



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101305019 B

(45) 授权公告日 2012.12.12

---

(21) 申请号 200680039029.4 (51) Int. Cl.  
C07K 7/64 (2006.01)  
(22) 申请日 2006.10.26 A61P 31/12 (2006.01)  
(30) 优先权数据  
60/730,011 2005.10.26 US  
60/751,204 2005.12.19 US  
(85) PCT申请进入国家阶段日  
2008.04.18  
(86) PCT申请的申请数据  
PCT/JP2006/321924 2006.10.26  
(87) PCT申请的公布数据  
W02007/049803 EN 2007.05.03  
(73) 专利权人 安斯泰来制药有限公司  
地址 日本东京  
(72) 发明人 闰正博 吉村诚司 上条一纪  
牧野拓也 安田实 山中敏夫  
辻井荣作 山岸幸子  
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
司 72001  
代理人 谭明胜 梁谋

审查员 朱晓乐

权利要求书 4 页 说明书 81 页

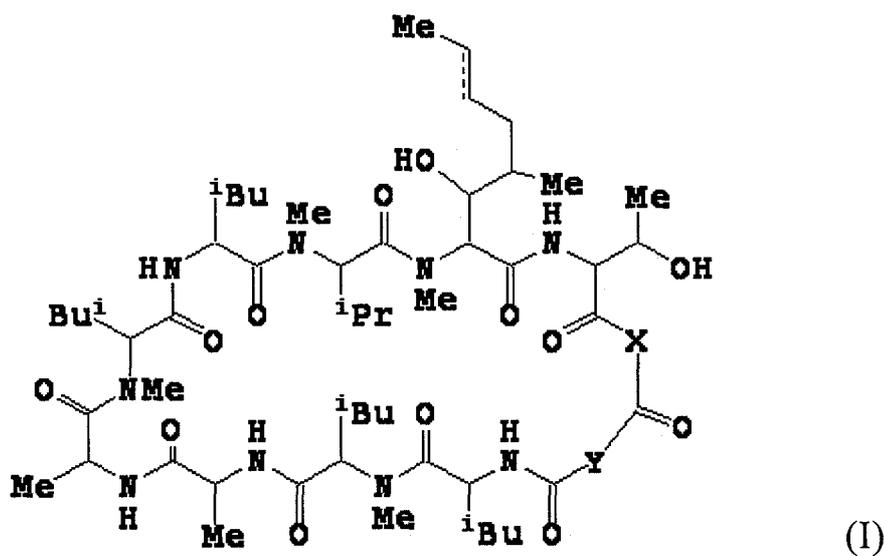
---

(54) 发明名称  
新的环肽化合物

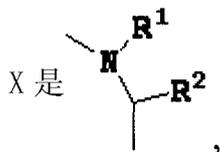
(57) 摘要

本发明涉及新的环肽化合物或其盐,其具有基于对丙型肝炎病毒复制子的 RNA 复制具有抑制活性的抗-丙型肝炎病毒活性;涉及其制备方法,所述方法包括在温和的酸性条件下的重排反应以及随后的氨基酸变换反应等;涉及包括它们的药物组合物;以及涉及预防性和/或治疗性治疗人类或动物丙型肝炎的方法。

1. 以下通式 (I) 的环肽化合物或其盐：



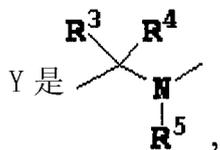
其中



其中

R<sup>1</sup> 是直线或分支的具有 1 至 6 个碳原子的烷基；

R<sup>2</sup> 是直线或分支的具有 1 至 6 个碳原子的烷基；



其中

R<sup>3</sup> 是苯基、或乙基, 其被选自以下的适合的取代基取代：

羟基和直线或分支的具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基；

R<sup>4</sup> 是氢

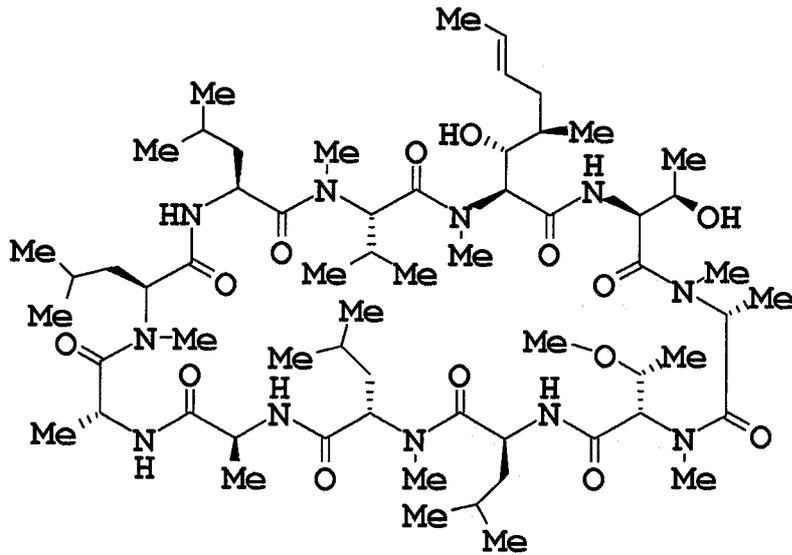
以及

R<sup>5</sup> 是直线或分支的具有 1 至 6 个碳原子的烷基；

以及

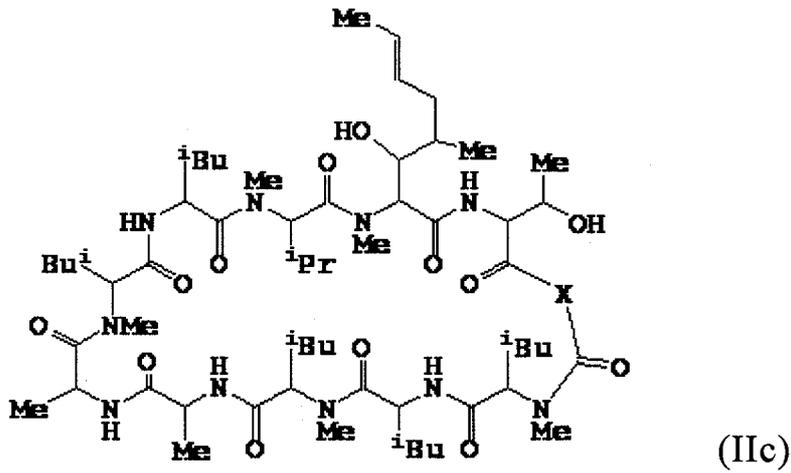
====部分是双键。

2. 下式的化合物或其盐：



3. 制备权利要求 1 的化合物或其盐的方法,其包括:

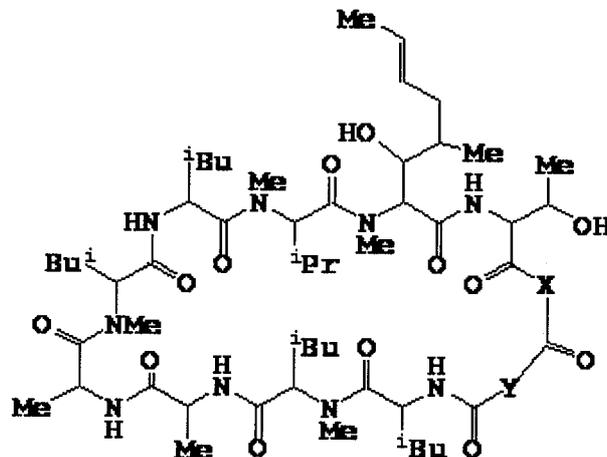
i) 使下式 (IIc) 化合物或其盐:



与下式的化合物 (V) (V) 或其盐反应;再连续地进行所述氨基保护基

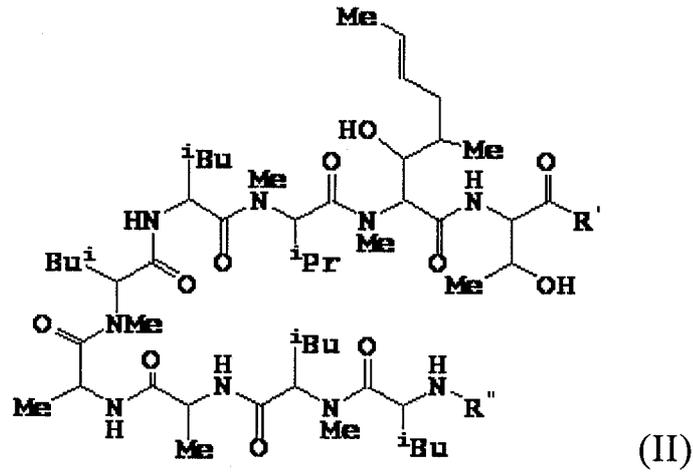
团的脱保护反应;再进一步连续地进行一系列的与下式的化合物 (VI) (VI)

或其盐的反应、脱保护反应和环化反应,得到下式的化合物或其盐:

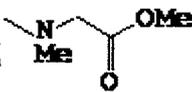


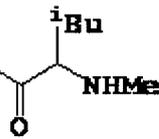
其中 X 和 Y 各自如权利要求 1 定义。

4. 制备下式化合物 (II) 或其盐的方法：

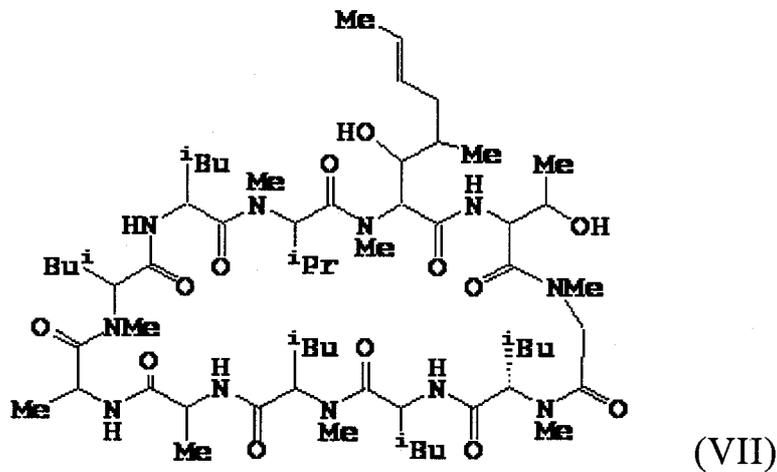


其中

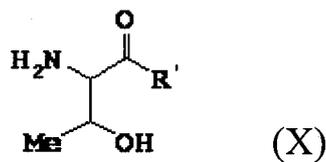
R' 是甲氧基或  以及

R'' 是氢或 ,

使下式化合物 (VII) 或其盐：



进行重排反应,再连续地进行氨基保护反应,然后再进行水解反应,接着连续地与下式化合物 (X) 或其盐反应：



其中 R' 如上文定义 ;再进一步连续地进行所述氨基保护基团的脱保护反应,最后进行 Edman 降解法 2 或 3 次。

5. 一种药物组合物,其包括作为活性成分的权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体或赋形剂。

6. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐在制备药物中的用途。
7. 权利要求 1 的化合物在制备用于预防性和 / 或治疗性治疗丙型肝炎的药物中的用途。
8. 一种商品包装产品,其包括权利要求 5 的药物组合物和与其相关的书面材料,其中所述书面材料说明所述药物组合物可以或者应当用于预防或治疗丙型肝炎。
9. 一种制造品,其包括包装材料和包含在所述包装材料中的权利要求 1 定义的化合物 (I) 或其药学可接受的盐,其中所述的化合物 (I) 治疗上有效地预防或治疗丙型肝炎,并且其中所述包装材料包括标签或书面材料,所述标签或书面材料说明所述化合物 (I) 可以或者应当用于预防或治疗丙型肝炎。

## 新的环肽化合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及新的环肽化合物或其盐,其对丙型肝炎病毒(下文称为HCV)复制子的RNA复制具有抑制作用。特别地,本发明涉及新的环肽化合物或其盐、其制备方法、包含所述新的环肽化合物或其盐的药物组合物、以及预防性和/或治疗性治疗人类或动物丙型肝炎的方法。

### 背景技术

[0002] 全世界HCV携带者估计数量约为170百万(约3%),日本约1.5百万。即便使用干扰素(下文称为IFN)和利巴韦林(Virazole)联合治疗(可用的首选治疗方法),对全部类型的HCV的有效性为40%。此外,对于IFN-抗性病毒(基因型1b)(尤其大量地发现于日本),其有效性仅为15至20%。另一方面,联合治疗常具有副作用。因此很难通过使用当前可用的治疗方法完全地除去病毒。在慢性肝炎不能完全治愈的情况下,这种肝炎将发展成肝硬化(30%)或肝细胞癌(25%)。在欧洲和美国,丙型肝炎已成为肝移植的主要适应症。然而,HCV的复发经常发生,即便是在移植的肝中。由于这些原因,社会上对于改善有效性和安全性、具有更高抗病毒作用和抑制丙型肝炎能力的新药的需求是非常强烈的。

[0003] HCV是一种具有正链RNA作为基因的病毒,并且根据基因碱基序列分析被分类为黄病毒科(Flaviviridae)。根据第四版Fields Virology, D. Knipe et al ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001, 1127-1161, 尽管在1970年代已预见到HCV的存在,HCV的发现是非常困难的。将HCV称为非-A非-B肝炎病毒已有多年。在1989年,根据Choo Q-L et al., *Science* 244, 359-362(1989), 从受感染的试验动物的血清中克隆到此病毒的部分基因,其cDNA序列已被鉴别和确认,从而该病毒被称为“HCV”。

[0004] 发明公开

[0005] 环孢菌素A被用作器官移植的免疫抑制剂。M. Thali et al., *Nature* 372, 363-365(1994)报道,环孢菌素A通过抑制环孢菌素A和病毒颗粒之间的相互作用形成免疫缺陷病毒1型(HIV-1)而具有抗-HIV活性。R. M. Wenger et al. 在W000/01715中报道,他们的新型的环孢菌素药物具有抗-HIV活性。此外,K. Inoue et al., 6th International Symposium on hepatitis C and Related Virus, 3-6 June (2000) Bethesda, MD, USA 报道环孢菌素A具有抗-HCV活性,然而,支持此观点的报道目前的其它群组。HIJIKATA et al. 在W02005/021028中报道了他们的修饰的环孢菌素药物具有抗-HCV活性。

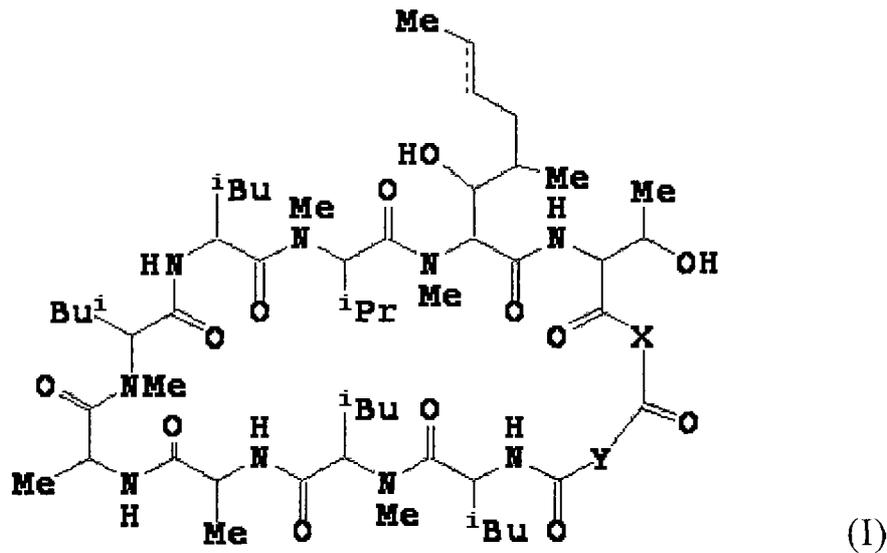
[0006] M. Berenguer et al., *J. Hepatol* 32, 673-684(2000)报道临床应用作为免疫抑制剂的环孢菌素A会造成HCV在移植患者中繁殖。

[0007] 因此,由于以上原因,活性、血中迁移、选择性和副作用改善的(例如与环孢菌素A相比)抗-丙型肝炎药是需要的。

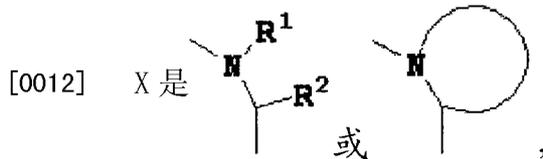
[0008] 此外,为了转变环孢菌素化合物的骨架,需要一些苛刻的条件例如高温或高压。另一方面,在本发明中通过重排反应将起始化合物(FR901459化合物)转化成我们的化合物的需要温和的酸性条件,原因是起始化合物的2-位的羟基。

[0009] 本发明的目标环状肽化合物是一种新的化合物,并且可以由以下通式 (I) 表示:

[0010]



[0011] 其中



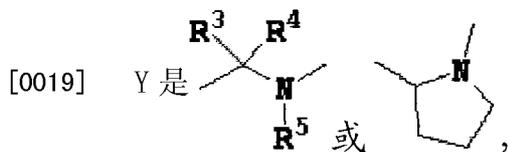
[0013] 其中

[0014]  $R^1$  是氢或低级烷基;

[0015]  $R^2$  是氢、芳基或低级烷基,其任选被选自以下的适合的取代基取代:

[0016] 羟基、环(低级)烷基、低级烷氧基、芳基、芳基(低级)烷氧基、任选取代的氨甲酰氧基、和任选取代的氨基;

[0017] 以及



[0020] 其中

[0021]  $R^3$  是环(低级)烷基、芳基、任选取代的杂环基团或低级烷基,其任选被选自以下的适合的取代基取代:

[0022] 羟基、环(低级)烷基、低级烷氧基、芳基、芳基(低级)烷氧基、低级烷氧基(低级)烷氧基、任选取代的氨基和  $-OC(O)NR^6R^7$  (其中  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢或低级烷基,或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的氮原子一起表示任选被低级烷基取代的含 N 杂环基团);

[0023] 以及

[0024]  $R^4$  和  $R^5$  各自独立地是氢或低级烷基;

[0025] 以及

[0026]  $\text{-----}$ 表示单键或双键；

[0027] 或其盐，

[0028] 条件是，

[0029] 当  $R^2$  是氢时， $R^3$  是环（低级）烷基、芳基、任选取代的杂环基团、低级烷氧基甲基、芳基（低级）烷基、叔丁基、仲丁基、环（低级）烷基（低级）烷基、或乙基，其被选自以下的适合的取代基取代：羟基，低级烷氧基，芳基（低级）烷氧基、低级烷氧基（低级）烷氧基、任选取代的氨基和  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ （其中  $R^6$  和  $R^7$  各自定义如上文）。

[0030] 目标化合物 (I) 的优选实施方案如下：

[0031] 1) 通式 (I) 的化合物，

[0032] 其中



[0034] 其中

[0035]  $R^1$  是氢或低级烷基；

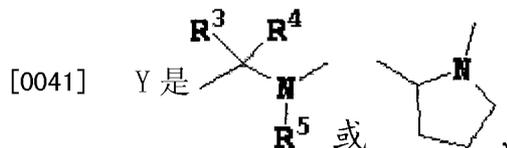
[0036] 以及

[0037]  $R^2$  是芳基或低级烷基，其任选被选自以下的适合的取代基取代：

[0038] 羟基、环（低级）烷基、低级烷氧基、芳基、芳基（低级）烷氧基、二（低级）烷基氨甲酰氧基、和氨基，其任选被选自以下的一个或两个适合的取代基取代：

[0039] 低级烷基、苄氧基羰基和叔丁氧基羰基；

[0040] 以及



[0042] 其中

[0043]  $R^3$  是环（低级）烷基、芳基、或低级烷基，其任选被选自以下的适合的取代基取代：

[0044] 羟基、低级烷氧基、和芳基（低级）烷氧基；

[0045]  $R^4$  是氢；

[0046] 以及

[0047]  $R^5$  是低级烷基；

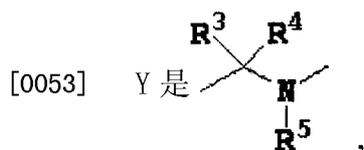
[0048] 或其盐。

[0049] 2) 1) 的化合物

[0050] 其中

[0051]  $R^1$  是低级烷基；

[0052]  $R^2$  是低级烷基；



[0054] 其中

[0055] R<sup>3</sup> 是芳基或低级烷基,其任选被羟基或低级烷氧基取代;

[0056] R<sup>4</sup> 是氢;

[0057] 以及

[0058] R<sup>5</sup> 是低级烷基;

[0059] 以及

[0060]  部分是双键;

[0061] 或其盐。

[0062] 3) 2) 的化合物

[0063] 其中

[0064] R<sup>3</sup> 是低级烷基,其任选被羟基或低级烷氧基取代;

[0065] 或其盐。

[0066] 4) 通式 (I) 的化合物,

[0067] 其中



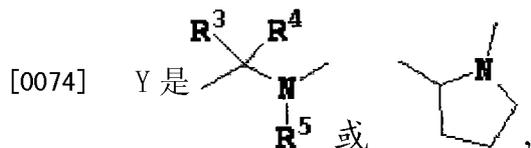
[0069] 其中

[0070] R<sup>1</sup> 是低级烷基;

[0071] 以及

[0072] R<sup>2</sup> 是氢;

[0073] 以及



[0075] 其中

[0076] R<sup>3</sup> 是环(低级)烷基、芳基、任选被低级烷氧基羰基取代的杂环基团、(低级)烷氧基(低级)烷基、芳基(低级)烷基、叔丁基、仲丁基、环(低级)烷基(低级)烷基、或乙基,其被选自以下的适合的取代基取代:

[0077] 羟基、低级烷氧基、芳基(低级)烷氧基、低级烷氧基(低级)烷氧基、-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(其中 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自独立地是氢或低级烷基,或者 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 与它们所连接的氮原子一起表示任选被低级烷基取代的含 N 杂环基团)、和氨基,其任选被选自以下的一个或两个适合的取代基取代:

[0078] 低级烷基和芳氧基羰基;

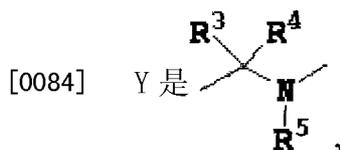
[0079] 以及

[0080]  $R^4$  和  $R^5$  各自独立地是氢或低级烷基；

[0081] 或其盐。

[0082] 5)4) 的化合物

[0083] 其中



[0085] 其中

[0086]  $R^3$  是环（低级）烷基、芳基、任选被低级烷氧基羰基取代的杂环基团、叔丁基、仲丁基、或乙基，其被选自以下的适合的取代基取代：

[0087] 羟基、低级烷氧基、芳基（低级）烷氧基、低级烷氧基（低级）烷氧基、和  $-OC(O)NR^6R^7$ （其中  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢或低级烷基，或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的氮原子一起表示任选被低级烷基取代的含 N 杂环基团）；

[0088]  $R^4$  是氢

[0089] 以及

[0090]  $R^5$  是低级烷基；

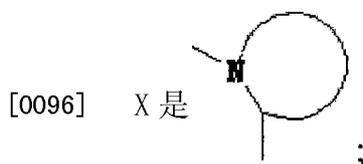
[0091] 以及

[0092]  $\equiv$ 部分是双键；

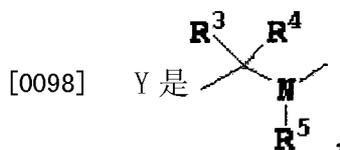
[0093] 或其盐。

[0094] 6) 通式 (I) 的化合物，

[0095] 其中



[0097] 以及



[0099] 其中

[0100]  $R^3$  是低级烷基；

[0101] 以及

[0102]  $R^4$  和  $R^5$  各自独立地是氢或低级烷基；

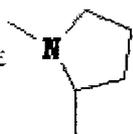
[0103] 或其盐。

[0104] 7)6) 的化合物，

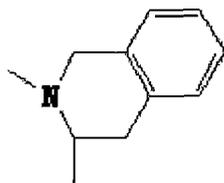
[0105] 其中

[0106]

X 是



或



;

[0107]

R<sup>4</sup> 是氢；

[0108]

R<sup>5</sup> 是低级烷基；

[0109]

以及

[0110]

==== 部分是双键；

[0111]

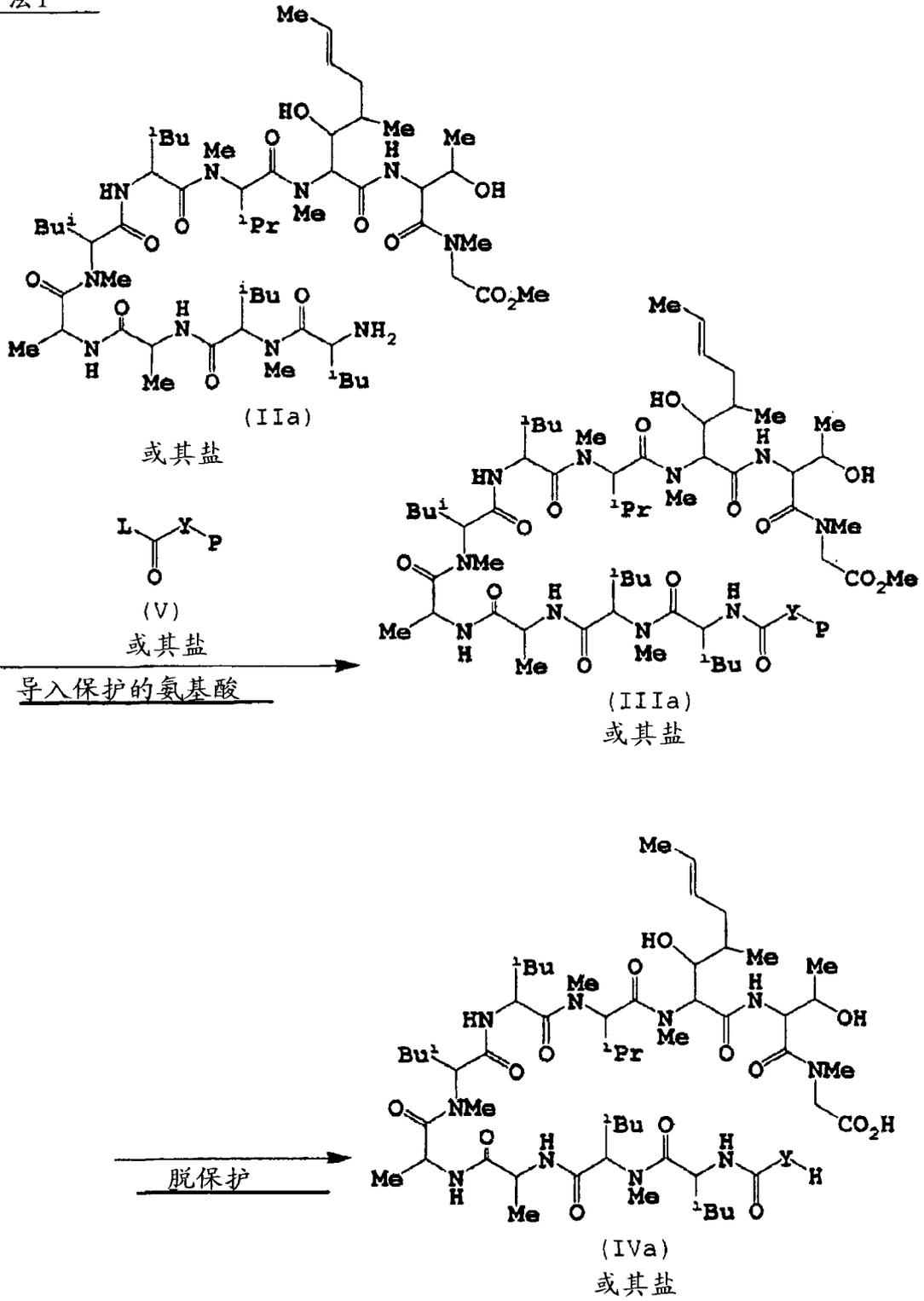
或其盐。

[0112]

