

(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

2014 年 10 月 23 日 (23.10.2014)



(10) 国际公布号

WO 2014/169711 A1

- (51) 国际分类号：
C07D 311/94 (2006.01) A61K 31/366 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号：PCT/CN20 14/000432
- (22) 国际申请日：2014 年 4 月 21 日 (21.04.2014)
- (25) 申报语言：中文
- (26) 公布语言：中文
- (30) 优先权：
2013 10137548.6 2013 年 4 月 19 日 (19.04.2013) CN
2013 103001 16.2 2013 年 7 月 17 日 (17.07.2013) CN
- (71) 申请人：中国科学院昆明植物研究所 (KUNMING INSTITUTE OF BOTANY, THE CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国云南省昆明市黑龙潭蓝黑路 132 号, Yunnan 650201 (CN)。贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室 (THE KEY LABORATORY OF CHEMISTRY FOR NATURAL PRODUCT OF GUIZHOU PROVINCE AND CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国贵州省贵阳市沙冲南路 202 号, Guizhou 550002 (CN)。中国科学院上海生命科学研究院 (SHANGHAI INSTITUTES FOR BIOLOGICAL SCIENCES, CAS) [CN/CN]; 中国上海市岳阳路 320 号, Shanghai 20003 1 (CN)。中国科学院动物研究所 (INSTITUTE OF ZOOLOGY, CHINESE ACADEMY

OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北辰西路 1 号院 5 号 Beijing 100101 (CN)。

- (72) 发明人：郝小江 (HAO, Xiaojang); 中国云南省昆明市黑龙潭蓝黑路 132 号, Yunnan 650201 (CN)。晏晨 (YAN, Chen); 中国贵州省贵阳市沙冲南路 202 号, Guizhou 550002 (CN)。刘海洋 (LIU, Haiyang); 中国云南省昆明市黑龙潭蓝黑路 132 号, Yunnan 650201 (CN)。李林 (LI, Lin); 中国上海市岳阳路 320 号, Shanghai 20003 1 (CN)。何小丽 (HE, Xiaoli); 中国上海市岳阳路 320 号, Shanghai 20003 1 (CN)。陈全 (CHEN, Quan); 中国北京市朝阳区北辰西路 1 号院 5 号 Beijing 100101 (CN)。

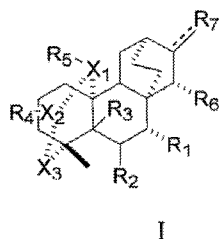
- (74) 代理人：中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层 Beijing 100037 (CN)。

- (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, IR, 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, ML, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,

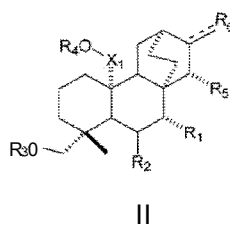
[见续页]

(54) Title: 15-OXOSPIRAMILACTONE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USES THEREOF

(54) 发明名称：15-氧代绣线菊内酯衍生物及其制备方法和应用



I



II

(57) Abstract: The invention relates to 15-oxospiramilactone derivatives, specifically, the present invention relates to compounds as presented in formula I and formula II, isomers thereof, and solvates or pharmaceutically acceptable salts thereof. The present invention also relates to pharmaceutical compounds having the compounds as the active pharmaceutical ingredient, preparation methods therefor, and uses thereof in preparing medicines against tumors. The 15-oxospiramilactone derivatives of the present invention have activity against multiple tumor cell strains, and the activity thereof against tumor is positively correlated to the activity thereof inhibiting Wnt signaling pathways.

(57) 摘要：发明涉及 15-氧代绣线菊内酯衍生物，具体地，本发明涉及如式 I 或式 II 所示的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐。本发明还涉及以所述化合物为药物活性成分的药物组合物，其制备方法，以及在制备抗肿瘤药物中的应用。本发明的 15-氧代绣线菊内酯衍生物具有抗多种肿瘤细胞株的活性，并且其抗肿瘤活性与其抑制 Wnt 信号通路活性呈正相关。



2014/169 11 A1



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

- (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), 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,

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)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

15-氧代绣线菊内酯衍生物及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于药物技术领域，具体地说，涉及绣线菊二萜 15-氧代绣线菊内酯 (S-3) 衍生物，其制备方法，以该类化合物为活性成分的药物组合物，以及其在制备抗肿瘤药物中的应用。

背景技术

尽管肿瘤科学取得了很大的进步，但迄今为止，癌症仍是世界上最严重的公共健康问题。在世界范围内，预计新发癌症人数将由 2008 年的 1270 万，跃升到 2030 年的 2000 万以上，肿瘤已经成为人类健康的头号杀手。"穷癌"发病率居高不下，"富癌"也增长迅猛，我国正处于从发展中国家高发癌谱向发达国家高发癌谱过渡的时期。导致我国癌症患者年轻化的原因有环境污染、不良生活方式与精神压力过大等。与此同时，"癌情"汹涌的另一个因素是人口的快速老龄化。

目前，临床应用的癌症治疗手段包括手术、放疗和化疗，这些手段虽然有一些疗效，但由于其较大的毒副作用而给患者带来巨大的肉体和精神上的痛苦。同时影响化疗效果的一个重要问题是发生了对细胞毒药物的耐药性，一些癌细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药性，同时对其他非同类药物也产生抗药性，是造成肿瘤化学药物治疗 (化疗) 失败的主要原因。许多天然来源的抗肿瘤药物如生物碱类抗癌药物 (秋水仙碱、长春碱、三尖杉酯碱和酯杉醇等)，蒽环类抗癌抗生素 (阿霉素和柔红霉素)，甾体毒素类 (Vp-16 和 VM-26) 及合成药 (米托蒽醌和胺苯吡啶) 都极易发生 MDR。新发现的药物如紫杉醇和治疗慢性粒性白血病的 STI-571，都是刚用于临床就发现有耐药性，这使问题更加严重。

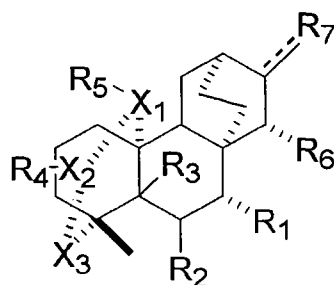
然而，信号转导通路在正常细胞与肿瘤细胞之间存在着巨大差异，这种差异性正好赋予具有靶向性、强效低毒等特点的抗肿瘤药物新的历史发展机遇。迄今，现在技术中未见有本发明 15-氧代绣线菊内酯 (S-3) 衍生物的报道。

发明内容

本发明的目的是提供具有式 I 或式 II 所示的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，其制备方法，以该类化合物为活性成分的药物组合

物,以及其在制备抗肿瘤药物或预防或治疗由经典 Wnt 信号途径异常失活所引起的疾病或失调的药物中的应用。

本发明第一方面涉及式 I 所示的化合物,其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐,



I

其中:

R_1 选自羟基、羰基氧、 C_{1-6} 烷酰氧基、苯甲酰氧基、 C_{1-6} 烷磺酰氧基、苯磺酰氧基、苯甲磺酰氧基、苯甲酰基或肉桂酰氧基,其中上述各基团任选地被一个或多个(例如 2、3、4 个)选自以下的基团所取代,卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、叠氮基、三氟甲基、呋喃基、噻吩基;或者 R_1 为 $-OCO(CH_2)_nCH_2X$, 其中 $n = 1-8$, X 为卤素;或者 R_1 为 $-OCOCH_2$ -biotin (生物素)和 $-OCO(CH_2)_9C_2HN_3CH_2NH$ -biotin;

R_2 选自-H、羰基氧、 $=CH_2$ 、卤素、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N(CH_2)_4O$ 、 $-CH_2OCOCH_3$ 、 $-CH_2OSO_2CH_3$ 、 $-CH_2NR_8R_9$ 或 $-CH_2R_1$, 其中 R_8 和 R_9 为氢、 C_{1-6} 烷基或者芳基,可以相同或不相同,也可以与 N 原子形成五元环或者六元环;

R_3 为-H 或 R_2 与 R_3 之间为双键;

——表示双键或单键, R_7 为 $-CH_2$, 当 ——表示单键时,其通过氧桥与环上的 C 原子连接,或者 $-CH_2$ 链接含有氮原子的五元环或六元环;

X_1 , X_3 各自独立地选自 $-CH_2$ 、 $-CH$ 或羰基氧;

X_2 为氧原子、氮原子或 $-SO_2$;

R_6 为-OH 或羰基氧;

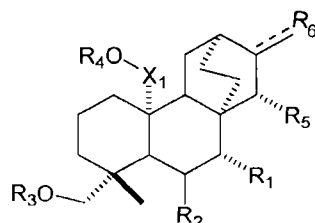
当 X_1 为 $-CH_2$ 时, R_5 为 $-OCH_3$ 或 R_1 与 R_5 形成氧桥;

当 X_2 为氮原子时, R_4 选自-H、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OTBDMS$ 、 C_{1-6} 烷基或 $-CH_2CH_2R_1$, R_5 为羰基氧或者氢,或 R_4 , R_5 , X_1 , X_2 形成噁唑环或 R_4 , X_2 , X_3 形成噁唑环。

根据本发明第一方面任一项的化合物,其异构体、溶剂合物或药学上可

接受的盐，其中所述 R_1 选自乙酰氧基、乙氧基、2-氯代乙酰氧基、2-溴代乙酰氧基、2-叠氮乙酰氧基、三氟乙酰氧基、丙烯酰氧基、3-氯丙酰氧基、2-氯丙酰氧基、苯甲酰氧基、对硝基苯甲酰氧基、邻硝基苯甲酰氧基、间硝基苯甲酰氧基、对甲氧基苯甲酰氧基、对三氟甲基苯甲酰氧基、邻三氟甲基苯甲酰氧基、间三氟甲基苯甲酰氧基、2-呋喃甲酰氧基、3-呋喃甲酰氧基、2-噻吩甲酰氧基、3-噻吩甲酰氧基、肉桂酰氧基、甲基磺酰氧基、苯甲磺酰氧基、苯磺酰氧基、对氯苯磺酰氧基、间氯苯磺酰氧基、邻氯苯磺酰氧基、邻硝基苯甲酰基。

本发明第二方面涉及式 II 所示的化合物，其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，



II

其中， R_1 、 R_5 各自独立地为 -OH，或羰基氧；

R_2 选自 -H、羰基氧、 $=CH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2N(CH_2)_4O$ 、 $-CH_2OCOCH_3$ 、 $-CH_2OSO_2CH_3$ 、卤素、 $-CH_2NR_7R_8$ 或 $-CH_2R_1$ ，其中 R_7 、 R_8 可以相同或不相同，可以与 N 原子形成五元环或者六元环； $\text{---}\text{---}$ 表示双键或单键， R_6 为 $-CH_2$ ，当 $\text{---}\text{---}$ 表示单键时，其通过氧桥与环上的 C 原子连接，或者 $-CH_2$ 链接含有氮原子的五元环或六元环；

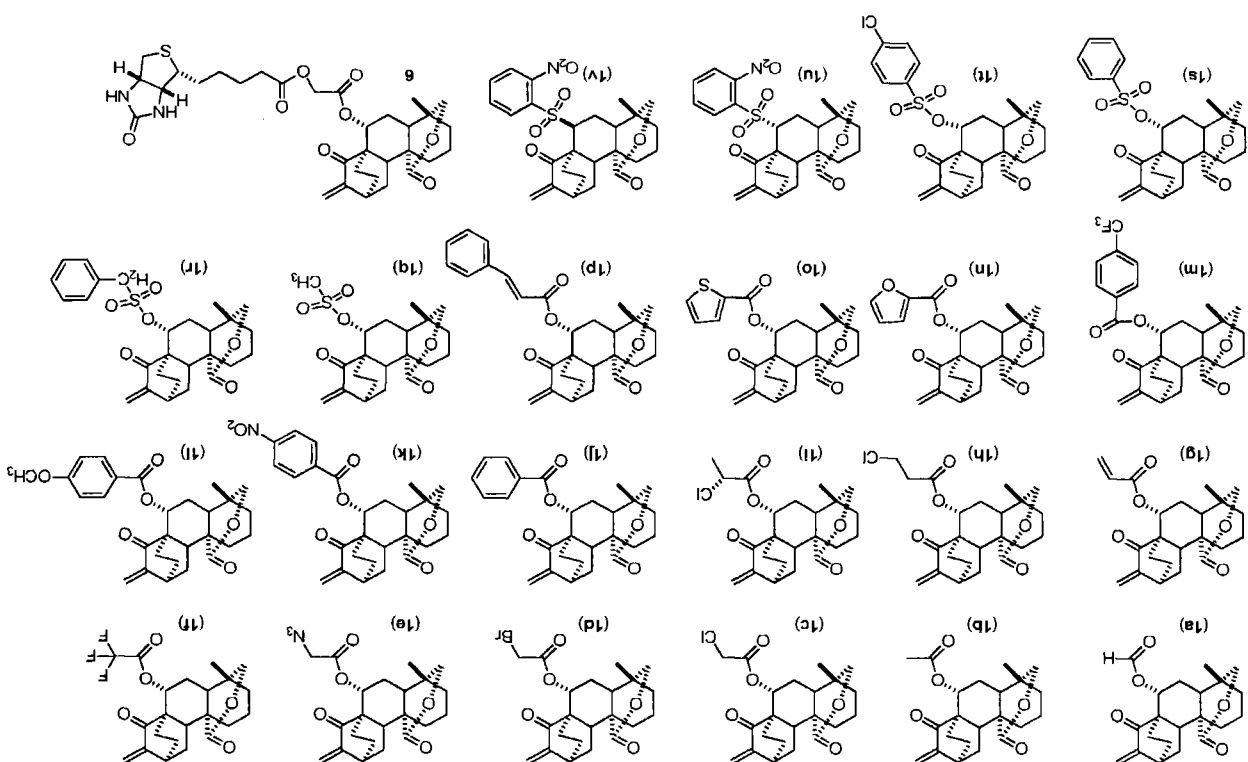
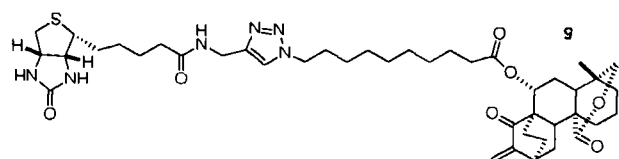
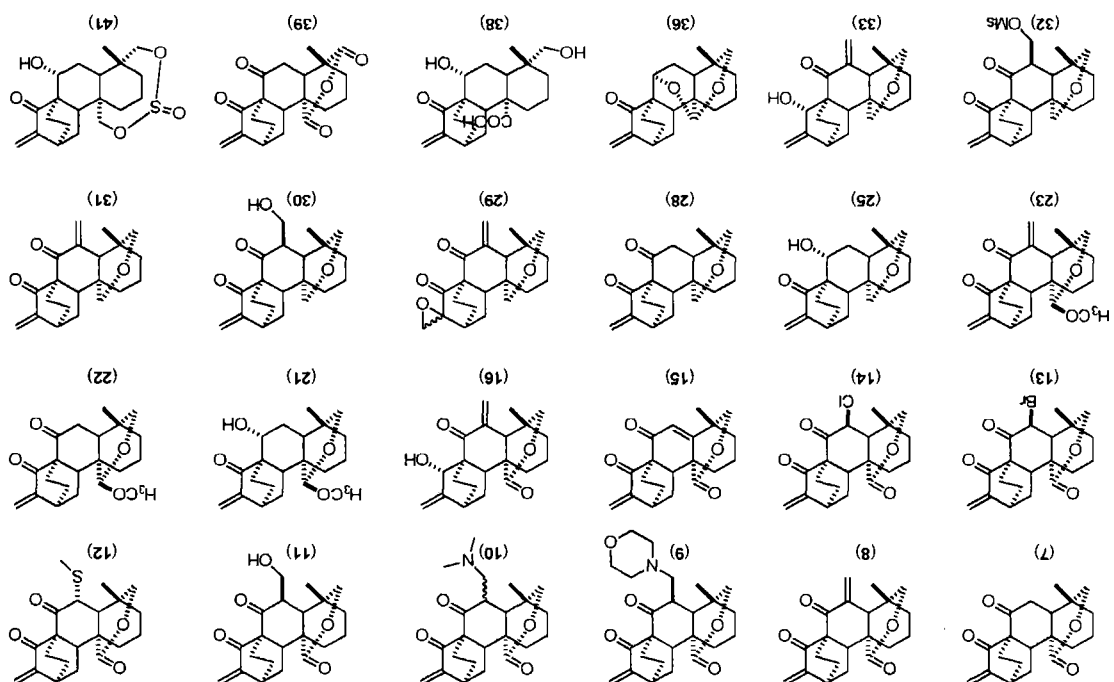
R_3 、 R_4 各自独立地选自 -OH、 $-COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2Cl$ 、 $-CON(CH_2)_4O$ 、-Ms、 $-CH_2CN$ 、2-噻吩甲酰基或苯酰基；或者 R_3 、 R_4 各自独立地选自羟基、羰基氧、 C_{1-6} 烷酰基、苯甲酰基、 C_{1-6} 烷磺酰基、苯磺酰基、苯甲磺酰基或肉桂酰基，其中上述各基团任选地被一个或多个（例如 2、3、4 个）选自以下的基团所取代，卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、叠氮基、三氟甲基、呋喃基、噻吩基；或者 R_3 、 R_4 各自独立地为 $-CO(CH_2)_nCH_3$ 或 $-CO(CH_2)_nCH_2X$ ，其中 $n = 1-8$ ，X 为卤素；

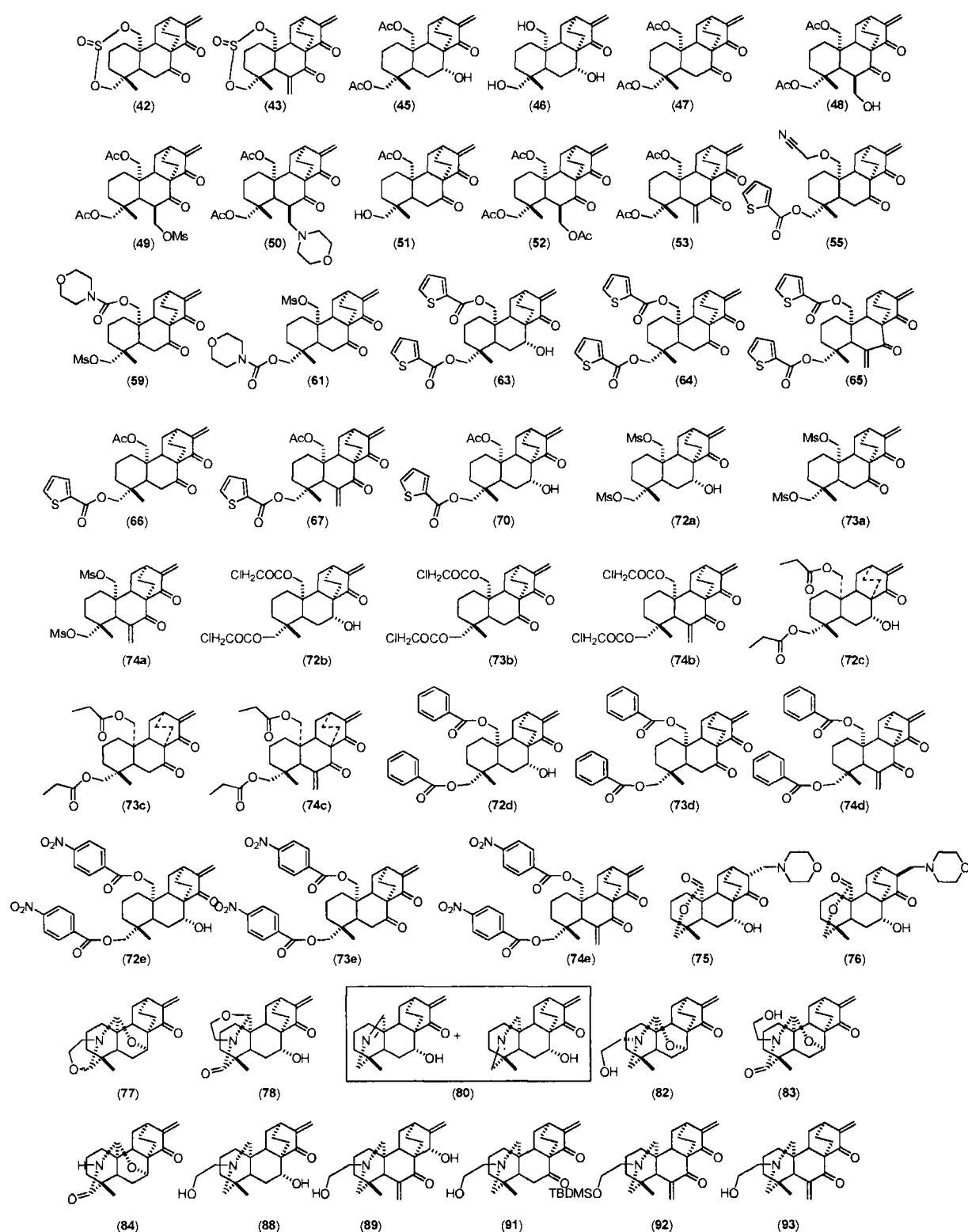
X_1 为 $-CH_2$ 或 -CO。

根据本发明第二方面任一项的化合物，其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中所述 R_3 、 R_4 各自独立地选自 -OH、 $-COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2Cl$ 、 $-CON(CH_2)_4O$ 、-Ms（甲磺酰基）、 $-CH_2CN$ 、2-噻吩甲酰基、

苯酰基、对硝基苯甲酰基、甲酰基、乙酰基、2-氯代乙酰基、2-溴代乙酰基、2-叠氮乙酰基、三氟乙酰基、丙烯酰基、3-氯丙酰基、2-氯丙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲酰基、邻硝基苯甲酰基，间硝基苯甲酰基，对甲氧基苯甲酰基、对三氟甲基苯甲酰基、邻三氟甲基苯甲酰基、间三氟甲基苯甲酰基、2-呋喃甲酰基、3-呋喃甲酰基、2-噻吩甲酰基、3-噻吩甲酰基、肉桂酰基，甲基磺酰基、苯甲磺酰基、苯磺酰基、对氯苯磺酰基、间氯苯磺酰基、邻氯苯磺酰基、邻硝基苯甲酰基。

根据本发明第一方面或第二方面任一项的化合物，其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，其选自以下化合物：

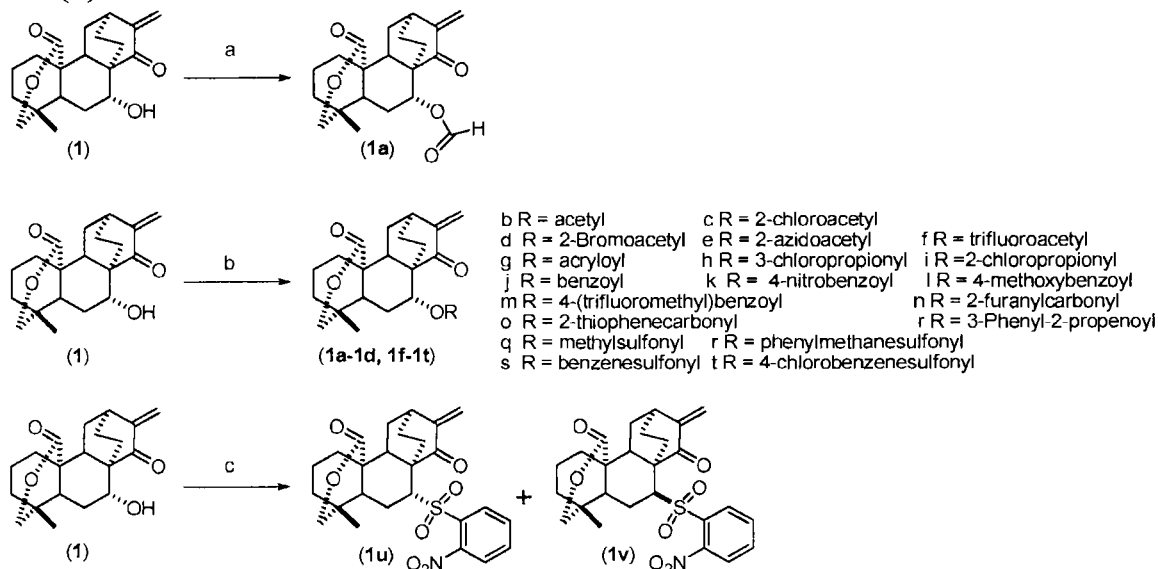




本发明第三方面涉及药物组合物，其包含治疗有效量的一种或多种本发明第一方面或第二方面任一项的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或辅料。

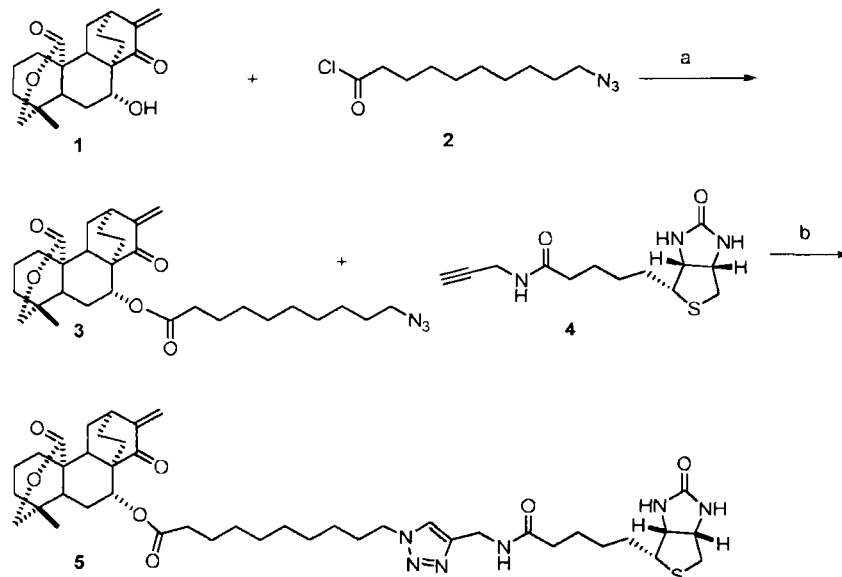
本发明第四方面涉及本发明第一方面或第二方面任一项的化合物的制备方法，其包括下述步骤中的任意一项：

(1) 15-氧代绣线菊内酯的 7 位羟基酰化衍生物的制备方法：



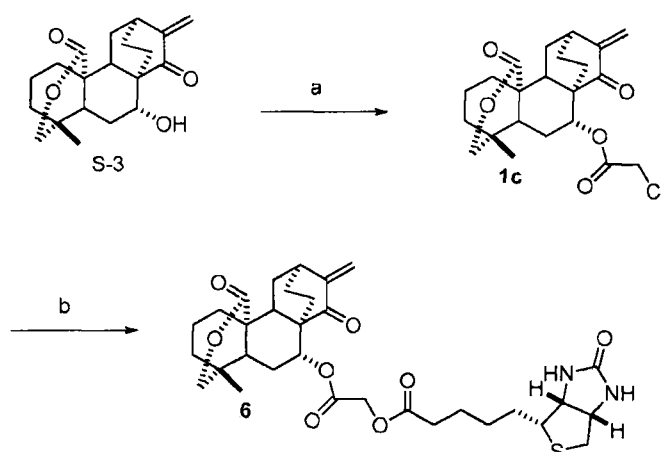
Scheme 1 试剂和反应条件：(a) $(\text{COCl})_2$, DMF, DCM, 0°C to r.m. (b) RCl, DMAP, Pyridine, 0°C to r.m. or reflux, 90-100%; (c) 2-Nitrobenzoyl chloride, DMAP, Pyridine, 0°C to r.m. to reflux, 20% ;

(2) 化合物 5 的制备



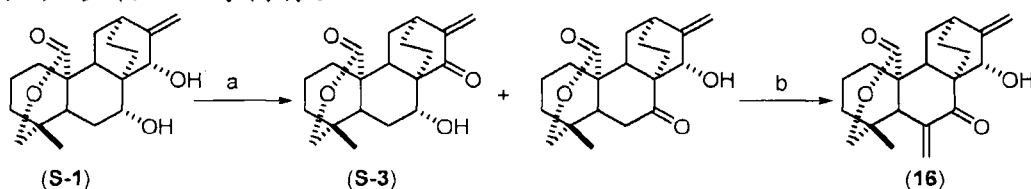
Scheme 2 试剂和反应条件：(a) DMAP, Pyridine, 0°C to r.m. DCM; (b) CuSO_4 , Sodium Vc, H_2O , EtOH;

(3) 化合物 6 的制备：



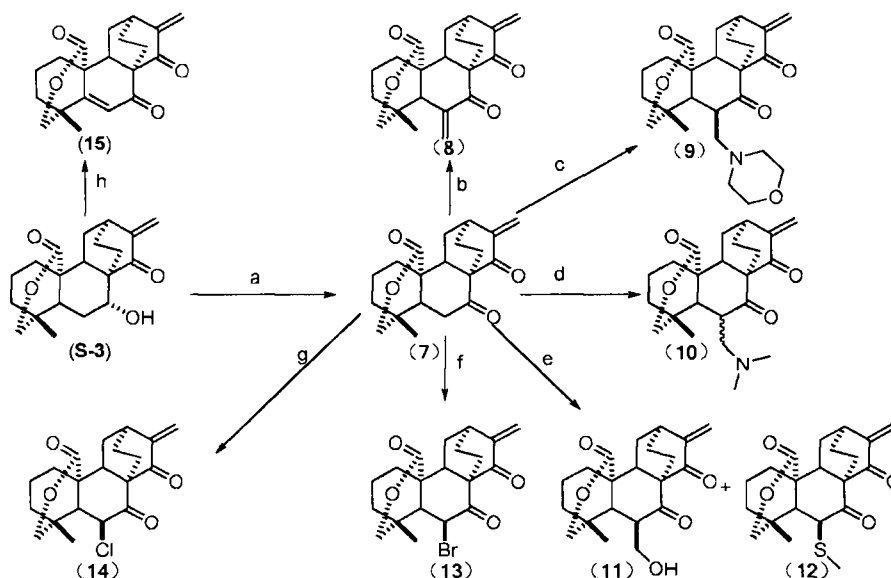
Scheme 3 试剂和反应条件：(a) Chloroacetyl chloride, DMAP, Pyridine, r.m., DCM; (b) Biotin, CsCl, NaHCO₃, 70 °C ;

(4) 化合物 16 的制备:



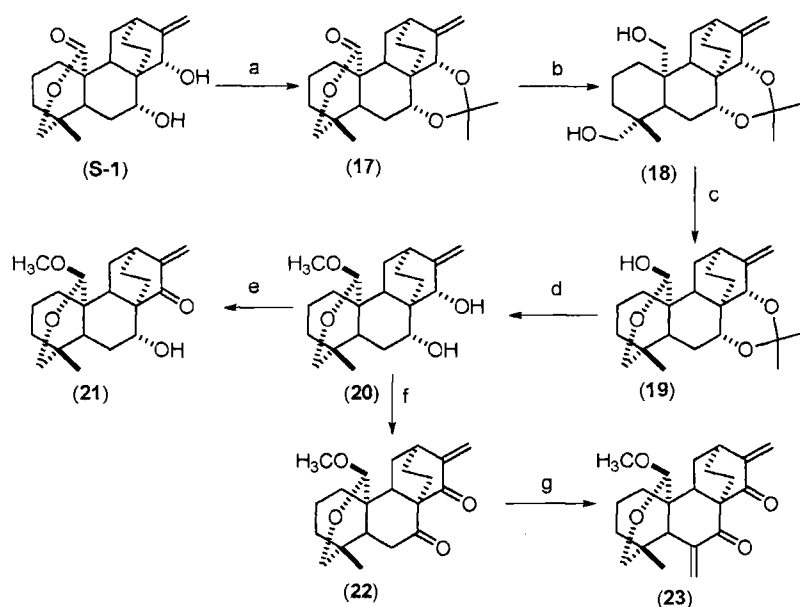
Scheme 4 试剂和反应条件：a) (COCl)₂, DMSO, TEA, -78 °C, DCM; b) K₂CO₃, Paraformaldehyde, n-Bu₄NI, 50 °C, Toluene;

(5) 化合物 7-15 的制备:



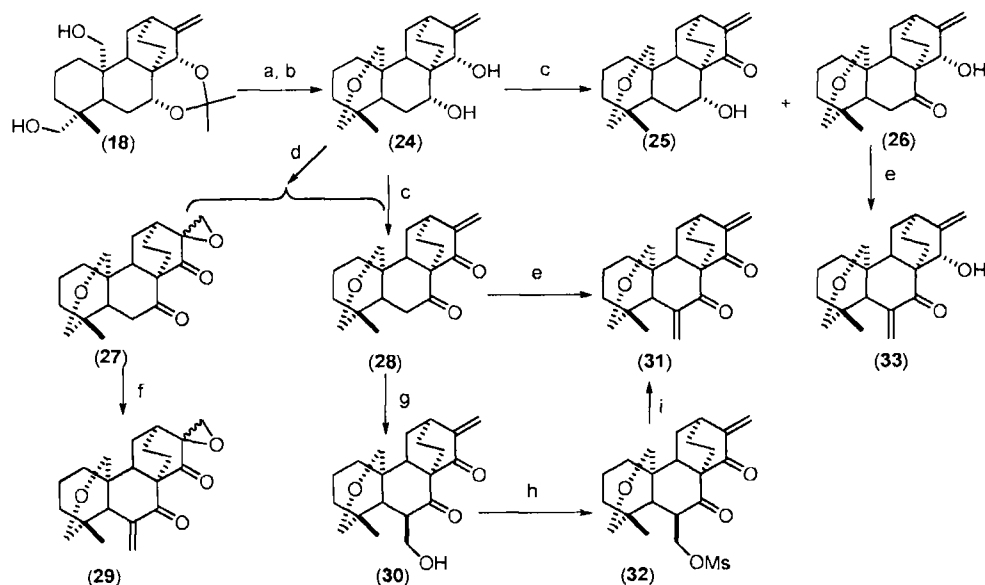
Scheme 5 试剂和反应条件：a) (COCl)₂, DMSO, TEA, -78 °C, DCM; b) K₂CO₃, (HCHO)_n, n-Bu₄NI, 50 °C, Toluene; c) (HCHO)_n, Morpholine, AcOH, Toluene; d) (HCHO)_n, Me₂NH.HCl, AcOH, Toluene; e) DMSO, NCS, 45 °C; i) DMSO, NBS, 45 °C; g) NCS, (BMIM)PF₄; h) IDX, 70 °C, Toluene: DMSO = 2:1 ;

(6) 化合物 21、22、23 的制备



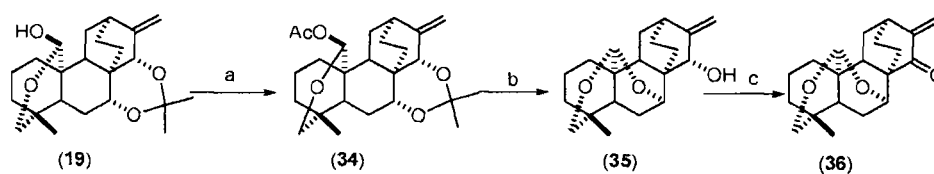
Scheme 6 试剂和反应条件 :a) Toluene-4-sulfonic acid, Acetone; b) LiAlH₄, THF, 45 °C; c) PDC, DCM; d) 2N HCl, MeOH; e) MnO₂, DCM; f) (COCl)₂, DMSO, TEA, -78 °C, DCM; g) K₂CO₃, (HCHO)_n, n-Bu₄NI, 50 °C, Toluene;

(7) 化合物 25-33 的制备



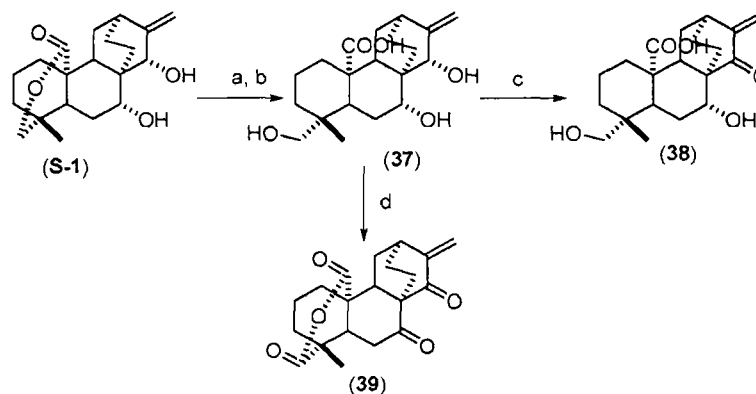
Scheme 7 试剂和反应条件 :a) PPh₃, DIAD, THF; b) 2N HCl, MeOH; c) (COCl)₂, DMSO, TEA, -78 °C, DCM; d) Jones' reagent, 0 °C, Acetone; e) K₂CO₃, (HCHO)_n, n-Bu₄NI, 50 °C, Toluene; f) (HCHO)_n, Morpholine, AcOH, (BMIM)PF₄, 70 °C; g) K₂CO₃, (HCHO)_n, Toluene; h) MsCl, DMAP, Pyridine, DCM; i) DBU, THF.

