



(51) МПК
C07D 313/06 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/558 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012107109/04, 27.07.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.07.2009 JP 2009-175246

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2013 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 10.02.2015 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 4490548 A 25.12.1984. JP 64-068367
14.03.1989. SU 749364 C 15.07.1980(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.02.2012(86) Заявка РСТ:
JP 2010/062587 (27.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/013651 (03.02.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

КАМБЕ Тохру (JP),
МАРУЯМА Тору (JP),
ЯМАНЕ Синсаку (JP),
НАКАЯМА Сатоси (JP),
ТАНИ Коусуке (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ОНО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)


(54) БИЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЕЙ


(57) Реферат:

Изобретение относится к новому соединению, представленному общей формулой (I): (где R¹ представляет собой (1) COOH, (2) COOR², (3) CH₂OH или (4) CONR³R⁴, R² представляет собой C1-C6 алкильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппой или C1-4 алкоксигруппой, R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой атом водорода или C1-4 алкильную группу, необязательно замещенную группой ONO₂, R⁵ представляет собой атом галогена, гидроксигруппу или C1-4 алкоксигруппу, Z представляет собой (1) -(CH₂)_m-

(2) -(CH₂)_n-CH=CH-, (3) -(CH₂)_p-A-CH₂-, (4) фенил или (5) тиазол, А представляет собой атом кислорода или атом серы, W представляет собой C₁₋₆ алкильную группу, необязательно замещенную 1-5 заместителями, выбранными из группы, включающей (1) гидроксигруппу, (2) оксогруппу, (3) атом галогена, (4) C1-4 алкильную группу, (5) C1-4 алкоксигруппу, (6) кольцо 2, (7) -O-кольцо 2 и (8) -S-кольцо 2, кольцо 2 представляет фенил, циклогексил или пиридинил, любой из которых необязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из группы, включающей (1) атом галогена, (2) CF₃, (3) OCF₃, (4) C1-4 алкоксигруппу, (5) C1-4 алкильную

группу и (6) гидроксигруппу, m представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 6, n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4, p представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4,

 представляет собой простую связь или двойную связь,

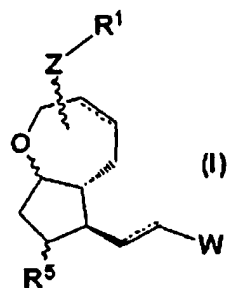
 представляет собой α

конфигурацию,  представляет собой β

конфигурацию, и  представляет собой α

конфигурацию, β конфигурацию или их произвольную смесь), или его соли или его сольвату. Изобретение также относится к применению этого соединения, фармацевтической композиции на его основе и способу профилактики и лечения глазных заболеваний,

т.к. обладает сильным и устойчивым действием снижения внутриглазного давления и, кроме того, не обладает никакими побочными эффектами на глаза, такими как свойства раздражения глаз (гиперемия, помутнение роговицы и т.п.), повышение концентрации белка во внутриглазной жидкости и т.п., и, следовательно, обладает высокой безопасностью и может быть отличным средством для профилактики и/или лечения глаукомы. 5 н. и 6 з.п. ф-лы, 13 ил., 9 табл., 105 пр.



RU 2540330 C2

RU 2540330 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 313/06 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/558 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012107109/04, 27.07.2010

(24) Effective date for property rights:
27.07.2010

Priority:

(30) Convention priority:
28.07.2009 JP 2009-175246

(43) Application published: 10.09.2013 Bull. № 25

(45) Date of publication: 10.02.2015 Bull. № 4

(85) Commencement of national phase: 28.02.2012

(86) PCT application:
JP 2010/062587 (27.07.2010)(87) PCT publication:
WO 2011/013651 (03.02.2011)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

KAMBE Tokhru (JP),
MARUJaMA Toru (JP),
JaMANE Sinsaku (JP),
NAKAJaMA Satosi (JP),
TANI Kousuke (JP)


(73) Proprietor(s):

ONO FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)

(54) **BICYCLIC COMPOUND AND USING IT FOR MEDICAL APPLICATIONS**


(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

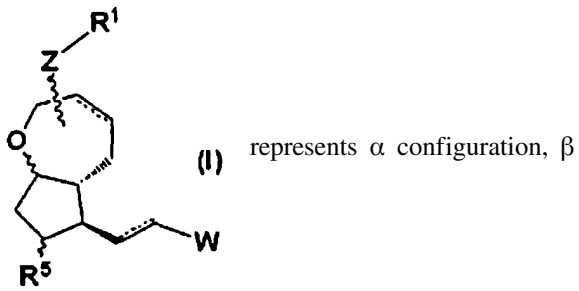
SUBSTANCE: invention refers to a new compound presented by general formula  (I): (wherein R¹ represents (1) COOH, (2) COOR², (3) CH₂OH or (4) CONR³R⁴, R² represents C1-C6 alkyl group optionally substituted by hydroxy group or C1-4 alkoxy group, each R³ and R⁴ independently represents hydrogen atom or C1-4 alkyl group optionally substituted by ONO₂ group, R⁵ represents halogen atom, hydroxy group or C1-4 alkoxy group, Z represents (1) -(CH₂)_m-, (2) -(CH₂)_n-CH=CH-, (3) -(CH₂)_p-A-CH₂-, (4) phenyl or (5) thiazol, A represents oxygen atom or sulphur atom, W represents C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by 1-5 substituents specified in a group consisting of (1) hydroxy group, (2) oxo group, (3) halogen atom, (4) C1-4 alkyl group, (5) C1-4 alkoxy

group, (6) ring 2, (7) -O-ring 2 and (8) -S-ring 2, ring 2 represents phenyl, cyclohexyl or pyridinyl, any of which is optionally substituted by 1-5 substituents specified in a group consisting of (1) halogen atom, (2) CF₃, (3) OCF₃, (4) C1-4 alkoxy group, (5) C1-4 alkyl group and (6) hydroxy group, m represents an integer having a value of 1 to 6, n represents an integer having a value of 1 to 4, p represents an integer having a value

of 1 to 4,  represents a single bond or a

double bond,  represents α configuration,

~~~~~ represents  $\beta$  configuration, and



configuration or a random mixture thereof, or to its salt

or its solvate.

EFFECT: invention refers to using this compound, a based pharmaceutical composition, and to a method for preventing and treating ophthalmic diseases, as possesses the potent and stable action for intraocular pressure reduction, and besides has no side effects on the eyes, such as eye irritation (hyperaemia, corneal opacity, etc), higher protein concentration in the intraocular fluid, and hence possesses higher safety and can be an excellent remedy for preventing and/or treating glaucoma.

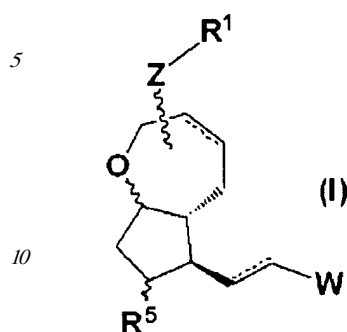
11 cl, 13 dwg, 9 tbl, 105 ex

R U 2 5 4 0 3 3 0 C 2

R U 2 5 4 0 3 3 0 C 2

**Область, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к соединению, представленному общей формулой (I)



(где все символы имеют значения, указанные ниже), его соли или его сольвату или его пролекарству (далее в некоторых случаях сокращенно указано как соединение по настоящему изобретению).

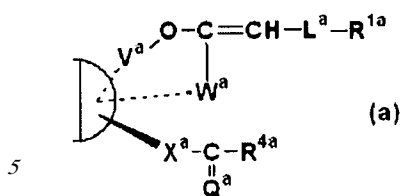
**Предпосылки создания изобретения**

Глаукома представляет собой глазное заболевание, характеризующееся как функциональное расстройство зрения, которое вызывает транзиторный или перманентный дефект поля зрения и ухудшение зрения. Это происходит потому, что внутриглазная жидкость аккумулируется в результате нарушения циркуляции внутриглазной жидкости, и внутриглазное давление постоянно повышается, зрительный нерв сдавливается. Снижение внутриглазного давления является эффективным для лечения глаукомы, и для снижения внутриглазного давления применяют, например, лекарственное лечение (глазные капли, лекарственные средства для внутреннего введения, инфузии), лазерное лечение или операционное лечение.

Ранее, из простагландинов (PG), которые представляют собой физиологически активные вещества, как вещества, которые снижают внутриглазное давление, были известны PGF и PGI. Разработка лекарственных средств для лечения глаукомы или повышенного внутриглазного давления продолжается с использованием их производных, и существуют лекарственные средства, которые действительно имеются в продаже (например, латанопрост и т.п.). Однако существующее лекарственное средство для лечения глаукомы, используемое отдельно, является недостаточным для действия, снижающего внутриглазное давление, и поддержания устойчивой эффективности лекарственного средства, и при лечении глаукомы, поскольку в настоящее время используют частое введение или введение с использованием высокой концентрации или терапию, включающую совместное использование лекарственных средств, имеющих разные механизмы действия, в целях достижения более сильного действия по снижению внутриглазного давления, есть опасения, что могут возникать побочные эффекты. По этой причине желательны лекарственные средства, обладающие более сильным и устойчивым действием по снижению внутриглазного давления и высокой безопасностью.

При этом в качестве аналогов предшествующего уровня соединения по настоящему изобретению представлены следующие PG производные.

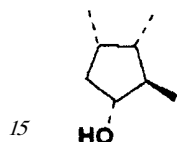
В качестве PG производного, имеющего бициклический скелет, известно, например, соединение общей формулы (a):



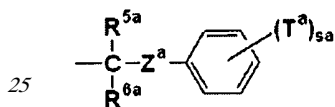
(где,



представляет собой

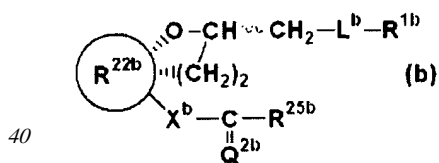


и т.п.,  $L^a$  представляет собой  $-(CH_2)_{da}-C(R^{2a})_2-$  (где  $da$  имеет значение от 0 до 5, и  $R^{2a}$  представляет собой водород, метил или фтор, и являются одинаковыми или отличными друг от друга) и т.п.,  $Q^a$  представляет собой атом кислорода и т.п.,  $R^{1a}$  представляет собой  $COOR^{3a}$  (где  $R^{3a}$  представляет собой водород, алкил, состоящий из 1-12 атомов углерода, и т.п.) и т.п.,  $R^{4a}$  представляет собой:

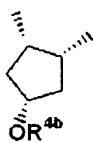


(где  $R^{5a}$  и  $R^{6a}$  представляют собой водород, алкил, состоящий из 1-4 атомов углерода, или фтор, и являются одинаковыми или отличными друг от друга,  $Z^a$  представляет собой атом кислорода и т.п.,  $T^a$  представляет собой алкил, состоящий из 1-4 атомов углерода, фтор, хлор и т.п., и  $sa$  имеет значение от 0 до 3) и т.п.,  $V^a$  представляет собой валентную связь или  $-CH_2$ ,  $W^a$  представляет собой  $-(CH_2)_h$ ,  $h$  имеет значение 1 или 2,  $X^a$  представляет собой транс- $CH=CH-$  и т.п. (указана только часть определений групп) (см. патентную литературу 1).

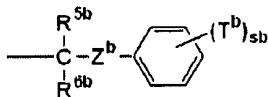
Кроме того, известно соединение, представленное общей формулой (b):



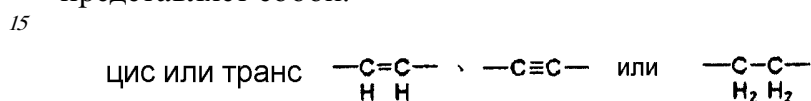
(где  $L^b$  представляет собой  $-(CH_2)_{db}-$  (где  $db$  имеет значение от 1 до 5) и т.п.,  $Q^{2b}$  представляет собой O и т.п.,  $R^{1b}$  представляет собой  $-COOR^{19b}$  (где  $R^{19b}$  представляет собой C1-C12 алкильную группу или атом водорода и т.п.) и т.п., кольцо  $R^{22b}$  представляет собой:



5 (где R<sup>4b</sup> представляет собой атом водорода и т.п.) и т.п., R<sup>25b</sup> представляет собой:

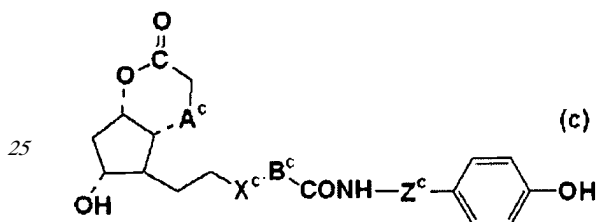


10 (где R<sup>5b</sup> и R<sup>6b</sup> представляют собой атом водорода и т.п., Z<sup>b</sup> представляет собой -O- и т.п., T<sup>b</sup> представляет собой C1-4 алкильную группу, фтор, хлор, трифторметил или -OR<sup>7b</sup>- (где R<sup>7b</sup> представляет собой C1-4 алкил), sb имеет значение 0, 1, 2 или 3, и X<sup>b</sup> представляет собой:



(указана только часть определений групп)) (см. патентную литературу 2).

20 Кроме того, известен способ получения соединения, представленного общей формулой (с):



30 (где A<sup>c</sup> представляет собой C1-2 алкиленовую группу, B<sup>c</sup> представляет собой C2-6 алкиленовую группу, X<sup>c</sup> представляет собой C(O) и т.п., и Z<sup>c</sup> представляет собой C1-4 алкиленовую группу и т.п. (указана только часть определений групп)) (см. патентную литературу 3).

35 В то же время, сообщалось о том, что агонистическая активность в отношении IP рецептора из множества PG рецепторов вызывает гиперемию и повышает уровень белка во внутриглазной жидкости, и опасаются индукции раздражения глаз (см. непатентную литературу 1 и 2). По этой причине, поскольку соединение, описанное в патентной литературе 2, которое представляет собой PGI<sub>2</sub> производное, обладает агонистической активностью в отношении IP рецептора, существует вероятность, что это может вызвать раздражение глаз и т.п.

40 Кроме того, также известно, что агонистическая активность в отношении EP1 рецептора из множества подтипов PGE рецепторов вызывает зуд глаз (см. непатентную литературу 3).

45 Соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, которое обладает низкой агонистической активностью в отношении IP рецептора и EP1 рецептора, и обладает селективной агонистической активностью в отношении FP рецептора, но нет никакого описания или предположения, касающегося такой характеристики (селективность) в документах предшествующего уровня техники.

**Документы предшествующего уровня техники**

**Патентная литература**

Патентная литература 1: JP-A No.52-95644 официальное издание

Патентная литература 2: Патент США № 4490548

Патентная литература 3: JP-A No. 50-37780 официальное издание

5 **Непатентная литература**

Непатентная литература 1: Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 28, p.470-476, 1987

Непатентная литература 2: Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol.23, p.383-392, 1982

10 Непатентная литература 3: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol.279, No.1, p.137-142, 1996

**Краткое описание изобретения****Задачи, решаемые настоящим изобретением**

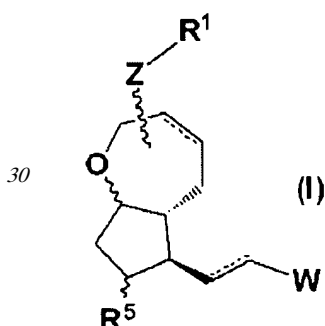
15 Необходимо соединение, которое обладает сильным и устойчивым действием снижения внутриглазного давления и, кроме того, без опасения возникновения побочных эффектов на глаза.

**Средства решения задач**

Для решения указанных выше задач авторы настоящего изобретения провели всесторонние исследования по выявлению соединения, которое обладает улучшенной  
20 селективностью в отношении подтипа PG рецептора, то есть соединения, которое обладает низкой агонистической активностью в отношении IP рецептора и EP1 рецептора, и обладает селективной агонистической активностью в отношении FP рецептора, и, как результат, было создано настоящее изобретение.

Таким образом, настоящее изобретение относится к:

25 1. Соединению, представленному общей формулой (I):



35 (где R<sup>1</sup> представляет собой (1) COOH, (2) COOR<sup>2</sup>, (3) CH<sub>2</sub>OH или (4) CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, R<sup>2</sup> представляет собой C1-C6 алкильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппой, ONO<sub>2</sub> или C1-4 алкоксигруппой, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой атом водорода или C1-4 алкильную группу, необязательно  
40 замещенную группой ONO<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> представляет собой атом галогена, гидроксигруппу или C1-4 алкоксигруппу, Z представляет собой (1)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, (2)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH=CH-, (3)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-A-CH<sub>2</sub>- или (4) кольцо 1, A представляет собой атом кислорода или атом серы, W представляет собой C1-6 алкильную группу, необязательно замещенную 1-5  
45 заместителями, выбранными из группы, включающей (1) гидроксигруппу, (2) оксогруппу, (3) атом галогена, (4) C1-4 алкильную группу, (5) C1-4 алкоксигруппу, (6) кольцо 2, (7) -O-кольцо 2, и (8) -S-кольцо 2, кольцо 1 и кольцо 2, каждое независимо представляет собой C3-10 карбоцикл или 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-5



заместителями, выбранными из группы, включающей (1) атом галогена, (2) CF<sub>3</sub>, (3) OCF<sub>3</sub>, (4) C1-4 алкоксигруппу, (5) C1-4 алкильную группу, (6) гидроксигруппу, и (7) нитрильную группу, m представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 6, n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4, p представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4,

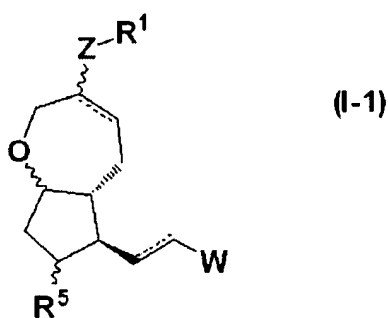
-----  
представляет собой простую связь или двойную связь,

.....  
представляет собой α конфигурацию,

▲  
представляет собой β конфигурацию,

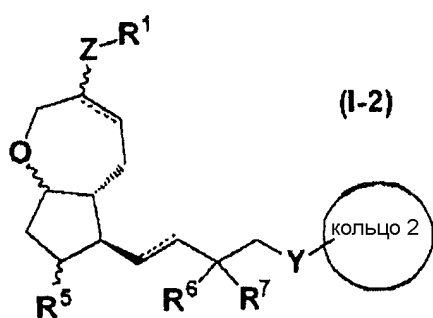
~~~~~  
представляет собой α конфигурацию, β конфигурацию или их произвольную смесь), или его соли, его сольвату или его пролекарству.

2. Соединению в соответствии с п.1, представленном общей формулой (I-1):



(где все символы имеют значения, указанные в п.1), или его соли, его сольвату или его пролекарству.

3. Соединению в соответствии с п.2, представленному общей формулой (I-2):



(где R⁶ и R⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, атом галогена, C1-4 алкильную группу или C1-4 алкоксигруппу, R⁶ и R⁷ могут быть взяты вместе с образованием оксогруппы, Y представляет собой -CH₂-, -O- или -S-, и другие символы имеют значения, указанные в п.1), или его соли, его сольвату или его пролекарству.

4. Соединению в соответствии с п.3, где кольцо 2 представляет собой C3-7 карбоцикл, или его соли, его сольвату или его пролекарству.

5. Соединению в соответствии с п.3, где Z представляет собой (1)-(CH₂)_m- или (2)-(CH₂)_p-A-CH₂- (все символы имеют значения, указанные в п.1), или его соли, его сольвату или его пролекарству.

6. Соединению в соответствии с п.3, где соединение, представленное общей формулой (I-2), представляет собой соединение, выбранное из:

(1) 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановой кислоты,

(2) этил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноата,

(3) 2-пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноата,

(4) 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановой кислоты,

(5) 2-пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноата,

(6) 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановой кислоты, и

(7) 2-пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноата, или его соль, его сольват или его пролекарство.

7. Фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное общей формулой (I) в соответствии с п.1, или его соль, его сольват или его пролекарство.

8. Фармацевтической композиции в соответствии с п.7, которая представляет собой агонист FR.

9. Фармацевтической композиции в соответствии с п.7, которая представляет собой средство для профилактики и/или лечения глазного заболевания.

10. Фармацевтической композиции в соответствии с п.9, где глазное заболевание представляет собой глаукому, повышенное внутриглазное давление, макулярный отек, дегенерацию желтого пятна, повышение силы растяжения сетчатки и зрительного нерва, близорукость, дальновзоркость, астигматизм, синдром сухих глаз, отслоение сетчатки, катаракту, повышение внутриглазного давления в результате травмы или воспаления, повышение внутриглазного давления, вызванное лекарственным средством, или повышение внутриглазного давления после операции.

11. Способу профилактики и лечения глазного заболевания, включающему введение эффективного количества соединения, представленного общей формулой (I) в соответствии с п.1, или его соли, его сольвата или его пролекарства млекопитающему.

12. Соединению, представленному общей формулой (I) в соответствии с п.1, или его соли, его сольвату или его пролекарству для профилактики и/или лечения глазного заболевания.

13. Соединению, представленному общей формулой (I) в соответствии с п.1, или его соли, его сольвату или его пролекарству для получения средства для профилактики и/или лечения глазного заболевания.

Эффект настоящего изобретения

Соединение по настоящему изобретению обладает сильным и устойчивым действием снижения внутриглазного давления и является полезным в качестве терапевтического средства для лечения глаукомы, не обладает никакими побочными эффектами на глаза, такими как свойства, связанные с раздражением глаз (гиперемия, помутнение роговицы и т.п.), повышением уровня белка во внутриглазной жидкости и т.п.

[Краткое описание рисунков]

[Фиг. 1] Представляет график, отображающий изменение свойства раздражения глаз на основании оценки по методу Дрейза после закапывания в глаз соединения по настоящему изобретению и сравнительного соединения.

5 [Фиг. 2] Представляет график, отображающий изменение концентрации белка во внутриглазной жидкости после закапывания в глаз соединения по настоящему изобретению и сравнительного соединения.

[Фиг. 3] Представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристалла соединения по настоящему изобретению (Пример А).

10 [Фиг. 4] Представляет картину дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристалла соединения по настоящему изобретению (Пример А).

[Фиг. 5] Представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристалла соединения по настоящему изобретению (Пример В).

15 [Фиг. 6] Представляет картину дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристалла соединения по настоящему изобретению (Пример В).

[Фиг. 7] Представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристалла соединения по настоящему изобретению (Пример С).

[Фиг. 8] Представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристалла соединения по настоящему изобретению (Пример D).

20 [Фиг. 9] Представляет картину дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристалла соединения по настоящему изобретению (Пример D).

[Фиг. 10] Представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристалла соединения по настоящему изобретению (Пример Е).

25 [Фиг. 11] Представляет картину дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристалла соединения по настоящему изобретению (Пример Е).

[Фиг. 12] Представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристалла соединения по настоящему изобретению (Пример F).

[Фиг. 13] Представляет картину дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристалла соединения по настоящему изобретению (Пример F).

30 **Способ осуществления настоящего изобретения**

Настоящее изобретение объясняется подробно ниже.

В настоящем изобретении, С1-6 алкильная группа означает линейную или разветвленную С1-6 алкильную группу, такую как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, гексил и т.п.

35 В настоящем изобретении, С1-4 алкильная группа означает линейную или разветвленную С1-4 алкильную группу, такую как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил и т.п.

40 В настоящем изобретении, С1-4 алкоксигруппа означает линейную или разветвленную С1-4 алкоксигруппу, такую как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутилокси, трет-бутокси и т.п.

В настоящем изобретении, атом галогена означает фтор, хлор, бром и иод.

45 В настоящем изобретении, С3-10 карбоцикл означает С3-10 моноциклический или бициклический карбоцикл, часть которого или весь может быть насыщенным, и примеры включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, циклононан, циклодекан, циклопентен, циклогексен, циклогептен, циклооктен, циклопентадиен, циклогексадиен, циклогептадиен, циклооктадиен, бензол, пентален, пергидропентален, азулен, пергидроазулен, инден, пергидроинден, индан, пергидроиндан, нафталин, дигидронафталин, тетрагидронафталин, пергидронафталин

и т.п.

В настоящем изобретении, С3-7 карбоцикл означает С3-7 моноциклический карбоцикл, часть которого или весь может быть насыщенным, и примеры включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклопентен, циклогексен,
5 циклогептен, циклопентадиен, циклогексадиен, циклогептадиен, бензол, и т.п.

В настоящем изобретении, 3-10-членный гетероцикл означает 3-10-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, часть которого или весь может быть насыщенным, включающий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из атома кислорода, атома азота и атома серы, и примеры включают пиррол, имидазол, триазол, тетразол,
10 пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, азепин, диазепин, фуран, пиран, оксепин, тиофен, тиопиран, тиепин, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, фуразан, оксадиазол, оксазин, оксадиазин, оксазепин, оксадиазепин, тиadiaзол, тиазин, тиadiaзин, тиазепин, тиadiaзепин, азиридин, азетидин, пирролин, пирролидин, имидазолин, имидазолидин, триазолин, триазолидин, тетразолин, тетразолидин, пиразолин,
15 пиразолидин, дигидропиридин, тетрагидропиридин, пиперидин, дигидропиразин, тетрагидропиразин, пиперазин, дигидропиримидин, тетрагидропиримидин, пергидропиримидин, дигидропиридазин, тетрагидропиридазин, пергидропиридазин, дигидроазепин, тетрагидроазепин, пергидроазепин, дигидродиазепин, тетрагидродиазепин, пергидродиазепин, оксиран, оксетан, дигидрофуран,
20 тетрагидрофуран, дигидропиран, тетрагидропиран, дигидрооксепин, тетрагидрооксепин, пергидрооксепин, тииран, тиетан, дигидротиофен, тетрагидротиофен, дигидротиопиран, тетрагидротиопиран, дигидротиепин, тетрагидротиепин, пергидротиепин, дигидрооксазол, тетрагидрооксазол (оксазолидин), дигидроизоксазол, тетрагидроизоксазол (изоксазолидин), дигидротиазол, тетрагидротиазол (тиазолидин),
25 дигидроизотиазол, тетрагидроизотиазол (изотиазолидин), дигидрофуразан, тетрагидрофуразан, дигидрооксадиазол, тетрагидрооксадиазол (оксадиазолидин), дигидрооксазин, тетрагидрооксазин, дигидрооксадиазин, тетрагидрооксадиазин, дигидрооксазепин, тетрагидрооксазепин, пергидрооксазепин, дигидрооксадиазепин, тетрагидрооксадиазепин, пергидрооксадиазепин, дигидротиadiaзол,
30 тетрагидротиadiaзол (тиadiaзолидин), дигидротиазин, тетрагидротиазин, дигидротиadiaзин, тетрагидротиadiaзин, дигидротиазепин, тетрагидротиазепин, пергидротиазепин, дигидротиadiaзепин, тетрагидротиadiaзепин, пергидротиadiaзепин, морфолин, тиоморфолин, оксатиан, диоксолан, диоксан, дитиолан, дитиан, индол, изоиндол, индолизин, бензофуран, изобензофуран, бензотиофен, изобензотиофен,
35 дитианафталин, индазол, хинолин, изохинолин, хинолизин, пурин, фталазин, птеридин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, пирролопиридин, бензоксазол, бензотиазол, бензимидазол, хромен, индолин, изоиндолин, дигидробензофуран, пергидробензофуран, дигидроизобензофуран, пергидроизобензофуран, дигидробензотиофен, пергидробензотиофен, дигидроизобензотиофен,
40 пергидроизобензотиофен, дигидроиндазол, пергидроиндазол, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, пергидрохинолин, дигидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, пергидроизохинолин, дигидрофталазин, тетрагидрофталазин, пергидрофталазин, дигидронафтиридин, тетрагидронафтиридин, пергидронафтиридин, дигидрохиноксалин, тетрагидрохиноксалин, пергидрохиноксалин, дигидрохиназолин, тетрагидрохиназолин,
45 пергидрохиназолин, тетрагидропирролопиридин, дигидроциннолин, тетрагидроциннолин, пергидроциннолин, бензоксатиан, дигидробензоксазин, дигидробензотиазин, пиразиноморфолин, дигидробензоксазол, пергидробензоксазол, дигидробензотиазол, пергидробензотиазол, дигидробензимидазол и

пергидробензимидазол.

В настоящем изобретении, атом серы в А включает окисленный атом серы, то есть -SO- или -SO₂- в дополнение к -S-.

5 В настоящем изобретении, в качестве R² предпочтительным является метил, этил, пропил или изопропил.

В настоящем изобретении, в качестве R⁵ предпочтительными являются гидроксигруппа или атом галогена.

10 В настоящем изобретении, в качестве Z предпочтительным является -(CH₂)_m-, -(CH₂)_n-CH=CH-, -(CH₂)_p-A-CH₂- или кольцо 1, и более предпочтительным является -(CH₂)_m- или -(CH₂)_p-A-CH₂-. В этом случае, в качестве А предпочтительным является атом кислорода.

15 В настоящем изобретении, в качестве “С1-6 алкильной группы”, представленной символом W, предпочтительной является этильная группа или пропильная группа. В этом случае, в качестве заместителя “С1-6 алкильной группы” предпочтительной является гидроксигруппа, оксогруппа, атом галогена, С1-4 алкильная группа, С1-4 алкоксигруппа, -О-кольцо 2 или кольцо 2.

20 В настоящем изобретении, в качестве кольца 1 предпочтительным является бензольное или тиазольное кольцо.

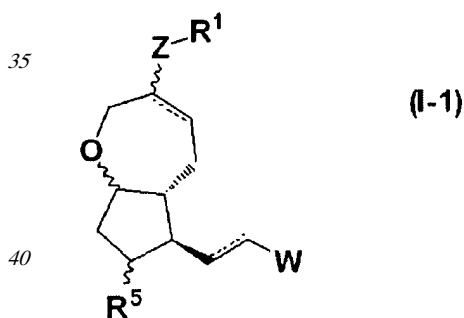
25 В настоящем изобретении, в качестве кольца 2 предпочтительным является С3-С7-членный карбоцикл, и более предпочтительным является бензольное или циклогексановое кольцо. В этом случае, в качестве заместителя кольца 2 предпочтительной является С1-4 алкильная группа, С1-4 алкоксигруппа, CF₃, OCF₃ или атом галогена, и более предпочтительной является С1-4 алкильная группа, CF₃, OCF₃ или атом галогена.

В настоящем изобретении, в качестве m предпочтительным является целое число, имеющее значение от 2 до 4.

В настоящем изобретении, в качестве n предпочтительным является значение 1.

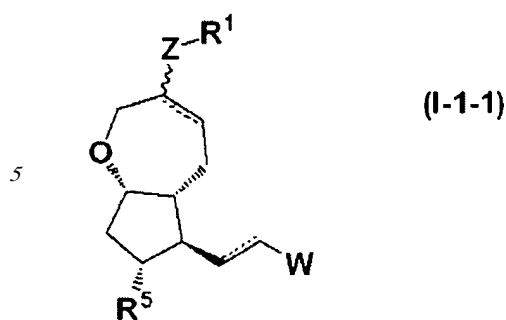
30 В настоящем изобретении, α цепь означает боковую цепь, связывающуюся с 7-членным кольцом, и ω цепь означает боковую цепь, связывающуюся с 5-членным кольцом, в каждой общей формуле.

В настоящем изобретении, из соединения, представленного общей формулой (I), предпочтительным является соединение, представленное общей формулой (I-1):

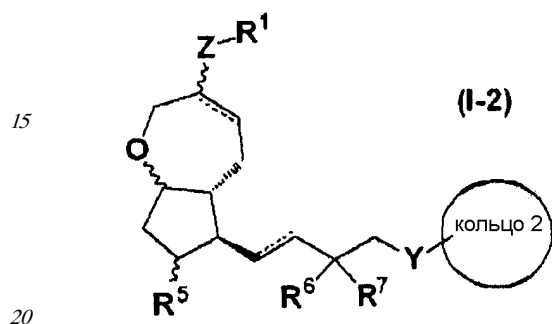


(где все символы имеют значения, указанные выше), или соединение, представленное общей формулой (I-1-1):

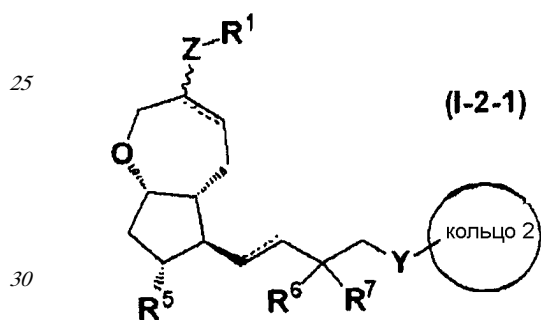
45



10 (где все символы имеют значения, указанные выше), более предпочтительным является соединение, представленное общей формулой (I-2):



(где все символы имеют значения, указанные выше), или соединение, представленное общей формулой (I-2-1)



(где все символы имеют значения, указанные выше). В этом случае, в качестве R^6 и R^7 предпочтительным является атом водорода, атом галогена или гидроксигруппа, и в качестве Y предпочтительным является -O-.

[Изомер]

В настоящем изобретении изомер включает все изомеры, если не указано иное. Например, алкильная группа включает линейную алкильную группу и разветвленную алкильную группу. Кроме того, в настоящее изобретение включены все из

40 нижеследующих: изомер по двойной связи, кольцу или конденсированному кольцу (E изомер, Z изомер, цис изомер, транс изомер), изомер вследствие присутствия асимметрического углерода и т.п. (R, S изомер, α , β конфигурация, энантиомер, диастереомер), оптически активное вещество, имеющее оптическое вращение (D, L, d, l изомер), полярное вещество, выделенное в результате хроматографического разделения

45 (высокополярное соединение, низкополярное соединение), уравновешенное соединение, поворотный изомер, их смесь при произвольном соотношении и рацемическая смесь. Кроме того, в настоящем изобретении изомер включает все изомеры, образованные из таутомеров.

