje.

IR (CHCl_3): 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,03-1,16 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,46-2,46 (12H, m), 2,52 (1H, d, $J=4$ Hz), 2,58 (1H, t, $J=6$ Hz), 2,99 (1H, d, $J=4$ Hz), 3,33-3,53 (4H, m), 3,46 (3H, s), 3,64 (1H, dd, $J=2$ Hz og 12Hz), 5,21 (1H, bred t, $J=8$ Hz), 5,55 (1H, bred s).

EKSEMPEL 15

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 14:

(1) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(4-metylpiperidinokarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl_3): 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 0,94 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,00-1,36 (3H, m), 1,22 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,40-2,48 (9H, m), 2,54 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,58 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,63-2,92 (2H, m), 3,00 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,45 (3H, s), 3,64 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$ og 12Hz), 3,87-4,30 (2H, m), 5,20 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 5,55 (1H, bred s).

(2) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-tiomorfolinokarbonyloksy-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 71-72°C.

IR (Nujol): 1690, 1200, 1110 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,04-1,17 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,78-2,27 (5H, m), 2,28-2,46 (1H, m), 2,46-2,75 (6H, m), 3,00 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,45 (3H, s), 3,65 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$ og 12Hz), 3,63-3,83 (4H, m), 5,21 (1H, bred t, $J=7\text{Hz}$), 5,56 (1H, bred s).

(3) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-piperidinokarbamoyloksy-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl_3): 3450, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,03-1,16 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,80-2,48 (6H, m), 1,43-1,70 (6H, m), 2,54 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,58 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,00 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,30-3,53 (4H, m), 3,46 (3H, s), 3,65 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$ og 12Hz), 5,21 (1H, bred t, $J=7\text{Hz}$), 5,55 (1H, bred s).

(4) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-[3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propylkarbamoyloksy]-1-oksaspiro[2,5]-oktan, olje.

IR (CHCl_3): 3450, 1700, 1660 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,97-1,14 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,63-2,26 (9H, m), 2,27-2,49 (3H, m), 2,52 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,57 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 2,98 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,06-3,26 (2H, m), 3,30-3,52 (4H, m), 3,47 (3H, s), 3,63 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$ og 12Hz), 5,21 (1H, bred t, $J=7\text{Hz}$), 5,46-5,65 (2H, m).

(5) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-morfolinokarbamoyloksy-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 122-123°C.

IR (Nujol): 3250, 1700, 1525, 1250, 1150, 1100 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,04-1,16 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,78-2,48 (6H, m), 2,55 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,56 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,76-2,93 (4H, bred t, $J=5\text{Hz}$), 3,64 (1H, dd, $J=12$ og 2Hz), 3,45 (3H, s), 3,73-3,86 (4H, bred t, $J=5\text{Hz}$), 5,20 (1H, bred t, $J=7\text{Hz}$), 5,52 (1H, bred s), 5,74 (1H, bred s).

(6) 5-Metoksy-6-(2-metoksyetylkarbamoyloksy)-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl_3): 1700, 1510, 1440, 1380, 1200 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,96-1,12 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,77-2,48 (6H, m), 2,55 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,57 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 2,98 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,28-3,41 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,41-3,52 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,64 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$ og 12Hz), 5,05-5,28 (2H, m), 5,50 (1H, bred s).

(7) 6-(4-Hydroksypiperidinokarbonyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl_3): 3530, 1720, 1110 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 1,02-1,16 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,40-2,47 (11H, m), 2,55 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,57 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,00 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,02-3,22 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,64 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$ og 12Hz), 3,74-3,99 (3H, m), 5,20 (1H, bred t, $J=7\text{Hz}$), 5,56 (1H, bred s).

(8) 6-(2-Hydroksymetylpyrrolidinokarbonyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (ren): 3450, 1680, 1420, 1105 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,04-1,16 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,75-2,48 (1H, m), 2,55 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,57 (1H,

t, $J=6\text{Hz}$), 2,98 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,35-3,80 (8H, m), 3,90-4,04 (1H, m), 5,20 (1H, bred t, $J=8\text{Hz}$), 5,60 (1H, bred s).

(9) 5-Metoksy-6-(2-metoksymetylpyrrolidinokarbonyloksy)-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (ren): 1690, 1410, 1100 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,00-1,18 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,77-2,46 (11H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,98 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,15-3,58 (10H, m), 3,90-4,08 (1H, m), 5,20 (1H, bred t, $J=8\text{Hz}$), 5,60 (1H, bred s).

(10) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(3-metyltiopropylkarbamoyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl_3): 3450, 1705 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,00-1,16 (1H, m), 1,23 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,72-2,48 (8H, m), 2,13 (3H, s), 2,48-2,65 (4H, m), 3,00 (1H, 4Hz), 3,30 (2H, td, $J=7\text{Hz}$ og 7Hz), 3,47 (3H, s), 3,66 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$ og 12Hz), 4,81-4,97 (1H, m), 5,22 (1H, bred t, $J=7\text{Hz}$), 5,44-5,56 (1H, bred s).

(11) 6-(2-Hydroksyetylkarbamoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 57-58°C.

IR (ren): 3355, 1710, 1525, 1250, 1100 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,06 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,83 (3H, s), 1,85-2,48 (6H, m), 2,50-2,62 (2H, m), 2,72 (1H, bred t, $J=5\text{Hz}$), 2,98 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,20-3,51 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,59-3,78 (3H, m), 5,11-5,35 (2H, m), 5,52 (1H, bred s).

(12) 5-Metoksy-6-(3-metoksypropylkarbamoyloksy)-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 55-56°C.

IR (CHCl_3 , δ): 3460, 1710, 1105 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,96-1,14 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,68-2,46 (8H, m), 2,54 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,56 (1H,

t, J=7Hz), 2,97 (1H, d, J=6Hz), 3,19-3,37 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,38-3,50 (2H, m), 3,64 (1H, dd, J=14, 2Hz), 4,96-5,10 (1H, m), 5,21 (1H, bred t, J=7Hz), 5,44-5,52 (1H, bred s).

(13) 6-[(3-Etoksykarbonyl)propylkarbamoyloksy]-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 3440, 1715, 1505 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 0,99-1,14 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7Hz), 1,65 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,76-2,26 (6H, m), 2,27-2,48 (4H, m), 2,55 (1H, d, J=6Hz), 2,52-2,60 (1H, m), 2,97 (1H, d, J=6Hz), 3,12-3,32 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,64 (1H, dd, J=14, 2Hz), 4,14 (2H, q, J=7Hz), 4,89 (1H, bred s), 5,12-5,26 (1H, m), 5,50 (1H, bred s).

EKSEMPEL 16

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 11:

(1) 5-Metoksy-6-(4-metylkarbamoyloksypiperidinokarbonyloksy)-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 44-47°C.

IR (Nujol): 3350, 1720, 1690 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,02-1,16 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,47-2,25 (9H, m), 2,36-2,48 (1H, m), 2,55 (1H, d, J=4Hz), 2,57 (1H, t, J=6Hz), 2,81 (3H, d, J=5Hz), 3,01 (1H, d, J=4Hz), 3,18-3,40 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,56-3,83 (2H, m), 3,64 (1H, dd, J=2Hz og 12Hz), 4,54-4,70 (1H, bred s), 4,74-4,95 (1H, bred s), 5,20 (1H, bred t, J=7Hz), 5,57 (1H, bred s).

