



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91108002.3

[51] Int.Cl⁵

C07D327/02

[43] 公开日 1992年6月24日

[22] 申请日 91.12.13

[30] 优先权

[32] 90.12.13 [33] DE [31] P4039860.9

[71] 申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72] 发明人 P·费 K·弗罗贝尔

J·-B·伦弗斯 A·诺尔

J·-P·施塔什 E·比索夫

H·-G·德尔韦格

M·博伊克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希 朱建霞

A61K 31/39

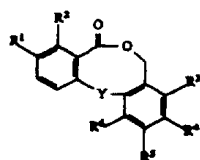
说明书页数: 48

附图页数:

[54] 发明名称 取代的二苯并-氧杂硫环辛酮及其制备方法 and 药用用途

[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的取代的二苯并-氧杂硫环辛酮-12-氧化物和-12,12-二氧化物, 它们的制备方法及其在药物中的用途, 特别是在循环有效药中的用途。

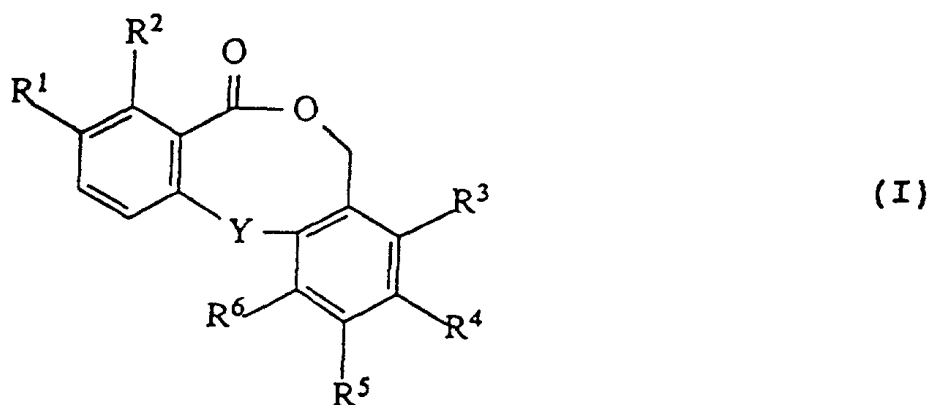


(I)

其中 R¹ 至 R⁶ 和 Y 的含义见说明书。

权 利 要 求 书

1. 通式I的二苯并一氧杂硫环辛酮及其生理上可接受的盐,



式中

R^1 和 R^6 可以相同或不同, 它们各自代表氢, 或代表各自至多含10个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 它们可以被下述取代基1至3取代或不取代: 卤素、叠氮基或亚氨基或含3-8个碳原子的环烷基或含6-10个碳原子的芳基, 后两者又可以被1取代或2取代或不取代, 取代基可以相同或不同, 包括卤素、硝基、氰基、羟基和各自至多含6个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧基羰基, 或被式 $-OR^7$ 、 $-CO-R^8$ 或 $-CONR^9R^{10}$ 的基团取代或未取代的烷基或链烯基,

其中

R^7 表示氢, 或含3-7个碳原子的环烷基或各自含至多8个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或酰基, 它们可以被下述取代基1至3取代或不取代: 卤代苯基、含3-7个碳原子的环烷基、羟基、卤素或至多含6个碳原子的直链或支链烷氧基、或羧基、至多含6个碳原

子的酰基或至多含6个碳原子的烷氧基羰基,

R^8 表示氢, 羟基, 苯氧基或至多含8个碳原子的直链或支链的烷氧基, 或表示含6-10个碳原子的芳基或含3-8个碳原子的环烷基, 它们可以被羟基或卤素或各自至多含8个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧基羰基取代或不取代, 或表示各自至多含8个碳原子的直链或支链的烷基、链烯基, 它们可以被卤素、羧基、羟基或各自至多含6个碳原子的烷氧基、烷氧基羰基或酰基取代或不取代。

R^9 和 R^{10} 可以相同或不同, 表示氢, 至多含8个碳原子的直链或支链烷基或表示苯基,

或

R^1 和/或 R^6 直接代表一个式- OR^7 或- $CO-R^8$ 的基团,

其中

R^7 和 R^8 的含义同上,

R^2 代表氢或

代表基团- OR^7 ,

其中

R^7 的含义同上, 或代表各自至多含8个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 它们可被基团- OR^7 取代或不取代,

其中,

R^7 的含义同上, 或代表被卤素、硝基或羟基或至多含6个碳原子的直链或支链烷氧基1至3取代或不取代的苯基,

R^3 、 R^4 和 R^5 可以相同或不同, 代表氢、硝基、卤素或至多含8个碳原子的直链或支链烷基,

Y代表硫原子或式 $>SO$ 或 $>SO_2$ 的基团,

条件是如果Y代表 $>SO$ 或 $>SO_2$ 基团, 那么取代基 R^1-R^6 中至少一个不是

氢。

2. 权利要求1的通式I的化合物及其生理上可接受的盐,

其中

R^1 和 R^6 可以相同或不同, 代表氢或各自至多含8个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 它们可以被下述取代基1取代或2取代或不取代: 氟、氯、溴或碘, 或环丙基、环戊基、环己基或苯基, 它们又可以被氟、氯或羟基或各自至多含4个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代或不取代,

或

被式-OR⁷、-CO-R⁸或-CONR⁹R'¹⁰的基团取代或未取代的烷基或链烯基

其中

R^7 表示氢、环戊基、环己基或各自至多含6个碳原子的直链或支链烷基或酰基, 它们可以被下述取代基取代或不取代: 氯代苯基、环丙基、环戊基、环己基、羟基、氟、氯、溴或至多含4个碳原子的直链或支链烷氧基、或羧基、至多含6个碳原子的酰基或烷氧基羰基,

R^8 表示氢、羟基、苯氧基或至多含6个碳原子的直链或支链烷氧基,

或

表示苯基、环丙基、环戊基或环己基, 它们可以被羟基、氟、氯或溴或各自至多含6个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代或不取代,

或表示至多含6个碳原子的直链或支链烷基, 它们可以被氟、氯、溴、羟基或羧基或至多含6个碳原子的烷氧基、酰基或烷氧基羰基取代或不取代,

R^9 和 R^{10} 可以相同或不同, 表示氢、至多含6个碳原子的直链或支链烷

基,

或

R^1 和/或 R^6 直接代表一个式 $-OR^7$ 或 $-CO-R^8$ 的基团,

其中

R^7 和 R^8 的定义同上,

R^2 代表氢或基团 $-OR^7$,

其中

R^7 的定义同上, 或者代表至多含6个碳原子的直链或支链烷基, 它们可以被基团 $-OR^7$ 取代或不取代,

其中

R^7 的定义同上, 或代表被氟、氯、溴、碘、羟基或至多含4个碳原子的直链或支链烷氧基取代的或不取代的苯基,

R^3 、 R^4 和 R^5 可以相同或不同, 代表氢、硝基、氟、氯、溴、碘或至多含6个碳原子的直链或支链的烷基,

Y代表硫原子或式 $>SO$ 或 $>SO_2$ 的基团,

条件是如果Y代表 $>SO$ 或 $>SO_2$ 基团, 那么取代基 R^1-R^6 中至少有一个不是氢。

3. 权利要求1的通式I化合物及其生理上可接受的盐,

其中

R^1 和 R^6 可以相同或不同, 代表氢或至多含8个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 它们可以被下述取代基1取代或2取代或不取代: 氟、氯、溴、碘或苯基, 它又可以被氯、羟基、甲基或甲氧基取代, 或

被式 $-OR^7$ 、 $-CO-R^8$ 或 $-CONR^9R^{10}$ 基团取代或不取代的链烯基或烷基,

其中

R^7 表示氢、环戊基或至多含4个碳原子的直链或支链烷基或酰基,

它们可以被氯代苯基、羟基、氯或甲氧基或羧基、各自至多含 4 个碳原子的酰基或烷氧基羰基取代或不取代,

R^8 表示氢、羟基或至多含 4 个碳原子的直链或支链烷氧基, 或表示苯基、环丙基、环戊基或环己基, 它们可以被羟基、氟、氯或溴或各自至多含 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代或不取代, 或

表示至多含 4 个碳原子的直链或支链烷基、它可以被氟、氯或溴或羟基、羧基、各自至多含 4 个碳原子的烷氧基、酰基或烷氧基羰基取代或不取代,

R^9 和 R^{10} 可以相同或不同, 表示氢或至多含 4 个碳原子的直链或支链烷基,

或

R^1 和 / 或 R^6 直接代表式 $-OR^7$ 或 $-CO-R^8$ 基团,

其中

R^7 和 R^8 的定义同上,

R^2 代表氢或基团 $-OR^7$,

其中

R^7 的定义同上, 或代表至多含 4 个碳原子的直链或支链烷基, 它可以被式 $-OR^7$ 基团取代或不取代,

其中

R^7 的定义同上, 或代表被氟、氯、溴、碘、羟基或甲氧基取代或不取代的苯基,

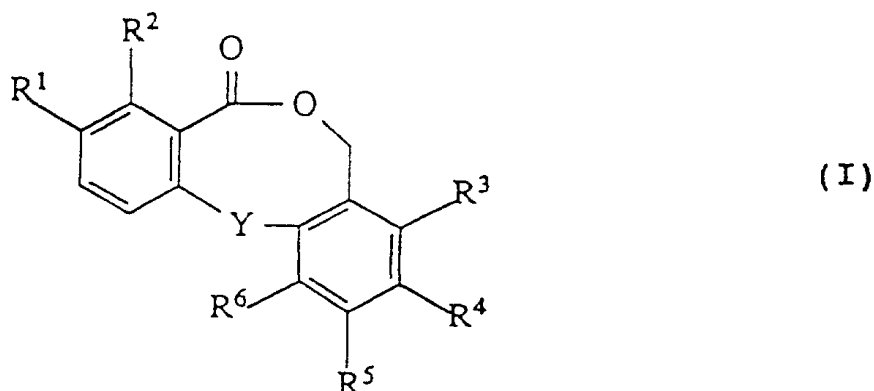
R^3 、 R^4 和 R^5 可以相同或不同, 代表氢、硝基、氟、氯、溴或碘, 或代表至多含 4 个碳原子的直链或支链烷基,

Y 代表硫原子或式 $>SO$ 或 $>SO_2$ 的基团,

条件是, 如果 Y 代表 $>SO$ 或 $>SO_2$ 基团, 那么取代基 R^1-R^6 中至少有一个

不是氢。

4. 通式I 化合物及其生理上可接受的盐的制备方法,



式中

R^1 和 R^6 可以相同或不同, 它们各自代表氢, 或代表各自至多含10个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 它们可以被下述取代基1至3取代或不取代: 卤素、叠氮基或亚氨基或含3-8个碳原子的环烷基或含6-10个碳原子的芳基, 它们又可以被1取代或2取代或不取代, 取代基可以相同或不同, 包括卤素、硝基、氰基、羟基和各自至多含6个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧基羰基, 或被式 $-OR^7$ 、 $-CO-R^8$ 或 $-CONR^9R^{10}$ 的基团取代或未取代的烷基或链烯基,

其中

R^7 表示氢, 或含3-7个碳原子的环烷基或各自含至多8个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或酰基, 它们可以被下述取代基1至3取代或不取代: 卤代苯基、含3-7个碳原子的环烷基、羟基、卤素或至多含6个碳原子的直链或支链烷氧基、或羰基、至多含6个碳原子的酰基或至多含6个碳原子的烷氧基羰基,

R^8 表示氢、羟基、苯氧基或至多含8个碳原子的直链或支链的烷氧基,

或表示含 6—10 个碳原子的芳基或含 3—8 个碳原子的环烷基，它们可以被羟基或卤素或各自至多含 8 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧基羰基取代或不取代，或表示各自至多含 8 个碳原子的直链或支链的烷基、链烯基，它们可以被卤素、羧基、羟基或各自至多含 6 个碳原子的烷氧基、烷氧基羰基或酰基取代或不取代。

R^9 和 R^{10} 可以相同或不同，表示氢，至多含 8 个碳原子的直链或支链烷基或苯基，

或

R^1 和 / 或 R^6 直接代表一个式 $-OR^7$ 或 $-CO-R^8$ 的基团，

其中

R^7 和 R^8 的含义同上，

R^2 代表氢或

代表基团 $-OR^7$ ，

其中

R^7 的含义同上，或代表各自至多含 8 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可被基团 $-OR^7$ 取代或不取代，

其中，

R^7 的含义同上，或代表被卤素、硝基或羟基或至多含 6 个碳原子的直链或支链烷氧基 1 至 3 取代或不取代的苯基，

R^3 、 R^4 和 R^5 可以相同或不同，代表氢、硝基、卤素或至多含 8 个碳原子的直链或支链烷基，

Y 代表硫原子或式 $>SO$ 或 $>SO_2$ 的基团，

条件是如果 Y 代表 $>SO$ 或 $>SO_2$ 基团，那么取代基 R^1-R^6 中至少一个不是氢，其特征在于：在惰性溶剂中通式 (II) 的化合物首先与通式 (III) 的化合物缩合，消去氢卤酸，优选的是氢溴酸，得到通式 (IV) 的化合