Кроме того, оптически активное соединение в настоящем изобретении может включать не только 100% чистые соединения, но также другие оптические изомеры или диастереомеры, имеющие чистоту менее чем 50%.

В настоящем изобретении, если не указано иное, как должно быть понятно специалистам в данной области,

символ:



означает, что группа связана с другой стороной плоскости (т.е. α конфигурация),



означает, что группа связана с передней стороной плоскости (т.е. β конфигурация),



представляет α конфигурацию, β конфигурацию или их смесь, и



представляет смесь α конфигурации и β конфигурации.

Соединение, представленное общей формулой (I), преобразуют в соответствующую соль известным способом. В качестве соли предпочтительной является водорастворимая соль. Примеры подходящей соли включают соли щелочных металлов (калия, натрия и т.п.), соли щелочно-земельных металлов (кальция, магния и т.п.), соли аммония, соли фармацевтически приемлемого органического амина (тетраметиламмония, триэтиламина, метиламина, диметиламина, циклопентиламина, бензиламина, фенетиламина, пиперидина, моноэтанолamina, диэтанолamina, трис(гидроксиметил)аминометана, лизина, аргинина, N-метил-D-глюкамина и т.п.) и т.п.

Соединение, представленное общей формулой (I), и его соль также могут быть преобразованы в сольват. Предпочтительно, когда сольват является низкотоксичным и водорастворимым. Примеры подходящего сольвата включают сольваты, образованные, например, с водными или спиртовыми растворителями (например, этанолом и т.п.).

Кроме того, пролекарство соединения, представленного общей формулой (I), относится к соединению, которое преобразуется в соединение, представленное общей формулой (I), путем взаимодействия с ферментом или желудочной кислотой в живом организме. Примеры пролекарства соединения, представленного общей формулой (I), когда соединение, представленное общей формулой (I), содержит гидроксигруппу, включают соединения, в которых гидроксигруппа является ацилированной, алкилированной, фосфорилированной или борированной (например, соединения, в которых гидроксигруппа соединения по настоящему изобретению является ацетилированной, пальмитоилированной, пропаноилированной, пивалоилированной, сукцинилированной, фумарилированной, аланилированной или диметиламинометилкарбонизированной и т.п.); соединения, в которых карбоксильная группа соединения, представленного общей формулой (I), является этерифицированной или амидированной (например, соединения, в которых карбоксильная группа соединения, представленного общей формулой (I), является этил-этерифицированной, изопропил-этерифицированной, фенил-этерифицированной, карбоксиметил-этерифицированной, диметиламинометил-этерифицированной, пивалоилоксиметил-этерифицированной, этокскарбонилоксиэтил-этерифицированной, фталидин-этерифицированной, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-этерифицированной,

циклогексилоксикарбонилэтил-этерифицированной или метиламидированной) и т.п. Эти соединения можно получить известным способом. Кроме того, пролекарство соединения, представленного общей формулой (I), может быть в форме гидрата и негидрата. Кроме того, пролекарство соединения, представленного общей формулой (I), может представлять собой пролекарство, которое изменяется до соединения, представленного общей формулой (I), в физиологических условиях, как описано в "Development of Medicaments", опубликованном в 1990 Hirokawa-Shoten Ltd., том 7, "Molecular Design", стр. 163-198. Кроме того, соединение, представленное общей формулой (I), может быть изотопно меченым (например, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{125}I и т.п.) и т.п.

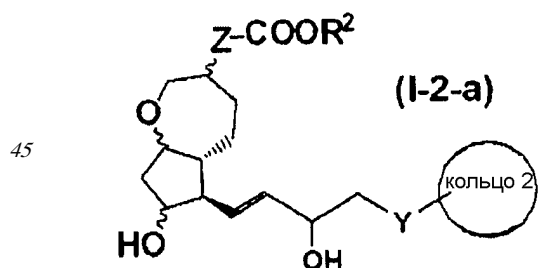
В частности, примеры предпочтительного пролекарства соединения, представленного общей формулой (I), при введении путем закапывания в глаз соединения, представленного общей формулой (I), включают соединения, в которых карбоксильная группа, присутствующая в соединении, представленном общей формулой (I), является метил-этерифицированной, этил-этерифицированной, пропил-этерифицированной, изопропил-этерифицированной, бутил-этерифицированной, изобутил-этерифицированной, втор-бутил-этерифицированной, трет-бутил-этерифицированной, пентил-этерифицированной, изопентил-этерифицированной, неопентил-этерифицированной, циклопентил-этерифицированной, гексил-этерифицированной, циклогексил-этерифицированной, трифторэтил-этерифицированной, фенил-этерифицированной, карбоксиметил-этерифицированной, диметиламинометил-этерифицированной, пивалоилоксиметил-этерифицированной, этоксикарбонилоксиэтил-этерифицированной, фталидин-этерифицированной, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-этерифицированной, циклогексилоксикарбонилэтил-этерифицированной или метиламидированной и т.п.

[Способ получения соединения по настоящему изобретению]

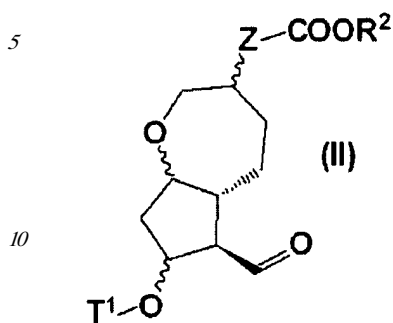
Соединение по настоящему изобретению можно получить известным способом, например, способом, описанным в Comprehensive Organic Transformations: Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), или его можно получить с использованием соответствующей модификации способов, представленных в Примерах, и с использованием сочетания таких способов.

Из соединений, представленных общей формулой (I), соединение, в котором

имеют значения, описанные ниже, соответственно, α цепь представляет собой β конфигурацию, R^1 представляет собой COOR^2 , R^5 представляет собой гидроксигруппу, и один из R^6 и R^7 представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксигруппу, в соединении, представленном общей формулой (I-2), то есть соединение, представленное общей формулой (I-2-a):

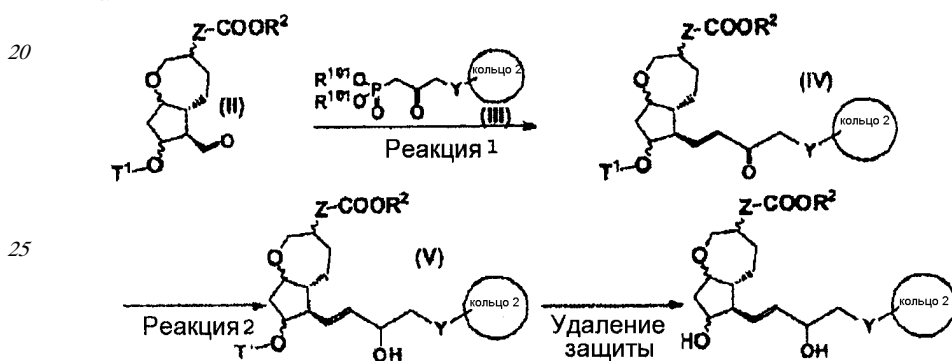


(где все символы имеют значения, указанные выше)
можно получить с использованием соединения, представленного общей формулой (II):



15 (где T¹ представляет собой защитную группу для гидроксигруппы (например, 2-тетрагидропиранильную (ТНР) группу, п-фенилбензоильную группу и т.п.), и другие символы имеют значения, указанные выше) в качестве исходного вещества, в соответствии со следующей формулой реакций 1.

Формула реакций
1



30 (где R¹⁰¹ представляет собой C1-6 алкильную группу, и другие символы имеют значения, указанные выше)

35 В формуле реакций 1, реакция 1 является известной, и ее осуществляют, например, путем взаимодействия соединения, представленного общей формулой (II), и соединения, представленного общей формулой (III), при температуре в пределах от -20 до 70°C, в органическом растворителе (например, тетрагидрофуране (ТГФ), диметилформамиде (DMF), диметоксиэтаноле (DME), диоксане, ацетонитриле, этаноле, дихлорметане и т.п.) или в воде, или в смешанном растворе из таких растворителей, в присутствии основания (например, гидроксида натрия, гидроксида калия, фосфата калия, трет-бутоксид калия, карбоната калия, третичного амина+хлорид лития и т.п.).

40 В формуле реакций 1, реакция 2 является известной, и ее осуществляют путем взаимодействия соединения, представленного общей формулой (IV), полученного в реакции 1, при температуре в пределах от -20 до 50°C, в органическом растворителе (например, ТГФ, DME, толуоле, дихлорметане, диэтиловом эфире, диоксане и т.п.), в присутствии или в отсутствие хлорида церия, с использованием восстановителя (например, борогидрида натрия, борогидрида цинка и т.п.). Кроме того, когда только один из пространственных изомеров получают селективным способом, реакцию осуществляют при температуре в пределах от -100 до 50°C с использованием асимметрического восстановителя (например, хлордиизопинокамфенилборана и т.п.) или сочетания асимметрического вспомогательного вещества и восстановителя ((R)-2-

метил-CBS-оксазаборолитина и комплекса гидрид бора-тетрагидрофуран или комплекса боран-диметилсульфид, (S)-(-)-бинафтола и литийалюминийгидрида и т.п.).

В формуле реакций 1, реакция удаления защитной группы является известной, и ее можно осуществить с использованием следующей стадии. Примеры включают (1) реакцию удаления защиты посредством щелочного гидролиза, (2) реакцию удаления защиты в кислотных условиях, (3) реакцию удаления защиты посредством гидрогенизационного разложения, (4) реакцию удаления защитной силильной группы, (5) реакцию удаления защиты с использованием металла, (6) реакцию удаления защиты с использованием комплекса металла и т.п.

Для более точного объяснения этих способов,

(1) Реакцию удаления защиты посредством щелочного гидролиза осуществляют, например, при температуре в пределах от 0 до 40°C, в органическом растворителе (например, метаноле, тетрагидрофуране, диоксане и т.п.), с использованием гидроксида щелочного металла (например, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида лития и т.п.), гидроксида щелочно-земельного металла (например, гидроксида бария, гидроксида кальция и т.п.) или карбоната (например, карбоната натрия, карбоната калия и т.п.) или их водного раствора или их смеси.

(2) Реакцию удаления защиты в кислотных условиях осуществляют, например, при температуре в пределах от 0 до 100°C, в органическом растворителе (например, дихлорметане, хлороформе, диоксане, этилацетате, метаноле, изопропиловом спирте, тетрагидрофуране, анизоле и т.п.), в органической кислоте (например, уксусной кислоте, трифторуксусной кислоте, метансульфоновой кислоте, п-тозилате и т.п.) или неорганической кислоте (например, хлористоводородной кислоте, серной кислоте и т.п.) или их смеси (например, бромистый водород/уксусная кислота и т.п.), в присутствии или в отсутствие 2,2,2-трифторэтанола.

(3) Реакцию удаления защиты посредством гидрогенизационного разложения осуществляют, например, при температуре в пределах от 0 до 200°C, в растворителе (например, эфирном растворителе (например, тетрагидрофуране, диоксане, диметоксиэтаноле, диэтиловом эфире и т.п.), спиртовом растворителе (например, метаноле, этаноле и т.п.), бензольном растворителе (например, бензоле, толуоле и т.п.), кетоновом растворителе (например, ацетоне, метилэтилкетоне и т.п.), нитрильном растворителе (например, ацетонитриле и т.п.), амидном растворителе (например, N,N-диметилформамиде и т.п.), воде, этилацетате, уксусной кислоте или в смешанном растворителе, состоящем из двух или более таких веществ, и т.п.), в присутствии катализатора (например, палладия на углероде, палладиевой черни, гидроксида палладия на углероде, оксида платины, никеля Ренея и т.п.), в атмосфере водорода, при нормальном давлении или при повышенном давлении, или в присутствии формиата аммония.

(4) Реакцию удаления защитной силильной группы осуществляют, например, при температуре в пределах от 0 до 40°C, в органическом растворителе, который является смешиваемым с водой (например, тетрагидрофуран, ацетонитрил и т.п.), с использованием тетрабутиламмонийфторида. Альтернативно, реакцию осуществляют, например, при температуре в пределах от -10 до 100°C, в органической кислоте (например, уксусной кислоте, трифторуксусной кислоте, метансульфоновой кислоте, п-тозилате и т.п.) или неорганической кислоте (например, хлористоводородной кислоте, серной кислоте и т.п.) или их смеси (например, бромистый водород /уксусная кислота и т.п.).

(5) Реакцию удаления защиты с использованием металла осуществляют, например,

при температуре в пределах от 0 до 40°C, в кислотном растворителе (например, в уксусной кислоте, буфере с рН от 4,2 до 7,2 или в смешанном растворе, включающем любые из вышеперечисленных и органический растворитель, такой как тетрагидрофуран, и т.п.) в присутствии цинкового порошка, если это необходимо, при этом осуществляют
5 обработку ультразвуком.

(б) Реакцию удаления защиты с использованием комплекса металла осуществляют, например, при температуре в пределах от 0 до 40°C, в органическом растворителе (например, дихлорметане, N,N-диметилформамиде, тетрагидрофуране, этилацетате, ацетонитриле, диоксане, этаноле и т.п.), воде или состоящем из них смешанном
10 растворителе, в присутствии улавливающего реагента (например, гидрида трибутиллолова, триэтилсилана, димедона, морфолина, диэтиламина, пирролидина и т.п.), органической кислоты (например, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, 2-этилгексановой кислоты и т.п.) и/или соли органической кислоты (например, натрий 2-этилгексаноата, калий 2-этилгексаноата и т.п.), в присутствии или в отсутствие реагента
15 на основе фосфина (например, трифенилфосфина и т.п.), с использованием комплекса металла (например, тетракистрифенилфосфинпалладия(0), бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорида, ацетата палладия(II), трис(трифенилфосфин)родий(I) хлорида и т.п.).

Кроме того, в дополнение к описанным выше реакциям, реакцию удаления защиты
20 можно осуществить, например, способом, описанным в T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999.

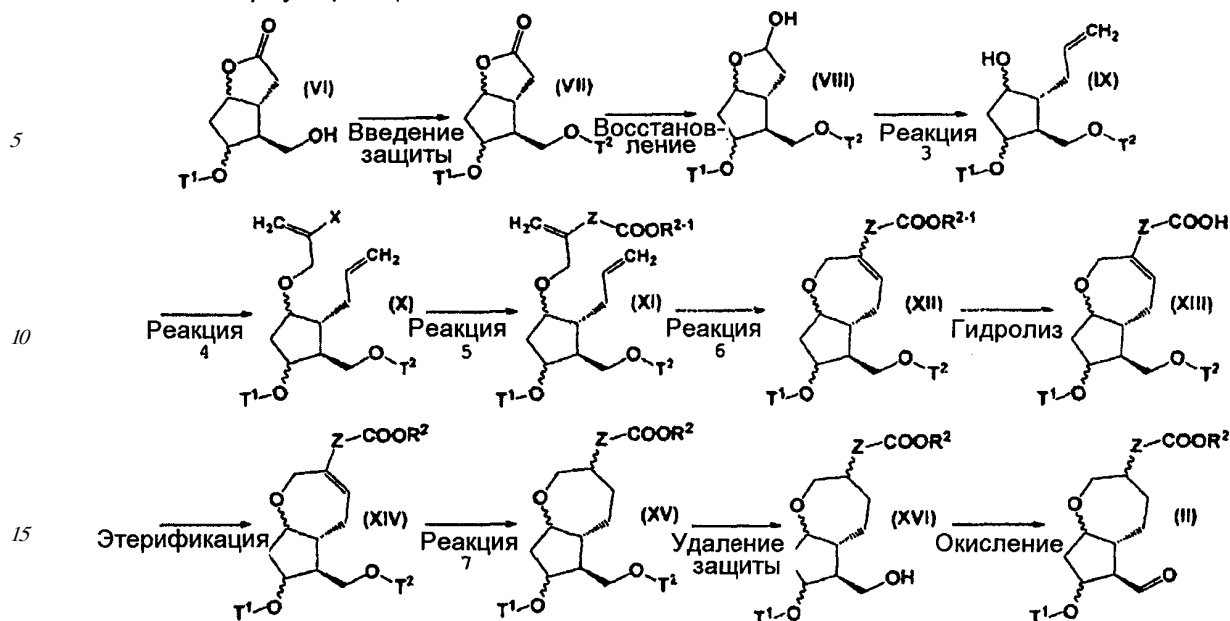
Примеры защитной группы для гидроксигруппы включают метильную группу, тритильную группу, метоксиметильную (МOM) группу, 1-этоксиэтильную (EE) группу, метоксиэтоксиметильную (MEM) группу, 2-тетрагидропиранильную (THP) группу,
25 триметилсилильную (TMS) группу, триэтилсилильную (TES) группу, трет-бутилдиметилсилильную (TBDMS) группу, трет-бутилдифенилсилильную (TBDPS) группу, ацетильную (Ac) группу, пивалоильную группу, бензоильную группу, п-фенилбензоильную группу, бензильную (Bn) группу, п-метоксибензильную группу, аллилоксикарбонильную (Alloc) группу, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонильную (Troc)
30 группу и т.п.

Примеры защитной группы для аминогруппы включают бензилоксикарбонильную группу, трет-бутоксикарбонильную группу, аллилоксикарбонильную (Alloc) группу, 1-метил-1-(4-бифенил)этоксикарбонильную (Broc) группу, трифторацетильную группу, 9-флуоренилметоксикарбонильную группу, бензильную (Bn) группу, п-метоксибензильную группу, бензилоксиметильную (BOM) группу, 2-(триметилсилил)этоксиметильную(SEM) группу и т.п.

Защитная группа для гидроксигруппы конкретно не ограничена, при условии, что она представляет собой группу, которая легко и селективно удаляется, в дополнение к указанным выше защитным группам. Например, используют защитные группы,
40 описанные в T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999.

Соединение, представленное общей формулой (II), можно получить с использованием следующей формулы реакций 2:

Формула реакций 2



(где T^2 представляет собой защитную группу для гидроксигруппы (например, трет-бутилдиметилсилильную (TBDMS) группу и т.п.), X представляет собой атом галогена или $COOR^{2-1}$, R^{2-1} имеет такое же значение как R^2 , R^2 и R^{2-1} могут быть одинаковыми или отличными друг от друга, и другие символы имеют значения, указанные выше).

В формуле реакций 2, соединение, представленное общей формулой (VII), можно получить, подвергая соединение, представленное общей формулой (VI), реакции введения защиты. Например, реакцию осуществляют при температуре в пределах от -100 до 50°C , в органическом растворителе (например, DMF и т.п.), с использованием основания (например, имидазола и т.п.), с использованием силанового соединения (например, триметилсиланхлорида (TMSCl), трет-бутилдиметилсиланхлорида (TBSCl), трет-бутилдифенилсиланхлорида (TBDPSCl) и т.п.).

В формуле реакций 2, соединение, представленное общей формулой (VIII), можно получить, подвергая соединение, представленное общей формулой (VII), реакции восстановления. Например, реакцию осуществляют при температуре в пределах от -78 до 80°C , в органическом растворителе (например, толуоле, этаноле, тетрагидрофуране, гексане и т.п.), с использованием восстановителя (например, диизобутилалюминийгидрида (DIBAL), литийалюминийгидрида и т.п.).

В формуле реакций 2, реакция 3 является известной, и ее осуществляют, например, при температуре в пределах от -78 до 50°C , в органическом растворителе (например, безводном толуоле, диметоксиэтаноле, тетрагидрофуране и т.п.), в присутствии основания (например, литийгексаметилдисилазана (LHMDS), литийдиизопропиламида (LDA), бутиллития, трет-бутоксид калия, гидроксида натрия и т.п.), с использованием реагента Виттига (например, метилтрифенилфосфонийбромида и т.п.).

В формуле реакций 2, реакция 4 является известной, и ее осуществляют, например, при температуре в пределах от -50 до 120°C , в органическом растворителе (например, тетрагидрофуране, DMF, DME, толуоле и т.п.), с использованием основания (например, гидроксида натрия, трет-бутоксид калия, бутиллития, гидроксида натрия и т.п.), с использованием алкилгалогенида (например, этил 2-(бромметил)акрилат, 2,3-дибромпропена и т.п.).

В случае, когда X представляет собой $COOR^{2-1}$ в соединении общей формулы (X),

целевое соединение можно получить, подвергая соединение общей формулы (X), как таковое, реакции 6, без осуществления реакции 5.

В формуле реакций 2, реакция 5 является известной, и ее осуществляют, например, при температуре в пределах от комнатной температуры до 120°C, в органическом растворителе (например, толуоле, ТГФ, DMF и т.п.), в присутствии палладиевого катализатора (например, бис(три-трет-бутилфосфин)палладия (Pd(P(t-Bu)₃)₂)/тетраakis(трифенилфосфин)палладия (Pd(PPh₃)₄)/бис(трифенилфосфин)палладийдихлорида (PdCl₂(PPh₃)₂) и т.п.), с использованием цинкорганического соединения (например, соединения, представленного следующей общей формулой (X-1):



(где X¹ представляет собой атом галогена, и другие символы имеют значения, указанные выше) и т.п.).

В формуле реакций 2, реакция 6 является известной, и ее осуществляют, например, при температуре в пределах от 20 до 80°C, в органическом растворителе (например, толуоле, дихлорметане, дихлорэтане и т.п.), с использованием катализатора реакции обмена (например, 2,6-диизопропилфенилимидонеофилиденморбидений (VI) бис(трет-бутоксид), 2,6-диизопропилфенилимидонеофилиденморбидений (VI) бис(гексафтортрет-бутоксид) и т.п.).

В формуле реакций 2, соединение, представленное общей формулой (XIII), можно получить, подвергая соединение, представленное общей формулой (XII), реакции гидролиза. Например, реакцию осуществляют при температуре в пределах от 0 до 80°C, в присутствии гидроксида щелочного металла (например, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида лития и т.п.), в водном растворителе (например, в смешанном растворителе, состоящем из спиртового растворителя (например, метанола, этанола, пропанола, изопропилового спирта и т.п.) и воды).

В формуле реакций 2, соединение, представленное общей формулой (XIV), можно получить, подвергая соединение, представленное общей формулой (XIII), реакции этерификации.

Примеры реакции этерификации включают:

- (1) способ с использованием галогенированного алкила,
- (2) способ с использованием галогенангидрида кислоты,
- (3) способ с использованием смешанного ангидрида кислоты,
- (4) способ с использованием агента конденсации и т.п.

Для более точного объяснения способа с использованием алкилгалогенида, в качестве одного примера, способ осуществляют, например, путем взаимодействия карбоновой кислоты с алкилгалогенидом при температуре в пределах от 0 до 150°C, в органическом растворителе (например, в ацетонитриле, ацетоне, N,N-диметилформамиде, диметилсульфоксиде, хлороформе, дихлорметане, диэтиловом эфире, тетрагидрофуране и т.п.), в присутствии карбоната (например, карбоната цезия, карбоната натрия, карбоната калия и т.п.), органического основания (например, диметилформамида, триэтиламина, диизопропилэтиламина и т.п.) или гидроксида алкилметалла (гидрида натрия и т.п.).

В формуле реакций 2, реакция 7 является известной, и ее осуществляют

(1) путем взаимодействия при температуре в пределах от 0°C до 80°C, при атмосферном давлении или повышенном давлении, с использованием металлического

катализатора (например, палладия на углероде, оксида платины, родия на оксиде алюминия, никеля Ренея, комплекса Вилкинсона, рутениевого катализатора, иридиевого катализатора и т.п.), в органическом растворителе (например, в метаноле, этаноле, этилацетате, дихлорметане, дихлорэтаноле и т.п.), с использованием, например,

5 газообразного водорода, или

(2) путем взаимодействия при температуре в пределах от -40 до 80°C , с использованием восстановителя (например, борогидрида натрия и т.п.), в органическом растворителе (например, в метаноле, этаноле и т.п.), в присутствии или в отсутствие хлорида церия и т.п. в качестве добавки.

10 Что касается продуктов, полученных путем реакции 7, после фракционирования желаемого оптического изомера путем оптического разделения с использованием традиционного способа (например, способа с использованием колонки для оптического разделения), если это необходимо, осуществляют указанную выше реакцию введения защиты, таким образом, можно получить соединение, представленное общей формулой

15 (XV).

В формуле реакций 2, соединение, представленное общей формулой (XVI), можно получить, подвергая соединение, представленное общей формулой (XV), указанной выше реакции удаления защиты.

В формуле реакций 2, соединение, представленное общей формулой (II), можно

20 получить, подвергая соединение, представленное общей формулой (XVI), реакции окисления. Примеры реакции окисления включают:

(1) способ окисления с использованием DMSO (например, окисление по методу Сверна),

(2) способ с использованием реагента Dess-Martin,

25 (3) способ с использованием TEMPO (2,2,6,6-тетраметилпиперидин 1-оксил) реагента и т.п.

Для более точного объяснения способа окисления с использованием DMSO, в качестве одного примера, способ осуществляют, например, путем взаимодействия спиртового соединения в органическом растворителе (например, в хлороформе, дихлорметане,

30 этилацетате и т.п.), в присутствии активатора (например, оксалилхлорида, ангидрида уксусной кислоты, комплекса пиридин-триоксид серы и т.п.) и окислителя (например, диметилсульфоксида и т.п.), и затем взаимодействия с использованием третичного амина (например, триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина, N-метилморфолина, N-этилпиперидина, диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ена и т.п.) при температуре в пределах от

35 -78 до 40°C .

В формуле реакций 2, в качестве соединения с символом:



40 можно использовать соединение, полученное путем осуществления сначала оптического разделения с использованием традиционного способа (например, способа с использованием колонки для оптического разделения) и фракционирования желаемого оптического изомера.

В каждой реакции в настоящем описании, соединение, используемое в качестве исходного вещества, и соединение, представленное общей формулой (III) или общей

45 формулой (VI), являются известными или могут быть легко получены известным способом.

В каждой реакции в настоящем описании, сопровождающее реакцию нагревание можно осуществить с использованием водяной бани, масляной бани, песочной бани

или микроволнового нагревательного устройства, как должно быть понятно специалистам в данной области.

В каждой реакции в настоящем описании, можно подходящим образом использовать реагент на твердофазной подложке, например, на носителе из высокомолекулярного полимера (например, полистирола, полиакриламида, полипропилена, полиэтиленгликоля и т.п.).

В каждой реакции в настоящем описании, продукт реакции можно очистить с использованием обычных средств очистки, например, такого способа, как перегонка при нормальном давлении или при пониженном давлении, высокоэффективная жидкостная хроматография с использованием силикагеля или силиката магния, тонкослойная хроматография, хроматография с использованием ионообменной смолы, акцепторной смолы или колоночная хроматография, или промывка, перекристаллизация и т.п. Очистку можно осуществлять для каждой реакции, или ее можно осуществлять после завершения нескольких реакций.

15 [Токсичность]

Соединение по настоящему изобретению обладает чрезвычайно низкой токсичностью, имеет очень незначительные свойства, например, связанные с раздражением глаз (гиперемия, помутнение роговицы и т.п.), повышением уровня белка во внутриглазной жидкости и т.п., и его можно безопасно использовать в качестве лекарственного средства.

20 [Применение лекарственного средства]

Поскольку соединение по настоящему изобретению обладает селективной агонистической активностью в отношении FP, на основании его действия, снижающего внутриглазное давление, оно является полезным в качестве средства для профилактики и/или лечения глазного заболевания, например, глаукомы (острой закрытоугольной глаукомы, хронической закрытоугольной глаукомы, вторичной закрытоугольной глаукомы, первичной открытоугольной глаукомы, вторичной открытоугольной глаукомы, врожденной глаукомы, глаукомы с нормальным давлением, глаукомы с гиперпродукцией водной жидкости и т.п.), повышенного внутриглазного давления, макулярного отека, дегенерации желтого пятна, повышения силы растяжения сетчатки и зрительного нерва, близорукости, дальнозоркости, астигматизма, синдрома сухих глаз, отслоения сетчатки, катаракты, повышения внутриглазного давления в результате травмы или воспаления, повышения внутриглазного давления, вызванного лекарственным средством, таким как стероидное или гормональное средство, повышения внутриглазного давления после операции и т.п.

Кроме того, поскольку соединение по настоящему изобретению обладает агонистической активностью в отношении FP, оно также полезно в качестве средства для стимуляции родов, средства, усиливающего родовую деятельность, родостимулирующего средства, терапевтического средства для лечения дисменореи, терапевтического средств для лечения остеопороза, средства, обладающего отвлекающим действием при солнечных ожогах, средства для профилактики поседения, стимулятора роста волос, средства для удлинения ресниц, терапевтического средства для лечения болезни Меньера, терапевтического средства для лечения внутреннего отита и т.п.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить в качестве совместно используемого лекарственного средства путем его сочетания с другим лекарственным средством для:

1) дополнения и/или усиления профилактического и/или лечебного эффекта

соединения,

2) улучшения динамического состояния абсорбции соединения, снижения дозы и/или

3) облегчения побочного эффекта соединения.

5 Совместно используемое лекарственное средство, включающее соединение по настоящему изобретению и другое лекарственное средство, можно вводить в форме
компаундированного средства, где оба ингредиента включены в один препарат, или
это может быть введение с использованием отдельных препаратов. Когда для введения
осуществляют формулирование в отдельные препараты, включено одновременное
10 введение и поочередное введение через определенный промежуток времени. Кроме
того, при введении через определенный промежуток времени, соединение по настоящему
изобретению можно вводить раньше, а другое лекарственное средство можно вводить
позже, или другое лекарственное средство можно вводить раньше, а соединение по
настоящему изобретению можно вводить позже. Соответствующие способы введения
могут быть одинаковыми или разными.

15 Что касается совместно используемого лекарственного средства, заболевание, на
которое направлен профилактический и/или лечебный эффект, конкретно не ограничено,
но оно может представлять собой заболевание, в отношении которого имеет место
дополнение и/или усиление профилактического и/или лечебного эффекта соединения
по настоящему изобретению.

20 Примеры другого лекарственного средства для дополнения и/или усиления
профилактического и/или лечебного эффекта соединения по настоящему изобретению
в отношении глаукомы включают такие средства, как агонисты симпатических нервов
(α_2 агонисты: например, апраклонидин гидрохлорид и т.п., β_2 агонист: например,
25 дипивефрин гидрохлорид и т.п.), агонисты парасимпатических нервов (например,
пилокарпин гидрохлорид, карбахол, демекариум, экотиофат или дистигмин бромид и
т.п.), супрессанты симпатических нервов (α_1 блокатор: например, буназосин гидрохлорид
и т.п., β блокатор, например, тимолол малеат, бемунолол гидрохлорид, картеолол
30 гидрохлорид или бетаксолол гидрохлорид и т.п., $\alpha_1\beta$ блокатор, например, левобунолол
гидрохлорид, нипрадилол и т.п.), лекарственные средства на основе простагландинов
(например, изопропил унопростон, латанопрост, биматопрост, травопрост, талфупрост,
EP2 агонист, EP4 агонист или DP агонист и т.п.), ингибиторы карбонат-ангидразы
(например, ацетазоламид, диклофенамид, метазоламид, дорзоламид гидрохлорид или
бринзоламид и т.п.), гиперосмотические средства (например, глицерин, препарат,
35 включающий глицерин и фруктозу, изосорбид или D-маннит и т.п.), ингибиторы ROCK
(Rho киназы) (например, Y-27632 и т.п.), антагонисты NMDA и т.п.

Кроме того, терапевтическое средство для лечения глаукомы для использования в
комбинации с соединением по настоящему изобретению включает не только
терапевтические средства, которые были обнаружены к настоящему времени, но также
40 терапевтические средства, которые будут обнаружены в будущем.

Соединение по настоящему изобретению обычно вводят системно или местно в
пероральной или парентеральной форме. Примеры перорального средства включают
жидкие лекарственные средства для внутреннего применения (например, эликсиры,
сиропы, фармацевтически приемлемые водные средства, суспензии, эмульсии), твердые
45 препараты для внутреннего применения (например, таблетки (включая сублингвальные
таблетки, перорально разлагающиеся таблетки), пилюли, капсулы (включая твердые
капсулы, мягкие капсулы, желатиновые капсулы, микрокапсулы), порошки, гранулы,
драже) и т.п. Примеры парентеральных средств включают растворы (например, для

инъекций (подкожных инъекций, внутривенных инъекций, внутримышечных инъекций, внутрибрюшинных инъекций, инфузий и т.п.), глазные капли (например, водные глазные капли (водные глазные капли, глазные капли в виде водных суспензий, вязкие глазные капли, солюбилизованные глазные капли и т.п.), неводные глазные капли (неводные 5 глазные капли, неводные глазные капли в виде суспензии и т.п.) и т.п.), препараты для наружного применения (например, мазь (глазная мазь и т.п.)), ушные капли и т.п. Эти препараты могут представлять собой средства с контролируемым высвобождением, такие как препараты быстрого высвобождения и препараты замедленного высвобождения. Эти препараты можно получить известным способом, например, 10 способом, описанным в Фармакопее Японии и т.п.

Растворы для внутреннего применения в качестве перорального средства получают путем растворения, суспендирования или эмульгирования активного ингредиента в разбавителе, который традиционно используют (например, очищенная вода, этанол или включающий их смешанный раствор и т.п.). Кроме того, этот раствор может 15 содержать смачивающие вещества, агенты суспендирования, эмульгаторы, подсластители, отдушки, ароматизаторы, консерванты, буферы и т.п.

Твердые препараты для внутреннего применения в качестве перорального средства формулируют в препараты в соответствии с традиционным способом путем смешивания активного ингредиента с эксципиентами (например, лактозой, маннитом, глюкозой, 20 микрокристаллической целлюлозой, крахмалом и т.п.), связующими (например, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон, магния алюмометасиликатом и т.п.), дезинтегрантами (например, кальцийгликолятной солью целлюлозы и т.п.), лубрикантами (например, стеаратом магния и т.п.), стабилизаторами, солюбилизирующими веществами (глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота и 25 т.п.) и т.п. Кроме того, если это необходимо, препараты могут иметь покрытие, включающее вещества покрытия (например, белый сахар, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и т.п.), или могут иметь покрытие, состоящее из двух или более слоев.

