(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104427873 B
(45)授权公告日 2018.11.06

(21)申请号 201380034259.1

(22)申请日 2013.04.29

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104427873 A

(43)申请公布日 2015.03.18

(30)优先权数据
61/639,930 2012.04.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.12.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/038705 2013.04.29

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/165924 EN 2013.11.07

(73)专利权人 润新生物公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 向平·钱

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 郑霞

(51)Int.Cl.
*C07J 19/00*(2006.01)
*A61K 31/585*(2006.01)
*A61P 35/00*(2006.01)

(56)对比文件
US 3901882 A,1975.08.26,说明书第1-3栏和第4栏第52-63行,实施例1-37,权利要求1-24.
CN 101400690 A,2009.04.01,权利要求1-10和25,说明书第19-21页、说明书第38页、第59页流程11、第63页流程12c末和第72-73页表7.
US 3879379 A,1975.04.22,摘要,第1栏第9-36行,权利要求1-12.
CN 1430625 A,2003.07.16,权利要求1-63.
CN 102203112 A,2011.09.28,权利要求1-27.
US 2004082521 A1,2004.04.29,权利要求1-67.

审查员 甘雨

权利要求书1页 说明书106页

(54)发明名称

某些化学个体、组合物及方法

(57)摘要

本发明描述了作为新颖化合物的化学个体、药物组合物及癌症治疗方法。

CN 104427873 B

1.至少一种化学个体，其选自：

N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吗啉-4-甲酰胺，和

N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

及其任何药学上可接受的盐。

2.一种药物组合物，其包含药学上可接受的载体和如权利要求1所述的至少一种化学个体。

3.如权利要求2所述的药物组合物，其中该组合物被配制成选自片剂、胶囊、粉末、液体、悬浮液、栓剂和气雾剂的形式。

4.一种包装的药物组合物，其包含如权利要求2或3所述的药物组合物和使用该组合物治疗患有癌症的受试者的说明书。

5.如权利要求1所述的至少一种化学个体在制备用于治疗受试者的癌症的药物中的应用。

# 某些化学个体、组合物及方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2012年4月29日提交的美国临时申请61/639,930的优先权，该临时申请为了所有目的通过引用并入本文。

## 背景技术

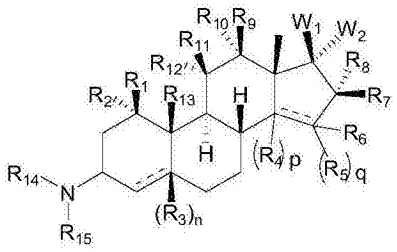
[0003] 癌症可被视为肿瘤细胞与其环境(包括其正常相邻细胞)之间的通讯的故障。组织内的细胞之间常规地交换生长刺激信号和生长抑制信号两者。在正常情况下，细胞在不存在刺激信号的情况下不会分裂，同样地，在抑制信号的存在下将停止分裂。在癌性或肿瘤状态下，细胞获得“越过”这些信号并在正常细胞无法生长的条件下增殖的能力。

[0004] 强心类固醇如地高辛和洋地黄毒苷是一类天然衍生的化合物，其结合并抑制$Na^+/K^+$-ATPase(钠泵)。该家族的成员多年来已用于治疗心力衰竭和心律失常。最近的发现揭示，这些化合物可参与数种重要的细胞过程的调节。数种强心类固醇如洋地黄毒苷和夹竹桃苷已显示出对人类肿瘤细胞生长的抑制作用。

## 发明内容

[0005] 在一个方面，本发明提供了至少一种化学个体，其选自式I化合物

[0006]




式I

[0007] 及其药学上可接受的盐，其中

[0008] $R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$、$R_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$和$R_{12}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳氧基、任选取代的杂环烷氧基、任选取代的氨基羰基氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的烷氧基羰基氧基和任选取代的氨基；或者

[0009] $R_1$和$R_2$，或$R_5$和$R_6$，或$R_7$和$R_8$，或$R_9$和$R_{10}$，或$R_{11}$和$R_{12}$在每种情况下互相独立地合起来表示氧代基团(=O)；或者

[0010] $R_4$和$R_5$可任选地与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的杂环烷基环；

[0011] $R_7$选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳氧基、任选取代的杂环烷氧基、任选取代的氨基羰基氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的烷氧基羰基氧基和任选取代的氨基；

[0012] $R_8$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基；

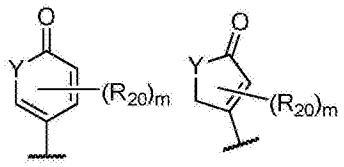
[0013] $R_{13}$选自氢、任选取代的烷基和甲酰基；

[0014] $R_{14}$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；且

[0015] $R_{15}$选自氢、羟基、甲酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基、$-COR_{16}$、$-CO_2R_{16}$、$-CONR_{17}R_{18}$、$-C(NR_{19})NR_{17}R_{18}$、$-C(NCN)NR_{17}R_{18}$、$-SO_2R_{16}$和$-SO_2NR_{17}R_{18}$，其中$R_{16}$选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；且$R_{17}$、$R_{18}$和$R_{19}$独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者$R_{17}$和$R_{18}$可与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的杂环烷基环；或者

[0016] $R_{14}$和$R_{15}$与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的4至8元杂环烷基或任选取代的5至8元杂芳基环；

[0017] $W_1$选自以下部分：

[0018] 

[0019] 其中Y选自O和$NR_{21}$；

[0020] $R_{20}$选自氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳氧基、任选取代的杂环烷氧基、任选取代的烷氧基羰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧基羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基、任选取代的甲脒基(carbaminodoyl)和任选取代的炔基；

[0021] $R_{21}$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0022] $W_2$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基；

[0023] m选自0、1、2和3；

[0024] n、p和q独立地选自0和1；且

[0025] 虚线代表单键或双键。

[0026] 在一些实施方案中，$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$、$R_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$和$R_{12}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的氨基羰基氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的烷氧基羰基氧基和任选取代的氨基。在一些情况下，$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$、$R_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$和$R_{12}$独立地选自氢、羟基和任选取代的烷基。例如，$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$、$R_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$和$R_{12}$独立地选自氢、羟基和甲基。在一些情况下，$R_4$为羟基。

[0027] 在一些实施方案中，本发明提供了式I化合物，其中$R_4$和$R_5$与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的3至8元杂环烷基环。例如，$R_4$和$R_5$与任何居间原子连接在一起以形成环氧乙烷环。

[0028] 在一些实施方案中，$R_7$选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、任选取代的氨基羰基氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的烷氧基羰基氧基和任选取代的氨基。在一些情况下，$R_7$选自氢和任选取代的酰氧基。例如，$R_7$选自氢和-$OCOCH_3$。

[0029] 在一些实施方案中，$R_8$和$W_2$独立地选自氢和任选取代的烷基。

[0030] 在一些实施方案中，$R_{13}$选自氢和任选取代的烷基。在一些情况下，$R_{13}$选自氢和任选取代的烷基。例如，$R_{13}$选自氢、甲基和羟甲基。

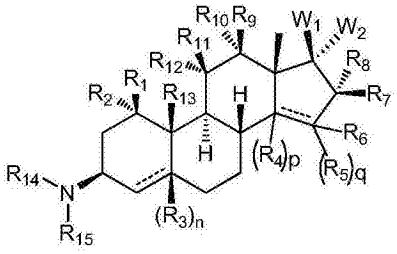
[0031] 在一些实施方案中，Y选自O、NH和$NCH_3$。例如，Y为O。

[0032] 在一些实施方案中，$R_{20}$选自氰基、卤代、羟基、羧基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的烷氧基羰基、任选取代的烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧基羰基、任选取代的氨基羰基和任选取代的氨基磺酰基。

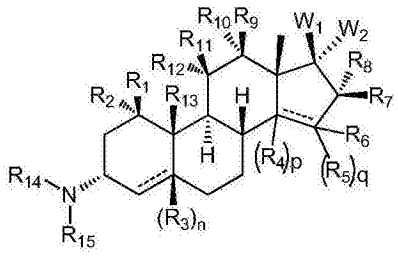
[0033] 在一些实例中，m为0。

[0034] 在一些情况下，虚线代表单键。在一些实例中，虚线代表双键。

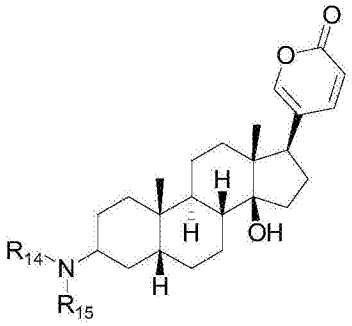
[0035] 在一些实施方案中，式I化合物具有下式：

[0036] 


[0037] 在其他实施方案中，式I化合物具有下式：

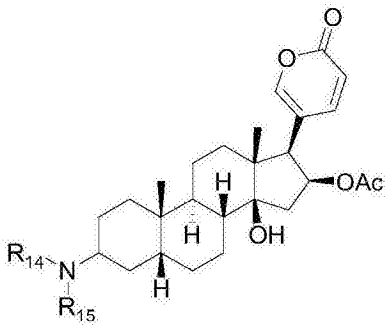
[0038] 


[0039] 在一些实施方案中，式I化合物选自式Ia的化合物。

[0040] 

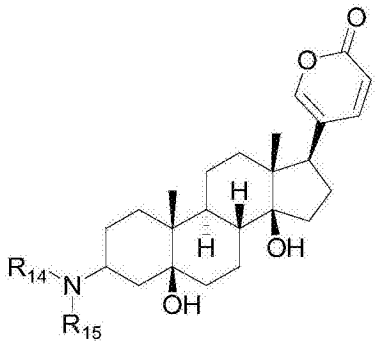

[0041] 式 Ia

[0042] 在一些实施方案中，式I化合物选自式Ib的化合物。

[0043] 

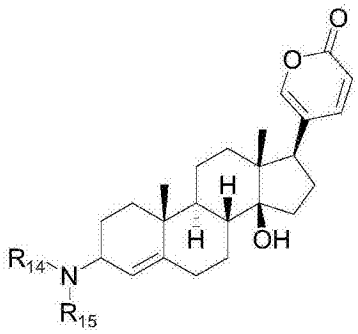
式 Ib

[0044] 在一些实施方案中，式I化合物选自式Ic的化合物。

[0045] 

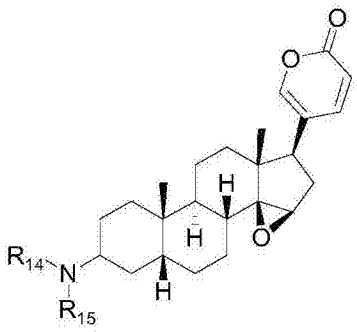
式 Ic

[0046] 在一些实施方案中，式I化合物选自式Id的化合物。

[0047] 

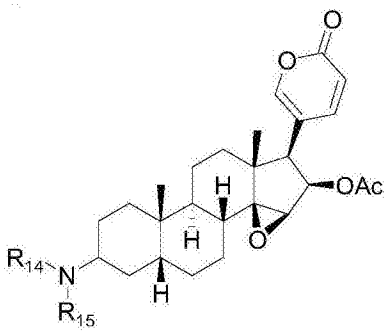
式 Id

[0048] 在一些实施方案中，式I化合物选自式Ie的化合物。

[0049] 

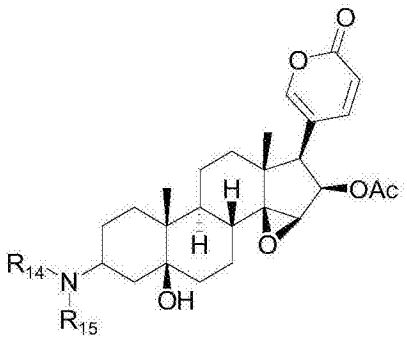
式 Ie

[0050] 在一些实施方案中，式I化合物选自式If的化合物。

[0051] 

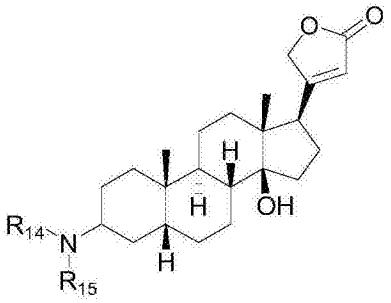
式 If

[0052] 在一些实施方案中，式I化合物选自式Ig的化合物。

[0053] 

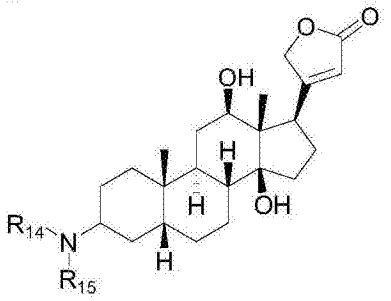
式 Ig

[0054] 在一些实施方案中，式I化合物选自式Ih的化合物。

[0055] 

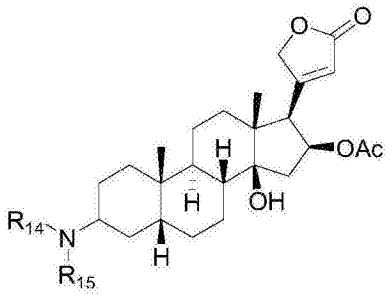
式 Ih

[0056] 在一些实施方案中，式I化合物选自式Ii的化合物。

[0057] 

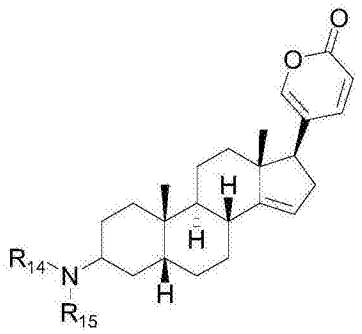
式 Ii

[0058] 在一些实施方案中，式I化合物选自式Ij的化合物。

[0059] 

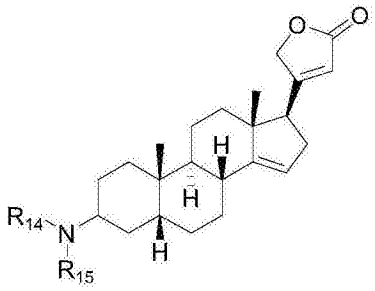
式 Ij

[0060] 在一些实施方案中，式I化合物选自式Ik的化合物。

[0061] 

式 Ik

[0062] 在一些实施方案中，式I化合物选自式Il的化合物。

[0063] 

式 Il

[0064] 在一些实施方案中，式I(Ia-Il)中的$R_{14}$选自氢、任选取代的低级烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。在一些情况下，$R_{14}$选自氢和任选取代的低级烷基。例如，$R_{14}$为氢。在一些情况下，$R_{14}$不是氢。例如，$R_{14}$为任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基。

[0065] 在一些实施方案中，式I(Ia-Il)中的$R_{15}$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、$-COR_{16}$、$-CO_2R_{16}$、$-CONR_{17}R_{18}$、$-C(NR_{19})NR_{17}R_{18}$、$-C(NCN)NR_{17}R_{18}$、$-SO_2R_{16}$和$-SO_2NR_{17}R_{18}$。在一些情况下，$R_{15}$选自$-COR_{16}$、$-CO_2R_{16}$、$-CONR_{17}R_{18}$和$-SO_2NR_{17}R_{18}$。例如，$R_{15}$选自$-COR_{16}$、$-CO_2R_{16}$和$-CONR_{17}R_{18}$。

[0066] 在一些实施方案中，$R_{14}$和$R_{15}$不是氢。在一些实施方案中，$R_{14}$为任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基。在其他实施方案中，$R_{15}$为$-COR_{16}$、$-CO_2R_{16}$、$-CONR_{17}R_{18}$、$-C(NR_{19})NR_{17}R_{18}$、$-C(NCN)NR_{17}R_{18}$、$-SO_2R_{16}$和$-SO_2NR_{17}R_{18}$。在一些实施方案中，$R_{15}$为$SO_2R_{16}$、$-COR_{16}$或$-CO_2R_{16}$。

[0067] 在一些实施方案中，$R_{14}$和$R_{15}$与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的4至8

元杂环烷基或任选取代的5至8元杂芳基环。例如，$R_{14}$和$R_{15}$形成任选取代的5或6元杂环烷基环。该5或6元杂环烷基环可以是，例如，吗啉代、哌嗪子基(piperazino)或吡咯烷子基(pyrrolidino)。

[0068] 在一些实施方案中，$R_{16}$选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；$R_{17}$和$R_{18}$独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；且$R_{19}$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环烷基。例如，$R_{16}$选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环烷基；$R_{17}$和$R_{18}$独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环烷基；且$R_{19}$选自氢和任选取代的烷基。

[0069] 在一些实施方案中，$R_{17}$和$R_{18}$可与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的4至8元杂环烷基环。在一些情况下，$R_{17}$和$R_{18}$连接在一起以形成任选地被一个或两个独立地选自氨基、羟基、氧代和低级烷基的基团所取代的4至8元杂环烷基环。例如，$R_{17}$和$R_{18}$连接在一起以形成选自3-羟基吡咯烷-1-基、3-氨基吡咯烷-1-基、3-氧代哌嗪-1-基、4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基和吗啉-4-基的5至7元杂环烷基环。

[0070] 在一些实施方案中，$R_{14}$和$R_{15}$与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的4至8元杂环烷基环。

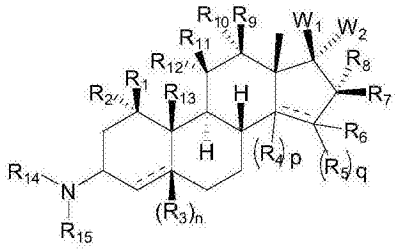
[0071] 在另一方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含药学上可接受的载体和至少一种式I(Ia-I1)的化学个体。本发明的药物组合物可配制成片剂、胶囊、粉末、液体、悬浮液、栓剂或气雾剂的形式。本发明还提供了包装的药物组合物，其包含本发明的药物组合物和使用该组合物治疗患有癌症的受试者的说明书。

[0072] 在另一方面，本发明提供了一种治疗受试者的癌症的方法。本发明的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的至少一种本发明的化学个体(式I(Ia-I1))。

## 具体实施方式

[0073] 本发明提供了可用于癌症治疗的某些化学个体及其组合物。

[0074] 本发明提供了至少一种化学个体，其选自式I化合物

[0075] 


式I

[0076] 及其药学上可接受的盐，其中

[0077] $R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$、$R_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$和$R_{12}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳氧基、任选取代的杂环烷氧基、任选取代的氨基羰基氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的烷氧基羰基氧基和任选取代的氨基；或者

[0078] $R_1$和$R_2$，或$R_5$和$R_6$，或$R_7$和$R_8$，或$R_9$和$R_{10}$，或$R_{11}$和$R_{12}$在每种情况下互相独立地合起来表示氧代基团(=O)；或者

[0079] $R_4$和$R_5$可任选地与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的杂环烷基环；

[0080] $R_7$选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳氧基、任选取代的杂环烷氧基、任选取代的氨基羰基氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的烷氧基羰基氧基和任选取代的氨基；

[0081] $R_8$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基；

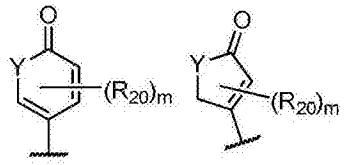
[0082] $R_{13}$选自氢、任选取代的烷基和甲酰基；

[0083] $R_{14}$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；且

[0084] $R_{15}$选自氢、羟基、甲酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基、$-COR_{16}$、$-CO_2R_{16}$、$-CONR_{17}R_{18}$、$-C(NR_{19})NR_{17}R_{18}$、$-C(NCN)NR_{17}R_{18}$、$-SO_2R_{16}$和$-SO_2NR_{17}R_{18}$，其中$R_{16}$选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；且$R_{17}$、$R_{18}$和$R_{19}$独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者$R_{17}$和$R_{18}$可与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的杂环烷基环，或者

[0085] $R_{14}$和$R_{15}$与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的4至8元杂环烷基或任选取代的5至8元杂芳基环；

[0086] $W_1$选自以下部分：

[0087] 

[0088] 其中Y选自O和$NR_{21}$；

[0089] $R_{20}$选自氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳氧基、任选取代的杂环烷氧基、任选取代的烷氧基羰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧基羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基、任选取代的甲脒基和任选取代的炔基；

[0090] $R_{21}$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0091] $W_2$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基；

[0092] m选自0、1、2和3；

[0093] n、p和q独立地选自0和1；且

[0094] 虚线代表单键或双键。

[0095] 本发明还提供了一种药物组合物，其包含药学上可接受的载体和本文所述的至少

一种化学个体。

[0096] 本发明还提供了一种包装的药物组合物，其包含本文所述的药物组合物和使用该组合物来治疗患有癌症的受试者的说明书。

[0097] 本发明还提供了一种治疗受试者的癌症的方法，其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的至少一种本文所述的化学个体。

[0098] 本文所用的以下词语和短语通常旨在具有如下阐述的含义，除非在使用它们的上下文中另有说明。

[0099] 以下缩写和术语在全文中具有所指出的含义：

[0100] AcOH = 乙酸

[0101] Boc = 叔丁氧羰基

[0102] c- = 环

[0103] DCC = 二环己基碳二亚胺

[0104] DCM = 二氯甲烷

[0105] DIEA = N,N-二异丙基乙胺

[0106] DMAP = 4-二甲基氨基吡啶

[0107] EDC = 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0108] eq = 当量

[0109] Et = 乙基

[0110] EtOAc或EA = 乙酸乙酯

[0111] EtOH = 乙醇

[0112] g = 克

[0113] h或hr = 小时

[0114] HBTU = O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸

[0115] 盐

[0116] HOBt = 羟基苯并三唑

[0117] HPLC = 高压液相色谱法

[0118] i- = 异

[0119] kg或Kg = 千克

[0120] L或l = 升

[0121] LC/MS = LCMS＝液相色谱-质谱法

[0122] LRMS = 低分辨率质谱法

[0123] m/z = 质荷比

[0124] Me = 甲基

[0125] MeOH = 甲醇

[0126] mg = 毫克

[0127] min = 分钟

[0128] mL = 毫升

[0129] mmol = 毫摩尔

[0130] n- = 正

[0131] NaOAc = 乙酸钠

[0132] PE = 石油醚

[0133] Ph = 苯基

[0134] Prep = 制备型

[0135] quant. = 定量的

[0136] RP-HPLC = 反相高压液相色谱法

[0137] rt或RT = 室温

[0138] s- = sec-=仲

[0139] t- = tert-=叔

[0140] THF = 四氢呋喃

[0141] TLC = 薄层色谱法

[0142] UV = 紫外线

[0143] 如本文所用的，当任何变量在化学式中出现超过一次时，其在每次出现时的定义独立于其在每一其他出现时的定义。

[0144] 如本文所用的，不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于表示取代基的连接点。例如，-$CONH_2$通过碳原子连接。