(2) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-[N-[2-(tiomorfolin-4-ylkarbonyloksy)etyl]-N-metylkarbamoyloksy]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 1680, 1460, 1420, 1100 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,02-1,17 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,60-2,48 (6H, m), 2,50-2,75 (6H, m), 2,87-3,10 (4H, m), 3,46 (3H, s), 3,52-3,86 (7H, m), 4,15-4,34 (2H, m), 5,20 (1H, bred t, J=7Hz), 5,56 (1H, bred s).

(3) 6-[3-(N-Hidroksyetyl-N-metylkarbamoyloksy)propylkarbamoyloksy]-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 3450, 1680 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,81-0,96 (2H, m), 0,97-1,13 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,68-2,25 (7H, m), 2,26-2,48 (1H, m), 2,54 (1H, d, J=4Hz), 2,56 (1H, t, J=6Hz), 2,97 (4H, s), 3,16-3,40 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,40-3,52 (2H, m), 3,64 (1H, dd, J=12, 2Hz), 3,68-3,85 (2H, bred s), 4,19 (2H, t, J=6Hz), 5,20 (1H, bred t, J=7Hz), 5,32-5,55 (1H, m).

(4) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-[3-(morfolinokarbonyloksy)propylkarbamoyloksy]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 3450, 1690 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,98-1,13 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,72-2,26 (7H, m), 2,27-2,48 (1H, m), 2,54 (1H, d, J=4Hz), 2,56 (1H, t, J=5Hz), 2,98 (1H, d, J=4Hz), 3,15-3,36 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,42-3,52 (4H, m), 3,56-3,72 (5H, m), 4,17 (2H, t, J=7Hz), 4,98 (1H, bred t, J=7Hz), 5,20 (1H, bred t, J=7Hz), 5,49 (1H, bred s).

(5) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-[2-(metylkarbamoyloksy)etylkarbamoyloksy]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (ren): 3350, 1710, 1530, 1250 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,98-1,15 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,64 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,75-2,45 (6H, m), 2,50-2,61 (2H, m), 2,78 (3H,

d, $J=5\text{Hz}$), 2,96 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,40 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,62 (1H, dd, $J=11$ og 3Hz), 4,15 (2H, bred t, $J=5\text{Hz}$), 4,77 (1H, bred s), 5,08 (1H, bred s), 5,20 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 5,48 (1H, bred s).

(6) 5-Metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-[4-(metylkarbamoyloksy)butylkarbamoyloksy]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

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

NMR (CDCl_3 , δ): 0,98-1,12 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,45-2,48 (10H, m), 2,49-2,61 (2H, m), 2,78 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 2,97 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,10-3,28 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,62 (1H, dd, $J=15$ og 3Hz), 4,00-4,13 (2H, m), 4,60-4,84 (2H, m), 5,20 (1H, bred d, $J=7\text{Hz}$), 5,47 (1H, bred s).

(7) 5-Metoksy-6-(3-metylkarbamoyloksy-2-propenylkarbonyloksy)-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl_3): 3460, 1715 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,02-1,16 (1H, m), 1,23 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,82-2,48 (6H, m), 2,56 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,60 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,86 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3,00 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,44 (3H, s), 3,69 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$ og 12Hz), 4,70-4,90 (3H, m), 5,22 (1H, bred t, $J=7\text{Hz}$), 5,69 (1H, bred s), 6,06 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,95 (1H, td, $J=4\text{Hz}$ og 16Hz).

EKSEMPEL 17

Til en oppløsning av 6-cykloheksylkarbamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (20 mg) i en blanding av metanol (0,1 ml) og diklormetan (5 ml) ved -78°C ble det ledet ozon i 3 minutter. Nitrogen ble boblet gjennom oppløsningen ved den samme temperatur for å fjerne overskudd av ozon. Oppløsningsmidlene ble avdampet, og residuet ble oppløst i metanol (2 ml). Til oppløsningen ble det på én

gang satt natriumborhydrid (10 mg) ved 5°C. Blandingen ble omrørt ved 5°C i 10 minutter og derefter konsentrert i vakuum. Residuet ble oppløst i diklormetan (20 ml), vasket med saltvann, tørret og inndampet. Den rå olje ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med dietyleter, hvilket ga 6-cykloheksylkarbamoyloksy-4-[3-(2-hydroksyetyl)-2-metyloksiranyl]-5-metoksy-1-oksaspiro[2,5]oktan (11,6 mg) i form av en olje.

IR (CHCl₃): 3440, 1705, 1050 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,22 (3H, s), 1,00-2,15 (18H, m), 2,59 (1H, d, J=4Hz), 2,77 (1H, dd, J=5Hz og 5Hz), 2,91 (1H, d, J=4Hz), 3,46 (3H, s), 3,35-3,55 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J=2Hz og 12Hz), 3,87 (2H, bred s), 4,69 (1H, d, J=7Hz), 5,45 (1H, bred s).

EKSEMPEL 18

Følgende forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 17:

4-[3-(2-Hydroksyetyl)-2-metyloksiranyl]-5-metoksy-6-morfolino-karbonyloksy-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 3450, 1680, 1420, 1200 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,10-1,22 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,61-2,11 (6H, m), 2,60 (1H, d, J=4Hz), 2,80 (1H, dd, J=8 og 5Hz), 2,94 (1H, d, J=4Hz), 3,48 (3H, s), 3,35-3,55 (5H, m), 3,55-3,76 (5H, m), 3,76-3,95 (2H, m), 5,55 (1H, bred s).

EKSEMPEL 19

Til en oppløsning av 6-cykloheksylkarbamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (70 mg) i en blanding av metanol (0,1 ml) og diklormetan (5 ml) ved -78°C ble det ledet ozon i 13 minutter, hvilket ga 6-cykloheksylkarbamoyloksy-5-metoksy-4-(2-metyl-3-formylmetyl-oksiranyl)-1-oksaspiro[2,5]oktan i reaksjonsblandingen. Etter

bobling med nitrogen ble metylsulfid (0,2 ml) satt til blandingen ved den samme temperatur. Blandingen ble omrørt ved -78°C i 15 minutter og fikk oppvarmes til 0°C , hvorefter det ble tilsatt karboetoksymetylen-trifenylfosforan (150 mg). Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer og konsentrert i vakuum. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av dietyleter og n-heksan (1:1), hvilket ga 6-cykloheksylkarbamoyloksy-4-[3-(3-etoksykarbonyl-2-propenyl)-2-metyloksiranyl]-5-metoksy-1-oksaspiro[2,5]oktan (53 mg) i form av en olje.

IR (CHCl_3): $3450, 1705\text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl_3 , δ): 1,01-1,17 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,19-2,14 (15H, m), 2,40-2,50 (2H, m), 2,58 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,71 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$ og 7Hz), 2,82 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,45 (3H, s), 3,42-3,52 (1H, m), 3,65 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$ og 12Hz), 4,20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,66 (1H, bred d, $J=7\text{Hz}$), 6,01 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,00 (1H, dt, $J=6\text{Hz}$ og 15Hz).

EKSEMPEL 20

Til en oppløsning av 6-(4,5-dihydroksy-2-heksenoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (412 mg) i en blanding av metanol (4 ml) og vann (4 ml) ble det i flere porsjoner satt natriumperjodat (215 mg) ved 5°C . Blandingen ble omrørt i en halv time ved den samme temperatur og fortynnet med dietyleter (30 ml). Blandingen ble vasket med saltvann, tørret og konsentrert i vakuum, hvilket ga en rå olje som ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel [eluering med dietyleter/n-heksan (1:1)], hvilket ga 6-(3-formylakryloyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (251 mg) i form av en olje.

