



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103450083 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 18

(21) 申请号 201310418491. 7

(22) 申请日 2013. 09. 13

(71) 申请人 杭州华东医药集团生物工程研究所
有限公司

地址 310012 浙江省杭州市西湖区文二路
391 号西湖国际科技大厦 C903

申请人 上海任洲生化科技有限公司

(72) 发明人 林国强 吴晖 冯陈国 张薇
朱建荣 周屹峰

(51) Int. Cl.

C07D 225/06 (2006. 01)

A61K 31/395 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

权利要求书5页 说明书46页

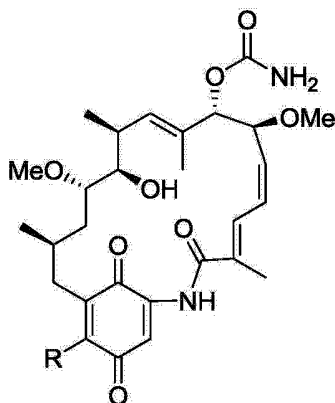
(54) 发明名称

格尔德霉素衍生物及其制备方法和用途

(57) 摘要

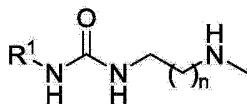
本发明涉及一类新的格尔德霉素类衍生物、制备该类化合物的方法, 以及该类化合物用于制备细胞杀伤活性的细胞杀伤剂、细胞增殖抑制剂及抗肿瘤药物的用途。

1. 格尔德霉素衍生物，如式(I)所示化合物或其药用盐：

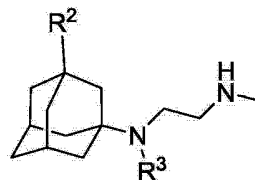


式 (I)

其中所述的 R 为式(a)或式(b)



式 (a)



式 (b)

其中，

R1 为 C1-C8- 饱和或不饱和烃基、卤素取代的 C1-C8- 饱和或不饱和烃基、C3-C6 环烷基取代的 C1-C8- 饱和或不饱和烃基、苯基或被取代的苯基、苄基或被取代的苄基、苯乙基或被取代的苯乙基；

$n=1 \sim 3$ ；

R2 为 H 或羟基；

R3 为 H、C1-C8 饱和或不饱和烃基、苄基或被取代的苄基，萘甲基或被取代的萘甲基。

2. 根据权利要求 1 所述的格尔德霉素衍生物，其中所述的 R1 中的

C1-C8 饱和烃基为直链烷基，优选乙基、辛基，或

C1-C8 不饱和烃基为烯丙基；或

卤素取代的 C1-C8- 饱和或不饱和烃基为卤素取代的 C1-C8 饱和烃基，优选氯乙基；或

C3-C6 环烷基取代的 C1-C8- 饱和或不饱和烃基为 C3-C6 环烷基甲基，优选环丙基甲基或环己基甲基；或

被取代的苯基为三氟甲氧基苯基；

被取代的苄基为氟取代的苄基；

$n=1 \sim 2$ ；

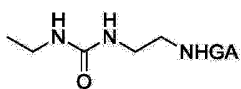
其中所述 R3 中的

C1-C8 饱和烃基为直链烷基，优选甲基；或

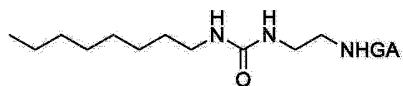
C1-C8 不饱和烃基为烯丙基、炔丙基、3- 甲基 - 丁 - 2- 烯基；或

被取代的苄基为氯、溴、甲基、三氟甲基取代的苄基。

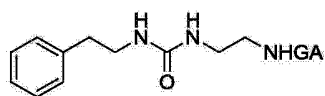
3. 根据权利要求 1 所述的格尔德霉素衍生物，选自以下化合物或其盐。



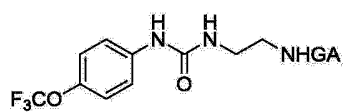
RZ866



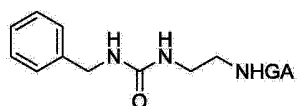
RZ867



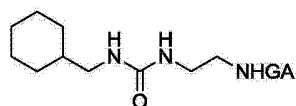
RZ868



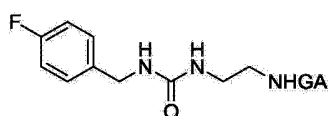
RZ869



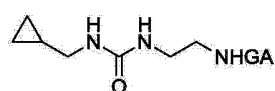
RZ870



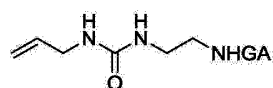
RZ871



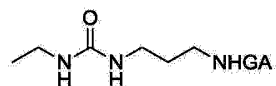
RZ872



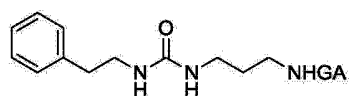
RZ873



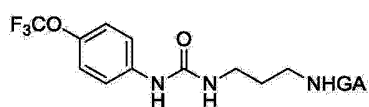
RZ874



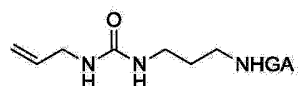
RZ875



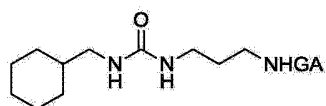
RZ876



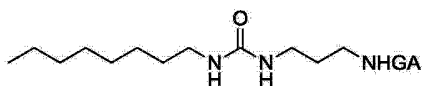
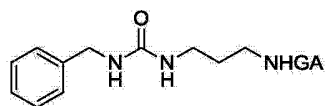
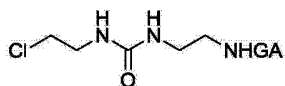
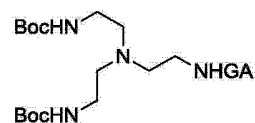
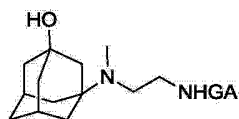
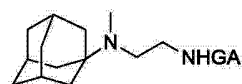
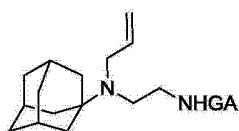
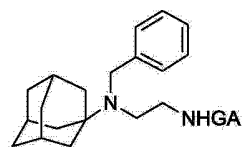
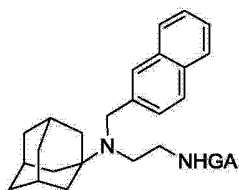
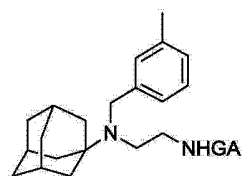
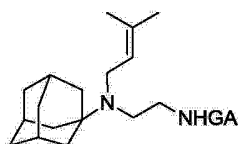
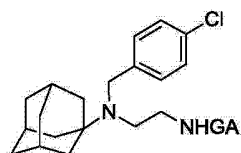
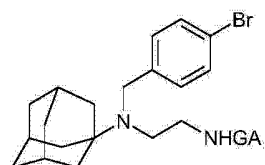
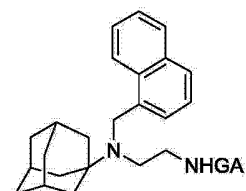
RZ877

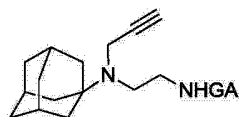
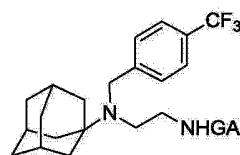
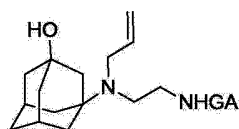
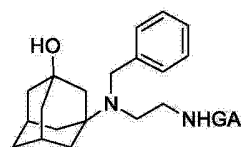
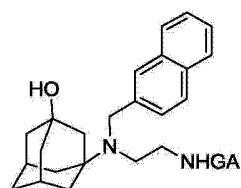
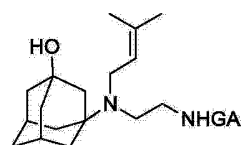
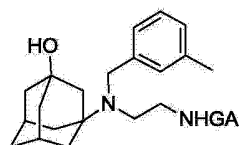
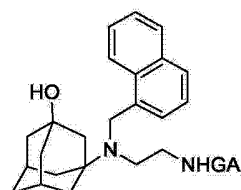
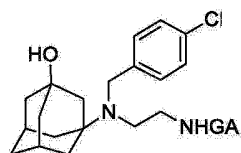
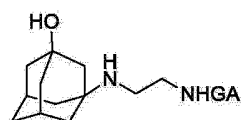
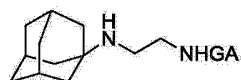


RZ878



RZ879

**RZ880****RZ881****RZ882****RZ883****RZ864****RZ865****RZ884****RZ885****RZ886****RZ887****RZ888****RZ889****RZ 890****RZ891**

**RZ892****RZ893****RZ896****RZ897****RZ898****RZ899****RZ900****RZ902****RZ903****RZ904****RZ905**

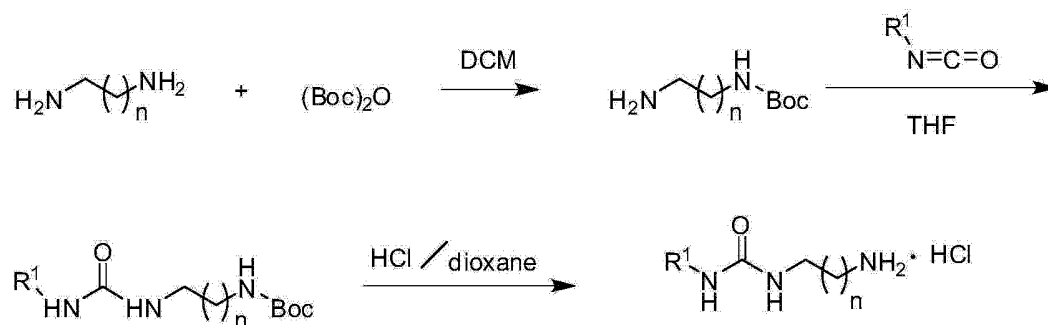
4. 根据权利要求3所述的格尔德霉素衍生物,其中所述化合物选自化合物 RZ864、RZ865、RZ867、RZ869、RZ871、RZ877、RZ879。

5. 一种制备如权利要求1所述的式(I)所示化合物的方法:

将式(a)的盐酸盐与格尔德霉素在二氯甲烷与甲醇的混合溶液中室温搅拌反应3-5天,或者

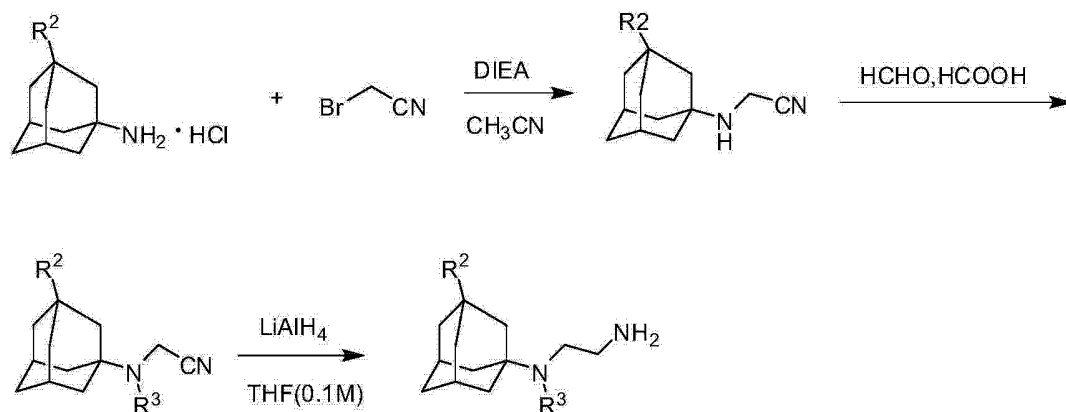
将式(b)与格尔德霉素在二氯甲烷溶液中室温搅拌反应2-5天,停止反应常规方法浓缩、硅胶柱层析提纯。

6. 一种制备如权利要求 1 所述的 R 为式(a) 的盐酸盐的方法：



其中所述的 R1 与权利要求 1 相同。

7. 一种制备如权利要求 1 所述的 R 为式(b) 的化合物的方法：



其中所述的 R2、R3 与权利要求 1 相同。

8. 药物组合物, 含有如权利要求 1 所述的化合物或者其盐中的任一种作为有效成分。

9. 如权利要求 8 所述的药物组合物, 其中还含有药学上可接受的赋形剂。

10. 权利要求 1 所述的任一种格尔德霉素衍生物或者其盐在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。

格尔德霉素衍生物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一类新的格尔德霉素类衍生物、制备该类化合物的方法,以及该类化合物用于制备抗肿瘤药物中的用途。

背景技术

[0002] 格尔德霉素最早于1970年从链霉菌产物中发现[C.DeBoer, et al.; Geldanamycin, a new antibiotic: J. Antibiot., 1970, 23(9), 442-447], 其后, 从微生物产物中或通过人工合成陆续发现了许多同类化合物并发现该类化合物具有多种生物活性。如文献[M. Muroi, et al.; The structures of mabeicin I and II: Tetrahedron, 1981, 37, pp. 1123-1131]、文献[R. C. Schnur, et al.; Inhibition of the oncogene product p185erbB-2 in vitro and in vivo by geldanamycin and dihydrogeldanamycin derivatives: J. Med. Chem., 1995, 38, 3806-3812]、文献[M. Bendin, et al.; Geldanamycin, an inhibitor of the chaperone activity of Hsp90, induces MAPK-independent cell cycle arrest: Int. J. Cancer, 2004, 109, 643-652]、文献[Z. -Q. Tian et al.; Synthesis and biological activities of novel 17-aminogeldanamycin derivatives: Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 5317-5329]以及文献[J. -Y. L. Brazidec, et al.; Synthesis and biological evaluation of a new class of geldanamycin derivatives as potent inhibitors of Hsp90: J. Med. Chem., 2004, 47, 3865-3873]等都曾记载了天然或人工合成的格尔德霉素类化合物及其生物活性。该类化合物的生物活性多与热休克蛋白90有关。热休克蛋白90是细胞内最活跃的一种分子伴侣,许多信号传导途径均依赖于热休克蛋白90,并且,它在肿瘤细胞中的表达比正常细胞高出2~10倍,在肿瘤细胞生长和存活中可能起重要的调节作用。格尔德霉素类化合物能与热休克蛋白90特异性结合并抑制其功能,导致多种癌基因产物和细胞周期调控蛋白的降解,从而显示抗癌等多种生物活性,因此,该类化合物受到了癌症研究者的极大关注和深入研究。其中,对于17-烯丙胺-17-脱甲氧格尔德霉素(简称17-AAG)、17-N, N-二甲胺基乙胺基-17-去甲氧基格尔德霉素(简称17-DMAG)的药用研究最为深入,特别是抗肿瘤方面的在多年前已进入临床试验阶段。

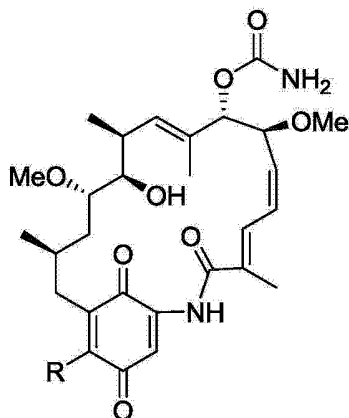
[0003] 本发明的格尔德霉素衍生物属于安莎霉素类抗生素,从结构上看,在迄今已有记载的所有格尔德霉素类化合物中,尚未看到具有与本发明化合物相同的结构的同类化合物。

