I570125

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I570125 B**

(45)公告日： 中華民國 106 (2017) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：101140832 (22)申請日： 中華民國 101 (2012) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/4709 (2006.01)*
A61K31/4725 (2006.01) *A61K31/498 (2006.01)*
A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/10/19 世界智慧財產權組織 PCT/US2012/61094

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：孫力強 SUN, LI-QIANG (US)；莫 艾瑞克 MULL, ERIC (US)；吉利斯 艾瑞克 P GILLIS, ERIC P. (US)；鮑雪 麥可 S BOWSHER, MICHAEL S. (US)；趙倩 ZHAO, QIAN (CN)；雷杜奇塔拉 基沙爾 V RENDUCHINTALA, KISHORE V. (IN)；沙庫南 肯哈沙彌 SARKUNAM, KANDHASAMY (US)；那嘉拉許彌 波里奇拉 NAGALAKSHMI, PULICHARLA (US)；巴布 蘇拉西 P V K BABU, SURESH P. V. K. (US)；史格拉 保羅 麥可 SCOLA, PAUL MICHAEL (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2007/0099825A1 WO 2004/094452A2

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 1510 頁

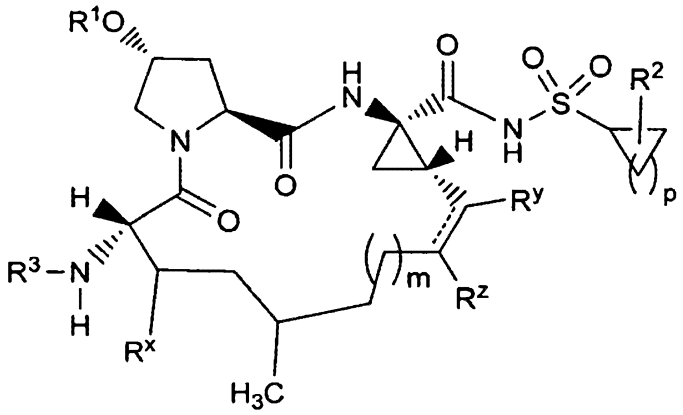
(54)名稱

C 型肝炎病毒抑制劑

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

(57)摘要

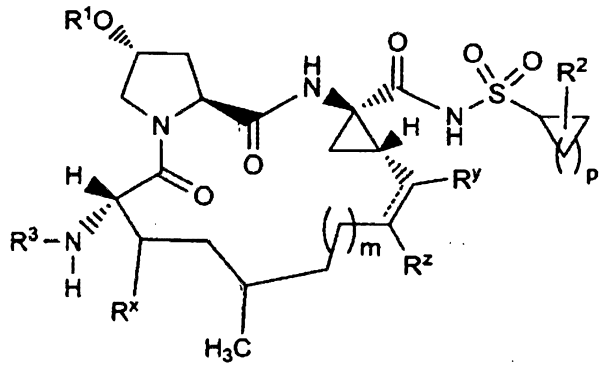
本發明揭示具有通式(I)之 C 型肝炎病毒抑制劑，



(I)

亦揭示包含該等化合物之組合物及使用該等化合物抑制 HCV 之方法。

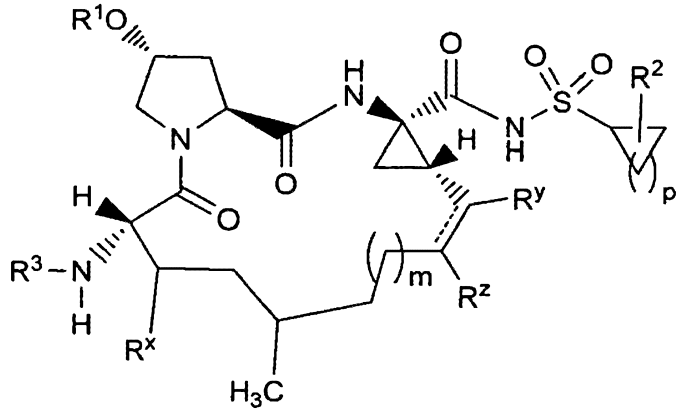
Hepatitis C virus inhibitors having the general formula (I)



(I),

are disclosed. Compositions comprising the compounds and methods for using the compounds to inhibit HCV are also disclosed.

特徵化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體上係關於抗病毒化合物，且更特定言之係關於抑制由C型肝炎病毒(HCV)編碼之NS3蛋白酶(在本文中亦稱為「絲胺酸蛋白酶」)之功能的化合物，包含該等化合物之組合物，及抑制NS3蛋白酶之功能的方法。

【先前技術】

HCV為一種重大人類病原體，據估計其在全世界範圍內感染17000萬人，約為第1型人類免疫缺乏病毒感染數之五倍。此等HCV感染個體中有相當大部分發展成嚴重的進行性肝病，包括肝硬化及肝細胞癌。

目前，最有效HCV療法採用α-干擾素與病毒唑(ribavirin)之組合，在40%之患者中產生持續功效。最近臨床結果證實，作為單一療法，聚乙二醇化α-干擾素優於未經修飾之α-干擾素。然而，甚至對於涉及聚乙二醇化α-干擾素與病毒唑之組合之實驗性治療方案，相當大部分之患者亦不具有病毒負荷之持續減少。因此，存在開發用於治療HCV感染之有效治療劑的明顯且未獲滿足之需求。

HCV為正鏈RNA病毒。基於推導胺基酸序列之比較及5'未轉譯區域中之廣泛相似性，已將HCV歸類為黃病毒科(Flaviviridae)中之獨立屬類。黃病毒科之所有成員均具有包膜病毒粒子，該等包膜病毒粒子含有經由轉譯單一、未中斷、開放閱讀框架來編碼所有已知的病毒特異性蛋白質之正鏈RNA基因組。

在整個HCV基因組中之核苷酸及編碼胺基酸序列內發現相當大的異質性。已表徵六個主要基因型，且已描述超過50個亞型。HCV之主要基因型在世界範圍內之分佈存在差異，且儘管存在許多關於基因型對發病機制及療法之可能影響的研究，但HCV之遺傳異質性之臨床意義仍難於描述。

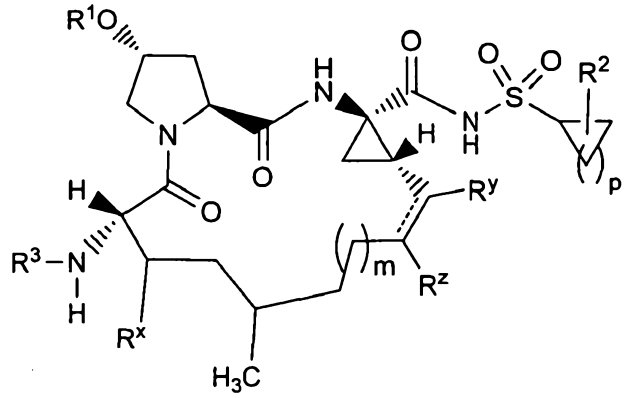
單鏈HCV RNA基因組之長度為約9500個核苷酸且具有編碼約3000個胺基酸之單一較大聚合蛋白質之單一開放閱讀框架(ORF)。在受感染細胞中，此聚合蛋白質在多個位點處藉由細胞及病毒蛋白酶裂解以產生結構性及非結構性(NS)蛋白質。在HCV之情況下，成熟非結構性蛋白質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B)之產生藉由兩種病毒蛋白酶實現。第一種病毒蛋白酶在NS2-NS3接合處裂解；第二種病毒蛋白酶為含於NS3之N端區域內之絲胺酸蛋白酶且介導NS3下游之所有後續裂解，在NS3-NS4A裂解位點為順式方式，且對於剩餘NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B位點為反式方式。NS4A蛋白質似乎提供多種功能，充當NS3蛋白酶之輔因子且可能輔助NS3及其他病毒複製酶組分之膜定位。NS3蛋白質與NS4A之複合物形成對於有效聚合蛋白質處理、增強所有位點之蛋白質裂解為必不可少的。NS3蛋白質亦展現核苷三磷酸酶及RNA解螺旋酶活性。NS5B為與HCV複製有關之RNA依賴性RNA聚合酶。

本發明提供可抑制NS3蛋白酶例如與NS4A蛋白酶組合起

作用之肽化合物。此外，本發明描述向患者投與組合療法藉以使有效抑制HCV NS3蛋白酶之本發明化合物可與具有抗HCV活性之其他化合物一起投與。

【發明內容】

在其第一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物，



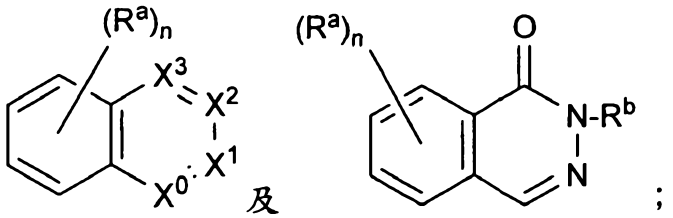
(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

p為1或2；

-----為單鍵或雙鍵；

R^1係選自



；

其中R^1係經由該基團中之任何可取代碳原子連接於母分子部分；

m為0、1或2；

n為0、1、2、3、4、5或6；

X^0係選自CH及N；

X^1係選自CH及N；

X^2及X^3獨立地選自CH、C(R^a)及N；限制條件為X^1、X^2及X^3中之至少一者不為N；

各R^a獨立地選自烯氧基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷基、苯并二噁烷基、羧醯胺基、羧基、羧基烷氧基、氰基、環烷基烷氧基、環烷氧基、氘烷氧基、二烷胺基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基羰基、羥基、嗎啉基、苯基、哌嗪基、吡唑基及吡啶基、吡咯啶基，其中該嗎啉基、該苯基、該哌嗪基、該吡啶基及該吡咯啶基視情況經一或兩個獨立地選自烷氧基、烷基、烷基磺醯基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及嗎啉基之基團取代；且其中兩個相鄰R^a基團與其所連接之碳原子一起可視情況形成選自二噁烷基、二氧戊環基、嗎啉基、哌喃基及苯基之環，其中該環視情況經一或兩個獨立地選自烷基及鹵基之基團取代；

R^b為烷基；

R^x係選自甲基及乙基；

R^y及R^z獨立地選自氫及羥基；限制條件為當-----為雙鍵時，R^y及R^z各自為氫；

R^2係選自氫、烷基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及羥基烷基；及

R^3係選自氫、烷氧基烷氧基羰基、烷氧基羰基、烷胺基羰基、烷基羰基、環烷基烷氧基羰基、環烷基羰基、環烷氧基羰基、氘烷氧基羰基、氘鹵烷氧基羰基、二烷胺基羰基、二烷胺基羰基羰基、鹵烷氧基羰基、鹵烷胺基羰基、

鹵烷基羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、苯基羰基及苯基氧基羰基，其中該環烷基烷氧基羰基、該環烷基羰基及該環烷氧基羰基之該環烷基部分、該雜環基羰基及該雜環基氧基羰基之該雜環基部分、及該苯基羰基及該苯基氧基羰基之該苯基部分視情況經一個、兩個或三個獨立地選自烷基、烷胺基、烷基羰基、環烷基、二烷胺基、鹵基、鹵烷氧基及鹵烷基之基團取代。

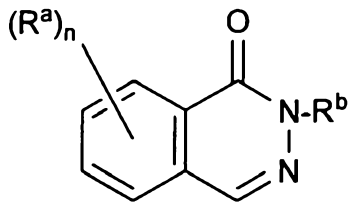
在第一態樣之第一實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1。

在第一態樣之第二實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中-----為雙鍵。

在第一態樣之第三實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中-----為雙鍵。在第四實施例中，R^x為乙基。

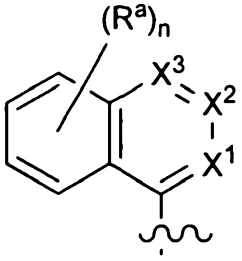
在第一態樣之第五實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中-----為雙鍵且R^x為甲基。

在第一態樣之第六實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



。

在第一態樣之第七實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



；

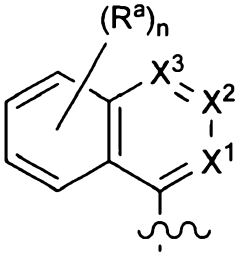
其中X^1及X^2為N；

X^3為$C(R^a)$；

n及R^a係如技術方案1中所定義；及

「∿」表示與母分子部分之連接點。

在第一態樣之第八實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



；

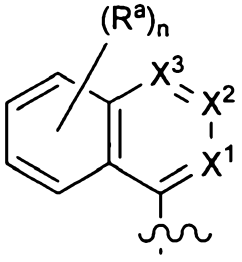
其中X^1為N；

X^2及X^3獨立地選自CH及$C(R^a)$；

n及R^a係如技術方案1中所定義；及

「∿」表示與母分子部分之連接點。

在第一態樣之第九實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



；

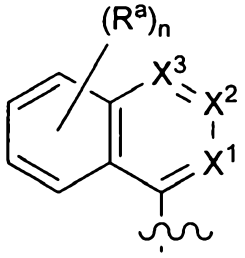
其中X^1及X^3為N；

X^2為C(R^a)；

n及R^a係如技術方案1中所定義；及

「∿」表示與母分子部分之連接點。

在第一態樣之第十實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



；

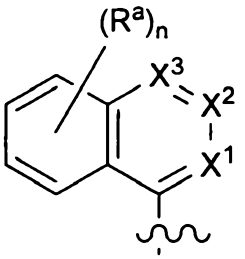
其中X^1及X^3為N；

X^2及X^3獨立地選自CH及C(R^a)；

n及R^a係如技術方案1中所定義；及

「∿」表示與母分子部分之連接點。

在第一態樣之第十一實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



；

其中X^1及X^2獨立地選自CH及C(R^a)；

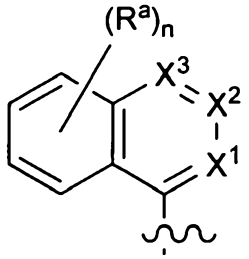
X^3為N；

n及R^a係如技術方案1中所定義；及

「∿」表示與母分子部分之連接點。

在第一態樣之第十二實施例中，本發明提供一種式(I)化

合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



；

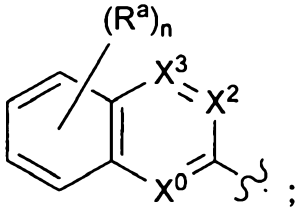
其中X^1及X^3為N；

X^2為CH；

n及R^a係如技術方案1中所定義；及

「∿」表示與母分子部分之連接點。

在第一態樣之第十三實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



；

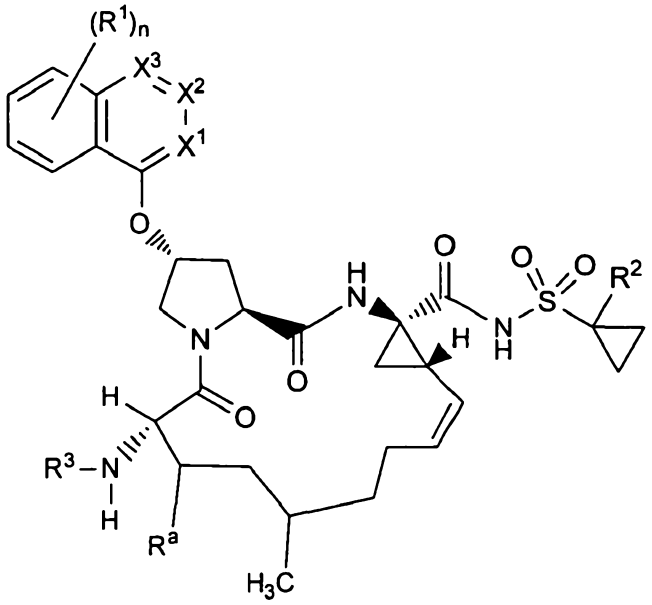
其中X^0及X^3為N；

X^2係選自CH及$C(R^a)$；

n及R^a係如技術方案1中所定義；及

「∿」表示與母分子部分之連接點。

在第二態樣中，本發明提供一種式(II)化合物，



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

n為0、1、2、3、4、5或6；

X^1係選自CH及N；

X^2及X^3獨立地選自CH、$C(R^1)$及N；

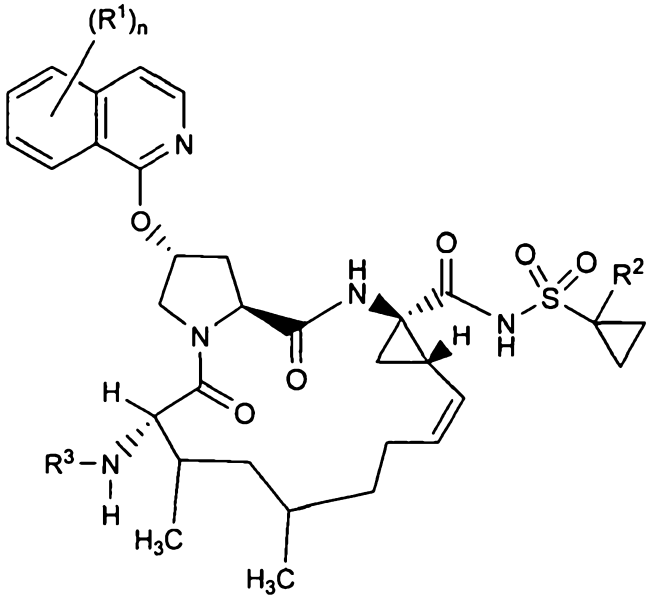
R^a係選自甲基及乙基；

各R^1獨立地選自烷氧基、烷基、羧醯胺基、羧基、氰基、環烷氧基、二烷胺基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、苯基及吡啶基，其中該苯基及該吡啶基視情況經一或兩個獨立地選自烷氧基、烷基、鹵基、鹵烷氧基及鹵烷基之基團取代；

R^2係選自氫、烷基、鹵基及鹵烷基；及

R^3係選自烷氧基羰基、烷基羰基、鹵烷氧基羰基、鹵烷基羰基及苯基羰基，其中該苯基視情況經一或兩個獨立地選自烷基及鹵基之基團取代。

在第三態樣中，本發明提供一種式(III)化合物，



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

n為0、1、2、3、4、5或6；

各R^1獨立地選自烷氧基、烷基、羧醯胺基、羧基、氰基、環烷氧基、二烷胺基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基及苯基，其中該苯基視情況經一或兩個獨立地選自烷氧基、烷基、鹵基、鹵烷氧基及鹵烷基之基團取代；

R^2係選自氫、烷基、鹵基及鹵烷基；及

R^3係選自烷氧基羰基、烷基羰基、鹵烷氧基羰基、鹵烷基羰基及苯基羰基，其中該苯基視情況經一或兩個獨立地選自烷基及鹵基之基團取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在第四態樣中，本發明提供一種組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。在第四態樣之第一實施例中，本發明提供一種組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、至少一

種具有抗HCV活性之其他化合物及醫藥載劑。在第二實施例中，其他化合物中之至少一者為干擾素或病毒唑。在第三實施例中，干擾素係選自干擾素α 2B、聚乙二醇化干擾素α、複合干擾素、干擾素α 2A及類淋巴母細胞干擾素τ。在第四態樣之第四實施例中，本發明提供一種組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種具有抗HCV活性之其他化合物及醫藥載劑，其中其他化合物中之至少一者係選自介白素2、介白素6、介白素12、咪喹莫特(Imiquimod)、病毒唑、肌苷5'-單磷酸去氫酶抑制劑、金剛胺(amantadine)及金剛乙胺(rimantadine)。在第四態樣之第五實施例中，本發明提供一種組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種具有抗HCV活性之其他化合物及醫藥載劑，其中其他化合物中之至少一者可有效抑制選自HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV進入、HCV組裝、HCV釋放、HCV NS5A蛋白質及IMPDH之標靶的功能以便治療HCV感染。

在第五態樣中，本發明提供一種治療患者之HCV感染之方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在第五態樣之第一實施例中，該方法進一步包含在該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前、之後或同時投與至少一種具有抗HCV活性之其他化合物。在第五態樣之第二實施例中，其他化合物中之至少一者為干擾素或病毒唑。在第三實施例中，干擾素係選自干

擾素α 2B、聚乙二醇化干擾素α、複合干擾素、干擾素α 2A及類淋巴母細胞干擾素τ。在第五態樣之第四實施例中，本發明提供一種治療患者之HCV感染之方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及在該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前、之後或同時投與至少一種具有抗HCV活性之其他化合物，其中其他化合物中之至少一者係選自介白素2、介白素6、介白素12、咪喹莫特、病毒唑、肌苷5'-單磷酸去氫酶抑制劑、金剛胺及金剛乙胺。在第五態樣之第五實施例中，本發明提供一種治療患者之HCV感染之方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及在該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前、之後或同時投與至少一種具有抗HCV活性之其他化合物，其中其他化合物中之至少一者可有效抑制選自HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV進入、HCV組裝、HCV釋放、HCV NS5A蛋白質及IMPDH之標靶的功能以便治療HCV感染。

本發明之其他態樣可包括本文所揭示實施例之適當組合。

其他態樣及實施例可見於本文提供之描述中。

【實施方式】

本文關於本發明之描述應依照化學鍵結之規律及原理加以解釋。在一些情況下，可能有必要移除氫原子以便在任

何既定位置處容納取代基。

應瞭解，本發明所涵蓋之化合物為適合穩定用作醫藥劑之化合物。

希望分子中特定位置處之任何取代基或變數之定義與其在該分子中他處之定義無關。舉例而言，當n為2時，兩個R^1基團各自可相同或不同。

本說明書中所引用之所有專利、專利申請案及參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。在不一致之情況下，以本發明(包括定義)為準。

除非上下文另外清楚地規定，否則如本文中所用之單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。

如本文中所用之術語「烷氧基」係指經由氧原子連接至母分子部分之烷基。

如本文中所用之術語「烷氧基羰基」係指經由羰基連接至母分子部分之烷氧基。

如本文中所用之術語「烷基」係指自含有1至10個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴衍生之基團。

如本文中所用之術語「烷基羰基」係指經由羰基連接至母分子部分之烷基。

如本文中所用之術語「烷基磺醯基」係指經由磺醯基連接至母分子部分之烷基。

如本文中所用之術語「羰基」係指-C(O)-。

如本文中所用之術語「羧醯胺基」係指$-C(O)NR^xR^y$，其中R^x及R^y獨立地選自氫及烷基。

如本文中所用之術語「羧基」係指-CO_2H。

如本文中所用之術語「氰基」係指-CN。

如本文中所用之術語「環烷基」係指具有3至7個碳原子及0個雜原子之飽和單環或雙環烴環系統。環烷基之代表性實例包括(但不限於)環丙基、環丁基及環戊基。

如本文中所用之術語「環烷氧基」係指經由氧原子連接至母分子部分之環烷基。

如本文中所用之術語「二烷胺基」係指-NR^pR^q，其中R^p及R^q為烷基。該等烷基可相同或不同。

如本文中所用之術語「鹵基」及「鹵素」係指F、Cl、Br及I。

如本文中所用之術語「鹵烷氧基」係指經由氧原子連接至母分子部分之鹵烷基。

如本文中所用之術語「鹵烷氧基羰基」係指經由羰基連接至母分子部分之鹵烷氧基。

如本文中所用之術語「鹵烷基」係指經一個、兩個、三個或四個鹵素原子取代之烷基。

如本文中所用之術語「鹵烷基羰基」係指經由羰基連接至母分子部分之鹵烷基。

如本文中所用之術語「苯基羰基」係指經由羰基連接至母分子部分之苯基。

本發明之化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式存在。如本文中所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」表示水溶性或油溶性或水分散性或油分散性之本發明化合物之鹽或兩性

離子形式，其在正確醫學判斷之範疇內與合理效益/風險比相匹配而適於與患者組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，且可有效用於其預期用途。該等鹽可在化合物之最終分離及純化期間製備或藉由使合適鹼性官能基與合適酸反應而獨立製備。代表性酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽；二葡糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、均三甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、三氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。可用於形成醫藥學上可接受之加成鹽之酸的實例包括無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸；及有機酸，諸如草酸、順丁烯二酸、丁二酸及檸檬酸。

鹼加成鹽可在化合物之最終分離及純化期間藉由使酸基與合適鹼(諸如金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，或氨或有機一級、二級或三級胺)反應來製備。醫藥學上可接受之鹽之陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁，以及無毒四級胺陽離子，諸如銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、

吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基嗎啉、二環己胺、普魯卡因(procaine)、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺及N,N'-二苄基乙二胺。適用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及哌嗪。

如本文中所用之術語「抗HCV活性」意謂化合物可有效處理HCV病毒。

術語「本發明之化合物」及等效表述意欲涵蓋式(I)化合物及其醫藥學上可接受之對映異構體、非對映異構體及鹽。類似地，在上下文允許的情況下，提及中間物意欲涵蓋其鹽。

術語「患者」包括人類及其他哺乳動物。

術語「醫藥組合物」意謂包含本發明化合物以及至少一種其他醫藥載劑之組合物，該其他醫藥載劑亦即佐劑、賦形劑或媒劑，諸如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流量調節劑、崩解劑、濕潤劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分配劑，視投藥模式及劑型之性質而定。可使用例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版，Mack Publishing Company, Easton, PA (1999)中所列之成分。

本文中使用短語「醫藥學上可接受」係指在正確醫學判斷之範疇內與合理風險/效益比相匹配而適於與患者組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

如本文中所用之術語「磺醯基」係指-SO_2-。

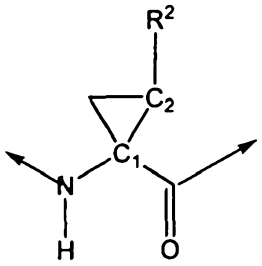
如本文中所用之術語「硫氧基」係指-S(O)-。

術語「治療有效量」意謂足以展示有意義之患者效益(例如病毒負荷持續減少)之每一活性組分之總量。當應用於單獨投與之個別活性成分時，該術語係指單獨該成分。當應用於組合時，該術語係指無論連續或同時以組合方式投與，產生治療效應之活性成分之組合量。

術語「治療」係指：(i)預防可能易感染疾病、病症及/或病狀但尚未診斷為患有該疾病、病症及/或病狀之患者出現該疾病、病症及/或病狀；(ii)抑制該疾病、病症或病狀，亦即阻止其發展；及/或(iii)減輕該疾病、病症或病狀，亦即導致該疾病、病症及/或病狀消退。

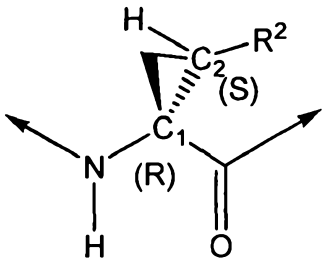
在用於命名本發明之化合物的情況下，如本文中所用之名稱P1'、P1、P2、P2*、P3及P4將相對於天然肽裂解受質之結合，對蛋白酶抑制劑結合之胺基酸殘基之相對位置定位。裂解出現於天然受質中P1與P1'之間，其中非主要位置指定自肽天然裂解位點之C端開始、朝向N端延伸之胺基酸；而主要位置自裂解位點指定之N端發出且朝向C端延伸。舉例而言，P1'係指遠離裂解位點之C端之右手端的第一位置(亦即N端第一位置)；而P1自C端裂解位點之左手側起始編號，P2：自C端起始之第二位置，等等。(參見Berger A.及Schechter I., Transactions of the Royal Society London series (1970), **B257**, 249-264)。

不對稱中心存在於本發明之化合物中。舉例而言，該等化合物可包括下式之P1環丙基要素：



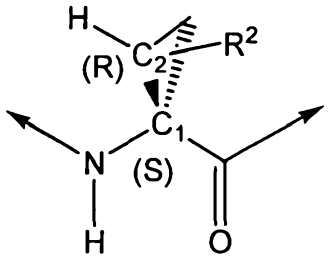
P1

其中C_1及C_2各表示環丙基環之位置1及2處之不對稱碳原子。



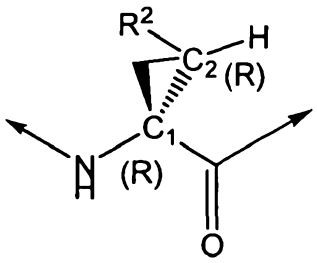
(1R,2S)

R^2與羰基呈順式



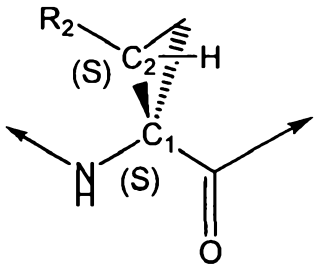
(1S,2R)

R^2與羰基呈順式



(1R,2R)

R^2與醯胺呈順式



(1S,2S)

R^2與醯胺呈順式

應瞭解，本發明涵蓋具有抑制HCV蛋白酶之能力的所有立體化學形式或其混合物。

本發明之某些化合物亦可以可分離之不同穩定構形形式存在。歸因於例如由於位阻或環應力而圍繞不對稱單鍵限制性旋轉之扭轉不對稱性可允許分離不同構象異構體。本發明包括此等化合物之各構形異構體及其混合物。

本發明之某些化合物可以兩性離子形式存在且本發明包括此等化合物之各兩性離子形式及其混合物。

當有可能將治療有效量之式(I)化合物以及其醫藥學上可接受之鹽作為化學原料投藥以用於療法中時，有可能以醫藥組合物形式遞送活性成分。因此，本發明進一步提供包括治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物。式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽係如上所述。載劑、稀釋劑或賦形劑必須在與調配物之其他成分相容且對其接受者無害的意義上係可接受的。根據本發明之另一態樣，亦提供一種製備醫藥調配物之方法，其包括混合式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

醫藥調配物可依每單位劑量含有預定量之活性成分的單位劑型遞送。本發明化合物在預防及治療HCV介導的疾病之單一療法中之典型劑量水準為每天每公斤體重約0.01毫克至約150毫克(「mg/kg」)之間，較佳為每天每公斤體重約0.05毫克至約100毫克之間。通常，本發明之醫藥組合物每天將投與約1次至約5次，或者以連續輸注方式投與。該投藥可用作慢性或急性療法。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之病狀、病狀的嚴重程度、投藥時間、投藥途徑、所用化合物之排泄率、治療持續時間以及患者之年齡、性別、體重及健康狀況而變化。較佳單位劑量調配物為含有活性成分之如上文所述之

日劑量或亞劑量或其適當分劑量的彼等調配物。一般而言，先從實質上少於化合物之最佳劑量的小劑量開始治療。此後，以小增量增加劑量直至達到該等情況下之最佳效應。一般而言，化合物最合意地以通常將提供抗病毒有效結果而不會導致任何有害或不利副作用之濃度水準投與。

當本發明之組合物包含本發明化合物與一或多種其他治療及/或預防劑之組合時，該化合物及該其他藥劑之劑量可小於或等於單一療法方案中通常投與之劑量。本發明之組合物可與一或多種其他治療或預防劑共同調配，例如呈整體及/或雙層/多層錠劑形式；或可與治療或預防劑分開投與。

醫藥調配物可適於藉由任何適當途徑投藥，例如藉由經口(包括頰內或舌下)、經直腸、經鼻、局部(包括頰內、舌下或經皮)、經陰道或非經腸(包括皮下、皮內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內、靜脈內或皮內注射或輸注)途徑投藥。該等調配物可由藥劑學技術中已知之任何方法，例如藉由將活性成分與載劑或賦形劑締合來製備。

適於經口投與之醫藥調配物可以離散單元形式遞送，諸如膠囊或錠劑；散劑或顆粒；水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用發泡體或發泡劑；或水包油型液體乳液或油包水型乳液。

舉例而言，為以錠劑或膠囊之形式經口投與，可將活性

藥物組分與經口、無毒、醫藥學上可接受之惰性載劑(諸如乙醇、甘油、水及其類似物)組合。藉由將化合物粉碎至合適之精細尺寸且與同樣經粉碎之醫藥載劑(諸如可食用碳水化合物，例如澱粉或甘露糖醇)混合來製備散劑。亦可存在調味劑、防腐劑、分散劑及著色劑。

藉由製備如上所述之粉末混合物且填充成形明膠外殼來製造膠囊。在填充操作之前，可將諸如膠狀二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固體聚乙二醇之助流劑及潤滑劑添加至粉末混合物中。亦可添加諸如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉之崩解劑或增溶劑以改良攝取膠囊時藥物之可用性。

此外，需要或必要時，亦可將合適之黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入混合物中。合適黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃著膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇及其類似物。用於此等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似物。舉例而言，藉由製備粉末混合物、粒化或乾壓、添加潤滑劑及崩解劑且壓製成錠劑來調配錠劑。粉末混合物係藉由將適當粉碎之化合物與如上所述之稀釋劑或基質混合且視情況與黏合劑(諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠或聚乙烯吡咯啶酮)、溶解遲延劑(諸如石蠟)、再吸收加速劑(諸如四級鹽)及/或吸收劑(諸如膨潤土、高嶺土或磷酸二鈣)混合來製備。可藉由以黏合劑(諸如糖漿、澱粉糊、阿拉

伯膠漿(acadia mucilage)或纖維素或聚合物質之溶液)濕潤，且迫使其穿過篩網來粒化粉末混合物。另一種替代粒化之方法係使粉末混合物穿過壓錠機，使不完全成型之乾壓物破裂為顆粒。可藉助於添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油來潤滑顆粒，防止黏在錠劑成形模具上。隨後，將經潤滑之混合物壓縮成錠劑。在不需要經過粒化或乾壓步驟的情況下，亦可將本發明之化合物與自由流動性惰性載劑組合且直接壓縮成錠劑。可提供由蟲膠之密封塗層、糖或聚合物質之塗層及蠟之拋光塗層組成的透明或不透明保護塗層。可將染料添加至該等塗層中以區分不同單位劑量。

諸如溶液、糖漿及酏劑之口服液體可以製成單位劑量形式，以便在指定量中含有預定量之化合物。糖漿可藉由將化合物溶解於經適當調味之水溶液中來製備，而酏劑係使用無毒媒劑來製備。亦可添加增溶劑及乳化劑(諸如乙氧基化異十八醇及聚氧化乙烯山梨糖醇醚)、防腐劑、調味添加劑(諸如薄荷油或天然甜味劑，或糖精或其他人工甜味劑)及其類似物。

適當時，用於經口投與之劑量單位調配物可經微囊封。亦可例如藉由聚合物、蠟或其類似物塗佈或包埋顆粒物質，來製備調配物以延長或維持釋放。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦可以脂質體傳遞系統(諸如單層小微脂粒、單層大微脂粒及多層微脂粒)之形式投藥。脂質體可由多種磷脂(諸如膽固醇、十八胺或

磷脂醯膽鹼)形成。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦可藉由使用單株抗體作為與化合物分子偶合之個別載劑來傳遞。該等化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包括聚乙烯吡咯啶酮、哌喃共聚物、聚羥基丙基甲基丙烯醯胺酚、聚羥基乙基天冬醯胺酚或經棕櫚醯基殘基取代之聚氧化乙烯聚離胺酸。此外，該等化合物可與一類適用於達成藥物受控釋放之生物可降解聚合物偶合，該等聚合物例如聚乳酸、聚ε己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

適於經皮投藥之醫藥調配物可以意欲保持與接受者之表皮緊密接觸較長時段之離散貼片形式遞送。舉例而言，活性成分可藉由如通常描述於Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)中之離子導入療法(iontophoresis)自貼片傳遞。

適於局部投藥之醫藥調配物可經調配為軟膏、乳膏、懸浮液、洗劑、散劑、溶液、糊劑、凝膠、噴霧劑、氣霧劑或油劑。

為治療眼睛或其他外部組織(例如口腔及皮膚)，較佳以局部軟膏或乳膏形式應用調配物。當調配為軟膏時，活性成分可與石蠟或水混溶性軟膏基質一起使用。或者，可將活性成分與水包油型乳膏基質或油包水型基質一起調配於乳膏中。

適於局部投與至眼睛之醫藥調配物包括滴眼劑，其中活

性成分係溶解或懸浮於合適載劑、尤其水性溶劑中。

適於局部投與口腔中之醫藥調配物包括口含錠、片劑及漱口劑。

適於經直腸投與之醫藥調配物可以栓劑形式或以灌腸劑形式遞送。

適於經鼻投與之醫藥調配物(其中載劑為固體)包括以鼻吸方式投與之粗粉，亦即經由鼻孔自緊貼鼻子固持之粉末容器快速吸入。用於以經鼻噴霧劑或滴鼻劑形式投與之合適調配物(其中載劑為液體)包括活性成分之水溶液或油溶液。

適於藉由吸入投藥之醫藥調配物包括細粒粉劑或霧狀物，其可藉助於多種類型之定劑量加壓氣霧劑、霧化器或吹入器而產生。

適於經陰道投與之醫藥調配物可以子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、發泡體或噴霧調配物形式遞送。

適於非經腸投與之醫藥調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使得調配物與預定接受者之血液等滲之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。調配物可遞送於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，僅需要在使用之前即刻添加無菌液體載劑(例如注射用水)。臨時注射溶液及懸浮液可自無菌散劑、顆粒及錠劑製備。

應瞭解，除以上特定提及之成分以外，考慮到所討論調

配物之類型，調配物亦可包括此項技術中習知之其他藥劑，例如適於經口投與之彼等調配物可包括調味劑。

下表1列舉可與本發明化合物一起投與之化合物的一些說明性實例。本發明化合物可在組合療法中與其他抗HCV活性化合物一起投與(共同地或獨立地)，或可藉由將該等化合物組合為組合物來投與該等化合物。

表1

商標名稱	生理類別	抑制劑或標靶之類型	源公司
NIM811		親環素抑制劑	Novartis
日達仙(Zadaxin)		免疫調節劑	Sciclone
Suvus		亞甲基藍	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9促效劑	Coley
巴他布林(Batabulin)(T67)	抗癌	β-微管蛋白抑制劑	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗病毒	反義	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗病毒	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	抗病毒	HCV抑制劑	Achillion / Gilead
吡唑并嘧啶化合物及鹽 來自WO-2005047288 2005年5月26日	抗病毒	HCV抑制劑	Arrow Therapeutics Ltd.
左旋韋林(Levovirin)	抗病毒	IMPDH抑制劑	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
美泊地布(Merimepodib)(VX-497)	抗病毒	IMPDH抑制劑	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	抗病毒	單株抗體	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal

商標名稱	生理類別	抑制劑或標靶之類型	源公司
特拉匹韋 (Telaprevir) (VX-950、LY-570310)	抗病毒	NS3絲胺酸蛋白酶抑制劑	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Wyeth / Viropharma
NM-283	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Idenix / Novartis
GL-59728	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Gene Labs / Novartis
GL-60667	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Gilead
PSI 6130	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Roche
R1626	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Roche
2'C甲基腺苷	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Merck
JTK-003	抗病毒	RdRp抑制劑	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
左旋韋林	抗病毒	病毒唑	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
病毒唑	抗病毒	病毒唑	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
偉拉咪定 (Viramidine)	抗病毒	病毒唑前藥	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗病毒	核糖酶	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Schering Plough
Zadazim	免疫調節劑	免疫調節劑	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫調節劑	免疫調節劑	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	免疫抑制劑	HCV IgG免疫抑制劑	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制劑	HCV IgG免疫抑制劑	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon-α	干擾素	白蛋白IFN-α2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD

商標名稱	生理類別	抑制劑或標靶之類型	源公司
Infergen A	干擾素	IFN αcon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	干擾素	IFN-ω	Intarcia Therapeutics
IFN-β及EMZ701	干擾素	IFN-β及EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
立比扶(Rebif)	干擾素	IFN-β1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	干擾素	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	干擾素	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A及日達仙	干擾素	IFN-α2b/α1-胸腺素	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	干擾素	IFN-α2b/病毒唑	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	干擾素	INF-γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
干擾素-β	干擾素	干擾素-β-1a	Serono
Multiferon	干擾素	長效IFN	Viragen/ Valentis
Wellferon	干擾素	類淋巴母細胞IFN-αn1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	干擾素	天然IFN-α	Viragen Inc., Plantation, FL
珮格西施(Pegasys)	干擾素	聚乙二醇化IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
珮格西施及Ceplene	干擾素	聚乙二醇化IFN-α2a/免疫調節劑	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
珮格西施及病毒唑	干擾素	聚乙二醇化IFN-α2a/病毒唑	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	干擾素	聚乙二醇化IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

商標名稱	生理類別	抑制劑或標靶之類型	源公司
PEG-Intron/病毒唑	干擾素	聚乙二醇化IFN-α2b/病毒唑	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	肝保護	抗纖維變性	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	肝保護	卡斯蛋白酶抑制劑	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Genelabs
ANA-971	抗病毒	TLR-7促效劑	Anadys
波普瑞韋 (Boceprevir)	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Schering Plough
TMS-435	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium
BI-201335	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
MK-7009	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Merck
PF-00868554	抗病毒	複製酶抑制劑	Pfizer
ANA598	抗病毒	非核苷NS5B聚合酶抑制劑	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	抗病毒	非核苷複製酶抑制劑	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	抗病毒	NS5B聚合酶抑制劑	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	抗病毒	核苷聚合酶抑制劑	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
PSI-7977	抗病毒	核苷酸NS5B聚合酶抑制劑	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
VCH-759	抗病毒	NS5B聚合酶抑制劑	ViroChem Pharma
INX-189	抗病毒	核苷酸NS5B聚合酶抑制劑	Inhibitex
VCH-916	抗病毒	NS5B聚合酶抑制劑	ViroChem Pharma
GS-9190	抗病毒	NS5B聚合酶抑制劑	Gilead
聚乙二醇化干擾素λ	抗病毒	干擾素	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb

本發明之化合物亦可用作實驗室試劑。該等化合物可有助於提供用於設計病毒複製分析法、驗證動物分析系統及結構生物學研究之研究工具，以進一步增強對HCV疾病機制的認識。此外，本發明之化合物適用於例如藉由競爭性抑制來確定或測定其他抗病毒化合物之結合位點。

本發明之化合物亦可用於處理或預防物質之病毒污染且因此降低與該等物質接觸的實驗室或醫務人員或患者之病毒感染風險，該等物質為例如血液、組織、外科器具及外衣、實驗室器具及外衣，以及血液收集或輸血裝置及材料。

本發明意欲涵蓋藉由合成過程或藉由包括在人類或動物體內(活體內)進行之代謝過程或在活體外進行之過程的代謝過程製備之具有式(I)之化合物。

本發明現將結合某些實施例加以描述，該等實施例無意限制本發明之範疇。相反地，本發明涵蓋可包括於申請專利範圍之範疇內的所有替代、修改及等效物。因此，以下實例(包括特定實施例)將說明本發明之一實務，應瞭解該等實例係用於說明某些實施例且提出該等實例，以提供關於本發明之程序及概念態樣的據信最為適用且易於理解之描述。

本申請案(尤其包括下文說明性流程及實例)中所用之縮寫為熟習此項技術者所熟知。一些所用縮寫如下：LAH表示氫化鋰鋁；THF表示四氫呋喃；min表示分鐘；h或hr或hrs表示小時；r.t.或RT或Rt表示室溫或滯留時間(上下文將

有指示)；MS表示甲烷磺醯基；DCM表示二氯甲烷；TBME表示第三丁基甲醚；pet ether或pet-ether表示石油醚；DMAP表示N,N-二甲基胺基吡啶；Ph表示苯基；LiHMDS表示雙(三甲基矽烷)胺化鋰；DIPEA或DIEA表示二異丙基乙胺；$(BOC)_2O$表示二碳酸二第三丁酯；t-BuOK或tert-BuOK表示第三丁醇鉀；DMSO表示N,N-二甲亞碸；HATU表示磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鋁；TFA表示三氟乙酸；EtOAC或EtOAc表示乙酸乙酯；DBU表示1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一碳-7-烯；DMF表示N,N-二甲基甲醯胺；CDI表示1,1'-羰基二咪唑；NH_4OAc表示乙酸銨；EtOH表示乙醇；DDQ表示2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌；DAST表示三氟化(二乙基胺基)硫；PPh_3表示三苯基膦；TMS表示三甲基矽烷；及DPPA表示二苯基磷醯基疊氮化物。

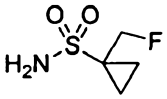
適用於合成本發明化合物之起始物質為熟習此項技術者已知且可易於製造或可購得。

下文闡明之以下方法係為達成說明性目的而提供且並不意欲限制申請專利範圍之範疇。應瞭解，可能需要製備使用習知保護基來保護官能基之此化合物，隨後移除保護基以提供本發明之化合物。與根據本發明之保護基之使用有關的細節為熟習此項技術者已知。式1之中間物及化合物之製備描述於以下三個部分中：部分1、部分2及部分3。化合物係使用ChemDraw命名。

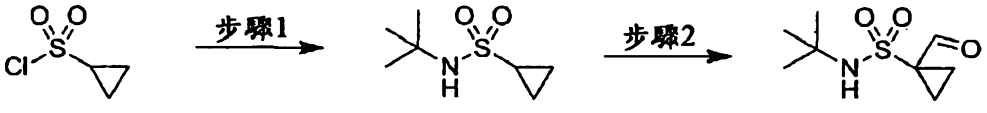
製備式1之中間物及化合物：

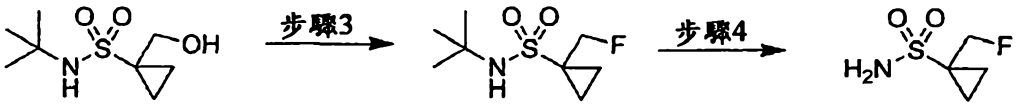
部分1：

製備1-(氟甲基)環丙烷-1-磺醯胺



流程：





步驟1：

向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加第三丁胺(32.9 mL，313 mmol)及無水THF(330 mL)。將溶液冷卻至-20℃且向經攪拌之溶液中逐滴添加環丙烷磺醯氯(14.5 mL，142 mmol)。在攪拌下使溶液溫至室溫持續18小時。過濾混合物且在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM中，用1 N HCl、水及鹽水依次洗滌。有機溶液經$MgSO_4$乾燥，過濾且隨後在真空中濃縮。所得固體自己烷：EtOAc(5:1)中再結晶，得到呈無色結晶固體狀之N-(第三丁基)環丙烷磺醯胺(20.95 g，83%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.22 (br. s., 1H), 2.47 (tt, J=8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.22-1.16 (m, 2H), 1.04-0.97 (m, 2H)。

步驟2：

向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加N-(第三丁基)環丙烷

磺醯胺(10.0 g，56.4 mmol)及THF(220 mL)。將燒瓶置於氮氣氛圍下且隨後冷卻溶液至-78℃。經10分鐘向經攪拌之溶液中逐滴添加正丁基鋰(46.3 mL，2.5 M於己烷中)。所得溶液在-78℃下攪拌30分鐘且隨後移除冷浴，且在攪拌下使溶液溫至室溫持續30分鐘。將溶液冷卻至-78℃。向溶液中添加N,N-二甲基甲醯胺(13.1 mL，169 mmol)。在攪拌下使溶液緩慢溫至室溫持續17小時。濃縮混合物且將所得黃色殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中。將溶液轉移至分液漏斗中且用1 N HCl水溶液(150 mL)洗滌。水相用EtOAc(2×100 mL)萃取且經合併之有機物用NaCl飽和水溶液(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到黃色黏性油狀物，其在室溫下靜置後凝固。將此物質溶解於EtOAc(10 mL)中，用己烷(50 mL)稀釋，且所得溶液隨後儲存在-78℃持續2小時，此時形成晶體。經由過濾收集晶體，用冷己烷洗滌，且在真空中移除殘餘溶劑，得到呈無色結晶固體狀之N-(第三丁基)-1-甲醯基環丙烷-1-磺醯胺(8.89 g，77%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 (s, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

步驟3：

向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中饋入N-(第三丁基)-1-甲醯基環丙烷-1-磺醯胺(8.89 g，43.3 mmol)於MeOH(110 mL)中之溶液。將溶液冷卻至0℃且向溶液中逐份添加硼氫化鈉(1.64 g，43.3 mmol)。將溶液攪拌1小時。向溶液中添加

鹽水且攪拌混合物15分鐘。在真空中濃縮混合物以移除MeOH且隨後將水溶液轉移至分液漏斗中且用EtOAc萃取兩次。經合併之有機物以飽和水溶液NaCl洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮，得到呈無色結晶固體狀之N-(第三丁基)-1-(羥基甲基)環丙烷-1-磺醯胺(8.66 g，96%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.35 (br. s., 1H), 3.86 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J=6.0 Hz, 1H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.06-1.01 (m, 2H)。

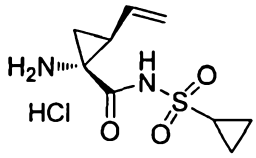
步驟4：

向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加N-(第三丁基)-1-(羥基甲基)環丙烷-1-磺醯胺(8.66 g，41.8 mmol)及CH_2Cl_2(110 mL)。經攪拌之溶液冷卻至0℃且向溶液中添加三氟化(二乙基胺基)硫(11 mL，84 mmol)。在攪拌下使溶液溫至室溫持續4小時。隨後將溶液緩慢添加至經攪拌之碳酸氫鈉飽和水溶液(100 mL)中且在添加持續攪拌18小時。使用HCl水溶液調節水相之pH值至pH=4。將混合物轉移至分液漏斗中且用CH_2Cl_2萃取兩次。經合併之有機物以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮，得到棕色固體殘餘物。該物質經過SiO_2層析(己烷：EtOAc，90:10至40:60)，得到呈無色結晶固體狀之N-(第三丁基)-1-(氟甲基)環丙烷-1-磺醯胺(5.66 g，65%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.73 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.22 (br. s., 1H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.12-1.07 (m, 2H)。

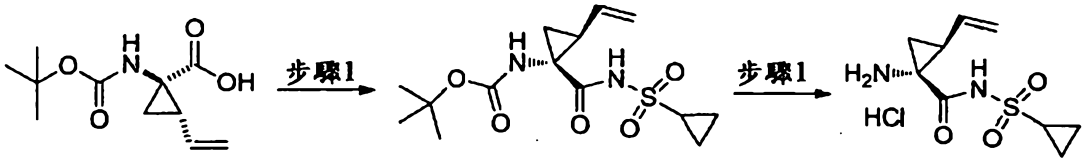
步驟5：

向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加N-(第三丁基)-1-(氟甲基)環丙烷-1-磺醯胺(5.66 g，27.0 mmol)及三氟乙酸(20 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時。在真空中濃縮溶液，得到深橙色油狀物。用己烷：EtOAc(4:1)處理該油狀物，此時有固體結晶。經由過濾收集晶體且在真空中移除殘餘溶劑，得到呈無色結晶固體狀之1-(氟甲基)環丙烷-1-磺醯胺(3.5 g，84%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.79 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.28 (br. s., 2H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H)。

製備(1R,2S)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺鹽酸鹽



流程



步驟1：((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺基甲酸第三丁酯

在氮氣下(1R,2S)-1-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-乙烯基環丙烷甲酸(2.62 g，11.5 mmol)及CDI(2.43 g，15.0 mmol)於THF(40 mL)中之溶液在回流下加熱50分鐘。將溶液冷卻至室溫且藉由套管轉移至環丙基磺醯胺(1.82 g，15.0 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中。向所得溶液中添加DBU(2.40

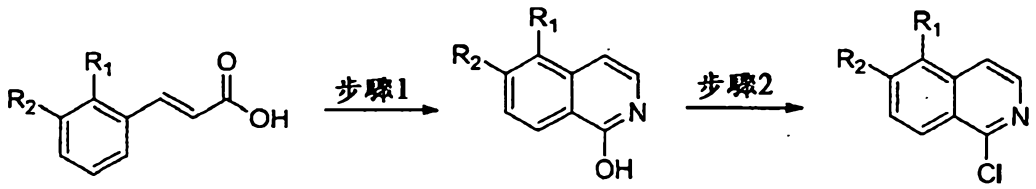
mL，16.1 mmol)且繼續攪拌20小時。用1 N HCl淬滅混合物至pH 1且在真空中蒸發THF。懸浮液以EtOAc(2×50 mL)萃取且經合併之有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)。藉由自己烷-EtOAc(1:1)中再結晶而純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.4 g)。藉由Biotage 40S管柱(以含9%丙酮之DCM溶離)純化母液，得到第二批之化合物((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺基甲酸第三丁酯(1.1 g)。將兩批合併(總產率92%)。^{1}H NMR: (DMSO-d6) δ ppm 0.96-1.10 (m, 4H), 1.22 (dd, J=5.5, 9.5 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.70 (t, J=5.5 Hz, 1H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 5.08 (d, J=10 Hz, 1H), 5.23 (d, J=17 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.85, 7.22 (s, NH (旋轉異構體))；LC-MS MS m/z 331 (M^++H)。

步驟2：(1R,2S)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺鹽酸鹽

((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺基甲酸第三丁酯(3.5 g，10.6 mmol)於DCM(35 mL)及TFA(32 mL)中之溶液在室溫下攪拌1.5小時。在真空中移除揮發物且將殘餘物懸浮於含1 N HCl之乙醚(20 mL)中且在真空中濃縮。重複此程序一次。所得混合物在戊烷中濕磨且過濾，得到化合物(1R,2S)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺鹽酸鹽(2.60 g，92%)。^{1}H NMR: (DMSO-d6) δ ppm 1.01-1.15 (m, 4H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.38 (q, J=9 Hz, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H),

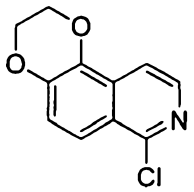
5.20 (d, J=11 Hz, 1H), 5.33 (d, J=17 Hz, 1H), 5.52-5.59 (m, 1H), 9.17 (br s, 3H)；LC-MS MS m/z 231 (M^++H)。

通用合成流程



製備P2中間物：

製備中間物7-氯-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉



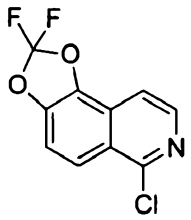
步驟1：

將(E)-3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)丙烯酸(5 g，24.25 mmol)、二苯基磷醯基疊氮化物(4.96 mL，23.04 mmol)及Et_3N(6.76 mL，48.5 mmol)溶解於苯中且攪拌16小時。在真空下濃縮溶液且藉由矽膠層析(使用20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到4.5 g呈黃色固體狀之(E)-3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)丙烯醯基疊氮化物，將其溶於$PhCH_2Ph$(50 mL)中。所得溶液緩慢加熱至80℃持續1小時且隨後回流3小時。冷卻至室溫後，在用苯洗滌下收集固體，得到3.5 g呈固體狀之所需產物2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-醇。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.37 (m, 4 H), 6.83 (d, J=7.09 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.80 Hz, 1 H)；MS: $(M+H)^+$ 204。

步驟2：

2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-醇(5 g，24.61 mmol)於$POCl_3$(50 mL)中之溶液回流14小時。濃縮後，將殘餘物溶於DCM與4 N NaOH溶液之混合物中。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用20% EtOAc/己烷作為溶離劑)純化粗物質，得到4 g呈固體狀之所需產物7-氯-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉。^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$) δ ppm 4.42 (m, 4 H), 7.24 (d, J=9.05 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=9.05 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=5.87 Hz, 1 H)；MS: $(M+H)^+$ 222。

製備中間物6-氯-2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉



藉由遵循上述通用流程來製備中間物6-氯-2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉，其中例外為在步驟1中替代使用3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-4-基)-丙烯酸。

步驟1：

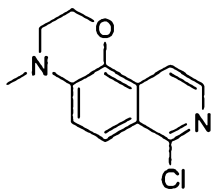
修改方案：使用4.56 g 3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-4-基)-丙烯酸，獲得2.2 g產物2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉-6(7H)-酮(55%產率)。^{1}H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ ppm 6.63 (d, J=7.09 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=8.80 Hz, 1 H)；MS: $(M+H)^+$ 226。

步驟2：

修改方案：使用2.2 g 2,2-二氟-7H-1,3-二氧雜-7-氮雜-環戊二烯并[a]萘-6-酮，獲得2.1 g產物6-氯-2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉(87%產率)。^1H NMR (500 Hz, $CDCl_3$) δ ppm 7.51 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=9.05 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=5.87 Hz, 1 H)；MS: $(M+H)^+$ 244。

製備中間物7-氯-4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉



藉由遵循上述通用流程來製備中間物7-氯-4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉，其中例外為在步驟1中替代使用(E)-3-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)丙烯酸。

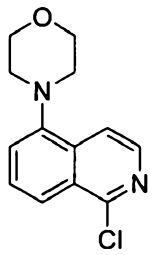
步驟1：

修改方案：使用0.876 g (E)-3-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)丙烯酸，獲得0.6 g產物4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-醇。

步驟2：

修改方案：使用0.6 g 4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-醇，獲得0.49 g產物7-氯-4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.05 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=9.3, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=5.8, 0.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.06 (s, 3H)；MS: $(M+H)^+$ 235.03。

製備中間物4-(1-氯異喹啉-5-基)嗎啉



藉由遵循上述通用合成流程來製備中間物4-(1-氯異喹啉-5-基)嗎啉，其中例外為在步驟1中替代使用(E)-3-(2-嗎啉基苯基)丙烯酸。

步驟1：

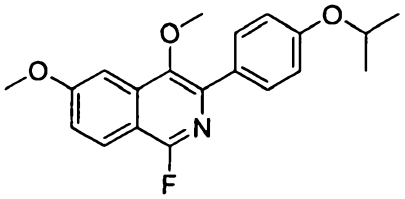
修改方案：使用7 g (E)-3-(2-嗎啉基苯基)丙烯酸，獲得5 g 5-嗎啉并異喹啉-1-醇(71%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.02 (m, 4 H), 3.91 (m, 4 H), 6.97 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 8.02 (d, J=7.83 Hz, 1 H)；MS $(M+H)^+$ 231。

步驟2：

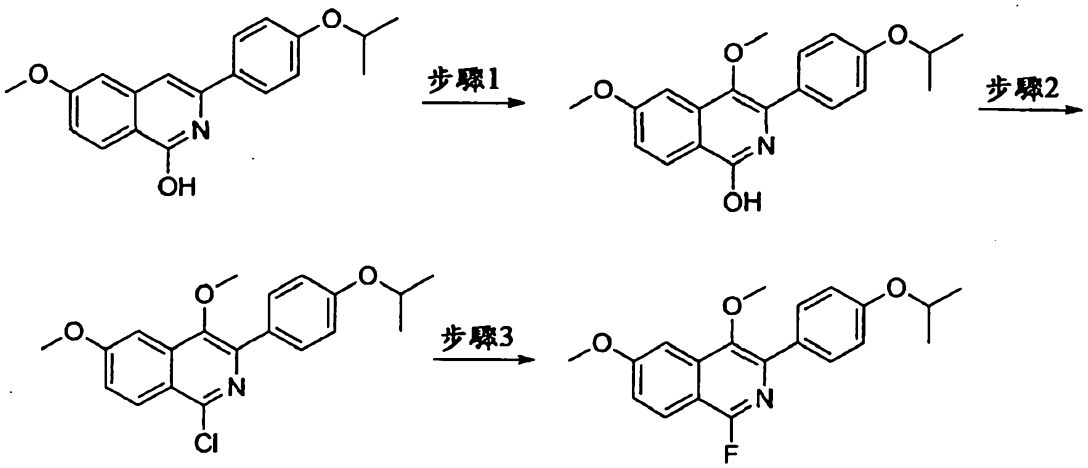
修改方案：使用2.2 g 5-嗎啉-4-基-2H-異喹啉-1-酮，獲得2.1 g 4-(1-氯異喹啉-5-基)嗎啉(87%產率)。^{1}H NMR (400

MHz, CCl_3D) δ ppm 3.09 (m, 4 H), 3.97 (m, 4 H), 7.32 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.91 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=5.87 Hz, 1 H)。

製備中間物1-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-4,6-二甲氧基異喹啉



流程



步驟1：

在70 mL Chemglass壓力容器中組合3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(1 g，3.23 mmol)、二乙酸碘苯(1.145 g，3.56 mmol)及MeOH(15 mL)。向混合物中添加甲烷磺酸(0.252 mL，3.88 mmol)，產生輕微放熱。將螺紋制動器固定至容器且將混合物首先加熱至70℃持續4小時，隨後加熱至130℃持續3小時。使混合物在室溫下靜置16小時。在用1:1甲醇充分洗滌下過濾後，濾液在用水洗滌下以乙酸乙酯萃取，經$MgSO_4$乾燥，濃縮，得到不純物質，其將原樣用於下一步驟中(1 g)。MS: MS m/z 340.1 (M^++1)。

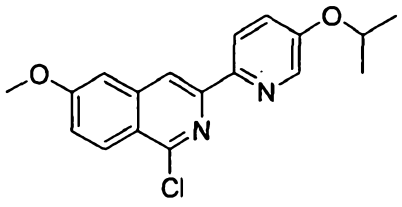
步驟2：

將不純之3-(4-異丙氧基苯基)-4,6-二甲氧基異喹啉-1-醇(1 g，2.95 mmol)於$POCl_3$(10 mL)中之溶液回流1.5小時。濃縮後，將殘餘物溶於DCM與4 N NaOH溶液之混合物中。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用20% EtOAc/己烷作為溶離劑)純化粗物質，得到150 mg所需產物。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.14 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.65 (五重峰, J=6.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.0 Hz, 6H)。

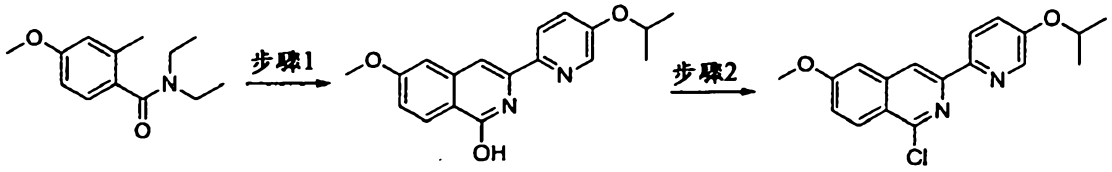
步驟3：

向1-氯-3-(4-異丁基苯基)-4,6-二甲氧基異喹啉(142 mg，0.4 mmol)於DMSO(2 mL)中之溶液中添加CsF(122 mg，0.800 mmol)且將混合物加熱至140℃持續4小時。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠層析(使用5-25% EtOAc/己烷之梯度)純化。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到120 mg含有起始物質之呈白色固體狀之所需產物。MS: MS m/z 342.1 (M^++1)。

製備中間物1-氯-3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉



流程



步驟1：

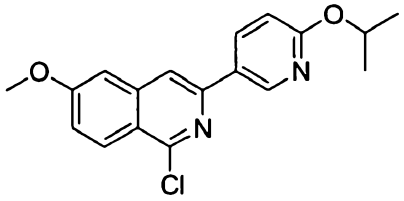
在-78℃下向N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(4.43 g，20 mmol)於THF(100 ml)中之溶液中逐滴添加含1.7 M第三丁基鋰之戊烷(17.65 ml，30.0 mmol)溶液。將反應混合物攪拌0.5小時，隨後添加含5-異丙氧基-2-氯基吡啶(3.41 g，21.00 mmol)之THF(2 mL)。所得溶液溫至室溫且攪拌16小時。反應混合物以水淬滅，用1 N HCl中和。收集沈澱之固體(5 g)且用水洗滌，得到4 g呈白色固體狀之產物3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇。MS: MS m/z 311.11 (M^++1)。

步驟2：

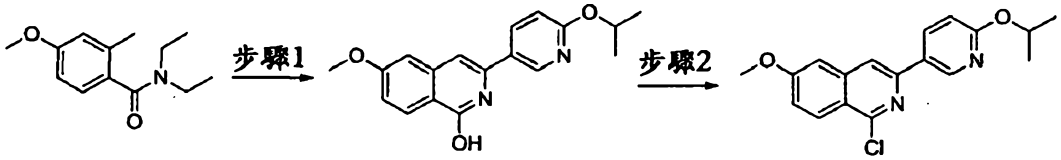
將3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(4 g，12.89 mmol)於$POCl_3$(20 mL)中之溶液回流2小時。濃縮後，將殘餘物溶於DCM與4 N NaOH溶液之混合物中。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用CH_2Cl_2作為溶離劑)純化粗物質，得到3.4 g呈固體狀之所需產物1-氯-3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.23 (dd,

J=6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.65 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.38 (d, J=6.3 Hz, 6H)。

製備中間物1-氯-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉



流程



步驟1：

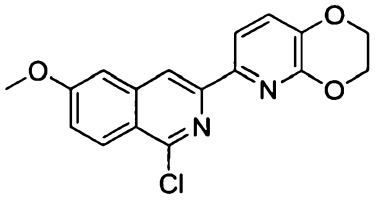
在-78℃下向N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(1 g，4.52 mmol)於THF(10 ml)中之溶液中逐滴添加含1.7 M第三丁基鋰之戊烷(3.19 ml，5.42 mmol)。將反應物攪拌0.5小時，隨後添加含6-異丙氧基菸鹼腈(0.733 g，4.52 mmol)之THF(2 mL)。所得溶液溫至室溫且攪拌16小時。反應混合物以水淬滅，用1 N HCl中和。收集沈澱之固體(1.1 g)且用水洗滌，得到500 mg呈白色固體狀之產物3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇。MS: MS m/z 311.11 (M^++1)。

步驟2：

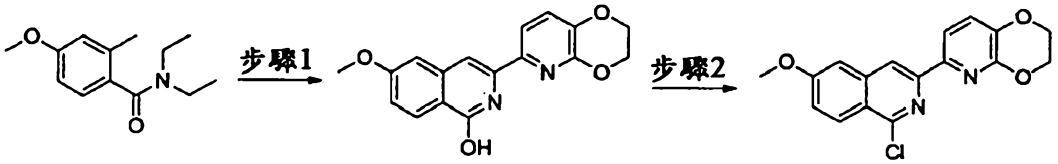
3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(400 mg，1.289 mmol)於$POCl_3$(5 mL，53.6 mmol)中之溶液回流14小時。濃縮溶劑。將殘餘物溶於DCM與4 N NaOH溶液之混合物中。將溶液調節至PH 7。收集有機相且經硫酸鈉

乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用10% EtOAc/己烷作為溶離劑)純化粗物質，得到289 mg呈固體狀之所需產物1-氯-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.83 (dd, J=2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.253 (dd, J=6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1H), 5.40 (五重峰, J=6.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.41 (d, J=6.0 Hz, 6H)。MS: MS m/z 329.02 (M^++1)。

製備中間物1-氯-3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉



流程



步驟1：

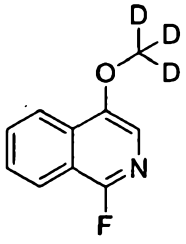
在-78℃下向N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(100 mg，0.452 mmol)於THF(10 ml)中之溶液中逐滴添加含1.7 M第三丁基鋰之戊烷(0.319 ml，0.542 mmol)。將溶液攪拌0.5小時，隨後添加含2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-甲腈(72.8 mg，0.452 mmol)之THF(2 mL)。所得溶液溫至室溫且攪拌16小時。反應混合物以水淬滅，用1 N HCl

中和。收集沈澱之固體且用水洗滌，在乾燥後得到120 mg呈固體狀之產物3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.87 (s, 3H)。

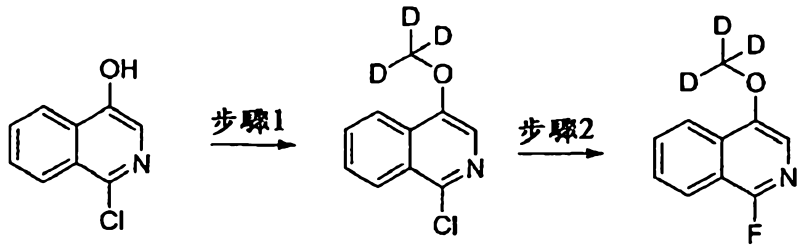
步驟2：

將3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(250 mg，0.808 mmol)於$POCl_3$(5 mL，53.6 mmol)中之溶液回流14小時。濃縮溶劑。將殘餘物溶於DCM與4 N NaOH溶液之混合物中。調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用10% EtOAc/己烷作為溶離劑)純化粗物質，得到200 mg呈固體狀之所需產物1-氯-3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.18 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.21 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.95 (s, 3H)。

製備中間物1-氟-(4-D3-甲氧基)異喹啉



流程



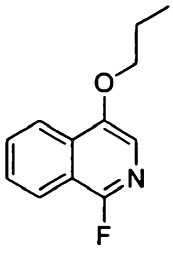
步驟1：

將1-氯異喹啉-4-醇(898 mg，5 mmol)、CD_3I(1450 mg，10.00 mmol)及K_2CO_3(2073 mg，15.00 mmol)於丙酮(20 mL)中之混合物回流16小時。過濾後，用丙酮洗滌固體。濃縮濾液且藉由矽膠層析(用含10-20%乙酸乙酯之己烷溶離)純化，得到300 mg 1-氯-(4-D3-甲氧基)異喹啉。MS: MS m/z 197.1 (M^++1)。

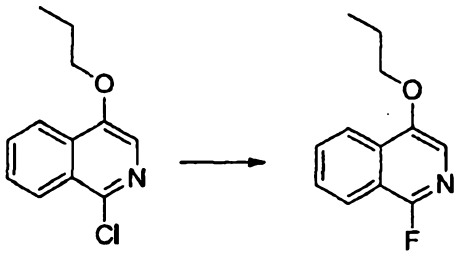
步驟2：

向1-氯-(4-D3-甲氧基)異喹啉(197 mg，1 mmol)於DMSO(2 mL)中之溶液中添加CsF(304 mg，2.000 mmol)且將混合物加熱至140℃持續4小時。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(使用5-25% EtOAc/己烷之梯度)純化。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到180 mg呈白色固體狀之1-氟-(4-D3-甲氧基)異喹啉。

製備中間物1-氟-4-丙氧基異喹啉

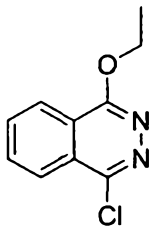


流程

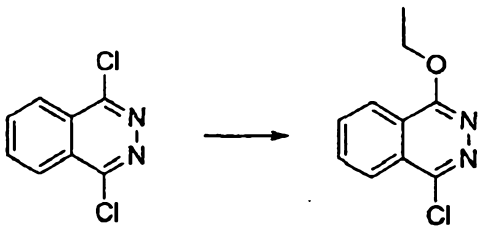


向1-氯-4-丙氧基異喹啉(1.1 g，4.96 mmol)於DMSO(6 mL)中之溶液中添加CsF(1.508 g，9.92 mmol)且加熱至140℃持續6小時。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(使用5-25% EtOAc/己烷之梯度)純化。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到700 mg呈白色固體狀之所需產物1-氟-4-丙氧基異喹啉。MS: MS m/z 206.17 (M^++1)。

製備中間物1-氯-4-乙氧基酞嗪



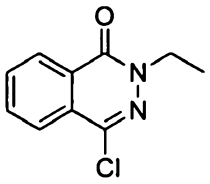
流程



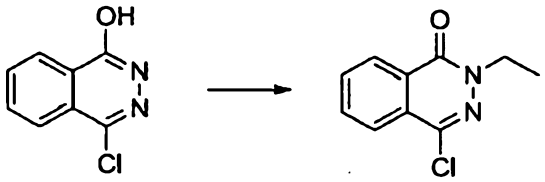
使鈉(33.8 mg，1.470 mmol)與EtOH(10 mL)反應，隨後添加1,4-二氯酞嗪(279 mg，1.4 mmol)且使反應混合物回流30分鐘。過濾熱溶液且蒸發。藉由矽膠層析(用含20%乙

酸乙酯之己烷溶離)純化粗產物，得到200 mg粗產物1-氯-4-乙氧基酞嗪。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.29-8.18 (m, 2H), 7.99-7.90 (m, 2H), 4.73 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.57 (t, J=7.2 Hz, 3H)；MS: MS m/z 209.06 (M^++1)。

製備中間物4-氯-2-乙基酞嗪-1(2H)-酮

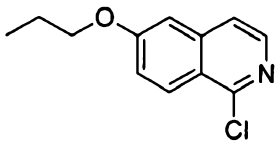


流程

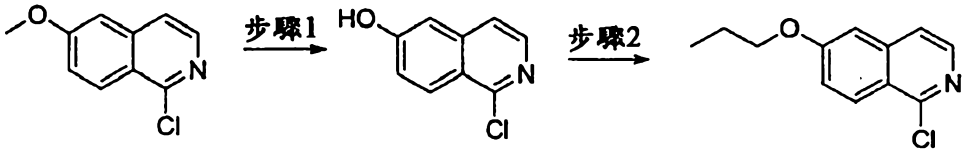


在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，0.480 g，12.00 mmol)於DMF(50 mL)中之懸浮液中添加4-氯酞嗪-1-醇(1.806 g，10 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碘乙烷(2.339 g，15.00 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。濾出所形成之淺黃色固體且用THF洗滌濾餅。濾液以EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(用含20% EtOAc之己烷溶離)純化，得到1.8 g呈油狀之所需產物4-氯-2-乙基酞嗪-1(2H)-酮。MS: MS m/z 209.06 (M^++1)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.52-8.42 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.88 (dtd, J=18.5, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

製備中間物1-氯-6-丙氧基異喹啉



流程



步驟1：

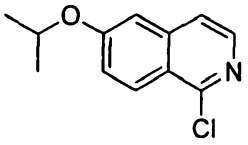
在-78℃下經由注射器向1-氯-6-甲氧基異喹啉(1.93 g)於CH_2Cl_2(30 mL)中之溶液中添加BBr_3(30 mL，30 mmol)。溫至室溫後，攪拌反應混合物16小時。反應混合物冷卻至-78℃，隨後用1 ml MeOH淬滅。濃縮溶劑後，用水濕磨殘餘物兩次，得到1.4 g呈固體狀之所需產物1-氯異喹啉-6-醇。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.26 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.2 Hz, 1H)。

步驟2：

將1-氯異喹啉-6-醇(0.898 g，5 mmol)、1-溴丙烷(1.230 g，10.00 mmol)及K_2CO_3(2.073 g，15.00 mmol)於丙酮(20 mL)中之混合物回流16小時。過濾反應混合物且用丙酮洗滌。濃縮濾液且藉由矽膠層析(用含10-20%乙酸乙酯之己烷溶離)純化，得到700 mg呈固體狀之產物1-氯-6-丙氧基異喹啉。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.27-8.16 (m, 2H), 7.48 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=9.3, 2.5 Hz, 1H),

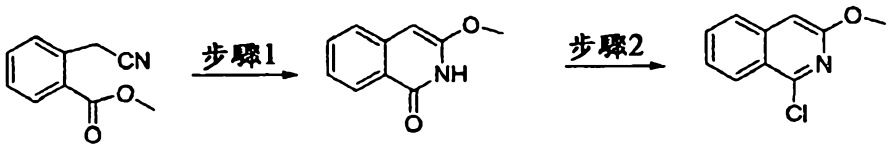
7.09 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.09 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.11 (d, J=14.8 Hz, 1H)；MS: MS m/z 222.16 (M^++1)。

製備中間物1-氯-6-異丙氧基異喹啉



將1-氯異喹啉-6-醇(898 mg，5 mmol)、2-碘丙烷(1700 mg，10.00 mmol)及K_2CO_3(2073 mg，15.00 mmol)於丙酮(20 mL)中之混合物回流16小時。過濾反應混合物且用丙酮洗滌。濃縮濾液且藉由矽膠層析(用含10-20%乙酸乙酯之己烷溶離)純化，得到650 mg呈固體狀之產物1-氯-6-異丙氧基異喹啉。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.30-8.13 (m, 2H), 7.47 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.77 (dt, J=12.2, 6.1 Hz, 1H), 1.45 (d, J=6.0 Hz, 6H)；MS: MS m/z 222.16 (M^++1)。

製備1-氯-3-甲氧基異喹啉



步驟1：

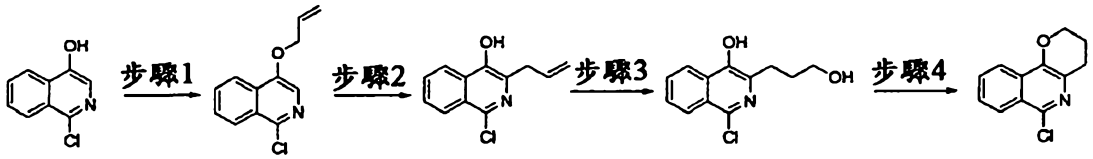
在氮氣下將2-(氰基甲基)苯甲酸甲酯(3.50 g，20 mmol)及甲醇鈉(10 mL，25重量%於甲醇中)於35 mL MeOH中之混合物加熱至回流持續3小時。趁熱用1 N HCl溶液酸化溶液直至綠色溶液變為黃色且沈澱出一些白色固體。冷卻後，藉由過濾收集沈澱產物，用水洗滌且乾燥，得到呈白

