

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03815596.6

C07D405/14

C07D407/06

C07D407/14

C07D487/04

C07D487/08

A61K 31/336

A61K 31/366

[43] 公开日 2005 年 9 月 7 日

[11] 公开号 CN 1665807A

[22] 申请日 2003.5.29 [21] 申请号 03815596.6

[30] 优先权

[32] 2002. 5. 29 [33] JP [31] 155853/2002

[32] 2002. 7. 31 [33] JP [31] 223355/2002

[32] 2003. 3. 10 [33] JP [31] 63176/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2003/006779 2003.5.29

[87] 国际公布 WO2003/099813 日 2003.12.4

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.30

[71] 申请人 美露香株式会社

地址 日本东京都

共同申请人 卫材株式会社

[72] 发明人 小竹良彦 新岛淳 福田吉男

永井光雄 R·M·羯那陀 中岛崇

吉田政史 土田外志夫

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

A61K 31/4025A61K 31/4427A61K 31/4523

A61K 31/454A61K 31/4545A61K 31/496

A61K 31/5377A61K 31/551A61P 9/10A61P 17/06

A61P 19/02A61P 27/02A61P 29/00A61P 35/00

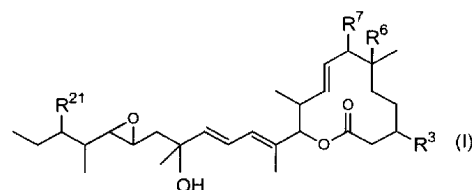
A61P 35/02A61P 43/00

权利要求书 28 页 说明书 203 页

[54] 发明名称 新的生理活性物质

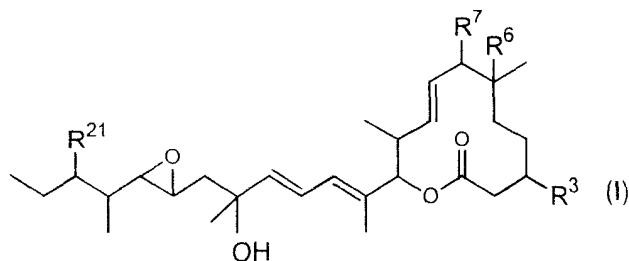
[57] 摘要

本发明涉及由式(I)表示的化合物、其可药用盐或其水合物,其中,R³、R⁶、R⁷和R²¹彼此相同或不同并且各自表示羟基等。由于可抑制血管生成,特别是抑制缺氧条件下 VEGF 的生成,化合物(I)可用作治疗实体癌的治疗剂。



ISSN 1008-4274

1、由式(I)表示的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 彼此相同或不同并且各自表示

1) 羟基或与 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 所连接的碳原子一起形成的氧代基, 条件是 R^6 被限定为羟基,

2) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,

3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,

4) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷氧基,

5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷氧基,

6) $RCO-O-$ (其中 R 表示

a) 氢原子,

b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,

c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,

d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,

e) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,

f) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,

g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,

h) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,

i) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,

j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳氧基或

k) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳氧基),

7) $R^{S1}R^{S2}R^{S3}SiO-$ (其中 R^{S1} 、 R^{S2} 和 R^{S3} 彼此相同或不同并且各自表示

a) C_{1-6} 烷基或

- b) C_{6-14} 芳基),
- 8) 卤原子,
- 9) $R^{N1}R^{N2}N-R^M$ -(其中 R^M 表示
- a) 单键,
 - b) $-CO-O-$,
 - c) $-SO_2-O-$,
 - d) $-CS-O-$ 或
 - e) $-CO-NR^{N3}$ -(其中 R^{N3} 表示氢原子或未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基),
- 条件是 b)-e) 中最左边的各键与氮原子连接; 并且
- R^{N1} 和 R^{N2} 彼此相同或不同并且各自表示
- a) 氢原子,
 - b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
 - c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
 - d) 未取代的或取代的脂肪族 C_{2-22} 酰基,
 - e) 未取代的或取代的芳族 C_{7-15} 酰基,
 - f) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
 - g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
 - h) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
 - i) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基磺酰基,
 - j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基磺酰基,
 - k) 未取代的或取代的由 R^{N1} 和 R^{N2} 与 R^{N1} 和 R^{N2} 所连接的氮原子一起形成的 3 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基,
 - l) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
 - m) 未取代的或取代的 C_{3-14} 环烷基或
 - n) 未取代的或取代的 3 至 14 元非芳族杂环基),
- 10) $R^{N4}SO_2-O$ -(其中 R^{N4} 表示
- a) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
 - b) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,

- c) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
- d) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,
- e) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳氧基,
- f) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳氧基,
- g) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷氧基或
- h) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷氧基),

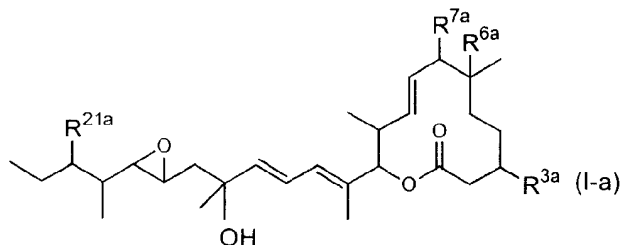
11) $(R^{N5}O)_2PO-O-$ (其中 R^{N5} 表示

- a) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
- b) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
- c) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- d) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- e) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基或
- f) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基),

12) $(R^{N1}R^{N2}N)_2PO-O-$ (其中 R^{N1} 和 R^{N2} 具有如上所定义的相同的含义)
或

13) $(R^{N1}R^{N2}N)(R^{N5}O)PO-O-$ (其中 R^{N1} 、 R^{N2} 和 R^{N5} 具有如上所定义的相同的含义), 条件是其中 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 都为羟基的化合物, 和其中 R^3 、 R^6 和 R^{21} 都为羟基并且 R^7 为乙酰氧基的化合物除外)。

2、由式(I-a)表示的权利要求 1 的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 和 R^{21a} 彼此相同或不同并且各自表示

1) 羟基或与 R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 和 R^{21a} 所连接的碳原子一起形成的氧代基,
条件是 R^{6a} 被限定为羟基,

2) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,

3) R^aCO-O- (其中 R^a 表示

- a) 氢原子,
- b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
- c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
- d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- e) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- f) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
- g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- h) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
- i) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,
- j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳氧基或
- k) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳氧基),

4) $R^{aS1}R^{aS2}R^{aS3}SiO-$ (其中 R^{aS1} 、 R^{aS2} 和 R^{aS3} 彼此相同或不同并且各自表示

- a) C_{1-6} 烷基或
- b) C_{6-14} 芳基),

5) 卤原子或

6) $R^{aN1}R^{aN2}N-R^{aM}-$ (其中 R^{aM} 表示

- a) 单键,
- b) $-CO-O-$,
- c) $-SO_2-O-$,
- d) $-CS-O-$ 或

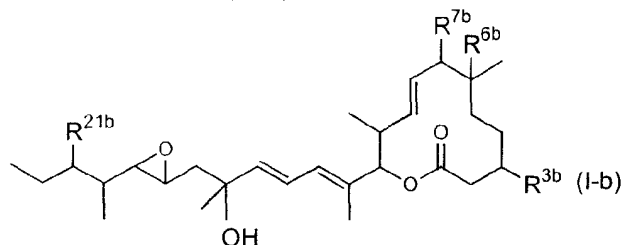
e) $-CO-NR^{aN3}-$ (其中 R^{aN3} 表示氢原子或未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基, 条件是 b)-e)中最左边的各键与氮原子连接); 并且

R^{aN1} 和 R^{aN2} 彼此相同或不同并且各自表示

- a) 氢原子,
- b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
- c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,

- d) 未取代的或取代的脂肪族 C_{2-22} 酰基,
- e) 未取代的或取代的芳族 C_{7-15} 酰基,
- f) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- h) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
- i) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基磺酰基,
- j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基磺酰基,
- k) 未取代的或取代的由 R^{aN1} 和 R^{aN2} 与 R^{aN1} 和 R^{aN2} 所连接的氮原子一起形成的 3 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基,
- l) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- m) 未取代的或取代的 C_{3-14} 环烷基或
- n) 未取代的或取代的 3 至 14 元非芳族杂环基)).

3、由式(I-b)表示的权利要求 1 的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{3b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 和 R^{21b} 彼此相同或不同并且各自表示

- 1) 羟基或与 R^{3b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 和 R^{21b} 所连接的碳原子一起形成的氧代基, 条件是 R^{6b} 被限定为羟基,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
- 3) R^bCO-O- (其中 R^b 表示
 - a) 氢原子,
 - b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
 - c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
 - d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
 - e) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,

- f) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
- g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- h) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
- i) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,
- j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳氧基或
- k) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳氧基),

4) $R^{bS1}R^{bS2}R^{bS3}SiO-$ (其中 R^{bS1} 、 R^{bS2} 和 R^{bS3} 彼此相同或不同并且各自表示

- a) C_{1-6} 烷基或
- b) C_{6-14} 芳基)或

5) $R^{bN1}R^{bN2}N-R^{bM}-$ (其中 R^{bM} 表示

- a) $-CO-O-$ 或
- b) $-CS-O-$, 条件是 a)-b)中最左边的各键与氮原子连接; 并且

R^{bN1} 和 R^{bN2} 彼此相同或不同并且各自表示

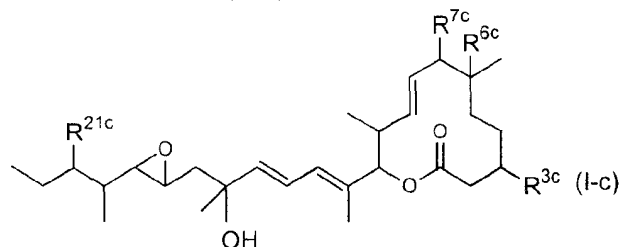
- a) 氢原子,
- b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
- c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
- d) 未取代的或取代的脂肪族 C_{2-22} 酰基,
- e) 未取代的或取代的芳族 C_{7-15} 酰基,
- f) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- h) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
- i) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基磺酰基,
- j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基磺酰基,

k) 未取代的或取代的由 R^{bN1} 和 R^{bN2} 与 R^{bN1} 和 R^{bN2} 所连接的氮原子一起形成的 3 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基,

- l) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- m) 未取代的或取代的 C_{3-14} 环烷基或

n) 未取代的或取代的 3 至 14 元非芳族杂环基))。

4、由式(I-c)表示的权利要求 1 的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{3c} 、 R^{6c} 、 R^{7c} 和 R^{21c} 彼此相同或不同并且各自表示

1) 羟基或与 R^{3c} 、 R^{6c} 、 R^{7c} 和 R^{21c} 所连接的碳原子一起形成的氧代基, 条件是 R^{6c} 被限定为羟基,

2) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,

3) R^cCO-O- (其中 R^c 表示

- a) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
- b) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- c) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基或
- d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳氧基),

4) $R^{cS1}R^{cS2}R^{cS3}SiO-$ (其中 R^{cS1} 、 R^{cS2} 和 R^{cS3} 彼此相同或不同并且各自表示

- a) C_{1-6} 烷基或
- b) C_{6-14} 芳基)或

5) $R^{cN1}R^{cN2}N-R^{cM}-$ (其中 R^{cM} 表示

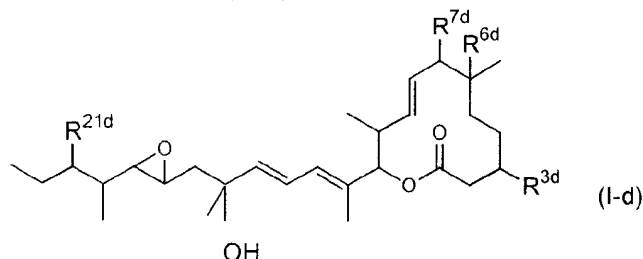
- a) $-CO-O-$ 或
- b) $-CS-O-$, 条件是 a)-b)中最左边的各键与氮原子连接; 并且

R^{cN1} 和 R^{cN2} 彼此相同或不同并且各自表示

- a) 氢原子,
- b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
- c) 未取代的或取代的由 R^{cN1} 和 R^{cN2} 与 R^{cN1} 和 R^{cN2} 所连接的氮原子一起形成的 3 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基,

- d) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- e) 未取代的或取代的 C₃₋₁₄ 环烷基或
- f) 未取代的或取代的 3 至 14 元非芳族杂环基))。

5、由式(I-d)表示的权利要求 1 的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{3d}表示

- 1) 羟基或与 R^{3d}所连接的碳原子一起形成的氧代基,
- 2) 未取代的或取代的 C₁₋₂₂ 烷氧基,
- 3) 未取代的或取代的不饱和 C₂₋₂₂ 烷氧基,
- 4) 未取代的或取代的 C₇₋₂₂ 芳烷氧基,
- 5) R^dCO-O-(其中 R^d表示
 - a) 氢原子,
 - b) 未取代的或取代的 C₁₋₂₂ 烷基,
 - c) 未取代的或取代的不饱和 C₂₋₂₂ 烷基,
 - d) 未取代的或取代的 C₆₋₁₄ 芳基,
 - e) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
 - f) 未取代的或取代的 C₇₋₂₂ 芳烷基,
 - g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
 - h) 未取代的或取代的 C₁₋₂₂ 烷氧基,
 - i) 未取代的或取代的不饱和 C₂₋₂₂ 烷氧基,
 - j) 未取代的或取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基或
 - k) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳氧基)或
- 6) R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O-(其中 R^{dN1}和 R^{dN2}彼此相同或不同并且各自表示
 - a) 氢原子,

- b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
- c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
- d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- e) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- f) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
- g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- h) 未取代的或取代的 C_{3-14} 环烷基,
- i) 未取代的或取代的 3 至 14 元非芳族杂环基或
- j) 未取代的或取代的由 R^{dN1} 和 R^{dN2} 与 R^{dN1} 和 R^{dN2} 所连接的氮原子一起形成的 3 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基); 并且 R^{6d} 、 R^{7d} 和 R^{21d} 彼此相同或不同并且各自表示

1) 羟基或与 R^{6d} 、 R^{7d} 和 R^{21d} 所连接的碳原子一起形成的氧代基, 条件是 R^{6d} 被限定为羟基,

- 2) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
- 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,
- 4) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷氧基,
- 5) R^dCO-O- (其中 R^d 具有如上所定义的相同的含义),
- 6) $R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O-$ (其中 R^{dN1} 和 R^{dN2} 具有如上所定义的相同的含义),
- 7) $R^{dN1}R^{dN2}N-SO_2-O-$ (其中 R^{dN1} 和 R^{dN2} 具有如上所定义的相同的含义),
- 8) $R^{dN1}R^{dN2}N-CS-O-$ (其中 R^{dN1} 和 R^{dN2} 具有如上所定义的相同的含义),
- 9) $R^{dN3}SO_2-O-$ (其中 R^{dN3} 表示

- a) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
- b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
- c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,
- d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- e) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳氧基,
- f) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳氧基,
- g) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷氧基或

h) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷氧基),

10) $(R^{dN5}O)_2PO-$ (其中 R^{dN5} 表示

a) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,

b) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,

c) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,

d) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,

e) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基或

f) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基),

11) $(R^{dN1}R^{dN2}N)_2PO-$ (其中 R^{dN1} 和 R^{dN2} 具有如上所定义的相同的含义) 或

12) $(R^{dN1}R^{dN2}N)(R^{dN5}O)PO-$ (其中 R^{dN1} 、 R^{dN2} 和 R^{dN5} 具有如上所定义的相同的含义), 条件是其中 R^{3d} 、 R^{6d} 、 R^{7d} 和 R^{21d} 都为羟基的化合物, 和其中 R^{3d} 、 R^{6d} 和 R^{21d} 为羟基并且 R^{7d} 为乙酰氧基的化合物除外)。

6、权利要求 1 的化合物、其可药用盐或其水合物, 其中 R^6 和/或 R^7 表示 $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ (其中 R^M 表示

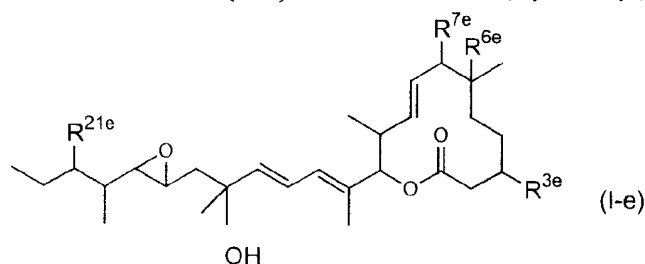
a) $-CO-O-$ 或

b) $-CS-O-$; 并且

R^{N1} 和 R^{N2} 具有如上所定义的相同的含义, 条件是 a)和 b)中最左边的各键与氮原子连接)。

7、权利要求 1 的化合物、其可药用盐或其水合物, 其中 R^{21} 为与 R^{21} 所连接的碳原子一起形成的氧代基。

8、由式(I-e)表示的权利要求 5 的化合物、其可药用盐或其水合物:



ii) $-\text{NR}^{\text{eN5}}-$,

iii) $-\text{O}-$,

iv) $-\text{S}-$,

v) $-\text{SO}-$ 或

vi) $-\text{SO}_2-$;

R^{eN1} 表示

i) 氢原子或

ii) C_{1-6} 烷基;

R^{eN2} 表示

i) 氢原子或

ii) C_{1-6} 烷基;

R^{eN3} 和 R^{eN4} 彼此相同或不同并且各自表示

i) 氢原子,

ii) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,

iii) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,

iv) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,

v) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,

vi) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,

vii) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,

viii) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,

ix) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,

x) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基,

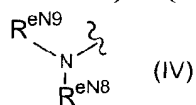
xi) $-\text{NR}^{\text{eN6}}\text{R}^{\text{eN7}}$ (其中 R^{eN6} 和 R^{eN7} 彼此相同或不同并且各自表示氢原子或未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基)或

xii) 未取代的或取代的由 R^{eN3} 和 R^{eN4} 与 R^{eN3} 和 R^{eN4} 所连接的碳原子一起形成的 5 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基; 并且

R^{eN5} 表示

- i) 氢原子,
 - ii) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
 - iii) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,
 - iv) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
 - v) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
 - vi) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
 - vii) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
 - viii) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
 - ix) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
 - x) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基或
 - xi) 未取代的或取代的由 R^{eN3} 和 R^{eN5} 与 R^{eN3} 和 R^{eN5} 所连接的氮原子一起形成的 5 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基,
- B) X_e 、 n 、 R^{eN3} 、 R^{eN4} 和 R^{eN5} 各自表示如上所定义的基团; 并且 R^{eN1} 和 R^{eN2} 一起形成未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基,
- C) X_e 、 n 、 R^{eN2} 、 R^{eN4} 和 R^{eN5} 各自表示如上所定义的基团; 并且 R^{eN1} 和 R^{eN3} 一起形成未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基或
- D) X_e 、 n 、 R^{eN1} 、 R^{eN4} 和 R^{eN5} 各自表示如上所定义的基团; 并且 R^{eN2} 和 R^{eN3} 一起形成未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基)或

f) 式(IV):



(式中, R^{eN8} 和 R^{eN9} 彼此相同或不同并且各自表示

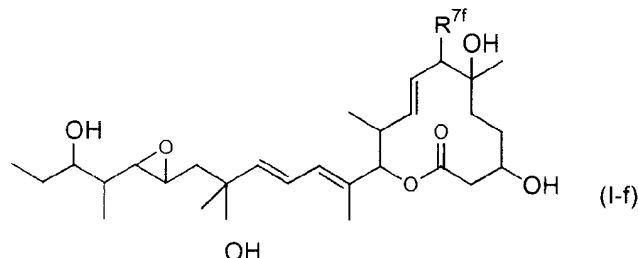
- i) 氢原子,
- ii) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- iii) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- iv) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- v) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基或
- vi) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基)))。

- 6) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
- 7) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
- 8) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
- 9) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- 10) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基,
- 11) $-NR^{dN9}R^{dN10}$ (其中 R^{dN9} 和 R^{dN10} 彼此相同或不同并且各自表示氢原子或未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基)或
- 12) 未取代的或取代的由 R^{dN6} 和 R^{dN7} 一起形成的 5 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基; 并且 R^{dN8} 表示

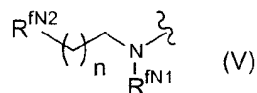
- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,
- 4) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- 5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- 6) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
- 7) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
- 8) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
- 9) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- 10) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基,
- 11) 未取代的或取代的由 R^{dN4} 、 R^{dN5} 或 R^{dN6} 与 R^{dN4} 、 R^{dN5} 和 R^{dN6} 所连接的氮原子一起形成的 5 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基或
- 12) 未取代的或取代的由选自 R^{dN4} 、 R^{dN5} 和 R^{dN6} 的两个取代基与其所连接的氮原子一起形成的 5 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基))。

11、权利要求 10 的化合物、其可药用盐或其水合物，其中 X_1 表示 $-NR^{dN8}-$ (其中 NR^{dN8} 具有如上所定义的相同的含义)。

12、由式(I-f)表示的权利要求 5 的化合物、其可药用盐或其水合物：



(式中， R^{7f} 表示 $R^fC(=Y^f)-O-$ (其中 Y^f 表示氧原子或硫原子；并且 R^f 表示式(V)：



(其中 n 表示整数 0-4；

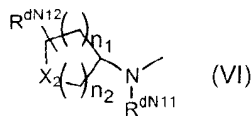
R^{fN1} 表示

- 1) 氢原子，
- 2) 甲基或
- 3) 乙基；并且

R^{fN2} 表示

- 1) 氢原子，
- 2) 甲基氨基，
- 3) 二甲基氨基，
- 4) 乙基氨基，
- 5) 二乙基氨基，
- 6) 乙基甲基氨基，
- 7) 吡啶基，
- 8) 吡咯烷-1-基，
- 9) 哌啶-1-基，
- 10) 吗啉-4-基或
- 11) 4-甲基哌嗪-1-基)))。

13、权利要求5的化合物、其可药用盐或其水合物，其中 R^{6d} 和/或 R^{7d} 表示 $R^{d3}CO-O-$ (其中 R^{d3} 表示式(VI)：



(其中 n_1 和 n_2 彼此相同或不同并且各自表示整数 0-4；

X_2 表示

1) $-CHR^{dN13}-$,

2) $-NR^{dN14}-$,

3) $-O-$,

4) $-S-$,

5) $-SO-$ 或

6) $-SO_2-$;

R^{dN11} 表示

1) 氢原子或

2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{dN12} 表示

1) 氢原子，

2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基，

3) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基或

4) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基；

R^{dN13} 表示

1) 氢原子，

2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基，

3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基，

4) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基，

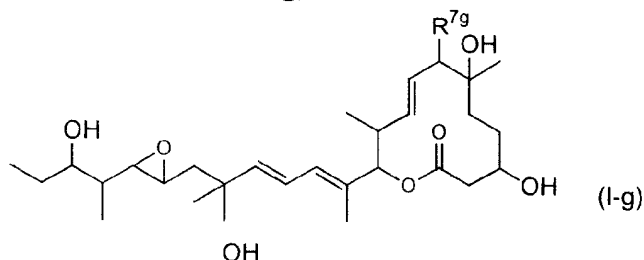
5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基，

6) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基，

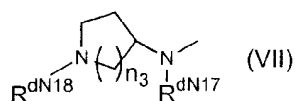
7) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基，

- 8) 未取代的或取代的 C₄₋₉ 环烷基烷基,
- 9) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- 10) -NR^{dN15}R^{dN16} (其中 R^{dN15} 和 R^{dN16} 彼此相同或不同并且各自表示氢原子或未取代的或取代的 C₁₋₆ 烷基)或
- 11) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基; 并且 R^{dN14} 表示
 - 1) 氢原子,
 - 2) 未取代的或取代的 C₁₋₆ 烷基,
 - 3) 未取代的或取代的不饱和 C₂₋₁₀ 烷基,
 - 4) 未取代的或取代的 C₆₋₁₄ 芳基,
 - 5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
 - 6) 未取代的或取代的 C₇₋₁₀ 芳烷基,
 - 7) 未取代的或取代的 C₃₋₈ 环烷基,
 - 8) 未取代的或取代的 C₄₋₉ 环烷基烷基,
 - 9) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基或
 - 10) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基)).

14、由式(I-g)表示的权利要求 5 的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7g} 表示 R^gCO-O-(其中 R^g 表示式(VII):



(其中 n₃ 表示 1 或 2;

R^{dN17} 表示

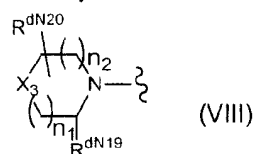
- 1) 氢原子,
- 2) 甲基或

3) 乙基; 并且

R^{dN18} 表示

- 1) 氢原子,
- 2) 甲基或
- 3) 乙基)))。

15、权利要求 5 的化合物、其可药用盐或其水合物, 其中 R^{6d} 和/或 R^{7d} 表示 $R^{d4}CO-O-$ (其中 R^{d4} 表示式(VIII):



(其中 n_1 和 n_2 彼此相同或不同并且各自表示整数 0-4;

X_3 表示

- 1) $-CHR^{dN21}-$,
- 2) $-NR^{dN22}-$,
- 3) $-O-$,
- 4) $-S-$,
- 5) $-SO-$ 或
- 6) $-SO_2-$;

R^{dN19} 表示

- 1) 氢原子或
- 2) C_{1-6} 烷基;

R^{dN20} 表示

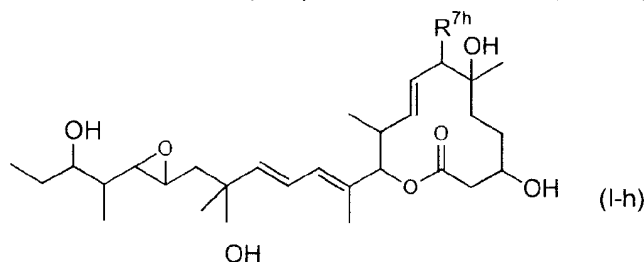
- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基或
- 4) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基;

R^{dN21} 表示

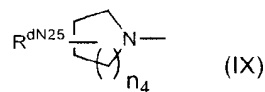
- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,

- 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,
- 4) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷氧基,
- 5) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- 6) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- 7) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
- 8) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
- 9) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
- 10) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- 11) $-NR^{dN23}R^{dN24}$ (其中 R^{dN23} 和 R^{dN24} 彼此相同或不同并且各自表示氢原子或未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基)或
- 12) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基; 并且 R^{dN22} 表示
 - 1) 氢原子,
 - 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
 - 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,
 - 4) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
 - 5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
 - 6) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
 - 7) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
 - 8) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
 - 9) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基或
 - 10) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基)).

16、由式(I-h)表示的权利要求 5 的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7h} 表示 R^hCO-O- (其中 R^h 表示式(IX):

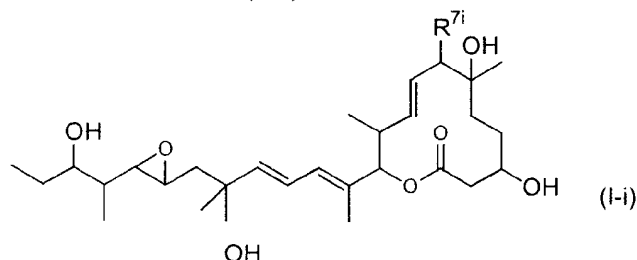


(其中 n_4 表示整数 1-3; 并且

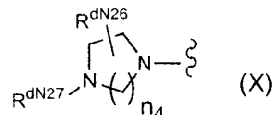
R^{dN25} 表示

- 1) 氨基,
- 2) 甲基氨基,
- 3) 二甲基氨基,
- 4) 吡咯烷-1-基,
- 5) 哌啶-1-基或
- 6) 吗啉-4-基)))。

17、由式(I-i)表示的权利要求 5 的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7i} 表示 R^iCO-O- (其中 R^i 表示式(X):



(其中 n_4 表示整数 1-3;

R^{dN26} 表示

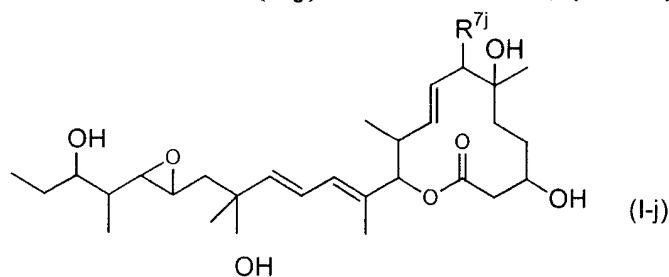
- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基或
- 4) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基; 并且

R^{dN27} 表示

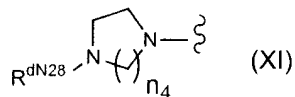
- 1) 氢原子,

- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
- 4) 未取代的或取代的 3-8-元非芳族杂环基,
- 5) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- 6) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- 7) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
- 8) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基或
- 9) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基))).

18、由式(I-j)表示的权利要求 5 的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7j} 表示 R^jCO-O- (其中 R^j 表示式(XI):

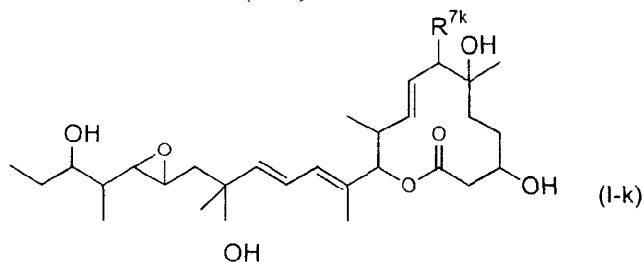


(其中 n_4 表示整数 1-3; 并且

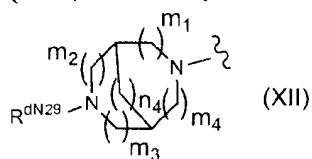
R^{dN28} 表示

- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) C_{3-8} 环烷基,
- 4) C_{4-9} 环烷基烷基,
- 5) C_{7-10} 芳烷基,
- 6) 吡啶基或
- 7) 四氢吡喃基))).

19、由式(I-k)表示的权利要求5的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7k} 表示 $R^k\text{CO-O-}$ (其中 R^k 表示式(XII):



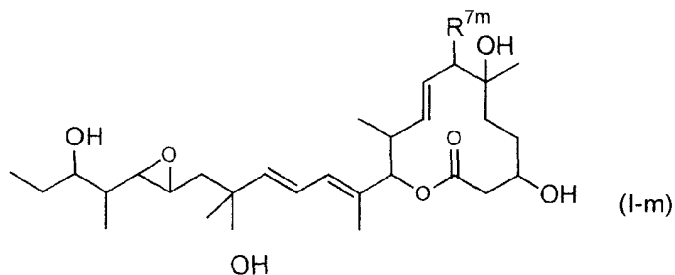
(其中 m_1 、 m_2 、 m_3 和 m_4 彼此相同或不同并且各自表示 0 或 1;

n_4 表示整数 1-3; 并且

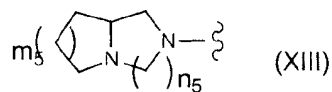
R^{dN29} 表示

- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,
- 4) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- 5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- 6) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
- 7) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
- 8) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
- 9) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基或
- 10) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基)))。

20、由式(I-m)表示的权利要求5的化合物、其可药用盐或其水合物:

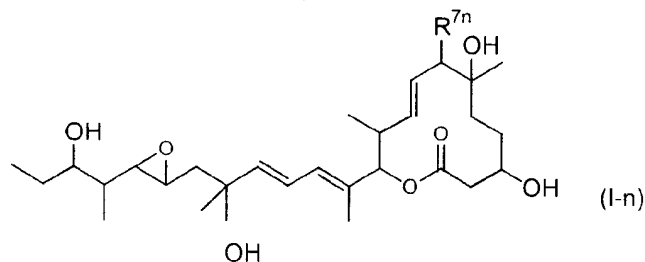


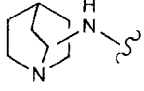
(式中, R^{7m} 表示 $R^m\text{CO-O-}$ (其中 R^m 表示式(XIII):



(其中 m_5 表示整数 1-3; 并且 n_5 表示 2 或 3)))。

21、由式(I-n)表示的权利要求 5 的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7n} 表示 $R^n\text{CO-O-}$ (其中 R^n 为由式(XIV):  (XIV) 表示的基团))。

22、权利要求 1 的化合物, 选自:

(8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二甲基氨基)乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯; (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯; (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯; (8E,12E,14E)-7-((4-丁基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯; (8E,12E,14E)-7-((4-乙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯; (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯; (8E,12E,14E)-7-((4-环己基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基

-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯;
(8E,12E,14E)-7-((4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基
-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯;
(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基高哌嗪-1-基)
羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯;
(8E,12E,14E)-7-((4-(环丙基甲基)高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基
-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯;
(8E,12E,14E)-7-((4-环戊基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基
-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯;
(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基
-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯;
(8E,12E,14E)-7-((4-环庚基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基
-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯;
(8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二乙基氨基)乙基)-N-甲基氨基甲酰氧
基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-
三烯-11-交酯; (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-((4-异丁基高哌嗪-1-基)羰
基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交
酯; (8E,12E,14E)-7-((4-乙基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基
-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯;
(8E,12E,14E)-7-((4-丁基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基
-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯;
(8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌
嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯;
(8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(哌啶-1-
基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯;
(8E,12E,14E)-7-((4-(2,2-二甲基丙基)高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟
基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯; 和

(8E,12E,14E)-3,6,16-三羟基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯。

23、权利要求 1 的化合物，选自：

(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯；
(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯；
(8E,12E,14E)-7-((4-环己基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯；
(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯；
(8E,12E,14E)-7-((4-环庚基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯；和
(8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二乙基氨基)乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯。

24、含有权利要求 1-23 任一项所述的化合物、其可药用盐或其水合物作为活性组分的药物。

25、含有权利要求 1-23 任一项所述的化合物、其可药用盐或其水合物作为活性组分的药物组合物。

26、权利要求 24 的药物，它是预防或治疗调节基因表达对其有效的疾病的药物。

27、权利要求 24 的药物，它是预防或治疗抑制 VEGF 生成对其有效的疾病的药物。

28、权利要求 24 的药物，它是预防或治疗抗血管生成作用对其有效的疾病的药物。

29、权利要求 24 的药物，它是血管生成抑制剂。

30、权利要求 24 的药物，它是抗肿瘤剂。

31、权利要求 24 的药物，它是治疗血管瘤的治疗剂。

32、权利要求 24 的药物，它是癌转移抑制剂。

33、权利要求 24 的药物，它是治疗视网膜新血管生成或糖尿病性视网膜病变的治疗剂。

34、权利要求 24 的药物，它是治疗炎性疾病的治疗剂。

35、权利要求 24 的药物，它是治疗包括变形性关节炎、风湿性关节炎、牛皮癣和迟发性过敏反应在内的炎性疾病的治疗剂。

36、权利要求 24 的药物，它是治疗动脉粥样硬化的治疗剂。

37、权利要求 24 的药物，它是治疗实体癌的治疗剂。

38、权利要求 37 的药物，其中的实体癌是肺癌、脑肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、结肠癌或黑素瘤。

- 39、权利要求 24 的药物，它是治疗白血病的治疗剂。
- 40、权利要求 24 的药物，它是基于调节基因表达的抗肿瘤剂。
- 41、权利要求 24 的药物，它是基于抑制 VEGF 生成的抗肿瘤剂。
- 42、权利要求 24 的药物，它是基于血管生成抑制作用的抗肿瘤剂。
- 43、一种预防或治疗调节基因表达对其有效的疾病的方法，它包括给予病人药理学有效剂量的权利要求 24 的药物。
- 44、一种预防或治疗抑制 VEGF 生成对其有效的疾病的方法，它包括给予病人药理学有效剂量的权利要求 24 的药物。
- 45、一种预防或治疗抑制血管生成对其有效的疾病的方法，它包括给予病人药理学有效剂量的权利要求 24 的药物；
- 46、权利要求 1-23 任一项所述的化合物、其可药用盐或其水合物在制备用于预防或治疗调节基因表达对其有效的疾病的药物中的用途。
- 47、权利要求 1-23 任一项所述的化合物、其可药用盐或其水合物在制备用于预防或治疗抑制 VEGF 生成对其有效的疾病的药物中的用途。
- 48、权利要求 1-23 任一项所述的化合物、其可药用盐或其水合物在制备用于预防或治疗抑制血管生成对其有效的疾病的药物中的用途。
- 49、权利要求 1-23 任一项所述的化合物、其可药用盐或其水合物在制备用于预防或治疗实体癌的药物中的用途。

新的生理活性物质

技术领域

本发明涉及用作药物的 12-元环大环内酯化合物、其制备及其应用。

发明背景

具有细胞毒性的化合物已被用作抗肿瘤剂，并且利用细胞毒性作为指标进行了很多筛选。结果，大多数现存的抗肿瘤剂对肿瘤细胞有影响并同时影响细胞增殖活跃的正常组织，例如骨髓、肠上皮等。因此，病人的 QOL 仍未充分改善。

此外，尽管预期用抗肿瘤剂治疗白血病是相当有效的，但并不能说一定对实体瘤有效。因此迫切需要提供对实体瘤有效并且非常安全的抗肿瘤剂。

已利用体外细胞毒性作为指标对微生物发酵产物进行了筛选，预期它们也可以用作抗肿瘤剂。已发现了很多具有细胞毒性的化合物，然而，大多数仅显示具有体外细胞毒性，只有少数化合物显示具有体内抗肿瘤活性，并且极少数的化合物显示对实体瘤有效。

发明公开

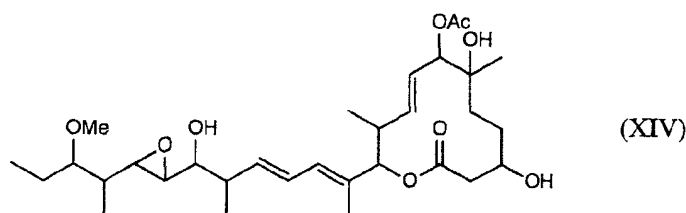
本发明的目的是从微生物发酵产物或其衍生物中找到不仅在体外而且在体内也具有抗肿瘤活性并且对实体瘤也具有抗肿瘤活性的化合物。

通常认为正常细胞的肿瘤生成是由细胞中发生基因突变和异常基因表达引起的。因此，本发明人基于肿瘤细胞的生长可通过改变肿瘤细胞的基因表达来抑制，即，肿瘤细胞的生长可通过改变致癌基因或肿瘤抑制基因的基因表达或通过改变细胞周期中涉及的基因表达来控制的推论进行了精密研究。本发明人认为改变基因表达的化合物，特别是抑制缺氧条件下

VEGF (血管内皮生长因子)生成的化合物能够抑制肿瘤周围的血管生成并且具有对实体癌的抗肿瘤活性。于是,他们利用缺氧条件下 U251 细胞的 VEGF 生成作为指标来筛选微生物发酵产物及其衍生物。结果,本发明者发现了新的生理活性化合物,12-元环大环内酯化合物,即 11107 及其类似物,它们可抑制 VEGF 在体外缺氧条件下生成,并且还抑制体内实体肿瘤细胞的生长。

本发明人还发现 11107 类似物中 11107D 即使在水溶液中也是稳定的,并且通过对 11107D 进行化学修饰获得的化合物(下文将这些化合物称作 11107D 衍生物)继承了 11107D 的水溶液稳定性并且更大程度地抑制体内实验中实体肿瘤细胞的生长。基于这些发现完成了本发明。

作为结构与本发明化合物十分类似的 12-元环大环内酯化合物的相关技术,可以提到由式表示(XIV)的 12-元环大环内酯化合物 FD-895 (JP-A 4-352783):

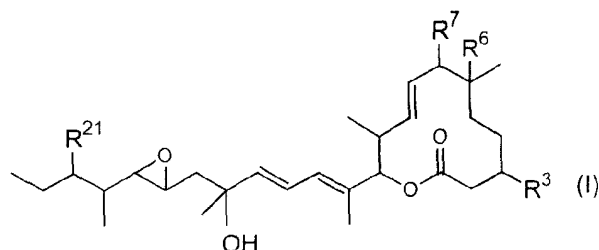


其中公开了 FD-895 具有抑制 RPM-1640 培养基中 P388 鼠白血病细胞、L-1210 鼠白血病细胞和 HL-60 人白血病细胞的体外细胞生长抑制活性(第 6 列,表 2)。然而,据报道 FD-895 在用 P388 鼠白血病细胞进行的体内实验中未显示具有抗肿瘤活性(Seki-Asano M.等人, J. Antibiotics, 47, 1395-1401, 1994)。

此外,如下所述,FD-895 的水溶液是不稳定的并且预期在给药时不适宜与输液一起混合。因此,不能说 FD-895 具有充分的抗肿瘤剂特性。

因此,本发明涉及:

(1) 由式(I)表示的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 彼此相同或不同并且各自表示

1) 羟基或与 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 所连接的碳原子一起形成的氧代基, 条件是 R^6 被限定为羟基,

2) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,

3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,

4) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷氧基,

5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷氧基,

6) $RCO-O-$ (其中 R 表示

a) 氢原子,

b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,

c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,

d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,

e) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,

f) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,

g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,

h) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,

i) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,

j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳氧基或

k) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳氧基),

7) $R^{S1}R^{S2}R^{S3}SiO-$ (其中 R^{S1} 、 R^{S2} 和 R^{S3} 彼此相同或不同并且各自表示

a) C_{1-6} 烷基或

b) C_{6-14} 芳基),

8) 卤原子,

9) $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ (其中 R^M 表示

- a) 单键,
- b) $-\text{CO}-\text{O}-$,
- c) $-\text{SO}_2-\text{O}-$,
- d) $-\text{CS}-\text{O}-$ 或

e) $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}^3}-$ (其中 R^{N^3} 表示氢原子或未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基),
条件是 b)-e)中最左边的各键与氮原子连接; 并且
 R^{N^1} 和 R^{N^2} 彼此相同或不同并且各自表示

- a) 氢原子,
 - b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
 - c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
 - d) 未取代的或取代的脂肪族 C_{2-22} 酰基,
 - e) 未取代的或取代的芳族 C_{7-15} 酰基,
 - f) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
 - g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
 - h) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
 - i) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基磺酰基,
 - j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基磺酰基,
 - k) 未取代的或取代的由 R^{N^1} 和 R^{N^2} 与 R^{N^1} 和 R^{N^2} 所连接的氮原子一起形成的 3 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基,
 - l) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
 - m) 未取代的或取代的 C_{3-14} 环烷基或
 - n) 未取代的或取代的 3 至 14 元非芳族杂环基),
- 10) $\text{R}^{\text{N}^4}\text{SO}_2-\text{O}-$ (其中 R^{N^4} 表示
- a) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
 - b) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
 - c) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
 - d) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,
 - e) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳氧基,

- f) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳氧基,
- g) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷氧基或
- h) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷氧基),

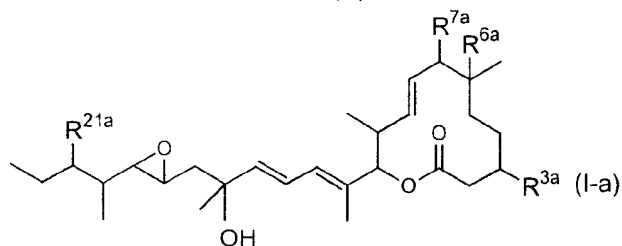
11) $(R^{N5}O)_2PO-O-$ (其中 R^{N5} 表示

- a) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
- b) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
- c) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- d) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- e) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基或
- f) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基),

12) $(R^{N1}R^{N2}N)_2PO-O-$ (其中 R^{N1} 和 R^{N2} 具有如上所定义的相同的含义) 或

13) $(R^{N1}R^{N2}N)(R^{N5}O)PO-O-$ (其中 R^{N1} 、 R^{N2} 和 R^{N5} 具有如上所定义的相同的含义), 条件是其中 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 都为羟基的化合物, 和其中 R^3 、 R^6 和 R^{21} 都为羟基并且 R^7 为乙酰氧基的化合物除外);

(2) 由式(I-a)表示的(1)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 和 R^{21a} 彼此相同或不同并且各自表示

1) 羟基或与 R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 和 R^{21a} 所连接的碳原子一起形成的氧代基, 条件是 R^{6a} 被限定为羟基,

2) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,

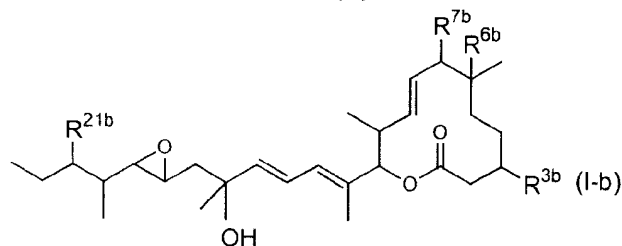
3) R^aCO-O- (其中 R^a 表示

- a) 氢原子,
- b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,

- c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
 - d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
 - e) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
 - f) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
 - g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
 - h) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
 - i) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,
 - j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳氧基或
 - k) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳氧基),
- 4) $R^{aS1}R^{aS2}R^{aS3}SiO-$ (其中 R^{aS1} 、 R^{aS2} 和 R^{aS3} 彼此相同或不同并且各自表示
- a) C_{1-6} 烷基或
 - b) C_{6-14} 芳基),
- 5) 卤原子或
- 6) $R^{aN1}R^{aN2}N-R^{aM}-$ (其中 R^{aM} 表示
- a) 单键,
 - b) $-CO-O-$,
 - c) $-SO_2-O-$,
 - d) $-CS-O-$ 或
 - e) $-CO-NR^{aN3}-$ (其中 R^{aN3} 表示氢原子或未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基, 条件是 b)-e)中最左边的各键与氮原子连接); 并且
- R^{aN1} 和 R^{aN2} 彼此相同或不同并且各自表示
- a) 氢原子,
 - b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
 - c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
 - d) 未取代的或取代的脂肪族 C_{2-22} 酰基,
 - e) 未取代的或取代的芳族 C_{7-15} 酰基,
 - f) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,

- g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- h) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
- i) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基磺酰基,
- j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基磺酰基,
- k) 未取代的或取代的由 R^{aN1} 和 R^{aN2} 与 R^{aN1} 和 R^{aN2} 所连接的氮原子一起形成的 3 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基,
- l) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- m) 未取代的或取代的 C_{3-14} 环烷基或
- n) 未取代的或取代的 3 至 14 元非芳族杂环基));

(3) 由式(I-b)表示的(1)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{3b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 和 R^{21b} 彼此相同或不同并且各自表示

- 1) 羟基或与 R^{3b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 和 R^{21b} 所连接的碳原子一起形成的氧代基, 条件是 R^{6b} 被限定为羟基,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
- 3) R^bCO-O- (其中 R^b 表示
 - a) 氢原子,
 - b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
 - c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
 - d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
 - e) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
 - f) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
 - g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
 - h) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,

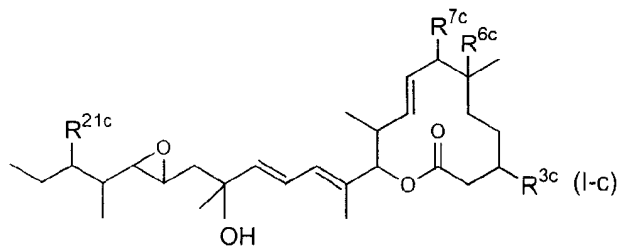
- i) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
- j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基或
- k) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基),
- 4) $R^{bS1}R^{bS2}R^{bS3}SiO-$ (其中 R^{bS1} 、 R^{bS2} 和 R^{bS3} 彼此相同或不同并且各自表示

 - a) C_{1-6} 烷基或
 - b) C_{6-14} 芳基)或
 - 5) $R^{bN1}R^{bN2}N-R^{bM}-$ (其中 R^{bM} 表示

 - a) $-CO-O-$ 或
 - b) $-CS-O-$, 条件是 a)-b)中最左边的各键与氮原子连接; 并且 R^{bN1} 和 R^{bN2} 彼此相同或不同并且各自表示

 - a) 氢原子,
 - b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
 - c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
 - d) 未取代的或取代的脂肪族 C_{2-22} 酰基,
 - e) 未取代的或取代的芳族 C_{7-15} 酰基,
 - f) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
 - g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
 - h) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
 - i) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基磺酰基,
 - j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基磺酰基,
 - k) 未取代的或取代的由 R^{bN1} 和 R^{bN2} 与 R^{bN1} 和 R^{bN2} 所连接的氮原子一起形成的 3 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基,
 - l) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
 - m) 未取代的或取代的 C_{3-14} 环烷基或
 - n) 未取代的或取代的 3 至 14 元非芳族杂环基));

(4) 由式(I-c)表示的(1)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{3c} 、 R^{6c} 、 R^{7c} 和 R^{21c} 彼此相同或不同并且各自表示

1) 羟基或与 R^{3c} 、 R^{6c} 、 R^{7c} 和 R^{21c} 所连接的碳原子一起形成的氧代基, 条件是 R^{6c} 被限定为羟基,

2) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,

3) R^cCO-O- (其中 R^c 表示

a) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,

b) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,

c) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基或

d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳氧基),

4) $R^{cS1}R^{cS2}R^{cS3}SiO-$ (其中 R^{cS1} 、 R^{cS2} 和 R^{cS3} 彼此相同或不同且各自表示

a) C_{1-6} 烷基或

b) C_{6-14} 芳基)或

5) $R^{cN1}R^{cN2}N-R^{cM}-$ (其中 R^{cM} 表示

a) $-CO-O-$ 或

b) $-CS-O-$, 条件是 a)-b)中最左边的各键与氮原子连接; 并且

R^{cN1} 和 R^{cN2} 彼此相同或不同并且各自表示

a) 氢原子,

b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,

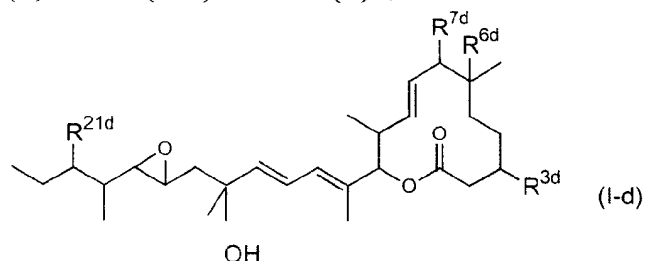
c) 未取代的或取代的由 R^{cN1} 和 R^{cN2} 与 R^{cN1} 和 R^{cN2} 所连接的氮原子一起形成的 3 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基,

d) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,

e) 未取代的或取代的 C_{3-14} 环烷基或

f) 未取代的或取代的 3 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基));

(5) 由式(I-d)表示的(1)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{3d} 表示

- 1) 羟基或与 R^{3d} 所连接的碳原子一起形成的氧代基,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
- 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,
- 4) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷氧基,
- 5) R^dCO-O- (其中 R^d 表示
 - a) 氢原子,
 - b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
 - c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
 - d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
 - e) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
 - f) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
 - g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
 - h) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
 - i) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,
 - j) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳氧基或
 - k) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳氧基)或
- 6) $R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O-$ (其中 R^{dN1} 和 R^{dN2} 彼此相同或不同并且各自表示
 - a) 氢原子,
 - b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
 - c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,
 - d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
 - e) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,

- f) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基,
- g) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- h) 未取代的或取代的 C_{3-14} 环烷基,
- i) 未取代的或取代的 3 至 14 元非芳族杂环基或
- j) 未取代的或取代的由 R^{dN1} 和 R^{dN2} 与 R^{dN1} 和 R^{dN2} 所连接的氮原子一起形成的 3 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基); 并且 R^{6d} 、 R^{7d} 和 R^{21d} 彼此相同或不同并且各自表示

1) 羟基或与 R^{6d} 、 R^{7d} 和 R^{21d} 所连接的碳原子一起形成的氧代基, 条件是 R^{6d} 被限定为羟基,

- 2) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
- 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,
- 4) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷氧基,
- 5) R^dCO-O- (其中 R^d 具有如上所定义的相同的含义),
- 6) $R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O-$ (其中 R^{dN1} 和 R^{dN2} 具有如上所定义的相同的含义),
- 7) $R^{dN1}R^{dN2}N-SO_2-O-$ (其中 R^{dN1} 和 R^{dN2} 具有如上所定义的相同的含义),
- 8) $R^{dN1}R^{dN2}N-CS-O-$ (其中 R^{dN1} 和 R^{dN2} 具有如上所定义的相同的含义),
- 9) $R^{dN3}SO_2-O-$ (其中 R^{dN3} 表示

- a) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
- b) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷氧基,
- c) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷氧基,
- d) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- e) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳氧基,
- f) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳氧基,
- g) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷氧基或
- h) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷氧基),
- 10) $(R^{dN5}O)_2PO-$ (其中 R^{dN5} 表示
- a) 未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基,
- b) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-22} 烷基,

- c) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- d) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- e) 未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基或
- f) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基),

11) $(R^{dN1}R^{dN2}N)_2PO-$ (其中 R^{dN1} 和 R^{dN2} 具有如上所定义的相同的含义) 或

12) $(R^{dN1}R^{dN2}N)(R^{dN5}O)PO-$ (其中 R^{dN1} 、 R^{dN2} 和 R^{dN5} 具有如上所定义的相同的含义), 条件是其中 R^{3d} 、 R^{6d} 、 R^{7d} 和 R^{21d} 都为羟基的化合物, 和其中 R^{3d} 、 R^{6d} 和 R^{21d} 为羟基并且 R^{7d} 为乙酰氧基的化合物除外);

(6) (1)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物, 其中 R^6 和/或 R^7 表示 $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ (其中 R^M 表示

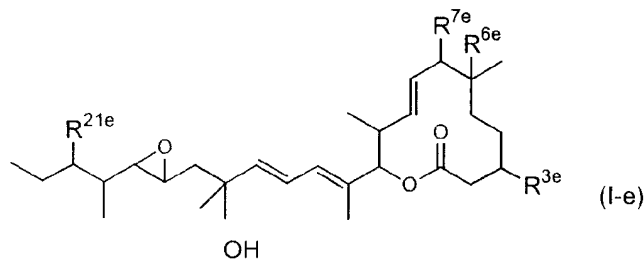
a) $-CO-O-$ 或

b) $-CS-O-$; 并且

R^{N1} 和 R^{N2} 具有如上所定义的相同的含义, 条件是 a)和 b)中最左边的各键与氮原子连接);

(7) (1)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物, 其中 R^{21} 为与 R^{21} 所连接的碳原子一起形成的氧代基;

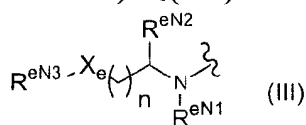
(8) 由式(I-e)表示的(5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{3e} 和 R^{21e} 彼此相同或不同并且各自表示

- 1) 羟基或与 R^{3e} 和 R^{21e} 所连接的碳原子一起形成的氧代基,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷氧基,

- 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷氧基,
- 4) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷氧基,
- 5) 未取代的或取代的脂肪族 C_{2-6} 酰氧基或
- 6) $R^{eN1}R^{eN2}N-CO-O-$ (其中 R^{eN1} 和 R^{eN2} 彼此相同或不同并且各自表示
 - A) 氢原子或
 - B) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基); 并且 R^{6e} 和 R^{7e} 彼此相同或不同并且各自表示
 - 1) 羟基或与 R^{6e} 和 R^{7e} 所连接的碳原子一起形成的氧代基, 条件是 R^{6e} 被限定为羟基,
 - 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷氧基,
 - 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷氧基,
 - 4) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷氧基,
 - 5) 未取代的或取代的脂肪族 C_{2-6} 酰氧基或
 - 6) $R^eC(=Y^e)-O-$ (其中 Y^e 表示氧原子或硫原子; 并且 R^e 表示
 - a) 氢原子,
 - b) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
 - c) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
 - d) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
 - e) 式(III):



(式中,

A) n 表示整数 0-4;

X_e 表示

- i) -CHR^{eN4}-,
- ii) -NR^{eN5}-,
- iii) -O-,
- iv) -S-,

v) -SO-或

vi) -SO₂-;

R^{eN1} 表示

i) 氢原子或

ii) C₁₋₆ 烷基;

R^{eN2} 表示

i) 氢原子或

ii) C₁₋₆ 烷基;

R^{eN3} 和 R^{eN4} 彼此相同或不同并且各自表示

i) 氢原子,

ii) 未取代的或取代的 C₁₋₆ 烷基,

iii) 未取代的或取代的不饱和 C₂₋₁₀ 烷基,

iv) 未取代的或取代的 C₆₋₁₄ 芳基,

v) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,

vi) 未取代的或取代的 C₇₋₁₀ 芳烷基,

vii) 未取代的或取代的 C₃₋₈ 环烷基,

viii) 未取代的或取代的 C₄₋₉ 环烷基烷基,

ix) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,

x) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基,

xi) -NR^{eN6}R^{eN7} (其中 R^{eN6} 和 R^{eN7} 彼此相同或不同并且各自表示氢原子或未取代的或取代的 C₁₋₆ 烷基)或

xii) 未取代的或取代的由 R^{eN3} 和 R^{eN4} 与 R^{eN3} 和 R^{eN4} 所连接的碳原子一起形成的 5 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基; 并且

R^{eN5} 表示

i) 氢原子,

ii) 未取代的或取代的 C₁₋₆ 烷基,

iii) 未取代的或取代的不饱和 C₂₋₁₀ 烷基,

- iv) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- v) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- vi) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
- vii) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
- viii) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
- ix) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- x) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基或

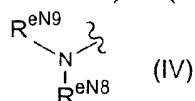
xi) 未取代的或取代的由 R^{eN3} 和 R^{eN5} 与 R^{eN3} 和 R^{eN5} 所连接的氮原子一起形成的 5 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基,

B) X_e 、 n 、 R^{eN3} 、 R^{eN4} 和 R^{eN5} 各自表示如上所定义的基团; 并且 R^{eN1} 和 R^{eN2} 一起形成未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基,

C) X_e 、 n 、 R^{eN2} 、 R^{eN4} 和 R^{eN5} 各自表示如上所定义的基团; 并且 R^{eN1} 和 R^{eN3} 一起形成未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基或

D) X_e 、 n 、 R^{eN1} 、 R^{eN4} 和 R^{eN5} 各自表示如上所定义的基团; 并且 R^{eN2} 和 R^{eN3} 一起形成未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基)或

f) 式(IV):



(式中, R^{eN8} 和 R^{eN9} 彼此相同或不同并且各自表示

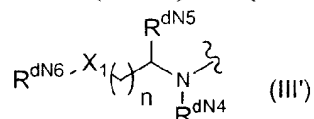
- i) 氢原子,
- ii) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- iii) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- iv) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- v) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基或
- vi) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基));

(9) (5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物, 其中 R^{6d} 和/或 R^{7d} 表示 $R^{d1}C(=Y^{d1})-O-$ (其中 Y^{d1} 表示氧原子或硫原子; 并且 R^{d1} 表示

- 1) 氢原子,

- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基或
- 4) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基);

(10) (5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物，其中 R^{6d} 和/或 R^{7d} 表示 $R^{d2}C(=Y^{d2})-O-$ (其中 Y^{d2} 表示氧原子或硫原子；并且 R^{d2} 表示式(III'):



(式中, n 表示整数 0-4; X_1 表示

- 1) $-\text{CHR}^{\text{dN}7}-$,
- 2) $-\text{NR}^{\text{dN}8}-$,
- 3) $-\text{O}-$,
- 4) $-\text{S}-$,
- 5) $-\text{SO}-$ 或
- 6) $-\text{SO}_2-$;

R^{dN4} 和 R^{dN5} 彼此相同或不同并且各自表示

- 1) 氢原子或
- 2) C_{1-6} 烷基;

R^{dN6} 和 R^{dN7} 彼此相同或不同并且各自表示

- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,
- 4) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- 5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- 6) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
- 7) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
- 8) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
- 9) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,

10) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基,

11) $-\text{NR}^{\text{dN}9}\text{R}^{\text{dN}10}$ (其中 $\text{R}^{\text{dN}9}$ 和 $\text{R}^{\text{dN}10}$ 彼此相同或不同并且各自表示氢原子或未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基)或

12) 未取代的或取代的由 $\text{R}^{\text{dN}6}$ 和 $\text{R}^{\text{dN}7}$ 一起形成的 5 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基; 并且 $\text{R}^{\text{dN}8}$ 表示

1) 氢原子,

2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,

3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,

4) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,

5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,

6) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,

7) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,

8) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,

9) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,

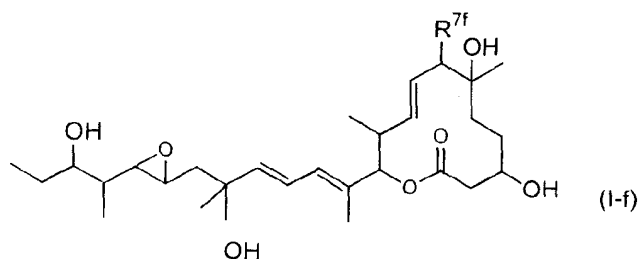
10) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基,

11) 未取代的或取代的由 $\text{R}^{\text{dN}4}$ 、 $\text{R}^{\text{dN}5}$ 或 $\text{R}^{\text{dN}6}$ 与 $\text{R}^{\text{dN}4}$ 、 $\text{R}^{\text{dN}5}$ 和 $\text{R}^{\text{dN}6}$ 所连接的氮原子一起形成的 5 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基或

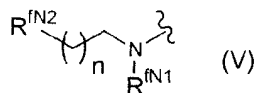
12) 未取代的或取代的由选自 $\text{R}^{\text{dN}4}$ 、 $\text{R}^{\text{dN}5}$ 和 $\text{R}^{\text{dN}6}$ 的两个取代基与其所连接的氮原子一起形成的 5 至 14 元非芳族杂环基, 该非芳族杂环基可以带有取代基));

(11) (10)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物, 其中 X_1 表示 $-\text{NR}^{\text{dN}8}-$ (其中 $\text{NR}^{\text{dN}8}$ 具有如上所定义的相同的含义);

(12) 由式(I-f)表示的(5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7f} 表示 $R^fC(=Y^f)-O-$ (其中 Y^f 表示氧原子或硫原子; 并且 R^f 表示式(V):



(其中 n 表示整数 0-4;

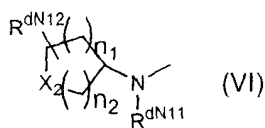
R^{fN1} 表示

- 1) 氢原子,
- 2) 甲基或
- 3) 乙基; 并且

R^{fN2} 表示

- 1) 氢原子,
- 2) 甲基氨基,
- 3) 二甲基氨基,
- 4) 乙基氨基,
- 5) 二乙基氨基,
- 6) 乙基甲基氨基,
- 7) 吡啶基,
- 8) 吡咯烷-1-基,
- 9) 哌啶-1-基,
- 10) 吗啉-4-基或
- 11) 4-甲基哌嗪-1-基));

(13) (5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物, 其中 R^{6d} 和/或 R^{7d} 表示 $R^{d3}CO-O-$ (其中 R^{d3} 表示式(VI):



(其中 n_1 和 n_2 彼此相同或不同并且各自表示整数 0-4;

X_2 表示

- 1) $-\text{CHR}^{\text{dN13}}-$,
- 2) $-\text{NR}^{\text{dN14}}-$,
- 3) $-\text{O}-$,
- 4) $-\text{S}-$,
- 5) $-\text{SO}-$ 或
- 6) $-\text{SO}_2-$;

R^{dN11} 表示

- 1) 氢原子或
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{dN12} 表示

- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基或
- 4) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基;

R^{dN13} 表示

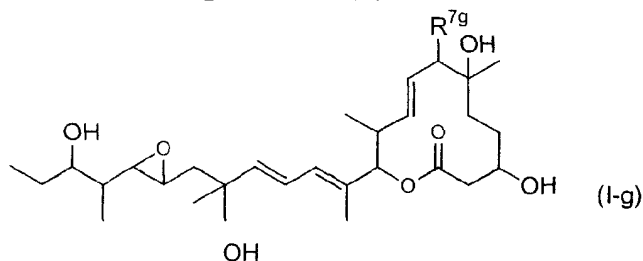
- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,
- 4) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- 5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- 6) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
- 7) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
- 8) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
- 9) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,

10) $-\text{NR}^{\text{dN15}}\text{R}^{\text{dN16}}$ (其中 R^{dN15} 和 R^{dN16} 彼此相同或不同并且各自表示氢原子或未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基)或

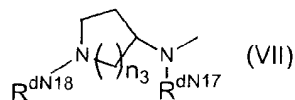
11) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基; 并且 R^{dN14} 表示

- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,
- 4) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- 5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- 6) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
- 7) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
- 8) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
- 9) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基或
- 10) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基));

(14) 由式(I-g)表示的(5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7g} 表示 $\text{R}^g\text{CO-O-}$ (其中 R^g 表示式(VII):



(其中 n_3 表示 1 或 2;

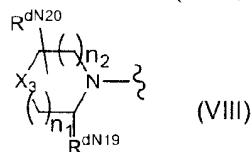
R^{dN17} 表示

- 1) 氢原子,
- 2) 甲基或
- 3) 乙基; 并且

R^{dN18} 表示

- 1) 氢原子,
- 2) 甲基或
- 3) 乙基));

(15) (5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物, 其中 R^{6d} 和/或 R^{7d} 表示 $R^{d4}CO-O-$ (其中 R^{d4} 表示式(VIII):



(其中 n_1 和 n_2 彼此相同或不同并且各自表示整数 0-4;

X_3 表示

- 1) $-CHR^{dN21}-$,
- 2) $-NR^{dN22}-$,
- 3) $-O-$,
- 4) $-S-$,
- 5) $-SO-$ 或
- 6) $-SO_2-$;

R^{dN19} 表示

- 1) 氢原子或
- 2) C_{1-6} 烷基;

R^{dN20} 表示

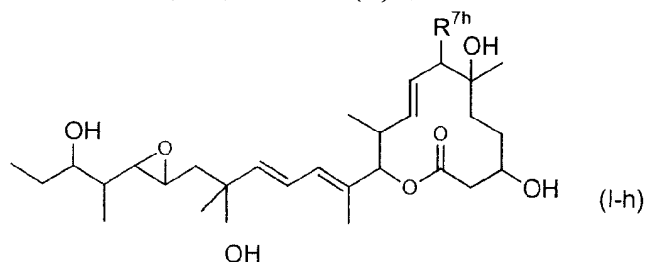
- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基或
- 4) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基;

R^{dN21} 表示

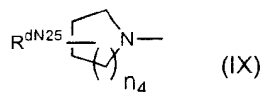
- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,

- 4) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷氧基,
- 5) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- 6) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- 7) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
- 8) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
- 9) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
- 10) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基,
- 11) $-NR^{dN23}R^{dN24}$ (其中 R^{dN23} 和 R^{dN24} 彼此相同或不同并且各自表示氢原子或未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基)或
- 12) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基; 并且 R^{dN22} 表示
 - 1) 氢原子,
 - 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
 - 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,
 - 4) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
 - 5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
 - 6) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
 - 7) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
 - 8) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
 - 9) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基或
 - 10) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基));

(16) 由式(I-h)表示的(5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7h} 表示 R^hCO-O- (其中 R^h 表示式(IX):

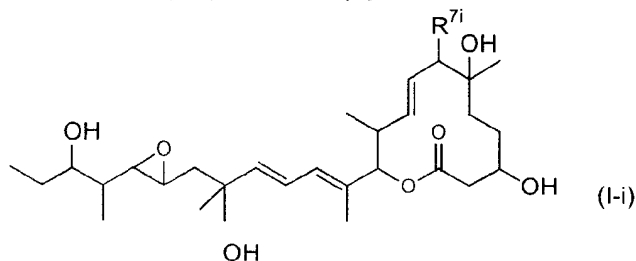


(其中 n_4 表示整数 1-3; 并且

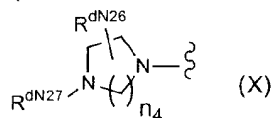
R^{dN25} 表示

- 1) 氨基,
- 2) 甲基氨基,
- 3) 二甲基氨基,
- 4) 吡咯烷-1-基,
- 5) 哌啶-1-基或
- 6) 吗啉-4-基))));

(17) 由式(I-i)表示的(5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7i} 表示 $R^i\text{CO-O-}$ (其中 R^i 表示式(X):



(其中 n_4 表示整数 1-3;

R^{dN26} 表示

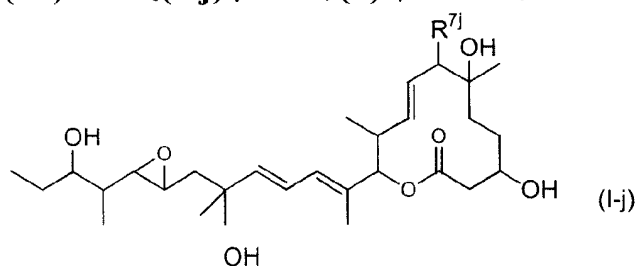
- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基或
- 4) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基; 并且

R^{dN27} 表示

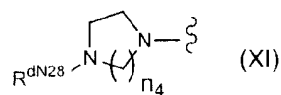
- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,

- 3) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
- 4) 未取代的或取代的 3-8-元非芳族杂环基,
- 5) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- 6) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- 7) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
- 8) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基或
- 9) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基));

(18) 由式(I-j)表示的(5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7j} 表示 R^jCO-O- (其中 R^j 表示式(XI):

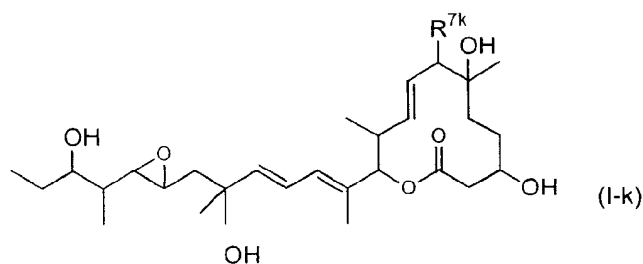


(其中 n_4 表示整数 1-3; 并且

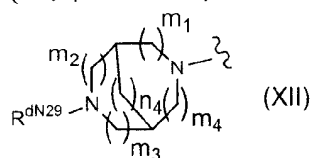
R^{dN28} 表示

- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) C_{3-8} 环烷基,
- 4) C_{4-9} 环烷基烷基,
- 5) C_{7-10} 芳烷基,
- 6) 吡啶基或
- 7) 四氢吡喃基));

(19) 由式(I-k)表示的(5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7k} 表示 $R^k\text{CO-O-}$ (其中 R^k 表示式(XII):



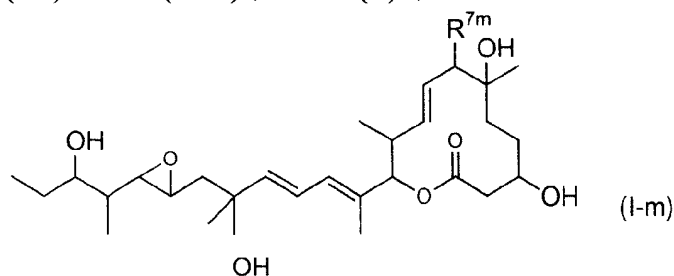
(其中 m_1 、 m_2 、 m_3 和 m_4 彼此相同或不同并且各自表示 0 或 1;

n_4 表示整数 1-3; 并且

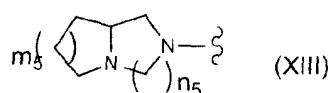
R^{dN29} 表示

- 1) 氢原子,
- 2) 未取代的或取代的 C_{1-6} 烷基,
- 3) 未取代的或取代的不饱和 C_{2-10} 烷基,
- 4) 未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基,
- 5) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基,
- 6) 未取代的或取代的 C_{7-10} 芳烷基,
- 7) 未取代的或取代的 C_{3-8} 环烷基,
- 8) 未取代的或取代的 C_{4-9} 环烷基烷基,
- 9) 未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基或
- 10) 未取代的或取代的 5 至 14 元非芳族杂环基));

(20) 由式(I-m)表示的(5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:

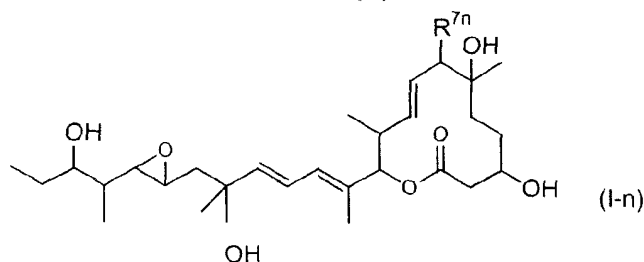


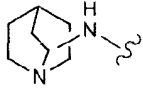
(式中, R^{7m} 表示 $R^m\text{CO-O-}$ (其中 R^m 表示式(XIII):



(其中 m_5 表示整数 1-3; 并且 n_5 表示 2 或 3));

(21) 由式(I-n)表示的(5)中描述的化合物、其可药用盐或其水合物:



(式中, R^{7n} 表示 $R^n\text{CO-O-}$ (其中 R^n 为由式(XIV):  (XIV) 表示的基团));

(22) (1)中描述的化合物, 选自:

(8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二甲基氨基)乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 6); (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 9); (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 12); (8E,12E,14E)-7-((4-丁基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 16); (8E,12E,14E)-7-((4-乙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 21); (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 25); (8E,12E,14E)-7-((4-环己基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物

26) (8E,12E,14E)-7-((4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 27); (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 31); (8E,12E,14E)-7-((4-(环丙基甲基)高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 36); (8E,12E,14E)-7-((4-环戊基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 38); (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 44); (8E,12E,14E)-7-((4-环庚基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 45); (8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二乙基氨基)乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 75); (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-((4-异丁基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 54); (8E,12E,14E)-7-((4-乙基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 63); (8E,12E,14E)-7-((4-丁基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 64); (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 85); (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 109); (8E,12E,14E)-7-((4-(2,2-二甲基丙基)高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 69); 和 (8E,12E,14E)-3,6,16-三羟基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌

嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 131);

(23) (1)中描述的化合物, 选自:

(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 9);

(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 12);

(8E,12E,14E)-7-((4-环己基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 26);

(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 44);

(8E,12E,14E)-7-((4-环庚基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 45);

和(8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二乙基氨基)乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 75);

(24) 含有(1)-(23)中任一项所述的化合物、其可药用盐或其水合物作为活性组分的药物;

(25) 含有(1)-(23)中任一项所述的化合物、其可药用盐或其水合物作为活性组分的药物组合物;

(26) (24)中描述的药物,它是预防或治疗调节基因表达对其有效的疾病的药物;

(27) (24)中描述的药物,它是预防或治疗抑制 VEGF 生成对其有效的疾病的药物;

(28) (24)中描述的药物,它是预防或治疗抗血管生成作用对其有效的疾病的药物;

- (29) (24)中描述的药物，它是抗血管生成抑制剂；
- (30) (24)中描述的药物，它是抗肿瘤剂；
- (31) (24)中描述的药物，它是治疗血管瘤的治疗剂；
- (32) (24)中描述的药物，它是癌转移抑制剂；
- (33) (24)中描述的药物，它是治疗视网膜新血管生成或糖尿病性视网膜病变的治疗剂；
- (34) (24)中描述的药物，它是治疗炎症性疾病的治疗剂；
- (35) (24)中描述的药物，它是治疗包括变形性关节炎、风湿性关节炎、牛皮癣和迟发性过敏反应在内的炎症性疾病的治疗剂；
- (36) (24)中描述的药物，它是治疗动脉粥样硬化的治疗剂；
- (37) (24)中描述的药物，它是治疗实体癌的治疗剂；
- (38) (37)中描述的药物，其中的实体癌是肺癌、脑肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、结肠癌或黑素瘤；
- (39) (24)中描述的药物，它是治疗白血病的治疗剂；
- (40) (24)中描述的药物，它是基于调节基因表达的抗肿瘤剂；
- (41) (24)中描述的药物，它是基于抑制 VEGF 生成的抗肿瘤剂；
- (42) (24)中描述的药物，它是基于血管生成抑制作用的抗肿瘤剂；
- (43) 一种预防或治疗调节基因表达对其有效的疾病的方法，它包括给予病人药理学有效剂量的(24)中描述的药物；
- (44) 一种预防或治疗抑制 VEGF 生成对其有效的疾病的方法，它包括给予病人药理学有效剂量的(24)中描述的药物；
- (45) 一种预防或治疗抑制血管生成对其有效的疾病的方法，它包括给予病人药理学有效剂量的(24)中描述的药物；
- (46) (1)-(23)中任一项所述的化合物、其可药用盐或其水合物在制备用于预防或治疗调节基因表达对其有效的疾病的药物中的用途；
- (47) (1)-(23)中任一项所述的化合物、其可药用盐或其水合物在制备用于预防或治疗抑制 VEGF 生成对其有效的疾病的药物中的用途；

(48) (1)-(23)中任一项所述的化合物、其可药用盐或其水合物在制备用于预防或治疗抑制血管生成对其有效的疾病的药物中的用途；和

(49) (1)-(23)中任一项所述的化合物、其可药用盐或其水合物在制备预防或治疗实体癌的药物中的用途。

以下举例说明本说明书中使用的术语、符号等。

在本申请说明书中，本发明化合物的化学式可通过便利的平面化学式来举例说明，但所述化合物可包括某些由所述化学式描述的异构体。本发明可包括所有异构体和异构体混合物，如由所述化合物构型产生的几何异构体、基于不对称碳原子的光学异构体、旋光异构体、立体异构体和互变异构体的混合物。本发明不限制于便利的化学式，并且可包括其异构体或其混合物。因此，当本发明化合物分子中具有不对称碳，并且存在其光学活性物质和外消旋物时，本发明包括任一形式。此外，当存在多形态结晶时，本发明晶形不特别限制于一种形式中，并且任一晶形都可以是单一的或所述晶形的混合物。本发明由式(I)表示的化合物或其可盐可以是无水化物或水合物，并且都包括在本发明中。由本发明式(I)化合物体内分解产生的代谢物以及本发明式(I)化合物的前药或其盐也包含在本发明内。

本申请说明书中所使用的“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。其中，例如氟原子、氯原子或溴原子是优选的，其中氟原子或氯原子是特别优选的。

本申请说明书中所使用的“C₁₋₂₂ 烷基”是指含有 1-22 个碳原子的直链或支链烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1-丙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基或正癸基；优选含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、

叔丁基或正戊基；并且更优选，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

本申请说明书中所使用的“不饱和 C_{2-22} 烷基”是指含有 2-22 个碳原子的直链或支链链烯基或含有 2-22 个碳原子直链或支链链炔基，如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基、1,3-己二烯基、1,5-己二烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-乙炔基-2-丙炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-戊炔基、1-己炔基、1,3-己二炔基或 1,5-己二炔基。优选是指含有 2-10 个碳原子的直链或支链链烯基或含有 2-10 个碳原子的直链或支链链炔基，如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、3,7-二甲基-2,6-辛二烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基或 3-甲基-1-丙炔基。

本申请说明书中所使用的“ C_{6-14} 芳基”是指含有 6-14 个碳原子的芳族环烷基，并包括单环基团和稠合环如二环基团和三环基团。其实例为苯基、茚基、1-萘基、2-萘基、蒽基、庚搭烯基、吲达省基、茈基、芴基、非那烯基、菲基和蒽基；其中优选的实例为苯基、1-萘基或 2-萘基。

本申请说明书中所使用的“5 至 14 元杂芳基”是指含有一个或多个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的 5 至 14 元单环、二环或三环芳族杂环基。其优选的实例为含氮芳族杂环基如吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、四唑基、苯并三唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、中氮茚基、嘌呤基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、咪唑并三嗪基、吡嗪并吡嗪基、吡啶基、菲啶基、吡唑基、吡唑啉基(carbazolinyl)、萘嵌间二氮杂苯基、菲咯啉基、吩嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑并吡啶基或吡唑并吡啶基；含硫芳族杂环基如噻吩基或苯并噻吩基；和含氧芳族杂环基如呋喃基、吡喃基、环戊二烯并吡喃基、苯并呋喃基或异苯并呋喃基；含有两个或多个不同杂原子的芳族杂环基，如噻唑基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、吩噻嗪基、异噻

唑基、呋唑基、吩噻嗪基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、噁二唑基、吡唑并噁唑基、咪唑并噻唑基、噻吩并呋喃基、呋喃并吡咯基或吡啶并恶嗪基，其中优选的实例为噻吩基、呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

本申请说明书中所使用的“3至14元非芳族杂环基”是指含有一个或多个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的3至14元单环、二环或三环非芳族杂环基。其优选的实例为吡丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、高哌啶基、高哌嗪基、咪唑基、吡唑烷基、咪唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、咪唑啉基、噁唑啉基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基、1,4-二氮杂二环[4.3.0]壬基、奎宁环基、四氢呋喃基和四氢噻吩基。非芳族杂环基也包括由吡啶酮环衍生的基团，和非芳族稠合环(例如，由邻苯二甲酰亚胺环或琥珀酰亚胺环衍生的基团)。

本申请说明书中所使用的“C₇₋₂₂芳烷基”是指其中可取代部分被上述定义的“C₆₋₁₄芳基”取代的上述定义的基团“C₁₋₂₂烷基”。其具体的实例为苄基、苯乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、1-萘基甲基和2-萘基甲基，其中含有7-10个碳原子的芳烷基如苄基或苯乙基是优选的。

本申请说明书中所使用的“5至14元杂芳烷基”是指其中可取代部分被上述定义的“5至14元杂芳基”取代的上述定义的基团“C₁₋₂₂烷基”。其具体的实例为噻吩基甲基、呋喃基甲基、吡啶基甲基、哒嗪基甲基、嘧啶基甲基和吡嗪基甲基，其中优选的实例为噻吩基甲基、呋喃基甲基或吡啶基甲基。

本申请说明书中所使用的“C₃₋₁₄环烷基”是指含有3-14个碳原子的环烷基，其适宜的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基，其中优选的实例为环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

本申请说明书中所使用的“C₄₋₉环烷基烷基”是指其中可取代部分被上述定义的“C₃₋₁₄环烷基”取代的上述定义的基团“C₁₋₂₂烷基”。其具体的

实例为环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基和环辛基甲基，其中优选的实例为环丙基甲基、环丁基甲基或环戊基甲基。

本申请说明书中所使用的“C₁₋₂₂ 烷氧基”是指其末端连接氧原子的上述定义的基团“C₁₋₂₂ 烷基”。其适宜的实例为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲戊氧基、正己氧基、异己氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基和己氧基，其中优选的实例为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、异丁氧基或 2,2-二甲基丙氧基。

本申请说明书中所使用的“不饱和 C₂₋₂₂ 烷氧基”是指其末端连接氧原子的上述定义的基团“不饱和 C₂₋₂₂ 烷基”。其适宜的实例为乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、异丙烯氧基、2-甲基-1-丙烯氧基、2-甲基-2-丙烯氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、1-戊烯氧基、1-己烯氧基、1,3-己二烯氧基、1,5-己二烯氧基、炔丙氧基和 2-丁炔氧基，其中优选的实例为烯丙氧基、炔丙氧基或 2-丁炔氧基。

本申请说明书中所使用的“C₆₋₁₄ 芳氧基”是指其末端连接氧原子的上述定义的基团“C₆₋₁₄ 芳基”。其具体的实例为苯氧基、茛氧基、1-萘氧基、2-萘氧基、萵氧基、庚搭烯氧基、吲达省氧基、茈氧基、芴氧基、非那烯氧基、菲氧基和蒽氧基，其中优选的实例为苯氧基、1-萘氧基或 2-萘氧基。

本申请说明书中所使用的“C₇₋₂₂ 芳烷氧基”是指其末端连接氧原子的上述定义的基团“C₇₋₂₂ 芳烷基”。其具体的实例为苄氧基、苯乙氧基、3-苯基丙氧基、4-苯基丁氧基、1-萘基甲氧基和 2-萘基甲氧基，其中优选的实例为苄氧基。

本申请说明书中所使用的“5 至 14 元杂芳烷氧基”是指其末端连接氧原子的上述定义的基团“5 至 14 元杂芳烷基”。其具体的实例为噻吩基甲氧基、呋喃基甲氧基、吡啶基甲氧基、哒嗪基甲氧基、嘧啶基甲氧基和吡

噻基甲氧基，其中优选的实例为噻吩基甲氧基、呋喃基甲氧基或吡啶基甲氧基。

本申请说明书中所使用的“5至14元杂芳氧基”是指其末端连接氧原子的上述定义的基团“5至14元杂芳基”。其具体的实例为吡咯氧基、吡啶氧基、哒嗪氧基、嘧啶氧基、吡嗪氧基、三唑氧基、四唑氧基、苯并三唑氧基、吡唑氧基、咪唑氧基、苯并咪唑氧基、引哚氧基、异引哚氧基、中氮茛氧基、嘌呤氧基、引唑氧基、喹啉氧基、异喹啉氧基、喹嗪氧基、2,3-二氮杂萘氧基、1,5-二氮杂萘氧基、喹喔啉氧基、喹唑啉氧基、噌啉氧基、蝶啶氧基、咪唑并三嗪氧基、吡嗪并哒嗪氧基、吡啶氧基、菲啶氧基、咔唑氧基、咔唑啉基氧基、萘嵌间二氮杂苯氧基(perimidinyloxy)、菲咯啉氧基、吩嗪氧基、咪唑并吡啶氧基、咪唑并嘧啶氧基、吡唑并吡啶氧基、吡唑并吡啶氧基、噻吩氧基、苯并噻吩氧基、呋喃氧基、吡喃氧基、环戊二烯并吡喃氧基、苯并呋喃氧基、异苯并呋喃氧基、噻唑氧基、异噻唑氧基、苯并噻唑氧基、苯并噻二唑氧基、吩噻嗪氧基、异噁唑氧基、呋咱氧基、吩噁嗪氧基、噁唑氧基、异噁唑氧基、苯并噁唑氧基、噁二唑氧基、吡唑并噁唑氧基、咪唑并噻唑氧基、噻吩并呋喃氧基、呋喃并吡咯氧基、吡啶并噁嗪氧基，其中优选的实例为噻吩氧基、吡啶氧基、嘧啶氧基或吡嗪氧基。

本申请说明书中所使用的“脂肪族 C_{2-22} 酰基”是指其末端连接羰基的上述定义的基团“ C_{1-22} 烷基”或“不饱和 C_{2-22} 烷基”。其实例为乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基、硬脂酰基、花生酰基、丙烯酰基、丙炔酰基、丁烯酰基、异丁烯酰基、油酰基和亚油酰基，其中优选的实例为含有2-6个碳原子的酰基，如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基或丙烯酰基。

本申请说明书中所使用的“芳族 C_{7-15} 酰基”是指其末端连接羰基的上述定义的基团“ C_{6-14} 芳基”或“5至14元杂芳基”。其实例为苯甲酰基、1-

萘甲酰基、2-萘甲酰基、吡啶甲酰基、烟酰基、异烟酰基、呋喃甲酰基和噻吩羰基，其中优选的实例为苯甲酰基、吡啶甲酰基、烟酰基或异烟酰基。

本申请说明书中所使用的“C₁₋₂₂ 烷基磺酰基”是指连接上述定义的“C₁₋₂₂ 烷基”的磺酰基。其具体的实例为甲磺酰基、乙磺酰基、正丙磺酰基和异丙磺酰基，其中优选的实例为甲磺酰基。

本申请说明书中所使用的“C₆₋₁₄ 芳基磺酰基”是指连接上述定义的“C₆₋₁₄ 芳基”的磺酰基。其具体的实例为苯磺酰基、1-萘磺酰基和 2-萘磺酰基，其中优选的实例为苯磺酰基。

本申请说明书中所使用的“脂肪族 C₂₋₂₂ 酰氧基”是指其末端连接氧原子的上述定义的基团“脂肪族 C₂₋₂₂ 酰基”。其具体的实例为乙酰氧基、丙酰氧基和丙烯酰氧基，其中优选的实例为乙酰氧基或丙酰氧基。

本申请说明书中所使用的“C₂₋₂₂ 烷氧基羰基”是指其末端连接羰基的上述定义的基团“C₁₋₂₂ 烷氧基”。其实例为甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基和叔丁氧基羰基，其中优选的实例为乙氧基羰基、异丙氧基羰基或叔丁氧基羰基。

本申请说明书中所使用的“不饱和 C₃₋₂₂ 烷氧基羰基”是指其末端连接羰基的上述定义的基团“不饱和 C₂₋₂₂ 烷氧基”。其实例为乙烯氧基羰基、烯丙氧基羰基、1-丙烯氧基羰基、异丙烯氧基羰基、炔丙氧基羰基和 2-丁炔氧基羰基，其中优选的实例为烯丙氧基羰基。

本申请说明书中所使用的“C₁₋₂₂ 烷硫基”是指其末端连接硫原子的上述定义的基团“C₁₋₂₂ 烷基”。其实例为甲硫基、乙硫基、正丙硫基和异丙硫基，其中优选的实例为甲硫基或乙硫基。

本申请说明书中所使用的“C₁₋₂₂ 烷基亚磺酰基”是指其末端连接亚磺酰基的上述定义的基团“C₁₋₂₂ 烷基”。其实例为甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基和异丙基亚磺酰基，其中优选的实例为甲基亚磺酰基或乙基亚磺酰基。

本申请说明书中所使用的“C₁₋₂₂ 烷基磺酰氧基”是指其末端连接氧原子的上述定义的基团“C₁₋₂₂ 烷基磺酰基”。其实例为甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、正丙磺酰氧基和异丙磺酰氧基，其中优选的实例为甲磺酰氧基。