发明内容

[0004] 本发明旨在提供一种具有细胞杀伤活性、细胞增殖抑制活性及抗肿瘤活性的格尔德霉素衍生物。

[0005] 本发明提供了一组新的格尔德霉素衍生物,具体地说为如式(I)所示化合物或其药用盐:

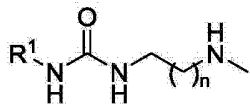
[0006]



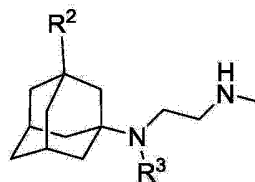
式 (I)

[0007] 其中所述的 R 为式 (a) 或式 (b)

[0008]



式 (a)



式 (b)

[0009] 其中,

[0010] R1 为 C1-C8- 饱和或不饱和烃基、卤素取代的 C1-C8- 饱和或不饱和烃基、C3-C6 环烷基取代的 C1-C8- 饱和或不饱和烃基、苯基或被取代的苯基、苄基或被取代的苄基、苯乙基或被取代的苯乙基;

[0011] $n=1 \sim 3$;

[0012] R2 为 H 或羟基;

[0013] R3 为 H、C1-C8 饱和或不饱和烃基、苄基或被取代的苄基, 萘甲基或被取代的萘甲基。

[0014] 优选的, 其中 R1 中的

[0015] C1-C8 饱和烃基为直链烷基, 更优选乙基、辛基, 或

[0016] C1-C8 不饱和烃基为烯丙基; 或

[0017] 卤素取代的 C1-C8- 饱和或不饱和烃基为卤素取代的 C1-C8 饱和烃基, 更优选氯乙基; 或

[0018] C3-C6 环烷基取代的 C1-C8- 饱和或不饱和烃基为 C3-C6 环烷基甲基, 更优选环丙基甲基或环己基甲基; 或

[0019] 被取代的苯基为三氟甲氧基苯基;

[0020] 被取代的苄基为氟取代的苄基;

[0021] $n=1 \sim 2$;

[0022] 其中所述 R3 中的

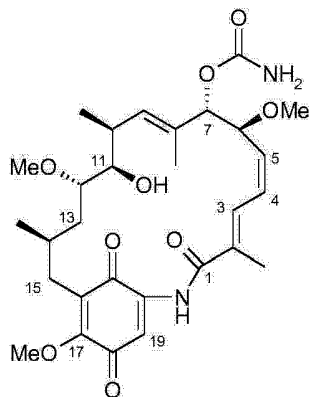
[0023] C1-C8 饱和烃基为直链烷基, 优选甲基; 或

[0024] C1-C8 不饱和烃基为烯丙基、炔丙基、3-甲基-丁-2-烯基；或

[0025] 被取代的苄基为氯、溴、甲基、三氟甲基取代的苄基。

[0026] 在本发明中，为了描述简便，将下述结构式(40)所述结构定义为 GA，也即格尔德霉素。而本申请的衍生物就是在其 17 位上的取代。

[0027]

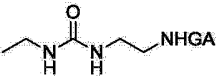
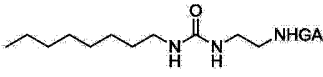
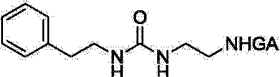
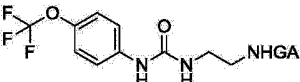
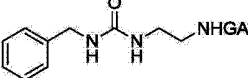
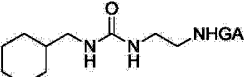
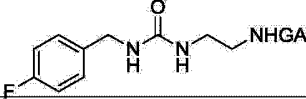
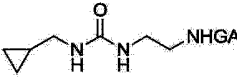
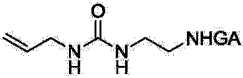
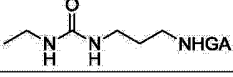


式(40)

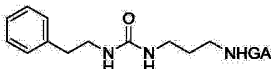
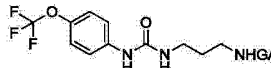
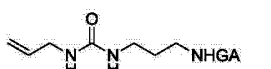
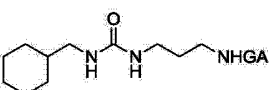
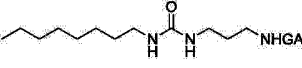
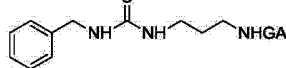
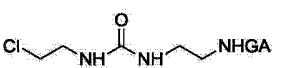
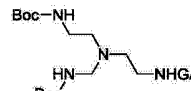
[0028] 本发明公开了新格尔德霉素衍生物，选自式(1) - (39) 化合物或其盐。

[0029] 表 1 :R 为式(a) 的化合物

[0030]

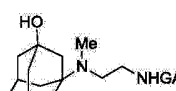
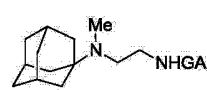
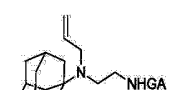
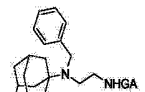
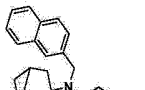
序号	编号	结构	分子量
1	RZ866		660
2	RZ867		744
3	RZ868		736
4	RZ869		792
5	RZ870		722
6	RZ871		728
7	RZ872		740
8	RZ873		686
9	RZ874		672
10	RZ875		674

[0031]

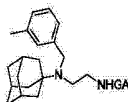
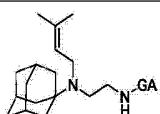
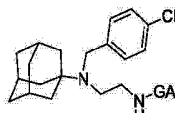
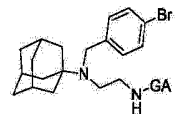
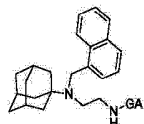
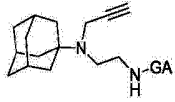
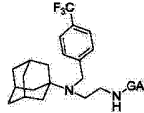
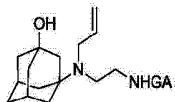
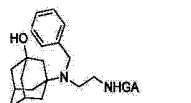
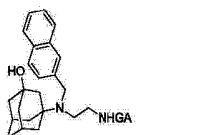
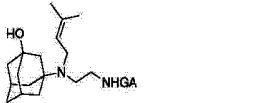
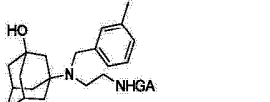
11	RZ876		750
12	RZ877		806
13	RZ878		686
14	RZ879		742
15	RZ880		758
16	RZ881		736
17	RZ882		694
18	RZ883		861

[0032] 表 2 :R 为式(b) 的化合物

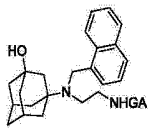
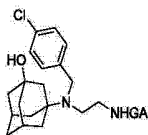
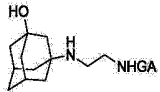
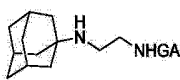
[0033]

序号	编号	结构	分子量
19	RZ864		753
20	RZ865		737
21	RZ884		763
22	RZ885		813
23	RZ886		863

[0034]

24	RZ887		827
25	RZ888		791
26	RZ889		847
27	RZ890		892
28	RZ891		863
29	RZ892		762
30	RZ893		881
31	RZ896		779
32	RZ897		829
33	RZ898		879
34	RZ899		807
35	RZ900		843

[0035]

36	RZ902		879
37	RZ903		863
38	RZ904		739
39	RZ905		723

[0036] 其中, 优选编号为 RZ864, RZ865, RZ867, RZ869, RZ871, RZ877, RZ879 的格尔德霉素衍生物。

[0037] 如表 1、表 2 所列的化合物均为在式 (40) 中的 17 位进行修饰而得到。

[0038] 本发明中所述的药用盐是指“药学上可接受的盐”, 可以是药用无机或有机盐。

[0039] 本发明式 I 的药用盐可以是与无机酸形成的药用盐, 例如硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐; 也可与有机酸形成药用盐, 例如乙酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、马来酸盐等。本发明式 (I) 中具有酸性基团的化合物可以与碱金属或碱土金属形成药用盐, 优选但不限于钠盐、钾盐、镁盐或钙盐。

[0040] 本发明还提供了制备式 (1) — (39) 所示格尔德霉素衍生物的方法。

[0041] 式 (a) 的盐酸盐与格尔德霉素在二氯甲烷与甲醇的混合溶液中室温搅拌反应 3-5 天, 停止反应后常规方法浓缩、硅胶柱层析提纯, 获得式 (I) 所示化合物。

[0042] 其中, 按体积比计, 所述二氯甲烷 / 甲醇体积比为 0.6 ~ 10/1, 优选 2 ~ 3/1。

[0043] 或者

[0044] 式 (b) 与格尔德霉素在二氯甲烷溶液中室温搅拌反应 2-5 天, 停止反应后后常规方法浓缩、硅胶柱层析提纯, 获得式 (I) 所示化合物。

[0045] 本发明所述式 (a)、式 (b) 也称胺类片段, 其中有一部分可通过商品化购买得到, 或者按以下参考文献获得

[0046] Organic&Biomolecular Chemistry2010, 8, 3405-3417

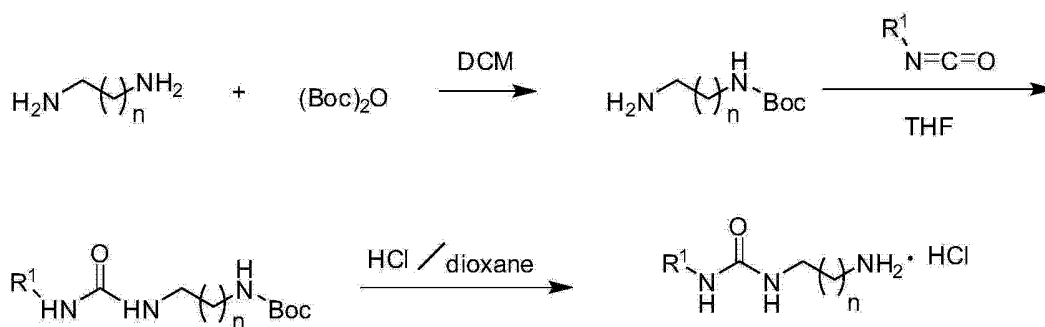
[0047] Journal of Medicinal Chemistry1992, 35, 1550-1557

[0048] Journal of Medicinal Chemistry1968, 11, 848-854

[0049] 对于无法购买得到的式 (a)、式 (b), 本发明还提供了的制备方法。当然此方法也可以用于可购买得到的胺类片段的制备。

[0050] 制备 R 为式 (a) 盐酸盐的方法:

[0051]

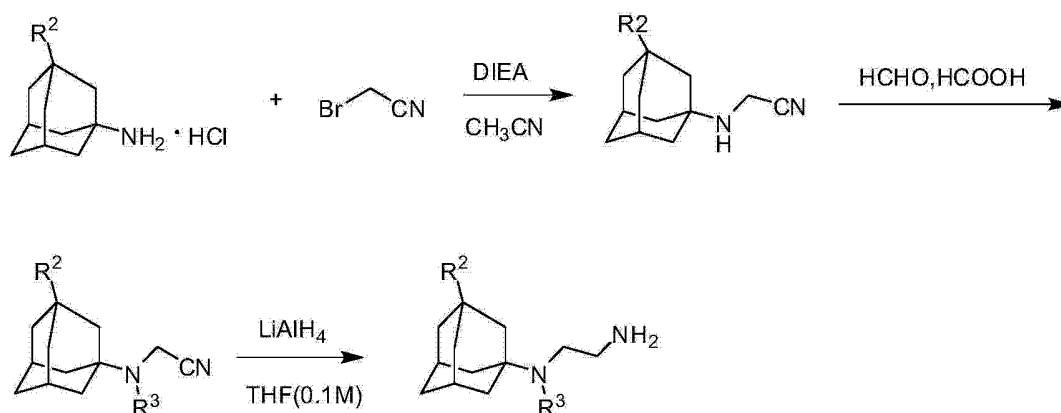


式 (a)

[0052] 其中所述的 R1 的定义与前化合物中的相同,为节约篇幅,不再重复。

[0053] 其中,制备 R 为式(b)的化合物的方法:

[0054]



式 (b)

[0055] 其中所述的 R2、R3 定义与前化合物中的相同,为节约篇幅,不再重复。

[0056] 在制备中所涉及的分离纯化包括利用本领域技术人员熟知的天然产物分离纯化的常规方法,如液液萃取、柱层析、薄层层析及重结晶等。

[0057] 本发明还提供了一种抑制细胞生长、抑制细胞增殖或治疗肿瘤的方法,其包括给予受试者治疗有效量的化学式(1) — (39) 所示的任一种格尔德霉素衍生物或者其盐。

[0058] 本发明还公开了一种药物组合物,含有本发明式 I 化合物或者其盐中的任一种作为有效成分。

[0059] 本发明公开的药物组合物,还含有药学上可接受的赋形剂。

[0060] 本发明的式 I 化合物可用于治疗肿瘤。

[0061] 本发明的式 I 化合物与各种药物上可接受的载体、赋形剂或辅料配伍制成抗肿瘤药物,用于肿瘤的治疗。

[0062] 本发明化合物可单独或以药物组合物的形式给药。给药途径可以是口服、非肠道或局部给药。药物组合物可根据给药途径配成各种适宜的剂型。

[0063] 本发明化合物的药物组合物可以以下面的任意方式施用:口服,喷雾吸入,直肠用药,鼻腔用药,颊部用药,局部用药,非肠道用药,如皮下,静脉,肌内,腹膜内,鞘内,心室内,胸骨内和颅内注射或输入,或借助一种外植储器用药。其中优选口服、腹膜内或静脉内给药方式。

[0064] 当口服用药时,本发明化合物可制成任意口服可接受的制剂形式,包括但不限于片剂、胶囊、水溶液或水悬浮液。其中,片剂使用的载体一般包括乳糖和玉米淀粉,另外也可加入润滑剂如硬脂酸镁。胶囊制剂使用的稀释剂一般包括乳糖和干燥玉米淀粉。水悬浮液制剂则通常是将活性成分与适宜的乳化剂和悬浮剂混合使用。任选地,以上口服制剂形式中还可加入一些甜味剂、芳香剂或着色剂。

[0065] 当皮肤局部施用,本发明化合物可制成适当的软膏、洗剂或霜剂制剂形式,其中将活性成分悬浮或溶解于一种或多种载体中。软膏制剂可使用的载体包括但不限于:矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯、乳化蜡和水;洗剂或霜剂可使用的载体包括但不限于:矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、吐温 60、十六烷酯蜡、十六碳烯芳醇、2-辛基十二烷醇、苧醇和水。

[0066] 本发明化合物还可以无菌注射制剂形式用药,包括无菌注射水或油悬浮液或无菌注射溶液。其中,可使用的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质,如单甘油酯或二甘油酯。

[0067] 另外需要指出,本发明化合物使用剂量和使用方法取决于诸多因素,包括患者的年龄、体重、性别、自然健康状况、营养状况、化合物的活性强度、服用时间、代谢速率、病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。优选的使用剂量介于 0.01 ~ 100mg/kg 体重/天。

[0068] 代码解释:

[0069] 其中,DCM 为二氯甲烷;

[0070] MeOH 为甲醇;

[0071] (BOC) 20 为二碳酸二叔丁基甲酯;

[0072] THF 为四氢呋喃;

[0073] PE 为石油醚;

[0074] EA 为乙醇;

[0075] DIEA 为 (N,N-二异丙基乙胺);

[0076] Dioxane 为 1,4-二氧六环;

[0077] Acetone 为丙酮

[0078] TLC 代表薄层色谱法;

[0079] R_f 值为薄层色谱法中原点到斑点中心的距离与原点 to 溶剂前沿的距离的比值。

具体实施方式

[0080] 下列实施例将进一步说明本发明,但并不对本发明构成限制。

[0081] 仪器设备:核磁共振由 Varian EM-360A, EM-390 或 Bruker AMX-400 型仪器测定。质谱由 Finnigan 4021, HP5989A, Finnigan FTMS-2000 型仪器测定。快速柱层析在硅胶(300-400 目)上进行。薄层层析(TLC)用 HSGF254 高效板,用 UV 灯 254 和 365nm 波长或 5% 磷钼酸乙醇溶液检测。反应的完成终点由 TLC 检测确定。

[0082] 为了与进入临床研究的 17 位修饰的格尔德霉素衍生物进行平行比较,申请人合成了表 3 所示的两个用做比较对象的比较例化合物 RZC02 和 RZC03:17-DMAG(17-N,N-二甲胺基乙胺基-17-去甲氧基格尔德霉素)和 17-AAG(17-丙烯胺基-17-去甲氧基格尔德霉素)。合成方法参考文献(Shen, Y., Xie, Q., Norberg, M., et al. Bioorg. Med.

