

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D515/22

C07D491/22 C07D471/18

A61K 35/00

//(C07D515/22 317 : 00

291 : 00 241 : 00

221 : 00 221 : 00) (C07D491/2

2



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01812746.0

[43] 公开日 2003 年 9 月 10 日

[11] 公开号 CN 1441805A

[22] 申请日 2001.5.15 [21] 申请号 01812746.0

[30] 优先权

[32] 2000.5.15 [33] WO [31] PCT/GB00/01852

[86] 国际申请 PCT/GB01/02110 2001.5.15

[87] 国际公布 WO01/87894 英 2001.11.22

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.13

[71] 申请人 法马马有限公司

地址 西班牙马德里

[72] 发明人 C·丘瓦斯 I·曼扎纳雷斯

M·佩雷兹 M·J·马丁

A·罗德里古兹 S·芒特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬

221 : 00) (C07D471/18 241 : 00

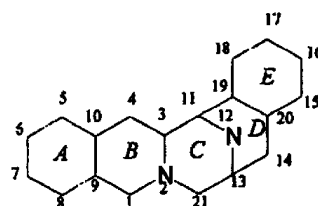
221 : 00 221 : 00)

权利要求书 9 页 说明书 263 页

[54] 发明名称 ET-743 的抗肿瘤类似物

[57] 摘要

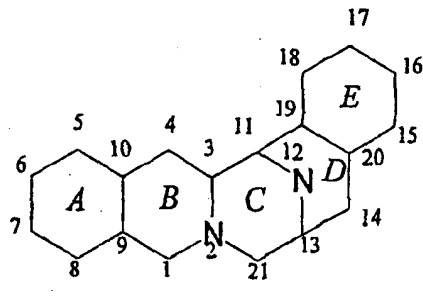
具有式(XIV)的五员稠环海鞘素结构的抗肿瘤化合物。本发明的化合物缺少在海鞘素中发现的1,4桥键基团。它们在C-1位上具有选自任选保护或衍生的氨基亚甲基或者选自任选保护或衍生的羟基亚甲基的取代基。



(XIV)

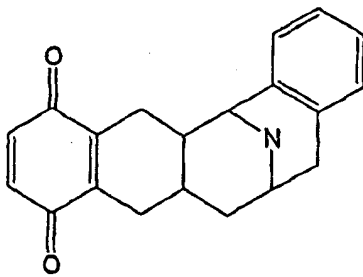
ISSN 1008-4274

1. 一种具有式(XIV)的五员稠环海鞘素结构的化合物:

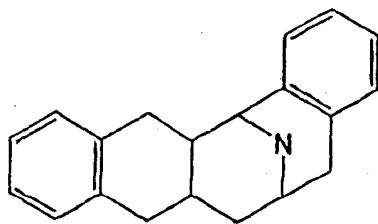


- 5 所述化合物缺少 1,4 桥键基团并在 C-1 位上具有选自任选保护或衍生的氨基亚甲基或者选自任选保护或衍生的羟基亚甲基的取代基。

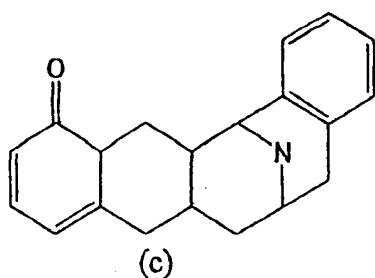
2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述环结构具有式(a)、(b)或(c):



(a)



(b)或



3. 根据权利要求1或2的化合物，其中所述C-1位上的取代基是中等空间体积的疏水性基团。

4. 根据权利要求1、2或3的化合物，其中所述在C-1位上的取代基是任选保护或衍生的氨基亚甲基。

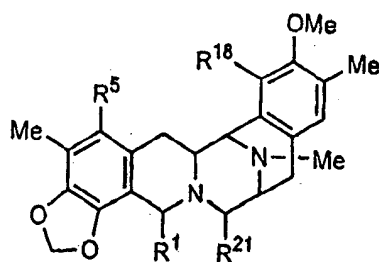
5. 根据权利要求4的化合物，其中所述C-1位上的取代基是单取代的氨基亚甲基。

6. 根据权利要求5的化合物，其中所述C-1位上的取代基具有式 $-\text{CH}_2\text{-NHCO-R}^a$ 或 $-\text{CH}_2\text{-NHCS-R}^a$ ，其中 R^a 是烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基亚烷基、卤代烷基芳基亚烷基、酰基、卤代酰基、芳烷基、链烯基及氨基酸。

7. 根据权利要求4的化合物，其中所述C-1位上的取代基是任选保护或衍生的羟基亚甲基。

8. 根据权利要求7的化合物，其中所述C-1位上的取代基具有式 $-\text{CH}_2\text{-OCO-R}^a$ ，其中 R^a 是烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基亚烷基、卤代烷基芳基亚烷基、酰基、卤代酰基、芳烷基、链烯基及氨基酸。

9. 根据权利要求1的下式化合物：



其中:

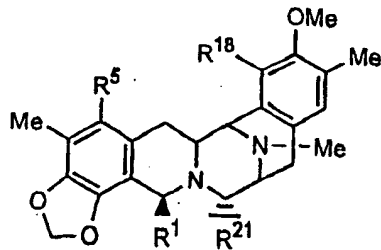
R^1 是 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OR}^a$, 其中 R^a 是 H; 烷基-CO-; 卤代烷基-CO-; 环烷基烷基-CO-; 卤代烷基-O-CO-; 芳烷基-CO-; 芳基链烯基-CO-; 杂芳基-CO-; 链烯基-CO-; 链烯基; 氨基酸酰基; 或保护基;

5 R^5 是 $-\text{OR}''$, 其中 R'' 是 H; 烷基-CO-; 环烷基-CO-; 卤代烷基-CO- 或保护基;

R^{18} 是 $-\text{OR}$, 其中 R 是 H; 烷基-CO-; 环烷基烷基-CO-; 或保护基;

R^{21} 是 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OH}$ 。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 所述化合物具有下式:



10

其中 R^1 、 R^5 、 R^{18} 和 R^{21} 如本文所定义。

11. 根据权利要求 9 或 10 的化合物, 其中 R^1 是 $-\text{CH}_2-\text{NHR}^a$ 。

12. 根据权利要求 9 至 11 中任一项的化合物, 其中 R^a 是 $-\text{aa}-\text{R}^b$, 其中 aa 是氨基酸酰基及 R^b 如同对 R^a 的定义。

15 13. 根据权利要求 12 的化合物, 其中所述氨基酸酰基由一个或多个 R^a 基团进一步取代。

14. 根据权利要求 9 至 13 中任一项的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}-\text{R}^b$, 其中 aa 是氨基酸及 R^b 是 H; 保护基; 芳基链烯基-CO-; 卤代烷基-CO-; 烷基-CO-; 芳烷基-CO-; 或氨基酸酰基。

20 15. 根据权利要求 14 的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}-\text{R}^b$, 其中 aa 是丙氨酸和 R^b 是 H、Boc、PhNHCS-、 CF_3CO -、PhNAcCS-、三氟肉桂酰基、肉桂酰基、 $\text{C}_3\text{F}_7\text{CO}$ -、丁酰基、3-氯丙酰基、氯化肉桂酰基、己酰基、苯乙酰基、Cbz-val 或乙酰基; $-\text{CH}_2-\text{aa}-\text{R}^b$, 其中 aa 是缬氨酸和 R^b 是 Cbz 或 Boc; $-\text{CH}_2-\text{aa}-\text{R}^b$, 其中 aa 是苯丙氨酸和 R^b 是 Boc;

-CH₂-aa-R^b, 其中 aa 是脯氨酸和 R^b 是 Boc; -CH₂-aa-R^b, 其中 aa 是精氨酸和 R^b 是 Boc; 或 -CH₂-aa-R^b, 其中 aa 是色氨酸和 R^b 是 Boc。

16. 根据权利要求 9 至 13 中任一项的化合物, 其中 R¹ 为 -CH₂-NR^a-aa-R^b, 其中 aa 是氨基酸, R^a 是烷基-CO-和 R^b 是卤代烷基-CO-。

5 17. 根据权利要求 16 的化合物, 其中 R¹ 为 -CH₂-NR^a-aa-R^b, 其中 aa 是乙酰基丙氨酸, R^a 是乙酰基或丁酰基, 及 R^b 是 CF₃-CO-。

18. 根据权利要求 9 至 13 中任一项的化合物, 其中 R¹ 为 -CH₂-NHR^a, 其中 R^a 是 H; 保护基; 烷基-CO-; 链烯基-CO-; 芳基链烯基-CO-; 芳烷基-CO-; 杂芳基-CO-; 环烷基烷基-CO-; 或链烯基。

10 19. 根据权利要求 18 的化合物, 其中 R¹ 是 -CH₂-NHR^a, 其中 R^a 是氢、Troc、乙酰基; 异戊酰基、癸酰基、肉桂酰基、氢化肉桂酰基、苯基乙酰基、丙酰基、肉豆蔻酰基、硬脂酰基、己酰基、巴豆酰基、氯代烟酰基、环己基乙酰基、环己基丙酰基或烯丙基。

20. 根据权利要求 9 至 13 中任一项的化合物, 其中 R¹ 为 -CH₂-OR^a, 其中 R^a 是氢; 保护的半胱氨酸; 式 Prot^{SH}-S-CH₂-C(NHProt^{NH})-CO-的半胱氨酸衍生物, 其中 Prot^{SH} 和 Prot^{NH} 是巯基和氨基的保护基团; 保护基; 烷基-CO-; 芳烷基-CO-; 芳基链烯基-CO-; 式 Prot^{SH}-S-CH₂-C(=NOProt^{OH})-CO-的半胱氨酸衍生物, 其中 Prot^{SH} 和 Prot^{OH} 是巯基和羟基的保护基团; 或式 Prot^{SH}-S-CH=C(-OProt^{OH})-CO-的半胱氨酸衍生物, 其中 Prot^{SH} 和 Prot^{OH} 是巯基和羟基的保护基团。

15

20

21. 根据权利要求 20 的化合物, 其中 R¹ 为 -CH₂-OR^a, 其中 R^a 是氢; S-Fm-O-TBDMS-半胱氨酸; 式 Prot^{SH}-S-CH₂-C(NHProt^{NH})-CO-的半胱氨酸衍生物, 其中 Prot^{SH} 是 Fm 和 Prot^{OH} 是 Troc; TBDPS; 丁酰基; 三氟甲基肉桂酰基; 肉桂酰基; 氢化肉桂酰基; 式 Prot^{SH}-S-CH₂-C(=NOProt^{OH})-CO-的半胱氨酸衍生物, 其中 Prot^{SH} 是 Fm 和 Prot^{OH} 是甲氧基; 或式 Prot^{SH}-S-CH=C(-OProt^{OH})-CO-的半胱氨酸衍生物, 其中 Prot^{SH} 是 Fm 和 Prot^{OH} 是 MOM。

25

22. 根据权利要求 9 至 21 中任一项的化合物, 其中 R⁵ 是 -OR⁵,

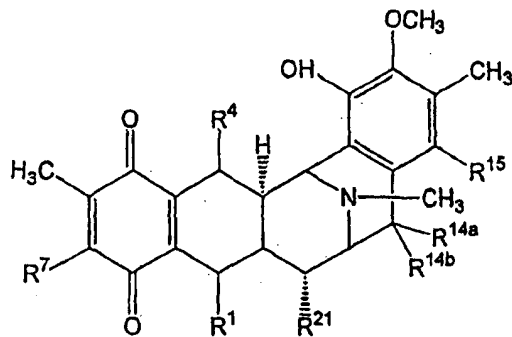
其中 R¹⁸ 是 H; 烷基-CO-, 其中所述烷基具有奇数碳原子, ω-环己基烷基-CO-; 或保护基。

23. 根据权利要求 9 至 22 中任一项的化合物, 其中 R¹⁸ 是-OR, 其中 R 是 H; 烷基-CO-; 或保护基。

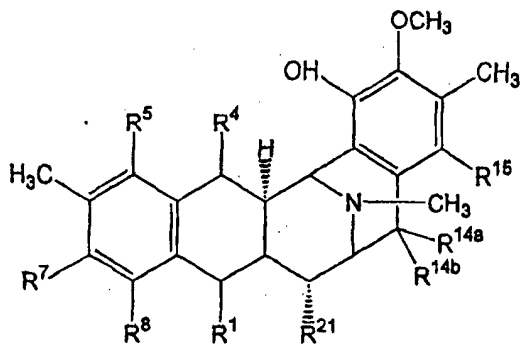
5 24. 根据权利要求 9 至 22 中任一项的化合物, 其中 R²¹ 是-CN。

25. 根据权利要求 9 至 22 中任一项的化合物, 其中 R²¹ 是-OH。

26. 根据权利要求 1 的化合物, 所述化合物具有式(XVIIa)



10 或式(XVIIb)



及其衍生物,

其中

R¹ 是任选保护或衍生的氨基亚甲基, 或任选保护或衍生的羟基亚

15 甲基;

R⁴ 是-H;

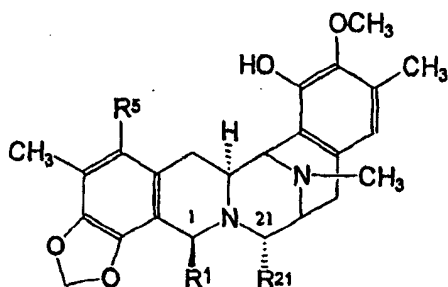
R⁵ 是-H 或-OH;

R^7 是 $-OCH_3$ 及 R^8 是 $-OH$ 或者 R^7 和 R^8 一起形成基团 $-O-CH_2-O-$;
 R^{14a} 和 R^{14b} 都是 $-H$ 或者一个是 $-H$ 而另一个是 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$, 或者 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基团; 及
 R^{15} 是 $-H$ 或 $-OH$;

5 R^{21} 是 $-H$ 、 $-OH$ 或 $-CN$ 。

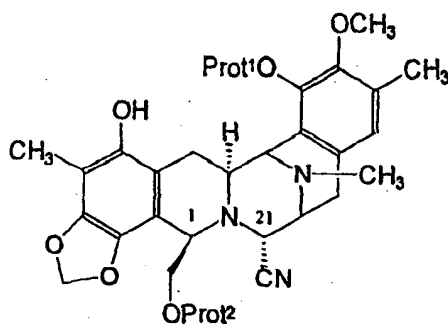
27. 根据权利要求 26 的化合物, 其中 R^5 是乙酰氧基或其他最多可达 4 个碳原子的酰氧基基团。

28. 根据权利要求 1 的具有通式(XX)的化合物,



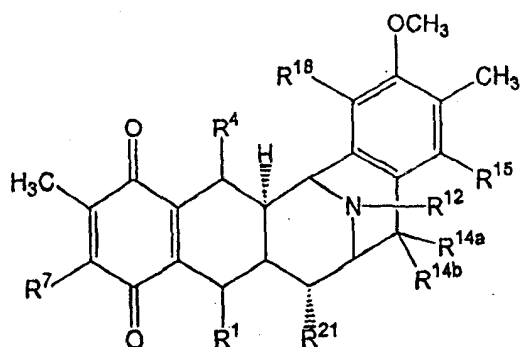
10 其中 R^1 是单取代的酰氨基亚甲基; R^5 是小的氧基侧链; 及 R^{21} 是氰基或羟基。

29. 根据权利要求 1 的具有通式(XXI)的化合物

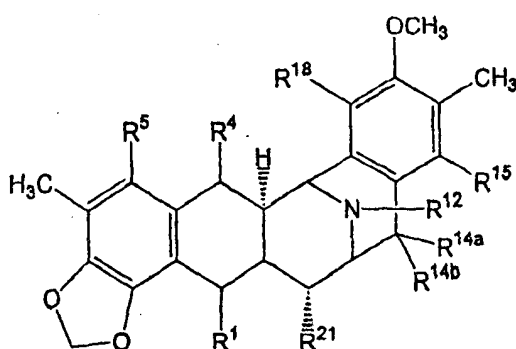


其中 $Prot^1$ 和 $Prot^2$ 为羟基保护基, 优选为不同的保护基。

15 30. 根据权利要求 1 的式(XVIIa)化合物:

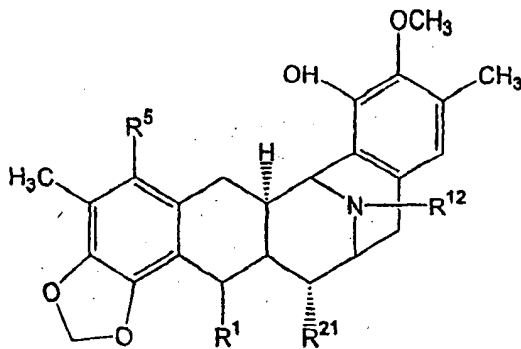


或式(XVIIIb)化合物:



其中

- 5 R^1 是 $-CH_2NH_2$ 或 $-CH_2OH$, 或者是此基团的保护的或衍生的形式以及 R^4 是 $-H$;
- R^5 是 $-OH$, 或者是此基团的保护的或衍生的形式;
- R^{14a} 和 R^{14b} 都是 $-H$ 或一个是 $-H$ 而另一个是 $-OH$, 或者是此基团的保护的或衍生的形式、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$, 或 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基基团;
- 10 R^{12} 是 $-NCH_3-$;
- R^{15} 是 $-OH$, 或此基团的保护的或衍生的形式; 以及
- R^{18} 是 $-OH$, 或此基团的保护的或衍生的形式。
31. 根据权利要求 30 的化合物, 其中至少 R^1 、 R^5 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、
- 15 R^{15} 或 R^{18} 是保护的或衍生的基团。
32. 根据权利要求 30 的化合物, 其中 R^{14a} 和 R^{14b} 都是 $-H$ 。
33. 根据权利要求 1 的具有通式(XVIII)的化合物:



其中 R^1 是衍生的中等空间体积的氨基亚甲基;

R^5 是衍生的空间体积小的羟基;

R^{12} 是 $-NCH_3-$; 及

5 R^{21} 是羟基或氰基。

34. 根据权利要求 33 的化合物, 其中 R^1 是疏水性基团及缺少游离亲水性基团。

35. 根据权利要求 33 或 34 的化合物, 其中 R^1 是 $-CH_2-NH_2-CO-R^a$ 基团, 其中 R^a 具有长度少于 20 个原子的直链。

10 36. 根据权利要求 33、34 或 35 的化合物, 其中 R^5 是乙酰基基团。

37. 根据权利要求 33 至 36 中任一项的化合物, 其中 R^1 基团是在 $-NH_2$ 基团上酰化的, 并且是由 $-CH_2NH_2$ 或 $-CH_2-NH-aa$ 基团形成的 N-酰基衍生物。

15 38. 根据权利要求 37 的化合物, 其中所述酰基基团具有式 $CO-R^a$, 其中 R^a 是烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基亚烷基、卤代烷基芳基亚烷基、酰基、卤代酰基、芳烷基、链烯基或氨基酸。

39. 根据权利要求 33 或 34 的化合物, 其中 R^1 基团是衍生的羟
20 基亚甲基。

40. 一种药用组合物, 它包含根据前述权利要求中任一项的化合物以及药学上可接受的载体。

41. 根据权利要求1至39中任一项的化合物在制备用于治疗肿瘤的药用组合物中的用途。

42. 一种治疗肿瘤的方法，它包括给予有效量的根据权利要求1至39中任一项的化合物。

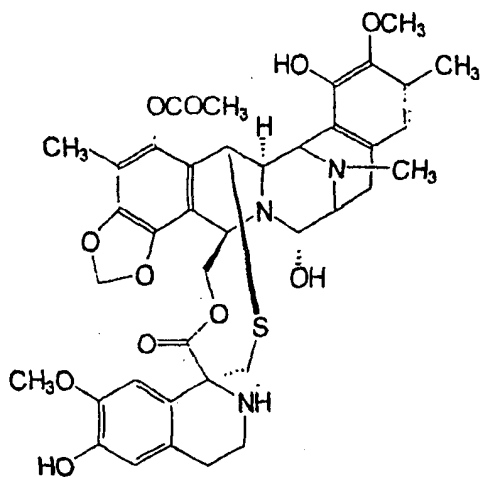
ET-743 的抗肿瘤类似物

5 本发明涉及抗肿瘤化合物，特别是涉及海鞘素 743，ET-743 的抗肿瘤类似物。

发明背景

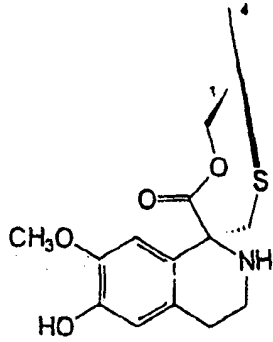
10 欧洲专利 309477 涉及海鞘素 729, 743, 745, 759A, 759B 和 770。已公开海鞘素化合物具有抗菌的和其他的有用的性质。现在海鞘素 743 作为抗肿瘤剂正进行临床试验。

海鞘素 743 具有下式(I)的复合三(四氢异喹啉酚)
[tris(tetrahydroisoquinolinephenol)]结构:

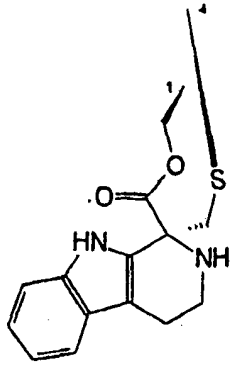


15

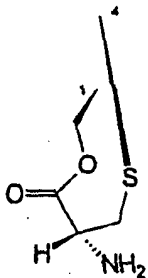
在海鞘素 743 中, 所述 1,4 桥键具有式(IV)的结构:



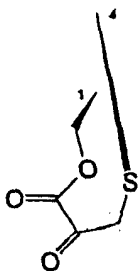
其它已知的海鞘素包括具有不同桥环的环系化合物, 如在海鞘素 722 和 736 中所出现的, 其中所述桥键具有式(V)的结构:



海鞘素 583 和 597 的桥具有式(VI)的结构:



及海鞘素 594 和 596 的桥具有式(VII)的结构:

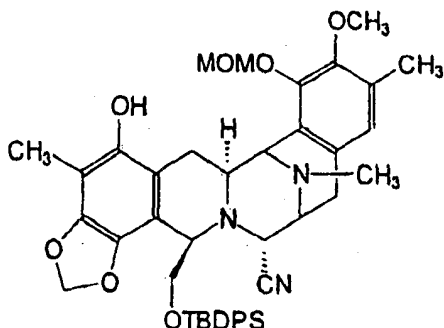


5 这些化合物及相关化合物的完整结构在 J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017-9023 中给出。该文通过引用结合到本文中。

所述海鞘素目前是通过分离得自海洋无脊椎动物 *Ecteinascidin turbinata* 的提取物制备的。由于得率低，一直在寻找可替代的制备方法。

10 美国专利号 5721362 描述生产海鞘素化合物的合成方法，也可参见 WO 9812198。该要求保护的方法内容很长且复杂。通过举例说明，其中的 38 个实施例中的每一例都描述在得到海鞘素 743 的合成序列中的一个或多个步骤。

15 美国专利号 5721362 的权利要求 25 涉及给定的式(II)的中间体酚化合物，我们也称其为中间体 11 或 Int-11。它具有以下双(四氢异喹啉酚)的结构(II):

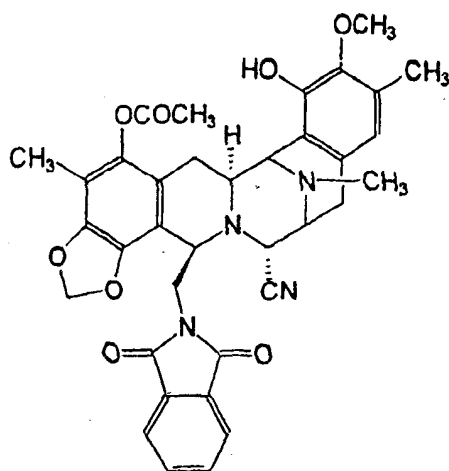


其中 MOM 是甲氧基甲基取代基及 TBDPS 是叔-丁基二苯基甲基硅烷基取代基。

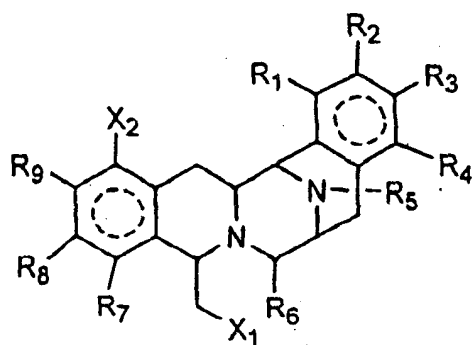
由中间体 11 可以合成另一个令人感兴趣的抗肿瘤制剂

Phthalascidin, 见 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 3496-3501, 1999。

Phthalascidin 是式(III)的双(四氢异喹啉酚)衍生物:



- 5 更通常地, WO 0018233 描述 phthalascidin 和相关化合物。权利要求 1 涉及下式化合物:



- 其中由 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 定义的取代基分别独立选自 H、OH、OR'、SH、SR'、SOR'、SO₂R'、NO₂、NH₂、NHR'、N(R')₂、NHC(O)R'、CN、卤素、=O、C(=O)H、C(=O)R'、CO₂H、CO₂R'、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 链烯基、C₂-C₁₂ 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳烷基, 及取代的或未取代的杂芳基;
- 其中每个 R' 基团独立选自下述基团 H、OH、NO₂、NH₂、SH、CN、卤代基、=O、C(=O)H、C(=O)CH₃、CO₂H、CO₂CH₃、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 链烯基、C₂-C₁₂ 炔基、芳基、芳烷基, 及杂芳基;

其中各虚线环代表一个、两个或三个任意的双键；

其中 R_7 和 R_8 可以结合形成碳环或杂环体系；

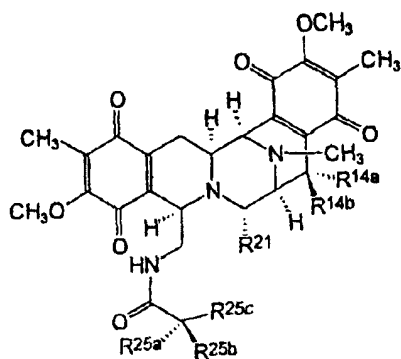
以及其中 X_1 和 X_2 分别独立如上述对 R_1 - R_8 所定义并进一步包括各种允许的定义。

- 5 已知更多的天然存在的化合物缺少桥环的环系。这些化合物包括双(四氢异喹啉醌)抗肿瘤-抗微生物抗生素番红菌素和番红霉素，以及由培养的微生物或海绵分离的海洋天然产物矾海绵素(renieramicins)和铈海绵霉素(xestomycin)。它们都具有共同的二聚四氢异喹啉碳构架。这些化合物根据芳环的氧化形式可以分为四种类型，类型 I 至 IV。

10

I 型，二聚异喹啉醌为在此类化合物中最常见的式(VIII)体系，见下述表 I。

表 I
I 型番红霉素抗生素的结构

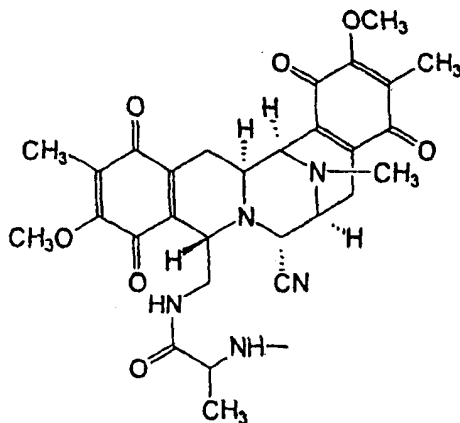


化合物	取代基					
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
番红霉素 A	H	H	CN	O	O	CH ₃
番红霉素 B	H	H	H	O	O	CH ₃
番红霉素 C	H	OCH ₃	H	O	O	CH ₃
番红霉素 G	H	OH	CN	O	O	CH ₃
番红霉素 H	H	H	CN	OH	CH ₂ COCH ₃	CH ₃
番红霉素 S	H	H	OH	O	O	CH ₃

番红霉素 Y ₃	H	H	CN	NH ₂	H	CH ₃
番红霉素 Yd ₁	H	H	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
番红霉素 Ad ₁	H	H	CN	O	O	C ₂ H ₅
番红霉素 Yd ₂	H	H	CN	NH ₂	H	H
番红霉素 Y _{2b}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	CH ₃
番红霉素 Y _{2b-d}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
番红霉素 AH ₂	H	H	CN	H ^a	OH ^a	CH ₃
番红霉素 AH ₂ Ac	H	H	CN	H	OAc	CH ₃
番红霉素 AH ₁	H	H	CN	OH ^a	H ^a	CH ₃
番红霉素 AH ₁ Ac	H	H	CN	OAc	H	CH ₃
番红霉素 AR ₃	H	H	H	H	OH	CH ₃

^a— 排列为可互换的

^b— 其中基团 Q 具有式(IX)



5

I型芳环见于由淡紫灰链霉菌(*Streptomyces lavendulae*)分离的作为微量成分的番红霉素 A、B 和 C; G 和 H; 以及 S 中。一种由日本公开特许公报(Japanese Kokai) JP-A2 59 /225189 和 60/084288 公知的番红霉素 A 的氰基衍生物称作氰基酰胺(cyanoquinonamine)。番红霉素 Y₃、Yd₁、Ad₁ 和 Yd₂ 由淡紫灰链球菌在适当补充的培养基中经直接生物合成产生。由一个结构单元中的 C-25 上的氮链连接至另一结构单元中的 C-14 生成的番红霉素 Y_{2b} 和 Y_{2b-d} 二聚体也已经由淡紫灰

10

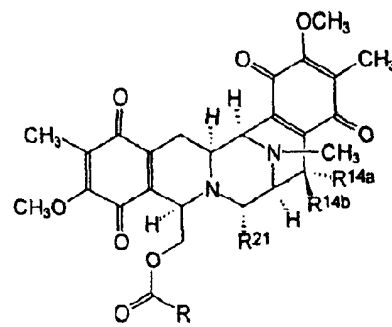
链球菌在补充培养基中生成。由 *Rhodococcus amidophilus* 产生的番红霉素 A 在 C-25 的微生物还原产物番红霉素 AR₁ (=AH₂)，也由番红霉素 A 经硼氢化钠非立体选择性化学还原反应制备，为差向异构体的 1:1 混合物，接着经层析分离(另一异构体 AH₁ 极性较小)。通过

5 相同的微生物转化制得其它的还原产物番红霉素 AR₃，即 21-脱氨基-25-二氢-番红霉素 A (=25-二氢番红霉素 B)。另一类型的番红霉素 A 经使用 *Nocardia* 株生物转化生成番红霉素 B，并进一步经分枝杆菌属的一个菌株还原生成番红霉素 AH¹Ac。用于生物学的番红霉素 AH₂ 和 AH₁ 的 25-O-乙酸酯也已化学制得。

10 已由海洋海绵动物中分离到式(X) I 型化合物，见表 II。

表 II

得自海洋海绵动物的 I 型化合物的结构



		取代基			
		R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R
化合物	A	OH	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
砷海绵霉素	B	OC ₂ H ₅	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
砷海绵霉素	C	OH	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
砷海绵霉素	D	OC ₂ H ₅	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
砷海绵霉素	E	H	H	OH	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
砷海绵霉素	F	OCH ₃	H	OH	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
铈海绵霉素		OCH ₃	H	H	-CH ₃

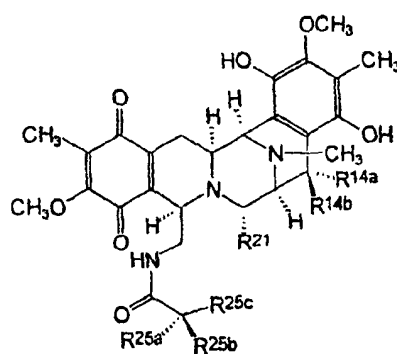
由在墨西哥采集的 *Reniera* 种海绵的抗微生物提取物中分离到矾海绵毒素 A-D 以及与其生物学相关的单体异喹啉矾海绵酮(renierone) 和相关化合物。矾海绵毒素 A 的结构最初在 C-3、C-11 及 C-13 位确定为相反的立体化学。然而, 仔细检查在 Palau 采集的相同海绵分离的新的相关化合物矾海绵毒素 E 和 F 的 $^1\text{H NMR}$ 数据, 揭示矾海绵毒素的环连接形式与番红毒素的环连接相同。这一结果导致这样的结论, 即先前认定的矾海绵毒素 A 至 D 的立体化学一定与番红毒素的立体化学相同。

在采自斯里兰卡水域的铈海绵属(*Xestospongia*)的一个海绵种中发现铈海绵毒素。

具有还原的氢醌环的式(XI)的 II 型化合物包括由淡紫灰链霉菌分离的番红毒素 D 和 F 以及由黄色粘球菌(*Myxococcus xanthus*)分离的番红毒素 Mx-1 和 Mx-2。见表 III。

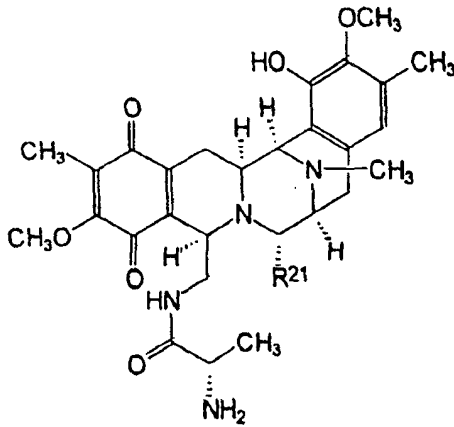
15

表 III
II 型化合物



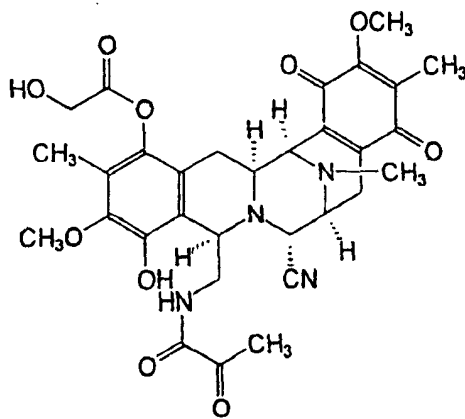
化合物	取代基					
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
番红毒素 D	O	O	H	O	O	CH ₃
番红毒素 F	O	O	CN	O	O	CH ₃
番红毒素 Mx-1	H	OCH ₃	OH	H	CH ₃	NH ₂
番红毒素 Mx-2	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	NH ₂

从培养的荧光假单胞菌(*pseudomonas fluorescens*)中分离的抗生素番红菌素 A 和 B 中发现类型 III 构架。这些式(XII)的抗生素由四氢异喹啉-醌亚单位和四氢异喹啉酚亚单位构成。

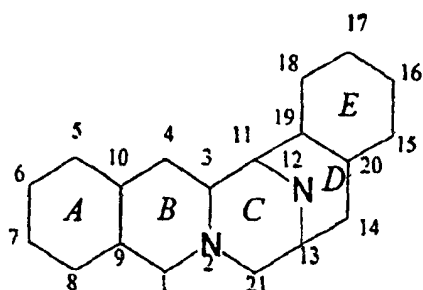


5 其中 R^{21} 在番红菌素 A 中为-H 及在番红菌素 B 中为-OH。

由淡紫灰链霉菌也分离到番红霉素 R, 它为分类为类型 IV 骨架的唯一的化合物。式(XIII)化合物由氢醌环和一个酚性氧原子(phenolic oxygens)上的乙醇酸酯侧链构成, 由于它的适度的毒性, 该化合物确认为番红霉素 A 的一个前药。



所有这些已知化合物具有如下式(XIV)结构所示的五环(A)至(E)的稠环体系:



- 5 在海鞘素和一些其他化合物中环 A 和 E 是酚性环，而在另外的化合物中，特别是在番红霉素中，所述环 A 和 E 为醌性环。在已知化合物中，环 B 和 D 是四氢环，而环 C 是全氢环。

发明概述

- 10 本发明提供具有(A)至(E)稠合五环体系的新化合物。特别是，提供可由 WO 9812198 中描述的中间体制备的新化合物或者通过为本发明的部分的新方法制备的新化合物。在这后一个方面，我们参考我们在 2000 年 11 月 23 日公布的涉及半合成方法及新化合物的 WO 0069862。本申请要求该 PCT 申请的优先权，并且我们通过引用该申
- 15 请中公开的而并未出现在本说明书中的内容而结合在本文中。

WO 0069862 介绍用于制备海鞘素化合物包括海鞘素 743，以及海鞘素类似物包括 phthaliscidin 的不同路径。本发明部分基于使用 WO 0069862 的中间体以制备进一步的海鞘素类似物。

20 优选的实施方案

我们发现，本发明的化合物具有另外的治疗癌症，诸如白血病、肺癌、结肠癌、肾癌和黑色素瘤的活性。

因此，本发明提供治疗任何哺乳动物，特别是治疗患有癌症的人类的方法，该方法包括给予患病的个体治疗有效量的本发明的化

合物，或其药用组合物。

本发明也涉及药物制剂，所述制剂包含作为活性成分的本发明的一种或多种化合物及其制备方法。

药用组合物的实例包括任何固体(片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂等)或液体(溶液剂，悬浮剂或乳剂)与合适的组分，或口服、局部或胃肠外给药，并且它们可以含有纯的化合物或与任何载体或其他药理学活性化合物联合给予。当胃肠外给药时，这些组合物可能需要灭菌。

本发明化合物或组合物的给药可以是任何适宜的方法，例如静脉输注、口服制剂、腹腔及静脉制剂。我们优选使用输注时间多达 24 小时，更优选 2 至 12 小时，最优选 2 至 6 小时。在医院不经过夜住院即允许治疗的短时间输注是特别优选的。然而如果需要，输注可能长达 12 至 24 小时或甚至更长时间。输注可以在适当的间隔，例如 2-4 周时进行。含有本发明的化合物的药用组合物可以通过脂质体或微球 (nanosphere) 包囊、以缓释制剂或其他标准传递方式传递。

正确的化合物剂量将根据具体的剂型、应用的方法、特定的位置、治疗的对象和治疗的肿瘤而变化。其他因素如年龄、体重、性别、饮食、给药时间、排泄速率、宿主的状态、联合用药的情况、反应敏感性和疾病的严重程度都应予以考虑。可以在最大耐受剂量范围内连续进行或者周期性进行给药。

本发明的化合物和组合物可以与其他药物合用以提供联合治疗。其他药物可以成为同一组合物的部分，或者作为分开的组合物提供以便在相同时间或不同时间给药。所述其他药物的特性并未特殊限定，合适的备选药物包括：

a) 具有抗有丝分裂作用的药物，特别是靶向细胞骨架成分的药物，包括微血管调节剂诸如紫杉烷药物(例如紫杉醇、红豆杉醇 (paclitaxel)、紫杉替勒(Taxotere)、多西紫杉醇(docetaxel)、鬼臼毒素(podophylotoxins)或长春花生物碱(长春碱、长春新碱)；

b) 抗代谢药物诸如 5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、嘌呤

类似物如喷司他丁、甲氧碟呤；

c) 烷化剂诸如氮芥(例如环磷酰胺或异环磷酰胺)；

d) 靶向 DNA 的药物诸如蒽环霉素类(anthracycline)药物阿霉素、多柔比星、表阿霉素(pharmorubicin)或表柔比星；

5 e) 靶向拓扑异构酶的药物诸如依托泊苷；

f) 激素或激素激动剂或拮抗剂诸如雌激素、雌激素拮抗剂(他莫昔芬及相关化合物)和雄激素、氟他胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林、环丙孕酮或奥曲肽；

10 g) 靶向肿瘤细胞中的信号转导的药物包括抗体衍生物例如赫赛汀(herceptin)；

h) 烷基化药物诸如铂制剂(顺铂、碳铂(carbonplatin)、奥沙利铂、伯尔定(paraplatin))或亚硝基脲(nitrosoureas)；

i) 有效影响肿瘤代谢的药物诸如基质金属蛋白酶抑制剂；

j) 基因治疗和反义药物；

15 k) 抗体治疗；

l) 海洋来源的其他生物活性化合物，特别是 didemnins 诸如 aplidine；

m) 类固醇类似物，特别是地塞米松；

n) 抗炎药物。特别是地塞米松；

20 o) 抗催吐药物，特别是地塞米松。

p) 骨骼肌保护剂，诸如 L-carnitine 或前体(precursor)氨基酸。

本发明也扩展至本发明的化合物在治疗方法中的用途，及所述化合物在制备治疗癌症的组合物中的用途。

25 在本发明的一个方面，我们没有要求保护化合物 2、3、5、8-OH-2、和 14 至 21，这些化合物在对于我们作为 0069862 公开的 PCT 申请的一项或多项的有优先权的 GB 专利申请中有描述。在相关的方面，本发明也延及这样的化合物，它们与这些有优先权的 GB 专利申请中的化合物在 C-1、C-5、C-7、C-8 或 C-18 上的一个或多个取代基不

R^7 是 $-\text{OCH}_3$ 及 R^8 是 $-\text{OH}$ 或者 R^7 和 R^8 一起形成基团 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$;

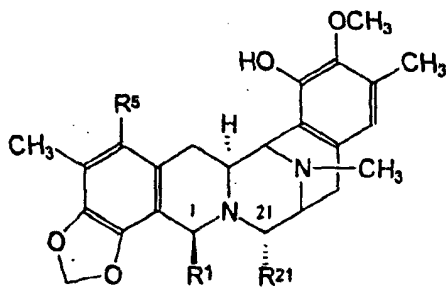
R^{14a} 和 R^{14b} 都是 $-\text{H}$ 或者一个是 $-\text{H}$ 而另一个是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或

OCH_2CH_3 , 或 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基团; 及

R^{15} 是 $-\text{H}$ 或 $-\text{OH}$;

5 R^{21} 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{CN}$ 。

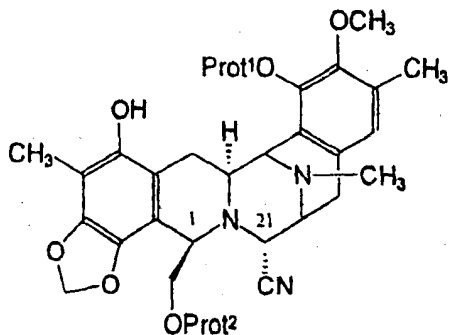
在本发明中, 一类重要的产物包括 phthalascidin 并具有通式 (XX):



10 其中 R^1 是氨基亚甲基; R^5 是小的氧基侧链; 及 R^{21} 是氰基或羟基。
对于 phthalascidin,

R^1 是邻苯二甲酸亚胺基亚甲基; R^5 是乙酰氧基; 及 R^{21} 是氰基。对于 R^1 其他基团包括单和双-N-取代氨基亚甲基以及其他环状氨基亚甲基, 而对于 R^5 的其他基团进一步包括 C_1 - C_4 酰基, 以及 C_1 - C_4 烷基。

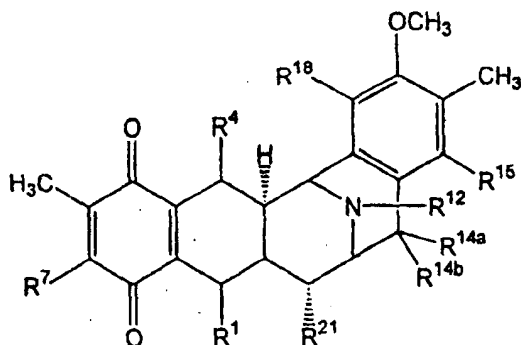
15 在本发明中, 一类重要的中间体和类似物包括中间体 11 并具有通式 (XXI):



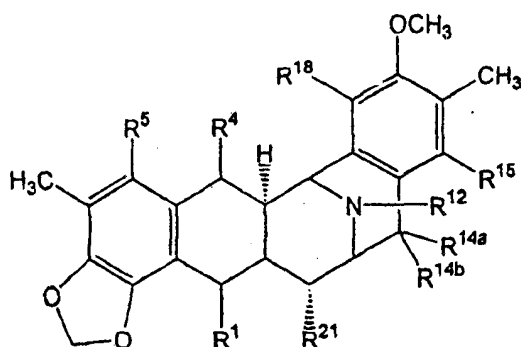
其中, Prot^1 和 Prot^2 是羟基保护基, 优选为不同的保护基。对于中间

体 11 自身，基团 Prot^1 是甲氧基甲基，而 Prot^2 是叔丁基二苯基甲硅烷基。

按照前述解释的观点，可以看到本发明提供新的类似物和新的中间体化合物。根据环 A，所述化合物包括式(XXIIa)或式(XXIIb)的化合物，所述式(XXIIa):



及式(XXIIb):



10 其中:

R^1 是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ，或者是此基团的保护的或衍生的形式以及
 R^4 是 $-\text{H}$;

R^5 是 $-\text{OH}$ ，或者是此基团的保护的或衍生的形式;

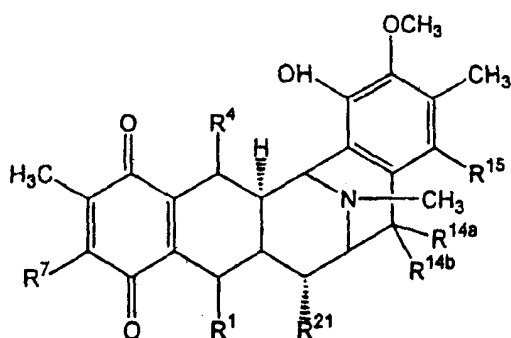
15 R^{14a} 和 R^{14b} 都是 $-\text{H}$ 或一个是 $-\text{H}$ 而另一个是 $-\text{OH}$ ，或者是此基团的保护的或衍生的形式、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ，或 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基基团;

R^{12} 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

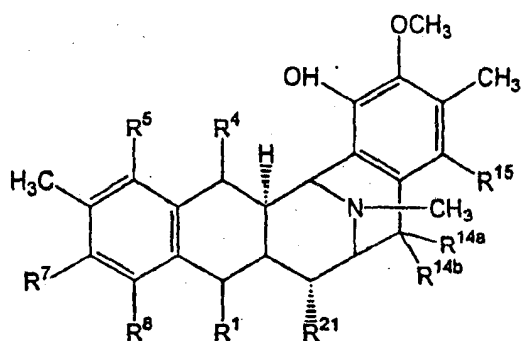
同。

本发明的化合物包括在 C-18 位没有羟基取代的化合物。此外，本发明的化合物包括在 C-1 位没有二亚胺基甲基取代基例如没有苯二甲酰亚氨基甲基取代基的化合物。特别是，我们提供 X₁ 取代基不是如 WO 0018233 中 19 页倒数第二行所示的活性化合物。

在一个方面，本发明的类似物典型地具有式(XVIIa)



或式(XVIIb)



10

及衍生物，所述衍生物包括其酰基衍生物特别是其 R⁵ 是乙酰氧基或其他最多可达 4 个碳原子的酰氧基基团，

其中

R¹ 是任选保护或衍生的氨基亚甲基，任选保护或衍生的羟基亚甲基；

15 R⁴ 是-H；

R⁵ 是-H 或-OH；

R^{15} 是-H、-OH 或此基团的保护的或衍生的形式；以及

R^{18} 是-OH 或此基团的保护的或衍生的形式。

在一个实施方案中，优选至少 R^1 、 R^5 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{15} 或 R^{18} 中的基团是保护的或衍生的基团。

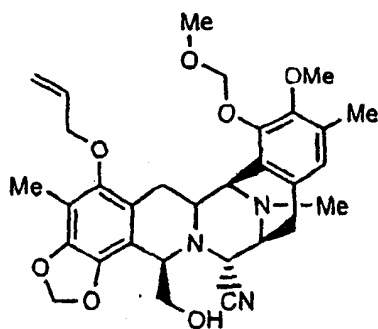
5 在本发明的一个变化中，基团 R^1 不是叔-丁基二苯基甲硅烷基取代基和/或基团 R^{18} 不是甲氧基甲基氧基。

优选 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ，或者是此基团的保护的或衍生的形式以及 R^4 是-H；

优选 R^{14a} 和 R^{14b} 均为-H。

10 优选 R^{12} 是 $-\text{CH}_3$ 。

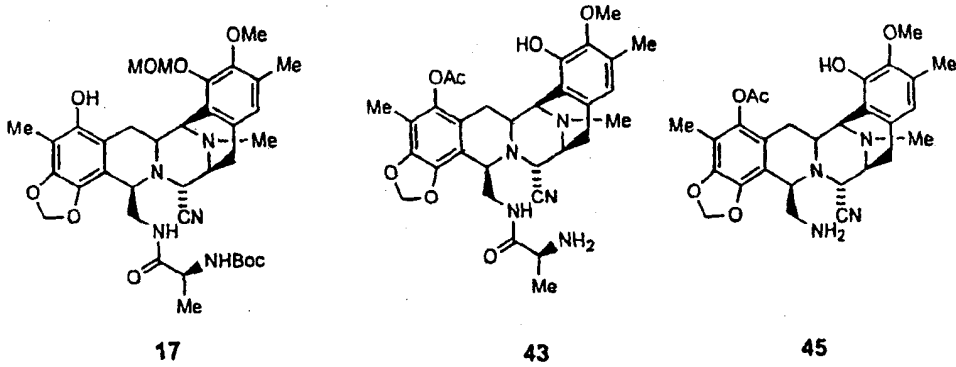
一类优选的中间体包括我们确定为化合物 **25** 的下式化合物：



25

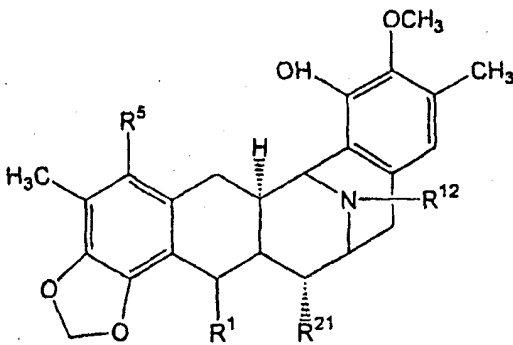
15 因此，优选的化合物类具有这样的通式，其中所述基团 MOM 由任一其他保护基团取代，和/或所述烯丙基由任一其他保护基团取代。

其他优选的中间体包括我们确定为化合物 **17**、**43** 和 **45** 的化合物。



- 5 其他 N-酰基衍生物可以容易的由化合物 **45** 制得并是本发明的重要部分。合适的酰基包括前述的那些基团。相应的 21-羟基化合物也是有用的并包括在我们发现的活性化合物中。

由所述活性数据及其他考虑，可以知道本发明的活性化合物包括一类优选的通式(XXIII)化合物：



10

其中 R^1 如先前对式(XVIIb)定义并优选衍生的中等空间体积 (moderate bulk)的氨基亚甲基；

R^5 如先前对式(XVIIb)定义并优选衍生的较小空间体积的羟基；

15 R^{12} 如先前所定义并优选 $-CH_3-$ ；及

R^{21} 是羟基或氰基。

R^1 适宜为疏水基团并因此缺少自由氨基、羟基或其他亲水性官能团。典型的 R^1 是基团 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2-\text{CO}-R^a$ ，其中 R^a 如本文所定义但优选具有长度少于 20 个原子，更优选少于 15 或 10 个原子的线性链长度，其中 1,4-苯基记数为 4 个原子的链长度，以及类似的考虑适用于其他环基团(例如，1,2-环己基为 2 个原子的链长度)，并且所述少于 10、15 或 20 个原子的线性链本身可以被取代。特别是，所述数据提示在具有大的空间体积基团与不具有此种 $R^a-\text{CO}-$ 基团之间将达到平衡。

在一个变化中，我们优选 R^1 没有环基团，特别是没有芳基团。在相关变化中，本发明不制备在引用结合在本文中的文献 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 3496-3501, 1999 中描述的化合物。我们优选作为 R^1 的基团包括所述文献表 1 中所示的相应取代基 CH_2R_2 ，特别是对于 R_2 的基团 A、B、C 及 D。

R^5 优选乙酰基。

在特别优选的化合物中，基团 R^1 是在 $-\text{NH}_2$ 基团上酰化的，例如是可以由基团 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}$ 生成的 N-酰基衍生物。所述衍生物可以是其 N-酰基或 N-硫代酰基衍生物。所述酰基基团可以具有式 $-\text{CO}-R^a$ ，其中 R^a 如本文所定义并被选择以满足指定的标准。合适的酰基基团包括可以是 L-或 D-型的丙氨酰基、精氨酰基、天冬氨酰基、天冬酰基、胱氨酰基、谷氨酰基、谷氨酰胺酰基、甘氨酰基、组氨酰基、羟脯氨酰基、异亮氨酰基、亮氨酰基、赖氨酰基、甲硫氨酰基、苯丙氨酰基、脯氨酰基、丝氨酰基、苏氨酰基、甲状腺原氨酰基、色氨酰基、酪氨酰基、缬氨酰基，以及其它氨基酸酰基基团。这些氨基酸酰基基团优选在氨基上衍生化以得到疏水性。

在一个变化中， R^1 基团是衍生的羟基亚甲基。相同的考虑适用于带有衍生的氨基亚甲基。

本发明涉及如在我们引用结合在本文中的 WO 0018233 中定义的环境周围有不同取代基的化合物。因此，如果合适，本发明的化合

物中的取代基可以在有其他可能性的情况下选自 H、OH、OR'、SH、SR'、SOR'、SO₂R'、NO₂、NH₂、NHR'、N(R')₂、NHC(O)R'、CN、卤素、=O、C₁-C₆烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳烷基及取代或非取代的杂芳基；

- 5 其中每个 R' 基团独立选自 H、OH、NO₂、NH₂、SH、CN、卤素、=O、C(=O)H、C(=O)CH₃、CO₂H、CO₂CH₃、C₁-C₆烷基、苯基、苄基及杂芳基。

在本发明的化合物中合适的卤素取代基包括 F、Cl、Br 和 I。

- 10 烷基优选 1 至约 12 个碳原子，较优选 1 至约 8 个碳原子，更优选 1 至约 6 个碳原子，最优选 1、2、3 或 4 个碳原子。在本发明化合物中，甲基、乙基和丙基包括异丙基是特别优选的烷基。虽然所述环基包括至少三个环碳原子，但是除另有修饰外，此处所用的术语烷基是指环状和非环状的基团。所述烷基可以是直链或者是支链。

- 15 本发明化合物中优选的链烯基和链炔基具有一个或多个未饱和键及 2 至约 12 个碳原子，较优选 2 至约 8 个碳原子，更优选 2 至约 6 个碳原子，特别优选的基团具有 1、2、3 或 4 个碳原子。尽管一般更优选直链的或支链的非环基团，但此处所用术语链烯基和链炔基是指环状和非环状的基团。

- 20 本发明化合物中优选的烷氧基包括具有一个或多个氧键及 1 至约 12 个碳原子的基团，较优选 1 至约 8 个碳原子，更优选 1 至约 6 个碳原子，最优选 1、2、3 或 4 个碳原子。

本发明化合物中优选的烷硫基基团具有一个或多个硫醚键及 1 至约 12 个碳原子，较优选 1 至约 8 个碳原子，更优选 1 至约 6 个碳原子。特别优选的烷硫基具有 1、2、3 或 4 个碳原子。

- 25 在本发明化合物中，优选的烷基亚磺酰基包括具有一个或多个亚磺(SO)基及 1 至约 12 个碳原子的基团，较优选 1 至约 8 个碳原子，更优选 1 至约 6 个碳原子。特别优选具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基亚磺酰基。

在本发明化合物中，优选的烷基磺酰基基团包括具有一个或多个磺酰基(SO₂)及1至约12个碳原子的基团，较优选1至约8个碳原子，更优选1至约6个碳原子。特别优选具有1、2、3或4个碳原子的烷基磺酰基。

5 本发明化合物中优选的氨基烷基基团包括具有一个或多个伯氨基、仲氨基和/或叔氨基及1至约12个碳原子的基团，较优选1至约8个碳原子的，更优选1至约6个碳原子，特别优选1、2、3或4个碳原子。一般仲氨基和叔氨基比伯氨基部分更为优选。

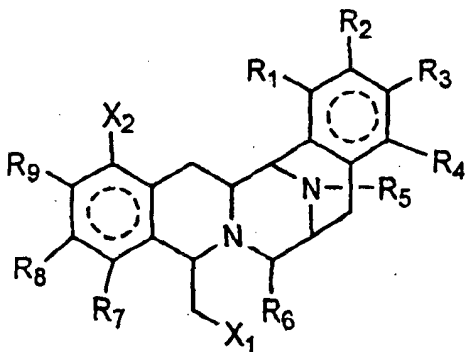
10 本发明化合物中合适的杂芳基包括一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子，并包括例如香豆基(coumarinyl)包括8-香豆基、喹啉基(quinolinyl)包括8-喹啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、苯并咪唑基及苯并噻唑基。本发明化合物中合适的杂脂环基团包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子，和包括如四氢咪唑基、四氢吡喃基、
15 哌啶基、吗啉代及吡咯烷基基团。

本发明化合物中合适的碳环芳基基团包括单环及多环化合物，该多环化合物包含分开的和/或稠合的芳基。典型的碳环芳基含有1至3个分开的或稠合的环及6至约18个环碳原子。特别优选的碳环芳基基团包括苯基，所述苯基包括取代的苯基，诸如2-取代苯基、3-
20 取代苯基、2,3-取代苯基、2,5-取代苯基、2,3,5-取代苯基和2,4,5-取代苯基，包括其中一个或多个苯基的取代基是诸如卤素、氰基、硝基、链烷酰基、亚磺酰基、磺酰基及类似基团的吸电子基团的苯基；包含1-萘基和2-萘基的萘基；联苯基；菲基及蒽基。

25 在本发明的化合物中，在此所涉及的任何取代基团指可以在一个或多个可以利用的位置上由一个或多个合适基团取代的指定的部分，所述的合适基团包括，例如，诸如氟、氯、溴及碘的卤素；氰基；羟基；硝基；叠氮基；链烷酰基如氟、氯、溴及碘；氰基；羧基；硝基；叠氮基；链烷酰基如C1-6链烷酰基如酰基等；羧酰氨基；

- 具有 1 至约 12 个碳原子或 1 至约 6 个碳原子及更优选 1 至 3 个碳原子的烷基；包括具有一个或多个未饱和键及 2 至约 12 个碳原子或 2 至约 6 个碳原子的链烯基和链炔基；包括具有一个或多个氧键及 1 至约 12 个碳原子或 1 至约 6 个碳原子的烷氧基；芳氧基如苯氧基；
- 5 包括具有一个或多个硫醚键及 1 至约 12 个碳原子或 1 至约 6 个碳原子的部分的烷硫基；包括具有一个或多个亚磺酰键及 1 至约 12 个碳原子或 1 至约 6 个碳原子的部分的烷基亚磺酰基；包括具有一个或多个磺酰键及 1 至约 12 个碳原子或 1 至约 6 个碳原子的部分的烷磺酰基；如具有一个或多个 N 原子及 1 至约 12 个碳原子或 1 至约 6 个
- 10 碳原子基团的氨基烷基；具有 6 个或多个碳的碳环芳基，特别是苯基(例如，R 为取代的或未取代的联苯基部分)；及芳烷基如苄基。

并非穷举，根据下式：



- 15 优选本发明的化合物具一个或多个下述定义：
- R_1 是 -OR，其中 R 是 H、酰基，特别是乙酰基、烷基-CO-(烷基为最多可达约 20 个碳原子，更优选 1 至约 12 个碳原子，及特别是诸如 3、5、7 和 9 的奇数的碳原子)、环烷基-烷基-CO-及特别是在所述侧链带有环己基端基和另外的最多可达 6 个的碳原子的烷基，或者为保护基团，特别是甲氧基甲基，以及 R_1 更优选是 OH。
- 20 R_2 是甲氧基。
- R_3 是甲基。

R_4 是氢。

R_5 甲基或氢，特别是甲基。

R_6 是-CN 或-OH。

X_1 是-NHR'、-NH-aa-R'或-OR'，其中 aa 是任选保护的氨基酸酰基，特别是丙氨酸、苯丙氨酸、半胱氨酸、脯氨酸、缬氨酸、精氨酸、色氨酸或其他氨基酸。 X_1 的其他可能的基团包括-N(R')₂、-N(R')-aa-R'及-N-(aa-R')₂。在任一基团-aa-R'的情况下，所述 R'通常在氨基酸的氨基上，以及可能有两个这样的取代基。R'优选 H；烷基-CO-(烷基为最多可达 25 个碳原子，例如最多可达 17、19 或 21 个碳原子并优选相应于偶数碳原子的脂肪酸羧酸的奇数碳原子或者例如 1 至 6 的较低数目的碳原子)，特别是 n 为例如 1, 2, 4, 12 或 16 的 CH₃-(CH₂)_n-CO-；链烯基，特别是烯丙基；卤代烷基-CO-，特别是 CF₃-CO-；环烷基-烷基-CO-，优选在所述侧链带有端基环己基和另外的最多可达 6 个碳原子的烷基，特别是 n 为例如 1 或 2 的环己基-(CH₂)_n-CO-；卤代烷基-O-CO-，特别是三氯代乙氧基羰基；芳烷基-CO-或芳链烯基-CO-，特别是苯基-甲基/乙基/乙烯基-CO-，其中芳基可以如在三氯甲基肉桂酰基中被取代；任选取代的杂芳基-CO-，其中取代基和杂环基如在 2-氯代烟酰基中一样另外讨论；链烯基-CO-特别是巴豆酰基；任选取代的氨基烷基-CO-，尤其是氨基酸酰基，特别是丙氨酸、苯丙氨酸、半胱氨酸、脯氨酸、缬氨酸、精氨酸、色氨酸或其他氨基酸，或者其衍生物，如为 Boc-苯丙氨酸、缬氨酸、脯氨酸、精氨酸或色氨酸，或者如苯乙基丙氨酸、三氟乙基乙酰基丙氨酸、三氟二乙酰基丙氨酸及其异构体，或二乙酰基-或二丙酰基-三氟乙酰基，或者如 Cbz-Val-或一组理论上衍生自半胱氨酸并具有通式 Prot^{SH}-S-CH₂-C(=NOProt^{OH})-CO-或 Prot^{SH}-S-CH=C(-OProt^{OH})-CO-的结构，其中 Prot^{SH} 和 Prot^{OH} 是巯基和羟基的保护基团，特别是其中 Prot^{SH} 是 Fm 及 Prot^{OH} 对于第一式是甲氧基而对于第二式是 MOM；或其他可能性如在象 Boc 或 PhNR'CS 的烷氧基羰基中的保护基团。这些不同

的基团可以如在本说明中另外指明的那样被取代。

R_7 和 R_8 是 $-O-CH_2-O-$ 或 R_7 是 $=O$ 而 R_8 是 OMe ，特别是 R_7 和 R_8 是 $-O-CH_2-O-$ 。

R_9 是甲基。

- 5 X_2 是 $-OR''$ ，其中 R'' 优选为 H ；烷基- $CO-$ ，特别是乙酰基；链烯基特别是烯丙基；链烯基- $O-CO-$ ，特别是烯丙基- $O-CO-$ ；卤代烷基- $CO-$ ，特别是三氟甲基羰基或氯甲基羰基或 2-氯乙基羰基或者全氟丙基羰基。

特别重要的是这样的化合物，其中：

- 10 R_1 是 $-OR$ ，其中 R 是 H 或乙酰基、烷基- $CO-$ ，特别是 n -丙基- $CO-$ ，以及更特别是 R_1 为 OH 。

R_2 是甲氧基。

R_3 是甲基。

R_4 是氢。

- 15 R_5 甲基。

R_6 是 $-CN$ 或 $-OH$ 。

- X_1 是 $-NHR'$ ，其中 R' 优选链烯基，特别是烯丙基，烷基- $CO-$ (烷基为 1 至 6 个碳原子，特别是 $CH_3-(CH_2)_n-CO-$ ，其中 n 为例如 1 至 6，更特别地 n 为 1 至 4)；环烷基-烷基- $CO-$ ，特别是 n 为例如 1 或 2 的环己基- $(CH_2)_n-CO-$ ；芳烷基- $CO-$ 或芳链烯基- $CO-$ ，特别是苯基乙基羰基、苯乙烯基羰基或苄基羰基，链烯基- $CO-$ 特别是 $CH_3-CH=CH-CO-$ ；氨基酸酰基，特别是 $Cbz-Val-$ ；任选取代的杂芳基- $CO-$ ，特别是 2-氯代吡啶羰基；

或 X_1 是 $-NH-aa-R'$ ，其中 aa 是丙氨酸、苯丙氨酸、色氨酸或缬氨酸；

- 25 R' 是氨基取代基及芳烷基- $CO-$ ，特别是苯乙基羰基或苄基羰基；烷基- $CO-$ (1 至 6 个碳原子的烷基，特别是 $CH_3-(CH_2)_n-CO-$ ，其中 n 为例如 1 至 6，更特别地 n 为 1、2 或 4)；链烯基- $CO-$ ，特别是 $CH_3-CH=CH-CO-$ ；或者保护基，特别是如在 Boc 中的烷氧基- $CO-$ ；

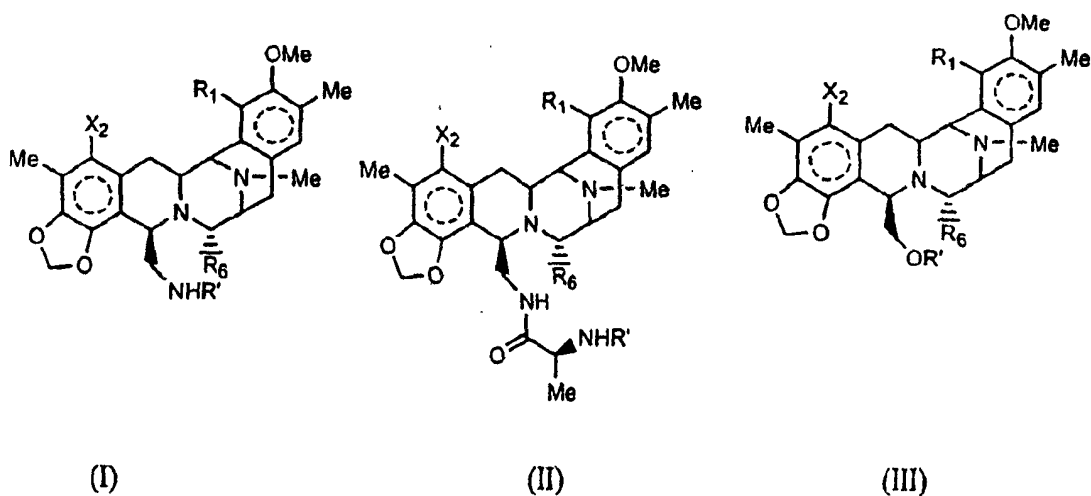
或 X_1 是 $-OR'$ ，其中 R' 优选是烷基- $CO-$ (烷基为 1 至 6 个碳原子，特别是 n 为例如 1 至 6 的 $CH_3-(CH_2)_n-CO-$ ，及更特别地 n 为 2；芳烷基- $CO-$ 或芳基链烯基- $CO-$ ，特别是苯乙基羰基、苯基乙烯基羰基或三氟甲基肉桂酰基。

5 R_7 和 R_8 是 $-O-CH_2-O-$ 。

R_9 是甲基。

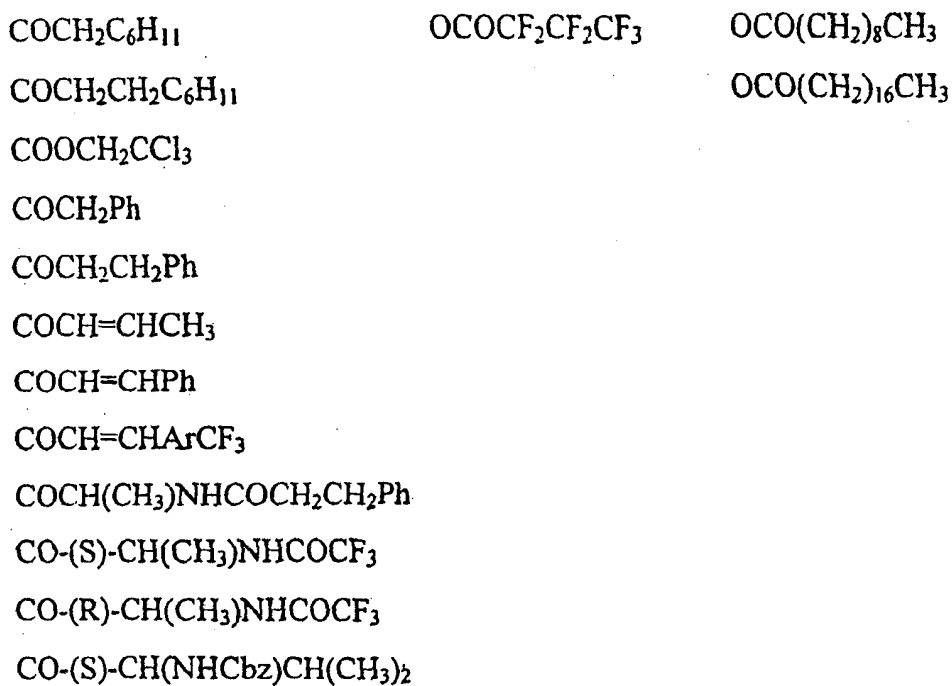
X_2 是 $-OR''$ ，其中 R'' 是 H；乙酰基，烯丙氧基羰基，氯甲基羰基或全氟丙基羰基；以及 R'' 更特别地是 H；乙酰基或烯丙氧基羰基。

10 本发明特别优选的实施方案是由衍生自氰基番红菌素 B 的化合物 17、25、43 及 45 制得的具有以下通式结构 I、II 和 III 的新的海鞘素样化合物。化合物 25 相当于美国专利号 6124292 中介绍的合成中间体 3。



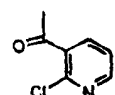
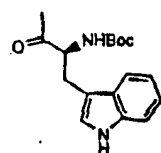
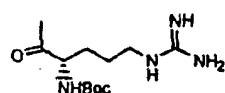
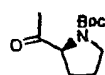
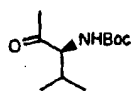
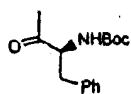
其中 R'、X₂、R₁ 和 R₆ 分别选自下述定义的基团：

R'	X ₂	R ₁	R ₆
H	OH	OH	CN
CH ₂ CH=CH ₂	OAc	OAc	OH
COCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	OMOM	
COCH ₂ CH ₂ CH ₃	OCOOCH ₂ CH=CH ₂	OCOCH ₂ C ₆ H ₁₁	
CO(CH ₂) ₄ CH ₃	OCOCF ₃	OCOCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁	
CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	OCOCH ₂ Cl	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	
CO(CH ₂) ₁₆ CH ₃	OCOCH ₂ CH ₂ Cl	OCO(CH ₂) ₄ CH ₃	



Boc

CSNHPh



在式(XVIIa)或(XVIIb)中, R^1 典型为氨基亚甲基, 氨基亚甲基或 R^1 与 R^4 形成基团(IV)或(V)。合适的胺酰基亚甲基包括衍生自丙氨酸的式 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$ 的基团, 以及类似的基团衍生自其他

氨基酸，特别是 D 和 L 型的甘氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷酰胺、赖氨酸、精氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、组氨酸和羟脯氨酸。而基团 R^1 的通式为 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}$ ，其中 aa 是指酰基氨基酸基团。

基团 R^1 可以在 $-\text{NH}_2$ 基团上酰化，及例如 N-酰基衍生物可由基团 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}$ 生成。所述酰基衍生物可以是其 N-酰基或 N-硫代酰基衍生物以及环酰胺。举例说明，所述酰基可以为链烷酰基、卤代链烷酰基、芳基链烷酰基、链烯基、杂环基酰基、芳酰基、芳基芳酰基、卤代芳酰基、硝基芳酰基或其它酰基。所述酰基可以具有式 $-\text{CO}-\text{R}^a$ ，其中 R^a 可以是不同基团，例如烷基、烷氧基、链烯基、芳基烷基、芳基链烯基、氨基酸酰基，或杂环基，各基团任选由卤代基、氰基、硝基、羧基烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基、杂环氧基、烷基、氨基或取代氨基取代。其它酰化剂包括异硫氰酸酯，例如异硫氰酸芳香酯，特别是异硫氰酸苯酯。所述 R^a 的烷基、烷氧基或亚链基基团宜具有 1 至 6 或 12 个碳原子及可以是线性的、带分支的或环状的。芳基典型为苯基、联苯基或萘基。杂环基团可以是芳香的或部分未饱和或完全未饱和的以及适合具有 4 至 8 个环原子，更优选具有 5 或 6 个环原子及一个或多个选自氮、硫和氧的杂原子。

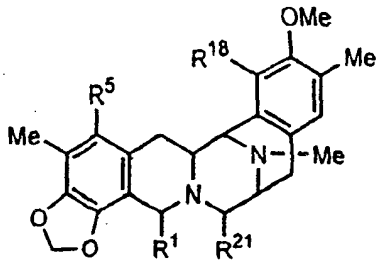
并非穷举，典型的 R^a 基团包括烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基亚烷基、卤代烷基芳基亚烷基、酰基、卤代酰基、芳基烷基、链烯基及氨基酸。例如， $\text{R}^a-\text{CO}-$ 可以是乙酰基、三氟乙酰基、2,2,2-三氟乙氧基羰基、异戊酰羰基、反式-3-(三氟甲基)肉桂酰羰基、七氟丁酰羰基、癸酰羰基、反式肉桂酰羰基、丁酰羰基、3-氯丙炔酰(propyonyl)羰基、肉桂酰羰基、4-甲基肉桂酰羰基、羟基肉桂酰羰基，或反式己烯酰羰基，或者丙氨酰基、精氨酰基、天冬氨酰基、天冬酰基、胱氨酰基、谷氨酰基、谷氨酰胺酰基、甘

