

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00806978.6

[51] Int. Cl.

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/335 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 2 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 100368415C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2000.5.1 [21] 申请号 00806978.6

[30] 优先权

[32] 1999.4.30 [33] DE [31] 19921086.1

[32] 1999.11.4 [33] DE [31] 19954228.7

[32] 2000.3.27 [33] DE [31] 10015836.6

[86] 国际申请 PCT/IB2000/000657 2000.5.1

[87] 国际公布 WO2000/066589 英 2000.11.9

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.30

[73] 专利权人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 乌尔里希·克拉尔

沃尔夫冈·施韦德

维尔纳·什库巴拉 贝恩德·比希曼

延斯·霍夫曼 罗斯玛丽·利希特纳

[56] 参考文献

WO - 9838192A1 1998.9.3

WO - 9907692A1 1999.2.18

审查员 刘文霞

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

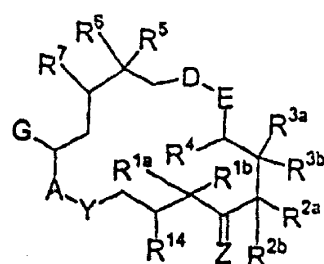
权利要求书 9 页 说明书 167 页

[54] 发明名称

6 - 链烯基 -、6 - 链炔基 - 和 6 - 环氧 -
EPOTHILONE 衍生物, 它们的制备方法及其用途

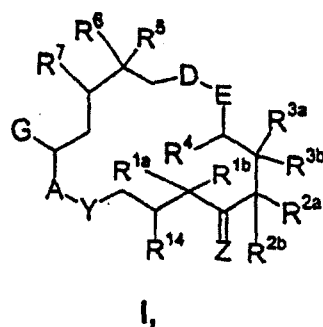
[57] 摘要

本发明描述了通式(I)的新的 6 - 链烯基和 6 - 链炔基 - epothilone 衍生物, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、A、Y、D、E、G、Y 和 Z 具有在说明书中指明的含义。该新的化合物通过稳定所形成的微管 (microtubuli) 而与微管蛋白相互作用。它们能够以时相专一的方式影响细胞分裂, 由此而发现其在治疗与细胞生长、分裂和/或增殖的需求相关的疾病或症状中的用途。因此该化合物适于治疗恶性肿瘤, 例如, 卵巢癌、胃癌、结肠癌、腺癌、乳腺癌、肺癌、头和颈癌、恶性黑色素瘤、急性淋巴细胞和粒细胞白血病。另外, 它们适于抗血管生成治疗和慢性炎症性疾病 (如牛皮癣、关节炎) 的治疗。还描述了该化合物的使用方法和制备方法。



(I)

1. 式 I 的埃坡霉素化合物,



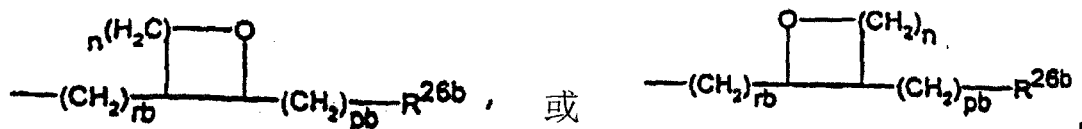
其中

R^{1a} 、 R^{1b} 代表氢或 C_1 - C_{10} 烷基;

R^{2a} 代表氢;

R^{2b} 代 表 $-(CH_2)_{rb}-C\equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$ 、

$-(CH_2)_{rb}-CH=CH-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,



n 为 0 至 5,

rb 为 0 至 4,

pb 为 0 至 3,

R^{3a} 代表氢,

R^{3b} 代表 OH 基团,

R^{14} 代表 OR^{14a} , 其中 R^{14a} 是氢,

R^4 代表氢或 C_1 - C_{10} 烷基;

R^{26b} 代表氢,

R^5 代表氢或 C_1 - C_{10} 烷基

R^6 、 R^7 一起为另外的键或氧原子,

G 代表基团 $X=CR^8$ -或者二环芳基,

R^8 代表氢、卤素或 C_1 - C_{10} 烷基,

X 代表 $CR^{10}R^{11}$,

其中

R^{10} 、 R^{11} 相同或不同，且代表氢；任选地被 N-氧化和/或
 C_1-C_{20} 烷基取代的杂环芳基，

D-E 代表基团 $-CH_2-CH_2-$ ，

A-Y 代表基团 $O-C(=O)$ ，

Z 代表氧原子。

2. 根据权利要求 1 的式 I 的化合物，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自代表甲基。

3. 根据权利要求 1 的式 I 的化合物，其中 G 是基团 $X=CR^8-$ ，其中 R^8 是卤素原子。

4. 根据权利要求 3 的化合物，其中 R^8 是氟原子。

5. 根据权利要求 1 的式 I 的化合物，其选自下列化合物：

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) -7, 11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(1R, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16S) -7, 11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四

甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四

甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四

甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四

甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四

甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯

基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基

-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/1R,3S(E),7S,10R(RS),11S,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2,3-环氧丙-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-N-氧化-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1S,3S(E),7S,10R(R或S),11S,12S,16R)-7,11-二羟基-10-(2,3-环氧丙-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-N-氧化-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1R,3S(E),7S,10R(R或S),11S,12S,16S)-7,11-二羟基-10-(2,3-环氧丙-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-N-氧化-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(S或R),11S,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2,3-环氧丙-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-N-氧化-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(R或S))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(S或R))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-7-(丙-2-烯-1-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-3-(1-氟-2-(2-甲基-4-噁唑基)乙烯基)-10-(丙-2-炔-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-3-(1-氟-2-(2-甲基-4-噁唑基)乙烯基)-10-(丙-2-炔-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-3-(1-氟-2-(2-甲基-4-噁唑基)乙烯基)-10-(丙-2-炔-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-3-(1-氟-2-(2-甲基-4-噁唑基)乙烯基)-10-(丙-2-炔-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1SR,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-二羟基-3-(1-氟-2-(2-甲基-4-(N-氧化)-噁唑基)乙烯基)-10-(丙-2-

炔-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-3-(2-甲基

- 苯并噻唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮。

6. 权利要求1的式I的化合物,其中 R^{2a} 是氢,且 R^{2b} 是烯丙基、丙-2-炔基、丁-3-炔基或丁-3-烯基。

7. 权利要求1的式I的化合物,其中 R^4 是甲基、乙基、丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

8. 权利要求1的式I的化合物,其中 R^5 是H或 C_{1-5} 烷基。

9. 权利要求1的式I的化合物,其中G是在二环中至少具有一个氮原子的二环杂芳基。

10. 权利要求9的化合物,其中G是2-甲基苯并噻唑-5-基或2-甲基苯并噻唑-5-基。

11. 权利要求1的式I的化合物,其中G是基团 $X = CR^8-$,其中 R^8 是 C_1-C_4 烷基、氢、F、Cl或Br;且X是 $CR^{10}R^{11}$,其中 R^{10} 和 R^{11} 中的一个为氢,而另一个是杂环芳基。

12. 权利要求11的化合物,其中所述杂环芳基是2-甲基噻唑-4-基或2-吡啶基。

13. 权利要求1的式I的化合物,其是(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮。

14. 药物组合物,其包含权利要求1的式I的化合物和至少一种药学可接受的辅剂或赋形剂。

15. 根据权利要求14的组合物,其形式为含有0.1-100 mg 权利要求1的式I的化合物的剂量单元。

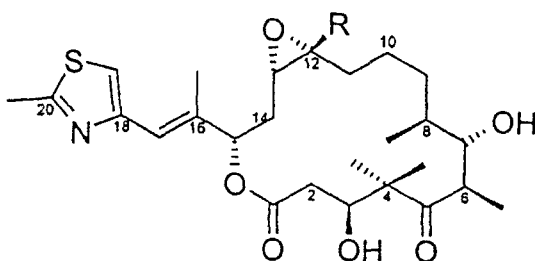
16. 权利要求 1 的式 I 的化合物制备用于治疗与细胞生长、分裂和/或增殖相关的疾病或症状的药物的用途。

17. 权利要求 16 的用途，其中所述药物为含有 0.1-100 mg 权利要求 1 的式 I 的化合物的剂量单元的形式。

6-链烯基-、6-链炔基-和 6-环氧-EPOTHILONE 衍生物，它们的 制备方法及其用途

发明背景

在例如 Angew.Chem.[Applied Chem.],1996,108,1671-1673 中，Höfle 等描述了分子式如下的天然物质 epothilone A (R=氢)和 epothilone B (R=甲基)的细胞毒性作用，



由于它们对乳腺细胞系和肠细胞系的体外选择性和它们与紫杉醇相比显著高的抗 P-糖蛋白-形成多药耐药肿瘤系的活性以及它们优于紫杉醇的物理性质，例如高 30 倍的水溶性，这种新的结构族特别有利地用于治疗恶性肿瘤的药物的开发。

天然物质无论在化学上还是在代谢上在药物的开发中都不足够稳定。为了消除这些缺点，必须对天然物质加以修饰。这样的修饰只有用全合成方法才可能进行，并且需要使天然物质广泛修饰成为可能的合成策略。结构变化的目的也是为了增加治疗范围。这可以通过提高作用的选择性和/或增加作用强度和/或降低不期望的毒副作用实现，如在 Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1998,95,9642-9647 中所描述的。

Schinzer 等在 Chem.Eur.J., 1996, 2, No.11, 1477-1482 和 Angew.Chem., 1997, 109, No.5, pp.543-544 中描述了 epothilone A 的全合成。Höfle 等在 WO 97/19086 中已描述了 epothilone 衍生物。这些衍生物从天然 epothilone A 或 B 开始而制备。同样, epothilone C 和 D (双键在碳原子 12 和 13 之间: epothilone C=脱氧 epothilone A; epothilone D=脱氧 epothilone B) 也被描述为实现这一目的的起始产物。

Nicolaou 等在 Angew.Chem.1997, 109, No.1/2, pp. 170-172 中描述了 epothilone 和 epothilone 衍生物的另一种合成。在 Nature, Vol.387, 1997, pp.268-272 中描述了 epothilone A 和 B 和几种 epothilone 类似物的合成; 在 J.Am.Chem.Soc., Vol.119, No.34, 1997, pp.7960-7973 中描述了 epothilone A 及其衍生物的合成, 以及 Nicolaou 等在 J.Am.Chem.Soc., Vol.119, No.34, 1997, pp.7974-7991 中描述了 epothilone A 和 B 和几种 epothilone 类似物的合成。

Nicolaou 等还在 Angew.Chem.1997, 109, No.19, pp. 2181-2187 中描述了使用可组合的固相合成制备 epothilone A。其中也描述了几种 epothilone B 类似物的合成。

在专利申请 WO 99/07692、WO 99/02514、WO 99/01124、WO 99/67252、WO 98/25929、WO 97/19086、WO 98/38192、WO 99/22461 和 WO 99/58534 中也描述了 epothilone 衍生物, 在某些情况下也包括 epothilone C 和 D。

在以前知道的 epothilone 衍生物中, 在 epothilone 骨架的 6 位碳原子 (见上面分子式) 上没有提供链烯基、链炔基或环氧基。

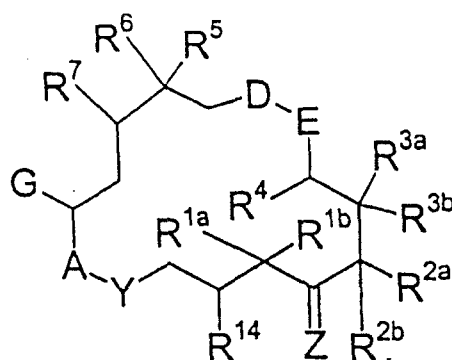
发明概述

本发明的目的是制备有用的新的 epothilone 衍生物, 它们

在化学上和代谢上都稳定以开发药物，并且在它们的治疗范围、它们的作用选择性和/或不期望的毒副作用和/或它们的作用强度方面优于天然衍生物。

在进一步研究说明书和所附权利要求书的基础上，本发明的其它目的和优点对本领域技术人员来说将变得明显。

本发明包括新的通式 I 的 epothilone 衍生物和化合物，

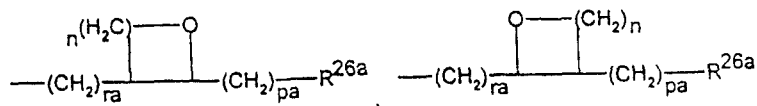


I,

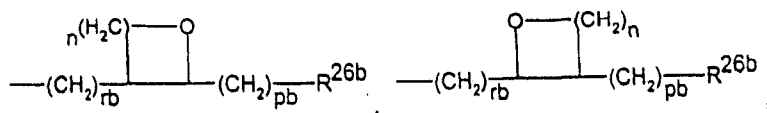
其中

R^{1a} 、 R^{1b} 相同或不同，且代表氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{12} 芳基或 C_7 - C_{20} 芳烷基，所有这些基团任选地被取代，或者一起的 $-(CH_2)_m-$ 基，其中 $m=1, 2, 3, 4$ 或 5 ，或者 $-(CH_2)-O-(CH_2)-$ 基，

R^{2a} 代表氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{12} 芳基或 C_7 - C_{20} 芳烷基，所有这些基团任选地被取代， $-(CH_2)_{ra}-C\equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$ 、 $-(CH_2)_{ra}-C=C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$



R^{2b} 代表 $-(CH_2)_{rb}-C\equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$ 、 $-(CH_2)_{rb}-C=C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$



n 为 0 至 5,

ra、rb 相同或不同，且为 0 至 4，

pa、pb 相同或不同，且为 0 至 3，

R^{3a} 代表氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₆-C₁₂ 芳基, 或 C₇-C₂₀ 芳烷基, 所有这些基团任选地被取代,

R^{14} 代表氢、 OR^{14a} 、Hal,

R^{3b} 代表 OH 或 OPG¹⁴,

R^4 代表氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{12} 芳基, 或 C_7 - C_{20} 芳烷基, 所有这些基团任选地被取代, Hal、 OR^{25} 、CN,

R^{25} 代表氢、保护基 PG^5 ,

R^{26a} 、 R^{26b} 相同或不同，且代表氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{12} 芳基，或 C_7 - C_{20} 芳烷基，所有这些基团任选地被取代， C_1 - C_{10} 酰基，或者，如果 pa 或 $pb > 0$ ，另外的基团 OR^{27} ，

R²⁷ 代表氢、保护基 PG⁶,

R⁵ 代表氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₆-C₁₂ 芳基、C₇-C₂₀ 芳烷基，所有这些基团任选地被取代，(CH₂)₆-T，

其中

s 代表 1、2、3 或 4,

T 代表 OR^{22} 或 Hal,

R^{22} 代表氢或保护基 PG^4 ,

R⁶、R⁷各自代表氢原子,或一起为另外的键(additional bone)或氧原子,

G 代表基团 $X=CR^8-$ 、二或三环芳基,

R⁸ 代表氢、卤素、CN、C₁-C₂₀ 烷基、C₆-C₁₂ 芳基、C₇-C₂₀ 芳

烷基，它们均可被取代，

X 代表氧原子、两个烷氧基团 OR^{23} 、可以为直链或支链的 C_2 - C_{10} -亚烷基- α, ω -二氧基、 H/OR^9 或基团 $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ ，

其中

R^{23} 代表任选地被取代的 C_1 - C_{20} 烷基，

R^9 代表氢或保护基 PG^x ，

R^{10} 、 R^{11} 相同或不同，且代表氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{12} 芳基，或 C_7 - C_{20} 芳烷基，所有这些基团任选地被取代，或者 R^{10} 和 R^{11} 与亚甲基碳原子相连一起代表 5-至 7-元碳环，

D-E 代表基团 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ，

A-Y 代表基团 $\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NR}^{29}-\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NR}^{29}-\text{SO}_2$ ，

R^{29} 代表氢、 C_1 - C_{10} 烷基，

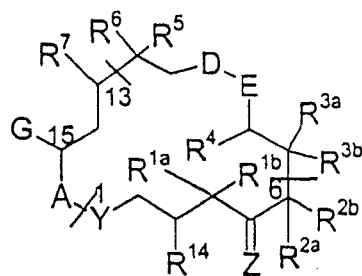
Z 代表氧原子或 H/OR^{12} ，

其中

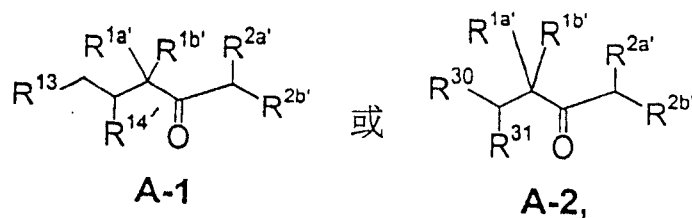
R^{12} 是氢或保护基 PG^z ，

Hal 代表卤素，优选为氟、氯、溴或碘。

新的 epothilone 衍生物和化合物的制备可以通过三部分碎片 A_f 、 B_f 和 C_f 的连接进行，该方法是本发明的另一方面。碎片间的界面如通式 I' 中的三个横线段所指明。



A 代表通式 A-1 或 A-2 的 C₁-C₆ 碎片 (epothilone 编号体系)



其中

R^{1a'}、R^{1b'}、R^{2a'}和 R^{2b'}具有在描述 R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}和 R^{2b}时所提到的含义, 并且

R¹³代表 CH₂OR^{13a}、CH₂-Hal、CHO、CO₂R^{13b}、COHal,

R^{14'}代表氢、R^{14a}、Hal、OSO₂R^{14b},

R^{13a}、R^{14a}代表氢、SO₂-烷基、SO₂-芳基、SO₂-芳烷基或一起为 -(CH₂)_o-基或一起为 CR^{15a}R^{15b}基,

R^{13b}、R^{14b}代表氢, 各自任选地被取代的 C₁-C₂₀ 烷基、C₆-C₁₂ 芳基、C₇-C₂₀ 芳烷基,

R^{15a}、R^{15b}相同或不同, 且代表氢、C₁-C₁₀ 烷基、芳基、C₇-C₂₀ 芳烷基或一起为 -(CH₂)_q基,

o 为 2 至 4,

q 为 3 至 6,

R³⁰代表氢,

R³¹代表羟基, 或者

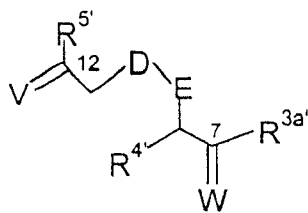
R³⁰、R³¹一起代表氧原子或 C₂-C₁₀ 亚烷基-α, ω-二氧基, 它可为直链或支链, 或者

R³⁰、R³¹独立地代表 C₁-C₁₀ 烷氧基,

包括所有的立体异构体和它们的混合物, 以及

R¹³、R^{14'}和 R³¹中的游离羟基可以被醚化或酯化, A-1 或 A-2 和 R¹³中的游离羰基可以被缩酮化、转化成烯醇醚或被还原, 且 A-1 或 A-2 中的游离酸基可以用碱转化成它们的盐。

B_f 代表下面通式的 C₇-C₁₂ 碎片 (epothilone 编号体系)



B_f

其中

D、E、R^{3a'}、R^{4'}和 R^{5'}具有在描述 D、E、R^{3a}、R⁴和 R⁵时所提到的含义，并且

申请时未提交

$R^{7'}$ 代表氢原子,

R^{20} 代表卤素、 N_3 、 NHR^{29} 、羟基、被保护的羟基 $O-PG^2$ 、被保护的氨基 $NR^{29}PG^2$ 、 C_1-C_{10} 烷基磺酰氧基, 任选地可以被全氟代, 任选地被 C_1-C_4 烷基、硝基、氯或溴取代的苯甲酰氧基、 $NR^{29}SO_2CH_3$ 基、 $NR^{29}C(=O)CH_3$ 基、 $CH_2-C(=O)-CH_3$ 基,

R^{21} 代表羟基、卤素、被保护的羟基 OPG^3 、卤化磷基 $PPh_3^+Hal^-$ (Ph =苯基; $Hal=F$ 、 Cl 、 Br 、 I), 磷酸酯基 $P(O)(OQ)_2$ ($Q=C_1-C_{10}$ 烷基或苯基) 或磷氧基 $P(O)Ph_2$ (Ph =苯基),

X 代表氧原子、两个烷氧基 OR^{23} 、可以为直链或支链的 C_2-C_{10} 亚烷基- α,ω -二氧基、 H/OR^9 或基团 $CR^{10}R^{11}$,

其中

R^{23} 代表 C_1-C_{20} 烷基,

R^9 代表氢或保护基 PG^3 ,

R^{10} 、 R^{11} 相同或不同, 且代表氢, 各自任选地被取代的 C_1-C_{20} 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_7-C_{20} 芳烷基, 或者 R^{10} 和 R^{11} 与亚甲基碳原子一起一般代表 5-至 7-元碳环。

作为烷基 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{26a} 、 R^{26b} 、 R^{28a} 、 R^{28b} 和 R^{29} , 具有 1—20 个碳原子的直链或支链烷基可以被考虑, 例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、庚基、己基和癸基。

烷基 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{26a} 、 R^{26b} 、 R^{28a} 和 R^{28b} 可以是全氟代的或者被 1—5 个卤素原子、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_6-C_{12} 芳基 (它可被 1-3 个卤素原子取代) 取代。

作为上面的和下面的芳基, 尤其是 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{26a} 、

R^{26b} 、 R^{28a} 和 R^{28b} ，以下基团是合适的例子：取代的和未取代的碳环或具有一个或多个杂原子的杂环基，如，例如、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、噁唑基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、噻唑基、苯并噻唑基和苯并噁唑基，它们可在一个或多个位置被卤素、OH、O-烷基、 CO_2H 、 CO_2 -烷基、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_{20} 烷基、 C_1-C_{20} 酰基、 C_1-C_{20} 酰氧基取代。

作为二与三环芳基 G 或 G'，以下基团是合适的：取代的和未取代的碳环或具有一个或多个杂原子的杂环基，例如，萘基、蒽基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并恶嗪基、苯并呋喃基、吲哚基、吲唑基、喹喔啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、噻吩并吡啶基、吡啶并吡啶基、苯并吡唑基、苯并三唑基、二氢吲哚基，它们可在一个或多个位置被卤素、OH、O-烷基、 CO_2H 、 CO_2 -烷基、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_{20} 烷基、 C_1-C_{20} 酰基、 C_1-C_{20} 酰氧基取代。

在 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{26a} 、 R^{26b} 、 R^{28a} 和 R^{28b} 中的芳烷基可以在环中包含多达 14 个的碳原子，优选为 6 至 10 个，在烷基链中包含 1 至 8 个碳原子，优选为 1 至 4 个碳原子。作为芳烷基，例如苯基、苯乙基、萘甲基、萘乙基、呋喃甲基、噻吩乙基和吡啶丙基是合适的。环可在一个或多个位置被卤素、OH、O-烷基、 CO_2H 、 CO_2 -烷基、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_{20} 烷基、 C_1-C_{20} 酰基、 C_1-C_{20} 酰氧基取代。

在通式 I 的 R^{30} 、 R^{31} 和 X 中包含的烷氧基在所有情况下含有 1 至 20 个碳原子，其中优选为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和叔丁氧基。

作为所有保护基 PG 的代表 (即，包括带有上标的那些基的每个 PG 基)，烷基-和/或芳基-取代的甲硅烷基、 C_1-C_{20} 烷基、可在环

中另外含有氧原子的 C_4-C_7 环烷基、芳基、 C_7-C_{20} 芳烷基、 C_1-C_{20} 酰基、芳酰基和 C_1-C_{20} 烷氧被提到。其它保护基在本领域是公知的并且可以如公知的被使用。

作为保护基 PG 的烷基、甲硅烷基和酰基，本领域技术人员所公知的基团是合适的。优选的是易于从相应的烷基和甲硅烷基醚上断裂的烷基或甲硅烷基，例如，甲氧甲基、甲氧乙基、乙氧乙基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基和烷基磺酰基与芳基磺酰基。作为酰基，例如，甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基、新戊酰基、丁酰基或苯甲酰基是合适的，它们可被氨基和/或羟基取代。

作为氨基保护基，本领域技术人员公知的基团是合适的。例如，Alloc-、Boc-、Z-、苄基、f-Moc、Troc、Stabase 或 Benzostabase 基可以被提到。

酰基 PG 可以含有 1 至 20 个碳原子，其中甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基和新戊酰基是优选的。

由 R^{1a} 和 R^{1b} 形成的亚烷基中的下标 m 优选代表 1、2、3 或 4。

对 R^{30} 、 R^{31} 、U、V、W 和 X 可能的 C_2-C_{10} 亚烷基- α,ω -二氧基优选是乙二醇缩酮或新戊基缩酮基。

根据本发明，下面提到的化合物是优选的：

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二

酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R),3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二

酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基 -16- (2- (2-吡啶基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7- (丁-3-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基 -10- (丁-3-烯-1-基) -3- (2- (2-吡啶基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16- (1-氟-2- (2-吡啶基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7- (丁-3-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基 -10- (丁-3-烯-1-基) -3- (1-氟-2- (2-吡啶基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16- (1-氯-2- (2-吡啶基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7- (丁-3-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基 -10- (丁-3-烯-1-基) -3- (1-氯-2- (2-吡啶基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基 -16- (1-甲基-2- (2-吡啶基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7- (2-环氧乙基-1-乙基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基-10- (2-环氧乙基-1-乙基) -3- (1-甲基-2- (2-吡啶基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-

5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-

8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-

8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-

8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-

10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基 - 10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基 - 16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基 - 10-(丁-3-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基 - 16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基 - 10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基 - 16-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基 - 10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基 - 16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四

甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,(10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲

基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基 -16- (1- 甲基-2- (2- 甲基噻唑-4-基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7- (丙-2-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基 -10- (丙-2-烯-1-基) -3- (1- 甲基-2- (2- 甲基噻唑-4-基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环 [14.1.0] 十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基 -16- (2- (2- 甲基噻唑-4-基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7- (丙-2-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基 -10- (丙-2-烯-1-基) -3- (2- (2- 甲基噻唑-4-基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环 [14.1.0] 十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16- (1-氟-2- (2- 甲基噻唑-4-基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7- (丙-2-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基 -10- (丙-2-烯-1-基) -3- (1-氟-2- (2- 甲基噻唑-4-基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环 [14.1.0] 十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16- (1-氯-2- (2- 甲基噻唑-4-基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7- (丙-2-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基 -10- (丙-2-烯-1-基) -3- (1-氯-2- (2- 甲基噻唑-4-基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环 [14.1.0] 十七烷-5, 9-二

酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-

10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基 -
10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-
8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二
酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基 -16-
(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四
甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二
羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-
4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]
十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基 -16-
(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-
(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二
羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯
基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-
5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基 -16-
(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲
基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二
羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-
基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十
七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基 -16-
(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲

基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-

2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基) -3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(环氧乙基甲基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-二羟基-10-(环氧乙基甲基) -3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(环氧乙基甲基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-二羟基-10-(环氧乙基甲基) -3-(2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(环氧乙基甲基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-二羟基-10-(环氧乙基甲基) -3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-

5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8-亚

丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-

10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11- 二羟基
-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯
基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十
七烷-5,9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4,8- 二羟基-16-(1-氟
-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基-9,13-二
甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11- 二羟基
-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯
基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十
七烷-5,9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4,8- 二羟基
-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙基
-9,13-二甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11- 二
羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯
基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十
七烷-5,9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4,8- 二羟基
-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5-亚丙
基-9,13-二甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11- 二
羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯
基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十
七烷-5,9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S) - 4,8- 二羟基-16-(2-甲基-
苯并噁唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-

基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-

苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(喹啉-2-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(喹啉-2-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(喹啉-2-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(喹啉-2-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(喹啉-2-

基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(喹啉-2-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(喹啉-2-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(喹啉-2-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(喹啉-2-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(喹啉-2-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-

基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-

苯并噻唑-5-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(喹啉-2-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(喹啉-2-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(喹啉-2-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(喹啉-2-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(喹啉-2-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(喹啉-2-基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羟基-16-(喹啉-2-基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11- 二 羟 基
-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(喹啉-2-基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4-
氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4, 8- 二 羟 基 -16-(喹啉-2-
基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环
十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11- 二 羟 基
-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(喹啉-2-基)-8, 8, 12, 16-四
甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-二羟基-16-(1-甲基
-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-炔
-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11- 二 羟 基
-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯
基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷
-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-二羟基-16-(2-(2-
吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-
环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11- 二 羟 基
-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-
四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8- 二 羟 基 -16-(1-氟
-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-炔
-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11- 二 羟 基
-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯

基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11- 二羟基 -
10- (丁 -3- 烯 -1- 基) -3- (1- 氟 -2- (2- 吡啶基) 乙烯基) -
8, 8, 12, 16- 四甲基 4- 氮杂 -17- 氧杂二环 [14.1.0] 十七烷 -5, 9-
二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8- 二羟基 -16- (1- 氯 -
2- (2- 吡啶基) 乙烯基) -1- 氮杂 -5, 5, 9, 13- 四甲基 -7- (丁 -3- 烯
-1- 基) -环十六 -13- 烯 -2, 6- 二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11- 二羟基 -
10- (丁 -3- 烯 -1- 基) -3- (1- 氯 -2- (2- 吡啶基) 乙烯基) -
8, 8, 12, 16- 四甲基 -4- 氮杂 -17- 氧杂二环 [14.1.0] 十七烷 -
5, 9- 二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8- 二羟基 -16-
(1- 甲基 -2- (2- 吡啶基) 乙烯基) -1- 氮杂 -5, 5, 9, 13- 四甲基 -7-
(2- 环氧乙基 -1- 乙基) -环十六 -13- 烯 -2, 6- 二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11- 二
羟基 -10- (2- 环氧乙基 -1- 乙基) -3- (1- 甲基 -2- (2- 吡啶基) 乙烯
基) -8, 8, 12, 16- 四甲基 -4- 氮杂 -17- 氧杂二环 [14.1.0] 十七烷
-5, 9- 二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8- 二羟基 -16-
(2- (2- 吡啶基) 乙烯基) -1- 氮杂 -5, 5, 9, 13- 四甲基 -7- (2- 环氧
乙基 -1- 乙基) -环十六 -13- 烯 -2, 6- 二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11- 二
羟基 -10- (2- 环氧乙基 -1- 乙基) -3- (2- (2- 吡啶基) 乙烯基) -
8, 8, 12, 16- 四甲基 -4- 氮杂 -17- 氧杂二环 [14.1.0] 十七烷 -
5, 9- 二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8- 二羟基 -16-
(1- 氟 -2- (2- 吡啶基) 乙烯基) -1- 氮杂 -5, 5, 9, 13- 四甲基 -7-

(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔

-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯

-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基-3-(2-(2-吡啶基)乙烯基))-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-

(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-

5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯

基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-

10-(丙-2-炔-1-基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-
8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-
5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-
2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-
(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-
10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-
8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-
5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-
2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-
(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-
10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-
8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-
5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲
基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-
7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-
10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯
基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷
-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-
(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-
2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基 - 10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基) - 8, 8, 12, 16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基 - 10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基) - 8, 8, 12, 16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基 - 10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基) - 8, 8, 12, 16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-

(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-

(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基) -1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环

[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(2-环氧乙基-1-乙基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(2-环氧乙基-1-乙基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-

10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11- 二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5-亚丙基-9, 13-二甲基-

7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲

基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七

烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基咪唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(2-(2-甲基咪唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基咪唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5-亚丙基-9,13-二甲基-7-(环氧乙基甲基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(环氧乙基甲基)-3-(1-氯-2-(2-甲基咪唑-4-基)乙烯基)-8,8-亚丙基-12,16-二甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-

8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基))-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-

10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基 - 10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基 - 10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基 - 10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-二羟基 - 10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基-16-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(3-甲基-丁-

2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-

(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

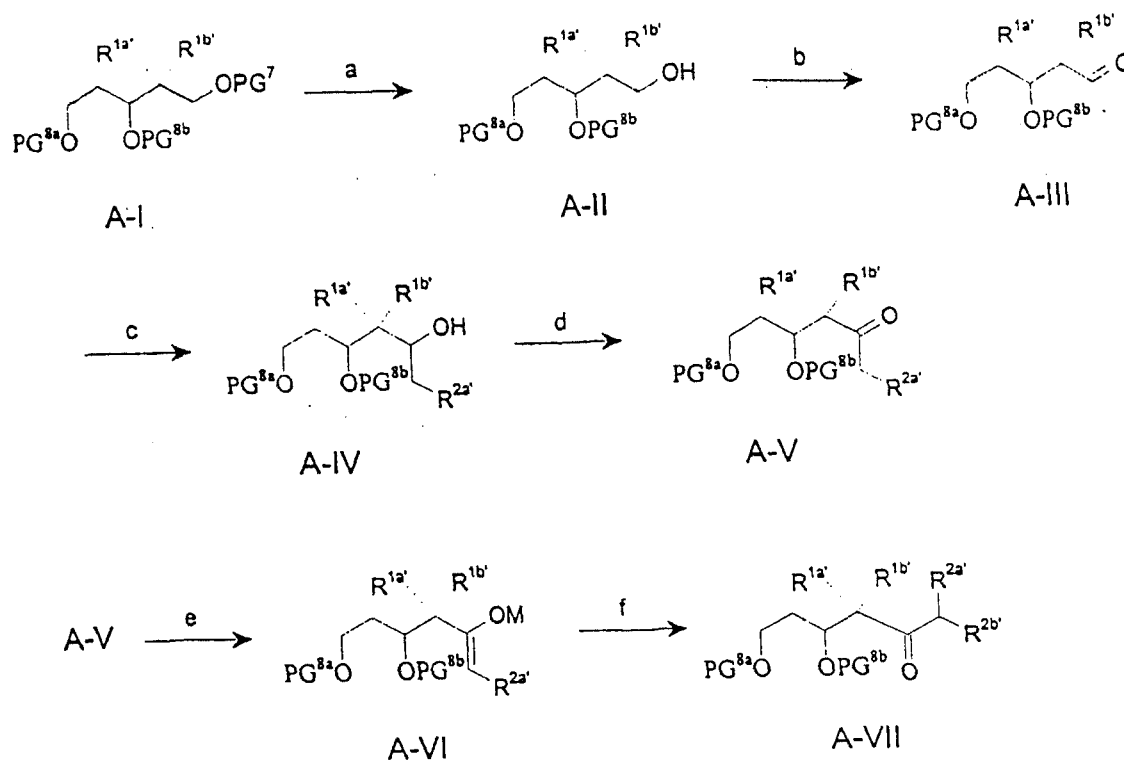
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-1-氮杂-5,5,9,13-四甲基-7-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羟基-10-(3-甲基-丁-2-烯-1-基)-3-(1-氯-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮

部分碎片 A_f 的制备:

通式 A-1 的部分碎片(合成组分)可以从 WO 99/07692 中描述的前体,例如 A-I 开始制备。这在简图 1 中通过实例进一步说明。

简图 1



步骤 a ($\text{A-I} \Rightarrow \text{A-II}$):

释放 A-1 中被 PG^7 保护的羟基。作为保护基 PG^7 ，上面描述的保护基和本领域技术人员公知的保护基，如，例如甲氧甲基、甲氧乙基、乙氧乙基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基、新戊酰基、丁酰基或苯甲酰基，是合适的。在例如，《有机合成中的保护基》，Theodora W.Green, John Wiley and Sons 有综述。

优选的是那些能在氟化物作用下断裂的保护基，如，例如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苄

基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基。

特别优选的是叔丁基二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基。

作为保护基 PG^{8a} 和 PG^{8b} ，在谈到 PG^7 时已提及的基团和 $-CR^{28a}R^{28b}$ 基是合适的，其中 R^{28a} 和 R^{28b} 可以相同或不同且代表氢、 C_1-C_{10} 烷基、芳基、 C_7-C_{20} 芳烷基。

优选的是那些 $-CR^{28a}R^{28b}$ 保护基，其中 R^{28a} 和 R^{28b} 代表 C_1-C_8 烷基，或者 R^{28a} 代表氢且 R^{28b} 代表芳基。

特别优选的是 $-C(CH_3)_2$ 基。

保护基 PG^7 根据本领域技术人员公知的方法被断裂。这是甲硅烷基醚，因此适于断裂的是与氟化物反应，例如，氟化四丁铵、氢氟化-吡啶复合物、氟化钾或稀无机酸的使用、催化量的酸的使用，例如，对甲苯磺酸、在醇溶液，优选在乙醇或异丙醇中的对甲苯磺酸-吡啶鎓盐、樟脑磺酸。

步骤 b ($A-II \Rightarrow A-III$):

伯醇 $A-II$ 氧化成醛 $A-III$ 根据本领域技术人员公知的方法进行。例如，可以提到用氯铬酸吡啶鎓、重铬酸吡啶鎓、三氧化铬-吡啶复合物的氧化，根据 Swern 或相关方法的氧化，例如使用在二甲亚砆中的草酰氯，使用 Dess-Martin 高碘烷 (periodinane)，使用氮氧化物，例如，在合适的催化剂例如在惰性溶剂中的过钨酸四丙铵的存在下的 N -甲基-吗啉- N -氧化物。优选的是根据 Swern 的氧化，以及使用过钨酸四丙铵的用 N -甲基-吗啉- N -氧化物的氧化。

步骤 c ($A-III \Rightarrow A-IV$):

醛 $A-III$ 到分子式 $A-IV$ 的醇的反应应用理论分子式 $M-CHR_2R^{2a'}$

的有机金属化合物进行, 其中, M 代表铟、一种碱金属, 优选为锂或二价金属 MX, 其中 X 代表卤素, 且基团 $R^{2a'}$ 具有上面提到的含义。作为二价金属, 镁和锌是优选的; 作为卤素, X 优选为氯、溴和碘。

步骤 d ($A-IV \Rightarrow A-V$):

仲醇 A-IV 氧化成酮 A-V 根据在步骤 b) 中提到的条件进行。优选的是使用过钨酸四丙铵的用 N-甲基-吗啉-N-氧化物的氧化。

步骤 e ($A-V \Rightarrow A-VI$):

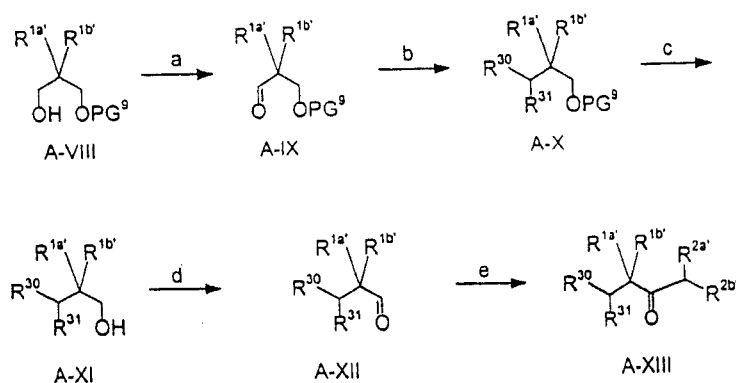
为了基团 $R^{2b'}$ 的任选的引入, 基团 $R^{2b'}$ 可以具有除了氢以外, 前面已经提到的含义, 通式 A-V 的酮用强碱, 例如优选为二异丙基酰胺锂(lithium diisopropylamide)被转化成烯醇化物, M 的含义为抗衡阳离子(counter-cation)。

步骤 f ($A-VI \Rightarrow A-VII$):

分子式 A-VI 的烯醇化物与通式 $X-R^{2b'}$ 的化合物反应, 其中 X 代表卤素或另一离去基团, 如烷基磺酸酯或芳基磺酸酯。作为卤素, X 优选为氯、溴和碘。

通式 A-2 的部分碎片(合成组分)可以通过公知的方法制备, 例如在 Angew.Chemie 1996,108,2976—2978 中描述的。简图 2 给出了另一种方法:

简图 2



步骤 a ($A-VIII \Rightarrow A-IX$) :

伯醇 A-VIII 氧化成醛 A-IX 根据简图 1, 步骤 b 中描述的方法进行。根据 Swern 的氧化和使用过钨酸四丙铵的用 N-甲基-吗啉-N-氧化物的氧化是优选的。

步骤 b ($A-IX \Rightarrow A-X$) :

A-IX 中的羰基可以根据本领域技术人员公知的方法被任选地转化成缩酮。

步骤 c ($A-X \Rightarrow A-XI$) :

在 A-X 中被 PG^9 保护的羟基被释放。作为保护基 PG^9 , 在简图 1, 步骤 a 中描述的保护基是合适的。优选的是那些能在氟化物的作用下被断裂的保护基, 例如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基。

特别优选的是叔丁基二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基。

步骤 d ($A-XI \Rightarrow A-XII$) :

伯醇 A-XI 氧化成醛 A-XII 根据简图 1, 步骤 b 中描述的方法进行。根据 Swern 的氧化和使用过钨酸四丙铵的用 N-甲基-吗啉-N-氧化物的氧化是优选的。

步骤 e ($A-XII \Rightarrow A-XIII$) :

基团 $R^{2a'}$ 和/或 $R^{2b'}$ 的引入和酮 A-XIII 的制备如简图 1 步骤 c 至 f 中所描述的方法进行。

部分碎片 B_f 的制备:

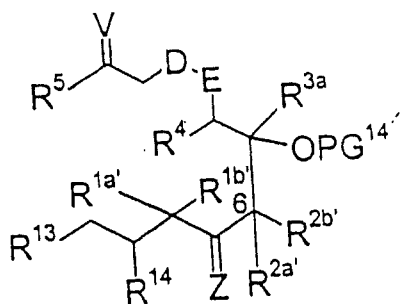
通式 B_f 的部分碎片 (合成组) 可以通过公知的方法制备, 如在 WO 99/07692 中所描述的方法。

部分碎片 C_f 的制备:

通式 C_f 的部分碎片 (合成组分) 可以如在 DE 197 51 200.3、DE 199 07 480.1 和 WO 99/07692 中以及在 PCT/EP00/01333 和实施例 21 中所述而制备。

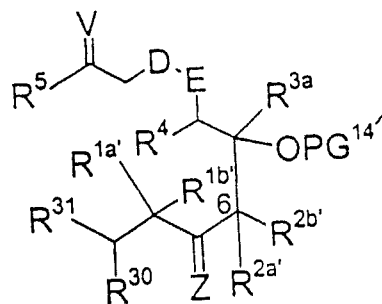
部分碎片 A_f 、 B_f 和 C_f 的制备和它们环化成 I 也类似于在 WO 99/07692 中描述的合成许多 epothilone 衍生物而进行, 区别在于已知衍生物的 6-位上没有不饱和基团。WO 99/07692 已经证实了下述合成根据本发明的化合物的合成原理的通用性。另外, 通式 A_f 、 B_f 和 C_f 的许多合成组分在 WO 99/07692 中得到描述, 用它们, 任选地以修饰的形式, 在根据本发明的在碳 6 上取代的情况中, 可以获得这里要求保护的通式 I 的其它化合物。通式 C_f 的合成组分, 其中作为 R^8 , 存在卤素原子, 特别是氟、氯或溴原子, 是 DE 199 07 480.1 以及 PCT/EP00/01333 的主题。

通式 AB 的部分碎片可以根据简图 3 给出的方法由上述碎片 A_f 和 B_f 获得,



AB-1

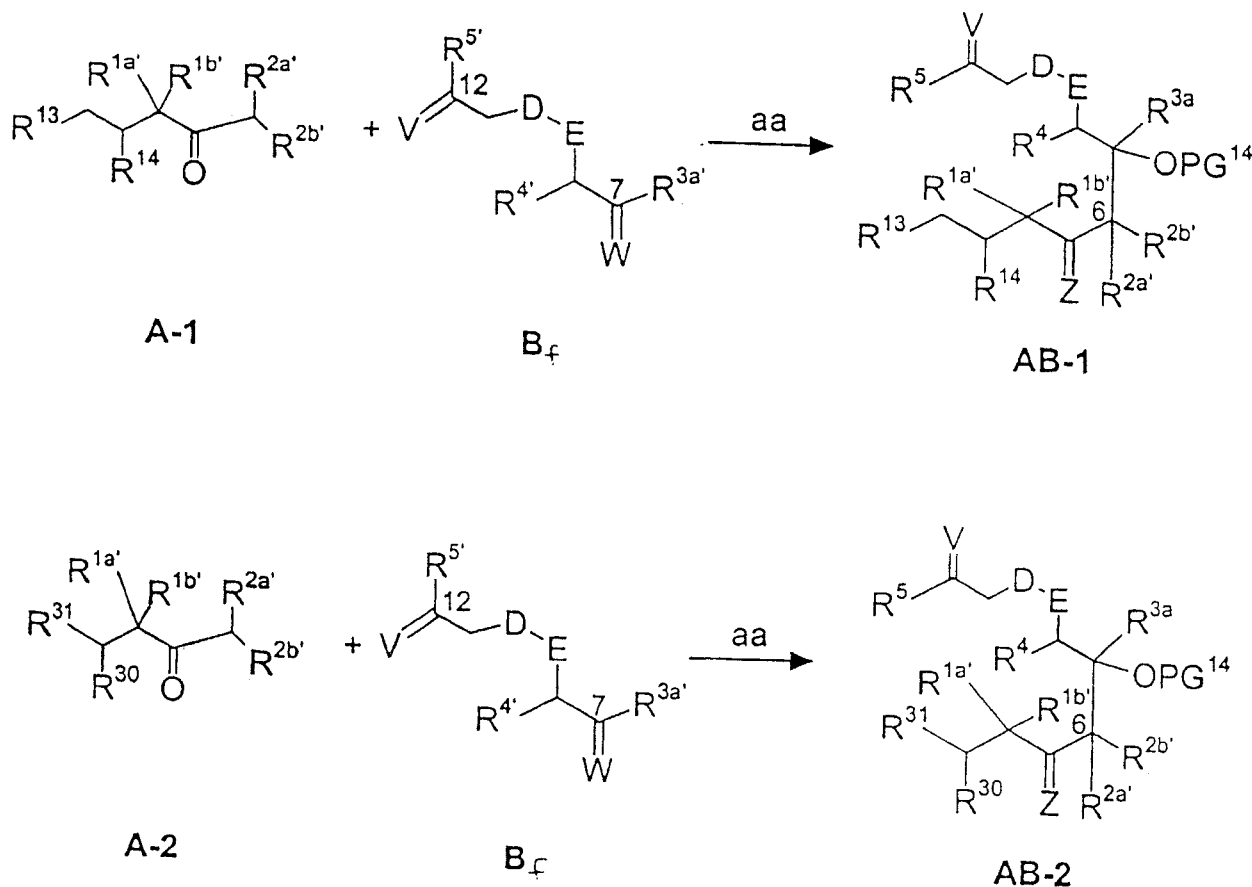
或



AB-2

其中 $R^{1a'}$ 、 $R^{1b'}$ 、 $R^{2a'}$ 、 $R^{2b'}$ 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 V 和 Z 具有已经提到的含义，且 PG^{14} 代表氢原子或保护基 PG 。

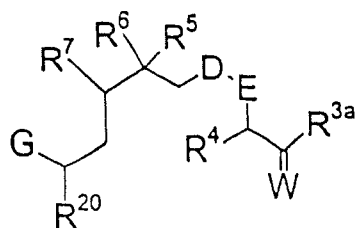
简图 3



步骤 aa ($A_f + B_f \Rightarrow AB$):

化合物 B_f ，其中 W 代表氧原子，且任选地存在的其它羰基是被保护的，用通式 A_f 的羰基化合物的烯醇化物被烷基化。烯醇化物通过强碱，例如二异丙基酰胺锂、六甲基二硅氮烷锂 (lithium hexamethyldisilazane) 在低温下作用而制备。

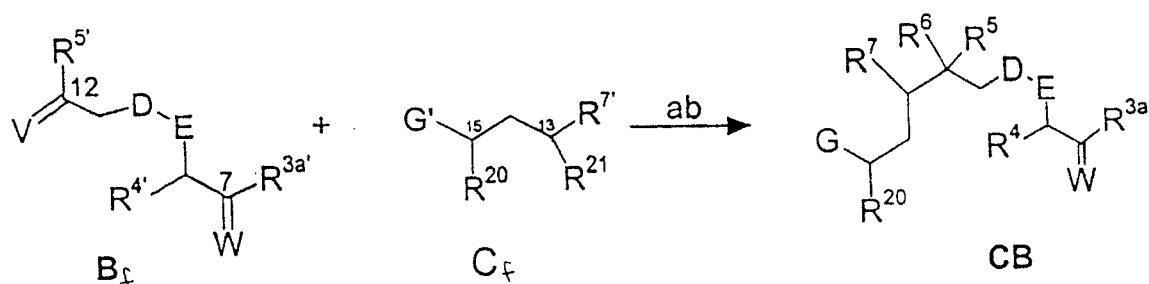
通式 BC 的部分碎片根据简图 4 给出的方法由前述碎片 B_f 和 C_f 获得，



BC,

其中 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{20} 、D、E、G 和 W 具有前面已经提到的含义。

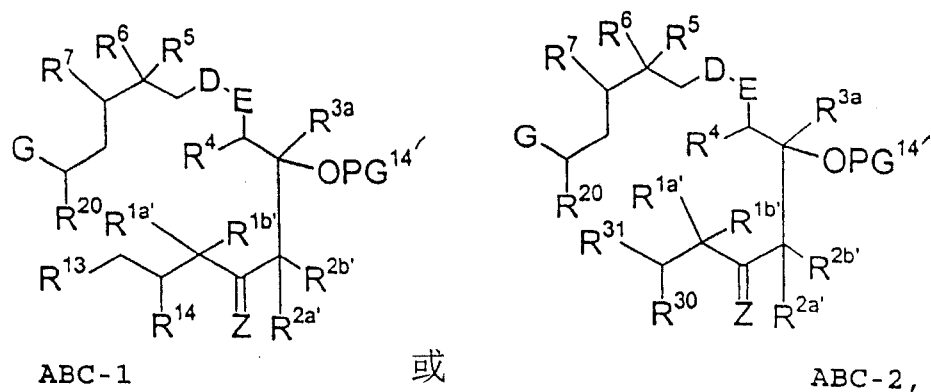
简图 4



步骤 ab ($B_f + C_f \Rightarrow BC$) :

