

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013 年 12 月 27 日 (27.12.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/189237 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 307/58 (2006.01)	C07H 15/26 (2006.01)
C07D 307/60 (2006.01)	C07H 17/02 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)	C07H 17/04 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)	A61K 31/16 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	A61K 31/365 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	A61K 31/4178 (2006.01)
C07D 407/06 (2006.01)	A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 473/18 (2006.01)	A61K 31/506 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)	A61K 31/522 (2006.01)
C07D 487/18 (2006.01)	A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)	A61K 31/665 (2006.01)
C07F 9/655 (2006.01)	A61K 31/7048 (2006.01)
C07F 9/6568 (2006.01)	A61P 31/12 (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
C07H 15/203 (2006.01)	

(30) 优先权:

201210200037.X 2012 年 6 月 18 日 (18.06.2012) CN

(71) 申请人: 辽宁利锋科技开发有限公司 (LIAONING LIFENG SCIENTIFIC & TECHNOLOGY DEVELOPMENT COMPANY LTD.) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市大东区白塔路 156 号徐利锋, Liaoning 110041 (CN)。

(72) 发明人: 及

(71) 申请人: 徐利锋 (XU, Lifeng) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市皇姑区崇山中路 66 号辽宁大学药物研究所, Liaoning 110036 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV,

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/076521

(22) 国际申请日: 2013 年 5 月 31 日 (31.05.2013)

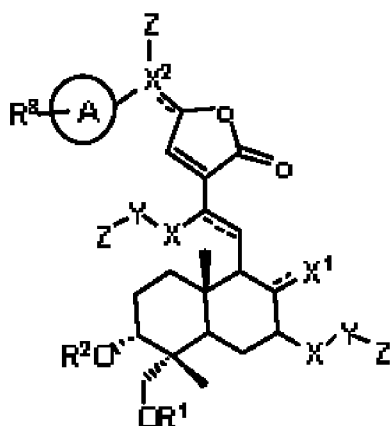
(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

[见续页]

(54) Title: ANDROGRAPHOLIDE ANALOGUE AND APPLICATION OF ANDROGRAPHOLIDE ANALOGUE TO TREATMENT

(54) 发明名称: 穿心莲内酯类似物及其治疗的应用



I

(57) Abstract: Disclosed are a novel andrographolide derivative and analogue as well as a preparation method of the novel andrographolide derivative and analogue and an application to the treatment, the prevention and the relief on human viruses and neoplastic diseases. The present invention also relates to a medicine composition of the compound and an application as antiviral and anticancer disease medicine. Through chemical synthesis and preparation, semi-synthesis multi-series andrographolide analogues can be obtained. The analogues have the following general formula I.

(57) 摘要: 本发明公开一种新的穿心莲内酯衍生物和类似物及其制备方法和用于治疗, 预防和缓解人类病毒和肿瘤疾病。本发明还涉及该类化合物的药物组成和作为抗病毒和抗癌疾病药物及应用。经化学合成与制备, 获得半合成多系列穿心莲内酯类似物, 具下列结构通式 I。

WO 2013/189237 A1



SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW。

IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD,
TG)。

- (84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

穿心莲内酯类似物及其治疗的应用

技术领域

本发明涉及新的穿心莲内酯类似物, 用于治疗、预防和缓解人类病毒和肿瘤疾病是非常有效的。本发明还涉及该类化合物的药物组成和作为抗病毒和抗癌疾病药物及应用。

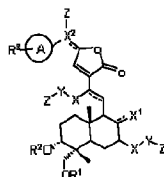
背景技术

穿心莲内酯 (andrographolide) 是穿心莲的主要活性成分。穿心莲为爵床科植物穿心莲 (Andrographis) 的全草或叶。又名春莲秋柳、一见喜、榄核莲、苦胆草、金香草、金耳钩、印度草和苦草。有清热解毒、消炎、消肿止痛作用。主治细菌性痢疾、尿路感染、急性扁桃体炎、肠炎、咽喉炎、肺炎和流行性感冒, 外用可治疗疮疖肿毒和外伤感染。在亚洲许多国家广泛用于治疗病毒感染、糖尿病、风湿关节炎、咽喉炎和腹泻(Puri et al., J. Nat. Prod. 1993, 56, 995-999; Zhang and Tan, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1996, 23, 675-678; Zhang and Tan, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2000, 27, 358-363)。一份研究表明, 穿心莲表现出良好的癌症 (Satyanarayana et al., Science 2003, 299, 363-370) 治疗效果。

由于穿心莲及类似物的抗肿瘤和抗病毒的活性, 近年来的在治疗或预防艾滋病、阿尔茨海默氏病和肝炎取得了进展。世界专利 WO96/17605, 美国专利 US6486196B、US20060106098A1、US6576,662B2、US6486,196B2、US2006/0106098A1、US2011/0077295A1、US2002/0016363A1、US2002/0016324A1、US7625945B 2 和 US20020032229A1 发现了穿心莲内酯类似物的抗癌活性; US20110077295A1 的报道穿心莲内酯衍生物用于治疗癌症、糖尿病、炎症、细菌和病毒感染; US2005/0215628A1、US2012/0015923A1 和 US20120015923 报道了穿心莲内酯衍生物治疗炎症; US2006/0223785 报道了穿心莲内酯衍生物抗病毒活性。到目前为止, 检索全部对穿心莲内酯的结构改造文献, 还没有在 C₁₅ 位引进取代基形成新的内酯类似物的具有抗病毒和抗癌活性文献报道; 同时也没有同时在 C₇ 和 C₁₅ 位引进取代基形成新的类似物及其新的类似物抗病毒活性和抗癌活性的文献报道。

发明内容

本发明的目的是提供了一种新的穿心莲内酯类似物, 作为抗病毒和抗癌药物的使用, 含有这些化合物的药物组合物和制备方法, 其结构通式为结构式 I



I

或立体异构体、前药、药学上可接受的盐、复盐或溶剂化物, 其中:

虚线为不存在或选至下列之一: -C-C-, -C=C-, -C-杂键、、、 and ;

X¹ and X² 为不存在或独立的选至, 但不局限于: 氢、卤素、-C-, -S-, -O-, -NH-, -NR-, -NRR-, -NHC(O)-, -NRC(O)-, -NHSO₂-, -NRSO₂-, -SO₂NH-, -SO₂NR-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR-, -C(O)R-, -CO₂-, -C(O)H-, -C(O)NH₂-, -CO₂H-, -C(NH)NH-, -C(NH)NR-, -C(S)-, -C(S)NH-, -C(S)NR-, -C(S)R-, -C(NH)NH-, -C(NH)NR-, =CH-, =CH₂-, =CH-O-, =CH-S-, =CH-Se-, =CH-NR-, =CH-NH-, =CH-PR-,

其中R 是选至, 但不局限于: -C₁₋₆烷基、-CO₂H-, -CO₂C₁₋₆ 烷基、COC₁₋₆ 烷基、苯、-CH₂ 苯、杂烷基和杂芳基; Y为不存在或独立的选至, 但不局限于: -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CHF-, 和 -CF₂-, 其中每个CH₂ 和

其中 A 环,包括上述表示杂芳基,以及二氢和四氢类似物,是未取代的或任选取代的 1, 2 或 3 个相同或不同的取代基,每个取代基选至于,但不仅限于: 氢、-OH、-OR、-SH、-SR、-O-、-NO₂、-NH₂、-NH-、-NR-、-NRR、-CF₃、-CN、-C(O)-、-NHC(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-C(O)R-、-CO₂-、-C(NH)NH- 和 -C(NH)NR-, 其中 R 选至于: -C₁₋₆烷基、-CHF₂、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、COC₁₋₆烷基、苯基、-CH₂苯基、杂烷基和杂芳基、氧基、-(CH₂)_{0.3}OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基、卤素、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、-C₃₋₇环烷基、苯基、CH₂苯基、杂芳基和-CH₂杂芳基;

R^a, R^b and R^c 为相同或不同选至,但不局限于: 氢、卤素、-C-、-S-、-O-、-NH-、-NR-、-NRR、-NHC(O)-、-NRC(O)-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(O)R-、-CO₂-、-C(O)H、-C(O)NH₂-、-CO₂H、-C(NH)NH-、-C(NH)NR-、-C(S)-、-C(S)NH-、-C(S)NR-、-C(S)R-、-C(NH)NH-和-C(NH)NR-, 其中 R 为选至,但不局限于: -C₁₋₆烷基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、COC₁₋₆烷基、苯基、-CH₂苯基、杂烷基和杂芳基; m 为 0、1、2、3 或 4; p 为 0、1、2 或 3;

本发明提供的穿心莲内酯、其衍生物和类似物的一种化合物的实例选至于,但不局限于所选实例或立体异构体,异构体,制药可接受的盐,无机酸盐,有机酸盐,有机碱盐,复盐,前药或溶剂化物及其在关联制药可接受的赋形剂或载体。

本发明提供了制备一种化合物通式 I 的工艺,以穿心莲内酯为原料,从四氢呋喃,二氧六环, N,N-二甲基酰胺, N,N-二甲基, 甲苯,乙醇或甲醇中,选用其中一种溶剂;从有机碱,无机碱,分子筛或氧化铝催化剂中,选用其中一种;在-78℃到 90℃温度下,修饰穿心莲内酯的 7-位、12-位或 15-位,并且形成新的 C-C、C-O、C-S、C-N 或 C-P 键,获得制成穿心莲内酯衍生物和类似物。

本发明提供的穿心莲内酯衍生物和类似物的一种化合物的实例用于治疗,预防或减缓病毒,癌症,细菌,真菌和其他疾病的进展,包括炎症,炎性疾病和免疫系统疾病,病毒,癌症,细菌和真菌,其实例选至于,但不局限于所选实例的单独或与已知药品联合用药,用药剂量在 0.02 mg/kg-2.0 克/公斤(静脉注射,肌肉注射,口服,外用和其它给药途径)采用各种方法所治疗和抑制的病毒选至于,但不局限于: 托加病毒、手足口病毒、逆转录病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、EB 病毒、人类巨细胞病毒、人类疱疹病毒 8 型、人类乳头状瘤病毒、BK 病毒、JC 病毒、天花病毒、人类 II 型博卡病毒、细小病毒、人类星状病毒、诺瓦克病毒、柯萨奇病毒、肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、脊髓灰质炎病毒、鼻病毒、急性呼吸道综合征病毒、黄热病病毒、登革热病毒、西尼罗河病毒、风疹病毒、戊型肝炎病毒、B19 病毒、人类免疫缺陷病毒、流感病毒、胡宁病毒、拉沙病毒、萨比亚病毒、克里米亚病毒、刚果出血热病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、人类偏肺病毒、狂犬病毒和丁型肝炎轮状病毒。

本发明提供的穿心莲内酯衍生物和类似物的一种化合物的实例,但不局限于实例,用于治疗、预防或减缓疾病病毒、癌症、细菌、真菌和其他感染进展,包括炎症、炎性疾病和免疫系统综合征,这些疾病由病毒感染呼吸道、尿道、皮肤、软组织、骨和关节、腹部、盆腔或心内膜所致免疫系统综合征疾病,所述疾病选至,但不局限于:艾滋病、与艾滋病相关的恶性肿瘤的皮肤损伤、甲病毒引起脑炎、沙粒、节肢动物传播的病毒性脑炎、玻利维亚出血热、禽流感病毒感染、柯萨奇病毒感染、巨细胞病毒感染克里米亚、刚果出血热、登革热、东部马脑炎、感染埃博拉病毒感染、埃可病毒感染、EB 病毒感染、EB 病毒感染、病毒相关恶性肿瘤、丝状黄病毒感染、德国麻疹、出血热、肾综合征、疱疹病毒感染、单纯疱疹病毒感染、带状疱疹病毒感染、人类乳头状瘤病毒相关的表皮病变、子宫颈癌的人类乳头状瘤病毒感染、日本脑炎、卡波济氏肉瘤、朝鲜出血热、疾病拉沙热、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎、传染性软疣、墨累河谷脑炎、诺瓦克病毒有关的腹泻、鄂木斯克出血热、正粘病毒感染、副流感病毒感染、副粘病毒感染、细小病毒 B19 感染、小核糖核酸病毒感染、轮状病毒腹泻、痘病毒感染、狂犬病、呼吸道合胞病毒感染、麻疹、天花、圣路易斯

脑炎、蜱传脑炎、天花、委内瑞拉马脑炎、病毒性出血热、白血病和淋巴瘤的病毒感染、西部马脑炎、西尼罗河病毒病败血症、感染性心内膜炎、腺病毒血清型 14、T 细胞白血病、淋巴瘤、丝状病毒、亚天花、安第斯山脉的病毒感染、阿根廷出血热、星状病毒感染、禽脑脊髓炎病毒感染、禽流感病毒感染肾炎、禽流正呼肠孤病毒的感染、禽流的肺病毒感染、迪布焦埃博拉病毒感染、昌迪普尔病毒、奎瓦病毒感染、德尔日的病、博尔纳病、博恩霍尔姆疾病、腺病毒感染牛、冠状病毒的感染、牛流行发热、疹病毒感染牛 4、牛细小病毒感染、牛病毒性腹泻、巴西出血热、支气管炎、本迪布焦病毒感染、猫流感、宫颈上皮内瘤样病变、病毒感染鸡传染性贫血病毒感染、水痘、流行基孔肯雅热、普通感冒、牛痘、柯萨奇病毒感染、蟋蟀麻痹病毒感染、巨细胞病毒感染、巨细胞病毒性结肠炎、巨细胞病毒性视网膜炎、埃博拉病毒感染、疫情关节炎、疣状表皮发育不良、猫白血病病毒感染、丝状病毒感染、手足口疾病、生殖器疣、感染汉坦、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、生殖器疱疹、单纯疱疹、带状疱疹、疹病毒性脑炎、疹病毒性脑膜炎、疱疹性角结膜炎、人乳头状瘤病毒、阳性口咽癌、人类巨细胞病毒感染、人类呼吸道合胞病毒感染、全身性鼻炎、传染性单核细胞增多症、传染性胰脏坏死、锦鲤疱疹病毒感染、库京病毒感染、喉乳头状瘤、白血病、单核细胞增多症、腮腺炎、流行性乙型脑炎病毒感染、多发性粘液瘤、细小病毒 B19 的足底疣、猪腺病毒感染、统淋巴瘤、视网膜坏死、风疹全脑炎、兔出血性疾病、罗斯河热、轮状病毒感染、舒普乳头状瘤病毒感染、猴泡沫病毒感染、苏丹病毒感染、猪水泡病、热带痉挛性截瘫、水痘带状疱疹病毒感染、委内瑞拉出血热、扁平疣、病毒性关节炎、病毒性关节炎、病毒性出血性败血症、辛农布雷病毒感染、土拨鼠肝炎病毒感染、病毒黄热病、兹卡发烧、模板、由腺病毒引起的人畜共患的病毒感染、艾普斯坦巴尔二氏病毒感染、博卡病毒感染、卢约病毒感染、马尔堡病毒感染、马尔堡病毒病、马亚罗病毒病、猴痘、单股反链病毒感染、流行性肾病、奥罗普切病毒发烧、致植物退化病毒感染、夸尔亚病毒感染、兔出血性疾病、莱斯顿埃博拉病毒感染、莱斯顿病毒感染、鼻病毒感染、病毒性脑炎罗西奥、蔷薇疹感染、苏丹埃博拉病毒感染、塔伊森林埃博拉病毒感染、热带痉挛性截瘫、土耳其冠状病毒感染和土耳其痘病毒性感染。

本发明所述穿心莲内酯衍生物或类似物或可药用盐的抗病毒和抗肿瘤的应用,包括与其它治疗剂配伍联合用药。至少一种或多种组合已知的抗病毒剂或抗炎剂与穿心莲内酯衍生物或类似物或可药用盐配伍一起施用,选自胞苷类似物、尿苷模拟、腺苷模拟、鸟苷类似物、胸苷类似物或肌苷类似物的一种(但不局限于以下治疗剂),包括:脱氧胞苷 2',3'-双脱氧胞苷、2'-碳环 3'-马帝德-氢化胞苷的,2',3'-脱氢-2',3'-双脱氧胞苷氨基酸、2',3'-脱氢-2',3'-脱氧-5-甲基胞苷、氟-2',3'-双脱氧胞苷、3-(4-羟基-1',2'-丁二烯)胞嘧啶、3'-叠氮 2',3'-脱氧-5-甲基胞嘧啶、3'-叠氮-2',3'-脱氧-5-甲基胞嘧啶、3'-叠氮-2',3'-脱氧-5-甲基-胞嘧啶、3'-叠氮-2',3'-双脱氧胞苷、3'-叠氮-2',3'-双脱氧-5-氟胞嘧啶、2',3'-脱氧-2,3'-双去氢胞苷、 β -L-5-氟-2',3'-脱氧-2',3'-二脱氢拉米呋啶、阿立他滨、恩曲他滨、阿立他滨、脱氧-5-甲基尿苷、3'-叠氮-2',3'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷、3'-叠氮-2',3'-脱氧-5-乙基尿苷、3'-叠氮-2,3'-氟 3'-二脱氧尿苷、2',3'-脱氧-5-溴尿苷、3'-氟-2',3'-脱氧-5-乙基尿苷、3'-叠氮-2',3'-脱氧-5-溴尿苷、3'-叠氮-2',3'-二脱氧尿苷、3'-氟-2',3'-脱氧-5-氟尿苷、3'-氟-2',3'-二脱氧尿苷、2',3'-脱氧-3'-叠氮尿苷、2,3'-二脱氧-3'-3'-氟-5-氟尿苷、2,3'-二脱氧腺苷、2',3'-脱氧-2'-氟-ARA-腺苷、2-氟脱氧腺苷、9-(4-羟基-1',2'-丁二烯)腺嘌呤、9-(2-磷酸甲氧乙基)腺嘌呤、2',3'-脱氢-2'-3'-二脱氧腺苷、二脱氧腺苷、5-甲基-2',3'-二脱氧腺苷、3'-氟-2',3'-二脱氧腺苷、2,3'-二脱氧-2',3'-脱氢的 N6-(O-甲基)腺苷、2',3'-二脱氧-2',3'-脱氢-N6-(2-甲基)腺苷、2',3'-双脱氧-3'-氟腺苷、2,3'-双脱氧鸟苷、2',3'-二去氢鸟苷、3'-叠氮-3'-脱氧鸟苷、3'-氟-2',3'-双脱氧鸟苷、双脱氧鸟苷、3'-叠氮-2',3'-双脱氧鸟苷、3'-氟-2',3'-双脱氧鸟苷、2,3'-双脱氧-3'-叠氮鸟苷、3'-脱氧胸苷、2',3'-双脱氧胸苷、2',3'-双脱氧胸苷、3'-叠氮-3'-脱氧胸苷、3'-氟-3'-脱氧胸苷、3'-氟-2',3'-双脱氧胸苷、3'-脱氧-2',3'-双脱氧胸苷、2',3'-脱氢-2',3'-双脱氧胸苷、2',3'-双脱氧肌苷、2,6-二胺嘌呤、2',3'-二去氧核糖苷、2,6-二氨基-3-叠氮-2',3'-二去氧核糖苷、2,6-氨基嘌呤、3'-氟-2',3'-二去氧核糖苷、3-磷酸甲氧乙基-2,6-二氨基,2,6-二氨基嘌呤、-2',3'-二去氧核糖苷、叠氮-2',3'-脱氧-二氨基嘌呤、3'-氟-2',3'-双脱氧二氨基嘌呤、2',3'-二脱氧-3'-氟-2,6-二氨基腺嘌呤核苷、阿巴卡韦、阿昔洛韦阿昔洛韦、阿德福韦、阿洛夫定、金刚烷胺、双

链聚核糖核苷酸、阿比朵尔、安普那韦、阿扎那韦、阿托伐他汀钙、波普瑞韦、西多福韦、双汰芝、阿糖胞苷、地瑞那韦的、地拉韦啉、地达诺新、地昔洛韦、去羟肌苷、替诺福韦、二十二醇、依度尿苷、依非韦伦、恩夫韦、恩替卡韦、进入抑制剂、艾夫他滨、恩曲他滨、泛昔洛韦、福米韦生、福沙那韦、麟甲酸钠、麟乙醇、融合抑制剂、更昔洛韦、伊巴他滨、异丙肌苷、疱疹净、咪喹莫特、茚肌苷、奥斯他韦、喷昔洛韦、帕拉米韦、金刚乙胺、利巴韦林、利托那韦、沙奎那韦、司他夫定、替诺福韦、替诺福韦、地西他滨、非阿尿苷、碘苷、麟甲酸钠、洛布卡韦、索立夫定、曲氟胸苷、曲金刚烷、利巴韦林、司他夫定、替拉那韦、三协唯、恩曲他滨替诺福韦、万乃洛韦、缙更昔洛韦、马拉维若、阿糖腺苷、他立韦林、扎西他滨、扎那米韦、齐多夫定、增强协同剂、整合酶抑制剂、III 型干扰素、干扰素 II 型、I 型干扰素、干扰素、洛匹那韦、洛韦胺、马拉韦罗、吗啉胍、甲哌噻脲、奈非那韦、奈韦拉平、聚乙二醇干扰素 α -2a、普可那利、逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂和拉替拉韦。

本发明提供的穿心莲内酯衍生物和类似物的一种化合物的实例用于治疗、预防或减缓疾病进展的癌症和与肿瘤相关的疾病及综合征,所述疾病选至,但不局限于:多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、星形细胞瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性髓细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、血液癌症低脑癌、头部和颈部癌症、肺癌、乳腺癌、生殖系统的癌症、消化系统癌症、胰腺癌上消化道癌症、结肠癌、直肠癌、膀胱癌、肾细胞癌、前列腺癌、口腔和咽部的癌症、呼吸系统癌症、骨骼和关节癌症、软组织癌、皮肤癌、生殖系统的癌症、神经系统的淋巴瘤症、舌、口、咽或其他口腔癌、食道癌、胃癌、小肠癌、结肠癌或直肠癌、肛门或直肠肛门癌、喉癌、支气管和其他癌症、呼吸器官癌症、心脏、肝脏、肝内胆管、胆囊、胰腺或其他胆道或消化器官癌症、黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状其他非上皮皮肤癌细胞癌、子宫或子宫颈癌、子宫体癌、卵巢癌、外阴癌、阴道或其他女性生殖器官癌、前列腺、睾丸、阴茎或其他男性生殖器官癌、膀胱癌、抗癌肾、肾、盆腔或尿道癌、泌尿生殖器官癌、甲状腺癌、其他内分泌癌、皮肤 T 细胞淋巴瘤、粒细胞和单核细胞、腺癌、肉瘤、听神经瘤、间变性星形细胞瘤、基底细胞癌、软骨肉瘤、绒毛膜上皮癌、脊索瘤、颅咽管瘤、皮肤黑色素瘤、囊腺癌、胚胎瘤、室管膜瘤、尤文氏瘤、上皮癌、肉瘤、胃癌、泌尿生殖道癌、胶质母细胞瘤、血管母细胞瘤、肝癌、卡波西氏肉瘤、大细胞癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、髓样甲状腺、髓母细胞瘤、脑膜瘤间皮瘤、粘液肉瘤神经母细胞瘤、神经纤维、骨肉瘤、卵巢上皮癌、乳头状癌、乳头状腺癌、甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、松果体瘤、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、滑膜瘤、甲状腺癌、葡萄膜黑色素瘤、肾母细胞瘤的乳腺腺体、髓质癌、胶质癌、管状癌和炎性乳腺癌、管组织性管腺瘤、卵巢癌、卵巢腺癌、上皮卵巢肿瘤子宫癌、子宫颈上皮,包括鳞状细胞癌、腺癌的腺癌、宫颈癌、卵巢腺癌前列腺癌、前列腺癌、腺癌、膀胱癌、鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、骨髓增生性疾病、骨肿瘤、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、腺癌、大细胞未分化癌、小细胞肺癌、基底细胞癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌的光化性角化病、眼视网膜母细胞瘤、皮肤或眼内黑色素瘤、原发性肝癌、肾细胞癌、如乳头状、滤泡状、髓和未分化甲状腺癌、艾滋病有关的、如弥漫性大 B 淋巴瘤、细胞淋巴瘤、B 细胞免疫母细胞淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、卡波西氏肉瘤、病毒诱导的癌症、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、肝胆细胞癌、t-细胞白血病、淋巴瘤、人类乳头状瘤病毒、宫颈癌、原发性脑肿瘤、脑胶质瘤、少枝胶质细胞、室管膜瘤、脑膜瘤、淋巴瘤、髓母细胞瘤、听神经瘤、恶性神经鞘瘤、神经鞘瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性脑膜瘤、恶性间皮瘤、恶性混合苗勒管肿瘤、口咽癌、下咽癌、喉癌、鼻咽癌、口咽的癌症、生殖细胞肿瘤、精原细胞瘤、性腺间质肿瘤、睾丸间质细胞瘤、睾丸细胞瘤、睾丸癌、胸腺肿瘤、胃癌、如淋巴瘤、胃间质瘤、类癌、胸腺瘤、胸腺癌、直肠癌和结肠癌。