[0145] 本文所用的“任选的”或“任选地”表示随后所述的事件或情况可能发生或可能不发生，且说明书包括其中该事件或情况发生的情形和其中该事件或情况不发生的情形。例如，“任选取代的烷基”包括如下定义的“烷基”和“取代的烷基”两者。本领域技术人员应理解，对于含有一个或多个取代基的任何基团，此类基团无意引入在空间上不现实的、在合成上不可行的和/或本质上不稳定的任何取代或取代方式。

[0146] 本文所用的“烷基”是指具有指定数目的碳原子(通常是1至20个碳原子，例如1至8个碳原子，例如1至6个碳原子)的直链和支链。例如，$C_1$-$C_6$烷基包括具有1至6个碳原子的直链和支链烷基。当对具有具体数目的碳的烷基残基(residue)进行命名时，意在包括具有该数目的碳的全部直链和支链形式；因此，例如，“丁基”表示包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；“丙基”包括正丙基和异丙基。“低级烷基”是指具有1至6个碳的烷基基团。烷基基团的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基等。亚烷基是烷基的子集(subset)，是指与烷基相同但具有两个连接点的基团。亚烷基基团通常具有2至20个碳原子，例如2至8个碳原子，例如2至6个碳原子。例如，$C_0$亚烷基表示共价键，$C_1$亚烷基是亚甲基基团。

[0147] 本文所用的“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和的支链或直链烷基基团，所述双键是通过从母体烷基的相邻的碳原子上去除一分子氢而得到的。所述基团可以围绕该双键呈顺式或反式构型。典型的烯基基团包括但不限于乙烯基；丙烯基，如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基；丁烯基，如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基；等等。烯基基团在某些实施方案中具有2至20个碳原子，而在其他实施方案中具有2至6个碳原子。“低级烯基”是指具有2至6个碳的烯基基团。

[0148] 本文所用的“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的不饱和的支链或直链烷基基团，所述三键是通过从母体烷基的相邻的碳原子上去除两分子氢而得到的。典型的炔基基

团包括但不限于乙炔基；丙炔基，如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基；丁炔基，如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基；等等。炔基基团在某些实施方案中具有2至20个碳原子，而在其他实施方案中具有3至6个碳原子。“低级炔基”是指具有2至6个碳的炔基基团。

[0149] 本文所用的“环烷基”是指非芳族碳环，其通常具有3至8个环碳原子。所述环可以是饱和的或具有一个或多个碳-碳双键。环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基，以及桥连的和笼形的(caged)环基团，如降冰片烷。

[0150] 本文所用的术语“烷氧基”是指具有通过氧桥连接的指定数目的碳原子的烷基基团，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。烷氧基基团通常具有通过氧桥连接的1至7个碳原子。“低级烷氧基”是指具有1至6个碳的烷氧基基团。

[0151] 本文所用的“酰基”是指基团H-C(O)-、(烷基)-C(O)-、(环烷基)-C(O)-、(芳基)-C(O)-、(杂芳基)-C(O)-和(杂环烷基)-C(O)-，其中该基团通过羰基官能团与母体结构连接，且其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基如本文所述。酰基具有指定数目的碳原子，其中酮基的碳包含于计数的碳原子内。例如，$C_2$酰基为具有式$CH_3(C=O)$-的乙酰基。

[0152] 本文所用的“甲酰基”是指基团-C(O)H。

[0153] 本文所用的“烷氧基羰基”是指通过羰基碳连接的式(烷氧基)(C=O)-的基团，其中烷氧基基团具有指定数目的碳原子。因此，$C_1$-$C_6$烷氧基羰基基团是通过其氧与羰基连接基(linker)连接的具有1至6个碳原子的烷氧基基团。

[0154] 本文所用的“叠氮基”是指基团$-N_3$。

[0155] 本文所用的“氨基”是指基团$-NH_2$。

[0156] 本文所用的“单和二(烷基)氨基”是指仲烷基氨基和叔烷基氨基，其中烷基基团如上所定义并具有指定数目的碳原子。烷基氨基基团的连接点在氮上。单和二烷基氨基基团的实例包括乙基氨基、二甲基氨基和甲基-丙基-氨基。

[0157] 本文所用的“氨基羰基”是指基团$-CONR^bR^c$，其中

[0158] $R^b$选自H、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基、任选取代的烷氧基；且

[0159] $R^c$选自氢和任选取代的$C_1$-$C_4$烷基；或者

[0160] $R^b$和$R^c$与它们所结合的氮一起形成任选取代的5至8元含氮杂环烷基，该含氮杂环烷基在杂环烷基环中任选地包含1个或2个选自O、N和S的另外的杂原子；

[0161] 其中各取代的基团独立地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自$C_1$-$C_4$烷基、芳基、杂芳基、芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、杂芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、$C_1$-$C_4$卤代烷基、-O$C_1$-$C_4$烷基、-O$C_1$-$C_4$烷基苯基、-$C_1$-$C_4$烷基-OH、-O$C_1$-$C_4$卤代烷基、卤素、-OH、$-NH_2$、-$C_1$-$C_4$烷基-$NH_2$、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基苯基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基、杂环烷基或杂芳基的取代基)、$-CO_2H$、-C(O)O$C_1$-$C_4$烷基、-CON($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-CONH($C_1$-$C_4$烷基)、$-CONH_2$、-NHC(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)(苯基)、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基苯基、-C(O)$C_1$-$C_4$卤代烷基、-OC(O)$C_1$-$C_4$烷基、$-SO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、$-SO_2$(苯基)、$-SO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NH$($C_1$-$C_4$烷基)、$-SO_2NH$(苯基)、$-NHSO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、$-NHSO_2$(苯基)和$-NHSO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)。

[0162] 本文所用的“芳基”是指6元碳环芳族环，例如苯；双环环系，其中至少一个环是碳环芳族环，例如萘、1,2-二氢化茚和1,2,3,4-四氢化萘；和三环环系，其中至少一个环是碳环芳族环，例如芴。

[0163] 例如，芳基包括与5至7元杂环烷基环稠合的6元碳环芳族环，该杂环烷基环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子。对于其中只有一个环是碳环芳族环的此类稠合的双环环系，连接点可以在碳环芳族环或杂环烷基环上。由取代的苯衍生物形成且在环原子上具有自由价的二价基团被称为取代的亚苯基基团。通过从具有自由价的碳原子上去除一个氢原子而由名称以“基”结尾的一价多环烃基团衍生的二价基团通过在相应的一价基团的名称上加上“亚”来命名，例如具有两个连接点的萘基基团被称为亚萘基。然而，芳基不以任何方式包括杂芳基或与杂芳基重叠，杂芳基在以下单独定义。因此，如果一个或多个碳环芳族环与杂环烷基芳族环稠合，则所得环系是杂芳基而不是芳基，如本文所定义。

[0164] 本文所用的“芳氧基”是指基团-O-芳基。

[0165] 本文所用的“芳烷基”是指基团-烷基-芳基。

[0166] 本文所用的“甲脒基(carbamimidoyl)”是指基团-C(=NH)-$NH_2$。

[0167] 本文所用的“取代的甲脒基”是指基团-C(=$NR^e$)-$NR^fR^g$，其中

[0168] $R^e$选自氢、氰基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环烷基；且

[0169] $R^f$和$R^g$独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环烷基，

[0170] 条件是$R^e$、$R^f$和$R^g$中的至少一个不是氢，且其中取代的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基分别是指其中一个或多个(如可达5个，例如可达3个)氢原子被独立地选自如下基团的取代基所替代的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基：

[0171] -$R^a$、-$OR^b$、任选取代的氨基(包括-$NR^cCOR^b$、-$NR^cCO_2R^a$、-$NR^cCONR^bR^c$、-$NR^bC(NR^c)NR^bR^c$、-$NR^bC(NCN)NR^bR^c$和-$NR^cSO_2R^a$)、卤素、氰基、硝基、氧代(作为环烷基、杂环烷基和杂芳基的取代基)、任选取代的酰基(如-$COR^b$)、任选取代的烷氧基羰基(如-$CO_2R^b$)、氨基羰基(如-$CONR^bR^c$)、-$OCOR^b$、-$OCO_2R^a$、-$OCONR^bR^c$、-OP(O)($OR^b$)$OR^c$、烷硫基(如$SR^b$)、亚磺酰基(如-$SOR^a$)和磺酰基(如-$SO_2R^a$和-$SO_2NR^bR^c$)，

[0172] 其中$R^a$选自任选取代的C1-C6烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0173] $R^b$选自H、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；且

[0174] $R^c$选自氢和任选取代的C1-C4烷基；或者

[0175] $R^b$和$R^c$与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团；且

[0176] 其中各任选取代的基团为未取代的或独立地被一个或多个(如一个、两个或三个)取代基取代，该取代基独立地选自$C_1$-$C_4$烷基、芳基、杂芳基、芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、杂芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、$C_1$-$C_4$卤代烷基、-O$C_1$-$C_4$烷基、-O$C_1$-$C_4$烷基苯基、-$C_1$-$C_4$烷基-OH、-O$C_1$-$C_4$卤代烷基、卤素、-OH、-$NH_2$、-$C_1$-$C_4$烷基-$NH_2$、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基苯基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基、杂环烷基或杂芳基的取代基)、-$CO_2H$、-C(O)O$C_1$-$C_4$烷基、-CON($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-CONH($C_1$-$C_4$烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)(苯基)、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基、-C(O)$C_1$-$C_4$苯基、-C(O)$C_1$-$C_4$卤代烷基、-OC(O)$C_1$-$C_4$烷基、-

$SO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2$(苯基)、-$SO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)、-$SO_2NH_2$、-$SO_2NH$($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2NH$(苯基)、-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$NHSO_2$(苯基)和-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)。

[0177] 本文所用的“卤代(halo)”是指氟代、氯代、溴代和碘代,而术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0178] 本文所用的“卤代烷基”是指被1个或多个卤素原子(至多为最大允许数目的卤素原子)取代的、具有特定数目的碳原子的如上定义的烷基。卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基和五氟乙基。

[0179] 本文所用的“杂芳基”是指:

[0180] 5至7元芳族单环,其含有一个或多个(例如1至4个,或在某些实施方案中是1至3个)选自N、O和S的杂原子且其余环原子是碳;

[0181] 双环杂环烷基环,其含有一个或多个(例如1至4个,或在某些实施方案中是1至3个)选自N、O和S的杂原子且其余环原子是碳,且其中至少一个杂原子存在于芳族环中;和

[0182] 三环杂环烷基环,其含有一个或多个(例如1至5个,或在某些实施方案中是1至4个)选自N、O和S的杂原子且其余环原子是碳,且其中至少一个杂原子存在于芳族环中。

[0183] 例如,杂芳基包括与5至7元环烷基或杂环烷基环稠合的5至7元杂环烷基芳族环。对于其中只有一个环含有一个或多个杂原子的此类稠合的双环杂芳基环系,连接点可以在任一环上。当杂芳基基团中S和O原子的总数超过1时,这些杂原子彼此不相邻。在某些实施方案中,杂芳基基团中S和O原子的总数不超过2。在某些实施方案中,芳族杂环中S和O原子的总数不超过1。杂芳基基团的实例包括但不限于(从指定为优先级1的连接位置编号)2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,3-吡唑啉基、2,4-咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基(thiadiazolyl)、四唑基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、吡咯基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲哚基、哒嗪基、三唑基、喹啉基、喹喔啉基、吡唑基和5,6,7,8-四氢异喹啉基。通过从具有自由价的原子上去除一个氢原子而由名称以“基”结尾的一价杂芳基基团衍生的二价基团通过在相应的一价基团的名称上加上“亚”来命名,例如具有两个连接点的吡啶基基团是亚吡啶基。杂芳基不包括芳基、环烷基或杂环烷基或不与芳基、环烷基或杂环烷基重叠,如本文所定义。

[0184] 取代的杂芳基还包括被一个或多个氧根(oxide)(-$O^-$)取代基取代的环系,如吡啶基N-氧化物(N-oxide)。

[0185] 本文所用的“杂环烷基”是指单个非芳族环,其通常具有3至8个环原子,除1-3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子外还含有至少2个碳原子,以及包含前述杂原子中的至少一种的组合。所述环可以是饱和的或具有一个或多个碳-碳双键。合适的杂环烷基基团包括例如(从指定为优先级1的连接位置编号)2-吡咯烷基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2,5-哌嗪基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、吡喃基、2,3-二氢呋喃基或2,5-二氢呋喃基。还考虑吗啉基基团,包括2-吗啉基和3-吗啉基(编号中将氧指定为优先级1)。取代的杂环烷基还包括被一个或多个氧代(=O)或氧根(-$O^-$)取代基取代的环系,如哌啶基N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫代吗啉基和1,1-二氧代-1-硫代吗啉基。

[0186] “杂环烷基”还包括双环环系,其中一个非芳族环(通常具有3至8个环原子),除1-3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子外还包含至少2个碳原子,以及包含前述杂原子中的至少一种的组合;且另一个环(通常具有3至8个环原子)任选地包含1-3个独立地选自氧、硫和氮

的杂原子，并且是非芳族的。

[0187] 本文所用的“烷硫基(sulfanyl)”是指以下基团：-S-(任选取代的($C_1$-$C_6$)烷基)、-S-(任选取代的芳基)、-S-(任选取代的杂芳基)和-S-(任选取代的杂环烷基)。因此，烷硫基包括基团$C_1$-$C_6$烷基硫基。

[0188] 本文所用的“亚磺酰基”是指以下基团：-S(O)-(任选取代的($C_1$-$C_6$)烷基)、-S(O)-(任选取代的芳基)、-S(O)-(任选取代的杂芳基)、-S(O)-(任选取代的杂环烷基)和-S(O)-(任选取代的氨基)。

[0189] 本文所用的“磺酰基”是指以下基团：-S($O_2$)-(任选取代的($C_1$-$C_6$)烷基)、-S($O_2$)-(任选取代的芳基)、-S($O_2$)-(任选取代的杂芳基)、-S($O_2$)-(任选取代的杂环烷基)和-S($O_2$)-(任选取代的氨基)。

[0190] 本文所用的“取代的”是指指定原子或基团上的任何一个或多个氢被选自指定基团的取代基所替代，条件是没有超过指定原子的正常价。当取代基为氧代(即，=O)时，则该原子上的两个氢被替代。取代基和/或变量的组合只有在此类组合产生稳定的化合物或有用的合成中间体时才是允许的。稳定的化合物或稳定的结构意在表示足够牢固从而能够经受从反应混合物中分离及随后配制成至少具有实用性的试剂的化合物。除非另有说明，将取代基命名到核心结构中。例如，应理解，当列举(环烷基)烷基作为可能的取代基时，该取代基与核心结构的连接点在该烷基部分中。

[0191] 除非另有明确定义，本文所用的术语“取代的”烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基分别是指这样的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基，其中一个或多个(如可达5个，例如可达3个)氢原子被独立地选自以下基团的取代基所替代：

[0192] $-R^a$、$-OR^b$、任选取代的氨基(包括$-NR^cCOR^b$、$-NR^cCO_2R^a$、$-NR^cCONR^bR^c$、$-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$、$-NR^bC(NCN)NR^bR^c$和$-NR^cSO_2R^a$)、卤素、氰基、叠氮基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、任选取代的酰基(如$-COR^b$)、任选取代的烷氧基羰基(如$-CO_2R^b$)、氨基羰基(如$-CONR^bR^c$)、$-OCOR^b$、$-OCO_2R^a$、$-OCONR^bR^c$、$-OP(O)(OR^b)OR^c$、烷硫基(如$SR^b$)、亚磺酰基(如$-SOR^a$)和磺酰基(如$-SO_2R^a$和$-SO_2NR^bR^c$)，其中

[0193] $R^a$选自任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；$R^b$选自氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；且

[0194] $R^c$选自氢和任选取代的$C_1$-$C_4$烷基；或者

[0195] $R^b$和$R^c$以及与其连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团；且

[0196] 其中各任选取代的基团是未取代的，或独立地被一个或多个(如一个、两个或三个)取代基取代，该取代基独立选自$C_1$-$C_4$烷基、芳基、杂芳基、芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、杂芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、$C_1$-$C_4$卤代烷基、$-OC_1$-$C_4$烷基、$-OC_1$-$C_4$烷基苯基、$-C_1$-$C_4$烷基-OH、$-OC_1$-$C_4$卤代烷基、卤素、-OH、$-NH_2$、$-C_1$-$C_4$烷基-$NH_2$、$-N(C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、$-NH(C_1$-$C_4$烷基)、$-N(C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基苯基)、$-NH(C_1$-$C_4$烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、$-CO_2H$、$-C(O)OC_1$-$C_4$烷基、$-CON(C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、$-CONH(C_1$-$C_4$烷基)、$-CONH_2$、$-NHC(O)(C_1$-$C_4$烷基)、-NHC(O)(苯基)、$-N(C_1$-$C_4$烷基)C(O)($C_1$-$C_4$烷基)、$-N(C_1$-$C_4$烷基)C(O)(苯基)、$-C(O)C_1$-$C_4$烷基、$-C(O)C_1$-$C_4$烷基苯基、$-C(O)C_1$-$C_4$卤代烷基、$-OC(O)C_1$-$C_4$烷基、$-SO_2$

($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2$(苯基)、-$SO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)、-$SO_2NH_2$、-$SO_2NH$($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2NH$(苯基)、-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$NHSO_2$(苯基)和-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)。

[0197] 本文所用的"取代的酰基"是指基团(取代的烷基)-C(O)-、(取代的环烷基)-C(O)-、(取代的芳基)-C(O)-、(取代的杂芳基)-C(O)-和(取代的杂环烷基)-C(O)-,其中该基团通过羰基官能团与母体结构连接,且其中取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基分别是指这样的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基,其中一个或多个(如可达5个,例如可达3个)氢原子被独立地选自以下基团的取代基所替代:

[0198] -$R^a$、-$OR^b$、任选取代的氨基(包括-$NR^cCOR^b$、-$NR^cCO_2R^a$、-$NR^cCONR^bR^c$、-$NR^bC(NR^c)NR^bR^c$、-$NR^bC(NCN)NR^bR^c$和-$NR^cSO_2R^a$)、卤素、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、任选取代的酰基(如-$COR^b$)、任选取代的烷氧基羰基(如-$CO_2R^b$)、氨基羰基(如-$CONR^bR^c$)、-$OCOR^b$、-$OCO_2R^a$、-$OCONR^bR^c$、-OP(O)($OR^b$)$OR^c$、烷硫基(如$SR^b$)、亚磺酰基(如-$SOR^a$)和磺酰基(如-$SO_2R^a$和-$SO_2NR^bR^c$),

[0199] 其中$R^a$选自任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0200] $R^b$选自氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;且

[0201] $R^c$选自氢和任选取代的$C_1$-$C_4$烷基;或者

[0202] $R^b$和$R^c$以及与其连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团;且

[0203] 其中各任选取代的基团是未被取代的,或独立地被一个或多个(如一个、两个或三个)取代基取代,该取代基独立地选自$C_1$-$C_4$烷基、芳基、杂芳基、芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、杂芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、$C_1$-$C_4$卤代烷基、-O$C_1$-$C_4$烷基、-O$C_1$-$C_4$烷基苯基、-$C_1$-$C_4$烷基-OH、-O$C_1$-$C_4$卤代烷基、卤素、-OH、-$NH_2$、-$C_1$-$C_4$烷基-$NH_2$、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基苯基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、-$CO_2H$、-C(O)O$C_1$-$C_4$烷基、-CON($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-CONH($C_1$-$C_4$烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)(苯基)、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基苯基、-C(O)$C_1$-$C_4$卤代烷基、-OC(O)$C_1$-$C_4$烷基、-$SO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2$(苯基)、-$SO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)、-$SO_2NH_2$、-$SO_2NH$($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2NH$(苯基)、-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$NHSO_2$(苯基)和-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)。

[0204] 本文所用的术语"取代的烷氧基"是指其中烷基成分被取代的烷氧基(即,-O-(取代的烷基)),其中"取代的烷基"是指其中一个或多个(如可达5个,例如可达3个)氢原子被独立地选自以下基团的取代基所替代的烷基:

[0205] -$R^a$、-$OR^b$、任选取代的氨基(包括-$NR^cCOR^b$、-$NR^cCO_2R^a$、-$NR^cCONR^bR^c$、-$NR^bC(NR^c)NR^bR^c$、-$NR^bC(NCN)NR^bR^c$和-$NR^cSO_2R^a$)、卤素、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、任选取代的酰基(如-$COR^b$)、任选取代的烷氧基羰基(如-$CO_2R^b$)、氨基羰基(如-$CONR^bR^c$)、-$OCOR^b$、-$OCO_2R^a$、-$OCONR^bR^c$、-OP(O)($OR^b$)$OR^c$、烷硫基(如$SR^b$)、亚磺酰基(如-$SOR^a$)和磺酰基(如-$SO_2R^a$和-$SO_2NR^bR^c$),

[0206] 其中$R^a$选自任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0207] $R^b$选自H、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取

代的芳基和任选取代的杂芳基；且

[0208] $R^c$选自氢和任选取代的$C_1$-$C_4$烷基；或者

[0209] $R^b$和$R^c$以及与其连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团；且

[0210] 其中各任选取代的基团是未被取代的，或独立地被一个或多个(如一个、两个或三个)取代基取代，该取代基独立地选自$C_1$-$C_4$烷基、芳基、杂芳基、芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、杂芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、$C_1$-$C_4$卤代烷基、-O$C_1$-$C_4$烷基、-O$C_1$-$C_4$烷基苯基、-$C_1$-$C_4$烷基-OH、-O$C_1$-$C_4$卤代烷基、卤素、-OH、-$NH_2$、-$C_1$-$C_4$烷基-$NH_2$、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基苯基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、-$CO_2$H、-C(O)O$C_1$-$C_4$烷基、-CON($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-CONH($C_1$-$C_4$烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)(苯基)、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基苯基、-C(O)$C_1$-$C_4$卤代烷基、-OC(O)$C_1$-$C_4$烷基、-$SO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2$(苯基)、-$SO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)、-$SO_2NH_2$、-$SO_2$NH($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2$NH(苯基)、-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$NHSO_2$(苯基)和-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)。

[0211] 在一些实施方案中，取代的烷氧基基团是“多烷氧基”或-O-(任选取代的亚烷基)-(任选取代的烷氧基)，且包括诸如-$OCH_2CH_2OCH_3$的基团，和二醇醚(如聚乙二醇)的残基，和-O($CH_2CH_2O$)$_x$$CH_3$，其中x是2-20的整数，如2-10，例如2-5。另一种取代的烷氧基基团是羟基烷氧基或-$OCH_2$($CH_2$)$_y$OH，其中y是1-10的整数，如1-4。

