



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90104489.X

[51] Int.Cl⁵
C07D309/10

[43] 公开日 1990年12月26日

[22] 申请日 90.6.13

[30] 优先权

[32] 89.6.13 [33] DE [31] P3919255.5

[71] 申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72] 发明人 克劳斯·弗罗贝尔 简·宾德·伦弗斯

彼得·费 安德烈斯·诺尔

约翰内斯·彼得·施塔什

哈特韦格·梅勒 厄尔温·比索夫

汉斯-格奥尔格·德尔韦格

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 谭明胜 林玉贞

C07D321/12 C07D405/04

C07D407/04 C07D409/04

C07D417/04 C07C 69/92

C12P 17/08 C12P 17/16

A61K 31/335 A61K 31/38

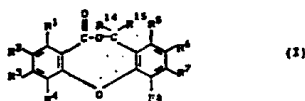
A61K 31/44 A61K 31/40

说明书页数: 122 附图页数:

[54] 发明名称 二苯并[1,5]二氧杂环辛烷-5-酮衍生物及其制备方法和药物用途

[57] 摘要

作用于心脏的式(I)化合物, 式(I)为:



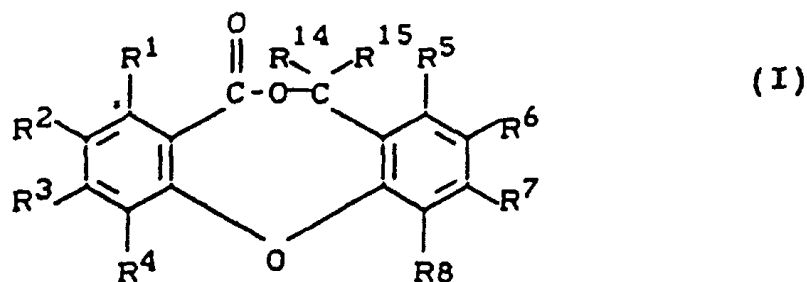
式中

R¹ 至 R⁸ 和 R¹⁴ 及 R¹⁵ 可以是氢或各种有机基团。

20

权 利 要 求 书

1. 式(I) 化合物及其生理上可以接受的盐, 式(I) 为

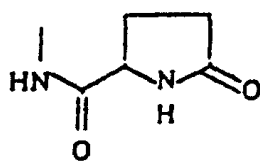


式中

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 彼此相同或不同, 并分别是

—代表氢; 或

—代表各自含有多至12个碳原子的直链或支链烷基, 烷硫基, 链烯基或炔基, 它们可任意地被下述基团取代, 所述基团包括: 卤素, 叠氮基, 亚氨基, 羟基取代的亚氨基, 羟基, 氰基, 含3至8个碳原子的环烷基, 或被含有多至4个杂原子的3至7元饱和或不饱和杂环所取代, 所述杂原子选自氮, 硫和氧, 或被含有6至10个碳原子的芳基或芳氧基取代, 这些芳基或芳氧基又可以被下述相同或不同的取代基单取代至三取代, 所述取代基包括卤素, 硝基, 苯基, 苯氧基, 氰基, 各自含有多至8个碳原子的直链或支链烷基, 烷氧基或烷氧羰基, 或者被下式基团取代



或者由下式基团之一取代： $-NR^9R'^0$ ， $-COR''$ 或 $-OR'^2$ ，
式中

R^9 和 R'^0 彼此相同或不同，并且各自代表氢，含有多至10个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或含有6至10个碳原子的芳基，或者是式 $-S(O)_pR'^3$ 基团，

R'' 代表氢，羟基，含有多至10个碳原子的直链或支链烷基或苯氧基，含有6至10个碳原子的芳基或 $-NR^9R'^0$ 基团，

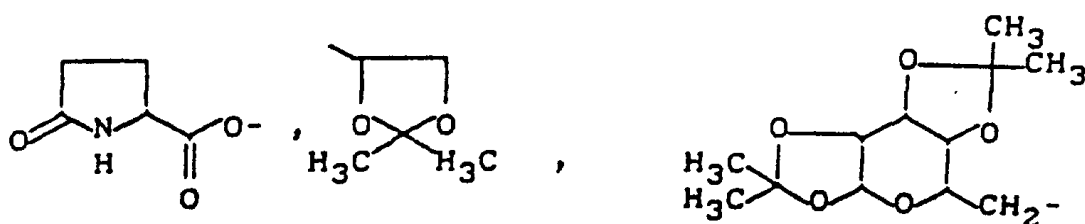
R'^2 代表氢，含有3至8个碳原子的环烷基，甲酰基，含有多至8个碳原子的酰基，四氢吡喃基，三氟甲氧基或式 $-S(O)_pR'^3$ 基团，式中 p 代表1或2，

R'^3 代表含有多至8个碳原子的直链或支链烷基或者是 $-NR^9R'^0$ 基团，或

R'^2 代表含有多至10个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可任意地被下述基团取代，所述基团包括羟基，卤素，含有3至8个碳原子的环烷基，含有多至8个碳原子的烷氧基或烷氧羰基；或被含有6至10个碳原子的芳基取代，该芳基可依次被下述基团取代，所述基团包括卤素，羟基，各自含有多至8个碳原子的烷基，烷氧基或烷氧羰基，或硝基或氰基；

或者由含有多至4个杂原子的3至7元饱和或不饱和杂环取代，所述杂原子选自硫、氧或氮；或者由式 $-NR^9R'^0$ ， $-COR''$ 或 $-OR'^2$ 取代；

或者由下式基团之一取代



或者 R^{12} 代表含有 6 至 10 个碳原子的芳基, 该芳基可任意地被卤素, 羟基, 硝基或氰基取代,

或者 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 彼此相同或不同, 并且各自—代表卤素, 氰基, 羟基或硝基,

—代表含有多至 4 个杂原子的 3 至 7 元杂环, 所述杂原子选自硫, 氧或氮, 或碘甲基吡啶基, 或含有 6 至 10 个碳原子的芳基, 该杂环或芳基又可以被下述基团取代, 所述取代基包括卤素, 氰基, 苯基, 硝基, 各自含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基, 或羟基; 或

—代表含有 3 至 8 个碳原子的环烯基;

—代表式 $-NR^9R^{10}$, $-COR''$ 或 $-OR^{12}$ 基团之一;

或者 R^1 与 R^2, R^2 与 R^3, R^3 与 R^4, R^5 与 R^6, R^6 与 R^7, R^7 与 R^8 分别形成 5 至 7 元饱和或不饱和的碳环, 该碳环可任意地被下述基团取代, 所述基团包括硝基, 氰基, 羟基, 含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷基, 或者由式 $-NR^9R^{10}$, $-COR''$ 或 $-OR^{12}$ 基团之一取代,

R^{14} 和 R^{15} 彼此相同或不同, 分别

—代表氢, 含有多至 10 个碳原子的直链或支链烷基, 该烷基可任意地被下述基团取代, 所述基团包括卤素, 硝基, 氰基, 羟基或式 $-NR^9R^{10}$, $-COR''$ 或 $-OR^{12}$ 基团之一,

—代表含有 6 至 10 个碳原子的芳基, 该芳基可任意地被下述基团取代, 所述基团包括硝基, 氰基, 卤素, 含有多至 8 个碳原子的烷基, 烷氧基或烷氧羰基, 或者由式 $-NR^9R^{10}$ 基团取代,

或 R^{14} 与 R^{15} 一道形成 5 至 7 元饱和或不饱和碳环。

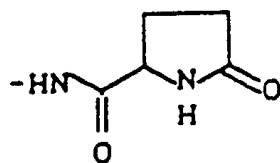
2. 权利要求 1 所述化合物及其盐,

式中

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 彼此相同或不同, 分别

—代表氢，或

—代表各自含多至10个碳原子的直链或支链烷基，烷硫基，链烯基或炔基，它们可任意地被下述相同或不同的基团单取代至四取代，所述基团包括氟，氯，溴，叠氨基，亚氨基，羟基取代的亚氨基，羟基，氰基，环丙基，环戊基，环己基，或吡咯基，吗啉基，哌啶基，环氧乙烷基，或苯基，这些杂环及芳基又可以被下述相同或不同的取代基单至三取代，所述取代基包括氟，氯，溴，碘，硝基，苯基，苯氧基，氰基，各自含有多至6个碳原子的直链或支链烷基，烷氧基或烷氧羰基，或由下式基团取代



或者由下式基团之一取代， $-NR^9R^{10}$ ， $-COR''$ 或 $-OR^{12}$ ，
式中

R^9 和 R^{10} 彼此相同或不同，各自代表氢，含有多至8个碳原子的直链或支链烷基，或苯基，或式 $-S(O)_p-R^{13}$ 基团，

R'' 代表氢，羟基，含有多至8个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，苯氧基，苯基或 $-NR^9R^{10}$ ，

R^{12} 代表氢，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，甲酰基，含有多至6个碳原子的酰基，四氢吡喃基，三氟甲氧基或式 $-S(O)_p-R^{13}$ 基团，

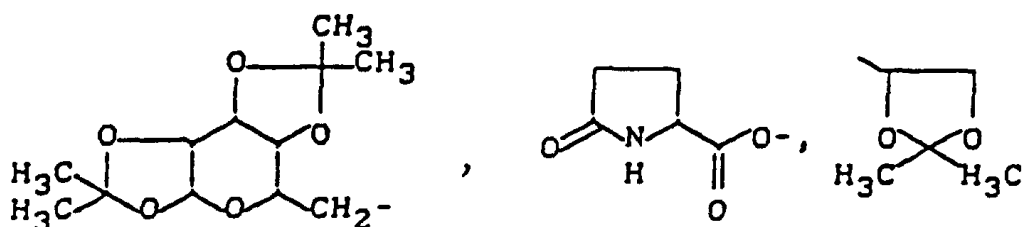
式中

p 代表数字1或2，

R^{13} 代表含有多至6个碳原子的直链或支链烷基或式

—NR⁹R¹⁰基团，或者

R¹²代表含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可任意地由下述相同或不同取代基单至四取代，所述取代基包括溴，环丙基，环戊基，环己基，含多至 6 个碳原子的烷氧基或烷氧羰基，或被苯基取代，该苯基又可以被下述基团取代，所述基团包括氟，氯，溴，羟基，各自含有多至 6 个碳原子的烷基，烷氧基或烷氧羰基，硝基或氰基；或者由环氧乙烷基，噻啉基，吡啉基取代；或者由式 —NR⁹R¹⁰，—COR¹¹ 或 —OR¹² 基团之一取代，或者由下式基团之一取代



或者

R¹，R²，R³，R⁴，R⁵，R⁶，R⁷和R⁸彼此相同或不同，各自

—代表氟，氯，溴，碘，氰基，羟基，硝基，碘甲基吡啉基或吡啉基，呋喃基，噻吩基，2，3-二氢呋喃基，二氢吡喃基或噻唑基，环氧乙烷基或苯基，它们可任意地由下述基团取代，所述基团包括氟，氯，溴，苯基，含多至 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或羟基，或

—代表环丁烯基，环戊烯基或环己烷基，

—代表式—NR⁹R¹⁰，—OCR¹¹或OR¹²基团之一，

或R¹与R²，R²与R³，R³与R⁴，R⁵与R⁶，R⁶与R⁷，或R⁷与R⁸共同代表苯

基, 环戊基或环己基,

R^{14} 和 R^{15} 彼此相同或不同, 各自

—代表氢, 或含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷基, 该烷基可任意地由下述基团取代, 所述基团包括氟, 氯, 溴, 氰基, 羟基或由式 $-NR^9R^{10}$, $-OCR^{11}$ 或 $-OR^{12}$ 基团之一取代, 或

—代表由下述基团任意取代的苯基, 所述基团包括硝基, 氰基, 氟, 氯, 溴, 含有多至 6 个碳原子的烷基, 烷氧基或烷氧羰基, 或由式 $-NR^9R^{10}$ 基团取代,

3. 权利要求 1 所述化合物及其盐,

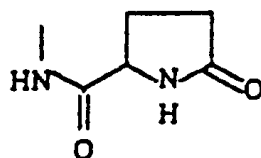
式中

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 彼此相同或不同, 各自

—代表氢, 或

—代表含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷基, 烷硫基, 链烯基或炔基, 它们可任意地被下述彼此相同或不同的基团单至四取代, 所述基团是氟, 氯, 溴, 碘, 叠氮基, 亚氨基, 羟基取代的亚氨基, 羟基, 环丙基, 环戊基, 环己基; 或者由吗啉基, 哌啶基, 吡咯基, 环氧乙烷基或苯基取代, 而这些芳环基又可以被下述相同或不同的取代基单至三取代, 所述取代基包括氟, 氯, 苯基, 苯氧基; 或者由含多至 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代;

或由下式基团取代



或由式 $-NR^9R^{10}$, $-COR''$ 或 $-OR^{12}$ 基团之一取代,
式中

R^9 和 R^{10} 彼此相同或不同, 各自

代表氢, 含有多至 6 个碳原子的直链或支链烷基或苯基或式
 $-S(O)_p-R^{13}$ 基团,

R'' 代表氢, 羟基, 三氟甲基, 含有多至 6 个碳原子的直链或支
链烷基或烷氧基, 苯氧基, 苯基或 $-NR^9R^{10}$ 基团,

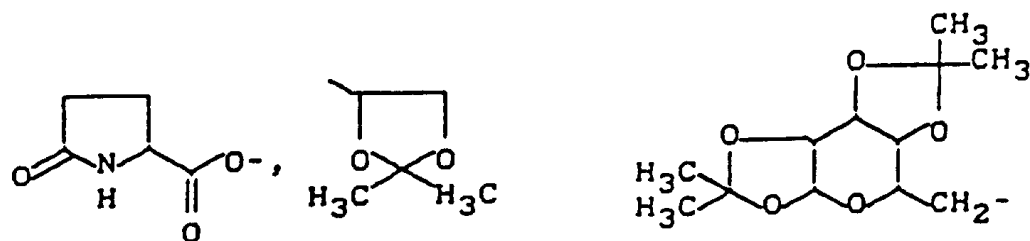
R^{12} 代表氢, 环丙基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 甲酰基, 含有多
至 4 个碳原子的酰基, 四氢吡喃基, 三氟甲氧基或式
 $-S(O)_p-R^{13}$ 基团,

式中

p 代表数字 1 或 2,

R^{13} 代表含有多至 4 个碳原子的直链或支链烷基, 或者

R^{12} 代表含有多至 6 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 它们
可任意地被下述相同或不同的基团单至三取代, 这些基团包
括, 羟基, 氟, 氯, 溴, 环丙基, 环戊基, 环己基, 含有多
至 4 个碳原子的烷氧基或烷氧羰基, 或由苯基取代, 而该苯
基又可以被氟, 氯, 羟基或含多至 4 个碳原子的烷氧基取代,
或者被环氧乙烷基取代, 或被式 $-NR^9R^{10}$, $-COR''$ 或 $-OR^{12}$
基团之一取代, 或者由下式基团之一取代



或者

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 彼此相同或不同, 各自

—代表氟, 氯, 溴, 碘, 羟基或硝基, 碘甲基吡啶基, 或者代表呋喃基, 吡啶基, 2, 3-二氢呋喃基, 噻吩基, 二氢吡喃基, 噻唑基, 苯基或环氧乙烷基, 这些苯基和杂环基又可以被氟, 氯, 甲基, 异丙基, 苯基或乙氧基取代,

—代表环丁烯基、环戊烯基或环己烯基,

—代表式 $-NR^9R^{10}$, $-COR^{11}$ 或 $-OR^{12}$ 基团之一,

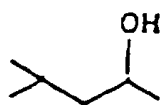
R^{14} 和 R^{15} 彼此相同或不同, 并

—代表氢, 含有多至 6 个碳原子的直链或支链烷基, 或苯基。

4. 权利要求1所述化合物及其盐,

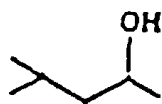
式中

(a) 如果 R^1 代表甲氧基, $R^3, R^4, R^5, R^7, R^{14}$ 和 R^{15} 代表氢, R^6 代表甲基, 以及 R^2 代表下式基团



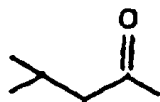
则 R^8 不能是羟基, 甲氧基或乙酰基; 或

(b) 如果 R^1 代表甲氧基, R^3, R^4, R^{14} 和 R^{15} 代表氢, R^6 代表甲基以及 R^2 代表下式基团



则 R^5 和 R^7 不能是溴, R^8 不能是羟基; 或

(c) 如果 R^1 代表甲氧基, $R^3, R^4, R^5, R^7, R^{14}$ 和 R^{15} 代表氢, R^6 代表甲基以及 R^2 代表下式基团



则R²不能是甲氧基；或

(d) 如果R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁴和R¹⁵代表氢, R²代表下式基团

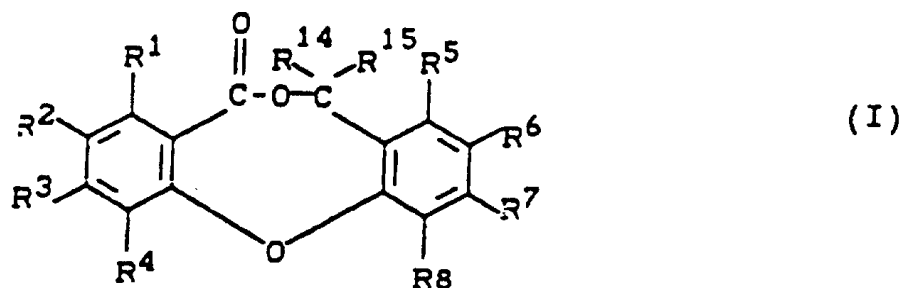


则R'不能是甲氧基。

5. 权利要求1所述通式(I) 化合物用于防治疾病。

6. 权利要求1所述通式(I) 化合物用于生产循环系统药物。

7. 制备通式(I) 所示化合物及其生理上可以接受的盐的方法,
通式(I) 为:

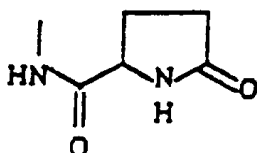


式中

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷和R⁸彼此相同或不同, 并分别
—代表氢或

—代表各自含有多至12个碳原子的直链或支链烷基, 烷硫基, 链烯基
或炔基, 它们可任意地被下述基团取代, 所述基团包括卤素, 叠氮
基, 亚氨基, 羟基取代的亚氨基, 羟基, 氰基, 含3至8个碳原子的
环烷基, 或被含有多至4个杂原子的3至7元饱和或不饱和杂环所取
代, 所述杂原子选自氮, 硫和氧, 或被含有6至10个碳原子的芳基
或芳氧基取代, 这些芳基或芳氧基又可以被下述相同或不同的取代

基单取代至三取代，所述取代基包括卤素，硝基，苯基，苯氧基，氰基，各自含有多至 8 个碳原子的直链或是支链烷基，烷氧基或烷氧羰基，或者由下式基团取代：



或者由下式基团之一取代： $-NR^9R^{10}$ ， $-COR''$ 或 $-OR''$ ，
式中

R^9 和 R^{10} 彼此相同或不同，并且各自代表氢，含有多至10个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或含有 6 至10个碳原子的芳基，或者是式 $-S(O)_pR^{13}$ 基团，

R'' 代表氢，羟基，含有多至10个碳原子的直链或支链烷基或苯氧基，含有6至10个碳原子的芳基或 $-NR^9R^{10}$ 基团，

式中

R^9 和 R^{10} 的定义同前，

R^{12} 代表氢，含有 3 至8个碳原子的环烷基，甲酰基，含有多至8个碳原子的酰基，四氢吡喃基，三氟甲氧基或式 $-S(O)_pR^{13}$ 基团，式中 p 代表1或2，

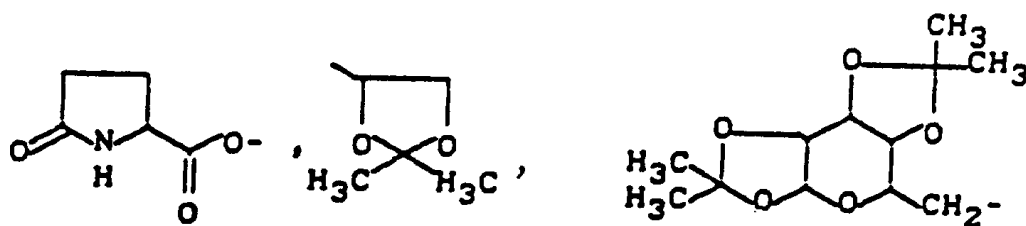
R^{13} 代表含有多至8个碳原子的直链或支链烷基或者是 $-NR^9R^{10}$ 基团，

式中 R^9 和 R^{10} 的定义如前，或

R^{12} 代表含有多至10个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可任意地被下述基团取代，所述基团包括羟基，卤素，含有 3 至 8 个碳原子的环烷基，含有多至 8 个碳原子的烷氧基或烷氧羰基，或被含有 6 至10个碳原子的芳基取代，该芳基可依次被下

述基团取代, 所述基团包括卤素, 羟基, 各自含有多至 8 个碳原子的烷基, 烷氧基或烷氧羰基, 或硝基或氰基;
或者由含有多至 4 个杂原子的 3 至 7 元饱和或不饱和杂环取代,
所述杂原子选自、硫氧或氮, 或者由式 $-NR^9R'^0$, $-COR''$ 或 $-OR'^2$ 取代,
式中

R^9 , R'^0 , R'' 和 R'^2 的定义同前,
或者由下式基团之一取代



或者 R'^2 代表含有 6 至 10 个碳原子的芳基, 该芳基可任意地被卤素, 羟基, 硝基或氰基取代,
或者 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 彼此相同或不同, 并且各自—代表卤素, 氰基, 羟基或硝基,
—代表含有多至 4 个杂原子的 3 至 7 元杂环, 所述杂原子选自硫, 氧或氮, 或碘甲基吡啶基, 或代表含有 6 至 10 个碳原子的芳基, 该杂环或芳基又可以被下述基团取代卤素, 氰基, 硝基, 各自含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基, 或羟基, 或—代表含有 3 至 8 个碳原子的环烯基,
—代表式 $-NR^9R'^0$, $-COR''$ 或 $-OR'^2$ 基团之一,
式中

R^9 , R'^0 , R'' 和 R'^2 的定义如前,
或者, R^1 与 R^2 , R^2 与 R^3 , R^3 与 R^4 , R^5 与 R^6 , R^6 与 R^7 或 R^7 与 R^8 各自形成

饱和或不饱和5至7元碳环，该碳环可任意地由下述基团取代：硝基，氰基，羟基，含有多至8个碳原子的直链或支链烷基，或者由式 $-NR^9R'^0$ ， $-COR''$ 或 $-OR'^2$ 基团之一取代，

R'^4 和 R'^5 彼此相同或不同，分别

—代表氢，或含有多至10个碳原子的直链或支链烷基，该烷基可任意地被下述基团取代，所述基团包括：卤素，硝基，氰基，羟基或式 $-NR^9R'^0$ ， $-COR''$ 或 $-OR'^2$ 基团之一，
式中

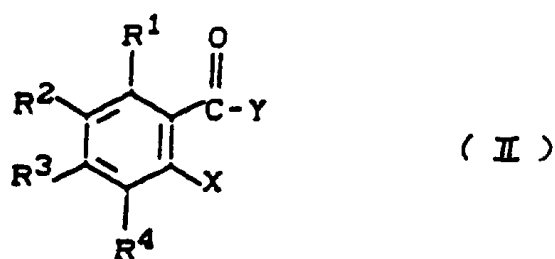
R^9 ， R'^0 ， R'' 和 R'^2 的定义同前，

—代表含有6至10个碳原子的芳基，该芳基可任意地被下述基团取代：硝基，氰基，卤素，含有多至8个碳原子的烷基，烷氧基或烷氧羰基，或者由式 $-NR^9R'^0$ 基团取代，
式中

R^9 和 R'^0 的定义如前，

或 R'^4 与 R'^5 一道形成5至7元饱和或不饱和碳环，
该方法的特征在于

[A] 在惰性溶剂中，将通式(II)化合物与通式(III)化合物缩合，或者将通式(IIa)化合物与通式(IIIa)化合物缩合，消除卤氢酸(如：溴氢酸)，得到通式(IV)化合物，通式(II)为



式中

R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 的定义如前,

X 代表氟, 氯, 溴或碘,

Y 代表 C₁₋₆ 烷氧基或含有 6 至 10 个碳原子的芳氧基,

式(III) 为

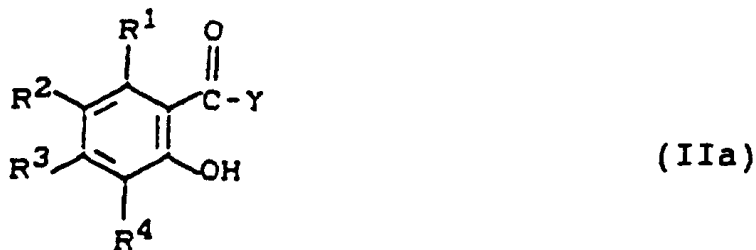


式中

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{14} 和 R^{15} 的定义如前, 并且

Z 代表典型的羟基保护基, 例如, 四氢吡喃基,

式(IIa) 为



式中

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 Y 的定义如前,

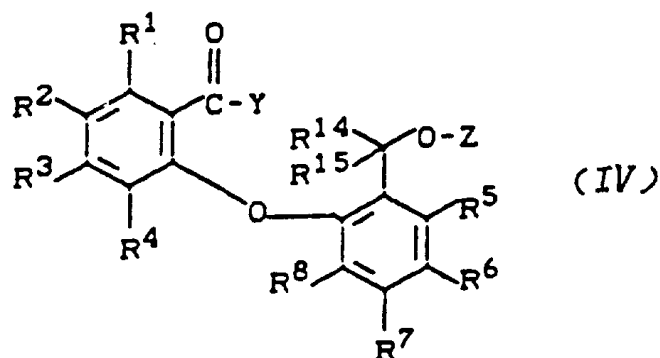
式(IIIa) 为



式中

$R^5, R^6, R^7, R^8, R^{14}, R^{15}, X$ 和 Z 的定义如前,

式 (IV) 为

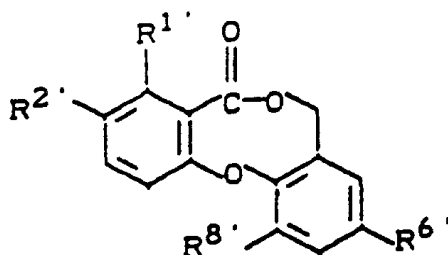


式中

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{14}, R^{15}, Y$ 和 Z 的定义如前, 然后采用惯用方法使羟基去保护, 并使该化合物脱水环合, 无论是在缩合前, 还是在环合成通式(IV)化合物后, 采用下述已知方法, 可以在通式(II), (IIa), (III), 和(IIIa)化合物中引入取代基 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{14}$ 和 R^{15} , 所述已知方法包括: 烷化, 酰化, 取代, 加成, 消除, 重排, 氧化, 游离基反应或还原反应, 然后根据需要将它们转化为其他官能团; 或者