物, 通式(II) 为



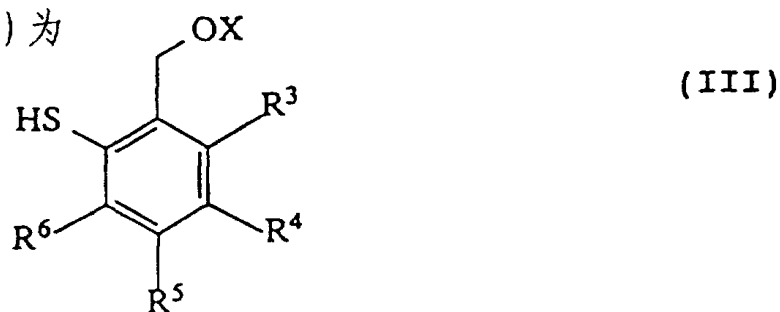
其中

R^1 和 R^2 的定义同上,

W 代表氟、氯、溴或碘、优选的是溴、和

Z 代表氢、(C_1-C_6) 烷基、苯基或钾离子或钠离子,

通式(III) 为

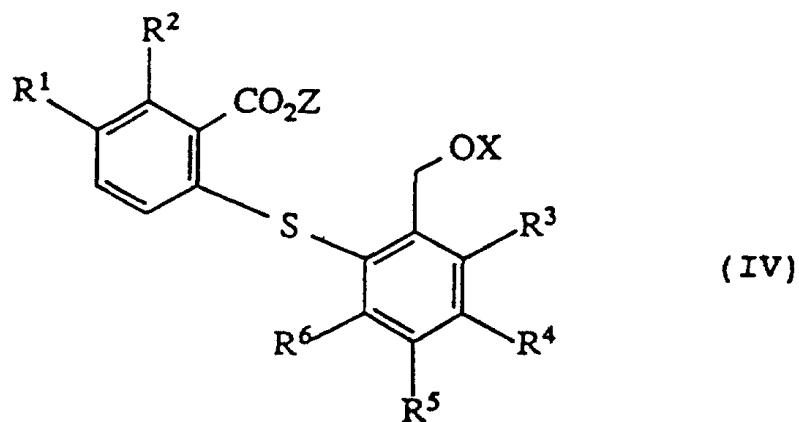


其中

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的定义同上,

X 代表一个典型的羟基保护基, 例如, 四氢吡喃基,

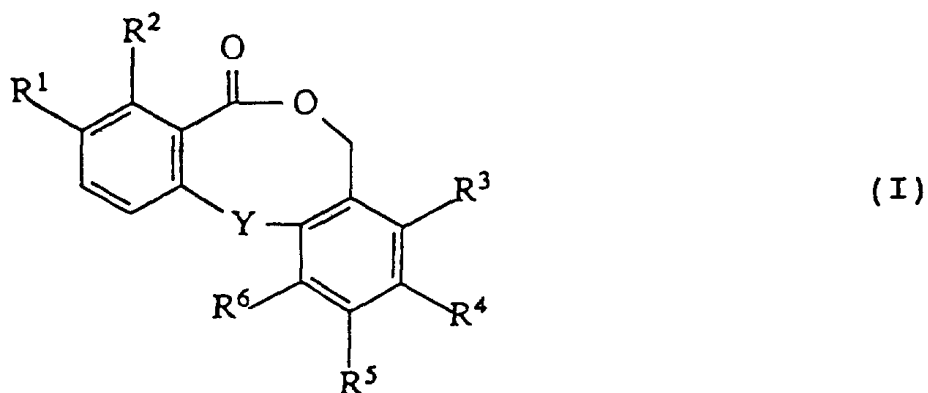
通式(IV) 为



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X和Z的定义同上，然后用常用的方法释放出羟基，得到的化合物消去水后成环，在缩合和成环过程中都可以存在有碱、辅助剂和/或催化剂，取代基 R^1-R^6 可以用常用的方法在缩合前引入到通式(II)和通式(III)化合物上或在成环后引入到通式(IV)的化合物上，所述常用方法包括例如取代、加成或消去，必要时，随后转化成其它官能团，如果其中Y代表 $>SO$ 或 $>SO_2$ 基团，那么用常用方法将二苯并-氧杂硫环辛酮($Y=S$)氧化，例如用过酸如间氯过苯甲酸或其它常用氧化剂如过氧化氢或偏高碘酸钠进行氧化。

5. 通式(I)的化合物及其生理上可接受的盐用于控制疾病的用途



式中

R^1 和 R^6 可以相同或不同，它们各自代表氢，或代表各自至多含10个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可以被下述取代基1至3取

代或不取代：卤素、叠氮基或亚氨基或含3—8个碳原子的环烷基或含6—10个碳原子的芳基，它们又可以被1取代或2取代或不取代，取代基可以相同或不同，包括卤素、硝基、氰基、羟基和各自至多含6个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧基羰基，或被式 $-OR^7$ 、 $-CO-R^8$ 或 $-CONR^9R^{10}$ 的基团取代或未取代的烷基或链烯基，

其中

R^7 表示氢，或含3—7个碳原子的环烷基或各自含至多8个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或酰基，它们可以被下述取代基1至3取代或不取代：卤代苯基、含3—7个碳原子的环烷基、羟基、卤素或至多含6个碳原子的直链或支链烷氧基、或羧基、至多含6个碳原子的酰基或至多含6个碳原子的烷氧基羰基，

R^8 表示氢，羟基，苯氧基或至多含8个碳原子的直链或支链的烷氧基，或表示含6—10个碳原子的芳基或含3—8个碳原子的环烷基，它们可以被羟基或卤素或各自至多含8个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧基羰基取代或不取代，或表示各自至多含8个碳原子的直链或支链的烷基、链烯基，它们可以被卤素、羧基、羟基或各自至多含6个碳原子的烷氧基、烷氧基羰基或酰基取代或不取代。

R^9 和 R^{10} 可以相同或不同，表示氢，至多含8个碳原子的直链或支链烷基或苯基，

或

R^1 和/或 R^6 直接代表一个式 $-OR^7$ 或 $-CO-R^8$ 的基团，

其中

R^7 和 R^8 的含义同上，

R^2 代表氢或

代表基团-OR⁷,

其中

R⁷ 的含义同上, 或代表各自至多含8个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 它们可被基团-OR⁷取代或不取代,

其中,

R⁷ 的含义同上, 或代表被卤素、硝基或羟基或至多含6个碳原子的直链或支链烷氧基1至3取代或不取代的苯基,

R³、R⁴和R⁵可以相同或不同, 代表氢、硝基、卤素或至多含8个碳原子的直链或支链烷基,

Y 代表硫原子或式 >S₀ 或 >S₀₂ 的基团,

条件是如果Y代表 >S₀或>S₀₂基团, 那么取代基R¹-R⁶中至少一个不是氢。

6. 至少含一种权利要求I的通式I化合物的药物。

7. 药物的生产方法, 其特征在于: 如果适当使用常用的辅助剂和赋形剂, 权利要求I的通式I的化合物转化为适宜给药的形式。

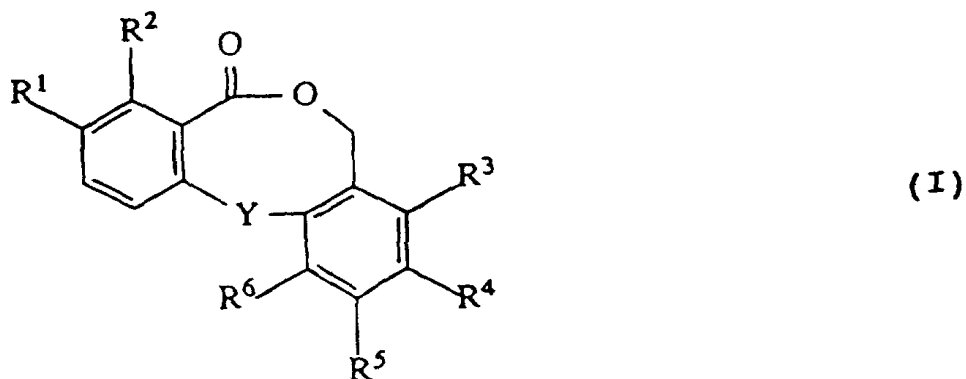
8. 权利要求I的通式I化合物在具有循环活性的药物的生产中的用途。

取代的二苯并-氧杂硫环辛酮
及其制备方法和药用用途

本发明涉及取代的二苯并-氧杂硫环辛酮、-12-氧化物和-12、12-二氧化物及其制备方法和药用用途，特别是用于循环有效药。

一些二芳基四氧过硫烷是已知的，见出版物J. Org. Chem. 1981, 46 4462-4468和J. Am Chem. Soc. 1981, 103, 120-127。

本发明涉及通式(I)的化合物及其生理上可接受的盐，



式中

R^1 和 R^6 可以相同或不同，它们各自代表氢，或代表各自至多含10个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可以被下述取代基1至3取代或不取代：卤素、叠氮基或亚氨基或含3-8个碳原子的环烷基或含6-10个碳原子的芳基，后两者又可以被1取代或2取代或不取代，取代基可以相同或不同，包括卤素、硝基、氰基、羟基和各自至多含6个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧基羰基，

或被式-OR⁷、-CO-R⁸或-CONR⁹R¹⁰的基团取代或未取代的烷基或链烯基,

其中

R⁷表示氢,或含3-7个碳原子的环烷基或各自含至多8个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或酰基,它们可以被下述取代基1至3取代或不取代:卤代苯基、含3-7个碳原子的环烷基、羟基、卤素或至多含6个碳原子的直链或支链烷氧基、或羧基、至多含6个碳原子的酰基或至多含6个碳原子的烷氧基羰基,

R⁸表示氢,羟基,苯氧基或至多含8个碳原子的直链或支链的烷氧基,或表示含6-10个碳原子的芳基或含3-8个碳原子的环烷基,它们可以被羟基或卤素或各自至多含8个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧基羰基取代或不取代,或表示各自至多含8个碳原子的直链或支链的烷基、链烯基,它们可以被卤素、羧基、羟基或各自至多含6个碳原子的烷氧基、烷氧基羰基或酰基取代或不取代。

R⁹和R¹⁰可以相同或不同,表示氢,至多含8个碳原子的直链或支链烷基或苯基,

或

R¹和/或R⁶直接代表一个式-OR⁷或-CO-R⁸的基团,

其中

R⁷和R⁸的含义同上,

R²代表氢或

代表基团-OR⁷,

其中

R⁷的含义同上,或代表各自至多含8个碳原子的直链或支链烷基或链烯基,它们可被基团-OR⁷取代或不取代,

其中,

R^7 的含义同上, 或代表被卤素、硝基或羟基或至多含 6 个碳原子的直链或云链烷氧基 1 至 3 取代或不取代的苯基,

R^3 、 R^4 和 R^5 可以相同或不同, 代表氢、硝基、卤素或至多含 8 个碳原子的直链或支链烷基,

Y 代表硫原子或式 $>S0$ 或 $>S0_2$ 的基团,

条件是如果 Y 代表 $>S0$ 或 $>S0_2$ 基团, 那么取代基 R^1-R^6 中至少一个不是氢。

生理上可接受的盐可以是本发明通式 (I) 的化合物与无机酸或与有机羧酸或磺酸生成的盐, 所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸, 所述有机羧酸或磺酸包括例如乙酸、马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸、或甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸或萘二磺酸。

生理上可接受的盐也可以是通式 (I) 的化合物(如果是羧酸的话)与碱生成的盐。再者, 适宜的阳离子例如是生理上可接受的金属阳离子或铵阳离子。其中, 优选的阳离子是碱金属阳离子或碱土金属阳离子(例如钠离子、钾离子、镁离子或钙离子)、铝离子或铵离子以及胺的取代的无毒铵离子, 所述的胺例如二低级烷基胺、三低级烷基胺、二苄胺、N, N' - 二苄基乙二胺、N - 苄基 - β - 苄基乙胺、N - 甲基吗啉或 N - 乙基吗林、二氢松香胺、N, N' - 双(二氢松香基)乙二胺、N - 低级烷基哌啶以及其它可以用于成盐的胺。

本发明通式 (I) 的化合物可以以立体异构体的形式存在, 它们可以成像和镜像(对映体)或不成像和镜像(非对映异构体)。本发明涉及对映体和外消旋体两者以及非对映异构体混合物。象非对映体一样, 外消旋体可以用已知方法[cf, E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962]拆成立体异构体一致的成分。