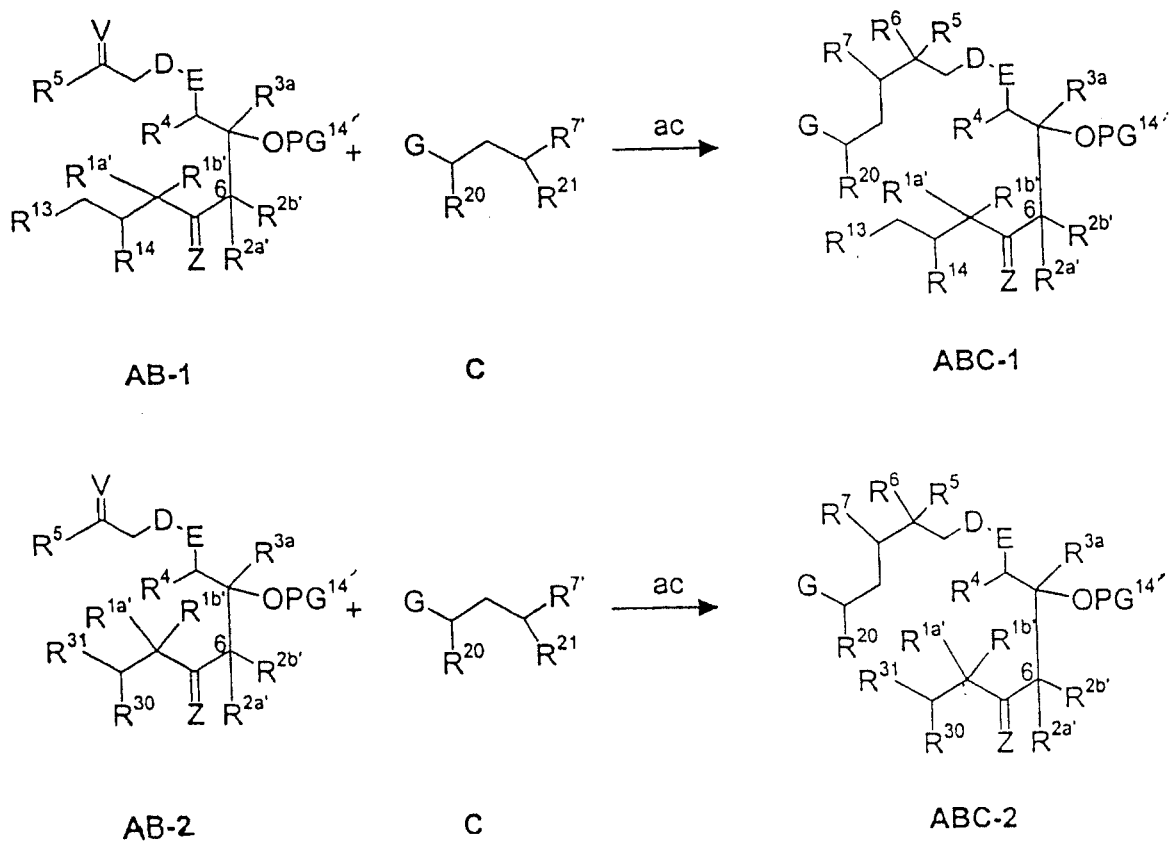
化合物 C, 其中 R^{21} 代表维蒂希盐, 且任选地存在的其它羰基是被保护的, 通过合适的碱, 例如正丁基锂、二异丙基酰胺锂、叔丁醇钾、六甲基二硅氮化(hexamethyldisilazide) 钠或锂被去除质子化, 并与化合物 B_f 反应, 其中 V 代表氧, 且 W 代表两个烷氧基 OR^{19} 、 C_2-C_{10} -亚烷基- α, ω -二氧基, 它可以是直链或支链的或具有 H/OR^{18} 。

通式 ABC ($AB+C_f$) 的部分碎片根据简图 5 和简图 6 给出的方法由前述碎片 AB 和 C 获得,



其中 $R^{1a'}$ 、 $R^{1b'}$ 、 $R^{2a'}$ 、 $R^{2b'}$ 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 D 、 E 、 G 和 Z 具有前面已经提到的含义，且 PG^{14} 代表氢原子或保护基 PG 。

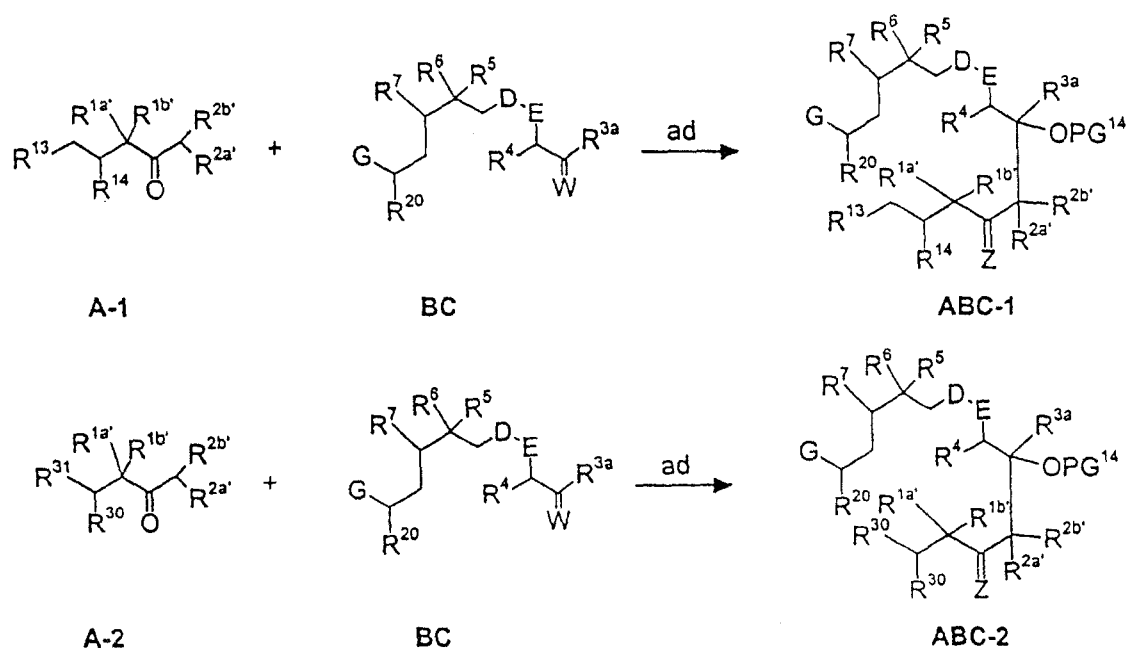
简图 5



步骤 ac ($AB + C_f \Rightarrow ABC$):

化合物 C_f , 其中 R^{21} 代表维蒂希盐, 其任选地存在的其它羰基任选地被保护, 通过合适的碱, 例如正丁基锂、二异丙基酰胺锂、叔丁醇钾、六甲基二硅氮化钠或锂被去质子化, 并与化合物 AB 反应, 其中 v 代表氧原子。

简图 6



步骤 ad ($A_f + BC \Rightarrow ABC$):

化合物 BC, 其中 W 代表氧原子, 且任选地存在的其它羰基是被保护的, 用通式 A_f 的羰基化合物的烯醇化物被烷基化。烯醇化物通过强碱, 例如二异丙基酰胺锂、六甲基二硅氮化锂在低温下作用而制备。

步骤 ae ($ABC-1 \Rightarrow I$):

化合物 ABC-1, 其中 R^{13} 代表羧酸 CO_2H , 且 R^{20} 代表羟基或氨基, 根据本领域技术人员公知形成大环内酯物或大环内酰胺的方法

反应成为分子式 I 的化合物, 其中 A-Y 代表 O-(C=O) 基或 NR^{29} -C(=O) 基。例如, 对于内酯形成优选的是在《有机合成试剂》, 第 16 卷, 第 353 页中描述的方法, 它使用 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (2,4,6-trichlorobenzoic acid chloride) 和合适的碱, 例如三乙胺、4-二甲基氨基吡啶、氢化钠。例如, 对于内酰胺形成优选的是氨基酸 (R^{13} 羧酸 CO_2H 和 R^{20} NHR^{29} 基) 和二苯基磷酰叠氮化物 (diphenylphosphorylazide) 在碱存在下的反应。

步骤 af ($\text{ABC}-1 \Rightarrow \text{I}$) :

化合物 ABC-1, 其中 R^{13} 代表基团 CH_2OH , 且 R^{20} 代表羟基, 可以用三苯膦和偶氮二酯, 例如偶氮二羧酸二乙酯, 被优选地反应成为分子式 I 的化合物, 其中 A-Y 代表 O- CH_2 基。

化合物 ABC, 其中 R^{13} 代表基团 $\text{CH}_2\text{-Hal}$ 或 $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{-烷基}$ 或 $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{芳基}$ 或 $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{-芳烷基}$, 且 R^{20} 代表羟基, 在用合适的碱, 例如氢化钠、正丁基锂、4-二甲基氨基吡啶、Hünig 碱、烷基六甲基二硅氮烷去质子化后, 可以被环化成分子式 I 的化合物, 其中 A-Y 代表 O- CH_2 基。

步骤 ag ($\text{ABC}-2 \Rightarrow 1$) :

化合物 ABC-2, 其中 R^{30} 和 R^{31} 一起代表氧原子, 且 R^{20} 代表 $\text{NR}^{29}\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 基, 可以通过强碱, 例如二异丙基酰胺锂、六甲基二硅氮烷锂的作用在低温下被环化成磺酰胺 I, 其中 A-Y 代表 $\text{NR}^{29}\text{SO}_2$ 基。

步骤 ah ($\text{ABC}-2 \Rightarrow 1$) :

化合物 ABC-2, 其中 R^{30} 和 R^{31} 一起代表氧原子, 且 R^{20} 代表 O-C(=O) CH_3 基, 可以通过强碱, 例如二异丙基酰胺锂或六甲基

二硅氮烷碱的作用在低温下被环化成内酯 I, 其中 A-Y 代表 $O-C(=O)$ 基。

步骤 ah ($ABC-2 \Rightarrow 1$):

化合物 ABC-2, 其中 R^{30} 和 R^{31} 一起代表氧原子, 且 R^{20} 代表 $CH_2C(=O)CH_3$ 基, 可以通过强碱, 例如二异丙基酰胺锂、六甲基二硅氮烷碱的作用在低温下被环化成内酯 I, 其中 A-Y 代表 $CH_2C(=O)$ 基。

R^{20} 的氨基的引入:

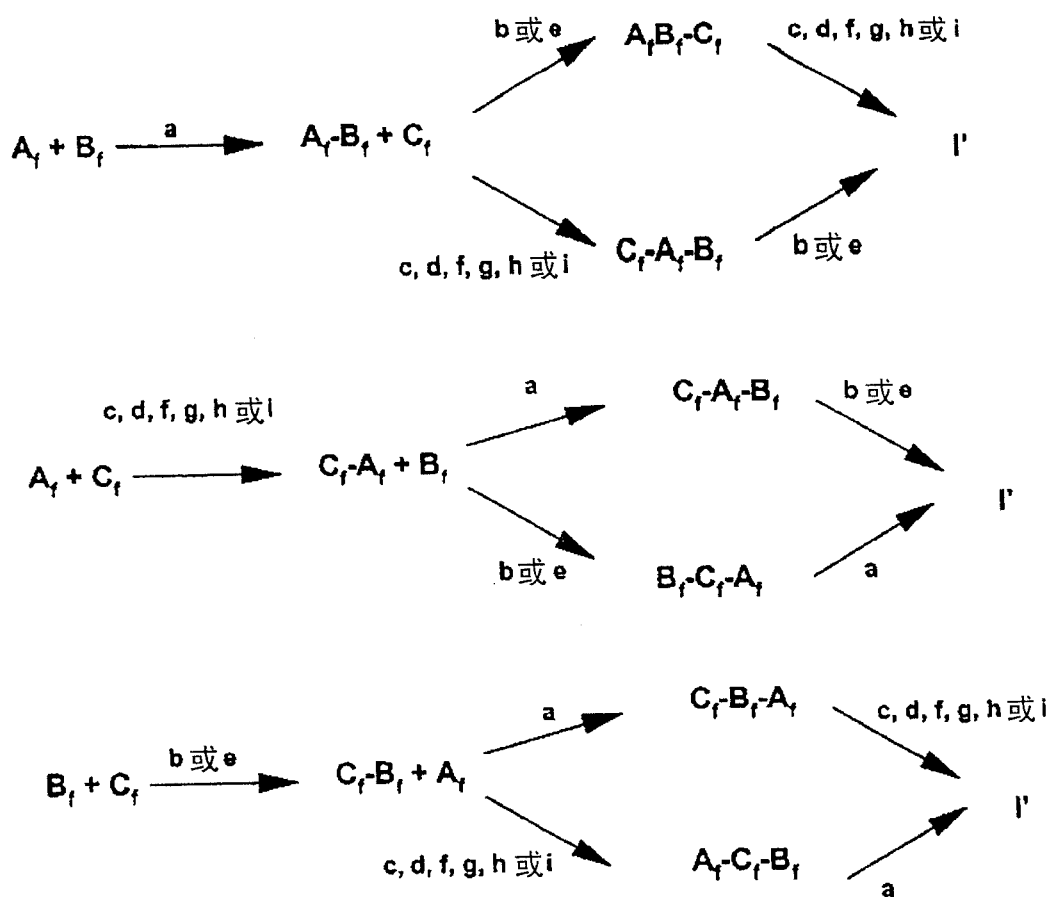
根据本领域技术人员公知的方法, 氨基 NHR^{29} 可以在 C_f -碎片、BC-碎片或 ABC-碎片阶段中被引入。优选的是从叠氮化物 ($R^{20}=N_3$) 的制备, 叠氮化物首先根据本领域技术人员公知的方法被转化成磷酰亚胺 (phosphaimine), 优选地使用磷, 例如三苯磷; 磷酰亚胺接着在水的存在下被转化成胺 ($R^{20}=NHR^{29}$), 为进一步的反应进程它任选地被保护。叠氮化物的引入可以在金属叠氮化物, 优选为叠氮化钠或叠氮化锡的存在下用 Mitsunobu 反应进行, 或者通过合适的离去基团, 例如氯、溴或碘原子、烷基磺酰氧基、全氟代烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基或芳烷基磺酰基被叠氮化物的取代进行。

所描述的组分 A_f 、 B_f 和 C_f 的灵活官能化也保证了偏离上述方法的连接顺序和导致组分 ABC 的连接顺序。这些方法列于下表中:

可能的连接	连接方法 a 至 e	前提
$A_f + B_f \Rightarrow A_f - B_f$	a: 羟醛 (见简图 3)	$Z=W=\text{氧}$
$B_f + C_f \Rightarrow B_f - C_f$	b: 维蒂希 (类似于简图) e: McMurry	$U=\text{氧}$, 且 $R^{21}=\text{维蒂希盐、氧化磷或磷酸酯}$ $U=V=\text{氧}$
$A_f + C_f \Rightarrow A_f - C_f$	c: 酯化 (例如 2,4,6-三氯苯甲酰氯和 4-二甲基氨基吡啶) d: 醚化 (例如根据 Mitsunobu) f: 酰胺形成 (例如在惰性溶剂中的碱的存在下用 $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$) g: 通过用强碱的羟醛反应的酮形成 h: 在强碱的存在下的磺酰胺形成 i: 在强碱的存在下酰胺的形成	$R^{13}=\text{CO}_2R^{13b}$ 或 COHal $R^{20}=\text{羟基}$ $R^{13}=\text{CH}_2\text{OH}$, 且 $R^{20}=\text{羟基或 OSO}_2\text{-烷基或 OSO}_2\text{-芳基或 OSO}_2\text{-芳烷基}$ $R^{13}=\text{CO}_2R^{13b}$ 或 COHal , 且 $R^{20}=\text{NHR}^{29}$ $R^{20}=\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 且 $R^{30}, R^{31}=\text{氧}$ $R^{20}=\text{NR}^{29}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 且 $R^{30}, R^{31}=\text{氧}$ $R^{20}=\text{NR}^{29}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ $R^{30}, R^{31}=\text{氧}$

根据这些方法, 组分 A_f 、 B_f 和 C_f 可以如简图 7 所显示连接:

简图 7



在 $I, A_f, B_f, C_f, AB, BC, ABC$ 中的游离羟基可以通过酯化或醚化进一步在功能上被修饰, 游离羰基通过缩酮化、烯醇醚形成或还原进一步在功能上被修饰。

本发明涉及这些化合物的所有立体异构体以及它们的混合物。

本发明还涉及这些化合物的所有前药配方, 即在体内释放通式 I 的生物活性成分的所有化合物。

新衍生物的生物作用和应用:

分子式 I 的新化合物是有价值的药学试剂。它们通过稳定所形成的微管而与微管蛋白相互作用, 从而能够以时相专一的方式影响

细胞分裂。因此，该化合物在治疗与细胞生长、分裂和/或增殖有关的疾病或症状中 useful。它们尤其适用于快速生长的肿瘤细胞，其生长很大程度上不受细胞间调节机制的影响。具有此类性质的活性成分，包括本发明的化合物，适于治疗恶性肿瘤。作为应用，可以提到，例如卵巢癌、胃癌、结肠癌、腺癌、乳腺癌、肺癌、头和颈癌、恶性黑素瘤、急性淋巴细胞和髓细胞白血病的治疗，特别是抵抗同此相关的肿瘤。根据本发明的化合物另外由于它们的性质适于抗血管生成治疗以及慢性炎性疾病，例如牛皮癣、多发性硬化或关节炎的治疗。本发明的化合物具有类似于上面讨论的已知 epothilone 衍生物的效用，但是具有上面和下面讨论的优点。如已知的 epothilone，新化合物可以通过类似于已知药物如紫杉醇的方式给予，但是被修饰以利用其特别优越的性质。

在其它实施方案中，为了避免细胞不受控制的增殖和/或为了更好的医学植入物的相容性，新化合物或含有它们的药物配方可以被施加或引入到为达到这些目的而使用的聚合物材料中。

根据本发明的化合物可以被单独使用或与其它原理和类型的可以在肿瘤治疗中使用的物质组合使用以实现附加或协同作用。例如，可以提到与下列物质的组合：

- 铂络合物，例如顺铂、卡铂，
- 嵌入物质，例如来自蒽环类的，如阿霉素，或来自蒽吡啶类的，如 C1-941，
- 与微管蛋白相互作用的物质，例如来自长春碱类的，如长春新碱、长春碱或来自紫杉烷 (taxane) 类的，如紫杉醇、泰索帝或来自大环内酯类的，如利索新 (rhizoxin) 或其它化合物，如秋水仙碱、combretastatin A-4、discodermolide 和它的类似物，
- DNA 拓扑异构酶抑制剂，例如喜树碱、依托泊苷、托泊替堪、

替尼泊苷,

- 叶酸-或嘧啶-抗代谢物, 例如洛美曲索、gemcitabin,
- DNA-烷基化化合物, 例如阿多来新、dystamycin A,
- 生长因子抑制剂(例如 PDGF、EGF、TGFb、GF 的抑制剂), 如生长抑素、舒拉明、铃蟾肽拮抗剂,
- 蛋白酪氨酸激酶或蛋白激酶 A 或 C 的抑制剂, 例如 erbstatin、金雀黄素、星状孢子素(staurosporine)、伊莫福新、8-Cl-cAMP,
- 来自抗孕激素类的抗激素, 例如米非司酮、奥那司酮或来自抗雌激素类的, 例如他莫昔芬, 或来自抗雄激素类的, 例如环丙孕酮(cyproterone acetate)
- 转移抑制化合物, 例如来自类花生酸类的, 例如 PGI₂、PGE₁、6-氧-PGE₁ 以及它们的更稳定的衍生物(例如伊洛前列素、西卡前列素、米索前列醇),
- 致癌的 RAS 蛋白的抑制剂, 它影响有丝分裂信号转导, 例如法尼基蛋白转移酶的抑制剂,
- 天然的或合成制备的抗体, 它们被控制对抗促进肿瘤生长的因子它们的受体, 如 erbB2 抗体。

本发明还涉及基于药学相容的化合物的药剂, 药学相容的化合物即在所使用的剂量下无毒的通式 I 的化合物, 任选地与常用佐剂和赋形剂一起。

在其它实施方案中, 根据本发明的化合物可以用脂质体封装或者被包含在 α -、 β -或 γ -环糊精包合物中。

根据本领域公知的植物制剂的方法, 根据本发明的化合物可以被加工成肠内、经皮、非胃肠或局部给药的药物制剂。它们可以以例如片剂、包衣片剂、凝胶胶囊剂、颗粒剂、栓剂、植入物、注射用无菌水溶液剂或油溶液剂、混悬剂或乳剂、油膏剂、乳膏剂和凝

胶的形式被给予。

在这种情况下，一种或多种活性成分或成分可以与常用于植物制剂的佐剂混合，如阿拉伯树胶、滑石、淀粉、甘露糖醇、甲基纤维素、乳糖，表面活性剂如吐温或 Myrj，硬脂酸镁，水或非水赋形剂，石蜡衍生物，清洁剂，分散剂，乳化剂，防腐剂和用于味道的矫正的矫味物质（例如轻油）。

发明因此还涉及药物组合物，其含有作为活性成分的至少一种根据本发明的化合物。剂量单元优选含有约 0.1—100 mg 活性成分。在人体中，根据本发明的化合物的剂量优选为每天约 0.1—1000 mg。

下面的实施例被用于更详细地说明本发明，但本发明并不局限于这些实施例。

上面或下面引用的所有申请、专利和出版物和相应的德国申请第 199 21 086.1 号，1999 年 4 月 30 日提交，以及第 199 54 228.7 号，1999 年 11 月 4 日提交均引入本文作参考。

实施例

无需进一步的细节，相信本领域技术人员运用前面的描述能够最大范围地利用本发明。因此，下面的优选的具体实施例仅作为说明性的而非以任何方式限制公开的其它部分。

在前面和下面的实施例中，所有的温度以未校正的摄氏度表示；而且，除非另有说明，所有部分和百分比均以重量计。

实施例 1

4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基) 乙烯基) - 1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基) - 环十六-13-烯-2, 6-二酮

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-羟基-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)-2,6,10,14-四甲基-3-氧-15-(2-吡啶基)-4-(丁-3-炔-1-基)-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷的制备; 变体 I:

实施例 1a

(3RS,4S)-4-(2-甲基-3-羟基-8-(三甲基硅烷基)-辛-7-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷

将 6.33g (34 mmol) 用类似于 DE 197 51 200.3 中描述的方法制备的 (4S)-4-(2-甲基-1-氧-丙-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷在 10 ml 无水四氢呋喃中的溶液在干燥氩气氛中一部分一部分地与总共 50 mmol 5-三甲基甲硅烷基-戊-4-炔-1-基-溴化镁在四氢呋喃中的溶液混合, 加热到 60°C 并搅拌 1.5 小时。将其倾入水中并用乙酸乙酯萃取几次。合并的有机萃取物用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 并用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后获得的残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 6.22 g (19 mmol, 56%) 可色谱分离的标题化合物的 3R-和 3S-差向异构体和 1.35g (4S)-4-(2-甲基-1-羟基-丙-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷, 它们都是无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.14 (9H), 0.73+0.88 (3H), 0.91 (3H), 1.28-1.93 (12H), 2.21-2.33 (2H), 3.40-3.72 (2H), 3.80-4.03 (3H) ppm.

实施例 1b

(4S)-4-(2-甲基-3-氧-8-(三甲基甲硅烷基)-辛-7-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷

将 6.22 g (19 mmol) 根据实施例 1a 制备的化合物的混合物

在 200 ml 无水二氯甲烷中的溶液与分子筛(4A, 约 20 丸)、4.01 g N-甲基-吗啉-N-氧化物、335 mg 过钨酸四丙铵混合, 并在 23℃ 于干燥氩气氛中搅拌 16 小时。将其蒸发浓缩, 所得粗产品在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 5.17 g (15.9 mmol, 84%) 标题化合物。其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 0.15 (9H), 1.07 (3H), 1.13 (3H), 1.28-1.36 (1H), 1.33 (3H), 1.41 (3H), 1.53-1.81 (3H), 2.22 (2H), 2.62 (2H), 3.85 (1H), 3.97 (1H), 4.06 (1H) ppm.