[B], 从式(Ib)天然物质开始, 采用方法[A]所提到的惯用方法和说明书实施例所引用的方法, 引入取代基 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{14}$ 和 R^{15} , 所述方法包括在惰性溶剂中进行重排, 烷化, 酰化, 加成, 消除, 氧化, 游离基反应或还原, 根据需要, 可加入其

他辅剂，例如，碱，酸，催化剂或活化剂，并且，也可以将式(1b)中的 $R^{1'}$ ， $R^{2'}$ ， $R^{6'}$ 和 $R^{8'}$ 转化为其他官能团，式(1b)为

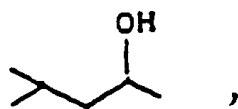


(1b) (称之为青霉菌内酯 “penicillide”)

式中

$R^{1'}$ 代表甲氧基，

$R^{2'}$ 代表下式基团



$R^{6'}$ 代表甲基，和 $R^{8'}$ 代表羟基。

8. 含有至少一种权利要求1所述通式(I) 化合物的药物。

9. 生产药物的方法，其特征在于，将权利要求1所述通式(I) 化合物转化为适于给药的形式，根据需要，采用惯用的辅剂和赋形剂。

10. DSM 保藏号为 5249 的青霉素属菌丝索汤普菌株真菌(Strain *Penicillium Funiculosum* Thom) 。

11. 权利要求10所述真菌用于生产权利要求 1所述通式(I) 化合物。

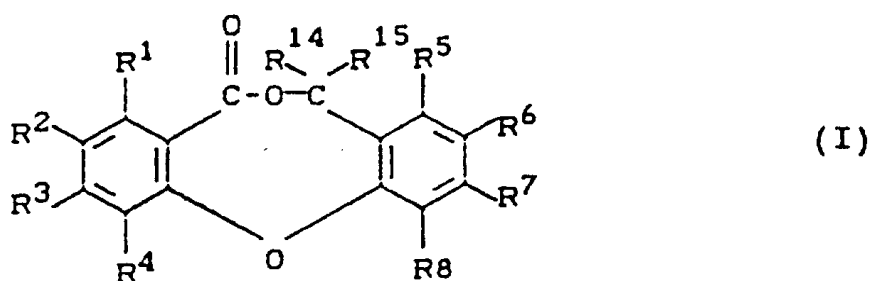
二苯并[1, 5] 二氧杂环辛烷- 5- 酮衍生物
及其制备方法和药物用途

本发明涉及 7H- 二苯并[1, 5] - 二氧杂环辛烷- 5- 酮类化合物, 及它们的药物用途和制备方法, 尤其是将它们用作作用于循环系统的药物。

在“四面体通讯”(Tetrahedron Letters) 第45卷, P. 3941- 3942 (1974) 中, 作者用结构式提及了一种名为青霉菌内酯(penicillide) 的天然物质, 并且认为该物质的单甲醚具有抑制中国卷心菜(Chinese Cabbage) 发芽的作用。作为制备方法, 作者给出了由青霉菌属真菌菌丝体中提取的过程, 但对真菌未作清楚的分类描述。鉴于该出版物未完全公开, 该制备方法是不可重复的, 因此, 该天然物质是公众不可得到的。

本发明首次公开了可重复制备这些化合物的方法, 同时, 首次对它们的药物用途提出专利申请。

本发明涉及通式(I) 化合物及其生理上可以接受的盐, 式(I) 为:

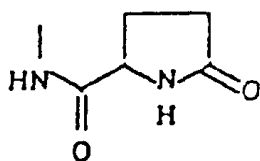


式中

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 彼此相同或不同, 并分别

--代表氢或

—代表各自含有多至12个碳原子的直链或支链烷基，烯基，炔基，它们可任意地被下述基团取代，所述基团包括：卤素，叠氮基，亚氨基，羟基取代的亚氨基，羟基，氰基，含3至8个碳原子的环烷基，或被含有多至4个杂原子的3至7元饱和或不饱和杂环取代，所述杂原子选自氮，硫和氧，或被含有6至10个碳原子的芳基或芳氧基取代，这些芳基或芳氧基又可以被下述相同或不同的取代基单取代至三取代，所述取代基包括卤素，硝基，苯基，苯氧基，氰基，各自含有多至8个碳原子的直链或是支链烷基，烷氧基或烷氧羰基，或者被下述基团取代：



或者由下式基团之一取代： $-NR^9R^{10}$ ， $-COR^{11}$ 或 $-OR^{12}$ ，

式中

R^9 和 R^{10} 彼此相同或不同，并且各自代表氢，含有多至10个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或含有6至10个碳原子的芳基，或者是式 $-S(O)_pR^{13}$ 基团，

R^{11} 代表氢，羟基，含有多至10个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，苯氧基，含有6至10个碳原子的芳基或 $-NR^9R^{10}$ 基团，

式中

R^9 和 R^{10} 的定义同前，

R^{12} 代表氢，含有3至8个碳原子的环烷基，甲酰基，含有多至8个碳原子的酰基，四氢吡喃基，三氟甲氧基或式 $-S(O)_pR^{13}$ 基团，

式中 p 代表1或2,

R^3 代表含有多至8个碳原子的直链或支链烷基或者是
— $NR^9 R^{10}$ 基团,

式中 R^9 和 R^{10} 的定义如前, 或

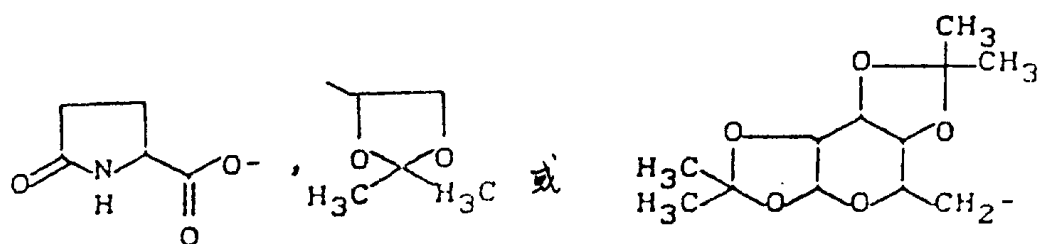
R^{12} 代表含有多至10个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 它们可任意地被下述基团取代: 羟基, 卤素, 含有3至8个碳原子的环烷基, 含有多至8个碳原子的烷氧基或烷氧羰基, 或含有6至10个碳原子的芳基, 该芳基可依次被下述基团取代: 卤素, 羟基, 各自含有多至8个碳原子的烷基, 烷氧基或烷氧羰基, 或硝基或氰基;

或者由含有多至4个杂原子的3至7元饱和或不饱和杂环取代, 所述杂原子选自硫氧或氮, 或者由式— $NR^9 R^{10}$, — COR'' 或— OR^{12} 取代,

式中

R^9 , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 的定义同前,

或者由下式基团之一取代:



或者 R^{12} 代表含有6至10个碳原子的芳基, 该芳基可任意地被卤素, 羟基, 硝基或氰基取代,

或者 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 彼此相同或不同, 并且各自—代表卤素, 氰基, 羟基或硝基,

—代表含有多至4个杂原子的3至7元杂环, 所述杂原子选自硫,

基，各自含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或羟基，或

—代表含有 3 至 8 个碳原子的环烯基，

—代表式 $-NR^9R'^0$ ， $-COR''$ 或 $-OR'^2$ 基团之一，

式中

R^9 ， R'^0 ， R'' 和 R'^2 的定义如前，

或者， R^1 与 R^2 ， R^2 与 R^3 ， R^3 与 R^4 ， R^5 与 R^6 ， R^6 与 R^7 ，或 R^7 与 R^8 一道各自形成饱和或不饱和 5 至 7 元碳环，该碳环可任意地由下述基团取代：硝基，氰基，羟基，含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷基，或者由式 $-NR^9R'^0$ ， $-COR''$ 或 $-OR'^2$ 基团之一取代，

R'^4 和 R'^5 彼此相同或不同，分别

—代表氢，含有多至 10 个碳原子的直链或支链烷基，该烷基可任意地被下述基团取代：卤素，硝基，氰基，羟基或式 $-NR^9R'^0$ ， $-COR''$ 或 $-OR'^2$ 基团之一，

式中

R^9 ， R'^0 ， R'' 和 R'^2 的定义同前，

—代表含有 6 至 10 个碳原子的芳基，该芳基可任意地被下述基团取代：硝基，氰基，卤素，含有多至 8 个碳原子的烷基，烷氧基或烷氧羰基，或者由式 $-NR^9R'^0$ 基团取代，

式中

R^9 和 R'^0 的定义如前，

或 R'^4 与 R'^5 一道形成 5 至 7 元饱和或不饱和碳环。

现已发现：本发明化合物具有抗高血压作用，并强烈地刺激 ANP

的释放，因此，可用于防治高血压和洋地黄中毒，也可用于治疗心机能不全，心律不齐和水肿。

本文新申请中的优选化合物还包括通式 (I) 化合物的生理上可以接受的酸成盐、外消旋体、对映体和非对映体混合物。

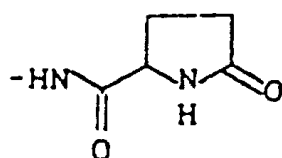
优选的通式 (I) 化合物是下述化合物及其生理上可以接受的盐，即：

式中

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 彼此相同或不同，分别

—代表氢或

—代表各自含多至10个碳原子的直链或支链烷基，烷基，链烯基或炔基，它们可任意地被下述相同或不同的基团单取代至三取代：氟，氯，溴，叠氮基，亚氨基，羟基取代的亚氨基，羟基，氰基，环丙基，环戊基，环己基，或被吡咯基，吗啉基，哌啶基，环氧乙烷基，或苯基取代，这些基团又可以被下述相同或不同的取代基单至三取代，所述取代基包括：氟，氯，溴，碘，硝基，苯基，苯氧基，氰基，各自含有多至6个碳原子的直链或支链烷基，烷氧基或烷氧羰基；或由下式基团取代：



或者由下式基团之一取代：— NR^9R^{10} ，— COR'' 或 — OR^{12} ，

式中

R^9 和 R^{10} 彼此相同或不同，各自代表氢，含有多至8个碳原子的直链或支链烷基，或苯基，或式— $S(O)_p-R^{13}$ 基团，

R'' 代表氢, 羟基, 含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基, 苯氧基, 苯基或 $-NR^q R'^0$, 式中

R^q 和 R'^0 的定义如前,

R'^2 代表氢, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 甲酰基, 含有多至 6 个碳原子的酰基, 四氢吡喃基, 三氟甲氧基或式 $-S(O)_p-R'$ 基团, 式中

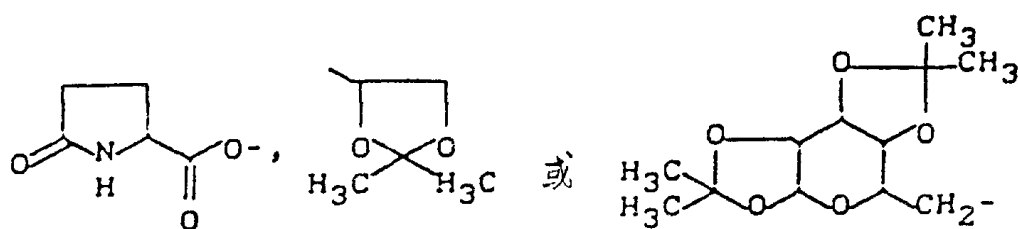
p 代表数字 1 或 2,

R'^3 代表含有多至 6 个碳原子的直链或支链烷基或式 $-NR^q R'^0$ 基团, 式中

R^q 和 R'^0 的定义如前, 或

R'^2 代表含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 它们可任意地由下述相同或同取代基单至四取代, 所述取代基包括: 羟基, 氟, 氯, 溴, 环丙基, 环戊基, 环己基, 含多至 6 个碳原子的烷氧基或烷氧羰基或苯基, 该苯基可以被下述基团取代: 氟, 氯, 溴, 羟基, 各自含有多至 6 个碳原子的烷基, 烷氧基或烷氧羰基, 硝基或氰基; 或者由环氧乙烷基, 噁啉基, 吡啉基取代; 或者由式 $-NR^q R'^0$, $-COR''$ 或 $-OR'^2$ 基团之一取代, 式中

R^q , R'^0 , R'' 和 R'^2 的定义如前, 或者由下式基团之一取代



或者

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 彼此相同或不同, 各自

—代表氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, 羟基, 硝基,

碘甲基吡啶基或呋喃基, 2, 3-二氢呋喃基, 吡啶基, 噻吩基,

二氢吡喃基或噻唑基, 环氧乙烷基或苯基, 它们可任意地由下述

基团取代: 氟, 氯, 溴, 苯基, 含多至 6 个碳原子的直链或支链

烷基或烷氧基或羟基, 或

—代表式 $-NR^9R^{10}$, $-OCR''$ 或 OR'^2 基团之一,

—代表环丁烯基, 环戊烯基或环己烷基,

式中

R^9, R^{10}, R'' 和 R'^2 的定义如前,

或 R^1 与 R^2 , R^2 与 R^3 , R^3 与 R^4 , R^5 与 R^6 , R^6 与 R^7 或 R^7 与 R^8 共同代表苯基,

环戊基或环己基,

R^{14} 和 R^{15} 彼此相同或不同, 各自

—代表氢, 或含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷基, 该烷基可任

意地由下述基团取代: 氟, 氯, 溴, 氰基, 羟基或式 $-NR^9R^{10}$,

$-OCR'$ 或 $-OR'^2$ 基团之一,

式中

R^9, R^{10}, R'' 和 R'^3 的定义如前, 或

—代表由下述基团任意取代的苯基, 所述基团包括硝基氰基, 氟,

氯, 溴, 含有多至 6 个碳原子的烷基, 烷氧基或烷氧羰基,

或式 $-NR^9R^{10}$ 基团,

式中

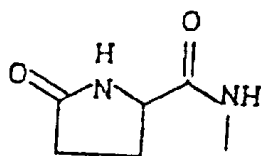
R^9 和 R^{10} 的定义如前,

特别值得推荐的通式 (I) 化合物是下述化合物及其生理上可以接受的盐, 即:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 彼此相同或不同, 它们各自
—代表氢,

—代表含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷硫基, 烷基, 链烯基或炔基, 它们可任意地被下述彼此相同或不同的基团单至四取代, 所述基团是氟, 氯, 溴, 碘, 叠氮基, 亚氨基, 羟基取代的亚氨基, 羟基, 环丙基, 环戊基, 环己基; 或者由吗啉基, 哌啶基, 吡咯基, 环氧乙烷基或苯基取代, 而这些基团又可以被下述相同或不同的取代基单至三取代, 所述取代基包括氟, 氯, 苯基, 苯氧基; 或者由含多至 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代;

或由下式基团取代:



或由式 $-NR^9R^{10}$, $-COR''$ 或 $-OR^{12}$ 基团之一取代,

式中 R^9 和 R^{10} 彼此相同或不同, 各自代表氢, 含有多至 6 个碳原子的直链或支链烷基或苯基或式 $-S(O)_p-R^{13}$ 基团,

R'' 代表氢, 羟基, 三氟甲基, 含有多至 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基, 苯氧基, 苯基或 $-NR^9R^{10}$ 基团,

式中 R^9 和 R^{10} 的定义如前,

R^{12} 代表氢, 环丙基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 甲酰基, 含有多至 4 个碳原子的酰基, 四氢吡喃基, 三氟甲氧基或式

-S(O)_P-R¹³基团,

式中

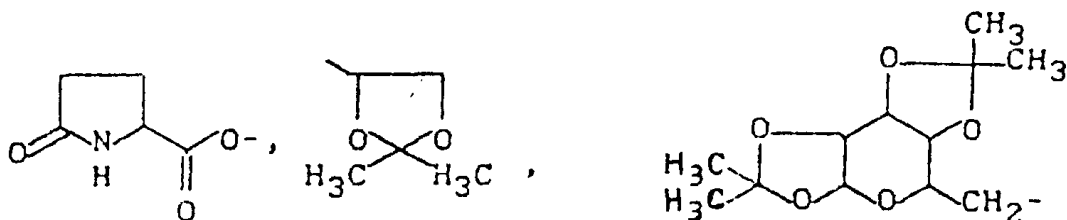
P代表数字1或2,

R¹³代表含有多至4个碳原子的直链或支链烷基, 或者

R¹²代表含有多至6个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 它们可任意地被下述相同或不同的基团单至三取代, 这些基团包括: 羟基, 氟, 氯, 溴, 环丙基, 环戊基, 环己基, 含有多至4个碳原子的烷氧基或烷氧羰基, 或由苯基取代, 而该苯基又可以被氟, 氯, 羟基或含多至4个碳原子的烷氧基取代, 或者被环氧乙烷基, 或被式 -NR⁹R'¹⁰, -COR'' 或 -OR¹²取代,

式中R⁹, R'¹⁰, R''和R¹²的定义同前,

或者由下式基团之一取代:



或者

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷和R⁸彼此相同或不同, 各自

-代表氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 硝基或碘甲基吡啶基, 或者

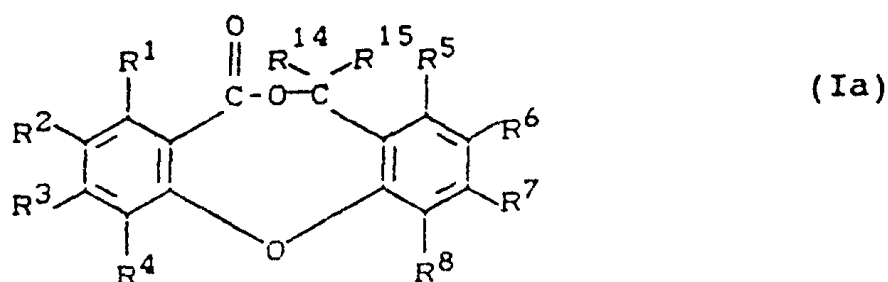
-代表苯基, 呋喃基, 2, 3-二氢呋喃基, 吡啶基, 噻吩基, 二氢吡喃基, 噻唑基或环氧乙烷基, 这些基团又可以被氟, 氯, 甲基, 异丙基, 苯基或乙氧基取代,

-代表式 -NR⁹R'¹⁰, -COR'' 或 -OR¹²基团之一, 式中,

R⁹, R'¹⁰, R''和R¹²的定义如前,

R^{14} 和 R^{15} 彼此相同或不同，并代表氢，含有多至 6 个碳原子的直链或支链烷基，或苯基。

本发明特别涉及通式(Ia) 所示新化合物：

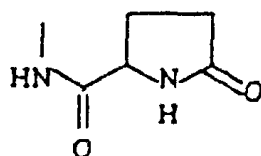


式中

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 彼此相同或不同，各自

-代表氢，或

-代表各含有多至12个碳原子的直链或支链烷基，烷硫基，链烯基或炔基，它们可任意地被下述基团取代，所述基团包括：卤素，叠氮基，亚氨基，羟基取代亚氨基，羟基，氰基，含有 3 至8 个碳原子的环烷基；或被含有多至 4 个杂原子的3 至7 元饱和或不饱和杂环取代，所述杂原子包括氮，硫或氧；或被含有 6 至10 个碳原子的芳基或芳氧基取代，该芳基或芳氧基又可以被下述相同或不同的取代基单至三取代，所述取代基包括卤素，硝基，苯基，苯氧基，氰基，各自含有多至 8 个碳原子的直链或支链烷基，烷氧基或烷氧羰基；或者由下式基团取代：



或者由式- NR^9R^{10} ，- COR'' 或- OR^{12} 基团之一取代，
式中

R^9 和 R^{10} 彼此相同或不同，各自代表氢含有多至10个碳原子的直链或支链烷基，或含有6至10个碳原子的芳基或式- $\text{S}(0)_p\text{-R}^{13}$ 基团，

R'' 代表氢，羟基，含有多至10个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，苯氧基，含有6至10个碳原子的芳基或- NR^9R^{10} 基团， R^9 和 R^{10} 的定义如前，

R^{12} 代表氢，含多至3至8个碳原子的环烷基，甲酰基，含有多至8个碳原子的酰基，四氢吡喃基，三氟甲氧基或式- $\text{S}(0)_p\text{R}^{13}$ 基团，

式中

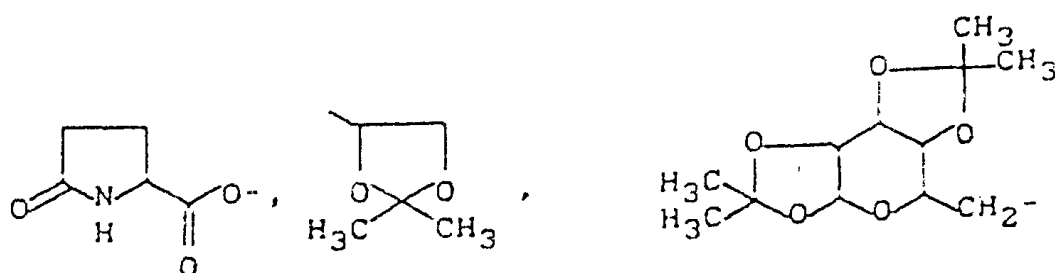
p 代表数字1或2，

R^{13} 代表含有多至8个碳原子的直链或支链烷基或- NR^9R^{10} 基团，式中 R^9 和 R^{10} 的定义如前；或

R^{12} 代表含有多至10个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可任意地被下述基团取代，所述基团包括：羟基，卤素，含有3至8个碳原子的环烷基，含有多至8个碳原子的烷氧基或烷氧羰基；或者由含有6至10个碳原子的芳基取代，而该芳基又可以被下述基团取代：卤素，羟基，各自含有多至8个碳原子的烷基，烷氧基或烷氧羰基，硝基或氰基；

或者由含有多至4个杂原子的3至7元饱和或不饱和杂环取代，所述杂原子包括硫，氧或氮；或者由式- NR^9R^{10} ，

—COR¹¹和—OR¹²基团之一取代，
 式中R⁹，R¹⁰，R¹¹和R¹²的定义同前，
 或者由下式基团之一取代：



或者R 代表含有6至10个碳原子的芳基，该芳基可任意地被卤素，羟基，硝基或氰基取代，

或者

R¹，R²，R³，R⁴，R⁵，R⁶，R⁷和R⁸彼此相同或不同，

—代表卤素，氰基，羟基，硝基；或

—代表含有多至4个杂原子的3至7元杂环基，所述杂原子包括硫，氧或氮，或碘甲基吡啶基；或含有6至10个碳原子的芳基，该芳基又可以被下述基团取代：卤素，氰基，苯基，硝基，各自含有多至8个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或羟基；或

—代表含有3至8个碳原子的环烯基，

—代表式—NR⁹R¹⁰，—COR¹¹或—OR¹²基团之一，

式中

R⁹，R¹⁰，R¹¹和R¹²的定义如前，

或者R¹与R²，R²与R³，R³与R⁴，R⁵与R⁶，R⁶与R⁷，R⁷与R⁸分别形成5至7元饱和或不饱和的碳环，该碳环可任意地被下述基团取代：硝基，氰基，羟基，含有多至8个碳原子的直链或支链烷基，或者由式

— NR^9R^{10} 、— COR'' 或— OR^{12} 基团之一取代，

R^{14} 和 R^{15} 彼此相同或不同，各自

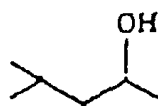
—代表氢，多至10个碳原子的烷基，该烷基可任意地由卤素，硝基，氰基，— NR^9R^{10} 、— COR'' 或— OR^{12} 取代，式中 R^9 ， R^{10} ， R'' 和 R^{12} 的定义如前，

或者代表含有6至10个碳原子的芳基，该芳基可任意地被下述基团取代：硝基，氰基，卤素，含有多至8个碳原子的烷基，烷氧基，烷氧羰基，或者是— NR^9R^{10} 基团，式中 R^9 和 R^{10} 的定义如前，

或者 R^{14} 和 R^{15} 一道形成5至7元饱和或不饱和碳环，

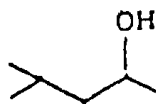
其前提是

- (a) 如果 R^1 代表甲氧基， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^7 ， R^{14} 和 R^{15} 代表氢， R^6 代表甲基，以及 R^2 代表下式基团：



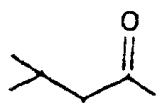
则 R^8 不能是羟基，甲氧基或乙酰基；或

- (b) 如果 R^1 代表甲氧基， R^3 ， R^4 ， R^{14} 和 R^{15} 代表氢， R^6 代表甲基以及 R^2 代表下式基团：



则 R^5 和 R^7 不能是溴， R^8 不能是羟基；或

- (c) 如果 R^1 代表甲氧基， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^7 ， R^{14} 和 R^{15} 代表氢， R^6 代表甲基以及 R^2 代表下式基团：



则 R^8 不能是甲氧基；或

(d) 如果 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^4 和 R^{15} 代表氢, R 代表下式基团:



则 R' 不能是甲氧基。

本发明的式 (I) 及式 (Ia) 新化合物呈现出出乎意料的有价值的药理作用。它们影响 ANP 的释放, 心脏收缩, 平滑肌紧张度, 水与电解质平衡, 另外, 它们既可部分地也可完全地起到洋地黄激动剂或拮抗剂的作用。

因此, 可将它们用作治疗病理性血压改变、尤其是抗高血压的药物, 和用作治疗心脏机能不全, 冠心病和洋地黄中毒的药物。

此外, 还可将它们用于治疗心律不齐, 肾功能不全, 肝硬化, 腹水, 肺水肿, 怀孕水肿或青光眼。

本发明的通式 (I) 和 (Ia) 化合物存在有立体化学异构体, 它们既可以表现为互为镜像体(对映异构体), 也可表现为互为非镜像体(非对映异构体)。本发明既涉及对映体, 也涉及外消旋体以及非对映异构体的混合物。如非对映体混合物一样, 采用已知的方法, 可以将外消旋体混合物分离成立体异构纯的单一成分[参见: E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw Hill, 1962]。

生理上可以接受的盐是本发明通式 (I) 和 (Ia) 化合物与无机或有机酸形成的盐, 这些酸包括: 盐酸, 氢溴酸, 磷酸或硫酸; 或者是所述化合物与有机羧酸或磺酸形成的盐, 这些酸的例子有: 乙酸, 马来酸, 甲酸, 苹果酸, 柠檬酸, 酒石酸, 乳酸, 苯甲酸或甲磺酸, 乙磺酸, 苯磺酸, 甲苯磺酸或萘磺酸。