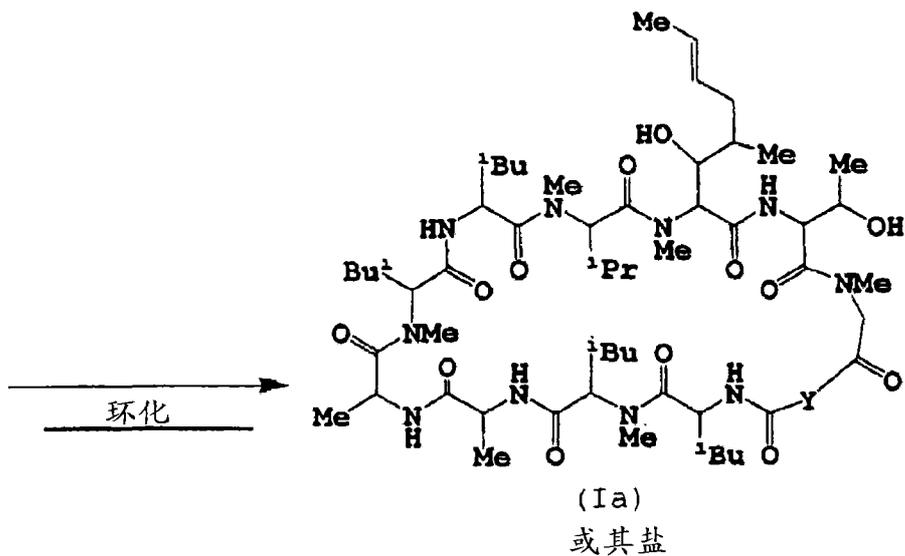
本发明化合物 (I) 或其盐可以通过下述反应流程的方法制备。

[0113]

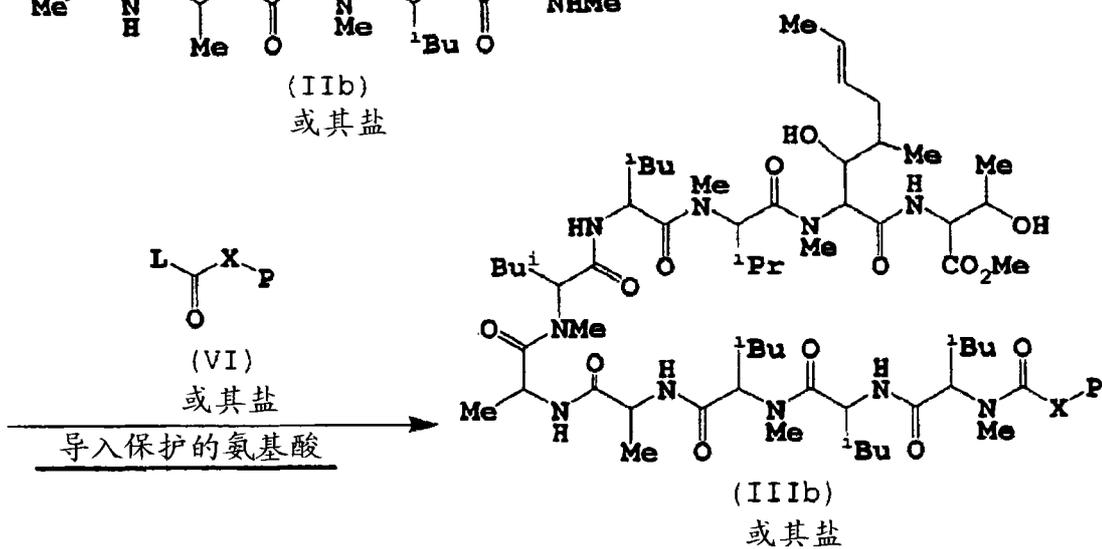
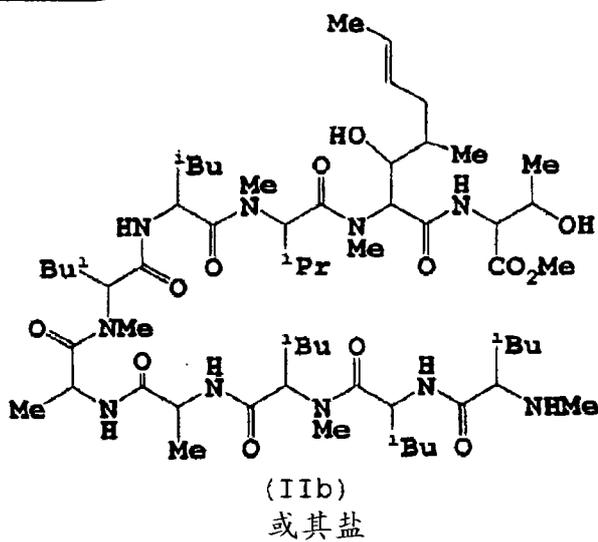
方法1



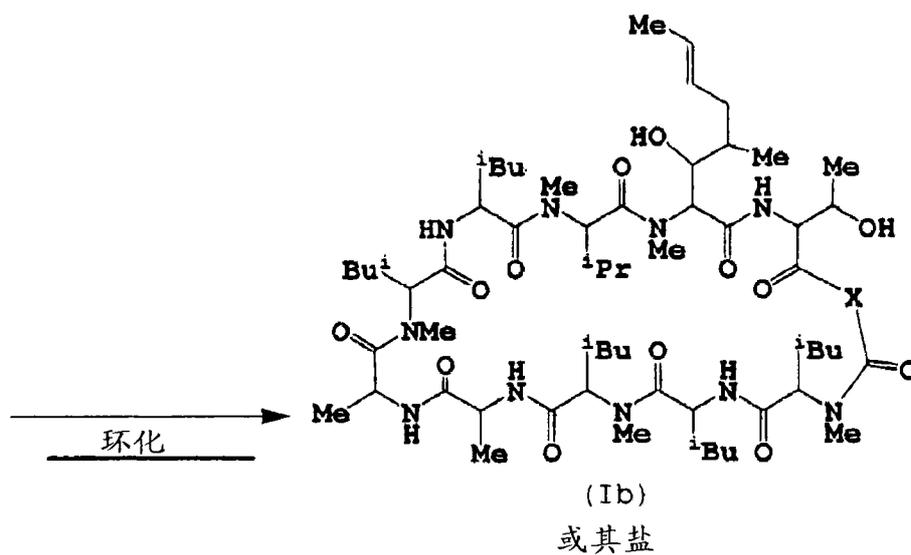
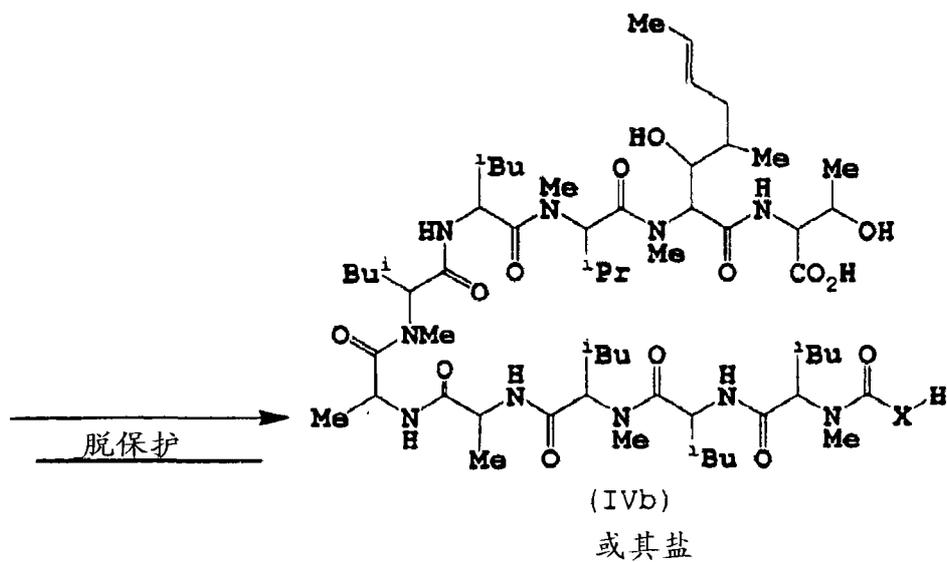
[0114]



方法2

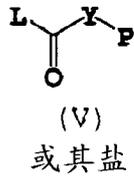
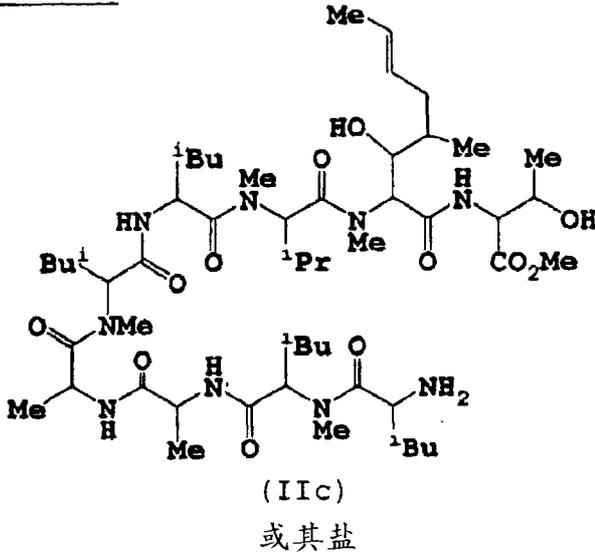


[0115]

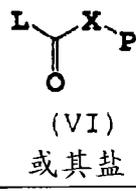
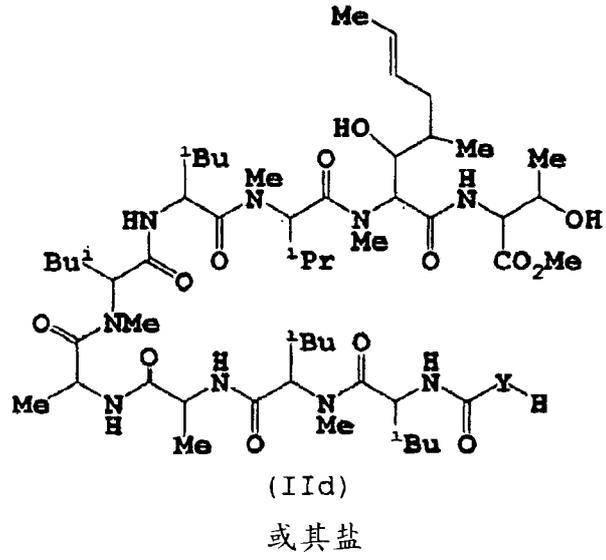


[0116]

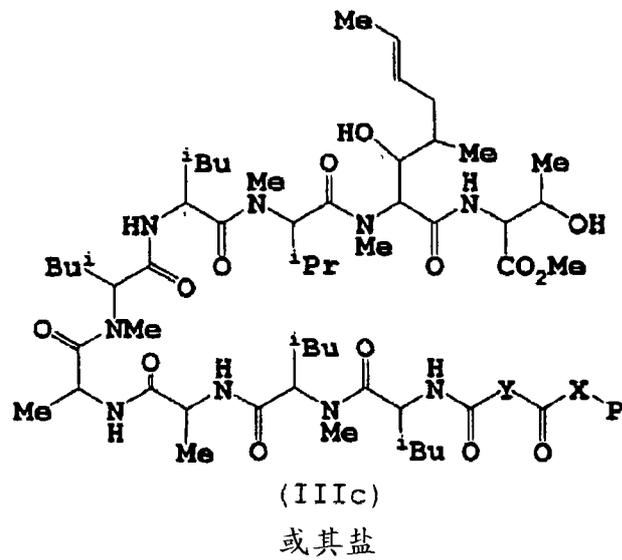
方法3



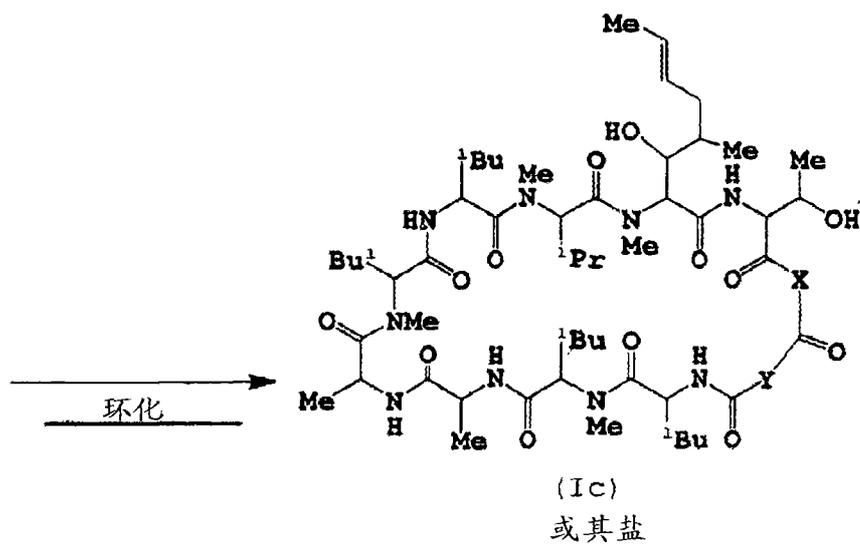
- 1) 导入保护的氨基酸
- 2) 脱保护



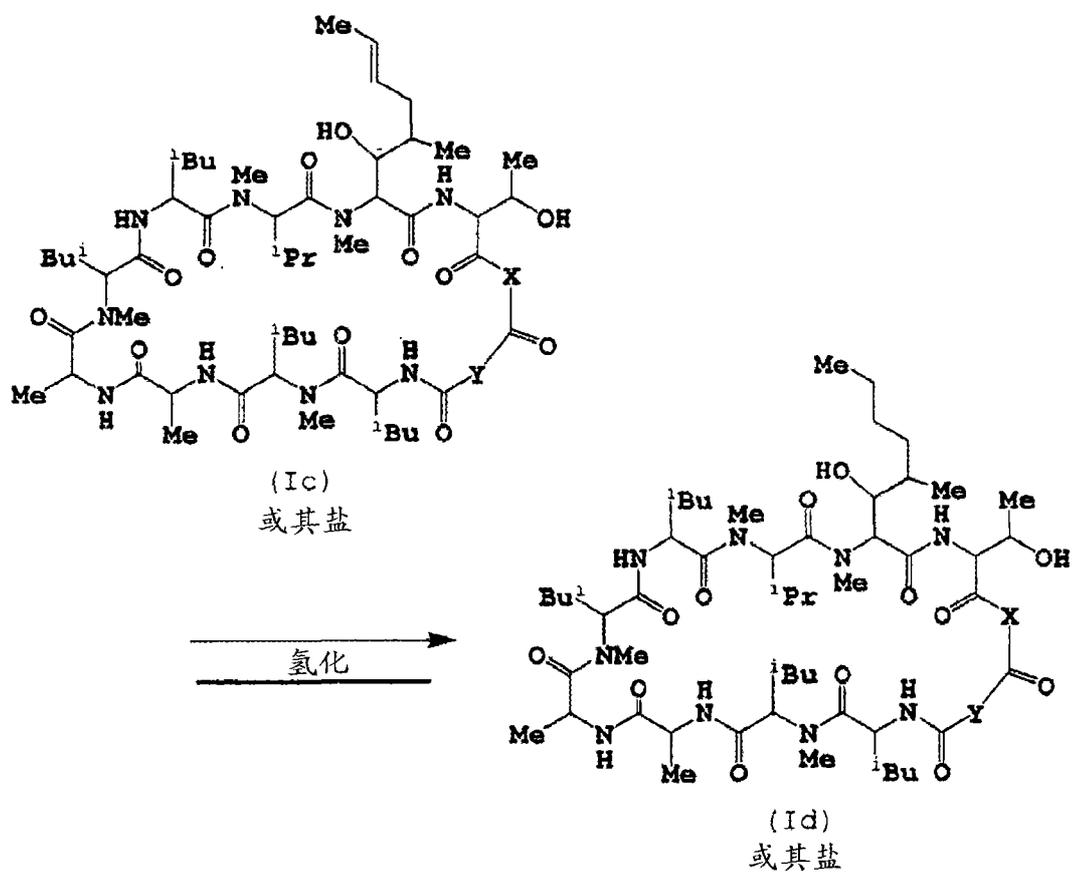
导入保护的氨基酸



[0117]



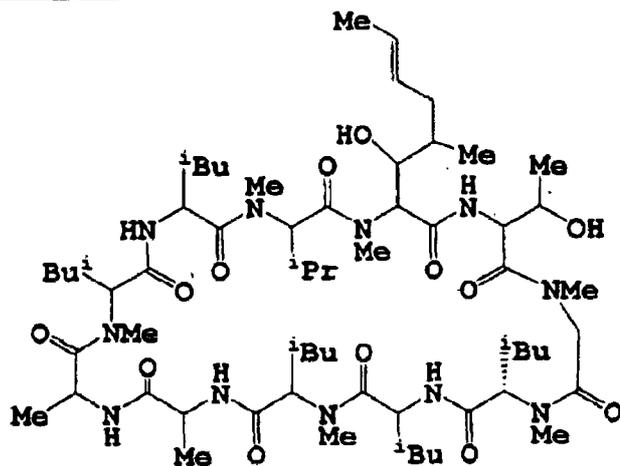
方法4



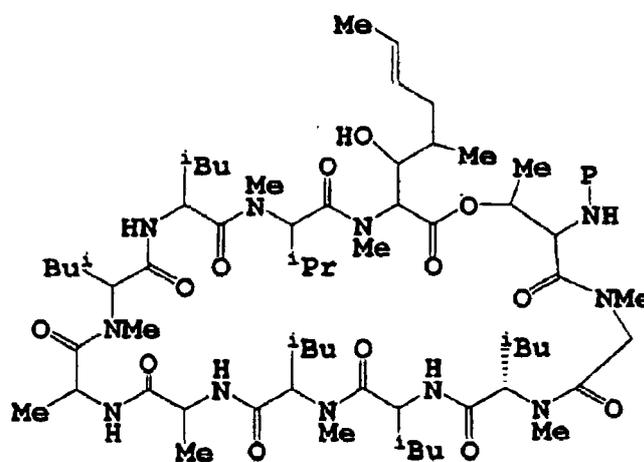
[0118] 本发明的起始化合物或其盐可以通过例如下述反应流程的方法制备。

[0119]

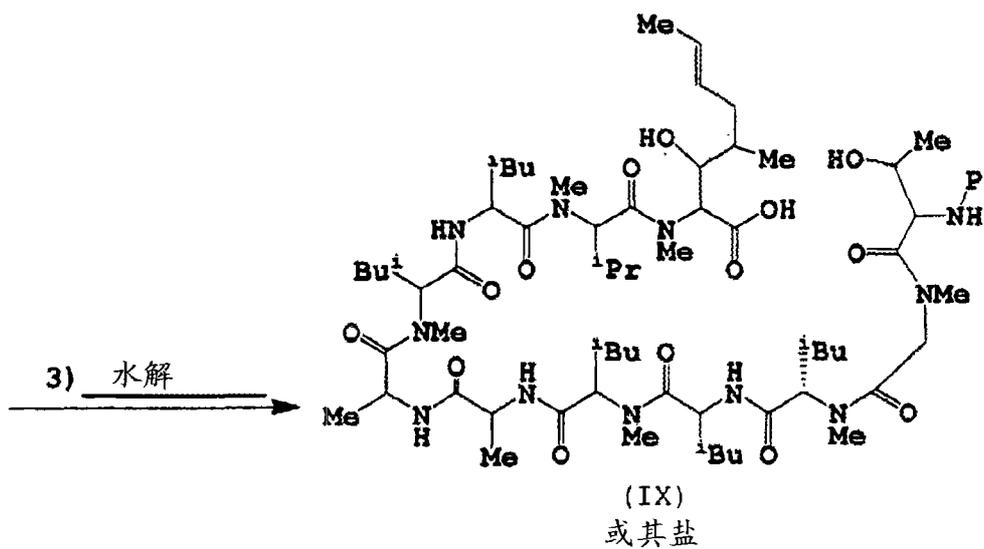
## 方法A

(VII)  
或其盐

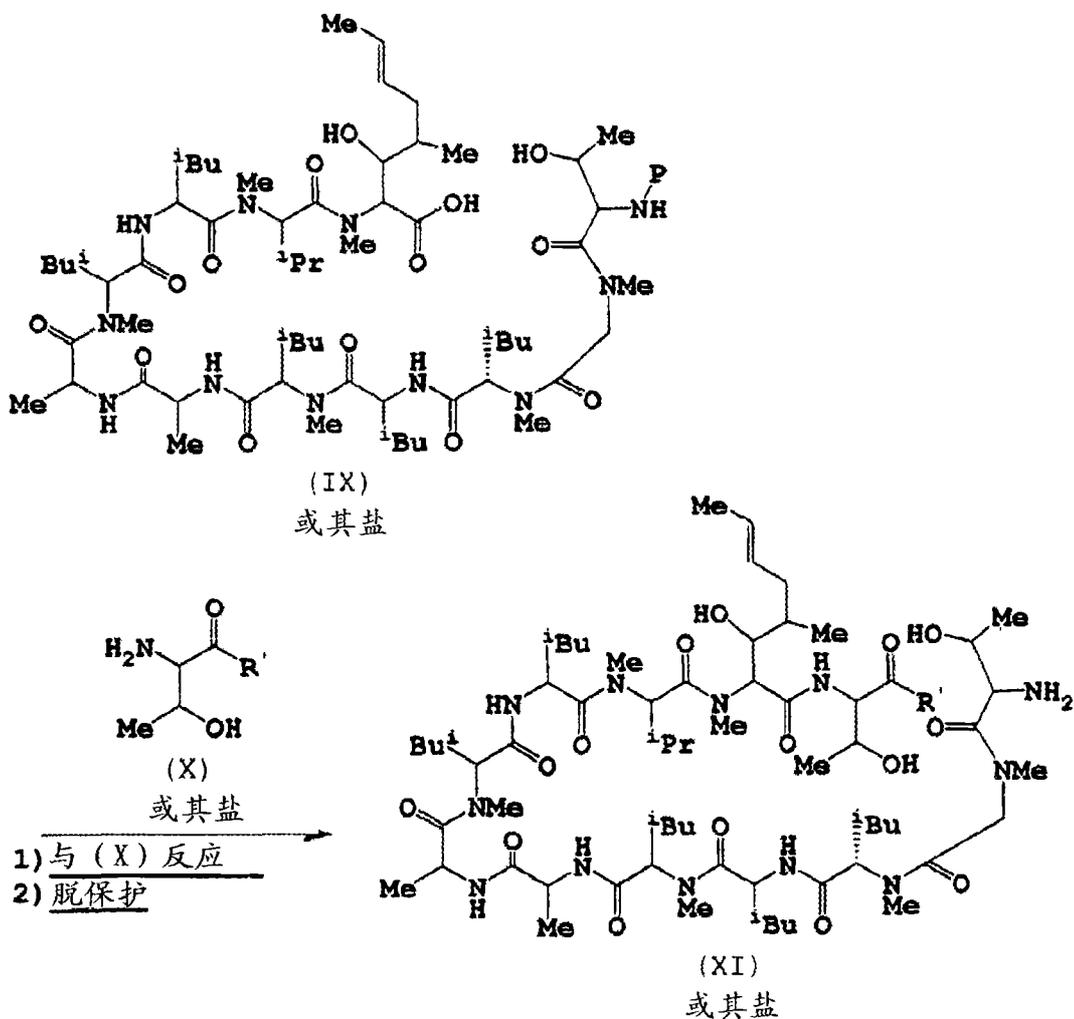
- 1) 重排
- 2) 氨基保护

(VIII)  
或其盐

[0120]



方法B



[0121]



醇等)、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、氯仿、N, N- 二甲基甲酰胺、或对该反应无不良影响的任何其它有机溶剂,或其混合物。

[0139] 反应温度是不受限制的,并且反应通常是在冷却至加热中进行的。

[0140] b) 脱保护

[0141] 这一反应是化合物 (IIIa) 或其盐的氨基保护基团的消除反应。并且这一反应还是化合物 (IIIa) 或其盐的的甲基酯部分到羧酸的反应。

[0142] 根据反应底物和反应条件这两个反应是同时进行(例如,后述制备例 68 或 161 所述的)或者在两个不同的反应中进行(例如,后述制备例 7 和 171 或 153 和 169 所述的)。

[0143] c) 环化

[0144] 此环化是通过化合物 (IVa) 的酰胺化进行的,这样这一反应可以以如上述方法 1-a) 中相同的方法进行,并且因此所用试剂和反应条件(例如,溶剂、反应温度等)可以适用于方法 1-a) 的那些。

[0145] 方法 2

[0146] 目标化合物 (Ib) 或其盐可以从化合物 (IIb) 通过序列反应制备,该序列反应包含如上文所述的导入保护的氨基酸、脱保护和环化。并且各反应可以以如上述方法 1 中相同的方法进行,并且因此所用试剂和反应条件(例如,溶剂、反应温度等)可以适用于方法 1 的那些。

[0147] 方法 3

[0148] 目标化合物 (Ic) 或其盐可以从化合物 (IIc) 通过序列反应制备,该序列反应包含如上文所述的导入保护的氨基酸脱保护反应各两次,以及环化。并且各反应可以以如上述方法 1 中相同的方法进行,并且因此所用试剂和反应条件(例如,溶剂、反应温度等)可以适用于方法 1 的那些。

[0149] 方法 4

[0150] 目标化合物 (Id) 或其盐可以通过将化合物 (Ic) 经过催化氢化制备。

[0151] 用于催化氢化的适合的催化剂是常规的,例如铂催化剂(例如,铂片、多孔铂、铂黑、胶态铂、铂氧化物、铂丝等)、钯催化剂(例如,多孔钯、钯黑、钯氧化物、碳载钯、碳载钯氢氧化物、胶态钯、硫酸钡载钯、碳酸钡载钯等)等。

[0152] 氢化通常是在常规溶剂中进行,该溶剂例如水、醇(例如,甲醇、乙醇、异丙醇等)、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、或对该反应无不良影响的任何其它有机溶剂,或其混合物。

[0153] 反应温度不是关键性的,并且反应通常在冷却至温热下进行。

[0154] 方法 A

[0155] 化合物 (IX) 或其盐可以从化合物 (VII) 或其盐通过以下方法制备。

[0156] a) 重排

[0157] 此反应是化合物 (VII) 的重排。

[0158] 该反应通常是在酸(例如三氟乙酸,硫酸,甲磺酸等)的存在下进行的。

[0159] 该反应通常在常规溶剂中进行,该溶剂例如水、丙酮、醇(例如,甲醇、乙醇、异丙醇等)、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、氯仿、N, N- 二甲基甲酰胺、或对该反应无不良影响的任何其它有机溶剂,或其混合物。

[0160] 反应温度是不受限制的,并且反应通常是在冷却至加热中进行的。

[0161] 本发明的此反应,由于并且因底物的原因,可以是温和的条件例如温和的酸(对甲苯磺酸)和温和的温度(环境温度到温热)下进行,得到经历重排反应的选择性化合物。

[0162] b) 氨基保护

[0163] 此反应是保护氨基部分,其在重排反应后进行。

[0164] 该反应通常在常规溶剂中进行,该溶剂例如水、乙醇(例如,甲醇、乙醇、异丙醇等)、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、或对该反应无不良影响的任何其它有机溶剂,或其混合物。

[0165] 反应温度是不受限制的,并且反应通常是在冷却至加热中进行的。

[0166] 这些序列反应(a)重排和b)氨基保护)可以通过后述制备例156中所公开的方法或者其类似的方法进行。

[0167] c) 水解

[0168] 化合物(IX)或其盐可以从化合物(VIII)或其盐通过水解制备。

[0169] 该水解优选在碱(包括无机碱和有机碱例如碱金属(例如,钠、钾等)、碱土金属(例如,镁、钙等)、碱金属或碱土金属的氢氧化物或碳酸盐或碳酸氢盐、三烷基胺(例如,三甲胺等)、胍、甲基吡啶、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯等)或者酸(包括有机酸(例如,甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸等)、无机酸(例如,氢溴酸、硫酸、盐酸等)和路易斯酸(例如,三溴化硼、氯化铝、三氯化钛等))存在下进行。

[0170] 该反应通常在常规溶剂中进行,该溶剂例如水、乙醇(例如,甲醇、乙醇、异丙醇等)、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、或对该反应无不良影响的任何其它有机溶剂,或其混合物。

[0171] 液态碱或酸也可用作溶剂。

[0172] 反应温度是不受限制的,并且反应通常是在冷却至加热中进行的。

[0173] 此反应可以通过后述制备例167中所公开的方法或者其类似的方法进行。

[0174] 方法B

[0175] 化合物(II)或其盐可以从化合物(IX)或其盐通过以下方法制备。

[0176] a) 与(X)反应

[0177] 此反应是化合物(IX)与化合物(X)的酰胺化,这样这一反应可以以如上述方法1-a)中相同的方法进行,并且因此所用试剂和反应条件(例如,溶剂、反应温度等)可以适用于方法1-a)的那些。

[0178] 此反应可以通过后述制备例90中所公开的方法或者其类似的方法进行。

[0179] b) 脱保护

[0180] 这一反应可以以如上述方法1-b)中相同的方法进行,并且因此所用试剂和反应条件(例如,溶剂、反应温度等)可以适用于方法1-b)的那些。

[0181] 此反应可以通过后述制备例152中所公开的方法或者其类似的方法进行。

[0182] c) Edman 降解法(n次)