本申请说明书中所使用的术语“未取代的或取代的”中的取代基可以是一个或多个基团，选自：

- (1) 卤原子，
- (2) 羟基、
- (3) 巯基、
- (4) 硝基、
- (5) 亚硝基、
- (6) 氰基、
- (7) 羧基、
- (8) 羟基磺酰基、
- (9) 氨基、
- (10) C₁₋₂₂ 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)，
- (11) 不饱和 C₂₋₂₂ 烷基(例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和 3-丁炔基)，
- (12) C₆₋₁₄ 芳基(例如苯基、1-萘基和 2-萘基)，
- (13) 5 至 14 元杂芳基(例如噻吩基，呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基)，
- (14) 3 至 14 元非芳族杂环基(例如吡丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、高哌啶基、高哌嗪基、咪唑基、吡唑烷基、咪唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、咪唑啉基、噁唑啉基和奎宁环基)，
- (15) C₃₋₁₄ 环烷基(例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基)，
- (16) C₁₋₂₂ 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、仲丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基)，

- (17) 不饱和 C_{2-22} 烷氧基(例如乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、异丙烯氧基、乙炔氧基、1-丙炔氧基、2-丙炔氧基、1-丁炔氧基和 2-丁炔氧基),
- (18) C_{6-14} 芳氧基(例如苯氧基、1-萘氧基和 2-萘氧基),
- (19) C_{7-22} 芳烷氧基(例如苄氧基、苯乙氧基、3-苯基丙氧基、4-苯基丁氧基、1-萘基甲氧基和 2-萘基甲氧基),
- (20) 5 至 14 元杂芳烷氧基(例如噻吩基甲氧基、呋喃基甲氧基、吡啶基甲氧基、哒嗪基甲氧基、嘧啶基甲氧基和吡嗪基甲氧基),
- (21) 5 至 14 元杂芳氧基(例如噻吩氧基、呋喃氧基、吡啶氧基、哒嗪氧基、嘧啶氧基和吡嗪氧基),
- (22) 脂肪族 C_{2-22} 酰基(例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基、硬脂酰基、花生酰基、丙烯酰基、丙炔酰基、丁烯酰基、异丁烯酰基、油酰基和亚油酰基),
- (23) 芳族 C_{7-15} 酰基(例如苯甲酰基、1-萘甲酰基和 2-萘甲酰基),
- (24) 脂肪族 C_{2-22} 酰氧基(例如乙酰氧基、丙酰氧基和丙烯酰氧基),
- (25) C_{2-22} 烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基和叔丁氧基羰基),
- (26) 不饱和 C_{3-22} 烷氧基羰基(例如乙烯氧基羰基、烯丙氧基羰基、1-丙烯氧基羰基、2-丙烯氧基羰基、异丙烯氧基羰基、炔丙氧基羰基和 2-丁炔氧基羰基),
- (27) C_{1-22} 烷硫基(例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基和异丙硫基),
- (28) C_{1-22} 烷基亚磺酰基(例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基和异丙基亚磺酰基),
- (29) C_{1-22} 烷基磺酰基(例如甲磺酰基、乙磺酰基、正丙磺酰基和异丙磺酰基),
- (30) C_{6-14} 芳基磺酰基(例如苯磺酰基、1-萘磺酰基和 2-萘磺酰基),
- (31) C_{1-22} 烷基磺酰氧基(例如甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、正丙磺酰氧基和异丙磺酰氧基),

(32) 氨基甲酰基, 和

(33) 甲酰基。

其中, 优选的实例为氨基、 C_{1-22} 烷基、不饱和的 C_{2-22} 烷基、 C_{6-14} 芳基、5 至 14 元杂芳基、3 至 14 元非芳族杂环基和 C_{3-14} 环烷基, 并且更优选的实例为氨基、 C_{1-22} 烷基、3 至 14 元非芳族杂环基和 C_{3-14} 环烷基。上述(9) 氨基和(31) 氨基甲酰基作为“未取代的或取代的”中的取代基可各自进一步被一个或两个 C_{1-22} 烷基、不饱和 C_{2-22} 烷基或 C_{6-14} 芳基取代。

下文将说明本发明式(I)化合物。

式(I)化合物抑制缺氧条件下 VEGF 的生成并具有抑制体内实体肿瘤细胞生长的活性。其中, 式(I-a)化合物是优选的, 其中式(I-b)化合物是更优选的并且式(I-c)化合物是特别有利的。

式(I)化合物的结构特征在于 6-位侧链和/或 7-位侧链, 更优选的化合物可如式(I-d)化合物定义。除式(I-d)化合物外, 其中 R^{21} 与其所连接的碳原子一起形成氧代基的式(I)化合物属于具有良好活性的化合物。在式(I-d)化合物的更优选化合物的具体实例中, 本发明上述“5.”-“19.”的化合物可以作为实例。

下文举例说明优选的式(I)化合物实例。优选的化合物包括在随后的实施例中所描述的化合物, 包括, 例如化合物 6、化合物 9、化合物 12、化合物 15、化合物 16、化合物 20、化合物 21、化合物 22、化合物 25、化合物 26、化合物 27、化合物 31、化合物 34、化合物 36、化合物 38、化合物 39、化合物 40、化合物 41、化合物 43、化合物 44、化合物 45、化合物 48、化合物 51、化合物 53、化合物 54、化合物 55、化合物 57、化合物 58、化合物 62、化合物 63、化合物 64、化合物 65、化合物 69、化合物 70、化合物 72、化合物 74、化合物 75、化合物 77、化合物 79、化合物 85、化合物 88、化合物 105、化合物 106、化合物 108、化合物 109 和化合物 131。其中, 更优选的化合物的实例为化合物 6、化合物 9、化合物 12、化合物 16、化合物 21、化合物 25、化合物 26、化合物 27、化合物 31、化合物 36、化合物 38、化合物 44、化合物 45、化合物 54、化合物 63、化合物 64、化合

物 69、化合物 75、化合物 85、化合物 109 和化合物 131，其中，例如化合物 9、化合物 12、化合物 26、化合物 44、化合物 45 和化合物 75 是特别优选的。

然后，举例说明本发明式(I)化合物的制备。

可通过如下方法制备式(I)化合物：将属于链霉菌属的具有在需氧条件下产生生物活性物质 11107D [式(I)化合物，其中 R^3 、 R^6 和 R^{21} 为羟基、并且 R^7 为乙酰氧基]能力的菌株进行培养，从微生物细胞和培养基中收集化合物，并按照常规方法化学修饰所得到的作为关键化合物的化合物。

下面举例说明制备 11107D 的方法。

可用下列保藏的微生物菌株作为生产 11107D 的微生物。菌株国际保藏于独立行政法人产业技术综合研究所、国际专利生物保藏中心(IPOD) (日本 305-8566 茨城县筑波市东 1 丁目 1 番地 1 中央第 6)。具体地说，链霉菌 Mer-11107 以 FERM P-18144 被保藏在工业技术院生命工学工业技术研究所(日本 305-8566 茨城县筑波市东 1 丁目 1 番 3 号)。进一步将其以 FERM BP-7812 国际保藏在独立行政法人产业技术综合研究所、国际专利生物保藏中心(IPOD) (日本 305-8566 茨城县筑波市东 1 丁目 1 番地 1 中央第 6)。

生产 11107D 的菌株没有特别限定并且也包括所述菌株的各种变体，只要所述菌株属于链霉菌属并且具有产生 11107D 的能力。除上述菌株外，所述菌株的实例为链霉菌属 A-1532、链霉菌属 A-1533 和链霉菌属 A-1534。这些菌株也分别以 FERM BP-7849、FERM BP-7850 和 FERM BP-7851 被国际保藏在独立行政法人产业技术综合研究所、国际专利生物保藏中心(IPOD) (日本 305-8566 茨城县筑波市东 1 丁目 1 番地 1 中央第 6)。

下文详细描述 1、分离的微生物的性质，2、微生物的发酵方法和 3、在 11107D 的制备中活性物质的纯化方法。

1、分离的微生物的性质

在本发明使用的菌株中，预期可使用任一属于链霉菌属并且具有产生 11107D 能力的菌株。然而，在本发明使用的有代表性的菌株中，举例说明

本发明者称作“Mer-11107 菌株”的菌株。该菌株的分类学性质如下。

(1)、形态学特性

气生盘旋形菌丝从该菌株的营养菌丝中伸长出来。在成熟的气生菌丝的边缘形成由大约 10-20 个筒形孢子组成的孢子链。孢子的大小大约为 $0.7 \times 1.0 \mu\text{m}$ ，孢子的表面是光滑的，未观察到具体的器官如孢子囊、菌核和鞭毛。

(2)、在各种不同培养基中的培养特征

下文显示的是在 28°C 下，在各种不同的培养基中培养 2 周后菌株的培养特征。用圆括号中显示的颜色协调手册(Container Corporation of America)中的色名和代码描述色调。

1) 酵母膏-麦芽膏琼脂培养基

菌株生长良好，气生菌丝在表面上生长出来，并且观察到浅灰色的孢子(淡灰色；d)。菌落的反面是淡甜瓜黄色(3ea)。未产生可溶性色素。

2) 燕麦片琼脂培养基

菌株中等程度生长，气生菌丝略微地在表面生长出来，并且观察到灰色孢子(灰色；g)。菌落的反面是天然的棕褐色(4gc)或油灰色(1 1/2ec)。未产生可溶性色素。

3) 无机盐-淀粉琼脂培养基

菌株生长良好，气生菌丝在表面上生长出来，并且观察到浅灰色的孢子(灰色；e)。菌落的反面是浅黄褐色(4ig)或灰色(g)。未产生可溶性色素。

4) 甘油-天冬酰胺酸琼脂培养基

菌株生长良好，气生菌丝在表面上生长出来，观察到白色孢子(白色；a)。菌落的反面是珍珠粉色(3ca)。未产生可溶性色素。

5) 胨-酵母膏-铁琼脂培养基

菌株生长差，气生菌丝未在表面上生长。菌落的反面是淡甜瓜黄色(3ea)。未产生可溶性色素。

6) 酪氨酸琼脂培养基

菌株生长良好，气生菌丝在表面上生长出来，观察到白色孢子(白色；

a)。菌落的反面是珍珠粉色(3ca)。未产生可溶性色素。

(3) 利用各种不同的碳源

将各种不同的碳源加到 Pridham-Gottlieb 琼脂培养基中，在 28°C 下培养 2 周后菌株的生长情况显示如下。

1) L-阿拉伯糖	±
2) D-木糖	±
3) D-葡萄糖	+
4) D-果糖	+
5) 蔗糖	+
6) 肌醇	+
7) L-鼠李糖	-
8) D-甘露醇	+
9) D-棉子糖	+

(+: 阳性, ±: 弱阳性, -: 阴性)

(4) 生理学特性

菌株生理学特性显示如下。

(a) 生长温度的范围(酵母膏-麦芽膏琼脂培养基, 培养 2 周) 12°C-37°C

(b) 最佳温度范围(酵母膏-麦芽膏琼脂培养基, 培养 2 周) 21°C-33°C

(c) 明胶液化(葡萄糖-胨-明胶琼脂培养基) 阴性

(d) 牛奶絮凝 (脱脂乳琼脂培养基) 阴性

(e) 牛奶胨化(脱脂乳琼脂培养基) 阴性

(f) 淀粉水解(无机盐-淀粉琼脂培养基) 阳性

(g) 形成暗黑色色素(胨-酵母膏-铁琼脂培养基) 阴性

(酪氨酸培养基) 阴性

(h) 产生硫化氢 (胨-酵母膏-铁琼脂培养基) 阴性

(i) 产生硝酸盐(含有 0.1%硝酸钾的肉汤) 阴性

(j) 氯化钠容许量(酵母膏-麦芽膏琼脂培养基, 培养 2 周) 在盐含量为 4% 或更少的条件下生长

(5) 化学分类学

从本菌株的细胞壁中检测 LL-二氨基庚二酸和甘氨酸。

从上述微生物特征看，本菌株是链霉菌属菌株。因此，本发明者将本微生物菌株称作链霉菌属 Mer-11107 并且已将该菌株以 FERM P-18144 保藏在工业技术院生命工学工业技术研究所。

2、生产菌的发酵方法

本发明的生理活性物质 11107D 可通过将所述菌株在营养源培养基上培养并进行需氧发酵来制备。用于产生生理活性物质 11107D 的菌株不限制于上述菌株，属于链霉菌属并且具有产生 11107D 能力的任一菌株都可用于本发明中。

上述微生物发酵方法可按照一般的微生物发酵方法进行，但优选在需氧条件如摇荡培养下进行或利用液体培养基通风-搅拌发酵。培养用的培养基可以是含有可被链霉菌属微生物利用的营养源的培养基，因此可利用所有不同的合成、半-合成培养基、有机培养基等。作为培养基成分的碳源，可使用葡萄糖、蔗糖、果糖、甘油、糊精、淀粉、糖蜜、豆油等单一成分或其组合。作为氮源，可使用有机氮源如药物培养基(pharma media)、胨、肉膏、大豆粉、酪蛋白、氨基酸、酵母膏和尿素，无机氮源如硝酸钠和硫酸铵中的单一成分或其组合。因此，例如，需要时可加入和使用盐如氯化钠、氯化钾、碳酸钙、硫酸镁、磷酸钠、磷酸钾和氯化钴；重金属盐、维生素如维生素 B 或生物素。此外，当培养期间起泡明显时，需要时，培养基中可适当地加入各种不同的消泡剂。当加入消泡剂时，要求其使用浓度不会对目标产物的生成产生不良影响，例如，理想的使用浓度为 0.05% 或更少。

培养条件可在微生物菌株生长良好并且可产生上述物质的范围内适当地选择。例如，培养基的 pH 大约为 5-9，并且一般优选在中性附近。发酵的温度通常保持在 20°C-40°C 并且优选为 28°C-35°C。发酵周期大约为 2-8 天，并且通常大约为 3-5 天。上述发酵条件可按照所使用微生物的种类和性质、外界条件等改变，不用说，可以选择最佳条件。培养肉汤中积聚

的本发明生理学活性物质 11107D 可利用其性质通过通常的分离方法如溶剂提取方法和吸附树脂方法收集。

例如, 生理学活性物质 11107D 也可以通过使用链霉菌属微生物(例如, 链霉菌属 AB-1704 菌株(FERM P-18999))和使用 11107B 物质 (WO 02/060890 的实施例 A4 中描述的化合物)制备, 如参考实施例 6-10 所述。

3、生物活性物质的纯化方法

可采用从肉汤中分离微生物代谢物的一般分离和纯化方法以在发酵后从培养基中收集 11107D。例如, 下列所有方法可能都符合, 如用有机溶剂, 通常用甲醇、乙醇、丁醇、乙酸乙酯或氯仿提取; 各种不同的离子交换色谱法; 利用 Sephadex LH-20 进行的凝胶过滤色谱法; 通过吸收色谱法, 通常通过使用活性炭或硅胶或通过薄层色谱法进行的吸附和解吸附处理; 或高效液相色谱法, 通常通过使用反相柱的高效液相色谱法。此外, 11107D 的纯化方法不特别限制于本文所显示的方法。

化合物 11107D 可通过单独或联合或重复使用这些方法进行分离和纯化。

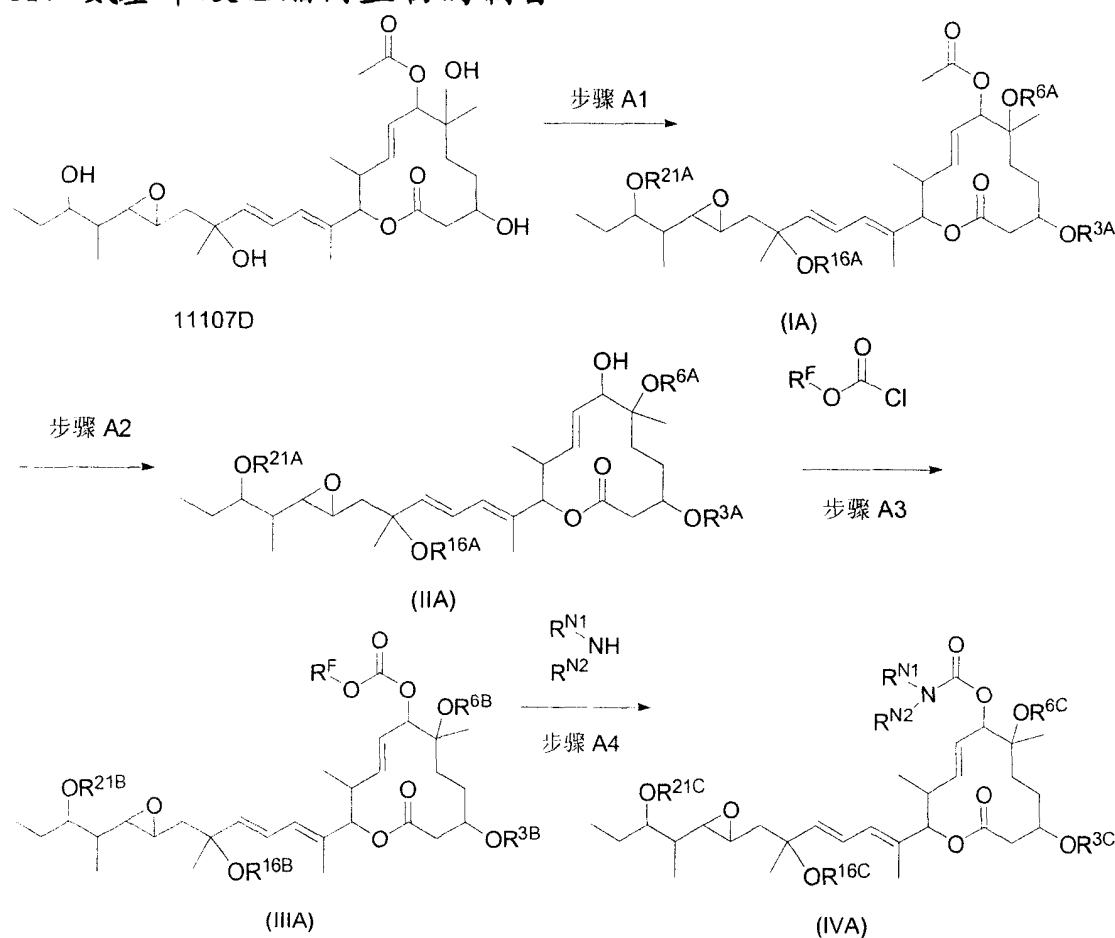
下面说明除 11107D 之外的式(I)化合物的制备。

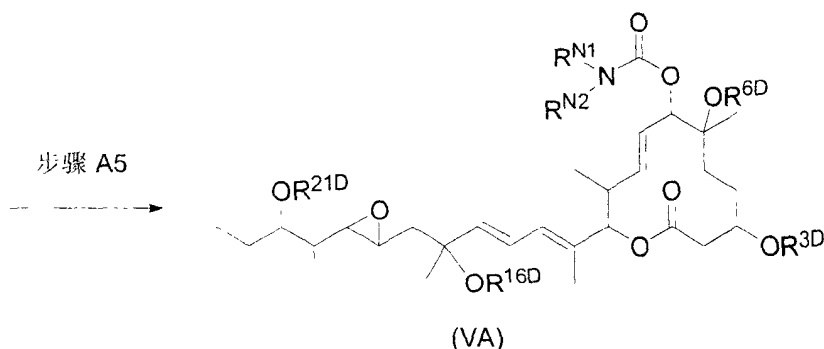
式(I)化合物可按照一般有机合成方法, 用分离并纯化的 11107D 作为原料通过所述化合物的羟基和/或乙酰氧基的转化来合成。合成方法的一般实例为 A、氨基甲酸乙酯衍生物的制备, B、硫代氨基甲酸乙酯衍生物的制备, C、醚衍生物的制备, D、酯衍生物的制备, E、磷酸酯或氨基磷酸酯衍生物的制备, F、硫酸酯或氨基硫酸酯衍生物的制备, G、卤素衍生物的制备, H、磺酸酯衍生物的制备, I、胺衍生物的制备和 J、通过羟基氧化制备氧代衍生物。羟基保护基的引入和消除可根据需要、并根据所述保护基的类型和与所述制备相关的化合物的稳定性通过文献中描述的方法(有机合成中的保护基, T. W. Greene, John Wiley & Sons, Inc. 第 3 版)或其类似的方法进行。式(I)化合物可通过利用引入和消除羟基保护基的反应和上述适当组合的制备方法制备。更具体地, 其中 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 为上述 9)中所列出的取代基的式(I)化合物可通过使用氨基甲酸乙酯衍生物

的制备、硫代氨基甲酸乙酯衍生物的制备、氨基硫酸酯的制备或胺衍生物的制备来制备；那些其中 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 为上述 2)-5) 中所列出的取代基的化合物可通过使用醚衍生物的制备来制备；那些其中 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 为上述 6) 中所列出的取代基的化合物可通过使用酯衍生物的制备来制备；那些其中 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 为上述 11)-13) 中所列出的取代基的化合物可通过使用磷酸酯或氨基磷酸酯衍生物的制备来制备；那些其中 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 为上述 10) 中所列出的取代基的化合物可通过使用硫酸酯或磺酸酯衍生物的制备来制备；那些其中 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 为上述 8) 中所列出的取代基的化合物可通过使用卤素衍生物的制备来制备；那些其中 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 为上述 7) 中所列出的取代基的化合物可通过使用引入和消除羟基-保护基的反应制备；并且其中 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{21} 为上述 1) 中所列出的取代基的氧代衍生物可通过使用通过羟基氧化制备氧代衍生物来制备。

下面说明制备式(I)化合物的合成方法。

A、氨基甲酸乙酯衍生物的制备





式中, R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} 和 R^{21A} 各自表示氢原子或保护基, 条件是 R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} 和 R^{21A} 不同时表示氢原子; R^{3B} 、 R^{6B} 、 R^{16B} 和 R^{21B} 各自表示氢原子、保护基或由式 $R^F\text{O-CO-}$ (其中 R^F 表示未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基) 表示的基团, 条件是 R^{3B} 、 R^{6B} 、 R^{16B} 和 R^{21B} 不同时表示氢原子; R^{3C} 、 R^{6C} 、 R^{16C} 和 R^{21C} 各自表示氢原子、保护基或由式 $R^{N1}R^{N2}\text{N-CO-}$ (其中 R^{N1} 和 R^{N2} 各自表示如上所定义的基团) 表示的基团; 并且 R^{3D} 、 R^{6D} 、 R^{16D} 和 R^{21D} 各自表示氢原子或由式 $R^{N1}R^{N2}\text{N-CO-}$ (其中 R^{N1} 和 R^{N2} 各自表示如上所定义的基团) 表示的基团。

步骤 A1 为制备式(IA)化合物的步骤。该步骤通过保护 11107D 的羟基进行。

保护羟基的反应按照有机合成化学中公知的、同时根据保护基类型而选择的方法进行。

保护基的实例为 1-乙氧基乙基、四氢吡喃基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基 S,S-二氧化物、甲氧基甲基、甲硫基甲基、甲氧基乙氧基甲基、三氯乙氧基甲基、三甲基硅烷基乙基、三甲基硅烷基乙氧基甲基、叔丁基二甲基硅烷基、三乙基硅烷基、二乙基异丙基硅烷基、三甲基硅烷基、三异丙基硅烷基、甲基-二叔丁基硅烷基、二苯基甲基硅烷基、苄基、对甲氧基苄基、对甲基苄基、对硝基苄基、对氯苄基和三苯基甲基。全部或部分羟基可以用这些保护基适当地保护。

例如, 用 1-乙氧基乙基、四氢吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢噻喃基或 4-甲氧基四氢噻喃基-S,S-二氧化物保护的羟基保护衍生物可通过在酸存在下, 用相应的乙烯基醚如乙基乙烯基醚

或二氢吡喃处理 11107D 来合成。所述酸的实例为一般的酸包括有机酸如对甲苯磺酸吡啶(PPTS)、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、乙酸、三氟乙酸或甲磺酸；和无机酸如氯化氢、硝酸、盐酸或硫酸。其中，优选的实例为对甲苯磺酸吡啶(PPTS)、对甲苯磺酸或樟脑磺酸。不具体限定反应中所使用的溶剂，但不会容易地与起始物反应的情性溶剂是适宜的。所述溶剂的实例为醚如四氢呋喃、乙醚、二异丙基醚、二噁烷和二甲氧基乙烷；卤代烃如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳和 1,2-二氯乙烷；烃如己烷、苯和甲苯；酮如丙酮和甲基乙基酮；腈如乙腈；酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡啶酮和六甲基磷酰胺；和亚砷如二甲基亚砷，其中优选的实例为二氯甲烷、氯仿或四氢呋喃。反应时间为 10 分钟-5 天并且优选为 1 天-2 天。反应温度为-78°C 至加热回流的温度并且优选为室温。对于 11107D 来说，反应中所使用的乙烯基醚和酸的量分别为 1-200 当量和 0.05-2 当量，并且优选分别为 30-50 当量和 0.1-0.3 当量。

保护基的其它实例为甲氧基甲基、甲硫基甲基、甲氧基乙氧基甲基、三氯乙氧基甲基、三甲基硅烷基乙基、三甲基硅烷基乙氧基甲基、叔丁基二甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三甲基硅烷基、二乙基异丙基硅烷基、三异丙基硅烷基、二叔丁基甲基硅烷基、二苯基甲基硅烷基、苄基、对甲氧基苄基、对甲基苄基、对硝基苄基、对氯苄基和三苯基甲基。所述羟基被保护衍生物可通过将起始物质与各保护基的氯化物、溴化物或三氟甲磺酸酯在碱存在下反应合成。所述碱为一般的有机碱或无机碱。有机碱的实例为芳族碱如咪唑、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶(本说明书中所使用的 4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基氨基吡啶和二甲基氨基吡啶具有相同的含义)、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三甲基吡啶；叔胺如 N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、三乙胺、三甲胺、二异丙基乙胺、环己基二甲胺、N-甲基吗啉或 1,8-二(二甲基氨基)萘；仲胺如二异丁胺或二环己胺；烷基锂如甲基锂或丁基锂；金属醇盐如甲醇钠或乙醇钠。无机碱的实例为碱金属氢化物如氢氧化钠或氢氧化钾；碱土金属氢化物如氢氧化钙；碱金属氢氧化物如氢氧化钠或氢氧化钾；碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯；和碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠。用

甲基硅烷基保护羟基时所用的碱的优选实例为芳族碱如咪唑或 4-二甲基氨基吡啶；和叔胺如三乙胺。不具体限制反应中所使用的溶剂，但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。所述溶剂的实例是上述惰性溶剂，其中优选的实例为四氢呋喃、二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺。反应时间为 10 分钟-3 天并且优选为 1 天-2 天。反应温度为-78°C 至加热回流的温度并且优选-10°C-50°C。对于 11107D 来说，反应中所使用的氯化物、溴化物或三氟甲磺酸酯和碱的量分别为 1-20 当量和 0.5-30 当量，优选 1-15 当量和 0.5-20 当量。

11107D 的羟基可通过选择羟基保护中所使用的试剂及其当量选择性地保护。例如，其中 3-位和 21-位羟基被选择性地保护的化合物可通过在室温下，在二氯甲烷中用氯代三乙基硅烷、三乙胺和 4-二甲基氨基吡啶或在 N,N-二甲基甲酰胺中用叔丁基氯代二甲基硅烷和咪唑进行反应获得。在该过程中，例如，3-位的羟基可通过控制氯代三乙基硅烷或叔丁基氯代二甲基硅烷的当量数选择性地保护。此外，也可能将 4 个羟基中的 2 个或 3 个羟基用甲基硅烷基保护，而将另外 2 个或 1 个羟基用上述乙氧基乙基等保护。

步骤 A2 是制备式(IIA)化合物的步骤。该步骤通过在惰性溶剂中用碱将式(IA)化合物的乙酰氧基转化为羟基来进行。

这里所使用碱的实例为无机碱，包括碱金属氢化物如氢化钠或氢化钾；碱土金属氢化物如氢化钙；碱金属氢氧化物如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾；碱金属碳酸盐如碳酸锂、碳酸钠或碳酸钾；碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠；和金属醇化物如甲醇锂、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇钾，以及碱如胍或氨水。优选的碱的实例为碳酸钾和胍。

除上述惰性溶剂外，这里使用的惰性溶剂的实例包括醇溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇，和水。这些溶剂可以以混合物的形式联合使用。优选的溶剂是醇溶剂或醇溶剂和卤代溶剂的混合物。反应时间为 10 分钟-5 天并且优选为 30 分钟-1 天。反应温度为-78°C 至加热回流的温度并且优选

为室温。对于化合物式(IA)来说，反应中所使用碱的量为 1-10 当量并且优选为 2-5 当量。

步骤 A3 是制备式(IIIA)化合物的步骤。该步骤通过在碱存在下用氯甲酸酯衍生物或羰基二咪唑处理式(IIA)化合物的羟基进行。氯甲酸酯衍生物的实例为 4-硝基苯基氯甲酸酯、苯基氯甲酸酯、4-氯苯基氯甲酸酯、4-溴苯基氯甲酸酯和 2,4-二硝基苯基氯甲酸酯。所述碱的实例为有机碱和无机碱，其中，例如，优选使用二异丙基乙胺、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶或氢氧化钠。不具体限制反应中所使用的溶剂，但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。所述溶剂的实例为上述惰性溶剂，其中，例如，优选使用四氢呋喃、二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺。对于式(IIA)化合物来说，反应中所使用的氯甲酸酯衍生物和碱的量分别为 1-10 当量和 1-20 当量，并且优选为 1-5 当量和 1-10 当量。反应时间为 10 分钟-30 小时并且优选为 1-4 小时。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度并且优选为 -10°C - 50°C 。

对于其中 $\text{OR}^{3\text{A}}$ 、 $\text{OR}^{6\text{A}}$ 、 $\text{OR}^{16\text{A}}$ 和 $\text{OR}^{21\text{A}}$ 中的 1-3 个羟基在步骤 A1 中尚未被保护的羟基化合物(IA)来说，所述羟基可通过步骤 A3 转化为碳酸酯基。更具体地，化合物(IA)除 7-位羟基外的其它羟基可按照与 7-位羟基相同的方法，通过用与转化为碳酸酯基的羟基数目相当量的碱和氯甲酸酯衍生物处理而转化为碳酸酯基。

步骤 A4 为制备式(IVA)化合物的步骤。该步骤可通过在惰性溶剂中，在碱存在下用可形成所需式(I)化合物的胺($\text{R}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}\text{H}$)或单独用胺处理式(IIIA)的碳酸酯进行。

这里所使用的所述胺的实例为甲胺、乙胺、丙胺、丁胺、辛胺、癸胺、环丙胺、环戊胺、环己胺、二甲胺、二乙胺、乙基甲胺、乙二胺、1,3-丙二胺、1,4-丁二胺、N,N-二甲基乙二胺、N,N-二甲基-1,3-丙二胺、N,N-二甲基-1,4-丁二胺、N,N-二乙基乙二胺、N,N-二乙基-1,3-丙二胺、N,N-二乙基-1,4-丁二胺、N,N,N'-三甲基乙二胺、N,N,N'-三甲基-1,3-丙二胺、N,N,N'-三甲基-1,4-丁二胺、N-乙基-N',N'-二甲基乙二胺、N-乙基-N',N'-二甲基-1,3-丙

二胺、N-乙基-N',N'-二甲基-1,4-丁二胺、N,N,N'-三乙基乙二胺、N,N,N'-三乙基-1,3-丙二胺、N,N,N'-三乙基-1,4-丁二胺、N,N-二乙基-N'-甲基乙二胺、N,N-二乙基-N'-甲基-1,3-丙二胺、N,N-二乙基-N'-甲基-1,4-丁二胺、N,N'-二甲基-N-苄基乙二胺、N,N'-二甲基-N-苄基-1,3-丙二胺、N-苄基-N,N'-二甲基乙二胺、N-苄基-N,N'-二甲基-1,3-丙二胺、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-二氧化物、吡咯烷、哌啶、哌嗪、高哌嗪、4-羟基哌啶、4-甲氧基哌啶、1-甲基哌嗪、1-乙基哌嗪、1-丙基哌嗪、1-丁基哌嗪、1-异丙基哌嗪、1-环丁基哌嗪、1-环戊基哌嗪、1-环己基哌嗪、1-环庚基哌嗪、1-环辛基哌嗪、1-(环丙基甲基)哌嗪、1-苄基哌嗪、1-甲基高哌嗪、1-乙基高哌嗪、1-(2-氨基乙基)吡咯烷、1-(2-(N-甲基氨基)乙基)吡咯烷)、1-(3-氨基丙基)吡咯烷、1-(3-(N-甲基氨基)丙基)吡咯烷)、1-(2-氨基乙基)哌啶、1-(2-(N-甲基氨基)乙基)哌啶)、1-(3-氨基丙基)哌啶、1-(3-(N-甲基氨基)丙基)哌啶)、4-(2-氨基乙基)吗啉、4-(2-(甲基氨基)乙基)吗啉)、4-(3-氨基丙基)吗啉、4-(3-(N-甲基氨基)丙基)吗啉)、1-(2-氨基乙基)-4-甲基哌嗪、1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪、1-(3-(N-甲基氨基)丙基)-4-甲基哌嗪、1-氨基-4-甲基哌啶、1-甲基氨基-4-甲基哌啶、1-乙基-4-(N-甲基氨基)哌啶、1-甲基氨基-4-丙基哌啶、1-丁基-4-(N-甲基氨基)哌啶、1-(N,N-二甲基氨基)哌啶、1-(N,N-二乙基氨基)哌啶、4-(吡咯烷-1-基)哌啶、4-(哌啶-1-基)哌啶、3-氨基奎宁环、3-(N-甲基氨基)奎宁环、苯胺、N-甲基苯胺、N,N-二甲基-对-苯二胺、N,N-二甲基-间-苯二胺、N,N,N'-三甲基-对-苯二胺、N,N,N'-三甲基-间-苯二胺、1-萘胺、2-萘胺、苄胺、N-甲基苄胺、苄乙胺、N-甲基苄乙胺、2-吡啶甲胺、3-吡啶甲胺、4-吡啶甲胺、N-甲基-2-吡啶甲胺、N-甲基-3-吡啶甲胺、N-甲基-4-吡啶甲胺、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷、2-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷和 1,4-二氮杂二环[4.3.0]壬烷。

碱的实例为上述有机碱和无机碱，其中，例如，优选使用二异丙基乙胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶或氢氧化钠。不具体限制反应中所使用的溶剂，但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。所述

溶剂的实例为上述惰性溶剂，其中，例如，优选使用四氢呋喃、二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺。对于式(IIIA)化合物来说，反应中所使用的胺和碱的量分别为 1-10 当量和 2-20 当量，并且优选为 1.5-5 当量和 2-10 当量。反应时间为 10 分钟-30 小时并且优选为 1-2 小时。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度并且优选为 -10°C-50°C。

式(IVA)化合物也可以通过在惰性溶剂中，在碱和/或氯化亚铜存在下用异氰酸酯处理式(IIA)化合物来制备。异氰酸酯没有具体的限制并且包括，例如，异氰酸乙酯、异氰酸甲酯和异氰酸苯酯。碱的实例为上述有机碱和无机碱，其中，例如，优选使用二异丙基乙胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶或氢氧化钠。不具体限制反应中所使用的溶剂，但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。所述溶剂的实例为上述惰性溶剂，其中，例如，优选使用四氢呋喃、二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺。对于式(IIIA)化合物来说，反应中所使用的碱和异氰酸酯的量分别为 3-100 当量和 1-20 当量，优选 5-20 当量和 3-10 当量。当使用氯化亚铜时，其量为 1-10 当量并且优选为 2-6 当量。反应时间为 10 分钟-30 小时并且优选为 1-2 小时。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度并且优选为 -10°C -50°C。

其中 OR^{3A}、OR^{6A}、OR^{16A} 和 OR^{21A} 中的 1-3 个羟基在步骤 A1 中尚未被保护的羟基化合物(IA)可通过在步骤 3 中将那些羟基转化为碳酸酯并在步骤 4 中进一步转化为氨基甲酸酯转化为含有多种氨基甲酸乙酯结构的衍生物。

步骤 A5 是制备式(VA)化合物的步骤。该步骤通过式(IVA)的氨基甲酸乙酯衍生物在惰性溶剂中经过下文提到的脱保护处理进行。羟基保护基的脱保护反应取决于保护基的类型，但通过有机合成化学中公知的方法进行。

对于被基团例如 1-乙氧基乙基、四氢吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢噻喃基或 4-甲氧基四氢噻喃基-S,S-二氧化物保护的各羟基来说，脱保护反应可以很容易地通过在惰性溶剂中用酸处理进行。所述酸的实例为上述有机酸和无机酸，其中，例如，对甲苯磺酸吡啶，对甲苯磺酸或樟脑磺酸是优选的。不具体限制反应中所使用的溶剂，

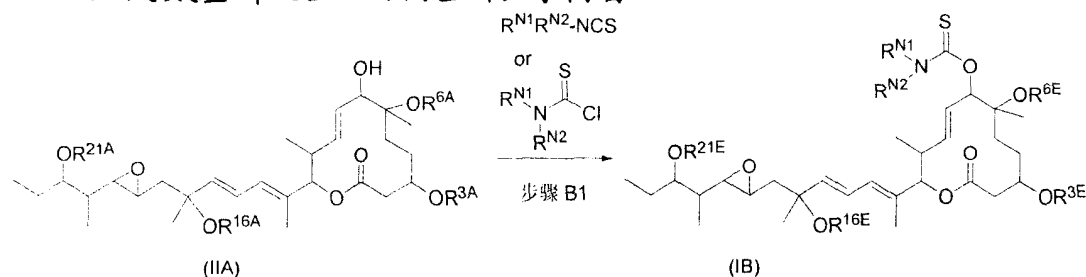
但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。其优选的实例为醇溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇，或所述醇与上述惰性溶剂的混合物。对于式(IVA)化合物来说，反应中所使用的酸的量为 0.5-5 当量并且优选 1-3 当量。反应时间为 10 分钟-10 天并且优选为 1 天-4 天。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度并且优选为 -10°C - 50°C 。

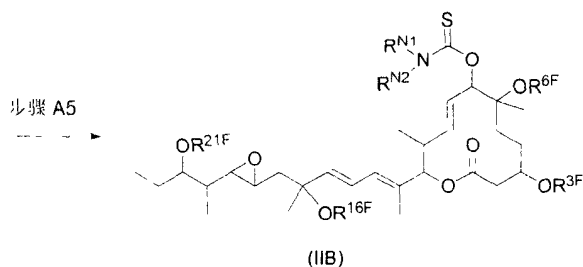
当羟基被其它保护基，如叔丁基二甲基硅烷基、三乙基硅烷基、二乙基异丙基硅烷基、三甲基硅烷基、三异丙基硅烷基、二叔丁基甲基硅烷基或二苯基甲基硅烷基保护时，可通过用氟化物阴离子或酸处理脱保护。氟化物阴离子的实例为氟化四丁基铵、氟化氢、氟化钾和氟化氢-吡啶。所述酸的实例为上述有机酸和无机酸，其中优选的实例为乙酸、甲酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸吡啶或樟脑磺酸。不具体限制反应中所使用的溶剂，但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。其实例为上述惰性溶剂，其中，例如，优选使用四氢呋喃、乙醚或水。对于式(IVA)化合物来说，反应中所使用的氟化物阴离子和酸的量分别为 1-5 当量和 0.5-5 当量，优选 1-4 当量和 0.5-3 当量。反应时间为 10 分钟-30 小时并且优选 1-2 小时。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度并且优选 -10°C - 50°C 。

通过步骤 A1 所描述的各种羟基保护方法和步骤 A5 所描述的各种脱保护方法的组合，各 3-位、6-位和 21-位羟基可选择性地转化为氨基甲酸乙酯衍生物。例如，含有 6-位羟基的氨基甲酸乙酯衍生物可通过将其中 $\text{R}^{3\text{A}}$ 、 $\text{R}^{16\text{A}}$ 和 $\text{R}^{21\text{A}}$ 为三乙基硅烷基的化合物(IA)的 6-位羟基顺序经过步骤 A3、步骤 A4 和步骤 A5 合成。

通过保护和脱保护方法的组合进行的 3-位、6-位或 21-位羟基的选择性修饰也可以用于下文描述的其它修饰方法中。

B、硫代氨基甲酸乙酯衍生物的制备





式中, R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} 和 R^{21A} 各自表示如上定义的相同的基团; R^{3E} 、 R^{6E} 、 R^{16E} 和 R^{21E} 各自表示氢原子、保护基或由式 $R^{N1}R^{N2}N-CS-$ 表示的基团(其中 R^{N1} 和 R^{N2} 各自表示如上定义的相同的基团), 条件是 R^{3E} 、 R^{6E} 、 R^{16E} 和 R^{21E} 不同时表示氢原子; 并且 R^{3F} 、 R^{6F} 、 R^{16F} 和 R^{21F} 各自表示氢原子或由式 $R^{N1}R^{N2}N-CS-$ 表示的基团(其中 R^{N1} 和 R^{N2} 各自表示如上定义的相同的基团)。

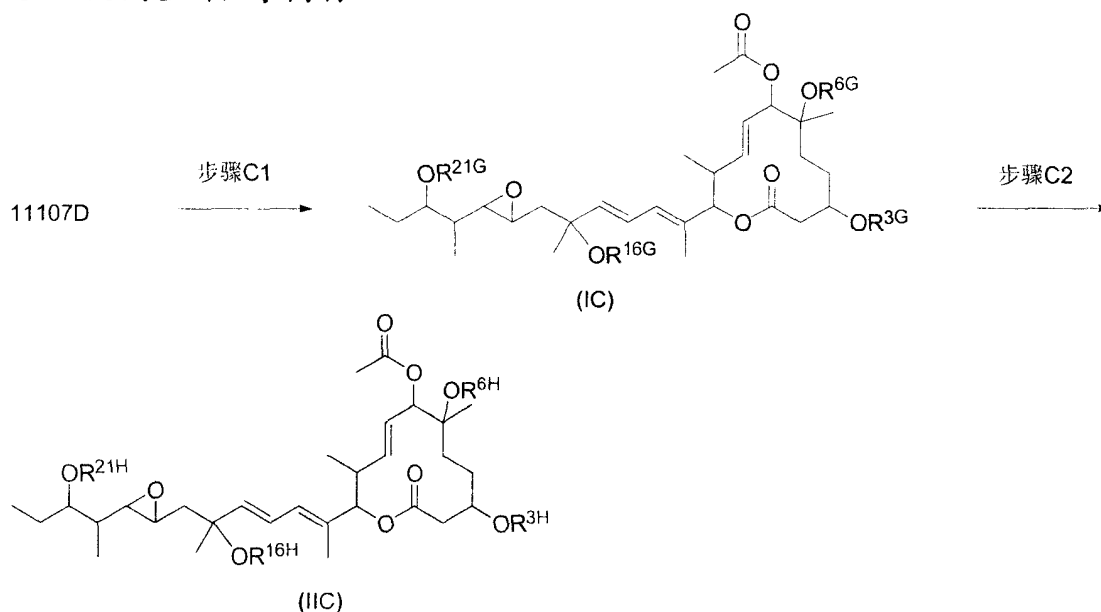
步骤 B1 是通过用硫代异氰酸酯或硫代氨基甲酰氯代替异氰酸酯来制备式(IB)化合物的步骤。该步骤通过在惰性溶剂中, 在碱或二(三丁基锡)氧化物存在下用异硫氰酸酯或硫代氨基甲酰氯处理式(IIA)化合物进行。这里所使用的异硫氰酸酯没有具体的限制并且包括, 例如异硫氰酸乙酯、异硫氰酸甲酯、异硫氰酸苯酯、异硫氰酸苄酯、异硫氰酸烯丙基酯、2-(N,N-二甲基氨基)乙基异硫氰酸酯、2-(N,N-二乙基氨基)乙基异硫氰酸酯、3-(N,N-二甲基氨基)丙基异硫氰酸酯、3-(N,N-二乙基氨基)丙基异硫氰酸酯、2-(吗啉-4-基)乙基异硫氰酸酯、2-(哌啶-1-基)乙基异硫氰酸酯和 2-(吡咯烷-1-基)乙基异硫氰酸酯。这里所使用的硫代氨基甲酰氯没有具体的限制并且包括, 例如 N,N-二甲基硫代氨基甲酰氯、N-苯基-N-甲基硫代氨基甲酰氯、(吗啉-4-基)硫代氨基甲酰氯、(4-甲基哌啶-1-基)硫代氨基甲酰氯和(4-甲基高哌啶-1-基)。碱的实例为上述有机碱和无机碱, 其中, 例如, 优选使用二异丙基乙胺、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶或氢氧化钠。不具体限制反应中所使用的溶剂, 但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。所述溶剂的实例为上述惰性溶剂, 其中, 例如, 优选使用四氢呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺或甲苯。对于式(IIA)化合物来说, 碱或二(三丁基锡)氧化物, 和异硫氰酸酯或硫代氨基甲酰氯的量分别为 1-5 当量和 1-10

当量, 优选 1-3 当量和 2-5 当量。反应时间为 10 分钟-72 小时并且优选为 1-24 小时。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度并且优选为 -10°C 至 70°C 。

含有多个硫代氨基甲酰基的式(IIA)化合物可通过将由式(IIA)表示的、其中 $\text{OR}^{3\text{A}}$ 、 $\text{OR}^{6\text{A}}$ 、 $\text{OR}^{16\text{A}}$ 和 $\text{OR}^{21\text{A}}$ 中的 1-3 个羟基未被保护的化合物的羟基在步骤 B1 中转化为硫代氨基甲酰氧基来合成。