通过下述方法可以制得本发明通式(I) 或(Ia) 化合物:

[A] 在惰性溶剂中, 将通式(II) 化合物与通式(III) 化合物缩合, 或者将通式(IIa) 化合物与通式(IIIa) 化合物缩合, 消除卤氢酸(如: 溴氢酸) , 得到通式(IV) 化合物, 通式(II) 为:



式中

R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 的定义如前,

X 代表氟, 氯, 溴或碘,

Y 代表 C_{1-6} 烷氧基或含有 6 至 10 个碳原子的芳氧基,

式(III) 为:

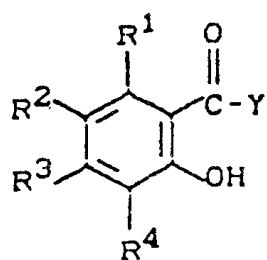


式中

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{14} 和 R^{15} 的定义如前, 并且

Z- 代表典型的羟基保护基, 例如, 四氢吡喃基,

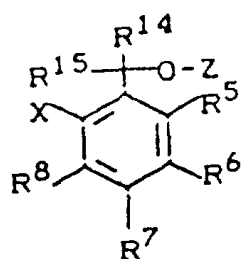
式(IIa) 为:



(IIa)

式中

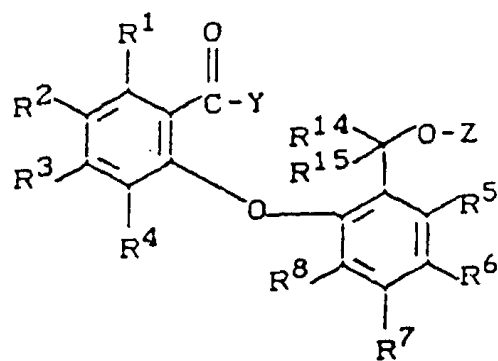
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 Y 的定义如前,
式(IIIa)为:



(IIIa)

式中

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{14} , R^{15} , X 和 Z 的定义如前,
式(IV)为:

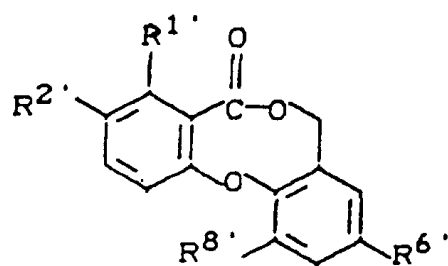


(IV)

式中

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{1'4}, R^{1'5}, Y$ 和 Z 的定义如前, 然后采用惯用方法使羟基去保护, 并使该化合物脱水环合; 无论是在缩合前, 还是在环合成通式(IV)化合物后, 采用下述已知方法, 可以在通式(II), (IIa), (III), 和(IIIa)化合物中引入取代基 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{1'4}$ 和 $R^{1'5}$, 所述已知方法包括: 烷化, 酰化, 取代, 加成, 消除, 重排, 氧化, 游离基反应或还原反应, 然后根据需要将它们转化为其他官能团; 或者

[B], 从式(Ib)天然物质开始, 采用方法[A]所提到的惯用方法和下文实施例所引用的方法, 引入取代基 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{1'4}$ 和 $R^{1'5}$, 所述方法包括在惰性溶剂中进行重排, 烷化, 酰化, 加成, 消除, 氧化, 游离基反应或还原, 根据需要, 可加入其他辅剂, 例如, 碱, 酸, 催化剂或活化剂, 并且, 也可以将式(Ib)中的 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{6'}$ 和 $R^{8'}$ 转化为其他官能团, 式(Ib)为:

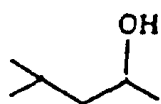


(Ib) (称之为“penicillide”)

式中

$R^{1'}$ 代表甲氧基,

$R^{2'}$ 代表下式基团:



$R^{6'}$ 代表甲基, 和 $R^{8'}$ 代表羟基。

作为适宜的惯用方法, 可以例举出下述反应:

a) 在惰性溶剂中, 根据需要, 在诸如碱, 酸或催化剂的存在下, 使式(I b) 天然物质或按方法[A] 所述方法制得的适宜衍生物与通式(V) 化合物反应一次或多次, 通式(V) 为:



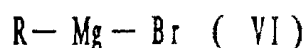
式中

R是上述 $R' - R^{15}$ 取代基之一所限定的范围, 但不能是氢,

D代表离去基团, 例如, 氯, 溴, 碘, $-SO_2-CH_3$ 或 $-SO_2-(C_6H_5)$
 $-p-CH_3$ 或

b) 在惰性溶剂中, 根据需要, 加入诸如碱或催化剂之类的辅剂, 使式(I b) 化合物或适宜的衍生物与下述化合物反应: 胺, 叠氮酸, 偶氮二羧酸二乙酯, 乙酸, 乙酸酐, 四氢吡喃, 亚硫酰氯, 甲磺酰氯, 2-吡咯烷酮-5-羧酸或羟胺; 或者

c) 在惰性溶剂中与通式(VI) 的格氏试剂反应, 式(VI) 为:



式中

R的定义如前, 或

d) 在惰性溶剂中用通式(VII) 化合物使之卤化, 式(VII) 为:



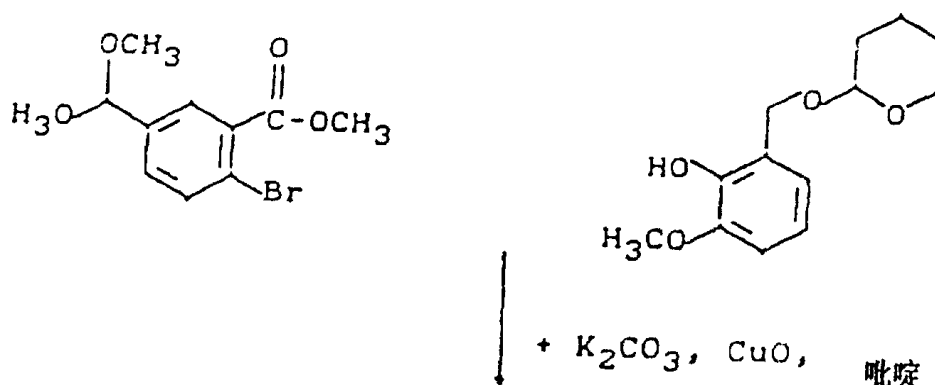
式中

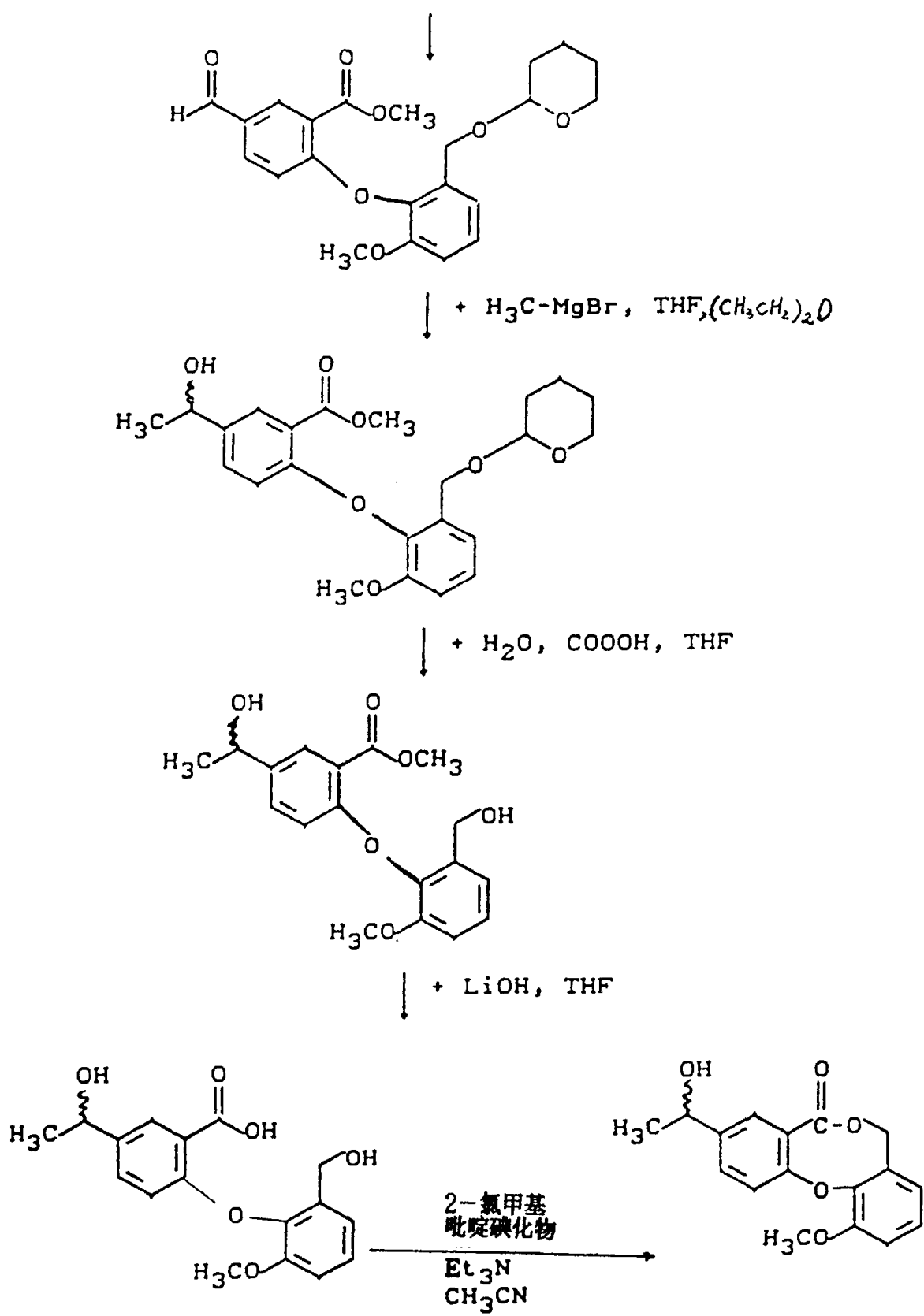
Hal 代表氟, 氯, 溴或碘, 和

E 代表前文引述的含有氟, 氯, 溴或碘的 $R' - R^{15}$ 中的某一取代基, 或代表 $-CH_2-NO_2$,

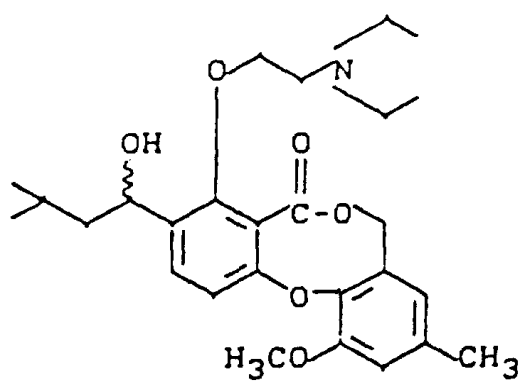
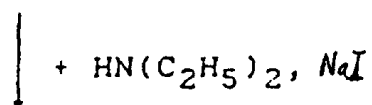
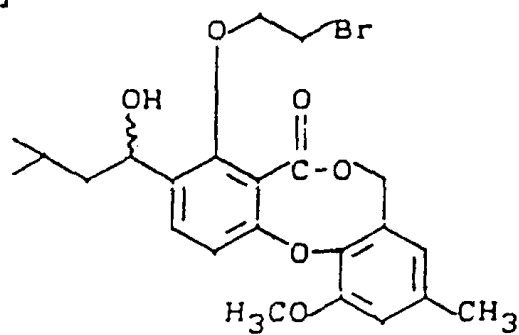
然后根据需要, 或者按照已知方法通过消除反应引入双键, 进行环氧化, 或采用惯用方法进行还原, 氧化或水解, 由此将取代基 $R' - R^{15}$ 引入通式 (Ib) 化合物和适宜的衍生物中, 或者将取代基 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{6'}$ 和 $R^{8'}$ 转化为其他官能团。

根据所采用的原料类型, 下列反应式可以代表本发明化合物的合成过程:

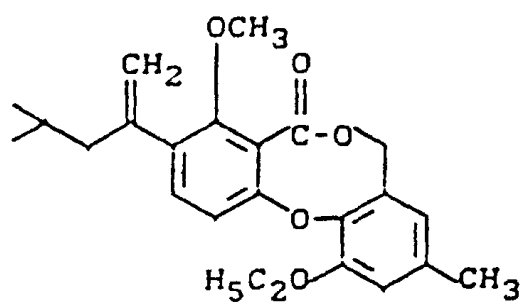
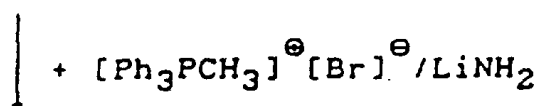
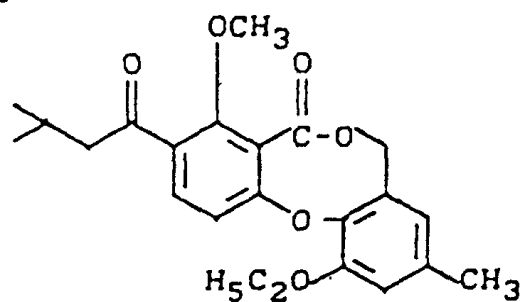




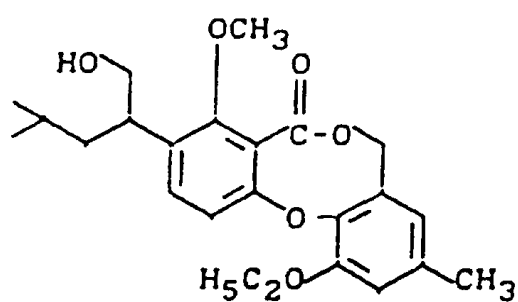
[B]



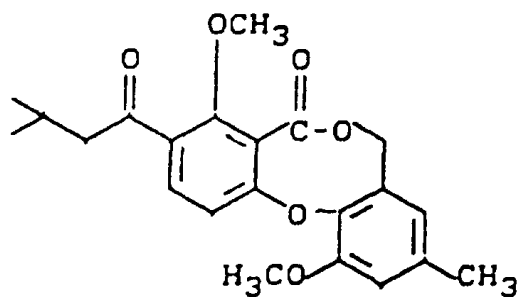
[B]



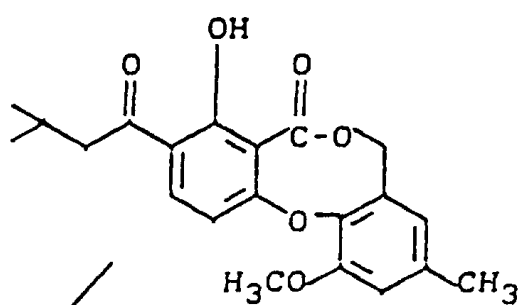
1.) 1,9-DBN
2.) NaOH/H₂O₂



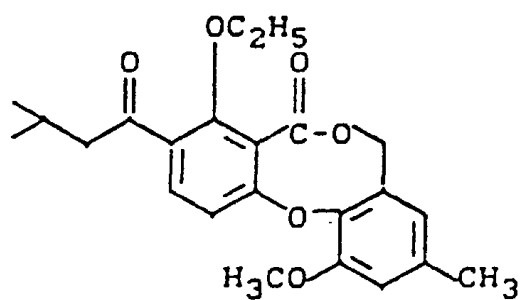
[B]



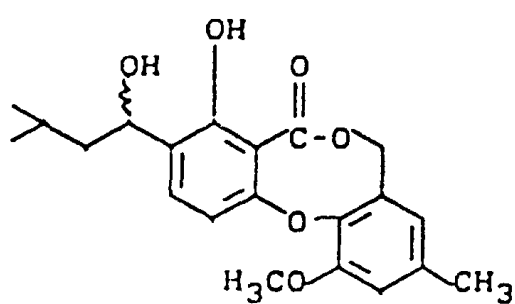
BBr₃, CH₂Cl₂

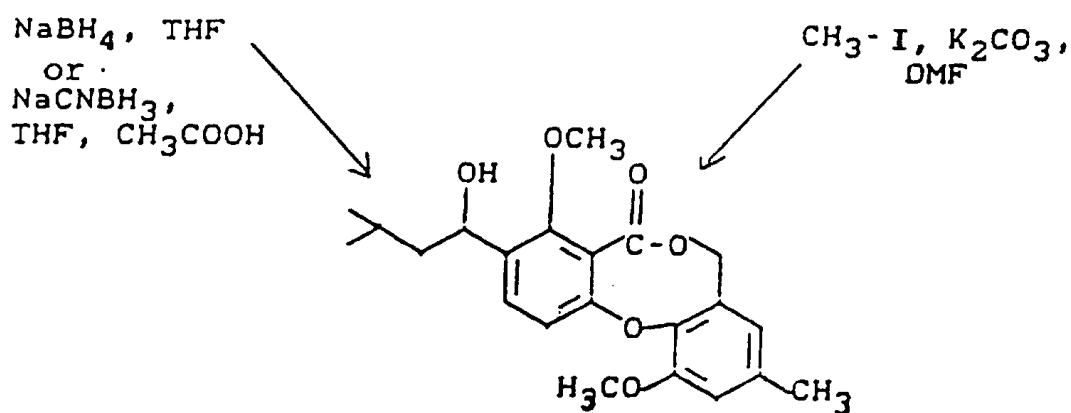


C₂H₅-I, K₂CO₃
DMF



NaCNBH₃, THF,
CH₃COOH





方法[A] - [B]

在方法[A] 和[B] 中可以采用的溶剂是惯用的在反应条件下不发生改变有机溶剂，这些溶剂最好包括醇类；例如，甲醇，乙醇，丙醇或异丙醇；或醚类，例如，乙醚，二噁烷，四氢呋喃，乙二醇二甲醚，或丁基甲基醚；或酮类，例如，丙酮或丁酮；或酰胺类，例如，二甲基甲酰胺或六甲基磷酸酰胺；或羧酸类，例如，乙酸或丙酸；或二甲亚砜；乙腈；乙酸乙酯；或卤代烃基，例如，二氯甲烷，氯仿或四氯化碳，或吡啶，甲基吡啶，或 N- 甲基哌啶。也可采用上述溶剂的混合物。

在所有方法中，反应温度可以在相对宽的范围改变，一般是在 -20°C 至 $+200^\circ\text{C}$ 之间，最好是在 -20°C 与 $+100^\circ\text{C}$ 之间，更常用的是各溶剂的沸点温度。

该反应可在常压下进行，但也可以在高压或减压下进行，一般是在常压下进行。

在实施本发明方法A和B具体步骤时，参于该反应各物质之间的比例可以是任意的。但是，一般采用等摩尔量的反应物进行该反应。

最好采用下述方法分离纯化本发明所述物质：即，采用减压蒸馏除去溶剂，并将残留物（只有经冰冷却后才可得到其结晶）用适宜的溶剂重结晶。在某些情况下，必须采用色谱法纯化本发明化合物。

适宜的碱是惯用的无机碱或有机碱，它们最好包括碱金属氢氧化物，例如，氢氧化钠，氢氧化锂或氢氧化钾，或者是碱金属碳酸盐，例如碳酸钠或碳酸钾，或碱金属醇盐，例如，甲醇钠或甲醇钾，或乙醇钠或乙醇钾，或者是有机胺，例如，三乙胺，甲基吡啶或 N- 甲基吡啶，或 2- 氯- N- 甲基吡啶 / 碘，或者是氨基化物，例如，氨基钠，氨基锂，二异丙基氨基锂，或者是有机金属化合物，例如，丁基锂或苯基锂。

用于各具体方法的催化剂是铜盐或其氧化物，最好是氧化铜或乙酸铜(II)，或者是碱金属碘化物，例如，碘化钠或碘化钾，在反应混合物中所加入的催化剂的量是 0.5 至 150 摩尔，最好是 5 至 50 摩尔。

可加入的致活剂是偶氮二羧酸或三苯膦，其用量为等摩尔或过量。

在前文所述的某种惰性溶剂中，在碱的作用下进行方法 [A] 所述缩合反应，该反应最好在吡啶中，在碳酸钾的作用下进行，而环合反应则最好采用乙腈，三乙胺和 2- 氯- N- 甲基吡啶 / 碘化物。

所采用的辅剂最好是缩合剂，当羧基被活化为酸酐时尤其要使用缩合剂。在本发明中采用的优选惯用缩合剂是，例如，碳化二亚胺，如：N, N' - 二乙基-，N, N- 二丙基-，N, N- 二异丙基或 N, N- 二环己基碳化二亚胺，N- (3- 二甲基氨基异丙基) - N' - 乙基碳化亚胺盐酸盐或 2- 氯- N- 甲基吡啶 / 碘化物。

采用已知的方法引入或除去羟基保护基，[见：Th. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1st. Edition J. Wiley & Sons, New York, 1981]。例如，通过酸性水解或碱性水解，或通过氢解，可以除去该保护基。

在碳酸钾存在下，在某种上述惰性溶剂中，最好是在二甲基甲酰胺中，进行烷化反应。

进行还原反应的一般条件是：采用金属氢化物或硼氢化物，最好以硼氢化钠和氰基硼氢化钠作氢化剂，在惰性溶剂（例如醚）中，最好是在四氢呋喃，二乙醚或二噁烷中，以 -20°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ ，最好是 0°C 至 $+50^{\circ}\text{C}$ 的反应温度，在常压下进行该还原反应。

另外，也可以在惰性溶剂中，在贵金属催化剂存在下，通过氢化法也可完成该还原反应，所述惰性溶剂包括醇类，例如，甲醇，乙醇，丙醇或异丙醇，所述催化剂包括载于骨炭上的铂，钯，以及阮尼镍。该反应温度为 0°C 至 150°C ，最好是室温至 $+100^{\circ}\text{C}$ ，反应压力是常压或高压。

将羰基还原为烃的一般方法是：在上述溶剂中，最好是在诸如四氢呋喃或乙醚之类的醚中，采用还原剂或采用水合肼和碱进行反应，所述还原剂包括锌汞齐和酸（如盐酸）；所述碱是氢氧化钠或氢氧化钾。将醛肟或酮肟还原为相应胺的一般方法是：采用上述金属氢化物，最好是采用氢化铝锂，或者采用锌和乙酸，氢硼酸，醇钠进行反应，或者采用前述催化氢化法进行反应。

将烷氧羰基还原为醇的一般方法是：在惰性溶剂中采用氢化物进行还原，所述氢化物最好是氢化铝锂；所述溶剂是醚类，烷烃类或卤代烷烃基或它们的混合物，但最好是醚，例如，乙醚，四氢呋喃或二噁烷；该反应温度是 0°C 至 $+150^{\circ}\text{C}$ ，最好是 $+20^{\circ}\text{C}$ 至 $+100^{\circ}\text{C}$ ，反应压力是常压。

将醇氧化为醛和酮的一般方法是：在常压下，在 -20°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ ，最好是在 0°C 至 50°C 的范围内，在所述溶剂中，采用下述氧化剂进行反应，所述氧化剂包括：重铬酸盐，高锰酸钾，溴，二氧化锰，二吡啶-铬(VI)氧化物，重铬酸吡啶，二甲基吡啶-三氧化铬复合物，

载于硅藻土上的碳酸银，亚碘酰苯，四乙酸铅-吡啶，氯铬酸吡啶/或琼氏试剂，其中最好是采用氯铬酸吡啶/。

进行维悌希(Wittig)反应的一般方法是：在惰性溶剂中，在碱存在下，采用四烷基-或芳基取代磷卤化物，最好是采用三苯基甲基溴化磷进行反应；所述溶剂包括醚类，最好是四氢呋喃；所述碱最好是氨基锂；该反应温度是 -10°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ ，最好是室温；反应压力是常压。

进行取代反应的一般方法是：在前述惰性溶剂中，或者是在水中，最好是在水，甲酸，甲醇，乙醇，二甲基甲酰胺或它们的混合物中，根据需要在某一前述碱或催化剂存在下进行反应，反应温度为 -60°C 至 $+200^{\circ}\text{C}$ ，最好是 0°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ ，反应压力为常压。

在前述的某一惰性溶剂中，最好在二甲基甲酰胺中，在 -10°C 至 $+150^{\circ}\text{C}$ ，最好是在 $+25^{\circ}\text{C}$ 至 $+80^{\circ}\text{C}$ ，于常压下进行卤化反应。

对于前文未加详细描述的介绍取代基 $\text{R}'-\text{R}$ 的反应，例如，酰化，亲核或亲电取代，游离基反应，消除和重排反应，可参照下述文献所述已知方法实施：参见：

[例如： C. Ferri, *Reaktionen der organischen Synthese* (Reactions of Organic Synthesis), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978 and J. March, *Advanced Organic Chemistry*, second edition, McGraw Hill Book Company].

通式(II)，(IIa)，(III)，(IIIa)和(IV)化合物本身是已知化合物，或者可由下述惯用方法制得，参见：

[Tietze and Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch chemischen Praktikum* (Reactions and Syntheses in Organic Chemical Practice), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1981; W. Fuerer, H.W. Gschwend, *J. Org. Chem.* **44**,

1133-1136 (1979); F.W. Vierhapper, E. Trengler, K. Kratzl, Monatshefte für Chemie, 106, 1191-1201 (1975); John A. Elix and Vilas Jayanthi, Aust. J. Chem. 1987, 40 1841-1850].