Препарат для наружного применения в качестве парентерального средства получают 30 известным способом или путем формулирования, который обычно используют. Например, препараты в форме мази получают путем смешивания активного ингредиента в основе или расплавления активного ингредиента в основе. Основу для мази выбирают из основ, которые известны или которые обычно используют. Например, основу для мази выбирают из высших жирных кислот или сложных эфиров высших жирных кислот 35 (например, адипиновой кислоты, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, сложного эфира адипиновой кислоты, сложного эфира миристиновой кислоты, сложного эфира пальмитиновой кислоты, сложного эфира стеариновой кислоты, сложного эфира олеиновой кислоты и т.п.), восков (например, пчелиного воска, воска из китового жира, церезина и т.п.), 40 поверхностно-активных веществ (например, сложного эфира полиоксиэтиленалкилового эфира и фосфорной кислоты и т.п.), высших спиртов (например, цетанола, стеарилового спирта, цетостеарилового спирта и т.п.), силиконовых масел (например, диметилполисилоксана и т.п.), углеводов (например, гидрофильного вазелина, белого вазелина, очищенного ланолина, жидкого парафина и т.п.), гликолей (например, 45 этиленгликоля, диэтиленгликоля, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, макроголя и т.п.), растительных масел (например, касторового масла, оливкового масла, кунжутного масла, терпентинового масла и т.п.), животных масел (например, норкового жира, желточного масла, сквалана, сквалена и т.п.), воды, промотора абсорбции и средства

от высыпания сыпи, которые используют отдельно или в виде смеси двух или более перечисленных выше типов веществ. Кроме того, основа для мази может содержать увлажнители, консерванты, стабилизаторы, антиоксиданты, красители и т.п.

5 Препарат для инъекций в качестве парентерального средства включает растворы, суспензии, эмульсии и твердые препараты для инъекций, которые используют путем растворения или суспендирования твердого вещества в растворителе при применении. Препарат для инъекций используют, например, путем растворения, суспендирования или эмульгирования активного ингредиента в растворителе. В качестве растворителя используют, например, дистиллированную воду для инъекций, физиологический солевой
10 раствор, растительные масла, спирты, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и этанол и т.п., и их сочетания. Кроме того, такой препарат для инъекций может содержать стабилизаторы, солюбилизующие вещества (например, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, полисорбат 80 (зарегистрированная торговая марка) и т.п.), суспендирующие вещества, эмульгаторы, успокаивающие средства, буферы, консерванты и т.п. Их получают путем стерилизации на конечной стадии или методом стерилизации. Альтернативно, получают стерильное твердое вещество, например, лиофилизированный продукт, его также можно использовать путем стерилизации перед применением, или также можно использовать путем растворения продукта в стерильной дистиллированной воде для инъекций или в другом растворителе.

20 Примеры предпочтительной дозированной формы для соединения по настоящему изобретению включают глазные капли, глазные мази, таблетки и т.п., и более предпочтительными являются глазные капли или глазные мази. Их можно формулировать в препараты традиционными способами. Например, в случае глазных капель, в качестве добавок могут быть подходящим образом включены агенты
25 регулирования тоничности, буферы, рН регулирующие вещества, солюбилизующие вещества, загустители, стабилизаторы, консерванты и т.п. Альтернативно, стабильные глазные капли также можно получить путем добавления рН регулирующего вещества, загустителей или диспергирующих веществ и суспендирования лекарственных средств.

30 Примеры агента регулирования тоничности включают глицерин, пропиленгликоль, хлорид натрия, хлорид калия, сорбит, маннит и т.п.

Примеры буфера включают фосфорную кислоту, фосфат, лимонную кислоту, уксусную кислоту, ϵ -аминокапроновую кислоту и т.п.

35 Примеры рН регулирующего вещества включают хлористоводородную кислоту, лимонную кислоту, фосфорную кислоту, уксусную кислоту, гидроксид натрия, гидроксид калия, борную кислоту, боракс, карбонат натрия, бикарбонат натрия и т.п.

Примеры солюбилизующего вещества включают полисорбат 80, полиоксиэтилен-отвержденное касторовое масло 60, макроголь 4000 и т.п.

40 Примеры загустителя и диспергирующего вещества включают полимеры на основе целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон и т.п., и примеры стабилизатора включают эдетиновую кислоту и эдетат натрия и т.п.

45 Примеры консерванта (антисептика) включают традиционно используемые сорбиновую кислоту, сорбат калия, бензалконийхлорид, бенезетонийхлорид, метилпараоксибензоат, пропилпараоксибензоат, хлорбутанол и т.п., и эти консерванты также можно использовать в сочетании.

В глазных каплях, содержащих активный ингредиент по настоящему изобретению, желательно, чтобы значение рН было установлено в пределах от 4,0 до 8,5, и желательно, чтобы показатель осмотического давления был около 1,0.

Дозу активного ингредиента по настоящему изобретению можно подходящим образом выбрать в зависимости от симптома, возраста, лекарственной формы и т.п., и, в случае перорального средства, предпочтительно от 1 до 1000 мг, более предпочтительно от 5 до 300 мг можно вводить от одного до нескольких раз (например, 5 один-три раза) в день. В случае глазных капель, одну-несколько капель, имеющих концентрацию предпочтительно 0,000001-5% (мас./об), более предпочтительно 0,00001-0,05% (мас./об), в качестве разового количества можно вводить в глаза один-несколько раз (например, один-восемь раз) в день. Кроме того, в случае глазной мази, глазную мазь с концентрацией предпочтительно 0,000001-5% (мас./мас.), более предпочтительно 10 0,00001-0,05% (мас./мас.) можно наносить от одного до нескольких раз (например, один-четыре раза) в день.

Конечно, поскольку доза варьирует в зависимости от различных условий, как описано выше, количество меньше указанной выше дозы является в некоторых случаях достаточным, или в некоторых случаях необходимо количество, превышающее 15 указанные пределы.

Примеры

Настоящее изобретение подробно описано ниже при помощи Примеров, но настоящее изобретение не ограничивается ими.

Растворитель, указанный в скобках при описании разделения методом хроматографии 20 и ТСХ, означает используемый элюирующий растворитель или проявляющий растворитель, и отношение представляет собой объемное отношение.

ЯМР данные представляют собой данные ^1H -ЯМР, если не указано иное.

Растворитель, используемый в измерениях, указан в скобках при представлении 25 данных ЯМР.

Название соединения, используемое в настоящем описании, в основном, получено с использованием компьютерной программы, ACD/Name (зарегистрированная торговая 30 марка) of Advanced Chemistry Development, которая осуществляет наименование в соответствии с правилами IUPAC или в соответствии с номенклатурой IUPAC.

Пример 1: (3aR,4S,5R,6aS)-4-({диметил(2-метил-2-пропанил)силлил}окси)метил)-5- 30 (тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он

К раствору (3aR,4S,5R,6aS)-4-(гидроксиметил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси) 35 гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-она (50 г) в диметилформамиде (далее в некоторых случаях сокращенно указан как DMF) (100 мл) последовательно добавляли имидазол (29,22 г) и трет-бутилдиметилхлорсилан (30,87 г) при охлаждении льдом и смесь 40 перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. После завершения реакции добавляли небольшое количество этанола, реакционный раствор выливали в ледяную воду и смесь экстрагировали этилацетатом:гексаном (2:3). Экстракт промывали 1n раствором хлористоводородной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным соевым раствором, сушили при помощи 40 сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (76,2 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,42 (гексан:этилацетат=3:1).

Пример 2: (3aR,4S,5R,6aS)-4-({диметил(2-метил-2-пропанил)силлил}окси)метил)-5- 45 (тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-ол

В атмосфере аргона, раствор соединения (76,2 г), полученного в Примере 1, в безводном толуоле (390 мл) охлаждали до -70°C , добавляли по каплям 1 моль/л толуольный раствор (212,4 мл) диизобутилалюминийгидрида в течение примерно 1 часа и смесь перемешивали в течение 30 минут в этих условиях. После завершения

реакции реакционный раствор разбавляли трет-бутилметиловым эфиром (далее в некоторых случаях сокращенно указан как МТВЕ) (400 мл) и добавляли насыщенный водный раствор сульфата натрия. Образовавшийся белый осадок фильтровали через Целит (торговое название) и растворитель выпаривали при пониженном давлении с

5 получением указанного в заголовке соединения (80,7 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,30 (гексан:этилацетат=3:1).

Пример 3: (1S,2R,3S,4R)-2-аллил-3-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силлил]окси}метил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)циклопентанол

10 В атмосфере аргона, 1,6М раствор (500 мл) литийгексаметилдисилазана в тетрагидрофуране (далее в некоторых случаях сокращенно указан как ТГФ) добавляли по каплям к суспензии метилтрифенилфосфонийбромида (326,6 г) в безводном толуоле (300 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь снова охлаждали до -70°C, добавляли по каплям раствор

15 соединения (85,2 г), полученного в Примере 2, в безводном толуоле (400 мл) в течение примерно 1,5 часов и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли водный раствор хлорида аммония с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили при помощи сульфата натрия и

20 растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колоночной установке (Hiflash-SI, размер 5Lx4, гексан:этилацетат=100:0→85:15→75:25), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (41,87 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,57 (гексан:этилацетат=3:1).

25 Пример 4: {[(1S,2R,3S,5R)-2-аллил-3-[(2-бром-2-пропен-1-ил)окси]-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)циклопентил]метокси}(диметил)(2-метил-2-пропанил)силан

В атмосфере аргона, 2,3-дибромпропен (8,4 мл, 81,0 ммоль) помещали в колбу и смесь охлаждали до внутренней температуры 5°C с использованием ледяной воды. Добавляли гидрид натрия (2,16 г, 54,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 минут.

30 Добавляли по каплям соединение (10 г, 27 ммоль), полученное в Примере 3, в течение 50 минут и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали при помощи МТВЕ, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушили с использованием безводного сульфата натрия

35 и концентрировали. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=95:5→80:20) давала указанное в заголовке соединение (10,9 г), имеющее следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,72 (гексан:этилацетат=9:1).

40 Пример 5: Этил 5-({[(1S,2R,3S,4R)-2-аллил-3-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силлил]окси}метил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)циклопентил]окси}метил)-5-гексаноат

В атмосфере аргона, соединение (10,9 г, 22,2 ммоль), полученное в Примере 4, растворяли в толуоле (100 мл) и добавляли бромид 4-этокси-4-оксобутилцинка (0,5 моль/л раствор в ТГФ, 133 мл, 66,7 ммоль) при комнатной температуре. Добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий (567 мг, 1,11 ммоль) и смесь перемешивали при

45 80°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в МТВЕ и смесь фильтровали с использованием Целита (торговое название). Фильтрат промывали водным раствором хлорида аммония, насыщенным

водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, сушили при помощи сульфата магния и концентрировали. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=90:10→50:50) давала указанное в заголовке соединение (9,73 г), имеющее следующие физические свойства.

5 ТСХ: Rf 0,65 (гексан:этилацетат=9:1).

Пример 6: Этил 4-[(5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

10 В атмосфере аргона, соединение (400 мг, 0,762 ммоль), полученное в Примере 5, растворяли в толуоле (76 мл). Добавляли катализатор Широка (2,6-диизопропилфенилимидонеофилиденморбидений (VI) бис(гексафтортрет-бутоксид)) (785 мг, 0,925 ммоль) для осуществления реакции при 85°C в течение 18 часов.

Реакционной смеси давали охладиться, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=90:10→50:50) с получением 15 указанного в заголовке соединения (4,8 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,47 (гексан:этилацетат=4:1).

Пример 7: 4-[(5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

20 Соединение (7,63 г, 15,4 ммоль), полученное в Примере 6, растворяли в этаноле (60 мл), добавляли 2,0 моль/л водный раствор гидроксида натрия (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и добавляли этилацетат и 2 моль/л раствор хлористоводородной кислоты, с последующим экстрагированием. Экстракт промывали насыщенным соевым 25 раствором, сушили с использованием безводного сульфата натрия и концентрировали. Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей реакции без очистки.

ТСХ: Rf 0,48 (хлороформ:метанол=9,1).

30 Пример 8: 2-Пропанил 4-[(5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

В атмосфере аргона, соединение (15,4 ммоль), полученное в Примере 8, растворяли в DMF, добавляли карбонат калия (5,31 г, 38,5 ммоль) и изопропилиодид (2,31 мл, 23,1 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. После охлаждения добавляли 35 МТВЕ и воду и смесь экстрагировали, промывали насыщенным соевым раствором, сушили с использованием безводного сульфата натрия и концентрировали. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=90:10→50:50) давала указанное в заголовке соединение (7,25 г), имеющее следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,90 (этилацетат).

40 Пример 9: 2-Пропанил 4-[(5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)октагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

В атмосфере аргона, раствор в дихлорметане (62 мл) соединения (4,85 г, 9,45 ммоль), полученного в Примере 8, дегазировали с использованием ультразвука и осуществляли 45 замену аргона. Добавляли катализатор Крэбтри (трициклогексилфосфин)(1,5-циклооктадиен)(пиридин)иридий(I) гексафторфосфат (760 мг, 0,945 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и 50 минут в атмосфере водорода. Раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали на

колоночной установке (Hiflash-SI, Размер 2L, гексан→этилацетат:гексан=3:7), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (3,05 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,72 (гексан:этилацетат=1:2).

5 Пример 10 (1): 2-Пропанил 4-[(3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

Пример 10 (2): 2-Пропанил 4-[(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

В атмосфере аргона, раствор в дихлорметане (60 мл) соединения (3,02 г, 5,89 ммоль),
10 полученного в Примере 9, охлаждали до -20°C. Добавляли раствор диметилалюминийхлорида (1,0M раствор в гексане) и смесь перемешивали в течение 3 часов и 40 минут, в течение этого времени температура повышалась до комнатной температуры. Реакционный раствор выливали в охлажденный льдом насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, добавляли сегнетову соль и смесь перемешивали
15 в течение 40 минут. Водный слой экстрагировали этилацетатом два раза и собранные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили с использованием безводного сульфата натрия. Раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали на колоночной установке (Hiflash-SI, размер 5L, толуол:ацетон=10:1), изготовленной компанией Yamazen Corporation, один раз и на (Hiflash-SI, Размер
20 2L+YAMAZEN ULTRA PACK SI-C, Размер 37×300, толуол:ацетон=10:1) два раза с получением соединения (1,60 г) Примера 10 (1) и соединения (810 мг) Примера 10 (2), имеющих следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,30 (толуол:ацетон=9:1) (соединение Примера 10 (1));

ТСХ: Rf 0,31 (толуол:ацетон=9:1) (соединение Примера 10 (2)).

25 Пример 11: 2-Пропанил 4-[(3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

В атмосфере аргона, 3,4-дигидро-2H-пиран (403 мкл, 4,42 ммоль) и моногидрат паратолуолсульфоновой кислоты (10 мг, 0,111 ммоль) добавляли к толуольному
30 раствору (1,85 мл) соединения (1,58 г, 3,69 ммоль), полученного в Примере 10 (1), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли моногидрат паратолуолсульфоновой кислоты (10 мг, 0,111 ммоль), смесь перемешивали в течение 45 минут, добавляли триэтиламин (100 мкл) и реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Очистка на колоночной установке (Hiflash-
35 SI, Размер 2L, гексан→этилацетат:гексан=3:7), изготовленной компанией Yamazen Corporation, давала указанное в заголовке соединение (1,82 г), имеющее следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,46 (гексан:этилацетат=1:1).

40 Пример 12: 2-Пропанил 4-[(3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-(гидроксиметил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

В атмосфере аргона, тетрабутиламмонийфторид (7 мл, 1,0M ТГФ раствор) добавляли к ТГФ раствору (3,6 мл) соединения (1,81 г, 3,53 ммоль), полученного в Примере 11, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 70 минут. Добавляли тетрабутиламмонийфторид (3,5 мл, 1,0 моль/л ТГФ раствор) и смесь снова перемешивали
45 при 45°C в течение 100 минут. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония один раз и насыщенным водным раствором хлорида натрия один раз и сушили с использованием безводного сульфата натрия. Раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали на

колоночной установке (Hiflash-SI, Размер L, этилацетат:гексан=2:8→этилацетат:гексан=8:2), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (1,21 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,40 (гексан:этилацетат=1:2).

5 Пример 13: 2-Пропанил 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-формил-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

В атмосфере аргона, диметилсульфоксид (далее сокращенно указан как DMSO в некоторых случаях) (1,8 мл) и диизопропилэтиламин (1,8 мл, 10,56 ммоль) добавляли к этилацетатному раствору (4 мл) соединения (623 мг, 1,76 ммоль), полученного в
10 Примере 12, и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли комплекс пиридин-триоксид серы (840 мг, 5,28 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 40 минут. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом и выливали в охлажденную льдом
15 хлористоводородную кислоту (0,5 н). Водный слой экстрагировали этилацетатом один раз и собранные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия один раз и насыщенным соевым раствором и сушили с
использованием безводного сульфата натрия. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (634 мг), который представлял собой
указанное в заголовке соединение, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,73 (гексан:этилацетат=2:1).

20 Пример 14: 2-Пропанил 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3-оксо-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

В атмосфере аргона, диметил-(3-фенокси-2-оксопропил)-фосфонат (826 мг, 3,20 ммоль) и фосфат калия (679 мг, 3,20 ммоль) добавляли к ТГФ раствору (16 мл) соединения (634 мг, 1,60 ммоль), полученного в Примере 13, и смесь перемешивали при
25 комнатной температуре в течение одного дня. Реакционный раствор добавляли к насыщенному водному раствору хлорида аммония и водный слой экстрагировали этилацетатом два раза. Собранные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили с использованием безводного сульфата натрия. Раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали на колоночной установке
30 (Hiflash-SI, Размер L, гексан→этилацетат:гексан=4:6), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (426 мг), имеющего следующие физические свойства.

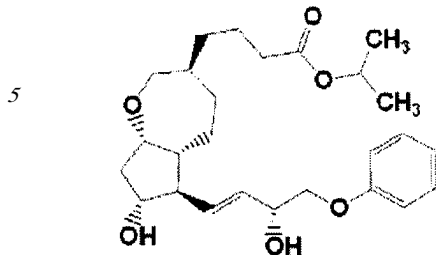
ТСХ: Rf 0,55 (гексан:этилацетат=1:1).

35 Пример 15: 2-Пропанил 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

(R)-2-метил-CBS-оксазаборолидин (65 мкл, 1 моль/л толуольный раствор, 0,065 ммоль) добавляли к ТГФ раствору (16 мл) соединения (137 мг, 0,259 ммоль), полученного в Примере 14. Добавляли по каплям комплекс боран-диметилсульфид (155 мкл, 1 моль/л
40 толуольный раствор, 0,155 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 минут раствор разбавляли этилацетатом и выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом два раза и собранные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили с использованием безводного сульфата натрия. Полученный раствор концентрировали
45 при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (151 мг), который представлял собой указанное в заголовке соединение, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,32 (гексан:этилацетат=2:1).

Пример 16 (1): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат



10 ТГФ (400 мкл) и воду (400 мкл) добавляли к раствору в уксусной кислоте (800 мкл) соединения (151 мг, 0,259 ммоль), полученного в Примере 15, и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов и 30 минут. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали на колоночной установке (Hiflash-SI, Размер S, этилацетат:гексан=1:1→этилацетат), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с
15 получением указанного в заголовке соединения (74 мг), имеющего следующие физические свойства. ТСХ: Rf 0,28 (дихлорметан:метанол=20:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,90-1,19, 1,22, 1,36-1,83, 1,84-1,96, 2,03-2,18, 2,23, 2,41-
2,53, 2,57, 2,84-2,97, 3,64-3,80, 3,83-3,91, 3,92-4,09, 4,44-4,59, 4,88-5,09, 5,53-5,77, 6,83-
7,04, 7,14-7,35.

20 Пример 16 (2)-Пример 16 (42)

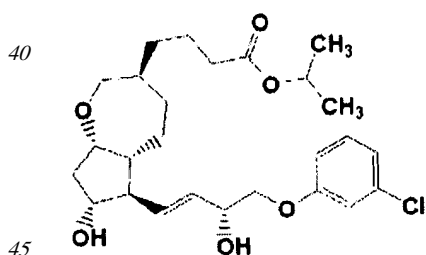
С использованием (3aR,4S,5R,6aS)-4-({диметил(2-метил-2-пропанил)силил}окси)метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-она, с использованием бромида 4-этокси-4-оксобутилцинка или соответствующего
25 цинкорганического реагента вместо него и с использованием диметил-(3-фенокси-2-оксопропил)сульфоната или соответствующей соли фосфоновой кислоты вместо него, вещества подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 1→Примера 2→Примера 3→Примера 4→Примера 5→Примера 6→Примера 7→Примера 8→Примера 9→Примера 10 (1) или Примера 10 (2)→Примера 11→Примера 12→Примера 13→Примера 14→Примера 15→Примера 16 (1), с получением соединений следующих
30 Примеров.

Пример 16 (2): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3S)-3-гидрокси-5-фенил-1-пентен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

ТСХ: Rf 0,41 (этилацетат);

35 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,87-1,19, 1,22, 1,34-1,98, 2,00-2,14, 2,23, 2,39-2,54, 2,59-2,80, 2,84-2,97, 3,59-3,78, 3,88-4,23, 4,90-5,09, 5,37-5,51, 5,53-5,65, 7,10-7,24, 7,23-7,38.

Пример 16 (3): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат



ТСХ: Rf 0,48 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,88-1,19, 1,22, 1,35-1,96, 2,02-2,16, 2,23, 2,41-2,55, 2,56-

2,69, 2,82-3,00, 3,63-3,79, 3,81-4,12, 4,42-4,55, 4,89-5,08, 5,54-5,72, 6,77-6,84, 6,91-6,98, 7,20.

Пример 16 (4): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(3-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,45 (этилацетат);

⁵ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,89-1,29, 1,35-1,97, 2,01-2,17, 2,23, 2,28-2,40, 2,42-2,54, 2,66-2,83, 2,83-2,97, 3,62-3,78, 3,78-4,12, 4,40-4,56, 4,89-5,08, 5,54-5,73, 6,64-6,75, 6,78, 7,16.

Пример 16 (5): Этил 4-{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бензоат

¹⁰ ТСХ: Rf 0,19 (гексан:этилацетат=1:2);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,32-1,43, 1,50-1,81, 1,80-2,11, 2,11-2,28, 2,41-2,60, 2,99, 3,28, 3,71-3,85, 3,84-3,94, 4,01, 4,05-4,18, 4,35, 4,48-4,62, 5,60-5,80, 6,85-7,03, 7,16-7,36, 7,90-8,02.

Пример 16 (6): Этил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бензоат

¹⁵ ТСХ: Rf 0,22 (гексан:этилацетат=1:2);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,33-1,43, 1,46-1,96, 1,96-2,10, 2,11-2,43, 2,43-2,58, 2,58-2,93-3,13, 3,66-4,18, 4,25, 4,30-4,42, 4,49, 5,54-5,77, 6,83-7,02, 7,17-7,33, 7,41-7,50, 7,92-8,01.

²⁰ Пример 16 (7): Этил 3-{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бензоат

ТСХ: Rf 0,56 (этилацетат);

¹-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,39, 1,53-2,32, 2,43-2,66, 2,91-3,11, 3,30, 3,69-3,84, 3,85-3,95, 3,97-4,05, 4,05-4,18, 4,37, 4,48-4,60, 5,60-5,79, 6,84-7,04, 7,19-7,43, 7,80-7,93.

²⁵ Пример 16 (8): Этил 3-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бензоат

ТСХ: Rf 0,59 (этилацетат);

³⁰ ¹ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,34-1,43, 1,47-1,95, 1,95-2,12, 2,15-2,33, 2,40-2,58, 2,66-3,19, 3,64-3,99, 4,02-4,14, 4,22, 4,30-4,42, 4,43-4,54, 5,53-5,72, 6,81-7,00, 7,19-7,30, 7,32-7,42, 7,60-7,69, 7,84-7,92, 7,94-8,01.

Пример 16 (9): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,44 (этилацетат);

³⁵ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,87-1,19, 1,22, 1,32-1,97, 2,01-2,17, 2,23, 2,40-2,56, 2,70-2,99, 2,99-3,24, 3,59-3,77, 3,80-4,11, 4,38-4,56, 4,88-5,08, 5,52-5,70, 6,75-6,91, 7,18-7,25.

Пример 16 (10): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(4-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,49 (этилацетат);

⁴⁰ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,90-1,18, 1,22, 1,37-1,83, 1,83-1,95, 2,01, 2,05-2,17, 2,23, 2,29, 2,40-2,56, 2,84-2,97, 3,66-3,79, 3,84, 3,90-4,09, 4,50, 4,91-5,07, 5,57-5,73, 6,76-6,85, 7,03-7,12.

Пример 16 (11): 2-Пропанил 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-[4-(трифторметил)фенокси]-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

ТСХ: Rf 0,47 (этилацетат);

⁴⁵ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,90-1,19, 1,21, 1,36-1,96, 2,06-2,29, 2,41-2,68, 2,91, 3,66-

3,88-4,10, 4,48-4,60, 4,90-5,08, 5,57-5,76, 6,97, 7,54.

Пример 16 (12): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,53 (этилацетат);

⁵ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,85-1,19, 1,22, 1,34-1,96, 2,03-2,18, 2,18-2,29, 2,39-2,57, 2,71-2,84, 2,84-2,99, 3,63-3,80, 3,85-4,13, 4,47-4,61, 4,88-5,09, 5,55-5,77, 6,84-7,15.

Пример 16 (13): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,55 (этилацетат);

¹⁰ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,91-1,19, 1,22, 1,34-1,97, 1,99-2,20, 2,23, 2,37-2,60, 2,91, 3,65-3,79, 3,81-4,12, 4,45 4,60, 4,91-5,10, 5,56-5,75, 6,59-6,74, 7,11-7,32.

Пример 16 (14): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(4-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,55 (этилацетат);

¹⁵ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,90-1,18, 1,22, 1,36-1,98, 1,99-2,18, 2,23, 2,40-2,68, 2,84-2,97, 3,64-3,79, 3,79-3,89, 3,89-4,14, 4,44-4,57, 4,89-5,11, 5,56-5,75, 6,80-6,91, 6,91-7,03.

Пример 16 (15): 2-Пропанил 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенокси]-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

ТСХ: Rf 0,46 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,90-1,19, 1,19-1,25, 1,36-1,97, 2,00-2,19, 2,23, 2,41-2,56, 2,85-2,98, 3,67-3,80, 3,88-4,09, 4,48-4,60, 4,91-5,08, 5,59-5,76, 7,09, 7,12-7,17, 7,21-7,25, 7,40.

²⁵ Пример 16 (16): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(3-метоксифенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,43 (этилацетат);

³⁰ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,89-1,18, 1,81-1,26, 1,35-1,97, 2,02-2,19, 2,23, 2,40-2,60, 2,83-2,98, 3,63-4,10, 4,45-4,58, 4,89-5,08, 5,56-5,74, 6,43-6,58, 7,17.

Пример 16 (17): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(4-метоксифенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,44 (этилацетат);

³⁵ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,89-1,18, 1,23, 1,35-1,96, 2,04-2,29, 2,40-2,55, 2,61, 2,84-2,97, 3,64-3,87, 3,89-4,09, 4,43-4,55, 4,91-5,06, 5,56-5,73, 6,75-6,92.

Пример 16 (18): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(2-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,50 (этилацетат);

⁴⁰ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,85-1,19, 1,19-1,26, 1,33-1,97, 1,98-2,18, 2,18-2,30, 2,38-2,59, 2,82-3,00, 3,62-3,81, 3,83-4,14, 4,46-4,64, 4,88-5,09, 5,56-5,78, 6,77-6,84, 6,84-6,94, 7,05-7,21.

Пример 16 (19): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,48 (этилацетат);

⁴⁵ ¹H-ЯМР(300 МГц, CDCl₃): δ 0,87-1,18, 1,22, 1,35-1,95, 1,99-2,18, 2,23, 2,40-2,54, 2,62-2,74, 2,91, 3,65-3,80, 3,88-3,99, 3,99-4,11, 4,49-4,65, 4,89-5,08, 5,57-5,76, 6,86-6,98, 7,15-7,24, 7,30-7,40.

Пример 16 (20): 2-Пропанил 6-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}гексаноат
ТСХ: Rf 0,59 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,88-1,17, 1,18-1,37, 1,40-1,94, 1,98-2,19, 2,20-2,30, 2,36-2,56, 2,89, 3,66-4,10, 4,46-4,59, 4,91-5,07, 5,57-5,75, 6,87-7,01, 7,24-7,33.

Пример 16 (21): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,5-дихлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,57 (этилацетат);

¹H-ЯМР(300 МГц, CDCl₃): δ 0,87-1,19, 1,17-1,25, 1,33-1,83, 1,82-1,98, 2,00-2,19, 2,23, 2,38-2,59, 2,82-2,97, 3,63-3,79, 3,80-4,16, 4,40-4,61, 4,88-5,10, 5,52-5,75, 6,81, 6,97.

Пример 16 (22): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлор-5-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,56 (этилацетат);

¹H-ЯМР(300 МГц, CDCl₃): δ 0,87-1,17, 1,81-1,25, 1,34-1,83, 1,83-1,97, 2,04-2,18, 2,23, 2,40-2,55, 2,84-2,97, 3,64-3,79, 3,82-3,90, 3,91-3,99, 3,99-4,13, 4,41-4,59, 4,90-5,09, 5,53-5,74, 6,48-6,59, 6,65-6,79.

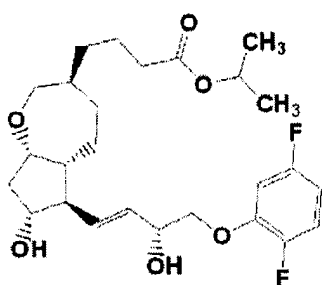
Пример 16 (23): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,3-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,51 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,88-1,18, 1,18-1,26, 1,34-1,81, 1,82-1,99, 2,04-2,16, 2,18-2,28, 2,37-2,56, 2,73, 2,91, 3,63-3,80, 3,87-4,15, 4,46-4,65, 4,86-5,07, 5,53-5,77, 6,67-6,85, 6,89-7,07.

Пример 16 (24): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,54 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,87-1,18, 1,18-1,25, 1,36-1,84, 1,82-1,97, 2,03-2,19, 2,23, 2,40-2,58, 2,83-2,99, 3,65-3,80, 3,81-3,90, 3,90-4,12, 4,41-4,59, 4,87-5,11, 5,52-5,79, 6,32-6,54.

Пример 16 (25): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат



ТСХ: Rf 0,54 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,92-1,18, 1,21, 1,34-1,82, 1,82-1,96, 2,03-2,18, 2,23, 2,28, 2,41-2,54, 2,78, 2,84-2,98, 3,62-3,80, 3,86-4,11, 4,47-4,61, 4,89-5,07, 5,54-5,76, 6,54-6,66, 6,66-6,76, 6,93-7,05.

Пример 16 (26): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(5-хлор-2-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,69 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,90-1,19, 1,22, 1,37-1,96, 2,03-2,29, 2,41-2,54, 2,68, 2,91,

3,80, 3,86-4,11, 4,48-4,60, 4,91-5,08, 5,55-5,75, 6,86-6,94, 6,94-7,06.

Пример 16 (27): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлор-4-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,58 (этилацетат);

⁵ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,91-1,19, 1,21, 1,37-1,97, 2,02-2,19, 2,23, 2,41-2,54, 2,91, 3,80, 3,80-3,89, 3,89-4,10, 4,45-4,56, 4,99, 5,55-5,75, 6,73-6,81, 6,95, 7,00-7,10.

Пример 16 (28): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-7-метоксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,72 (гексан:этилацетат=1:1);

¹⁰ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,88-1,19, 1,22, 1,36-1,81, 1,81-1,97, 2,15-2,29, 2,42, 2,46-2,91, 3,25-3,47, 3,81-4,09, 4,46-4,59, 4,89-5,10, 5,56-5,67, 5,69-5,82, 6,87-7,02, 7,23-7,35.

Пример 16 (29): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлор-2-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,37 (этилацетат);

¹⁵ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,84-1,18, 1,19-1,27, 1,34-1,97, 2,02-2,19, 2,23, 2,39-2,54, 2,66, 2,81-2,99, 3,61-3,82, 3,86-4,12, 4,45-4,63, 4,88-5,09, 5,55-5,76, 6,82-6,91, 6,93-7,07.

Пример 16 (30): 2-Пропанил {(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}ацетат
ТСХ: Rf 0,43 (этилацетат);

²⁰ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,02-1,19, 1,22, 1,42-1,59, 1,63-1,96, 2,02-2,28, 2,41-2,55, 2,92-3,04, 3,65-3,79, 3,82-3,92, 3,92-4,12, 4,44-4,58, 4,89-5,08, 5,55-5,75, 6,80, 6,91, 6,95, 7,19.

Пример 16 (31): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,4-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,63 (этилацетат);

²⁵ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,89-1,18, 1,18-1,25, 1,35-1,82, 1,82-1,94, 2,03-2,16, 2,23, 2,40-2,56, 2,84-2,95, 2,97, 3,70, 3,85-4,08, 4,46-4,55, 4,92-5,06, 5,55-5,71, 6,73-6,98.

Пример 16 (32): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,4-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,62 (этилацетат);

³⁰ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,91-1,18, 1,22, 1,36-1,83, 1,83-1,96, 2,05-2,18, 2,23, 2,48, 2,53-2,59, 2,85-2,96, 3,65-3,78, 3,79-3,87, 3,89-4,09, 4,44-4,55, 4,91-5,07, 5,56-5,73, 6,57-6,64, 6,73, 6,99-7,12.

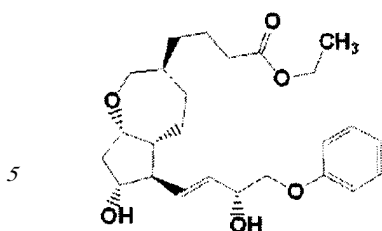
Пример 16 (33): 2-Пропанил 4-{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,28 (дихлорметан:метанол=20:1);

³⁵ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,22, 1,34-1,98, 2,07-2,19, 2,21-2,33, 2,40, 2,77, 3,02, 3,40, 3,65-3,77, 3,78-4,03, 4,44-4,56, 4,92-5,08, 5,57-5,71, 6,87-7,01, 7,24-7,34.