实施例 1c

(4S(4R, 5S, 6S, 10RS)) - 4 - (5-羟基-2,6-二甲基-3-氧-4-(4-(三甲基甲硅烷基)-丁-3-炔-1-基)-10-[[二苯基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(A) 和 (4S(4S, 5R, 6S, 10RS)) - 4 - (5-羟基-2,6-二甲基-3-氧-4-(4-(三甲基甲硅烷基)-丁-3-炔-1-基)-10-[[二苯基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(B)

将 1.33 ml 二异丙胺在 35 ml 无水四氢呋喃中的溶液在干燥氩气氛中冷却到 -30℃, 与 4.28 ml 2.4 摩尔正丁基锂在正己烷中的溶液混合, 另外搅拌 15 分钟。在 -78℃, 将 2.87 g (8.84 mmol) 根据实施例 1c 制备的化合物在 35 ml 四氢呋喃中的溶液逐滴加入, 反应 1 小时。接着, 将其与用类似于在 DE 197 51 200.3 中描述的方法合成的 3.93g (10.3 mmol) (2S, 6RS) - 2-甲基-6-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧)-庚醛在 35 ml 四氢呋喃中的溶液缓慢混合, 1 小时后将其倾入饱和氯化铵溶液中。用水将其稀释, 用乙酸乙酯萃取几次, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干

燥并真空蒸发浓缩。在硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统进行柱色谱后,除了起始物质外,还获得2.40 g (3.39 mmol, 38%) 标题化合物 A 和 1.52 g (2.15 mmol, 24%) 非对映异构体 B。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.16$ (9H), 0.83 (3H), 1.00 (3H), 1.02 (3H), 1.04 (9H), 1.10 - 1.77 (10H), 1.28 (3H), 1.31 (3H), 1.37 (3H), 1.83 - 2.03 (2H), 2.19 - 2.38 (2H), 3.52 (1H), 3.62 (1H), 3.78 - 3.92 (2H), 3.98 (1H), 4.23 (1H), 7.30 - 7.46 (6H), 7.67 (4H) ppm.

B 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.13$ (9H), $0.86+0.92$ (3H), 0.95 - 1.77 (16H), 1.03 (9H), $1.21+1.25$ (3H), 1.32 (3H), 1.40 (3H), 1.88 - 2.09 (2H), 2.26 (1H), 2.39 (1H), 3.29 - 3.54 (2H), 3.77 - 3.90 (2H), 3.96 (1H), 4.18 (1H), 7.31 - 7.46 (6H), 7.67 (4H) ppm.

实施例 1d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-二甲基-3-氧-4-(4-(三甲基甲硅烷基)-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)-丁-3-炔-1-基)-10-[[二苯基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷

将 2.35 g (3.32 mmol) 根据实施例 1c 制备的化合物 A 在 55 ml 无水二氯甲烷中的溶液在干燥氩气氛中与 3.04 ml 3,4-二氢-2H-吡喃、0.67 g 对甲苯磺酸混合,并在 23°C 搅拌 48 小时。将其倾入饱和碳酸氢钠溶液中,分离有机相,用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后,残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的混合物进行色谱分离。分离出 2.29 g (2.89 mmol, 87%) 标题化合物,其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.05$ (9H), 0.88 - 2.15 (28H),

1.03 (9H), 1.41 (3H), 1.59 (3H), 2.21-2.48 (1H),
3.31-4.53 (9H), 7.30-7.45 (6H), 7.69 (4H) ppm.

实施例 1e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-二甲基-10-羟基-3-氧-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)-4-(丁-3-炔-1-基)-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷

将 2.48 g (3.13 mmol) 根据实施例 1 d 制备的化合物在 25 ml 无水四氢呋喃中的溶液在干燥氩气氛中与 12.5 ml 氟化四丁铵在四氢呋喃中的 1 摩尔溶液混合,并在 23℃下搅拌 4 小时。将其与饱和碳酸氢钠溶液混合,用乙酸乙酯萃取几次,用饱和氯化钠溶液洗涤并用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后得到的残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 1.41 g (2.93 mmol, 94%) 标题化合物,其为无色油状物。

实施例 1f

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-二甲基-3,10-二氧-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)-4-(丁-3-炔-1-基)-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷

类似于实施例 1b,将 1.27 g (2.63 mmol) 根据实施例 1e 制备的化合物反应,在处理并纯化后,分离出 1.14 g (2.38 mmol, 91%) 标题化合物,其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.95-2.48 (29H), 0.98+1.01 (3H), 1.42 (3H), 2.13 (3H), 3.29-3.47 (2H), 3.64-4.04 (4H), 4.20+4.32 (1H), 4.39+4.50 (1H) ppm.

实施例 1g

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[二苯基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)-2,6,10,14-四甲基-3-氧-15-(2-吡啶基)-4-(丁-3-炔-1-基)-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷

将 2.87 g (3.57 mmol) 用类似于在 DE 197 51 200.3 中描述的方法制备的 (5E,3S)-[3-[[(1,1-二甲基乙基) 二苯基甲硅烷基] 氧]-4-甲基-5-(2-吡啶基)-戊-4-烯-1-基]-三苯基-碘化磷在 11 ml 无水四氢呋喃中的悬浮液在 0℃ 在干燥氩气氛中与 2.72 ml 1.6 M 正丁基锂在正己烷中的溶液混合并加热到 23℃。将 1.14 g (2.38 mmol) 根据实施例 1f 制备的化合物在 11 ml 四氢呋喃中的溶液缓慢逐滴加入红色溶液中，并搅拌 2 小时，倾入饱和氯化铵溶液并用乙酸乙酯萃取几次。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并真空蒸发浓缩。在硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统进行柱色谱后，除了 20% 起始物质外，还获得 860 mg (0.98 mmol, 41%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.82-2.41 (41H), 1.05 (9H), 2.00 (3H), 3.23-3.45 (2H), 3.60-4.02 (3H), 4.08-4.51 (3H), 4.92-5.24 (1H), 6.16-6.76 (1H), 6.92-7.08 (2H), 7.21-7.43 (6H), 7.49-7.72 (5H), 8.55 (1H) ppm.

实施例 1h; 变体 I: (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-羟基-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)-2,6,10,14-四甲基-3-氧-15-(2-吡啶基)-4-(丁-3-炔-1-基)-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷

类似于实施例 1b, 将 482 mg (550 μmol) 根据实施例 1g 制备的化合物反应, 在处理并纯化后, 分离出 256 mg (401 μmol , 73%)

标题化合物，其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 0.88-2.48 (35H), 1.42 (3H), 1.64+1.72 (3H), 2.08 (3H), 3.29-3.47 (2H), 3.64-4.04 (4H), 4.12-4.35 (2H), 4.41+4.51 (1H), 5.20 (1H), 6.59 (1H), 7.09 (1H), 7.23 (1H), 7.63 (1H), 8.60 (1H) ppm.

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-羟基-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)-2,6,10,14-四甲基-3-氧-15-(2-吡啶基)-4-(丁-3-炔-1-基)-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷的制备;变体 II:

实施例 1i

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[二苯基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-5-羟基-2,6,10,14-四甲基-3-氧-15-(2-吡啶基)-4-(4-(三甲基甲硅烷基)-丁-3-炔-1-基)-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(A)和

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[二苯基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-5-羟基-2,6,10,14-四甲基-3-氧-15-(2-吡啶基)-4-(4-(三甲基甲硅烷基)-丁-3-炔-1-基)-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(B)

类似于实施例 1c, 将 2.85 g (8.78 mmol) 根据实施例 1b 制备的化合物与 3.62 g (6.71 mmol) 用类似于 DE 197 51 200.3 中描述的方法制备的 (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-三甲基-9-[[二苯基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-1-氧-11-(2-吡啶基)-十一-6,10-二烯反应, 处理并纯化后, 除起始物质外, 还分离出 1.28g (1.48 mmol, 22%) 标题化合物 A 和 1.73g (2.00 mmol, 30%) 标题化合物 B, 它们均为无色油状物。

A 的 ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.13$ (9H), 0.86-2.52 (36H), 1.08 (9H), 1.42+1.58 (3H), 2.01 (3H), 3.32-4.85 (9H), 5.00 (1H), 6.23 (1H), 6.97-7.09 (2H), 7.21-7.45 (6H), 7.57 (1H), 7.61-7.75 (4H), 8.56 (1H) ppm.

B 的 ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.12$ (9H), 0.77-2.53 (36H), 1.08 (9H), 1.38+1.62 (3H), 2.00 (3H), 3.23-4.86 (9H), 5.02 (1H), 6.23 (1H), 6.96-7.09 (2H), 7.19-7.47 (6H), 7.53-7.76 (5H), 8.57 (1H) ppm.

实施例 1j

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[二苯基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧))-2,6,10,14-四甲基-3-氧-15-(2-吡啶基)-4-(4-(三甲基甲硅烷基)-丁-3-炔-1-基)-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷

类似于实施例 1d, 将 1.16 g (1.34 mmol) 根据实施例 1I 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 1.12 g (1.18 mmol, 88%) 标题化合物, 其为无色油状物。

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.13$ (9H), 0.86-2.52 (39H), 1.08 (9H), 2.01 (3H), 3.32-4.85 (9H), 5.00 (1H), 6.22 (1H), 6.96-7.09 (2H), 7.21-7.44 (6H), 7.56 (1H), 7.61-7.75 (4H), 8.56 (1H) ppm.

实施例 1h; 变体 II(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-羟基-5-(四氢-2H)-吡喃-2-基氧))-2,6,10,14-四甲基-3-氧-15-(2-吡啶基)-4-(丁-3-炔-1-基)-十一-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷

类似于实施例 1e, 将 1.12 g (1.18 mmol) 根据实施例 1j 制的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 654 mg (1.03 mmol, 87%) 标题化合物, 其为无色油状物。¹H-NMR 谱图的覆盖范围与实施例 1h, 变体 I 中描述的相同。

实施例 1k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-四羟基-4,4,8,12,16-五甲基-17-(2-吡啶基)-6-(丁-3-炔-1-基)-十七-12,16-二烯-5-酮

将 654 mg (1.03 mmol) 根据实施例 1h 制备的化合物在 27 ml 无水乙醇中的溶液在干燥氩气氛中和 588 mg 对甲苯磺酸一水合物混合, 并在 23°C 搅拌 3 小时。除去溶剂后, 残余物在细硅胶上用正己烷和乙酸乙酯的混合物进行色谱分离。分离出 484 mg (942 μmol, 91%) 标题化合物, 其为无色油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90+0.92 (3H), 1.07 (3H), 1.11-2.16 (14H), 1.29 (3H), 1.63+1.42 (3H), 2.00+2.02 (3H), 2.20-2.60 (4H), 2.98 (1H), 3.48-3.67 (2H), 3.78-3.93 (2H), 4.06-4.23 (3H), 5.16+5.24 (1H), 6.52+6.57 (1H), 7.11 (1H), 7.30 (1H), 7.66 (1H), 8.58 (1H) ppm。

实施例 1l

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-四-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4,4,8,12,16-五甲基-17-(2-吡啶基)-6-(丁-3-炔-1-基)-十七-12,16-二烯-5-酮

将 673 mg (1.31 mmol) 根据实施例 1k 制备的化合物在 37 ml 无水二氯甲烷中的溶液在干燥氩气氛中冷却到 -78°C, 与 2.14 ml

2,6-二甲基吡啶、2.41 ml 三氟甲烷磺酸-叔丁基二甲基甲硅烷酯混合,在2小时内加热到0℃,并再搅拌2小时。将其倾入饱和碳酸氢钠溶液中并用二氯甲烷萃取几次。合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥并真空蒸发浓缩。在硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统进行柱色谱后,分离出1.11g(1.29 mmol,99%)标题化合物,其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.01-0.12 (24H), 0.82-2.33 (55H), 1.08 (3H), 1.22 (3H), 1.60+1.68 (3H), 2.05 (3H), 3.22 (1H), 3.51-3.73 (2H), 3.81 (1H), 3.92 (1H), 4.11 (1H), 5.18 (1H), 6.47 (1H), 7.08 (1H), 7.22 (1H), 7.61 (1H), 8.59 (1H) ppm.

实施例 1m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-羟基-3,7,15-三-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4,4,8,12,16-五甲基-17-(2-吡啶基)-6-(丁-3-炔-1-基)-十七-12,16-二烯-5-酮

将1.10 mg(1.13 mmol)根据实施例11制备的化合物在14 ml 二氯甲烷和14ml 甲醇的混合物中的溶液在23℃在干燥氩气氛总中与312 mg 樟脑-10-磺酸(campher-10-sulfonic acid)混合,并搅拌2小时。将其倾入饱和碳酸氢钠溶液中并用二氯甲烷萃取几次。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并真空蒸发浓缩。在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统进行柱色谱后,分离出814 mg (950 μmol ,84%)标题化合物,其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.01-0.13 (18H), 0.83-2.33 (47H), 1.12 (3H), 1.23 (3H), 1.61+1.68 (3H), 2.05 (3H), 3.28 (1H), 3.68 (2H), 3.84 (1H), 4.02-4.18 (2H), 5.18 (1H), 6.48 (1H), 7.08 (1H), 7.22 (1H), 7.61 (1H), 8.60

(1H) ppm.

实施例 1n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-三-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4,4,8,12,16-五甲基-5-氧-17-(2-吡啶基)-6-(丁-3-炔-1-基)-十七-12,16-二烯醛(dienal)

将 0.129 ml 草酰氯在 6.3 ml 无水二氯甲烷中的溶液在干燥氩气氛中冷却到 -70°C ，与 209 μl 二甲亚砜、814 mg (950 μmol) 根据实施例 1m 制备的化合物在 6.3 ml 无水二氯甲烷中的溶液混合，搅拌 0.5 小时。接着，将其与 646 μl 三乙胺混合，在 -30°C 反应 1 小时，并与正己烷和饱和碳酸氢钠溶液混合。分离有机相，水相用正己烷再萃取几次，合并的有机相用水洗涤，用硫酸镁干燥。过滤并除去溶剂后获得的残余物不经纯化而进一步反应。

实施例 1o

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-三-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4,4,8,12,16-五甲基-5-氧-17-(2-吡啶基)-6-(丁-3-炔-1-基)-十七-12,16-二烯酸(A)和
(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-三-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4,4,8,12,16-五甲基-5-氧-17-(2-吡啶基)-6-(丁-3-炔-1-基)-十七-12,16-二烯酸(B)

将 852 mg (最多(max.) 950 μmol) 根据实施例 1n 制备的化合物在 23 ml 丙酮中的溶液冷却到 -30°C ，与 1.19 ml 标定的 8 N 铬硫酸(chromosulfuric acid)溶液混合并搅拌 1 小时。将其倾入由水和乙醚组成的混合物中，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤并用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后，残余物在细硅胶上用由正

己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 298 mg (342 μmol , 相对于实施例 11 中的离析物为 36%) 标题化合物 A 和 234 mg (269 μmol , 相对于实施例 11 中的离析物为 28%) 标题化合物 B, 它们均为无色油状物。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.02-0.15$ (18H), 0.81-0.99 (30H), 1.05-2.3 (15H), 1.12 (3H), 1.24 (3H), 1.71 (3H), 1.92 (3H), 2.38 (1H), 2.51 (1H), 3.27 (1H), 3.80 (1H), 4.17 (1H), 4.43 (1H), 5.23 (1H), 6.67 (1H), 7.18 (1H), 7.36 (1H), 7.72 (1H), 8.62 (1H) ppm。

B 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) of B: $\delta = -0.01-0.19$ (18H), 0.80-0.96 (30H), 1.00-2.45 (16H), 1.13 (3H), 1.27 (3H), 1.57 (3H), 1.94 (3H), 2.54 (1H), 3.28 (1H), 3.88 (1H), 4.13 (1H), 4.40 (1H), 5.12 (1H), 6.49 (1H), 7.18 (1H), 7.38 (1H), 7.71 (1H), 8.62 (1H) ppm。

实施例 1p

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-羟基-3,7-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4,4,8,12,16-五甲基-5-氧-17-(2-吡啶基)-6-(丁-3-炔-1-基)-十七-12,16-二烯酸

类似于实施离 1e, 将 298 mg (342 μmol) 根据实施例 1o 制备的化合物 A 反应, 处理后, 分离出 294 mg (最多 342 μmol) 标题化合物粗产品, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 1q

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二

酮

将 294 mg (最多 342 μmol) 根据实施离 1p 制备的化合物在由 2.6 ml 无水四氢呋喃和 30 ml 甲苯组成的混合物中的溶液在干燥氩气氛中与 284 μl 三乙胺、268 μl 2,4,6-三氯苯甲酰氯混合, 搅拌 20 分钟。在 4.5 小时内将该溶液逐滴加入 434 mg 4-二甲基氨基吡啶在 132 ml 甲苯中的溶液中, 并在 23°C 再搅拌 0.5 小时。将其蒸发浓缩, 转移入少量二氯甲烷中并在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 136 mg (184 μmol , 54%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.08 (3H), 0.13 (9H), 0.80-2.32 (12H), 0.85 (9H), 0.94 (9H), 0.99 (3H), 1.15 (3H), 1.24 (3H), 1.68 (3H), 2.13 (3H), 2.47 (1H), 2.59-2.89 (3H), 3.11 (1H), 4.00 (1H), 4.06 (1H), 5.00 (1H), 5.18 (1H), 6.57 (1H), 7.10 (1H), 7.26 (1H), 7.63 (1H), 8.60 (1H) ppm。

实施例 1r

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

将 20 mg (27 μmol) 根据实施离 1p 制备的化合物在 2 ml 无水四氢呋喃中的溶液在干燥氩气氛中一部分一部分地与总共 0.57 ml HF-吡啶络合物混合, 在 23°C 搅拌 24 小时。将其倾入饱和碳酸氢钠溶液中, 用二氯甲烷萃取几次, 合并的有机相用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后, 获得的残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的混合物通过色谱纯化。分离出 9.1 mg (17.9 μmol , 66%) 标题化合物的无色油状物和 mg 单甲硅烷醚(monosilylether)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.09$ (6H), 1.19-2.12 (11H), 1.38 (3H), 6.9 (3H), 2.06 (3H), 2.21-2.41 (3H), 2.50 (1H), 2.63 (1H), 2.68 (1H), 3.53 (1H), 3.70 (1H), 4.42 (1H), 4.59 (1H), 5.12 (1H), 5.22 (1H), 6.61 (1H), 7.13 (1H), 7.29 (1H), 7.68 (1H), 8.53 (1H) ppm。

实施例 2

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

实施例 2a

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) -4, 8-二-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基) 甲硅烷基] 氧] -16-(1-甲基-2-(2-吡啶基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

将 25 mg (34 μmol) 根据实施例 1q 制备的化合物在 3 ml 乙醇中的溶液与 25 μl 吡啶、在硫酸钡上的催化量的钯 (10%) 混合, 并在 1 个大气压的氢中氢化。过滤并除去溶剂后, 残余物在分析薄层板上通过色谱纯化。流动溶剂 (mobile solvent) 使用正己烷和乙酸乙酯的混合物。分离出 13 mg (18 μmol , 52%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = -0.10$ (3H), 0.06 (3H), 0.11 (6H), 0.80-2.20 (11H), 0.83 (9H), 0.92 (9H), 0.98 (3H), 1.12 (3H), 1.19 (3H), 1.67 (3H), 2.12 (3H), 2.43 (1H), 2.55-2.82 (3H), 3.07 (1H), 4.00 (1H), 4.03 (1H), 4.90-5.03 (3H), 5.18 (1H), 5.72 (1H), 6.57 (1H), 7.09

(1H), 7.25 (1H), 7.62 (1H), 8.59 (1H) ppm。

实施例 2b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1, 将 10.3 mg (14 μmol) 根据实施例 2a 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 5.7 mg (11 μmol , 80%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.04 (3H), 1.09 (3H), 0.25-2.38 (13H), 1.36 (3H), 1.70 (3H), 2.07 (3H), 2.48 (1H), 2.63 (1H), 2.74 (1H), 3.31 (1H), 3.69 (1H), 4.38 (1H), 4.61 (1H), 4.97 (1H), 5.02 (1H), 5.11 (1H), 5.19 (1H), 5.77 (1H), 6.60 (1H), 7.13 (1H), 7.29 (1H), 7.68 (1H), 8.54 (1H) ppm。

实施例 3

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

实施例 3a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-羟基-3,7-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4,4,8,12,16-五甲基-5-氧-17-(2-吡啶基)-6-(丁-3-炔-1-基)-十七-12,16-二烯酸

类似于实施例 1e, 将 234 mg (269 μmol) 根据实施例 1o 制备的化合物反应, 处理后, 分离出 229mg (最多 269 μmol) 标

题化合物粗产品，它不经纯化而进一步反应。

实施例 3b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1q，将 229 mg (最多 269 μmol) 根据实施例 3a 制备的化合物反应，处理并纯化后，分离出 112 mg (152 μmol , 56%) 标题化合物，其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.05 (3H), 0.11 (6H), 0.15 (3H), 0.80-2.30 (33H), 1.13 (3H), 1.21 (3H), 1.62 (3H), 2.61 (3H), 2.40-2.72 (4H), 3.10 (1H), 3.91 (1H), 4.46 (1H), 5.22 (1H), 5.30 (1H), 6.56 (1H), 7.09 (1H), 7.20 (1H), 7.62 (1H), 8.60 (1H) ppm。

实施例 3c

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1，将 72 mg (98 μmol) 根据实施例 3b 制备的化合物反应，处理并纯化后，分离出 32 mg (63 μmol , 64%) 标题化合物，其为无色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.00 (3H), 1.04 (3H), 1.30-2.71 (16H), 1.32 (3H), 1.61 (3H), 2.10 (3H), 3.63 (1H), 3.70 (1H), 3.86 (1H), 3.99 (1H), 4.48 (1H), 5.10 (1H), 5.41 (1H), 6.58 (1H), 7.13 (1H), 7.33 (1H), 7.68

(1H), 8.54 (1H) ppm。

实施例 4

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12-16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(A)和
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(B)

将 5 mg (10 μmol) 根据实施例 1 制备的化合物在 1 ml 二氯甲烷中的溶液在干燥氩气氛中在 -20°C 与 11.3 μl 20% 三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液和 5.6 mg 间氯过苯甲酸 (60%) 混合。在 -18°C 将其搅拌 18 小时，倾入饱和硫代硫酸钠溶液中，用二氯甲烷萃取几次，合并的有机萃取物用碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤，并用硫酸镁干燥。过滤并除去溶剂后得到的残余物在分析薄层板上通过色谱纯化。使用由二氯甲烷和乙醇组成的混合物作为流动溶剂和洗脱剂。分离出 1.3 g (2.5 μmol , 25%) 标题化合物 A (或 B) 和 2.0 mg (3.8 μmol , 39%) 标题化合物 B (或 A)，它们都是无色油状物。

A (或 B) 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.01 (3H), 1.07 (3H), 1.23-2.20 (13H), 1.30 (3H), 1.46 (3H), 2.10 (3H), 2.26 (1H), 2.40 (1H), 2.58 (1H), 2.82 (1H), 2.97 (1H), 3.63 (2H), 4.39 (1H), 5.22 (1H), 5.47 (1H), 6.61 (1H), 7.15 (1H), 7.28 (1H), 7.69 (1H), 8.55 (1H) ppm。

B (或 A) 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 0.98 (3H), 1.08 (3H), 1.27-2.19 (13H), 1.32 (3H), 1.43 (3H), 2.12 (3H), 2.30 (1H), 2.48 (1H), 2.70 (1H), 2.96 (1H), 3.15 (1H), 3.47

(1H), 3.57 (1H), 4.01 (1H), 4.49 (1H), 5.50 (1H), 6.67 (1H), 7.12 (1H), 7.27 (1H), 7.66 (1H), 8.58 (1H) ppm。

实施例 5

(1s, 3s(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) -7, 11- 二羟基 -10- (丁 - 3-烯-1-基) -3- (1-甲基-2- (2-吡啶基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基 -4, 17- 二氧杂二环 [14.1.0] 十七烷 -5, 9- 二酮 (A) 和 (1R, 3s(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16S) -7, 11- 二羟基 -10- (丁 - 3-烯-1-基) -3- (1-甲基-2- (2-吡啶基) 乙烯基) -8, 8, 12, 16-四甲基 -4, 17-二氧杂二环 [14.1.0] 十七烷 -5, 9-二酮 (B)

类似于实施例 4, 将 6.6 mg (13 μmol) 根据实施例 2 制备的化合物反应, 处理和纯化后, 分离出 1.4 mg (2.7 μmol , 20%) 标题化合物 A (或 B) 和 0.9 mg (1.7 μmol , 13%) 标题化合物 B (或 A), 它们都是无色泡沫。

A (或 B) 的 ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.00 (3H), 1.07 (3H), 1.21-2.05 (12H), 1.30 (3H), 1.40 (3H), 2.10 (3H), 2.16 (1H), 2.38 (1H), 2.57 (1H), 2.81 (1H), 2.97 (1H), 3.44 (1H), 3.63 (1H), 4.38 (1H), 4.98 (1H), 5.02 (1H), 5.28 (1H), 5.45 (1H), 5.77 (1H), 6.62 (1H), 7.18 (1H), 7.31 (1H), 7.71 (1H), 8.56 (1H) ppm。

B (或 A) 的 ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.94 (3H), 1.05 (3H), 1.18-2.17 (13H), 1.30 (3H), 1.38 (3H), 2.12 (3H), 2.48 (1H), 2.62 (1H), 2.95 (1H), 3.28 (1H), 3.30 (1H), 3.50 (1H), 3.96 (1H), 4.41 (1H), 4.95 (1H), 5.00 (1H), 5.52 (1H), 5.25 (1H), 6.73 (1H), 7.18 (1H), 7.33 (1H), 7.71 (1H), 8.58 (1H) ppm。

实施例 6

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(A)和
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-10-(丁-3-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(B)

类似于实施例 4, 将 14 mg (27 μmol) 根据实施例 3 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 7.8 mg (15 μmol , 55%) 标题化合物 A(或 B) 和 4.7 mg (9 μmol , 33%) 标题化合物 B(或 A), 它们都是无色泡沫。

A(或 B) 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.93$ (3H), 1.04 (3H), 1.23-2.19 (13H), 1.29 (3H), 1.42 (3H), 2.13 (3H), 2.28 (1H), 2.48-2.65 (2H), 2.71 (1H), 2.89 (1H), 3.57 (1H), 3.83 (1H), 4.36 (1H), 4.47 (1H), 5.51 (1H), 6.63 (1H), 7.12 (1H), 7.28 (1H), 7.67 (1H), 8.57 (1H) ppm。

B(或 A) 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.96$ (3H), 1.10 (3H), 1.21-2.18 (13H), 1.26 (3H), 1.40 (3H), 2.10 (3H), 2.29 (1H), 2.61 (2H), 2.86 (1H), 2.99 (1H), 3.58 (1H), 3.79 (2H), 4.37 (1H), 5.46 (1H), 6.61 (1H), 7.12 (1H), 7.26 (1H), 7.66 (1H), 8.57 (1H) ppm。

实施例 7

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丁-3-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 2a, 将 14 mg (27 μmol) 根据实施例 3 制备的

化合物反应，处理并纯化后，分离出 4.1 mg (8 μmol , 29%) 标题化合物，其为无色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 0.98 (3H), 1.02 (3H), 1.30 (3H), 1.36-2.68 (16H), 1.61 (3H), 2.09 (3H), 3.43 (1H), 3.70 (1H), 4.17 (1H), 4.45 (1H), 4.94 (1H), 5.00 (1H), 5.09 (1H), 5.39 (1H), 5.72 (1H), 6.58 (1H), 7.12 (1H), 7.35 (1H), 7.67 (1H), 8.52 (1H) ppm.