氨酰基、组氨酰基、羟脯氨酰基、异亮氨酰基、亮氨酰基、赖氨酰基、甲硫氨酰基、苯丙氨酰基、脯氨酰基、丝氨酰基、苏氨酰基、甲状腺原氨酰基、色氨酰基、酪氨酰基、缬氨酰基，以及其它非常少见的氨基酸酰基基团，还有苯二酰亚氨基及其它环酰胺。在所列

5 的保护基团中可见其它例子。

其中 $-\text{CO}-\text{R}^a$ 衍生自氨基酸及包括氨基的化合物可以自身形成酰基衍生物。合适的N-酰基化合物包括可以依次形成N-酰基衍生物的二肽类。

本发明的一个重要方面是提供优选的下式化合物：



10

其中：

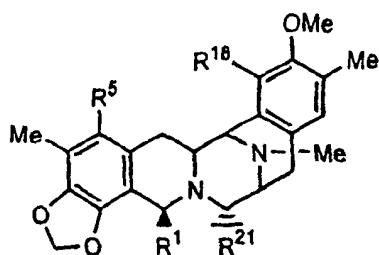
R^1 是 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OR}^a$ ，其中 R^a 是 H；烷基-CO-；卤代烷基-CO-；环烷基烷基-CO-；卤代烷基-O-CO-；芳烷基-CO-；芳链烯基-CO-；杂芳基-CO-；链烯基-CO-；链烯基；氨基酸酰基；或保护基；

15 R^5 是 $-\text{OR}''$ ，其中 R'' 是 H；烷基-CO-；环烷基-CO-；卤代烷基-CO-或保护基；

R^{18} 是 $-\text{OR}$ ，其中 R 是 H；烷基-CO-；环烷基烷基-CO-；或保护基；

R^{21} 是 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OH}$ 。

此类化合物典型地具有下式:



其中 R^1 、 R^5 、 R^{18} 和 R^{21} 如本文所定义。

5 在本发明的优选的此类化合物中, R^1 可以是 $-\text{CH}_2-\text{NHR}^a$ 。

R^a 可以是 $-\text{aa}-\text{R}^b$ 其中 aa 是氨基酸酰基及 R^b 如 R^a 所定义。所述氨基酸酰基任选用一个或多个 R^a 基团进一步取代。

在进一步优选的化合物中, R^1 是 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}-\text{R}^b$, 其中 aa 是氨基酸及 R^b 是 H; 保护基; 芳链烯基 $-\text{CO}-$; 卤代烷基 $-\text{CO}-$; 烷基 $-\text{CO}-$; 芳烷基 $-\text{CO}-$; 或氨基酸酰基。这些化合物包括这样的化合物, 其中
10 R^1 是 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}-\text{R}^b$, 其中 aa 是丙氨酸及 R^b 是氢、Boc、 $\text{PhNHCS}-$ 、 $\text{CF}_3\text{CO}-$ 、 $\text{PhNAcCS}-$ 、三氟肉桂酰基、肉桂酰基、 $\text{C}_3\text{F}_7\text{CO}-$ 、丁酰基、3-氯丙酰基(chloropropionoyl)、氯化肉桂酰基(hydrocin namoyl)、己酰基、苯乙酰基、Cbz-val 或乙酰基; $-\text{CH}_2-\text{aa}-\text{R}^b$ 其中 aa 是缬氨酸及
15 R^b 是 Cbz 或 Boc; $-\text{CH}_2-\text{aa}-\text{R}^b$ 其中 aa 是苯丙氨酸及 R^b 是 Boc; $-\text{CH}_2-\text{aa}-\text{R}^b$ 其中 aa 是脯氨酸及 R^b 是 Boc; $-\text{CH}_2-\text{aa}-\text{R}^b$ 其中 aa 是精氨酸及 R^b 是 Boc; 或 $-\text{CH}_2-\text{aa}-\text{R}^b$ 其中 aa 是色氨酸及 R^b 是 Boc。

R^1 可以是 $-\text{CH}_2-\text{NR}^a-\text{aa}-\text{R}^b$, 其中 aa 是氨基酸及 R^a 是烷基 $-\text{CO}-$ 和 R^b 是卤代烷基 $-\text{CO}-$ 。这些化合物包括这样的化合物, 其中 R^1 是 $-\text{CH}_2-\text{NR}^a-\text{aa}-\text{R}^b$, 其中 aa 是乙酰基丙氨酸, R^a 是乙酰基或丁酰基, 而 R^b 是 $\text{CF}_3-\text{CO}-$ 。
20

R^1 可以是 $-\text{CH}_2-\text{NHR}^a$, 其中 R^a 是氢、保护基、烷基 $-\text{CO}-$; 链烯基 $-\text{CO}-$; 芳链烯基 $-\text{CO}-$; 芳烷基 $-\text{CO}-$; 杂芳基 $-\text{CO}-$; 环烷基烷基 $-\text{CO}-$;

或链烯基。这些化合物包括这样的化合物，其中 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{-NHR}^a$ ，其中 R^a 是氢、Troc、乙酰基；异戊酰基、癸酰基、肉桂酰基、氢化肉桂酰基、苯基乙酰基、丙酰基、肉豆蔻酰基、硬脂酰基、己酰基、巴豆酰基、氯代烟酰基、环己基乙酰基、环己基丙酰基或烯丙基。

5 R^1 可以是 $-\text{CH}_2\text{-OR}^a$ ，其中 R^a 是氢；保护的半胱氨酸；式 $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH}_2\text{-C(NHProt}^{\text{NH}}\text{)-CO-}$ 的半胱氨酸衍生物，其中 Prot^{SH} 和 Prot^{NH} 是巯基和氨基的保护基团；保护基；烷基-CO-；芳烷基-CO-；芳基链烯基-CO-；

式 $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH}_2\text{-C(=NOProt}^{\text{OH}}\text{)-CO-}$ 的半胱氨酸衍生物，其中 Prot^{SH} 和 Prot^{OH} 是巯基和羟基的保护基团；或式 $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH=C(-OProt}^{\text{OH}}\text{)-CO-}$ 的半胱氨酸衍生物，其中 Prot^{SH} 和 Prot^{OH} 是巯基和羟基的保护基团。这些化合物包括这样的化合物，其中 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{-OR}^a$ ，其中 R^a 是氢；S-Fm-O-TBDMS-半胱氨酸；式 $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH}_2\text{-C(NHProt}^{\text{NH}}\text{)-CO-}$ 的半胱氨酸衍生物，其中 Prot^{SH} 是 Fm 和 Prot^{OH} 是 Troc；TBDPS；丁酰基；三氟甲基肉桂酰基；肉桂酰基；氢化肉桂酰基；式 $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH}_2\text{-C(=NOProt}^{\text{OH}}\text{)-CO-}$ 的半胱氨酸衍生物，其中 Prot^{SH} 是 Fm 和 Prot^{OH} 是甲氧基；或式 $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH=C(-OProt}^{\text{OH}}\text{)-CO-}$ 的半胱氨酸衍生物，其中 Prot^{SH} 是 Fm 和 Prot^{OH} 是 MOM。

10

15

在这些优选的化合物中， R^5 适合为 $-\text{OR}''$ ，其中 R'' 是 H；其中烷基具有奇数碳原子的烷基-CO， ω -环己基烷基-CO-；或保护基。

20

在这些优选的化合物中， R^{18} 适合为 $-\text{OR}$ ，其中 R 是 H、烷基-CO-；或保护基。

一种变化涉及中间体产物，环 A 被修饰掺入将稍后讨论的式 (XX) 或 (XXI) 所示亚结构中。

25 在涉及中间体的另一种变化中，基团 R^1 可以是衍生自式 (XIX) 化合物的 $-\text{CH}_2\text{O-CO-CFu-CH}_2\text{-S-Prot}^3$ ，其中 Prot^3 和 Fu 具有指定的意义。在此情况下， R^7 和 R^8 衍生自氧基亚甲基氧基。所述 R^{18} 基团通常是保护的。通常 R^{21} 是氰基。

优选 R^{14a} 和 R^{14b} 为氢。优选 R^{15} 为氢。O-酰基衍生物为合适脂族的 O-酰基衍生物，特别是 1 至 4 个碳原子的酰基衍生物，以及典型的明显在 5-位的 O-乙酰基衍生物。

5 合适的酚基和羟基的保护基包括醚和酯，例如烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧基甲硅烷基烷氧基烷基、烷硫基烷基、芳硫基烷基、叠氮基烷基、氰基烷基、氯代烷基、杂环基、芳酰基、卤代芳酰基、环烷基烷基、链烯基、环烷基、烷基芳烷基、烷氧基芳烷基、硝基芳烷基、卤代芳烷基、烷基胺基羰基芳烷基、烷基亚磺酰基芳烷基、烷基甲硅烷基的醚及其他醚，及芳基酰基、芳烷基碳酸酯、脂族碳酸酯、烷基亚磺酰基芳烷基碳酸酯、烷基碳酸酯、芳基卤代烷基碳酸酯、芳基链烯基碳酸酯、芳基氨基甲酸酯、烷基氧磷基、烷基硫磷基、芳基硫磷基、芳烷基的磺酸酯及其他酯。此类基团可以任选由先前提及的在 R^1 中的基团取代。

15 对于胺的合适的保护基包括氨基甲酸酯，酰胺和其他保护基团，例如烷基、芳烷基、磺基或卤代芳烷基、卤代烷基、烷基甲硅烷基烷基、芳烷基、环烷基烷基、烷基芳烷基、杂环基烷基、硝基芳烷基、酰氨基烷基、硝基芳基二硫代芳烷基、二环烷基羧酰胺基烷基、环烷基、链烯基、芳基链烯基、硝基芳基链烯基、杂环基链烯基、杂环基、羟基杂环基、烷基二硫代、烷氧基-或卤代-或烷基亚磺酰基芳烷基、杂环基酰基，及其他氨基甲酸酯，以及链烷酰基、卤代链烷酰基、芳基链烷酰基、链烯酰基、杂环基酰基、芳酰基、芳基芳酰基、卤代芳酰基、硝基芳酰基，及其他酰胺，以及烷基、链烯基、烷基甲硅烷基烷氧基烷基、烷氧基烷基、氰基烷基、杂环基、烷氧基芳烷基、环烷基、硝基芳基、芳烷基、烷氧基-或羟基-芳烷基，及
20 25 许多其他基团。这些基团可以任选由先前提及的 R^1 中的基团取代。

此类保护基团的例子于下表中给出：

-OH基团的保护

	醚	缩写
	甲基	
5	甲氧甲基	MOM
	苄氧甲基	BOM
	甲氧基乙氧甲基	MEM
	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧甲基	SEM
	甲硫基甲基	MTM
10	苯硫基甲基	PTM
	叠氮基甲基	
	氟基甲基	
	2,2-二氟-1,1-二氟乙基	
	2-氟乙基	
15	2-溴乙基	
	四氢吡喃基	THP
	1-乙氧基乙基	EE
	苯甲酰甲基	
	4-溴苯甲酰甲基	
20	环丙基甲基	
	烯丙基	
	炔丙基	
	异丙基	
	环己基	
25	叔丁基	
	苄基	
	2,6-二甲基苄基	
	4-甲氧基苄基	MPM 或 PMB

	邻-硝基苄基	
	2,6-二氯苄基	
	3,4-二氯苄基	
	4-(二甲基氨基)羰基苄基	
5	4-甲基亚磺酰基苄基	Msib
	9-蒎基甲基	
	4-吡啶甲基	
	七氟-对甲苯基	
	四氟-4-吡啶基	
10	三甲基甲硅烷基	TMS
	叔丁基二甲基甲硅烷基	TBDMS
	叔丁基二苯基甲硅烷基	TBDPS
	三异丙基甲硅烷基	TIPS
15	酯	
	甲酸芳基酯	
	乙酸芳基酯	
	乙酰丙酸芳基酯	
	新戊酸芳基酯	ArOPv
20	苯甲酸芳基酯	
	9-氟羧酸芳基酯	
	碳酸芳基甲基酯	
	碳酸 1-金刚烷基酯	
	碳酸叔丁基酯	BOC-OAr
25	4-甲基亚磺酰基苄基碳酸酯	Msz-Oar
	2,4-二甲基戊-3-基碳酸酯	Doc-Oar
	2,2,2-三氯乙基碳酸芳基酯	
	芳基乙烯基碳酸酯	

	碳酸芳基苄酯	
	氨基甲酸芳基酯	
	二甲基氧磷基	Dmp-OAr
	二甲基硫磷基	Mpt-OAr
5	二苯基硫磷基	Dpt-Oar
	甲磺酸芳基酯	
	甲苯磺酸芳基酯	
	2-甲酰基苯磺酸芳基酯	
10	-NH ₂ 基团的保护	
	氨基甲酸酯	缩写
	甲基	
	乙基	
	9-苄基甲基	Fmoc
15	9-(2-硫代)苄基甲基	
	9-(2,7-二溴代)苄基甲基	
	17-四苯并[a,c,g,i]苄基甲基	Tbfmoc
	2-氯-3-茛基甲基	Climoc
	苯并[f]茛-3-基甲基	Bimoc
20	2,7-二-叔丁基[9-(10,10-二氧代-10,10,10-四氢硫代咕吨基)]甲基	DBD-Tmoc
	2,2,2-三氯乙基	Troc
	2-三甲基甲硅烷基乙基	Teoc
	2-苄乙基	hZ
25	1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基	Adpoc
	2-氯乙基	
	1,1-二甲基-2-氯乙基	
	1,1-二甲基-2-溴乙基	

	1,1-二甲基-2,2-二溴乙基	DB-t-BOC
	1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基	TCBOC
	1-甲基-1-(4-联苯基)乙基	Bpoc
	1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-1-甲基乙基	t-Burmeoc
5	2-(2'-和 4'-吡啶基)乙基	Pyoc
	2,2-双(4'-硝基苯基)乙基	Bnpeoc
	n-(2-新戊酰氨基)-1,1-二甲基乙基	
	2-[(2-硝基苯基)二硫代]-1-苯乙基	NpSSPeoc
	2-(n,n-二环己基甲酰胺基)乙基	
10	叔丁基	BOC
	1-金刚烷基	1-Adoc
	2-金刚烷基	2-Adoc
	乙烯基	Voc
	烯丙基	Aloc 或 Alloc
15	1-异丙基烯丙基	Ipaoc
	肉桂基	Coc
	4-硝基肉桂基	Noc
	3-(3'-吡啶基)丙-2-烯基	Paloc
	8-喹啉基	
20	n-羟基哌啶基	
	烷基二硫代	
	苄基	Cbz 或 Z
	对-甲氧基苄基	Moz
	对-硝基苄基	PNZ
25	对-溴苄基	
	对-氯苄基	
	2,4-二氯苄基	
	4-甲基亚磺酰基苄基	MsZ

	9-蒎基甲基	
	二苯基甲基	
	吩噻嗪基-(10)-羰基	
	n'-对-甲苯磺酰基氨基羰基	
5	n'-苯基氨基硫代羰基	
	酰胺	
	甲酰胺	
	乙酰胺	
10	氯乙酰胺	
	三氟乙酰胺	TFA
	苯基乙酰胺	
	3-苯基丙酰胺	
	戊-4-烯酰胺	
15	吡啶酰胺	
	3-吡啶基甲酰胺	
	苯甲酰胺	
	对-苯基苯甲酰胺	
	n-苯邻二甲酰亚胺	
20	n-四氯苯邻二甲酰亚胺	TCP
	4-硝基-n-苯邻二甲酰亚胺	
	n-二硫代琥珀酰亚胺	Dts
	n-2,3-二苯基马来酰亚胺	
	n-2,5-二甲基吡咯	
25	n-2,5-双(三异丙基甲硅烷氧基)吡咯	BIPSOP
	n-1,1,4,4-四甲基二硅氮杂环戊烷加合物 (disiliazacyclopentane adduct)	STABASE
	1,1,3,3-四甲基-1,3-二硅杂异二氢吡啶	BSB

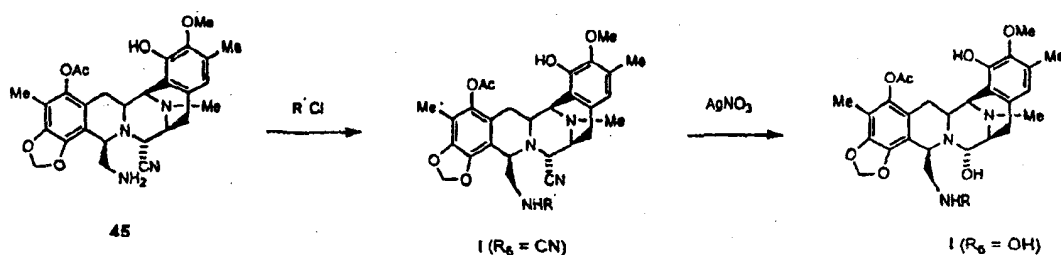
	特殊的-NH 保护基团	
	n-甲基胺	
	n-叔丁基胺	
	n-烯丙基胺	
5	n-[2-三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺	SEM
	n-3-乙酰氧基丙基胺	
	n-氰基甲基胺	
	n-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺	
	n-2,4-二甲氧基苄基胺	Dmb
10	2-氮杂降冰片烯	
	n-2,4-二硝基苄基胺	
	n-苄基胺	Bn
	n-4-甲氧基苄基胺	MPM
	n-2,4-二甲氧基苄基胺	DMPM
15	n-2-羟基苄基胺	Hbn
	n-(二苄基甲基)氨基	DPM
	n-双(4-甲氧基苄基)甲基胺	
	n-5-二苯并环庚基胺	DBS
	n-三苄基甲基胺	Tr
20	n-[(4-甲氧基苄基)二苄基甲基]氨基	MMTr
	n-9-苄基芴基胺(flurenyl)	Pf
	n-二茂铁基甲基胺	Fcm
	n-2-吡啶甲基胺 n'-氧化物	
	n-1,1-二甲硫基亚甲基胺	
25	n-亚苄基胺(benzylideneamine)	
	n-对-甲氧基亚苄基胺	
	n-二苄基亚甲基胺	
	n-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺	

	n-硝基胺	
	n-亚硝基胺	
	二苯基磷酰胺(-phosphinamide)	Dpp
	二甲硫基磷酰胺	Mpt
5	二苯硫基磷酰胺	Ppt
	二苄基氨基磷酸酯	
	2-硝基苯基亚磺酰胺	Nps
	n-1-(2,2,2-三氟-1,1-二苯基)乙基亚磺酰胺	TDE
	3-硝基-2-吡啶亚磺酰胺	Npys
10	对-甲苯氨磺酰	Ts
	苯基氨磺酰	

本发明优选方法的实例将首先考虑有关的起始化合物 45、43 和 25。应该理解特定的取代基，特别是在 C-5 和 C-18 位的取代基可按照本公开的原则而变化。

生产式 I、II 和 III 化合物的优选方法在下述反应流程中用典型取代基团的实例介绍。

流程 I



20

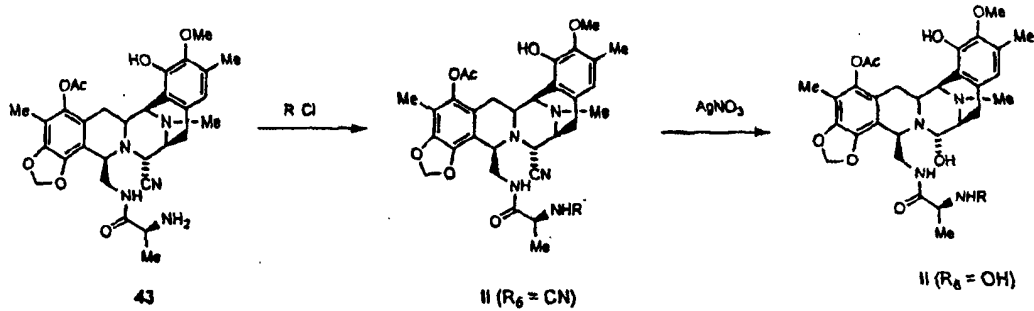
如流程 I 中所示，由化合物 45 生产本发明的优选化合物(I)(其中 R₁=OH, X₂=OAc 及 R₆=CN 或 OH)的第一步是高得率地将氨基转化为酰胺基。

在氨基酰化后，第二步是通过与 AcCN/H₂O 中的硝酸银反应，将 CN 基团转化为 OH 基团。

25

以下描述由化合物 17 起始制备本发明通式 I 的其他化合物(流程 4):

流程 2



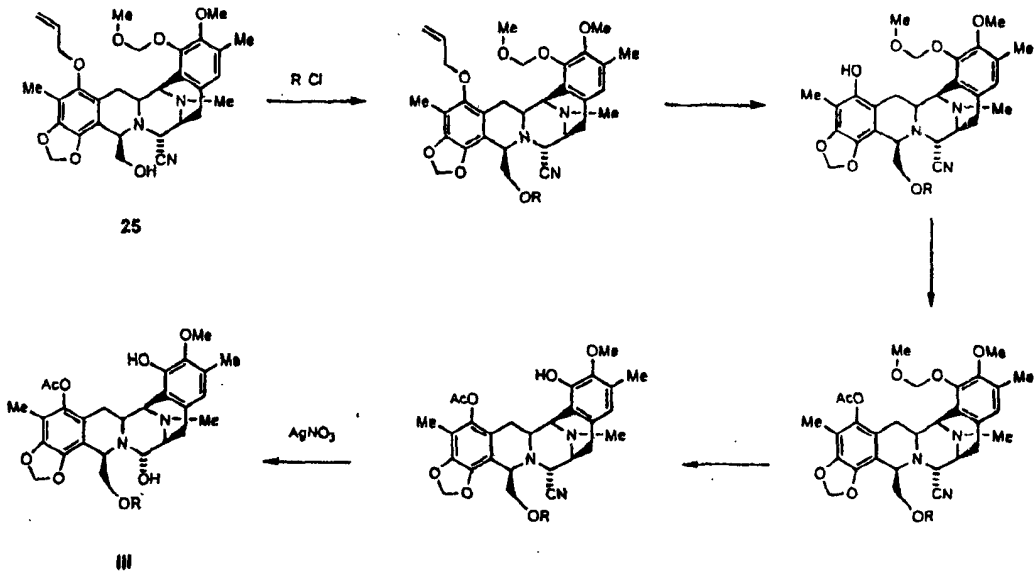
5

如流程 2 中所示, 采用下述顺序可以由化合物 43 得到另一组重要的具有式 II 的衍生物(其中 $R_1=OH$, $X_2=OAc$ 及 $R_6=CN$ 或 OH)。氨基经酰化得到相应的酰胺, 并通过与 $AcCN/H_2O$ 中的硝酸银反应, 将 CN 基团转化为 OH 基团。

10

以下描述由化合物 17 起始制备本发明的通式 II 的其他化合物(流程 4):

流程 3

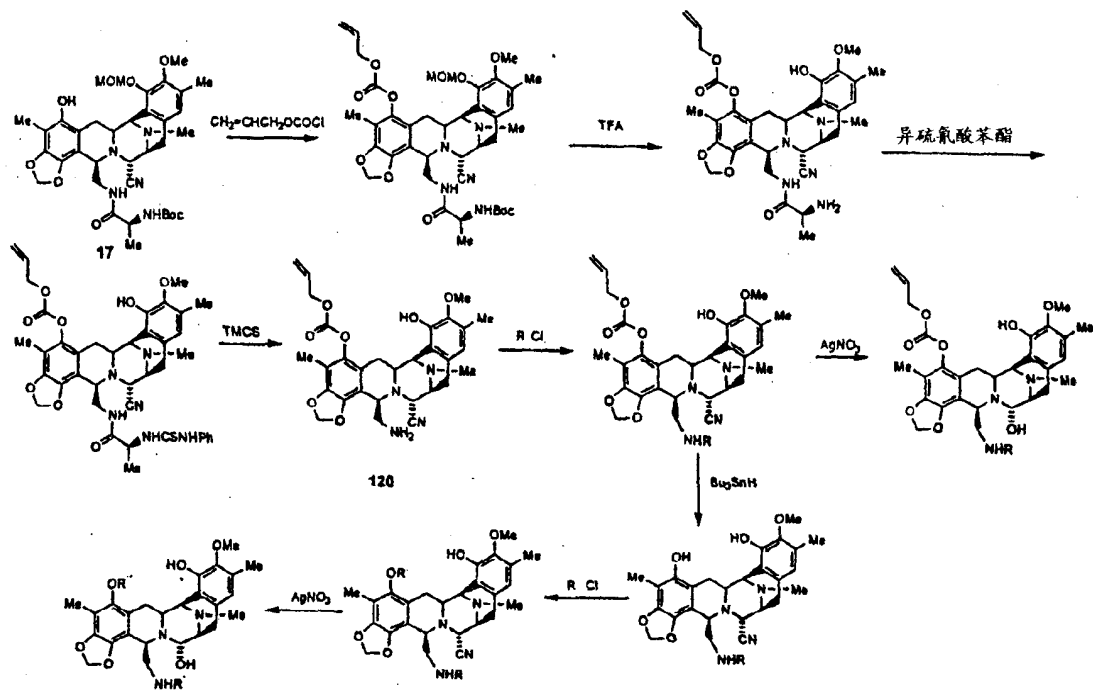


制备式 III 化合物的优选方法是通过对 OH 基团的酰化将化合物 25 转化为相应的酯衍生物，使酚基团脱保护，接着经酰化及使 MOM 基团脱保护得到相应的酯，然后通过 AcCN/H₂O 中的硝酸银反应，将 CN 基团转化为 OH 基团，得到式 III 化合物(其中 R₁=OH, X₂=OAc 及 R₆=CN 或 OH)。

5

由化合物 17，经在流程 4 中描述的胺中间体 120，可以制备本发明的通式 I 和 II 的其他化合物。

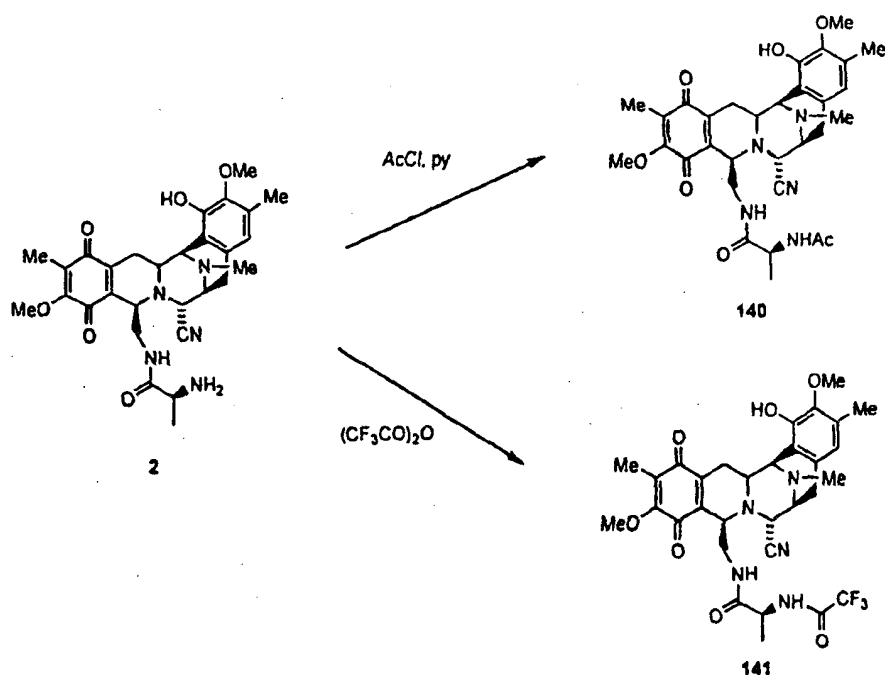
流程 4



10

如在实施例(流程 5)中详细描述，下述另外的本发明化合物(包括实施例 140 和 141)已由氰基番红菌素 B(2)制得。

流程 5

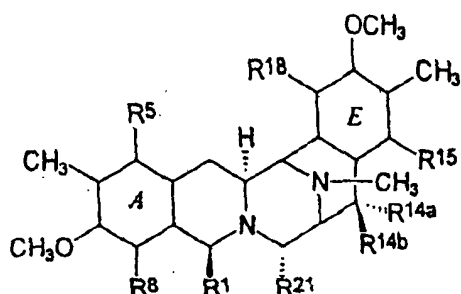


如专业技术人员所容易理解的，在此介绍的反应流程可以以不同的方式修改和/或合并，因此所产生的化合物将被认作是本发明的部分。特别是，所述起始原料和/或试剂及反应可以变化以适应在式 I、II 和 III 中的取代基团的其他组合。

在相关的方面，本发明涉及已知化合物，番红菌素 B，也称作酰胺在半合成的合成中的用途。

更通常地，本发明涉及由天然双(四氢异喹啉)生物碱起始生成海鞘素或者其他四氢异喹啉酚化合物中间体、衍生物及相关结构化合物的半合成方法。用于半合成方法的合适起始原料包括可得自不同液体培养基培养的各种番红霉素及番红菌素类抗生素以及得自海洋海绵动物的各种砵海绵霉素和铈海绵霉素化合物。

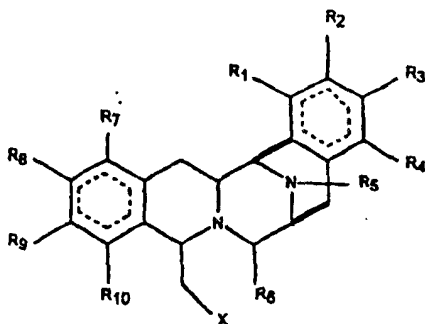
起始化合物的通式(XV)如下:



其中:

- 5 R^1 是酰胺基亚甲基基团如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CR}^{25a} \text{R}^{25b} \text{R}^{25c}$, 其中 R^{25a} 和 R^{25b} 形成酮基或者一个是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{OCOCH}_3$ 而另一个是 $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OCOCH}_3$, 条件是当 R^{25a} 是 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 时, 则 R^{25b} 不是 $-\text{OH}$, 及 R^{25c} 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 或者 R^1 是酰氧基亚甲基基团如 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}$, 其中 R 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_3$;
- 10 R^5 和 R^8 独立选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OCOCH}_2\text{OH}$, 或者 R^5 和 R^8 都是酮基以及环 A 是对-苯并醌环;
- R^{14a} 和 R^{14b} 都是 $-\text{H}$ 或一个是 $-\text{H}$ 而另一个是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 或者 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基;
- R^{15} 和 R^{18} 独立选自 $-\text{H}$ 或 $-\text{OH}$, 或者 R^5 和 R^8 都是酮基以及环 A 是对-苯并醌环; 和
- 15 R^{21} 是 $-\text{OH}$ 或 $-\text{CN}$ 。

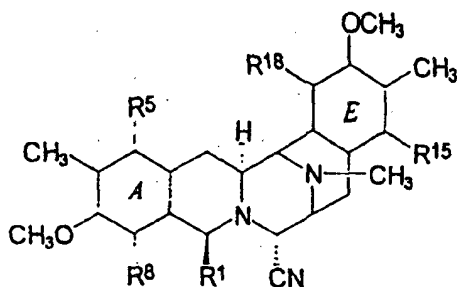
此类化合物更常规的通式提供如下:



其中, 由 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 定义的取代基分别独立选自 H、OH、 OCH_3 、CN、=O、 CH_3 ; 其中 X 是包含在所述天然产物中的不同酰胺或酯官能团; 其中每个点划线的环表示一个、两个或三个任意的双键。

5 因此, 根据本发明, 我们现在提供用于生产包括中间体 11 的中间体的半合成路径和因此用于生产海鞘素化合物以及 phthalascidin 和另外的化合物的半合成路径。本发明的半合成路径各自包含许多达到所需化合物的转化步骤。各步骤本身即是按照本发明的方法。本发明不限于所举例的路径, 在适宜时, 例如通过改变转化步骤的顺序, 可以提供其他的路径。

特别是, 本发明涉及提供通式(XVI)的 21-氰基起始原料:



其中 R^1 、 R^5 、 R^8 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{15} 和 R^{18} 如本文所定义。

15 其他在 21 位带有不同取代基的式(XVI)化合物也可作为可能的起始原料。一般来说, 经式(XV)化合物的 21-羟基的亲核置换能够生成任一衍生物, 其中 R^{21} 是一与所选化合物顺位的(cis a candidate)羟基。合适的 21-取代基的实例包括但不限于:

巯基基团;

20 烷巯基基团(具有 1 到 6 个碳原子的烷基基团);

芳巯基基团(具有 6 到 10 个碳原子并且是未取代的或由 1 到 5 个取代基取代的芳基基团, 所述取代基选自例如具有 1 到 6 个碳原子的烷基基团、具有 1 到 6 个碳原子的烷氧基基团、卤原子、巯基

基团及硝基基团);

氨基基团;

一或二烷基氨基(所述烷基或每个烷基具有 1 到 6 个碳原子);

5 一或二芳基氨基基团(所述芳基或每个芳基如上述涉及芳硫基基团的定义);

式-C(R^a)(R^b)-C(=O)R^c 的 α -羰基烷基基团, 其中

R^a 和 R^b 选自氢原子、具有从 1 到 20 个碳原子的烷基基团、芳基基团(如上述涉及芳硫基基团的定义)和芳烷基基团(其中具有 1 到 4 个碳原子的烷基基团由如上述涉及芳硫基基团的定义的芳基基团取代), 前提是 R^a 和 R^b 之一是氢原子;

10 R^c 选自氢原子、具有从 1 到 20 个碳原子的烷基基团、芳基基团(如上述涉及芳硫基基团的定义)、芳烷基基团(其中具有 1 到 4 个碳原子的烷基基团由如上述涉及芳硫基基团的定义的芳基基团取代)、具有 1 到 6 个碳原子的烷氧基基团、氨基基团或者如上定义的一或二烷基氨基基团。

15 这样, 在更常规的方面, 本发明涉及其中第一步是用一种亲核试剂生成 21-衍生物的方法。我们把这种化合物称作 21-Nuc 化合物。

20 21-氰基的存在对于一些终产物, 尤其是海鞘素 770 和 phthalascidin 是必需的, 而对于其他终产物, 21-氰基起着可易于转化成另一取代基如海鞘素 743 的 21-羟基或 21-羟基 phthalascidin 的保护基的作用。使用 21-氰基化合物作为起始原料有效地稳定了后续的合成步骤过程中产生的分子, 直至它任选被除去。其他 21-Nuc 化合物可以提供此种益处及其他益处。

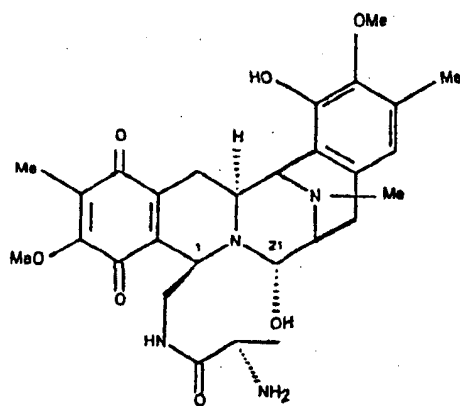
25 在一个重要的方面, 本发明包括通式(XVI)的 21-氰基化合物在制备双-或三-(四氢异喹啉酚)化合物中的用途。可以制备的产物包括诸如中间体 11, 及海鞘素, 以及新的和已知的相关结构的化合物。

优选的起始原料包括式(XV)或(XVI)化合物, 其中 R^{14a} 和 R^{14b} 均为氢。优选的起始原料也包括式(XV)或(XVI)化合物, 其中 R¹⁵ 为氢。

而且, 优选的起始原料还包括式(XV)或(XVI)化合物, 其中环E是一酚环。优选的起始原料还包括式(XV)或(XVI)化合物, 其中 R^5 、 R^8 、 R^{15} 和 R^{18} 中的至少一个, 最好至少两个或三个不为氢。

5 本发明合适的起始原料的实例包括番红霉素 A、番红霉素 B、番红霉素 C、番红霉素 G、番红霉素 H、番红霉素 S、番红霉素 Y_3 、番红霉素 Y_{d1} 、番红霉素 A_{d1} 、番红霉素 Y_{d2} 、番红霉素 AH_2 、番红霉素 AH_2Ac 、番红霉素 AH_1 、番红霉素 AH_1Ac 、番红霉素 AR_3 、砒海绵霉素 A、砒海绵霉素 B、砒海绵霉素 C、砒海绵霉素 D、砒海绵霉素 E、砒海绵霉素 F、铈海绵霉素、番红霉素 D、番红霉素 F、番红霉素 Mx-1、番红霉素 Mx-2、番红菌素 A、番红菌素 B 和番红霉素 R。对于基团 R^{21} , 优选起始原料在 21 位置具有氰基。

10 在一个特别优选的方面, 本发明包括一个半合成方法, 其中对番红菌素 B 使用转化的步骤:



15

番红菌素 B

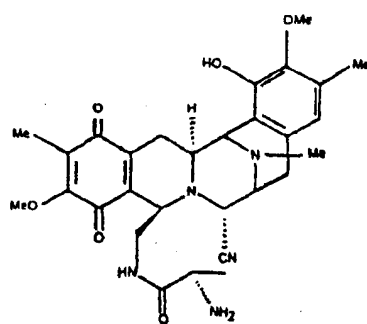
番红菌素 B 有一个与海鞘素密切相关的环系。该化合物具有相同的五环结构及在右旋芳环, 环 E 上具有相同的取代形式。番红菌素 B 对于一些在 ET-743 的全合成的合成中间体, 特别是中间体 11 也有非常密切的相似性。使用已完好建立的方法可将此种中间体转化

20 化成 ET-743。因此番红菌素 B 向中间体 11 的合成转化将提供一种得到 ET-743 的半合成方法。

因此, 我们提供由这种化合物番红菌素 B 制得的中间体 11, 以

及由中间体 11 衍生的化合物，特别是海鞘素化合物。我们进一步提供由番红菌素 B 制得的 phthalascidin。本发明也涉及番红菌素 B 在生产中间体 11、海鞘素化合物和本发明的其他中间体中的用途。本发明也涉及本文中描述的衍生自其他提及的起始原料的化合物以及那些化合物在此类化合物的生产中的用途。

本发明更优选的起始原料具有 21-氰基基团。目前本发明最优选的化合物是式 2 化合物。该化合物直接得自番红菌素 B 并被认为是半合成方法的关键中间体。



化合物 2

在相关的方面，我们提供经荧光假单胞菌的(*Pseudomonas fluorescens*)番红菌素 B-产生株发酵，并用氰化物离子处理液体培养基得到的氰基番红菌素 B。优选的荧光假单胞菌株是 A2-2 菌株, FERM BP-14，在 EP 055299 的方法中使用了该菌株。氰化物离子的合适来源是氰化钾。在通常处理中，过滤所述液体培养基并加入过量的氰化物离子。在搅拌适当时间，如搅拌 1 小时后，pH 呈碱性，如 pH 9.5，接着从有机提取物得到粗提物，它可经进一步纯化得到氰基番红菌素 B。

番红菌素 B 包括一个丙氨酰基侧链。在本发明的一个方面，我们已经发现使用 Boc 基团保护自由氨基可以得到极大益处。

通常，将所述 21-氰基起始化合物转化为本发明的海鞘素类似物可以按照我们的同时待审的 PCT 专利申请(代理人登记号 wpp83894)的方法进行，所述申请也要求作为 2000 年 11 月 23 日公开的 WO 0069862 的 PCT 申请的优先权，该方法涉及半合成方法及新的化合

物。我们通过引用在同时待审的 PCT 专利申请(代理人登记号 wpp83894)中公开的而未出现在本发明说明书中的内容而结合在本文中。

本发明的类似物的典型半合成包括:

- 5
- a) 如果需要, 将环 E 的醌体系转化成酚体系;
 - b) 如果需要, 将环 A 的醌体系转化成酚体系;
 - c) 将环 A 的酚体系转化成亚甲基二氧基苯酚环; 及
 - d) 适当衍生化, 如酰化。

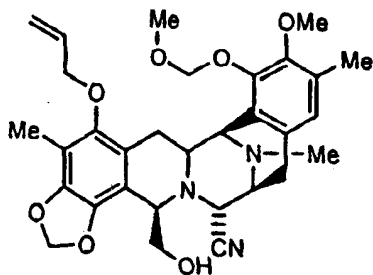
10 步骤(a), 如果需要, 将环 E 的醌体系转化成酚体系, 可以通过常规的还原方法实现。尽管可以使用其他的还原体系, 合适的试剂体系是氢与钨-碳催化剂。

步骤(b), 如果需要, 类似于步骤(a), 将环 A 的醌体系转化成酚体系, 不需要更详细叙述。

15 步骤(c), 将环 A 的酚体系转化成亚甲基二氧基苯酚环, 可以通过几种方法实现, 很可能包括步骤(b)。例如, 可以将醌环 A 在 7-位的甲氧基取代基脱甲基, 并还原成二氢醌, 接着用合适的亲电试剂诸如 CH_2Br_2 、 BrCH_2Cl , 或类似的二价试剂捕捉直接生成亚甲基二氧基环系; 或者使用诸如可生成取代的亚甲基二氧基环系的硫代羰基二咪唑的二价试剂捕捉, 将该环系转化成所需的环。

20 在步骤(d)中的衍生化可以包括例如将基团 $\text{R}^a\text{-CO-}$ 酰化以及将 12-NCH_3 基团转化成 12-NH 或 $12\text{-NCH}_2\text{CH}_3$ 。使用已有方法的此类转化可以在其他步骤之前或之后进行。

通过图示方法，目前易于用更短及更直接的方法将氰基番红菌素 B 转化制成新的类似物。可以将氰基番红菌素 B 转化成中间体 **25**；



INT-25

5 及可以从此衍生物引入本发明的其它类似物。

本发明的一种方法是经一系列反应将氰基番红菌素 B 转化成中间体 **25**，所述的系列反应主要包括(1)去除位于环 A 上的甲氧基，(2)还原环 A 及用一釜法生成亚甲基二氧基团，(3)氢解碳 1 上的酰胺基官能团，(4)转化所得的胺基基团成为羟基。

10 **2-氰基化合物转化成中间体 25** 通常包括下述步骤(见流程 II)：
 通过使 **2** 与叔丁氧羰基酸酐反应生成式 **14** 保护的化合物；
 通过在乙腈中的溴甲基甲基醚与二异丙基乙胺反应将 **14** 转变为式 **15** 的二-保护的化合物；
 通过与氢氧化钠的甲醇溶液反应选择性地消除 **15** 中醌系统的甲氧基，得到式 **16** 化合物；

15 接着通过采用下面的优选程序将 **16** 转化为式 **18** 的亚甲基-二氧基化合物：(1)在氢气压下用 10%Pd/C 还原 **16** 化合物的醌基；(2)通过与溴代氯甲烷和碳酸铯在氢气压下反应使氢醌中间体转化成式 **17** 的亚甲基二氧基化合物；(3) 通过将自由羟基保护为 OCH₂R 基团，将 **17**
 20 转变成式 **18** 化合物。此反应使用 BrCH₂R 和碳酸铯进行，其中 R 可以是芳基、CH=CH₂、OR' 等；

通过与 HCl 的二氧六环的溶液反应消除 **18** 的叔丁氧基羰基和甲氧基甲基保护基得到式 **19** 化合物。该反应通过使 **18** 与三氟乙酸在二氯

甲烷中的溶液混合也可以完成;

通过 **19** 与异硫氰酸苯酯反应生成式 **20** 的硫脲化合物;

通过与 HCl 的二氧六环的溶液反应将式 **20** 化合物转变为式 **21** 的胺化合物;

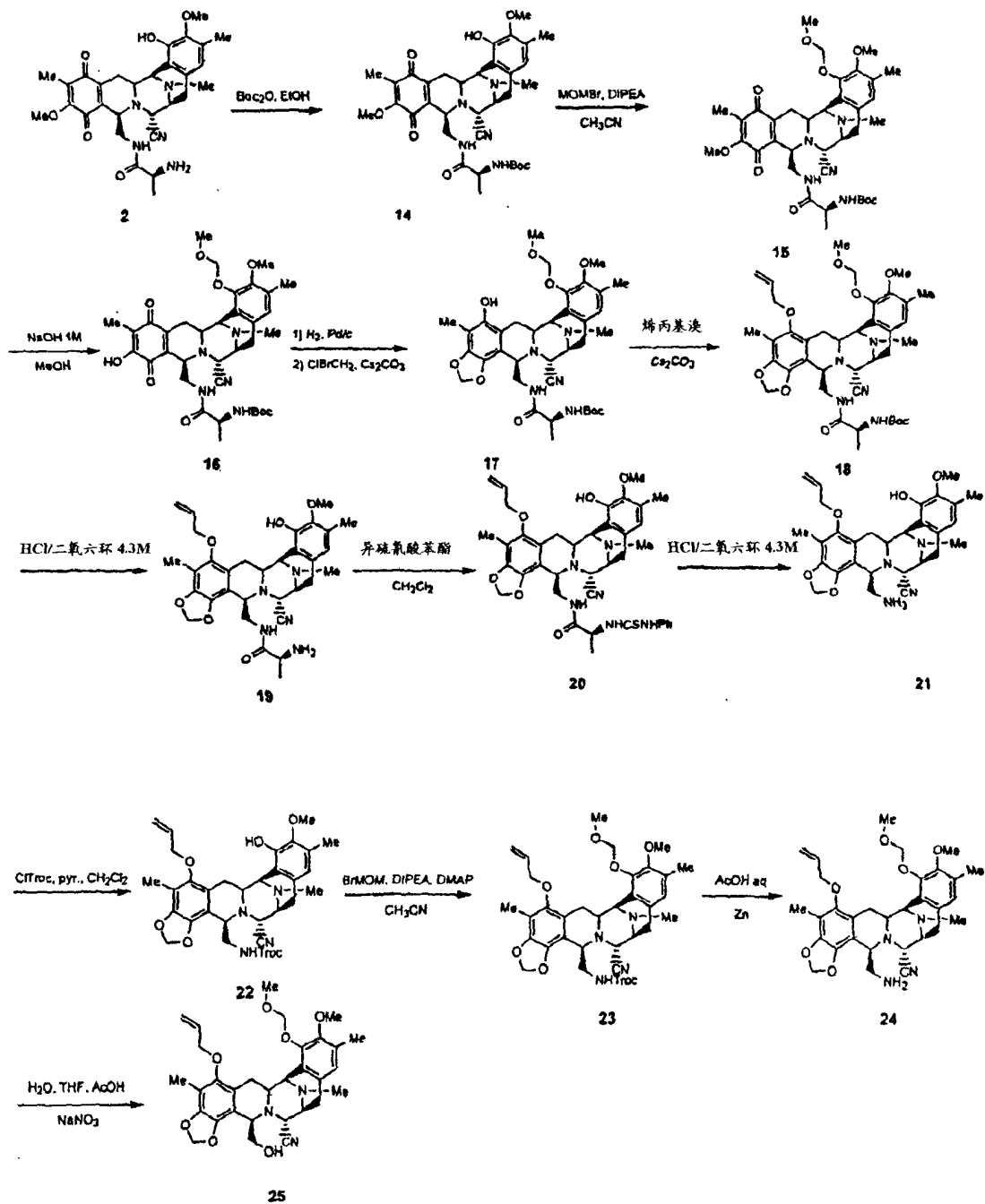
5 通过与氯甲酸三氯乙基酯和吡啶反应将式 **21** 化合物转变为 N-Troc 衍生物 **22**;

通过 **22** 与溴甲基甲基醚和二异丙基乙胺反应生成式 **23** 的保护的羟基化合物;

通过与乙酸和锌反应将式 **23** 化合物转变为 N-H 衍生物 **24**;

10 通过与在乙酸中的亚硝酸钠反应将式 **24** 化合物转变为式 **25** 的羟基化合物。或者, 可以使用在乙酸和乙腈混合物中氮的四氧化物, 接着用氢氧化钠处理。也可以在乙酸酐-乙酸混合物中使用亚硝酸钠, 然后用氢氧化钠处理。

流程 II



5

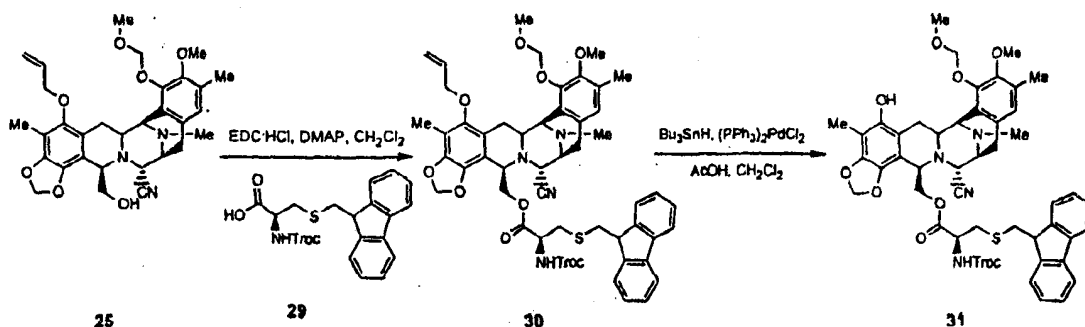
然后如流程 III 中所示, 可容易地将中间体 **25** 化合物转化成本发明的其他类似物, 所述转化过程通常包括下述步骤:

通过用 (S)-N-2,2,2-三氯乙氧羰基-S-(9H-苈-9 基甲基)半胱氨酸

29 保护伯羟基官能团将式 24 化合物转变为衍生物 30;

经用氯化三丁基锡和二氯化钨-双(三苯基膦)裂解烯丙基将式 30 保护的化合物转变为酚衍生物 31;

5 经在低温下用苯亚硒酸酐氧化将式 31 酚化合物转变为式 32 化合物;



可以方便地修饰上述转化中间体 25 的路径以生成其他衍生物。

更详细的讲, 由 21-氰基化合物起始向本发明相关化合物诸如式 (XX) 的转变通常包括下述步骤:

- 10 a) 如果需要, 将环 E 的醌体系转变成酚体系;
- b) 在 A 环的 5-位生成 $-R^5$ 基团;
- c) 在 B 环的 1-位生成 R^1 基团; 及
- d) 如果需要, 将环 A 的醌体系转变成酚体系;
- e) 将环 A 的醌体系转变成亚甲基二氧基酚环体系。

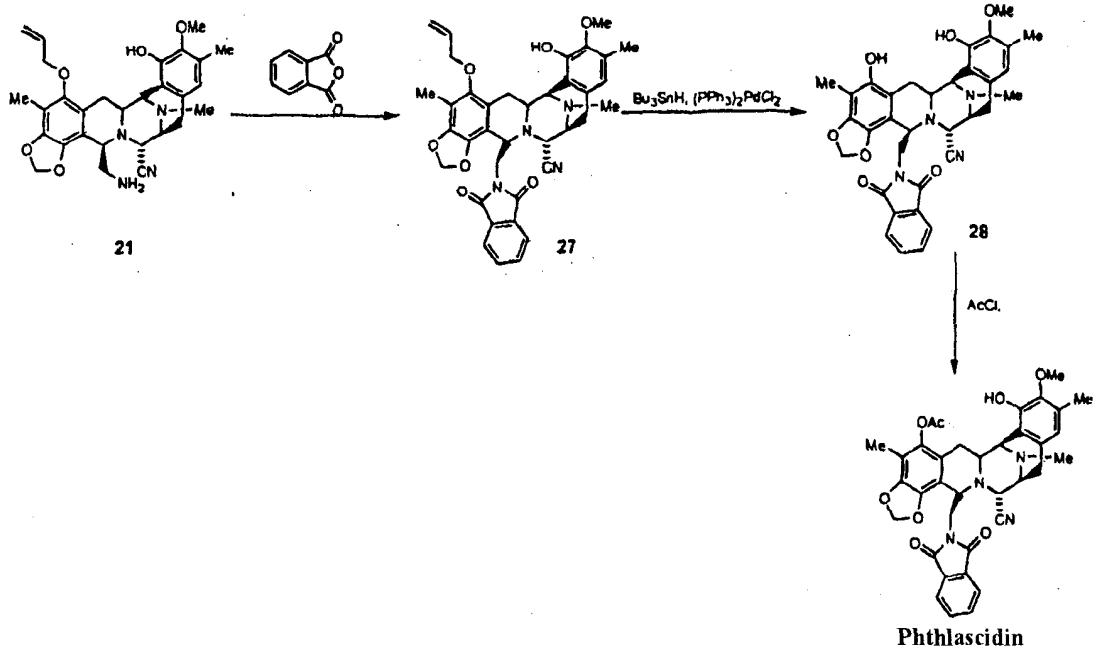
15 这些步骤具有许多与先前已给步骤的相似性。步骤(c)典型包括在 1-位生成 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 基团并将之酰化。

phthalascidin 可以用在将氰基番红菌素 B 转化成中间体 25 中描述的中间体来制备。例如, 中间体 21 和 17 是制备 phthalascidin 和本发明的其他类似物的合适起始物质。

20 如流程 V 所示, 由中间体 21 起始生成 phthalascidin 的合成的方法包括下述连续步骤:
通过在二氯甲烷和羰基二咪唑中与邻苯二甲酸酐反应将 21 转变为式 27 化合物。

通过与氯化三丁基锡和二氯代钯-双(三苯基膦)或碱介质反应,接着与乙酰氯反应将 **27** 转化为 phthalascidin。

流程 V



5

如流程 VI 所示,由中间体 **17** 起始生成 phthalascidin 的合成方法包括下述连续步骤:

通过用乙酰氯和吡啶对式 **17** 化合物的羟基乙酰化得到式 **42** 化合物的乙酰化中间体。

10 通过 **42** 与在二氧六环中的 HCl 溶液反应除去 **42** 的叔-丁氧羰基和甲氧基甲基保护基,得到式 **43** 化合物。也可通过使 **42** 与二氯甲烷中的三氟乙酸溶液混合来完成该反应。

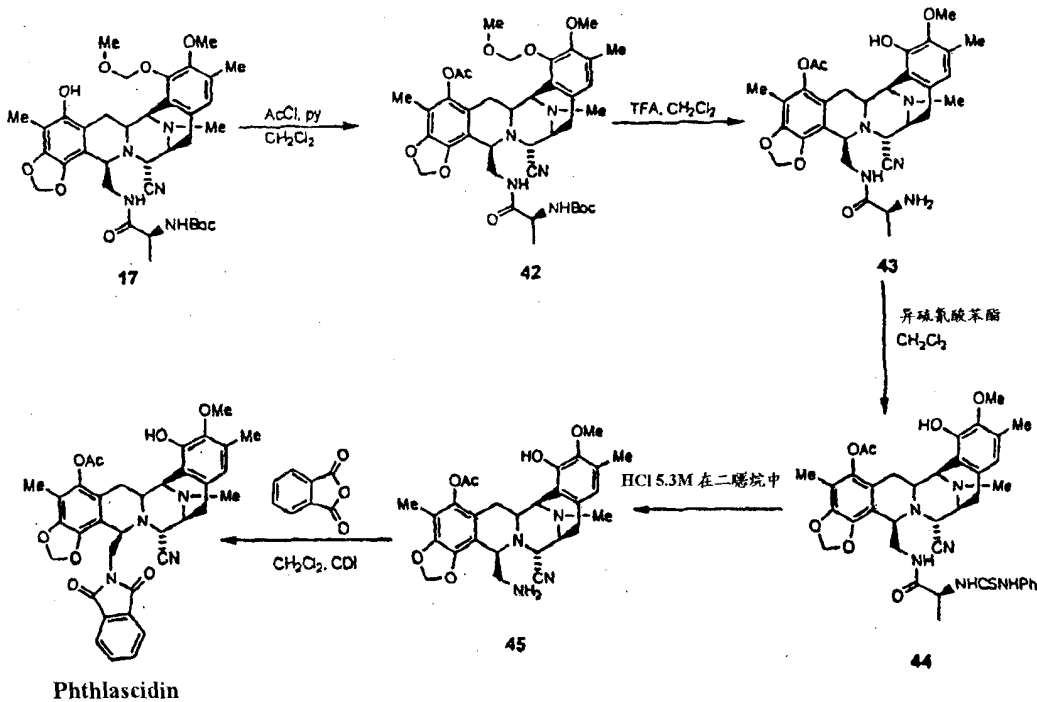
通过 **43** 与异硫氰酸苯酯反应生成式 **44** 的硫脲化合物。

15 通过与二氧六环的氯化氢溶液反应将式 **44** 化合物转化为式 **45** 的胺化合物。

通过在二氯甲烷和羰基二咪唑中与邻苯二甲酸酐反应将 **45** 转化为 phthalascidin。

其他类似物可以经类似方法由例如 **43** 或 **45** 制备。

流程 VI



将 21-氰基化合物转变为中间体 11 或式(XXI)的相关中间体通常
5 包括下述步骤:

- a) 如果需要, 将环 E 的酰体系转变成酚体系;
- b) 在 E 环的 18-位形成-OProt¹ 基团;
- c) 在 B 环的 1-位形成-CH₂-OProt² 基团; 及
- d) 如果需要, 将环 A 的酰体系转变成酚体系;
- 10 e) 将环 A 的酚体系转变成亚甲基二氧基酚环。

无须特殊说明, 步骤(b), 在 E 环的 18-位形成-OProt¹ 基团, 是
对于酚基团的典型保护反应。根据保护基团的性质选择合适的条件。
其他步骤类似其他的反应。

15 步骤(b), 在 B 环的 1-位形成-CH₂-OProt² 基团, 通常是通过在 1-
位形成-CH₂NH₂ 基团并接着将胺官能团转化成羟基官能团并加以保护
而完成。因此当所述起始原料的 R¹ 基团是-CH₂NH-CO-CR^{25a}R^{25b}R^{25c}
时, 则可除去 N-酰基基团。当起始原料的 R¹ 基团是-CH₂-O-CO-R 时,

则其中取代基 R¹ 相同的海鞘素产物无需任何变化。对于其他产物，需除去 O-酰基基团。多种方法可以用于进行此种脱酰作用。在一种变化中，所述脱酰作用和转化成羟基官能团可一步完成。此后，可以将该羟基酰化或者另外转化得到适当的 R¹ 基团。

- 5 美国专利号 5721362 描述通过一个长且多步骤的合成方法制备 ET-743 的合成方法。该合成的中间体之一是中间体 11。使用氰基番红菌素 B 作为起始原料能够得到中间体 11，同时提供更短的路径制备此种化合物并因而改进制备 ET-743 的方法。

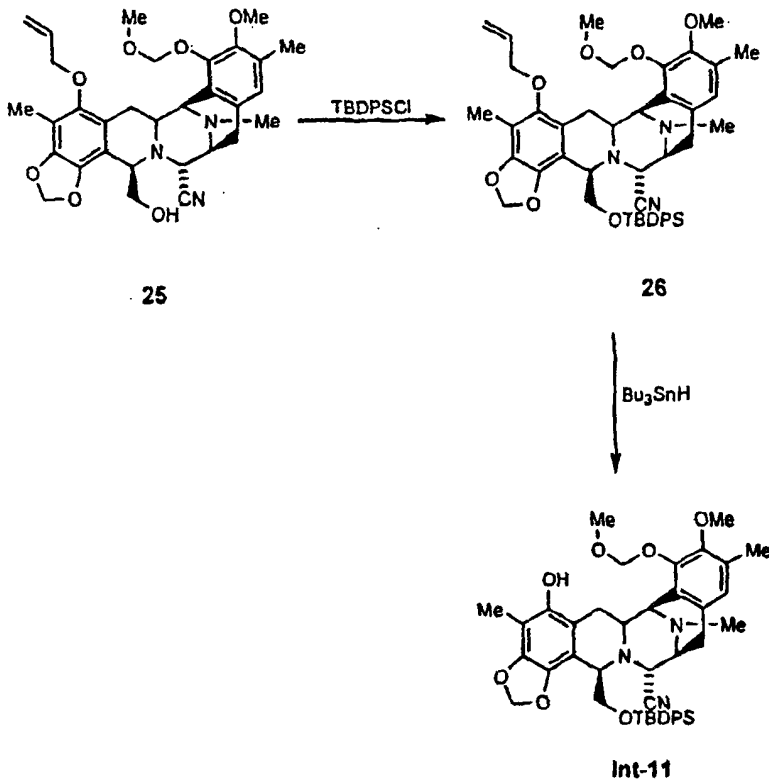
10 经上述方法可以将氰基番红菌素 B 转化成中间体 25。使用下述见于流程 VII 的步骤可以由中间体 25 得到中间体 11。

在碱存在下，通过使 25 与叔-丁基二苯基甲硅烷基氯反应生成式 26 的保护的羟基化合物；

最后用氢化三丁基锡和二氯化钨-双(三苯基膦)分解 26 的烯丙基基团，导致生成中间体 11。

15

流程 VII



- 本发明将番红菌素 B 转化为中间体 11 的合成方法的一个实施方案
- 5 案是修改和扩展流程 VIII 并包括以下的系列步骤：
- 通过与 KCN 在酸性介质中反应由 CN 选择性替换 OH，将番红菌素 B 化合物立体选择性地转化为式 2 化合物；
- 通过式 2 化合物与异氰酸苯酯反应生成式 3 硫脲化合物；
- 通过经在酸性介质中水解，接着加入乙酸酐将式 3 的硫脲化合物转
- 10 化成式 5 的乙酰胺；经在酸介质中用碳酸氢钠猝灭所述水解，可以分离式 4 的中间体胺化合物，但该中间体是高度不稳定的，并迅速转化成称作化合物 6 的五元环亚胺；
- 经与溴代甲基甲基醚和二异丙基乙胺在二氯甲烷中反应生成保护的式 7 化合物；
- 15 经与氢氧化钠的甲醇溶液反应，对式 7 化合物的酰体系的甲氧基选

择性脱去甲基成为式 **8** 化合物;

经优选的下述顺序将式 **8** 化合物转化为式 **9** 亚甲基二氧基化合物: (1) 在氢气压下用 10% Pd/C 还原化合物 **8** 的醌基团; (2) 在氢气压下与溴代氯甲烷和碳酸铯反应将所述氢醌中间体转化成式 **9** 的亚甲基二氧基化合物; (3) 经与 BrCH_2R 和碳酸铯反应将自由羟基保护为 OCH_2R 基团, 使式 **9** 化合物转化成式 **10** 化合物, 其中 R 可以是芳基、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 OR' 等;

通过与氮的四氧化物在乙酸和乙酸的乙酸乙酯(乙酸酐)的混合物中反应, 接着用氢氧化钠处理将式 **10** 化合物的乙酰胺基团转化为相应的式 **11** 的羟基; 或者可以使用亚硝酸钠在乙酸酐乙酸的混合物中反应, 接着用氢氧化钠处理; 或者经与胍反应或者与 Boc_2O 、DMAP 反应, 接着经胍处理可以将式 **10** 化合物的乙酰胺基转化成伯胺基团; 可以将此伯胺转化成相应的羟基(式 **11** 化合物), 即通过用苯磺酸 4-甲酰基-1-甲基吡啶鎓或其他吡啶鎓离子将该伯胺经氧化转化为相应的醛, 接着经 DBU 或其他碱处理并进一步水解, 并接着用氢化锂铝或其他还原剂将该醛还原为相应的羟基;

通过与叔-丁基二苯基甲硅烷基氯和二甲基氨基吡啶在二氯甲烷中反应生成式 **26** 的保护的化合物(流程 VII);

经在还原性条件或酸性条件下反应的 OCH_2R 保护基团的脱保护, 将式 **26** 的甲硅烷基化化合物转化成为中间体 **11**。典型的方法是在氢气氛下使用钨黑, 或 TFA 水溶液或者氯化三丁基锡和二氯双(三苯基膦钨)。

在另外的优选的修饰方案中, 使用扩展的流程 II 的方法可以将式 **2** 氧基化合物转化为中间体 **11**, 该方法包括进一步的步骤:

通过 **25** 与叔-丁基二苯基甲硅烷基氯在碱存在下反应生成式 **26** 的保护的羟基化合物;

最后用氯化三丁基锡和二氯化钨-双(三苯基膦)分解 **26** 上的烯丙基基团导致生成中间体 **11**。

因此，经这些或其他路径，有可能将氰基番红菌素 B 转化成许多具有强效抗肿瘤治疗活性的中间体和衍生物。这些中间体可以由已经介绍的化合物起始制备或者使用其它的路径制备。

文中介绍的中间体包括化合物 47，以及许多使用化合物 45 或 43 5 制备的酰胺衍生物。

通过式 2 化合物与异氰酸苯酯反应生成式 3 硫脲化合物；

通过经在酸性介质中水解，接着加入乙酸酐将式 3 的硫脲化合物转
化成式 5 的乙酰胺；经在酸介质中用碳酸氢钠猝灭所述水解，可以
10 分离式 4 的中间体胺化合物，但该中间体是高度不稳定的，并迅速
转化成称作化合物 6 的五元环亚胺；

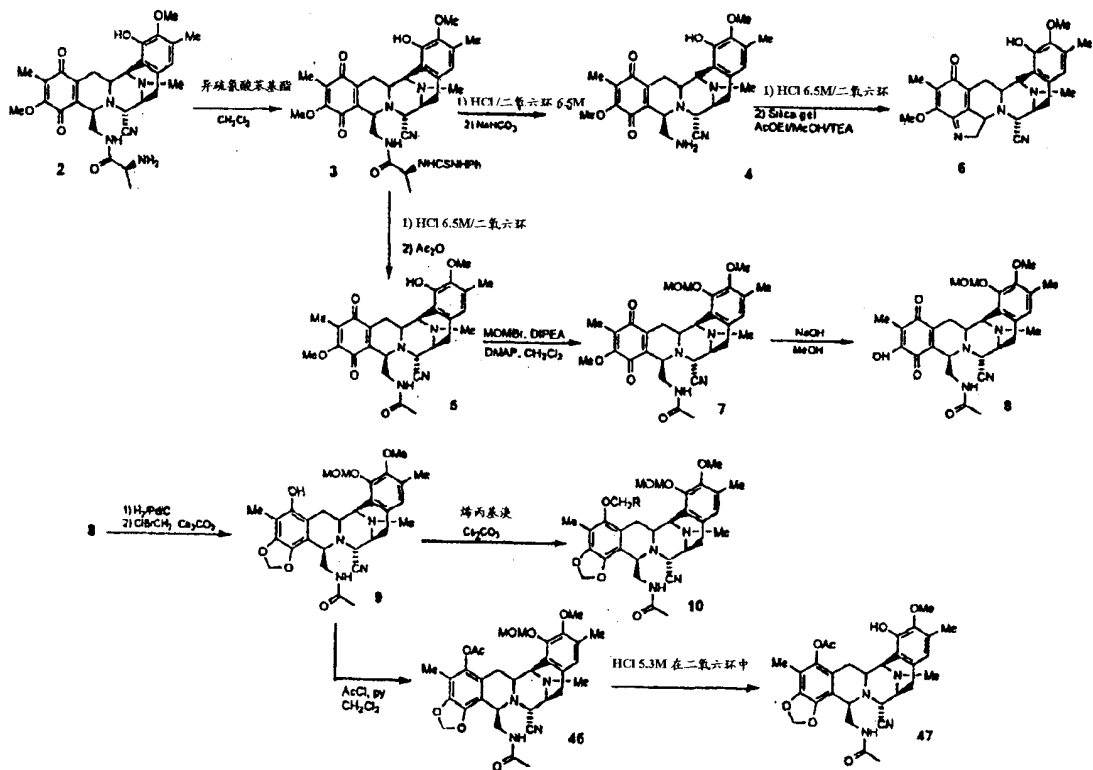
经与溴代甲基甲基醚和二异丙基乙胺在二氯甲烷中反应生成保护的
式 7 化合物；

经与氢氧化钠的甲醇溶液反应，对式 7 化合物的醌体系的甲氧基选
择性脱去甲基成为式 8 化合物；

15 经优选的下述顺序将式 8 化合物转化为式 10 亚甲基二氧基化合物：(1)
在氢气压下用 10% Pd/C 还原化合物 8 的醌基团；(2) 在氢气压下与
溴代氯甲烷和碳酸铯反应将所述氢醌中间体转化成式 9 的亚甲基二
氧基化合物；(3) 通过与烯丙基溴和碳酸铯反应保护游离的羟基如烯
丙氧基，将式 9 化合物转化为式 10 化合物；

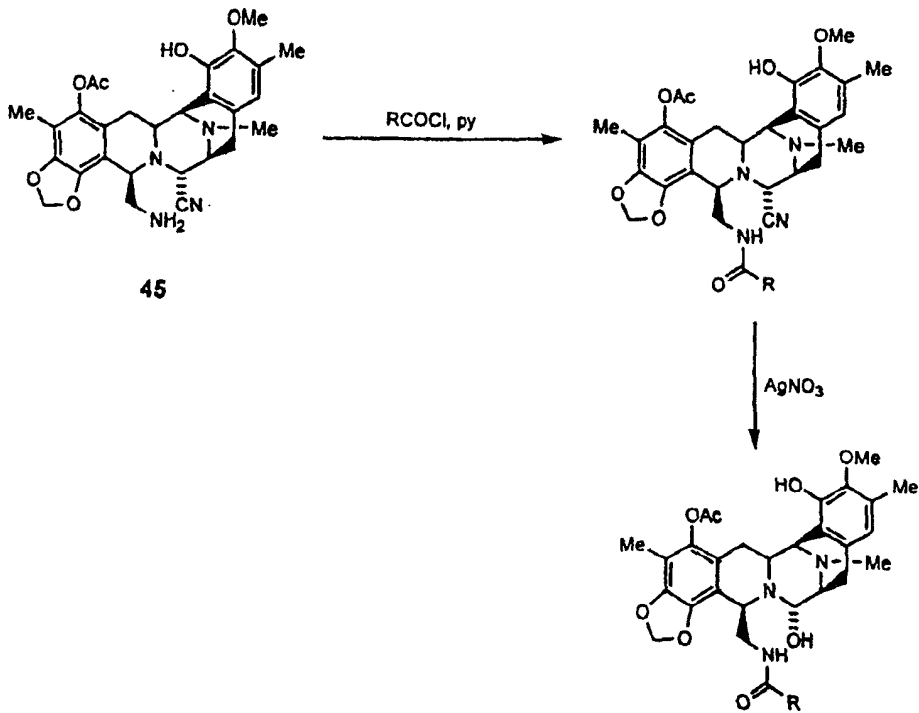
20 通过与乙酰氯在吡啶中反应将式 9 化合物转化为乙酰基-衍生物 46；
通过与盐酸在二氧六环中反应将式 46 化合物转化为式 47 脱保护的
化合物。

流程 VIII



可采用下述流程由已经介绍的中间体 **45** 起始制备其他有用的酰胺中间体衍生物。

流程 IX



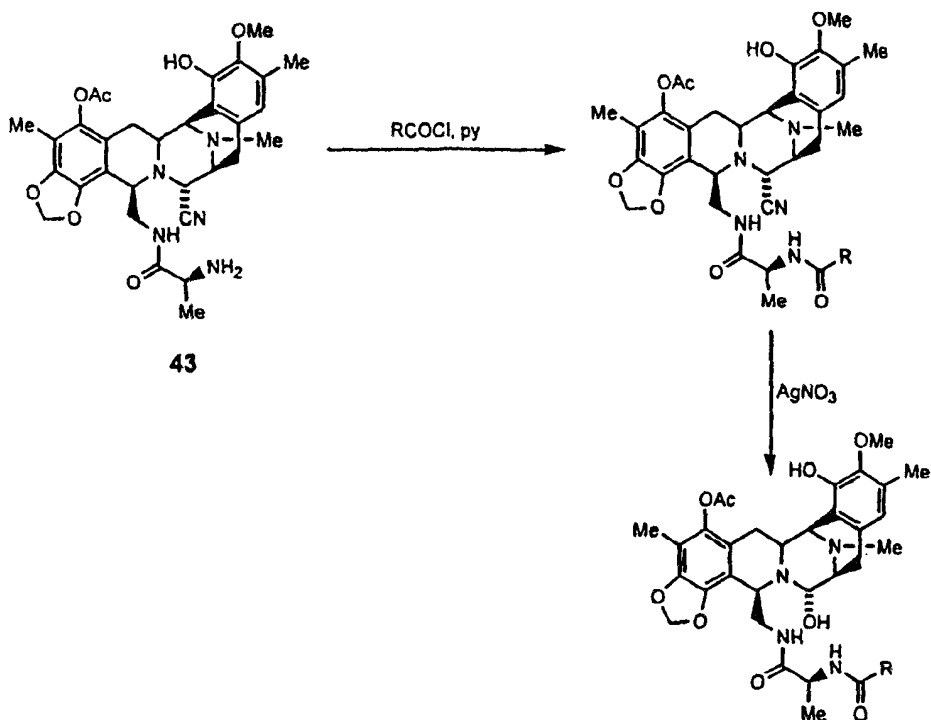
第二步是任选的。本方法是本发明的一个重要部分，特别是其中 R 基团为如前定义的 R^a 基团。此外，通过包括在 5-位的不同基团的起始物质，该基团既可是直接用于产物，亦可去除或者另行修饰以得到所需基团，所述流程 VIII 可易于扩展以制备式 (XXIII) 化合物。