[0212] 本文所用的“取代的烷氧基羰基”是指基团(取代的烷基)-O-C(O)-，其中该基团通过羰基官能团与母体结构连接，且其中“取代的”是指烷基中一个或多个(如可达5个，例如可达3个)氢原子被独立地选自以下基团的取代基所替代：

[0213] -$R^a$、-$OR^b$、任选取代的氨基(包括-$NR^cCOR^b$、-$NR^cCO_2R^a$、-$NR^cCONR^bR^c$、-$NR^bC(NR^c)NR^bR^c$、-$NR^bC(NCN)NR^bR^c$和-$NR^cSO_2R^a$)、卤素、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、任选取代的酰基(如-$COR^b$)、任选取代的烷氧基羰基(如-$CO_2R^b$)、氨基羰基(如-$CONR^bR^c$)、-$OCOR^b$、-$OCO_2R^a$、-$OCONR^bR^c$、-OP(O)($OR^b$)$OR^c$、烷硫基(如$SR^b$)、亚磺酰基(如-$SOR^a$)和磺酰基(如-$SO_2R^a$和-$SO_2NR^bR^c$)，

[0214] 其中$R^a$选自任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0215] $R^b$选自H、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；且

[0216] $R^c$选自氢和任选取代的$C_1$-$C_4$烷基；或者

[0217] $R^b$和$R^c$以及与其连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团；且

[0218] 其中各任选取代的基团是未被取代的，或独立地被一个或多个(如一个、两个或三个)取代基取代，该取代基独立地选自$C_1$-$C_4$烷基、芳基、杂芳基、芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、杂芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、$C_1$-$C_4$卤代烷基、-O$C_1$-$C_4$烷基、-O$C_1$-$C_4$烷基苯基、-$C_1$-$C_4$烷基-OH、-O$C_1$-$C_4$卤代烷基、卤素、-OH、-$NH_2$、-$C_1$-$C_4$烷基-$NH_2$、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基苯基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、-$CO_2$H、-C(O)O$C_1$-$C_4$烷基、-CON($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-CONH($C_1$-$C_4$烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)(苯基)、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基苯基、-C(O)$C_1$-$C_4$卤代烷基、-OC(O)$C_1$-$C_4$烷

基、-$SO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2$(苯基)、-$SO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)、-$SO_2NH_2$、-$SO_2NH$($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2NH$(苯基)、-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$NHSO_2$(苯基)和-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)。

[0219] 本文所用的"取代的氨基"是指基团-$NHR^d$或-$NR^dR^e$,其中$R^d$选自羟基、甲酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的酰基、任选取代的甲脒基、氨基羰基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基羰基、亚磺酰基和磺酰基,且其中$R^e$选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环烷基,且其中取代的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基分别是指这样的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基,其中一个或多个(如可达5个,例如可达3个)氢原子被独立地选自以下基团的取代基所替代:

[0220] -$R^a$、-$OR^b$、任选取代的氨基(包括-$NR^cCOR^b$、-$NR^cCO_2R^a$、-$NR^cCONR^bR^c$、-$NR^bC(NR^c)NR^bR^c$、-$NR^bC(NCN)NR^bR^c$和-$NR^cSO_2R^a$)、卤素、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、任选取代的酰基(如-$COR^b$)、任选取代的烷氧基羰基(如-$CO_2R^b$)、氨基羰基(如-$CONR^bR^c$)、-$OCOR^b$、-$OCO_2R^a$、-$OCONR^bR^c$、-OP(O)($OR^b$)$OR^c$、烷硫基(如$SR^b$)、亚磺酰基(如-$SOR^a$)和磺酰基(如-$SO_2R^a$和-$SO_2NR^bR^c$),

[0221] 其中$R^a$选自任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0222] $R^b$选自H、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;且

[0223] $R^c$选自氢和任选取代的$C_1$-$C_4$烷基;或者

[0224] $R^b$和$R^c$以及与其连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团;且

[0225] 其中各任选取代的基团是未被取代的,或独立地被一个或多个(如一个、两个或三个)取代基取代,该取代基独立地选自$C_1$-$C_4$烷基、芳基、杂芳基、芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、杂芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、$C_1$-$C_4$卤代烷基、-O$C_1$-$C_4$烷基、-O$C_1$-$C_4$烷基苯基、-$C_1$-$C_4$烷基-OH、-O$C_1$-$C_4$卤代烷基、卤素、-OH、-$NH_2$、-$C_1$-$C_4$烷基-$NH_2$、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基苯基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、-$CO_2H$、-C(O)O$C_1$-$C_4$烷基、-CON($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-CONH($C_1$-$C_4$烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)(苯基)、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基苯基、-C(O)$C_1$-$C_4$卤代烷基、-OC(O)$C_1$-$C_4$烷基、-$SO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2$(苯基)、-$SO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)、-$SO_2NH_2$、-$SO_2NH$($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2NH$(苯基)、-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$NHSO_2$(苯基)和-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基);且

[0226] 其中任选取代的酰基、任选取代的烷氧基羰基、亚磺酰基和磺酰基如本文所定义。

[0227] 术语"取代的氨基"还指各自如上所述的基团-$NHR^d$和$NR^dR^d$的N-氧化物。可通过用例如过氧化氢或间氯过氧苯甲酸处理相应的氨基基团来制备N-氧化物。本领域技术人员熟知用于进行N-氧化的反应条件。

[0228] 本文所述的化合物包括但不限于其旋光异构体、外消旋物及它们的其他混合物。在那些情况下,可通过非对称合成或通过拆分外消旋物来获得单一对映体或非对映体,即,旋光性形式。例如,可通过常规方法来实现外消旋物的拆分,该常规方法例如为在拆分剂存在下的结晶法,或者使用例如手性高压液相色谱(HPLC)柱的色谱法。此外,化合物包括具有碳-碳双键的化合物的Z形式和E形式(或顺式和反式形式)。当本文所述的化合物以各种互

变异构体形式存在时，术语“化合物”旨在包括该化合物的所有互变异构体形式。

[0229] 式I的化合物还包括这些化合物的结晶形式和无定形形式，包括例如化合物的多晶型物、假多晶型物(PseudoPolymorph)、溶剂化物(包括水合物)、非溶剂化的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物(conformational polymophs)和无定形形式，以及它们的混合物。“结晶形式”、“多晶型物”和“新形式”在本文中可以互换使用，且意味着包括化合物的所有结晶形式和无定形形式，包括例如多晶型物、假多晶型物、溶剂化物(包括水合物)、非溶剂化的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物和无定形形式，以及它们的混合物，除非提到特定的结晶形式或无定形形式。类似地，式I化合物的药学上可接受的盐还包括这些化合物的结晶形式和无定形形式，包括例如药学上可接受的盐的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物(包括水合物)、非溶剂化的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物和无定形形式，以及它们的混合物。

[0230] “溶剂化物”是通过溶剂和化合物的相互作用而形成的。术语“化合物”意在包括化合物的溶剂化物。类似地，“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的溶剂化物。合适的溶剂化物是药学上可接受的溶剂化物，例如水合物，包括一水合物和半水合物。

[0231] 式I的化合物还包括所述化合物的其他药学上可接受的形式，包括螯合物、非共价络合物、前药和其混合物。

[0232] “螯合物”是通过化合物与金属离子在两个(或更多个)点配位而形成的。术语“化合物”意在包括化合物的螯合物。类似地，“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的螯合物。

[0233] “非共价络合物”是通过化合物与另一分子的相互作用而形成的，其中在该化合物与该分子之间不形成共价键。例如，可以通过范德华相互作用、氢键合和静电相互作用(也称作离子键合)来发生络合。此类非共价络合物包括在术语“化合物”中。类似地，“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的“非共价络合物”。

[0234] 术语“氢键”是指电负性原子(也称为氢键受体)与连接于第二个相对电负性的原子的氢原子(也称为氢键供体)之间的缔合形式。合适的氢键供体和受体在医药化学领域是众所周知的。

[0235] “氢键受体”是指包含氧或氮的基团，如$sp^2$-杂化的氧或氮、醚氧，或亚砜或N-氧化物的氧。

[0236] 术语“氢键供体”是指携带氢的氧、氮或杂芳族碳、含有环氮的基团或含有环氮的杂芳基。

[0237] 可以不同的富集的同位素形式(例如$^2H$、$^3H$、$^{11}C$、$^{13}C$和/或$^{14}C$含量富集)使用本文所公开的化合物。在一个具体实施方案中，所述化合物在至少一个位置被氘化。可通过美国专利No.5,846,514和6,334,997中描述的程序来制备此类氘化形式。如美国专利No.5,846,514和6,334,997中所述，氘化可改进功效，并增加药物作用的持续时间。

[0238] 可使用各种方法来合成氘取代的化合物，所述方法例如描述于:Dean,Dennis C.编,Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compound for Drug Discovery and Development.[Curr.,Pharm.Des.,2000;6(10)]2000,110pp;George W.;Varma,Rajender S,The Synthesis of Radiolabeled Compound via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;以及Evans,

E.Anthony,Synthesis of radiolabeled Compound,J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0239] “药学上可接受的盐”包括但不限于与无机酸形成的盐,例如盐酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、硝酸盐和类似的盐;以及与有机酸形成的盐,例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐和链烷酸盐如乙酸盐、其中n为0-4的HOOC-$(CH_2)_n$-COOH和类似的盐。类似地,药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。

[0240] 此外,如果本文所述的化合物作为酸加成盐获得,则可以通过将酸式盐的溶液进行碱化来获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,则可以按照从碱化合物制备酸加成盐的常规程序,通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理该溶液来制备加成盐,尤其是药学上可接受的加成盐。本领域技术人员将认识到可以用来制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0241] 本文所述的“前药”包括在向受试者施用时(例如经前药的代谢加工)变成式I化合物的任何化合物。类似地,“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的“前药”。前药的实例包括式I化合物中的官能团(如羧酸基团)的衍生物。羧酸基团的示例性前药包括但不限于羧酸酯,如烷基酯、羟烷基酯、芳基烷基酯和芳氧基烷基酯。其他示例性前药包括低级烷基酯,如乙酯;酰氧基烷基酯,如新戊酰氧基甲基(POM);糖苷,和抗坏血酸衍生物。

[0242] 其他示例性前药包括羧酸的酰胺。示例性酰胺前药包括例如用胺和羧酸形成的代谢不稳定的酰胺。示例性胺包括$NH_2$、伯胺和仲胺,如$NHR^x$和$NR^xR^y$,其中$R^x$为氢、$(C_1-C_{18})$-烷基、$(C_3-C_7)$-环烷基、$(C_3-C_7)$-环烷基-$(C_1-C_4)$-烷基-、$(C_6-C_{14})$-芳基,其为未取代的或被残基$(C_1-C_2)$-烷基、$(C_1-C_2)$-烷氧基、氟或氯取代;杂芳基-、$(C_6-C_{14})$-芳基-$(C_1-C_4)$-烷基-,其中芳基为未取代的或被残基$(C_1-C_2)$-烷基、$(C_1-C_2)$-烷氧基、氟或氯取代;或杂芳基-$(C_1-C_4)$-烷基-,且其中$R^y$具有针对$R^x$所指定的含义(氢除外),或其中$R^x$和$R^y$与它们所结合的氮一起形成任选取代的4元至8元杂环烷基环,其任选地包含一个或两个选自氮、氧和硫的另外的杂原子。前药的讨论提供于T.Higuchi和V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,the A.C.S.Symposium Series第14卷,Edward B.Roche编,Bioreversible carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,和Design of Prodrugs,H.Bundgaard编,Elsevier,1985中。

[0243] 本文所用的术语“基团(group)”、“基团(radical)”或“片段”是同义词,意在表示分子的可连接于键或分子的其他片段的官能团或片段。

[0244] 本文所用的“调节”是指相对于不存在本文所述的化学个体时的活性,作为对该化学个体的存在的直接或间接反应的活性变化。该变化可为活性的增加或活性的减少,并且可能归因于化合物与靶标的直接相互作用或者归因于化合物与一种或多种其他因子的相互作用,所述因子又影响该靶标的活性。例如,化学个体的存在例如可通过以下方式来提高或降低靶标活性:直接与靶标结合;(直接或间接地)使另一种因子提高或降低靶标活性;或(直接或间接地)提高或降低细胞或有机体中靶标的存在量。

[0245] 本文所用的“活性剂”用来表示具有生物学活性的化学个体。在某些实施方案中,“活性剂”是具有药学效用的化合物。例如活性剂可为抗癌治疗剂。

[0246] 本文所用的“显著的”是指在统计显著性的标准参数检验(如Student T-检验)中为统计上显著的任何可检测的变化,其中$p<0.05$。

[0247] 本文所用的“药学上可接受的”组分是适用于人和/或动物而没有不适当的不利副作用(如毒性、刺激和变态反应)、与合理的利益/风险比相称的组分。

[0248] 如本文所用的,本文所述化学个体的“治疗有效量”是指当向人或非人受试者施用时,有效提供诸如改善症状、延缓疾病进展或预防疾病的治疗益处的量。

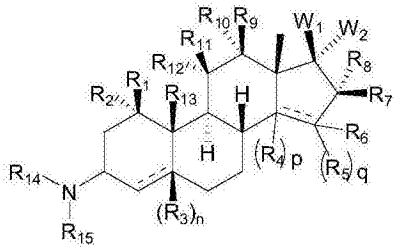
[0249] “治疗”包括将至少一种式I化合物或其药学上可接受的盐施用于需要此种施用的哺乳类受试者,特别是人类受试者,并包括(i)阻止疾病如癌症的临床症状的发展,(ii)引起疾病如癌症的临床症状的消退,和/或(ii)用于预防疾病如癌症的发生的预防性治疗。

[0250] 本文所用的“癌症”是指哺乳动物中发现的所有类型的癌症或赘生物(neoplasm)或恶性肿瘤,包括癌(carcinomas)和肉瘤。癌症的实例是脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌和髓母细胞瘤。

[0251] 本文所用的“受试者”是指已经是或将成为治疗、观察或实验的对象的哺乳动物。本文所述的方法可用于人的治疗和兽医应用两者。在一些实施方案中,受试者是人。

[0252] 术语“哺乳动物”意在具有其标准含义,并包括例如人、狗、猫、羊和牛。

[0253] 本发明提供了至少一种化学个体,其选自式I化合物

[0254] 

式I

[0255] 及其药学上可接受的盐,其中

[0256] $R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$、$R_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$和$R_{12}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳氧基、任选取代的杂环烷氧基、任选取代的氨基羰基氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的烷氧基羰基氧基和任选取代的氨基;或者

[0257] $R_1$和$R_2$,或$R_5$和$R_6$,或$R_7$和$R_8$,或$R_9$和$R_{10}$,或$R_{11}$和$R_{12}$在每种情况下互相独立地合起来表示氧代基团(=O);或者

[0258] $R_4$和$R_5$可任选地与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的杂环烷基环;

[0259] $R_7$选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳氧基、任选取代的杂环烷氧基、任选取代的氨基羰基氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的烷氧基羰基氧基和任选取代的氨基;

[0260] $R_8$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基;

[0261] $R_{13}$选自氢、任选取代的烷基和甲酰基;

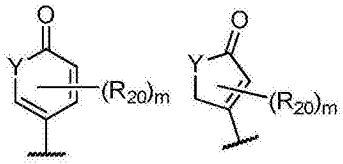
[0262] $R_{14}$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代

的芳基和任选取代的杂芳基；且

[0263] $R_{15}$选自氢、羟基、甲酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基、$-COR_{16}$、$-CO_2R_{16}$、$-CONR_{17}R_{18}$、$-C(NR_{19})NR_{17}R_{18}$、$-C(NCN)NR_{17}R_{18}$、$-SO_2R_{16}$和$-SO_2NR_{17}R_{18}$，其中$R_{16}$选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；且$R_{17}$、$R_{18}$和$R_{19}$独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者$R_{17}$和$R_{18}$可与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的杂环烷基环，或者

[0264] $R_{14}$和$R_{15}$与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的4至8元杂环烷基或任选取代的5至8元杂芳基环；

[0265] $W_1$选自下列部分：

[0266] 


[0267] 其中Y选自O和$NR_{21}$；

[0268] $R_{20}$选自氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳氧基、任选取代的杂环烷氧基、任选取代的烷氧基羰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧基羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基、任选取代的甲脒基和任选取代的炔基；

[0269] $R_{21}$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0270] $W_2$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基；

[0271] m选自0、1、2和3；

[0272] n、p和q独立地选自0和1；且

[0273] 虚线代表单键或双键。

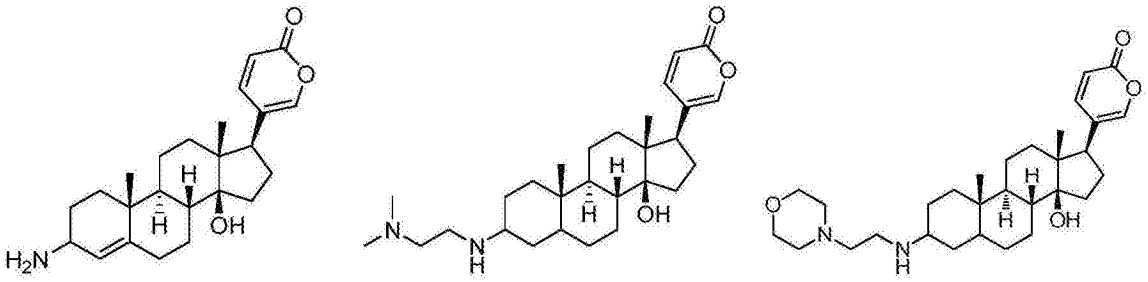
[0274] 在一些实施方案中，$R_{15}$为$-COR_{16}$且$R_{16}$不是甲基、乙基、环戊基或苯基。

[0275] 在其他实施方案中，$R_{14}$为氢，$R_{15}$为$-CONR_{17}R_{18}$，且$R_{17}$和$R_{18}$合起来形成环，该环不是哌啶、哌嗪、吗啉或二氮杂环庚烷环。

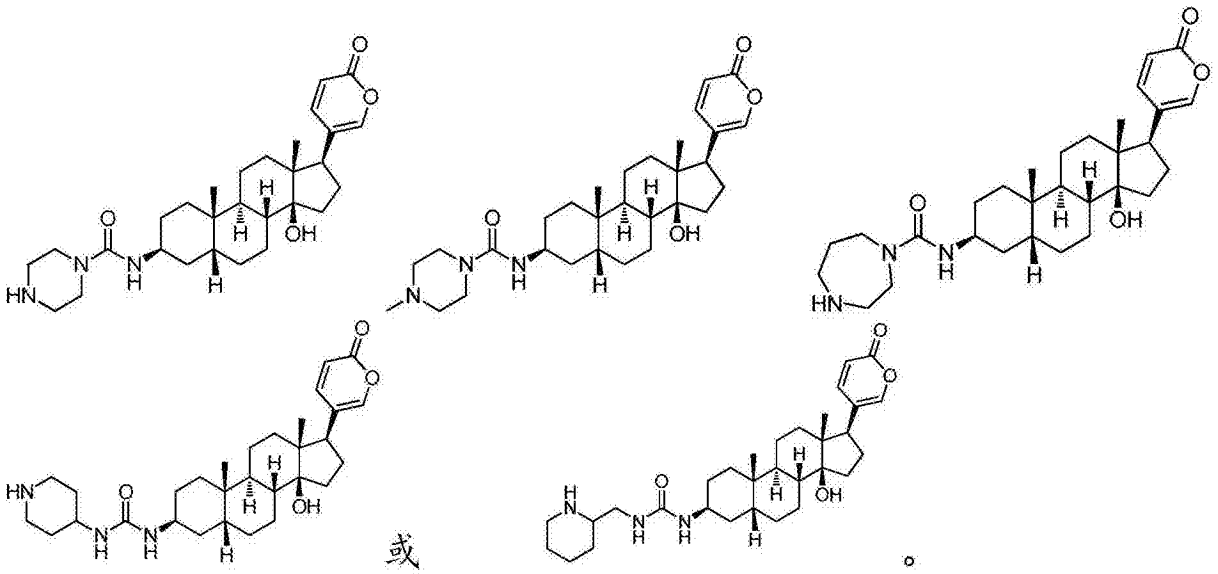
[0276] 在其他实施方案中，$R_{14}$为氢，$R_{15}$为$-CONR_{17}R_{18}$，且$R_{17}$或$R_{18}$不是乙基、氨基乙基、哌啶基或哌啶基甲基。

[0277] 在一些实施方案中，式I化合物不是

[0278]



[0279]



[0280] 在一些实施方案中，$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_5$、$R_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$和$R_{12}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的氨基羰基氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的烷氧基羰基氧基和任选取代的氨基。在一些实施方案中，$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_5$、$R_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$和$R_{12}$独立地选自氢、羟基和任选取代的烷基。在一些实施方案中，$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_5$、$R_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$和$R_{12}$独立地选自氢、羟基和低级烷基。在一些实施方案中，$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_5$、$R_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$和$R_{12}$独立地选自氢、羟基和甲基。在一些实施方案中，$R_1$、$R_2$、$R_5$、$R_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$和$R_{12}$独立地选自氢、羟基和甲基；$R_3$选自羟基和氢。在一些实施方案中，$R_1$和$R_2$，或$R_5$和$R_6$，或$R_7$和$R_8$，或$R_9$和$R_{10}$，或$R_{11}$和$R_{12}$中的至少之一在每种情况下互相独立地合起来表示氧代基团(=O)。

[0281] 在一些实施方案中，$R_4$为羟基。

[0282] 在一些实施方案中，$R_4$和$R_5$与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的3至8元杂环烷基环。在一些实施方案中，$R_4$和$R_5$与任何居间原子连接在一起以形成环氧乙烷环。

[0283] 在一些实施方案中，$R_7$选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、任选取代的氨基羰基氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的烷氧基羰基氧基和任选取代的氨基。在一些实施方案中，$R_7$选自氢和任选取代的酰氧基。在一些实施方案中，$R_7$选自氢和酰氧基。在一些实施方案中，$R_7$选自氢和$-OCOCH_3$。

[0284] 在一些实施方案中，$R_8$和$W_2$独立地选自氢和任选取代的烷基。在一些实施方案中，$R_8$和$W_2$独立地选自氢和低级烷基。在一些实施方案中，$R_8$为氢。在一些实施方案中，$W_2$为氢。