(8) 化合物 36 的制备



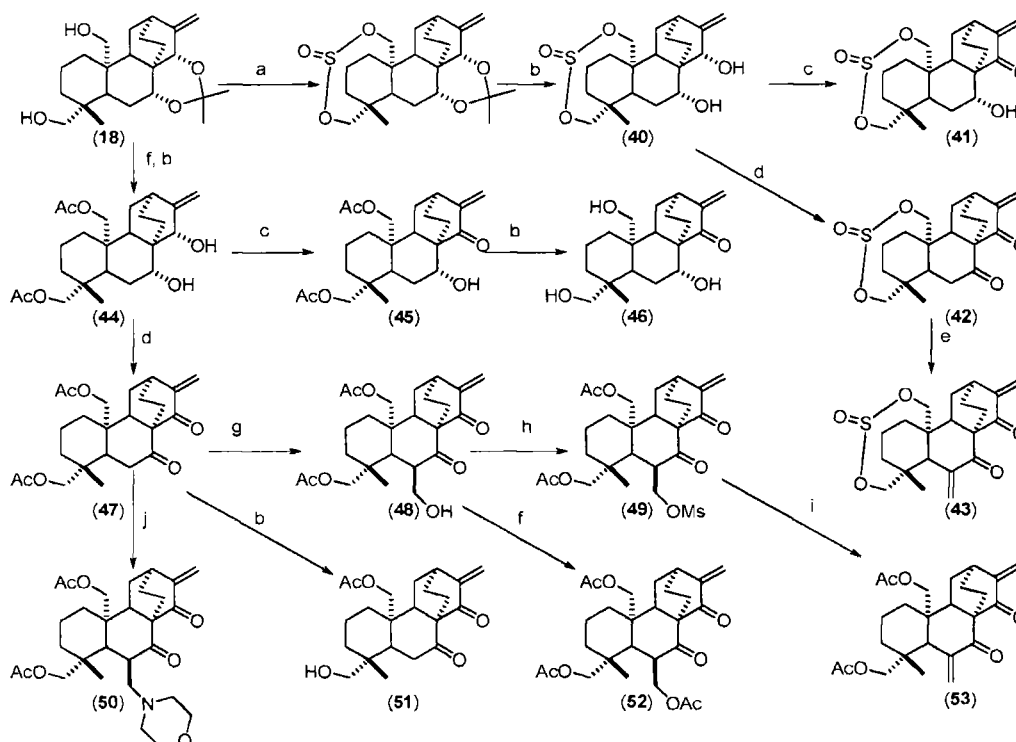
Scheme 8 Reagents and conditions: a) Ac_2O , Pyridine, DMAP, DCM; b) 2 N HCl, MeOH; c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, -78°C , DCM.

(9) 化合物 38、39 的制备



Scheme 9 试剂和反应条件 :a) KOH, MeOH, 80°C ; b) 2 N HCl; c) MnO_2 , DCM; d) Jones' reagent, 0. c. Acetone;

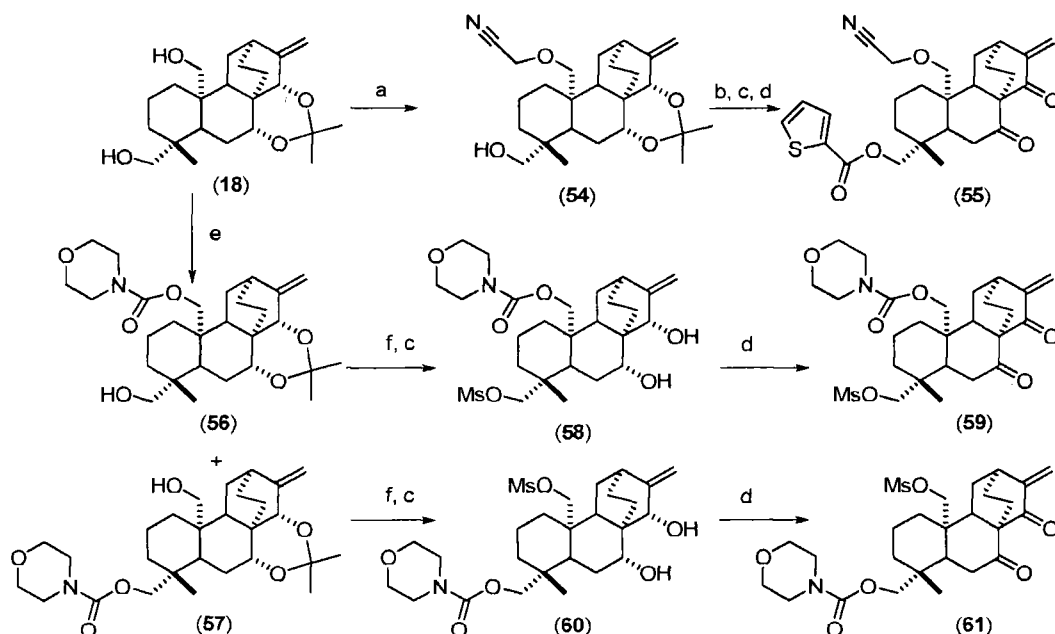
(10) 化合物 41-53 的制备



Scheme 10 试剂和反应条件 :a) SOCl_2 , Pyridine, 0°C , DCM; b) 2 N HCl, THF; c) MnO_2 , DCM; d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, -78°C , DCM; e) K_2CO_3 , (HCHO) , n-Bi⁴NI, 50°C .

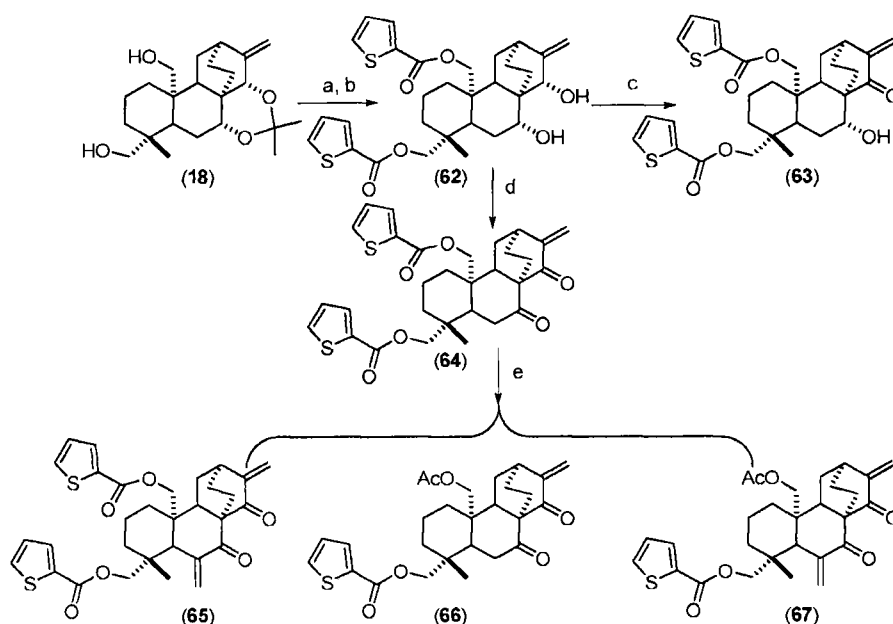
Toluene; f) Ac_2O , Pyridine, DMAP, DCM, r.m.; g) K_2CO_3 , $(\text{HCHO})_n$, Toluene; h) MsCl , DMAP, Pyridine, DCM; i) DBU, THF; j) $(\text{HCHO})_n$, Morpholine, AcOH, Toluene.

(11) 化合物 55、59、61 的制备



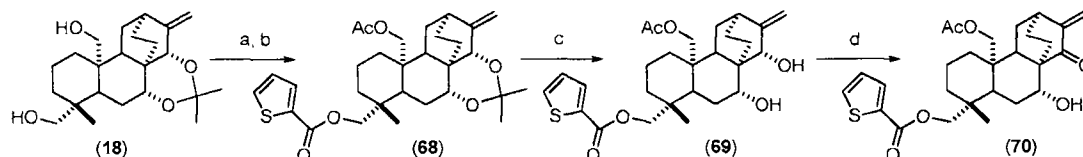
Scheme 11 试剂和反应条件 :a) NaH , Bromoacetonitrile, DMF, 0°C ; b) 2-Thiophenecarbonylchloride, DMAP, Pyridine, DCM, 40°C ; c) 2 N HCl, THF; d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, -78°C ; e) NaH , 4-Morpholmecarbonyl chloride, THF, 0°C ; f) MsCl , DMAP, Pyridine;

(12) 化合物 63-67 的制备



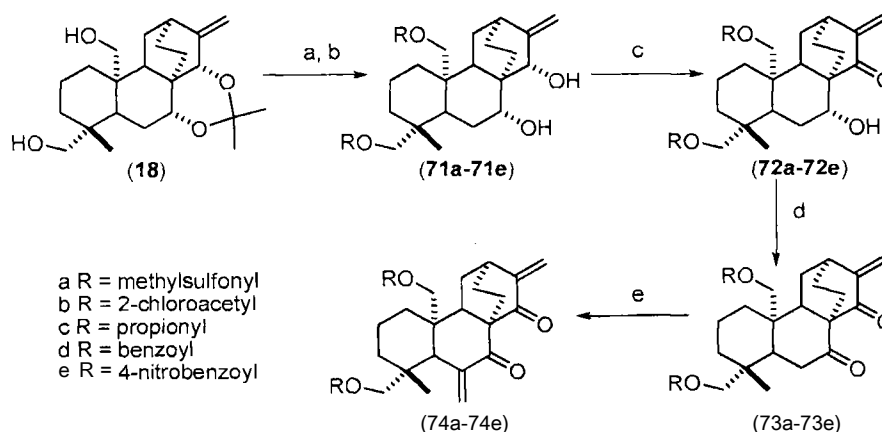
Scheme 12 试剂和反应条件 :a) 2-Thiophenecarbonylchloride, DMAP, Pyridine, DCM, 40. c; b) 2 N HCl, THF; c) MnO_2 , DCM;d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, -78°C ; e) $(\text{HCHO})_n$, Morpholine, AcOH, (BMTM)PF₄, 70°C .

(13) 化合物 70 的制备



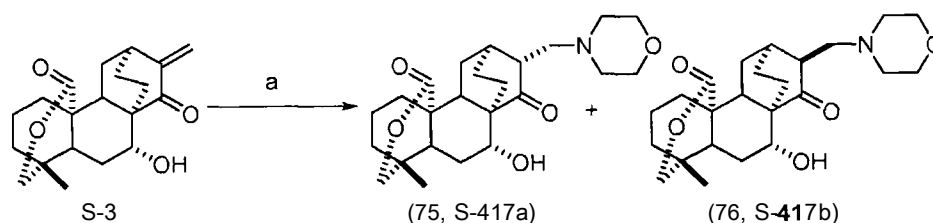
Scheme 13 试剂和反应条件 :a)2-Thiophenecarbonylchloride, DMAP, Pyridine, DCM, r.m.; b) Ac_2O , Pyridine, DMAP, DCM, r.m. c) 2 N HCl, THF; d) MnO_2 , DCM; e) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, -78°C ; f) K_2CO_3 , $(\text{HCHO})_n$, Toluene.

(14) 化合物 (72a-72e)、(73a-73e) 和 (74a-74e) 的制备



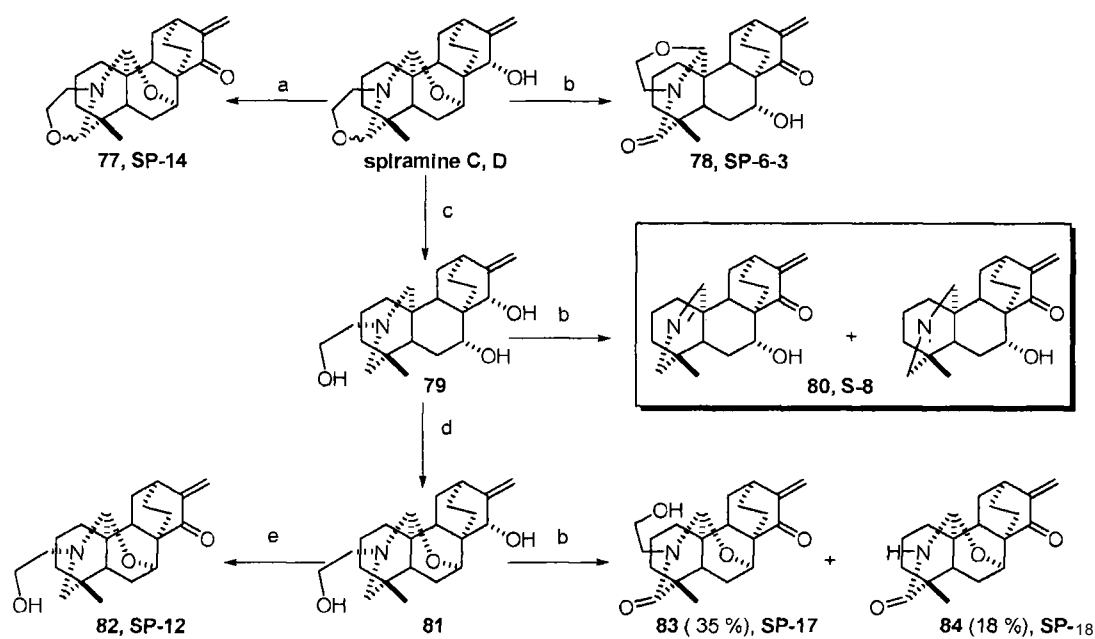
Scheme 14 试剂和反应条件 a) RCl, DMAP, Pyridine, 0°C to r.m. or reflux; b) 2 N HCl, THF; c) MnO_2 , DCM; d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, -78°C ; e) K_2CO_3 , $(\text{HCHO})_n$, Toluene;

(15) 化合物 (75)、(76) 的制备



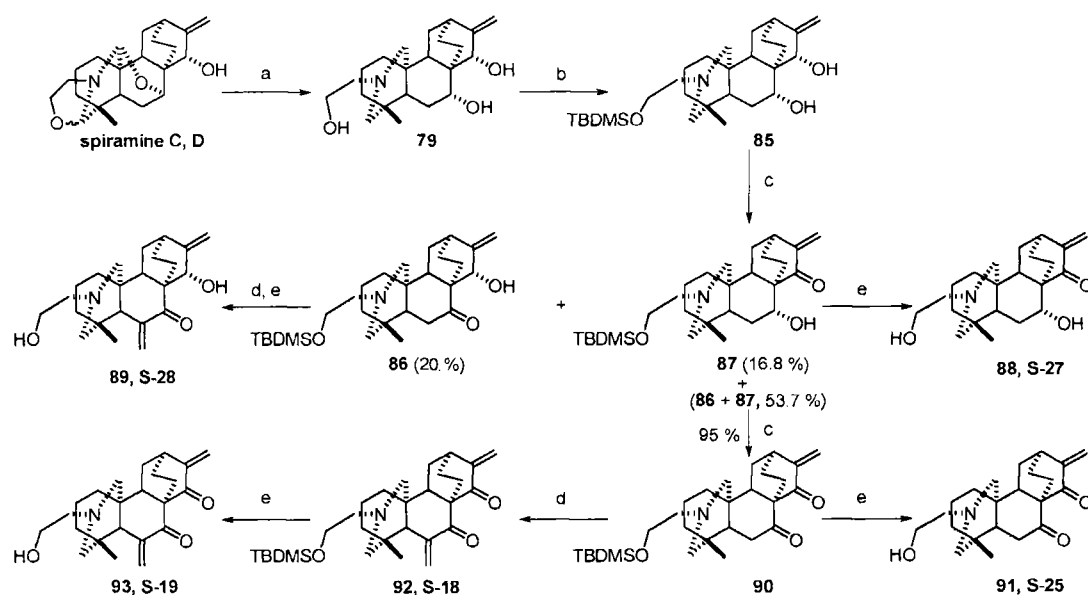
Scheme 15 试剂和反应条件 a) Morpholine, MeOH, r.m;

(16) 化合物 77-84 的制备



Scheme 16 Reagents and conditions: a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, DCM, -78°C , 96%; b) MnO_2 , 30.0 eq., 72h, Acetone, r.t.; c) NaBH_4 , MeOH, r.t., 98%; d) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, KOH, MeOH, 75°C , 71%; e) MnO_2 , 5.0 eq., 72h, Acetone, r.t.

(17) 化合物 88-91 的制备



Scheme 17 试剂和反应条件 :a) NaBH_4 , MeOH, r.t., 98 % ; b) TBDMSCl, Imidazole, 3 h, DMF, 90 % ; c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, DCM, -78°C ; (d) $(\text{HCHO})_n$, $n\text{-Bi}^{\text{A}}\text{NI}$, K_2CO_3 , toluene, 50°C , 24 h; e) TBAF, THF, 3 h, r.t.

本发明第五方面涉及本发明第一方面或第二方面任一项的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐在制备抗肿瘤药物中的应用。

本发明第六方面涉及本发明第一方面或第二方面任一项的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐在制备预防或治疗由经典 Wnt 信号途径异常失活所引起的疾病或失调的药物中的应用。

根据本发明第六方面任一项的应用,其中所述的由经典 Wnt 信号途径异常失活所引起的疾病或失调包括但不限于老年痴呆症(阿尔茨海默症)、风湿性关节炎、骨质疏松症、癌症、或斑马鱼发育失调症。

本发明第七方面涉及本发明第一方面或第二方面任一项的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐在制备作为 Wnt 抑制剂的药物中的应用。

本发明还涉及一种预防或治疗肿瘤的方法,所述方法包括给有需要的受试者本发明第一方面或第二方面任一项的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐的步骤。

本发明还涉及预防或治疗由经典 Wnt 信号途径异常失活所引起的疾病或失调的方法,所述方法包括给有需要的受试者本发明第一方面或第二方面任一项的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐的步骤。

在本发明中,其中所述的由经典 Wnt 信号途径异常失活所引起的疾病或失调包括但不限于老年痴呆症(阿尔茨海默症)、风湿性关节炎、骨质疏松症、癌症、或斑马鱼发育失调症。

在本发明中,所述卤素是指氟、氯、溴、碘。

在本发明中,所述 C1-6 烷基是指含 1-6 个(例如 1-3 个碳原子的直链、支链或环状烷基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

在本发明中,所述 C2-6 烯基是指具有 2-6 个碳原子以及至少一个双键的烯基,包括但不限于乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基等。

在本发明中,所述 C1-6 烷酰氧基是指 C1-6 烷基-CO-O-, 其中 C1-6 烷基如前所述。

在本发明中,所述 C1-6 烷氧基是指 C1-6 烷基-O-, 其中 C1-6 烷基如前

所述。

在本发明中，所述 C1-6 烷磺酰氧基是指 C1-6 烷基-SO₂-O-，其中 C1-6 烷基如前所述。

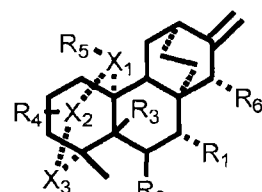
在本发明中，所述 C1-6 烷酰基是指 C1-6 烷基-CO-，其中 C1-6 烷基如前所述。

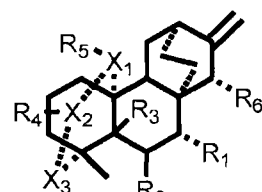
在本发明中，所述 C1-6 烷磺酰基是指 C1-6 烷基-SO₂-，其中 C1-6 烷基如前所述。

在本发明中，所述芳基包括但不限于苯基或萘基。

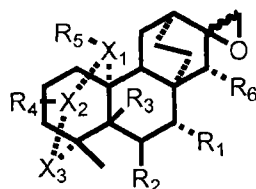
在本发明中，所述含 N 五元环包括但不限于四氢吡咯环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、异噻唑环。

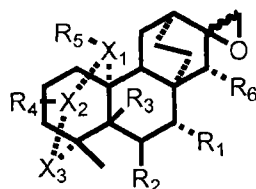
在本发明中，所述含 N 六元环包括但不限于吗啉环、哌啶环、硫基吗啉环、1,3-噁嗪烷。



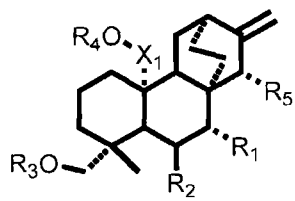
在本发明的通式 I 中，当 --- 表示双键时，其结构式为 。

在本发明的通式 I 中，当 --- 表示单键，-CH₂ 通过氧桥与环上的 C

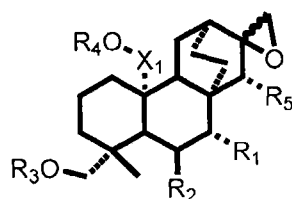


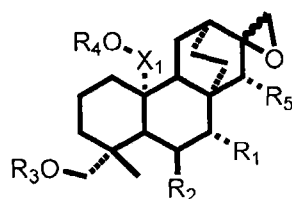
原子连接时，其结构式为 。

在本发明的通式 II 中，当 :-- 表示双键时，其结构式为



在本发明的通式 II 中，当 --- 表示单键，-CH₂ 通过氧桥与环上的 C



原子连接时，其结构式为 。

根据本发明，本发明涉及如式 I 或 II 所示化合物或其立体异构体的合适

的可药用盐或水合物，其中可药用的盐包括但是并不局限于通式 I 或 II 化合物与无机酸如盐酸、硫酸、磷酸、亚磷酸、氢溴酸和硝酸所成的盐以及与各种有机酸，如马来酸、苹果酸、延胡索酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、乙酸、乳酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、棕榈酸等所成的盐。本发明中的一些化合物可能与水或各种有机溶剂结晶或重结晶，在这种情况下，可能形成各种溶剂化物。本发明包括那些化学计量的溶剂化物，包括水合物，也包括在用低压升华干燥法制备时形成的包含可变量水的化合物。

根据本发明，本发明式 I 或式 II 化合物的立体异构体指本发明中部分化合物可能以光学异构体或互交异构体的形式存在，本发明包括其所有存在形式，特别是纯异构体的形式。不同的异构体形式可以以各种常规的手段与其它形式的异构体分离或拆分开，或者某种异构体可以以各种常规的合成方法或立体专一或不对称合成的方法得到。既然式 I 或 II 化合物是以药用为目的的，可以理解它们最好以纯的形式提供，例如至少 60% 的纯度，更合适的 75%，更好的 85%，最好至少 98% 的纯度（%是指重量百分比）。不纯化合物的制备方法可用来用于药用组合物中更纯的形式。这些不够纯的产物中至少含有 1%，更合适的 5%，更好的至少 10% 的如通式 I 或 II 所示的化合物或其可药用的衍生物。

本发明化合物用作药物时，可以直接使用，或者以药物组合物的形式使用。该药物组合物含有 0.1—99.5%，优选为 0.5-90% 的本发明化合物，其余为药学上可接受的，对人和动物无毒和惰性的可药用载体和/或赋形剂。

所述的药用载体或赋形剂是一种或多种固体、半固体和液体稀释剂、填料以及药物制品辅剂。将本发明的药物组合物以单位体重服用量的形式使用。本发明的组合物采用制药和食品领域公认的方法制备成各种剂型、如液体制剂（注射剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂等）、固体制剂（片剂、胶囊剂、颗粒剂，冲剂等）、喷剂、气雾剂等。本发明的药物可经注射（静脉注射、静脉滴注、肌肉注射、腹腔注射、皮下注射）和口服、舌下给药、粘膜透析等给药途径进行抗肿瘤药物的治疗。

本发明的药物组合物中含有的药用载体包括但不限于：离子交换剂，氧化铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白如人血清蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘油，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶态氧化硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，纤维素物质，聚乙二醇，羧甲基纤维素钠，聚丙烯酸酯，蜂蜡，羊毛酯等。载体在药物组合物中的含量可以是 1 重量%—98

重量%，通常大约占到80重量%，为方便起见，局部麻醉剂，防腐剂，缓冲剂等可直接溶于载体中。

口服制剂如口服片剂和胶囊可以含有赋形剂如粘合剂，如糖浆，阿拉伯胶，山梨醇，黄芪胶，或聚乙烯吡咯烷酮，填充剂，如乳糖，蔗糖，玉米淀粉，磷酸钙，山梨醇，氨基乙酸，润滑剂，如硬脂酸镁，滑石，聚乙二醇，硅土，崩解剂，如马铃薯淀粉，或可接受的增润剂，如月桂醇钠硫酸盐。片剂可以用制药学上公知的方法包衣。

口服液形式的本发明药物组合物可以制成水和油的悬浮液，溶液，乳油液，糖浆或酏剂，也可以制成干品，用前补充水或其它合适的媒质。这种液体制剂可以包含常规的添加剂，如悬浮剂，山梨醇，纤维素甲醚，葡萄糖糖浆，凝胶，羟乙基纤维素，羧甲基纤维素，硬脂酸铝凝胶，氢化的食用油脂，乳化剂，如卵磷脂，山梨聚糖单油酸盐，阿拉伯树胶；或非水载体（可能包含可食用油），如杏仁油，油脂如甘油，乙二醇，或乙醇。防腐剂，如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯，山梨酸。如需要可添加调味剂或着色剂。栓剂可包含常规的栓剂基质，如可可黄油或其它甘油酯。非肠道给药，液态剂型通常由化合物和至少一种消毒或无菌的载体制成。载体首选水。依照所选载体和药物浓度的不同，化合物既可溶于载体中也可制成悬浮溶液，在制成注射用溶液时先将化合物溶于水中，过滤消毒后装入封口瓶或安瓿中。当皮肤局部施用时，本发明化合物可以制成适当的软膏，洗剂，或霜剂的形式，其中活性成分悬浮或溶解于一种或多种的载体中。其中软膏制剂可以使用的载体包括但不限于：矿物油，液体凡士林，白凡士林，丙二醇，聚氧化乙烯，聚氧化丙烯，乳化蜡和水；洗剂和霜剂可使用的载体包括但不限于矿物油，脱水山梨糖醇单硬脂酸酯，吐温60，十六烷酯蜡，十六碳烯芳醇，2-辛基十二烷醇，苧醇和水。依据给药方式的不同，组合物中可以含有重量比0.1%，或更合适的重量比10-60%的活性组分。但组合物为单位剂型时，每个单位最好包含50-500毫克活性成分。依据给药途径和给药频率的不同，用于成人的适宜治疗剂量，举例讲可为每天100-3000毫克，如每天1500毫克。

必须认识到，通式I或II化合物的最佳给药剂量和间隔是由疾病或症状的严重程度、化合物性质和诸如给药的形式、路径和部位以及所治疗的特定哺乳动物等条件决定的，而这一最佳给药剂量可由临床医生来确定。

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术

人员将会理解，下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

实施例 1 化合物的制备

化合物 Ia 的制备：

在 N₂ 护下将草酰氯 (COCl)₂ (2.0 eq, 28 μl) 注射在 10ml 干燥二氯甲烷 (DCM) 中，置于 0℃ 下搅拌，缓慢滴加 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 2.0 eq, 23 μl) 加入完毕后在 0℃ 下搅拌 30 min 后，注射 50 mg 化合物 1(溶解在 5 ml 的二氯甲烷溶液中)在反应体系中，移至室温搅拌 2 小时后，TLC 点板跟踪，发现原料消失后，加 20ml 水淬灭反应，分出二氯甲烷层，水层继续用 20ml 二氯甲烷萃取一次，合并二氯甲烷层，用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、浓缩，经过简单的硅胶柱层析得到化合物 Ia (50.9 mg, 产率 94 %)。

化合物 Ib、Ic 的制备：

将化合物 1(50mg, 0.15 mmol), 4-二甲氨基吡啶(DMAP, 0.075 mmol, 9.2mg) 置于干燥的反应瓶中，用 10ml 干燥的二氯甲烷 (DCM) 溶解样品，N₂ 护下搅拌，置于 0℃ 下相继加入吡啶(0.303 ml, 2.4 μl), 乙酰氯(0.18 mmol, 14 μl), 搅拌 30 分钟后，置于常温搅拌 2 小时，TLC 点板跟踪，发现原料消失后，加 20ml 水淬灭反应，分出二氯甲烷层，水层继续用 20ml 二氯甲烷萃取一次，合并二氯甲烷层，用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、浓缩，经过简单的硅胶柱层析得到化合物 Ib (56.3 mg, 收率：100 %)。