通过下述顺序可由化合物 45 制得一组类似物：

经较广范围的酰基衍生物在式 45 化合物的氨基基团上酰化得到相应的酰胺，其中优选酰基基团为乙酰基、肉桂酰氯、对-三氟肉桂酰氯、异戊酰氯异硫氰酸苯酯或氨基酸，或者其他先前已给出的 R^aCO -基团的实例。

通过在 $\text{AcN}/\text{H}_2\text{O}$ 混合物中与硝酸银反应将 CN 基团转化为 OH 基团。可使用下述流程由已经介绍的中间体 43 起始制备其他有用的酰胺中间体衍生物。

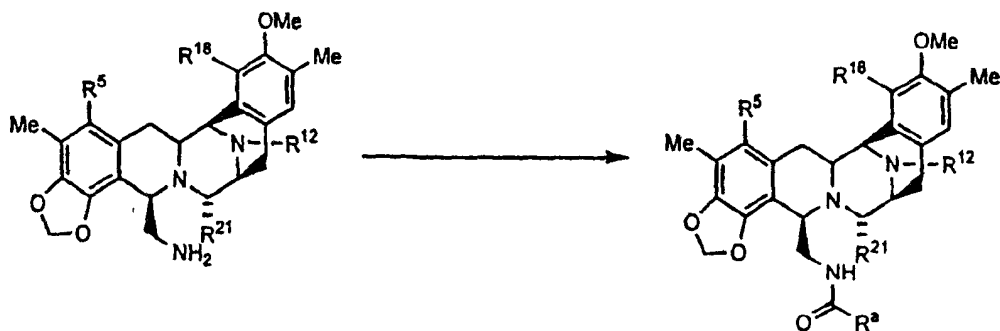
流程 X



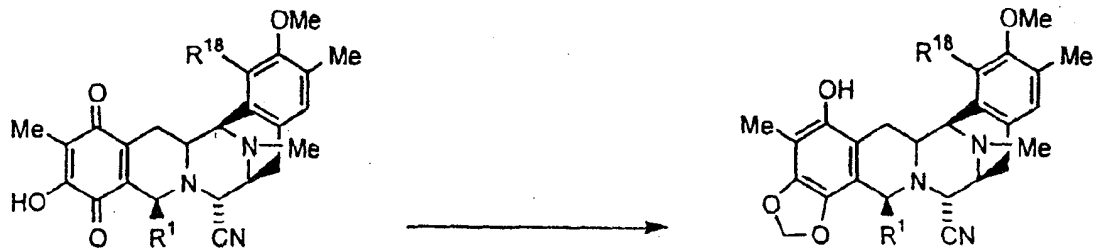
采用下述顺序可由化合物 **43** 得到另一组重要的衍生物:

- 5 (a) 经较广范围的酰基衍生物在式 **43** 化合物的氨基基团上酰化得到相应的酰胺, 其中优选酰基为乙酰基、肉桂酰氯、对-三氟肉桂酰氯、异戊酰氯或氨基酸, 或者其他先前已给出的 R^aCO-基团的实例。
- (b) 通过在 AcN/H₂O 混合物中与硝酸银反应将 CN 基团转化为 OH 基团。

10 构思所述活性化合物, 按照本发明的一个重要方法如下:

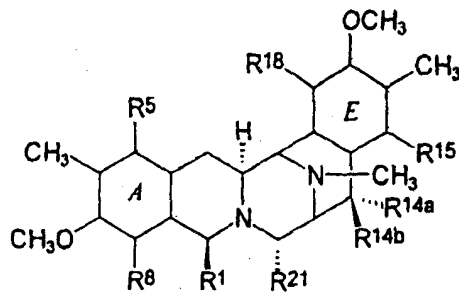


本发明又一重要方法包括反应：



5 本发明另一个重要方法包括其中为氨基亚甲基的 R^1 转化成羟基亚甲基的所述反应。

本发明再一个重要方法包括制备式(XVI)的 21-氰基化合物的反应，该反应包括式(XV)化合物与一个氰化物离子源反应得到所需的 21-氰基化合物，所述式(XV)如下：



10

其中 R^1 、 R^5 、 R^8 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{15} 和 R^{18} 如本文所定义以及 R^{21} 是羟基。

15 另外，也应该理解，使用其他含有亲核基团的化合物，生产其中 21-位由另一个亲核基团，即 21-Nuc 基团保护的式(XVI)的相似的化合物。例如，在 21-位有烷基氨基取代基的式(XVI)的 21-Nuc 化合物可以通过由 R^{21} 为羟基的式(XV)化合物与合适的烷基胺反应来制备。在 21-位有烷基硫基取代基的式(XVI)的 21-Nuc 化合物也可以通过其中 R^{21} 为羟基的式(XV)化合物与合适的烷基醇反应来制备。或者，在 21-位有 α -羰基烷基取代基的式(XVI)的 21-Nuc 化合物可以通过其

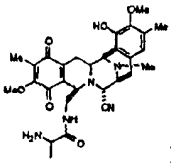
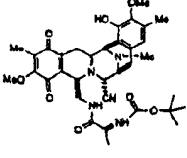
中 R^{21} 为羟基的式(XV)化合物与合适的羰基化合物(通常在碱存在下)反应来制备。用于其他 21-Nuc 化合物的其他合成路径是可以利用的。

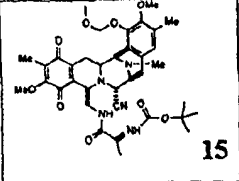
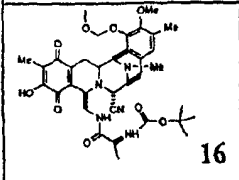
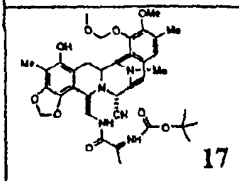
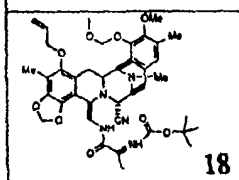
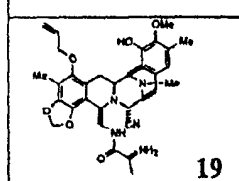
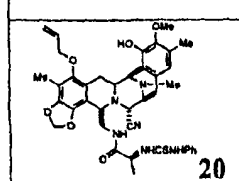
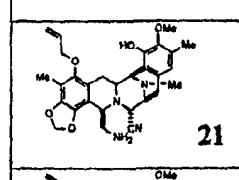
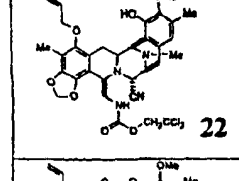
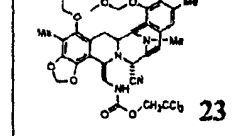
本发明另外的另一个重要反应包括处理本发明的 21-氰基产物生成 21-羟基化合物。此种化合物具有重要体内活性。

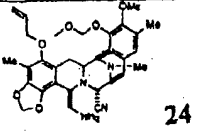
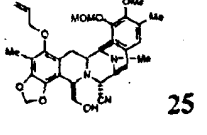
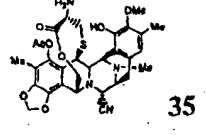
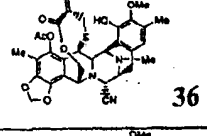
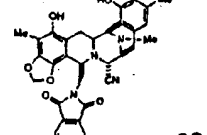
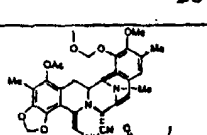
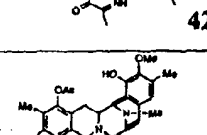
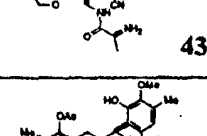
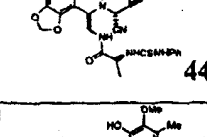
- 5 为了避免疑义, 在本发明说明书中指出的立体化学是基于我们对于天然产物正确立体化学的理解。对于在已指定的立体化学中发现的某种程度的错误, 需要对在本专利说明书全文中给出的结构式中进行适当改正。而且在某种程度上说, 可以对于所述合成进行修饰, 本发明扩展至立体异构体。

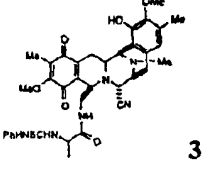
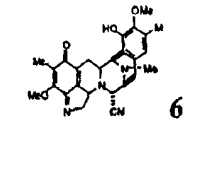
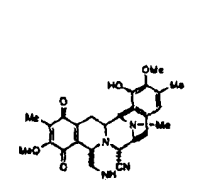
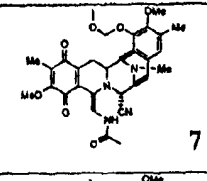
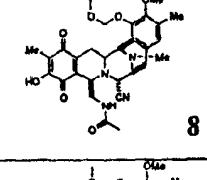
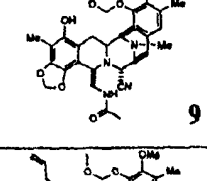
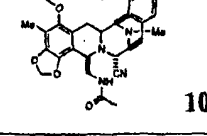
10

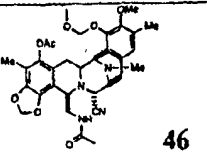
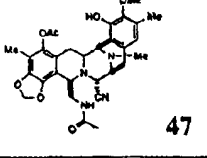
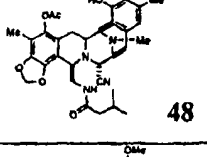
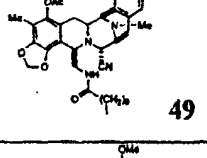
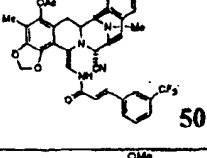
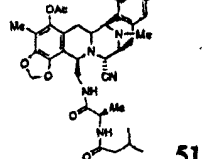
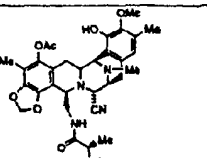
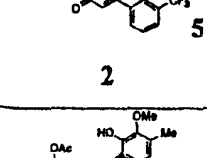
细胞毒活性

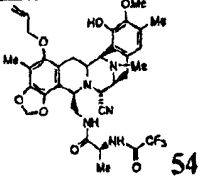
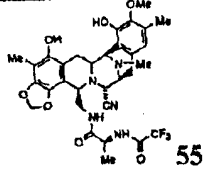
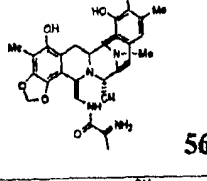
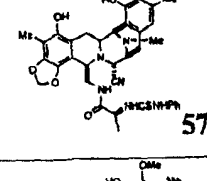
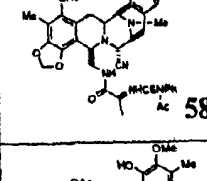
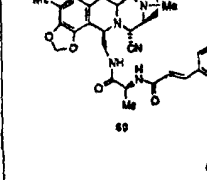
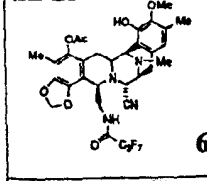
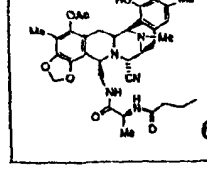
化合物	IC ₅₀ (μM)					
	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	CV-1	DU-145
 2	0.009	0.018	0.018	0.018	0.023	
 14	0.15	>0.15	0.15	>0.15		

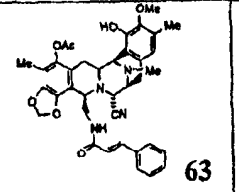
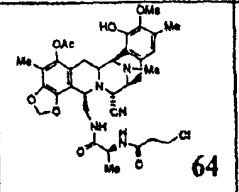
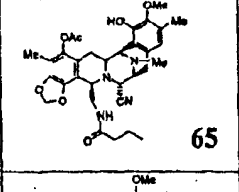
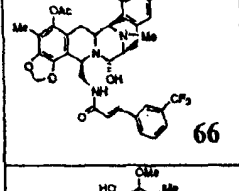
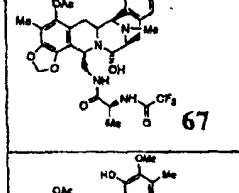
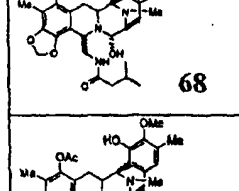
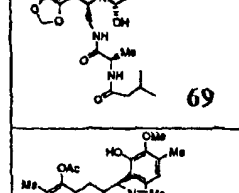
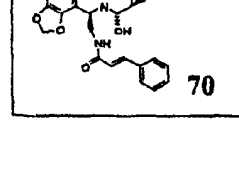
	1.44	1.44	1.44	1.44		
	>1.5	>1.5	>1.5	>1.5		
	1.4	1.4	1.4	1.4		
	0.01	0.01	0.01	0.01		
	0.08	0.16	0.01	0.16		
	0.01	0.01	0.01	0.01		
	0.019	0.019	0.019	0.019		
	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014
	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13

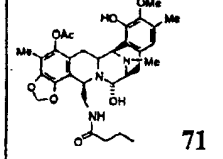
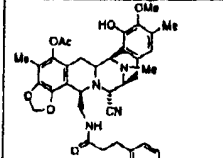
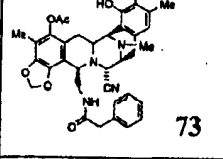
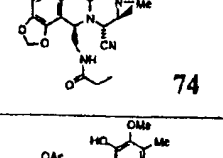
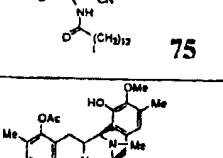
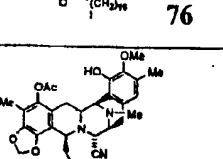
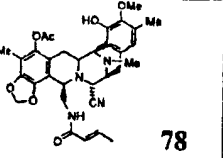

 24	0.18	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
 25	0.2	0.2	0.2	0.2		0.2
 35	0.008	0.008	0.008	0.008		
 36	0.01	0.01	0.01	0.01		
 28	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 42	0.13	0.13	0.13	0.13		0.13
 43	0.008	0.016	0.008	0.008		0.016
 44	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 45	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01

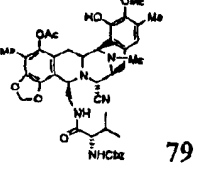
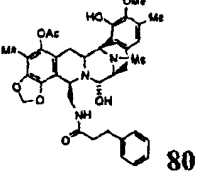
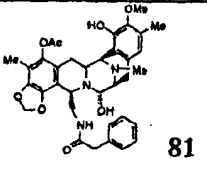
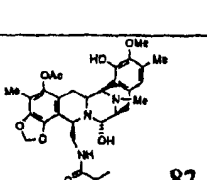
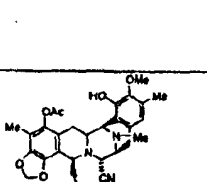
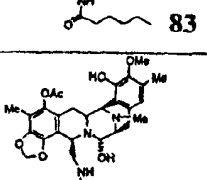
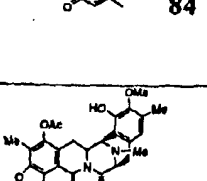
 <p>3</p>	0.015	0.015	0.015	0.015	0.018	
 <p>6</p>	2.171	2.171	2.171	2.171	2.171	
 <p>5</p>	0.005	0.005	0.005	0.005		
 <p>7</p>	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	
 <p>8</p>	>9	>18.1	>18.1	>18.1	>18.1	
 <p>9</p>	>1.77	>1.77	>1.77	>1.77		>1.77
 <p>10</p>	>1.65	>1.65	>1.65	>1.65		>1.65

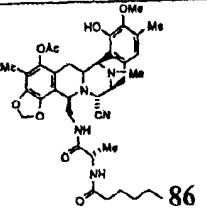
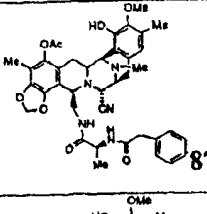
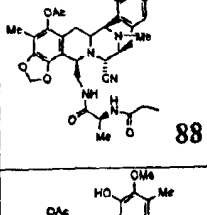
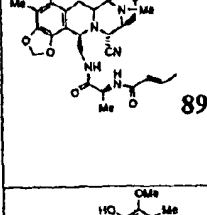
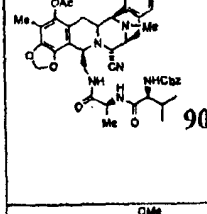
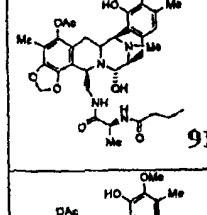
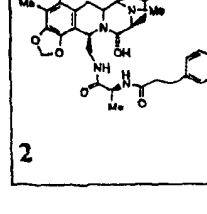
 46	0.016	0.016	0.016	0.016		0.016
 47	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 48	0.0008	0.001	0.0008	0.0008		0.001
 49	0.007	0.007	0.007	0.007		0.007
 50	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 51	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 52	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 53	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001

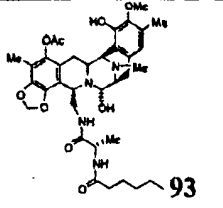
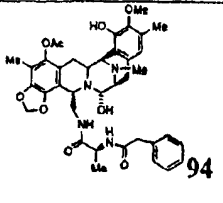
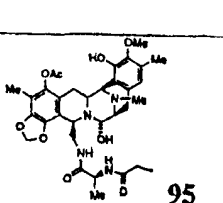
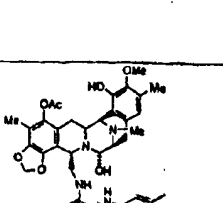
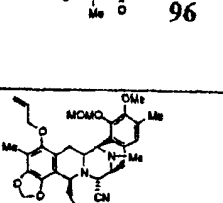
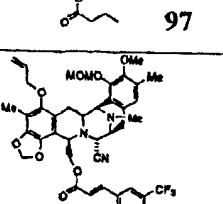
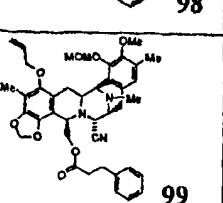
 54	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 55	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
 56	0.18	0.9	0.18	0.8	0.9
 57	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
 58	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 60	0.001	0.001	0.0001	0.001	0.0005
 61	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 62	0.001	0.001		0.0005	0.001

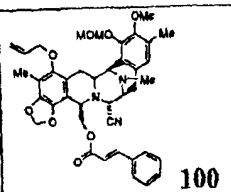
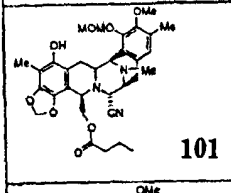
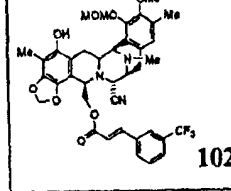
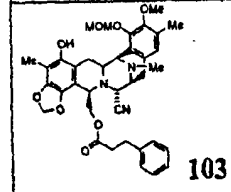
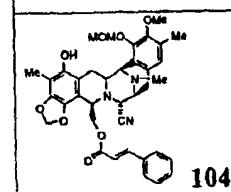
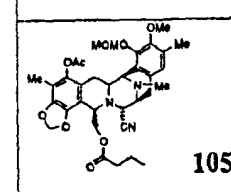
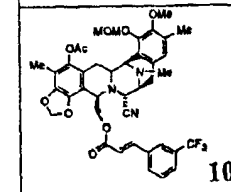
 63	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 64	0.001	0.001		0.001	0.001
 65	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 66	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 67	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 68	0.0008	0.001	0.0008	0.0008	0.001
 69	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 70	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

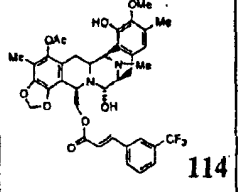
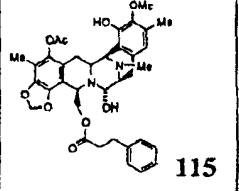
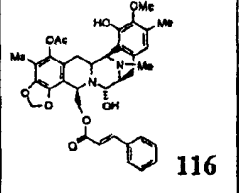
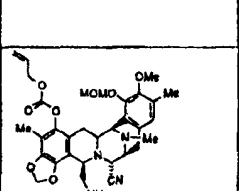
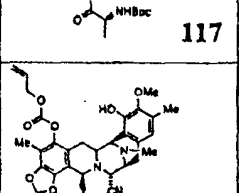
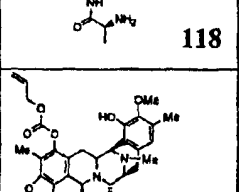
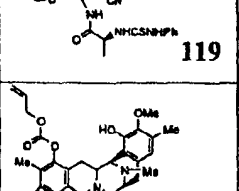
 71	0.0008	0.0008	0.0001	0.0008		0.0001
 72	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 73	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 74	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 75	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 76	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 77	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 78	0.0001	0.0008	0.0001	0.0001		0.0008

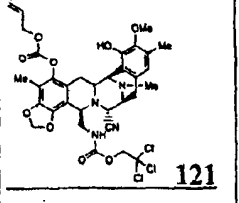
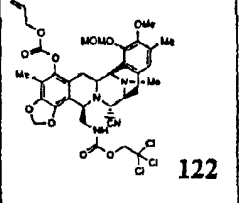
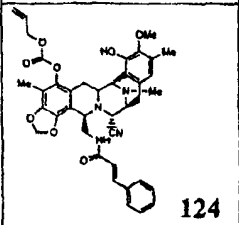
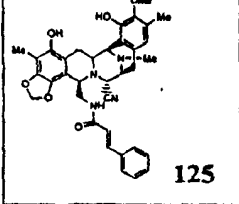
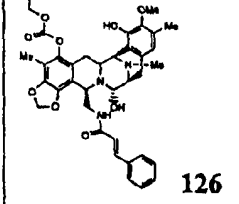
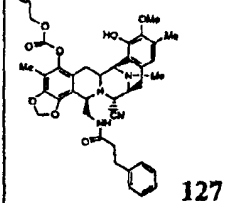
 79	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 80	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 81	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007		0.0007
 82	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 83	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 84	0.0001	0.0008	0.0001	0.0001		0.0008
 8	0.0006	0.001	0.0006	0.001		0.0006
5						

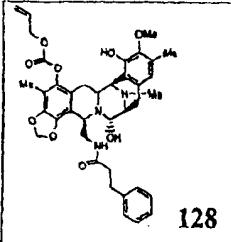
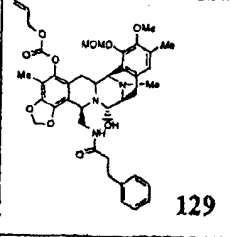
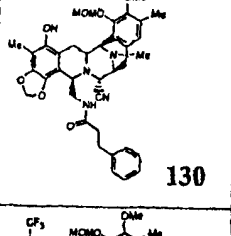
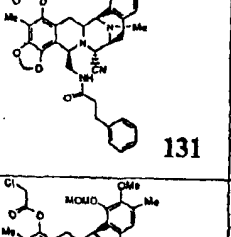
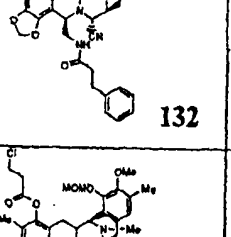
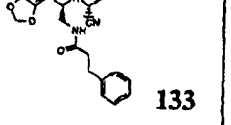
 <p>86</p>	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 <p>87</p>	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 <p>88</p>	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007		0.0007
 <p>89</p>	0.001	0.007	0.001	0.001		0.007
 <p>90</p>	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
 <p>91</p>	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 <p>9</p>	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
2						

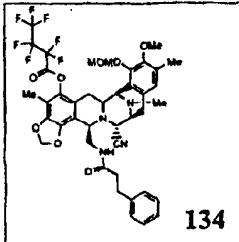
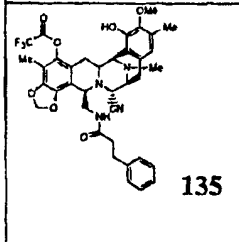
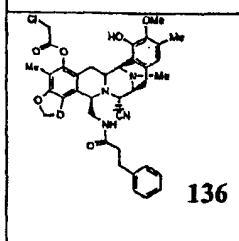
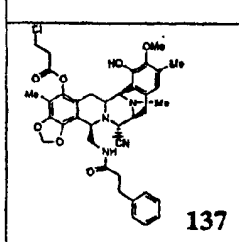
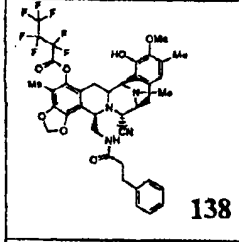
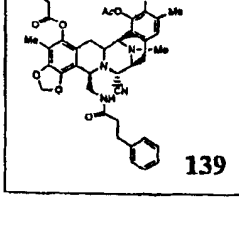
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007		0.0007
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.001	0.007	0.001	0.001		0.007
	>1	>1	>1	>1		>1
	>1	>1	>1	>1		>1
	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7

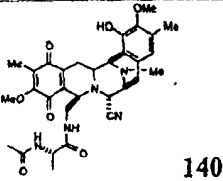
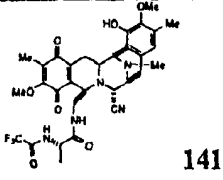
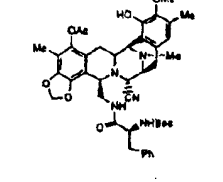
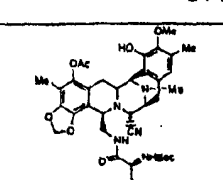
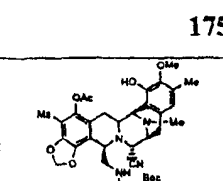
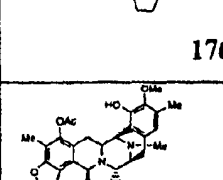
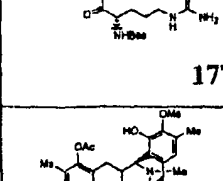
 <p>100</p>	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 <p>101</p>	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 <p>102</p>	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 <p>103</p>	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 <p>104</p>	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 <p>105</p>	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 <p>106</p>	0.6	0.6	0.6	0.6		0.6

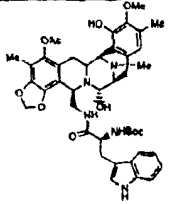
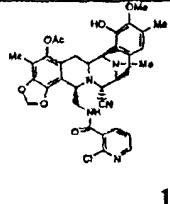
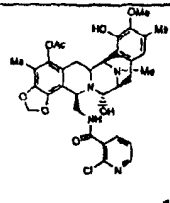
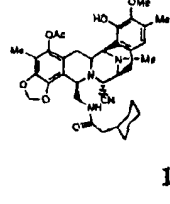
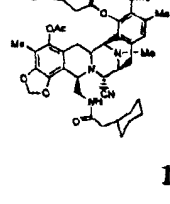
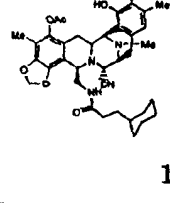
 114	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 115	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 116	0.0001	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007
 117	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
 118	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 119	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 120	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06

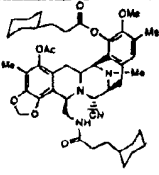
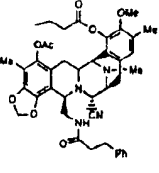
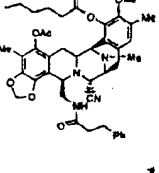
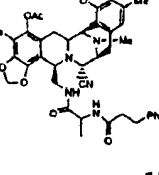
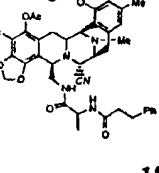
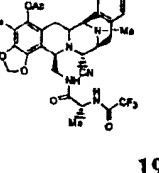
 121	0.006	0.006	0.006	0.006		0.006
 122	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 124	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 125	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 126	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 127	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001

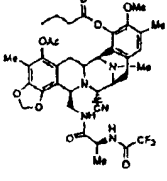
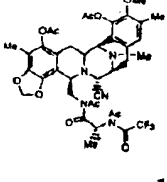
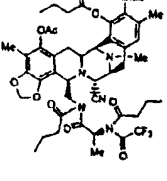
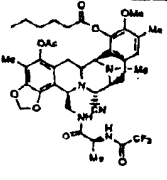
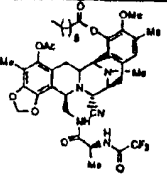
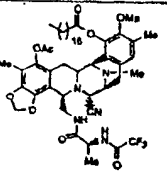
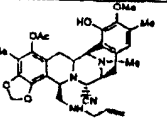
 <p>128</p>	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 <p>129</p>	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 <p>130</p>	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 <p>131</p>	0.5	0.5	0.5	0.5		0.5
 <p>132</p>	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 <p>133</p>	0.05	0.05	0.05	0.05		0.05

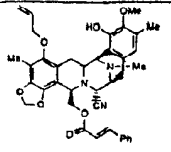
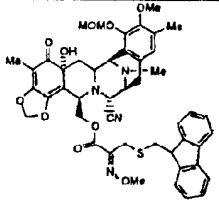
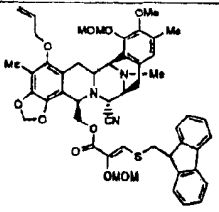
 134	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
 135	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
 136	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 137	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
 138	0.006	0.006	0.006	0.006		0.006
 139	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01

 <p>140</p>	0.08	0.08	0.08	0.08		0.08
 <p>141</p>	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
 <p>174</p>		0.0013	0.0013			
 <p>175</p>		0.007	0.007			
 <p>176</p>		0.014	0.014			
 <p>177</p>		>1	>1			
 <p>178</p>		0.00012	0.00012			

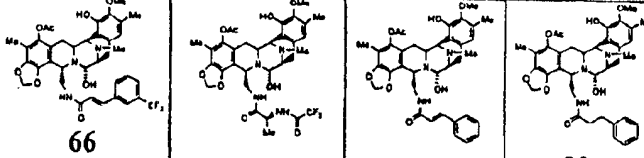
 179		0.012	0.012			
 180		0.00015	0.00015			
 181		0.00015	0.00015			
 182		0.0015	0.0015			
 183		0.013	0.013			
 184		0.0015	0.0015			

 185		0.12	0.12			
 186		0.0014	0.0014			
 187		0.013	0.013			
 188		0.012	0.012			
 189		0.06	0.06			
 190		0.013	0.013			

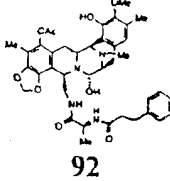
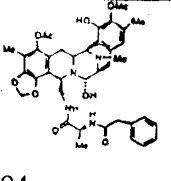
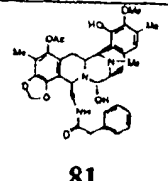
 <p>191</p>		0.13	0.13			
 <p>192</p>		0.12	0.12			
 <p>193</p>		0.11	0.11			
 <p>194</p>		0.012	0.012			
 <p>195</p>		0.012	0.012			
 <p>196</p>		0.1	0.1			
		0.0018	0.0018			

197						
 198		0.0015	0.0015			
 199		>1	>1			
 202		0.056	0.056			

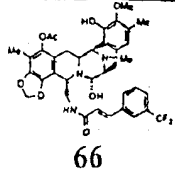
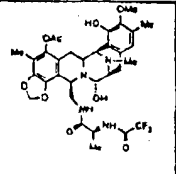
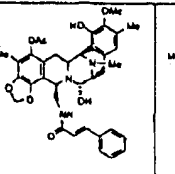
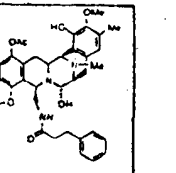
细胞毒性(M)

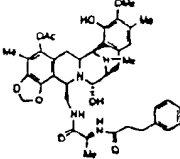
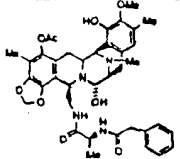
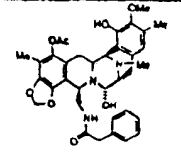
实体瘤	细胞系				
		66	67	70	80
膀胱	5637	6.02E-10	3.42E-10	1.91E-10	2.04E-11
乳房	MX-1	1.65E-06	NA	2.38E-09	NA
结肠	HT-29	7.84E-10	1.97E-08	2.12E-09	8.44E-12
胃	Hs746t	7.90E-12	2.18E-09	7.10E-11	2.21E-09
肝	SK-HEP-1	1.79E-12	6.01E-11	3.15E-09	9.91E-11
NSCL	A549	3.25E-09	7.68E-06	NA	NA
卵巢	SK-OV-3	4.39E-11	1.02E-07	8.74E-09	NA
胰腺	PANC-1	7.22E-11	4.17E-09	1.29E-10	1.19E-10

喉	FADU	5.41E-11	1.58E-09	3.71E-10	5.98E-09
前列腺	PC3	6.65E-09	2.15E-09	4.70E-09	1.52E-10
前列腺	DU-145	5.73E-10	1.83E-07	2.22E-09	NA
前列腺	LNCAP	5.45E-10	2.17E-10	3.94E-11	
肾	786-O	6.58E-12	1.59E-09	1.72E-09	1.03E-10
SCL	NCI-H187	7.14E-14	9.57E-10	7.78E-14	
视网膜神经胶质瘤	Y-79	7.14E-14	7.36E-10	8.85E-11	
黑色素瘤	Mel-28	2.60E-10	3.17E-09	2.18E-09	1.23E-10
纤维肉瘤	SW-694	9.91E-10	NA	1.39E-06	NA
软骨肉瘤	CHSA	3.24E-10	6.77E-09	1.39E-09	2.30E-10
骨肉瘤	OSA-FH	1.94E-09	1.39E-09	1.09E-09	1.11E-10

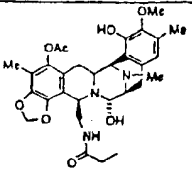
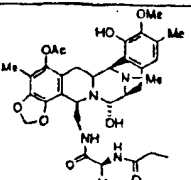
实体瘤	细胞系	 92	 94	 81
膀胱	5637	1.65E-10	7.85E-10	3.18E-09
乳房	MX-1	NA	2.85E-06	NA
结肠	HT-29	7.43E-10	1.2E-10	NA
胃	Hs746t	9.35E-10	6.25E-09	1.37E-07
肝	SK-HEP-1	1.40E-09	9.03E-10	9.50E-09
NSCL	A549	NA	NA	NA
卵巢	SK-OV-3	NA	NA	
胰腺	PANC-1	8.93E-10	2.58E-9	1.03E-08
喉	FADU	8.41E-10	3.77E-08	1.14E-09
前列腺	PC3	8.13E-10		9.34E-09
前列腺	DU-145	NA	NA	NA
前列腺	LNCAP		NA	
肾	786-O	7.88E-10	2.90E-09	1.00E-08
SCL	NCI-H187		2.07E-12	
视网膜神经胶质瘤	Y-79		1.31E-11	7.78E-09

黑色素瘤	Mel-28	1.08E-09	1.13E-09	4.48E-09
纤维肉瘤	SW-694	NA		
软骨肉瘤	CHSA	1.08E-09	2.25E-09	1.09E-08
骨肉瘤	OSA-FH	8.84E-10	1.35E-08	9.50E-09

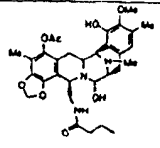
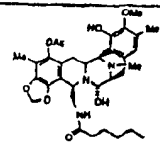
白血病 与 淋巴瘤	细胞系	 66	 67	 70	 80
ALL 早幼粒细胞白 血病	HL60				9.38E-09
ALL 急性成淋巴细 胞瘤	Molt 3	6.13E-10	2.8E-09	5.66E-10	1.55E-14
CML 慢性骨髓瘤	K562				2.33E-07
多毛性 B- 细胞白血病	Mo-B				
淋巴 T- 细胞瘤	H9				1.99E-11
皮肤 T-细胞淋 巴瘤	Hut 78	5.50E-11	2.57E-10	4.62E-9	6.21E-11
未分化的 淋巴瘤	MC116	2.15E-10	2.65E-10	3.8E-09	NA
Burkitts B-细胞 淋巴瘤	RAMOS				7.77E-13
组织细胞淋巴瘤	U-937	1.77E-10	5.27E-11	3.28E-11	3.06E-11

白血病 与 淋巴瘤	细胞系	 92	 94	 81
ALL 早幼粒细胞 白血病	HL60	5.92E-09	1.23E-10	3.97E-10
ALL 急性成淋巴 细胞瘤	Molt 3	7.53E-12	8.85E-10	2.54E-09
CML 慢性骨髓瘤	K562	1.09E-08	4.45E-08	
多毛性 B- 细胞白血病	Mo-B			
T-细胞 淋巴瘤	H9	4.48E-09	1.14E-08	
皮肤 T-细胞 淋巴瘤	Hut 78	9.9E-10	1.06E-08	7.46E-09
未分化的 淋巴瘤	MC116	NA	1.41E-09	1.13E-08
Burkitts B-细 胞淋巴瘤	RAMOS	5.26-11	8.85E-10	7.15E-09
组织细胞 淋巴瘤	U-937	5.15E-10		

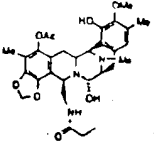
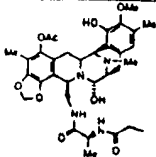
			
实体瘤	细胞系	71	93
膀胱	5637	2.81E-09	2.84E-10
乳房	MX-1	2.50E-06	NA
结肠	HT-29	NA	8.97E-09
胃	Hs746t	2.97E-08	9.19E-09
肝	SK-HEP-1	5.07E-09	1.08E-09
NSCL	A549	NA	9.41E-09
卵巢	SK-OV-3	2.21E-07	NA
胰腺	PANC-1	2.90E-09	1.00E-09
喉	FADU	7.94E-09	1.39E-08
前列腺	PC3	1.46E-08	9.32E-10
前列腺	DU-145	NA	NA
前列腺	LNCAP	5.39E-09	
肾	786-O	6.55E-09	1.72E-09
SCL	NCI-H187	3.98E-11	
视网膜神经胶质瘤	Y-79	3.14E-09	
黑色素瘤	Mel-28	3.05E-08	1.15E-09
纤维肉瘤	SW-694	NA	NA
软骨肉瘤	CHSA	1.73E-08	2.10E-09
骨肉瘤	OSA-FH	8.56E-08	1.30E-09

			
实体瘤	细胞系	82	95
膀胱	5637	9.91E-10	1.17E-09
乳房	MX-1	NA	1.92E-09

结肠	HT-29	NA	NA
胃	Hs746t	1.36E-09	8.15E-09
肝	SK-HEP-1	1.17E-09	6.21E-09
NSCL	A549	NA	NA
卵巢	SK-OV-3	2.90E-08	NA
胰腺	PANC-1	1.37E-09	8.61E-09
喉	FADU	3.05E-08	4.38E-08
前列腺	PC3		
前列腺	DU-145	NA	NA
前列腺	LNCAP	2.38E-08	1.77E-08
肾	786-O	2.27E-09	1.54E-08
SCL	NCI-H187	2.41E-11	9.89E-11
视网膜神经胶质瘤	Y-79	3.08E-10	7.45E-10
黑色素瘤	Mel-28	2.85E-09	1.42E-08
纤维肉瘤	SW-694		
软骨肉瘤	CHSA	1.63E-09	2.91E-08
骨肉瘤	OSA-FH	4.37E-09	1.15E-08

白血病 与 淋巴瘤	细胞系	 71	 93
ALL 早幼粒细胞 白血病	HL60		1.50E-08
ALL 急性成淋巴 细胞瘤	Molt 3	1.62E-09	3.87E-09
CML 慢性骨髓瘤	K562		6.89E-08

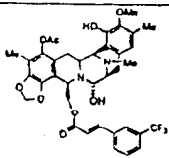
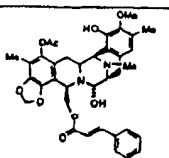
T-细胞淋巴瘤	H9		1.08E-08
皮肤 T-细胞 淋巴瘤	Hut 78	7.33E-09	1.97E-09
未分化的 淋巴瘤	MC116	1.62E-08	3.81E-09
Burkitts B-细胞 淋巴瘤	RAMOS		1.1E-09
组织细胞 淋巴瘤	U-937	1.92E-09	1.08E-09

白血病 与 淋巴瘤	细胞系	 82	 95
ALL 早幼粒细胞 白血病	HL60	4.93E-10	7.36E-09
ALL 急性成淋巴 细胞瘤	Molt 3	9.86E-10	9.86E-10
CML 慢性骨髓瘤	K562	1.87E-08	1.18E-08
T-细胞淋巴瘤	H9	1.20E-08	2.43-08
皮肤 T-细胞 淋巴瘤	Hut 78		
未分化的 淋巴瘤	MC116	1.04E-09	1.49E-09
Burkitts B-细胞 淋巴瘤	RAMOS		5.01E-09

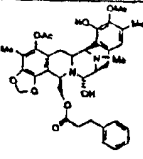
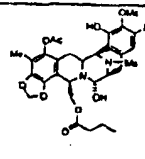
组织细胞 淋巴瘤	U-937		
-------------	-------	--	--

实体瘤	细胞系	 114	 116
膀胱	5637	1.14E-08	1.71E-08
乳房	MX-1	2.81E-08	7.25E-13
结肠	HT-29	4.08E-07	2.96E-07
胃	Hs746t	3.57E-08	1.24E-09
肝	SK-HEP-1	1.63E-08	1.94E-09
NSCL	A549	2.81E-06	1.56E-05
卵巢	SK-OV-3	7.03E-06	7.78E-08
胰腺	PANC-1	1.03E-08	9.47E-09
喉	FADU	4.59E-07	2.46E-08
前列腺	PC3	7.88E-08	
前列腺	DU-145	7.03E-08	1.56E-06
前列腺	LNCAP	5.98E-07	6.83E-08
肾	786-O	1.46E-08	5.26E-12
SCL	NCI-H187	8.02E-10	7.78E-14
视网膜神经胶质瘤	Y-79	8.85E-10	7.78E-14
黑色素瘤	Mel-28	1.76E-08	5.89E-08
纤维肉瘤	SW-694	3.38E-06	6.69E-06
软骨肉瘤	CHSA	2.53E-08	4.49E-08
骨肉瘤	OSA-FH	6.34E-08	5.26E-07

实体瘤	细胞系	 115	 113
膀胱	5637	7.88E-10	3.02E-08
乳房	MX-1	NA	4.75E-08
结肠	HT-29	8.99E-09	1.34E-08
胃	Hs746t	2.95E-08	7.05E-07
肝	SK-HEP-1	1.29E-09	6.12E-08
NSCL	A549	8.22E-06	8.49E-09
卵巢	SK-OV-3		3.55E-08
胰腺	PANC-1	5.68E-10	1.28E-08
喉	FADU	5.40E-11	2.47E-08
前列腺	PC3	7.71E-10	6.18E-10
前列腺	DU-145	NA	1.17E-08
前列腺	LNCAP		3.29E-07
肾	786-O	9.23E-10	1.13E-08
SCL	NCI-H187		2.33E-10
视网膜神经胶质瘤	Y-79	1.03E-08	2.64E-09
黑色素瘤	Mel-28	2.23E-08	1.25E-08
纤维肉瘤	SW-694	8.53E-06	NA
软骨肉瘤	CHSA	1.55E-05	2.95E-08
骨肉瘤	OSA-FH	1.29E-09	5.01E-08

白血病 与 淋巴瘤	细胞系	 114	 116

ALL 早幼粒细胞 白血病	HL60		1.34E-08
ALL 急性成淋巴 细胞瘤	Molt 3	1.44E-08	2.48E-09
CML 慢性骨髓瘤	K562	1.56E-07	6.13E-08
T-淋巴细胞瘤	H9	1.56E-07	1.91E-08
皮肤 T-细胞 淋巴瘤	Hut 78	6.47E-08	7.31E-09
未分化的 淋巴瘤	MC116	1.69E-08	6.38E-09
Burkitts B-细胞 淋巴瘤	RAMOS	8.86E-09	7.15E-10
组织细胞 淋巴瘤	U-937	7.6E-08	

白血病 与 淋巴瘤	细胞系	 115	 113
ALL 早幼粒细胞 白血病	HL60	3.1E-09	
ALL 急性成淋巴 细胞瘤	Molt 3	8.69E-11	4.63E-08

23℃搅拌7小时。然后将所得反应物真空浓缩并将残留物经快速柱层析(SiO_2 , 己烷/乙酸乙酯 6:4)纯化得到 **14** (20.6 g, 81%), 为黄色固体。

Rf: 0.52 (乙酸乙酯: CHCl_3 5:2)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.49 (s, 1H), 6.32 (bs, 1H), 5.26 (bs, 1H), 4.60 (bs, 1H),

4.14 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.7

(s, 3H), 3.34 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.18-3.00 (m, 5H), 2.44 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.29 (s,

3H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.86 (d, $J=5.7$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 185.5, 180.8, 172.7, 155.9, 154.5, 147.3, 143.3, 141.5, 135.3,

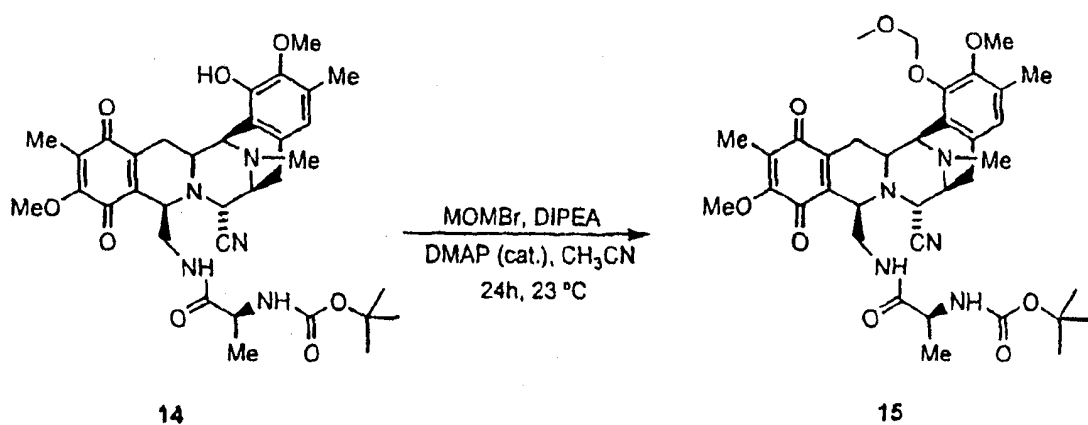
130.4, 129.2, 127.5, 120.2, 117.4, 116.9, 80.2, 60.7, 60.3, 58.5, 55.9, 55.8, 54.9, 54.4, 50.0,

41.6, 40.3, 28.0, 25.3, 24.0, 18.1, 15.6, 8.5.

5

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8$: 649.7。实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 650.3。

实施例 2



10

于0℃搅拌下, 向在 CH_3CN (159 ml) 中的 **14** (20.6 g, 31.75 ml) 的溶液中加入二异丙基乙胺(82.96 ml, 476.2 ml)、甲氧基亚甲基溴(25.9 ml, 317.5 ml)和二甲基氨基吡啶(155 mg, 1.27 ml)。于23℃搅拌该混合物24小时。所得反应物于0℃用0.1 N HCl (750 ml) (pH=5) 水溶液猝灭, 并用 CH_2Cl_2 (2 × 400 ml) 提取。干燥(硫酸钠)有机层并真空浓缩。所得残留物经快速柱层析(SiO_2 , 己烷/乙酸乙酯 4:1 至己烷:乙酸

15

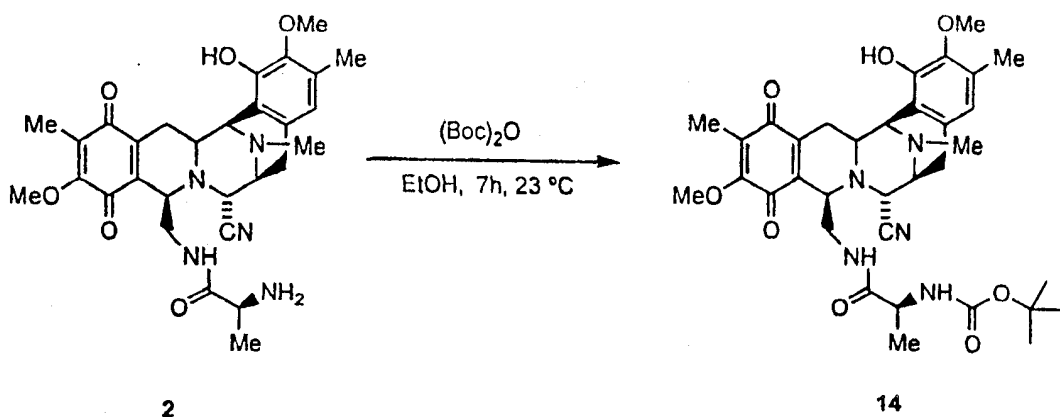
CML 慢性骨髓瘤	K562		2.11E-08
T-淋巴细胞瘤	H9	2.17E-08	6.76E-08
皮肤 T-细胞 淋巴瘤	Hut 78	4.81E-08	2.06E-08
未分化的 淋巴瘤	MC116	5.27E-11	1.51E-08
Burkitts B-细胞 淋巴瘤	RAMOS	1.86E-09	9.09E-09
组织细胞 淋巴瘤	U-937		1.03E-08

本发明的实施例

通过下述实施例说明本发明。

5

实施例 1



向在乙醇(200 ml)中的 **2** (21.53 g, 39.17 ml)的溶液中加入叔-丁氧羰基酸酐(butoxycarbonyl anhydride)(7.7 g, 35.25 ml)并将该混合物在

体。

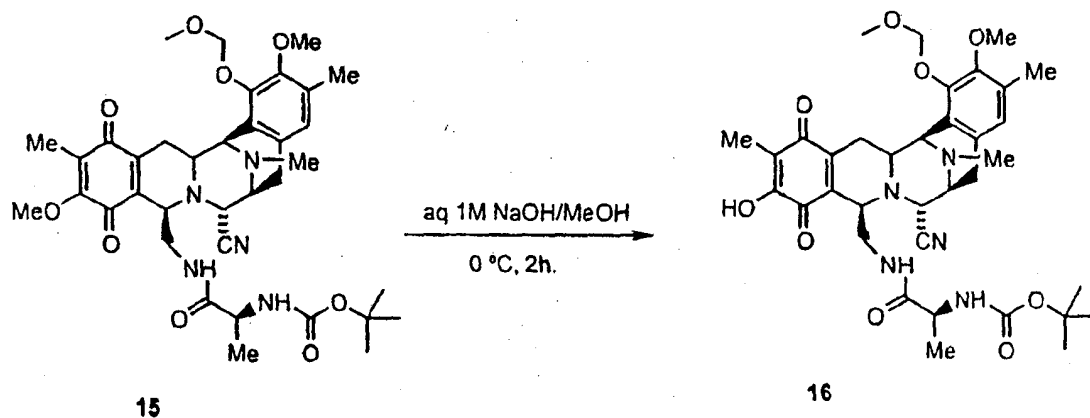
Rf: 0.38 (己烷:乙酸乙酯 3:7)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.73 (s, 1H), 5.35 (bs, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.50 (bs, 1H), 4.25 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (bs, 1H), 3.82-3.65 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 5H), 2.46 (d, $J=18$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 0.93 (d, $J=5.1$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 185.4, 180.9, 172.4, 155.9, 154.5, 149.0, 148.4, 141.6, 135.1, 131.0, 129.9, 127.6, 124.4, 123.7, 117.3, 99.1, 79.3, 60.7, 59.7, 58.4, 57.5, 56.2, 55.9, 55.0, 54.2, 50.0, 41.5, 39.9, 28.0, 25.2, 24.0, 18.1, 15.6, 8.5.

5 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_9$: 693.8。实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 694.3。

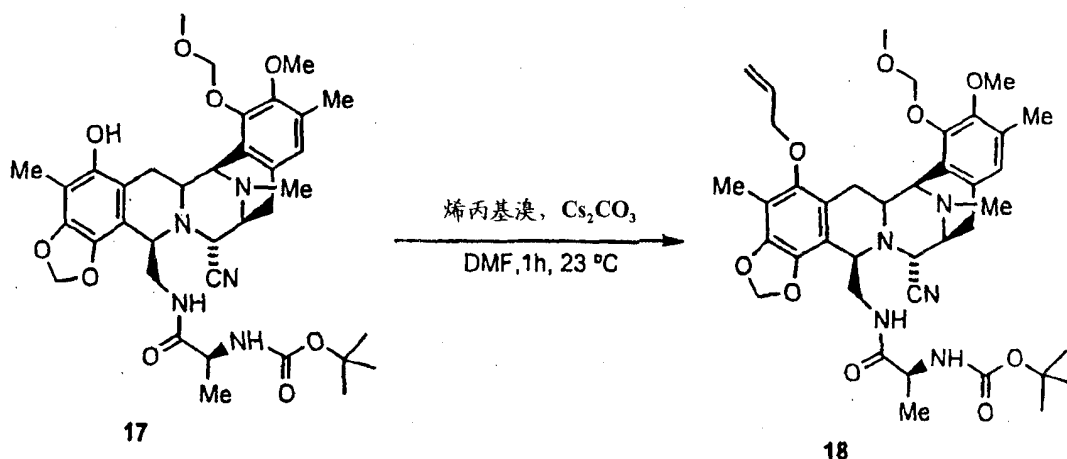
实施例 3



10 于 0°C 向含有在甲醇(1.6 L)中的 **15** (8 g, 1.5 ml) 的烧瓶中加入 1M 氢氧化钠(3.2 L)水溶液。在此温度下搅拌该反应物 2 小时, 然后用 6M HCl 猝灭至 $\text{pH}=5$ 。混合物用乙酸乙酯(3×1 L)提取并用硫酸钠干燥合并的有机层及真空浓缩。所得残留物经快速柱层析(SiO_2 , CHCl_3 至 CHCl_3 :乙酸乙酯 2:1 梯度液)纯化得到 **16** (5.3 mg, 68%)。

3H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 0.87 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172.1, 162.6, 154.9, 149.1, 145.7, 135.9, 130.8, 130.7, 125.1,
 123.1, 117.8, 100.8, 99.8, 76.6, 59.8, 59.2, 57.7, 57.0, 56.7, 55.8, 55.2, 49.5, 41.6, 40.1, 36.5,
 31.9, 31.6, 29.7, 28.2, 26.3, 25.0, 22.6, 18.2, 15.8, 14.1, 8.8.
 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_9$: 693.34; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 694.3.

实施例 5



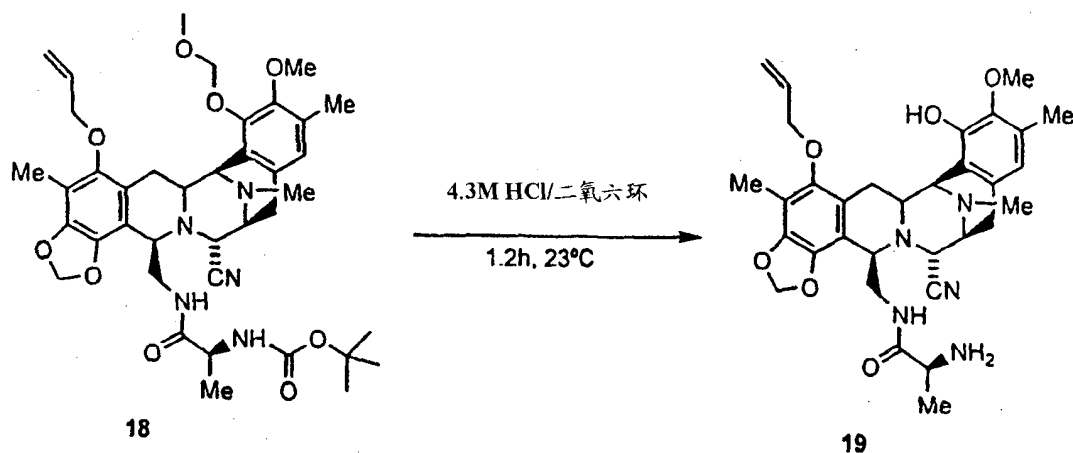
5

于 0°C 向含有在 DMF (13 ml) 中的 **17** (1.83 g, 2.65 ml) 溶液的烧瓶
 中加入 Cs_2CO_3 (2.6 g, 7.97 ml) 和烯丙基溴 (1.15 ml, 13.28 ml)。将所
 得混合物在 23°C 搅拌 1 小时。使反应物通过硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2
 10 洗涤。干燥及浓缩(硫酸钠)有机层。所得残留物经快速柱层析(SiO_2 ,
 CHCl_3 : 乙酸乙酯 1:4) 纯化得到 **18** (1.08 mg, 56%), 为白色固体。
 Rf: 0.36 (CHCl_3 : 乙酸乙酯 1:3)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.70 (s, 1H), 6.27-6.02 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.83 (s, 1H),
 5.37 (dd, $J_1=1.01$ Hz, $J_2=16.8$ Hz, 1H), 5.40 (bs, 1H), 5.25 (dd, $J_1=1.0$ Hz, $J_2=10.5$ Hz,
 1H), 5.10 (s, 2H), 4.91 (bs, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.21 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.14-4.10 (m,
 1H), 4.08 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.56-3.35 (m, 2H),
 3.26-3.20 (m, 2H), 3.05-2.96 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J=18$ Hz, 1H), 2.30 (s,
 3H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 0.94 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172.0, 154.8, 148.8, 148.6, 148.4, 144.4, 138.8, 133.7, 130.9,

130.3, 125.1, 124.0, 120.9, 117.8, 117.4, 112.8, 112.6, 101.1, 99.2, 73.9, 59.7, 59.3, 57.7, 56.9, 56.8, 56.2, 55.2, 40.1, 34.6, 31.5, 28.1, 26.4, 25.1, 22.6, 18.5, 15.7, 14.0, 9.2.
ESI-MS m/z: 计算值 $C_{39}H_{51}N_5O_9$: 733.4; 实测值(M+H)⁺: 734.4.

实施例 6



5

向在二氧六环(2 ml)中的 **18** (0.1 g, 0.137 ml)的溶液中加入 4.2M HCl/二氧六环(1.46 ml)并将该混合物在 23°C 搅拌 1.2 小时。所得反应物于 0°C 用饱和碳酸氢钠水溶液(60 ml)猝灭并用乙酸乙酯(2 × 70 ml)提取。干燥(硫酸钠)有机层并真空浓缩。得到 **19** (267 mg, 95%), 为白色固体, 该固体可不经进一步纯化直接用于随后的步骤。

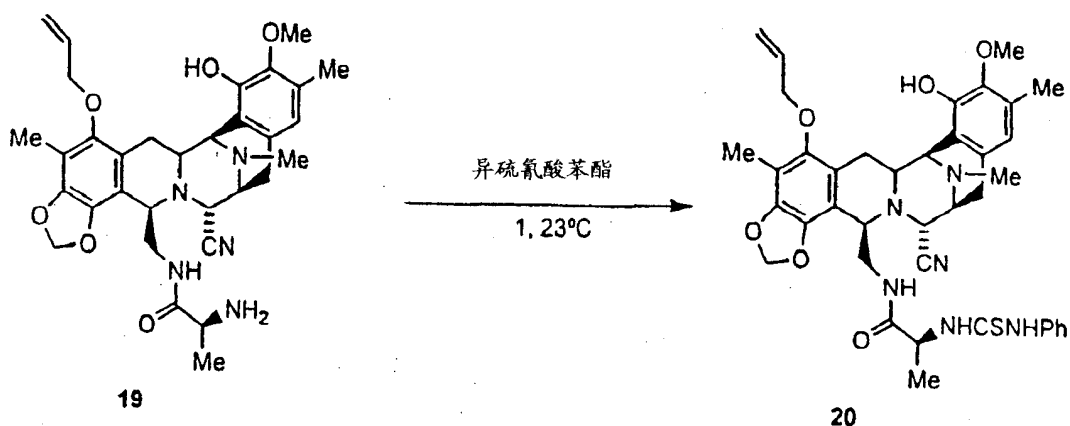
10

Rf: 0.17 (乙酸乙酯: 甲醇 10:1, SiO₂)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.49 (s, 1H), 6.12-6.00 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.34 (dd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.18-3.76 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.36-3.20 (m, 4H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H)
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 175.5, 148.4, 146.7, 144.4, 142.4, 138.9, 133.7, 131.3, 128.3, 120.8, 117.9, 117.4, 113.8, 112.4, 101.1, 74.2, 60.5, 59.1, 56.5, 56.1, 56.3, 56.0, 55.0, 50.5, 41.6, 39.5, 29.5, 26.4, 24.9, 21.1, 15.5, 9.33.

ESI-MS m/z: 计算值 $C_{32}H_{39}N_5O_6$: 589; 实测值(M+H)⁺: 590.

实施例 7



5 向在 CH_2Cl_2 (1.5 ml) 中的 **19** (250 mg, 0.42 ml) 的溶液中加入异硫
 氰酸苯酯(0.3 ml, 2.51 ml)并将该混合物在 23°C 搅拌 1 小时。将反应
 物真空浓缩并将残留物经快速柱层析(SiO_2 , 己烷至 5:1 的己烷/乙酸
 乙酯梯度液)纯化得到 **20** (270 mg, 87%), 为白色固体。

Rf: 0.56 (CHCl_3 : 乙酸乙酯 1:4)。

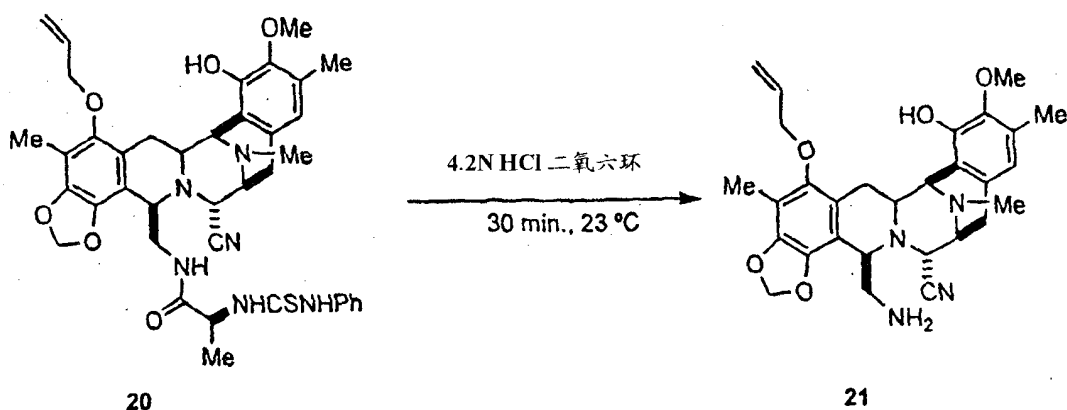
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (bs, 1H), 7.45-6.97 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 6.08-6.00 (m,
 1H), 5.92 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.40 (dd, $J=1.5$ Hz, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.38 (bs,
 1H), 5.23 (dd, $J=1.5$ Hz, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 5H), 3.71 (s,
 3H), 3.68-3.17 (m, 4H), 2.90 (dd, $J=7.8$ Hz, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.25
 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (dd, $J=12.3$ Hz, $J=16.5$ Hz, 1H), 0.81 (d, $J=6.9$ Hz,
 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178.4, 171.6, 148.6, 146.8, 144.3, 142.7, 138.7, 136.2, 133.6,
 130.7, 129.8, 126.6, 124.2, 124.1, 120.9, 120.5, 117.7, 117.4, 116.7, 112.6, 112.5, 101.0,
 74.0, 60.6, 59.0, 57.0, 56.2, 56.1, 55.0, 53.3, 41.4, 39.7, 26.3, 24.8, 18.3, 15.5, 9.2.

10

ESI-MS m/z: 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 724.8; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 725.3。

实施例 8



向在二氧六环(1 ml)中的 **20** (270 mg, 0.37 ml)的溶液中加入 4.2N
 5 HCl/二氧六环(3.5 ml)并将该反应物在 23 °C 搅拌 30 分钟。然后加入乙
 酸乙酯(20 ml)和水(20 ml)并将有机层倾出。所得水相于 0 °C 用饱和碳
 酸氢钠水溶液(60 ml)(pH=8)碱化，然后用 CH₂Cl₂ (2 × 50 ml)提取。将
 合并的有机提取物干燥(硫酸钠)及真空浓缩。将所得残留物经快速柱
 10 层析(SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇 5:1)纯化得到化合物 **21** (158 mg, 82%)，为
 白色固体。

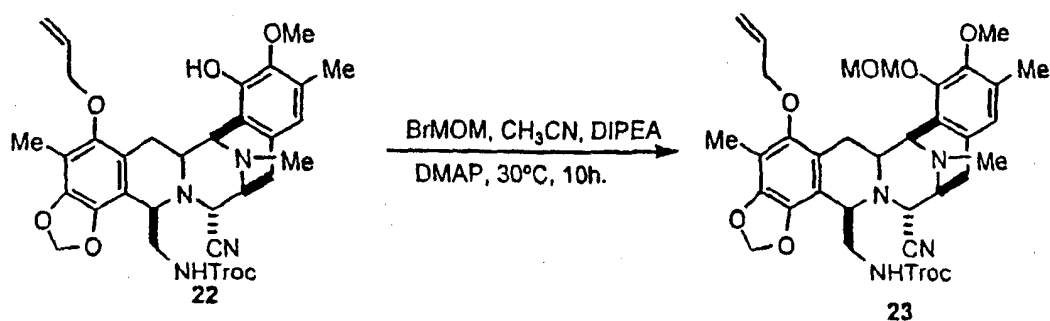
Rf: 0.3 (乙酸乙酯:甲醇 1:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.45 (s, 1H), 6.12-6.03 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.85 (s, 1H),
 5.38 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 10.5 Hz, 1H), 4.23-4.09
 (m, 4H), 3.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.36-3.02 (m, 5H), 2.72-2.71
 (m, 2H), 2.48 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.85 (dd, *J*₁ = 11.7
 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.4, 146.7, 144.4, 142.8, 138.8, 133.8, 130.5, 128.8, 121.5,
 120.8, 118.0, 117.5, 116.9, 113.6, 112.2, 101.1, 74.3, 60.7, 59.9, 58.8, 56.6, 56.5, 55.3, 44.2,
 41.8, 29.7, 26.5, 25.7, 15.7, 9.4.

ESI-MS m/z: 计算值 C₂₉H₃₄N₄O₅: 518.3; 实测值(M+H)⁺: 519.2。

实施例 10



于 0℃向在 CH₃CN(2.33 ml)中的 **22** (0.32 g, 0.46 ml)的溶液中加入二异丙基乙胺(1.62 ml, 9.34 ml)、溴甲基甲醚(0.57 ml, 7.0 ml)和二甲基氨基吡啶(6 mg, 0.046 ml)。该混合物于 30℃加热 10 小时。然后用二氯甲烷(30 ml)稀释该反应物并倒至 pH=5 的 HCl 水溶液(10 ml)中。将有机层用硫酸钠干燥并减压除去溶剂得到残留物，该残留物经快速柱层析(SiO₂, 己烷:乙酸乙酯 2:1)纯化得到 **23** (0.304 g, 88%)，为白色泡沫状固体。

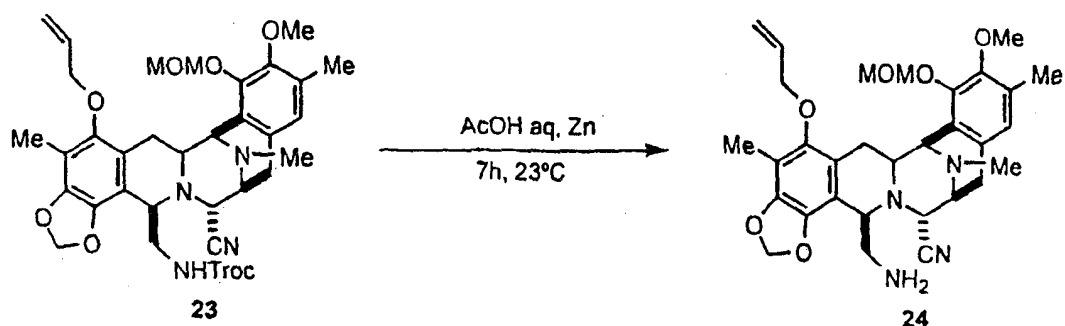
Rf: 0.62 (己烷:乙酸乙酯 1:3)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.73 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.39 (dq, *J*₁ = 1.5 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.26 (dq, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 10.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.22-4.11 (m, 4H), 4.03 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.38-3.21 (m, 5H), 3.05 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (dd, *J*₁ = 12.3 Hz, *J*₂ = 15.9 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.3, 148.6, 148.4, 144.5, 139.0, 133.6, 130.6, 130.1, 125.07, 124.7, 124.0, 121.1, 117.7, 112.6, 101.2, 99.2, 77.2, 74.4, 74.1, 59.8, 59.8, 57.7, 57.0, 56.8, 56.68, 55.3, 43.2, 41.5, 26.4, 25.2, 15.9, 9.3.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₄H₃₉Cl₃N₄O₈: 738.20; 实测值(M+H)⁺: 739.0。

实施例 11



向在 90%乙酸水溶液(4 ml)中的 **23** (0.304 g, 0.41 ml)的悬浮液中
 5 加入锌粉(0.2 g, 6.17 ml), 并于 23°C 将该反应物搅拌 7 小时。所得混
 合物通过硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 洗涤。将有机层用饱和碳酸氢钠
 水溶液(pH=9) (15 ml))洗涤并用硫酸钠干燥。减压除去溶剂得到 **24**
 (0.191 g, 83%), 为白色固体。

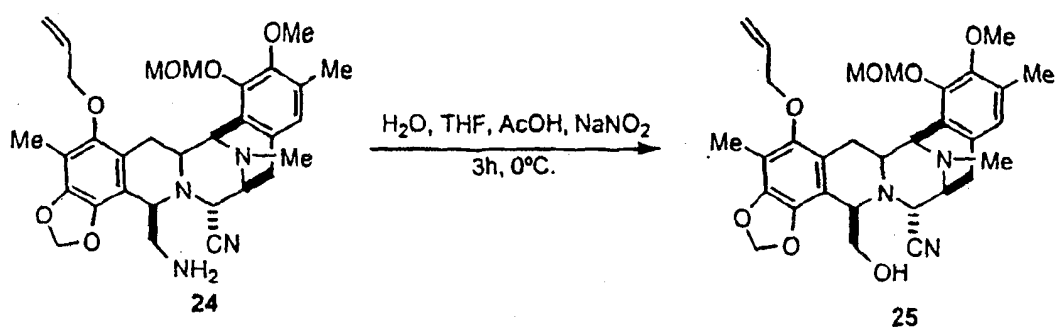
Rf: 0.3 (乙酸乙酯:甲醇 5:1)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.68 (s, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.39 (dq, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=17.1$ Hz, 1H), 5.25 (dq, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.22-4.09 (m, 3H), 3.98 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.37-3.17 (m, 3H), 3.07 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18$ Hz, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.48 (d, $J=18$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (dd, $J_1=12.3$ Hz, $J_2=15.9$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 148.5, 148.2, 144.3, 138.7, 133.7, 130.7, 129.9, 125.0, 123.9, 121.3, 117.9, 117.5, 113.6, 112.0, 101.0, 99.2, 74.0, 59.8, 59.7, 58.8, 57.6, 57.0, 56.2, 55.2, 44.2, 41.5, 31.5, 26.4, 25.6, 22.5, 16.7, 14.0, 9.2.