优选的通式 (I) 化合物是下述的那些化合物及其生理上可接受的盐,

其中

R^1 和 R^6 可以相同或不同, 代表氢或各自至多含 8 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 它们可以被下述取代基 1 取代或 2 取代或不取代: 氟、氯、溴或碘, 或环丙基、环戊基、环己基或苯基, 它们又可以被氟、氯或羟基或各自至多含 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代或不取代,

或

被式 $-OR^7$ 、 $-CO-R^8$ 或 $-CONR^9R^{10}$ 的基团取代或未取代的烷基或链烯基

其中

R^7 表示氢、环戊基、环己基或各自至多含 6 个碳原子的直链或支链烷基或酰基, 它们可以被下述取代基取代或不取代: 氯代苯基、环丙基、环戊基、环己基、羟基、氟、氯、溴或至多含 4 个碳原子直链或支链烷氧基、或羧基、至多含 6 个碳原子的酰基或烷氧基羰基,

R^8 表示氢、羟基、苯氧基或至多含 6 个碳原子的直链或支链烷氧基,

或

表示苯基、环丙基、环戊基或环己基, 它们可以被羟基、氟、氯或溴或各自至多含 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代或不取代,

或表示至多含 6 个碳原子的直链或支链烷基, 它们可以被氟、氯、溴、羟基或羧基或至多含 6 个碳原子的烷氧基、酰基或烷氧基羰基取代或不取代,

R^9 和 R^{10} 可以相同或不同, 表示氢、至多含 6 个碳原子的直链或支链烷

基,

或

R^1 和/或 R^6 直接代表一个式 $-OR^7$ 或 $-CO-R^8$ 的基团,

其中

R^7 和 R^8 的定义同上,

R^2 代表氢或基团 $-OR^7$,

其中

R^7 的定义同上, 或者代表至多含6个碳原子的直链或支链烷基, 它们可以被基团 $-OR^7$ 取代或不取代,

其中

R^7 的定义同上, 或代表被氟、氯、溴、碘、羟基或至多含4个碳原子的直链或支链烷氧基取代的或不取代的苯基,

R^3 、 R^4 和 R^5 可以相同或不同, 代表氢、硝基、氟、氯、溴、碘或至多含6个碳原子的直链或支链的烷基,

Y代表硫原子或式 $>SO$ 或 $>SO_2$ 的基团,

条件是如果Y代表 $>SO$ 或 $>SO_2$ 基团, 那么取代基 R^1-R^6 中至少有一个不是氢。

特别优选的通式(I)化合物是下述的那些化合物及其生理上可接受的盐,

其中

R^1 和 R^6 可以相同或不同, 代表氢或至多含8个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 它们可以被下述取代基1取代或2取代或不取代: 氟、氯、溴、碘或苯基, 它又可以被氯、羟基、甲基或甲氧基取代, 或

被式 $-OR^7$ 、 $-CO-R^8$ 或 $-CONR^9R^{10}$ 基团取代或不取代的链烯基或烷基, 其中

R^7 表示氢、环戊基或至多含4个碳原子的直链或支链烷基或酰基，它们可以被氯代苯基、羟基、氟或甲氧基或羧基、各自至多含4个碳原子的酰基或烷氧基羰基取代或不取代，

R^8 表示氢、羟基或至多含4个碳原子的直链或支链烷氧基，或表示苯基、环丙基、环戊基或环己基，它们可以被羟基、氟、氯或溴或各自至多含4个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基取代或不取代，或

表示至多含4个碳原子的直链或支链烷基、它可以被氟、氯或溴或羟基、羧基、各自至多含4个碳原子的烷氧基、酰基或烷氧基羰基取代或不取代，

R^9 和 R^{10} 可以相同或不同，表示氢或至多含4个碳原子的直链或支链烷基，

或

R^1 和 / 或 R^6 直接代表式 $-OR^7$ 或 $-CO-R^8$ 基团，

其中

R^7 和 R^8 的定义同上，

R^2 代表氢或基团 $-OR^7$ ，

其中

R^7 的定义同上，或代表至多含4个碳原子的直链或支链烷基，它可以被式 $-OR^7$ 基团取代或不取代，

其中

R^7 的定义同上，或代表被氟、氯、溴、碘、羟基或甲氧基取代或不取代的苯基，

R^3 、 R^4 和 R^5 可以相同或不同，代表氢、硝基、氟、氯、溴或碘，或代表至多含4个碳原子的直链或支链烷基，

Y 代表硫原子或式 $>SO$ 或 $>SO_2$ 的基团，

条件是，如果Y代表 SO 或 SO_2 基团，那么取代基 R^1 - R^6 中至少有一个不是氢。

此外，我们还发现了本发明通式(I)的化合物的制备方法，其特征在于：在惰性溶剂中通式(II)的化合物首先与通式(III)的化合物缩合，消去氢卤酸，优选的是氢溴酸，得到通式(IV)的化合物，通式(II)为



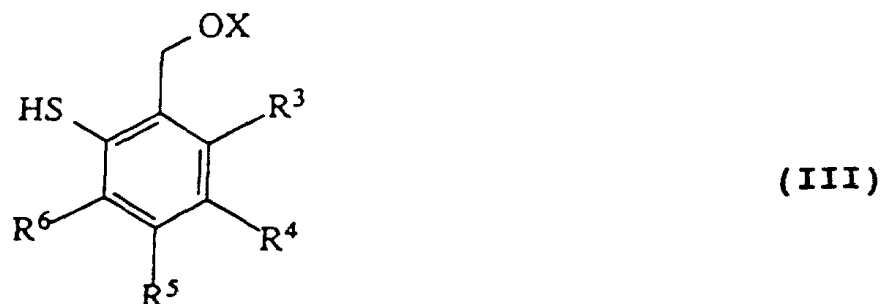
其中

R^1 和 R^2 的定义同上，

W 代表氟、氯、溴或碘、优选的是溴、和

Z 代表氢、 (C_1-C_6) 烷基、苯基或钾离子或钠离子，

通式(III)为

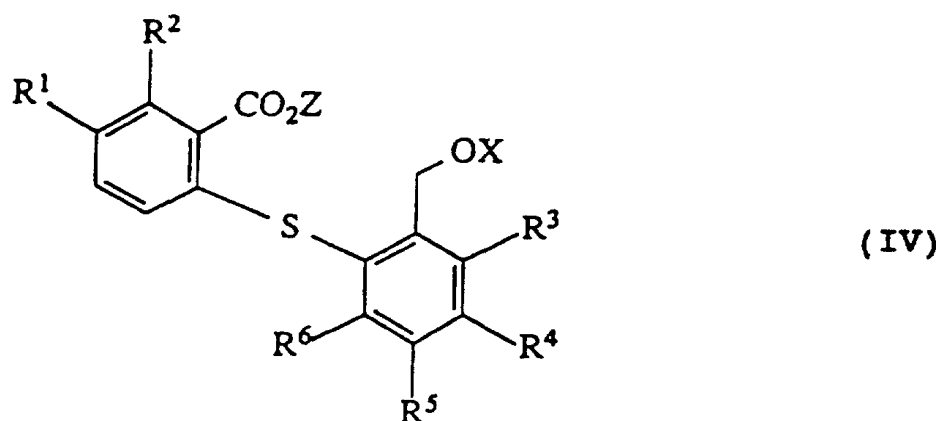


其中

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的定义同上，

X 代表一个典型的羟基保护基，例如，四氢吡喃基，

通式(IV) 为

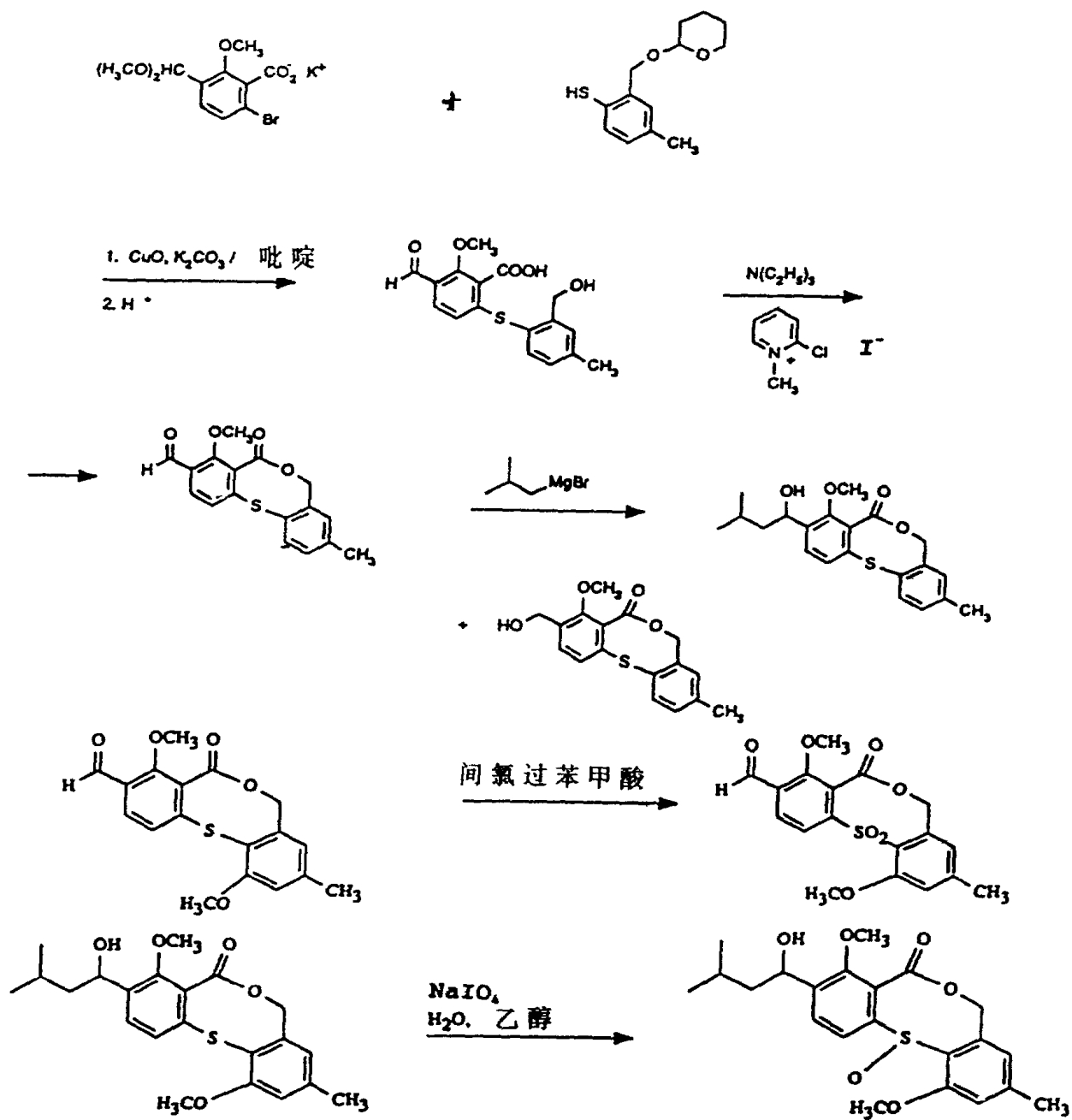


其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X和Z的定义同上,

然后用常用的方法释放出羟基,得到的化合物消去水后成环,在缩合和成环过程中都可以存在有碱、辅助剂和/或催化剂,取代基 R^1-R^6 可以用常用的方法在缩合前引入到通式(II)和通式(III)化合物上或在成环后引入到通式(IV)的化合物上,所述常用方法包括例如取代、加成或消去,必要时,随后转化成其它官能团,如果其中Y代表 $>S0$ 或 $>SO_2$ 基团,那么,用常用方法将二苯并-氧杂硫环辛酮($Y=S$)氧化,例如用过酸如间氯过苯甲酸或其它常用氧化剂如过氧化氢或偏高碘酸钠进行氧化。

用实施例及下述方程式对本发明方法进行说明:



依具体反应，水或在反应条件下不发生变化的常用有机溶剂可用作缩合、成环和氧化反应的溶剂。其中优选的包括水、醇（如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇）或醚（如二乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或丁基甲基醚）或酮（如丙酮或丁酮）或酰胺（如二甲基甲酰胺或六甲基磷酸三酰胺）或羧酸（如乙酸或丙酸）或二甲基亚砷、乙腈、乙酸乙酯或卤化烃（如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳）或吡啶、甲苯、二甲苯、甲基吡啶或N-甲基哌啶。也可使用所述溶剂的混合物。缩合反应优选的是吡啶和二甲苯，成环反应优选的是乙腈。