按照 "Tetrahedron Letters, 45, pp. 3941-3947 (1974)" 上公开的方法不能制得式(1b) 化合物。但是, 采用惯用方法, 借助于 *Penicillium funiculosum* Thom 新菌株可分离得到这类化合物, 参见: Bodencoaschtechnik zur Isolierung von Boden-und Rhizosphärenpilzen, Methoden des mykologischen Laboratoriums (从土壤中分离真菌和孢子体的土壤洗涤技术—真菌学实验室方法), H. Kreisel, F. Schauer, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1987]。该菌株的培养物于1989年3月8日存放于Braunschweig 的德国微生物保藏中心, 其登记号为DSM 5249。

通式(V), (VI), 和(VII) 是已知化合物, 或者可由已知方法制得: 参见: J. March, "高等有机化学" 第二版。

新的和已知的式(I) 和(Ia) 化合物均呈现出令人意外的, 有用的药理作用。它们影响 ANP 的释放, 心脏收缩, 平滑肌紧张度, 水与电解质平衡, 既可以部分、也可以全部地起到洋地黄激动剂或洋地黄拮抗剂的作用。

因此, 可将它们用于治疗病理性血压改变或心功能不全, 并且用于治疗冠心病或用于治疗洋地黄中毒。

此外, 还可将它们用于治疗心律不齐, 肾功能不全, 肝硬化, 腹水, 肺水肿, 脑水肿, 怀孕水肿或表光眼。

本发明者研究了3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4, 11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b,g]-[1,5]-二氧杂环辛烷-5-酮对患“肾缩型”高血压("Reduced renal mass" hypertonia)

大鼠之降压作用。按 von Hvert 等(1983)所述方法, 切除动物肾脏 5/6, 同时以服用 0.5% 盐水溶液代替饮水, 制得了“肾缩型”高血压的动物模型。

实施例39 化合物作用于这种类型的高血压时, 口服ED (降低间接测得的非麻醉大鼠的收缩压20%) 是100毫克/公斤体重。

在离体大鼠心房中测得, 实施例 12, 34, 74, 和 76 化合物刺激 ANP 释放的百分率分别是292%, 265%, 196%, 和 192%。采用放射免疫法测得了溶液中的 ANP 浓度[J. P. Stasch, H. Grote, S. Kazda, C. Hirth, Dynorphin Stimulates the release of ANP from the isolated rat atria, Eur. J. Pharmacol. 159, 101 (1989)]。

采用已知方法, 用惰性的、无毒的适宜于制药的赋形剂或溶剂, 将新的活性化合物转化成惯用的制剂, 例如, 片剂, 包衣片剂, 小丸剂, 颗粒剂, 气雾剂, 糖浆, 乳化剂, 混悬液和溶液。为此, 在每种制剂中, 具有治疗作用的化合物应占全部混合物的约 0.5—90% (重量), 即, 其含量应达到所要求的剂量范围。

用溶剂和/或赋形剂稀释活性化合物即可制得上述制剂, 如有必要, 还可采用乳化剂和/或分散剂, 例如, 在用水作稀释剂时, 根据需要, 可采用有机溶剂作为辅助溶剂。

值得推荐的助剂包括:

水, 非毒性有机溶剂, 例如, 石蜡类(如: 矿物油馏份), 植物油(例如, 花生/芝麻油), 醇类(如: 乙醇, 甘油), 赋形剂类, 例如天然矿物粉末(如: 高岭土, 矾土, 滑石粉, 白垩), 人工矿物粉(如: 高分散氧化硅, 硅酸盐), 糖类(例如, 蔗糖, 乳糖和葡萄糖), 乳化剂(例如, 聚乙二醇脂肪酸酯, 聚乙二醇脂肪醇醚, 烷基磺酸盐, 芳基磺酸盐), 表面活性剂(例如, 木素亚磺酸盐废液, 甲基纤维素, 淀粉和聚乙烯吡咯烷酮), 润滑剂(例如, 硬脂酸镁, 滑

石粉，硬脂酸和月桂基硫酸钠)。

按一般方法用药，最好是口服或非胃肠道给药，特别是经舌或静脉给药。就口服给药而言，除上述赋形剂外，在片剂中当然也可以含有其他成份，例如，与各种添加剂(如：淀粉，最好是土豆淀粉，明胶等)一起加入的柠檬酸钠，碳酸钙和磷酸二钙。此外，还可加入用于制片的润滑剂，例如，硬脂酸镁，月桂基硫酸钠和滑石粉。就含水混悬液而言，除加入上述添加剂外，还可以在活性化合物中加入各种调味剂或着色剂。

就胃肠道外给药而言，可采用适宜的液体赋形剂制成活性化合物的溶液。

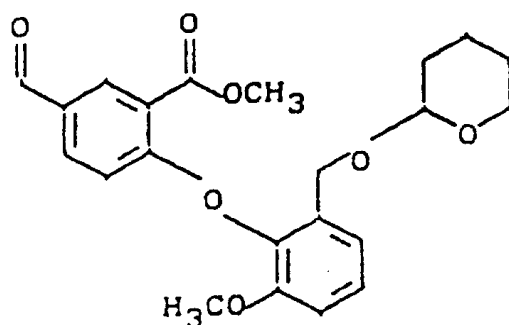
经证实，静脉给药时，产生药效的一般给药剂量是约0.001至1毫克/公斤，最好是约0.01至0.5毫克/公斤体重，而在口服给药中，剂量约为0.01至20毫克/公斤，最好是0.1至10毫克/公斤体重。

尽管如此，根据下述具体情况，也可以偏离上述剂量范围，即，要考虑到体重或给药途径，个体对药物的表现，制剂类型，用药时间或给药的间隔。因此，在某些情况下，低于前述剂量的下限即足以取得疗效，而在另一些情况下，则必须超出前述剂量的上限。大剂量给药时，最好在一天当中分多次给药。

起始化合物的制备：

实施例1

5-甲酰基-2-[2-甲氧基-6-(2-四氢吡喃氧基甲基)]
-苯氧基苯甲酸甲酯



将 10 g (34.6 mmol) 2- 溴-5- 二甲氧基甲基苯甲酸甲酯溶于 25 ml 无水吡啶中, 在该溶液中加入 8.2 g (34.6 mmol) 2- 甲氧基-6- (2- 四氢吡喃基氧基甲基) 苯酚, 5.3 g (38 mmol) 碳酸钾, 和 3.0 g (38 mmol) 氧化铜。将该混合物加热至 130 ℃, 3 小时后补加 3.0 g (38 mmol) 氧化铜。在反应时间达 12 小时后, 蒸馏除去溶剂, 将残余物移至二氯甲烷中, 并用稀盐酸抽提该混合物, 用水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 减压蒸发, 采用硅胶柱层析纯化残余物, 用石油醚 / 醚 (1: 1) 洗脱。

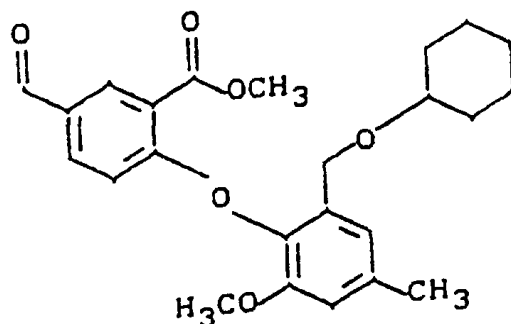
得量: 6.5 g (收率: 48 %)

MS: (EI) : 400, 315, 300, 255, 239

SF: C₂₂H₂₄O₇ (400)。

实施例 2

5- 甲酰基-2- [2- 甲氧基-4- 甲基-6- (2- 四氢吡喃氧基甲基)] -3- 苯氧基苯甲酸甲酯



按照类似于实施例 1 的方法制得了题目化合物。

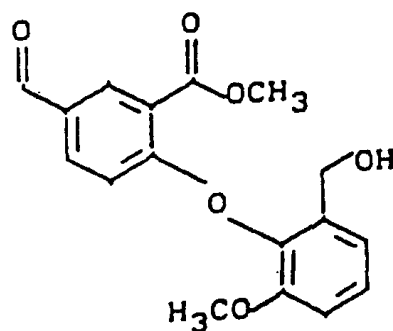
收率: 78 %

MS: (EI) : 414, 314, 269, 135

SF: C₂₃H₂₆O₇ (414)。

实施例 3

5-甲酰基-2-(6-羟甲基-2-甲氧基)苯氧基苯甲酸甲酯



将100mg (0.25mmol) 实施例1化合物溶解在由2ml 乙酸, 1ml 四氢呋喃和0.5ml 水组成的混合物中, 将该混合物在50℃加热4小时, 于室温下再反应12小时后, 将该混合物减压浓缩, 残余物与甲苯共蒸馏三次, 硅胶柱层析纯化, 用石油醚/乙酸乙酯(2:1)洗脱。

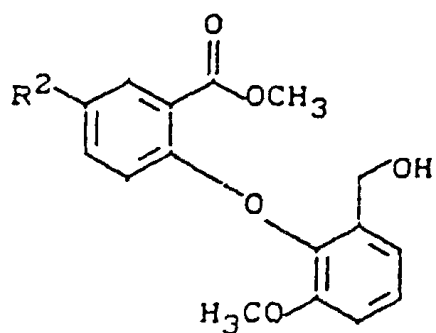
得量: 60.5mg (收率: 76%)

MS: (EI): 316, 255, 180, 148, 136

SF: C₁₇H₁₆O₆ (316)。

按照类似于实施例3的方法, 制得了表I列出的化合物:

表 1

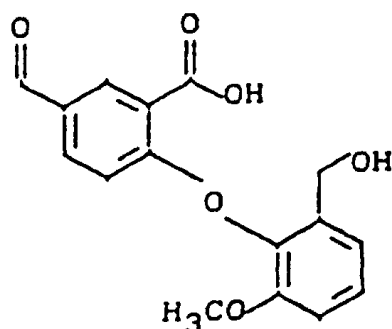


实施例号	R ²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF *
IV		374, 255, 239, 220, 205	C ₂₁ H ₂₆ O ₆ (374)
V		346, 285, 269, 255, 239	C ₁₉ H ₂₂ O ₆ (346)
VI		360, 255, 239, 181	C ₂₀ H ₂₄ O ₆ (360)
VII		408, 317, 137	C ₂₄ H ₂₄ O ₆ (408)
VIII		394, 317, 269, 226,	C ₂₃ H ₂₂ O ₆ (394)
IX		428, 351, 179, 153,	C ₂₃ H ₂₁ ClO ₆ (428)
X		388, 181, 151	C ₂₂ H ₂₈ O ₆ (388)

*SF = 分子式

实施例11

5-甲酰基-2-(6-羟甲基-2-甲氧基)苯氧基苯甲酸



将 300g (0.95mmol) 实施例3 化合物溶解在15ml 四氢呋喃中，加入 7.3ml 0.2N 氢氧化锂的水溶液，在6℃反应16小时，在该溶液中加入 6ml 32% 浓盐酸。析出结晶，2小时后，抽滤收集沉淀，用少许水洗涤残余物，用五氧化二磷干燥。

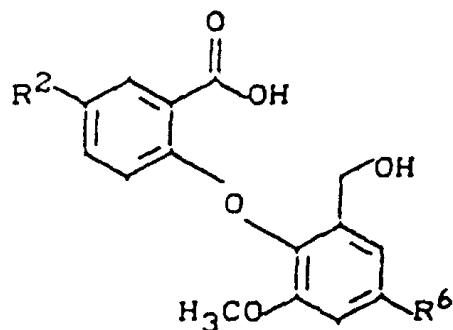
得量：192mg (收率：67%)

MS: (EI): 302, 166, 148, 136

SF: C₁₆H₁₄O₆

按照类似于实施例11的方法，制得了下列表2 化合物：

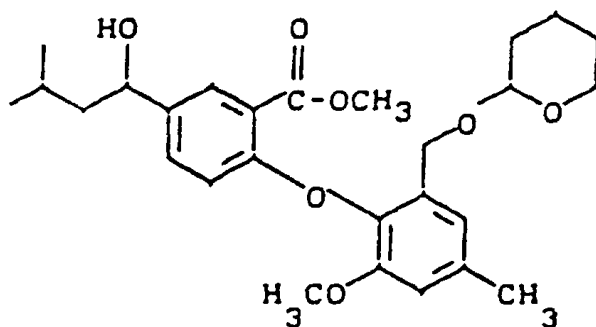
表 2



实施例号	R ²	R ⁶	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
XII		H	360, 342, 255, 206, 167	C ₂₀ H ₂₄ O ₆ (360)
XIII		H	332, 167, 137	C ₁₈ H ₂₀ O ₆ (332)
XIV		H	346, 167, 149, 137	C ₁₉ H ₂₂ O ₆ (346)
XV		H	394, 376, 303, 137	C ₂₃ H ₂₂ O ₆ (394)
XVI		H	380, 227, 137	C ₂₂ H ₂₀ O ₆ (380)
XVII		H	414, 257, 223	C ₂₂ H ₁₉ ClO ₆ (414)
XVIII		CH ₃	374, 356 206, 188 151	C ₂₁ H ₂₆ O ₆ (374)

实施例19

5-(1-羟基-3-甲基丁基)-2-[2-甲氧基-4-甲基-6-(2-四氢唑喃氧基甲基)]苯氧基苯甲酸甲酯



按照类似于实施例140的方法，制得了题目化合物。

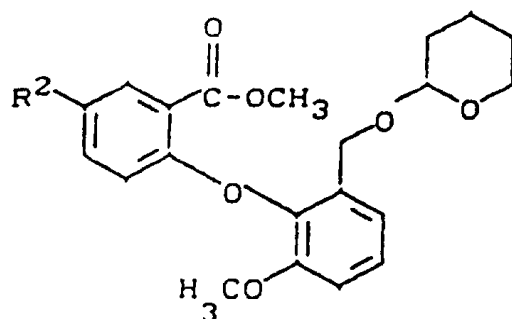
收率：50%

MS: (EI): 472, 327, 315, 285, 253

SF: C₂₇H₃₆O₇ (472)

按照类似于实施例140的方法制得了下列表2a化合物。

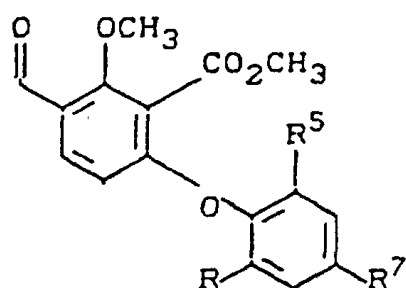
表 2



实施例号	R ²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
XX		458, 313 301, 239, 181	C ₂₆ H ₃₄ O ₇ (458)
XXI		430, 344, 301, 285, 239	C ₂₄ H ₃₀ O ₇ (430)
XXII		DCI: 462(M+NH ₄), 444, 427, 361, 343	C ₂₅ H ₃₂ O ₇ (444)
XXIII		DCI: 493 (M+H ⁺), 409, 334, 316, 299	C ₂₉ H ₃₂ O ₇ (492)
XXIV		478, 393, 333, 239	C ₂₈ H ₃₀ O ₇ (478)
XXV		512, 394, 275	C ₂₈ H ₂₉ ClO ₇ (512)

按类似于实施例1的方法制得了表2b化合物:

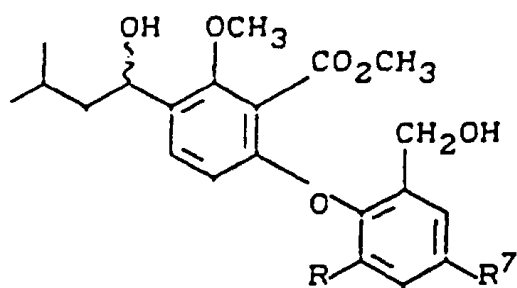
表 2b



实施例号	R ⁵	R ⁷	R	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
XXVI		H	OCH ₃	430, 330 285, 269	C ₂₃ H ₂₆ O ₈ (430)
XXVII		CH ₃	H	414, 269, 253,	C ₂₃ H ₂₆ O ₇ (414)
XXVIII		Br	OCH ₃	510, 508, 410, 408, 378	C ₂₃ H ₂₅ BrO ₃ (509)
XXIX		CH ₃	OCH ₃	374, 324, 299, 256, 164	C ₂₀ H ₂₂ O ₇ (374)

按类似于实施例3的方法，制得了表2C化合物：

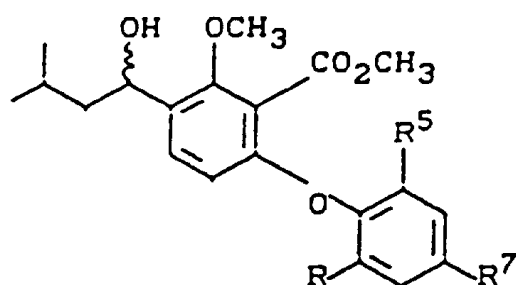
表 2C



实施例号	R^7	R	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
XXX	H	OCH_3	404, 347 285, 269 242	$C_{22}H_{28}O_7$ (404)
XXXI	CH_3	H	398, 342	$C_{22}H_{28}O_6$ (388)
XXXII	Br	OCH_3	484, 482	$C_{22}H_{27}BrO_7$ (483)

按类似于实施例140的方法，制得了表2d化合物：

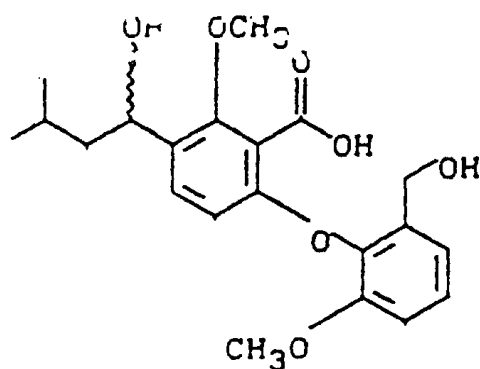
表 2d



实施例号	R ⁵	R ⁷	R	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
XXXIII		H	OCH ₃	488, 347, 331, 299, 269	C ₂₇ H ₃₆ O ₆ (488)
XXXIV		CH ₃	H	490, (M+NH ₄) ⁺ , 455, 388, 371, 253	C ₂₇ H ₃₆ O ₇ (472)
XXXV		Br	OCH ₃	568, 566, 425, 409, 349	C ₂₇ H ₃₅ BrO ₈ (567)
XXXVI		CH ₃	OCH ₃	432, 375, 326, 297, 165	C ₂₄ H ₃₂ O ₄ (432)

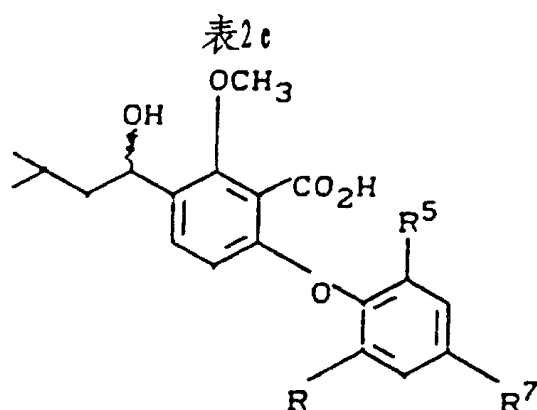
实施例37

5-(1-羟基-3-甲基丁基)-2-(6-羟甲基-2-甲氧基)
苯氧基-6-甲氧基苯甲酸



将 105mg (0.26mmol) 实施例30 化合物溶解在 2ml 甲醇中, 加入 145mg (2.6mmol) KOH, 于室温下反应12小时后, 减压浓缩, 将残留物移至水中, 用稀盐酸酸化该混合物, 用二氯甲烷提取水相, 合并有机相, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 所得产生未作进一步的定性分析。

按类似于实施例37的方法制得了表2c 化合物:

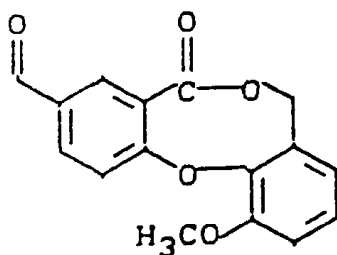


实施例号	R ⁵	R ⁷	R	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
XXXVIII	-CH ₂ OH	CH ₃	H	374	C ₂₁ H ₂₆ O ₆ (374)
XXXIX	-CH ₂ OH	Br	OCH ₃	469	C ₂₁ H ₂₅ BrO ₇ (469)
XL	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	OCH ₃	418	C ₂₃ H ₃₀ O ₇ (418)

实施例

实施例I

3- 甲酰基-11- 甲氧基-7H- 二苯并[b, g] [1, 5] - 二氧杂环辛烷-5- 酮



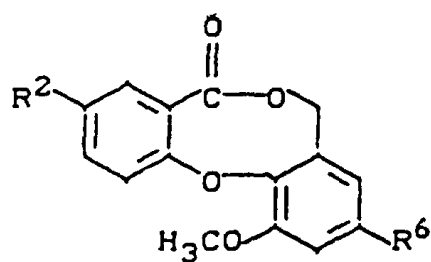
将180 mg (0.6 mmol) 实施例11化合物和663 μ l (4.8 mmol) 三乙胺溶于40 ml 无水乙腈中, 然后, 在80℃滴加溶于 40 ml 无水乙腈中的609 mg (2.4 mmol) 2- 氯-1- 甲基吡啶/碘化物, 滴加时间是 6 小时。在80℃反应 1 小时后, 减压浓缩该混合物, 将残留物移至二氯甲烷中, 用水洗涤该溶液, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 采用硅胶柱层析纯化, 用石油醚/ 乙酸乙酯(4: 1) 洗脱, 在分离过程中将洗脱剂变为石油/ 乙酸乙酯(1: 2) 。

得量: 73 mg (收率: 43 %)

MS: EI: 284, 239, 136

SF: C₁₆ H₁₂ O₅ (284)

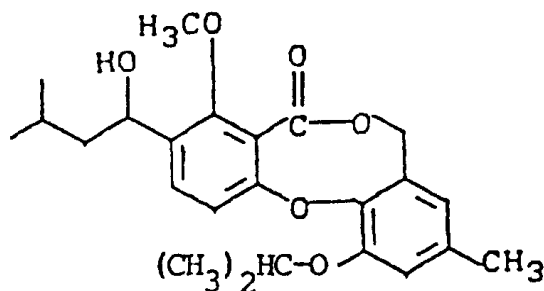
按照类似于实施例1 的方法制得了下列表3 化合物:



实施例号	R ²	R ⁶	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
2		H	342, 285, 149, 137,	C ₂₀ H ₂₂ O ₅ (342)
3		H	314, 285, 149, 137	C ₁₈ H ₁₈ O ₅ (314)
4		H	328, 285, 149, 137	C ₁₉ H ₂₀ O ₅ (328)
5		H	376, 285, 149, 137	C ₂₃ H ₂₀ O ₅ (376)
6		H	362, 283, 227, 213	C ₂₂ H ₁₈ O ₅ (362)
7		H	396, 282, 139	C ₂₂ H ₁₇ ClO ₅ (396)
8		CH ₃	356, 299 151	C ₂₁ H ₂₄ O ₅ (356)

实施例9

3-(1-羟基-3-甲基丁基)-11-(1-甲基乙氧基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b,g*][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



在25℃，充氩下，将200mg(0.54mmol)青霉菌内酯 (penicillide) [1b] 在2ml二甲基甲酰胺中与碘代异丙烷(0.5ml, 50mmol)及无水碳酸钾(160mg, 1.14mmol)一道搅拌12小时，减压蒸发后，将残余物移至1N的盐酸水溶液中，用乙醚彻底提取该混合物，干燥有机层，蒸发，残余物经硅胶柱层析纯化，用石油醚/醚(1:1)洗脱，经薄层层析纯化洗脱液，合并之，蒸发。

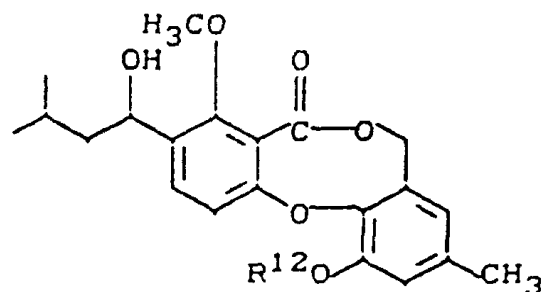
得量: 169mg(收率: 72%) 无色固体。

MS (EI): 414, 357, 315, 297, 269, 243, 219

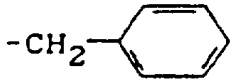
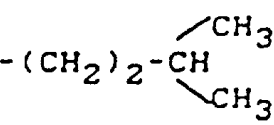
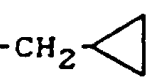
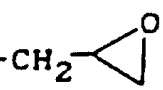
SF: C₂₄H₃₀O₆ (414)

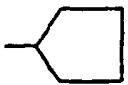
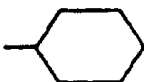
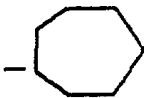
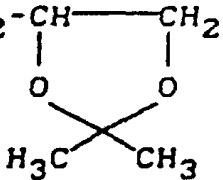
按照类似于实施例9的方法制得了下述表4, 5, 6和7所示化合物:

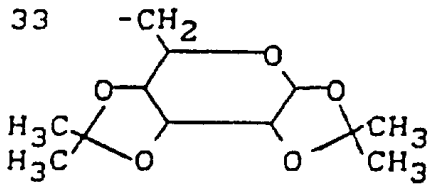
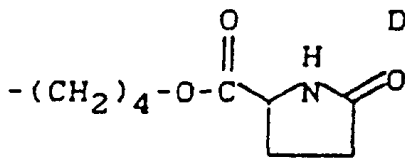
表 4



实施例号	R ¹²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
10	-(CH ₂) ₄ -Br	508, 506, 490, 488 451, 449 269, 137, 135	C ₂₅ H ₃₁ BrO ₆ (507)
11	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}-\text{---} \end{array} $	DCI: 504, 486, 469, 448, 413	C ₂₇ H ₃₄ O ₈ (486)
12	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array} $	458, 401, 283, 255	C ₂₅ H ₃₀ O ₈ (458)
13	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array} $	429, 372, 326, 297, 274	C ₂₃ H ₂₇ NO ₇ (429)
14	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{CH}_2-\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} $	428, 371, 269, 243	C ₂₅ H ₃₂ O ₆ (428)
15	$ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 $	476, 419, 401, 105	C ₂₉ H ₃₂ O ₆ (476)

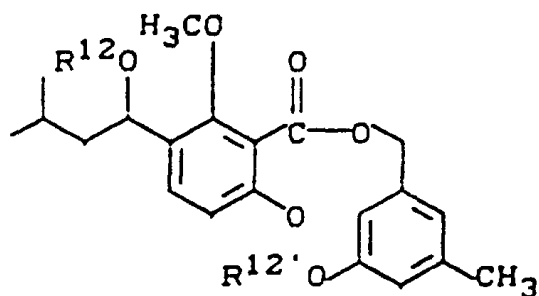
实施例号	R ¹²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
16		462, 405, 91	C ₂₈ H ₃₀ O ₆ (462)
17		492, 354, 315, 269	C ₂₉ H ₃₂ O ₇ (492)
18	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	456, 399 369, 353 269	C ₂₇ H ₃₆ O ₆ (456)
19		442, 385, 357, 339	C ₂₆ H ₃₄ O ₆ (442)
20	-CH ₂ -CH=CH ₃	412, 355, 309	C ₂₄ H ₂₈ O ₆ (412)
21	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	414, 357, 329, 311	C ₂₄ H ₃₀ O ₆ (414)
22		426, 369, 269, 179	C ₂₅ H ₃₀ O ₆ (426)
23	-CH ₂ -CH ₃	400, 343, 313, 297	C ₂₃ H ₂₈ O ₆ (400)
24		428, 371 341, 335	C ₂₄ H ₂₈ O ₇ (428)