10 ESI-MS m/z: 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6$: 562.66; 实测值(M+H)⁺: 563.1。

实施例 12



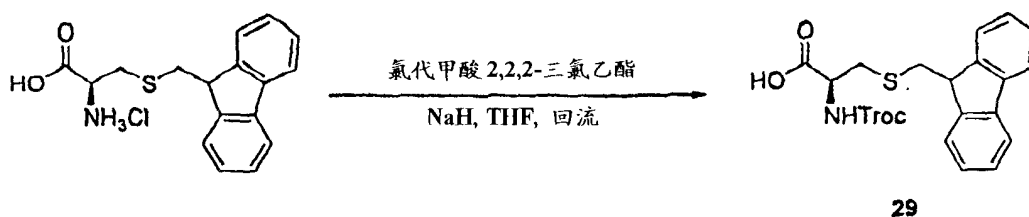
于 0°C ，向在水(0.7 ml)和 THF(0.7 ml)中的 **24** (20 mg, 0.035 ml) 的溶液中加入 NaNO_2 (12 mg, 0.17 ml) 和 90% AcOH 水溶液(0.06 ml) 并将该混合物于 0°C 搅拌 3 小时。用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释后。将有机层用水(1 ml)洗涤，用硫酸钠干燥并真空浓缩。所得残留物经快速柱层析(SiO_2 ，己烷:乙酸乙酯 2:1)纯化得到 **25** (9.8 mg, 50%)，为白色固体。Rf: 0.34 (己烷:乙酸乙酯 1:1)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.71 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.92 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.42 (dq, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=17.1$ Hz, 1H), 5.28 (dq, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.26-4.09 (m, 3H), 4.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67-3.32 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=15.9$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18.0$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J=18$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.83 (dd, $J_1=12.3$ Hz, $J_2=15.9$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 148.7, 148.4, 138.9, 133.7, 131.1, 129.4, 125.1, 123.9, 120.7, 117.6, 117.5, 113.2, 112.3, 101.1, 99.2, 74.0, 63.2, 59.8, 59.7, 57.9, 57.7, 57.0, 56.5, 55.2, 41.6, 29.6, 26.1, 25.6, 22.6, 15.7, 9.2.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$: 563.64; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 564.1。

实施例 13



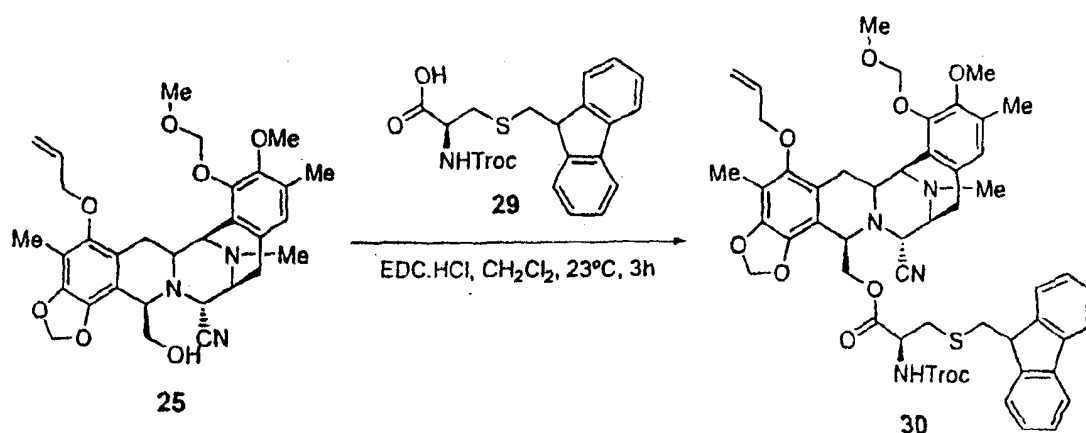
于 23℃ 将起始物质(2.0 g, 5.90 ml)加至在 THF(40 ml)中的氢化钠
 5 (354 mg, 8.86 ml)的悬浮液中, 并于 23℃ 将此悬浮液用氯甲酸烯丙基
 酯(1.135 ml, 8.25 ml)处理, 然后回流 3 小时。冷却所得悬浮液, 过滤,
 所得固体用乙酸乙酯(100 ml)洗涤, 并浓缩滤液。用己烷(100 ml)碾磨
 所得油状粗产物并在于 4℃ 保持过夜。然后, 倾除溶剂并用 CH₂Cl₂ (20
 10 ml)处理所得的浅黄色浆状物, 并用己烷(100 ml)沉淀。10 分钟后,
 再次倾除溶剂。重复操作直至出现白色固体。滤出该白色固体并干
 燥得到化合物 **29** (1.80 g, 65%), 为白色固体。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=
 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 5.71 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 4.59
 (m, 1H), 4.11 (t, *J*= 6.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J*= 6.0 Hz, *J*= 2.7 Hz, 2H), 3.20 (dd, *J*= 5.4 Hz,
J= 2.1 Hz, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 152.7, 144.0, 139.7, 137.8, 126.0, 125.6, 123.4, 118.3,
 73.4, 52.4, 45.5, 35.8, 33.7.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₂₀H₁₈Cl₃NO₄S: 474.8; 实测值(M+Na)⁺: 497.8。

实施例 14



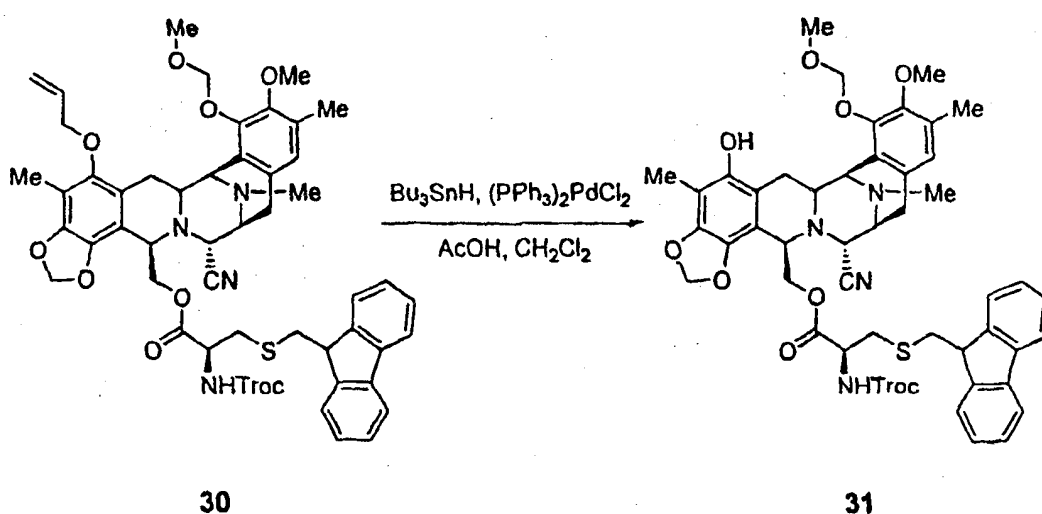
将化合物 **25** (585 mg, 1.03 ml) 与化合物 **29** (1.47 mg, 3.11 ml) 的混合物与无水甲苯 (3×10 ml) 共沸。于 23℃ 向在无水 CH₂Cl₂ (40 ml) 中的 **25** 和 **29** 的溶液中加入 DMAP (633 mg, 5.18 ml) 和 EDC.HCl (994 mg, 5.18 ml)。于 23℃ 搅拌反应混合物 3 小时。所得混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 ml) 分配并分层。所得水层用 CH₂Cl₂ (50 ml) 洗涤。合并有机层用硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将所得粗品经快速柱层析 (乙酸乙酯/己烷 1: 3) 纯化得到 **30** (1.00 g, 95%)，为淡乳黄色固体。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.29 (dq, *J* = 10.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.73 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.36-3.96 (m, 9H), 3.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.94 (m, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.83 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 11.9 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.7, 154.0, 148.8, 148.4, 145.7, 144.5, 140.9, 139.0, 133.7, 130.9, 130.6, 127.6, 127.0, 124.8, 124.6, 124.1, 120.8, 119.9, 118.2, 117.7, 117.3, 112.7, 112.1, 101.3, 99.2, 74.7, 73.9, 64.4, 59.8, 57.7, 57.0, 55.8, 55.4, 53.3, 46.7, 41.4, 36.5, 34.7, 31.5, 26.4, 24.9, 22.6, 15.7, 14.0, 9.1.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₅₁H₅₃Cl₃N₄O₁₀S: 1020.4; 实测值 (M+H)⁺: 1021.2.

实施例 15



于 23℃，向在无水 CH_2Cl_2 (20 ml) 中的 **30** (845 mg, 0.82 ml)、乙
 5 酸(500 mg, 8.28 ml)和 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (29 mg, 0.04 ml) 的溶液中滴加
 Bu_3SnH (650 mg, 2.23 ml)。于该温度搅拌该反应混合物 15 分钟，鼓
 泡。粗产物用水(50 ml)猝灭并用 CH_2Cl_2 (3×50 ml) 提取。将有机层用
 硫酸钠干燥，过滤并浓缩。所得粗产物经快速柱层析(乙酸乙酯/己烷
 10 的 1:5 至 1:3 梯度液)纯化得到化合物 **31**，为淡乳黄色固体(730 mg,
 90%)。

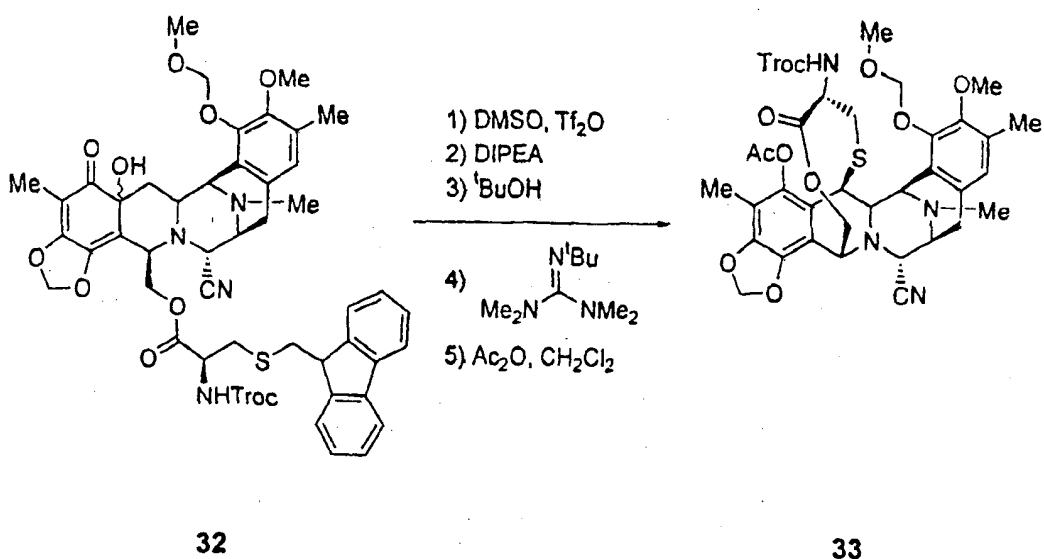
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.36 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J=9.0$, 1H), 4.75 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.48 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.89 (m, 1H), 3.86, (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 4H), 2.67 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.51 (dd, $J=14.3$ Hz, $J=4.5$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.83 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 168.2, 152.5, 148.1, 146.2, 144.4, 144.3, 143.3, 139.6, 134.6, 129.7, 129.6, 126.2, 125.6, 123.4, 123.3, 121.6, 118.5, 116.3, 110.7, 110.2, 105.1, 99.4, 98.5, 75.2, 73.3, 61.7, 58.4, 57.9, 56.3, 56.1, 55.1, 54.7, 53.9, 51.9, 45.2, 40.1, 35.6, 33.3, 24.8, 23.3, 14.5, 7.3.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 980.3; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 981.2.

152.5, 147.3, 147.2, 146.8, 144.1, 144.0, 140.8, 139.7, 137.1, 129.8, 129.3, 128.4, 128.7,
 126.5, 125.5, 123.7, 123.6, 123.5, 123.4, 122.2, 121.3, 118.3, 115.8, 115.5, 110.2, 106.9,
 103.5, 103.2, 100.1, 99.6, 97.9, 97.7, 93.8, 73.4, 70.9, 69.2, 64.9, 62.5, 59.3, 58.9, 58.4, 56.7,
 56.3, 56.2, 55.4, 55.2, 55.1, 54.9, 54.7, 54.3, 54.1, 53.8, 52.8, 45.5, 40.5, 40.0, 39.8, 35.8,
 35.5, 33.9, 33.7, 30.1, 28.8, 24.2, 24.1, 21.2, 14.5, 14.4, 12.7, 6.0, 5.7.
 ESI-MS m/z: 计算值 $C_{48}H_{49}Cl_3N_4O_{11}S$: 996.3; 实测值 $(M+H)^+$: 997.2.

实施例 17



5

将反应烧瓶火焰加热两次，真空/氩气排空数次并维持在氩气下
 以备反应。于 $-78^\circ C$ 向在无水 CH_2Cl_2 (4.5 ml) 中的 DMSO (39.1 ml, 0.55
 ml, 5 当量) 的溶液中滴加三氟甲磺酸酐 (37.3 ml, 0.22 ml, 2 当量)。于
 $-78^\circ C$ 搅拌反应混合物 20 分钟，然后于 $-78^\circ C$ 经套管加入在无水 CH_2Cl_2
 10 (1 ml 用于主要滴加，0.5 ml 用于洗涤) 中的 **32** (110 mg, 0.11 ml,
 HPLC: 91.3%) 的溶液。在滴加过程中该溶液温度通过外浴保持在 -78
 $^\circ C$ ，颜色由黄色变成棕色。于 $-40^\circ C$ 搅拌该反应混合物 35 分钟。在此
 时间内该溶液从黄色变成暗绿色。然后，滴加 iPr_2NEt (153 ml, 0.88 ml,
 8 当量) 并将该反应混合物保持在 $0^\circ C$ 45 分钟，在此期间该溶液的颜
 15 色变成棕色。然后滴加叔丁醇 (41.6 ml, 0.44 ml, 4 当量) 和 2-叔丁基-

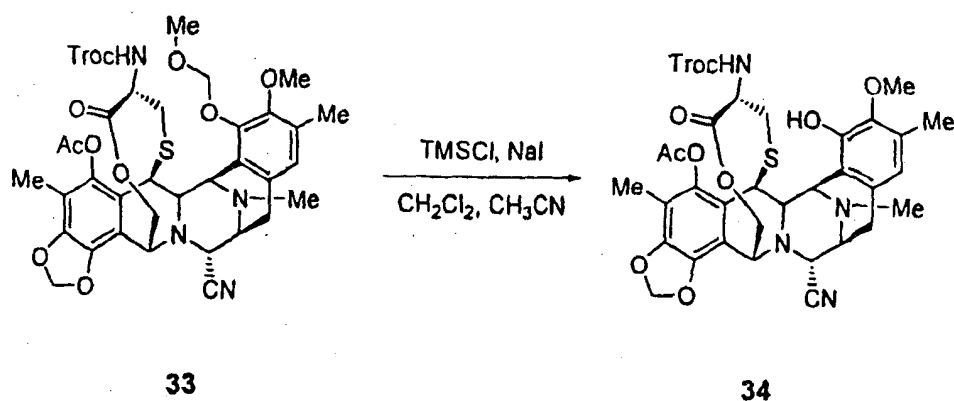
1,1,3,3-四甲基胍(132.8 ml, 0.77 ml, 7 当量)并将该反应混合物于 23°C 搅拌 40 分钟。然后滴加入乙酸酐(104.3 ml, 1.10 ml, 10 当量)并保持该反应混合物在 23°C 1 小时。然后将该反应混合物用 CH₂Cl₂ (20 ml) 稀释并用饱和 NH₄Cl (50 ml)、碳酸氢钠(50 ml)和氯化钠(50 ml)水溶液洗涤。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残留物经快速柱层析(洗脱液: 乙酸乙酯/己烷的 1:3 至 1:2 梯度液)纯化得到化合物 **33** 淡黄色固体(54 mg, 58%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.85 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.20 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H), 5.14 (d, *J*= 5.3 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.82 (d, *J*= 12.2, 1H), 4.63 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.35-4.17 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)。

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 167.2, 152.7, 148.1, 147.1, 144.5, 139.6, 139.1, 130.5, 129.0, 123.7, 123.5, 123.3, 118.8, 116.5, 112.1, 100.6, 97.8, 73.3, 60.5, 59.4, 59.2, 58.3, 57.6, 57.4, 56.1, 53.3, 53.1, 40.6, 40.0, 31.0, 22.2, 18.9, 14.4, 8.1。

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₆H₃₉Cl₃N₄O₁₁S: 842.1; 实测值(M+H)⁺: 843.1。

实施例 18



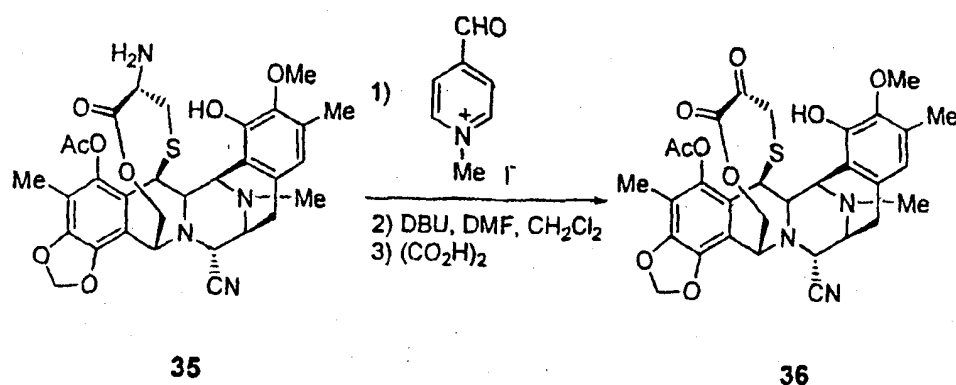
于 23°C 向在干燥的二氯甲烷(1.2 ml)和 HPLC 级的乙腈(1.2 ml)中的 **33** (12 mg, 0.014 ml)的溶液中加入碘化钠(21 mg, 0.14 ml)和新蒸馏(经氢化钙, 常压)的三甲基甲硅烷基氯(15.4 mg, 0.14 ml)。所得反应

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.51 (s, 1H), 6.03 (dd, $J=1.3$ Hz, $J=26.5$ Hz, 2H), 5.75 (bs, 1H), 5.02 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.18 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J=1.9$ Hz, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.26 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 174.1, 168.4, 147.8, 145.4, 142.9, 140.8, 140.1, 131.7, 130.2, 129.1, 128.3, 120.4, 118.3, 117.9, 113.8, 111.7, 101.7, 61.2, 59.8, 59.2, 58.9, 54.4, 53.8, 54.4, 41.3, 41.5, 34.1, 23.6, 20.3, 15.5, 9.4.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 622.7; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 623.2.

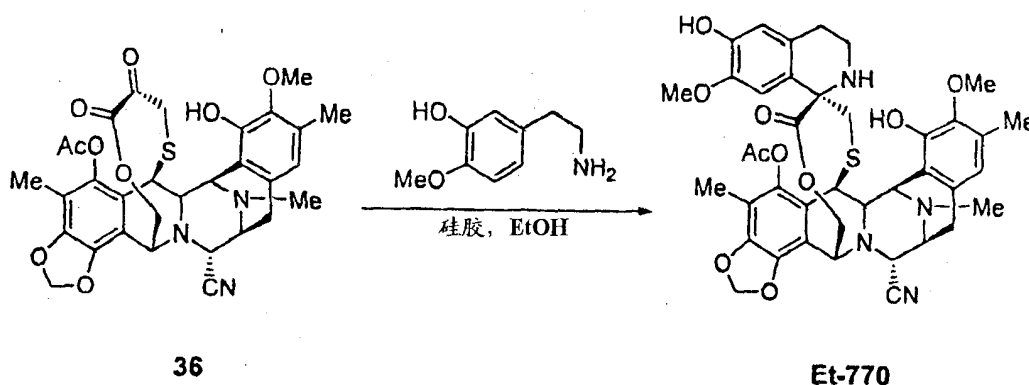
实施例 20



- 5 用无水甲苯(2×10 ml)处理在无水 DMF(5.8 ml)中的碘化 N-甲基吡啶-4-甲醛(378 mg, 1.5 ml)的溶液, 通过共沸带走甲苯除去相当量的水。于 23℃ 经套管向该橙色溶液中加入在无水 CH_2Cl_2 (经氯化钙蒸馏, 7.2 ml) 中预先经无水甲苯(2×10 ml)处理的 **35** (134 mg, 0.21 ml) 的溶液。于 23℃ 搅拌反应混合物 4 小时。然后于 23℃ 滴加入 DBU (32.2
- 10 μL , 0.21 mmol) 并于 23℃ 搅拌 15 分钟。将新制备的饱和草酸水溶液(5.8 ml)加至将该反应混合物中并在 23℃ 搅拌 30 分钟。然后将该反应混合物冷至 0℃ 并分次加入 NaHCO_3 , 接着加入 NaHCO_3 的饱和水溶液。该混合物用 Et_2O 提取。将 K_2CO_3 加至水层并用 Et_2O 提取。合并的有机层用 MgSO_4 干燥并减压除去溶剂。将所得粗产物经快速柱层析(乙酸乙酯/己烷从 1:3 至 1:1)纯化得到化合物 **36** 淡黄色固体(77 mg, 57%)。
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.48 (s, 1H), 6.11 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.70 (bs, 1H), 5.09 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.27 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.88-2.54 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 186.7, 168.5, 160.5, 147.1, 146.4, 142.9, 141.6, 140.7, 130.4, 129.8, 121.7 (2C), 120.0, 117.8, 117.1, 113.5, 102.2, 61.7, 61.4, 60.3, 59.8, 58.9, 54.6, 41.6, 36.9, 29.7, 24.1, 20.3, 15.8, 14.1, 9.6.
ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$: 621.7; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 622.2.

实施例 21

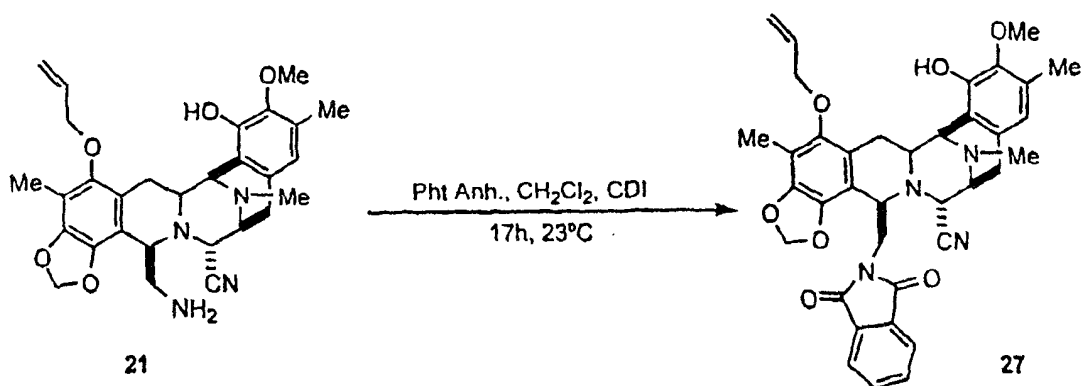


- 5 于 23°C 向在乙醇(2.5 ml)中的 **36** (49 mg, 0.08 ml) 和 2-[3-羟基-4-甲氧基苯基]乙胺(46.2 mg, 0.27 ml) 的溶液中加入硅胶(105 mg)。在 23°C 搅拌反应混合物 14 小时。用己烷稀释该反应混合物并倒入层析柱(乙酸乙酯/己烷从 1/3 至 1/1)中得到 **Et-770** 淡黄色固体(55 mg, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.02 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.28 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J=2.1$ Hz, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.50 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.10 (ddd, $J=4.0$ Hz, $J=10.0$ Hz, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 3H).

- 10 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 770.7; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 771.2.

实施例 22



向在 CH_2Cl_2 (0.8 ml) 中的 **21** (22 mg, 0.042 ml) 的溶液中加入邻苯二甲酸酐(6.44 mg, 0.042 ml) 并将该反应混合物在 23°C 搅拌 2 小时。然后加入羰基二咪唑(1 mg, 0.006 ml) 并将该混合物在 23°C 搅拌 7 小时。然后加入羰基二咪唑(5.86 mg, 0.035 ml) 并将该反应物于 23°C 再搅拌 17 小时。所得溶液用 CH_2Cl_2 (15 ml) 稀释并用 0.1N HCl (15 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析(SiO_2 , 己烷/乙酸乙酯 2:1) 纯化得到 **27** (26.4 mg, 96%), 为白色固体。

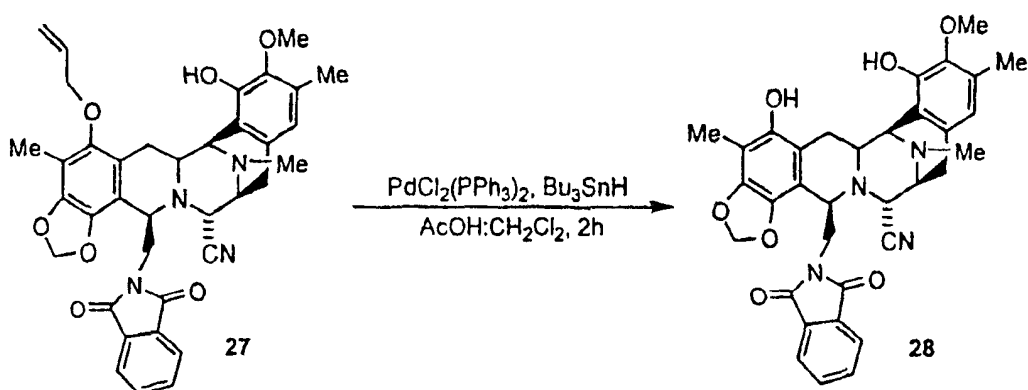
Rf: 0.58 (乙酸乙酯)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.73–7.64 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 6.12–6.01 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.58 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=17.4$ Hz), 5.23 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=10.5$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.22–4.15 (m, 3H), 4.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59–3.55 (m, 2H), 3.35 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.27–3.16 (m, 2H), 3.05 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.80 (dd, $J_1=11.4$ Hz, $J_2=15$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.7, 148.9, 146.4, 144.2, 142.6, 139.5, 134.0, 133.5, 132.0, 131.0, 128.3, 123.0, 121.3, 120.9, 118.1, 117.5, 116.8, 113.6, 112.4, 100.8, 74.5, 60.6, 60.5, 57.7, 56.6, 55.6, 55.5, 42.3, 41.7, 26.6, 25.5, 15.9, 9.46.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_7$: 648.79; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 649.3。

实施例 23



于 23℃ 向在 CH₂Cl₂ (11 ml) 中的 **27** (26 mg, 0.041 ml) 的溶液中加入乙酸(11 ml)、(PPh₃)₂PdCl₂ (2.36 mg) 和 Bu₃SnH(28 ml, 0.10 ml)。于该温度搅拌该反应混合物 2 小时后，将反应混合物倒入快速柱的垫中。(SiO₂, 己烷至己烷:乙酸乙酯 2:1 的梯度液) 得到 **28** (24.7 mg, 99%)，为白色固体。

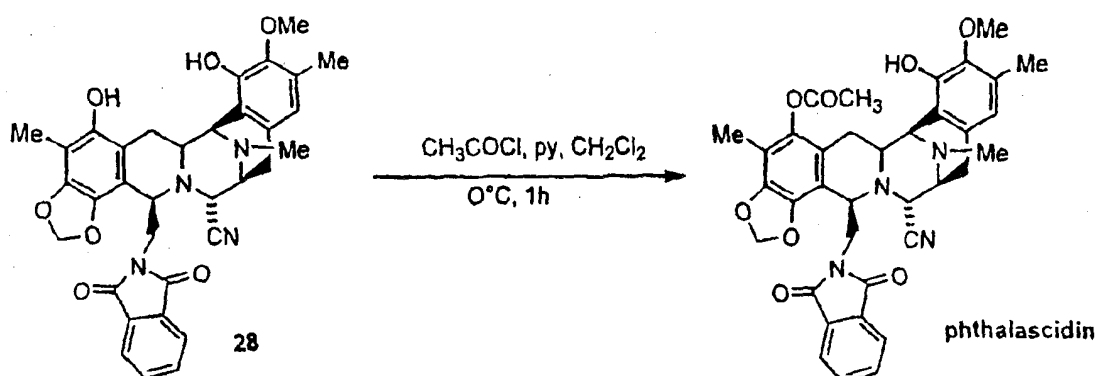
Rf: 0.33 (己烷:乙酸乙酯 2:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.70 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.82 (bs, 1H), 5.50 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.0 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 4.10-4.09 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.85 (dd, *J*₁ = 12 Hz, *J*₂ = 15.3 Hz);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.8, 146.4, 145.1, 143.9, 142.7, 137.1, 133.5, 131.9, 130.8, 128.4, 122.9, 120.8, 118.0, 116.8, 114.0, 113.4, 106.4, 100.4, 60.6, 60.5, 57.8, 56.6, 55.5, 55.2, 42.6, 41.5, 25.6, 25.5, 15.8, 8.9.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₄H₃₂N₄O₇: 608.6; 实测值(M+H)⁺: 609.2.

实施例 24



于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (3 ml) 中的 **28** (357 mg, 0.058 ml) 的溶液中加入乙酰氯 (41.58 ml, 0.58 ml) 和吡啶 (47.3 ml, 0.58 ml)，并将该反应混合物搅拌 1 小时，然后用 CH₂Cl₂ (15 ml) 稀释该反应溶液并用 0.1N HCl (15 ml) 洗涤。将所得有机层用硫酸钠干燥，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (RP-18, CH₃CN:H₂O 60:40) 纯化得到 phthalascidin (354 mg, 94%)，为白色固体。

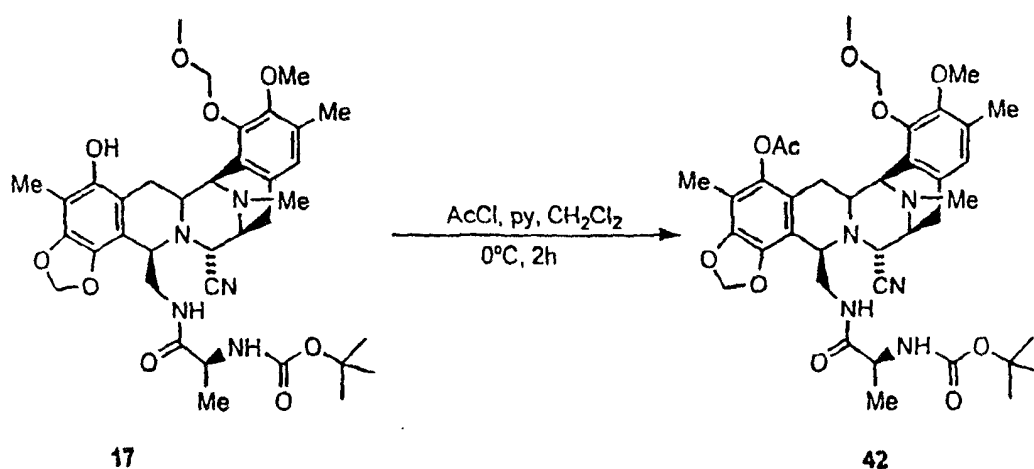
Rf: 0.37 (CH₃CN:H₂O 7:3, RP-18).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72–7.68 (m, 2H), 7.67–7.63 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.25–4.21 (m, 2H), 4.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.64–3.62 (m, 5H), 3.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.21–3.16 (m, 1H), 3.02 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.73 (dd, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 15.3 Hz, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 167.6, 146.2, 144.2, 142.5, 141.0, 140.5, 133.4, 131.8, 130.7, 128.2, 120.9, 120.8, 117.9, 116.4, 113.6, 101.1, 60.4, 60.0, 57.0, 56.3, 55.6, 55.4, 41.6, 41.5, 26.5, 25.2, 20.2, 15.7, 9.4.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₆H₃₄N₄O₈: 650; 实测值 (M+H)⁺: 651.2.

实施例 25



于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (2 ml) 中的 17 (300 mg, 0.432 ml) 的溶液中加入乙酰氯(30.7 ml, 0.432 ml)和吡啶(34.9 ml, 0.432 ml), 并在此温度下将该反应混合物搅拌 2 小时, 然后用 CH_2Cl_2 (15 ml) 稀释溶液并用 0.1N HCl (15 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。得到 42 (318 mg, 100%), 为白色固体, 该固体可不经进一步纯化用于随后的反应。

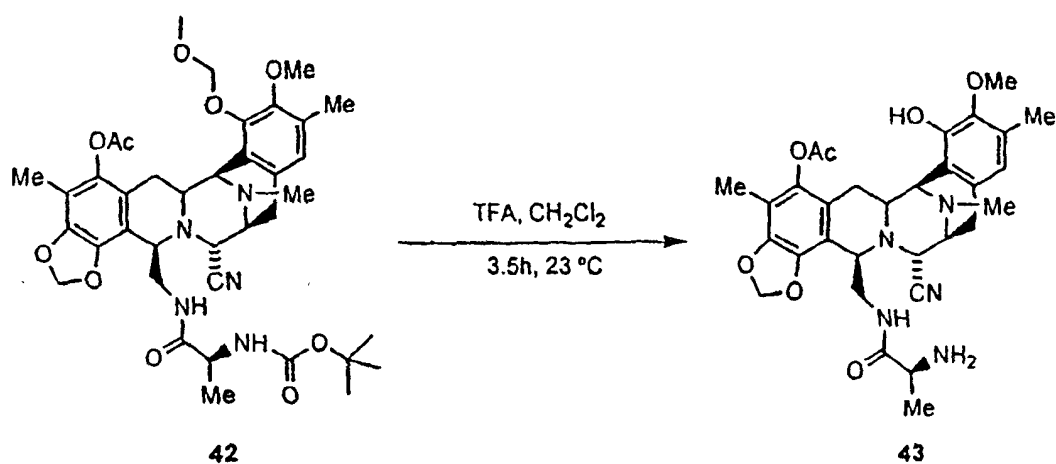
10 Rf: 0.5 (乙酸乙酯: 甲醇 5:1)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.66 (s, 1H), 5.93 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.42 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.33 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.75-2.70 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.70 (dd, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.59 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 172.0, 168.3, 162.3, 148.2, 144.4, 140.4, 140.2, 130.9, 130.5, 125.3, 123.4, 120.8, 117.6, 112.7, 111.7, 101.4, 99.1, 79.2, 59.5, 58.8, 57.5, 57.4, 56.4, 55.5, 55.0, 41.3, 39.0, 28.2, 26.4, 24.6, 19.9, 18.4, 15.4, 9.1.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{10}$: 735.82; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 736.3.

实施例 26



5 向在 CH_2Cl_2 (2.16 ml) 中的 **42** (318 mg, 0.432 ml) 的溶液中加入三氟乙酸(1.33 ml, 17.30 ml)并将该反应混合物在 $23\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 3.5 小时。所得反应物于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 用饱和碳酸氢钠水溶液(60 ml)猝灭，并用 CH_2Cl_2 (2×70 ml) 提取。干燥(硫酸钠)有机层并真空浓缩。残留物经快速柱层析(SiO_2 ，乙酸乙酯:甲醇 20:1)纯化得到 **43** (154 mg, 60%)，为白色固体。

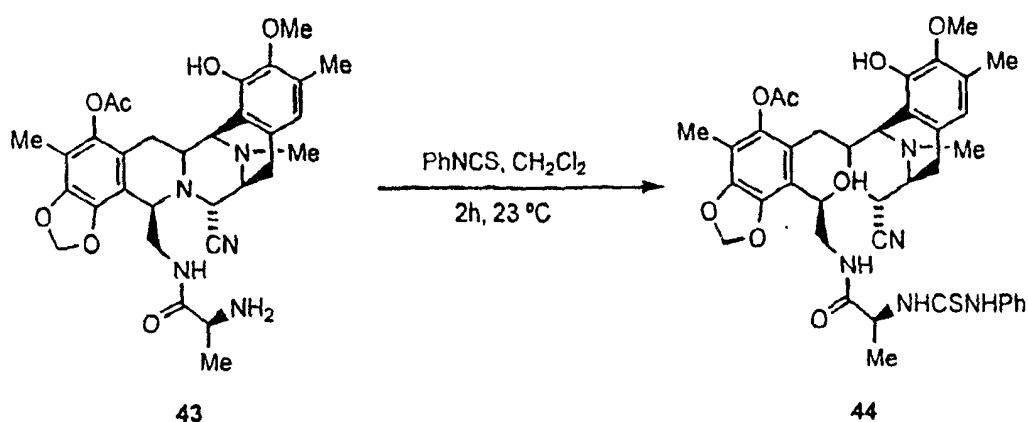
10 Rf: 0.22 (乙酸乙酯:甲醇 5:1)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3). δ 6.47 (s, 1H), 6.22 (bs, 1H), 5.95 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.08-4.06 (m, 2H), 4.01 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.95 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18$ Hz, 1H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.58 (d, $J=18$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.77 (dd, $J_1=12.3$ Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H), 0.90 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 174.8, 169.0, 146.8, 144.4, 142.8, 140.5, 140.2, 131.1, 128.8, 120.8, 120.5, 117.1, 112.9, 111.6, 101.5, 60.3, 59.0, 56.5, 56.3, 55.6, 55.1, 50.2, 41.6, 39.5, 26.8, 26.3, 24.9, 20.2, 15.4, 9.2.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7$: 591.65; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 592.3.

实施例 27



5 向在 CH_2Cl_2 (1.3 ml) 中的 **43** (154 mg, 0.26 ml) 的溶液中加入异硫
 氰酸苯酯(186 ml, 1.56 ml) 并将该混合物在 $23\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 2 小时。将所得
 反应物真空浓缩, 残留物经快速柱层析(SiO_2 , 己烷至己烷:乙酸乙酯
 1:1 梯度液) 纯化得到 **44** (120 mg, 63%), 为白色固体。
 Rf: 0.41 (乙酸乙酯:甲醇 5:1)。

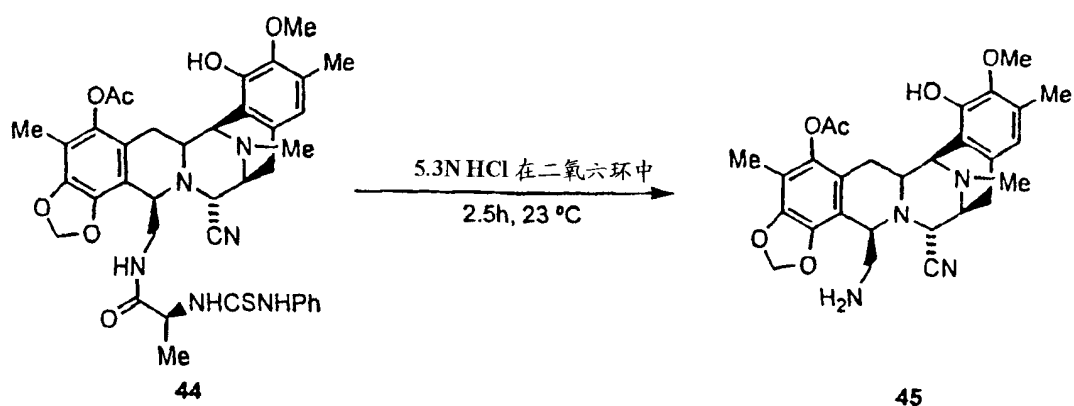
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3). δ 8.17 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.05 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.52 (bs, 1H), 4.54 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.40 (bs, 1H), 3.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.82-2.61 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.80 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.9$ Hz, 1H), 0.62 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178.5, 171.9, 168.7, 146.7, 144.5, 142.6, 140.6, 140.3, 136.3, 131.0, 129.9, 128.9, 126.7, 124.4, 120.9, 120.6, 117.7, 116.6, 112.7, 111.9, 101.4, 60.4, 58.7, 57.5, 56.1, 55.7, 55.1, 53.3, 41.4, 38.8, 26.3, 24.4, 20.2, 18.1, 15.3, 9.2.

10

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$: 726.3; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 727.3.

实施例 28



5 向在二氧六环(0.9 ml)中 **44** (120 mg, 0.165 ml)的溶液中加入 5.3N HCl/二氧六环(1.8 ml), 在 23 °C 搅拌该反应物 2.5 小时。然后将 CH₂Cl₂ (10 ml)和 H₂O (5 ml)加至该反应物中并将有机层倾出。将水相在 0 °C 用饱和碳酸氢钠水溶液(20 ml)碱化(pH=8), 然后用 CH₂Cl₂ (2 × 15 ml)提取。干燥(硫酸钠)合并的有机提取物, 并真空浓缩得到无需进一步纯化即可以用于后续反应的 **45** (75 mg, 87%)的白色固体。

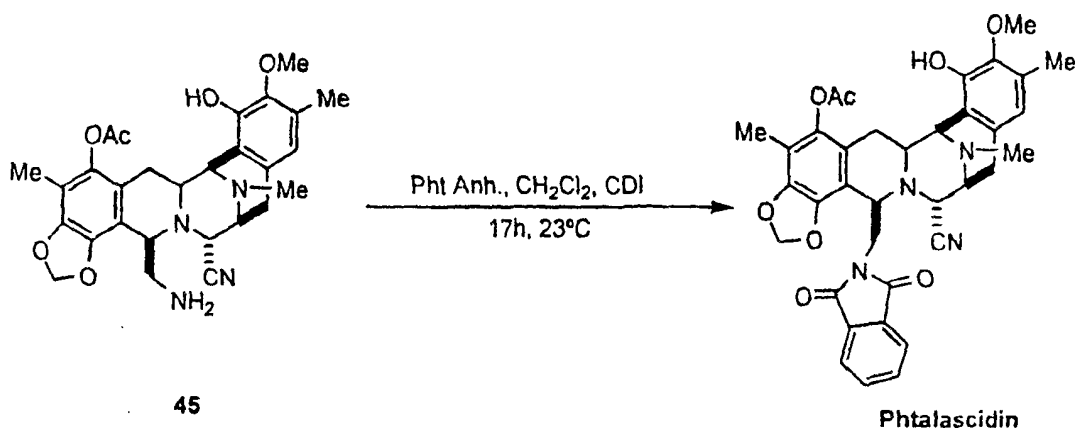
10 Rf: 0.23 (乙酸乙酯:甲醇 5:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.43 (s, 1H), 5.94 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.87 (d, *J*= 1.2Hz, 1H), 4.10 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 3.98 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 3.91 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.05 (dd, *J*₁= 1.8 Hz, *J*₂= 8.1 Hz, 1H), 2.80-2.73 (m, 3H), 2.46 (d, *J*= 18 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.79 (dd, *J*₁= 12.6 Hz, *J*₂= 16.2 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 146.7, 144.4, 142.9, 140.4, 130.4, 128.9, 121.1, 120.8, 117.8, 116.8, 113.6, 111.5, 101.4, 67.6, 60.5, 59.8, 58.4, 56.6, 55.8, 55.3, 43.6, 41.8, 31.3, 25.6, 20.2, 15.6, 9.2.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₂₈H₃₂N₄O₆: 520.58; 实测值(M+H)⁺:521.3.

实施例 29



向在 CH₂Cl₂ (0.4 ml) 中的 **45** (10 mg, 0.02 ml) 的溶液中加入邻苯二甲酸酐(2.84 mg, 0.02 ml), 并将该反应混合物在 23℃ 搅拌 2 小时, 然后加入羰基二咪唑(0.5 mg, 0.003 ml) 并将该混合物在 23℃ 搅拌 7 小时。然后加入羰基二咪唑(2.61 mg, 0.016 ml) 并将该反应物在 23℃ 再搅拌 17 小时。然后用 CH₂Cl₂ (10 ml) 稀释该溶液并用 0.1N HCl (5 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析(RP-18, CH₃CN:H₂O 60:40) 纯化得到 phthalascidin 白色固体 (11.7 mg, 93%)。

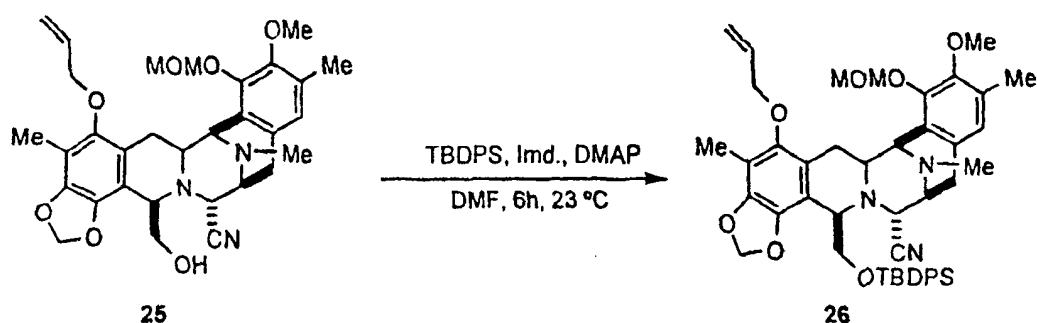
Rf: 0.37 (CH₃CN:H₂O 7:3, RP-18).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72–7.68 (m, 2h), 7.67–7.63 (m, 2h), 6.38 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.25–4.21 (m, 2h), 4.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.64–3.62 (m, 5H), 3.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.21–3.16 (m, 1H), 3.02 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.73 (dd, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 15.3 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 167.6, 146.2, 144.2, 142.5, 141.0, 140.5, 133.4, 131.8, 130.7, 128.2, 120.9, 120.8, 117.9, 116.4, 113.6, 101.1, 60.4, 60.0, 57.0, 56.3, 55.6, 55.4, 41.6, 41.5, 26.5, 25.2, 20.2, 15.7, 9.4.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₆H₃₄N₄O₈: 650; 实测值(M+H)⁺: 651.2.

实施例 30



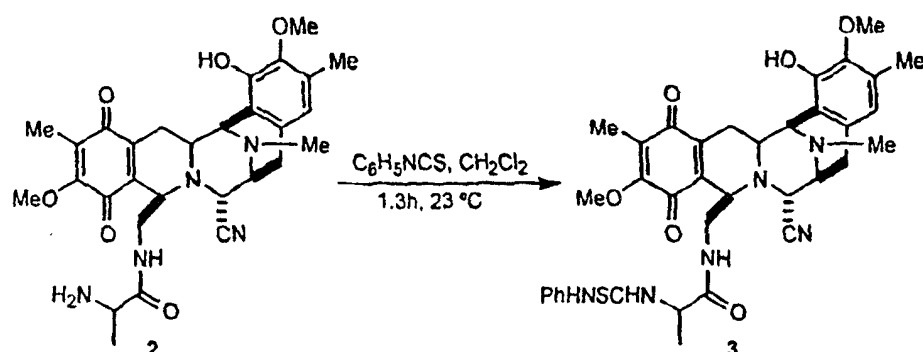
于 0℃向在 DMF (0.05 ml) 中的 **25** (18 mg, 0.032 ml) 的溶液中加入催化量的 DMAP (0.5 mg, 0.004 ml)、咪唑(5 mg, 0.08 ml)和叔-丁基二苯基甲硅烷基氯(12.5 ml, 0.048 ml), 所得反应混合物在 23℃搅拌 6 小时。于 0℃加入水(10 ml), 水相用己烷:乙酸乙酯 1:10 (2 × 10 ml) 提取。将有机层干燥(硫酸钠)、过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析(SiO₂, 己烷:乙酸乙酯 3:1)纯化得到 **26** 白色固体(27 mg, 88%)。Rf: 0.29 (己烷:乙酸乙酯 3:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.58 (m, 2 h), 7.42-7.28 (m, 8H), 6.71 (s, 1H), 6.19-6.02 (m, 1H), 5.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 10.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2 h), 4.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (dd, *J*₁ = 2.4 Hz, *J*₂ = 9.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.42-3.21 (m, 4H), 3.10 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 17.7 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08-1.89 (m, 1H), 0.87 (s, 9H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.5, 148.3, 148.1, 144.0, 139.0, 135.6, 135.4, 133.8, 133.1, 132.6, 130.5, 130.3, 129.6, 129.4, 127.5, 127.4, 125.1, 124.3, 121.6, 118.5, 117.5, 112.9, 111.7, 100.8, 99.2, 74.0, 67.7, 61.5, 59.6, 59.0, 57.7, 57.1, 55.4, 41.6, 29.6, 26.6, 25.5, 18.8, 15.8, 9.2.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₇H₅₅N₃O₇Si: 801.3; 实测值(M+H)⁺: 802.3.

实施例 32



于 23 °C 搅拌在 CH₂Cl₂ (27 ml) 中的 **2** (3.0 g, 5.46 ml) 和异硫氰酸
 5 苯酯 (3.92 ml, 32.76 ml) 的溶液 1.5 小时。使该反应混合物在 CH₂Cl₂ (10 ml) 和水 (5 ml) 之间分配。用硫酸钠干燥有机层，过滤并浓缩。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷至 2:3 己烷: 乙酸乙酯梯度液) 纯化得到 **3** (3.29 g, 88%)，为黄色固体。

Rf: 0.27 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18);

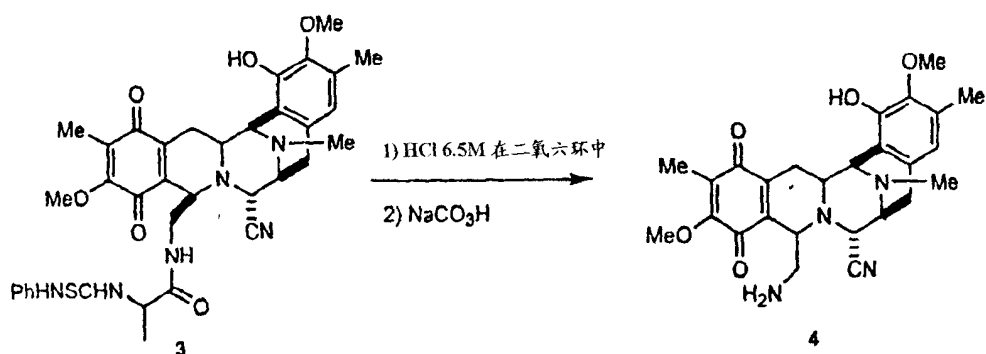
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (bs, 1H), 7.42-7.11 (m, 5H), 6.65 (d, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.6-5.5 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87-3.65 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.37-2.98 (m, 8H), 2.50 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (d, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 1H), 0.96 (d, 3H);

¹³C NMR (75 MHz,

CDCl₃): δ 185.7, 180.9, 178.9, 172.0, 155.7, 147.1, 143.2, 142.4, 136.0, 135.1, 130.5, 129.9, 129.3, 128.5, 126.9, 124.4, 120.2, 117.4, 116.3, 77.1, 60.9, 58.6, 56.2, 55.8, 55.0, 54.6, 53.5, 41.7, 40.3, 25.1, 24.5, 18.4, 15.8, 8.7

10 ESI-MS m/z: 计算值 C₃₆H₄₀N₆O₆S: 684.8; 实测值 (M+H)⁺: 685.2.

实施例 33



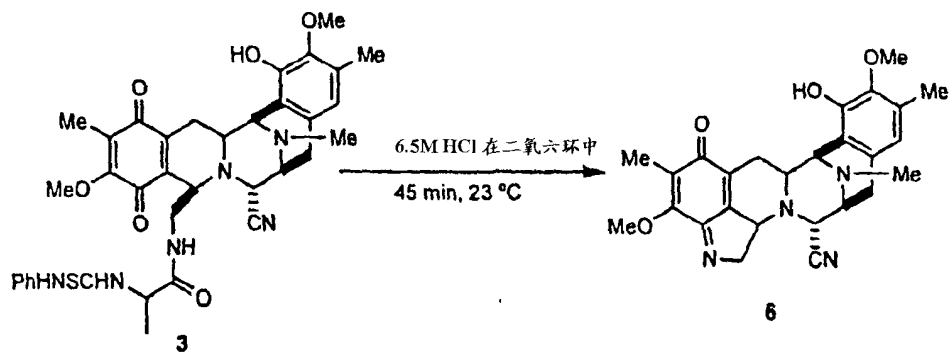
于 23℃ 搅拌在 6.5M HCl/二氧六环(150 ml)中的 **3** (0.143 g, 0.208
5 ml)的溶液 6 小时。然后, 向该反应物中加入甲苯(3 ml)及倾出有机层。
所得残留物在饱和的碳酸氢钠水溶液(3 ml)和 CHCl₃ (3 × 3 ml)之间分
配。将所得有机层用干燥并浓缩, 得到标题化合物 **4** 和 **6** 的混合物(4:6
90:10), 该混合物静置缓慢环化成 **6**。

Rf: 0.4 (乙酸乙酯:甲醇 5:1, 硅胶)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.45 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79
(m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.87 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.43 (d,
1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.72-1.5 (m, 3H);

10 ESI-MS m/z: 计算值 C₂₆H₃₀N₄O₅: 478.5; 实测值(M+H)⁺: 479.2.

实施例 34



于 23℃ 搅拌在 6.5M HCl/二氧六环(150 ml)中的 **3** (0.143 g, 0.208

ml)的溶液 1 小时。溶剂蒸发得到残留物, 该残留物经快速柱层析(乙酸乙酯/甲醇/三乙胺 100:25:0.1)纯化得到 **6** (80 mg, 83%), 为黄色固体。

Rf: 0.26 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18);

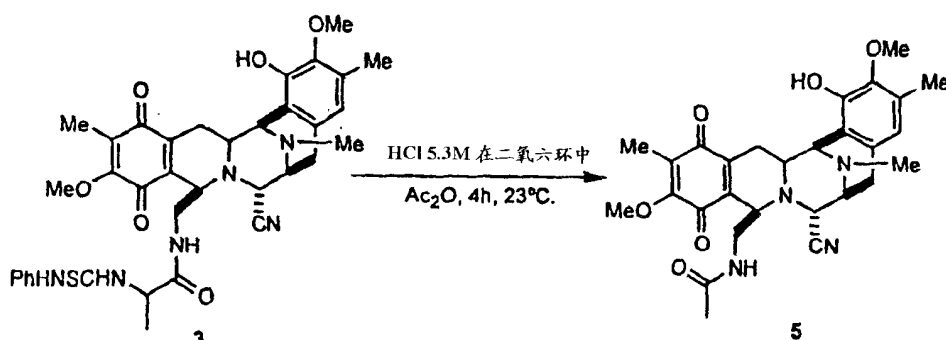
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.46 (s, 1H), 5.9 (bs, 1H) 4.67 (dd, *J*=18.3 Hz, *J*= 7.8 Hz, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.93 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 3.8 (m, 2 h), 3.77 (s, 3H), 3.45 (m, 2 h), 3.08 (dd, *J*=17.9 Hz, *J*=3.6 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.55 (d, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.90 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 186.2, 162.1, 154.9, 146.9, 145.3, 143.0, 130.1, 129.4, 128.1, 125.0, 121.4, 116.4, 116.2, 66.6, 60.7, 60.7, 60.1, 59.6, 58.8, 55.6, 54.9, 41.9, 25.3, 24.7, 15.7, 8.9.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₂₆H₂₈N₄O₄: 460.5; 实测值(M+H)⁺: 461.1.

5

实施例 35



向在二氧六环(5 ml)中的 **3** (2.38 g, 3.47 ml)的溶液中加入在二氧六环(34 ml)中的 5.3M HCl, 在 23°C 搅拌该反应物 45 分钟。然后加入 Ac₂O (51 ml, 539.5 ml)并将该混合物搅拌 4 小时。将反应物冷至 0 °C 并于此温度下在饱和碳酸钠水溶液(300 ml)和乙酸乙酯(300 ml)之间分配。用硫酸钠干燥有机相, 过滤并浓缩。残留物经快速柱层析(SiO₂, CH₂Cl₂ 至 CH₂Cl₂:乙酸乙酯 1:2 梯度液)纯化得到 **5** (1.75 g, 97%), 为黄色固体。

Rf: 0.53 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.51 (s, 1H), 5.98 (bs, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.00

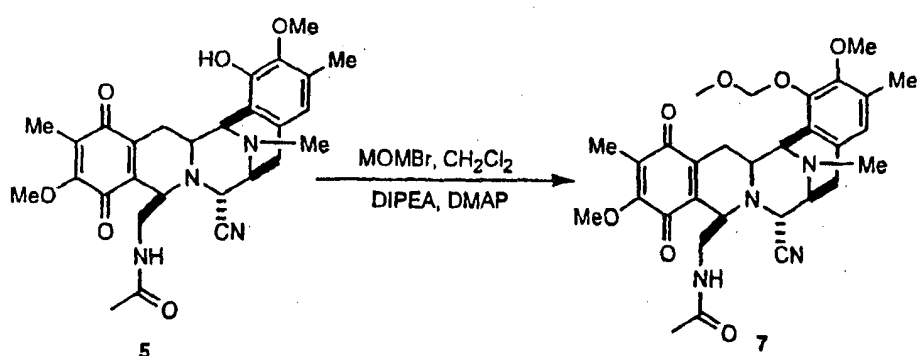
15

(d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (bs, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (d, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.93 (m, 2h), 2.44 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2h), 1.29 (s, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 185.9, 180.8, 169.9, 160.2, 156.2, 147.0, 143.1, 140.4, 136.1, 130.6, 129.6, 127.9, 120.4, 117.2, 61.0, 60.7, 58.6, 56.1, 55.7, 55.1, 54.3, 41.8, 41.1, 25.7, 23.9, 22.2, 15.7, 8.7.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$: 520.6; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 521.1.

实施例 36



5 于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (17 ml) 中的 **5** (1.75 g, 3.36 ml) 的溶液中加入二异丙基乙胺(11.71 ml, 67.23 ml)、DMAP (20 mg, 0.17 ml) 和溴甲基甲醚(4.11 ml, 50.42 ml)。在 23°C 6 小时后, 使该反应物在 CH_2Cl_2 (50 ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液(25 ml) 之间分配。用硫酸钠干燥有机层, 并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析(RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 1/1) 纯化得到 **7** 黄色固体(1.32 g, 70%)。

10

Rf: 0.34 (ACN: H_2O 2:3, RP-C18);

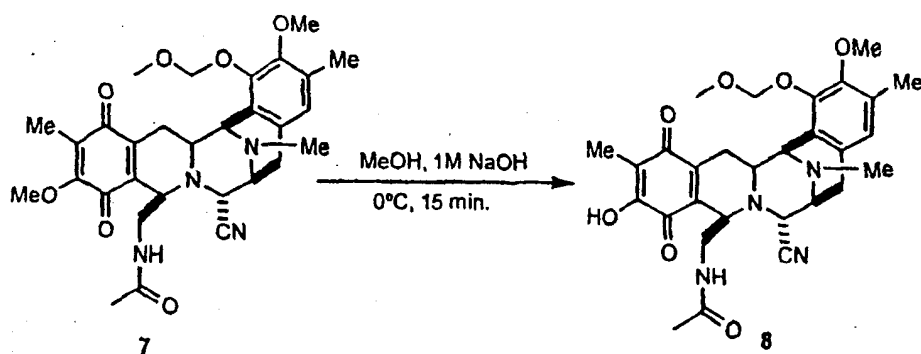
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.74 (s, 1H), 5.14 (s, 2h), 4.82 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 3.83 (m, 2h), 3.7 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.2-2.95 (m, 6H), 2.43 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.5-1.4 (m, 2h), 1.31 (s, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 185.9, 180.7, 169.6, 156.2, 148.9, 148.5, 140.3, 136.2, 131.3, 130.1, 127.7, 124.6, 123.7, 117.3, 99.5, 99.2, 60.9, 59.7, 58.8, 57.7, 56.4, 55.7, 55.0, 54.2,

51.0, 41.6, 41.0, 40.5, 25.5, 23.9, 22.3, 19.3, 15.6, 14.6, 8.6.

ESI-MS m/z: 计算值 $C_{30}H_{36}N_4O_7$: 564.6; 实测值(M+H)⁺: 565.3.

实施例 37



- 5 于 0°C 向在甲醇(74 ml)中的 7 (0.37 g, 0.65 ml) 的溶液中加入 1M 氢氧化钠(130 ml)。搅拌该反应物 15 分钟后, 在 0°C 用 6M HCl 猝灭至 pH=5。将所得混合物用乙酸乙酯(3 × 50 ml)提取并用硫酸钠干燥合并的有机层及真空浓缩。残留物经快速柱层析(RP-C18, CH₃CN/H₂O 1/1)纯化得到 8 的黄色油状物(232 mg, 65%)。

Rf: 0.5 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18);

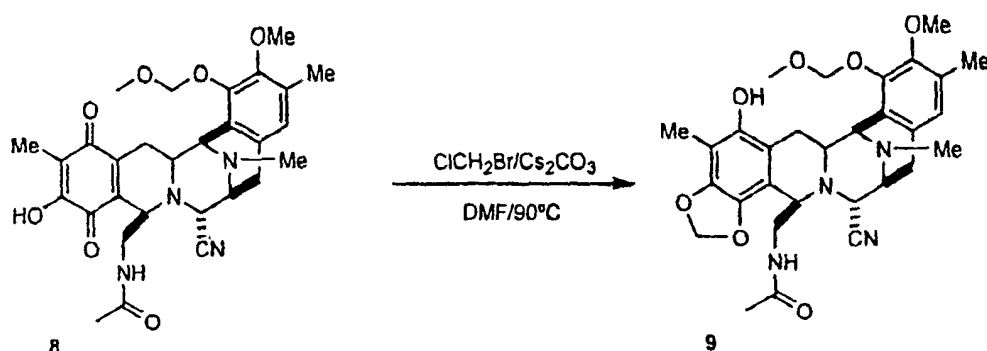
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.75 (s, 1H), 5.15 (s, 2 h), 4.86 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.88-3.81 (m, 2 h), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2 h), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.47 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.57-1.46 (m, 2 h), 1.33 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185.3, 180.6, 175.9, 170.1, 151.5, 148.9, 148.6, 143.3, 133.7, 131.5, 129.9, 124.7, 123.5, 117.1, 117.0, 99.2, 59.8, 58.7, 57.8, 56.3, 55.3, 54.9, 54.3, 41.5, 40.7, 29.6, 25.5, 24.4, 22.2, 20.7, 15.7, 8.0.

10

ESI-MS m/z: 计算值 $C_{29}H_{34}N_4O_7$: 550.6; 实测值(M+H)⁺: 551.2.

实施例 38



向在 DMF (30 ml) 中的化合物 **8** (240 mg, 0.435 ml) 的脱气溶液中加入 10% Pd/C (48 mg) 并在 H₂ (大气压) 搅拌反应物 1 小时。在氩气下该反应物以无色溶液通过硅藻土垫过滤至含有无水 Cs₂CO₃ (240 mg, 0.739 ml) 的 Schlenk 管中。然后加入溴代氯甲烷 (0.566 ml, 8.71 ml)。封闭管口, 于 90°C 搅拌 3 小时。冷却反应物, 通过硅藻土过滤并用 CH₂Cl₂ 洗涤。将有机层浓缩及干燥 (硫酸钠) 得到 **9**, 为棕色油状物, 该油状物可不经进一步纯化直接用于随后的步骤。

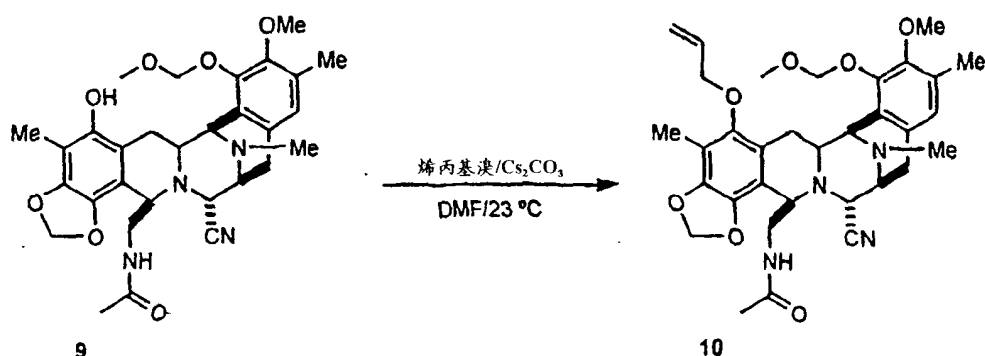
Rf: 0.36 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 1:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.71 (s, 3H), 5.89 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.63 (bs, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.59-3.47 (m, 4H), 3.37-3.27 (m, 2h), 3.14-2.97 (m, 2h), 2.62 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.36 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.8, 149.1, 147.4, 145.5, 136.2, 130.9, 130.8, 125.0, 122.9, 117.7, 112.6, 111.8, 106.4, 100.8, 99.8, 59.8, 58.9, 57.7, 56.6, 56.4, 55.5, 55.2, 41.6, 40.1, 29.6, 25.9, 25.0, 22.6, 15.6, 8.8.

ESI-MS m/z: 计算值 C₃₀H₃₆SiN₄O₇: 564.6; 实测值 (M+H)⁺: 565.3.

实施例 39



于 0℃向含有在 DMF (4 ml)中的 9 (245 mg, 0.435 ml)的溶液的烧
 5 瓶中加入碳酸铯(425 mg, 1.30 ml)和烯丙基溴(376 ml, 4.35 ml), 在 23
 °C 搅拌混合物 1 小时。所得反应物通过硅藻土垫过滤并在 CH₂Cl₂ (25
 ml)和水(10 ml)之间分配。将有机相干燥(硫酸钠)并减压浓缩, 得到
 残留物, 使其经快速柱层析(SiO₂, CHCl₃: 乙酸乙酯 1:2)纯化得到 10
 的黄色油状物(113 mg, 43%)。

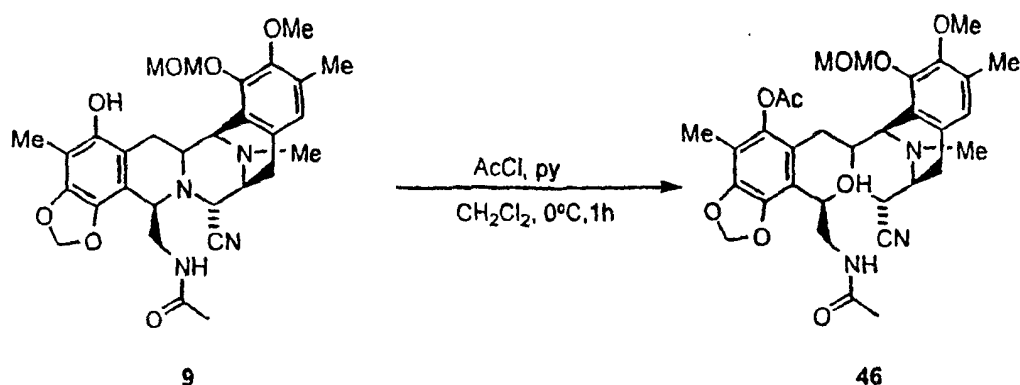
10 Rf: 0.36 (己烷: 乙酸乙酯 1:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.74 (s, 1H), 6.3-6.0 (m, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.87 (d, 1H),
 5.43-5.36 (m, 2 h), 5.22 (s, 2 h), 5.00 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.17-4.01 (m, 1H), 3.98 (m, 2
 h), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.31-
 3.26 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H), 2.56 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.24-2.10
 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.24 (bs, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.4, 148.8, 148.3, 139.1, 133.7, 130.9, 130.3, 125.2, 120.2,
 117.7, 113.1, 112.6, 101.3, 99.3, 74.1, 59.7, 59.3, 57.8, 57.0, 56.1, 56.1, 55.2, 41.6, 41.0,
 40.9, 29.7, 26.3, 22.5, 15.6, 9.3

ESI-MS m/z: 计算值 C₃₃H₄₀N₄O₇: 604.7; 实测值(M+H)⁺: 605.3.

实施例 40



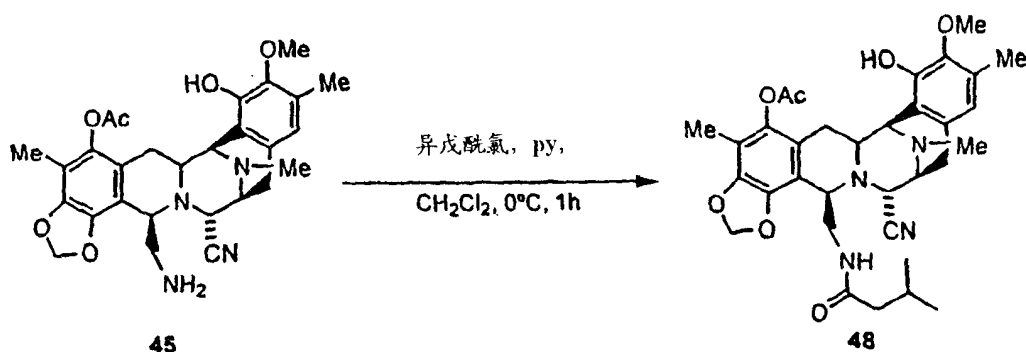
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.2 ml) 中的 **9** (22 mg, 0.039 ml) 的溶液中加入
 5 乙酰氯 (2.79 ml, 0.039 ml) 和吡啶 (3.2 ml, 0.039 ml)。将该反应混合物
 搅拌 1 小时, 然后该反应液用 CH_2Cl_2 (10 ml) 稀释并用 0.1N HCl (5 ml)
 洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂得到 **46** (22 mg,
 93%), 为白色固体。

Rf: 0.4 (己烷:乙酸乙酯 1:5)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3). δ 6.74 (s, 1H), 5.97 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=0.9$ Hz,
 1H), 5.12 (d, $J=5.7$ Hz, 2h), 5.04 (d, $J=5.7$ Hz, 1H) 4.90 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J=2.7$
 Hz, 1H), 4.05 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 2
 h), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.00 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=18.0$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=$
 12.9 Hz, 1H), 2.60 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s, 3H),
 1.68 (dd, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H).

10 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8$: 606.67; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 607.3.

实施例 42



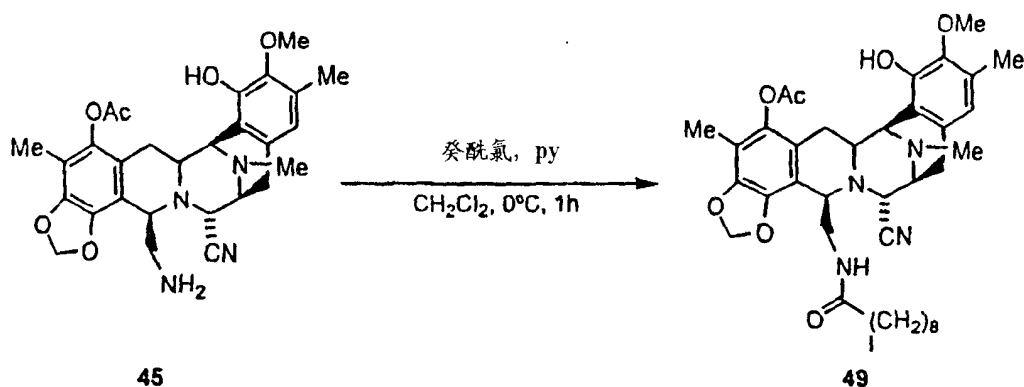
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.3 ml) 中的 **45** (10 mg, 0.0192 ml) 的溶液中加入
 5 异戊酰氯(2.34 ml, 0.0192 ml)和吡啶(1.55 ml, 0.0192 ml)。将该反应
 混合物搅拌 1 小时, 然后, 该溶液用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释并用 0.1N HCl
 (3 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物经
 快速柱层析(SiO_2 , 己烷:乙酸乙酯 1:2)纯化得到 **48** (11 mg, 95%), 为
 白色固体。

10 Rf: 0.12 (己烷:乙酸乙酯 1:2)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.91 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H),
 5.75 (s, 1H), 5.02 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.10 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.02
 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.86-3.28 (m, 3H), 3.04 (dd, $J_1=8.1\text{Hz}$,
 $J_2=18.3\text{Hz}$, 1H), 2.78 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 2.55 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.26 (s, 3H),
 1.98 (s, 3H), 1.84-1.68 (m, 2h), 1.36 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2h), 0.69 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.62 (d,
 $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$: 604.69; 实测值($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 605.3.

实施例 43



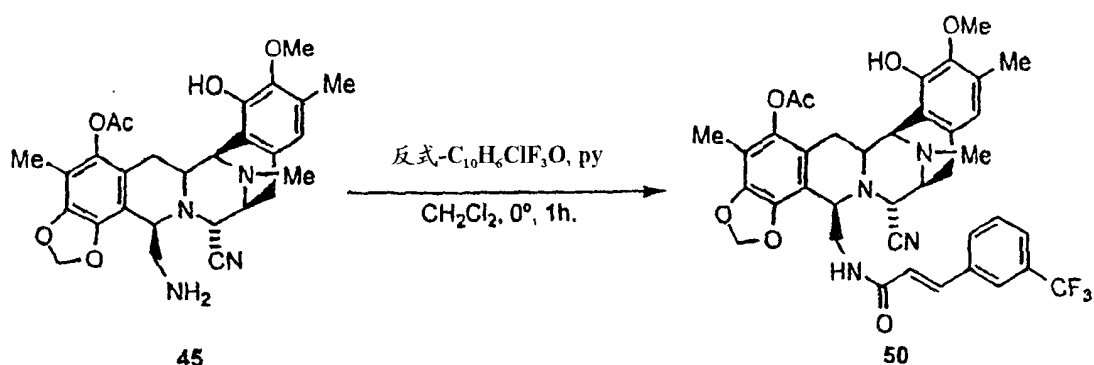
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.3 ml) 中的 **45** (10 mg, 0.0192 ml) 的溶液中加入
 5 入异戊酰氯(3.98 ml, 0.0192 ml)和吡啶(1.55 ml, 0.0192 ml)。将该反应
 混合物搅拌 1 小时, 然后, 该溶液用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释并用 0.1N HCl
 (3 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物经
 快速柱层析(SiO_2 , 己烷:乙酸乙酯 1:2)纯化得到 **49** (12.4 mg, 96%),
 为白色固体。

10 Rf: 0.7 (乙酸乙酯:甲醇 10:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.91 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.08 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.10 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.05 (m., 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 3H), 3.03 (dd, $J_1=8.1\text{Hz}$, $J_2=18.6\text{Hz}$, 1H), 2.78 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 2.57 (d, $J=18.3\text{Hz}$, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.79 (dd, $J_1=12.0\text{Hz}$, $J_2=16.5\text{Hz}$, 1H), 1.73-1.42 (m, 4H), 1.33-1.18 (m, 10H), 1.03 (m, 2h), 0.87 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

ESI-MS m/z: 计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_7$: 674.83; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 675.5.