Chem. 2005, 13, 4960.)。

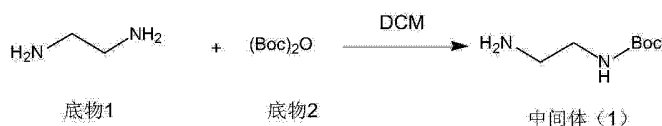
[0083] 表 3

	比较例化合物	命名	结构式	分子量
[0084]	RZC02	17-DMA G		617
	RZC03	17-AAG		568

[0085] 实施例 1 :RZ866 的制备

[0086] 1) 中间体(1)的制备

[0087]

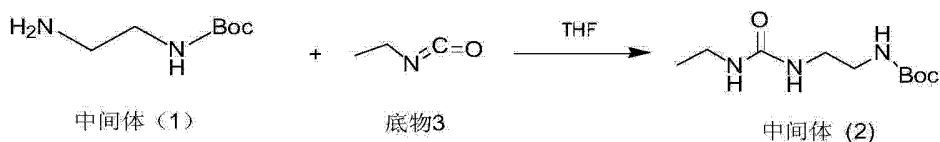


[0088] 底物 1 (10eq) 溶于二氯甲烷(2 倍体积稀释),冰浴。极缓慢滴加底物 2 的二氯甲烷溶液(0.2M)。析出大量白色固体。

[0089] 后处理:过滤旋去部分溶剂,水洗。粗略过柱 DCM/MeOH=10/1。得到浅黄色液体,冷冻(-5℃),过滤得到白色固体中间体(1),收率为 80%。

[0090] 2) 中间体(2)的制备

[0091]



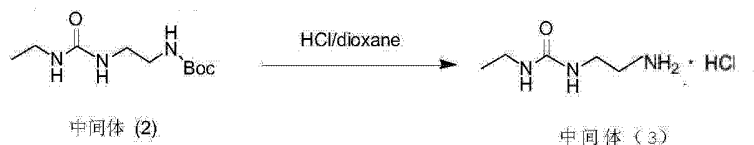
[0092] 底物 3 为现成购买所用。

[0093] 中间体(1) (1eq) 溶于 THF (0.3M),滴加底物 3 (1eq),过夜反应。

[0094] 后处理:过柱,得到白色固体中间体(2)。(TLC :PE/EA=1/1, Rf=0.4)

[0095] 3) 中间体(3)的制备

[0096]



[0097] 中间体(2) 5(1eq) 溶于二氯甲烷(0.15M),加入 HCl/dioxane(2eq 体积),搅拌 4 小时。

[0098] 后处理:旋去二氯甲烷,加入乙醚搅拌过滤,洗涤。得到白色固体中间体(3),收率约 60%。

[0099] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D₂O) δ : 3.49-3.36 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 4H), 1.14-1.03 (m, 3H)。

[0100] 4) RZ866 的制备

[0101] 取格尔德霉素(280mg),加中间体(3)740mg,三乙胺(4.1mL)加二氯甲烷/甲醇(20/5mL),室温搅拌反应4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/12,500/15),得到紫色固体(145mg,收率约44%)。

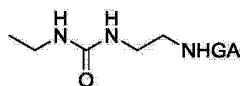
[0102] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.16 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00–6.90 (m, 2H), 6.58 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.93–5.81 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.92–4.75 (m, 2H), 4.57 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.38–4.29 (m, 1H), 4.30 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.79–3.69 (m, 1H), 3.68–3.54 (m, 2H), 3.54–3.39 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.25–3.15 (m, 2H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.62 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.44–2.34 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.80–1.59 (m, 3H), 1.14 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.02–0.92 (m, 6H)。

[0103] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO-d_6) δ : 184.4, 178.4, 168.6, 158.7, 156.1, 146.0, 141.1, 137.3, 133.5, 132.8, 131.6, 128.2, 125.9, 108.5, 107.5, 80.9, 79.8, 72.1, 56.4, 55.9, 47.0, 39.2, 34.2, 34.1, 32.42, 32.35, 32.1, 28.4, 22.4, 15.6, 13.4, 12.9, 12.2。

[0104] ESI (m/z): 681.8 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

[0105] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ866:

[0106]



RZ866

Chemical Formula: $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_9$

Exact Mass: 659.35

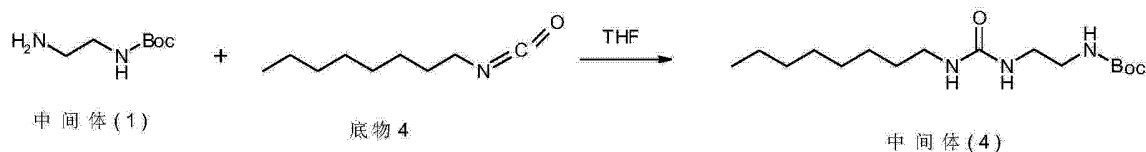
Molecular Weight: 659.77

[0107] 实施例2: RZ867的制备

[0108] 1) 中间体(1)的制备同实施例1的1)步骤;

[0109] 2) 中间体(4)的制备

[0110]



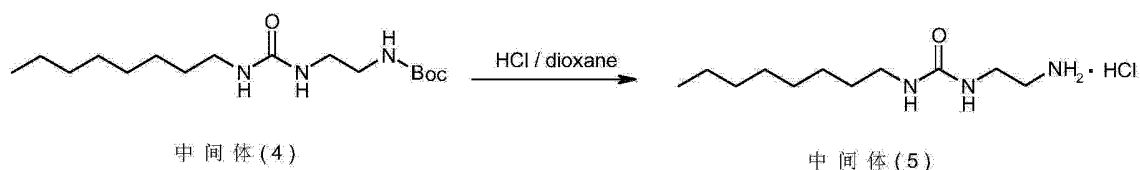
[0111] 底物4为现成购买所用。

[0112] 中间体(1) (1eq) 溶于 THF (0.3M), 滴加底物4 (1eq), 过夜反应。

[0113] 后处理: 过柱, 得到白色固体中间体(4)。(TLC: PE/EA=1/1, $R_f=0.4$)

[0114] 3) 中间体(5)的制备

[0115]



[0116] 中间体(4) (1eq) 溶于二氯甲烷(0.15M), 加入 HCl/dioxane (2eq 体积), 搅拌 4hr。

[0117] 后处理: 旋去二氯甲烷, 加入乙醚搅拌过滤, 洗涤。得到白色固体中间体(5), 收率

约 78%。

[0118] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D₂O) δ : 3.43 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.15-3.07 (m, 4H), 1.54-1.43 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 10H), 0.88 (t, J=6.4Hz, 3H).

[0119] 4) RZ867 的制备

[0120] 取格尔德霉素(280mg), 加中间体(5) 820mg, 三乙胺(4.0mL) 加二氯甲烷 / 甲醇(15/10mL), 室温搅拌反应 4day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯(洗脱剂: 二氯甲烷 / 甲醇 =500/10), 得到紫色固体 (320mg, 收率约 86%)。

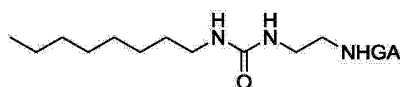
[0121] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOD) δ : 7.13 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.62 (t, J=11.2Hz, 1H), 5.87 (t, J=10.0Hz, 1H), 5.62 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.72-3.57 (m, 3H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.11 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.74-1.55 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.7-1.21 (m, 10H), 1.04-0.93 (m, 6H), 0.89 (t, J=6.8Hz, 3H).

[0122] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, MeOD) δ : 185.9, 180.8, 170.5, 161.4, 159.0, 147.5, 142.5, 137.8, 135.4, 134.5, 132.9, 129.5, 127.2, 110.5, 109.4, 83.0, 82.1, 74.2, 57.5, 56.9, 48.0, 40.7, 35.7, 34.4, 33.7, 33.0, 31.3, 31.2, 30.5, 30.4, 30.0, 23.7, 22.7, 14.4, 14.2, 13.5, 12.4.

[0123] ESI (m/z) : 765.9 (M+Na⁺) 。

[0124] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ867 :

[0125]



RZ867

Chemical Formula: C₃₉H₆₁N₅O₉

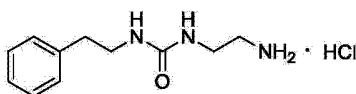
Exact Mass: 743.45

Molecular Weight: 743.93

[0126] 实施例 3 :RZ868 的制备

[0127] 1) 中间体(6) 的制备 :参照实施例 1 的方法制备获得

[0128]



中间体 (6)

[0129] 2) RZ868 的制备

[0130] 取格尔德霉素(200mg), 加中间体(6) 1.90g, 三乙胺(10.0mL) 加二氯甲烷 / 甲醇(10/15mL), 室温搅拌反应 4day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯(洗脱剂: 二氯甲烷 / 甲醇 =500/10), 得到紫色固体 (220mg, 收率约 84%)。

[0131] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃) δ : 9.14 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 4H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.93 (d, J=11.2Hz, 1H), 6.56 (d, J=11.2Hz, 1H), 5.94-5.77 (m, 2H), 5.42-5.31 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.13-4.91 (m, 3H), 4.34 (br s, 1H), 4.30 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.75-3.5

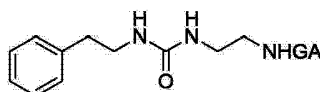
2 (m, 3H), 3.52-3.34 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.78 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.85-1.63 (m, 3H), 1.03-0.90 (m, 6H).

[0132] ^{13}C -NMR (100MHz, MeOD) δ : 184.5, 180.1, 168.4, 159.1, 156.5, 146.1, 141.1, 139.3, 136.0, 135.1, 133.9, 133.1, 128.9, 128.7, 127.1, 126.7, 126.5, 109.5, 108.9, 82.0, 81.6, 81.4, 72.6, 57.2, 56.8, 47.7, 41.8, 39.9, 36.5, 35.1, 34.3, 32.4, 28.6, 22.9, 12.9, 12.7, 12.4.

[0133] ESI (m/z): 758.4 (M+Na⁺).

[0134] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ8648:

[0135]



RZ868

Chemical Formula: C₃₉H₅₃N₅O₉

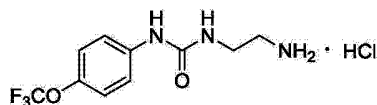
Exact Mass: 735.38

Molecular Weight: 735.87

[0136] 实施例 4: RZ869 的制备

[0137] 1) 中间体 (7) 的制备: 参照实施例 1 的方法制备获得

[0138]



中间体 (7)

[0139] 2) RZ869 的制备

[0140] 取格尔德霉素 (200mg), 加中间体 (7) 750mg, 三乙胺 (3.5mL) 加二氯甲烷 / 甲醇 (10/15mL), 室温搅拌反应 5day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯 (洗脱剂: 二氯甲烷 / 甲醇 = 500/10), 得到紫色固体 (100mg, 收率约 35%)。

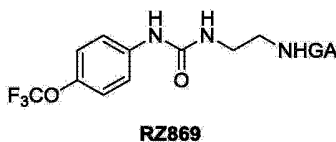
[0141] ^1H -NMR (400MHz, MeOD) δ : 7.50-7.42 (m, 2H), 7.18-7.07 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.61 (t, J=11.6Hz, 1H), 5.86 (t, J=9.6Hz, 1H), 5.61 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.519 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.71 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.02-0.92 (m, 6H).

[0142] ^{13}C -NMR (100MHz, MeOD) δ : 185.9, 180.7, 170.4, 159.0, 158.3, 147.5, 145.1, 142.3, 140.0, 137.8, 135.4, 134.5, 132.7, 129.4, 127.2, 122.60, 122.06 (1JC-F=254Hz), 121.1, 110.6, 109.4, 82.8, 82.1, 74.1, 57.5, 56.8, 47.8, 40.6, 35.5, 34.3, 33.6, 22.6, 14.1, 13.5, 12.5.

[0143] ESI (m/z): 814.2 (M+Na⁺).

[0144] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ869:

[0145]



Chemical Formula: $C_{38}H_{48}F_3N_5O_{10}$

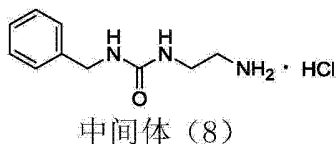
Exact Mass: 791.34

Molecular Weight: 791.81

[0146] 实施例 5 :RZ870 的制备

[0147] 1) 中间体(8)的制备 :参照实施例 1 的方法制备获得

[0148]



[0149] 2) RZ870 的制备

[0150] 取格尔德霉素(225mg),加中间体(8) 137mg,三乙胺(2.0mL)加二氯甲烷/甲醇(20/10mL),室温搅拌反应 4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂 :二氯甲烷/甲醇 =500/15),得到紫色固体 (101mg, 收率约 57%)。

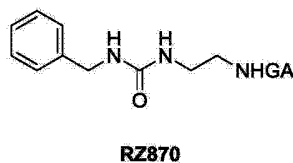
[0151] 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 9.14(s, 1H), 7.36-7.22(m, 5H), 7.21(s, 1H), 7.00-6.85(m, 2H), 6.58(t, $J=11.2$ Hz, 1H), 5.92-5.81(m, 2H), 5.16(s, 1H), 4.97(t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.77(br s, 2H), 4.37(d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.30(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.33-4.23(m, 1H), 3.77-3.38(m, 6H), 3.35(s, 3H), 3.27(s, 3H), 2.80-2.69(m, 1H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.44-2.31(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.80(s, 3H), 1.80-1.65(m, 3H), 1.02-0.91(m, 6H)。

[0152] ^{13}C -NMR(100MHz, MeOD) δ : 185.9, 180.9, 170.6, 161.3, 159.1, 147.5, 142.5, 141.2, 137.9, 135.4, 134.5, 132.8, 129.5, 128.2, 128.0, 127.2, 110.6, 109.4, 83.0, 82.1, 74.3, 57.5, 56.9, 49.8, 47.8, 44.8, 40.8, 35.7, 34.4, 33.6, 31.2, 22.7, 14.2, 13.5, 12.4。

[0153] ESI (m/z) : 744.4 ($M+Na^+$)。

[0154] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ870 :

[0155]



Chemical Formula: $C_{38}H_{51}N_5O_9$

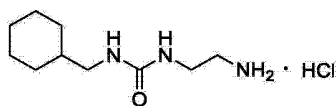
Exact Mass: 721.37

Molecular Weight: 721.84

[0156] 实施例 6 :RZ871 的制备

[0157] 1) 中间体(9)的制备 :参照实施例 1 的方法制备获得

[0158]



中间体 (9)