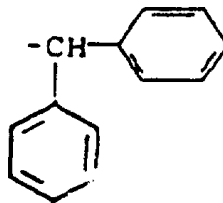
实施例号	R ¹²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
25	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 	488, 431, 413	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (488)
26	$-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	514, 457, 439, 427, 297	$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_8$ (514)
27	$-(\text{CH}_2)_6-\text{OH}$	472, 397 369, 297	$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (472)
28	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$	430, 373, 355, 343, 337	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_7$ (430)
29		440, 383, 315, 269	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (440)
30		454, 315, 269, 243, 219	$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (454)
31		468, 411, 315, 269	$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (468)
32	$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$ 	486, 471, 429, 353, 341, 115	$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_8$ (486)

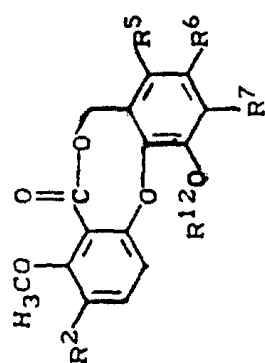
实施例号	R ¹²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
33		FAB: 614, 597, 269	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₁ (614)
34		DCI: 556, 538, 462, 444, 427	C ₃₀ H ₃₇ NO ₉ (555)
35	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	426, 372, 315, 269	C ₂₅ H ₃₀ O ₆ (426)

Fab*: 高速原子轰击

表 5



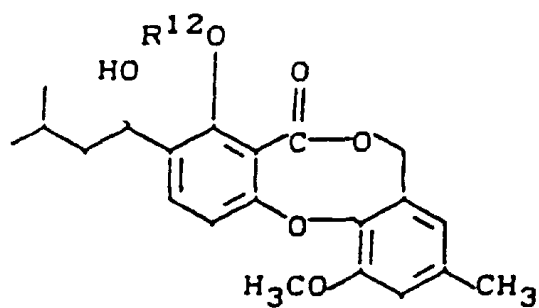
实施例号	$R^{12}/R^{12'}$	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
36	$R^{12} = R^{12'}$ $= -CH_2-$ 	DCI: 445, 354, 298	$C_{35}H_{36}O_6$ (552)
37	$R^{12} =$  $R^{12} = H$	538, 400, 252, 168	$C_{34}H_{34}O_6$ (538)
38	$R^{12} = H$ $R^{12} = -CH_2O-(CH_2)_2-OCH_3$	460, 354, 89	$C_{25}H_{32}O_8$ (460)



实施例号	R ²	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
39		Br	CH ₃	H	CH ₃	466, 464 409, 407 363, 361, 322, 320	C ₂₂ H ₂₅ BrO ₆ (465)
40		H	CH ₃	Br	CH ₃	466, 464, 409, 407 362, 360	C ₂₁ H ₂₅ BrO ₆ (465)
41		Br	CH ₃	Br	CH ₃	546, 544, 542, 489, 487, 485, 443, 441, 439	C ₂₂ H ₂₄ Br ₂ O ₆ (544)
42		H	CH ₃	H	H	354, 343, 269, 163	C ₂₁ H ₂₂ O ₅ (354)
43		H	CH ₃		CH ₃	426, 369	C ₂₅ H ₃₀ O ₆ (426)

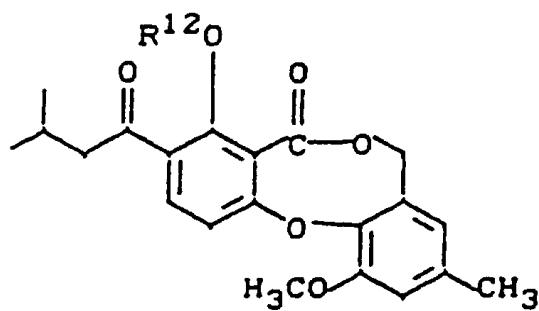
表 6

表 7

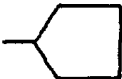
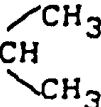
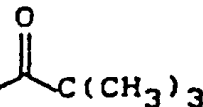


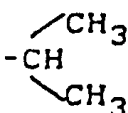
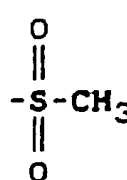
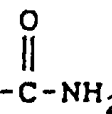
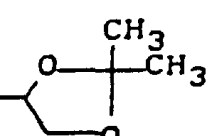
实施例号	R ¹²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
44		428, 371, 297, 269	C ₂₄ H ₂₈ O ₇ (428)
45	-CH ₂ -CH ₂ -OH	416, 209 151	C ₂₃ H ₂₈ O ₇ (416)

表 8



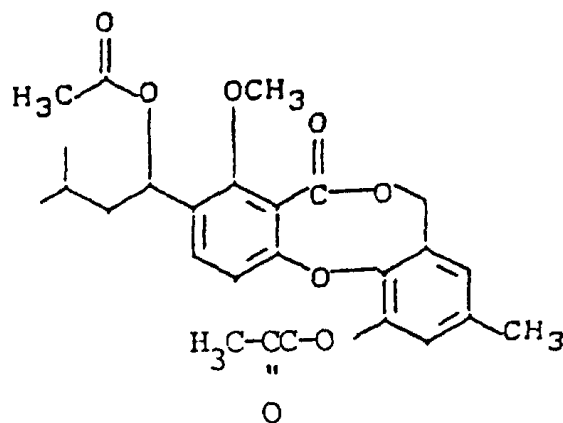
实施例号	R ¹²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
46		FAB: 491 (M+H ⁺) 154, 121	C ₂₉ H ₃₀ O ₇ (490)

实施例号	R ¹²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
47		438, 370 150	C ₂₆ H ₃₀ O ₆ (438)
48	-CH ₂ - 	426, 369, 151, 132	C ₂₄ H ₂₆ O ₇ (426)
49	-CH ₂ -CH ₂ -Br	478, 476, 420, 418, 353	C ₂₃ H ₂₅ BrO ₆
50	-CH- 	412, 370 150	C ₂₄ H ₂₈ O ₆ (412)
51	-CH ₂ -CH ₃	398, 341, 312, 297 151	C ₂₃ H ₂₆ O ₆ (398)
52	-CH ₂ - 	460, 403, 384, 354, 327	C ₂₈ H ₂₈ O ₆ (460)
53	-CH ₂ -CH=CH ₂	410, 297, 240, 177	C ₂₄ H ₂₆ O ₆ (410)
54	-CH ₂ - 	424, 297, 283, 269	C ₂₅ H ₂₈ O ₆ (424)
55	-CH ₂ - 	484, 428, 384, 327, 177	C ₂₇ H ₃₂ O ₈ (484)

实施例号	R ¹²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
56	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	412, 312, 297, 151	C ₂₄ H ₂₈ O ₆ (412)
57	-CH ₂ -CH ₂ - 	474, 432, 417, 370, 150	C ₂₉ H ₃₀ O ₆ (474)
58	-CH-(C ₆ H ₅) ₂	DCI: 554(M+NH ₄ ⁺) 537, 453, 371, 167	C ₃₄ H ₃₂ O ₆ (536)
59	-CH ₂ - 	426, 370, 297, 151	C ₂₅ H ₃₀ O ₆ (426)
60	-(CH ₂) ₄ -Br	506, 504, 297, 177	C ₂₅ H ₂₉ O ₆ Br
61		448, 391, 283, 151	C ₂₂ H ₂₄ O ₈ S (448)
62	-CH ₂ - 	427, 370, 312, 295, 269	C ₂₃ H ₂₅ NO ₇ (447)
63	-CH ₂ - 	484, 469, 370, 353, 269	C ₂₇ H ₃₂ O ₈ (484)

实施例64

3-(1-乙酰氧基-3-甲基丁基)-11-甲基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



在无水条件下，于25℃，将100mg(0.27mmol)青霉菌内酯(1b)在2ml吡啶及1ml乙酸酐中搅拌14小时，减压蒸发该反应混合物，将残留物移至二氯甲烷中，用水洗涤该溶液，干燥，残余物经硅胶柱层析，用己烷/乙醚洗脱。

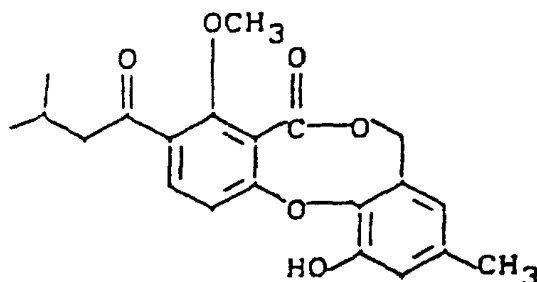
得量：61mg(收率：50%) 无色固体

MS: (EI): 456, 414, 354, 315, 298, 285, 269, 219

SF: C₂₅H₂₈O₈(456)

实施例65

11-羟基-4-甲氧基-9-甲基-3-(3-甲基丁烷-1-酮基)-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



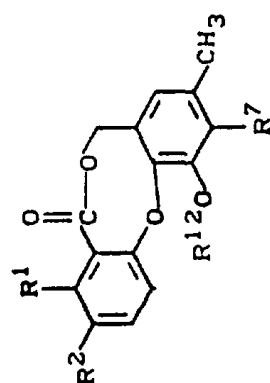
于25℃，充氮下，将800mg(2.2mmol)青霉菌内酯(1b)在15ml二氯甲烷中与880mg(4.1mmol)氯铬酸吡啶/一道搅拌3小时，加入200ml乙醚后，该混合物经硅胶Si60过滤，将滤液蒸发，残留物经硅胶层析纯化，用石油醚/乙醚(1:1)洗脱。

得量: 363mg(收率: 45%) 无色固体

MS: (EI): 370, 313, 177

SF: $C_{21}H_{22}O_6$ (370)

按类似于实施例65的方法制得了表9化合物:

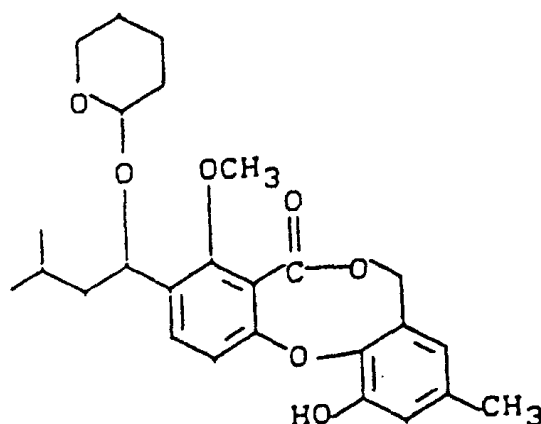


实施例号	R ¹	R ²	R ⁷	R ¹²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
66	OCH ₃		H	-CH ₂ -CH ₃	398, 341, 177	C ₂₃ H ₂₆ O ₆ (398)
67	OCH ₃		H		426, 335, 169, 150	C ₂₅ H ₃₀ O ₆ (426)
68	OCH ₃			CH ₃	430, 373	C ₂₄ H ₃₀ O ₇ (430)
69 - O-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂			H	CH ₃	471, 414	C ₂₇ H ₃₇ NO ₆ (471)

表 9

实施例70

11-羟基-4-甲氧基-9-甲基-3-(1-(四氢吡喃-2-氧基)-3-甲基丁基)-7H-二苯并[b,g][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



在25℃，将100mg(0.27mmol)青霉菌内酯(1b)在1ml无水二氯甲烷中与72μl(0.8mmol)二氢吡喃和催化量的对甲苯磺酸一道搅拌12小时。加入10ml二氯甲烷后，用碳酸氢钠水溶液洗涤该混合物，直到中性为止，干燥，蒸发，残留物经硅胶Si60层析，用石油/醚(2:1)进行分步洗脱，得到65mg(收率:53%)无色固体。

MS: (EI): 456, 372, 354, 315, 269

SF: C₂₆H₃₂O₇(456)

实施例71

4,11-二甲氧基-9-甲基-3-(1-羟基氨基-3-甲基丁基)-7H-二苯并[b,g][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



羧酸二乙酯，然后将该混合物在25℃搅拌12小时。经用二氯甲烷稀释后，用碳酸氢盐水溶液洗涤该混合物，干燥，蒸发，经硅胶Si 60层折纯化，用乙醚/石油醚(2:1)洗脱。

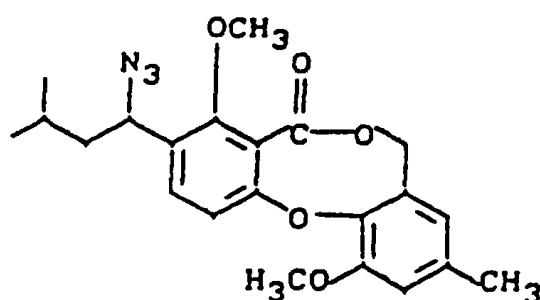
得量: 5.6 g (收率: 88%) 无色固体

MS: (EI): 397, 355, 299, 176, 163

SF: $C_{22}H_{23}N_3O_5$ (397)

实施例13

3-(1-叠氮-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b,g][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



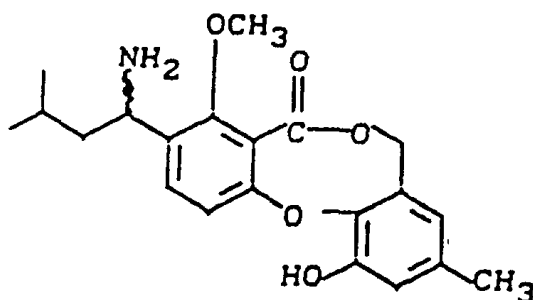
按类似于实施例12所述方法，制得了题目化合物

MS: (EI): 411, 369, 314, 383, 163

SF: $C_{22}H_{25}N_3O_5$ (411)

实施例14

3-(1-氨基-3-甲基丁基)-11-羟基-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b,g][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



将20g 硼酸和20g 二氯化镍六水合物溶于500ml 乙醇中，取63.3ml 该溶液加到5.63g(14mmol) 实施例72化合物中，将溶有 1.1g(28.4 mmol) 硼氢化钠的20ml 乙醇溶液迅速地滴加到该混合物中。于25℃搅拌12小时后，减压蒸发该混合物，将残留物移至二氯甲烷中，用水洗涤该溶液，经干燥和蒸发后，残留物经硅胶Si60层析纯化，用二氯甲烷/ 甲醇/ 浓氨水(200: 10: 1) 洗脱。

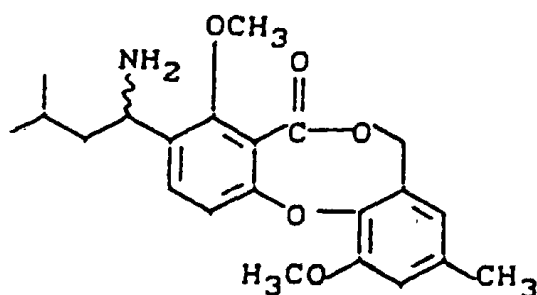
得量: 3.9g(收率: 76%) 无色固体

MS: (DCI) : 372, 355

SF: $C_{21}H_{25}NO_5$ (371)

实施例75

3-(1- 氨基- 3- 甲基丁基) - 4, 11- 二甲氧基- 9- 甲基- 7H- 二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷- 5- 酮



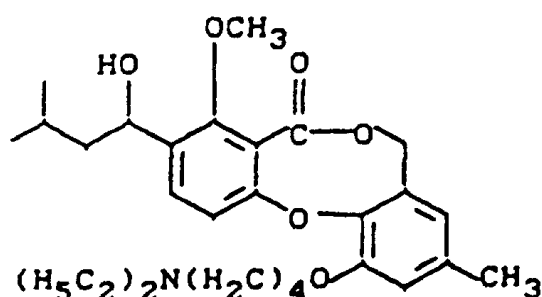
按照类似于实施例74的方法制得了该化合物。

MS: (FAB) : 386, 369, 355

SF: $C_{22}H_{27}NO_5$ (385)

实施例76

11-(4-二乙基氨基丁氧基)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b,g][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



在70℃，充氮下，将118mg(0.23mmol) 实施例10化合物与1ml 二甲基甲酰胺，48μl(0.46mmol) 二乙胺及催化量的碘化钠一道搅拌12小时。经高真空蒸馏后，将残留物移至二氯甲烷中，用水洗涤该溶液，干燥，蒸发。经硅胶Si60层析纯化，用二氯甲烷/甲醇/浓氨水洗脱。

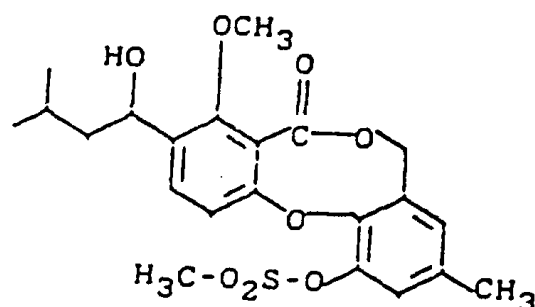
得量：86mg(收率：74%) 无色固体

MS: (DCI): 500, 484

SF: $C_{29}H_{41}NO_6$ (499)

实施例77

3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-11-甲磺酰氧基-7H-二苯并[b,g][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



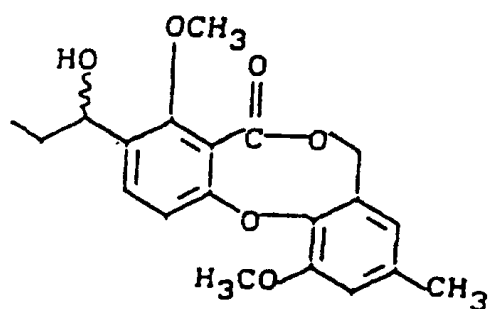
在0℃，充氩下，将0.14ml (1.0mmol) 三乙胺和86μl (1.1mmol) 甲磺酰氯加到溶有150mg (0.4mmol) 青霉菌内酯(1b) 的3ml 二氯甲烷中，将该混合物在25℃搅拌12小时，酸化至 pH2，用二氯甲烷提取，洗涤，干燥，蒸发，经硅胶Si60层析纯化，用醚/石油醚(2:1) 洗脱，得到75mg (收率: 41%) 无色固体

MS: (EI): 450, 393, 365, 347

SF: C₂₂H₂₆O₈S (450)

实施例78

4, 11-二甲氧基-3-(1-羟丙基)-9-甲基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



在0℃，充氩下，将0.7ml (1.4mmol) 2M的乙基镁溴化物的四氢呋喃溶液，加到溶有53mg (0.15mmol) 实施例101化合物的4ml 无水四氢呋喃溶液中，并将该混合物在25℃搅拌1小时。加入2ml 1N的盐酸后，用二氯甲烷稀释该混合物，用水洗涤，干燥，蒸发，经硅胶Si60

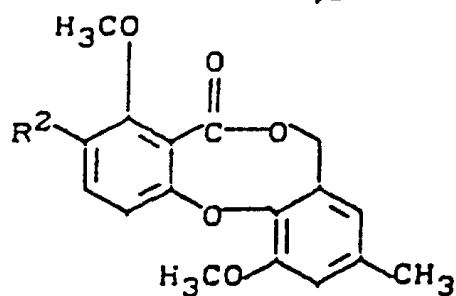
层析纯化后(用石油醚 / 乙醚梯度洗脱) , 得到36mg(收率: 62%)
无色固体状的主要产物。

MS: (EI) : 358, 329, 311, 299, 283, 242

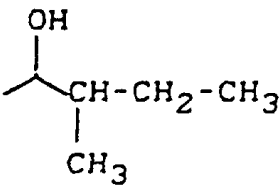
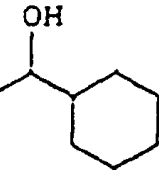
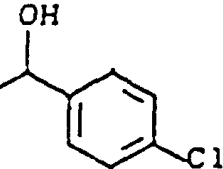
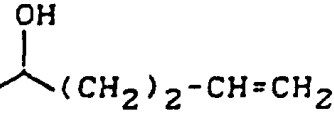
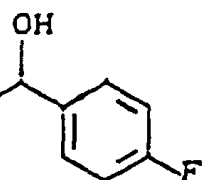
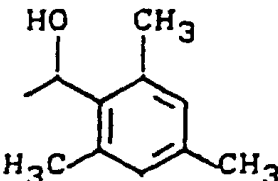
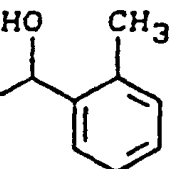
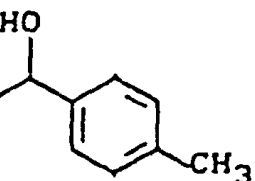
SF: $C_{25}H_{32}NO_8$ (358)

按类似于实施例78的方法制得了表10化合物:

表 10

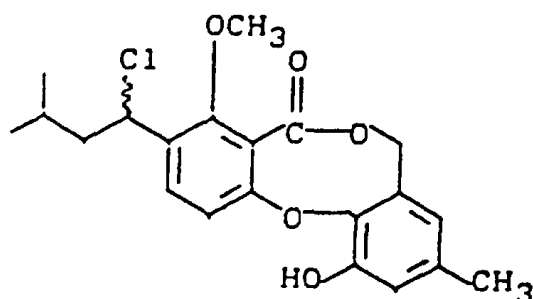


实施例号	R ²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
79		386, 329, 311, 299, 283, 242	C ₂₂ H ₂₆ O ₆ (386)
80		372, 329, 311, 299, 283	C ₂₁ H ₂₄ O ₆ (372)
81		344, 283	C ₁₉ H ₂₀ O ₆ (344)
82		356,	C ₂₀ H ₂₀ O ₆ (356)
83		414, 329, 283, 242	C ₂₄ H ₃₀ O ₆ (414)
84		406, 325, 262	C ₂₄ H ₂₂ O ₆ (406)
85		372, 329, 311, 299, 283, 242	C ₂₁ H ₂₄ O ₆ (372)

实施例号	R ²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
86		386, 311, 299, 283, 242	C ₂₂ H ₂₆ O ₆ (386)
87		412, 329, 283	C ₂₄ H ₂₈ O ₆ (412)
88		440, 283, 167	C ₂₄ H ₂₁ ClO ₆ (440.5)
89		384, 329, 283, 242,	C ₂₂ H ₂₄ O ₆ (384)
90		424, 135 123, 109	C ₂₄ H ₂₁ O ₆ F (424)
91		448, 399, 301, 271, 242	C ₂₇ H ₂₈ O ₆ (448)
92		420, 402, 269, 119, 44	C ₂₅ H ₂₄ O ₅ (420)
93		420, 402, 143, 119	C ₂₅ H ₂₄ O ₆ (420)

实施例94

3-(1-氯-3-甲基丁基)-11-羟基-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b, g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



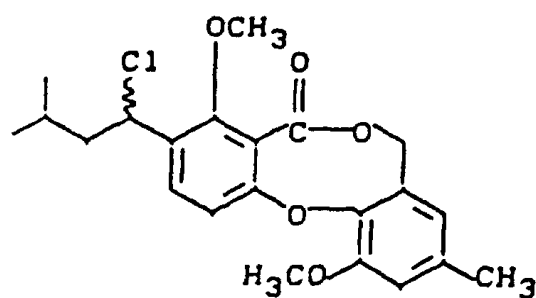
将 200 mg (0.54 mmol) 青霉菌内酯(1b) 在 1 ml 二! 烷和 0.38 ml (5.2 mmol) 亚硫酸氯中加热回流5小时(无水条件下)。减压蒸发后, 将残留物移至二氯甲烷中, 用碳酸氢盐水溶液洗涤该溶液, 然后用水洗涤, 干燥, 蒸发, 经硅胶Si 60层析纯化, 用醚/石油醚(2:1)洗脱, 得到187 mg(收率: 93%) 无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.63 (1H, d); 6.91 (1H, d); 6.87 (1H, d); 6.40 (1H, d); 6.09 (1H, s); 5.40 (1H, mc); 5.09 (1H, mc); 4.03 (3H, s); 2.26 (3H, s); 2.05 (1H, mc); 1.75 (2H, mc); 0.95 (6H, d).