实施例 44



于 $0^\circ C$ 向在 CH_2Cl_2 (0.3 ml) 中的 **45** (14.5 mg, 0.0278 ml) 的溶液中加入反式-3-三氟甲基肉桂酰氯 (4.76 ml, 0.0278 ml) 和吡啶 (2.25 ml, 0.0278 ml)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后, 该反应液用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释并用 0.1N HCl (3 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 1:1) 纯化得到 **50** (18.7 mg, 94%), 为白色固体。

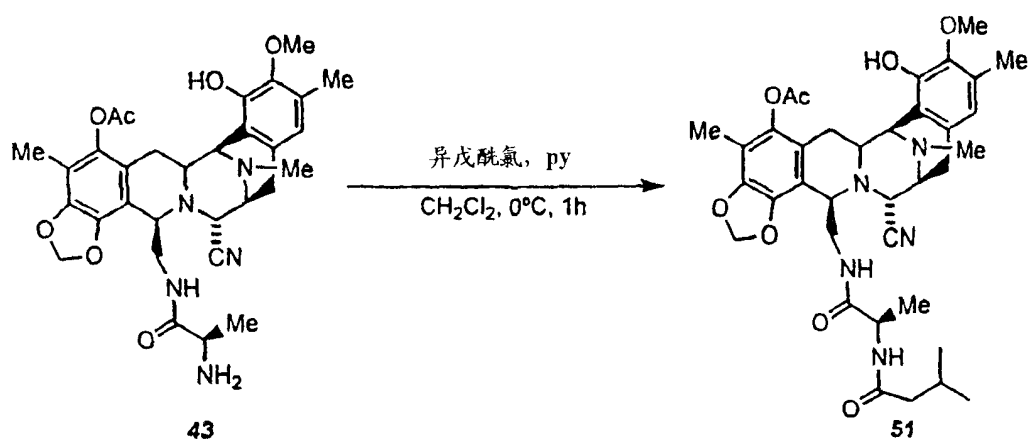
10 Rf: 0.64 (乙酸乙酯: 甲醇 5:1)

1H NMR (300 MHz, CH_3OD): δ 7.74-7.55 (m, 4H), 7.23 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.12 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.46-3.51 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.09 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.74 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.7, 165.3, 146.5, 144.7, 142.6, 140.6, 138.0, 135.9, 131.0, 130.9, 129.1, 128.6, 125.8, 125.7, 124.5, 124.4, 122.7, 121.2, 117.8, 116.5, 113.0, 112.0, 101.7, 60.4, 59.1, 56.5, 56.4, 55.6, 55.3, 41.8, 40.3, 26.6, 25.1, 20.3, 15.4, 9.3.

ESI-MS m/z: 计算值 $C_{38}H_{37}F_3N_4O_7$: 718.72; 实测值 $(M+H)^+$: 719.3.

实施例 45



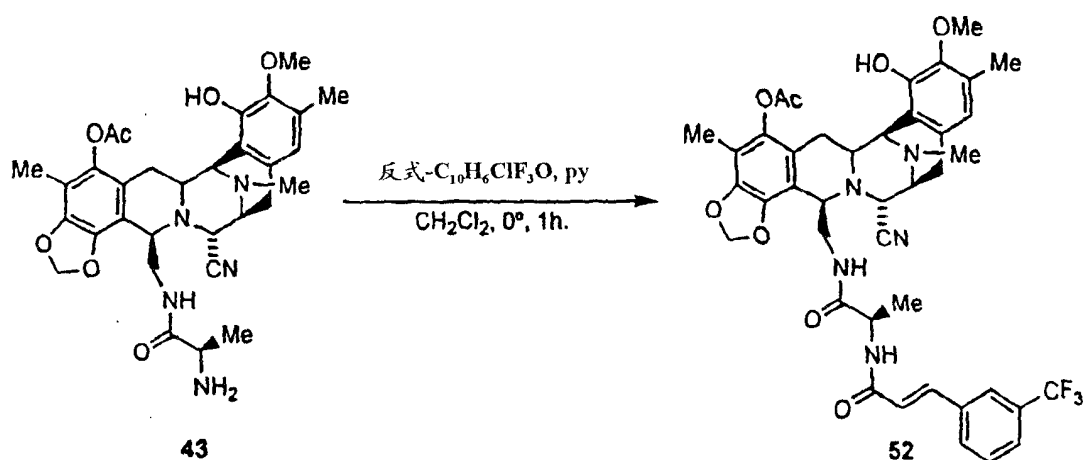
于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.4 ml) 中的 **43** (33 mg, 0.0557 ml) 的溶液中加入异戊酰氯 (6.79 ml, 0.0557 ml) 和吡啶 (4.5 ml, 0.0557 ml)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，该溶液用 CH₂Cl₂ (5 ml) 稀释并用 0.1N HCl (3 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 1:2) 纯化得到 **51** (34 mg, 91%)，为白色固体。

Rf: 0.09 (己烷: 乙酸乙酯 1:2)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.46 (s, 1H), 6.10 (bs, 1H), 5.99 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 3H), 3.81 (bs, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (bs, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.00 (dd, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₆H₄₅N₅O₈: 675.77; 实测值 (M+H)⁺: 676.3.

实施例 46



于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.4 ml) 中的 **43** (33 mg, 0.0557 ml) 的溶液中加入反式-3-三氟甲基肉桂酰氯 (9.52 ml, 0.0557 ml) 和吡啶 (4.5 ml, 0.0557 ml)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，该溶液用 CH₂Cl₂ (5 ml) 稀释并用 0.1N HCl (3 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷:乙酸乙酯 1:2) 纯化得到 **52** (40 mg, 92%)，为白色固体。

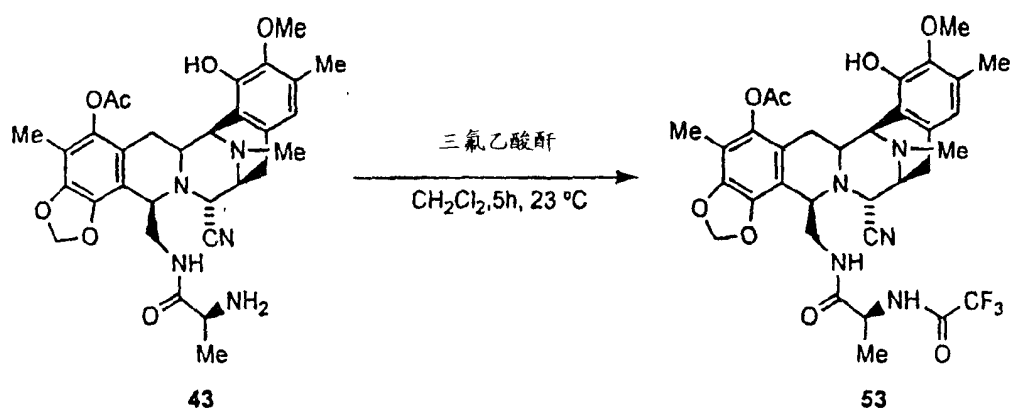
Rf: 0.21 (己烷:乙酸乙酯 1:2)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD). δ 7.74-7.47 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.47 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 3H), 3.93 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.58 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 1H), 0.85-0.84 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 168.8, 164.4, 146.9, 144.6, 143.0, 140.5, 140.5, 139.3, 135.7, 131.1, 131.0, 129.4, 129.1, 126.0, 124.1, 124.0, 122.4, 121.1, 120.7, 120.6, 117.7, 116.9, 112.8, 112.0, 101.6, 60.6, 59.3, 57.1, 56.3, 55.9, 55.2, 49.0, 41.7, 49.9, 26.5, 25.1, 20.2, 18.4, 15.7, 9.3.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₁H₄₂F₃N₅O₈: 789.8; 实测值 (M+H)⁺: 790.3。

实施例 47



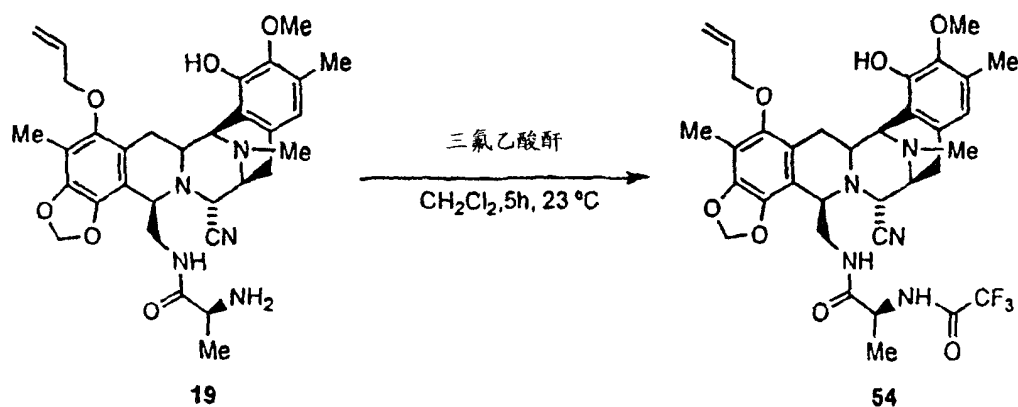
于 23 °C 向在 CH_2Cl_2 (0.2 ml) 中的 **43** (10 mg, 0.0169 ml) 的溶液中加入三氟乙酸酐 (2.38 μl , 0.0169 ml)。将该反应混合物搅拌 5 小时，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释并用 0.1N HCl (3 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 3:2) 纯化得到 **53** (10.7 mg, 93%)，为白色固体。Rf: 0.57 (乙酸乙酯: 甲醇 5:1)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.45 (s, 1H), 6.00 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.87 (bs, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.12 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.78-3.56 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=18.0$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=15.9$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.75 (dd, $J_1=11.4$ Hz, $J_2=15.9$ Hz, 1H), 0.69 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 168.6, 156.0, 147.0, 144.6, 143.0, 140.6, 140.4, 131.0, 129.4, 120.9, 120.7, 117.6, 116.8, 112.4, 112.1, 101.6, 60.5, 59.0, 57.1, 56.3, 55.6, 55.2, 48.7, 41.6, 39.4, 26.5, 24.9, 20.2, 17.8, 15.4, 9.2。

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8$: 687.63; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 688.66。

实施例 48



于 23 °C 向在 CH_2Cl_2 (0.2 ml) 中的 **19** (11 mg, 0.0169 ml) 的溶液中加入三氟乙酸酐 (2.38 ml, 0.0169 ml)。将该反应混合物搅拌 5 小时，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释并用 0.1N HCl (3 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 3:2) 纯化得到 **54** (10.7 mg, 93%)，为白色固体。

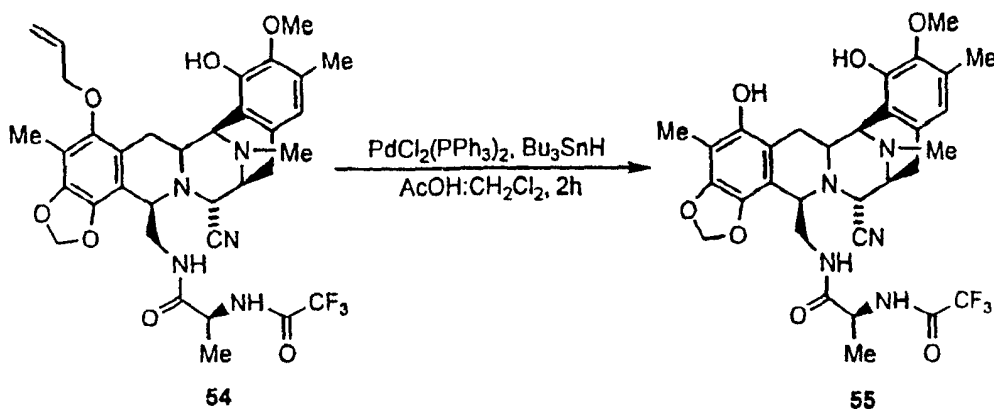
Rf: 0.6 (乙酸乙酯: 甲醇 5:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.32 (m, 2h), 5.21 (m, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (m, 2h), 3.51 (m, 1H), 3.37 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.22 (m, 2h), 3.03 (dd, 1H, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.86 (dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=16.2$ Hz, 1H), 0.82 (d, $J=7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 156.0, 148.4, 147.1, 144.3, 143.0, 138.7, 133.8, 130.5, 129.4, 120.6, 120.4, 117.6, 117.5, 117.0, 113.5, 112.5, 112.4, 101.1, 74.1, 66.8, 60.4, 59.3, 56.9, 56.6, 56.3, 55.4, 48.7, 41.6, 40.1, 26.2, 25.0, 17.6, 15.4, 9.1.

ESI-MS m/z: 计算值 $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7$: 685.69; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 686.3.

实施例 49



于 23℃ 向在 CH_2Cl_2 (4 ml) 中的 **54** (100 mg, 0.415 ml) 的溶液中加入乙酸(40 ml)、 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (8.4 mg, 0.012 ml) 和 Bu_3SnH (157 μl , 0.56 ml)。于此温度搅拌 2 小时后, 将反应物倒入快速柱的垫中(SiO_2 , 己烷至己烷:乙酸乙酯 2:1 梯度液)得到 **55** (90 mg, 96%), 为白色固体。

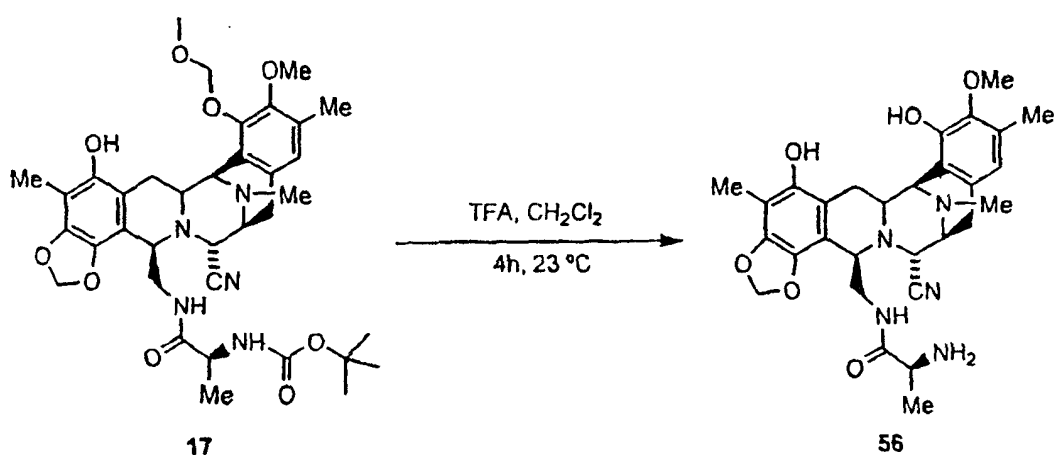
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.90 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.37 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66-3.53 (m, 2 h), 3.37-3.31 (m, 2 h), 3.19-3.15 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 2 h), 2.56 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H), 0.84 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 156.3, 147.3, 144.9, 144.4, 143.3, 136.7, 130.7, 129.3, 120.6, 117.6, 117.4, 114.4, 112.1, 107.7, 101.0, 85.8, 60.5, 59.3, 56.5, 56.4, 56.2, 55.2, 48.9, 41.6, 40.9, 25.7, 25.3, 18.0, 15.6, 8.7.

Rf: 0.6 (己烷:乙酸乙酯 1:2)

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7$: 645.63; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 646.2.

实施例 50



向在 CH_2Cl_2 (1.44 ml) 中的 **17** (200 mg, 0.288 ml) 的溶液中加入三
 5 氟乙酸(888 ml, 11.53 ml), 并将该反应混合物在 $23\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 4 小时, 所
 得反应物于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 用饱和碳酸氢钠水溶液(60 ml)猝灭, 并用乙酸乙酯(2
 $\times 70$ ml)提取。干燥(硫酸钠)有机层并真空浓缩, 得到 **56** (147 mg,
 93%), 该白色固体可不经进一步纯化直接用于下一步的反应。

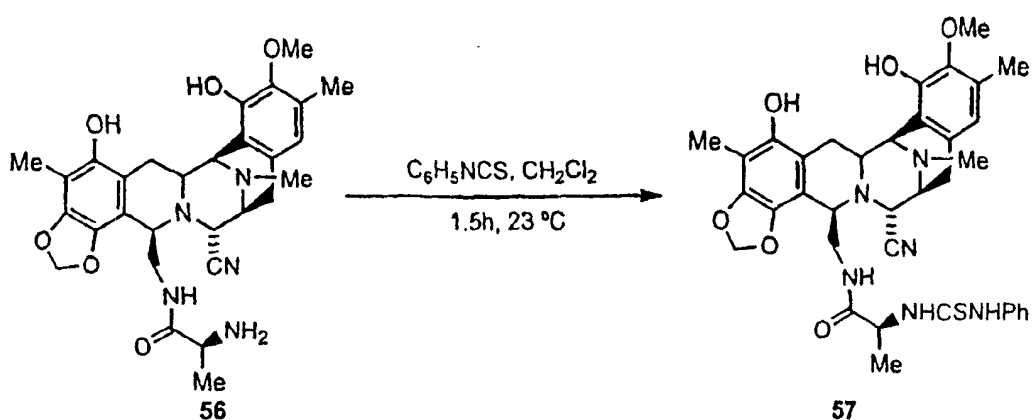
Rf: 0.19 (乙酸乙酯: 甲醇 5:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 6.48 (s, 1H), 5.88, d, $J=0.9$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J=0.9$ Hz,
 1H), 4.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52-
 2.96 (m, 7H), 2.68 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.85 (dd, $J_1=$
 11.7 Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3OD): δ 173.2, 149.1, 145.6, 144.9, 138.0, 132.2, 130.6, 121.4,
 119.6, 117.4, 114.3, 109.2, 102.5, 82.3, 60.4, 58.4, 58.3, 57.8, 56.6, 50.1, 42.3, 41.6, 27.8,
 26.2, 19.5, 15.5, 9.8.

10 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$: 549.62; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 550.3.

实施例 51



5 向在 CH_2Cl_2 (0.4 ml) 中的 **56** (10 mg, 0.018 ml) 的溶液中加入异硫
 氰酸苯酯(13 ml, 0.109 ml), 并将该反应物在 $23\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 1.5 小时, 真
 空浓缩该混合物, 残留物经快速柱层析(SiO_2 , 己烷至 1:1 己烷:乙酸
 乙酯梯度液)纯化得到 **57** (8 mg, 65%), 为白色固体。

Rf: 0.57 (乙酸乙酯:甲醇 10:1)

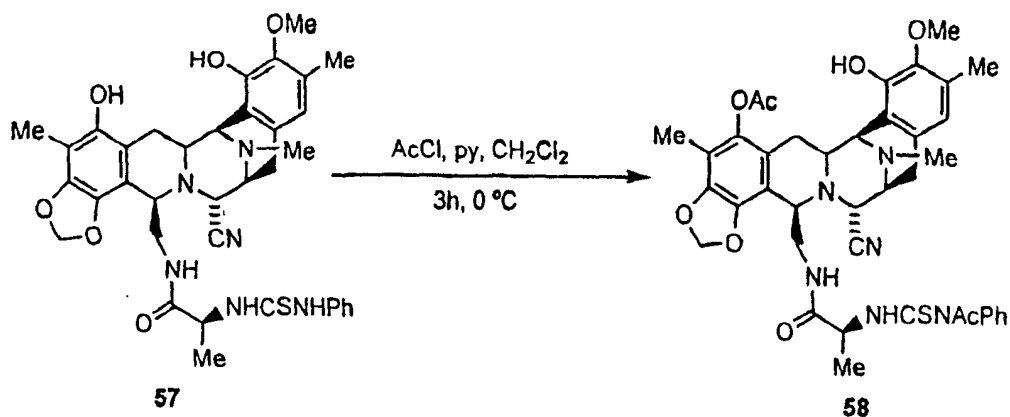
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (bs, 1H), 7.41-7.36 (m, 2 h), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.02-
 7.00 (d, $J=7.8$ Hz, 2 h), 6.71 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.17 (bs, 1H), 5.93 (d, $J=1.2$
 Hz, 1H), 5.83 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.55 (bs, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.16 (d, $J=1.8$ Hz, 1H),
 4.05 (bs, 1H), 4.02 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.35 (d, $J=7.8$ Hz,
 1H), 3.28-3.19 (m, 2 h), 3.12-2.97 (m, 2 h), 2.50 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s,
 3H), 2.15-2.09 (dd, $J_1=11.4$ Hz, $J_2=15.9$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 0.88 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178.5, 171.7, 147.2, 145.0, 144.3, 143.3, 137.0, 135.7, 130.6,
 130.4, 129.6, 127.5, 124.3, 120.6, 117.7, 117.2, 115.3, 112.1, 108.3, 100.9, 60.9, 59.5, 56.7,
 56.5, 56.2, 55.2, 54.1, 41.7, 41.1, 26.3, 25.4, 18.5, 15.8, 9.0.

10

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 684.81; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 685.3.

实施例 52



于 0℃向在 CH₂Cl₂ (0.5 ml)中的 **57** (45 mg, 0.065 ml)的溶液中加入乙酰氯(4.67 ml, 0.065 ml)和吡啶(5.3 ml, 0.065 ml)。搅拌该反应混合物 3 小时后, 该溶液用 CH₂Cl₂ (10 ml)稀释并用 0.1N HCl (5 ml)洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析(RP-18, CH₃CN:H₂O 40:60)纯化得到 **58** (14 mg, 28%), 为白色固体。

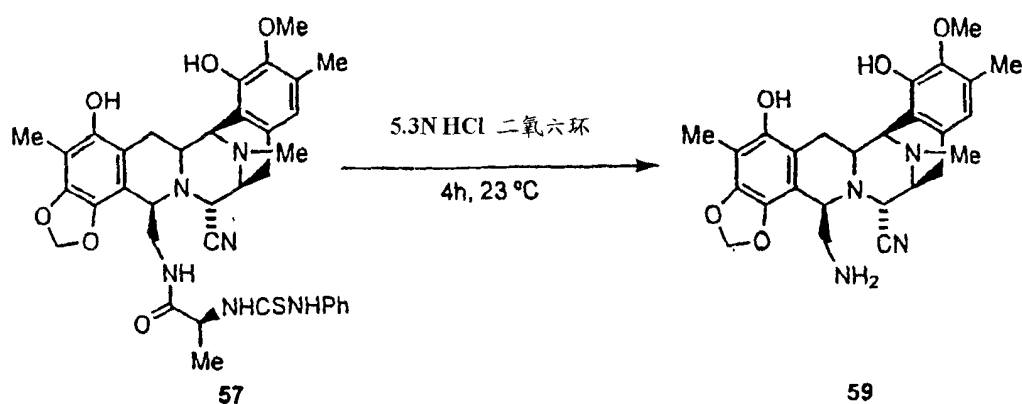
Rf: 0.34 (CH₃CN: H₂O 7:15).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃). δ 11.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2 h), 6.58 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.37 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.23 (bs, 1H), 4.07 (bs, 2 h), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46-3.41 (m, 2 h), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (dd, *J*₁ = 11.4 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 182.6, 174.3, 171.0, 146.6, 144.6, 142.7, 142.3, 140.7, 140.2, 131.3, 129.8, 129.3, 128.9, 128.8, 121.5, 120.4, 117.3, 116.6, 112.8, 112.0, 111.3, 101.5, 60.5, 59.0, 57.6, 56.2, 55.9, 55.3, 55.1, 41.6, 39.4, 27.8, 26.5, 24.8, 20.2, 17.1, 15.5, 9.3.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₀H₄₄N₆O₈S: 768.88; 实测值(M+H)⁺: 769.2。

实施例 53



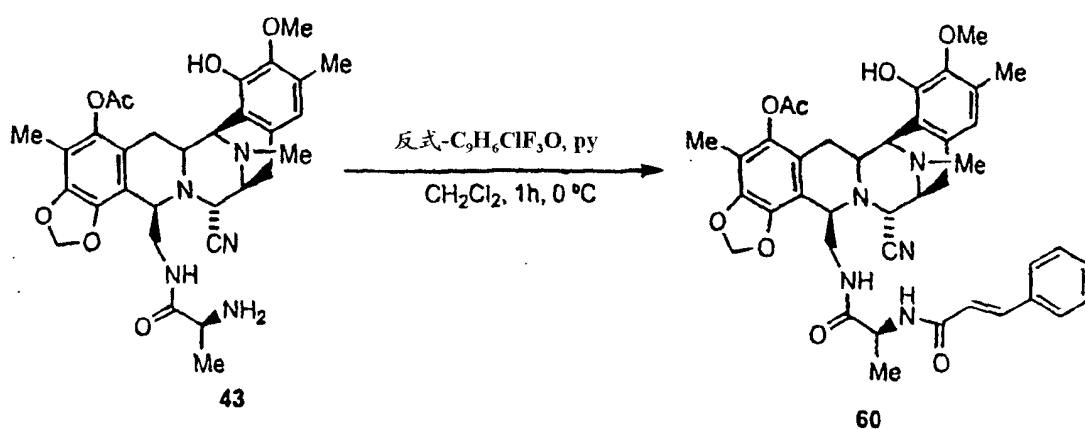
5 向在二氧六环(1 ml)中 **57** (130 mg, 0.189 ml)的溶液中加入 5.3N HCl/二氧六环(1.87 ml), 在 23 °C 搅拌该反应物 4 小时。然后将 CH₂Cl₂ (15 ml)和 H₂O (10 ml)加至该反应物中并将有机层倾出。所得水相在 0 °C 用饱和碳酸氢钠水溶液(60 ml)碱化(pH=8), 然后用乙酸乙酯(2 × 50 ml)提取。将合并的有机提取物干燥(硫酸钠), 并真空浓缩得到 **59** (63 mg, 70%), 为白色固体。

10 Rf: 0.15 (乙酸乙酯:甲醇 5:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃). δ 6.67 (s, 1H), 5.99 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.32 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J*₁= 3.6 Hz, *J*₂= 9.3 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 2 h), 3.50 (dd, *J*₁= 2.4 Hz, *J*₂= 15.9 Hz, 1H), 3.42-3.37 (m, 2 h), 3.16 (dd, *J*₁= 3.6 Hz, *J*₂= 12.9 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J*₁= 9.3 Hz, *J*₂= 12.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.91 (dd, *J*₁= 12.0 Hz, *J*₂= 15.9 Hz, 1H).

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₂₆H₃₀N₄O₅: 478.5; 实测值(M+H)⁺: 479.3。

实施例 54



于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.3 ml) 中的 **43** (20 mg, 0.0338 mmol) 的溶液
5 中加入肉桂酰氯(5.63 mg, 0.0338 mmol)和吡啶(2.73 ml, 0.0338
mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后, 该溶液用 CH₂Cl₂ (10 ml)
稀释并用 0.1N HCl (5 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除
去溶剂。残留物经快速柱层析(SiO₂, EtOAc:MeOH 20:1)纯化得到 **60**
(22 mg, 90%), 为白色固体。

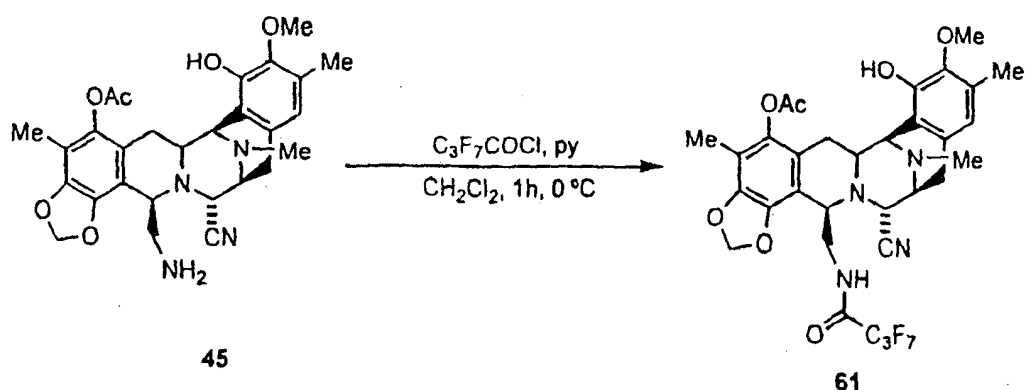
Rf: 0.56 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.51 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.36 (brd, *J* = 15.9 Hz, 2H), 6.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.90 (brd, *J* = 1.5 Hz, 2H), 5.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, 3H), 3.96-3.95 (m, 1H), 3.73 (bs, 3H), 3.58 (bs, 2H), 3.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.0 (dd, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 17.7 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.82 (dd, *J*₁ = 11.4 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 0.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ. 172.0, 165.0, 146.9, 144.6, 143.1, 141.0, 140.5, 134.8, 131.0, 129.7, 129.1, 128.8, 127.8, 125.5, 123.8, 123.0, 121.1, 120.5, 117.7, 116.9, 112.8, 112.0, 101.9, 60.6, 59.2, 57.1, 56.4, 55.9, 55.3, 48.8, 41.7, 40.0, 26.5, 25.1, 20.3, 18.5, 15.7, 9.3.

10 ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₀H₄₃N₅O₈: 721.8; 实测值(M+H)⁺: 722.3.

实施例 55



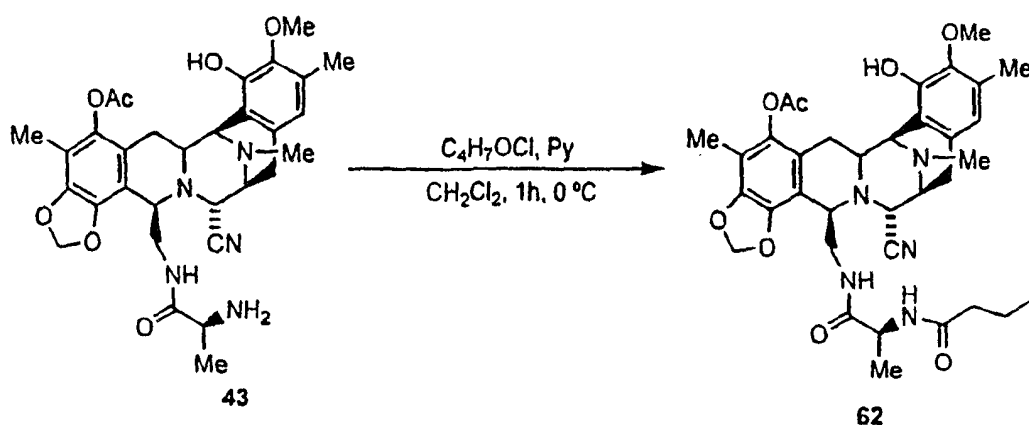
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.3 ml) 中的 **45** (19 mg, 0.0364 mmol) 的溶液
 5 中加入七氟丁酰氯 (5.44 ml, 0.0364 mmol) 和吡啶 (2.95 ml, 0.0364
 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (10 ml)
 稀释并用 0.1N HCl (5 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除
 去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , EtOAc:MeOH 20:1) 纯化得到 **61**
 (11.7 mg, 45%)，为白色固体。

Rf: 0.76 (EtOAc:MeOH 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.46 (s, 1H), 6.12 (bs, 1H), 5.98 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.93 (d,
 $J=1.2$ Hz, 1H), 5.72 (bs, 1H), 4.13-4.11 (m, 2H), 4.0 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H),
 3.73 (s, 3H), 3.39 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.09 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18.0$ Hz,
 1H), 2.80 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (s,
 3H), 1.80 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=16.2$ Hz, 1H).

10 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_7$: 716.6; 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 717.2.

实施例 56



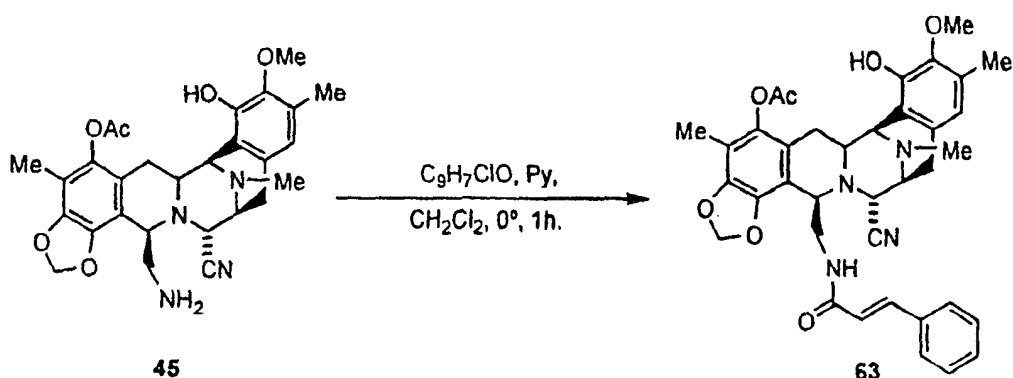
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.3 ml) 中的 **43** (24 mg, 0.04 mmol) 的溶液中加入丁酰氯(4.15 ml, 0.04 mmol)和吡啶(3.28 ml, 0.04 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后, 该溶液用 CH_2Cl_2 (10 ml) 稀释并用 0.1N HCl (5 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析(SiO_2 , EtOAc:MeOH 20:1)纯化得到 **62** (24 mg, 90%), 为白色固体。

Rf: 0.35 (EtOAc:MeOH 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (s, 1H), 6.10 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.0 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.86 (bs, 1H), 5.31 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 3H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.38 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.0 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=17.4$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.80 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.9$ Hz, 1H), 1.58 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8$: 661.64; 实测值($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 662.3.

实施例 57



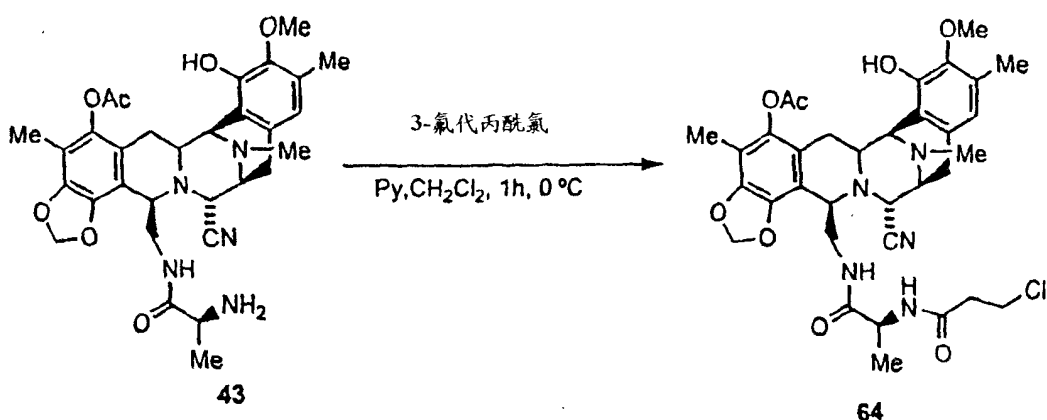
于 0℃向在 CH₂Cl₂ (0.3 ml)中的 **43** (19 mg, 0.0364 mmol)的溶液
 5 中加入肉桂酰氯(6.06 mg, 0.0364 mmol)和吡啶(2.95 ml, 0.0364
 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，该溶液用 CH₂Cl₂ (10 ml)
 稀释并用 0.1N HCl (5 ml)洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除
 去溶剂。残留物经快速柱层析(SiO₂, EtOAc:MeOH 20:1)纯化得到 **63**
 (20.1 mg, 85%)，为白色固体。

Rf: 0.65 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.29 (m, 5H), 6.42, (s, 1H), 6.01 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H),
 5.92 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.73 (bs, 1H), 5.24 (t, *J*= 6.8 Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 3H), 3.66-3.64
 (m, 2H), 3.58 (bs, 3H), 3.36 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 3.29 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J*₁= 8.1
 Hz, *J*₂= 18 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.84 (dd, *J*₁= 12.0 Hz, *J*₂= 15.9
 Hz, 1H).).

10 ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₇H₃₈N₄O₇: 650.72; 实测值(M+H)⁺: 651.2.

实施例 58

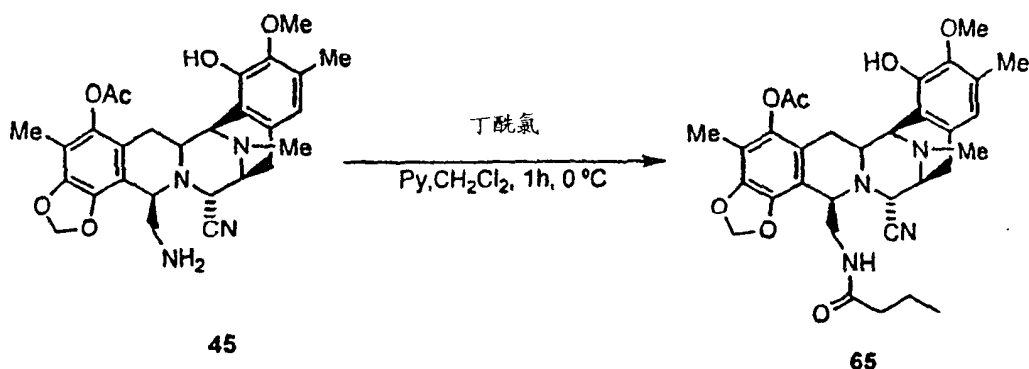


于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.3 ml) 中的 **43** (20 mg, 0.0338 mmol) 的溶液
 5 中加入 3-氯丙酰氯 (3.22 ml, 0.0338 mmol) 和吡啶 (2.73 ml, 0.0338
 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，该溶液用 CH₂Cl₂ (10 ml)
 稀释并用 0.1N HCl (5 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除
 去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, EtOAc:MeOH 20:1) 纯化得到 **64**
 (20.5 mg, 89%)，为白色固体。

10 Rf: 0.32 (EtOAc:己烷 5:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.48 (s, 3H), 6.28 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* =
 1.2 Hz, 1H), 5.86 (bs, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.08-4.07 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72-3.53 (m, 5H),
 3.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H),
 2.79 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.50 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.0
 (s, 3H), 1.79 (dd, *J*₁ = 12.3 Hz, *J*₂ = 14.8 Hz, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

实施例 59



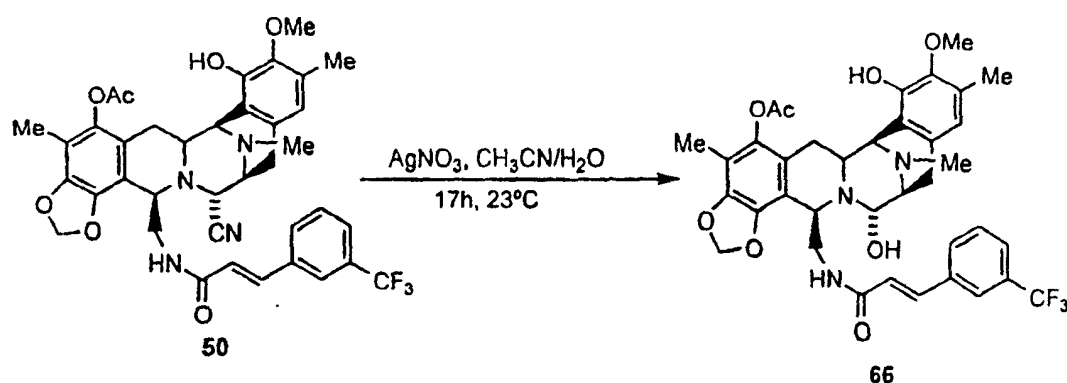
于 0 °C 向在 CH₂Cl₂ (0.3 ml) 中的 **43** (19 mg, 0.0364 mmol) 的溶液
 5 中加入丁酰氯 (3.78 ml, 0.0364 mmol) 和吡啶 (2.95 ml, 0.0364 mmol)。
 将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，该溶液用 CH₂Cl₂ (10 ml) 稀释并
 用 0.1N HCl (5 ml) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。
 残留物经快速柱层析 (SiO₂, EtOAc:MeOH 20:1) 纯化得到 **64** (19 mg,
 87%)，为白色固体。

Rf: 0.60 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H),
 5.75 (s, 1H), 5.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.10–4.09 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.03–4.02
 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67–3.60 (m, 1H), 3.42–3.35 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.02
 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 17.7 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.32
 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.78 (dd, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 15.9 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H),
 1.53–1.46 (m, 2H), 1.28–1.16 (m, 2H), 0.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

10 ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₂H₃₈N₄O₇: 590.67; 实测值 (M+H)⁺: 591.2.

实施例 60



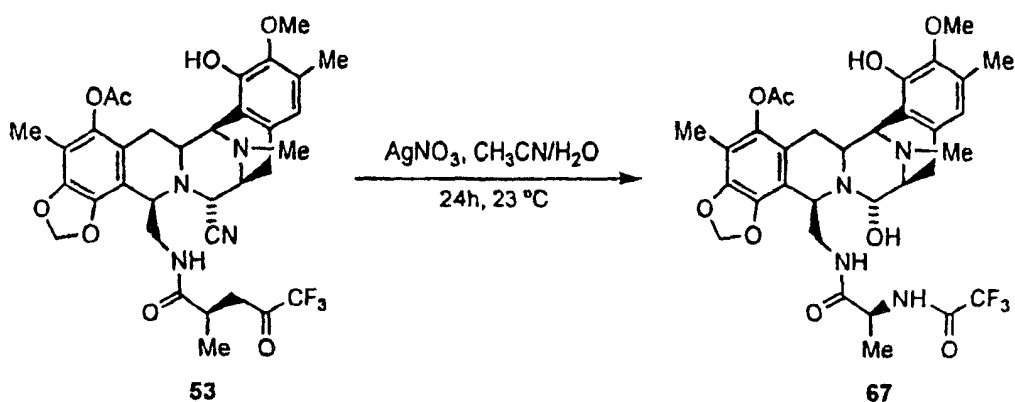
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/0.5 ml) 中的 **50** (31.7 mg, 0.044 mmol) 的
 5 溶液中加入 AgNO_3 (225 mg, 1.32 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌
 17 小时, 然后, 于 0°C 加入盐水(10 ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(10
 ml), 并将混合物搅拌 15 分钟, 通过硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 ml)
 洗涤, 倾出溶液, 干燥有机层并真空浓缩。残留物经快速柱层析(SiO_2 ,
 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1)纯化得到 **66** (16 mg, 51%), 为白色固体。

Rf: 0.26 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.42 (m, 4H), 7.20 (bs, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.97 (b, $J=1.2$
 Hz, 1H), 5.90 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.76 (bs, 1H), 5.28 (bs, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.43 (bs, 1H),
 4.00 (bs, 1H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.47 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.17 (d,
 $J=6.9$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=17.7$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J=$
 18.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.76 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=16.2$ Hz,
 1H).

10 ESI-MS m/z: 计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$: 709; 实测值(M^+-17): 692.3.

实施例 61



5 向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/0.5 ml) 中的 **53** (57 mg, 0.0828 mmol) 的溶液中加入 AgNO_3 (650 mg, 3.81 mmol), 并将该反应物在 $23\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 24 小时, 然后, 于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 加入盐水(10 ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(10 ml), 并将混合物搅拌 15 分钟, 通过硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 ml) 洗涤, 倾出溶液, 干燥有机层并真空浓缩。残留物经快速柱层析(SiO_2 , EtOAc:MeOH 5:1)纯化得到 **67** (28 mg, 50%), 为白色固体。

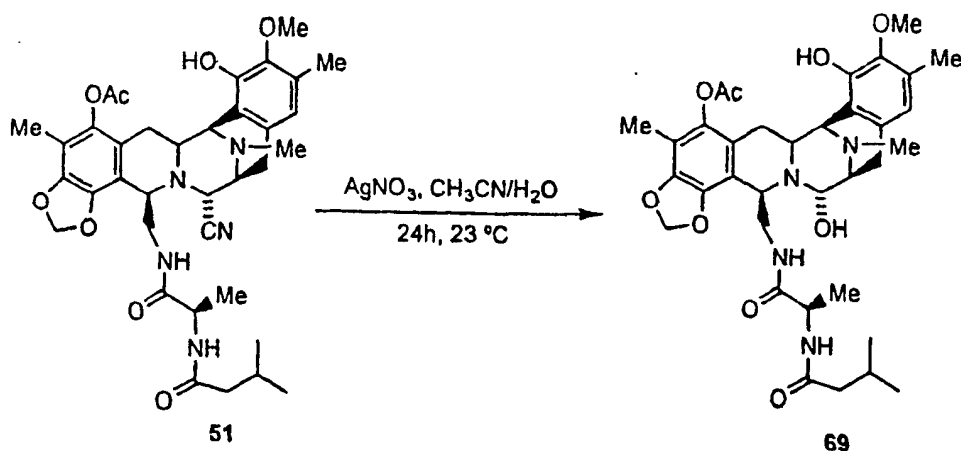
10 Rf: 0.28 (EtOAc:MeOH 10:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d

6.47 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.35 (bs, 1H), 4.51 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 4.00 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (bs, 1H), 3.46 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.68 (dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z: 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9$: 678.66; 实测值(M^+-17): 661.2.

实施例 62



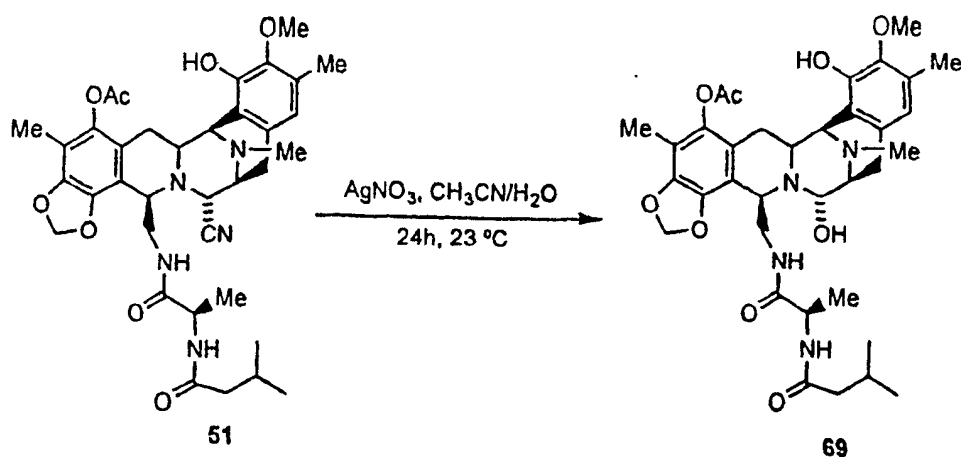
5 向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/0.5 ml) 中的 **48** (32 mg, 0.0529 mmol) 的溶液中加入 AgNO_3 (270 mg, 1.58 mmol), 并将该反应物在 $23\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 24 小时, 然后, 于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 加入盐水 (10 ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 ml), 并将混合物搅拌 15 分钟, 通过硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 ml) 洗涤, 倾出溶液, 干燥有机层并真空浓缩。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1) 纯化得到 **68** (18 mg, 56%), 为白色固体。

Rf: 0.38 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.48 (s, 1H), 6.16 (bs, 1H), 5.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 4.00 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.41-3.32 (m, 3H), 3.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00-1.86 (m, 3H), 1.73 (m, 1H), 0.87 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 0.87 (d, $J=6.3$ Hz, 6H).

10

实施例 63

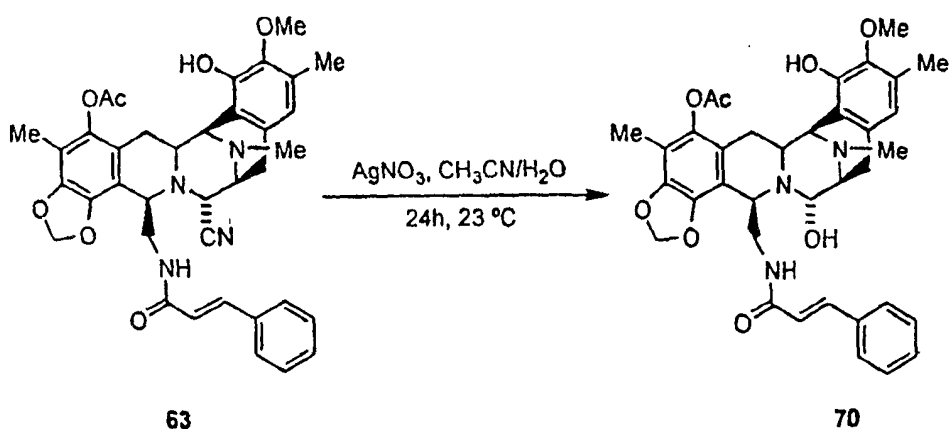


5 向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/0.5 ml) 中的 **51** (27 mg, 0.04 mmol) 的溶液中加入 AgNO_3 (204 mg, 1.19 mmol), 并将该反应物在 $23\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 24 小时, 然后, 于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 加入盐水 (10 ml) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (10 ml), 并将混合物搅拌 15 分钟, 通过硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 ml) 洗涤, 倾出溶液, 干燥有机层并真空浓缩。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1) 纯化得到 **69** (10 mg, 38%), 为白色固体。

Rf: 0.38 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.48 (s, 1H), 6.16 (bs, 1H), 5.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 4.00 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.41-3.32 (m, 3H), 3.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00-1.86 (m, 3H), 1.73 (m, 1H), 0.87 (d, $J=6.3$ Hz, 6H).

实施例 64

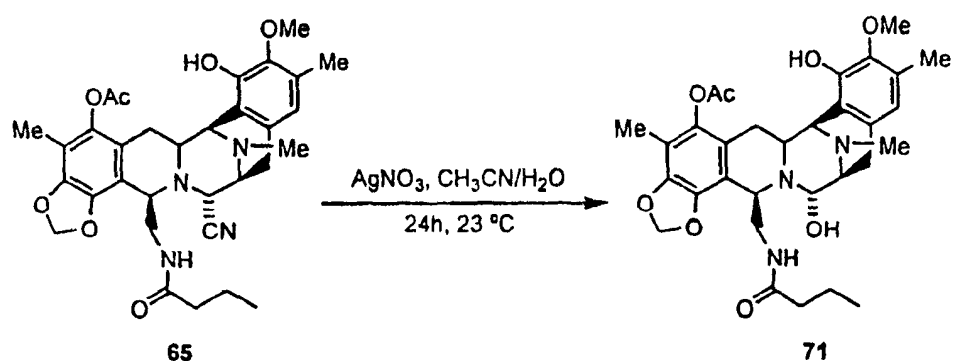


向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/0.5 ml) 中的 **63** (15 mg, 0.023 mmol) 的溶
 5 液中加入 AgNO_3 (118 mg, 0.691 mmol), 并将该反应物在 $23\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 24
 小时, 然后, 于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 加入盐水(10ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(10 ml),
 并将混合物搅拌 15 分钟, 通过硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 ml) 洗
 涤, 倾出溶液, 干燥有机层并真空浓缩。残留物经快速柱层析(SiO_2 ,
 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1) 纯化得到 **70** (20.1 mg, 85%), 为白色固体。

Rf: 0.43 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 6.48 (s, 1H), 5.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.91
 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.75 (bs, 1H), 5.38 (brd, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.42 (m, 1H),
 4.02 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.78-3.65 (m, 5H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.94
 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=17.7$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.31 (s,
 6H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.77 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.3$ Hz, 1H).

实施例 65

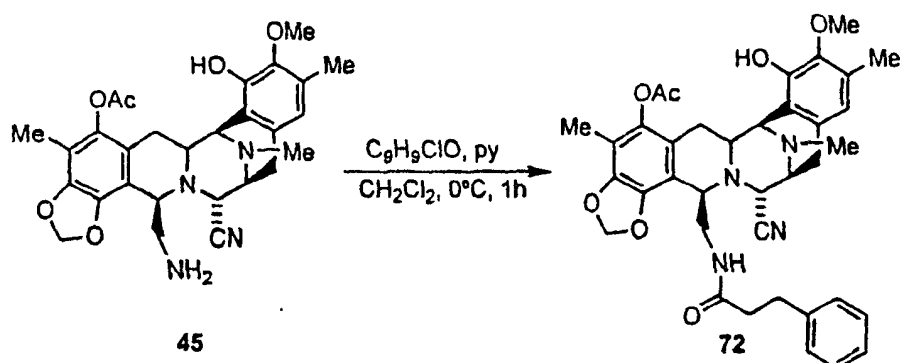


向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/0.5 ml) 中的 **65** (25 mg, 0.042 mmol) 的溶
 5 液中加入 AgNO_3 (215.56 mg, 1.269 mmol), 在 $23\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌该反应物 24
 小时。然后在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 加入盐水 (10 ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 ml), 将
 反应混合物搅拌 15 分钟, 通过硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 ml) 洗涤。
 倾出该溶液并干燥有机层, 真空浓缩。将残留物经快速柱层析纯化
 (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:2) 得到 **71** (16 mg, 65%), 为白色固体。

Rf: 0.05 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.50 (s, 1H), 5.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.45 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.11 (brd, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.24 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=17.7$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.52-1.17 (m, 2H), 0.66 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

实施例 66



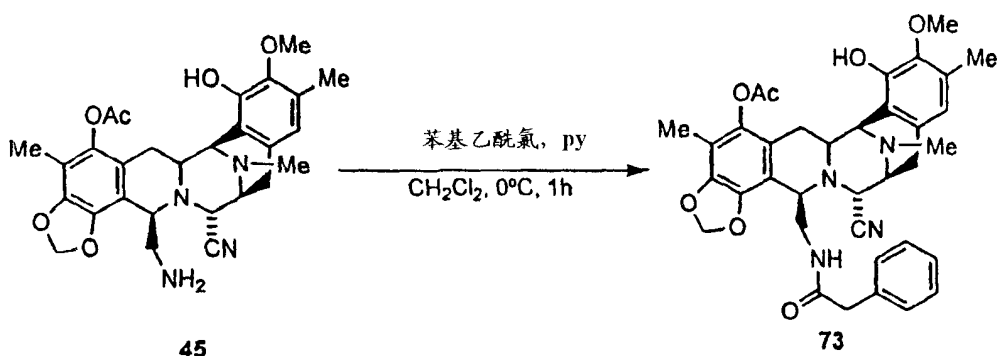
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.3 ml) 中的 **45** (35 mg, 0.0672 mmol) 的溶液中加入 5 加入氯化肉桂酰氯 (11.58 μl , 0.0672 mmol) 和吡啶 (5.43 μL , 0.0672 mmol)。将该反应混合物搅拌 1.5 小时, 然后, 所得反应液用 CH_2Cl_2 (10 ml) 稀释并用 0.1N HCl (5 ml) 洗涤。将所得有机层用硫酸钠干燥, 过滤并减压除去溶剂。所得残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 2:1 至乙酸乙酯) 纯化得到 **72** (30 mg, 68%), 为白色固体。

10 Rf: 0.51 (乙酸乙酯:MeOH 10:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.12 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 2H), 5.97 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.04 (brt, 1H), 4.08 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.02 (bs, 1H), 4.00 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J_1=4.5$ Hz, $J_2=13.8$ Hz, 1H), 3.47 (bs, 3H), 3.33 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.29 (dt, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=11.7$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 2.58-2.50 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.94-1.76 (m, 4H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$: 652.7; 实测值 $(\text{M}+\text{Na})^+$: 675.3.

实施例 67



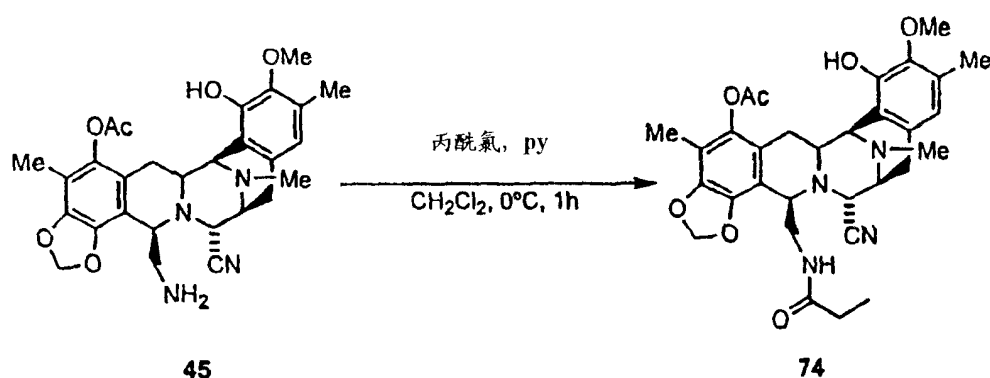
于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.3 ml) 中的 **45** (45 mg, 0.0576 mmol) 的溶液中加入苯基乙酰氯 (7.61 μl, 0.0576 mmol) 和吡啶 (4.6 μl, 0.0576 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，所得反应液用 CH₂Cl₂ (10 ml) 稀释并用 0.1N HCl (5 ml) 洗涤。将所得有机层用硫酸钠干燥，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 3:1 至己烷: 乙酸乙酯 1:1) 纯化得到 **73** (25.8 mg, 70%)，为白色固体。

Rf: 0.5 (己烷: 乙酸乙酯: MeOH 5:10:2)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.17 (m, 3H), 6.85 (bs, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.25 (dt, *J*₁ = 2.7 Hz, *J*₂ = 12.0 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.75 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 16.2 Hz, 1H).

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₆H₃₈N₄O₇: 638.7; 实测值 (M+1)⁺: 639.2.

实施例 68



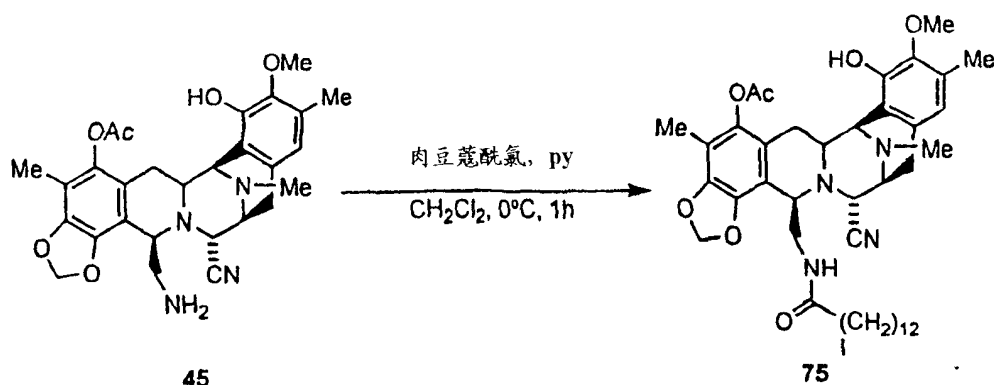
于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.3 mL) 中的 **45** (30 mg, 0.0576 mmol) 的溶液中加入丙酐 (5 μL, 0.0576 mmol) 和吡啶 (4.6 μL, 0.0576 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，所得反应液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 洗涤。将所得有机层用硫酸钠干燥，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 5:1 至己烷: 乙酸乙酯 1:1 至乙酸乙酯) 纯化得到 **74** (23 mg, 70%)，为白色固体。

Rf: 0.59 (己烷: 乙酸乙酯: MeOH 5:10:2)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.04 (bs, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (dd, *J*₁ = 6.6 Hz, *J*₂ = 13.2 Hz, 1H), 3.43 (bs, 1H), 3.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.78 (dd, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H), 0.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H).

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₁H₃₆N₄O₇: 638.7; 实测值 (M+1)⁺: 639.2.

实施例 69

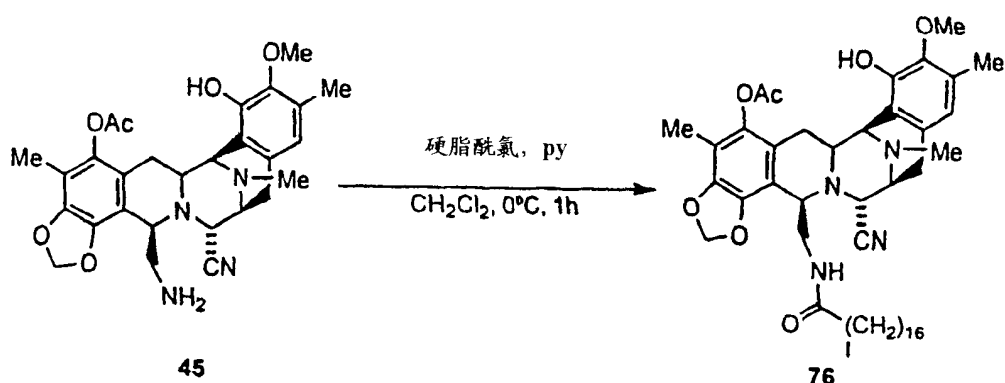


于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.25 mL) 中的 **45** (15 mg, 0.0288 mmol) 的溶液
 5 中加入肉豆蔻酰氯 (7.83 μL , 0.0288 mmol) 和吡啶 (2.3 μL , 0.0288
 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后, 所得反应液用 CH_2Cl_2 (10
 ml) 稀释并用 0.1N HCl (5 ml) 洗涤。将所得有机层用硫酸钠干燥, 过
 滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: 己烷: 乙酸
 乙酯 6:1 至己烷: 乙酸乙酯 1:1) 纯化得到 **75** (15 mg, 71%), 为白色固体。
 10 Rf: 0.65 (己烷: 乙酸乙酯: MeOH 10:10:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (s, 1H), 5.97 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=1.2$ Hz, 1H),
 5.72 (s, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.09 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.02 (bs, 1H),
 3.76 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.39 (bs, 1H), 3.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J=12.3$ Hz,
 1H), 3.04 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J=18.3$ Hz,
 1H), 2.32 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.78 (dd, $J_1=12.3$ Hz, $J_2=15.0$ Hz, 1H), 1.25-
 1.24 (m, 12H), 0.87 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_7$: 730.9; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 731.4.

实施例 70



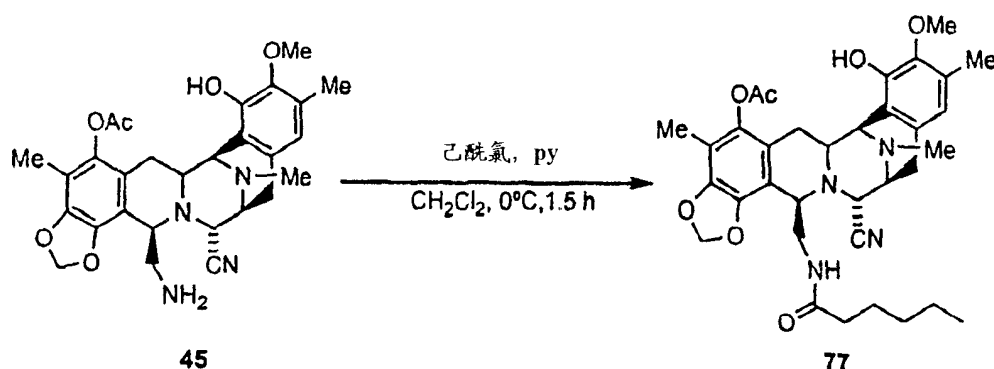
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.25 mL) 中的 **45** (15 mg, 0.0288 mmol) 的溶液
 5 中加入硬脂酰氯 (9.7 μL , 0.0288 mmol) 和吡啶 (2.3 μL , 0.0288 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，将溶液用 CH_2Cl_2 (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 洗涤。将所得有机层用硫酸钠干燥，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 3:1 至己烷: 乙酸乙酯 1:1) 纯化得到 **76** (16 mg, 70%)，为白色固体。

10 Rf: 0.46 (己烷: 乙酸乙酯: MeOH 10:10:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (s, 1H), 5.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.99 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.38 (bs, 1H), 3.36 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (dd, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H), 1.25-1.24 (m, 16H), 0.87 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_7$: 786.4; 实测值 $(\text{M}+22)^+$: 809.5。

实施例 71



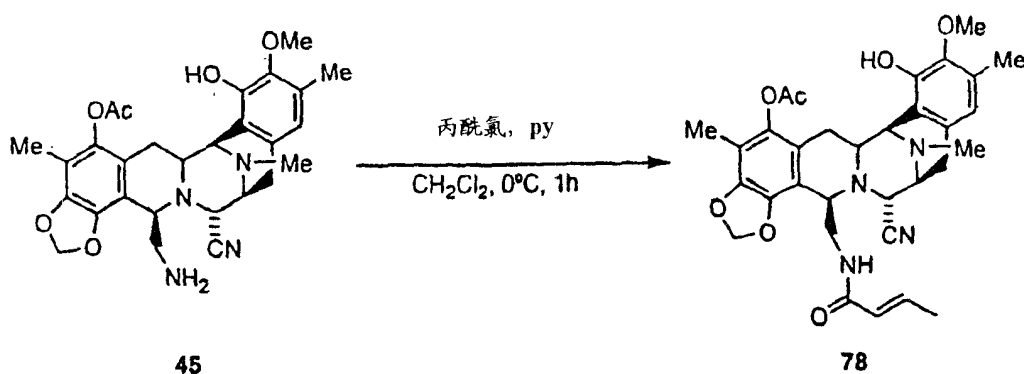
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.3 mL) 中的 **45** (31 mg, 0.0595 mmol) 的溶液中加入 5 己酰氯 (8.32 μL , 0.0595 mmol) 和吡啶 (4.8 μL , 0.0595 mmol)。将该反应混合物搅拌 1.5 小时，然后，所得反应液用 CH_2Cl_2 (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 洗涤。将所得有机层用硫酸钠干燥，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO_2 ，梯度液：己烷：乙酸乙酯 3:2 至乙酸乙酯) 纯化得到 **77** (26 mg, 70%)，为白色固体。

10 Rf: 0.65 (乙酸乙酯:MeOH 10:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.00 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.02 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.78 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.9$ Hz, 1H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.29-1.12 (m, 4H), 1.07-0.97 (m, 2H), 0.81 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_7$: 618.7; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 619.3.

实施例 72



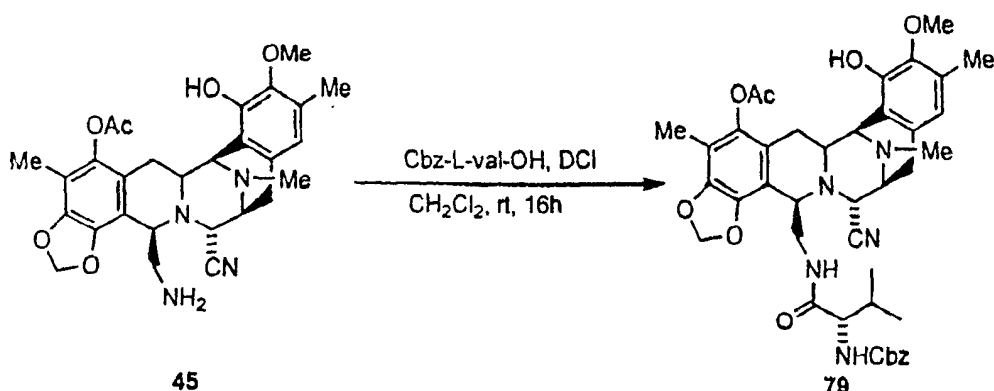
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.3 mL) 中的 **45** (20 mg, 0.0384 mmol) 的溶液中加入反式-巴豆酰氯 (3.68 μL , 0.0384 mmol) 和吡啶 (3.1 μL , 0.0384 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，所得反应液用 CH_2Cl_2 (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 4:1 至乙酸乙酯) 纯化得到 **78** (16 mg, 71%)，为白色固体。

Rf: 0.55 (乙酸乙酯: MeOH 5:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.50-6.40 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.97 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.08 (bst, 1H), 4.10 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (bs, 1H), 3.42-3.29 (m, 3H), 3.04 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.79 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H), 1.70 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7$: 588.6; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 589.3.

实施例 73



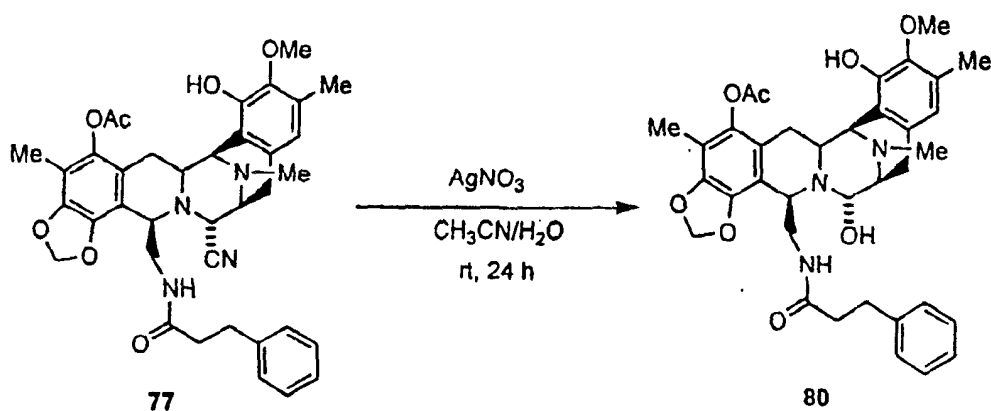
于 0℃向在 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中的 **45** (50 mg, 0.096 mmol) 的溶液中
 5 加入 Cbz-L-Val-OH (24.12 mg, 0.096 mmol) 和羰基二咪唑 (18.7 mg,
 0.115 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后, 所得反
 应液用 CH₂Cl₂ (15 mL) 稀释并用 0.1N HCl (10 mL) 洗涤。经硫酸钠干
 燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷:
 乙酸乙酯 4:1) 纯化得到 **79** (25 mg, 34%), 为白色固体。

10 Rf: 0.7 (EtOAc:MeOH 5:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.28 (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.90 (bs, 1H),
 5.82 (s, 1H), 5.53 (bs, 1H), 5.09 (bs, 1H), 5.05 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 4.16 (bs, 1H), 4.09 (d, *J* =
 2.4 Hz, 1H), 4.02 (bs, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 3H),
 3.00 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H),
 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.70-1.66 (m, 1H), 0.65 (d, *J* = 6.6 Hz,
 3H).

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₁H₄₇N₅O₉: 753.8; 实测值 (M+1)⁺: 754.2.

实施例 74



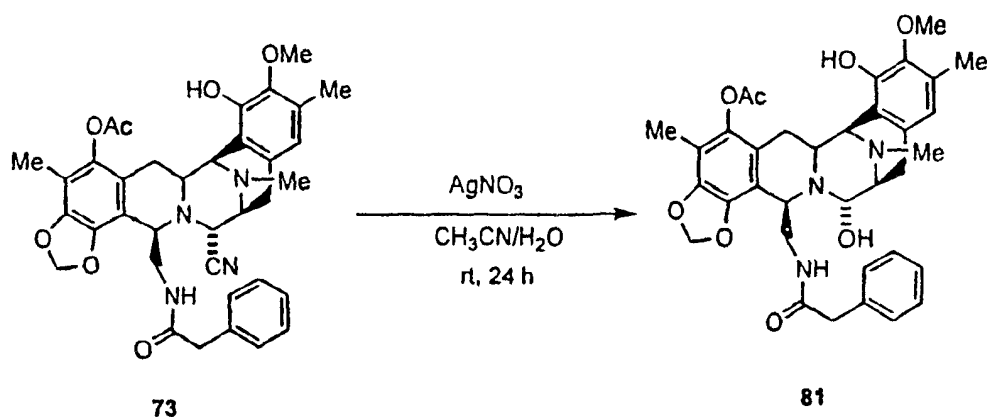
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/0.5 mL) 中的 **72** (18 mg, 0.0275 mmol) 的
 5 溶液中加入 AgNO_3 (140.5 mg, 0.827 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅
 拌 24 小时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10
 mL), 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 mL)
 洗涤, 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留
 物经快速柱层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 10:1) 纯化得到 **80** (13 mg, 74%),
 10 为白色固体。

Rf: 0.37 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.11 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.95 (d, $J=$
 1.2 Hz, 1H), 5.88 (d, $J=$ 1.2 Hz, 1H), 5.71 (bs, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.45 (d, $J=$ 3.0 Hz, 1H),
 4.37 (bs, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.28-
 3.24 (m, 1H), 3.15 (d, $J=$ 7.5 Hz, 1H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.70 (d, $J=$ 15.9 Hz, 1H), 2.57-2.51
 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.77-1.68 (m, 1H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$: 643.3; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 626.2.

实施例 75



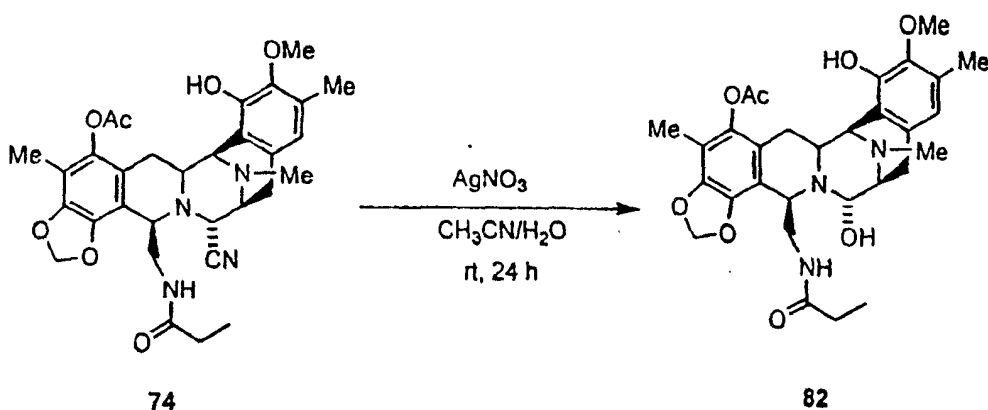
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/1 mL) 中的 **73** (23 mg, 0.036 mmol) 的溶液
 5 中加入 AgNO_3 (183 mg, 1.08 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24 小
 时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL),
 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 mL) 洗涤,
 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快
 速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1 至 MeOH) 纯化得到 **81** (9.3
 10 mg, 41%), 为白色固体。

Rf: 0.3 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17-7.13 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64-3.29 (m, 2H), 3.16 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.67 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.68 (dd, $J_1=12.8$ Hz, $J_2=14.7$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8$: 629.7; 实测值 (M^+-OH): 612.3.