式(IIA)的硫代氨基甲酸乙酯衍生物可通过步骤 A5 的羟基保护基脱保护来合成。

C、醚衍生物的制备



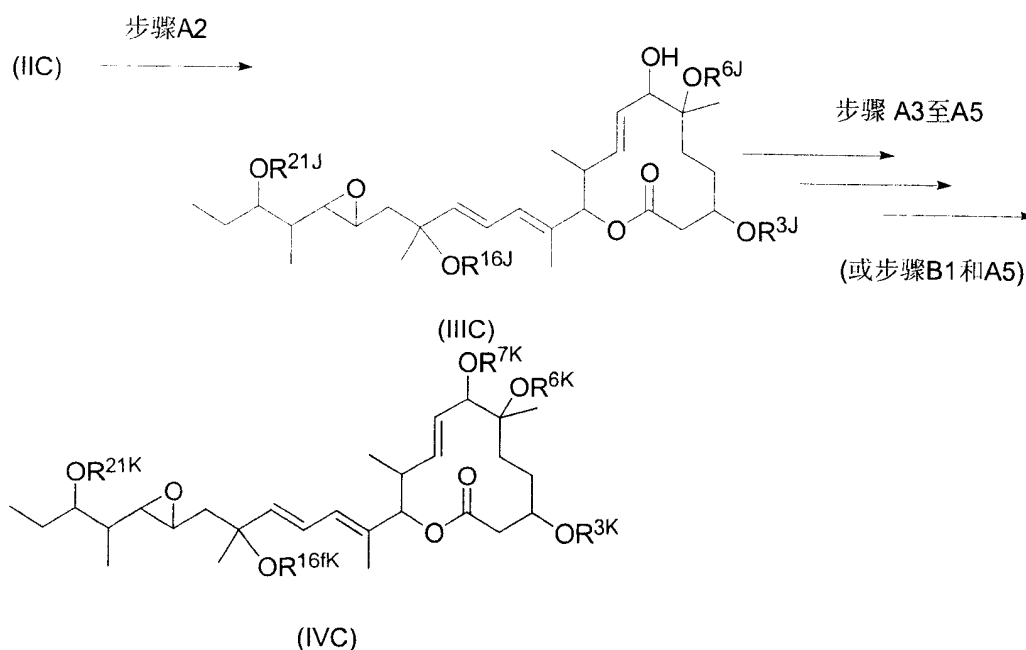
式中, $\text{R}^{3\text{G}}$ 、 $\text{R}^{6\text{G}}$ 、 $\text{R}^{16\text{G}}$ 和 $\text{R}^{21\text{G}}$ 各自表示氢原子或保护基, 条件是 $\text{R}^{3\text{G}}$ 、 $\text{R}^{6\text{G}}$ 、 $\text{R}^{16\text{G}}$ 和 $\text{R}^{21\text{G}}$ 不同时表示氢原子并且至少其中一个表示氢原子; 并且 $\text{R}^{3\text{H}}$ 、 $\text{R}^{6\text{H}}$ 、 $\text{R}^{16\text{H}}$ 和 $\text{R}^{21\text{H}}$ 各自表示保护基或未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基。

步骤 C1 是合成式(IIA)化合物的步骤。除了 1-3 个羟基被保护外, 该步骤通过与制备 A 步骤 A1 对应的反应相同的方法进行。

或者, 在该步骤中, 其中 3-位、6-位或 21-位中的一个为羟基并且其它羟基被保护的化合物可通过使用与步骤 A1 对应的各种羟基保护方法和步骤 A5 对应的被保护羟基的脱保护方法的组合来合成。

步骤 C2 是合成式(IIC)化合物的步骤。该步骤通过将化合物(IC)的未保护羟基烷基化来进行。

烷基化可通过在碱存在下用式 R^m-X 的烷基化剂处理来进行。取代基 R^m 表示 C_{1-22} 烷基，它可以含有取代基并且包括，例如甲基、乙基和苄基。X 表示离去基团。离去基团的实例为氯、溴、碘和三氟甲磺酰基。碱的实例为上述有机碱和无机碱，其中优选的实例为氯化钠、二(三甲基硅烷基)氨基锂、二异丙基氨基锂、二环己基氨基锂、碳酸钾、碳酸铯和 1,8-二(N,N-二甲基氨基)萘。不具体限制反应中所使用的溶剂，但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。其实例为上述惰性溶剂，其中，例如，优选使用乙醚、四氢呋喃二甲氧基乙烷或甲苯。对于式(IIIC)化合物来说，反应中所使用的烷基化剂和碱的量分别为 3-20 当量和 5-30 当量，优选为 3-5 当量和 5-10 当量。反应时间为 10 分钟-48 小时并且优选 1-24 小时。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度并且优选为 -10°C - 70°C 。

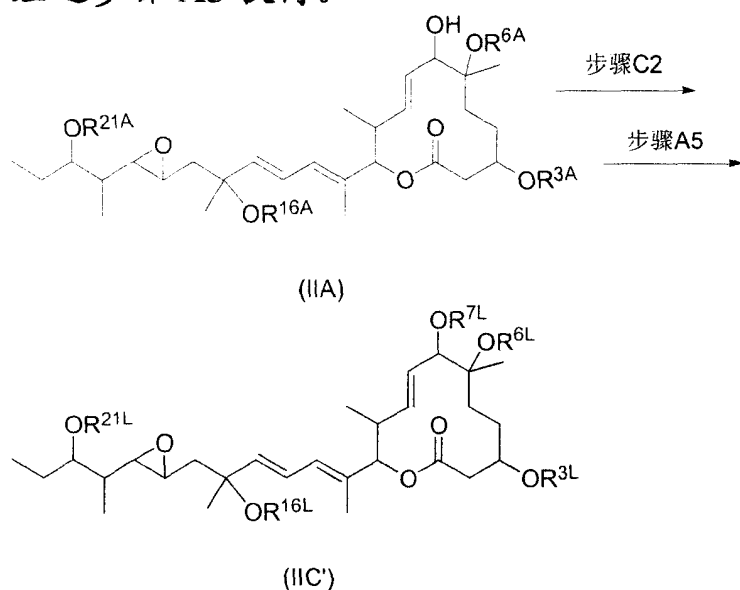


式中， R^{3J} 、 R^{6J} 、 R^{16J} 和 R^{21J} 各自表示烷基或保护基； R^{3K} 、 R^{6K} 、 R^{16K} 和 R^{21K} 各自表示烷基或氢原子，并且 R^{7K} 表示氨基甲酰基或硫代氨基甲酰基，并且各基团的氮原子上可以带有取代基。

需要时，含有引入 7-位羟基中的氨基甲酰基和引入 3-位、6-位和 21-位 1-2 个羟基中的烷基的衍生物可通过式(IIIC)化合物进一步经过步骤 A2、A3、A4 和 A5 获得

或者，含有引入 7-位羟基中的硫代氨基甲酰基和引入 3-位、6-位和 21-

位 1-2 个羟基中的烷基的衍生物可通过式(IIIC)化合物经过步骤 B1, 然后经过步骤 A5 获得。

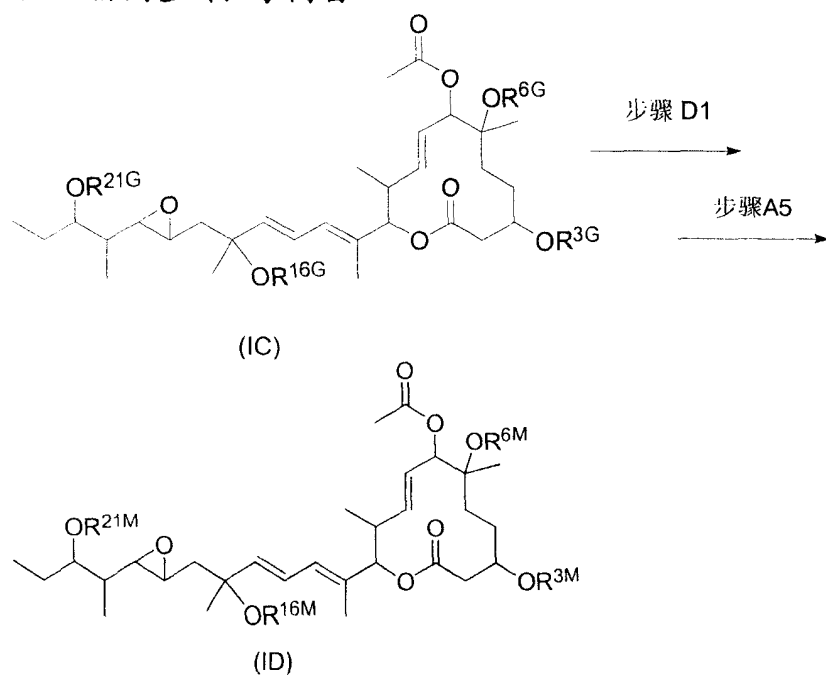


式中, R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} 和 R^{21A} 各自表示如上定义的相同的基团; 并且 R^{3L} 、 R^{6L} 、 R^{7L} 、 R^{16L} 和 R^{21L} 各自表示氢原子或烷基。

由式(IIC')表示的其中 7-位羟基被烷基化的醚衍生物可通过以上描述的类似的方法, 将式(IIA)化合物经过步骤 C2, 然后经过步骤 A5 制备。

此外, 相应的醚衍生物可通过用可制备预期式(I)化合物的不饱和的烷化剂、芳烷化剂或杂芳烷化剂代替烷化剂来制备。

D、酯衍生物的制备



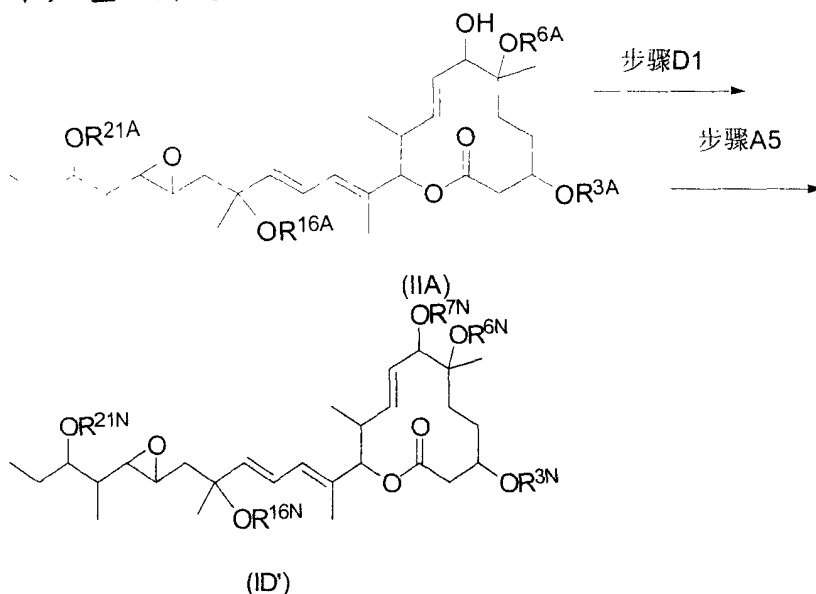
式中, R^{3G} 、 R^{6G} 、 R^{16G} 和 R^{21G} 各自表示如上定义的相同的基团; 并且 R^{3M} 、 R^{6M} 、 R^{16M} 和 R^{21M} 各自表示氢原子、保护基或由式 $R^{C0}CO-$ (其中 R^{C0} 表示氢原子、未取代的或取代的 C_{1-22} 烷基、未取代的或取代的不饱和 C_2-C_{22} 烷基、未取代的或取代的 C_{6-14} 芳基、未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳基、未取代的或取代的 C_{7-22} 芳烷基或未取代的或取代的 5 至 14 元杂芳烷基)表示的基团, 条件是 R^{3M} 、 R^{6M} 、 R^{16M} 和 R^{21M} 不同时表示氢原子。

步骤 D1 是通过使用步骤 C1 中合成的式(IC) 化合物作为起始物质将未保护羟基转化为酯的步骤。

例如, 酯化可通过使用酸酐和碱、酰卤和碱、羧酸和缩合剂或通过进行 Mitsunobu 反应来进行。当使用酸酐时, 可使用各种羧酸的酸酐, 其实例为混合酸酐, 它包含, 例如乙酸、丙酸、丁酸、戊酸和苯甲酸; 对称的酸酐; 环状酸酐如琥珀酸酐、戊二酸酐或己二酸酐。优选的实例为乙酸酐、丙酸酐、丁酸酐和苯甲酸酐。当使用酰卤时, 例如, 可使用各种酰氯和酰溴, 其中优选的实例为乙酰氯、丙酰氯、苯甲酰氯或苯甲酰溴。碱的实例为上述有机碱和无机碱, 其中优选的实例为咪唑、4-二甲基氨基吡啶、吡啶或氢氧化钠。当使用羧酸时, 可使用各种羧酸, 其中优选的实例为乙酸或丙酸。优选的缩合剂实例为, 例如二环己基碳二亚胺、三氟乙酸酐、羰基二咪唑、N,N-二异丙基碳二亚胺和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺。在 Mitsunobu 反应中, 各种羧酸可在三苯基膦和偶氮二甲酸二乙酯或偶氮二甲酸二异丙酯的存在下取代。不具体限制各反应中所使用的溶剂, 但不容易与起始物质反应的溶剂时适宜的。其实例为上述惰性溶剂, 其中, 例如, 优选使用二氯甲烷、氯仿或四氢呋喃。对于式(IC)化合物来说, 酸酐与碱、酰卤与碱以及羧酸与缩合剂的量分别为 1-10 当量与 3-20 当量, 1-10 当量与 3-20 当量, 和 1-20 当量与 1-20 当量, 优选 1-5 当量与 2-10 当量, 1-5 当量与 2-10 当量, 和 1-5 当量与 1-5 当量。需要时, 该反应可通过加入 0.2-2 当量 4-二甲基氨基吡啶加速。反应时间为 10 分钟-30 小时并且优选 1-2 小时。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度并且优选为 -10°C - 50°C 。

式(ID)化合物可通过将由此合成的酯衍生物进行与步骤 A5 类似的反应而使羟基的保护基脱保护来制备。

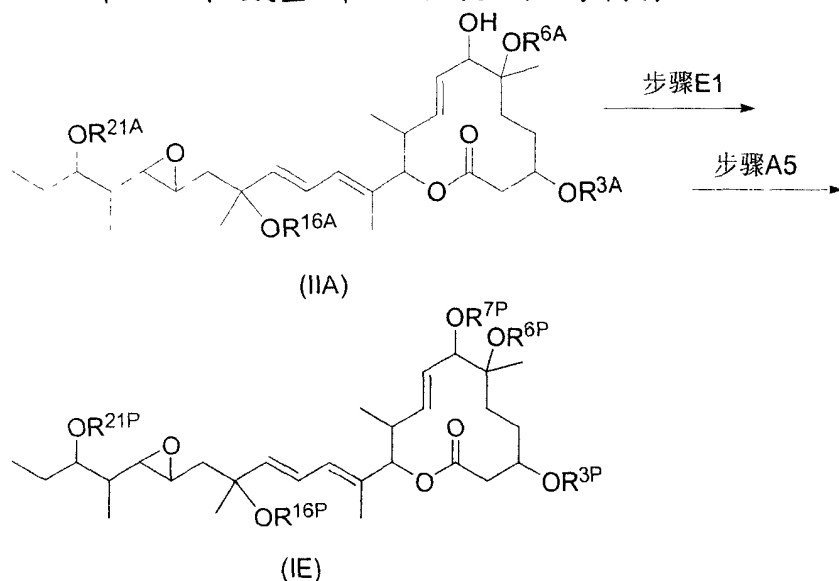
也可以通过用 11107D 作为起始物质进行与步骤 D1 类似的酯化将 1-4 个羟基酯化。



式中, R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} 和 R^{21A} 各自表示如上定义的相同的基团; 并且 R^{3N} 、 R^{6N} 、 R^{7N} 、 R^{16N} 或 R^{21N} 表示氢原子或由式 $R^{c0}CO-$ (其中 R^{c0} 表示如上定义的相同的基团) 表示的基团。

由式(ID')表示的其中 7-位羟基被酯化的衍生物可通过以上描述的类似的方法, 将式(IIA)化合物进行步骤 D1, 然后进行步骤 A5 合成。

E、磷酸酯和氨基磷酸酯衍生物的制备



式中, R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} 和 R^{21A} 各自表示如上定义的相同的基团; R^{3P} 、 R^{6P} 、 R^{7P} 、 R^{16P} 和 R^{21P} 各自表示氢原子、由式 $(R^{N3}O)_2PO-$ 、式 $(R^{N1}R^{N2}N)_2PO-$ 或式 $(R^{N1}R^{N2}N)(R^{N3}O)PO-$ (其中 R^{N1} 、 R^{N2} 和 R^{N3} 各自表示如上定义的相同的基团) 表示的基团。

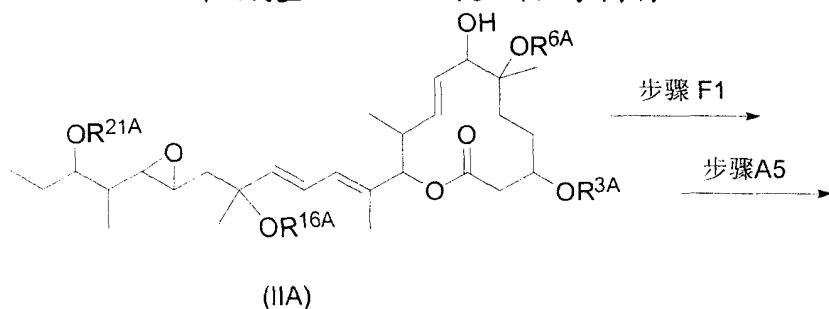
步骤 E1 是将作为起始物质的式(IIA)化合物的羟基转化为磷酸酯或氨基磷酸酯的步骤。

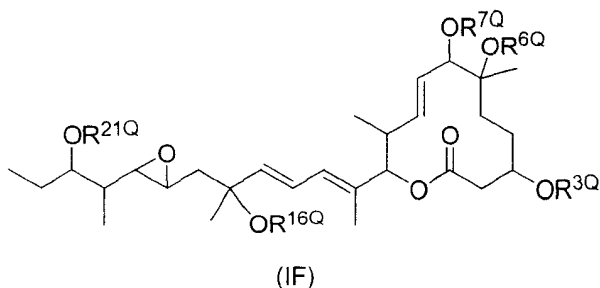
例如, 磷酸酯化可通过使用磷酰卤和碱进行。这里可使用各种磷酰卤, 并且其实例为二烷氧基磷酰氯、二苯氧基磷酰氯、烷氧基(N,N-二取代的氨基)磷酰氯、烯丙氧基(N,N-二取代的氨基)磷酰氯、烷氧基(N-取代的氨基)磷酰氯和烯丙氧基(N-取代的氨基)磷酰氯。碱的实例为上述有机碱和无机碱, 其中优选的实例为吡啶、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、乙基二异丙胺、氯化钠、正丁基锂、碳酸钾或碳酸钠。不具体限定各反应中所使用的溶剂, 但不容易与起始物质反应的溶剂使适宜的。其实例为上述惰性溶剂, 其中, 例如, 优选使用二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺。反应时间为 10 分钟-72 小时并且优选为 1-24 小时。对于式(IIA)化合物来说, 反应中所使用的磷酰卤和碱的量分别为 1-10 当量和 2-20 当量, 优选为 1-5 当量和 2-10 当量。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度并且优选为 -10°C - 50°C 。

式(IE)化合物可通过将由此合成的磷酸酯衍生物进行与步骤 A5 类似的反应而使羟基的保护基脱保护来制备。

也可以通过将作为起始物质的 11107D 按照步骤 E1 描述的类似的方法进行磷酸酯化将 1-4 个羟基转化为磷酸酯。

F、硫酸酯和氨基硫酸酯衍生物的制备





式中, R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} 和 R^{21A} 各自表示如上定义的相同的基团; 并且 R^{3Q} 、 R^{6Q} 、 R^{7Q} 、 R^{16Q} 和 R^{21Q} 各自表示氢原子或由 $R^{N1}R^{N2}N-SO_2-$ 或 $R^{N3}O-SO_2-$ (其中 R^{N1} 、 R^{N2} 和 R^{N3} 各自表示如上定义的相同的基团) 表示的基团。

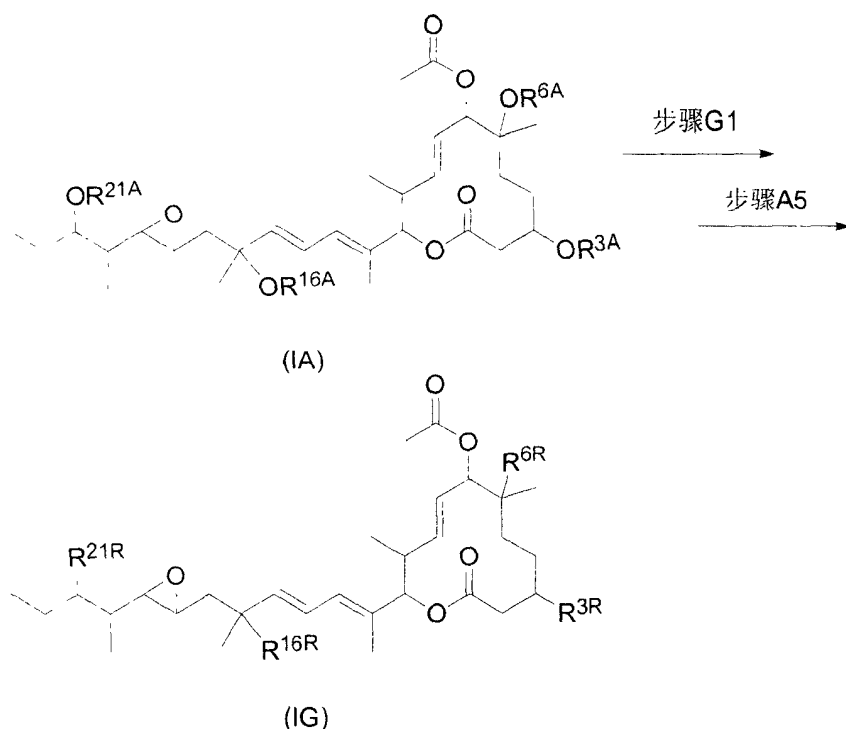
步骤 F1 是将作为起始物质的式(IIA)化合物的羟基转化为硫酸酯的步骤。

例如, 硫酸酯化可通过使用磺酰卤和碱来进行。这里可使用各种磺酰卤, 其实例为烷氧基磺酰氯和 N,N-二取代氨磺酰氯。碱的实例为上述有机碱和无机碱, 其中优选的实例为吡啶、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、乙基二异丙胺、氯化钠、正丁基锂、碳酸钾或碳酸钠。不具体限制各反应中所使用的溶剂, 但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。其实例为上述惰性溶剂, 其中, 例如, 优选使用二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺。对于式(IIA)化合物来说, 反应中所使用的磺酰卤和碱的量分别为 1-10 当量和 2-20 当量, 优选为 1-5 当量和 2-10 当量。反应时间为 10 分钟-72 小时并且优选为 1-24 小时。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度并且优选为 -10°C - 50°C 。

式(IF)化合物可通过将由此合成的硫酸酯衍生物进行与步骤 A5 类似的反应而使羟基保护基脱保护来制备。

也可以按照与步骤 F1 类似的方法, 通过将作为起始物质的 11107D 进行硫酸酯化将 1-4 个羟基转化为硫酸酯。

G、卤素衍生物的制备



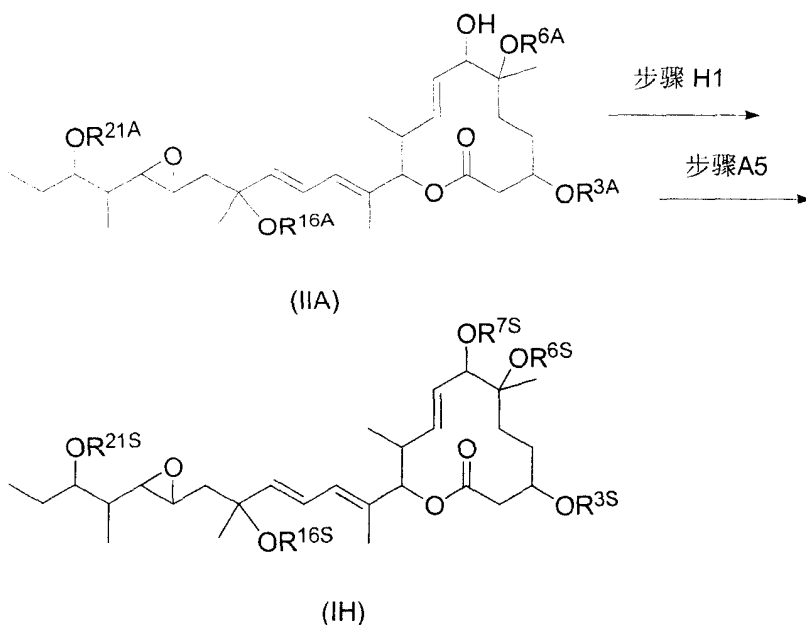
式中, R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} 和 R^{21A} 各自表示如上定义的相同的基团; R^{3R} 、 R^{6R} 、 R^{16R} 和 R^{21R} 各自表示羟基或卤原子。

步骤 G1 是将作为起始物质的式(IA)化合物的羟基转化为卤素的步骤。

例如, 卤化可通过在碱存在下用四溴化碳、溴、三溴化磷、碘或四氯化碳处理三氟化二乙基氨基硫(DAST)或三苯基膦进行。本文所使用的碱包括, 例如, 一般有机碱和无机碱如二异丙基乙胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶和氢氧化钠。不具体限制反应中所使用的溶剂, 但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。其实例为四氢呋喃、二氯甲烷和 N,N-二甲基甲酰胺。其中, 用三氟化二乙基氨基硫氟化是优选的。对于式(IIA)化合物来说, 三氟化二乙基氨基硫(DAST)的量为 1-5 当量, 并且优选为 1-3 当量。反应时间为 10 分钟-10 小时。反应温度为 -78°C -室温的温度。

式(IG)化合物可通过将由此合成的卤素衍生物进行步骤 A5 的过程除去羟基保护基来合成。

H、磺酸酯衍生物的制备



式中, R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} 和 R^{21A} 各自表示如上定义的相同的基团; 并且 R^{3S} 、 R^{6S} 、 R^{7S} 、 R^{16S} 和 R^{21S} 各自表示氢原子或由 $R^{N3}SO_2$ -(其中 R^{N3} 表示如上定义的相同的基团)表示的基团。

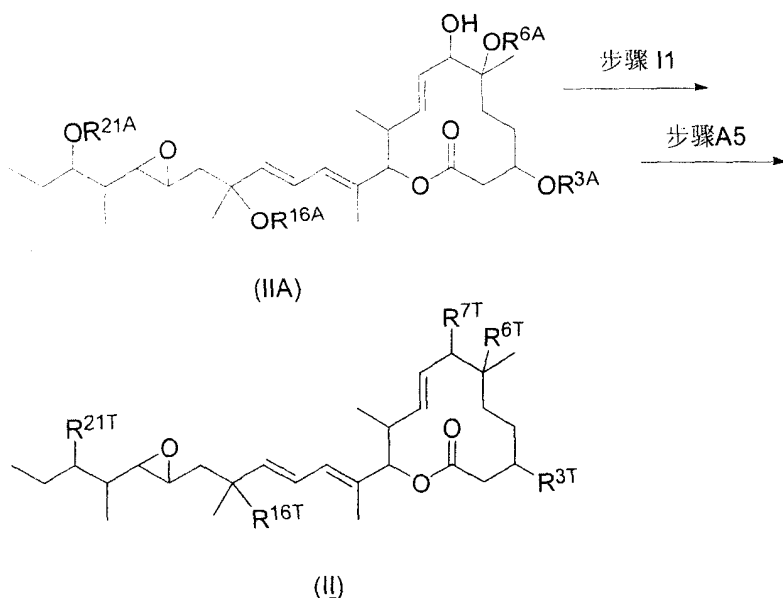
步骤 H1 是将作为起始物质的式(IIA)化合物的羟基磺酰化的步骤。

例如, 磺酰化可通过在碱存在下用磺酰氯如对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯或苯磺酰氯处理来进行。碱的实例一般为有机碱和无机碱如二异丙基乙胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶和氢氧化钠。不具体限制反应中所使用的溶剂, 但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。其实例为四氢呋喃、二氯甲烷和 N,N-二甲基甲酰胺。对于式(IIA)化合物来说, 反应中所使用的磺酰氯和碱的量分别为 1-5 当量和 2-10 当量, 优选 1-3 当量和 2-6 当量。反应时间为 10 分钟-30 小时。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度。

由式(IH)表示的其中 7-位羟基被磺酰化的衍生物可通过将由此合成的磺酸酯衍生物进行步骤 A5 将羟基保护基脱保护来合成。

也可以将作为起始物质的 11107D 按照步骤 H1 类似的方法进行磺酰化而将 1-4 个羟基磺酰化。

I、胺衍生物的制备



式中, R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} 和 R^{21A} 各自表示如上定义的相同的基团; 并且 R^{3T} 、 R^{6T} 、 R^{7T} 、 R^{16T} 和 R^{21T} 各自表示羟基或式 $R^{N1}R^{N2}N$ -(其中 R^{N1} 和 R^{N2} 各自表示如上定义的相同的基团)表示的基团。

步骤 II 是直接将化合物(IIA)的羟基转化为胺或良好的离去基团, 然后转化为叠氮化物, 然后通过还原转化为胺的步骤。

在将羟基转化为叠氮化物时, 反应中所使用的试剂的实例为 1) 二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)、偶氮二甲酸二乙酯和三苯基膦, 2) DPPA 和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU), 3) 叠氮化氢、偶氮二甲酸二乙酯和三苯基膦, 4) DPPA、四甲基偶氮二甲酰胺(TMAD)和三丁基膦, 和 5) 在碱存在下的叠氮化钠。碱的实例为上述有机碱和无机碱, 其中, 例如, 优选使用二异丙基乙胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶或氢氧化钠。也可以通过在钯催化剂存在下用叠氮化钠处理转化为叠氮化物。钯催化剂的实例为 $Pd(PPh_3)_4$ 。不具体限制反应中所使用的溶剂, 但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。其实例为四氢呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯和苯。反应时间为 10 分钟-30 小时。反应温度为 $-78^{\circ}C$ 至加热回流的温度。

叠氮化物还原为胺可通过使用, 例如, 三苯基膦或氢化锂铝进行。例如, 叠氮化物也可以通过在氢气压下使用催化剂如披钯碳或 Lindlar 催化剂转化为胺。不具体限制反应中所使用的溶剂, 但不容易与起始物质反应

的溶剂是适宜的。其实例为四氢呋喃、乙醚和乙醇。反应时间为 10 分钟-30 小时。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度。

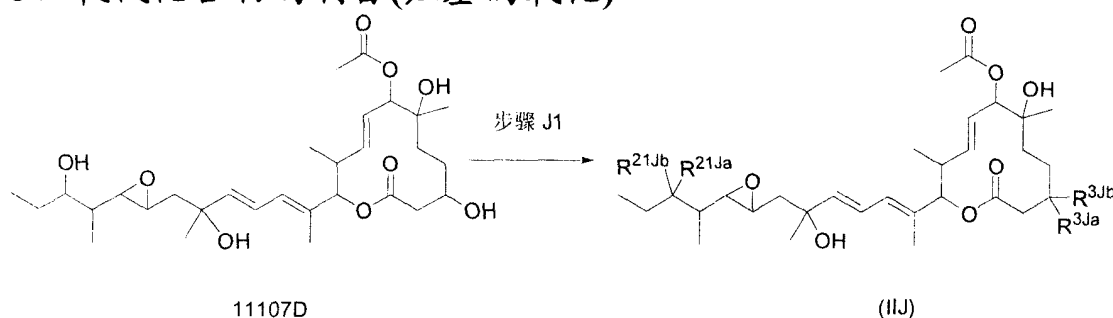
羟基转化为良好的离去基团可按照与步骤 G1(卤化)或步骤 H1(磺酰化)类似的方法进行。良好的离去基团的实例为氯、溴、碘、甲磺酰基和对-甲苯磺酰基。接着,通过在惰性溶剂中,在碱存在下用胺处理被转化的含有离去基团的化合物,可合成其中羟基被转化为氨基或取代氨基的化合物。

这里所使用的胺的实例为甲胺、乙胺、二甲胺和二乙胺。碱的实例为上述有机碱和无机碱,其中,例如,优选使用二异丙基乙胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶或氢氧化钠。不具体限制反应中所使用的溶剂,但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。其实例为上述惰性溶剂,其中,例如,优选使用四氢呋喃、二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺。反应时间为 10 分钟-30 小时并且优选为 1-2 小时。反应温度为 -78°C 至加热回流的温度并且优选为 -10°C - 50°C 。

式(II)化合物可按照步骤 A5 类似的方法,通过将由此合成的胺衍生物羟基的保护基脱保护制备。也可以按照与步骤 I1 类似的方法,通过氨基化反应将作为起始物质的 11107D 的 1 或 2 个羟基转化为氨基。

式(I)化合物也可按照有机合成化学公知的方法和上述方法将式(II)化合物的氨基烷基化、酰化、氨基甲酰化或磺酰化来制备。

J、氧代化合物的制备(羟基的氧化)



式中, $\text{R}^{3\text{Ja}}$ 和 $\text{R}^{3\text{Jb}}$ 中的任一基团表示羟基并且另一基团表示氢原子, 或者 $\text{R}^{3\text{Ja}}$ 和 $\text{R}^{3\text{Jb}}$ 与其所连接的碳原子一起表示氧代基团, $\text{R}^{21\text{Ja}}$ 和 $\text{R}^{21\text{Jb}}$ 中的任一基团表示羟基并且另一基团表示氢原子, 或者 $\text{R}^{21\text{Ja}}$ 和 $\text{R}^{21\text{Jb}}$ 与其所连接的碳原子一起表示氧代基团。

步骤 J1 是通过将作为起始物质的 11107D 的羟基氧化来合成由式(IIJ)表示的氧代化合物的步骤。

该步骤中所使用的氧化剂的实例为二氧化锰、氯铬酸吡啶、重铬酸吡啶、Dess-Martin 试剂和 Swern 氧化中使用的试剂。不具体限制反应中所使用的溶剂，但不容易与起始物质反应的溶剂是适宜的。其实例为四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿和甲苯。反应温度为-78°C 至加热回流的温度。反应时间为 10 分钟-78 小时。在这些反应中，例如，使用 Dess-Martin 试剂、二氧化锰或用于 Swern 氧化的试剂的反应是优选的，其中使用 Dess-Martin 试剂的反应是特别优选的。在用 Dess-Martin 试剂进行氧化反应时使用的溶剂中，二氯甲烷或氯仿是特别优选的。对于化合物(11107D)来说，这里所使用的氧化剂的量为 1-20 当量并且优选 1-5 当量。反应温度优选为 0°C-室温的温度。反应时间为 30 分钟-24 小时并且优选为 1-8 小时。

其中这些衍生物的 3-位或 21-位羟基已转化为氧代部分的化合物可通过，例如用先前按照上述方法制备的氨基甲酸乙酯衍生物、硫代氨基甲酸乙酯衍生物、酯衍生物或烷基衍生物代替 11107D 进行步骤 J1 来合成。此外，7-氧代化合物可通过将式(IIA)所示的化合物的 7-位羟基氧化获得。

此外，3-位、7-位和/或 21-位的羟基可通过步骤 A1 和步骤 A5 的保护和脱保护条件与步骤 J1 的各种组合选择性地转化为氧代部分。另外，具有氧代部分和氨基甲酸乙酯、硫代氨基甲酸乙酯、酯或烷基部分的化合物可通过将先前转化为氧代部分的化合物进行上述氨基甲酸乙酯衍生物、硫代氨基甲酸乙酯衍生物、酯衍生物或烷基衍生物的制备方法分别合成。

由式(I)表示的化合物可通过 A-J 反应与羟基的保护和脱保护过程的适当组合合成。

反应终止后，按照常规方法从反应混合物中分离各反应的目标产物。例如，目标化合物可通过过滤(如果存在不溶性物质)、蒸发溶剂，或通过用有机溶剂如乙酸乙酯稀释反应混合物，用水洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥并蒸发溶剂获得。需要时，所述化合物可进一步通过常规方法如柱色谱法、薄层色谱法或高效液相色谱法纯化。

为了具体地说明本发明的有效性,测定本发明式(I)化合物的 VEGF 转录-抑制活性、对 WiDr 人结肠癌细胞的生长抑制活性、对实体瘤的生长抑制活性、减体重(急性毒性)和代表性化合物水溶液的稳定性的。

试验实施例 1 用于筛选抑制 VEGF 转录的化合物的报道基因系统的构建

为了制备反映由 VEGF 启动子转录的报道基因系统,克隆 VEGF 启动子序列并插入分泌型碱性磷酸酶(PLAP)载体中来构建报道基因载体。

为了获得人 VEGF 启动子区域,从噬菌体库克隆 VEGF 基因组的 DNA。基于 VEGF cDNA (GenBank 编号: X62568)来设计含有序列号 1 和 2 中所描述序列的 PCR 引物并通过实施 PCR 获得含有大约 340 bp 的片段。利用该片段作为获得 VEGF 基因组 DNA 的探针来筛选人基因组噬菌体库(人基因组库, Clontech Co.)。用 EcoRI 消化 DNA,所得到的片段插入 pUC18 的 EcoRI 位。最后,得到含有大约 5.4 kb VEGF 5'侧面区域的 pUC18-VEGFA。用 KpnI/NheI 消化 pUC18-VEGFA,将所得到的大约为 2.3kb 的 VEGF 启动子区域插入分泌型碱性磷酸酶(PLAP)载体的多个克隆部位 KpnI/NheI (Goto 等, Mol. Pharmacol., 49, 860-873, 1996),并由此构建 VEGF-PLAP 载体。

将上述 VEGF-PLAP 载体转染到在含有 10% 胎牛血清的 DULBECCO-改良 eagle 培养基(DMEM; 由 SIGMA Co., Ltd. 生产)中培养的 U251 细胞中,细胞在 1mg/mL G418 (Merck Co.)存在下培养,得到对 G418 具有抵抗力的稳定的克隆(U251/1-8 细胞)。

已证实, U251/1-8 细胞在缺氧条件下(2%O₂ 培养箱)以与报道(Cell. Mol. Biol. Res. 40, 35-39, 1994)相同的方式分泌 PLAP 并且是反映从 VEGF 启动子转录的报道基因系统。下面利用所述克隆来筛选抑制由缺氧刺激诱导的 VEGF 生成的化合物。

试验实施例 2 各种 11107 类似物和衍生物的 VEGF 转录-抑制活性

为了消除血清中碱性磷酸酶的影响, U251/1-8 细胞用足量的 PBS(磷酸

盐缓冲的盐水)漂洗2次,稀释在含有10%血清的、其中的碱性磷酸酶通过在65°C下处理20分钟灭活的DMEM培养基中,并且以 4×10^4 个细胞/180 μ L的密度分配到96-孔平板中。

在37°C下的CO₂培养箱(5%CO₂)中培养过夜后,加入20 μ L含有成3倍连续稀释试验化合物的上述培养溶液,然后在缺氧(2%CO₂)培养箱中培养18小时。关于培养物上清液中PLAP的活性,将10 μ L该上清液加到50 μ L 0.28M Na₂CO₃-NaHCO₃缓冲溶液(pH 10.0, 8.0mM MgSO₄)中,最后加入50 μ L碱性磷酸酶底物(LUMISTEIN, Genomescience Co.)。反应1小时后,通过用微板读数器(Perkin-Elmer Co.)检测化学发光性来测定PLAP的碱性磷酸酶活性。在正常含氧量下的PLAP活性设置为0%,在缺氧条件下处理过的细胞PLAP活性设置为100%,抑制PLAP的活性达50%的浓度设置为PLAP的IC₅₀值。测定实施例给出的11107D衍生物的IC₅₀值,有代表性的11107D衍生物的IC₅₀值显示于表1中。11107D衍生物显示具有强VEGF转录-抑制活性。

表 1

化合物	VEGF转录抑制活性
	(IC ₅₀ : nM)
6	32.0
9	12.9
12	10.2
16	3.1
17	3.9
21	6.1
22	25.6
24	5.5
25	2.9
26	2.8
27	3.7
44	3.9
45	1.9
75	9.1
95	1.2
109	3.3
122	4.4
127	2.4
131	1.7
136	1.2
142	11.2

试验实施例 3 对 WiDr 人结肠癌细胞生长的抑制活性

将在含有 10% 胎牛血清、青霉素(100 单位/mL)和链霉素(100 µg/mL)的 DULBECCO-改良 eagle 培养基(DMEM; 由 SIGMA Co., Ltd. 生产)中培养的 WiDr 人结肠癌细胞以 2×10^3 个细胞/孔分配在 96-孔平板中。在 CO₂ 培养箱中培养过夜后, 加入 20µL 含有成 3 倍连续稀释试验化合物的上述培养溶液, 然后培养。3 天后, 加入 50µL 3.3mg/mL MTT 溶液, 再培养 1 小时。然后, 用 100µL DMSO 提取在活细胞的作用下还原所形成的甲臅, 测定吸收度(A540/A660)并设置为活细胞数的指标。

测定抑制 WiDr 人结肠癌细胞生长达 50% 的式(I)化合物的浓度。有代表性的化合物的 IC_{50} 值显示于表 2 中。式(I)化合物显示具有强的抑制 WiDr 人结肠癌细胞生长的活性。

表 2

化合物	对 WiDr 人结肠癌细胞的生长抑制活性
	(IC_{50} : nM)
6	12.5
9	5.5
16	2.0
17	2.6
21	3.2
22	14.6
24	5.3
25	1.2
26	1.6
27	1.2
44	2.1
45	0.7
75	4.1
95	0.5
109	1.5
122	1.1
127	0.7
131	0.7
136	0.8
142	4.9

试验实施例 4 实体肿瘤的生长抑制活性

为了研究式(I)化合物在体内对实体肿瘤生长的抑制活性, 将 WiDr 人结肠癌细胞经皮下植入裸鼠的侧腹部。当肿瘤达到大约 100mm^3 时, 将试验动物分组使得各组肿瘤的平均体积相同。对照组包括 10 只小鼠, 11107D 给药组包括 5 只小鼠。给药组连续 5 天分别以 0.625mg、1.25mg、2.5mg、5mg 和 10mg/kg/天的剂量静脉注射给予衍生物, 对照组给予载体。在第 15 天测定肿瘤的体积, 并测定相对肿瘤体积比(T/C%), 对照组的肿瘤体积比

设定为 100%。有代表性的式(I)化合物的 T/C%显示于表 3 中。测定第 1 天、第 5 天、第 8 天、第 12 天和第 15 天(或第 16 天)试验动物的体重,并测定相对体重变化,第 1 天的体重设定为 100%。体重达到最小值那天的相对体重比定义为最小相对体重比并显示于表 3 中。

表 3

化合物	剂量	在WiDr人实体瘤模型 中的生长抑制活性	最小相对体重比
	(mg/kg)	(T/C%)	
6	1.25	35	0.81
9	5.0	10	0.86
12	2.5	21	0.85
15	2.5	36	0.82
16	2.5	28	0.90
21	2.5	28	0.80
22	5.0	39	0.74
26	2.5	42	0.93
44	5.0	19	0.89
45	5.0	20	0.90
75	5.0	17	0.82
109	0.625	36	0.89
131	2.5	28	0.83

在 WiDr 人结肠肿瘤模型中,式(I)化合物显示具有体内生长抑制活性,甚至在不明显引起体重降低的剂量下也是这样。

试验实施例 5 水溶液的稳定性

将式(I)化合物以 10-20mM 的浓度溶解在 DMSO 中,并用 pH 7 的 Britton-Robinson's 缓冲溶液稀释大约 500 倍,各样品溶液在 25°C 下保温 24 小时。

在保温前和保温后通过高效液相色谱法分析该样品溶液,由所得到的色谱图的峰面积测定保温后样品溶液中试验物质的残留比。

实施例	峰面积 (mAU x sec)		残留比 (%)
	初始	24小时后	
FD895	1197	993	83.0
11107D	3994	3817	95.6
化合物 9	5690	5476	96.2
化合物12	5450	5169	94.9
化合物22	4713	4514	95.8
化合物44	4031	3820	94.8
化合物45	5291	5024	95.0
化合物75	2594	2478	95.5
化合物109	2224	2111	94.9
化合物122	4872	4620	94.8
化合物130	4819	4583	95.1
化合物131	168	157	93.2
化合物136	3750	3579	95.4
化合物142	3916	3705	94.6

结果表明, 24 小时后 FD895 的含量降低到 83%, 但作为代表性的式(I)化合物的化合物 9、12 和 22 的含量保持在 95-96%, 表明 11107D 衍生物在水溶液中是稳定的。