IR (CHCl_3): $1720, 1695\text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl_3 , δ): 1,06-1,20 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,89-2,48 (6H, m), 2,58 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,60 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,02 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,46 (3H, s), 3,72 (1H, dd,

J=2Hz og 12Hz), 5,22 (1H, bred t, J=7Hz), 5,70 (1H, bred s), 6,78 (1H, d, J=16Hz), 6,98 (1H, dd, J=6Hz og 16Hz), 9,78 (1H, d, J=6Hz).

EKSEMPEL 21

Til en oppløsning av 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)-oksiranyl]-6-(tiomorfolin-4-ylkarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan (41 mg) i 1,4-dioksan (2 ml) og vann (0,2 ml) ble det ved omgivelsestemperatur satt natriumperjodat (21 mg). Etter omrøring ved den samme temperatur i 18 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med dietyleter. Bunnfallene ble frafiltrert ved hjelp av celite, og filtratet ble konsentrert i vakuum. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel (eluering med etylacetat), hvilket ga 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(1-oksotiomorfolin-4-ylkarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan (25 mg) i form av en olje.

IR (CHCl₃): 1690, 1100, 900 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,08-1,20 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,72-2,29 (5H, m), 2,30-2,50 (1H, m), 2,60 (1H, d, J=4Hz), 3,02 (1H, d, J=4Hz), 2,50-3,06 (5H, m), 3,47 (3H, s), 3,66 (1H, dd, J=12, 2Hz), 3,82-4,18 (4H, m), 5,21 (1H, bred t, J=7Hz), 5,65 (1H, bred s).

EKSEMPEL 22

Til en oppløsning av 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)-oksiranyl]-6-(tiomorfolin-4-ylkarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan (31 mg) i diklormetan (2 ml) ble det ved 0°C satt m-klorperbenzoesyre (31 mg). Etter omrøring ved 0°C i 1 time ble blandingen fortynnet med dietyleter og vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat og saltvann. Blandingene ble tørret og konsentrert, hvilket ga en rå olje som ble rensset ved preparativ tynnskiktskromatografi, hvilket ga 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-

metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-(1,1-dioksotiomorfolin-4-ylkarbonyl-oksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan (9 mg) i form av en olje.

IR (CHCl₃): 1700, 1130 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,75-0,98 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 2,47-2,60 (1H, m), 2,56 (1H, d, J=4Hz), 3,00 (1H, d, J=4Hz), 1,06-2,45 (6H, m), 2,84-3,13 (4H, bred s), 3,45 (3H, s), 3,65 (1H, dd, J=12, 2Hz), 3,72-4,26 (4H, bred s), 5,20 (1H, bred t, J=7Hz), 5,59 (1H, bred s).

EKSEMPEL 23

Til en oppløsning av 6-(4,5-dihydroksy-2-heksanoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (99 mg) i en blanding av metanol (2 ml) og vann (2 ml) ble det i én porsjon satt natriumperjodat (62 mg) ved 5°C. Etter omrøring i en halv time ved den samme temperatur ble blandingen behandlet med natriumborhydrid (46 mg) i en halv time. Blandingen ble hellet i isvann, og den fraskilte olje ble ekstrahert med dietyleter. Den organiske fase ble tørret og konsentrert i vakuum, hvilket ga 6-(4-hydroksykrotonoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (71 mg) i form av en olje.

IR (CHCl₃): 3400, 1705 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,02-1,16 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,83-2,48 (6H, m), 2,56 (1H, d, J=4Hz), 2,60 (1H, t, J=6Hz), 3,00 (1H, d, J=4Hz), 3,44 (3H, s), 3,68 (1H, dd, J=2Hz og 12Hz), 4,31-4,48 (2H, m), 5,21 (1H, bred t, J=7Hz), 5,71 (1H, bred s), 6,15 (1H, d, J=16Hz), 7,04 (1H, td, J=5Hz og 16Hz).

EKSEMPEL 24

En oppløsning av 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)-oksiranyl]-6-morfolinokarbonyloksy-1-oksaspiro[2,5]oktan

(1,23 g) i etylacetat (12 ml) ble hydrogenert under hydrogen (1 atm) i nærvær av platinaoksyd (120 mg) i 1 time. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert i vakuum. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av dietyleter og n-heksan (1:1, vol/vol), hvilket ga 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metylbutyl)-oksiranyl]-6-morfolinokarbonyloksy-1-oksaspiro[2,5]oktan (996 mg) i form av en olje som etter henstand ga krystaller, smp. 64-65°C.

IR (Nujol): 1700, 1240, 1115 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,90 (6H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,18 (3H, s), 1,08-1,70 (6H, m), 1,80-2,12 (4H, m), 2,55 (1H, dd, $J=7$ og 5Hz), 2,60 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,88 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,36-3,55 (8H, m), 3,60-3,77 (4H, m), 5,58 (1H, m).

EKSEMPEL 25

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 24:

(1) 6-Cykloheksylkarbamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metylbutyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan.

IR (CHCl_3): 3440, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,91 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,00-2,17 (20H, m), 1,19 (3H, s), 2,53 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$ og 7Hz), 2,58 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,88 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,44 (3H, s), 3,46-3,57 (1H, m), 3,64 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$ og 12Hz), 4,67 (1H, bred d, $J=7\text{Hz}$), 5,45 (1H, bred s).

(2) 6-Karbamoyloksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metylbutyl)-oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 93-94°C.

IR (Nujol): 3450, 3350, 3300, 3200, 1720, 1605, 1320, 1120, 1080 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,90 (6H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,05-2,20 (10H, m), 1,20 (3H, s), 2,55 (1H, dd, $J=7$ og 5Hz), 2,62 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,90

(1H, d, J=4Hz), 3,45 (3H, s), 3,67 (1H, dd, J=11 og 3Hz), 4,69 (2H, bred s), 5,47 (1H, m).

EKSEMPEL 26

En oppløsning av 6-cykloheksylkarbamoyloksy-4-[3-(3-etoksykarbonyl-2-propenyl)-2-metyloksiranyl]-5-metoksy-1-oksaspiro[2,5]oktan (46 mg) i etylacetat (30 ml) ble hydrogenert under hydrogen (1 atm) i nærvær av platinaoksyd (5 mg) i 2 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert i vakuum. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av dietyleter og n-heksan (1:1), hvilket ga 6-cykloheksylkarbamoyloksy-4-[3-(3-etoksykarbonylpropyl)-2-metyloksiranyl]-5-metoksy-1-oksaspiro[2,5]oktan i form av en olje.

IR (CHCl₃): 3440, 1710, 900 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,18 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=6Hz), 1,00-1,52 (10H, m), 1,52-2,18 (9H, m), 2,28-2,52 (2H, m), 2,59 (1H, dd, J=2Hz og 5Hz), 2,60 (1H, d, J=4Hz), 2,84 (1H, d, J=4Hz), 3,45 (3H, s), 3,34-3,53 (1H, m), 3,63 (1H, dd, J=3Hz og 11Hz), 4,13 (2H, q, J=6Hz), 4,67 (1H, bred d, J=8Hz), 5,46 (1H, bred s).