[0159] 2) RZ871 的制备

[0160] 取格尔德霉素(250mg),加中间体(9) 1.13g,三乙胺(8.0mL)加二氯甲烷/甲醇(15/20mL),室温搅拌反应 4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/15),得到紫色固体(48mg,收率约 15%)。

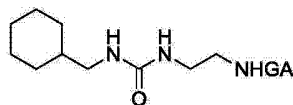
[0161] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 9.16 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00–6.89 (m, 2H), 6.58 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.9–5.81 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.92–4.68 (br s, 2H), 4.79 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.34–4.24 (m, 2H), 3.80–3.39 (m, 6H), 3.36 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.00 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.80–2.69 (m, 1H), 2.67–2.58 (m, 1H), 2.45–2.33 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.79–1.60 (m, 8H), 1.50–1.35 (m, 1H), 1.29–1.06 (m, 3H), 1.03–0.80 (m, 8H)。

[0162] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO-d_6) δ : 184.5, 178.4, 168.7, 158.9, 156.2, 146.1, 141.1, 137.4, 133.6, 132.8, 131.6, 128.1, 125.9, 108.5, 107.5, 80.9, 79.8, 72.1, 55.4, 55.9, 38.0, 32.4, 32.1, 30.4, 28.4, 26.1, 25.4, 22.4, 13.3, 12.9, 12.2。

[0163] ESI (m/z): 750.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

[0164] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ871:

[0165]



RZ871

Chemical Formula: $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_9$

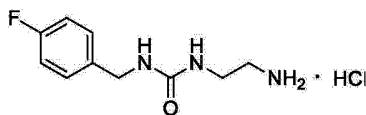
Exact Mass: 727.42

Molecular Weight: 727.89

[0166] 实施例 7: RZ872 的制备

[0167] 1) 中间体(10)的的制备:参照实施例 1 的方法制备获得;

[0168]



中间体 (10)

[0169] 2) RZ872 的制备

[0170] 取格尔德霉素(180mg),加中间体(10) 1.12g,三乙胺(5.0mL)加二氯甲烷/甲醇(25/10mL),室温搅拌反应 4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/15),得到紫色固体(46mg,收率约 20%)。

[0171] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.14 (s, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.02–6.86 (m, 4H), 6.58 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.90–5.81 (m, 2H), 5.18–5.07 (m, 3H), 4.83 (br s, 2H), 4.36–4.24 (m, 4H), 3.77–3.38 (m, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.65–2.55 (

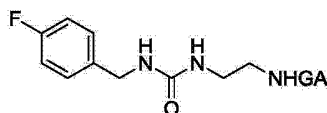
m, 1H), 2.43-2.32(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.79(s, 3H), 1.83-1.66(m, 3H), 0.98(d, J=6.8Hz, 3H), 0.95(d, J=6.4Hz, 3H).

[0172] ^{13}C -NMR(100MHz, MeOD) δ : 185.9, 180.9, 170.7, 164.6, 162.1, 161.2, 159.1, 147.5, 142.6, 137.9, 137.30, 137.27, 135.4, 134.5, 132.8, 130.2, 130.1, 129.6, 127.2, 116.2, 115.9, 110.5, 109.4, 83.0, 82.0, 74.3, 57.5, 56.8, 49.8, 47.8, 44.1, 40.8, 35.7, 34.5, 33.6, 31.3, 22.6, 13.5, 12.4.

[0173] ESI (m/z): 762.3 (M+Na⁺).

[0174] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ872:

[0175]



RZ872

Chemical Formula: $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{FN}_5\text{O}_9$

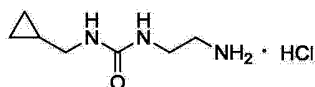
Exact Mass: 739.36

Molecular Weight: 739.83

[0176] 实施例 8: RZ873 的制备

[0177] 1) 中间体(11)的制备: 参照实施例 1 的方法制备获得;

[0178]



中间体(11)

[0179] 2) RZ873 的制备

[0180] 取格尔德霉素(103mg), 加中间体(11) 1.36g, 三乙胺(4.0mL) 加二氯甲烷/甲醇(30/5mL), 室温搅拌反应 3day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=500/15), 得到紫色固体(43mg, 收率约 34%)。

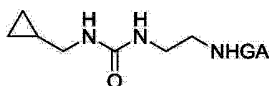
[0181] ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 9.16(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.99-6.89(m, 2H), 6.58(t, J=11.2Hz, 1H), 5.95-5.81(m, 2H), 5.18(s, 1H), 4.60(t, J=6.0Hz, 1H), 4.49(t, J=5.6Hz, 1H), 4.31(d, J=9.6Hz, 2H), 1.81-3.70(m, 1H), 3.70-3.54(m, 2H), 3.54-3.41(m, 3H), 3.36(s, 3H), 3.27(s, 3H), 3.08-3.00(m, 2H), 2.80-2.70(m, 1H), 2.64(d, J=12.4Hz, 1H), 2.45-2.34(m, 1H), 2.00(s, 3H), 1.80(s, 3H), 1.89-1.67(m, 3H), 1.03-0.86(m, 7H), 0.55-0.42(m, 2H), 0.22-0.15(m, 2H).

[0182] ^{13}C -NMR(100MHz, CDCl_3) δ : 184.6, 180.2, 168.5, 159.0, 156.4, 146.2, 141.1, 136.0, 135.1, 133.9, 133.0, 127.1, 126.7, 109.6, 109.0, 82.0, 81.6, 81.4, 72.7, 57.2, 56.8, 47.8, 45.6, 40.1, 35.1, 34.3, 32.4, 28.6, 22.9, 12.9, 12.7, 11.3, 3.45, 3.44.

[0183] ESI (m/z): 708.3 (M+Na⁺).

[0184] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ873:

[0185]

**RZ873**Chemical Formula: $C_{35}H_{51}N_5O_9$

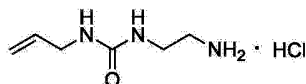
Exact Mass: 685.37

Molecular Weight: 685.81

[0186] 实施例 9 :RZ874 的制备

[0187] 1) 中间体(12)的制备 :参照实施例 1 的方法制备获得

[0188]



[0189]

中间体 (12)

[0190] 2) RZ874 的制备

[0191] 取格尔德霉素(250mg),加中间体(12) 900mg,三乙胺(7.0mL)加二氯甲烷/甲醇(20/10mL),室温搅拌反应 4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂 :二氯甲烷/甲醇 =500/15),得到紫色固体 (50mg, 收率约 17%)。

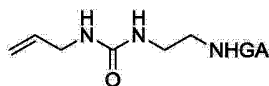
[0192] 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ :9.14(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.11-7.01(m, 1H), 6.91(d, J =11.6Hz, 1H), 6.54(t, J =11.2Hz, 1H), 6.03-5.92(m, 1H), 5.88-5.74(m, 3H), 5.68-5.54(m, 1H), 5.21-4.99(m, 5H), 4.36(br s, 1H), 4.27(d, J =9.6Hz, 1H), 3.84-3.35(m, 5H), 3.32(s, 3H), 3.23(s, 3H), 3.16-3.01(m, 3H), 2.77-2.65(m, 1H), 2.57(d, J =13.6Hz, 1H), 2.44-2.34(m, 1H), 1.99(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.76-1.63(m, 3H), 1.00-0.88(m, 6H)。

[0193] ^{13}C -NMR(100MHz, $CDCl_3$) δ :184.5, 180.1, 168.5, 159.2, 156.5, 146.1, 141.1, 136.0, 135.4, 135.1, 133.8, 133.1, 127.1, 126.7, 115.9, 109.4, 108.9, 81.9, 81.5, 81.4, 72.6, 57.2, 56.8, 47.7, 43.2, 39.9, 35.1, 34.3, 32.4, 28.6, 22.9, 12.9, 12.7, 12.4。

[0194] ESI (m/z) :694.3 ($M+Na^+$)。

[0195] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ874 :

[0196]

**RZ874**Chemical Formula: $C_{34}H_{49}N_5O_9$

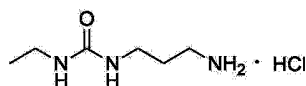
Exact Mass: 671.35

Molecular Weight: 671.78

[0197] 实施例 10 :RZ875 的制备

[0198] 1) 中间体(13)的制备 :参照实施例 2 的方法制备获得

[0199]



中间体 (13)

[0200] 2) RZ875 的制备

[0201] 取格尔德霉素(280mg),加中间体(13) 1.45g,三乙胺(9.0mL)加二氯甲烷/甲醇(20/10mL),室温搅拌反应 4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/15),得到紫色固体(96mg,收率约 29%)。

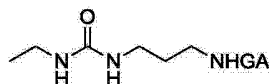
[0202] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.11 (s, 1H), 7.12 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 6.72 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.54 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.88–5.73 (m, 2H), 5.36–5.12 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 5.05–4.90 (m, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.27 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.64–3.47 (m, 3H), 3.44–3.35 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.31–3.09 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.76–2.64 (m, 1H), 2.64–2.52 (m, 1H), 2.50–2.20 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.87–1.58 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.07 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.99–0.83 (m, 6H)。

[0203] $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 184.1, 180.0, 168.3, 159.0, 156.6, 145.5, 141.2, 135.9, 135.0, 133.6, 131.1, 127.0, 126.6, 108.8, 108.7, 81.8, 81.5, 81.3, 72.6, 57.0, 56.7, 43.3, 37.4, 35.2, 35.0, 34.3, 32.3, 31.0, 28.6, 22.9, 15.6, 12.8, 12.6, 12.4。

[0204] ESI (m/z): 696.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

[0205] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ875:

[0206]



RZ875

Chemical Formula: $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_9$

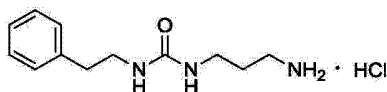
Exact Mass: 673.37

Molecular Weight: 673.80

[0207] 实施例 11: RZ876 的制备

[0208] 1) 中间体(14)的制备: 参照实施例 2 的方法制备获得;

[0209]



中间体 (14)

[0210] 2) RZ876 的制备

[0211] 取格尔德霉素(280mg),加中间体(14) 1.65g,三乙胺(11.0mL)加二氯甲烷/甲醇(20/10mL),室温搅拌反应 3day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/10),得到紫色固体(68mg,收率约 18%)。

[0212] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.11 (s, 1H), 7.32–7.26 (m, 2H), 7.23–7.14 (m, 4H), 6.92 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 6.72 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.57 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.84 (t, $J=10.0\text{Hz}$, 2H), 5.

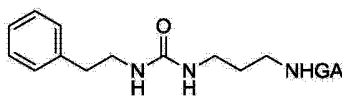
. 19-4. 99 (m, 4H), 4. 98-4. 86 (m, 1H), 4. 41 (br s, 1H), 4. 30 (d, J=9. 6Hz, 1H), 3. 63-3. 51 (m, 3H), 3. 50-3. 38 (m, 3H), 3. 34 (s, 3H), 3. 26 (s, 3H), 3. 31-3. 20 (m, 1H), 2. 79 (t, J=6. 8Hz, 2H), 2. 77-2. 68 (m, 1H), 2. 61 (d, J=13. 6Hz, 1H), 2. 44-2. 33 (m, 1H), 2. 00 (s, 3H), 1. 79 (s, 3H), 1. 79-1. 64 (m, 5H), 1. 04-0. 91 (m, 6H).

[0213] $^{13}\text{C}-\text{NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 184. 1, 180. 0, 168. 3, 158. 8, 156. 6, 145. 5, 141. 2, 139. 4, 135. 9, 135. 1, 133. 7, 131. 1, 128. 9, 126. 9, 126. 7, 126. 4, 108. 8, 81. 9, 81. 5, 81. 3, 72. 6, 57. 1, 56. 7, 43. 3, 41. 6, 37. 4, 36. 6, 35. 1, 34. 3, 32. 3, 31. 1, 28. 5, 22. 9, 12. 8, 12. 6, 12. 4.

[0214] ESI (m/z): 772. 4 (M+Na⁺).

[0215] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ876:

[0216]



RZ876

[0217]

Chemical Formula: $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_9$

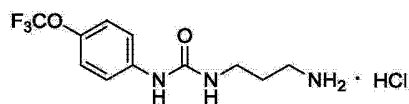
Exact Mass: 749.40

Molecular Weight: 749.89

[0218] 实施例 12: RZ877 的制备

[0219] 1) 中间体 (15) 的制备: 参照实施例 2 的方法制备获得;

[0220]



中间体 (15)

[0221] 2) RZ877 的制备

[0222] 取格尔德霉素 (280mg), 加中间体 (15) 1. 47g, 三乙胺 (6. 4mL) 加二氯甲烷 / 甲醇 (20/10mL), 室温搅拌反应 4day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯 (洗脱剂: 二氯甲烷 / 甲醇 = 500/15), 得到紫色固体 (40mg, 收率约 10%)。

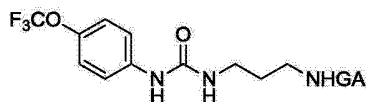
[0223] $^1\text{H}-\text{NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9. 05 (s, 1H), 7. 54 (br s, 1H), 7. 36 (d, J=8. 8Hz, 2H), 7. 14 (s, 1H), 7. 09 (d, J=8. 8Hz, 2H), 6. 89 (d, J=11. 6Hz, 1H), 6. 62 (t, J=5. 6Hz, 1H), 6. 55 (t, J=11. 6Hz, 1H), 5. 90-5. 76 (m, 2H), 5. 75-5. 56 (m, 1H), 5. 21-4. 92 (m, 2H), 5. 08 (s, 1H), 4. 44 (br s, 1H), 4. 30 (d, J=9. 6Hz, 1H), 3. 67-3. 47 (m, 3H), 3. 45-3. 31 (m, 3H), 3. 28 (s, 3H), 3. 25 (s, 3H), 2. 73 (t, J=5. 7Hz, 1H), 2. 56 (d, J=13. 6Hz, 1H), 2. 44-2. 29 (m, 1H), 2. 00 (s, 3H), 1. 79 (s, 3H), 2. 00-1. 73 (m, 4H), 1. 73-1. 54 (m, 1H), 0. 96 (d, J=6. 4Hz, 3H), 0. 90 (d, J=6. 0Hz, 3H).

[0224] $^{13}\text{C}-\text{NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 184. 1, 180. 3, 168. 4, 156. 8, 156. 2, 145. 4, 144. 3, 141. 3, 138. 2, 135. 9, 135. 4, 133. 7, 133. 3, 126. 8, 121. 9, 120. 4, 119. 4, 108. 83, 108. 78, 82. 4, 81. 5, 81. 2, 72. 8, 57. 2, 56. 7, 43. 6, 37. 5, 35. 2, 34. 5, 32. 4, 31. 0, 28. 6, 22. 9, 12. 9, 12. 7, 12. 5.