[0285] 在一些实施方案中，$R_{13}$选自氢和任选取代的烷基。在一些实施方案中，$R_{13}$选自氢

和低级烷基。在一些实施方案中，$R_{13}$选自氢、甲基和羟甲基。

[0286] 在一些实施方案中，$R_{14}$选自氢、任选取代的低级烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。在一些实施方案中，$R_{14}$选自氢和任选取代的低级烷基。在一些实施方案中，$R_{14}$为氢。

[0287] 在一些实施方案中，$R_{15}$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、$-COR_{16}$、$-CO_2R_{16}$、$-CONR_{17}R_{18}$、$-C(NR_{19})NR_{17}R_{18}$、$-C(NCN)NR_{17}R_{18}$、$-SO_2R_{16}$和$-SO_2NR_{17}R_{18}$。

[0288] 在一些实施方案中，$R_{15}$为任选地被羟基取代的低级烷基、任选取代的氨基或任选取代的杂环烷基。在一些实施方案中，$R_{15}$为任选地被羟基取代的低级烷基、任选取代的氨基或任选地被氧代基团取代的吡咯烷。

[0289] 在一些实施方案中，$R_{15}$选自$-COR_{16}$、$-CO_2R_{16}$、$-CONR_{17}R_{18}$和$-SO_2NR_{17}R_{18}$。在一些实施方案中，$R_{15}$选自$-COR_{16}$、$-CO_2R_{16}$和$-CONR_{17}R_{18}$。

[0290] 在一些实施方案中，$R_{15}$为$-CONR_{17}R_{18}$且$R_{14}$与$R_{17}$合起来形成5或6元的、任选取代的杂环环。

[0291] 在一些实施方案中，$R_{16}$选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。在一些实施方案中，$R_{16}$选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环烷基。在一些实施方案中，$R_{16}$选自任选地被一个或两个基团取代的烷基，该基团独立地为羟基、任选取代的氨基、低级烷氧基、和杂环烷基，其中该杂环烷基任选地被氧代基团取代。在一些实施方案中，$R_{16}$为甲基、被杂环烷基取代的低级烷基、被任选取代的氨基所取代的低级烷基，或杂环烷基。在一些实施方案中，$R_{16}$为甲基、被杂环烷基取代的低级烷基、被氨基取代的低级烷基，或杂环烷基。

[0292] 在一些实施方案中，$R_{17}$和$R_{18}$独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。在一些实施方案中，$R_{17}$和$R_{18}$独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环烷基。在一些实施方案中，$R_{17}$为氢。在一些实施方案中，$R_{18}$为任选地被任选取代的氨基或羟基所取代的低级烷基。

[0293] 在一些实施方案中，$R_{17}$和$R_{18}$与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的4至8元杂环烷基环。

[0294] 在一些实施方案中，$R_{17}$和$R_{18}$连接在一起以形成任选地被一个或两个独立地选自氨基、羟基、氧代和低级烷基的基团所取代的4至8元杂环烷基环。

[0295] 在一些实施方案中，$R_{17}$和$R_{18}$连接在一起以形成选自吗啉基、哌嗪基、二氮杂环庚基、哌啶基或吡咯烷基的5至7元杂环烷基环。

[0296] 在一些实施方案中，$R_{17}$和$R_{18}$连接在一起以形成选自3-羟基吡咯烷-1-基、3-氨基吡咯烷-1-基、3-氧代哌嗪-1-基、4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基和吗啉-4-基的5至7元杂环烷基环。

[0297] 在一些实施方案中，$R_{19}$选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环烷基。在一些实施方案中，$R_{19}$选自氢和任选取代的烷基。

[0298] 在一些实施方案中，$R_{14}$和$R_{15}$与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的4至8元杂环烷基或任选取代的5至8元杂芳基环。

[0299] 在一些实施方案中，$R_{14}$和$R_{15}$与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的4至8元杂环烷基环。在一些实施方案中，$R_{14}$和$R_{15}$与任何居间原子连接在一起以形成吗啉-4-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基，其中每一个为任选取代的。

[0300] 在一些实施方案中，$R_{14}$和$R_{15}$与任何居间原子连接在一起以形成任选取代的5至8元杂芳基环。在一些实施方案中，$R_{14}$和$R_{15}$与任何居间原子连接在一起以形成咪唑基或吡唑基，其中每一个为任选取代的。

[0301] 在一些实施方案中，Y选自O、NH和$NCH_3$。在一些实施方案中，Y为O。

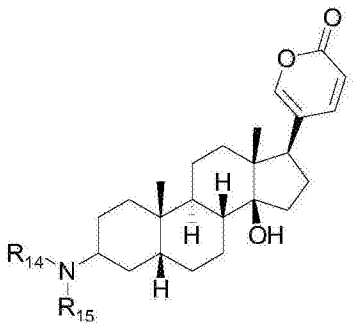
[0302] 在一些实施方案中，$R_{20}$选自氰基、卤代、羟基、羧基、磺酰基(sufonyl)、任选取代的烷氧基、任选取代的烷氧基羰基、任选取代的烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧基羰基、任选取代的氨基羰基和任选取代的氨基磺酰基。

[0303] 在一些实施方案中，m为0。

[0304] 在一些实施方案中，虚线代表单键。

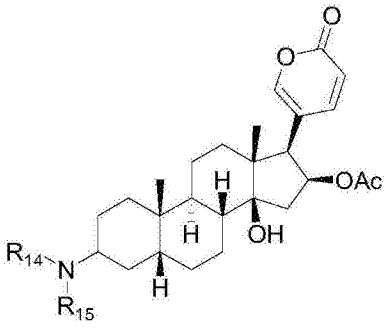
[0305] 在一些实施方案中，虚线代表双键。

[0306] 还提供了如权利要求1所述的至少一种化学个体，其中式I化合物选自式Ia的化合物。

[0307] 

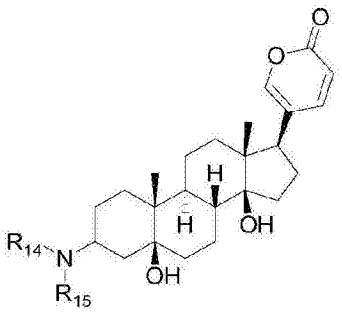
式 Ia

[0308] 还提供了如权利要求1所述的至少一种化学个体，其中式I化合物选自式Ib的化合物。

[0309] 

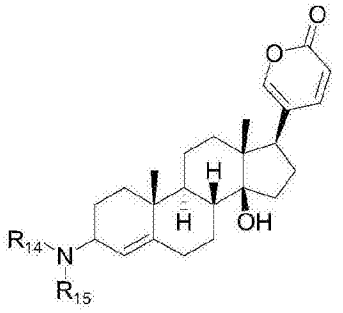
式 Ib

[0310] 还提供了如权利要求1所述的至少一种化学个体，其中式I化合物选自式Ic的化合物。

[0311] 

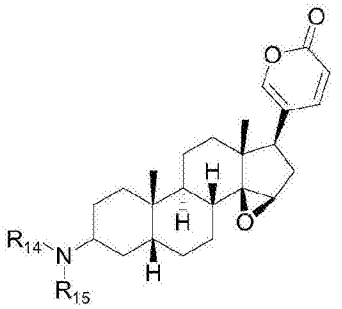
式 Ic

[0312] 还提供了如权利要求1所述的至少一种化学个体，其中式I化合物选自式Id的化合物。

[0313] 

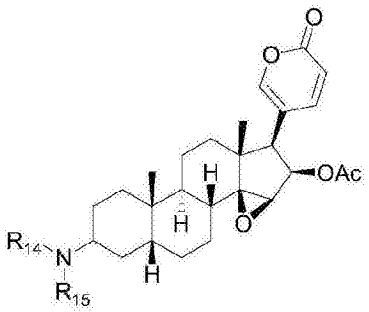
式 Id

[0314] 还提供了如权利要求1所述的至少一种化学个体，其中式I化合物选自式Ie的化合物。

[0315] 

式 Ie

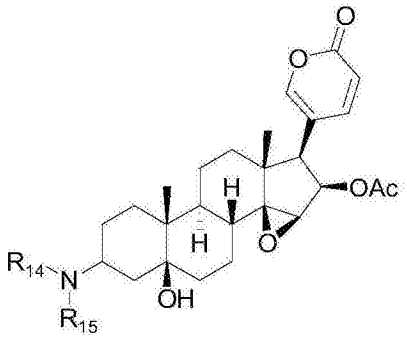
[0316] 还提供了如权利要求1所述的至少一种化学个体，其中式I化合物选自式If的化合物。

[0317] 

[0318] 式 If

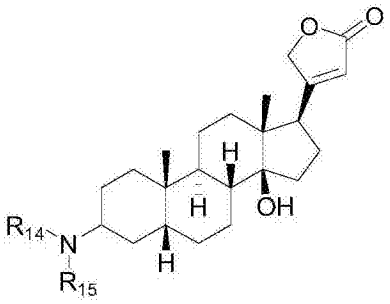
[0319] 还提供了如权利要求1所述的至少一种化学个体，其中式I化合物选自式Ig的化合

物。

[0320] 

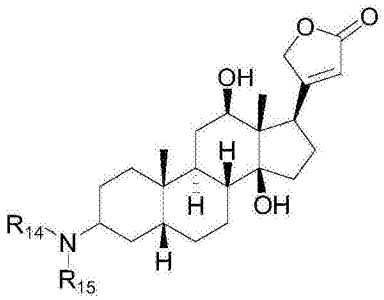
式 Ig

[0321] 还提供了如权利要求1所述的至少一种化学个体，其中式I化合物选自式Ih的化合物。

[0322] 

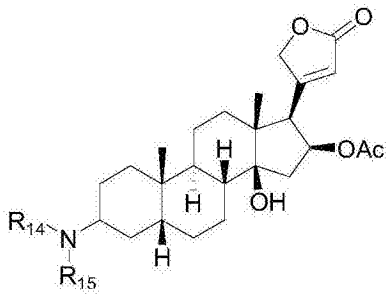
式 Ih

[0323] 还提供了如权利要求1所述的至少一种化学个体，其中式I化合物选自式Ii的化合物。

[0324] 

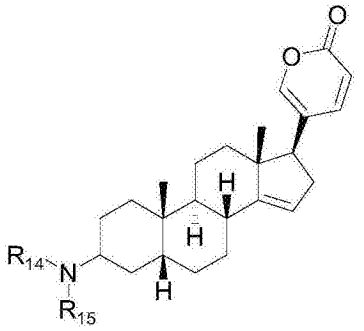
式 Ii

[0325] 还提供了如权利要求1所述的至少一种化学个体，其中式I化合物选自式Ij的化合物。

[0326] 

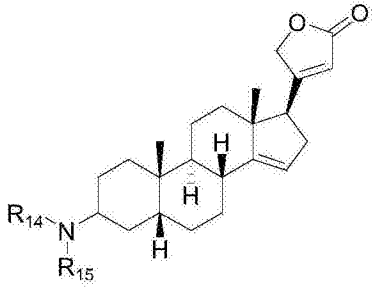
式 Ij

[0327] 还提供了如权利要求1所述的至少一种化学个体，其中式I化合物选自式Ik的化合物。

[0328] 

式 Ik

[0329] 还提供了如权利要求1所述的至少一种化学个体，其中式I化合物选自式Il的化合物。

[0330] 

式 Il

[0331] 还提供了至少一种化学个体，其选自：

[0332] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-氨基乙酯，

[0333] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-羟乙酯，

[0334] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0335] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙酯，

[0336] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[0337] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酯，

[0338] 1-(2-氨基乙基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲，

[0339] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)脲，

[0340] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0341] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[0342] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0343] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0344] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0345] 4-(3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲基)丁酸，

[0346] N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0347] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0348] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0349] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0350] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0351] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0352] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0353] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0354] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酰胺，

[0355] (S)-3-羟基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

[0356] (R)-3-羟基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

[0357] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0358] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0359] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0360] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-

吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0361] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0362] 2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺，

[0363] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺，

[0364] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-吗啉代乙酰胺，

[0365] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[0366] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[0367] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[0368] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[0369] (R)-2-氨基-N1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)琥珀酰胺，

[0370] (S)-2-氨基-N1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)琥珀酰胺，

[0371] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(((2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)羰基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0372] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(((2-吗啉代乙氧基)羰基)氨基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0373] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(((2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙氧基)羰基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0374] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0375] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(3-(2-吗啉代乙基)脲基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0376] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0377] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)脲基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0378] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吗啉-4-甲酰

胺基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0379] 4-(3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-16-乙酰氧基-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲基)丁酸，

[0380] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(哌嗪-1-甲酰胺基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0381] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-3-(1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺基)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0382] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0383] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(3-氧代哌嗪-1-甲酰胺基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0384] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(3-(2-(2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0385] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(3-(2-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0386] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0387] ((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-氨基乙酯，

[0388] ((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0389] ((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[0390] ((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酯，

[0391] 1-(2-氨基乙基)-3-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲，

[0392] 1-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0393] 1-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[0394] N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0395] 1-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0396] N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0397] 4-(3-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲基)丁酸，

[0398] N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0399] N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0400] N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0401] N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酰胺，

[0402] (S)-N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺，

[0403] (R)-N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺，

[0404] (S)-3-氨基-N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

[0405] (R)-3-氨基-N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

[0406] 1-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0407] 1-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0408] 1-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0409] 1-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0410] 1-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0411] ((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0412] ((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[0413] ((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸

2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酯，

[0414] 1-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0415] 1-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[0416] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0417] 1-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0418] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0419] 4-(3-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲基)丁酸

[0420] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0421] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0422] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0423] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酰胺，

[0424] (S)-3-羟基-N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

[0425] (R)-3-羟基-N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

[0426] 1-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-

(2-(2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0427] 1-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0428] 1-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0429] 1-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0430] 1-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0431] ((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0432] ((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[0433] ((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)氨基甲酸2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酯，

[0434] 1-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-3-甲基脲，

[0435] 1-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0436] 1-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[0437] N-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0438] 1-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0439] N-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0440] N-((1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0441] 1-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡

喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲,

[0442] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(((2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)羰基)氨基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0443] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(((2-吗啉代乙氧基)羰基)氨基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0444] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(((2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙氧基)羰基)氨基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0445] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0446] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(3-(2-吗啉代乙基)脲基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0447] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0448] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)脲基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0449] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(吗啉-4-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0450] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0451] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(3-氧代哌嗪-1-甲酰胺基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0452] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(3-(2-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0453] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0454] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧

代-2H-吡喃-5-基)-7-(((2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)羰基)氨基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0455] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(((2-吗啉代乙氧基)羰基)氨基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0456] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(((2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙氧基)羰基)氨基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0457] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0458] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(3-(2-吗啉代乙基)脲基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0459] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0460] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)脲基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0461] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(吗啉-4-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0462] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0463] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(3-氧代哌嗪-1-甲酰胺基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0464] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(3-(2-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0465] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0466] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-氨基乙酯，

[0467] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-羟乙酯，

[0468] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酯，

[0469] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0470] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[0471] 1-(2-氨基乙基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲，

[0472] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)脲，

[0473] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0474] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[0475] N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0476] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0477] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0478] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0479] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0480] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0481] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0482] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0483] 4-(3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲基)丁酸，

[0484] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0485] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0486] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0487] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-

二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酰胺，

[0488] (S)-3-羟基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

[0489] (R)-3-羟基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

[0490] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0491] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0492] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0493] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0494] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0495] 2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺，

[0496] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[0497] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[0498] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[0499] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[0500] (R)-2-氨基-N1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)琥珀酰胺，

[0501] (S)-2-氨基-N1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)琥珀酰胺，

[0502] ((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0503] ((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[0504] ((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酯，

[0505] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0506] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[0507] N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0508] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0509] N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺

[0510] 4-(3-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲基)丁酸

[0511] N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0512] N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0513] N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0514] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺，

[0515] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺，

[0516] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0517] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0518] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0519] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0520] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(((2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)羰基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-

16-基乙酸酯，

[0521] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(((2-吗啉代乙氧基)羰基)氨基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0522] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(((2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙氧基)羰基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0523] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0524] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(3-(2-吗啉代乙基)脲基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0525] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(哌嗪-1-甲酰胺基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0526] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(3-(2-(哌嗪-1-基)乙基)脲基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0527] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吗啉-4-甲酰胺基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0528] 4-(3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-16-乙酰氧基-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲基)丁酸

[0529] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0530] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-3-(1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺基)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0531] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0532] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(3-(2-(2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0533] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0534] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0535] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,

4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[0536] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酯，

[0537] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0538] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[0539] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0540] 4-(3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲基)丁酸

[0541] N-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0542] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0543] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0544] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0545] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0546] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0547] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0548] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0549] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(3-氧代哌嗪-

1-基)乙基)脲，

[0550] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0551] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0552] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺，

[0553] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-吗啉代乙酰胺，

[0554] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺

[0555] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[0556] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[0557] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[0558] (R)-2-氨基-N1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)琥珀酰胺，

[0559] (S)-2-氨基-N1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)琥珀酰胺，

[0560] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酯，

[0561] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0562] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[0563] 1-(2-氨基乙基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-

基)脲，

[0564] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)脲，

[0565] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0566] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[0567] N-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0568] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0569] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0570] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0571] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0572] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0573] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0574] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0575] 4-(3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲基)丁酸，

[0576] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0577] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-

基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0578] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺，

[0579] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺，

[0580] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0581] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0582] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0583] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0584] 2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺，

[0585] (2R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13S,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[0586] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[0587] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[0588] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[0589] (R)-2-氨基-N1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)琥珀酰胺，

[0590] (S)-2-氨基-N1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)

琥珀酰胺，

[0591] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺，

[0592] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺，

[0593] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺，

[0594] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺，

[0595] 5-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0596] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0597] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0598] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0599] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0600] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0601] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((2-吗啉代乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0602] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-2-酮，

[0603] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0604] N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0605] N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

[0606] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

[0607] 1-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)脲，

[0608] 1-(2-氨基乙基)-3-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲，

[0609] N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0610] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吗啉-4-甲酰胺，

[0611] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸甲酯，

[0612] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸甲酯，

[0613] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)甲烷磺酰胺，

[0614] 2-氨基-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺，

[0615] (R)-2-氨基-N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[0616] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,3-二甲基丁酰胺，

[0617] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[0618] (S)-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺，

[0619] (R)-N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺，

[0620] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0621] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((2-吗啉代乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0622] 4-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-2-酮，

[0623] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0624] ((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸甲酯，

[0625] (2R)-2-氨基-N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,3-二甲基丁酰胺，

[0626] N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吗啉-4-甲酰胺，

[0627] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0628] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0629] (2R)-2-氨基-N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-

17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[0630] N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0631] (2R)-N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺，

[0632] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0633] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0634] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(((3R)-3-氟哌啶-4-基)氨基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0635] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(((3S)-3-氟哌啶-4-基)氨基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0636] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(((3R)-3-氟哌啶-4-基)(甲基)氨基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0637] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(((3S)-3-氟哌啶-4-基)(甲基)氨基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0638] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(((3R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)(甲基)氨基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0639] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(((3S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)(甲基)氨基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0640] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(((3R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0641] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(((3S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0642] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌啶-4-基氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0643] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0644] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基(哌啶-4-基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0645] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(4-氨基哌啶-1-基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0646] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-(4-羟基哌啶-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0647] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-(3-羟基哌啶-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0648] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(3-氨基哌啶-1-基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0649] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((S)-3-(氨基甲基)吗啉代)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0650] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((R)-3-(氨基甲基)吗啉代)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0651] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((R)-3-(羟甲基)吗啉代)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0652] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((S)-3-(羟甲基)吗啉代)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0653] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((R)-2-(羟甲基)吗啉代)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0654] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((S)-2-(氨基甲基)吗啉代)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0655] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((R)-2-(氨基甲基)吗啉代)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0656] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((S)-2-(羟甲基)吗啉代)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0657] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0658] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0659] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0660] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((R)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0661] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0662] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0663] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0664] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0665] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(1,4-二氮杂环庚-1-基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0666] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0667] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌啶-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0668] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((R)-2-(羟甲基)哌嗪-1-基)-

10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0669] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((S)-2-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0670] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-(2-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0671] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0672] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0673] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0674] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-2-酮，

[0675] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0676] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(1H-吡唑-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0677] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-(4-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0678] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0679] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0680] 3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)嘧啶-4(3H)-酮，

[0681] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡嗪-2(1H)-酮，

[0682] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡啶-2(1H)-酮，

[0683] 2-羟基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙烷磺酰胺，

[0684] 2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙烷磺酰胺，

[0685] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)甲基氨基磺酰胺，

[0686] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-氨基乙酯，

[0687] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-羟乙酯，

[0688] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙酯，

[0689] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙酯，

[0690] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0691] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙酯，

[0692] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[0693] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酯，

[0694] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(哌嗪-1-基)乙酯，

[0695] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-(哌嗪-1-基)乙酯，

[0696] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酯，

[0697] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酯，

[0698] 3-(2-氨基乙基)-1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基脲，

[0699] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)-1-甲基脲，

[0700] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)咪唑烷-2-酮，

[0701] 1-(2-氨基乙基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)咪唑烷-2-酮，

[0702] 1-(2-氨基乙基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1H-咪唑啉-2(3H)-酮，

[0703] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)-1H-咪唑啉-2(3H)-酮，

[0704] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0705] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0706] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0707] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[0708] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,4-二甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0709] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0710] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-(2-羟乙基)吗啉-4-甲酰胺，

[0711] N-(2-氨基乙基)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0712] 4-(3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基脲基)丁酸，

[0713] N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0714] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0715] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0716] N-(2-氨基乙基)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0717] 1-((3R)-3-氟哌啶-4-基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲，

[0718] 1-((3S)-3-氟哌啶-4-基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲，

[0719] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((3R)-3-羟基哌啶-4-基)脲，

[0720] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((3S)-3-羟基哌啶-4-基)脲，

[0721] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((3R)-3-(羟甲基)哌啶-4-基)脲，

[0722] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((3S)-3-(羟甲基)哌啶-4-基)脲，

[0723] 1-((3R)-3-(氨基甲基)哌啶-4-基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲，

[0724] 1-((3S)-3-(氨基甲基)哌啶-4-基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲，

[0725] 3-((3R)-3-氟哌啶-4-基)-1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基脲，

[0726] 3-((3S)-3-氟哌啶-4-基)-1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,

13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基脲，

[0727] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((3R)-3-羟基哌啶-4-基)-1-甲基脲，

[0728] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((3S)-3-羟基哌啶-4-基)-1-甲基脲，

[0729] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((2S)-2-(羟甲基)哌啶-4-基)脲，

[0730] 1-((2S)-2-(氨基甲基)哌啶-4-基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲，

[0731] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((2R)-2-(羟甲基)哌啶-4-基)脲，