化合物 Ic(20 mg, 0.049 mmol) 溶剂在 5 ml 的 DMF 中，叠氮化钠 (10 mg, 0.15 mmol) 加入其中，置于 75℃ 下搅拌 4 小时，原料消失后，加入 20 ml 的水淬灭反应，用乙酸乙酯(3x10 ml) 连续洗涤，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得浸膏，硅胶柱层析得 Ic (18 mg, 收率：88.9 %)。

其它化合物 (Ic, Id, If-Iv) 的制备方法与化合物 Ib 的制备方法相似，酰氯为相应的氯代乙酰基、溴代乙酰基、三氟乙酰基、丙烯酰基、3-氯丙酰基、2-氯丙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲酰基、对甲氧基苯甲酰基、对三氟甲基苯甲酰基、2-呋喃甲酰基、2-噻吩甲酰基、肉桂酰基、甲磺酰基、苯甲磺酰基、苯磺酰基、对氯苯磺酰基，邻硝基苯甲酰氯，Ic, Id, If-It 收率在 90-100%，Iu, Iv 收率：20%。

化合物 5 的制备：

将化合物 1 (50mg, 0.15 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (DMAP, 0.075 mmol, 9.2mg) 置于干燥的反应瓶中, 用 10ml 干燥的二氯甲烷溶解样品, N₂ 护下搅拌, 置于 0℃ 下相继加入吡啶 (0.303 mmol, 24^μl), 化合物 2 (0.303 mmol, 70.0 mg), 搅拌 30 分钟后, 置于常温搅拌 10 小时, TLC 点板跟踪, 发现原料消失后, 加 20ml 水淬灭反应, 分出二氯甲烷层, 水层继续用 20ml 二氯甲烷萃取一次, 合并二氯甲烷层, 用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、浓缩, 经过硅胶柱层析得到化合物 3 (59.0 mg, 收率: 75 %)。CuSO₄ (56.2 mg, 0.224 mmol) 溶解在乙醇 (5ml) 与水 (5ml) 的混合溶液中, 接着加入化合物 3 (59.0 mg, 0.112 mmol)、4 (47.2 mg, 0.168 mmol) 抗坏血酸钠盐 (222.0 mg, 1.12 mmol), 室温搅拌 1 小时。反应液浓缩, 经过硅胶柱层析得到化合物 5 (白色固体, 85.7 mg, 收率: 95 %)。

化合物 6 的制备：

将化合物 1c (385 mg, 0.95 mmol), Biotin (347 mg, 1.43 mmol), NaHCO₃ (119.7 mg, 1.43 mmol), 催化量的 CsCl (5 mg) 溶解在干燥的 10 ml DMF 中, 在 75℃ 下搅拌 24 小时, TLC 点板跟踪, 发现原料消失后, 加 20ml 水淬灭反应, 3 x 20 ml 的乙酸乙酯萃取 3 次, 合并用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、浓缩, 经过简单的硅胶柱层析 (二氯甲烷-甲醇 20:1) 得到化合物 6 (262.5 mg, 收率: 45 %)。

化合物 7 的制备：

将 15-氧代绣线菊内酯 (S-3) (2.00g, 6.06mmol) 在 N₂ 保护下用 50 ml 干燥二氯甲烷溶解, 将草酰氯 (7.28 mmol, 692 μ l) 在氮气保护注射入装有 5ml 干燥的二氯甲烷的长颈低温反应瓶中, 置于 -78℃ 搅拌 20 分钟, 接着缓慢滴加 DMSO (14.56mmol, 1032 μ l, in 5ml DCM 中) 溶液, 5 分钟滴加完后, 低温搅拌 30 分钟, 再将化合物 S-3 的二氯甲烷溶液缓慢滴加到反应瓶中, 于 -78℃ 搅拌下搅拌 1 小时后, 在快速搅拌下, 缓慢滴加三乙胺 (14.56mmol, 2020 μ l), 加完后自然升温至常温, 倒入 20ml 的水中, 萃取分层, 水层继续用 20ml 二氯甲烷萃取, 合并二氯甲烷, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残余物经过硅胶柱层析得到化合物 7, 无色粉末 1888.2mg, 得率: 95.0%。

化合物 8 的制备：

称好化合物 7 (1.0mmol, 328mg), 多聚甲醛 (5mmol, 150mg), Bu₄NI (0.2mmol, 73.8mg), 无水碳酸钾 (2.0mmol, 276 mg) 至于 50ml 的干燥圆底烧瓶中, N₂ 保护下, 用干燥甲苯 15ml 溶解样品, 反应混合物至于 50℃ 下搅拌 24 小时, TLC 点板确定原料消失后, 冷却至室温加入 20ml 水, 用乙酸乙酯萃取 (2x20ml), 有机层相继用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得残余物经硅胶柱层析得到化合物 8, 无色粉末 204mg, 得率: 60%。

化合物 9 的制备：

称量多聚甲醛 (5mmol, 150mg) 混悬在 10ml 的干燥甲苯溶液中, N₂ 保护下, 注射吗啉 (5mmol, 436 μl), 在 40℃ 下搅拌 1h, 溶液变澄清后, 降至室温搅拌, 依次注射化合物 7 (1.0 mmol, 328mg) 的甲苯溶液 5ml, AcOH (1.0mmol, 60 μl), 室温搅拌 3 小时, TLC 显示原料消失, 停止反应, 加 20ml 饱和碳酸氢钠稀释, 用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析得到化合物 9, 无色粉末 320mg, 得率: 75%。

化合物 10 的制备：

依次称量多聚甲醛 (5mmol, 150mg)、二甲胺盐酸盐 (5mmol, 407.7mg) 混悬在 10ml 的干燥甲苯溶液中, N₂ 保护下, 在 40℃ 下搅拌 1h, 溶液变澄清后, 降至室温搅拌, 依次注射化合物 7 (1.0 mmol, 328mg) 的甲苯溶液 5ml, AcOH (1.0mmol, 60 μl), 室温搅拌 1 小时, TLC 显示原料消失, 停止反应, 加 20ml 饱和碳酸氢钠稀释, 用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析得到化合物 10, 无色粉末 366mg, 得率: 95%。

化合物 11、12 的制备：

称取化合物 7 (1.0 mmol, 328mg), 用 10ml 的干燥 DMSO 溶解, N₂ 保护下加入 NCS (1.1mmol, 147mg), 于室温下搅拌 1h, TLC 显示不反应, 加热 45℃ 下搅拌 3h, TLC 点板发现原料消失, 停止反应, 冷却至室温加 20ml 水稀释, 用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析得到化合物 11, 无色粉末 164.7mg, 得率 46%, 化合物 12, 无色油状物 149.6 mg, 得率: 40%。

化合物 13 的制备：

称取化合物 7 (1.0 mmol, 328 mg), 用 10ml 的干燥 DMSO 溶解, N₂ 保护下加入 NBS (1.1mmol, 196mg), 于室温下搅拌 1h, TLC 显示不反应, 加热 45℃ 下搅拌 3h, TLC 点板发现原料消失, 停止反应, 冷却至室温加 20ml 水稀释, 用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析得到化合物 13, 棕红色粉末 374 mg, 得率：92%。

化合物 14 的制备：

称取化合物 7 (1.0 mmol, 328mg) 用 5ml 的干燥甲苯溶解, N₂ 保护下加入 NCS (1.1mmol, 146.8mg), 1ml 离子液 [(BMIM)PF₄], 室温搅拌 1h, 原料消失, 停止搅拌加 20ml 水稀释, 用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析得到化合物 14, 无色粉末 50mg, 得率：13.8%。

化合物 15 的制备：

取化合物 S-3 (1.0mmol, 330mg) 溶解于甲苯-二甲基亚砜=2:1 10ml 溶液中, N₂ 保护下加入 2-碘酰基苯甲酸 (3.0mmol, 840mg), 于 70℃ 下搅拌 30 小时, 原料消失后, 冷却至室温, 用 100ml 的乙酸乙酯稀释, 依次用饱和碳酸氢钠溶液, 水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得残余物经硅胶柱层析的到化合物 15, 无色粉末 97.8mg, 得率：30%。

化合物 16 的制备：

将草酰氯 (1.0mmol, 95μl) 在 N₂ 保护下注射入干燥的长颈反应瓶中, 用 5ml 干燥 DCM 混溶, 置于 -78℃ 下搅拌, 缓慢滴加 DMSO (2.0mmol, 142 μl in 2ml DCM) 搅拌 30min, 在缓慢滴加 S-I (332mg, 1.0mmol in 2 ml DCM), 在 -78℃ 下搅拌 30min 后, 滴加三乙胺 (2.0mmol, 278 μl) 后自然升至室温, 加水 20ml 稀释, 用二氯甲烷 (2x20ml) 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 经过硅胶柱层析得到化合物 S-3 (165mg), 和非荧光点 (165mg), 将非荧光点通过与制备化合物 8 相似的方法制备得到化合物 16, 无色粉末 162.4mg, 两步得率：47.5%。

化合物 21、22、23 的制备：

将化合物 S-I (3.0g, 9.04mmol) 溶解于分析纯的丙酮 250ml 中, N₂ 保护下搅拌, 加入对甲苯磺酸 (1.81mmol, 343.5mg), 在室温下搅拌 24 小时, 反应过程中不断的有白色固体析出, 待原料反应完后, 停止反应。过滤固体, 石油醚-丙酮 20:1 溶液, 洗涤滤饼, 母液继续用石油醚-丙酮 1:1 的溶液重结晶, 风干, 合并固体, 得到中间体化合物 17 (3.30g, 得率: 97%)。将干燥的 17 溶解在干燥的 250ml THF 溶液中, N₂ 保护, 置于冰浴中搅拌, 缓慢加入四氢铝锂 (10.5mmol, 400mg), 搅拌 20 分钟后, 置于 45℃ 油浴锅上加热搅拌 3 小时, TLC 显示原料消失后, 将反应瓶再次放在冰浴中搅拌, 缓慢加入 2N 的氢氧化钠溶液 200ml, 在冰浴中搅拌 10 分钟, 抽滤, 乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液分层, 水层部分继续用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并乙酸乙酯, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩溶剂得化合物 18 (无色粉末, 3.33g, 得率: 100%)。取化合物 18 (376.0mg, 1.0mmol) 溶解在 10 ml 干燥的 DCM 溶液中, 在室温下缓慢加入 PDC (1.0mmol, 376mg), 室温快速搅拌 5 小时, TLC 点板原料消失后, 将反应物倒入冰水中, 分层, 水层再用 20ml 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经过硅胶柱层析得到中间体化合物 19 (336mg, 得率: 90%)。将化合物 19 (224mg, 0.60mmol) 溶解在 10ml 的分析纯甲醇中, 滴加 2NHCl (3ml), 在 35℃ 下搅拌 24 小时, 原料消失后, 停止搅拌, 减压下旋干甲醇, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 相继用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析得到中间体化合物 20, 无色油状物 198mg, 得率: 95%。

取化合物 20 (50mg, 0.144mmol) 溶解在 10ml 的干燥二氯甲烷中, 分批加入新制备的活性二氧化锰, 每批二氧化锰量为 (0.288mmol, 25mg), 间隔时间为 10 小时, 待原料基本消失后, 停止搅拌, 过滤二氧化锰, 用二氯甲烷反复洗涤二氧化锰, 浓缩二氯甲烷得灰色油状物, 经过硅胶柱层析得到化合物 21, 无色油状物 28mg, 得率: 56.2%。

将草酰氯 (1.28mmol, 110μl) 在 N₂ 保护下注射入干燥的长颈反应瓶中, 用 5ml 干燥 DCM 混溶, 置于 -78℃ 下搅拌, 缓慢滴加 DMSO (2.56mmol, 182 μl in 2ml DCM), 搅拌 30min, 在缓慢滴加 20 (148mg, 0.425mmol in 2 ml DCM), 在 -78℃ 下搅拌 30min 后, 滴加三乙胺 (2.56mmol, 369 μl) 后自然升至室温, 加水 10ml 稀释, 用二氯甲烷 (2x10ml) 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 经过硅胶柱层析得到化合物 22, 无色粉末 146mg, 得率: 100%。

称好化合物 22 (0.29mmol, 100mg), 多聚甲醛 (1.45mmol, 44mg), n-Bu4NI (0.06mmol, 21mg), 无水碳酸钾 (0.58mmol, 80 mg) 至于 25ml 的干燥圆底烧瓶中, N₂ 保护下, 用干燥甲苯 10ml 溶解样品中, 反应混合物至于 50℃ 下搅拌 24 小时, TLC 点板确定原料消失后, 冷却至室温加入 10ml 水, 用乙酸乙酯萃取 (2x15ml), 有机层相继用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得残余物经硅胶柱层析得到化合物 13, 无色粉末 56.7mg, 得率: 55%。

化合物 25、28-33 的制备:

将化合物 18 (376.0 mg, 1.0 mmol) 溶解在 10 ml 干燥的 THF 中, N₂ 保护下, 加入三苯基磷 (1.1 mmol, 288 mg), 缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (1.1mmol, 222mg, 稀释在 2ml 的干燥 THF 中), 常温搅拌 30 分钟, TLC 点板确定原料消失后, 加入 2N 的稀盐酸 (5ml) 在 35℃ 下搅拌 24 小时, TLC 跟踪至丙酮叉全部脱掉后, 加水稀释反应液, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物经过硅胶柱层析得到化合物 24, 无色油状物 318mg, 得率: 100%。

化合物 25、33 的制备通过与化合物 16 相似的方法而得到; 同时化合物 28、31 通过与制备化合物 22、23 相似的方法而得到。

用 25ml 的圆底反应瓶依次称取化合物 28 (100mg, 0.318mmol), 碳酸钾 (0.636mmol, 87.8 mg), 多聚甲醛 (1.59mmol, 47.7 mg), N₂ 保护下, 用 10ml 干燥的甲苯溶解样品, 室温下搅拌 24 小时, TLC 跟踪, 原料消失后, 停止搅拌, 加 10ml 水稀释, 用乙酸乙酯 (2x15ml), 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得残余物经硅胶柱层析得到化合物 30, 无色粉末 82mg, 得率: 75%; 相继称取的化合物 30 (50mg, 0.15mmol), 4-二甲氨基吡啶 (5mg) 在 10ml 的圆底反应瓶中, N₂ 保护下用 5ml 干燥的二氯甲烷溶解, 相继用注射器注射吡啶 (0.18mmol, 15μl), 甲基磺酰氯 (0.18mmol, 14μl), 在室温下搅拌 3 小时, TLC 点板跟踪, 原料消失后, 停止搅拌, 加 10ml 水稀释, 二氯甲烷 (2x15ml), 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得残余物经硅胶柱层析得到化合物 32, 无色油状物 62mg, 得率: 98%; 在 15ml 的圆底反应瓶里, 称取化合物 32 (50mg, 0.118mmol), N₂ 保护下, 用 5ml 的干燥四氢呋喃溶解, 加入 DBU (0.236mmol, 35μl), 室温搅拌 24 小时, TLC 检测发现原料消失, 直接减压浓缩, 硅胶柱层析得化合物 31, 无色粉末 27mg, 得率: 70%。

将化合物 24 (1.0mmol, 318mg) 溶解在 20ml 分析丙酮中, 冰浴下缓慢滴加新配置的 Jones reagent (2.2mmol, 0.84ml) 快速搅拌 30 分钟, 发现原料消失后, 加入异丙醇 (5ml) 停止反应, 浓缩去掉丙酮, 加水稀释, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物经过硅胶柱层析得到化合物 28 (72mg, 得率: 20.7%), 化合物 27 (45mg, 得率: 13.6%), 化合物 27 用 5ml 的 (BMIM)PF₄ 离子液混悬, 相继加入吗啉 (0.136mmol, 12 μ l), 醋酸 (K136mmol, 9 μ l), 多聚甲炔 (0.68 mmol, 20mg), 在 70°C 搅拌 10h, 原料消失后, 用饱和碳酸氢钠溶液 10ml 淬灭反应, 乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 有机层相继用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得残余物经硅胶柱层析得到化合物 29 (32mg, 得率: 70%)。

化合物 34-36 的制备:

在 25ml 的圆底烧瓶里, 称取化合物 19 (112mg, 0.3mmol) 溶解在 10ml 的二氯甲烷中, N₂ 保护下依次加入 4-二甲氨基吡啶 (5mg), 吡啶 (1.0mmol, 80.6 μ l), Ac₂O (0.45mmol, 42.5 μ l), 室温搅 3h, 待原料消失后, 浓缩的残余物 34, 用 10ml 甲醇溶解残余物, 加入 2N HCl (5ml) 在 35°C 下搅拌 24 小时, TLC 点板发现, 原料消失, 产生新点, 浓缩去掉甲醇, 加入乙酸乙酯萃取 2 次, 相继用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得残余物经过硅胶柱层析得到化合物 35, 化合物 35 经过一个 Swern oxidation 得到化合物 36 (79mg, 两步得率: 95%)。

化合物 37、38、39 的制备:

将化合物 S-I (500mg, 1.50mmol) 置于 250ml 的圆底反应瓶中, 用 100ml 分析纯甲醇溶解样品, 加入 (7.5mmol, 420mg) 的 KOH, 搅拌, 加热回馏 24 小时, 原料消失后, 停止反应, 加水稀释, 减压浓缩去掉甲醇, 用 2N 的稀盐酸调成中性溶液, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 37 (粗品 550mg), 取干燥粗品化合物 37 (100mg, 0.28mmol) 溶解于装有 50ml 干燥 DCM 圆底反应瓶中, N₂ 保护下, 分批加入新制 MnO₂ (1.42mmol, 123.5mg), 常温搅拌 72 小时, 待原料不再变化后, 过滤二氧化锰, 浓缩, 残余物经过硅胶柱层析得到化合物 38 (无色粉末 30mg, 得率: 30.2%)。取干燥粗品化合物 37 (200mg, 0.56mmol) 溶解于装有 50ml 分析纯丙酮的圆底反应瓶中, 置于水浴下, 缓慢滴加 Jones 试剂 (2.52 mmol, 0.96ml), 在冰浴下搅拌 30 分钟后, TLC 点板发现原料

消失，用异丙醇（5ml）淬灭反应，浓缩去掉丙酮，加水稀释，用乙酸乙酯萃取2次，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物经过硅胶柱层析得到化合物39（无色粉末，80mg，得率：40.8%）。

化合物 40-53 的制备：

将化合物 18（376.0mg，1.0mmol）溶解在 10ml 干燥的二氯甲烷中，置于 0℃，N₂ 气保护下缓慢注射入二氯亚砷（1.1mmol，80μl），加完后，升至室温搅拌 30 分钟，原料消失，加水淬灭反应，旋干 DCM，加入 10ml THF 溶解样品，再加入 2N 的稀盐酸 5ml，在 35℃ 下搅拌 24 小时，丙酮又全部脱掉后，停止搅拌，加入乙酸乙酯萃取 2 次，相继用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层，无水硫酸钠干燥，浓缩得残余物经过硅胶柱层析得到中间体化合物 40，化合物 40 经过二氧化锰氧化得到 41，同时 40 用制备化合物 22、23 类似的方法制备了化合物 42、43。

在 50ml 的圆底反应瓶中，将化合物 18（752.0mg，2.0mmol）、4-二甲氨基吡啶（10mg）溶解在 15ml 干燥的二氯甲烷中，置于 0℃，N₂ 气保护下缓慢依次注射入吡啶（6.0mmol，484μl）、乙酸酐（6.0mmol，567μl），加完后，升至室温搅拌 24 小时，TLC 显示原料消失后，加 20ml 水淬灭反应，用二氯甲烷（2x20ml）萃取，饱和食盐水洗涤二氯甲烷层，无水硫酸钠干燥，浓缩得残余物，用 15ml THF 溶解样品，再加入 2N 的稀盐酸 8ml，在 35℃ 下搅拌 24 小时，丙酮又全部脱掉后，停止搅拌，加入乙酸乙酯萃取 2 次，相继用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层，无水硫酸钠干燥，浓缩得残余物经过硅胶柱层析得到中间体化合物 44，无色油状物 773mg，得率：92%。

称取化合物 44（150mg，0.36mmol）溶解在干燥的二氯甲烷中，分批加入新制备的二氧化锰（2.16mmol，188mg），室温搅拌 72 小时，待原料基本消失后，过滤二氧化锰，用二氯甲烷反复洗涤二氧化锰，滤液浓缩得残余物，经过硅胶柱层析而得到化合物 45，无色油状物 113mg，得率：75%。取化合物 45（80mg，0.19mmol）溶解在分析纯的四氢呋喃中，加入 2N 的 HCl（5ml）室温搅拌 24 小时，原料消失后，加 10ml 水稀释，用乙酸乙酯（2x20ml）萃取两次，乙酸乙酯层相继用饱和碳酸氢钠、水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥浓缩得残余物经过硅胶柱层析得到化合物 46（无色粉末，38mg，得率：60%）。

化合物 47、48、49、52、53 经过与前面 28、30、31、32 的制备相似的

方法而制备；化合物 47 经盐酸水解得到化合物 51，方法与化合物 45 制备化合物 46 相同；化合物 50 同化合物 9 相似的方法而制备。

化合物 55 的制备：

称量化合物 18 (376.0mg, 1.0mmol) 在 25ml 的圆底反应瓶中，N₂ 保护下用 10ml 干燥的 DMF 溶解，在冰浴下搅拌，缓慢加入 60%NaH(3.0mmol, 120mg)，搅拌 20 分钟，缓慢注射溴乙腈 (3.0 mmol, 209 μ l) 于水浴下搅拌 2 小时，TLC 检测发现原料消失，停止搅拌，加水淬灭，加入 50ml 的乙酸乙酯萃取分层，每次用 20ml 的水连续洗涤 3 次，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得残余物，经过硅胶柱层析得到中间体 54，无色油状物 311mg，得率 75%；然后把 54 溶解在 10ml 干燥的二氯甲烷中，加入 4-二甲氨基吡啶 (5mg)，N₂ 保护下依次加入吡啶 (2.0mmol, 161 μ l)，噻吩-2-甲酰氯 (2.0mmol, 215 μ l)，在 40℃ 下回馏 12 小时，原料消失后，再经过一个脱丙酮叉，斯文氧化得到化合物 55 (无色油状物，264mg，两步得率：55%)。

化合物 59、61 的制备：

化合物 18 (376.0mg, 1.0mmol) 置于 25ml 的圆底反应瓶中，N₂ 保护下用 10ml 干燥的 THF 溶解，在冰浴下搅拌，缓慢加入 60%NaH(3.0mmol, 120mg)，搅拌 20 分钟，缓慢注射 4-吗啉碳酰氯 (3.0mmol, 351 μ l)，升至室温搅拌 3 小时，不反应，再在 40℃ 下回馏 12 小时，原料消失后，加水 10ml 淬灭反应，乙酸乙酯等体积萃取 2 次，合并乙酸乙酯层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得残余物，经过硅胶柱层析得到中间体 56 和 57，皆为油状化合物物，其中 56 (269mg, 得率 :55%)，57 (171mg, 得率 :35%)，然后 56 和 57 再经过另一个羟基甲基磺酰化以及脱丙酮叉，斯文氧化分别得到化合物 59 (无色油状物 230mg，两步得率：44%)；化合物 61 (无色油状物 143mg，两步得率：27%)。

化合物 62-67 的制备：

化合物 62、63、64 的制备方法与化合物 44、45、47 制备方法相似，从化合物 64 制备化合物 65、66、67 的制备方法与化合物 29 的制备方法相似，其中化合物 65 的得率为 55%，化合物 66 的得率为 20%，化合物 67 的得率为 10%。

化合物 68-70 的制备：

将化合物 18 (376 mg, 1.0 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (10 mg) 置于干燥的反应瓶中, 用干燥的二氯甲烷 (DCM) 10ml 溶解样品, N₂ 保护下搅拌, 置于 0℃ 下相继加入吡啶 (2.0 mmol, 161 μl), 2-漆喻基酰氯 (2.0 mmol, 223 μl), 搅拌 30 分钟后, 置于常温搅拌 2 小时, TLC 点板跟踪, 发现原料消失, 产生两个点, 加 20ml 水淬灭反应, 分出二氯甲烷层, 水层继续用 20ml 二氯甲烷萃取一次, 合并二氯甲烷层, 用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、浓缩得浸膏, 用干燥二氯甲烷 (10ml) 溶解, N₂ 保护下搅拌, 置于 0℃ 下相继加入吡啶 (2.0 mmol, 161 μl), 醋酸酐 (2.0 mmol, 189 μl), 搅拌 30 分钟后, 置于常温搅拌 12 小时, TLC 点板跟踪, 发现原料消失, 产生了新的两个点, 加 20ml 水淬灭反应, 分出二氯甲烷层, 水层继续用 20ml 二氯甲烷萃取一次, 合并二氯甲烷层, 用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 经过硅胶柱层析, 及二维图鉴鉴定得 68 (237.6 mg, 收率: 45%)。69、70 以及 66、67 可以按照前面相似的方法制备。

化合物 (72a-72e)、(73a-73e)、(74a-74e) 的制备：合成方法如前面类似的方法。

化合物 75、76 的制备：

取化合物 1 (330mg, 1.0mmol) 溶解在 10ml 的甲醇溶液中, 加入吗啉 (1.5mmol, 131 μl) 室温搅拌 10 小时, 原料消失后, 停止反应, 减压浓缩的残余物, 经过硅胶柱层析得化合物 75 (187mg, 收率: 45%), 76 (179mg, 收率: 43%)。

化合物 77 的制备

将 spiramine C-D (357 mg, 1.0 mmol) 在 N₂ 保护下用 2 ml 干燥二氯甲烷溶解, 将草酰氯 (2.0 mmol, 190 μl) 在氮气保护注射入装有 5ml 干燥的二氯甲烷的长颈低温反应瓶中, 置于 -78℃ 搅拌 20 分钟, 接着缓慢滴加 DMSO (4.0 mmol, 283.6 μl, in 1 ml DCM 中) 溶液, 5 分钟滴加完后, 低温搅拌 30 分钟, 再将化合物 spiramine C-D 的二氯甲烷溶液缓慢滴加到反应瓶中, 于 -78℃ 搅拌下搅拌 1 小时后, 在快速搅拌下缓慢滴加三乙胺 (4.0 mmol, 555.0 μl), 加完后自然升温至常温, 再加入 20ml 的二氯甲烷, 倒入分液漏

斗中，相继用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后残余物经过硅胶柱层析得到化合物 77（无色粉末 340.8 mg，得率：96.0 %）。

化合物 78 的制备：

spiramine C-D(357 mg, 1.0 mmol) 溶于 20 ml 的丙酮中，分批加入自制活性二氧化锰（2610 mg, 30.0 mmol），常温下搅拌 72 小时后，TLC 检测，原料基本消失后，过滤，滤渣反复用 CH₂Cl₂ 洗脱，减压浓缩除去溶剂后得氧化产物，经过硅胶柱层析（石油醚-丙酮 3:1）的产物 78（148.4 mg，得率：40 %）。

化合物 79、80 的制备：

取碱 spiramine C-D(2000 mg, 5.6mmol) 溶解在 200 ml 的分析纯甲醇中，分批加入硼氢化钠（424 mg, 11.2 mmol），室温下搅拌 3h，待原料消失后加入丙酮终止反应，减压浓缩去掉甲醇，用二氯甲烷（2 x 100 ml）萃取，水洗、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥得化合物 79（1980 mg，收率：98 %）。其进一步被二氧化锰氧化得 80（无色固体，39.0 mg，12.5% at 79 = 361 mg）。

化合物 81-84 的制备：

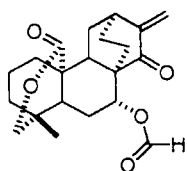
将干燥化合物 79（361 mg, 1.0 mmol）溶解在 10 ml 的甲醇中，加入 K₃Fe(CN)₆ 的水溶液（1273 mg, 3.8 mmol in 10ml H₂O），再加入 KOH 的水溶液（8 % KOH 溶液，14.5ml），搅拌 30 min，原料消失后，用二氯甲烷（2X 100 ml）萃取，水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩的浸膏，经硅胶柱层析得化合物 81（无色油状物，254.8 mg，71%）。其中一半被 MnO₂（152.2 mg, 1.75 mmol）氧化得 82，另一半被大量 MnO₂（1.0 g, 11.5 mmol）氧化得 83（45.4 mg, 35%），84（20 mg, 18 %）。

化合物 85-93 的制备：

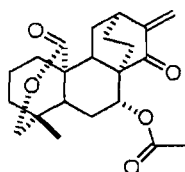
将干燥的化合物 79（904 mg, 2.5 mmol）溶解在 20ml 的干燥 DMF 中，N₂ 保护在水浴下依次加入叔丁基二甲基氯硅烷（TBDMSCl, 2.5mmol, 375 mg），咪唑（Imidazole, 2.5mmol, 170 mg），室温搅拌 2h，原料消失后，加水（50ml）稀释，用乙酸乙酯（2x100ml）萃取，依次用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得残余物经过硅胶柱层析（石油醚-丙酮 5:1-3:1）得到中间体化合物 85（无色油状物，1068 mg，得率：90.0 %）。将草酰氯（2.5

mmol, 216 μmol) 在 N_2 保护下注射入干燥的长颈反应瓶中, 用 10ml 干燥 DCM 混溶, 置于 -78°C 下搅拌, 缓慢滴加 DMSO (5.0mmol, 354.5 μmol in 2ml DCM), 搅拌 30min, 在缓慢滴加 85 (1068 mg, 2.25 mmol, in 5 ml DCM), 在 -78°C 下搅拌 30min 后, 滴加三乙胺 (5.0mmol, 693.7 μmol) 自然升至室温, 加水 20ml ##, 用二氯甲烷 (2x20ml) 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得膏状物经硅胶柱层析得到化合物 86 (212.8 mg, 0.45 mmol, 20 %), 87 (179.7 mg, 0.38 mmol, 16.8 %) 以及 86 和 87 的混合物 (572.3 mg, 1.21 mmol, 53.7 %)。将 86 (212.8 mg, 0.45 mmol), 多聚甲醛 (67.5 mg, 2.25 mmol), $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (7 mg, 0.02 mmol), 干燥碳酸钾 (186 mg, 1.35 mmol) 至于 50ml 的干燥圆底烧瓶中, N_2 保护下, 用干燥甲苯 10ml 溶解样品中, 反应混合物至于 50°C 下搅拌 24 小时, TLC 点板确定原料消失后, 冷却至室温加入水 20ml, 用乙酸乙酯萃取 (2x20ml) 有机层相继用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得残余物; 将干燥好的残余物用 10ml 干燥的 THF 溶解, N_2 保护, 搅拌下注射 TBAF (1110 μmol , 1MTBAF in THF), 室温搅拌 3 h, 原料消失后, 加 20ml 水稀释, 用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得残余物经硅胶柱层析得到化合物 89 (无色油状物, 66.7 mg, 收率: 40.0 %)。87 (179.7 mg, 0.38 mmol) 用 TBAF 脱保护得化合物 88 (无色油状物, 75 mg, 55%)。将 86 和 87 的混合物 (572.3 mg, 1.21 mmol) 再一次斯文氧化反应得到 90 (541 mg, 1.15 mmol, 95%)。化合物 91-93 可以通过 90 用前面类似的方法而制备。

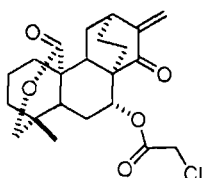
化合物的波谱数据



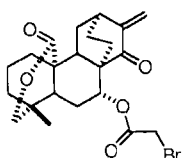
化合物 1a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (1H, s), 5.95 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 5.43 (1H, dd, $J = 4.4, 10.8$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 4.24 (1H, dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz), 4.12 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.14 (1H, m), 2.81 (1H, brs), 2.16-2.27 (4H, m), 1.85-1.92 (1H, m), 1.60-1.78 (5H, m), 1.53-1.57 (1H, m), 1.33-1.48 (3H, m), 1.18-1.26 (1H, m), 0.95 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.6, 173.7, 160.4, 147.3, 117.3, 76.4, 70.6, 48.7, 46.4, 45.7, 44.6, 40.6, 37.3, 35.6, 32.8, 26.9, 25.8, 23.7, 23.4, 20.1, 17.2. HREIMS m/z 358.1781 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$, calcd. 358.1780)。



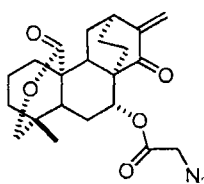
化合物 1b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.84 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.22 (1H, dd, $J = 4.4, 11.6$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 3.6, 11.6$ Hz), 4.13 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.05 (1H, m), 2.72 (1H, t, $J = 2.8, 2.8$ Hz), 2.05-2.16 (3H, m), 1.92 (3H, s), 1.68-1.82 (1H, m), 1.08-1.68 (11H, m), 0.86 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.4, 173.7, 169.9, 147.4, 116.7, 76.2, 70.4, 48.5, 46.1, 45.6, 44.4, 40.4, 37.1, 35.6, 32.6, 26.8, 25.6, 23.6, 23.3, 20.9, 20.0, 17.1. HREIMS m/z 372.1930 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$, calcd. 372.1937).