上述药理学试验实施例证实, 本发明的式(I)化合物尤其可以通过改变基因表达来抑制 VEGF 生成并预期可用作抗肿瘤剂, 特别是用作实体瘤治疗剂(癌转移抑制剂), 以及治疗糖尿病性视网膜病变、风湿性关节炎和血管瘤(anginoma)的药物。此外, 试验实施例 4 的毒性试验表明, 在 WiDr 人结肠肿瘤模型中, 式(I)化合物在不引起试验动物体重明显降低的剂量下显示具有生长抑制活性并且是安全的化合物。因此, 它们是有有效的药物, 可用于预防或治疗控制基因表达对其有效的疾病、抑制 VEGF 生成对其有效的疾病和抑制血管生成对其有效的疾病。“预防或治疗”是指或预防或治疗, 或者既预防又治疗。更具体地, 本发明式(I)化合物是有有效的抗肿瘤剂, 并且特别是用于治疗实体瘤的抗肿瘤剂和癌转移抑制剂。实体瘤包括, 例如胰腺癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、脑肿瘤、头颈癌、食道癌、皮肤癌、肝癌、子宫癌、宫颈癌、膀胱癌、甲状腺癌、辜

丸癌、绒毛膜癌、肉瘤癌、软组织肉瘤和卵巢癌，其中癌如结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、头颈癌或卵巢癌是优选的。此外，它们也是有效的用于治疗白血病的抗肿瘤剂。此外，它们也是有效的用于治疗血管瘤的药物。此外，它们也是有效的用于治疗糖尿病性视网膜病变、风湿性关节炎和血管瘤的药物，这是基于它们抑制 VEGF 生成的作用。另外，它们也是有效的用于治疗包括骨关节炎、牛皮癣、迟发性过敏反应和动脉粥样硬化在内的炎性疾病的药物。

当制备化合物的注射剂时，需要时，可按照常规方法将 pH 调节剂、缓冲剂、稳定剂、增溶剂等加到主药中制备皮下、肌肉内、关节内或静脉内使用的注射剂。

当化合物作为各种疾病的预防或治疗剂给予时，它可以是口服给药的片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、糖浆剂等，并且可以是非胃肠道给药的喷雾剂、栓剂、注射剂、外用制剂或滴液。给药剂量根据症状的严重性、年龄、肝病的种类等明显改变，并且成年人通常每天一次或分几次给予大约 1mg-100mg。

在药物制备中可使用常规赋形剂，药品可按照常规方法制备。即当制备固体制剂时，可将填充剂加到主药中，并且需要时，将粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、调味剂等加入其中来制备片剂、包衣片剂、颗粒剂、粉剂、胶囊剂等。不必说，需要时，可在片剂和颗粒剂上加糖衣、明胶衣或适宜的包衣剂。

按照本发明，本发明的式(I)化合物尤其可通过改变基因表达来抑制 VEGF 生成并且在体内实体肿瘤模型中显示极好的抗肿瘤活性。此外，本发明的式(I)化合物在水溶液中是稳定的并且可提供，例如，治疗癌症的药物，特别是治疗实体癌的药物、癌转移抑制剂、治疗糖尿病性视网膜病变、风湿性关节炎和血管瘤的药物。

实施例

参考下列实施例和参考实施例更详细地说明本发明，所述实施例和参考实施例并不意味着限定本发明的范围。

下面解释实施例的化学结构式中所使用的符号。

DEIPS: 二乙基异丙基硅烷基

Et: 乙基

EE: 1-乙氧基乙基

Me: 甲基

TES: 三乙基硅烷基

实施例 1 Mer-11107 菌株的发酵和 11107D 的纯化

从 Mer-11107 菌株的斜面培养物(ISP-2 培养基)中取出 1 铂环量接种在含有 50ml 种子培养基(2%甘油、2%葡萄糖、2%大豆粉(由味之素公司生产的 ESUSAN-MEAT)、0.5%酵母膏、0.25%氯化钠、0.32%碳酸钙、0.0005%硫酸铜、0.0005%二氯化锰、0.0005%硫酸锌、pH 7.4)的 500mL 锥形烧瓶中，在 28°C 下在混合器上培养 3 天得到第一段种子培养物。将该种子培养物(0.6mL)接种到含有 60mL 生产培养基(5%可溶性淀粉、0.5%玉米浆、0.5%干酵母、0.5%麦麸粉、0.1%碳酸钙)的 500mL 锥形烧瓶中，在 28°C 下，在旋转混合器上发酵 4 天，得到发酵培养液。

将发酵培养液(10 L)用 1-丁醇(10 L)提取，然后将由此获得的丁醇层蒸发至干得到 100g 粗品活性级分。将粗品活性级分上到 Sephadex LH-20 (1500mL; 由 Pharmacia Co. Ltd. 生产)上，并用四氢呋喃-甲醇(1:1)作为溶剂洗脱。将 540mL-660mL 洗脱的级分浓缩至干，得到残余物(660mg)。所得到的残余物溶解在乙酸乙酯和甲醇的混合物(9:1; v/v)中并进行硅胶柱色谱(WAKO GEL C-200, 50g)。色谱柱用正己烷和乙酸乙酯(1:9, v/v)的混合物(2 L)洗脱，收集 1440mL-1566mL 洗脱的级分，蒸发得到 15mg 粗品活性级分。

所得到的粗品活性级分在下列制备 HPLC 条件(A)下进行制备高效液相色谱(HPLC), 收集保留时间为 17 分钟的洗脱级分。除去乙腈后, 各级分通过在下列制备 HPLC 条件(B)下进行 HPLC 脱盐, 得到 11107D (保留时间: 36 分钟, 1.8mg)。

制备 HPLC 条件 A:

色谱柱: YMC-PACK ODS-AM F20mm × 250mm (由 YMC Co. 生产)

流速: 10mL/分钟

检测: 240 nm

洗脱剂: 乙腈/0.15%磷酸二氢钾水溶液 (pH 3.5) (2:8-8:2, v/v, 0-50 分钟, 线性梯度)

制备 HPLC 条件 B:

色谱柱: YMC-PACK ODS-AM F20mm × 250mm (由 YMC Co. 生产)

流速: 10mL/分钟

检测: 240 nm

洗脱剂: 甲醇/水(2:8-10:0, v/v, 0-40 分钟, 线性梯度)

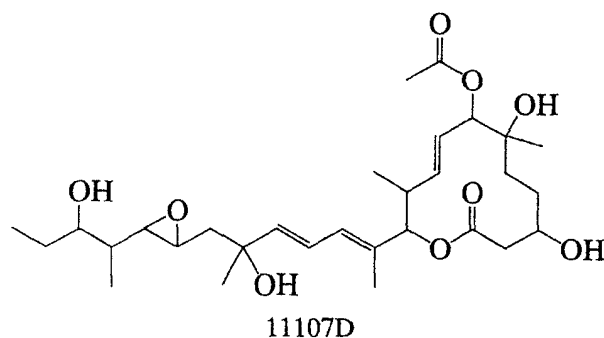
实施例 2 11107D 的理化性质

11107D 的理化性质显示如下。11107D 的结构如下所述测定。

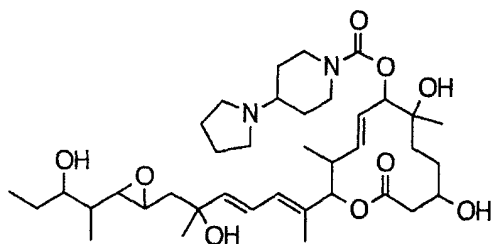
- 1、外观: 无色粉末
- 2、分子量: 552, ESI-MS m/z 551(M-H)⁻, 575(M+Na)⁺。
- 3、分子式: C₃₀H₄₈O₉
- 4、溶解度: 溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇和丙酮, 略溶于水
- 5、颜色反应: 对碘和硫酸显阳性
- 6、紫外吸收光谱(甲醇, 最大值)nm: 239 (ϵ 33100)
- 7、红外吸收光谱(KBr) cm⁻¹: 3417, 2967, 1732, 1714, 1455, 1372, 1248, 1176

8、 ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (积分, 多样性, 耦合常数 J (Hz)): 0.93 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.30 (1H, m), 1.36-1.66 (9H, m), 1.70 (1H, dd, $J=6.4, 14.2\text{Hz}$), 1.82 (3H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 1.90 (1H, dd, $J=6.4, 14.2\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.52 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.72 (1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{Hz}$), 2.94 (1H, dt, $J=2.4, 5.7\text{Hz}$), 3.55 (1H, dt, $J=8.3, 4.4\text{Hz}$), 3.82 (1H, m), 5.10 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, $J=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=8.3, 15.2\text{Hz}$), 5.92 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$)

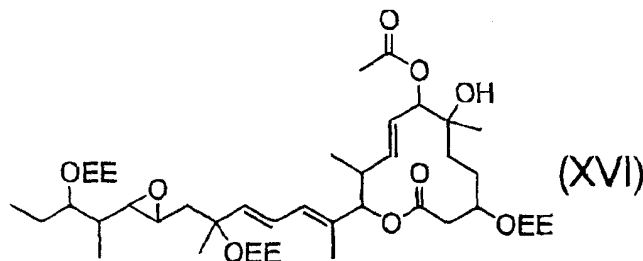
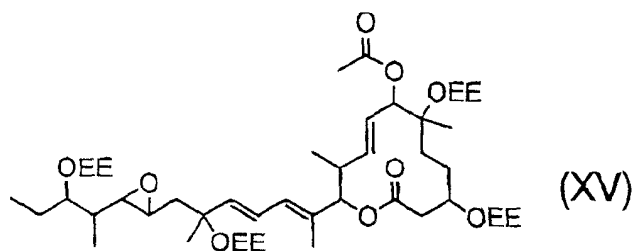
9、 ^{13}C -NMR 谱 (CD_3OD , 125MHz): δ ppm (多样性): 10.52 (q), 10.82 (q), 11.98 (q), 16.84 (q), 21.07 (q), 24.21 (q), 28.62 (t), 28.79 (q), 30.46 (t), 37.53 (t), 40.10 (t), 41.80 (d), 42.58 (d), 45.97 (t), 55.99 (d), 62.53 (d), 70.42 (d), 73.09 (s), 74.11 (s), 75.30 (d), 80.31 (d), 84.19 (d), 123.64 (d), 127.10 (d), 131.76 (d), 133.81 (s), 141.61 (d), 143.22 (d), 171.75 (s), 172.18 (s)



实施例 3 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯 (化合物 3)



实施例 3-1 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(式 XV) 和 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,16,21-三(1-乙氧基乙氧基)-6-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(式 XVI)



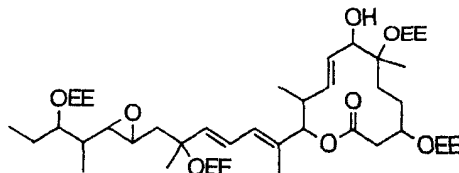
在室温下, 于(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(50mg, 0.09mmol)的二氯甲烷(2.5mL)溶液中加入乙基乙烯基醚(326mg, 4.5mmol)和对甲苯磺酸吡啶(6.8mg, 27 μ mol), 然后在相同的温度下搅拌 19 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μ m; 乙酸乙酯: 己烷=30:70), 得到 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(60mg, 79%), 为无色油状物(式 XV)。

ESI-MS m/z 863(M+Na)⁺。

接下来, 从乙酸乙酯: 己烷=50:50 的洗脱级分中得到 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,16,21-三(1-乙氧基乙氧基)-6-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(6mg, 9%), 为无色油状物(式 XVI)。

ESI-MS m/z 791(M+Na)⁺。

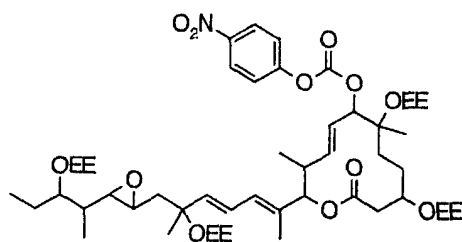
实施例 3-2 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-7-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯



在室温下，于(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(145mg, 0.17mmol)的甲醇(2.5mL)溶液中加入碳酸钾(95mg, 0.69mmol)，然后在相同的温度下搅拌两小时 30 分钟。反应混合物用乙酸乙酯稀释然后用盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥，过滤并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μ m; 乙酸乙酯:己烷=40:60)得到标题化合物(128mg, 93%)，为无色油状物。

ESI-MS m/z 821($M+Na$)⁺。

实施例 3-3 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯

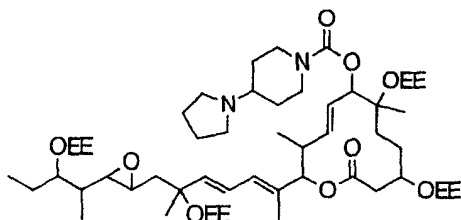


在冰冷却下，于(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-7-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(139mg, 0.17mmol)的二氯甲烷(2.5mL)溶液中加入三乙胺(88mg, 0.87mmol)、N,N-二甲基氨基吡啶(64mg, 0.52mmol)和 4-硝基苯基氯甲酸酯(105mg, 0.52mmol)，然后在室温及氮气压下搅拌 1 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释，并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥，

过滤并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μ m; 乙酸乙酯: 己烷=20:80)得到标题化合物(134mg, 80%), 为无色油状物。

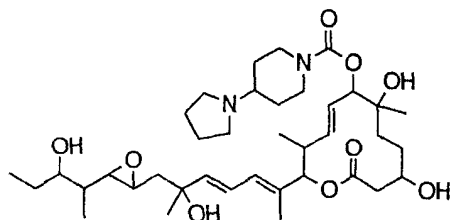
ESI-MS m/z 986($M+Na$)⁺。

实施例 3-4 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯



于(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(11.4mg, 12 μ mol)中加入 4-(吡咯烷-1-基)哌啶(2.4mg, 16 μ mol)的四氢呋喃(0.5mL)溶液。在室温下, 向该混合物中加入三乙胺(2.3mg, 24 μ mol), 然后在相同的温度下搅拌 3 小时。将该反应混合物蒸发得到化合物(11mg)的粗品(浅黄色油状物)。

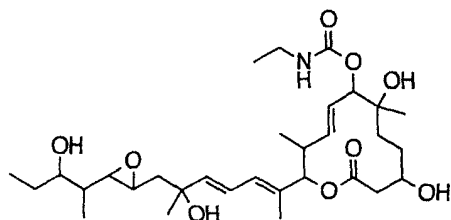
实施例 3-5 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 3)



在室温下，于(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(11mg, 11 μ mol)的粗品中加入对甲苯磺酸吡啶(11.4mg, 45 μ mol)的四氢呋喃: 2-甲基-2-丙醇= 1:1 (1mL)混合物溶液。向该混合物中加入分子筛 4Å (10mg)，然后在室温下搅拌 18.5 小时。再加入对甲苯磺酸吡啶(11.4mg, 45 μ mol)，然后在室温下搅拌 72 小时。将反应混合物蒸发，所得到的残余物用乙酸乙酯稀释，并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并蒸发。所得到的残余物通过薄层色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶板，甲醇: 二氯甲烷=1:19)得到标题化合物(2.88mg, 35%，两步)，为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.22-1.68 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.78-2.00 (9H, m), 2.48-2.62 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.68-2.92 (9H, m), 3.46-3.54 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.24-4.40 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 14.8\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.2, 14.8\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 691 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 4 (8E,12E,14E)-7-(N-乙基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 4)

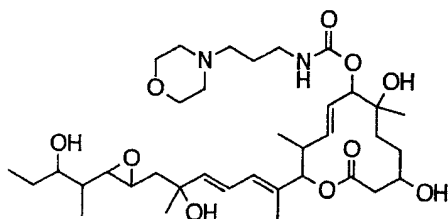


标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.10 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.20 (3H, s),

1.22-1.62 (7H, m), 1.34 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=6.6, 13.7\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.7, 13.7\text{Hz}$), 2.50-2.53 (2H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.12 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.49-3.54 (1H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.82-4.98 (1H, 被 H_2O 覆盖), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.2, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 604 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

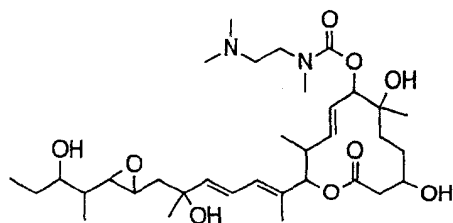
实施例 5 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(N-(3-(吗啉-4-基)丙基)氨基甲酰氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 5)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.26-1.73 (10H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.4, 14.1\text{Hz}$), 2.35-2.60 (9H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.15 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.48-3.54 (1H, m), 3.68 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.74-3.82 (1H, m), 4.82-4.98 (1H, 被 H_2O 覆盖), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 681 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

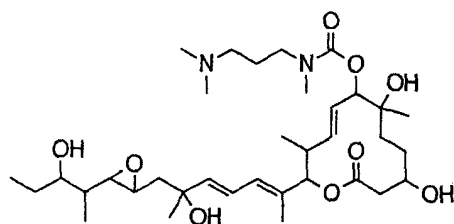
实施例 6 (8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二甲基氨基)乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 6)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.24-1.68 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 2.45-2.62 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.86-2.99 (4H, m), 3.49-3.56 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.6\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 639 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 7 (8E,12E,14E)-(7-N-(3-(N',N'-二甲基氨基)丙基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 7)

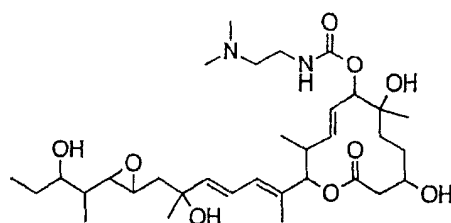


标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.24-1.75 (10H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.9, 13.7\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 2.37 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.48-2.62 (5H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 2.86-2.99 (4H, m), 3.48-3.58 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87

(1H, d, J=15.6Hz), 6.13 (1H, d, J=11.2Hz), 6.52 (1H, dd, J=11.2, 15.2Hz); ESI-MS m/z 653 (M+H)⁺.

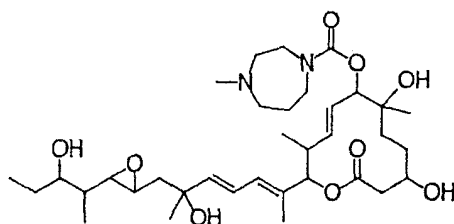
实施例 8 (8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二甲基氨基)乙基)氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 8)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, J=6.8Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8Hz), 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.21 (3H, s), 1.22-1.68 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, J=5.7, 14.3Hz), 2.29 (6H, s), 2.44-2.62 (7H, m), 2.67 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 2.89 (1H, dt, J=2.0, 6.0Hz), 3.49-3.56 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.82-4.98 (1H, 被 H₂O 峰覆盖), 5.06 (1H, d, J=10.8Hz), 5.55 (1H, dd, J=10.4, 15.2Hz), 5.69 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.87 (1H, d, J=15.2Hz), 6.13 (1H, d, J=10.8Hz), 6.52 (1H, dd, J=11.2, 15.2Hz); ESI-MS m/z 625 (M+H)⁺.

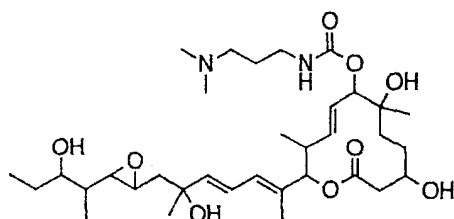
实施例 9 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 9)



标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.887 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.894 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.23-1.27 (4H, m), 1.33 (3H, s), 1.33-1.68 (7H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.82-1.91 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.50-2.66 (7H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.5\text{Hz}$), 3.49-3.56 (3H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.5, 15.0\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

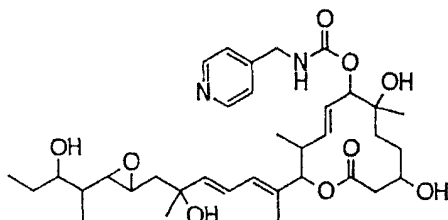
实施例 10 (8E,12E,14E)-7-(N-(3-(N',N'-二甲基氨基)丙基)氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 10)



标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.20-1.26 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.33-1.71 (9H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{Hz}$), 2.25 (6H, s), 2.36 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.49-2.61 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.5\text{Hz}$), 3.13 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.1\text{Hz}$), 3.75-3.81 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.5, 15.4\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.5, 15.4\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.6, 15.4\text{Hz}$); ESI-MS m/z 639 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

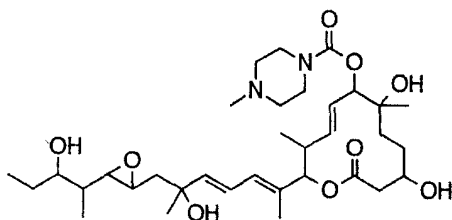
实施例 11 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(N-((吡啶-4-基)甲基)氨基甲酰氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 11)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

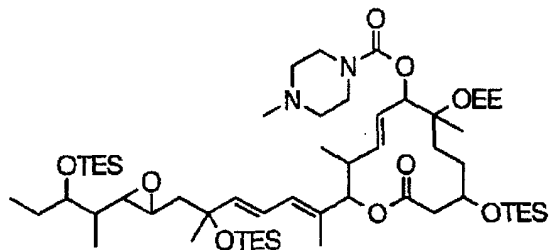
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.23-1.27 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.33-1.62 (6H, m), 1.65 (1H, dd, $J=6.2, 14.3\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=6.2, 14.3\text{Hz}$), 2.48-2.65 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 6.2\text{Hz}$), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.1\text{Hz}$), 3.74-3.80 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.5, 15.4\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.5, 15.4\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.45 (2H, dd, $J=1.5, 4.4\text{Hz}$); ESI-MS m/z 645 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 12 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 12)



第一步

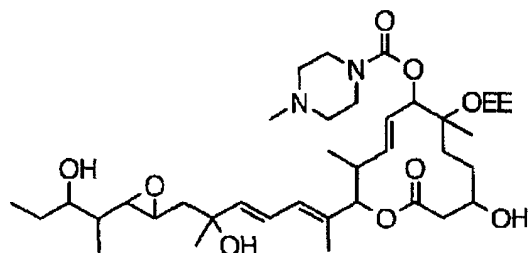
(8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 12-1)



将实施例 46 第四步得到的化合物 46-4 (8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(628mg, 0.575mmol)的四氢呋喃(7mL)溶液冷却至 5°C, 向其中滴加 1-甲基哌嗪(118mg, 1.152mmol)的四氢呋喃(1.5mL)溶液和三乙胺(236mg, 2.305mmol)的四氢呋喃(1.5mL)溶液。反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-50 μm ; 乙酸乙酯-己烷-甲醇, 1:1:0 至 4:1:0 至 9:1:0 至 1:0:0 至 39:0:1 至 19:0:1)得到标题化合物(514mg, 85%), 为无色油状物。

第二步

(8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 12-2)

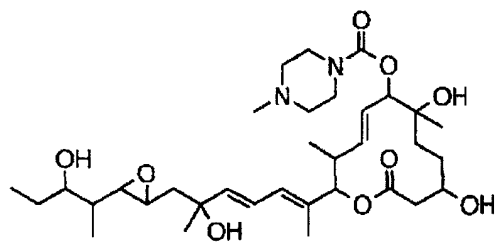


将第一步得到的化合物 12-1 (8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(514mg, 0.489mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液冷却至 5°C, 向其中滴加氟化四丁铵(1.0 M 的四氢呋喃溶液, 1.62mL, 1.62mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。再滴加氟化四丁铵(1.0M 的四氢呋喃溶液, 0.3mL, 0.3mmol), 反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶, 200-350 目; 乙酸乙酯-己烷-甲醇, 1:1:0 至 4:1:0 至 1:0:0 至 49:0:1 至 19:0:1)得到标题化合物(364mg, 99%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 709(M+H)⁺。

第三步

(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 12)

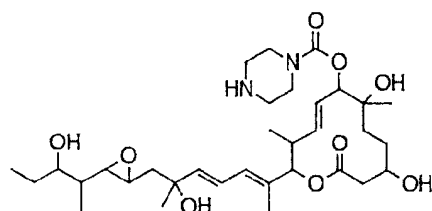


于第二步得到的化合物 12-2 (8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(364mg, 0.489mmol)的四氢呋喃: 2-甲基-2-丙醇=1:1 (10mL)混合物溶液中加入对甲苯磺酸吡啶(184mg, 0.734mmol), 反应混合物在室温下搅拌 19 小时。将三乙胺(75mg, 0.734mmol)滴加到反应混合物中后, 将混合物蒸发。所得到的残余物溶解在乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥,

过滤并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶, 200-350 目; 乙酸乙酯-己烷-甲醇, 1:1:0 至 2:1:0 至 4:1:0 至 1:0:0 至 39:0:1 至 29:0:1 至 19:0:1)。将粗纯化的级分蒸发, 残余物通过薄层色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶板; 甲醇-二氯甲烷, 1:29)得到标题化合物(286mg, 92%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.28 (4H, m), 1.32-1.68 (10H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.4\text{Hz}$), 2.30 (3H, s), 2.36-2.44 (4H, m), 2.50-2.64 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.38-3.70 (5H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 637 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

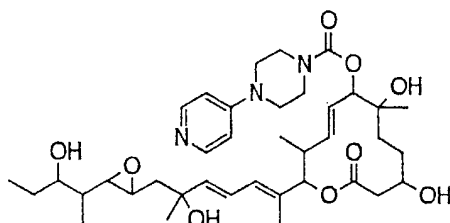
实施例 13 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 13)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.20-1.30 (4H, m), 1.32-1.68 (10H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.4\text{Hz}$), 2.50-2.64 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.76 (4H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 3.34-3.68 (5H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 623 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

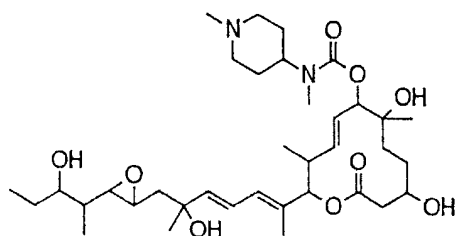
实施例 14 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 14)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.20-1.30 (4H, m), 1.32-1.69 (10H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.4\text{Hz}$), 2.50-2.64 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.38-3.46 (4H, m), 3.49-3.84 (6H, m), 4.97 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.59 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.13 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 700 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 15 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲酰氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 15)

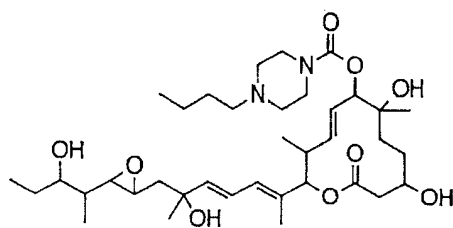


标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.30 (4H, m), 1.32-1.69 (12H, m),

1.72-1.90 (6H, m), 2.06-2.22 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.50-2.64 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.76-2.98 (6H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.75-3.82 (1H, m), 3.85-4.14 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($M+H$)⁺.

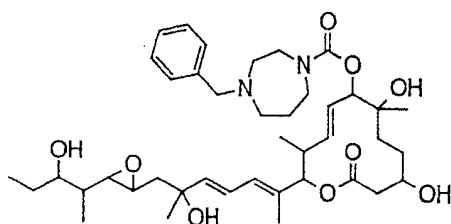
实施例 16 (8E,12E,14E)-7-((4-丁基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 16)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.69 (18H, m), 1.77 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.34-2.64 (9H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.4\text{Hz}$), 3.38-3.72 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 679 ($M+H$)⁺.

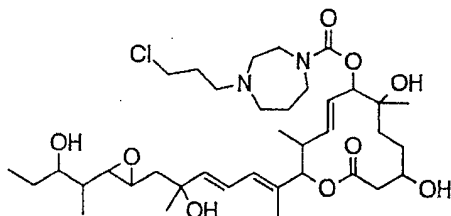
实施例 17 (8E,12E,14E)-7-((4-苄基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 17)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.85-0.92 (6H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.30 (4H, m), 1.32-1.69 (10H, m), 1.78 (3H, s), 1.79-1.90 (3H, m), 2.50-2.72 (8H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.42-3.68 (7H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.91-4.97 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.53-5.62 (1H, m), 5.67-5.77 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$), 7.21-7.35 (5H, m); ESI-MS m/z 727 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

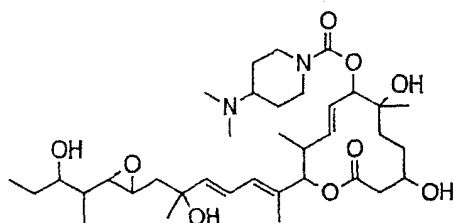
实施例 18 (8E,12E,14E)-7-((4-(3-氯丙基)高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 18)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.30 (4H, m), 1.32-1.69 (10H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.80-1.96 (5H, m), 2.49-2.74 (10H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.4\text{Hz}$), 3.41-3.69 (7H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.92-4.97 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 713 (M) $^+$ 。

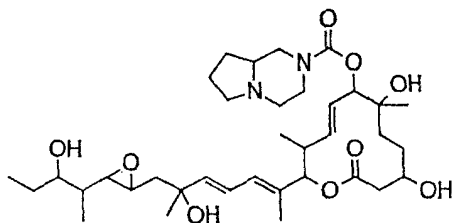
实施例 19 (8E,12E,14E)-7-((4-(N,N-二甲基氨基)哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 19)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.68 (16H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.83-1.93 (3H, m), 2.28 (6H, s), 2.38 (1H, tt, $J=3.6, 11.6\text{Hz}$), 2.49-2.62 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.71-2.88 (2H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.75-3.82 (1H, m), 4.08-4.45 (2H, m), 4.92 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 20 (8E,12E,14E)-7-((1,4-二氮杂二环[4.3.0]壬烷-4-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 20)

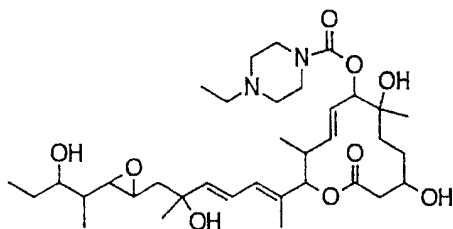


标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.30 (4H, m), 1.32-1.69 (10H, m),

1.73-2.02 (6H, m), 2.09-2.22 (2H, m), 2.49-2.71 (6H, m), 2.87-3.12 (6H, m), 3.52 (1H, dt, J=4.4, 8.0Hz), 3.75-3.82 (1H, m), 4.01-4.51 (2H, m), 4.88-4.99 (1H, m), 5.06 (1H, d, J=10.8Hz), 5.57 (1H, dd, J=9.6, 14.8Hz), 5.72 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.87 (1H, d, J=15.2Hz), 6.13 (1H, d, J=10.8Hz), 6.53 (1H, dd, J=11.2, 15.2Hz); ESI-MS m/z 663 (M+H)⁺.

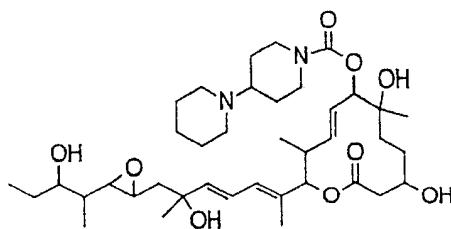
实施例 21 (8E,12E,14E)-7-((4-乙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 21)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, J=6.8Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8Hz), 0.94 (3H, t, J=7.6Hz), 1.11 (3H, t, J=7.6Hz), 1.21 (3H, s), 1.22-1.64 (7H, m), 1.34 (3H, s), 1.65 (1H, dd, J=6.2, 14.2Hz), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, J=5.2, 14.0Hz), 2.39-2.49 (6H, m), 2.50-2.53 (2H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J=2.4, 7.6Hz), 2.89 (1H, dt, J=2.0, 6.0Hz), 3.34-3.72 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, J=9.6Hz), 5.05 (1H, d, J=10.4Hz), 5.56 (1H, dd, J=10.0, 15.2Hz), 5.71 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.87 (1H, d, J=15.2Hz), 6.13 (1H, d, J=10.8Hz), 6.52 (1H, dd, J=11.2, 15.2Hz); ESI-MS m/z 651 (M+H)⁺.

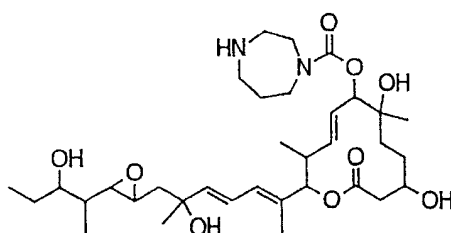
实施例 22 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 22)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.20-1.69 (16H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.83-1.93 (3H, m), 2.45-2.65 (8H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4$, 7.6Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4$, 6.0Hz), 3.51 (1H, td, $J=4.4$, 8.0Hz), 3.74-3.82 (1H, m), 4.12-4.25 (1H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0$, 15.2Hz), 5.71 (1H, dd, $J=10.0$, 15.6Hz), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2$, 15.2Hz); ESI-MS m/z 705 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 23 (8E,12E,14E)-7-((高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 23)

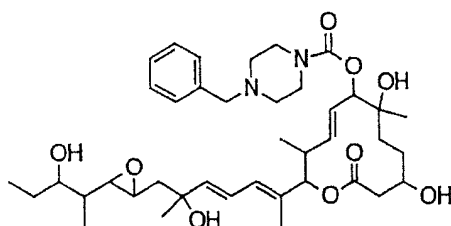


标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.24-1.69 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.78-1.90 (3H, m), 2.48-2.62 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4$, 8.0Hz), 2.72-2.93 (5H, m), 3.43-3.67 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.4$, 15.2Hz), 5.72 (1H,

dd, $J=9.8, 15.4\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{Hz}$); EI-MS m/z 637 ($M+H$)⁺.

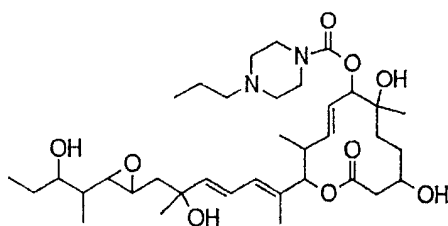
实施例 24 (8E,12E,14E)-7-((4-苄基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 24)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.22-1.65 (7H, m), 1.34 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=6.2, 14.2\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 1.87 (1H, dd, $J=5.4, 14.2\text{Hz}$), 2.39-2.49 (4H, m), 2.50-2.64 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 3.36-3.72 (7H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$), 7.22-7.37 (5H, m); ESI-MS m/z 713 ($M+H$)⁺.

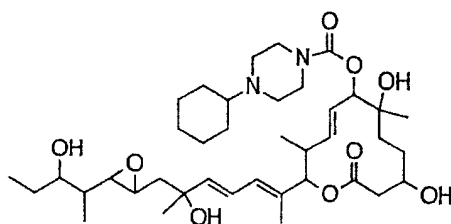
实施例 25 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 25)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86-0.97 (12H, m), 1.21 (3H, s), 1.21-1.68 (10H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.87 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.30-2.36 (2H, m), 2.38-2.47 (4H, m), 2.49-2.63 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.35-3.72 (5H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=1.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

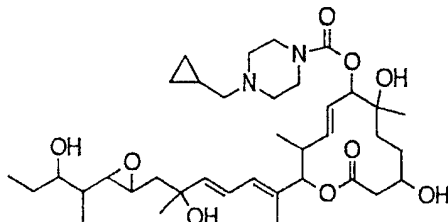
实施例 26 (8E,12E,14E)-7-((4-环己基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 26)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.10-1.69 (15H, m), 1.21 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.78-1.93 (4H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.47-2.64 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.36-3.70 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 705 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

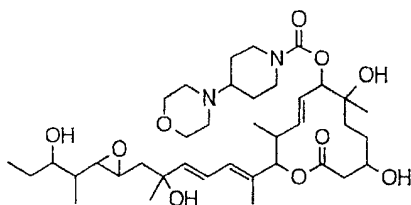
实施例 27 (8E,12E,14E)-7-((4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 27)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.12-0.17 (2H, m), 0.52-0.58 (2H, m), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90-0.97 (4H, m), 1.21 (3H, s), 1.21-1.69 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.29 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.47-2.64 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.40-3.72 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 677 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 28 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 28)

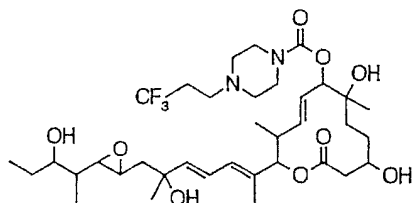


标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.30 (4H, m), 1.31-1.68 (12H, m), 1.77 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 1.83-1.95 (3H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 2.50-2.64 (7H,

m), 2.67 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 2.73-2.89 (2H, m), 2.89 (1H, dt, J=2.4, 6.0Hz), 3.52 (1H, td, J=4.4, 8.0Hz), 3.66-3.72 (4H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.07-4.44 (2H, m), 4.92 (1H, d, J=9.6Hz), 5.06 (1H, d, J=10.4Hz), 5.57 (1H, dd, J=10.0, 15.2Hz), 5.72 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.87 (1H, d, J=15.2Hz), 6.13 (1H, d, J=11.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=10.8, 15.2Hz); ESI-MS m/z 707 (M+H)⁺.

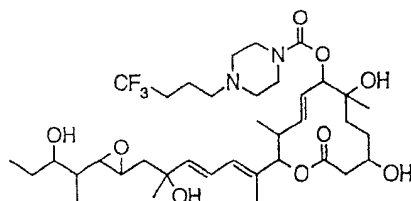
实施例 29 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 29)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, J=6.8Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8Hz), 0.94 (3H, t, J=7.6Hz), 1.19-1.30 (4H, m), 1.31-1.69 (10H, m), 1.77 (3H, d, J=1.2Hz), 1.86 (1H, dd, J=5.6, 14.0Hz), 2.35-2.66 (11H, m), 2.67 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 2.89 (1H, dt, J=2.0, 6.0Hz), 3.38-3.71 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, J=10.0Hz), 5.06 (1H, d, J=10.8Hz), 5.57 (1H, dd, J=10.0, 15.2Hz), 5.71 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.87 (1H, d, J=15.2Hz), 6.13 (1H, d, J=11.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=10.8, 15.2Hz); ESI-MS m/z 719 (M+H)⁺, 741 (M+Na)⁺.

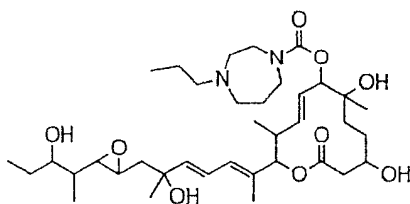
实施例 30 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(4,4,4-三氟丁基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 30)



标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.30 (4H, m), 1.32-1.69 (10H, m), 1.70-1.81 (5H, m), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.14-2.28 (2H, m), 2.38-2.49 (6H, m), 2.50-2.64 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.39-3.72 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 733 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 755 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

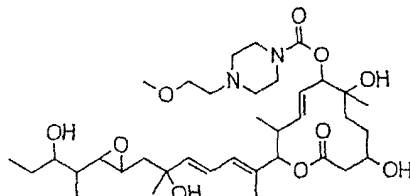
实施例 31 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 31)



标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87-0.92 (9H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.20-1.30 (4H, m), 1.32-1.69 (12H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.82-1.91 (3H, m), 2.41-2.49 (2H, m), 2.50-2.77 (8H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.42-3.67 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 679 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

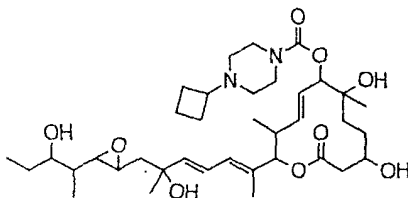
实施例 32 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-((4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 32)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.30 (4H, m), 1.31-1.69 (10H, m), 1.77 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.44-2.64 (9H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.33 (3H, s), 3.39-3.71 (7H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 681 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 33 (8E,12E,14E)-7-((4-环丁基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 33)

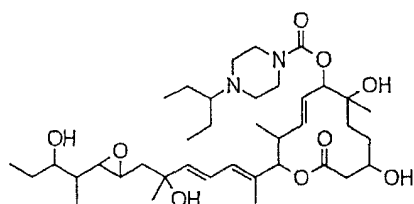


标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.30 (4H, m), 1.32-1.69 (10H, m), 1.70-1.81 (5H, m), 1.83-1.95 (3H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.27-2.37 (4H, m), 2.49-2.64 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.72-2.81 (1H, m), 2.89 (1H,

dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.37-3.71 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 677 ($M+H$)⁺.

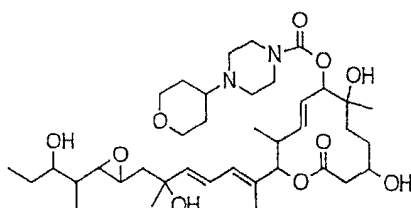
实施例 34 (8E,12E,14E)-7-((4-(1-乙基丙基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 34)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87-0.97 (15H, m), 1.19-1.69 (18H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.15-2.23 (1H, m), 2.45-2.64 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.34-3.65 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 693 ($M+H$)⁺.

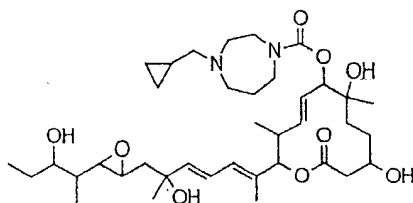
实施例 35 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(四氢吡喃-4-基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 35)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.21-1.69 (10H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.77-1.90 (3H, m), 2.42-2.62 (8H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0$, 7.6Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.0$, 6.0Hz), 3.34-3.71 (7H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 3.94-4.02 (2H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0$, 15.2Hz), 5.71 (1H, dd, $J=9.6$, 15.2Hz), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8$, 15.2Hz); ESI-MS m/z 707 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

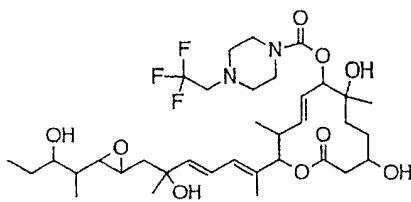
实施例 36 (8E,12E,14E)-7-((4-(环丙基甲基)高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 36)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.08-0.14 (2H, m), 0.48-0.54 (2H, m), 0.83 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.89-0.94 (4H, m), 1.20-1.67 (8H, m), 1.21 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.80-1.90 (3H, m), 2.37 (2H, d, $J=6.4$), 2.47-2.61 (3H, m), 2.62-2.82 (5H, m), 2.87 (1H, dt, $J=2.4$, 6.0Hz), 3.43-3.69 (5H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10.0$, 15.2Hz), 5.70 (1H, dd, $J=9.6$, 15.2Hz), 5.84 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=10.8$, 15.2Hz); ESI-MS m/z 691 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

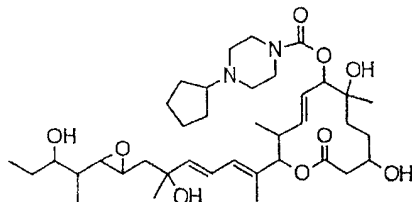
实施例 37 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 37)



标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.20-1.69 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.4\text{Hz}$), 2.50-2.69 (8H, m), 2.86-2.92 (1H, m), 3.38-3.72 (2H, m), 3.04-3.14 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 727 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

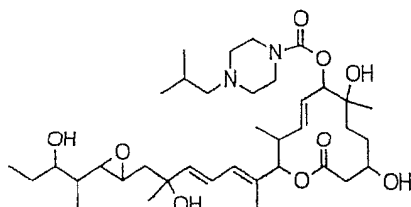
实施例 38 (8E,12E,14E)-7-((4-环戊基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 38)



标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.21-1.76 (14H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.83-1.95 (3H, m), 2.46-2.62 (8H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 2.88 (1H, dt, $J=2.4, 6.4\text{Hz}$), 3.34-3.72 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 691 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

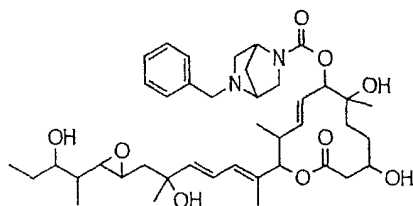
实施例 39 (8E,12E,14E)-7-((4-异丁基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 39)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87-0.97 (15H, m), 1.21 (3H, s), 1.21-1.69 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.78-1.90 (2H, m), 2.11 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.32—2.41 (4H, m), 2.50-2.63 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.38-3.70 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 679 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 40 (8E,12E,14E)-7-(((1S,4S)-5-苄基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 40)

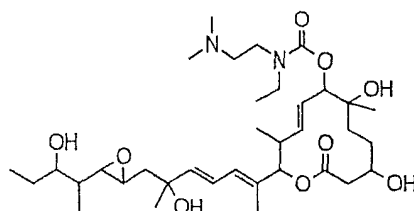


标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.84 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.85 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.14-1.27 (4H, m), 1.27-1.65 (7H, m), 1.30 (3H, s), 1.65-1.92 (6H, m), 2.44-2.66 (5H, m), 2.79-2.88 (2H, m), 3.16 (0.6H, dd, $J=1.8, 10.3\text{Hz}$), 3.25-3.31 (0.4H, m), 3.45-3.78 (6H, m), 4.29 (0.4H,

brs), 4.52 (0.6H, brs), 4.89 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.68 (0.6H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.73 (0.4H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.82 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=11.0, 15.4\text{Hz}$), 7.16-7.32 (5H, m); ESI-MS m/z 725 ($M+H$)⁺.