[0732] 1-((2R)-2-(氨基甲基)哌啶-4-基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲，

[0733] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(哌啶-4-基)脲，

[0734] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-(2-羟乙基)-3-(哌啶-4-基)脲，

[0735] 1-(2-氨基乙基)-1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(哌啶-4-基)脲，

[0736] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-((S)-哌啶-3-基)脲，

[0737] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((S)-哌啶-3-基)脲，

[0738] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-(2-羟乙基)-3-((S)-哌啶-3-基)脲，

[0739] 1-(2-氨基乙基)-1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((S)-哌啶-3-基)脲，

[0740] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-((R)-哌啶-3-基)脲，

[0741] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((R)-哌啶-3-基)脲，

[0742] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-(2-羟乙基)-3-((R)-哌啶-3-基)脲，

[0743] 1-(2-氨基乙基)-1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((R)-哌啶-3-基)脲，

[0744] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(哌啶-4-基甲基)脲，

[0745] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-((R)-哌啶-2-基甲基)脲，

[0746] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-((S)-哌啶-2-基甲基)脲，

[0747] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((5-羟基哌啶-2-基)甲基)-1-甲基脲，

[0748] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((5-羟基哌啶-2-基)甲基)脲，

[0749] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((6-(羟甲基)哌啶-2-基)甲基)脲，

[0750] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-((6-(羟甲基)哌啶-2-基)甲基)-1-甲基脲，

[0751] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-((S)-哌啶-3-基甲基)脲，

[0752] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-((R)-哌啶-3-基甲基)脲，

[0753] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(羟甲基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0754] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(羟甲基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0755] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(羟甲基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0756] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(羟甲基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0757] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0758] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-(2-羟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0759] N-(2-氨基乙基)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0760] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,4-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0761] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-(2-羟乙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0762] N-(2-氨基乙基)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0763] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基-3-氧代哌嗪-1-甲酰胺，

[0764] (S)-3-羟基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺，

[0765] (R)-3-羟基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺，

[0766] (S)-3-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺，

[0767] (R)-3-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺，

[0768] (R)-3-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

[0769] (S)-3-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺，

[0770] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-(2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0771] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0772] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲，

[0773] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)-1-甲基脲，

[0774] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)-1-甲基脲，

[0775] 2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基乙酰胺，

[0776] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺，

[0777] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基-2-吗啉代乙酰胺，

[0778] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-(2-羟乙基)-2-吗啉代乙酰胺，

[0779] N-(2-氨基乙基)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-吗啉代乙酰胺，

[0780] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基丙酰胺，

[0781] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基丙酰胺，

[0782] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-(2-羟乙基)丙酰胺，

[0783] (S)-2-氨基-N-(2-氨基乙基)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[0784] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-(2-羟乙基)-3-甲基丁酰胺，

[0785] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-(2-羟乙基)-3-甲基丁酰胺，

[0786] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,3-二甲基丁酰胺，

[0787] (R)-2-氨基-N1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N1-甲基琥珀酰胺，

[0788] (S)-2-氨基-N1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N1-甲基琥珀酰胺，

[0789] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺，

[0790] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺，

[0791] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺，

[0792] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺，

[0793] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基磺酰胺基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0794] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0795] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0796] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-3-((甲氧基羰基)氨基)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0797] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-3-((甲氧基羰基)(甲基)氨基)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0798] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基((2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)羰基)氨基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0799] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基((2-吗啉代乙氧基)羰基)氨基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0800] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(1-甲基-3-

(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0801] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(N-甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0802] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-3-(N,4-二甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0803] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(3-(哌啶-4-基)脲基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0804] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(N-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0805] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-3-(N,4-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺基)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0806] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(哌啶-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0807] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0808] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0809] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0810] (5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0811] (5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[0812] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-氨基-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0813] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0814] 5-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0815] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0816] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(哌啶-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0817] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0818] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代十

六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0819] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-((2-吗啉代乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0820] 4-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-2-酮，

[0821] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0822] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(哌啶-4-基氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0823] ((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸甲酯，

[0824] ((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-氨基乙酯，

[0825] ((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0826] N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)甲烷磺酰胺，

[0827] 2-氨基-N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺，

[0828] N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺，

[0829] N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-吗啉代乙酰胺，

[0830] (R)-2-氨基-N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[0831] (S)-2-氨基-N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[0832] (S)-2-氨基-N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[0833] (R)-2-氨基-N1-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)琥珀酰胺，

[0834] (S)-2-氨基-N1-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)琥珀酰胺，

[0835] (S)-N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺，

[0836] N-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0837] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0838] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-(((3R)-3-氟哌啶-4-基)氨基)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0839] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-(((3S)-3-氟哌啶-4-基)氨基)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0840] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-(((3R)-3-氟哌啶-4-基)(甲基)氨基)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0841] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-(((3S)-3-氟哌啶-4-基)(甲基)氨基)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0842] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-(((3R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)(甲基)氨基)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0843] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-(((3S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)(甲基)氨基)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0844] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-(((3R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0845] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-(((3S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0846] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(甲基(哌啶-4-基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0847] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-((S)-3-(氨基甲基)吗啉代)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0848] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-((R)-3-(氨基甲基)吗啉代)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0849] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((R)-3-(羟甲基)吗啉代)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0850] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((S)-3-(羟甲基)吗啉代)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0851] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((R)-2-(羟甲基)吗啉代)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0852] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-((S)-2-(氨基甲基)吗啉代)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0853] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-((R)-2-(氨基甲基)吗啉代)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0854] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((S)-2-(羟甲基)吗啉代)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0855] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0856] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0857] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-((S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-5,

14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0858] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-((R)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0859] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0860] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0861] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0862] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0863] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-3-(1,4-二氮杂环庚-1-基)-5,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0864] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0865] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((R)-2-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0866] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((S)-2-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0867] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-(2-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0868] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0869] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-((R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0870] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0871] 1-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-2-酮，

[0872] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-(1H-咪唑-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0873] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-3-(4-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0874] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0875] 5-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0876] 3-((3S,5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)嘧啶-4(3H)-酮，

[0877] ((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0878] ((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[0879] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)甲烷磺酰胺，

[0880] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺，

[0881] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺，

[0882] ((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸甲酯，

[0883] ((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸甲酯，

[0884] 1-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0885] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0886] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,4-二甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0887] 1-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(哌啶-4-基)脲，

[0888] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0889] N-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,4-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[0890] 5-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌啶-1-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0891] 5-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0892] 5-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0893] 5-((8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0894] 5-((3S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0895] 5-((8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0896] 5-((8R,9S,10R,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[0897] N-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)甲烷磺酰胺，

[0898] N-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺，

[0899] N-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺，

[0900] ((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)氨基甲酸甲酯，

[0901] ((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)(甲基)氨基甲酸甲酯，

[0902] ((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)(甲基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0903] ((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)(甲基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[0904] 1-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-1-甲基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0905] N-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0906] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-7-(N,4-二甲基哌嗪-1-甲酰胺

基)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0907] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(3-(哌啶-4-基)脲基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0908] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(N-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0909] N-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-N,4-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺,

[0910] 5-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(哌啶-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-1-基)-2H-吡喃-2-酮,

[0911] 5-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(哌嗪-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-1-基)-2H-吡喃-2-酮,

[0912] 5-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-1-基)-2H-吡喃-2-酮,

[0913] 5-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-吗啉代十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-1-基)-2H-吡喃-2-酮,

[0914] 5-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(哌嗪-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-1-基)-2H-吡喃-2-酮,

[0915] 5-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(吡咯烷-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-1-基)-2H-吡喃-2-酮,

[0916] N-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-N-甲基吗啉-4-甲酰胺,

[0917] 1-((1R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-7-基)-1-甲基-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲,

[0918] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(甲基磺酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0919] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0920] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯,

[0921] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-7-((甲氧基羰基)氨基)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基

乙酸酯，

[0922] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-7-((甲氧基羰基)(甲基)氨基)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0923] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(甲基((2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)羰基)氨基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0924] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(甲基((2-吗啉代乙氧基)羰基)氨基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0925] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(1-甲基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0926] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(N-甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0927] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-7-(N,4-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺基)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0928] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(哌啶-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0929] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(哌嗪-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0930] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0931] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-吗啉代-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0932] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(哌嗪-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0933] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(吡咯烷-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0934] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(N-甲基吗啉-4-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0935] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(1-甲基-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0936] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(甲基

磺酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0937] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0938] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0939] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-7-((甲氧基羰基)氨基)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0940] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-7-((甲氧基羰基)(甲基)氨基)-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0941] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(甲基((2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)羰基)氨基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0942] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(甲基((2-吗啉代乙氧基)羰基)氨基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0943] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(1-甲基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0944] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(N-甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0945] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-(N,4-二甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0946] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(3-(哌啶-4-基)脲基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0947] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(N-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0948] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-(N,4-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺基)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0949] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧

代-2H-吡喃-5-基)-7-(哌啶-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0950] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(哌嗪-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0951] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0952] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-吗啉代-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0953] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(哌嗪-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0954] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-7-(吡咯烷-1-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0955] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(N-甲基吗啉-4-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0956] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-9a,11a-二甲基-7-(1-甲基-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)脲基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯，

[0957] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0958] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0959] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0960] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0961] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0962] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌啶-4-基氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0963] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基(哌啶-4-基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0964] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌啶-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0965] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-(3-羟基哌啶-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0966] 4-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0967] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0968] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0969] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((R)-3-(羟甲基)吗啉代)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0970] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((R)-3-(氨基甲基)吗啉代)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0971] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((S)-3-(羟甲基)吗啉代)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0972] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((S)-3-(氨基甲基)吗啉代)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0973] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((S)-2-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0974] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((R)-2-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0975] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((R)-2-(羟甲基)吗啉代)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0976] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((S)-2-(羟甲基)吗啉代)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0977] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((R)-2-(氨基甲基)吗啉代)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0978] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((S)-2-(氨基甲基)吗啉代)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0979] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0980] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0981] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((R)-3-(氨基甲基)哌嗪-1-基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0982] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((S)-3-(氨基甲基)哌嗪-1-基)-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[0983] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)甲烷磺酰胺，

[0984] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二

氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸甲酯，

[0985] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-氨基乙酯，

[0986] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-羟乙酯，

[0987] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酯，

[0988] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[0989] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[0990] 3-(2-氨基乙基)-1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基脲，

[0991] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)-1-甲基脲，

[0992] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[0993] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[0994] N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0995] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0996] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0997] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(羟甲基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0998] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(羟甲基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[0999] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(羟甲基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[1000] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(羟甲基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[1001] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,4-二甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[1002] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[1003] (S)-3-羟基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺，

[1004] (R)-3-羟基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺，

[1005] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)-1-甲基脲，

[1006] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)-1-甲基脲，

[1007] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺，

[1008] 2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基乙酰胺，

[1009] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基丙酰胺，

[1010] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基丙酰胺，

[1011] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,3-二甲基丁酰胺，

[1012] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,3-二甲基丁酰胺，

[1013] (R)-2-氨基-N1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N1-甲基琥珀酰胺，

[1014] (S)-2-氨基-N1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N1-甲基琥珀酰胺，

[1015] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺，

[1016] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺，

[1017] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺，

[1018] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺，

[1019] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1020] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1021] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-3-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1022] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(哌

啶-4-基氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1023] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(甲基(哌啶-4-基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1024] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(哌啶-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1025] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-3-(3-羟基哌啶-1-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1026] 4-((5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1027] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1028] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1029] N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)甲烷磺酰胺，

[1030] ((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸甲酯，

[1031] ((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-氨基乙酯，

[1032] ((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-羟基乙酯，

[1033] ((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[1034] ((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[1035] 3-(2-氨基乙基)-1-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基脲，

[1036] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)-1-甲基脲，

[1037] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[1038] N-((5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[1039] N-((5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[1040] N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[1041] N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-

氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酰胺，

[1042] N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,4-二甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[1043] N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[1044] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-羟基-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺，

[1045] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-羟基-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺，

[1046] N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺，

[1047] N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-吗啉代乙酰胺，

[1048] 2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺，

[1049] 2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基乙酰胺，

[1050] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基丙酰胺，

[1051] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基丙酰胺，

[1052] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,3-二甲基丁酰胺，

[1053] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,3-二甲基丁酰胺，

[1054] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[1055] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺，

[1056] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[1057] (S)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺，

[1058] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-

17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺，

[1059] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺，

[1060] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺，

[1061] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-12,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺，

[1062] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1063] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(哌啶-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1064] (5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1065] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-3-(N,4-二甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1066] (5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1067] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1068] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1069] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1070] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基磺酰胺基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1071] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-3-((甲氧基羰基)(甲基)氨基)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1072] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-3-(((2-氨基乙氧基)羰基)(甲基)氨基)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1073] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-3-(((2-羟基乙氧基)羰基)(甲基)氨基)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1074] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基((2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)羰基)氨基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]

菲-16-基乙酸酯，

[1075] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基((2-吗啉代乙氧基)羰基)氨基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1076] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(1-甲基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1077] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(1-甲基-3-(2-吗啉代乙基)脲基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1078] (5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(N-甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1079] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(N-甲基哌嗪-1-甲酰胺基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1080] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1081] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(N-甲基-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1082] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(2-吗啉代乙酰胺基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1083] (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,16S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(N-甲基-2-吗啉代乙酰胺基)-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-16-基乙酸酯，

[1084] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[1085] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸甲酯，

[1086] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[1087] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[1088] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[1089] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,

3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吗啉-4-甲酰胺，

[1090] N-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[1091] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[1092] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[1093] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[1094] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺，

[1095] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基-2-吗啉代乙酰胺，

[1096] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺，

[1097] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺，

[1098] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)甲烷磺酰胺，

[1099] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-吗啉代-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[1100] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-(哌啶-1-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[1101] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[1102] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[1103] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[1104] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-3-(1,4-二氮杂环庚-1-基)-10,13-二甲基-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[1105] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[1106] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮，

[1107] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸甲酯，

[1108] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯，

[1109] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯，

[1110] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲，

[1111] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-1-甲基-3-(2-吗啉代乙基)脲，

[1112] N-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[1113] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[1114] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,4-二甲基哌嗪-1-甲酰胺，

[1115] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酰胺，

[1116] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-羟基-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺，

[1117] (R)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-羟基-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺，

[1118] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺，

[1119] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-2-吗啉代乙酰胺，

[1120] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)甲烷磺酰胺，

[1121] 4-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1122] 4-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1123] 4-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1124] 4-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-吗啉代-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1125] 4-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-(哌啶-1-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1126] 4-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-3-(1,4-二氮杂环庚-1-基)-10,13-二甲基-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1127] 4-((5R,8R,9S,10S,12R,13S,14S,17R)-3-氨基-12,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1128] (1R,2R,2aR,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-(N-甲基吗啉-4-甲酰胺基)-1-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢萘并[1',2':6,7]茚并[1,7a-b]环氧乙烯-2-基乙酸酯和

[1129] 4-((5R,8R,9S,10S,13R,17S)-10,13-二甲基-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)呋喃-2(5H)-酮，

[1130] 及其药学上可接受的盐。

[1131] 还提供了至少一种选自以下表1所示化合物及其药学上可接受的盐的化学个体。

[1132] 表1.说明性的本发明化合物

[1133]

| 化合物编号 | 化学名称 |
|---|---|
| C01 | N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺 |
| C02 | N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺 |
| C03 | N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺 |
| C04 | N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺 |
| C05 | N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺 |
| C06 | N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺 |
| C07 | 1-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)脲 |

[1134]

| | |
|---|---|
| C08 | 1-(2-氨基乙基)-3-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲 |
| C09 | 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)脲 |
| C10 | 1-(2-氨基乙基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲 |
| C11 | 2-氨基-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺 |
| C12 | 2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺 |
| C13 | (S)-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| C14 | (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| C15 | 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮 |
| C16 | N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)甲烷磺酰胺<br>化学式：C25H37NO5S |

| | |
|---|---|
| | 准确质量：463.2<br>分子量：463.6 |
| C17 | ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸甲酯 |
| C18 | 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((2-吗啉代乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮 |
| C19 | 4-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-2-酮 |
| C20 | 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮 |
| C21 | ((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸甲酯 |
| C22 | (2R)-2-氨基-N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,3-二甲基丁酰胺 |
| C23 | N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吗啉-4-甲酰胺 |
| C24 | N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺 |
| C25 | (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺 |

[1135]

[1136]

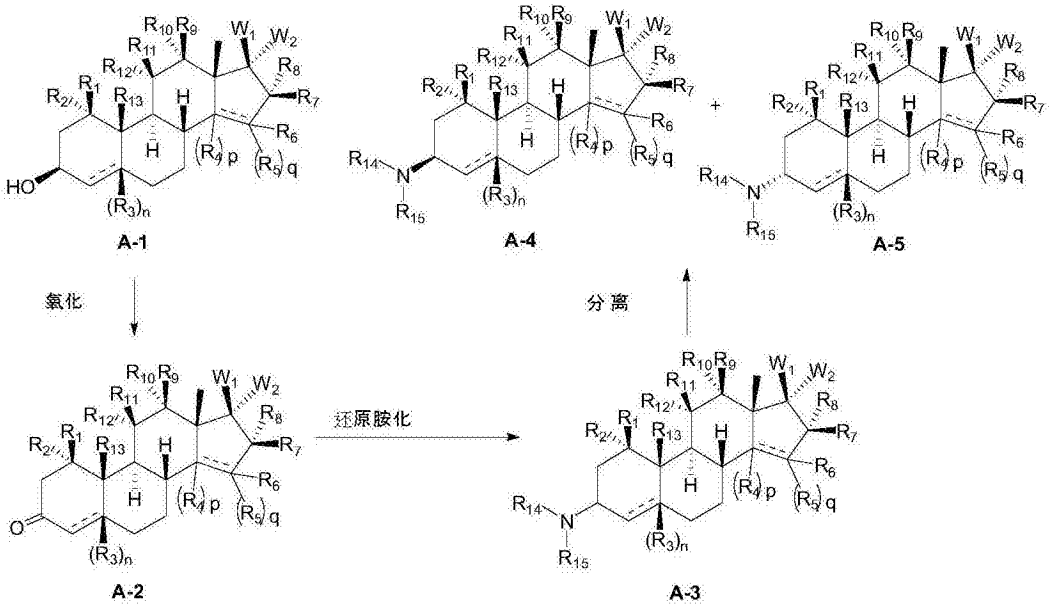
| | |
|---|---|
| C26 | (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺 |
| C27 | 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮 |
| C28 | 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮 |
| C29 | (2R)-2-氨基-N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺 |
| C30 | N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺 |
| C31 | (2R)-N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| C32 | 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮 |
| C33 | ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯 |
| C34 | 5-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮 |
| C35 | 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮 |

[1137] 本文所述的化学个体可以利用本领域公知的技术由可商购获得的起始材料和试剂合成。例如，可以参考实施例和反应方案，如下所述制备本文所述的化学个体。

[1138] 通常，式I化合物可以通过以下所述的途径制备。此处所用的材料或者是可商购的或者通过本领域通常已知的合成方法制备。这些方案不限于所列出的化合物或者不受任何具体取代基的限制，这些化合物和取代基用于说明目的。虽然在方案A-C中描述和显示了各个步骤，但是在一些情况下这些步骤可以按照与方案A-C中所示的顺序不同的顺序进行。可对这些合成反应方案进行各种修改，并且这些修改对参考了本申请中包含的公开内容的本领域技术人员来说是启示性的。编号不一定对应于权利要求或其他表格的编号。

[1139] 方案A

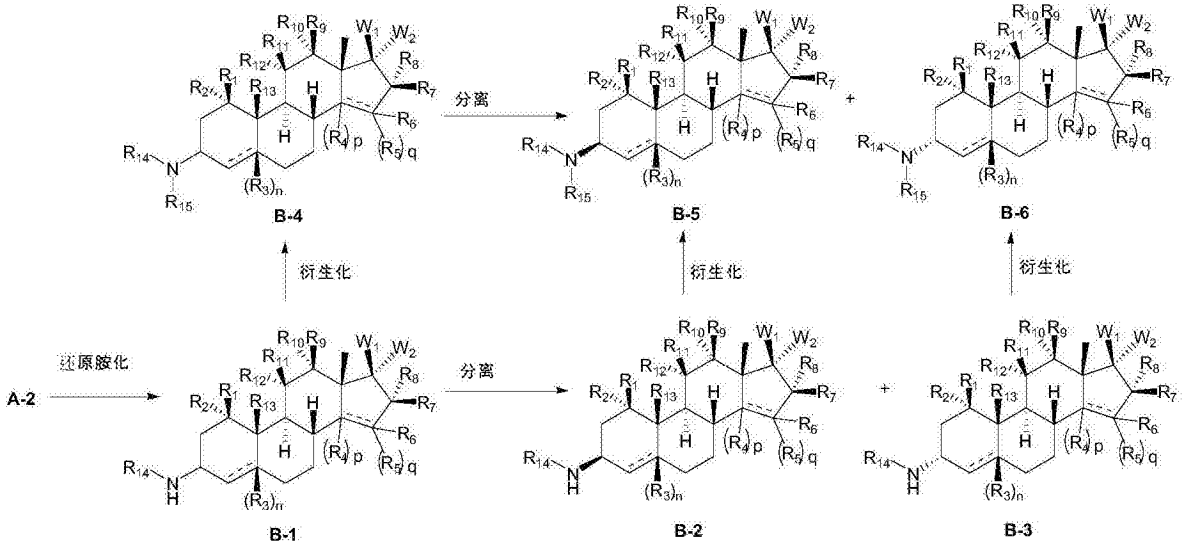
[1140]




[1141] 在方案A中，使用氧化剂如Jone试剂在丙酮中将醇A-1氧化为酮A-2。然后在极性有机溶剂如MeOH中，在胺和还原剂如$NaBH_3CN$的存在下，A-2在还原胺化下得到A-3。使用硅胶色谱法或HPLC分离两种非对映异构体得到A-4和A-5。