本发明提供一种穿心莲内酯衍生物或类似物或可药用盐的抗肿瘤的应用,包括与其它治疗剂配伍联合用药。至少一种或多种组合已知的抗肿瘤剂或抗炎剂与穿心莲内酯衍生物或类似物或可药用盐配伍一起施用选自以下(但不局限于以下治疗剂),包括:长春新碱、白消安、长春新碱、顺铂、卡铂、丝裂霉素 C、阿霉

素、秋水仙碱、依托泊苷、紫杉醇、多西紫杉醇、喜树碱、拓扑替康、三氧化二砷、5-氟胞苷、5-氟尿嘧啶、甲氨喋呤、5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷、羟基脲、硫代鸟嘌呤、马法兰、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、丙脉胍、表阿霉素、阿克拉霉素、博来霉素、依利碘铵的醋酸、氟达拉滨、奥曲肽、维甲酸、鬼臼毒素、他莫昔芬、多沙唑嗪、坦索罗辛盐酸特拉唑嗪、坦索罗辛、氟吡啶、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、阿托伐他汀、安普那韦、阿巴卡韦、利托那韦、沙奎那韦、罗非昔布、亚硝基羟丙氨酸、托可维 A 酸、13-顺式维甲酸、9-顺式维甲酸、 α -二氟甲基鸟氨酸、芬维 A 胺的、维甲酰胺、染料木素、阿糖胞苷、硼替佐米、格列卫、吉非替尼赫赛汀、利妥昔单抗、吉西他滨、洛匹那韦、西仑吉肽、洛那法尼、抑激酶素和伐地考昔。

本发明所述穿心莲内酯衍生物和类似物,在穿心莲内酯的 3,7,8,12,15 和/或 19 位引入取代基形成穿心莲内酯衍生物和类似物,具体结构见表 1 实施例 1 至实施例 436,但不局限于实施例。

本发明所述穿心莲内酯衍生物和类似物的应用:在制备治疗抗病毒和抗癌药物的药物的应用及制备药理上可接受的盐和前药的应用,包括与其它已知的抗病毒和抗癌药物配伍使用的给药方式包括且不限于:口服、非胃肠道、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、颊、鞘内、颅内、鼻内或局部途径。

本发明的组成是有效的抑制病毒复制,治疗由 DNA 病毒引起的感染,如单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、乳头多瘤空泡、水痘带状疱疹病毒、EB 病毒;治疗由 RNA 病毒引起的感染,如披膜病毒或逆转录病毒;治疗由人类亲 T 细胞病毒 I 和 II 引起的感染;治疗由慢病毒引起的感染;治疗由 HIV-1 和 HIV-2 引起的感染。

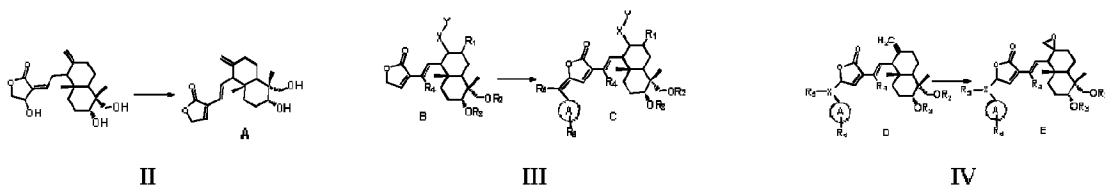
此外,本发明组成引入酸或碱基增大了其制备工艺的溶解度、简便、稳定性增强或因其他原因,制药可接受的碱基的例子包括:氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、铝硅酸盐、硅酸铝、镁、氢氧化铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙胺、三甲胺和三羟甲基氨基甲烷;与制药可接受的可与碱基成盐的酸,如盐酸、氢溴酸、碘化氢、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸、醋酸、丙烯酸、己二酸、褐藻酸、烷基磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、延胡索酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸;多元酸的盐类,如磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠;当该碱基是盐、阳离子可以是任何制药可接受的阳离子如铵、碱金属、碱土金属钠、钾、锂、镁、钙和铵。

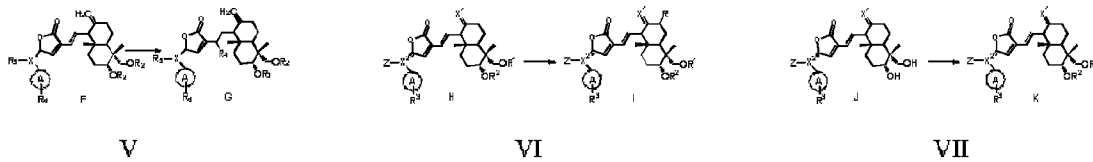
具体实施方式

化学合成

下面将通过实施例对本发明结构通式 I 所述的化合物的合成做进一步说明,但下述的实施例仅是本发明其中的例子而已,并不限定本发明权利要求的保护范围,该权利要求的保护范围以权利要求书为准。除非另有定义以外,全部取代基定义为如上所述。基于有机合成文献已知的合成路线和设计制备下述化合物。

穿心莲内酯溶于甲苯中,在 Al_2O_3 催化剂的存在下,回流反应获得脱水穿心莲内酯,一个关键的中间产物 A,见反应式 II;化合物 B 溶于四氢呋喃在碱催化剂存在下,和含有醛基的试剂反应在 C15 位形成 C=C 双键的化合物 C,见反应式 III;化合物 D 与过氧化氢试剂反应,在 C8-C17 双键位形成过氧化物 E,见反应式 IV;化合物 F 与亲核试剂反应在 C12 位形成 C-杂键化合物 G,见反应式 V;化合物 H 与亲核试剂反应在 C7 位形成 C-杂键化合物 I,见反应式 VI;化合物 J 在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)和三乙胺催化剂存在下,和含有酸、酸衍生物或卤代试剂反应,在 C3 位或 C19 位形成酯或醚化合物 K,见反应式 VII。





实施例

合成与制备举例(实例化学结构见 1-436 表 1)

穿心莲内酯是从中国华泰生物科技有限公司购买,核磁共振氢谱测定除了特殊注明条件外均采用¹HNMR(600MHz, DMSO-d₆).

通式反应 A(羟基酯化)

穿心莲内酯 3.00 克(10 mmol)和 DMAP1.2 克(10 mmol), 三乙胺 1.5 克(15 mmol)混合在 20 毫升的二氯甲烷中, 分别加入 4-O 葡萄糖基苯甲酰氯 4.8 克(15 mmol), 搅拌, 直到反应完成, 将反应液过滤, 经硅胶柱层析分离, 得到目标化合物。

通式反应 B(羟基脱保护)

乙酰化保护的穿心莲内酯 4.30 克(10 mmol)混合乙醇 20 毫升和水 5 毫升混合溶液, 加入碳酸钾 1.50 克, 混合物加热回流 2 小时, 将反应液过滤, 经硅胶柱层析分离, 得到目标化合物。

通式反应 C(15 位 C=C 键形成)

乙酰化保护的穿心莲内酯 2.1 克(6 mmol)溶于甲醇 20 毫升中, 加 2-甲酰呋喃 0.80 克(8.34mmol)和 Na₂CO₃ 0.50 克(4.72 mmol), 50℃ 反应 4 小时, 反应液用乙酸乙酯提取, 经硅胶柱层析分离, 得到目标化合物。

通式反应 D(12 位的 C-C 键形成)

乙酰化保护的穿心莲内酯 2.1 克(6 mmol)溶于甲醇 10 毫升中, 加入硝基甲烷 4 ml 和 NaOCH₃ 1.04 克(18.27 mmol), 50℃ 反应 4 小时, 反应液用乙酸乙酯提取, 经硅胶柱层析分离, 得到目标化合物。

通式反应 E(7 位 C-杂键形成)

混合 7-氯代穿心莲内酯 2.2 克(6 mmol)溶于四氢呋喃(THF)10 毫升中, 加入吗啉 4 毫升和 NaOCH₃ 5.0204 克(9.14 mmol), 50℃ 反应 4 小时, 反应液用乙酸乙酯提取, 经硅胶柱层析分离, 得到目标化合物。

实施例 1. 11,12-二脱氢-14-去氧穿心莲内酯的制备: 穿心莲内酯 3.00 g(8.6 mmol)溶于 20 ml 吡啶中, 加入氧化铝 6.00 g(5.9 mmol), 混合物回流 5 h, 反应液用乙酸乙酯提取, 经硅胶柱色谱分离得到目标化合物; IR(KBr, cm⁻¹): 3295-3081, 2969, 1744, 1637, 1451, 1273, 1086, 1026; ¹HNMR: δ 7.65(m, 1H), 6.74(m, 1H), 6.12(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.02(m, 1H), 4.89(d, J = 12 Hz, 2H), 4.73(d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.42(d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 3.85(d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.29(m, 1H), 3.23(m, 1H), 2.36(d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.98(m, 1H), 1.72(d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.55(m, 2H), 1.41(m, 1H), 1.33(m, 1H), 1.19(m, 1H), 1.14(m, 1H), 1.09(s, 3H), 0.76(s, 3H)。

实施例 2. 3,14,19-三乙酰基穿心莲内酯的制备: 穿心莲内酯 3.00 g(8.6 mmol)溶于 20 ml 醋酸酐中, 加氯化锌 2.0 g(0.3 mmol), 混合物 80℃ 反应 5 h, 反应液用乙酸乙酯提取, 经硅胶柱层析分离得目标产物; IR(KBr, cm⁻¹): 3436-3078, 1753, 1736, 1728, 1247, 1132, 1095, 1077; ¹HNMR(CDCl₃): δ 6.89(t, 1H), 5.93(d, J = 6 Hz, 1H), 4.74(br, 2H), 4.56(m, 2H), 4.33(d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.25(d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.17(d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.04(d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.94(d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.25(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.06(m, 1H), 2.04(m, 1H), 1.87(d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.85(d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.54(d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.36(d, J = 2 Hz, 2H), 1.18(s, 3H), 1.08(s, 3H)。

实施例 3. 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂 7-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基-8-环氧乙烷基-12-(吡啶-2-基)氨基-14-脱氧穿心莲内酯和 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-氧乙酸, 采用通式反应法 C, 获得目标化合物; ¹HNMR: δ 7.65(s, 1H), 7.74(m, 2H), 7.58(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04(m, 3H), 6.31(m, 1H), 6.06(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 5.02(s, 1H), 4.85(d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.33(m, 2H), 3.31(m, 1H),

2.98(s, 6H), 2.90(m, 1H), 2.63(d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.16(d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.74(m, 3H), 1.58(m, 2H), 1.52(dd, J = 3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.49(m, 2H), 1.32(m, 2H), 1.28(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.07(m, 2H), 0.89(s, 3H)。

实施例 4. 3,19-二乙酰基-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯的制备: 14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯 3.00 g(10.0 mmol)溶于在二氯甲烷 20 ml 中,加乙酰氯 3.50 g(45.2 mmol)和三乙胺 3 ml,室温反应混合物 3 h,反应液用乙酸乙酯提取,经硅胶柱层析分离得到目标化合物; IR(KBr, cm⁻¹): 3436-3078, 2983, 1748, 1728, 1642, 1440, 1376, 1132, 1095, 1077, 1037; ¹HNMR(300M Hz, CDCl₃): δ 7.00(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.69(d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.16(d, J = 12 Hz, 1H), 4.88(m, 1H), 4.61(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.38(d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.41(t, J = 13.0 Hz, 1H), 4.12(d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.45(m, 3H), 2.05(s, 6H), 1.87(d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.85(d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.79(m, 1H), 1.54(d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.36(d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.04(s, 3H), 0.78(s, 3H)。

实施例 5. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-羟基-3-甲基-5-硝基苯亚甲基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 3-硝基-4-羟基-5-甲氧基苯甲醛,用通式反应法 C 得目标产物; ¹HNMR: δ 7.62(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.55(s, 1H), 6.72(m, 1H), 6.21(s, 1H), 6.19(s, 1H), 5.03(br, 1H), 4.73(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.13(br, 1H), 3.84(d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.27(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.38(t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.97(m, 1H), 1.72(d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.58(m, 2H), 1.40(d, J = 4.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.34(d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.17(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 6. (E)-2-(1,2-二羟乙基)-4-(6-羟基-5-(羟甲基)-5,8a-二甲基-2-亚甲基十氢萘-1-基)-丁-2-烯酰基胍的制备: 穿心莲内酯 3.00 g(8.6 mmol)溶于 20 ml THF 中,加入水合肼 2 ml(40%),室温反应 2 h,反应混合物用乙酸乙酯提取,经硅胶柱色谱分离得到目标化合物; IR(KBr, cm⁻¹): 3398-3325, 3092, 2978, 2957, 2849, 1727, 1674, 1649, 1456, 1366, 1221, 1074。

实施例 7. 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(羧基(4-(二甲氨基)苯基)亚甲基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-脱二氢-14-脱氧穿心莲内酯和 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-氧乙酸,采用通式反应法 C 得目标产物; ¹HNMR: δ 11.0(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.21(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02(d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.75(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.31(m, 1H), 6.24(s, 1H), 6.16(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.20(m, 2H), 5.05(s, 1H), 4.73(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.84(d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.74(m, 3H), 3.29(m, 1H), 3.27-3.22(m, 2H), 3.06(s, 6H), 2.42-2.35(m, 2H), 1.60-1.56(m, 2H), 1.39(q, J = 4.2 Hz, 1H), 1.33(d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.27(s, 3H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 8. (E)-4-羟基-3-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-亚甲基十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧苕-7-基)亚乙基)二氢呋喃-2(3H)-酮的制备: 穿心莲内酯 3.00 g(10.0 mmol)加入苯 300 ml,二甲基亚砷 40 ml,对甲苯磺酸 0.7 g(4.07 mmol)和 2,2-二甲氧基丙烷 4 g(38.5 mmol), 80℃ 反应 12 h,反应液用乙酸乙酯提取,经硅胶柱色谱分离得目标产物; IR(KBr, cm⁻¹): 3351-3076, 2970, 1760, 1640, 1199, 1077, 1047, 1034, 913; ¹HNMR(600MHz, DMSO-d₆): δ 6.60(m, 1H), 5.72(d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.06(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.89(d, J = 12 Hz, 2H), 4.73(d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.60(m, 1H), 4.42(d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.37(m, 1H), 4.13(m, 1H), 3.85(d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.29(m, 1H), 3.23(m, 1H), 2.36(d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.98(m, 1H), 1.72(d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.54(s, 3H), 1.53(s, 3H), 1.41(m, 1H), 1.33(m, 1H), 1.19(m, 1H), 1.14(m, 1H), 1.12(s, 3H), 1.01(s, 3H)。

实施例 9. 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 8-环氧乙烷基-11,12-脱二氢-14-脱氧穿心莲内酯和 2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-胺,采用通式反应法 E,获得目标化合物; ¹HNMR: δ 7.65(m, 1H), 7.04(m, 3H), 6.31(m, 1H), 6.06(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.02(s, 1H), 4.89(d, J = 12 Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 3.96(br, 1H), 3.74(m, 1H), 3.33(m, 2H), 3.31(d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.90(m, 1H), 2.63(d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 2.16(d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.74(m, 2H), 1.52(dd, J = 3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.43-1.30(m, 2H), 1.32(m, 2H), 1.08(s, 3H), 1.07(m, 2H), 0.89(s, 3H)。

实施例 10. (E)-3-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-亚甲基十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧苕-7-基)亚乙基)呋喃-2(5H)-酮的制备: 14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯 3.00 g(10.0 mmol)溶于 300 ml 苯和 40 ml 二甲基亚砷中,加对甲苯磺酸

0.7 g(4.07mmol)和2,2-二甲氧基丙烷4 g(38.5 mmol), 80℃反应7 h,反应液用乙酸乙酯提取,经硅胶柱色谱分离得到目标化合物;IR(KBr,cm⁻¹): 3068-2996, 1760, 1637, 1248, 1093, 1076, 1042; ¹HNMR: δ 7.12(m, 1H), 6.91(m, 1H), 6.12(d, J=15.6 Hz, 1H), 4.80(d, J=12 Hz, 2H), 4.73(d, J=1.2 Hz, 1H), 4.55(m, 1H), 4.09(d, J=12 Hz, 1H), 3.47(d, J=3.0 Hz, 1H), 3.24(m, 1H), 2.40(m, 2H), 2.05(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.53(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.35(m, 2H), 1.28(m, 1H), 1.22(m, 2H), 1.13(m, 1H), 1.01(s, 3H)。

实施例 11. 12-硝甲基-14-去氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为穿心莲内酯和硝基甲烷,采用通式反应法D,获得目标化合物;IR(KBr,cm⁻¹): 3418-3018, 2927, 1770, 1643, 1556, 1260, 1165, 1082, 1036; ¹HNMR: δ 7.65(m, 1H), 4.87(m, 2H), 4.82(m, 2H), 4.75(m, 2H), 4.58(m, 1H), 3.78(d, J=10.8Hz, 1H), 3.22(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.17(t, J=6 Hz, 1H), 2.29(d, J=12.6 Hz, 1H), 1.75(m, 3H), 1.57(m, 4H), 1.39(d, J=9.6 Hz, 1H), 1.28(m, 1H), 1.06(d, J=1.8 Hz, 1H), 1.03(s, 3H), 0.56(s, 3H)。

实施例 12. 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-脱二氢-14-脱氧穿心莲内酯和 4-(甲基吡嗪基)苯甲醛,采用通式反应法C,得目标产物; ¹HNMR: δ 8.05(s, 2H), 7.61(s, 1H), 7.02(d, J=7.0 Hz, 2H), 6.31(m, 1H), 6.24(s, 1H), 6.16(d, J=15.6 Hz, 1H), 5.20(m, 2H), 5.05(s, 1H), 4.73(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.84(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.74(m, 3H), 3.29(m, 1H), 3.27-3.22(m, 2H), 3.21(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.42-2.35(m, 2H), 2.27(s, 3H), 1.60-1.56(m, 2H), 1.39(q, J=4.2 Hz, 1H), 1.33(d, J=13.8 Hz, 1H), 1.27(s, 3H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 13. 11,12-二去氢-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯 1.50 g(5.0mmol)溶于 30 ml 氯仿中,加 3-氯过氧苯甲酸 15 ml 和 2,2-二甲氧基丙烷 2.0 g(19.2mmol), 室温反应 3 h,反应液用乙酸乙酯提取,经硅胶柱色谱分离得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹): 3369-3079, 2969, 1753, 1350, 1273, 1086; ¹HNMR: δ 7.61(m, 1H), 6.30(m, 1H), 6.06(d, J=15.6 Hz, 1H), 5.73(s, 1H), 5.02(br, 1H), 4.85(d, J=1.8Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.33(m, 2H), 3.31(d, J=10.2 Hz, 1H), 2.63(d, J=3.0 Hz, 1H), 2.16(d, J=10.2 Hz, 1H), 1.74(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.52(dd, J=3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.32(m, 2H), 1.08(s, 3H), 1.07(m, 1H), 0.89(s, 3H)。

实施例 14. 3,19-二乙酰基-7-羟基-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯的制备: 3,19-二乙酰-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯 2.0 g(4.81 mmol)溶于二氯甲烷 20 ml 中,加叔丁基过氧化氢 0.87 g(9.67mmol), SeO₂ 0.53 g(4.81 mmol), 3-氯过氧苯甲酸 15 ml 和 2,2-二甲氧基丙烷 2.0 g(19.2mmol), 室温反应 3 h, 反应液用乙酸乙酯提取,经硅胶柱色谱分离得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹): 3469-3080, 2947, 1756, 1732, 1649, 1443, 1374, 1245, 1083, 1034; ¹HNMR(300M Hz, CDCl₃): δ 7.00(m, 1H), 6.65(m, 1H), 6.16(d, J=12 Hz, 1H), 4.88(m, 1H), 4.61(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.38(d, J=11.7 Hz, 1H), 4.41(t, J=13.0 Hz, 1H), 4.12(d, J=12.0 Hz, 1H), 2.45(m, 3H), 2.05(s, 6H), 1.87(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.79(m, 1H), 1.54(d, J=3.9 Hz, 1H), 1.36(m, 2H), 1.04(s, 3H), 0.78(s, 3H)。

实施例 15. 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-8-环氧乙烷基-12-(吡啶-2-基)氨基)-14-脱氧穿心莲内酯和 4-(甲基吡嗪基)苯甲醛,用通式反应法C,得目标产物; ¹HNMR: 8.07(m, 3H), 7.74(m, 2H), 7.02(m, 3H), 6.75(m, 2H), 6.22(s, 1H), 4.73(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.84(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.74(m, 2H), 2.41(m, 1H), 3.27-3.22(m, 7H), 2.52-2.35(m, 8H), 2.20(s, 3H), 1.60-1.50(m, 4H), 1.39(q, J=4.2 Hz, 1H), 1.33(d, J=13.8 Hz, 1H), 1.27(s, 3H), 1.17(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 16. 7-羟基-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯,采用通式反应E法,获得目标化合物;IR(KBr,cm⁻¹): 3443-3080, 2947, 1753, 1649, 1443, 1374, 1245, 1083, 1034。

实施例 17. (E)-4-羟基-3-(2-(9-羟基-3,3,6a,10b-四甲基-8-亚甲基十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧苕-7-基)亚乙基)二氢呋喃-2(3H)-酮的制备: 反应试剂为(E)-4-羟基-3-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-亚甲基十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧苕-7-基)亚乙基)二氢呋喃-2-(3H)酮,采用通式反应法E,获得目标化合物;IR(KBr,cm⁻¹): 3346-3079, 2972, 2931, 2868,

1753, 1640, 1440, 1383, 1350, 1199, 1076, 1047, 1021。

实施例 18. (E)-4-羟基-3-(2-(3,3,6a,10b-四甲基十氢化螺[萘并[2,1-d][1,3]二氧莖-8,2'-环氧乙烷]-7-基)亚乙基)二氢呋喃-2-(3H)-酮的制备: (E)-4-羟基-3-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-甲烯基十氢-1H-萘并[2,1-D][1,3]二恶英-7-基)乙基)二氢呋喃-2-(3H)酮, 1.50 g (3.85 mmol) 溶于氯仿 20 ml, 加入间氯过氧化苯甲酸 0.8 g (4.64 mmol), 室温反应 3 h, 反应液用乙酸乙酯提取, 经硅胶柱色谱分离得目标化合物; IR(KBr, cm^{-1}): 3369-3079, 2972, 2931, 2855, 1760, 1640, 1440, 1384, 1350, 1220, 1202, 1199, 1077, 1047, 1034, 913。