SF: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClO}_5$ (390.4)

实施例95

3-(1-氯-3-甲基丁基)-4, 11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b, g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



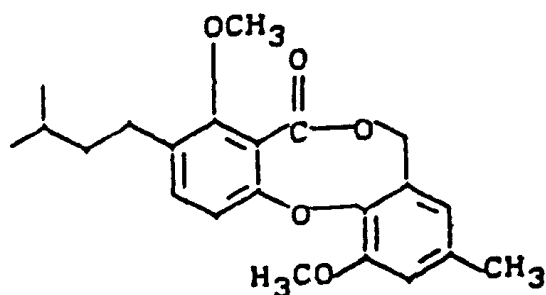
按类似于实施例94的方法制得了题目化合物。

MS: (EI): 406, 404, 313, 163

SF: $C_{22}H_{25}ClO_5$ (404.4)

实施例96

4, 11-二甲氧基-9-甲基-3-(3-甲基丁基)-7H-二苯并
[b, g][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



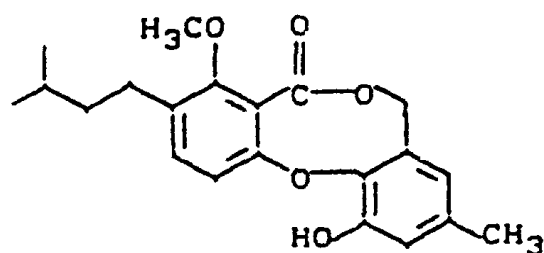
按类似于实施例97的方法制得了题目化合物。

MS: (EI): 370, 342, 325, 313, 299

SF: $C_{22}H_{26}O_5$ (370)

实施例97

11-羟基-4-甲氧基-9-甲基-3-(3-甲基丁基)-7H-二
苯并[b, g][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



将131mg (0.3 mmol) 实施例94化合物在2.5 ml 甲苯和200 μ l (0.74 mmol) 三丁基锡氢化物中加热回流。加入 29mg (0.18 mmol) 2, 2'-偶氮二异丁腈, 将该混合物再加热回流 2 小时, 减压蒸馏, 残留物经硅胶Si 60-层析纯化, 采用石油醚/醚(5:1) 洗脱。

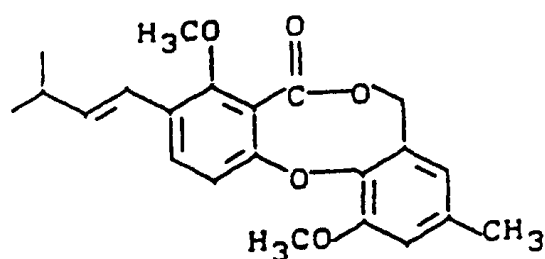
得量: 128mg (收率: 90%) 无色固体(用乙醚结晶)

MS: (EI) : = 356, 299, 220, 163

SF: $C_{21}H_{24}O_5$ (356)

实施例98

4, 11-二甲氧基-9-甲基-3-(3-甲基-1-丁烯基)-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



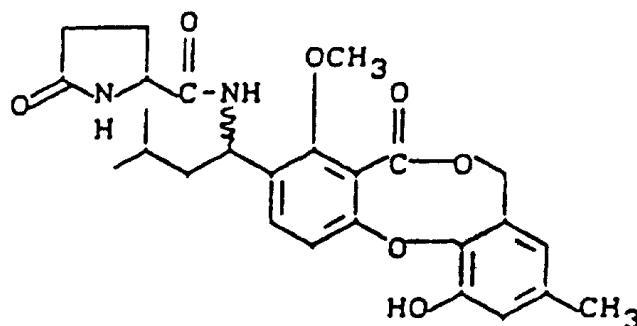
在氩气氛下, 于80℃, 将1.1g (3.0 mmol) 溶于10 ml 二甲基甲酰胺的实施例95化合物, 2.2 ml (15.3 mmol) 7-甲基-1, 5, 7-三氮杂双环[4, 4, 0] 癸-5-烯和0.65g 氧化铜(I) 搅拌12小时。经过滤后, 将该混合减压蒸发, 将残留物移至二氯甲烷中, 加入1N的盐酸水溶液, 然后用水洗涤该混合物, 干燥, 蒸发, 残余物经硅胶(Si 60) 层析纯化, 用石油醚/醚(3: 1) 洗脱, 得到730mg (收率: 65%) 玻璃纤维状固体。

MS: (EI): 368, 353, 335, 323, 218, 203

SF: C₂₂H₂₅O₅(368)

实施例99

11-羟基-4-甲氧基-9-甲基-3-(1-N-[(S)-2-吡咯烷酮-5-酰基氨基)-3-甲基丁基]-7H-二苯并[b, g]
[1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



在55℃、充氩下，将85μl(0.49mmol)二异丙基乙胺的二甲基甲酰胺(1ml)溶液加到63mg(0.49mmol)(S)-2-吡咯烷酮-5-羧酸中。加入38μl(0.54mmol)甲磺酰氯后，将混合物于-55℃搅拌30分钟。将166μl(1.2mmol)三乙胺和0.2g(0.54mmol)实施例74制备的化合物溶于1ml二甲基甲酰胺中，然后将该溶液滴入上述混合物中，于25℃下搅拌30分钟，用二氯甲烷稀释，用水洗涤(pH3-4)，干燥，蒸发。经硅胶(Si60)层析纯化，用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱，得到92mg(收率35%)无色固体。

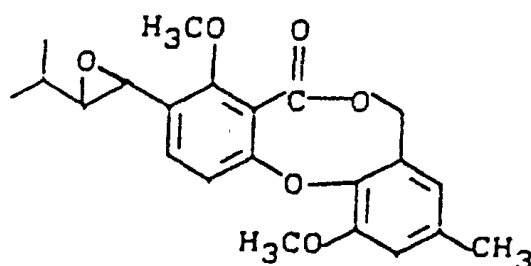
MS: (DCI): 483, 425, 220, 186

SF: C₂₆H₃₀N₂O₇(482)

实施例100

4, 11-二甲氧基-3-(1, 2-环氧基-3-甲基丁基)-9-甲

基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



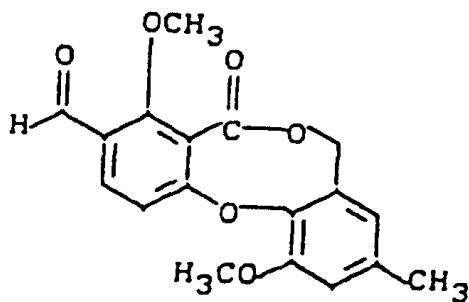
将43mg (0.12mmol) 实施例98化合物在2ml 二氯甲烷中与过量的间氯过苯甲酸一道在25℃搅拌反应3小时。经用碳酸氢盐水溶液洗涤后,干燥,蒸发,残留物在硅胶 Si60 上进行层析, 用石油醚/醚 (1: 1) 洗脱, 在主要的洗脱液中得到了 12mg (收率: 27%) 无色固体产物。

MS: (EI) : 384, 267, 239, 234, 219, 191

SF: C₂₂H₂₄O₆ (384)

实施例101

4, 11-二甲氧基-9-甲基-3-甲酰基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



在标准装置中, 将臭氧/氧混合物在-60℃通入溶有5.6g 实施例98 化合物的 100ml 二氯甲烷及10ml 甲醇的混合物中, 直到饱和为止

[Organikum, 9th, edition, page, 298 ff, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften] 。加入 19ml 三丁基磷后, 搅拌下将该混合物温热至25℃, 用乙烷洗涤, 并在硅胶Si 60上进行层析, 用石油醚/醚(1: 1) 洗脱。

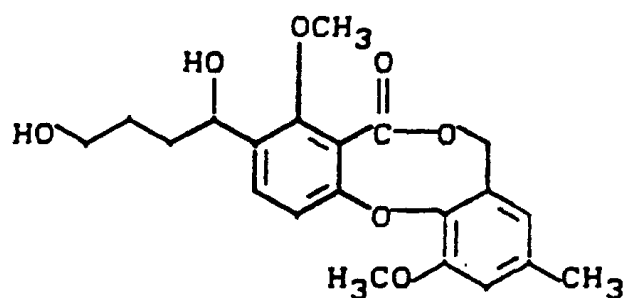
得量: 2.0g(收率: 40%) 无色晶体

MS: (EI) : 328, 300, 299, 283, 269

SF: $C_{18}H_{16}O_6$ (328)

实施例102

3-(1, 4- 二羟基丁基) - 4, 11- 二甲氧基- 9- 甲基- 7H- 二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷- 5- 酮



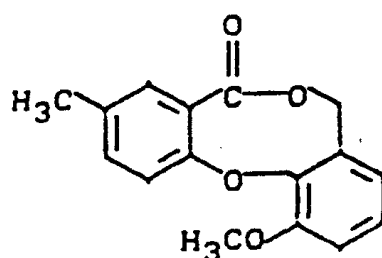
将按实施例101所述方法, 由100mg(0.26mmol) 实施例98化合物制得的臭氧化物粗品用过量的硼氢化钠还原即得。

MS: (EI) : 388

SF: $C_{21}H_{24}O_7$ (388)

实施例103

3- 甲基- 11- 甲氧基- 7H- 二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷- 5- 酮



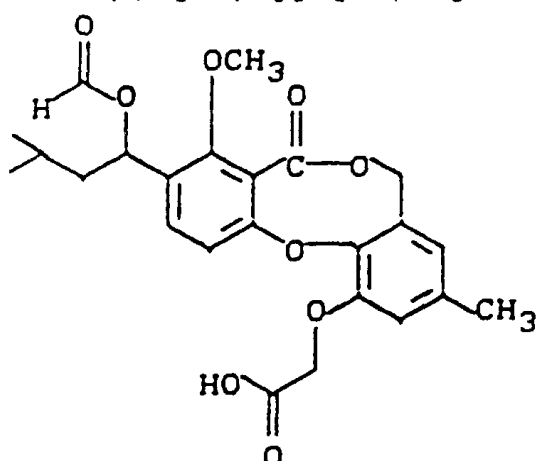
将溶有 100 mg (0.32 mmol) 2-(2-甲氧基-6-氯甲基)-5-甲基苯氧基苯甲酸的2毫升无水二甲基甲酰胺溶液与54 mg (0.48 mmol) 1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一烷-7-烯一道,在充氩下,于80℃,搅拌12小时。经高真空蒸馏后,将残留物移至二氯甲烷中,用水洗涤该溶液,干燥,蒸发。残留物经硅胶Si60层析纯化,得至17 mg (收率:20%) 无色固体。

MS: (EI): 270, 255, 241, 225

SF: C₁₆H₁₄O₄(270)

实施例104

11-羧甲基氧基-3-(1-甲酰氧基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b,g][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



在2 ml 甲酸中,将100 mg (0.2 mmol) 实施例11化合物在25℃搅拌2小时,经高真空蒸馏后,得到90 mg (收率:96%) 无色固体。

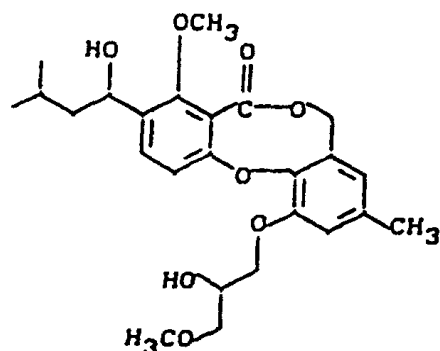
SF: C₂₄H₂₆O₉(458)

¹H-NMR (δ ppm): 8.08 (1H, s); 7.48 (1H, d); 7.05 (1H, d); 6.70 (1H, s); 6.55 (1H, s); 6.28 (1H, mc); 5.7 (1H, broad); 5.60 (2H, mc); 4.8 (2H, s); 4.02 (3H, s); 2.38 (3H, s); 1.81 (1H, mc); 1.65 (1H, mc); 1.51 (1H, mc); 0.95 (6H, d).

实施例105

3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-11-(2-羟基-3-

— 甲氧基丙氧基) — 9- 甲基- 7H- 二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂
环辛烷- 5- 酮



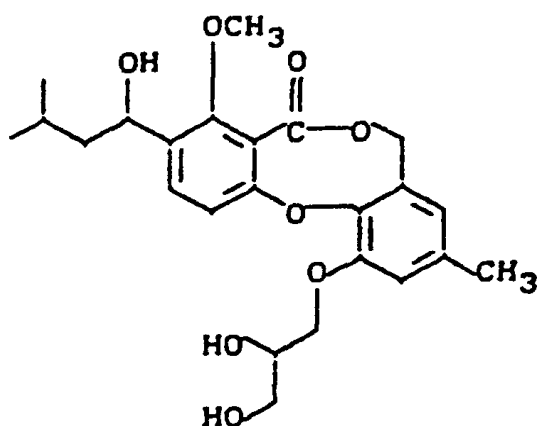
在含1%硫酸的甲酸溶液中, 将100mg (0.23mmol) 实施例24化合物在25℃搅拌 2.5小时, 用二氯甲烷稀释后, 用水和碳酸氢钠水溶液洗涤该混合物, 经干燥, 蒸发后, 在Si60硅胶上层析, 用乙醚洗脱, 得到22mg (收率: 20%) 无色固体。

MS (EI) : 460, 389

SF: $C_{25}H_{32}O_8$ (460)

实施例106

11- (2, 3- 二羟基- 丙氧基) — 3- (1- 羟基- 3- 甲氧基丁
基) — 4- 甲氧基- 9- 甲基- 7H- 二苯并[b, g] [1, 5] — 二氧杂
环辛烷- 5- 酮



在 2 ml 四氧呋喃和 0.5 ml 1% 的过氯酸水溶液中, 于 25℃, 将 100 mg (0.23 mmol) 实施例 24 化合物搅拌 12 小时。加入二氯甲烷后, 用水和碳酸氢盐溶液洗涤该混合物, 干燥, 蒸发, 残留物经硅胶 Si 60 层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (95:5) 洗脱, 得到 12 mg (收率: 11%) 无色固体。

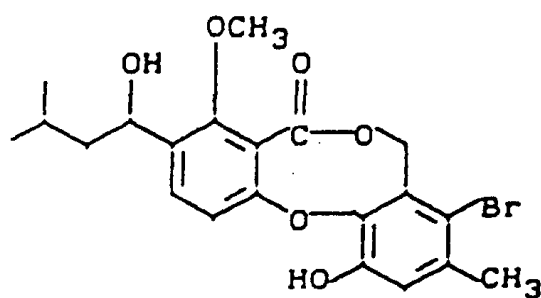
MS: (EI): 446, 389, 359, 353, 269, 179

SF: $C_{24}H_{30}O_8$ (446)

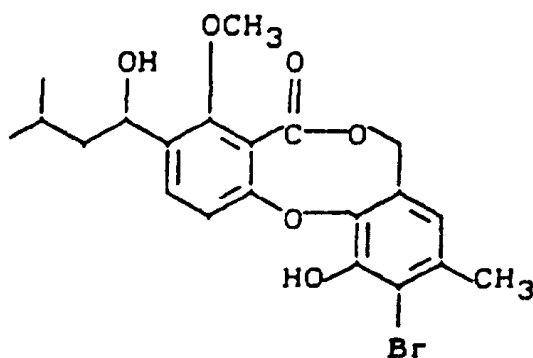
实施例 107 和 实施例 108

10-溴-11-羟基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b,g][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮
(实施例 108) 和

8-溴-11-羟基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b,g][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮
(实施例 107)



(实施例 107)



(实施例 108)

在 90℃, 充氩下, 将 1g (2.7mmol) 青霉菌内酯(1b) 与 0.8g (5.7mmol) 碳酸钾及 2ml (25mmol) 溴代硝基甲烷在6ml 二甲基甲酰胺中搅拌23小时。经高真空蒸馏后, 将残留物移至1N的盐酸水溶液中, 用乙醚反复提取, 经干燥, 蒸发后, 残留物经硅胶Si 60层析, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(10:1) 分离得到两种洗脱物, 将它们减压蒸馏后, 分别在RP8硅胶上进行层析, 用乙腈/水(68:32) 洗脱, 除起始原料外, 得到层析纯的产物。

实施例107

得量: 457mg (收率: 37%) 无色固体

MS: (EI): 452, 450, 395, 393, 349, 347, 179

SF: $C_{21}H_{23}O_6Br$ (451)

实施例108

得量: 36mg (收率: 2.9%) 无色固体

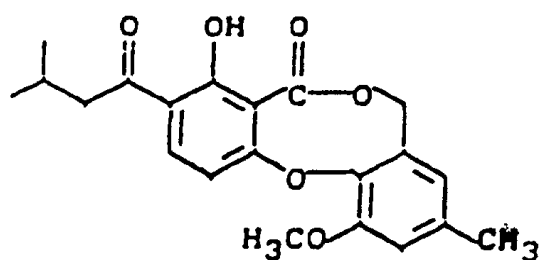
MS: (EI): 452, 450, 395, 393, 349, 347, 179

SF: $C_{21}H_{23}O_6Br$ (451)

此外, 在制备实施例107和108的过程中, 还生成了288mg (收率: 20%) 实施例107a化合物, 即, 8, 10二溴-11-羟基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮[“四面体通讯” 45, 3941, (1974)]。

实施例109

4-羟基-11-甲氧基-9-甲基-3-(3-甲基-1-丁酰基)-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



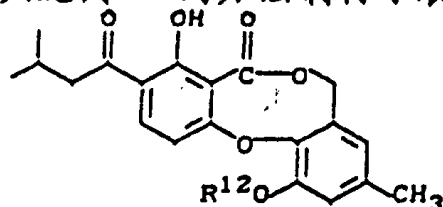
充氮下，于 -70°C ，将 10.8 ml 1 M 三溴化硼的二氯甲烷溶液滴加到溶有 6.2 g (16.1 mmol) 3-(3-甲基-1-丁酰基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮的 160 ml 二氯甲烷溶液中。反应1.5小时后，加入 6 ml 甲醇，再反应40分钟后，使该溶液温热至室温。用碳酸氢钠溶液和水洗涤，用硫酸镁干燥，减压浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化，用石油醚/乙酸乙酯(6:1)洗脱。

得量： 4.0 g (收率：67%)

MS: (EI): $\text{M}^+ = 370$

SF: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$

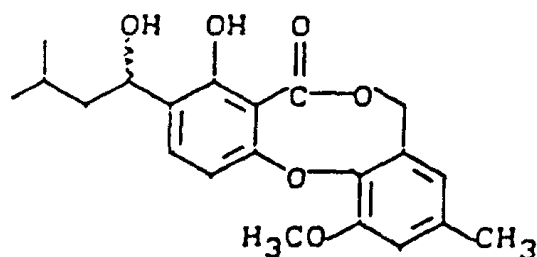
按类似于实施例109的方法制得了表11化合物:



实施例号	R^{12}	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
110	H	356, 299, 221, 137	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (356)
111	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	384, 165, 164, 149, 136	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (384)
112	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}$	412, 221, 150, 136	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6$ (412)

实施例113

4-羟基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-11-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



将2.2g (5.9 mmol) 实施例109化合物溶解在40 ml 四氧呋喃中, 加入7 ml 冰乙酸和0.96g (15 mmol) 氰基硼氢化钠, 于室温下反应14小时后, 将该混合物减压浓缩, 将残留物移至二氯甲烷中, 用碳酸氢钠溶液和水洗涤上述溶液, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 采用硅胶柱层析进行纯化, 用二氯甲烷/甲醇(150:1)洗脱。

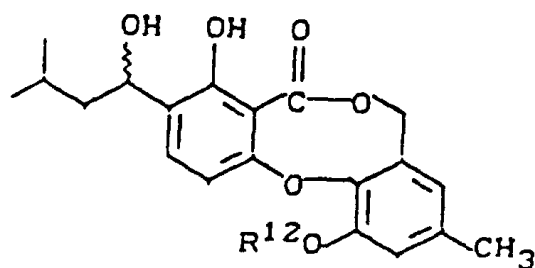
得量: 1.3g (收率: 39%)

MS: (EI): $M^+ = 372$

SF: $C_{21}H_{24}O_6$

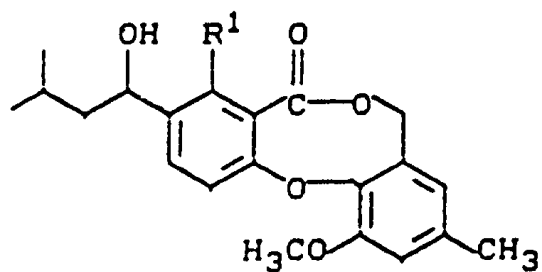
按类似于实施例113的方法, 制得了表12和13中所示的化合物:

表 12



实施例号	R^{12}	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
114	H	358, 301, 283, 165, 137	$C_{20}H_{22}O_6$ (358)
115	$-CH_2-CH_3$	386, 368, 311, 165	$C_{22}H_{26}O_6$ (386)
116	$-CH_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}$	414, 357, 339, 193	$C_{24}H_{30}O_6$ (414)

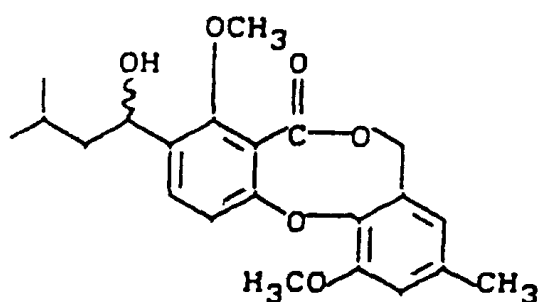
表 13



实施例号	R ¹	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
117		432, 345, 329, 303, 288	C ₂₇ H ₂₈ O ₅ (432)
118	-CH ₂ -	446, 311, 239	C ₂₈ H ₃₀ O ₅ (446)
119	-CH=CH ₂	382, 281, 175	C ₂₃ H ₂₆ O ₅ (382)
120	-CH ₂ -CH ₃	384, 327 177, 151	

实施例121

3-[1-(R,S)-羟基-3-甲基丁基]-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b*,*g*][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



将158mg(0.41mmol)3-(3-甲基-1-丁酰基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b*,*g*][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮溶解在2ml四氢呋喃和0.1ml水中,在该溶液中加入23mg(0.01mmol)硼氢化钠,将该混合物在室温下搅拌过夜,加入几滴乙酸破坏掉过量的硼氢化钠,将该混合物减压浓缩,将残留物移至二氯甲烷中,用水

洗涤该溶液，用硫酸镁干燥有机相，浓缩，用硅胶柱层析进行纯化，用石油醚/乙醚(1:1)洗脱。

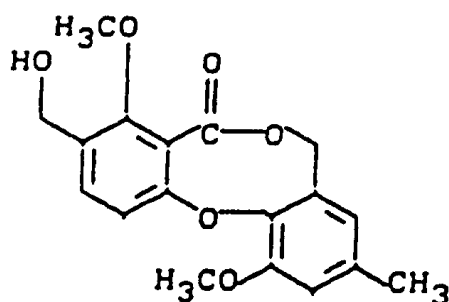
得量：收率为73%)

MS: (EI): $M^+ = 386$

SF: $C_{22}H_{26}O_6$

实施例122

4, 11-二甲氧基-3-羟甲基-9-甲基-7H-二苯并[b, g]
[1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



按类似于实施例121的制备方法，制得了题目化合物。

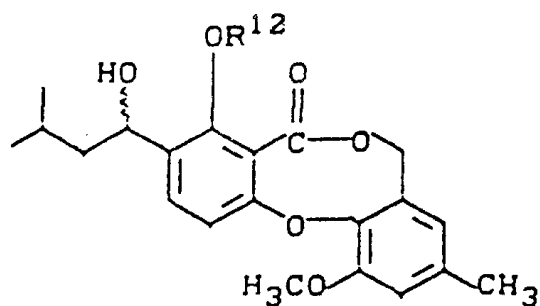
得量：

MS: (EI): 330, 180, 150

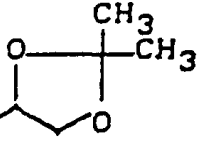
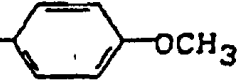
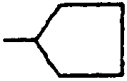
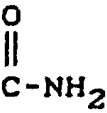
SF: $C_{18}H_{18}O_6$ (330)

按类似于实施例121的方法制得了表14所示化合物：

表 14

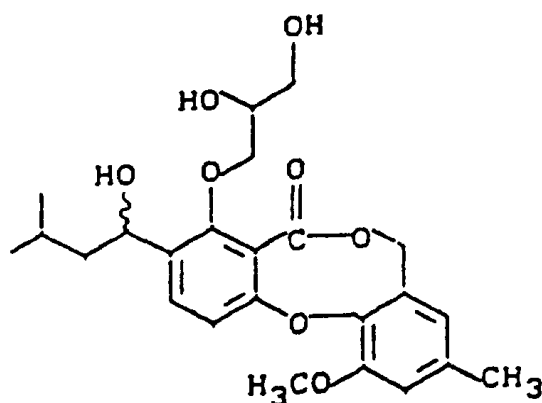


实施例号	R ¹²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
123		414, 315, 297, 151	C ₂₄ H ₃₀ O ₆ (414)
124	-CH ₂ -CH=CH ₂	412, 355, 297, 151	C ₂₄ H ₂₈ O ₆ (412)
125	-CH ₂ -	426, 369, 297, 285, 269	C ₂₅ H ₃₀ O ₆ (426)
126		DCI: 504 (M ⁺ NH ₄ ⁺) 486, 469, 430, 413	C ₂₇ H ₃₄ O ₈ (486)
127	-CH ₂ -	428, 371, 315, 297, 151	C ₂₅ H ₃₂ O ₆ (428)
128	-CH ₂ -CH ₃	400, 343, 297, 269	C ₂₃ H ₂₈ O ₆ (400)
129	-CH ₂ -	462, 405, 297, 269	C ₂₈ H ₃₀ O ₆ (462)

实施例号	R ¹²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
130	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	414, 357, 297, 151	C ₂₄ H ₃₀ O ₆ (414)
131	-CH ₂ -CH ₂ - 	DCI: 494(M ⁺ NH ₄ ⁺) 476, 459, 419, 355	C ₂₉ H ₃₂ O ₆ (476)
132	-CH(C ₆ H ₅) ₂	FAB: 521, 355, 167	C ₃₄ H ₃₄ O ₆ (538)
133	-(CH ₂) ₄ -Br	508, 506, 451, 449, 297	C ₂₅ H ₂₁ O ₆ Br (507)
134	-CH ₂ - 	486, 429, 371, 297, 269	C ₂₈ H ₃₆ O ₈ (486)
135	-CH ₂ -  -OCH ₃	FAB: 515(M+Na ⁺), 492, 475, 355, 154	C ₂₉ H ₃₂ O ₇ (492)
136		440, 315, 297, 151	C ₂₆ H ₃₂ O ₆ (440)
137	-CH ₂ - 	429, 412, 372, 353, 297	C ₂₃ H ₂₇ NO ₇ (429)
138	-CH ₂ -CH ₂ -Br	480, 478, 462, 460, 343, 297	C ₂₃ H ₂₇ BrO ₆ (479)

实施例139

3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-(2,3-二羟基丙氧基)-11-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b, g*][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



将100mg (0.21mmol) 实施例134化合物溶解在5ml 80%的浓乙酸中，于室温下反应5小时后，将该溶液减压浓缩，残留物与甲苯共蒸馏2次，经硅胶柱层析纯化，用二氧甲烷/甲醇(25:1)洗脱。

得量: 53mg (收率: 58%)

MS: (EI): 446, 239, 151

SF: C₂₄H₃₀O₈ (446)

实施例140

3-(1-羟基-1,3-二甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b, g*][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮

按类似于实施例140的方法，制得了题目化合物。

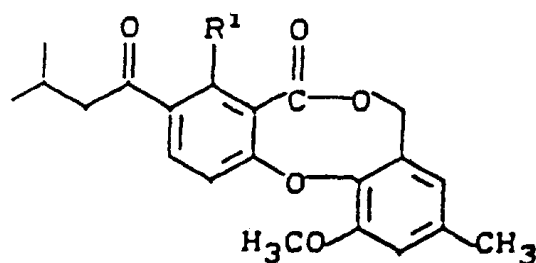
得量：收率为40%

MS: (EI): 578, 576, 519, 478, 363

SF: $C_{33}H_{30}Cl_2O_5$

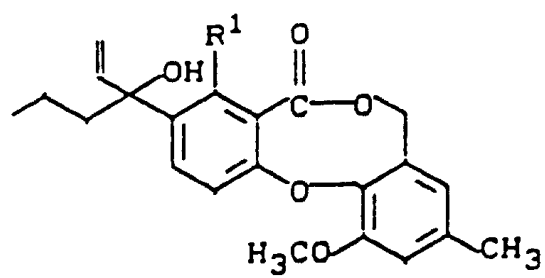
按类似于实施例140的方法，制得了下表16和17所示化合物

表 16



实施例号	R^1	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
142		430, 373, 329, 223	$C_{27}H_{26}O_5$ (430)
143	$-CH_2-$	444, 401	$C_{28}H_{28}O_5$ (444)
144	$-CH=CH_2$	380, 365, 323, 274, 173	$C_{23}H_{24}O_5$ (380)
145	$-CH_2-CH_3$	382, 339, 325, 201, 175,	$C_{23}H_{26}O_5$ (382)