实施例 8

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(A) 和 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-10-(丁-3-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(B)

类似于实施例 4，将 4.1 mg (8 μmol) 根据实施例 7 制备的化合物反应，处理并纯化后，分离出 1.7 mg (3.2 μmol , 40%) 标题化合物 A(或 B) 和 0.4 mg (0.8 μmol , 9%) 标题化合物 B(或 A)，它们都是无色泡沫。

A(或 B) 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 0.91 (3H), 1.02 (3H), 1.13-2.17 (15H), 1.28 (3H), 1.38 (3H), 2.11 (3H), 2.53 (2H), 2.87 (1H), 2.96 (1H), 3.38 (1H), 3.78 (1H), 4.35 (1H), 4.37 (1H), 4.95 (1H), 5.00 (1H), 5.50 (1H), 5.76 (1H), 6.64 (1H), 7.12 (1H), 7.30 (1H), 7.67 (1H), 8.57 (1H) ppm.

B(或 A) 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 0.92 (3H), 1.09 (3H), 1.18-2.13 (15H), 1.26 (3H), 1.38 (3H), 2.08 (3H),

2.49-2.60 (2H), 2.85-2.99 (2H), 3.39 (1H), 3.72 (1H), 3.89 (1H), 4.28 (1H), 4.92-5.06 (2H), 5.45 (1H), 5.76 (1H), 6.60 (1H), 7.12 (1H), 7.26 (1H), 7.68 (1H), 8.57 (1H) ppm.

实施例 9

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) -4, 8- 二羟基 -16- (1- 甲基 -2- (2-甲基噻唑-4-基) 乙烯基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7- (丙-2-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮

实施例 9a

(3RS, 4S) -4- (2-甲基-3-羟基-庚-6-烯-2-基) -2, 2-二甲基-[1, 3]二噁烷

类似于实施例 1a, 将 5.5 g (30 mmol) 用类似于 DE 197 51 200.3 中描述的方法制备 (4S) -4- (2-甲基-1-氧-丙-2-基) -2, 2-二甲基-[1, 3]二噁烷与丁-3-烯-1-基-溴化镁反应, 处理并纯化后, 分离出 3.84 g (15.8 mmol, 53%) 标题化合物, 其为无色油状物。

实施例 9b

(4S) -4- (2-甲基-3-氧-庚-6-烯-2-基) -2, 2-二甲基-[1, 3]二噁烷

类似于实施例 1b, 3.84 g (15.8 mmol) 根据实施例 9a 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 3.0 g (12.5 mmol, 79%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.07 (3H), 1.14 (3H), 1.33 (4H), 1.41 (3H), 1.62 (1H), 2.29 (2H), 2.60 (2H), 3.86 (1H),

3.97 (1H), 4.05 (1H), 4.96 (1H), 5.02 (1H), 5.81 (1H) ppm.

实施例 9c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-5-羟基-2,6,10,14-四甲基-3-氧-15-(2-甲基噻唑-4-基)-4-(丙-2-烯-1-基)-十五-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(A)和

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-5-羟基-2,6,10,14-四甲基-3-氧-15-(2-甲基噻唑-4-基)-4-(丙-2-烯-1-基)-十五-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(B)

类似于实施例 1c, 将 2.07 g (8.61 mmol) 根据实施例 9b 制备的化合物和 2.01 g (4.61 mmol) 用类似于 DE 197 51 200.3 中描述的方法制备的 (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-三甲基-9-[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-1-氧-11-(2-甲基噻唑-4-基)-十一-6,10-二烯反应, 处理并纯化后, 除起始物质外, 还分离出 995 mg (1.47 mmol, 32%) 标题化合物 A 和 784 mg (1.16 mmol, 25%) 标题化合物 B, 它们都是无色油状物。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.01 (3H), 0.07 (3H), 0.85 (3H), 0.90 (9H), 0.98 (3H), 1.00-2.33 (12H), 1.23 (3H), 1.33 (3H), 1.39 (3H), 1.60+1.67 (3H), 2.00 (3H), 2.46 (1H), 2.72 (3H), 2.99 (1H), 3.34 (1H), 3.49 (1H), 3.87 (1H), 3.98 (1H), 4.09 (1H), 4.13 (1H), 4.98 (1H), 5.03 (1H), 5.13 (1H), 5.71 (1H), 6.44 (1H), 6.93 (1H) ppm.

B 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.00 (3H), 0.03 (3H), 0.88 (9H), 0.94 (3H), 1.03-1.72 (7H), 1.08 (3H), 1.17 (3H),

1.31 (3H), 1.39 (3H), 1.60+1.68 (3H), 1.89-2.08 (2H), 1.99 (3H), 2.17-2.51 (4H), 2.71 (3H), 2.74+2.87 (1H), 3.31 (1H), 3.57 (1H), 3.84 (1H), 3.95 (1H), 4.03-4.17 (2H), 4.98 (1H), 5.03 (1H), 5.13 (1H), 5.73 (1H), 6.64 (1H), 6.92 (1H) ppm。

实施例 9d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-1,3,7-三羟基-4,4,8,12,16-五甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-6-(丙-2-烯-1-基)-十七-12,16-二烯-5-酮

类似于实施例 1k, 将 1.33 g (1.97 mmol) 根据实施例 9c 制备的化合物 A 反应, 处理并纯化后, 分离出 1.02 g (1.60 mmol, 81%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.01 (3H), 0.07 (3H), 0.89 (12H), 1.00-2.38 (12H), 1.40+1.07 (3H), 1.23+1.25 (3H), 1.60+1.68 (3H), 1.97+1.99 (3H), 2.52 (1H), 2.67-2.89 (1H), 2.73+2.77 (3H), 3.01 (1H), 3.33 (1H), 3.40-3.53 (1H), 3.74-3.93 (3H), 4.03-4.19 (2H), 5.00 (1H), 5.06 (1H), 5.10+5.20 (1H), 5.71 (1H), 6.42 (1H), 6.93 (1H) ppm。

实施例 9e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-四-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4,4,8,12,16-五甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-6-(丙-2-烯-1-基)-十七-12,16-二烯-5-酮

类似于实施例 11, 将 1.02 g (1.60 mmol) 根据实施例 9d

制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 1.46 g (1.49 mmol, 93%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.00-0.11 (24H), 0.83-0.98 (39H), 1.01-1.62 (8H), 1.07 (3H), 1.20 (3H), 1.59+1.67 (3H), 1.97 (1H), 2.00 (3H), 2.19-2.34 (3H), 2.48 (1H), 2.72 (3H); 3.13 (1H), 3.57 (1H), 3.67 (1H), 3.78 (1H), 3.87 (1H), 4.09 (1H), 4.93 (1H), 4.99 (1H), 5.15 (1H), 5.77 (1H), 6.64 (1H), 6.91 (1H) ppm。

实施例 9f

(3S, 6R, 7S, 8S, 12E/Z, 15S, 16E)-1-羟基-3, 7, 15-三-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4, 4, 8, 12, 16-五甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-6-(丙-2-烯-1-基)-十七-12, 16-二烯-5-酮

类似于实施例 1m, 将 1.45 g (1.48 mmol) 根据实施例 9e 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 1.19 g (1.37 mmol, 93%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.01-0.14 (18H), 0.82-0.97 (30H), 1.04-1.70 (7H), 1.09 (3H), 1.19 (3H), 1.59+1.68 (3H), 1.84-2.08 (3H), 2.00 (3H), 2.18-2.36 (3H), 2.47 (1H), 2.71 (3H), 3.13 (1H), 3.66 (2H), 3.80 (1H), 4.40 (1H), 4.10 (1H), 4.96 (1H), 5.01 (1H), 5.14 (1H), 5.77 (1H), 6.46 (1H), 6.92 (1H) ppm。

实施例 9g

(3S, 6R, 7S, 8S, 12E/Z, 15S, 16E)-3, 7, 15-三-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4, 4, 8, 12, 16-五甲基-17-

(2-甲基噻唑-4-基)-5-氧-6-(丙-2-烯-1-基)-十七-12,16-二烯醛

类似于实施例 1n, 将 1.18 g (1.37 mmol) 根据实施例 9f 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 1.25 g (最多 1.37 mmol) 标题化合物, 其为黄色油状物, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 9h

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-三-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4,4,8,12,16-五甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-5-氧-6-(丙-2-烯-1-基)-十七-12,16-二烯酸(A) 和 (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-三-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4,4,8,12,16-五甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-5-氧-6-(丙-2-烯-1-基)-十七-12,16-二烯酸(B)

类似于实施例 1o, 将 1.25 g (最多 1.37 mmol) 根据实施例 9g 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 302 mg (0.34 mmol, 25%) 标题化合物 A 和 230 mg (0.26 mmol, 19%) 标题化合物 B, 它们都是无色油状物。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.02-0.15$ (18H), $0.82-0.97$ (30H), $1.05-2.53$ (14H), 1.12 (3H), 1.17 (3H), 1.70 (3H), 1.96 (3H), 2.71 (3H), 3.17 (1H), 3.72 (1H), 4.16 (1H), 4.37 (1H), 4.94 (1H), 4.99 (1H), 5.20 (1H), 5.73 (1H), 6.66 (1H), 6.93 (1H) ppm。

B 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.03-0.15$ (18H), $0.81-0.95$ (30H), $1.01-2.50$ (13H), 1.12 (3H), 1.18 (3H), 1.57 (3H), 1.95 (3H), 2.60 (1H), 2.70 (3H), 3.22 (1H), 3.79 (1H), 4.08 (1H), 4.32 (1H), 4.94 (1H), 5.00 (1H), 5.11 (1H), 5.74 (1H), 6.46 (1H), 6.93 (1H) ppm。

实施例 9i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-15-羟基-4,4,8,12,16-五甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-5-氧-6-(丙-2-烯-1-基)-十七-12,16-二烯酸

类似于实施例 1e, 将 302 mg (0.34 mmol) 根据实施例 9h 制备的化合物 A 反应, 处理并纯化后, 分离出 296 mg (最多 0.34 mmol) 标题化合物, 其为淡黄色油状物, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 9j

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1q, 将 296 mg (最多 0.34 mmol) 根据实施例 9i 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 166 mg (0.22 mmol, 65%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.10 (3H), 0.09 (3H), 0.11 (3H), 0.13 (3H), 0.86 (9H), 0.80-2.85 (13H), 0.94 (9H), 1.00 (3H), 1.10 (3H), 12.0 (3H), 1.68 (3H), 2.10 (3H), 2.71 (3H), 3.11 (1H), 4.01 (2H), 4.85-5.03 (3H), 5.16 (1H), 5.78 (1H), 6.57 (1H), 6.98 (1H) ppm。

实施例 9k

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1, 将 25 mg (34 μmol) 根据实施例 9j 制备的

化合物反应，处理并纯化后，分离出 10 mg (19 μmol , 57%) 标题化合物，其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.03 (3H), 1.05 (3H), 1.20-2.74 (14H), 1.30 (3H), 1.69 (3H), 2.07 (3H), 2.69 (3H), 3.33 (1H), 3.69 (1H), 3.72 (1H), 4.23 (1H), 5.02 (1H), 5.07 (1H), 5.12 (1H), 5.21 (1H), 5.76 (1H), 6.57 (1H), 6.96 (1H) ppm.

实施例 10

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮 (A) 和 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮 (B)

将 8.0 mg (15.5 μmol) 根据实施例 9 制备的化合物在 1 ml 乙腈中的溶液与 89 μl 乙二胺四乙酸钠的 1 M 溶液混合，冷却到 0°C，并与 148 μl 1,1,1-三氟丙酮和由 22 mg 过硫酸氢钾制剂和 41 mg 碳酸氢钠组成的混合物混合。使其反应 5 小时，倾入硫代硫酸钠溶液中，并用乙酸乙酯萃取几次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，过滤并除去溶剂后得到的残余物在分析薄层板上通过色谱纯化。使用正己烷与乙酸乙酯的混合物作为流动溶剂。分离出 3.2 mg (6 μmol , 39%) 标题化合物 A 和 1.0 mg (2 μmol , 12%) 标题化合物 B，它们都是无色油状物。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.00 (3H), 1.02 (3H), 1.21-1.82 (7H), 1.29 (3H), 1.36 (3H), 1.95-2.06 (2H),

2.11 (3H), 2.30 (1H), 2.40 (1H), 2.48-2.62 (2H), 2.72 (3H), 2.81 (2H), 3.50 (1H), 3.69 (1H), 4.27 (1H), 4.52 (1H), 5.01 (1H), 5.06 (1H), 5.46 (1H), 5.72 (1H), 6.59 (1H), 6.99 (1H) ppm。

B 的 ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.96 (3H), 1.00 (3H), 1.20-1.91 (8H), 1.29 (3H), 1.34 (3H), 2.04 (1H), 2.09 (3H), 2.33 (1H), 2.42-2.61 (3H), 2.76 (3H), 2.93 (1H), 2.96 (1H), 3.38 (1H), 3.68 (1H), 3.99 (1H), 4.29 (1H), 4.98 (1H), 5.01 (1H), 5.57 (1H), 5.74 (1H), 6.69 (1H), 7.01 (1H) ppm。

实施例 11

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

实施例 11a

(3S, 6R, 7S, 8S, 12E, 15S, 16E) -3, 7-二-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-15-羟基-4, 4, 8, 12, 16-五甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-5-氧-6-(丙-2-烯-1-基)-十七-12, 16-二烯酸

类似于实施例 1e, 将 230 mg (0.26 mmol) 根据实施例 9h 制备的化合物 B 反应, 处理后, 分离出 214 mg (最多 0.26 mmol) 标题化合物, 其为淡黄色油状物, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 11b

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S(E)) -4, 8-二-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯

基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1q, 将 214 mg (最多 0.26 mmol) 根据实施例 11a 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 114 mg (0.15 mmol, 59%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.05$ (3H), 0.08 (3H), 0.10 (3H), 0.13 (3H), $0.82-0.94$ (21H), 1.12 (3H), $1.15-2.62$ (13H), 1.21 (3H), 1.59 (3H), 2.11 (3H), 2.71 (3H), 3.03 (1H), 3.87 (1H), 4.30 (1H), 4.99 (1H), 5.03 (1H), 5.21 (1H), 5.28 (1H), 5.79 (1H), 6.51 (1H), 6.91 (1H) ppm。

实施例 11c

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1, 将 15 mg (20 μmol) 根据实施例 11b 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 7.3 mg (14 μmol , 71%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.80-2.62$ (13H), 0.99 (3H), 1.01 (3H), 1.26 (3H), 1.60 (3H), 2.04 (3H), 2.69 (3H), 3.49 (1H), 3.73 (1H), 4.01 (1H), 4.12 (1H), 4.42 (1H), $4.95-5.10$ (3H), 5.37 (1H), 5.71 (1H), 6.56 (1H), 6.99 (1H) ppm。

实施例 12

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-10-(丙-

2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(A)和(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(B)

类似于实施例 10, 将 7.3 mg (14 μmol) 根据实施例 11 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 2.3 mg (4.3 μmol , 31%) 标题化合物 A (或 B) 和 2.0 mg (3.7 μmol , 27%) 标题化合物 B (或 A), 它们都是无色油状物。

A (或 B) 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.90\text{-}2.34$ (10H), 0.95 (3H), 1.01 (3H), 1.29 (3H), 1.38 (3H), 2.10 (3H), 2.47-2.62 (3H), 2.72 (3H), 2.88 (2H), 3.48 (1H), 3.80 (1H), 4.19 (1H), 4.32 (1H), 5.02 (1H), 5.07 (1H), 5.48 (1H), 5.77 (1H), 6.63 (1H), 7.00 (1H) ppm。

B (或 A) 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.97$ (3H), 1.06 (3H), 1.20-2.12 (9H), 1.25 (3H), 1.34 (3H), 2.08 (3H), 2.28 (1H), 2.46-2.62 (3H), 2.72 (3H), 2.92 (2H), 3.40 (1H), 3.68 (1H), 3.75 (1H), 4.28 (1H), 5.01 (1H), 5.06 (1H), 5.44 (1H), 5.72 (1H), 6.62 (1H), 6.99 (1H) ppm。

实施例 13

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

实施例 13a

(3RS,4S)-4-(2-甲基-3-羟基-8-(三甲基甲硅烷基)-庚-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷

类似于实施例 1a, 将 7.0 g (37 mmol) 用类似于 DE 197 51 200.3 中描述的方法制备的 (4S)-4-(2-甲基-1-氧-丙-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷与 4-三甲基甲硅烷基-丁-3-炔-1-基-溴化镁反应, 处理并纯化后, 分离出 4.9 g (15.7 mmol, 42%) 标题化合物, 其为无色油状物。

实施例 13b

(4S)-4-(2-甲基-3-氧-8-(三甲基甲硅烷基)-庚-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷

类似于实施例 1b, 将 4.87g (15.6 mmol) 根据实施例 13a 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 4.10 g (13.2 mmol, 85%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.13 (9H), 1.08 (3H), 1.13 (3H), 1.32 (1H), 1.34 (3H), 1.41 (3H), 1.61 (1H), 2.45 (2H), 2.73 (2H), 3.84 (1H), 3.96 (1H), 4.02 (1H) ppm。

实施例 13c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-5-羟基-2,6,10,14-四甲基-3-氧-15-(2-吡啶基)-4-(4-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-十七-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(A) 和

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-5-羟基-2,6,10,14-四甲基-3-氧-15-(2-吡啶基)-4-(4-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-十七-2-

基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(B)

类似于实施例 1c, 将 2.74 g (8.82 mmol) 根据实施例 13b 制备的化合物与 3.02g (7.27 mmol) 用类似于 DE 197 51 200.3 中描述的方法制备的 (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-三甲基-9-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-1-氧-11-(2-吡啶基)-十一-6,10-二烯反应, 处理并纯化后, 除 50%起始物质外, 还分离出 1.63 g (2.2 mmol, 31%) 标题化合物 A 和 0.50 g (0.69 mmol, 9%) 标题化合物 B, 它们都是无色油状物。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.00-0.20$ (15H), $0.83-0.95$ (12H), $1.00-1.80$ (20H), $1.60+1.68$ (3H), $1.90-2.10$ (1H), 2.05 (3H), 2.28 (2H), 2.41 (1H), 2.55 (1H), $3.03+3.09$ (1H), 3.46 (1H), 3.52 (1H), $3.78-4.20$ (4H), 5.18 (1H), 6.49 (1H), 7.09 (1H), 7.23 (1H), 7.63 (1H), 8.60 (1H) ppm。

B 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.00-0.20$ (15H), $0.86-1.00$ (12H), $1.00-1.76$ (19H), $1.61+1.70$ (3H), $1.90-2.10$ (2H), 2.06 (3H), 2.29 (2H), 2.53 (2H), 3.04 (1H), 3.43 (1H), 3.61 (1H), $3.80-4.18$ (4H), 5.18 (1H), 6.48 (1H), 7.09 (1H), 7.23 (1H), 7.62 (1H), 8.59 (1H) ppm。

实施例 13d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-1,3,7-三羟基-4,4,8,12,16-五甲基-17-(2-吡啶基)-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-十七-12,16-二烯-5-酮

类似于实施例 1k, 将 2.25 g (3.10 mmol) 根据实施例 13c 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 除起始物质外, 分离出 1.31 g

(1.91 mmol, 62%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.00-0.19 (9H), 0.85-0.98 (12H), 1.03-2.43 (25H), 1.60+1.69 (3H), 2.00+2.02 (3H), 2.69 (1H), 3.01+3.10 (1H), 3.31-3.60 (3H), 3.84 (2H), 4.02-4.26 (2H), 5.10+5.26 (1H), 6.41 (1H), 7.13 (1H), 7.32 (1H), 7.68 (1H), 8.61 (1H) ppm。

实施例 13e

(3S, 6R, 7S, 8S, 12E/Z, 15S, 16E)-1, 3, 7, 15-四-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4, 4, 8, 12, 16-五甲基-17-(2-吡啶基)-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-十七-12, 16-二烯-5-酮

类似于实施例 11, 将 1.49 g (2.17 mmol) 根据实施例 13d 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 1.95 g (1.90 mmol, 87%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.00-0.18 (33H), 0.86-0.98 (39H), 1.01-1.73 (7H), 1.08 (3H), 1.26 (3H), 1.61+1.69 (3H), 1.90-2.09 (2H), 2.05 (3H), 2.29 (2H), 2.51 (2H), 3.29 (1H), 3.53-3.71 (2H), 3.79 (1H), 3.89 (1H), 4.11 (1H), 5.17 (1H), 6.48 (1H), 7.09 (1H), 7.23 (1H), 7.61 (1H), 8.60 (1H) ppm。

实施例 13f

(3S, 6R, 7S, 8S, 12E/Z, 15S, 16E)-1-羟基-3, 7, 15-三-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4, 4, 8, 12, 16-五甲基-17-(2-吡啶基)-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-十七-12, 16-二烯-5-酮

类似于实施例 1m, 将 1.95 g (1.89 mmol) 根据 13e 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 1.56 g (1.71 mmol, 90%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.00-0.17 (27H), 0.86-0.99 (30H), 1.07-1.78 (8H), 1.11 (3H), 1.26 (3H), 1.60+1.69 (3H), 1.90-2.09 (2H), 2.04 (3H), 2.29 (2H), 2.48 (1H), 2.68 (1H), 3.27 (1H), 3.66 (2H), 3.80 (1H), 4.11 (2H), 5.18 (1H), 6.49 (1H), 7.09 (1H), 7.22 (1H), 7.62 (1H), 8.60 (1H) ppm。

实施例 13g

(3S, 6R, 7S, 8S, 12E/Z, 15S, 16E)-3, 7, 15-三-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4, 4, 8, 12, 16-五甲基-5-氧-17-(2-吡啶基)-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-十七-12, 16-二烯醛

类似于实施例 1n, 将 1.56 g (1.71 mmol) 根据实施例 13f 制备的化合物反应, 处理后, 分离出 1.61g (最多 1.71 mmol) 标题化合物, 其为黄色油状物, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 13h

(3S, 6R, 7S, 8S, 12Z, 15S, 16E)-3, 7, 15-三-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4, 4, 8, 12, 16-五甲基-5-氧-17-(2-吡啶基)-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-十七-12, 16-二烯酸 (A) 和 (3S, 6R, 7S, 8S, 12E, 15S, 16E)-3, 7, 15-三-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4, 4, 8, 12, 16-五甲基-5-氧-17-(2-吡啶基)-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-十七-12, 16-二烯酸 (B)