EKSEMPEL 27

Til en oppløsning av 4-[3-(2-hydroksyetyl)-2-metyloksiranyl]-5-metoksy-6-(morfolinokarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan (14,4 mg) i en blanding av vannfri tetrahydrofuran (1 ml) og N,N-dimetylformamid (1 ml) ble det på én gang satt natriumhydrid (60% oljedispersjon, 4,7 mg) under isavkjøling. Blandingen ble omrørt i en halv time ved den samme temperatur, og benzylbromid (13,3 mg) ble tilsatt. Etter omrøring i 2 timer ved omgivelses-temperatur ble reaksjonen stanset med vann (2 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 ml) tre ganger. De samlede organiske faser ble vasket med vann, tørret og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel [dietyleter/n-

heksan (1:1)], hvilket ga 4-[3-(2-benzyloksyetyl)-2-metyl-oksiranyl]-5-metoksy-6-(morfolinokarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]-oktan (4,8 mg), smp. 96-97°C.

IR (CHCl₃): 1690, 1430, 1240, 1105 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,02-1,16 (1H, m), 1,19 (3H, s), 1,16-2,10 (6H, m), 2,50 (1H, d, J=4Hz), 2,78 (1H, dd, J=8 og 5Hz), 2,94 (1H, d, J=4Hz), 3,41-3,52 (7H, m), 3,60-3,72 (7H, m), 4,53 (2H, s), 5,55 (1H, m), 7,36 (5H, bred s).

EKSEMPEL 28

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 27:

(1) 4-{3-[2-(3,4-Dimetylbenzyloksy)etyl]-2-metyloksiranyl}-5-metoksy-6-(morfolinokarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (ren): 1695, 1420, 1240, 1105 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,02-1,15 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,61-2,10 (6H, m), 2,22 og 2,28 (hver 3H, 2 isomerer), 2,48 og 2,50 (1H, d, J=4Hz, 2 isomerer), 2,76 (1H, dd, J=8 og 5Hz), 2,95 og 2,98 (1H, d, J=4Hz, 2 isomerer), 3,40-3,55 (5H, m), 3,47 (3H, s), 3,55-3,80 (6H, m), 4,48 og 4,55 (2H, 2 isomerer), 5,58 (1H, bred s), 7,01-7,20 (3H, m).

(2) 4-{3-[2-(4-Klorbenzyloksy)etyl]-2-metyloksiranyl}-5-metoksy-6-(morfolinokarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (ren): 1690, 1420, 1240, 1105 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,05-1,16 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,65-2,10 (6H, m), 2,51 (1H, d, J=4Hz), 2,75 (1H, dd, J=8 og 5Hz), 2,94 (1H, d, J=4Hz), 3,46 (3H, s), 3,40-3,55 (5H, m), 3,55-3,70 (6H, m), 4,49 (2H, s), 5,58 (1H, bred s), 7,22-7,36 (4H, m).

EKSEMPEL 29

Til en oppløsning av 4-[3-(2-hydroksyetyl)-2-metyloksiranyl]-5-metoksy-6-(morfolinokarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan (76,2 mg) i en blanding av toluen (2 ml) og N,N-dimetylformamid (1 ml) ble det på én gang satt natriumhydrid (20,5 mg) under isavkjøling. Blandingen ble omrørt i en halv time ved den samme temperatur, og etylbromacetat (68,5 mg) ble tilsatt. Etter omrøring i 3 timer ved omgivelsestemperatur ble reaksjonen stanset ved tilsetning av vandig mettet ammoniumkloridoppløsning (2 ml). Den organiske fase ble vasket med saltvann, tørret og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel (dietyleter), hvilket ga 4-[3-(2-etoksykarbonyl-metoksyetyl)-2-metyloksiranyl]-5-metoksy-6-(morfolinokarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan (66,9 mg) i form av en olje.

IR (ren): 1740, 1685, 1450, 1260, 1140 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,04-1,15 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,58-2,14 (6H, m), 2,58 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,80 (1H, dd, $J=8$ og 5Hz), 3,00 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,47 (3H, s), 3,32-3,55 (4H, m), 3,55-3,78 (7H, m), 4,10 (2H, s), 4,20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,58 (1H, bred s).

EKSEMPEL 30

Til en oppløsning av 4-[3-(2-hydroksyetyl)-2-metyloksiranyl]-5-metoksy-6-(morfolinokarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan (11,1 mg) i vannfri tetrahydrofuran (1 ml) ble det på én gang satt natriumhydrid (60% oljedispersjon, 2,4 mg) under isavkjøling. Blandingen ble omrørt i en halv time ved den samme temperatur, og butylisocyanat (4,5 mg) ble tilsatt. Etter omrøring i 2 timer ved omgivelsestemperatur ble oppløsningsmidlet fortynnet med dietyleter (2 ml) og vasket med vann, tørret og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkromatografi på silikagel (etylacetat), hvilket ga 4-[3-(2-butylkarbamoyloksyetyl)-2-metyloksiranyl]-5-metoksy-6-(morfolinokarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan (10,8 mg), olje.

IR (ren): 3350, 1690, 1420, 1240, 1105 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,92 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1,22 (3H, s), 1,10-1,58 (5H, m), 1,70-2,10 (6H, m), 2,58 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,70 (1H, dd, $J=8$ og 5Hz), 2,88 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,18 (2H, dt, $J=6\text{Hz}$), 3,47 (3H, s), 3,40-3,55 (5H, m), 3,55-3,88 (4H, m), 4,12-4,36 (2H, m), 4,70-4,83 (1H, m), 5,55 (1H, bred s).

EKSEMPEL 31

Følgende forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 30:

4-[2-Metyl-3-(2-propylkarbamoyloksyetyl)oksiranyl]-5-metoksy-6-(morfolinokarbonyloksy)-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (ren): 3350, 1690, 1420, 1240, 1105 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,92 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1,20 (3H, s), 1,10-2,10 (9H, m), 2,58 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,70 (1H, dd, $J=8$ og 5Hz), 2,88 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,13 (2H, dt, $J=6\text{Hz}$), 3,47 (3H, s), 3,40-3,55 (5H, m), 3,55-3,88 (4H, m), 4,12-4,36 (2H, m), 4,70-4,83 (1H, m), 5,55 (1H, bred s).

EKSEMPEL 32

En blanding av 6-cykloheksylkarbamoyloksy-4-[3-(2-hydroksyetyl)-2-metyloksiranyl]-5-metoksy-1-oksaspiro[2,5]oktan (5 mg), eddiksyreanhydrid (12 μl), pyridin (11 μl) og 4-dimetylamino-pyridin (1 mg) i diklormetan (1 ml) ble omrørt i 1,1 time ved omgivelsestemperatur. Blandingen ble fortynnet med dietyleter og vasket med saltvann (4x). Den organiske fase ble tørret og konsentrert i vakuum. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel, hvilket ga 4-[3-(2-acetoksyetyl)-2-metyloksiranyl]-6-cykloheksylkarbamoyloksy-5-metoksy-1-oksaspiro[2,5]oktan i form av en olje (3,7 mg).

IR (CHCl₃): 3450, 1710 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,00-1,50 (9H, m), 1,20 (3H, s), 1,51-2,17 (8H, m), 2,08 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=4Hz), 2,68 (1H, dd, J=4Hz og 7Hz), 2,86 (1H, d, J=4Hz), 3,45 (3H, s), 3,38-3,55 (1H, m), 3,65 (1H, dd, J=3Hz og 12Hz), 4,13-4,36 (2H, m), 4,66 (1H, bred d, J=7Hz), 5,45 (1H, bred s).