[0183] 该反应通常在常规溶剂中进行,该溶剂例如水、乙腈、丙酮、醇(例如,甲醇、乙醇、异丙醇等)、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、或对该反应无不良影响的任何其它有机溶剂,或其混合物。

[0184] 反应温度是不受限制的,并且反应通常是在冷却至加热中进行的。

[0185] 并且重复进行此反应,直至获得目标化合物。

[0186] 此反应可以通过后述制备例 138 中中序列 2 和 3 等所公开的方法或者其类似的方法(例如,围绕这种类型的 Edman 降解法描述的 M. K. Eberle et al., *J. Org. Chem.* 59, 7249-7258(1994)) 进行。

[0187] 化合物 (VII) 或其盐 (FR901459 化合物) 可以根据例如日本公开专利申请号 (Laid-open Application Hei)5-271267 中所述的方法通过真菌(纸葡萄穗霉 (*Stachybotrys chartarum*) No. 19392; 保藏号 FERM BP-3364; 保藏于通商产业省工业技术院微生物工业技术研究所) 发酵制备。

[0188] 更特别的,目标化合物可以通过本申请实施例中所述的方法或类似方法制备。

[0189] 通过上述方法 1 至 4 以及 A 和 B 获得的化合物可以通过常规方法被分离和纯化,所述的常规方法例如粉碎、重结晶、柱色谱法、高效液相色谱法、再沉淀和除矿物质柱色谱法。

[0190] 目标化合物 (I) 的适合的盐是常规的可药用的并且是无毒的盐,并且可以是与碱或酸加成的盐,例如无机碱的盐(例如,碱金属盐如钠盐、钾盐等,碱土金属盐如钙盐、镁盐等,铵盐)、有机碱的盐(例如,有机胺盐如三乙胺盐、二异丙基乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己基胺盐、N' N' -二苄基乙烯二胺盐等)、无机酸加成盐(例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等)、有机羧酸或磺酸的加成盐(例如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐等)、碱性或酸性氨基酸(例如精氨酸、门冬氨酸、谷氨酸等)的盐等。

[0191] 在本说明书上面和下面的说明中,包括在本发明范围内的各种定义的适合实例和说明详细说明如下。

[0192] 术语“低级”意欲具有 1 至 6 个,优选具有 1 至 4 个,除非另有说明。

[0193] “低级烷基”和“低级烷基”部分的适合的实例可包括直线或分支的具有 1 至 6 个碳原子的例子,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、叔戊基、新戊基、己基、异己基等。

[0194] “低级烷氧基”和“低级烷氧基”部分的适合的实例可包括直线或分支的具有 1 至 6 个碳原子的例子,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、叔戊氧基、新戊氧基、己氧基、异己氧基等。

[0195] “环(低级)烷基”的适合的实例可包括具有有 3 至 6 个碳原子的环状烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基等。

[0196] “芳基”和“芳基”部分的适合的实例可包括苯基,其可被低级烷基取代(例如,苯基、2,4,6-三甲苯基、甲苯基等);萘基、蒽基、四氢萘基、茛基、四氢茛基等。

[0197] “任选取代的氨基”的适合的实例可包括任选被一个或两个适合的取代基例如低级烷基、氨基保护基团(例如,苄氧基羰基、叔丁氧基羰基 (Boc) 等) 等取代的氨基。

[0198] “任选取代的氨甲酰氧基”的适合的实例可包括任选被一个或两个适合的取代基例如低级烷基、氨基保护基团(例如,苄氧基羰基、叔丁氧基羰基 (Boc) 等) 等取代的氨甲酰氧基。

[0199] “杂环基团”的适合的实例可包括:

[0200] 不饱和的 3 至 8-元(更优选 5 或 6-元)杂单环基团含有 1 至 4 个氮原子,例如,吡

咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基（例如，4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等）、四唑基（例如 1H-四唑基、2H-四唑基等）、氮杂卓基等；

[0201] 饱和的 3 至 8-元（更优选 5 或 6-元）杂单环基团含有 1 至 4 个氮原子，例如，氮丙定基、氮杂环丁烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、2,5-亚甲基哌嗪基、六氢氮杂卓基等；

[0202] 不饱和的缩合杂环基团含有 1 至 4 个氮原子，例如，吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、苯并三唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢吡啶基、二氢吡唑基等；

[0203] 不饱和的 3 至 8-元（更优选 5 或 6-元）杂单环基团含有 1 或 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子，例如，噁唑基、异噁唑基、噁二唑基（例如，1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等）等；

[0204] 饱和的 3 至 8-元（更优选 5 或 6-元）杂单环基团含有 1 或 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子，例如，吗啉基、哌啶酮基等；

[0205] 不饱和的缩合杂环基团含有 1 或 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子，例如，苯并噁唑基、苯并噁二唑基等；

[0206] 不饱和的 3 至 8-元（更优选 5 或 6-元）杂单环基团含有 1 或 2 个硫原子和 1 至 3 个氮原子，例如，噻唑基、异噻唑基、噻二唑基（例如，1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基等）、二氢噻嗪基等；

[0207] 饱和的 3 至 8-元（更优选 5 或 6-元）杂单环基团含有 1 或 2 个硫原子和 1 至 3 个氮原子，例如噻唑烷基等；

[0208] 不饱和的 3 至 8-元（更优选 5 或 6-元）杂单环基团含有 1 或 2 个硫原子，例如，噻吩基、二氢二 thiinyl、二氢二亚硫酰基等；

[0209] 不饱和的缩合杂环基团含有 1 或 2 个硫原子和 1 至 3 个氮原子，例如，苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并噻二唑基等；

[0210] 不饱和的 3 至 8-元（更优选 5 或 6-元）杂单环基团含有氧原子，例如，呋喃基等；

[0211] 饱和的 3 至 8-元（更优选 5 或 6-元）杂单环基团含有 1 或 2 个氧原子，例如，环氧乙烷基、1,3-二氧戊环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基等；

[0212] 不饱和的 3 至 8-元（更优选 5 或 6-元）杂单环基团含有氧原子和 1 或 2 个硫原子，例如，二氢噁 thiinyl 等；

[0213] 不饱和的缩合杂环基团含有 1 或 2 个硫原子，例如苯并噻吩基、苯并二 thiinyl 等；以及

[0214] 不饱和的缩合杂环基团含有氧原子和 1 或 2 个硫原子，例如，苯并噁 thiinyl 等；

[0215] 饱和的缩合杂单环基团含有 1 至 3 个氮原子，例如四氢吡咯并吡咯烷基等；

[0216] 等。

[0217] 适合的“含 N 杂环基团”可以是指上文提及的那些，其中所述的杂环基团含有至少一个氮原子，例如吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、噻唑基、噁唑基等。

[0218] 适合的“任选取代的杂环基团”可包括上文提及的杂环基团，其任选被适合的取代

基例如低级烷基、低级烷氧基、芳基、氨基、低级烷氧基羰基等取代。

[0219] 术语“卤素”表示氟、氯、溴和碘。

[0220] V. Lohmann et al., Science 285,110-113(1999) 报道他们制备了人肝癌细胞系 (Huh-7), 其中导入了亚基因组 HCV RNA 分子, 并且发现亚基因组 HCV RNA 以高比率被复制在所述细胞中。据认为在这些细胞系中的亚基因组 HCV RNA 的复制机理极其类似于受 HCV 感染的肝细胞中的全长 HCV RNA 基因组的复制。因此, 根据本发明评价化合物 (I) 抑制 RNA 复制活性的方法是基于使用 Huh-7 细胞的细胞分析方法, 在该 Huh-7 细胞中导入了亚基因组 HCV RNA。

[0221] 为了显示本发明化合物 (I) 或其盐的有用性, 本申请中代表性化合物的药理试验实施例显示如下。

[0222] 试验实施例

[0223] 1. HCV 复制子报道子分析

[0224] 试验化合物抑制 HCV 复制子复制的抑制活性是通过萤光素酶活性定量来评价的, 所述萤光素酶是一种由 Yokota et al., EMBO 4:602-608(2003) 报道的在复制子系统中编码的报道子基因产物。该分析法是根据 **Steady-Glo®** 萤光素酶分析系统 (Promega) 的技术手册进行的。复制子分析是用由 Lohmann et al., Science 285:110(1999) 报道的修饰的方法进行的。细节说明如下。

[0225] 1) 药物添加入细胞

[0226] 将在 D-MEM 介质 (含有 5% 胎牛血清) 中的  $6 \times 10^3$  HCV 复制子细胞接种在 96-孔微量滴定板 (Corning Inc.) 的各孔中。在 37°C 下和 5% CO<sub>2</sub> 中将细胞培养 16 小时之后, 加入试验化合物。

[0227] 2) 萤光素酶分析过程

[0228] 培养 2 天以上之后, 除去培养介质, 再将 25  $\mu$ l 的 Glo Lysis 缓冲溶液加入到各孔中, 再培养 5 分钟。使发生溶胞, 将 25  $\mu$ l 的 **Steady-Glo®** 分析试剂加入到各孔中。培养 5 分钟之后, 用发光测量计 Mithras LB940 (BERTHOLD TECHNOLOGIES GmbH & Co. KG) 根据厂商说明书测定发光。

[0229] 3) 试验结果

[0230] 在以每一浓度的化合物处理的复制子细胞中的萤光素酶活性被用来计算每一化合物的 EC<sub>50</sub> 值, 其给出了对于对照组 (无药物组, 仅含 DMSO) 以 50% 酶活性水平表示的化合物浓度。

[0231]

试验化合物	HCV 复制子复制抑制活性: EC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)
实施例 9 的目标化合物	< 0.5
实施例 12 的目标化合物	< 0.5
实施例 14 的目标化合物	< 0.5

实施例 15 的目标化合物	< 0.5
实施例 16 的目标化合物	< 0.5
实施例 25 的目标化合物	< 0.5
实施例 31 的目标化合物	< 0.5
实施例 32 的目标化合物	< 0.5
实施例 52 的目标化合物	< 0.5

[0232] 根据上述试验例的结果,可以了解,本发明的化合物(I)或其盐具有抗-丙型肝炎病毒活性。

[0233] 本发明的抗-HCV药,其含有作为活性成分的化合物(I)或其盐,可在药物制品的形式中使用,例如在固体、半固体或液体的形式中,在具有有机或无机载体或赋形剂的混合物中使用,适用于口服;舌下;口颊;鼻;呼吸器官;胃肠外(皮内、器官内、皮下、真皮内、肌内、关节内、中央静脉、肝静脉、外周静脉、淋巴、心血管、动脉、眼(其包括眼周围流向或眼周围静脉滴注));静脉滴注入眼球、眼球结构或眼球层;耳,其包括耳道、乳头状腔、外或内耳道、鼓膜、鼓室、内耳(其包括螺旋耳蜗神经节、迷路(labyrinth)等);肠内;直肠;阴道;输尿管;和膀胱给药。对于子宫内和围产期适应性疾病,胃肠外给药是优选的,因为给药是在母体血管中进行的,或者在空位(vacancies)中进行的,例如母体器官包括子宫、子宫颈和阴道;胎儿胚胎,胎儿,新生儿和结缔组织;以及羊膜,脐带,脐动脉和静脉;胎盘等。这些通道的使用是因每一患者的病况而变化的。

[0234] 化合物(I)或其盐可以作为治疗药物独立地给药,或者可以期望地以处方药物的一部分使用。根据本发明的“抗-HCV药”可以在药物制品的形式中使用,例如在固体、半固体或液体的形式中,在具有至少一种或多种适合的有机或无机载体或赋形剂或者其它药理学治疗剂的混合物中使用。活性成分可以与例如常用的药理学可接受的并且无毒的载体组合于以下形式中:固体形式例如颗粒、片、丸、糖锭、胶囊或栓剂;乳膏;软膏;气雾剂;吹入用粉末;液体形式例如流向用的溶液、乳液或混悬液;口服食入剂;滴眼剂;以及适合使用的任何其它形式。并且,如果需要,在上述制品中可以包括辅助物质例如,稳定剂、增稠剂、润湿剂、硬化剂和着色剂;芳香剂或缓冲剂;或者常用的任何其它添加剂。

[0235] 化合物(I)或其药学可接受的盐是以一种在疾病的进展和病况下足以产生需要的抗-丙型肝炎作用的量被包括在所述的药物组合物中。

[0236] IFN和/或利巴韦林与化合物(I)或其盐的联合应用可有效地抑制丙型肝炎。

[0237] 对于组合物用于人,优选通过静脉、肌内、肺、口服给药、滴眼给药或吹入给药。虽然化合物(I)的治疗有效量的剂量因每一治疗的个体患者的年龄和状况而变化以及取决于它们,治疗或预防丙型肝炎通常给予的量是,在静脉给药的情况下为每kg人体重0.001-400mg的化合物(I)的日剂量,在肌内给药的情况下为每kg人体重0.1-20mg的化合物(I)的日剂量,在口服给药的情况下为每kg人体重0.5-50mg的化合物(I)的日剂量。然而,这些剂量可以被要求超过其获得治疗结果的限度。

[0238] 包含在本发明组合物中用于单一的单位剂量的脂肽化合物 (I) 或其药学可接受的盐的量是 0.1 至 400mg, 更优选 1 至 200mg, 再更优选 5 至 100mg, 特别是 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 和 100mg。

[0239] 本发明可包括制造品, 其包括包装材料和包含在所述包装材料中的上文标识的化合物 (I), 其中所述的化合物 (I) 治疗上有效地预防或治疗丙型肝炎, 并且其中所述包装材料包括标签和书面材料, 所述书面材料说明所述化合物 (I) 可以或者应当用于预防或治疗丙型肝炎。

[0240] 本发明可包括商品包装, 其包括含有上文标识的化合物 (I) 的药物组合物和与其相关的书面材料, 其中所述书面材料说明所述化合物 (I) 可以或者应当用于预防或治疗丙型肝炎。

[0241] 应当指出, 化合物 (I) 或其盐可包括一种或多种立体异构体, 例如由于不对称碳原子和双键的光学异构体和几何异构体, 以及所有的这些异构体及其混合物均包括在本发明的范围内。

[0242] 化合物 (I) 或其盐可包括溶剂化的化合物 (例如水合物、乙醇合物等)。

[0243] 化合物 (I) 或其盐可包括结晶型和非结晶型。

[0244] 化合物 (I) 或其盐可包括前药形式。

[0245] 本文引用的专利说明书和出版物通过引用并入到本说明书中。

[0246] 以下给出制备例和实施例用以说明本发明。然而, 本发明并不限于这些制备例和实施例。

[0247] 如下文提及的, 给出了在以下实施例 1至83中所用的起始化合物和获得的目标化合物。

[0248] 在本说明书上文和下文描述的制备例、实施例和公式中所用的缩写、符号和术语具有以下含义。

[0249] AcOEt 乙酯

[0250] Bop-Cl 2-氧代-3-噁唑烷基) 膦酰氯

[0251] CHCl<sub>3</sub> 氯仿

[0252] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 二氯甲烷

[0253] Et<sub>2</sub>O 乙醚

[0254] HCl 盐酸

[0255] HOAt 1-羟基-7-氮杂苯并三唑

[0256] LiOH 氢氧化锂

[0257] MeCN 乙腈

[0258] MeOH 甲醇

[0259] MgSO<sub>4</sub> 硫酸镁

[0260] NaHCO<sub>3</sub> 碳酸氢钠

[0261] NaOH 氢氧化钠

[0262] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 硫酸钠

[0263] TFA 三氟乙酸

[0264] WSCD 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺

[0265]	<sup>n</sup> Bu	正丁基
[0266]	<sup>i</sup> Bu	异丁基
[0267]	<sup>t</sup> Bu	叔丁基
[0268]	Cy. Hex.	环己基
[0269]	Et	乙基
[0270]	Me	甲基
[0271]	Ph	苯基
[0272]	<sup>i</sup> Pr	异丙基
[0273]	Bn	苄基
[0274]	Boc	叔丁氧基羰基
[0275]	Fmoc	9H- 芴 -9- 基甲氧基羰基
[0276]	实施例	实施例编号
[0277]	制备例	制备例编号
[0278]	MS	质谱数据
[0279]	<u>制备例 1</u>	

[0280] 在冰浴冷却下, 向下文制备例 158 的目标化合物 (粗品 78g, 理论量 76.9g) 在 MeCN(555ml) 中的溶液中加入 1N HCl(555ml)。将该混合物温热至 30℃, 再在 30℃ 下搅拌 3h。将所得混合物用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液中和 (29.48g, 在 H<sub>2</sub>O 300ml 中), 再在真空下浓缩。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液将残余溶液的 pH 值调节至 8, 再将该溶液用 AcOEt 萃取。将有机相用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤, 再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中除去溶剂, 得到 (3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 18S, 21S, 24S, 27S, 30S)-30-[(1R)-1-羟乙基]-27-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-3, 6, 9, 18, 21-戊异丁基-24-异丙基-8, 12, 15, 17, 23, 26-六甲基-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28-九氧代-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-十氮杂三十一烷-31-酸甲酯 (粗品 70g, 理论量 65.5g) 为淡棕色粉末。所得粗产物未进一步纯化即用于下一反应。

[0281] 制备例 2

[0282] 在环境温度下, 向制备例 1 的目标化合物 (粗品 70g, 理论量 65.5g) 在 AcOEt (660ml) 中的溶液中加入异氰硫基苯 (10ml), 再用二异丙基乙胺将该混合物的 pH 值调节至 7.5。在环境温度下将反应混合物搅拌 1.5h。向所得溶液中加入 N, N-二甲基丙二胺 (9.1g), 并搅拌 5 分钟。将反应混合物倾至 0.5N HCl (11), 再用 AcOEt 萃取。将有机相用 0.5N HCl、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤, 再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空下除去溶剂, 再用硅胶柱色谱法纯化, 用己烷: AcOEt (2: 1-1: 1-1: 2) 洗脱, 得到 (3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 18S, 21S, 24S, 27S, 30S)-1-苯胺基-30-[(1R)-1-羟乙基]-27-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-3, 6, 9, 18, 21-戊异丁基-24-异丙基-2, 8, 12, 15, 17, 23, 26-七甲基-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28-九氧代-1-硫代-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-十氮杂三十一烷-31-酸甲酯 (44.3g) 为淡黄色粉末。

[0283] 制备例 3

[0284] 向制备例 2 的目标化合物 (44.3g) 在 MeCN(337ml) 中的溶液中加入 1N HCl (337ml), 再在 30℃ 下将该混合物搅拌 2h。将所得混合物用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (58.8g, 在 H<sub>2</sub>O 300ml 中) 中和, 再在真空下浓缩。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液将残余溶液的 pH 值调节为 8, 再

将该溶液用 AcOEt 萃取。将有机相用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤,再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空下除去溶剂,再将该残余物用硅胶柱色谱法纯化,用 CHCl<sub>3</sub> : MeOH(100 : 0-97 : 3) 洗脱,得到 (2S,5S,8S,11S,14S,17R,20S,23S,26S)-26-氨基-2-[(1R)-1-羟乙基]-5-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-11,14,23-三异丁基-8-异丙基-6,9,15,17,20,24,28-七甲基-4,7,10,13,16,19,22,25-八氧代-3,6,9,12,15,18,21,24-八氮杂二十九烷-1-酸甲酯 (29.1g) 为淡黄色状。

[0285] <sup>1</sup>H-NMR(氯仿-d, δ ppm):10.27(0.5H, d, J = 9.0Hz),7.38(0.5H, d, J = 8.5Hz),7.00(0.5H, d, J = 8.5Hz),6.93(0.5H, d, J = 8.5Hz),6.89(1H, d, J = 8.5Hz),6.84(0.5H, d, J = 8.0Hz),6.80(0.5H, d, J = 8.0Hz),5.14-5.51(5H, m),4.86-5.04(1H, m),4.66-4.81(2H, m),4.55(2H, m),4.31(1H, m),4.00(1H, m),3.77(1H, m),3.76(1.5H, s),3.75(1.5H, s),3.25(1.5H, s),3.14(1.5H, s),3.06(1.5H, s),3.02(1.5H, s),3.01(1.5H, s),3.00(3H, s),2.71(1.5H, s),2.35(2H, m),2.03-1.24(61H, m)

#### [0286] 制备例 4

[0287] 在冰浴冷却下,向以下制备例 59 的目标化合物 (3.2g) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38.5ml) 中的溶液中加入 TFA (9.6ml),再在冰浴冷却下将该混合物搅拌 2h。向该混合物中加入 TFA (7ml),再在冰浴冷却下将该混合物另外搅拌 1h。在冰浴冷却下将所得混合物用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液中和 (6.6g, 在 100ml H<sub>2</sub>O 中),再在真空下浓缩。向该残余溶液中加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液以调节 pH = 8,再将该混合物用 AcOEt 萃取。将有机相用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤,再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中除去溶剂,得到 (3S,6S,9S,12S,15R,18S,21S,24S,27S,30S)-3-仲丁基-30-[(1R)-1-羟乙基]-27-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-6,9,18,21-四异丁基-24-异丙基-8,12,15,17,23,26-六甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28-九氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-十氮杂三十一烷-31-酸甲酯 (3.0g) 为无色固体。

[0288] 制备例 5-19 的化合物是以类似于制备例 4 的方法获得的。

#### [0289] 制备例 20

[0290] 在冰浴冷却下,向以下制备例 208 的目标化合物 (1.20g) 在二噁烷 (10ml) 中的溶液中加入 1N LiOH (3.1ml)。在相同温度下搅拌 3h 之后,将溶液用 5% 枸橼酸酸化至 pH 5,在真空中浓缩以除去二噁烷,再用 AcOEt (50ml) 萃取。将有机层用盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,再在真空下浓缩。将所得残余物与 Et<sub>2</sub>O 研磨,得到 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-6-(1-叔丁氧基乙基)-33-[(1R)-1-羟乙基]-30-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-9,12,21,24-四异丁基-27-异丙基-3,5,11,15,18,20,26,29-八甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氮杂三十四烷-34-酸 (790mg),为固体。

[0291] 制备例 21-24 的化合物是以类似于制备例 20 的方法获得的。

#### [0292] 制备例 25

[0293] 在冰浴冷却下,向制备例 4 的目标化合物 (81mg) 的溶液中加入 (2R)-2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基](甲基)氨基}丙酸 (33.5mg)、Bop-Cl (26.2mg) 和二异丙基乙胺 (36 μ l)。在环境温度下将该混合物搅拌 13h,再用 AcOEt 萃取。将有机相用 10% 枸橼酸水溶液、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤,再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空下除去溶剂,再将该残余物通过制备型薄层色谱法 (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 90 : 10) 纯化,得到 (5R,8S,11S,

14S, 17S, 20R, 23S, 26S, 29S, 32S, 35S)-8-仲丁基-1-(9H-芴-9-基)-35-[(1R)-1-羟乙基]-32-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-11, 14, 23, 26-四异丁基-29-异丙基-4, 5, 7, 13, 17, 20, 22, 28, 31-九甲基-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-十一氧代-2-氧杂-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34-十一氮杂三十六烷-36-酸甲酯 (74mg) 为无色固体。

[0294] 制备例 26-40 的化合物是以类似于制备例 25 的方法获得的。

[0295] 制备例 41

[0296] 在环境温度下, 向制备例 25 的目标化合物 (73mg) 在二噁烷 (1.9ml) 中的溶液中加入 1N NaOH (0.49ml), 再将该混合物搅拌 2h。向该反应混合物中加入 10% 枸橼酸水溶液以调节 pH = 4, 再将该溶液用 AcOEt 萃取。有机相用盐水洗涤, 再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空下除去溶剂, 再将残余物与 Et<sub>2</sub>O 研磨, 得到 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 21S, 24S, 27S, 30S, 33S)-6-仲丁基-33-[(1R)-1-羟乙基]-30-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-9, 12, 21, 24-四异丁基-27-异丙基-3, 5, 11, 15, 18, 20, 26, 29-八甲基-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十氧代-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32-十一氮杂三十四烷-34-酸 (56mg) 为无色粉末。

[0297] 制备例 42-56 的化合物是以类似于制备例 41 的方法获得的。

[0298] 制备例 57

[0299] 在室温下, 向以下制备例 93 的目标化合物 (1.60g) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (16ml) 中的溶液中加入哌啶 (1.1ml)。在相同温度下搅拌 2h 之后, 在真空下浓缩反应混合物。将残余物溶解于 AcOEt (60ml), 再将该溶液用 5% 枸橼酸水溶液、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 再在真空下浓缩。将粗产物通过硅胶柱 (洗脱液: 2% MeOH, 在 CHCl<sub>3</sub> 中) 纯化, 得到 (2S, 5S, 8S, 11S, 14S, 17R, 20S, 23S, 26S, 29S)-2-[(1R)-1-羟乙基]-5-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-11, 14, 23, 26-四异丁基-8-异丙基-6, 9, 15, 17, 20, 24, 30, 32, 32-九甲基-29-(甲氨基)-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28-九氧代-31-氧杂-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27-九氮杂三十三烷-1-酸甲酯 (1.34g) 为粉末。

[0300] 制备例 58 的化合物是以类似于制备例 57 的方法获得的。

[0301] 制备例 59

[0302] 在冰浴冷却下, 向制备例 3 的目标化合物 (3.0g) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60ml) 中的溶液中加入 (2S, 3S)-2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]-3-甲基戊酸 (839mg)、HOAt (466mg) 和 WSCD (531mg), 再在冰浴冷却下将该混合物搅拌 1.5h。在真空下浓缩所得混合物, 残余物用 AcOEt 萃取。将有机相用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤, 再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中除去溶剂, 得到 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 21S, 24S, 27S, 30S, 33S)-6-仲丁基-33-[(1R)-1-羟乙基]-30-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-9, 12, 21, 24-四异丁基-27-异丙基-2, 2, 5, 11, 15, 18, 20, 26, 29-九甲基-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十氧代-3-氧杂-5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32-十氮杂三十四烷-34-酸甲酯 (3.22g) 为淡黄色粉末。所得产物未进一步纯化即用于下一反应。

[0303] 制备例 60-67 的化合物是以类似于制备例 59 的方法获得的。

[0304] 制备例 68

[0305] 在冰浴冷却下, 将 (6R, 9S, 12S, 15S, 18R, 21S, 24S, 27S, 30S, 33S)-6-仲丁

基-33-[(1R)-1-羟乙基]-30-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-9,12,21,24-四异丁基-27-异丙基-2,2,11,15,18,20,26,29,35-九甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-十一氧代-3-氧杂-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十一氮杂三十七烷-37-酸甲酯(80mg)溶解于20% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)。在相同温度下搅拌4h之后,向该溶液中加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液至 pH 8。该混合物用 CHCl<sub>3</sub>(20ml) 萃取,有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,再在真空下浓缩。将所得残余物溶解于 MeOH(4ml)。在冰浴冷却下向该溶液中加入 1N LiOH(0.60ml)。在相同温度下搅拌 1h 之后,将溶液用 5% 枸橼酸水溶液酸化至 pH5,在真空中浓缩以除去 MeOH,再用 CHCl<sub>3</sub>(20ml) 萃取。将有机层用盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,再在真空下浓缩。将所得残余物与 Et<sub>2</sub>O 研磨,得到 (5S,8S,11S,14S,17S,20R,23S,26S,29S,32R)-32-氨基-5-[(1R)-1-羟乙基]-8-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-14,17,26,29-四异丁基-11-异丙基-3,9,12,18,20,23,27,33-八甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十氧代-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-十一氮杂三十五烷-1-酸(45mg),为固体。

[0306] 制备例 69-74 的化合物是以类似于制备例 68 的方法获得的。

[0307] 制备例 75

[0308] 在环境温度下,向以下制备例 193 的目标化合物(53mg)在二噁烷(0.64ml)中的溶液中加入 1N NaOH(0.16ml),再将该混合物搅拌 2h。向该反应混合物中加入 10% 枸橼酸水溶液以调节 pH = 4,再将该溶液用 AcOEt 萃取。有机相用盐水洗涤,再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空下除去溶剂,再将残余物与 Et<sub>2</sub>O 研磨,得到 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-33-[(1R)-1-羟乙基]-30-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-3,6,9,12,21,24-六异丁基-27-异丙基-5,11,15,18,20,26,29-七甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氮杂三十四烷-34-酸(18mg)为无色粉末。

[0309] 制备例 76-89 的化合物是以类似于制备例 75 的方法获得的。

[0310] 制备例 90

[0311] 在冰浴冷却下,向以下制备例 167 的目标化合物(5.40g)、[(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酰基](甲基)氨基}乙酸甲酯盐酸盐(1.46g)和 HOAt(0.550g)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80ml)中的溶液中加入 WSCD(0.627g)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4ml)中的溶液。在相同温度下搅拌 3h 之后,在真空下浓缩反应混合物。将残余物溶解于 AcOEt (200ml),再将该溶液用 0.5N HCl、1M NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤,用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥,再在真空下浓缩,得到 (6S,12S,15S,18S,21S,24R,27S,30S,33S,36S,39S)-6,39-二[(1R)-1-羟乙基]-36-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-12,15,18,27,30-戊异丁基-33-异丙基-2,2,8,11,17,21,24,26,32,35,41-十一甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-十三氧代-3-氧杂-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41-十三氮杂四十三烷-43-酸甲酯(6.00g)为粉末。