实施例 76



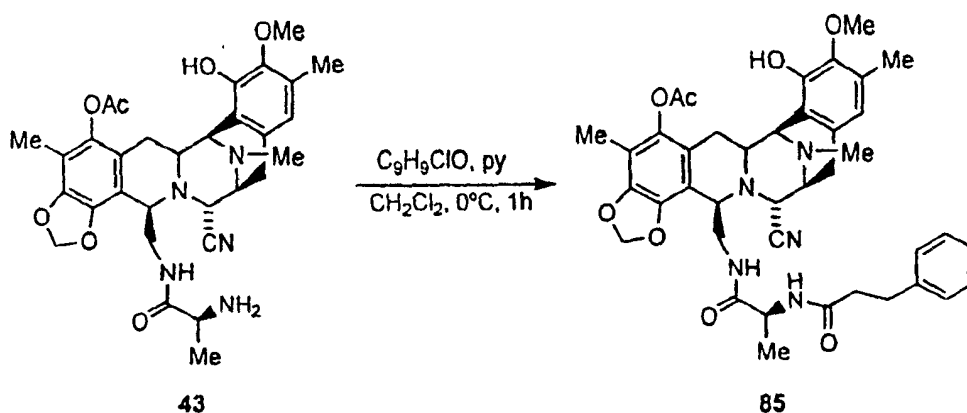
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/1 mL) 中的 **74** (20 mg, 0.0346 mmol) 的溶
 5 液中加入 AgNO_3 (176.6 mg, 1.04 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24
 小时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL),
 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 mL) 洗涤,
 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快
 10 速柱层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 1:1) 纯化得到 **82** (12.9 mg, 66%), 为白
 色固体。

Rf: 0.3 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.50 (s, 1H), 5.95 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=1.2$ Hz, 1H),
 5.19 (d, 1H), 4.46 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 3.74
 (s, 3H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.38 (dt, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=13.2$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=13.8$ Hz, 1H),
 3.16 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=17.7$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J=15.6$ Hz, 1H),
 2.40 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.71 (dd, $J_1=$
 11.7 Hz, $J_2=15.3$ Hz, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 0.67 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8$: 567.6; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 550.2.

实施例 77



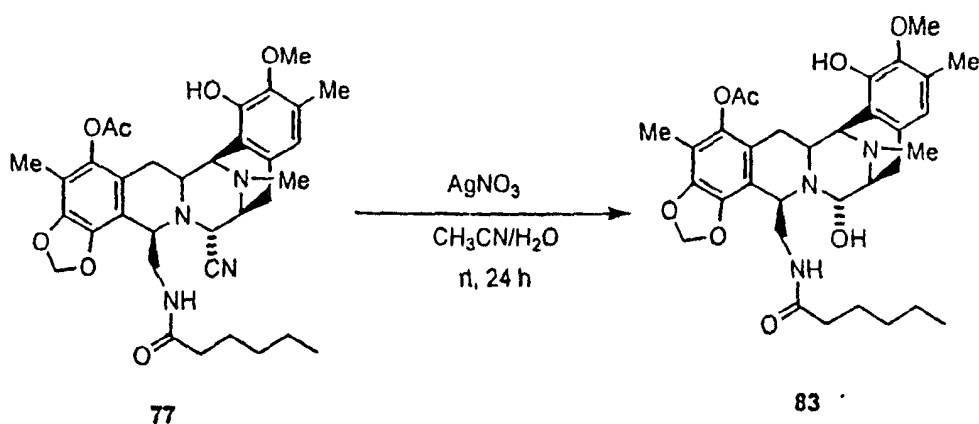
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/1 mL) 中的 **77** (14 mg, 0.0226 mmol) 的溶液中加入 AgNO_3 (115.3 mg, 0.68 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24 小时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (15 mL) 洗涤, 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1) 纯化得到 **83** (9 mg, 65%), 为白色固体。

Rf: 0.25 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.50 (s, 1H), 5.96 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.73 (bs, 1H), 4.44 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.39 (dt, $J_1=3.0$ Hz, $J_2=9.3$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=17.4$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.71 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H), 1.48-1.46 (m, 2H), 1.24-1.10 (m, 4H), 1.00-0.95 (m, 2H), 0.80 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8$: 609.7; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 592.3.

实施例 78



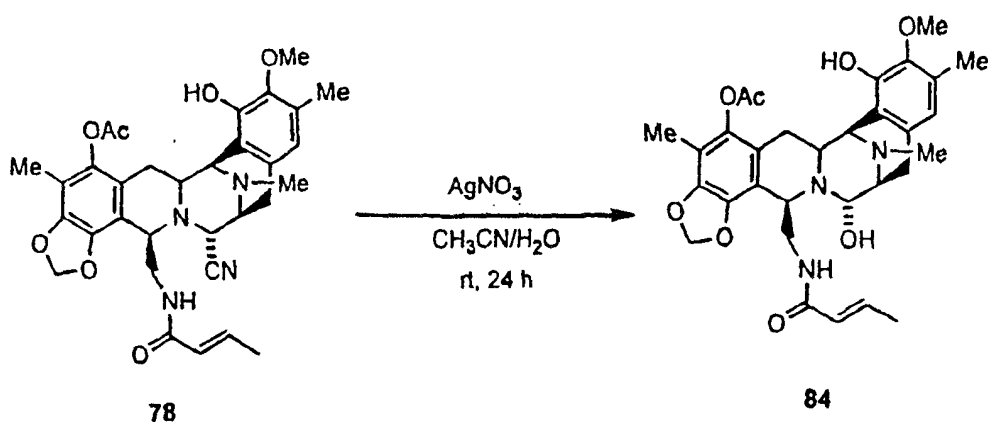
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/1 mL) 中的 **78** (15 mg, 0.025 mmol) 的溶液
 5 中加入 AgNO_3 (130 mg, 0.764 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24
 小时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL),
 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (15 mL) 洗涤,
 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快
 速柱层析 (SiO_2 , 梯度为 EtOAc 至 EtOAc:MeOH 1:1) 纯化得到 **84** (10
 10 mg, 71%), 为白色固体。

Rf: 0.19 (EtOAc:MeOH 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (s, 1H), 6.47-6.37 (m, 1H), 5.94 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.88
 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.77 (bs, 1H), 5.26 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 4.48 (d,
 $J=11.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.02 ((d, $J=2.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.72
 (m, 1H), 3.42 (dt, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=12.0$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J=6.6$ Hz,
 1H), 2.96 (dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=18.0$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J=18.0$ Hz,
 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.72 (dd, $J_1=12.3$ Hz, $J_2=17.4$ Hz, 1H), 1.98
 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=6.9$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z: 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8$: 579.6; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 562.3.

实施例 79



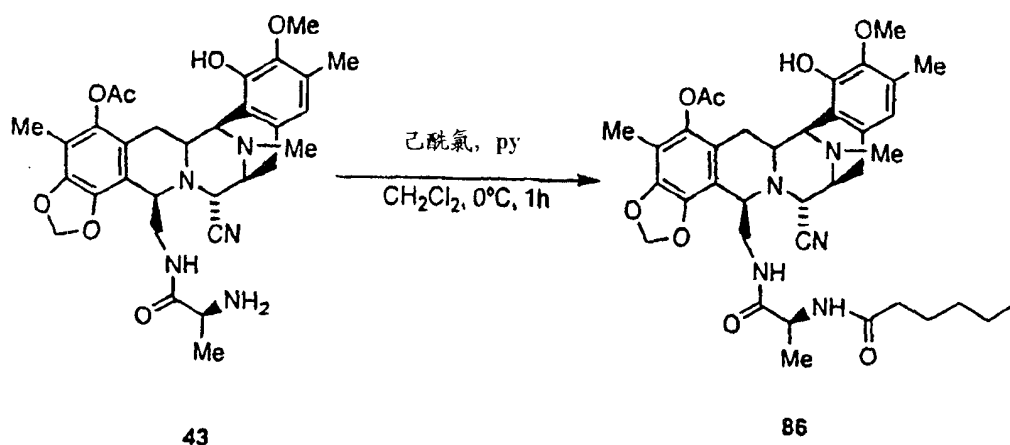
于 0℃向在 CH₂Cl₂ (0.3 mL) 中的 **43** (25 mg, 0.422 mmol) 的溶液中加入氢化肉桂酰氯 (6.27 μL, 0.422 mmol) 和吡啶 (3.41 μL, 0.422 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 4:1 至乙酸乙酯) 纯化得到 **85** (30 mg, 68%)，为白色固体。

Rf: 0.54 (EtOAc/MeOH 10:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.14 (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 6.07 (brd, 1H), 5.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.31 (brt, 1H), 4.09-4.06 (m, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.00 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.79 (dd, *J*₁ = 12.3 Hz, *J*₂ = 16.2 Hz, 1H), 0.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₀H₄₅N₅O₈: 723.8; 实测值 (M+23)⁺: 746.3。

实施例 80



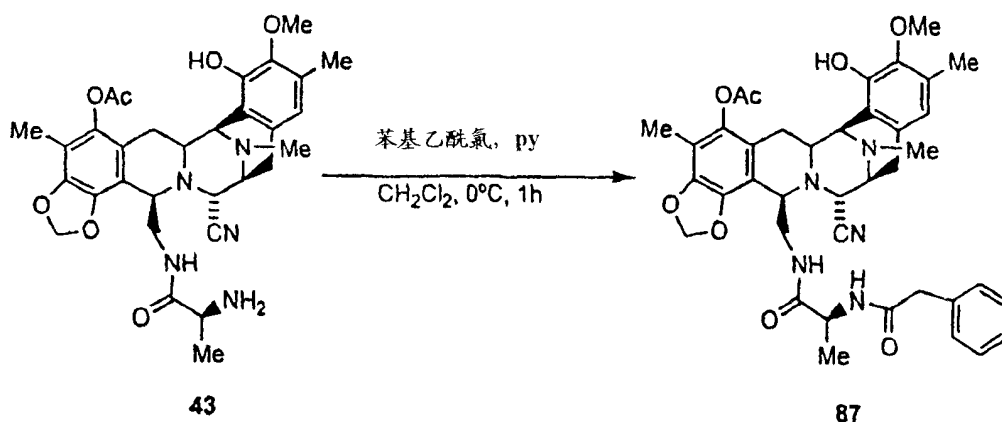
于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.25 mL) 中的 **43** (20 mg, 0.0338 mmol) 的溶液
 5 中加入己酰氯 (4.72 μL, 0.0338 mmol) 和吡啶 (2.73 μL, 0.0338 mmol)。将
 该反应混合物搅拌 1 小时，然后，该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用
 0.1N HCl (5 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶
 剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 1:1 至乙酸
 乙酯) 纯化得到 **86** (10 mg, 43%)，为白色固体。

Rf: 0.74 (EtOAc:MeOH 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.47 (s, 1H), 6.12 (brd, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d,
J = 1.2 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 3H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57-3.55
 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J*₁ = 9.0 Hz, *J*₂ = 18.3
 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 115.3 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25
 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.30-1.22
 (m, 6H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

10 ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₇H₄₇N₅O₈: 689.8; 实测值 (M+1)⁺: 690.3.

实施例 81

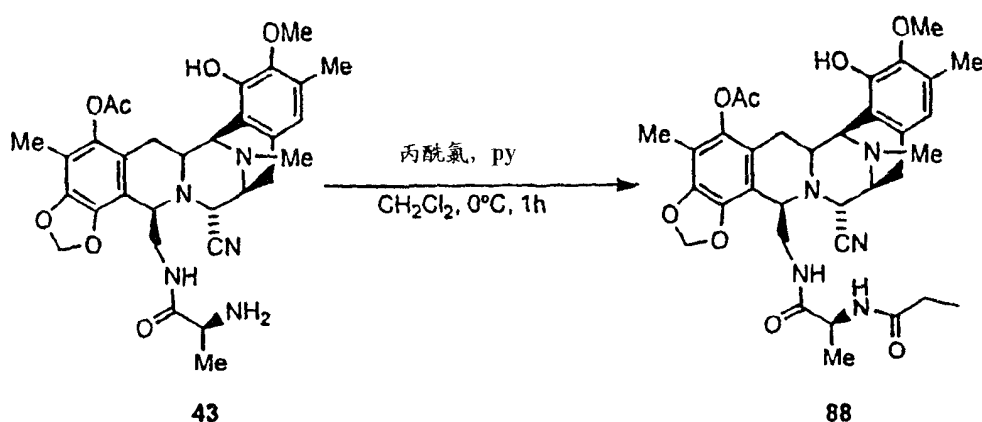


于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.4 mL) 中的 **43** (33 mg, 0.0557 mmol) 的溶液中加入苯基乙酰氯 (7.36 μL , 0.0557 mmol) 和吡啶 (4.5 μL , 0.0557 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 2:1) 纯化得到 **87** (13 mg, 32%)，为白色固体。

Rf: 0.63 (己烷: EtOAc: MeOH 5:10:2)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.27 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.44 (bs, 2H), 3.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.22 (dt, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.78 (dd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 15.6$ Hz, 1H), 0.65 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H). ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8$: 709.8; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 710.3.

实施例 82



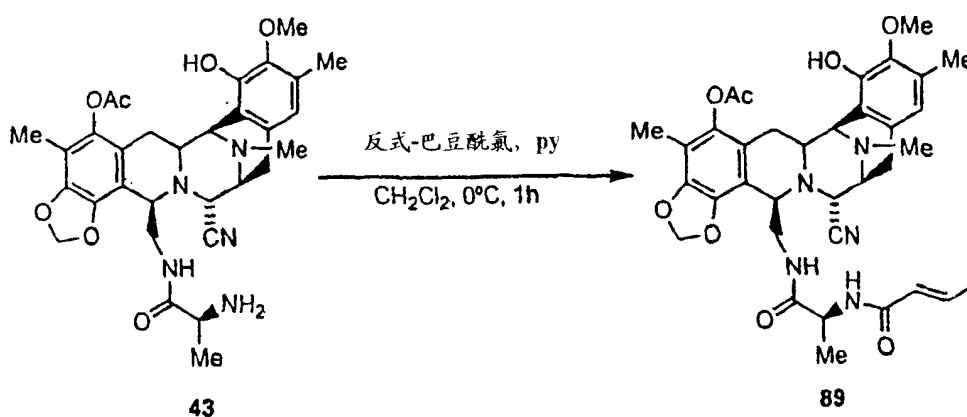
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.3 mL) 中的 **43** (30 mg, 0.05 mmol) 的溶液中加入
 5 丙酐 (4.40 μL , 0.05 mmol) 和吡啶 (4.04 μL , 0.05 mmol)。将该反应
 混合物搅拌 1 小时, 然后, 该溶液用 CH_2Cl_2 (15 mL) 稀释并用 0.1N HCl
 (10 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物
 经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 1:1 至乙酸乙酯) 纯化得
 到 **88** (18 mg, 56%), 为白色固体。

10 Rf: 0.49 (己烷: EtOAc: MeOH 1:10:2)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.46 (s, 1H), 6.16 (brd, 1H), 5.99 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.90 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.34 brt, 1H), 4.12-4.06 (m, 3H), 3.84 (bs, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=12.9$ Hz, 1H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.39 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.06 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_8$: 647.7; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 648.2.

实施例 83



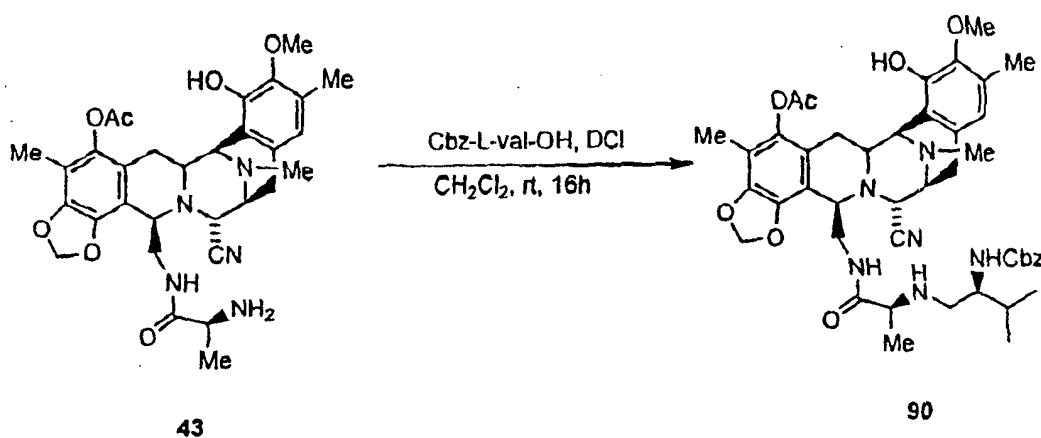
于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.3 mL) 中的 **43** (20 mg, 0.0338 mmol) 的溶液中加入丙酰氯 (3.238 μL, 0.0338 mmol) 和吡啶 (2.73 μL, 0.0338 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后，该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 3:1 至乙酸乙酯) 纯化得到 **89** (11.5 mg, 52%)，为白色固体。

Rf: 0.57 (EtOAc:MeOH 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.82-6.70 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.77 (dd, *J*₁ = 1.5 Hz, *J*₂ = 15.3 Hz, 1H), 5.37 (bst, 1H), 4.13-4.06 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.85-1.82 (m, 4H), 0.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₅H₄₁N₅O₈: 659.7; 实测值 (M+1)⁺: 660.3.

实施例 84



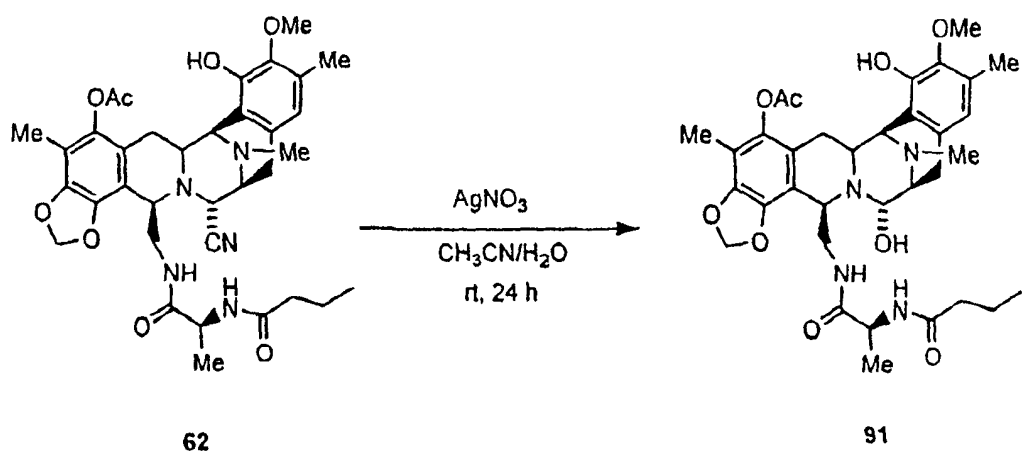
于 0℃ 向在 CH₂Cl₂ (0.3 mL) 中的 **43** (15 mg, 0.0253 mmol) 的溶液中加入 Cbz-L-Val-OH (6.39 mg, 0.0253 mmol) 和羰基二咪唑 (4.86 mg, 0.03 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后, 该溶液用 CH₂Cl₂ (15 mL) 稀释并用 0.1N HCl (10 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 1:1 至乙酸乙酯) 纯化得到 **90** (6.7 mg, 32%), 为白色固体。

Rf: 0.79 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (bs, 5H), 6.46 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.44 (bs, 1H), 5.30 (bs, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.09-4.06 (m, 3H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 5H), 3.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.01 96 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97-1.81 (m, 2H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₄H₅₂N₆O₁₀: 824.9; 实测值 (M+1)⁺: 825.4.

实施例 85



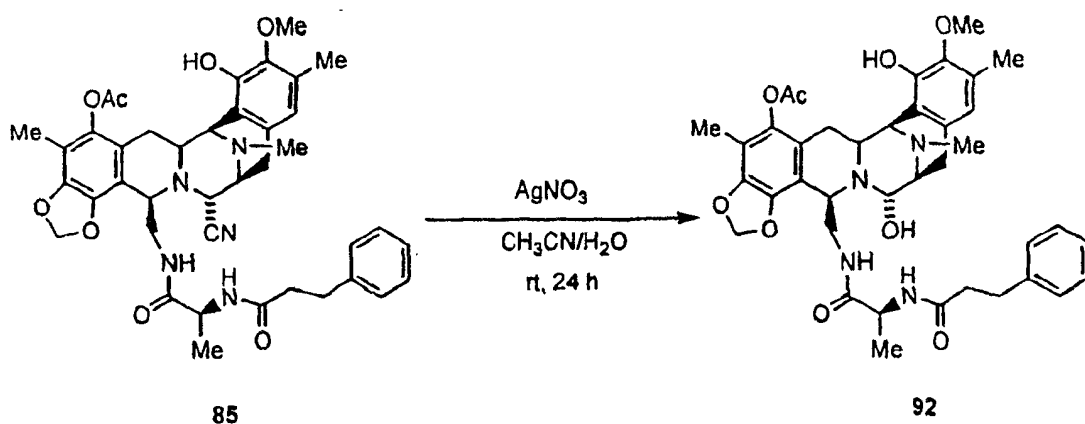
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/1 mL) 中的 **62** (20 mg, 0.030 mmol) 的溶液
 5 中加入 AgNO_3 (154 mg, 0.90 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24 小
 时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL),
 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (15 mL) 洗涤,
 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快
 速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: EtOAc 至 EtOAc:MeOH 3:1) 纯化得到 **91** (13
 10 mg, 66%), 为白色固体。

Rf: 0.18 (EtOAc:MeOH 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.94 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=15.0$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 6H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9$: 652.7; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 635.3.

实施例 86



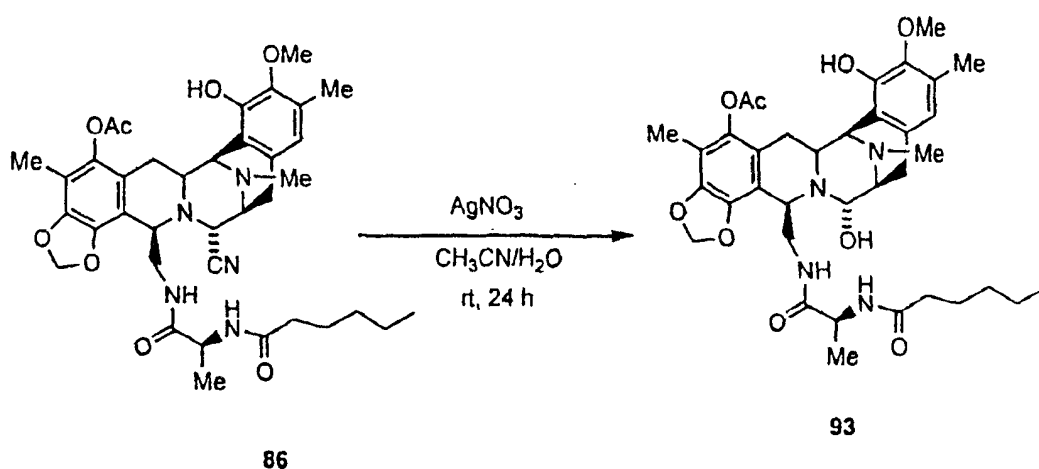
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/1 mL) 中的 **85** (10 mg, 0.0138 mmol) 的溶
 5 液中加入 AgNO_3 (70.4 mg, 0.414 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24
 小时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL),
 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (15 mL) 洗涤,
 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快
 速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: EtOAc 至 EtOAc:MeOH 4:1) 纯化得到 **92** (7 mg,
 10 71%), 为白色固体。

Rf: 0.20 (EtOAc:MeOH 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.13 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 6.13 (brd, 1H), 5.97 (d, $J=$
 1.2 Hz, 1H), 5.88 (d, $J=$ 1.2 Hz, 1H), 5.34 (brt, 1H), 4.50 (bs, 1H), 4.40 (bs, 1H), 4.00 (bs,
 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 3H), 3.34 (d, $J=$ 11.7 Hz, 1H), 3.17 (d, $J=$ 5.1 Hz, 1H), 2.98-
 2.83 (m, 3H), 2.72 (d, $J=$ 14.4 Hz, 1H), 2.44 (d, $J=$ 19.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 6H),
 1.97 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 0.82 (d, $J=$ 6.6 Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9$: 714.8; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 697.3.

实施例 87



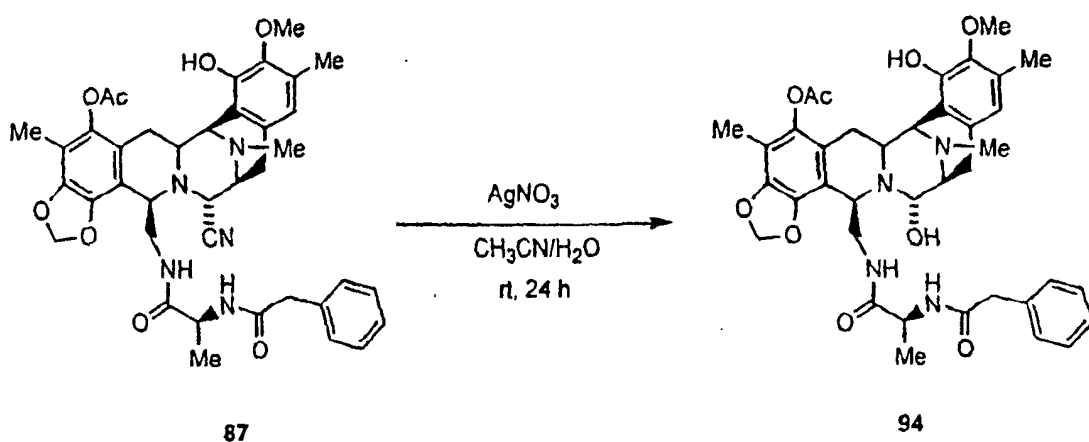
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/1 mL) 中的 **86** (6 mg, 0.0087 mmol) 的溶液
 5 中加入 AgNO_3 (44 mg, 0.26 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24 小
 时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL),
 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (15 mL) 洗涤,
 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快
 速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: EtOAc 至 EtOAc:MeOH 5:1) 纯化得到 **93** (5 mg,
 10 85%), 为白色固体。

Rf: 0.018 (EtOAc:MeOH 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.48 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.18 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.71 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.68-1.50 (m, 3H), 1.29-1.19 (m, 6H), 0.88-0.84 (m, 6H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_9$: 680.7; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 663.3.

实施例 88



5 向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/1 mL) 中的 **87** (12 mg, 0.0169 mmol) 的溶液中加入 AgNO_3 (86 mg, 0.507 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24 小时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (15 mL) 洗涤, 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: EtOAc 至 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1) 纯化得到 **94** (8.8

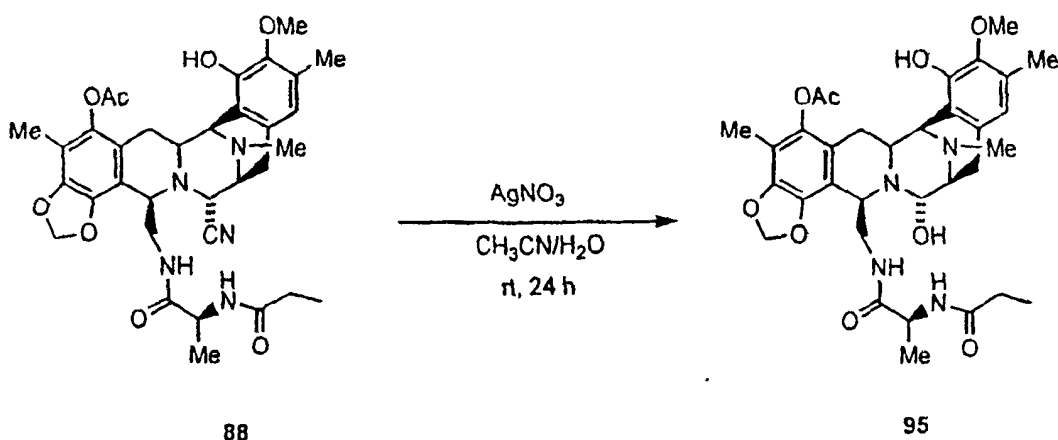
10 mg, 74%), 为白色固体。

Rf: 0.28 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.18 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.96 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.30 (t, 1H), 4.50 (bs, 1H), 4.39 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 3H), 3.37-3.30 (m, 3H), 3.17 (d, $J=18.1$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.71 (dd, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=15.0$ Hz, 1H), 0.77 (d, $J=6.6$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9$: 700.7; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 683.2.

实施例 89



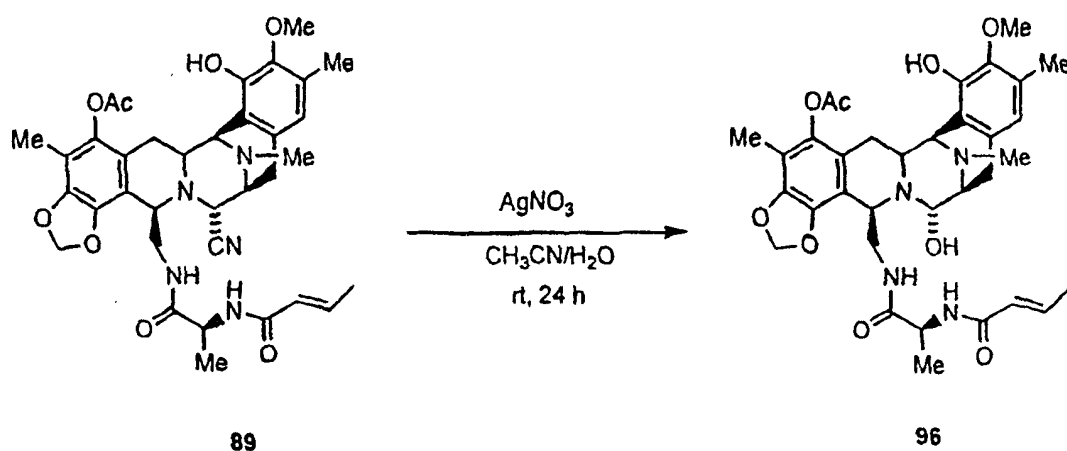
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/1 mL) 中的 **88** (14 mg, 0.0216 mmol) 的溶
 5 液中加入 AgNO_3 (110 mg, 0.648 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24
 小时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL),
 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (15 mL) 洗涤,
 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快
 速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: EtOAc 至 EtOAc:MeOH 5:1) 纯化得到 **95** (9.7
 10 mg, 70%), 为白色固体。

Rf: 0.16 (EtOAc:MeOH 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.48 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.97 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.36 (bs, 1H), 4.51 (bs, 1H), 4.40 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.62 (m, 3H), 3.33 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=16.5$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.73 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.0$ Hz, 1H), 1.05 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9$: 638.7; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 621.2.

实施例 90



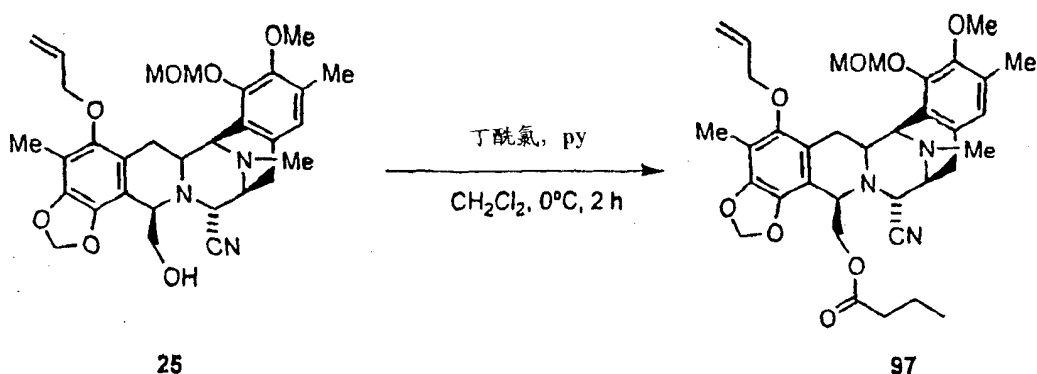
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/1 mL) 中的 **89** (10 mg, 0.015 mmol) 的溶液
 5 中加入 AgNO_3 (77.2 mg, 0.454 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24
 小时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL),
 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (15 mL) 洗涤,
 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快
 速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: EtOAc 至 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 1:1) 纯化得到 **96** (9 mg,
 10 92%), 为白色固体。

Rf: 0.016 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.76-6.69 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.18 (brd, 1H), 5.97 (d, $J=$
 1.5 Hz, 1H), 5.88 (d, $J=$ 1.5 Hz, 1H), 5.71 (dd, $J_1=$ 1.5 Hz, $J_2=$ 16.2 Hz, 3H), 5.32 (bs, 1H),
 4.50 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.34 (d, $J=$ 11.1
 Hz, 1H), 3.17 (d, $J=$ 8.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1=$ 7.5 Hz, $J_2=$ 17.4 Hz, 1H), 2.70 (d, $J=$ 16.2
 Hz, 1H), 2.48 (d, $J=$ 17.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 1.82-
 1.74 (m, 4H), 0.88 (t, $J=$ 5.2 Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9$: 650.7; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 633.3.

实施例 91



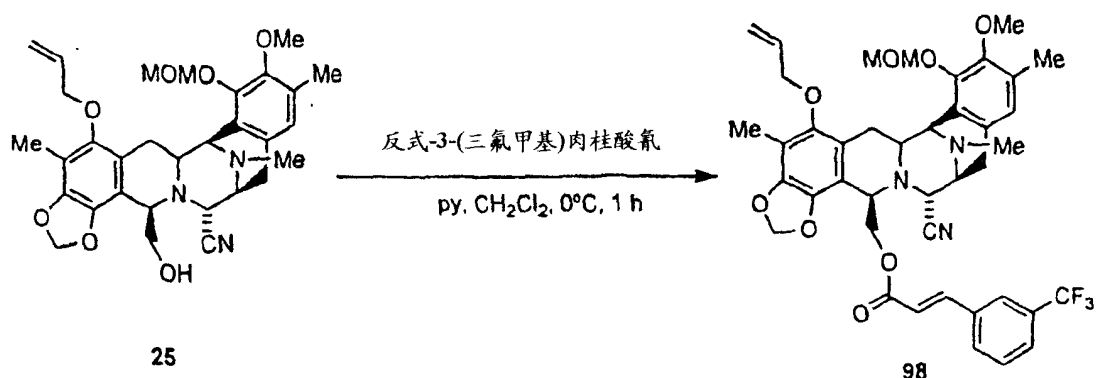
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 中的 **25** (100 mg, 0.177 mmol) 的溶液中加入丁酰氯 (24 μL , 0.23 mmol) 和吡啶 (17 μL , 0.212 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时，然后，所得反应液用 CH_2Cl_2 (30 mL) 稀释并用 0.1N HCl (20 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷:乙酸乙酯 3:1) 纯化得到 **97** 无色油状物 (99 mg, 88%)，为白色固体。

Rf: 0.64 (己烷:EtOAc 1:1)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.66 (s, 1H), 6.16-6.05 (m, 1H), 5.93 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=17.1$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, 1H), 5.13-5.08 (m, 2H), 4.44 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 5H), 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.35 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.98 (dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=18.0$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J=18.0$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.92-1.65 (m, 3H), 1.42-1.34 (m, 2H), 0.80 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_9$: 633.7; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 634.3。

实施例 92

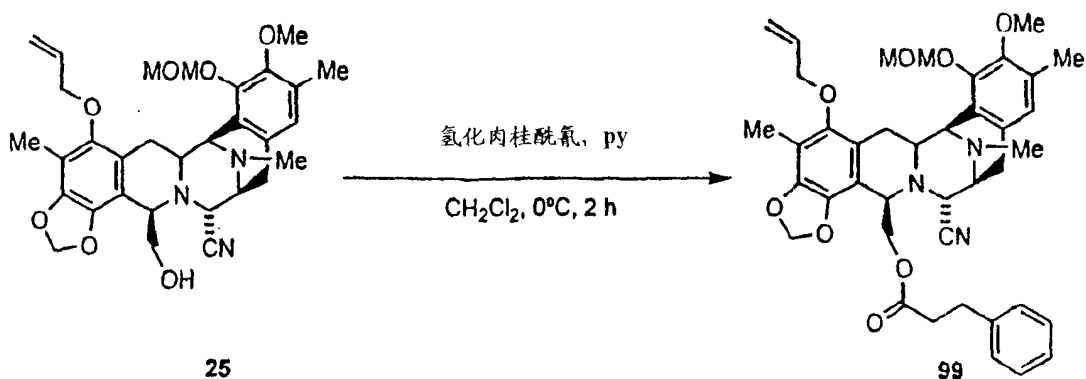


于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.4 mL) 中的 **25** (100 mg, 0.177 mmol) 的溶液中加入反式-3-(三氟甲基)肉桂酰氯 (35 μL, 0.23 mmol) 和吡啶 (17 μL, 0.212 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时，然后，该溶液用 CH₂Cl₂ (30 mL) 稀释并用 0.1N HCl (20 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 梯度液：己烷：乙酸乙酯 6:1 至己烷：乙酸乙酯 1:1) 纯化得到 **98** (122 mg, 90%)，为白色固体。Rf: 0.478 (己烷：乙酸乙酯 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.48 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.16-6.07 (m, 1H), 6.12 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 12.0 Hz, 1H), 5.04 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J*₁ = 3.3 Hz, *J*₂ = 11.1 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 5H), 3.90 (dd, *J*₁ = 4.2 Hz, *J*₂ = 11.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35-3.34 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.22 (bs, 1H), 2.98 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H).

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₁H₄₂F₃N₃O₈: 761.7; 实测值 (M+1)⁺: 762.3.

实施例 93

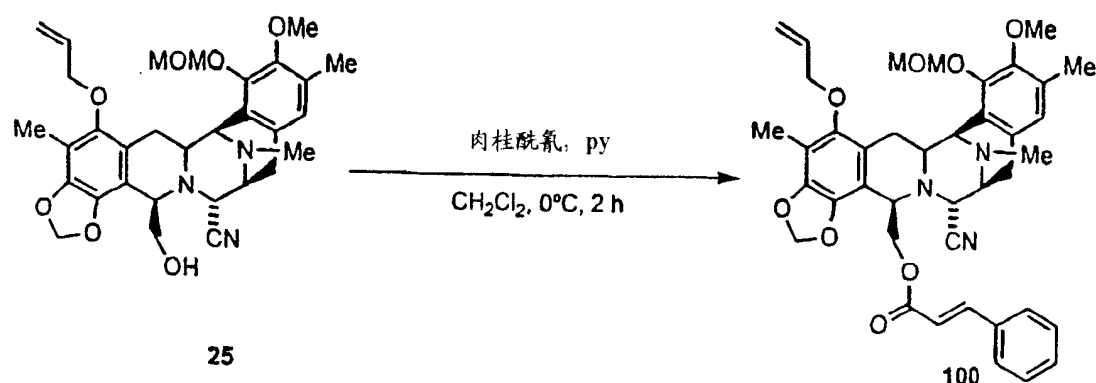


于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.4 mL) 中的 **25** (68 mg, 0.12 mmol) 的溶液中加入
 5 氯化肉桂酰(hydrocinnamoyl)氯(20 μL , 1.12 mmol)和吡啶(10 μL ,
 1.01 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后, 该溶液用
 CH_2Cl_2 (30 mL) 稀释并用 0.1N HCl (20 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层,
 过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析(SiO_2 , 梯度液: 己
 烷: 乙酸乙酯 5:1 至己烷: 乙酸乙酯 2:1) 纯化得到 **99** (41 mg, 49%), 为
 10 白色固体。Rf: 0.47 (己烷: 乙酸乙酯 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.18 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.16-6.07
 (m, 1H), 5.93 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=17.4$ Hz,
 1H), 5.26 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, 2H), 4.43 (dd,
 $J_1=3.3$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 4.20-4.14 (m, 3H), 4.06 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=2.4$ Hz,
 1H), 3.72 (dd, $J_1=4.5$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.32 (brd, $J=8.7$ Hz,
 1H), 3.26 (dd, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=8.1$ Hz, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.01 (brd, $J=8.1$ Hz, 1H),
 3.23-3.20 (m, 1H), 3.26 (dd, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=8.1$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.71-2.64
 (m, 3H), 2.53 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.83 (dd, $J_1=12.3$ Hz, $J_2=15.9$
 Hz, 1H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$: 695.3; 实测值($\text{M}+1$) $^+$: 696.3.

实施例 94

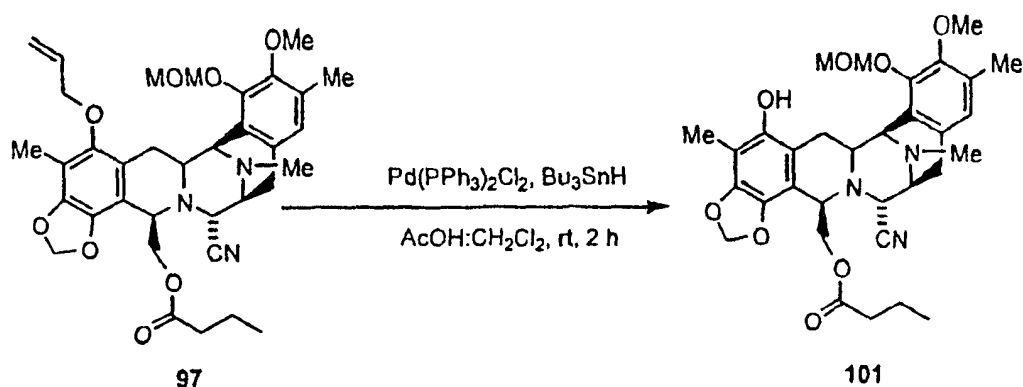


于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.4 mL) 中的 **25** (100 mg, 0.177 mmol) 的溶液中加入肉桂酰氯 (35 mg, 0.21 mmol) 和吡啶 (17 μL, 0.21 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时，然后，该溶液用 CH₂Cl₂ (30 mL) 稀释并用 0.1N HCl (20 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 6:1) 纯化得到 **100** (94 mg, 76%)，为白色固体。Rf: 0.49 (己烷: 乙酸乙酯 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.33 (m, 6H), 6.62 (s, 1H), 6.16-6.05 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J*₁ = 3.0 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J*₁ = 3.0 Hz, *J*₂ = 12.0 Hz, 1H), 5.04 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J*₁ = 3.9 Hz, *J*₂ = 11.1 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 5H), 3.87 (dd, *J*₁ = 4.5 Hz, *J*₂ = 11.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.98 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 17.7 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.82 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 15.3 Hz, 1H).

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₀H₄₃N₃O₈: 693.3; 实测值 (M+1)⁺: 694.3.

实施例 95

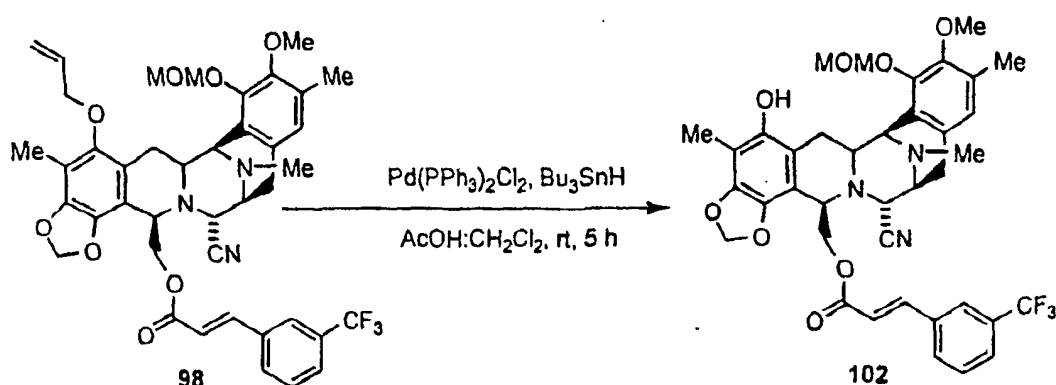


于 23℃向在 CH_2Cl_2 (0.7 ml) 中的 **97** (40 mg, 0.063 mmol) 的溶液中
 5 加入乙酸 (17.8 μl)、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3.64 mg, 0.0052 mmol) 和 Bu_3SnH (67.9
 μl , 0.252 mmol)。将该反应混合物于该温度搅拌 2 小时，将该溶液倒
 入快速柱的垫中 (SiO_2 ，梯度液：己烷:乙酸乙酯 5:1 至己烷:乙酸乙酯
 3:1) 得到 **101** (30 mg, 80%)，为白色固体。Rf: 0.4 (己烷:乙酸乙酯 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.65 (s, 1H), 5.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J=1.5$ Hz,
 1H), 5.54 (s, 1H), 5.33 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=$
 11.4 Hz, 1H), 4.18 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.75
 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J_1=2.7$ Hz,
 $J_2=8.7$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=15.0$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J=$
 7.8 Hz, 1H), 2.58 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89-1.66 (m,
 3H), 1.36-1.25 (m, 2H), 0.77 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

10 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8$: 593.6; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 594.8.

实施例 96

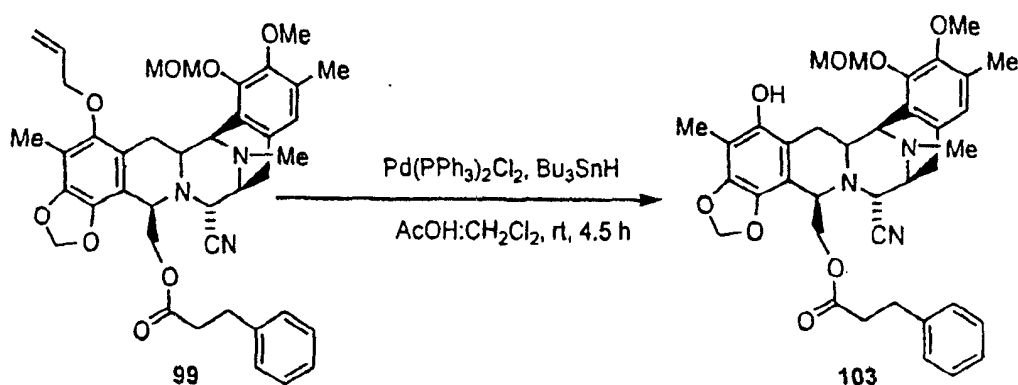


于 23℃向在 CH_2Cl_2 (0.7 ml) 中的 **98** (37 mg, 0.0485 mmol) 的溶液中
 5 加入乙酸(20 μl)、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.0057 mmol) 和 Bu_3SnH (53 μl ,
 0.194 mmol)。将该反应混合物于该温度搅拌 5 小时，然后将该溶液
 倒入快速柱的垫中(SiO_2 , 梯度液: 己烷:乙酸乙酯 6:1 至己烷:乙酸乙
 酯 2:1) 得到 **102** (25 mg, 71%), 为白色固体。Rf: 0.38 (己烷:乙酸乙酯
 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.60 (M, 2H), 7.50-7.49 (M, 2H), 7.24 (d, $J=15.9$ Hz,
 1H), 6.59 (s, 1H), 5.98 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J=1.5$ Hz, 1H),
 5.66 (s, 1H), 5.20 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=10.8$
 Hz, 1H), 4.16-4.15 (m, 3H), 3.93 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.36 (brd,
 $J=10.2$ Hz, 1H), 3.26 (brd, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.10 (brd, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J_1=7.8$
 Hz, $J_2=17.7$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.79
 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.8$ Hz, 1H).

10 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$: 721.7; 实测值($\text{M}+1$) $^+$: 722.2.

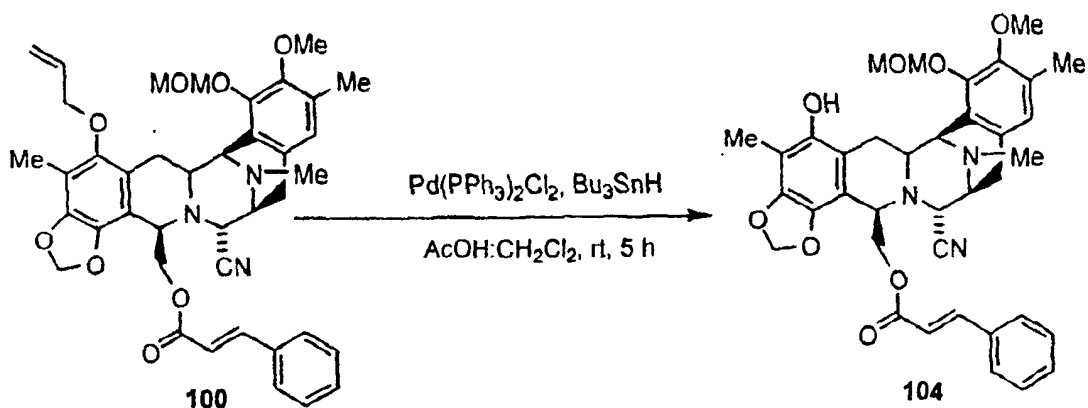
实施例 97



于 23℃ 向在 CH_2Cl_2 (1 ml) 中的 **99** (41 mg, 0.059 mmol) 的溶液中加入乙酸 (25 μl)、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg, 0.0071 mmol) 和 Bu_3SnH (63 μl , 0.235 mmol)。将该反应混合物于该温度搅拌 4.5 小时，然后将该溶液倒入快速柱的垫中 (SiO_2 , 梯度液: 己烷:乙酸乙酯 6:1 至己烷:乙酸乙酯 1:1) 得到 **103** (34.2 mg, 89%), 为白色固体。Rf: 0.49 (己烷:乙酸乙酯 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.15 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.89 (bs, 1H), 5.82 (bs, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.31 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.75 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.57 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (bs, 3H), 1.83-1.74 (m, 1H).
 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$: 655.7; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 656.3.

实施例 98

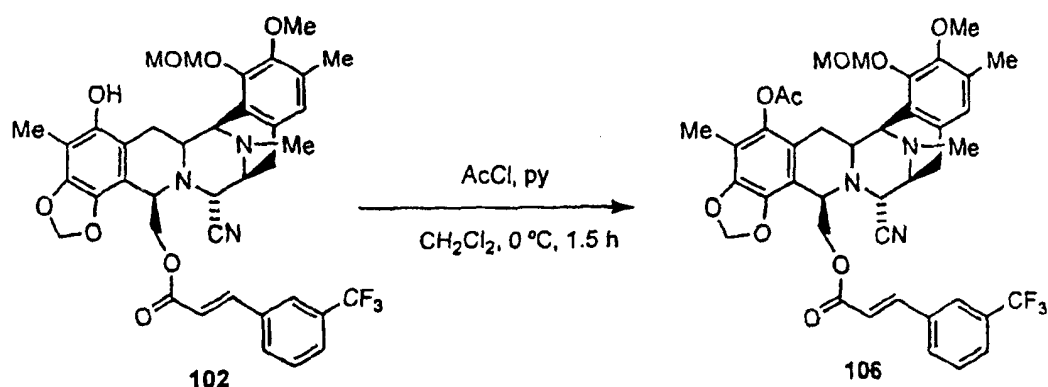


于 23℃ 向在 CH_2Cl_2 (1 ml) 中的 **100** (40 mg, 0.0576 mmol) 的溶液中加入乙酸 (25 μl)、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4.8 mg, 0.007 mmol) 和 Bu_3SnH (62 μl , 0.23 mmol)。将该反应混合物于该温度搅拌 5 小时，然后将该溶液倒入快速柱的垫中 (SiO_2 , 梯度液: 己烷:乙酸乙酯 4:1 至己烷:乙酸乙酯 1:1) 得到 **104** (30 mg, 82%), 为白色固体。Rf: 0.41 (己烷:乙酸乙酯 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (s, 5H), 7.30 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.99 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.20 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=11.4$ Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 3H), 3.91 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (brd, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.26 (brd, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.10 (brd, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=18.0$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.80 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=14.4$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8$: 653.7; 实测值 $(\text{M}+23)^+$: 676.2.

实施例 100

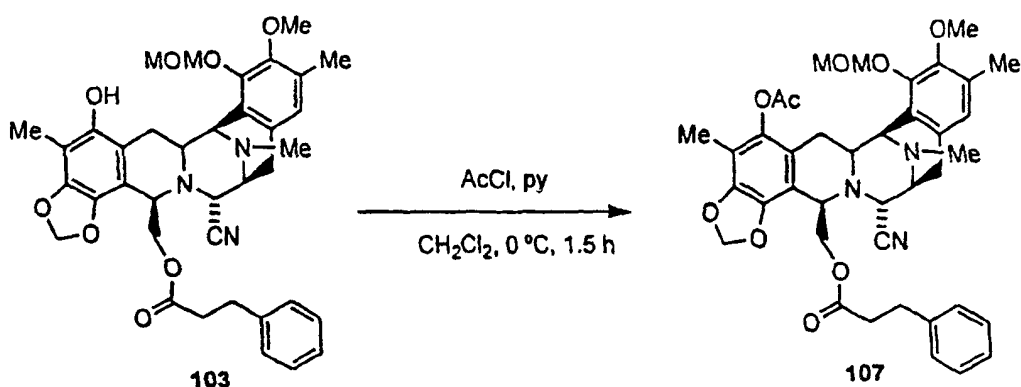


于 0℃向在 CH₂Cl₂ (0.2 ml) 中的 **102** (16 mg, 0.022 mmol) 的溶液中
 5 加入乙酰氯(1.9 μl, 0.0266 mmol)和吡啶(2.15 μl, 0.0266 mmol)。将该
 反应混合物搅拌 1.5 小时, 然后, 该溶液用 CH₂Cl₂ (10 ml) 稀释并用 0.1N
 HCl (7 ml) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留
 物经快速柱层析(SiO₂, 梯度液: 己烷:乙酸乙酯 4:1 至乙酸乙酯)纯化
 得到 **106** (12 mg, 71%), 为白色固体。Rf: 0.60 (己烷:乙酸乙酯 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (bs, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.96 (bs, 1H), 4.92 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 3H), 3.88 (dd, *J*₁ = 3.3 Hz, *J*₂ = 11.1 Hz, 1H), 3.08 (bs, 3H), 2.93 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.69 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 15.9 Hz, 1H).

10 ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₀H₄₀F₃N₃O₉: 763.7; 实测值(M+1)⁺: 764.2.

实施例 101

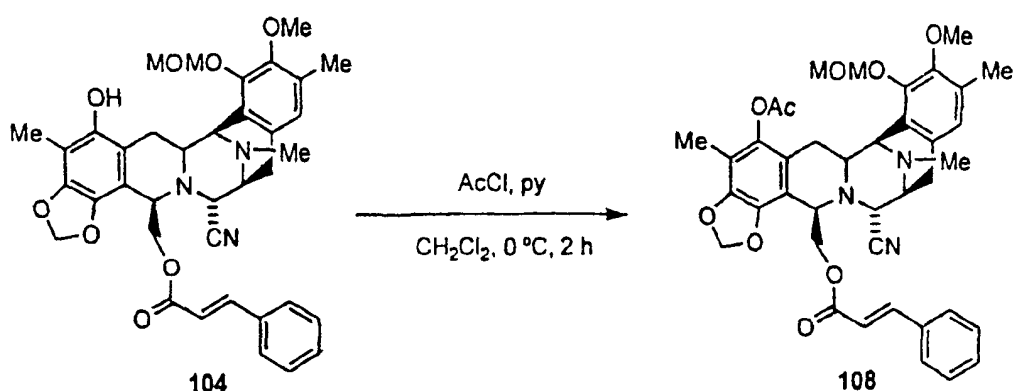


于 0℃向在 CH_2Cl_2 (0.2 ml) 中的 **103** (34 mg, 0.052 mmol) 的溶液中
 5 加入乙酰氯(4.4 μl , 0.062 mmol)和吡啶(5 μl , 0.062 mmol)。将该反应混
 合物搅拌 1.5 小时，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (10 ml) 稀释并用 0.1N HCl
 (7 ml) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂。残留物经
 快速柱层析(SiO_2 ，梯度液：己烷:乙酸乙酯 4:1 至乙酸乙酯)纯化得到
107 (25.5 mg, 70%)，为白色固体。Rf: 0.48 (己烷:乙酸乙酯 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.14 (m, 3H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.96 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=10.8$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.33 (brd, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.23 (dt, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=11.7$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18.0$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 2.63-2.52 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26-2.02 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.74 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H).

10 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_9$: 697.7; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 698.3.

实施例 102

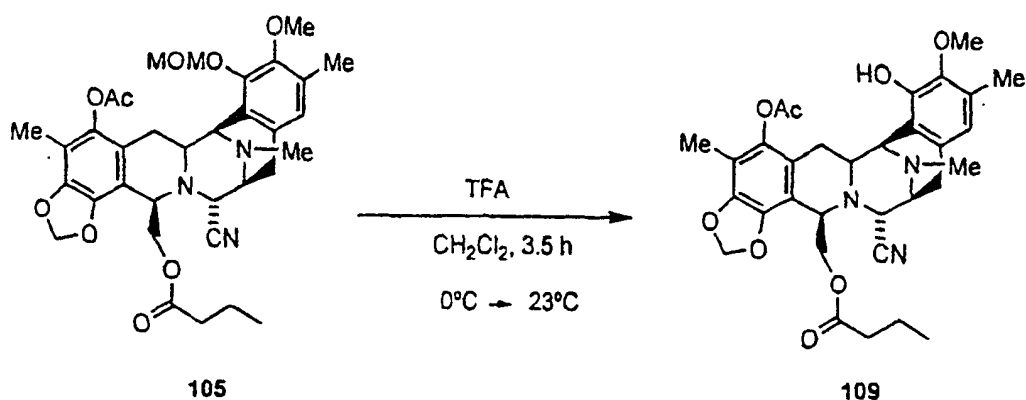


于 0℃ 向在 CH_2Cl_2 (0.3 ml) 中的 **104** (29 mg, 0.0443 mmol) 的溶液中加入乙酰氯 (3.77 μl , 0.053 mmol) 和吡啶 (4.3 μl , 0.053 mmol)。将该反应混合物搅拌 2 小时, 然后, 该溶液用 CH_2Cl_2 (15 ml) 稀释并用 0.1N HCl (10 ml) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 4:1 至乙酸乙酯) 纯化得到 **108** (21.6 mg, 70%), 为白色固体。Rf: 0.58 (己烷: 乙酸乙酯 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.44 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 3H), 7.29 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.99 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 3H), 3.34 (brd, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.24 (bs, 3H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.94 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18.0$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.71 (dd, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9$: 695.7; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 696.2.

实施例 103

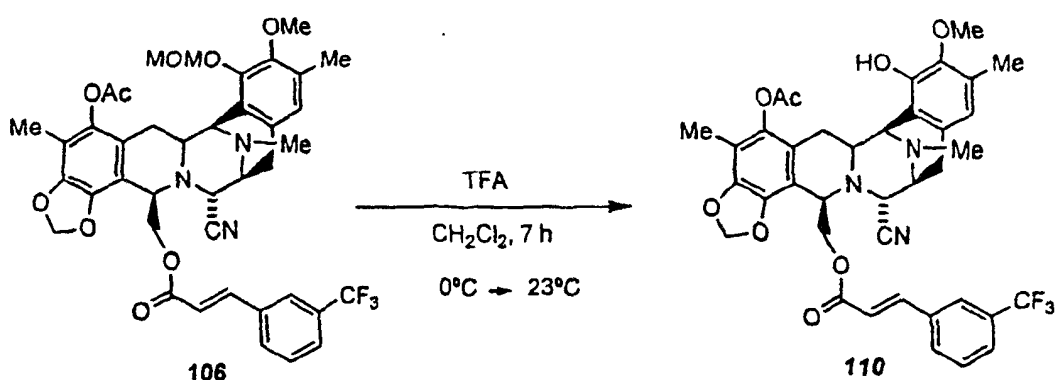


于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.2 ml) 中的 **105** (16 mg, 0.025 mmol) 的溶液中加入三氟乙酸 (77 μl , 1 mmol), 并将该反应混合物在 23°C 搅拌 3.5 小时, 所得反应物于 0°C 用饱和碳酸氢钠水溶液 (15 ml) 猝灭, 并用乙酸乙酯 (2 \times 10 ml) 提取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷:乙酸乙酯 1:1) 纯化得到 **109** (12 mg, 81%), 为白色固体。Rf: 0.32 (己烷:乙酸乙酯 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.43 (s, 1H), 5.97 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.51 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 3H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.22 (dt, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=12.0$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=17.7$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.87-1.66 (m, 3H), 1.37-1.27 (m, 2H), 0.77 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8$: 591.6; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 592.8.

实施例 104

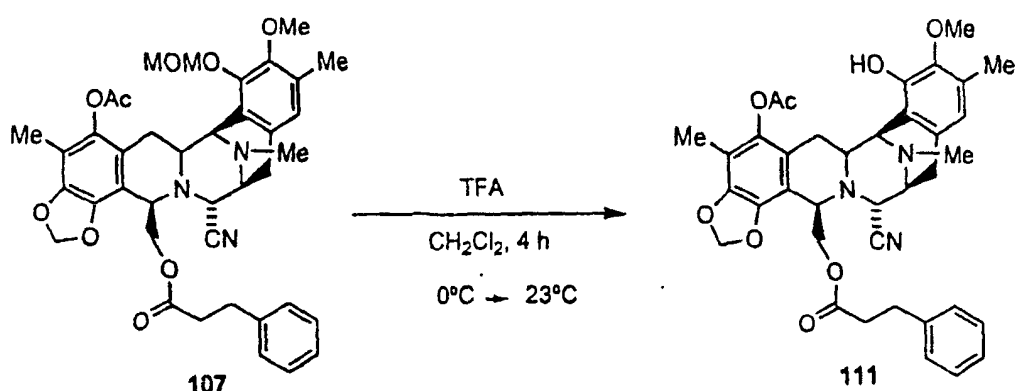


于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.3 ml) 中的 **106** (90 mg, 0.1178 mmol) 的溶液中加入三氟乙酸 (750 μl, 4.71 mmol), 并将该反应混合物在 23°C 搅拌 7 小时, 所得反应物于 0°C 用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 ml) 猝灭, 并用乙酸乙酯 (2 × 15 ml) 提取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并减压除去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 1:1) 纯化得到 **110** (71 mg, 84%), 为白色固体。Rf: 0.6 (己烷: 乙酸乙酯 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (bs, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.60 (bs, 1H), 4.88 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.14 (bs, 1H), 4.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*₁ = 2.7 Hz, *J*₂ = 11.4 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.26-3.21 (m, 4H), 2.91 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.84 (dd, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H).

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₈H₃₆F₃N₃O₈: 719.7; 实测值 (M+1)⁺: 720.3.

实施例 105

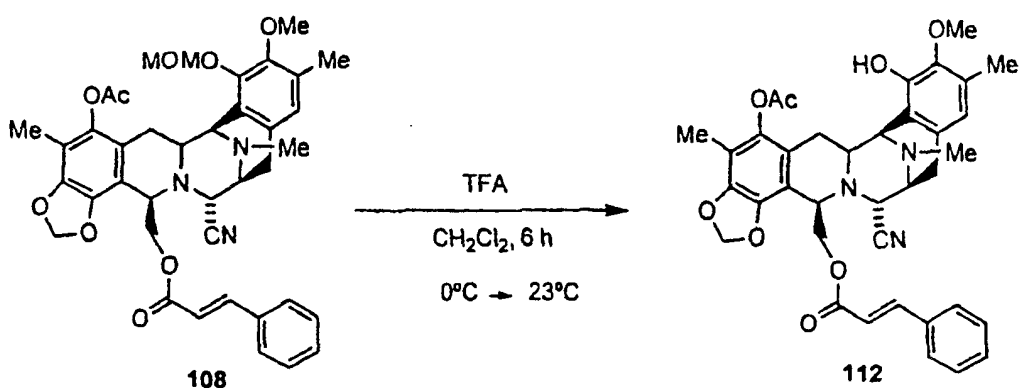


于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.2 ml) 中的 **107** (20 mg, 0.286 mmol) 的溶液中
 5 加入三氟乙酸 (88 μl, 1.144 mmol), 并将该反应混合物在 23°C 搅拌 4
 小时, 所得反应物于 0°C 用饱和碳酸氢钠水溶液 (15 ml) 猝灭, 并用乙
 酸乙酯 (2 × 10 ml) 提取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并减压除
 去溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 1:1) 纯化得到 **111**
 (18 mg, 96%), 为白色固体。R_f: 0.39 (己烷: 乙酸乙酯 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.16 (m, 3H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.52 (dd, *J*₁ = 3.3 Hz, *J*₂ = 11.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J*₁ = 3.6 Hz, *J*₂ = 11.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.53 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.85 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 115.3 Hz, 1H).

10 ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₇H₃₉N₃O₈: 653.7; 实测值 (M+1)⁺: 654.3.

实施例 106

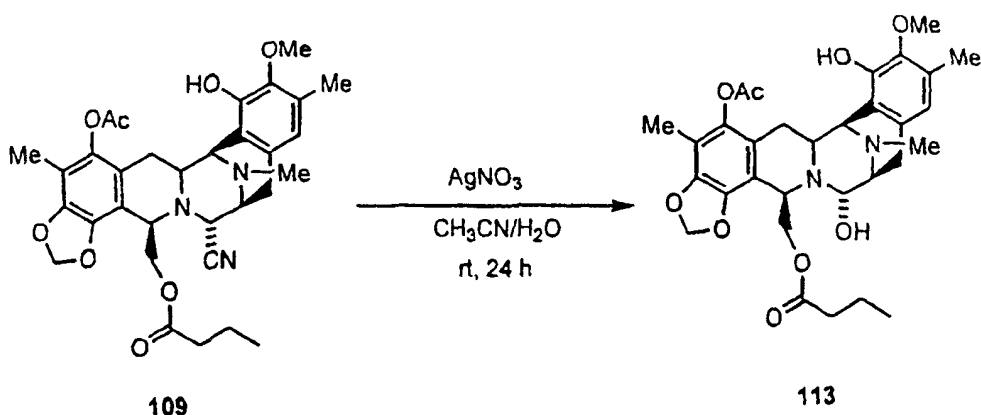


于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (0.4 ml) 中的 **108** (14 mg, 0.02 mmol) 的溶液中加入
 5 三氟乙酸 (61.5 μl, 0.8 mmol), 并将该反应混合物在 23°C 搅拌 6 小
 时, 所得反应物于 0°C 用饱和碳酸氢钠水溶液 (15 ml) 猝灭, 并用乙酸
 乙酯 (2 × 10 ml) 提取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并减压除去
 溶剂。残留物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 2:1) 纯化得到 **112** (12
 mg, 92%), 为白色固体。Rf: 0.36 (己烷: 乙酸乙酯 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.45 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 6.05 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 4.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.89 (dd, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 11.4 Hz, 1H), 3.33 (m, 5H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.93 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 17.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.81 (dd, J₁ = 12.0 Hz, J₂ = 15.6 Hz, 1H).

10 ESI-MS m/z: 计算值 C₃₇H₃₇N₃O₈: 651; 实测值 (M+1)⁺: 652.2.

实施例 107



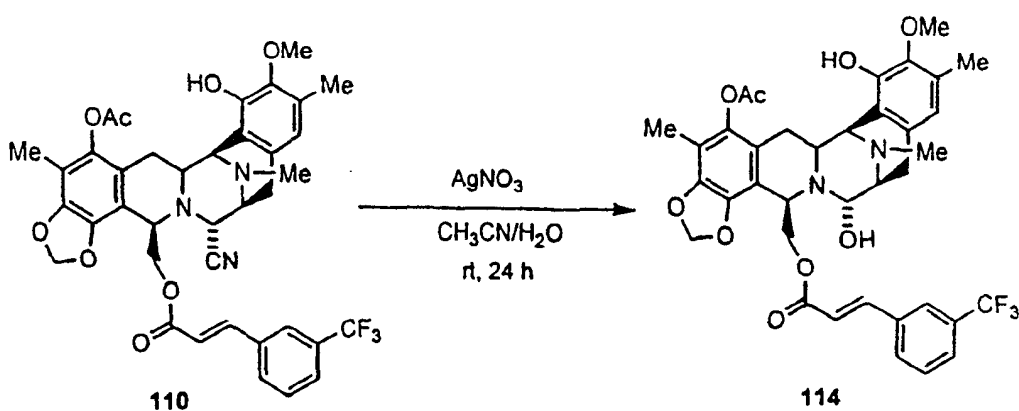
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/1 ml) 中的 **109** (10 mg, 0.017 mmol) 的溶液
 5 中加入 AgNO_3 (86 mg, 0.5 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24 小时,
 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 ml), 并将
 混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (15 ml) 洗涤, 提取
 该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快速柱
 10 层析 (SiO_2 , 梯度液: EtOAc 至 EtOAc:MeOH 3:1) 纯化得到 **113** (7 mg,
 71%), 为白色固体。

Rf: 0.41 (EtOAc:MeOH 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.45 (s, 1H), 5.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=1.5$ Hz, 1H),
 5.65 (bs, 1H), 4.50-4.48 (m, 2H), 4.44 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.76 (s,
 3H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.30 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J_1=5.7$
 Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24
 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.86-1.55 (m, 3H), 1.42-1.23 (m, 2H), 0.75 (t, $J=7.5$ Hz,
 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9$: 582.6; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 565.3.

实施例 108

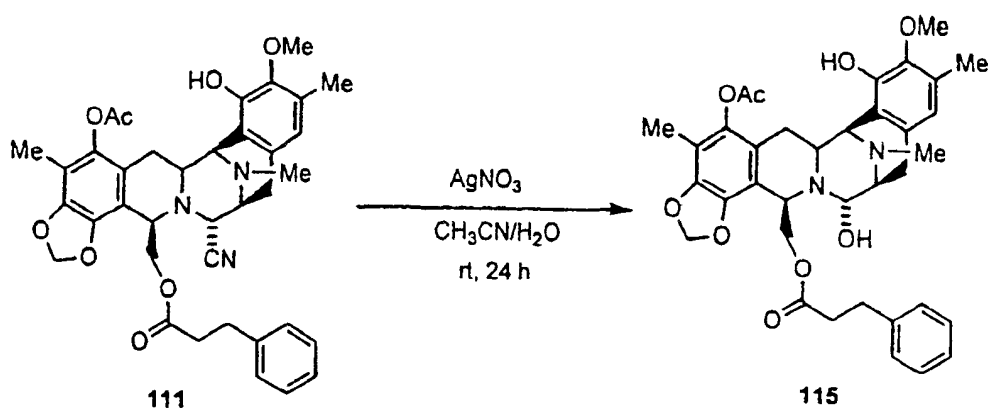


向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/1 ml) 中的 **110** (42.8 mg, 0.059 mmol) 的溶
 5 液中加入 AgNO_3 (303 mg, 1.78 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24
 小时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 ml),
 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 ml) 洗涤,
 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快
 速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: EtOAc 至 EtOAc:MeOH 5:1) 纯化得到 **114** (30
 10 mg, 71%), 为白色固体。

Rf: 0.30 (EtOAc:MeOH 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (bs, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.12 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.02 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.87 (bs, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.92 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.31 (dt, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=12.9$ Hz, 1H), 3.21 (bs, 3H), 3.13 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18.0$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.78 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H).
 ESI-MS m/z: 计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_9$: 710.6; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 693.2.

实施例 109



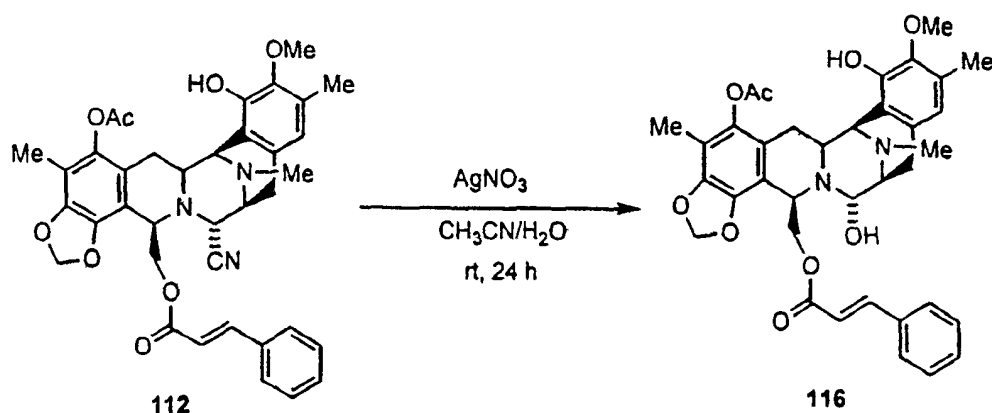
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/1 ml) 中的 **111** (12 mg, 0.018 mmol) 的溶液
 5 中加入 AgNO_3 (93.5 mg, 0.55 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24 小
 时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 ml),
 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (15 ml) 洗涤,
 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快
 速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: EtOAc 至 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 1:1) 纯化得到 **115** (10
 10 mg, 86%), 为白色固体。

Rf: 0.43 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.14 (m, 3H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.93 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.63 (brd, 1H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.56 (bs, 3H), 3.32 (dt, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=12.6$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.47 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.78 (dd, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=15.0$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9$: 644.7; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 627.2.