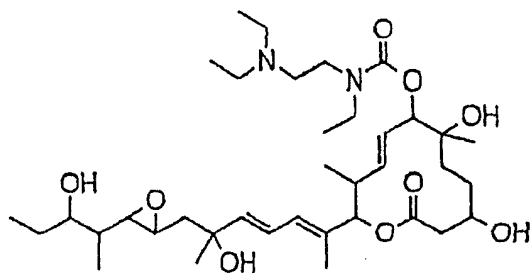
实施例 41 (8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二甲基氨基)乙基)-N-乙基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 41)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.08-1.14 (3H, m), 1.20-1.29 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.31-1.68 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 2.43-2.62 (5H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.5\text{Hz}$), 3.23-3.52 (4H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.74-3.82 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.13 (1H, dd, $J=1.1, 11.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 653 ($M+H$)⁺.

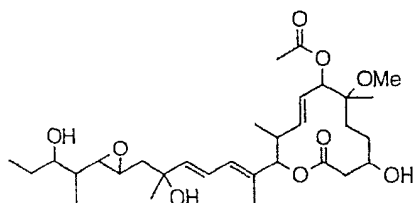
实施例 42 (8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二乙基氨基)乙基)-N-乙基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 42)



标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.06 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.06-1.15 (3H, m), 1.20-1.29 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.31-1.68 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{Hz}$), 2.48-2.66 (5H, m), 2.59 (4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.5\text{Hz}$), 3.21-3.60 (4H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.74-3.81 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{Hz}$); ESI-MS m/z 681 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 43 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 43)



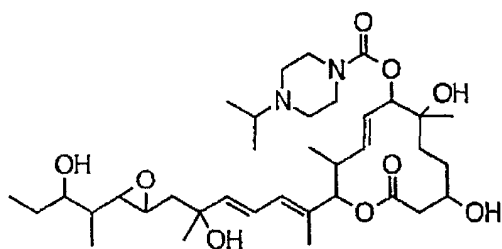
将实施例3得到的(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,16,21-三(1-乙氧基乙氧基)-6-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(34mg, 44 μmol)和 1,8-二(N,N-二甲基氨基)萘(57mg, 266 μmol)溶解在甲苯(2mL)中。将三氟甲磺酸甲酯(22mg, 133 μmol)加到该溶液中, 反应混合物在 65 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 11 小时。通过过滤除去沉淀后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释并加入氯化铵水溶液, 然后充分搅拌 5 分钟。有机层用饱和碳酸氢钠

水溶液和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N 球形,中性,40-100 μm , 己烷:乙酸乙酯=1:1)得到(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,16,21-三(1-乙氧基乙氧基)-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(14mg),为无色油状物。

所得到的化合物通过实施例3描述的类似的方法进行乙氧基乙基脱保护,得到标题化合物(5.7mg, 22.9%, 两步),为无色油状物。

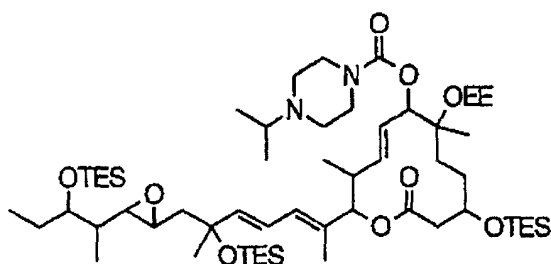
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.22-1.32 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.40-1.70 (7H, m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 14.0\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.46-2.63 (3H, m), 2.67 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 2.99 (1H, brs), 3.33 (3H, s), 3.50-3.56 (1H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 5.12 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.5\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=10.5, 15.5\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.5, 15.5\text{Hz}$); ESI-MS m/z 589 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

实施例 44 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 44)



第一步

(8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 44-1)

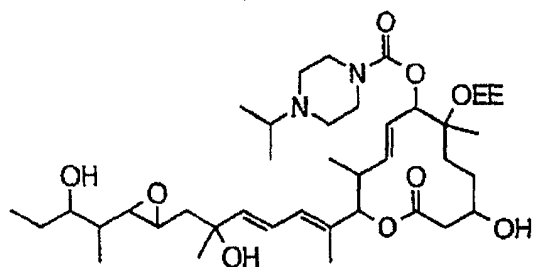


在室温下，于实施例 46 第四步得到的化合物 46-4 (8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(1.27g, 1.16mmol)的四氢呋喃(25mL)溶液中加入三乙胺(470mg, 4.64mmol)和异丙基哌嗪(298mg, 2.32mmol)，反应混合物在相同的温度下搅拌 1.5 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释然后用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μm ; 己烷:乙酸乙酯=1:1 至乙酸乙酯至乙酸乙酯:甲醇=97:3)得到标题化合物(1.12g, 89%)，为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.58-0.70 (27H, m), 0.80-1.72 (53H, m), 1.76 (3H, s), 1.88-1.98 (1H, m), 2.33-2.64 (8H, m), 2.64-2.76 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.38-3.66 (6H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 3.85-3.98 (1H, m), 4.88-4.99 (2H, m), 5.05 (0.4H, q, $J=5.2\text{Hz}$), 5.13 (0.6H, q, $J=5.2\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.72-5.80 (1H, m), 5.82 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$).

第二步

(8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-3,16,21-三羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羧基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 44-2)

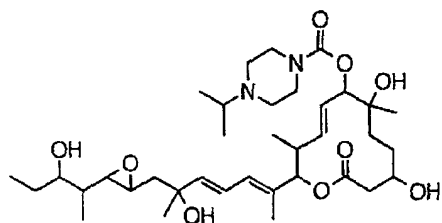


在室温下, 于第一步得到的化合物 44-1 (8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(1.12g, 1.03mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入氟化四丁铵(4.1mL, 1.0M 的四氢呋喃溶液), 反应混合物在相同的温度下搅拌 4 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释然后用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶, 200 -350 目; 乙酸乙酯至乙酸乙酯: 甲醇=95:5)得到标题化合物(0.76g, 99%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.06 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.12-1.70 (20H, m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 2.42-2.62 (7H, m), 2.64-2.76 (2H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.38-3.66 (7H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 4.98 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.02-5.16 (2H, m), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.6\text{Hz}$), 5.72-5.80 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 737 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

第三步

(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 44)

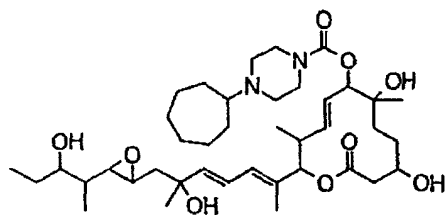


在室温下, 于第二步得到的化合物 44-2 (8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-3,16,21-三羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(0.76g, 1.03mmol)的四氢呋喃:

2-甲基-2-丙醇=1:1 混合物(20mL)溶液中加入对甲苯磺酸吡啶(0.39g, 1.55mmol), 反应混合物在相同的温度下搅拌 16 小时。在室温下, 将三乙胺(0.25g, 3.10mmol)加到该反应混合物中, 蒸发有机溶剂。所得到的残余物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶, 200-350 目; 乙酸乙酯至乙酸乙酯:甲醇=95:5)得到标题化合物(0.76g, 85%), 为无色油状物。

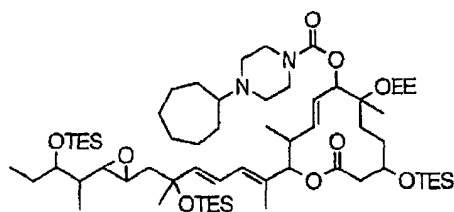
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.07 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.14-1.67 (14H, m), 1.77 (3H, brs), 1.86 (1H, dd, $J=5.4, 14.2\text{Hz}$), 2.46-2.63 (7H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.64-2.79 (1H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.36-3.67 (5H, m), 3.72-3.81 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.7, 15.1\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.7, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 45 (8E,12E,14E)-7-((4-环庚基哌嗪-1-基)羧基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 45)



第一步

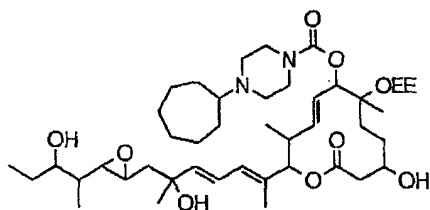
(8E,12E,14E)-7-((4-环庚基哌嗪-1-基)羧基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 45-1)



于实施例 46 第四步得到的化合物 46-4 (8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(1.368g, 1.254mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中依次滴加 1-环庚基哌嗪(462mg, 2.51mmol)和三乙胺(513mg, 5.02mmol)。然后, 将四氢呋喃(8mL)加入其中, 反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40 -50 μ m; 乙酸乙酯-己烷, 1:9-1:4-1:3)得到标题化合物(1.455g, 99%), 为无色油状物。

第二步

(8E,12E,14E)-7-((4-环庚基哌嗪-1-基)羧基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 45-2)



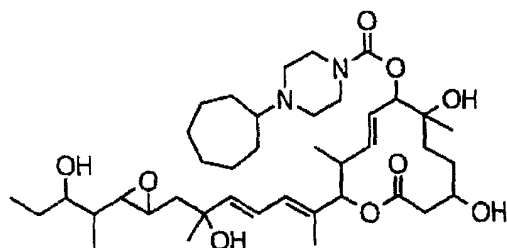
将第一步得到的化合物 45-1 (8E,12E,14E)-7-((4-环庚基哌嗪-1-基)羧基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(1.454g, 1.254mmol)的四氢呋喃(30mL)溶液冷却至 5°C, 向其中滴加氟化四丁铵(1.0M 的四氢呋喃溶液, 4.5mL, 4.5mmol), 反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。再滴加氟化四丁铵(1.0M 的四氢呋喃溶液, 0.52mL, 0.52mmol), 反应混合物在室温

下搅拌 2 小时，反应混合物用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶, 200 -350 目; 乙酸乙酯-己烷, 1:1 至 4:1 至 9:1 至 1:0)得到标题化合物(965mg, 97%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 791($M+H$)⁺。

第三步

(8E,12E,14E)-7-((4-环庚基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 45)

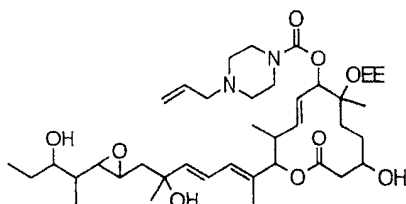


于第二步得到的化合物 45-2 (8E,12E,14E)-7-((4-环庚基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(964mg, 1.218mmol)的四氢呋喃: 2-甲基-2-丙醇=1:1 (22mL) 混合物溶液中加入对甲苯磺酸吡啶(459mg, 1.827mmol), 反应混合物在室温下搅拌 16 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶, 200-350 目; 乙酸乙酯-己烷-甲醇, 2:1:0 至 4:1:0 至 99:0:1 至 98:0:1 至 97:0:1), 浓缩粗级分。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-50 μ m; 甲醇-二氯甲烷, 1:29 至 1:19 至 1:17 至 1:14 至 1:9)得到标题化合物(866mg, 99%), 为无色油状物。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, J=6.8Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8Hz), 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.10-1.77 (24H, m), 1.77 (3H, brs),

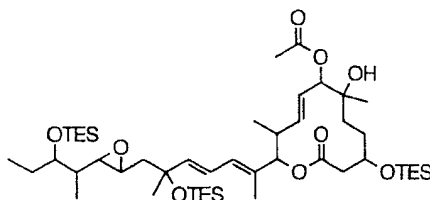
1.79-1.90 (3H, m), 2.42-2.74 (9H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 3.36-3.70 (5H, m), 3.72-3.84 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 719 ($M+H$)⁺.

实施例 46 (8E,12E,14E)-7-((4-烯丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 46)



第一步

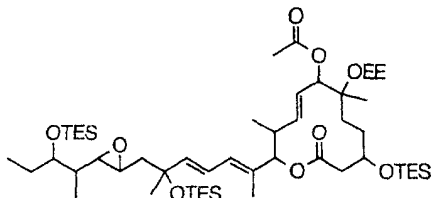
(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 46-1)



在室温下,于(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6,3,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(100mg, 0.18mmol)的二氯甲烷(6mL)溶液中加入 N,N-二甲基氨基吡啶(221mg, 1.8mmol)和三乙基氯硅烷(272mg, 1.8mmol),反应混合物在相同的温度下搅拌 18 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μm ; 乙酸乙酯:己烷=20:80)得到标题化合物(159mg, 98%),为无色油状物。ESI-MS m/z 918($M+Na$)⁺.

第二步

(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 46-2)

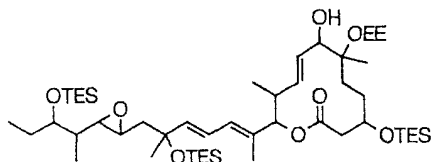


在室温下, 于第一步得到的化合物 46-1 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(1.6g, 1.8mmol)的二氯甲烷(35mL)溶液中加入乙基乙烯基醚(2.6g, 36mmol)和对甲苯磺酸吡啶(22mg, 89 μ mol), 所得到的混合物在相同的温度下搅拌 19 小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μ m; 乙酸乙酯: 己烷=10:90)得到标题化合物(1.6g, 93%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 990($M+Na$)⁺。

第三步

(8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-7-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 46-3)



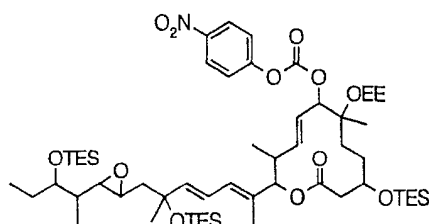
在室温下, 于第二步得到的化合物 46-2 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(1.6g, 1.7mmol)中加入胍/硝酸胍

(41mL, 0.2M 的二氯甲烷:甲醇=10:90 溶液), 然后在相同的温度下搅拌 3 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40 -100 μm ; 乙酸乙酯:己烷=20:80)得到标题化合物 (1.3g, 84%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 948($M+\text{Na}$)⁺。

第四步

(8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 46-4)

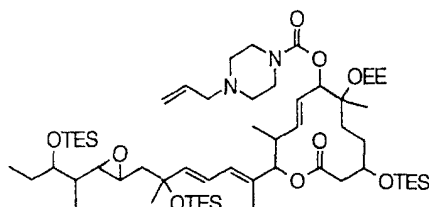


在室温下, 于第三步得到的化合物 46-3 (8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-7-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(1.3g, 1.4mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入三乙胺(826mg, 8.2mmol)、N,N-二甲基氨基吡啶(831mg, 6.8mmol)和 4-硝基苯基氯甲酸酯(823mg, 4.1mmol), 所得到的混合物在相同的温度下搅拌 1.5 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释并用饱和氯化铵水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40 -100 μm ; 乙酸乙酯:己烷=10:90)得到标题化合物(1.4g, 97%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 1114($M+\text{Na}$)⁺。

第五步

(8E,12E,14E)-7-((4-烯丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 46-5)

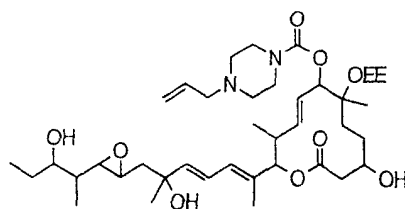


在室温下,于第四步得到的化合物 46-4 (8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(37mg, 34 μ mol)的四氢呋喃(2mL)溶液中加入三乙胺(14mg, 0.14mmol)和烯丙基哌嗪(8.5mg, 68 μ mol),所得到的混合物在相同的温度下搅拌 1.5 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40 -100 μ m; 乙酸乙酯:己烷=30:70)得到标题化合物(28mg, 77%),为无色油状物。

ESI-MS m/z 1078($M+H$)⁺。

第六步

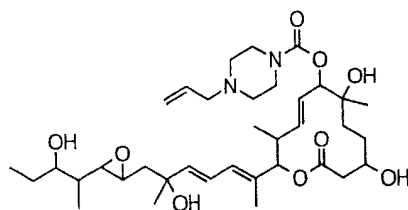
(8E,12E,14E)-7-((4-烯丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 46)



在室温下,于第五步得到的化合物 46-5 (8E,12E,14E)-7-((4-烯丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(26mg, 24 μ mol)的四氢呋喃(2.5mL)溶液中加入氟化四丁铵(79 μ L, 1.0 M 的四氢呋喃溶液),该混合物在相同的温度下搅拌 3 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。所得到的残余物通过薄层色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶板; 甲醇:二氯甲烷=5:95)得到标题化合物(13mg, 72%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.85-0.90 (6H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.12-1.68 (20H, m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 2.38-2.62 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.03 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.44-3.62 (7H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 4.94-5.14 (3H, m), 5.16-5.26 (2H, m), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.6\text{Hz}$), 5.70-5.82 (3H, m), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 735 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 47 (8E,12E,14E)-7-((4-烯丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 47)

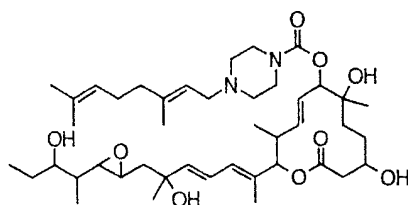


在室温下,于实施例 46 得到的化合物 46 (8E,12E,14E)-7-((4-烯丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(8.7mg, 12 μ mol)中加入对甲苯磺酸吡啶(3.3mg, 13 μ mol)的四氢呋喃: 2-甲基-2-丙醇=1:1 混合物(1mL)溶液,反应混合物在相同的温度下搅拌 17 小时。浓缩反应混合物。所得到的残余物通过薄层色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶板; 甲醇:二氯甲烷=5:95)

得到标题化合物(5.5mg, 70%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.22-1.68 (8H, m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 2.38-2.46 (4H, m), 2.48-2.60 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 3.04 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.42-3.64 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.16-5.26 (2H, m), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.6\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.82-5.92 (2H, m), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

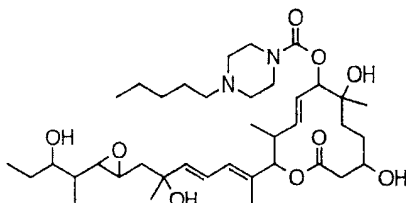
实施例 48 (8E,12E,14E)-7-((4-(3,7-二甲基-2,6-辛二烯-1-基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 48)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 46 和 47 描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.24-1.68 (8H, m), 1.60 (3H, s), 1.66 (6H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.04-2.16 (4H, m), 2.40-2.46 (4H, m), 2.48-2.62 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 5.2\text{Hz}$), 3.02 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.42-3.64 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.02-5.12 (2H, m), 5.24 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 760 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

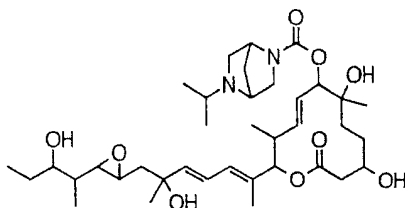
实施例 49 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-戊基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 49)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 46 和 47 描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.22-1.68 (20H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 13.7\text{Hz}$), 2.32-2.60 (9H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=1.6, 5.6\text{Hz}$), 3.40-3.70 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 693 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 50 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-(((1S,4S)-5-异丙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 50)

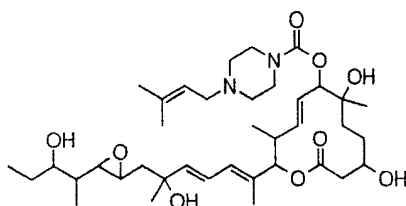


标题化合物(无色油状物)通过实施例 46 和 47 描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.06-1.12 (6H, m), 1.18-1.68 (16H, m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.7, 13.7\text{Hz}$), 2.47-2.62 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.4\text{Hz}$), 3.05 (1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.19 (1H, dd,

$J=2.4, 10.8\text{Hz}$), 3.48-3.68 (2H, m), 3.78 (1H, brs), 4.92 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.68-5.78 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 677 ($M+H$)⁺.

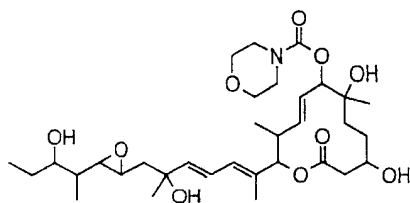
实施例 51 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(3-甲基-2-丁烯-1-基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 51)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.24-1.64 (8H, m), 1.67 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.38-2.48 (4H, m), 2.50-2.53 (2H, m), 2.54-2.62 (1H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.00 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.42-3.66 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.25 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 691 ($M+H$)⁺.

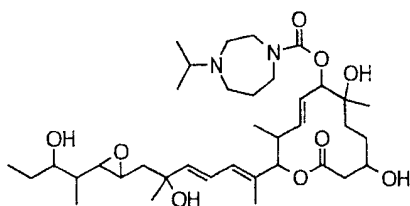
实施例 52 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((吗啉-4-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 52)



标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.24-1.70 (8H, m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.50-2.62 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.86-2.92 (1H, m), 3.42-3.56 (5H, m), 3.58-3.68 (4H, m), 3.76-3.82 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 646 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

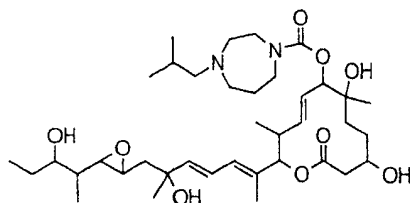
实施例 53 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-((4-异丙基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 53)



标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.04 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.23-1.69 (9H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.77-1.90 (2H, m), 2.47-2.76 (8H, m), 2.84-2.98 (2H, m), 3.42-3.68 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.6\text{Hz}$); ESI-MS m/z 679 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

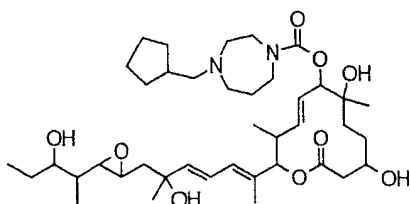
实施例 54 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-((4-异丁基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 54)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87-0.97 (15H, m), 1.23 (3H, s), 1.23-1.69 (10H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.69-1.90 (2H, m), 2.23 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.50-2.70 (8H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.43-3.66 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.6\text{Hz}$); ESI-MS m/z 693 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 55 (8E,12E,14E)-7-((4-(环戊基甲基)高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 55)

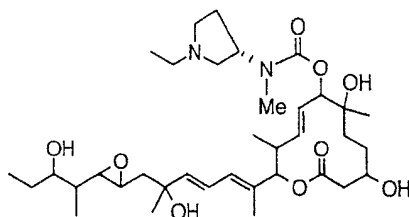


标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.15-2.20 (20H, m), 1.23 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.42 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.46-2.74 (8H, m), 2.86-2.92 (1H, m), 3.40-3.68 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d,

$J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.6\text{Hz}$); ESI-MS m/z 719 ($M+H$)⁺.

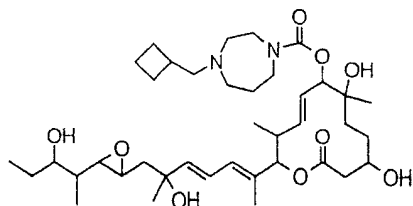
实施例 56 (8E,12E,14E)-7-(N-((3S)-1-乙基吡咯烷-3-基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 56)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.12 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.23-1.70 (9H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.08-2.22 (1H, m), 2.38-2.90 (11H, m), 2.90 (3H, s), 3.28-3.33 (1H, 被 CD_3OD 覆盖), 3.49-3.56 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.87-4.93 (1H, 被 H_2O 覆盖), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.6\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($M+H$)⁺.

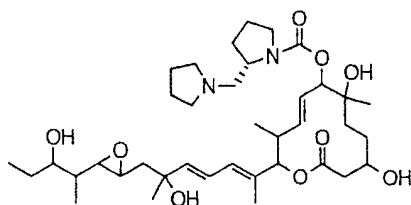
实施例 57 (8E,12E,14E)-7-((4-(环丁基甲基)高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 57)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.23-1.96 (16H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.02-2.12 (2H, m), 2.50-2.64 (8H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 2.86-2.92 (1H, m), 3.40-3.68 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 705 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

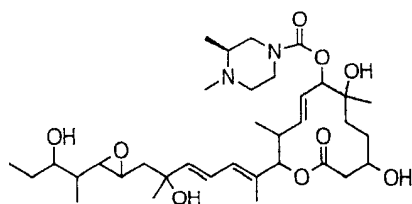
实施例 58 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 58)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20-2.03 (17H, m), 1.23 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.38-2.70 (10H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 3.33-3.44 (1H, m), 3.49-3.56 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 3.93-4.08 (2H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 691 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

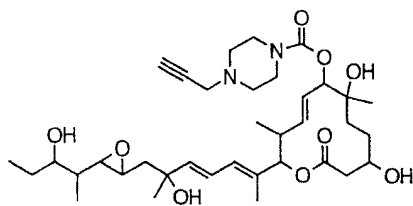
实施例 59 (8E,12E,14E)-7-(((3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 59)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 46 和 47 描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.221-1.69 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5, 2, 14.0\text{Hz}$), 2.02-2.23 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.46-2.84 (6H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 2.94-3.12 (1H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 3.82-4.20 (2H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 60 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)羧基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯 (化合物 60)

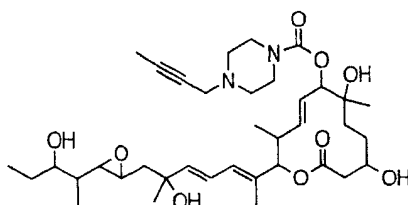


标题化合物(无色油状物)通过实施例 46 和 47 描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.22-1.69 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5, 6, 14.0\text{Hz}$), 2.50-2.64 (7H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 3.30 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 3.40-3.74 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$),

6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 661 ($M+H$)⁺.

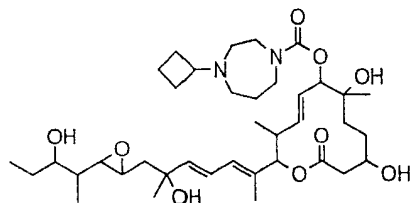
实施例 61 (8E,12E,14E)-7-((4-(丁-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 61)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 46 和 47 描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.22-1.69 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.80 (3H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=14.0, 5, 6\text{Hz}$), 2.45-2.64 (7H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.25 (2H, q, $J=2.4\text{Hz}$), 3.40-3.72 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=10.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 675 ($M+H$)⁺.

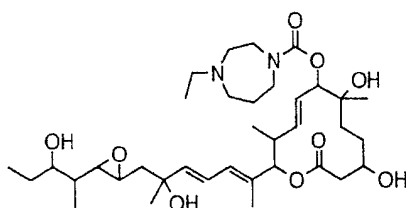
实施例 62 (8E,12E,14E)-7-((4-环丁基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 62)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.25-1.29 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.34-1.71 (9H, m), 1.77 (3H, brs), 1.80-1.90 (5H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.38-2.62 (7H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 2.86-2.97 (2H, m), 3.42-3.67 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 691 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

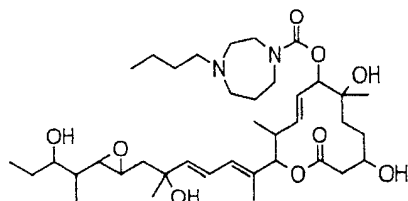
实施例 63 (8E,12E,14E)-7-((4-乙基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 63)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.09 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.23-1.30 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.34-1.69 (7H, m), 1.77 (3H, s), 1.83-1.92 (3H, m), 2.47-2.78 (10H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.4\text{Hz}$), 3.44-3.68 (5H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

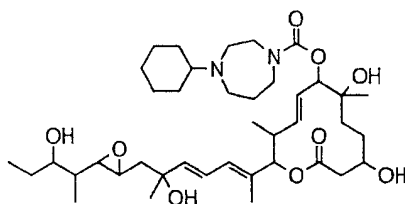
实施例 64 (8E,12E,14E)-7-((4-丁基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 64)



标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.95 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.23-1.30 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.30-1.69 (11H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 1.90-1.98 (2H, m), 2.47-2.62 (3H, m), 2.62-2.73 (3H, m), 2.78-2.98 (5H, m), 3.44-3.73 (5H, m), 3.76-3.82 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 693 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

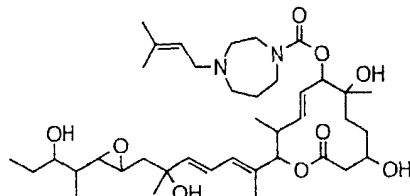
实施例 65 (8E,12E,14E)-7-((4-环己基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 65)



标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.06-1.69 (20H, m), 1.74-1.90 (10H, m), 2.44-2.85 (9H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 3.40-3.67 (5H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 719 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

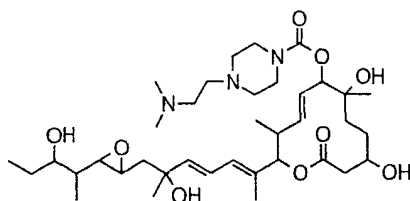
实施例 66 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(3-甲基-2-丁烯-1-基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 66)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.16-1.67 (14H, m), 1.67 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.82-1.93 (3H, m), 2.44-2.80 (8H, m), 2.89 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 3.17 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.43-3.70 (5H, m), 3.72-3.83 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.20-5.30 (1H, m), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 705 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 67 (8E,12E,14E)-7-((4-(2-(N,N-二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 67)

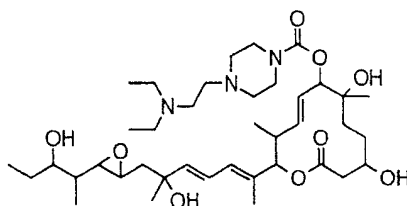


标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.98-1.69 (14H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=6.0, 15.2\text{Hz}$), 2.33 (6H, s), 2.40-2.62 (11H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.4\text{Hz}$), 3.38-3.70 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m),

4.93 (1H, d, J=10.0Hz), 5.06 (1H, d, J=10.4Hz), 5.57 (1H, dd, J=10.0, 15.2Hz), 5.71 (1H, dd, J=10.0, 15.2Hz), 5.86 (1H, d, J=15.2Hz), 6.13 (1H, d, J=10.8Hz), 6.52 (1H, dd, J=10.8, 15.2Hz); ESI-MS m/z 694 (M+H)⁺.

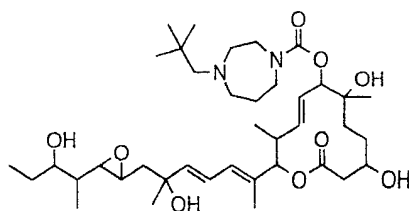
实施例 68 (8E,12E,14E)-7-((4-(2-(N,N-二乙基氨基)乙基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 68)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, J=6.8Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8Hz), 0.94 (3H, t, J=7.6Hz), 1.08 (6H, t, J=7.2Hz), 1.21 (3H, s), 1.22-1.30 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.34-1.68 (7H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, J=5.2, 14.0Hz), 2.40-2.72 (16H, m), 2.89 (1H, dt, J=2.0, 6.0Hz), 3.38-3.70 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, J=9.6Hz), 5.06 (1H, d, J=10.8Hz), 5.57 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.71 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.86 (1H, d, J=15.2Hz), 6.13 (1H, d, J=10.8Hz), 6.52 (1H, dd, J=10.8, 15.2Hz); ESI-MS m/z 722 (M+H)⁺.

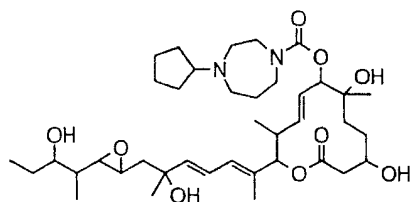
实施例 69 (8E,12E,14E)-7-((4-(2,2-二甲基丙基)高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 69)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.85 (6H, s), 0.86 (3H, s), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.18-1.68 (14H, m), 1.72-1.82 (5H, m), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.28 (2H, s), 2.46-2.62 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.68-2.75 (2H, m), 2.81 (2H, dd, $J=5.2, 10.4\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.36-3.68 (5H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 14.8\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 14.8\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 707 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

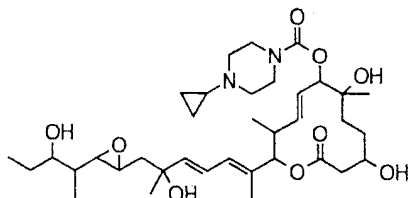
实施例 70 (8E,12E,14E)-7-((4-环戊基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 70)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.18-1.68 (18H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 1.88-2.02 (4H, m), 2.46-2.62 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 2.82-3.02 (5H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 3.42-3.73 (5H, m), 3.73-3.84 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 705 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

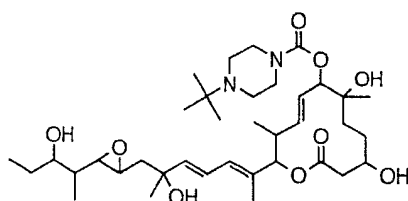
实施例 71 (8E,12E,14E)-7-((4-环丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 71)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.34-0.52 (4H, m), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.13-1.70 (15H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.35-2.72 (8H, m), 2.80-2.92 (1H, m), 3.30-3.68 (5H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 685 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

实施例 72 (8E,12E,14E)-7-((4-(1,1-二甲基乙基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 72)

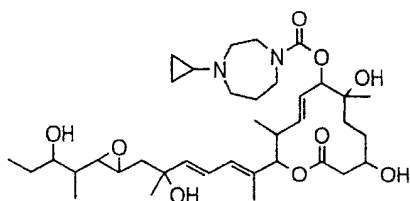


标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.10 (9H, s), 1.22 (3H, s), 1.22-1.30 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.35-1.69 (7H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.50-2.64 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$),

3.38-3.68 (5H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 679 ($M+H$)⁺。

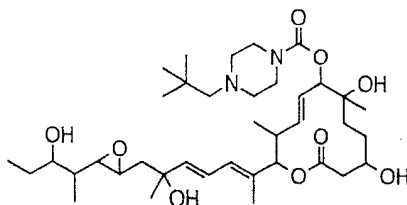
实施例 73 (8E,12E,14E)-7-((4-环丙基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 73)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.32-0.54 (4H, m), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.14-1.68 (15H, m), 1.69-1.93 (6H, m), 2.42-2.62 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.70-2.92 (5H, m), 3.38-3.68 (5H, m), 3.68-3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 677 ($M+H$)⁺。

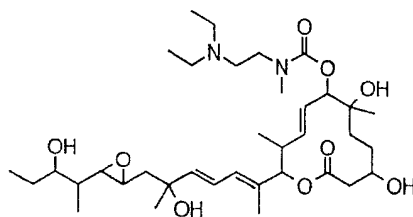
实施例 74 (8E,12E,14E)-7-((4-(2,2-二甲基丙基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 74)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87-0.92 (15H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.20-1.29 (4H, m), 1.31-1.69 (10H, m), 1.77 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.09 (2H, s), 2.45-2.64 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.36-3.67 (5H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, dd, $J=1.6, 10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 693 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

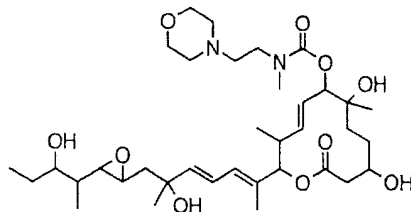
实施例 75 (8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二乙基氨基)乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 75)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.06 (6H, brt, $J=7.0\text{Hz}$), 1.15-1.65 (7H, m), 1.22 (3H, brs), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=6.2, 14.3\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=6.2, 14.3\text{Hz}$), 2.46-2.65 (5H, m), 2.59 (4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 6.2\text{Hz}$), 2.92 (1.6H, s), 2.99 (1.4H, s), 3.28-3.40 (1H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.0, 8.4\text{Hz}$), 3.52-3.62 (1H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.5, 15.0\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{Hz}$); ESI-MS m/z 667 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

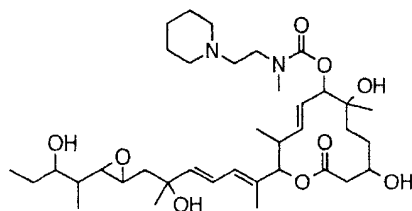
实施例 76 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(N-甲基-N-(2-(吗啉-4-基)乙基)氨基甲酰氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 76)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.888 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.894 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.19-1.65 (7H, m), 1.22 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=6.6, 13.9\text{Hz}$), 1.77 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=6.2, 13.9\text{Hz}$), 2.45-2.61 (9H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.6, 7.7\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.6, 6.2\text{Hz}$), 2.91 (1.6H, s), 2.98 (1.4H, s), 3.30-3.45 (1H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.1\text{Hz}$), 3.60-3.71 (5H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.51-5.60 (1H, m), 5.67-5.77 (1H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 681 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 77 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(N-甲基-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)氨基甲酰氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 77)

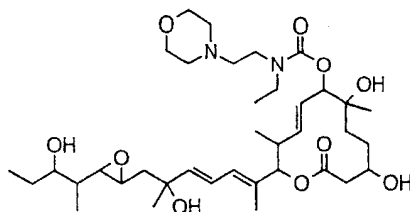


标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.19-1.68 (17H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, d,

$J=0.7\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 13.9\text{Hz}$), 2.41-2.62 (9H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.6, 7.7\text{Hz}$), 2.87-2.92 (1H, m), 2.90 (1.6H, s), 2.98 (1.4H, s), 3.36-3.45 (1H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.55-3.62 (1H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.86-4.93 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10.6, 15.0\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{Hz}$); ESI-MS m/z 679 ($M+H$)⁺.

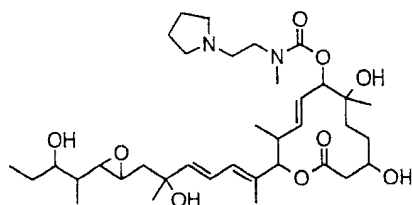
实施例 78 (8E,12E,14E)-7-(N-乙基-N-(2-(吗啉-4-基)乙基)氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 78)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.886 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.893 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.08-1.17 (3H, m), 1.18-1.65 (7H, m), 1.22 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=5.5, 13.9\text{Hz}$), 1.77 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 13.9\text{Hz}$), 2.44-2.62 (9H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.5\text{Hz}$), 3.30-3.54 (3H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.54-3.71 (5H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 4.92 (1H, brd, $J=9.5\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.67-5.78 (1H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 695 ($M+H$)⁺.

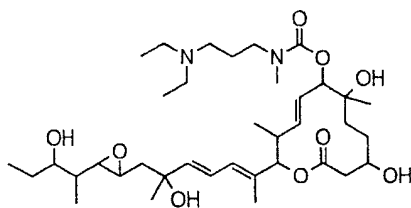
实施例 79 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(N-甲基-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基甲酰氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 79)



标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.19-1.65 (10H, m), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{Hz}$), 1.74-1.85 (4H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{Hz}$), 2.49-2.68 (10H, m), 2.86-2.92 (1H, m), 2.91 (1.6H, s), 2.99 (1.4H, s), 3.39-3.60 (2H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.73-3.81 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.5, 15.4\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 80 (8E,12E,14E)-7-(N-(3-(N', N'-二乙基氨基)丙基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 80)

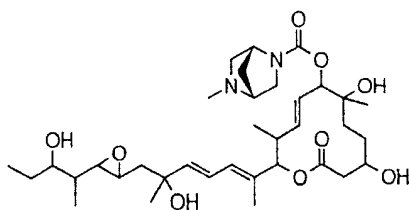


标题化合物(无色油状物)通过实施例3所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.05 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.21-1.81 (10H, m), 1.21 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 13.6\text{Hz}$), 2.46-2.62 (5H, m), 2.58 (4H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.87-2.95 (1H, m), 2.89 (1.6H, s), 2.97 (1.4H, s), 3.20-3.32 (1H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.74-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d,

J=9.9Hz), 5.06 (1H, d, J=10.6Hz), 5.56 (1H, dd, J=9.9, 15.0Hz), 5.73 (1H, dd, J=9.9, 15.0Hz), 5.86 (1H, d, J=15.4Hz), 6.13 (1H, d, J=11.0Hz), 6.52 (1H, dd, J=11.0, 15.4Hz); ESI-MS m/z 681 (M+H)⁺。

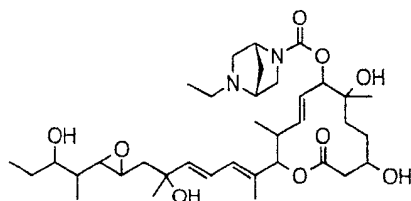
实施例 81 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 81)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, J=6.6Hz), 0.89 (3H, d, J=7.0Hz), 0.93 (3H, t, J=7.3Hz), 1.19-1.70 (7H, m), 1.20 (1.2H, s), 1.22 (1.8H, s), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, J=6.2, 14.3Hz), 1.72-1.77 (1H, m), 1.77 (3H, d, J=0.7Hz), 1.86 (1H, dd, J=6.2, 14.3Hz), 1.86-1.92 (1H, m), 2.38 (1.2H, s), 2.40 (1.8H, s), 2.50-2.62 (3H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 2.89 (1H, dt, J=2.2, 6.2Hz), 3.21 (0.6H, dd, J=1.8, 10.6Hz), 3.36 (0.4H, dd, J=1.8, 10.6Hz), 3.47-3.59 (3H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.32 (0.4H, s), 4.55 (0.6H, s), 4.91 (1H, d, J=9.9Hz), 5.06 (1H, d, J=10.6Hz), 5.68-5.77 (1H, m), 5.51-5.61 (1H, m), 5.86 (1H, d, J=15.0Hz), 6.13 (1H, d, J=11.0Hz), 6.52 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 649 (M+H)⁺。

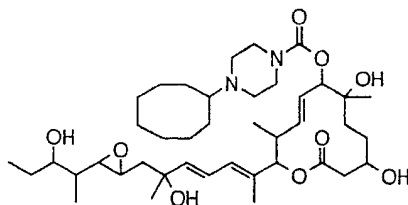
实施例 82 (8E,12E,14E)-7-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 82)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 46 和 47 描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.93 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.10-1.18 (3H, m), 1.22-1.74 (14H, m), 1.80 (1H, brs), 1.82 (3H, s), 1.87-1.95 (2H, m), 2.51-2.77 (7H, m), 2.87-2.97 (2H, m), 3.23-3.29 (0.5H, m), 3.37-3.43 (0.5H, m), 3.51-3.63 (2H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.79-3.87 (1H, m), 4.37 (0.5H, brs), 4.60 (0.5H, brs), 4.96 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57-5.67 (1H, m), 5.72-5.67 (1H, m), 5.91 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 83 (8E,12E,14E)-7-((4-环辛基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 83)

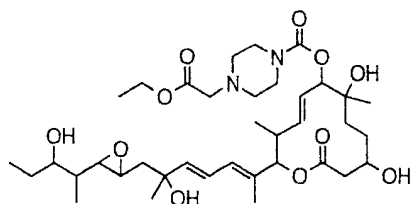


标题化合物(无色油状物)通过实施例 46 和 47 描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.94 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.25 (3H, s), 1.25-1.87 (28H, m), 1.91 (1H, dd, $J=5.6, 14.4\text{Hz}$), 2.50-2.76 (9H, m), 2.93 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.42-3.74 (5H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.76 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.91 (1H, d,

$J=15.2\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 733 ($M+H$)⁺.

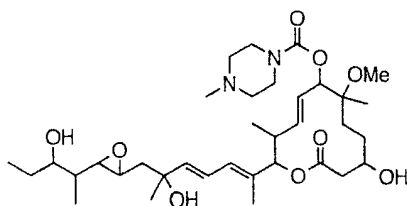
实施例 84 (8E,12E,14E)-7-((4-(乙氧基羰基甲基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 84)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 46 和 47 描述的类似的方法合成。

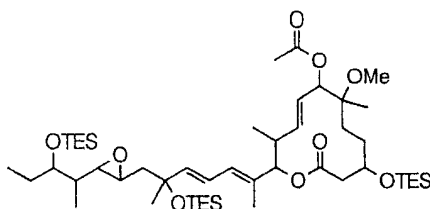
¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20-1.42 (3H, m), 1.21 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.34 (3H, s), 1.44-1.54 (2H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 1.65 (1H, dd, $J=6.5, 14.4\text{Hz}$), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.0, 14.4\text{Hz}$), 2.50-2.62 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.87-2.91 (1H, m), 3.26 (2H, s), 3.40-3.70 (4H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.17 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 731 ($M+Na$)⁺.