[0225] ESI (m/z) : 828. 3 (M+Na+)。

[0226] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ877：

[0227]



RZ877

Chemical Formula: $C_{39}H_{50}F_3N_5O_{10}$

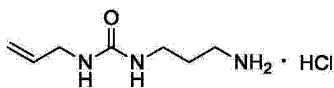
Exact Mass: 805.35

Molecular Weight: 805.84

[0228] 实施例 13 :RZ878 的制备

[0229] 1) 中间体(16)的制备 :参照实施例 2 的方法制备获得；

[0230]



中间体 (16)

[0231] 2) RZ878 的制备

[0232] 取格尔德霉素(280mg),加中间体(16) 484mg,三乙胺(3. 4mL)加二氯甲烷 / 甲醇(20/10mL),室温搅拌反应 5day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂 :二氯甲烷 / 甲醇 =500/20,500/30),得到紫色固体 (60mg, 收率约 17%)。

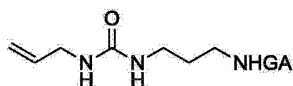
[0233] $^1H-NMR(400MHz, CDCl_3)$ δ : 9. 14(s, 1H), 7. 22-7. 15(m, 1H), 6. 94(d, J=11. 2Hz, 1H), 6. 70(t, J=5. 6Hz, 1H), 6. 58(t, J=11. 2Hz, 1H), 5. 93-5. 79(m, 3H), 5. 20(d, J=17. 2Hz, 1H), 5. 16-4. 84(m, 6H), 4. 38(br s, 1H), 4. 31(d, J=9. 6Hz, 1H), 3. 84-3. 77(m, 2H), 3. 66-3. 53(m, 3H), 3. 47-3. 40(m, 1H), 3. 38-3. 28(m, 2H), 3. 36(s, 3H), 3. 27(s, 3H), 2. 80-2. 69(m, 1H), 2. 68-2. 58(m, 1H), 2. 45-2. 33(m, 1H), 2. 03(s, 3H), 1. 97-1. 74(m, 5H), 1. 80(s, 3H), 1. 03-0. 92(m, 6H)。

[0234] $^{13}C-NMR(100MHz, CDCl_3)$ δ : 184. 2, 180. 2, 168. 4, 158. 2, 156. 5, 145. 5, 141. 3, 135. 9, 135. 6, 135. 1, 133. 8, 133. 0, 127. 0, 126. 7, 115. 7, 108. 8, 81. 9, 81. 5, 81. 3, 72. 6, 57. 2, 56. 8, 43. 4, 43. 0, 37. 6, 35. 1, 34. 4, 32. 3, 31. 0, 28. 6, 23. 0, 12. 9, 12. 7, 12. 5。

[0235] ESI (m/z) : 708. 3 (M+Na+)。

[0236] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ878：

[0237]



RZ878

Chemical Formula: $C_{35}H_{51}N_5O_9$

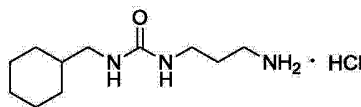
Exact Mass: 685.37

Molecular Weight: 685.81

[0238] 实施例 14 :RZ879 的制备

[0239] 1) 中间体(17)的制备:参照实施例2的方法制备获得;

[0240]



中间体(17)

[0241] 2) RZ879 的制备

[0242] 取格尔德霉素(280mg),加中间体(17)1.90g,三乙胺(10.5mL)加二氯甲烷/甲醇(30/10mL),室温搅拌反应4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/15),得到紫色固体(60mg,收率约16%)。

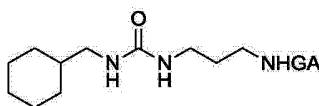
[0243] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.14(s, 1H), 7.21-7.18(m, 1H), 6.94(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 6.72(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.57(t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.90-5.80(m, 2H), 5.14(s, 1H), 5.03-4.63(m, 4H), 4.37(br s, 1H), 4.30(d, 10.0Hz, 1H), 3.67-3.51(m, 3H), 3.46-3.39(m, 1H), 3.35(s, 3H), 3.34-3.26(m, 2H), 3.26(s, 3H), 2.99(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.78-2.69(m, 1H), 2.63(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.44-2.33(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.90-1.75(m, 6H), 1.79(s, 3H), 1.75-1.59(m, 5H), 1.26-1.09(m, 5H), 1.02-0.93(m, 6H)。

[0244] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 184.2, 180.1, 168.4, 159.1, 156.5, 145.5, 141.3, 135.9, 135.1, 133.8, 133.0, 127.0, 126.7, 108.8, 81.9, 81.5, 81.3, 72.6, 57.2, 56.8, 46.9, 43.4, 38.6, 37.6, 35.1, 34.4, 32.4, 31.1, 31.0, 28.6, 26.5, 26.0, 23.0, 12.9, 12.7, 12.5。

[0245] ESI(m/z): 764.3 ($M+\text{Na}^+$)。

[0246] 证明得到了分子式如下式所示的产物RZ879:

[0247]



RZ879

Chemical Formula: $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_9$

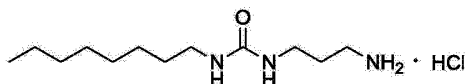
Exact Mass: 741.43

Molecular Weight: 741.91

[0248] 实施例15:RZ880的制备

[0249] 1) 中间体(18)的制备:参照实施例2的方法制备获得;

[0250]



中间体(18)

[0251] 2) RZ880 的制备

[0252] 取格尔德霉素(280mg),加中间体(18)1.20g,三乙胺(8.0mL)加二氯甲烷/甲醇(30/10mL),室温搅拌反应4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/15),得到紫色固体(90mg,收率约24%)。

[0253] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.15(s, 1H), 7.21(s, 1H), 6.94(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 6.72

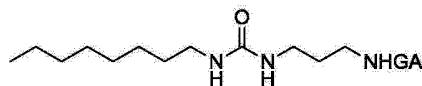
(d, J=5.6Hz, 1H), 6.57 (t, J=11.2Hz, 1H), 5.90-5.80 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.91 (br s, 2H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.30 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.68-3.52 (m, 3H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.45-3.26 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.64 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.89-1.70 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.36-1.18 (m, 10H), 1.02-0.93 (m, 6H), .087 (t, J=6.4Hz, 3H).

[0254] ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 184.2, 180.2, 168.4, 158.8, 156.4, 145.6, 141.3, 135.9, 135.2, 133.9, 133.0, 127.0, 126.7, 108.9, 81.9, 81.6, 81.4, 72.6, 57.2, 56.8, 43.4, 40.8, 37.6, 35.1, 34.4, 32.3, 31.9, 31.1, 30.4, 29.44, 29.38, 28.6, 27.1, 23.0, 22.8, 14.2, 12.9, 12.7, 12.5.

[0255] ESI (m/z): 780.2 (M+Na⁺).

[0256] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ880:

[0257]



RZ880

[0258]

Chemical Formula: $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{N}_5\text{O}_9$

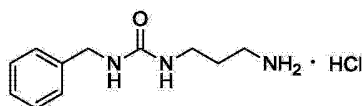
Exact Mass: 757.46

Molecular Weight: 757.96

[0259] 实施例 16: RZ881 的制备

[0260] 1) 中间体 (19) 的制备: 参照实施例 2 的方法制备获得;

[0261]



中间体 (19)

[0262] 2) RZ881 的制备

[0263] 取格尔德霉素 (70mg), 加中间体 (19) 285mg, 三乙胺 (3.0mL) 加二氯甲烷 / 甲醇 (30/10mL), 室温搅拌反应 4day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯 (洗脱剂: 二氯甲烷 / 甲醇 = 500/15), 得到紫色固体 (27mg, 收率约 29%)。

[0264] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 9.15 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 6.94 (d, J=12.0Hz, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 6.58 (t, J=11.2Hz, 1H), 5.91-5.81 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.85 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.85-4.66 (br s, 2H), 4.65 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.38 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.31 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.67-3.50 (m, 3H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.64 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.89-1.66 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.03-0.92 (m, 6H).

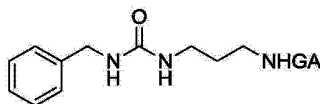
[0265] ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 184.2, 180.3, 168.4, 158.7, 156.4, 145.6, 141.3, 139.4, 135.9, 135.2, 133.9, 133.1, 128.8, 127.6, 127.5, 127.0, 126.7, 109.0, 108.9, 82.0, 81.

6, 81.4, 72.7, 57.2, 56.8, 44.7, 43.5, 37.7, 35.2, 34.4, 32.4, 31.1, 28.7, 23.0, 12.9, 12.7, 12.5.

[0266] ESI (m/z) : 758.3 (M+Na⁺) 。

[0267] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ881 :

[0268]



RZ881

Chemical Formula: C₃₉H₅₃N₅O₉

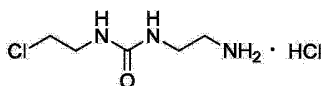
Exact Mass: 735.38

Molecular Weight: 735.87

[0269] 实施例 17 :RZ882 的制备

[0270] 1) 中间体 (20) 的制备 :参照实施例 2 的方法制备获得 ;

[0271]



中间体 (20)

[0272] 2) RZ882 的制备

[0273] 取格尔德霉素 (550mg), 加中间体 (20) 1.59g, 三乙胺 (5.0mL) 加二氯甲烷 / 甲醇 (50/5mL), 室温搅拌反应 4day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯 (洗脱剂 :二氯甲烷 / 甲醇 =500/15), 得到紫色固体 (266mg, 收率约 39%)。

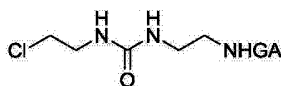
[0274] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 9.14 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (d, J=11.2Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.58 (t, J=11.6Hz, 1H), 5.91-5.80 (m, 2H), 5.32-5.22 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.86 (br s, 2H), 4.30 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.68-3.46 (m, 8H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.62 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.84-1.68 (m, 3H), 1.03-0.92 (m, 6H) .

[0275] ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ : 184.4, 180.1, 168.4, 159.1, 156.6, 146.1, 141.2, 136.0, 135.0, 133.5, 133.3, 127.1, 126.6, 109.2, 108.7, 81.8, 81.42, 81.37, 72.6, 57.1, 56.8, 47.5, 45.0, 42.2, 39.8, 34.9, 34.2, 32.4, 28.5, 22.8, 12.8, 12.6, 12.5.

[0276] ESI (m/z) : 658.3 (M-Cl)⁺。

[0277] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ882 :

[0278]



RZ882

Chemical Formula: C₃₃H₄₈ClN₅O₉

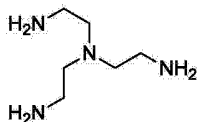
Exact Mass: 693.31

Molecular Weight: 694.22

[0279] 实施例 18 :RZ883 的制备

[0280] 取格尔德霉素(240mg),溶于二氯甲烷(30mL),然后加直接购买的N,N-双(2-氨基乙基)1,2-乙二胺(440mg),室温搅拌反应。体系颜色呈紫色。反应2day。然后加入(Boc)20(1.0g),室温搅拌2day。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/7),得到紫色固体(230mg,收率约61%)。

[0281]



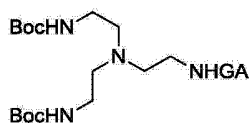
[0282] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.21 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 6.58 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.93-5.81 (m, 2H), 5.37-5.21 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.88 (br s, 2H), 4.34 (br s, 1H), 4.30 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.69-3.54 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.24-3.04 (m, 4H), 2.82-2.69 (m, 3H), 2.69-2.54 (m, 5H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 1H), 1.38 (s, 18H), 1.02-0.92 (m, 6H).

[0283] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 184.3, 180.5, 168.4, 156.3, 156.2, 144.8, 141.7, 136.0, 135.0, 133.8, 132.9, 127.1, 126.6, 108.9, 108.4, 81.7, 81.6, 81.4, 79.4, 72.8, 57.2, 56.8, 53.4, 52.8, 42.2, 38.7, 35.2, 34.4, 32.4, 28.5, 23.0, 12.9, 12.7, 12.5.

[0284] ESI (m/z) : 875.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0285] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ883:

[0286]



RZ883

Chemical Formula: $\text{C}_{44}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_{12}$

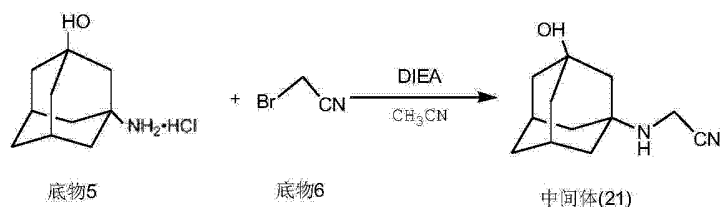
Exact Mass: 874.51

Molecular Weight: 875.06

[0287] 实施例 19: RZ864 的制备

[0288] 1) 中间体(21)的制备:

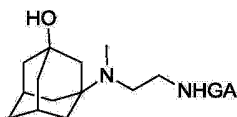
[0289]



[0290] 底物 5(1eq)溶于 CH_3CN (0.4M)中,先后向体系中滴加DIEA(2eq)和底物 6(1.2eq)。然后室温搅拌过夜。

[0291] 后处理:浓缩体系重新加入二氯甲烷,碳酸氢钠饱和液洗、水洗。二氯甲烷反萃水相,硫酸钠干燥。浓缩过柱得白色固体中间体(21)(70%)。TLC:PE/EA=1/2, R_f :0.4。

[0292] 2) 中间体(22)的制备:



RZ864

Chemical Formula: $C_{41}H_{60}N_4O_9$

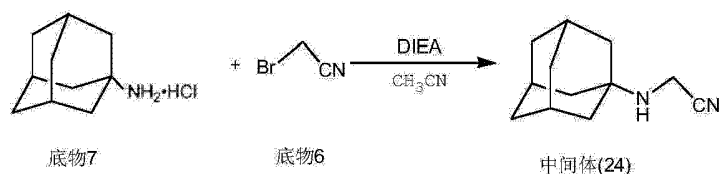
Exact Mass: 752.44

Molecular Weight: 752.94

[0308] 实施例 20 :RZ865 的制备

[0309] 1) 中间体(24)的制备:

[0310]



[0311] 底物 7(1eq) 溶于 CH_3CN (0.4M) 中, 先后向体系中滴加 DIEA(2eq) 和底物 6(1.2eq)。然后室温搅拌过夜。

[0312] 后处理: 浓缩体系重新加入二氯甲烷, 碳酸氢钠饱和液洗、水洗。二氯甲烷反萃水相, 硫酸钠干燥。浓缩过柱得白色固体中间体(24)(94%)。TLC: PE/EA=2/1, R_f : 0.5。

[0313] 2) 中间体(26)的制备:

[0314]

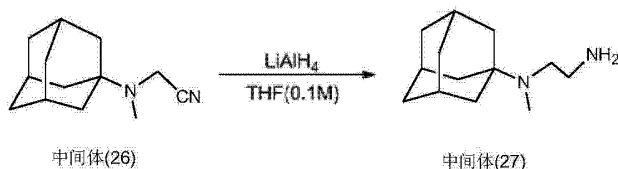


[0315] 将中间体(25)(1eq)、甲醛水溶液(10eq)和 $HCOOH$ (10eq) 加入到封管中, 升温至 $50^\circ C$ 搅拌 1 小时。

[0316] 后处理: 加入二氯甲烷、10% 氢氧化钠溶液洗, 水洗, 二氯甲烷反萃水相, 干燥。PE/Acetone=20/1 过柱得到白色固体中间体(26)(60%), TLC: PE/Acetone=8/1, R_f : 0.7。

[0317] 3) 中间体(27)的制备:

[0318]



[0319] 氮气保护下将新蒸 THF (无水无氧处理) 加入到反应瓶中, 冰浴降温。然后在氮气保护下, 分批加入氢化锂铝($LiAlH_4$)(2eq)。然后缓慢滴加中间体(26)的 THF 溶液。反应体系升至室温, 继续搅拌 1 小时。

[0320] 后处理: 冰浴下慢慢滴加一定比例的水和 10%NaOH 溶液萃灭, 然后加入 Na_2SO_4 干燥。过滤后浓缩, 得到中间体(27)。直接投下一步。

[0321] 萃取方法 :N g LiAlH₄, 用 N ml 水, 3N ml 10% 的 NaOH 溶液。

[0322] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.68 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.45 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (br s, 4H), 1.70-1.50 (m, 11H)。