实施例 19. 3,19-二乙酰基-7-氯-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯的制备: 3,19-二乙酰基-14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯 4 g (9.3 mmol) 溶于 40 ml 氯仿, 加吡啶 3.7 g (46.9 mmol) 和氯化亚砷 5.5 g (46.2 mmol), 室温反应 3 h, 反应液用乙酸乙酯提取, 硅胶柱色谱分离得目标产物; IR(KBr, cm^{-1}): 3436-3078, 2983, 1748, 1728, 1642, 1220, 1132, 1095, 1077; $^1\text{H NMR}$: δ 7.54(m, 1H), 6.74(dd, $J = 10.0\text{ Hz}, 15.8\text{ Hz}$, 1H), 6.11(d, $J = 15.8\text{ Hz}$, 1H), 5.05(d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 4.93(d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 4.22(d, $J = 11.1\text{ Hz}$, 1H), 3.50(dd, $J = 11.4\text{ Hz}, J = 4.7\text{ Hz}$, 1H), 3.35(d, $J = 11.0\text{ Hz}$, 1H), 2.47(m, 1H), 2.33(d, $J = 9.8\text{ Hz}$, 1H), 2.05(m, 1H), 2.01(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.82(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.53(m, 3H), 1.34(m, 1H), 1.26(s, 3H), 1.20(m, 1H), 0.82(s, 3H)。

实施例 20. 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二脱氢-14-脱氧穿心莲内酯和 4-(二甲氨基)苯甲醛, 采用通式反应法 C, 得目标产物; $^1\text{H NMR}$: δ 7.61(s, 1H), 7.58(d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.02(d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 6.75(d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 2H), 6.31(m, 1H), 6.24(s, 1H), 6.16(d, $J = 15.6\text{ Hz}$, 1H), 5.20(m, 2H), 5.05(s, 1H), 4.73(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.84(d, $J = 10.8\text{ Hz}$, 1H), 3.74(m, 3H), 3.29(m, 1H), 3.27-3.22(m, 2H), 3.06(s, 6H), 2.42-2.35(m, 2H), 1.60-1.56(m, 2H), 1.39(q, $J = 4.2\text{ Hz}$, 1H), 1.33(d, $J = 13.8\text{ Hz}$, 1H), 1.27(s, 3H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 21. 3,19-二乙酰基-7-氧基-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯的制备: 3,19-二乙酰基-7-羟基-14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯 1.5 g (3.9 mmol) 溶于 15 ml 二甲基甲酰胺(DMF)中, 加 0.75 g (3.5 mmol) PDC, 混合物 60°C 反应 3 h, 反应液用乙酸乙酯提取, 经硅胶柱色谱分离得目标产物; IR(KBr, cm^{-1}): 3453-2944, 1755, 1736, 1688, 1247, 1083, 1040; $^1\text{H NMR}$: δ 6.88(m, 1H), 6.58(m, 1H), 6.18(d, $J = 15.6\text{ Hz}$, 1H), 4.81(m, 2H), 4.62(dd, $J = 4.8\text{ Hz}, 4.2\text{ Hz}$, 1H), 4.43(d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H), 4.29(d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H), 2.80(dd, $J = 1.8\text{ Hz}, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 2.54(m, 2H), 2.09(s, 3H), 2.06(s, 3H), 1.87(m, 1H), 1.72(m, 3H), 1.49(m, 1H), 1.36(m, 1H), 1.25(m, 1H), 1.04(s, 3H), 0.91(s, 3H)。

实施例 22. 3,19-二乙酰基-7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 3,19-二乙酰基-7-氯代-14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和吗啉, 采用通式反应法 E, 获得目标化合物; IR(KBr, cm^{-1}): 3430-3078, 1748, 1728, 1642, 1347, 1272, 1222, 1132, 1083, 1036; $^1\text{H NMR}$: δ 7.65(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.09(s, 1H), 5.12(d, $J = 15.6\text{ Hz}$, 1H), 5.02(d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 1H), 4.42(m, 1H), 3.67(m, 4H), 3.29(m, 1H), 3.23(m, 1H), 2.86(m, 4H), 2.36(d, $J = 10.8\text{ Hz}$, 2H), 3.09(m, 3H), 2.06(s, 6H), 1.98(m, 1H), 1.72(d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 1.41(m, 2H), 1.33(m, 1H), 1.14(m, 1H), 1.09(s, 3H), 0.76(s, 3H)。

实施例 23. 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(4-甲基咪唑-1-基)咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-8-环氧乙烷基-14-脱氧穿心莲内酯和 4-(甲基咪唑基)苯甲醛, 采用通式反应法 C, 得目标产物; $^1\text{H NMR}$: 8.07(s, 2H), 7.64(s, 1H), 7.02(s, 2H), 6.75(m, 1H), 6.22(s, 1H), 6.16(d, $J = 15.6\text{ Hz}$, 1H), 4.73(s, 1H), 4.43(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.84(d, $J = 10.8\text{ Hz}$, 1H), 3.74(m, 3H), 2.41(m, 1H), 3.27-3.22(m, 6H), 2.52-2.35(m, 8H), 2.20(s, 3H), 1.60-1.56(m, 2H), 1.39(q, $J = 4.2\text{ Hz}$, 1H), 1.33(d, $J = 13.8\text{ Hz}$, 1H), 1.27(s, 3H), 1.17(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 24. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-氧乙酸, 采用通式反应法 C, 获得目标产物; IR(KBr, cm^{-1}): 3430-3087, 2931, 1744, 1640, 1599, 1559, 1525, 1445, 1384, 1367, 1311, 1187, 1167, 1128。

1082, 1038; $^1\text{H NMR}$: δ 7.61(s, 1H), 7.58(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.75(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.31(m, 1H), 6.24(s, 1H), 6.16(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 5.01(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.14(q, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.85(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.21(m, 1H), 2.98(s, 6H), 2.97(s, 1H), 2.67(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.51(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 2.21(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.78(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.33(m, 2H), 1.09(s, 3H), 0.91(s, 3H)。

实施例 25. 12-(4-吗啉基)-14-去氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为穿心莲内酯和吗啉,采用通式反应法 E,获得目标化合物; $\text{IR}(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$: 3399-2926, 1755, 1711, 1635, 1607, 1509, 1448, 1385, 1273, 1247, 1171, 1115, 1077, 1038; $^1\text{H NMR}$: δ 7.67(m, 1H), 4.84(s, 2H), 4.43(d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.37(d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.94(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.45(m, 4H), 3.32(m, 4H), 3.21(m, 1H), 3.16(d, $J=3.0$ Hz, 2H), 2.86(t, $J=9.6$ Hz, 4H), 2.23(m, 1H), 2.05(m, 2H), 1.71-1.52(m, 4H), 1.32(m, 2H), 1.21(s, 3H), 0.62(s, 3H)。

实施例 26. (E)-5-氧基-4-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-亚甲基十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧芑-7-基)亚乙基)四氢呋喃-3-基 甲磺酸酯的制备:(E)-4-羟基-3-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-亚甲基十氢-1H-萘并[2,1-D][1,3]二恶英-7-基)乙基)二氢呋喃-2-(3H)酮, 1.50 g(3.85 mmol)溶于氯仿 20 ml 加甲基磺酰氯 0.60 g(5.24 mmol)和三乙胺 1.30 g(12.82 mmol),室温反应 3 h,反应液用乙酸乙酯提取,经硅胶柱色谱分离得到目标化合物,作为下步反应试剂。

实施例 27. 12-((5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)-14-去氧穿心莲内酯的制备:反应试剂穿心莲内酯和 3-氨基-5-噻基-1,2,4-三唑,用通式反应法 E,得目标产物; $\text{IR}(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$: 3432-3362, 3079, 2947, 2927, 2875, 1753, 1643, 1593, 1497, 1452, 1383, 1260, 1165, 1082, 1036; $^1\text{H NMR}$ (600M Hz, DMSO- d_6): δ 6.54(m, 1H), 5.71(m, 1H), 5.05(br, 1H), 4.83(s, 1H), 4.62(m, 1H), 4.41(q, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.06(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.85(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.26(m, 2H), 2.50(m, 2H), 2.34(m, 1H), 1.94(m, 1H), 1.76-1.63(m, 4H), 1.34(m, 1H), 1.23(m, 2H), 1.09(s, 3H), 0.66(s, 3H)。

实施例 28. 12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 8-环氧乙烷基-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-脱氧穿心莲内酯和 4-二甲氨基苯甲醛,用通式反应法 C,得目标产物; $^1\text{H NMR}$: δ 7.61(s, 1H), 7.58(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.03(d, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.75(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.01(s, 1H), 4.14(q, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.85(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.21(m, 1H), 3.75(m, 4H), 2.98(s, 6H), 2.97(s, 1H), 2.67(m, 3H), 2.51(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 2.21(m, 3H), 1.78(m, 3H), 1.62(m, 2H), 1.33(m, 5H), 1.09(s, 3H), 0.91(s, 3H)。

实施例 29. 12-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)硫)-14-去氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为穿心莲内酯和 2,4-二甲基-6-噻基嘧啶,采用通式反应法 E,获得目标化合物; $\text{IR}(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$: 3436-3080, 2927, 2857, 1754, 1644, 1603, 1514, 1452, 1384, 1260, 1173, 1151, 1079, 1038, 967, 919; $^1\text{H NMR}$: δ 7.56(m, 1H), 6.96(m, 1H), 5.02(m, 1H), 4.98(m, 1H), 4.90(m, 1H), 4.61(m, 1H), 4.46(m, 1H), 4.26(m, 1H), 4.04(d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.48(m, 1H), 3.41(d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.57(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.27(m, 1H), 1.88-1.78(m, 3H), 1.65-1.75(m, 3H), 1.37(s, 3H), 1.35(m, 1H), 1.29(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.25-1.18(m, 1H), 0.87(m, 1H), 0.81(s, 3H)。

实施例 30. 7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 7-吗啉基-8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和(2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)2-胺,采用通式反应法 D,获得目标化合物; $^1\text{H NMR}$: δ 7.65(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.09(s, 1H), 7.02(d, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.12(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 5.02(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.42(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.67(m, 5H), 3.29(m, 2H), 3.23(m, 3H), 2.86(m, 4H), 2.36(d, $J=10.8$ Hz, 2H), 3.09(s, 3H), 1.98(m, 1H), 1.72(q, $J=2.4$ Hz, 1H), 1.41(m, 3H), 1.33(m, 1H), 1.28(s, 3H), 1.14(m, 1H), 1.09(s, 3H), 0.76(s, 3H)。

实施例 31. 12-(2-氨基苯基)硫)-14-去氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为穿心莲内酯和 2-氨基硫酚,采用通式反应法 E,获得目标产物; $\text{IR}(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$: 3436-3362, 3076, 1749, 1642, 1609, 1478, 1446, 1384, 1201, 1080, 1036; $^1\text{H NMR}$: δ 8.24(m, 2H), 7.86(m, 1H), 7.70(t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 6.0(s, 1H), 4.83(m, 3H), 4.66(m, 1H), 4.31(m, 1H), 4.23(d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.63(d, $J=12$ Hz, 1H), 3.49(d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.44(m, 2H), 2.49(m, 1H), 2.36(m, 1H), 1.96-1.85(m, 3H), 1.78-1.69(m, 2H), 1.63(m, 1H), 1.57(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.35(m, 3H), 1.28-1.08(m, 4H), 0.75(s, 3H)。

实施例 32. 11,12-二去氢-14-去氧-15-(丙烷-2-亚基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和丙酮,采用通式反应法 C,获得目标化合物;IR(KBr,cm⁻¹):3337-3080, 2928, 2855, 1746, 1642, 1445, 1175, 1073, 1034; ¹HNMR: δ 7.26(m, 1H), 6.83(dd, J=10.0 Hz, 15.8 Hz, 1H), 6.15(d, J=15.8 Hz, 1H), 4.78(d, J=1.5 Hz, 1H), 4.54(d, J=1.48 Hz, 1H), 4.22(d, J=11.1 Hz, 1H), 3.50(dd, J=11.4 Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.35(d, J=11.0 Hz, 1H), 2.47(m, 1H), 2.33(d, J=9.8 Hz, 1H), 2.05(m, 1H), 2.01(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.82(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.53(m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.26(s, 3H), 1.25(m, 1H), 1.20(m, 1H), 0.82(s, 3H)。

实施例 33. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(1,3-二羟基丙烷-2-亚基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和多聚甲醛,采用通式反应法 C,获得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹): 3394-2934, 2873, 1753, 1654, 1451, 1388, 1106, 1080, 1035; ¹HNMR: δ 7.35(m, 1H), 6.90(dd, J=10.8 Hz, 15.8 Hz, 1H), 6.15(d, J=15.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.66(d, J=4.5 Hz, 1H), 4.51(d, J=1.7 Hz, 1H), 4.30(br, 1H), 4.13(m, 1H), 3.80(m, 4H), 3.42(m, 1H), 3.33(m, 1H), 3.0(m, 1H), 2.41(m, 2H), 2.06(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.73(m, 2H), 1.47(m, 1H), 1.45(m, 1H), 1.31(dd, J=2.0 Hz, 12.3 Hz, 1H), 1.23(s, 3H), 1.25(m, 1H), 1.20(m, 1H), 0.83(s, 3H)。

实施例 34. 7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂 7-吗啉基-8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-氨基-9-甲基-6-氧-6,9-二氢-1H-嘌呤甲醛,采用通式反应法 C 得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):3440-3078, 2983, 1745, 1724, 1642, 1450, 1347, 1222, 1122, 1083; ¹HNMR: δ 8.90(s, 1H), 6.72(m, 1H), 6.31(m, 2H), 6.06(d, J=15.6 Hz, 1H), 4.73(s, 1H), 4.43(m, 1H), 4.13(br, 1H), 3.84(d, J=9.6 Hz, 1H), 3.67(m, 4H), 3.22(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.31(d, J=10.2 Hz, 1H), 3.22(m, 1H), 2.86(m, 4H), 2.16(d, J=10.2 Hz, 1H), 2.38(t, J=10.8 Hz, 2H), 1.97(m, 1H), 1.72(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.40(dd, J=4.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.34(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.17(m, 2H), 1.09(s, 3H), 0.76(s, 3H)。

实施例 35. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2,4-二氟苯基亚基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2,4-二氟苯甲醛,用通式反应法 C 得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):3390-3080, 2923, 1750, 1646, 1601, 1508, 1221, 1201, 1173, 1037; ¹HNMR: δ 8.03(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.48(s, 1H), 6.26(d, J=15.6 Hz, 1H), 5.03(s, 1H), 4.73(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.13(d, J=4.8 Hz, 1H), 3.84(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.28(d, J=7.2 Hz, 1H), 3.21(d, J=9.6 Hz, 1H), 3.16(d, J=3.0 Hz, 1H), 2.43(d, J=10.2 Hz, 1H), 2.36(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.98(d, J=10.2 Hz, 1H), 1.71(d, J=12.0 Hz, 1H), 1.60(m, 1H), 1.57(d, J=11.4 Hz, 1H), 1.39(dd, J=3.0 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.32(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.16(m, 3H), 1.08(s, 3H), 0.77(m, 1H)。

实施例 36. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2,4-二氟苯基亚甲基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2,4-二氟苯甲醛,用通式反应法 C 得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):3390-3080, 2923, 1750, 1646, 1605, 1555, 1224, 1201, 1173, 1053; ¹HNMR: δ 8.03(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.83(m, 1H), 6.48(s, 1H), 6.26(d, J=15.6 Hz, 1H), 5.03(s, 1H), 4.73(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.13(d, J=4.8 Hz, 1H), 3.84(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.28(d, J=7.2 Hz, 1H), 3.21(d, J=9.6 Hz, 1H), 3.16(d, J=3.0 Hz, 1H), 2.43(d, J=10.2 Hz, 1H), 2.36(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.98(d, J=10.2 Hz, 1H), 1.71(d, J=12.0 Hz, 1H), 1.60(m, 1H), 1.57(d, J=11.4 Hz, 1H), 1.39(dd, J=3.0 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.32(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.16(m, 3H), 1.08(s, 3H), 0.77(m, 1H)。

实施例 37. 11,12-二去氢-14-去氧基-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-(二甲氨基)苯甲醛,用通式反应法 C 得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):3446-3080, 2927, 1750, 1646, 1384, 1201, 1173, 1053; ¹HNMR: δ 7.62(m, 1H), 7.59(d, J=9.0 Hz, 2H), 6.75(d, J=9.0 Hz, 2H), 6.72(m, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.15(d, J=15.8 Hz, 1H), 5.03(br, 1H), 4.73(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.13(br, 1H), 3.84(d, J=9.6 Hz, 1H), 3.27(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.98(s, 6H), 2.38(t, J=10.8 Hz, 2H), 1.97(m, 1H), 1.72(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.58(m, 2H), 1.40(dd, J=4.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.34(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.17(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 38. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-氨基-7-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-甲醛,采用

通式反应法 C, 得目标产物; $^1\text{H NMR}$: δ 8.42(br, 2H), 7.62(s, 1H), 6.72(m, 1H), 6.21(m, 1H), 6.06(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.85(d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.33(m, 2H), 3.22(m, 1H), 2.63(d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.16(d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.97(m, 1H), 1.74(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.52(dd, $J = 3.6$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.32(m, 2H), 1.08(s, 3H), 1.07(m, 2H), 0.89(s, 3H)。

实施例 39. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(呋喃-3-基亚甲基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和呋喃-2-甲醛, 采用通式反应法 C, 获得目标产物; IR(KBr, cm^{-1}): 3390-3076, 2923, 2857, 1750, 1646, 1555, 1037, 1017, 952, 880, 803, 753; $^1\text{H NMR}$: δ 7.77(d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 6.86(d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.77(d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.74(m, 1H), 6.21(d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.12(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.91(m, 2H), 4.38(m, 1H), 3.23(m, 1H), 2.36(m, 2H), 1.94(m, 1H), 1.68(d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.55(m, 2H), 1.32(m, 3H), 1.14(m, 4H), 1.05(s, 3H), 0.75(s, 3H)。

实施例 40. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯亚甲基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛, 采用通式反应法 C, 得目标产物; IR(KBr, cm^{-1}): 3428-3079, 2923, 2857, 1750, 1646, 1601, 1511, 1447, 1384, 1228, 1088, 1037, 1017, 952; $^1\text{H NMR}$: δ 7.70(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.07(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.81(m, 1H), 6.28(s, 1H), 6.24(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.16(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.03-4.96(m, 2H), 4.74(m, 1H), 4.66(m, 1H), 4.49(m, 1H), 4.44(m, 1H), 4.13(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.84(d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.72-3.65(m, 2H), 3.30-3.21(m, 3H), 3.28(m, 2H), 3.16(m, 1H), 2.41(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.72(d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.65-1.56(m, 2H), 1.45-1.30(m, 1H), 1.18(m, 3H), 1.11(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 41. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-羟基-3-甲基-5-硝基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-羟基-3-甲氧基-5-硝基苯甲醛, 采用通式反应法 C, 得目标产物; $^1\text{H NMR}$: δ 7.61(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.55(s, 1H), 6.31(m, 1H), 6.24(s, 1H), 6.16(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.01(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.14(q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.85(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.21(m, 2H), 2.97(s, 1H), 2.67(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.51(d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.21(d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.78(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.52(m, 1H), 1.33(m, 2H), 1.09(s, 3H), 0.94(d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 0.91(s, 3H)。

实施例 42. 3-(4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酰基)-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酰醛, 采用通式反应法 A, 得目标产物; IR(KBr, cm^{-1}): 3414-2929, 1741, 1667, 1232, 1076, 1040; $^1\text{H NMR}$: δ 7.90(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67(m, 1H), 7.11(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.15(m, 1H), 5.88(m, 1H), 5.22(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.10(s, 1H), 5.02(s, 1H), 4.74(m, 1H), 4.66(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.49(m, 1H), 4.44(m, 1H), 4.13(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.84(d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.69(m, 2H), 3.43(m, 3H), 3.28(m, 2H), 3.11(d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.41(d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.37(d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.98(m, 1H), 1.72(d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.58(m, 2H), 1.41(d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.34(d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.18(m, 3H), 1.11(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 43. 3-(4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酰基)-12-(4-吗啉基)-14-去氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 14-去氧-12-吗啉基穿心莲内酯和 4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酸, 采用通式反应法 A, 得目标产物; IR(KBr, cm^{-1}): 3430-3079, 2926, 2853, 1741, 1667, 1614, 1513, 1474, 1384, 1304, 1271, 1232, 1076, 1036, 891; $^1\text{H NMR}$: δ 7.91(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.56(m, 1H), 7.11(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.88(m, 1H), 5.22(m, 2H), 5.15(s, 1H), 5.08(s, 1H), 4.84(m, 2H), 4.43(d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.37(d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.94(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.72(q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.67(d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.6-3.44(m, 6H), 3.32(m, 4H), 3.22(m, 2H), 2.37(d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.32(d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 2.05(m, 1H), 2.02(m, 1H), 1.71-1.52(m, 5H), 1.23(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.08(m, 1H), 0.76(s, 3H)。

实施例 44. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 14-去

氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-(二甲氨基)-2-羟基苯甲醛,采用通式反应法 C,获得目标化合物; ^1H NMR: δ 7.62(s, 1H), 7.09(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.27(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.72(m, 1H), 6.21(s, 1H), 6.19(s, 1H), 5.03(br, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.13 (br, 1H), 3.84(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.27(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.06(s, 6H), 2.38(t, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.97(m, 1H), 1.72(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.62(m, 2H), 1.40(dd, $J=4.2$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.34(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.17(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 45. (E)-3-(2-(6a,10b-二甲基-8-亚甲基-3-(4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧苕-7-基)亚乙基)-4-羟基-2-氢吡喃-2(3H)-酮的制备:穿心莲内酯 1.0 g(3 mmol)溶于 20 ml 甲苯中,加入 4-((3,4,5-三乙氧-6-(乙氧甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛 1.3 g(3 mmol)回流反应 7 h,反应液用乙酸乙酯提取,经硅胶柱色谱分离得到目标产物;IR(KBr, cm^{-1}):3428-2929, 1741, 1667, 1615, 1232, 1076, 1040; ^1H NMR: δ 7.33(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.97(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.82(t, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.77(m, 1H), 5.48(m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.93(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.62(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.43(m, 2H), 4.27(d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.05(dd, $J=2.4$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 3.92(m, 1H), 3.66(m, 2H), 3.55(m, 2H), 3.44(m, 4H), 3.17(m, 1H), 2.02(m, 3H), 1.73(m, 1H), 1.61(m, 2H), 1.55(m, 1H), 1.37(m, 1H), 1.34(s, 3H), 1.20(m, 2H), 1.07(m, 1H), 0.86(s, 3H)。

实施例 46. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基穿心莲内酯的制备:反应试剂为 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-醛,用通式反应法 C,得目标产物; ^1H NMR: δ 8.90(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.0(br, 2H), 6.72(m, 1H), 6.21(s, 1H), 6.19(s, 1H), 5.03 (br, 1H), 4.73(s, 1H), 4.43(m, 1H), 4.13(br, 1H), 3.84(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.22(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.22(m, 1H), 2.38(t, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.97(m, 1H), 1.72(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.58(m, 2H), 1.40(dd, $J=4.2$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.34(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.17(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 47. 3-(4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酰基)-12-硝基-14-去氧穿心莲内酯的制备:反应试剂为 12-硝基亚甲基-14-去氧穿心莲内酯和 4-((3,4,5-三乙氧-6-(乙氧甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酸,采用通式反应法 A,获得目标化合物;IR(KBr, cm^{-1}):3430-3081, 2924, 1754, 1690, 1607, 1554, 1511, 1427, 1374, 1228, 1088, 1045; ^1H NMR: δ 7.99(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.41(m, 1H), 7.12(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.68(m, 1H), 5.22(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.52(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 3.85(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.44(m, 4H), 3.29(m, 1H), 3.23(m, 1H), 2.72(d, $J=9.6$ Hz, 2H), 2.49(d, $J=10.8$ Hz, 2H), 2.36(d, $J=10.8$ Hz, 2H), 2.27(m, 4H), 2.26(s, 3H), 1.98(m, 1H), 1.72(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 1.52(m, 3H), 1.41(m, 1H), 1.33(m, 1H), 1.23(m, 1H), 1.16(s, 3H), 0.76(s, 3H)。