缩合和成环反应在+ 50℃-+ 120℃温度范围内进行，缩合反应优选的是+ 80℃-+ 140℃，成环反应优选的是+ 60℃-+ 100℃。

反应可以在常压下进行，也可以在加压或减压下进行。通常在常压下进行。

当进行缩合和成环反应时，参加反应的物质可以采用任何期望的比例。但是，通常采用摩尔量的反应物。本发明的物质最好用真空蒸掉溶剂并用适宜的溶剂重结晶剩余物的方法进行分离和提纯，所述剩余物只有在冰浴冷却后，可以以结晶的形式获得，在某些情况下，可能必须用色谱的方法纯化本发明化合物。

适宜的碱是常用的无机碱或有机碱。其中优选的包括碱金属氢氧化物（如氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钾）或碱金属碳酸盐（如碳酸钠或碳酸钾）或碱金属烷氧化物（如甲醇钠或甲醇钾，或乙醇钠或乙醇钾）或有机胺（如三乙胺、甲基吡啶或N-甲基哌啶，或碘化2-氯-N-甲基哌啶鎓）或酰胺（如氨基钠、氨基锂、异丙基氨基锂）或有机金属化合物（如丁基锂或苯基锂）。用于缩合反应的优选的是碳酸钾，而成环反应优选的是三乙胺和碘化2-氯-N-甲基吡啶鎓。

用于缩合反应和成环反应的催化剂包括例如铜盐或氧化铜[优选

的是氧化铜和乙酸铜(II)] 或钯催化剂{ 如[(C₆H₅)₃ P]₄ Pd} 或碱金属碘化物(如碘化钾或碘化钠) , 它们加入反应混合物中的量为0.5-150 mol % , 优选的为5-50 mol %。

使用的辅助剂是适宜的缩合剂, 特别是如果羟基保护基或羧基活化而成的酸酐存在时。常用的缩合剂是优选的, 例如碳化二亚胺, 例如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'-乙基碳化二亚胺盐酸盐或碘化2-氯-N-甲基-吡啶鎓。

氧化反应在0-150℃温度范围内进行, 优选的为20-100℃。

氧化反应可以在常压下进行, 或在加压或减压下进行, 优选的是常压。

可以用已知的方法[Th. Greene, 'Protective Groups in Organic Synthesis', 1st edition J. Wiley & Sons, New York, 1981] 引入和消去羟基保护基。例如采用酸或碱水解或氢解的方法消去保护基。

通式(II)和(III)的化合物可以是现成的或用文献中介绍的方法进行制备[cf. Chem. Ber. 2555(1928); J. chem. Soc. Perkin Trans. I, 2973 (1983); Tietze and Eicher, Reaktionen und Synthesen im organisch chemischen Praktikum (实用有机化学中的反应和合成) , Georg thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1981; W. Fuerer, H.W. Gschwend, J. Org. Chem. 44, 1133-1136 (1976); F.W. Vierhapper, E. Trengler, K. Kratzl, Monatshefte fur chemie, 106, 1191-1201 (1975), John A. Elix and Vilas Jayanthi, Aust. J. Chem. (1987), 40, 1841-1850]。

通式(IV)的化合物有些是已知的, 有些新的[cf. Collect. Czech, Chem. Commun, 39(1), 333-54, (1974)], 如果是新的, 可用上面给出

的方法进行制备。

上述取代基变换的一般方法中优选的包括

a) 烷基化, 即与通式(V)的化合物反应



其中

R 对应于上面给出的取代基 $R^1 - R^6$ 之一的含义范围, 但不代表氢, 和

D 表示离去基团, 例如氯、溴、碘或 $-SO_2-(C_6H_5)-P-CH_3$,

b) 典型的格林雅反应, 甲酰基或酰基官能团与通式(VI)的化合物反应



其中

R' 代表上面给出的取代基 $R^1 - R^6$ 的含义范围的化学上适宜的所有基团, 和

c) 与通式(VII)的化合物起卤化作用



其中

E 代表上面给出的含有氟、氯、溴或碘的取代基 $R^1 - R^6$ 中的一个, 或代表基团 $-CH_2-NO_2$,

d) 氧化, 例如用试剂[如氯铬酸吡啶鎓(PCC)或重铬酸吡啶鎓(PDC)]

对 $R-CH_2-OH$ 中的基团进行氧化, 得到相应的氧或羧基,

如果有适宜的已经给定的辅助剂和/或催化剂存在, 这些反应在一种上面给出的溶剂中进行, 必要时, 可以用文献中已知的方法将其

加入到随后的反应(如消去、还原、氧化或水解)中。

式(V)、(VI)和(VII)的化合物是已知的[cf. J. March 'Advanced Organic Chemistry', second edition]。

通式(I)的新化合物有出乎意料的、有用的药理活性谱。它们影响到 ANP 释放、心脏的收缩性、平滑肌系统的调节性、电解质和液体平衡以及作为部分的或全部的洋地黄拮抗剂或洋地黄兴奋剂。

因而,它们可用于治疗病理性血压改变,心机能不全以及用作冠状治疗或洋地黄中毒时治疗药物。

此外,它们可以用于治疗心律失常、肾机能不全、肝硬化、腹水、大脑水肿、妊娠水肿或青光眼。

用“减少肾物质”高血压的鼠研究了 3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮的抗高血压活性。按 von Hvalb 等人(1983年)介绍的方法,5/6 肾切除,给浓度为 0.5% 的盐溶液代替喝水,造成“减少肾物质”(RRM)高血压。

在这种形式的高血压中,本发明化合物口服给药可以降低收缩压(对神志清醒的鼠间接测量而得)。

本发明化合物刺激隔离鼠心房中 ANP 中的释放。浴液中的 ANP 的浓度用放射免役法测量[J. P. Stasch, H. Grote S. Kazda, C. Hirth, Dynorphin stimulates the release of ANP from isolated rat atria, Eur. J. Pharmacol. 159, 101 (1989)]。

本发明包括药用制剂,所述制剂含本发明化合物,此外还含无毒的、惰性的适宜药用的赋形剂,以及这些制剂的制备方法。

上述药用制剂除含本发明化合物外,还可含其它药用活性物质。

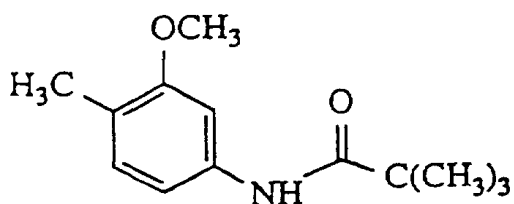
上述药用制剂按已知方法中的常用方法生产,例如,将活性物质与赋形剂混合。

总之，已经证明，有效物质按下述剂量给药是有利的；每24小时总量约为0.5-500，优选的为1-100 mg / kg 体重，如果适宜地以数次单独剂量给药，能获得期望的治疗效果。单独剂量含活性物质优选量为约1-80，特别是1-30 mg / kg 体重。但是，偏离所述剂量可能是必不可少的，特别是依受治疗者的种类和体重、疾病的性质和严重性、制剂的类型和给药方法以及给药周期或时间间隔的变化而变化。

原料化合物

实施例1

3-甲氧基-4-甲基-N-特戊酰苯胺



将5.1 g (37 mmol) 3-甲氧基-4-甲基苯胺溶于70 ml 二氯甲烷中，用70 ml 饱和NaHCO₃溶液和4.6 ml (37 mmol) 特戊酰氯处理。剧烈搅拌12小时后，分出有机相，用1N盐酸和水洗涤，用硫酸镁干燥，真空浓缩。得到结晶态的产物，产物不经进一步纯化直接用于下一个步骤中。

产量：6.2 g (是理论量的76%) 无色固体

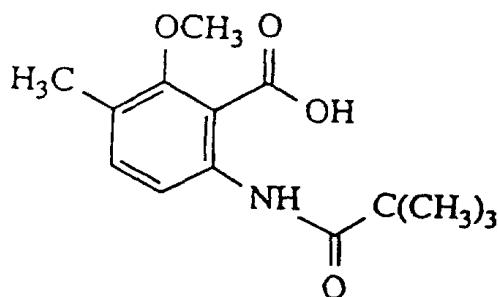
C₁₃H₁₉NO₂ (221)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.31, (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.18 (s, 3H, Ar-CH₃); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 6.71 (dd, 1H, Ar-H); 7.03 (d, 1H, Ar-H); 7.29 (s, 1H, N-H); 7.48 (d, 1H, Ar-H).

MS (EI): 221 (M⁺), 137

实施例2

2-甲氧基-3-甲基-6-N-特戊酰基苯甲酸



在0℃下氩气气氛中，将500ml(0.8mol)1.6M正丁基锂的己烷溶液滴加到59g(0.266mol)实施例1化合物溶于800ml无水四氢呋喃所得的溶液中，混合物在室温下搅拌20小时。在第二个烧瓶中，也在氩气气氛中，将800ml四氢呋喃冷却到-70℃，并用140g粉状干冰进行处理。将含锂化合物的溶液缓慢滴加到-70℃下的含CO₂的溶液中，在-70℃下40分钟后，将溶液缓慢升温至0℃，用乙醚稀释，用冰水解，然后用1N氢氧化钠溶液提取数次。碱溶液用2N盐酸酸化，用乙醚提取。有机相用硫酸镁干燥，浓缩。

产量：65.7g(是理论量的93%)，橙黄色油状物

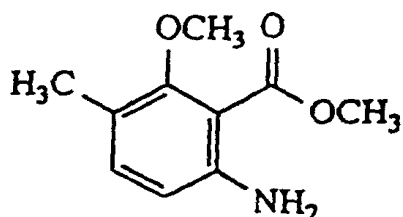
C₁₄H₉NO₄ (265)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 9H, t-butyl); 2.32 (s, 3H, Ar-CH₃); 3.93 (s, 3H, OCH₃); 7.40 (d, 1H, Ar-H); 8.62 (d, 1H, Ar-H); 11.70 (s, 1H, -COOH).

MW (EI): 265 (M⁺); 220, 190, 163

实施例3

6-氨基-2-甲氧基-3-甲基苯甲酸甲酯



将20g(75mmol) 实施例2的化合物溶解于80ml 甲醇中, 用12ml 浓硫酸和9ml(82mmol) 原甲酸甲酯进行处理, 混合物加热回流 12小时。依次地, 混合物真空浓缩, 溶解在二氯甲烷中, 用稀盐酸提取 3次。用浓氢氧化钠溶液使水相呈碱性, 然后用二氯甲烷彻底提取。然后有机相用硫酸镁干燥, 真空浓缩。标题化合物不经进一步纯化就可用于下一步反应。

产量: 13.1g(是理论量的89%) 棕色油状物

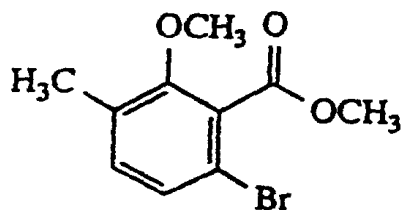
$C_{10}H_{13}NO_3$ (195)

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.16 (s, 3H, Ar-CH₃); 3.74 (s, 3H, COOCH₃); 3.92 (s, 3H, OCH₃); 4.93 (s, 2H, NH₂); 6.40 (d, 1H, Ar-H); 7.04 (d, 1H, Ar-H).

MS (EI): 195 (M^+), 163

实施例4

6-溴-2-甲氧基-3-甲基苯甲酸甲酯



重氮盐溶液的制备: 将 67.7g (0.35 mol) 实施例3的化合物溶于 185 ml 浓度为 48 % 的氢溴酸和 740 ml 水中。搅拌并冷却(冰-盐混合物), 同时将 26g (0.38 g mol) 亚硝酸钠 150 ml 水的溶液滴加到该溶液中, 滴加时应使温度升高不超过 5℃。

溴化铜 (I) 溶液的制备: 在温热条件下, 将 124g (0.5 mol) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 和 78g (0.76 mol) 溴化钠溶于 400 ml 水中。搅拌下将 65g (0.26 mol) $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 的 120 ml 水的溶液缓慢滴加到该溶液中。冷却后, 从无色的溴化铜沉淀上轻轻倒出上清液。然后将沉淀溶于 190 ml 浓度为 48 % 的氢溴酸中。

将重氮盐溶液滴加到冷却至 0℃ 的溴化铜(I) 溶液中, 同时剧烈搅拌, 然后混合物在 80℃ 下加热 12 小时, 然后用二氯甲烷提取, 有机相用 NaHCO_3 溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩, 用硅胶柱色谱纯化, 用石油醚\乙酸乙酯 100:1 洗脱。

产量: 75.6g (是理论量的 84 %) 无色油状物

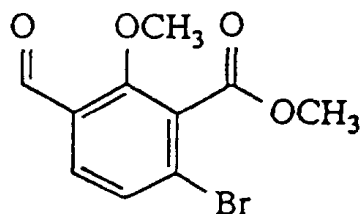
$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$ (259)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 2.25 (s, 3H, Ar- CH_3); 3.79 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 3.95 (s, 3H, OCH_3); 7.08 (d, 1H, Ar-H); 7.24 (d, 1H, Ar-H).