EKSEMPEL 33

En blanding av 6-hydroksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (400 mg), p-nitrofenylklorformiat (570 mg) og pyridin (1,37 ml) i diklormetan (6 ml) ble omrørt i 3 timer ved omgivelsestemperatur, og derefter ble det tilsatt piperazin (1,0 g). Etter omrøring ved omgivelsestemperatur i en halv time ble blandingen behandlet med etansulfonylklorid (183 mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 minutter ved 0°C og i 3 timer ved omgivelsestemperatur. Den resulterende blanding ble fortynnet med dietyleter og vasket med 1N HCl, 1N NaOH og saltvann. Den organiske fase ble tørret og konsentrert i vakuum, hvilket ga en rå olje som ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi, hvilket ga 6-[4-(etansulfonyl)-piperazin-1-ylkarbonyloksy]-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan i form av krystaller, smp. 91-92°C (eter/heksan).

IR (Nujol): 1680, 1455 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,07-1,20 (1H, m), 1,23 (3H, s), 1,40 (3H, t, J=7Hz), 1,69 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,57-2,50 (6H, m), 2,59 (1H, d, J=4Hz), 2,58 (1H, t, J=6Hz), 2,99 (2H, q, J=7Hz), 3,03 (1H, d, J=4Hz), 3,10-3,95 (8H, m), 3,49 (3H, s), 3,67 (1H, dd, J=12, 2Hz), 5,23 (1H, bred t, J=7Hz), 5,62 (1H, bred s).

EKSEMPEL 34

En blanding av 6-(4,5-dihydroksy-2-heksenoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (som

er den samme forbindelse som "WF 2015A", og som ble fremstilt på samme måte som beskrevet i EP 0314401) (34 mg), eddik-syreanhydrid (34 µl), pyridin (30 µl) og 4-dimetylamino-pyridin (1 mg) i diklormetan (0,7 ml) ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Blandingen ble fortynnet med dietyleter og vasket med saltvann (x3). Den organiske fase ble tørret og konsentrert i vakuum, hvilket ga 6-(4,5-diacetoksy-2-heksenoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (41,7 mg) som en farveløs olje.

IR (CHCl₃): 1730, 1720 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,05-1,15 (1H, m), 1,66 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,7-2,5 (6H, m), 2,04 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,57 (1H, d, J=4Hz), 2,60 (1H, t, J=5, 4Hz), 3,00 (1H, d, J=4Hz), 3,42 (3H, s), 3,70 (1H, dd, J=12Hz og 2Hz), 5,12 (1H, m), 5,21 (1H, t, J=7Hz), 5,59 (1H, m), 5,71 (1H, m), 6,10 (1H, dd, J=15Hz og 1Hz).

EKSEMPEL 35

Følgende forbindelser ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 34:

(1) 6-(4,5-Dibenzoyloksy-2-heksenoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, smp. 37-39°C.

IR (CHCl₃): 1715, 1260, 1100 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,02-1,18 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,49 (3H, d, J=6Hz), 1,65 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,81-2,45 (6H, m), 2,55 (1H, d, J=4Hz), 2,57 (1H, t, J=6Hz), 2,98 (1H, d, J=6Hz), 3,43 (3H, s), 3,70 (1H, dd, J=3Hz og 10Hz), 5,68 (1H, bred t, J=8Hz), 5,43-5,57 (1H, m), 5,70 (1H, bred s), 5,95 (1H, bred s), 6,22 (1H, dd, J=1Hz og 15Hz), 7,07 (1H, dd, J=5Hz og 15Hz), 7,35-7,68 (6H, m), 7,93-8,12 (4H, m).

(2) 6-(4-Acetoksykrotonoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 1730, 1715 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,03-1,18 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,84-2,50 (6H, m), 2,15 (3H, s), 2,56 (1H, d, J=4Hz), 2,60 (1H, t, J=6Hz), 3,00 (1H, d, J=4Hz), 3,44 (3H, s), 3,69 (1H, dd, J=2Hz og 12Hz), 4,71-4,78 (2H, m), 5,22 (1H, bred t, J=7Hz), 5,70 (1H, bred s), 6,09 (1H, d, J=16Hz), 6,94 (1H, td, J=5Hz og 16Hz).

EKSEMPEL 36

Til en blanding av 6-karboksymetoksy-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan (9,0 mg), trietylamin (2,5 mg) og 4-dimetylaminopyridin (0,6 mg) i diklormetan (1 ml) ble det dråpevis satt tert-butylkarbonyl-klorid (3,5 mg) under isavkjøling. Blandingen ble omrørt i en halv time ved omgivelsestemperatur, og propylamin (2,9 mg) ble tilsatt. Etter omrøring i 2 timer ved den samme temperatur ble oppløsningen suksessivt vasket med vann, vandig HCl-oppløsning, mettet vandig NaHCO₃-oppløsning og saltvann. Den organiske fase ble tørret og konsentrert i vakuum. Residuet ble renset ved flashkromatografi på silikagel [dietyleter/etylacetat (1:1)], hvilket ga 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-propylkarbamoylmetoksy-1-oksaspiro[2,5]oktan (7,6 mg) i form av en olje.

IR (ren): 3350, 1660, 1540, 1440, 1380, 1110 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,92 (3H, t, J=7Hz), 0,95-1,06 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,45-1,70 (2H, m), 1,65 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,90-2,46 (6H, m), 2,55 (1H, d, J=4Hz), 2,58 (1H, t, J=8Hz), 2,96 (1H, d, J=4Hz), 3,08-3,42 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,60 (1H, dd, J=11 og 3Hz), 3,88 (1H, d, J=15Hz), 3,95 (1H, bred s), 4,14 (1H, d, J=15Hz), 5,22 (1H, bred t, J=8Hz), 7,50 (1H, bred s).

EKSEMPEL 37

Følgende forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 9:

6-(3-Karboksypropylkarbamoyloksy)-5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oktan, olje.

IR (CHCl₃): 3440, 3100, 1710, 1100 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,95-1,12 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,70-2,52 (10H, m), 2,53 (1H, d, J=7Hz), 2,76 (1H, t, J=7Hz), 2,94 (1H, d, J=6Hz), 2,96-3,18 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,58 (1H, dd, J=14, 2Hz), 4,92-5,06 (1H, m), 5,18 (1H, bred t, J=7Hz), 5,47 (1H, bred s).

EKSEMPEL 38

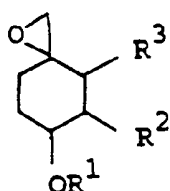
Til en oppløsning av 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-6-metylkarbamoyloksy-1-oksaspiro[2,5]oktan (382 mg) i en blanding av metanol (1,0 ml) og diklormetan (10 ml) ved -78°C ble det ledet ozon i 5 minutter. Etter bobling med nitrogen ble oppløsningsmidlet fjernet, og metanol (5 ml) ble satt til denne blanding. Denne oppløsning ble avkjølt til 0°C, og natriumborhydrid (20 mg) ble derefter tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter ved 0°C, og derefter ble vann (3 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat. Etylacetatoppløsningen ble vasket med vann og saltvann og derefter tørret over MgSO₄. Avdampning av oppløsningsmidlene i vakuum ga i det vesentlige ren alkohol, 4-[3-(2-hydroksyetyl)-2-metyloksiranyl]-5-metoksy-6-metylkarbamoyl-1-oksaspiro[2,5]oktan (300 mg) som ble anvendt i det neste trinn uten ytterligere rensning. Den rå alkohol (29 mg) ble oppløst i tetrahydrofuran (2 ml) ved 0°C, og natriumhydrid (60% i olje, 20 mg) ble derefter tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter, og metylisocyanat (11 µl) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 6 timer ved omgivelsestemperatur. Oppløsningen ble avkjølt igjen (0°C) og fortynnet med eter (10 ml), og vann

(1 ml) ble forsiktig tilsatt. Den ekstraherte eteroppløsning ble vasket med saltvann og tørret (MgSO_4). Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum, og det resulterende residuum ble renset ved tynnskiktskromatografi, hvilket ga 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(2-metylkarbamoyloksyetyl)oksiranyl]-6-metylkarbamoyloksy-1-oksaspiro[2,5]oktan (4,4 mg).