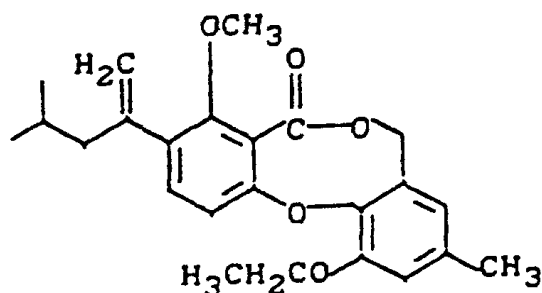
表 17



实施例号	R ¹	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
146	OCH ₃	412, 355, 357, 311, 283,	C ₂₄ H ₂₈ O ₆ (412)
147		408, 351, 323, 307, 278,	C ₂₅ H ₂₈ O ₅ (408)

实施例148

11-乙氧基-4-甲氧基-9-甲基-3-(3-甲基-1-甲叉基丁基)-7H-二苯并[*b*, *g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



将100 mg (0.25 mmol) 实施例66化合物溶解在4 ml 无水四氢呋喃中, 充氩下, 将其滴加到 150 mg (0.36 mmol) 甲基三苯基*溴化物和氨基钠的混悬液中(形成内/盐), 于室温下反应14小时后, 加入一些丙酮, 分离出固体成分, 并将该溶液减压浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用石油醚/乙酸乙酯(6:1)洗脱。

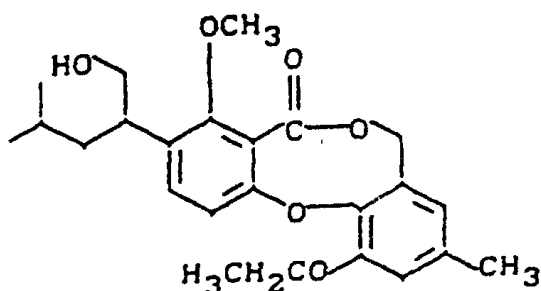
得量: 28 mg (收率: 28%)

MS: (EI): 396, 232, 190

SF: C₂₄H₂₈O₅ (396)

实施例149

11-乙氧基-3-(1-羟甲基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b*, *g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



在充氩下，将2ml (1mmol) 0.5M的9-硼代双环-3,3,1-壬烷的己烷溶液，滴加到溶有130mg (0.33mmol) 实施例148化合物的4ml无水四氢呋喃中，于室温下反应14小时后，加入几滴乙醇，2ml 2N的氢氧化钠溶液，和0.5ml 30%的过氧化氢溶液，将该混合物猛烈搅拌3小时，然后小心浓缩，将残留物移至二氯甲烷中，用水洗涤该溶液，用硫酸镁干燥有机层，浓缩，残留物经硅胶柱层析纯化，用石油醚/乙酸乙酯(6:1)洗脱。

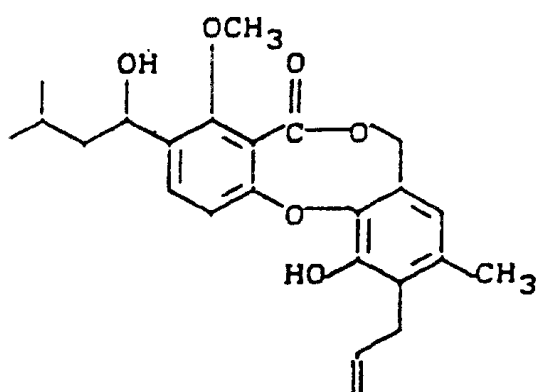
得量: 29mg (收率: 20%)

MS: (EI): 414, 327, 163

SF: $C_{24}H_{30}O_6$ (414)

实施例150

11-羟基-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-10-丙-2-烯基-7H-二苯并[b,g][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



将100mg (0.25mmol) 实施例20化合物溶解在2ml 二甲基甲酰胺中，充氩下，于160℃加热14小时。然后将该溶液浓缩，将残留物移至二氯甲烷中，用水洗涤该溶液，在浓缩二氯甲烷相后，将残留物用硅胶柱层析纯化，用石油醚/乙酸乙酯(6:1)洗脱。

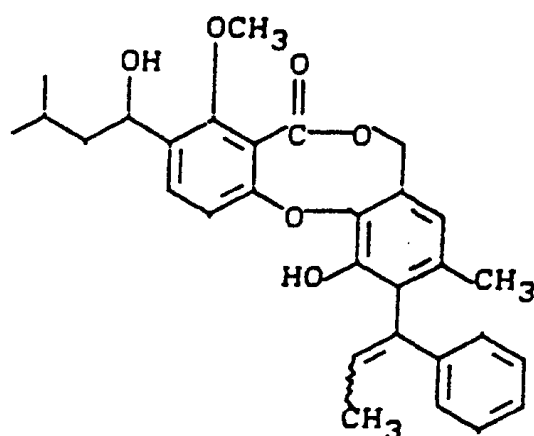
得量: 14mg (收率: 14%)

MS: (EI): 412, 355, 325, 309

SF: $C_{24}H_{28}O_6$ (412)

实施例151

11-羟基-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-10-(1-苯基-丙-1-烯基)-7H-二苯并[*b*, *g*][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



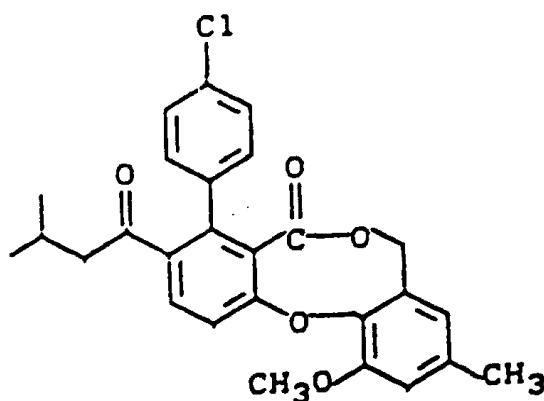
按类似于实施例150的方法，由实施例25化合物制得了题目化合物。

MS: (EI): 488, 431, 385, 150

SF: $C_{30}H_{32}O_6$ (448)

实施例152

4-对-氯苯基-3-(3-甲基-1-丁酰基)-11-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b*, *g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



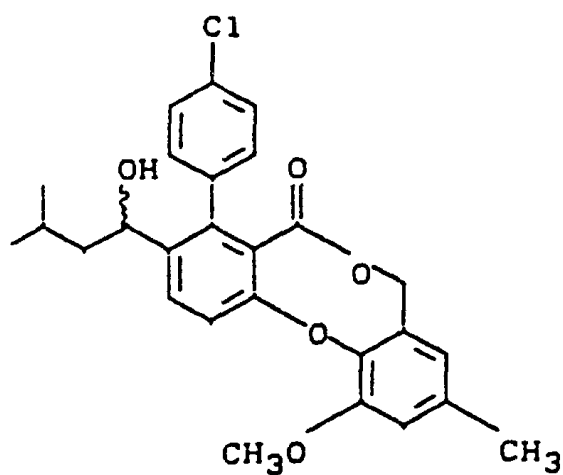
按类似于实施例 140 的方法, 由 4, 11-二甲氧基-9-甲基-3-(3-甲基-丁-1-酮基)-7H-二苯并[*b*, *g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮制得了题目化合物。

MS: (EI): 464, 407

SF: $C_{27}H_{25}ClO_5$ (464)

实施例153

4-对-氯苯基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-11-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b*, *g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



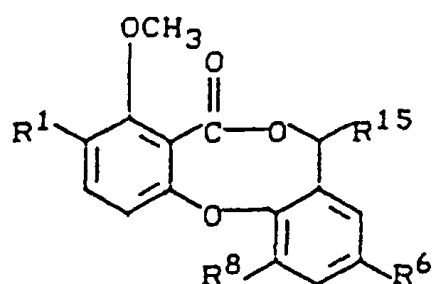
按类似实施例121的方法，制得了题目化合物。

MS: (EI) : 466, 409, 279, 363, 322

SF: $C_{27}H_{27}ClO_5$ (466)

按类似于实施例1的方法，制得了表18所示化合物:

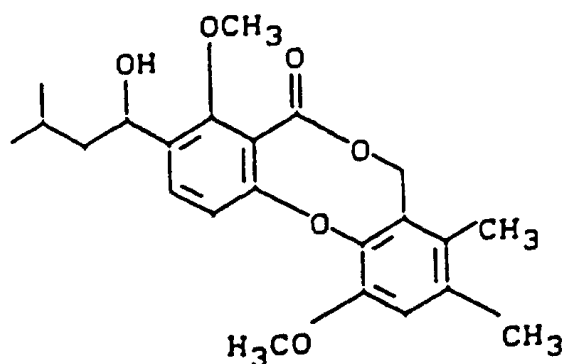
表 18



实施例号	R ¹	R ¹⁵	R ⁶	R ⁸	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
154		H	H	OCH ₃	372, 315 269, 243, 228	C ₂₁ H ₂₄ O ₆
155		H	CH ₃	H	356, 299 269, 253 227	C ₂₁ H ₂₄ O ₅ (356)
156		H	Br	OCH ₃	434, 432 389, 218 203	C ₂₁ H ₂₁ BrO ₅ (433)
157		CH ₃	CH ₃	OCH ₃	400, 343 325, 297 149	C ₂₃ H ₂₈ O ₆ (418)

实施例158

4, 11-二甲氧基-8, 9-二甲基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



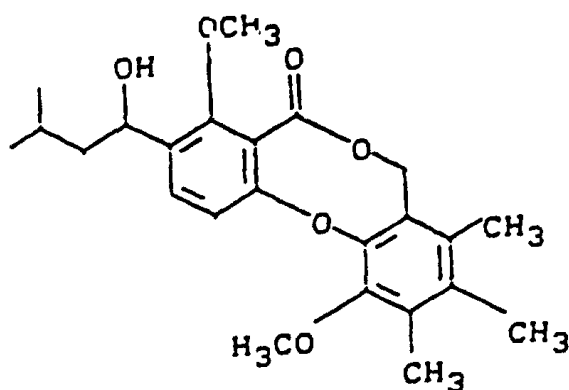
将 3.3 mmol 氯化锌(1M 的乙醚溶液) 在惰性气体中加到 3 mmol 甲基溴化镁(3M 的乙醚溶液) 中, 将该混合物在 25℃ 搅拌 10 分钟, 然后加入溶有 0.15 mmol 实施例 39 化合物的 3 ml 无水四氢呋喃 / 6 ml 二甲亚砜溶液, 加入 5 mg 双-(三苯基膦) 氯化钯 (II), 并将该混合物在 50℃ 下搅拌过夜。采用 0.05 ml 5N 盐酸使之水解, 并移至水 / 醚中, 将该溶液用醚洗涤 3 次, 用水洗涤有机相, 干燥(Na₂SO₄), 硅胶柱层析(乙腈 / 水 5: 6), 得到 10.1 mg 油状产物(收率: 16.3%)

MS: (EI): 400, 343, 297, 256

SF: C₂₃H₂₈O₆ (400)

实施例159

4, 11-二甲氧基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-8, 9, 10-三甲基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



按类似于实施例158的方法，由实施例41化合物开始，制得了题目化合物。

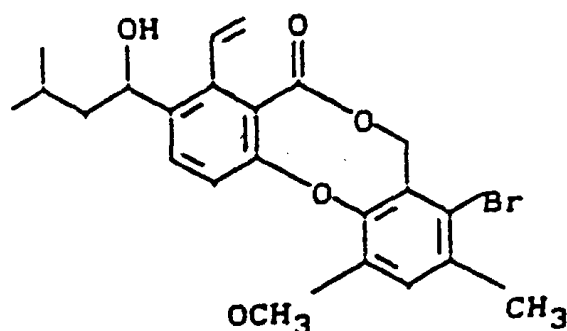
得量：收率65%

MS: (EI): 414, 357, 339, 311, 270, 179

SF: $C_{24}H_{30}O_6$ (414)

实施例160

10-溴-11-甲氧基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-乙烯基-9-甲基-7H-二苯并[b, g][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



按类似于实施例65, 78, 和121的方法，由实施例39化合物制得了题目化合物。

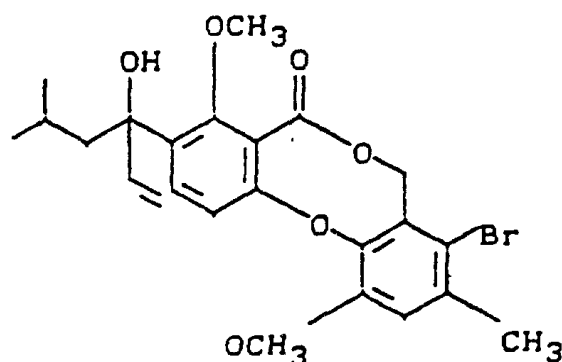
MS: (EI): 462, 460, 405, 381, 359

SF: $C_{23}H_{25}BrO_6$ (461)

实施例161

8-溴-4, 11-二甲氧基-3-(1-羟基-1-乙烯基-3-甲基

丁基)-9-甲基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



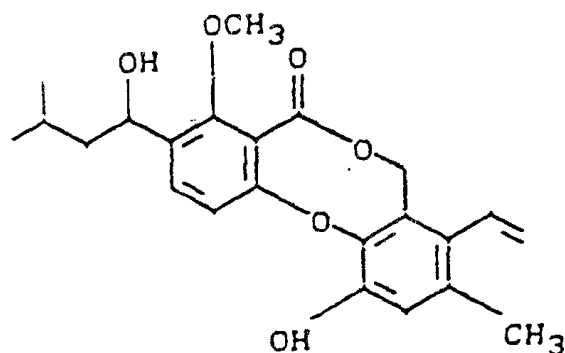
由实施例39化合物开始，先按类似于实施例65的方法，然后再按类似于实施例78的方法，制得了题目化合物。

MS: (EI) : 492, 490, 435, 433, 363, 361

SF: C₂₄H₂₇BrO₆ (491)

实施例162

8-乙烯基-11-羟基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



在惰性气体中，将溶于7ml 甲苯的170mg (0.38mmol) 实施例 108

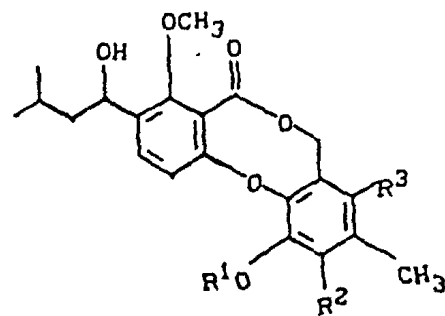
化合物与18mg(0.015mmol)四(三苯膦)钯和0.2ml(0.75mmol)三丁基乙烯基锡一道加热回流22小时。将该混悬液吸附在硅胶上,用石油醚/乙醚(2:1)分段洗脱,得到116mg(收率:77%)的无色固体。

MS: (EI): 392, 341, 323

SF: $C_{22}H_{26}O_6$ (398)

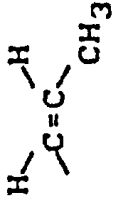
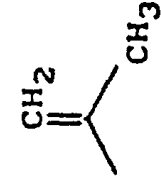
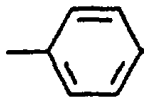
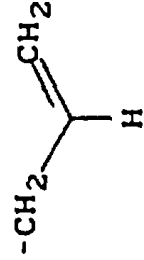
按类似于实施例162的方法,制得了表19所示的化合物。

表 19



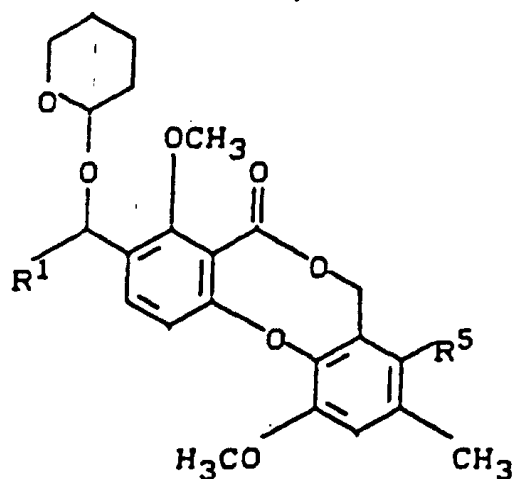
实施例号	R ¹	R ²	R ³	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
163	CH ₃	H	-CH=CH ₂	412, 383, 355, 337	C ₂₄ H ₂₈ O ₆ (412)
164	CH ₃	H	-CH=C(CH ₃) ₂	440, 411, 383, 365	C ₂₆ H ₃₂ O ₆ (440)

表 19 (续)

实例号	R ¹	R ²	R ³	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
165	CH ₃	H		426, 397, 369, 351	C ₂₅ H ₃₀ O ₆ (426)
166	CH ₃	H		426, 369, 351, 313	C ₂₅ H ₃₀ O ₆ (426)
167	CH ₃	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂	438, 381, 363, 332	C ₂₆ H ₃₀ O ₆ (438)
168	CH ₃	H		462, 405, 388, 359, 210	C ₂₈ H ₃₀ O ₆ (462)
169	CH ₃	H		426, 369, 351, 323 277	C ₂₅ H ₃₀ O ₆ (426)
170	H	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂	424, 395, 367, 349	C ₂₅ H ₂₈ O ₆ (424)

按类似于实施例70的方法制得了表20所示化合物:

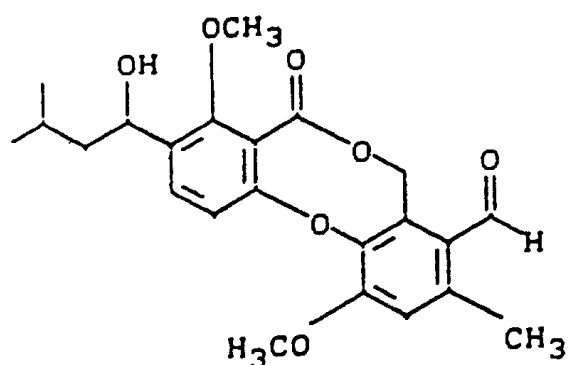
表 20



实施例号	R ¹	R ⁵	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
171			414, 396, 367, 357, 311	C ₂₈ H ₃₄ O ₈ (484)
172		H	496, 412, 329, 299, 283	C ₂₉ H ₃₆ O ₇ (496)

实施例173

4, 11-二甲氧基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-8-甲醛基-9-甲基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



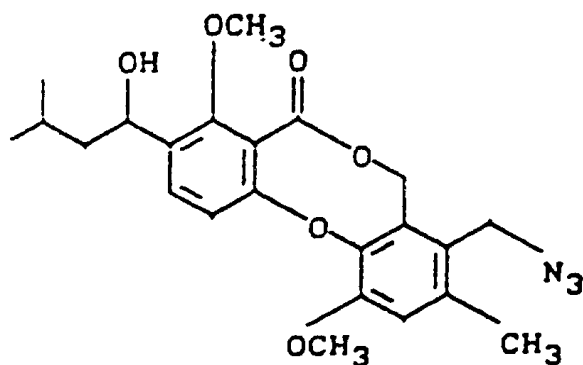
按类似于实施例101的方法，由实施例162化合物制得了题目化合物。

MS: (EI): 414, 385, 357, 327, 311

SF: $C_{23}H_{26}O_7$ (414)

实施例174

8-叠氮亚甲基-4, 11-二甲氧基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-9-甲基-7H-二苯并[*b*, *g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



按照类似于实施例 72 的方法，通过常规方法(参见: J. Amer. Chem. Soc. 94, 6190 (1972) 连接，然后再除去甲硅烷基保护基，

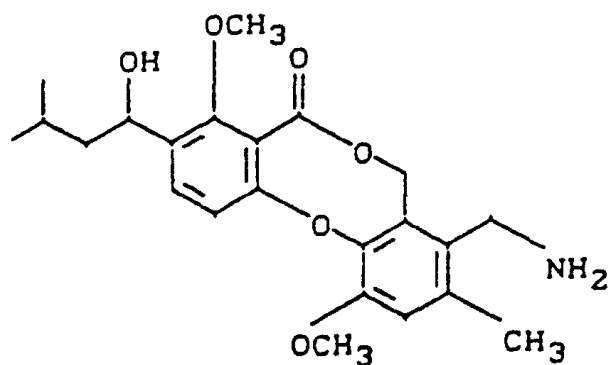
由实施例173化合物制得了题目化合物。

MS: (EI) : 441, 384, 341, 161, 28

SF: $C_{23}H_{27}N_3O_6$ (441)

实施例175

8-氨基亚甲基-4, 11-二甲氧基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-9-甲基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



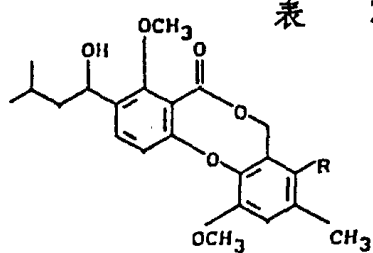
按类似于实施例 74 的方法, 以常规法(参见: J. Amer. Chem. Soc. 94, 6190 (1972) 连接, 然后除去甲硅烷基保护基, 由实施例 174 化合物制得了题目化合物。

MS: (DCI) : 416, 398, 384, 176, 162

SF: $C_{23}H_{29}NO_6$ (415)

按类似于实施例78的方法, 由实施例 173 化合物制得了表21所示化合物。

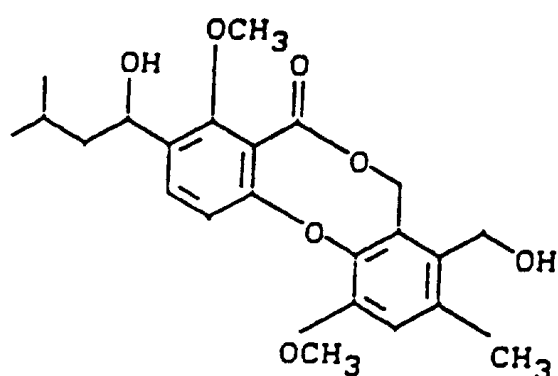
表 21



实施例号	R	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
176		430, 373, 355, 337, 325	$C_{27}H_{30}O_7$ (430)
177		522, 504, 486, 455, 269	$C_{30}H_{34}O_8$ (522)
178		568, 550, 506, 315 非对映体 I 非对映体 II	$C_{35}H_{36}O_7$ (568)
179		470, 452, 415 395, 377	$C_{27}H_{34}O_7$ (470)
180		458 非对映体 I 非对映体 II	$C_{26}H_{24}O_7$ (458)
181		492, 474, 435 417, 389	$C_{29}H_{32}O_7$ (492)
182		498, 480, 441, 415, 397	$C_{29}H_{38}O_7$ (498)
183		472, 454, 415, 397, 379 非对映体 I 472, 454, 415, 379 非对映体 II	$C_{27}H_{36}O_7$ (472)

实施例184

4, 11- 二甲基- 3- (1- 羟基- 3- 甲基丁基) - 8- 羟基亚甲基- 9- 甲基- 7H- 二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷- 5- 酮



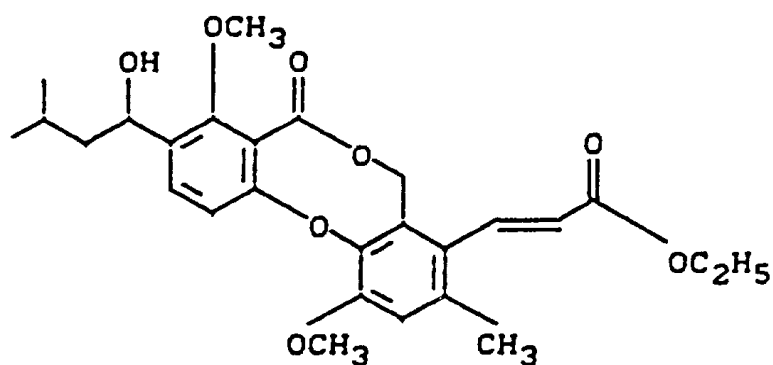
按类似于实施例121的方法，由实施例173化合物制得了题目化合物。

MS: (EI) : 416, 359, 341, 311, 297

SF: C₂₃H₂₈O₇ (416)

实施例185

4, 11- 二甲氧基- 3- (1- 羟基- 3- 甲基丁基) - 8- (2- 乙氧基羰基乙烯基) - 9- 甲基- 7H- 二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷- 5- 酮



在惰性气体中，于80℃，将100mg(0.24mmol) 实施例173化合物在3ml 甲苯中与168mg(0.48mmol) 乙氧基羰基亚甲基三苯基膦一道搅拌14小时。

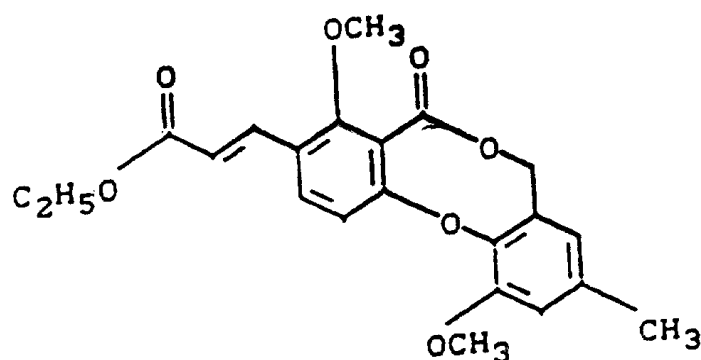
加入二氯甲烷后，用0.1N的盐酸水溶液洗涤该混合物，干燥，蒸发。经硅胶层析，用含5%甲醇的二氯甲烷洗脱，得到103mg(收率：88%) 无色固体。

MS: (DCI) : 485(M+ H) , 467, 427

SF: C₂₇H₃₂O₈(484)

实施例186

4, 11-二甲氧基-3-(2-乙氧基羰基乙烯基)-9-甲基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



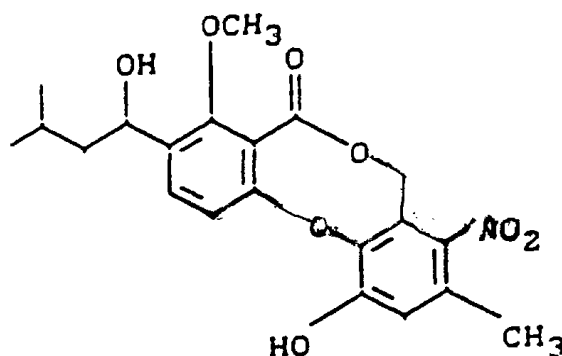
按类似于实施例185的方法，由实施例101化合物制得了题目化合物。

MS: (EI) : 398, 353, 248

SF: C₂₂H₂₂O₇(398)

实施例187

11-羟基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-8-硝基-7H-二苯并[*b*, *g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