化合物 1c: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.93 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.39 (1H, dd, $J = 5.2, 11.2$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 2.4, 12.0$ Hz), 4.12 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.03 (2H, dd, $J = 14.8, 18.8$ Hz), 3.14 (1H, m), 2.82 (1H, brs), 2.18-2.27 (3H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 1.62-1.78 (6H, m), 1.53-1.59 (1H, m), 1.34-1.49 (3H, m), 1.16-1.23 (1H, m), 0.96 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.4, 173.7, 166.4, 147.2, 117.3, 76.4, 72.7, 48.7, 46.3, 45.9, 44.5, 41.0, 40.6, 37.3, 35.6, 32.8, 26.9, 25.6, 23.7, 23.5, 20.1, 17.2. HREIMS m/z 406.1550 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClO}_5$, calcd 406.1547).

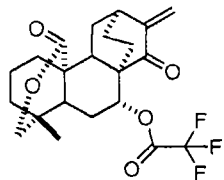


化合物 1d: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.93 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.37 (1H, dd, $J = 4.4, 11.2$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), **4.24 (1H, dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz)**, 4.11 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), **3.81 (2H, dd, $J = 12.4, 16.4$ Hz)**, 3.14 (1H, m), 2.81 (1H, brs), **2.15-2.25 (3H, m)**, 1.86-1.92 (1H, m), 1.62-1.78 (6H, m), 1.33-1.57 (4H, m), 1.15-1.22 (1H, m), 0.95 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.4, 173.7, 166.2, 147.3, 117.3, 76.4, 72.6, 48.7, 46.2, 45.7, 44.5, 40.5, 37.3, 35.6, 32.8, 26.9, 26.2, 25.4, 23.7, 23.4, 20.1, 17.1. HREIMS m/z 450.1045 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrO}_5$, calcd 450.1042).



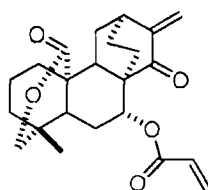
化合物 1e: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.93 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.41 (1H, dd, $J = 4.0, 11.2$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.82 (2H, dd, $J = 16.8, 32.4$ Hz), 3.15 (1H, m), 2.82 (1H, brs), 2.18-2.27 (3H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 1.62-1.75 (6H, m), 1.54-1.58 (1H, m), 1.35-1.49 (3H, m), 1.16-1.34 (3H, m), 0.96 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.5,

173.7, 167.5, 147.2, 117.3, 76.4, 72.5, 50.3, 48.7, 46.3, 45.7, 44.5, 40.5, 37.2, 35.6, 32.8, 26.9, 25.8, 23.6, 23.5, 20.1, 17.3. HREIMS m/z 413.1956 [M]⁺ (C₂₂H₂₇N₃O₅, calcd 413.1951).

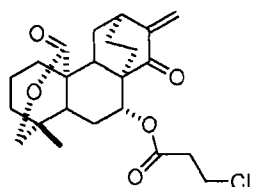


化合物 If: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.88 (1H, d, J = 1.6 Hz), 5.49 (1H, dd, J = 4.4, 12.0 Hz), 5.21 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.21 (1H, dd, J = 2.4, 12.0 Hz), 4.08 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.11 (1H, m), 2.77 (1H, t, J = 3.6, 3.6 Hz), 2.11-2.22 (3H, m), 1.74-1.89 (1H, m), 1.55-1.74 (7H, m), 1.37-1.48 (3H, m), 1.15-1.29 (1H, m), 0.93 (3H, s). ¹³C

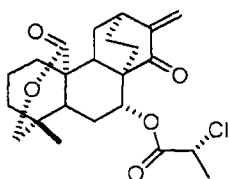
NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 199.8, 173.5, 156.2 (q, J = 41.9 Hz, COCF₃), 146.8, 117.6, 114.8 (d, J = 283.8 Hz, CF₃), 76.3, 75.1, 48.7, 46.1, 45.5, 44.1, 40.4, 37.1, 35.5, 32.7, 26.9, 25.3, 23.4, 23.3, 20.0, 17.0. HREIMS m/z 426.1661 [M]⁺ (C₂₂H₂₅F₃O₅, calcd 426.1654).



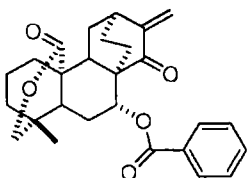
化合物 Ig: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.35 (1H, dd, J = 0.8, 17.2 Hz), 6.05 (1H, dd, J = 10.4, 17.2 Hz), 5.93 (1H, d, J = 0.8 Hz), 5.79 (1H, dd, J = 0.8, 10.4 Hz), 5.40 (1H, dd, J = 4.4, 12.0 Hz), 5.23 (1H, d, J = 0.8 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 2.0, 11.6 Hz), 4.10 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.14 (1H, m), 2.81 (1H, t, J = 2.8, 2.8 Hz), 2.19-2.28 (3H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 1.16-1.80 (11H, m), 0.94 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 200.4, 173.9, 165.2, 147.4, 130.6, 128.5, 117.0, 76.4, 70.6, 48.8, 46.3, 45.7, 44.6, 40.6, 37.3, 35.7, 32.8, 26.9, 25.7, 23.8, 23.4, 20.1, 17.3. HREIMS m/z 384.1923 [M]⁺ (C₂₃H₂₈O₅, calcd 384.1937).



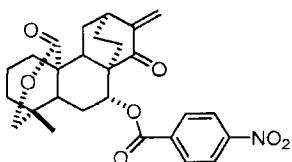
化合物 Ih: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.90 (1H, d, J = 1.6 Hz), 5.31 (1H, dd, J = 4.0, 10.0 Hz), 5.20 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 2.0, 11.6 Hz), 4.07 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.69 (2H, m), 3.11 (1H, m), 2.78 (1H, t, J = 2.8, 2.8 Hz), 2.73 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 1.31-1.74 (11H, m), 1.49-1.61 (1H, m), 0.92 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 200.6, 173.8, 169.3, 147.3, 117.2, 76.4, 71.2, 48.7, 46.3, 45.7, 44.5, 40.6, 38.9, 37.6, 37.3, 35.6, 32.8, 26.9, 25.7, 23.6, 23.5, 20.1, 17.3. HREIMS m/z 420.1701 [M]⁺ (C₂₃H₂₉ClO₅, calcd 420.1704).



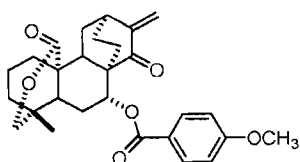
化合物 1i: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.93 (1H, s), 5.36 (1H, m), 5.23 (1H, s), 4.36 (1H, m), 4.21 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.11 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.14 (1H, m), 2.81 (1H, brs), 2.15-2.27 (2H, m), 1.87-1.93 (1H, m), 1.35-1.78 (13H, m), 1.23-1.65 (1H, m), 0.96 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.1, 173.7, 168.8, 147.2, 117.2, 76.3, 72.2, 52.9, 48.7, 46.1, 45.6, 44.3, 40.5, 37.1, 35.6, 32.7, 26.9, 25.4, 23.6, 23.4, 21.5, 20.1, 17.2. HREIMS m/z 420.1687 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClO}_5$, calcd 420.1704).



化合物 1j: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.2, 8.0$ Hz), 7.40 (2H, t, $J = 7.2, 8.0$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 2.0, 12.0$ Hz), 4.12 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.16 (1H, m), 2.84 (1H, brs), 2.17-2.31 (3H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 1.61-1.69 (5H, m), 1.41-1.51 (3H, m), 1.18-1.27 (2H, m), 0.96 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.4, 173.9, 165.5, 147.3, 132.8, 130.4, 129.6 (2CAr), 128.2 (2CAr), 117.2, 76.5, 70.9, 49.0, 46.3, 45.8, 44.6, 40.6, 37.3, 35.7, 32.8, 27.1, 25.9, 23.8, 23.4, 20.2, 17.5. HREIMS m/z 434.2086 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_5$, calcd 434.2093).

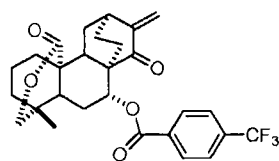


化合物 1k: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.92 (1H, s), 5.63 (1H, dd, $J = 4.0, 11.6$ Hz), 5.26 (1H, s), 4.24 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.13 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.19 (1H, m), 2.86 (1H, brs), 2.17-2.32 (3H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 1.61-1.91 (7H, m), 1.43-1.55 (3H, m), 1.23-1.27 (1H, m), 0.97 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.4, 173.8, 163.6, 150.4, 147.2, 135.8, 130.7 (2CAr), 123.4 (2CAr), 117.5, 76.4, 72.3, 49.0, 46.4, 45.8, 44.5, 40.6, 37.2, 35.6, 32.8, 27.0, 25.8, 23.7, 23.5, 20.2, 17.6. HREIMS m/z 479.1945 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_7$, calcd 479.1945).

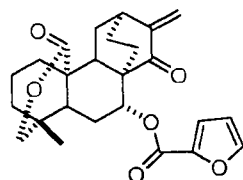


化合物 1l: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.92 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.55 (1H, dd, $J = 4.0, 10.8$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.24 (1H, dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz), 4.11 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.15 (1H, m), 2.83

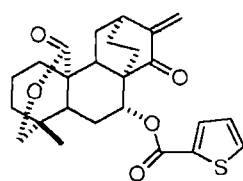
(1H t , $J = 2.8, 2.8$ Hz), 1.21-2.31 (11H, m) 0.95 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.4, 174.0, 165.2, 163.2, 147.4, 131.6 (2CAr), 122.9, 117.1, 113.4 (2CAr), 76.5, 70.6, 55.4, 49.0, 46.3, 45.8, 44.7, 40.6, 37.3, 35.8, 32.8, 27.0, 25.9, 23.8, 23.5, 20.2, 17.6. HREIMS m/z 464.2602 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_6$, calcd. 464.2199).



化合物 1m: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (2H d , $J = 8.0$ Hz), 7.67 (2H d , $J = 8.0$ Hz), 5.92 (1H d , $J = 1.2$ Hz), 5.61 (1H dd , $J = 4.0, 10.0$ Hz), 5.25 (1H d , $J = 1.2$ Hz), 4.24 (1H, dd , $J = 1.6, 12.0$ Hz), 4.12 (1H d , $J = 12.0$ Hz), 3.17 (1H, m), 2.85 (1H, brs), 2.22-2.34 (2H m), 2.02-2.10 (1H m), 1.60-1.92 (7H m), 1.41-1.54 (3H, m), 1.19-1.25 (2H m), 0.97 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.4, 173.9, 164.3, 147.2, 134.1 (q , $J = 32.0$ Hz), 133.6, 129.9 (2CAr), 125.3 (2CAr), 123.5 (q , $J = 270.9$ Hz), 117.4, 76.4, 71.7, 49.0, 46.3, 45.8, 44.5, 40.6, 37.2, 35.7, 32.8, 27.0, 25.8, 23.7, 23.5, 20.2, 17.6. HREIMS m/z 502.1962 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_5$, calcd. 502.1967).

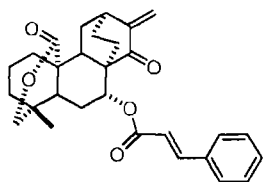


化合物 1n: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (1H, s), 7.08 (1H d , $J = 3.2$ Hz), 6.46 (1H, d , $J = 2.0$ Hz), 5.93 (1H, s), 5.56 (1H brs), 5.23 (1H s), 4.23 (1H d , $J = 11.6$ Hz), 4.09 (1H d , $J = 11.6$ Hz), 3.16 (1H, m), 2.83 (1H, brs), 2.17-2.28 (4H, m), 1.96-2.02 (1H m), 1.72-1.90 (6H, m), 1.39-1.46 (3H, m), 1.21-1.25 (1H, m), 0.95 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.4, 173.9, 157.7, 147.3, 146.2, 144.7, 117.8, 117.2, 111.7, 76.4, 70.9, 48.8, 46.3, 45.7, 44.6, 40.6, 37.3, 35.7, 32.8, 27.0, 25.9, 23.7, 23.4, 20.1, 17.4. HREIMS m/z 424.1871 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6$, calcd. 424.1886).

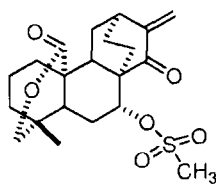


化合物 1o: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (1H, d , $J = 3.2$ Hz), 7.51 (1H, d , $J = 4.8$ Hz), 7.06 (1H, m), 5.92 (1H, s), 5.54 (1H, dd , $J = 4.0, 10.4$ Hz), 5.24 (1H, s), 4.23 (1H, dd , $J = 1.2, 12.0$ Hz), 4.12 (1H, d , $J = 12.0$ Hz), 3.16 (1H, m), 2.83 (1H, brs), 2.17-2.31 (3H, m), 1.86-2.17 (1H, m), 1.58-1.82 (7H, m), 1.42-1.58 (3H, m), 1.18-1.39 (1H, m), 0.96 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.4, 173.9, 161.1, 147.3,

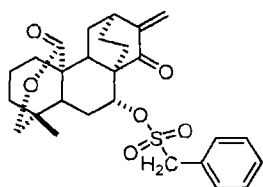
133.9, 133.3, 132.2, 127.6, 117.3, 76.4, 71.2, 48.9, 46.3, 45.8, 44.6, 40.6, 37.3, 35.7, 32.8, 27.0, 25.9, 23.8, 23.5, 20.2, 17.5. HREIMS m/z 440.1656 $[M]^+$ (C₂₅H₂₈O₅S, calcd. 440.1657).



化合物 Ip: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.64 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.50 (2H, m), 7.36 (3H, m), 6.37 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.94 (1H, s), 5.48 (1H, m), 5.23 (1H, s), 4.24 (1H, dd, J = 2.4, 12.0 Hz), 4.11 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.15 (1H, m), 2.82 (1H, brs), 2.17-2.26 (3H, m), 1.92-1.99 (1H, m), 1.56-1.87 (8H, m), 1.39-1.49 (2H, m), 1.17-1.23 (1H, m), 0.95 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 200.6, 174.0, 165.9, 147.4, 144.7, 134.4, 130.1, 128.7(2CAr), 128.0(2CAr), 118.2, 117.1, 76.4, 70.5, 48.8, 46.3, 45.8, 44.6, 40.6, 37.7, 35.7, 32.8, 30.9, 27.0, 25.8, 23.8, 20.2, 17.4. HREIMS m/z 460.2247 $[M]^+$ (C₂₉H₃₂O₅S, calcd. 460.2250).



化合物 Iq: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.97 (1H, s), 5.29 (1H, s), 5.10 (1H, dd, J = 4.4, 12.0 Hz), 4.27 (1H, dd, J = 2.4, 12.0 Hz), 4.24 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.18 (3H, s), 3.13 (1H, m), 2.83 (1H, brs), 2.45-2.50 (1H, m), 2.18-2.28 (3H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 1.60-1.76 (5H, m), 1.40-1.59 (2H, m), 1.25-1.32 (2H, m), 1.15-1.19 (1H, m), 0.97 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 200.7, 173.5, 147.3, 117.8, 79.9, 76.3, 49.1, 46.3, 45.5, 44.9, 40.5, 38.6, 37.2, 35.5, 32.8, 28.2, 26.8, 23.5, 23.3, 20.0, 16.8. HREIMS m/z 408.1613 $[M]^+$ (C₂₁H₂₈O₆S, calcd. 408.1607).



化合物 Ir: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.35 (5H, m), 6.04 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.33 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.25 (1H, dd, J = 5.2, 12.0 Hz), 4.64 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.46 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 2.4, 11.6 Hz), 4.08 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.14 (1H, m), 2.85 (1H, t, J = 2.8, 2.8 Hz), 2.16-2.29 (3H, m), 1.36-1.83 (11H, m), 1.26-1.29 (1H, m), 1.10-1.85 (1H, m), 0.91 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 200.8, 173.5, 147.3, 130.8, 128.7 (2CAr), 128.6 (2CAr), 128.4, 117.9, 79.8, 76.3, 57.2, 49.1, 46.2, 45.4, 44.9, 40.5, 37.1, 35.5, 32.8, 28.1, 26.8, 23.7, 23.3, 20.1, 16.7. HREIMS m/z 484.1921 $[M]^+$ (C₂₇H₃₂O₆S, calcd. 484.1920).

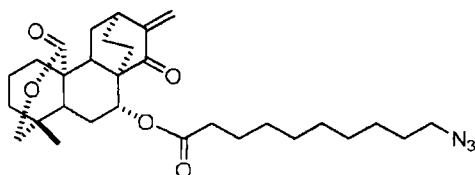
The chemical structure shows a steroid nucleus with a sulfonate group (-SO₃Ph) attached to the C-3 position. The steroid has a double bond at C-5, a ketone at C-6, and a methyl group at C-10. The sulfonate group is attached to the C-3 position via an oxygen atom.

The chemical structure shows a complex polycyclic system. It includes a benzene ring substituted with a nitro group (NO_2) and a sulfonamide group (SO_2NH_2). The sulfonamide group is connected to a five-membered ring, which is part of a larger fused ring system. This system includes a six-membered ring with a ketone group (C=O) and a five-membered ring with a ketone group (C=O). There are also several other rings and functional groups, including a methoxy group (OCH_3) and a hydroxyl group (OH).

1.11-2.29 (15H, m), 0.97 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 200.4, 173.6, 147.2, 145.6, 143.1, 134.6, 132.3, 125.6, 124.7, 117.6, 76.6, 76.3, 49.9, 46.6, 45.3, 40.6, 37.2, 35.5, 32.8, 30.9, 28.8, 26.9, 23.8, 23.5, 20.1, 16.2. HREIMS m/z 499.1651 [M]⁺ (C₂₆H₂₉N₇S, calcd. 499.1665).

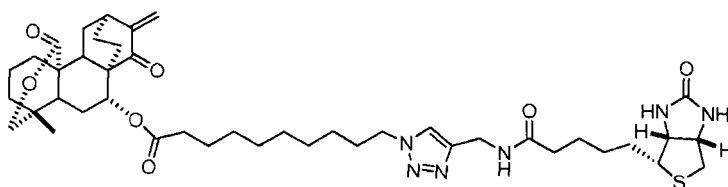
化合物 3: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ: 5.89 (1H, s), 5.30 (1H, m), 5.20 (1H, s), 4.19 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.08 (1H, d, J = 11.7 Hz), 0.92 (3H, s). ESIMS: m/z 526.3 (M+H)⁺.



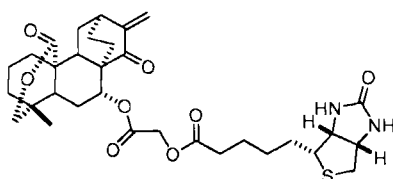
化合物 5: ¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ: 5.9 (1H, s), 5.29 (1H, m), 5.21 (1H, s), ESIMS: m/z 829.4 (M+Na)⁺.



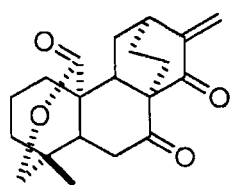
化合物 6: ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ: 5.93 (1H, d, J = 1.6 Hz), 5.83 (1H, brs), 5.41 (1H, dd, J = 4.4, 11.2 Hz), 5.15 (1H, brs), 4.57 (1H, s), 4.55 (1H, s), 4.51 (1H, m), 4.36 (1H, ra), 4.23 (1H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz), 4.11 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.10-3.19



(2H, m), 2.92 (1H, dd, J = 4.8, 12.8 Hz), 2.81 (1H, brs), 2.74 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.45 (1H, t, J = 7.2 Hz), 2.13-2.24 (4H, m), 1.18-1.89 (19H, m), 0.95 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 200.3, 173.9, 172.9, 167.2, 163.4, 147.3, 117.2, 77.2, 76.4, 71.9, 61.7, 60.5, 60.0, 55.4, 48.6, 46.1, 45.6, 44.4, 40.5, 37.2, 35.6, 33.4, 32.8, 28.1, 28.0, 26.9, 25.7, 24.6, 23.6, 23.4, 20.1, 17.2. HREIMS m/z 614.2651 [M]⁺ (C₃₂H₄₂N₂O₅S, calcd. 614.2662).

化合物 7: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.05 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.34 (1H, d, J = 1.2 Hz), 4.24 (1H, dd, J = 2.4, 12.4 Hz), 4.16 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.86-2.91 (2H, m), 2.78

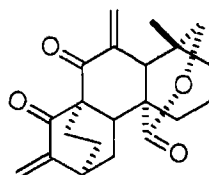


(1H, dd, J = 6.0, 18.0 Hz), 2.05-2.32 (5H, m), 1.66-1.95 (7H, m), 1.48-1.50 (1H, m), 1.25-1.38 (2H, m), 0.91 (3H, s).

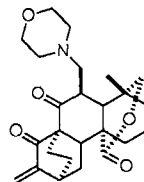
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 206.2, 195.9, 173.2, 146.6, 119.4, 76.0, 57.5, 45.8, 44.9, 44.8, 40.4, 38.2, 36.6, 35.9, 33.1, 27.2, 25.9, 24.3,

22.8, 20.1, HREIMS m/z 328.1673 [M]⁺ (C₂₀H₂₄O₄, calcd. 328.1675).

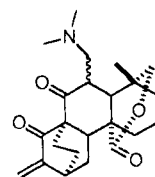
化合物 8: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.98 (1.4% s), 5.93 (1H, s), 5.34 (1H, s), 5.26 (1H, s), 3.93 (2% s), 2.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 2.68 (1H, t, J = 11.2 Hz), 2.52 (1H, d, J = 12 Hz), 2.16-2.22 (3H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 1.87-1.97 (2H, m), 1.54-1.82 (5H, m), 1.35 (1H, ddd, J = 4.4, 12.4, 16.8 Hz), 0.94 (1.4% s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 202.3, 195.7, 173.3, 146.2, 144.8, 125.8, 119.9, 75.4, 57.8, 53.5, 36.2, 36.2, 25.9, 21.3, 15.0, calcd. 340.1625).



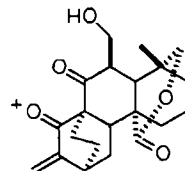
化合物 9: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.02 (1H, s), 5.37 (1H, s), 4.17 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.02 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.71 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 2.66-2.75 (3H, m), 2.53 (4H, brs), 2.10-2.53 (5H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 1.62-1.82 (3H, m), 1.53-1.60 (3H, m), 1.31-1.35 (1H, m), 0.92 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 208.2, 197.0, 173.0, 146.6, 119.7, 75.5, 68.8 (2CH₂-morpholine), 63.5, 58.2, 53.6 (2CH₂-morpholine), 52.5, 47.4, 42.5, 40.4, 37.1, 36.3, 34.4, 27.6, 26.0, 22.3, 20.6, HREIMS m/z 427.2359).

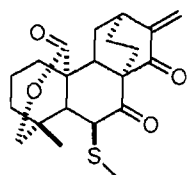


化合物 10: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.0 (1H, d, J = 1.6 Hz), 5.39 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 2.4, 12.0 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 1.6, 12.0 Hz), 2.40-2.90 (6H, w), 2.38 (6H, s), 1.25-2.29 (13H, m), 0.91 (3H, s). HREIMS m/z 385.2266 [M]⁺ (C₂₃H₃₁N₄, calcd. 385.2253).

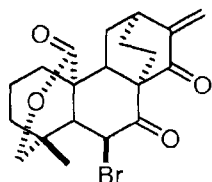


化合物 11: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.10 (1.4% s), 5.47 (1H, s), 4.16 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.06 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.88 (1H, m), 3.61 (1H, m), 2.88 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.63-2.69 (2H, m), 2.34 (1H, t, J = 10.0, 10.0 Hz), 2.20-2.28 (2H, m), 1.92-2.12 (3H, m), 1.49-1.84 (6H, m), 1.37-1.47 (1H, m), 0.90 (3% s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 210.4, 198.8, 172.1, 145.8, 121.1, 75.2, 65.9, 58.2, 52.6, 48.5, 40.1, 42.2, 36.4, 35.9, 33.6, 27.1, 25.9, 21.2, 11.7, 70.2. HREIMS m/z 358.1791 [M]⁺ (C₂₁H₂₆O₅, calcd. 358.1980).

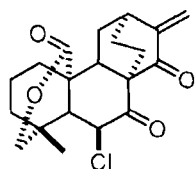




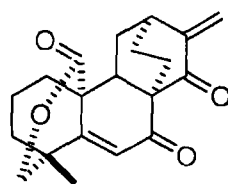
化合物 12: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.04 (1H, d, J = 1.6 Hz), 5.36 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 1.2, 12.0 Hz), 3.08 (1H, d, J = 4.8 Hz), 2.86 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.50 (1H, t, J = 10.0, 10.0 Hz), 2.21-2.29 (2H, m), 2.17 (3H, s), 1.90-2.11 (3H, m), 1.68-1.84 (2H, m), 1.53-1.67 (4H, m), 1.30-1.38 (1H, ddd, J = 4.4, 11.0, 15.2 Hz), 1.02 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.4, 197.1, 172.8, 146.6, 119.5, 75.5, 57.4, 54.8, 48.9, 44.5, 44.0, 40.3, 40.2, 36.8, 34.0, 27.6, 25.8, 23.6, 22.2, 20.5, 16.2. HREIMS m/z 374.1536 [M^+] ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$, calcd. 374.1552).



化合物 13: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.11 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.42 (1H, d, J = 1.2 Hz), 4.20 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.19 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 1.6, 12.4 Hz), 2.90 (1H, d, J = 3.2 Hz), 2.67 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.21-2.29 (2H, m), 1.41-2.10 (9H, m), 1.12 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 199.8, 194.8, 172.1, 145.7, 120.3, 75.3, 59.1, 58.4, 45.0, 43.3, 41.0, 40.3, 36.9, 36.0, 34.1, 27.5, 25.8, 23.3, 22.4, 20.2. HREIMS m/z 406.0786 [M^+] ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrO}_4$, calcd. 406.0780).

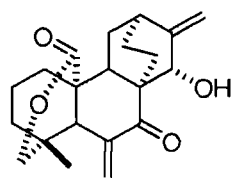


化合物 14: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.10 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.42 (1H, d, J = 1.2 Hz), 4.09-4.16 (3H, m), 2.89 (1H, s), 2.67 (1H, t, J = 11.6 Hz), 2.54 (1H, t, J = 9.6 Hz), 2.22-2.99 (3H, m), 1.92-2.13 (3H, m), 1.81-1.85 (2H, m), 1.59-1.70 (4H, m), 1.42 (1H, m), 1.25 (1H, m), 1.08 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 199.9, 194.9, 172.1, 146.0, 120.4, 75.6, 58.9, 58.8, 54.6, 44.5, 41.3, 40.3, 37.0, 36.2, 33.9, 27.5, 25.9, 23.2, 22.5, 20.3. HREIMS m/z 362.1287 [M^+] ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_4$, calcd. 362.1285).



化合物 15: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.13 (1H, s), 6.02 (1H, d, J = 1.6 Hz), 5.31 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.27 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 2.4, 10.8 Hz), 3.26 (1H, m), 2.88 (1H, t, J = 2.8 Hz), 2.49-2.54 (2H, m), 2.17 (1H, m), 1.70-1.96 (7H, m), 1.56 (1H, m), 1.18 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 196.9, 195.6, 171.5, 159.8, 147.3, 123.4, 118.4, 79.8, 54.9, 47.6, 42.5, 38.9, 38.8 (Ct and Cs), 35.8, 25.5, 24.5, .

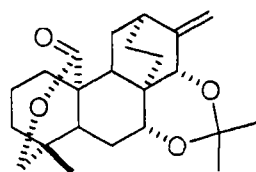
23.4, 21.8, 19.5. HREIMS m/z 326.1512 $[M]^+$ ($C_{20}H_{22}O_4$, calcd. 326.1518)。



化合物 16: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.89 (1H, s), 5.43 (1H, s), 5.10 (1H, brs), 4.08 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.95 (1H, s), 2.70 (1H, s), 2.64 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 2.51 (1H, brs), 2.47 (1H, brs), 2.46 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.17 (2H, s), 2.05-2.13 (1H, m), 1.56-1.83 (8H, m), 1.32-1.38 (1H, m), 1.03 (3H, s). ^{13}C

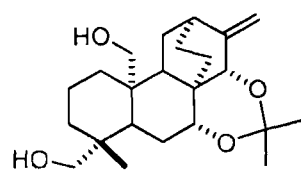
NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 208.5, 173.4, 151.2, 144.1, 125.8, 112.6, 75.3, 74.8, 53.0, 44.1, 40.2, 36.6, 35.5, 27.8, 25.1, 24.3, 20.8, 17.0. HREIMS m/z 342.1839

岡 + ($C_{21}H_{26}O_4$, calcd. 342.1831)



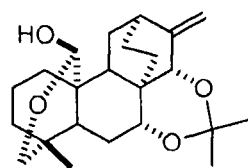
化合物 17: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.01 (1H, s), 4.97 (1H, s), 4.24 (1H, dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 4.0, 11.6$ Hz), 2.98 (1H, m), 2.30 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.36-1.78 (8H, m), 1.55 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.17-1.28 (3H, m), 0.93 (3H, s), 0.83-0.89 (1H, m). ^{13}C

NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.2, 151.8, 108.7, 100.4, 76.7, 75.7, 75.5, 48.3, 45.9, 45.5, 40.7, 38.3, 36.7, 35.9, 33.0, 30.0, 26.1, 25.3, 24.4, 23.9, 20.4, 19.9, 14.6. ESI-MS: m/z 395.1 $[M + Na]^+$ 。



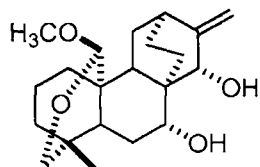
化合物 18: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.02 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.12 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.93 (3H, m), 3.46 (2H, m), 2.46 (2H, brs), 2.30 (1H, s), 1.90-2.10 (3H, m), 1.40-1.74 (12H, m), 1.11-1.28 (5H, m), 1.05 (3H, s), 0.80-0.88 (2H, m). ^{13}C NMR (100

MHz, $CDCl_3$) δ : 151.4, 109.6, 100.5, 78.9, 76.6, 68.6, 63.0, 54.2, 49.7, 41.7, 38.2, 37.8, 37.1, 36.7, 35.8, 30.0, 28.5, 27.0, 26.8, 25.7, 20.1, 18.8, 14.0. ESI-MS: m/z 399.5 $[M + Na]^+$ 。

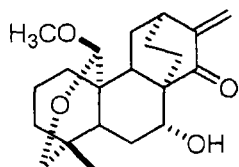


化合物 19: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.60 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.99 (2H, s), 3.94 (1H, s), 3.60-3.67 (2H, m), 3.53 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.18 (1H, brs), 2.47-2.53 (1H, m), 2.11-2.41 (4H, m), 1.25-1.79 (8H, m), 1.55 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.05-1.09 (1H, m), 0.78-0.93 (3H, m), 0.73 (3H, s), ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 151.8, 109.1,

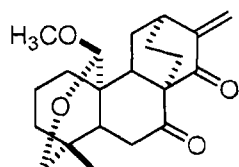
100.4, 97.1, 76.8, 76.7, 71.6, 50.7, 46.2, 41.8, 40.9, 36.9, 36.0, 34.0, 33.2, 30.0, 26.3, 25.6, 23.4, 23.2, 21.9, 20.0, 16.8. ESI MS: m/z 397.2 $[M + Na]^+$.



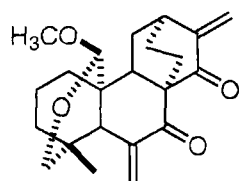
化合物 20: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.08 (1H, s), 5.01 (1H, s), 4.98 (1H, s), 3.92 (2H, s), 3.72 (1H, dd, $J = 4.8, 11.6$ Hz), 3.65 (1H, dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 1.2, 11.6$ Hz), 3.46 (3H, s), 2.55 (1H, brs), 2.43 (1H, m), 2.28-2.41 (3H, m), 1.87-1.93 (1H, m), 1.24-1.84 (9H, m), 1.16-1.22 (1H, m), 0.94-0.99 (1H, m), 0.77-0.89 (1H, m), 0.73 (3H, s). ESI-MS: m/z 371.2 $[M + Na]^+$.