实施例 110



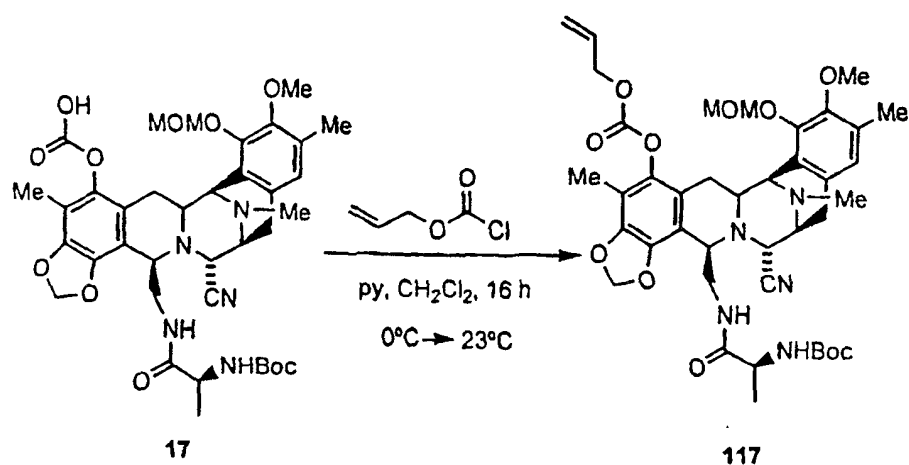
向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/1 ml) 中的 **112** (12 mg, 0.018 mmol) 的溶液
 5 中加入 AgNO_3 (93 mg, 0.55 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24 小
 时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 ml),
 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (15 ml) 洗涤,
 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快
 速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: EtOAc 至 EtOAc:MeOH 1:1) 纯化得到 **116** (8
 10 mg, 70%), 为白色固体。

Rf: 0.41 (EtOAc:MeOH 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.43 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 6.03 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.94 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 3.66 (bs, 3H), 3.34-3.31 (m, 2H), 3.13 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 2.93-2.73 (m, 2H), 2.53 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.94-1.82 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 计算值 $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9$: 642.7; 实测值 (M-17) $^+$: 625.2.

实施例 111



于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (45.3 ml) 中的 **17** (6.28 g, 9.06 mmol) 的溶液中加入氯甲酸烯丙基酯 (3.85 ml, 36.24 mmol) 和吡啶 (2.93 ml, 36.24 mmol)。将该反应混合物在 23°C 搅拌 16 小时，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (150 ml) 稀释并用 0.1N HCl (2×100 ml) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，得到可不经进一步纯化直接用于随后的步骤的 **117** (5.96 g, 84%)，为白色固体。

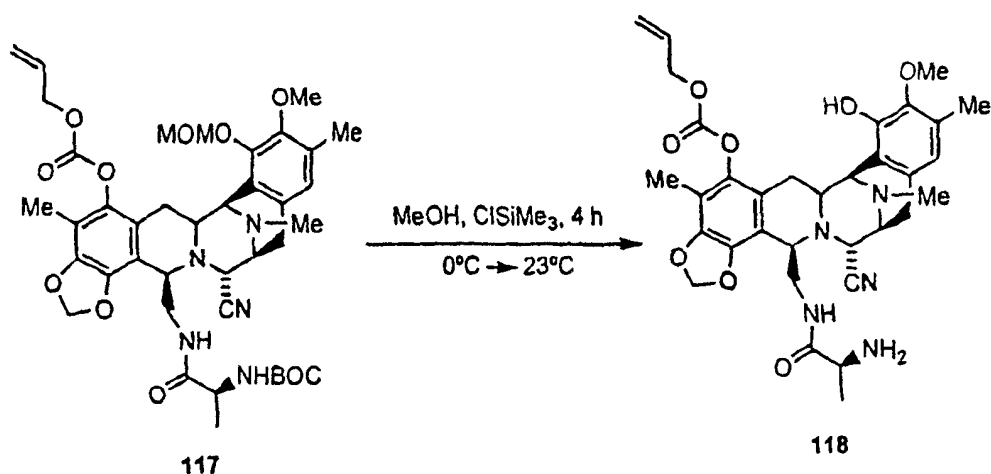
Rf: 0.56 (CH_2Cl_2 :EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.72 (s, 1H), 6.05-5.94 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.44 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 17.1$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.65 (dt, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 1H), 4.18 (brd, $J = 9$ Hz, 2H), 4.04 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.00 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 16.2$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.83 (dd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H). 0.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 152.8, 148.6, 148.3, 144.6, 140.7, 140.6, 131.5, 131.2, 131.1, 130.4, 125.3, 125.0, 123.3, 120.9, 119.1, 118.8, 117.6, 112.9, 112.0, 101.6, 99.2, 71.8, 69.0, 68.4, 59.7, 59.2, 57.6, 57.3, 56.7, 55.8, 55.2, 41.4, 39.9, 28.2, 26.0, 25.0, 18.6, 15.6, 9.0.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_{11}$: 777.8; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 778.3.

实施例 112



于 0°C 向在 MeOH(37.4 mL) 中的 **117** (3.96 g, 5.09 mmol) 的溶液中加入三甲基氯硅烷(6.5 mL, 50.9 mmol)。将该反应混合物在 23°C 搅拌 4 小时，然后，减压除去溶剂。残留物用乙酸乙酯(70 mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(2×45 mL)洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并真空除去溶剂，得到可不经进一步纯化直接用于随后的步骤的 **118** (2.77 g, 86%)，为白色固体。

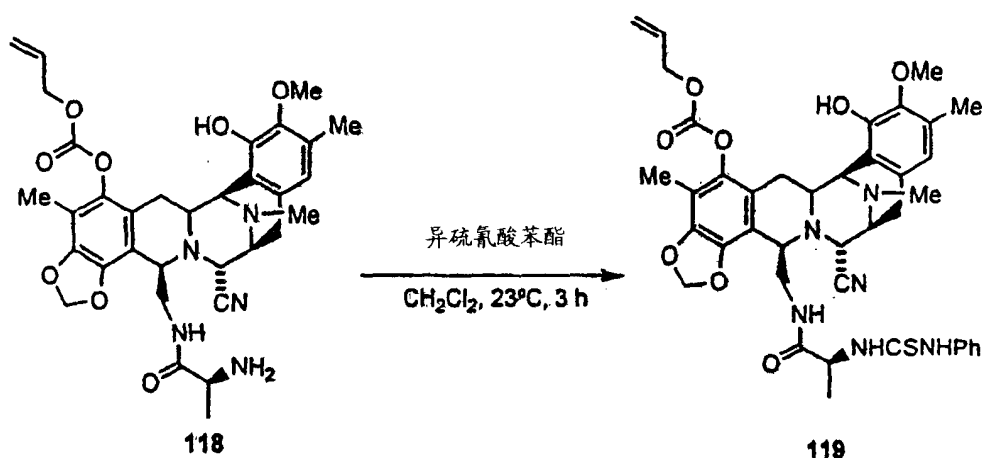
Rf: 0.61 (己烷:EtOAc 1:1)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.50 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.47 (dd, $J_1 = 1.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 17.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.38 (dd, $J_1 = 1.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.81-4.64 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70-3.44 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.28 (dt, $J_1 = 2.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 9 \text{ Hz}$, 1H), 2.98 (dd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 18 \text{ Hz}$, 1H), 2.90 (dd, $J_1 = 2.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 16.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.78 (dd, $J_1 = 6.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 14.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.63 (d, $J = 18.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (dd, $J_1 = 13.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 0.95 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 152.9, 146.6, 144.6, 142.5, 140.8, 140.6, 131.5, 131.3, 128.5, 121.1, 120.8, 118.9, 117.8, 117.0, 113.2, 111.9, 101.7, 68.9, 60.6, 59.1, 56.6, 56.4, 55.7, 55.2, 50.5, 41.7, 39.4, 26.1, 25.0, 21.0, 15.6, 9.2。

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_8$: 633.6; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 634.2。

实施例 113



于 23℃ 向在 CH_2Cl_2 (28 mL) 中的 **118** (3.52 g, 5.56 mmol) 的溶液中加入异硫氰酸苯酯 (3.99 mL, 33.36 mmol)。将该反应混合物搅拌 3 小时，然后，减压除去溶剂。残留物经快速柱层析纯化得到 **119** (3.5 g, 82%)，为白色固体。

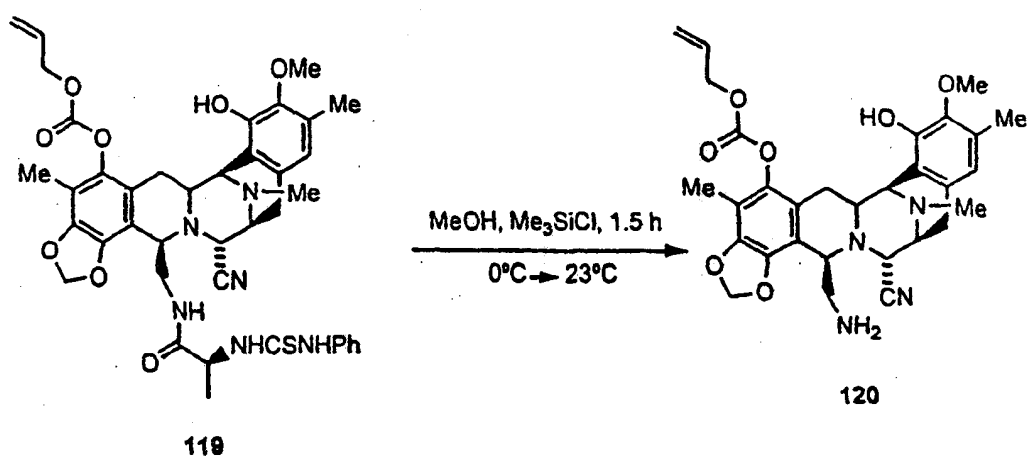
Rf: 0.52 (CH_2Cl_2 :EtOAc 1:5).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (bs, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.06-5.97 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.96 (bs, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.47 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 17.1$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.75-4.70 (m, 2H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.07-4.06 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.21 (dt, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.63 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.90 (dd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, 1H), 0.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.6, 171.9, 152.8, 146.7, 144.5, 142.6, 140.8, 140.5, 136.3, 131.3, 131.0, 129.9, 129.8, 128.9, 126.7, 125.2, 124.3, 121.1, 120.6, 118.9, 117.7, 116.5, 112.8, 112.1, 101.6, 68.9, 60.5, 58.9, 57.3, 56.1, 55.9, 55.1, 53.3, 41.5, 39.2, 25.9, 24.6, 20.9, 15.4, 9.1.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: 768.8; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 769.3.

实施例 114



于 0℃ 向在 MeOH (22 mL) 中的 119 (3.38 g, 4.4 mmol) 的溶液中加入
 5 三甲基氯硅烷 (2.3 mL, 22 mmol)。将该反应混合物在 23℃ 搅拌 1.5
 小时，然后，减压除去溶剂。残留物用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释并用 0.1N
 HCl (2×75 mL) 洗涤。将所得水相用饱和碳酸氢钠水溶液碱化并用
 CH₂Cl₂ (2×100 mL) 提取。用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤并减压
 10 除去溶剂，得到可不经进一步纯化直接用于随后的步骤的白色固体
 120 (2.47 g, 100%)，为白色固体。

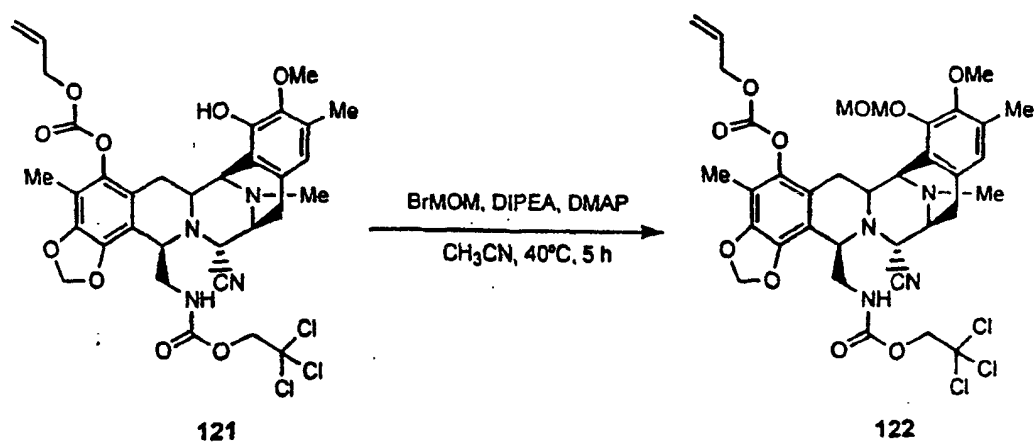
Rf: 0.26 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.45 (s, 1H), 6.05-5.98 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H),
 5.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz,
*J*₂ = 10.2 Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 2H), 4.12-4.10 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.92 (bs,
 1H), 3.73 (s, 3H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.06 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J*₁ =
 2.7 Hz, *J*₂ = 15.9 Hz, 1H), 2.75-2.73 (m, 2H), 2.48 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s,
 3H), 2.05 (s, 3H), 1.85 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 146.6, 144.5, 142.8, 140.7, 131.5, 130.5, 128.9, 121.3,
 120.9, 119.1, 117.9, 116.7, 113.8, 111.6, 101.5, 69.0, 60.6, 59.8, 58.7, 56.5, 56.0, 55.3, 44.2,
 41.8, 31.6, 26.1, 25.7, 15.7, 9.2.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₀H₃₄N₄O₇: 562.6; 实测值(M+1)⁺: 563.2.

实施例 116



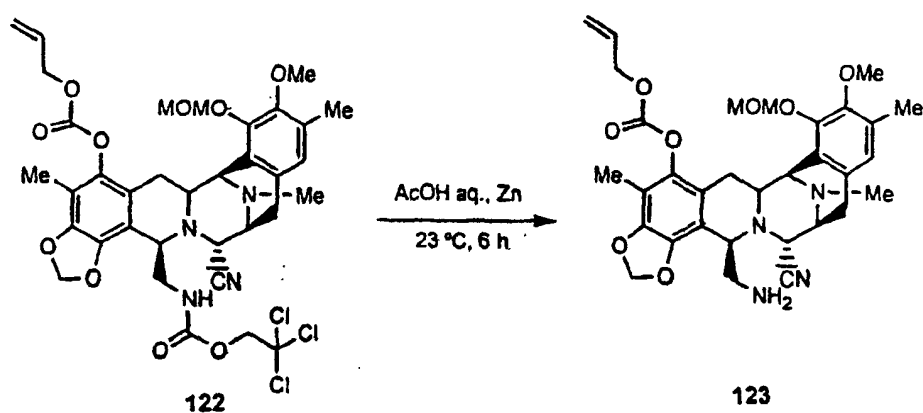
于 0℃向在 CH₃CN(4 mL)中的 **121** (0.45 g, 0.60 mmol)的溶液中加入二异丙基乙基胺(2.17 mL, 12.46 mmol)、溴甲基甲基醚(0.76 mL, 9.34 mmol)和二甲基氨基吡啶(8 mg, 0.062 mmol)。将该反应混合物在 40℃加热 5 小时。然后,将所得反应物用 CH₂Cl₂(50 mL)稀释并用 0.1N HCl (2×25 ml)洗涤。经硫酸钠干燥有机层,过滤并减压除去溶剂,得到可不经进一步纯化直接用于随后的步骤的 **122** (0.453 g, 95%), 为白色固体。

Rf: 0.31 (RP-18 CH₃CN-H₂O 8:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.70 (s, 1H), 6.05-5.99 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.43 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 10.5 Hz, 1H), 5.10-5.04 (m, 2H), 4.72-4.68 (m, 2H), 4.60 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.38-3.22 (m, 4H), 3.04 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J*₁ = 2.4 Hz, *J*₂ = 15.9 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.76 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H).

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₃H₃₉Cl₃N₄O₁₀: 782.0; 实测值(M+1)⁺: 783.2.

实施例 117



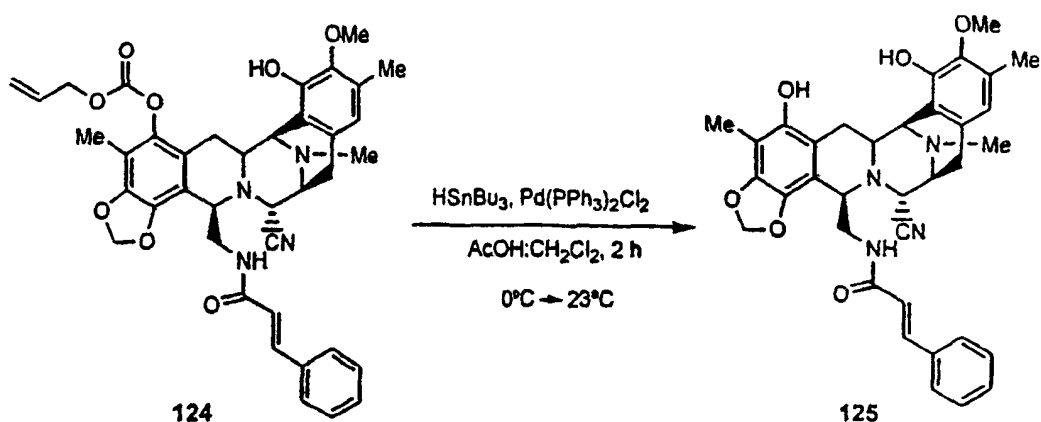
5 向在 90%乙酸水溶液(6 mL)中的 **122** (0.45 g, 0.579 mmol)的悬浮液中加入锌粉(0.283 g, 4.34 mmol)。将该反应物在 23°C 搅拌 6 小时, 然后, 将所得混合物经用 CH_2Cl_2 (25 ml)洗涤的硅藻土垫过滤, 将所得有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(pH=9) (2×15ml)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压除去溶剂, 得到可不经进一步纯化直接用于随后的步骤的 **123** (0.351 g, 100%), 为白色固体。

Rf: 0.38 (SiO_2 , EtOAc:MeOH 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (s, 1H), 6.06-5.99 (m, 1H), 5.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 1.25$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 17.4$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, 1H), 5.08 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.74-4.70 (m, 2H), 4.02 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.29 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, 2H), 2.48 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.80 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, 2H).

10 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8$: 606.6; 实测值($\text{M}+1$) $^+$: 607.3.

实施例 119



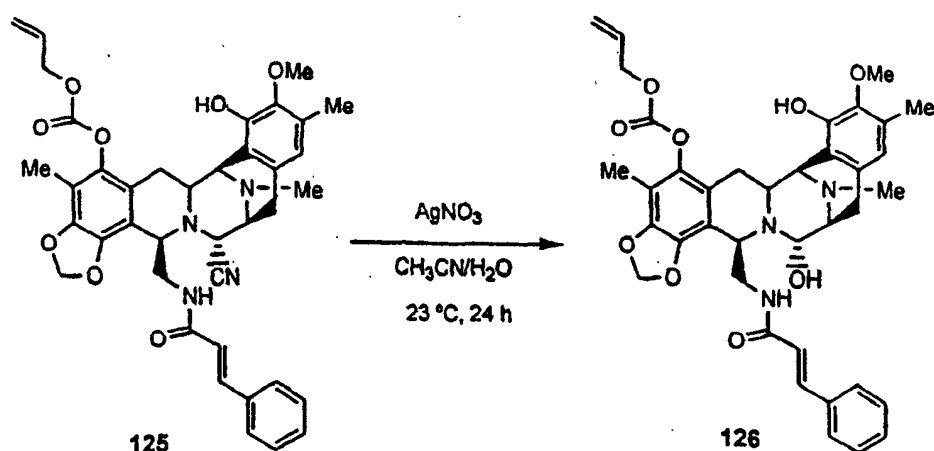
于 0℃向在 CH₂Cl₂ (28 mL) 中的 **124** (495 mg, 0.713 mmol) 的溶液中加入乙酸 (163 μL)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50 mg, 0.0713 mmol) 和 Bu₃SnH (384 μL, 1.42 mmol)。将该反应混合物在 23℃ 搅拌 2 小时，然后将反应溶液倒入快速柱的垫中 (SiO₂, 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 1:1 至乙酸乙酯) 得到 **125** (435 mg, 100%)。Rf: 0.22 (己烷: 乙酸乙酯 1:2), 为白色固体。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.33 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.46-3.32 (m, 3H), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.54 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.89 (dd, *J*₁ = 12 Hz, *J*₂ = 15.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 146.9, 145.1, 144.2, 143.0, 140.8, 136.5, 134.5, 130.6, 129.4, 128.9, 127.9, 127.7, 120.8, 119.8, 117.8, 114.1, 112.9, 107.1, 100.8, 60.5, 59.2, 56.4, 56.0, 55.1, 41.4, 30.7, 25.5, 25.3, 15.5, 8.9.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₅H₃₆N₄O₆: 608.6; 实测值 (M+1)⁺: 609.2.

实施例 120



向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/1 mL) 中的 **125** (86 mg, 0.124 mmol) 的溶液中加入 AgNO_3 (632 mg, 3.72 mmol), 并将该反应物在 23 °C 搅拌 24 小时, 然后, 于 0 °C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 mL) 洗涤, 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: EtOAc 至 EtOAc:MeOH 2:1) 纯化得到 **126** (70 mg, 83%), 为白色固体。

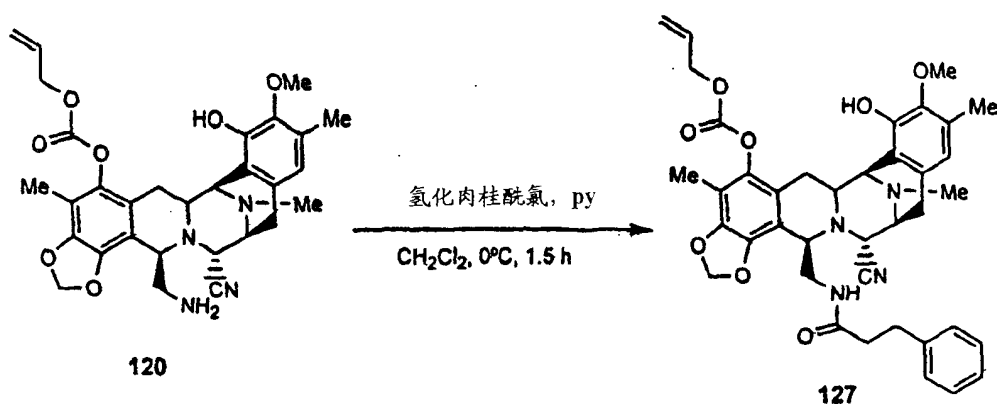
Rf: 0.07 (EtOAc:MeOH 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.28 (m, 5H), 7.25 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.00-5.94 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.53 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.42-5.36 (m, 2H), 5.31 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 4.42 (bs, 1H), 4.07 (bs, 1H), 3.79 (dd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 12.9$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 17.4$ Hz, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.81 (dd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 15.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 152.9, 146.7, 144.5, 144.4, 142.7, 141.0, 140.0, 134.6, 131.4, 130.7, 129.2, 128.8, 128.5, 127.8, 127.7, 124.6, 121.2, 120.9, 118.9, 116.5, 114.9, 114.7, 111.3, 101.6, 93.3, 92.3, 83.2, 68.9, 60.6, 57.8, 56.8, 56.6, 56.3, 52.5, 52.2, 41.6, 26.1, 24.6, 15.6, 9.1.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9$: 683.7; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 666.3.

实施例 121



于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (4 mL) 中的 **120** (1.61 g, 2.85 mmol) 的溶液中加入
 5 加入氯化肉桂酰氯 (423 μL , 2.85 mmol) 和吡啶 (230 μL , 2.85 mmol)。将该
 反应混合物搅拌 1.5 小时，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (50 mL) 稀释并用
 0.1N HCl (30 ml) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，
 残留物经快速柱层析 (SiO_2 ，梯度液：己烷：乙酸乙酯 2:1 至乙酸乙酯)
 纯化得到 **127** (1.64 g, 83%)，为白色固体。

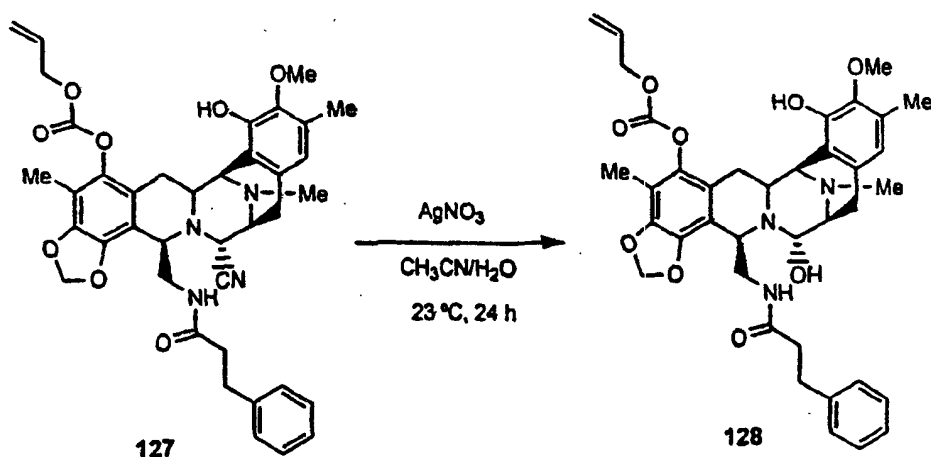
Rf: 0.63 (EtOAc:MeOH 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.14 (m, 3H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.07-5.99
 (m, 1H), 5.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.75 (bs, 1H), 5.45 (dd, $J_1 =$
 1.5 Hz, $J_2 = 17.4$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 5.7$ Hz,
 1H), 5.74-5.66 (m, 2H), 4.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H),
 3.62 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 13.5$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 3H), 3.04-2.87 (m,
 3H), 2.67-2.46 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.83-1.79 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 152.8, 146.7, 144.5, 144.4, 142.7, 140.9, 140.8, 140.6,
 131.4, 130.7, 128.9, 128.4, 128.2, 128.1, 126.0, 120.8, 120.4, 118.9, 117.6, 116.6, 113.0,
 111.9, 101.6, 68.9, 60.3, 59.0, 56.3, 56.2, 55.6, 55.1, 41.6, 40.3, 37.7, 31.0, 25.9, 25.2, 15.5,
 9.1.

10 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8$: 694.3; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 695.3.

实施例 122



向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/1 mL) 中的 **127** (50 mg, 0.072 mmol) 的溶
 5 液中加入 AgNO_3 (444 mg, 2.16 mmol), 并将该反应物在 23°C 搅拌 24
 小时, 然后, 于 0°C 加入盐水 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL),
 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (15 ml) 洗涤,
 提取该溶液, 用硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快
 速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: EtOAc 至 EtOAc:MeOH 3:1) 纯化得到 **128** (30
 10 mg, 61%), 为白色固体。

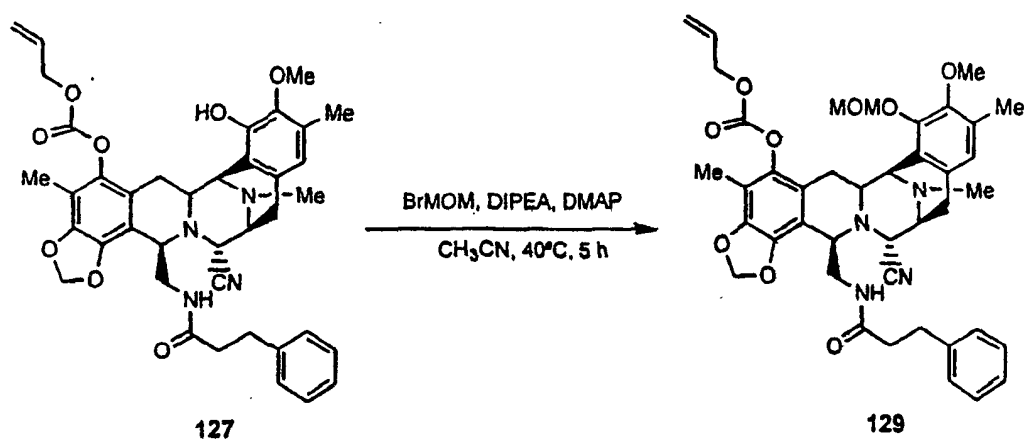
Rf: 0.65 (EtOAc:MeOH 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.11 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.08-5.98
 (m, 1H), 5.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.66 (bs, 1H), 5.44 (dd, $J_1 = 1.5$
 Hz, $J_2 = 17.4$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1H), 4.78-4.65 (m, 2H), 4.44
 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 4.36 (bs, 1H), 3.99 (td, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 9.9$ Hz, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H),
 3.56 (dt, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30-3.12 (m, 2H), 3.02-2.89 (m,
 1H), 2.83 (dd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.36 (d, $J = 18.6$ Hz,
 1H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.86-1.66 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 146.7, 141.2, 141.1, 131.5, 130.5, 128.9, 128.3, 128.2,
 128.2, 125.9, 124.7, 121.1, 121.0, 118.8, 111.3, 101.6, 94.0, 83.2, 68.8, 60.3, 57.9, 56.6,
 56.3, 52.3, 52.0, 41.7, 41.6, 41.1, 37.9, 31.1, 31.0, 26.1, 24.6, 15.5, 9.2.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_9$: 685.7; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 668.3.

实施例 123



于 0℃向在 CH₃CN(12 mL)中的 **127** (1.64 g, 2.36 mmol)的溶液中加入二异丙基乙基胺(8.22 mL, 47.2 mmol)、溴甲基甲醚(2.89 mL, 35.4 mmol)和二甲基氨基吡啶(29 mg, 0.236 mmol)。将该反应混合物在 40℃加热 5 小时。然后, 将所得反应物用 CH₂Cl₂(80 mL)稀释并用 0.1N HCl (3×25 mL)洗涤。所得有机层用硫酸钠干燥, 过滤并减压除去溶剂, 得到可不经进一步纯化直接用于随后的步骤的 **129** (1.46 g, 84%), 为白色固体。

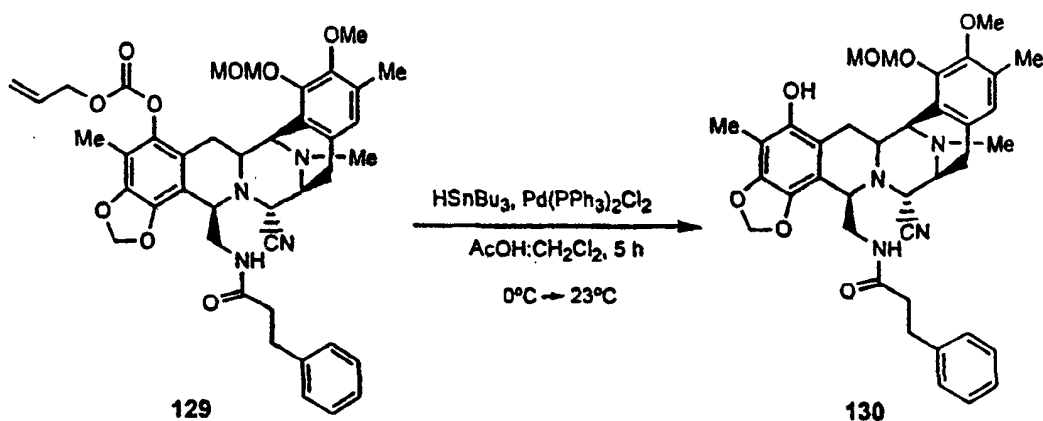
Rf: 0.24 (RP-18 CH₃CN-H₂O 8:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.11 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.08-5.98 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 10.5 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 3H), 3.05-2.86 (m, 3H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.91-1.67 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 152.7, 148.5, 148.3, 144.5, 140.9, 140.8, 140.4, 131.1, 130.9, 130.4, 130.1, 128.4, 128.2, 126.0, 124.6, 123.7, 120.3, 119.0, 112.9, 111.8, 101.6, 99.1, 68.9, 59.4, 59.1, 57.5, 56.7, 56.3, 55.4, 55.1, 41.5, 40.2, 37.7, 30.9, 25.8, 25.2, 15.5, 9.0.

ESI-MS m/z : 计算值 $C_{41}H_{46}N_4O_9$: 738.8; 实测值 $(M+23)^+$: 761.2.

实施例 124



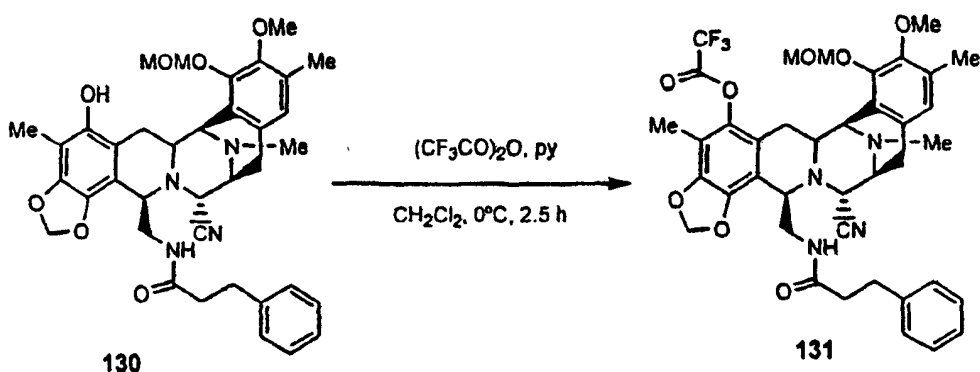
- 5 于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (40 mL) 中的 **129** (1.46 g, 1.97 mmol) 的溶液中加入乙酸 (450 μL)、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (138 mg, 0.197 mmol) 和 Bu_3SnH (1.06 mL, 3.95 mmol)。将该反应混合物在 23°C 搅拌 5 小时，然后将反应溶液倒入快速柱的垫中 (SiO_2 , 梯度液: 己烷:乙酸乙酯 1:1 至乙酸乙酯) 得到 **130** (1.1 g, 85%)。Rf: 0.22 (己烷:乙酸乙酯 1:2), 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.12 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.79 (bs, 1H), 5.26 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 5.11 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 5.05 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.19 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.03 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.99 (bs, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.34 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.27 (brd, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.11 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1H), 2.99 (dd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 18.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.64-2.52 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.84 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.71 (dd, $J_1 = 12.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 13.5 \text{ Hz}$, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 149.0, 147.6, 140.6, 132.1, 131.9, 130.9, 130.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 126.0, 124.9, 124.6, 123.1, 117.6, 100.8, 99.6, 59.6, 58.9, 57.6, 56.6, 56.5, 55.6, 55.1, 41.5, 37.8, 31.5, 31.1, 25.9, 25.1, 22.6, 15.5, 8.8.

- 10 ESI-MS m/z : 计算值 $C_{37}H_{42}N_4O_7$: 654.7; 实测值 $(M^+ + \text{Na})$: 655.1.

实施例 125



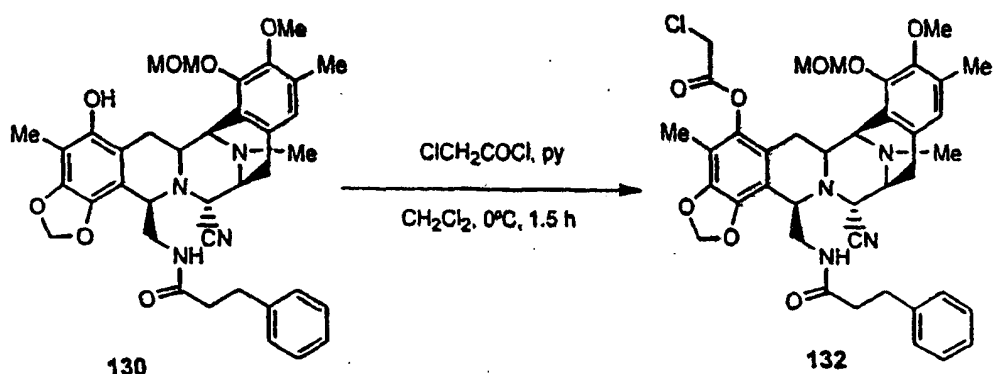
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中的 **130** (130 mg, 0.198 mmol) 的溶液中加入三氟乙酸酐 (41.9 μL , 0.297 mmol) 和吡啶 (24 μL , 0.297 mmol)。将该反应混合物搅拌 2.5 小时，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (7 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 4:1 至己烷: 乙酸乙酯 1:4) 纯化得到 **131** (93 mg, 62%)，为白色固体。

Rf: 0.30 (己烷:EtOAc 1:2).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.16 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.61 (bs, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 2H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8$: 750.7; 实测值 $(\text{M}+\text{Na})^+$: 751.2.

实施例 126



于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (2 mL) 中的 **130** (130 mg, 0.198 mmol) 的溶液中加入氯代乙酰氯 (23.65 μL , 0.297 mmol) 和吡啶 (24 μL , 0.297 mmol)。将该反应混合物搅拌 1.5 小时，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (7 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 2:1 至己烷: 乙酸乙酯 1:1) 纯化得到 **132** (130 mg, 90%)，为白色固体。

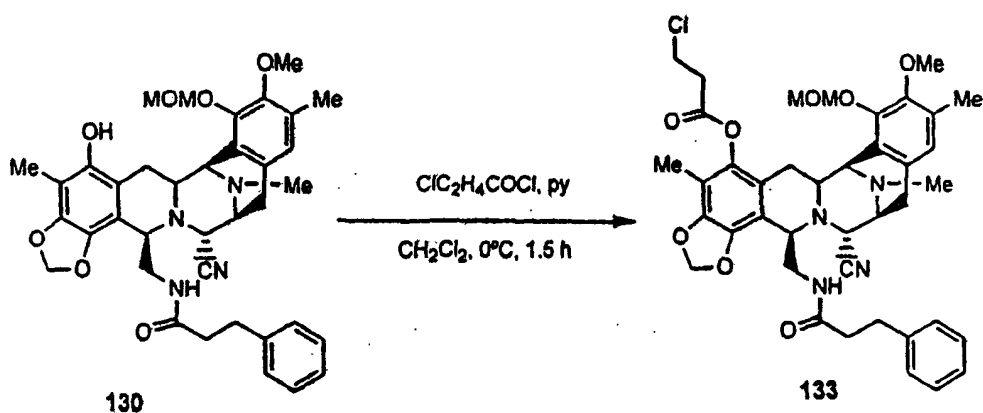
Rf: 0.31 (己烷: EtOAc 1:2)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.15 (m, 3H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.64 (dd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 12.3$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.29 (dt, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 12$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 16.2$ Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 164.9, 148.3, 144.6, 140.9, 140.8, 139.8, 132.1, 131.9, 131.1, 130.0, 128.2, 126.0, 125.0, 124.6, 123.5, 120.1, 117.5, 113.0, 111.5, 101.7, 99.1, 64.9, 59.7, 58.9, 57.7, 56.6, 56.4, 55.2, 55.1, 41.5, 40.2, 39.9, 37.7, 30.9, 26.3, 25.1, 15.4, 9.1。

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_8$: 730.2; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 731.1。

实施例 127



于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (2 mL) 中的 **130** (130 mg, 0.198 mmol) 的溶液中加入氯代丙酰氯 (28.35 μL , 0.297 mmol) 和吡啶 (24 μL , 0.297 mmol)。将该反应混合物搅拌 1.5 小时，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (7 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷:乙酸乙酯 1:1) 纯化得到 **133** (94 mg, 64%)，为白色固体。

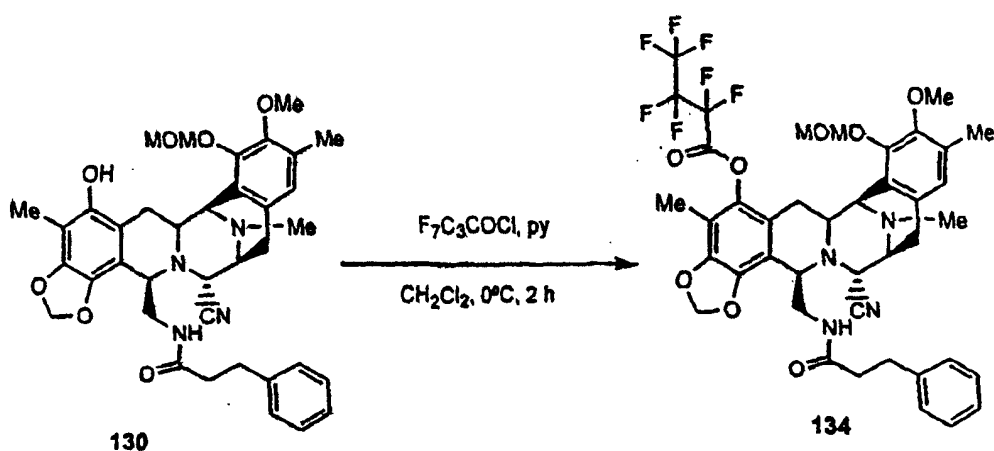
Rf: 0.43 (己烷:EtOAc 1:2)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.12 (m, 3H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 5.00 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.75 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.59 (dd, $J_1 = 6.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 12.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.03-3.26 (m, 1H), 3.17-2.97 (m, 3H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 2H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 167.8, 148.3, 144.7, 140.8, 132.1, 132.0, 131.1, 130.2, 128.2, 126.1, 125.2, 124.6, 123.7, 122.2, 120.2, 117.6, 114.7, 112.9, 111.8, 101.7, 99.3, 74.9, 65.0, 59.6, 59.0, 57.7, 56.7, 56.4, 55.4, 55.1, 41.5, 38.5, 37.8, 37.2, 31.0, 26.4, 25.2, 15.5, 9.3。

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_8$: 744.2; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 745.0。

实施例 128



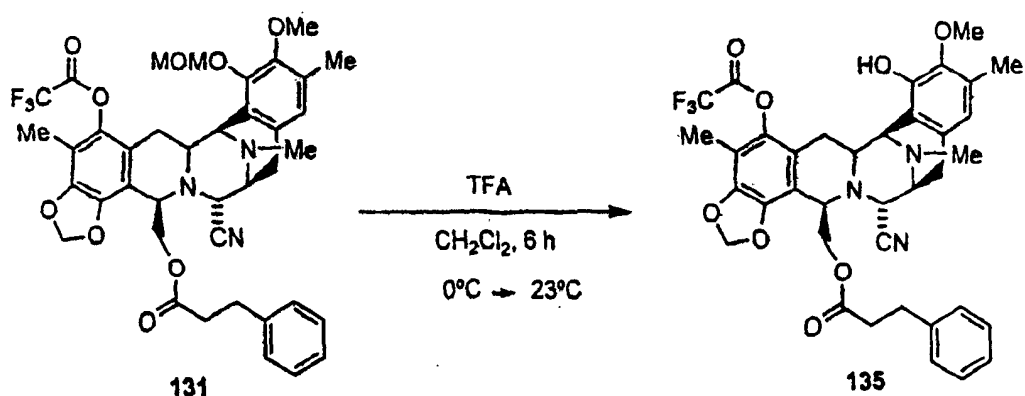
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (2 mL) 中的 **130** (160 mg, 0.244 mmol) 的溶液中加入七氟丁酰氯 (54.5 μL , 0.366 mmol) 和吡啶 (40 μL , 0.49 mmol)。将该反应混合物搅拌 2 小时，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (15 mL) 稀释并用 0.1N HCl (10 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 2:1 至己烷: 乙酸乙酯 1:4) 纯化得到 **134** (120 mg, 63%)，为白色固体。

Rf: 0.40 (己烷:EtOAc 1:2).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.16 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.25 (bs, 1H), 4.06 (bs, 1H), 3.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 12.9$ Hz, 1H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.17 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 18.9$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 16.2$ Hz, 1H), 2.60-2.57 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 2H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_8$: 850.7; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 851.3.

实施例 129

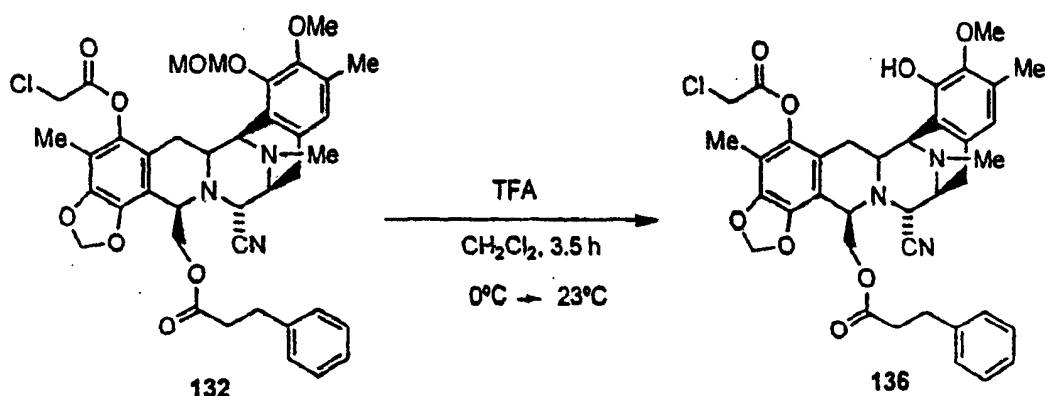


于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中的 **131** (93 mg, 0.123 mmol) 的溶液中加入三氟乙酸 (381 μL , 4.95 mmol), 并将该反应混合物在 23°C 搅拌 6 小时, 将所得反应物于 0°C 用饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL) 猝灭, 并用乙酸乙酯 (2 \times 10 mL) 提取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并减压除去溶剂, 得到可不经进一步纯化直接用于随后的步骤的白色固体 **135** (65 mg, 75%), R_f : 0.26 (己烷: 乙酸乙酯 1:1)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.04 - 7.01 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.03 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.03 (bs, 1H), 3.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 12$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.34 - 3.28 (m, 3H), 3.05 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 16.5$ Hz, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7$: 706.2; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 707.2.

实施例 130



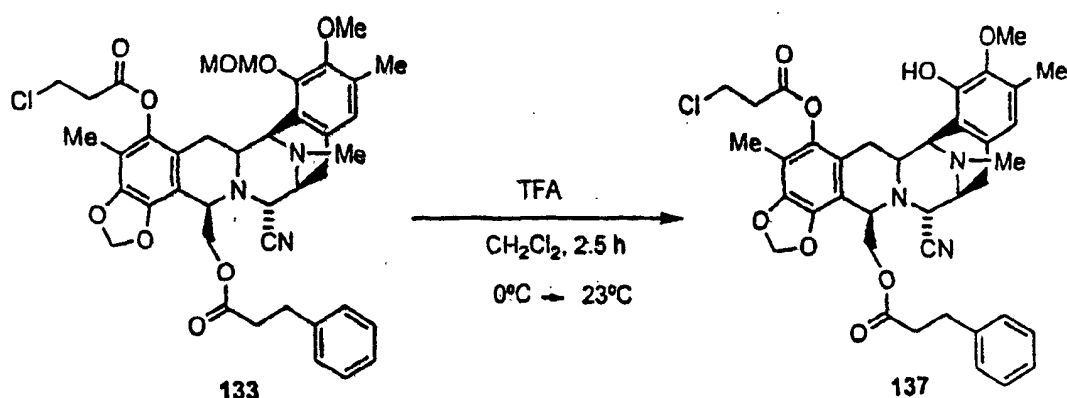
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中的 **132** (130 mg, 0.177 mmol) 的溶液中
 5 加入三氟乙酸 (545 μL , 7.08 mmol), 并将该反应混合物在 23°C 搅拌 3.5
 小时, 所得反应物于 0°C 用饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL) 猝灭, 并用
 乙酸乙酯 (2 \times 10 mL) 提取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并减压
 除去溶剂, 得到可不经进一步纯化直接用于随后的步骤的白色固体
136 (118 mg, 97%), R_f : 0.27 (己烷: 乙酸乙酯 1:1)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 - 7.13 (m, 3H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.98 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.04 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.37 (bs, 2H), 4.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.03 (bs, 2H), 3.68 - 3.61 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 12.3$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.37 - 3.28 (m, 3H), 3.02 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 18.6$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.94 - 1.67 (m, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 165.0, 146.8, 144.6, 142.9, 141.0, 140.9, 139.8, 132.0, 130.3, 129.4, 128.5, 128.3, 126.0, 120.8, 120.1, 117.4, 116.1, 113.0, 111.5, 101.7, 60.5, 58.7, 56.3, 56.2, 55.2, 55.0, 41.5, 40.4, 39.5, 37.7, 31.0, 29.6, 26.4, 25.3, 15.5, 9.2。

10 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 686.2; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 687.2。

实施例 131



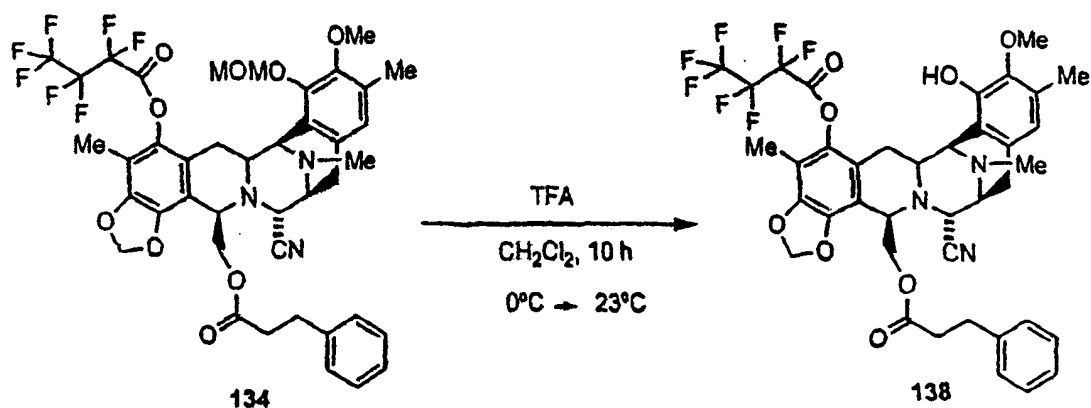
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中的 **133** (94 mg, 0.126 mmol) 的溶液中加入三氟乙酸 (385 μL , 5.0 mmol), 并将该反应混合物在 23°C 搅拌 2.5 小时, 所得反应物于 0°C 用饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL) 猝灭, 并用乙酸乙酯 (2 \times 10 mL) 提取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并减压除去溶剂, 得到可不经进一步纯化直接用于随后的步骤的白色固体 **137** (118 mg, 97%), R_f : 0.24 (己烷: 乙酸乙酯 1:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.14 (m, 3H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.63 (ddd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, $J_3 = 12$ Hz, 1H), 3.44 (bs, 3H), 3.37-3.26 (m, 3H), 3.11-3.06 (m, 2H), 3.01 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.80 (brd, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.58-2.47 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.93-1.68 (m, 3H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 168.0, 146.7, 144.6, 142.8, 142.1, 141.0, 140.8, 140.1, 130.7, 129.0, 128.2, 126.0, 122.2, 120.9, 116.7, 114.7, 113.1, 111.7, 102.3, 101.7, 72.0, 60.4, 59.1, 56.4, 56.3, 55.7, 55.2, 41.7, 40.3, 38.8, 37.8, 37.1, 31.0, 26.4, 25.2, 15.5, 9.4。

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 700.2; 实测值 $(\text{M}+23)^+$: 723.1。

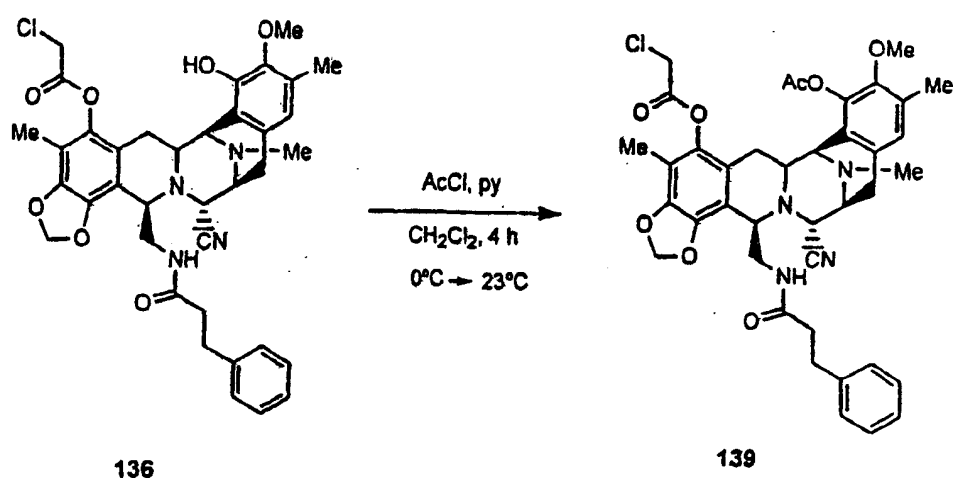
实施例 132



于 0°C 向在 CH₂Cl₂ (1 mL) 中的 **134** (46 mg, 0.054 mmol) 的溶液中加入三氟乙酸 (166 μL, 2.16 mmol)，并将该反应混合物在 23°C 搅拌 10 小时，所得反应物于 0°C 用饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL) 猝灭，并用乙酸乙酯 (2 × 10 mL) 提取。用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤并减压除去溶剂，得到可不经进一步纯化直接用于随后的步骤的白色固体 **138** (35 mg, 80%)，R_f: 0.26 (己烷: 乙酸乙酯 1:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 - 7.12 (m, 3H), 7.04 - 7.01 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.03 (bs, 1H), 3.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J*₁ = 9.6 Hz, *J*₂ = 14.1 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29 - 3.24 (m, 3H), 3.04 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J*₁ = 3.0 Hz, *J*₂ = 16.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.92 - 1.64 (m, 3H). ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₉H₃₇F₇N₄O₇: 806.7; 实测值 (M+1)⁺: 807.3.

实施例 133



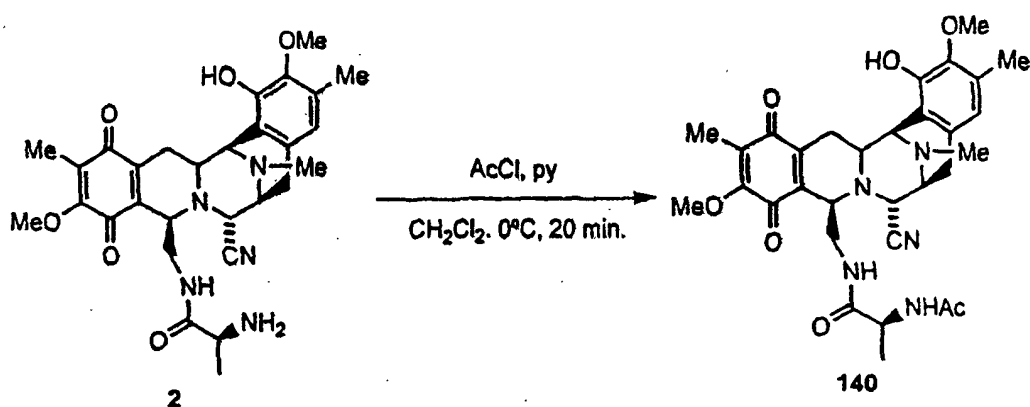
于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.3 mL) 中的 **136** (45 mg, 0.065 mmol) 的溶液中加入乙酰氯 (4.65 μL , 0.065 mmol) 和吡啶 (5.2 μL , 0.065 mmol)。将该反应混合物搅拌 4 小时，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (15 mL) 稀释并用 0.1N HCl (7 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度液: 己烷: 乙酸乙酯 5:1 至乙酸乙酯) 纯化得到 **139** (27 mg, 57%), 为白色固体。

Rf: 0.36 (己烷:EtOAc 1:2).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 7.14 (m, 3H), 7.07 - 7.04 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.39 - 4.38 (m, 2H), 4.02 (bs, 2H), 3.67 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.26 (dt, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.64 - 2.38 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.95 - 1.69 (m, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{ClN}_4\text{O}_8$: 729.2; 实测值 $(\text{M}+23)^+$: 752.3.

实施例 134

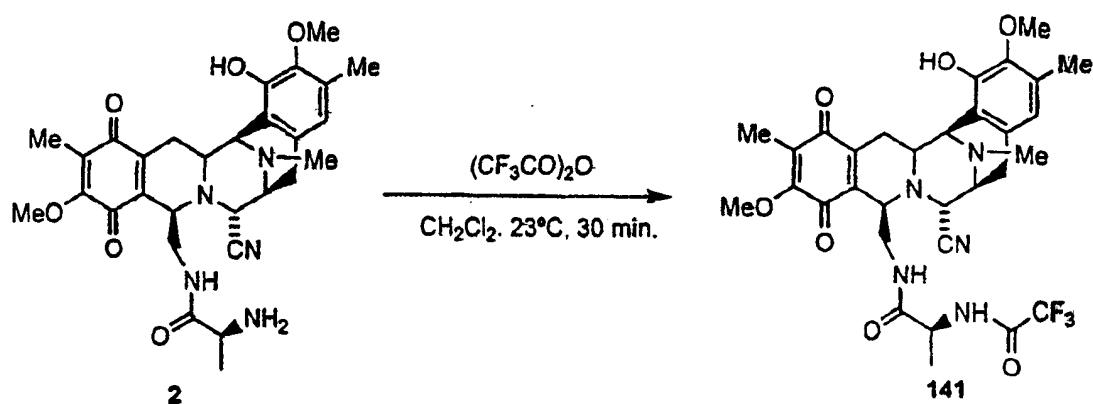


于 0°C 向在 CH_2Cl_2 (0.2 mL) 中的 **2** (15 mg, 0.0273 mmol) 的溶液中加入乙酰氯 (1.94 μL , 0.0273 mmol) 和吡啶 (2.20 μL , 0.0273 mmol)。将该反应混合物搅拌 20 分钟，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (15 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，残留物经快速柱层析 (SiO_2 ，梯度为乙酸乙酯至乙酸乙酯:甲醇 5:1) 纯化得到 **140** (9 mg, 56%)，为浅黄色固体。Rf: 0.56 (乙酸乙酯:甲醇 5:1)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.24 (dt, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=11.4$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=18.6$ Hz, 1H), 2.92 (dt, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=14.1$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.75 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=6.9$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J=7.5$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7$: 591.6; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 592.3.

实施例 135

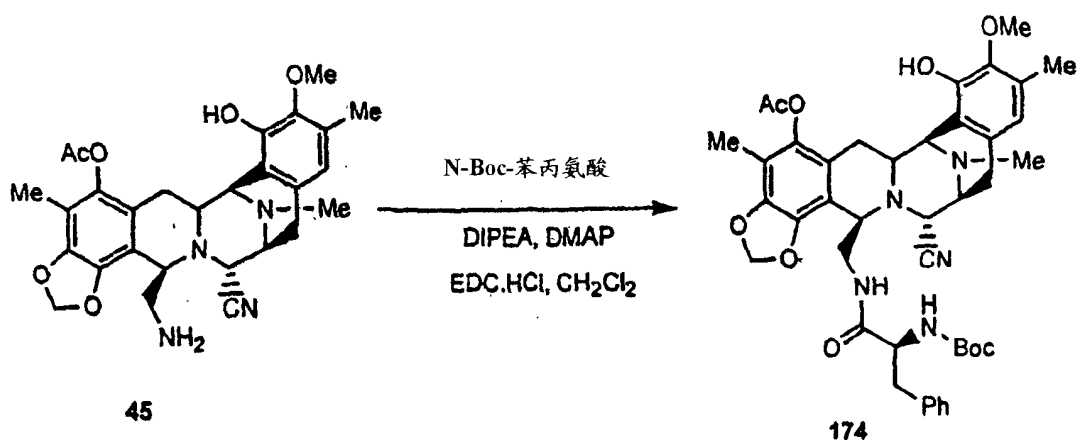


于 23 °C 向在 CH_2Cl_2 (0.2 mL) 中的 **2** (15 mg, 0.0273 mmol) 的溶液中加入三氟乙酸酐 (3.85 μL , 0.0273 mmol)。将该反应混合物搅拌 30 分钟，然后，该溶液用 CH_2Cl_2 (15 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，残留物经快速柱层析 (SiO_2 ，梯度为乙酸乙酯至乙酸乙酯:甲醇 4:1) 纯化得到 **141** (12.1 mg, 69%)，为浅黄色固体。Rf: 0.73 (乙酸乙酯:甲醇 5:1)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.23 (bs, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (bs, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.23 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 18.6$ Hz, 1H), 3.13-3.08 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.74 (dd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 16.8$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7$: 645.6; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 646.3.

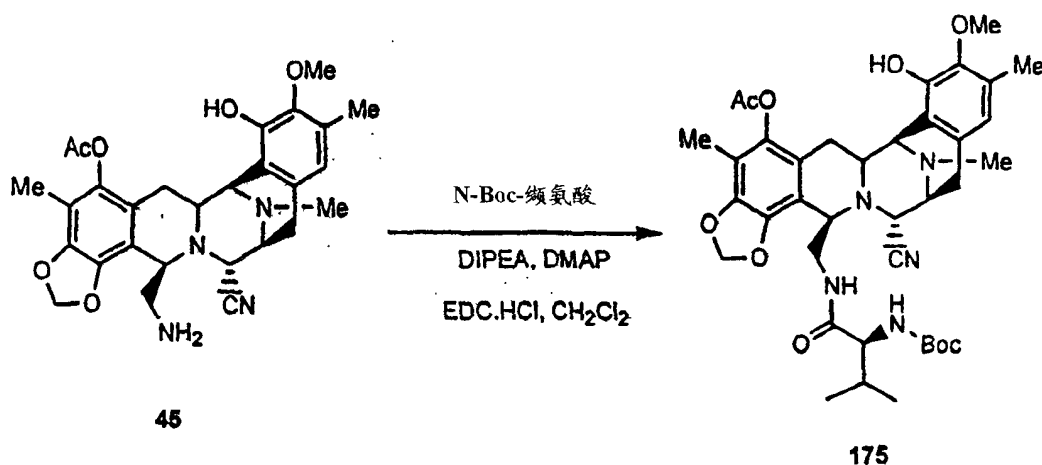
实施例 136



在室温下向在 CH_2Cl_2 (0.87 mL) 中的 **45** (30 mg, 0.058 mmol) 的溶液
 5 中加入 DIPEA (15.0 mL, 0.086 mmol)、EDC.HCl (27.6 mg, 0.145
 mmol)、N-Boc-苯丙氨酸 (22.9 mg, 0.086 mmol) 和 DMAP (0.7 mg, 0.006
 mmol)，并将该反应混合物搅拌 4 小时。然后，将该溶液用 CH_2Cl_2 (10
 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。
 经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，残留物经快速柱层析
 10 (SiO₂, 己烷:乙酸乙酯 1:2) 纯化得到 **174** (17 mg, 38%)，为白色固体。
 R_f=0.35 己烷:AcOEt 1:2。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.24-7.15 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.63 (bs, 1H), 4.80 (bs, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.75 (bs, 1H), 3.58 (bs, 1H), 3.53 (bs, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 3H) 2.90 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 17.7$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.76 (dd, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 15.6$ Hz, 1H), 1.19 (bs, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.2, 168.8, 146.6, 144.6, 142.8, 140.6, 137.0, 130.7, 129.5, 129.0, 128.4, 126.8, 121.1, 121.0, 117.8, 116.7, 113.3, 111.8, 101.5, 60.5, 59.7, 57.0, 56.4, 55.3, 41.9, 41.6, 38.7, 31.6, 29.7, 28.2, 26.5, 25.2, 22.6, 20.3, 15.7, 14.1, 9.3.
 ESI-MS m/z: 计算值 C₄₂H₄₉N₅O₉: 767.87; 实测值(M+)⁺: 768.3.

实施例 137



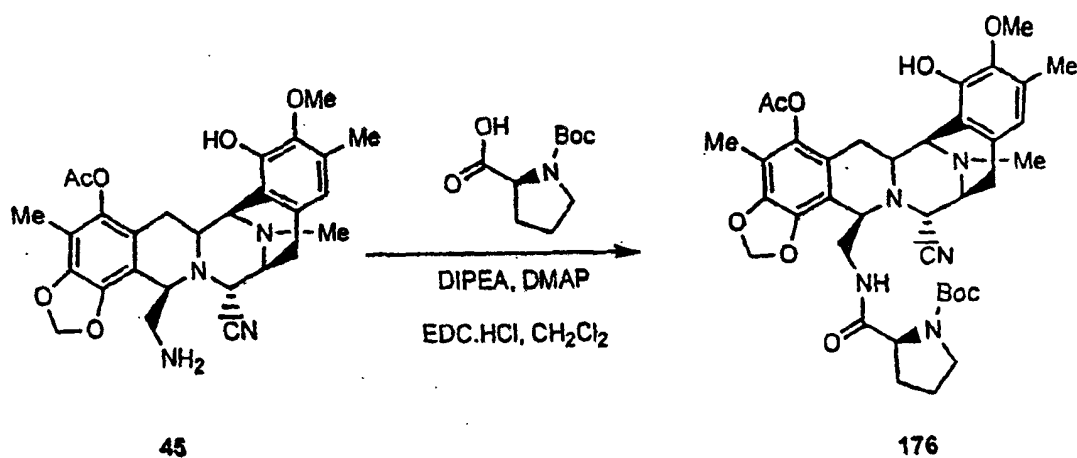
在室温下向在 CH_2Cl_2 (0.87 mL) 中的 **45** (30 mg, 0.058 mmol) 的溶液
 5 中加入 DIPEA (15.0 mL, 0.086 mmol)、EDC.HCl (27.6 mg, 0.145
 mmol)、N-Boc-缬氨酸 (18.8 mg, 0.086 mmol) 和 DMAP (0.7 mg, 0.006
 mmol), 并将该反应混合物搅拌 4 小时。然后, 将该溶液用 CH_2Cl_2 (10
 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。
 经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂, 残留物经快速柱层析
 10 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 1:2) 纯化得到 **175** (18 mg, 43%), 为白色固体。
 Rf=0.25 己烷:EtOAc 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.42 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.73 (bs, 1H), 5.50
 (bs, 1H), 4.82 (bs, 1H), 4.15 (bs, 1H), 4.03 (bs, 1H), 3.96 (bs, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (m,
 1H), 3.41-3.15 (m, 3H), 2.96 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H),
 2.53 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.81 (dd, $J_1 = 14.1$ Hz, $J_2 =$
 14.7 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 0.83-0.76 (m, 2H), 0.61 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.54 (d, $J = 6.3$ Hz,
 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 168.7, 155.4, 146.8, 144.5, 142.9, 140.7, 130.7, 128.8,
 121.0, 120.6, 117.7, 116.8, 113.3, 111.9, 101.4, 60.6, 60.0, 59.3, 57.2, 56.3, 55.2, 41.7, 29.7,
 29.3, 28.2, 26.2, 25.2, 22.6, 20.3, 18.9, 17.7, 15.7, 14.1, 9.3.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_9$: 719.82; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 720.3.

实施例 138

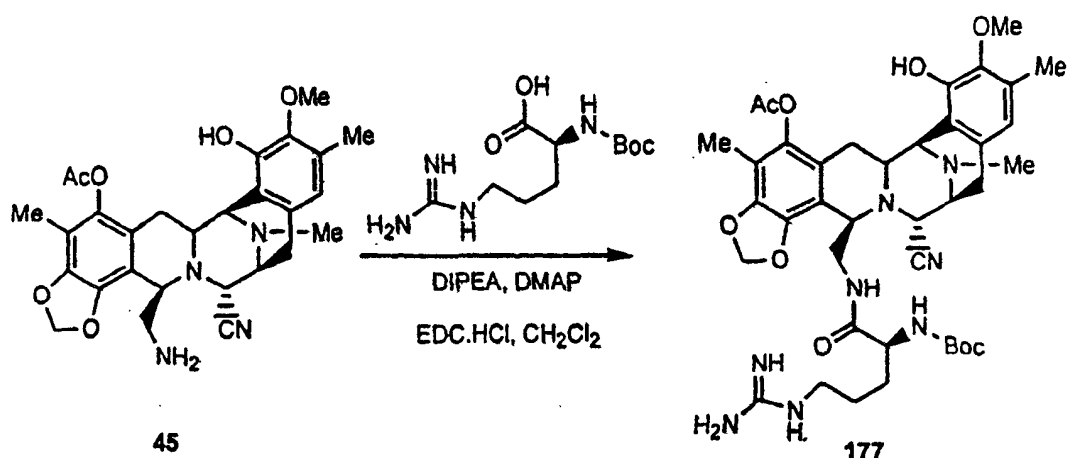


于 23℃向在 CH₂Cl₂ (1.09 mL) 中的 **45** (38 mg, 0.073 mmol) 的溶液
 5 中加入 DIPEA (19.0 mL, 0.109 mmol)、EDC.HCl (34.9 mg, 0.182
 mmol)、N-Boc-脯氨酸 (23.5 mg, 0.109 mmol) 和 DMAP (0.8 mg, 0.007
 mmol), 并将该反应混合物搅拌 4.5 小时。然后, 将该溶液用 CH₂Cl₂ (10
 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。
 经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂, 残留物经快速柱层析
 10 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 1:1) 纯化得到 **176** (33 mg, 63%), 为白色固体。
 R_f=0.14 己烷: EtOAc 1:2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (s, 1H), 6.02 (bs, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.19
 (bs, 1H), 4.09 (bs, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 11.7
 Hz, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.80 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26
 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.50-0.83 (m, 7H), 1.21 (s, 9H).

ESI-MS m/z: 计算值 C₃₈H₄₇N₅O₉: 717.81; 实测值(M+1)⁺: 718.3.

实施例 139



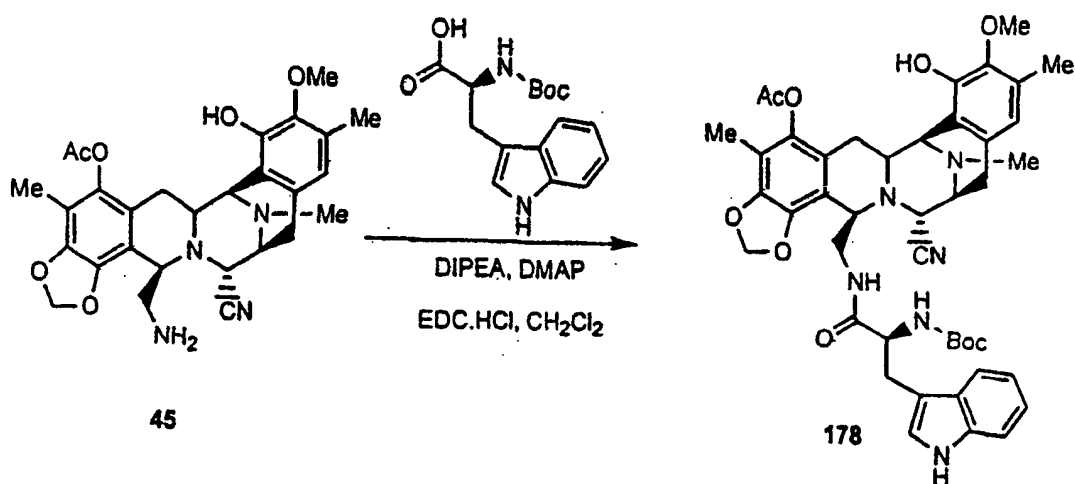
于 23℃ 向在 CH_2Cl_2 (0.96 mL) 中的 **45** (50 mg, 0.144 mmol) 的溶液
 5 中加入 DIPEA (41.8 mL, 0.240 mmol)、EDC.HCl (46.0 mg, 0.240
 mmol)、N-Boc-精氨酸盐酸盐水合物 (47.2 mg, 0.144 mmol) 和
 DMAP (1.1 mg, 0.01 mmol)，并将该反应混合物搅拌 4 小时。然后，
 真空除去溶剂，残留物经快速柱层析 (SiO_2 ，己烷:乙酸乙酯 1:2) 纯化
 得到 **177** (58 mg, 78%)，为白色固体。

$R_f = 0.40$ MeOH:EtOAc 1:5.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (bs, 1H), 6.95 (bs, 3H), 6.54 (bs, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.07
 (s, 1H), 6.00 (bs, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.11 (bs, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.02 (s, 1H),
 3.76 (s, 3H), 3.70 (bs, 1H), 3.48 (bs, 1H), 3.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H),
 3.00-2.94 (m, 3H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.73 (brt, $J =$
 14.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (bs, 3H), 0.95-0.85 (m, 2H).

10 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_9$: 776.88; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 777.3.

实施例 140

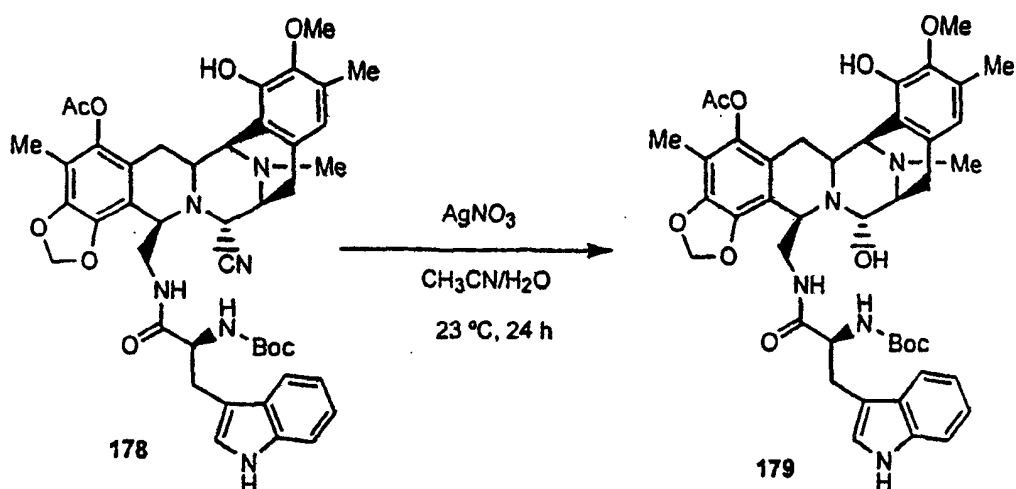


于 23℃ 向在 CH_2Cl_2 (1.44 mL) 中的 **45** (50 mg, 0.096 mmol) 的溶液
 5 中加入 DIPEA (25.8 mL, 0.144 mmol)、EDC.HCl (46.0 mg, 0.240
 mmol)、N-Boc-色氨酸 (43.8 mg, 0.144 mmol) 和 DMAP (1.2 mg, 0.009
 mmol)，并将该反应混合物搅拌 4 小时。然后，将该溶液用 CH_2Cl_2 (10
 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。
 经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，残留物经快速柱层析
 10 (SiO₂, 己烷:乙酸乙酯 1:2) 纯化得到 **178** (57 mg, 74%)，为白色固体。
 R_f=0.12 己烷:EtOAc 1:1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (bs, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.13-7.12 (m, 3H), 6.51 (s,
 1H), 5.72 (s, 1H), 5.36 (bs, 1H), 5.28 (bs, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.05 (s, 1H),
 3.70 (s, 3H), 3.50 (bs, 2H), 3.30-3.17 (m, 4H), 2.89-2.82 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H),
 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.26-1.25 (m, 2H).