Пример 16 (34): Этил 4-{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат
ТСХ: Rf 0,25 (дихлорметан:метанол=20:1);

⁴⁰ ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,25, 1,35-1,88, 2,08-2,23, 2,22-2,49, 2,67, 3,41, 3,64-4,06, 4,46-4,59, 5,58-5,78, 6,85-7,06, 7,22-7,37.

Пример 16 (35): Этил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат



ТСХ: Rf 0,23 (дихлорметан:метанол=20:1);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,89-1,20, 1,25, 1,35-1,99, 2,03-2,19, 2,26, 2,41-2,54, 2,58,
10 2,91, 3,65-3,81, 3,83-4,08, 4,12, 4,46-4,61, 5,58-5,75, 6,84-7,05, 7,22-7,37.

Пример 16 (36): 2-Пропанил 4-{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-
гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

ТСХ: Rf 0,47 (этилацетат);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,23, 1,34-1,89, 2,07-2,22, 2,27, 2,34-2,46, 2,47-2,67, 3,41,
15 3,67-4,06, 4,43-4,60, 4,91-5,10, 5,54-5,77, 6,78-6,84, 6,92, 6,93-6,99, 7,20.

Пример 16 (37): 2-Пропанил 4-{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3S)-4-(3-хлорфенокси)-3-
гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

ТСХ: Rf 0,47 (этилацетат);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,23, 1,33-1,87, 1,86-1,96, 2,10-2,23, 2,23-2,50, 3,42, 3,68-
20 3,90, 3,93-4,07, 4,44-4,63, 4,91-5,10, 5,56-5,79, 6,77-6,85, 6,92, 6,93-7,00, 7,20.

Пример 16 (38): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3S)-4-(3-хлорфенокси)-3-
гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

ТСХ: Rf 0,65 (этилацетат);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,66-2,01, 2,04-2,18, 2,23, 2,29-2,57, 2,91, 3,73, 3,85, 3,90-
25 4,45-4,59, 4,90-5,07, 5,53-5,78, 6,75-6,84, 6,91, 6,92-6,98, 7,19.

Пример 16 (39): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3S)-4-(2,5-дифторфенокси)-
3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

30 ТСХ: Rf 0,39 (изопропиловый спирт:гексан=1:5);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,91-1,18, 1,18-1,26, 1,36-1,83, 1,83-1,97, 2,05-2,19, 2,23,
2,39-2,56, 2,91, 3,63-3,81, 3,82-4,11, 4,48-4,64, 4,88-5,08, 5,54-5,77, 6,53-6,65, 6,66-6,79, 6,93-
7,09.

Пример 16 (40): 2-Пропанил {(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-
35 3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}ацетат

ТСХ: Rf 0,59 (этилацетат);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,02-1,18, 1,19-1,26, 2,10-2,39, 2,50, 2,76-2,89, 3,00, 3,67-
3,80, 3,88-4,13, 4,50-4,61, 5,00, 5,58-5,75, 6,62, 6,72, 7,03.

Пример 16 (41): 2-Пропанил 4-{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-
40 3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

ТСХ: Rf 0,55 (этилацетат);

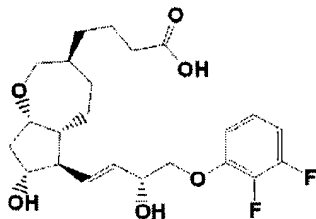
¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,15-1,34, 1,35-1,87, 2,11-2,25, 2,29, 2,42, 2,69, 3,43, 3,70-
45 4,09, 4,51-4,62, 4,95-5,09, 5,58-5,76, 6,62, 6,73, 7,03.

Пример 16 (42): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(циклогексилокси)-3-
гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

ТСХ: Rf 0,33 (этилацетат);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,91-1,35, 1,42-1,76, 1,85-1,93, 2,04-2,12, 2,22-2,27, 2,42-2,51, 2,67, 2,87-2,95, 3,26-3,32, 3,50-3,55, 3,66-3,75, 3,93-4,07, 4,24-4,29, 4,96-5,05, 5,50-5,64.

Пример 17 (1): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,3-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота



Водный раствор гидроксида натрия (500 мкл) добавляли к метанольному раствору (1,5 мл) соединения (49 мг, 0,102 ммоль), полученного в Примере 16 (23), и смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов. В реакционный раствор добавляли лед и добавляли 1н. раствор хлористоводородной кислоты (1,2 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом два раза и собранные органические слои промывали насыщенным солевым раствором и сушили с использованием безводного сульфата натрия. Раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем (BW-235, дихлорметан:метанол=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,56 (этилацетат:метанол=8:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,78-1,24, 1,24-2,08, 2,25, 2,36-2,49, 2,91-3,02, 3,59-3,73, 3,86-4,07, 4,38-4,49, 5,54-5,71, 6,75-6,86, 6,86-6,94, 6,98-7,10.

Пример 17 (2)-Пример 17 (33)

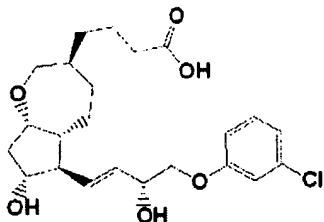
Соединения, полученные в Примере 16 (1)-Примере 16 (22) и Примере 16 (24)-Примере 16 (33), подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением соединений следующих Примеров.

Пример 17 (2): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3S)-3-гидрокси-5-фенил-1-пентен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,38 (дихлорметан:метанол=9:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,87-1,23, 1,32-1,97, 2,00-2,13, 2,32, 2,40-2,54, 2,57-2,78, 2,91, 3,61-3,75, 3,85-4,20, 5,36-5,48, 5,52-5,66, 7,11-7,33.

Пример 17 (3): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота



ТСХ: Rf 0,43 (дихлорметан:метанол=9:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,83-1,27, 1,35-1,97, 2,02-2,20, 2,33, 2,41-2,55, 2,84-2,99, 3,67-3,78, 3,80-4,11, 4,45-4,58, 5,54-5,74, 6,76-6,84, 6,91-6,98, 7,20.

Пример 17 (4): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(3-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,46 (дихлорметан:метанол=6:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 0,80-1,21, 1,35-1,97, 2,00-2,19, 2,24-2,38, 2,40-2,55, 2,91, 3,65-3,78, 3,82-3,90, 3,90-4,08, 4,45-4,57, 5,54-5,73, 6,65-6,75, 6,78, 7,16.

Пример 17 (5): 4-{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бензойная кислота

ТСХ: Rf 0,36 (хлороформ:метанол=9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD): δ 1,46-2,17, 2,40-2,56, 2,87-3,03, 3,33-3,45, 3,63-3,77, 3,83-4,23, 4,35-4,49, 5,58-5,76, 6,82-6,99, 7,16-7,37, 7,92.

Пример 17 (6): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бензойная кислота

ТСХ: Rf 0,34 (хлороформ:метанол=9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 1,47-1,96, 1,95-2,12, 2,16-2,36, 2,44-2,61, 2,97-3,15, 3,67-4,18, 4,28, 4,45-4,61, 5,56-5,75, 6,85-7,02, 7,22-7,34, 7,46-7,54, 7,99-8,07.

Пример 17 (7): 3-{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бензойная кислота

ТСХ: Rf 0,45 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD): δ 1,49-2,20, 2,41-2,56, 2,86-3,03, 3,32-3,44, 3,63-3,78, 3,85-4,22, 4,37-4,49, 5,58-5,75, 6,84-6,98, 7,17-7,30, 7,33-7,48, 7,79-7,89.

Пример 17 (8): 3-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бензойная кислота

ТСХ: Rf 0,45 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 1,48-1,72, 1,73-1,94, 1,95-2,13, 2,21-2,37, 2,43-2,59, 3,00-3,15, 3,66-4,00, 4,03-4,14, 4,25, 4,44-4,56, 5,56-5,74, 6,82-6,99, 7,19-7,30, 7,39, 7,65, 7,94, 8,11.

Пример 17 (9): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,40 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD): δ 0,93-1,26, 1,26-1,82, 1,82-2,07, 2,25, 2,36-2,50, 2,90-3,03, 3,59-3,71, 3,83-4,05, 4,35-4,45, 5,55-5,70, 6,87-6,95, 7,19-7,28.

Пример 17 (10): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(4-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,40 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD): δ 0,90-2,08, 2,18-2,33, 2,34-2,51, 2,97, 3,58-3,73, 3,79-4,07, 4,31-4,47, 5,54-5,71, 6,73-6,86, 7,04.

Пример 17 (11): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-[4-(трифторметил)фенокси]-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,40 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD): δ 0,92-1,94, 1,94-2,08, 2,25, 2,36-2,50, 2,91-3,03, 3,59-3,73, 3,91-4,07, 4,40-4,49, 5,57-5,72, 7,01-7,13, 7,49-7,61.

Пример 17 (12): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,39 (дихлорметан:метанол=10:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,78-2,10, 2,25, 2,35-2,49, 2,89-3,02, 3,58-3,74, 3,90-4,06, 4,34-4,51, 5,53-5,72, 6,83-6,96, 7,01-7,15.

Пример 17 (13): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота
 ТСХ: Rf 0,37 (дихлорметан:метанол=10:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,80-1,22, 1,34-1,97, 2,05-2,18, 2,32, 2,40-5,56, 2,84-2,98, 3,66-3,78, 3,80-4,10, 4,46-4,57, 5,55-5,74, 6,55-6,75, 7,14-7,28.

Пример 17 (14): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(4-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота
 ТСХ: Rf 0,40 (дихлорметан:метанол=10:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,83-1,21, 1,34-1,98, 2,05-2,18, 2,32, 2,39-2,57, 2,85-3,00, 3,66-3,79, 3,79-3,88, 3,89-4,09, 4,41-4,60, 5,54-5,76, 6,79-6,91, 6,90-7,03.

Пример 17 (15): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенокси]-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,37 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,92-2,09, 2,25, 2,37-2,50, 2,88-3,04, 3,57-3,74, 3,89-4,07, 4,37-4,49, 5,54-5,74, 7,13-7,27, 7,38-7,51.

Пример 17 (16): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(3-метоксифенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,37 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,91-1,21, 1,27-1,83, 1,82-2,08, 2,25, 2,36-2,50, 2,90-3,03, 3,59-3,72, 3,75, 3,80-4,05, 4,34-4,45, 5,55-5,70, 6,44-6,55, 7,08-7,18.

Пример 17 (17): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(4-метоксифенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,39 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

¹H-ЯМР(300 МГц, CD₃OD): δ 0,93-1,24, 1,30-1,47, 1,47-1,82, 1,82-2,09, 2,25, 2,36-2,50, 2,90-3,03, 3,59-3,71, 3,73, 3,78-3,92, 3,93-4,05, 4,32-4,42, 5,54-5,70, 6,74-6,92.

Пример 17 (18): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(2-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,61 (этилацетат:метанол=8:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,87-1,23, 1,24-1,93, 1,94-2,09, 2,15-2,32, 2,35-2,50, 2,89-3,03, 3,58-3,72, 3,85-4,07, 4,37-4,47, 5,56-5,71, 6,74-6,88, 7,03-7,15.

Пример 17 (19): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота
 ТСХ: Rf 0,50 (этилацетат:метанол=8:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,84-1,21, 1,22-1,93, 1,93-2,10, 2,25, 2,35-2,49, 2,96, 3,57-3,72, 3,89-4,06, 4,39-4,49, 5,57-5,71, 6,90, 7,05, 7,19-7,27, 7,33.

Пример 17 (20): 6-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}гексановая кислота

ТСХ: Rf 0,24 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

^1H -ЯМР(300 МГц, CD_3OD): δ 0,90-1,20, 1,22-1,47, 1,46-1,67, 1,66-1,93, 1,93-2,08, 2,21-2,32, 2,36-2,49, 2,95, 3,59-3,72, 3,83-4,07, 4,35-4,47, 5,55-5,71, 6,86-6,95, 7,19-7,30.

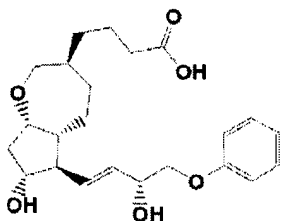
Пример 17 (21): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,5-дихлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота
 ТСХ: Rf 0,62 (этилацетат:метанол=8:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,90-1,22, 1,25-2,09, 2,25, 2,35-2,51, 2,97, 3,58-3,72, 3,83-4,08, 4,31-4,48, 5,50-5,73, 6,93, 6,98.

Пример 17 (22): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлор-5-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота
 ТСХ: Rf 0,62 (этилацетат:метанол=8:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,90-1,22, 1,27-2,10, 2,26, 2,37-2,51, 2,97, 3,58-3,73, 3,85-4,06, 4,35-4,47, 5,54-5,72, 6,69, 6,75, 6,79-6,85.

Пример 17 (23): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота



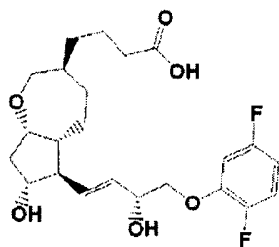
ТСХ: Rf 0,33 (хлороформ:метанол=10:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,90-1,30, 1,37-1,81, 1,82-1,96, 2,04-2,19, 2,32, 2,41-2,54, 2,85-2,98, 3,65-3,79, 3,84-4,10, 4,47-4,58, 5,57-5,74, 6,86-7,03, 7,23-7,35.

Пример 17 (24): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота
 ТСХ: Rf 0,59 (этилацетат:метанол=8:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,91-1,24, 1,24-2,11, 2,25, 2,35-2,51, 2,97, 3,57-3,75, 3,80-4,11, 4,29-4,50, 5,50-5,77, 6,38-6,68.

Пример 17 (25): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота



ТСХ: Rf 0,60 (этилацетат:метанол=8:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,89-1,23, 1,25-1,94, 1,95-2,10, 2,25, 2,35-2,51, 2,92-3,03, 3,73, 3,87-4,09, 4,35-4,50, 5,55-5,75, 6,58-6,71, 6,84-6,97, 6,99-7,14.

Пример 17 (26): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(5-хлор-2-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота
 ТСХ: Rf 0,59 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,92-1,20, 1,29-1,46, 1,46-2,08, 2,25, 2,36-2,49, 2,91-3,02,

3,71, 3,92-4,05, 4,38-4,47, 5,55-5,71, 6,88-6,94, 7,07, 7,13.

Пример 17 (27): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлор-4-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота
ТСХ: Rf 0,58 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD): δ 0,92-1,22, 1,30-1,47, 1,47-1,83, 1,82-2,07, 2,25, 2,36-2,49, 2,90-3,03, 3,59-3,72, 3,82-4,05, 4,35-4,44, 5,54-5,70, 6,84-6,92, 7,04, 7,13.

Пример 17 (28): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-7-метоксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

10 ТСХ: Rf 0,43 (хлороформ:метанол:вода=10:1:0,1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 0,89-1,22, 1,35-1,81, 1,81-1,97, 2,15-2,28, 2,32, 2,46-2,59, 2,92, 3,26-3,46, 3,82-4,09, 4,48-4,58, 5,55-5,67, 5,69-5,82, 6,87-7,02, 7,24-7,34.

Пример 17 (29): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлор-2-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

15 ТСХ: Rf 0,26 (дихлорметан:метанол=5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD): δ 0,89-1,23, 1,25-2,06, 2,25, 2,31-2,51, 2,87-3,03, 3,57-3,75, 3,87-4,09, 4,35-4,50, 5,52-5,73, 6,89-7,15.

Пример 17 (30): {(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}уксусная кислота

20 ТСХ: Rf 0,26 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD): δ 1,04-1,20, 1,35-1,63, 1,65-2,19, 2,37-2,50, 2,97-3,09, 3,25-3,38, 3,59-3,72, 3,85-4,07, 4,35-4,46, 5,55-5,70, 6,86, 6,89-6,97, 7,22.

Пример 17 (31): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,4-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

25 ТСХ: Rf 0,22 (хлороформ:метанол:вода=10:1:0,1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD): δ 0,87-1,26, 1,26-1,82, 1,81-1,94, 1,94-2,07, 2,25, 2,43, 2,97, 3,65, 3,91-4,06, 4,36-4,47, 5,54-5,71, 6,79-6,89, 6,95, 7,09.

Пример 17 (32): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,4-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

30 ТСХ: Rf 0,22 (хлороформ:метанол:вода=10:1:0,1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD): δ 0,93-1,24, 1,27-1,83, 1,82-1,94, 1,94-2,07, 2,25, 2,43, 2,97, 3,65, 3,81-4,06, 4,35-4,44, 5,54-5,71, 6,67-6,76, 6,86, 7,13.

Пример 17 (33): 4-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота (низкополярное вещество)

ТСХ: Rf 0,40 (хлороформ:метанол=10:1);

40 $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 1,12-1,91, 2,07-2,91, 3,34-3,50, 3,65-4,06, 4,46-4,58, 5,56-5,73, 6,84-7,05, 7,22-7,35.

Пример 17 (34): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3S)-3-гидрокси-1-октен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

С использованием (3aR,4S,5R,6aS)-4-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-она, с использованием бромида 4-этокси-4-оксобутилцинка и с использованием соответствующей соли фосфоновой кислоты вместо диметил-(3-фенокси-2-оксопропил)фосфоната вещества подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера

1→Примера 2→Примера 3→Примера 4→Примера 5→Примера 6→Примера 7→Примера 8→Примера 9→Примера 10→Примера 11→Примера 12→Примера 13→Примера 14→Примера 15→Примера 16 (1)→Примера 17 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

5 ТСХ: Rf 0,53 (этилацетат:метанол=8:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,77-1,21, 1,22-1,82, 1,82-2,05, 2,25, 2,35-2,48, 2,91-3,02, 3,56-3,69, 3,88-4,07, 5,34-5,56.

Пример 17 (35)-Пример 17 (41)

10 С использованием соединений, полученных в Примере 16 (36)-Примере 16 (42), эти соединения подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением соединений следующих Примеров.

Пример 17 (35): 4-{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

15 ТСХ: Rf 0,64 (дихлорметан:метанол=5:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,36-1,86, 1,97-2,12, 2,29, 2,33-2,45, 3,45, 3,61-3,73, 3,77-3,85, 3,85-4,05, 4,34-4,47, 5,55-5,71, 6,83-6,89, 6,89-6,94, 6,94-6,97, 7,22.

Пример 17 (36): 4-{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3S)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

20 ТСХ: Rf 0,63 (дихлорметан:метанол=5:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,37-1,88, 1,94-2,13, 2,29, 2,33-2,46, 3,45, 3,60-3,74, 3,76-3,93, 3,94-4,06, 4,36-4,47, 5,57-5,72, 6,84-6,89, 6,89-6,94, 6,96, 7,22.

Пример 17 (37): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3S)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

25 ТСХ: Rf 0,58 (этилацетат);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,76-2,13, 2,25, 2,35-2,50, 2,90-3,03, 3,60-3,73, 3,82-3,92, 3,92-4,06, 4,35-4,49, 5,55-5,73, 6,83-6,89, 6,86-6,94, 6,96, 7,22.

Пример 17 (38): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3S)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

30 ТСХ: Rf 0,44 (дихлорметан:метанол=10:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,90-1,71, 1,71-1,86, 1,84-2,11, 2,25, 2,34-2,52, 2,90-3,03, 3,56-3,75, 3,85-4,14, 4,37-4,56, 5,51-5,78, 6,49-6,73, 6,82-7,00, 7,00-7,18.

35 Пример 17 (39): {(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}уксусная кислота

ТСХ: Rf 0,50 (дихлорметан:метанол=5:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,01-1,21, 1,33-1,62, 1,66-1,95, 1,95-2,18, 2,44, 2,94-3,12, 3,66, 3,94-4,08, 4,40-4,48, 5,57-5,72, 6,63, 6,92, 7,07.

40 Пример 17 (40): 4-{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,49 (дихлорметан:метанол=7:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,38-1,86, 1,98-2,13, 2,29, 2,38, 3,46, 3,68, 3,76-3,87, 3,95-4,06, 4,40-4,49, 5,57-5,72, 6,63, 6,93, 7,08.

45 Пример 17 (41): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(циклогексилокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,81 (дихлорметан:метанол=4:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,95-1,90, 2,05-2,15, 2,32-2,37, 2,43-2,52, 2,89-2,97, 3,27-3,33, 3,51-3,55, 3,66-3,75, 3,93-4,08, 4,25-4,31, 5,50-5,64.

Пример 17 (42)-Пример 17 (45)

С использованием (3aR,4S,5R,6aS)-4-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-она, с использованием бромида 4-этокси-4-оксобутилцинка или соответствующего цинкорганического реагента вместо него, и с использованием диметил-(3-фенокси-2-оксопропил)фосфоната или соответствующей соли фосфоновой кислоты вместо него, соединения, полученные с использованием способов, описанных в пунктах Примера 16 (2) - Примера 16 (42), подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением соединений следующих Примеров.

Пример 17 (42): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-{(1E,3R)-4-[2-фтор-5-(трифторметил)фенокси]-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,38 (этилацетат:метанол=9:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,97, 7,52-7,39, 7,31, 5,55, 5,48, 5,16, 4,60, 4,30, 4,04-4,00, 3,90-3,81, 3,48, 2,83, 2,27, 2,15, 1,89-1,70, 1,66-1,18, 1,11-0,83.

Пример 17 (43): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,6-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,36 (этилацетат:метанол=9:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,97, 7,12-7,07, 5,54, 5,47, 5,07, 4,60, 4,23, 3,97-3,82, 3,48, 2,83, 2,27, 2,15, 1,88-1,72, 1,65-1,20, 1,07-0,85.

Пример 17 (44): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-[3-(трифторметокси)фенокси]-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,36 (этилацетат:метанол=9:1);

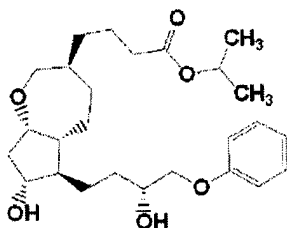
^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,96, 7,39, 6,99-6,88, 5,55, 5,48, 5,11, 4,60, 4,28, 3,90-3,83, 3,50, 2,83, 2,27, 2,15, 1,90-1,73, 1,67-1,20, 1,12-0,85.

Пример 17 (45): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-{(1E,3R)-4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенокси]-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,32 (этилацетат:метанол=9:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,96, 7,53, 7,33-7,23, 5,55, 5,47, 5,18, 4,61, 4,31, 4,03-3,95, 3,89-3,81, 3,50, 2,83, 2,27, 2,15, 1,90-1,69, 1,65-1,17, 1,11-0,82.

Пример 18 (1): 2-Пропанол 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(3R)-3-гидрокси-4-феноксибутил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат



В атмосфере водорода, палладий на углеводе (15 мг) добавляли к раствору в 2-пропаноле (62 мл) соединения (71 мг, 1,59 ммоль), полученного в Примере 16 (1), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и 20 минут.

Реакционный раствор фильтровали через Целит (торговое название), концентрировали при пониженном давлении и очищали на колоночной установке (Hiflash-SI, Размер S, этилацетат:гексан=1:1→этилацетат), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (63 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,55 (этилацетат);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,92-1,19, 1,22, 1,35-1,99, 2,15-2,29, 2,33-2,59, 2,81-3,01, 3,58-4,18, 4,81-5,16, 6,78-7,11, 7,15-7,46.

Пример 18 (2)-Пример 18 (4)

С использованием соединений, полученных в Примере 16 (2), Примере 16 (3) или Примере 16 (25), и с использованием диметил-(3-фенокси-2-оксопропил)фосфоната или соответствующей соли фосфоновой кислоты вместо него, эти вещества подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 18 (1), с получением соединений следующих Примеров.

Пример 18 (2): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(3R)-3-гидрокси-5-фенилпентил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

ТСХ: Rf 0,82 (этилацетат:метанол=10:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,94-1,18, 1,22, 1,31-1,97, 2,12-2,30, 2,59-2,73, 2,73-2,85, 2,85-2,95, 3,53-3,76, 3,86-4,08, 4,85-5,08, 7,05-7,37.

Пример 18 (3): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[4-(3-хлорфенокси)-3-гидроксибутил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

ТСХ: Rf 0,58 (дихлорметан:метанол=5:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,70-1,99, 2,16-2,29, 2,30-2,64, 2,92, 3,66-3,78, 3,78-3,87, 3,90-4,10, 4,89-5,09, 6,80, 6,91, 6,95, 7,20.

Пример 18 (4): 2-Пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидроксибутил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

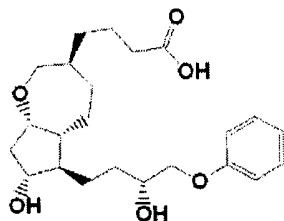
ТСХ: Rf 0,42 (изопропиловый спирт:гексан=1:5);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,94-1,19, 1,19-1,25, 1,33-1,97, 2,13-2,73, 2,91, 3,66-3,80, 3,81-4,16, 4,90-5,10, 6,52-6,65, 6,65-6,76, 6,93-7,09.

Пример 19 (1)-Пример 19 (4)

С использованием соединений, полученных в Примере 18 (1)-Примере 18 (4), эти соединения подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением соединений следующих Примеров.

Пример 19 (1): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(3R)-3-гидрокси-4-феноксибутил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота



ТСХ: Rf 0,39 (дихлорметан:метанол=9:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,92-1,23, 1,36-1,98, 2,15-2,29, 2,33, 2,84-2,99, 3,67-3,78, 3,79-3,87, 3,88-4,07, 6,81-7,04, 7,15-7,41.

Пример 19 (2): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(3R)-3-гидрокси-5-фенилпентил]

октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,65 (этилацетат:метанол=10:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,94-1,18, 1,22, 1,31-1,97, 2,12-2,30, 2,59-2,73, 2,73-2,85, 2,85-2,95, 3,53-3,76, 3,86-4,08, 4,85-5,08, 7,05-7,37.

Пример 19 (3): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[4-(3-хлорфенокси)-3-гидроксибутил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,58 (дихлорметан:метанол=5:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,80-1,85, 1,85-2,06, 2,17-2,43, 2,91-3,04, 3,53-3,68, 3,82-4,04, 6,83-6,89, 6,89-6,94, 6,95, 7,22.

Пример 19 (4): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидроксибутил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,41 (дихлорметан:метанол=10:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,93-1,24, 1,37-1,84, 1,84-2,01, 2,16-2,38, 2,90-3,04, 3,50-3,70, 3,83-4,08, 6,53-6,71, 6,82-7,00, 6,99-7,15.

Пример 20: Этил 2-({[(1R,2S,3R,4S)-2-аллил-3-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)циклопентил]окси}метил)акрилат

В атмосфере аргона, раствор соединения (3,9 г), полученного в Примере 3, в безводном DMF (17 мл) добавляли к раствору гидрида натрия (631 мг) в безводном DMF (20 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли этил 2-(бромметил)акрилат (2,91 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали гексаном:этилацетатом (2:1). После промывки органического слоя водой и насыщенным соевым раствором и сушки при помощи сульфата натрия растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колоночной установке (HiFlash-SI, Размер 3L, гексан:этилацетат=100:0→93:7→86:14), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (4,32 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,53 (гексан:этилацетат=5:1).

Пример 21: Этил (5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-карбоксилат

В атмосфере аргона, соединение (200 мг, 0,190 ммоль), полученное в Примере 20, растворяли в толуоле (40 мл). Добавляли катализатор Широка (48 мг, 0,062 ммоль) для осуществления реакции соединения при 60°C в течение 18 часов. После того как смеси давали выстояться, реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=95:10→50:50) с получением указанного в заголовке соединения (3,2 мг), имеющего следующие физические свойства. ТСХ: Rf 0,53 (гексан:этилацетат=4:1).

Пример 22 (1): Этил (3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-карбоксилат

Пример 22 (2): Этил (3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-карбоксилат

В атмосфере аргона, 5% оксид родия на порошкообразном глиноземе (160 мг) и затем этанол (40 мл) добавляли к соединению (1,6 г), полученному в Примере 21, и

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали через Целит (торговое название) и концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали на колоночной установке (Hiflash-SI, Размер 3L, гексан:этилацетат=95:5→8:2),
 5 изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением соединения (270 мг) Примера 22 (1) и его диастереомера (Пример 22 (2)) (1,2 г), имеющего следующие физические свойства.

Диастереомер (1,2 г) растворяли в абсолютном этаноле (13 мл), добавляли 20% этанольный раствор этоксида натрия (895 мг) при комнатной температуре в атмосфере
 10 аргона и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После разбавления этилацетатом добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. После того как органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили при помощи сульфата натрия, растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали
 15 на колоночной установке (Hiflash-SI, Размер 3L, гексан:этилацетат=95:5→8:2), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением соединения Примера 22 (1) (757 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,58 (гексан:этилацетат=4:1) (соединение Примера 22 (1));

ТСХ: Rf 0,44 (гексан:этилацетат=5:1) (соединение Примера 22 (2)).

20 Пример 23: [(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силлил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]метанол

В атмосфере аргона, раствор соединения (945 мг), полученного в Примере 22 (1), в ТГФ (6,4 мл) добавляли к раствору литийалюминийгидрида (87 мг) в ТГФ (4 мл) при
 25 охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. После разбавления при помощи МТВЕ добавляли насыщенный водный раствор сульфата натрия, фильтровали через Целит (торговое название) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (884 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,16 (гексан:этилацетат=2:1).

30 Пример 24: 2-метил-2-пропанол-1-ил-6-({[диметил(2-метил-2-пропанол-1-ил)окси]метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]метокси}ацетат

50% водный раствор гидроксида натрия (0,6 мл), который был получен отдельно, добавляли к бензольному (1,8 мл) раствору соединения (300 мг), полученного в Примере
 35 23, при охлаждении льдом. Затем добавляли гидросульфат тетрабутиламмония(соль) (61 мг) и трет-бутилбромацетат (282 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После разбавления при помощи МТВЕ добавляли воду и смесь экстрагировали при помощи МТВЕ. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили при помощи сульфата натрия и растворитель выпаривали
 40 при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колоночной установке (SMB Silica Column, 10 мкм, Размер 60, гексан:этилацетат=95:5→90:10→80:20→50:50), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (371 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,54 (гексан:этилацетат=4:1).

45 Пример 25: {[(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанол-1-ил)окси]метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]метокси}уксусная кислота

2N водный раствор гидроксида натрия (1,75 мл) добавляли к метанольному (5,25 мл)

раствору соединения (371 мг), полученного в Примере 24, при комнатной температуре и смесь перемешивали при 50°C в течение 3,5 часов. После отгонки метанола путем выпаривания при пониженном давлении остаток разбавляли при помощи МТВЕ, подкисляли охлажденным льдом 2н раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили при помощи сульфата натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (371 мг), имеющего следующие физические свойства. Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей реакции без очистки.

ТСХ: Rf 0,24 (этилацетат).

Пример 26: 2-Пропанил {[(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({ [диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)октагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил]метокси}ацетат

В атмосфере аргона, соединение, полученное в Примере 25, растворяли в DMF (2,8 мл), последовательно добавляли карбонат калия (242 мг) и 2-иодпропан (0,105 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили при помощи сульфата натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (371 мг), имеющего следующие физические свойства. Полученное указанное в заголовке соединение использовали в следующей реакции без очистки.

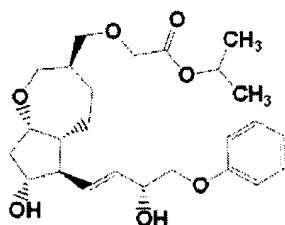
ТСХ: Rf 0,81 (гексан:этилацетат=1:1).

Пример 27: 2-Пропанил {[(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-(гидроксиметил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)октагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил]метокси}ацетат

В атмосфере аргона, 1М раствор в ТГФ (1,4 мл) тетрабутиламмонийфторида добавляли к соединению, полученному в Примере 26, при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 6 часов. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили при помощи сульфата натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колоночной установке (Hiflash-SI, Размер M, гексан: этилацетат=90:10→50:50→20:80), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (240 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,21 (гексан:этилацетат=1:1).

Пример 28: 2-Пропанил ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил)метокси)ацетат



Соединение (152 мг), полученное в Примере 27, подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 13→Примера 14→Примера 15→Примера 16 (1), с использованием диметил-(3-фенокси-2-оксопропил)фосфоната с получением указанного в заголовке соединения (72 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,33 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,10-1,31, 1,40-1,57, 1,58-2,19, 2,19-2,29, 2,41-2,55, 2,61-2,73, 3,24-3,41, 3,63-3,81, 3,83-4,07, 4,14-4,25, 4,42-4,60, 4,98-5,16, 5,58-5,73, 6,86-7,03, 7,23-7,34.

Пример 28 (1)-Пример 28 (17)

С использованием (3aR,4S,5R,6aS)-4-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-она, с использованием этил 2-(бромметил)акрилата и с использованием диметил-(3-фенокси-2-оксопропил)фосфоната или соответствующей соли фосфоновой кислоты вместо него, вещества подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 20→Примера 21→Примера 22 (1), или Примера 22 (2)→Примера 23→Примера 24→Примера 25→Примера 26→Примера 27→Примера 28 с получением соединений следующих Примеров.

Пример 28 (1): 2-Пропанил ({(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)ацетат

ТСХ: Rf 0,65 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,10-1,32, 1,40-1,60, 1,61-2,21, 2,40-2,56, 3,05-3,18, 3,25-3,41, 3,67-3,82, 3,82-3,92, 3,92-4,06, 4,15-4,25, 4,45-4,58, 4,99-5,17, 5,56-5,76, 6,75-6,84, 6,87-6,99, 7,15-7,24.