实施例 85 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 85)



第一步

(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 85-1)

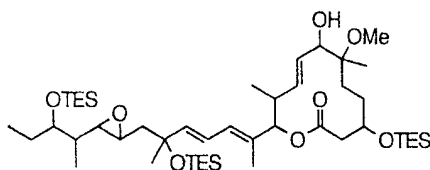


在室温下,于实施例 46 第一步得到的化合物 46-1 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(171mg, 0.19mmol)的甲苯(6mL)溶液中加入三氟甲磺酸甲酯(188mg, 1.14mmol)和 1,8-二(N,N-二甲基氨基)萘(368mg, 1.71mmol),反应混合物在 65°C 下搅拌 14 小时。然后,在室温下,向该混合物中补加三氟甲磺酸甲酯(304mg, 1.9mmol)和 1,8-二(N,N-二甲基氨基)萘(400mg, 1.9mmol),反应混合物在 65°C 下搅拌 6 小时。反应混合物用乙醚稀释并通过玻璃滤器过滤。滤液与 28%氨水(1mL)混合,反应混合物在室温下搅拌 1 小时并依次用盐水、0.1M 柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μ m; 乙酸乙酯:己烷=10:90)得到标题化合物(141mg, 84%),为无色油状物。

ESI-MS m/z 932($M+Na$)⁺。

第二步

(8E,12E,14E)-7-羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 85-2)

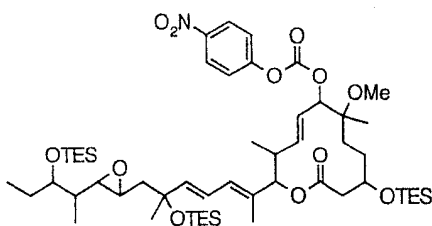


在室温下,于第一步得到的化合物 85-1 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(158mg, 0.17mmol)的甲醇(5mL)溶液中加入碳酸钾(120mg, 0.87mmol),然后反应混合物在相同的温度下搅拌3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩。粗品通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40 -100 μ m; 乙酸乙酯:己烷=10:90)得到标题化合物(91mg, 61%),为无色油状物。

ESI-MS m/z 890($M+Na$)⁺。

第三步

(8E,12E,14E)-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 85-3)

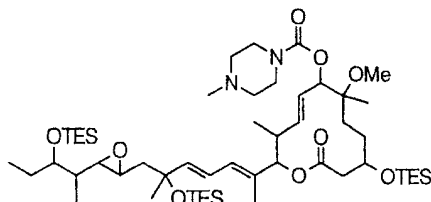


在室温下,于第二步得到的化合物 85-2 (8E,12E,14E)-7-羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(91mg, 0.11mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入三乙胺(64mg, 0.52mmol)、N,N-二甲基氨基吡啶(64mg, 0.52mmol)和 4-硝基苯基氯甲酸酯(63mg, 0.31mmol),反应混合物在相同的温度下搅拌2.5小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40 -100 μ m; 乙酸乙酯:己烷=10:90)得到标题化合物(97mg, 89%),为无色油状物。

ESI-MS m/z 1055($M+Na$)⁺。

第四步

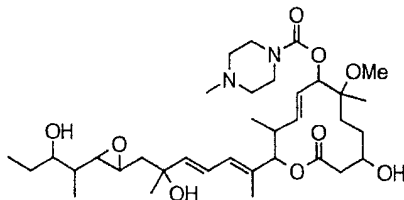
(8E,12E,14E)-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 85-4)



在室温下，于第三步得到的化合物 85-3 (8E,12E,14E)-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(30mg, 29 μ mol)的四氢呋喃(2mL)溶液中加入三乙胺(11mg, 0.12mmol)和 1-甲基哌嗪(5.8mg, 58 μ mol)，反应混合物在相同的温度下搅拌 1 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μ m; 甲醇:二氯甲烷=3:97)得到标题化合物(26mg, 89%)，为无色油状物。ESI-MS m/z 994(M+H)⁺。

第五步

(8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 85)

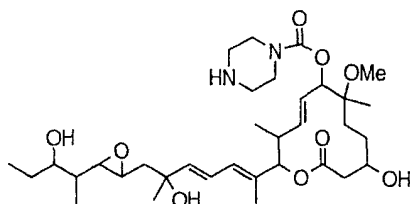


在室温下，于第四步得到的化合物 85-4 (8E,12E,14E)-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(25mg, 25 μ mol)的四

氢呋喃(3mL)溶液中加入氯化四丁铵(83 μ L, 1.0M 的四氢呋喃溶液), 然后反应混合物在相同的温度下搅拌 1.5 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。所得到的残余物通过薄层色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶板; 甲醇: 二氯甲烷=5:95)得到标题化合物(11mg, 67%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.22-1.69 (8H, m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.29 (3H, s), 2.36-2.44 (4H, m), 2.45-2.60 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.86-2.92 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.44-3.58 (5H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 86 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 86)

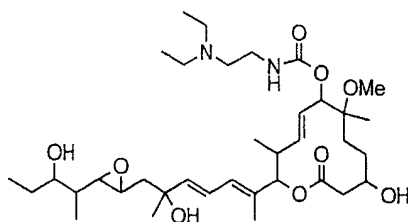


标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.22-1.82 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=6.0, 14.0\text{Hz}$), 2.44-2.62 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 2.70-2.82 (4H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 3.25-3.36 (3H, 被 CD_3OD 覆盖), 3.38-3.55 (5H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6,$

15.6Hz), 5.86 (1H, d, J=15.6Hz), 6.13 (1H, d, J=11.2Hz), 6.52 (1H, dd, J=11.2, 15.6Hz); ESI-MS m/z 637 (M+H)⁺。

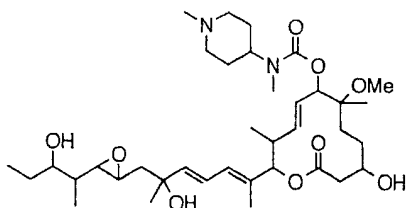
实施例 87 (8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二乙基氨基)乙基)氨基甲酰氧基)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 87)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, J=6.0Hz), 0.90 (3H, d, J=7.2Hz), 0.94 (3H, t, J=7.6Hz), 1.06 (6H, t, J=7.2Hz), 1.22 (3H, s), 1.22-1.70 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, J=5.2, 14.0Hz), 2.44-2.64 (9H, m), 2.66 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 2.89 (1H, dt, J=2.4, 6.0Hz), 3.21 (2H, t, J=7.2Hz) 3.25-3.36 (3H, 被 CD₃OD 覆盖), 3.48-3.56 (1H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 4.97 (1H, d, J=9.6Hz), 5.06 (1H, d, J=10.8Hz), 5.54 (1H, dd, J=10.0, 15.2Hz), 5.71 (1H, dd, J=9.6, 15.6Hz), 5.86 (1H, d, J=15.6Hz), 6.13 (1H, d, J=10.8Hz), 6.52 (1H, dd, J=11.2, 15.6Hz); ESI-MS m/z 667 (M+H)⁺。

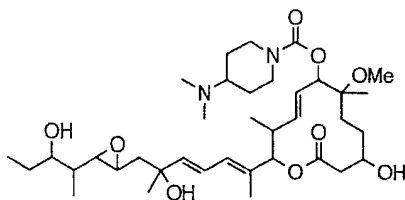
实施例 88 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲酰氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 88)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.17-1.69 (16H, m), 1.72-1.90 (6H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.44-2.62 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4$, 8.0Hz), 2.82 (3H, s), 2.89 (1H, dt, $J=2.4$, 6.0Hz), 2.95-3.03 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.52 (1H, dt, $J=4.4$, 8.0Hz), 3.78-3.85 (1H, m), 3.92-4.04 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0$, 15.2Hz), 5.73 (1H, dd, $J=9.6$, 15.2Hz), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8$, 15.2Hz); ESI-MS m/z 679 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

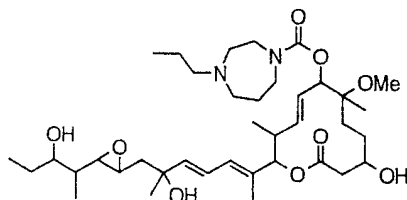
实施例 89 (8E,12E,14E)-7-((4-(N,N-二甲基氨基)哌啶-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 89)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.17-1.68 (16H, m), 1.78 (3H, s), 1.81-1.94 (3H, m), 2.29 (6H, s), 2.34-2.63 (4H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4$, 8.0Hz), 2.73-2.89 (2H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4$, 6.0Hz), 3.33 (3H, s), 3.52 (1H, dt, $J=4.4$, 7.6Hz), 3.78-3.85 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0$, 15.2Hz), 5.73 (1H, dd, $J=9.6$, 15.2Hz), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8$, 15.2Hz); ESI-MS m/z 679 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

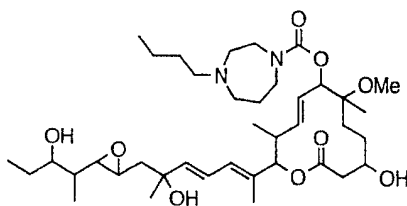
实施例 90 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 90)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.84-0.92 (9H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.24 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.22-1.69 (10H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.82-1.90 (3H, m), 2.40-2.72 (10H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.24-3.36 (3H, 被 CD_3OD 覆盖), 3.44-3.60 (5H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.6\text{Hz}$); ESI-MS m/z 693 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 91 (8E,12E,14E)-7-((4-丁基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 91)

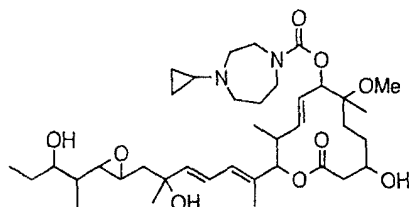


标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86-0.98 (12H, m), 1.23 (3H, brs), 1.34 (3H, s), 1.22-1.70 (12H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.82-1.89 (3H, m), 2.44-2.74 (10H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.30 (3H, s), 3.42-3.58 (5H,

m), 3.79-3.85 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 707 ($M+H$)⁺.

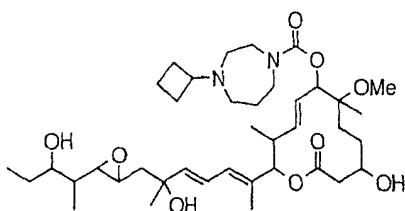
实施例 92 (8E,12E,14E)-7-((4-环丙基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 92)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.38-0.42 (2H, m), 0.47-0.52 (2H, m), 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.22-1.68 (9H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.80-1.92 (3H, m), 2.44-2.60 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 2.74-2.87 (4H, m), 2.89 (1H, dt, $J=1.6, 5.6\text{Hz}$), 3.33 (3H, s), 3.44-3.60 (5H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.6\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 691 ($M+H$)⁺.

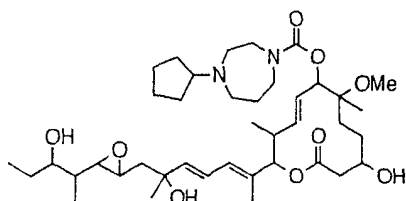
实施例 93 (8E,12E,14E)-7-((4-环丁基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 93)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.22-1.72 (10H, m), 1.78 (3H, s), 1.80-1.90 (5H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.41-2.60 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.86-2.94 (2H, m), 3.24-3.36 (3H, 被 CD_3OD 覆盖), 3.44-3.60 (5H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 5.03 (1H, dd, $J=2.0, 9.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 705 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

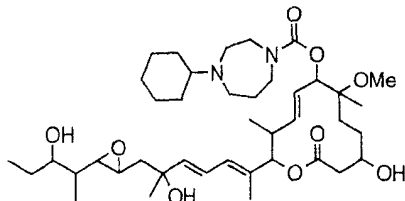
实施例 94 (8E,12E,14E)-7-((4-环戊基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 94)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.36-1.72 (16H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.82-1.90 (3H, m), 2.44-2.60 (3H, m), 2.64-2.70 (3H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 3.24-3.36 (3H, 被 CD_3OD 覆盖), 3.44-3.60 (5H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 719 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

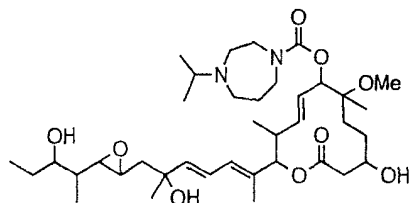
实施例 95 (8E,12E,14E)-7-((4-环己基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 95)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.12-1.68 (18H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.75-1.89 (3H, m), 2.42-2.60 (4H, m), 2.64-2.72 (3H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 2.89 (1H, dt, $J=1.2, 5.2\text{Hz}$), 3.26-3.36 (3H, 被 CD_3OD 覆盖), 3.42-3.56 (5H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 5.03 (1H, dd, $J=3.2, 9.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=10.0, 14.8\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 733 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 96 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-7-((4-异丙基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 96)

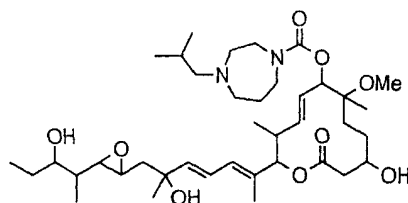


标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.03 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.24 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.22-1.69 (8H, m), 1.78 (3H, s), 1.76-1.90 (3H, m), 2.44-2.74 (8H, m),

2.86-2.94 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.44-3.60 (5H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 5.03 (1H, dd, $J=4.4, 9.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.8, 16.0\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 693 ($M+H$)⁺.

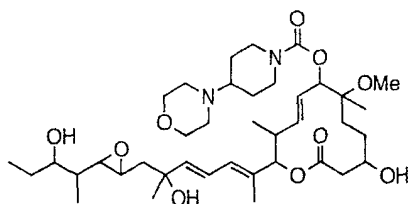
实施例 97 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-7-((4-异丁基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 97)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.84-0.95 (15H, m), 1.26 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.22-1.76 (9H, m), 1.78 (3H, s), 1.78-1.90 (3H, m), 2.23 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.44-2.72 (8H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 5.2\text{Hz}$), 3.24-3.38 (3H, 被 CD₃OD 覆盖), 3.42-3.58 (5H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.2, 14.8\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 707 ($M+H$)⁺.

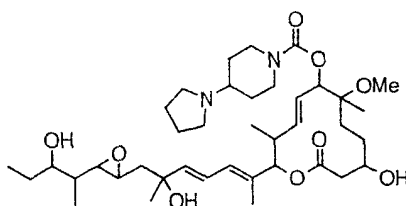
实施例 98 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 98)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.24-1.68 (10H, m), 1.78 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 1.82-1.96 (3H, m), 2.32-2.43 (1H, m), 2.44-2.62 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.74-2.92 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.52 (1H, dt, $J=3.6, 8.0\text{Hz}$), 3.64-3.74 (4H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 4.08-4.28 (2H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 721 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

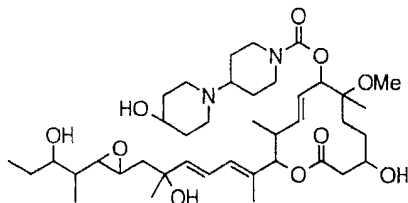
实施例 99 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 99)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.23-1.70 (10H, m), 1.78 (3H, s), 1.79-1.90 (5H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.44-2.68 (8H, m), 2.76-2.92 (3H, m), 3.24-3.36 (3H, 被 CD_3OD 覆盖), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 3.77-3.86 (1H, m), 4.04-4.24 (2H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 705 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

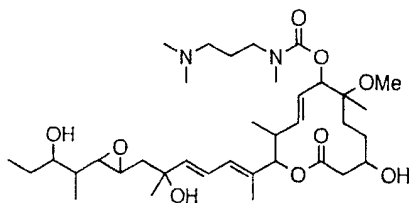
实施例 100 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-7-((4-(4-羟基哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 100)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.22-1.69 (12H, m), 1.78 (3H, s), 1.82-1.93 (5H, m), 2.28-2.38 (2H, m), 2.43-2.58 (4H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 2.72-2.83 (5H, m), 3.24-3.39 (3H, 被 CD_3OD 覆盖), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 3.56-3.64 (1H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 5.00 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10.4, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=10.0, 15.6\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 735 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 101 (8E,12E,14E)-7-(N-(3-(N',N'-二甲基氨基)丙基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 101)

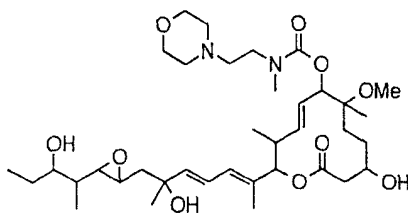


标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.20-1.78 (10H,

m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=6.3, 14.5\text{Hz}$), 2.24 (6H, s), 2.31 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 2.44-2.60 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.85-2.96 (4H, m), 3.22-3.38 (5H, 被 CD_3OD 覆盖), 3.52 (1H, dd, $J=3.6, 8.0\text{Hz}$), 3.78-3.85 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 667 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

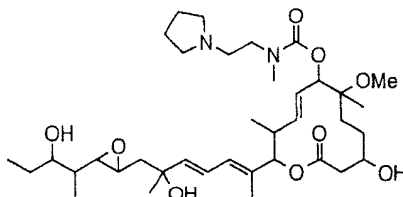
实施例 102 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(N-甲基-N-(2-(吗啉-4-基)乙基)氨基甲酰氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 102)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.23-1.69 (8H, m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=4.6, 12.7\text{Hz}$), 2.44-2.56 (9H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 2.86-2.96 (4H, m), 3.22-3.38 (2H, 被 CD_3OD 覆盖), 3.34 (3H, s), 3.52 (1H, dt, $J=4.0, 8.0\text{Hz}$), 3.62-3.72 (4H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.68-5.79 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 695 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

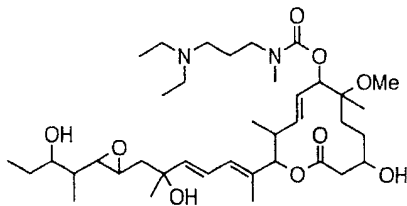
实施例 103 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(N-甲基-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基甲酰氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 103)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.23-1.68 (8H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.78-1.83 (4H, m), 1.86 (1H, dd, $J=5.4, 13.1\text{Hz}$), 2.44-2.68 (10H, m), 2.86-2.97 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.40-3.48 (2H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.0, 7.6\text{Hz}$), 3.78-3.86 (1H, m), 5.00 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10.0, 14.8\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 14.8\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 679 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 104 (8E,12E,14E)-7-(N-(3-(N',N'-二乙基氨基)丙基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 104)

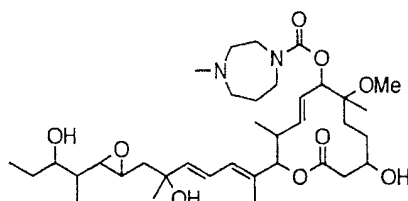


标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.05 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.20-1.82 (10H, m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.4\text{Hz}$), 2.42-2.60 (9H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.84-2.96 (4H, m), 3.22-3.40 (5H, 被 CD_3OD 覆盖), 3.52 (1H, dt, $J=3.6, 8.0\text{Hz}$), 3.78-3.86 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10.0, 15.6\text{Hz}$), 5.74 (1H,

dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 695 ($M+H$)⁺.

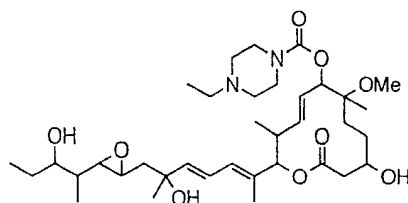
实施例 105 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 105)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.38-1.69 (7H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.83-1.93 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.45-2.65 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.32 (1.5H, s), 3.33 (1.5H, s), 3.46-3.62 (5H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 5.01-5.06 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, dd, $J=1.2, 11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($M+H$)⁺.

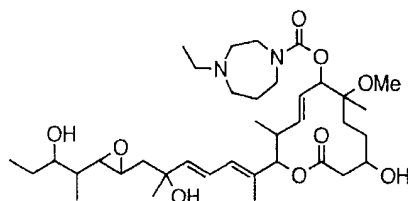
实施例 106 (8E,12E,14E)-7-((4-乙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 106)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.11 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.20-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.37-1.69 (7H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.41-2.63 (9H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.32 (3H, s), 3.43-3.59 (5H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, dd, $J=1.2, 10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

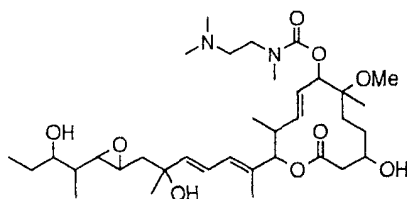
实施例 107 (8E,12E,14E)-7-((4-乙基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 107)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.19-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.38-1.70 (7H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.82-1.90 (3H, m), 2.45-2.73 (10H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.33 (1.5H, s), 3.33 (1.5Hs), 3.46-3.62 (5H, m), 3.79-3.85 (1H, m), 5.00-5.06 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 679 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

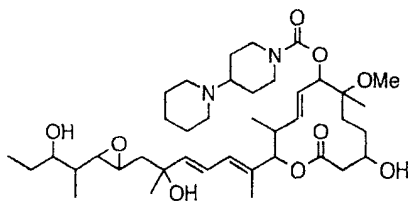
实施例 108 (8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二甲基氨基)乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 108)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.38-1.70 (7H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.45-2.63 (5H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.87-2.97 (4H, m), 3.30-3.36 (3H, m), 3.37-3.46 (2H, m), 3.52 (1H, td, $J=4.4, 8.0\text{Hz}$), 3.78-3.85 (1H, m), 5.00 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.69-5.79 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 653 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 109 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羧基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 109)

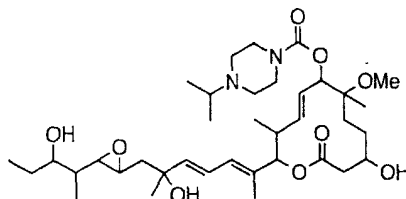


标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.29 (4H, m), 1.31-1.69 (18H, m), 1.78 (3H, s), 1.83-1.93 (3H, m), 2.41-2.61 (8H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.70-2.88 (2H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.33 (3H, s), 3.52 (1H, td, $J=4.4, 8.0\text{Hz}$), 3.78-3.85 (1H, m), 4.11-4.29 (2H, m), 5.00 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6,$

15.2Hz), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 719 ($M+H$)⁺.

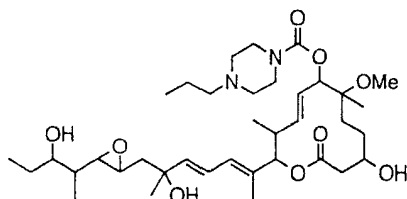
实施例 110 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-7-(4-(异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 110)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.07 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20-1.29 (4H, m), 1.32-1.76 (10H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.45-2.63 (7H, m), 2.64-2.75 (2H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.32 (3H, s), 3.42-3.59 (5H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 679 ($M+H$)⁺.

实施例 111 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 111)

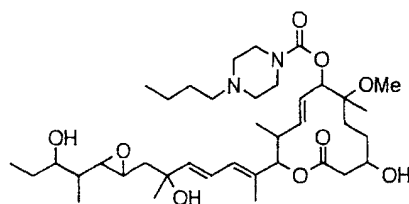


标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d,

J=7.2Hz), 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.30 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.39-1.69 (9H, m), 1.78 (3H, d, J=1.2Hz), 1.87 (1H, dd, J=5.2, 14.0Hz), 2.31-2.37 (2H, m), 2.40-2.63 (7H, m), 2.67 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 2.90 (1H, dt, J=2.0, 6.0Hz), 3.32 (3H, s), 3.42-3.60 (5H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=9.6Hz), 5.07 (1H, d, J=10.4Hz), 5.57 (1H, dd, J=10.0, 15.2Hz), 5.74 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.87 (1H, d, J=15.2Hz), 6.14 (1H, d, J=11.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=11.2, 15.2Hz); ESI-MS m/z 679 (M+H)⁺.

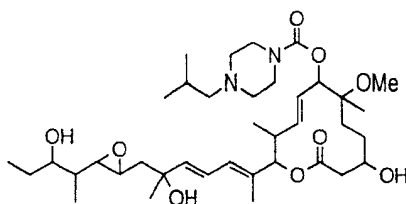
实施例 112 (8E,12E,14E)-7-((4-丁基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 112)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, J=6.8Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8Hz), 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.19-1.29 (4H, m), 1.29-1.69 (14H, m), 1.78 (3H, d, J=0.8Hz), 1.86 (1H, dd, J=5.2, 14.0Hz), 2.34-2.39 (2H, m), 2.40-2.63 (7H, m), 2.67 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 2.89 (1H, dt, J=2.0, 6.0Hz), 3.32 (3H, s), 3.41-3.60 (5H, m), 3.79-3.85 (1H, m), 5.01 (1H, d, J=10.0Hz), 5.06 (1H, d, J=10.8Hz), 5.56 (1H, dd, J=10.0, 15.2Hz), 5.73 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.87 (1H, d, J=15.2Hz), 6.13 (1H, d, J=11.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=10.8, 15.2Hz); ESI-MS m/z 693 (M+H)⁺.

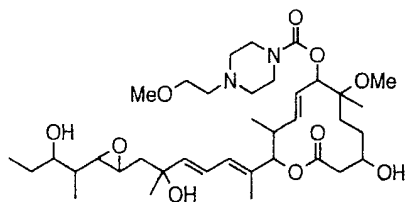
实施例 113 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-7-((4-异丁基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 113)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.91 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.39-1.69 (7H, m), 1.76-1.90 (5H, m), 2.11 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.33-2.41 (4H, m), 2.45-2.63 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.32 (3H, s), 3.40-3.58 (5H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 693 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 114 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-7-((4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 114)

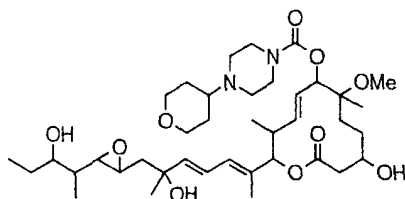


标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.38-1.69 (7H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.44-2.63 (9H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.32 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.41-3.59 (7H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6,$

15.2Hz), 5.87 (1H, d, J=15.2Hz), 6.13 (1H, d, J=10.8Hz), 6.53 (1H, dd, J=10.8, 15.2Hz); ESI-MS m/z 695 (M+H)⁺。

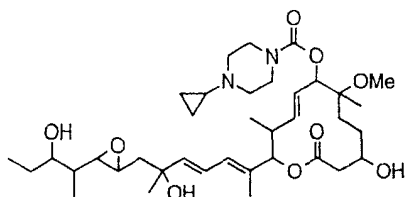
实施例 115 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(四氢吡喃-4-基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 115)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, J=6.8Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8Hz), 0.94 (3H, t, J=7.6Hz), 1.19-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.38-1.69 (9H, m), 1.77-1.85 (5H, m), 1.86 (1H, dd, J=5.2, 14.0Hz), 2.43-2.63 (8H, m), 2.67 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 2.89 (1H, dt, J=2.4, 6.0Hz), 3.32 (3H, s), 3.35-3.43 (2H, m), 3.43-3.59 (5H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 3.98 (2H, dd, J=4.4, 11.2Hz), 5.01 (1H, d, J= 10.0Hz), 5.06 (1H, d, J=10.4Hz), 5.56 (1H, dd, J=10.0, 15.2Hz), 5.73 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.87 (1H, d, J=15.2Hz), 6.13 (1H, dd, J=1.2, 11.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=10.8, 15.2Hz); ESI-MS m/z 721 (M+H)⁺。

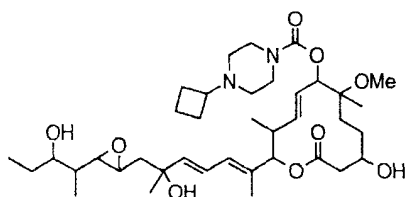
实施例 116 (8E,12E,14E)-7-((4-环丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 116)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.40-0.46 (2H, m), 0.46-0.53 (2H, m), 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.38-1.70 (8H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.45-2.63 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.32 (3H, s), 3.37-3.56 (5H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, dd, $J=1.2, 10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 677 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

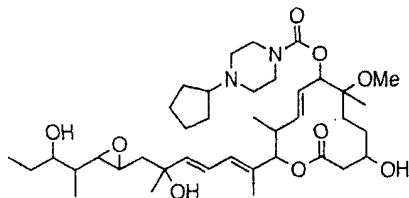
实施例 117 (8E,12E,14E)-7-((4-环丁基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 117)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.39-1.78 (9H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.83-1.95 (3H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.31 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 2.45-2.63 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.72-2.81 (1H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.31 (3H, s), 3.40-3.58 (5H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 691 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

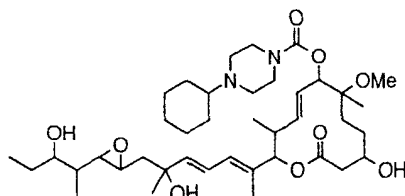
实施例 118 (8E,12E,14E)-7-((4-环戊基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 118)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.19-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.36-1.77 (13H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 1.86-1.95 (2H, m), 2.44-2.63 (8H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.32 (3H, s), 3.42-3.59 (5H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, dd, $J=1.2, 10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 705 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 119 (8E,12E,14E)-7-((4-环己基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 119)

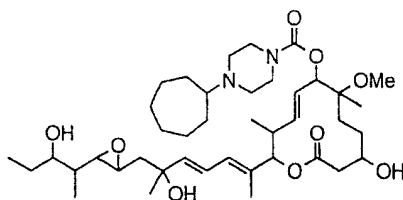


标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.09-1.33 (10H, m), 1.34 (3H, s), 1.39-1.69 (7H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.78-1.93 (5H, m), 2.27-2.35 (1H, m),

2.45-2.65 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.32 (3H, s), 3.39-3.58 (5H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 719 ($M+H$)⁺.

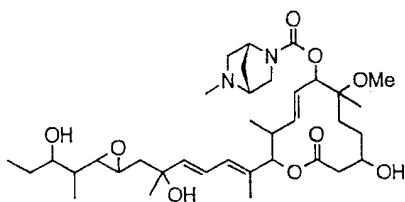
实施例 120 (8E,12E,14E)-7-((4-环庚基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 120)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.30 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.38-1.75 (17H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.79-1.86 (2H, m), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.45-2.64 (8H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.32 (3H, s), 3.39-3.57 (5H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 733 ($M+H$)⁺.

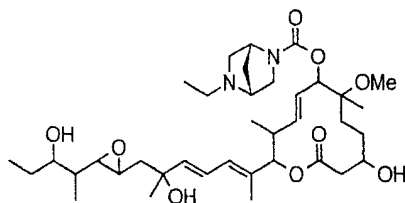
实施例 121 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 121)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.20-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.40-1.69 (7H, m), 1.74-1.82 (4H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.38 (1.2H, s), 2.41 (1.8H, s), 2.44-2.63 (3H, m), 2.65-2.71 (2H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.20-3.30 (1H, m), 3.33 (1.8H, s), 3.34 (1.2H, s), 3.46-3.59 (3H, m), 3.79-3.85 (1H, m), 4.32 (0.4H, s), 4.42 (0.6H, s), 4.98-5.04 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 122 (8E,12E,14E)-7-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 122)

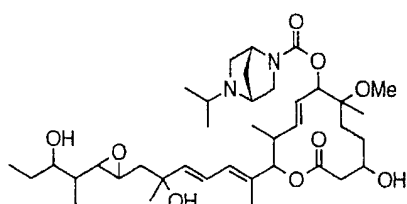


标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.05-1.13 (3H, m), 1.20-1.30 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.38-1.69 (7H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.83-1.91 (2H, m), 2.45-2.72 (8H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 3.33 (1.5H, s), 3.34 (1.5H, s), 3.50-3.64 (3H, m), 3.79-3.85 (1H, m), 4.32 (0.5H, s), 4.42 (0.5H, s),

4.98-5.04 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, dd, $J=1.2, 10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 677 ($M+H$)⁺.

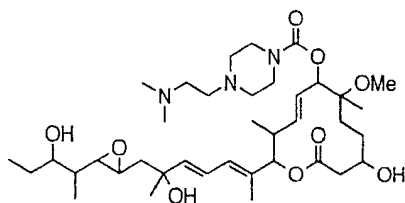
实施例 123 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-7-(((1S,4S)-5-异丙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)羰基)氧基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 123)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.05-1.11 (6H, m), 1.19-1.30 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.37-1.69 (7H, m), 1.73-1.90 (5H, m), 2.45-2.65 (6H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.01-3.20 (1H, m), 3.18-3.29 (1H, m), 3.32-3.35 (3H, m), 3.52 (1H, td, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.54-3.65 (1H, m), 3.76-3.86 (2H, m), 4.30 (0.5H, s), 4.40 (0.5H, s), 4.98-5.09 (2H, m), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.70-5.79 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 691 ($M+H$)⁺.

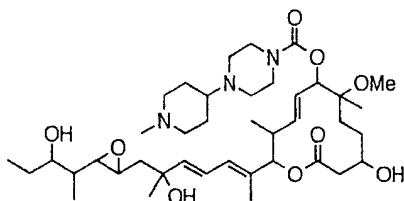
实施例 124 (8E,12E,14E)-7-((4-(2-(N,N-二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 124)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.30 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.37-1.69 (7H, m), 1.78 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.43-2.48 (4H, m), 2.48-2.62 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.32 (3H, s), 3.41-3.59 (5H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 708 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

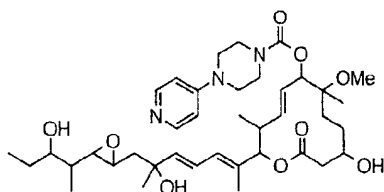
实施例 125 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 125)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.30 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.39-1.69 (9H, m), 1.78 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 1.83-1.90 (3H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.45-2.62 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.87-2.96 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.41-3.58 (5H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, dd, $J=1.2, 10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 734 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

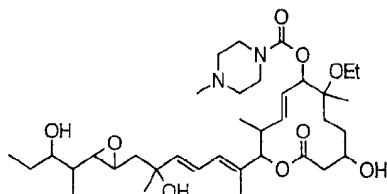
实施例 126 (8E,12E,14E)-3,16,21-三羟基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 126)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.38-1.69 (7H, m), 1.78 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.45-2.63 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.34 (3H, s), 3.40-3.47 (4H, m), 3.52 (1H, td, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.56-3.72 (4H, m), 3.80-3.87 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.76 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, dd, $J=1.2, 11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.02-8.04 (2H, m); ESI-MS m/z 714 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 127 (8E,12E,14E)-6-乙氧基-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 127)

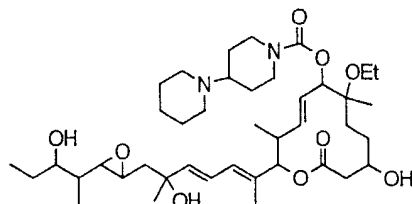


除第一步中使用三氟甲磺酸乙酯外,标题化合物(无色油状物)通过实施例 85 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.16 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.22 (3H, s),

1.22-1.60 (7H, m), 1.34 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=6.4, 14.0\text{Hz}$), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 13.6\text{Hz}$), 2.30 (3H, s), 2.36-2.43 (4H, m), 2.43-2.69 (4H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 3.43-3.61 (7H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 4.98 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.76 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($M+H$)⁺.

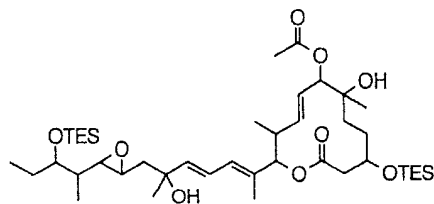
实施例 128 (8E,12E,14E)-6-乙氧基-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 128)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 127 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.22-1.69 (16H, m), 1.34 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.83-1.93 (3H, m), 2.42-2.63 (8H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 2.70-2.92 (3H, m), 3.49-3.62 (3H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 4.13-4.27 (2H, m), 4.98 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.76 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 733 ($M+H$)⁺.

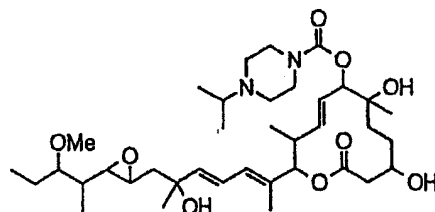
实施例 129 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6,16-二羟基-6,10,12,16,20-五甲基-3,21-二(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 129)



将(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(221mg, 0.4mmol)、N,N-二甲基氨基吡啶(25mg, 0.2mmol)和三乙胺(613mg, 6mmol)的二氯甲烷(7mL)溶液冷却至 5°C, 向其中滴加三乙基氯硅烷(609mg, 4mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液, 反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-50 μ m; 乙酸乙酯-己烷, 1:9 至 1:4 至 1:3)得到标题化合物(320mg, 定量的), 为无色油状物。

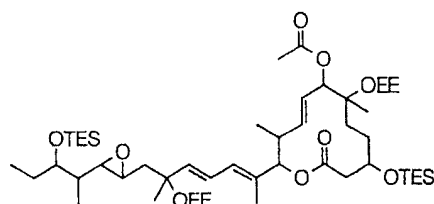
ESI-MS m/z 803($M+Na$)⁺。

实施例 130 (8E,12E,14E)-3,6,16-三羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 130)



第一步

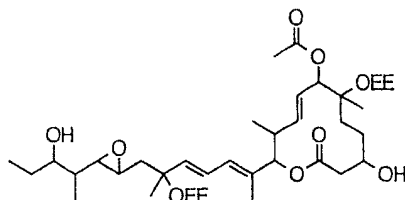
(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,21-二(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 130-1)



在室温下，于实施例 129 得到的化合物 129 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6,16-二羟基-6,10,12,16,20-五甲基-3,21-二(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(320mg, 0.41mmol)和乙基乙烯基醚(589mg, 8mmol)的二氯甲烷(6mL)溶液中加入对甲苯磺酸吡啶(5mg, 20 μ mol)的二氯甲烷(1mL)溶液，反应混合物在相同的温度下搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释，用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-50 μ m; 乙酸乙酯-己烷, 1:9 至 1:7)得到标题化合物(252mg, 67%)，为无色油状物。ESI-MS m/z 947($M+Na$)⁺。

第二步

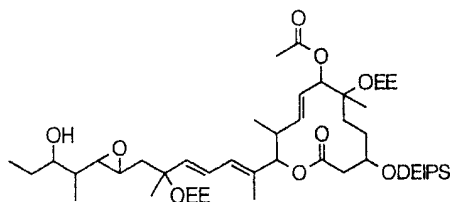
(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-3,21-二羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 130-2)



将第一步得到的化合物 130-1 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,21-二(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(107mg, 0.1156mmol)的四氢呋喃(6mL)溶液冷却至 5 $^{\circ}$ C，其中滴加氟化四丁铵(1.0M 的四氢呋喃溶液, 0.25mL, 0.25mmol)，反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释然后用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-50 μ m; 乙酸乙酯-己烷, 1:1 至 2:1)得到标题化合物(81mg, 100%)，为无色油状物。ESI-MS m/z 719($M+Na$)⁺。

第三步

(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3-二乙基异丙基硅烷氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-21-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 130-3)

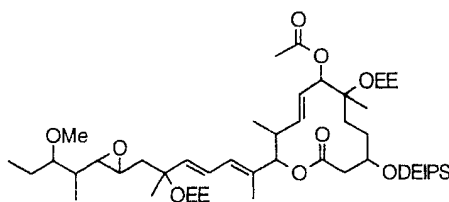


将第二步得到的化合物 130-2 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-3,21-二羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(33.2mg, 47.6 μmol)、N,N-二甲基氨基吡啶(3mg, 23.8 μmol)和三乙胺(49mg, 0.476mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液冷却至 -20°C , 向其中滴加二乙基异丙基氯硅烷(10.3mg, 59.5 μmol), 反应混合物在 -20°C 至 5°C 下搅拌 1.2 小时。然后, 在相同的温度下, 将二乙基异丙基氯硅烷(31mg, 179 μmol)滴加到该反应混合物中, 然后搅拌 4.5 小时。此外, 在相同的温度下, 将二乙基异丙基氯硅烷(41.2mg, 238 μmol)滴加到该反应混合物中, 然后搅拌 1.3 小时, 并在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发。所得到的残余物通过薄层色谱纯化(Merck Art 1.05628; 乙酸乙酯-己烷, 1:2)得到标题化合物(19.1mg, 49%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 847($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$ 。

第四步

(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3-二乙基异丙基硅烷氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 130-4)

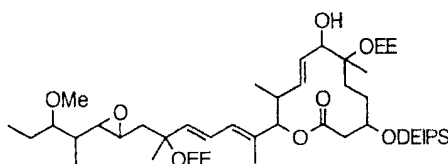


将第三步得到的化合物 130-3 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3-二乙基异丙基硅烷氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-21-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(33.2mg, 40 μ mol)和 1,8-二(N,N-二甲基氨基)萘(51.4mg, 0.24mmol)的甲苯(0.7mL)溶液冷却至 5°C, 并将三氟甲磺酸甲酯(20mg, 0.12mmol)滴加到该反应混合物中, 然后加入 0.5mL 甲苯。反应混合物在 50°C 下搅拌 12.5 小时。反应混合物冷却至室温, 用甲苯稀释, 并在 5°C 下加入 0.06 N 氨水(5mL), 然后在室温下搅拌大约 20 分钟。向其中加入乙酸乙酯、水和饱和氯化铵水溶液, 将混合物搅拌一会儿, 分离有机层。有机层依次用 0.05M 柠檬酸水溶液和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-50 μ m; 乙酸乙酯-己烷, 1:9-1:7-1:4-1:3)得到标题化合物(15.8mg, 47%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 861($M+Na$)⁺。

第五步

(8E,12E,14E)-3-二乙基异丙基硅烷氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-7-羟基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 130-5)



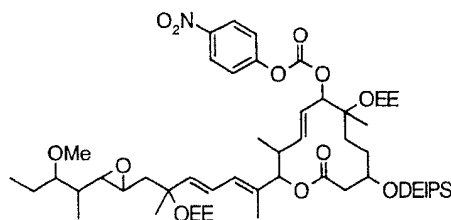
于第四步得到的化合物 130-4 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3-二乙基异丙基硅烷氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(21.5mg, 25.6 μ mol)中加入

0.2M 胍/硝酸胍溶液(甲醇-二氯甲烷, 9:1) (0.26mL, 52 μ mol), 然后在室温下搅拌 12.5 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和氯化铵水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-50 μ m; 乙酸乙酯-己烷, 1:7 至 1:5 至 1:4)得到标题化合物(19.3mg, 95%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 819($M+Na$)⁺。

第六步

(8E,12E,14E)-3-二乙基异丙基硅烷氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 130-6)

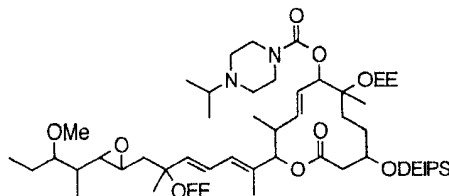


将第五步得到的化合物 130-5 (8E,12E,14E)-3-二乙基异丙基硅烷氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-7-羟基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(19.3mg, 24.2 μ mol)、N,N-二甲基氨基吡啶(3mg, 24.2 μ mol)和三乙胺(25mg, 0.242mmol)的二氯甲烷(1.2mL)溶液冷却至 5 $^{\circ}$ C, 向其中滴加 4-硝基苯基氯甲酸酯(25mg, 121 μ mol)的二氯甲烷(0.3mL)溶液, 然后在室温下搅拌 3 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 然后用碳酸氢钠水溶液洗涤。然后, 将有机层依次用氯化铵水溶液、碳酸氢钠水溶液和水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥并蒸发得到标题化合物的残余物(40.7mg), 为淡黄色固体。

该固体不必纯化即可进行后面的反应。

第七步

(8E,12E,14E)-3-二乙基异丙基硅烷氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 130-7)

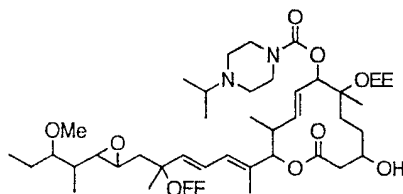


将第六步得到的粗品化合物 130-6 (8E,12E,14E)-3-二乙基异丙基硅烷氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-21-甲氧基-7-(4-硝基苯氧基)羰基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(20.4mg, 12.1 μ mol)的四氢呋喃(0.9mL)溶液冷却至 5 $^{\circ}$ C, 向其中滴加 1-异丙基哌嗪(2.4mg, 18.2 μ mol)的四氢呋喃(0.1mL)溶液和三乙胺(3.7mg, 36.3 μ mol), 然后在室温下搅拌 6.5 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发。所得到的残余物通过薄层色谱纯化(Fuji Silysia NH 硅胶板; 乙酸乙酯-己烷, 1: 3)得到标题化合物(10.0mg, 87%, 两步), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 951($M+H$) $^{+}$ 。

第八步

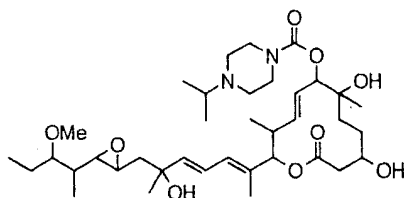
(8E,12E,14E)-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-3-羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 130-8)



将第七步得到的化合物 130-7 (8E,12E,14E)-3-二乙基异丙基硅烷氧基-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(10mg, 10.5 μ mol)的四氢呋喃(1.0mL)溶液冷却至 5°C, 向其中滴加氟化四丁铵(1.0M 的四氢呋喃溶液, 11.6 μ l, 11.6 μ mol), 然后在室温下搅拌 1.5 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发。所得到的残余物通过薄层色谱纯化(Merck Art 1.05628; 甲醇-二氯甲烷, 1:29)得到标题化合物(7.4mg, 86%), 为无色油状物。ESI-MS m/z 823(M+H)⁺。

第九步

(8E,12E,14E)-3,6,16-三羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 130)

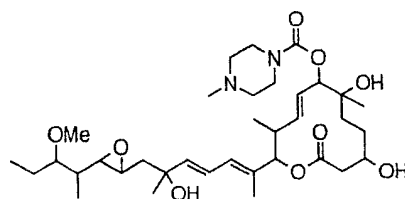


向第八步得到的化合物 130-8 (8E,12E,14E)-6,16-二(1-乙氧基乙氧基)-3-羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(7.4mg, 9 μ mol)的四氢呋喃: 2-甲基-2-丙醇=1:1 混合物(0.7mL)溶液中加入对甲苯磺酸吡啶(6.8mg, 27 μ mol), 然后在室温下搅拌 24 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发。所得到的残余物通过薄层色谱纯化(Fuji Silysia NH 硅胶板; 甲醇-二氯甲烷, 1:39)得到标题化合物(4.2mg, 69%), 为无色油状物。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, J=7.2Hz), 0.88 (3H, t, J=7.6Hz), 0.89 (3H, d, J=6.8Hz), 1.07 (6H, d, J=6.4Hz), 1.21 (3H, s),

1.28-1.70 (11H, m), 1.77 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 1.85 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.47-2.62 (7H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.67-2.74 (1H, m), 2.88 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.14-3.19 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.42-3.70 (4H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 679 ($M+H$)⁺.