[1142] 方案B

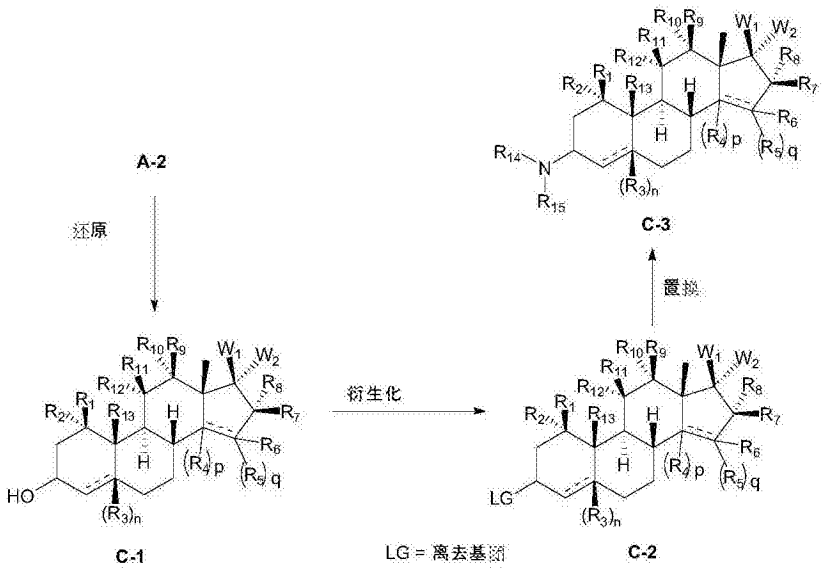
[1143]




[1144] 在方案B中，由酮A-2合成B-1，在极性有机溶剂如MeOH中，在胺和还原剂如$NaBH_3CN$的存在下，利用还原胺化转化为胺B-1。可以先分离B-1以得到两种非对映异构体B-2和B-3，

它们然后可以衍生化以分别得到相对应的B-5和B-6。也可以先将B-1衍生化以得到B-4，然后可以将其分离以得到B-5和B-6。

[1145] 方案C

[1146] 


[1147] 在方案C中，在极性有机溶剂如MeOH或二氧杂环己烷中，在还原剂如$NaBH_4$的存在下，将酮A-2还原以得到作为两种非对映异构体的混合物的醇C-1。然后将C-1的羟基转化为离去基团，如甲苯磺酰基(OTs)、甲磺酰基(OMs)或三氟甲磺酸酯(OTf)。在碱的存在下用胺或杂芳基如咪唑、吡唑或嘧啶-4(3H)-酮置换离去基团得到C-3。合适的碱包括但不限于$Et_3N$、吡啶、DMAP、$Na_2CO_3$、$K_2CO_3$、$Cs_2CO_3$、NaOMe、t-BuONa、t-BuOK、NaH、KH、LiH和$CaH_2$。合适的溶剂包括但不限于DMF、DMSO、DMA和N-甲基哌啶酮。置换反应通常在25-240℃的温度下进行。然后可以分离C-3以得到两种相对应的单一非对映异构体。或者，可以先将C-1分离成两种单一非对映异构体，然后可以将其衍生化，置换，从而得到式I的最终化合物。

[1148] 可通过标准方法，例如通过萃取和/或硅胶色谱法或高压液相色谱法，从反应混合物中纯化所需的产物。

[1149] 本文所述的化学个体可以制备为基本上纯的形式，一般通过标准色谱法，在配制为药学上可接受的形式之前制备。

[1150] 本文所述的化学个体可用于治疗多种癌症。可用本文所述的化学个体、组合物和方法预防和/或治疗的癌症包括但不限于人类肉瘤和癌症，例如癌症，例如，结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨性肉瘤、软骨瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯肿瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病(例如，急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病(成髓细胞白血病、前髓细胞白血病、粒单核细胞白血病、单核细胞白血病和红白血病))；慢性白血病(慢性髓细胞(粒细胞)性白血病和慢性淋巴细胞性白血病)；和真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金病和非霍奇金病)、多发性骨

髓瘤、Waldenstrom巨球蛋白血症和重链疾病。

[1151] 在一些实施方案中，本文所述的化学个体用于治疗以下部位的癌症：

[1152] (i)消化系统，包括但不限于食管、胃、小肠、结肠(包括结直肠)、肝及肝内胆管、胆囊及其他胆、胰腺和其他消化器官；

[1153] (ii)呼吸系统，包括但不限于喉、肺及支气管和其他呼吸器官；

[1154] (iii)乳腺；

[1155] (iv)生殖系统，包括但不限于宫颈、卵巢和前列腺；

[1156] (v)泌尿系统，包括但不限于膀胱和肾和肾盂；和

[1157] (vi)口腔及咽，包括但不限于舌、口、咽和其他口腔部位。

[1158] 在一些实施方案中，本文所述的化学个体用于治疗结直肠癌、肝癌、肺癌、乳腺癌和口癌。

[1159] 在一些实施方案中，如本文所述，可将具有所需药理活性的本文所述化学个体，以包含药物赋形剂的药学上可接受的组合物的形式向患者施用。根据引入方式，可按如下所讨论的各种方式配制所述化学个体。制剂中至少一种化学个体的浓度可从约0.01wt％至100wt％不等。

[1160] 本文所述化学个体的给药可用多种方式进行，包括但不限于口服、皮下、静脉内、鼻内、透皮、腹膜内、肌内、肺内、经阴道、经直肠或眼内给药。

[1161] 药物剂型包含至少一种本文所述的化学个体和一种或多种药物赋形剂。如本领域中已知的，药物赋形剂是在多种剂型(例如口服剂型如片剂、胶囊和液体；局部剂型如皮肤用、眼用和耳用剂型；栓剂；注射剂型；呼吸剂型等)中发挥使药物或药剂能被递送或者增强其递送的作用的次要成分。药物赋形剂包括惰性或非活性成分、实质上促进活性成分的药物效果的增效剂或化学品。例如，药物赋形剂可发挥改善流动特性、产品的均匀性、稳定性、味道或外观，使药剂处理和给药容易化以方便使用或控制生物利用度的作用。尽管通常将药物赋形剂描述成惰性或非活性的，但本领域中应当理解，药物赋形剂的性质与含有它们的剂型之间存在关系。

[1162] 适合用作载体或稀释剂的药物赋形剂是本领域中所熟知的，且可用于多种制剂中。参见，例如Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，A.R.Gennaro编，Mack Publishing Company(1990)；Remington:The Science and Practice of Pharmacy，第21版，Lippincott Williams&Wilkins(2005)；Handbook of Pharmaceutical Excipients，第3版，A.H.Kibbe编，American Pharmaceutical Association，and Pharmaceutical Press(2000)；和Handbook of Pharmaceutical Additives，由Michael和Irene Ash汇编，Gower(1995)，所述文献中的每一篇为了所有目的通过引用并入本文。

[1163] 诸如片剂的口服固体剂型通常包含一种或多种药物赋形剂，该药物赋形剂例如可帮助赋予令人满意的加工和压片特性，或为片剂提供另外的所需物理特性。此类药物赋形剂可选自稀释剂、粘合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、甜味剂、聚合物、蜡或其他溶解延迟材料。

[1164] 用于静脉内给药的组合物通常包含静脉内流体，即，简单化学品(如糖、氨基酸或电解质)的无菌溶液，其可容易地被循环系统携带和吸收。

[1165] 用于胃肠外给药的剂型通常包含流体，尤其是静脉内流体，即，简单化学品(如糖、

氨基酸或电解质)的无菌溶液,其可容易地被循环系统携带和吸收。通常用注射用水USP来制备此类流体。通常用于静脉内(IV)使用的流体在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Lippincott Williams&Wilkins(2005)中公开。如本领域中所已知的,此类IV流体的pH可变化,通常为3.5-8。

[1166] 本文所述的化学个体还可与其他众所周知的治疗剂联合使用,所述治疗剂根据其对抗受治疗的病症的特定有用性而进行选择。例如,本文所述的化学个体可与至少一种另外的抗癌剂和/或细胞毒性剂联合使用。此外,本文所述的化学个体还可与将细胞表面生长因子受体同引发细胞增殖的核信号连接起来的信号传导途径部分的其他抑制剂联合使用。

[1167] 此类已知的、可与本文所述的化学个体联合使用的抗癌剂和/或细胞毒性剂包括:

[1168] (i)其他抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,如在医学肿瘤学中使用的,如烷化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲);抗代谢物(例如,吉西他滨和抗叶酸剂,诸如氟嘧啶(如5-氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如,蒽环类,如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素C、更生霉素和光神霉素);抗有丝分裂剂(例如,长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨,和紫杉烷类如紫杉醇和泰索帝(taxotere),和保罗激酶(polokinase)抑制剂);和拓扑异构酶抑制剂(例如,表鬼臼毒素如依托泊苷和替尼泊苷、安吖啶、托泊替康和喜树碱);

[1169] (ii)细胞抑制剂,例如抗雌激素药(例如,他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和艾多昔芬(iodoxyfene))、抗雄激素药(例如,比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如,阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)和依西美坦)和5α-还原酶的抑制剂如非那雄胺(finasteride);

[1170] (iii)抗侵袭剂[例如,c-Src激酶家族抑制剂,如4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530;国际专利申请WO 01/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼,BMS-354825;J.Med.Chem.,2004,47,66586661)和波舒替尼(SKI-606),以及金属蛋白酶抑制剂如马立马司他、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂或类肝素酶(Heparanase)的抗体];

[1171] (iv)生长因子功能的抑制剂:例如,此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如,抗erbB2抗体曲妥珠单抗[赫赛汀(Herceptin™)]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗[爱必妥(Erbitux),C225]和Stem等人Critical reviews in oncology/haematology,2005,Vol.54,pp 11-29中公开的任何生长因子抗体或生长因子受体抗体;此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如,EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼,ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼,OSI-774)和6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂例如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;血小板衍生生长因子家族的抑制剂,例如伊马替尼和/或尼洛替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂,例如法尼基

转移酶抑制剂，例如索拉非尼(BAY 43-9006)、替匹法尼(RI15777)和氯那法尼(lonafarnib)(SCH66336))，通过MEK和/或AKT激酶的细胞信号传导的抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、P13激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-IR激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂；极光激酶(aurora kinase)抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂，例如CDK2和/或CDK4抑制剂；

[1172] (v)抗血管生成剂，例如抑制血管内皮生长因子的效应的那些药剂，(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐珠单抗(阿瓦斯丁(Avastin™))和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂，诸如凡德他尼(ZD6474)、伐他拉尼(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿昔替尼(axitinib)(AG-013736)、帕唑帕尼(GW 786034)和4-{4-氟-2-甲基吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171；WO 00/47212中的实施例240)、诸如在国际专利申请WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中公开的那些的化合物和通过其他机理起作用的化合物(例如，利诺胺、整联蛋白av～3功能的抑制剂和血管他丁))；

[1173] (vi)血管损伤剂，例如考布他汀(combretastatin)A4和在国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物；

[1174] (vii)内皮素受体拮抗剂，例如，齐泊腾坦(zibotentan)(ZD4054)或阿曲生坦(atrasentan)；

[1175] (viii)反义疗法，例如针对上文所列的靶标的那些反义疗法，例如ISIS 2503(一种抗ras反义药物)；

[1176] (ix)基因治疗方法，包括例如置换异常基因(如异常p53或异常BRCA1或BRCA2)的方法、GDEPT(基因导向的酶前药疗法)方法(如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法)和增强受试者对化学疗法或放射疗法的耐受性的方法(例如多药耐药性基因疗法)；和

[1177] (x)免疫治疗方法，包括例如增强受试者肿瘤细胞的免疫原性的离体方法和体内方法，诸如用细胞因子(例如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)转染、降低T细胞无反应性(anergy)的方法、使用转染的免疫细胞(如细胞因子转染的树突细胞)的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[1178] 在某些实施方案中，所述至少一种化学个体与一种或多种选自以下的药剂联合给药：紫杉醇(pacliataxel)、硼替佐米、达卡巴嗪、吉西他滨、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、卡培他滨、多西他赛、厄洛替尼、芳香酶抑制剂(诸如，阿诺新(AROMASIN™)(依西美坦))和雌激素受体抑制剂(如FASLODEX™(氟维司群))。

[1179] 当向人类受试者施用本文所述的化学个体时，通常由开处方的医师来确定日剂量，其中该剂量通常根据受试个体的年龄、体重和反应以及受试者的症状的严重性而变化。

[1180] 在一种示例性应用中，向经受癌症(例如，乳腺癌)治疗的哺乳动物施用适量的至少一种化学个体。通常以每天约0.01mg/kg体重至约100mg/kg体重(以单剂量或分开的剂量施用)，例如每天至少约0.1mg/kg体重的量进行给药。特定治疗剂量可包括例如约0.01mg至约1000mg的该化学个体，诸如包括例如约1mg至1000mg。在单位剂量的制剂中，至少一种化

学个体的量可根据特定的应用而在约0.1mg至1000mg，诸如约1mg至300mg，例如10mg至200mg变化或调整。给药量将根据所用的至少一种化学个体的特定IC50值和主治临床医师考虑诸如健康、体重和年龄等因素的判断而变化。在其中本文所述的至少一种化学个体不是唯一活性成分的联合应用中，有可能施用较少量的至少一种化学个体，而仍然具有治疗或预防效果。

[1181] 在一些实施方案中，药物制剂为单位剂型。在此类剂型中，将制剂细分成含有适量(例如达到所需目的的有效量)的活性成分的单位剂量。

[1182] 采用的实际剂量可根据受试者的需求和受治疗的病症的严重性而变化。用于特定情况的恰当剂量的确定在本领域技能范围内。通常，用小于至少一种化学个体的最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后，小量提高该剂量直到达到这种情况下的最佳效果。为了方便起见，如果需要，可将总日剂量分开并在该日内分批给药。

[1183] 根据主治临床医师(内科医师)考虑诸如受试者的年龄、状况和块头以及所治疗的疾病的严重性等因素的判断来调节本文所述的至少一种化学个体和(如果适用的话)其他化学治疗剂和/或放射疗法的施用量和施用频率。

[1184] 可根据本领域中熟知的治疗方案施用化学治疗剂和/或放射疗法。化学治疗剂和/或放射疗法的施用可根据所治疗的疾病和该化学治疗剂和/或放射疗法对该疾病的已知效果而变化，这对于本领域技术人员而言是显而易见的。另外，根据熟练的临床医师的知识，治疗方案(例如，剂量和施用次数)可鉴于观察到的所施用的治疗剂(即，抗肿瘤剂或放射)对受试者的影响并鉴于观察到的疾病对所施用的治疗剂的反应而变化。

[1185] 另外，通常本文所述的至少一种化学个体不必与化学治疗剂在同一药物组合物中施用，而因为不同的物理和化学特性，可以通过不同途径给药。例如，该化学个体/组合物可口服施用，以产生并保持其良好的血液水平，而该化学治疗剂可静脉内施用。给药模式和给药合理性的确定(若可能，在同一药物组合物中)完全属于熟练的临床医师的知识范围内。可根据本领域已知的确立方案进行初始给药，然后基于观察到的效果，可由熟练的临床医师调整剂量、给药模式和给药次数。

[1186] 对化学个体(适当时，以及化学治疗剂和/或放射)的具体选择将取决于主治医师的诊断和他们对受试者状况的判断以及适当的治疗方案。

[1187] 可根据增生性疾病的性质、受试者的状况和将与所述化学个体/组合物联合施用(即，在单一治疗方案内)的化学治疗剂和/或放射的实际选择，同时(例如，同时、基本同时或在同一治疗方案内)或依次施用本文所述的化学个体(适当时，以及化学治疗剂和/或放射)。

[1188] 在联合应用和使用中，化学个体/组合物和化学治疗剂和/或放射不必同时或基本同时施用，并且化学个体/组合物以及化学治疗剂和/或放射的初始施用次序可能并不重要。因此，可首先施用本文所述的至少一种化学个体，然后施用化学治疗剂和/或放射；或者可首先施用化学治疗剂和/或放射，然后施用本文所述的至少一种化学个体。在单一治疗方案中可重复这种交替施用。在评估所治疗的疾病和受试者的状况后，治疗方案中各治疗剂的施用次序和重复施用次数的确定完全属于熟练的医师的知识范围内。例如，可首先施用化学治疗剂和/或放射，然后通过施用本文所述的至少一种化学个体继续该治疗，然后(如果确定有利的话)施用化学治疗剂和/或放射等直至完成该治疗方案。

[1189] 因此，依据经验和知识，执业医师能随着治疗的进行，根据个体受试者的需求调整用于治疗的化学个体/组合物的各种给药方案。

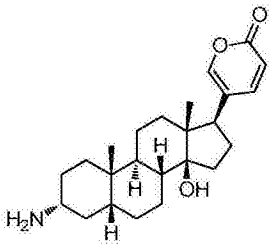
[1190] 主治临床医师当判断在给药剂量下治疗是否有效时，将考虑受试者的总体健康以及更明确的体征，例如，疾病相关的症状的减轻、肿瘤生长的抑制、肿瘤的实际收缩或转移的抑制。可通过诸如放射性研究(例如，CAT或MRI扫描)的标准方法来测量肿瘤的大小，并可使用连续测量来判断肿瘤的生长是否已被延迟或甚至逆转。疾病相关症状(例如，疼痛)的减轻和总体状况的改善也可用于帮助判断治疗的有效性。

[1191] 实施例

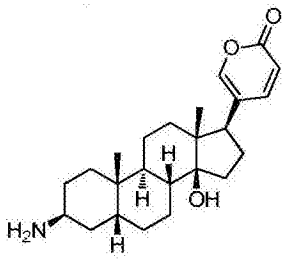
[1192] 以下实施例用于更充分地描述使用本发明的方式。提供这些实施例是为了说明目的而不应当用于限定本发明的真正范围。

[1193] 在实施本文所述方法的程序中，当然应理解，对特定缓冲液、介质、试剂、细胞、培养条件等的提及并非意在限制，而应理解成包括本领域普通技术人员会认为在提出该讨论的特定上下文中有意义或有价值的所有相关材料。例如，通常有可能用一种缓冲液体系或培养基代替另一种缓冲液体系或培养基而仍然获得类似的(如果不是相同的话)结果。本领域技术人员充分了解此类体系和方法，从而能够无需过多试验即可作出此类替代，以便在使用本文所公开的方法和程序中最好地服务于其目的。

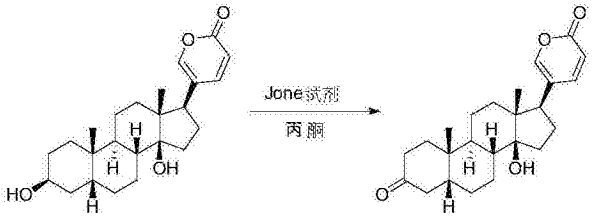
[1194] 实施例1和2：5-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(实施例1)和5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(实施例2)的制备

[1195] 

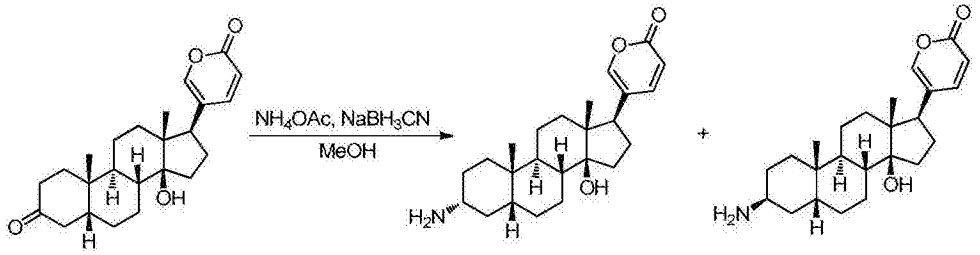
[1196] 5-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮

[1197] 

[1198] 5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮

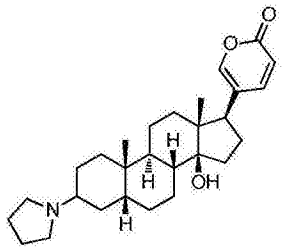
[1199] 


[1200] 向处于0℃的5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,14-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(5.25g,13.6mmol,1当量)在丙酮(80mL)中的悬浮液中逐滴加入Jone试剂(2.25M,6mL,1当量)。所得混合物在0℃下搅拌3小时。分小份向该混合物中加入$NaHSO_3$,并且用DCM(3×50mL)萃取该溶液。合并的有机相用无水$Na_2SO_4$干燥并浓缩,得到5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-氧代十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(5.2g,98%)。

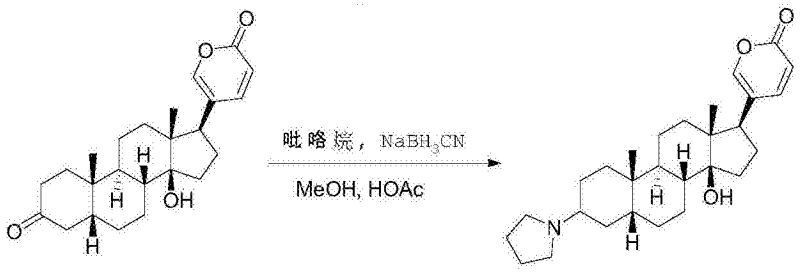
[1201] 


[1202] 向5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-氧代十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(5.2g,13.6mmol,1当量)在MeOH(100mL)中的悬浮液中加入$AcONH_4$(11.6g,163.2mmol,12当量),随后加入$NaBH_3CN$(1.71g,27.2mmol,2当量)。在室温下搅拌2小时后,向混合物中缓慢加入1N HCl至pH 2,然后通过加入$Na_2CO_3$碱化至pH 9。用DCM(3×50mL)萃取该混合物。合并的有机层用无水$Na_2SO_4$干燥,浓缩,并经由制备型HPLC(10-40%$CH_3CN$,在含有0.1%TFA的水中)纯化,得到5-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮($R_f$=3.9min,1.3g,50%)和5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮($R_f$=3.6min,710mg,27.2%)。5-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮的分析数据:LRMS(M+$H^+$)m/z计算值386.3,实测值386.2。$^1$H NMR($CD_3OD$,400MHz)δ7.99(dd,1H),7.43(d,1H),6.28(d,1H),3.71(t,1H),3.12-3.13(m,1H),2.54-2.58(m,1H),2.14-2.22(m,2H),1.12-1.96(m,21H),0.98(s,3H),0.71(s,3H);5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮的分析数据:LRMS(M+$H^+$)m/z计算值386.3,实测值386.2。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.84(dd,1H),7.24(d,1H),6.26(d,1H),3.27(s,1H),2.46-2.48(m,1H),1.16-2.22(m,21H),0.98(s,3H),0.64(s,3H)。

[1203] 实施例3:5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮的制备

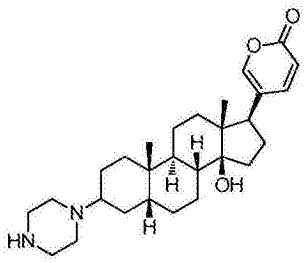
[1204] 

[1205] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮

[1206] 