MS (EI): 260 (M^+), 258, 227, 229

实施例5

6-溴-3-甲酰基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯



将20 ml (0.4 mol) 溴溶于360 ml 四氯化碳中，然后在80℃下用5小时的时间将其滴加到51.5 g (0.2 mol) 实施例4的化合物溶于1升四氯化碳的溶液中，同时用水银灯照射。在80℃下继续保持90分钟后，将混合物冷却至室温，用亚硫酸钠溶液、水和氯化钠溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥，真空浓缩，这样获得的苜叉二溴用100 ml 浓硫酸处理，并在室温下搅拌30分钟。然后，将混合物倒到冰上并用乙醚提取。醚相用水和NaHCO₃溶液洗涤，用硫酸镁干燥，真空浓缩，用环己烷重结晶进行纯化。

产量：44.8 g (是理论量的82%) 无色固体

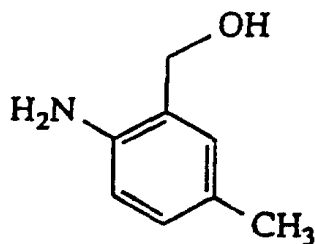
C₁₀H₉BrO₄ (273)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.00 (s, 3H, OCH₃); 4.01 (s, 3H, OCH₃); 7.49 (d, 1H, Ar-H); 7.78 (d, 1H, Ar-H); 10.30 (s, 1H, CHO).

MS (EI): 274 (M⁺), 272, 243, 241, 227, 213

实施例6

2-羟甲基-4-甲基苯胺



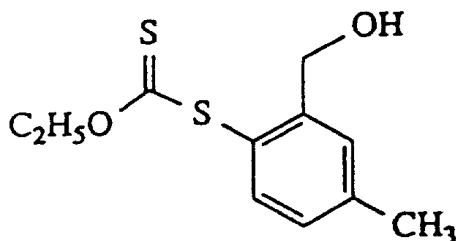
在回流下，将1.3升1.3摩尔氢化铝锂的四氢呋喃溶液滴加到100g (0.66mol) 的2-氨基-5-甲基苯甲酸的400ml 无水四氢呋喃的溶液中。滴加完毕后，混合物继续加热回流1.5h，在该温度下用 36g 氢氧化钾的 145ml 水的溶液进行水解。继续沸腾回流15分钟后，剩热滤去氢氧化物沉淀，沉淀用乙酸乙酯洗涤，有机溶液真空浓缩，剩余物溶于乙酸乙酯中，溶液用稀氢氧化钠溶液和水洗涤。溶液用硫酸钠干燥并浓缩后，剩余物用乙酸乙酯重结晶。

产量： 53.3g (是理论量的58%) 无色固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ = 2.15 (s, 3H); 4.3 (d, 2H); 4.6 (s, 2H); 4.9 (tr, 1H); 6.5 (d, 1H); 6.75 (dd, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.85 (d, 1H).

实施例7

2-乙氧基硫代羰基硫基-5-甲基-苯醇



将19.0g (0.14mol) 实施例6的化合物溶于50ml 冰和50ml 浓度为32%

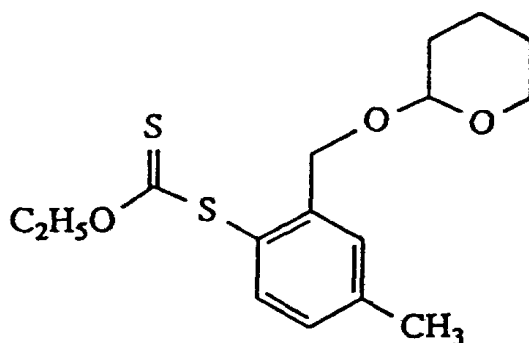
盐酸的混合物中，搅拌并冷却（冰—盐混合物），同时将9.6 g (0.14 mol) 亚硝酸钠的50 ml 水的溶液滴加到该溶液中，滴加时应使温度升高不超过 5℃。将这样获得的重氮盐滴加到33.6 (0.2 mol) 甲基黄原酸钾50 ml 水（温热至40—50℃）的溶液中。在50℃下温热30分钟后，让混合物冷却，并用乙醚洗涤 3 次，合并乙醚相，用烯氢氧化钠溶液和水洗涤，醚相用硫酸钠干燥，真空浓缩得到18.1 g 粗产物。

粗产量：18.1 g（是理论量的53%）油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.4$ (tr, 3H), 2.45 (2s, 3H); 4.65 (m, 4H); 6.95 - 7.5 (m, 3H).

实施例8

4- 乙氧基硫化羰基硫基-3- (2- 四氢吡喃基氧甲基) 甲苯



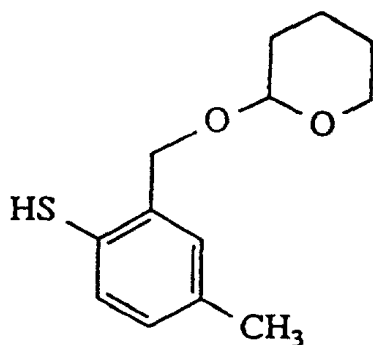
将38.2 g (0.158 mol) 实施例7的化合物溶于500 ml 无水二氯甲烷中，然后用19.8 g (0.24 mol) 二氯吡喃和一小匙对甲苯磺酸处理，混合物在25℃下搅拌14小时。然后用碳酸氢钠水溶液和水洗涤，用硫酸钠干燥，真空浓缩，剩余物用硅胶柱色谱纯化，用石油醚洗脱。

产量: 13.7g(是理论量的26.6%) 油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.3$ (tr, 3H); 1.4 - 2.0 (m, 6H); 2.4 (s, 3H); 3.55 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.5 - 5.0 (m, 5H); 7.0 - 7.6 (m, 3H) ppm.

实施例9

4-甲基-2-(2-四氢吡喃基氧甲基)-苯硫酚



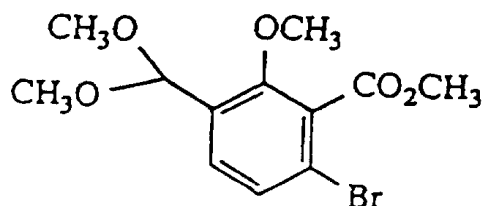
将13.7(42 mmol) 实施例8的化合物与9.5g(0.17 mol) 氢氧化钾70 ml 乙醇的溶液一起加热回流过夜。混合物真空浓缩, 剩余物溶于水中, 溶液用乙醚洗涤, 水相用乙酸酸化, 用乙醚洗涤。该醚相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。

粗产量: 7.0g(是理论量的70%) 油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.5 - 1.95$ (m, 6H); 2.3 (s, 3H); 3.55 (m, 1H); 3.65 (s, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.5 (d, 1H); 4.75 (tr, 1H); 4.8 (d, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.15 - 7.3 (m, 2H) ppm.

实施例10

2-溴-5-二甲氧基甲基-6-甲氧基苯甲酸甲酯



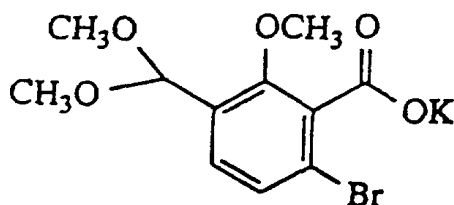
50 g (0.18 mol) 实施例5的化合物、20 ml (0.18 mol) 三甲基甲酸酯和一小匙对甲苯磺酸在 100 ml 甲醇中加热回流过夜。混合物真空浓缩，剩余物溶于乙酸乙酯中，溶液用碳酸氢钠水溶液和水洗涤，用硫酸钠干燥，真空浓缩。

产量：50.7 g (是理论量的88%) 固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.35 (s, 6H), 3.85 (s, 3H); 3.95 (s, 3H), 5.55 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.45 (d, 1H)) ppm.

实施例11

2-溴-5-二甲氧基甲基-6-甲氧基苯甲酸钾



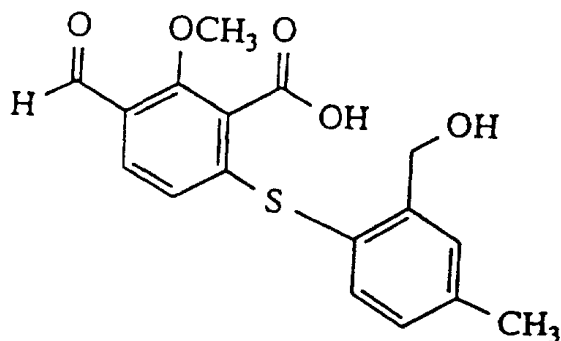
50.7 (0.16 mol) 实施例10的化合物与13.4 g (0.24 mol) 氢氧化钾

200 ml 甲醇和200 ml 水的溶液一起加热回流过夜。混合物真空浓缩，剩余物溶于水中。溶液用乙醚洗涤，冰冻干燥。

产量：50.1 g (是理论量的91%) 固体

实施例12

5-甲酰基-6-甲氧基-2-[2-羟甲基-4-甲基]苯硫基苯甲酸



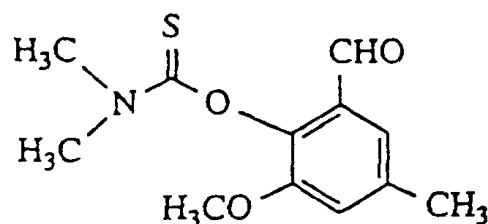
在氮气气氛下，将7.0 g (29 mmol) 实施例9的化合物、3.2 g (23 mmol) 碳酸钾和3.7 g (46 mmol) 氧化铜(II) 加到4.97 g (1.45 mmol) 实施例11的化合物25 ml 二甲基甲酰胺的溶液中。反应混合物在预热的油浴(120℃) 中加热过夜。然后真空蒸馏除去溶剂，剩余物溶于水中，得到的溶液用醚洗涤。水相用稀盐酸酸化，用乙酸乙酯洗涤，乙酸乙酯相用硫酸钠干燥，真空浓缩。剩余物溶于20 ml 甲醇中，与1 ml 浓盐酸一起搅拌过夜。混合物真空浓缩，剩余物溶于碳酸氢钠水溶液中，用乙醚相用氯化钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，真空浓缩。

产量：1.97 g (是理论量的40.9%) 泡沫

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.45 (s, 3H); 2.6 (br, 1H); 4.05 (s, 3H); 4.7 (s, 2H); 6.65 (d, 1H); 7.1 - 7.7 (m, 4H); 12.0 (s, 1H) ppm.

实施例13

2-二甲基硫代氨基甲酰氧基-3-甲氧基-5-甲基苯甲醛

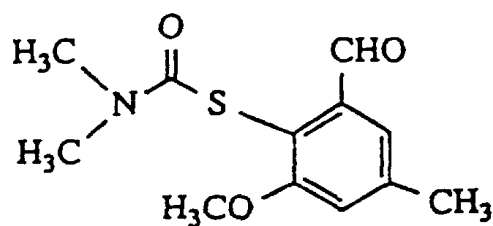


在 $5-10^{\circ}\text{C}$ 下，将 100 ml (0.8 mol) 二甲基硫代氨基甲酰氯 150 ml 四氢呋喃溶液加入 100 g (0.6 mol) 2-羟基-3-甲氧基-5-甲基苯甲醛和 33.6 g (0.6 mol) 氢氧化钾 400 ml 水的溶液中。混合物在 25°C 下搅拌 15 分钟，加入 200 ml 浓度为 10% 的氢氧化钾水溶液后，用乙酸乙酯提取，有机相用水洗涤，用硫酸钠干燥，真空浓缩后，剩余物用乙醇重结晶。产量： 106.2 g (是理论量的 70%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.4$ (s, 3H); 3.4 (s, 3H); 3.5 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 7.0 (m, 1H); 7.3 (m, 1H); 10.05 (s, 1H) ppm.

实施例14

2-二甲基氨基甲酰硫基-3-甲氧基-5-甲基苯甲醛



在240-250℃下, 将35.0g(0.14mol) 实施例13的化合物在500ml 二苯醚中搅拌20分钟。冷至25℃后, 在硅胶上用石油醚洗提二苯醚, 然后产物用乙酸乙酯洗提。

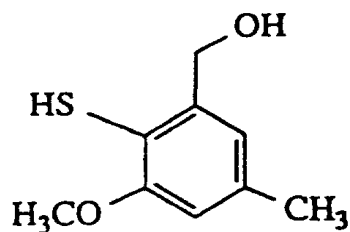
产量: 19.7g(是理论量的55.6%)

熔点: 96-98℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.4$ (s, 3H); 3.0 (s, 3H); 3.2 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 7.0 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 10.45 (s, 1H) ppm.