将 1.51 g (最多 1.60 mmol) 根据实施例 13g 制备的化合物在 57 ml 叔丁醇中的溶液与 47 ml 2-甲基-2-丁烯混合, 冷却到 2°C, 与 12.9 ml 水、685 mg 磷酸二氢钠、1.16 g 亚氯酸钠混合, 加热到 23°C 并搅拌 3 小时。将其倾入饱和硫代硫酸钠溶液中, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取几次。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥, 过滤并除去溶剂后得到的残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 749 mg (807 μmol , 50%) 标题化合物 A 和 579 mg (623 μmol , 39%) 标题化合物 B, 它们都是无色油状物。

A 的 ^1H -NMR (CDCl_3): δ = -0.02-0.17 (27H), 0.76-1.72 (6H), 0.88 (27H), 0.94 (3H), 1.10 (3H), 1.29 (3H), 1.68 (3H), 1.91-2.60 (7H), 2.02 (3H), 2.91 (1H), 3.39 (1H), 3.81 (1H), 4.11 (1H), 4.31 (1H), 5.18 (1H), 6.51 (1H), 7.09 (1H), 7.23 (1H), 7.62 (1H), 8.60 (1H) ppm。

B 的 ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.00-0.17 (27H), 0.80-0.98 (30H), 0.98-1.68 (6H), 1.08 (3H), 1.30 (3H), 1.60 (3H), 1.83-2.85 (8H), 2.05 (3H), 3.39 (1H), 3.79 (1H), 4.11 (1H), 4.30 (1H), 5.18 (1H), 6.48 (1H), 7.08 (1H), 8.22 (1H), 7.62 (1H), 8.60 (1H) ppm。

实施例 13i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-羟基-3,7-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4,4,8,12,16-五甲基-5-氧-17-(2-吡啶基)-6-(丙-2-炔-1-基)-十七-12,16-二烯酸

类似于实施例 1e, 将 726 mg (782 μmol) 根据实施例 13h 制备的化合物 A 反应, 处理后, 分离出 657 mg (最多 782 μmol) 标题化合物, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 13j

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) -4, 8-二-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

类似于实施例 1q, 将 657 mg (最多 782 μmol) 根据实施例 13i 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 300 mg (414 μmol , 53%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.08 (3H), 0.10 (3H), 0.15 (3H), 0.19 (3H), 0.81-2.20 (8H), 0.86 (9H), 0.95 (9H), 1.02 (3H), 1.14 (3H), 1.23 (3H), 1.68 (3H), 2.14 (3H), 2.33-2.82 (6H), 3.12 (1H), 4.06 (1H), 4.11 (1H), 5.02 (1H), 5.19 (1H), 6.58 (1H), 7.11 (1H), 7.26 (1H), 7.63 (1H), 8.59 (1H) ppm。

实施例 13k

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) -4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

类似于实施例 1, 将 140 mg (193 μmol) 根据实施例 13j 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 52 mg (105 μmol , 54%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.08 (3H), 1.10 (3H), 1.20-1.92 (6H), 1.42 (3H), 1.68 (3H), 2.02 (1H), 2.08 (3H), 2.22-2.72 (7H), 2.86 (1H), 3.43 (1H), 3.78 (1H), 4.37 (1H), 4.54 (1H), 5.12 (1H), 5.20 (1H), 6.61 (1H), 7.13 (1H), 7.30 (1H), 7.69 (1H), 8.55 (1H) ppm。

实施例 14

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

实施例 14a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-羟基-3,7-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4,4,8,12,16-五甲基-5-氧-17-(2-吡啶基)-6-(丙-2-炔-1-基)-十七-12,16-二烯酸

类似于实施例 1e, 将 534 mg (575 μmol) 根据实施例 13h 制备的化合物 B 反应, 处理后, 分离出 434 mg (最多 585 μmol) 标题化合物, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 14b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1q, 将 434 mg (最多 585 μmol) 根据实施例 14a 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 382 mg (527 μmol , 90%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.04 (3H), 0.07-0.12 (9H), 0.85 (9H), 0.88 (9H), 0.93 (3H), 1.00-2.20 (8H), 1.14 (3H), 1.22 (3H), 1.58 (3H), 2.00 (1H), 2.12 (3H), 2.44-2.62 (5H), 3.19 (1H), 3.91 (1H), 4.41 (1H), 5.19 (1H), 5.29 (1H), 6.53 (1H), 7.09 (1H), 7.18 (1H), 7.62 (1H), 8.59 (1H) ppm。

实施例 14c

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1, 将 110 mg (152 μmol) 根据实施例 14b 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 48 mg (97 μmol , 64%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.89-1.80 (5H), 1.01 (3H), 1.06 (3H), 1.35 (3H), 1.61 (3H), 1.93 (1H), 2.00 (1H), 2.10 (3H), 2.17 (1H), 2.38-2.66 (6H), 3.58 (1H), 3.79 (2H), 3.88 (1H), 4.44 (1H), 5.10 (1H), 5.40 (1H), 6.59 (1H), 7.13 (1H), 7.33 (1H), 7.68 (1H), 8.56 (1H) ppm。

实施例 15

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

实施例 15a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮 (A) 和 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(RS))-4,8-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮 (B)

将 150 mg (207 μmol) 根据实施例 13j 制备的化合物在 16 ml

乙酸乙酯中的溶液与在硫酸钡上的催化量的钯、153 μl 吡啶混合，在 23°C 在氢气氛中氢化。过滤并除去溶剂后，残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。除起始物质外，还分离出 66 mg (91 μmol , 44%) 标题化合物 A 和 64 mg (88 μmol , 42%) 标题化合物 B，它们都是离析的油 (isolated oil)。

A 的 ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = -0.09$ (3H), 0.07 (3H), 0.11 (6H), 0.78-1.82 (7H), 0.84 (9H), 0.92 (9H), 0.98 (3H), 1.09 (3H), 1.18 (3H), 1.67 (3H), 2.06-2.82 (7H), 2.13 (3H), 3.11 (1H), 4.02 (1H), 4.85-5.03 (3H), 5.18 (1H), 5.78 (1H), 6.57 (1H), 7.09 (1H), 7.25 (1H), 7.62 (1H), 8.59 (1H) ppm。

实施例 15b

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E))-4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基)乙烯基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

类似于实施例 1，将 65.6 mg (90 μmol) 根据实施例 15a 制备的化合物 A 反应，处理并纯化后，分离出 24.6 mg (49 μmol , 55%) 标题化合物，其为无色油状物。

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.05$ (6H), 1.19-1.89 (5H), 1.32 (3H), 1.69 (3H), 2.05 (3H), 2.13-2.57 (6H), 2.64 (1H), 2.82 (1H), 3.33 (1H), 3.71 (2H), 4.34 (1H), 4.62 (1H), 5.01 (1H), 5.05 (1H), 5.12 (1H), 5.19 (1H), 5.75 (1H), 6.60 (1H), 7.12 (1H), 7.29 (1H), 7.68 (1H), 8.52 (1H) ppm。

实施例 16

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S(E)) -4, 8- 二羟基 -16- (1- 甲基 -2- (2-吡啶基) 乙烯基) -1-氧杂 -5, 5, 9, 13- 四甲基 -7- (丙 -2- 烯 -1-基) -环十六 -13- 烯 -2, 6- 二酮

实施例 16a

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S(E)) -4, 8- 二 - [[二甲基 (1, 1-二甲基乙基) 甲硅烷基] 氧] -16- (1-甲基 -2- (2-吡啶基) 乙烯基) -1-氧杂 -5, 5, 9, 13- 四甲基 -7- (丙 -2- 烯 -1-基) -环十六 -13- 烯 -2, 6- 二酮

类似于实施例 15a, 将 114 mg (157 μmol) 根据实施例 14b 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 68 mg (94 μmol , 60%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.04 (3H), 0.08 (3H), 0.10 (3H), 0.13 (3H), 0.83-0.98 (24H), 1.11 (3H), 1.15-1.96 (6H), 1.20 (3H), 2.08-2.65 (7H), 2.14 (3H), 3.03 (1H), 3.88 (1H), 4.31 (1H), 4.98 (1H), 5.02 (1H), 5.22 (1H), 5.29 (1H), 5.79 (1H), 6.54 (1H), 7.09 (1H), 7.20 (1H), 7.62 (1H), 8.60 (1H) ppm。

实施例 16b

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S(E)) -4, 8- 二羟基 -16- (1- 甲基 -2- (2-吡啶基) 乙烯基) -1-氧杂 -5, 5, 9, 13- 四甲基 -7- (丙 -2- 烯 -1-基) -环十六 -13- 烯 -2, 6- 二酮

类似于实施例 1, 将 67.7 mg (93 μmol) 根据实施例 16a 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 36.8 mg (74 μmol , 80%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.96-2.66$ (13H), 0.99 (6H), 1.28 (3H), 1.62 (3H), 2.10 (3H), 3.49 (1H), 3.72 (1H), 4.01 (2H), 4.43 (1H), 4.91-5.13 (3H), 5.39 (1H), 5.71 (1H), 6.58 (1H), 7.12 (1H), 7.34 (1H), 7.66 (1H), 8.53 (1H) ppm.

实施例 17

(1S/1R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11S, 12S, 16R/S)-7, 11-二羟基-10-(2, 3-环氧丙-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-N-氧化-吡啶基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

类似于实施例 10, 将 36 mg (74 μmol) 根据实施例 16 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出标题化合物的 12 mg (22 μmol , 30%) 两种非对映异构体 A 和 B 的混合物与 20 mg (37 μmol , 50%) 两种非对映异构体 C 和 D 的混合物, 它们都是无色油状物。

MS (FAB): $m/e = 546$ ($M^+ + 1$)

实施例 18

(1S, 3S(E), 7S, 10R(R 或 S), 11S, 12S, 16R)-7, 11-二羟基-10-(2, 3-环氧丙-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-N-氧化-吡啶基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮 (A) 和 (1R, 3S(E), 7S, 10R(R 或 S), 11S, 12S, 16S)-7, 11-二羟基-10-(2, 3-环氧丙-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-N-氧化-吡啶基)乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮 (B)

将 20 mg (37 μmol) 根据实施例 17 制备的化合物 C 和 D 的混合物在 3.1 ml 无水三氯甲烷中的溶液与分子筛 (4A)、789 ml 异丙醇、

14.2 mg 过钨酸四丙铵混合，将其在 55℃在干燥氩气氛中搅拌 5 小时。将其蒸发浓缩，得到的粗产品在分析薄层板上通过色谱纯化。使用乙醇和乙酸乙酯的混合物作为流动溶剂；使用二氯甲烷和乙醇的混合物作为洗脱剂。分离出 4.6 mg (8.7 μmol , 23%) 标题化合物 A 或 B 和 3.3 mg (6.2 μmol , 17%) 标题化合物 B 或 A，它们都是无色油状物。

A 或 B 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.96 (3H), 1.06 (3H), 1.12-2.03 (11H), 1.22 (3H), 1.30 (3H), 2.11 (3H), 2.22 (1H), 2.58 (2H), 2.76 (1H), 3.44 (1H), 3.52 (1H), 3.73-3.91 (2H), 4.08-4.21 (2H), 4.47 (1H), 5.59 (1H), 6.59 (1H), 7.11 (1H), 7.23 (1H), 7.63 (1H), 8.59 (1H) ppm。

B 或 A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.96 (3H), 1.05 (3H), 1.11-1.96 (9H), 1.23 (3H), 1.31 (3H), 2.12 (3H), 2.19-2.35 (3H), 2.50-2.66 (2H), 2.78 (1H), 3.50-3.69 (3H), 3.93 (1H), 4.16 (1H), 4.25 (1H), 4.41 (1H), 5.59 (1H), 6.60 (1H), 7.12 (1H), 7.22 (1H), 7.64 (1H), 8.59 (1H) ppm。

实施例 19

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(S 或 R), 11S, 12S, 16R/S)-7, 11-二羟基-10-(2, 3-环氧丙-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-N-氧化-吡啶基) 乙烯基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮

类似于实施例 18，将 6.3 mg (12 μmol) 根据实施例 17 制备的化合物 A 和 B 反应，处理并纯化后，分离出 2.4 mg (4.5

μmol , 38%) 标题化合物的混合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.95-2.22 (11H), 1.01 (3H), 1.10 (3H), 1.27 (3H), 1.31 (3H), 2.11 (3H), 2.34 (1H), 2.45-2.57 (2H), 2.90 (1H), 3.39-3.87 (4H), 4.01-4.37 (3H), 5.49 (1H), 6.62 (1H), 7.13 (1H), 7.24 (1H), 7.66 (1H), 8.58 (1H) ppm。

实施例 20

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(R 或 S)) -4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基) 乙基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮(A) 和

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(S 或 R)) -4, 8-二羟基-16-(1-甲基-2-(2-吡啶基) 乙基) -1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基) -环十六-13-烯-2, 6-二酮(B)

类似于实施例 1, 将 7.0 mg (9.6 μmol) 根据实施例 15a 制备的化合物 B 反应, 处理并纯化后, 分离出 1.4 mg (2.8 μmol , 29%) 标题化合物 A 和 1.7 mg (3.4 μmol , 35%) 标题化合物 B, 它们都是无色油状物。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.88 (1H), 0.92 (3H), 1.04 (3H), 1.07 (3H), 1.18-2.57 (14H), 1.30 (3H), 1.68 (3H), 2.91 (1H), 3.17 (1H), 3.28 (1H), 3.68 (1H), 4.47 (1H), 4.91-5.10 (4H), 5.70 (1H), 7.13-7.22 (2H), 7.68 (2H), 8.46 (1H) ppm。

B 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.00 (6H), 1.05 (3H), 1.10-2.59 (15H), 1.33 (3H), 1.63 (3H), 2.93 (1H), 3.11 (1H), 3.28 (1H), 3.63 (1H), 4.44 (1H), 4.91-5.12 (4H), 5.79 (1H), 6.39 (1H), 7.18 (2H), 7.67 (1H), 8.46 (1H)

ppm。

实施例 21

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2,6-二酮

实施例 21a

(2E/Z)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-2-丙烯酸乙酯

将 58 g (346 mmol) 5-氯-2-甲基苯并噁唑、200 ml 二甲基甲酰胺、57 g 碘化钠和 16.2 g 溴化镍(II) 加热 4 小时到 150℃。冷却后，将其与 42 ml 丙烯酸乙酯、53 ml 三乙胺、998 mg 三-(二亚苄基丙酮)-二钯(O) 和 36.4g 三苯膦混合，将其加热三天到 150℃。将冷却的混合物倾入水中，酸化并用乙酸乙酯萃取几次。合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并除去溶剂后得到的残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 6.4 g (28 mmol, 8%) 标题化合物，其为结晶固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.33 (3H), 2.64 (3H), 4.28 (2H), 6.42 (1H), 7.47 (2H), 7.78 (1H), 7.81 (1H) ppm。

实施例 21b

(2-甲基苯并噁唑-5-基)-甲醛

((2-Methylbenzoxazol-5-yl)-carbaldehyde)

将 9.5 g (41 mmol) 根据实施例 21a 制备的化合物在 ml 四氢呋喃中的溶液与 ml 水、ml 2.5% 四氧化锇在叔丁醇中的溶液、g 高碘酸钠混合，将其在 23℃ 搅拌 6 小时。将其倾入饱和硫代硫酸

酸钠溶液中，用乙酸乙酯萃取几次。合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并除去溶剂后得到的残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 4.86 g (30 mmol, 74%) 标题化合物，其为结晶固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.69$ (3H), 7.60 (1H), 7.90 (1H), 8.16 (1H), 10.08 (1H) ppm.

实施例 21c

(3RS)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-[(4S,5R)-4-甲基-5-苯基-噁唑啉-2-酮-3-基]-3-羟丙基-1-酮

将 50 ml 正丁基锂在正己烷中的 2.4 摩尔溶液在 -30°C 在干燥氩气氛中逐滴加入 14.1 ml 二异丙胺在 670 ml 无水四氢呋喃中的溶液中，将其搅拌 20 分钟，冷却到 -70°C ，并在 4.5 小时内与 19.8 g (4S,5R)-3-乙酰基-4-甲基-5-苯基噁唑啉-2-酮在 670 ml 四氢呋喃中的溶液混合。1 小时后，在 1.5 小时内将 4.86 g (30.1 mmol) 根据实施例 21b 制备的化合物在 175 ml 四氢呋喃中的溶液逐滴加入，将其在 -70°C 搅拌 1 小时。将其倾入饱和氯化铵溶液中，用乙酸乙酯萃取几次，合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤，并用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后得到的残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 11.3 g (29.7 mmol, 98%) 标题化合物，其为无色油状物。

实施例 21d

(3S)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-[(4S, 5R)-4-甲基-5-苯基-噁唑啉-2-酮-3-基]-3-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-丙基-1-酮 (A) 和 (3R)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-[(4S,5R)-4-甲基-5-苯基-噁唑啉-2-酮-3-基]-3-[[二甲基

(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-丙基-1-酮(B)

将 12.5 g (32.8 mmol) 根据实施例 21c 制备的化合物在 110 ml 无水二氯甲烷中的溶液在干燥氩气氛中冷却到 -70℃, 与 7.8 ml 2,6-二甲基吡啶和 13.9 ml 三氟甲烷磺酸-叔丁基二甲基甲硅烷基酯混合, 将其搅拌 1 小时。将其倾入饱和碳酸氢钠溶液中, 用二氯甲烷萃取几次, 合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤并用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后得到的残余物在细硅胶上用由正己烷、乙酸乙酯和乙醇组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 8.9 g (18.0 mmol, 55%) 标题化合物 A, 其为结晶固体, 以及 2.9 g (5.9 mmol, 18%) 标题化合物 B, 其为无色油状物。

A 的 ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = -0.19$ (3H), 0.02 (3H), 0.82 (9H), 0.88 (3H), 2.61 (3H), 3.19 (1H), 3.51 (1H), 4.69 (1H), 5.36 (1H), 5.55 (1H), 7.21 - 7.44 (7H), 7.64 (1H) ppm。

B 的 ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = -0.19$ (3H), 0.04 (3H), 0.85 (9H), 0.88 (3H), 2.63 (3H), 3.04 (1H), 4.67 (1H), 4.77 (1H), 5.39 (1H), 5.63 (1H), 7.21 - 7.46 (7H), 7.67 (1H) ppm。

实施例 21e

(3S)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-3-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-丙酸乙酯

13.9 g (28.2 mmol) 根据实施例 21d 制备的化合物在 140 ml 无水乙醇中的溶液在 23℃ 在干燥氩气氛中与 7.1 ml 四乙醇钛混合, 将其加热 3 小时到 85℃。将其蒸发浓缩, 残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 10.1 g (27.8 mmol, 99%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.20$ (3H), 0.02 (3H), 0.82 (9H), 1.26 (3H), 2.55 (1H), 2.62 (3H), 2.76 (1H), 4.12 (2H), 5.26 (1H), 7.29 (1H), 7.40 (1H), 7.62 (1H) ppm.

实施例 21f

(3S)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-3-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-丙-1-醇

将 10.1 g (27.8 mmol) 根据实施例 21e 制备的化合物在 ml 无水二氯甲烷中的溶液在干燥氩气氛中冷却到 -78°C , 与 58ml 氢化二异丁铵在甲苯中的 1.2 摩尔溶液混合, 将其再搅拌 1 小时。将其与 16 ml 异丙醇、32 ml 水混合, 加热到 23°C 并搅拌直到形成细颗粒沉淀物。过滤并除去溶剂后, 分离出 7.2 g (22.4 mmol, 81%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.18$ (3H), 0.07 (3H), 0.89 (9H), 1.97 (2H), 2.35 (1H), 2.66 (3H), 3.73 (2H), 5.06 (1H), 7.28 (1H), 7.42 (1H), 7.60 (1H) ppm.

实施例 21g

(3S)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-1-碘-丙烷

将 2.83 g 三苯膦在 40 ml 无水二氯甲烷中的溶液在 23°C 在干燥氩气氛中与 737 mg 咪唑、2.71 g 碘混合, 在冷却时逐滴加入 2.65 g (8.2 mmol) 根据实施例 21f 制备的化合物在 30 ml 二氯甲烷中的溶液。将其搅拌 1 小时, 并在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱直接纯化。分离出 2.3 g (5.3 mmol, 65%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.20$ (3H), 0.06 (3H), 0.85

(9H), 2.10 (1H), 2.21 (1H), 2.61 (3H), 3.11 (1H), 3.23 (1H), 4.82 (1H), 7.22 (1H), 7.39 (1H), 7.59 (1H) ppm。

实施例 21h

(3S)-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-3-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-丙烷-1-碘化三苯磷鎓

将 2.3 g (5.3 mmol) 根据实施例 21g 制备的化合物与 2.9 ml 乙基二异丙胺、17.5 g 三苯磷混合，将其加热 4 小时到 85℃。油状残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 3.3 g (4.8 mmol, 89%) 标题化合物，其为结晶固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.19 (3H), 0.12 (3H), 0.84 (9H), 1.89 (1H), 2.09 (1H), 2.60 (3H), 3.41 (1H), 4.06 (1H), 5.37 (1H), 7.38 (1H), 7.49 (1H), 7.59 (1H), 7.62-7.84 (15H) ppm。

实施例 21i

(2S,6E/Z,9S)-9-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-9-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-(四氢吡喃-2-基氧)-2,6-二甲基-壬-6-烯

将 2.3 g (3.3 mmol) 根据实施例 21h 制备的化合物在 15 ml 无水四氢呋喃中的溶液在干燥氩气氛中在 0℃ 与 5 ml 六甲基二硅氮烷在四氢呋喃中的 1.0 摩尔溶液混合，将 513 mg (2.25 mmol) 用类似于 DE 197 51 200.3 中描述的方法制备的 (2S)-2-甲基-6-氧-庚烷-1-(四氢吡喃-2-基氧) 在 15 ml 四氢呋喃中的溶液逐滴加入，加热到 23℃ 并且再反应 3 小时。将其倾入饱和氯化铵溶液中，用乙酸乙酯萃取几次，合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗

涤，用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后得到的残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统分离。分离出 506 mg (1.0 mmol, 44%) 标题化合物，其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.15 (3H), 0.01 (3H), 0.80-0.92 (12H), 1.02 (1H), 1.19-1.97 (12H), 1.46+1.62 (3H), 2.21-2.48 (2H), 2.60 (3H), 3.10+3.19 (1H), 3.40-3.61 (2H), 3.82 (1H), 4.53 (1H), 4.69 (1H), 5.11 (1H), 7.22 (1H), 7.37 (1H), 7.57 (1H) ppm。

实施例 21j

(2S,6E/Z,9S)-9-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-9-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-羟基-2,6-二甲基-壬-6-烯

类似于实施例 1k，将 447 mg (0.87 mmol) 根据实施例 21i 制备的化合物反应，处理并纯化后，分离出 298 mg (0.69 mmol, 79%) 标题化合物，其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.12 (3H), 0.01 (3H), 0.82-0.92 (12H), 1.01 (1H), 1.16-1.67 (4H), 1.44+1.63 (3H), 1.83-1.98 (2H), 2.18 (1H), 2.33 (1H), 2.44 (1H), 2.62 (3H), 3.31-3.53 (2H), 4.71 (1H), 5.07+5.13 (1H), 7.24+7.29 (1H), 7.39 (1H), 7.53+7.58 (1H) ppm。

实施例 21k

(2S,6E/Z,9S)-9-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-9-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-氧-2,6-二甲基-壬-6-烯

类似于实施例 1n，将 272 mg (0.63 mmol) 根据实施例 21j 制备的化合物反应，处理并纯化后，分离出 236 mg (0.55 mmol, 87%)

标题化合物，其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.16$ (3H), 0.01 (3H), 0.84 (9H), $1.02+1.05$ (3H), $1.13-2.50$ (9H), $1.44+1.61$ (3H), 2.61 (3H), 4.71 (1H), 5.13 (1H), 7.21 (1H), 7.37 (1H), 7.55 (1H), 9.54 (1H) ppm。

实施例 211

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S))-4-(13-[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-4-(丙-2-烯-1-基)-13-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-3-氧-5-羟基-2,6,10-三甲基-十三-10-烯-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(A)和

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S))-4-(13-[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-4-(丙-2-烯-1-基)-13-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-3-氧-5-羟基-2,6,10-三甲基-十三-10-烯-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(B)

类似于实施例 1c，将 236 mg (0.55 mmol) 根据实施例 21k 制备的化合物和 433 mg (1.80 mmol) 用类似于 DE 197 51 200.3 中描述的方法制备的 (4S)-4-(2-甲基-3-氧-庚-6-烯-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷反应，处理并纯化后，除起始物质外，还分离出 221 mg (0.33 mmol, 60%) 标题化合物 A 和 72 mg (0.11 mmol, 20%) 标题化合物 B，它们都是无色油状物。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.13$ (3H), 0.01 (3H), $0.78-0.88$ (12H), 0.96 (3H), 1.04 (1H), $1.11-2.52$ (12H), 1.23 (3H), 1.31 (3H), 1.39 (3H), $1.47+1.64$ (3H), 2.62 (3H), $2.90+2.98$ (1H), 3.32 (1H), 3.47 (1H), 3.87 (1H), 3.97 (1H), 4.13 (1H), 4.70 (1H), 4.98 (1H), 5.03 (1H), 5.12 (1H), 5.71 (1H), 7.22 (1H), 7.38 (1H), 7.56

(1H) ppm。

实施例 21m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-15-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-6-(丙-2-烯-1-基)-1,3,7-三羟基-4,4,8,12-四甲基-15-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-十五-12-烯-5-酮

类似于实施例 1k, 将 221mg (0.33 mmol) 根据实施例 21l 制备的化合物 A 反应, 处理并纯化后, 分离出 163 mg (0.26 mmol, 78%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.15 (3H), 0.01 (3H), 0.79-0.90 (12H), 1.05 (3H), 1.17-2.59 (13H), 1.20+1.24 (3H), 1.43+1.62 (3H), 2.62+2.64 (3H), 2.81+3.07 (1H), 3.25-3.70 (3H), 3.86 (2H), 4.08 (2H), 4.68 (1H), 4.92-5.19 (3H), 5.69 (1H), 7.25+7.29 (1H), 7.39 (1H), 7.48+7.52 (1H) ppm。

实施例 21n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-6-(丙-2-烯-1-基)-1,3,7,15-四-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-4,4,8,12-四甲基-15-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-十五-12-烯-5-酮

类似于实施例 11, 将 163 mg (0.26 mmol) 根据实施例 21m 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 236 mg (0.24 mmol, 93%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.06 (3H), -0.04-0.08 (21H), 0.79-0.93 (39H), 0.96-1.66 (7H), 1.01 (3H), 1.17 (3H), 1.47+1.62 (3H), 1.88 (2H), 2.18-2.52 (4H), 2.61 (3H), 3.11 (1H), 3.53 (1H), 3.63 (1H), 3.73 (1H), 3.84 (1H),

4.68 (1H), 4.91 (1H), 4.97 (1H), 5.12 (1H), 5.72 (1H),
7.21 (1H), 7.36 (1H), 7.56 (1H) ppm.