色固體狀之所需產物3-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(2.8 g，80%)。MS: MS m/z 176.1 (M^++1)。

步驟2：

將含3-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(2.8 g，16.0 mmol)之$POCl_3$(10 mL)加熱至回流持續3小時，隨後在真空中蒸發。將殘餘物傾入冰冷$NaHCO_3$溶液(50 mL)中。用EtOAc(2×)萃取產物。有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，蒸發。藉由急驟層析(利用20%、隨後40%之EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到1.36 g(44%)呈白色固體狀之所需產物1-氯-3-甲氧基異喹啉。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.29-8.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=8.5, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.05 (s, 3H)。MS: MS m/z 194.0 (M^++1)。

製備6-氯-3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉



步驟1：

在0℃下向經攪拌之NaH(0.334 g，8.35 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加1-氯異喹啉-4-醇(1 g，5.57 mmol)。在0℃下攪拌混合物10分鐘，隨後逐滴添加烯丙基溴(0.808 g，6.68 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋且隨後用1 N HCl溶液淬滅。有機層

以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗物質。藉由急驟層析(利用20%之EtOAc/己烷)純化該物質，得到呈白色固體狀之4-(烯丙基氧基)-1-氯異喹啉(1.0 g，4.55 mmol，83%產率)。MS: MS m/z 220.1 (M^++1)。

步驟2：

將4-(烯丙基氧基)-1-氯異喹啉(1.0 g，4.55 mmol)溶解於二乙二醇二甲醚(5 mL)中且加熱至180℃持續1小時。將反應物冷卻至室溫，隨後添加EtOAc及水。用水及鹽水溶液依次洗滌EtOAc層。隨後乾燥並濃縮有機層。藉由急驟層析(利用20%之EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物3-烯丙基-1-氯異喹啉-4-醇(670 mg，67%)。MS: MS m/z 220.1 (M^++1)。

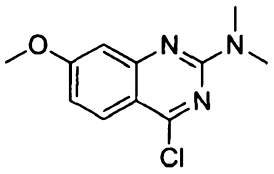
步驟3：

在室溫下向經攪拌之3-烯丙基-1-氯異喹啉-4-醇(670 mg，3.05 mmol)於無水四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加0.5 M 9-BBN(18.30 mL，9.15 mmol)之THF溶液且攪拌混合物隔夜。隨後向混合物中添加3 N NaOH(9.15 mL，27.5 mmol)及H_2O_2(2.83 mL，30.5 mmol)。將混合物攪拌45分鐘，隨後用飽和NaCl溶液淬滅。隨後向溶液中添加1 N HCl以調節pH<7。用EtOAc萃取反應物。有機層以鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到黃色油狀物，藉由矽膠層析(使用20-40% EtOAc/己烷)純化，獲得產物1-氯-3-(3-羥基丙基)異喹啉-4-醇(520 mg，70%)。MS: MS m/z 238.0 (M^++1)。

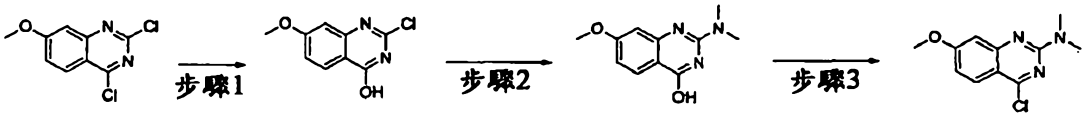
步驟4：

在0℃下向三苯基膦(1.03 g，3.94 mmol)及1-氯-3-(3-羥基丙基)異喹啉-4-醇(520 mg，2.18 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.85 mL，4.38 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液4小時。濃縮溶劑後，藉由矽膠層析(用含0%-20%乙酸乙酯之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需產物6-氯-3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉(350 mg，73%)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.27-8.20 (m, 1H), 8.13 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J=8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 4.45-4.31 (m, 2H), 3.07 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.29-2.15 (m, 2H)；MS: MS m/z 220.0 (M^++1)。

製備4-氯-7-甲氧基-N,N-二甲基喹唑啉-2-胺



流程



步驟1：

將2,4-二氯-7-甲氧基喹唑啉(500 mg，2.183 mmol)懸浮於2% NaOH水溶液(6 mL)中。添加THF(1 mL)且攪拌反應物4小時。反應物以水稀釋且濾出剩餘固體。用1 N HCl稀釋水相。過濾所形成之沈澱物，用水洗滌且乾燥，得到2-氯-7-甲氧基喹唑啉-4-醇(288 mg，63%產率)。MS: MS m/z 211.1 (M^++1)。

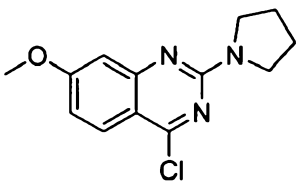
步驟2：

在密封管中將2-氯-7-甲氧基喹唑啉-4-醇(288 mg，1.368 mmol)溶解於含2 M二甲胺之THF(2 ml，4.00 mmol)中且加熱至100℃持續1小時。冷卻反應物且在真空下移除揮發物。收集粗固體且用水洗滌，過濾且乾燥，得到2-(二甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-4-醇，其不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 220.1 (M^++1)。

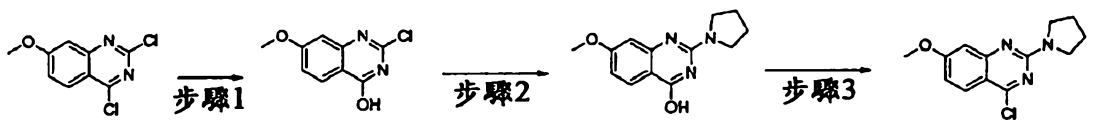
步驟3：

將2-(二甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-4-醇(300 mg，1.368 mmol)於$POCl_3$(2 ml，21.46 mmol)中之溶液在90℃下回流4小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用DCM作為溶離劑)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到4-氯-7-甲氧基-2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉(325 mg，100%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.29 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)；MS: MS m/z 238.0 (M^++1)。

製備4-氯-7-甲氧基-2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉



流程



步驟1：

將2,4-二氯-7-甲氧基喹唑啉(500 mg，2.183 mmol)懸浮於2% NaOH水溶液(6 mL)中。添加THF(1 mL)且攪拌反應物4小時。反應物以水稀釋且濾出剩餘固體。用1 N HCl稀釋水相。過濾所形成之沈澱物，用水洗滌且乾燥，得到2-氯-7-甲氧基喹唑啉-4-醇(288 mg，63%產率)。MS: MS m/z 211.1 (M^++1)。

步驟2：

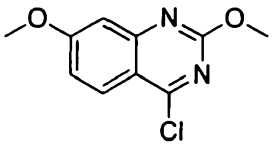
在密封管中將2-氯-7-甲氧基喹唑啉-4-醇(165 mg，0.783 mmol)及吡咯啶(0.130 mL，1.567 mmol)溶解於THF(2 mL)中且加熱至100℃持續2小時。冷卻反應物且在真空下移除揮發物。收集粗固體且用水洗滌，過濾且乾燥，得到7-甲氧基-2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-4-醇，其不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 246.2 (M^++1)。

步驟3：

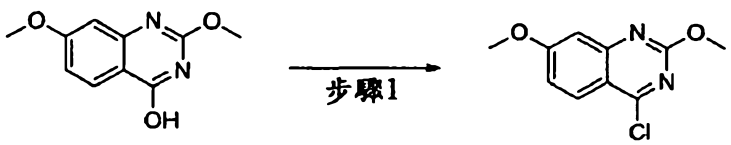
將7-甲氧基-2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-4-醇(155 mg，0.632 mmol)於$POCl_3$(2 ml，21.46 mmol)中之溶液在90℃下回流4小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用含50% DCM之己烷)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到4-氯-7-甲氧基-2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉(140 mg，84%

產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.86 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (br. s., 4H), 2.03 (t, J=6.8 Hz, 4H)；MS: MS m/z 264.1 (M^++1)。

製備4-氯-2,7-二甲氧基喹唑啉



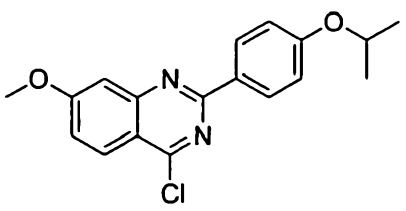
流程



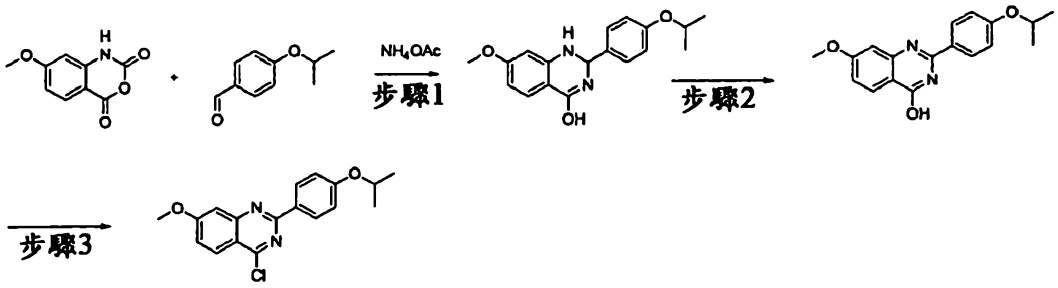
步驟1：

將2,7-二甲氧基喹唑啉-4-醇(155 mg，0.752 mmol)於$POCl_3$(2 ml，21.46 mmol)中之溶液回流4小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用含50% DCM之己烷)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到4-氯-2,7-二甲氧基喹唑啉(61 mg，36%產率)。MS: MS m/z 225.1 (M^++1)。

製備4-氯-2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉



流程



步驟1：

將7-甲氧基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(0.5 g，2.59 mmol)、4-異丙氧基苯甲醛(0.425 g，2.59 mmol)及乙酸銨(0.239 g，3.11 mmol)溶解於EtOH(1 mL)中且在80℃下加熱0.5小時。在真空下移除溶劑且藉由矽膠層析(使用含40-100% EtOAc之己烷之梯度)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下濃縮，得到2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基-1,2-二氫喹唑啉-4-醇(685 mg，85%產率)。MS: MS m/z 313.2 (M^++1)。

步驟2：

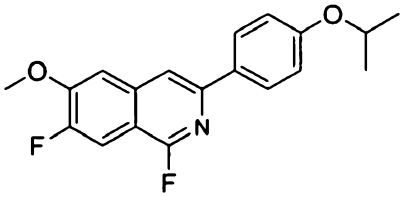
將2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基-1,2-二氫喹唑啉-4-醇(685 mg，2.193 mmol)溶解於DCM(10 mL)中，接著添加DDQ(597 mg，2.63 mmol)。攪拌反應物1小時。反應物以DCM稀釋且經由矽藻土過濾。收集濾液且在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用含40% EtOAc之己烷)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-醇(495 mg，73%產率)。MS: MS m/z 311.1 (M^++1)。

步驟3：

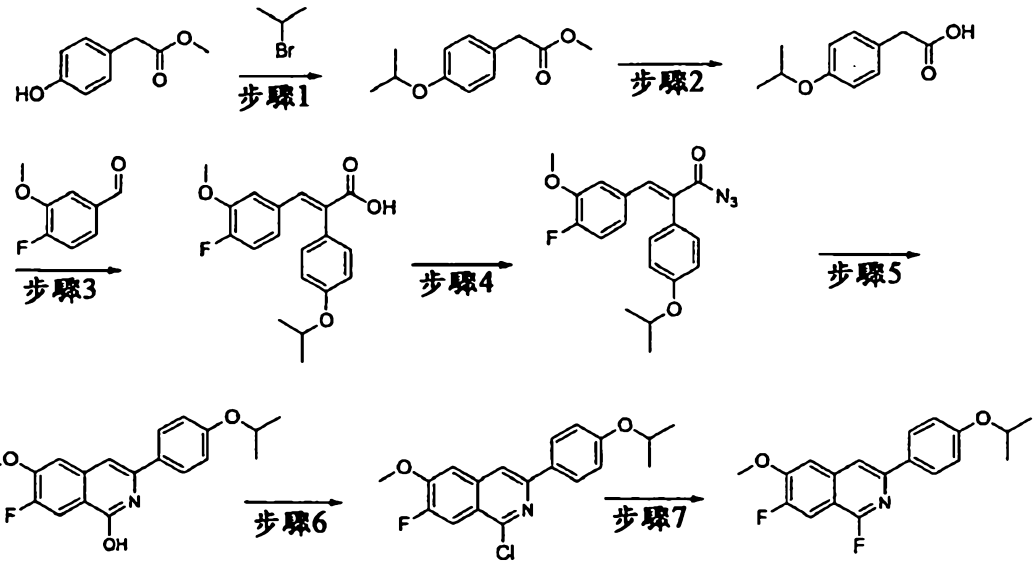
將2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-醇(495 mg，

1.595 mmol)於$POCl_3$(2 ml，21.46 mmol)中之溶液回流4小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用含50% DCM之己烷)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到4-氯-2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉(420 mg，80%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.59-8.53 (m, 2H), 8.11 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 3H), 4.70 (五重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.40 (d, J=6.0 Hz, 6H)；MS: MS m/z 329.1 (M^++1)。

製備1,7-二氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉



流程



步驟1：

將2-(4-羥基苯基)乙酸甲酯(10 g，60.2 mmol)、2-溴丙烷(6.49 mL，69.2 mmol)及碳酸鉀(8.32 g，60.2 mmol)於DMF(100 mL)中加熱至50℃隔夜。過濾反應物且在真空下濃縮有機層。藉由矽膠層析(使用0-20% EtOAc/己烷之梯度)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到2-(4-異丙氧基苯基)乙酸甲酯(10 g，80%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.22-7.14 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 4.53 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.34 (d, J=6.0 Hz, 6H)。

步驟2：

將2-(4-異丙氧基苯基)乙酸甲酯(10 g，48.0 mmol)及NaOH(5.76 g，144 mmol)在甲醇(50 mL)/水(50 mL)溶液中加熱回流2小時。在真空下移除大部分MeOH且用1 N HCl酸化剩餘水溶液。將自溶液中沈澱之固體萃取至EtOAc溶液中。收集有機層，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到2-(4-異丙氧基苯基)乙酸(8.9 g，95%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.22-7.16 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 4.53 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 1.34 (d, J=6.0 Hz, 6H)。

步驟3：

將2-(4-異丙氧基苯基)乙酸(3.97 g，20.44 mmol)、4-氟-3-甲氧基苯甲醛(3.15 g，20.44 mmol)、Ac_2O(3.47 ml，36.8 mmol)及Et_3N(1.994 ml，14.31 mmol)加熱至110℃持

續16小時。將反應物冷卻至室溫且用水及EtOAc稀釋。收集有機層，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用10-20% EtOAc/己烷)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(4-異丙氧基苯基)丙烯酸(4.4 g，65%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 3H), 6.82 (ddd, J=8.3, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.39-1.35 (m, 6H)。

步驟4：

將(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(4-異丙氧基苯基)丙烯酸(4.38 g，13.26 mmol)、$(PhO)_2PON_3$(2.71 mL，12.60 mmol)及Et_3N(3.70 mL，26.5 mmol)溶解於苯中且攪拌16小時。在真空下濃縮溶液且藉由矽膠層析(使用20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(4-異丙氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物(2.3 g，49%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.63-6.53 (m, 2H), 4.63-4.54 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.38-1.35 (m, 6H)。

步驟5：

將(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-(4-異丙氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物(2.3 g，6.47 mmol)於$PhCH_2Ph$(30 ml)中之混合物緩慢加熱至80℃持續1小時且隨後加熱至回流持續3小時。冷卻至室溫後，收集固體，用苯洗滌且在真空下乾

燥，得到7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(383 mg，20%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (d, J=11.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.72 (五重峰, J=6.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.0 Hz, 6H)。

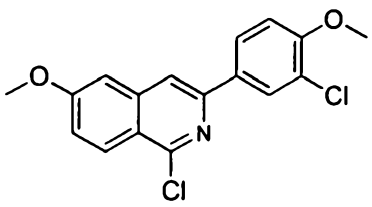
步驟6：

將7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(1.8 g，5.50 mmol)於$POCl_3$(7.69 ml，82 mmol)中之溶液回流4小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用含50% DCM之己烷)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到1-氯-7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉(1.8 g，95%產率)。MS: MS m/z 346.1 (M^++1)。

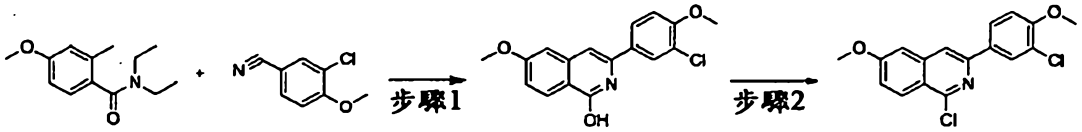
步驟7：

向1-氯-7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉(1 g，2.89 mmol)於DMSO(6 mL)中之溶液中添加CsF(0.879 g，5.78 mmol)且將混合物加熱至140℃持續4小時。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(使用50% DCM/己烷)純化。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到1,7-二氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉(750 mg，79%產率)。MS: MS m/z 330.1 (M^++1)。

製備1-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉



流程



步驟1：

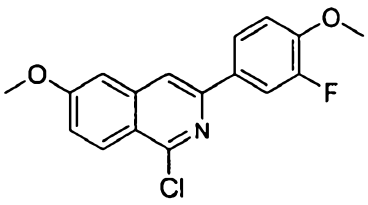
在-78℃下向N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(1 g，4.52 mmol)於THF(9 ml)中之溶液中逐滴添加含1.7 M第三丁基鋰之戊烷(3.19 ml，5.42 mmol)且攪拌溶液0.5小時，隨後添加含3-氯-4-甲氧基苯甲腈(0.757 g，4.52 mmol)之THF(9 ml)。所得溶液溫至室溫且攪拌16小時。反應混合物以水淬滅，用1 N HCl中和。收集沈澱之固體且用水洗滌，在乾燥後得到呈固體狀之3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(1.2 g，84%產率)。MS: MS m/z 316.1 (M^++1)。

步驟2：

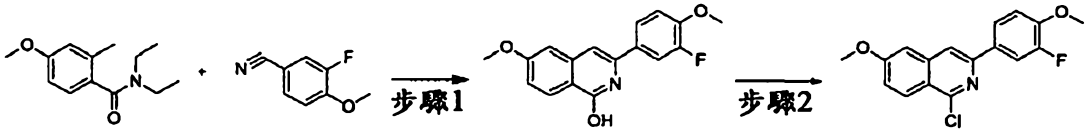
將3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(1.2 g，3.80 mmol)於$POCl_3$(5.31 ml，57.0 mmol)中之溶液回流4小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮，得到1-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉(1.2 g，95%產率)。δ ppm ^{1}H NMR (400MHz,

氯仿-d) δ 8.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 6H)；MS: MS m/z 334.1 (M^++1)。

製備1-氯-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉



流程



步驟1：

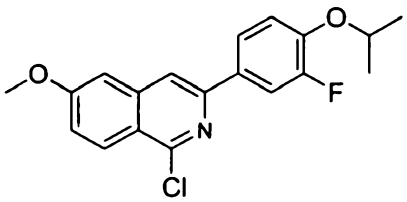
在-78℃下向N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(1.00 g，4.52 mmol)於THF(9 ml)中之溶液中逐滴添加含1.7 M第三丁基鋰之戊烷(3.19 ml，5.42 mmol)且攪拌溶液0.5小時，隨後添加含3-氟-4-甲氧基苯甲腈(0.683 g，4.52 mmol)之THF(9 ml)。所得溶液溫至室溫且攪拌16小時。反應混合物以水淬滅，用1 N HCl中和。收集沈澱之固體且用水洗滌，在乾燥後得到呈固體狀之3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(926 mg，69%產率)。MS: MS m/z 300.1 (M^++1)。

步驟2：

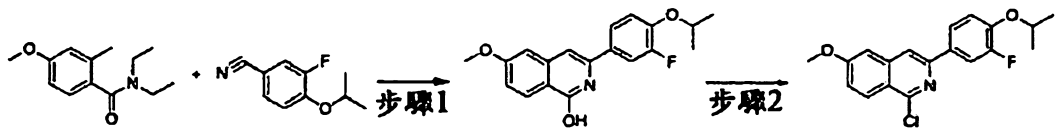
將3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(1.2 g，4.01 mmol)於$POCl_3$(5.61 ml，60.1 mmol)中之溶液回流4小

時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮，得到1-氯-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉(933 mg，95%產率)。δ ppm ^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.21 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.12 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 3.98 (d, J=6.0 Hz, 6H)；MS: MS m/z 318.1 (M^++1)。

製備1-氯-3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉



流程



步驟1：

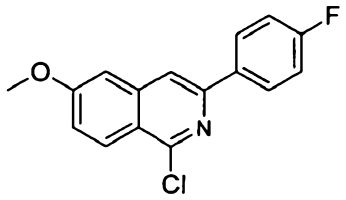
在-78℃下向N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(500 mg，2.259 mmol)於THF(5 ml)中之溶液中逐滴添加含1.7 M第三丁基鋰之戊烷(1595 μl，2.71 mmol)且攪拌溶液0.5小時，隨後添加含3-氟-4-異丙氧基苯甲腈(405 mg，2.259 mmol)之THF(5 ml)。所得溶液溫至室溫且攪拌16小時。反應混合物以水淬滅，用1 N HCl中和。在用水洗滌下收集沈澱之固體，在乾燥後得到呈固體狀之3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(520 mg，70%產率)。MS:

MS m/z 328.1 (M^++1)。

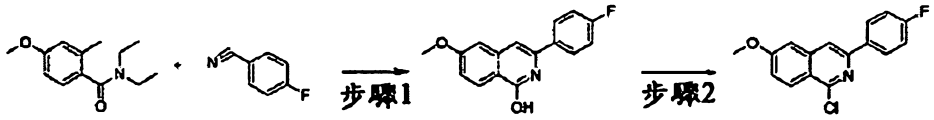
步驟2：

將3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(700 mg，2.138 mmol)於$POCl_3$(2990 μl，32.1 mmol)中之溶液回流4小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用含50% DCM之己烷作為溶離劑)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到1-氯-3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉(665 mg，90%產率)。MS: MS m/z 346.1 (M^++1)。

製備1-氯-3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉



流程



步驟1：

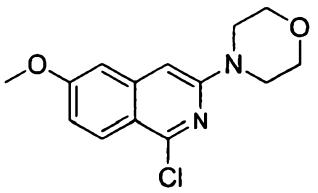
在-78℃下向N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(500 mg，2.259 mmol)於THF(4.52 ml)中之溶液中逐滴添加含1.7 M第三丁基鋰之戊烷(1.59 ml，2.71 mmol)且攪拌溶液0.5小時，隨後添加含4-氟苯甲腈(274 mg，2.259 mmol)之THF(4.52 ml)。所得溶液溫至室溫且攪拌16小時。反應混合物以水淬滅，用1 N HCl中和。收集沈澱之固體且用水

洗滌，在乾燥後得到呈固體狀之3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(350 mg，58%產率)。

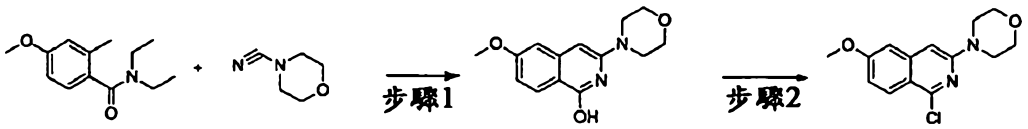
步驟2：

將3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(350 mg，1.300 mmol)於$POCl_3$(1.82 ml，19.50 mmol)中之溶液回流(90℃)持續4小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用含50% DCM之己烷作為溶離劑)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到1-氯-3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉(340 mg，91%產率)。MS: MS m/z 288.1 (M^++1)。

製備4-(1-氯-6-甲氧基異喹啉-3-基)嗎啉



流程



步驟1：

在-78℃下向N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(500 mg，2.259 mmol)於THF(5 ml)中之溶液中逐滴添加含1.7 M第三丁基鋰之戊烷(2658 µl，4.52 mmol)且攪拌溶液0.5小時，隨後添加含嗎啉-4-甲腈(253 mg，2.259 mmol)之THF(5 ml)。所得溶液溫至室溫且攪拌16小時。反應混合

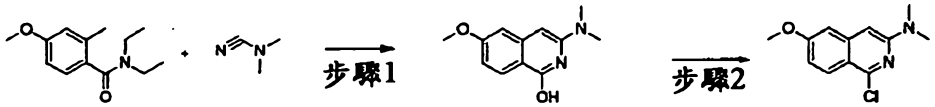
物以水淬滅，用1 N HCl中和。收集沈澱之固體且用水洗滌，在乾燥後得到呈固體狀之6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-醇(350 mg，60%產率)。

步驟2：

將6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-醇(315 mg，1.210 mmol)於$POCl_3$(1692 μl，18.15 mmol)中之溶液回流4小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用含50% DCM之己烷作為溶離劑)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到4-(1-氯-6-甲氧基異喹啉-3-基)嗎啉(323 mg，95%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.01 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=9.3, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.56-3.50 (m, 4H)；MS: MS m/z 279.1 (M^++1)。

製備1-氯-6-甲氧基-N,N-二甲基異喹啉-3-胺

流程



步驟1：

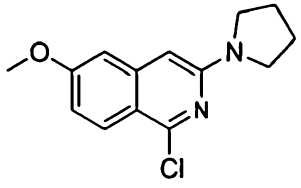
在-78℃下向N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(1000 mg，4.52 mmol)於THF(10 ml)中之溶液中逐滴添加含1.7

M第三丁基鋰之戊烷(5316 μl，9.04 mmol)且攪拌溶液0.5小時，隨後添加含N,N-二甲基氨胺(317 mg，4.52 mmol)之THF(10 ml)。所得溶液溫至室溫且攪拌16小時。反應混合物以水淬滅，用1 N HCl中和，且用EtOAc萃取。收集有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，接著在真空下移除溶劑，得到3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(700 mg，71%產率)，其不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 219.1 (M^++1)。

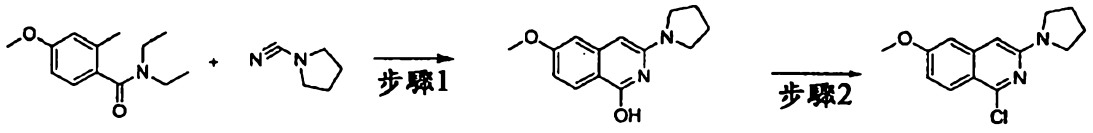
步驟2：

將3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(700 mg，3.21 mmol)於$POCl_3$(2 ml，21.46 mmol)中之溶液回流4小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用含50% DCM之己烷作為溶離劑)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到1-氯-6-甲氧基-N,N-二甲基異喹啉-3-胺(400 mg，53%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.96 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.14 (s, 6H)；MS m/z 237.0 (M^++1)。

製備1-氯-6-甲氧基-3-(吡咯啶-1-基)異喹啉



流程



步驟1：

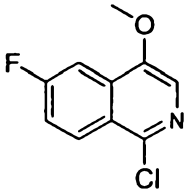
在-78℃下向N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(0.270 g，1.220 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁基鋰(1.077 mL，1.830 mmol)。攪拌0.5小時後，添加吡咯啶-1-甲腈(0.135 mL，1.342 mmol)，隨後將溶液溫至室溫，且攪拌16小時。反應混合物以MeOH淬滅，用1.5 mL含4.0 M HCl之二噁烷中和。用20 mL DCM萃取產物。利用旋轉蒸發器蒸發溶液且隨後置於高真空下1小時，得到6-甲氧基-3-(吡咯啶-1-基)異喹啉-1-醇(298 mg，100%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 245.1 (M^++1)。

步驟2：

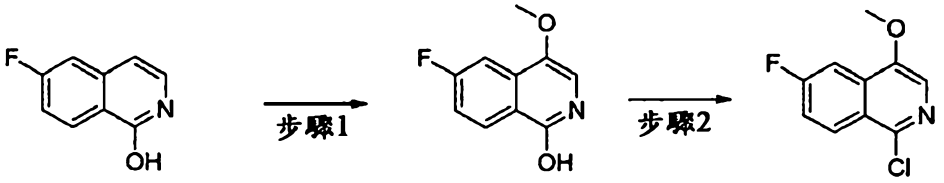
將6-甲氧基-3-(吡咯啶-1-基)異喹啉-1-醇(300 mg，1.228 mmol)於$POCl_3$(8 mL)中之溶液回流4小時。濃縮後，將殘餘物溶於100 mL DCM與50 mL水之混合物中，冷卻至0℃，用3 N NaOH中和，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且經由矽膠層析(5-20% EtOAc:己烷)純化，得到呈黃色固體狀之1-氯-6-甲氧基-3-(吡咯啶-1-基)異喹啉(156 mg，48.3%產率)。^{1}H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.95 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.43 (br. s., 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56-3.49 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 4H)；MS m/z

263.1 (M^++1)。

製備1-氯-6-氟-4-甲氧基異喹啉



流程



步驟1：

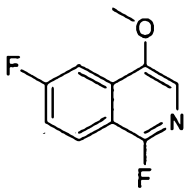
將6-氟異喹啉-1-醇(1 g，6.13 mmol)、二乙酸碘苯(2.172 g，6.74 mmol)及MeOH(15 ml)添加至密封管中。向混合物中添加甲烷磺酸(0.477 ml，7.36 mmol)。將螺紋制動器固定至容器且將混合物首先加熱至70℃持續4小時且隨後加熱至130℃持續3小時。在真空中濃縮混合物以移除一半甲醇，隨後添加5 mL水且藉由過濾收集固體且用1:1甲醇/水充分洗滌，隨後在真空中乾燥，得到6-氟-4-甲氧基異喹啉-1-醇(800 mg，68%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (dd, J=9.0, 5.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=10.0, 2.5 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.83 (d, J=6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)；MS m/z 194.1 (M^++1)。

步驟2：

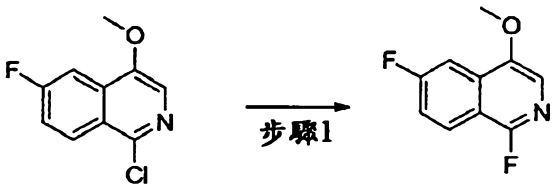
將6-氟-4-甲氧基異喹啉-1-醇(2.9 g，15.01 mmol)於$POCl_3$(10 ml，107 mmol)中之溶液回流4小時。濃縮反應混

合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用含50% DCM之己烷作為溶離劑)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到1-氯-6-氟-4-甲氧基異喹啉(2.2 g，67%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.29 (dd, J=9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.45 (ddd, J=9.3, 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H)；MS m/z 212.0 (M^++1)。

製備1,6-二氟-4-甲氧基異喹啉



流程

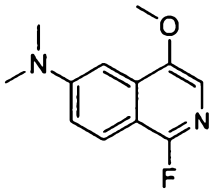


步驟1：

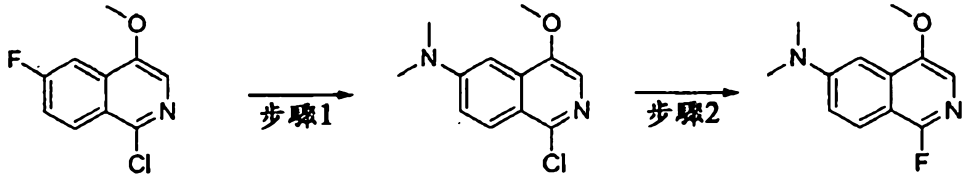
向1-氯-6-氟-4-甲氧基異喹啉(115 mg，0.543 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加CsF(165 mg，1.087 mmol)且加熱反應物至140℃持續2小時。反應物以EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(使用含20-40% DCM之己烷)純化。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到1,6-二氟-4-甲氧基異喹啉(71 mg，67%產率)。MS m/z

196.1 (M^++1)。

製備1-氟-4-甲氧基-N,N-二甲基異喹啉-6-胺



流程



步驟1：

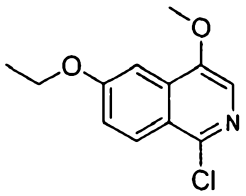
向1-氯-6-氟-4-甲氧基異喹啉(200 mg，0.945 mmol)中添加含2 M二甲胺之THF(2 ml，4.00 mmol)且於密封管中加熱溶液至100℃持續16小時。冷卻反應物且在真空下移除揮發物。藉由矽膠層析(使用DCM作為溶離劑)純化粗殘餘物。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到1-氯-4-甲氧基-N,N-二甲基異喹啉-6-胺(150 mg，70%產率)。MS m/z 237.1 (M^++1)。

步驟2：

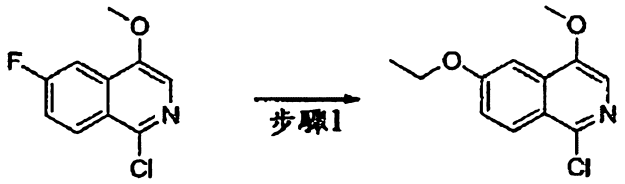
向1-氯-4-甲氧基-N,N-二甲基異喹啉-6-胺(250 mg，1.056 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加氟化四甲銨(295 mg，3.17 mmol)且加熱溶液至110℃持續1小時。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(使用80% DCM/己烷)純化。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到1-氟-4-甲氧基-N,N-二甲基異喹啉-6-胺(130

mg，56%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.20 (s, 6H)；MS m/z 221.0 (M^++1)。

製備1-氯-6-乙氧基-4-甲氧基異喹啉



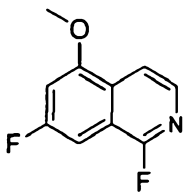
流程



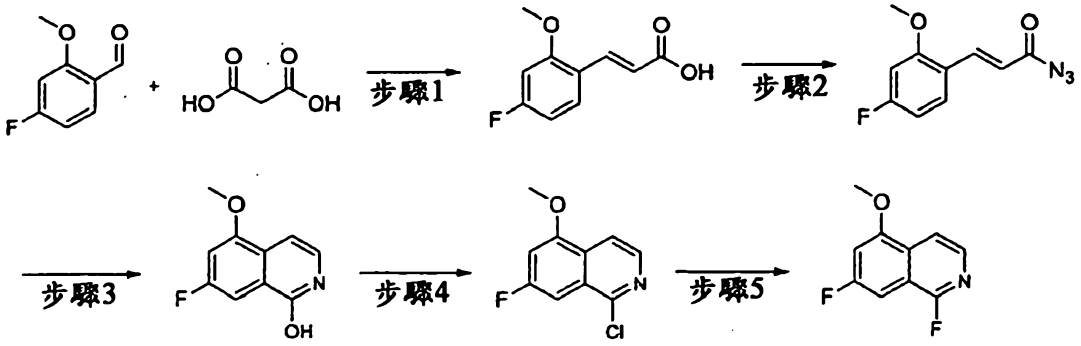
步驟1：

將1-氯-6-氟-4-甲氧基異喹啉(533 mg，2.52 mmol)溶解於DMSO(5 mL)中，隨後將NaOEt(171 mg，2.52 mmol)添加至溶液中。攪拌反應物16小時。反應物以EtOAc稀釋且用1 N HCl及鹽水依次洗滌。收集有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用DCM作為溶離劑)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到1-氯-6-乙氧基-4-甲氧基異喹啉(320 mg，54%產率)。MS m/z 238.0 (M^++1)。

製備1,7-二氟-5-甲氧基異喹啉



流程



步驟1：

將4-氟-2-甲氧基苯甲醛(1.0 g，6.49 mmol)及丙二酸(1.350 g，12.98 mmol)於吡啶(10 mL)中之溶液回流16小時。濃縮後，將殘餘物溶於水中。過濾固體，用水洗滌，隨後乾燥，得到(E)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯酸(1.22 g，96%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.03 (d, J=16.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.5, 6.8 Hz, 1H), 6.75-6.65 (m, 2H), 6.52 (d, J=16.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

步驟2：

將(E)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯酸(1.22 g，6.22 mmol)、二苯基氧膦基疊氮化物(1.273 mL，5.91 mmol)及Et_3N(1.734 mL，12.44 mmol)溶解於苯中且攪拌16小時。在真空下濃縮溶液且藉由矽膠層析(使用20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到(E)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物(1.0 g，73%產率)。

步驟3：

將(E)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物(1 g，4.52 mmol)於$PhCH_2Ph$(5 mL)中之混合物緩慢加熱至80℃

持續1小時且隨後加熱至回流持續3小時。冷卻至室溫後，收集固體且用苯洗滌，得到7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-醇(383 mg，46%產率)。MS m/z 194.2 (M^++1)。

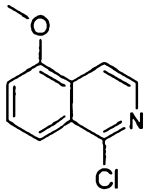
步驟4：

將7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-醇(383 mg，1.983 mmol)於$POCl_3$(2772 μl，29.7 mmol)中之溶液回流(90℃)持續4小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用4 N NaOH調節pH值至7。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮，得到1-氯-7-氟-5-甲氧基異喹啉(399 mg，95%產率)。

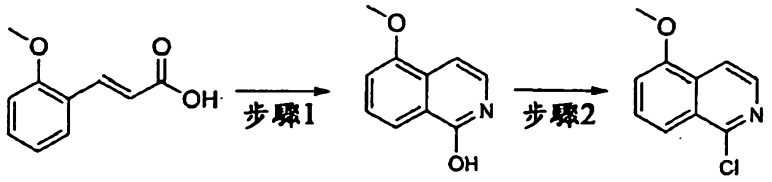
步驟5：

向1-氯-7-氟-5-甲氧基異喹啉(350 mg，1.654 mmol)於DMSO(3 mL)中之溶液中添加CsF(502 mg，3.31 mmol)且加熱混合物至140℃持續4小時。反應物以EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到1,7-二氟-5-甲氧基異喹啉(340 mg，105%產率)，其不經進一步純化。MS m/z 196.1 (M^++1)。

製備1-氯-5-甲氧基異喹啉



流程



藉由與製備1,7-二氟-5-甲氧基異喹啉類似之方法，用以下修改方案製備1-氯-5-甲氧基異喹啉：

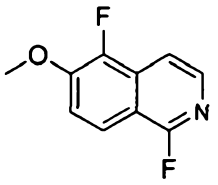
步驟1：

修改方案：使用10 g (E)-3-(2-甲氧基苯基)丙烯酸替代(E)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯酸，得到5-甲氧基異喹啉-1-醇(5.3 g，53%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 10.92 (s, 1 H), 7.43 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H)；MS m/z 176.1 (M^++1)。