ESI-MS m/z: 计算值 C₄₄H₅₀N₆O₉: 806.90; 实测值(M+)⁺: 807.3.

实施例 141

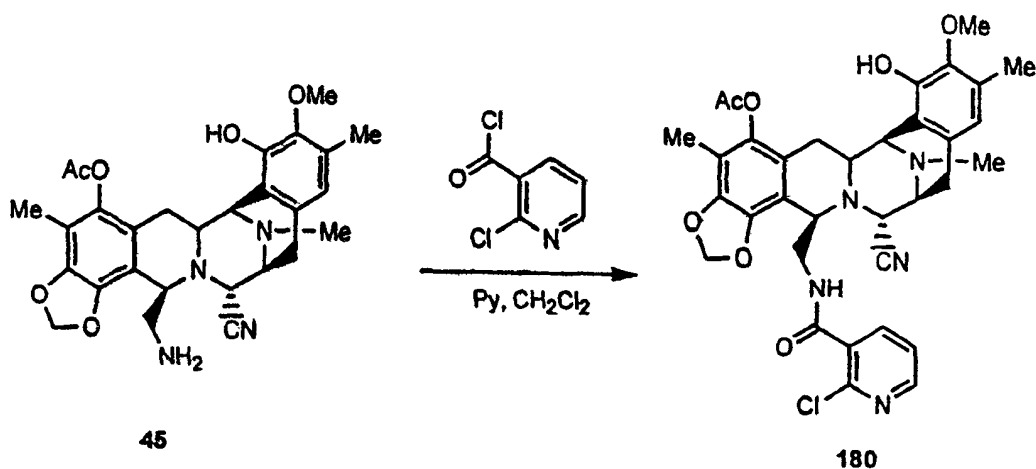


5 向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3 mL/2 mL) 中的 **178** (43 mg, 0.053 mmol) 的溶液
 中加入 AgNO_3 (271 mg, 1.60 mmol), 并将该反应物在 23 °C 搅拌 17 小
 时, 然后, 于 0 °C 加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水
 溶液 (10 mL), 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2
 (20 mL) 洗涤, 将该溶液倾出, 干燥所得有机层, 并真空浓缩。残留
 物经快速柱层析 (SiO_2 , EtOAc:MeOH 5:1) 纯化得到 **179** (24 mg, 56%),
 10 为白色固体。

$R_f = 0.38$ EtOAc:MeOH 5:1.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.16-7.09 (m,
 2H), 6.45 (s, 1H), 5.75 (bs, 1H), 5.55 (bs, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.25 (bs, 1H), 4.36 (bs, 1H),
 4.16 (bs, 1H), 4.05 (bs, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.35-3.02 (m, 6H), 2.83-2.73 (m, 3H),
 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 15.3$ Hz 1H).
 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_{10}$: 797.89; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 780.

实施例 142



于 0℃向在 CH₂Cl₂ (0.7 mL) 中的 **45** (50 mg, 0.0960 mmol) 的溶液中加入 2-氯代烟酰氯 (17.7 mg, 0.101 mmol) 和吡啶 (8.1 mL, 0.101 mmol)。将该反应混合物搅拌 1.5 小时, 然后, 该溶液用 CH₂Cl₂ (5 mL) 稀释并用 0.1N HCl (3 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂, 残留物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 1:1) 纯化得到 **180** (45 mg, 71%), 为白色固体。

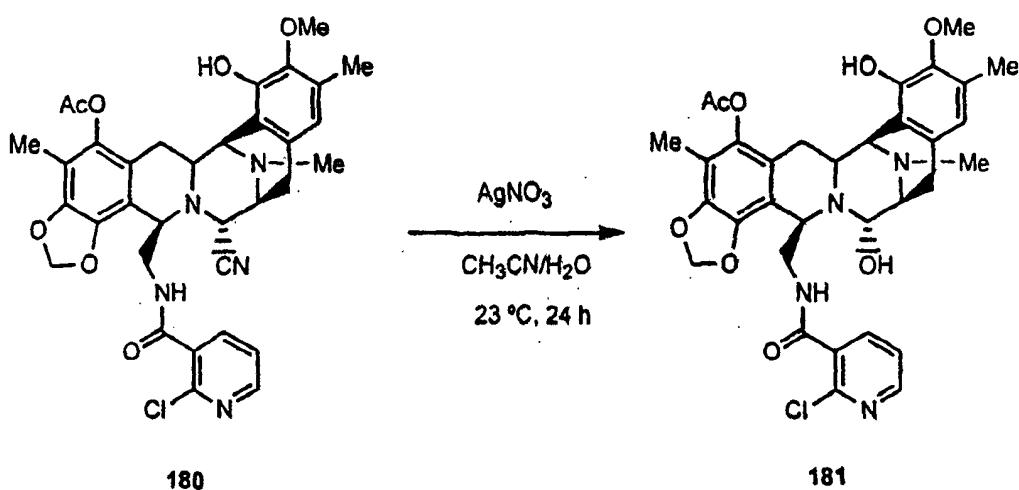
R_f=0.18 己烷:EtOAc 1:2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32-8.29 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.92-5.91 (m, 2H), 5.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.91-3.73 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.31 (dt, *J*₁ = 2.4 Hz, *J*₂ = 11.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.91 (s, 3H) 1.97-1.83 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 164.8, 150.3, 147.2, 146.5, 144.6, 142.5, 140.6, 139.0, 130.9, 130.5, 128.8, 122.3, 120.8, 120.3, 117.6, 116.3, 112.7, 112.1, 101.6, 60.6, 58.8, 56.5, 56.3, 55.6, 55.1, 41.6, 39.8, 31.5, 26.2, 24.9, 20.3, 15.5, 9.3.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₄H₃₄ClN₅O₇: 659.2; 实测值 (M+1)⁺: 660.1.

实施例 143



5 向在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3 mL/2 mL) 中的 **180** (39 mg, 0.059 mmol) 的溶液中加入 AgNO_3 (301 mg, 1.77 mmol), 并将该反应物在 23 °C 搅拌 17 小时, 然后, 于 0 °C 加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 并将混合物搅拌 15 分钟。用硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 mL) 洗涤, 将该溶液倾出, 干燥有机层, 并真空浓缩。残留物经快速柱层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1) 纯化得到 **181** (28 mg, 73%), 为白色固体。

10

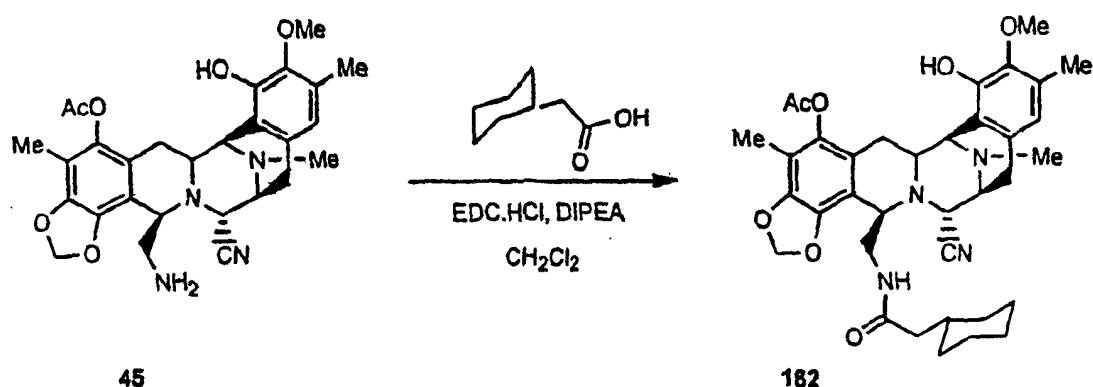
$R_f = 0.24$, $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.31 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.98 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.63 (bs, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.17 (brd, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 15$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 165.0, 150.0, 147.2, 146.5, 144.4, 142.5, 140.9, 138.7, 131.5, 130.2, 128.9, 122.3, 121.1, 120.7, 116.1, 114.4, 111.4, 101.5, 82.6, 60.6, 57.8, 56.2, 52.1, 41.6, 31.5, 26.4, 24.5, 22.6, 20.3, 15.6, 14.1, 9.3.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_8$: 650.2; 实测值 $(\text{M}-17)^+$: 633.3.

实施例 144



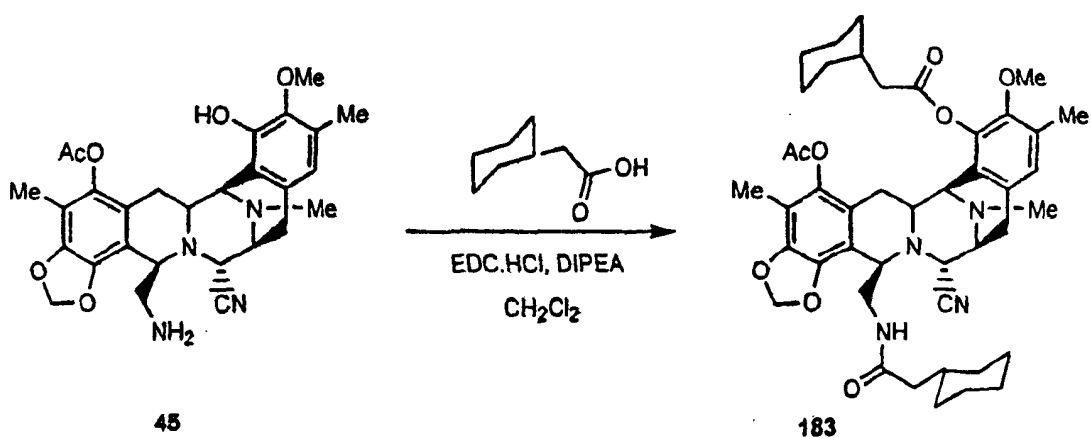
于 0℃ 向在 CH₂Cl₂ (0.87 mL) 中的 **45** (30 mg, 0.058 mmol) 的溶液中加入 DIPEA (15.0 mL, 0.086 mmol)、EDC.HCl (27.6 mg, 0.145 mmol)、环己基乙酸 (12.2 mg, 0.086 mmol) 和 DMAP (0.7 mg, 0.006 mmol)，并将该反应混合物搅拌 5 小时。然后，将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，残留物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 1:2) 纯化得到 **182** (10 mg, 27%)，为白色固体。

R_f = 0.11 己烷: EtOAc 1:1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.02-4.91 (m, 1H), 4.11 (bs, 1H), 4.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 3H), 3.05 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.79 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 1.59-0.61 (m, 13H).

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₆H₄₄N₄O₇: 644.76; 实测值 (M+)⁺: 645.3.

实施例 145



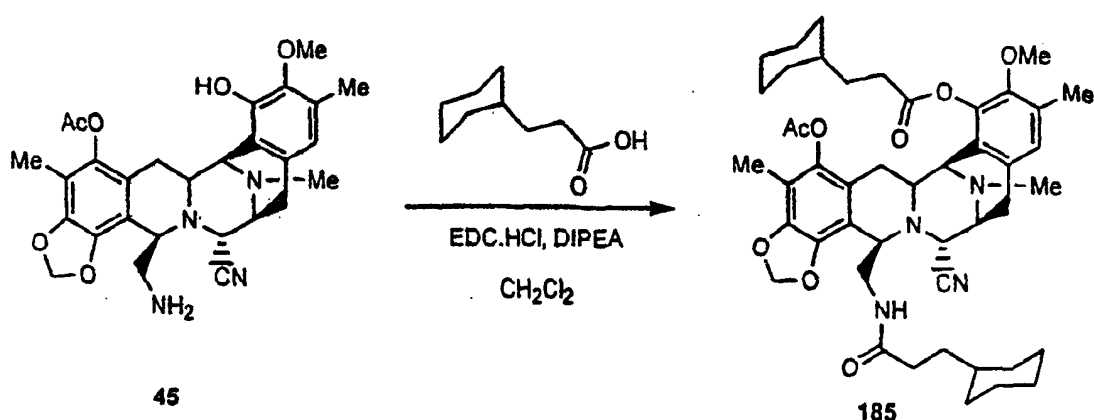
于 0℃向在 CH₂Cl₂ (0.87 mL) 中的 **45** (30 mg, 0.058 mmol) 的溶液中加入 DIPEA (15.0 mL, 0.086 mmol)、EDC.HCl (27.6 mg, 0.145 mmol)、环己基乙酸 (12.2 mg, 0.086 mmol) 和 DMAP (0.7 mg, 0.006 mmol)，并将该反应混合物搅拌 5 小时。然后，将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去溶剂，残留物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 1:2) 纯化得到 **183** (17 mg, 38%)，为白色固体。

R_f=0.13 己烷:EtOAc 1:1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (s, 1H), 5.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.08 (bs, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.27 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.06 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.78-1.74 (m, 1H) 1.60-0.62 (m, 26H).

ESI-MS m/z: 计算值 C₄₄H₅₆N₄O₈: 768.94; 实测值(M+)⁺: 769.3.

实施例 147



于 0℃向在 CH₂Cl₂ (0.87 mL) 中的 **45** (30 mg, 0.058 mmol) 的溶液中加入 DIPEA (15.0 mL, 0.086 mmol)、EDC.HCl (27.6 mg, 0.145 mmol)、环己基丙酸 (13.5 mg, 0.086 mmol) 和 DMAP (0.7 mg, 0.006 mmol), 并将该反应混合物搅拌 6 小时。然后, 将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂, 残留物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 1:2) 纯化得到 **185** (21 mg, 46%), 为白色固体。

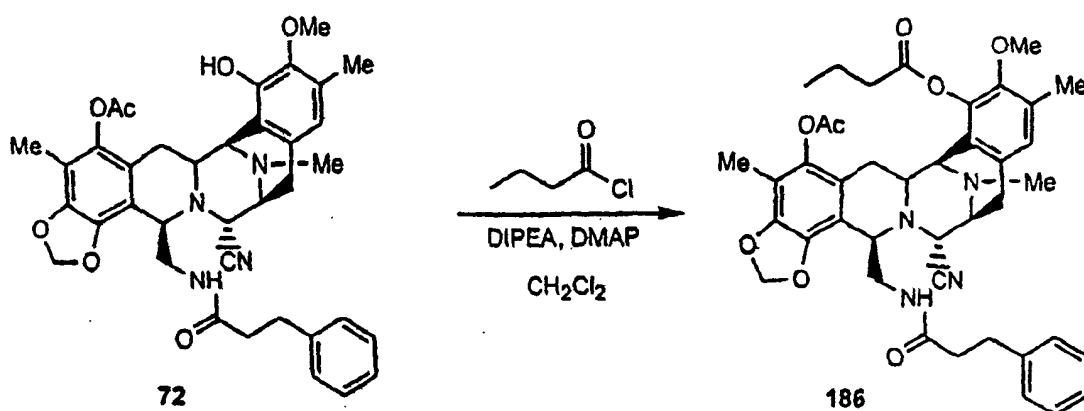
R_f=0.17 己烷:EtOAc 1:1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.97 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.69-2.59 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.76-0.72 (m, 30H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 171.5, 168.2, 147.9, 144.7, 142.5, 140.7, 140.3, 130.9, 130.6, 127.7, 123.3, 120.0, 117.5, 113.1, 111.9, 101.6, 60.5, 59.0, 57.3, 56.7, 55.2, 55.0, 41.6, 39.9, 37.2, 33.5, 33.0, 32.9, 32.9, 32.8, 32.5, 32.4, 31.9, 31.7, 29.7, 29.3, 26.6, 26.5, 26.2, 24.9, 20.3, 15.8, 14.1, 9.4.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₆H₆₀N₄O₈: 796.4; 实测值 (M+1)⁺: 797.5.

实施例 148



于 0℃向在 CH_2Cl_2 (0.81 mL) 中的 **72** (111 mg, 0.162 mmol) 的溶液
 5 中加入 DIPEA (56.3 mL, 0.324 mmol)、丁酰氯 (33.6 mL, 0.324 mmol) 和
 DMAP (1.96 mg, 0.016 mmol)，并将该反应混合物在此温度下搅拌 5
 小时。然后，将该溶液用 CH_2Cl_2 (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和
 10% 碳酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减
 10 压除去溶剂，残留物经快速柱层析 (RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 1:1) 纯化得到
186 (65.4 mg, 54%)，为白色固体。

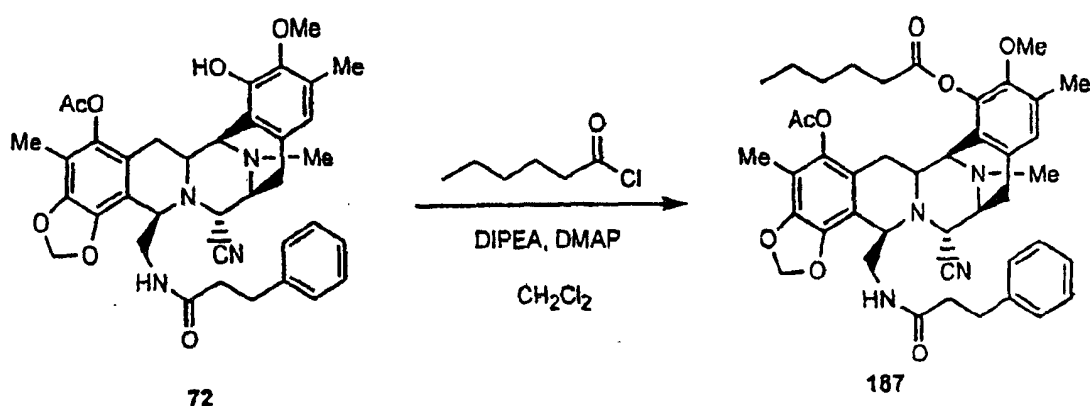
$R_f=0.21$ 己烷:EtOAc 1:2。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.15 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.98 (d, J
 = 1.2 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.03 (m, 3H), 3.63 (d, J =
 2.7 Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.24 (dt, J_1 = 2.7 Hz, J_2 =
 11.7 Hz, 1H), 3.02 (dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 18.3 Hz, 1H), 2.65-2.54 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 2.25
 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 170.8, 168.2, 147.8, 144.7, 142.5, 140.8, 140.6, 140.3,
 131.1, 130.5, 128.3, 128.2, 127.6, 126.0, 123.2, 117.5, 112.9, 111.8, 101.6, 60.2, 59.0, 57.3,
 56.6, 55.1, 54.9, 41.5, 39.9, 37.8, 36.0, 31.0, 26.5, 24.8, 22.6, 20.2, 18.5, 15.6, 13.7, 9.3。

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_8$: 722.83; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 723.2。

实施例 149



于 0℃向在 CH₂Cl₂ (0.61 mL) 中的 72 (80 mg, 0.122 mmol) 的溶液中加入 DIPEA (64.0 mL, 0.367 mmol)、己酰氯 (49.5 ml, 0.367 mmol) 和 DMAP (1.50 mg, 0.012 mmol), 并将该反应混合物在此温度下搅拌 5 小时。然后, 将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳酸氢钠溶液 (5 ml) 顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂, 残留物经快速柱层析 (RP-18, CH₃CN:H₂O 6:4) 纯化得到 187 (86.1 mg, 94%), 为白色固体。

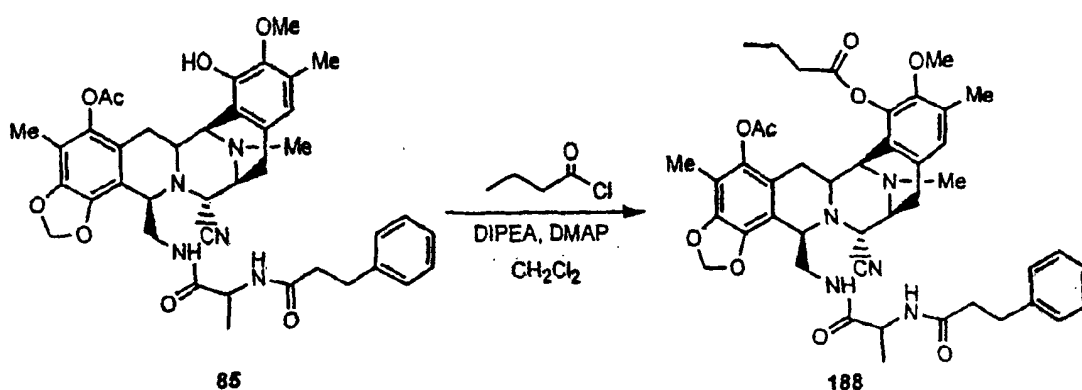
R_f=0.25 己烷:EtOAc 1:2

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.06 (m, 3H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.96 (d, J = 3 Hz, 2H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.43 (bs, 2H), 3.36 (bs, 3H), 3.29 (brd, J = 10.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 12 Hz, 1H), 2.58-2.46 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.86-1.66 (m, 7H), 1.41-1.38 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 171.0, 168.2, 147.8, 144.7, 142.5, 140.8, 140.6, 140.3, 131.1, 130.5, 128.3, 128.2, 127.6, 126.0, 117.5, 112.9, 111.8, 101.6, 60.2, 59.0, 57.3, 56.6, 55.1, 55.0, 41.5, 39.9, 37.8, 34.1, 31.3, 31.1, 29.6, 24.8, 24.7, 22.3, 20.2, 15.6, 13.8.

ESI-MS m/z: 计算值 C₄₃H₅₀N₄O₈: 750.88; 实测值(M+)⁺: 751.3.

实施例 150



于 0℃向在 CH₂Cl₂ (0.55 mL) 中的 **85** (80 mg, 0.110 mmol) 的溶液中
 5 加入 DIPEA (57.7 mL, 0.331 mmol)、丁酰氯 (34.4 mL, 0.331 mmol) 和
 DMAP (1.30 mg, 0.011 mmol), 并将该反应混合物在 23℃ 搅拌 5 小时。
 然后, 将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳
 酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去
 10 溶剂, 残留物经快速柱层析 (RP-18, CH₃CN:H₂O 1:1) 纯化得到 **188** (70.1
 mg, 80%), 为白色固体。

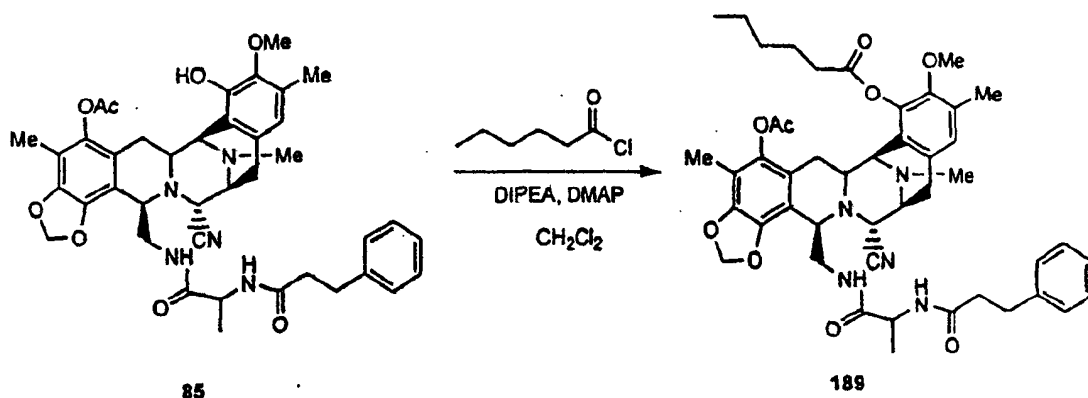
R_f = 0.54 MeOH:EtOAc 1:5.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.14 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H),
 6.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 2.4
 Hz, 1H), 4.05 (bs, 1H), 3.89 (brt, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64-3.63 (m, 1H), 3.59-3.45
 (m, 2H), 3.40 (brd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.20 (dt, *J*₁ = 2.7 Hz, *J*₂ = 12 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J*₁ = 8.1
 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H),
 2.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s,
 3H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 171.3, 170.8, 168.5, 147.7, 144.7, 142.5, 140.6, 140.5,
 140.3, 131.0, 130.7, 128.4, 128.2, 127.7, 126.1, 123.1, 120.3, 117.5, 112.7, 111.8, 101.6,
 60.3, 59.1, 57.3, 57.2, 55.4, 54.9, 48.2, 41.5, 39.5, 38.0, 36.0, 31.4, 26.8, 26.6, 24.6, 20.1,
 18.5, 18.1, 15.7, 13.7, 9.2.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₄H₅₁N₅O₉: 793.9; 实测值 (M+1)⁺: 794.3.

实施例 151



于 0℃ 向在 CH₂Cl₂ (0.55 mL) 中的 **85** (80 mg, 0.110 mmol) 的溶液中
 5 加入 DIPEA (57.7 mL, 0.331 mmol)、己酰氯 (46.3 ml, 0.331 mmol) 和
 DMAP (1.30 mg, 0.011 mmol), 并将该反应混合物在 23℃ 搅拌 5 小时。
 然后, 将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳
 酸氢钠溶液 (5 ml) 顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去
 10 溶剂, 残留物经快速柱层析 (RP-18, CH₃CN:H₂O 1:1) 纯化得到 **189** (80
 mg, 88%), 为白色固体。

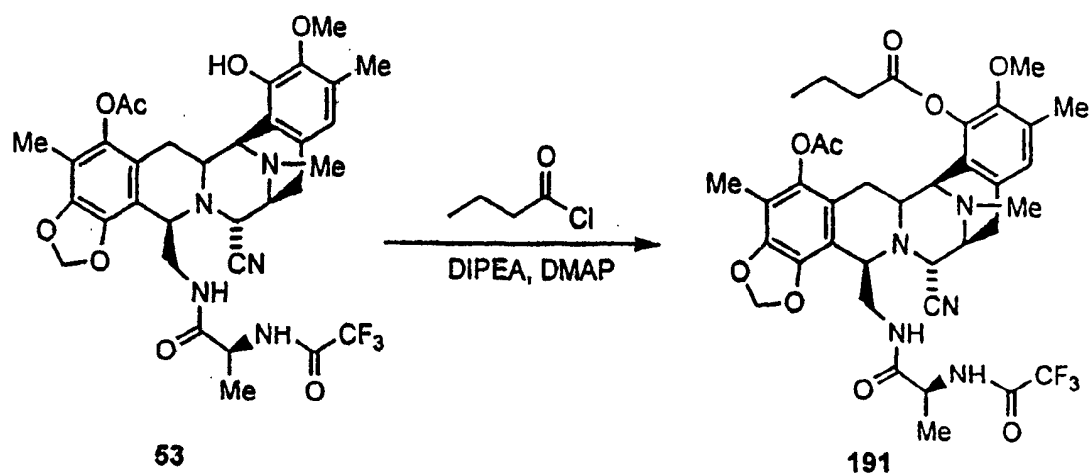
R_f=0.23 己烷:EtOAc 1:3

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.08 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H),
 5.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.06 (bs, 1H),
 4.00 (bs, 1H), 3.83 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.33 (d, *J*
 = 7.8 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.81 (t, *J* =
 7.5 Hz, 2H), 2.65 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.35-2.29
 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.76-1.60 (m, 3H), 1.35-1.29
 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 3H), 0.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 171.3, 171.1, 168.4, 147.8, 144.8, 142.6, 140.7, 140.5,
 131.2, 130.6, 128.4, 128.3, 127.7, 126.2, 123.1, 120.3, 117.5, 112.6, 112.0, 101.7, 60.4, 59.1,
 57.4, 57.2, 55.4, 54.9, 48.3, 41.5, 39.6, 38.1, 34.1, 33.6, 31.5, 31.3, 26.7, 24.7, 22.3, 20.2,
 18.2, 15.7, 13.9, 9.3.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₆H₅₅N₅O₉: 821.96; 实测值(M+)⁺: 822.3.

实施例 153



于 0℃向在 CH₂Cl₂ (1.09 mL) 中的 **53** (150 mg, 0.218 mmol) 的溶液
 5 中加入 DIPEA (151.9 mL, 0.87 mmol)、丁酰氯 (90.6 mL, 0.87 mmol) 和
 DMAP (2.70 mg, 0.02 mmol), 并将该反应混合物在 23℃ 搅拌 4 小时。
 然后, 将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳
 酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去
 10 溶剂, 残留物经快速柱层析 (RP-18, CH₃CN:H₂O 4:1) 纯化得到 **191** (20.2
 mg, 12%), 为白色固体。

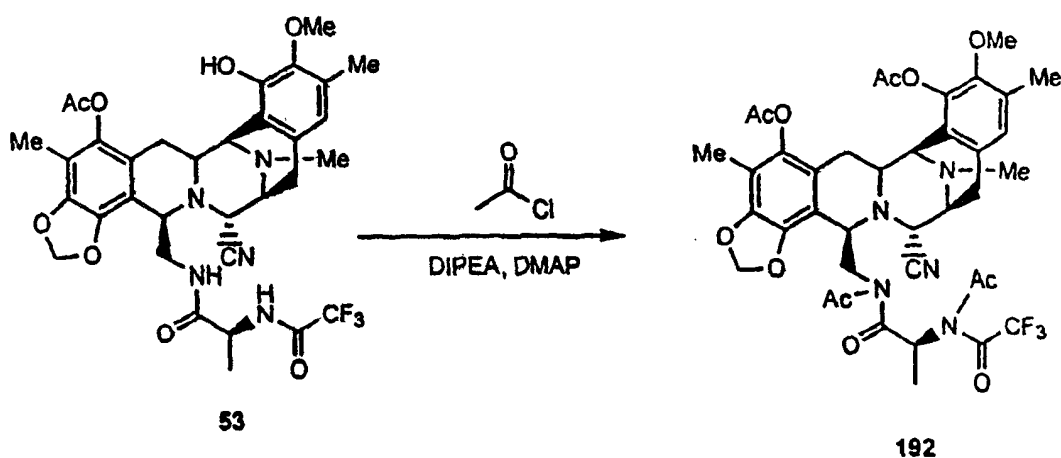
R_f=0.3 己烷:EtOAc 1:1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1), 3.68 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.42 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.02 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.64 (brd, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 172.1, 170.4, 157.8, 150.0, 146.9, 144.8, 142.6, 142.5, 133.3, 132.8, 129.6, 125.3, 122.3, 119.5, 118.4, 115.7, 114.3, 114.2, 103.8, 62.4, 61.0, 59.4, 59.2, 57.2, 57.0, 50.6, 43.6, 41.2, 38.1, 31.7, 28.7, 26.6, 22.2, 20.6, 19.7, 17.5, 15.7, 11.2.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₇H₄₂F₃N₅O₉: 757.75; 实测值 758.5 (M+1)⁺, 780.5 (M+23)⁺.

实施例 154



于 0℃向在 CH₂Cl₂ (1.09 mL) 中的 **53** (150 mg, 0.218 mmol) 的溶液
 5 中加入 DIPEA (151.9 mL, 0.87 mmol)、乙酰氯 (62.0 mL, 0.87 mmol) 和
 DMAP (2.70 mg, 0.02 mmol), 并将该反应混合物在 23℃ 搅拌 5 小时。
 然后, 将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳
 酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去
 10 溶剂, 残留物经快速柱层析 (RP-18, CH₃CN:H₂O 1:1) 纯化得到 **192** (111
 mg, 62%), 为白色固体。

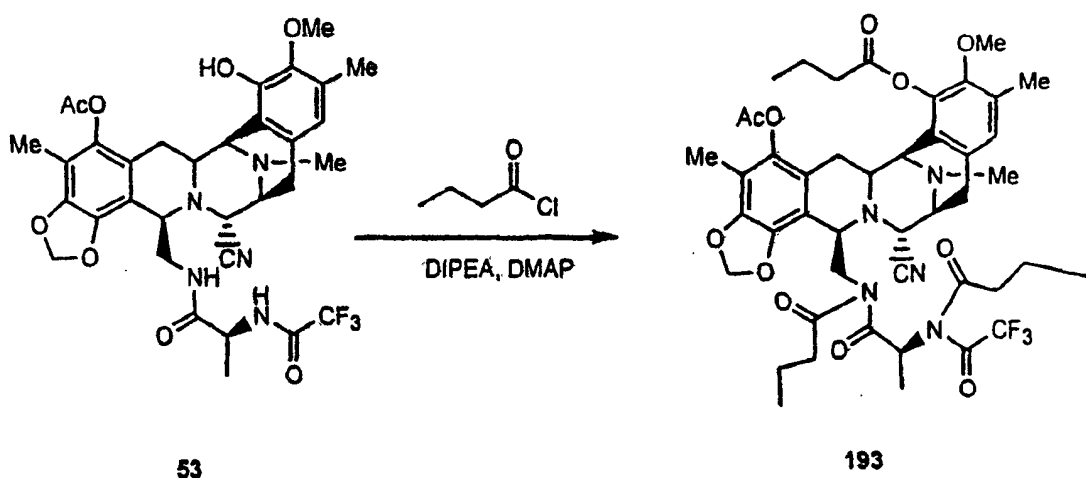
R_f=0.25 己烷:EtOAc 1:1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.70 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 9.9 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.07 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.47-2.20 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.72 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 168.6, 168.4, 167.5, 147.7, 144.8, 142.2, 140.4, 131.1, 130.5, 126.9, 123.3, 120.4, 117.5, 112.4, 111.8, 101.1, 60.7, 60.6, 57.6, 57.2, 56.6, 55.3, 52.7, 48.3, 41.5, 31.6, 29.7, 26.4, 25.5, 23.0, 22.6, 20.7, 20.5, 20.2, 17.8, 15.9, 14.1, 9.5.

ESI-MS m/z: 计算值 C₃₉H₄₂F₃N₅O₁₁: 813.7; 实测值 (M+1)⁺: 814.3.

实施例 155



于 0℃向在 CH₂Cl₂ (1.09 mL) 中的 **53** (150 mg, 0.218 mmol) 的溶液
 5 中加入 DIPEA (151.9 mL, 0.87 mmol)、丁酰氯 (90.6 mL, 0.87 mmol) 和
 DMAP (2.70 mg, 0.02 mmol)，并将该反应混合物在 23℃ 搅拌 4 小时。
 然后，将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳
 酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去
 溶剂，残留物经快速柱层析 (RP-18, CH₃CN:H₂O 4:1) 纯化得到 **193** (58
 10 mg, 30%)，为白色固体。

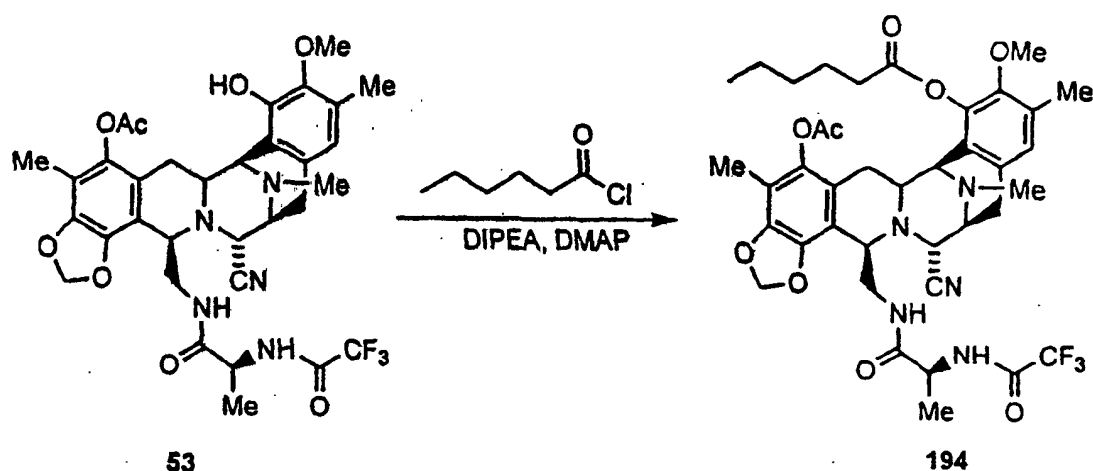
R_f=0.38 己烷:EtOAc 1:1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.85 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.47-5.42 (m, 2H), 4.09-4.08 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.07 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 2.61-2.39 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.95-1.79 (m, 6H), 1.72-1.59 (m, 6H) 1.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.99-0.94 (m, 6H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 170.7, 169.1, 168.4, 148.1, 145.0, 142.7, 140.9, 140.6, 131.2, 130.5, 128.4, 123.4, 119.9, 117.6, 113.0, 112.1, 101.9, 60.7, 59.5, 57.6, 56.5, 55.7, 55.2, 41.8, 41.4, 36.3, 35.8, 29.9, 27.0, 25.3, 20.5, 20.0, 18.8, 18.3, 15.8, 14.0, 13.8, 13.4, 12.7, 9.6.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₅H₅₄F₃N₅O₁₁: 897.93; 实测值 (M+1)⁺: 898.3.

实施例 156



于 0℃向在 CH₂Cl₂ (1.09 mL) 中的 **53** (150 mg, 0.218 mmol) 的溶液
 5 中加入 DIPEA (151.9 mL, 0.87 mmol)、己酰氯 (121.9 mL, 0.87 mmol) 和
 DMAP (2.70 mg, 0.02 mmol)，并将该反应混合物在 23℃ 搅拌 4 小时。
 然后，将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳
 酸氢钠溶液 (5 mL) 顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层，过滤并减压除去
 10 溶剂，所得残留物经快速柱层析 (RP-18, CH₃CN:H₂O 4:1) 纯化得到 **194**
 (37.5 mg, 22%)，为白色固体。

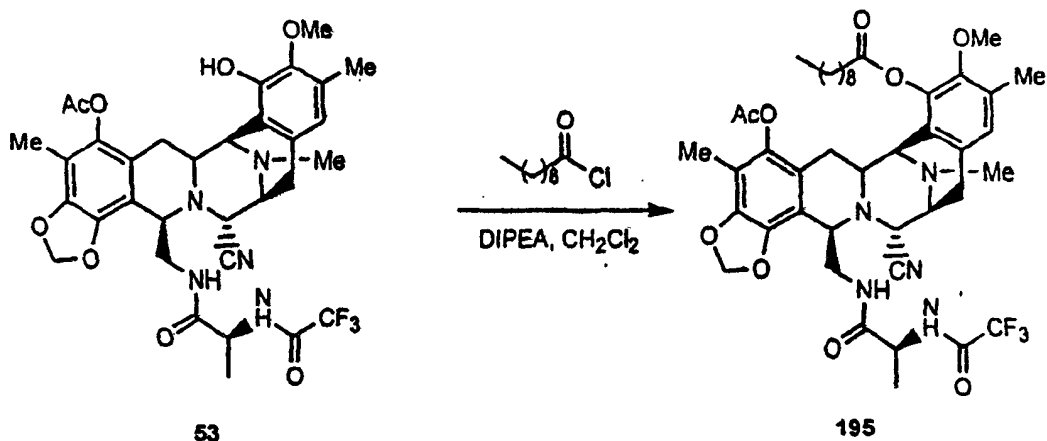
R_f = 0.32 己烷:EtOAc 1:1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (s, 1H), 6.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.41 (brd, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.00 (dd, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 18.6 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.43-1.38 (m, 3H), 0.97-0.88 (m, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 170.3, 168.6, 148.2, 145.1, 143.0, 140.8, 140.7, 131.7, 131.1, 127.8, 123.5, 120.6, 117.7, 112.5, 102.0, 60.7, 59.2, 57.6, 57.4, 55.4, 55.2, 48.9, 41.8, 34.4, 31.8, 31.6, 29.9, 26.9, 25.0, 24.8, 22.9, 22.5, 20.4, 17.9, 15.8, 14.3, 14.1, 9.5.

15 ESI-MS *m/z*: 计算值 C₃₉H₄₆F₃N₅O₉: 785.81; 实测值: 786 (M+1)⁺, 805.5 (M+23)⁺.

实施例 157



- 5 于 0℃向在 CH₂Cl₂ (1.09 mL)中的 **53** (150 mg, 0.218 mmol)的溶液中加入 DIPEA(75.9 mL, 0.436 mmol)和癸酰氯(92.7 mL, 0.436 mmol), 并将该反应混合物在 23℃搅拌 4 小时。然后, 将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 mL)稀释并用 0.1N HCl (5 mL)和 10%碳酸氢钠溶液(5 ml)顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂, 残留物经快速柱层析
- 10 (RP-18, CH₃CN:H₂O 1:1)纯化得到 **195** (75 mg, 41%), 为白色固体。

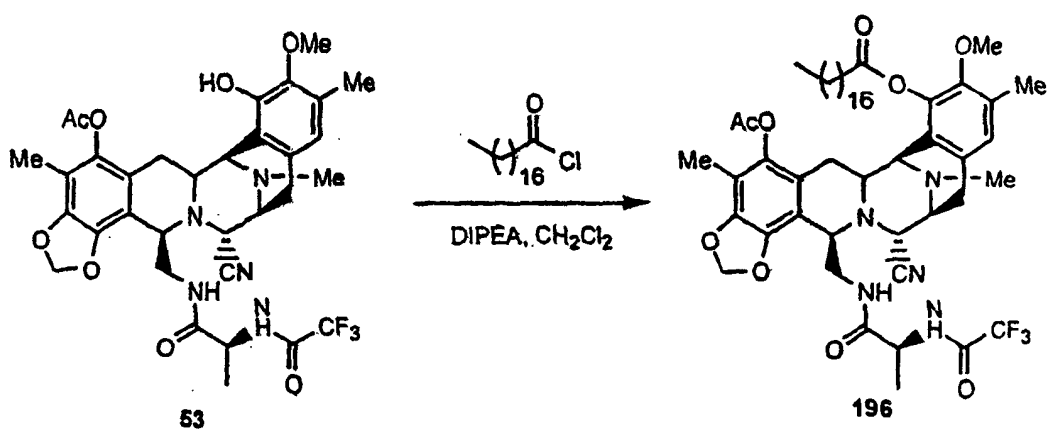
¹H NMR (300 Hz, CDCl₃) δ 6.82 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.26 (bs, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (bs, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.22 (brd, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 17.4 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.69-2.56 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 3H), 1.83-1.74 (m, 12H), 0.90-8.88 (m, 3H), 0.68 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 Hz, CDCl₃) δ 171.0, 170.1, 168.4, 148.0, 144.8, 142.8, 140.5, 131.5, 130.8, 127.5, 123.3, 120.3, 117.5, 112.3, 112.2, 101.7, 60.4, 59.0, 57.4, 57.2, 55.1, 55.0, 48.6, 41.5, R_f=0.32 己烷:EtOAc 1:1

39.1, 34.2, 31.8, 29.4, 29.2, 26.7, 25.0, 24.6, 22.6, 20.2, 17.6, 15.5, 14.0, 9.2.

ESI-MS *m/z*: 计算值 C₄₃H₅₄F₃N₅O₉: 841.91; 实测值(M+)⁺: 842.3.

实施例 158



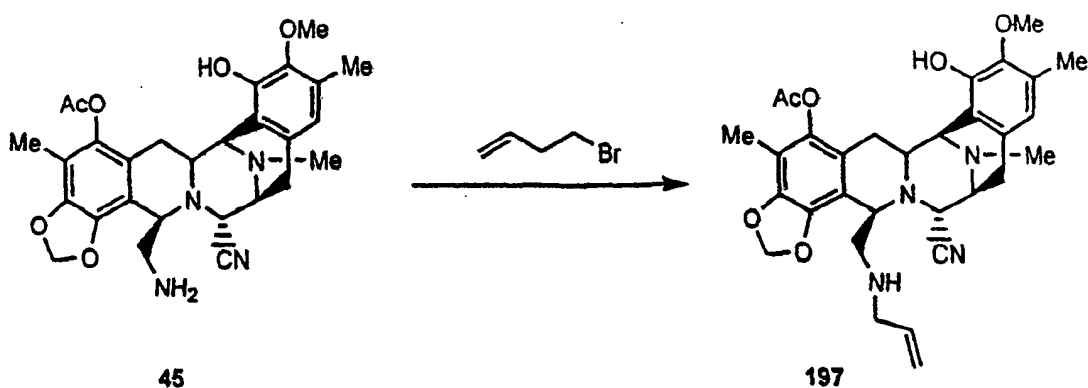
于 0℃向在 CH₂Cl₂ (1.09 mL) 中的 **53** (150 mg, 0.218 mmol) 的溶液
 5 中加入 DIPEA (75.9 mL, 0.436 mmol) 和硬脂酰氯 (147.3 mL, 0.436
 mmol), 并将该反应混合物在 23℃ 搅拌 4 小时。然后, 将该溶液用
 CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳酸氢钠溶液 (5 ml)
 顺序洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂, 残留物经
 快速柱层析 (RP-18, CH₃CN:H₂O 1:1) 纯化得到 **196** (86 mg, 41%), 为
 10 白色固体。

R_f=0.42 己烷:EtOAc 1:1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.21 (bs, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.88-3.74 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.49 (brd, J = 14.7 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.22 (brd, J = 11.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, J₁ = 8.7 Hz, J₂ = 18.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.68-2.56 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.42-1.19 (m, 28H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.67 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 170.2, 168.5, 147.9, 144.8, 142.8, 140.4, 131.4, 130.9, 127.5, 123.3, 120.4, 117.5, 112.4, 112.1, 101.7, 60.4, 58.9, 57.4, 57.2, 55.2, 55.0, 48.6, 41.5, 39.0, 34.2, 31.9, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 26.7, 25.1, 24.6, 22.7, 20.2, 17.6, 15.5, 14.1, 9.2. ESI-MS m/z: 计算值 C₅₁H₇₀F₃N₅O₉: 953.5; 实测值 (M+1)⁺: 954.4

实施例 159



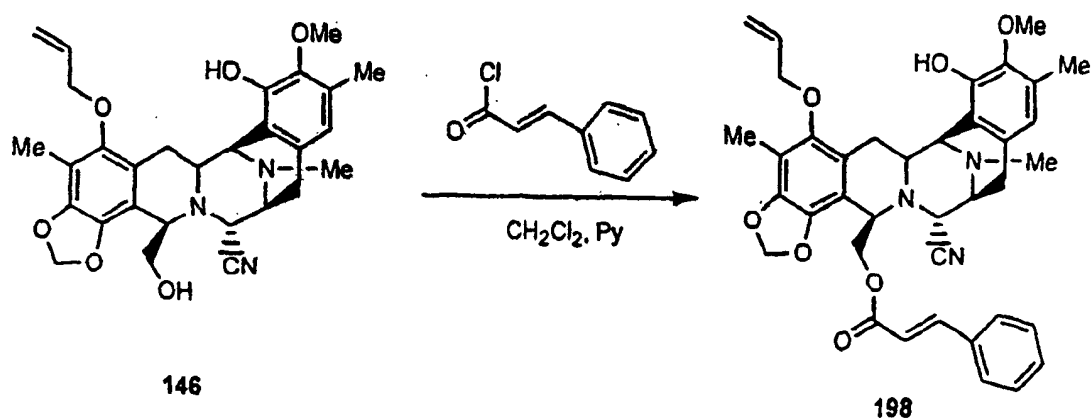
于 23℃向在 CH_2Cl_2 (0.095 mL) 中的 **45** (10 mg, 0.019 mmol) 的溶液
 5 中加入三乙胺(2.94 mL, 0.021 mmol)和烯丙基溴(2.0 mL, 0.023
 mmol), 并将该反应混合物搅拌 6 小时。然后, 减压除去溶剂, 残留
 物经快速柱层析(SiO_2 , 甲醇:乙酸乙酯 1:5)纯化得到 **197** (3.8 mg,
 35%), 为白色固体。

$R_f = 0.19$ EtOAc:MeOH 5:1.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.43 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.62-5.59 (m, 1H),
 4.94-4.84 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.98 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32-
 3.26 (m, 2H), 3.07 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 17.4$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J =$
 3.9 Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (s,
 3H), 1.88-1.79 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, 1H).

10 ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$: 560.64; 实测值 $(M+1)^+$: 561.3.

实施例 160



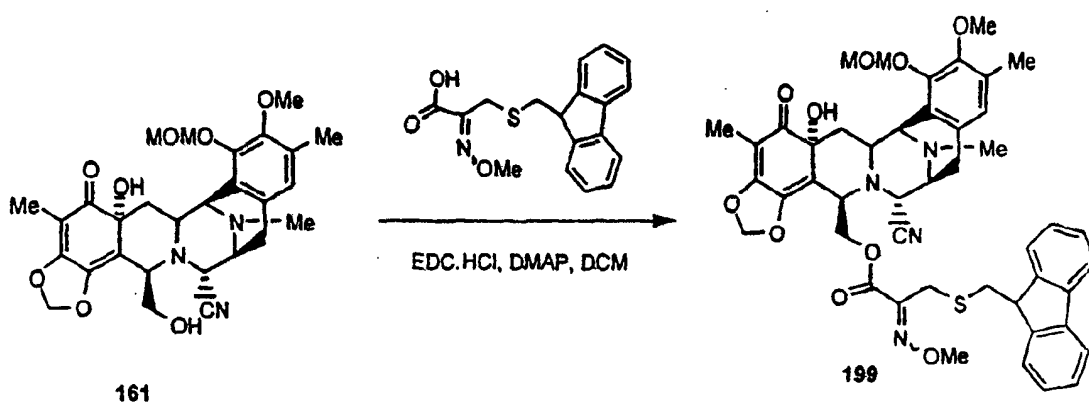
于 23℃向在 CH_2Cl_2 (0.96 mL) 中的 **146** (50 mg, 0.096 mmol) 的溶液
 5 中加入吡啶(11.7 mL, 0.144 mmol)和肉桂酰氯(24.0 mg, 0.144 mmol),
 并将该反应混合物在此温度下搅拌 18 小时。然后, 该溶液用 CH_2Cl_2 (10
 mL) 稀释并用 0.1N HCl (5 mL) 和 10% 碳酸氢钠溶液(5 ml) 顺序洗涤。
 经硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压除去溶剂, 残留物经快速柱层析
 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 1:2) 纯化得到 **198** (54 mg, 86%), 为白色固体。
 10 $R_f=0.45$ 己烷: EtOAc 1:1

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.37 (m, 6H), 6.38 (s, 1H), 6.19-6.03 (m, 1H), 6.08 (d, J
 = 15.9 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.38 (dd, J_1 =
 1.5 Hz, J_2 = 17.1 Hz, 1H), 5.26 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 10.5 Hz, 1H), 4.47 (dd, J_1 = 3.6 Hz, J_2
 = 10.8 Hz, 1H), 4.23-4.11 (m, 5H), 3.89 (dd, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 11.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H),
 3.34 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.97 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 17.7 Hz, 1H), 2.28
 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (dd, J_1 = 12 Hz, J_2 = 15.6 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 148.8, 146.7, 144.7, 144.5, 142.7, 139.5, 134.4, 134.1,
 131.1, 130.6, 129.1, 128.7, 128.2, 121.9, 121.2, 118.5, 117.8, 116.8, 112.9, 112.7, 101.5,
 74.7, 65.2, 60.7, 60.6, 57.4, 56.8, 56.6, 55.7, 41.9, 31.8, 26.7, 25.5, 22.9, 15.9, 14.4, 9.7.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_7$: 649.7; 实测值 $(\text{M}+1)^+$: 650.3.

实施例 161



于 23℃ 向在无水 CH_2Cl_2 (7.3 mL) 中的 **161** (78.5 mg, 0.146 mmol) 和半胱氨酸衍生物 (81.1 mg, 0.247 mmol) 的溶液中加入 DMAP (50 mg, 0.41 mmol) 和 EDC.HCl (78.1 mg, 0.41 mmol), 并在氩气下将该反应混合物在 23℃ 搅拌 1.5 小时。将所得混合物用 CH_2Cl_2 (20 mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液 (25 mL) 提取。将水相再用 CH_2Cl_2 (20 mL) 提取, 用硫酸钠干燥合并的有机提取物, 过滤并减压除去溶剂, 所得反应粗品经快速柱层析纯化 (柱内径 2 cm, 硅胶高度 10 cm), 用乙酸乙酯/己烷混合物作为洗脱剂, 梯度为 1:4 至 3:1, 得到浅黄色固体化合物 **199** (113 mg, 88%)。

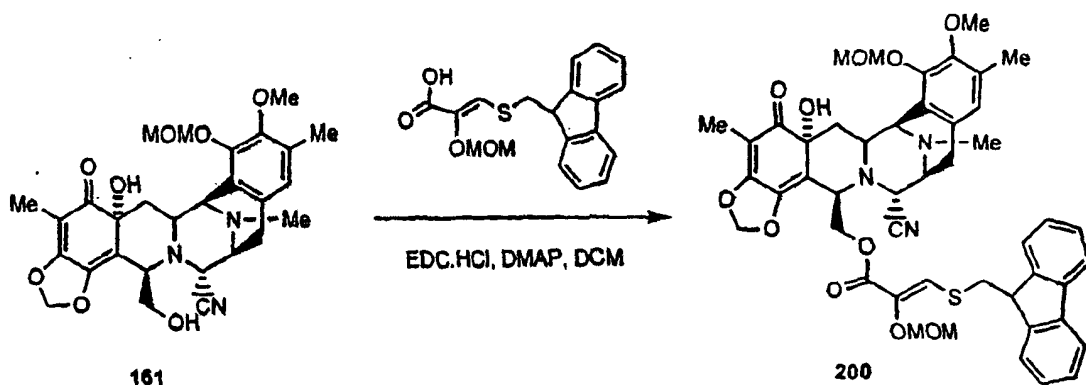
Rf=0.36 己烷:EtOAc 1:1

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.90 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.50 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (m, 2H).

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 848.3; 实测值: 849.3 ($\text{M}+1$)⁺, 871.3 ($\text{M}+23$)⁺. HPLC 条件: 柱: Symmetry C18, 流动相: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯

度为 25 分钟内由 50 至 100%。φ=1 mL/分钟，t=40℃。保留时间：16.04 分钟。HPLC 纯度以面积记：89.29%。

实施例 162



5

于 23℃向在无水 CH_2Cl_2 (6.8 mL) 中的 **161** (80 mg, 0.148 mmol) 和半胱氨酸衍生物 (76 mg, 0.223 mmol) 的溶液中加入 DMAP (45 mg, 0.37 mmol) 和 EDC.HCl (71 mg, 0.37 mmol)。在氩气下将该反应混合物在 23℃ 搅拌 2.5 小时。然后，将所得混合物用 CH_2Cl_2 (20 mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液 (25 mL) 提取。将水相再用 CH_2Cl_2 (20 mL) 提取，用硫酸钠干燥合并的有机提取物，过滤并减压除去溶剂，所得反应物粗品经快速柱层析纯化 (柱内径 2 cm，硅胶高度 10 cm)，用乙酸乙酯/己烷混合物作为洗脱剂，梯度为 1:4 至 3:1，得到浅黄色固体化合物 **200** (83 mg, 65%)。

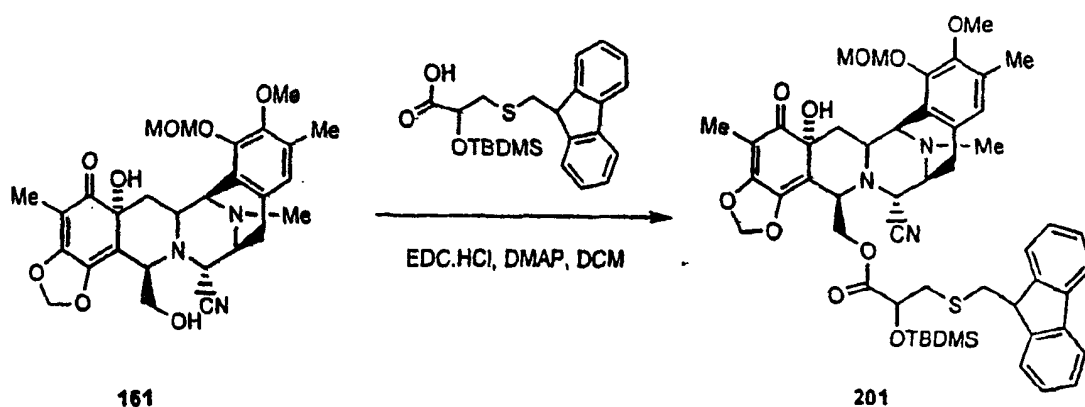
15 $R_f=0.5$ 己烷:EtOAc 1:1

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.32- 7.23 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 3.9$ Hz, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.15- 4.03 (m, 4H), 3.96 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.24 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.98 (dd, $J = 8.06$, $J = 15.1$ Hz, 2H), 1.75 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 196.98, 161.13, 158.21, 149.01, 148.78, 145.05, 144.91, 141.01, 140.69, 140.07, 137.53, 132.76, 131.15, 129.41, 127.70, 127.67, 127.21, 126.83, 125.28, 125.05, 124.94, 122.51, 119.84, 119.73, 116.61, 110.26, 104, 57, 101.40, 99.23, 96.70, 70.25, 63.15, 60.40, 58.89, 57.52, 56.98, 56.72, 56.15, 55.06, 47.22, 41.37, 38.26, 35.22, 29.57, 25.34, 15.62, 7.26.

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{47}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 863.97; 实测值: 865.0 ($\text{M}+1$) $^+$, 887.1 ($\text{M}+23$) $^+$. HPLC: 条件: 柱: Simmetry C18, 流动相: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度为 25 分钟内由 50 至 100%。 $\phi = 1$ mL/分钟, $t = 40^\circ\text{C}$ 。 保留时间: 15.36 分钟。 HPLC 纯度以面积记: 91.56%。

实施例 163



10

于 23°C 向在无水 CH_2Cl_2 (35 mL) 中的 **161** (418 mg, 0.77 mmol) 和半胱氨酸衍生物 (321 mg, 0.77 mmol) 的溶液中加入 DMAP (235 mg, 1.92 mmol) 和 EDC.HCl (369 mg, 1.92 mmol), 并在氩气下将该反应物搅拌 2 小时。将所得混合物用 CH_2Cl_2 (20 mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠水溶

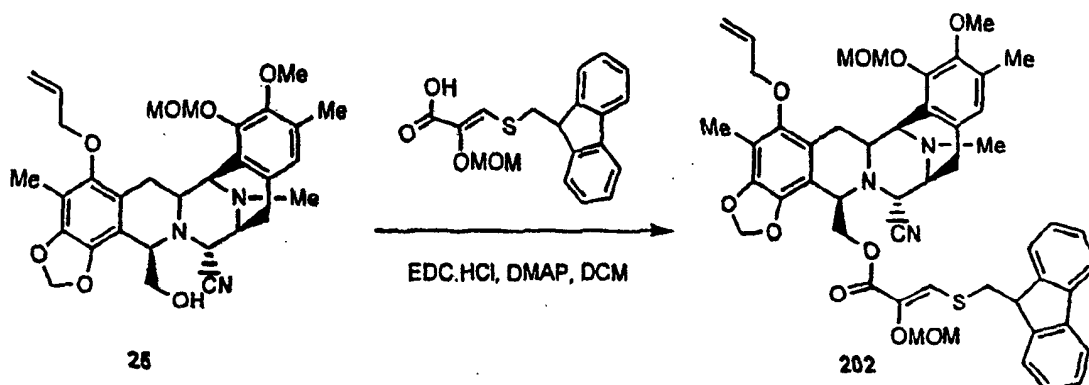
液(25 mL)提取。将水相再用 CH_2Cl_2 (20 mL)提取, 用硫酸钠干燥合并的有机提取物, 过滤并减压除去溶剂, 所得反应物粗品经快速柱层析纯化(柱内径 3 cm, 硅胶高度 11 cm), 用乙酸乙酯/己烷混合物作为洗脱剂, 梯度为 1:3 至 3:1, 得到浅黄色固体化合物 **201** (372 mg, 52%)。

Rf=0.41 Hex:EtOAc 1:1。

^1H -RMN(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.76-7.64 (m, 4H), 7.41-7.30 (m, 4H), 6.54 (s, 1H 主要异构体), 6.51 (s, 1H, 次要异构体), 5.69 (s, 1H, 次要异构体), 5.67 (s, 1H, 主要异构体), 5.60 (s, 1H 次要异构体), 5.57 (s, 1H 主要异构体), 5.08 (s, 2H), 4.26 (t, $J=5.1$ Hz, 1H 次要异构体), 4.23 (t, $J=4.9$ Hz, 1H 主要异构体), 4.07-4.03 (m, 3H), 3.98-3.88 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (dt, $J_1=5.6$ Hz, $J_2=10.0$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H, 主要异构体), 3.49 (s, 3H, 次要异构体), 3.40 (dt, $J_1=5.6$ Hz, $J_2=9.5$ Hz, 1H), 3.18 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H, 主要异构体), 2.14 (s, 3H, 次要异构体), 2.03 (s, 3H), 1.91 (dt, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=14.4$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H, 次要异构体), 1.76 (s, 3H 主要异构体), 0.85 (s, 9H 次要异构体), 0.85 (s, 9H 主要异构体), 0.04 和 0.01 (s, 6H 两种异构体)。

ESI-MS m/z : 计算值 $\text{C}_{51}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SSi}$: 935.4; 实测值: 936.4 ($\text{M}+1$)⁺, 958.3 ($\text{M}+23$)⁺。

实施例 164



于 23℃ 向在无水 CH_2Cl_2 (0.2 mL) 中的 **25** (2 mg, 0.0035 mmol) 和过
 5 量半胱氨酸衍生物的溶液中加入过量的 DMAP 和 EDC.HCl。在氩气
 下将该反应混合物在 23℃ 搅拌 14 小时。然后, 将所得混合物用 CH_2Cl_2
 (10 mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 提取。将水相再用
 CH_2Cl_2 (10 mL) 提取, 及合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并减压除
 去溶剂, 所得反应物粗品经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 4:1)
 10 得到浅黄色固体 **202**。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) (较差分辨率) δ 7.78, 7.62 (m, 4H), 7.41-
 7.26 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.92 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 5.88 (d,
 $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 5.40-5.22 (m, 2H),
 5.11 (s, 3H), 5.02 (d, $J = 13.8\text{ Hz}$, 1H), 4.29-4.02 (m, 6H), 3.97 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 12.5$
 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 12.3\text{ Hz}$, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.49-3.20 (m,
 4H), 2.54-2.28 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

15 发酵方法

实施例 A

将含有 1% 葡萄糖、0.25% 牛肉膏、0.5% 细菌培养蛋白胨 (bacto-
 peptone)、0.25% NaCl、0.8% CaCO_3 的接种培养基 (Seed medium) YMP3
 与 0.1% 的微生物, 荧光假单胞菌 (*Pseudomonas fluorescens*) 的 A2-2 菌

株的冷冻营养原液接种，并于 27℃ 在旋转摇瓶(250 rpm)中培养。培养 30 小时后，将接种的培养物加至装有包括 2%葡萄糖；4%甘露醇、2%干酿造酵母(brewer's yeast) (Vitalevor® Biolux, Belgium)；1% (NH₄)₂SO₄；0.04% K₂HPO₄；0.8% KCl；0.001% FeCl₃；0.1% L-Tyr；

5 0.8% CaCO₃；0.05% PPG-2000；0.2%消泡剂硅氧烷(anti-foam silicone) (ASSAF-100, RHODIA UK)的生产培养基的带搅拌器的发酵容器中。于 122℃ 灭菌 30 分钟。培养体积是 2%(v/v)。温度为 27℃(0 至 16 h)和从 16 h 至最后步骤(41 小时)为 24℃。溶解氧压高达 25%。从 28 小时至最后步骤其 pH 用稀硫酸控制在 6.0。过压为 0.5 巴。从 16 小

10 时至最后步骤(进行两天时间)加入 1%甘露醇或山梨醇并在三天的发酵过程中达 2%。

41 或 64 小时后，必须提取发酵的液体培养物回收番红菌素 B 或者用 KCN 处理所述净化的液体培养液回收氰基-番红菌素 B (safracin B-cyano)。

15

实施例 B

从粗提物中获得氰基-番红菌素 B

于 pH 6 净化或过滤所得发酵液体培养液以除去固体。将净化的液体培养液用稀氢氧化钠调节至 pH 9.5 并用 2:1 (v/v)乙酸乙酯、二

20 氯甲烷或乙酸丁酯提取两次。所得提取物在 20 分钟时间加至搅拌容器中，保持该混合物的温度在 8-10℃。经液-液离心分离两相。将有机层用无水硫酸钠干燥，或冷冻干燥然后过滤除去冰。将此有机层(乙酸乙酯层)蒸发直至获得油状粗提物。

25

实施例 C

由所得净化的液体培养液获得氰基番红菌素 B

于 pH 6 净化或过滤所得发酵液体培养液以除去固体。将净化的液体培养液用浓乙酸调节至 pH 3.9。将每升 0.5 克的 KCN 加至净化

的液体培养液并在搅拌下于 20℃培养 1 小时。然后将温度降至 15℃，用稀氢氧化钠调节 pH 至 9.5 并用 2:1.5 (v/v) 乙酸乙酯提取。将提取物在 20 分钟时间加至搅拌容器中，保持该混合物的温度在 8-10℃。经液-液离心分离两相。有机层用无水硫酸钠干燥。将该有机层(乙酸乙酯层)蒸发直至获得油状粗提物。该提取物经快速柱层析(SiO₂, 20:1 至 10:至 5:1, 乙酸乙酯:甲醇梯度液)纯化定量得到化合物 2, 为浅黄色固体。

Rf: 0.55 (乙酸乙酯:甲醇 5:1); $t_R=19.9$ min [HPLC, Delta Pack C4, 5 μ m, 300 A, 150x3 mm, $\lambda=215$ nm, flow= 0.7 ml/min, temp= 50°C, grad.: CH₃CN-aq. NaOAc (10mM) 85% - 70% (20)];

¹H NMR (300 Mhz, CDCl₃): δ 6.54 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (bs, 1H), 3.65 (ddd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, $J_3 = 9.9$ Hz, 1H), 3.35 (br. D, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.15-2.96 (m, 4H), 2.92 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) 1.83 (s, 3H), 1.64 (ddd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, $J_3 = 14.1$ Hz, 1H), 0.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H);

¹³C NMR (75 Mhz, CDCl₃): δ 186.0 (q), 175.9 (q), 156.2 (q), 146.8 (q), 142.8 (q), 140.7 (q), 136.6 (q), 130.5 (q), 128.8 (q), 127.0 (q), 120.5 (s), 117.4 (q), 116.5 (q), 60.8 (t), 60.4 (s), 58.7 (t), 56.2 (s), 55.7 (s), 54.8 (s), 54.8 (s), 54.4 (s), 50.0 (s), 41.6 (t), 39.8 (d), 25.2 (d), 24.4 (d), 21.2 (t), 15.5 (t), 8.4 (t).

ESI-MS m/z: 计算值 C₂₉H₃₅N₅O₆: 549.6; 实测值(M+Na)⁺: 572.3.

实施例 D

将包括葡萄糖(2%)、甘露醇(4%)、干酿造酵母(2%)、硫酸铵(1%); 磷酸氢钾(potassium secondary phosphate) (0.04%)、氯化钾(0.8%); 氯化铁(III)-六水合物(0.001%)、L-酪氨酸(0.1%)、碳酸钙(0.8%)、聚-(丙二醇)2000 (0.05%)和消泡剂 ASSAF 1000 (0.2%)的培养基(50 l)加至 75 升总体积容量的罐式-发酵容器中，灭菌后用 A2-2 菌株(FERM BP-14)接种的培养物(2%)培养，在搅拌下于 27℃至 24℃进行通气培养 64 小时(每分钟通气 75 L 并以 350 至 500 rpm 搅拌)。其 pH 通过从 27 小时至最终步骤自动加稀硫酸控制。从 16 小时至最终步骤加入 2%

的甘露醇。这样得到培养基(45 l)，经离心分离除去细胞后，用稀氢氧化钠调节至 pH 至 9.5，用 25 l 乙酸乙酯提取两次。将混合物于 8 °C 用 20 分钟加至搅拌容器中。经液-液离心分离两相。将所得有机层在 -20 °C 冷冻并过滤除去冰，蒸掉冰并蒸发直至得到 40 g 深色油状-粗提物。引入氰化物基团后纯化，得到 3.0 克氰基番红菌素 B。

实施例 E

将包括葡萄糖(2%)、甘露醇(4%)、干酿造酵母(2%)、硫酸铵(1%); 磷酸氢钾(0.02%)、氯化钾(0.2%); 氯化铁(III)-六水合物(0.001%)、L-酪氨酸(0.1%)、碳酸钙(0.8%)、聚(丙二醇)2000 (0.05%)和抗泡沫 (antifoam)ASSAF 1000 (0.2%)的培养基(50 l)加至 75 升总体积容量的罐式-发酵容器中，灭菌后用 A2-2 菌株(FERM BP-14)的接种培养物(2%)培养，并在搅拌下于 27 °C 至 24 °C 进行通气培养 41 小时(每分钟通气 75 L 并以 350 至 500 rpm 搅拌)。其 pH 通过从 28 小时至最终步骤自动加入稀硫酸控制。从 16 小时至最终步骤加入 1%的甘露醇。这样得到培养基(45 l)，经离心除去细胞后，用 200 ml 浓乙酸调节至 pH 3.9。加入 25 克 97%的氰化钾，于 20 °C 搅拌 1 小时后，用 1500 ml 的 10%氢氧化钠溶液调节 pH 至 9.5。然后用 35 升乙酸乙酯提取。将混合物于 8 °C 用 20 分钟加至搅拌容器中。经液-液离心分离两相。将有机层用无水硫酸钠干燥并蒸发直至获得 60 g 深色油状粗提物。层析后，得到 4.9 克氰基番红菌素 B。

参考文献

欧洲专利 309,477.

美国专利 5,721,362.

Sakai, R., Jares-Erijman, E.A., Manzanares, I., Elipe, M.V.S., and Rinehart, K.L. *J. Am. Chem. Soc.* (1996) 118, 9017-9023

Martinez, E.J., Owa, T., Schreiber, S.L. and Corey, E.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999, 96, 3496-3501.

Japanese Kokai JP-A2 59/225189.

Japanese Kokai JP-A2 60/084288.

5 Arai, T.; Kubo, A. 生物硷, 化学与药理学(In *The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*); Brossi, A. Ed.;

Academic: New York, 1983, Vol 21; pp 56-110.

Remers, W. A.: 抗肿瘤抗生素化学(In *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*); Vol. 2; Wiley; New York, 1988, pp 93-118.

10 Gulavita N. K.; Scheuer, P.J.; Desilva, E. D. Abst. Indo-United States Symp. 得自海洋生物的生物活性物质(on Bioactive Compounds from Marine Organisms), Goa, India, Feb. 23-27, 1989, p 28.

Arai, T; Takahashi, K; Kubo, A. *J. Antibiot.* 1977, 30, 1015-1018.

Arai, T.; Takahashi, K.; Nakahara, S.; Kubo, A. *Experientia* 1980, 36, 1025-1028.

Mikami, Y.; Takahashi, K; Yazawa, K.; Hour-Young, C.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A. *J.*

- Antibiot.* 1988, 41, 734-740.
- Arai, T.; Takahashi, K.; Ishiguro, K.; Yazawa, K. *J. Antibiot.* 1980, 33, 951-960.
- Yazawa, K.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A. *J. Antibiot.* 1986, 39, 1639-1650.
- Arai, T.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Maeda, A.; Mikami, Y. *Antimicrob. Agent Chemother.* 1985, 28, 5-11.
- Takahashi, K.; Yazawa, K.; Kishi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Kubo, A. *J. Antibiot.* 1982, 35, 196-201.
- Yazawa, K.; Asaoka, T.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T. *J. Antibiot.* 1982, 35, 915-917.
- Frincke, J. M.; Faulkner, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 265-269.
- He, H. -Y.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5822-5824.
- Kubo, A.; Saito, N.; Kitahara, Y.; Takahashi, K.; Tazawa, K.; Arai, T. *Chem Pharm. Bull.* 1987, 35, 440-442.
- Trowitzsch-Kienast, W.; Irschik, H.; Reichenback, H.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 475-481.
- Ikeda, Y.; Idemoto, H.; Hirayama, F.; Yamamoto, K.; Iwao, K.; Asano, T.; Munakata, T. *J. Antibiot.* 1983, 36, 1279-1283.
- Asaoka, T.; Yazawa, K.; Mikami, Y. Arai, T.; Takahashi, K. *J. Antibiot.* 1982, 35, 1708-1710.
- Lown, J. W.; Hanstock, C. C.; Joshua, A. V.; Arai, T.; Takahashi, K. *J. Antibiot.* 1983, 36, 1184-1194.
- Munakata et al. United States Patent 4, 400, 752, 1984.
- Y. Ikeda et al. *The Journal of Antibiotics.* VOL XXXVI, N°10, 1284, 1983.
- R. Cooper, S. Unger. *The Journal of Antibiotics.* VOL XXXVIII, N°1, 1985.
- Corey et al. United States Patent 5, 721, 362. 1998.
- Corey et al. *J. Am. Chem. Soc.* vol 118 pp 9202-92034, 1996.
- Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 96, pp 3496-3501, 1999.