[0323] 4) RZ865 的制备

[0324] 取格尔德霉素 (280mg), 加中间体 (27) 850mg, 加二氯甲烷 (50mL), 室温搅拌反应 3day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯 (洗脱剂 : 二氯甲烷 / 甲醇 = 500/10, 500/15), 得到紫色固体 (107mg, 收率约 29%)。

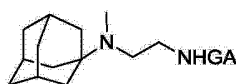
[0325] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 9.22 (s, 1H), 7.34 (s, br, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.97 (d, J=11.6Hz, 1H), 6.59 (t, J=11.4Hz, 1H); 6.03-5.79 (m, 3H), 5.17 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.50 (s, br, 1H), 4.31 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.81-3.54 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.91-2.57 (m, 6H), 2.56-2.38 (m, 1H), 2.38-1.94 (m, 9H), 1.93-1.55 (m, 16H), 1.11-0.91 (m, 6H)。

[0326] ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ : 184.6, 179.8, 168.4, 156.4, 145.8, 141.2, 135.8, 135.0, 133.8, 132.8, 126.9, 126.5, 108.9, 81.6, 81.3, 72.6, 57.0, 56.7, 42.8, 40.9, 38.6, 36.6, 35.1, 34.4, 32.3, 28.4, 22.9, 12.7, 12.6, 12.3。

[0327] ESI (m/z) : 737.4 (M+H)⁺。

[0328] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ865 :

[0329]



RZ865

[0330]

Chemical Formula: C₄₁H₆₀N₄O₈

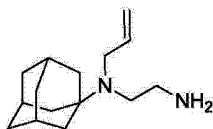
Exact Mass: 736.44

Molecular Weight: 736.94

[0331] 实施例 21 :RZ884 的制备

[0332] 1) 中间体 (28) 的制备 : 参照实施例 20 的方法制备获得

[0333]



中间体 (28)

[0334] 2) RZ884 的制备

[0335] 取格尔德霉素 (245mg), 加中间体 (28) (410mg), 加二氯甲烷 (20mL), 室温搅拌反应 3day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯 (洗脱剂 : 二氯甲烷 / 甲醇 = 500/20, 500/25), 得到紫色固体 (240mg, 收率约 72%)。

[0336] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 9.23 (s, 1H), 7.36-7.21 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.96 (d, J=11.6Hz, 1H), 6.58 (t, J=11.6Hz, 1H), 5.92 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.89-5.77 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 5.11 (dd, J=17.2, 1.2Hz, 1H), 4.99 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.9-4.62 (br s, 2H), 4.59-4.48 (m, 1

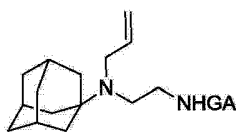
H), 4.31 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.40-3.29 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.89 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.65 (d, J=14.0Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.84-1.61 (m, 15H), 1.80 (s, 3H), 1.00 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.8Hz, 3H).

[0337] ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 184.2, 180.0, 168.5, 156.4, 145.4, 141.6, 138.6, 135.7, 135.1, 133.9, 132.8, 126.9, 126.6, 115.6, 108.8, 108.1, 81.6, 81.4, 72.6, 57.1, 56.8, 55.3, 50.6, 45.4, 44.1, 40.2, 36.7, 35.2, 34.5, 32.4, 29.7, 28.4, 23.0, 12.8, 12.6, 12.4.

[0338] ESI (m/z): 763.8 (M+H⁺).

[0339] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ884:

[0340]



RZ884

Chemical Formula: $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_8$

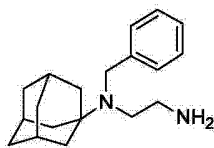
Exact Mass: 762.46

Molecular Weight: 762.97

[0341] 实施例 22: RZ885 的制备

[0342] 1) 中间体 (29) 的制备: 参照实施例 20 的方法制备获得;

[0343]



中间体 (29)

[0344] 2) RZ885 的制备

[0345] 取格尔德霉素 (335mg), 加中间体 (29) 680mg, 加二氯甲烷 (15mL), 室温搅拌反应 2day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯 (洗脱剂: $\text{DCM}/\text{MeOH}=500/1$), 得到紫色固体 (470mg, 收率约 96%)。

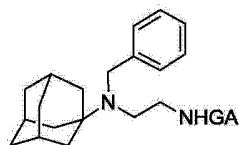
[0346] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 9.20 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.94 (d, J=12.0Hz, 1H), 6.58 (t, J=11.2Hz, 1H), 5.93-5.80 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.96-4.70 (br s, 2H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.29 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12-3.01 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.45 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.20-2.08 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.85-1.73 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.71-1.51 (m, 9H), 0.98 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.64 (d, J=6.4Hz, 3H).

[0347] ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 184.0, 180.0, 168.5, 156.4, 145.0, 142.3, 141.6, 135.7, 135.1, 133.9, 132.7, 128.2, 127.6, 126.9, 126.7, 108.7, 107.9, 81.7, 81.6, 81.4, 72.6, 57.1, 56.7, 55.7, 53.2, 48.0, 44.5, 39.9, 36.7, 35.1, 34.4, 32.3, 29.7, 28.1, 22.8, 12.8, 12.7, 12.3.

[0348] ESI (m/z) :813. 9 (M+H⁺) 。

[0349] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ885 ；

[0350]



RZ885

Chemical Formula: C₄₇H₆₄N₄O₈

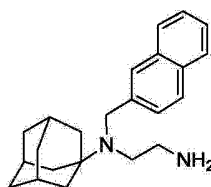
Exact Mass: 812.47

Molecular Weight: 813.03

[0351] 实施例 23 :RZ886 的制备

[0352] 1) 中间体 (30) 的制备 :参照实施例 20 的方法制备获得 ；

[0353]



中间体 (30)

[0354] 2) RZ886 的制备

[0355] 取格尔德霉素 (250mg), 加中间体 (30) 597mg, 加二氯甲烷 (10mL), 室温搅拌反应 2day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯 (洗脱剂 :二氯甲烷 / 甲醇 =500/1), 得到紫色固体 (380mg, 收率约 99%)。

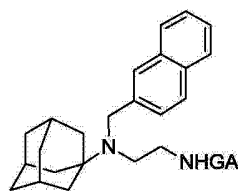
[0356] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ :9. 10 (s, 1H) , 7. 75-7. 64 (m, 4H) , 7. 43-7. 31 (m, 3H) , 7. 21 (s, 1H) , 7. 12-7. 05 (m, 1H) , 6. 90 (d, J=12. 0Hz, 1H) , 6. 57 (t, J=11. 2Hz, 1H) , 5. 90-5. 80 (m, 2H) , 5. 14 (s, H) , 4. 96-4. 71 (br s, 2H) , 4. 36-4. 29 (m, 1H) , 4. 26 (d, J=10. 0Hz, 1H) , 4. 04-3. 85 (m, 2H) , 3. 46-3. 39 (m, 1H) , 3. 34-3. 18 (m, 2H) , 3. 25 (s, 3H) , 3. 24 (s, 3H) , 3. 17-2. 95 (m, 3H) , 2. 71-2. 61 (m, 1H) , 2. 31 (d, J=13. 6Hz, 1H) , 2. 18-2. 10 (m, 3H) , 2. 10-1. 98 (m, 1H) , 2. 04 (s, 3H) , 1. 92-1. 80 (m, 6H) , 1. 76 (s, 3H) , 1. 74-1. 32 (m, 9H) , 0. 95 (d, J=7. 2Hz, 3H) , 0. 42 (d, J=6. 8Hz, 3H) 。

[0357] ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ :184. 0, 179. 9, 168. 4, 156. 3, 144. 8, 141. 4, 139. 9, 135. 8, 135. 1, 134. 0, 133. 4, 132. 7, 132. 6, 127. 9, 127. 7, 127. 6, 126. 8, 126. 6, 126. 2, 126. 1, 125. 9, 125. 4, 108. 7, 107. 8, 81. 7, 81. 5, 81. 4, 72. 5, 57. 1, 56. 6, 55. 8, 53. 4, 48. 1, 44. 6, 40. 0, 36. 7, 34. 8, 34. 2, 32. 3, 29. 8, 27. 9, 22. 4, 12. 7, 12. 7, 12. 3.

[0358] ESI (m/z) :864. 0 (M+H⁺) 。

[0359] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ886 ；

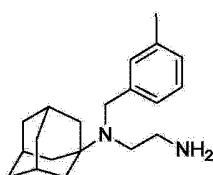
[0360]

**RZ886****Chemical Formula: $C_{51}H_{66}N_4O_8$** **Exact Mass: 862.49****Molecular Weight: 863.09**

[0361] 实施例 24 :RZ887 的制备

[0362] 1) 中间体(31)的制备 :参照实施例 20 的方法制备获得 ;

[0363]



中间体 (31)

[0364] 2) RZ887 的制备

[0365] 取格尔德霉素(250mg),加中间体(31) 532mg,加二氯甲烷(10mL),室温搅拌反应 3day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷 / 甲醇 =500/1),得到紫色固体 (360mg, 收率约 98%)。

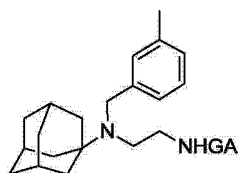
[0366] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.10 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08–7.02 (m, 2H), 6.98–6.88 (m, 2H), 6.58 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.93–5.80 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 5.00–4.70 (br s, 2H), 4.54–4.42 (m, 1H), 4.29 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.84–3.68 (m, 2H), 3.56–3.47 (m, 1H), 3.43–3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.28–3.16 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.14–3.01 (m, 1H), 3.01–2.90 (m, 2H), 2.78–2.65 (m, 1H), 2.46 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.21–2.07 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.87–1.72 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.73–1.47 (m, 9H), 0.98 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.63 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0367] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 184.0, 180.0, 168.5, 156.3, 144.9, 142.2, 141.6, 137.8, 135.8, 135.1, 134.0, 132.8, 128.4, 128.1, 127.5, 126.9, 126.7, 124.6, 108.7, 107.8, 81.8, 81.7, 81.4, 72.7, 57.1, 56.8, 55.7, 53.2, 47.9, 44.5, 39.9, 36.7, 35.1, 34.4, 32.4, 29.8, 28.1, 22.7, 21.5, 12.8, 12.7, 12.4。

[0368] ESI (m/z) : 828.0 ($M+H^+$)。

[0369] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ887 :

[0370]

**RZ887**Chemical Formula: $C_{48}H_{66}N_4O_8$

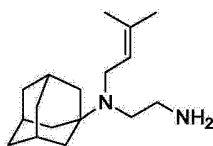
Exact Mass: 826.49

Molecular Weight: 827.06

[0371] 实施例 25 :RZ888 的制备

[0372] 1) 中间体 (32) 的制备 :参照实施例 20 的方法制备获得 ;

[0373]



中间体 (32)

[0374] 2) RZ888 的制备

[0375] 取格尔德霉素 (250mg), 加中间体 (32) 550mg, 加二氯甲烷 (10mL), 室温搅拌反应 4day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯 (洗脱剂 : 二氯甲烷 / 甲醇 = 500/1), 得到紫色固体 (270mg, 收率约 76%)。

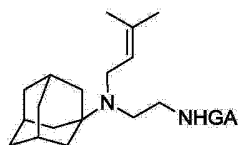
[0376] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.24 (s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.96 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.93 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.85 (t, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H), 4.60 (brs, 1H), 4.31 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.86 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.66 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.10 (br s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 9H), 1.68-1.54 (m, 12H), 1.00 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)。

[0377] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 184.1, 179.8, 168.4, 156.4, 145.5, 141.5, 135.7, 135.0, 133.9, 132.7, 132.0, 126.8, 126.6, 124.8, 108.8, 108.0, 81.6, 81.3, 72.6, 57.0, 56.7, 55.2, 45.2, 45.0, 44.3, 40.2, 36.7, 35.2, 34.5, 32.3, 29.7, 28.4, 25.9, 23.0, 17.9, 12.8, 12.6, 12.3。

[0378] ESI (m/z) : 791.8 ($M+H^+$)。

[0379] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ888 :

[0380]



RZ888

Chemical Formula: $C_{45}H_{66}N_4O_8$

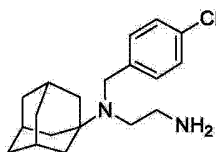
Exact Mass: 790.49

Molecular Weight: 791.03

[0381] 实施例 26 :RZ889 的制备

[0382] 1) 中间体 (33) 的制备 :参照实施例 20 的方法制备获得 ;

[0383]



中间体 (33)

[0384] 2) RZ889 的制备

[0385] 取格尔德霉素 (260mg), 加中间体 (33) 1.0g, 加二氯甲烷 (30mL), 室温搅拌反应 3day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯 (洗脱剂 : 二氯甲烷 / 甲醇 = 500/3, 500/8), 得到紫色固体 (390mg, 收率约 99%)。

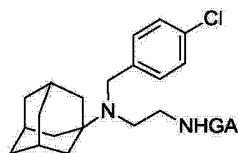
[0386] ^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 9.20 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 7.16 (d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.95 (d, $J=11.6Hz$, 1H), 6.58 (t, $J=11.2Hz$, 1H), 5.93-5.81 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.42 (br s, 1H), 4.30 (d, $J=9.6Hz$, 1H), 3.86-3.67 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.50 (d, $J=13.6Hz$, 1H), 2.18 (d, $J=11.2Hz$, 1H), 2.16-2.08 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.73-1.52 (m, 9H), 0.98 (d, $J=6.8Hz$, 3H), 0.64 (d, $J=6.4Hz$, 3H)。

[0387] $^{13}C-NMR$ (100MHz, $CDCl_3$) δ : 183.9, 179.9, 168.3, 156.4, 144.7, 141.5, 140.9, 135.7, 134.9, 133.7, 132.7, 132.1, 128.7, 128.2, 126.8, 126.5, 108.4, 107.8, 81.4, 81.2, 72.5, 56.9, 56.6, 55.6, 52.4, 48.0, 44.4, 39.8, 36.5, 34.9, 34.2, 32.2, 29.5, 28.0, 22.4, 12.7, 12.6, 12.3。

[0388] ESI (m/z) : 847.7 ($M+H^+$)。

[0389] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ889 :

[0390]

**RZ889**Chemical Formula: $C_{47}H_{63}ClN_4O_8$

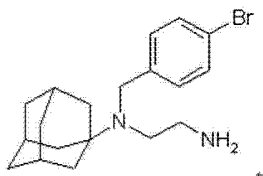
Exact Mass: 846.43

Molecular Weight: 847.48

[0391] 实施例 27 :RZ890 的制备

[0392] 1) 中间体(34)的制备 :参照实施例 20 的方法制备获得 ;

[0393]



中间体 (34)

[0394] 2) RZ890 的制备

[0395] 取格尔德霉素(260mg),加中间体(34) 1.2g,加二氯甲烷(30mL),室温搅拌反应 4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/0,500/5),得到紫色固体(400mg, 收率约 97%)。

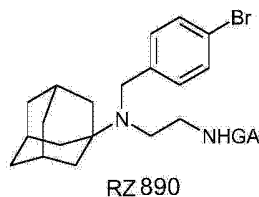
[0396] $^1H-NMR(400MHz, CDC13)$ δ : 9.19 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26–7.00 (m, 5H) 6.94 (d, $J=11.2Hz$, 1H), 6.58 (t, $J=11.2Hz$, 1H), 5.94–5.80 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.41 (br s 1H), 4.29 (d, $J=10.0Hz$, 1H), 3.89–3.65 (m, 2H), 3.56–3.48 (m, 1H), 3.43–3.36 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.26–3.17 (m, 1H), 3.17–3.05 (m, 1H), 3.05–2.89 (m, 2H), 2.80–2.65 (m, 1H), 2.49 (d, $J=13.6Hz$, 1H), 2.23–2.05 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.86–1.74 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.74–1.50 (m, 9H), 0.98 (d, $J=7.2Hz$, 3H), 0.63 (d, $J=6.4Hz$, 3H)。