[1207] 向5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-氧代十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(115mg,0.3mmol,1当量)在MeOH(10mL)中的悬浮液中缓慢加入吡咯烷(420mg,6mmol,20当量),随后加入$NaBH_3CN$(38mg,0.6mmol,2当量)。通过加入HOAc(2mL)将反应混合物调节至pH 6。在室温下搅拌1小时后,将混合物浓缩,通过加入饱和$Na_2CO_3$溶液碱化至pH 9。用DCM(3×50mL)萃取该混合物。将合并的有机层用无水$Na_2SO_4$干燥,浓缩,并从乙酸乙酯中重结晶,得到5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(69.5mg,52.6%)。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值440.3,实测值440.4。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.82-7.85(m,1H),7.22(d,1H),6.26(d,1H),2.44-2.70(m,5H),2.10-2.19(m,3H),1.55-2.05(m,12H),1.04-1.52(m,12H),0.92(d,3H),0.68(d,3H)。

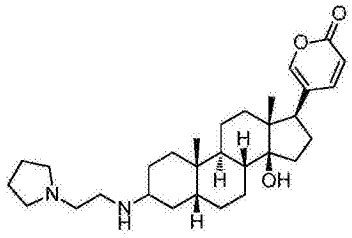
[1208] 实施例4:5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮的制备

[1209] 

[1210] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮

[1211] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(哌嗪-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(7.9mg)如针对5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值455.3,实测值455.4。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.84-7.87(m,1H),7.23(d,1H),6.26(d,1H),2.85-2.89(m,4H),2.08-2.47(m,8H),1.66-1.82(m,13H),1.04-1.52(m,12H),0.92(s,3H),0.70(s,3H)。

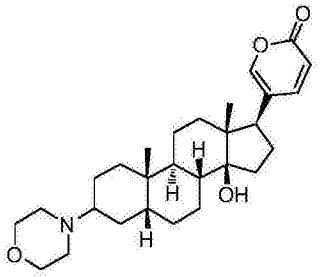
[1212] 实施例5:5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮的制备

[1213] 

[1214] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮

[1215] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(33mg)如针对5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值483.4,实测值483.4。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.82-7.85(m,1H),7.22(d,1H),6.26(d,1H),2.70(t,2H),2.60(t,2H),2.50(m,6H),2.05-2.15(m,3H),1.77-1.86(m,9H),1.17-1.54(m,15H),0.92(d,3H),0.70(d,3H)。

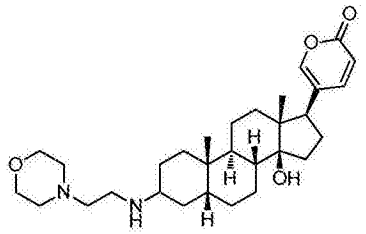
[1216] 实施例6:5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮的制备

[1217] 

[1218] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮

[1219] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-吗啉代十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(45.9mg)如针对5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值456.3,实测值456.4。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.82-7.85(m,1H),7.24(d,1H),6.26(d,1H),3.98-4.02(m,4H),3.68(t,2H),2.82(d,6H),2.47(t,1H),1.87-2.14(m,6H),1.40-1.61(m,14H),0.92(d,3H),0.70(d,3H)。

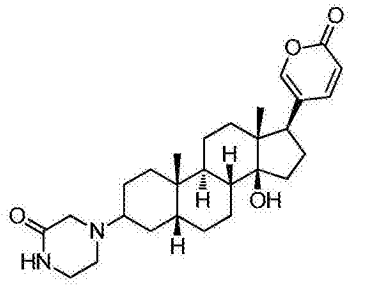
[1220] 实施例7:5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((2-吗啉代乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮的制备

[1221] 

[1222] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((2-吗啉代乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮

[1223] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-((2-吗啉代乙基)氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(96mg)如针对5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值499.3,实测值499.4。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.82-7.85(m,1H),7.22(d,1H),6.26(d,1H),3.71(t,4H),2.73(t,2H),2.46-2.52(m,7H),2.05-2.15(m,2H),1.67-1.86(m,6H),1.16-1.59(m,16H),0.92(d,3H),0.70(d,3H)。

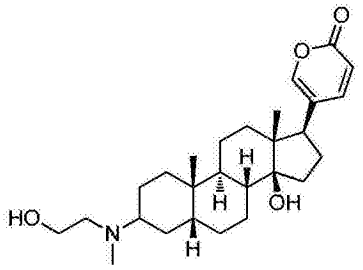
[1224] 实施例8:4-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-2-酮的制备

[1225] 

[1226] 4-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-2-酮

[1227] 4-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-2-酮(115mg)如针对5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值469.3,实测值469.4。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.82-7.88(m,1H),7.23(d,1H),6.26(d,1H),5.84-5.89(m,1H),3.29-3.38(m,3H),2.77-2.79(m,1H),2.45-2.47(m,1H),2.04-2.19(m,3H),1.66-1.89(m,9H),1.04-1.60(m,14H),0.92(d,3H),0.70(d,3H)。

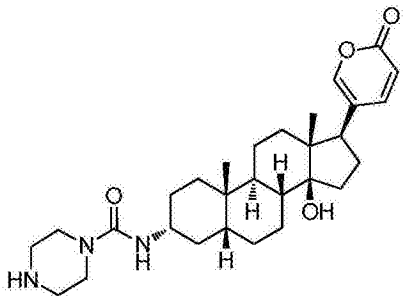
[1228] 实施例9:5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮的制备

[1229] 

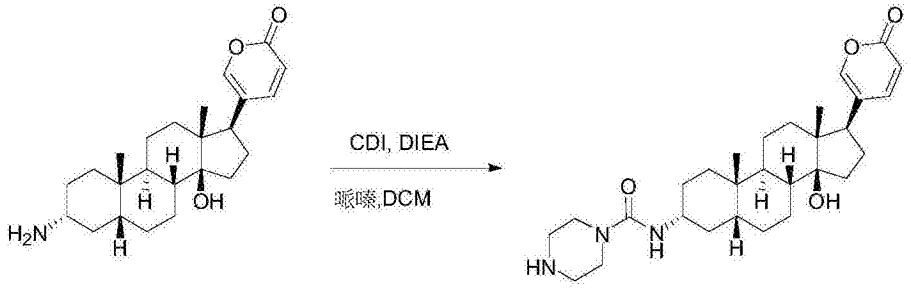
[1230] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮

[1231] 5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-3-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(15.4mg)如针对5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(吡咯烷-1-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值444.3,实测值444.4。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.83(dd,1H),7.23(s,1H),6.26(d,1H),3.55-3.60(m,2H),2.60-2.63(m,1H),2.44-2.48(m,3H),2.29-2.19(m,4H),2.06-2.18(m,1H),1.66-1.86(m,5H),1.71-1.55(m,16H),0.91-0.92(m,3H),0.70(s,3H)。

[1232] 实施例10:N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺的制备

[1233] 

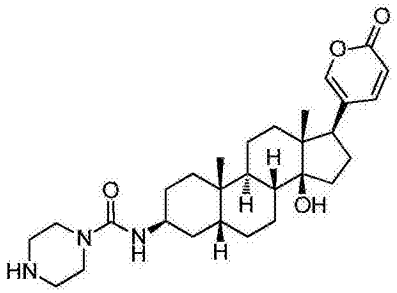
[1234] N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1235] 


[1236] 向CDI(50mg,0.31mmol,4当量)和DIEA(24mg,0.19mmol,2.4当量)在DCM(2mL)中的溶液中加入5-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(30mg,0.078mmol,1当量),并在室温下搅拌所得的混合物1小时。然后向混合物中加入哌嗪(376mg,3.9mmol,50当量),并在室温下搅拌所得的混合物过夜。通过过滤除去固体,并通过制备型HPLC纯化滤液,得到N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺(13.8mg,35%)。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值498.3,实测值498.3。$^1$H NMR

($CDCl_3$,400MHz)δ7.81-7.84(dd,1H),7.22-7.23(s,1H),6.25-6.27(d,1H),4.24-4.26(d,1H),3.67-3.68(m,1H),3.31-3.34(m,4H),2.85-2.88(m,4H),2.44-2.48(m,1H),2.04-2.20(m,2H),1.10-1.88(m,20H),0.92(s,3H),0.70(s,3H)。

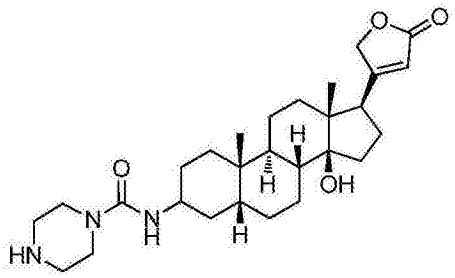
[1237] 实施例11:N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺的制备

[1238] 

[1239] N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1240] N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺(30.6mg)如针对N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺所述制备。LRMS($M+H^+$)m/z计算值498.3,实测值498.3。$^1H$ NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.82-7.85(dd,1H),7.22-7.23(s,1H),6.25-6.27(d,1H),4.63-4.64(d,1H),4.13(m,1H),3.31-3.34(m,4H),2.86-2.88(m,4H),2.45-2.49(m,1H),1.08-2.22(m,22H),0.96(s,3H),0.70(s,3H)。

[1241] 实施例12:N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺的制备

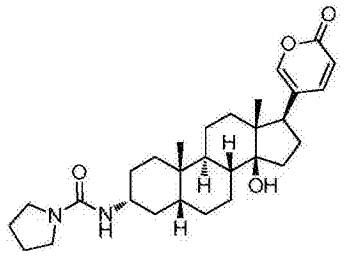
[1242] 

[1243] N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1244] N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺(16.6mg)如针对N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺所述制备。LRMS($M+H^+$)m/z计算值486.3,实测值486.4。$^1H$ NMR($CD_3OD$,400MHz)δ5.93(s,1H),5.04-5.09(m,1H),4.96-4.97(m,1H),3.58-3.99(m,1H),3.33-3.41(m,4H),2.80-2.88(m,5H),2.19-2.27(m,2H),1.12-2.10(m,20H),0.99-1.01(m,3H),0.91(s,3H)。

[1245] 实施例13:N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-

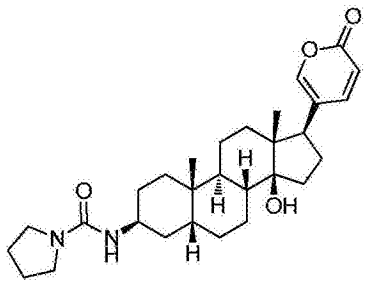
氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺的制备

[1246] 

[1247] N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺

[1248] N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺(10.6mg)如针对N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值483.3,实测值483.3。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.82-7.85(dd,1H),7.22-7.23(s,1H),6.25-6.27(d,1H),3.99-4.01(m,1H),3.68(m,1H),3.30-3.33(m,4H),2.44-2.48(m,1H),1.10-2.20(m,27H),0.96(s,3H),0.70(s,3H)。

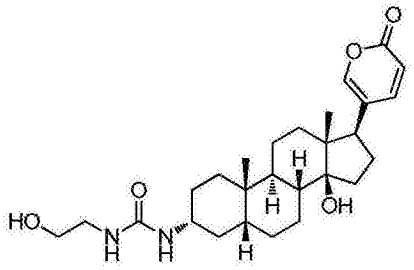
[1249] 实施例14:N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺的制备

[1250] 

[1251] N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺

[1252] N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺(3.5mg)如针对N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值483.3,实测值483.3。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.81-7.84(dd,1H),7.22-7.23(s,1H),6.25-6.27(d,1H),4.63-4.65(d,1H),4.13(m,1H),3.70-3.72(m,4H),3.32-3.34(m,4H),2.45-2.49(m,1H),1.07-2.22(m,22H),0.87(s,3H),0.70(s,3H)。

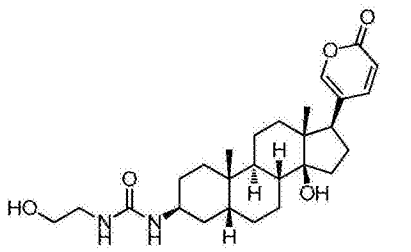
[1253] 实施例15:1-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)脲的制备

[1254] 

[1255] 1-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)脲

[1256] 1-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)脲(12.1mg)如针对N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值473.3,实测值473.3。$^1$H NMR(DMSO-d6,300MHz)δ7.91-7.95(dd,1H),7.52(s,1H),6.29(d,1H),5.84(d,1H),5.65-5.96(t,1H),4.61-4.65(t,1H),4.16(s,1H),3.31-3.38(q,3H),3.01-3.06(q,2H),1.11-1.78(m,20H),0.86(s,3H),0.60(s,3H)。

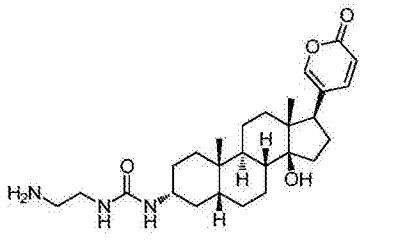
[1257] 实施例16:1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)脲的制备

[1258] 

[1259] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)脲

[1260] 1-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-(2-羟乙基)脲(21.8mg)如针对N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值473.3,实测值473.2。$^1$H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ7.91-7.95(dd,1H),7.52(d,1H),6.28(d,1H),6.18(d,1H),5.82(brs,1H),4.09-4.17(m,1H),3.81-3.85(m,1H),3.35-3.38(t,2H),3.01-3.05(m,2H),2.43-2.51(m,2H),1.11-2.08(m,20H),0.89(s,3H),0.60(s,3H)。

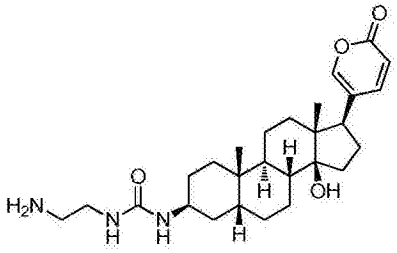
[1261] 实施例17:1-(2-氨基乙基)-3-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲的制备

[1262] 

[1263] 1-(2-氨基乙基)-3-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲

[1264] 1-(2-氨基乙基)-3-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲(14.8mg)如针对N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值472.3,实测值472.3。$^1$H NMR(DMSO-d6,300MHz)δ7.93(d,1H),7.53(s,1H),6.29(d,1H),5.68-5.78(m,2H),4.16(s,1H),2.91-2.98(q,2H),2.44-2.53(m,2H),1.96-2.07(m,2H),1.01-1.79(m,20H),0.86(s,3H),0.60(s,3H)。

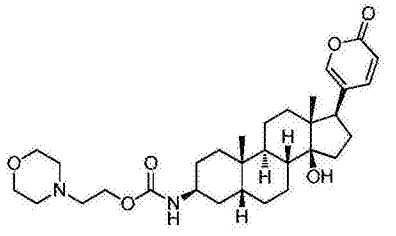
[1265] 实施例18:1-(2-氨基乙基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲的制备

[1266] 

[1267] 1-(2-氨基乙基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲

[1268] 1-(2-氨基乙基)-3-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)脲(10.9mg)如针对N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值472.3,实测值472.1。$^1$H NMR(DMSO-d6,300MHz)δ7.91-7.94(dd,1H),7.70(brs,1H),7.52(s,1H),6.27-6.33(m,2H),5.98-6.01(t,1H),4.14(s,1H),3.83-3.87(m,1H),3.16-3.24(q,2H),2.80-2.84(q,2H),2.43-2.50(m,2H),1.05-2.08(m,22H),0.89(s,3H),0.60(s,3H)。

[1269] 实施例19:((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯的制备

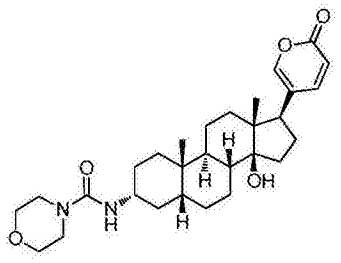
[1270] 

[1271] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯

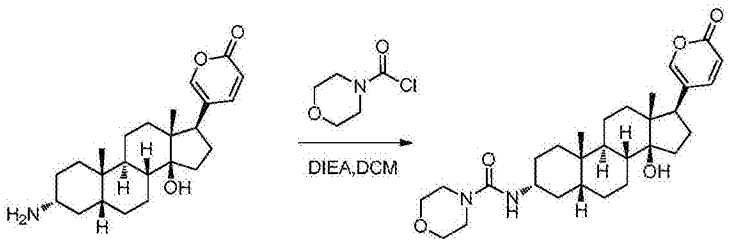
[1272] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸2-吗啉代乙酯(25.8mg)如针对N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)哌嗪-1-甲酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值543.3,实测值

543.4。$^1$H NMR($CD_3OD$,400MHz)δ7.89(dd,1H),7.33(d,1H),6.17-6.19(d,1H),4.07-4.08(m,2H),3.78(m,1H),3.59-3.61(m,4H),2.44-2.55(m,7H),1.16-2.09(m,22H),0.88(s,3H),0.61(s,3H)。

[1273] 实施例20:N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺的制备

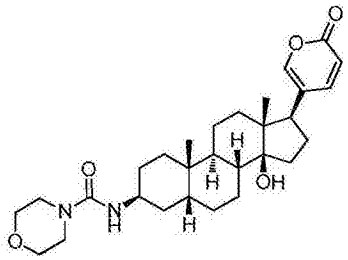
[1274] 

[1275] N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺

[1276] 


[1277] 向5-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(50mg,0.13mmol,1当量)在DCM(2mL)中的溶液中加入DIEA(50mg,0.39mmol,3当量),随后加入吗啉-4-羰基氯(23mg,0.16mmol,1.2当量),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩并经由急骤柱色谱法纯化,得到N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺(18.2mg,28%产率)。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值499.3,实测值499.3。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.83(dd,1H),7.22-7.23(s,1H),6.26(d,1H),4.25(d,1H),3.65-3.70(m,5H),3.32-3.34(m,4H),2.44-2.48(m,1H),2.02-2.22(m,2H),1.10-1.88(m,20H),0.87(s,3H),0.70(s,3H)。

[1278] 实施例21:N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺的制备

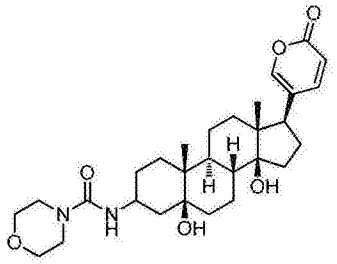
[1279] 

[1280] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺

[1281] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺(18.8mg)如针对N-((3R,5R,8R,

9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺所述制备。LRMS(M+H+)m/z计算值499.3,实测值499.3。1H NMR(CDCl3,400MHz)δ7.81-7.84(dd,1H),7.22-7.23(s,1H),6.25-6.27(d,1H),4.63-4.65(d,1H),4.13(m,1H),3.70-3.72(m,4H),3.32-3.34(m,4H),2.45-2.49(m,1H),1.07-2.22(m,22H),0.87(s,3H),0.70(s,3H)。

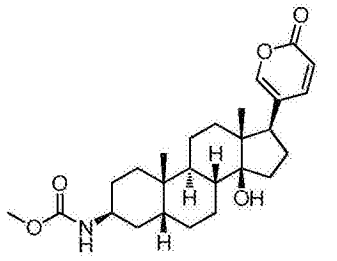
[1282] 实施例22:N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺的制备

[1283] 

[1284] N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺

[1285] N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺(9.1mg)如针对N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺所述制备。LRMS(M+H+)m/z计算值515.3,实测值515.3。1H NMR(CDCl3,400MHz)δ7.81(dd,1H),7.24(d,1H),6.27(d,1H),4.17(s,1H),3.66-3.69(t,4H),3.31(t,4H),2.47-2.51(m,1H),2.17-2.25(m,2H),1.99-2.07(m,2H),1.20-1.94(m,18H),0.91(s,3H),0.71(s,3H)。

[1286] 实施例23:((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸甲酯的制备

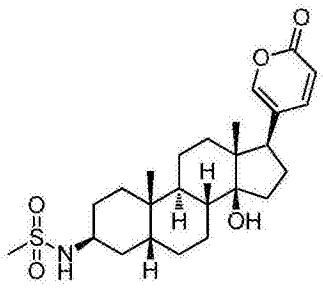
[1287] 

[1288] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸甲酯

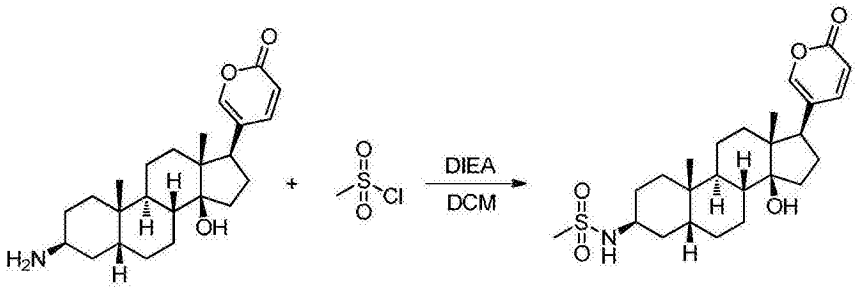
[1289] ((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基甲酸甲酯

[1290] (18.2mg)如针对N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺所述制备。LRMS(M+H+)m/z计算值462.2,实测值462.3。1H NMR(CDCl3,400MHz)δ7.83(dd,1H),7.23(d,1H),6.26(d,1H),4.95(d,1H),3.94-3.97(m,1H),3.68(s,1H),2.24-2.49(m,1H),1.06-2.21(m,22H),0.94(s,3H),0.70(s,3H)。

[1291] 实施例24:N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)甲烷磺酰胺的制备

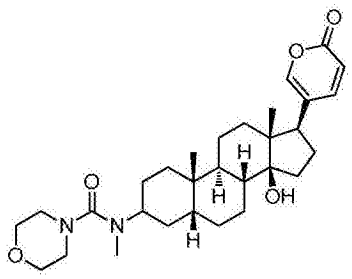
[1292] 

[1293] N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)甲烷磺酰胺

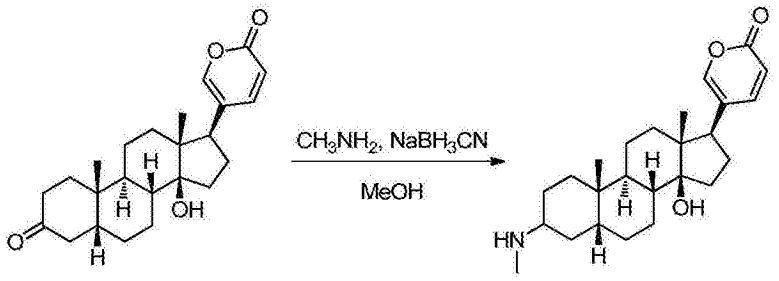
[1294] 