实施例 48. 3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰基)-12-硝基-14-去氧穿心莲内酯的制备:反应试剂为 12-硝基亚甲基-14-去氧穿心莲内酯和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸,采用通式反应法 A,获得目标产物;IR(KBr, cm^{-1}):3430-3078, 2928, 1795, 1754, 1739, 1627, 1445, 1385, 1291, 1223, 1174, 1144, 1086, 1050; ^1H NMR: δ 7.65(m, 1H), 4.87(m, 2H), 4.82(m, 2H), 4.75(m, 2H), 4.58(m, 1H), 3.78(d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.44(m, 4H), 3.22(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.17(t, $J=6$ Hz, 1H), 2.72(d, $J=9.6$ Hz, 2H), 2.49(d, $J=10.8$ Hz, 2H), 2.29(d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.27(m, 4H), 2.16(s, 3H), 1.75(m, 3H), 1.57(m, 4H), 1.39(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.28(m, 1H), 1.06(m, 1H), 1.03(s, 3H), 0.87(m, 1H), 0.56(s, 3H)。

实施例 49. 3-(4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酰基)-12-((2-氨基苯基)硫)-14-去氧穿心莲内酯的制备:反应试剂 12-((2-氨基苯基)硫基)-14-去氧穿心莲内酯和 4-((3,4,5-三乙氧-6-(乙氧甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酸,用通式反应法 A,获得目标产物;IR(KBr, cm^{-1}):3436-3362, 3079, 2929, 2846, 1741, 1667, 1614, 1513, 1473, 1384, 1304, 1265, 1130, 1076, 1040; ^1H NMR: δ 9.56(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.53(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.09(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.04(s, 1H), 4.95-5.20(br, 5H), 4.75(m, 1H), 4.71(m, 1H), 4.51(m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.13(m, 1H), 3.93(m, 2H), 3.69(m, 5H), 2.50(m, 3H), 1.99-1.23(m, 10H), 1.18-0.87(m, 7H), 0.45(s, 3H)。

实施例 50. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-4-氧基-3H-嘧啶-5-基)亚甲基穿心莲内酯的制备:反应试剂 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-氨基-6-氧-1,6-二氢嘧啶-5-醛,用通式反应法 C 得目标产物; ^1H NMR: δ 8.42 (br, 2H), 7.62(s, 1H), 6.72(m, 1H), 6.26(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.21(s, 1H), 6.19(s, 1H), 5.03(br, 1H), 4.73(m, 1H), 4.43 (m, 1H),

4.13(br,1H), 3.84(d, J=9.6 Hz, 1H), 3.27(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.38(t, J=10.8 Hz, 2H), 1.97(m, 1H), 1.72(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.58(m, 2H), 1.40(dd, J=4.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.34(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.17(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 51. 12-(二乙氧磷酰基)-14-去氧穿心莲内酯的制备:反应试剂为 14-去氧穿心莲内酯和磷酸二乙酯,用通式反应法 E,得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):3436-3085, 2951, 2851, 1734, 1644, 1445, 1349, 1296, 1219, 1069, 1056, 1011, 990, 837; ¹HNMR: δ 6.65(m,1H), 4.97(s,1H), 4.94(m,1H), 4.89(m,1H), 4.54(m,1H), 4.10(d, J=7.2 Hz, 1H), 4.07 (m, 4H), 3.80(d, J=6 Hz, 1H), 3.22(d, J=4.8 Hz, 1H), 3.17(d, J=5.4 Hz, 1H), 2.33(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.96(m, 1H), 1.76(m, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.48(d, J=10.8 Hz, 1H), 1.31(m, 2H), 1.29(s, 3H), 1.18(s, 3H), 1.08(m, 2H), 1.06(s, 3H), 0.61(s, 3H)。

实施例 52. (E)-3-(2-(6a,10b-二甲基-8-亚甲基-3-(3-硝基苯)十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧芑-7-基)亚乙基)-4-羟基二氢呋喃-2(3H)-酮的制备:穿心莲内酯 1.50 g(4.7 mmol)溶于 20 ml 甲苯中,加入对甲苯磺酸 0.27 g(1.4 mmol)和间硝基苯甲醛 4.31 g(28.5 mmol), 60℃ 反应 10 h,反应液用乙酸乙酯提取,经硅胶柱色谱分离得到目标产物;IR(KBr, cm⁻¹):3449-3080, 2922, 2855, 1755, 1732, 1670, 1640, 1527, 1448, 1382, 1352, 1217, 1112, 1019, 998; ¹HNMR: δ 8.24(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.87(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.70(t, J=7.2 Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.02(s, 1H), 4.95(s, 1H), 4.87(s, 1H), 4.68(m, 1H), 4.41(t, J=6.6 Hz, 1H), 4.27(d, J=10.8 Hz, 1H), 4.06(d, J=9.6 Hz, 1H), 3.65(m, 2H), 2.37(d, J=12.6 Hz, 1H), 2.01(m, 1H), 1.94(d, J=9.6 Hz, 2H), 1.85(d, J=12.6 Hz, 1H), 1.78(d, J=10.2 Hz, 2H), 1.34(s, 3H), 1.28(m, 5H), 0.86(s, 3H)。

实施例 53. 12-((3-氯苯基)氨基)-14-去氧穿心莲内酯的制备:反应试剂为(E)-5-氧-4-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-甲烯基十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二恶英-7-基)乙烯基)四氢呋喃-3-基甲磺酸酯和间氯苯胺,用通式反应法 E,得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):3394-3080, 2970, 2931, 2868, 1760, 1640, 1450, 1384, 1350, 1221, 1199, 1077, 1047, 1034, 945; ¹H NMR: δ 7.65(m, 1H), 7.01(t, J=8.1 Hz, 1H), 6.51(d, J=2.4 Hz, 1H), 6.50(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.44(d, J=8.4 Hz, 1H), 4.97(s, 1H), 4.94(s, 1H), 4.89(m, 1H), 4.54(m, 1H), 4.10(d, J=7.2 Hz, 1H), 3.80(d, J=6 Hz, 1H), 3.22(d, J=4.8 Hz, 1H), 3.17(d, J=5.4 Hz, 1H), 2.33(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.96(m, 1H), 1.76(m, 3H), 1.61(m, 3H), 1.48(d, J=10.8 Hz, 1H), 1.31(m, 2H), 1.08(m, 2H), 1.06(s, 3H), 0.61(s, 3H)。

实施例 54. 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氧-14-去氧-(Z)-15-(羧基(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备:反应试剂 8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-氧乙酸,采用通式反应法 C,得目标产物; ¹HNMR: δ 13.2(br,1H), 11.1(s, 1H), 9.17 (br,1H), 8.05(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.41(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.04(m, 3H), 6.31(m, 1H), 6.06(d, J=15.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.15(m, 1H), 3.96(br,3H), 3.74(m, 1H), 3.33(m, 2H), 3.31(d, J=10.2 Hz, 1H), 2.90(m, 1H), 2.63(d, J=3.0 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 2.16(d, J=10.2 Hz, 1H), 1.74(m, 2H), 1.52(dd, J=3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.43-1.30(m, 2H), 1.32(m, 2H), 1.08(s, 3H), 1.07(m, 2H), 0.89(s, 3H)。

实施例 55. 12-((1r,3s,5R,7S)-3-羟基金刚烷-1-基)氨基)-14-去氧穿心莲内酯的制备:反应试剂为(E)-5-氧-4-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-甲烯基十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二恶英-7-基)乙烯基)四氢呋喃-3-基甲磺酸酯和 3-氨基-1-金刚烷醇,采用通式反应法 E, 获得目标产物; IR(KBr,cm⁻¹): 3432-2947, 2875, 1753, 1643, 1452, 1383, 1260, 1165, 1082, 1036, 1021, 917; ¹HNMR: δ 7.70(m, 1H), 6.81(m, 1H), 5.15(m, 1H), 5.10(m, 1H), 5.05(m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.74(m, 1H), 4.66(d, J=6.6 Hz, 1H), 4.49(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.13(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.85(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.72-3.64(m, 2H), 3.43(m, 4H), 3.29(m, 2H), 3.22(d, J=10.2 Hz, 1H), 3.16(m, 1H), 2.43 (d, J=3.0 Hz, 1H), 2.37(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.97(m, 1H), 1.72(d, J=12.6 Hz, 1H), 1.60(m, 2H), 1.41(d, J=3.6 Hz, 1H), 1.34(d, J=13.2 Hz, 2H), 1.25-1.12(m, 3H), 1.08(s, 3H), 0.78(s, 3H)。

实施例 56. 12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯的制备:反应试剂为 14-去氧-12-(1-((4H 咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)穿心莲内酯和 4-(二甲氨基)苯甲醛, 采用通式反应法 C,得目标产物; ¹HNMR: 7.62(s, 1H), 7.59(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.04(d, J=7.5 Hz, 2H), 6.75 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.72(m, 1H), 6.21(s, 1H), 6.19(s, 1H), 5.03(br,1H), 4.73(s, 1H), 4.43(m, 1H), 4.13(br, 1H), 3.84(d, J=

9.6Hz, 1H), 3.27(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.98(m, 7H), 2.38(t, J=10.8 Hz, 2H), 1.97(m, 1H), 1.72(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.58(m, 2H), 1.40(dd, J=4.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.34(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.17(m, 5H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 57. 12-((1*s*,3*s*,5*s*)-1,3,5-三氮杂金刚烷-7-基氨基)-14-去氧穿心莲内酯的制备:反应试剂(E)-5-氧-4-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-甲烯基十氢-1H-萘并[2,1-*d*][1,3]二恶英-7-基)乙烯基)四氢呋喃-3-基甲磺酸酯和 7-氨基-1,3,5-三氮杂金刚烷,用通式反应法 E 得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):3428-2933, 1754, 1644, 1173, 1151, 1079, 1038; ¹HNMR:δ 7.75(m, 1H), 4.93(m, 1H), 4.85(m, 1H), 4.79(m, 1H), 4.51(d, J=10.8 Hz, 1H), 4.13(d, J=4.8Hz, 1H), 3.81(m, 2H), 3.21(m, 4H), 3.09(m, 3H), 3.01(m, 1H), 2.95(m, 2H), 2.31(s, 3H), 1.97(m, 3H), 1.75-1.60(m, 6H), 1.33(m, 2H), 1.19(m, 1H), 1.16(m, 1H), 1.12(s, 3H), 1.09(s, 3H), 1.03(m, 1H)。

实施例 58. 12-((1-(((1*r*,3*s*,5*R*,7*S*)-3-羟基金刚烷-1-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧穿心莲内酯的制备:反应试剂为(E)-5-氧-4-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-甲烯基十氢-1H-萘并[2,1-*d*][1,3]二恶英-7-基)乙烯基)四氢呋喃-3-基甲磺酸酯和 2-氨基-N-((1,3,5,7)-3-羟基金刚烷-1-基)丙胺,用通式反应法 E,得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):3436-3421, 2933, 2871, 1754, 1677, 1647, 1450, 1384, 1331, 1173, 1151, 1034 cm⁻¹; ¹HNMR: δ 7.87(m, 1H), 6.74(s, 1H), 6.12(d, J=10.8 Hz, 1H), 4.93(m, 2H), 4.78(d, J=12.6 Hz, 1H), 4.73(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.82(m, 2H), 3.60(d, J=6.6 Hz, 2H), 3.36(m, 3H), 3.10(m, 4H), 2.36(m, 4H), 1.97-1.21(m, 16H), 1.07(s, 3H), 0.93(m, 1H), 0.81(m, 1H), 0.77(m, 1H), 0.61(s, 3H)。

实施例 59. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备:反应试剂 8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-氨基-7-甲基-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-5-甲醛,用通式反应法 C,得目标产物; ¹HNMR: δ 8.90(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.0(m, 1H), 6.72(m, 1H), 6.06(d, J=15.6 Hz, 1H), 5.03(br, 1H), 4.73(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.13(br, 1H), 3.84(d, J=9.6 Hz, 1H), 3.22(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.31(d, J=10.2 Hz, 1H), 3.22(m, 1H), 2.16(d, J=10.2 Hz, 1H), 2.38(t, J=10.8 Hz, 2H), 1.97(m, 1H), 1.72(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.58(m, 2H), 1.40(dd, J=4.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.34(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.17(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 60. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二乙氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯的制备:反应试剂为 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-(二乙氨基)水杨醛,用通式反应法 C 得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):3426-2969, 2931, 2871, 1721, 1603, 1557, 1525, 1452, 1410, 1376, 1355, 1272, 1230, 1147, 1104, 1078, 1035, 939; ¹HNMR: δ 9.86(s, 1H), 7.77(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 6.67(m, 1H), 6.45(s, 1H), 6.33(dd, J=2.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.17(s, 1H), 6.14(s, 1H), 6.12(d, J=15.6 Hz, 1H), 5.04(d, J=4.8 Hz, 1H), 4.72(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.15(d, J=5.4 Hz, 1H), 3.85(d, J=9.6 Hz, 1H), 3.32(m, 4H), 3.27(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.36(t, J=9.6 Hz, 2H), 1.97(m, 1H), 1.71(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.52(m, 2H), 1.38(dd, J=3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.34(d, J=13.8 Hz, 1H), 1.17(d, J=13.8 Hz, 1H), 1.09(m, 6H), 0.75(s, 3H)。

实施例 61. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯亚甲基)穿心莲内酯的制备:反应试剂为 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-(4-甲基哌嗪基)苯甲醛,用通式反应法 C,得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):A3411-3096, 2936, 2849, 1748, 1641, 1577, 1515, 1448, 1379, 1344, 1246, 1188, 1145, 1038; ¹HNMR: δ 7.64(s, 1H), 7.59(d, J=4.5 Hz, 2H), 6.97(d, J=9.0 Hz, 2H), 6.75(m, 1H), 6.22(s, 1H), 6.20(d, J=15.6 Hz, 1H), 5.05(m, 2H), 4.73(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.84(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.29-3.22(m, 6H), 2.42-2.35(m, 6H), 2.20(s, 3H), 1.96(d, J=8.4 Hz, 1H), 1.72(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.60-1.56(m, 1H), 1.39(d, J=4.2Hz, 1H), 1.33(d, J=13.8 Hz, 1H), 1.17(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 62. 12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯的制备:反应试剂为 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-氧乙酸,采用通式反应法 C,得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):3546-3210, 2923, 1750, 1705, 1647, 1385, 1205, 1176, 1053, 1037; ¹HNMR: δ 10.22(br, 1H), 7.22(s, 1H), 7.28(d, J=9.0 Hz, 2H), 6.72(m, 1H), 6.26(d, J=15.6 Hz, 1H), 6.19(s, 1H), 5.03(br, 1H), 4.85(d, J=1.8 Hz, 2H), 3.85(m, 1H), 3.33(m, 1H), 3.27(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.02(s, 6H), 2.63(d, J=3.0Hz, 1H), 2.16(d, J=10.2 Hz,

1H), 1.74(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.52(q, J = 3.6 Hz, 1H), 1.32(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.89(s, 3H)。

实施例 63. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-2-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)亚甲基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 1-甲基-2-氧-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醛, 用通式反应法 C 得目标产物; IR(KBr, cm⁻¹): 3435-3067, 2923, 1740, 1705, 1660, 1647, 1385, 1205, 1176, 1053, 1037; ¹HNMR: δ 7.62(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.72(m, 1H), 6.41(d, J = 11 Hz, 1H), 6.26(d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.19(s, 1H), 5.78(d, J = 11 Hz, 1H), 4.85(m, 2H), 4.73(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.13(br, 1H), 3.84(d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.27(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.42(m, 2H), 3.22(m, 1H), 2.38(t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.97(m, 1H), 1.72(d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.58(m, 2H), 1.40(dd, J = 4.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.34(d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.17(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 64. 7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 7-吗啉基-8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-(甲基吡嗪基)苯甲醛, 采用通式反应法 C, 获得目标化合物; ¹HNMR: 8.07(s, 2H), 7.64(s, 1H), 6.75(m, 1H), 6.31(m, 1H), 6.06(d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.73(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.84(d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.67(m, 3H), 2.41(m, 1H), 3.27-3.22(m, 6H), 2.86(m, 4H), 2.52-2.35(m, 8H), 2.20(s, 3H), 1.60-1.56(m, 2H), 1.39(q, J = 4.2 Hz, 1H), 1.33(d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.17(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 65. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(2-羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-(2-(羟甲基)吡咯-1-基)嘧啶-5-醛, 采用通式反应法 C, 获得目标化合物; IR(KBr, cm⁻¹): 3392, 2934, 1754, 1654, 1558, 1451, 1376, 1357, 1211, 1106, 1080, 1035, 1043; ¹HNMR: δ 7.62(s, 1H), 8.09(s, 2H), 6.72(m, 1H), 6.26(d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.19(s, 1H), 5.03(br, 1H), 4.73(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.13(br, 1H), 3.84(d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.45(m, 2H), 3.27(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.98(s, 6H), 2.85(m, 2H), 2.38(t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.97(m, 1H), 1.72(d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.58(m, 6H), 1.40(dd, J = 4.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.34(d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.17(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

实施例 66. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二乙氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-(二甲氨基)-2-羟基苯甲醛, 采用通式反应法 C, 获得目标产物; IR(KBr, cm⁻¹): 3322-2934, 1654, 1558, 1451, 1350, 1273, 1100, 1060, 1035; ¹HNMR: δ 9.86(s, 1H), 7.77(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 6.67(m, 1H), 6.45(s, 1H), 6.33(m, 1H), 6.20(d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.17(s, 1H), 6.14(s, 1H), 4.43(m, 1H), 4.15(d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.85(d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.32(m, 5H), 3.27(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.36(t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.71(d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.52(m, 3H), 1.38(dd, J = 3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.34(d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.17(d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.09(m, 9H), 0.75(s, 3H)。

实施例 67. 7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂 7-吗啉基-8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-二甲氨基-2-羟基苯甲醛, 采用通式反应法 C, 获得目标产物; ¹HNMR: δ 7.61(s, 1H), 7.08(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31(m, 1H), 6.28(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 6.21(s, 1H), 6.16(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.01(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14(q, J = 2.4 Hz, 1H), 3.85(d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.67(m, 4H), 3.21(m, 2H), 2.98(s, 6H), 2.97(s, 1H), 2.88(m, 1H), 2.86(m, 4H), 2.67(d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.51(d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.21(d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.78(m, 2H), 1.62(m, 1H), 1.33(m, 2H), 1.09(s, 3H), 0.94(d, J = 4.2 Hz, 1H), 0.91(s, 3H)。

实施例 68. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-2-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 1-甲基-2-氧-1,2,3,8a-四氢咪唑[1,2-a]-6-甲醛, 用通式反应法 C, 获得目标产物; IR(KBr, cm⁻¹): 3435-3067, 2923, 1740, 1660, 1647, 1385, 1205, 1176, 1105, 1037; ¹HNMR: δ 7.22(s, 1H), 6.42(m, 1H), 6.41(d, J = 11 Hz, 1H), 6.31(m, 1H), 6.06(d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.90(m, 1H), 5.78(d, J = 11 Hz, 1H), 5.02(br, 1H), 4.15(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.48(s, 3H), 3.41(m, 4H), 3.31(d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.63(d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.16(d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.74(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.52(dd, J = 3.6 Hz,

4.2Hz, 1H), 1.32(m, 2H), 1.08(s, 3H), 1.07(m, 2H), 0.89(s, 3H)。

实施例 69. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂 8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-(2-(羟甲基)吡咯-1-基)嘧啶-5-甲醛, 采用通式反应法 C, 得目标产物; IR(KBr, cm^{-1}): 3392, 2934, 1754, 1644, 1558, 1451, 1376, 1357, 1211, 1116, 1080, 1043; ^1H NMR: δ 8.05(s, 2H), 7.61(s, 1H), 6.72(m, 1H), 6.21(m, 1H), 6.19(s, 1H), 6.06(d, J = 15.6, 5.02(br, 1H), 4.85(d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.33(m, 2H), 3.45(m, 2H), 3.31(d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.85(m, 2H), 2.63(d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.8(t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.20(m, 1H), 2.16(d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.74(m, 2H), 1.58(m, 6H), 1.52(dd, J = 3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.40(dd, J = 4.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.34(m, 1H), 1.08(s, 3H), 1.07(m, 2H), 0.89(s, 3H)。

实施例 70. 12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-(二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 8-环氧乙烷基-14-去氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-氧乙酸, 采用通式反应法 C, 获得目标化合物; IR(KBr, cm^{-1}): 3650-2900, 2968-2810, 1753, 1720, 1350, 1273, 1086; ^1H NMR: δ 10.22(br, 1H), 7.28(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.22(s, 1H), 6.80(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.21(m, 1H), 6.19(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.03(br, 1H), 4.85(d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.15(br, 1H), 3.85(m, 1H), 3.33(m, 2H), 3.27(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.02(s, 6H), 2.63(d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.38(t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.16(d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.97(m, 1H), 1.52(dd, J = 3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.08(s, 3H), 1.07(m, 2H), 0.89(s, 3H)。

实施例 71. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-(甲基哌嗪基)苯甲醛, 采用通式反应法 C 得目标产物; IR(KBr, cm^{-1}): 3417-3083, 2925, 1745, 1600, 1452, 1380, 1324, 1296, 1242, 1185, 1145, 1078, 1038, 1008, 976, 923, 815; ^1H NMR: δ 7.63(s, 1H), 7.60(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.33(m, 1H), 6.20(s, 1H), 6.17(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.01(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14(q, J = 3.0 Hz, 1H), 3.85(q, J = 2.4 Hz, 1H), 3.21(m, 4H), 2.67(d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.50(m, 4H), 2.27-2.20(m, 4H), 1.76(m, 2H), 1.59(m, 3H), 1.53(m, 2H), 1.33(dd, J = 3.6 Hz, 2.4 Hz, 3H), 1.14(s, 1H), 1.09(s, 3H), 0.92(s, 3H)。

实施例 72. 7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 7-吗啉基-8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯, 通过脱水反应, 得目标产物; IR(KBr, cm^{-1}): 3369, 3079, 2968-2810, 1753, 1454, 1350, 1336, 1273, 1120, 1086, 1009; ^1H NMR: δ 7.61(m, 1H), 6.31(m, 1H), 6.06(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.02(s, 1H), 4.85(d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.67(m, 4H), 3.33(m, 2H), 3.31(d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.63(d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.86(m, 5H), 2.16(d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.74(m, 2H), 1.58(m, 1H), 1.52(dd, J = 3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.32(m, 1H), 1.08(s, 3H), 1.07(m, 2H), 0.89(s, 3H)。

实施例 73. 7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂 7-吗啉基-8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-(2-(羟甲基)吡咯-1-基)嘧啶-5-甲醛, 采用通式反应法 C, 得目标产物; ^1H NMR: δ 8.08(s, 2H), 7.61(m, 1H), 6.31(m, 1H), 6.06(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.81(s, 1H), 5.02(s, 1H), 4.85(d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.67(m, 4H), 3.33(m, 2H), 3.31(d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.63(d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.86-2.7(m, 8H), 2.16(d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.74-1.63(m, 4H), 1.58-1.42(m, 3H), 1.52(dd, J = 3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.32(m, 1H), 1.08(s, 3H), 1.07(m, 2H), 0.89(s, 3H)。