化合物 21: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.96 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.11 (1H, s), 4.18 (1H, dd, $J = 4.8, 12.0$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 2.4, 11.2$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 1.2, 11.2$ Hz), 3.49 (3H, s), 2.73 (1H, brs), 2.64-2.72 (2H, m), 1.18-1.94 (14H, m), 0.78 (1H, m), 0.75 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 204.5, 147.2, 117.5, 103.7, 71.3, 70.5, 55.9, 50.5, 49.0, 43.6, 41.9, 40.7, 35.8, 34.2, 33.0, 27.1, 24.9, 24.1, 23.1, 21.9, 18.7. HREIMS m/z 346.2122 $[M]^+$ ($C_{21}H_{30}O_4$, calcd. 346.2144) .

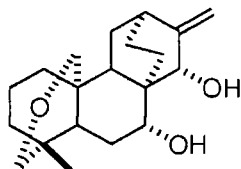


化合物 22: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.02 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.40 (1H, s), 3.45 (2H, m), 3.42 (3H, s), 2.77 (1H, brs), 2.48-2.64 (2H, m), 2.16-2.40 (4H, m), 1.96 (1H, t, $J = 10.4$ Hz), 1.63-1.88 (6H, m), 1.51-1.54 (1H, m), 1.41-1.43 (1H, m), 0.97 (1H, m), 0.66 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 209.9, 196.7, 146.5, 119.3, 102.7, 70.4, 57.7, 55.5, 47.9, 45.7, 40.4, 39.7, 37.5, 35.7, 33.6, 31.2, 27.2, 26.8, 23.5, 21.6, 21.4. HREIMS m/z 344.1998 $[M]^+$ ($C_{21}H_{28}O_4$, calcd. 344.1988) .



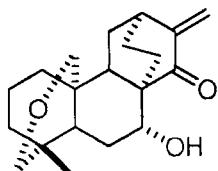
化合物 23: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.99 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.98 (1H, dd, $J = 1.2, 2.4$ Hz), 5.33 (1H, dd, $J = 1.2, 2.4$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 1.8, 11.2$ Hz), 3.43 (3H, s), 3.27 (1H, dd, $J = 1.8, 11.2$ Hz), 2.78 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 2.33-2.45 (4H, m), 2.15 (1H, t, $J = 10.4$ Hz), 1.94 (1H, t, J

= 10.4 Hz), 1.52-1.88 (7H, m), 1.07 (1H, m), 0.84 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDC13) δ : 203.3, 196.3, 146.6, 145.5, 126.2, 119.3, 103.3, 71.6, 57.0, 55.2, 54.8, 44.2, 41.0, 39.2, 35.9, 35.5, 30.6, 27.4, 26.6, 24.0, 22.7, 21.3. HREIMS m/z 356.1985 [M]⁺ (C₂₂H₂₈O₄, calcd. 356.1988)。

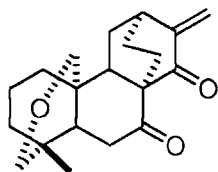


化合物 24: ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ : 5.04 (1H, s), 5.01 (1H, s), 4.06 (1H, dd, J = 3.2, 11.6 Hz), 3.78-3.92 (3H, m), 3.68-3.72 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J = 2.8, 11.6 Hz), 3.43 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.88 (1H, brs), 2.31-2.42 (2H, m), 1.87-2.02 (2H, m), 1.34-1.74 (10H, m), 1.15-1.20 (1H, m), 0.96-1.18 (2H, m), 0.71 (3H, s). ESI-MS: m/z 341.2

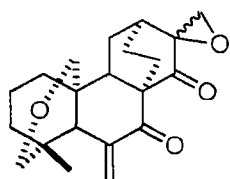
[M + Na]⁺。



化合物 25: ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ : 6.00 (1H, d, J = 1.6 Hz), 5.29 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.13 (1H, dddd, J = 2.8, 5.2, 11.6, 12.8 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 2.8, 11.6 Hz), 3.87 (1H, d, 11.6 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 2.8, 11.6 Hz), 3.47 (1H, d, 11.6 Hz), 2.77 (1H, brs), 2.64 (1H, d, J = 3.2 Hz), 2.33-2.41 (1H, m), 1.97-2.17 (2H, m), 0.78-1.83 (13H, m), 0.73 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDC13) δ : 203.8, 146.3, 118.5, 73.0, 70.5, 67.5, 50.0, 47.3, 42.2, 40.8, 39.3, 38.3, 35.8, 33.0, 27.3, 25.1, 24.6, 23.4, 22.2, 18.7. HREIMS m/z 316.2043 [M]⁺ (C₂₀H₂₈O₃, calcd. 316.2038)。

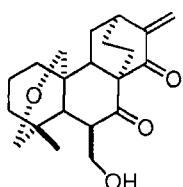


化合物 28: ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ : 6.04 (1H, s), 5.33 (1H, s), 3.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 2.4, 11.2 Hz), 3.45 (2H, s), 2.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 2.58 (1H, d, J = 9.2 Hz), 2.38-2.46 (1H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 1.39-1.98 (11H, m), 1.14-1.23 (1H, m), 0.66 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDC13) δ : 208.6, 195.6, 145.8, 119.6, 71.7, 66.9, 56.9, 45.6, 45.0, 40.4, 37.4, 37.2, 36.9, 35.5, 33.3, 26.9, 26.1, 25.1, 22.3, 21.8. HREIMS m/z 314.1889 [M]⁺ (C₂₀H₂₆O₃, calcd. 314.1882)。

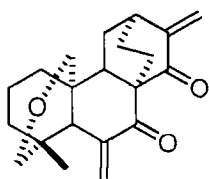


化合物 29: ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ : 5.98 (1H, s), 5.35 (1H, s), 3.97 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 2.8, 12.0 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 1.2, 11.6 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 3.2, 11.6 Hz), 3.12 (1H, d, J = 6.0 Hz), 2.87 (1H, d, J = 6.0 Hz), 2.42-2.57 (2H, m), 2.41 (1H, brs), 2.07-2.18 (3H, m), 0.66 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDC13) δ : 208.6, 195.6, 145.8, 119.6, 71.7, 66.9, 56.9, 45.6, 45.0, 40.4, 37.4, 37.2, 36.9, 35.5, 33.3, 26.9, 26.1, 25.1, 22.3, 21.8. HREIMS m/z 314.1889 [M]⁺ (C₂₀H₂₆O₃, calcd. 314.1882)。

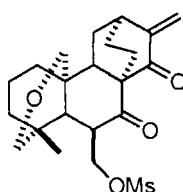
m), 1.52-1.99 (9H, m), 1.53 (1H, m), 1.34-1.36 (1H, m), 0.83 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDC13) δ : 203.8, 201.1, 145.1, 126.9, 73.9, 68.9, 60.3, 58.0, 53.2, 52.8, 43.1, 41.0, 37.2, 35.4, 34.1, 24.5, 24.3, 24.1, 23.4, 21.7. HREIMS m/z 342.1840 [M]⁺ (C₂₁H₂₆O₄, calcd. 342.1831)。



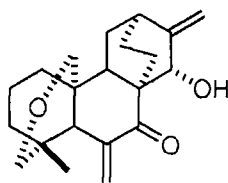
化合物 30: ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ : 6.07 (1H, d, J = 0.8 Hz), 5.41 (1H, d, J = 0.8 Hz), 3.82-3.89 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.52 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.29-3.36 (2H, m), 2.85 (1H, brs), 2.67-2.71 (2H, m), 2.36-2.47 (2H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 1.70-1.80 (3H, m), 1.56-1.63 (2H, m), 1.44-1.52 (3H, m), 1.25-1.30 (1H, m), 0.70 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDC13) δ : 212.2, 198.8, 145.6, 120.7, 72.8, 68.9, 66.1, 57.6, 52.2, 49.3, 43.7, 40.6, 37.4, 35.8, 35.6, 34.2, 26.8, 25.8, 24.1, 21.8, 21.6. HREIMS m/z 344.1989 [M]⁺ (C₂₁H₂₈O₄, calcd. 344.1988)。



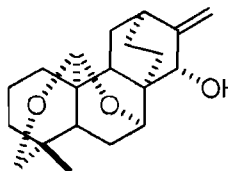
化合物 31: ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ : 5.99 (2H, s), 5.35 (1H, s), 5.33 (1H, s), 3.93 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 2.4, 11.6 Hz), 3.42 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 2.4, 11.6 Hz), 2.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 2.41-2.50 (3H, m), 1.47-2.06 (10H, m), 1.25-1.34 (1H, m), 0.83 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDC13) δ : 202.7, 195.8, 145.9, 145.7, 126.4, 119.3, 73.9, 69.2, 57.0, 53.2, 44.0, 41.1, 37.1, 35.7, 35.5, 35.4, 26.8, 26.1, 24.3, 23.7, 21.7. HREIMS m/z 326.1879 [M]⁺ (C₂₁H₂₆O₃, calcd. 326.1882)。



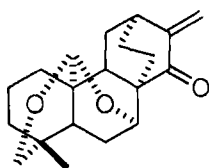
化合物 32: ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ : 6.00 (1H, s), 5.34 (1H, s), 4.32 (1H, dd, J = 3.6, J = 9.6 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 5.6, J = 9.6 Hz), 3.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.49 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.30-3.37 (2H, m), 3.12 (3H, s), 2.77-2.82 (2H, m), 2.34-2.45 (2H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 1.96-1.97 (1H, m), 1.46-1.81 (8H, m), 1.25-1.31 (1H, m), 0.73 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDC13) δ : 209.0, 195.6, 145.8, 119.7, 72.5, 72.0, 68.8, 57.8, 48.5, 47.5, 42.8, 40.6, 37.3, 36.9, 35.8, 35.5, 34.3, 26.6, 26.1, 25.3, 22.1, 21.6. HREIMS m/z 422.1759 [M]⁺ (C₂₂H₃₀O₆S, calcd. 422.1763)。



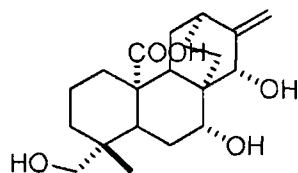
化合物 33: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.94 (1H, s), 5.46 (1H, s), 5.08 (2H, s), 3.93 (1H, s), 3.91 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 2.8, 12.0$ Hz), 3.44 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.25 (1H, dd, $J = 2.8, 11.2$ Hz), 2.34-2.49 (4H, m), 2.03 (1H, m), 1.21-2.06 (11H, m), 0.86 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 209.4, 150.0, 144.8, 126.8, 113.1, 74.5, 73.7, 69.6, 53.2, 48.6, 44.9, 41.6, 36.7, 35.7, 35.3, 35.2, 26.6, 25.6, 24.4, 21.8, 20.3. HREIMS m/z 328.2040 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$, calcd. 328.2038)。



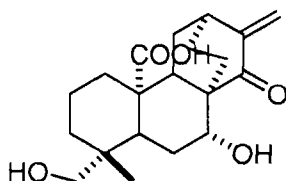
化合物 35: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.21 (1H, s), 5.06 (1H, s), 5.04 (1H, s), 3.98 (1H, s), 3.92 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.85 (1H, dd, $J = 7.2, 11.6$ Hz), 3.28 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 2.47 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 2.19-2.29 (1H, m), 1.96-2.02 (1H, m), 1.10-1.94 (14H, m), 0.80-0.89 (1H, m), 0.70 (3H, s). ESI-MS: m/z 339.5 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.



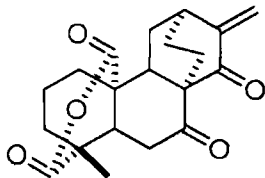
化合物 36: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.93 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.12 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.86 (1H, dd, $J = 3.2, 11.6$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J = 1.6, 11.6$ Hz), 2.81 (1H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 1.48-1.91 (10H, m), 1.17-1.27 (3H, m), 0.69 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.7, 148.0, 117.4, 96.3, 68.9, 66.1, 49.1, 43.7, 43.4, 40.3, 36.7, 34.7, 33.7, 29.6, 27.3, 24.5, 24.1, 23.5, 22.5, 20.8. HREIMS m/z 314.1882 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$, calcd. 314.1882)。



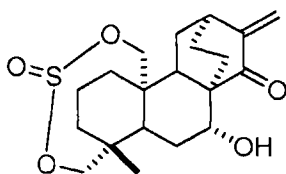
化合物 37: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 12.52 (1H, s), 5.53 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.89 (1H, s), 4.85 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.09 (1H, s), 3.73 (1H, s), 3.52 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.12 (1H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 2.19 (1H, s), 1.15-1.94 (11H, m), 0.88 (3H, s), 0.699-0.85 (2H, m). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO) δ : 177.3, 155.0, 108.1, 80.0, 78.1, 62.7, 52.3, 48.3, 47.5, 41.4, 38.3, 37.7, 35.3, 35.0, 27.2, 27.0, 26.9, 26.1, 19.5, 12.7. ESI-MS: m/z 373.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。



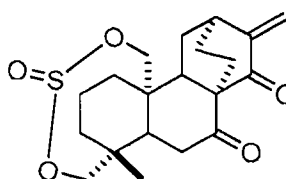
化合物 38: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 5.89 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J = 4.8, 12.0$ Hz), 3.49 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.41 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 2.73 (1H, brs), 2.14-2.57 (3H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 1.42-1.90 (10H, m), 1.21-1.28 (1H, m), 0.99 (3H, s), 0.97 (1H, m), 0.80 (1H, td, $J = 3.6, 12.8$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 203.7, 179.1, 149.0, 117.9, 71.5, 65.3, 53.9, 51.7, 50.3, 46.7, 39.7, 36.5, 30.7, 29.4, 28.0, 27.3, 26.5, 24.2, 20.8, 17.2. HREIMS m/z 348.1937 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$, calcd. 348.1937).



化合物 39: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.08 (1H, s), 5.39 (1H, s), 2.71-2.91 (3H, m), 2.41-2.22 (1H, m), 2.23 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 1.47-2.13 (12H, m), 1.30 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.5, 194.9, 170.5, 169.8, 146.1, 120.2, 57.2, 45.8, 45.5, 44.8, 44.0, 39.1, 37.3, 35.7, 35.4, 26.8, 25.9, 24.9, 21.7, 19.9. HREIMS m/z 342.1456 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$, calcd. 342.1467).

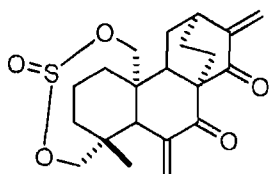


化合物 41: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.00 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 6.4, 12.4$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.61 (1H, brs), 2.82 (1H, m), 2.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 2.18-2.26 (3H, m), 1.71-1.86 (6H, m), 1.66 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 1.43-1.55 (3H, m), 1.35 (1H, ddd, $J = 4.0, 14.4$ Hz), 1.79 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 0.85-0.91 (4H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 204.8, 146.7, 117.9, 77.2, 71.2, 58.2, 51.3, 50.4, 46.0, 38.8, 38.5, 36.1, 35.4, 30.9, 28.7, 28.1, 25.3, 25.0, 19.1, 15.5. HREIMS m/z 380.1651 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$, calcd. 380.1657).



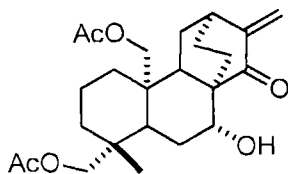
化合物 42: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.07 (1H, s), 5.37 (1H, s), 5.00 (1H, brs), 3.00-4.20 (3H, brs), 2.87 (1H, brs), 2.53 (1H, m), 0.86-2.26 (18H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.7, 195.8, 145.9, 119.8, 63.2, 57.4, 50.0, 46.8, 38.7, 38.2, 37.7, 36.3, 35.4.

27.7, 27.2, 26.9, 26.8, 23.2, 18.7. HREIMS m/z 378.1504 $[M]^+(C_{20}H_{26}O_5S, \text{ calcd. } 378.1501)$ 。



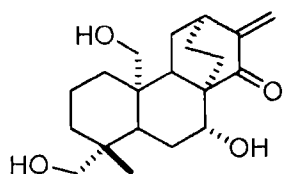
化合物 43: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.02 (1H, brs), 3.87 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 2.87 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.22-2.36 (2H, m), 1.15-2.14 (15H, m). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 198.7, 195.5,

146.3, 146.1, 124.2, 119.7, 66.4, 57.7, 56.2, 54.5, 45.2, 38.5, 37.9, 35.8, 32.5, 31.7, 29.2, 27.3, 26.9, 22.4, 18.1. HREIMS m/z 390.1512 $[M]^+(C_{21}H_{26}O_5S, \text{ calcd. } 390.1501)$ 。



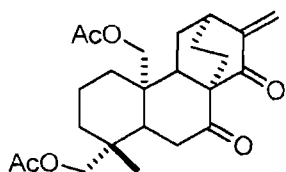
化合物 45: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.98 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.25 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.10 (1H, m), 3.99 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.79 (1H, s), 2.48 (1H, s), 2.13 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.43-1.97 (15H, m), 1.12-1.16 (1H, m), 1.03 (3H, s), 0.82 (1H, m). ^{13}C NMR (100

MHz, $CDCl_3$) δ : 203.8, 171.1, 170.8, 146.7, 118.2, 71.2, 66.8, 63.3, 53.0, 50.5, 46.8, 41.5, 36.5, 36.4, 35.6, 35.3, 28.0, 27.5, 25.6, 25.0, 21.1, 20.9, 19.5, 18.0. HREIMS m/z 418.2341 $[M]^+(C_{24}H_{34}O_6, \text{ calcd. } 418.2355)$ 。

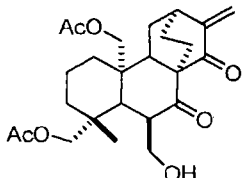


化合物 46: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 5.90 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.05 (1H, dd, $J = 4.8, 12.0$ Hz), 3.97 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.91 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.57 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.75 (1H, brs), 2.06-2.12 (4H, m), 1.66-1.92 (8H, m), 1.53-1.63 (1H, m), 1.28-1.41 (2H, m),

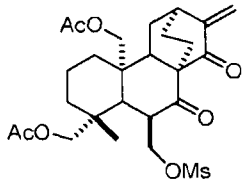
0.95-1.06 (3H, m), 0.99 (3H, s), 0.70 (1H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 204.1, 149.3, 117.5, 71.6, 65.9, 62.3, 54.4, 51.6, 43.9, 39.2, 37.3, 37.2, 36.4, 29.0, 28.0, 27.8, 26.5, 20.5, 19.0. HREIMS m/z 334.2146 $[M]^+(C_{20}H_{30}O_4, \text{ calcd. } 334.2144)$ 。



化合物 47: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.05 (1H d, $J = 0.8$ Hz), 5.35 (1H d, $J = 0.8$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.17 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.99 (1H d, $J = 11.2$ Hz), 2.85 (1H, brs), 2.66 (1H, s), 2.63 (1H, s), 2.28 (1H, m), 2.07-2.13 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.57-1.93 (10H, m), 1.03-1.09 (2H, m), 0.93 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.6, 196.1, 170.6, 170.1, 146.0, 119.3, 64.9, 63.6, 57.8, 51.5, 48.0, 38.5, 38.1, 36.6, 36.0, 35.4, 33.3, 26.8, 26.1, 25.7, 23.2, 20.6 (2CH₃), 17.8. HREIMS m/z 416.2220 $[\text{M}]^+$ (C₂₄H₃₂O₆, calcd. 416.2199)。

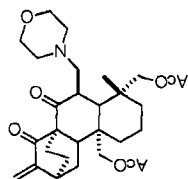


化合物 48: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.99 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.19 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.98 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.93 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 3.47 (1H, m), 2.81 (2H, m), 2.69 (1H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.75-1.86 (1H, m), 1.69-1.73 (2H, m), 1.43-1.63 (7H, m), 0.99-1.10 (1H, m), 0.93 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 208.9, 199.1, 170.8, 170.4, 145.8, 120.7, 65.8, 65.6, 63.3, 57.4, 54.0, 53.6, 44.9, 38.5, 37.8, 36.6, 35.6, 32.9, 27.1, 26.6, 26.4, 22.5, 20.8, 20.7, 17.8. HREIMS m/z 446.2305 $[\text{M}]^+$ (C₂₅H₃₄O₇, calcd. 446.2305)。



化合物 49: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.94 (1H, s), 5.31 (1H, s), 4.43 (1H, dd, $J = 6.0, 10.0$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 2.4, 10.0$ Hz), 4.23 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.92 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.07 (3H, s), 3.01 (1H, m), 2.80 (1H, brs), 2.13-2.27 (2H, m), 2.02 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.70-1.91 (2H, m), 1.58-1.68 (6H, m), 1.46 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 1.07-1.21 (2H, m), 1.01 (3H, s), 0.82 (1H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 206.7, 196.0, 170.8, 170.3, 146.3, 119.5, 71.9, 65.8, 63.6, 57.9, 52.3, 49.7, 44.2, 38.3, 38.1, 36.8 (3CH₃), 35.6, 33.0, 27.1, 26.6, 26.5, 23.6, 20.8, 20.7, 17.8. HREIMS m/z 524.2072 $[\text{M}]^+$ (C₂₆H₃₆O₉S, calcd. 524.2080)。

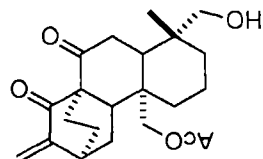
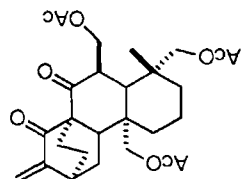
化合物 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 5.97 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 1.2 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.64-3.71 (4H, m), 2.05-2.53 (9H, m), 1.45-1.83 (9H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 205.1, 197.3, 170.5, 146.5, 118.9, 66.8, 63.1, 62.5, 57.1, 53.0, 38.1, 36.9, 35.7, 33.2, 31.9, 30.5, 20.7, 17.8. HRMS m/z [M]⁺ (C₂₉H₄₁NO₇, calcd. 515.2833).

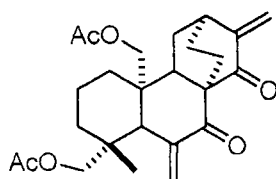


化合物 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.04 (IH, s), 5.34 (1H, s), 3.0 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.22 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.60 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.56 (1H, p, f = 11.2 Hz), 2.83 (1H, m), 2.77 (1H, t, f = 11.2 Hz), 2.00 (e, 3H, m), 2.00 (e, 3H, m), 1.93 (1H, m), 1.07 (ZH, m), 0.96 (3H, s).

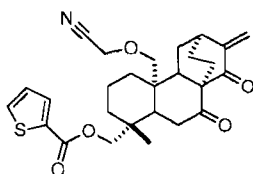
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 208.1, 196.5, 170.5, 146.2, 119.5, 64.1, 64.0, 58.1, 57.8, 48.4, 38.7, 38.4, 38.1, 35.6, 33.6, 27.1, 26.3, 25.7, 23.5, 20.9, 18.0.

HREIMS *m/z*: 374.2082 [M]⁺ + (C₂₂H₃₀OOS, calcd., 374.2093).

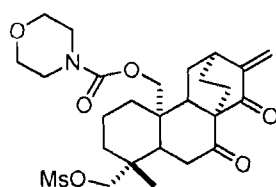
CC(=O)OC[C@]12CCC[C@@H]1[C@H](O)[C@H](C)CCC3=C(C)C(=O)C[C@H]2C3=O[illegible]



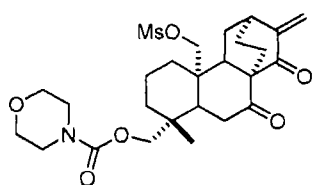
化合物 53: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.51 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 6.05 (1H, s), 5.82 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.34 (1H, s), 4.38 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.30 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.84 (1H, s), 2.52 (1H, s), 2.22 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.51-1.96 (8H, m), 1.21 (3H, s), 1.11 (2H, m), 0.87 (1H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.2, 195.8, 171.0, 170.3, 146.1, 142.5, 125.1, 119.6, 63.6, 63.5, 57.4, 57.0, 47.8, 39.6, 38.5, 37.6, 35.7, 33.3, 28.1, 27.2, 24.7, 20.8, 20.7, 17.7. HREIMS m/z 428.2202 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6$, calcd. 428.2199)。



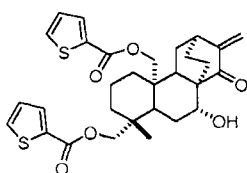
化合物 55: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (1H, dd, $J = 1.2, 3.6$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 3.6, 4.8$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.18 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.69 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 2.86 (1H, brs), 2.65 (2H, m), 2.27 (1H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 1.84-1.92 (4H, m), 1.57-1.73 (5H, m), 1.08-1.19 (1H, m), 1.00-1.08 (1H, m), 1.06 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.8, 196.4, 162.2, 146.1, 133.3, 133.2, 132.6, 127.8, 119.5, 114.7, 71.5, 66.2, 57.9, 56.2, 51.5, 48.1, 39.4, 38.6, 36.9, 36.1, 35.6, 33.7, 26.9, 26.5, 26.0, 24.0, 18.1. HREIMS m/z 481.1932 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, calcd. 481.1923)。



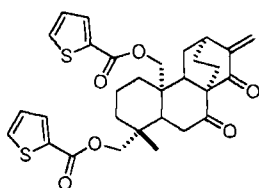
化合物 59: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.05 (1H, s), 5.36 (1H, s), 4.39 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.20 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.68 (4H, brs), 3.50 (1H, brs), 3.46 (1H, brs), 3.30 (2H, brs), 3.01 (3H, s), 2.85 (1H, brs), 2.70 (1H, dd, $J = 8.8, 20.0$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 12.0, 20.0$ Hz), 2.22 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 2.10 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 1.59-1.99 (10H, m), 1.05-1.17 (2H, m), 1.01 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.6, 195.9, 154.6, 145.8, 119.8, 70.6, 66.4, 64.8, 57.9, 51.1, 48.0, 38.5, 38.3, 36.8, 35.5, 35.4, 33.6, 26.9, 26.3, 25.5, 23.5, 17.8. HREIMS m/z 523.2231 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$, calcd. 523.2240)。



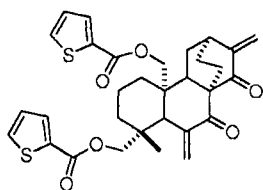
化合物 61: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.03 (1H, s), 5.34 (1H, s), 4.49 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.29 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.19 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.05 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.64 (4H, brs), 3.43 (4H, brs), 3.07 (3H, s), 2.83 (1H, brs), 2.65 (1H, dd, $J = 8.8$, 20.0 Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 12.4$, 19.6 Hz), 2.26 (1H, t, $J = 13.2$ Hz), 2.07-2.15 (2H, m), 1.81-1.94 (6H, m), 1.59-1.70 (4H, m), 1.04-1.11 (2H, m), 0.94 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.4, 196.1, 155.1, 145.9, 119.7, 66.8, 66.1, 58.0, 51.4, 48.3, 39.2, 38.2, 37.6, 37.0, 35.8, 35.5, 33.1, 26.8, 26.4, 26.2, 23.6, 17.7. HREIMS m/z 523.2245 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_0\text{S}_0$, calcd. 523.2240)。



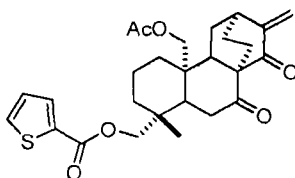
化合物 63: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.11 (2H, m), 6.00 (1H, s), 5.29 (1H, s), 4.98 (1H, s), 4.98 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.50 (2H, m), 4.38 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.17 (1H, m), 2.81 (1H, s), 2.44 (1H, brs), 2.09-2.15 (2H, m), 1.48-2.05 (12H, m), 1.15-1.25 (2H, m), 1.15 (3H, s), 0.90 (1H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.7, 162.1, 146.7, 133.8, 133.7, 133.4, 133.3, 132.7, 132.3, 128.0, 127.8, 118.2, 71.4, 67.7, 64.0, 53.1, 50.6, 46.8, 42.2, 36.9, 35.7, 35.3, 28.1, 27.8, 26.1, 25.0, 19.6, 18.2. HREIMS m/z 554.1798 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{S}_2$, calcd. 554.1797)。



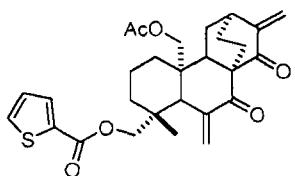
化合物 64: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67-7.70 (2H, m), 7.50-7.53 (2H, m), 7.02-7.06 (2H, m), 6.06 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.61 (2H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.25 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.78-2.94 (3H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 1.61-2.03 (11H, m), 1.10-1.28 (1H, m), 1.06 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.5, 195.8, 161.6, 161.5, 145.9, 133.7, 133.0 (Cd and Cs), 132.9, 132.1, 132.0, 127.8, 127.4, 119.3, 66.3, 64.2, 57.8, 51.2, 48.1, 38.5, 38.4, 36.8, 36.6, 35.4, 33.7, 26.7, 26.3, 26.0, 23.8, 17.8. HREIMS m/z 552.1655 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{S}_2$, calcd. 552.1640)。



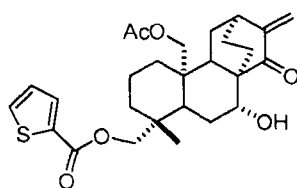
化合物 65: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75-7.80 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.07 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.86 (1H, m), 2.60 (1H, t, $J = 2.8$ Hz), 1.56-2.28 (12H, m), 1.30 (3H, s), 1.14-1.25 (1H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 196.8, 195.8, 162.0, 161.7, 146.2, 141.3, 134.2, 133.5, 133.4, 133.1, 132.6, 132.5, 128.1, 127.8, 126.4, 119.6, 64.2, 63.8, 57.4, 57.1, 47.9, 40.4, 38.8, 38.0, 35.7, 33.4, 27.7, 27.2, 27.0, 25.2, 17.6. HREIMS m/z 564.1643 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{S}_2$, calcd. 564.1640)。



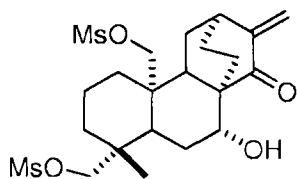
化合物 66: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.12 (1H, m), 6.06 (1H, s), 5.36 (1H, s), 4.20-4.38 (4H, m), 2.85 (1H, s), 2.66-2.81 (2H, m), 2.29 (1H, m), 2.12 (1H, m), 1.99 (3H, s), 1.57-1.97 (10H, m), 1.06-1.25 (2H, m), 1.04 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.6, 196.3, 170.4, 162.0, 146.1, 133.3 (Cd and Cs), 132.5, 127.8, 119.6, 70.8, 65.9, 63.8, 58.0, 51.7, 48.3, 38.8, 38.3, 37.2, 36.4, 35.6, 33.6, 27.0, 26.3, 25.9, 23.4, 20.8, 17.9. HREIMS m/z 484.1923 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{S}$, calcd 484.1920)。



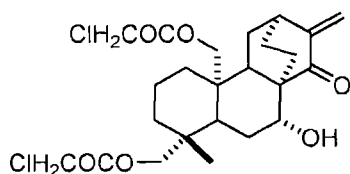
化合物 67: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (1H, dd, $J = 1.2$ 3.6 Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 1.2$ 5.2 Hz), 7.21 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.34 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.59 (1H, dd, $J = 1.2$, 11.6 Hz), 4.90 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.85 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 2.58 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.02 (3H, s), 1.70-2.03 (8H, m), 1.54-1.59 (1H, m), 1.31 (3H, s), 1.10-1.30 (2H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.1, 195.8, 170.3, 162.2, 146.1, 142.6, 133.5 (Cd and Cs), 132.5, 127.8, 125.2, 119.6, 64.2, 63.4, 57.4, 56.9, 47.8, 39.6, 38.5, 38.1, 35.6, 33.4, 28.1, 27.2, 27.1, 24.7, 20.7, 17.8. HREIMS m/z 496.1918 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{S}$, calcd. 496.1920)。



化合物 70: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (1H, dd, $J = 1.2, 3.6$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 3.6, 4.8$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.27 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.22 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.13 (1H, m), 2.80 (1H, brs), 2.45 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.06-2.10 (1H, m), 1.62-1.98 (11H, m), 1.44-1.52 (2H, m), 1.17-1.22 (1H, m), 1.13 (3H, s), 0.82-0.90 (1H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.8, 170.8, 162.1, 146.6, 133.7, 133.3, 132.4, 127.8, 118.2, 71.3, 67.5, 63.3, 53.0, 50.5, 46.9, 41.5, 36.8, 36.6, 35.6, 35.4, 28.0, 27.6, 25.9, 25.0, 21.1, 19.5, 18.0. HREIMS m/z 486.2076 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{S}$, calcd. 486.2076)。



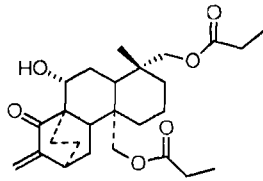
化合物 72a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.98 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.24 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.22 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.20 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.13 (3H, s), 3.04 (3H, s), 2.8 (1H, s), 2.60 (1H, s), 2.08 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 2.00 (1H, dd, $J = 4.8, 13.6$ Hz), 1.65-1.84 (6H, m), 1.58-1.65 (1H, m), 1.38-1.49 (3H, m), 1.12-1.23 (1H, m), 1.09 (3H, s), 0.84-0.92 (1H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 202.9, 146.2, 118.6, 72.3, 70.6, 67.8, 52.3, 50.1, 46.7, 41.5, 37.4, 36.6, 36.9, 35.7, 35.3, 34.7, 27.9, 27.0, 25.6, 24.8, 19.2, 17.9. HREIMS m/z 490.1703 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{S}_2$, calcd. 490.1695)。



化合物 72b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.99 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.71 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.35-4.72 (2H, m), 4.06-4.17 (6H, m), 2.80 (1H, s), 2.49 (1H, brs), 1.98-2.03 (2H, m), 1.45-1.82 (11H, m), 1.08-1.20 (2H, m), 1.08-1.20 (2H, m), 1.06 (3H, s), 0.84-0.90 (1H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.4, 167.3, 167.2, 146.4, 118.4, 71.0, 68.4, 65.2, 52.9, 50.4, 46.7, 41.7, 40.8, 36.6, 36.1, 35.5, 34.9, 28.0, 27.4, 25.5, 24.9, 19.4, 18.1. HREIMS m/z 486.1578 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Cl}_2$, calcd. 486.1576)。

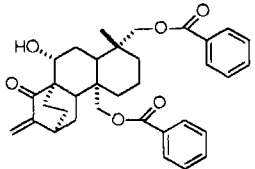
化合物 72c: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.98

(1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.21-4.25 (2H, m), 4.02 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.74 (1H, m), 2.79 (1H, bs), 2.32-2.45 (4H, m), 1.41-2.04 (13H, m), 1.20-1.27 (1H, w), 1.13-1.18 (4H, m), 1.08-1.10 (1H, m), 1.02 (3%, s), 0.78-0.88 (1H, m), 1.3C



化合物 72b: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

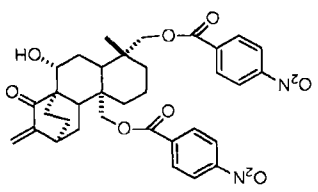
8.02-8.13 (4H, m), 7.52-7.61 (2H, w), 7.61-7.69 (4H, w), 6.01 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 1.12-1.18 (1H, w), 1.02-1.08 (1H, w), 1.63-2.01 (8H, w), 1.49-1.54 (2H, m), 1.14-1.28 (2H, m), 1.19 (3H, s), 0.88-0.96 (1H, m), 1.3C



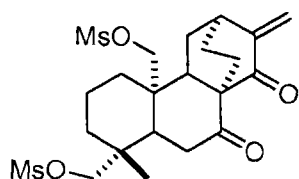
1.49-1.54 (2H, m), 1.14-1.28 (2H, m), 1.19 (3H, s), 0.88-0.96 (1H, m), 1.3C 132.8, 130.2, 129.8, 129.6, 129.5, 129.3, 128.5, 128.42, 128.40, 118.4, 71.3, 67.1, 63.9, 53.2, 50.5, 46.1, 42.3, 37.0, 36.7, 35.6, 35.2, 28.1, 27.1, 25.9, 25.0, 19.6, 18.2, HREIMS m/z 542.2670 [M]⁺ (C₃₄H₃₈O₆, calcd. 542.2668).