实施例15

2- 羟甲基- 6- 甲氧基- 4- 甲基苯硫酚

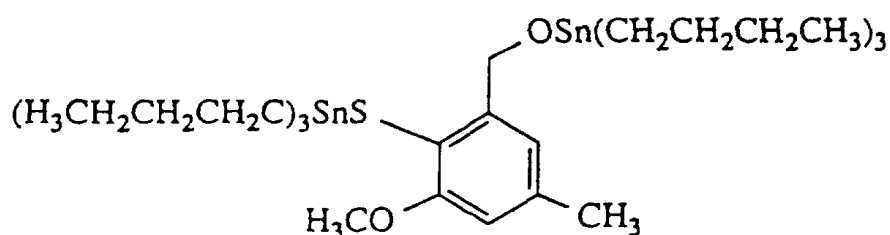


用类似于实施例6的方法用11.4g(0.3mol) 氢化铝锂还原59g (0.23mol) 实施例14的化合物。

产量: 43g 粗产物(是理论量的100%)

实施例16

2- 三丁基甲锡烷氧基甲基- 6- 甲氧基- 4- 甲基- S- 三丁基甲锡烷基苯硫酚



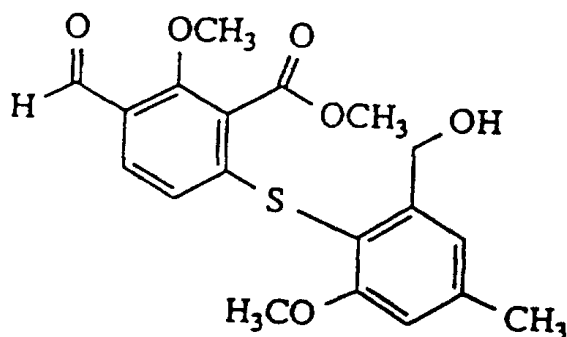
在0-25℃下，将10g(54.3mmol)实施例15的化合物与4g(163mmol)氢化钠和31ml(114mmol)氯化三丁基锡300ml四氢呋喃溶液一起搅拌，直到放出氢气完毕，然后混合物加热回流过夜。然后谨慎地用水水解，用乙醚洗涤，合并有机相，用硫酸钠干燥，真空浓缩。

产量：39.6g油状物(是理论量的95.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.8 - 1.7 (m, 54H); 2.35 (s, 3H); 3.2 (t, 1H); 3.85 (s, 3H); 4.75 (d, 2H); 6.6 (s, 1H); 6.8 (s, 1H) ppm.

实施例17

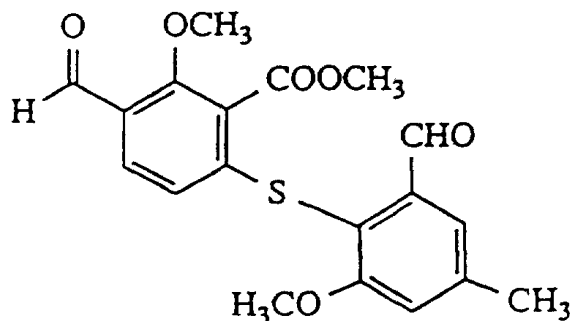
5-甲酰基-6-甲氧基-2-[2-羟甲基-6-甲氧基-4-甲基苯硫基]苯甲酸甲酯



在氮气气氛中，1.08g(3.94mmol) 实施例5的化合物和2g(2.6mmol) 实施例16的化合物和30mg 四(三苯膦) 钯在40ml 甲苯中加热回流50小时。真空浓缩后，剩余物溶于乙腈中并用戊烷洗涤5次。乙腈相真空浓缩，剩余油状物(1.33g) 硅胶柱层析，用乙酸乙酯/石油醚1:5洗脱。产量：360mg 固体(是理论量的36.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.45 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 4.0 (2s, 6H); 4.75 (d, 2H); 6.55 (d, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.6 (d, 1H); 10.2 (s, 1H) ppm.

得到副产物 212mg(是理论量的26.1%) 5-甲酰基-6-甲氧基-2-[2-甲酰基-6-甲氧基-4-甲基苯硫基] 苯甲酸甲酯

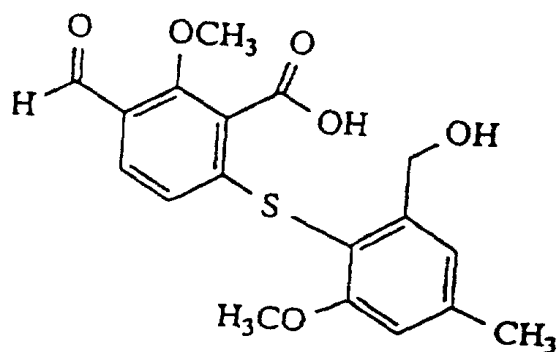


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.5 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 4.0 (2s, 6H); 6.55 (d, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 10.25 (s, 1H); 10.6 (s, 1H) ppm.

实施例18

5-甲酰基-6-甲氧基-2-[2-羟甲基-6-甲氧基-4-甲基苯硫

基] 苯甲酸



将302mg(0.8mol) 实施例17的化合物溶于4.6ml 甲醇中, 在25℃下, 与36mg 对甲苯磺酸一起搅拌1小时, 加入0.45g 氢氧化钾后, 混合物加热回流过夜。真空浓缩, 用稀盐酸调节剩余物 PH=3, 用乙酸乙酯洗涤, 有机相用硫酸钠干燥, 真空浓缩。

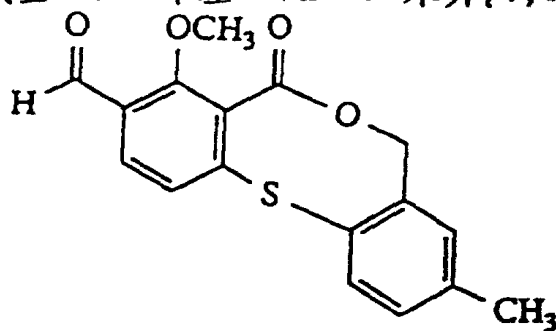
产量: 273mg 固体(是理论量的94%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): $\delta = 2.4$ (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.5 (s, 2H); 6.35 (d, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 10.1 (s, 1H) ppm.

制备实施例

实施例I

3- 甲酰基- 4- 甲氧基- 9- 甲基- 7H- 二苯并[c,f][1,5] 氧杂硫环辛- 5- 酮



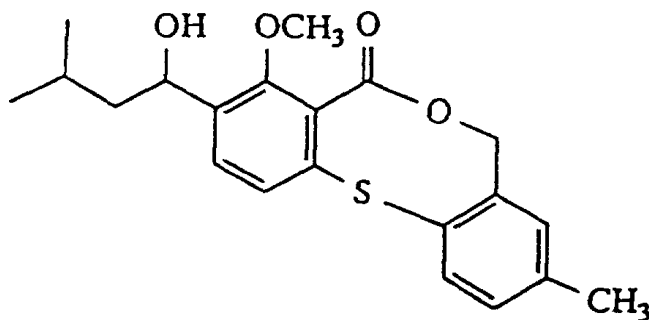
用6小时的时间，将1.97mg(5.92mmol) 实施例12的化合物和6.5ml (47.3mmol) 三乙胺380ml 无水乙腈溶液滴加到5.3g(23.7mmol) 碘化2-氯-1-甲基吡啶鎓 380ml 无水乙腈溶液中。在80℃下维持1小时后，混合物真空浓缩，剩余物溶于二氯甲烷中，得到的溶液用水洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩，用硅胶柱色谱纯化，用石油醚/乙酸乙酯 2:1 洗脱。

产量：700mg(是理论量的37.6%) 固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.3 (s, 3H); 4.1 (s, 3H); 5.25 (s, 2H); 6.95 (s, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.9 (d, 1H) ppm.

实施例II

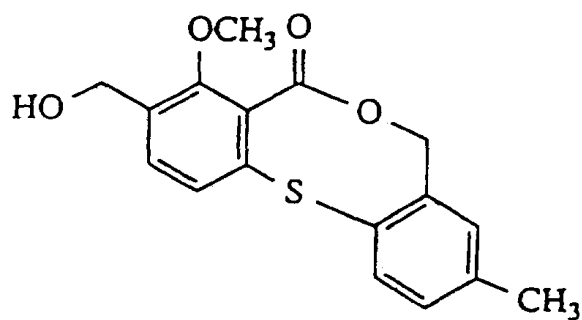
3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮



在氩气气氛中，0℃下，用1.2 ml (2.3 mmol) 2M溴化异丁酰镁的四氢呋喃溶液处理 660 mg (2.1 mmol) 实施例I 的化合物10 ml 无水四氢呋喃溶液，混合物在25℃下搅拌1小时。加入2 ml 1N盐酸后，混合物用二氯甲烷稀释，用水洗涤，干燥并蒸发。硅胶Si 60 色谱纯化(石油醚/ 乙酸乙酯5:1) 后，得到121 mg (是理论量的15%) 无色固态的主产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.0 (t, 6H); 1.45 (m, 1H); 1.6-1.9 (m, 2H); 1.95 (d, 1H); 2.3 (s, 3H); 3.95 (s, 1H); 5.1 (m, 1H); 5.15 (s, 2H); 6.85 (s, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.45 (d, 1H) 7.6 (d, 1H).

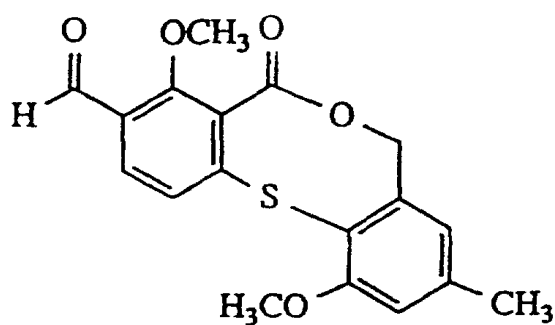
分离得到副产物322 mg 3- 羟甲基- 4- 甲氧基- 9- 甲基- 7H- 二苯并[c,f][1,5] 氧杂硫环辛-5-酮(实施例III)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.0 (t, 1H); 2.3 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.8 (d, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.85 (s, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.35 - 7.6 (m, 3H) ppm.

实施例IV

3-甲酰基-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮



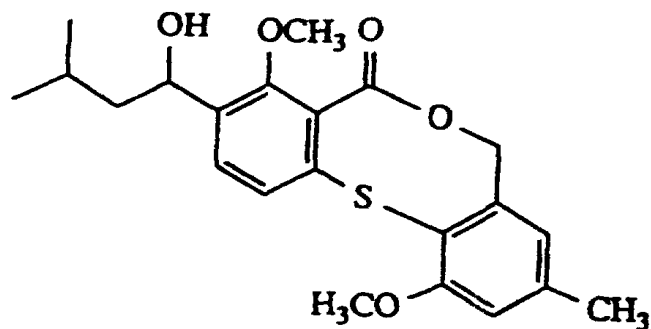
按类似于实施例I的方法用128 mg (0.35 mmol) 实施例18的化合物制得9.9 mg 产物。

产量: 理论量的8 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.3 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 4.1 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.55 (s, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 10.4 (s, 1H) ppm.

实施例V

3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮

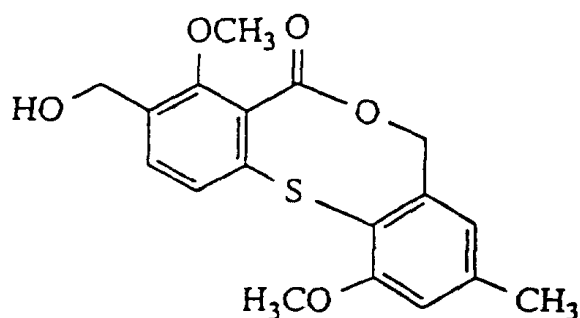


按类似于实施例 II 的方法用 9.9 mg (0.03 mmol) 实施例 IV 的化合物制得 4 mg 无色固体。

产量: 是理论量的 34 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.9 (m, 6H), 1.5 (m, 3H); 2.3 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 4.95 (m, 1H); 5.1 (m, 2H); 6.5 (s, 1H); 6.8 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.6 (d, 1H) ppm.

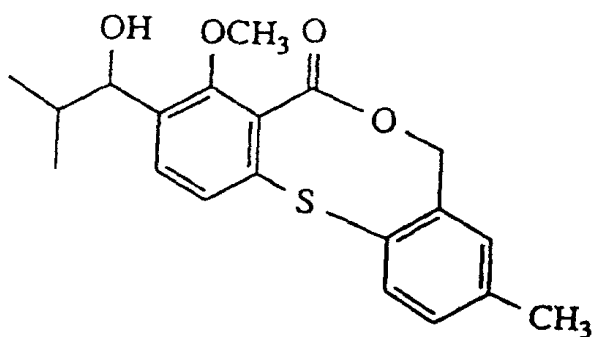
分离得到副产物 3.5 mg (是理论量的 30 %) 3- 羟甲基- 4, 11- 二甲氧基- 9- 甲基- 7H- 二苯并[*c, f*][1, 5] 氧杂硫环辛-5-酮(实施例 VI)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.35 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 4.75 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.5 (s, 1H); 6.85 (s, 1H); 7.5 (q, 2H) ppm.