实施例 74. 7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(羧基(4-(二甲氨基)苯基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 7-吗啉基-8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-氧乙酸, 采用通式反应法 C, 得目标产物; IR(KBr, cm^{-1}): 3650-2900, 2968-2810, 1753, 1720, 1454, 1350, 1283, 1273, 1120, 1086, 1009; ^1H NMR: δ 10.22(br, 1H), 7.22(s, 1H), 7.28(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.80(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.21(m, 1H), 6.19(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.03(br, 1H), 4.85(d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.85(m, 1H), 3.67(m, 4H), 3.33(m, 2H), 3.27(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.02(s, 6H), 2.90(m, 1H), 2.86(m, 4H), 2.63(d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.16(d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.74(m, 2H), 1.52(dd, J = 3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.32(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.89(s, 3H)。

实施例 75. 7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 7-吗啉基-8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-甲脒基苯甲醛,采用通式反应法 C,获得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):3450-2910, 2968-2810, 2230, 1753, 1680, 1454, 1350, 1283, 1273, 1120, 1086, 1009; ¹HNMR: δ 10.22(br, 1H), 7.22(s, 1H), 7.28(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.80(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.21(m, 1H), 6.19(m, 1H), 6.19(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.81(m, 1H), 5.03(br, 1H), 4.85(d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.85(m, 1H), 3.67(m, 4H), 3.33(m, 2H), 3.27(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.02(s, 6H), 2.98(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90(m, 1H), 2.86(m, 4H), 2.63(d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.51(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16(d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.74(m, 2H), 1.52(dd, J = 3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.32(m, 2H), 1.08(s, 3H), 0.89(s, 3H)。

实施例 76. 7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 7-吗啉基-8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-二甲氨基苯甲醛,用通式反应法 C,得目标产物;IR(KBr, cm⁻¹):3100-2750, 1750, 1646, 1454, 1384, 1283, 1201, 1173, 1120, 1053, 1009; ¹HNMR: δ 7.62(s, 1H), 7.59(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.75(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.72(m, 1H), 6.31(m, 1H), 6.19(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.02(s, 1H), 4.85(d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.67(m, 4H), 3.33(m, 2H), 3.31(d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.02(d, 6H), 2.63(d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.86(m, 5H), 2.16(d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.74(m, 2H), 1.58(m, 1H), 1.52(dd, J = 3.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.32(m, 1H), 1.08(s, 3H), 0.89(s, 3H)。

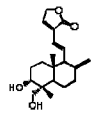
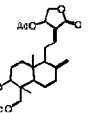
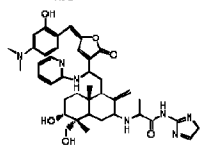
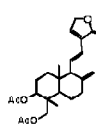
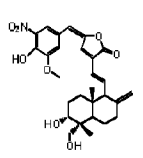
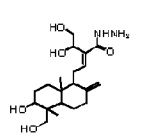
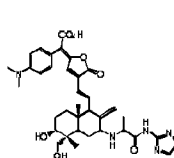
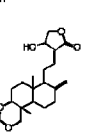
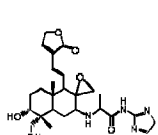
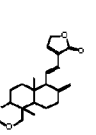
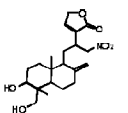
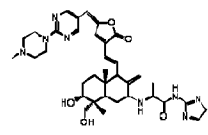
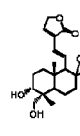
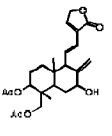
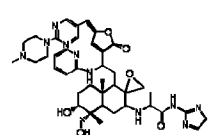
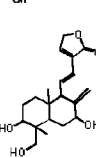
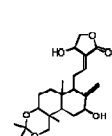
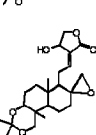
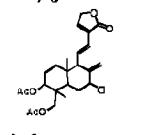
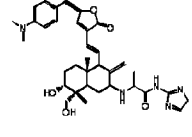
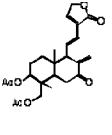
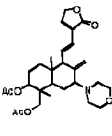
实施例 77. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(1H-咪唑-1-基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醛,采用通式反应法 C,获得目标化合物;IR(KBr,cm⁻¹):3700-2800, 1753, 1640, 1520, 1450, 1350, 1233, 1086; ¹HNMR: δ 7.61(s, 1H), 7.57(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47(d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.32(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17(d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 6.31(m, 1H), 6.24(s, 1H), 6.16(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.01(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14(q, J = 2.4 Hz, 1H), 3.85(d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.21(m, 1H), 2.97(s, 1H), 2.67(d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.51(d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.21(d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.78(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.52(m, 1H), 1.33(m, 2H), 1.09(s, 3H), 0.94(d, J = 4.2 Hz, 1H), 0.91(s, 3H)。

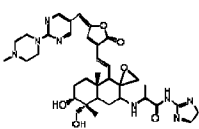
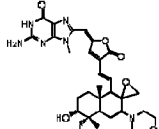
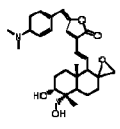
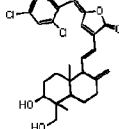
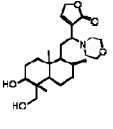
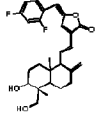
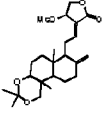
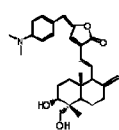
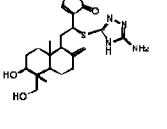
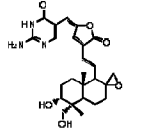
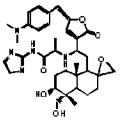
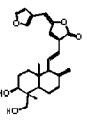
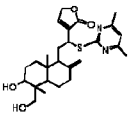
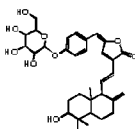
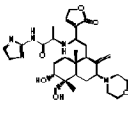
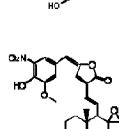
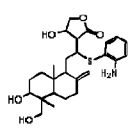
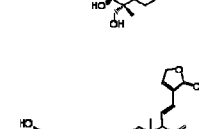
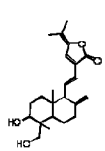
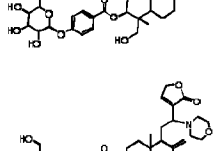
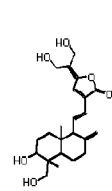
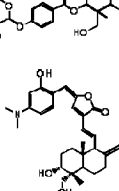
实施例 78. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 8-环氧乙烷基-14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-二甲氨基-2-羟基苯甲醛,采用通式反应法 C,获得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹):3369-3079, 3021, 2969, 2831, 1753, 1350, 1273, 1604, 1086; ¹HNMR: δ 7.61(s, 1H), 7.08(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31(m, 1H), 6.28(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 6.21(s, 1H), 6.16(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.01(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14(q, J = 2.4 Hz, 1H), 3.85(d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.21(m, 3H), 2.98(s, 6H), 2.97(s, 1H), 2.67(d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.51(d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.21(d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.78(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.52(m, 1H), 1.33(m, 2H), 1.09(s, 3H), 0.94(d, J = 4.2 Hz, 1H), 0.91(s, 3H)。

实施例 79. 11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(1H-咪唑-1-基)苯亚甲基)穿心莲内酯的制备: 反应试剂为 14-脱氧-11,12-去二氢穿心莲内酯和 4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醛,采用通式反应法 C 得目标产物;IR(KBr,cm⁻¹): 3414, 3082, 1763, 1640, 1606, 262, 1187, 1116, 1080, 1057; ¹HNMR: δ 7.59(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.76(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71(m, 2H), 7.65(m, 2H), 7.12(s, 1H), 6.85(m, 1H), 6.28(d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.08(s, 1H), 4.47(s, 1H), 4.43(s, 1H), 4.20(s, 1H), 3.84(d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.96(d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.98(s, 1H), 1.70(s, 1H), 1.63(m, 2H), 1.56(s, 2H), 1.36(m, 2H), 1.21(m, 2H), 1.09(s, 3H), 1.06(s, 1H), 0.92(s, 1H), 0.90(s, 3H)。

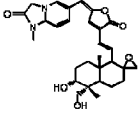
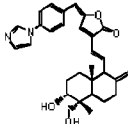
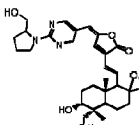
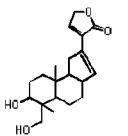
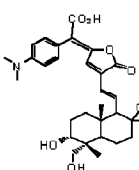
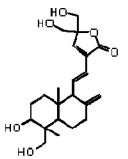
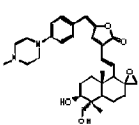
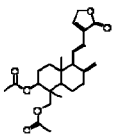
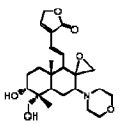
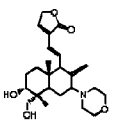
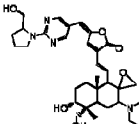
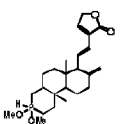
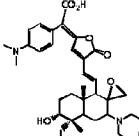
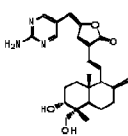
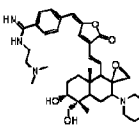
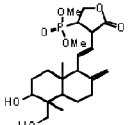
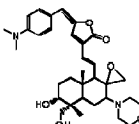
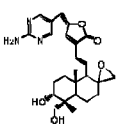
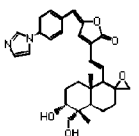
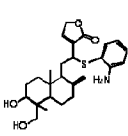
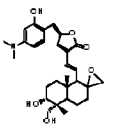
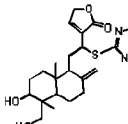
实施例 1-436 见表 1

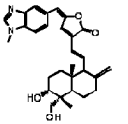
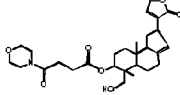
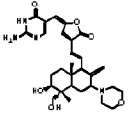
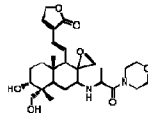
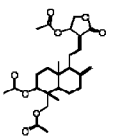
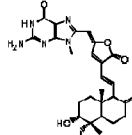
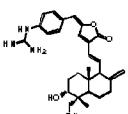
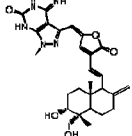
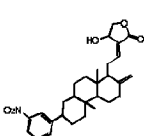
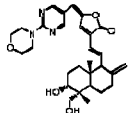
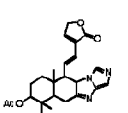
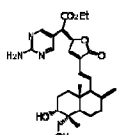
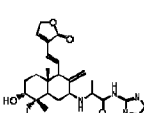
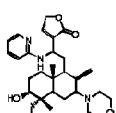
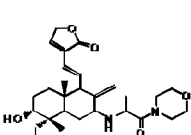
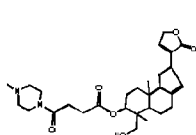
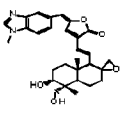
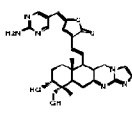
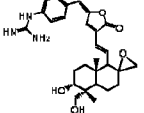
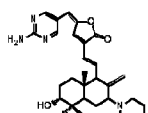
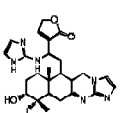
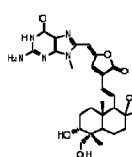
表 1 实施例 1-436

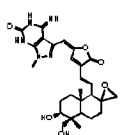
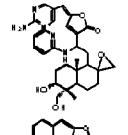
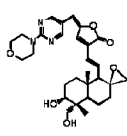
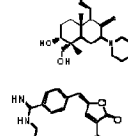
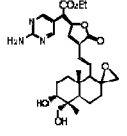
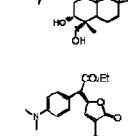
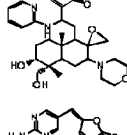
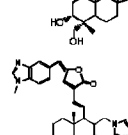
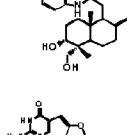
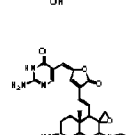
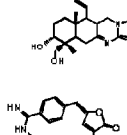
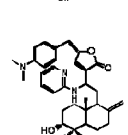
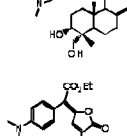
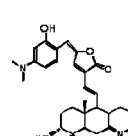
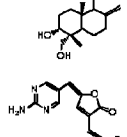
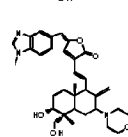
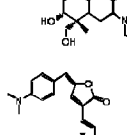
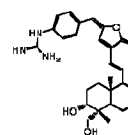
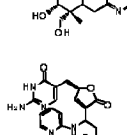
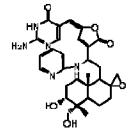
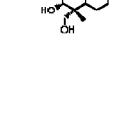
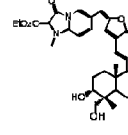
实施 例	化学结构	M ⁺ /e
1		332.20
2		476.24
3		725.39
4		416.22
5		511.22
6		382.25
7		659.33
8		390.24
9		500.26
10		372.23
11		393.22
12		672.37
13		348.19
14		432.21
15		782.42
16		348.19
17		406.24
18		406.24
19		450.18
20		615.34
21		430.20
22		501.27

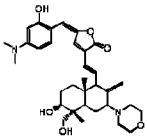
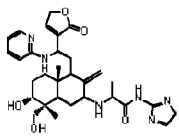
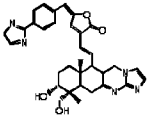
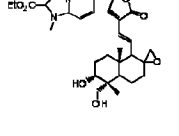
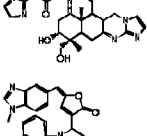
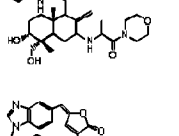
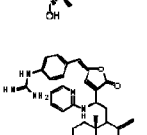
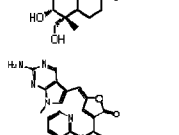
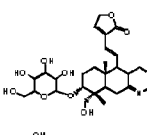
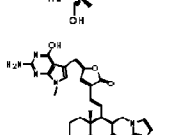
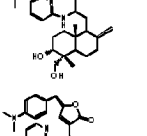
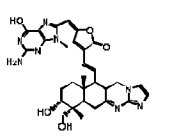
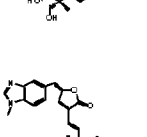
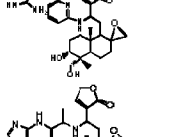
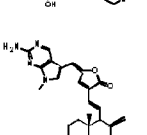
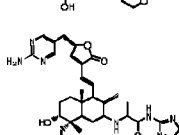
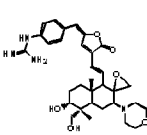
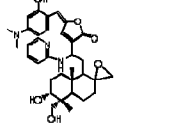
23		688.37	34		608.30
24		479.27	35		488.15
25		419.27	36		456.21
26		468.22	37		463.27
27		448.21	38		469.22
28		633.35	39		410.21
29		472.24	40		598.28
30		571.34	41		527.22
31		475.24	42		614.27
32		372.23	43		701.34
33		404.22	44		479.27

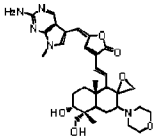
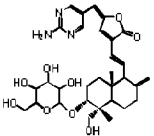
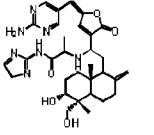
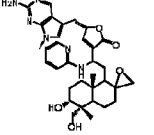
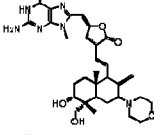
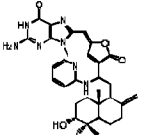
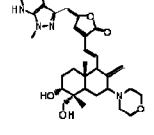
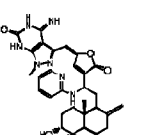
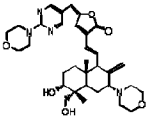
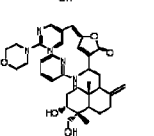
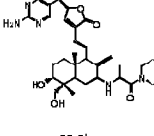
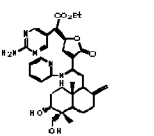
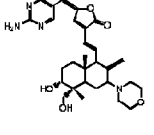
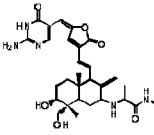
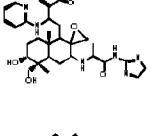
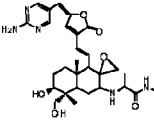
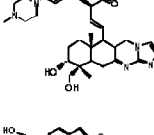
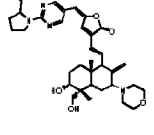
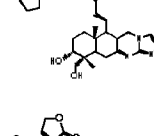
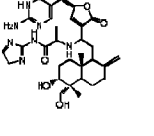
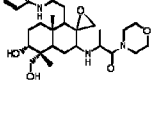
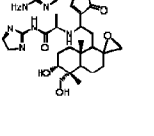
45		616.29	56		617.36
46		490.26	57		486.32
47		675.29	58		570.37
48		575.32	59		506.25
49		739.30	60		507.30
50		453.23	61		518.31
51		470.24	62		507.26
52		483.23	63		492.26
53		459.22	64		621.35
54		686.31	65		521.29
55		499.33	66		523.29
			67		580.31

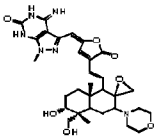
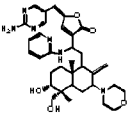
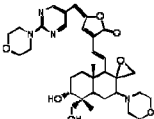
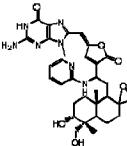
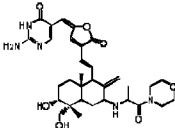
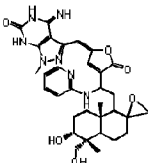
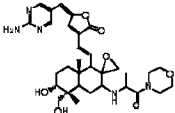
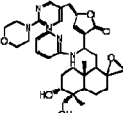
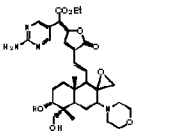
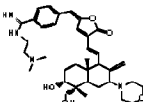
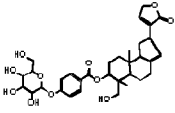
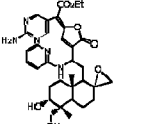
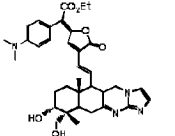
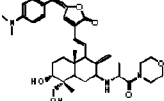
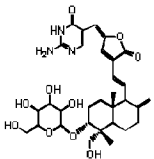
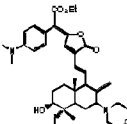
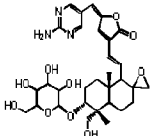
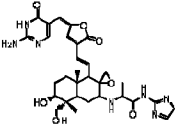
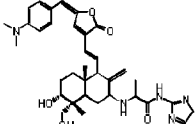
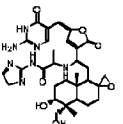
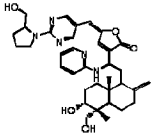
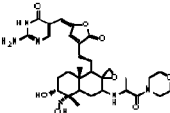
68		508.26	79		486.25
69		537.28	80		332.20
70		523.26	81		392.22
71		534.31	82		416.22
72		433.25	83		417.25
73		622.34	84		420.24
74		608.31	85		437.23
75		633.37	86		442.21
76		564.32	87		453.23
77		502.25	88		457.23
78		495.26	89		472.24

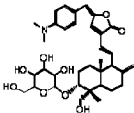
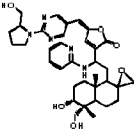
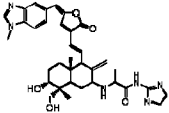
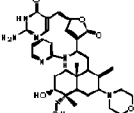
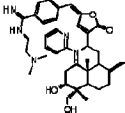
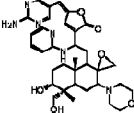
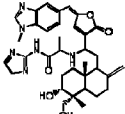
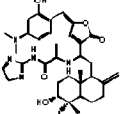
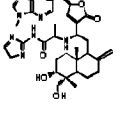
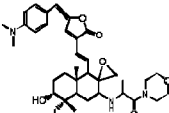
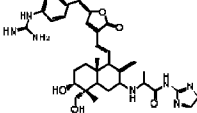
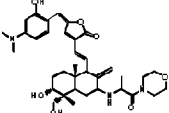
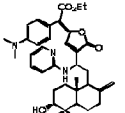
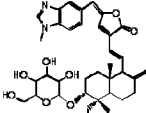
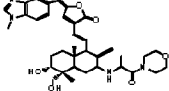
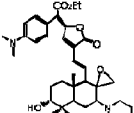
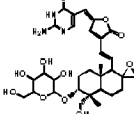
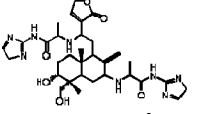
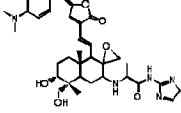
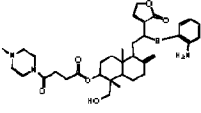
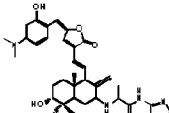
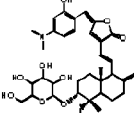
90		474.25	101		501.27
91		474.30	102		504.28
92		476.24	103		507.25
93		477.26	104		507.25
94		479.27	105		507.27
95		481.22	106		509.25
96		484.27	107		511.30
97		488.29	108		514.30
98		490.25	109		516.25
99		493.26	110		522.28
100		494.26	111		523.24

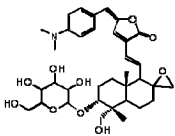
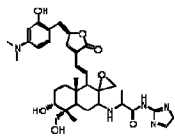
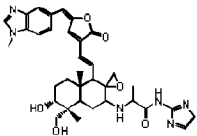
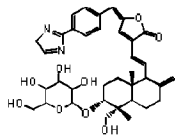
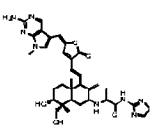
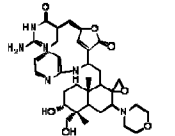
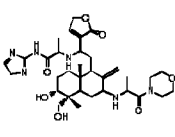
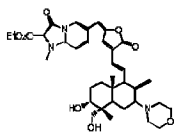
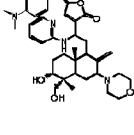
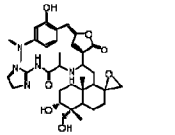
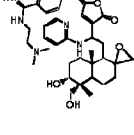
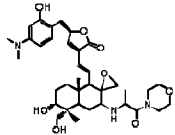
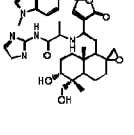
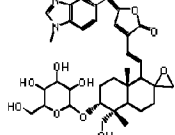
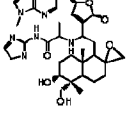
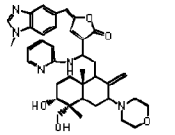
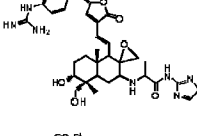
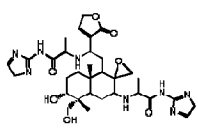
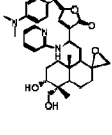
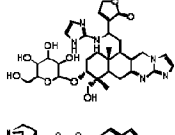
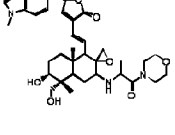
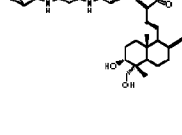
112		523.24	123		547.28
113		523.27	124		548.33
114		525.25	125		549.32
115		527.30	126		551.29
116		531.28	127		553.27
117		532.24	128		554.27
118		533.33	129		557.33
119		535.29	130		558.28
120		538.28	131		559.30
121		542.29	132		562.32
122		547.28	133		563.27
			134		564.28

135		564.32	146		578.32
136		565.27	147		580.28
137		565.30	148		582.34
138		568.30	149		584.30
139		571.32	150		584.31
140		573.27	151		585.27
141		573.32	152		586.27
142		573.32	153		587.31
143		575.30	154		587.33
144		575.31	155		589.30
145		578.31	156		589.32