化合物 72c: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

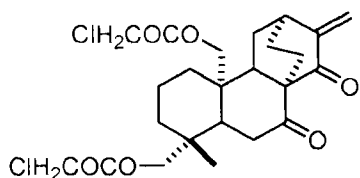
8.18-8.34 (8H, m), 6.03 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 2.85 (1H, bs), 2.50 (1H, s), 2.46-2.54 (2%, w), 1.53-1.91 (11H, m), 1.18-1.33 (2H, m), 1.22 (3%, s), 0.91-1.02 (1H, m), 1.3C



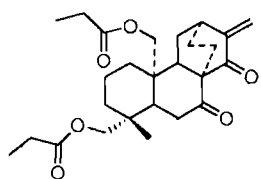
1.18-1.33 (2H, m), 1.22 (3%, s), 0.91-1.02 (1H, m), 1.3C 132.8, 130.2, 129.8, 129.6, 129.5, 129.3, 128.5, 128.42, 128.40, 118.4, 71.3, 67.1, 63.9, 53.2, 50.5, 46.1, 42.3, 37.0, 36.7, 35.6, 35.2, 28.1, 27.1, 25.9, 25.0, 19.6, 18.2, HREIMS m/z 637.370 [M]⁺ (C₃₄H₃₆N₂O₁₀, calcd. 637.370).



化合物 73a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.05 (1H, s), 5.39 (1H, s), 4.80 (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$), 4.33 (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$), 4.30 (1H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$), 4.15 (1H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$), 3.06 (3H, s), 3.04 (3H, s), 2.89 (1H, brs), 2.66 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6\text{ Hz}$), 2.51 (1H, dd, $J = 11.6, 11.6\text{ Hz}$), 2.31 (1H, t, $J = 12.4, 14.0\text{ Hz}$), 2.17 (1H, t, $J = 8.8, 10.4\text{ Hz}$), 1.86-2.06 (5H, m), 1.76-1.80 (1H, d, $J = 13.6\text{ Hz}$), 1.60-1.71 (4H, m), 1.08-1.20 (2H, m), 1.03 (3H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.3, 195.9, 145.8, 119.9, 71.6, 65.8, 57.9, 51.1, 47.9, 38.8, 38.5, 37.9, 37.1, 36.6, 35.3, 35.2, 32.8, 26.7, 26.1, 25.5, 23.3, 17.5. HREIMS m/z 488.1512 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{S}_2$, calcd. 488.1539)。

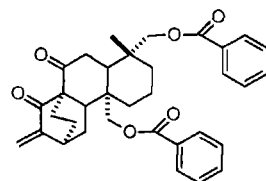


化合物 73b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.06 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$), 5.36 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$), 4.52 (1H, d, $J = 12.8\text{ Hz}$), 4.20-4.26 (3H, m), 3.97-4.10 (5H, m), 2.86 (1H, s), 2.57-2.70 (2H, m), 2.10-2.31 (2H, m), 1.61-1.98 (8H, m), 1.08-1.25 (3H, m), 1.07 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.6, 196.1, 167.3, 167.0, 145.9, 119.9, 66.9, 65.4, 58.0, 51.6, 48.3, 40.7, 40.5, 38.6, 38.5, 37.0, 36.0, 35.5, 33.3, 26.9, 26.3, 25.9, 23.6, 17.9. HREIMS m/z 484.1423 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6$, calcd 484.1419)。

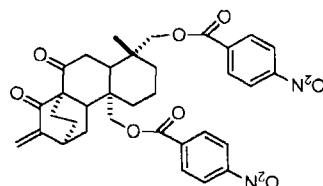


化合物 73c: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.04 (1H, d, $J = 1.6\text{ Hz}$), 5.34 (1H, d, $J = 1.6\text{ Hz}$), 4.36 (1H, d, $J = 13.2\text{ Hz}$), 4.16 (1H, d, $J = 13.2\text{ Hz}$), 4.05 (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$), 4.00 (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$), 2.84 (1H, brs), 2.66 (1H, s), 2.63 (1H, s), 2.23-2.35 (5H, m), 2.10 (1H, m), 1.57-1.93 (10H, m), 1.12-1.15 (6H, m), 1.03-1.10 (2H, m), 0.92 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.5, 196.1, 174.0, 173.8, 146.0, 119.3, 64.7, 63.5, 57.8, 51.6, 48.1, 38.6, 38.1, 36.7, 35.9, 35.4, 33.4, 27.33, 27.31, 26.9, 26.1, 25.7, 23.3, 17.8, 8.90, 8.57. HREIMS m/z 444.2523 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_6$, calcd. 444.2512)。

化合物 73d: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.87-7.90 (4H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.36-7.38 (4H, m), 6.06 (1H, s), 5.35 (1H, s), 4.69 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.62 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.41 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.23 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.82-2.94 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 1.77-1.80 (9H, m), 1.61-1.69 (2H, m), 0.13-0.17 (2H, m).

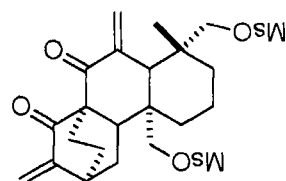
[illegible]

化学物 3e: 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.20-8.23 (4H, m), 8.01-8.06 (4H, m), 6.09 (1H, s), 4.71 (1H, s), 4.69 (1H, s), 3.35 (2H, t), 3.32 (2H, t), 2.75-2.90 (3H, s), 2.21-2.33 (2H, m), 1.12 (3H, s).

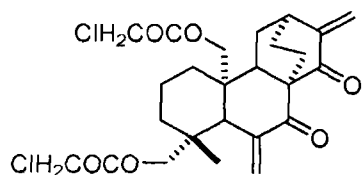


(m), 1.0 (3 $\frac{4}{3}$ s). ^1H NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 2.08, 1.95, 1.65, 1.64, 1.50, 1.45, 1.34, 1.33, 1.30, 1.23, 1.20, 1.16, 1.05, 0.82, 0.51, 0.48, 0.39, 0.38, 0.37, 0.36, 0.35, 0.33, 0.27, 0.26, 0.25, 0.23, 0.18. HR EIMS m/z 630.2222 [M] + ($\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{10}$, calcd. 630.2213).

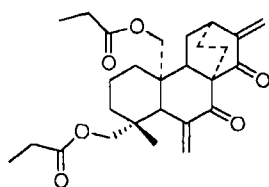
化合物 74a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.48 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 5.38 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.27 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.05 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.8 (Z, 66% X, 1, $\Gamma = 2.8$ Hz), 2.33 (1H, s).



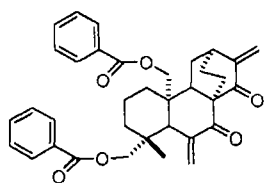
(m), 2.12-2.20 (1⁴ m), 2.02-2.08 (2H, m), 1.89-1.9^ν (e⁴ m), 1.63-1.74 (S⁴ m), 1.35 (e⁴ s), 1.13-1.25 (1⁴ m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 197.2, 195.5, 145.8, 142.5, 125.2, 120.1, 100.6, 95.9, 56.9, 47.4, 39.8, 38.0, 37.8, 37.5, 37.0, e.s.s, e.r, 2.3, 26.9, 24.5, 17.1. HR EIMS m/z 500.1541 [M]⁺ (C₂₆H₃₂O₈S₂, 500.1539).



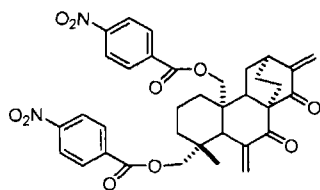
化合物 74b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.06 (1H, s), 5.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.36 (1H, s), 4.48 (1H, m), 4.33 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.10 (2H, s), 4.04 (2H, s), 2.86 (1H, s), 2.57 (1H, s), 2.12-2.30 (2H, m), 1.55-1.93 (10H, m), 1.25 (3H, s), 1.12-1.22 (2H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.2, 195.6, 167.4, 166.8, 145.9, 142.1, 125.8, 119.8, 65.4, 65.1, 57.3, 57.0, 47.7, 40.7, 40.5, 39.9, 38.2, 37.7, 35.6, 32.9, 28.0, 27.1, 27.0, 24.8, 17.7. HREIMS m/z 496.1422 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_6$, calcd. 496.1419)。



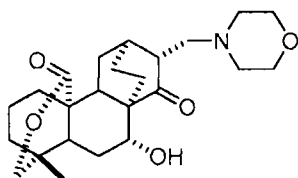
化合物 74c: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.52 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.05 (1H, s), 5.84 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.34 (1H, s), 4.42 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.13 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 2.83 (1H, brs), 2.51 (1H, m), 2.34 (1H, q, $J = 7.45$, 15.1 Hz), 2.27 (1H, q, $J = 7.45$, 15.1 Hz), 2.26 (1H, q, $J = 7.45$, 15.1 Hz), 2.23 (1H, m), 2.14 (1H, m). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 197.1, 195.9, 174.4, 173.9, 146.1, 142.5, 125.2, 119.6, 63.4, 63.3, 57.4, 57.0, 39.7, 38.5, 37.8, 35.7, 33.4, 28.1, 27.5, 27.4, 27.2, 27.1. HREIMS m/z 456.2502 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_6$, calcd. 456.2512)。



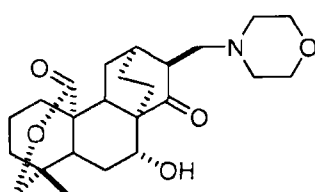
化合物 74d: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (2H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.57 (2H, m), 7.45 (4H, m), 6.71 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.07 (1H, s), 6.01 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.35 (1H, s), 4.74 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 2.85 (1H, s), 2.63 (1H, m), 1.33 (3H, s). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 196.8, 195.8, 166.4, 166.3, 146.1, 141.5, 133.3, 132.9, 129.9, 129.6, 129.5, 129.1, 128.5, 128.3, 126.2, 119.6, 64.2, 63.6, 57.6, 57.2, 48.0, 40.5, 38.8, 38.0, 35.6, 33.6, 27.7, 27.3, 27.1, 25.2, 17.6. HREIMS m/z 552.2499 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_6$, calcd. 552.2512)。



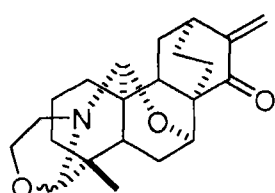
化合物 74e: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27-8.30 (4H, m), 8.10-8.15 (4H, m), 6.67 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.09 (1H, s), 5.95 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.39 (1H, s), 4.61-4.63 (3H, m), 4.51 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 2.89 (1H, brs), 2.72 (1H, s), 2.26-2.30 (2H, m), 1.60-2.04 (8H, m), 1.39 (3H, s), 1.25-1.30 (4H, m), 0.88 (1H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 196.9, 195.4, 164.8, 164.5, 150.7, 150.5, 145.8, 142.3, 135.1, 134.2, 130.9, 130.6, 125.8, 123.7, 123.6, 120.1, 65.1, 65.0, 57.3, 57.0, 47.7, 40.0, 38.6, 38.1, 35.5, 33.6, 29.6, 28.3, 27.2, 27.1, 24.9, 17.7. HREIMS m/z 642.2219 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{10}$, calcd. 642.2213)。



化合物 75: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.26 (1H, dd, $J = 2.0, 11.6$ Hz), 4.09 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 4.4, 11.6$ Hz), 3.69 (4H, m), 3.17-3.21 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.67 (1H, dd, $J = 4.4, 12.4$ Hz), 2.49-2.52 (3H, m), 2.43-2.46 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.31-2.38 (4H, m), 2.21-2.24 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 1.98-2.05 (1H, m), 1.15-1.80 (12H, m), 0.95 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 220.7, 174.0, 76.3, 69.8, 66.8, 56.9, 53.5, 50.8, 49.8, 46.9, 45.9, 43.3, 40.5, 37.3, 32.7, 29.4, 27.3, 27.2, 23.5, 20.2, 18.4, 17.3. HREIMS m/z 417.2514 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5$, calcd. 417.2515)。



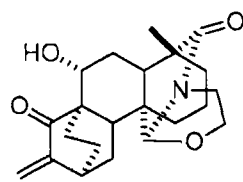
化合物 76: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.25 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.03-4.10 (2H, m), 3.69-3.74 (4H, m), 3.00-3.03 (1H, m), 2.59-3.61 (4H, m), 2.36-2.43 (4H, m), 2.17-2.27 (3H, m), 1.98-2.01 (1H, m), 1.13-1.82 (12H, m), 0.94 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 220.1, 174.0, 76.4, 69.6, 66.9, 56.9, 53.5, 51.0, 49.7, 47.1, 45.9, 44.2, 40.6, 37.6, 32.8, 29.2, 27.3, 24.0, 23.5, 21.2, 20.2, 16.4. HREIMS m/z 417.2532 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5$, calcd. 417.2515)。



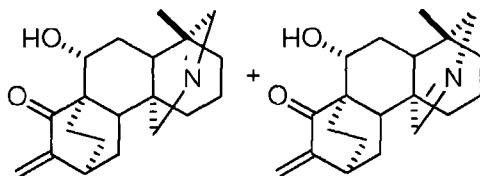
化合物 77: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.93 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.20 (1H, s), 3.83-3.96 (5H, m), 3.68-3.74 (2H, m), 3.46-3.51 (2H, m), 3.19-3.27

(2H, m), 3'0 ± 3.0T (2H, ∞), 2.18-2.82 (2H, ω), 1.09 (3H, s), 0.91 (3H, s), 13C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 200.8, 148.2, 113.3, 95.1, 94.1, 85.7, 83.7, 67.8, 67.3, 64.9, 63.1, 51.0, 49.7, 47.0, 45.5, 43.1, 40.6, 36.8, 36.7, 20.6, 20.3. HRMS m/z 355.2137 [M]⁺ (C₂₂H₂₉NO₃, calcd. 355.2147).

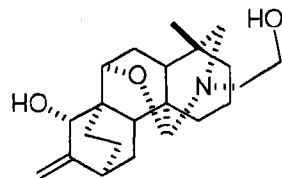
化合物 78: 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.03 (1H, d, J = 1.6 Hz), 5.34 (1H, d, J = 1.6 Hz), 3.86-3.98 (2H, m), 3.24-3.32 (1H, m), 2.81 (1H, brs), 2.49 (1H, d, J = 3.6 Hz), 2.33-2.37 (1H, m), 2.19-2.25 (1H, m), 2.07-2.14 (1H, ∞), 1.99-2.02 (1H, m), 1.80-1.87 (3/4 m), 1.63-1.71 (1H, 1/4), 1.25-1.54 (SH, m). 1.2e (e⁴/s), 0.820-0.89 (KH, 1/4), 13C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 505.9, 173.1, 146.2, 119.1, 88.9, 101.6 ± 8.1, 96.6, 42.2, 41.4, 40.8, 40.2, 35.7, 33.8, 28.7, 26.4, 22.3, 20.7, 18.9. HRMS m/z 371.2107 [M]⁺ (C₂₂H₂₉NO₄, calcd. 371.2097).

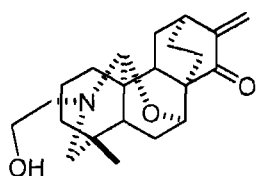


化合物 80: 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (1H, d, J = 1.6 Hz), 5.32 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.37 (1H, d, J = 13.6 Hz), 0.91 (3H, s), 13C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 203.9, 161.9, 146.2, 118.9, 70.4, 52.3, 50.1, 48.7, 42.7, 40.2, 20.6, 20.3, 18.9, 17.6, 16.6, 15.6, 14.6, 13.6, 12.6, 11.6, 10.6, 9.6, 8.6, 7.6, 6.6, 5.6, 4.6, 3.6, 2.6, 1.6, 0.6, 0.2, 0.1. ES MS m/z 314.2 [M+H]⁺.

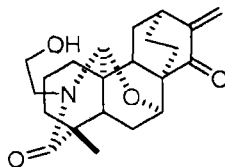


化合物 81: 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.05 (1H, s), 5.03 (1H, s), 4.59 (1H, s), 3.91 (1H, s), 3.82 (1H, s), 3.72-3.76 (1H, m), 3.37-3.41 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 2.79-2.82 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.23-2.29 (1H, m), 2.17 (2H, m), 1.10-1.89 (15H, m), 0.82-0.87 (1H, m), 0.78 (3/4 s). ES MS m/z 360.2 [M+H]⁺.

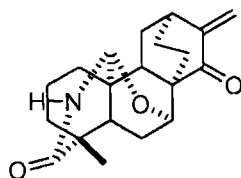




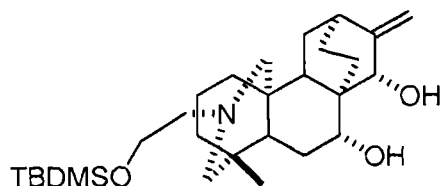
化合物 82: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.93 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.63 (1H, s), 4.00 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.73 (1H, m), 3.41 (1H, m), 2.99 (1H, m), 2.84 (2H, m), 2.20-2.36 (2H, m), (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 1.79-1.97 (5H, m), 1.42-1.67 (7H, m), 1.15-1.26 (7H, m), 0.71 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.7, 148.1, 117.2, 87.3, 68.2, 57.8, 57.4, 51.5, 48.9, 44.5, 44.1, 41.0, 36.8, 35.5, 33.4, 30.0, 27.4, 25.0, 24.6, 24.4, 23.5, 21.1. ESI MS: m/z 358.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



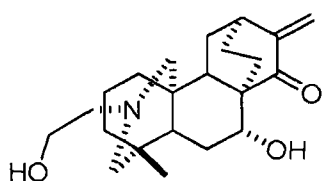
化合物 83: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.95 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.95-3.97 (1H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 3.76-3.79 (1H, m), 3.65-3.72 (1H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 2.85 (1H, brs), 2.27-2.36 (1H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 1.40-1.67 (7H, m), 1.28-1.40 (2H, m), 1.16 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 199.9, 175.5, 147.5, 117.9, 86.6, 67.6, 61.8, 51.8, 48.5, 46.5, 44.4 (Cs, Cd), 39.4, 36.5, 33.9, 29.5, 27.1, 26.4, 24.7, 23.3, 21.0, 19.7. HREIMS m/z 371.2094 [M] $^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4$, calcd. 371.2097).



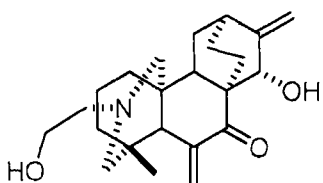
化合物 84: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.47 (1H, brs), 5.95 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.88 (1H, m), 3.94 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.27-2.36 (1H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 1.24-1.91 (13H, m), 1.14 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.3, 177.1, 147.8, 117.8, 80.5, 67.2, 48.7, 46.9, 44.6, 44.2, 38.6, 36.6, 33.7, 29.4, 27.3, 26.5, 24.8, 23.4, 20.7, 20.0. HREIMS m/z 327.1841 [M] $^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$, calcd. 327.1834).



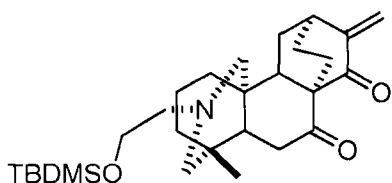
化合物 85: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.04 (1H, s), 5.00 (1H, s), 3.91 (1H, s), 3.70 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.52 (1H, s), 2.75 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.59 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.04-2.45 (5H, m), 0.90 (9H, s), 0.78 (3H, s), 0.06 (6H, s). ESIMS: 476.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



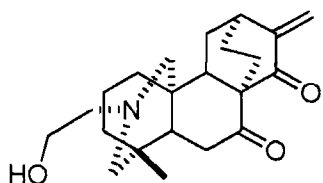
化合物 88: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.00 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J = 4.4, 12.4$ Hz), 3.65 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 2.80 (1H, s), 2.64 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.37-2.56 (4H, m), 2.22 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.13 (2H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 1.54-1.80 (9H, m), 1.39-1.44 (2H, m), 1.25 (1H, s), 1.14-1.17 (1H, s), 1.03 (1H, m), 0.84 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.8, 146.4, 118.5, 70.6, 60.7, 59.9, 57.8, 53.5, 50.2, 47.8, 43.0, 40.8, 39.5, 39.2, 35.8, 33.5, 27.5, 26.3, 25.3, 24.6, 23.0, 18.8. HREIMS m/z 359.2452 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3$, calcd. 359.2460)。



化合物 89: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.90 (1H, s), 5.45 (1H, s), 5.08 (2H, s), 3.92 (1H, s), 3.61 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.86 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 2.67 (1H, s), 2.32-2.53 (7H, m), 2.11-2.14 (2H, dd, $J = 2.8, 11.2$ Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 1.50-1.73 (7H, m), 1.33-1.43 (2H, m), 1.24-1.26 (1H, m), 0.96 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 209.4, 150.2, 145.1, 126.4, 113.0, 74.6, 60.9, 60.3, 57.8, 56.5, 53.7, 48.8, 45.6, 41.6, 37.4, 35.8, 35.7, 35.5, 27.3, 26.5, 25.7, 22.4, 20.5. HREIMS m/z 371.2460 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_3$, calcd. 371.2460)。



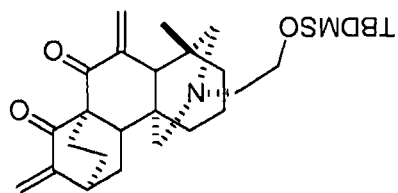
化合物 90: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.02 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 3.78 (1H, m), 3.64 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.49 (1H, m), 0.87 (9H, s), 0.72 (3H, s), 0.02 (6H, s). ESIMS: m/z 472.4 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。



化合物 91: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.03 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.63 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.38-2.53 (5H, m), 2.30 (1H, dd, $J = 2.4, 10.8$ Hz), 2.11-2.18 (2H, m), 1.89-2.03 (3H, m), 1.51-1.82 (7H, m), 1.37-1.46 (1H, m), 1.15-1.25 (2H, m), 0.82-0.90 (1H, m), 0.73 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 209.6, 196.1, 146.3, 119.8, 60.7, 59.1, 58.3, 57.6, 53.6, 46.6, 46.0, 40.9, 38.4, 37.6, 37.4, 36.0, 34.1, 27.3, 26.4, 25.4, 25.3, 23.0. HREIMS m/z 357.2301 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3$, calcd. 357.2304)。

化合物 92 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

5.98 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.93 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 5.31 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 3.67 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.96 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.81-2.87 (2H, m), 2.40 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.29 (1H, m), 2.27 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 1.22-2.29 (12H, m), 0.92 (1H, m), 0.90 (12H, 4Me, s), 0.05 (6H, 2Si-Me, s), 13C

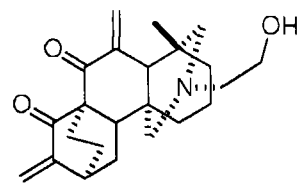


($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{Si}$, calcd. 483.3169).

$^1\text{H NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.1, 196.1, 146.1, 146.2, 125.5, 118.9, 67.0, 61.5, 60.8, 57.2, 56.7, 53.9, 44.7, 41.7, 38.0, 36.1, 35.9 (2C, 1D, 1s), 27.3, 26.9, 26.1, 25.5 (3 CH₃), 23.8, 21.7, 18.2, ~5.3 (2Si-CH₃), HREIMS m/z 483.3155 [M]⁺

化合物 93: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.00

(1H, «), 5.96 (1H, s), 5.35 (1H, s), 5.32 (1H, s), 3.60 (2H, m), 2.87 (4 $\frac{1}{2}$ (1H, s), 1.25-2.29 (20H, m), 0.99 (9H, s), 13C $^1\text{H NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.1, 196.3, 146.4, 146.3, 126.3, 119.7, 61.1, 60.3, 57.9, 57.2, 56.2, 53.8, 44.7, 41.7, 38.1, 35.9 (2C), 35.7, 27.4, 26.9, 26.1, 23.9,



22.5. HREIMS m/z 369.2301 [M]⁺ ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_3$, calcd. 369.2304).

实施例 2 化合物对各种肿瘤细胞株的抑制作用:

(X) 实验方法

1. 接种细胞: 用含 10% 胎牛血清的培养液 (DMEM 或者 RPMI1640) 配成

单个细胞悬液, 以每孔 5000-10000 个细胞接种到 96 孔板, 每孔体积 100 μl , 贴壁细胞提前 12 小时接种培养。HL-60 (人早幼粒白血病细胞)、

SMMC-7721 (人肝癌细胞)、A-549 (人肺癌细胞)、MCF-7 (人乳腺癌细胞)、SW-480 (人结肠癌) 细胞购自中国科学院上海细胞库。

2. 加入待测化合物溶液 (固定浓度 40 μM 初筛, 在该浓度对肿瘤细胞生

长抑制在 50% 附近的化合物设 5 个浓度进入梯度复筛), 每孔终体积 200 μl ,

每种处理均设 3 个复孔。

3. 显色: 37 摄氏度培养 48 小时后, 每孔加 MTT 溶液 20 μl 。继续孵育 4

1. 小时, 终止培养, 吸弃孔内培养上清液, 每孔加 200 μl 的 SDS 溶液 (10%),

混匀 (温度 37 $^{\circ}\text{C}$), 使结晶物充分溶解。

4. 比色: 选择 595nm 波长, 酶联免疫检测仪 (Bio-Rad 680) 读取各孔光吸

收值,记录结果,以浓度为横坐标,细胞存活率为纵坐标绘制细胞生长曲线,应用两点法(Reed and Muench 法)计算化合物的 IC₅₀ 值。

(2) 筛选结果:

表 1、S-3 的 7-羟基衍生物的抗肿瘤活性(IC₅₀, μ M)

化合物	HL-60	SMMC-7721	A-549	MCF-7	SW-480
1	6.36	3.96	3.22	3.25	3.58
1a	2.39	1.67	2.18	2.74	1.96
1b	1.46	3.60	2.83	3.48	3.44
1c	1.13	0.78	0.64	3.67	2.86
1d	1.05	1.23	0.50	3.47	3.00
1e	4.44	4.10	2.96	2.74	2.37
1f	5.72	13.00	6.08	2.74	7.81
1g	6.86	10.20	5.97	5.85	6.42
1h	4.59	3.50	2.61	2.70	3.38
1i	3.37	3.35	2.59	2.58	2.50
1j	2.99	0.74	2.97	3.71	3.95
1k	0.86	2.89	1.05	0.80	0.69
1l	4.20	3.60	2.46	3.07	2.43
1m	0.89	2.65	1.73	1.97	2.19
1n	4.01	3.05	2.14	3.11	2.22
1o	0.84	0.60	0.49	1.26	0.56
1p	1.24	1.79	0.79	3.40	2.16
1q	5.15	10.54	4.17	3.82	3.43
1r	0.58	0.57	0.49	2.06	1.17
1s	3.53	3.83	2.69	4.18	2.89
1t	3.36	3.64	2.94	3.19	1.91
1u	6.63	23.40	6.69	9.05	18.45
1v	9.64	26.86	16.64	11.14	14.65
cis-DDP	1.81	8.86	11.68	15.92	16.65
TAXOL	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008

表 2、具有潜在迈克尔受体衍生物的抗肿瘤活性(IC₅₀, μ M)

化合物	HL-60	SMMC-7721	A-549	MCF-7	SW-480
1	6.36	3.96	3.22	3.25	3.58
7	4.56	4.72	3.16	4.61	3.74
9	4.43	3.53	2.80	3.55	7.77
10	3.41	0.71	0.83	1.18	1.03
11	3.85	2.48	2.44	3.94	2.80

12	4.69	2.41	3.14	4.83	3.71
13	3.86	0.83	0.73	1.51	1.21
14	3.82	1.96	3.03	2.63	2.38
16	5.56	12.02	4.77	3.09	11.44
28	4.90	4.62	2.97	2.85	2.37
30	1.94	1.90	0.77	1.44	1.53
31	3.60	4.44	6.11	8.86	5.43
32	3.45	3.12	2.22	2.02	1.58
47	3.38	3.91	2.95	3.38	3.74
48	5.03	6.13	3.04	2.93	3.94
49	6.50	13.99	10.97	12.81	15.51
50	6.30	10.83	4.69	4.23	6.57
52	6.33	15.44	11.10	15.13	12.88
75	3.78	5.97	3.64	4.12	8.01
76	5.28	13.14	4.04	5.96	7.69
cis-DDP	1.81	8.86	11.68	15.92	16.65
TAXOL	<0.008	<0.008	<0.00	<0.008	<0.008
8					

表 3、内酯环改造后单迈克尔受体衍生物的抗肿瘤活性 (IC₅₀ μM)

化合物	HL-60	SMMC-7721	A-549	MCF-7	SW-480
1	6.36	3.96	3.22	3.25	3.58
21	4.20	1.87	3.17	5.04	4.19
22	1.46	0.51	0.67	1.57	2.20
25	4.87	4.92	3.25	4.00	6.33
28	4.90	4.62	2.97	2.85	2.37
36	16.97	10.88	13.69	18.53	24.59
38	>40	>40	>40	>40	>40
39	28.77	34.76	17.46	21.53	20.73
41	1.58	0.90	2.18	2.24	2.09
cis-DDP	1.81	8.86	11.68	15.92	16.65
TAXOL	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008