[0312] 制备例 91

[0313] 在冰浴冷却下,向制备例 3 的目标化合物(120mg)、(2S)-2-[(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]丙酰基}(乙基)氨基]-3-甲基戊酸(59mg)和 HOAt(19mg)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6ml)中的溶液中加入 WSCD(21mg)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1ml)中的溶液。在相同温度下搅拌 1h 以

及室温下搅拌 5h 之后,在真空下浓缩反应溶液。将残余物溶解于 AcOEt (20ml),再将该溶液用 0.5N HCl、1M NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,再在真空下浓缩,得到 (6R, 9S, 12S, 15S, 18S, 21R, 24S, 27S, 30S, 33S, 36S)-9-仲丁基-8-乙基-36-[(1R)-1-羟乙基]-33-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-12, 15, 24, 27-四异丁基-30-异丙基-2, 2, 5, 6, 14, 18, 21, 23, 29, 32-十甲基-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34-十一氧代-3-氧杂-5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35-十一氮杂三十七烷-37-酸甲酯 (155mg) 为无定形粉末。

[0314] 制备例 92 的化合物是以类似于制备例 91 的方法获得的。

#### [0315] 制备例 93

[0316] 在冰浴冷却下,向制备例 3 的目标化合物 (1.20g)、(2S, 3R)-3-叔丁氧基-2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基](甲基)氨基}丁酸 (516mg) 和 HOAt (171mg) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 中的溶液中加入 WSCD (195mg) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1ml) 中的溶液。在相同温度下搅拌 1h 以及室温下搅拌 4h 之后,在真空下浓缩反应溶液。将残余物溶解于 AcOEt (50ml),再将该溶液用 0.5N HCl、1M NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,再在真空下浓缩,得到 (5S, 8S, 11S, 14S, 17R, 20S, 23S, 26S, 29S, 32S)-5-(1-叔丁氧基乙基)-1-(9H-芴-9-基)-32-[(1R)-1-羟乙基]-29-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-8, 11, 20, 23-四异丁基-26-异丙基-4, 10, 14, 17, 19, 25, 28-七甲基-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30-十氧代-2-氧杂-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十氮杂三十三烷-33-酸甲酯 (1.6g) 为无定形粉末。

[0317] 制备例 94 的化合物是以类似于制备例 93 的方法获得的。

#### [0318] 制备例 95

[0319] 在冰浴冷却下,向以下制备例 166 的目标化合物 (1.20g)、(2S, 3R)-3-叔丁氧基-2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基](甲基)氨基}丁酸 (527mg) 和 HOAt (174mg) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 中的溶液中加入 WSCD (199mg) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1ml) 中的溶液。在相同温度下搅拌 1h 以及室温下搅拌 4h 之后,在真空下浓缩反应溶液。将残余物溶解于 AcOEt (50ml),再将该溶液用 0.5N HCl、1M NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,再在真空下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱纯化(洗脱液:2% MeOH, 在 CHCl<sub>3</sub> 中),得到 (5S, 8S, 11S, 14S, 17R, 20S, 23S, 26S, 29S, 32S)-5-(1-叔丁氧基乙基)-1-(9H-芴-9-基)-32-[(1R)-1-羟乙基]-29-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-8, 11, 20, 23-四异丁基-26-异丙基-4, 10, 14, 17, 19, 25, 28, 34-八甲基-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-十一氧代-2-氧杂-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34-十一氮杂三十六烷-36-酸甲酯 (1.58g) 为无定形粉末。

[0320] 制备例 96-109 和 111-116 的化合物是以类似于制备例 95 的方法获得的。

#### [0321] 制备例 110

[0322] 向以下实施例 25 的目标化合物 (190mg) 在吡啶 (1.2ml) 中的溶液中加入乙酸酐 (280 μl)。该混合物搅拌过夜之后,将该混合物用 AcOEt 稀释,用 1N 盐酸水溶液和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,浓缩。将残余物用硅胶(己烷/AcOEt = 1/4, 然后 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9/1) 进行色谱层析,得到 (1R)-1-[(2S, 5R, 8S, 11S, 14S, 17S, 20R, 23S, 26S, 29S, 32S)-8-(1-叔丁氧基乙基)-32-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基己-4-烯-1-基]-11, 14, 23, 26-四异丁基-29-异丙基-4, 5, 7, 13, 17, 20, 22, 28, 31-九甲基-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-十一氧代-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十一氮杂环三十三烷-2-基}乙基乙酸

酯 (193mg)。

[0323] 制备例 117

[0324] 在冰浴冷却下,向以下制备例 154 的目标化合物(粗品 84g,理论量 82.5g)在 MeCN (11) 中的溶液中加入 1N HCl (1.111)。将该混合物温热至 30℃,再在 30℃ 下搅拌 4h。将所得混合物用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液中和 (58.8g, 在 H<sub>2</sub>O 300ml 中),再在真空下浓缩。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液将残余溶液的 pH 值调节为 8,再将该溶液用 AcOEt 萃取。将有机相用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤,再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中除去溶剂,得到 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 21S, 24S, 27S, 30S, 33S)-33-[(1R)-1-羟乙基]-30-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-6, 9, 12, 21, 24-戊异丁基-27-异丙基-5, 11, 15, 18, 20, 26, 29-七甲基-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十氧代-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32-十一氮杂三十四烷-34-酸甲酯(粗品 78g, 理论量 69.4g) 为淡棕色粉末。所得粗产物未进一步纯化即用于下一反应。

[0325] 制备例 118

[0326] 在冰浴冷却下,向制备例 4 的目标化合物(100mg) 的溶液中加入 (2R)-2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]丁酸(27.6mg)、Bop-Cl (43.2mg) 和二异丙基乙胺(59 μl)。在环境温度下将该混合物搅拌 13h,再用 AcOEt 萃取。将有机相用 10% 枸橼酸水溶液、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤,再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空下除去溶剂,再将该残余物通过制备型薄层色谱法纯化(CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 90 : 10),得到 (6R, 9S, 12S, 15S, 18S, 21R, 24S, 27S, 30S, 33S, 36S)-9-仲丁基-6-乙基-36-(1-羟乙基)-33-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-12, 15, 24, 27-四异丁基-30-异丙基-2, 2, 5, 8, 14, 18, 21, 23, 29, 32-十甲基-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34-十一氧代-3-氧杂-5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35-十一氮杂三十七烷-37-酸甲酯(64.8mg) 为无色固体。

[0327] 制备例 119-127 的化合物是以类似于制备例 118 的方法获得的。

[0328] 制备例 128

[0329] 在冰浴冷却下,向制备例 118 的目标化合物(64.8mg) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2ml) 中的溶液中加入 TFA(0.36ml),再在冰浴冷却下将该混合物搅拌 2h。向所得溶液中加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液以调节 pH = 8。该混合物用 AcOEt 萃取,再将有机相用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤。在真空中除去溶剂,得到 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 21S, 24S, 27S, 30S, 33S)-6-仲丁基-3-乙基-33-(1-羟乙基)-30-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-9, 12, 21, 24-四异丁基-27-异丙基-5, 11, 15, 18, 20, 26, 29-七甲基-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十氧代-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32-十一氮杂三十四烷-34-酸甲酯(58.6mg)。所得产物未进一步纯化即用于下一反应。

[0330] 制备例 129-137 的化合物是以类似于制备例 128 的方法获得的。

[0331] 制备例 138

[0332] 在室温下,向以下制备例 168 的目标化合物(3.70g) 在 AcOEt (40ml) 中的溶液中加入异氰硫基苯(757mg) 在 AcOEt (10ml) 中的溶液。在相同温度下搅拌 30 分钟之后,将 N, N-二甲氨基丙胺(752mg) 加至该溶液中。将该溶液搅拌 15 分钟,用 0.2N HCl、NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,再在真空下浓缩,得到粉末。在冰浴冷却下将所得混合溶解于 MeCN (100ml),再加入 1N HCl (60ml)。在室温下搅拌 6h 之后,用 1N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50ml) 中和该溶液,在真空中浓缩以除去 MeCN,再用 AcOEt (200ml) 萃取。有机层用 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤,用

MgSO<sub>4</sub> 干燥,再在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化(洗脱液:2% MeOH,在 CHCl<sub>3</sub> 中),得到 (3S,6S,9S,12S,15R,18S,21S,24S,27S,30S)-30-[(1R)-1-羟乙基]-27-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-3,6,9,18,21-戊异丁基-24-异丙基-8,12,15,17,23,26,32-七甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氮杂三十四烷-34-酸甲酯(3.19g)为粉末。

#### [0333] 制备例 139

[0334] 在环境温度下,向制备例 128 的目标化合物(58.6mg)在 MeOH(1.2ml)中的溶液中加入 1N NaOH(0.23ml),再将该混合物搅拌 2h。向该反应混合物中加入 10% 枸橼酸水溶液以调节 pH = 4,再将该溶液用 AcOEt 萃取。有机相用盐水洗涤,再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空下除去溶剂,再将残余物与 Et<sub>2</sub>O 研磨,得到 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-6-仲丁基-3-乙基-33-(1-羟乙基)-30-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-9,12,21,24-四异丁基-27-异丙基-5,11,15,18,20,26,29-七甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氮杂三十四烷-34-酸(58.6mg)为无色粉末。

[0335] 制备例 140-148 的化合物是以类似于制备例 139 的方法获得的。

#### [0336] 制备例 149

[0337] 在冰浴冷却下,将 (6R,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S,36S)-9-(1-叔丁氧基乙基)-6-乙基-36-[(1R)-1-羟乙基]-33-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-12,15,24,27-四异丁基-30-异丙基-2,2,5,8,14,18,21,23,29,32-十甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-十一氧代-3-氧杂-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十一氮杂三十七烷-37-酸甲酯(110mg)溶解于 20% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml)。在相同温度下搅拌 4h 之后,向该溶液中加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液至 pH 8。该混合物用 CHCl<sub>3</sub>(20ml)萃取,有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,再在真空下浓缩。将所得残余物溶解于 MeOH(4ml)。在冰浴冷却下向该溶液中加入 1N LiOH(0.77ml)。在相同温度下搅拌 1h 之后,将溶液用 5% 枸橼酸水溶液酸化至 pH 5,在真空中浓缩以除去 MeOH,再用 AcOEt(20ml)萃取。将有机层用盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,再在真空下浓缩。将所得残余物与 Et<sub>2</sub>O 研磨,得到 (3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-3-乙基-33-[(1R)-1-羟乙基]-6-(1-羟乙基)-30-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-9,12,21,24-四异丁基-27-异丙基-5,11,15,18,20,26,29-七甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氮杂三十四烷-34-酸(70mg),为固体。

[0338] 制备例 150 和 151 的化合物是以类似于制备例 149 的方法获得的。

#### [0339] 制备例 152

[0340] 在冰浴冷却下,将制备例 90 的目标化合物(6.00g)溶解于 20% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80ml),再在相同温度下将该混合物搅拌 4h。向该溶液中加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液至 pH 8,该混合物用 CHCl<sub>3</sub>(200ml)萃取。有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,浓缩,得到 (5S,8S,11S,14S,17S,20R,23S,26S,29S,32S,38S,39R)-38-氨基-39-羟基-5-[(1R)-1-羟乙基]-8-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-14,17,26,29,32-戊异丁基-11-异丙基-3,9,12,18,20,23,27,33,36-九甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-十二氧代-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-十二氮杂四十烷-1-酸

甲酯 (5.70g) 为无定形粉末。

[0341] 制备例 153 的化合物是以类似于制备例 152 的方法获得的。

[0342] 制备例 154

[0343] 向以下制备例 155 的目标化合物 (粗品 75.0g, 理论量 71.8g) 在混合溶剂 (AcOEt 750ml 和吡啶 67.5ml) 中的溶液中加入异氰硫基苯 (19.8ml), 再将该混合物搅拌 13h。向该混合物中加入吡啶 (67.5ml) 和二异丙基乙胺, 再将该混合物的 pH 值调节至 8。将该混合物搅拌 3h。向所得溶液中加入 N,N-二甲基丙二胺 (19.8g), 并搅拌 5 分钟。将反应混合物倾至 0.5N HCl (11), 再用 AcOEt 萃取。将有机相用 0.5N HCl、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤, 再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中除去溶剂, 得到 (3S, 9S, 12S, 15S, 18S, 21R, 24S, 27S, 30S, 33S, 36S)-1-苯胺基-3,36-二[(1R)-1-羟乙基]-33-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-9,12,15,24,27-戊异丁基-30-异丙基-5,8,14,18,21,23,29,32-八甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-十一氧代-1-硫代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氮杂三十七烷-37-酸甲酯 (粗品 84g, 理论量 82.5g) 为棕色形式。所得粗产物未进一步纯化即用于下一反应。

[0344] 制备例 155

[0345] 在冰浴冷却下, 向以下制备例 157 的目标化合物 (粗品 80.2g, 理论量 77.1g) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液中加入 TFA (205ml)。在冰浴冷却下将该混合物搅拌 2h。在冰浴冷却下用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (147g/500ml H<sub>2</sub>O) 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液调节溶液的 pH 值。将有机相用 CHCl<sub>3</sub> 萃取。将有机相用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和盐水洗涤, 再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中除去溶剂, 得到 (2S, 5S, 8S, 11S, 14S, 17R, 20S, 23S, 26S, 29S, 35S, 36R)-35-氨基-36-羟基-2-[(1R)-1-羟乙基]-5-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-11,14,23,26,29-戊异丁基-8-异丙基-6,9,15,17,20,24,30,33-八甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-十一氧代-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-十一氮杂三十七烷-1-酸甲酯 (75g, 粗品) 为棕色粉末。所得粗产物未进一步纯化即用于下一反应。

[0346] 制备例 156

[0347] 向 (3S, 6S, 9S, 12R, 15S, 18S, 21S, 24S, 30S, 33S)-30-[(1R)-1-羟乙基]-33-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-6,9,18,21,24-戊异丁基-3-异丙基-1,4,10,12,15,19,25,28-八甲基-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一氮杂环三十三烷-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一酮 (100g) 在四氢呋喃 (11) 中的溶液中加入 4-甲基苯磺酸 (70.6g), 再在 50℃ 下将该混合物搅拌 14h。在冰浴冷却下向该混合物中加入 1N NaOH 并中和, 再加入 Boc<sub>2</sub>O (17.9g)。在冰浴冷却下用 1N NaOH 将该混合物的 pH 值调节至 8。在环境温度下将该混合物搅拌 2.5h。在真空下浓缩所得混合物, 再用 AcOEt 萃取。将有机相用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液、0.1N HCl 和盐水洗涤, 再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中除去溶剂, 得到 {(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 18S, 21S, 24S, 27S, 33S, 34R)-3-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-9,12,21,24,27-戊异丁基-6-异丙基-4,7,13,15,18,22,28,31,34-九甲基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧代-1-氧杂-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十氮杂环三十四烷-33-基} 氨基甲酸叔丁酯 (167.2g) 为棕色形式。所得粗产物未进一步纯化即用于下一反应。

[0348] 制备例 157

[0349] 在环境温度下,向以下制备例 167 的目标化合物 (71.0g) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11) 中的溶液中加入 (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸甲酯盐酸盐 (10.8g) 和 HOAt (10.8g)。在冰浴冷却下向该混合物中加入 WSCD (9.9g)。在环境温度下将该混合物搅拌 1.5h。在真空下浓缩所得混合物,再用 AcOEt 萃取。将有机相用 0.5N HCl、饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤,再用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空中除去溶剂,得到 (6S,12S,15S,18S,21S,24R,27S,30S,33S,36S,39S)-6,39-二[(1R)-1-羟乙基]-36-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-12,15,18,27,30-戊异丁基-33-异丙基-2,2,8,11,17,21,24,26,32,35-十甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-十二氧代-3-氧杂-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-十二氮杂四十烷-40-酸甲酯 (80.2g, 粗品) 为棕色形式。所得粗产物未进一步纯化即用于下一反应。

#### [0350] 制备例 158

[0351] 在环境温度下,向制备例 117 的目标化合物 (粗品 78g, 理论量 69.4g) 在 AcOEt (690ml) 中的溶液中加入异氰硫基苯 (11.3g), 再将该混合物搅拌 1h。向溶液中加入二异丙基乙胺 (5ml), 再将该混合物另外搅拌 1.5h。向所得溶液中加入 N,N-二甲基丙二胺 (9.1g), 并搅拌 5 分钟。将反应混合物倾至 0.5N HCl (11), 再用 AcOEt 萃取。将有机相用 0.5N HCl、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 再用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空中除去溶剂, 得到 (6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-1-苯胺基-33-[(1R)-1-羟乙基]-30-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-6,9,12,21,24-戊异丁基-27-异丙基-2,5,11,15,18,20,26,29-八甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十氧代-1-硫代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氮杂三十四烷-34-酸甲酯 (粗品 78g, 理论量 76.9g) 为棕色形式。所得粗产物未进一步纯化即用于下一反应。

#### [0352] 制备例 159

[0353] 在冰浴冷却下,向制备例 1 的目标化合物 (87mg) 的溶液中加入 (2R)-2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基](甲基)氨基}丙酸 (36mg)、Bop-Cl (28.2mg) 和二异丙基乙胺 (39  $\mu$  l)。在环境温度下将该混合物搅拌 13h, 再用 AcOEt 萃取。将有机相用 10% 枸橼酸水溶液、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 再用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空下除去溶剂, 再将该残余物通过制备型薄层色谱法纯化 ( $\text{CHCl}_3$  : MeOH = 90 : 10), 得到 (5R,8S,11S,14S,17S,20R,23S,26S,29S,32S,35S)-1-(9H-芴-9-基)-35-[(1R)-1-羟乙基]-32-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-8,11,14,23,26-戊异丁基-29-异丙基-4,5,7,13,17,20,22,28,31-九甲基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-十一氧代-2-氧杂-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-十一氮杂三十六烷-36-酸甲酯 (110mg) 为无色固体。

[0354] 制备例 160 的化合物是以类似于制备例 159 的方法获得的。

#### [0355] 制备例 161

[0356] 在冰浴冷却下,向制备例 95 的目标化合物 (1.55g) 在二噁烷 (30ml) 中的溶液中加入 1N LiOH (10ml)。在相同温度下搅拌 3h 之后,将溶液用 5% 枸橼酸酸化至 pH 5, 在真空中浓缩以除去二噁烷, 再用 AcOEt (50ml) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 再在真空下浓缩。将所得残余物与  $\text{Et}_2\text{O}$  研磨, 得到 (5S,8S,11S,14S,17S,20R,23S,26S,29S,32S)-5-[(1R)-1-羟乙基]-8-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-14,17,26,29-四异丁基-11-异丙基-3,9,12,18,20,23,27,33,35,35-十甲基-32-(甲氨基)-4,

7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31- 十氧代 -34- 氧杂 -3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30- 十氮杂三十六烷 -1- 酸, 为固体。

[0357] 制备例 162-165 的化合物是以类似于制备例 161 的方法获得的。

[0358] 制备例 166

[0359] 在室温下, 向制备例 138 的目标化合物 (3.15g) 在 AcOEt (40ml) 中的溶液中加入异氰硫基苯 (511mg) 在 AcOEt (10ml) 中的溶液。在相同温度下搅拌 30 分钟之后, 将 N, N- 二甲氨基丙胺 (527mg) 加至该溶液中。将该溶液搅拌 15 分钟, 用 0.2N HCl、NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 再在真空下浓缩, 得到粉末。在冰浴冷却下将所得粉末溶解于 MeCN (100ml), 再加入 1N HCl (50ml)。在室温下搅拌 6h 之后, 用 1N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25ml) 中和该溶液, 在真空中浓缩以除去 MeCN, 再用 AcOEt (150ml) 萃取。有机层用 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 再在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化 (洗脱液: 2% MeOH, 在 CHCl<sub>3</sub> 中), 得到 (5S, 8S, 11S, 14S, 17S, 20R, 23S, 26S, 29S)-29-氨基-5-[(1R)-1-羟乙基]-8-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-14, 17, 26-三异丁基-11-异丙基-3, 9, 12, 18, 20, 23, 27, 31-八甲基-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28-九氧代-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27-九氮杂六三十二烷-1-酸甲酯 (2.72g) 为粉末。

[0360] 制备例 167

[0361] 在冰浴冷却下, 向制备例 156 的目标化合物 (粗品 167g, 理论量 108g) 在 MeOH (11) 中的溶液中加入 1N NaOH (819ml)。将该混合物在环境温度下搅拌 8h。向该混合物中加入 1N NaOH (82ml), 再将该混合物搅拌 2h。将所得混合物用 1N HCl 中和, 并在真空下浓缩。残余溶液用 1N HCl 酸化 (pH = 3), 再用 AcOEt 萃取。将有机相用 0.1N HCl 和盐水洗涤, 再用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。在真空下除去溶剂。将所得油与 AcOEt : 己烷 = 450ml : 1500ml 研磨, 得到 (6S, 12S, 15S, 18S, 21S, 24R, 27S, 30S, 33S, 36S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-36-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-12, 15, 18, 27, 30-戊异丁基-33-异丙基-2, 2, 8, 11, 17, 21, 24, 26, 32, 35-十甲基-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34-十一氧代-3-氧杂-5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35-十一氮杂三十七烷-37-酸 (80.4g)。

[0362] 制备例 168

[0363] 在室温下, 向制备例 152 的目标化合物 (5.70g) 在 AcOEt (100ml) 中的溶液中加入异氰硫基苯 (1.08g) 在 AcOEt (10ml) 中的溶液。在相同温度下搅拌 2h 之后, 将 N, N-二甲氨基丙胺 (820mg) 加至该溶液中, 将该溶液搅拌 15 分钟, 用 0.2N HCl、NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 再在真空下浓缩, 得到粉末。在冰浴冷却下将所得粉末溶解于 MeCN (100ml), 再加入 1N HCl (100ml)。在室温下搅拌 6h 之后, 用 1N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50ml) 中和该溶液, 在真空中浓缩以除去 MeCN, 再用 AcOEt (200ml) 萃取。有机层用 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 再在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化 (洗脱液: 2% MeOH, 在 CHCl<sub>3</sub> 中), 得到 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 21S, 24S, 27S, 30S, 33S)-33-[(1R)-1-羟乙基]-30-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-6, 9, 12, 21, 24-戊异丁基-27-异丙基-5, 11, 15, 18, 20, 26, 29, 35-八甲基-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34-十一氧代-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35-十二氮杂三十七烷-37-酸甲酯 (3.77g) 为粉末。

[0364] 制备例 169

[0365] 在冰浴冷却下, 向 (3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 18S, 21S, 24S, 27S, 30S)-3-仲丁

基-30-[(1R)-1-羟乙基]-27-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-6,9,18,21-四异丁基-24-异丙基-8,12,15,17,23,26,32-七甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氮杂三十四烷-34-酸甲酯(230mg)在MeOH(4ml)中的溶液中加入1N LiOH(184ml)。在相同温度下搅拌1h之后,将溶液用5%枸橼酸酸化至pH 5,在真空中浓缩以除去MeOH,再用AcOEt(20ml)萃取。将有机层用盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,再在真空下浓缩。将所得残余物与Et<sub>2</sub>O研磨,得到(3S,6S,9S,12S,15R,18S,21S,24S,27S,30S)-3-仲丁基-30-[(1R)-1-羟乙基]-27-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-6,9,18,21-四异丁基-24-异丙基-8,12,15,17,23,26,32-七甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氮杂三十四烷-34-酸(188mg),为固体。

[0366] 制备例170-177的化合物是以类似于制备例169的方法获得的。

#### [0367] 制备例178

[0368] 在冰浴冷却下,向制备例1的目标化合物(66mg)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5ml)中的溶液中加入(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]-4-甲基戊酸(16.5mg)、HOAt(9.1mg)和WSCD(10.4mg),再在冰浴冷却下将该混合物搅拌1.5h。在真空下浓缩所得混合物,残余物用AcOEt萃取。将有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤,再用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在真空中除去溶剂,得到(6R,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S,36S)-36-[(1R)-1-羟乙基]-33-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-6,9,12,15,24,27-六异丁基-30-异丙基-2,2,5,8,14,18,21,23,29,32-十甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-十一氧代-3-氧杂-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十一氮杂三十七烷-37-酸甲酯(57mg)为淡黄色粉末。所得产物未进一步纯化即用于下一反应。

[0369] 制备例179-192的化合物是以类似于制备例178的方法获得的。

#### [0370] 制备例193

[0371] 在冰浴冷却下,向制备例178的目标化合物(57mg)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2ml)中的溶液中加入TFA(0.3ml),再在冰浴冷却下将该混合物搅拌2h。在冰浴冷却下将所得混合物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和(430mg,在20ml H<sub>2</sub>O中),再在真空下浓缩。向该残余溶液中加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液以调节pH = 8,再将该混合物用AcOEt萃取。将有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤,再用NaSO<sub>4</sub>干燥。在真空中除去溶剂,得到(3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-33-[(1R)-1-羟乙基]-30-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-3,6,9,12,21,24-六异丁基-27-异丙基-5,11,15,18,20,26,29-七甲基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氮杂三十四烷-34-酸甲酯(53mg)为无色固体。

[0372] 制备例194-207的化合物是以类似于制备例193的方法获得的。

#### [0373] 制备例208

[0374] 在冰浴冷却下,向制备例57的目标化合物(1.00g)、(2S)-2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基](甲基)氨基}丙酸(399mg)和Bop-Cl(416mg)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml)中的溶液中加入N-乙基-N-异丙基-2-丙胺(422mg)。在室温下搅拌过夜之后,在真空下浓缩反应溶液。将残余物溶解于AcOEt(50ml),再将该溶液用0.5N HCl、1M NaHCO<sub>3</sub>和盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,再在真空下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱(洗脱液:2% MeOH,在CHCl<sub>3</sub>

中) 纯化, 得到 (5R, 8S, 11S, 14S, 17S, 20R, 23S, 26S, 29S, 32S, 35S)-8-(1-叔丁氧基乙基)-1-(9H-芴-9-基)-35-[(1R)-1-羟乙基]-32-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-11, 14, 23, 26-四异丁基-29-异丙基-4, 5, 7, 13, 17, 20, 22, 28, 31-九甲基-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-十一氧代-2-氧杂-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34-十一氮杂三十六烷-36-酸甲酯 (1.25g) 为无定形粉末。

[0375] 制备例 209-212 的化合物是以类似于制备例 208 的方法获得的。

#### [0376] 制备例 213

[0377] 在环境温度下, 向制备例 159 的目标化合物 (110mg) 在二噁烷 (2.4ml) 中的溶液中加入 1N NaOH (0.6ml), 再将该混合物搅拌 2h。向该反应混合物中加入 10% 枸橼酸水溶液以调节 pH = 4, 再将该溶液用 AcOEt 萃取。有机相用盐水洗涤, 再用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空下除去溶剂, 再将残余物与 Et<sub>2</sub>O 研磨, 得到 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 21S, 24S, 27S, 30S, 33S)-33-[(1R)-1-羟乙基]-30-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-6, 9, 12, 21, 24-戊异丁基-27-异丙基-3, 5, 11, 15, 18, 20, 26, 29-八甲基-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十氧代-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32-十一氮杂三十四烷-34-酸 (79mg) 为无色粉末。

[0378] 制备例 214 的化合物是以类似于制备例 213 的方法获得的。

#### [0379] 制备例 215

[0380] 在冰浴冷却下, 将制备例 110 的目标化合物 (193mg) 溶解于 10% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6ml)。在相同温度下搅拌 2h 之后, 向该反应溶液中加入 1M NaHCO<sub>3</sub> 水溶液至 pH = 8。用 CHCl<sub>3</sub> (50ml) 萃取反应混合物, 有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 再在真空下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱纯化 (洗脱液: 2% MeOH, 在 CHCl<sub>3</sub> 中), 得到 (1R)-1-[(2S, 5R, 8S, 11S, 14S, 17S, 20R, 23S, 26S, 29S, 32S)-8-(1-羟乙基)-32-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-11, 14, 23, 26-四异丁基-29-异丙基-4, 5, 7, 13, 17, 20, 22, 28, 31-九甲基-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-十一氧代-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十一氮杂环三十三烷-2-基] 乙酰乙酸酯 (183mg) 为无定形粉末。