[0397] $^{13}C-NMR(100MHz, CDC13)$ δ : 183.7, 180.0, 168.3, 156.4, 144.9, 144.5, 141.4, 135.6, 134.8, 133.7, 132.7, 130.2, 129.62, 129.58, 126.7, 126.5, 108.6, 107.8, 81.4, 81.2, 72.4, 56.9, 56.6, 55.6, 52.6, 48.0, 44.2, 39.8, 36.5, 34.8, 34.2, 32.2, 29.5, 28.0, 22.5, 12.7, 12.6, 12.2。

[0398] ESI (m/z): 893.7 ($M+H^+$)。

[0399] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ890 :

[0400]



Chemical Formula: $C_{47}H_{63}BrN_4O_8$

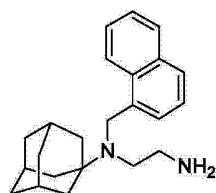
Exact Mass: 890.38

Molecular Weight: 891.93

[0401] 实施例 28 :RZ891 的制备

[0402] 1) 中间体 (35) 的制备 :参照实施例 20 的方法制备获得 ;

[0403]



中间体 (35)

[0404] 2) RZ891 的制备

[0405] 取格尔德霉素 (260mg), 加中间体 (35) 900mg, 加二氯甲烷 (30mL), 室温搅拌反应 4day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯 (洗脱剂 : 二氯甲烷 / 甲醇 = 500/5, 500/10), 得到紫色固体 (320mg, 收率约 80%)。

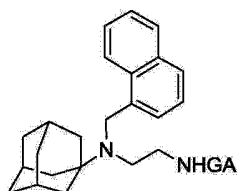
[0406] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 9.16 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.46–7.29 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.00–6.88 (m, 2H), 6.58 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 5.90–5.80 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.76 (br s, 2H), 4.44–4.30 (m, 2H), 4.30–4.19 (m, 2H), 3.46–3.39 (m, 1H), 3.33–3.25 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.09–2.89 (m, 2H), 2.87–2.77 (m, 1H), 2.72–2.62 (m, 1H), 2.61–2.52 (m, 1H), 2.25–2.13 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.00–1.89 (m, 6H), 1.87–1.77 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.74–1.64 (m, 6H), 1.55–1.33 (m, 3H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.35 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

[0407] ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ : 183.8, 179.6, 168., 156.4, 136.5, 144.6, 141.4, 135.7, 135.0, 133.8, 133.6, 132.7, 131.5, 128.6, 127.7, 126.8, 126.6, 126.3, 125.8, 125.6, 125.2, 123.7, 108.5, 107.4, 81.6, 81.4, 81.3, 72.4, 57.0, 56.6, 56.1, 50.7, 47.0, 44.7, 39.3, 36.6, 34.7, 34.1, 32.2, 29.7, 27.7, 22.3, 12.7, 12.6, 12.2。

[0408] ESI (m/z) : 863.8 ($M+H^+$)。

[0409] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ891 :

[0410]

**RZ891**Chemical Formula: $C_{51}H_{66}N_4O_8$

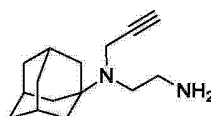
Exact Mass: 862.49

Molecular Weight: 863.09

[0411] 实施例 29 :RZ892 的制备

[0412] 1) 中间体 (36) 的制备 :参照实施例 20 的方法制备获得 ;

[0413]



中间体 (36)

[0414] 2) RZ892 的制备

[0415] 取格尔德霉素 (280mg), 加中间体 (36) 760mg, 加二氯甲烷 (20mL), 室温搅拌反应 5day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯 (洗脱剂 : 二氯甲烷 / 甲醇 = 500/1, 500/7), 得到紫色固体 (330mg, 收率约 87%)。

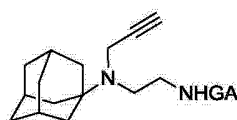
[0416] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 9.21 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 6.95 (d, J =11.6Hz, 1H), 6.58 (t, J =11.6Hz, 1H), 5.92 (d, J =9.6Hz, 1H), 5.85 (t, J =10.4Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.83 (br s, 2H), 4.96 (br s, 1H), 4.30 (d, J =10.0Hz, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.67 (d, J =14.0Hz, 1H), 2.52-2.39 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.11 (br s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.90-1.76 (m, 8H), 1.80 (s, 3H), 1.76-1.55 (m, 6H), 1.05-0.91 (m, 6H)。

[0417] ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ : 184.0, 180.0, 168.3, 156.4, 145.2, 141.3, 135.7, 134.9, 133.7, 132.8, 126.8, 126.5, 108.6, 108.2, 81.9, 81.5, 81.4, 81.2, 72.8, 72.5, 56.9, 56.7, 55.3, 42.8, 42.5, 40.2, 36.5, 35.0, 34.4, 33.8, 32.2, 29.6, 28.3, 22.9, 12.7, 12.6, 12.3。

[0418] ESI (m/z) : 761.8 ($M+H^+$)。

[0419] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ892 :

[0420]

**RZ892**

[0421]

Chemical Formula: $C_{43}H_{60}N_4O_8$

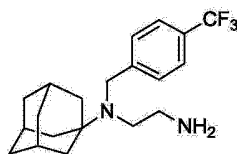
Exact Mass: 760.44

Molecular Weight: 760.96

[0422] 实施例 30 :RZ893 的制备

[0423] 1) 中间体(37)的制备 :参照实施例 20 的方法制备获得 ;

[0424]



中间体 (37)

[0425] 2) RZ893 的制备

[0426] 取格尔德霉素(380mg),加中间体(37) 920mg,加二氯甲烷(15mL),室温搅拌反应 5day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂 :二氯甲烷 / 甲醇 =500/7,500/10),得到紫色固体 (520mg, 收率约 87%)。

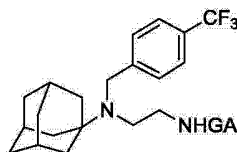
[0427] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (s, 1H), 7.52–7.37 (m, 4H), 7.04–6.89 (m, 2H), 6.57 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.92–5.80 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.86 (br s, 2H), 4.38 (br s, 1H), 4.28 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.97–3.75 (m, 2H), 3.55–3.46 (m, 1H), 3.43–3.35 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.31–3.19 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.19–3.08 (m, 1H), 3.06–2.91 (m, 2H), 2.77–2.63 (m, 1H), 2.49 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.22–2.08 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.85–1.73 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.74–1.56 (m, 10H), 0.97 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.58 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0428] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 184.0, 180.1, 168.4, 156.4, 146.9, 144.8, 141.5, 135.7, 134.9, 133.7, 132.8, 128.8 (q, $2J_{\text{CF}}=32\text{Hz}$), 127.5, 126.9, 126.6, 125.1 (q, $3J_{\text{CF}}=4\text{Hz}$), 124.2 (q, $1J_{\text{CF}}=270\text{Hz}$), 108.5, 108.0, 81.5, 81.4, 81.2, 72.6, 57.0, 56.6, 55.8, 52.8, 48.3, 44.5, 39.9, 36.5, 34.9, 34.2, 32.3, 29.6, 28.2, 22.4, 12.8, 12.6, 12.3。

[0429] $\text{ESI} (m/z)$: 881.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0430] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ893 :

[0431]



RZ893

Chemical Formula: $\text{C}_{48}\text{H}_{63}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8$

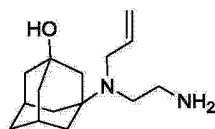
Exact Mass: 880.46

Molecular Weight: 881.03

[0432] 实施例 31 :RZ896 的制备

[0433] 1) 中间体(38)的制备 :参照实施例 19 的方法制备获得 ;

[0434]



中间体 (38)

[0435] 2) RZ896 的制备

[0436] 取格尔德霉素(1.50g),加中间体(38) 2.80g,加二氯甲烷(40mL),室温搅拌反应4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/7,500/10),得到紫色固体(1.53g,收率约72%)。

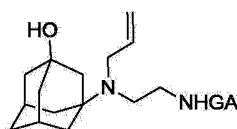
[0437] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.22 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.95 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 6.58 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.95-5.75 (m, 3H), 5.17 (s, 1H), 5.12 (d, $J=18.0\text{Hz}$, 1H), 5.00 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.30 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.40-3.19 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.64 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.88-1.58 (m, 15H), 1.79 (s, 3H), 1.51 (s, 2H), 0.99 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0438] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 183.9, 179.8, 168.3, 156.4, 145.1, 141.4, 138.0, 135.6, 134.7, 133.5, 132.7, 126.8, 126.4, 115.7, 108.5, 107.9, 81.4, 81.24, 81.16, 72.5, 69.4, 58.4, 56.8, 56.6, 50.6, 47.5, 45.6, 44.2, 44.1, 43.8, 38.8, 35.0, 32.2, 30.6, 28.3, 23.4, 22.8, 12.7, 12.5, 12.3。

[0439] ESI (m/z): 779.8 ($M+H^+$)。

[0440] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ896:

[0441]



RZ896

Chemical Formula: $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_9$

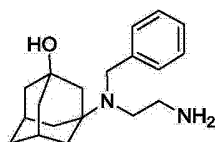
Exact Mass: 778.45

Molecular Weight: 778.97

[0442] 实施例 32: RZ897 的制备

[0443] 1) 中间体(39)的制备: 参照实施例 19 的方法制备获得;

[0444]



中间体 (39)

[0445] 2) RZ897 的制备

[0446] 取格尔德霉素(1.10g),加中间体(39) 1.20g,加二氯甲烷(40mL),室温搅拌反应4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲

醇=500/5,500/10),得到紫色固体(1.03g,收率约62%)。

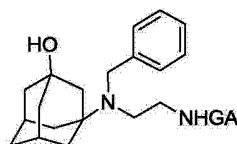
[0447] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.19(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.18(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.15–7.08(m, 1H), 7.07–7.00(m, 1H), 6.94(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 6.58(t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.93–5.80(m, 2H), 5.17(s, 1H), 4.80(br s, 2H), 4.42(br s, 1H), 4.29(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.87–3.76(m, 2H), 3.56–3.45(m, 1H), 3.43–3.36(m, 1H), 3.33(s, 3H), 3.26(s, 3H), 3.26–3.18(m, 1H), 3.14–3.02(m, 1H), 3.01–2.92(m, 2H), 2.76–2.64(m, 1H), 2.50–2.40(m, 1H), 2.32(br s, 2H), 2.21–2.08(m, 1H), 2.03(s, 3H), 1.78(s, 3H), 1.78–1.57(m, 18H), 0.98(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.64(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0448] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 183.9, 179.9, 168.4, 156.4, 144.8, 141.7, 141.5, 135.7, 134.9, 133.7, 132.7, 128.2, 127.4, 126.9, 126.7, 126.6, 108.5, 107.8, 81.4, 81.2, 77.5, 77.4, 77.1, 76.8, 72.5, 69.6, 58.9, 57.0, 56.6, 53.4, 48.2, 47.2, 44.3, 38.7, 35.0, 34.9, 34.2, 32.2, 30.6, 28.0, 12.7, 12.6。

[0449] ESI (m/z): 829.8 ($M+H^+$)。

[0450] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ897:

[0451]



RZ897

Chemical Formula: $\text{C}_{47}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_9$

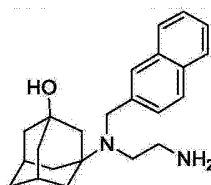
Exact Mass: 828.47

Molecular Weight: 829.03

[0452] 实施例 33: RZ898 的制备

[0453] 1) 中间体(40)的制备: 参照实施例 19 的方法制备获得;

[0454]



中间体(40)

[0455] 2) RZ898 的制备

[0456] 取格尔德霉素(1.10g),加中间体(40) 1.30g,加二氯甲烷(40mL),室温搅拌反应4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/5,500/10),得到紫色固体(950mg,收率约54%)。

[0457] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.09(s, 1H), 7.75–7.63(m, 4H), 7.43–7.32(m, 3H), 7.22(s, 1H), 7.06–6.97(m, 1H), 6.90(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 6.58(t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.89–5.78(m, 2H), 5.15(s, 1H), 4.79(br s, 2H), 4.36–4.21(m, 2H), 4.06–3.87(m, 2H), 3.47–3.38(m, 1H), 3.34–3.19(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.25(s, 3H), 3.18–2.95(m, 3H), 2.72–2.61(m, 1H), 2.38–2.26

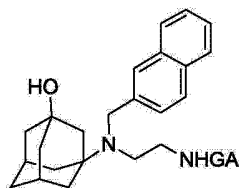
(m, 3H), 2.10–1.91 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.87–1.47 (m, 16H), 0.95 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.43 (d, J=6.4Hz, 3H).

[0458] ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 184.0, 179.9, 168.4, 156.4, 144.7, 141.3, 139.4, 135.8, 135.0, 133.9, 133.4, 132.71, 132.66, 128.0, 127.7, 127.6, 126.9, 126.6, 126.2, 126.0, 125.9, 125.5, 108.6, 107.9, 81.7, 81.5, 81.3, 72.5, 69.8, 59.1, 57.1, 56.6, 53.7, 48.4, 47.4, 44.5, 44.4, 38.9, 38.8, 35.2, 34.8, 33.9, 32.3, 32.0, 30.8, 28.0, 12.8, 12.7, 12.4.

[0459] ESI (m/z): 879.8 ($M+H^+$).

[0460] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ898:

[0461]



RZ898

Chemical Formula: $\text{C}_{51}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_9$

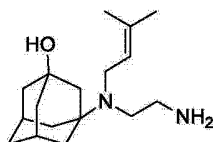
Exact Mass: 878.48

Molecular Weight: 879.09

[0462] 实施例 34: RZ899 的制备

[0463] 1) 中间体(41)的制备: 参照实施例 19 的方法制备获得;

[0464]



中间体 (41)

[0465] 2) RZ899 的制备

[0466] 取格尔德霉素(500mg), 加中间体(41) 920mg, 加二氯甲烷(30mL), 室温搅拌反应 4day, 体系颜色呈紫色。停止反应, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析提纯(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 500/3, 500/5), 得到紫色固体(480mg, 收率约 67%)。

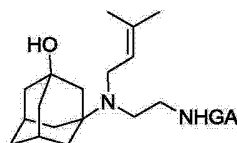
[0467] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 9.22 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.95 (d, J=11.6Hz, 1H), 6.58 (t, J=11.6Hz, 1H), 5.92 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.85 (t, J=10.8Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.20–5.12 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.30 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.64–3.51 (m, 2H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.26–3.15 (m, 2H), 2.91–2.81 (m, 2H), 2.79–2.59 (m, 2H), 2.48–2.37 (m, 1H), 2.29 (br s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.79–1.53 (m, 25H), 0.99 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.4Hz, 3H).

[0468] ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 184.1, 179.9, 168.5, 156.4, 145.4, 141.5, 135.7, 135.0, 133.8, 132.7, 132.4, 126.9, 126.6, 124.2, 108.7, 108.0, 81.6, 81.3, 72.6, 69.7, 58.5, 57.0, 56.7, 47.6, 45.5, 45.3, 44.4, 44.3, 44.1, 39.0, 35.1, 34.5, 32.3, 30.7, 28.4, 25.9, 23.0, 18.0, 12.8, 12.6, 12.4.