实施例 VII

3-(1-羟基-2-甲基丙基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮

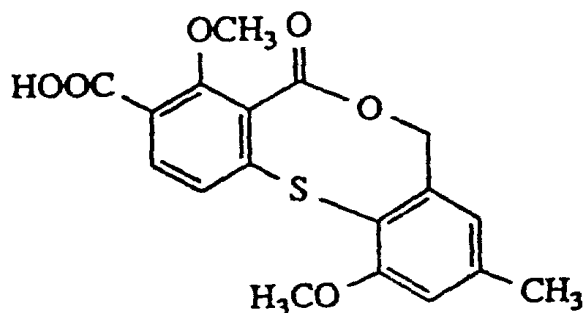


按类似于实施例II的方法，用250mg(0.8mmol)实施例I的化合物和0.44ml(0.88mmol)2M氯化异丙基镁乙醚溶液制得63.8mg标题化合物。产量：是理论量的22.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.8 (d, 3H); 1.0 (d, 3H); 2.0 (m, 1H); 2.3 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.7 (m, 1H); 5.15 (s, 2H); 6.9 (s, 1H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (m, 2H); 7.55 (d, 2H) ppm.

实施例VIII

3-羧基-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮



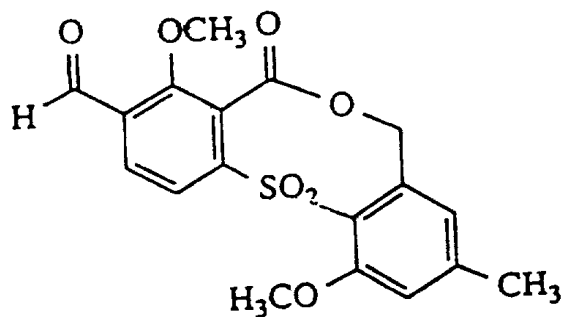
在25℃下，将560 mg (1.62 mmol) 实施例VI的化合物与9.13 g (24.3 mmol) 重铬酸吡啶鎓20 ml 二甲基甲酰胺溶液一起搅拌过夜。混合物倒入水中并用乙醚洗涤，乙醚相用水洗涤，用硫酸钠干燥，真空浓缩后，剩余物用硅胶层析，用二氯甲烷/乙醚10:1洗脱。

产量：310 mg 固体(是理论量的53 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ = 2.25 (s, 3H); 3.85 (2d, 6H); 5.1 (s, 2H); 6.65 (s, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.55 (d, 1H) ppm.

实施例IX

3- 甲酰基- 4, 11- 二甲氧基- 9- 甲基- 7H- 二苯并[c, f][1, 5] 氧杂硫环辛-5- 酮- 12, 12- 二氧化物



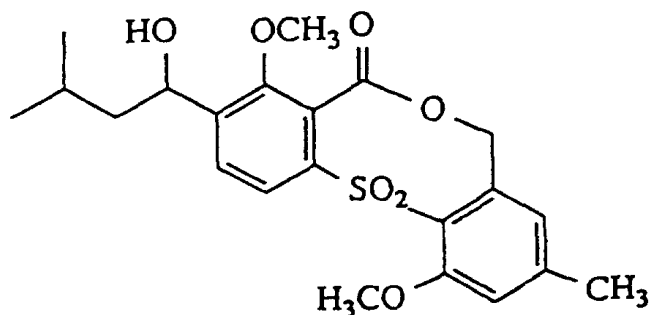
在25℃下, 50 mg (0.15 mmol) 实施例IV的化合物与65 mg (0.32 mmol) 间氯过苯甲酸(浓度为80%) 10 ml 二氯甲烷的溶液一起搅拌, 混合物用二氯甲烷稀释, 有机相用硫代硫酸钠溶液、碳酸钠溶液和水洗涤数次。用硫酸钠干燥并浓缩二氯甲烷溶液后, 得到56 mg 无色泡沫。

产量: 是理论量的97.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.4 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 5.45 (m, 2H); 6.8 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 8.1 (d, 1H); 8.2 (d, 1H) ppm.

实施例X

3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12,12-二氧化物



按类似于实施例 II 的方法, 用50 mg 实施例IX的化合物制得8 mg 标题化合物。

产量: 是理论量的13.8%

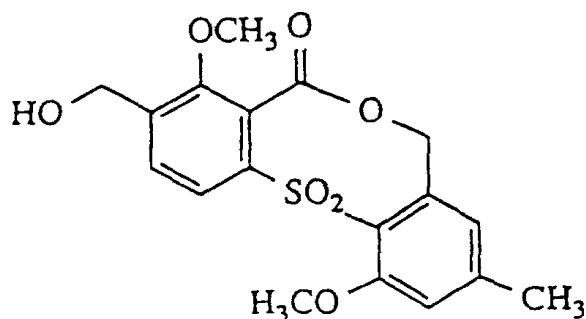
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.0 (m, 6H); 1.4 - 2.0 (m, 3H); 2.4 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 5.1 (m, 1H); 5.3 (m,

2H); 6.7 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 8.05 (d, 1H) ppm.

此外, 分离得到18.1mg 实施例XI 化合物。

实施例XI

3- 羟甲基-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12,12-二氧化物

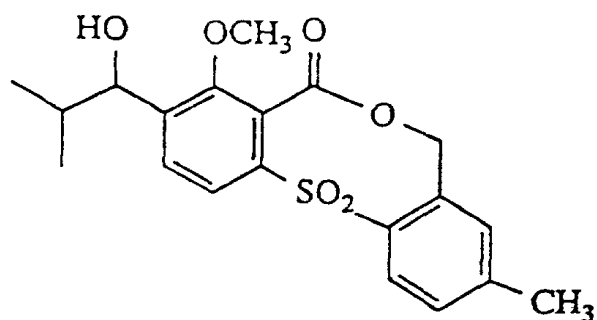


产量: 是理论量的35.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.35 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 4.85 (m, 2H); 5.3 (m, 2H); 6.7 (s, 1H); 6.85 (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 8.1 (d, 1H) ppm.

实施例XII

3-(1-羟基-2-甲基丙基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12,12-二氧化物



按类似于实施例 IX 的方法，用 61.4 mg (0.17 mmol) 实施例 VII 的化合物制得 52 mg 标题化合物。

产量：是理论量的 77 %

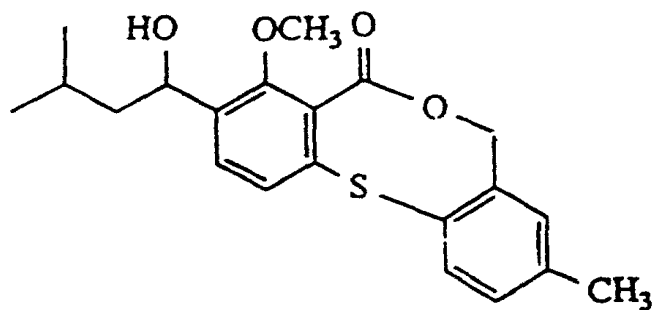
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.9 (2d, 6H); 2.0 (m, 1H); 2.4 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 4.8 (m, 1H); 5.4 (m, 2H); 7.2 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.15 (d, 1H) ppm.

MS (CI): 408 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$); 390; 373; 364; 347

在高效液相色谱 (HPLC) 上 (24 巴, CHIRACEL[®] OJ 柱), 己醇/2-丙醇混合物) 拆分出两种对映体 (实施例 XIII 和实施例 XIV):

实施例 XIII

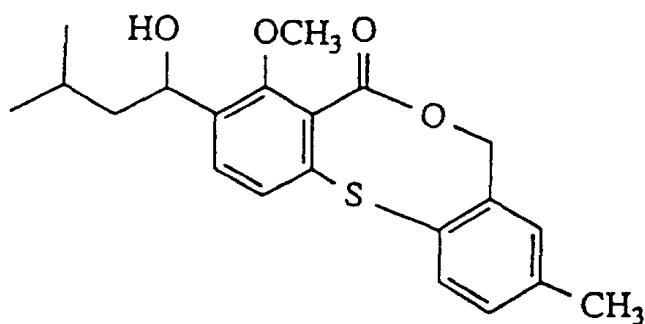
(+)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮



$$[\alpha]_D^{20} = +22.2^\circ \quad (c = 1 \quad 2\text{-丙醇溶液})$$

实施例XIV

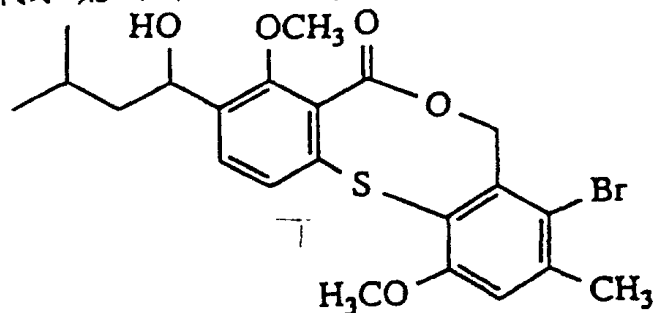
(-)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮



$$[\alpha]_D^{20} = -20.1^\circ \quad (c = 1 \quad 2\text{-丙醇溶液})$$

实施例XV

8-溴-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫(环辛-5-酮



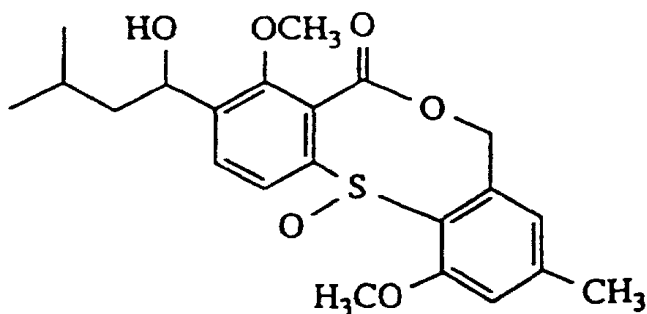
将12.8 μ l (0.25 mmol) 溴加到50 mg (0.13 mmol) 实施例V的化合物和33.6 mg (0.13 mmol) 氯化铁(III) 三水合物1 ml 乙醇/水(3:1) 溶液中, 混合物在25℃下搅拌过夜。用二氯甲烷稀释, 用浓度为10%碘化钾溶液和水洗涤后, 溶液用硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物用乙酸乙酯/石油醚(1:5) 在硅胶上层析。

产量: 37 mg 泡沫(是理论量的62%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.0 (m, 6H); 1.4 - 1.9 (m, 3H); 2.0 (d, 1H); 2.4 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 5.1 (m, 1H); 5.6 (s, 2H); 6.8 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.6 (d, 1H) ppm.

实施例XVI

3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12-氧化物



按类似于实施例 IX 的方法, 32 mg (0.08 mmol) 实施例 V 的化合物与 16 mg (0.08 mmol) 间氯过苯甲酸(浓度为80-90%) 反应。

除7.7mg 原料(实施例 I) 和10mg 硫酮(实施例X) 外, 得到22mg 标题化合物。

产量: 是理论量的65.7%

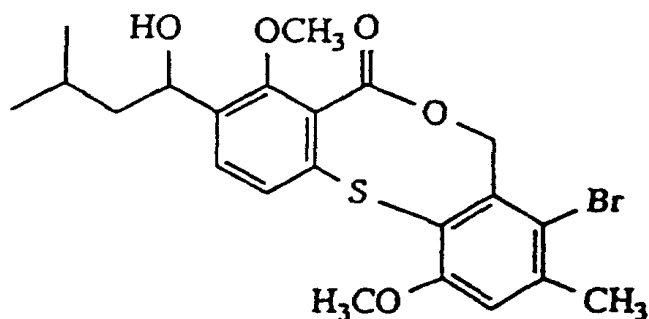
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.95 (m, 6H); 1.4-1.9 (m, 3H); 2.3 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 5.1 (m, 1H); 5.45 (q, 2H); 6.65 (s, 1H); 6.7 (s, 1H); 7.7-8.0 (m, 2H) ppm.