NMR (CDCl_3 , δ): 1,05-1,23 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,73-2,12 (6H, m), 2,59 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,71 (1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 2,78 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 2,79 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 2,87 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,46 (3H, s), 3,65 (1H, dd, $J=12, 3\text{Hz}$), 4,15-4,49 (2H, m), 4,64-4,83 (2H, bred s), 5,43-5,53 (1H, bred s).

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av et terapeutisk aktivt oksaspiro[2,5]oktanderivat med formelen (I):



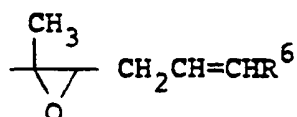
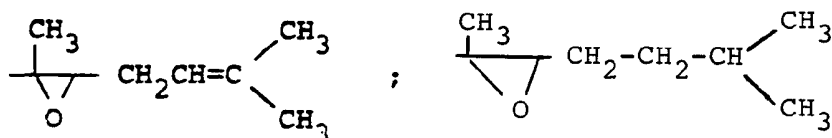
(I)

hvor R^1 er karbamoyl; C_{1-4} alkylkarbamoyl; hydroksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl; C_{1-4} alkoksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl; C_{1-4} alkyltio(C_{1-4})alkylkarbamoyl; C_{1-4} alkoksykarbonyl (C_{1-4}) alkylkarbamoyl; C_{1-4} alkylkarbamoyloksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl; di(C_{1-4})alkylkarbamoyl; N-[hydroksy(C_{1-4})alkyl] (C_{1-4})alkylkarbamoyl; N-[hydroksy(C_{1-4})alkyl] (C_{1-4})alkylkarbamoyloksy (C_{1-4})alkylkarbamoyl; C_{1-4} alkylkarbamoyloksy (C_{1-4})alkenoyl; N-[tiomorfolinylnkarbonyloksy (C_{1-4})alkyl] (C_{1-4})alkylkarbamoyl; N-[morfolinylnkarbonyloksy(C_{1-4})alkyl] (C_{1-4})alkylkarbamoyl; (C_{3-6})cykloalkylkarbamoyl; fenylkarbamoyl; halogenfenylkarbamoyl; C_{1-4} alkyltiokarbamoyl; piperidinylnkarbamoyl; morfolinylnkarbamoyl; fenyl(C_{1-4})alkenoyl; C_{1-4} alkoksykarbonyl; morfolinylnkarbonyl; tiomorfolinylnkarbonyl eller oksydet eller dioksydet deriv; pyrrolidinylnkarbonyl eller piperidylkarbonyl, hvilke grupper kan være substituert med C_{1-4} alkyl; hydroksy, hydroksy(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4})alkyl eller C_{1-4} alkylkarbamoyl; piperazinylnkarbonyl som kan være substituert med C_{1-4} alkoksykarbonyl eller C_{1-4} alkylsulfonyl på 4-N atomene; C_{1-4} alkyl; karboksy(C_{1-4})alkyl; C_{1-4} alkoksykarbonyl(C_{1-4})alkyl; fenyl(C_{1-4})alkyl, som kan være substituert med halogen eller C_{1-4} alkoksy; naftyl; pyridyl- eller kinolyl(C_{1-4})alkyl; C_{1-4} alkylkarbamoyl

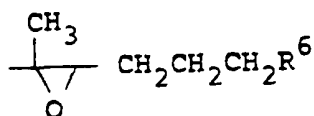
(C₁₋₄)alkyl; hydroksy(C₂₋₄)alkenoyl; C₁₋₄ alkanoyloksy
(C₂₋₄)alkenoyl; di (C₁₋₄)alkanoyloksy(C₂₋₄)alkenoyl;
eller dibenzoyloksy (C₂₋₄)alkenoyl;

R² er C₁₋₄ alkoksy, og

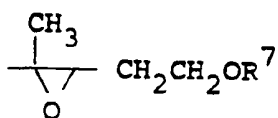
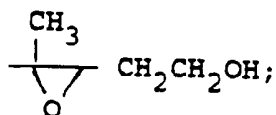
R³ er



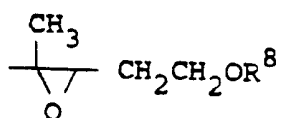
hvor R⁶ er C₁₋₄
alkoksykarbonyl;



hvor R⁶ er C₁₋₄
alkoksykarbonyl;



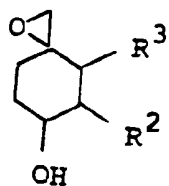
hvor R⁷ er C₁₋₄ alkoksykarbonyl-
(C₁₋₄)alkyl eller fenyl(C₁₋₄)alkyl,
som kan være substitueret med
halogen eller C₁₋₄ alkyl; eller



hvor R⁸ er C₁₋₄ alkanoyl
eller C₁₋₄
alkylkarbamoyl,

eller et salt derav,
karakteriseret ved at:

(a) en forbindelse med formelen (II):



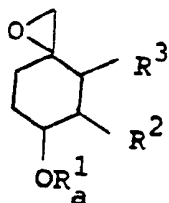
(II)

omsettes med en forbindelse med formelen (III):



(III)

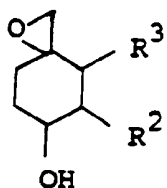
eller et reaktivt derivat derav eller et salt derav, for å
danne en forbindelse med formelen (Ia):



(Ia)

eller et salt derav;

(b) en forbindelse med formelen (II):



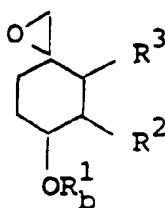
(II)

omsettes med en forbindelse med formelen (IV):



(IV)

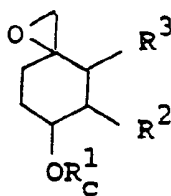
for å danne en forbindelse med formelen (Ib):



(Ib)

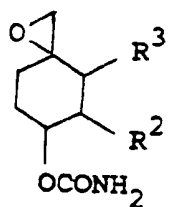
eller et salt derav;

(c) en forbindelse med formelen (Ic):



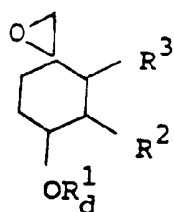
(Ic)

underkastes en reaksjon for å fjerne karbamoylbeskyttelsesgruppen, for å danne en forbindelse med formelen (Id):



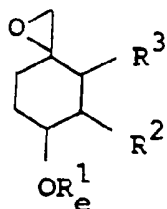
(Id)

(d) en forbindelse med formelen (Ie):



(Ie)

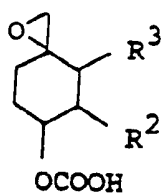
underkastes en reaksjon for å fjerne karboksybeskyttelsesgruppen, for å danne en forbindelse med formelen (If):



(If)

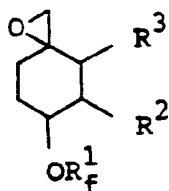
eller et salt derav;

(e) en forbindelse med formelen (V):



(V)

eller et reaktivt derivat derav ved karboksygruppen, omsettes med et amin for å danne en forbindelse med formelen (Ig):



(Ig)

eller et salt derav;

(f) en forbindelse med formelen (VI):



eller et reaktivt derivat derav ved karboksygruppen, omsettes med et amin for å danne en forbindelse med formelen (Ih):