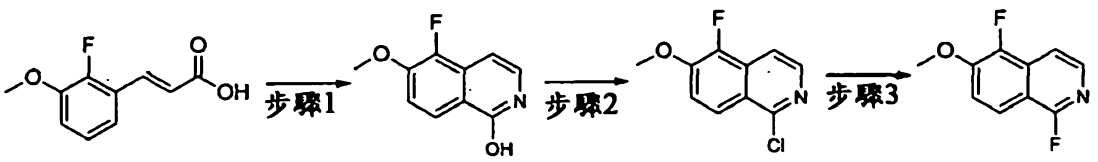
步驟2：

修改方案：使用5.3 g 5-甲氧基異喹啉-1-醇替代7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-醇，獲得5.38 g 1-氯-5-甲氧基異喹啉(92%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.25 (d, J=5.9 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.57 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H)；MS m/z 194.1 (M^++1)。

製備1,5-二氟-6-甲氧基異喹啉



流程



藉由與製備1,7-二氟-5-甲氧基異喹啉類似之方法，用以

下修改方案製備1,5-二氟-6-甲氧基異喹啉：

步驟1：

修改方案：使用3.92 g (E)-3-(2-氟-3-甲氧基苯基)丙烯酸替代(E)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯酸，得到5-氟-6-甲氧基異喹啉-1-醇(2.4 g，61%產率)。^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.09 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=8.44 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 6.72 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H)。

步驟2：

修改方案：使用1.93 g 5-氟-6-甲氧基異喹啉-1-醇替代7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-醇，獲得1.7 g 1-氯-5-氟-6-甲氧基異喹啉(80%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 8.22 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J=9.29, 7.83 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H)；MS m/z 212.1 (M^++1)。

步驟3：

向1-氯-5-氟-6-甲氧基異喹啉(0.5 g，2.363 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加CsF(0.718 g，4.73 mmol)。加熱混合物至140℃持續2小時。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(使用含30-50% DCM之己烷之梯度)純化。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到1,5-二氟-6-甲氧基異喹啉(340 mg，74%產率)。MS m/z 196.2 (M^++1)。

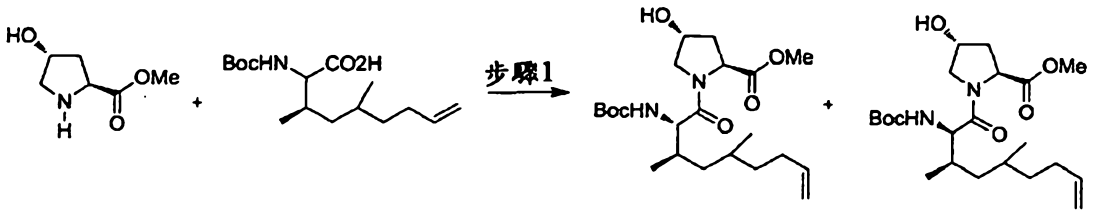
製備三肽中間物：

此部分中所述之三肽中間物可藉由本文所述之方法用於製備式I化合物。

三肽要素：

製備(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯

流程



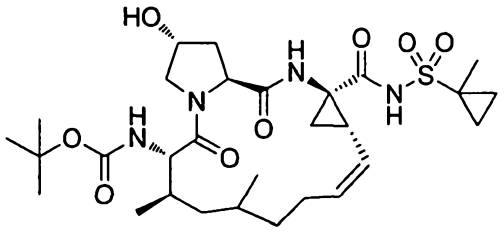
步驟1：

將六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎓(HATU，31.7 g，83 mmol)添加至(2S,4R)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(16.68 g，92 mmol)、(3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸(25 g，83 mmol)及NEt_3(34.9 mL，250 mmol)於DCM(250 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌16小時。用1 N HCl(3×)及鹽水依次洗滌反應物。有機物以硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。經矽膠層析(使用含20-60%丙酮之己烷)純化粗物質，得到所需產物(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯(10.8 g，30%產率)，MS: MS m/z 427.2 (M^++1)。及非所需產物(2S,4R)-1-((2R,3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯(12 g，34%產率)，MS: MS

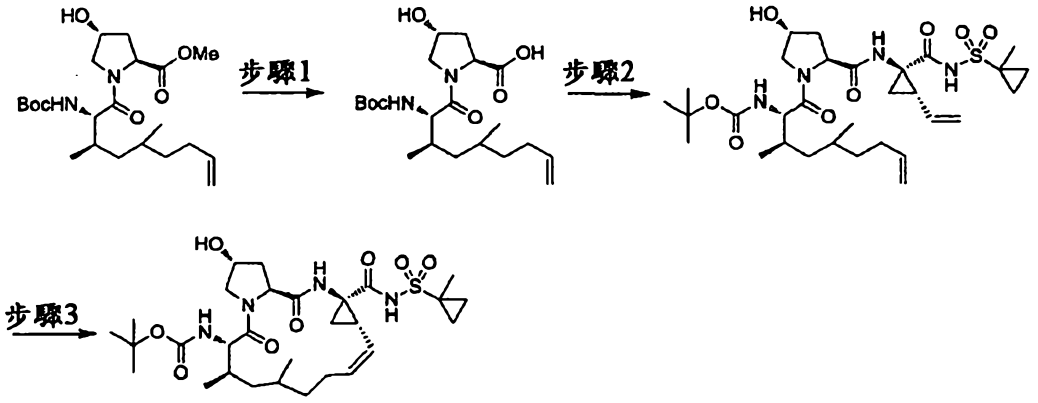
m/z 427.2 (M^++1)。

製備三肽之通用方法

製備((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-羥基-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯



流程



步驟1：

將(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯(10.8 g，25.3 mmol)溶解於THF(50 mL)、MeOH(50 mL)中且向此溶液中添加含LiOH(2.425 g，101 mmol)之水(50.0 mL)。反應混合物在室溫下攪拌16小時。在真空下移除溶劑且用水及EtOAc稀釋所得水性殘餘物。混合物以1 N HCl中和且調節

pH值至約2.5，且用EtOAc萃取混合物。收集有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色黏性油狀之(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(12 g，29.1 mmol，115%產率)。MS: MS m/z 413.2 (M^++1)。

步驟2：

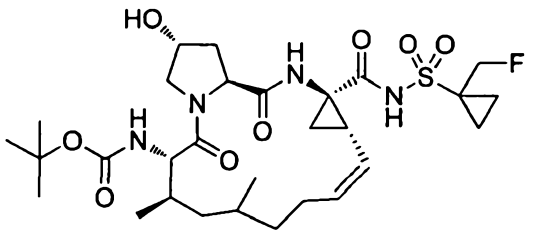
將HATU(7.60 g，20.00 mmol)添加至(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(7.86 g，19.05 mmol)、(1R,2S)-1-胺基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺鹽酸鹽(5.62 g，20 mmol)及胡尼氏鹼(Hunig's Base)(13.31 mL，76 mmol)於DCM(110 mL)中之溶液中。反應混合物在室溫下攪拌16小時。用1 N HCl(3×)及鹽水依次洗滌反應物。收集有機層，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用含20-60%丙酮之己烷之梯度)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到呈淺橙色泡沫狀之((2S,3R)-1-((2S,4R)-4-羥基-2-(((1R,2S)-1-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯(9 g，74.0%產率)。MS: MS m/z 639.3 (M^++1)。

步驟3：

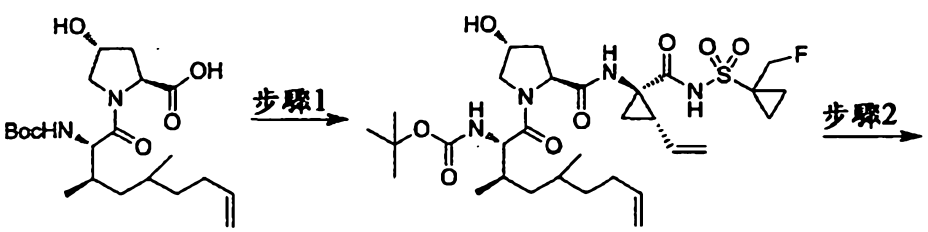
((2S,3R)-1-((2S,4R)-4-羥基-2-(((1R,2S)-1-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁

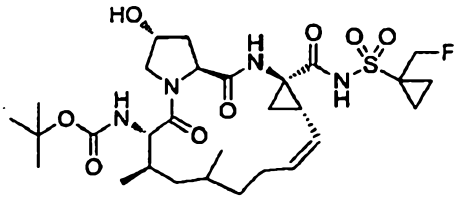
酯(8.4 g，13.15 mmol)於DCE(1500 ml)中之溶液以氮氣噴氣30分鐘，隨後添加(1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啶基)二氯(鄰異丙氧基苯基亞甲基)釕(第二代霍維達-格拉布催化劑(Hoveyda-Grubbs Catalyst 2nd Generation)，0.413 g，0.657 mmol)。加熱反應溶液至80℃持續2小時。濃縮反應物且藉由矽膠層析(使用含20-60%丙酮之己烷之梯度)純化，得到呈棕色固體狀之((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-羥基-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(5.6 g，70%產率)。MS: MS m/z 611.3 (M^++1)。

製備((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-羥基-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯



流程





步驟1：

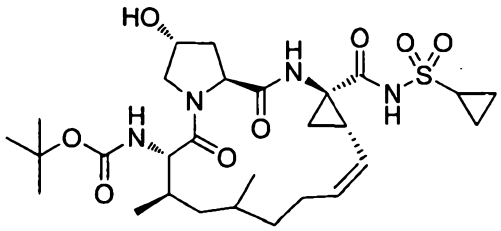
將HATU(11.61 g，30.5 mmol)添加至(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(10.50 g，25.5 mmol)、(1R,2S)-1-胺基-N-((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺鹽酸鹽(8.37 g，28 mmol)及三乙胺(14.19 mL，102 mmol)於DCM(220 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌隔夜。反應物以1 N HCl(3×)及鹽水依次洗滌且用旋轉蒸發器蒸發。藉由矽膠層析(使用含20-40%丙酮之己烷)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到所需產物((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-羥基吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯(15 g，90%產率)。MS: MS m/z 657.3 (M^++1)。

步驟2：

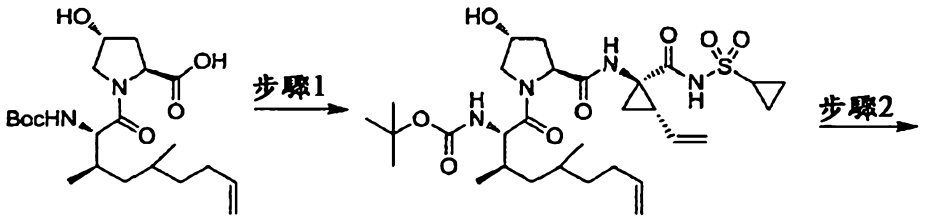
((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-羥基吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯(7.5 g，22.84 mmol)於DCE(2855 ml)中之溶液以氮氣噴氣30分鐘，隨後添加第二代霍維達-格拉布催化劑(0.718 g，1.142 mmol)，且加熱反應物至80℃持續2小時。濃縮反

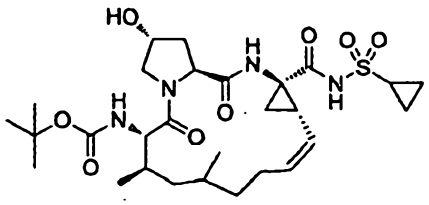
應物且藉由矽膠急驟層析(含20-60%丙酮之己烷)純化，得到((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-羥基-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(4 g，6.36 mmol，27.9%產率)。MS: MS m/z 629.3 (M^++1)。

製備((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-羥基-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯



流程





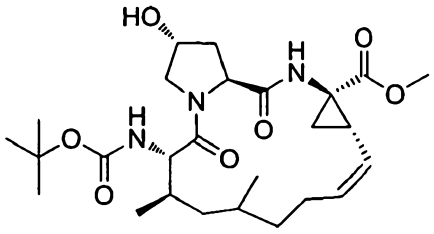
步驟1：

將HATU(11.54 g，30.4 mmol)添加至(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(10.44 g，25.3 mmol)、(1R,2S)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺對甲苯磺酸鹽(11.17 g，27.8 mmol)及胡尼氏鹼(17.67 ml，101 mmol)於DCM(200 ml)中之溶液中且在室溫下攪拌隔夜。反應物以1 N HCl(3×)及鹽水依次洗滌且用旋轉蒸發器蒸發，且純化得到呈淺橙色泡沫狀之最終產物((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-羥基吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯(14.8 g，23.69 mmol，94%產率)。

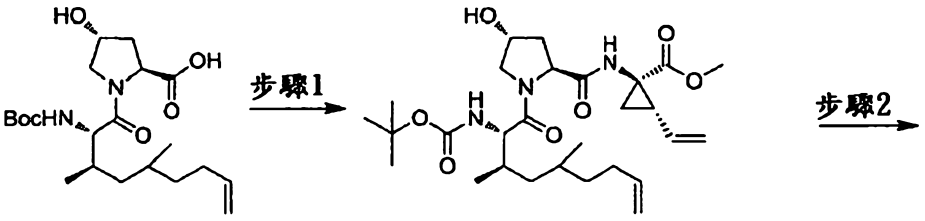
步驟2：

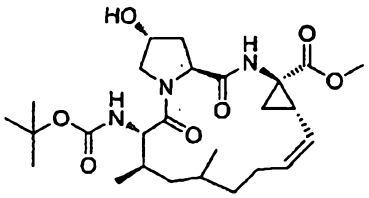
((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-羥基吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯(9.5 g，15.21 mmol)於DCE(2500 ml)中之溶液以氮氣噴氣30分鐘，隨後添加第二代霍維達-格拉布催化劑(0.574 g，0.912 mmol)，且加熱反應物至80℃持續2小時，隨後冷卻至45℃且攪拌2天。濃縮反應物且藉由矽膠急驟層析(含20-60%丙酮之己烷)純化，得到產物((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-羥基-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(7 g)。MS: MS m/z 597.35 (M^++1)。

製備(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-羥基-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲酸甲酯



流程





步驟1：

將HATU(2.510 g，6.60 mmol)添加至(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(2.269 g，5.5 mmol)、(1R,2S)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸甲酯鹽酸鹽(1.172 g，6.60 mmol)及胡尼氏鹼(3.84 ml，22.00 mmol)於DCM(20 ml)中之溶液中且在室溫下攪拌隔夜。反應物以1 N HCl(3×)及鹽水依次洗滌且用旋轉蒸發器蒸發，隨後經矽膠層析純化，得到呈淺橙色泡沫狀之產物(1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((第三丁氧基

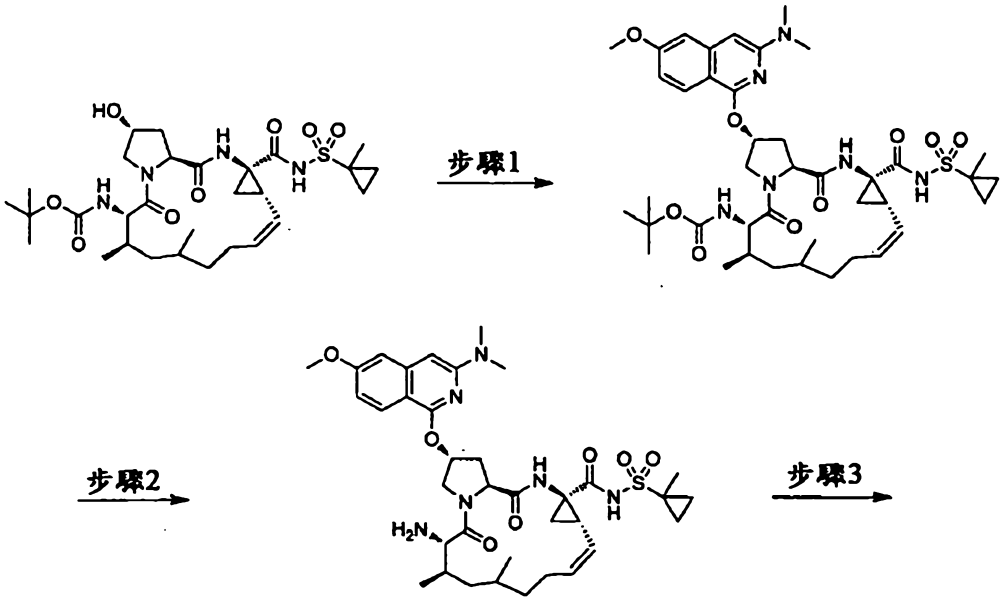
羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺基)-2-乙烯基環丙烷甲酸甲酯(2.68 g，5.00 mmol，91%產率)。MS: MS m/z 558.16 (M^++23)。

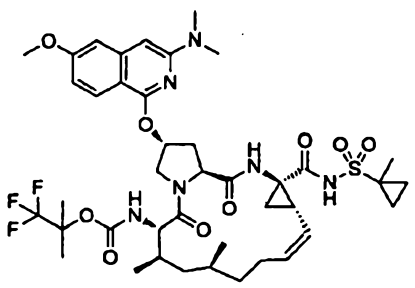
步驟2：

(1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺基)-2-乙烯基環丙烷甲酸甲酯(2.68 g，5 mmol)於DCE(600 mL)中之溶液以氮氣噴氣30分鐘，隨後添加第二代霍維達-格拉布催化劑(0.189 g，0.300 mmol)且加熱反應物至80℃持續2小時。藉由矽膠急驟層析(含20-60%丙酮之己烷)純化濃縮反應物，得到2.1 g產物(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-羥基-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲酸甲酯。MS: MS m/z 530.18 (M^++23)。

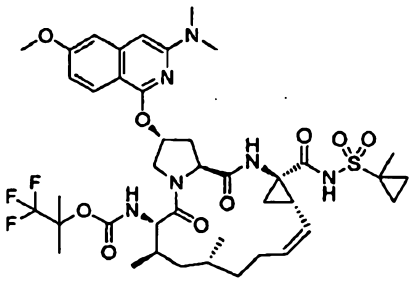
製備化合物3116及化合物3117

流程





化合物3116



化合物3117

步驟1：

向((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-羥基-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(150 mg，0.246 mmol)、1-氯-6-甲氧基-N,N-二甲基異喹啉-3-胺(69.8 mg，0.295 mmol)及第三丁醇鉀(138 mg，1.228 mmol)之混合物中添加DMSO(5 mL)且隨後音波處理混合物15分鐘。在室溫下攪拌所得溶液4小時。反應物以水淬滅，用6 N HCl酸化至pH=4且用EtOAc萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮，得到粗物質((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯，其原樣用於下一步驟中。MS: MS m/z 811.6 (M^++1)。

步驟2：

將((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-

甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(50 mg，0.062 mmol)溶解於DCM(4 mL)中且添加三氟乙酸(TFA，1 ml，12.98 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時。在真空下移除揮發物，得到(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺三氟乙酸鹽(51 mg)，其原樣用於下一步驟中。MS: MS m/z 711.1 (M^++1)。

步驟3：

向(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺三氟乙酸鹽(50 mg，0.070 mmol)及碳酸吡啶-2-基酯(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯(21.03 mg，0.084 mmol)於CH_2Cl_2(1 mL)中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(胡尼氏鹼，0.061 mL，0.352 mmol)。攪拌反應物16小時。濃縮後，經由製備型HPLC如下純化粗物質：管柱：Waters XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；保護管柱：Waters XBridge C18，19×10

mm，5 μm粒子；移動相A：水；移動相B：乙腈；緩衝劑：20 mM乙酸銨；梯度：經20.5分鐘20-95% B，隨後7.0分鐘保持在95% B；流速：25 mL/min。在所述條件下化合物3116首先溶離，接著化合物3117溶離。彙集含有純化合物3116之溶離份且經由離心蒸發濃縮，得到5.0 mg呈固體狀之化合物3116；彙集含有純化合物3117之溶離份且經由離心蒸發濃縮，得到8.6 mg呈固體狀之化合物3117。

化合物3116：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 865.5 (M^++1)。

化合物3117：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.60-5.46 (m, 1H), 5.03-4.92 (m, 1H), 4.53-4.40 (m, 2H), 3.95 (dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (dd,

J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.75-1.08 (m, 17H), 0.99-0.85 (m, 8H), 0.76 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 865.5 (M^++1)。

化合物3117之晶體結構資料

化合物3117之結晶條件

將10 mg化合物3117溶解於1.5 ml甲醇中。在2-5℃下緩慢蒸發所得溶液，得到固體結晶形式。

晶胞尺寸：

a=14.7856(2)Å

b=24.3272(2)Å

c=25.8319(2)Å

α=90.0°

β=90.0°

γ=90.0°

空間群：$P2_12_12_1$

化合物分子/不對稱單位：2

體積=9292(2) $Å^3$

密度(計算值)=1.294 g/cm^3

該結晶形式之量測係在約-123℃之溫度下。

單晶X射線量測：

使用配備有石墨單色化Mo Kα輻射(λ=0.71073 Å)之Bruker SMART APEX II繞射儀收集-123℃下之繞射資料。使用ω掃描模式在晶體-偵測器距離4.0 cm下收集2θ範圍內

之全部資料集。經驗吸收校正利用與繞射儀(Bruker AXS. 1998, SMART及SAINTPLUS. 面積偵測器控制及積分軟體(Area Detector Control and Integration Software), Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA)相關之SADABS程序。使用整個資料集測定最終單位晶胞參數。

所有結構皆係使用SHELXTL套裝軟體(Sheldrick, G.M., 2008, SHELXTL. 結構測定程式(Structure Determination Programs), 第6.10版，Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.)藉由直接方法解析且藉由全矩陣最小二乘技術(full-matrix least-squares technique)精修。精修中最簡化之函數為$\Sigma_w(|F_o|-|F_c|)^2$。R定義為$\Sigma||F_o|-|F_c||/\Sigma|F_o|$，而$R_w[\Sigma_w=(|F_o|-|F_c|)_2/\Sigma_w|F_o|^2]^{1/2}$，其中w為基於所觀測強度中之誤差之適當權重函數。在精修之所有階段皆研究差值FOURIER®圖。所有非氫原子皆利用各向異性熱位移參數精修。與氫鍵有關之氫原子位於最終差值FOURIER®圖中，而其他氫原子之位置係根據理想化幾何學以標準鍵長及鍵角計算。其為指定各向同性溫度因子且包括於利用固定參數之結構因子計算中。

表1. 化合物3117在T=-123℃下之分率原子座標

(Fractional Atomic Coordinate)

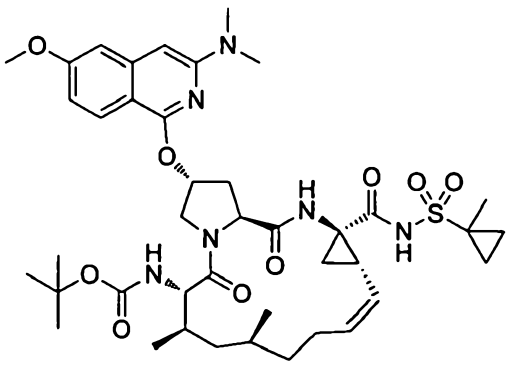
原子	x	y	z	原子	x	y	z
S(1A)	0.0898(2)	0.2239(1)	0.0621(1)	S(1B)	0.3016(2)	0.1467(1)	0.4300(1)
F(1A)	0.2852(4)	0.6576(2)	0.3427(2)	F(1B)	0.3698(4)	0.5653(3)	0.1181(2)
F(2A)	0.2178(4)	0.7290(2)	0.3719(2)	F(2B)	0.3228(4)	0.6371(2)	0.1560(2)
F(3A)	0.2678(4)	0.7276(2)	0.2935(2)	F(3B)	0.4524(4)	0.6380(3)	0.1207(2)
O(1A)	-0.0071(5)	0.2396(3)	0.0678(2)	O(1B)	0.3293(4)	0.0911(2)	0.4185(2)

O(2A)	0.1222(6)	0.1744(2)	0.0831(2)	O(2B)	0.3596(4)	0.1813(2)	0.4606(2)
O(3A)	0.2893(5)	0.2421(2)	0.0952(2)	O(3B)	0.1978(4)	0.1244(2)	0.3297(2)
O(4A)	0.1992(4)	0.4762(2)	0.1854(2)	O(4B)	0.2902(4)	0.3672(2)	0.2663(2)
O(5A)	0.0818(4)	0.3723(2)	0.1219(2)	O(5B)	0.3271(3)	0.2855(2)	0.3539(2)
O(6A)	-0.0636(4)	0.4491(2)	0.2816(2)	O(6B)	0.6104(3)	0.3665(2)	0.2810(2)
O(7A)	0.0227(5)	0.6145(2)	0.2482(2)	O(7B)	0.4462(4)	0.5345(2)	0.2943(2)
O(8A)	0.1646(4)	0.6437(2)	0.2677(2)	O(8B)	0.3675(3)	0.5559(2)	0.2211(2)
O(9A)	-0.0259(4)	0.5403(2)	0.5073(2)	O(9B)	0.7840(5)	0.4716(2)	0.0805(2)
N(1A)	0.1456(6)	0.2754(3)	0.0901(2)	N(1B)	0.2903(4)	0.1811(2)	0.3753(2)
N(2A)	0.0519(4)	0.4568(2)	0.1952(2)	N(2B)	0.4219(4)	0.3686(2)	0.3084(2)
N(3A)	0.1988(5)	0.3474(2)	0.1729(2)	N(3B)	0.3335(4)	0.2353(2)	0.2809(2)
N(4A)	-0.1351(4)	0.3777(3)	0.3226(2)	N(4B)	0.6583(4)	0.4504(3)	0.3138(3)
N(5A)	-0.2061(5)	0.3052(3)	0.3643(2)	N(5B)	0.7005(5)	0.5342(3)	0.3476(3)
N(6A)	0.1453(4)	0.5867(2)	0.2031(2)	N(6B)	0.3221(4)	0.4865(2)	0.2694(2)
C(1A)	0.1035(11)	0.1759(5)	-0.0317(4)	C(1B)	0.1950(5)	0.1462(3)	0.4586(3)
C(2A)	0.2056(11)	0.2025(5)	-0.0184(5)	C(2B)	0.1837(6)	0.1027(3)	0.5000(3)
C(3A)	0.1146(8)	0.2297(4)	-0.0029(3)	C(3B)	0.1379(6)	0.0977(3)	0.4491(3)
C(4A)	0.814(10)	0.2806(5)	-0.0283(4)	C(4B)	0.1529(7)	0.2016(3)	0.4636(3)
C(5A)	0.2336(8)	0.2767(3)	0.1039(3)	C(5B)	0.2440(6)	0.1651(3)	0.3315(3)
C(6A)	0.2573(6)	0.3297(3)	0.1316(3)	C(6B)	0.2492(5)	0.2067(3)	0.2887(3)
C(7A)	0.3551(7)	0.3455(4)	0.1378(4)	C(7B)	0.1910(5)	0.1966(3)	0.2426(3)
C(8A)	0.2980(7)	0.3758(3)	0.0980(3)	C(8B)	0.1646(5)	0.2413(3)	0.2795(3)
C(9A)	0.3114(7)	0.3684(4)	0.0411(4)	C(9B)	0.0845(5)	0.2373(3)	0.3126(3)
C(10A)	0.2687(9)	0.3925(5)	0.0056(4)	C(10B)	0.0523(5)	0.2766(3)	0.3435(3)
C(11A)	0.1703(8)	0.4224(4)	0.0105(4)	C(11B)	0.0938(5)	0.3313(3)	0.3501(2)
C(12A)	0.1880(8)	0.4797(4)	0.0113(3)	C(12B)	0.1195(6)	0.3422(3)	0.4073(3)
C(13A)	0.1069(7)	0.5171(3)	0.0185(3)	C(13B)	0.1535(6)	0.3988(3)	0.4203(3)
C(14A)	0.0285(8)	0.5055(5)	-0.0183(4)	C(14B)	0.1656(7)	0.4014(4)	0.4796(3)
C(15A)	0.0747(6)	0.5187(3)	0.0753(3)	C(15B)	0.2438(6)	0.4135(3)	0.3931(3)
C(16A)	0.1260(6)	0.5592(3)	0.1111(3)	C(16B)	0.2344(5)	0.4492(3)	0.3445(3)
C(17A)	0.1104(6)	0.6193(3)	0.0960(3)	C(17B)	0.2084(6)	0.5076(3)	0.3576(3)
C(18A)	0.0970(5)	0.5502(3)	0.1673(3)	C(18B)	0.3218(5)	0.4491(3)	0.3134(3)
C(19A)	0.1186(6)	0.4917(3)	0.1835(3)	C(19B)	0.3429(6)	0.3914(3)	0.2939(3)
C(20A)	0.0759(5)	0.4002(3)	0.2106(2)	C(20B)	0.4405(5)	0.3109(3)	0.2929(3)
C(21A)	0.1181(6)	0.3719(3)	0.1642(3)	C(21B)	0.3621(5)	0.2766(3)	0.3109(3)
C(22A)	-0.0164(5)	0.3740(3)	0.2235(3)	C(22B)	0.5286(5)	0.2977(3)	0.3228(3)
C(23A)	-0.0799(6)	0.4231(3)	0.2324(3)	C(23B)	0.5715(6)	0.3544(3)	0.3303(3)
C(24A)	-0.0459(5)	0.4651(3)	0.1937(3)	C(24B)	0.4931(5)	0.3910(3)	0.3416(3)
C(25A)	-0.0946(5)	0.4256(3)	0.3254(3)	C(25B)	0.6502(5)	0.4174(3)	0.2744(3)
C(26A)	-0.1578(5)	0.3532(3)	0.3686(3)	C(26B)	0.6960(6)	0.5010(3)	0.3049(3)
C(27A)	-0.1358(5)	0.3769(3)	0.4164(3)	C(27B)	0.7248(5)	0.5162(3)	0.2575(3)
C(28A)	-0.0966(5)	0.4295(3)	0.4175(3)	C(28B)	0.7177(5)	0.4812(3)	0.2153(3)
C(29A)	-0.0785(5)	0.4563(3)	0.4652(3)	C(29B)	0.7467(6)	0.4941(3)	0.1645(3)

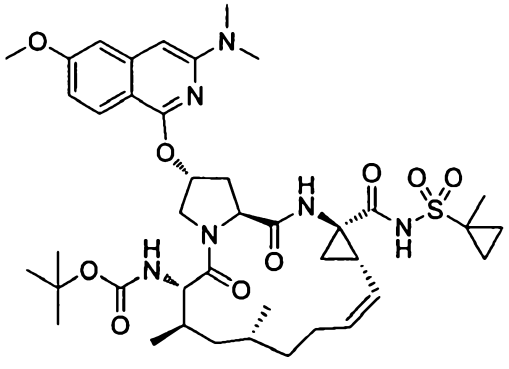
C(30A)	-0.0461(6)	0.5090(3)	0.4644(3)	C(30B)	0.7449(6)	0.4559(4)	0.1269(3)
C(31A)	-0.0308(5)	0.5365(3)	0.4173(3)	C(31B)	0.7103(7)	0.4039(4)	0.1349(3)
C(32A)	-0.0447(5)	0.5105(3)	0.3718(3)	C(32B)	0.6767(6)	0.3900(3)	0.1834(3)
C(33A)	-0.0779(5)	0.4561(3)	0.3710(3)	C(33B)	0.6772(5)	0.4280(3)	0.2232(3)
C(34A)	-0.0323(7)	0.5132(3)	0.5565(3)	C(34B)	0.7814(11)	0.4346(5)	0.0391(4)
C(35A)	-0.2071(6)	0.2750(3)	0.3159(3)	C(35B)	0.7480(7)	0.5860(3)	0.3432(3)
C(36A)	-0.2215(7)	0.2722(3)	0.4097(3)	C(36B)	0.6922(7)	0.5117(3)	0.3994(3)
C(37A)	0.1024(7)	0.6141(3)	0.2403(3)	C(37B)	0.3851(7)	0.5253(3)	0.2654(3)
C(38A)	0.1363(7)	0.6754(3)	0.3129(3)	C(38B)	0.4409(6)	0.5870(3)	0.1979(3)
C(39A)	0.0971(6)	0.6402(3)	0.3541(3)	C(39B)	0.5194(6)	0.5509(5)	0.1869(4)
C(40A)	0.0757(6)	0.7230(3)	0.2987(3)	C(40B)	0.4628(8)	0.6372(4)	0.2310(4)
C(41A)	0.2262(8)	0.6972(4)	0.3292(4)	C(41B)	0.3965(7)	0.6065(4)	0.1477(4)
O(1W)	0.4115(4)	0.2148(2)	0.1796(2)	O(4W)	0.4776(5)	0.1146(3)	0.1411(2)
O(2W)	-0.0760(20)	0.3406(11)	0.0561(8)	O(5W)	0.4208(12)	0.3006(6)	0.4566(5)
O(3W)	0.3819(15)	0.1445(8)	0.0508(6)	H(1B)	0.3170	0.2135	0.3739
H(1A)	0.1140	0.3052	0.0967	H(2BA)	0.2356	0.0781	0.5071
H(1AA)	0.0835	0.1433	-0.0118	H(2BB)	0.1461	0.1118	0.5305
H(1AB)	0.0820	0.1773	-0.0680	H(3B)	0.3680	0.2251	0.2548
H(2AA)	0.2422	0.1849	0.0092	H(3BA)	0.1610	0.0695	0.4247
H(2AB)	0.2406	0.2190	-0.0471	H(3BB)	0.0716	0.1032	0.4481
H(3A)	0.2163	0.3421	0.2051	H(4BA)	0.1382	0.2158	0.4292
H(4AA)	0.0152	0.2818	-0.0265	H(4BB)	0.0975	0.1988	0.4843
H(4AB)	0.1006	0.2809	-0.0646	H(4BC)	0.1953	0.2266	0.4808
H(4AC)	0.1066	0.3128	-0.0105	H(6B)	0.2803	0.4834	0.2453
H(6A)	0.2042	0.5906	0.1998	H(7BA)	0.1538	0.1627	0.2423
H(7AA)	0.4013	0.3196	0.1248	H(7BB)	0.2148	0.2077	0.2083
H(7AB)	0.3724	0.3657	0.1696	H(8B)	0.1773	0.2792	0.2666
H(8A)	0.2797	0.4138	0.1085	H(9B)	0.0524	0.2035	0.3120
H(9A)	0.3566	0.3429	0.0307	H(10)	0.2967	0.3934	-0.0275
H(10A)	-0.0011	0.2688	0.3626	H(11A)	0.1315	0.4128	-0.0194
H(11C)	0.1487	0.3338	0.3283	H(11B)	0.1393	0.4109	0.0427
H(11D)	0.0508	0.3599	0.3383	H(12A)	0.2180	0.4897	-0.0216
H(12C)	0.1667	0.3153	0.4174	H(12B)	0.2314	0.4872	0.0396
H(12D)	0.0657	0.3347	0.4290	H(13)	0.1283	0.5551	0.0102
H(13A)	0.1066	0.4262	0.4099	H(14A)	-0.065	0.4742	-0.0053
H(14D)	0.2127	0.3755	0.4903	H(14B)	0.0522	0.4969	-0.0527
H(14E)	0.1084	0.3918	0.4966	H(14C)	-0.0106	0.5379	-0.0203
H(14F)	0.1832	0.4388	0.4897	H(15A)	0.0803	0.4812	0.0899
H(15C)	0.2749	0.3790	0.3835	H(15B)	0.0097	0.5285	0.0756
H(15D)	0.2830	0.4331	0.4182	H(16)	0.1922	0.5512	0.1083
H(16A)	0.1855	0.4332	0.3224	H(17A)	0.1196	0.6237	0.0586
H(17D)	0.2012	0.5289	0.3257	H(17B)	0.0485	0.6300	0.1050
H(17E)	0.1513	0.5077	0.3769	H(17C)	0.1533	0.6428	0.1147

H(17F)	0.2559	0.5243	0.3789	H(18)	0.0304	0.5566	0.1706
H(18A)	0.3719	0.4605	0.3372	H(20)	0.1174	0.3998	0.2412
H(20A)	0.4495	0.3076	0.2546	H(22A)	-0.0381	0.3510	0.1944
H(22C)	0.5686	0.2732	0.3024	H(22B)	-0.0123	0.3509	0.2550
H(22D)	0.5152	0.2801	0.3565	H(23)	-0.1450	0.4135	0.2270
H(23A)	0.6174	0.3547	0.3587	H(24A)	-0.0704	0.4580	0.1587
H(24C)	0.4758	0.3890	0.3786	H(24B)	-0.0623	0.5029	0.2044
H(24D)	0.5068	0.4296	0.3325	H(27)	-0.1472	0.3576	0.4477
H(27A)	0.7505	0.5516	0.2528	H(29)	-0.0887	0.4379	0.4971
H(29A)	0.7678	0.5301	0.1569	H(31)	-0.0106	0.5735	0.4176
H(31A)	0.7094	0.3779	0.1075	H(32)	-0.0322	0.5290	0.3402
H(32A)	0.6532	0.3542	0.1892	H(34A)	0.0115	0.4830	0.5579
H(34D)	0.7334	0.4076	0.0450	H(34B)	-0.0935	0.4986	0.5611
H(34E)	0.7694	0.4547	0.0070	H(34C)	-0.0191	0.5396	0.5842
H(34F)	0.8398	0.4157	0.0365	H(35A)	-0.1510	0.2538	0.3125
H(35D)	0.7141	0.6107	0.3203	H(35B)	-0.2589	0.2499	0.3154
H(35E)	0.8084	0.5796	0.3287	H(35C)	-0.2119	0.3008	0.2869
H(35F)	0.7537	0.6028	0.3775	H(36A)	-0.2703	0.2460	0.4028
H(36D)	0.6553	0.4782	0.3983	H(36B)	-0.1660	0.2521	0.4184
H(36E)	0.6633	0.5388	0.4220	H(36C)	-0.2385	0.2960	0.4387
H(36F)	0.7525	0.5028	0.4128	H(39A)	0.0391	0.6252	0.3424
H(39D)	0.4979	0.5156	0.1733	H(39B)	0.1388	0.6099	0.3618
H(39E)	0.5535	0.5446	0.2189	H(39C)	0.0876	0.6621	0.3855
H(39F)	0.5587	0.5685	0.1613	H(40A)	0.0179	0.7089	0.2857
H(40D)	0.4064	0.6540	0.2433	H(40B)	0.1048	0.7452	0.2719
H(40E)	0.4994	0.6260	0.2608	H(40C)	0.0649	0.7457	0.3294
H(40F)	0.4966	0.6640	0.2103				