Пример 28 (2): 2-Пропанил ({(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)ацетат

ТСХ: Rf 0,49 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,09-1,35, 1,39-2,24, 2,40-2,57, 2,62-2,78, 3,10, 3,24-3,41, 3,80, 3,85-4,10, 4,14-4,26, 4,48-4,60, 4,98-5,15, 5,55-5,77, 6,82-7,14.

Пример 28 (3): 2-Пропанил ({(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)ацетат

ТСХ: Rf 0,45 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,07-1,34, 1,39-2,22, 2,37-2,58, 3,04-3,17, 3,24-3,40, 3,64-3,80, 3,83-3,91, 3,91-4,07, 4,11-4,28, 4,45-4,59, 4,95-5,17, 5,54-5,77, 6,53-6,74, 7,10-7,32.

Пример 28 (4): 2-Пропанил ({(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(4-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)ацетат

ТСХ: Rf 0,42 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,10-1,34, 1,38-2,22, 2,39-2,57, 3,05-3,17, 3,25-3,40, 3,65-3,79, 3,80-3,88, 3,88-4,09, 4,10-4,26, 4,43-4,58, 4,97-5,15, 5,54-5,74, 6,77-6,91, 6,90-7,04.

Пример 28 (5): 2-Пропанил ({(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)ацетат

ТСХ: Rf 0,57 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,10-1,30, 1,40-1,58, 1,61-2,22, 2,40-2,56, 3,11, 3,25-3,41, 3,80, 3,80-3,90, 3,90-4,06, 4,13-4,25, 4,44-4,59, 4,98-5,16, 5,55-5,75, 6,76-6,91, 7,16-7,30.

Пример 28 (6): 2-Пропанил ({(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-

4-(3-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)
ацетат

ТСХ: Rf 0,60 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,09-1,31, 1,41-1,60, 1,61-2,22, 2,33, 2,41-2,57, 3,05-3,17,
3,25-3,41, 3,66-3,81, 3,81-3,91, 3,92-4,06, 4,14-4,26, 4,45-4,58, 4,99-5,16, 5,57-5,74, 6,66- 6,83,
7,16.

Пример 28 (7): 2-Пропанил ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-
4-(4-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)
ацетат

ТСХ: Rf 0,57 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,09-1,35, 1,40-1,59, 1,61-2,20,2,29,2,39-2,60,3,03-3,18,
3,25-3,41, 3,65-3,79, 3,79-3,89, 3,89-4,07, 4,13-4,26, 4,44-4,56, 4,98-5,16, 5,56-5,74, 6,74-6,86,
7,07.

Пример 28 (8): 2-Пропанил ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-хлорфенокси)-3-
гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)
ацетат

ТСХ: Rf 0,33 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,09-1,30, 1,40-1,57, 1,61-2,21,2,40-2,56,2,71,3,04-3,18,
3,25-3,41, 3,65-3,81, 3,88-4,04, 4,08, 4,15-4,24, 4,52-4,62, 5,00-5,16, 5,59-5,76, 6,88-6,98, 7,17-
7,28,7,33-7,41.

Пример 28 (9): 2-Пропанил ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-
4-(2-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)
ацетат

ТСХ: Rf 0,37 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,10-1,29, 1,41-1,57, 1,61-2,20, 2,24, 2,41-2,55, 3,11, 3,25-
3,40 3/66-3,81, 3,86-3,94, 3,94-4,05, 4,20, 4,48-4,60, 5,00-5,17, 5,60-5,76, 6,82, 6/85-6,93, 7,10-
7,20.

Пример 28 (10): 2-Пропанил ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлор-2-фторфенокси)-
3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)
ацетат

ТСХ: Rf 0,37 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,05-1,33, 1,38-2,25, 2,38-2,56, 2,65-2,74, 2,96-3,19, 3,24-
3,73, 3,87-4,10, 4,14-4,26, 4,46-4,61, 4,98-5,15, 5,56-5,75, 6,83-6,92, 6,93-7,05.

Пример 28 (11): 2-Пропанил ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,5-дихлорфенокси)-
3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)
ацетат

ТСХ: Rf 0,51 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,10-1,32, 1,38-2,24, 2,32-2,43, 2,43-2,57, 3,05-3,19, 3,25-
3,42, 3,65-3,82, 3,82-3,91, 3,92-4,06, 4,14-4,27, 4,44-4,62, 4,99-5,18, 5,25-5,77, 6,82, 6,98.

Пример 28 (12): 2-Пропанил ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлор-5-фторфенокси)-
3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)
ацетат

ТСХ: Rf 0,73 (этилацетат:метанол=9:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,10-1,37, 1,37-2,24, 2,39-2,59, 3,04-3,18, 3,24-3,41, 3,65-

3,80, 3,81-3,91, 3,91-4,05, 4,13-4,27, 4,43-4,58, 4,99-5,16, 5,55-5,75, 6,48-6,59, 6,64-6,78.

Пример 28 (13): 2-Пропанил ({(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)ацетат

5 ТСХ: Rf 0,79 (этилацетат:метанол=9:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,07-1,32, 1,37-2,22, 2,39-2,58, 3,04-3,18, 3,24-3,41, 3,64-3,79, 3,81-3,90, 3,90-4,06, 4,12-4,27, 4,43-4,58, 4,97-5,15, 5,55-5,74, 6,35-6,54.

10 Пример 28 (14): 2-Пропанил ({(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,3-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)ацетат

ТСХ: Rf 0,77 (этилацетат:метанол=9:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,08-1,35, 1,36-2,32, 2,38-2,57, 2,63-2,84, 3,03-3,19, 3,22-3,44, 3,62-3,82, 3,87-4,10, 4,13-4,28, 4,46-4,63, 4,98-5,20, 5,54-5,77, 6,66-6,87, 6,90-7,05.

15 Пример 28 (15): 2-Пропанил ({(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)ацетат

ТСХ: Rf 0,77 (этилацетат:метанол=9:1);

20 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,07-1,32, 1,36-2,21, 2,27, 2,40-2,56, 2,77, 3,04-3,20, 3,23-3,41, 3,64-3,80, 3,84-4,08, 4,13-4,27, 4,48-4,61, 4,98-5,16, 5,54-5,74, 6,53-6,65, 6,65-6,76, 6,94-7,08.

25 Пример 28 (16): 2-Пропанил ({(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(5-хлор-2-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)ацетат

ТСХ: Rf 0,52 (этилацетат);

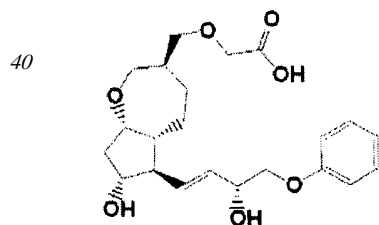
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,10-1,30, 1,40-1,57, 1,61-2,21, 2,42-2,55, 2,60, 3,05-3,17, 3,25-3,40, 3,66-3,82, 3,87-4,08, 4,15-4,25, 4,49-4,61, 4,99-5,16, 5,55-5,75, 6,85-6,93, 6,93-7,06.

30 Пример 28 (17): 2-Пропанил ({(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлор-4-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)ацетат

ТСХ: Rf 0,40 (этилацетат);

35 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,11-1,30, 1,40-1,60, 1,62-2,21, 2,41-2,55, 3,05-3,17, 3,26-3,40, 3,66-3,79, 3,79-3,89, 3,89-4,06, 4,15-4,25, 4,45-4,56, 4,99-5,15, 5,56-5,73, 6,73-6,80, 6,94, 7,00-7,09.

Пример 29:({(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота



45 Соединение (7,3 мг), полученное в Примере 28, подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением указанного в заголовке соединения (7,1 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,13 (хлороформ:метанол:вода=10:1:0,1)

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,08-1,23, 1,39-1,57, 1,59-1,95, 1,95-2,20, 2,42-2,55, 3,03-3,16, 3,27-3,42, 3,66-3,78, 3,84-4,03, 4,05, 4,15-4,25, 4,46-4,57, 5,56-5,74, 6,86-7,02, 7,23-7,33.
Пример 29 (1)-Пример 29 (17)

Соединения, полученные в Примере 28 (1) - Примере 28 (17), подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 29, соответственно, с получением соединений следующих Примеров.

Пример 29 (1): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота
ТСХ:Rf 0,21 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=20:1:0,1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,09-1,31, 1,40-2,26, 2,42-2,57, 3,03-3,17, 3,29-3,46, 3,68-3,81, 3,82-3,91, 3,93-4,09, 4,14-4,23, 4,46-4,58, 5,57-5,75, 6,75-6,84, 6,87-6,99, 7,14-7,24.

Пример 29 (2): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота
ТСХ: Rf 0,23 (хлороформ:метанол=5:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,07-1,24, 1,32-1,48, 1,49-1,63, 1,67-2,13, 2,35-2,51, 3,06-3,18, 3,20-3,42, 3,59-3,74, 3,90-4,08, 4,11-4,23, 4,38-4,49, 5,57-5,70, 6,83-6,95, 6,99-7,16.

Пример 29 (3): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота
ТСХ: Rf 0,26 (хлороформ:метанол=5:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,09-1,24, 1,35-1,49, 1,49-1,61, 1,67-2,12, 2,37-2,50, 3,07-3,18 3,21-3,40, 3,60-3,72, 3,83-4,05, 4,13-4,23, 4,34-4,47, 5,56-5,73, 6,56-6,83, 7,16-7,32.

Пример 29 (4): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(4-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота
ТСХ: Rf 0,24 (хлороформ:метанол=5:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,09-1,24, 1,34-1,49, 1,49-1,61, 1,68-2,11, 2,35-2,51, 3,08-3,19, 3,20-3,42, 3,60-3,73, 3,80-4,07, 4,12-4,24, 4,34-4,46, 5,56-5,71, 6,83-7,06.

Пример 29 (5): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота
ТСХ:Rf 0,42 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,06-1,28, 1,32-1,63, 1,64-2,12, 2,35-2,51, 3,06-3,19, 3,20-3,43, 3,57-3,74, 3,81-4,10, 4,10-4,24, 4,33-4,47, 5,52-5,73, 6,84-6,97, 7,16-7,29.

Пример 29 (6): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(3-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота

ТСХ:Rf 0,43 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,07-1,26, 1,33-1,64, 1,66-2,13, 2,29, 2,37-2,51, 3,05-3,19, 3,20-3,44, 3,57-3,75, 3,82-4,08, 4,10-4,24, 4,32-4,47, 5,54-5,72, 6,62-6,80, 7,04-7,17.

Пример 29 (7): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(4-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота

ТСХ:Rf 0,45 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,06-1,27, 1,31-1,64, 1,65-2,11, 2,25, 2,35-2,52, 3,04-3,20, 3,19-3,43, 3,58-3,74, 3,77-4,10, 4,10-4,24, 4,31-4,46, 5,52-5,72, 6,79, 7,04.

Пример 29 (8): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-

1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота
ТСХ: Rf 0,18 (хлороформ:метанол:вода=10:1:0,1);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,09-1,23, 1,32-1,46, 1,48-1,62, 1,68-2,11, 2,36-2,51, 3,11, 3,22-3,40, 3,60-3,73, 3,86-4,06, 4,12-4,22, 4,40-4,50, 5,58-5,73, 6,90, 7,05, 7,23, 7,33.

Пример 29 (9): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(2-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]октагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота

ТСХ: Rf 0,18 (хлороформ:метанол:вода=10:1:0,1);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,08-1,22, 1,34-1,49, 1,55, 1,68-2,10, 2,20, 2,43, 3,07-3,17, 3,25-3,39, 3,66, 3,86-4,07, 4,17, 4,38-4,47, 5,57-5,73, 6,76-6,89, 7,04-7,14.

Пример 29 (10): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлор-2-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота

ТСХ: Rf 0,29 (дихлорметан:метанол=5:1);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,05-1,62, 1,63-2,09, 2,35-2,52, 3,06-3,19, 3,19-3,42, 3,58-3,73, 3,93-4,06, 4,12-4,22, 4,37-4,52, 5,52-5,74, 6,89-7,18.

Пример 29 (11): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,5-дихлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота

ТСХ: Rf 0,24 (дихлорметан:метанол=5:1);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,06-1,62, 1,65-2,13, 2,37-2,52, 3,07-3,18, 3,20-3,45, 3,60-3,74, 3,82-4,07, 4,12-4,23, 4,33-4,47, 5,53-5,73, 6,93, 6,98.

Пример 29 (12): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлор-5-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота

ТСХ: Rf 0,46 (дихлорметан:метанол:уксусная кислота=3:1:0,2);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,07-1,33, 1,32-1,63, 1,63-2,13, 2,36-2,50, 3,06-3,18, 3,20-3,41, 3,60-3,73, 3,84-4,07, 4,12-4,23, 4,35-4,46, 5,53-5,72, 6,68, 6,75, 6,79-6,85.

Пример 29 (13): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота

ТСХ: Rf 0,47 (дихлорметан:метанол:уксусная кислота=3:1:0,2);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,08-1,30, 1,32-1,63, 1,68-2,12, 2,36-2,51, 3,06-3,18, 3,21-3,41, 3,59-3,74, 3,82-4,06, 4,12-4,24, 4,35-4,48, 5,54-5,73, 6,39-6,64.

Пример 29 (14): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,3-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота

ТСХ: Rf 0,48 (дихлорметан:метанол:уксусная кислота=3:1:0,2);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,08-1,28, 1,33-1,61, 1,65-2,12, 2,36-2,52, 3,12, 3,20-3,42, 3,58-3,73, 3,90-4,07, 4,11-4,22, 4,38-4,49, 5,53-5,73, 6,75-6,86, 6,86-6,95, 6,97-7,11.

Пример 29 (15): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота

ТСХ: Rf 0,48 (дихлорметан:метанол:уксусная кислота=3:1:0,2);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,06-1,24, 1,32-1,65, 1,66-2,13, 2,35-2,52, 3,05-3,18, 3,22-3,42, 3,58-3,73, 3,88-4,07, 4,11-4,24, 4,37-4,51, 5,53-5,74, 6,54-6,69, 6,84-6,96, 6,99-7,14.

Пример 29 (16): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(5-хлор-2-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота

ТСХ: Rf 0,12 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,07-1,24, 1,33-1,49, 1,49-1,62, 1,67-2,10, 2,36-2,51, 3,07-3,19, 3,19-3,42, 3,60-3,72, 3,93-4,07, 4,11-4,23, 4,38-4,48, 5,55-5,72, 6,90, 7,07, 7,13.

Пример 29 (17): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлор-4-фторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метокси)уксусная кислота

ТСХ: Rf 0,11 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

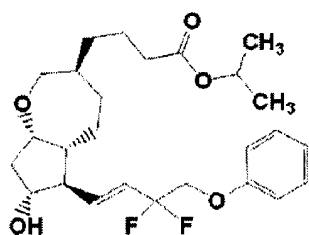
^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,08-1,25, 1,34-1,63, 1,67-2,09, 2,37-2,51, 3,07-3,18, 3,20-3,42, 3,59-3,73, 3,82-4,07, 4,12-4,23, 4,35-4,44, 5,54-5,72, 6,87, 7,04, 7,12.

Пример 30: 2-Пропанил 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3,3-дифтор-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

В атмосфере аргона, соединение (280 мг, 0,53 ммоль), полученное в Примере 14, растворяли в трифториде (2-метоксиэтил)аминосеры (977 мкл, 5,30 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней и 7 часов. Реакционный раствор медленно выливали в охлажденный льдом насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали этилацетатом два раза. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили с использованием безводного сульфата натрия. Очистка на колоночной установке (Hiflash-SI, Размер M, гексан→этилацетат:гексан=3:7), изготовленной компанией Yamazen Corporation, давала указанное в заголовке соединения (171 мг), имеющее следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,54 (гексан:этилацетат=3:7).

Пример 31: 2-Пропанил 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3,3-дифтор-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

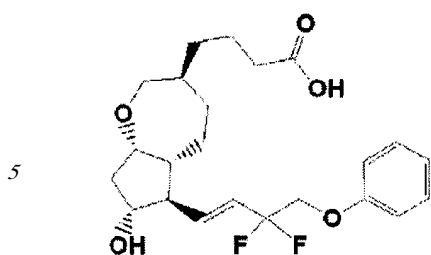


Соединение, полученное в Примере 30, подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 16 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,42 (этилацетат:гексан=1:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,87-1,19, 1,18-1,26, 1,35-1,96, 2,11-2,30, 2,35-2,56, 2,84-2,97, 3,67-3,84, 3,90-4,11, 4,19, 4,89-5,08, 5,68-5,87, 5,95-6,11, 6,85-6,95, 6,95-7,05, 7,21-7,35.

Пример 32: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3,3-дифтор-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота



Соединение, полученное в Примере 31, подвергли таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,34 (дихлорметан:метанол=9:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,90-1,23, 1,36-1,96, 2,12-2,27, 2,33, 2,40-2,53, 2,84-2,98, 3,71-3,83, 3,90-4,10, 4,19, 5,69-5,88, 5,95-6,10, 6,86-6,94, 6,95-7,05, 7,21-7,35.

15 Пример 32 (1)-Пример 32 (5)

С использованием соединения, полученного в Примере 13, и с использованием соответствующей соли фосфоновой кислоты вместо диметил-(3-фенокси-2-оксипропил)-фосфоната, эти вещества подвергли таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 14→Примера 30→Примера 31→Примера 32, с получением соединений

20 следующих Примеров.
Пример 32 (1): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3,3-дифтор-4-(2-фторфенокси)-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,52 (этилацетат);

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,98, 7,28-7,19, 7,13, 6,99, 6,06, 5,75, 4,79, 4,43, 3,90-3,84, 3,57, 2,84, 2,30, 2,15, 1,97, 1,80-1,64, 1,61-1,21, 1,11-0,86.

Пример 32 (2): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3,3-дифтор-4-(3-фторфенокси)-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,55 (этилацетат);

30 ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,98, 7,33, 6,94-6,78, 6,05, 5,75, 4,81, 4,39, 3,91-3,85, 3,58, 2,85, 2,31, 2,16, 1,98, 1,81-1,67, 1,60-1,22, 1,12-0,87.

Пример 32 (3): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-4-(3-хлорфенокси)-3,3-дифтор-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,55 (этилацетат);

35 ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,98, 7,32, 7,11, 7,04, 6,98, 6,05, 5,74, 4,80, 4,40, 3,91-3,84, 3,58, 2,84, 2,31, 2,16, 1,97, 1,81-1,64, 1,59-1,21, 1,10-0,86.

Пример 32 (4): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3,3-дифтор-4-[3-(трифторметил)фенокси]-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,68 (этилацетат);

40 ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,98, 7,55, 7,35-7,32, 6,06, 5,76, 4,80, 4,48, 3,91-3,84, 3,58, 2,84, 2,31, 2,16, 1,98, 1,81-1,64, 1,59-1,21, 1,10-0,86.

Пример 32 (5): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-4-(2,5-дифторфенокси)-3,3-дифтор-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,65 (этилацетат);

45 ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,98, 7,33-7,23, 6,82, 6,07, 5,74, 4,80, 4,48, 3,91-3,84, 3,58, 2,85, 2,31, 2,16, 1,97, 1,81-1,64, 1,60-1,21, 1,10-0,86.

Пример 33: [(3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-(гидроксиметил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]метилацетат

Пиридин (0,335 мл), ангидрид уксусной кислоты (0,294 мл) и N-диметиламинопиридин (небольшое количество) последовательно добавляли к раствору соединения (884 мг), полученного в Примере 23, в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и добавляли воду, с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой последовательно промывали 1н раствором хлористоводородной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили при помощи сульфата натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ТГФ (0,5 мл), добавляли 1М ТГФ раствор (5 мл) N-тетрабутиламмонийфторида в атмосфере аргона и при охлаждении льдом и смесь перемешивали в течение 5 часов. Реакционный раствор выливали в охлажденный льдом насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили при помощи сульфата натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на установке для препаративной хроматографии (Hiflash-SI, Размер L, гексан:этилацетат=8:2→1:1→0:1), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (616 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,19 (гексан:этилацетат=1:1).

Пример 34: [(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3-оксо-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]метилацетат

Соединение (616 мг), полученное в Примере 33, подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 13→Примера 14, с получением указанного в заголовке соединения (568 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,53 (гексан:этилацетат=1:1).

Пример 35: [(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-фенокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-1-бутен-1-ил]-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]метанол

Соединение, полученное в Примере 34, подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 15→Примера 11, с получением указанного в заголовке соединения (568 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=1:1).

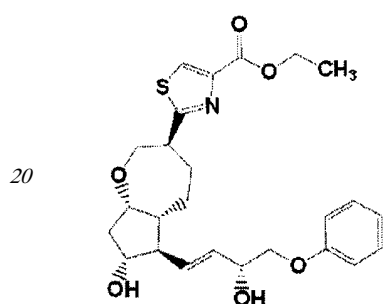
Пример 36: Этил 2-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3S)-4-фенокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-1-бутен-1-ил]-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат

В атмосфере аргона, диизопропилэтиламин (0,3 мл) добавляли к раствору соединения (150 мг), синтезированного в Примере 35, в DMSO (0,5 мл)-этилацетате (1,0 мл) при охлаждении льдом, затем добавляли комплекс пиридин-триоксид серы (139 мг) и смесь перемешивали в течение примерно 30 минут. После разбавления этилацетатом добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным соевым раствором, сушили при помощи сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в толуоле (1,5 мл), последовательно добавляли триэтиламин (0,061 мл) и этиловый эфир L-цистеина гидрохлорид (81 мг) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

ночи. После разбавления этилацетатом добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным солевым раствором, сушили при помощи сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в толуоле (5,8 мл), добавляли диоксид марганца (756 мг) и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь фильтровали через Целит (торговое название) и промывали этилацетатом несколько раз и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на установке для препаративной хроматографии (колонка с диоксидом кремния SMB 10 мкм, размер 20, гексан:этилацетат=9:1→75:25→6:4→3:7), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (65 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,42, 0,38 (гексан:этилацетат=3:2).

Пример 37: Этил 2-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-феноксипропен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилат

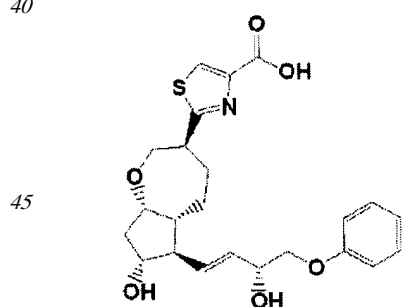


К этанольному (1,0 мл) раствору соединения (65 мг), полученного в Примере 36, добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (2,0 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили при помощи сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на установке для препаративной хроматографии (колонка с диоксидом кремния SMB, 10 мкм, размер 20, гексан:этилацетат=1:1→0:1), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (47 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,65 (этилацетат:метанол=9:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,39, 1,59-1,97, 2,04, 2,10-2,35, 2,45-2,60, 3,39-3,56, 3,69-3,83, 3,89, 3,97-4,05, 4,10, 4,31-4,47, 4,49-4,60, 5,61-5,76, 6,86-7,01, 7,24-7,34, 8,04.

Пример 38: 2-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-феноксипропен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота



Соединение, полученное в Примере 37, подвергали таким же целевым процедурам,

как процедуры Примера 17 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,19 (хлороформ:метанол:вода=10:1:0,1);

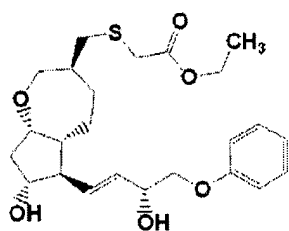
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,56-2,01, 2,10-2,39, 2,47-2,61, 3,35-3,55, 3,78, 3,85-3,94, 3,97-4,06, 4,11, 4,38, 4,51-4,60, 5,63-5,77, 6,87-7,02, 7,23-7,35, 8,15.

Пример 39: Этил ({[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-фенокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-1-бутен-1-ил]-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]метил}тио)ацетат

Триэтиламин (0,039 мл) и хлорангидрид метансульфоновой кислоты (0,020 мл) последовательно добавляли к раствору соединения (90 мг), полученного в Примере 35, в безводном ТГФ (1,7 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом и добавляли воду, с последующим экстрагированием. Экстракт последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным соевым раствором и сушили при помощи сульфата натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением остатка (109 мг). Полученный остаток растворяли в безводном ТГФ (1,7 мл) и добавляли этил тиогликолят (0,029 мл). Затем добавляли 60% гидрид натрия (11 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и добавляли воду, с последующим экстрагированием. Экстракт последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным соевым раствором и сушили при помощи сульфата натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали на установке для препаративной хроматографии (Hiflash-SI, размер S, гексан:этилацетат=75:25→0:100), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (61 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,81 (гексан:этилацетат=1:2).

Пример 40: Этил [{[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метил]тио]ацетат

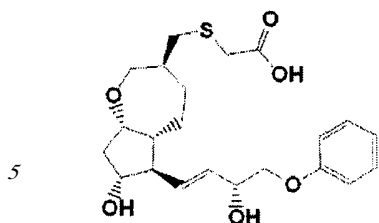


Соединение, полученное в Примере 39, подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 37, с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,16 (гексан:этилацетат=1:2);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,00-1,18, 1,24-1,33, 1,38-1,56, 1,56-1,85, 1,84-2,19, 2,25, 2,39-2,55, 2,68, 2,98, 3,13-3,22, 3,64-3,79, 3,83-3,92, 3,92-4,03, 4,09-4,26, 4,45-4,58, 5,57-5,72, 6,85-7,02, 7,22-7,34.

Пример 41: [{[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}метил]тио]уксусная кислота



Соединение, полученное в Примере 40, подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

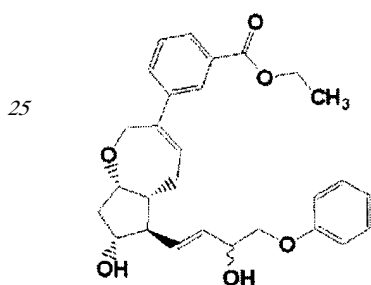
10 ТСХ: Rf 0,35 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,01-1,17, 1,38-1,55, 1,60-1,86, 1,86-2,20, 2,41-2,55, 2,93-3,05, 3,22, 3,67-3,79, 3,84-3,93, 3,93-4,04, 4,14-4,24, 4,48-4,57, 5,59-5,74, 6,87-7,03, 7,24-7,34.

Пример 42 (1)-Пример 42 (2)

15 С использованием соединения, полученного в Примере 4, и с использованием соответствующего цинкорганического реагента вместо бромида 4-этилокси-4-оксобутилцинка, эти вещества подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 5→Примера 6→Примера 12→Примера 13→Примера 14→Примера 15→Примера 16 (1), с получением следующих соединений.

20 Пример 42 (1): Этил 3-[(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бензоат (низкополярное вещество)



30 ТСХ: Rf 0,43 (гексан:этилацетат=1:2);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,35-1,44, 1,71-1,86, 2,04, 2,11-2,32, 2,43-2,64, 2,64-2,86, 3,73-3,94, 4,02, 4,07-4,21, 4,31-4,50, 4,50-4,61, 4,81-4,95, 5,61-5,81, 5,96-6,10, 6,86-7,03, 7,21-7,46, 7,84-7,98.

35 Пример 42 (2): Этил 3-[(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бензоат (выкополярное вещество)

ТСХ: Rf 0,33 (гексан:этилацетат=1:2);

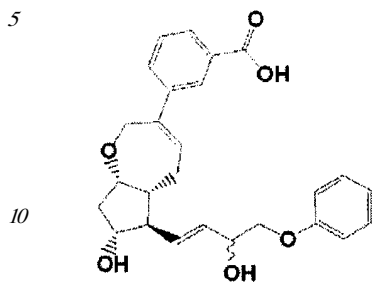
40 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,40, 1,72-1,86, 2,08-2,32, 2,44-2,58, 2,61, 2,75, 3,74-3,86, 3,85-3,96, 3,98-4,07, 4,15, 4,33-4,51, 4,55, 4,83-4,95, 5,62-5,80, 5,97-6,08, 6,88-7,03, 7,23-7,46, 7,88-7,96.

Пример 43 (1)-Пример 43 (5)

45 С использованием соединения, полученного в Примере 4, с использованием бромида 4-этокси-4-оксобутилцинка или соответствующего цинкорганического реагента вместо него и с использованием диметил-(3-фенокси-2-оксопропил)-фосфоната или соответствующей соли фосфоновой кислоты вместо него, эти вещества подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 5→Примера 6→Примера 12→Примера 13→Примера 14→Примера 15→Примера 16 (1)→Примера 17 (1), с

получением соединений следующих Примеров.

Пример 43 (1): 3-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} бензойная кислота (низкополярное вещество)



ТСХ: Rf 0,19 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,58-1,74, 2,07-2,32, 2,40-2,55, 2,60-2,78, 3,66-3,80, 3,84-
15 3,95, 3,95-4,04, 4,10-4,22, 4,38-4,56, 4,77-4,99, 5,62-5,79, 6,04, 6,85-6,99, 7,19-7,29, 7,39, 7,45-7,54, 7,83-7,94.

Пример 43 (2): 3-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} бензойная кислота (высокополярное вещество)

20 ТСХ: Rf 0,20 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,58-1,74, 2,04-2,31, 2,40-2,55, 2,66, 3,66-3,81, 3,86-4,02,
4,15, 4,37-4,54, 4,73-5,00, 5,59-5,76, 6,01, 6,85-6,98, 7,19-7,30, 7,39, 7,45-7,53, 7,84-7,94.

Пример 43 (3): 3-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-
25 бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} пропановая кислота
ТСХ: Rf 0,56 (дихлорметан:метанол=5:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,61-1,79, 1,84-2,29, 2,36-2,60, 3,67-3,83, 3,86-4,16, 4,38,
4,48-4,67, 5,41-5,57, 5,57-5,87, 6,78-7,08, 7,19-7,36.

Пример 43 (4): 4-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-
30 бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} бутановая кислота
ТСХ: Rf 0,38 (дихлорметан:метанол=9:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,62-1,79, 1,81-2,26, 2,26-2,64, 3,69-3,81, 3,82-3,91, 3,92-
4,07, 4,39, 4,49-4,59, 5,42-5,53, 5,55-5,79, 6,75-7,12, 7,19-7,41.

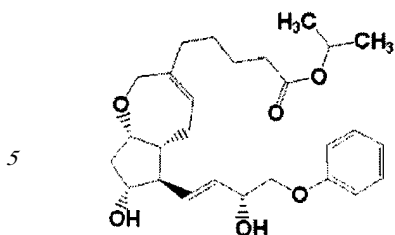
Пример 43 (5): 4-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3S)-3-гидрокси-1-октен-1-ил]-
35 5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} бутановая кислота
ТСХ: Rf 0,33 (дихлорметан:метанол=9:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,68-1,01, 1,06-2,93, 3,58-3,87, 3,88-4,24, 4,38, 5,25-5,81.

Пример 44 (1)-Пример 44 (4)

40 С использованием соединения, полученного в Примере 4, и с использованием бромида 4-этокси-4-оксобутилцинка или соответствующего цинкорганического реагента вместо него, эти вещества подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 5→Примера 6 →Примера 7→Примера 8→Примера 12→Примера 13→Примера 14→Примера 15→Примера 16 (1), с получением соединений следующих Примеров.

45 Пример 44 (1): 2-пропанол 5-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} пентаноат



ТСХ: Rf 0,21 (гексан:этилацетат=1:2);

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 1,22, 1,31-1,44, 1,51-1,78, 1,77-1,98, 2,01-2,31, 2,37-2,61, 3,49, 3,68-3,82, 3,83-3,93, 3,93-4,06, 4,39, 4,47-4,59, 4,92-5,06, 5,37-5,49, 5,57-5,75, 6,86-7,02, 7,22-7,35.

Пример 44 (2): 2-пропанил 5-((5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидрокси-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} пентаноат

15 ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=2:3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 1,22, 1,31-1,46, 1,52-1,65, 1,65-1,77, 1,77-1,97, 2,01-2,32, 2,37-2,65, 3,68-3,82, 3,82-3,92, 3,92-4,05, 4,39, 4,51, 4,91-5,08, 5,39-5,50, 5,57-5,75, 6,77-6,84, 6,89-6,99, 7,20.

20 Пример 44 (3): 2-пропанил 5-((5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-((1E,3R)-3-гидрокси-4-(3-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} пентаноат

ТСХ: Rf 0,29 (гексан:этилацетат=1:2);

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 1,20-1,25, 1,31-1,45, 1,51-1,65, 1,65-1,77, 1,77-1,98, 2,00-2,21, 2,21-2,30, 2,30-2,36, 2,38-2,61, 3,68-3,80, 3,81-3,91, 3,91-4,06, 4,32-4,45, 4,51, 4,92-5,07, 5,38-5,49, 5,57-5,74, 6,66-6,83, 7,16.

Пример 44 (4): 2-пропанил 6-((5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-((1E)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} гексаноат

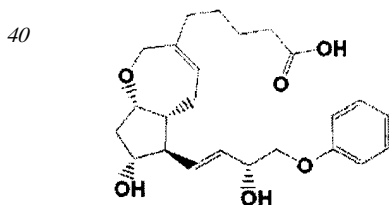
30 ТСХ: Rf 0,15 (гексан:этилацетат=1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 1,18-1,46, 1,52-1,99, 2,00-2,30, 2,30-2,62, 2,77, 3,65-3,81, 3,81-4,08, 4,39, 4,46-4,59, 4,90-5,09, 5,42, 5,55-5,75, 6,85-7,03, 7,22-7,35.

Пример 45 (1)-Пример 45 (4)

35 Соединения, полученные в Примере 44 (1)-Примере 44 (4), подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением соединений следующих Примеров.

Пример 45 (1): 5-((5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-((1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} пентановая кислота



45 ТСХ: Rf 0,53 (этилацетат:метанол=9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 1,31-1,48, 1,52-1,77, 1,77-1,98, 2,00-2,25, 2,34, 2,38-2,59, 3,67-3,81, 3,84-4,06, 4,38, 4,46-4,58, 5,43, 5,57-5,73, 6,85-7,02, 7,21-7,35.