MS(EI): 418; 402; 357

按类似于实施例 XII 和 XIV 的方法, 将实施例 XV 的化合物拆分为两种对映体(实施例 XVII 和 XVIII)

实施例 XVII

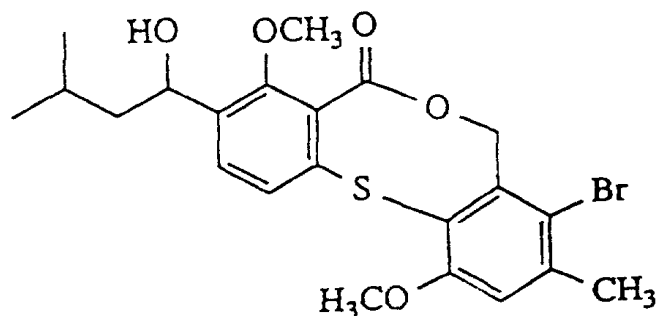
(+)-8-溴-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮



$[\alpha]_D^{20} = +8.76^\circ$ (c = 1 甲醇溶液)

实施例XVIII

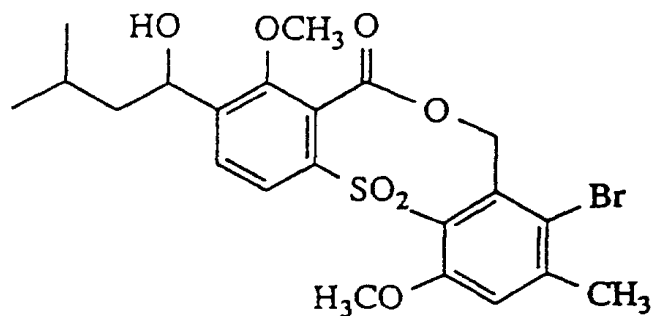
(-)-8-溴-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮



$$[\alpha]_D^{20} = -4.87^\circ \quad (c = 1 \text{ 甲醇溶液})$$

实施例XIX

(+)-8-溴-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12,12-二氧化物硫



按类似于实施例 IX 的方法 403.8 mg (0.84 mmol) 实施例XVII 的化合物与 170.5 mg (0.84 mmol) 间氯过苯甲酸 (浓度 80-90%) 反应, 混合物在 75 g 硅胶上用二氯甲烷/乙酸乙酯 (20:1) 层析。

除 43.7 mg 原料 (是理论量的 10%) 外, 得到 35 mg (是理论量的

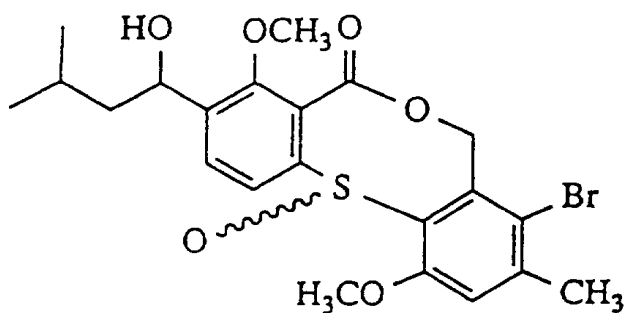
8 %) 标题化合物和280 mg (是理论量的67 %) 实施例XX化合物。

MS(EI): 514, 512 (M^+) 457, 455

$[\alpha]_D^{20} = +12.63^\circ$ ($c = 1$ 甲醇溶液)

实施例XX

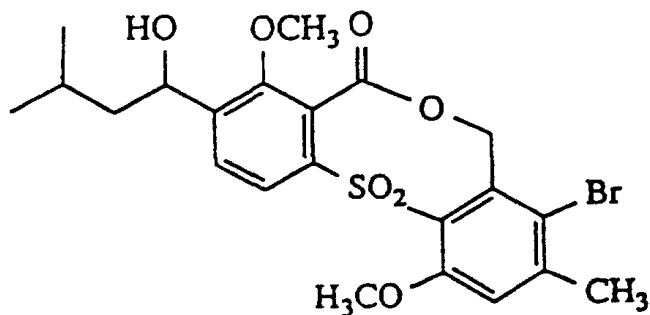
(+)-8-溴-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12-氧化物
(非对映体混合物)



如实施例XIX所述制得标题化合物。

实施例XXI

(-)-8-溴-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12,12-二氧化物



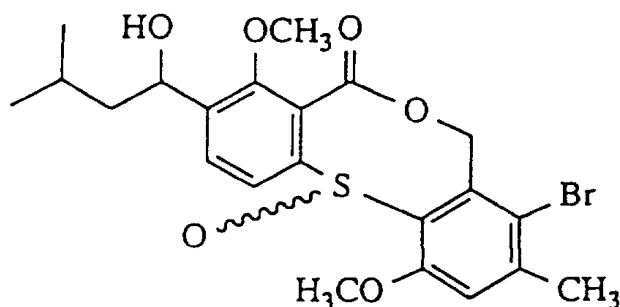
按类似于实施例XIX的方法，用445mg(0.952mmol)实施例XVIII的化合物制得113mg(是理论量的23.8%)标题化合物，此外还得到7%原料。

$[\alpha]_D^{20} = -18.03^\circ$ (c=1 甲醇溶液)

此外，获得330mg(是理论量的69.5%)实施例XII化合物。

实施例XXII

(-)-8-溴-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12-氧化物
(非对映体混合物)

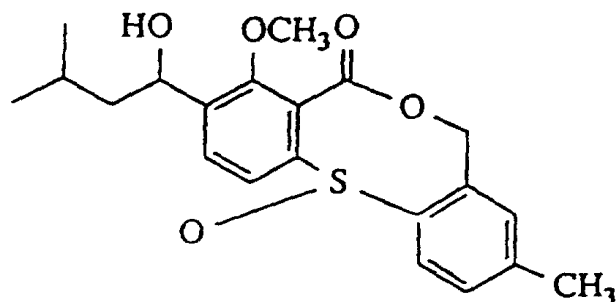


实施例XXIII-XXXI

按类似于实施例XIX的方法，用1.39g(3.74mmol)实施例II的化合物，在150g硅胶上用乙酸乙酯/石油醚1:4层析后，得到291.8mg(是理论量的20.1%)实施例XXIII的外消旋亚砜，

实施例XXIII

(±)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12-二氧化物(第一非对映体)



此外，还得到242.1g(是理论量的17.3%) 原料和一个混合级分(657mg)。

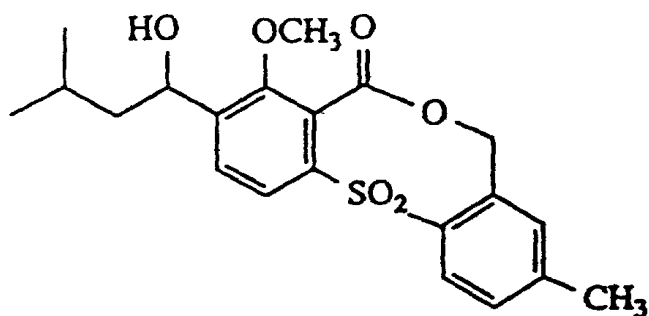
MS(EI): 388 (M^+) 331, 151

熔点: 146—160℃

混合级分在 150g 硅胶上用二氯甲烷/ 乙酸乙酯 20:1 层析，得到 290mg(是理论量的20%) 实施例XXIV的外消旋亚砷和304mg(理论量的20.9%) 实施例XXV的外消旋亚砷(第2 非对映体)：

实施例XXIV

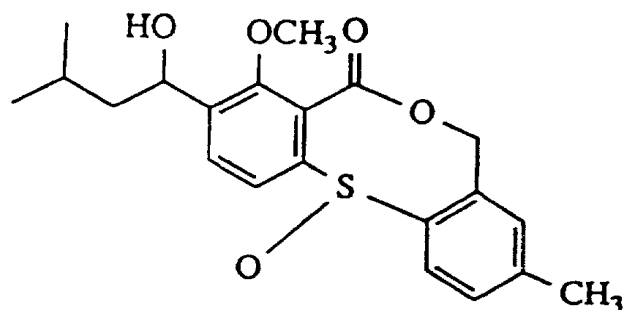
(±)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12,12-二氧化物



MS(EI) 422 ($M+NH_4^+$), 404 (M^+), 378, 364, 347

实施例XXV

(±)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12-氧化物(第二非对映体)



MS(DCI) 389 ($M+H^+$), 331

熔点: 166°-170°C

按类似于实施例XIII / XIV的方法, 将实施例XXIII-XXV的外消旋化合物拆开成对映体:

实施例XXVI

(+)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12-氧化物(第一非对映体)

$[\alpha]_D^{20} = +260.54^\circ$ (c=1 甲醇溶液)

实施例XXVII

(-)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12-氧化物(第一非对映体)

$[\alpha]_D^{20} = -256.66^\circ$ (c=1 甲醇溶液)

实施例XXVIII

(+)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二

苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12-氧化物(第二非对映体)

$[\alpha]_D^{20} = +197.09^\circ$ ($c=1$ 甲醇溶液)

实施例XXIX

(-)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二

苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12-氧化物(第二非对映体)

$[\alpha]_D^{20} = -202.02^\circ$ ($c=1$ 甲醇溶液)

实施例XXX

(+)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二

苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮-12,12-氧化物

$[\alpha]_D^{20} = +1.47^\circ$ ($c=1$ 甲醇溶液)

实施例XXXI

(-)-3-(1-羟基-3-甲基丁基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二

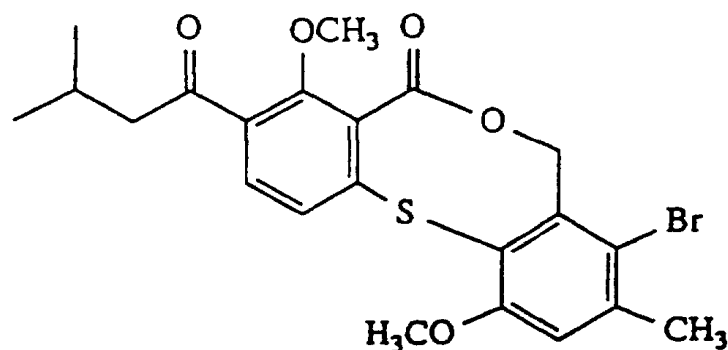
苯并[c,f][1,5]氧杂硫(环辛-5-酮-12,12-二氧化物)

$[\alpha]_D^{20} = -1.52^\circ$ ($c=1$ 甲醇溶液)

实施例XXXII

8-溴-4,11-二甲氧基-9-甲基-3-(3-甲基丁-1-酰基)-

7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮



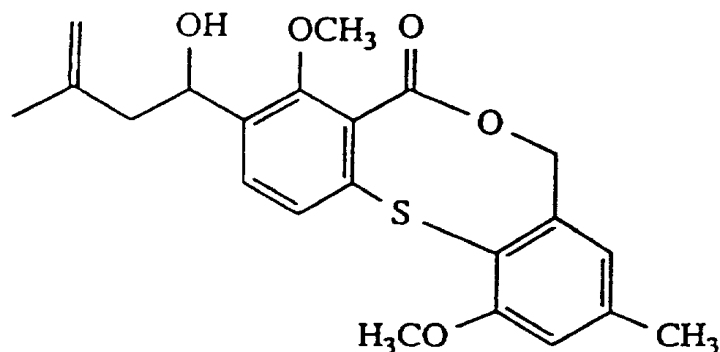
将31mg(0.15mmol) 氯铬酸吡啶鎓加到35mg(0.07mmol) 实施例XV的化合物4ml 二氯甲烷溶液中，混合物在室温下搅拌2小时。反应溶液置于硅胶上，用二氧甲烷洗脱，并在硅胶上用石油醚/乙酸1:3层析。

产量: 31.1mg(是理论量的93%)

MS(EI): 480, 478(M^+), 452, 452, 425, 422

实施例XXXIII

(±)-3-(1-羟基-3-甲基-3-丁烯-1-基)-4,11-二甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮



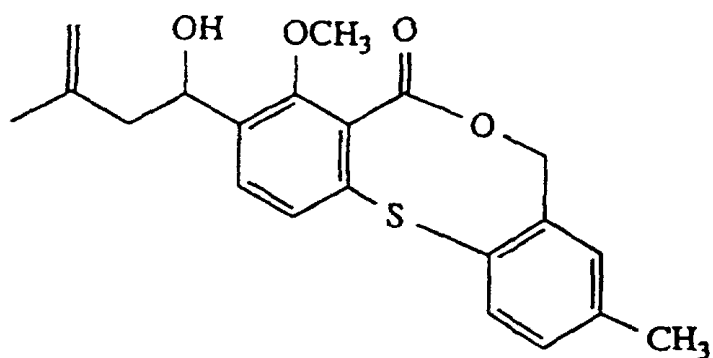
按类似于实施例 II 的方法，用70mg(0.2mmol) 实施例IV的化合物和氯化甲代烯丙基镁制得83mg 标题化合物。

产量: 是理论量的100%

MS(EI): 400(M^+), 345, 327, 315, 299

实施例XXXIV

(±)-3-(1-羟基-3-甲基-3-丁烯-1-基)-4-甲氧基-9-甲基-7H-二苯并[c,f][1,5]氧杂硫环辛-5-酮



按类似于实施例II的方法，用1.43g(4.55mmol)实施例I的化合物制得594.9mg标题化合物。

产量：是理论量的35.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.8 (s, 3H); 2.3 (s, 3H); 2.2-2.5 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.85 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 5.15 (m, 3H); 6.85 (s, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.65 (d, 1H) ppm.