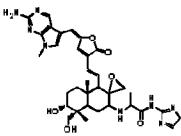
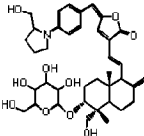
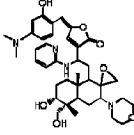
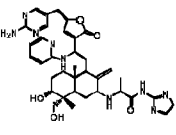
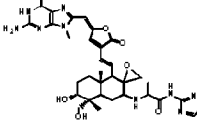
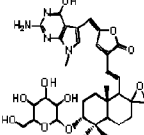
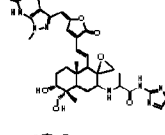
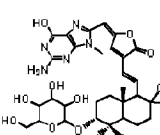
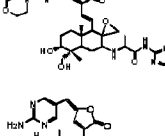
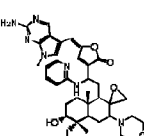
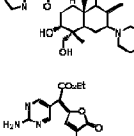
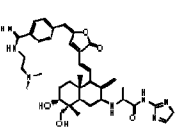
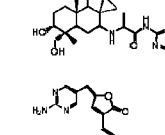
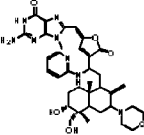
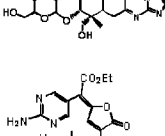
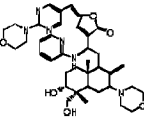
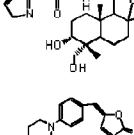
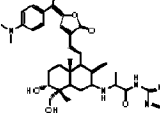
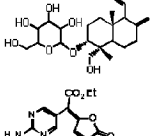
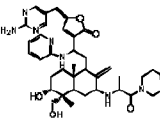
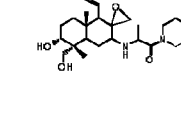
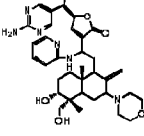
157		591.31	168		599.28
158		591.32	169		600.31
159		592.30	170		601.30
160		592.30	171		601.30
161		592.33	172		601.33
162		593.32	173		603.31
163		594.31	174		605.30
164		594.32	175		605.30
165		597.33	176		606.34
166		598.32	177		607.31
167		598.34	178		607.31

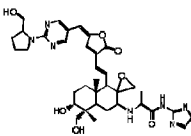
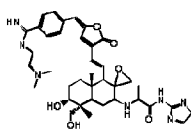
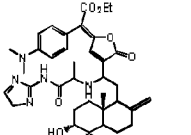
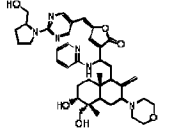
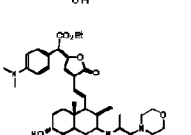
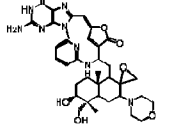
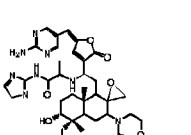
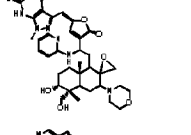
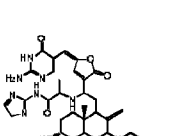
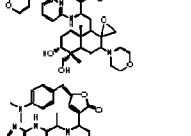
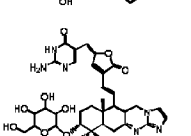
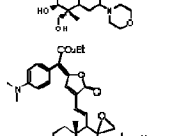
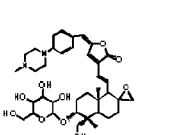
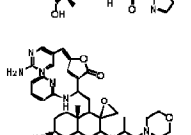
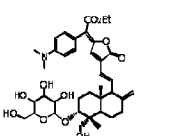
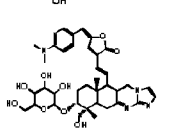
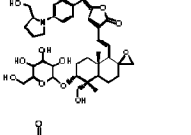
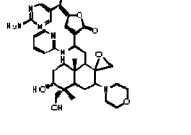
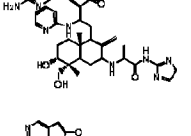
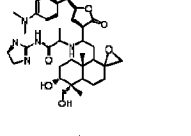
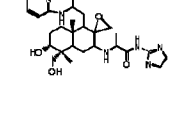
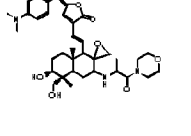
179		608.30	190		616.34
180		608.32	191		617.30
181		609.32	192		617.30
182		609.32	193		617.32
183		610.30	194		618.38
184		614.27	195		619.30
185		614.31	196		619.36
186		615.28	197		620.35
187		615.28	198		621.29
188		615.34	199		623.31
189		615.34	200		625.31

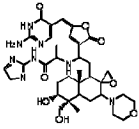
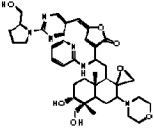
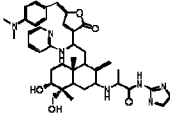
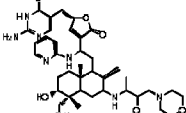
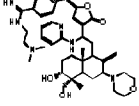
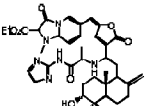
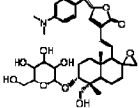
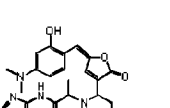
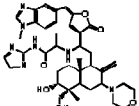
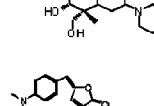
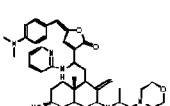
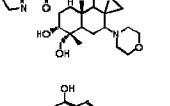
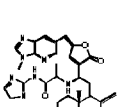
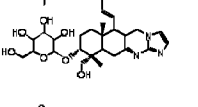
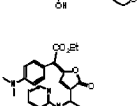
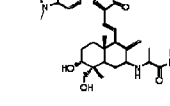
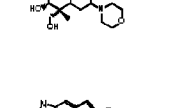
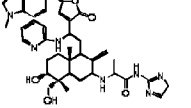
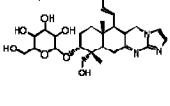
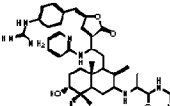
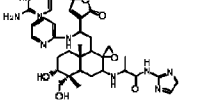
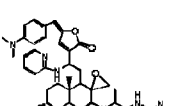
201		625.33	212		631.34
202		626.32	213		632.33
203		627.38	214		632.33
204		628.34	215		633.35
205		629.33	216		635.36
206		629.33	217		635.36
207		629.35	218		636.30
208		630.34	219		636.34
209		631.27	220		638.35
210		631.34	221		639.33
211		631.34	222		641.32

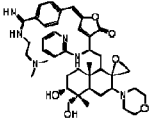
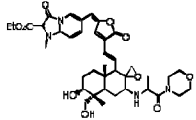
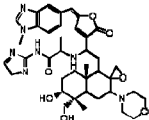
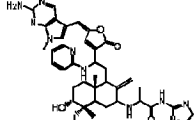
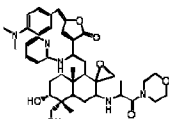
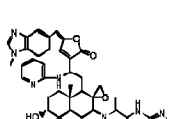
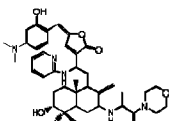
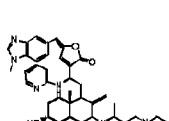
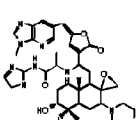
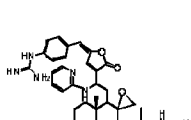
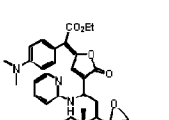
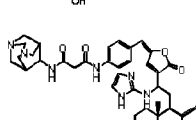
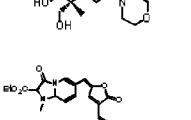
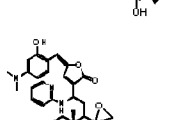
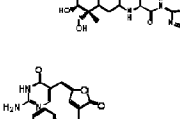
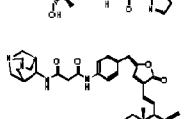
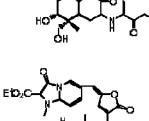
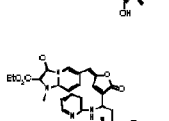
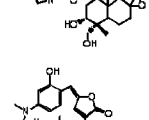
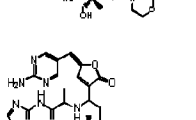
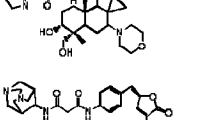
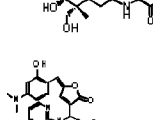
223		641.32	234		647.33
224		642.32	235		648.30
225		642.33	236		648.33
226		642.37	237		649.34
227		642.38	238		649.35
228		643.37	239		651.35
229		644.33	240		652.30
230		645.33	241		653.36
231		645.33	242		654.35
232		645.34	243		656.32
233		646.34	244		656.36

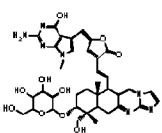
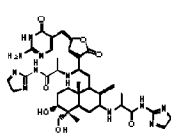
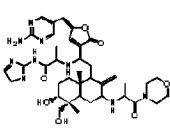
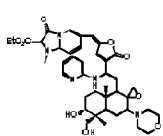
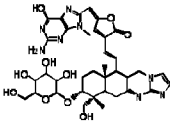
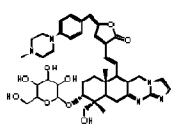
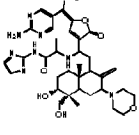
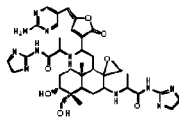
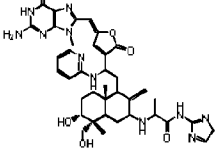
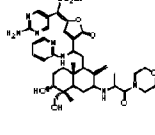
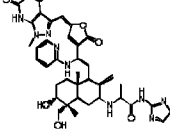
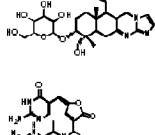
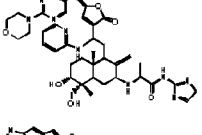
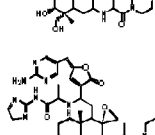
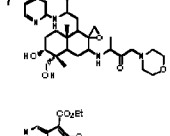
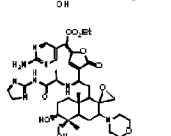
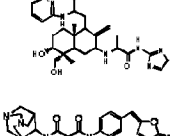
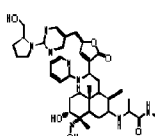
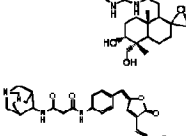
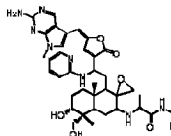
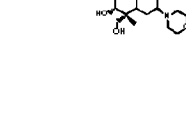
245		656.37	257		664.30
246		657.31	258		665.33
247		657.34	259		665.34
248		658.34	260		668.31
249		658.37	261		669.30
250		658.37	262		669.35
251		658.37	263		669.36
252		659.32	264		670.36
253		659.32	265		672.35
254		659.34	266		672.36
255		661.32	267		673.36
256		663.34	268		658.32

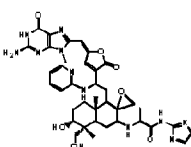
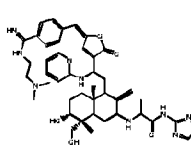
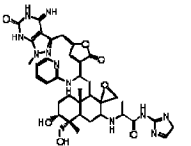
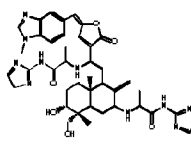
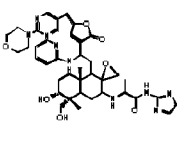
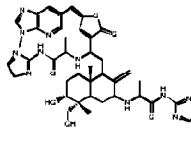
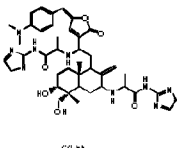
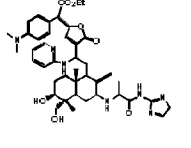
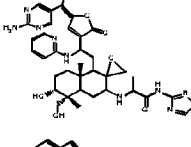
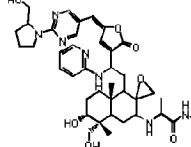
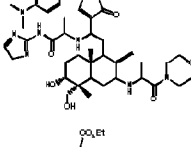
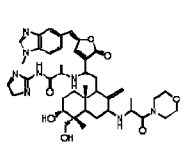
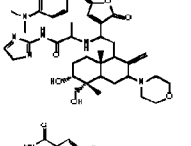
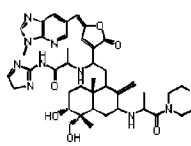
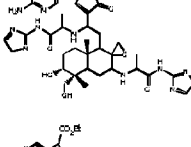
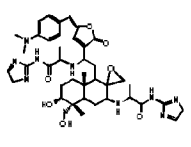
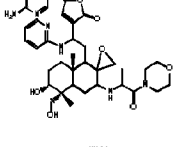
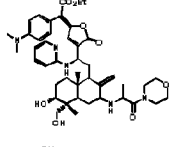
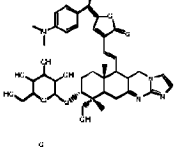
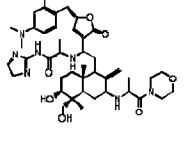
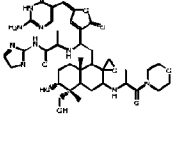
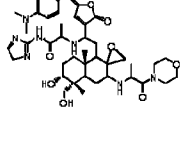
269		658.32	280		681.35
270		674.37	281		683.35
271		675.31	282		684.30
272		675.31	283		685.30
273		675.34	284		685.36
274		676.37	285		685.40
275		677.32	286		686.35
276		678.30	287		686.38
277		679.33	288		687.36
278		680.37	289		687.37
279		681.34	290		688.36

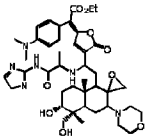
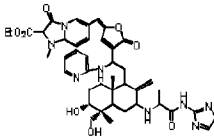
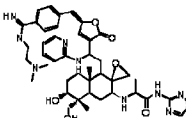
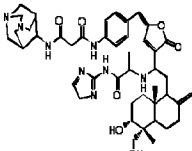
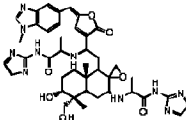
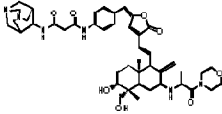
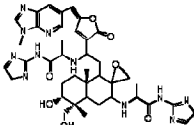
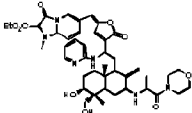
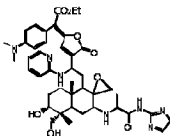
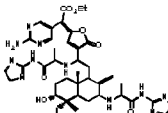
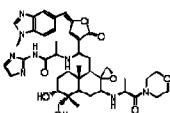
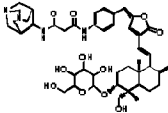
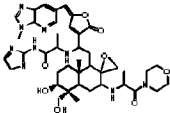
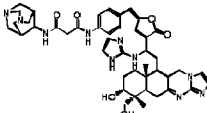
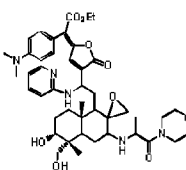
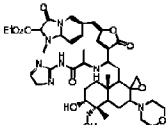
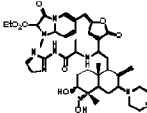
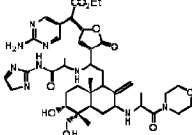
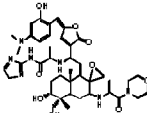
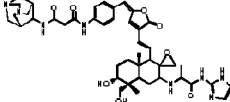
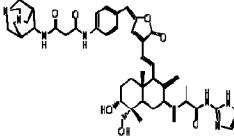
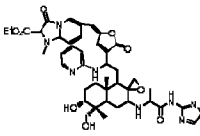
291		689.35	302		700.38
292		689.38	303		700.39
293		691.38	304		702.35
294		692.36	305		702.35
295		692.36	306		702.37
296		694.30	307		702.41
297		696.36	308		703.36
298		697.35	309		703.37
299		697.35	310		704.34
300		699.35	311		704.35
301		699.35	312		705.37
			313		707.38

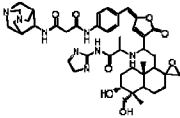
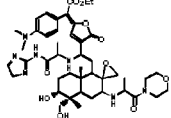
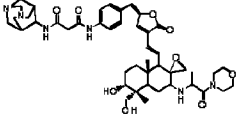
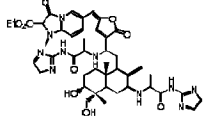
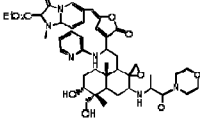
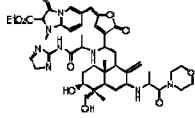
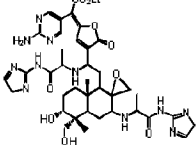
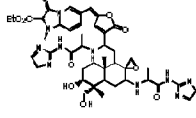
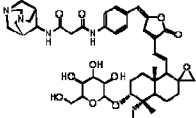
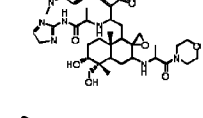
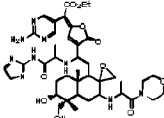
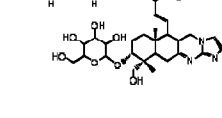
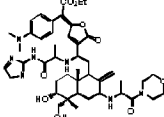
314		708.36	325		716.39
315		709.40	326		717.38
316		712.43	327		718.37
317		713.34	328		718.41
318		713.39	329		718.41
319		713.42	330		720.34
320		714.39	331		720.37
321		714.40	332		720.37
322		715.32	333		723.39
323		715.34	334		725.39
324		716.35	335		727.32

336		728.43	347		736.37
337		729.38	348		736.38
338		729.41	349		738.39
339		729.41	350		738.41
340		730.38	351		739.38
341		730.39	352		739.41
342		732.35	353		741.38
343		733.38	354		741.41
344		734.36	355		743.39
345		734.40	356		743.39
346		735.37	357		745.41

358		747.32	369		759.38
359		747.41	370		759.38
360		748.32	371		759.38
361		748.39	372		759.38
362		753.37	373		759.40
363		753.37	374		760.37
364		753.40	375		763.40
365		754.41	376		763.40
366		755.38	377		764.39
367		755.40	378		767.41
368		757.41	379		752.38

380		769.37	391		779.45
381		769.37	392		780.41
382		769.39	393		781.40
383		769.43	394		781.42
384		771.37	395		783.41
385		773.45	396		784.43
386		774.43	397		785.42
387		775.38	398		785.42
388		775.39	399		785.44
389		776.36	400		789.44
390		779.40	401		789.44

402		790.43	413		810.41
403		794.44	414		810.44
404		796.40	415		812.45
405		797.40	416		814.43
406		797.41	417		815.41
407		800.42	418		818.41
408		801.42	419		818.42
409		801.43	420		819.42
410		803.42	421		819.43
411		805.44	422		824.42
412		808.43	423		826.40

424		826.44	431		861.46
425		828.44	432		870.44
426		830.42	433		874.46
427		831.40	434		886.43
428		834.41	435		890.45
429		835.42	436		897.43
430		845.47			

实施例 437. 注射液 I (5 毫克/5 毫升) 的制备

实施例待测物 5.0 克, 乙醇 (95%) 600 毫升, 1,2 - 丙二醇 600 毫升和吐温(80)100 毫升溶解, 注射用水加至 5000 毫升的总量, 与 0.22 微米膜过滤器过滤的解决方案和 30 分钟消毒, 在 100℃ 获得 1000 注射 5 毫克 / 5 毫升的准备。

实施例 438. 注射液 II (8 毫克/5 毫升) 的制备

实施例待测物 8.0 克, 二甲基亚砷 50 毫升, 1,2 - 丙二醇 100 毫升和吐温 80, 100 毫升溶解, 注射用水加至 5000 毫升的总量, 解决方案与 0.22 微米膜过滤过滤和消毒 30 分钟, 在 100℃ 获得 1000 准备注射 8 毫克/ 5 毫升。

活性测定

实施例 439. 体外抗病毒实验

测试样品: 实施例 23, 35, 37, 38, 40, 41, 44, 45, 46, 50, 53, 55, 57, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 76, 77, 78, 79, 83, 95, 124 和 188

病毒株: 由美国过敏和感染病研究所提供

方法: 所测实施例, 分别稀释至 20 毫克/毫升 DMSO 中, 然后用含有 50 μ g/ml 的庆大霉素和 2% 胎牛血清(FBS) 的培养基 (MEM) 溶液, 按照 LOG10 倍数将 100 μ g/ml 浓度逐一稀释到 0.1 μ g/ml, 制成稀释液, 将不同稀释浓度的稀释液分别添加到含有 80-100% 融合细胞的 96 孔板中的 5 孔中。每个稀释度的三个孔加感染病毒, 其余两孔未受感染作为毒性对照。在 3-5 天培养期间内, 感染复数(MOI), 即感染时病毒与细胞数量的比值要尽可能的低, 以便获得最大的细胞病变效应(CPE), 取一个已知活性实施例作为阳性对照。当未经处理的病毒空白对照组达到最大的细胞病变效应(CPE)时, 每孔进行显微镜读取数据。然后用中性红染料染色约 2 小时, 然后除去每孔中上浮染料部分, 然后用柠檬酸:乙醇(50:50)索伦森缓冲液提取已被均匀染色部分, 然后用分光光度计测定光密度。用归一化法将病毒空白对照和测定数值光密度值转换为百分数(%), 经回归分析, 得出所测实施例最大的细胞病变半数抑制浓度 50%(EC50)。

测试结果: 体外抗病毒测试结果见表 2; 测试结果表明本发明的实施例具有广泛地的抗病毒活性, 实施例 37, 53, 57 和 83 分别对病毒 B、E 和 F 显示的 EC50 值为小于 1 微克/毫升; 实施例 23, 35, 38, 40, 41, 44, 45, 46, 50, 55, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 76, 77, 78, 79, 95, 124 和 188 显示分别对多种病毒的 EC50 值为小于 50 微克/毫升。

表 2. 体外抗病毒测试结果(EC50 值)

实施例	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
95	-	++	-	+	-	++	+	++	++	++	-	-	+	++	++
58	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	+	++	-
57	++	++	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	+	++	-	++
40	+	-	+	-	-	++	-	-	++	++	-	+	-	+	-
83	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
55	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	-	++	++	-	++
37	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
35	+	++	++	++	-	++	++	++	++	++	++	-	++	+	++
53	++	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	-	++	-	++	-
45	++	++	++	-	++	++	++	-	++	++	-	+	+	-	++
79	++	++	++	++	++	++	++	++	-	++	++	++	-	++	+
188	-	++	+	-	+	++	+	-	+	++	+	+	-	++	+
23	++	++	++	-	++	++	++	-	-	++	++	-	++	++	++
38	-	++	+	+	-	++	+	+	-	++	+	+	-	++	+
41	++	++	-	+	++	+	-	+	++	++	-	+	++	++	-
44	-	++	-	+	-	++	-	+	-	+	-	+	-	+	-
46	++	++	+	-	++	++	+	+	++	++	+	-	++	++	+
50	-	++	++	-	+	+	++	++	+	++	++	-	-	++	++
59	++	++	-	+	++	++	-	+	++	++	-	+	++	+	-
62	-	++	++	+	-	+	++	+	-	++	++	+	-	++	++
63	++	++	+	+	++	++	+	++	++	+	+	+	++	++	+
71	-	++	++	+	-	+	++	+	-	++	++	+	-	+	++
65	++	++	-	+	++	++	+	-	+	++	-	-	++	++	-
66	+	++	++	-	+	+	++	+	+	-	++	++	+	+	++

68	-	++	++	-	-	++	++	-	-	++	++	-	-	++	++
69	++	++	-	+	++	++	-	+	++	++	-	+	++	+	-
70	-	++	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	++	+
124	++	++	++	+	++	++	++	+	++	++	++	+	++	++	++
76	-	++	-	+	+	++	-	+	-	+	-	+	+	+	-
77	++	++	+	-	++	+	-	+	+	++	-	+	++	++	-
78	+	++	+	+	+	++	+	-	+	++	+	-	+	++	+