Пример 45 (2): 5-{(5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидрокси-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}пентановая кислота

ТСХ: Rf 0,36 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,22-1,49, 1,53-1,76, 1,78-1,98, 1,98-2,28, 2,34, 2,38-2,57, 3,67-3,80, 3,84-3,93, 3,93-4,05, 4,32-4,44, 4,45-4,55, 5,44, 5,56-5,73, 6,77-6,84, 6,89-6,98, 7,20.

Пример 45 (3): 5-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-(3-метилфенокси)-1-бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}пентановая кислота

ТСХ: Rf 0,43 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

¹ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,32-1,47, 1,49-1,65, 1,79-1,94, 2,01-2,13, 2,21-2,34, 2,34-2,54, 3,62-3,75, 3,83-4,08, 4,32-4,45, 5,44, 5,54-5,72, 6,66-6,78, 7,06-7,17.

Пример 45 (4): 6-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}гексановая кислота

ТСХ: Rf 0,57 (хлороформ:метанол:уксусная кислота=10:1:0,1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,22-1,46, 1,50-1,67, 1,77-1,94, 1,98-2,13, 2,27, 2,36-2,55, 3,60-3,76, 3,85-4,08, 4,31-4,47, 5,38-5,48, 5,56-5,72, 6,86-6,97, 7,20-7,30.

Пример 46: Этил 4-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат (смесь диастереомеров)

С использованием соединения, полученного в Примере 6, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 9→Примера 12→Примера 13→Примера 14→Примера 15→Примера 16 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,33 (дихлорметан:метанол=20:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,21-1,34, 1,37-1,89, 2,09-2,53, 2,57-2,67, 3,41, 3,66-4,06, 4,07-4,23, 4,45-4,56, 5,57-5,73, 6,87-7,05, 7,20-7,36.

Пример 47: 4-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота (смесь диастереомеров)

С использованием соединения, полученного в Примере 46, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,36 (дихлорметан:метанол=10:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,09-1,88, 2,08-2,23, 2,26-2,59, 2,85-3,55, 3,60-4,17, 4,45-4,60, 5,52-5,84, 6,84-7,03, 7,13-7,43.

Пример 48 (1)-Пример 48 (2)

С использованием соединения, полученного в Примере 3, и с использованием соответствующего алкилгалогенида вместо 2,3-дибромпропена, эти вещества подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 4→Примера 5→Примера 6→Примера 7→Примера 8→Примера 9→Примера 12→Примера 13→Примера 14→Примера 15→Примера 16 (1), с получением соединений следующих Примеров.

Пример 48 (1): 2-пропанил 3-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}пропаноат (смесь диастереомеров)

ТСХ: Rf 0,47 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,23, 1,33-1,94, 2,01-2,60, 2,86-3,46, 3,66-4,09, 4,47-4,59,

4,92-5,07, 5,58-5,75, 6,86-7,02, 7,24-7,35.

Пример 48 (2): 2-пропанил 5-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}пентаноат (смесь диастереомеров)

5 ТСХ: Rf 0,19 (гексан:этилацетат=1:2);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,87-2,03, 2,03-2,33, 2,33-2,57, 2,89, 3,65-4,10, 4,46-4,59, 4,91-5,07, 5,57-5,74, 6,86-7,02, 7,19-7,34.

Пример 49 (1)-Пример 49 (2)

10 Соединения, полученные в Примере 48 (1)-Примере 48 (2), подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением соединений следующих Примеров.

Пример 49 (1): 3-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}пропановая кислота (смесь диастереомеров)

15 ТСХ: Rf 0,51 (хлороформ:метанол:вода=10:1:0,1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,30-1,96, 2,06-2,55, 2,85-3,47, 3,57-4,10, 4,41-4,61, 5,55-5,74, 6,86-7,02, 7,22-7,37.

Пример 49 (2): 5-{(5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}пентановая кислота (смесь диастереомеров)

20 ТСХ: Rf 0,53 (этилацетат:метанол=9:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,88-1,19, 1,20-1,52, 1,52-1,93, 2,05-2,19, 2,27-2,39, 2,40-2,54, 2,89, 3,64-3,77, 3,77-4,08, 4,44-4,57, 5,55-5,72, 6,85-7,03, 7,21-7,36.

25 Пример 50: (1S,2R,3S,4R)-3-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-2-(1-пропен-1-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)циклопентанол

30 В атмосфере аргона, карбонилхлоргидротрис(трифенилфосфин)рутений (9,5 мг) добавляли к толуольному раствору (1 мл) соединения (74,1 мг), полученного в Примере 3, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов и 30 минут. Затем брали небольшое количество реакционной смеси и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,45 (гексан:этилацетат=75:25).

35 Пример 51: 2-метил-2-пропанил {[(1S,2R,3S,4R)-3-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-2-(1-пропен-1-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)циклопентил]окси}ацетат

40 В атмосфере аргона, соединение (3,70 г), полученное в Примере 50, растворяли в DMF (20 мл). После добавления трет-бутилбромацетата (7,4 мл) добавляли гидрид натрия (400 мг, 60% в масле) четыре раза каждые 30-60 минут (всего 1600 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи к реакционной смеси добавляли воду, экстракт, полученный путем экстрагирования этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=95:5→75:25) с получением указанного

45 в заголовке соединения (3,5 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,50 (гексан:этилацетат=80:20).

Пример 52: Аллил {[(1S,2R,3S,4R)-3-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-2-(1-пропен-1-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)циклопентил]окси}ацетат

Соединение (3,37 г), полученное в Примере 51, растворяли в ТГФ (10 мл), добавляли

5н водный раствор гидроксида натрия (5 мл) и метанол (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли 2н раствор хлористоводородной кислоты и экстракт, полученный путем экстрагирования этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением карбоновой кислоты (3,02 г). Карбоновую кислоту (3,02 г) растворяли в DMF (15 мл), добавляли карбонат калия (1,60 г) и аллилбромид (1,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и экстракт, полученный путем экстрагирования смесью гексан/этилацетат (1/1), промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=97:3→80:20) с получением указанного в заголовке соединения (2,93 г), имеющего следующие физические свойства.

15 ТСХ: Rf 0,50 (гексан:этилацетат=80:20).

Пример 53 (1): Метил (2R)-2-([(1S,2R,3S,4R)-3-([диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси)метил)-2-(1-пропен-1-ил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)циклопентил]окси)-4-пентеноат

20 Пример 53 (2): Метил (2S)-2-([(1S,2R,3S,4R)-3-([диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси)метил)-2-(1-пропен-1-ил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)циклопентил]окси)-4-пентеноат

В атмосфере аргона, диизопропиламин (2,0 мл) растворяли в ТГФ (16 мл) и раствор охлаждали до 0°C. После добавления по каплям 1,66М раствора н-бутиллития в гексане (8,0 мл) смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 минут. После охлаждения смеси до -78°C и добавления по каплям триметилхлорсилана (2,0 мл), добавляли по каплям раствор соединения (3,28 г), полученного в Примере 52, в ТГФ (7 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 минут температуру повышали до комнатной температуры и смесь перемешивали в течение 1 часа. После добавления воды к реакционной смеси и перемешивания смеси в течение 1 часа добавляли 1н раствор хлористоводородной кислоты и экстракт, полученный путем экстрагирования этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (40 мл), добавляли метанол (4 мл) и 2,0М раствор триметилсилилдиазометана в гексане (7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=97:3→80:20) с получением соединения Примера 53 (1) (1,26 г) и соединения Примера 53 (2) (1,16 г), имеющих следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,42 (гексан:этилацетат=86:14) (соединение Примера 53 (1));

40 ТСХ: Rf 0,36 (гексан:этилацетат=86:14) (соединение Примера 53 (2)).

Пример 54: Метил (2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-([диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси)метил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-3,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-2-карбоксилат

Соединение (1,26 г), полученное в Примере 53 (1), растворяли в дихлорметане (30 мл), добавляли катализатор Шрока (0,44 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=95:5→>75:25) с получением указанного в заголовке соединения (0,95 г),

имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,48 (гексан:этилацетат=75:25).

Пример 55: [(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил]метанол

Литийалюминийгидрид (84 мг) суспендировали в ТГФ (2 мл), затем суспензию охлаждали до 0°C, добавляли по каплям раствор соединения (0,95 г), полученного в Примере 54, в ТГФ (3 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. После добавления воды к реакционной смеси экстракт, полученный путем добавления 1н раствора хлористоводородной кислоты и экстрагирования, промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=60:40→40:60) с получением указанного в заголовке соединения (793 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,43 (гексан:этилацетат=50:50).

Пример 56: 2-пропанол (2E)-3-[(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанол)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил]акрилат

Соединение (165 мг), полученное в Примере 55, растворяли в DMSO (2 мл), добавляли реагент Виттига (карбоизопропоксиметилентрифенилфосфоран, 218 мг) и 1-гидрокси-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он 1-оксид (IBX, 168 мг) и смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду и нерастворимые вещества отфильтровывали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=97:3→80:20) с получением указанного в заголовке соединения (174 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,50 (гексан:этилацетат= 80:20).

Пример 57: 2-пропанол 3-[(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанол)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил]пропаноат

Соединение (174 мг), полученное в Примере 56, растворяли в 2-пропаноле (2 мл), добавляли бикарбонат натрия (20 мг) и 10% палладий на углеводе (20 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере водорода. Фильтрат, полученный в результате фильтрования реакционной смеси через Целит (торговое название), концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=97:3→80:20) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,50 (гексан:этилацетат=80:20).

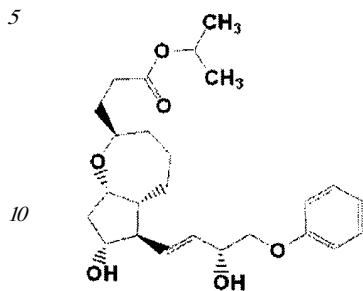
Пример 58: 2-пропанол 3-[(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-(гидроксиметил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил]пропаноат

К соединению (143 мг), полученному в Примере 57, добавляли 1 мл 1 моль/л тетрабутиламмонийфторида (раствор в ТГФ) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=60:40→20:80) с получением указанного в заголовке соединения (98 мг),

имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,32 (гексан:этилацетат=50:50).

Пример 59: 2-пропанил 3-{(2R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил}пропаноат



Соединение, полученное в Примере 58, подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 13→Примера 14→Примера 15→Примера 16 (1), с получением

15

указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,32 (гексан:этилацетат=1:3);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,27-7,31, 6,89-6,99, 5,59-5,72, 4,93-5,05, 4,49-4,55, 4,21, 3,99, 3,88, 3,69-3,83, 2,55, 2,19-2,44, 1,45-1,88, 1,23

Пример 60: [(2S,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил]метанол

20

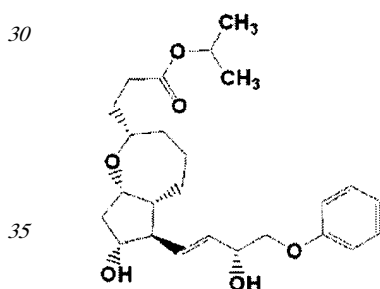
С использованием соединения, полученного в Примере 53 (2), это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 54→Примера 55, с получением

25

указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,58 (гексан:этилацетат=50:50).

Пример 61: 2-Пропанил 3-{(2S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил}пропаноат



С использованием соединения, полученного в Примере 60, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 56→Примера 57→Примера 58→Примера 59, с получением

40

указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,34 (гексан:этилацетат=1:3);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,27-7,32, 6,90-7,00, 5,59-5,72, 4,94-5,06, 4,49-4,55, 3,93-4,01, 3,88, 3,69-3,79, 3,17-3,25, 2,52, 2,27-2,46, 2,06-2,19, 1,65-1,84, 1,26-1,49, 1,23.

Пример 62: [(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил]метилметансульфонат

45

В атмосфере аргона, соединение (207 мг), полученное в Примере 55, растворяли в

дихлорметане (2 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (0,14 мл) и метансульфонилхлорид (0,040 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли воду и экстракт, полученный путем экстрагирования этилацетатом, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над
 5 безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (273 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,40 (гексан:этилацетат=67:33).

Пример 63: [(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)
 10 -7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил]ацетонитрил

Соединение (273 мг), полученное в Примере 62, растворяли в DMSO (1 мл), добавляли цианид натрия (55 мг) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и экстракт, полученный путем экстрагирования этилацетатом,
 15 промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=90:10→70:30) с получением указанного в заголовке соединения (205 мг), имеющего следующие физические свойства.

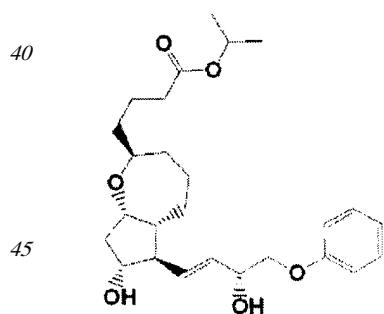
ТСХ: Rf 0,55 (гексан:этилацетат=75:25).

Пример 64: 2-пропанол (2E)-3-[(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанол)
 20 силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил]акрилат

Соединение (195 мг), полученное в Примере 63, растворяли в толуоле (4 мл) и раствор охлаждали до -15°C. Добавляли 1M толуольный раствор (0,8 мл)
 25 диизобутилалюминийгидрида и смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 часа и 30 минут. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстракт, полученный путем экстрагирования этилацетатом, промывали 1n раствором хлористоводородной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным соевым раствором, сушили над
 30 безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли фосфоран (250 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=95:5→75:25) с получением указанного в заголовке
 35 соединения (39 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,46 (гексан:этилацетат=80:20).

Пример 65: 2-пропанол 4-[(2R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил]бутаноат



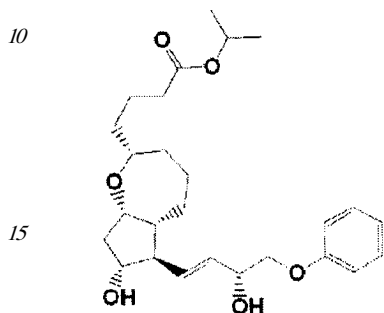
С использованием соединения, полученного в Примере 64, это соединение подвергали

таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 56→Примера 57→Примера 58→Примера 59, с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,36 (гексан:этилацетат=1:3);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,26-7,31, 6,89-6,99, 5,60-5,72, 4,93-5,06, 4,50-4,55, 4,17-4,24, 3,99, 3,88, 3,70-3,82, 2,56-2,61, 2,21-2,34, 1,51-1,78, 1,26-1,37, 1,23

Пример 66: 2-пропанил 4-{(2S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил}бутаноат



С использованием соединения, полученного в Примере 60, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 62→Примера 63→Примера 64→Примера 56→Примера 57→Примера 58→Примера 59, с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

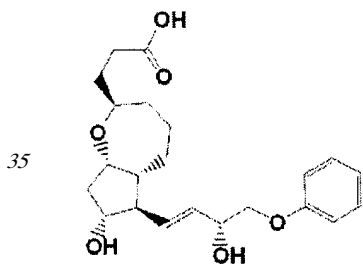
ТСХ: Rf 0,42 (гексан:этилацетат=1:3);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,26-7,31, 6,89-6,99, 5,58-5,72, 4,93-5,05, 4,48-4,55, 3,97-4,03, 3,87, 3,69-3,77, 3,13-3,22, 2,52-2,59, 2,38-2,47, 2,23-2,29, 2,11-2,19, 1,28-1,84, 1,22.

Пример 67 (1)-Пример 67 (4)

С использованием соединений, полученных в Примере 59, Примере 61, Примере 65 и Примере 66, эти соединения подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением соединений следующих Примеров.

Пример 67 (1): 3-{(2R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил}пропановая кислота



ТСХ: Rf 0,36 (хлороформ:метанол=5:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,24-7,30, 6,89-6,98, 5,54-5,70, 4,48, 4,19, 3,95, 3,69-3,85, 2,19-2,54, 1,47-1,93.

Пример 67 (2): 3-{(2S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил}пропановая кислота

ТСХ: Rf 0,39 (хлороформ:метанол=5:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,24-7,30, 6,88-6,98, 5,56-5,67, 4,45-4,52, 3,86-4,02, 3,67-3,76, 3,20-3,29, 2,33-2,52, 2,09-2,18, 1,63-1,86, 1,22-1,48.

Пример 67 (3): 4-{(2R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-

бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,37 (хлороформ:метанол=5:1);

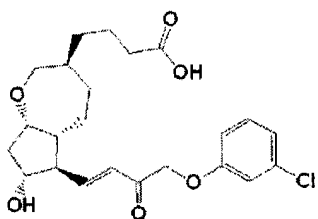
¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,21-7,26, 6,87-6,93, 5,56-5,69, 4,38-4,44, 4,21-4,29, 3,84-4,00, 3,65-3,77, 2,27-2,36, 2,07-2,17, 1,50-1,84, 1,28-1,40.

Пример 67 (4): 4-{(2S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-2-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,42 (хлороформ:метанол=5:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,25-7,30, 6,88-6,98, 5,56-5,69, 4,46-4,53, 3,86-4,02, 3,67-3,75, 3,14-3,23, 2,40-2,49, 2,35, 2,09-2,18, 1,24-1,84.

Пример 68: 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-4-(3-хлорфенокси)-3-оксо-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота



Соединение (102 мг), полученное в Примере 17 (3), растворяли в метиленхлориде (2 мл) и ацетоне (1,5 мл), добавляли диоксид марганца (613 мг) и смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Диоксид марганца удаляли через Целит (торговое название) с последующей промывкой смесью хлороформ-ацетон. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, затем полученный остаток очищали на стеклянной пластине для препаративной тонкослойной хроматографии (20×20 см, силикагель 60 F₂₅₄, 0,5 мм, хлороформ:метанол=19:1) с получением указанного в заголовке соединения (7,8 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,24 (хлороформ:метанол=19:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,96-1,22, 1,36-1,51, 1,51-1,72, 1,84-2,00, 2,15-2,31, 2,43-2,55, 2,99, 3,81, 3,96-4,10, 4,93, 6,37, 6,81-7,00, 7,19-7,29.

Пример 68 (1): 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-оксо-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

С использованием соединения, полученного в Примере 17 (25), это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 68, с получением следующего соединения Примера.

ТСХ: Rf 0,42 (дихлорметан:метанол=10:1);

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 0,96-1,25, 1,36-1,75, 1,84-2,03, 2,15-2,33, 2,50, 2,99, 3,81, 3,96-4,11, 5,00, 6,37, 6,67, 6,79, 6,91, 7,11.

Пример 69: (5aR,6S,7R,8aS)-6-({[(диметил(2-метил-2-пропанил)силил)окси]метил}-3-[4-оксо-4-(2-пропанилокси)бутил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-7-ил 4-бифенилкарбоксилат

К раствору соединения (500 мг), полученного в Примере 10, в метиленхлориде (2,3 мл) добавляли триэтиламин (0,246 мл), 4-фенилбензоилхлорид (303 мг) и диметиламинопиридин (2 мг) при охлаждении льдом и в атмосфере аргона и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем добавляли триэтиламин (0,123 мл) и 4-фенилбензоилхлорид (151 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь

разбавляли этилацетатом, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным солевым раствором. После сушки с использованием безводного сульфата натрия, растворитель отгоняли при пониженном давлении, осажденные кристаллы удаляли при помощи МТВЕ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на установке для препаративной хроматографии (Hiflash-SI, размер L, гексан:этилацетат=100:0→9:1→4:1→3:2), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (641 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,64 (гексан:этилацетат=3:1).

Пример 70: (3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-(гидроксиметил)-3-[4-оксо-4-(2-пропанилокси)бутил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-7-ил 4-бифенилкарбоксилат

К раствору соединения (640 мг), полученного в Примере 69, в ТГФ (0,5 мл) добавляли 1M раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (2,1 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли этилацетатом и реакцию останавливали при помощи охлажденного льдом насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили с использованием безводного сульфата натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на установке для препаративной хроматографии (Hiflash-SI, Размер L, гексан:этилацетат=85:15→7:3→1:1→3:7), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (214 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,30 (гексан:этилацетат=2:1).

Пример 71: (3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-1-бутен-1-ил]-3-[4-оксо-4-(2-пропанилокси)бутил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-7-ил 4-бифенилкарбоксилат

С использованием соединения, полученного в Примере 70, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 13→Примера 14→Примера 15→Примера 11, с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,58 (гексан:этилацетат=2:1).

Пример 72: 2-пропанил 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

К раствору соединения (950 мг), полученного в Примере 71, в 2-пропаноле (5 мл) добавляли изопропоксид лития (2,0M ТГФ раствор, 2,3 мл) и реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и выливали в смешанный раствор вода-этилацетат, который был таким же образом охлажден до 0°C, и органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили при помощи сульфата магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1→только этилацетат), с получением указанного в заголовке соединения (530 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=1:1).

Пример 73: 2-пропанил 4-[(3S,5aR,6R,7S,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-1-бутен-1-ил]-7-(формилокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

К раствору соединения (29 мг), полученного в Примере 72, в ТГФ (0,3 мл) добавляли трифенилфосфин (27 мг), муравьиную кислоту (4 мкл) и толуольный раствор диэтилазодикарбоксилата (47 мкл, 2,2 моль/л) при -15°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов. Затем добавляли трифенилфосфин (27 мг), муравьиную кислоту (4 мкл) и толуольный раствор диэтилазодикарбоксилата (47 мкл, 2,2 моль/л) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили с использованием безводного сульфата натрия, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан: этилацетат=8:2→5:5) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,32 (гексан:этилацетат=2:3).

Пример 74: 2-пропанол 4-[(3S,5aR,6R,7S,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

К раствору соединения (10 мг), полученного в Примере 73, в 2-пропаноле (0,35 мл) добавляли карбонат калия (3 мг) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,39 (гексан:этилацетат=1:1).

Пример 75: 2-пропанол 4-[(3S,5aR,6R,7S,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

С использованием соединения, полученного в Примере 74, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 16 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,47 (гексан:этилацетат=1:4);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,00, 6,71, 6,60, 5,90, 5,63, 4,99, 4,56, 4,28, 4,18, 4,08-3,88, 2,97, 2,78, 2,15-2,00, 1,95-0,95.

Пример 76: 4-[(3S,5aR,6R,7S,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

С использованием соединения, полученного в Примере 75, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,28 (дихлорметан:метанол=9:1);

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,08-6,90, 6,78-6,52, 5,90, 5,63, 4,57, 4,29, 4,22-3,85, 2,97, 2,40-2,20, 2,13, 1,98-1,80, 1,80-1,50, 1,45-0,95.

Пример 77: (1R,2R,3S,4R)-2-аллил-3-([диметил(2-метил-2-пропанол)силил]окси)метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)циклопентанол

С использованием соединения, полученного в Примере 3, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 73, с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,59 (гексан:этилацетат=2:1).

Пример 78: 2-пропанил 4-[(5aR,6S,7R,8aR)-6-({диметил(2-метил-2-пропанил)силил}окси)метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

С использованием соединения, полученного в Примере 77, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 4→Примера 5→Примера 6→Примера 7→Примера 8, с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,39 (гексан:этилацетат=4:1).

Пример 79: 2-пропанил 4-[(5aR,6R,7R,8aR)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

С использованием соединения, полученного в Примере 78, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 12→Примера 13→Примера 14→Примера 15→Примера 16 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,52 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,19-1,33, 1,43-1,58, 1,65-1,79, 1,86-2,16, 2,16-2,34, 2,59, 3,77, 3,92, 3,97-4,19, 4,51-4,62, 5,01, 5,58-5,82, 6,89-7,04, 7,25-7,36.

Пример 80: 4-[(5aR,6R,7R,8aR)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-5,5a,6,7,8,8a-гексагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

С использованием соединения, полученного в Примере 79, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,64 (дихлорметан:метанол=7:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,25-1,49, 1,57-1,76, 1,87-2,12, 2,18-2,34, 3,77, 3,89-4,19, 4,44, 5,57-5,77, 6,84-7,01, 7,21-7,33.

Пример 81: 2-пропанил 4-[(5aR,6R,7R,8aR)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

С использованием соединения, полученного в Примере 78, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 9→Примера 10→Примера 11→Примера 12→Примера 13→Примера 14→Примера 15→Примера 16 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,46 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,97-2,14, 2,18-2,34, 2,53-2,63, 3,23, 3,44, 3,71-4,18, 4,49-4,61, 4,93-5,09, 5,58-5,82, 6,88-7,04, 7,24-7,36.

Пример 81 (1): 2-пропанил 4-[(5aR,6R,7R,8aR)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

С использованием соединения, полученного в Примере 78, и с использованием диметил-(3-фенокси-2-оксопропил)-фосфоната или соответствующей соли фосфоновой кислоты вместо него, эти вещества подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 81, с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,52 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,00-1,91, 1,91-2,13, 2,22-2,33, 2,59-2,68, 3,23, 3,44, 3,73-4,19, 4,52-4,63, 4,95-5,07, 5,56-5,83, 6,57-6,68, 6,68-6,78, 6,97-7,10.

Пример 82-Пример 82 (1)

С использованием соединения, полученного в Примере 81 или Примере 81 (1), это

соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением соединений следующих Примеров.

Пример 82: 4-{(5aR,6R,7R,8aR)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,53 (дихлорметан:метанол=7:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,99-2,04, 2,21-2,33, 3,20-3,46, 3,73-4,03, 4,43, 5,56-5,77, 6,86-5,77, 6,86-6,95, 7,20-7,30.

Пример 82 (1): 4-{(5aR,6R,7R,8aR)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

ТСХ: Rf 0,47 (дихлорметан:метанол=7:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,00-2,06, 2,22-2,33, 3,20-3,47, 3,74-3,86, 3,88-4,02, 4,45, 5,54-5,79, 6,57-6,68, 6,68-6,96, 7,01-7,13.

Пример 83: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-(3,3-дифтор-4-феноксибутил)-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

С использованием соединения, полученного в Примере 30, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 18→Примера 19, с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,51 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,35-7,29, 7,02, 6,95-6,91, 4,13, 4,04, 3,97, 3,74, 2,93, 2,34, 2,28-2,03, 1,95-1,51, 1,22-1,00.

Пример 84: [(3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]метилметансульфонат

К раствору соединения (40,7 г), полученного в Примере 23, в метиленхлориде (300 мл) последовательно добавляли триэтиламин (27,36 мл) и мезилхлорид (7,98 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционный раствор выливали в ледяную воду (300 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл) и сушили с использованием безводного сульфата натрия. Выпаривание растворителя при пониженном давлении давало указанное в заголовке соединения (50,2 г), имеющее следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,71, 0,63 (метилен хлорид:этилацетат=2:1).

Пример 85: [(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]ацетонитрил

К раствору соединения (50,2 г), полученного в Примере 84, в DMSO (250 мл) добавляли цианид натрия (8,18 г) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционный раствор выливали в ледяную воду (750 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой (200 мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл) и сушили с использованием безводного сульфата натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали на установке для препаративной хроматографии (Hiflash-SI, размер 5L×2, гексан:этилацетат=90:10→2:1→1:1), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (36,4 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,42 (гексан:этилацетат=2:1).

Пример 86: [(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси}метил)

-7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)октагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил] ацетальдегид

В атмосфере аргона, раствор соединения (29,4 г), полученного в Примере 85, в толуоле (350 мл) охлаждали до -18°C и добавляли 1М толуольный раствор (103 мл) DIBAL по каплям в течение 40 минут. Реакционный раствор разбавляли при помощи МТВЕ (300 мл), добавляли при охлаждении льдом насыщенный водный раствор тартрата натрия (50 мл), смесь перемешивали в течение некоторого времени, затем добавляли охлажденную льдом хлористоводородную кислоту (1н раствор, 300 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и насыщенным соевым раствором и сушили с использованием безводного сульфата натрия. Выпаривание растворителя при пониженном давлении давало указанное в заголовке соединения (31,3 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,45 (гексан:этилацетат=3:1).

Пример 87: 2-пропанил (2E)-4-[(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({диметил(2-метил-2-пропанил)силил)окси}метил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)октагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил]-2-бутеноат

К раствору соединения (38,0 г), полученного в Примере 86, в метиленхлориде (422 мл) добавляли изопропил(трифенилфосфоранилиден)ацетат (45,93 г) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции раствор концентрировали при пониженном давлении и добавляли смесь диэтиловый эфир-гексан (1:1, 200 мл). После удаления анализируемого продукта при помощи стеклянного фильтра, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на установке для препаративной хроматографии (Hiflash-SI, размер 5Lx2, гексан:этилацетат =100:0→4:1→7:3), изготовленной компанией Yamazen Corporation, с получением указанного в заголовке соединения (36,0 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,56, 0,49 (гексан:этилацетат=4:1).

Пример 88: Этил (2E)-4-[(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2Н-циклопента [b]оксепин-3-ил]-2-бутеноат

С использованием соединения, полученного в Примере 87, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 12 → Примера 13 → Примера 14 → Примера 15 → Примера 16 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ; Rf 0,46 (этилацетат);

¹H-ЯМР{300 МГц, CDCl₃): δ 0,98-1,12, 1,25-1,33, 1,41-1,54, 1,63-2,18, 2,45-2,54, 2,69, 2,92-2,30, 3,69-3,78, 3,87-4,23, 4,52-4,55, 5,61-5,74, 5,77-5,83, 6,84-7,01, 7,24-7,33.

Пример 89: (2E)-4-[(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил]-2-бутеновая кислота

С использованием соединения, полученного в Примере 88, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

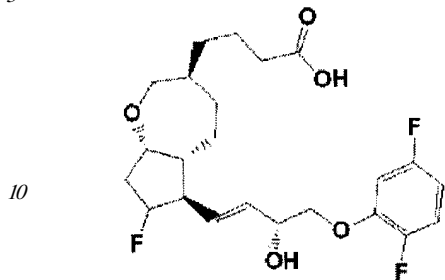
ТСХ: Rf 0,31 (дихлорметан:метанол=9:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,00-1,51, 1,68-2,14, 2,45-2,54, 2,93-3,00, 3,69-3,77, 3,87-4,07, 4,52-4,54, 5,65-5,67, 5,79-5,84, 6,91-7,04, 7,27-7,32.

Пример 90: 4-[(3S,5aR,6R,7S,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-фтороктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

С использованием соединения (100 мг), полученного в Примере 72, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 30→Примера 31→Примера 32, с получением указанного в заголовке соединения (4 мг), имеющего следующие физические свойства.

5



10

ТСХ: Rf 0,52 (дихлорметан:метанол=9:1);

15

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,85-2,62, 2,96-3,04, 3,92-4,09, 4,24-4,31, 4,55-4,61, 4,84-4,86, 5,02-5,04, 5,60-5,67, 5,85-5,93, 6,58-6,66, 6,70-6,76, 6,99-7,08.

Пример 91: Этил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

20

К раствору соединения (50 мг), полученного в Примере 17 (25), в DMF (0,3 мл) добавляли этилиодид (21 мг) и карбонат калия (19 мг) и реакционную смесь

25

перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали при помощи МТВЕ. Затем водный слой подкисляли (рН=4) 1н раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили при помощи

30

сульфата магния и концентрировали при пониженном давлении с выделением непрореагировавшего исходного вещества (15 мг). Реакцию осуществляли с использованием выделенного исходного вещества и указанных выше реагентов (этилиодид 12 мг, карбонат калия 6 мг), смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа, реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали при помощи МТВЕ. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида

35

натрия, сушили при помощи сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1→0:100) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг), имеющего следующие физические свойства.

40

ТСХ: Rf 0,53 (дихлорметан:метанол=9:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,94-1,30, 1,40-1,95, 2,09-2,31, 2,45-2,54, 2,71-2,73, 2,89-2,97, 3,70-3,79, 3,90-4,17, 4,53-4,60, 5,59-5,74, 6,58-6,66, 6,69-6,76, 6,99-7,08.

Пример 91 (1): 3-гидроксипропил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

45

С использованием соединения, полученного в Примере 17 (25), и с использованием 3-бром-1-пропанола вместо этилиодида, эти вещества подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 91, с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

50

ТСХ: Rf 0,38 (дихлорметан:ацетон=1:1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,90-1,20, 1,40-1,94, 2,08-2,17, 2,28-2,33, 2,45-2,54, 2,89-2,96, 3,67-3,80, 3,91-4,07, 4,22-4,26, 4,52-4,58, 5,59-5,74, 6,58-6,66, 6,69-6,75, 6,99-7,07.

Пример 92: (3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-3-(4-гидроксипентил)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-7-ол

К раствору соединения (25 мг), полученного в Примере 91, в ТГФ (1,4 мл) добавляли литийалюминийгидрид (6 мг) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в этих условиях в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфата натрия и смесь фильтровали через Целит (торговое название) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат→дихлорметан:метанол=9:1) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг), имеющего следующие физические свойства:

ТСХ: Rf 0,24 (этилацетат);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,95-1,95, 2,01-2,18, 2,45-2,54, 2,62-2,64, 2,89-2,97, 3,62-3,80, 3,90-4,09, 4,54-4,61, 5,60-5,75, 6,58-6,66, 6,69-6,76, 6,99-7,08.

Пример 93: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]-N-этилбутанамид

К раствору соединения (10 мг), полученного в Примере 17 (25), в ТГФ (0,2 мл) добавляли 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид (7 мг) и водный раствор этиламина (12M, 19 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь выливали в воду, смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали 1n раствором хлористоводородной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, сушили при помощи сульфата магния и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол=9:1) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,44 (дихлорметан:метанол=9:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,85-1,20, 1,30-1,92, 1,97-2,06, 2,11-2,16, 2,39-2,48, 2,92-3,01, 3,14-3,23, 3,62-3,71, 3,96-4,03, 4,41-4,47, 5,58-5,71, 6,59-6,67, 6,88-6,95, 7,03-7,12, 7,94.

Пример 94: 3-(3-пиридинил)пропаналь

К раствору 3-(3-пиридил)пропанола (1,5 г) в этилацетате (30 мл) добавляли диметилсульфоксид (15 мл) и триэтиламин (9 мл), добавляли комплекс пиридин-триоксид серы (5,2 г) при перемешивании смеси при 0°C и смесь перемешивали в этих условиях в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=30:70→0:100) с получением указанного в заголовке соединения (1:1 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,23 (гексан:этилацетат=1:2).