製備化合物3108及化合物3109



化合物3108



化合物3109

步驟1：

經由製備型HPLC用以下條件純化((2R,6S,7R,13aS,14aR,

16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯之非對映異構體混合物(50 mg)：管柱：Waters XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；保護管柱：Waters XBridge C18，19×10 mm，5 μm粒子；移動相A：含20 mM乙酸銨之水；移動相B：含20 mM乙酸銨之95:5乙腈:水；梯度：經12分鐘60-100% B，隨後5分鐘保持在100% B；流速：20 mL/min。分離非對映異構體且在離心蒸發下濃縮，分別得到化合物3108(6.9 mg)及化合物3109(8.0 mg)。

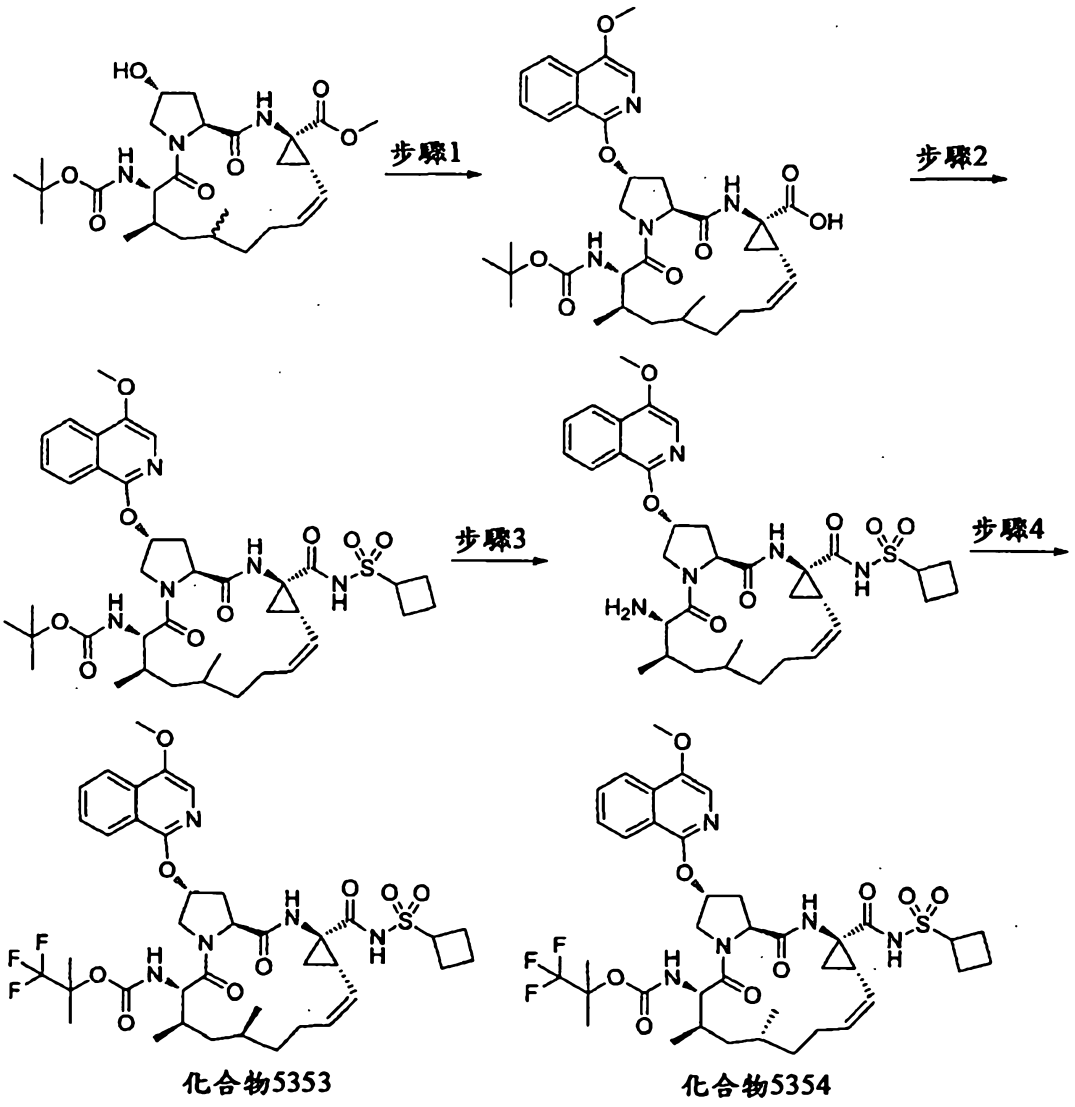
化合物3108：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 811.7 (M^++1)。

化合物3109：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (br. s., 1H),

9.07 (br. s., 1H), 7.79 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.59-5.46 (m, 1H), 5.08-4.94 (m, 1H), 4.58-4.36 (m, 2H), 3.95 (dd, J=11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, J=10.4, 8.9 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.41-2.23 (m, 2H), 1.96-0.81 (m, 30H), 0.73 (br. t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 811.6 (M^++1)。

製備化合物5353及化合物5354

流程



化合物5353　　化合物5354

步驟1

向(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-羥基-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲酸甲酯(152 mg，0.3 mmol)、1-氟-4-甲氧基異喹啉(128 mg，0.720 mmol)及t-BuOK(168 mg，1.500 mmol)之混合物中添加DMSO(5 mL)且隨後音波處理15分鐘。攪拌所得溶液4小時。反應物以水淬滅，用6 N HCl酸化，用EtOAc萃取，以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥。濃縮後，獲得呈固體狀之殘餘物(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲酸(150 mg)，其將原樣使用。LC/MS: MS m/z $(M+H)^+$ 651.23。

步驟2

將(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲酸(70 mg，0.108 mmol)、CDI(34.9 mg，0.215 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之混合物回流2小時。隨後將其冷卻至室溫且添加環丁烷磺醯胺(32.0 mg，0.237 mmol)，接著添加DBU(0.036 mL，0.237 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小

時。隨後濃縮混合物且藉由矽膠層析(用40%丙酮/己烷溶離)純化，分離出70 mg非對映異構體((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丁基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯，其原樣使用。

步驟3

向((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丁基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(50 mg，0.065 mmol)於CH_2Cl_2(1 mL)中之溶液中添加TFA(0.050 mL，0.651 mmol)。攪拌所得溶液1小時且濃縮，得到51 mg粗產物(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(環丁基磺醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺三氟乙酸鹽，其原樣用於下一步驟中。LC/MS: MS m/z $(M+H)^+$ 668.32。

步驟4

將(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(環丁基磺醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環

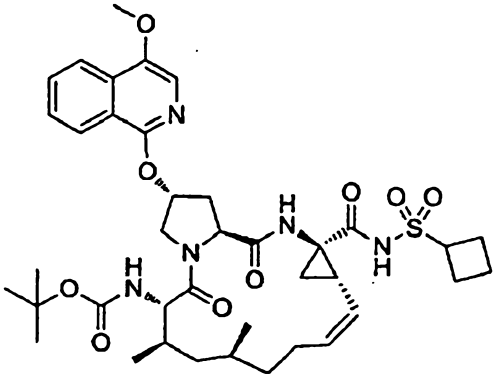
丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺三氟乙酸鹽(46.9 mg，0.06 mmol)、碳酸吡啶-2-基酯(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯(17.94 mg，0.072 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.052 mL，0.300 mmol)於CH_2Cl_2(1 mL)中之溶液攪拌16小時。濃縮後，藉由製備型HPLC純化殘餘物，分別得到12.2 mg呈固體狀之化合物5353及17.2 mg呈固體狀之化合物5354。

化合物5353：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丁基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。LC/MS: MS m/z $(M+H)^+$ 822.5。

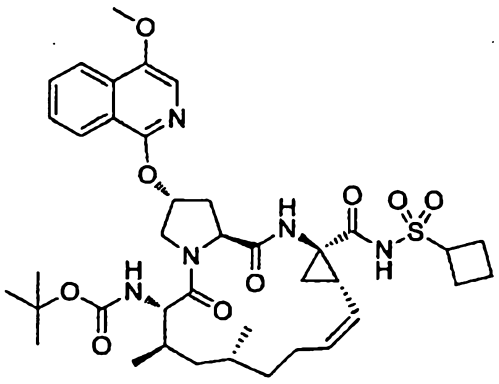
化合物5354：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丁基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.05 (s, 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.08 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 2H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.69-7.55 (m, 2H), 5.77 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.00 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.61-4.45 (m, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (dd, J=11.7, 3.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.43-2.14 (m,

7H), 2.02-1.79 (m, 5H), 1.75-1.01 (m, 10H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=12.4 Hz, 1H)；LC/MS: MS m/z $(M+H)^+$ 822.5。

製備化合物5351及化合物5352



化合物5351



化合物5352

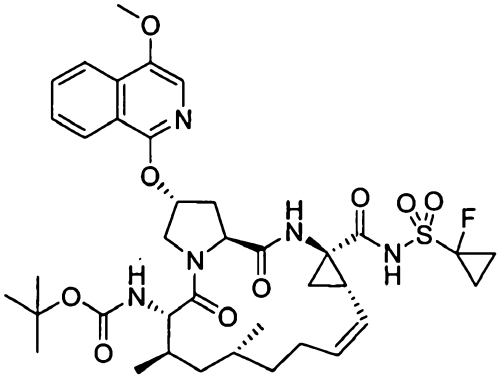
步驟1

藉由製備型HPLC純化非對映異構體混合物((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丁基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(23.6 mg)，分別得到1.6 mg呈固體狀之化合物5351及6.1 mg呈固體狀之化合物5352。

化合物5351：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丁基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。LC/MS: MS m/z $(M+H)^+$ 768.5。

Hz, 1 H) 5.01 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.82 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 4.68 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 3.97-4.12 (m, 3 H) 2.69-2.80 (m, 2 H) 2.38-2.49 (m, 2 H) 1.93-2.05 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.64-1.70 (m, 1 H) 1.55-1.62 (m, 4 H) 1.48-1.54 (m, 5 H) 1.40-1.47 (m, 2 H) 1.36 (s, 3 H) 1.22-1.32 (m, 1 H) 1.14 (t, J=12.17 Hz, 1 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.89-0.93 (m, 6 H) 0.81-0.87 (m, 5 H)。MS: MS m/z 860.4 (M^+-1)。

製備化合物4224



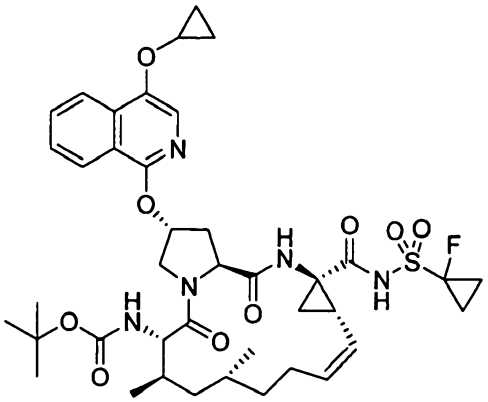
化合物4224

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4224。

化合物4224：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.77 (d, J=9.03 Hz, 2 H) 7.29 (d, J=2.51 Hz, 2 H) 7.22 (dd, J=9.03,

2.76 Hz, 2 H) 5.92 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.01 (br. s., 1 H) 4.72 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.55-4.65 (m, 1 H) 4.07 (dd, J=11.67, 3.39 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.77-3.85 (m, 1 H) 2.66-2.74 (m, 2 H) 2.50-2.57 (m, 4 H) 1.93-2.03 (m, 1 H) 1.78-1.85 (m, 2 H) 1.73 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 2 H) 1.58 (dd, J=9.29, 5.52 Hz, 1 H) 1.49 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 1.22-1.32 (m, 3 H) 1.13-1.20 (m, 9 H) 1.00 (dd, J=18.70, 6.65 Hz, 6 H)。MS: MS m/z 772.9 (M^++1)。

製備化合物4225



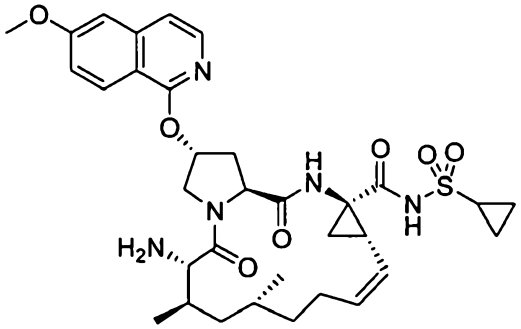
化合物4225

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4225。

化合物4225：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-環丙氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.16 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.99-8.03

(m, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.70 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 7.51-7.56 (m, 1 H) 5.82 (br. s., 1 H) 5.54 (br. s., 1 H) 4.70 (br. s., 1 H) 4.57 (br. s., 1 H) 4.05 (dd, J=11.67, 3.14 Hz, 1 H) 3.98 (tt, J=5.99, 2.92 Hz, 1 H) 3.90 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.06 (q, J=7.28 Hz, 2 H) 2.72 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 2.33-2.52 (m, 3 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.83 (br. s., 3 H) 1.72 (br. s., 1 H) 1.58 (br. s., 1 H) 1.45 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.32 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.11 (s, 8 H) 0.97-1.02 (m, 4 H) 0.87-0.92 (m, 3 H) 0.81-0.86 (m, 3 H)。MS: MS m/z 798.7 (M^++1)。

製備化合物4226

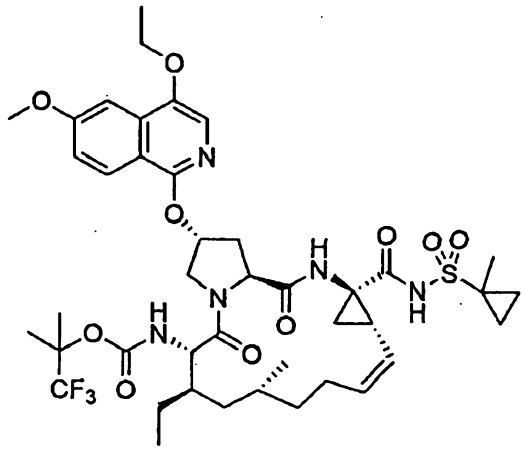


化合物4226

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4226。

化合物4226：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 654.3 (M^+-36)。

製備化合物4227

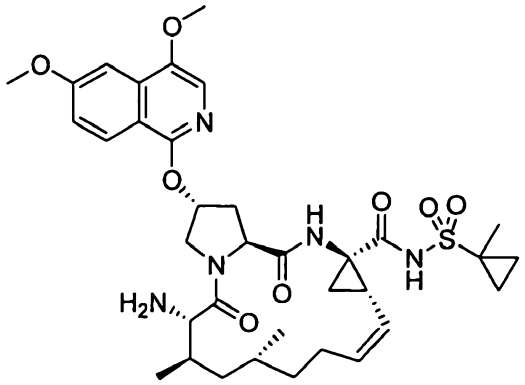


化合物4227

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4227。

化合物4227：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.05 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.45 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=9.16, 2.64 Hz, 1 H) 5.82 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.66 Hz, 2 H) 4.74 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.25 (q, J=6.86 Hz, 2 H) 3.99-4.11 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 2.74 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 2.44 (d, J=10.04 Hz, 2 H) 1.94-2.04 (m, 2 H) 1.77 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.51-1.60 (m, 10 H) 1.37-1.44 (m, 5 H) 1.31 (s, 3 H) 1.09-1.19 (m, 1 H) 0.98-1.04 (m, 6 H) 0.85-0.93 (m, 4 H)。MS: MS m/z 880.4 (M^++1)。

製備化合物4228

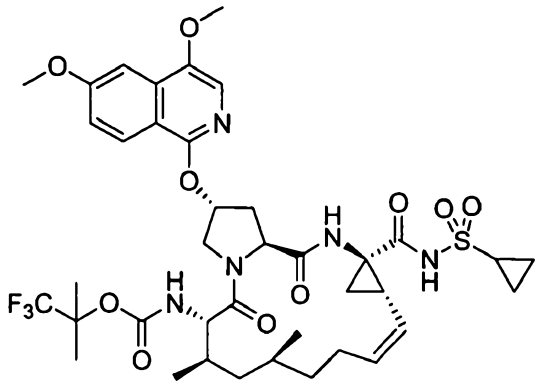


化合物4228

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4228。

化合物4228：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-N-(1-甲基環丙基磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.10 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.46 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=9.16, 2.13 Hz, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.60-5.69 (m, 1 H) 5.04 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.69-4.74 (m, 1 H) 4.22-4.28 (m, 1 H) 4.11-4.17 (m, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 3.79 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 2.67-2.79 (m, 2 H) 2.49-2.59 (m, 2 H) 2.04 (dd, J=13.30, 7.78 Hz, 2 H) 1.92 (br. s., 1 H) 1.78-1.84 (m, 1 H) 1.66 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 1.55-1.59 (m, 2 H) 1.53 (s, 3 H) 1.32-1.50 (m, 4 H) 1.13 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 0.97-1.02 (m, 1 H) 0.90 (s, 2 H)。MS: MS m/z 696.2 (M^+-1)。

製備化合物4229



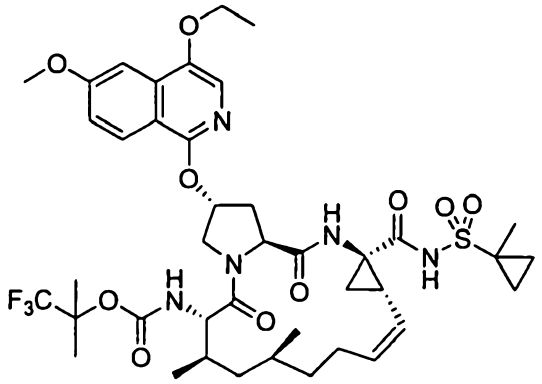
化合物4229

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4229。

化合物4229：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.07 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.44 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.58-5.67 (m, 1 H) 5.05 (br. s., 1 H) 4.56-4.73 (m, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 3.83 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.93 (td, J=8.34, 4.14 Hz, 1 H) 2.73 (dd, J=13.18, 6.15 Hz, 2 H) 2.37-2.47 (m, 2 H) 1.92-2.06 (m, 1 H) 1.74-1.92 (m, 3 H) 1.59 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.50 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 1.39 (s, 3 H) 1.21-1.33 (m, 3 H) 1.10 (dd, J=9.79, 5.27 Hz, 2 H) 1.02-1.05 (m, 7 H) 0.99 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.83 (t, J=13.68 Hz, 1 H)。MS: MS m/z

836.2 (M^+-1)。

製備化合物4230



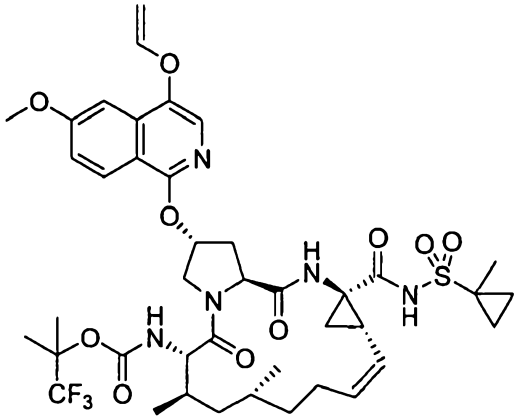
化合物4230

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4230。

化合物4230：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.06 (s, 1 H) 8.07 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.45 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.48, 5.40 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.63-4.74 (m, 2 H) 4.24 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 3.99-4.06 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.84 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 2.67-2.77 (m, 2 H) 2.35-2.48 (m, 2 H) 1.74-2.01 (m, 4 H) 1.63-1.70 (m, 1 H) 1.51-1.59 (m, 8 H) 1.42-1.49 (m, 2 H) 1.39 (s, 3 H) 1.20-1.32 (m, 1 H) 0.98-1.05 (m, 9 H) 0.81-0.92 (m, 3 H)。

MS: MS m/z 864.4 (M^+-1)。

製備化合物4231

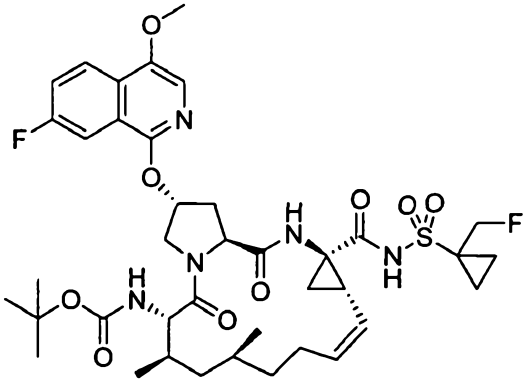


化合物4231

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4231。

化合物4231：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 864.95 (M^++1)。

製備化合物4232



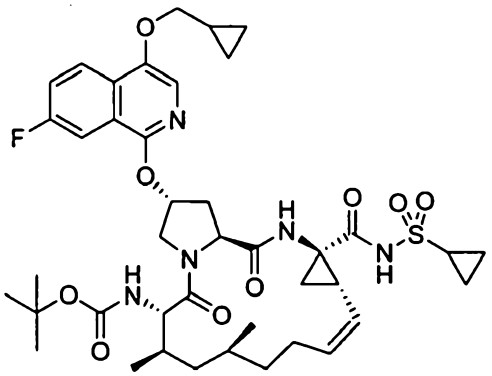
化合物4232

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所

述之通用程序來製備化合物4232。

化合物4232：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17 (dd, J=9.16, 5.14 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.51-7.57 (m, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.60-5.72 (m, 1 H) 4.62-4.72 (m, 2 H) 4.50 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.17 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 2.66-2.73 (m, 1 H) 2.49 (br. s., 2 H) 1.99 (br. s., 2 H) 1.62 (br. s., 5 H) 1.36-1.50 (m, 5 H) 1.28-1.33 (m, 2 H) 1.22 (s, 9 H) 1.11 (d, J=6.78 Hz, 7 H) 0.93 (br. s., 3 H)。MS: MS m/z 803.4 (M^+-1)。

製備化合物4234



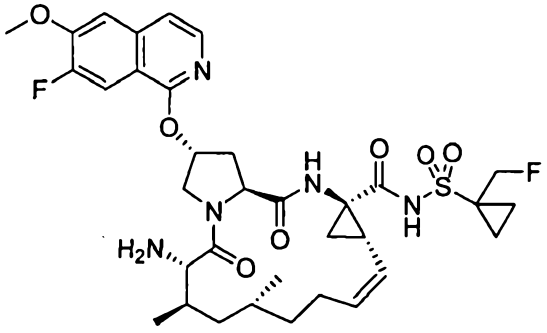
化合物4234

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4234。

化合物4234：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(環

丙基甲氧基)-7-氟異喹啉-1-基氧基)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.23 (dd, J=8.91, 5.40 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=9.54, 2.26 Hz, 1 H) 7.52-7.58 (m, 2 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.69 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.20 (br. s., 1 H) 4.59-4.70 (m, 1 H) 4.51 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.15 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 4.03 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 3.24 (s, 1 H) 2.90 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 2.71 (dd, J=13.80, 7.78 Hz, 2 H) 2.41-2.53 (m, 2 H) 1.98 (d, J=4.52 Hz, 3 H) 1.70-1.78 (m, 2 H) 1.65 (br. s., 1 H) 1.29-1.45 (m, 7 H) 1.21 (s, 9 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.93 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 0.66-0.73 (m, 2 H) 0.43-0.48 (m, 2 H)；MS: MS m/z 812.4 (M^++1)。

製備化合物4235



化合物4235

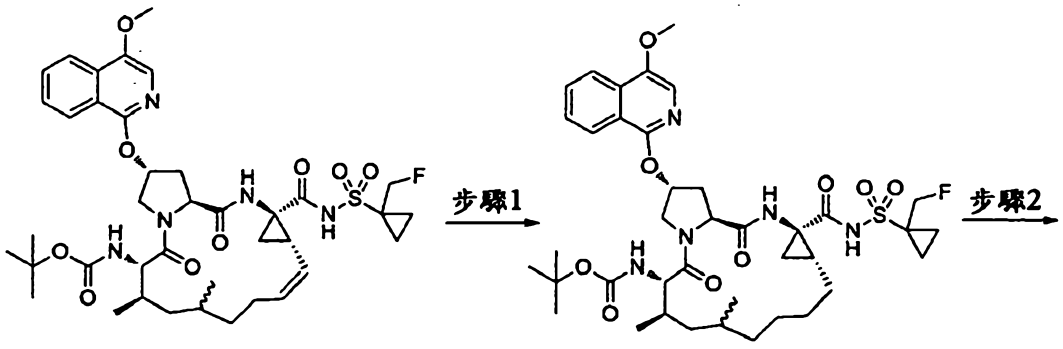
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4235。

化合物4235：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-

化合物5352：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丁基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.00 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.22 (t, J=7.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.18 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.41-2.14 (m, 7H), 2.01-1.00 (m, 17H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.72 (t, J=12.1 Hz, 1H)；LC/MS: MS m/z $(M+H)^+$ 768.5。

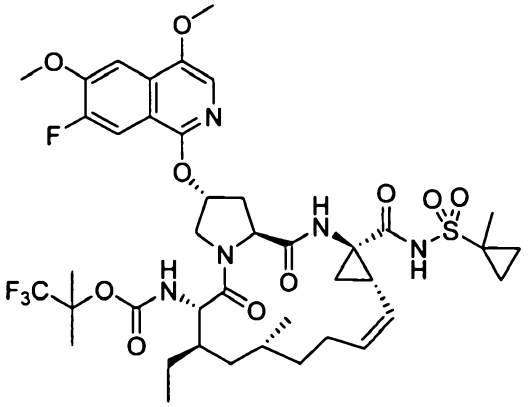
製備化合物5116及化合物5117

流程



2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.16 (s, 1 H) 7.95 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.97 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.29, 5.52 Hz, 1 H) 5.03 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.78-4.82 (m, 1 H) 4.71 (dd, J=9.41,7.40 Hz, 1 H) 4.47-4.63 (m, 1 H) 4.24-4.29 (m, 1 H) 4.13-4.17 (m, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 3.79 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 3.66-3.71 (m, 3 H) 3.46-3.54 (m, 2 H) 2.45-2.79 (m, 2 H) 1.98-2.13 (m, 2 H) 1.85-1.94 (m, 1 H) 1.65-1.77 (m, 3 H) 1.53-1.61 (m, 2 H) 1.30-1.48 (m, 2 H) 1.20 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.13 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.96-1.02 (m, 1 H)。MS: MS m/z 704.8 (M^++1)。

製備化合物4236



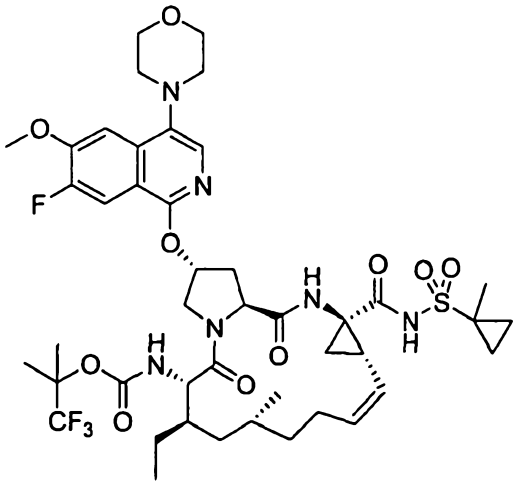
化合物4236

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所

述之通用程序來製備化合物4236。

化合物4236：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.73 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.53-7.60 (m, 2 H) 5.82 (br. s., 1 H) 5.62 (td, J=10.10, 6.40 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.57-4.75 (m, 3 H) 3.98-4.08 (m, 8 H) 2.67-2.77 (m, 2 H) 2.37-2.47 (m, 2 H) 1.92-2.04 (m, 2 H) 1.73-1.79 (m, 1 H) 1.54-1.69 (m, 6 H) 1.52 (s, 3 H) 1.44 (d, J=3.76 Hz, 2 H) 1.40 (s, 3 H) 1.21-1.34 (m, 1 H) 1.12-1.17 (m, 1 H) 1.09 (s, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.87-0.93 (m, 2 H) 0.81-0.85 (m, 3 H)。MS: MS m/z 884.5 (M^++1)。

製備化合物4237



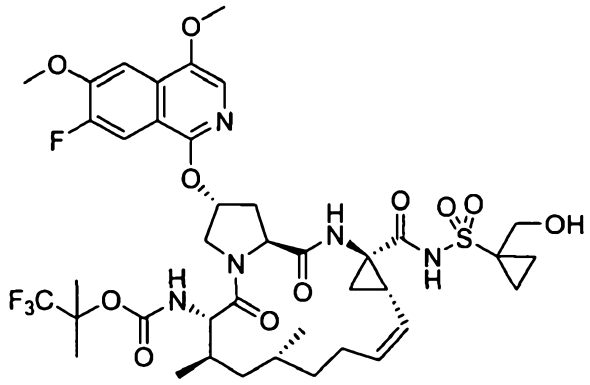
化合物4237

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所

述之通用程序來製備化合物4237。

化合物4237：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(7-甲氧基喹喏啉-2-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.74-7.81 (m, 2 H) 7.60 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 5.04 (br. s., 1 H) 4.73 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.64 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.02-4.09 (m, 5 H) 3.94-4.00 (m, 5 H) 3.06-3.12 (m, 4 H) 2.68-2.78 (m, 2 H) 2.44 (ddd, J=13.80, 10.04, 4.02 Hz, 2 H) 1.94-2.04 (m, 3 H) 1.77 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.57-1.68 (m, 4 H) 1.53 (s, 4 H) 1.38-1.45 (m, 4 H) 1.08-1.18 (m, 4 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.81-0.92 (m, 6 H)。MS: MS m/z 939.4 (M^++1)。

製備化合物4238

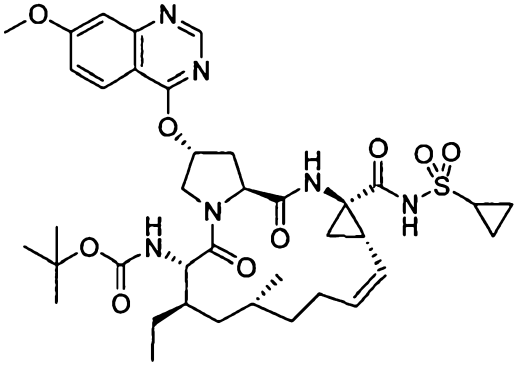


化合物4238

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4238。

化合物4238：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(羥基甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.78 (s, 1 H) 7.76 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.53-7.61 (m, 2 H) 5.80 (br. s., 1 H) 5.58 (td, J=10.35, 5.14 Hz, 1 H) 5.34-5.43 (m, 1 H) 4.52-4.66 (m, 3 H) 4.38 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.04 (d, J=0.75 Hz, 6 H) 3.99 (dd, J=11.29, 3.51 Hz, 1 H) 3.83 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 2.57-2.72 (m, 2 H) 2.37-2.50 (m, 2 H) 1.80-1.92 (m, 3 H) 1.66-1.74 (m, 2 H) 1.39-1.45 (m, 5 H) 1.31 (s, 2 H) 1.19-1.28 (m, 2 H) 1.16 (s, 3 H) 1.08 (dd, J=9.29, 2.01 Hz, 1 H) 0.98-1.04 (m, 6 H) 0.92 (br. s., 1 H) 0.78 (t, J=11.67 Hz, 1 H)。MS: MS m/z 886.96 (M^++1)。

製備化合物4239



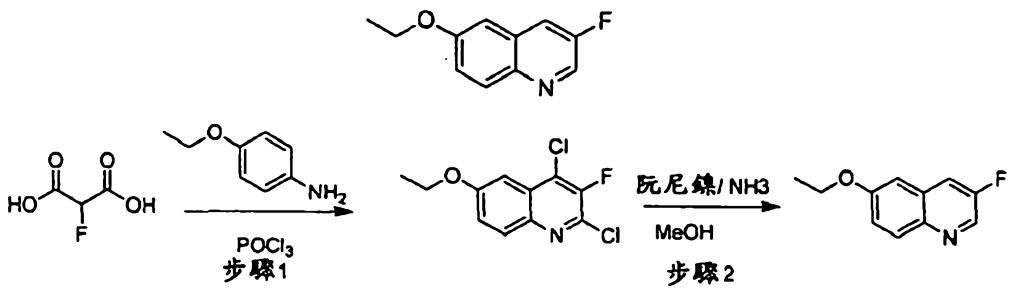
化合物4239

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4239。

化合物4239：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.73 (s, 1 H) 8.08 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 6.00 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.16, 6.53 Hz, 1 H) 5.05 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.64 (dd, J=10.04, 7.28 Hz, 1 H) 4.01-4.08 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 2.89-2.97 (m, 1 H) 2.68-2.81 (m, 2 H) 2.35-2.53 (m, 2 H) 1.90-2.03 (m, 2 H) 1.79 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.44-1.63 (m, 7 H) 1.24-1.38 (m, 3 H) 1.06-1.17 (m, 12 H) 1.02 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.83 (t, J=7.40 Hz, 3 H)。MS: MS m/z 769.92 (M^++1)。

流程：製備6-乙氧基-3-氟喹啉：

6-乙氧基-3-氟喹啉



步驟1：合成2,4-二氯-6-乙氧基-3-氟喹啉：

將2-氟丙二酸(1 g，8.199 mmol)與$POCl_3$(6 ml，64.4 mmol)組合且加熱至80℃以溶解所有固體。一旦固體溶

解，即將反應物冷卻至60℃；小心地逐份添加4-乙氧基苯胺(1.124 g，8.19 mmol)。一旦添加完成後，即將反應混合物緩慢地加熱至100-105℃回流2小時。在真空下移除揮發物，將所得殘餘物冷卻至0-10℃；小心地添加冰至反應混合物中，劇烈攪拌，得到固體。緩慢地添加NH_4OH直至pH值為9.5；再攪拌所得黃色懸浮液10分鐘。過濾固體，用水洗滌，隨後乾燥黃色固體，得到2,4-二氯-6-乙氧基-3-氟喹啉(0.6 g，2.30 mmol，28.2%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.93-7.90 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.39-7.36 (dd, J=9.0 Hz, J= 2.9 Hz, 1H), 7.33-7.32 (d, J= 2.9 Hz 1 H), 4.23-4.18 (m, 2H), 1.53-1.50 (t, 3H)，MS: MS m/z 260.0 (M^++2)。

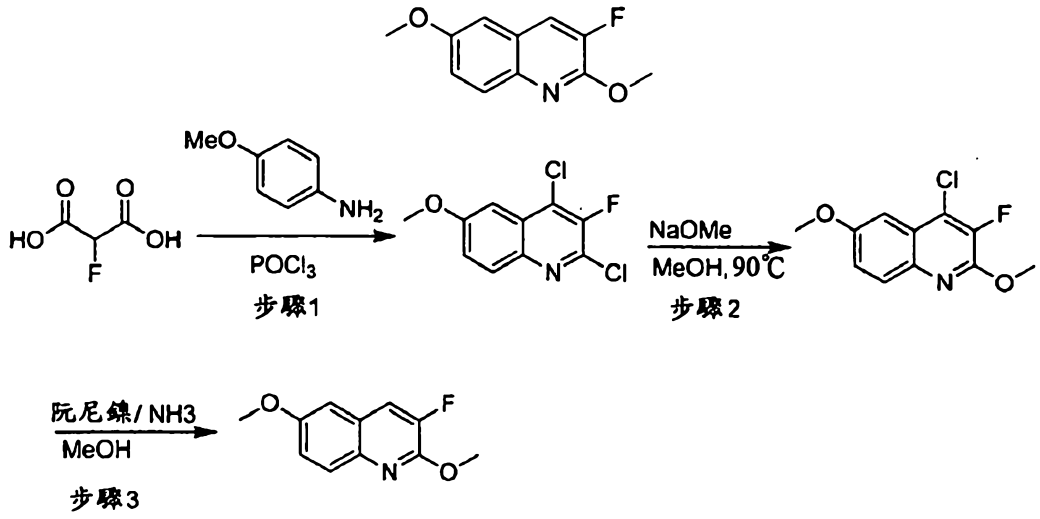
步驟2：合成6-乙氧基-3-氟喹啉

向2,4-二氯-6-乙氧基-3-氟喹啉(0.45 g，1.73 mmol)於含氨之甲醇(5 mL，10 mmol)中之懸浮液中小心地添加阮尼鎳(0.5 g，1.73 mmol)於甲醇(10 mL)中之漿液。所得反應混合物在150 psi壓力下氫化，在室溫下攪拌24小時。過濾催化劑，用甲醇洗滌，在減壓下蒸發濾液，得到粗物質，藉由矽膠層析(用含10%-50%乙酸乙酯之石油醚溶離)純化，得到呈白色固體狀之6-乙氧基-3-氟喹啉(0.21 g，63%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.64-8.63 (d, J= 2.9Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, J=9 Hz, 1H) 7.65-7.64 (dd, J=9 Hz, J= 2.9 Hz 1H), 7.33-7.30 (dd, J=9.0 Hz, J= 2.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 2.9 Hz 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 1.56-1.47(t,

3H)。MS: MS m/z 192.1 (M^++1)。

流程：製備3-氟-2,6-二甲氧基喹啉

3-氟-2,6-二甲氧基喹啉



步驟1：合成2,4-二氯-3-氟-6-甲氧基喹啉：

將2-氟丙二酸(2 g，16.29 mmol)與$POCl_3$(12 ml，129 mmol)組合且加熱至80℃以溶解所有固體。一旦固體溶解，即將反應物冷卻至60℃；小心地逐份添加4-甲氧基苯胺(2.01 g，16.29 mmol)。一旦添加完成後，即將反應混合物緩慢地加熱且在100-105℃回流2小時。在真空下移除揮發物，將所得殘餘物冷卻至0-10℃；小心地添加冰至反應混合物中，劇烈攪拌，得到固體。緩慢地添加NH_4OH直至pH值為9.5，再攪拌所得黃色懸浮液10分鐘。過濾固體，用水洗滌，隨後乾燥黃色固體，得到2,4-二氯-3-氟-6-甲氧基喹啉(1.20 g，4.88 mmol，30%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.93 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.40-7.34 (dd, J=9.0 Hz, J= 2.9 Hz, 1H), 7.26-7.25 (d, J= 2.9 Hz 1 H),