表 4、内酯环还原后衍生物的抗肿瘤活性 (IC₅₀, μM)

化合物	HL-60	SMMC-7721	A-549	MCF-7	SW-480
1	6.36	3.96	3.22	3.25	3.58

45	4.74	7.83	3.49	4.82	9.89
46	4.28	4.48	4.28	8.07	4.42
47	3.38	3.91	2.95	3.38	3.74
55	0.62	1.06	1.17	0.65	0.80
59	4.18	3.95	4.21	3.31	2.94
61	2.70	2.18	2.32	2.05	3.37
64	0.61	0.57	0.70	0.67	0.59
66	0.71	0.57	0.80	0.89	0.76
72a	1.37	0.93	1.86	1.55	1.85
73a	3.97	0.77	2.89	2.36	2.57
73b	0.79	0.24	0.55	0.56	0.22
cis-DDP	1.81	8.86	11.68	15.92	16.65
TAXOL	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008

表 5、双迈克尔受体衍生物的抗肿瘤活性 (IC₅₀, μ M)

化合物	HL-60	SMMC-7721	A-549	MCF-7	SW-480
1	6.36	3.96	3.22	3.25	3.58
8	2.02	0.72	0.59	0.96	0.66
15	0.80	0.80	0.91	1.44	1.21
23	0.51	0.15	0.20	0.24	0.39
31	1.31	1.79	0.76	1.71	0.62
43	0.68	0.16	0.58	0.78	0.59
53	1.21	0.75	0.64	0.65	0.78
65	0.29	0.22	0.35	0.33	0.16
67	0.24	0.13	0.14	0.15	0.10
74a	0.51	0.26	0.56	0.53	0.15
74b	0.54	0.19	0.41	0.32	0.14
cis-DDP	1.81	8.86	11.68	15.92	16.65
TAXOL	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008

表 6、7-羟基、7-羰基和双迈克尔受体衍生物在 SW-480 细胞株活性 (IC₅₀, μ M)

7-羟基	SW-480	7-羰基	SW-480	双迈克尔受体	SW-480
1	2.99	7	2.63	8	0.45
21	2.90	22	2.56	23	0.79
25	4.12	28	2.06	31	0.45

41	2.09	42	1.83	43	0.34
45	2.81	47	3.67	53	0.78
63	2.97	64	0.71	65	0.26
70	1.69	66	0.70	67	0.13
72a	2.23	73a	2.57	74a	0.65
72b	0.09	73b	0.18	74b	0.48
72c	0.81	73c	0.69	74c	0.33
72d	0.52	73d	0.62	74d	0.15
72e	-	73e	-	74e	-
cis-DDP	11.07				
TAXOL	<0.008				

表 7、生物碱衍生物的抗肿瘤活性(IC50 μ M)

化合物	HL-60	SMMC-7721	A-549	MCF-7	SW-480
1	6.36	3.96	3.22	3.25	3.58
77	1.34	1.04	2.03	0.67	1.97
78	2.73	2.63	3.09	1.12	2.81
80	4.03	5.02	8.45	3.12	5.47
82	19.27	23.63	18.57	10.35	13.99
83	18.59	18.35	17.94	13.23	12.41
84	18.55	15.73	19.02	15.73	14.19
88	7.95	11.16	9.92	16.57	14.41
89	4.82	1.48	3.04	6.98	9.84
91	14.32	15.19	9.24	15.70	11.82
92	1.39	2.63	1.55	2.90	2.78
93	6.61	11.52	6.50	3.57	2.81
cis-DDP	3.08	10.20	9.08	17.48	11.99
TAXOL	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008

实施例 3 化合物对 Wnt 信号通路报告基因 Top-flash 的抑制作用：

(1) 实验方法：

1) 细胞培养和条件培养液制备：

HEK293T 细胞用含 10 % 胎牛血清的 DMEM (Invitrogen) 培养, 37°C, CO2 浓度 5 %。隔天传代。保持传代时密度为 70~80 %。稳定分泌小鼠 Wnt3a 蛋白的 L 细胞株 (CRL-2647 购自美国 ATCC 细胞库) 及对照株 (CRL-2648 购自美国 ATCC 细胞库) 维持在含 50ug/ml G418 和 10 % 胎牛血清的 DMEM, 37°C, CO2 浓度为 5 % 的条件下。在细胞生长至大约 70 % 密度时对其进行

换液 (含 10 % 胎牛血清的 DMEM) , 连续培养四天后 , 收集培养液并离心 , 留上清 , 获得 Wnt 条件培养液。经效价测定后 , 液氮速冻 , -80°C 长期保存 , 能保持效价稳定。

2) 细胞转染 :

将细胞按每盘 $2.0-2.5 \times 10^6$ 个细胞的密度种入 48 孔盘 , 20 小时后转染。转染所用质粒转染试剂以 48 孔盘每孔的用量来计算 质粒总量为 125 ng / 孔 ; 质粒首先加入无血清的培液 ($25 \mu\text{L}$ / 孔) 中混匀 , 然后按照 $0.5 \mu\text{L}$ / 孔加入 PLUS 试剂 (Invitrogen) 混合 , 静置 15 分钟 ; 按照 $0.5 \mu\text{L}$ / 孔的量将 Lipofectamine (Invitrogen) 脂质体加入无血清 DMEM 培液 ($25 \mu\text{L}$ / 孔) 中混匀 , 再与上述质粒和 PLUS 的混合溶液混合 , 静置 15 分钟 ; 将细胞换为无血清 DMEM 培液 ($100 \mu\text{L}$ / 孔) , 向细胞中滴加入最终的质粒、PLUS 和 Lipofectamine 的包装混合物 , 孵育 3 小时后用 $200 \mu\text{L}$ / 孔含 10% 胎牛血清的培养基终止转染反应。

3) Wnt 报告基因测活及 IC_{50} 计算 :

将用于检测报告基因活性的 HEK293T 细胞按 2) 所示的方法进行转染。Wnt 报告基因活性检测 : 转染的各质粒量为 : 5 ng / 孔 TOP-flash 和 5 ng / 孔作为内标的 GFP 质粒 , 用 lacZ 补齐 125 ng / 孔。在转染后 18 小时加入含 DMSO 的对照培养液和含有不同浓度 (DMSO 、 $2.5 \mu\text{M}$ 、 $5 \mu\text{M}$ 、 $10 \mu\text{M}$ 、 $15 \mu\text{M}$ 、 $20 \mu\text{M}$ 、 $30 \mu\text{M}$; 对 IC_{50} 大于 $30 \mu\text{M}$ 的小分子则改用 DMSO 、 $5 \mu\text{M}$ 、 $15 \mu\text{M}$ 、 $30 \mu\text{M}$ 、 $40 \mu\text{M}$ 、 $50 \mu\text{M}$ 、 $60 \mu\text{M}$) 小分子的 Wnt3a 条件培养液处理 6 小时 , 用 Boehringer Mannheim Luci- ferase Assay Kit 裂解细胞 ($200 \mu\text{L}$ / 孔) 。各取 $50 \mu\text{L}$ 入 96 孔板 , 用荧光计 FL600 (BIO-TEK Inc. Winooski, VT) 测细胞裂解液中 GFP 蛋白的强度 , 作为细胞转染效率的内标 , 然后向每孔加入 $10 \mu\text{L}$ 荧光素酶的底物 , 用 Micro Lumate Plus (Perkin Elmer Inc. Wellesley, MA) luminometer 测定荧光素酶活性。最后用 GFP 强度为内标修正荧光素酶的活性数值 , 即为 Wnt 报告基因活性。

IC_{50} 计算 (以计算对 Wnt 信号通路的 IC_{50} 为例) : 将不含或含不同浓度某小分子的 Wnt3a 条件培养液处理组所测得的报告基因活性扣除本底 (仅含 DMSO 的奈件培养液处理组所得活性) , 所得的数值定义为 Wnt 诱导出或加小分子后残余的报告基因活性。以 Wnt 诱导出的报告基因活性均一化所有残余活性 , 得到相对残余活性。再结合小分子浓度作点线图 , 以基于四参数 logistic 的方法拟合量效曲线 , 当相对残余活性为 0.5 时所对应的小分子浓度即为该小分子对 Wnt 信号通路的 IC_{50} 。

(2) 筛选结果：

表 7、S-3 7-位羟基修饰衍生物的 Wnt 信号通路抑制活性(IC₅₀, μM)

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1	18.35 ± 1.82	1h	20.25 ± 0.99	1p	18.61 ± 1.26
1a	18.30 ± 0.66	1i	28.26 ± 2.76	1q	15.10 ± 2.89
1b	14.15 ± 0.67	1j	14.66 ± 0.18	1r	8.92 ± 0.98
1c	17.89 ± 0.98	1k	10.73 ± 0.39	1s	12.37 ± 1.00
1d	28.84 ± 0.56	1l	18.62 ± 1.48	1t	14.41 ± 2.28
1e	22.14 ± 0.10	1m	18.99 ± 1.61	1u	>60 (30%)
1f	20.17 ± 2.59	1n	18.95 ± 2.48	1v	>60 (30%)
1g	29.99 ± 2.22	1o	9.15 ± 1.14	7	12.05 ± 1.88

表 8、粉化绣线菊二萜衍生物的 Wnt 信号通路抑制活性(IC₅₀, μM)

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1	18.73 ± 0.58	36	18.05 ± 2.67	64	7.83 ± 0.70
7	12.05 ± 1.88 ^a	38	>60 (0)	66	8.39 ± 0.63
21	27.35 ± 0.98	39	>60 (15%)	72a	12.59 ± 1.04
22	17.56 ± 1.90	41	>60 (20%)	73a	42.99 ± 5.35
25	21.71 ± 0.63	45	9.98 ± 1.00	73b	10.36 ± 0.57
28	9.12 ± 0.21	47	16.89 ± 1.89		

^aThe corresponding IC₅₀ value of S-3 is 18.35 ± 1.82表 9、粉化绣线菊二萜衍生物的 Wnt 信号通路抑制活性(IC₅₀, μM)

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1	17.97 ± 0.28	16	8.27 ± 1.24	53	7.30 ± 0.22 ^b
8	4.09 ± 0.07	23	6.72 ± 1.11	65	7.68 ± 0.19
9	8.56 ± 1.15	29	>60 (24%)	67	4.92 ± 0.69
10	9.54 ± 1.34	31	7.10 ± 0.70	74a	11.18 ± 1.54
11	6.89 ± 0.27	43	12.85 ± 0.13	74b	7.2 ± 0.71
12	19.75 ± 1.34 [*]	48	46.93 ± 1.26	75	>60 (33%)
13	16.46 ± 1.16 [*]	49	58.22 ± 1.18	76	>60 (21 %)
14	20.06 ± 1.32 [*]	50	56.04 ± 0.92		
15	11.05 ± 0.63	52	>60 (10%)		

^{*}The corresponding IC₅₀ value of S-3 is 15.34 ± 0.5 μM, ^bThe corresponding IC₅₀ value of S-3 is 18.35 ± 1.82 μM表 10、粉化绣线菊二萜衍生物的 Wnt 信号通路抑制活性(IC₅₀, μM)

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1	13.91 ± 2.01	33	12.06 ± 1.25	59	43.78 ± 3.05
30	15.41 ± 1.50	46	27.74 ± 2.80	61	32.30 ± 3.01
32	19.80 ± 1.04	55	12.14 ± 1.25		

表 11、粉化绣线菊生物碱衍生物的 Wnt 信号通路抑制活性(IC₅₀, μM)

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1	22.49 ± 0.56	83	>60 (26%)	89	8.34 ± 0.90
77	>60 (35%)	84	60.63 ± 3.09	91	49.35 ± 1.42
78	28.67 ± 0.97	88	>60 (0)	93	17.04 ± 1.28

实施例 4:

片剂：实施例 1 所得任一种化合物 10mg，乳糖 180mg，淀粉 55mg，硬脂酸镁 5mg

制备方法：将化合物、乳糖和淀粉混合，用水均匀湿润，把湿润的混合物过筛并干燥，再过筛，加入硬脂酸镁，然后将混合物压片，每片重 250mg，化合物含量为 10mg。

实施例 5:

安瓿剂：实施例 1 所得任一种化合物 2mg，氯化钠 10mg;

制备方法：将化合物和氯化钠溶解在适量的注射用水中，过滤所得滤液，在无菌条件下装入安瓿瓶中。

实施例 6:

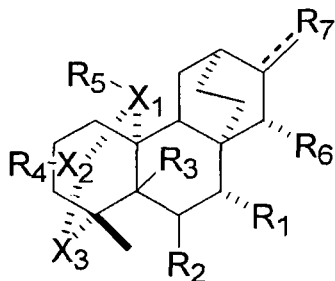
胶囊剂：实施例 1 所得任一种化合物 10mg，乳糖 187mg，硬脂酸镁 3mg

制备方法：将化合物与助剂混合，过筛，均匀混合，把得到的混合物装入硬明胶胶囊中，每个胶囊重 200mg，活性成分为 10mg。

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，本领域技术人员将会理解。根据已经公开的所有教导，可以对那些细节进行各种修改和替换，这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

权 利 要 求

1. 式 I 所示的化合物，其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，



I

其中：

R1 选自羟基、 $\frac{1}{2}$ 氧、C1-6 烷酰氧基、苯甲酰氧基、C1-6 磺酰氧基、苯磺酰氧基、苯甲磺酰氧基、苯甲酰基或肉桂酰氧基，其中上述各基团任选地被一个或多个（例如 2、3、4 个）选自以下的基团所取代，卤素、C1-6 烷基、C1-6 烯基、硝基、C1-6 烷氧基、叠氮基、三氟甲基、呋喃基、噻吩基；或者 R1 为 $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{X}$ ，其中 $n = 1-8$ ，X 为卤素；或者 R1 为 $-\text{OCOCH}_2\text{-biotin}$ 和 $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_9\text{C}_2\text{HN}_3\text{CH}_2\text{NH-biotin}$ ；

R2 选自-H、烷基氧、 $=\text{CH}_2$ 、卤素、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 或 $-\text{CH}_2\text{R}_1$ ，其中 R8, R9 为氢、C1-6 烷基或者芳基，可以相同或不相同，也可以与 N 原子形成五元环或者六元环；

R3 为-H 或 R2 与 R3 之间为双键；

表示双键或单键，R7 为 $-\text{CH}_2$ ，当表示单键时，其通过氧桥与环上的 C 原子连接，或者 $-\text{CH}_2$ 链接含有氮原子的五元环或六元环；

X1, X3 各自独立地选自 $-\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}$ 或羰基氧；

X2 为氧原子、氮原子或 $-\text{SO}_2$ ；

R6 为 $-\text{OH}$ 或羰基氧；

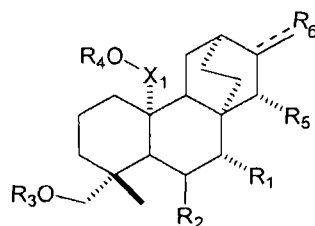
当 X1 为 CH 时，R5 为 $-\text{OCH}_3$ 或 R1 与 R5 形成氧桥；

当 X2 为氮原子时，R4 选自-H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$ 、C1-6 烷基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_1$ ，R5 为羰基氧或者氢或 R4，R5, X1, X2 形成噁唑环或 R4, X2, X3 形成噁唑环。

2. 权利要求 1 的化合物，其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中所述 R1 选自甲酰氧基、乙酰氧基、2-氯代乙酰氧基、2-溴代乙酰氧基、2-

叠氮乙酰氧基、三氟乙酰氧基、丙烯酰氧基、3-氯丙酰氧基、2-氯丙酰氧基、苯甲酰氧基、对硝基苯甲酰氧基、邻硝基苯甲酰氧基，间硝基苯甲酰氧基，对甲氧基苯甲酰氧基、对三氟甲基苯甲酰氧基、邻三氟甲基苯甲酰氧基、间三氟甲基苯甲酰氧基、2-呋喃甲酰氧基、3-呋喃甲酰氧基、2-噻吩甲酰氧基、3-噻吩甲酰氧基、肉桂酰氧基，甲基磺酰氧基、苯甲磺酰氧基、苯磺酰氧基、对氯苯磺酰氧基、间氯苯磺酰氧基、邻氯苯磺酰氧基、邻硝基苯甲酰基。

3. 式 II 所示的化合物，其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，



II

其中，R1、R5各自独立地为-OH，或羰基氧；

R2选自-H、羰基氧、=CH₂、-CH₂OH、-CH₂N(CH₂)₄O、-CH₂COCH₃、-CH₂SO₂CH₃、卤素、-CH₂NR₇R₈或-CH₂R₁，其中R₇、R₈可以相同或不相同，可以与N原子形成五元环或者六元环；

——表示双键或单键，R₆为-CH₂，当——表示单键时，其通过氧桥与环上的C原子连接，或者-CH₂链接含有氮原子的五元环或六元环；

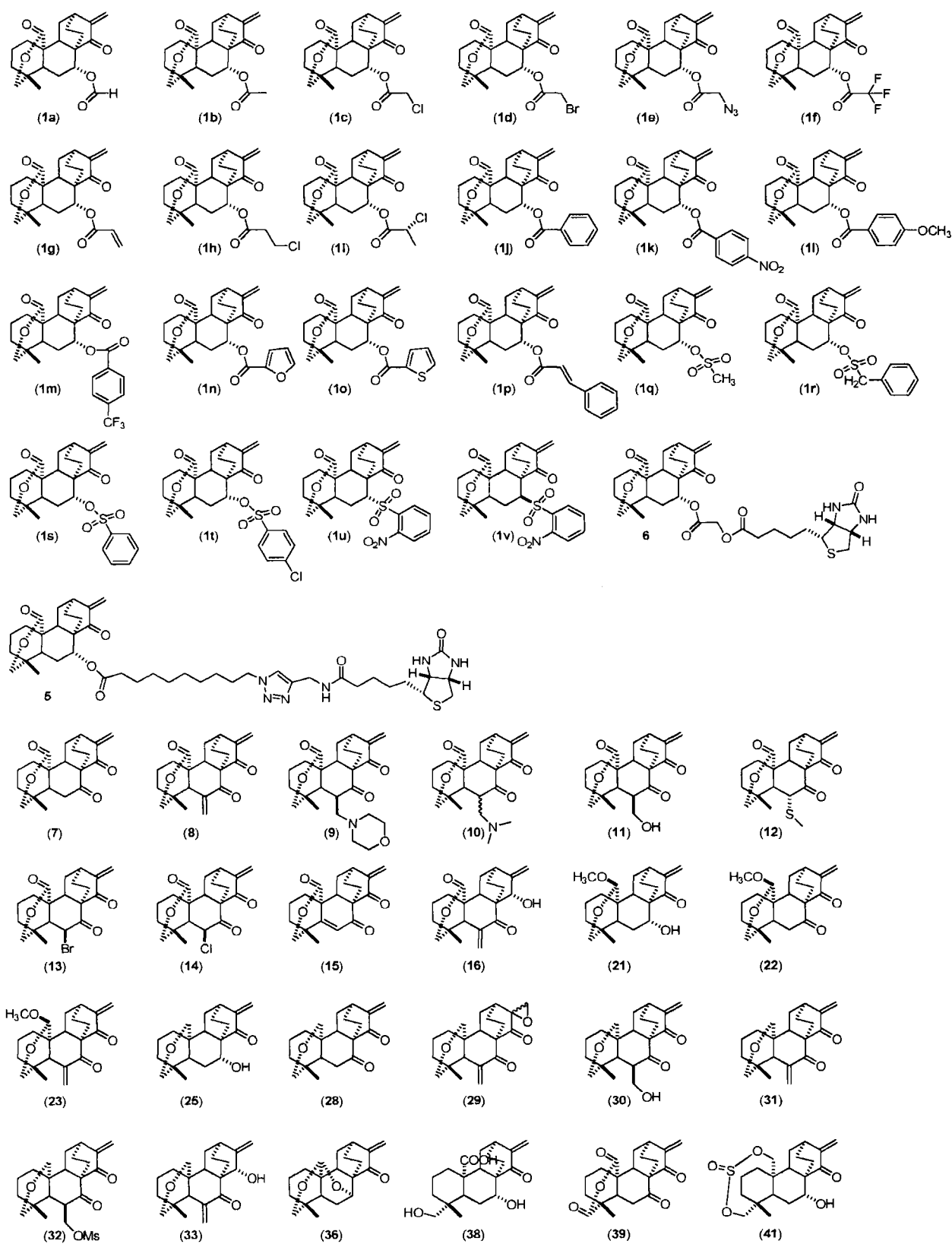
R₃、R₄各自独立地选自-OH、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-COCH₂CK、-CON(CH₂)₄O、-Ms、-CH₂CN、2-噻吩甲酰基或苯酰基；或者R₃、R₄各自独立地选自羟基、羰基氧、C1-6烷酰基、苯甲酰基、C1-6磺酰基、苯磺酰基、苯甲磺酰基或肉桂酰基，其中上述各基团任选地被一个或多个（例如2、3、4个）选自以下的基团所取代，卤素、C1-6烷基、C1-6烯基、硝基、C1-6烷氧基、叠氮基、三氟甲基、呋喃基、噻吩基；或者R₃、R₄各自独立地为-CO(CH₂)_nCH₃或-CO(CH₂)_nCH₂X，其中n=1-8，X为卤素；

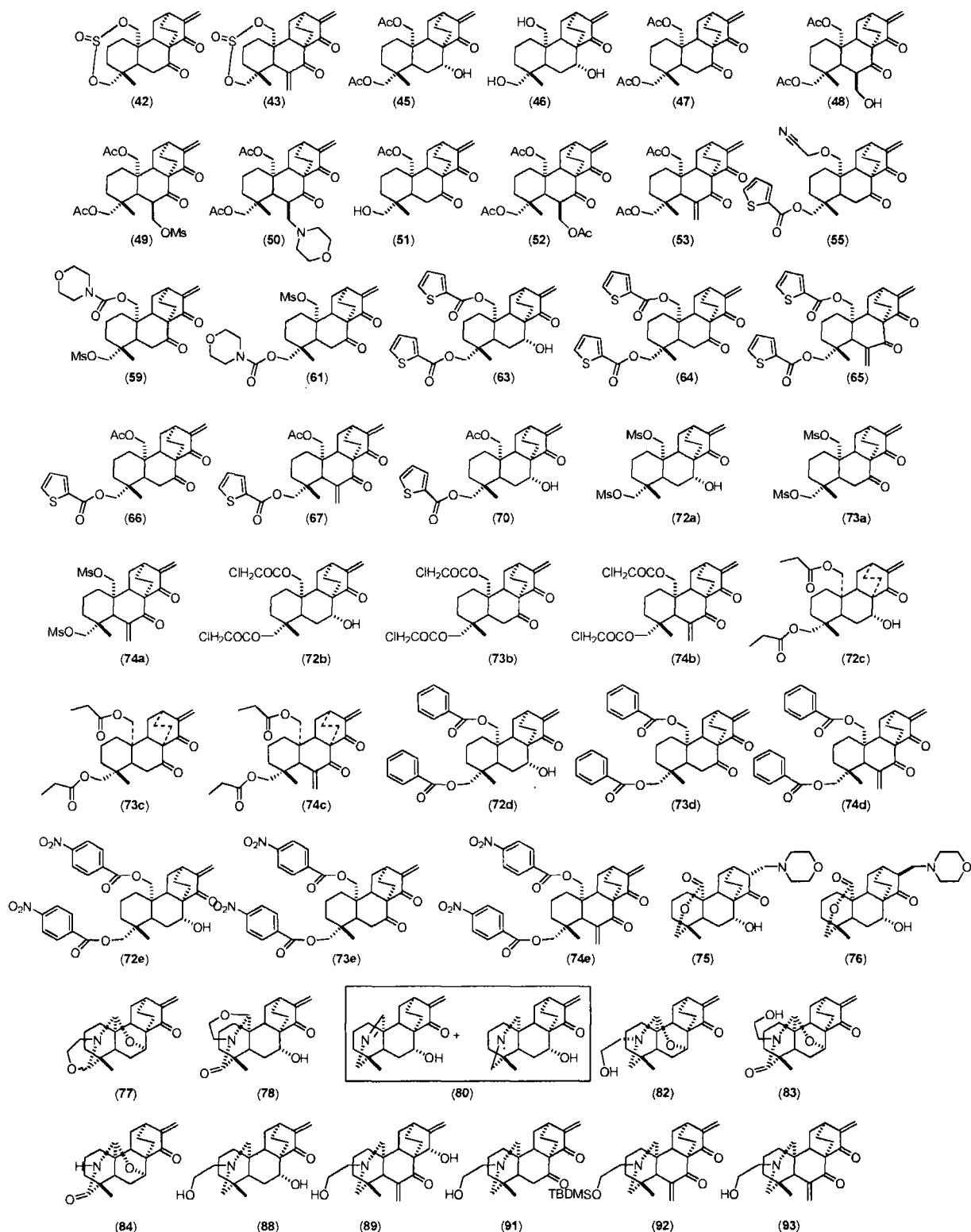
X1为-CH₂或-CO。

4. 权利要求3的化合物，其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中所述R₃、R₄各自独立地选自-OH、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-COCH₂CK、-CON(CH₂)₄O、-Ms、-CH₂CN、2-噻吩甲酰基、苯酰基、对硝基苯甲酰基、甲酰基、乙酰基、2-氯代乙酰基、2-溴代乙酰基、2-叠氮乙酰基、三氟乙酰基、丙烯酰基、3-氯丙酰基、2-氯丙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲

酰基、邻硝基苯甲酰基，间硝基苯甲酰基，对甲氧基苯甲酰基、对三氟甲基苯甲酰基、邻三氟甲基苯甲酰基、间三氟甲基苯甲酰基、2-呋喃甲酰基、3-呋喃甲酰基、2-噻吩甲酰基、3-噻吩甲酰基、肉桂酰基，甲基磺酰基、苯甲磺酰基、苯磺酰基、对氯苯磺酰基、间氯苯磺酰基、邻氯苯磺酰基、邻硝基苯甲酰基。

5. 权利要求 1-4 任一项的化合物，其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，其选自以下化合物：



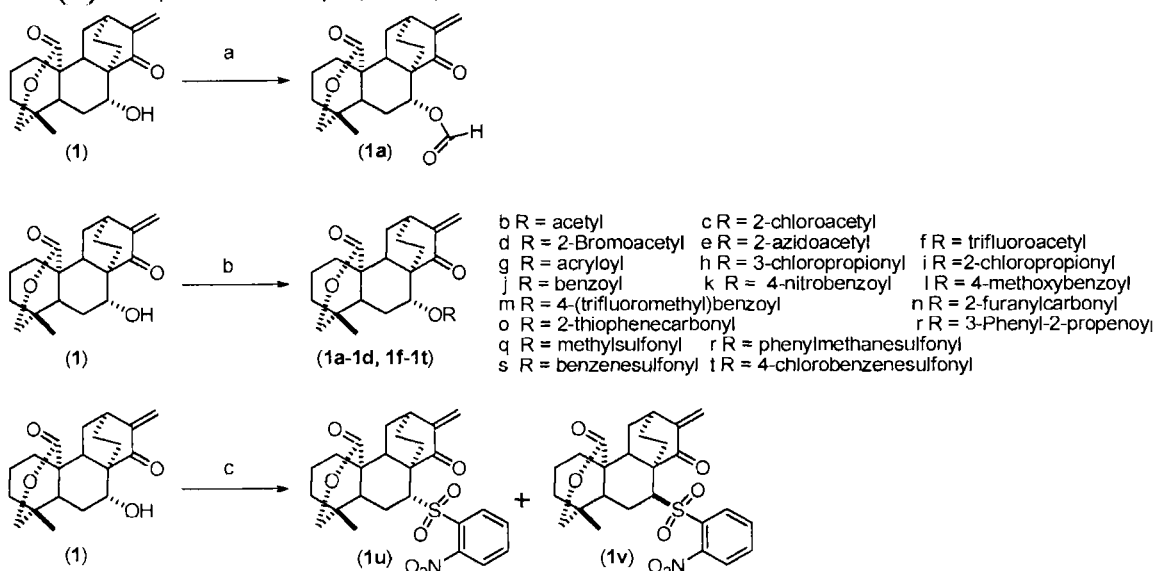


6、药物组合物，其包含治疗有效量的一种或多种权利要求 1-5 任一项的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载

体或辅料。

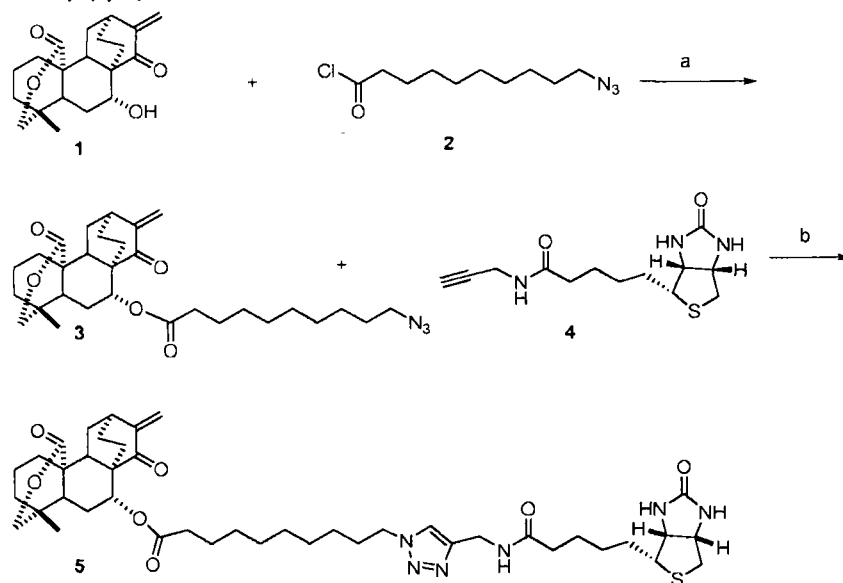
7、权利要求 1-5 任一项的化合物的制备方法，其包括下述步骤中的任意一项：

(1) 15-氧代绣线菊内酯的 7 位羟基酰化衍生物的制备方法：



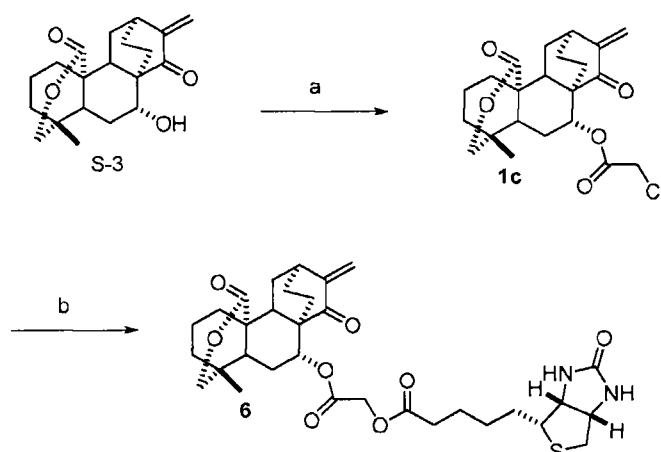
Scheme 1 试剂和反应条件：(a) $(\text{COCl})_2$, DMF, DCM, 0°C to r.m. (b) RCl, DMAP, Pyridine, 0°C to r.m. or reflux, 90-100%; (c) 2-Nitrobenzoyl chloride, DMAP, Pyridine, 0°C to r.m. to reflux, 20% ;

(2) 化合物 5 的制备



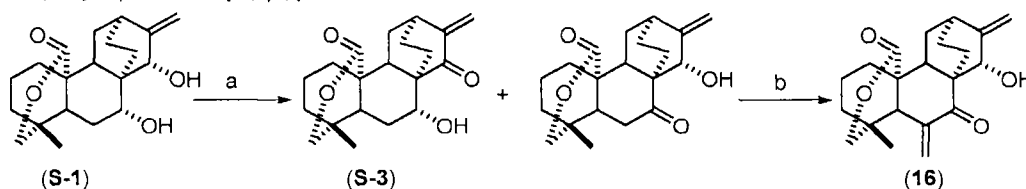
Scheme 2 试剂和反应条件：(a) DMAP, Pyridine, 0°C to r.m., DCM; (b) C_{11}SO_4 , Sodium Vc, H_2O , EtOH;