#### [0381] 制备例 216

[0382] 向制备例 215 的目标化合物 (187mg) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2ml) 中的溶液中加入 4-硝基苯基氯甲酸酯 (54mg) 和 N-甲基吗啉 (29 μl)。将该混合物搅拌过夜之后, 以 1 小时的间隔加入三批另外的 4-硝基苯基氯甲酸酯 (54mg) 和 N-甲基吗啉 (29 μl)。消耗掉起始化合物之后, 将该混合物用 AcOEt 稀释, 用 1N 盐酸水溶液和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩。残余物用硅胶 (己烷/AcOEt = 1/4, 然后 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9/1) 进行色谱层析, 得到 (1R)-1-[(2S, 5R, 8S, 11S, 14S, 17S, 20R, 23S, 26S, 29S, 32S)-32-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-11, 14, 23, 26-四异丁基-29-异丙基-4, 5, 7, 13, 17, 20, 22, 28, 31-九甲基-8-(1-[(4-硝基苯氧基) 羰基] 氧基) 乙基)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-十一氧代-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十一氮杂环三十三烷-2-基] 乙酰乙酸酯 (87mg)。

#### [0383] 制备例 217

[0384] 向制备例 216 的目标化合物 (27mg) 在四氢呋喃 (1ml) 中的溶液中加入吗啉 (4.9 μl), 再在室温下将该混合物搅拌过夜。残余物用硅胶 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH =

97/3 至 90/10) 进行色谱层析, 得到 1-[(2S, 5S, 8S, 11S, 14R, 17S, 20S, 23S, 26S, 29S, 32R)-29-[(1R)-1-乙酰氧基乙基]-26-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基己-4-烯-1-基]-5, 8, 17, 20-四异丁基-23-异丙基-1, 7, 11, 14, 16, 22, 25, 31, 32-九甲基-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-十一氧代-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十一氮杂环三十三烷-2-基}乙基吗啉-4-羧酸酯 (22mg)。

[0385] 制备例 218-220 的化合物是以类似于制备例 217 的方法获得的, 实施例 1 的化合物是以类似于制备例 4 的方法获得的。

#### [0386] 实施例 2

[0387] 在冰浴冷却下, 向制备例 139 的目标化合物 (42.7mg) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (43ml) 中的溶液中加入 HOAt (5.5mg) 和 WSCD (6.3mg), 再在  $5^\circ\text{C}$  下将该混合物搅拌 13h。在真空下将反应混合物浓缩, 残余物用 AcOEt 萃取。将有机相用  $\text{H}_2\text{O}$ 、10% 枸橼酸水溶液、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 再用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空下除去溶剂, 再将该残余物通过制备型薄层色谱法 ( $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH} = 95 : 5$ ) 纯化, 得到 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18S, 21R, 24S, 27S, 30S, 33S)-33-仲丁基-3-乙基-6-(1-羟乙基)-9-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-15, 18, 27, 30-四异丁基-12-异丙基-1, 4, 10, 13, 19, 21, 24, 28-八甲基-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十一氮杂环三十三烷-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32-十一酮 (29mg) 为无色粉末。

[0388] 实施例 3-11 的化合物是以类似于实施例 2 的方法获得的。

#### [0389] 实施例 12

[0390] 在冰浴冷却下, 将以下实施例 25 的目标化合物 (1.00g) 溶解于 10% TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10ml)。在相同温度下搅拌 2h 之后, 向该反应混合溶液中加入 1M  $\text{NaHCO}_3$  水溶液至 pH 8。将反应混合物用  $\text{CHCl}_3$  (50ml) 萃取, 有机层用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 再在真空下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱纯化 (洗脱液: 2%  $\text{MeOH}$ , 在  $\text{CHCl}_3$  中), 得到 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18S, 21R, 24S, 27S, 30S, 33S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-33-(1-羟乙基)-9-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-15, 18, 27, 30-四异丁基-12-异丙基-1, 3, 4, 10, 13, 19, 21, 24, 28-九甲基-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十一氮杂环三十三烷-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32-十一酮 (625mg) 为无定形粉末。

[0391] 实施例 13 的化合物是以类似于实施例 12 的方法获得的。

#### [0392] 实施例 14

[0393] 在冰浴冷却下, 向制备例 41 的目标化合物 (42.7mg) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (48ml) 中的溶液中加入 HOAt (7.3mg) 和 WSCD (8.3mg), 再在  $5^\circ\text{C}$  下将该混合物搅拌 13h。在真空下将反应混合物浓缩, 残余物用 AcOEt 萃取。将有机相用  $\text{H}_2\text{O}$ 、10% 枸橼酸水溶液、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 再用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空下除去溶剂, 再将该残余物通过制备型薄层色谱法纯化 ( $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH} = 95 : 5$ ), 得到 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18S, 21R, 24S, 27S, 30S, 33S)-33-仲丁基-6-[(1R)-1-羟乙基]-9-[(1R, 2R, 4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-15, 18, 27, 30-四异丁基-12-异丙基-1, 3, 4, 10, 13, 19, 21, 24, 28-九甲基-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-十一氮杂环三十三烷-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32-十一酮 (29mg) 为无色粉末。

[0394] 实施例 15-24 的化合物是以类似于实施例 14 的方法获得的。

**[0395] 实施例 25**

[0396] 在冰浴冷却下,向制备例 20 的目标化合物 (785mg) 和 HOAt (99mg) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (785ml) 中的溶液中经 3h 加入 WSCD (113mg) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10ml) 中的溶液。在 5°C 下搅拌过夜,将溶液在真空中浓缩。将残余物溶解于 AcOEt (40ml)- $\text{H}_2\text{O}$  (40ml),用 0.2N HCl、饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤溶液,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,再在真空下浓缩,得到粉末。将粗制粉末通过硅胶柱色谱法 (洗脱液:己烷:丙酮,2:1) 纯化,得到 (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-33-(1-叔丁氧基乙基)-6-[(1R)-1-羟乙基]-9-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-15,18,27,30-四异丁基-12-异丙基-1,3,4,10,13,19,21,24,28-九甲基-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一氮杂环三十三烷-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一酮 (365mg) 为无定形粉末。

[0397] 实施例 26-35 的化合物是以类似于实施例 25 的方法获得的。

**[0398] 实施例 36**

[0399] 在冰浴冷却下,向制备例 75 的目标化合物 (48mg) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (37ml) 中的溶液中加入 HOAt (6.0mg) 和 WSCD (6.9mg),再在 5°C 下将该混合物搅拌 13h。在真空下将反应混合物浓缩,残余物用 AcOEt 萃取。将有机相用  $\text{H}_2\text{O}$ 、10% 枸橼酸水溶液、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤,再用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空下除去溶剂,再将该残余物通过制备型薄层色谱法纯化 ( $\text{CHCl}_3$ : MeOH = 95:5),得到 (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-9-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-3,15,18,27,30,33-六异丁基-12-异丙基-1,4,10,13,19,21,24,28-八甲基-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一氮杂环三十三烷-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一酮 (34mg) 为无色粉末。

[0400] 实施例 37-51 的化合物是以类似于实施例 36 的方法获得的。

**[0401] 实施例 52**

[0402] 在冰浴冷却下,向制备例 161 的目标化合物 (920mg) 和 HOAt (489mg) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1000ml) 中的溶液中加入 WSCD (558mg) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10ml) 中的溶液,再搅拌该混合物。在 5°C 下搅拌过夜之后,在真空下浓缩该溶液。将残余物溶解于 AcOEt (100ml)- $\text{H}_2\text{O}$  (100ml),将该溶液用 0.2N HCl、饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,再在真空下浓缩,得到粉末。将粗制粉末通过硅胶柱色谱法 (洗脱液:4% MeOH,在  $\text{CHCl}_3$  中) 纯化,得到 (3S,6S,9S,12R,15S,18S,21S,24S,30S,33S)-24-(1-叔丁氧基乙基)-30-[(1R)-1-羟乙基]-33-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-6,9,18,21-四异丁基-3-异丙基-1,4,10,12,15,19,25,28-八甲基-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一氮杂环三十三烷-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一酮 (448mg) 为无定形粉末。

[0403] 实施例 53-73 的化合物是以类似于实施例 52 的方法获得的。

**[0404] 实施例 74**

[0405] 在冰浴冷却下,向制备例 213 的目标化合物 (79mg) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (63ml) 中的溶液中加入 HOAt (10.3mg) 和 WSCD (11.7mg),再在 5°C 下将该混合物搅拌 13h。在真空下将反应混合物浓缩,残余物用 AcOEt 萃取。将有机相用  $\text{H}_2\text{O}$ 、10% 枸橼酸水溶液、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤,再用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空下除去溶剂,再将该残余物通过制备型薄层色谱法 ( $\text{CHCl}_3$ : MeOH = 95:5) 纯化,得到 (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,

33S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-9-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-15,18,27,30,33-戊异丁基-12-异丙基-1,3,4,10,13,19,21,24,28-九甲基-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一氮杂环三十三烷-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一酮(43mg)为无色粉末。

[0406] 实施例 75

[0407] 将(3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-3-[(苄氧基)甲基]-6-[(1R)-1-羟乙基]-9-[(1R,2R)-1-羟基-2-甲基己基]-15,18,27,30,33-戊异丁基-12-异丙基-1,4,10,13,19,21,24,28-八甲基-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一氮杂环三十三烷-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一酮(22mg)溶解于MeOH(1ml),再在室温和大气压下经5% Pd/碳氢化。2小时之后,滤出催化剂,再在真空下减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱制备型薄层色谱法(己烷-丙酮1:1)纯化,得到(3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-3-(羟甲基)-9-[(1R,2R)-1-羟基-2-甲基己基]-15,18,27,30,33-戊异丁基-12-异丙基-1,4,10,13,19,21,24,28-八甲基-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一氮杂环三十三烷-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一酮(18mg)。

[0408] 实施例 76

[0409] 将(3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-3-[(苄氧基)甲基]-6-[(1R)-1-羟乙基]-9-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基-4-己烯-1-基]-15,18,27,30-四异丁基-12-异丙基-33-(1-甲氧基乙基)-1,4,10,13,19,21,24,28-八甲基-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一氮杂环三十三烷-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一酮(20mg)溶解于MeOH(2ml),再在室温和大气压下经Pd/碳氢化。40分钟之后,滤出催化剂,再在真空下减压浓缩滤液。残余物通过硅胶制备型薄层色谱法( $\text{CHCl}_3$ : MeOH = 95:5)纯化,得到(3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-3-(羟甲基)-9-[(1R,2R)-1-羟基-2-甲基己基]-15,18,27,30-四异丁基-12-异丙基-33-(1-甲氧基乙基)-1,4,10,13,19,21,24,28-八甲基-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一氮杂环三十三烷-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一酮(12mg)为无色粉末。

[0410] 实施例 77

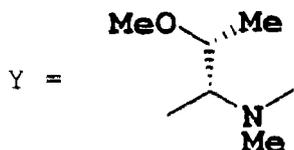
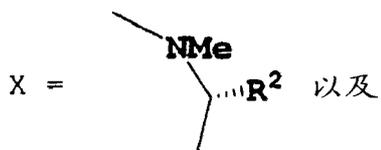
[0411] 向制备例 217 的目标化合物(11.5mg)在四氢呋喃(1ml)中的溶液中加入在MeOH(1ml)中的甲醇钠(sodium methanolate,  $25 \mu\text{mol}$ ),再在室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物经ODS纯化,得到1-{(2S,5S,8S,11S,14R,17S,20S,23S,26S,29S,32R)-29-[(1R)-1-羟乙基]-26-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基己-4-烯-1-基]-5,8,17,20-四异丁基-23-异丙基-1,7,11,14,16,22,25,31,32-九甲基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-十一氧代-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一氮杂环三十三烷-2-基}乙基吗啉-4-羧酸酯(9mg)。

[0412] 实施例 78-80 的化合物是以类似于实施例 77 的方法获得的。

[0413] 实施例 81

[0414] 在室温下,将(3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-9-[(1R,2R,4E)-1-羟基-2-甲基己-4-烯-1-基]-15,18,27,30-四异丁基-12-异

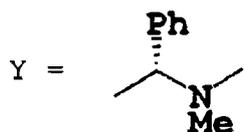




实施例	R <sup>2</sup>	MS
1	-CH <sub>2</sub> NHMe	1263.5
6	-CH <sub>2</sub> OC(O)NMe <sub>2</sub>	1321.4
9	-CH <sub>2</sub> OMe	1264.5
11	-CH <sub>2</sub> OBn	1340.7
16	Et	1249.1
18	-CH <sub>2</sub> NMeBoc	1363.5
32	Me	1234.7
34	Bn	1310.5
69	H	1220.7
76	-CH <sub>2</sub> OH	1252.6

[0421] 表 2

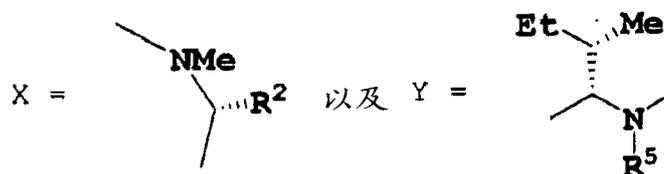
[0422]



实施例	R <sup>2</sup>	MS
5	-CH <sub>2</sub> OMe	1282.9
15	Me	1253.4
19	<sup>t</sup> Bu	1294.5
63	H	1239

[0423] 表 3

[0424]



[0425]

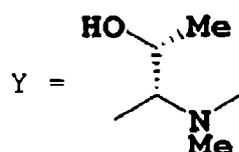
实施例	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	MS
2	Et	Me	1246.6
3	<sup>n</sup> Bu		1292.5
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn		1424.1
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn		1437.1
8	-CH <sub>2</sub> OC(O)NMe <sub>2</sub>		1319.7
10	-CH <sub>2</sub> OMe		1262.7
14	Me		1232.7
21	<sup>3</sup> Bu		1274.8
23	-CH <sub>2</sub> O <sup>t</sup> Bu		1304.8
62	H		1219
27	Me	Et	负数 (ESI <sup>-</sup> ): 1246 [M-H]

[0426] 表 4

[0427]

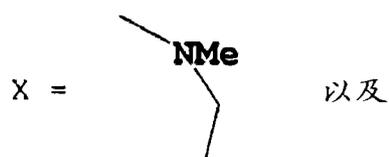


实施例	R <sup>2</sup>	MS
12	Me	1221
26	Et	1256
71	H	1206.6

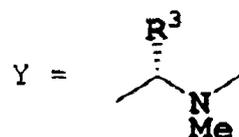


[0428] 表 5

[0429]

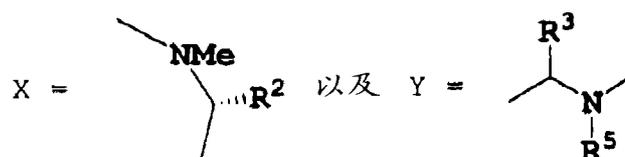


实施例	R <sup>3</sup>	MS
59	<sup>t</sup> BuOCH <sub>2</sub> -	1249
60	Cy.Hex.-CH <sub>2</sub> -	1259
73	Bn	1252

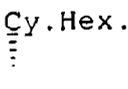
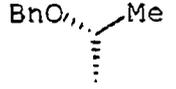
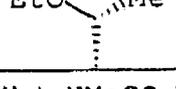


[0430] 表 6

[0431]



[0432]

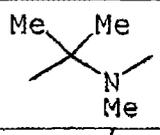
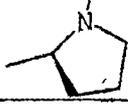
实施例	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	MS
13	Me		Et	1233
31				1218.6
17	-CH <sub>2</sub> -Cy.Hex.		Me	1314.69
24	Me			1232.7
65	H			1218.6
20	<sup>t</sup> Bu			1301.0
30	Me		Me	1259
64	H			1245
25	Me			1277
29	<sup>t</sup> Pr		Me	1305
35	Et			1291
52	H			1263
28	Me			
57	H	1297		
33	Me		Me	1248.3
53	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn		1353.7
54	H		H	1205

[0433]

表7

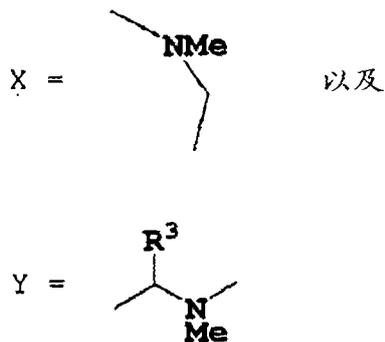
X =

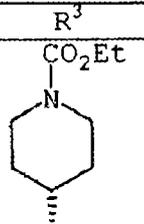
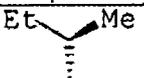
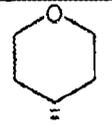


实施例	Y	MS
22		1190.8
72		1188.6

[0434]

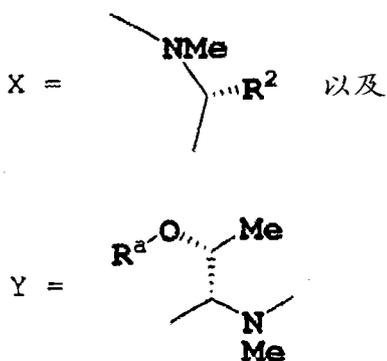
表8

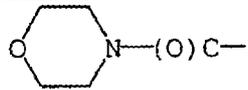
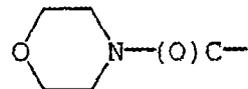
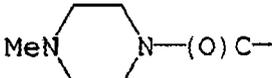


实施例	R <sup>3</sup>	MS
55		1318
61		1219
66		1247

[0435]

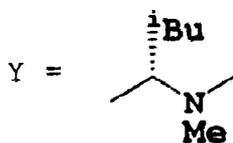
表9

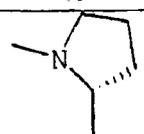
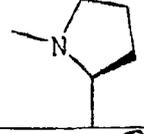
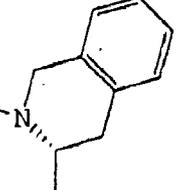


实施例	R <sup>a</sup>	R <sup>2</sup>	MS
56	EtHN(O)C-	H	1277.2
58			1297
67	Et		1235
68	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1264.6
70	Me <sub>2</sub> N(O)C-		1277.7
77		Me	1333.70
78	Me <sub>2</sub> N(O)C-		1291.66
79	EtHN(O)C-		1291.66
80			1346.73

[0436] 表 10

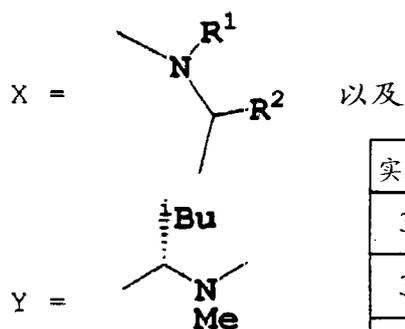
[0437]

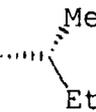
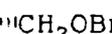
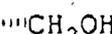
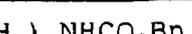
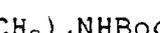
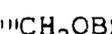


实施例	X	MS
38		1244.7
40		1244.7
48		1306.8

[0438] 表 11

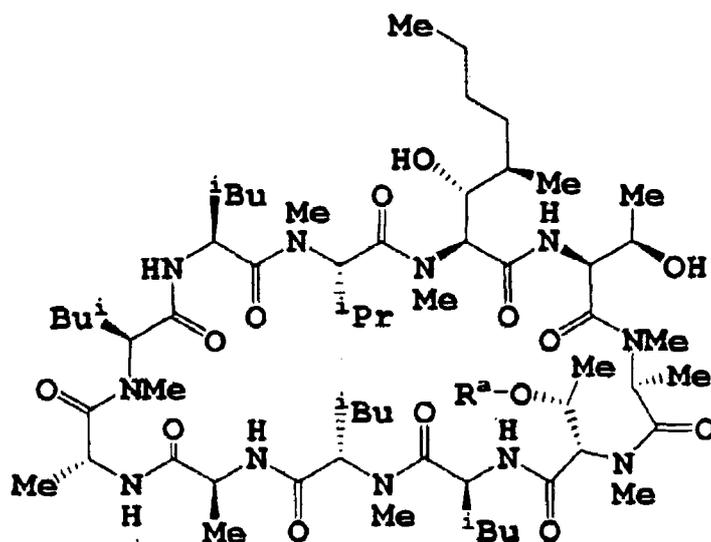
[0439]



实施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS	
36	Me		1274.4	
37			1308.5'	
41			1274.5	
42			1437.6	
47			1274.8	
51			1340.8	
74			1232.5	
75			1250.7	
39		H		1409.3
43				1376.1
44			1261.9	
45			1260.7	
46			1324.6	
49			1280.7	
50	Et	H	1232.7	

[0440] 表 12 : 下式表示的实施例化合物 :

[0441]

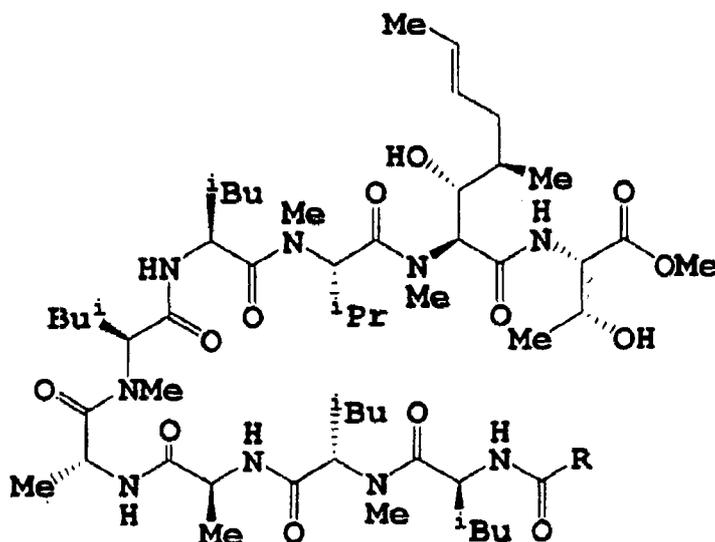


[0442]

实施例	R <sup>a</sup>	MS
81	Me	1237.48
82	<sup>t</sup> Bu	1278.99
83	H	1223.53

[0443] 表 13 ~ 22 : 下式类型 1 表示的制备例化合物

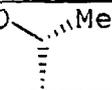
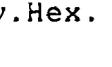
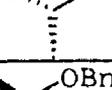
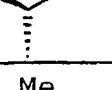
[0444]



[0445] 表 13 (类型 1-1)

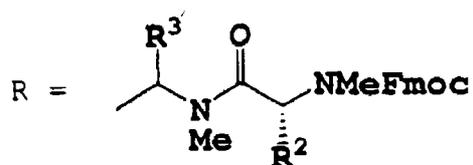
[0446]



制备例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	MS
1		H	1179.6
4			1179.7
5			1181
10			1179
13			1165
14			1206
15			1195
16			1199.6
57			1224
58			1257.7
6	Me	Me	1151

[0447] 表 14(类型 1—2)

[0448]

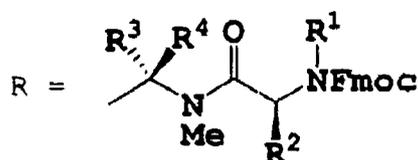


制备例	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	MS
25	Me		1486.9
33	<sup>1</sup> Bu		1529
34	-CH <sub>2</sub> O <sup>t</sup> Bu		1559
26	Me		1488
28	-CH <sub>2</sub> NMeBoc		1618
31	Et		1502
38	Bn		1565
27	Me		1487
32	H		1472
35	-CH <sub>2</sub> -Cy.Hex.		1569
36	Me		1472
37			1502
159			1486.9
211			1564.4
212			1513
39		Me	
40	<sup>1</sup> Bu	1548.5	
208	Me		1531
209	<sup>1</sup> Pr		1560
210	Et		1560

[0449]

[0450] 表 15(类型 1-3)

[0451]

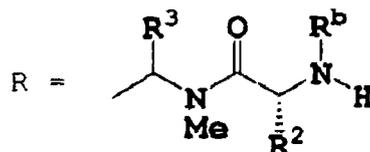


制备例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	MS
29	Me	<sup>1</sup> Bu	Cy.Hex.	H	1555.1
30		H	Me	Me	1444
160	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHBoc	<sup>1</sup> Bu	H	1630

[0452]

[0453] 表 16(类型 1-4)

[0454]

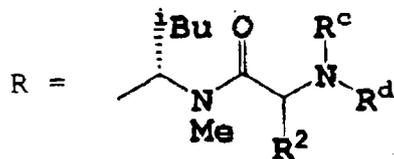


制备例	R <sup>b</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	MS
117	Me	H	$\begin{array}{c} \text{iBu} \\   \\ \text{---} \end{array}$	1250.7
128		Et	$\begin{array}{c} \text{Et} \quad \text{Me} \\ \quad \quad   \\ \quad \quad \text{---} \end{array}$	1278.7
129		<sup>n</sup> Bu		1306.5
130		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn		1455.7
132		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn		1470
135		-CH <sub>2</sub> OC(O)NMe <sub>2</sub>		1351
136		-CH <sub>2</sub> OMe		1294
131		-CH <sub>2</sub> OMe		$\begin{array}{c} \text{MeO} \quad \text{Me} \\ \quad \quad   \\ \quad \quad \text{---} \end{array}$
133		-CH <sub>2</sub> OC(O)NMe <sub>2</sub>	1253	
137		-CH <sub>2</sub> OBn	1372.8	
134		-CH <sub>2</sub> OMe	$\begin{array}{c} \text{Ph} \\   \\ \text{---} \end{array}$	1314.5
193		Me	$\begin{array}{c} \text{iBu} \\   \\ \text{---} \end{array}$	1306.8
200		H		1292
197	H	-CH <sub>2</sub> OBn	1356.8	
203	Me		1370.8	
199	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn	1469.9	
202	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCO <sub>2</sub> Bn	1441.9	
207	Et	H	1264.7	

[0455]

[0456] 表 17(类型 1-5)

[0457]

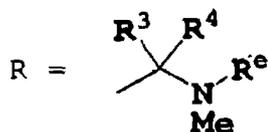


[0458]

制备例	R <sup>c</sup>	R <sup>d</sup>	R <sup>2</sup>	MS
158	Me	-C(O)NHPh	H	1385.6
194	Me	H		1340.8
198	Me			1306
201	H			1292
204	Me			1306.8
206	H			1312.7

[0459] 表 18(类型 1-6)

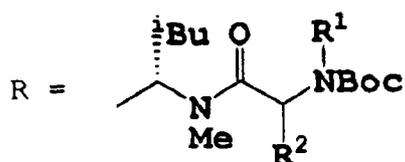
[0460]



制备例	R <sup>e</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	MS		
2	-C(S)NHPh		H	1314.5		
59	Boc			1279.6		
60				1299.4		
61				1281		
62				1295		
65				1279		
66				1265		
67				1306		
63				Me	Me	1251
93		Fmoc			H	1446
94				1479.9		

[0461] 表 20(类型 1-8)

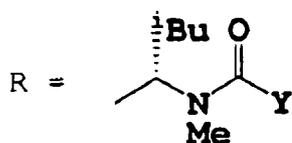
[0462]



制备例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS
186	H		1392
188	Me		1406.9
180	Me		1406.9
187	Me		1440.9
190	H		1412.8

[0463] 表 21 (类型 1-9)

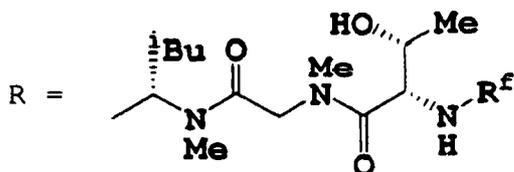
[0464]



制备例	Y	MS
181		1376.7
183		1377.6
189		1438.9
195		1276.8
196		1277.1
205		1324.7

[0465] 表 22 (类型 1-10)

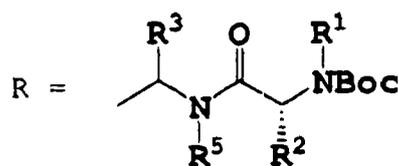
[0466]

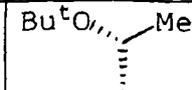
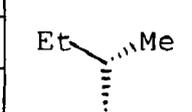
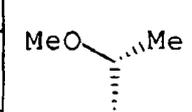
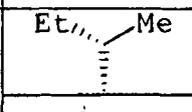
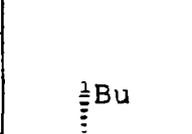


制备例	R <sup>f</sup>	MS
154	-C(S)NHPH	1486.5
155	H	1351.6
157	Boc	1451.6

[0467] 表 19 (类型 1-7)

[0468]

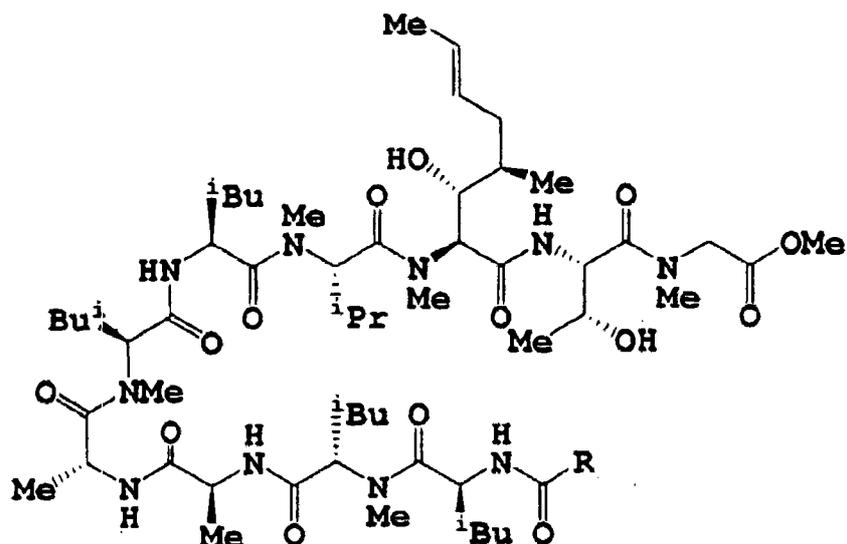


制备例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	MS			
64	Me	Et		Me	1439			
118		Et			1379.5			
119		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn			1570			
121		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn			1556.6			
123		<sup>n</sup> Bu			1406.7			
124		-CH <sub>2</sub> OMe			1394			
125		-CH <sub>2</sub> OC(O)NMe <sub>2</sub>			1451			
120		-CH <sub>2</sub> OMe				1396		
126		-CH <sub>2</sub> OC(O)NMe <sub>2</sub>				1453		
127		-CH <sub>2</sub> OBn				1472.8		
122		-CH <sub>2</sub> OMe				Ph	1414.1	
91		Me			Me		Et	1379
92						Pr		1365
179		H			-CH <sub>2</sub> OBn		Me	1456.9
192	Me	1470.9						
178	Me	<sup>i</sup> Bu	1406.9					
185	H		1392					
182	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCO <sub>2</sub> Bn	1542					
184	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn	1570.0					
191	Et	H	1364.8					

[0469]

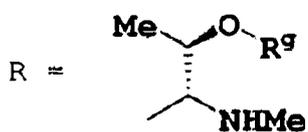
[0470] 表 23 ~ 31 : 下式类型 2 表示的制备例化合物

[0471]



[0472] 表 23(类型 2-1)

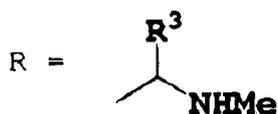
[0473]



制备例	R <sup>9</sup>	MS
7		1351
8	-C(O)NMe <sub>2</sub>	1309
11	-C(O)NHEt	1309
12	Me	1252
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	1296
18	H	1238.6

[0474] 表 24(类型 2-2)

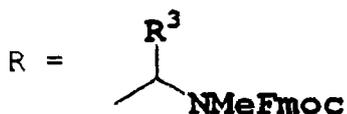
[0475]



制备例	R <sup>3</sup>	MS
9		1385
138		1251
153		1251

[0476]

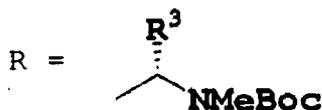
表 25 (类型 2 - 3)



制备例	R <sup>3</sup>	MS
95		1517
97		1501
102		1503
103		1501
109		1551

[0477] 表 26 (类型 2-4)

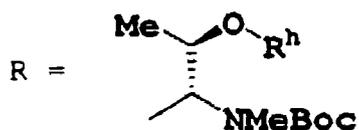
[0478]



制备例	R <sup>3</sup>	MS
96	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn	1485
98	Bn	1385
105	-CH <sub>2</sub> -Cy.Hex.	1391
108	Ph	1371
111	Cy.Hex.	1377

[0479] 表 27 (类型 2-5).