Пример 95: (3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-[(E)-2-иодвинил]-3-[4-оксо-4-(2-пропанолокси)бутил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-7-ил 4-бифенилкарбоксилат

К раствору соединения (0,85 г), полученного в Примере 70, в ТГФ (10 мл) добавляли хлорид хрома (1,7 г), добавляли раствор иодоформа (1,4 г) в ТГФ (7 мл) при перемешивании смеси при 0°C и смесь перемешивали в этих условиях в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в воду, смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили при помощи сульфата магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=95:5→75:25) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг), имеющего следующие

физические свойства.

ТСХ: Rf 0,47 (гексан:этилацетат=3:1).

Пример 96: (3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3-гидрокси-5-(3-пиридинил)-1-пентен-1-ил]-3-[4-оксо-4-(2-пропанилокси)бутил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-7-ил 4-бифенилкарбоксилат

К раствору соединения (590 мг), полученного в Примере 95, и соединения (258 мг), полученного в Примере 94, в ТГФ (10 мл) добавляли хлорид хрома (470 мг) и хлорид никеля (2,5 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия как к водному слою, так и к органическому слою, соответственно, оба слоя перемешивали и объединяли, фильтровали через Целит (торговое название) и снова разделяли на водный слой и органический слой и полученный органический слой сушили при помощи сульфата магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=30:70→0:100) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,38 (этилацетат).

Пример 97: 2-пропанол 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E)-3-гидрокси-5-(3-пиридинил)-1-пентен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат

К раствору соединения (210 мг), полученного в Примере 96, в 2-пропаноле (0,4 мл) добавляли изопропоксид лития (2,0M раствор в ТГФ, 0,33 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и выливали в смешанный раствор вода-этилацетат, который был также охлажден до 0°C, и органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили при помощи сульфата магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол=100:0→90:10) с получением указанного в заголовке соединения (108 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,53 (дихлорметан:метанол=9:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,93-1,29, 1,39-1,93, 2,04-2,14, 2,22-2,27, 2,42-2,52, 2,63-2,82, 2,88-2,96, 3,65-3,75, 3,92-4,14, 4,94-5,06, 5,42-5,67, 7,20-7,24, 7,52-7,54, 8,44-8,46.

Пример 98: 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E)-3-гидрокси-5-(3-пиридинил)-1-пентен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота

С использованием соединения, полученного в Примере 97, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,64 (дихлорметан:метанол=4:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,97-2,04, 2,24-2,29, 2,37-2,47, 2,70-2,77, 2,94-3,02, 3,58-3,68, 3,96-4,05, 5,54-5,60, 7,33-7,38, 7,71-7,74, 8,33-8,40.

Пример 99: 5-[(3-феноксипропил)тио]-1-фенил-1H-тетразол

3-феноксипропилбромид (1,53 г) растворяли в ацетоне (9 мл), добавляли 1-фенил-5-меркапто-1H-тетразол (1,27 г) и карбонат калия (985 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли воду и экстракт, полученный путем экстрагирования этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

соединения (2,23 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,62 (гексан:этилацетат=67:33).

Пример 100: 5-[(3-феноксипропил)сульфонил]-1-фенил-1H-тетразол

Соединение (2,23 г), полученное в Примере 99, растворяли в дихлорметане (10 мл), добавляли м-хлорпербензойную кислоту (4,5 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли 5% водный раствор сульфита натрия и экстракт, полученный путем экстрагирования этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат =85:15→65:35) с получением указанного в заголовке соединения (1,78 г), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,59 (гексан:этилацетат=67:33).

Пример 101: 2-пропанол 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-4-фенокси-1-бутен-1-ил]-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

В атмосфере аргона, соединение (165 мг), полученное в Примере 100, растворяли в DME (2 мл), раствор охлаждали до -78°C и добавляли 0,5M раствор гексаметилдисилазана калия в толуоле (0,90 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 20 минут, затем добавляли по каплям DME (1,5 мл) раствор соединения, полученного в Примере 13, и смесь перемешивали при указанной температуре в течение 10 минут. После повышения температуры реакции раствора до 0°C, добавляли воду и экстракт, полученный путем экстрагирования этилацетатом, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=90:10→65:35) с получением указанного в заголовке соединения (177 мг), имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,58 (гексан:этилацетат=67:33).

Пример 102: 2-пропанол 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E)-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат

С использованием соединения, полученного в Примере 101, смесь подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 16 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,52 (гексан:этилацетат=33:67);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,32-7,25, 6,97-6,88, 5,62, 5,37, 5,01, 4,08-3,93, 3,68, 2,92, 2,57-2,43, 2,25, 2,06, 1,91, 1,82-1,40, 1,24, 1,18-0,93.

Пример 103: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E)-4-фенокси-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутановая кислота

С использованием соединения, полученного в Примере 102, это соединение подвергали таким же целевым процедурам, как процедуры Примера 17 (1), с получением указанного в заголовке соединения, имеющего следующие физические свойства.

ТСХ: Rf 0,69 (этилацетат:метанол=9:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,98, 7,27, 6,93-6,88, 5,51-5,32, 4,61, 3,99-3,93, 3,90-3,81, 3,47, 2,84, 2,42, 2,26, 2,15, 1,87-1,74, 1,65-1,20, 1,10-0,86.

Пример 104: 4-(нитроокси)бутиламиннитрат

Дымящую азотную кислоту (1,5 мл) добавляли по каплям к уксусной кислоте (25 мл), охлажденной до внутренней температуры -8°C, поддерживая при этом внутреннюю температуру 0°C или ниже. После перемешивания смешанного раствора в течение 10

минут, добавляли по каплям 4-амино-1-бутанол (3,1 мл), поддерживая при этом внутреннюю температуру 0°C или ниже. После перемешивания смеси в течение 10 минут, температуру повышали до комнатной температуры при помощи водяной бани. После перемешивания смеси в течение 10 минут добавляли диэтиловый эфир (100 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному концентрированному

5 веществу добавляли диэтиловый эфир (100 мл), смесь перемешивали и супернатант удаляли. Полученный остаток концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,31 г), имеющего следующие физические свойства.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,44-1,82, 2,68-2,93, 4,53, 7,20-8,15.

10 Пример 105: 4-[(4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} бутаноил)амино]бутилнитрат

К DMF раствору (1 мл) соединения (68 мг), полученного в Примере 104, добавляли последовательно соединение, полученное в Примере 17(25) (50 мг), гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (87 мг) и триэтиламин (95 мкл) при комнатной температуре. После перемешивания смеси в течение ночи раствор разбавляли этилацетатом и промывали 1н раствором хлористоводородной кислоты два раза, водой один раз и насыщенным соевым раствором один раз. Смесь сушили с использованием безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный

15 грубо очищенный продукт очищали на колоночной установке (Hi-Flash M, этилацетат→этилацетат:метанол=7:3). Дополнительная очистка с использованием препаративной ТСХ (толуол:ацетон=1:1) и препаративной ТСХ (этилацетат:метанол=5:1) давала указанное в заголовке соединение (7,5 мг), имеющее следующие физические свойства.

25 ТСХ: Rf 0,72 (этилацетат:метанол=7:1);

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,83-1,54, 1,54-1,97, 1,97-2,43, 2,49, 2,71-3,01, 3,30, 3,74, 3,89-4,10, 4,48, 4,52-4,60, 5,42-5,55, 5,58-5,75, 6,62, 6,72, 7,03.

[Способ для получения кристалла соединения по настоящему изобретению]

30 В настоящем изобретении, каждую кристаллическую форму соединений Примеров можно получить способами, описанными в Примерах, или соответствующими им способами.

Данные, касающиеся физических свойств каждого кристалла, описанного в Примерах, получали с использованием следующих условий измерения.

35 [1] Рентгеновские спектры, полученные методом порошковой дифракции рентгеновских лучей

<Условия измерения>

Оборудование: BRUKER D8 DISCOVER с GADDS, изготовитель BRUKER axs

Мишень: Cu,

40 Фильтр: нет

Напряжение: 40 кВ,

Сила тока: 40 мА,

Световая экспозиция: 3 мин.

[2] Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

45 <Условия измерения>

Оборудование: DSC 822e, изготовитель METTLER TOLEDO,

Количество образца: 1 - 2 мг,

Ячейка для образца: Алюминиевая чашка 40 мкл,

Скорость потока газообразного азота: 40 мл/мин,

Скорость повышения температуры: 0,5, 1, 3, 5 и 10°C/мин (25 до 300°C).

Пример А: Кристалл 2-пропанол 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} бутаноата (кристалл А-типа)

К соединению (1,25 г), полученному в Примере 16 (3), добавляли 18,75 мл (15 об/масс) смешанного растворителя 2-пропанол-гептан (1:7) и смесь нагревали на масляной бане при 70°C для растворения соединения. Температуру понижали до 38°C и раствор перемешивали в течение примерно 6,5 часов. После того как температуру возвращали к комнатной температуре, раствор перемешивали в течение 13,5 часов и давали выстояться при комнатной температуре в течение 4,5 часов. Полученное кристаллическое вещество фильтровали, промывали смесью 2-пропанол-гептан (1:7) и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке кристалла А-типа (1,12 г). Рентгеновский спектр, полученный методом порошковой дифракции кристалла А-типа, показан на Фиг. 3, и диаграмма, полученная методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показана на Фиг. 4, соответственно. Кроме того, угол дифракции 2θ и относительная интенсивность в рентгеновском спектре показаны в представленной ниже Таблице.

Угол дифракции 2θ (градусы)	Относительная Интенсивность (%)
7,306	12,8
10,794	72
13,892	21,3
14,325	26
15,431	11,8
15,927	21,4
16,435	20,3
16,743	15,7
17,327	21,7
18,09	42,9
19,59	17,3
20,204	12,6
21,854	93
22,604	100
23,886	42,8
24,341	36,5

Данный кристалл показал эндотермический пик, соответствующий плавлению при около 96°C.

Пример В: Кристалл 2-пропанол 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил} бутаноата (кристалл В-типа)

Отверждение методом концентрации давало соединение (23,6 мг), полученное в Примере 16 (3). Как можно видеть, в полученном кристалле кристалл А-типа, полученный в Примере А, и отличный от него кристалл (кристалл В-типа) присутствуют в виде смеси этих кристаллов. Полученный кристалл исследовали, его рентгеновский спектр, полученный методом порошковой дифракции, показан на Фиг. 5, и диаграмма, полученная методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показана на Фиг. 6, соответственно. Кроме того, угол дифракции 2θ и относительная интенсивность в рентгеновском спектре показаны в представленной ниже Таблице.

Рентгеновский спектр, полученный методом порошковой дифракции:

Таблица 2	
Угол дифракции 2θ (градусы)	Относительная интенсивность (%)
5,453	32,7
6,427	25,9
9,896	36,8
10,69	18,1
11,472	17,9
14,645	66
15,81	46,8
16,337	19,8
17,277	27
17,975	24,6
18,45	26,4
19,009	41,1
19,493	48,1
19,906	70,8
21,046	100
21,734	38,9
22,521	42,7
23,765	18,8
24,231	19,1

Данный кристалл показал эндотермический пик, соответствующий плавлению при около 93°C.

Пример С: Кристалл 2-пропанол 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноата

Соединение (20,6 мг), полученное в Примере 16 (1), сушили при пониженном давлении при 50°C в течение примерно 1 дня с получением указанного в заголовке кристалла, имеющего следующие физико-химические данные. Рентгеновский спектр, полученный методом порошковой дифракции, для данного кристалла показан на Фиг. 7. Кроме того, угол дифракции 2θ и относительная интенсивность в рентгеновском спектре показаны в представленной ниже Таблице.

Рентгеновский спектр, полученный методом порошковой дифракции:

Таблица 3	
Угол дифракции 2θ (градусы)	Относительная интенсивность (%)
5,397	21
6,689	27,3
7,348	13,5
10,772	26,2
13,237	13
14,11	61,1
15,624	38,6
17,002	15
17,541	19,3
18,492	20,8
19,292	100
20,009	36,8
21,285	33,2
21,598	35,5
22,009	33,7
23,222	22,4

Пример D: Кристалл 2-пропанол 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-

дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b] оксепин-3-ил}бутаноата (кристалл А-типа)

Соединение (1,13 г), полученное в Примере 16 (25), помещали в колбу, имеющую форму баклажана, и добавляли 22,6 мл (15 об/масс) смешанного растворителя изопропилацетат-гептан (1:4). Вещества нагревали на масляной бане при 60°C для растворения соединения. Раствору давали охладиться до 45°C и перемешивали в течение 2 часов. Раствору давали далее охладиться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи и полученное кристаллическое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в заголовке кристалла А-типа. Рентгеновский спектр, полученный методом порошковой дифракции кристалла А-типа, показан на Фиг. 8, и диаграмма, полученная методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показана на Фиг. 9, соответственно. Кроме того, угол дифракции 2θ и относительная интенсивность в рентгеновском спектре показаны в представленной ниже Таблице.

Рентгеновский спектр, полученный методом порошковой дифракции:

Угол дифракции 2θ (градусы)	Относительная интенсивность (%)
5,597	49,7
8,421	16,6
8,901	23
11,017	23,4
11,74	12,1
12,127	34,8
12,654	13,1
13,672	16,9
14,22	91,1
14,683	16
15,247	100
16,431	38
16,828	35,1
17,805	20,4
18,767	29,7
19,074	26,5
20,144	35,4
21,344	18,6
21,925	28
23,131	18,8
24,538	23,3

Данный кристалл показал эндотермический пик, соответствующий плавлению при около 80°C.

Пример E: Кристалл 2-пропанол 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b] оксепин-3-ил}бутаноата (кристалл В-типа)

К соединению (20 мг), полученному в Примере 16 (25), добавляли 0,20 мл (10 об/масс) смешанного растворителя изопропилацетат-гептан (1:4). Вещества нагревали на масляной бане при 80°C для растворения соединения. После охлаждения от 80°C до 25°C при скорости 3°C/мин, полученное кристаллическое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении. Как можно видеть, кристалл А-типа, полученный в Примере D, и отличный от него кристалл (кристалл В-типа) присутствуют в виде смеси этих кристаллов. Полученный кристалл исследовали, его рентгеновский спектр,

полученный методом порошковой дифракции, показан на Фиг. 10, и диаграмма, полученная методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показана на Фиг. 11, соответственно. Кроме того, угол дифракции 2θ и относительная интенсивность в рентгеновском спектре показаны в представленной ниже Таблице.

5 Рентгеновский спектр, полученный методом порошковой дифракции:

Таблица 5		
	Угол дифракции 2θ (градусы)	Относительная интенсивность (%)
	5,531	22,5
10	6,442	30,1
	8,927	17,1
	9,554	16
	10,049	17,7
	11,708	21,5
	12,124	17,8
15	12,682	29,6
	13,822	21,7
	14,496	38,8
	15,166	30,8
	15,651	78,8
20	16,015	46,1
	16,858	26,8
	17,638	52,8
	17,979	55,5
	19,006	60,1
	19,786	100
25	21,034	77,6
	21,748	41,5
	22,482	42,9
	23,744	25
	24,571	47,7

30 Данный кристалл показал эндотермический пик, соответствующий плавлению при около 64°C .

Пример F: Кристалл 2-пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b] оксепин-3-ил}бутаноата (С-типа кристалл)

35 К соединению (20 мг), полученному в Примере 16 (25), добавляли 0,20 мл (10 об/масс) смешанного растворителя изопропилацетат-гептан (1:4). Вещества нагревали на масляной бане при 80°C для растворения соединения. После охлаждения от 70°C до 25°C при скорости $3^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, полученное кристаллическое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении. Как результат, как можно видеть, что кристалл А-типа, полученный в Примере D, и отличный от него кристалл (кристалл С-типа)
40 присутствуют в виде смеси этих кристаллов. Полученный кристалл исследовали, его рентгеновский спектр, полученный методом порошковой дифракции, показан на Фиг. 12, и диаграмма, полученная методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показана на Фиг. 13, соответственно. Кроме того, угол дифракции 2θ и относительная интенсивность в рентгеновском спектре показаны в представленной
45 ниже Таблице.

Рентгеновский спектр, полученный методом порошковой дифракции:

Таблица 6

Угол дифракции 2 θ (градусы)	Относительная интенсивность (%)
5,588	43,7
7,811	22,1
8,415	13,5
9,038	15,8
9,666	15,4
10,99	20,3
11,76	14,3

5

10

15

20

25

12,065	20,1
12,597	24,3
13,206	20,3
13,656	17,6
14,179	60,8
14,482	77,6
14,669	81,6
15,234	89,2
16,531	100
17,068	41,7
17,76	21,5
18,041	32
18,735	37,3
19,001	29,3
19,413	22,1
20,015	35,5
21,19	22,1
21,685	32,9
22,332	23,9
23,124	27,7
23,708	18,8
24,245	25,9

Данный кристалл показал эндотермический пик, соответствующий плавлению при около 60°C.

[Фармакологический экспериментальный пример]

30

(1) *in vitro* испытание

(1-1) Измерение агонистической активности на различных простаноидных рецепторах мыши

35

С использованием СНО клеток (FP-СНО, EP1-СНО и IP-СНО, соответственно), в которых принудительно экспрессировали различные простаноидные рецепторы мыши, соответственно, исследовали агонистическую активность испытываемых соединений на различных простаноидных рецепторах с использованием в качестве показателя внутриклеточной концентрации кальция в отношении FP и EP1 и количества внутриклеточной продукции циклического AMP (далее сокращенно указан как cAMP) в отношении IP.

40

<Обработка соединением>

45

Испытываемое соединение и контроль веществ (PGE₂ и иропрост) растворяли с использованием диметилсульфоксида (DMSO) для получения 10 ммоль/л раствора. Что касается 10 ммоль/л раствора, при использовании 10 ммоль/л раствор оттаивали, постадийно разбавляли с использованием DMSO и разбавляли буферным раствором для измерений или буферным раствором для измерений 2, и использовали в эксперименте.

<Культивирование клеток>

Клетки, принудительно экспрессирующие различные простаноидные рецепторы мыши, культивировали при выстаивании при 37°C в присутствии 5% CO₂ с

использованием среды α -MEM (Sigma) (для культивирования FP-CHO и EP1-CHO), содержащей инактивированную (56°C, 30 минут) 9,8% об. диализованную FBS (Invitrogen) и пенициллин-стрептомицин-глутамин (GIBCO-BRL), или с использованием содержащей нуклеиновую кислоту среды α -MEM (Sigma) (для культивирования IP-CHO), содержащей
5 инактивированную (56°C, 30 минут) 9,8% об. диализованную FBS (Invitrogen) и пенициллин-стрептомицин глутамин (Invitrogen). Субкультивирование осуществляли следующим способом.

Среду удаляли и промывали фосфатно-буферным физиологическим солевым раствором, не содержащим Ca^{2+} и Mg^{2+} , два раза. Добавляли подходящее количество
10 трипсин-EDTA (Invitrogen), смесь инкубировали при 37°C в течение примерно 3 минут, клетки отделяли и добавляли среду, имеющую объем, в 10-раз превышающий объем трипсин-EDTA, для остановки ферментативной реакции. После помещения клеток (120 г) в пробирку для центрифугирования клетки центрифугировали при комнатной
15 температуре в течение 3 минут, супернатант удаляли. Клетки суспендировали в подходящем количестве среды и высевали в колбу для культивирования.

(1-2) Измерение агонистической активности в отношении FP и EP1 (измерение концентрации внутриклеточного кальция)

Что касается FP-CHO и EP1-CHO, с использованием такого же способа, как для субкультивирования, клетки отделяли и суспендировали и за два дня до измерений
20 суспензию высевали в 96-луночный УФ планшет, чтобы количество клеток на лунку составляло $1,0 \times 10^4$, и культивировали при выставлении при 37°C в присутствии 5% CO_2 . В день измерения среду удаляли из каждой лунки 96-луночного УФ планшета, затем каждую лунку промывали фосфатно-буферным физиологическим солевым раствором,
25 не содержащим Ca^{2+} и Mg^{2+} , один раз. К каждой лунке добавляли 100 мкл среды, содержащей 5 мкмоль/л fura 2-AM (DOJINDO), 2,5 ммоль/л Probenecid (Sigma), 20 мкмоль/л индометацина (Sigma) и 10 ммоль/л HEPES (Invitrogen), и смесь инкубировали в течение примерно 60 минут в CO_2 инкубаторе. После завершения инкубации среду
30 удаляли и смесь промывали буферным раствором для измерений (сбалансированный солевой раствор Хэнка (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd., 9,8 г данного продукта растворяли в 1 л дистиллированной воды), содержащим 0,1 или 1% масс/об бычьего сывороточного альбумина, 2 мкмоль/л индометацина, 2,5 ммоль/л Пробенецида и 10 ммоль/л HEPES-
35 NaOH (pH 7,4)) два раза. В каждую лунку добавляли 120 мкл буферного раствора для измерений и смеси давали выстояться в CO_2 инкубаторе в течение 30 минут и стабилизироваться, затем использовали в эксперименте.

96-луночный УФ планшет соединяли с флуоресцентным спектральным фотометром (FDSS-3000, Hamamatsu Photonics К.К.) и измеряли концентрацию внутриклеточного
40 кальция. Добавляли буферный раствор для измерений (30 мкл), содержащий агонист при различных концентрациях, для осуществления реакции. Измерения концентрации внутриклеточного кальция осуществляли путем облучения клеток светом при возбуждении при 340 нм и 380 нм поочередно, измеряя флуоресцентную интенсивность при 500 нм и получая отношение интенсивностей флуоресценции при двух волновых частотах возбуждения.

(1-3) Измерение агонистической активности в отношении IP (измерение концентрации cAMP)

В день измерения среду удаляли и IP-CHO промывали фосфатно-буферным физиологическим солевым раствором, содержащим 2 ммоль/л EDTA и не содержащим

Ca²⁺ и Mg²⁺, один раз. Добавляли подходящее количество фосфатно-буферного физиологического раствора, содержащего 2 ммоль/л EDTA и не содержащего Ca²⁺ и Mg²⁺, смесь инкубировали при 37°C в течение примерно 10 минут, клетки отделяли, клетки забирали (500 г) в пробирку для центрифугирования и центрифугировали при комнатной температуре в течение 3 минут и супернатант удаляли. Клетки суспендировали в подходящем количестве буферного раствора для измерений 1 (среда MEM (Invitrogen), содержащая 0,1 масс/об% бычьего сывороточного альбумина (Sigma) и 2 мкмоль/л диклофенака (Sigma)) и центрифугировали при комнатной температуре в течение 3 минут при 500 g и супернатант удаляли. Клетки суспендировали в буферном растворе для измерений 2 (среда MEM (Invitrogen), содержащая 0,1 масс/об% бычьего сывороточного альбумина (Sigma), 2 мкмоль/л диклофенака (Sigma) и 1 ммоль/л 3-изобутил-1-метилксантина) и каждые 25 мкл суспензии распределяли в 96-луночный планшет на половине его площади, чтобы количество клеток на лунку составляло 5,0×10⁴. Добавляли буферный раствор для измерений 2 (25 мкл), содержащий агонист при различных концентрациях, для осуществления реакции при комнатной температуре в течение 30 минут. Измерение cAMP концентрации осуществляли с использованием набора cAMP HTRF HiRange (CIS bio International). В соответствии с двухстадийным протоколом, содержащимся в инструкциях, прилагаемых к набору, добавляли каждые 25 мкл cAMP-D2 и криптан, разбавленный лизисным буфером, и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. После инкубации в течение 1 часа, измеряли флуоресценцию с разрешением по времени при 620 нм и 660 нм при возбуждении при 340 нм с использованием Analyst GF (Molecular Device) и получали отношение (TRF отношение), таким образом, cAMP концентрацию рассчитывали из калибровочной линии.

<Результат>

С использованием показателей измерений, полученных описанным выше способом, рассчитывали значение EC₅₀ в качестве показателя агонистической активности соединения по настоящему изобретению на мышинных FP, мышинных EP1 и мышинных IP рецепторах.

Например, результаты для соединения, описанного в Примере 17 (23), соединения, описанного в Примере 17 (3), соединения, описанного в Примере 17 (4), соединения, описанного в Примере 17 (25), соединения, описанного в Примере 29 (12), соединения, описанного в Примере 32, и, в качестве сравнительного соединения - соединения Примера 12, описанного в Патентной литературе 2, представленного следующей структурной формулой (далее в некоторых случаях сокращенно указано как Сравнительный Пример А), показаны в Таблице 7.

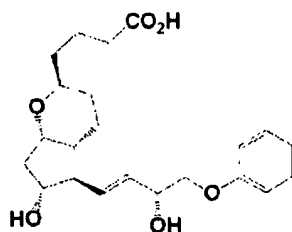


Таблица 7

	Агонистическая активность на различных простаноидных рецепторах: значение EC ₅₀ (нмоль/л)		
	FP	EP1	IP
Пример 17 (23)	8,3	100	>10000
Пример 17 (3)	3,0	3200	>10000

Пример 17 (4)	8,8	>10000	>10000
Пример 17 (25)	2,4	857	>10000
Пример 29 (12)	7,1	>10000	>10000
Пример 32	1,6	>10000	>10000
Сравнительное Соединение А	1,1	3	710

Из представленных выше результатов видно, что Сравнительное Соединение А обладает агонистической активностью не только в отношении FP рецептора, но также в отношении EP1 рецептора и IP рецептора, при этом все соединения по настоящему изобретению обладают низкой агонистической активностью в отношении EP1 рецептора и IP рецептора и обладают селективной агоничностью в отношении FP рецептора.

(2) In vivo испытание

Как должно быть понятно специалистам в данной области, в in vivo испытании, поскольку это касается всех испытываемых соединений, карбоновая кислота, которая является активным веществом, обладает свойством проницаемости через роговицу, фармакологическое действие оценивали путем закапывания в глаз соединения, которое было преобразовано в сложный эфир, такой как этиловый эфир, изопропиловый эфир и т.п. Затем в группе введения соединений по настоящему изобретению путем закапывания в глаз сложноэфирного соединения экспериментальному животному (кролику, собаке и т.п.), фармакологическое действие которого подтверждено ниже и далее путем измерения концентрации карбоновой кислоты как лекарственного средства во внутриглазной жидкости, было подтверждено, что сложный эфир быстро преобразуется в соответствующую карбоновую кислоту.

(2-1) Действие по снижению внутриглазного давления

В один глаз собаке мужского пола (TOYO Beagle), которой дали заранее полностью приспособиться к условиям, закапывали 30 мкл каждого испытываемого соединения (соединение Примера 16 (35), соединение Примера 16 (3) и соединение Примера 16(25)), которое было доведено с использованием основы (содержащей цитратный буфер pH 6,5, 0,5% полисорбата 80, 1% пропиленгликоля, 0,01% бензалконийхлорида) до 0,01% (масс/об) или 0,001% (масс/об), соответственно. Другой глаз не обрабатывали. В качестве соединения положительного контроля использовали латанопрост, который является известным соединением.

Затем использовали глазной поверхностный анестетик (глазные капли Беноксил 0,4%, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) для закапывания в глаз для местной анестезии глаз и измеряли внутриглазное давление до закапывания в глаз и через 2, 4, 6, 8 и 24 часов после закапывания в глаз каждого испытываемого соединения. Внутриглазное давление измеряли с использованием пневматического аппланационного тонометра (Model 30 Classic, REICHERT). Показатель снижения внутриглазного давления (%) рассчитывали с использованием следующего уравнения.

[Математическая формула 1]

Показатель снижения внутриглазного давления(%)=(внутриглазное давление до закапывания в глаз - внутриглазное давление в каждый момент измерения)/(внутриглазное давление до закапывания в глаз)×100

Из данных, полученных в каждый момент измерения, результат, показывающий максимальное действие, указан в Таблице 8. Что касается внутриглазного давления у собак, которым вводили каждое из следующих соединений: соединение Примера 16 (35), соединение Примера 16 (3) и соединение Примера 16 (25), путем закапывания в глаз, было показано более сильное действие, снижающее внутриглазное давление, по сравнению с латанопростом, который представляет собой соединение, используемое в качестве положительного контроля.

Соединение	Вводимая доза (мкг/мл)	Количество примеров	Максимальный показатель снижения внутриглазного давления (%)
Пример 16 (35)	10	5	31
Пример 16 (3)	10	5	35,7
Пример 16 (25)	10	5	40,6
Латанопрол	50	10	25,4

(2-2) Оценка свойства раздражения глаз и концентрации белка во внутриглазной жидкости

В один глаз кролика (ново-зеландский белый, 2,0-3,0 кг, мужского пола) закапывали 30 мкл соединения Примера 16 (35), соединения Примера 16 (3) и соединения Примера 16 (25), которое было доведено до 0,1% (масс/об) с использованием основы (содержащей цитратный буфер pH 6,5, 0,5% полисорбата 80, 1% пропиленгликоля, 0,01% бензалконийхлорида), соответственно. Затем собирали внутриглазную жидкость в передней камере глаза через 0, 1, 2, 4, 6 и 8 часов после закапывания в глаз и измеряли концентрацию белка во внутриглазной жидкости. В качестве сравнительного соединения использовали указанный выше метиловый эфир соединения Примера 12, описанного в Патентной литературе 2 (т.е. соединение Примера 10, описанное в Патентной литературе 2) (далее сокращенно указано как Сравнительное Соединение В).

Наблюдение общего состояния глаза осуществляли через 0, 1, 2, 4, 6 и 8 часов после закапывания в глаз и осуществляли визуальное наблюдение за роговицей, радужной оболочкой и слизистой оболочкой глаза в соответствии с критериями определения по методу Дрейза. Общее значение точек из полученных точек оценки каждого объекта наблюдения ($=A_1 \times B_1 \times 5 + A_2 \times 5 + (A_3 + B_3 + C_3) \times 2$) определяли по методу Дрейза. Критерии классификации по методу Дрейза устанавливали со ссылкой на "Regarding Reference Material concerning Basic Idea of Biological Safety Test, Administrative Notice Medical Device Examination No.36 dated March 19, 2003, Pharmaceutical and Medical Devices Agency". Критерии классификации были следующими: оценка по методу Дрейза 0 или больше и 5 или меньше означала нераздражающее вещество, 5 или больше и 15 или меньше - слегка раздражающее вещество, 15 или больше и 30 или меньше - раздражающее вещество, 30 или больше и 60 или меньше - умеренно раздражающее вещество, 60 или больше и 80 или меньше - вещество, вызывающее от умеренного до сильного раздражения, и 80 или больше и 110 или меньше - сильно раздражающее вещество.

Что касается каждого из испытываемых соединений, вводили дозу вплоть до пределов растворимости (150-1000 мкг/мл) и оценивали действие каждого активного вещества. Результаты представлены на прилагаемых Фиг. 1 и Фиг. 2. Сравнительное Соединение В классифицировали как слегка раздражающее вещество от максимума по классификации Дрейза, на основании его агонистической активности в отношении IP рецептора, и, кроме того, поскольку оно также повышает концентрацию белка во внутриглазной жидкости, можно видеть, что оно индуцирует побочный эффект на глаза. В отличие от этого, как можно видеть, все соединения Примера 16 (35), Примера 16 (3) и Примера 16 (25), которые являются соединениями по настоящему изобретению, были определены как нераздражающие вещества согласно оценке по методу Дрейза и не обладали каким-либо действием, повышающим концентрацию белка во внутриглазной жидкости.

На основании вышеизложенного, поскольку соединение по настоящему изобретению обладает низкой агонистической активностью в отношении EP1 рецептора и IP рецептора и обладает селективной агонистической активностью в отношении FP рецептора, это дает основание предположить, что оно не только обладает сильным действием по снижению внутриглазного давления, но также позволяет избежать побочных эффектов

на глаза, таких как вызывающее глазной зуд действие на основании агонистической активности в отношении EP1 рецептора и свойства раздражения глаз, такие как гиперемия и т.п., и повышение концентрации белка во внутриглазной жидкости и т.п. на основании агонистической активности в отношении IP рецептора.

5 (2-3) Действие по снижению внутриглазного давления у находящихся в сознании обезьян

В левый глаз самца обезьяны (обезьяна-крабоед), находящегося в сознании, вводили путем закапывания 30 мкл раствора, полученного путем доведения концентрации испытываемого вещества с использованием такой же основы, как описано выше, и в 10 правый глаз закапывали 30 мкл раствора, состоящего только из основы, в качестве контроля, соответственно. Внутриглазное давление после введения измеряли, начиная сразу после введения капель и заканчивая через 24 часа после введения. После измерения внутриглазного давления обезьяну-крабоеда фиксировали на специальном стуле и вводили анестезию путем закапывания в глаз поверхностного анестетика (Беноксил в 15 форме глазных капель 0,4%, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.). После установления блефаростата (Handaya Co., Ltd.) измеряли внутриглазное давление в обоих глазах (5-8 примеров на группу) с использованием пневматического аппланационного тонометра (Model 30 Classic, REICHERT). Разницу между внутриглазным давлением в глазах, обработанных контрольным веществом, и глазах, обработанных испытываемым 20 веществом, рассчитывали как показатель снижения внутриглазного давления с использованием следующего уравнения, и поддержание устойчивого действия по снижению внутриглазного давления оценивали с использованием максимального показателя снижения внутриглазного давления в процессе измерений и показателя снижения внутриглазного давления через 24 часа. В качестве испытываемого вещества 25 использовали Сравнительное Соединение В и соединения Примера 16 (3), Примера 16 (25) и Примера 16 (35), и использовали вводимую дозу 10 мкг/мл во всех случаях.