注：所有空白对照为二甲亚砜；所有实施例的 EC₅₀ 浓度范围：0.1~100 微克/毫升；-为浓度大于 100 微克/毫升，+为浓度小于 100 微克/毫升，++为浓度小于 50 微克/毫升，+++为浓度小于 1 微克/毫升；

A：登革热病毒,II 型,New Guinea C; B: Entovirus-71 病毒,Tainan/4643/98; C: 日本脑炎病毒,SA-14/V1; D: 呼吸道合胞病毒,A2; E: 裂谷热病毒,MP-12; F: SARS 冠状病毒,Urbani; G: 风疹病毒,TO-336.; H: 流感 A 病毒, H₁N₁, California/07/2009; I: 乙型肝炎病毒,ayw₁; J: 丙型肝炎病毒 CON₁; K: 人类副流感病毒 I, H5N1; L: 单纯疱疹病毒,II; M: 人类乳头状瘤病,VIII; N: 单纯疱疹病毒,II; O: HIV-1 病毒,B; P: 人类鼻病毒,C; Q: 人类疱疹病毒,II;

实施例 440. 体内抗肿瘤实验

测试样品：实施例 1, 6, 11, 14, 22, 25, 31, 35, 36, 37, 39, 40, 45, 46, 55, 57, 58, 71, 76, 95, 108, 124, 184, 188, 210 和 246。

试验动物：昆明种健康小鼠，体重 19~21g，雌雄各半分组，每组 16 只，其它组单性别使用，由北京军事医学科学院药物研究所动物中心提供。

瘤株：小鼠肉瘤 S₁₈₀ 为腹水型传代，来源于北京军事医学科学院药物研究所。

肿瘤动物模型的制备：无菌吸取生长 7 天的肉瘤 S₁₈₀ 传代小鼠腹水，用生理盐水分别稀释成密度为 4×10^7 cell/ml⁻¹ 的肿瘤细胞悬液，每只小鼠 0.2 ml 接种于右前肢腋窝皮下，接种后 7 天，在造模小鼠右腋下长出大小较为一致的肿瘤，即为造模成功，为保证接种细胞的活力，实验过程中，将细胞悬液置于含冰的烧杯中，整个造模过程于 230 分钟内完成。

方法：将接种后 24 h 的小鼠随机分组，模型对照组和阳性药对照组，环磷酰胺 (CTX) 25mg/kg，各组动物每日给药 1 次，连续给药 7 天，停药次日处死瘤鼠，剥取瘤块，称量小鼠及瘤块重量，计算抑瘤率及体重变化。

结果：与空白组比较 $p < 0.05$ 为有显著性差异，因此具有明显抗肿瘤活性的是实施例 6, 31, 36 和 124, $p < 0.00$ 为有更显著性差异,上述实验数据表明：实施例 71, 188, 210, 108, 39, 1, 11 和 57 与对照组相比，具有非常显著差异，试验结果见表 3。

表 3 对肉瘤 S₁₈₀ 生长的抑制作用 ($\bar{X} \pm SD$, n = 16)

实施例	给药途径	给药剂量 (mg/kg)	瘤重 (g)	抑瘤率(%)	P 值(<)
生理盐水	iv	50	1.25±0.31	-	-
环磷酰胺	iv	15	0.48±0.19	54.16	0.00**
22	iv	12.5	34.29±3.88	21.03	0.88
14	iv	50	34.27±2.05	23.18	0.71
95	ip	100	25.52±1.72	16.19	0.12
58	ip	25	24.67±1.67	11.13	0.06
57	ip	200	23.58±1.20	40.96	0.00**
55	ip	200	25.56±3.28	11.15	0.1

40	ip	400	26.87±1.47	15	0.2
35	ip	100	27.74±2.40	40.08	0.00**
37	ip	300	28.37±1.62	17.87	0.09
36	ip	200	28.18±2.02	20.82	0.05
39	ip	100	25.98±1.02	9.45	0.00**
1	iv	15	0.64±0.69	44.93	0.00**
11	iv	20	0.49±0.36	58.33	0.00**
45	iv	15	1.36±0.79	-16.03	-
108	ip	200	0.97±0.27	47.57	0.00**
31	ip	400	1.36±0.46	26.49	0.01*
6	iv	100	1.36±0.82	44.32	0.01*
246	iv	30	1.25±0.44	26.03	0.1
184	iv	200	0.81±0.47	15.21	0.15
25	iv	50	0.83±0.24	10.21	0.15
188	ip	50	0.72±0.34	42.4	0.00**
210	ip	100	0.72±0.32	42.4	0.00**
46	ip	70	0.92±0.37	26.4	0.07
71	ip	150	0.54±0.11	51.8	0.00**
124	ip	100	0.84±0.38	32.8	0.03
76	ip	100	0.81±0.71	16.8	0.15

注: 空白对照: 生理盐水; 阳性对照: 环磷酰胺; 溶剂: 二甲基亚砜; 剂量范围: 4-100 毫克/公斤; $P < 0.01$: 相对于对照组显著差异; ** $P < 0.001$, 与对照组相比, 差异是非常显著, 抑制率超过 40% 的样本有统计学显著优于对照组。

I

所述 C₃₋₁₄ 烷基环基、C₃₋₁₄ 芳环基、C₃₋₁₄ 杂环基和 C₃₋₁₄ 杂环基是选至,但不局限于:吡啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环辛烷基、氮杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、氮丙啶基、氮杂环丁二烯基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、苯并噻唑基、苯并四唑基、苯并异噻基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并-1H-四唑基、苯并-2H-四唑基、苯并-3H-四唑基、苯并-4H-四唑基、苯并-5H-四唑基、苯并噻吩基、苯并呋基、苯并二氮杂基、呋唑基、呋啉基、噻唑基、呋唑基、呋啉基、苯并二氮吡喃基、苯并呋喃基、香豆素基、

十氢喹啉基、4H-吡啶基、1,4-二氧己环基、2,6-二氢-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢硫代吡喃基、呋呋基、六氢氮杂庚烷基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、吡唑基、异吡啶基、异喹啉基烷基咪唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、1H-吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、吡嗪基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异喹啉基、1,2-异恶唑基、1,3-异恶唑基、异恶唑基、异苯并二氢吡喃基、异二氢吡啶基、异噻唑基、异恶唑基、异喹啉基、亚甲二氧苯基、亚甲二氧苯基、吗啉基、蔡啶基、环氧丙烷基、恶二唑基、恶唑基、唑啉基、八氢异喹啉基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、唑烷基、四氢呋喃基、环氧乙基、环氧乙烷基、氧丙环基、氧杂环丁烷基、环氧己烷基、氧杂环庚烷基、唑啉基、吡唑基、2(1H)嘧啶酮基、嘧啶基、环硫乙烷基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪、吩恶噻基、吩恶噻基、2,3-二氮杂蔡基、嘧啶基、2H-吡咯基、吡啶-2-酮基、嘧啶基、嘧啶基、4-嘧啶基、胡椒基、螺啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑基、吡嗪基、吡唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑基、唑啉基、吡唑基、吡咯基、吡喃基、吡嗪基、吡咯烷基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、奎宁环基、喹啉 2(1H)酮基、喹啉基、噻二唑基、6H-1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、硫代吗啉基、噻吩基、硫代吗啉基、硫杂丙烷基、硫杂环基、噻丁环基、四氢噻吩基、噻吩基、硫化环戊烷基、塞喃基、塞庚环基、硫杂卓基、噻唑基、苯并噻吩基、2,4,6-三羟基嘌呤基、1,2-噻唑基、1,3-噻唑基和占吨基;

其中 A 环,包括上述表示杂芳基,以及二氢和四氢类似物,是未取代的或任选取代的 1, 2 或 3 个相同或不同的取代基,每个取代基选至于,但不限于:氢、-OH、-OR、-SH、-SR、-O、-NO₂、-NH₂、-NH、-NR、-NRR、-CF₃、-CN、-C(O)、-NHC(O)、-NRC(O)、-C(O)NH、-C(O)NR、-NHSO₂、-NRSO₂、-SO₂NH、-SO₂NR、-C(O)R、-CO₂、-C(NH)NH、和 -C(NH)NR, 其中 R 选至于: -C₁₋₆烷基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、COC₁₋₆烷基、苯基、-CH₂苯基、杂烷基和杂芳基、氧基、-(CH₂)₀₋₃OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基、卤素、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、-C₃₋₇环烷基、苯基、CH₂苯基、杂芳基和-CH₂杂芳基;

R^a, R^b and R^c 为相同或不同选至,但不局限于:氢、卤素、-C、-S、-O、-NH、-NR、-NRR、-NHC(O)、-NRC(O)、-NHSO₂、-NRSO₂、-SO₂NH、-SO₂NR、-C(O)、-C(O)NH、-C(O)NR、-C(O)R、-CO₂、-C(O)H、-C(O)NH₂、-CO₂H、-C(NH)NH、-C(NH)NR、-C(S)、-C(S)NH、-C(S)NR、-C(S)R、-C(NH)NH、和 -C(NH)NR, 其中 R 为选至,但不局限于: -C₁₋₆烷基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、COC₁₋₆烷基、苯基、-CH₂苯基、杂烷基和杂芳基; m 为 0、1、2、3 或 4; p 为 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述的一种新的穿心莲内酯衍生物和类似物选至于实例,但不局限于所选实例,是:立体异构体、异构体、制药可接受的盐、无机酸盐、有机酸盐、有机碱盐、复盐、前药或溶剂化物及其在制药可接受的赋形剂或载体;此外,包括为增加溶解度所加入的酸或碱或因其他原因加入制药可接受的可接受的碱,包括氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺、三甲胺、三羟甲基氨基甲烷和类似物质;氢氧化铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺甲胺、三(羟甲基)氨基甲烷以及碱金属、碱土金属、钠、钾、锂、镁、钙和钡;药学上可接受的酸、如醋酸、丙烯酸、己二酸、褐藻酸、链烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、延胡索酸、葡萄糖酸、对苯二酚硫酸钾、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、草酸、3-溴苯甲磺酸、丙酸、甲磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、巯基乙酸、甲磺酸、尿酸、多质子酸、链烷磺酸、甲酸、富马酸、盐酸、氢溴酸、碘化氢、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸以及这些酸所形成的制药可接受的盐。

3. 根据权利要求 1 所述的一种新的穿心莲内酯衍生物和类似物的制备方法:在有机碱、无机碱、分子筛或氧化铝催化剂的作用下,对穿心莲内酯衍生物或类似物的 7,12 或和 15 位进行修饰,催化形成 C-C 键、C-O 键、C-S 键、C-N 键或 C-P 键,反应温度控制在室温至 180 °C 条件下,采用下列试剂中的一种为溶剂,选自

四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙氧、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、甲苯、乙醇或甲醇；引入含有取代基的或不含有取代基的脂环基、芳环基、脂杂环基、芳杂环基，制备成心莲内酯衍生物或类似物；此外，本发明组成引入酸或碱基增大了其制备工艺的溶解度、简便、稳定性增强或因其他原因，制药可接受的碱基的例子包括：氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、铝硅酸盐、硅酸铝、镁、氢氧化铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙胺、三甲胺和三羟甲基氨基甲烷；与制药可接受的可与碱基成盐的酸，如盐酸、氢溴酸、碘化氢、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸、醋酸、丙烯酸、己二酸、褐藻酸、烷基磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、延胡索酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸；多元酸的盐类，如磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠；当该碱基是盐、阳离子可以是任何制药可接受的阳离子如铵、碱金属、碱土金属钠、钾、锂、镁、钙和铵。

4. 根据权利要求 1 所述的一种新的穿心莲内酯衍生物和类似物或可药用盐的应用治疗，预防或减缓病毒、癌症、细菌、真菌和其他疾病的进展，包括炎症、炎症性疾病和免疫系统疾病，病毒、癌症、细菌和真菌，其实例选至于，但不局限于所选实例的单独或与已知药品联合用药，用药剂量在 0.02 毫克/公斤-2.0 克/公斤（静脉注射，肌肉注射，口服，外用或其它给药途径）采用各种方法所治疗和抑制的病毒选至于，但不局限于：托加病毒、逆转录病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、手足口病毒、EB 病毒、人类巨细胞病毒、人类疱疹病毒 8 型、人类乳头状瘤病毒、BK 病毒、JC 病毒、天花病毒、人类 II 型博卡病毒、细小病毒、人类星状病毒、诺瓦克病毒、柯萨奇病毒、肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、脊髓灰质炎病毒、鼻病毒、急性呼吸道综合征病毒、黄热病病毒、登革热病毒、西尼罗河病毒、风疹病毒、戊型肝炎病毒、B19 病毒、人类免疫缺陷病毒、流感病毒、胡宁病毒、拉沙病毒、萨比亚病毒、克里米亚病毒、刚果出血热病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、人类偏肺病毒、狂犬病毒和丁型肝炎轮状病毒；此外，本发明可有效抑制病毒复制，治疗病毒感染及由 DNA 病毒引起的感染，这类病毒如单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、乳头多瘤空泡、水痘带状疱疹病毒、EB 病毒；由 RNA 病毒引起的感染，这类病毒如外衣病毒或逆转录病毒、治疗有 HTLV- I 和 II 引起的感染、治疗由慢病毒引起的感染、治疗由 HIV-1 和 HIV-2 引起的感染。

5. 根据权利要求 1 所述的一种新的穿心莲内酯衍生物和类似物或可药用盐的应用治疗，预防或减缓疾病病毒、细菌、真菌和其他感染进展，包括炎症、炎症性疾病和免疫系统综合征，这些疾病由病毒感染呼吸道、尿道、皮肤、软组织、骨和关节、腹部、盆腔或心内膜所致免疫系统综合征疾病，所述疾病选至，但不局限于：艾滋病、与艾滋病、艾滋病相关的恶性肿瘤的皮肤损伤、甲病毒引起脑炎、节肢动物传播的病毒性脑炎、玻利维亚出血热、禽流感病毒感染、柯萨奇病毒感染、巨细胞病毒感染克里米亚、刚果出血热、登革热、东部马脑炎、感染埃博拉病毒感染、埃可病毒感染、EB 病毒感染、病毒相关恶性肿瘤、丝状病毒感染、黄病毒感染、德国麻疹、出血热、肾综合征、疱疹病毒感染、单纯疱疹病毒感染、带状疱疹病毒感染、人类乳头状瘤病毒感染、子宫颈癌的人类乳头状瘤病毒感染、日本脑炎、卡波济氏肉瘤、朝鲜出血热、拉沙热、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎、传染性软疣、墨累河谷脑炎、诺沃克病毒有关的腹泻、鄂木斯克出血热、正粘病毒感染、副流感病毒感染、副粘病毒感染、细小病毒 B19 感染、小核糖核酸病毒感染、轮状病毒腹泻、痘病毒感染、狂犬病、呼吸道病毒感染、麻疹、天花、圣路易斯脑炎、蜱传脑炎、天花、委内瑞拉马脑炎、病毒性出血热、白血病和淋巴瘤的病毒感染、西部马脑炎、西尼罗河病毒病败血症、感染性心内膜炎、腺病毒血清型 14、T 细胞白血病、淋巴瘤、丝状病毒、亚天花、安第斯山脉的病毒感染、阿根廷出血热、星状病毒感染、禽脑脊髓炎病毒感染、禽流感病毒感染、禽流感染、禽流感的肺病毒感染、迪布焦埃博拉病毒感染、昌迪普尔病毒感染、奎瓦病毒感染、德尔日的病、博尔纳病、博恩霍尔姆疾病、牛腺病毒感染、

冠状病毒的感染、牛流行发热、牛疹病毒感染 4、牛细小病毒感染、牛病毒性腹泻、巴西出血热、支气管炎病毒感染、猫流感、宫颈上皮内瘤样病变病毒感染、鸡传染性贫血病毒感染、水痘、普通感冒、牛痘、柯萨奇病毒感染、蟋蟀麻痹病毒感染、巨细胞病毒感染、巨细胞病毒性结肠炎、巨细胞病毒性视网膜炎、埃博拉病毒感染、疫情关节炎、疣状表皮发育不良、猫白血病毒病毒感染、丝状病毒感染、手足口疾病、生殖器疣、感染汉坦、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、生殖器疱疹、单纯疱疹、带状疱疹、疹病毒性脑炎、疹病毒性脑膜炎、疱疹性角结膜炎、HPV 阳性口咽癌、人类巨细胞病毒感染、人类呼吸道合胞病毒感染、传染性单核细胞增多症、传染性胰脏坏死、锦鲤疱疹病毒感染、库京病毒感染、喉乳头状瘤、白血病、单核细胞增多症、腮腺炎、流行性乙型脑炎病毒感染、多发性粘液瘤、细小病毒 B19 的足底疣、猪腺病毒感染、统淋巴瘤、视网膜坏死、风疹全脑炎、兔出血性疾病、罗斯河热、轮状病毒感染、舒普乳头状瘤病毒感染、猴泡沫病毒感染、苏丹病毒感染、猪水泡病、热带痉挛性截瘫、水痘带状疱疹病毒感染、委内瑞拉出血热、扁平疣、病毒性关节炎、病毒性关节炎、病毒性出血性败血症、病毒辛农布雷、土拨鼠肝炎病毒感染、病毒黄热病、腺病毒引起的人畜共患的病毒感染、艾普斯坦-巴尔二氏病毒感染、博卡病毒感染、利贝迈斯特病毒感染、卢约病毒感染、马尔堡病毒感染、马尔堡病毒病、马亚罗病毒病、猴痘、单股反链病毒、流行性肾病、奥罗普切病毒发烧、致植物退化病毒感染、夸尔亚病毒、兔出血性疾病、莱斯顿埃波拉病毒感染、莱斯顿病毒感染、鼻病毒感染、罗西奥病毒性脑炎、蔷薇疹感染、苏丹埃波拉病毒感染、塔伊森林埃波拉病毒感染、土耳其冠状病毒感染和土耳其火鸡痘病毒性感染。

6. 根据权利要求 1 所述的一种新的穿心莲内酯衍生物和类似物或可药用盐的应用, 包括与其它治疗剂配伍联合用药, 至少一种或多种组合已知的抗病毒剂或抗炎剂与穿心莲内酯衍生物或类似物或可药用盐配伍一起施用, 选自, 但不局限于: 胞苷类似物、尿苷模拟、腺苷模拟、鸟苷类似物、胸苷类似物或肌苷类似物的一种(但不局限于以下治疗剂)、包括: 脱氧胞苷 2',3'-双脱氧胞苷、2'-碳环 3'-马帝德-氢化胞苷的、2',3'-脱氢-2',3'-双脱氧胞苷氨基酸、2',3'-脱氢-2',3'-脱氧-5-甲基胞苷、氟-2',3'-双脱氧胞苷、3-(4-羟基-1',2'-丁二烯)胞嘧啶、3'-叠氮 2',3'-脱氧-5-甲基胞嘧啶、3'-叠氮-2',3'-脱氧-5-甲基胞嘧啶、3'-叠氮-2',3'-脱氧-5-甲基-胞嘧啶、3'-叠氮-2',3'-双脱氧胞苷、3'-叠氮-2',3'-双脱氧-5-氟胞嘧啶、2',3'-脱氧-2',3'-双去氢胞苷、 β -L-5-氟-2',3'-脱氧-2',3'-二脱氢拉米呋啶、阿立他滨、恩曲他滨、阿立他滨、脱氧-5-甲基尿苷、3'-叠氮-2',3'-脱氧-5-氯尿嘧啶核苷、3'-叠氮-2',3'-脱氧-5-乙基尿苷、3'-叠氮-2',3'-氟 3'-二脱氧尿苷、2',3'-脱氧-5-溴尿苷、3'-氟-2',3'-脱氧-5-乙基尿苷、3'-叠氮-2',3'-脱氧-5-溴尿苷、3'-叠氮-2',3'-二脱氧尿苷、3'-氟-2',3'-脱氧-5-氯尿苷、3'-氟-2',3'-二脱氧尿苷、2',3'-脱氧-3'-叠氮尿苷、2,3'-二脱氧-3'-3'-氟-5-氯尿苷、2,3'-二脱氧腺苷、2',3'-脱氧-2'-氟-ARA-腺苷、2-氯脱氧腺苷、9-(4-羟基-1',2'-丁二烯)腺嘌呤、9-(2-磷酸甲氧乙基)腺嘌呤、2',3'-脱氢-2'-3'-二脱氧腺苷、二脱氧腺苷、5-甲基-2',3'-二脱氧腺苷、3'-氟-2',3'-二脱氧腺苷、2,3'-二脱氧-2',3'-脱氢的 N6-(O-甲基)腺苷、2',3'-二脱氧-2',3'-脱氢-N6-(2-甲基)腺苷、2',3'-双脱氧-3'-氟腺苷、2,3'-双脱氧鸟苷、2',3'-二去氢鸟苷、3'-叠氮-3'-脱氧鸟苷、3'-氟-2',3'-双脱氧鸟苷、双脱氧鸟苷、3'-叠氮-2',3'-双脱氧鸟苷、3'-氟-2',3'-双脱氧鸟苷、2,3'-双脱氧-3'-叠氮鸟苷、3'-脱氧胸苷、2',3'-双脱氧胸苷、2',3'-双脱氧胸苷、3'-叠氮-3'-脱氧胸苷、3'-氟-3'-脱氧胸苷、3'-氟-2',3'-双脱氧胸苷、3'-脱氧-2',3'-双脱氧胸苷、2',3'-脱氢-2',3'-双脱氧胸苷、2',3'-双脱氧肌苷、2,6-二胺嘌呤、2',3'-二去氧核糖苷、2,6-二氨基-3'-叠氮-2',3'-二去氧核糖苷、2,6-氨基嘌呤、3'-氟-2',3'-二去氧核糖苷、3-磷酸甲氧乙基-2,6-二氨基-2,6-二氨基嘌呤、-2',3'-二去氧核糖苷、叠氮-2',3'-脱氧-二氨基嘌呤、3'-氟-2',3'-双脱氧二氨基嘌呤、2',3'-二脱氧-3'-氟-2,6-二氨基腺嘌呤核苷、阿巴卡韦、阿昔洛韦阿昔洛韦、阿德福韦、阿洛韦定、金刚烷胺、双链聚核糖核苷酸、阿比朵尔、安普那韦、阿扎那韦、阿托伐他汀钙、波普瑞韦、西多福韦、双汰芝、阿糖胞苷、地瑞那韦的、地拉韦啉、地达诺新、地昔洛韦、去羟肌苷、替诺福韦、二十二醇、依度尿苷、依非韦伦、恩夫韦、恩替卡韦、进入抑制剂、艾夫他滨、恩曲他滨、泛昔洛韦、福米韦生、福沙那伟、膦甲酸钠、膦乙醇、融合抑制剂、更昔洛韦、伊巴他滨、异丙肌苷、疱疹净、咪喹莫特、茚肌苷、

奥斯他韦、喷昔洛韦、帕拉米韦、金刚乙胺、利巴韦林、利托那韦、沙奎那韦、司他夫定、替诺福韦、替诺福韦、地西他滨、非阿尿苷、碘苷、膦甲酸钠、洛布卡韦、索立夫定、曲氟胸苷、曲金刚烷、利巴韦林、司他夫定、替拉那韦、三协唯、恩曲他滨替诺福韦、万乃洛韦、缬更昔洛韦、马拉维若、阿糖腺苷、他立韦林、扎西他滨、扎那米韦、齐多夫定、增强协同剂、整合酶抑制剂、III 型干扰素、干扰素 II 型、I 型干扰素、干扰素、洛匹那韦、洛韦胺、马拉韦罗、吗啉胍、甲吡喃、奈非那韦、奈韦拉平、聚乙二醇干扰素 α -2a、普可那利、逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂和拉替拉韦。