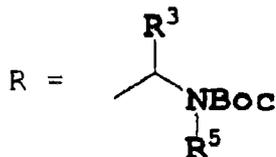
[0480]

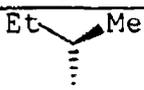
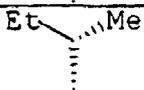
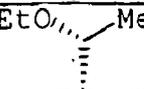


制备例	R <sup>h</sup>	MS
99	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	1396
101		1451
107	Me	1352
112	-C(O)NH <sub>2</sub> t	1409
113	-C(O)NMe <sub>2</sub>	1409
116	H	1338.7

[0481]

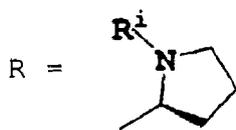
表 28 (类型 2 - 6)



制备例	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	MS
104		Me	1351
106			1351
114			1367
100		H	1336

[0482]

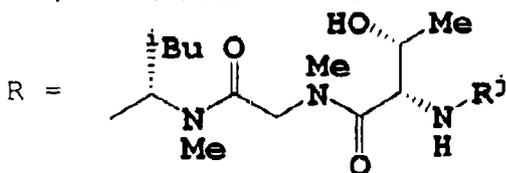
表 29 (类型 2 - 7)



制备例	R <sup>1</sup>	MS
19	H	1220.6
115	Boc	1320.7

[0483]

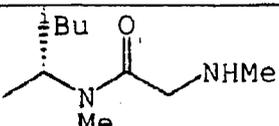
表 30 (类型 2 - 8)



制备例	R <sup>j</sup>	MS
90	Boc	1545
152	H	1423

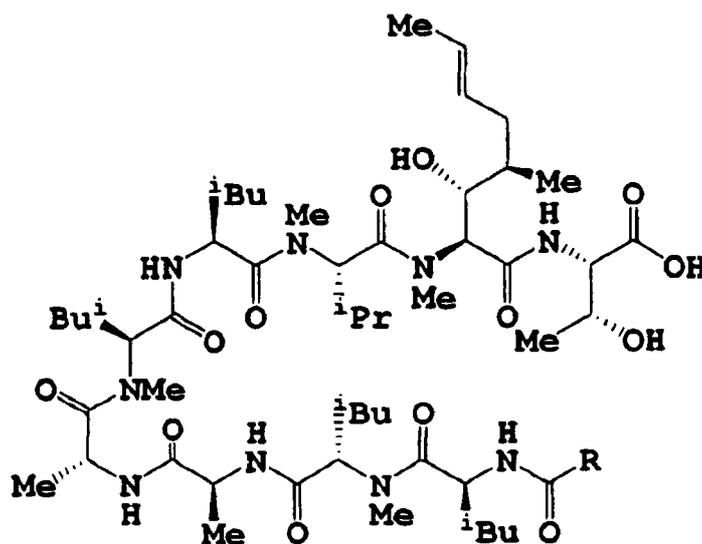
[0484] 表 31 (类型 2-9)

[0485]

制备例	R	MS
168		1322

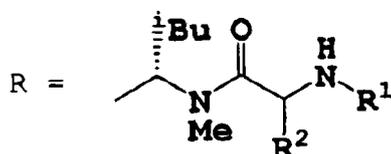
[0486] 表 32 ~ 36 : 下式类型 3 表示的制备例化合物

[0487]



[0488] 表 32 (类型 3-1)

[0489]

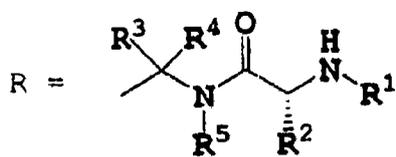


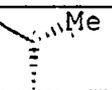
[0490]

制备例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	MS
55	Me		Cy.Hex.	1318.9
79	H	<sup>1</sup> Bu	<sup>1</sup> Bu	1278
86	Me	Bn		1292.7
76		Et, Me		1326.7
84		Ph		1292
85	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHBoc		1298.7
214				1393

[0491] 表 33 (类型 3-2)

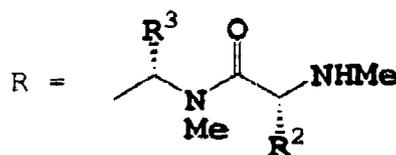
[0492]



制备例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	MS
43	Me	H	Me	Me	Me	1208
77	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCO <sub>2</sub> Bn		H		1427.9
81		-CH <sub>2</sub> OBn				1342.7
83		<sup>1</sup> Bu				1278
88	Et	H		H		1250.7
150	Me	Me				Et
151			负数 (ESI <sup>-</sup> ): 1249 [M-H]			

[0494] 表 34(类型 3-3)

[0495]

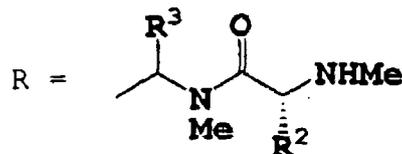


[0496]

制备例	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	MS
22	Me	Cy.Hex.	1277
44	H	<sup>t</sup> Bu	1236
46	Me		1250
47	-CH <sub>2</sub> -Cy.Hex.		1332
48	Me	<sup>1</sup> Pr	1236
53	Me	Ph	1270.6
54	<sup>1</sup> Bu		1313.1
144	CH <sub>2</sub> OMe		1300.8
75	<sup>1</sup> Bu	<sup>1</sup> Bu	1292.7
80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn		1455.9
89	-CH <sub>2</sub> OBn		1356.8
213	Me		1250.7

[0497] 表 35(类型 3-4)

[0498]

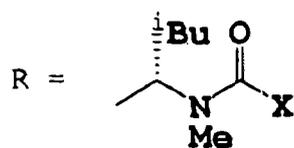


制备例	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	MS
20	Me		1295
21	Et		1309
24	<sup>1</sup> Pr		1323
23	Me		1328.9
41	Me		1232.7
45	-CH <sub>2</sub> O <sup>t</sup> Bu		1322
56	<sup>1</sup> Bu		1292
139	Et		1264.7
140	-CH <sub>2</sub> OC(O)NMe <sub>2</sub>		1337
141	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn		1442.1
145	<sup>n</sup> Bu		1292.5
146	-CH <sub>2</sub> OMe		1280
147	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn		1455
42	Bn		
49	Et	1266	
50	Me	1252	
52	-CH <sub>2</sub> NMeBoc	1381	
142	-CH <sub>2</sub> OC(O)NMe <sub>2</sub>	1339	
143	-CH <sub>2</sub> OMe	1282	
148	-CH <sub>2</sub> OBn	1358.7	
51	Me		
149	Et		1253

[0499]

[0500] 表 36 (类型 3-5)

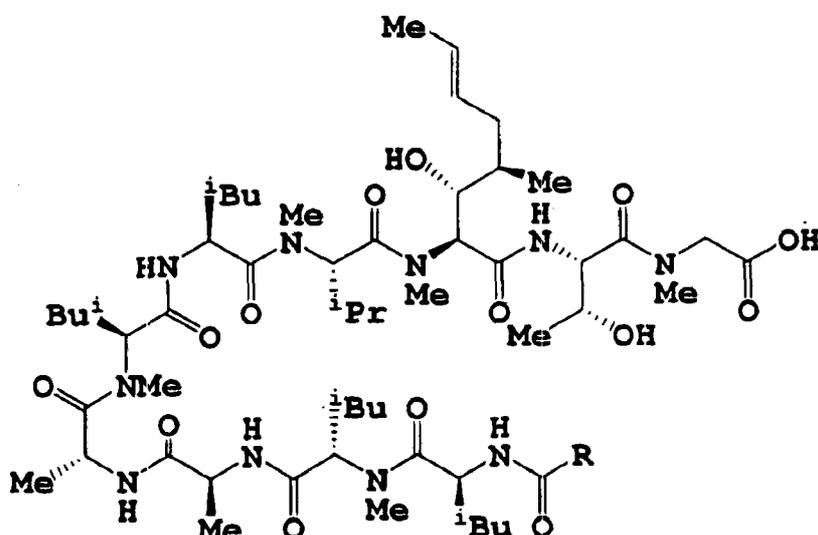
[0501]



制备例	X	MS
78		1262.5
82		1262.5
87		1324.7

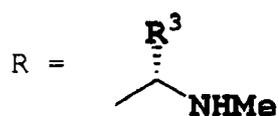
[0502] 表 37 ~ 40 : 下式类型 4 表示的制备例化合物

[0503]



[0504] 表 37 ( 类型 4-1 )

[0505]



制备例	R <sup>3</sup>	MS
69	Bn	1272
71	Ph	1257
72	Cy.Hex.	1263
73	-CH <sub>2</sub> -Cy.Hex.	1277
163	-CH <sub>2</sub> O <sup>t</sup> Bu	1267
170	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMeCO <sub>2</sub> Bn	1371

[0506]

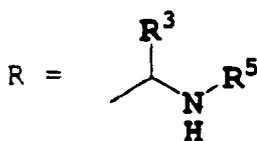
表 38 (类型 4 - 2)



制备例	R <sup>k</sup>	MS
171		1337
172	Me	1238
173	-C(O)NMe <sub>2</sub>	1295
174	-C(O)NHEt	1295
175	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	1282
176	H	1224.6

[0507] 表 39 (类型 4-3)

[0508]



制备例	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	MS
68		H	1223
70		Me	1237
74			1253
161			1281
162			1315
164			1265
165			1336
169			1237

[0509] 表 40 (类型 4-4)

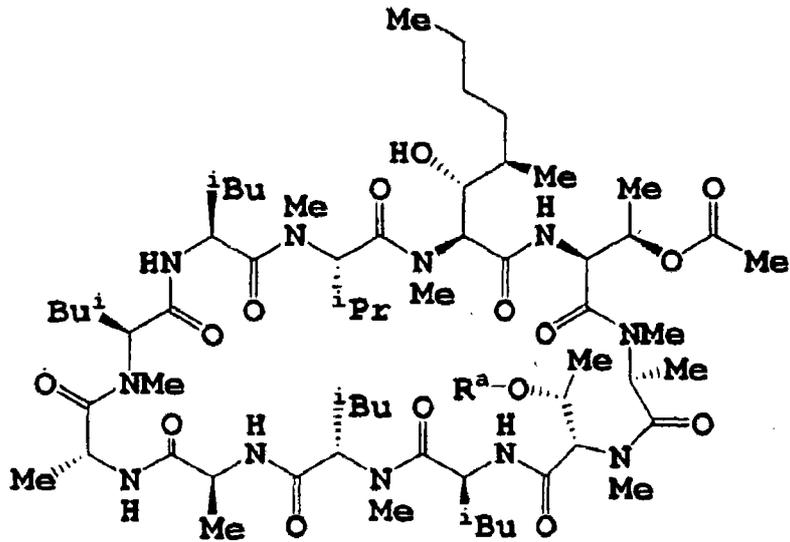
[0510]

制备例	R	MS
177		1206.6

[0511] 表 41 : 下式表示的其它类型的制备例化合物

[0512]





制备例	R <sup>a</sup>	MS
110	Bu <sup>t</sup> -	1318.73
215	HO-	1262.73
216		1427.72
217		1375.60
218	Me <sub>2</sub> N(O)C-	1330.70
219	EtHN(O)C-	1375.77
220		1430.73

[0516]

[0517] 表 43

[0518]

实施 例	NMR 数据
1	<p>9.10(1H, brd, J = 9Hz), 7.60(1H, brd, J = 9Hz), 7.20(1H, d, J = 9Hz), 7.0(1H, d, J = 8Hz), 6.58(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(3H, m), 5.35-5.25(2H, m), 5.12(1H, m), 4.85-4.77(2H, m), 4.75-7.60(3H, m), 4.65-4.52(2H, m), 4.31-4.10(3H, m), 4.0-3.8(2H, m), 3.72(1H, brs), 3.45(3H, s), 3.39(3H, s), 3.20(6H, s), 3.13(6H, s), 3.10(3H, s), 3.02(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.9(4H, m), 1.9-1.1(10H, m), 1.66(3H, d, J = 6 Hz), 1.40(3H, d, J = 7.5Hz), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.0-0.8(30H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)</p>
2	<p>8.30(1H, d, J = 8.5Hz), 7.80(1H, d, J = 9.0Hz), 6.95(1H, d, J = 9.0Hz), 6.68(1H, d, J = 9.5Hz), 6.57(1H, d, J = 9.5Hz), 5.65(1H, d, J = 3.0Hz), 5.37-5.56(3H, m), 5.30(1H, m), 5.13(1H, m), 4.97(2H, m), 4.86(2H, m), 4.70(2H, m), 4.53(1H, m), 4.22(1H, m), 3.99(1H, s), 3.42(1H, s), 3.13(3H, s), 3.42(3H, s), 3.05(3H, s), 2.99(3H, s), 2.97(3H, s), 2.93(3H, s), 2.57(1H, d, J = 4.5Hz), 2.33(2H, m), 2.15-0.75(64H, m), 1.65(3H, d, J = 6.0Hz), 1.32(3H, d, J = 6.0Hz), 0.75(3H, d, J = 6.5Hz)</p>
3	<p>8.35(1H, d, J = 8.5Hz), 7.78(1H, d, J = 8.8Hz), 6.95(1H, d, J = 8.9Hz), 6.88(1H, d, J = 8.1Hz), 6.57(1H, d, J = 8.9Hz), 5.64(1H, d, J = 3Hz), 5.38-5.52(3H, m), 5.30(1H, m), 5.13(1H, m), 4.95(2H, m), 4.87(2H, m), 4.70(2H, m), 4.53(1H, m), 4.23(1H, m), 3.95(1H, s), 3.41(1H, s), 3.13(3H, s), 3.11(3H, s), 3.05(3H, s), 2.99(3H, s), 2.97(3H, s), 2.93(3H, s), 2.56(1H, d, J = 5.5Hz), 2.34(2H, m), 0.75-2.15(68H, m), 1.66(3H, d, J = 6.0Hz), 1.32(3H, d, J = 6.5Hz), 0.75(3H, d, J = 6.5Hz)</p>
4	<p>8.14(1H, d, J = 8.5Hz), 7.70(1H, d, J = 8.5Hz), 7.34(5H, m), 6.94(1H, d, J = 8.5Hz), 6.89(1H, d, J = 8.5Hz), 6.53(1H, d, J = 8.5Hz), 5.62(1H, d, J = 2.5Hz), 5.41(3H, m), 5.26(1H, m), 5.11(2H, s), 5.11</p>
	<p>(1H, m), 4.91(2H, m), 4.86(2H, m), 4.69(2H, m), 4.52(1H, m), 4.22(1H, m), 3.97(1H, m), 3.45(1H, s), 3.20-3.41(2H, m), 3.12(3H, s), 3.09(3H, s), 3.04(3H, s), 3.02(3H, s), 2.93(3H, s), 2.91(3H, s), 2.88(3H, s), 2.70(1H, s), 2.35(2H, m), 0.75-2.15(63H, m), 1.66(3H, d, J = 6.0Hz), 1.32(3H, d, J = 6.5Hz), 0.75(3H, d, J = 6.5Hz)</p>

5	<p>9.24(0.5H, d, J = 9.0Hz), 8.89(0.5H, d, J = 9.0Hz), 8.33(0.5H, d, J = 9.0Hz), 7.55(0.5H, d, J = 9.0Hz), 7.06-7.42(5H, m), 7.17(1H, d, J = 9.0Hz), 7.05(0.5H, d, J = 9.0Hz), 6.98(0.5H, d, J = 9.0Hz), 6.87(1H, d, J = 9.0Hz), 6.42(0.5H, s), 6.14(0.5H, s), 5.67(1H, s), 5.29-5.49(3H, m), 5.06(1H, m), 4.89(3H, m), 4.71(1H, m), 4.57(1H, m), 4.28(2H, m), 3.48-3.81(3H, m), 3.36(1.5H, s), 3.33(1.5H, s), 3.23(1.5H, s), 3.20(1.5H, s), 3.13(3H, s), 3.08(3H, s), 2.98(1.5H, s), 2.96(1.5H, s), 2.94(1.5H, s), 2.90(1.5H, s), 2.75(1.5H, s), 2.69(1.5H, s), 2.62(0.5H, d, J = 5.5Hz), 2.52(0.5H, d, J = 5.5Hz), 2.36(2H, m), 0.60-2.10(61H, m)</p>
6	<p>8.20(1H, brd, J = 9Hz), 7.70(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.86(1H, d, J = 8Hz), 6.55(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(2H, m), 5.35-5.25(2H, m), 5.12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5.0-4.75(5H, m), 4.75-4.65(2H, m), 4.65-4.55(2H, m), 4.31-4.10(3H, m), 3.72(1H, brs), 3.17(3H, s), 3.12(6H, s), 3.08(3H, s), 3.05(3H, s), 2.93(6H, s), 2.89(3H, s), 2.85(3H, s), 2.55(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.9(4H, m), 1.9-1.1(10H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.35(3H, d, J = 7.5Hz), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.0-0.8(30H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)</p>
7	<p>7.75(1H, brd, J = 9Hz), 7.55(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.80-6.70(5H, m), 6.86(1H, d, J = 8Hz), 6.62(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(3H, m), 5.30-5.25(2H, m), 5.31(1H, dd, J = 12 和 4Hz), 5.12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5.0-4.8(4H, m), 4.75-4.65(2H, m), 4.53(1H, m), 4.23(1H, m), 4.21(1H, m), 3.88(1H, brs), 3.50-3.41(2H, m), 3.17(3H, s), 3.13(3H, s), 3.05(3H, s),</p>
	<p>3.02(3H, s), 2.98(3H, s), 2.96(3H, s), 2.90(3H, s), 2.38(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.9(5H, m), 1.9-0.80(51H, m), 1.62(3H, d, 6Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 0.74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)</p>

8	<p>8.98(1H, brd, J = 9Hz), 7.58(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.80(1H, d, J = 8Hz), 6.72(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(3H, m), 5.31(1H, dd, J = 12 和 4Hz), 5.12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5.0-4.8(4H, m), 4.75-4.55(3H, m), 4.45-4.40(1H, m), 4.38-4.25(2H, m), 4.25-4.05(1H, m), 3.73(1H, brs), 3.39(3H, s), 3.30(3H, s), 3.18(3H, s), 3.14(3H, s), 3.06(3H, s), 2.90(6H, s), 2.85(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.9(5H, m), 1.9-1.1(11H, m), 1.64(3H, d, J = 6Hz), 1.36(3H, d, J = 7.5Hz), 1.31(3H, d, J = 6Hz), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.10-0.70(34H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p> <p>(对于主要的构象异构体)</p>
9	<p>9.10(1H, brd, J = 9Hz), 7.60(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.86(1H, d, J = 8Hz), 6.62(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(2H, m), 5.4-5.2(2H, m), 5.10-5.0(2H, m), 5.0-4.60(5H, m), 4.65-4.55(1H, m), 4.31-4.10(2H, m), 4.05-3.98(1H, m), 3.85-3.50(2H, m), 3.72(1H, brs), 3.38(3H, s), 3.33(3H, s), 3.28(3H, s), 3.20(3H, s), 3.19(3H, s), 3.05(6H, s), 2.90(3H, s), 2.54(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.9(4H, m), 1.9-1.1(10H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.35(3H, d, J = 6Hz), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 0.97(3H, d, J = 7Hz), 0.90(3H, d, J = 6Hz), 1.0-0.8(30H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p> <p>(对于主要的构象异构体)</p>
10	<p>8.45(1H, brd, J = 9Hz), 7.78(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.86(1H, d, J = 8Hz), 6.62(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(3H, m), 5.31(1H, dd, J = 12 和 4Hz), 5.12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5.0-4.8(4H, m), 4.75-4.65(2H, m), 4.53(1H, m), 4.27(1H, m), 4.21(1H, m), 3.88(1H, brs), 3.75-3.70(1H, m), 3.65-3.60</p>
	<p>(1H, m), 3.37(3H, s), 3.14(3H, s), 3.12(3H, s), 3.05(3H, s), 3.02(3H, s), 2.92(3H, s), 2.92(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.9(5H, m), 1.9-1.1(11H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.38(3H, d, J = 7.5Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.0-0.8(34H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p> <p>(对于主要的构象异构体)</p>

12	<p>8. 71(1H, d, J = 9Hz), 7. 67(1H, d, J = 9Hz), 6. 97(1H, d, J = 9Hz), 6. 92(1H, d, J = 8Hz), 6. 86(1H, d, J = 7Hz), 5. 66(1H, d, J = 3Hz), 5. 56-4. 78(11H, m), 4. 32-4. 15(3H, m), 3. 69(1H, brs), 3. 28(3H, s), 3. 19(3H, s), 3. 08(3H, s), 3. 06(6H, s), 2. 99(1H, d, J = 5Hz), 2. 91(3H, s), 2. 51(1H, brd, J = 6Hz), 2. 45-2. 25(2H, m), 2. 20-1. 50(11H, m), 1. 66(3H, d, J = 6Hz), 1. 48-1. 16(9H, m), 1. 45(3H, d, J = 6Hz), 1. 14(3H, d, J = 6Hz), 1. 10(3H, d, J = 6Hz), 1. 05-0. 80(26H, m), 0. 82(3H, d, J = 6Hz), 0. 72(3H, d, J = 7Hz)</p>
14	<p>8. 45(1H, brd, J = 9Hz), 7. 78(1H, brd, J = 9Hz), 6. 95(1H, d, J = 9Hz), 6. 86(1H, d, J = 8Hz), 6. 62(1H, d, J = 9Hz), 5. 67(1H, d, J = 3Hz), 5. 6-5. 4(3H, m), 5. 31(1H, dd, J = 12 和 4Hz), 5. 12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5. 0-4. 8(4H, m), 4. 75-4. 65(2H, m), 4. 53(1H, m), 4. 27(1H, m), 4. 21(1H, m), 3. 88(1H, brs), 3. 13(3H, s), 3. 11(3H, s), 3. 05(3H, s), 3. 01(3H, s), 2. 98(3H, s), 2. 92(3H, s), 2. 51(1H, brd, J = 5Hz), 2. 4-2. 3(2H, m), 2. 2-1. 9(5H, m), 1. 9-1. 1(11H, m), 1. 66(3H, d, J = 6Hz), 1. 38(3H, d, J = 7. 5Hz), 1. 33(3H, d, J = 6Hz), 1. 13(3H, d, J = 6. 5Hz), 1. 09(3H, d, J = 7Hz), 1. 09(3H, d, J = 6Hz), 1. 0-0. 8(34H, m), 0. 74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)</p>
15	<p>9. 28(1H, d, J = 8. 5Hz), 7. 52(1H, d, J = 8. 0Hz), 7. 15-7. 43(5H, m), 7. 12(1H, d, J = 9. 0Hz), 6. 97(1H, d, J = 8. 5Hz), 6. 86(1H, d, J = 8. 0Hz), 6. 42(1H, s), 5. 69(1H, d, J = 2. 5Hz), 5. 21-5. 57(4H, m), 5. 08(1H, m), 4. 88(4H, m), 4. 72(1H, m), 4. 56(1H, m), 4. 27(2H, m), 3. 70(1H, m), 3. 24(3H, s), 3. 13(3H, s), 3. 09(3H, s), 3. 07(3H, s), 2. 92(3H, s), 2. 73(3H, s), 2. 52(1H, d, J = 5. 0Hz), 2. 36(2H, m), 0. 68-2. 04(62H, m)</p>
16	<p>9. 10(1H, brd, J = 9Hz), 7. 60(1H, brd, J = 9Hz), 6. 95(1H, d, J = 9Hz), 6. 86(1H, d, J = 8Hz), 6. 62(1H, d, J = 9Hz), 5. 67(1H, d, J = 3Hz), 5. 6-5. 4(2H, m), 5. 35-5. 25(2H, m), 5. 12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5. 0-4. 8(3H, m), 4. 75-4. 65(2H, m), 4. 73(1H, m), 4. 53(1H, m), 4. 31-4. 10(3H, m), 3. 72(1H, brs), 3. 31(3H, s), 3. 22(3H, s), 3. 18(3H, s), 3. 06(6H, s), 3. 02(3H, s), 2. 90(3H, s), 2. 19(1H, brd, J = 5Hz), 2. 4-2. 3(2H, m), 2. 2-1. 9(4H, m), 1. 9-1. 1(12H, m), 1. 66(3H, d, J = 6Hz), 1. 40(3H, d, J = 6Hz), 1. 13(3H, d, J = 6. 5Hz), 1. 09(3H, d, J = 7Hz), 1. 09(3H, d, J = 6Hz), 1. 0-0. 8(33H, m), 0. 74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)</p>