(3) 化合物 6 的制备：



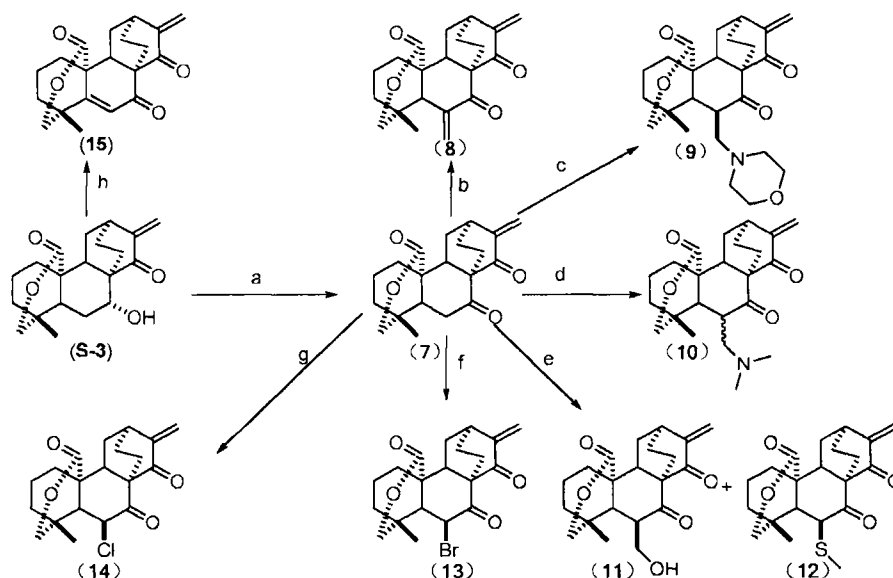
Scheme 3 试剂和反应条件：(a) Chloroacetyl chloride, DMAP, Pyridine, r.m., DCM; (b) Biotin, CsCl, NaHCO₃, 70 °C ;

(4) 化合物 16 的制备:



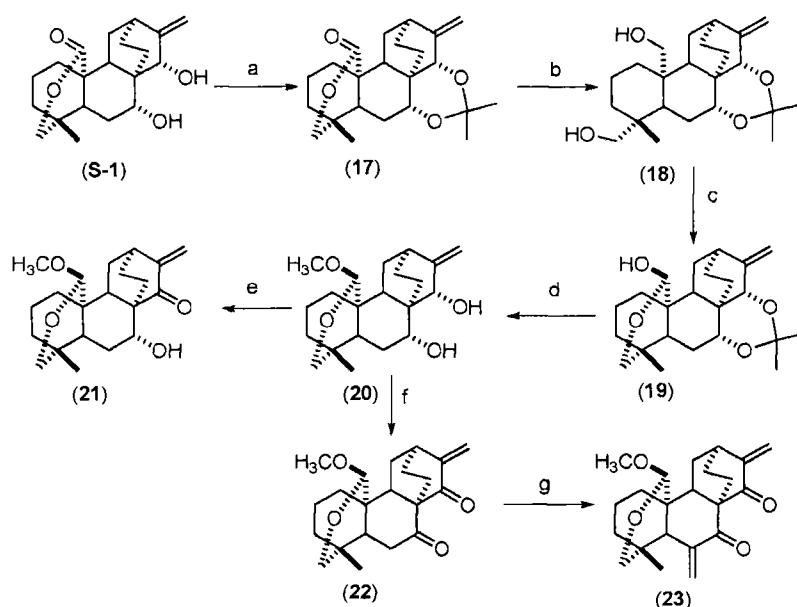
Scheme 4 试剂和反应条件：a) (COCl)₂, DMSO, TEA, -78 °C, DCM; b) K₂CO₃, Paraformaldehyde, n-Bu₄NI, 50 °C, Toluene;

(5) 化合物 7-15 的制备:



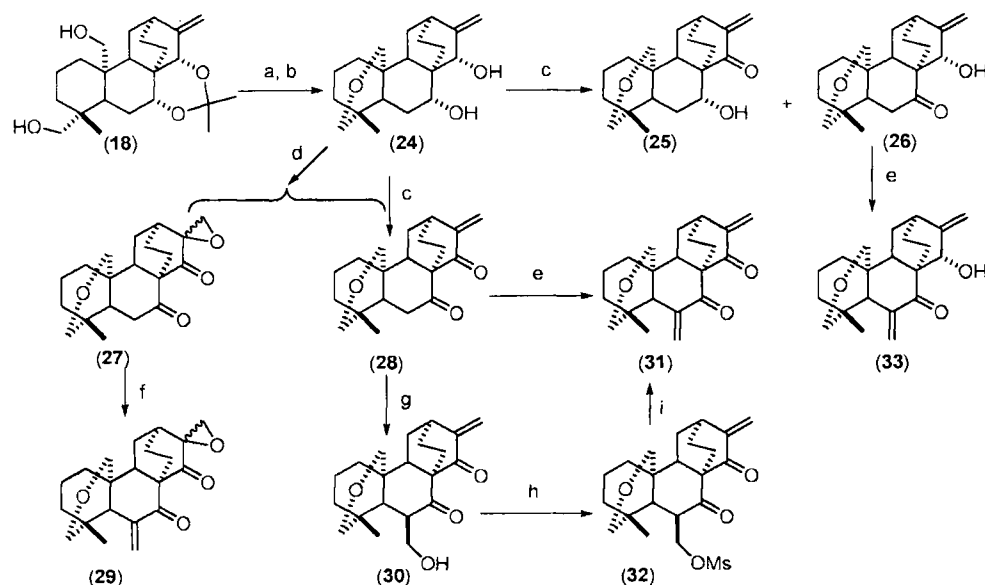
Scheme 5 试剂和反应条件：a) (COCl)₂, DMSO, TEA, -78 °C, DCM; b) K₂CO₃, (HCHO), n-Bu₄NI, 50 °C, Toluene; c) (HCHO), Morpholine, AcOH, Toluene; d) (HCHO), Me₂NH·HCl, AcOH, Toluene; e) DMSO, NCS, 45 °C; f) DMSO, NBS, 45 °C; g) NCS, (BMIM)PF₄; h) IBX, 70 °C, Toluene: DMSO = 2:1 ;

(6) 化合物 21、22、23 的制备



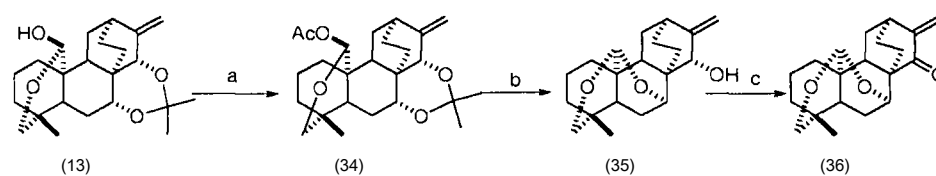
Scheme 6 试剂和反应条件 :a) Toluene-4-sulfonic acid, Acetone; b) LiAlH_4 , THF, 45°C ; c) PDC, DCM; d) 2N HCl, MeOH; e) MnO_2 , DCM; f) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, -78°C , DCM; g) K_2CO_3 , $(\text{HCHO})_n$, $n\text{-Bu}_4\text{NI}$, 50V, Toluene;

(7) 化合物 25-33 的制备



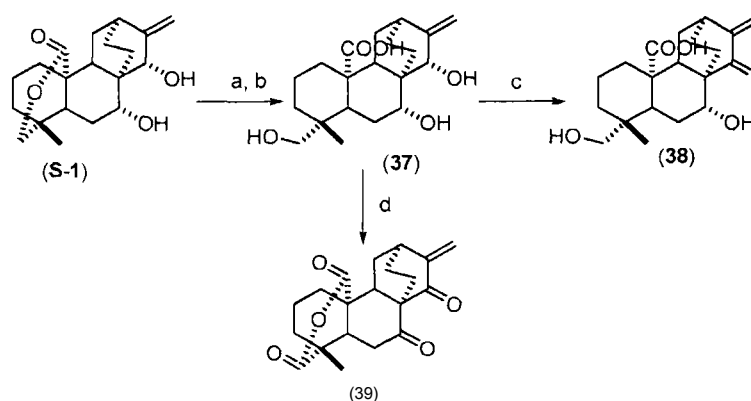
Scheme 7 试剂和反应条件 :a) PPh_3 , DIAD, THF; b) 2N HCl, MeOH; c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, -78°C , DCM; d) Jones' reagent, 0°C , Acetone; e) K_2CO_3 , $(\text{HCHO})_n$, $n\text{-Bu}_4\text{NI}$, 50°C , Toluene; i) $(\text{HCHO})_n$, Morpholine, AcOH, $(\text{BMIM})\text{PF}_4$, 70V; g) K_2CO_3 , $(\text{HCHO})_n$, Toluene; h) MsCl , DMAP, Pyridine, DCM; i) DBU, THF.

(8) 化合物 36 的制备



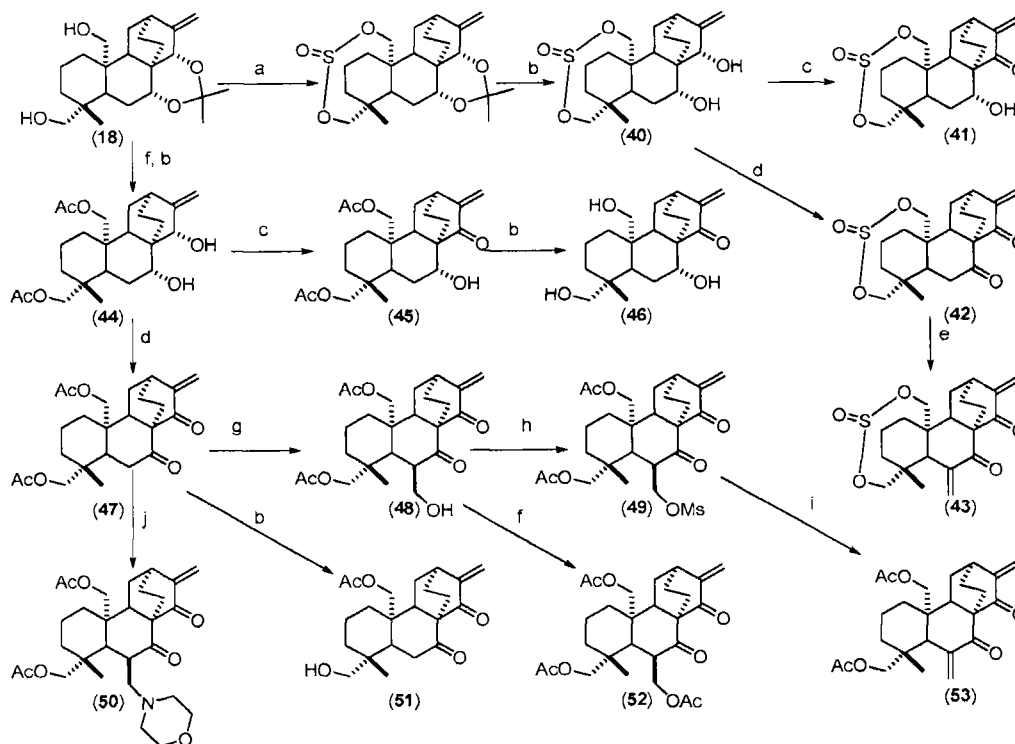
Scheme 8 Reagents and conditions: a) Ac_2O , Pyridine, DMAP, DCM; b) 2 N HCl, MeOH; c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, -78°C , DCM.

(9) 化合物 38、39 的制备



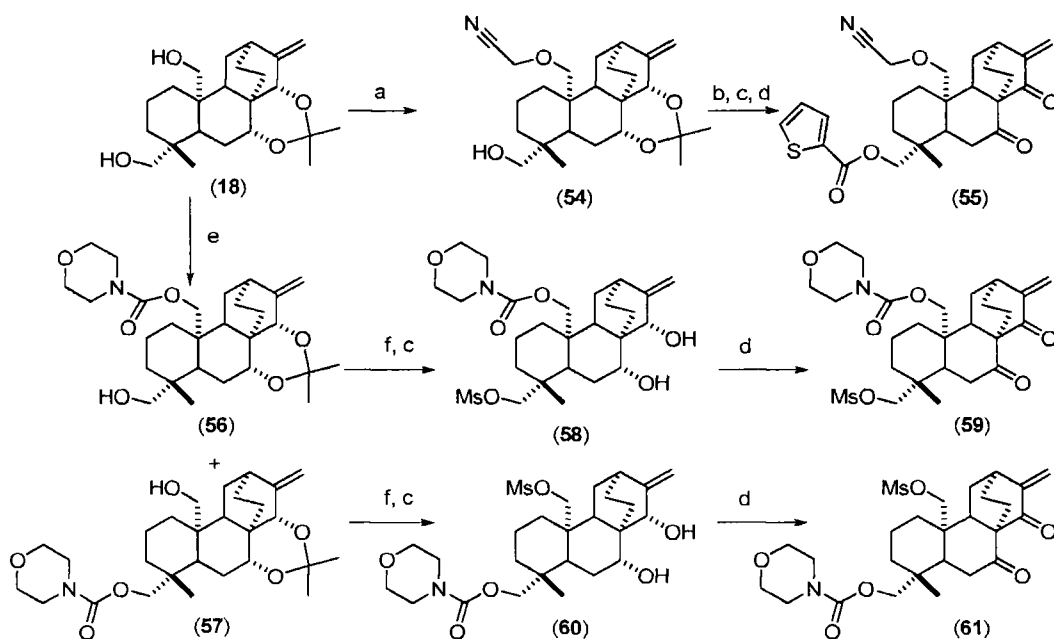
Scheme 9 试剂和反应条件 :a) KOH, MeOH, 80°C ; b) 2 N HCl; c) MnO_2 , DCM; d) Jones's reagent, 0°C , Acetone;

(10) 化合物 41-53 的制备



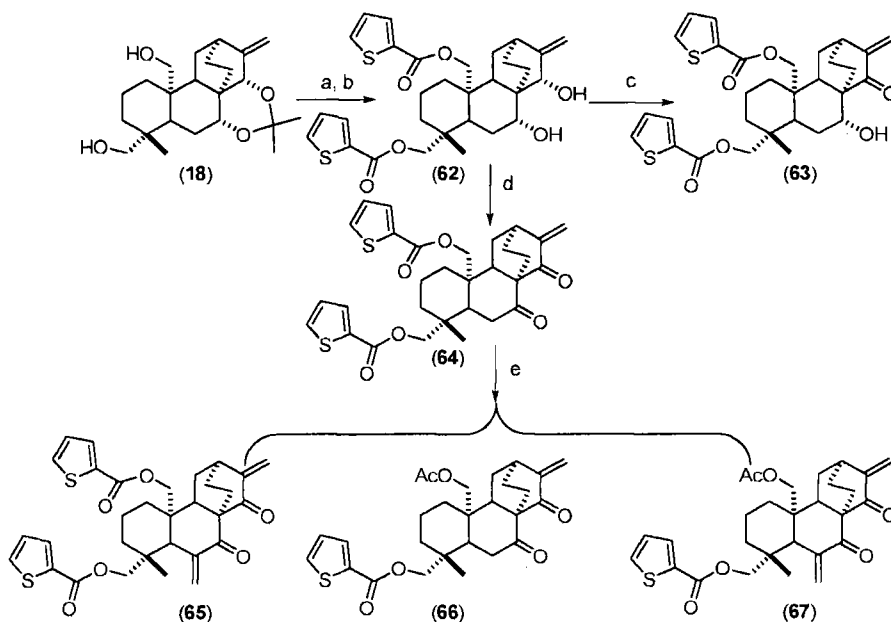
Scheme 10 试剂和反应条件 :a) SOCl_2 , Pyridine, 0°C , DCM; b) 2 N HCl, THF; c) MnO_2 , DCM; d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, -78°C , DCM; e) K_2CO_3 , $(\text{HCHO})_n$, $n\text{-Bi}^{\wedge}\text{NI}$, 50 V, Toluene; i) Ac_2O , Pyridine, DMAP, DCM, r.m.; g) K_2CO_3 , $(\text{HCHO})_n$, Toluene; h) MsCl , DMAP, Pyridine, DCM; i) DBU, THF; j) $(\text{HCHO})_n$, Morpholine, AcOH, Toluene.

(11) 化合物 55、59、61 的制备



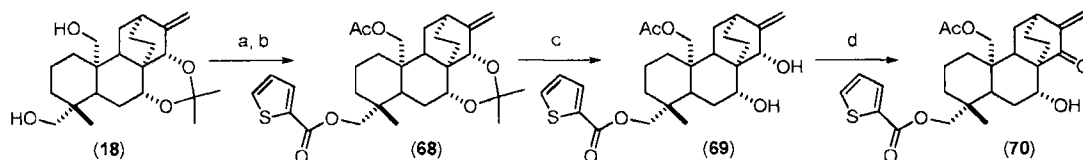
Scheme 11 试剂和反应条件 :a) NaH, Bromoacetonitrile, DMF, 0°C ; b) 2-Thiophenecarbonylchloride, DMAP, Pyridine, DCM, 40°C ; c) 2 N HCl, THF; d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, -78°C ; e) NaH, 4-Morpholinecarbonyl chloride, THF, 0°C ; f) MsCl , DMAP, Pyridine;

(12) 化合物 63-67 的制备



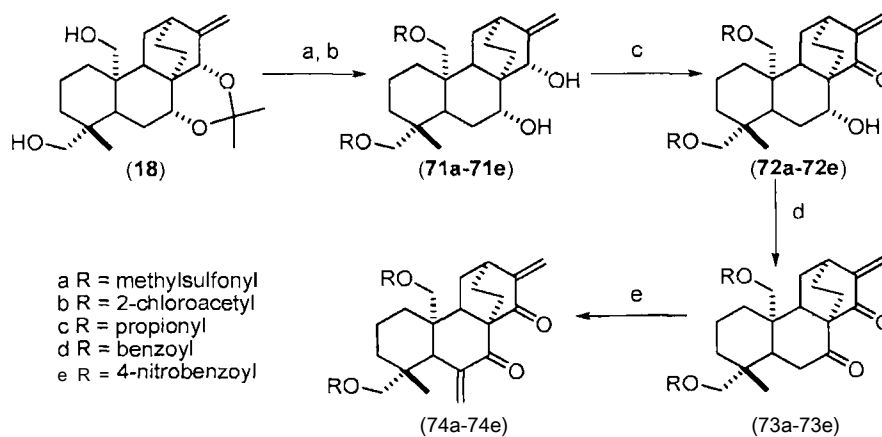
Scheme 12 试剂和反应条件 :a) 2-Thiophenecarbonylchloride, DMAP, Pyridine, DCM, 40℃; b) 2 N HCl, THF; c) MnO_2 , DCM; d) $(COCl)_2$, DMSO, TEA, -78℃; e) $(HCHO)_n$, Morpholine, AcOH, (BMIM)PF₄, 70℃.

(13) 化合物 70 的制备



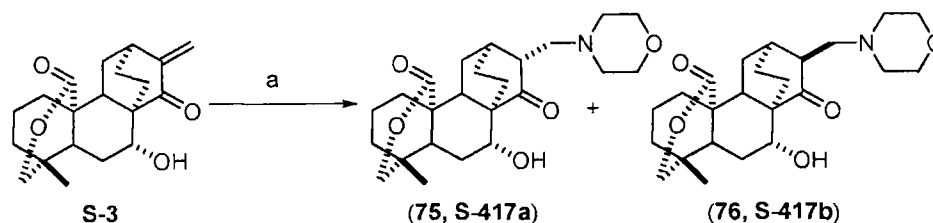
Scheme 13 试剂和反应条件 :a) 2-Thiophenecarbonylchloride, DMAP, Pyridine, DCM, r.m.; b) Ac₂O, Pyridine, DMAP, DCM, r.m. c) 2 N HCl, THF; d) MnO_2 , DCM; e) $(COCl)_2$, DMSO, TEA, -78℃ f) K_2CO_3 , $(HCHO)_n$, Toluene.

(14) 化合物 (72a-72e)、(73a-73e) 和 (74a-74e) 的制备



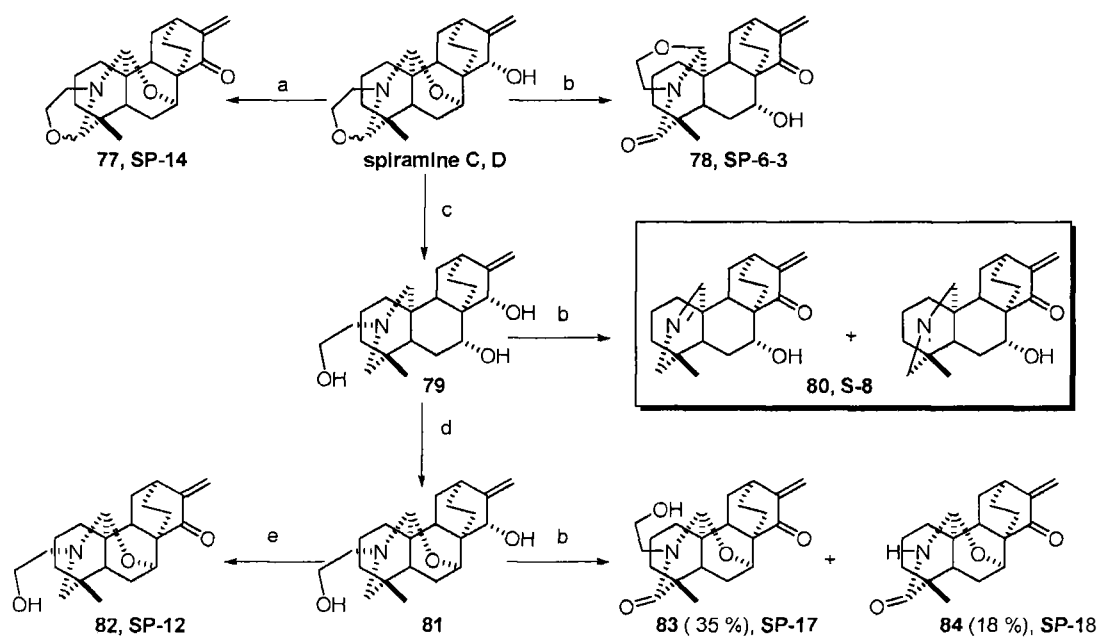
Scheme 14 试剂和反应条件 :a) RCl, DMAP, Pyridine, 0℃ to r.m. or reflux; b) 2 N HCl, THF; c) MnO_2 , DCM; d) $(COCl)_2$, DMSO, TEA, -78℃; e) K_2CO_3 , $(HCHO)_n$, Toluene;

(15) 化合物 (75)、(76) 的制备



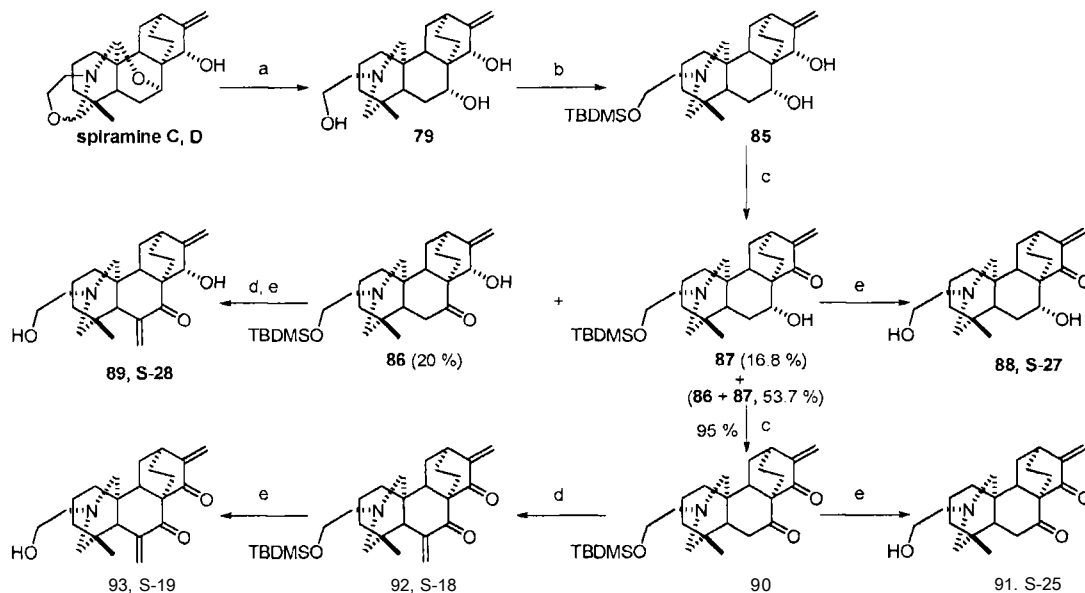
Scheme 15 试剂和反应条件 :a) Morpholine, MeOH, r.m;

(16) 化合物 77-84 的制备



Scheme 16 Reagents and conditions: a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, DCM, -78°C , 96%; b) MnO_2 , 30.0 eq., 72h, Acetone, r.t.; c) NaBH_4 , MeOH, r.t., 98%; d) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, KOH, MeOH, 75°C , 71%; e) MnO_2 , 5.0 eq., 72h, Acetone, r.t.

(17) 化合物 88-91 的制备



Scheme 17 试剂和反应条件: a) NaBH_4 , MeOH, r.t., 98%; b) TBDMSCl, Imidazole, 3 h, DMF, 90%; c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA, DCM, -78°C ; d) $(\text{HCHO})_n$, $n\text{-Bi}^\wedge\text{NI}$, K_2CO_3 , toluene, 50°C , 24 h; e) TBAF, THF, 3 h, r.t.

8. 权利要求 1-5 任一项的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受

的盐在制备抗肿瘤药物中的应用。

9. 权利要求 1-5 任一项的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐在制备预防或治疗由经典 Wnt 信号途径异常失活所引起的疾病或失调的药物中的应用。

10. 权利要求 9 的应用，其中所述的由经典 Wnt 信号途径异常失活所引起的疾病或失调包括老年痴呆症（阿尔茨海默症）、风湿性关节炎、骨质疏松症、癌症、或斑马鱼发育失调症。

11. 权利要求 1-5 任一项的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐在制备作为 Wnt 抑制剂的药物中的应用。

12. 预防或治疗肿瘤的方法，所述方法包括给有需要的受试者权利要求 1-5 任一项的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐的步骤。

13. 预防或治疗由经典 Wnt 信号途径异常失活所引起的疾病或失调的方法，所述方法包括给有需要的受试者权利要求 1-5 任一项的化合物、其异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐的步骤。

14. 权利要求 13 的方法，其中所述的由经典 Wnt 信号途径异常失活所引起的疾病或失调包括老年痴呆症（阿尔茨海默症）、风湿性关节炎、骨质疏松症、癌症、或斑马鱼发育失调症。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/000432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 311/94 (2006.01) i; C07D 407/12 (2006.01) i; A61K 31/366 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i
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)

C07D 311/-; C07D 407/-; A61K 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, CNKI, CNPAT, STN (REG, CAPLUS): key laboratory of chemistry for natural products of guizhou province and chinese academy of science, Chinese acad sci kunming inst zoology, shanghai inst biological sci cas, institute of zoology Chinese academy of science, hao xiaojiang, yan chen, liu haiyang, he hongping, li lin, he xiaoli, chen, quan, acyl chloride, +Oxo?spira+, cancer, tumor?, virus., medicine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 103193754 A (CHINESE ACAD SCI KUNMING INST ZOOLOGY et al.) 10 July 2013 (10.07.2013) claims 1-7	1-11
PX	CN 103360358 A (CHINESE ACAD SCI KUNMING INST ZOOLOGY et al.) 23 October 2013 (23.10.2013) claims 1-6	1-11
X	CN 102058580 A (SHANGHAI INST BIOLOGICAL SCI CAS et al.) 18 May 2011 (18.05.2011) claims 1 and 2, description, paragraphs [0001] and [0026]	1, 2, 5-11

☒ 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 15 July 2014	Date of mailing of the international search report 01 August 2014
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer WANG, B o Telephone No. (86-10) 62086314

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/000432

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101239964 A (CHINESE ACAD SCI KUNMING INST ZOOLOGY et al.) 13 August 2008 (13.08.2008) claims 1, 2, 4	1, 2, 5-8
X	PELLETIER, S. W et al., Conformational analysis of the oxazolidine and tetrahydro-1, 3-oxazine ring of C20-diterpenoid alkaloid derivatives Journal of Organic Chemistry 03. June 1983 (03.06.1983) vol. 48, no. 11, pages 1781-1796, page 1788, compounds 5-8	1
X	PELLETIER, S. W et al., The diterpene alkaloids. The structure of atidine Journal of the American Chemical Society 20. February 1965 (20.02.1965) vol. 87, no. 4 pages 799-802, page 800, compounds VI, V	1, 2
X	HAO, Xiaojiang et al., The chemical structures of spiramine J,K,L and M Yunnan Zhiwu Yanjiu 30. September 1992 (30.09.1992) no. 3, vol. 14 pages 314-318, page 316, compounds 5	1
A	CN 101239964 A (CHINESE ACAD SCI KUNMING INST ZOOLOGY et al.) 13 August 2008 (13.08.2008) the whole document	3, 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/000432

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.: 12-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 12-14 is directed to a method for the treatment of the human/animal body by surgery/by therapy. Thus, the subject matter of claims 12-14 is not required to be searched by this Authority. (Rule 39. I(iv) PCT).
2. ☐ Claims Nos.:
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:
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 an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
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.
- II 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.
- II No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No.

PCT/CN2014/000432

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/000432

A. 主题的分类

C07D 311/94 (2006. 01) i ; C07D 407/12 (2006. 01) i ; A61K 31/366 (2006. 01) i ; A61P 35/00 (2006. 01) i

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)

C07D 311/- ; C07D407D/- ; A61K31/- ; A61P35/-

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 ; CNKI ; CNPAT ; STN (REG, CAPLUS), 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室, 中国科学院昆明植物研究所, 中国科学院上海生命科学研究院, 中国科学院动物研究所, 郝小江, 晏晨, 刘海洋, 何红平, 李林, 何小丽, 陈佳, 绣线菊, 酰氨, 癌, 病毒, 药物, 肿瘤, +Oxo?spira+, cancer, tumor?, virus

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
PX	CN 103193754A (中国科学院昆明植物研究所等) 2013 年 7 月 10 日 (2013 - 07 - 10) 权利要求 1-7	1-11
PX	CN 103360358A (中国科学院昆明植物研究所等) 2013 年 10 月 23 日 (2013 - 10 - 23) 权利要求 1-6	1-11
X	CN 102058580A (中国科学院上海生命科学研究院) 2011 年 5 月 18 日 (2011 - 05 - 18) 权利要求 1、2, 说明书第 1 段、第 26 段	1-2、5-11
X	CN 101239964A (中国科学院昆明植物研究所等) 2008 年 8 月 13 日 (2008 - 08 - 13) 权利要求 1、2、4	1-2、5-8
X	PELLETIER, S. W 等. "Conformational analysis of the oxazol idine and tetrahydro-1, 3-oxazine ring of C20-di terpenoid alkaloid derivatives" Journal of Organic Chemistry, 第 48 卷卷, 第 11 期期, 1983 年 6 月 03 日 (1983 - 06 - 03), ISSN: 第 1787-1796 页, 1788 页化合物 5-8	1

☒ 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

"P" 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显而易见的或不具有创造性

"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

2014 年 7 月 15 日

国际检索报告邮寄日期

2014 年 8 月 01 日

ISA/CN 的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN)
北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号
100088 中国

传真号 (86-10) 62019451

授权官员

王博

电话号码 (86-10) 62086314

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	PELLETIER, S. W等. "The diterpene alkaloids. The structure of atidine" Journal of the American Chemical Society, 第 87 卷卷，第 4 期 第 799-802 页期，1965 年 2 月 20 0 (1965 - 02 - 20) , ISSN: 第 800 页化合物 VI、V，	1-2
X	郝小江等. "毛萼绣线菊碱 I, K, L 及 M 的化学结构" 云南植物研究，第 3 期卷，第 14 卷期，1992 年 9 月 30 日 (1992 - 09 - 30) , ISSN: 314-318 页， 316 页化合物 5	1
A	CN 101239964A (中国科学院昆明植物研究所等) 2008 年 8 月 13 日 (2008 - 08 - 13) 全文	3-4

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：12-14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求 12-14 涉及在人体/动物体上实施的疾病治疗方法，属于不需要国际检索单位进行检索的主题。（细则 39. I (iv) PCT）。
2. ☐ 权利要求：
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：
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。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2014/000432

检索报告引用的专利文件	公布日 (年 / 月 / 日)	同族专利	公布日 (年 / 月 / 日)
CN 103193754A	2013 年 7 月 10 日	无	
CN 102058580A	2011 年 5 月 18 日	CN 102058580B	2012 年 9 月 12 日
CN 103360358A	2013 年 10 月 23 日	无	
CN 101239964A	2008 年 8 月 13 日	CN 101239964B	2012 年 1 月 04 日