7. 根据权利要求 1 所述的一种新的穿心莲内酯衍生物和类似物或可药用盐的应用治疗, 预防或减缓癌症和其他感染进展, 所述疾病选自, 但不局限于: 多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、星形细胞瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性髓细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、血液癌症低脑癌、头部和颈部癌症、肺癌、乳腺癌、生殖系统的癌症、消化系统癌症、胰腺癌上消化道癌症、结肠癌、直肠癌、膀胱癌、肾细胞癌、前列腺癌、口腔和咽部的癌症、呼吸系统癌症、骨骼和关节癌症、软组织癌、皮肤癌、生殖系统的癌症、神经系统的淋巴癌症、舌、口、咽, 或其他口腔癌、食道癌、胃癌、小肠癌、结肠癌或直肠癌、肛门或直肠肛门癌、喉癌、支气管和其他癌症、呼吸器官癌症、心脏、肝脏、肝内胆管、胆囊、胰腺或其他胆道或消化器官癌症、黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状, 其他非上皮皮肤癌细胞癌、子宫或子宫颈癌、子宫体癌、卵巢癌、外阴癌、阴道, 或其他女性生殖器官癌、前列腺、睾丸、阴茎或其他男性生殖器癌、膀胱癌、抗癌肾、肾、盆腔或尿道癌、泌尿生殖器官癌、甲状腺癌、其他内分泌癌、皮肤 T 细胞淋巴瘤、粒细胞和单核细胞、腺癌、肉瘤、听神经瘤、间变性星形细胞瘤、基底细胞癌、软骨肉瘤、绒毛膜上皮癌、脊索瘤、颅咽管瘤、皮肤黑色素瘤、囊腺瘤、胚胎瘤、室管膜瘤、尤文氏瘤、上皮癌、肉瘤、胃癌、泌尿生殖道癌、胶质母细胞瘤、血管母细胞瘤、肝癌、卡波西氏肉瘤、大细胞癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、髓样甲状腺、髓母细胞瘤、脑膜瘤间皮瘤、粘液肉瘤神经母细胞瘤、神经纤维、骨肉瘤、卵巢上皮癌、乳头状癌、乳头状腺癌、甲状腺瘤、嗜铬细胞瘤、松果体瘤、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、滑膜瘤、甲状腺癌、葡萄膜黑色素瘤、肾母细胞瘤的乳腺腺体、髓质癌、胶质癌、管状癌和炎性乳腺癌、管组织性管腺瘤、卵巢癌、卵巢腺癌、上皮卵巢肿瘤子宫癌、子宫颈上皮, 包括鳞状细胞癌、腺癌的腺癌、宫颈癌、卵巢腺癌前列腺癌、前列腺癌、腺癌、膀胱癌、鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、骨髓增生性疾病、骨肿瘤、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、腺癌、大细胞未分化癌、小细胞肺癌、基底细胞癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌的光化性角化病、眼视网膜母细胞瘤、皮肤或眼内黑色素瘤、原发性肝癌、肾细胞癌、如乳头状、滤泡状、髓样和未分化甲状腺癌、艾滋病有关的、如弥漫性大 B 淋巴瘤、细胞淋巴瘤、B 细胞免疫母细胞淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、卡波西氏肉瘤、病毒诱导的癌症、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、肝胆细胞癌、t-细胞白血病、淋巴瘤、人类乳头状瘤病毒、宫颈癌、原发性脑肿瘤、脑胶质瘤、少枝胶质细胞、室管膜瘤、脑膜瘤、淋巴瘤、髓母细胞瘤、听神经瘤、恶性神经鞘瘤、神经鞘瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性脑膜瘤、恶性间皮瘤、恶性混合苗勒管肿瘤、口咽癌、下咽癌、喉癌、鼻咽癌、口咽的癌症、生殖细胞肿瘤、精原细胞瘤、性腺间质肿瘤、睾丸间质细胞瘤、睾丸细胞瘤、睾丸癌、胸腺肿瘤、胃癌、如淋巴瘤、胃间质瘤、类癌、胸腺瘤、胸腺癌、直肠癌和结肠癌。

8. 根据权利要求 1 所述的一种新的穿心莲内酯衍生物和类似物或可药用盐的应用, 包括与其它治疗剂配伍联合用药, 至少一种或多种组合已知的抗肿瘤剂与穿心莲内酯衍生物或类似物或可药用盐配伍一起施用, 选自, 但不局限于以下治疗剂、包括: 长春新碱、白消安、长春新碱、顺铂、卡铂、丝裂霉素 C、阿霉素、秋水仙碱、依托泊苷、紫杉醇、多西紫杉醇、喜树碱、拓扑替康、三氧化二砷、5-氟胞苷、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷、羟基脲、硫代鸟嘌呤、马法兰、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、丙脒脲、表阿霉素、阿克拉霉素、博来霉素、依利碘铵的醋酸、氟达拉滨、奥曲肽、维甲酸、鬼臼毒素、他莫昔芬、多

沙唑嗪、坦索罗辛盐酸特拉唑嗪、坦索罗辛、氟吡啶、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、阿托伐他汀、安普那韦、阿巴卡韦、利托那韦、沙奎那韦、罗非昔布、亚硝基羟丙氨酸、托可维 A 酸、13-顺式维甲酸、9-顺式维甲酸、 α -二氟甲基鸟氨酸、芬维 A 胺的、维甲酸酰胺、染料木素、阿糖胞苷、硼替佐米、格列卫、吉非替尼赫赛汀、利妥昔单抗、吉西他滨、洛匹那韦、西仑吉肽、洛那法尼、抑激酶素和伐地考昔。

9. 根据权利要求 1 所述的一种新的穿心莲内酯衍生物和类似物选自, 但不局限于: 11,12-二脱氢-14-去氧穿心莲内酯、3-(7-羟基-6-(羟甲基)-6,9a-二甲基-3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b-十氢-1H-环戊[a]萘-2-基)呋喃-2(5H)-酮、11,12-二去氢-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯、7-羟基-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-15-(丙烷-2-亚基)穿心莲内酯、(E)-3-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-亚甲基十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧芑-7-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-酮、(E)-2-(1,2-二羟乙基)-4-(6-羟基-5-(羟甲基)-5,8a-二甲基-2-亚甲基十氢萘-1-基)丁-2-烯酰基肼、(E)-4-羟基-3-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-亚甲基十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧芑-7-基)亚乙基)二氢呋喃-2(3H)-酮、15,15-二羟甲基-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯、12-硝甲基-14-去氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(1,3-二羟基丙烷-2-亚基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-4-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、(E)-4-羟基-3-(2-(9-羟基-3,3,6a,10b-四甲基-8-亚甲基十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧芑-7-基)亚乙基)二氢呋喃-2(3H)-酮、(E)-4-羟基-3-(2-(3,3,6a,10b-四甲基十氢化螺[萘并[2,1-d][1,3]二氧芑-8,2'-环氧乙烷]-7-基)亚乙基)二氢呋喃-2(3H)-酮、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(呋喃-3-基亚甲基)穿心莲内酯、3,19-二乙酰基-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯、3,19-二甲酰基-11,12-去氢-14-去氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二脱氢-14-去氧穿心莲内酯、12-(4-吗啉基)-14-去氧穿心莲内酯、3,19-二乙酰基-7-氧基-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯、3,19-二乙酰基-7-羟基-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、(E)-(4-(2-(6-羟基-5-(羟甲基)-5,8a-二甲基-2-亚甲基十氢萘-1-基)乙烯基)-5-氧代四氢呋喃-3-yl)磷酸二甲酯、12-((5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)-14-去氧穿心莲内酯、3,19-二乙酰基-7-氯-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2,4-二氟苯基亚甲基)穿心莲内酯、12-((2-氨基苯基)硫)-14-去氧穿心莲内酯、12-((3-氯苯基)氨基)-14-去氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧基-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、(E)-5-氧基-4-(2-(3,3,6a,10b-四甲基-8-亚甲基十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧芑-7-基)亚乙基)四氢呋喃-3-基甲磺酸酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-(二乙氧磷酰基)-14-去氧穿心莲内酯、12-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)硫)-14-去氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、12-((2-氨基苯基)硫)穿心莲内酯、3,14,19-三乙酰基穿心莲内酯、3,14,19-三甲酰基-11,12-去氢-14-去氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-胍基苯亚甲基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、(E)-3-(2-(4b,10a-二甲基-2-亚甲基-7-(3-硝基苯)十四氢菲-1-基)亚乙基)-4-羟基二氢呋喃-2(3H)-酮、(E)-(7-乙氧基-6,9a-二甲基-10-(2-(2-氧基-2,5-二氢呋喃-3-基)乙烯基)-5a,6,7,8,9,9a,10,10a-八氢-5H-咪唑并[1,5-a]萘并[2,3-d]咪唑-6-基)酯酸甲酯、(E)-3-(2-(6a,10b-二甲基-8-亚甲基-3-(3-硝基苯)十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧芑-7-基)亚乙基)-4-羟基二氢呋喃-2(3H)-酮、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯、12-((1s,3s,5s)-1,3,5-三氮杂金刚烷-7-基氨基)-14-去氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2,4-二氯苯基亚基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-

基)亚甲基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-胍基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(1-((1H-咪唑-2-基)氨基)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙基)呋喃-2(5H)-酮、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-((1r,3s,5R,7S)-3-羟基金刚烷-1-基)氨基)-14-去氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯、3,19-二乙酰基-7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯、6-(羟甲基)-6,9a-二甲基-2-(2-氧基-2,5-d 二氢呋喃-3-基)-2,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b-十氢-1H-环戊[a]萘-7-基-4-吗啉基-4-氧代丁酸酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((4-亚氨基-1-甲基-6-氧基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基)亚甲基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15(2-吗啉基嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧穿心莲内酯、6-(羟甲基)-6,9a-二甲基-2-(2-氧基-2,5-d 二氢呋喃-3-基)-2,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b-十氢-1H-环戊[a]萘-7-基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸酯、(E)-5-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-酮、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((4-亚氨基-1-甲基-6-氧基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-吗啉基嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、2-氨基-5-((E)-(4-((E)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙基)-5-氧代呋喃-2(5H)-亚基)甲基)嘧啶-4(3H)-酮、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、(E)-5-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙基)呋喃-2(5H)-酮、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、(E)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙基)-5-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)呋喃-2(5H)-酮、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧基-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、(E)-5-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙基)呋喃-2(5H)-酮、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-胍基苯亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-吡啶-2-基)氨基)-14-

去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、(E)-5-(4-(4H-咪唑-2-基)苯亚甲基)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]喹啉-6-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-酮、2-((2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]喹啉-6-基)-1-(2-氧基-2,5-二氢呋喃-3-基)乙基)氨基)-N-(4H-咪唑-2-基)丙酰胺、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、12-((1-((1r,3s,5R,7S)-3-羟基金刚烷-1-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-胍基苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧穿心莲内酯、3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]喹啉-6-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-酮、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰基)-12-硝基-14-去氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-胍基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧基穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、(E)-5-((2-氨基-4-羟基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-yl) 亚甲基)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]喹啉-6-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-酮、(E)-5-((2-氨基-6-羟基-9-甲基-9H-嘌呤-8-基)亚甲基)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]喹啉-6-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-酮、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-胍基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-(2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((4-亚氨基-1-甲基-6-氧基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-d]吡啶-3-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-吗啉基嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯、(E)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]喹啉-6-基)乙烯基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯亚甲基)呋喃-2(5H)-酮、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)

氧基)苯亚甲基)穿心莲内酯、(E)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙烯基)-5-(4-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯亚甲基)呋喃-2(5H)-酮、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((4-亚氨基-1-甲基-6-氧基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基)亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-吗啉基嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((4-亚氨基-1-甲基-6-氧基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-吗啉基嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酰基)-11,12-二去氢-14-去氧穿心莲内酯、6-(羟甲基)-6,9a-二甲基-2-(2-氧基-2,5d-二氢呋喃-3-基)-2,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b-十氢-1H-环戊[a]萘-7-基-4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酸酯、(Z)-2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-(4-((E)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-亚基)醋酸乙酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-6-氧基-1,6-二氢嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、(E)-3-(2-(6a,10b-二甲基-8-亚甲基-3-(4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)十氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧芑-7-基)亚乙基)-4-羟基二氢呋喃-2(3H)-酮、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((4-亚氨基-1-甲基-6-氧基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-吗啉基嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-(二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)

穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-胍基苯亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-(二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-6-氧基-1,6-二氢嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-(二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧穿心莲内酯、3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰基)-12-((2-氨基苯基)硫)-14-去氧穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧基-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-胍基苯亚甲

基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-((E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(4H-咪唑-2-基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-咪唑-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(1-((1H-咪唑-2-基)氨基)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啉啉-6-基)乙基)呋喃-2(5H)-酮、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-胍基苯亚甲基)穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰基)-12-((2-氨基苯基)硫)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((4-亚氨基-1-甲基-6-氧基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-d]吡啶-3-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-吗啉基咪唑-5-基亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基咪唑-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基咪唑-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(4H-咪唑-2-基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基咪唑-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-4-羟基-7-甲基-7H-吡咯[2,3-d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-6-羟基-9-甲基-9H-嘌呤-8-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((4-亚氨基-1-甲基-6-氧基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-d]吡啶-3-基)亚甲基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-胍基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(2-(羟甲基)

吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酰基)-12-硝甲基-14-去氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((4-亚氨基-1-甲基-6-氧基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(2-吗啉基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、(E)-5-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啉啉-6-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-酮、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(4-甲基咪唑-1-基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-4-羟基-7-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-6-羟基-9-甲基-9H-嘌呤-8-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-吗啉基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、2-氨基-5-((E)-4-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啉啉-6-基)乙烯基)-5-氧代呋喃-2(5H)-亚基)甲基)嘧啶-4(3H)-酮、3-(3,4,5-三

羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、3-(4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酰基)-12-(4-吗啉基)-14-去氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((4-亚氨基-1-甲基-6-氧基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-吗啉基嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、(E)-5-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-酮、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧基-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、(E)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙烯基)-5-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)呋喃-2(5H)-酮、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧

羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、(E)-5-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啉啉-6-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-酮、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-胍基苯亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、(E)-5-(4-(4H-咪唑-2-基)苯亚甲基)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啉啉-6-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-酮、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-(二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、N1-((5R,7R)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基)-N3-(4-((E)-4-((E)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啉啉-6-基)乙烯基)-5-氧代呋喃-2(5H)-亚基)甲基)苯基)丙二酰胺、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、3-(4-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲酰基)-12-((2-氨基苯基)硫)-14-去氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-胍基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-((1-((1H-咪唑-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-

四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、(E)-5-((2-氨基-4-羟基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-酮、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、(E)-5-((2-氨基-6-羟基-9-甲基-9H-嘌呤-8-基)亚甲基)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙烯基)呋喃-2(5H)-酮、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((4-亚氨基-1-甲基-6-氧基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-吗啉基嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、12-((1-(1H-咪唑-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)-8,17-环氧穿心莲内酯、(E)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙烯基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯亚甲基)呋喃-2(5H)-酮、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、(E)-3-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙烯基)-5-(4-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯亚甲基)呋喃-2(5H)-酮、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-((羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-氨基-9-甲基-6-氧基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((4-亚氨基-1-甲基-6-氧基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-d]吡啶-3-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-吗啉基嘧啶-5-基

亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、(Z)-2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-4-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]噻唑啉-6-基)乙烯基)-5-氧代咪喃-2(5H)-亚基)醋酸乙酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(2-氨基-5-氧基-3H-嘧啶-5-基亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)亚甲基)穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(N-(2-(二甲氨基)乙基)甲脒基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(二甲氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、

7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)穿心莲内酯、N1-(4-((E)-4-(1-(1H-咪唑-2-基)氨基)-2-((6aR,9R,10R)-9-羟基-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙基)-5-氧代呋喃-2(5H)-亚基)甲基)苯基)-N3-((1s,5R,7S)-1,3-三氮杂金刚烷-6-基)丙二酰胺、7-(4-吗啉基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)-8,17-环氧穿心莲内酯、12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)-8,17-环氧穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(2-氨基嘧啶-5-yl)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、3-(3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(3-((5S,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基氨基)-3-氧代丙酰氨基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(Z)-15-(1-(4-二甲氨基)苯基)-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)穿心莲内酯、7,12-双((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(N-(1-吗啉基-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-(1-甲基-2-(乙氧羰基)-3-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶)-8,17-环氧穿心莲内酯、N1-((1r,5R,7S)-1,3-二氮杂金刚烷-6-基)-N3-(4-((E)-4-((E)-2-((6aR,9R,10R)-10-(羟甲基)-6a,10-二甲基-9-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-十氢苯并[g]咪唑[2,1-b]啞啞啉-6-基)乙烯基)-5-氧代呋喃-2(5H)-亚基)甲基)苯基)丙二酰胺、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(1H-咪唑-1-基)苯亚甲

基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-2-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)亚甲基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(1H-咪唑-1-基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二乙氨基)-2-羟基苯亚甲基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((1-甲基-2-氧基-1,2,3,8a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-羟基-3-甲基-5-硝基苯亚甲基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯亚甲基)穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(二乙氨基)-2-羟基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-羟基-3-甲基-5-硝基苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(羧基(4-(二甲氨基)苯基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-(4-吗啉基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(羧基(4-(二甲氨基)苯基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(Z)-15-(羧基(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯、7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-11,12-二去氢-14-去氧-(E)-15-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯和 7-((2-((4H-咪唑-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-12-(2-(吡啶-2-基)氨基)-14-去氧-(E)-15-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)亚甲基)-8,17-环氧穿心莲内酯。

10. 根据权利要求 1 所述的一种新的穿心莲内酯衍生物和类似物或可药用盐的应用, 给药方式包括: 口服、非胃肠道、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、颊、鞘内、颅内、鼻内或局部途径。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/076521

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 307/-; C07D 405/-; C07D 407/-; C07D 471/-; C07D 473/-; C07D 487/-; C07D 519/-; C07F 9/-; C07H 1/-; C07H 15/-; C07H 17/-; A61K 31/-; A61P 31/-; A61P 35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA; andrographolide, virus, tumor, cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1978437 A (ZHENGZHOU UNIVERSITY) 13 June 2007 (13.06.2007) description, page 1, paragraph [0002] from the bottom to page 3, paragraph [0002]; page 4, paragraph [0002]; and page 5, paragraph [0001]	9
PX	CN 102702147 A (LIAONING LIFENG SCIENTIFIC & TECHNOLOGY DEVELOPMENT COMPANY LTD.) 03 October 2012 (03.10.2012) claim 9	9
A	WO 2009/018780 A1 (PANORAMA RESEARCH INC. et al.) 12 February 2009 (12.02.2009) the whole document	9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 16 August 2013 (16.08.2013)	Date of mailing of the international search report 05 September 2013 (05.09.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Guangyu Telephone No. (86-10) 82246686

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/076521

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-8, 10
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 1-8 and 10 relate to compounds of formula I, wherein X is not defined. The skilled person in the art can not confirm compounds of formula I and no meaningful opinion about claims 1-8 and 10 can be formed.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/076521

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1978437 A	13.06.2007	CN 100543021 C	23.09.2009
WO 2009/018780 A1	12.02.2009	AT 547413 T	15.03.2012
		EP 2176255 B1	29.02.2012
		EP 2176255 A4	19.01.2011
		EP 2176255 A1	21.04.2010
		JP 2010535720 A	25.11.2010
		US 8367720 B2	05.02.2013
		US 2011077295 A1	31.03.2011
		CN 100584841 C	27.01.2010
		CN 101125850 A	20.02.2008
CN 102702147 A	03.10.2012	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/076521

Continuation of: A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 307/58 (2006.01) i
C07D 307/60 (2006.01) i
C07D 405/06 (2006.01) i
C07D 405/10 (2006.01) i
C07D 405/12 (2006.01) i
C07D 405/14 (2006.01) i
C07D 407/06 (2006.01) i
C07D 471/04 (2006.01) i
C07D 473/18 (2006.01) i
C07D 487/04 (2006.01) i
C07D 487/18 (2006.01) i
C07D 519/00 (2006.01) i
C07F 9/655 (2006.01) i
C07F 9/6568 (2006.01) i
C07H 1/00 (2006.01) i
C07H 15/203 (2006.01) i
C07H 15/26 (2006.01) i
C07H 17/02 (2006.01) i
C07H 17/04 (2006.01) i
A61K 31/16 (2006.01) i
A61K 31/365 (2006.01) i
A61K 31/4178 (2006.01) i
A61K 31/437 (2006.01) i
A61K 31/4439 (2006.01) i
A61K 31/506 (2006.01) i
A61K 31/522 (2006.01) i
A61K 31/5377 (2006.01) i
A61K 31/665 (2006.01) i
A61K 31/7048 (2006.01) i
A61P 31/12 (2006.01) i
A61P 35/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/076521

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D 307/-, C07D 405/-, C07D 407/-, C07D 471/-, C07D 473/-, C07D 487/-, C07D 519/-, C07F 9/-, C07H 1/-, C07H 15/-, C07H 17/-, A61K 31/-, A61P 31/-, A61P 35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA: 穿心莲内酯, 病毒, 肿瘤, 癌, andrographolide, virus, tumor, cancer

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1978437 A (郑州大学) 13. 6 月 2007 (13.06.2007) 说明书第 1 页倒数第 2 段到第 3 页第 2 段, 第 4 页第 2 段, 第 5 页第 1 段	9
PX	CN 102702147 A (辽宁利锋科技开发有限公司) 03. 10 月 2012 (03.10.2012) 权利要求 9	9
A	WO 2009/018780 A1 (PANORAMA RESEARCH INC.等) 12. 2 月 2009 (12.02.2009) 全文	9

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“T” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
16.8 月 2013(16.08.2013)

国际检索报告邮寄日期
05.9 月 2013 (05.09.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员

刘广宇
电话号码: (86-10) **82246686**

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2013/076521

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☐ 权利要求：

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

2. ☒ 权利要求：1-8, 10

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，

具体地说：权利要求1-8, 10涉及结构式I的化合物，其中的基团X没有定义，本领域技术人员不能确定结构式I的化合物，无法对权利要求1-8, 10进行有意义的检索。

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/076521

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 1978437 A	13.06.2007	CN 100543021 C	23.09.2009
WO 2009/018780 A1	12.02.2009	AT 547413 T	15.03.2012
		EP 2176255 B1	29.02.2012
		EP 2176255 A4	19.01.2011
		EP 2176255 A1	21.04.2010
		JP 2010535720 A	25.11.2010
		US 8367720 B2	05.02.2013
		US 2011077295 A1	31.03.2011
		CN 100584841 C	27.01.2010
		CN 101125850 A	20.02.2008
CN 102702147 A	03.10.2012	无	

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类:

C07D 307/58 (2006.01) i
C07D 307/60 (2006.01) i
C07D 405/06 (2006.01) i
C07D 405/10 (2006.01) i
C07D 405/12 (2006.01) i
C07D 405/14 (2006.01) i
C07D 407/06 (2006.01) i
C07D 471/04 (2006.01) i
C07D 473/18 (2006.01) i
C07D 487/04 (2006.01) i
C07D 487/18 (2006.01) i
C07D 519/00 (2006.01) i
C07F 9/655 (2006.01) i
C07F 9/6568 (2006.01) i
C07H 1/00 (2006.01) i
C07H 15/203 (2006.01) i
C07H 15/26 (2006.01) i
C07H 17/02 (2006.01) i
C07H 17/04 (2006.01) i
A61K 31/16 (2006.01) i
A61K 31/365 (2006.01) i
A61K 31/4178 (2006.01) i
A61K 31/437 (2006.01) i
A61K 31/4439 (2006.01) i
A61K 31/506 (2006.01) i
A61K 31/522 (2006.01) i
A61K 31/5377 (2006.01) i
A61K 31/665 (2006.01) i
A61K 31/7048 (2006.01) i
A61P 31/12 (2006.01) i
A61P 35/00 (2006.01) i