17	8.95(1H, brd, J = 9Hz), 7.72(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.93(1H, d, J = 9Hz), 6.55(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.35(3H, m), 5.31(1H, dd, J = 12 和 4Hz), 5.12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5.0-4.8(4H, m), 4.75-4.65(2H, m), 4.53(1H, m), 4.25(1H, m), 4.22(1H, m), 3.88(1H, brs), 3.15(3H, s), 3.12(3H, s), 3.06(3H, s), 3.03(6H, s), 2.92(3H, s), 2.48(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-0.8(63H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.38(3H, d, J = 7.5Hz), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.08(3H, d, J = 6Hz), 0.74(3H, d, J = 7Hz)
18	9.10(1H, brd, J = 9Hz), 7.60(1H, brd, J = 9Hz), 7.20(1H, d, J = 9Hz), 7.00(1H, d, J = 8Hz), 6.62(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(2H, m), 5.35-5.25(2H, m), 5.12(1H, m), 4.9-4.8(5H, m), 4.65-4.52(2H, m), 4.31-4.10(3H, m), 4.0-3.8(2H, m), 3.72(1H, brs), 3.55(3H, s), 3.39(3H, s), 3.24(3H, s), 3.13(6H, s), 3.10(3H, s), 3.05(3H, s), 2.99(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.9(4H, m), 1.9-1.1(10H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.40(3H, d, J = 7.5Hz), 1.46(9H, s), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.0-0.8(30H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)
19	9.20(1H, d, J = 8.5Hz), 7.65(1H, d, J = 9.0Hz), 7.07-7.40(5H, m), 7.14, 6.49(1H, brd, J = 7.0Hz), 6.90(1H, d, J = 9.0Hz), 6.43(1H, s), 5.66(1H, d, J = 3.0Hz), 5.30-5.50(3H, m), 5.25(1H, m), 5.10(1H,
	m), 4.93(2H, m), 4.84(3H, m), 4.70(1H, m), 4.54(1H, m), 4.27(1H, m), 4.27(1H, m), 3.77(1H, s), 3.21(3H, s), 3.09(3H, s), 3.06(3H, s), 3.03(3H, s), 2.91(3H, s), 2.65(3H, s), 2.51(1H, d, J = 5.0Hz), 2.36(2H, m), 0.75-2.15(65H, m), 0.75(3H, d, J = 6.5Hz)
20	8.34(1H, d, J = 8.5Hz), 7.80(1H, d, J = 8.5Hz), 6.95(1H, d, J = 8.5Hz), 6.87(1H, d, J = 8.0Hz), 6.55(1H, d, J = 8.5Hz), 5.65(1H, d, J = 3.0Hz), 5.40-5.56(3H, m), 5.31(1H, m), 5.06(3H, m), 4.87(2H, m), 4.71(2H, m), 4.52(1H, m), 4.27(1H, m), 3.96(1H, s), 3.48(1H, d, J = 5.0Hz), 3.12(3H, s), 3.11(3H, s), 3.05(3H, s), 2.99(3H, s), 2.95(3H, s), 2.93(3H, s), 2.55(1H, d), 2.34(2H, m), 0.80-2.15(67H, m), 1.66(3H, d, J = 6.0Hz), 1.32(3H, d, J = 7.5Hz), 0.80(3H, d, J = 6.5Hz), 0.74(3H, d, J = 6.5Hz)

21	<p>8.45(1H, brd, J = 9Hz), 7.78(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.86(1H, d, J = 8Hz), 6.62(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(3H, m), 5.31(1H, dd, J = 12 和 4Hz), 5.0-4.8(5H, m), 4.75-4.65(2H, m), 4.53(1H, m), 4.27(1H, m), 4.21(1H, m), 3.88(1H, brs), 3.13(3H, s), 3.11(3H, s), 3.05(3H, s), 3.01(3H, s), 2.98(3H, s), 2.92(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.9(5H, m), 1.9-1.1(14H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.38(3H, d, J = 7.5Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.0-0.8(40H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p> <p>(对于主要的构象异构体)</p>
22	<p>8.06(1H, d, J = 9Hz), 7.75(1H, d, J = 9Hz), 7.08(1H, d, J = 7Hz), 7.06(1H, d, J = 9Hz), 6.71(1H, d, J = 8Hz), 5.53-5.41(4H, m), 5.32-5.30(1H, m), 5.18-5.12(1H, m), 4.96-4.85(3H, m), 4.72-4.68(1H, m), 4.68-4.55(2H, m), 4.22-4.12(2H, m), 3.71(1H, brd, J = 5Hz), 3.38(1H, m), 3.25(3H, s), 3.16(3H, s), 3.06(3H, s), 3.25-2.93(2H, m), 3.02(3H, s), 3.00(3H, s), 2.98(3H, m), 2.45-2.26(2H, m), 2.13-1.97(4H, m), 1.86-1.62(3H, m), 1.63(3H, brd, J = 6Hz), 1.57-1.0(6H, m), 1.49(3H, s), 1.48(3H, s), 1.33(3H, d, J = 7Hz), 1.16(3H, d, J = 7Hz), 1.13(3H, d, J = 6Hz), 1.11(3H, d, J = 6Hz), 1.00(3H, d, J = 6Hz), 0.99(3H, d, J = 7Hz), 0.93(3H, d, J = 7Hz),</p>
	<p>0.91(3H, d, J = 7Hz), 0.87(3H, d, J = 7Hz), 0.85(3H, d, J = 7Hz), 0.84(3H, d, J = 7Hz), 0.79(3H, d, J = 6Hz), 0.78(3H, d, J = 7Hz), 0.77(3H, d, J = 7Hz)</p>
23	<p>8.58(1H, brd, J = 9Hz), 7.78(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.90(1H, d, J = 8Hz), 6.62(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(3H, m), 5.31(1H, dd, J = 12 和 4Hz), 5.12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5.0-4.8(4H, m), 4.75-4.65(2H, m), 4.53(1H, m), 4.25(1H, m), 4.22(1H, m), 4.0-3.8(1H, m), 3.83(1H, brs), 3.75-3.70(1H, m), 3.65-3.60(1H, m), 3.14(3H, s), 3.12(3H, s), 3.09(3H, s), 3.06(3H, s), 3.03(3H, s), 2.92(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.9(5H, m), 1.9-1.1(11H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.38(3H, d, J = 7.5Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.0-0.8(42H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p> <p>(对于主要的构象异构体)</p>

24	<p>9.00(1H, brd, J = 9Hz), 7.72(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(2H, d, J = 9Hz), 6.62(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.35(3H, m), 5.31(1H, dd, J = 12 和 4Hz), 5.12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5.0-4.8(4H, m), 4.75-4.65(2H, m), 4.53(1H, m), 4.25(1H, m), 4.22(1H, m), 3.88(1H, brs), 3.18(3H, s), 3.15(3H, s), 3.06(3H, s), 3.05(6H, s),</p> <p>2.91(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.9(5H, m), 1.9-1.1(10H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.38(3H, d, J = 7.5Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.08(3H, d, J = 6Hz), 1.0-0.8(35H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p> <p>(对于主要的构象异构体)</p>
25	<p>9.38(1H, brd, J = 9Hz), 7.52(1H, brd, J = 9Hz), 6.97(1H, d, J = 9Hz), 6.87(1H, d, J = 8Hz), 6.68(1H, d, J = 9Hz), 5.66(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.2(4H, m), 5.04(1H, m), 5.0-4.8(5H, m), 4.71(1H, m), 4.6-4.5(2H, m), 4.3-4.2(2H, m), 3.74(1H, brs), 3.30(3H, s), 3.21(3H, s), 3.06(3H, s), 3.05(3H, s), 3.03(3H, s), 2.89(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.45-2.25(2H, m), 2.2-1.9(4H, m), 1.9-1.1(10H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.41(3H, d, J = 7Hz), 1.33(3H, d, J = 7Hz), 1.19(9H, s), 1.12(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.04-0.85(27H, m), 0.82(3H, d, J = 6Hz), 0.72(3H, d, J = 7Hz)</p> <p>(对于主要的构象异构体)</p>
26	<p>8.85(1H, brd, J = 9Hz), 7.75(1H, brd, J = 9Hz), 6.98(1H, brd, J = 9Hz), 6.88(2H, brs), 5.64(1H, brs), 5.55-4.49(13H, m), 4.32-4.17(2H, m), 3.72(1H, brs), 3.30(3H, s), 3.19(3H, s), 3.08(6H, s), 3.05(3H, s), 2.92(3H, s), 2.51(1H, brs), 2.42-0.65(69H, m)</p>
27	<p>8.42(1H, brd, J = 9Hz), 7.85(1H, brd, J = 8Hz), 6.96(1H, d, J = 8Hz), 6.76(1H, d, J = 9Hz), 6.76(1H, d, J = 9Hz), 5.65(1H, d, J = 3Hz), 5.54-5.10(5H, m), 5.05-4.78(4H, m), 4.75-4.60(2H, m), 4.57-4.45(1H, m), 4.32-4.28(2H, m), 3.86(1H, brs), 3.25-3.05(2H, m), 3.14(3H, s), 3.13(3H, s), 3.05(3H, s), 3.00(3H, s), 2.94(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.43-2.23(2H, m), 2.20-0.80(56H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.42(3H, d, J = 6Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.14(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 0.76(3H, d, J = 7Hz)</p>

28	<p>9.21(1H, d, J = 9.0Hz), 7.57(1H, d, J = 9.0Hz), 7.29(5H, m), 6.97(1H, d, J = 8.5Hz), 6.87(1H, d, J = 8.0Hz), 6.80(1H, d, J = 6.8Hz), 5.66(1H, d, J = 2.9Hz), 5.29-5.53(4H, m), 5.06(1H, m), 4.81-4.98(4H, m), 4.72(1H, m), 4.57(4H, m), 4.45(1H, m), 4.24(2H, m), 3.72(1H, s), 2.90(3H, s), 3.02(3H, s), 3.07(6H, s), 3.22(3H, s), 3.23(3H, s), 2.50(1H, d, J = 3.0Hz), 2.35(2H, m), 0.75-2.10(59H, m), 1.66(3H, d, J = 6.5Hz), 0.72(3H, d, J = 7.0Hz)</p>
29	<p>8.48(1H, d, J = 9Hz), 8.20(1H, d, J = 9Hz), 7.67(1H, d, J = 9Hz), 7.37(1H, d, J = 9Hz), 7.12(1H, d, J = 8Hz), 6.60(1H, brs), 5.60-3.85(14H, m), 3.8-3.6(1H, m), 3.19(3H, s), 3.15(3H, s), 3.11(3H, s), 3.05(3H, s), 3.00(3H, s), 2.92(3H, s), 2.55-1.90(6H, m), 1.88-0.74(58H, m), 1.37(3H, d, J = 7Hz), 1.30(3H, d, J = 7Hz), 1.07(9H, s), 0.74(3H, J = 7Hz)</p>
30	<p>8.54(1H, brd, J = 9Hz), 7.76(1H, d, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.88(1H, d, J = 8Hz), 6.61(1H, d, J = 9Hz), 5.66(1H, d, J = 3Hz), 5.56-5.18(4H, m), 5.15-5.05(1H, m), 5.03-4.80(4H, m), 4.76-4.64(2H, m), 4.58-4.45(1H, m), 4.30-4.15(2H, m), 3.86(1H, brs), 3.12</p>
	<p>(3H, s), 3.09(3H, s), 3.04(3H, s), 3.02(3H, s), 2.97(3H, s), 2.92(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.42-2.25(2H, m), 2.20-0.85(52H, m), 1.62(3H, d, J = 6Hz), 1.38(3H, d, J = 8Hz), 1.32(3H, d, J = 7Hz), 1.13(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 0.80(3H, d, J = 7Hz), 0.73(3H, d, J = 7Hz)</p>
31	<p>7.85(1H, brd, J = 9Hz), 7.48(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.86(1H, d, J = 8Hz), 6.62(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.55-5.4(3H, m), 5.31(1H, dd, J = 12 和 4Hz), 5.12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5.0-4.8(4H, m), 4.75-4.55(3H, m), 4.27-4.10(2H, m), 3.88(1H, brs), 3.13(3H, s), 3.11(3H, s), 3.05(3H, s), 3.02(3H, s), 2.98(3H, s), 2.92(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.9(5H, m), 1.9-1.1(10H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.38(3H, d, J = 7.5Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.0-0.8(33H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p>

32	<p>9. 10(1H, brd, J = 9Hz), 7. 60(1H, brd, J = 9Hz), 6. 95(1H, d, J = 9Hz), 6. 86(1H, d, J = 8Hz), 6. 62(1H, d, J = 9Hz), 5. 67(1H, d, J = 3Hz), 5. 6-5. 4(2H, m), 5. 35-5. 25(2H, m), 5. 12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5. 0-4. 8(3H, m), 4. 75-4. 65(2H, m), 4. 73(1H, m), 4. 53(1H, m), 4. 31-4. 10(3H, m), 3. 72(1H, brs), 3. 32(3H, s), 3. 22(3H, s), 3. 20(3H, s), 3. 05(6H, s), 3. 03(3H, s), 2. 90(3H, s), 2. 51(1H, brd, J = 5Hz), 2. 4-2. 3(2H, m), 2. 2-1. 9(4H, m), 1. 9-1. 1(10H, m), 1. 66(3H, d, J = 6Hz), 1. 40(3H, d, J = 7. 5Hz), 1. 35(3H, d, J = 6Hz), 1. 13(3H, d, J = 6. 5Hz), 1. 09(3H, d, J = 7Hz), 1. 09(3H, d, J = 6Hz), 1. 0-0. 8(30H, m) 0. 74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)</p>
33	<p>9. 10(1H, brd, J = 9Hz), 7. 60(1H, brd, J = 9Hz), 6. 95(1H, d, J = 9Hz), 6. 86(1H, d, J = 8Hz), 6. 62(1H, d, J = 9Hz), 5. 67(1H, d, J = 3Hz), 5. 6-5. 4(2H, m), 5. 35-5. 25(2H, m), 5. 12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5. 0-4. 8(3H, m), 4. 75-4. 65(2H, m), 4. 73(1H, m), 4. 53(1H, m), 4. 31-4. 10(3H, m), 3. 72(1H, brs), 3. 60(1H, m), 3. 45(1H, m), 3. 29(3H, s), 3. 24(3H, s), 3. 06(6H, s), 3. 03(3H, s), 2. 90(3H, s), 2. 51(1H, brd, J = 5Hz), 2. 4-2. 3(2H, m), 2. 2-1. 9(4H, m), 1. 9-1. 1(10H, m), 1. 66(3H, d, J = 6Hz), 1. 40(3H, d, J = 7. 5Hz), 1. 35(3H, d, J = 6Hz), 1. 13(3H, d, J = 6. 5Hz), 1. 09(3H, d, J = 7Hz), 1. 09(3H, d, J = 6Hz), 1. 0-0. 8(33H, m), 0. 74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)</p>
34	<p>8. 80(1H, brd, J = 9Hz), 7. 45-7. 25(5H, m), 7. 60(1H, brd, J = 9Hz), 6. 95(1H, d, J = 9Hz), 6. 86(1H, d, J = 8Hz), 6. 62(1H, d, J = 9Hz), 5. 67(1H, d, J = 3Hz), 5. 6-5. 2(4H, m), 5. 12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5. 0-4. 65(5H, m), 4. 58(1H, m), 4. 45(1H, m), 4. 31-4. 10(3H, m), 3. 9-3. 8(2H, m), 3. 55(1H, brs), 3. 32(3H, s), 3. 22(3H, s), 3. 05(6H, s), 3. 02(3H, s), 2. 90(3H, s), 2. 51(1H, brd, J = 5Hz), 2. 4-2. 3(2H, m), 2. 2-1. 9(4H, m), 1. 9-1. 1(10H, m), 1. 66(3H, d, J = 6Hz), 1. 40(3H, d, J = 7. 5Hz), 1. 13(3H, d, J = 6. 5Hz), 1. 09(3H, d, J = 7Hz), 1. 09(3H, d, J = 6Hz), 1. 0-0. 8(30H, m), 0. 74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)</p>

35	<p>9.16(1H, brd, J = 9Hz), 7.61(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, brd, J = 8Hz), 6.85(1H, brd, J = 8Hz), 6.62(1H, brd, J = 8Hz), 5.64(1H, d, J = 3Hz), 5.52-4.44(13H, m), 4.33-4.09(2H, m), 3.74(1H, brs), 3.32(3H, s), 3.20(3H, s), 3.07(6H, s), 3.02(3H, s), 2.92(3H, s), 2.49(1H, brs), 2.43-0.77(57H, m), 1.68(3H, d, J = 6Hz), 1.62(3H, d, J = 6Hz), 1.35(3H, d, J = 6Hz), 1.18(9H, s), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p>
36	<p>8.45(1H, brd, J = 9Hz), 7.78(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.86(1H, d, J = 8Hz), 6.62(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(3H, m), 5.31(1H, dd, J = 12 和 4Hz), 5.12(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5.0-4.8(4H, m), 4.75-4.65(2H, m), 4.53(1H, m), 4.27(1H, m), 4.21(1H, m), 3.88(1H, brs), 3.13(3H, s), 3.11(3H, s), 3.05(3H, s), 3.01(3H, s), 2.98(3H, s), 2.92(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.9(5H, m), 1.9-1.1(11H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.38(3H, d, J = 7.5Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.13(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.0-0.8(34H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)</p>
37	<p>7.83(1H, brd, J = 9Hz), 7.55(1H, brd, J = 9Hz), 7.32-7.20(5H, m), 7.05(1H, d, J = 9Hz), 7.02(1H, d, J = 9Hz), 6.70(1H, d, J = 8Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(2H, m), 5.39-5.32(2H, m), 5.15-5.05(2H, m), 4.95-4.90(1H, m), 4.83-4.7(4H, m), 4.63(1H, m), 4.37-4.32(4H, m), 3.65(1H, brs), 3.38(3H, s), 3.33(3H, s), 3.05(3H, s), 3.02(3H, s), 3.00(3H, s), 2.62(3H, s), 2.49(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.8(4H, m), 1.9-0.8(46H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.14(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.08(3H, d, J = 6Hz), 0.74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)</p>
38	<p>9.18(1H, d, J = 8.5Hz), 7.45(1H, d, J = 9.0Hz), 7.06(1H, d, J = 9.0Hz), 6.99(1H, d, J = 9.0Hz), 6.85(1H, d, J = 7.5Hz), 5.70(1H, d, J = 3.5Hz), 5.27(4H, m), 5.17(1H, m), 4.94(3H, m), 4.69(3H, m), 4.54(1H, m), 4.29(2H, m), 3.71(1H, m), 3.60(1H, m), 3.46(1H, m), 3.21(3H, s), 3.09(3H, s), 3.07(3H, s), 3.02(3H, s), 2.89(3H, s), 2.50(1H, d, J = 5.0Hz), 2.35(2H, m), 0.80-2.20(69H, m), 0.72(3H, d, J = 7.0Hz)</p>

39	<p>7.72(1H, brd, J = 9Hz), 7.45-7.40(5H, m), 7.30(1H, d, J = 9Hz), 7.15(1H, d, J = 9Hz), 7.05(1H, d, J = 9Hz), 6.90(1H, d, J = 8Hz), 6.70(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.56-5.4(2H, m), 5.39-5.32(2H, m), 5.15-5.05(2H, m), 5.11-5.10(2H, m), 4.95-4.90(2H, m), 4.9-4.5(3H, m), 4.4-4.3(2H, m), 4.19-4.15(1H, m), 4.00-3.95(2H, m), 3.55(1H, brs), 3.36(3H, s), 3.25(3H, s), 3.20(3H, s), 3.05(3H, s), 2.94(3H, s), 2.50(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.8(4H, m), 1.9-0.8(53H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.50(3H, d, J = 6Hz), 1.35(3H, d, J = 6.5Hz), 1.25(3H, d, J = 7Hz), 1.08(3H, d, J = 6Hz), 0.74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)</p>
40	<p>8.34(1H, d, J = 8.0Hz), 8.17(1H, d, J = 8.5Hz), 7.15(1H, d, J = 7.5Hz), 6.99(1H, d, J = 8.5Hz), 6.97(1H, d, J = 7.0Hz), 5.80(1H, d, J = 9.0Hz), 5.25-5.54(5H, m), 4.95(3H, m), 4.53-4.75(4H, m), 4.14(1H, m), 4.05(1H, m), 3.92(1H, m), 3.78(1H, m), 3.59(1H, m), 3.44</p>
	<p>(3H, s), 3.16(3H, s), 3.06(6H, s), 2.70(3H, s), 2.29(3H, m), 0.75-2.15(72H, m)</p>
41	<p>8.00(1H, brd, J = 9Hz), 7.67(1H, brd, J = 9Hz), 7.18(1H, d, J = 9Hz), 6.90(1H, d, J = 8Hz), 6.80(1H, d, J = 9Hz), 5.72(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(2H, m), 5.39-5.32(2H, m), 5.25-5.15(2H, m), 4.95-4.90(1H, m), 4.85-4.75(4H, m), 4.60(1H, m), 4.32-4.30(2H, m), 3.89(1H, brs), 3.32(3H, s), 3.07(3H, s), 3.03(6H, s), 3.00(3H, s), 2.72(3H, s), 2.50(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.8(4H, m), 1.9-0.8(55H, m), 1.61(3H, d, J = 6Hz), 1.30(3H, d, J = 6Hz), 1.12(3H, d, J = 6.5Hz), 1.02(3H, d, J = 7Hz), 1.01(3H, d, J = 6Hz), 0.74(3H, d, J = 7Hz) (对于主要的构象异构体)</p>

42	<p>7.82(1H, brd, J = 9Hz), 7.6-7.5(5H, m), 6.85(1H, d, J = 9Hz), 6.90(2H, d, J = 8Hz), 6.62(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(2H, m), 5.39-5.32(2H, m), 5.15-5.05(2H, m), 5.11(2H, m), 4.95-4.90(1H, m), 4.9-4.7(4H, m), 4.63(1H, m), 4.37-4.32(2H, m), 3.75-3.70(2H, m), 3.88(1H, brs), 3.36(3H, s), 3.16(6H, s), 3.06(6H, s), 3.20(3H, s), 3.19(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.8(4H, m), 1.9-0.8(52H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.14(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.08(3H, d, J = 6Hz), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p> <p>(对于主要的构象异构体)</p>
43	<p>8.15(1H, brd, J = 9Hz), 7.95(1H, d, J = 9Hz), 7.85(1H, d, J = 9Hz), 7.20(1H, d, J = 9Hz), 6.90(2H, d, J = 8Hz), 5.80(1H, d, J = 3Hz), 5.52-5.2(4H, m), 5.1-4.85(3H, m), 4.75-4.70(2H, m), 4.65-4.51(4H, m), 4.2-4.0(4H, m), 3.55(1H, brs), 3.13(3H, s), 3.16(6H, s), 3.06(6H, s), 2.76(3H, s), 2.4-2.2(3H, m), 2.2-1.8(4H, m), 1.9-0.8(58H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.50(3H, d, J = 6Hz), 1.35(3H, d, J = 6.5Hz), 1.25(3H, d, J = 7Hz), 1.08(3H, d, J = 6Hz), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p> <p>(对于主要的构象异构体)</p>
44	<p>8.62(1H, brd, J = 9Hz), 7.70(1H, brd, J = 9Hz), 7.50(1H, brd, J =</p>
	<p>9Hz), 7.15(1H, d, J = 9Hz), 7.05(1H, d, J = 8Hz), 6.62(1H, d, J = 9Hz), 5.71(1H, d, J = 3Hz), 5.55-5.45(2H, m), 5.39-5.30(2H, m), 5.20-5.15(2H, m), 5.08-4.80(4H, m), 4.73-4.60(1H, m), 4.62-4.52(1H, m), 4.45-4.25(2H, m), 3.50(1H, brs), 3.25(3H, s), 3.06(3H, s), 3.01(3H, s), 2.95(3H, s), 2.93(3H, s), 2.31(1H, brd, J = 5Hz), 2.2-2.0(2H, m), 2.0-1.75(4H, m), 1.9-0.8(55H, m), 1.55(3H, d, J = 6Hz), 1.35(3H, d, J = 7.5Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.12(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.08(3H, d, J = 6Hz)</p> <p>(对于主要的构象异构体)</p>

45	<p>8.13(1H, brd, J = 9Hz), 7.75(1H, brd, J = 9Hz), 7.32(1H, d, J = 9Hz), 7.25(1H, d, J = 8Hz), 7.05(2H, d, J = 8Hz), 5.81(1H, d, J = 3Hz), 5.55-5.45(2H, m), 5.42-5.28(2H, m), 5.10-5.05(1H, m), 5.03-4.90(2H, m), 4.80-4.70(3H, m), 4.65-4.51(2H, m), 4.30-4.21(2H, m), 3.55(1H, brs), 3.52(3H, s), 3.16(3H, s), 3.08(6H, s), 2.75(3H, s), 2.39-2.05(3H, m), 2.0-1.75(4H, m), 1.9-0.8(55H, m), 1.57(3H, d, J = 6Hz), 1.35(3H, d, J = 7.5Hz), 1.23(3H, d, J = 6Hz), 1.12(3H, d, J = 6.5Hz), 1.07(3H, d, J = 7Hz), 0.74(3H, d, J = 6Hz) (对于主要的构象异构体)</p>
46	<p>8.50(1H, brd, J = 9Hz), 7.75(1H, brd, J = 9Hz), 7.35(1H, d, J = 9Hz), 7.35-7.25(5H, m), 7.32(1H, d, J = 8Hz), 7.20(1H, d, J = 8Hz), 7.02(1H, d, J = 9Hz), 5.71(1H, d, J = 3Hz), 5.55-5.45(2H, m), 5.39-5.30(2H, m), 5.20-5.15(2H, m), 5.08-4.80(4H, m), 4.73-4.60(1H, m), 4.62-4.52(1H, m), 4.3-4.48(2H, m), 4.4-4.25(2H, m), 3.75-3.50(2H, m), 3.65(1H, brs), 3.25(3H, s), 3.15(3H, s), 3.11(3H, s), 3.05(3H, s), 2.95(3H, s), 2.31(1H, brd, J = 5Hz), 2.2-2.0(2H, m), 2.0-1.75(4H, m), 1.9-0.8(46H, m), 1.55(3H, d, J = 6Hz), 1.35(3H, d, J = 7.5Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.12(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 0.74(3H, d, J = 6Hz) (对于主要的构象异构体)</p>
52	<p>8.16(1H, d, J = 9Hz), 7.88(1H, d, J = 9Hz), 7.11(1H, d, J = 7Hz), 7.02(1H, d, J = 9Hz), 6.98(1H, d, J = 8Hz), 5.88(1H, d, J = 11Hz), 5.52-5.26(5H, m), 5.04-4.91(3H, m), 4.80(1H, d, J = 15Hz),</p>
	<p>4.76-4.66(2H, m), 4.57(1H, m), 4.21(1H, m), 4.00-3.88(2H, m), 3.56(1H, brd, J = 5Hz), 3.48(3H, s), 3.44(3H, s), 3.15(3H, s), 3.13-3.05(2H, m), 3.08(3H, s), 3.05(3H, s), 2.78(3H, s), 2.38-2.26(2H, m), 2.10-1.90(4H, m), 1.86-1.56(3H, m), 1.63(3H, brd, J = 6Hz), 1.54-1.0(7H, m), 1.35(3H, d, J = 7Hz), 1.19(3H, d, J = 7Hz), 1.14(3H, d, J = 6Hz), 1.10(3H, d, J = 6Hz), 1.09(9H, s), 1.01(3H, d, J = 6Hz), 1.00(3H, d, J = 6Hz), 0.99(3H, d, J = 7Hz), 0.93(3H, d, J = 7Hz), 0.91(3H, d, J = 7Hz), 0.88(3H, d, J = 7Hz), 0.84(3H, d, J = 7Hz), 0.84(3H, d, J = 7Hz), 0.78(3H, d, J = 6Hz), 0.78(3H, d, J = 7Hz), 0.76(3H, d, J = 7Hz)</p>