3.98 (s, 3H)，MS: MS m/z 247 (M^++2)。

步驟2：合成4-氯-3-氟-2,6-二甲氧基喹啉：

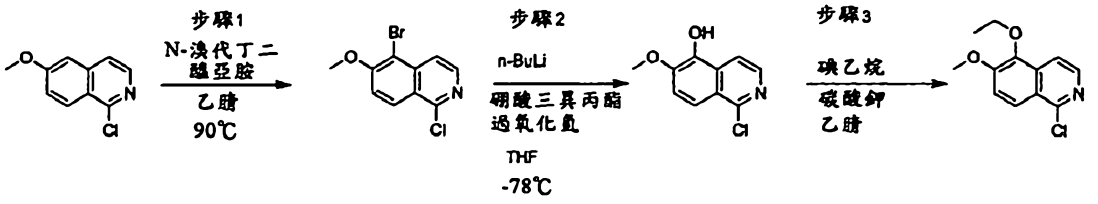
向2,4-二氯-3-氟-6-甲氧基喹啉(1 g，4.06 mmol)於甲醇(10 mL)中之懸浮液中添加含甲醇鈉之甲醇(0.285 g，5.28 mmol)，加熱至90℃回流隔夜。在減壓下移除揮發物至一半體積，藉由傾倒於碎冰上來淬滅反應混合物；用二氯甲烷萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，隨後在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之4-氯-3-氟-2,6-二甲氧基喹啉(0.52 g，2.152 mmol，53.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.65 (d, J= 2.9Hz, 1H), 8.01-7.98 (d, J=9 Hz, 1H) 7.67-7.64 (dd, J=9 Hz, J= 2.9 Hz 1H), 7.33-7.30 (dd, J=9.0 Hz, J= 2.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 2.9 Hz 1H), 3.93 (s, 3H)。MS: MS m/z 242.3 (M^++1)。

步驟3：合成3-氟-2,6-甲氧基喹啉：

向2,4-二氯-3-氟-6-甲氧基喹啉(0.52 g，2.15 mmol)於含氨之甲醇(10 mL，462 mmol)中之懸浮液中小心地添加阮尼鎳(0.5 g，2.15 mmol)於甲醇(10 mL)中之漿液。所得反應混合物在150 psi壓力下氫化，在室溫下攪拌72小時。過濾催化劑，用甲醇洗滌，在減壓下蒸發濾液，得到粗物質，藉由矽膠層析(藉由含10%-50%乙酸乙酯之石油醚溶離)純化，得到呈粉紅色固體狀之3-氟-2,6-甲氧基喹啉(0.18 g，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.76-7.74 (d, J= 2.9Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, J=9 Hz, 1H) 7.25-7.22

(dd, J=9 Hz, J= 2.9 Hz 1H), 7.00 (d, J= 2.9 Hz 1H), 4.12 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。MS: MS m/z 208.1 (M^++1)。

流程：製備1-氯-5-乙氧基-6-甲氧基異喹啉



步驟1：製備5-溴-1-氯-6-甲氧基異喹啉

在室溫下在氬氣氛圍下向6-甲氧基-1-氯異喹啉(2.5 g，14.27 mmol)於乙腈(10 ml)中之溶液中添加N-溴代丁二醯亞胺(「NBS」，2.54 g，14.27 mmol)。反應物質在相同溫度下攪拌2小時。將反應物質冷卻至室溫且藉由過濾收集沈澱之固體，得到粗製5-溴-1-氯-6-甲氧基異喹啉(2 g，55.2%)。該粗製5-溴-1-氯-6-甲氧基異喹啉不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 274.06 (M^++2)。

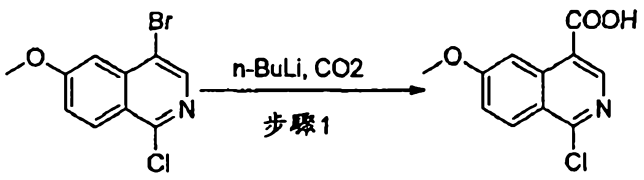
步驟2：合成1-氯-6-甲氧基異喹啉-5-醇

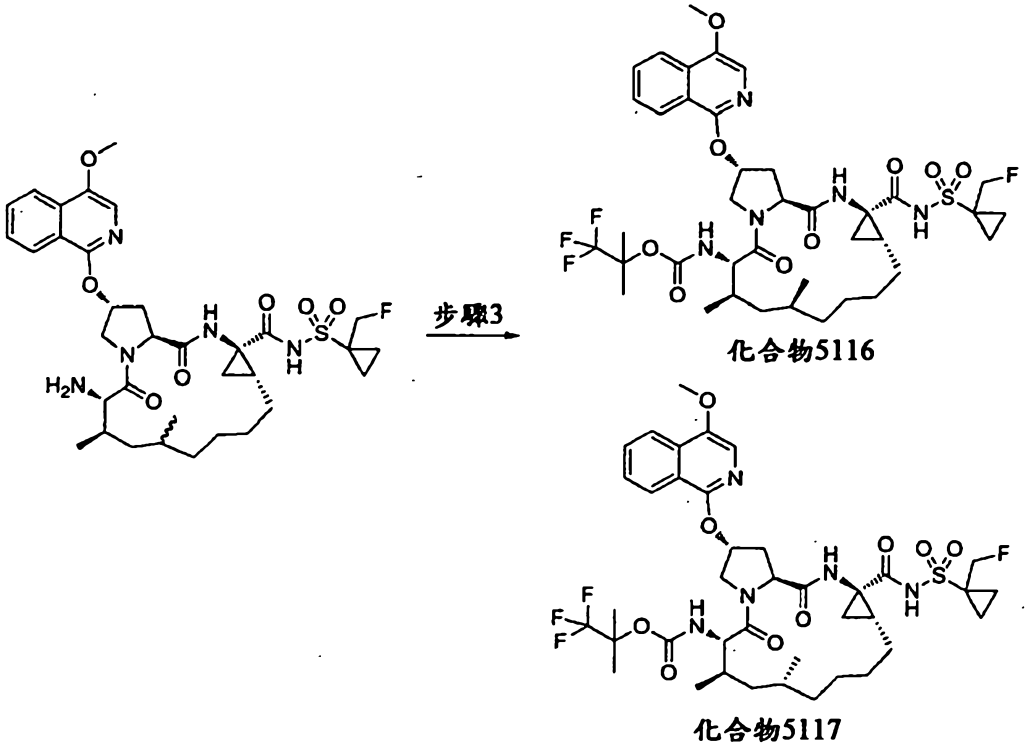
在氮氣下向冷卻至-78℃的經攪拌之5-溴-1-氯-6-甲氧基異喹啉(0.25 g，0.917 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(1.147 mL，1.835 mmol)。將反應混合物攪拌30分鐘，隨後向溶液中添加硼酸三異丙酯(0.426 mL，1.835 mmol)。將溶液攪拌30分鐘。向溶液中添加30%過氧化氫水溶液(8.90 mmol，1.5 mL)，隨後添加氫氧化鈉水溶液(0.917 mL，0.917 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至-40℃，向混合物中添加亞硫酸鈉水溶液(1.156 g，9.17 mmol)。所得漿液以6 N

HCl溶液中和且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(使用含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗樣品，得到呈固體狀之1-氯-6-甲氧基異喹啉-5-醇(0.13 g，0.608 mmol，66.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.90 (s 1H), 8.13(d, J=8 Hz, 1H), 7.92(d, J=8 Hz, 1H), 7.80(d, J=12 Hz, 1H), 7.68(d, J=12 Hz, 1H), 4.02 (s 3H) MS: MS m/z 210.06 (M^++1)。

步驟3：合成1-氯-5-乙氧基-6-甲氧基異喹啉

在室溫下在氮氣氛圍下向經攪拌之1-氯-6-甲氧基異喹啉-5-醇(0.13 g，0.620 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.257 g，1.860 mmol)及碘乙烷(0.100 mL，1.240 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除揮發物。將所得混合物溶解於水中且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(使用含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗樣品，得到呈固體狀之1-氯-5-乙氧基-6-甲氧基異喹啉(0.065 g，0.268 mmol，43.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1H MNMR DMSO-d6 8.20(d, J=4 Hz, 1H), 8.08(d, J=12 Hz,1H), 7.89(d, J=4 Hz,1H), 7.76(d, J=12 Hz,1H), 4.18 (q, J= 8 Hz, 2H), 4.01 (s 3H), 1.38 (t, J= 8 Hz, 3H)。MS: MS m/z 230.11 (M^++1)。





化合物5116

化合物5117

步驟1

將((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(220 mg，0.280 mmol)及5% Pt(S)/C(27.3 mg，7.00 μmol)於AcOEt(5 mL)中之懸浮液在50 PSI H_2氛圍下氫化1小時。在AcOEt洗滌下經由含矽藻土之塞過濾後，濃縮濾液，得到220 mg粗產物，其將原樣用於下一步驟中。LC/MS: MS m/z $(M+H)^+$ 788.40。

步驟2

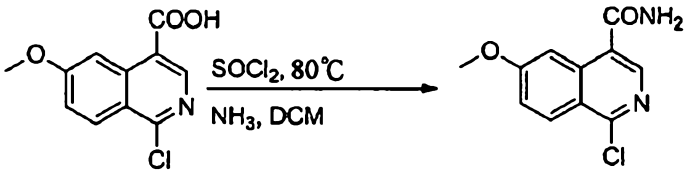
向((2R,6S,7R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

步驟1：合成1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-甲酸：

將4-溴-1-氯-6-甲氧基異喹啉(340 mg，1.248 mmol)於THF(10 mL)中之溶液冷卻至-78℃。向溶液中添加含t-BuLi之戊烷(1.715 mL，2.74 mmol)。所得有色溶液在相同溫度下攪拌20分鐘，隨後在氮氣氛圍下藉由注射器轉移至碎乾冰(CO_2)上。一旦乾冰完全昇華，即將所得溶液轉移至分液漏斗中且用水稀釋。使用10%氫氧化鈉溶液將pH值調節至鹼性。分離有機層並棄去。用乙酸乙酯洗滌水相。水層隨後以HCl水溶液調節至pH 2.0，接著用EtOAc萃取兩次。經合併之有機層以鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈淺粉紅色固體狀之1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-甲酸(140 mg，0.589 mmol，47.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 13.60 (bs, 1 H), 8.82 (s, 1 H) 8.43-8.42 (d, J= 2.40 Hz, 1 H) 7.54-7.51 (dd, J=12.0, 2.4 Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H)。MS: MS m/z 238.06 (M^++1)。

步驟2：合成1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-甲酸甲酯：

流程：製備1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-甲醯胺



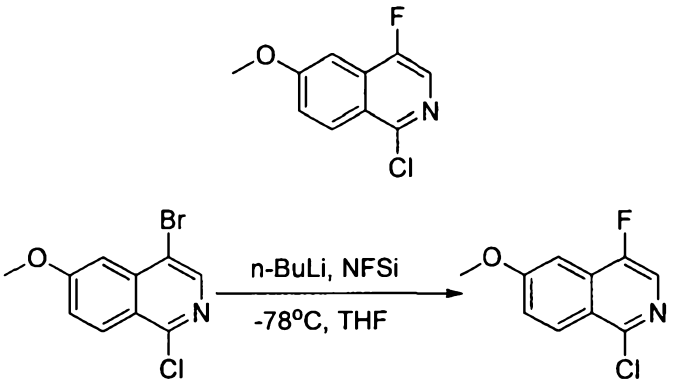
合成1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-甲醯胺：

向1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-甲酸(100 mg，0.421 mmol)中添加亞硫醯氯(0.154 mL，2.104 mmol)且將所得懸浮液加熱至85℃回流30分鐘。在減壓下移除揮發物。將所得固體

溶解於二氯甲烷中且隨後將此溶液轉移至-30℃NH_3(經由噴射添加)於二氯甲烷(20 mL)中之飽和溶液。使溶液溫至室溫且攪拌1小時。經由過濾分離沈澱物且乾燥，得到1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-甲酸(100 mg，0.421 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.41 (s, 1 H) 8.26-8.28 (m, 1 H) 7.85 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.77 (br. s., 1 H) 7.50 (dd, J=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H)。MS: MS m/z 237.1 (M^++1)。

製備1-氯-4-氟-6-甲氧基異喹啉

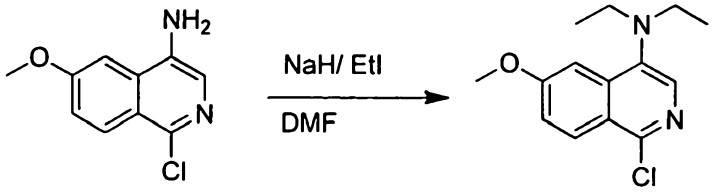
1-氯-4-氟-6-甲氧基異喹啉



在-78℃下向經攪拌之4-溴-1-氯-6-甲氧基異喹啉(0.500 g，1.835 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加1.6 M n-BuLi之己烷(2.293 mL，3.67 mmol)溶液。攪拌反應混合物1小時。添加氟二苯磺醯胺(0.579 g，1.835 mmol)且溶液在相同溫度下攪拌2小時。在攪拌下使溶液溫至室溫且隨後經由添加水淬滅。在減壓下移除揮發物且將所得殘餘物溶解於EtOAc中且隨後依次用水及鹽水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在減壓下濃縮，得到粗化合物。藉由矽膠層析(用含10%乙酸乙酯之石油醚溶離)純化粗化合

物，得到呈白色固體狀之1-氯-4-氟-6-甲氧基異喹啉(0.2 g，0.94 mmol，51%)。MS: MS m/z 212.5 (M^++1)。

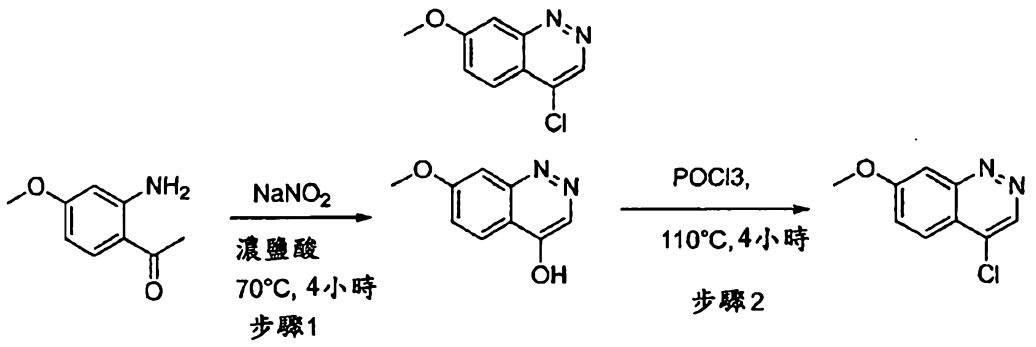
製備1-氯-N,N-二乙基-6-甲氧基異喹啉-4-胺



在氮氣氛圍下向雙頸圓底燒瓶中添加NaH(0.023 g，0.959 mmol)及DMF(5 mL)。將混合物冷卻至0℃。向混合物中添加1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-胺(0.1 g，0.479 mmol)，且將混合物攪拌30分鐘。向溶液中添加碘乙烷(0.116 mL，1.438 mmol)；混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物傾倒於冰上，且用乙酸乙酯萃取所得混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(使用含10%乙酸乙酯之石油醚作為溶離劑)純化粗樣品，得到呈白色固體狀之1-氯-N,N-二乙基-6-甲氧基異喹啉-4-胺(0.085 g，0.308 mmol，64.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.19 (d, J=9.25 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.50 (d, J=2.55 Hz, 1 H) 7.23-7.29 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.20 (q, J=7.08 Hz, 4 H) 1.58 (s, 1 H) 1.08 (t, J=7.03 Hz, 6 H)。MS: MS m/z 267.1 (M^++1)。

流程：製備4-氯-7-甲氧基啐啉

4-氯-7-甲氧基啐啉



步驟1：製備7-甲氧基啐啉-4-醇

將1-(2-胺基-4-甲氧基苯基)乙酮(2.2 g，13.32 mmol)溶解於濃鹽酸水溶液(40 mL)中且隨後冷卻至-5℃。經5分鐘之時期向溶液中添加亞硝酸鈉(0.919 g，13.32 mmol)於水(10 mL)中之溶液。混合物在0℃下再攪拌1小時且隨後加熱至70℃持續4小時。使用冰浴將混合物冷卻至室溫；藉由過濾收集固體。將濕固體懸浮於水(40 mL)中；且使用4 N NaOH溶液將溶液調節至pH值約為12，得到棕色溶液。隨後用濃鹽酸水溶液將溶液調節至pH值約為7。沈澱出固體且經由過濾收集，用水洗滌。將溶液乾燥，得到呈棕色固體狀之7-甲氧基啐啉-4-醇(0.300 g，1.703 mmol，12.79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 13.29 (br. s., 1 H) 7.95 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.03 (dd, J=9.04, 2.01 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H)。MS: MS m/z 177 (M^++1)。

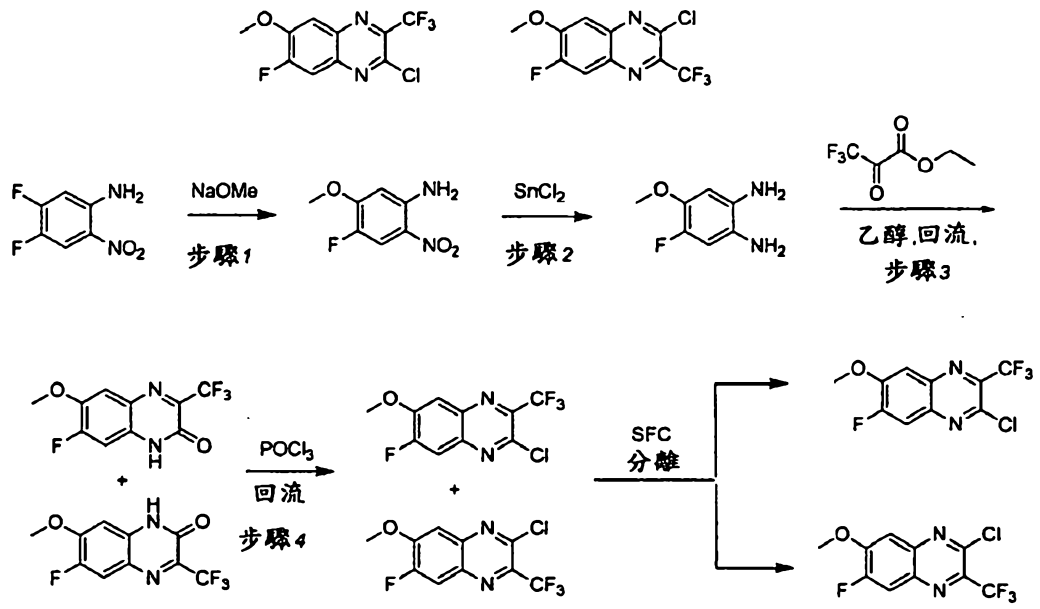
步驟2：製備4-氯-7-甲氧基啐啉

將7-甲氧基啐啉-4-醇(0.490 g，2.78 mmol)於$POCl_3$ (10 mL，107 mmol)中之懸浮液加熱至110℃持續4小時。在減壓下移除揮發物；將所得殘餘物傾倒於碎冰上。使用10%

碳酸氫鈉溶液將溶液調節至pH值約為8；隨後用乙酸乙酯萃取。有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在減壓下濃縮，得到粗化合物。藉由矽膠層析(用含40%乙酸乙酯之石油醚溶離)純化粗化合物，得到呈棕色固體狀之4-氯-7-甲氧基啐啉(0.270 g，1.387 mmol，49.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.23 (s, 1 H) 8.08 (d, J=9.26 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=2.50 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=9.26, 2.50 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H)。MS: MS m/z 195.1 (M^++1)。

流程：製備2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉

2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉



步驟1：製備4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯胺

向裝有甲醇(30 mL)之經冰冷卻的100 ml圓底燒瓶中添加甲醇鈉(1.551 g，28.7 mmol)。在溶液為均質後，逐份添加

4,5-二氟-2-硝基苯胺(2 g，11.49 mmol)。溶液變為鮮黃色且觀察到緩慢黃色沈澱。在減壓下移除溶劑且殘餘物用水稀釋且使用1.5 N HCl溶液酸化。用乙酸乙酯萃取水層兩次；經合併之有機物以水及鹽水溶液依次洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，隨後濃縮至乾燥，得到呈淺黃色固體狀之4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯胺(1.8 g，9.48 mmol，82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.76 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 7.54 (br. s., 2 H) 6.65 (s, 1 H) 3.86 (s, 3H)。^{19}F NMR: δ ppm -147.64 (1F)；MS: MS m/z 185.2 (M^+-1)。

步驟2：製備4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺

向二水合氯化錫(II)(6.55 g，29.0 mmol)於水(40 mL)中之懸浮液中緩慢地添加濃鹽酸水溶液(8 mL)，且將所得溶液攪拌10分鐘。逐份添加5-氟-4-甲氧基-2-硝基苯胺(1.8 g，9.67 mmol)至反應物質中，且反應混合物隨後在70℃下攪拌隔夜。使溶液冷卻至室溫且經由逐滴添加10% NaOH溶液調節至pH=10-11。用乙酸乙酯萃取水性混合物。經合併之有機物以水及鹽水依次洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，隨後濃縮，得到呈棕色固體狀之粗製4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺(1.2 g，7.68 mmol，79%產率)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 6.32-6.43 (m, 2 H) 4.32 (br. s., 4 H) 3.65(s, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm -149.03 (1F)；MS: MS m/z 157.3 (M^++1)。

步驟3：製備7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮

及6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮

在室溫下向4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺(13 g，83 mmol)於乙醇(100 mL)中之溶液中添加3,3,3-三氟-2-側氧基丙酸乙酯(13.15 mL，108 mmol)。反應物質在回流下加熱18小時。在減壓下蒸發溶劑且用乙醚洗滌殘餘物，得到呈區位異構體混合物形式之粗化合物7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-醇(15 g，49.2 mmol，59.1%產率)。粗化合物不經異構體分離即直接繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 263.1 (M^++1)。

步驟4：製備2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉

7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-醇(12 g，45.8 mmol)於$POCl_3$(100 mL)中之溶液在回流下加熱3小時。在減壓下移除過量$POCl_3$且殘餘物以冷水稀釋且藉由使用10% NaOH溶液(pH=約10)鹼化。用乙酸乙酯萃取水性反應物質。經合併之有機層以水及鹽水依次洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，隨後濃縮，得到呈區位異構體混合物形式之粗化合物。藉由SFC分離區位異構體之混合物，得到2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉(3.5 g，12.22 mmol，26.7%產率)及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉(5 g，17.46 mmol，38.1%產率)。

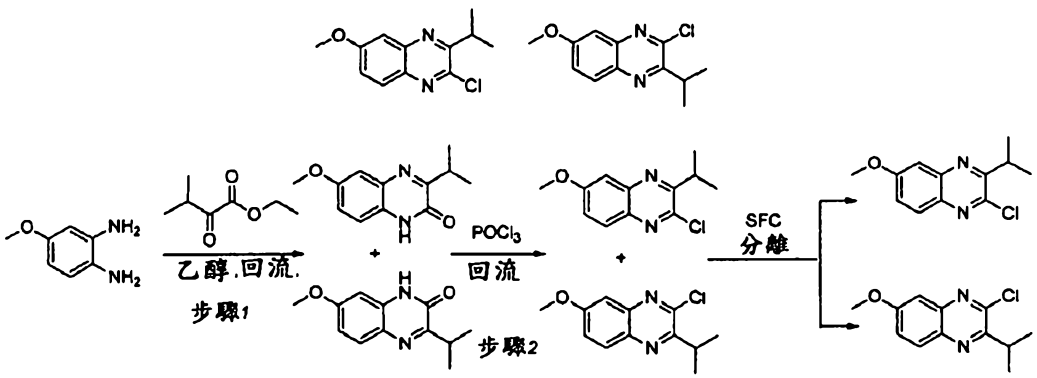
2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.83-7.81 (d, J=10.4 Hz, 1 H) 7.46-7.44 (d, J=8 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H)。^{19}F NMR: δ ppm -66.32

(3F), -122.46 (1F)。藉由單晶X射線研究確定結構。

2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.73-7.71 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 7.58-7.56 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H)。^{19}F NMR: δ ppm -66.58 (3F), -119.04 (1F)。

流程：製備合成2-氯-3-異丙基-6-甲氧基喹喏啉及3-氯-2-異丙基-6-甲氧基喹喏啉

合成2-氯-3-異丙基-6-甲氧基喹喏啉及3-氯-2-異丙基-6-甲氧基喹喏啉



步驟1：製備3-異丙基-6-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮及3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮

遵循與關於7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮所述相同之程序，但使用甲氧基苯-1,2-二胺及3-甲基-2-側氧基丁酸乙酯替代4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺及3,3,3-三氟-2-側氧基丙酸乙酯作為起始物質。MS: MS m/z 219.1 (M^++1)。

步驟2：製備2-氯-3-異丙基-6-甲氧基喹喏啉及3-氯-2-異丙基-6-甲氧基喹喏啉

遵循與關於2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉所

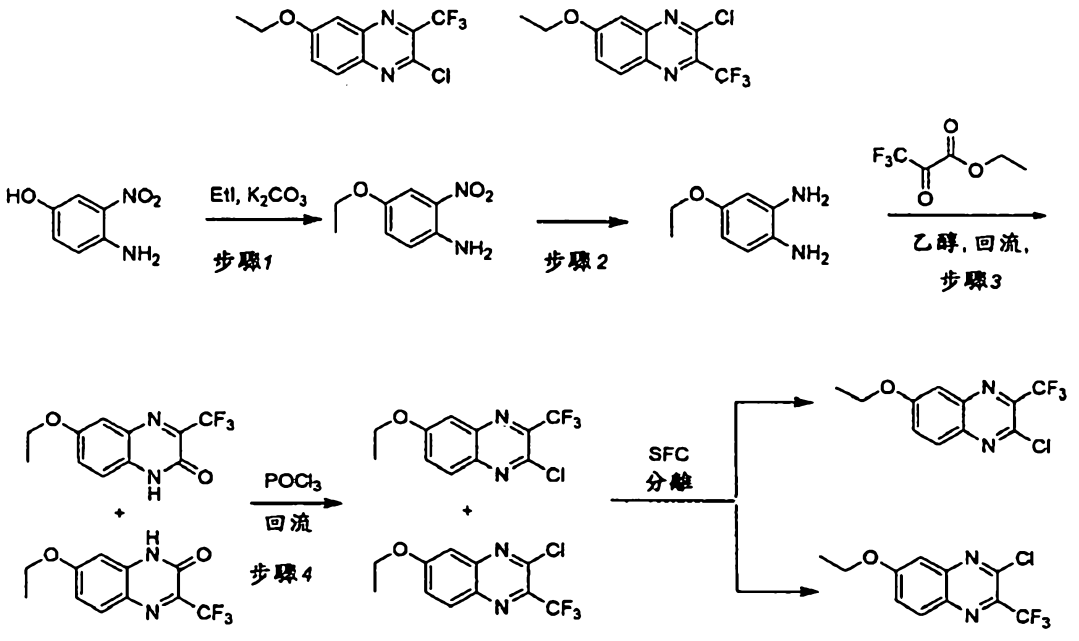
述相同之程序，但使用3-異丙基-6-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮及3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮替代2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉作為起始物質。

3-氯-2-異丙基-6-甲氧基喹喏啉：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.94 (d, J= 9.2 Hz, 1H) 7.38-7.35 (dd, J= 9.2 Hz,2.8Hz, 1H) 7.27-7.26 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.70-3.63 (m, 1H) 1.40 (d, J= 8 Hz, 6H)。MS: MS m/z 237.05 (M^++1)。

2-氯-3-異丙基-6-甲氧基喹喏啉：MS: MS m/z 237.06 (M^++1)。

流程：製備2-氯-6-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及3-氯-6-乙氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉

2-氯-6-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及3-氯-6-乙氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉



步驟1：製備4-乙氧基-2-硝基苯胺

在室溫下向4-胺基-3-硝基苯酚(5.0 g，32.4 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(13.45 g，97 mmol)，接著添加乙基碘化物(13.11 mL，162 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙腈洗滌。在減壓下蒸發濾液，得到粗化合物。藉由矽膠層析(使用含10-30%乙酸乙酯之己烷作為移動相)純化粗化合物，得到呈紅色固體狀之4-乙氧基-2-硝基苯胺(3.0 g，16.47 mmol，50.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.35-7.34(d, J =4 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.16-7.13 (dd, J=9.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.00-6.97 (d, J =9.6 Hz, 1H), 3.99-3.94 (q, J =6.8 Hz, 6H), 1.31-1.28 (t, J =6.8 Hz , 3H)。MS: MS m/z 181.2 (M^+-1)。

步驟2：製備4-乙氧基苯-1,2-二胺

遵循與關於4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺所述相同之程序，但使用4-乙氧基-2-硝基苯胺替代4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯胺作為起始物質。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 6.40-6.38 (d, J =8 Hz, 1H), 6.15-6.14 (d, J =3.6 Hz, 1H), 5.97-5.93 (dd, J =11.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.45 (bs, 2H), 3.975-3.970 (bs, 2H), 3.84-3.77 (q, J =9.2 Hz, 2H), 1.29-1.21 (t, J =16.4 Hz, 3H)。

步驟3：製備6-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮及7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮

遵循與關於7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮

二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(240 mg，0.305 mmol)於CH_2Cl_2(1 mL)中之溶液中添加TFA(0.235 mL，3.05 mmol)。攪拌所得溶液1小時且濃縮，得到244 mg呈三氟乙酸鹽形式之粗產物，其原樣用於下一步驟中。LC/MS: MS m/z $(M+H)^+$ 688.24。

步驟3

將(2R,6S,7R,13aR,14aR,16aS)-6-胺基-N-((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺(34.4 mg，0.05 mmol)、碳酸吡啶-2-基酯(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯(14.95 mg，0.060 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.044 mL，0.250 mmol)於CH_2Cl_2(1 mL)中之溶液攪拌16小時。濃縮後，藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到9.3 mg呈固體狀之化合物5116 ((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯及11.3 mg呈固體狀之化合物5117 ((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。

化合物5116：((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-

所述相同之程序，但使用4-乙氧基苯-1,2-二胺替代4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺作為起始物質。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.92(br, s, 2H), 7.84-7.81(d, J =12 Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 3.87(s, 6H)，MS: MS m/z 245.15 (M^{+}+1)。

步驟4：製備2-氯-6-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及3-氯-6-乙氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉

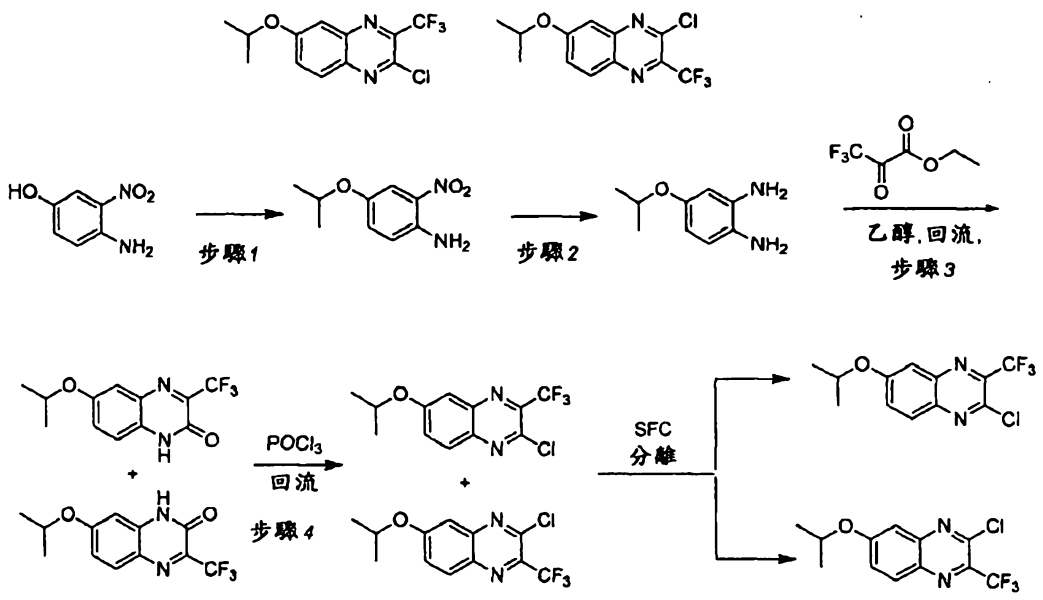
遵循與關於2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉所述相同之程序，但使用6-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮及7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮替代2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉作為起始物質。

2-氯-6-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.10-8.07 (d, J=12 Hz, 1H), 7.75-7.44 (m, 2H), 3.95 (s, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm -65.36(1F) MS: MS m/z 263.10 (M^{+}+1)。

3-氯-6-乙氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.11-8.08 (d, J=12 Hz, 1H), 7.78-7.75 (d, J=12 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.00 (s, 3H)。^{19}F NMR: δ ppm -65.36 (1F) MS: MS m/z 263.09 (M^{+}+1)。

流程：製備2-氯-6-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及3-氯-6-異丙氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉

2-氯-6-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及3-氯-6-異丙氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉



步驟1：製備4-異丙氧基-2-硝基苯胺

在室溫下向4-胺基-3-硝基苯酚(5 g，32.4 mmol)於DMF(30 mL)中之溶液中添加碳酸銫(21.14 g，64.9 mmol)及2-溴丙烷(3.05 mL，32.4 mmol)。反應物質在80℃下加熱3小時。在減壓下移除溶劑且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。有機溶液以水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗化合物。使用矽膠急驟管柱層析(用含30%乙酸乙酯之石油醚溶離)純化粗化合物，得到呈棕色結晶固體狀之4-異丙氧基-2-硝基苯胺(6 g，26.9 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.37 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.21 (s, 2 H) 7.14 (dd, J=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 4.38-4.52 (m, 1 H) 1.13-1.31 (m, 6 H) MS: MS m/z 197.15 (M^++1)。

步驟2：製備4-異丙氧基苯-1,2-二胺

遵循與關於4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺所述相同之程序，但使用4-異丙氧基-2-硝基苯胺替代4-氟-5-甲氧基-2-硝基

苯胺作為起始物質。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 6.39 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 6.15 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 5.96 (dd, J=8.31, 2.64 Hz, 1 H) 4.36 (bs, 2 H) 4.19-4.32 (m, 1 H) 3.9 (bs, 2H) 1.17 (d, J=6.04 Hz, 6 H) MS: MS m/z 167.1 (M^++1)。

步驟3：製備6-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮及7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮

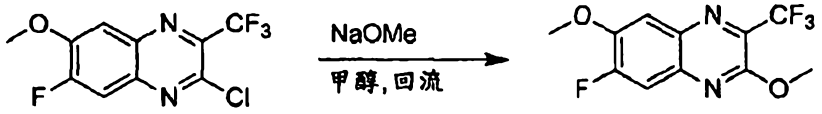
遵循與關於7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮所述相同之程序，但使用4-異丙氧基苯-1,2-二胺替代4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺作為起始物質。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.98 (s, 1 H) 7.40-7.31 (m, 3 H) 4.73 (m, 1 H) 4.19-4.32 (m, 1 H) 1.28 (m, 6 H) ^{19}F NMR: δ ppm -67.86(3F) MS: MS m/z 273.1 (M^++1)。

步驟4：製備2-氯-7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉

遵循與關於2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉所述相同之程序，但使用6-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮及7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮替代2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉作為起始物質。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.04-8.20 (m, 1 H) 7.55-7.75 (m, 2 H) 4.92-5.05 (m, 1 H) 1.33-1.43 (m, 6 H) ^{19}F NMR: δ ppm -66.10 (3F) MS: MS m/z 291.5 (M^++1)。藉由單晶X射線研究確定結構。

製備6-氟-3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉

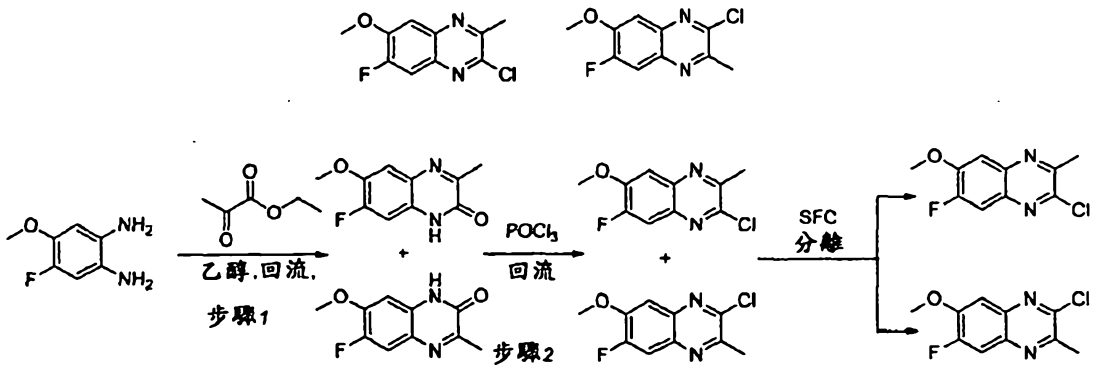
6-氟-3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉



在室溫下在氮氣氛圍下向2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉(0.7 g，2.49 mmol)於甲醇(20 ml)中之溶液中添加甲醇鈉(0.135 g，2.495 mmol)。反應物質在回流下加熱3小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以二氯甲烷稀釋且用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且蒸發，得到呈白色固體狀之粗化合物7-氟-2-甲氧基喹喏啉(0.45 g，58.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.57-7.51 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.02 (s, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm -67.89 (3F), -122.93 (1 F)。

流程：製備2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-甲基喹喏啉及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-甲基喹喏啉

2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-甲基喹喏啉及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-甲基喹喏啉



步驟1：製備7-氟-6-甲氧基-3-甲基喹喏啉-2(1H)-酮及6-氟-7-甲氧基-3-甲基喹喏啉-2(1H)-酮

遵循與關於7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮所述相同之程序，但使用2-側氧基丙酸乙酯替代3,3,3-三氟-2-側氧基丙酸乙酯作為起始物質。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.27 (s, 1 H) 7.57 (d, J=11.6 Hz,1 H) 7.21-6.91 (m, 1 H) 3.92 (m, 6 H) ^{19}F NMR: δ ppm -123.21 (1F) MS: MS m/z 209.1 (M^{+}+1)。