(g) en forbindelse med formelen (Ii):

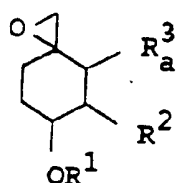


eller et salt derav underkastes ozonolyse, hvorefter den resulterende forbindelse reduseres for å danne en forbindelse med formelen (Ij):



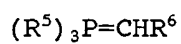
eller et salt derav;

(h) en forbindelse med formelen (Ii):



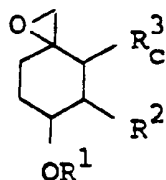
(Ii)

eller et salt derav underkastes ozonolyse, hvorefter den resulterende forbindelse behandles med metylsulfid, og den resulterende forbindelse omsettes derefter med en forbindelse med formelen (VII):



(VII)

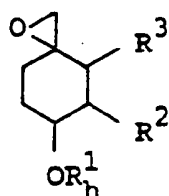
for å danne en forbindelse med formelen (Ik):



(Ik)

eller et salt derav;

(i) en forbindelse med formelen (Il):

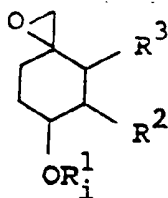


(Il)

oksyderes for å danne en forbindelse med formelen (Im):

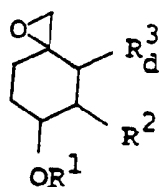
173236

62



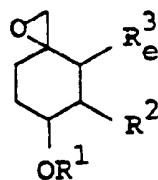
(Im)

(j) en forbindelse med formelen (In):



(In)

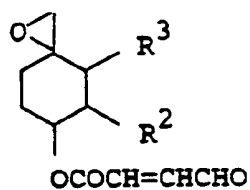
eller et salt derav, underkastes katalytisk reduksjon for å danne en forbindelse med formelen (Io):



(Io)

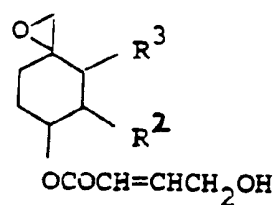
eller et salt derav;

(k) en forbindelse med formelen (Ip):



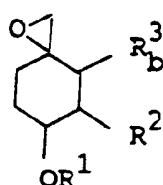
(Ip)

reduseres for å danne en forbindelse med formelen (Iq):



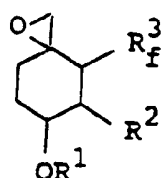
(Iq)

(l) en forbindelse med formelen (Ij):



(Ij)

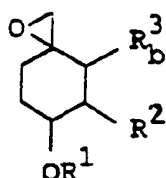
eller et salt derav, omsettes med et alkyleringsmiddel for å danne en forbindelse med formelen (Ir):



(Ir)

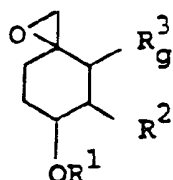
eller et salt derav;

(m) en forbindelse med formelen (Ij):



(Ij)

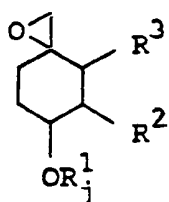
eller et salt derav, omsettes med et acyleringsmiddel for å danne en forbindelse med formelen (Is):



(Is)

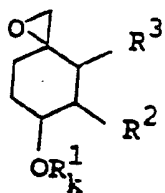
eller et salt derav;

(n) en forbindelse med formelen (It):



(It)

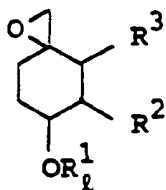
eller et salt derav, omsettes med et acyleringsmiddel for å danne en forbindelse med formelen (Iu):



(Iu)

eller

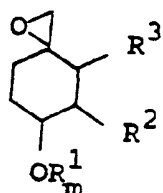
(o) en forbindelse med formelen (Iv):



(Iv)

eller et reaktivt derivat ved karboksygruppen, omsettes med et

C₁₋₄ alkylamin eller salt derav for å danne en forbindelse med formelen (Iw):



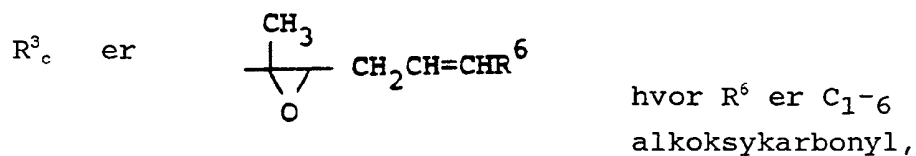
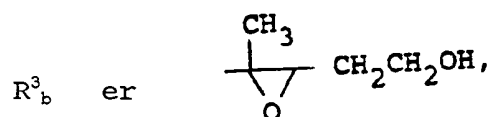
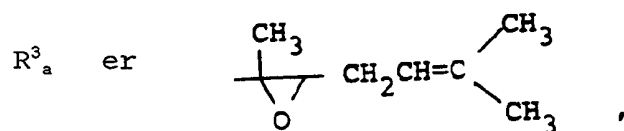
(Iw)

i hvilke formler

R¹, R² og R³ hver har den ovenfor angitte betydning,

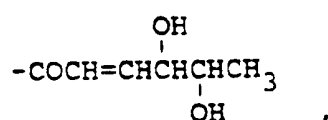
R¹_a er karbamoyl, C₁₋₄ alkylkarbamoyl, hydroksy(C₁₋₄)alkylkarbamoyl, C₁₋₄ alkoksy(C₁₋₄)alkylkarbamoyl, C₁₋₄ alkyltio(C₁₋₄)alkylkarbamoyl, C₁₋₄ alkoksykarbonyl (C₁₋₄)alkylkarbamoyl, C₁₋₄ alkylkarbamoyloksy(C₁₋₄)alkylkarbamoyl, di(C₁₋₄)alkylkarbamoyl, N-[hydroksy(C₁₋₄)alkyl](C₁₋₄)alkylkarbamoyl, N-[hydroksy(C₁₋₄)alkyl](C₁₋₄)alkylkarbamoyloksy(C₁₋₄)alkylkarbamoyl, C₁₋₄ alkylkarbamoyloksy(C₁₋₄)alkenoyl, N-[tiomorfolinylkarbonyloksy(C₁₋₄)alkyl](C₁₋₄)alkylkarbamoyl, N-[morfolinylkarbonyloksy(C₁₋₄)alkyl](C₁₋₄)alkylkarbamoyl, hydroksyalkenoyl, C₁₋₄ alkanoyloksy(C₁₋₄)alkenoyl, di(C₁₋₄)alkanoyloksy(C₁₋₄)alkenoyl, (C₁₋₄)alkylkarbamoyl, fenylkarbamoyl, halogenfenylkarbamoyl, C₁₋₄ alkyltiokarbamoyl, piperidinyllkarbamoyl, morfolinylkarbamoyl; fenyl(C₁₋₄)alkenoyl, C₁₋₄ alkoksykarbonyl, morfolinylkarbonyl; tiomorfolinylkarbonyl eller oksydet eller dioksydet derav; pyrrolidinyllkarbonyl eller piperidylkarbonyl, hvilke grupper kan være substituert med C₁₋₄ alkyl, hydroksy, hydroksy(C₁₋₄)alkyl, C₁₋₄ alkykoksy(C₁₋₂)alkyl eller C₁₋₄ alkylkarbamoyl; piperazinyllkarbonyl som kan være substituert med C₁₋₄ alkoksykarbonyl eller C₁₋₄ alkylsulfonyl på 4-N atomene;