实施例 21o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-1-羟基-6-(丙-2-烯-1-基)-
3,7,15-三-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-
4,4,8,12-四甲基-15-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-十五-12-烯-
5-酮

类似于实施例 1m, 将 236 mg (0.24 mmol) 根据实施例 21n
制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 146 mg (0.17 mmol, 71%)
标题化合物, 其为无色油状物。

实施例 21p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-5-氧-6-(丙-2-烯-1-基)-
3,7,15-三-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-
4,4,8,12-四甲基-15-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-十五-12-烯
醛

类似于实施例 1n, 将 146 mg (0.17 mmol) 根据实施例 21o
制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 143 mg (0.17 mmol, 98%)
标题化合物, 其为无色油状物。

实施例 21q

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-5-氧-6-(丙-2-烯-1-基)-
3,7,15-三-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-
4,4,8,12-四甲基-5-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-十五-12-烯酸
(A) 和 (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-5-氧-6-(丙-2-烯-1-基)-
3,7,15-三-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-

4,4,8,12-四甲基-15-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-十五烷-12-烯酸(B)

将 143 mg (0.17 mmol) 根据实施例 21p 制备的化合物在 5 ml 叔丁醇中的溶液在 0℃ 与 1.1 ml 2-甲基-2-丁烯在 3.6 ml 四氢呋喃中的溶液、1.3 ml 水、67 mg 磷酸二氢钠和 117 mg 亚氯酸钠混合, 将其搅拌 2 小时。将其倾入饱和硫代硫酸钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取几次, 合并的有机萃取物用饱和的氯化钠溶液洗涤并用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后得到的残余物在细硅胶上用由正基烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱分离。分离出 58 mg (66 μ mol, 39%) 标题化合物 A 和 52 mg (60 μ mol, 35%) 标题化合物 B, 它们都是无色油状物。

A 的 ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = -0.13$ (3H), -0.02 (6H), 0.04 (6H), 0.12 (3H), 0.80 - 0.92 (27H), 0.96 (3H), 1.06 (3H), 1.09 - 1.96 (7H), 1.15 (3H), 1.70 (3H), 2.13 - 2.60 (7H), 2.62 (3H), 3.20 (1H), 3.66 (1H), 4.43 (1H), 4.72 (1H), 4.92 (1H), 4.99 (1H), 5.26 (1H), 5.70 (1H), 7.34 (1H), 7.40 (1H), 7.89 (1H) ppm.

B 的 ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = -0.11$ (3H), 0.02 (6H), 0.07 (3H), 0.10 (3H), 0.16 (3H), 0.86 - 0.94 (30H), 0.90 - 2.05 (8H), 1.12 (3H), 1.19 (3H), 1.39 (3H), 2.23 - 2.60 (6H), 2.63 (3H), 3.21 (1H), 3.79 (1H), 4.36 (1H), 4.68 (1H), 4.98 (1H), 5.01 (1H), 5.10 (1H), 5.77 (1H), 7.36 (1H), 7.41 (1H), 7.54 (1H) ppm.

实施例 21r

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-15-羟基-5-氧-6-(丙-2-烯-1-基)-3,7-二-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-

4,4,8,12-四甲基-15-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-十五-12-烯酸

类似于实施例 1p, 将 58 mg (66 μmol) 根据实施例 21q 制备的化合物 A 反应, 处理后, 分离出 52 mg (最多 66 μmol) 标题化合物, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 21s

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-7-(丙-2-烯-1-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1q, 将 52 mg (最多 66 μmol) 根据实施例 21r 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 42 mg (57 μmol , 86%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.08 (3H), 0.09 (6H), 0.14 (3H), 0.77-1.88 (7H), 0.85 (9H), 0.93 (9H), 1.01 (3H), 1.09 (3H), 1.15 (3H), 1.71 (3H), 2.10-2.75 (6H), 2.62 (3H), 2.91 (1H), 3.11 (1H), 4.00 (1H), 4.92 (1H), 4.99 (1H), 5.19 (1H), 5.57 (1H), 5.79 (1H), 7.32 (1H), 7.44 (1H), 7.68 (1H) ppm。

实施例 21t

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-7-(丙-2-烯-1-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1, 将 42 mg (57 μmol) 根据实施例 21s 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 19 mg (37 μmol , 65%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.02$ (3H), 1.08 (3H), 1.14 - 1.97 (6H), 1.22 (3H), 1.70 (3H), 2.22 - 2.60 (7H), 2.62 (3H), 2.78 - 2.95 (2H), 3.36 (1H), 3.78 (1H), 4.10 (1H), 5.03 (1H), 5.09 (1H), 5.19 (1H), 5.76 (1H), 5.85 (1H), 7.28 (1H), 7.43 (1H), 7.63 (1H) ppm.

实施例 22

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S) -4, 8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-7-(丙-2-烯-1-基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-环十六-13-烯-2, 6-二酮

实施例 22a

(3S, 6R, 7S, 8S, 12E, 15S) -15-羟基-5-氧-6-(丙-2-烯-1-基)-3, 7-二-[[(1, 1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-4, 4, 8, 12-四甲基-15-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-十五-12-烯酸

类似于实施例 1p, 将 52 mg (60 μmol) 根据实施例 21q 制备的化合物 B 反应, 处理后, 分离出 46 mg (最多 60 μmol) 标题化合物, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 22b

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S) -4, 8-二-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基)甲硅烷基] 氧]-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-7-(丙-2-烯-1-基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-环十六-13-烯-2, 6-二酮

类似于实施例 1q, 将 46 mg (最多 60 μmol) 根据实施例 22a 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 32 mg (43 μmol , 72%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.03-0.11$ (12H), 0.89 (9H), 0.91 (9H), 0.94-1.96 (6H), 0.98 (3H), 1.12 (3H), 1.21 (3H), 1.59 (3H), 2.10-2.76 (7H), 2.63 (3H), 3.08 (1H), 3.91 (1H), 4.31 (1H), 5.02 (1H), 5.07 (1H), 5.29 (1H), 5.79 (1H), 5.89 (1H), 7.30 (1H), 7.42 (1H), 7.62 (1H) ppm.

实施例 22c

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S) -4, 8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-7-(丙-2-烯-1-基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-环十六-13-烯-2, 6-二酮

类似于实施例 1, 将 32 mg (43 μmol) 根据实施例 22b 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 15 mg (29 μmol , 68%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.99$ (3H), 1.02 (3H), 1.27 (3H), 1.38-1.99 (6H), 1.64 (3H), 2.18 (1H), 2.23-2.76 (6H), 2.62 (3H), 3.34 (1H), 3.49 (2H), 3.75 (1H), 4.32 (1H), 4.96-5.08 (3H), 5.73 (1H), 5.98 (1H), 7.23 (1H), 7.42 (1H), 7.67 (1H) ppm.

实施例 23

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) -4, 8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-环十六-13-烯-2, 6-二酮

实施例 23a

(4S(4R, 5S, 6S, 10E/Z, 13S, 14Z)) -4-(13-[[(1, 1-二甲基乙

基)二甲基甲硅烷基]氧]-4-(丙-2-炔-1-基)-14-氟-15-(2-甲基噻唑-4-基)-3-氧-5-羟基-2,6,10-三甲基-十五-(10,14-二烯-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(A)和(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-4-(丙-2-炔-1-基)-14-氟-15-(2-甲基噻唑-4-基)-3-氧-5-羟基-2,6,10-三甲基-十五-10,14-二烯-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(B)

类似于实施例 1c, 将 2.89 g(6.57 mmol)用类似于 DE 199 07 480.1 中描述的方法制备的 (2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-10-氟-11-(2-甲基-4-噻唑基)-2,6-二甲基十一-6,10-二烯醛与 5.09 g(16.4 mmol)用 DE 197 51 200.3 中描述的方法制备的 (4S)-4-(2-甲基-3-氧-7-三甲基甲硅烷基-庚-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷反应, 处理并纯化后, 除起始物质外, 还分离出 3.26 g(4.35 μ mol, 66%)标题化合物 A 以及 602 mg(0.80 mmol, 12%)标题化合物 B, 它们都是无色油状物。

A 的 ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.03-0.13 (15H), 0.82-0.92 (12H), 0.97-2.08 (12H), 1.06 (3H), 1.30 (6H), 1.38 (3H), 1.58+1.65 (3H), 2.33-2.47 (3H), 2.55 (1H), 2.70 (3H), 3.44 (1H), 3.52 (1H), 3.80-4.28 (2H), 5.13 (1H), 6.03 (1H), 7.32 (1H) ppm。

B 的 ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.05-0.65 (15H), 0.88-0.99 (12H), 1.02-1.73 (8H), 1.18 (6H), 1.32 (3H), 1.41 (3H), 1.60+1.69 (3H), 1.90-2.08 (2H), 2.33-2.58 (4H), 2.70 (3H), 3.43 (1H), 3.60 (1H), 3.79-4.26 (4H), 5.18 (1H), 6.05 (1H), 7.33 (1H) ppm。

实施例 23b

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-16-氟-1,3,7-三羟基-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-十七-12,16-二烯-5-酮

类似于实施例 1k, 将 3.26 g (4.35 mmol) 根据实施例 23a 制备的化合物 A 反应, 处理并纯化后, 除起始物质外, 还分离出 2.44 g (3.43 μ mol, 79%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.03-0.15 (15H), 0.85-0.95 (12H), 0.98-2.08 (8H), 1.14 (3H), 1.26 (3H), 1.58+1.67 (3H), 2.31-2.49 (3H), 2.59-2.76 (2H), 2.72 (3H), 2.89 (1H), 3.06 (1H), 3.42 (1H), 3.47 3.58 (2H), 3.88 (2H), 4.08-4.22 (2H), 5.11+5.18 (1H), 5.98 (1H), 7.33 (1H) ppm。

实施例 23c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-氟-1,3,7,15-四-[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-十七-12,16-二烯-5-酮

类似于实施例 11, 将 2.77 g (3.90 mmol) 根据实施例 23b 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 3.48 g (3.31 mmol, 85%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.00-0.15 (33H), 0.83-0.97 (39H), 1.00-1.75 (7H), 1.07 (3H), 1.27 (3H), 1.60+1.68 (3H), 1.88-2.03 (2H), 2.31-2.48 (2H), 2.51 (2H), 2.70 (3H), 3.29 (1H), 3.52-3.71 (2H), 3.29 (1H),

3.89 (1H), 4.19 (1H), 5.15 (1H), 6.06 (1H), 7.33 (1H) ppm.

实施例 23d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-氟-1-羟基-3,7,15-三-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-十七-12,16-二烯-5-酮

类似于实施例 1m, 将 3.48 g (3.31 mmol) 根据实施例 23c 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 2.36 g (2.5 mmol, 76%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.00-0.18 (27H), 0.83-0.99 (30H), 1.01-1.80 (7H), 1.12 (3H), 1.27 (3H), 1.60+1.68 (3H), 1.86-2.07 (3H), 2.83-2.52 (3H), 2.64 (1H), 2.70 (3H), 3.26 (1H), 3.66 (2H), 3.80 (1H), 4.10 (1H), 4.20 (1H), 5.16 (1H), 6.06 (1H), 7.32 (1H) ppm.

实施例 23e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-氟-5-氧-3,7,15-三-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-十七-12,16-二烯醛

类似于实施例 1n, 将 2.36 g (2.51 mmol) 根据实施例 23d 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 2.25 g (2.40 mmol, 96%) 标题化合物, 其为无色油状物。

实施例 23f

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-氟-5-氧-3,7,15-三-
[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-十七-12,16-二烯酸(A) 和

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-氟-5-氧-3,7,15-三-
[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-十七-12,16-二烯酸(B)

类似于实施例 22q, 将 2.25 g (2.40 mmol) 根据实施例 23e 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 960 mg (1.01 mmol, 42%) 标题化合物 A 与 937 mg (0.98 mmol, 41%) 标题化合物 B, 它们都是无色油状物。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.02-0.17$ (27H), 0.89 (27H), 0.94 (3H), 1.08-1.67 (6H), 1.18 (3H), 1.22 (3H), 1.70 (3H), 1.89 (1H), 2.12 (1H), 2.28-2.53 (5H), 2.61 (1H), 2.69 (3H), 3.31 (1H), 3.71 (1H), 4.20 (1H), 4.38 (1H), 5.18 (1H), 6.40 (1H), 7.36 (1H) ppm。

B 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.01-0.18$ (27H), 0.84-0.97 (30H), 1.00-1.55 (6H), 1.20 (3H), 1.23 (3H), 1.59 (3H), 1.82-2.05 (2H), 2.25-2.60 (4H), 2.65 (1H), 2.70 (3H), 3.33 (1H), 3.76 (1H), 4.16 (1H), 4.38 (1H), 5.13 (1H), 6.12 (1H), 7.38 (1H) ppm。

实施例 23g

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-氟-5-氧-3,7-二-[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-15-羟基-6-(丙-2-炔-1-基)-

4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-十七-12,16-二烯酸

类似于实施例 1e, 将 960 mg (1.01 mmol) 根据实施例 23f 制备的化合物 A 反应, 处理后, 分离出 898 mg (最多 1.01 mmol) 标题化合物, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 23h

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1q, 将总共 896 mg (最多 1.01 mmol) 根据实施例 23b 制备的化合物分几部分反应, 处理并纯化后, 分离出 480 mg (0.64 mmol, 64%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.10$ (3H), 0.12 (3H), 0.15 (3H), 0.19 (3H), $0.80-1.83$ (6H), 0.85 (9H), 0.94 (9H), 1.01 (3H), 1.18 (3H), 1.23 (3H), 1.68 (3H), 2.08 (1H), $2.22-2.89$ (7H), 2.69 (3H), 3.09 (1H), $4.00-4.12$ (2H), $5.07-5.21$ (2H), 6.13 (1H), 7.36 (1H) ppm.

实施例 23i

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1, 将 60 mg (80 μmol) 根据实施例 23h 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 28 mg (54 μmol , 67%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.05$ (3H), 1.11 (3H), 1.18 - 1.42 (3H), 1.38 (3H), 1.56 - 1.97 (3H), 1.90 (3H), 2.05 (1H), 2.28 (1H), 2.33 - 2.66 (6H), 2.69 (3H), 2.79 (1H), 3.30 (1H), 3.38 (1H), 3.79 (1H), 4.21 (1H), 5.12 (1H), 5.46 (1H), 6.19 (1H), 7.36 (1H) ppm。

实施例 24

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S(Z))-4, 8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-环十六-13-烯-2, 6-二酮

实施例 24a

(3S, 6R, 7S, 8S, 12E, 15S, 16Z)-16-氟-5-氧-3, 7-二-[[(1, 1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-15-羟基-6-(丙-2-炔-1-基)-4, 4, 8, 12-四甲基-17-(2-甲基噻唑-4-基)-十七-12, 16-二烯酸

类似于实施例 1e, 将 937 mg (0.98 mmol) 根据实施例 23f 制备的化合物 B 反应, 处理后, 分离出 914 mg (最多 0.98 mmol) 标题化合物, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 24b

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S(Z))-4, 8-二-[[二甲基(1, 1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-环十六-13-烯-2, 6-二酮

类似于实施例 1q, 将 914 mg (最多 0.98 mmol) 根据实施例 24a 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 451 mg (603

μmol , 62%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.02-0.12 (12H), 0.79-1.73 (5H), 0.89 (18H), 0.96 (3H), 1.12 (3H), 1.22 (3H), 1.58 (3H), 1.91 (1H), 2.01 (1H), 2.11 (1H), 2.39-2.80 (6H), 2.69 (3H), 3.15 (1H), 3.91 (1H), 4.33 (1H), 5.17 (1H), 5.42 (1H), 6.12 (1H), 7.36 (1H) ppm。

实施例 24c

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S(Z)) -4, 8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-环十六-13-烯-2, 6-二酮

类似于实施例 1, 将 451 mg (603 μmol) 根据实施例 24b 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 170 mg (327 μmol , 54%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.86 (1H), 1.00 (3H), 1.03 (3H), 1.26-2.23 (7H), 1.33 (3H), 1.60 (3H), 2.41-2.62 (6H), 2.69 (3H), 3.59 (1H), 3.79 (1H), 4.02-4.19 (2H), 4.39 (1H), 5.11 (1H), 5.54 (1H), 6.17 (1H), 7.37 (1H) ppm。

实施例 25

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) -7, 11-二羟基-3-(1-氟-2-(2-甲基-4-噻唑基)乙烯基)-10-丙-2-炔-1-基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮(A) 和 (1R, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16S) -7, 11-二羟基-3-(1-氟-2-(2-甲基-4-噻唑基)乙烯基)-10-丙-2-炔-1-基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮(B)

将 50 mg (96 μmol) 根据实施例 23 制备的化合物在 4.5 ml 乙腈中的溶液在 0°C 与 554 μl 四乙酸乙二胺的 0.1 M 水溶液、638 μl 三氟丙酮、260 mg 碳酸氢钠和 150 mg 过硫酸氢钾制剂混合, 将其在 23°C 搅拌 1.5 小时。将其与硫代硫酸钠溶液混合, 用乙酸乙酯萃取几次, 合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 残余物在分析薄层板上通过色谱纯化。使用由二氯甲烷和乙丙醇组成的混合物作为流动溶剂; 使用由二氯甲烷和甲醇组成的混合物作为洗脱剂。分离出 29 mg (54 μmol , 56%) 标题化合物 A 以及 9 mg (17 μmol , 18%) 标题化合物 B, 它们都是无色油状物。

A 的 ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.01 (3H), 1.08 (3H), 1.22-1.81 (7H), 1.28 (3H), 1.39 (3H), 2.01 (1H), 2.04 (1H), 2.19 (1H), 2.40-2.76 (5H), 2.69 (3H), 2.91 (1H), 3.60 (1H), 3.80 (1H), 4.19 (1H), 4.31 (1H), 5.70 (1H), 6.23 (1H), 7.38 (1H) ppm。

B 的 ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.97 (3H), 1.08 (3H), 1.19-1.96 (8H), 1.25 (3H), 1.42 (3H), 1.99 (1H), 2.28 (1H), 2.42-2.62 (4H), 2.70 (3H), 2.98 (1H), 3.04 (1H), 3.49 (1H), 3.62 (1H), 4.04 (1H), 4.23 (1H), 5.80 (1H), 6.21 (1H), 7.38 (1H) ppm。

实施例 26

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16S) - 7, 11 - 二羟基 - 3 - (1 - 氟 - 2 - (2 - 甲基 - 4 - 噻唑基) 乙烯基) - 10 - (丙 - 2 - 炔 - 1 - 基) - 8, 8, 12, 16 - 四甲基 - 4, 17 - 二氧杂二环 [14.1.0] 十七烷 - 5, 9 - 二酮 (A) 和 (1R, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - 二羟基 - 3 - (1 - 氟 - 2 - (2 - 甲基 - 4 - 噻唑基) 乙烯基) - 10 - (丙 - 2 - 炔 - 1 - 基) - 8, 8, 12, 16 - 四甲基 - 4, 17 - 二氧杂二环 [14.1.0] 十七烷 - 5, 9 -

二酮(B)和(1SR,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-二羟基-3-(1-氟-2-(2-甲基-4-(N-氧化)-噻唑基)乙烯基)-10-丙-2-炔-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(C)

类似于实施例 25, 将 80 mg (154 μmol) 根据实施例 24 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 21 mg (39 μmol , 25%) 标题化合物 A、31 mg (58 μmol , 38%) 标题化合物 B 以及 3 mg (6 μmol , 4%) 标题化合物 C, 它们都是无色油状物。

A 或 B 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.96$ (3H), 1.08 (3H), 1.18-1.85 (7H), 1.22 (3H), 1.38 (3H), 1.99 (1H), 2.09 (1H), 2.20 (1H), 2.40 (1H), 2.51-2.72 (3H), 2.68 (3H), 2.99 (1H), 3.13 (1H), 3.53 (1H), 3.75 (1H), 3.82 (1H), 4.30 (1H), 5.66 (1H), 6.21 (1H), 7.37 (1H) ppm。

B 或 A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.93$ (3H), 1.04 (3H), 1.11-1.81 (7H), 1.28 (3H), 1.41 (3H), 1.99 (1H), 2.06-2.23 (2H), 2.43 (1H), 2.51-2.72 (4H), 2.69 (3H), 2.87 (1H), 3.55 (1H), 3.85 (1H), 4.19 (1H), 4.31 (1H), 5.66 (1H), 6.24 (1H), 7.39 (1H) ppm。

C 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.95+0.99$ (3H), 1.08+1.10 (3H), 1.13-2.77 (14H), 1.22+1.26 (3H), 1.45+1.51 (3H), 2.59 (3H), 2.95 (1H), 3.52-3.86 (2H), 4.13+5.41 (1H), 4.43-4.70 (2H), 5.63+5.72 (1H), 6.56+6.59 (1H), 7.41+7.46 (1H) ppm。

实施例 27

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-

5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

实施例 27a

4-(2-甲基噁唑基)-甲醛

(4-(2-methyloxazolyl)-carbaldehyde)

将 36.6 g (236 mmol) 4-(2-甲基噁唑基)-甲酸乙酯 (4-(2-methyloxazolyl)-carboxylic acid ethyl ester) 在 795 ml 无水二氯甲烷中的溶液在干燥氩气氛中冷却到 -78°C, 与 378 ml 二异丁基氢化铝在正己烷中的 1.0 摩尔溶液混合, 并将其再搅拌 1 小时。将其与 96 ml 异丙醇、160 ml 水混合, 加热到 23°C 并搅拌直到细颗粒沉淀形成。过滤并除去溶剂后, 分离出 24.7 g (222 mmol, 94%) 标题化合物, 其为淡黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.53$ (3H), 8.17 (1H), 9.90 (1H) ppm。

实施例 27b

(2Z)-3-(2-甲基噁唑-4-基)-2-氟-2-丙烯酸乙酯 (A) 和 (2E)-3-(2-甲基噁唑-4-基)-2-氟-2-丙烯酸乙酯 (B)

将 106 g 2-氟-2-膦酰基乙酸三乙酯在 224 ml 乙二醇二甲基醚中的溶液在干燥氩气氛中在 0°C 下逐滴加入到 19.1g 55% 氢化钠分散体在 224 ml 乙二醇二甲基醚中, 将其再搅拌 1 小时。接着, 将其与 26.4 g (238 mmol) 根据实施例 27a 制备的化合物在 224 ml 乙二醇二甲基醚中的溶液混合, 将其在 1 小时内加热到 23°C。将其倾入饱和氯化铵溶液中, 用乙酸乙酯萃取几次, 合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤并用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后得到的残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 24.8 g (125 mmol, 52%) 标题化合物 A, 其为结晶

固体, 以及 12.5 g (63 mmol, 26%) 标题化合物 B, 其为无色油状物。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.37$ (3H), 2.49 (3H), 4.32 (2H), 6.91 (1H), 7.94 (1H) ppm。

B 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.39$ (3H), 2.47 (3H), 4.36 (2H), 6.75 (1H), 8.53 (1H) ppm。

实施例 27c

(2Z)-3-(2-甲基噁唑-4-基)-2-氟-2-丙烯酸乙酯

将 24.4 g (123 mmol) 根据实施例 27b 制备的化合物 B 在 130 ml 无水甲苯中的溶液与 5.3 ml 苯硫酚混合, 将其在干燥氩气氛中在 23°C 搅拌 2 天。将其倾入 5% 氢氧化钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取几次, 合并的有机萃取物用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 并用硫酸镁干燥。过滤并除去溶剂后得到的残余物在细硅胶上用由正己烷和乙酸乙酯组成的梯度系统通过色谱纯化。分离出 19.5 g (98 mmol, 80%) 标题化合物, 其为结晶固体。

实施例 27d

(2Z)-3-(2-甲基噁唑-4-基)-2-氟-2-丙烯醛

将 26.2 g (131 mmol) 根据实施例 27b 或 3c 制备的化合物 A 在 380 ml 无水甲苯中的溶液在干燥氩气氛中冷却到 -78°C , 与 180 ml 氢化二异丁铵在甲苯中的 1.2 M 溶液混合, 并将其搅拌 8 小时。将其与水混合, 用乙酸乙酯萃取几次, 合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤, 并用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后, 分离出 20.1 g (128 mmol, 98%) 标题化合物, 其为无色油状物, 它不经纯化而进一步反应。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.51$. (3H), 6.69 (1H), 8.07

(1H), 9.32 (1H) ppm.