[1295] 在0℃下向5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(20mg,0.052mmol,1.0当量)在DCM(5mL)中的溶液中加入DIEA(13.0mg,0.10mmol,2.0当量),随后加入甲烷磺酰氯(8.9mg,0.078mmol,1.5当量)。在室温下搅拌1小时后,将所得混合物蒸发,并通过急骤色谱法(PE/EA=1:2,v/v)纯化残余物,得到N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)甲烷磺酰胺(13.0mg,54%)。LRMS(M-H$^+$)m/z计算值462.2,实测值462.3。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.82(dd,1H),7.23(d,1H),6.27(d,1H),4.52(d,1H),3.79-3.85(m,1H),2.97(s,1H),2.44-2.49(m,1H),2.16-2.22(m,1H),1.87-2.06(m,3H),1.13-1.79(m,18H),0.96(s,3H),0.70(s,3H)。

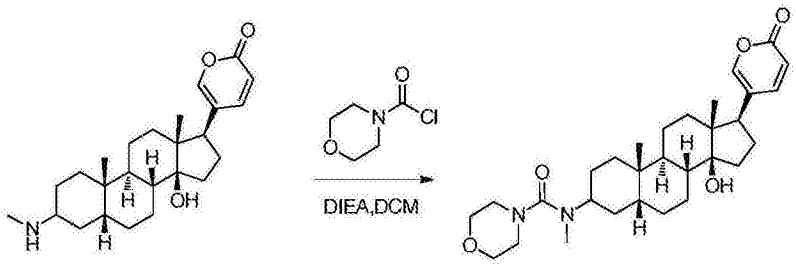
[1296] 实施例25:N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吗啉-4-甲酰胺的制备

[1297] 

[1298] N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N-甲基吗啉-4-甲酰胺

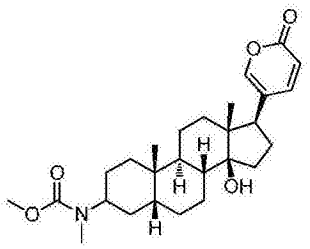
[1299] 


[1300] 向5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-氧代十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(1.0g,2.6mmol,1当量)在MeOH(50mL)中的悬浮液中加入30%$MeNH_2$的MeOH(968mg,31.2mmol,12当量)溶液,随后加入$NaBH_3CN$(656mg,20.8mmol,8当量)。在室温下搅拌2小时后,通过加入$Na_2CO_3$将混合物碱化至pH=9。用DCM(3×50mL)萃取该混合物。合并的有机层用无水$Na_2SO_4$干燥,并浓缩,以得到粗5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(700mg,67%),其直接用于下一步。

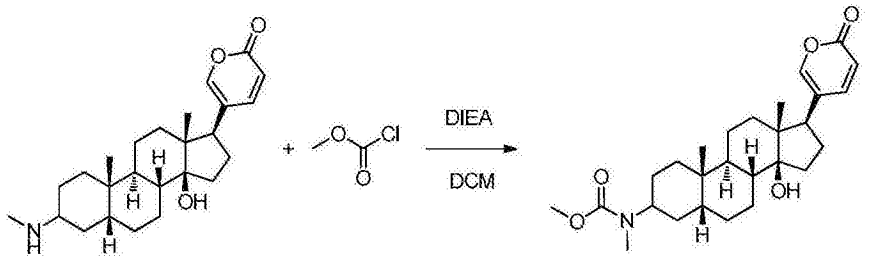
[1301] 


[1302] 向5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(40mg,0.1mmol,1当量)在DCM(3mL)中的溶液中加入DIEA(38.7mg,0.3mmol,3当量),随后加入吗啉-4-羰基氯(22.5mg,0.15mmol,1.5当量)。所得混合物在室温下搅拌过夜,然后浓缩。经由急骤色谱法(PE/EA=1:2,v/v)纯化残余物,得到N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吗啉-4-甲酰胺(20.1mg,39%)。LRMS(M+H+)m/z计算值513.3,实测值513.3。$^1H$ NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.84(dd,1H),7.23(s,1H),6.26(d,1H),3.66-3.70(m,5H),3.18-3.34(m,4H),2.76(d,3H),2.45-2.49(m,1H),2.18-2.22(m,1H),1.08-2.07(m,20H),0.93(s,3H),0.70(s,3H)。

[1303] 实施例26:((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸甲酯的制备

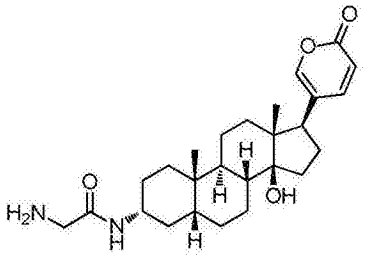
[1304] 


[1305] ((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸甲酯

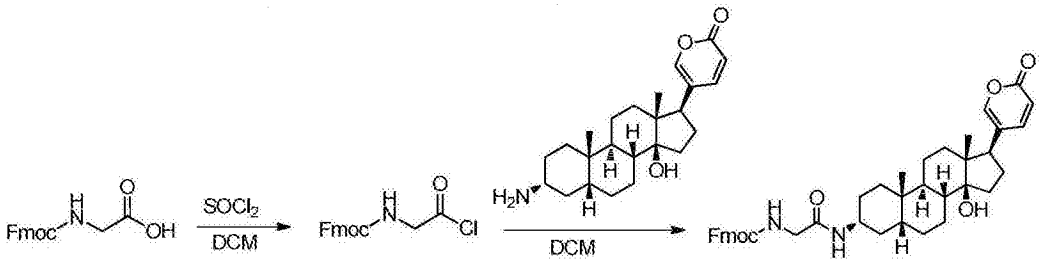
[1306] 


[1307] 向5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(50mg,0.125mmol,1当量)和DIEA(48.3mg,0.375mmol,3当量)在DCM(100mL)中的溶液中加入氯甲酸甲酯(17.6mg,0.18mmol,1.5当量)。在室温下搅拌2小时后,将混合物用饱和$Na_2CO_3$溶液(20mL)洗涤,并用DCM(3×20mL)萃取。合并的有机层用无水$Na_2SO_4$干燥,并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基甲酸甲酯(22.8mg,38.4%)。LRMS(M+$H^+$)m/z计算值458.3,实测值458.3。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ7.86(dd,1H),7.24(s,1H),6.27(d,1H),3.95(s,1H),3.69-3.70(m,3H),2.81-2.95(m,5H),2.45-2.49(m,1H),1.05-2.23(m,21H),0.96(s,3H),0.71(s,3H)。

[1308] 实施例27:2-氨基-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺的制备

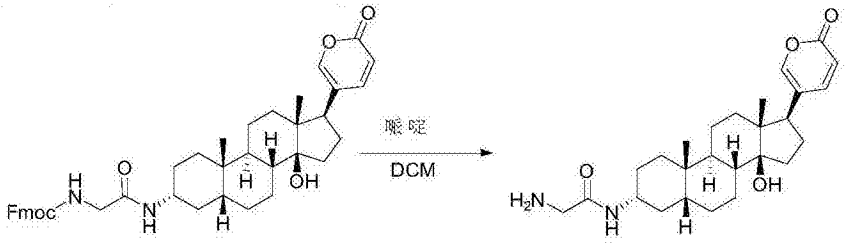
[1309] 

[1310] 2-氨基-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺

[1311] 

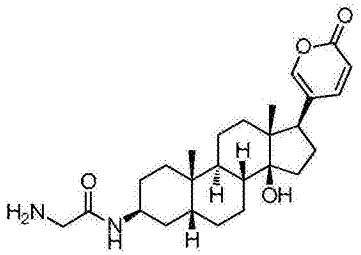

[1312] 向2-(((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)乙酸(11.6mg,0.039mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入$SOCl_2$(46mg,0.39mmol,10当量)。所得混合物在回流下搅拌3小时,然后真空浓缩。将残余物溶解在DCM(3mL)中,并加至5-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-氨基-14-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(10mg,0.026mmol,0.66当量)在DCM(3mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(3mL)混合物中的混合物中。所得混合物在室温下搅拌3小时并用DCM(3×10mL)萃取。合并的有机层用$MgSO_4$干燥并通过制备型HPLC纯化,得到作为白色固体的(2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基)-2-氧代乙基)氨

基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(7.6mg,44%)。

[1313] 


[1314] 向(2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(45mg,0.068mmol,1当量)在DCM(3mL)中的溶液中加入哌啶(5滴),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到作为白色固体的2-氨基-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺(10.2mg,34%)。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值443.3,实测值443.2。$^1$H NMR($CD_3OD$,400MHz)δ7.99(dd,1H),7.43(d,1H),6.28(d,1H),3.67(t,1H),3.37(s,2H),2.54-2.57(m,1H),0.96-2.24(m,24H),0.91(s,3H),0.70(s,3H)。

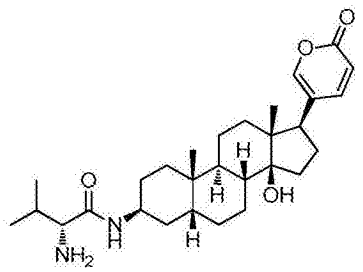
[1315] 实施例28:2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺的制备

[1316] 


[1317] 2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺

[1318] 2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺(20.6mg)如针对2-氨基-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值443.3,实测值443.3。$^1$H NMR($CD_3OD$,400MHz)δ7.99(dd,1H),7.43(d,1H),6.28(d,1H),4.16(s,1H),3.56(s,2H),2.54-2.58(m,1H),0.96-2.24(m,24H),0.90(s,3H),0.70(s,3H)。

[1319] 实施例29:(R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺的制备

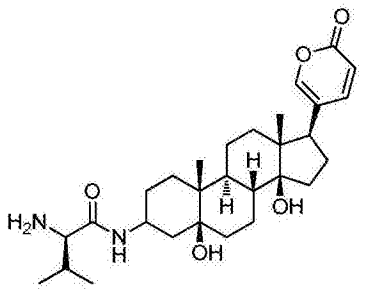
[1320] 


[1321] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-

(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺

[1322] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺(11.5mg)如针对2-氨基-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值485.3,实测值485.4。$^1$H NMR($CD_3OD$,400MHz)δ7.94(dd,1H),7.38(d,1H),6.23(d,1H),4.06(m,1H),3.12(d,1H),2.51(m,1H),1.20-2.10(m,22H),0.86-0.94(m,29H),0.66(s,3H)。

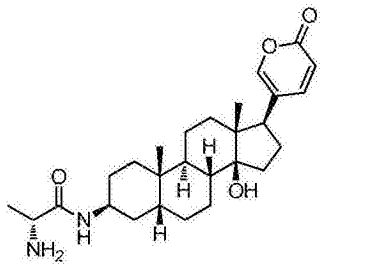
[1323] 实施例30:(2R)-2-氨基-N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺的制备

[1324] 

[1325] (2R)-2-氨基-N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺

[1326] (2R)-2-氨基-N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-3-甲基丁酰胺(9.3mg)如针对2-氨基-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值501.3,实测值501.4。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ8.24(d,1H),7.82(dd,1H),7.24(d,1H),6.27(d,1H),4.28(s,1H),3.14(brs,1H),2.31-2.51(m,1H),1.90-2.29(m,7H),1.20-1.87(m,18H),0.97(d,3H),0.92(s,3H),0.89(d,3H),0.71(s,3H)。

[1327] 实施例31:(R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺的制备

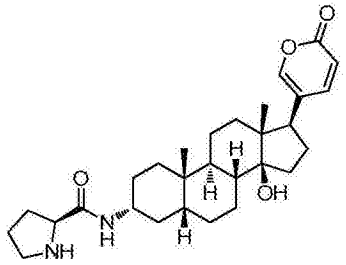
[1328] 

[1329] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺

[1330] (R)-2-氨基-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)丙酰胺(12.9mg)如针对2-氨基-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值457.3,实测值457.4。$^1$H NMR($CD_3OD$,400MHz)δ7.89(dd,1H),7.34(d,1H),6.18(d,1H),3.98(s,1H),3.38

(q,1H),2.41-2.51(m,1H),1.15-2.18(m,24H),0.89(s,3H),0.61(s,3H)。

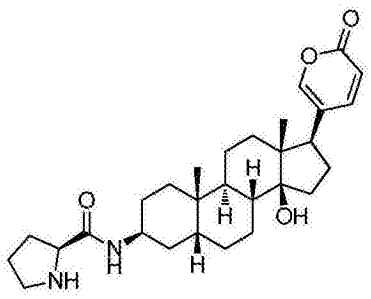
[1331] 实施例32:(S)-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1332] 

[1333] (S)-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1334] (S)-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺(16.4mg)如针对2-氨基-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值483.3,实测值483.3。$^1$H NMR($CD_3OD$,400MHz)δ7.99(dd,1H),7.43(d,1H),6.28(d,1H),4.55(brs,1H),3.96(t,1H),3.68-3.72(m,1H),3.14-3.31(m,2H),2.53-2.58(m,1H),2.10-2.34(m,3H),1.06-1.98(m,24H),0.89(s,3H),0.61(s,3H)。

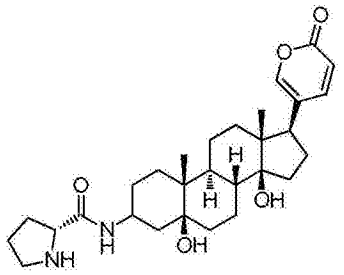
[1335] 实施例33:(S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1336] 

[1337] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1338] (S)-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺(7.4mg)如针对2-氨基-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值483.3,实测值483.3。$^1$H NMR($CD_3OD$,400MHz)δ7.89(dd,1H),7.33(d,1H),6.18(d,1H),4.04-4.07(m,2H),3.15-3.26(m,2H),2.44-2.47(m,1H),2.26-2.32(m,1H),1.10-2.12(m,27H),0.82(s,3H),0.62(s,3H)。

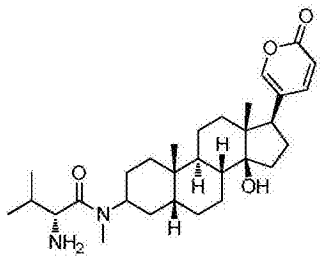
[1339] 实施例34:(2R)-N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1340] 

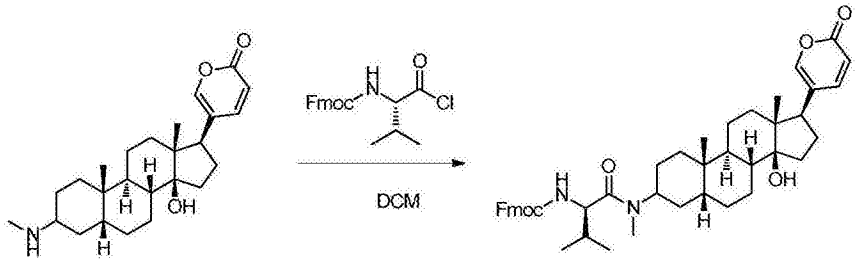
[1341] (2R)-N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1342] (2R)-N-((5S,8R,9S,10R,13R,14S,17R)-5,14-二羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺(7.2mg)如针对2-氨基-N-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺所述制备。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值499.3,实测值499.3。$^1$H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ8.49(d,1H),7.82(dd,1H),7.25(d,1H),6.27(d,1H),4.23-4.25(m,1H),3.81-3.85(m,1H),3.02-3.06(m,2H),2.01-2.51(m,9H),1.31-1.98(m,20H),0.93(s,3H),0.71(s,3H)。

[1343] 实施例35:(2R)-2-氨基-N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,3-二甲基丁酰胺的制备

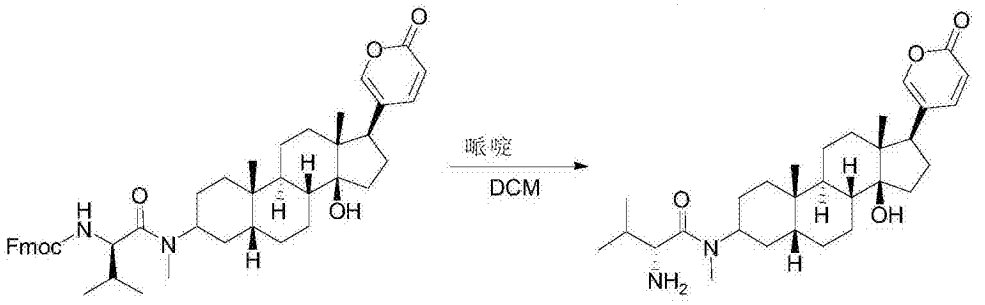
[1344] 

[1345] (2R)-2-氨基-N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,3-二甲基丁酰胺

[1346] 


[1347] 在0℃下向5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-3-(甲基氨基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)-2H-吡喃-2-酮(50mg,0.125mmol,1当量)在饱和$NaHCO_3$(10mL)溶液和DCM(10mL)混合物中的溶液中加入(S)-(1-氯-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(64mg,0.18mmol,1.5当量)。在室温下搅拌2小时后,将混合物用饱和$Na_2CO_3$(10mL)溶液洗涤,并用DCM(3×20mL)萃取。合并的有机层用无水$Na_2SO_4$干燥并浓缩。残余物经由急骤柱色谱法(PE/EA=1:2,v/v)纯化,得到((2R)-1-(((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

(78mg,86%)。

[1348] 


[1349] 向((2R)-1-(((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)(甲基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(78mg,0.11mmol,1当量)在DCM(3mL)中的溶液中加入哌啶(8滴)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到(2R)-2-氨基-N-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-羟基-10,13-二甲基-17-(2-氧代-2H-吡喃-5-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)-N,3-二甲基丁酰胺(10.8mg,20%)。LRMS(M+H$^+$)m/z计算值499.3,实测值499.4。$^1$H NMR($CD_3OD$,400MHz)δ7.89(dd,1H),7.33(s,1H),6.18(d,1H),5.39(s,1H),2.81-2.99(m,3H),2.07-2.08(m,1H),1.21-2.07(m,26H),0.85-0.94(m,9H),0.61(s,3H)。

[1350] 实施例36:平衡溶解度的测量

[1351] 在水性缓冲液中测量化合物的平衡溶解度。将过量的固体化合物加入缓冲液溶液中,并对样品进行短暂的超声处理,然后在室温下振荡24h。将样品过滤,通过HPLC UV分析浓度。于甲醇或乙腈中制备各化合物的0.2mg/mL的标准溶液,用作定量用外标。NaOAc/AcOH缓冲液中的代表性化合物(100mM,pH 5.0)的数据在表2中示出。表2中使用的标度如下:+++为大于1mg/mL;++为1与0.1mg/mL之间;+为小于0.1mg/mL。

[1352] 表2.几种说明性化合物的溶解度

[1353]

| 溶解度 | 化合物 |
|---|---|
| +++ | C04, C10, C12, C18, C20, C22, C24, C26, C27, C28 |
| ++ | C19, C30 |
| + | C02, C32 |

[1354] 实施例37:使用MMT试验测量的化合物对癌细胞生长的抑制

[1355] 使用MTT试验(Mosmann,T.,Journal of Immunological Methods,1983,65,55-63)来测量化合物对细胞生长的抑制。肿瘤细胞系购自ATCC(美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection),Manassas,VA)。在含有5%$CO_2$的加湿空气气氛中,于37℃将所有细胞系保持在补充有10%胎牛血清(FBS,Hyclone)、谷氨酰胺(2mM,Hyclone)和抗生素(青霉素100U/mL和链霉素50μg/mL)的RPMI 1640(Hyclone)中。将紫杉醇(作为阳性对照,Sigma)和化合物溶解于DMSO(Sigma)中,培养基中DMSO的终浓度为1%。以96孔板的每孔约4000个细胞的密度将肿瘤细胞接种(plated)于96孔板中,并使之贴壁/生长24h。然

后用各种浓度的药物对它们进行处理72h。使用3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓溴化物(MTT,Sigma)来测定加入化合物时的活细胞的数目和接触化合物72h后剩余的细胞数目。通过测量570nm处的吸光度将72h后剩余的细胞数目与加入化合物时的活细胞数目进行比较,以进行生长抑制的计算。

[1356] 所有浓度的化合物均一式三份进行检测,对照取4个孔的平均值。通过使用GraphPad Prism 5将化合物浓度对处理孔中的抑制百分比作图来计算$IC_{50}$。代表性化合物的数据在以下示出。表3示出了几种本发明化合物针对A549细胞的$IC_{50}$值。表3中使用的标度如下:++++为小于20nM;+++为20nM与100nM之间;++为100nM与1000nM之间;+为大于1000nM。

[1357] 表3.几种说明性化合物在A549细胞中的$IC_{50}$

[1358]

| $IC_{50}$ | 化合物 |
|---|---|
| ++++ | C02, C03, C04, C06, C10, C12, C14, C15, C16, C17, C20, C21, C25, C26, C27, C29, C31, C35 |
| +++ | C09, C11, C19, C22, C24, C30 |
| ++ | C01, C05, C07, C08, C13, C18, C23, C28, C32 |
| + | C34 |

[1359] 实施例38:异种移植模型中的肿瘤生长的抑制

[1360] 将细胞植入BALB/c雌性裸鼠中,并使其作为肿瘤异种移植物生长。当肿瘤达到120-200$mm^3$时,基于其肿瘤体积使用随机区组设计将小鼠分为治疗组和对照组。每组包含6只荷瘤小鼠。每周两次使用卡尺在两个维度上对肿瘤进行测量,并使用公式$V=0.5x\ a\ x\ b^2$由二维测量值计算肿瘤体积,其中a和b分别为肿瘤的长直径和短直径。相对肿瘤体积(RTV)被定义为$TV_t/TV_i$,即给定天数的体积($TV_t$)与处理开始时的体积($TV_i$)的比值。相对肿瘤生长率(T/C)被定义为$RTV_T/RTV_C$,即在给定的某一天,治疗组的相对肿瘤体积($RTV_T$)与对照组的相对肿瘤体积($RTV_C$)的比值。以下在表4中示出了表1的化合物对A549肿瘤异种移植模型中的肿瘤生长的抑制。

[1361] 表4.说明性化合物在A549肿瘤模型中的体内活性

[1362]

| 化合物 | 剂量(mg/kg) | 时间表 | 途径 | 处理前的肿瘤体积($mm^3$) | 处理后的肿瘤体积($mm^3$) | T/C |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 载体 | -- | 每日一次X 21 | 静脉内 | 279 | 2083 | -- |
| 化合物 | 2 | 每日一次X 21 | 静脉内 | 278 | 1238 | 60%** |

[1363] **.p<0.01

[1364] 尽管已显示和描述了一些实施方案，但可对其进行各种改进和替代而不背离本发明的精神和范围。例如，为了权利要求阐释目的，本文中列出的权利要求无意以比其书面语言更窄的任何方式来解释，因此无意将来自说明书的示例性实施方案解读为权利要求。因此，应理解，已经通过举例说明对本发明进行了描述，而非对权利要求的范围进行限制。