[0469] ESI (m/z) :807. 8 (M+H⁺) 。

[0470] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ899 ；

[0471]



RZ899

Chemical Formula: C₄₅H₆₆N₄O₉

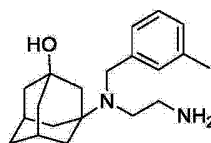
Exact Mass: 806.48

Molecular Weight: 807.03

[0472] 实施例 35 :RZ900 的制备

[0473] 1) 中间体(42)的制备 :参照实施例 19 的方法制备获得 ；

[0474]



中间体 (42)

[0475] 2) RZ900 的制备

[0476] 取格尔德霉素(600mg),加中间体(42) 1. 30g,加二氯甲烷(40mL),室温搅拌反应 4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂 :二氯甲烷 / 甲醇 =500/3,500/5),得到紫色固体 (560mg, 收率约 61%)。

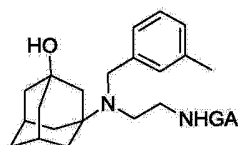
[0477] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :9. 20 (s, 1H), 7. 26 (s, 1H), 7. 14-7. 00 (m, 4H), 6. 98-6. 89 (m, 2H), 6. 58 (t, J=11. 6Hz, 1H), 5. 93-5. 81 (m, 2H), 5. 17 (s, 1H), 4. 80 (br s, 2H), 4. 45 (br s, 1H), 4. 29 (d, J=10. 0Hz, 1H), 3. 85-3. 70 (m, 2H), 3. 55-3. 46 (m, 1H), 3. 44-3. 63 (m, 1H), 3. 33 (s, 3H), 3. 26 (s, 3H), 3. 26-3. 18 (m, 1H), 3. 14-3. 03 (m, 1H), 3. 00-2. 92 (m, 2H), 2. 76-2. 65 (m, 1H), 2. 46 (d, J=14. 0Hz, 1H), 2. 36-2. 26 (m, 2H), 2. 22 (s, 3H), 2. 20-2. 11 (m, 1H), 2. 03 (s, 3H), 1. 79 (s, 3H), 1. 79-1. 55 (m, 16H), 0. 98 (d, J=7. 2Hz, 3H), 0. 64 (d, J=6. 4Hz, 3H)。

[0478] ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) δ :183. 9, 179. 9, 168. 4, 156. 4, 144. 7, 141. 7, 141. 6, 137. 8, 135. 7, 135. 0, 133. 8, 132. 7, 128. 2, 128. 1, 127. 5, 126. 9, 126. 6, 124. 5, 108. 6, 107. 8, 81. 6, 81. 3, 72. 6, 69. 7, 58. 9, 57. 0, 56. 7, 53. 4, 48. 2, 47. 2, 44. 4, 44. 3, 44. 2, 38. 8, 38. 7, 35. 1, 35. 0, 34. 3, 32. 3, 30. 7, 28. 1, 22. 7, 21. 4, 12. 8, 12. 6, 12. 4。

[0479] ESI (m/z) :843. 9 (M+H⁺) 。

[0480] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ900 ；

[0481]



RZ900

Chemical Formula: $C_{48}H_{66}N_4O_9$

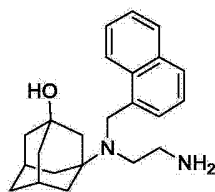
Exact Mass: 842.48

Molecular Weight: 843.06

[0482] 实施例 36 :RZ902 的制备

[0483] 1) 中间体(43)的制备 :参照实施例 19 的方法制备获得 ;

[0484]



中间体 (43)

[0485] 取格尔德霉素(170mg),加中间体(43) 440mg,加二氯甲烷(20mL),室温搅拌反应 4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/5,500/7),得到紫色固体(160mg,收率约 59%)。

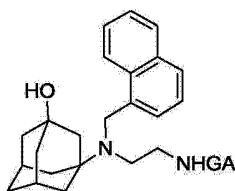
[0486] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.14 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.27 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 6.97-6.82 (m, 2H), 6.55 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.89-5.789 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.02 (br s, 2H), 4.40-4.16 (m, 4H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.33-3.18 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.09-2.86 (m, 2H), 2.85-2.50 (m, 3H), 2.34 (br s, 2H), 2.19 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.97-1.45 (m, 16H), 1.79 (s, 3H), 0.92 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.32 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)。

[0487] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 183.6, 179.5, 168.2, 156.4, 144.4, 141.3, 136.0, 135.6, 134.7, 133.4, 132.6, 131.4, 128.5, 127.7, 126.8, 126.4, 126.2, 125.8, 125.5, 125.1, 123.5, 81.1, 81.2, 72.4, 69.5, 59.2, 56.8, 56.5, 51.0, 47.5, 47.2, 44.4, 44.2, 43.5, 40.8, 38.1, 35.0, 34.5, 33.9, 32.1, 30.6, 30.4, 27.6, 22.2, 12.6, 12.5, 12.2。

[0488] ESI (m/z): 880.0 ($M+H^+$)。

[0489] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ902 :

[0490]

**RZ902**Chemical Formula: $C_{51}H_{66}N_4O_9$

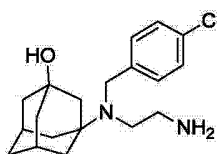
Exact Mass: 878.48

Molecular Weight: 879.09

[0491] 实施例 37 :RZ903 的制备

[0492] 1) 中间体(44)的制备 :参照实施例 19 的方法制备获得 ;

[0493]



中间体 (44)

[0494] 2) RZ903 的制备

[0495] 取格尔德霉素(450mg),加中间体(44) 1.10g,加二氯甲烷(50mL),室温搅拌反应 4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷 / 甲醇 =500/5,500/7),得到紫色固体 (590mg, 收率约 84%)。

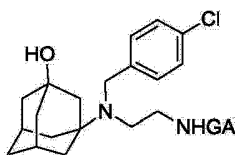
[0496] ^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 9.19 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.99–6.89 (m, 2H), 6.58 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 5.92–5.80 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.37 (br s, 1H), 4.29 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.86–3.68 (m, 2H), 3.56–3.47 (m, 1H), 3.44–3.36 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.26–3.18 (m, 1H), 3.18–3.05 (m, 1H), 3.02–2.88 (m, 2H), 2.77–2.66 (m, 1H), 2.50 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.32 (br s, 2H), 2.20–2.08 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.78–1.50 (m, 16H), 0.98 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.64 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0497] $^{13}C-NMR$ (100MHz, $CDCl_3$) δ : 184.0, 180.1, 168.5, 156.4, 144.7, 141.6, 140.5, 135.8, 135.0, 133.7, 132.7, 132.4, 128.7, 128.4, 127.0, 126.6, 108.6, 108.0, 81.5, 81.2, 72.6, 69.7, 59.0, 57.0, 56.7, 52.8, 48.4, 47.2, 44.4, 44.3, 44.2, 38.8, 38.7, 35.05, 34.96, 34.2, 32.3, 30.7, 28.1, 22.5, 12.8, 12.7, 12.4。

[0498] ESI (m/z): 863.8 ($M+H^+$)。

[0499] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ903 :

[0500]

**RZ903**

[0501]

Chemical Formula: $C_{47}H_{63}ClN_4O_9$

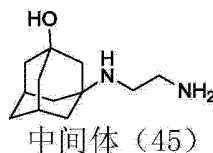
Exact Mass: 862.43

Molecular Weight: 863.48

[0502] 实施例 38 :RZ904 的制备

[0503] 1) 中间体(45)的制备 :参照实施例 19 的方法制备获得 ;

[0504]



[0505] 2) RZ904 的制备

[0506] 取格尔德霉素(1.0g),加中间体(45) 1.30g,加二氯甲烷(50mL),室温搅拌反应 4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/5,500/7),得到紫色固体(840mg,收率约62%)。

[0507] ^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 9.14 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 1H), 7.94 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 5.92-5.79 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.96 (br s, 2H), 4.37-4.19 (m, 2H), 3.87-3.50 (m, 3H), 3.47 (s, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.62 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.31 (br s, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 16H), 1.78 (s, 3H), 1.04-0.90 (m, 6H)。

[0508] $^{13}C-NMR$ (100MHz, $CDCl_3$) δ : 184.9, 180.2, 168.6, 156., 146.0, 140.9, 136.0, 135.0, 133.9, 132.9, 127.2, 126.7, 109.3, 81.8, 81.6, 81.4, 72.7, 69.4, 57.2, 56.9, 44.0, 35.1, 34.8, 34.3, 32.4, 30.6, 28.8, 23.1, 12.9, 12.7, 12.5。

[0509] ESI (m/z) : 739.8 (M+H+)。

[0510] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ904 :

[0511]

Chemical Formula: $C_{40}H_{58}N_4O_9$

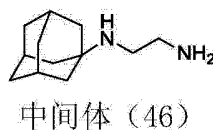
Exact Mass: 738.42

Molecular Weight: 738.91

[0512] 实施例 39 :RZ905 的制备

[0513] 1) 中间体(46)的制备 :参照实施例 19 的方法制备获得 ;

[0514]



[0515] 2) RZ905 的制备

[0516] 取格尔德霉素(1.0g),加中间体(46) 2.70g,加二氯甲烷(50mL),室温搅拌反应4day,体系颜色呈紫色。停止反应,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=500/5,500/7),得到紫色固体(850mg,收率约64%)。

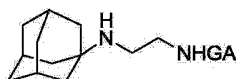
[0517] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.20(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.22-7.14(m, 1H), 6.96(d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 6.58(t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.95-5.80(m, 2H), 5.18(s, 1H), 4.83(br s, 2H), 4.42(br s, 1H), 4.31(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.69-3.53(m, 2H), 3.52-3.40(m, 2H), 3.36(s, 3H), 3.26(s, 3H), 2.97-2.84(m, 2H), 2.80-2.70(m, 1H), 2.66(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 2.47-2.33(m, 1H), 2.15-2.03(m, 3H), 2.02(s, 3H), 1.80(s, 3H), 1.80-1.51(m, 16H), 1.05-0.92(m, 6H)。

[0518] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 184.4, 180.1, 168.5, 156.2, 145.7, 141.4, 135.8, 135.1, 134.0, 132.8, 127.0, 126.7, 109.0, 81.9, 81.7, 81.4, 72.7, 57.2, 56.9, 46.0, 42.9, 39.4, 36.7, 35.2, 34.6, 32.4, 29.6, 28.5, 23.2, 12.9, 12.7, 12.4。

[0519] ESI (m/z): 723.8 ($M+H^+$)。

[0520] 证明得到了分子式如下式所示的产物 RZ905:

[0521]



RZ905

Chemical Formula: $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_8$

Exact Mass: 722.43

Molecular Weight: 722.91

[0522] 实施例 40 片剂的制备

[0523] 取 20 克按实施例 2 制备的 RZ867,加入崩解剂交联羧甲基纤维素 2.5g、微晶纤维素 25g,硬脂酸镁 2.0g,混合均匀、制粒、压片,制成 100 片,即得。

[0524] 实施例 41 格尔德衍生物的生物活性的检测

[0525] 为了对前述实施例 1—39 中制备的各衍生物进行生物活性验证,申请人采用 3 种细胞株对各衍生物的 $10\mu\text{M}$ 生长抑制率进行了检测。

[0526] 具体方法如下:

[0527] 1 主要仪器: Molecular Device (v_{max}); Fisher Scientific 公司二氧化碳培养箱;倒置光学显微镜;96 孔细胞培养板;

[0528] 2 主要试剂: MTT 四甲基偶氮唑蓝;二甲基亚砜(DMSO,分析纯);

[0529] RPMI—1640、DEME 培养基;采用细胞株:A549, AGS, HeLa229(上述细胞株均购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心)

[0530] 3 实验方法

[0531] 1) 细胞给药培养:

[0532] 取 96 孔细胞培养板,每孔接种肿瘤细胞悬液 $100\mu\text{L}$ (4×10^4 /孔),于 37°C , 5% CO_2 培养箱中培养 24 小时,每孔加入稀释后的药物 $100\mu\text{L}$;空白对照组加培养液 $100\mu\text{L}$ 。每组浓度设 3 个复孔。置 37°C , 5% CO_2 及饱和湿度的培养箱培养 48h。

[0533] 2) 细胞活性测定:

[0534] 实验终止前取出细胞培养板,先以倒置显微镜下观察,后在每孔中加入 MTT 工作液 20 μ L,终浓度 0.5g/L,置培养箱中 4 小时。结束后,每孔加入 100 μ L DMSO,待 MTT 还原产物完全溶解,在酶标仪上选择以 490nm 为检测波测定光密度值(OD 值),计算细胞的生长抑制率。

[0535] 抑制率 = [(空白对照组 OD 平均值) - (试验组 OD 平均值)] / (空白对照组 OD 平均值) \times 100 %

[0536] 表 4: 格尔德霉素衍生物 10 μ M 对 3 种不同的细胞系的生长抑制检测结果

[0537]

化合物	命名	A549 (肺癌)	AGS (胃癌)	HeLa229 (宫颈癌)
比较例 1	RZC02 (17-DMAG)	49.21	63.48	68.36
比较例 2	RZC03 (17-AAG)	31.9	42.7	47.5
式 (a)				
1	RZ866	38.00	56.81	51.77
2	RZ867	49.65	65.52	78.00
3	RZ868	41.94	47.61	58.85
4	RZ869	33.01	55.97	78.83
5	RZ870	39.49	51.47	66.07
6	RZ871	34.85	52.39	73.84
7	RZ872	37.39	47.75	57.88
8	RZ873	43.70	56.11	63.71
9	RZ874	39.93	53.58	61.49
10	RZ875	47.64	53.23	58.92
11	RZ876	38.62	55.20	62.94
12	RZ877	50.88	66.29	88.27
13	RZ878	53.15	60.04	63.50
14	RZ879	37.04	58.36	80.78
15	RZ880	27.9	17.9	39.8
16	RZ881	23.7	18.4	38.4
17	RZ882	38.3	31.7	42.9
18	RZ883	27.4	23.8	34.4
式 (b)				
19	RZ864	57.61	43.73	68.94
20	RZ865	59.45	68.13	62.21
21	RZ884	22.6	20.6	46.1
22	RZ885	24.9	11.0	33.1
23	RZ886	7.2	0	16.5
24	RZ887	23.7	15.2	27.7
25	RZ888	27.3	26.0	31.9
26	RZ889	12.5	6.8	14.4
27	RZ890	8.7	0	20.4

[0538]

28	RZ891	0.5	0	17.2
29	RZ892	16.6	11.5	42.6
30	RZ893	20.1	7.1	23.2
31	RZ896	21.6	20.4	37.0
32	RZ897	18.9	10.5	35.2
33	RZ898	19.7	0	21.8
34	RZ899	35.3	21.6	45.6
35	RZ900	22.2	4.9	36.5
36	RZ902	1.0	0	17.7
37	RZ903	11.0	7.6	32.4
38	RZ904	39.6	26.7	44.0
39	RZ905	31.4	20.1	36.5

[0539] 表中 A549、AGS 和 HeLa229 分别代表肺癌、胃癌和宫颈癌。

[0540] 由表 4 可知, 式(1)–(39)化合物具有肿瘤细胞抑制作用, 其中有一部分其对肿瘤细胞的抑制作用超过对照化合物 RZC02 和 RZC03。与进入临床的药物 RZC02 相比,

[0541] 化合物 RZ864、RZ865、RZ867、RZ877、RZ878 的抗肺癌活性更高;

[0542] 化合物 RZ865、RZ867、RZ877 的抗胃癌活性更高;

[0543] 化合物 RZ864、RZ867、RZ869、RZ871、RZ877、RZ879 的抗宫颈癌活性更高;

[0544] 尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述, 本领域技术人员将会理解。根据已经公开的所有教导, 可以对那些细节进行各种修改和替换, 这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。