实施例 27e

(3S,4Z)-5-(2-甲基噁唑-4-基)-1-[(4S,5R)-4-甲基-5-苯基-噁唑啉-2-酮-3-基]-3-羟基-4-氟-4-戊烯-1-酮 (A) 和 (3R,4Z)-5-(2-甲基噁唑-4-基)-1-[(4S,5R)-4-甲基-5-苯基-噁唑啉-2-酮-3-基]-3-羟基-4-氟-4-戊烯-1-酮 (B)

将 136 ml 正丁基锂的 2.4 摩尔正己烷溶液在 -30℃ 在干燥氩气氛中逐滴加入 45.8 ml 二异丙胺在 2 l 无水四氢呋喃中的溶液中, 将其搅拌 20 分钟, 冷却到 -70℃, 并在 4 小时内与 64.2g (4S,5R)-3-乙酰基-4-甲基-5-苯基噁唑啉-2-酮在 1 l 四氢呋喃中的溶液混合。1 小时后, 将 15.1 g (97.6 mmol) 根据实施例 27d 制备的化合物在 650 ml 四氢呋喃中的溶液在 2 小时内逐滴加入, 并将其在 -70℃ 搅拌 16 小时。将其倾入饱和氯化铵溶液中, 用乙酸乙酯萃取几次, 合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤并用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂后得到的残余物通过在细硅胶上用由正己烷、乙酸乙酯和乙醇组成的梯度系统重复色谱分离。分离出 19.9 g (53 mmol, 54%) 标题化合物 A, 其为结晶固体, 以及 8.2 g (22 mmol, 22%) 标题化合物 B, 其为无色泡沫。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.92 (3H), 2.47 (3H), 3.33 (1H), 3.50 (1H), 3.70 (1H), 4.73-4.88 (2H), 5.71 (1H), 5.97 (1H), 7.26-7.48 (5H), 7.75 (1H) ppm.

B 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.93 (3H), 2.48 (3H), 3.40 (2H), 4.73-4.90 (2H), 5.70 (1H), 5.98 (1H), 7.24-7.49 (5H), 7.76 (1H) ppm.

实施例 27f

(3S,4Z)-5-(2-甲基噁唑-4-基)-1-[(4S,5R)-4-甲基-5-苯基-噁唑啉-2-酮-3-基]-3-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4-氟-4-戊烯-1-酮

类似于实施例 11, 将 16.2 g (43.5 mmol) 根据实施例 27e 制备的化合物 A 反应, 处理并纯化后, 分离出 15.9g (32.5 mmol, 75%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.11$ (6H), 0.88 (9H), 0.90 (3H), 2.46 (3H), 3.24 (1H), 3.52 (1H), 4.77 (1H), 4.89 (1H), 5.66 (1H), 5.83 (1H), 7.23-7.48 (5H), 7.74 (1H) ppm。

实施例 27g

(3S,4Z)-5-(2-甲基噁唑-4-基)-3-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4-氟-4-戊烯酸乙酯

类似于实施例 22e, 将 15.6 g (32.6 mmol) 根据实施例 27f 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 11.4 g (32 mmol, 98%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.08$ (6H), 0.88 (9H), 1.26 (3H), 2.43 (3H), 2.67 (2H), 4.13 (2H), 4.71 (1H), 5.80 (1H), 7.72 (1H) ppm。

实施例 27h

(3S,4Z)-5-(2-甲基噁唑-4-基)-3-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4-氟代-4-戊烯-1-醇

类似于实施例 22f, 将 11.4 g (31.9 mmol) 根据实施例 27g 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 9.16 g (29 mmol, 91%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.07$ (3H), 0.10 (3H), 0.90 (9H), 1.94 (2H), 2.08 (1H), 2.43 (3H), 3.73 (1H), 3.80 (1H), 4.49 (1H), 5.80 (1H), 7.71 (1H) ppm.

实施例 27i

(3S,4Z)-5-(2-甲基噁唑-4-基)-3-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-1-碘-4-氟-4-戊烯

类似于实施例 22g, 将 7.16 g (22.7 mmol) 根据实施例 27h 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 8.06 g (18.9 mmol, 83%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.09$ (3H), 0.15 (3H), 0.91 (9H), 2.20 (2H), 2.46 (3H), 3.23 (2H), 4.33 (1H), 5.80 (1H), 7.73 (1H) ppm.

实施例 27j

(3S,4Z)-5-(2-甲基噁唑-4-基)-3-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-4-氟-4-戊烯-1-碘化三苯磷

类似于实施例 22h, 将 8.06 g (18.9 mmol) 根据实施例 27i 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 10.7 g (15.6 mmol, 82%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.10$ (3H), 0.18 (3H), 0.87 (9H), 1.97 (1H), 2.10 (1H), 2.42 (3H), 3.48 (1H), 3.97 (1H), 4.86 (1H), 5.93 (1H), 7.63 - 7.88 (16H) ppm.

实施例 27k

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-10-氟-11-(2-甲基噁唑-4-基)-1-(四氢吡喃-2-基氧)-

2,6-二甲基-十一-6,10-二烯

类似于实施例 22i, 将 3.20 g (14.0 mmol) 根据实施例 27j 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 3.53 g (6.9 mmol, 49%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.08 (6H), 0.84-0.97 (12H), 1.09 (1H), 1.22-2.04 (12H), 1.59+1.68 (3H), 2.30-2.49 (2H), 2.44 (3H), 3.06-3.27 (1H), 3.42-3.62 (2H), 3.86 (1H), 4.19 (1H), 4.55 (1H), 5.12 (1H), 5.73 (1H), 7.71 (1H) ppm.

实施例 27l

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-10-氟-11-(2-甲基噁唑-4-基)-1-羟基-2,6-二甲基-十一-6,10-二烯

类似于实施例 1k, 将 3.48 g (6.83 mmol) 根据实施例 27k 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 2.28 g (5.36 mmol, 78%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.08 (6H), 0.83-0.94 (12H), 1.03 (1H), 1.21-1.70 (5H), 1.58+1.68 (3H), 1.91-2.05 (2H), 2.27-2.50 (2H), 2.44 (3H), 3.37-3.52 (2H), 4.19 (1H), 5.12 (1H), 5.72 (1H), 7.72 (1H) ppm.

实施例 27m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-10-氟-11-(2-甲基噁唑-4-基)-2,6-二甲基-十一-6,10-二烯醛

类似于实施例 1n, 将 2.28 g (5.36 mmol) 根据实施例 27l

制备的化合物反应，处理并纯化后，分离出 2.27g (5.36 mmol, 100%) 标题化合物，其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.06 (6H), 0.90 (9H), 1.03+1.08 (3H), 1.21-1.46 (4H), 1.57+1.66 (3H), 2.00 (2H), 2.21-2.42 (3H), 2.45 (3H), 4.19 (1H), 5.14 (1H), 5.73 (1H), 7.71 (1H), 9.59 (1H) ppm.

实施例 27n

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-4-(丙-2-炔-1-基)-14-氟-15-(2-甲基咪唑-4-基)-3-氧-5-羟基-2,6,10-三甲基-十五-10,14-二烯-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(A) 和 (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-4-(丙-2-炔-1-基)-14-氟-15-(2-甲基咪唑-4-基)-3-氧-5-羟基-2,6,10-三甲基-十五-10,14-二烯-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷(B)

类似于实施例 1c，将 1.87 g (4.41 mmol) 根据实施例 27m 制备的化合物和用 DE 197 51 200.3 中描述的方法制备的 (4S)-4-(2-甲基-3-氧-7-三甲基甲硅烷基-庚-6-炔-2-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷反应，处理并纯化后，除起始物质外，还分离出 1.37 g (1.87 mmol, 42%) 标题化合物 A 和 190 mg (0.26 mmol, 6%) 标题化合物 B，它们都是无色油状物。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.02-0.16 (15H), 0.81-0.93 (12H), 0.97-1.78 (13H), 1.06 (3H), 1.39 (3H), 1.58+1.67 (3H), 1.91-2.08 (2H), 2.30-2.48 (3H), 2.44 (3H), 2.55 (1H), 3.03 (1H), 3.45 (1H), 3.52 (1H), 3.88 (1H), 3.99 (1H), 4.08-4.23 (2H), 5.12 (1H), 5.72 (1H),

7.72 (1H) ppm。

B 的 ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.01-0.12$ (15H), $0.82-1.73$ (18H), 0.89 (9H), 1.17 (3H), 1.40 (3H), $1.58+1.67$ (3H), $1.88-2.05$ (2H), $2.28-2.57$ (3H), 2.42 (3H), 3.41 (1H), 3.59 (1H), $3.79-4.05$ (3H), 4.18 (1H), 5.11 (1H), 5.72 (1H), 7.70 (1H) ppm。

实施例 27o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-16-氟-1,3,7-三羟基-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基噁唑-4-基)-十七-12,16-二烯-5-酮

类似于实施例 1k, 将 2.16g (2.94 mmol) 根据实施例 27n 制备的化合物 A 反应, 处理并纯化后, 分离出 1.47 g (2.12 mmol, 72%) 标题化合物, 其为无色油状物。

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.03$ (6H), 0.15 (9H), $0.85-0.95$ (12H), $0.98-1.80$ (7H), 1.15 (3H), 1.27 (3H), $1.57+1.66$ (3H), $1.90-1.08$ (2H), $2.30-2.45$ (3H), $2.49+2.51$ (3H), $2.58-2.72$ (2H), $2.90+3.03$ (1H), $3.37-3.72$ (3H), 3.88 (2H), $4.07-4.22$ (2H), 5.11 (1H), $5.63+5.70$ (1H), 7.71 (1H) ppm。

实施例 27p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-氟-1,3,7,15-四-[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基噁唑-4-基)-十七-12,16-二烯-5-酮

类似于实施例 11, 将 1.47 g (2.12 mmol) 根据实施例 27o

制备的化合物反应,处理并纯化后,分离出2.13 g(2.05 mmol, 97%)标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.00-0.15 (33H), 0.83-0.98 (39H), 1.00-1.72 (7H), 1.07 (3H), 1.26 (3H), 1.59+1.67 (3H), 1.94 (2H), 2.27-2.43 (2H), 2.43 (3H), 2.51 (2H), 3.28 (1H), 3.52-3.71 (2H), 3.78 (1H), 3.88 (1H), 4.18 (1H), 5.12 (1H), 5.73 (1H), 7.71 (1H) ppm。

实施例 27q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-氟-1-羟基-3,7,15-三-[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基噁唑-4-基)-十七-12,16-二烯-5-酮

类似于实施例 1m, 将 2.13 g(2.05 mmol)根据实施例 27p制备的化合物反应,处理并纯化后,分离出1.47 g(1.60 mmol, 78%)标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.00-0.15 (27H), 0.83-0.98 (30H), 1.02-1.77 (7H), 1.10 (3H), 1.27 (3H), 1.59+1.68 (3H), 1.89-2.07 (3H), 2.30-2.52 (3H), 2.45 (3H), 1.68 (1H), 3.27 (1H), 3.60-3.71 (2H), 3.79 (1H), 4.05-4.23 (2H), 5.13 (1H), 5.73 (1H), 7.70 (1H) ppm。

实施例 27r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-氟-5-氧-3,7,15-三-[[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧]-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基噁唑-4-基)-十七-12,16-二烯醛

类似于实施例 1n, 将 1.47 g (1.60 mmol) 根据实施例 27q 制备的化合物反应, 处理后, 分离出 1.62 g (最多 1.60 mmol) 标题化合物, 其为无色油状物。

纯化样品的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.01-0.11$ (27H), 0.83-0.98 (30H), 1.00-1.56 (5H), 1.11 (3H), 1.28 (3H), 1.59+1.68 (3H), 1.88-2.02 (2H), 2.29-2.50 (4H), 2.43 (3H), 2.58-2.71 (2H), 3.26 (1H), 3.78 (1H), 4.18 (1H), 4.50 (1H), 5.12 (1H), 5.73 (1H), 7.71 (1H), 9.77 (1H) ppm。

实施例 27s

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-氟-5-氧-3,7,15-三-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基咪唑-4-基)-十七-12,16-二烯酸 (A) 和 (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-氟-5-氧-3,7,15-三-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-6-(3-(三甲基甲硅烷基)-丙-2-炔-1-基)-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基咪唑-4-基)-十七-12,16-二烯酸 (B)

类似于实施例 22q, 将 1.60g (最多 1.60 mmol) 根据实施例 27r 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 601 mg (642 μmol , 40%) 标题化合物和 500 mg (534 μmol , 33%) 标题化合物 B, 它们都是无色油状物。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.04-0.19$ (27H), 0.89 (27H), 0.96 (3H), 1.05-2.53 (13H), 1.19 (3H), 1.26 (3H), 1.69 (3H), 2.46 (3H), 2.63 (1H), 3.32 (1H), 3.71 (1H), 4.61 (1H), 4.39 (1H), 5.18 (1H), 6.08 (1H), 7.73

(1H) ppm。

B 的 ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = -0.02-0.18$ (27H), 0.90 (30H), 0.99-2.67 (14H), 1.21 (6H), 1.58 (3H), 2.46 (3H), 3.32 (1H), 3.74 (1H), 4.13 (1H), 4.36 (1H), 5.10 (1H), 5.79 (1H), 7.72 (1H) ppm。

实施例 27t

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-氟-5-氧-3,7-二-[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-15-羟基-6-(丙-2-炔-1-基)-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基噁唑-4-基)-十七-12,16-二烯酸

类似于实施例 1e, 将 601 mg (642 μmol) 根据实施例 27s 制备的化合物 A 反应, 处理后, 分离出 657 mg (最多 642 μmol) 标题化合物粗产品, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 27u

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二-[[二甲基 (1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1q, 将 657 mg (最多 642 μmol) 根据实施例 27u 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 91 mg (124 μmol , 19%) 标题化合物, 其为无色油状物。

实施例 27v

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-

5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1, 将 91 mg (124 μmol) 根据实施例 27u 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 45 mg (89 μmol , 73%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.05 (3H), 1.10 (3H), 1.20-1.42 (4H), 1.37 (3H), 1.58-1.94 (2H), 1.69 (3H), 2.04 (1H), 2.20-2.84 (8H), 2.45 (3H), 3.20 (1H), 3.38 (1H), 3.78 (1H), 4.20 (1H), 5.11 (1H), 5.43 (1H), 5.90 (1H), 7.73 (1H) ppm。

实施例 28

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基咪唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

实施例 28a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-氟-5-氧-3,7-二-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧]-15-羟基-6-(丙-2-炔-1-基)-4,4,8,12-四甲基-17-(2-甲基咪唑-4-基)-十七-12,16-二烯酸

类似于实施例 1e, 将 500 mg (534 μmol) 根据实施例 27f 制备的化合物 B 反应, 处理后, 分离出 517 mg (最多 534 μmol) 标题化合物的粗产品, 它不经纯化而进一步反应。

实施例 28b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-二-[[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧]-16-(1-氟-2-(2-甲基咪唑-4-基)乙烯基)-

7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5,5,9,13-四甲基-环十六-13-烯-2,6-二酮

类似于实施例 1q, 将 517 mg (534 μmol) 根据实施例 28a 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 128 mg (175 μmol , 33%) 标题化合物, 其为无色油状物。

实施例 28c

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S(Z))-4, 8-二羟基-16-(1-氟-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙烯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-环十六-13-烯-2, 6-二酮

类似于实施例 1, 将 128mg (175 μmol) 根据实施例 28b 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 54 mg (107 μmol , 61%) 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.89 (1H), 0.98 (3H), 1.02 (3H), 1.20-2.23 (7H), 1.33 (3H), 1.59 (3H), 2.40-2.61 (6H), 2.42 (3H), 3.57 (1H), 3.77 (1H), 3.82 (1H), 3.87 (1H), 4.33 (1H), 5.08 (1H), 5.53 (1H), 5.87 (1H), 7.72 (1H) ppm。

实施例 29

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S)-4, 8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

类似于实施例 21, 从 5-氯-2-甲基苯并噻唑得到 41.4 mg 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.04 (3H), 1.07 (3H), 1.24 (3H), 1.72 (3H), 1.3-1.8 (3H), 1.89 (1H), 2.26-2.63 (7H),

2.84 (3H), 2.90 (2H), 3.36 (1H), 3.78 (1H), 4.12 (1H),
5.05 (1H), 5.07 (1H), 5.19 (1H), 5.76 (1H), 5.88 (1H),
7.34 (1H), 7.80 (1H), 7.95 (1H) ppm。

实施例 30

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S) -4, 8-二羟基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧杂-5, 5, 9, 13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-环十六-13-烯-2, 6-二酮

类似于实施例 22, 从 5-氯-2-甲基苯并噻唑得到 108.2mg 标题化合物, 其为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.00 (3H), 1.05 (3H), 1.24 (3H),
1.66 (3H), 1.5-1.97 (3H), 1.75-1.99 (2H), 2.09-2.58
(7H), 2.79 (1H), 2.83 (3H), 3.56 (1H), 3.80 (1H), 3.86
(1H), 4.08 (1H), 4.49 (1H), 4.93 (1H), 5.00 (1H), 5.01
(1H), 5.73 (1H), 6.03 (1H), 7.28 (1H), 7.77 (1H), 8.00
(1H) ppm。

实施例 31

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) -7, 11-二羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮 (A) 和
(1R, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16S) -7, 11-二羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8, 8, 12, 16-四甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮 (B)

类似于实施例 10, 从 25.0 mg 在实施例 29 中制备的标题化合物得到 13.6 mg 标题化合物 A 和 4.5 mg 标题化合物 B。

标题化合物 A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.98 (3H),

1.02 (3H), 1.23 (3H), 1.32 (3H), 1.2-1.8 (7H), 2.18 (2H), 2.27 (1H), 2.43-2.69 (4H), 2.84 (3H), 2.93 (1H), 3.60 (1H), 3.69 (1H), 4.21 (1H), 4.44 (1H), 5.02 (1H), 5.06 (1H), 5.72 (1H), 6.19 (1H), 7.36 (1H), 7.82 (1H), 7.94 (1H) ppm。

标题化合物 B 的 ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.98 (3H), 1.00 (3H), 1.31 (3H), 1.34 (3H), 1.1-1.75 (6H), 1.83 (1H), 2.0-2.65 (6H), 2.84 (3H), 3.03 (1H), 3.06 (1H), 3.28-3.43 (2H), 4.03 (1H), 4.31 (1H), 4.98 (1H), 5.03 (1H), 5.75 (1H), 6.27 (1H), 7.36 (1H), 7.81 (1H), 7.97 (1H) ppm。

实施例 32

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(A) 和 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(B)

类似于实施例 10, 通过用由二氯甲烷/乙酸乙酯 6:4 组成的混合物平板洗脱(plate cleaning), 从 60.0 mg 在实施例 30 中制备的标题化合物得到 17.7 mg 标题化合物 A 和 14.6 mg 标题化合物 B。

标题化合物 A 的 ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.96 (3H), 1.01 (3H), 1.31 (3H), 1.38 (3H), 1.2-1.9 (7H), 2.01-2.15 (1H), 2.21-2.35 (3H), 2.46-2.65 (3H), 2.83 (3H), 2.93 (3H), 3.47 (1H), 3.83 (1H), 4.20-4.34 (2H), 5.02 (1H),

5.07 (1H), 5.79 (1H), 6.13 (1H), 7.36 (1H), 7.81 (1H), 7.96 (1H) ppm。

标题化合物 B 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.01 (3H), 1.04 (3H), 1.14 (3H), 1.33 (3H), 1.1-1.75 (6H), 2.05-2.37 (4H), 2.42-2.65 (3H), 2.84 (3H), 2.88 (1H), 3.03 (1H), 3.42 (1H), 3.49 (1H), 3.79 (1H), 4.26 (1H), 5.02 (1H), 5.06 (1H), 5.74 (1H), 6.12 (1H), 7.32 (1H), 7.80 (1H), 7.94 (1H) ppm。

实施例 33

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-二羟基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(A)和
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羟基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(B)

类似于实施例 10, 将 20 mg (39 μmol) 根据实施例 21 制备的化合物反应, 处理并纯化后, 分离出 11.2 mg (21 μmol , 54%) 标题化合物 A 和 2.9 mg (5.5 μmol , 14%) 标题化合物 B, 它们都是无色油状物。

A 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.98 (3H), 1.02 (3H), 1.19-1.78 (7H), 1.22 (3H), 1.30 (3H), 2.15 (2H), 2.28 (1H), 2.33-2.60 (4H), 2.64 (3H), 2.92 (1H), 3.58 (1H), 3.69 (1H), 4.18 (1H), 4.29 (1H), 5.01 (1H), 5.08 (1H), 5.72 (1H), 6.14 (1H), 7.31 (1H), 7.47 (1H), 7.64 (1H) ppm。

实施例 34

epothilone 衍生物对人肿瘤细胞系的体外活性

a) 与紫杉醇相比, 在结晶紫分析中, 具有 13Z- 不饱和的 epothilone 衍生物对人 MCF-7-乳腺癌细胞系和多药耐药的 NCl/ADR-癌细胞系生长抑制的 IC_{50} 值 [nM]。

表 1:

化合物	MCF-7	NCl/ADR	选择性*
紫杉醇	3.5	>100	>28.6
实施例 1	30	75	2.5
实施例 2	25	70	2.8
实施例 9	17	41	2.4
实施例 13	34	n.d.	
实施例 15	25	n.d.	
实施例 21	32	n.d.	
实施例 23	11	62	5.6
实施例 27	25	41	1.6

* 选择性 = $IC_{50} - (NCl/ADR) : IC_{50} (MCF-7)$; n. d.: 尚未确定

本申请人的发明的化合物与紫杉醇相比具有显著高的活性强度。所有测试的本发明的化合物均表现出对多药耐药的细胞系 NCl/ADR 有作用, 而紫杉醇不表现出该作用。

b) 与紫杉醇相比, 在结晶紫分析中, 从 13-Z-构型的双键形成的具有 13,14- α -环氧化物的 epothilone 衍生物对人 MCF-7-乳腺癌细胞系和多药耐药的 NCl/ADR 癌细胞系生长抑制的 IC_{50} 值 [nM]。

表 2:

化合物	MCF-7	NCl/ADR	选择性*
紫杉醇	3.5	>100	>29
实施例 4A	1.3	9.1	7.0
实施例 5A	3.1	3.8	1.2
实施例 10A	1.2	3.6	3.0
实施例 25	2.3	11	4.8

*选择性= $IC_{50} - (NCl/ADR) : IC_{50} - (MCF-7)$

与紫杉醇相反, 所有本发明的化合物都对多药耐药的细胞系 NCl/ADR 显示作用。

c) 与紫杉醇相比, 在结晶紫分析中, 从 13-E-构型的双键形成的具有 13,14-环氧化物的 epothilone 衍生物对人 MCF-7-乳腺癌细胞系和多药耐药的 NCl/ADR 癌细胞系生长抑制的 IC_{50} 值 [nM]。

表 3:

化合物	MCF-7	NCl/ADR	选择性*
紫杉醇	3.5	>100	>29
实施例 6A 或 B	4.3	68	15.8
实施例 12A 或 B	40	61	1.5
实施例 12B 或 A	4.8	53	11.0
实施例 26A 或 B	18	60	3.3

*选择性= $IC_{50} - (NCl/ADR) : IC_{50} - (MCF-7)$

与紫杉醇相反, 所有化合物都对多药耐药的细胞系 NCl/ADR 显示作用。

前面的实施例可以通过取代用于前面实施例中的本发明的一般地或特定地描述的反应物和/或操作条件而被以类似的成功被重复。

从前面的描述, 本领域技术人员可以容易地确定发明的基本特征, 在不背离其本质和范围的情况下, 他们可以对本发明作出各种改变与修饰以将其应用于各种用途和情况。