53	<p>8.06(1H, d, J = 9Hz), 7.57(1H, d, J = 9Hz), 7.35-7.20(5H, m), 6.98(1H, d, J = 7Hz), 6.92(1H, d, J = 9Hz), 6.78(1H, d, J = 8Hz), 5.58(1H, d, J = 11Hz), 5.46-5.21(5H, m), 5.05-4.87(4H, m), 5.02-4.75(2H, m), 4.67(2H, m), 4.48-4.42(1H, m), 4.22-4.15(1H, m), 3.72(1H, m), 3.45(1H, m), 3.35-3.08(2H, m), 3.12(3H, s), 3.09(3H, s), 3.02(3H, s), 3.24-2.95(2H, m), 3.00(3H, s), 2.99(3H, s), 2.83(3H, m), 2.81(3H, s), 2.58-2.22(4H, m), 2.15-1.82(3H, m), 1.86-1.62(6H, m), 1.61(3H, brd, J = 6Hz), 1.68-1.05(7H, m), 1.31(3H, d, J = 7Hz), 1.16(3H, d, J = 7Hz), 1.13(3H, d, J = 6Hz), 1.11(3H, d, J = 6Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 0.99(3H, d, J = 7Hz), 0.93(3H, d, J = 7Hz), 0.91(3H, d, J = 7Hz), 0.87(3H, d, J = 7Hz), 0.85(3H, d, J = 7Hz), 0.84(3H, d, J = 7Hz), 0.79(3H, d, J = 6Hz), 0.78(3H, d, J = 7Hz), 0.77(3H, d, J = 7Hz)</p>
55	<p>8.15(1H, d, J = 9Hz), 8.07(1H, d, J = 9Hz), 7.07(1H, d, J = 7Hz), 6.99(1H, d, J = 9Hz), 6.87(1H, d, J = 8Hz), 5.88(1H, d, J = 11Hz), 5.54-5.75(5H, m), 5.04-4.85(3H, m), 4.80-4.50(3H, m), 4.32-4.03(6H, m), 3.46(6H, s), 3.35-2.60(6H, m), 3.15(3H, s), 3.07(3H, s), 3.04(3H, s), 2.74(3H, s), 2.42-2.22(2H, m), 210-0.65(58H, m), 1.68(3H, d, J = 6Hz), 1.63(3H, d, J = 6Hz), 1.18(3H, d, J = 7Hz)</p>
56	<p>8.12(1H, d, J = 9Hz), 7.95(1H, d, J = 9Hz), 7.08(1H, d, J = 7Hz), 7.00(1H, d, J = 9Hz), 6.83(1H, d, J = 8Hz), 5.88(1H, d, J = 11Hz), 5.52-5.21(5H, m), 5.05-4.91(3H, m), 4.77(1H, d, J = 15Hz),</p>
	<p>4.76-4.68(2H, m), 4.57(1H, m), 4.48(1H, m), 4.23-4.20(2H, m), 3.97-3.88(1H, m), 3.48(3H, s), 3.44(3H, s), 3.28(3H, s), 3.21-2.97(2H, m), 3.12(3H, s), 3.11-2.98(2H, m), 3.09(3H, s), 2.78(3H, s), 2.38-2.26(2H, m), 2.17-1.92(4H, m), 1.86-1.62(3H, m), 1.63(3H, brd, J = 6Hz), 1.57-1.0(11H, m), 1.33(3H, d, J = 7Hz), 1.21(3H, d, J = 7Hz), 1.13(3H, d, J = 6Hz), 1.11(3H, d, J = 6Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.00(3H, d, J = 6Hz), 0.99(3H, d, J = 7Hz), 0.93(3H, d, J = 7Hz), 0.91(3H, d, J = 7Hz), 0.87(3H, d, J = 7Hz), 0.85(3H, d, J = 7Hz), 0.84(3H, d, J = 7Hz), 0.79(3H, d, J = 6Hz), 0.78(3H, d, J = 7Hz), 0.77(3H, d, J = 7Hz)</p>

57	<p>8.12(1H, d, J = 8Hz), 7.92(1H, d, J = 8Hz), 7.35-7.25(4H, m), 7.20(2H, d, J = 6Hz), 7.10(1H, d, J = 6Hz), 6.99(1H, d, J = 8Hz), 6.86(1H, d, J = 7Hz), 5.86(1H, d, J = 9Hz), 5.54-5.25(5H, m), 5.09-4.83(3H, m), 4.79-4.65(2H, m), 4.62-4.37(3H, m), 4.32(1H, d, J = 9Hz),</p> <p>4.28-4.17(1H, m), 3.98-3.80(2H, m), 3.45(3H, s), 3.40-3.00(3H, m), 3.38(3H, s), 3.14(3H, s), 3.05(3H, s), 3.02(3H, s), 2.63(3H, s), 2.38-2.75(1H, m), 2.12-1.89(4H, m), 1.85-0.70(52H, m), 1.63(3H, d, J = 6Hz), 1.34(3H, d, J = 7Hz)</p>
58	<p>8.11(1H, d, J = 9Hz), 7.95(1H, d, J = 9Hz), 7.08(1H, d, J = 7Hz), 7.02(1H, d, J = 9Hz), 6.82(1H, d, J = 8Hz), 5.88(1H, d, J = 11Hz), 5.51-5.25(5H, m), 5.01-4.82(3H, m), 4.72(1H, d, J = 15Hz), 4.68-4.61(2H, m), 4.55(1H, m), 4.21(2H, m), 3.97-3.92(1H, m), 3.68-3.53(4H, m), 3.48-3.45(4H, m), 3.48(3H, s), 3.47(3H, s), 3.15(3H, s), 3.21-2.97(2H, m), 3.09(3H, s), 3.07(3H, m), 2.81(3H, s), 2.35-2.26(2H, m), 2.19-1.95(4H, m), 1.86-1.62(3H, m), 1.59(3H, brd, J = 6Hz), 1.57-1.0(8H, m), 1.33(3H, d, J = 7Hz), 1.18(3H, d, J = 7Hz), 1.13(3H, d, J = 6Hz), 1.11(3H, d, J = 6Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.00(3H, d, J = 6Hz), 0.99(3H, d, J = 7Hz), 0.93(3H, d, J = 7Hz), 0.91(3H, d, J = 7Hz), 0.87(3H, d, J = 7Hz), 0.85(3H, d, J = 7Hz), 0.84(3H, d, J = 7Hz), 0.79(3H, d, J = 6Hz), 0.78(3H, d, J = 7Hz), 0.77(3H, d, J = 7Hz)</p>
59	<p>8.14(1H, d, J = 9Hz), 7.82(1H, d, J = 9Hz), 7.11(1H, d, J = 7Hz),</p>
	<p>6.98(1H, d, J = 9Hz), 6.84(1H, d, J = 8Hz), 5.82(1H, d, J = 11Hz), 5.55-5.15(5H, m), 5.06-4.65(6H, m), 4.64-4.50(1H, m), 4.32-4.15(2H, m), 4.07-3.96(1H, m), 3.76-3.53(2H, m), 3.46(3H, s), 3.42(3H, s), 3.20-3.05(2H, m), 3.15(3H, s), 3.06(3H, s), 3.03(3H, s), 2.76(3H, s), 2.38-2.22(2H, m), 2.08-0.80(44H, m), 1.63(3H, d, J = 6Hz), 1.34(3H, d, J = 7Hz), 1.13(9H, s), 1.00(3H, d, J = 7Hz), 0.84(3H, d, J = 7Hz), 0.79(3H, d, J = 7Hz)</p>
60	<p>9.03(1H, d, J = 9Hz), 7.67(1H, d, J = 9Hz), 6.98(1H, d, J = 6Hz), 6.90(1H, d, J = 9Hz), 6.84(1H, d, J = 8Hz), 5.83(1H, d, J = 11Hz), 5.55-5.26(5H, m), 5.23-5.14(1H, m), 5.08-4.49(5H, m), 4.30-4.15(2H, m), 4.05-3.94(1H, m), 3.45(3H, s), 3.30-3.03(2H, m), 3.16(3H, s), 3.15(3H, s), 3.05(3H, s), 2.96(3H, s), 2.90(3H, s), 2.45-2.24(2H, m), 2.10-0.75(61H, m), 1.19(3H, d, J = 7Hz), 1.05(3H, d, J = 7Hz), 0.80(3H, d, J = 7Hz), 0.72(3H, d, J = 7Hz)</p>

61	8.13(1H, d, J = 8Hz), 8.03(1H, d, J = 8Hz), 7.10(1H, d, J = 6Hz), 7.00(1H, d, J = 8Hz), 6.88(1H, d, J = 7Hz), 5.87(1H, d, J = 9Hz), 5.55-5.26(5H, m), 5.09-4.84(3H, m), 4.78-4.64(2H, m), 4.62-4.50(1H, m), 4.28-4.16(2H, m), 3.99-3.89(1H, m), 3.47(3H, s), 3.45(3H, s), 3.27-2.98(4H, m), 3.15(3H, s), 3.07(3H, s), 3.04(3H, s), 2.74(3H, s), 2.43-2.16(2H, m), 2.12-1.88(4H, m), 1.85-0.70(54H, m), 1.64(3H, d, J = 6Hz), 1.36(3H, d, J = 7Hz), 1.18(3H, d, J = 7Hz)
62	8.13(1H, d, J = 9Hz), 8.05(1H, d, J = 9Hz), 7.11(1H, d, J = 7Hz), 7.00(1H, d, J = 9Hz), 6.91(1H, d, J = 8Hz), 5.90(1H, d, J = 11Hz), 5.53-5.28(5H, m), 5.07-4.79(4H, m), 4.77-4.66(2H, m), 4.64-4.50(2H, m), 4.21(2H, brd, J = 11Hz), 3.47(3H, s), 3.45(3H, s), 3.17(3H, s), 3.07(3H, s), 3.04(3H, s), 2.82-2.75(1H, m), 2.74(3H, s), 2.39-2.26(2H, m), 2.15-0.78(57H, m), 1.63(3H, d, J = 6Hz), 1.18(3H, d, J = 7Hz), 1.14(3H, d, J = 7Hz), 0.78(3H, d, J = 7Hz), 0.76(3H, d, J = 7Hz)
63	9.33(1H, brd, J = 9Hz), 8.14, 7.98(1H, brd, J = 9Hz), 7.52-7.15(5H, m), 7.12(1H, d, J = 7Hz), 7.00(1H, d, J = 9Hz), 6.86(1H, d, J = 8Hz), 6.42(1H, brs), 5.57-5.17(5H, m), 5.07-4.82(4H, m), 4.78-4.50(3H,
	m), 4.34-4.15(2H, m), 4.08-3.97(1H, m), 3.75(1H, brs), 3.47, 3.42(3H, s), 3.24(3H, s), 3.22-2.93(2H, m), 3.16(3H, s), 3.12(3H, s), 3.06(3H, s), 2.92(3H, s), 2.55-2.22(3H, m), 2.17-0.80(45H, m), 1.67(3H, d, J = 6Hz), 1.34(3H, d, J = 7Hz), 0.82(3H, d, J = 7Hz), 0.72(3H, d, J = 7Hz)
64	8.16(1H, d, J = 9Hz), 8.01(1H, d, J = 9Hz), 7.18(1H, d, J = 7Hz), 7.12(1H, d, J = 9Hz), 7.02(1H, d, J = 8Hz), 5.87(1H, d, H, J = 11Hz), 5.54-5.27(5H, m), 5.06-4.87(4H, m), 4.77-4.68(2H, m), 4.61-4.54(1H, m), 4.32-4.14(2H, m), 3.98-3.92(1H, m), 3.77-3.70(1H, m), 3.47(3H, s), 3.45(3H, s), 3.17(3H, s), 3.16-3.07(2H, m), 3.09(3H, s), 3.05(3H, s), 2.75(3H, s), 2.45-2.20(3H, m), 2.10-0.75(53H, m), 1.64(3H, d, J = 6Hz), 1.35(3H, d, J = 7Hz), 1.18(3H, d, J = 7Hz), 1.00(3H, d, J = 7Hz), 0.95(3H, d, J = 7Hz)

65	<p>8.15(1H, d, J = 9Hz), 7.99(1H, d, J = 9Hz), 7.08(1H, d, J = 7Hz), 7.00(1H, d, J = 9Hz), 6.92(1H, d, J = 8Hz), 5.89(1H, d, J = 11Hz), 5.51-5.28(5H, m), 5.03-4.85(3H, m), 4.76-4.68(3H, m), 4.61-4.51(1H, m), 4.21(1H, m), 3.97-3.85(1H, m), 3.71(1H, brd, J = 5Hz), 3.48(3H, s), 3.46(3H, s), 3.18(3H, s), .18-3.02(2H, m), 3.09(3H, s), 3.07(3H, s), 2.92(3H, s), 2.38-2.24H, m), 2.17-1.92(4H, m),</p> <p>1.86-1.62(3H, m), 1.65(3H, brd, J = 6Hz), 1.57-1.0(7H, m), 1.33(3H, d, J = 7Hz), 1.16(3H, d, J = 7Hz), 1.13(3H, d, J = 6Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.05(9H, s), 1.00(3H, d, J = 6Hz), 0.99(3H, d, J = 7Hz), 0.93(3H, d, J = 7Hz), 0.91(3H, d, J = 7Hz), 0.87(3H, d, J = 7Hz), 0.85(3H, d, J = 7Hz), 0.84(3H, d, J = 7Hz), 0.79(3H, d, J = 6Hz), 0.78(3H, d, J = 7Hz), 0.77(3H, d, J = 7Hz)</p>
66	<p>8.15(1H, d, J = 9Hz), 8.08(1H, d, J = 9Hz), 7.08(1H, d, J = 7Hz), 6.98(1H, d, J = 9Hz), 6.87(1H, d, J = 8Hz), 5.87(1H, d, J = 11Hz), 5.54-5.25(5H, m), 5.04-4.84(3H, m), 4.75-4.65(2H, m), 4.60-4.50(1H, m), 4.32-4.15(2H, m), 4.03-3.88(2H, m), 3.46(6H, s), 3.45-2.85(6H, m), 3.16(3H, s), 3.07(3H, s), 3.04(3H, s), 2.75(3H, s), 2.40-2.24(2H, m), 2.08-1.86(4H, m), 1.82-0.73(48H, m), 1.65(3H, d, J = 6Hz), 1.61(3H, d, J = 6Hz), 1.33(3H, d, J = 7Hz), 1.17(3H, d,</p>
	J = 7Hz)
67	<p>8.13(1H, d, J = 9Hz), 7.90(1H, d, J = 9Hz), 7.11(1H, d, J = 7Hz), 7.00(1H, d, J = 9Hz), 6.86(1H, d, J = 8Hz), 5.88(1H, d, J = 11Hz), 5.60-5.22(5H, m), 5.08-4.50(7H, m), 4.30-4.15(1H, m), 4.00-3.89(1H, m), 3.78-3.68(1H, m), 3.65-3.53(1H, m), 3.46(3H, s), 3.42(3H, s), 3.34-2.20(4H, m), 3.17(3H, s), 3.09(3H, s), 3.06(3H, s), 2.80(3H, s), 2.42-2.22(2H, m), 2.12-0.62(59H, m), 1.64(3H, d, J = 7Hz), 1.35(3H, d, J = 7Hz)</p>

68	<p>8.16(1H, d, J = 9Hz), 7.92(1H, d, J = 9Hz), 7.09(1H, d, J = 7Hz),  7.00(1H, d, J = 9Hz), 6.89(1H, d, J = 8Hz), 5.89(1H, d, J = 11Hz),  5.51-5.25(5H, m), 5.05-4.89(3H, m), 4.77(1H, d, J = 15Hz),  4.75-4.65(2H, m), 4.59(1H, m), 4.31-4.15(3H, m), 3.97-3.89(2H,  m), 3.75-3.69(2H, m), 3.68(1H, m), 3.48(3H, s), 3.44(3H, s),  3.32-2.97(2H, m), 3.32(3H, s), 3.15(3H, s), 3.07(3H, m), 3.05(3H,  s), 2.81(3H, s), 2.38-1.92(6H, m), 1.86-1.65(3H, m), 1.62(3H, brd, J  = 6Hz), 1.59-1.03(6H, m), 1.33(3H, d, J = 7Hz), 1.16(3H, d, J =  7Hz), 1.14(3H, d, J = 6Hz), 1.11(3H, d, J = 6Hz), 1.09(3H, d, J =  6Hz), 1.00(3H, d, J = 6Hz), 0.99(3H, d, J = 7Hz), 0.94(3H, d, J =  7Hz), 0.92(3H, d, J = 7Hz), 0.89(3H, d, J = 7Hz), 0.86(3H, d, J =  7Hz), 0.83(3H, d, J = 7Hz), 0.79(3H, d, J = 6Hz), 0.78(3H, d, J =  7Hz), 0.77(3H, d, J = 7Hz)</p>
69	<p>8.16(1H, d, J = 9Hz), 7.95(1H, d, J = 9Hz), 7.08(1H, d, J = 7Hz),  7.00(1H, d, J = 9Hz), 6.87(1H, d, J = 8Hz), 5.88(1H, d, J = 11Hz),  5.51-5.25(5H, m), 5.05-4.87(3H, m), 4.77(1H, d, J = 15Hz),  4.76-4.55(2H, m), 4.57(1H, m), 4.21(1H, m), 3.97-3.88(1H, m),  3.71(1H, brd, J = 5Hz), 3.70(1H, m), 3.48(3H, s), 3.44(3H, s), 3.28  (3H, s), 3.21-2.97(2H, m), 3.15(3H, s), 3.07(3H, s), 3.05(3H, m),  2.81(3H, s), 2.38-2.26(2H, m), 2.17-1.92(4H, m), 1.86-1.62(3H, m),  1.63(3H, brd, J = 6Hz), 1.57-1.0(7H, m), 1.33(3H, d, J = 7Hz), 1.16  (3H, d, J = 7Hz), 1.13(3H, d, J = 6Hz), 1.11(3H, d, J = 6Hz), 1.09  (3H, d, J = 6Hz), 1.00(3H, d, J = 6Hz), 0.99(3H, d, J = 7Hz), 0.93  (3H, d, J = 7Hz), 0.91(3H, d, J = 7Hz), 0.87(3H, d, J = 7Hz), 0.85</p>
	<p>(3H, d, J = 7Hz), 0.84(3H, d, J = 7Hz), 0.79(3H, d, J = 6Hz), 0.78  (3H, d, J = 7Hz), 0.77(3H, d, J = 7Hz)</p>
70	<p>8.12(1H, d, J = 9Hz), 7.93(1H, d, J = 9Hz), 7.07(1H, d, J = 7Hz),  7.01(1H, d, J = 9Hz), 6.87(1H, d, J = 8Hz), 5.88(1H, d, J = 11Hz),  5.51-5.27(5H, m), 5.05-4.87(3H, m), 4.77(1H, d, J = 15Hz),  4.76-4.65(2H, m), 4.61-4.51(1H, m), 4.25-4.18(1H, m), 3.97-3.88  (1H, m), 3.71(1H, brd, J = 5Hz), 3.70(1H, m), 3.50(3H, s), 3.45(3H,  s), 3.16(3H, s), 3.21-2.97(2H, m), 3.07(3H, s), 3.03(3H, s),  2.95-2.92(6H, m), 2.81(3H, s), 2.38-2.26(2H, m), 2.17-1.92(4H, m),  1.86-1.62(3H, m), 1.62(3H, brd, J = 6Hz), 1.57-1.0(7H, m), 1.32  (3H, d, J = 7Hz), 1.16(3H, d, J = 7Hz), 1.11(3H, d, J = 6Hz), 1.10  (3H, d, J = 6Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.00(3H, d, J = 6Hz), 0.99  (3H, d, J = 7Hz), 0.93(3H, d, J = 7Hz), 0.91(3H, d, J = 7Hz), 0.87  (3H, d, J = 7Hz), 0.85(3H, d, J = 7Hz), 0.84(3H, d, J = 7Hz), 0.79  (3H, d, J = 6Hz), 0.78(3H, d, J = 7Hz), 0.77(3H, d, J = 7Hz)</p>

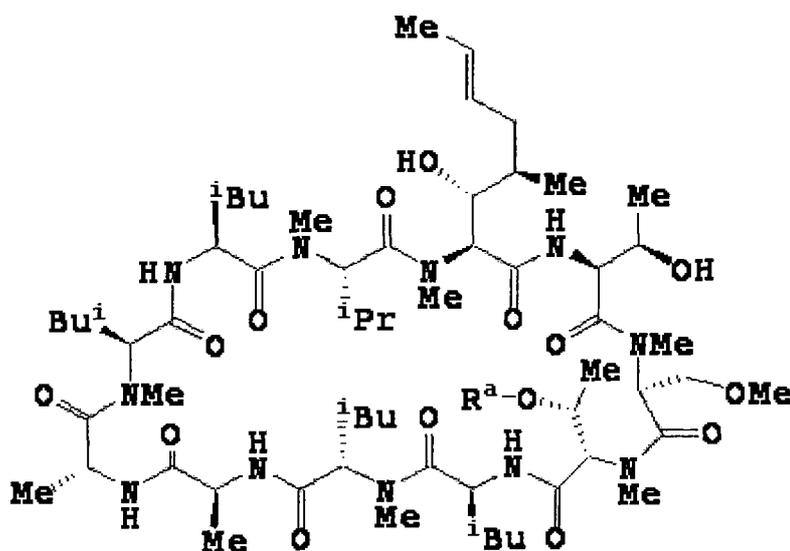
74	<p>9.15(1H, brd, J = 9Hz), 7.78(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.90(1H, d, J = 8Hz), 6.72(1H, d, J = 9Hz), 5.67(1H, d, J = 3Hz), 5.6-5.4(2H, m), 5.39-5.32(2H, m), 5.15(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5.07(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 4.95-4.90(1H, m), 5.05-4.75(3H, m), 4.73(1H, m), 4.57(1H, m), 4.32(1H, m), 4.22(1H, m), 3.88(1H, brs), 3.17(3H, s), 3.06(3H, s), 3.04(3H, s), 2.98(3H, s), 2.90(3H, s), 2.76(3H, s), 2.51(1H, brd, J = 5Hz), 2.4-2.3(2H, m), 2.2-1.8(4H, m), 1.9-0.8(46H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.38(3H, d, J = 7.5Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.14(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.08(3H, d, J = 6Hz), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p> <p>(对于主要的构象异构体)</p>
77	<p>8.93(1H, brd, J = 9Hz), 7.66(1H, brd, J = 9Hz), 6.99(1H, d, J = 9Hz), 6.89(1H, d, J = 8Hz), 6.76(1H, d, J = 9Hz), 5.66(1H, d, J = 3Hz), 5.50-5.28(4H, m), 5.13(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5.09-4.84(5H, m), 4.70(1H, m), 4.53(1H, m), 4.28-4.20(3H, m), 3.68(1H, brs), 3.21-3.16(6H, s), 3.11-3.00(10H, m), 2.96-2.89(7H, m), 2.79(3H, s), 2.50(1H, brd, J = 5Hz), 2.45-2.31(2H, m), 2.2-1.9(4H, m), 1.9-1.1</p>
	<p>(10H, m), 1.65(3H, d, J = 6Hz), 1.40(3H, d, J = 7.5Hz), 1.35(3H, d, J = 6Hz), 1.15(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.0-0.8(30H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p>
78	<p>8.93(1H, brd, J = 9Hz), 7.66(1H, brd, J = 9Hz), 6.98(1H, d, J = 9Hz), 6.89(1H, d, J = 8Hz), 6.76(1H, d, J = 9Hz), 5.66(1H, d, J = 3Hz), 5.50-5.28(4H, m), 5.13(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 5.09-4.83(5H, m), 4.71(1H, m), 4.54(1H, m), 4.28-4.20(3H, m), 3.71(1H, brs), 3.18-3.16(6H, s), 3.07-3.01(9H, m), 2.91-2.89(6H, m), 2.79(3H, s), 2.50(1H, brd, J = 5Hz), 2.45-2.31(2H, m), 2.2-1.9(4H, m), 1.9-1.1</p> <p>(10H, m), 1.66(3H, d, J = 6Hz), 1.38(3H, d, J = 7.5Hz), 1.33(3H, d, J = 6Hz), 1.15(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.0-0.8(30H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p>

79	<p>8.54(1H, brd, J = 9Hz), 7.71(1H, brd, J = 9Hz), 6.97(1H, d, J = 9Hz), 6.84(1H, d, J = 8Hz), 6.72(1H, d, J = 9Hz), 5.66(1H, d, J = 3Hz), 5.50-5.28(4H, m), 5.09-4.84(6H, m), 4.71(1H, m), 4.59-4.42(2H, m), 4.28-4.20(3H, m), 3.65(1H, brs), 3.16-3.14(5H, s), 3.12-3.05(12H, m), 2.95-2.90(3H, m), 2.61(1H, brd, J = 5Hz), 2.45-2.31(2H, m), 2.2-1.9(4H, m), 1.9-1.1(10H, m), 1.65(3H, d, J = 6Hz), 1.40(3H, d, J = 7.5Hz), 1.35(3H, d, J = 6Hz), 1.15(3H, d, J = 6.5Hz), 1.25-1.21(3H, m), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.0-0.8(30H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p>
80	<p>8.50(1H, brd, J = 9Hz), 7.69(1H, brd, J = 9Hz), 6.95(1H, d, J = 9Hz), 6.81(1H, d, J = 8Hz), 6.61(1H, d, J = 9Hz), 5.65(1H, d, J = 3Hz), 5.50-4.80(13H, m), 5.13(1H, dd, J = 10 和 4Hz), 4.70(1H, m), 4.53(1H, m), 4.28-4.20(3H, m), 3.71(1H, brs), 3.22-3.04(17H, s), 2.99-2.89(8H, m), 2.50(1H, brd, J = 5Hz), 2.45-2.31(2H, m), 2.2-1.9(4H, m), 1.9-1.1(10H, m), 1.65(3H, d, J = 6Hz), 1.40(3H, d, J = 7.5Hz), 1.35(3H, d, J = 6Hz), 1.15(3H, d, J = 6.5Hz), 1.09(3H, d, J = 7Hz), 1.09(3H, d, J = 6Hz), 1.0-0.8(30H, m), 0.74(3H, d, J = 7Hz)</p>
81	<p>9.24(1H, d, J = 9.3Hz), 7.57(1H, d, J = 9.1Hz), 6.96(1H, d, J = 8.8Hz), 6.89(1H, d, J = 7.5Hz), 6.76(1H, d, J = 8.4Hz), 5.68(1H, d, J = 3.2Hz), 5.36-5.26(2H, m), 5.08-5.00(1H, m), 5.00-4.75(5H, m),</p>
	<p>4.74-4.65(1H, m), 4.58-4.48(1H, m), 4.28-4.19(2H, m), 4.19-4.14(2H, m), 3.32(3H, s), 3.23(3H, s), 3.20(3H, s), 3.06(3H, s), 3.04(3H, s), 3.04(3H, s), 2.91(3H, s), 2.49(1H, d, J = 4.8Hz), 2.45-1.50(18H, m), 1.50-1.00(4H, m), 1.41(3H, d, J = 7.3Hz), 1.32(3H, d, J = 6.9Hz), 1.11(3H, d, J = 7.0Hz), 1.09(3H, d, J = 6.4Hz), 1.08(3H, d, J = 6.5Hz), 1.02-0.83(30H, m), 0.81(3H, d, J = 6.5Hz), 0.81(3H, d, J = 6.5Hz), 0.71(3H, d, J = 6.8Hz) (对于主要的异构体)</p>

82	<p>9.38(1H, d, J = 9.2Hz), 7.51(1H, d, J = 9.1Hz), 6.96(1H, d, J = 8.8Hz), 6.86(1H, d, J = 9.2Hz), 6.69(1H, d, J = 8.3Hz), 5.67(1H, d, J = 3.4Hz), 5.34-5.26(1H, m), 5.08-5.00(1H, m), 5.00-4.75(5H, m), 4.74-4.66(1H, m), 4.60-4.50(2H, m), 4.29-4.19(2H, m), 3.75-3.70(1H, brs), 3.31(3H, s), 3.21(3H, s), 3.06(3H, s), 3.05(3H, s), 3.03(3H, s), 2.90(3H, s), 2.49(1H, d, J = 4.8Hz), 2.45-1.90(6H, m), 1.90-1.04(12H, m), 1.41(3H, d, J = 7.4Hz), 1.32(3H, d, J = 7.4Hz), 1.18(9H, s), 1.11(3H, d, J = 6.9Hz), 1.08(3H, d, J = 6.2Hz), 1.08(3H, d, J = 6.4Hz), 1.04-0.84(32H, m), 0.81(3H, d, J = 6.5Hz), 0.71(3H, d, J = 6.8Hz)</p> <p>(对于主要的异构体)</p>
83	<p>8.97(1H, d, J = 9.3Hz), 7.65(1H, d, J = 9.0Hz), 6.97(1H, d, J = 8.9Hz), 6.93(1H, d, J = 8.8Hz), 6.87(1H, d, J = 7.5Hz), 5.68(1H, d, J = 3.4Hz), 5.36-4.48(12H, m), 4.26-4.16(2H, m), 3.28(3H, s), 3.19(3H, s), 3.06(9H, s), 2.92(3H, s), 2.50-1.50(16H, m), 1.50-1.03(9H, m), 1.43(3H, d, J = 7.5Hz), 1.32(3H, d, J = 6.8Hz), 1.12(3H, d, J = 6.8Hz), 1.09(3H, d, J = 6.5Hz), 1.02-0.72(30H, m), 0.81(3H, d, J = 6.4Hz), 0.72(3H, d, J = 6.8Hz)</p> <p>(对于主要的异构体)</p>

[0519] 本发明化合物结构显示于以下表 44。这些化合物可以容易地通过上面的制备方法、实施例或制备例中所述的方法、或者本领域技术人员公知的方法，或者其变换方式制备。

[0520]



[0521]

实施例	R <sup>a</sup>
A1	H

---

A2	<sup>t</sup> Bu
----	-----------------