[Математическая формула 2]

Показатель снижения внутриглазного давления (%)=(внутриглазное давление в глазах, обработанных контрольным веществом - внутриглазное давление в глазах, 30 обработанных испытываемым веществом)/(внутриглазное давление в глазах, обработанных контрольным веществом)×100

Результаты показаны в представленной ниже Таблице 9. Как можно видеть, при введении Сравнительного Соединения В максимальный процент снижения 35 внутриглазного давления был недостаточным, и, кроме того, процент снижения уменьшался до меньше чем 10% через 24 часа, и действие по снижению внутриглазного давления невозможно было поддерживать в достаточной степени. В отличие от этого, как можно видеть, все соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, которые имеют высокий максимальный процент снижения внутриглазного 40 давления и могут поддерживать уровень снижения внутриглазного давления около 15% или больше даже по прошествии 24 часов и обладают сильным и устойчивым действием снижения внутриглазного давления.

Соединение	Количество примеров	Максимальное значение снижения внутриглазного давления (%)	Значение снижения внутриглазного давления через 24 часа (%)
Сравнительное Соединение В	5	13,2±3,2	7,0±0,9
Пример 16 (35)	5	19,2±2,6	14,9±4,7
Пример 16 (3)	8	28,8±2,2	15,1±2,0

Пример 16 (25)	8	26,5±1,7	17,5±2,1
----------------	---	----------	----------

[Примеры препаратов]

Репрезентативные примеры препаратов, используемых в настоящем изобретении, представлены ниже.

5 Пример препарата 1: Глазные капли

Глазные капли в соответствии со следующей рецептурой получали с использованием общеизвестного способа.

10 Глицерин (2,5 г) и полисорбат 80 (500 мг) добавляли к стерильной очищенной воде, затем добавляли соединение (1 мг) Примера 16 (35) для растворения, добавляли стерильную очищенную воду до общего количества 100 мл и смесь фильтровали до получения стерильной смеси при помощи мембранного фильтра и использовали для

15 заполнения заранее подобранного контейнера с получением глазных капель следующего состава.
В соответствии с таким же способом, как описано выше, можно получить глазные капли и т.п., содержащие 0,1 мг и 0,5 мг соединения Примера 16 (35) в 100 мл. Альтернативно, можно использовать другое соединение по настоящему изобретению вместо соединения Примера 16 (35).

Пример препарата 2: Глазная мазь

20 Глазную мазь в соответствии со следующей рецептурой получали с использованием общеизвестного способа.

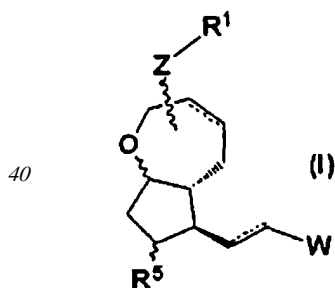
Жидкий парафин и белый вазелин заранее стерилизовали путем нагревания. Соединение (1 мг) Примера 16 (35) достаточно смешивали до получения однородной массы с жидким парафином (10 г), затем добавляли белый вазелин до получения общего количества 100 г и эти вещества подвергали достаточному перемешиванию до получения

Промышленная применимость

30 Поскольку соединение по настоящему изобретению обладает сильным устойчивым действием снижения внутриглазного давления и, кроме того, не обладает никакими побочными эффектами на глаза, такими как свойства раздражения глаз (гиперемия, помутнение роговицы и т.п.), повышение концентрации белка во внутриглазной жидкости и т.п., оно является полезным в качестве отличного средства для профилактики и/или

Формула изобретения


35 1. Соединение, представленное общей формулой (I):





45 (где R¹ представляет собой (1) COOH, (2) COOR², (3) CH₂OH или (4) CONR³R⁴, R² представляет собой C1-C6 алкильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппой или C1-4 алкоксигруппой, R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой атом водорода или C1-4 алкильную группу, необязательно замещенную группой

ONO_2 , R^5 представляет собой атом галогена, гидроксигруппу или С1-4 алкоксигруппу,
 Z представляет собой (1) $-(\text{CH}_2)_m-$, (2) $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-$, (3) $-(\text{CH}_2)_p-\text{A}-\text{CH}_2-$, (4) фенил или
 5 (5) тиазол, A представляет собой атом кислорода или атом серы, W представляет собой
 С₁₋₆ алкильную группу, необязательно замещенную 1-5 заместителями, выбранными
 из группы, включающей (1) гидроксигруппу, (2) оксогруппу, (3) атом галогена, (4) С1-4
 алкильную группу, (5) С1-4 алкоксигруппу, (6) кольцо 2, (7) -О-кольцо 2 и (8) -S-кольцо
 2, кольцо 2 представляет фенил, циклогексил или пиридинил, любой из которых
 10 необязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из группы, включающей (1)
 атом галогена, (2) CF_3 , (3) OCF_3 , (4) С1-4 алкоксигруппу, (5) С1-4 алкильную группу и
 (6) гидроксигруппу, m представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 6, n
 представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4, p представляет собой
 целое число, имеющее значение от 1 до 4,

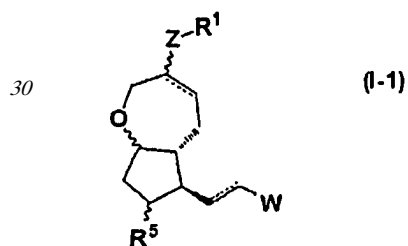
15  представляет собой простую связь или двойную связь,


 20 представляет собой α конфигурацию,


 представляет собой β конфигурацию, и

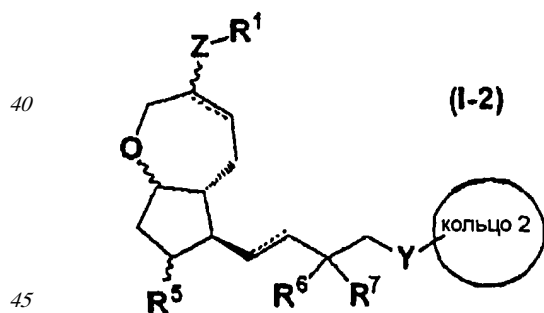

 25 представляет собой α конфигурацию, β конфигурацию или их произвольную смесь),
 или его соль или его сольват.

2. Соединение по п.1, представленное общей формулой (I-1):



35 (где все символы имеют значения, указанные в п.1),
 или его соль или его сольват.

3. Соединение по п.2, представленное общей формулой (I-2):



45 (где R^6 и R^7 каждый независимо представляет собой атом водорода, гидроксигруппу,
 атом галогена, С1-4 алкильную группу или С1-4 алкоксигруппу, R^6 и R^7 могут быть

взяты вместе с образованием оксогруппы, Y представляет собой -CH₂-, -O- или -S-, и другие символы имеют значения, указанные в п.1), или его соль или его сольват.

4. Соединение по п.3, где Z представляет собой (1) -(CH₂)_m- или (2) -(CH₂)_p-A-CH₂- (все символы имеют значения, указанные в п.1),
или его соль или его сольват.

5. Соединение по п.3, где соединение, представленное общей формулой (I-2), представляет собой соединение, выбранное из следующих:

(1) 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота,

(2) этил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат,

(3) 2-пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-гидрокси-6-[(1E,3R)-3-гидрокси-4-фенокси-1-бутен-1-ил]октагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат,

(4) 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота,

(5) 2-пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат,

(6) 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутановая кислота и

(7) 2-пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат, или его соль или его сольват.

6. Фармацевтическая композиция, представляющая собой средство для профилактики и/или лечения глазного заболевания, содержащая соединение, представленное общей формулой (I) по п.1, или его соль или его сольват.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где глазное заболевание представляет собой глаукому, повышенное внутриглазное давление, макулярный отек, дегенерацию желтого пятна, повышение силы растяжения сетчатки и зрительного нерва, близорукость, дальнозоркость, астигматизм, синдром сухих глаз, отслоение сетчатки, катаракту, повышение внутриглазного давления в результате травмы или воспаления, повышение внутриглазного давления, вызванное лекарственным средством, или повышение внутриглазного давления после операции.

8. Способ профилактики и лечения глазного заболевания, включающий введение эффективного количества соединения, представленного общей формулой (I), по п.1 или его соли или его сольвата млекопитающему.

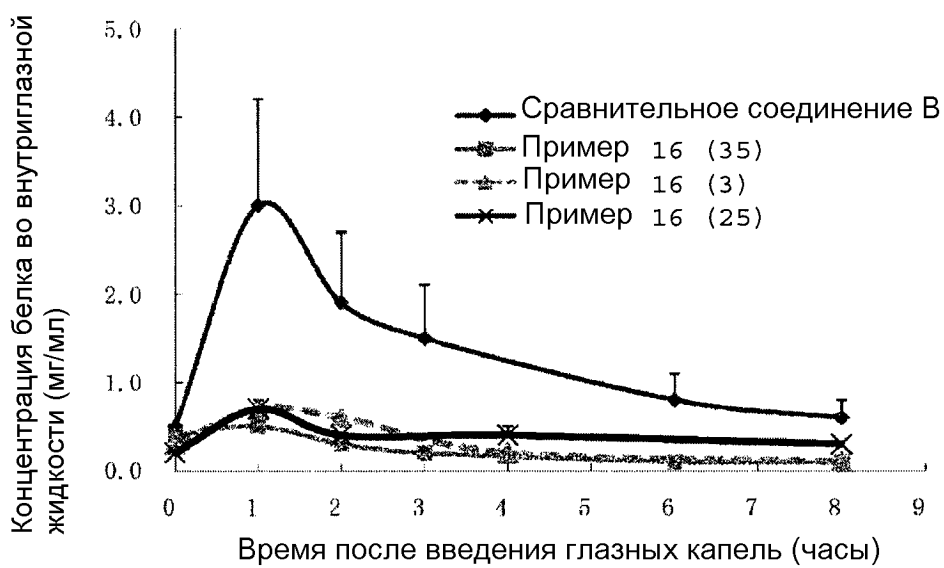
9. Соединение, представленное общей формулой (I), по п.1 или его соль или его сольват для профилактики и/или лечения глазного заболевания.

10. Применение соединения, представленного общей формулой (I), по п.1 или его соли или его сольвата для получения средства для профилактики и/или лечения глазного заболевания.

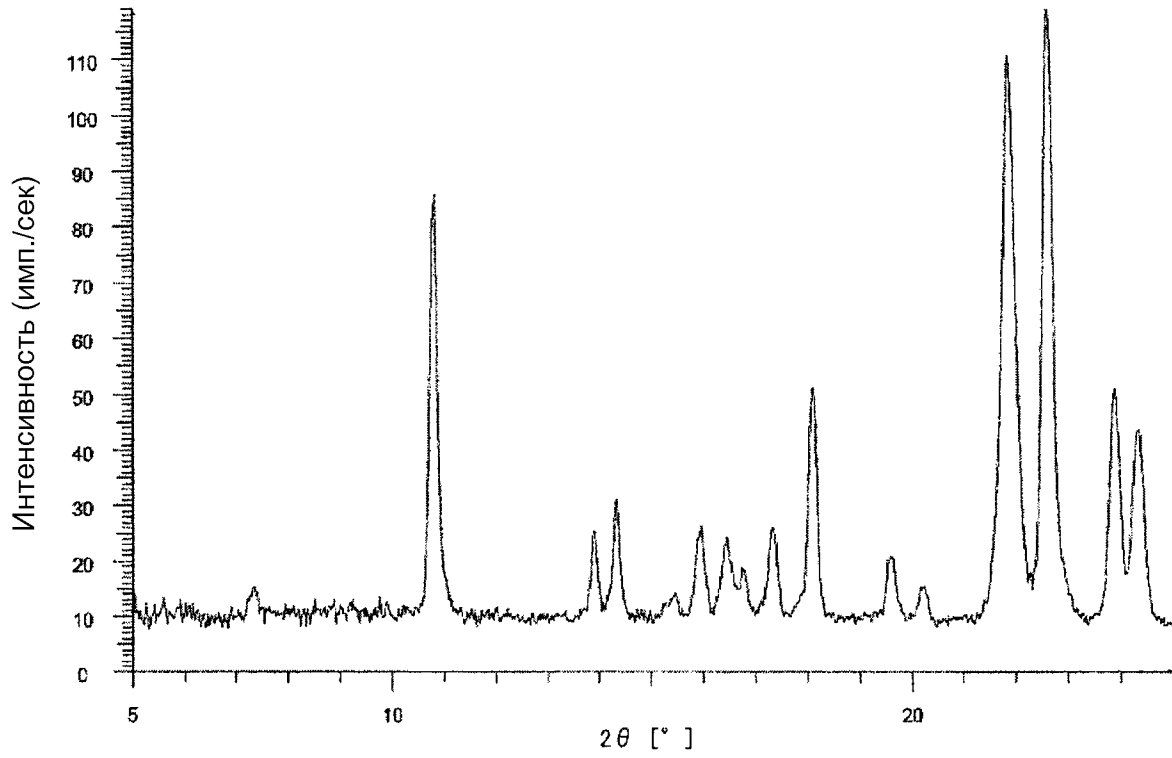
11. 2-пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат.



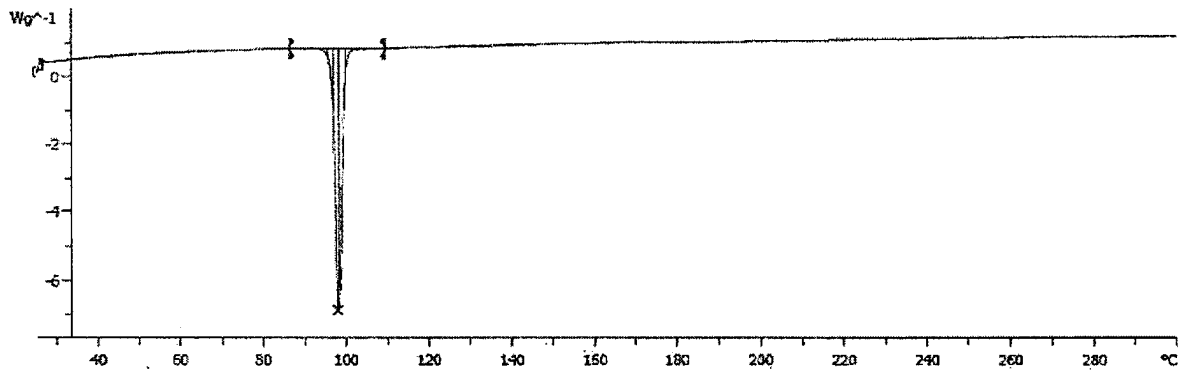
Фиг.1



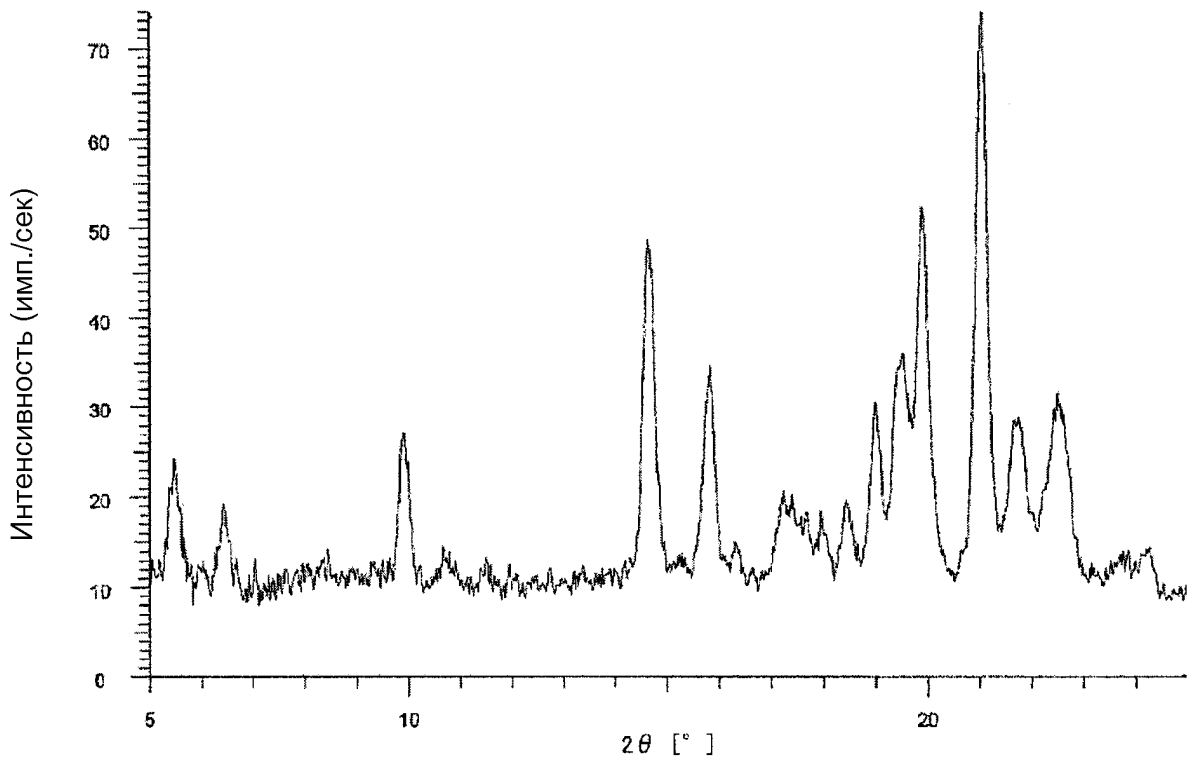
Фиг.2



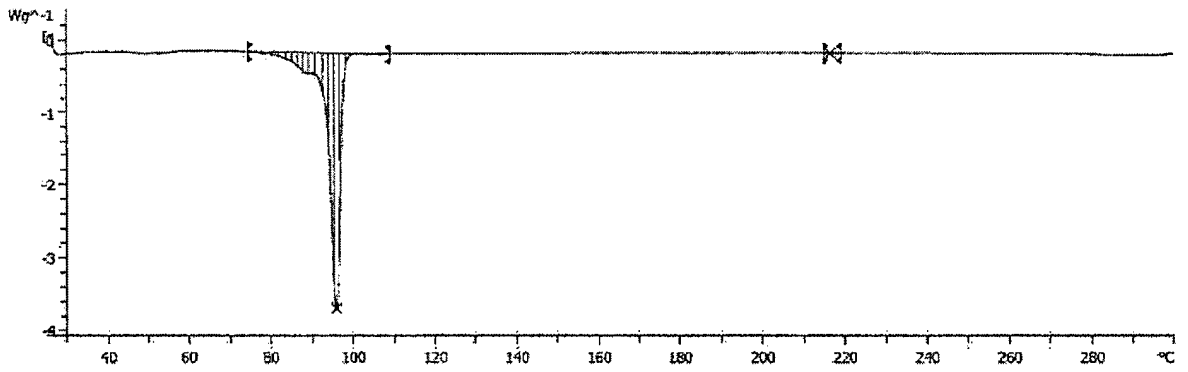
ФИГ.3



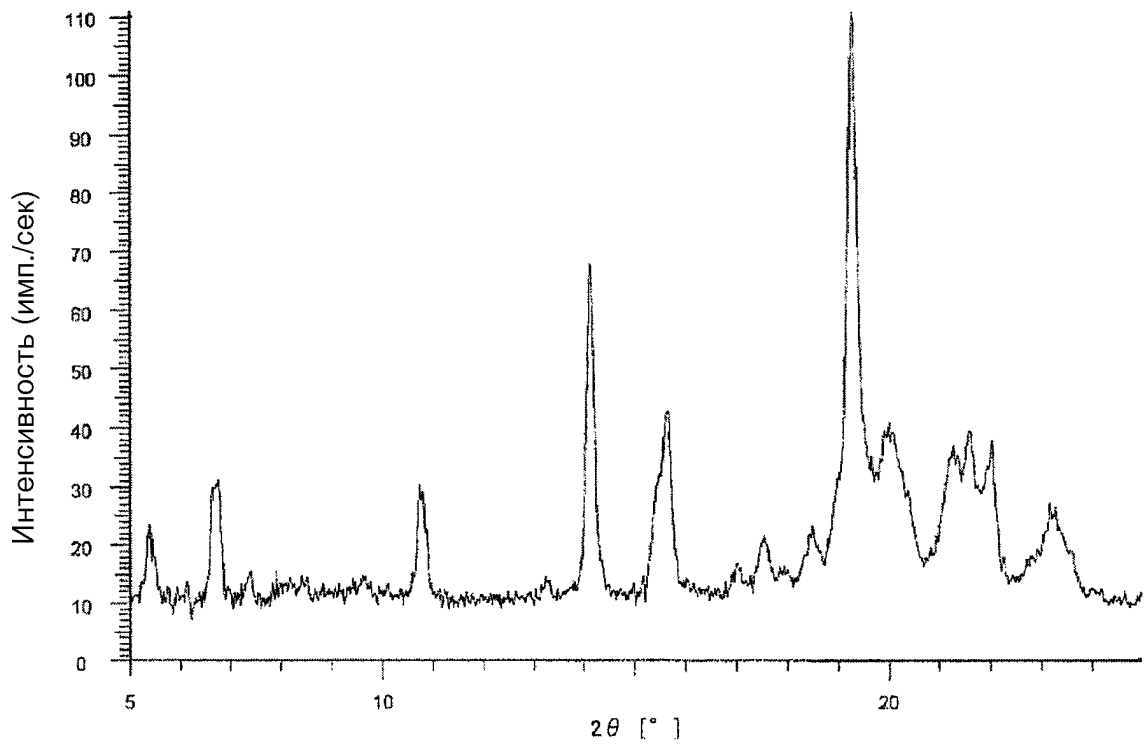
ФИГ.4



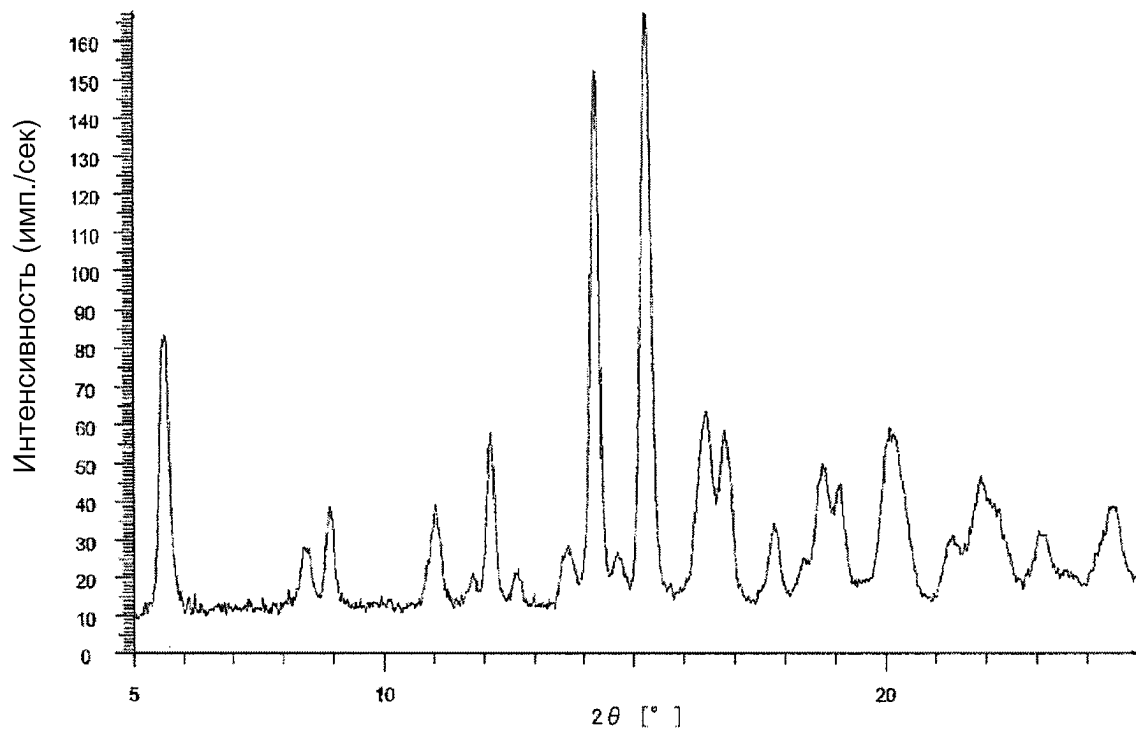
Фиг.5



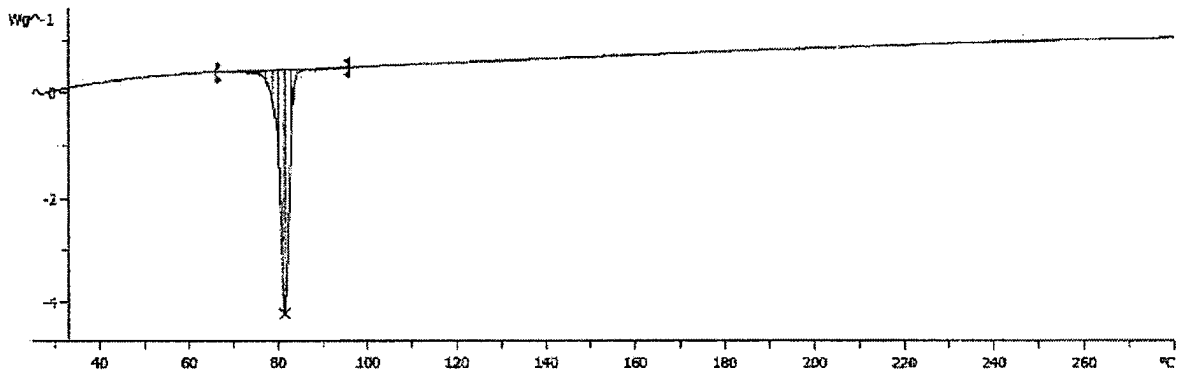
Фиг.6



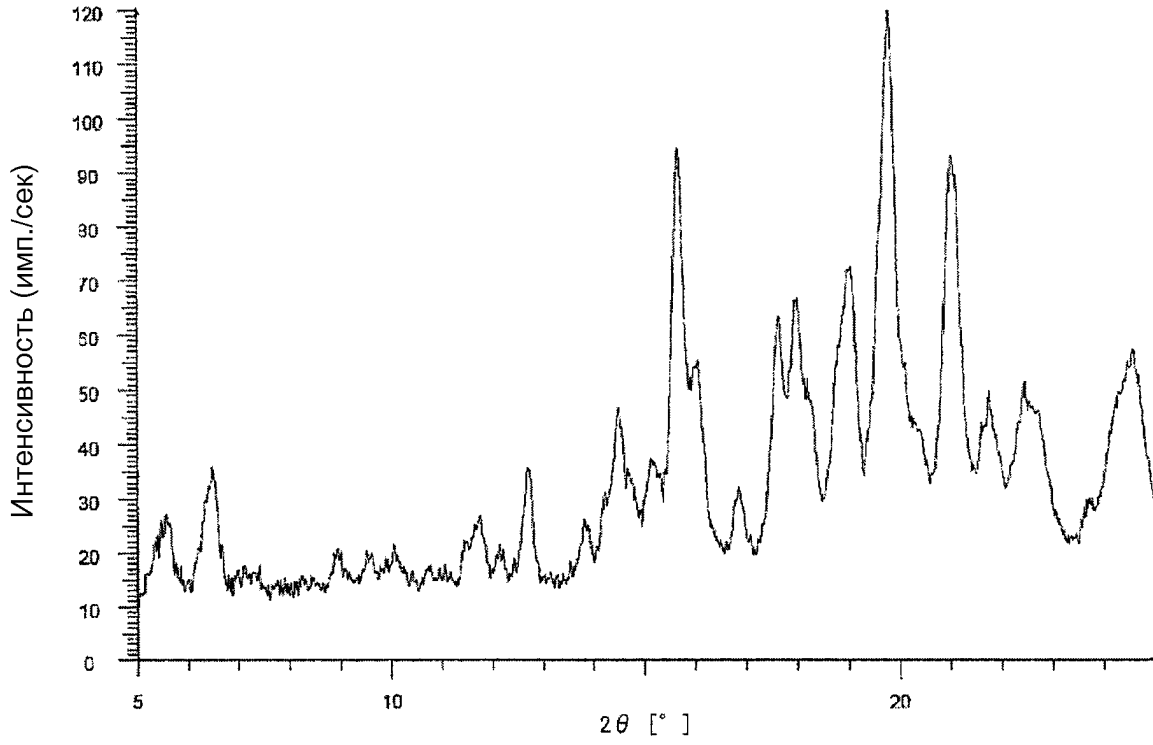
Фиг.7



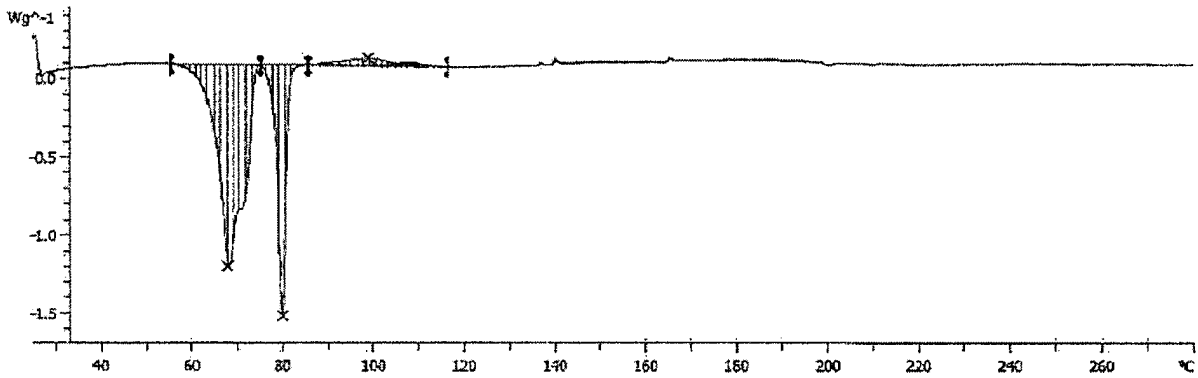
Фиг.8



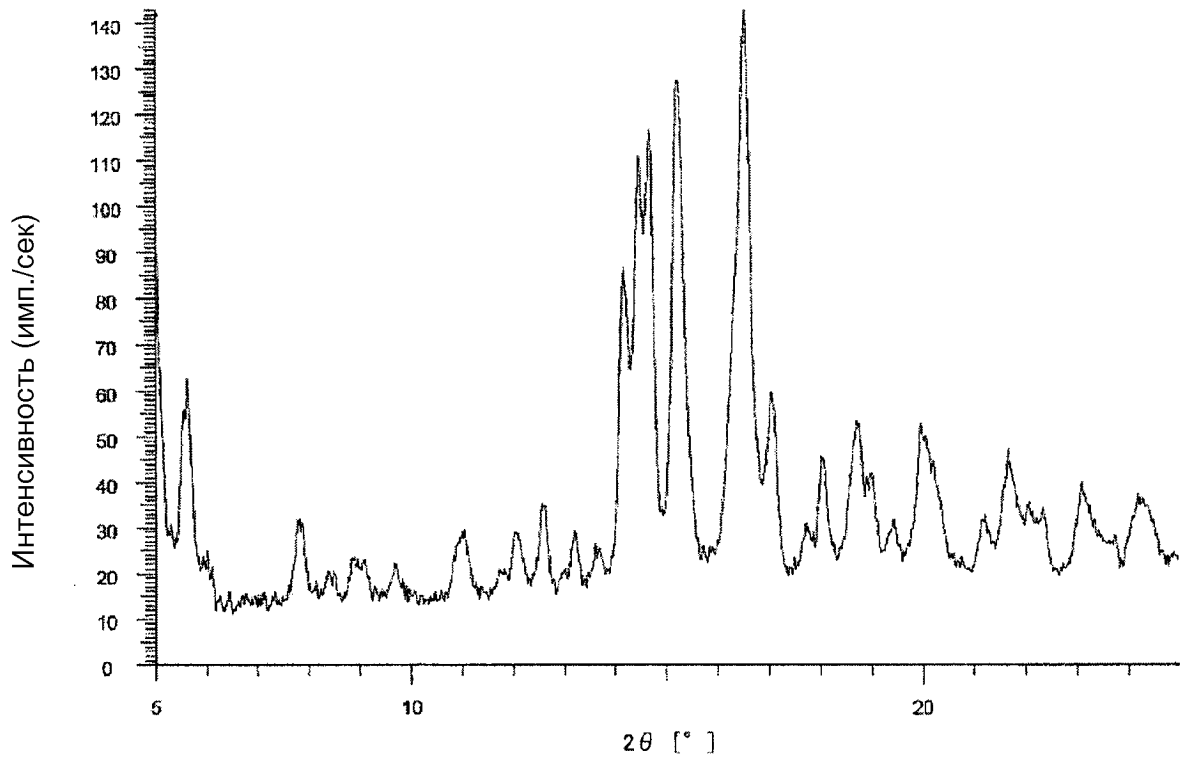
Фиг.9



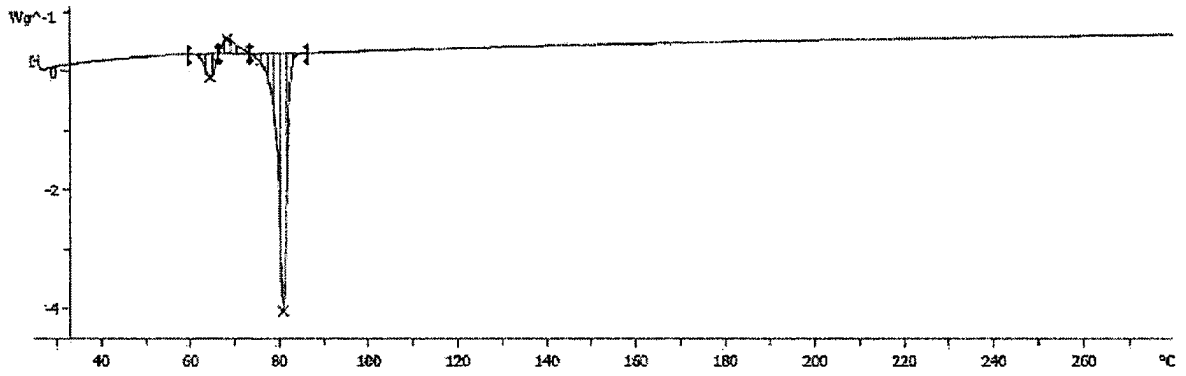
Фиг.10



Фиг.11



ФИГ.12



ФИГ.13