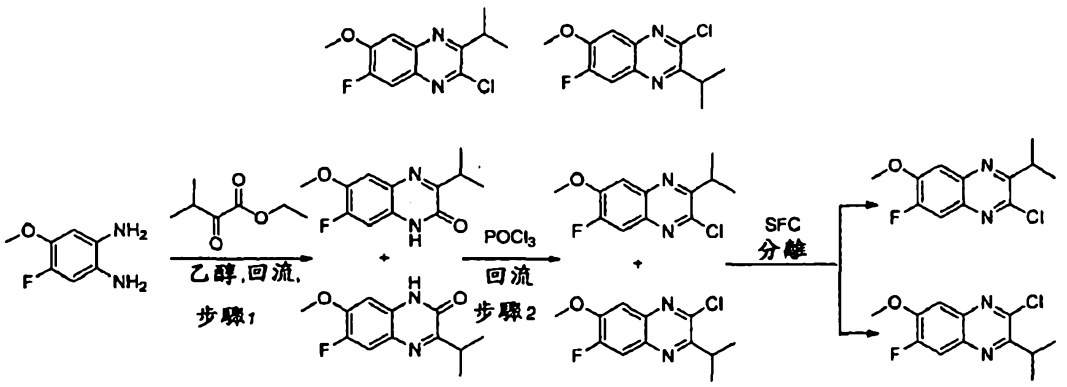
步驟2：製備2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-甲基喹喏啉及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-甲基喹喏啉

遵循與關於2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉所述相同之程序，但使用7-氟-6-甲氧基-3-甲基喹喏啉-2(1H)-酮及6-氟-7-甲氧基-3-甲基喹喏啉-2(1H)-酮替代2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉作為起始物質。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppmδ ppm 7.90 (d, J=12 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 4.02 (s, 3H) 2.71 (s, 3 H) ^{19}F NMR: δ ppm -121.93 (1F) MS: MS m/z 227.0 (M^{+}+1)。

且對於2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-甲基喹喏啉：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.61 (d, J=11.2 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3H) 2.79 (s, 3 H) ^{19}F NMR: δ ppm -125.42 (1F) MS: MS m/z 227.0 (M^{+}+1)。

流程：製備2-氯-7-氟-3-異丙基-6-甲氧基喹喏啉及2-氯-6-氟-3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉

2-氯-7-氟-3-異丙基-6-甲氧基喹喏啉及2-氯-6-氟-3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉



步驟1：製備7-氟-3-異丙基-6-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮及6-氟-3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮

遵循與關於7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮所述相同之程序，但使用3-甲基-2-側氧基丁酸乙酯替代3,3,3-三氟-2-側氧基丙酸乙酯作為起始物質。MS: MS m/z 237.1 (M^++1)。

步驟2：製備2-氯-3-異丙基-6-甲氧基喹喏啉及3-氯-2-異丙基-6-甲氧基喹喏啉

遵循與關於2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉所述相同之程序，但使用7-氟-3-異丙基-6-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮及6-氟-3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮替代7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮及6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮作為起始物質。

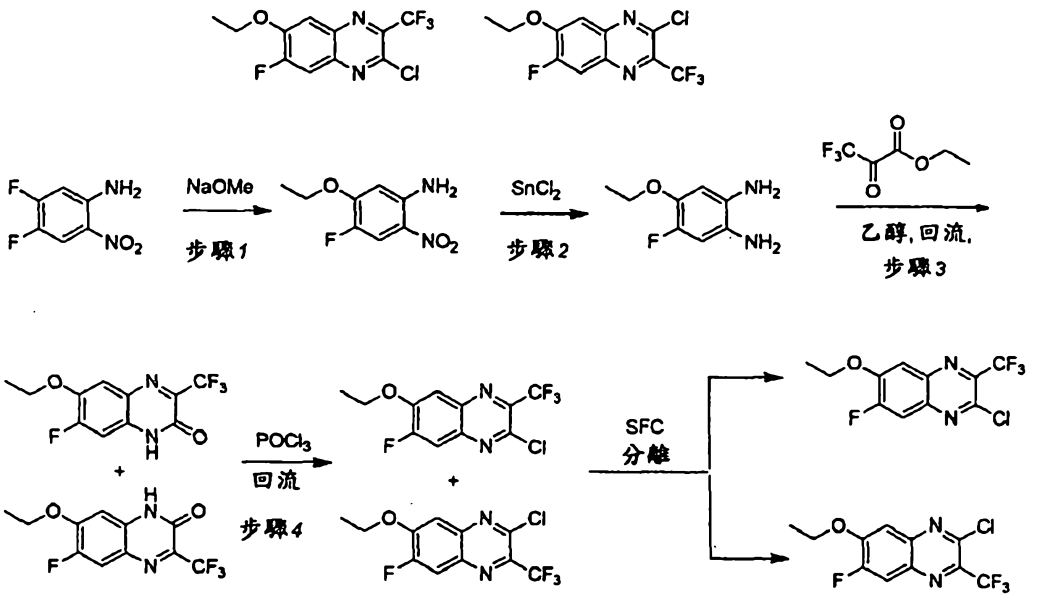
2-氯-7-氟-3-異丙基-6-甲氧基喹喏啉：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$): δ ppm 7.69-7.66 (d, J=12 Hz, 1H), 7.36-7.34 (d, J=8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.66 (m, 1 H), 1.39-1.37 (d, J=9 Hz, 6H)。^{19}F NMR: δ ppm -126.92(1F) MS: MS m/z 255.1 (M^++1)。

2-氯-6-氟-3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉：^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCL_3$): δ ppm 7.69-7.66 (d, J=12 Hz, 1H), 7.36-7.34 (d, J=8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.66 (m, 1 H), 1.39-1.37 (d, J=9 Hz, 6H)。^{19}F NMR: δ ppm -126.92(1F) MS: MS m/z 255.1 (M^++1)。

流程：製備2-氯-6-乙氧基-7-氟-3-(三氟甲基)喹喏啉及2-氯-7-乙氧基-6-氟-3-(三氟甲基)喹喏啉

2-氯-6-乙氧基-7-氟-3-(三氟甲基)喹喏啉及2-氯-7-乙氧基-6-氟-3-(三氟甲基)喹喏啉



步驟1：製備5-乙氧基-4-氟-2-硝基苯胺

遵循與關於4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯胺所述相同之程序，但使用乙醇鈉替代甲醇鈉：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.77-7.74 (d, J=12.4 Hz, 1 H) 6.64-6.62 (d, J= 8 Hz, 1 H) 4.15-4.09 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 1.40-1.37 (t, J= 7.2 Hz, 3 H)。^{19}F NMR: δ ppm -144.19 (1F)；MS: MS m/z 201.1 (M^++1)。

步驟2：製備4-乙氧基-5-氟苯-1,2-二胺

遵循與關於4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺所述相同之程序，但使用5-乙氧基-4-氟-2-硝基苯胺替代4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯胺。MS: MS m/z 271.1 (M^++1)。

步驟3：製備6-乙氧基-7-氟-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮及7-乙氧基-6-氟-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮

遵循與關於7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮及6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮所述相同之程序，但使用4-乙氧基-5-氟苯-1,2-二胺替代4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺。MS: MS m/z 277.1 (M^++1)。

步驟4：製備2-氯-7-乙氧基-6-氟-3-(三氟甲基)喹喏啉及2-氯-6-乙氧基-7-氟-3-(三氟甲基)喹喏啉

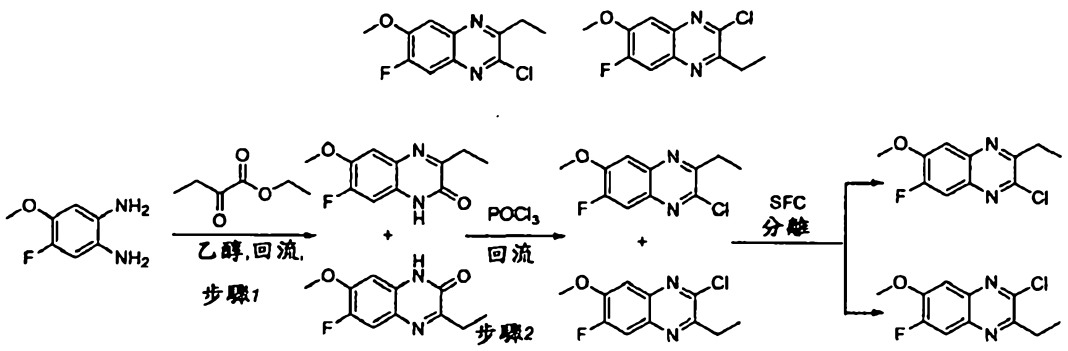
遵循與關於2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉所述相同之程序，但使用6-乙氧基-7-氟-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮及7-乙氧基-6-氟-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮替代7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮及6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮作為起始物質。

2-氯-7-乙氧基-6-氟-3-(三氟甲基)喹喏啉：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.22-8.19 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.82-7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.43-4.38 (q, J=6.8 Hz, 1H, 2H), 1.49-1.45 (t, J=7.2 Hz, 1H, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm -64.96 (3F), -122.87 (1F)。MS: MS m/z 295.1 (M^++1)。

2-氯-6-乙氧基-7-氟-3-(三氟甲基)喹喏啉：MS: MS m/z 295.1 (M^++1)。

流程：製備2-氯-3-乙基-7-氟-6-甲氧基喹喏啉及2-氯-3-乙基-6-氟-7-甲氧基喹喏啉

2-氯-3-乙基-7-氟-6-甲氧基喹喏啉及2-氯-3-乙基-6-氟-7-甲氧基喹喏啉



步驟1：製備3-乙基-7-氟-6-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮及3-乙基-6-氟-7-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮

遵循與關於7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮所述相同之程序，但使用2-側氧基丁酸乙酯替代3,3,3-三氟-2-側氧基丙酸乙酯作為起始物質。MS: MS m/z 223.1 (M^++1)。

步驟2：製備2-氯-3-乙基-7-氟-6-甲氧基喹喏啉及2-氯-3-乙基-6-氟-7-甲氧基喹喏啉

遵循與關於2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉所述相同之程序，但使用3-乙基-7-氟-6-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮及3-乙基-6-氟-7-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮替代7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮及6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮作為起始物質。

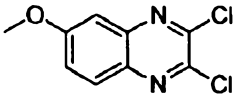
2-氯-3-乙基-7-氟-6-甲氧基喹喏啉：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.62 (d, J= 11.2 Hz, 1 H), 7.45 (d, J= 8.4

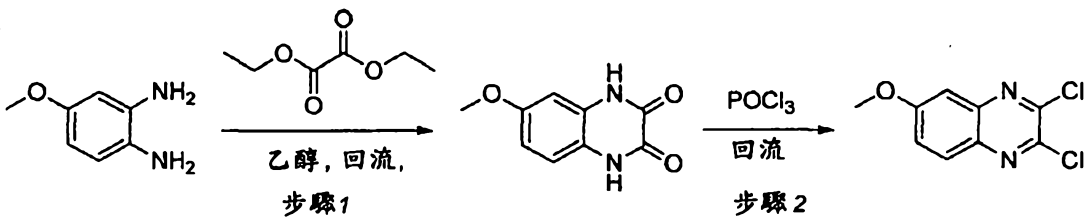
Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.15-3.10 (q, J= 7.6 Hz, 2 H), 1.43 (t, J=7.6 Hz, 3 H)。^{19}F NMR: δ ppm -126.58 (1F)。MS: MS m/z 241.1 (M^++1)。

2-氯-3-乙基-6-氟-7-甲氧基喹喏啉：MS: MS m/z 241.1 (M^++1)。

流程：製備2,3-二氯-6-甲氧基喹喏啉

2,3-二氯-6-甲氧基喹喏啉





步驟1：製備6-甲氧基喹喏啉-2,3(1H,4H)-二酮

遵循與關於7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮所述相同之程序，但使用乙二酸二乙酯替代3,3,3-三氟-2-側氧基丙酸乙酯作為起始物質。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 11.84 (s, 1H) 9.68 (bs, 1H) 7.09-7.04 (m, 3H) 3.71 (s, 3H) MS: MS m/z 193.01 (M^++1)。

步驟2：製備2,3-二氯-6-甲氧基喹喏啉

遵循與關於2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉所述相同之程序，但使用6-甲氧基喹喏啉-2,3(1H,4H)-二酮替代2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉作為起始物質。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.91 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 7.41 (dd,

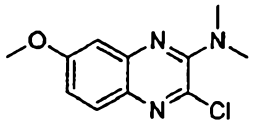
(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 842.3 (M^++1)。

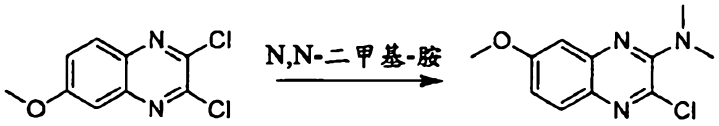
化合物5117：((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 (s, 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 4.84-4.74 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.69-4.59 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.57-4.43 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.60 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.78 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.69 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.56 (br. s., 4H), 1.35 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (d, J=11.6 Hz, 1H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 4H), 0.88 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.71 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 842.3 (M^++1)。

J=9.2, 2.8 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.8 Hz, 1H) 3.96 (s, 3H)。

製備3-氯-7-甲氧基-N,N-二甲基喹喏啉-2-胺

3-氯-7-甲氧基-N,N-二甲基喹喏啉-2-胺



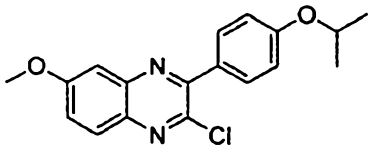


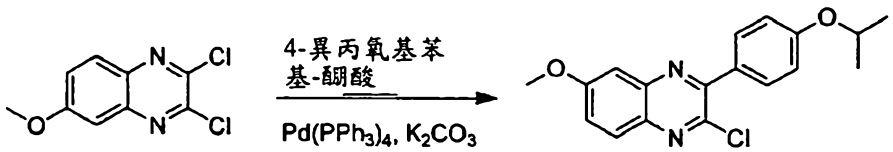
製備3-氯-7-甲氧基-N,N-二甲基喹喏啉-2-胺

經攪拌之2,3-二氯-6-甲氧基喹喏啉(200 mg，0.873 mmol)於40% N,N-二甲胺水溶液中之溶液於密封管中在100℃下加熱10分鐘。將反應物質冷卻至室溫且用DCM稀釋。溶液以水及鹽水溶液依次洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含5% EtOAc之石油醚)純化粗化合物，得到呈黃色固體狀之3-氯-7-甲氧基-N,N-二甲基喹喏啉-2-胺(200 mg，0.825 mmol，94 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.73 (d, J=10 Hz, 1H) 7.12-7.10 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 3.17 (s, 6H)。MS: MS m/z 238.14 (M^++1)。藉由單晶X射線研究確定結構。

製備2-氯-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基喹喏啉

2-氯-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基喹喏啉

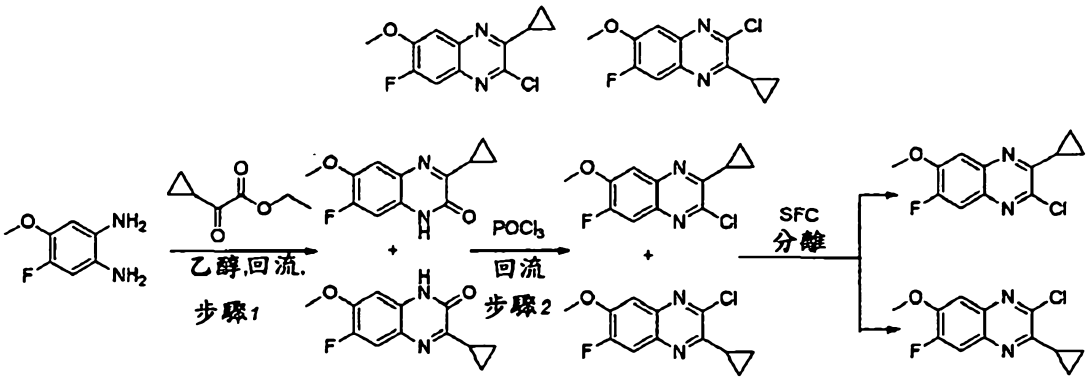




在室溫下向2,3-二氯-6-甲氧基喹喏啉(100 mg，0.437 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加(4-異丙氧基苯基)硼酸(79 mg，0.437 mmol)，接著添加K_2CO_3(121 mg，0.873 mmol)。所得反應物質以氮氣脫氣30分鐘。添加$Pd(PPh_3)_4$(25.2 mg，0.022 mmol)至反應混合物中且混合物隨後於壓力管中在90℃下加熱16小時。使混合物冷卻至室溫；隨後用乙酸乙酯稀釋。有機溶液以水及鹽水依次洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20% EtOAc之石油醚)純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之2-氯-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基喹喏啉(70 mg，0.192 mmol，43.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.83 (m, 1 H) 7.82 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.03 (m, 2 H) 4.68-4.62 (m, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 1.30 (m, 6 H) MS: MS m/z 329.56 (M^++1)。藉由單晶X射線研究確定化合物之結構。

製備合成2-氯-3-環丙基-7-氟-6-甲氧基喹喏啉及2-氯-3-環丙基-6-氟-7-甲氧基喹喏啉

合成2-氯-3-環丙基-7-氟-6-甲氧基喹喏啉及2-氯-3-環丙基-6-氟-7-甲氧基喹喏啉



步驟1：製備3-環丙基-7-氟-6-甲氧基喹啉-2-醇及3-環丙基-6-氟-7-甲氧基喹啉-2-醇

向經攪拌之4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺(0.800 g，5.12 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加2-環丙基-2-側氧基乙酸乙酯(0.874 g，6.15 mmol)。反應混合物在80℃下攪拌12小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到3-環丙基-7-氟-6-甲氧基喹啉-2-醇與3-環丙基-6-氟-7-甲氧基喹啉-2-醇化合物之粗混合物。此粗混合物不經進一步純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.29 (s, 1 H) 6.95 (m, 3 H) 4.30 (m, 4 H) 3.89 (m, 3 H) 3.80 (m, 2 H) 2.26 (m, 1 H) 1.29 (m, 8 H)。MS: MS m/z 235.1 (M^++1)。

步驟2：製備2-氯-3-環丙基-7-氟-6-甲氧基喹啉及2-氯-3-環丙基-6-氟-7-甲氧基喹啉

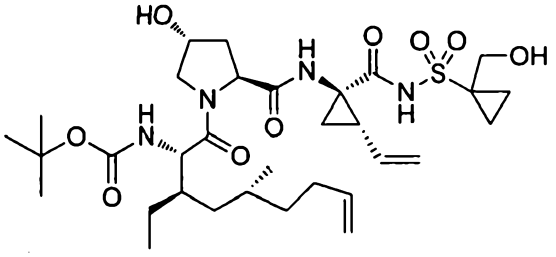
3-環丙基-7-氟-6-甲氧基喹啉-2-醇及3-環丙基-6-氟-7-甲氧基喹啉-2-醇之混合物(1.0 g，4.27 mmol)於$POCl_3$ (10 mL，107 mmol)中之溶液在110℃下加熱12小時。在減壓下濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於冰冷之水(200 mL)中。使用10%碳酸氫鈉水溶液將該水溶液鹼化至pH值約為9，隨後用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。經合併之有機層以鹽水溶液(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在減壓下濃縮，得到粗化合物。藉由超臨界流體層析(「SFC」)純化粗化合物，得到2-氯-3-環丙基-7-氟-6-甲氧基喹啉(0.080 g，0.317 mmol，7.42%)及2-氯-3-環丙基-

6-氟-7-甲氧基喹啉(0.110 g，0.435 mmol，10.20%)。藉由單晶X射線分析確定兩種化合物。

2-氯-3-環丙基-7-氟-6-甲氧基喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.58 (s, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 2.68 (m, 1 H) 1.24 (m, 4 H)。MS: MS m/z 253.1 (M^++1)。

2-氯-3-環丙基-6-氟-7-甲氧基喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.56 (s, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 2.66 (m, 1 H) 1.24 (m, 4 H)。MS: MS m/z 253.1 (M^++1)。

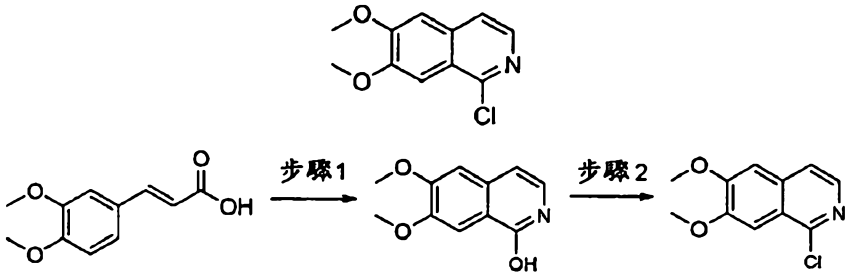
製備((2S,3R)-3-乙基-1-((2S,4R)-4-羥基-2-(((1R,2S)-1-(((1-(羥基甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-5-甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯



在氮氣氛圍下向經攪拌之(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基-5-甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(1，2.344 mmol)及(1R,2S)-1-胺基-N-((1-(羥基甲基)環丙基)磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺對甲苯磺酸鹽(1.115 g，2.58 mmol)於CH_2Cl_2(30 mL)中之溶液中添加HATU(0.891 g，2.344 mmol)，接著添加DIPEA(1.228 mL，7.03 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物以CH_2Cl_2(250 mL)稀釋且用HCl水溶液(1.5 N)洗滌，隨後用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在減壓

下濃縮，得到固體殘餘物。藉由矽膠層析(使用含6% MeOH之$CHCl_3$作為溶離劑)純化此物質，得到呈油狀之((2S,3R)-3-乙基-1-((2S,4R)-4-羥基-2-(((1R,2S)-1-(((1-(羥基甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-5-甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.20 g，13%產率)。MS: MS m/z 669.8 (M^++1)。

製備中間物1-氯-6,7-二甲氧基異喹啉



步驟1：

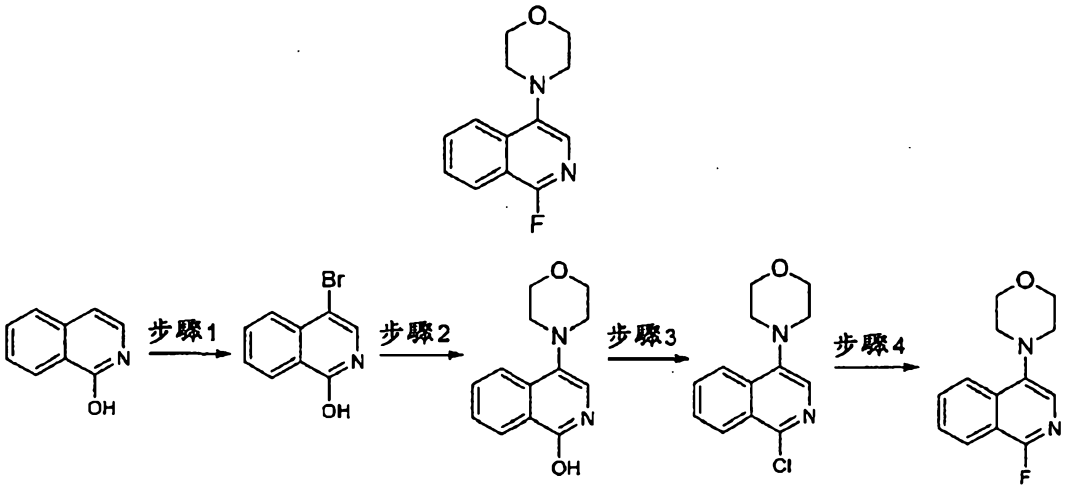
將(E)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯酸(2.08 g，10 mmol)、二苯基磷醯基疊氮化物(2.75 g，10 mmol)及Et_3N(1.1 g，10 mmol)溶解於苯中且攪拌1小時。在真空下濃縮溶液且藉由矽膠層析(用含20% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到2 g呈黃色固體狀之(E)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物，將其溶於$PhCH_2Ph$(8 mL)中。將所得溶液緩慢加熱至80℃持續1小時且隨後加熱至回流持續3小時。冷卻至室溫後，在用苯洗滌下收集固體，得到1.1 g 6,7-二甲氧基異喹啉-1-醇。

步驟2：

將6,7-二甲氧基異喹啉-1-醇(1 g)於$POCl_3$(8 mL)中之溶液回流3小時。濃縮後，將殘餘物溶於DCM與4 N NaOH溶

液之混合物中。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用20% EtOAc/己烷作為溶離劑)純化粗物質，得到700 mg所需產物1-氯-6,7-二甲氧基異喹啉。

製備中間物4-(1-氟異喹啉-4-基)嗎啉



步驟1：

將4-溴異喹啉-1-醇(7 g，31.2 mmol)及NBS(6.74 g，37.9 mmol)於乙腈(50 mL)中之混合物回流2小時。移除大部分溶劑後，將混合物溶於水中。在用水洗滌下經由過濾器收集固體，得到7 g粗產物4-嗎啉基異喹啉-1-醇，其原樣用於下一步驟中。MS: MS m/z 223.96 (M^++1)。

步驟2：

4-嗎啉基異喹啉-1-醇(1 g，4.34 mmol)及嗎啉(1.167 g，13.39 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液加熱至145℃持續6小時。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到1 g粗產物4-嗎啉基異喹啉-1-醇，其原樣用於下一步驟中。MS: MS m/z

231.09 (M^++1)。

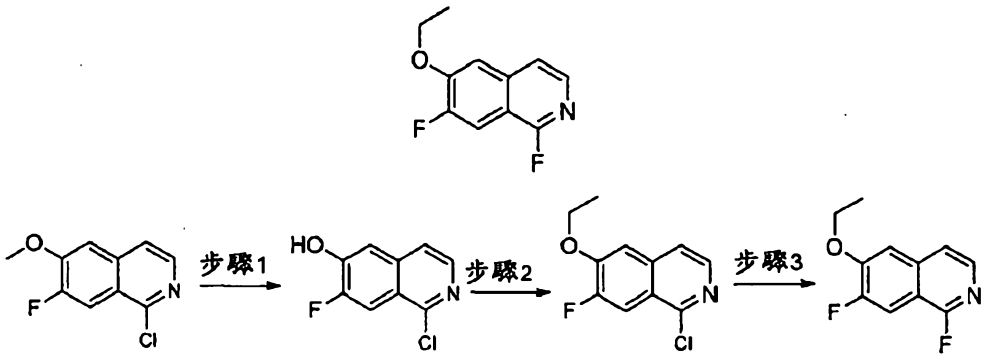
步驟3：

將4-嗎啉基異喹啉-1-醇(1 g，4.34 mmol)於$POCl_3$(5 mL，53.6 mmol)中之溶液回流2小時。濃縮後，將殘餘物溶於DCM與4 N NaOH溶液之混合物中。收集有機相且經硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析(使用20% EtOAc/己烷作為溶離劑)純化粗物質，得到400 mg呈固體狀之所需產物4-(1-氯異喹啉-4-基)嗎啉。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.37-8.33 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 4H), 3.24-3.16 (m, 4H)。MS: MS m/z 249.05 (M^++1)。

步驟4：

向4-(1-氯異喹啉-4-基)嗎啉(373 mg，1.5 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加CsF(456 mg，3.00 mmol)且加熱至140℃持續4小時。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(使用含5-25% EtOAc之己烷之梯度)純化。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到0.28 g所需產物4-(1-氯異喹啉-4-基)嗎啉。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.21-8.12 (m, 2H), 7.81 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 4H), 3.21-3.10 (m, 4H)。MS: MS m/z 233.09 (M^++1)。

製備中間物6-乙氧基-1,7-二氟異喹啉



步驟1：

在室溫下經由注射器向1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉(1.7 g，8.03 mmol)於CH_2Cl_2(5 mL)中之溶液中添加BBr_3(24.10 mL，24.10 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物冷卻至-78℃且用1 ml MeOH淬滅。濃縮後，將殘餘物溶於水中，在用水洗滌下收集固體，得到500 mg所需產物1-氯-7-氟異喹啉-6-醇。

步驟2：

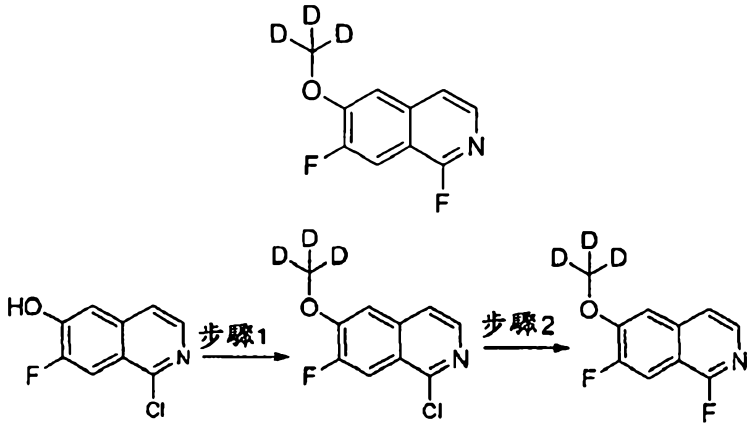
將1-氯-7-氟異喹啉-6-醇(1.186 g，6 mmol)、溴乙烷(1.308 g，12.00 mmol)及K_2CO_3(2.488 g，18.00 mmol)於丙酮(20 mL)中之混合物回流16小時。在用丙酮洗滌下過濾後，濃縮濾液且藉由矽膠層析(用含10-20%乙酸乙酯之己烷溶離)純化，得到1.1 g呈固體狀之產物1-氯-6-乙氧基-7-氟異喹啉。MS: MS m/z 226.03 (M^++1)。

步驟3：

向1-氯-6-乙氧基-7-氟異喹啉(1.128 g，5 mmol)於DMSO(10 mL)中之溶液中添加CsF(1.519 g，10.00 mmol)且加熱至140℃持續4小時。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃

縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(使用含5-25% EtOAc之己烷之梯度)純化。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到1.1 g所需產物6-乙氧基-1,7-二氟異喹啉。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.00 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=10.8, 0.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=5.8, 1.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.28 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.59 (t, J=7.0 Hz, 3H)。MS: MS m/z 210.03 (M^++1)。

製備中間物1,7-二氟-6-(D_3-甲氧基)異喹啉



步驟1：

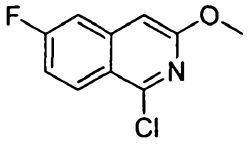
將1-氯-7-氟異喹啉-6-醇(0.198 g，1 mmol)、CD_3I(0.290 g，2.000 mmol)及K_2CO_3(0.415 g，3.00 mmol)於丙酮(20 mL)中之混合物回流16小時。在用丙酮洗滌下過濾後，濃縮濾液且藉由矽膠層析(用含10-20%乙酸乙酯之己烷溶離)純化，得到0.16 g呈固體狀之產物。MS: MS m/z 215.09 (M^++1)。

步驟2：

向1-氯-7-氟-6-(D_3-甲氧基)異喹啉(172 mg，0.8 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加CsF(243 mg，1.600 mmol)且

加熱至140℃持續4小時。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(使用含5-25% EtOAc之己烷之梯度)純化。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到0.14 g所需產物1,7-二氟-6-(D_3-甲氧基)異喹啉。MS: MS m/z 199.09 (M^++1)。

製備1-氯-6-氟-3-甲氧基異喹啉

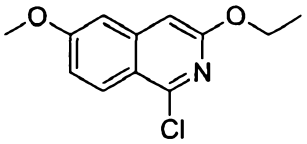


藉由遵循本文關於製備中間物5-氯-1-氟-3-異丙氧基異喹啉所述之程序來製備中間物1-氯-6-氟-3-甲氧基異喹啉，其中例外為在步驟1中使用1-氯-6-氟異喹啉-3-醇替代1,5-二氯異喹啉-3-醇且使用碘甲烷替代2-溴丙烷。

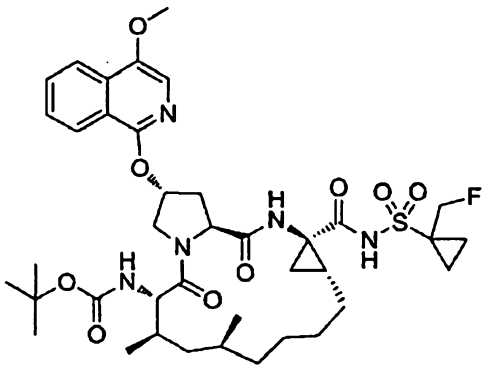
步驟1：

修改方案：使用920 mg 1-氯-6-氟異喹啉-3-醇，獲得800 mg產物1-氯-6-氟-3-甲氧基異喹啉(81%產率)；MS: MS m/z 212.0 (M^++1)。

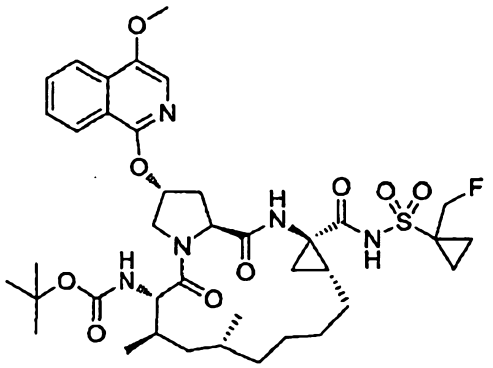
製備1-氯-3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉



藉由遵循本文關於製備中間物5-氯-1-氟-3-異丙氧基異喹啉所述之程序來製備中間物1-氯-3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉，其中例外為在步驟1中使用1-氯-6-甲氧基異喹啉-3-醇替代1,5-二氯異喹啉-3-醇且使用碘乙烷替代2-溴丙烷。



化合物5114



化合物5115

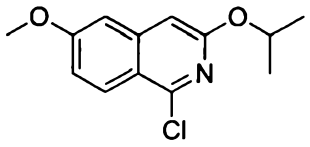
製備化合物5114及化合物5115

將((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(15 mg，0.019 mmol)及5% Pt(S)/C(1.862 mg，0.477 μmol)於AcOEt(5 mL)中之懸浮液在50 PSI H_2氛圍下氫化1小時。在AcOEt洗滌下經由含矽藻土之塞過濾後，濃縮濾液，藉由製備型HPLC純化殘餘物，分別得到0.4 mg呈固體狀之化合物5114 ((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯及9.9 mg呈固體狀之化合物5115 ((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。

步驟1：

修改方案：使用800 mg 1-氯-6-甲氧基異喹啉-3-醇，獲得500 mg產物1-氯-3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉(55%產率)；MS: MS m/z 238.0 (M^++1)。

製備1-氯-3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉

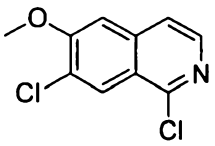


藉由遵循本文關於製備中間物5-氯-1-氟-3-異丙氧基異喹啉所述之程序來製備中間物1-氯-3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉，其中例外為在步驟1中使用1-氯-6-甲氧基異喹啉-3-醇替代1,5-二氯異喹啉-3-醇。

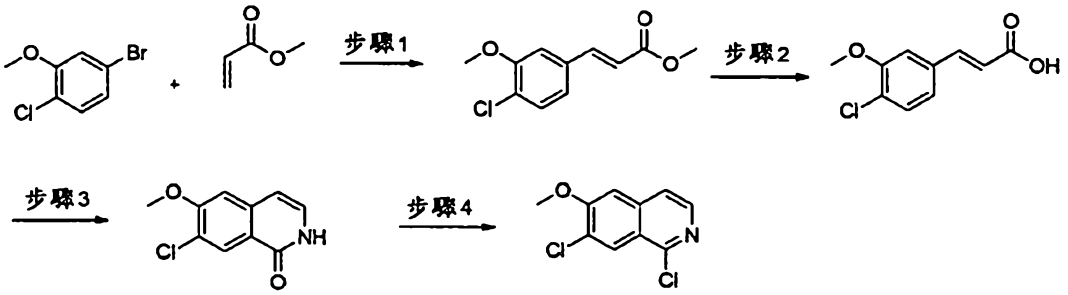
步驟1：

修改方案：使用800 mg 1-氯-6-甲氧基異喹啉-3-醇，獲得200 mg產物1-氯-3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉(21%產率)；MS: MS m/z 252.0 (M^++1)。

製備1,7-二氯-6-甲氧基異喹啉



流程



步驟1：

向$Pd_2(dba)_3$(0.379 g，0.414 mmol)與4-溴-1-氯-2-甲氧基苯(3.67 g，16.57 mmol)之混合物中添加含N-環己基-N-甲基環己胺(3.56 g，18.23 mmol)、tert-Bu_3P(0.168 g，0.829 mmol)之1 ml二噁烷。攪拌5分鐘，隨後添加丙烯酸甲酯(2.85 g，33.1 mmol)及20 ml二噁烷。混合物在室溫下攪拌16小時。濃縮混合物且藉由矽膠層析(使用15% EtOAc/己烷)純化，得到2.0 g (53%)呈白色固體狀之(E)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯。

步驟2：

(E)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯(2 g，8.82 mmol)及NaOH(0.706 g，17.65 mmol)於H_2O/MeOH(1:2)中之混合物在60℃下回流1小時。用EtOAc及水稀釋反應物。收集水層且用1 N HCl酸化且用EtOAc萃取。收集有機層且經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到1.29 g (69%)呈淺黃色固體狀之(E)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烯酸；^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 7.62 (d, J=16.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J=16.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)；MS: MS m/z 211.2 (M^--1)。

步驟3：

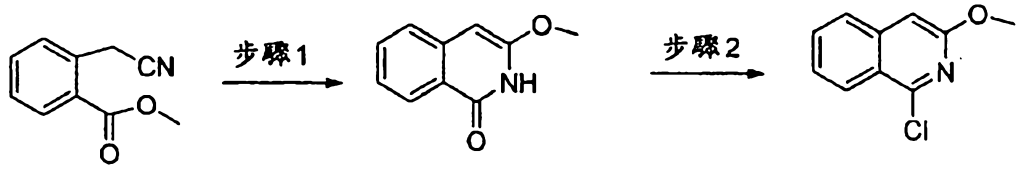
向(E)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烯酸(1.29 g，6.07 mmol)及三乙胺(1.624 mL，11.56 mmol)於苯(50 mL)中之溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(1.252 mL，5.78 mmol)。攪拌3小時後，濃縮反應物且隨後藉由矽膠層析(用含20%乙酸乙酯之

己烷溶離)純化，得到1.15 g呈淺黃色固體狀之(E)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物。隨後將(E)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物(1.15 g，4.84 mmol)懸浮於二苯基甲烷(10 mL)中且緩慢加熱至80℃持續1小時且隨後加熱至回流持續4小時。冷卻至室溫持續16小時後，收集所形成之固體且用苯洗滌，得到1.14 g (83%)呈固體狀之7-氯-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)；MS: MS m/z 210.1 (M^++1)。