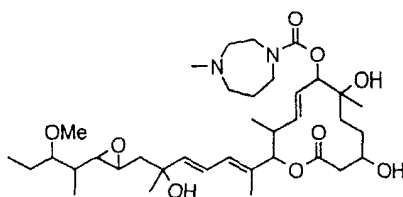
实施例 131 (8E,12E,14E)-3,6,16-三羟基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 131)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 130 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.29-1.70 (11H, m), 1.77 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 1.85 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.30 (3H, s), 2.35-2.63 (7H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.88 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.14-3.20 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.39-3.71 (4H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, dd, $J=1.2, 10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 651 ($M+H$)⁺.

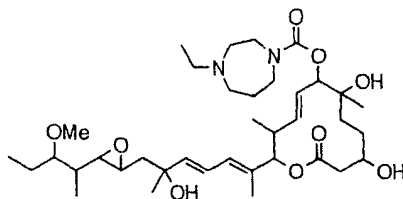
实施例 132 (8E,12E,14E)-3,6,16-三羟基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基高哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 132)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 130 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.22 (1.2H, s), 1.23 (1.8H, s), 1.28-1.71 (11H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.81-1.93 (3H, m), 2.34 (1.2H, s), 2.35 (1.8H, s), 2.50-2.67 (8H, m), 2.88 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.14-3.20 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.47-3.56 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 133 (8E,12E,14E)-7-((4-乙基高哌嗪-1-基)羧基)氧基-3,6,16-三羟基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 133)

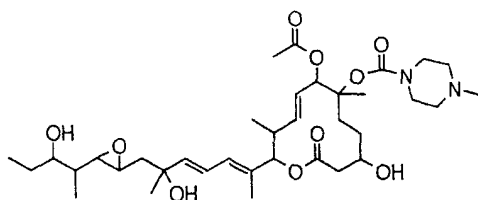


标题化合物(无色油状物)通过实施例 130 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.08 (1.5H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.09 (1.5H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.22 (1.5H, s), 1.23 (1.5H, s), 1.28-1.70 (11H, m), 1.77 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 1.82-1.91 (3H, m), 2.47-2.76 (10H, m), 2.88 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.14-3.19 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.45-3.67 (4H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.73

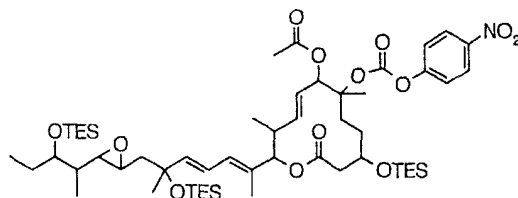
(1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 679 ($M+H$)⁺.

实施例 134 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-6-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 134)



第一步

(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6,10,12,16,20-五甲基-6-(4-硝基苯氧基)羰基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 134-1)

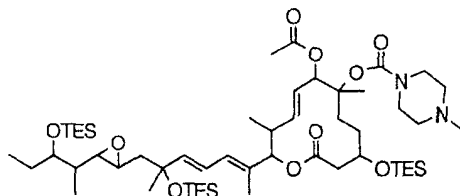


在冰冷却下, 于实施例 46 第一步得到的化合物 46-1 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(44mg, 49 μmol)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中加入三乙胺(30mg, 0.29mmol)、N,N-二甲基氨基吡啶(90mg, 0.73mmol)和 4-硝基苯基氯甲酸酯(90mg, 0.44mmol), 反应混合物在室温及氮气压下搅拌三天。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μm ; 乙酸乙酯:己烷=10:90)得到标题化合物(19mg, 36%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 1082($M+Na$)⁺.

第二步

(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6,10,12,16,20-五甲基-6-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 134-2)

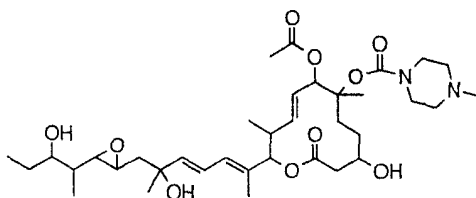


在室温下, 于第一步得到的化合物 134-1 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6,10,12,16,20-五甲基-6-(4-硝基苯基)羧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(9mg, 8.5 μ mol)的四氢呋喃(1mL)溶液中加入三乙胺(8mg, 85 μ mol)和 1-甲基哌嗪(1.7mg, 17 μ mol), 然后在相同的温度下和氮气压下搅拌 4 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释然后用盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μ m; 乙酸乙酯:己烷=50:50)得到标题化合物(8.6mg, 100%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 1021($M+H$)⁺。

第三步

(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-6-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 134)

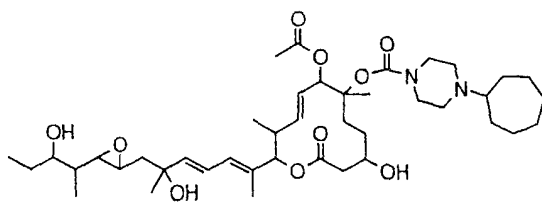


在室温下, 于第二步得到的化合物 134-2 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6,10,12,16,20-五甲基-6-((4-甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三(三乙基硅烷氧基)-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(9mg, 8.5 μ mol)的四氢

呋喃(1mL)溶液中加入氟化四丁铵(1.0M的四氢呋喃溶液, 48 μ L, 48 μ mol), 反应混合物在相同的温度和氮气压下搅拌 5 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μ m; 甲醇:二氯甲烷=5:95)得到标题化合物(4.4mg, 77%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20-1.28 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.38-1.70 (10H, m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.38-2.48 (4H, m), 2.48-2.52 (2H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.4\text{Hz}$), 3.42-3.62 (5H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $J=9.2, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 679 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 135 (8E,12E,14E)7-乙酰氧基-6-((4-环庚基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 135)

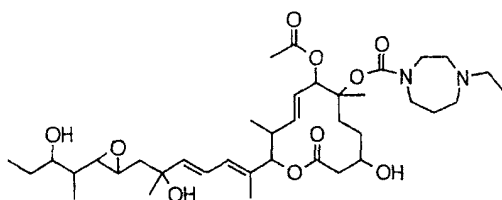


标题化合物(无色油状物)通过实施例 134 所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.22-1.32 (1H, m), 1.34 (3H, m), 1.40-1.78 (20H, m), 1.79 (3H, s), 1.82-1.93 (3H, m), 2.05 (3H, s), 2.39-2.47 (1H, m), 2.50 (2H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 2.54-2.66 (6H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.4\text{Hz}$), 3.37-3.64 (5H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.15 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $J=9.2, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.2, 15.2\text{Hz}$), 5.87

(1H, d, J=15.2Hz), 6.14 (1H, d, J=10.8Hz), 6.53 (1H, dd, J=10.8, 15.2Hz);
ESI-MS m/z 761 (M+H)⁺。

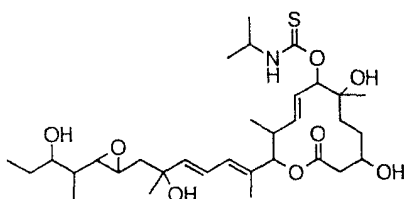
实施例 136 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6-((4-乙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 136)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 134 所描述的类似的方法合成。

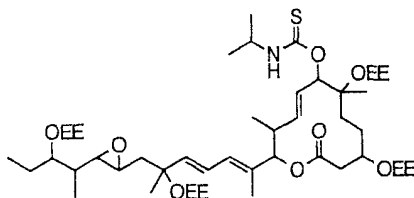
¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.89 (6H, d, J=7.2Hz), 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.08 (3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.28 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.38-1.70 (10H, m), 1.78 (3H, s), 1.83-1.91 (3H, m), 2.03 (3H, s), 2.33-2.42 (1H, m), 2.50 (2H, d, J=3.9Hz), 2.58-2.80 (7H, m), 2.89 (1H, dt, J=2.4, 6.4Hz), 3.45-3.65 (5H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=9.6Hz), 5.07 (1H, d, J=10.4Hz), 5.63 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.76 (1H, dd, J=9.6, 15.6Hz), 5.87 (1H, d, J=15.6Hz), 6.14 (1H, d, J=11.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=11.2, 15.6Hz);
ESI-MS m/z 707 (M+H)⁺。

实施例 137 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-(N-异丙基硫代氨基甲酰氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 137)



第一步

(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-7-(N-异丙基硫代氨基甲酰氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 137-1)

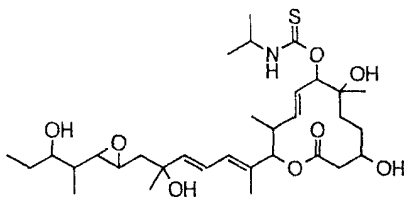


在冰冷却和搅拌下，于氢氧化钠(60%油悬浮液, 2mg, 0.052mmol)的四氢呋喃(0.5mL)悬浮液中滴加实施例 3-(2)得到的(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-7-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(19mg, 0.019mmol)的四氢呋喃(0.5mL)溶液，反应混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后，向其中滴加异丙基异硫氰酸酯(6.6mg, 0.066mmol)，反应混合物在室温下搅拌 3 小时。在冰冷却下，向该反应混合物中加入水终止反应，然后用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μm ; 乙酸乙酯:己烷=25:75)得到标题化合物(10mg, 60%)，为无色油状物。

ESI-MS m/z 922($M+Na$)⁺。

第二步

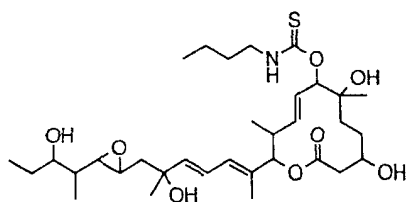
(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-7-(N-异丙基硫代氨基甲酰氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 137)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3-5 所描述的类似的方法获得。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.14-1.69 (20H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.48-2.60 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.49-4.08 (1H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 4.23-4.34 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.60-5.92 (3H, m), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 634 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

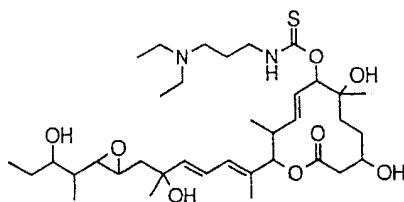
实施例 138 (8E,12E,14E)-7-(N-丁基硫代氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 138)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 137 所描述的类似的方法获得。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.937 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.942 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.19-1.69 (15H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.49-2.62 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.42-3.57 (3H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.62-5.92 (3H, m), 6.14 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 648 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

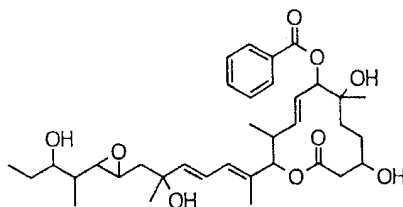
实施例 139 (8E,12E,14E)-7-(N-(3-(N',N'-二乙基氨基)丙基)硫代氨基甲酰氧基)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 139)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 137 所描述的类似的方法获得。

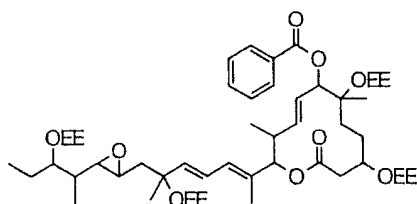
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.14 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.21-1.69 (13H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.48-2.61 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 3.70-3.86 (6H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 3.44-3.58 (3H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.96 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.64-5.92 (3H, m), 6.14 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 683 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 140 (8E,12E,14E)-7-苯甲酰氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 140)



第一步

(8E,12E,14E)-7-苯甲酰氧基-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 140-1)



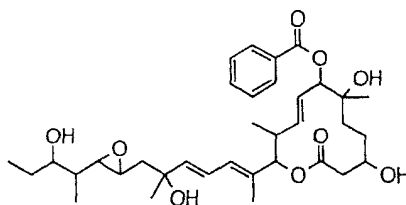
在室温下, 于实施例 3-2 得到的(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-7-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-

交酯(10mg, 12.5 μmol)的吡啶(0.5mL)溶液中加入 N,N-二甲基氨基吡啶(8mg, 62.5 μmol)和苄基氯(17.6mg, 125 μmol), 将反应混合物在相同的温度和氮气压下搅拌 12 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μm ; 乙酸乙酯:己烷=25:75)得到标题化合物(6mg, 55%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 925($M+\text{Na}$)⁺。

第二步

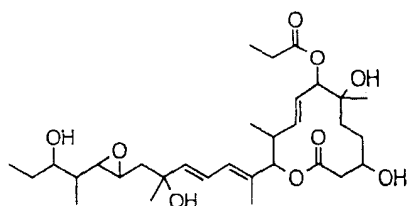
(8E,12E,14E)-7-苯甲酰氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 140)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 3-5 所描述的类似的方法获得。

¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20-1.76 (14H, m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.53-2.64 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 3.78-3.85 (1H, m), 5.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.83 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$), 7.47 (2H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$); ESI-MS m/z 637 ($M+\text{Na}$)⁺。

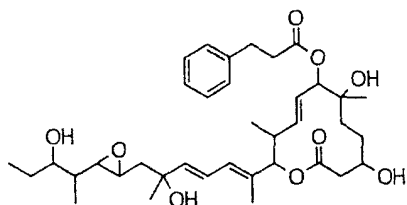
实施例 141 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-丙酰氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 141)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 140 所描述的类似的方法获得。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.11 (3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.22-1.68 (11H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.28-2.45 (2H, m), 2.50-2.61 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 3.75-3.82 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 589 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

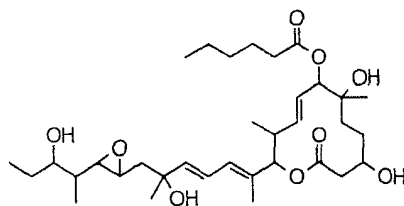
实施例 142 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(3-苯基丙酰基)氧基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 142)



标题化合物(无色油状物)通过实施例 140 所描述的类似的方法获得。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.09 (3H, s), 1.20-1.69 (11H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.46-2.59 (3H, m), 2.62-2.70 (3H, m), 2.85-2.96 (3H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=9.2, 15.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$), 7.12-7.28 (5H, m); ESI-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

实施例 143 (8E,12E,14E)-7-(己酰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 143)

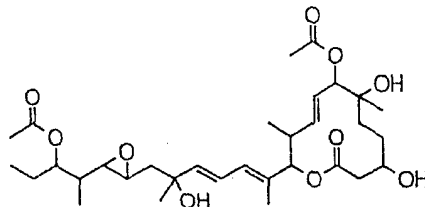


标题化合物(无色油状物)通过实施例 140 所描述的类似的方法获得。

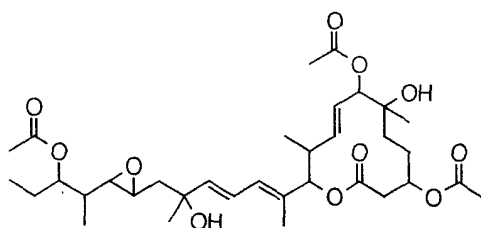
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.76-0.83 (9H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.24-1.74 (17H, m), 1.82 (3H, brs), 1.91 (1H, dd, $J=5.6, 14.4\text{Hz}$), 2.32-2.44 (2H, m), 2.52-2.69 (3H, m), 2.71 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.94 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.53-3.60 (1H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 5.10 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.91 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 631 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

实施例 144 (8E,12E,14E)-7,21-二乙酰氧基-3,6,16-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 144-1)和 (8E,12E,14E)-3,7,21-三乙酰氧基-6,16-二羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 144-2)

化合物 144-1



化合物 144-2



将(8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(276mg, 0.5mmol)、N,N-二甲基氨基吡啶(31mg, 0.25mmol)和三乙胺(256mg, 2.5mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液冷却至 -20°C , 用 30 分钟的时间将乙酸酐(53mg, 0.5mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液滴加到其中, 反应混合物在相同的温度下搅拌 30 分钟。用 30 分钟的时间将乙酸酐(10.5mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液滴加到反应混合物中, 然后在相同的温度下搅拌 2.5 小时。此外, 用 5 分钟的时间将乙酸酐(10.5mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液滴加到反应混合物中, 然后在相同的温度下搅拌 30 分钟。此外, 用 5 分钟的时间将乙酸酐(21mg, 0.2mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液滴加到反应混合物中, 然后在相同的温度下搅拌 30 分钟。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, $40\text{-}50\text{ }\mu\text{m}$; 乙酸乙酯-己烷, 2:1-3:1-4:1-9:1)得到化合物 144-1 的残余物, 为无色油状物, 和化合物 144-2 (67.7mg, 21%)的无色结晶。化合物 144-1 的残余物然后通过薄层色谱纯化(Merck Art 1.13792; 乙酸乙酯-己烷, 8:1 至 9:1)得到化合物 144-1 (214.3mg, 72%), 为无色油状物。

化合物 144-1

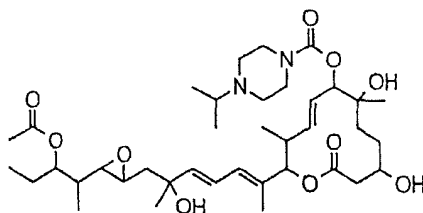
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.31-1.68 (11H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.82 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.46-2.63 (4H, m), 2.88 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.75-3.81 (1H, m), 4.84-4.92 (1H, 被 H_2O 覆盖), 5.04 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 617 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$ 。

化合物 144-2

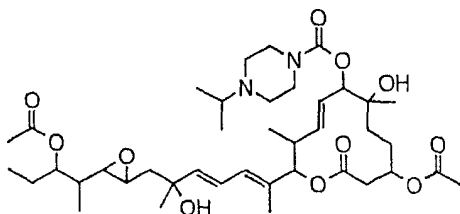
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.34-1.73 (8H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.83 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.53-2.68 (4H, m), 2.88 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 4.78-4.96 (2H, 被 H_2O 覆盖), 4.99 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.14 (1H, dd, $J=1.2, 10.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 659 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

实施例 145 (8E,12E,14E)-21-乙酰氧基-3,6,16-三羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 145-1)和(8E,12E,14E)-3,21-二乙酰氧基-6,16-二羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 145-2)

化合物 145-1



化合物 145-2



除使用实施例 44 得到的化合物 44 外, 标题化合物(均为无色油状物)通过实施例 144 描述的类似的方法合成。

化合物 145-1

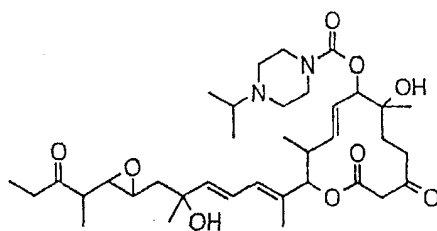
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.91 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.12 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.26 (3H, s), 1.30-1.56 (6H, m), 1.58-1.76 (5H, m), 1.82 (3H, s), 1.87 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.48-2.70 (8H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 2.93 (1H, dt, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 3.44-3.76 (4H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.86-4.98 (1H, 被 H_2O 覆盖), 4.97 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.10 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.62 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.76 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.90 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 707 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 145-2

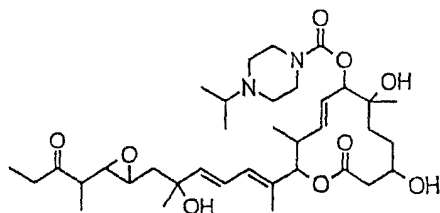
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.91 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.12 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.25 (3H, s), 1.30-1.92 (15H, m), 2.088 (3H, s), 2.094 (3H, s), 2.50-2.80 (9H, m), 2.93 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.40-3.76 (4H, m), 4.80-4.96 (2H, 被 H_2O 覆盖), 4.96 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.78 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.91 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 749 M^+ .

实施例 146 (8E,12E,14E)-6,16-二羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-3,21-二氧代-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 146-1)和(8E,12E,14E)-3,6,16-三羟基-7-((4-异丙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-21-氧代-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 146-2)

化合物 146-1



化合物 146-2



在冰冷却下，于实施例 44 得到的化合物 44 (20mg, 30 μmol)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中加入 Dess-Martin 试剂(43mg, 0.101mmol)并搅拌，反应混合物在室温氮气压下搅拌 6 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释然后用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Kanto 硅胶 60N, 40-100 μm ; 二氯甲烷: 甲醇=95:5 至 90:10)得到标题化合物，化合物 146-1 (9.6mg, 48%)和化合物 146-2 (8.9mg, 45%)，均为无色油状物。

化合物 146-1

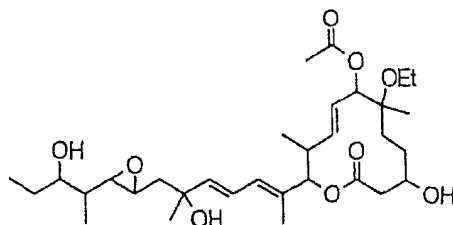
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.10 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.30 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.63 (1H, dd, $J=6.8, 14.4\text{Hz}$), 1.74-1.80 (1H, m), 1.80 (3H, s), 1.89 (1H, dd, $J=5.6, 14.4\text{Hz}$), 2.00-2.08 (1H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.46 (2H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 2.52-2.70 (7H, m), 2.72-2.84 (3H, m), 2.92 (1H, dt, $J=2.0, 6.4\text{Hz}$), 3.31-3.33 (1H, m), 3.42-3.64 (4H, m), 4.94 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 4.96 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.23 (1H, dd, $J=8.8, 15.6\text{Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=8.4, 15.6\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 661 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 683 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

化合物 146-2

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.10 (6H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.38-1.42 (5H, m), 1.54-1.68 (3H, m), 1.77 (3H, s), 1.89 (1H, dd, $J=4.8,$

14.0Hz), 2.28-2.36 (1H, m), 2.50-2.64 (8H, m), 2.75 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.76-2.84 (1H, m), 2.91 (1H, dt, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 3.31-3.33 (1H, m), 3.42-3.64 (4H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 663 ($M+H$)⁺, 685 ($M+Na$)⁺.

实施例 147 (8E,12E,14E)-7-乙酰氧基-6-乙氧基-3,16,21-三羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(化合物 147)



除使用三氟甲磺酸乙酯外,标题化合物(无色油状物)通过实施例 43 所描述的类似的方法合成。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.22-1.60 (7H, m), 1.34 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=6.4, 14.0\text{Hz}$), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.44-2.68 (4H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 5.2\text{Hz}$), 3.49-3.66 (3H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.10 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $J=10.0, 15.6\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.6\text{Hz}$); ESI-MS m/z 603 ($M+Na$)⁺.

制剂实施例

下文举例说明本发明化合物的制剂实施例,但本发明化合物的制剂不限制于这些制剂实施例。

制剂实施例 1

实施例 44 的化合物	45 (份)
重质氧化镁	15
乳糖	75

将上述物质均匀混合并制成大小为 350 μ m 或更小的粉末或极细颗粒形式的粉末状药物。将该粉末状药物装填到胶囊中得到胶囊剂。

制剂实施例 2

实施例 75 的化合物	45 (份)
淀粉	15
乳糖	16
结晶纤维素	21
聚乙烯醇	3
蒸馏水	30

将上述物质均匀混合，研磨成粉，制粒，干燥，然后过筛得到大小为 1410-177 μ m 的颗粒剂。

制剂实施例 3

通过制剂实施例 2 描述的类似的方法制备颗粒，将 4 份硬脂酸钙加到 96 份颗粒中，压片成型得到直径为 10mm 的片剂。

制剂实施例 4

于 90 份通过制剂实施例 2 的方法得到的颗粒中加入 10 份结晶纤维素和 3 份硬脂酸钙，压片成型得到直径为 8mm 的片剂。然后，将糖浆、明胶和沉淀碳酸钙的混合悬浮液加入其中得到糖衣片。

制剂实施例 5

实施例 45 的化合物	0.6 (份)
非离子型表面活性剂	2.4
等渗氯化钠溶液	97

将上述物质加热、混合并装填到安瓿中，将该安瓿灭菌制备注射剂。

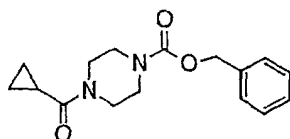
参考实施例

参考实施例 1 1-(环丙基甲基)哌嗪

通过下列三步合成化合物。

参考实施例 1-1

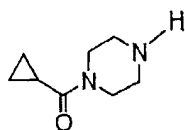
4-(环丙基羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯



在室温下，于 35mL N,N-二甲基甲酰胺中溶解 1-哌嗪甲酸苄酯(5.00g, 22.7mmol)和环丙烷甲酸(2.54g, 29.5mmol)并将 1-乙基-3-(3-(N,N-二甲基氨基)丙基)-碳二亚胺盐酸盐(6.53g, 34.1mmol)、1-羟基苯并三唑(4.52g, 29.5mmol)和三乙胺(3.60g, 35.9mmol)加入其中，然后在相同的温度下搅拌 3 小时。反应混合物与水混合，用乙酸乙酯萃取两次。有机层依次用水洗涤两次，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次并用盐水洗涤一次，用无水硫酸钠干燥。有机层通过硅胶柱(Fuji Silysia, NH 硅胶)并蒸发得到标题化合物(6.10g, 93.1%)，为白色无定形物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 0.75-0.83 (2H, m), 0.95-1.03 (2H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 3.40-3.80 (8H, m), 5.16(2H, s), 7.30-7.40 (5H, m)。

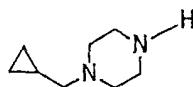
参考实施例 1-2 1-(环丙基羰基)哌嗪



于 100mL 乙醇中溶解 4-(环丙基羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯(3.00g, 10.4mmol)并将 1.5g 10%披钨碳加入其中, 然后在室温及氢气压下搅拌过夜。通过过滤除去披钨碳, 蒸发滤液得到标题化合物(1.50g, 97.3%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 0.73-0.80 (2H, m), 0.96-1.03 (2H, m), 1.67-1.77(1H, m), 2.82-2.97 (4H, m), 3.60-3.71 (4H, m)。

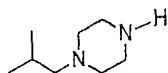
参考实施例 1-3 1-(环丙基甲基)哌嗪



将氢化锂铝(770mg, 20.3mmol)悬浮在四氢呋喃(150mL)中, 向其中逐渐地加入 1-(环丙基羰基)哌嗪(1.56g, 10.1mmol), 反应混合物加热回流 30 分钟。反应混合物冷却至室温, 向其中逐渐相继地加入 0.8mL 水、0.8mL 15%氢氧化钠水溶液和 2.3mL 水。通过用硅藻土过滤除去所沉淀的不溶性物质, 蒸发滤液得到标题化合物(1.40g), 为无色油状物。该产物不必进一步纯化即可用于合成(8E,12E,14E)-7-((4-环丙基甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳烷-8,12,14-三烯-11-交酯(实施例 27 化合物)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 0.09-0.15 (2H, m), 0.48-0.56 (2H, m), 0.82-0.93 (1H, m), 2.25 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.48-2.65 (4H, m), 2.90-2.99 (4H, m)。

参考实施例 2 1-异丁基哌嗪

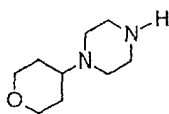


将 1-哌嗪甲酸苄酯(1.1g, 5.00mmol)和异丁基醛(0.91mL, 10.0mmol)溶解在 30mL 四氢呋喃中, 将乙酸(0.57mL, 10.0mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(2.11g, 10.0mmol)加入其中, 反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物与 1N 氢氧化钠水溶液混合, 用乙酸乙酯提取两次, 合并的有机层用盐水洗涤一次。混合物用无水硫酸钠干燥并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶; 乙酸乙酯:己烷=50:50)得到 4-异丁基哌嗪-1-甲酸苄酯(1.05g), 为无色油状物。

所得到的 4-异丁基哌嗪-1-甲酸苄酯(1.05g)溶解在 35mL 乙醇中, 将 10%披钨碳(750mg)加入其中, 反应混合物在室温及氢气压下(1atm)搅拌 12 小时。通过过滤除去披钨碳, 蒸发滤液得到标题化合物(610mg), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 0.90 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.71-1.86 (1H, m), 2.07 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 2.33-2.43 (4H, m), 2.86-2.93 (4H, m)。

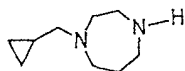
参考实施例 3 1-(四氢吡喃-4-基)哌嗪



标题化合物通过关于参考实施例 2 的化合物(1-异丁基哌嗪)所描述的类似的方法合成。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 1.50-1.64 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.36-2.46 (1H, m), 2.54-2.64 (4H, m), 2.91-2.97 (4H, m), 3.37 (2H, dt, $J=2.0, 11.6\text{Hz}$), 4.03(2H, dd, $J=4.4, 11.6\text{Hz}$)。

参考实施例 4 1-(环丙基甲基)高哌嗪

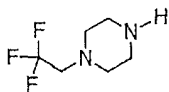


将 1-高哌嗪甲酸苄酯(1.95g, 8.32mmol)和环丙烷甲醛(700mg, 10.0mmol)溶解在 40mL 四氢呋喃中。将乙酸(600mg, 10.0mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(2.11g, 10.0mmol)加入其中, 反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物与 1 N 氢氧化钠水溶液混合, 用乙酸乙酯萃取两次, 合并的有机层用盐水洗涤一次。混合物用无水硫酸钠干燥并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶; 乙酸乙酯:己烷=50:50)得到 4-(环丙基甲基)高哌嗪-1-甲酸苄酯(2.5g), 为无色油状物。

将所得到的 4-(环丙基甲基)高哌嗪-1-甲酸苄酯(2.5g)溶解在 50mL 乙醇中, 加入 10%披钨碳(500mg), 反应混合物在室温及氢气压下(1atm)搅拌 12 小时。通过过滤除去披钨碳, 蒸发滤液得到标题化合物(1.4g), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 0.08-0.15(2H, m), 0.47-0.56(2H, m), 0.82-0.95(1H, m), 1.80-1.89(2H, m), 2.44 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$) 2.75-2.85(4H, m), 2.94-3.03(4H, m)。

参考实施例 5 1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪



将 1-哌嗪甲酸苄酯(2.0g, 9.08mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(2.5g, 10.8mmol)和三乙胺(1.9mL, 13.8mmol)溶解在 50mL 四氢呋喃中, 反应混合物在 60°C 下搅拌两小时。冷却至室温后, 反应混合物与饱和碳酸氢钠水溶液混合并用乙酸乙酯提取两次。合并的有机层依次用水和盐水洗涤。混合物用无水硫酸钠干燥并蒸发。所得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(Fuji Silysia, NH 硅胶; 乙酸乙酯:己烷=50:50)得到 4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲酸苄酯(3.1g), 为无色油状物。

将所得到的 4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲酸苄酯(3.1g)溶解在 50mL 乙醇中,加入 10%披钨碳(900mg),然后在室温及氢气压下(1atm) 搅拌过夜。通过过滤除去披钨碳,蒸发滤液得到标题化合物(1.4g),为无色油状物。¹H-NMR 谱(CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 2.64-2.77 (4H, m), 2.90-3.01 (6H, m)。

参考实施例 6

将 1 铂环量土壤中分离到的链霉菌属 AB-1704 菌株(FERM P-18999)的斜面培养物[0.5%可溶性淀粉、0.5%葡萄糖、0.1%鱼肉提取物(由 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 生产)、0.1%酵母膏(由 Oriental Yeast Co., Ltd.生产)、0.2% NZ-case (由 Humko Sheffield Chemical Co.生产)、0.2%氯化钠、0.1%碳酸钙和 1.6%琼脂(由 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 生产)]接种到含有 7mL 种子培养基[2.0%可溶性淀粉、1.0%葡萄糖、0.5%聚脲(由 Nihon Pharmaceutical Co., Ltd. 生产)、0.5%酵母膏(由 Oriental Yeast Co., Ltd. 生产)和 0.1%碳酸钙]的 65mL 试管中,在 28°C 摇动培养箱中培养三天得到种子培养物。

再将 0.5mL 种子培养物接种到含有 7mL 生产培养基[2.0%可溶性淀粉、1.0%葡萄糖、0.5%聚脲(由 Nihon Pharmaceutical Co., Ltd. 生产)、0.5%酵母膏(由 Oriental Yeast Co., Ltd. 生产)和 0.1%碳酸钙]的 65mL 试管中,在 28°C 摇动培养箱中培养三天。

接下来,制备 25mg/mL 底物 11107B 物质(WO 02/060890 中的实施例 A4 的化合物)的乙醇溶液,并将 0.2mL 该溶液加到上述培养物中。加入后,在 28°C 下振摇 48 小时进行转化反应。

反应后,反应混合物在下列分析 HPLC 条件(a)下通过 HPLC 进行分析来证实反应混合物中形成的 11107D 物质。

分析 HPLC 条件(a)

色谱柱: CAPCELL PAK C18 SG120 ϕ 4.6mm $\times$ 250mm (由 SHISEIDO Co. 生产)

温度: 40°C

流速: 1mL/分钟

检测: 240 nm

洗脱剂: 乙腈/0.15%磷酸二氢钾 (pH 3.5) (3:7 至 5:5, v/v, 0-18 分钟, 线性梯度), 乙腈/0.15%磷酸二氢钾 (pH 3.5) (5:5 至 85:15, v/v, 18-22 分钟, 线性梯度)

保留时间: 11107D 物质 9.9 分钟, 11107B 物质 19.4 分钟

参考实施例 7

将 1 铂环量土壤中分离到的 A-1545 菌株(FERM P-18944)的斜面培养物(酵母-麦芽琼脂培养基)接种到含有 20mL 种子培养基[2.4%可溶性淀粉、0.1%葡萄糖、0.5%大豆粉(由味之素公司生产的 ESUSAN-MEAT)、0.3%牛肉提取物(由 Difco 生产)、0.5%酵母膏(由 Difco 生产)、0.5%胰脲-脲(由 Difco 生产)和 0.4%碳酸钙]的 250mL 锥形烧瓶中, 在 28°C 摇动培养箱中培养三天得到种子培养物。

再将 0.6mL 种子培养物接种到含有 60mL 生产培养基[2%可溶性淀粉、2%葡萄糖、2%大豆粉(由味之素公司生产的 ESUSAN-MEAT)、0.5%酵母膏(由 Oriental Yeast Co., Ltd. 生产)、0.25%氯化钠、0.32%碳酸钙、0.0005%硫酸铜、0.0005%二氯化锰、0.0005%硫酸锌、灭菌前 pH 7.4]的 500mL 锥形烧瓶中, 在 28°C 摇动培养箱中培养 4 天。将 2mL 所得到的各培养物分配到 15mL 试管中。接下来, 制备 20mg/mL 底物 11107B 物质的二甲基亚砷溶液, 并加入 0.05mL 该溶液。加入后, 在 28°C 下振摇 23 小时进行转化。反应后, 反应混合物在下列分析 HPLC 条件(b)下通过 HPLC 进行分析来证实反应混合物中形成的 11107D 物质。

分析 HPLC 条件(b)

色谱柱: CAPCELL PAK C18 SG120 ϕ 4.6mm $\times$ 250mm (由 SHISEIDO Co. 生产)

温度: 40°C

流速: 1mL/分钟

检测: 240 nm

洗脱剂: 乙腈/水(50:50, v/v) 等度洗脱

保留时间: 11107B 物质 7.2 分钟, 11107D 物质 3.6 分钟

参考实施例 8

将 1 铂环量土壤中分离到的链霉菌属 AB-1704 菌株(FERM P-18999)的斜面培养物[0.5%可溶性淀粉、0.5%葡萄糖、0.1%鱼肉提取物(由 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 生产)、0.1%酵母膏(由 Oriental Yeast Co., Ltd.生产)、0.2%NZ-case (由 Humko Sheffield Chemical Co. 生产)、0.2%氯化钠、0.1%碳酸钙和 1.6%琼脂(由 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 生产)]接种到含有 100mL 种子培养基[2.0%可溶性淀粉、1.0%葡萄糖、0.5%聚脲(由 Nihon Pharmaceutical Co., Ltd. 生产)、0.5%酵母膏(由 Oriental Yeast Co., Ltd. 生产)和 0.1%碳酸钙]的 500-mL 锥形烧瓶中, 在 28°C 摇动培养箱中培养三天得到种子培养物。再将 2mL 各种子培养物接种到各含有 100mL 生产培养基[2.0%可溶性淀粉、1.0%葡萄糖、0.5%聚脲(由 Nihon Pharmaceutical Co., Ltd. 生产)、0.5%酵母膏(由 Oriental Yeast Co., Ltd. 生产)和 0.1%碳酸钙]的 500mL 锥形烧瓶(150 个烧瓶)中, 在 28°C 摇动培养箱中培养两天。

制备 20mg/mL 底物 11107B 物质的乙醇溶液, 并将 0.44mL 上述溶液加到各培养基(100mL/500mL 锥形烧瓶, 150 个烧瓶)中。加入后, 在 28°C 下振摇 9 小时进行转化。反应完成后, 收集培养物并通过在 2700 rpm 转速下离心 10 分钟分成培养物上清液和菌丝饼。菌丝饼用 5 L 甲醇提取并过滤得到甲醇提取物。蒸发该甲醇提取物以除去甲醇, 与培养物上清液合并

并用 10 L 乙酸乙酯提取。蒸发所得到的乙酸乙酯溶液得到 2090mg 活性级分粗品。活性级分粗品溶解在 4mL 四氢呋喃-甲醇(1:1, v/v)和 6mL 50% 乙腈水溶液的混合物中,进行 ODS 柱色谱(由 YMC Co., ODS-AM 120-S50 ϕ 3.6 cm $\times$ 43 cm 生产)并用 40%乙腈水溶液洗脱。将 336mL-408mL 洗脱级分减压浓缩至干得到 560mg 残余物。再将该残余物溶解在 10mL 50% 甲醇水溶液中,进行 ODS 柱色谱(由 YMC Co., ODS-AM 120-S50 ϕ 3.6 cm $\times$ 40cm 生产)并用 50% 甲醇水溶液洗脱。将 1344mL-1824mL 洗脱级分减压浓缩至干得到 252mg 11107D 物质。

参考实施例 9

将 1 铂环量 A-1544 菌株(FERM P-18943)的斜面培养物(酵母-麦芽琼脂培养基)接种到含有 25mL 种子培养基[2%可溶性淀粉、2%葡萄糖、2%大豆粉(由味之素公司生产的 ESUSAN-MEAT)、0.5%酵母膏(由 Difco 生产)、0.25%氯化钠和 0.32%碳酸钙,灭菌前 pH 7.4]的 250mL 锥形烧瓶中,在 28°C 摇动的培养箱中培养两天得到种子培养物。将 0.75mL 各培养物分配到 2mL 血清管(由 Sumitomo Bakelite Co., Ltd. 生产)中,并加入等量 40%甘油水溶液。搅拌后,在-70°C 下冷冻干燥得到冷冻的种子培养物。使冷冻的种子培养物融化,将其中的 0.25mL 接种到含有 25mL 种子培养基[2%可溶性淀粉、2%葡萄糖、2%大豆粉(由味之素公司生产的 ESUSAN-MEAT)、0.5%酵母膏(由 Oriental Yeast Co., Ltd. 生产)、0.25%氯化钠和 0.32%碳酸钙,灭菌前 pH 7.4]的 250mL 锥形烧瓶中,在 28°C 摇动培养箱中培养两天得到种子培养物。再将该种子培养物(0.5mL)接种到含有 100mL 生产培养基[2%可溶性淀粉、2%葡萄糖、2%大豆粉(由味之素公司生产的 ESUSAN-MEAT)、0.5%酵母膏(由 Oriental Yeast Co., Ltd. 生产)、0.25%氯化钠和 0.32%碳酸钙,灭菌前 pH 7.4]的 500mL 锥形烧瓶中,在 28°C 摇动的培养箱中培养三天。

将所得到的各培养物(100mL/500mL 锥形烧瓶,10 个烧瓶)在 3000 rpm 转速下离心 10 分钟来收集细胞,并将细胞悬浮到 100mL 50mM 磷酸盐缓

冲液(pH 6.0)中。接下来,制备 100mg/mL 底物 11107B 物质的二甲基亚砷溶液,并各加入 0.5mL 该溶液。加入后,在 28°C 下振摇 24 小时进行转化。反应完成后,收集反应混合物并通过在 5000 rpm 转速下离心 20 分钟分成上清液和菌丝饼。上清液用 1 L 乙酸乙酯提取。菌丝饼用 500mL 甲醇提取,然后过滤得到甲醇提取物。蒸发该甲醇提取物以除去甲醇并用 1 L 乙酸乙酯提取。各乙酸乙酯层用水洗涤,用无水硫酸钠干燥,蒸发合并的有机层得到 937mg 活性级分粗品。活性级分粗品进行硅胶柱色谱(Kieselgel 60, 50g)并用 1200mL 乙酸乙酯和正己烷(90:10, v/v)的混合物洗脱得到 234mg 活性级分。所得到的活性级分在下列制备 HPLC 条件(C)下进行制备高效液相色谱(HPLC),所得到的洗脱液在下列分析 HPLC 条件(c)下通过 HPLC 进行分析。从所得到的含有 11107D 物质的级分中除去溶剂,得到 80mg 11107D 物质。

制备 HPLC 条件(C)

色谱柱: CAPCELL PAK C18 UG120 ϕ 30 $\times$ 250mm (由 SHISEIDO Co 生产.)

流速: 20mL/分钟

检测: 240 nm

洗脱剂: 乙腈/水 (30:70, v/v) 等度洗脱

分析 HPLC 条件(c)

色谱柱: CAPCELL PAK C18 SG120 ϕ 4.6mm $\times$ 250mm (由 SHISEIDO Co. 生产)

温度: 40°C

流速: 1mL/分钟

检测: 240 nm

洗脱剂: 乙腈/水 (35:65, v/v) 等度洗脱

保留时间: 11107D 物质 7.8 分钟

参考实施例 10

将通过参考实施例 9 描述的类似的方法获得的各 A-1545 菌株(FERM P-18944)培养物(100mL/500mL 锥形烧瓶, 10 个烧瓶)在 3000 rpm 转速下离心 10 分钟来收集细胞, 将细胞悬浮到 100mL 50mM 磷酸盐缓冲液(pH 6.0)中。接下来, 制备 100mg/mL 底物 11107B 的二甲基亚砷溶液, 并各加入 1mL 该溶液。加入后, 在 28°C 下振摇 24 小时进行转化。反应完成后, 收集反应混合物并通过在 5000 rpm 转速下离心 20 分钟分成上清液和菌丝饼。上清液用 1 L 乙酸乙酯提取。菌丝饼用 500mL 丙酮提取, 然后过滤得到丙酮提取物。蒸发丙酮提取物除去丙酮, 提取物用 1L 乙酸乙酯提取。各乙酸乙酯层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并脱水, 蒸发合并的有机层得到 945mg 活性级分粗品。活性级分粗品进行硅胶柱色谱(Kieselgel 60, 50g), 用 100mL 乙酸乙酯和正己烷(50:50; v/v)的混合物, 200mL 乙酸乙酯和正己烷(75:25; v/v)的混合物和 600mL 乙酸乙酯和正己烷(90:10; v/v)的混合物洗脱, 得到 463mg 活性级分。所得到的活性级分在实施例 4 所描述的制备 HPLC 条件(C)下进行制备高效液相色谱(HPLC), 所得到的洗脱液在实施例 4 所描述的分析 HPLC 条件下通过 HPLC 进行分析。除去所获得的含有 11107D 物质的级分中的溶剂, 得到 304mg 11107D 物质。