- R^1_b er C_{1-4} alkyl; karboksy(C_{1-4})alkyl; C_{1-4} alkoksykarbonyl (C_{1-4})alkyl; fenyl(C_{1-4})alkyl, som kan være substitueret med halogen eller C_{1-4} alkoksy; pyridyl- eller kinolyl (C_{1-4})alkyl
- R^1_c er beskyttet karbamoyl,
- R^1_d er C_{1-4} alkoksykarbonyl(C_{1-4})alkyl eller C_{1-4} alkoksykarbonyl(C_{1-4})alkylkarbamoyl,
- R^1_e er karboksy(C_{1-4})alkyl,
- X er en syrerest,
- R^1_f er C_{1-4} alkylkarbamoyl, hydroksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4} alkyltio (C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4} alkoksykarbonyl(C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4} alkylkarbonyloksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, N-[hydroksy(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})-alkylkarbamoyl, (C_{3-6})cykloalkylkarbamoyl, fenylkarbamoyl, halogenarylkarmamoyl, beskyttet karbamoyl, morfolinokarbonyl, morfolinokarmamoyl, tiomorfolin-4-ylkarbonyl, piperidinokarbonyl, piperidinokarmamoyl, hydroksypiperidinokarbonyl, C_{1-4} alkylpiperidino-karbonyl, 2-okso-pyrrolidin-1-yl(C_{1-4})alkylkarbamoyl, hydroksy(C_{1-4})alkylpyrrolidin-1-ylkarbonyl, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4})alkylpyrrolidin-1-ylkarbonyl, piperazin-1-ylkarbonyl eller C_{1-4} alkoksykarbonylpiperazin-1-ylkarbonyl,
- R^4 er hydroksykarbonyloksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, N-[hydroksykarbonyloksy(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})alkylkarbamoyl eller hydroksykarbonyloksypiperidinokarbonyl,
- R^1_g er C_{1-4} alkylkarbamoyloksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, N-[hydroksy(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})alkylkarbamoyloksy(C_{1-4})alkylkarbamoyl, C_{1-4} alkylkarbamoyloksy(C_{1-4})alkenoyl, N-[tiomorfolin-4-ylkarbonyloksy(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})alkylkarbamoyl, N-[morfolinokarbonyloksy(C_{1-4})alkyl](C_{1-4})-alkylkarbamoyl eller C_{1-4} alkylkarbamoyloksypiperidinokarbonyl,

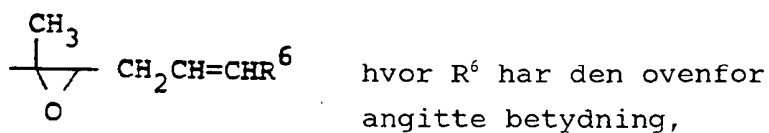
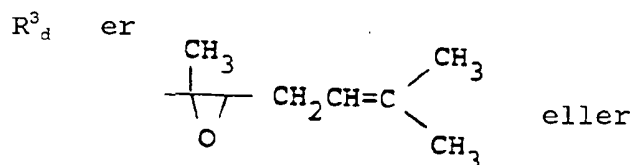


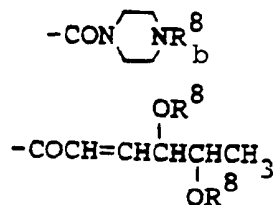
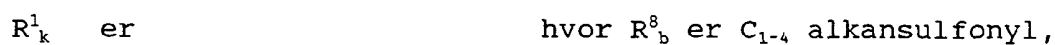
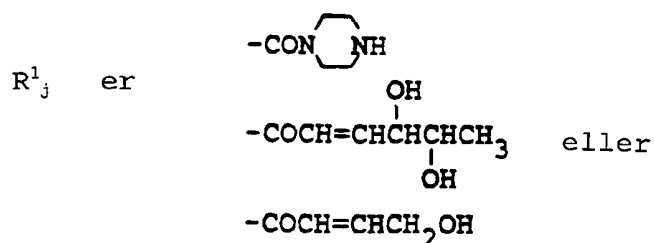
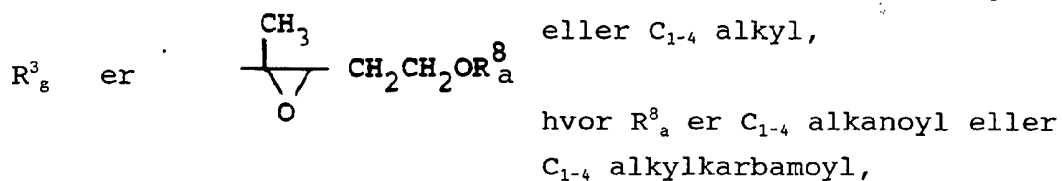
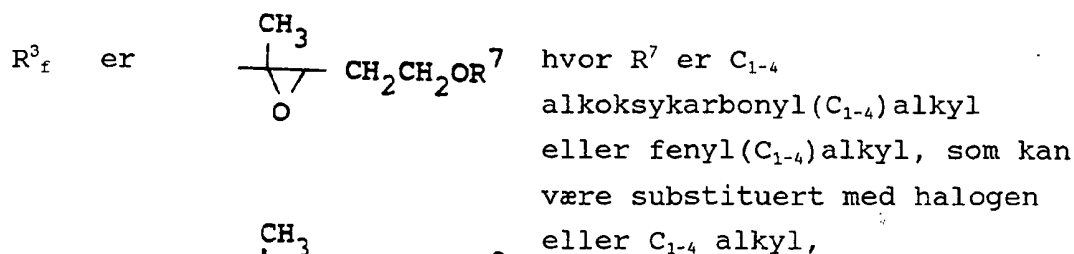
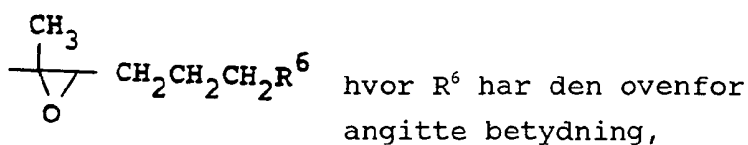
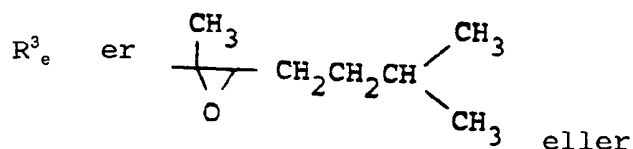
R^5 er fenyl,

R^1_h er tiomorfolin-4-ylkarbonyl eller

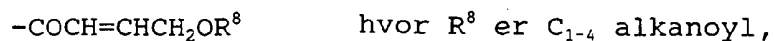


R^1_i er 1-okstiomorfolin-4-ylkarbonyl, 1,1-dioksotiomorfolin-4-ylkarbonyl eller $-COCH=CHCHO$,





hvor R^8 er C_{1-4} alkanoyl eller fenyl(C_{1-4})alkanoyl, eller



R^1_l er karboksy(C_{1-4})alkyl, og

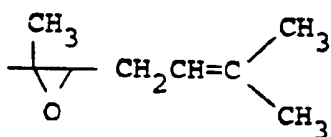
R^1_m er C_{1-4} alkylkarbamoyl(C_{1-4})alkyl.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor

R¹ er C₁₋₄ alkylkarbamoyl,

R² er C₁₋₄ alkoksy, og

R³ er



k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor

R¹ er metylkarbamoyl,

R² er metoksy, og

R³ har den i krav 2 angitte betydning,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.