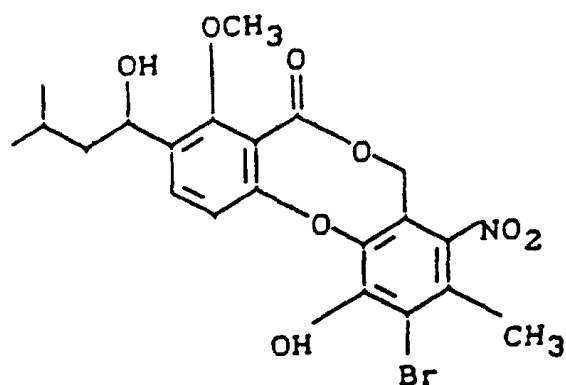
将150mg (0.4mmol) 青霉菌内酯溶解在15ml 二氯甲烷中, 并在加入 0.8ml 0.5 摩尔的四氟硼酸硝/溶液后, 在惰性气体中, 浴温在-68℃下, 将该反应物搅拌1小时。将该反应混合物倒入冰中, 用二氯甲烷提取后, 用水和碳酸氢盐洗涤, 干燥, 蒸发, 残留物经硅胶层析, 用石油醚/醚(1:1)洗脱, 经蒸发后, 得取86mg (收率: 51%) 淡黄色固体。

MS: (EI): 417, 399, 360, 342

SF: C₂₇H₂₃NO₈ (417)

实施例188

10-溴-11-羟基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-8-硝基-7H-二苯并[*b*, *g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



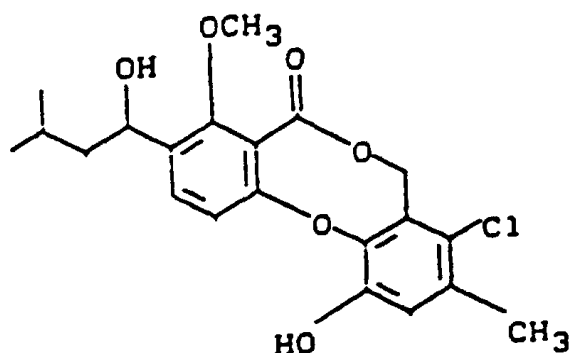
按类似于实施例187的方法，由实施例107化合物制得了题目化合物。

MS: (EI): 497, 495, 479, 477, 440, 438

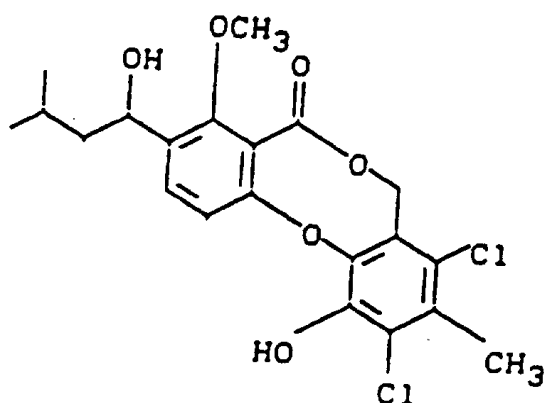
SF: $C_{27}H_{22}NO_8$ (496)

实施例189 / 190

8-氯-11-羟基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b*, *g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮
(189)



8, 10-二氯-11-羟基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b*, *g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮
(190)



将100mg(0.27mmol)青霉菌内酯置于2ml乙醇/水(1:1)的混合物中,加入36mg(0.27mmol)N-氯琥珀酰胺和70mg(0.26mmol)三氯化铁六水合物后,于20℃下搅拌12小时。经用二氯甲烷提取后,用水洗涤,干燥,将该混合物在硅胶上进行分步层析,用石油醚/醚(1:2)洗脱,得到两种层析纯的产物。

实施例189: 得量: 39mg(收率: 35%) 无色固体

MS: (EI): 406, 349, 303

SF: C₂₁H₂₃ClO₆(406)

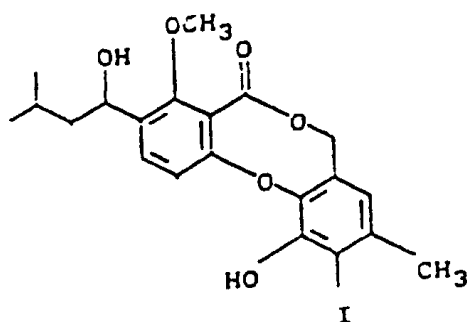
实施例190: 得量: 50mg(收率: 42%) 无色固体

MS: (EI): 442, 440, 424, 422, 385, 383

SF: C₂₁H₂₂Cl₂O₆(442)

实施例191

10-碘-11-羟基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b,g][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



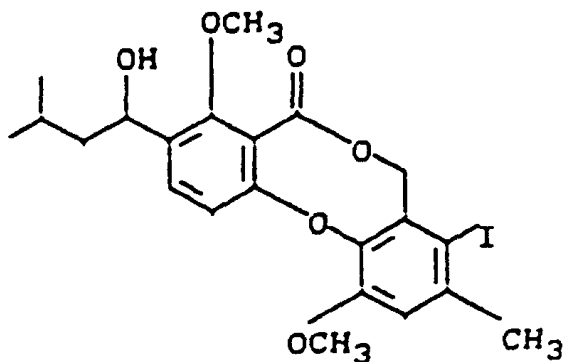
按类似于实施例189和190的方法，采用三氯化碘作卤代剂，制得了题目化合物。

MS: (EI): 498, 441, 395

SF: $C_{22}H_{25}IO_6$ (498)

实施例192

4, 11-二甲氧基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-8-碘-9-甲基-7H-二苯并[b, g][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



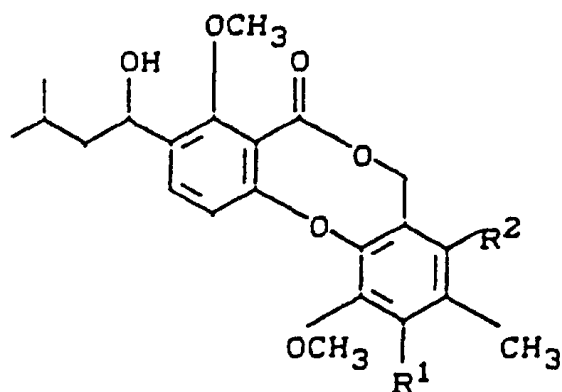
为制题目化合物，按类似于实施例9的方法，使青霉菌内酯反应，得到单乙醚，然后，按类似于实施例191的方法反应即得。

MS: (EI): 512, 455, 427, 409, 368

SF: $C_{22}H_{25}IO_6$ (512)

按类似于实施例9的方法，制得了表22所示化合物：

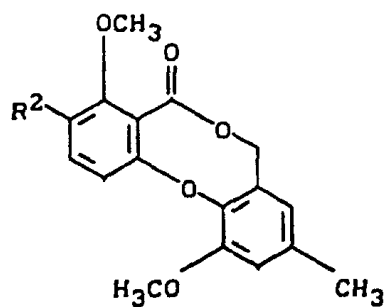
表 22



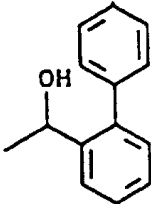
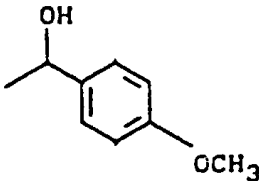
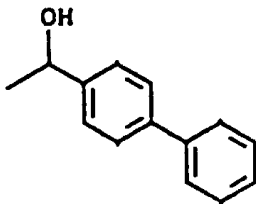
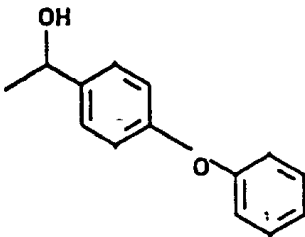
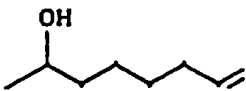
实施例号	R ¹	R ²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
192	H	Cl	420, 363, 345	C ₂₂ H ₂₅ ClO ₆ (420)
194	Cl	Cl	456, 454, 399, 397	C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ O ₆ (456)
195	H	NO ₂	431, 374	C ₂₂ H ₂₅ NO ₈ (431)
196	I	H	512, 455, 409	C ₂₂ H ₂₅ JO ₆ (512)

按类似于实施例18的方法，制得了表23所示化合物：

表 23

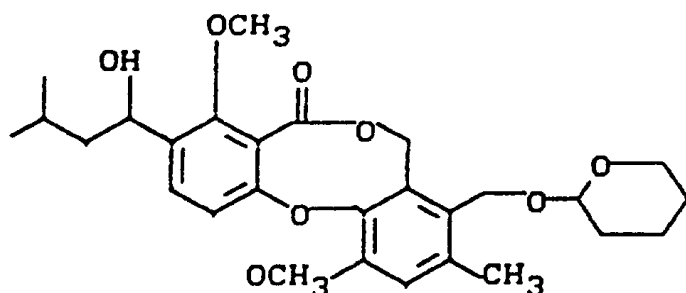


实施例号	R ²	质谱数据 (EI-电子轰击)	SF
197		448, 399, 301 271, 242	C ₂₇ H ₂₈ O ₆ (448)
198		420, 402, 387, 361, 328	C ₂₅ H ₂₄ O ₆ (420)
199		458, 420, 402, 387, 371	C ₂₅ H ₂₄ O ₆ (420)
200		398, 329, 311, 299, 283	C ₂₃ H ₂₆ O ₆ (398)
201		436, 418, 403, 285, 135	C ₂₅ H ₂₄ O ₇ (436)
202		436, 418, 403, 285, 135	C ₂₅ H ₂₄ O ₇ (436)

203		482, 464, 449, 433, 419	$C_{30}H_{26}O_6$ (482)
204		436, 418, 403, 327, 297	$C_{25}H_{34}O_7$ (436)
205		482, 464, 449, 359, 331	$C_{30}H_{26}O_6$ (482)
206		498, 480, 465, 347, 283	$C_{30}H_{28}O_7$ (500)
207		412, 339, 31, 299, 283	$C_{24}H_{28}O_6$ (412)

实施例208

4, 11-二甲氧基-1-羟基-9-甲基-8-(1-四氢吡喃-2-氧基)氧代亚甲基)-7H-二苯并[*b, g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



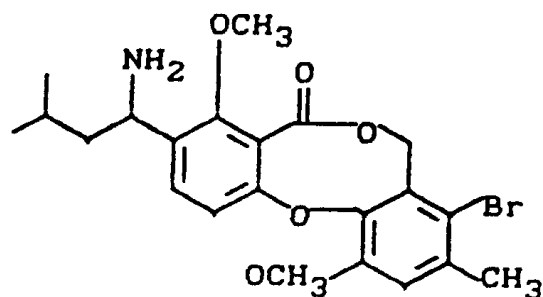
按类似于实施例70的方法，以常规方法[参见: J. Amer. Chem. Soc. 94, 6190 (1972)]引入，然后除去甲硅烷基保护基，由实施例184化合物制得了题目化合物。

MS: (EI): 500, 399, 341

SF: $C_{28}H_{36}O_6$ (500)

实施例209

3-(1-氨基-3-甲基丁基)-8-溴-4, 11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[*b, g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮



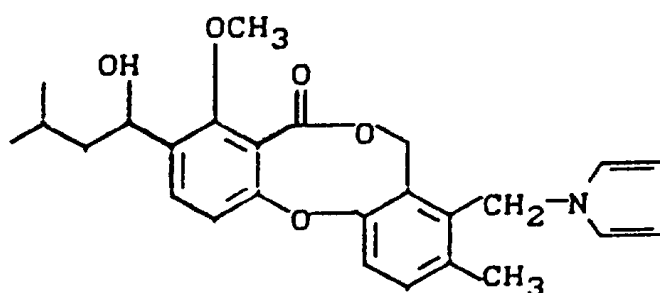
按类似于实施例72和74的方法，采用三氯化碘作卤代剂，制得了题目化合物。

MS: (DCI) : 464, 462(M+ H) , 449, 447, 408, 406

SF: C₂₂H₂₆BrNO₅(464)

实施例210

4, 11-二甲氧基-1-羟基-9-甲基-8-(1-吡咯基亚甲基) -7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



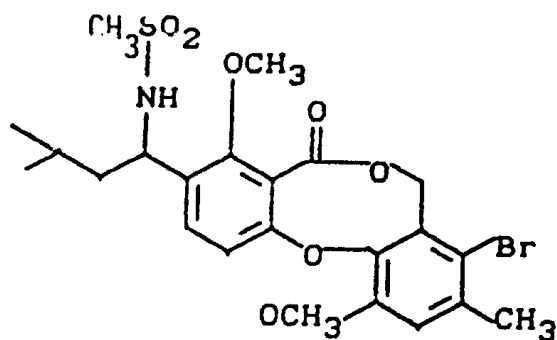
在乙酸中，于100℃，使实施例174化合物与等摩尔量的2, 5-二乙氧基四氢呋喃及乙酸钠反应，按常规提取法和层析法处理，制得了题目化合物。

MS: (FAB) : 472(M⁺+ Li)

SF: C₂₇H₃₁NO₆(465)

实施例211

3-(甲磺酰氨基-3-甲基丁基) -8-溴-4, 11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



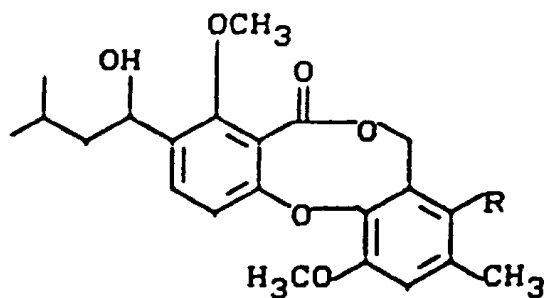
按类似于实施例77的方法，由实施例209化合物制得了题目化合物。

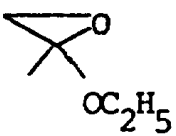
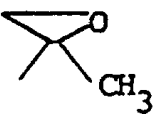
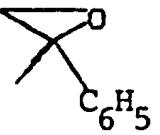
MS: (DCI): 561, 559 (M + NH), 484, 486, 449, 447

SF: C₂₃H₂₇BrNSO₇ (542)

按类似于实施例101的方法，制得了表24所示化合物:

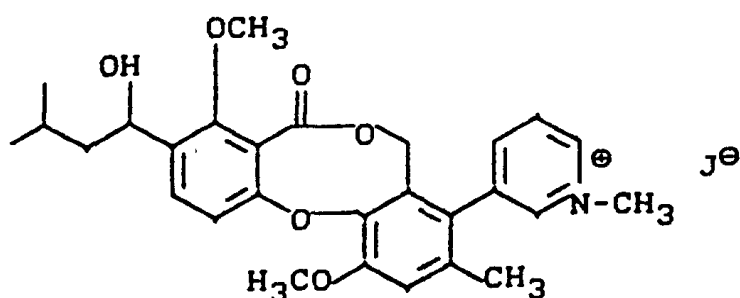
表 24



实施例号	R	MS(EI)	SF
212	-CO-OC ₂ H ₅	458, 401, 355	C ₂₅ H ₃₀ O ₈ (458)
213		472, 458, 443 429, 415, 401	C ₂₆ H ₃₂ O ₈ (472)
214		442, 385, 467	C ₂₅ H ₃₀ O ₇ (442)
215		504, 429, 251	C ₃₀ H ₃₂ O ₇ (507)

实施例216

11-羟基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-8-(3-吡啶基)-7H-二苯并[*b*, *g*][1, 5]二氧杂环辛烷-5-酮碘甲烷季铵盐



将32.6mg (0.07mmol) 实施例224化合物与3ml 碘甲烷一起搅拌, 直到完全耗尽离析物为止(TLC)。蒸掉过量的碘甲烷, 得到 41mg (96.5%) 题目化合物。SF: $C_{28}H_{32}INO_6$ (605) MS (FAB) 478, 307, 242, 154。

按类似于实施例162的方法, 制得了表25所示化合物。

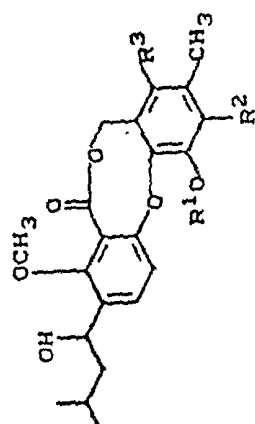
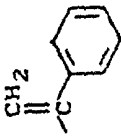
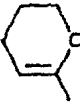
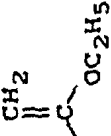
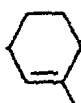
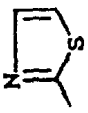
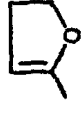


表 25

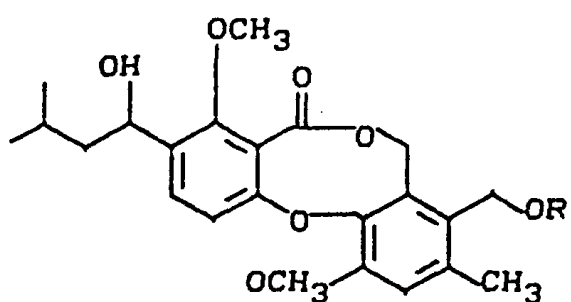
实施例号	R ¹	R ²	R ³	MS(EI)	SF
217	CH ₃	H		486, 383, 342,	C ₃₀ H ₃₀ O ₆ (486)
218	CH ₃	H		488, 431, 413	C ₃₀ H ₃₂ O ₆ (488)
219	CH ₃	H		476, 419, 402	C ₂₉ H ₃₂ O ₆ (476)
220	CH ₃	H		468, 411, 394	C ₂₆ H ₂₈ O ₆ S

实施例号	R ¹	R ²	R ³	MS(EI)	SF
221	CH ₃	H		468, 411, 394,	C ₂₆ H ₂₈ O ₆ S (468)
222	CH ₃	H		468, 439, 437, 411	C ₂₇ H ₃₂ O ₇ (468)
232	CH ₃	H		456, 427, 425, 399	C ₂₆ H ₃₂ O ₇ (456)
224	CH ₃	H		463, 406, 388	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆ (463)
225	CH ₃	H		509, 478, 464	C ₂₉ H ₃₅ NO ₇ (509)
226	CH ₃	H		507, 277, 189	C ₃₀ H ₃₇ NO ₆ (507)
227	CH ₃	H		466, 409, 391	C ₂₈ H ₃₄ O ₆ (466)

实施例号	R ¹	R ²	R ³	MS(EI)	SF
228	CH ₃	H		452, 423, 395, 377	C ₂₇ H ₃₂ O ₆ (452)
229	CH ₃	H		438, 409, 381, 363, 353	C ₂₆ H ₃₀ O ₆ (438)
230	CH ₃	H		469, 412, 368	C ₂₅ H ₂₇ NO ₆ S (469)
231	CH ₃	H		452, 395, 377	C ₂₆ H ₂₈ O ₇ (452)
232	CH ₃	H		454, 425, 397	C ₂₆ H ₃₀ O ₇ (454)
233	CH ₃	H		452, 395, 377	C ₂₆ H ₂₈ O ₇ (452)
234	CH ₃	H	-S-CH ₃	432, 375, 357	C ₂₃ H ₂₈ O ₆ S (432)

按下述公开的方法(如: A. F. Kluge 等, J. Am. Chem. Soc. 94, 7827 (1972)], 将实施例 184 化合物烷化, 根据已知方法引入并除去甲硅烷基保护基[E. J. Corey 等, J. Am. Chem. Soc. 94, 6190(1972)], 制得了表26所示化合物:

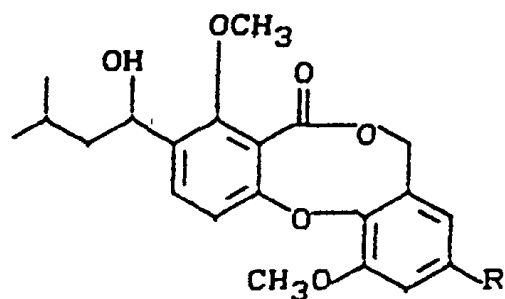
表 26



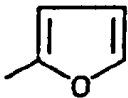
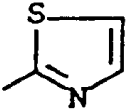
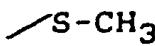
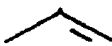
实施例号	R	SF	MS(EI)
235	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_9$ (518)	518, 500, 398, 369, 341, 311
236	$-\text{CH}_3$	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_8$ (430)	430, 373, 341, 311
237	$-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (458)	458, 341, 311
238	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_8$ (536)	536, 415, 163
239	$-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (472)	472, 415, 341, 311

按类似于实施例162的方法, 制得了表27所示化合物:

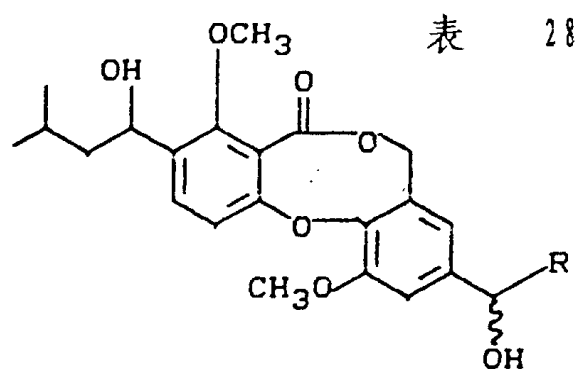
表 27

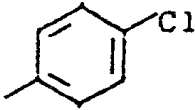
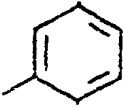


实施例号	R	MS (EI)	SF
240		426, 369, 323, 282	$C_{25}H_{30}O_6$ (426)
241		412, 355, 309, 268	$C_{24}H_{28}O_6$ (412)
242		448, 391, 345, 329, 320	$C_{27}H_{28}O_6$ (448)
243		462, 405, 359, 318	$C_{28}H_{30}O_6$ (462)
244		454, 351, 310	$C_{25}H_{26}O_6S$ (454)
245		454, 351, 315, 269	$C_{25}H_{26}O_6S$ (454)
246			$C_{26}H_{27}NO_6$ (449)
247		474, 377, 365	$C_{29}H_{30}O_6$ (474)

实施例号	R	MS (EI)	SF
248		438, 355, 315, 269	$C_{25}H_{26}O_7$ (438)
249		455, 315, 269,	$C_{24}H_{25}NO_6S$ (455)
250			$C_{22}H_{26}O_6S$
251		398, 341, 295, 254	$C_{23}H_{26}O_6$ (398)

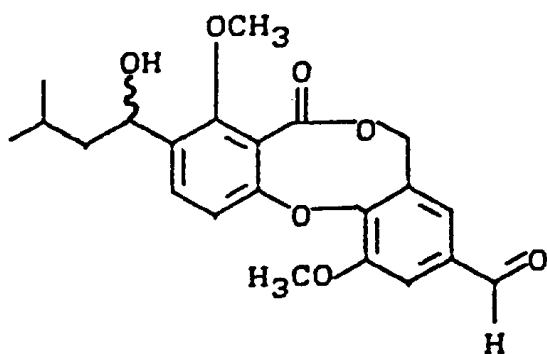
按类似于实施例78的方法，由实施例251化合物制得了表28所示化合物：



实施例号	R	MS (EI)	SF
252	-CH ₃	416, 359, 313, 272	$C_{23}H_{28}O_7$ (416)
253		512, 455, 409	$C_{28}H_{29}ClO_7$ (512, 5)
254		478, 421, 375	$C_{28}H_{30}O_7$

实施例255

9-甲酰基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-7H-二苯并[*b*,*g*][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



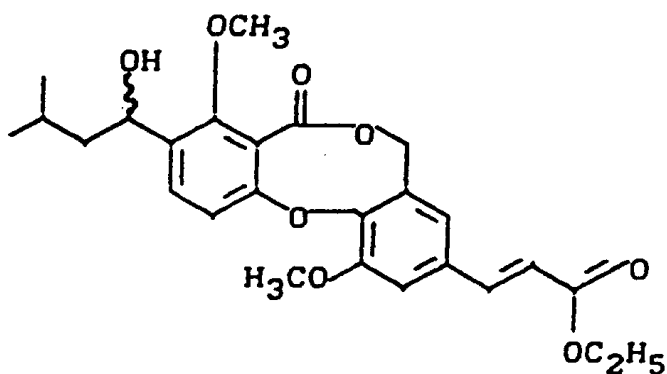
按类似于实施例101的方法，由实施例251化合物制得了题目化合物。

MS: (EI): 400, 382, 343, 297

SF: C₂₂H₂₄O₇(400)

实施例256

9-(2-羧乙酯基-乙烯基)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-7H-二苯并[*b*,*g*][1,5]二氧杂环辛烷-5-酮



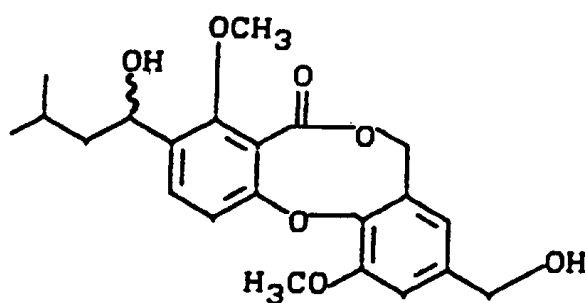
按类似于实施例185的方法，由实施例255化合物制得了题目化合物。

MS: (EI) : 470, 452, 413, 383, 367

SF: $C_{26}H_{30}O_8$ (470)

实施例257

9-羟甲基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-7H-二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷-5-酮



按类似于实施例121的方法，由实施例251化合物制得了题目化合物。

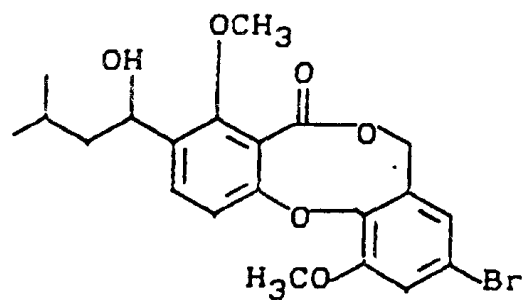
MS: (EI) : 402, 345, 299, 258

SF: $C_{22}H_{26}O_7$ (402)

实施例258

9-溴-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-7H

— 二苯并[b, g] [1, 5] 二氧杂环辛烷— 5— 酮



按类似于实施例1的方法制得了题目化合物。

MS: (EI) : 452(M) , 450, 395, 393, 349, 347

SF: C₂₇H₂₃BrO₆(451)

可以理解, 本说明书和实施例仅解释本发明, 而不对本发明构成限制, 并且, 对于本领域普通技术人员而言, 属于本发明精神和范围之内的其他实例是显而易见的。