步驟4：

將7-氯-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮於7 ml $POCl_3$中之溶液回流4小時。在真空下移除溶劑。將殘餘物溶於DCM與4 N NaOH溶液之混合物中且調節pH值至7。分離有機層且用鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(使用30% EtOAc/己烷)純化粗產物。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到400 mg (92%)呈黃色固體狀之1,7-二氯-6-甲氧基異喹啉。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.37 (s, 1H), 8.24 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.08 (s, 3H)；MS: MS m/z 228.0 (M^++1)。

製備1-氯-3-甲氧基異喹啉



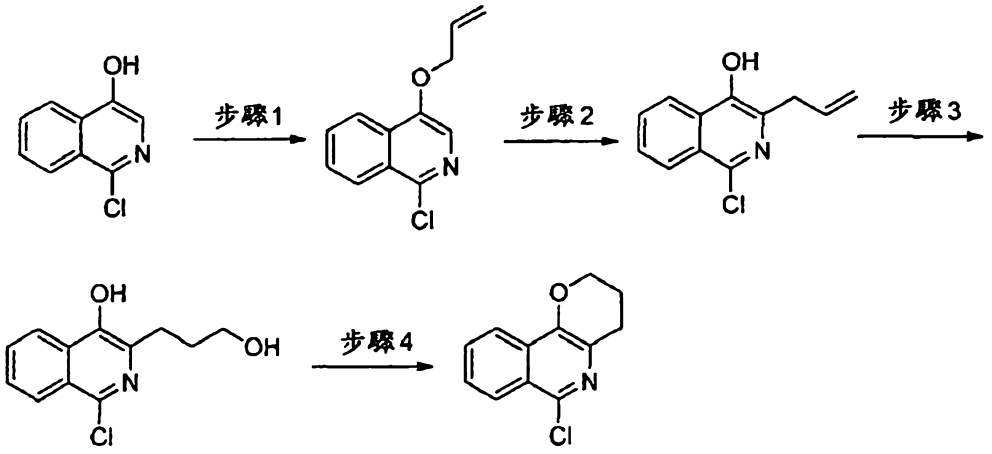
步驟1：

在氮氣下將2-(氰基甲基)苯甲酸甲酯(3.50 g，20 mmol)及甲醇鈉(10 mL，25重量%於甲醇中)於35 mL MeOH中之混合物加熱至回流持續3小時。趁熱用1 N HCl溶液酸化溶液，直至綠色溶液變為黃色且沈澱出大量白色固體。冷卻後，藉由過濾收集所沈澱之產物，用水洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之所需產物3-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(2.8 g，80%)。MS: MS m/z 176.1 (M^++1)。

步驟2：

將3-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(2.8 g，16.0 mmol)於$POCl_3$(10 mL)中之溶液加熱至回流持續3小時，隨後在真空中蒸發。將殘餘物傾入冰冷$NaHCO_3$溶液(50 mL)中。用EtOAc萃取產物2次。有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，蒸發。藉由急驟層析(依次利用20%及40% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到1.36 g (44%)呈白色固體狀之所需產物1-氯-3-甲氧基異喹啉。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.29-8.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=8.5, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.05 (s, 3H)。MS: MS m/z 194.0 (M^++1)。

製備6-氯-3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉



步驟1：

在0℃下向經攪拌之NaH(0.334 g，8.35 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加1-氯異喹啉-4-醇(1 g，5.57 mmol)。混合物在0℃下攪拌10分鐘，隨後逐滴添加烯丙基溴化物(0.808 g，6.68 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋且隨後用1 N HCl溶液淬滅。有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗物質。藉由急驟層析(利用20% EtOAc/己烷)純化該物質，得到呈白色固體狀之4-(烯丙基氧基)-1-氯異喹啉(1.0 g，4.55 mmol，83%產率)。MS: MS m/z 220.1 (M^++1)。

步驟2：

將4-(烯丙基氧基)-1-氯異喹啉(1.0 g，4.55 mmol)溶解於二乙二醇二甲醚(5 mL)中且加熱至180℃持續1小時。將反應物冷卻至室溫，隨後添加EtOAc及水。依次用水及鹽水溶液洗滌EtOAc層。隨後乾燥有機層並濃縮。藉由急驟層析(利用20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到作為產物之3-烯丙基-1-氯異喹啉-4-醇(670 mg，67%)。MS: MS m/z 220.1 (M^++1)。

步驟3：

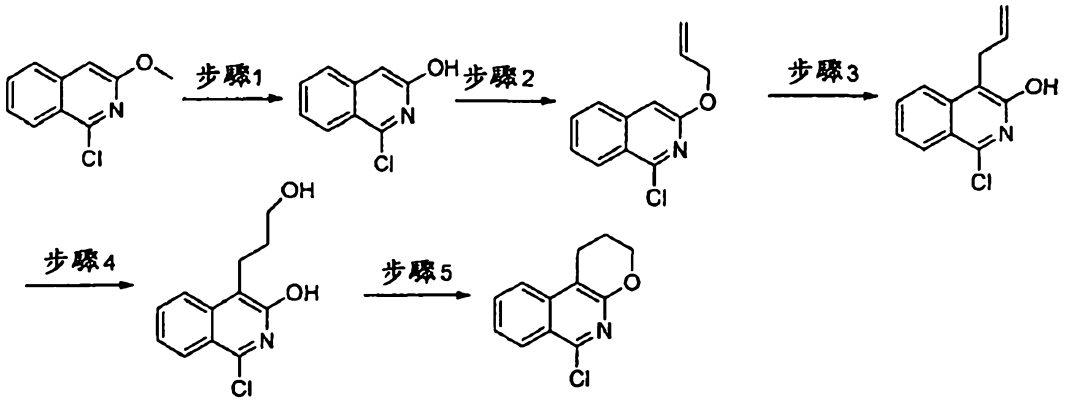
在室溫下向經攪拌之3-烯丙基-1-氯異喹啉-4-醇(670 mg，3.05 mmol)於無水四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加0.5 M 9-BBN之THF溶液(18.30 mL，9.15 mmol)且將混合物攪拌隔夜。添加3 N NaOH(9.15 mL，27.5 mmol)及H_2O_2(2.83 mL，30.5 mmol)至混合物中。將混合物攪拌45分鐘，隨後

用飽和NaCl溶液淬滅。隨後向溶液中添加1 N HCl以調節pH<7。用EtOAc萃取反應物。有機層以鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到黃色油狀物，使用20-40% EtOAc/己烷進行層析，獲得作為產物之1-氯-3-(3-羥基丙基)異喹啉-4-醇(520 mg，70%)。MS: MS m/z 238.0 (M^++1)。

步驟4：

在0℃下向三苯基膦(1.03 g，3.94 mmol)及1-氯-3-(3-羥基丙基)異喹啉-4-醇(520 mg，2.18 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.85 mL，4.38 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌4小時。濃縮溶劑後，藉由矽膠層析(用含0%-20%乙酸乙酯之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需產物6-氯-3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉(350 mg，73%)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.27-8.20 (m, 1H), 8.13 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J=8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 4.45-4.31 (m, 2H), 3.07 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.29-2.15 (m, 2H)；MS: MS m/z 220.0 (M^++1)。

製備6-氯-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉



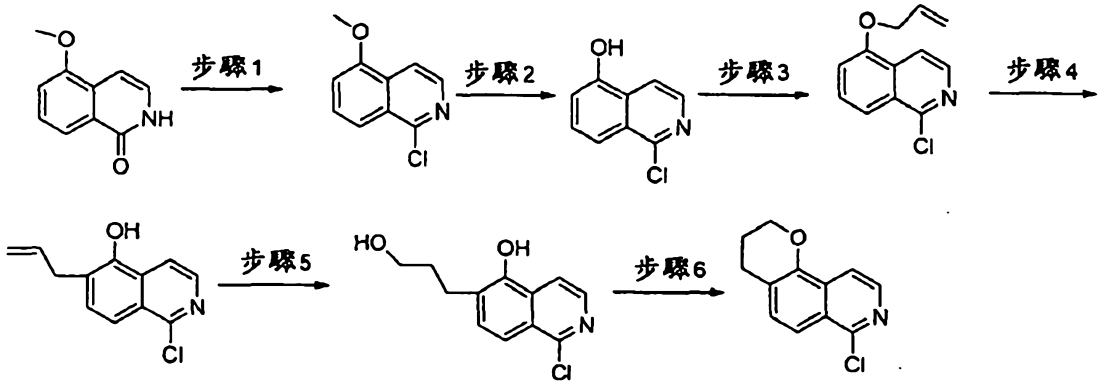
步驟1：

將1-氯-3-甲氧基異喹啉(370 mg，1.911 mmol)溶解於DCM(5 mL)中且將溶液冷卻至-78℃。隨後向反應物中添加1 M BBr_3(7.64 mL，7.64 mmol)之DCM溶液。使反應物緩慢升溫至室溫且進行5小時。將反應混合物冷卻至-78℃且用1 N NaOH淬滅直至pH=7。用EtOAc萃取產物。EtOAc層以鹽水洗滌，乾燥且濃縮。粗物質1-氯異喹啉-3-醇(328 mg，96%)直接用於下一步驟反應中。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.23 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H)。

步驟2-5：

隨後使用關於合成6-氯-3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉所述類似的程序來製備6-氯-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉。在步驟2中使用1-氯異喹啉-3-醇替代1-氯異喹啉-4-醇作為起始物質。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.25 (dd, J=17.3, 8.3 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 4.42 (dd, J=5.6, 4.9 Hz, 2H), 3.05 (q, J=6.4 Hz, 2H), 2.27-2.03 (m, 2H)。MS: MS m/z 220.0 (M^++1)。

製備7-氯-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉



步驟1：

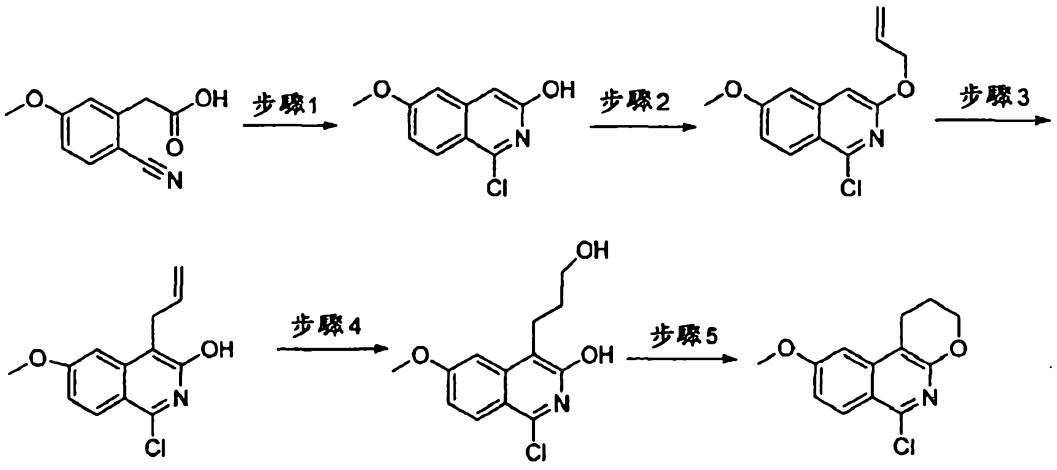
將5-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(0.76 g，0.34 mmol)於$POCl_3$(10 ml)中之溶液回流3小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液藉由固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物1-氯-5-甲氧基異喹啉(0.84 g，100%)。

步驟2-6：

隨後使用關於合成6-氯-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉所述類似的程序來製備7-氯-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉。在步驟2中使用1-氯-5-甲氧基異喹啉替代1-氯-3-甲氧基異喹啉作為起始物質。

^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=5.8, 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 2H), 2.99 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H)。MS: MS m/z 220.0 (M^++1)。

製備6-氯-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉



步驟1：

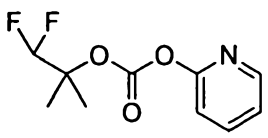
在室溫下將2-(2-氰基-5-甲氧基苯基)乙酸(3.8 g，19.88 mmol)及$SOCl_2$(20 mL，274 mmol)攪拌於二氯甲烷(25 mL)中。懸浮液經8小時變成溶液。將反應物攪拌隔夜。在真空下移除揮發性有機物且將殘餘物溶於DCM中並過濾。濃縮濾液且隨後溶解於含4 N HCl之二噁烷(30 mL)中且轉移至密封容器中且加熱至60℃持續3小時。將反應物冷卻且收集固體，用二噁烷洗滌，且在真空下乾燥，得到產物1-氯-6-甲氧基異喹啉-3-醇(3.3 g，70%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.10 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=9.3, 2.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

步驟2-5：

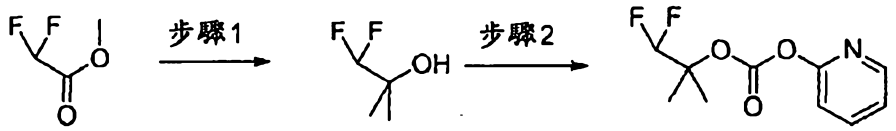
隨後使用關於合成6-氯-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉所述類似的程序來製備6-氯-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉。在步驟2中使用1-氯-6-甲氧基異喹啉-3-醇替代1-氯異喹啉-3-醇作為起始物質。

^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.46-4.29 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.97 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.19 (dd, J=5.9, 4.6 Hz, 2H)，MS: MS m/z 250.0 (M^++1)。

製備碳酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯吡啶-2-基酯



流程：



步驟1：

在-20℃下經由注射器逐滴添加溴化甲基鎂(2.53 mL，7.60 mmol)至2,2-二氟乙酸甲酯(0.398 g，3.62 mmol)於乙醚(10 mL)中之溶液中且在此溫度下攪拌1小時，隨後升溫至室溫。反應物以4 N HCl淬滅且用一小份Et_2O萃取。有機層以鹽水洗滌，收集，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，其原樣用於下一步驟中。

步驟2：

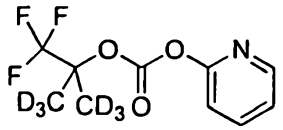
在0℃下向含60%氫化鈉之礦物油(0.145 g，3.62 mmol)於THF(50 mL)中之懸浮液中添加來自步驟1之1,1-二氟-2-甲基丙-2-醇(0.399 g，3.62 mmol)於THF(1 mL)中之溶液。攪拌30分鐘後，經由套管向溶液中添加碳酸二(吡啶-2-基)酯(0.783 g，3.62 mmol)於THF(50 mL)中之溶液。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(用含20% EtOAc之己烷溶離)純化，得到400 mg呈油狀之所需產物碳酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯吡啶-2-基酯。^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.47-8.39 (m, 1H), 7.91-7.74 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.14 (dt, J=8.2, 0.8 Hz, 1H), 6.22-5.89 (m, 1H), 1.65 (t, J=1.5 Hz, 6H)。

製備碳酸吡啶-2-基酯(1,1,1-三氟-D6-2-甲基丙-2-基)酯

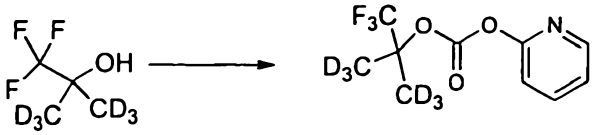
化合物5114：((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 788.4 (M^++1)。

化合物5115：((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 (br. s., 1H), 8.96 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.59 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 4.79-4.65 (m, 1H), 4.59 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.27 (t, J=10.4 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.76 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.69 (d, J=10.7 Hz, 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 2H), 1.38 (br. s., 1H), 1.31 (br. s., 3H), 1.29-1.20 (m, 6H), 1.15 (s, 8H), 1.07-0.98 (m, 2H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 4H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.79 (d, J=6.4 Hz, 1H), 0.73-0.64 (m, 1H)；MS: MS m/z 788.5 (M^++1)。

製備化合物3001及化合物3002

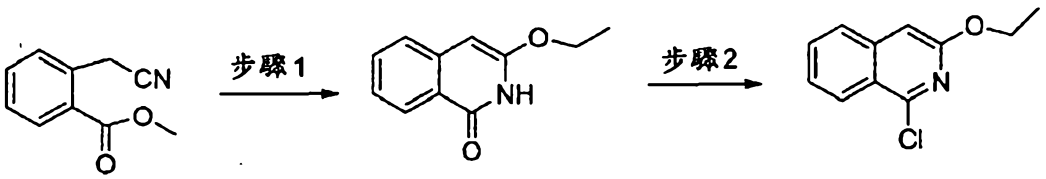


流程：



在0℃下向含60%氫化鈉之礦物油(686 mg，17.16 mmol)於THF(10 mL)中之懸浮液中添加1,1,1-三氟-D6-2-甲基丙-2-醇(2092 mg，15.6 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(3373 mg，15.60 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(用含20% EtOAc之己烷溶離)純化，得到800 mg呈油狀之所需產物。^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.43 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1H)。

製備1-氯-3-乙氧基異喹啉



步驟1：

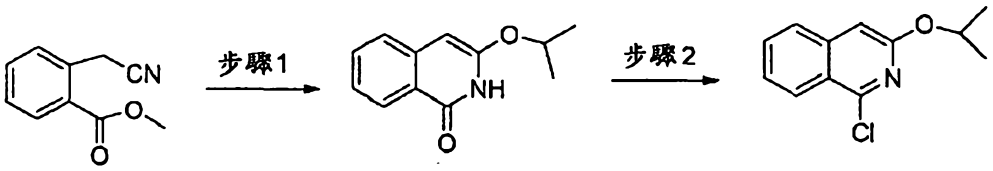
將Na(1.18 g，51.4 mmol)切成小片且用己烷洗滌，隨後在室溫下添加至EtOH(40 mL)中。將溶液加熱至80℃直至所有Na消失。將反應物冷卻至室溫，隨後添加2-(氰基甲基)苯甲酸甲酯(3 g，17.12 mmol)。混合物在N_2下加熱至

回流持續2小時。趁熱用1 M HCl酸化反應物以調節pH=7。將反應物冷卻至室溫，過濾且用H_2O洗滌固體。在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之3-乙氧基異喹啉-1(2H)-酮(2.8 g，86%)。MS: MS m/z 190.1 (M^++1)。

步驟2：

隨後使用關於合成1-氯-3-甲氧基異喹啉所述類似的程序來製備1-氯-3-乙氧基異喹啉。在步驟2中使用3-乙氧基異喹啉-1(2H)-酮替代3-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮作為起始物質。MS: MS m/z 208.1 (M^++1)。

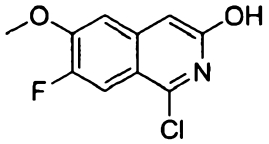
製備1-氯-3-異丙氧基異喹啉



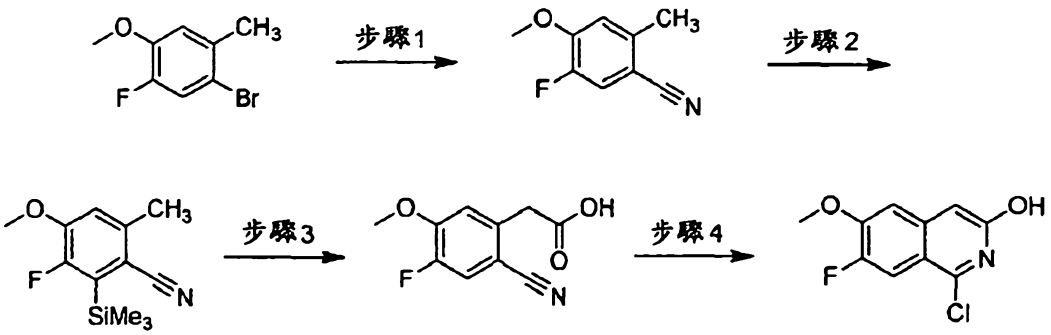
步驟1-2：

使用關於合成1-氯-3-乙氧基異喹啉所述類似的程序來製備1-氯-3-異丙氧基異喹啉。在步驟1使用異丙醇替代乙醇作為試劑。MS: MS m/z 222.1 (M^++1)。

製備1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉-3-醇



流程：



步驟1：

向配備有攪拌棒之施蘭克燒瓶(Schlenk flask)中添加$Pd(OAc)_2$(0.307 g，1.37 mmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(「XPhos」，1.31 g，2.74 mmol)。用橡膠隔膜密封燒瓶且隨後將燒瓶抽空三次且置於氮氣氛圍下以建立N_2氛圍。向燒瓶中添加無水CH_2Cl_2(1 mL)及Et_3N(0.1 mL)。用空氣加熱槍使經攪拌之溶液升溫直至溶劑冷凝於燒瓶壁上。藉由排除氧氣在真空下移除溶劑。在正氮氣壓力下向燒瓶中添加1-溴-5-氟-4-甲氧基-2-甲基苯(6.00 g，27.4 mmol)、Na_2CO_3(0.363 g，3.42 mmol)及三水合六氰亞鐵酸鉀(5.78 g，13.7 mmol)。將燒瓶抽空三次且置於氮氣氛圍下。向燒瓶中添加水(20 mL)及乙腈(20 mL)。將燒瓶在攪拌下置於70℃油浴中持續18小時。將混合物冷卻至室溫，轉移至分液漏斗中，且隨後用EtOAc及水稀釋。震盪混合物；分離各相。有機相以水及鹽水依次洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮。所得殘餘物進行矽膠層析(己烷:EtOAc，95:5至50:50)，得到呈白色固體狀之5-氟-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈(3.43 g，76 %)。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

步驟2：

向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加THF(50 mL)及N,N-二異丙胺(2.98 mL，20.9 mmol)。將溶液冷卻至-78℃且向溶液中逐滴添加含正丁基鋰之己烷(8.36 mL，20.9 mmol)。

將溶液攪拌10分鐘。向溶液中添加含5-氟-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈(3.45 g，20.9 mmol)之THF(15 mL)。將溶液攪拌30分鐘。向溶液中逐滴添加氯三甲基矽烷(2.64 mL，20.9 mmol)。溶液在-78℃下攪拌60分鐘且隨後使其在攪拌下溫至室溫持續30分鐘。向溶液中小心地添加水(80 mL)。將混合物轉移至分液漏斗中且分離各相。用EtOAc萃取水相。經合併之有機物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之3-氟-4-甲氧基-6-甲基-2-(三甲基矽烷基)苯甲腈(4.01 g，81%)。^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 0.50-0.45 (m, 9H)。

步驟3：

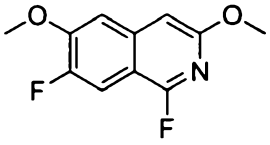
向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加THF(85 mL)及N,N-二異丙胺(2.65 mL，18.6 mmol)。將溶液冷卻至-78℃，隨後向溶液中逐滴添加含正丁基鋰之己烷(7.43 mL，18.58 mmol)。將溶液攪拌10分鐘。向溶液中添加含3-氟-4-甲氧基-6-甲基-2-(三甲基矽烷基)苯甲腈(4.01 g，16.9 mmol)之THF(5 mL)。將溶液攪拌30分鐘。隨後使二氧化碳氣體鼓泡通過溶液直至溶液變得澄清。向溶液中小心地添加水(80 mL)且使所得混合物溫至室溫。將混合物轉移至分液漏斗中且用NaOH水溶液(10 N，40 mL)稀釋。用Et_2O洗滌混合物兩次。分離水相，於0℃浴中冷卻，隨後用濃鹽酸水溶液酸化。將所得混合物溫至室溫且隨後用EtOAc萃取。收集有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，隨後在真空中濃

縮，得到呈白色固體狀之2-(2-氰基-4-氟-5-甲氧基苯基)乙酸(2.16 g，61%)。^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, J=10.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 2H)。

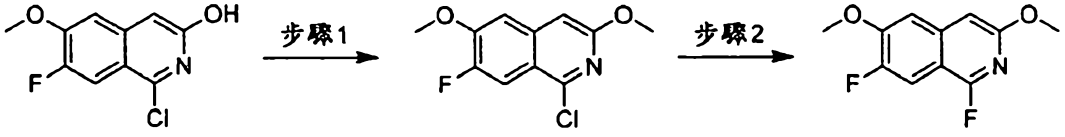
步驟4：

向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加2-(2-氰基-4-氟-5-甲氧基苯基)乙酸(3.34 g，16.0 mmol)及CH_2Cl_2。向混合物中添加$SOCl_2$(5.00 mL，68.5 mmol)。混合物在室溫下攪拌16小時，得到均質溶液。在真空下移除揮發性有機物且將殘餘物溶於CH_2Cl_2中且過濾。在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解於HCl於二噁烷中之溶液中(4.0 N，30 mL)且隨後轉移至彈狀燒瓶(bomb flask)中。將燒瓶密封且隨後在攪拌下在60℃下加熱3小時。將混合物冷卻至室溫且經由過濾收集固體。固體以二噁烷洗滌且隨後在真空下乾燥，得到呈無色固體狀之1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉-3-醇(1.83 g，50%)。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.98 (s, 3H)。

製備1,7-二氟-3,6-二甲氧基異喹啉



流程：



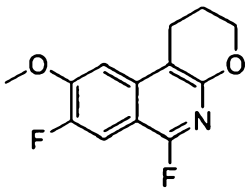
步驟1：

向配備有攪拌棒且裝有含1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉-3-醇(138 mg，0.606 mmol)之DMF(5 mL)的圓底燒瓶中添加K_2CO_3(168 mg，1.21 mmol)及碘甲烷(0.760 mL，1.20 mmol)。混合物在室溫下攪拌16小時。向溶液中添加K_2CO_3(84 mg，0.6 mmol)及碘甲烷(0.38 mL，0.6 mmol)。混合物在40℃下攪拌2小時。將混合物轉移至分液漏斗中且用水稀釋，隨後用EtOAc萃取。有機相以水及鹽水依次洗滌，隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮。所得殘餘物進行矽膠層析(己烷:EtOAc，95:5至80:20)，得到呈白色固體狀之1-氯-7-氟-3,6-二甲氧基異喹啉(100 mg，68%)。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (dd, J=11.8, 0.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)。

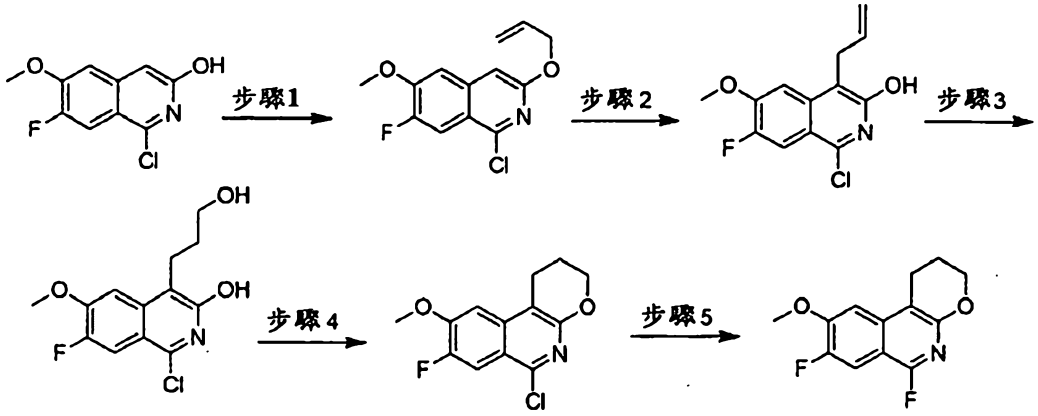
步驟2：

向配備有攪拌棒之小瓶中添加1-氯-7-氟-3,6-二甲氧基異喹啉(100 mg，0.414 mmol)、CsF(94 mg，0.62 mmol)及DMSO(2 mL)。混合物在攪拌下在140℃下加熱2小時。將混合物轉移至分液漏斗中且用EtOAc稀釋。混合物以水及鹽水依次洗滌。收集有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空下濃縮。所得殘餘物進行矽膠層析(己烷:EtOAc，100:0至60:40)，得到呈黃色固體狀之1,7-二氟-3,6-二甲氧基異喹啉(80 mg，86%)。^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, J=10.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00-3.98 (m, 3H)。

製備6,8-二氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉



流程：



步驟1：

向配備有攪拌棒且置於氮氣氛圍下之圓底燒瓶中添加DMF(10 mL)及NaH(60%分散液於油中，55.0 mg，1.38 mmol)。將溶液冷卻至0℃。向溶液中添加1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉-3-醇(285 mg，1.25 mmol)。將溶液攪拌10分鐘。向溶液中添加烯丙基溴化物(0.119 mL，1.38 mmol)。使溶液在攪拌下溫至室溫持續1小時。將溶液轉移至分液漏斗中且用水稀釋，隨後用EtOAc萃取。有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮，得到呈固體狀之3-(烯丙基氧基)-1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉(340 mg)。

步驟2：

向配備有攪拌棒之2打蘭小瓶中添加3-(烯丙基氧基)-1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉(所有物質皆來自步驟1，340

mg，1.27 mmol)及二乙二醇二甲醚(5 mL)。用PTFE內襯帽密封小瓶且隨後在攪拌下置於175℃加熱塊中持續16小時。將溶液冷卻至室溫且隨後轉移至分液漏斗中且用水稀釋。用EtOAc萃取混合物三次。經合併之有機物以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮，得到呈橙棕色固體狀之4-烯丙基-1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉-3-醇(306 mg，90%，經兩個步驟)。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 7.80 (d, J=11.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.97-5.85 (m, 1H), 5.08-4.98 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.66 (d, J=6.1 Hz, 2H)。

步驟3：

向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加4-烯丙基-1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉-3-醇(所有物質皆來自步驟2，306 mg，1.14 mmol)及THF(10 mL)。向溶液中添加9-硼雙環[3.3.1]壬烷(「9-BBN」，0.5 M於THF中，6.86 mL，3.43 mmol)。在室溫下攪拌溶液，直至反應等分試樣之1H-NMR分析指示烯烴起始物質完全轉化。向溶液中添加NaOH水溶液(3.0 N，3.43 mL，10.3 mmol)，隨後添加30% H_2O_2水溶液(1.17 mL，11.4 mmol)。將混合物攪拌16小時。經由添加HCl水溶液(1.0 N)酸化混合物。將混合物轉移至分液漏斗中且用EtOAc萃取。有機相以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮。所得殘餘物進行矽膠層析(己烷:EtOAc，80:20至50:50)，得到呈白色固體狀之1-氯-7-氟-4-(3-羥基丙基)-6-甲氧基異喹啉-3-醇(210

mg，64%)。^{1}H-NMR (500MHz, 丙酮-d_6) δ 9.53 (br. s., 1H), 7.78 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.61 (br. s., 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H)。

步驟4：

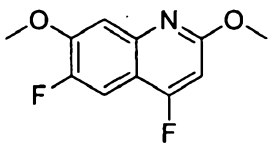
向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加PPh_3(347 mg，1.32 mmol)、1-氯-7-氟-4-(3-羥基丙基)-6-甲氧基異喹啉-3-醇(210 mg，0.735 mmol)及THF(20 mL)。將溶液冷卻至0℃，隨後向溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(「DIAD」，0.286 mL，1.47 mmol)。使混合物在攪拌下溫至室溫持續4小時。在真空中濃縮混合物且所得殘餘物進行矽膠純化，得到呈黃色固體狀之6-氯-8-氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉(171 mg)。^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.97 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H)。

步驟5：

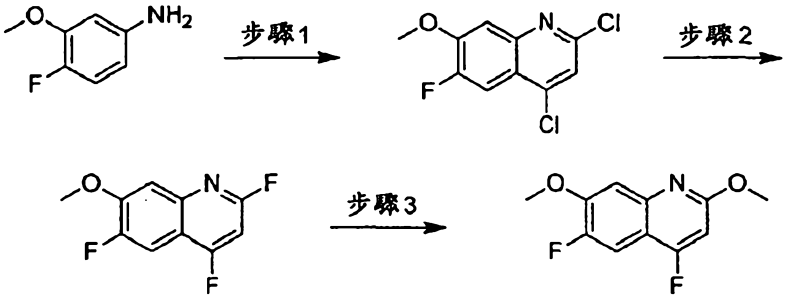
向配備有攪拌棒之小瓶中添加6-氯-8-氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉(所有物質皆來自步驟4，171 mg，0.639 mmol)、CsF(146 mg，0.958 mmol)及DMSO(3 mL)。在攪拌下將小瓶置於140℃加熱塊中持續2小時。將混合物轉移至分液漏斗中且用水稀釋。用EtOAc萃取混合物。有機相以水及鹽水依次洗滌，隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮。所得殘餘物進行矽膠層析(己

烷:EtOAc，100:0至60:40)，得到呈黃色固體狀之6,8-二氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉(114 mg，71%，經兩個步驟)。MS: MS m/z 252.2 (M^++1)。

製備4,6-二氟-2,7-二甲氧基喹啉

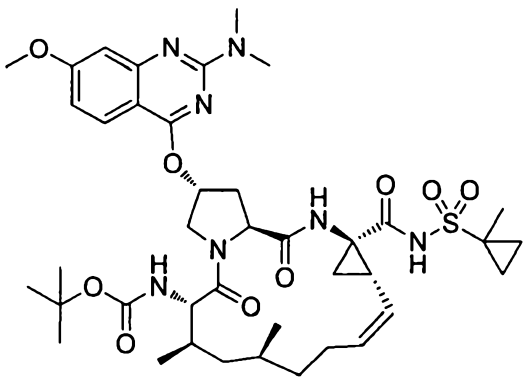


流程：

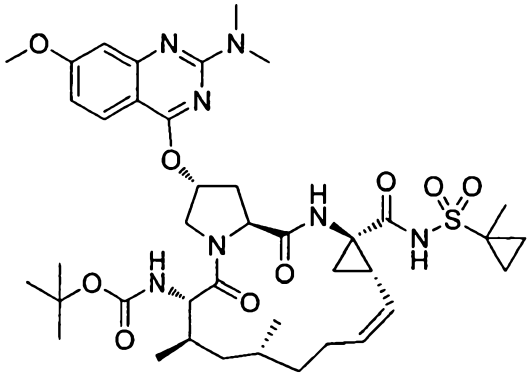


步驟1：

向配備有攪拌棒之大型圓底燒瓶中添加4-氟-3-甲氧基苯胺(4.00 g，28.3 mmol)及丙二酸(2.95 g，28.3 mmol)。向燒瓶中添加$POCl_3$(4.76 mL，101 mmol)。燒瓶配備有塊形收集器(bump-trap)且隨後加熱至105℃。5分鐘後，觀察到劇烈冒泡及起泡。當起泡平息時，向燒瓶中添加$POCl_3$(4.76 mL，101 mmol)，此時混合物緩慢變成均質溶液。溶液在105℃下攪拌16小時。將溶液冷卻至室溫且隨後在真空中濃縮。用CH_2Cl_2稀釋所得油狀殘餘物且向混合物中添加冰。一旦冰熔融，即將燒瓶置於0℃浴中且向混合物中添加NaOH水溶液(10 N)以調節水相至pH > 8。將混合物轉移至分液漏斗中且分離各相。有機相以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮。所得殘餘物進



化合物3001



化合物3002

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3001及化合物3002：

化合物3001：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(二甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 812.5 (M^++1)。

化合物3002：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(二甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 7.72 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.59-5.47 (m, 1H), 5.04-4.93 (m, 1H), 4.57 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.45 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.97-3.90

行矽膠層析(己烷:EtOAc，95:5至80:20)，得到呈白色固體狀之2,4-二氯-6-氟-7-甲氧基喹啉(3.7 g，53%)。^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.04 (s, 3H)。

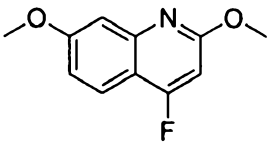
步驟2：

向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加2,4-二氯-6-氟-7-甲氧基喹啉(2.00 g，8.13 mmol)、CsF(3.09 g，20.3 mmol)及DMSO(20 mL)。混合物在140℃下攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且隨後轉移至分液漏斗中，隨後用水稀釋。用EtOAc萃取混合物。有機相以水及鹽水依次洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮，得到淺橙色固體(1.75 g，100%)。^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=9.1, 1.5 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 3H)。

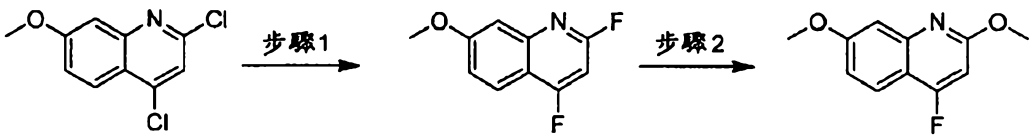
步驟3：

向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加2,4,6-三氟-7-甲氧基喹啉(500 mg，2.35 mmol)及THF(15 mL)。向溶液中添加NaOMe(25%於MeOH中，2.35 mmol)。溶液在室溫下攪拌16小時。將溶液轉移至分液漏斗中且用EtOAc稀釋，隨後用鹽水洗滌。有機溶液經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮。所得殘餘物進行矽膠層析(己烷:EtOAc，95:5至80:20)，得到呈白色固體狀之4,6-二氟-2,7-二甲氧基喹啉(268 mg，51%)。NMR

製備4-氟-2,7-二甲氧基喹啉



流程：



步驟1：

向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加2,4-二氯-7-甲氧基喹啉(905 mg，3.97 mmol)、CsF(1.51 g，9.92 mmol)及DMSO(20 mL)。混合物在140℃下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫，隨後轉移至分液漏斗中且用水稀釋。用EtOAc萃取混合物。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮，得到呈淺橙色固體狀之2,4-二氟-7-甲氧基喹啉(706 mg，91%)。MS: MS m/z 196.2 (M^++1)。

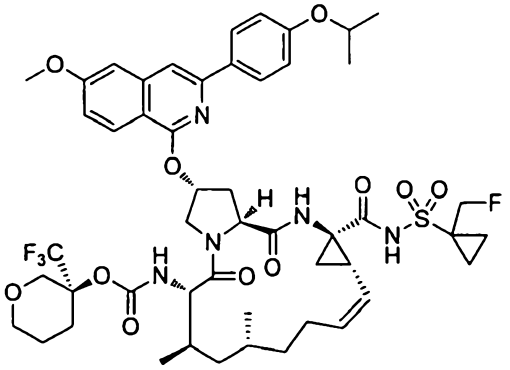
步驟2：

向配備有攪拌棒之圓底燒瓶中添加2,4-二氟-7-甲氧基喹啉(所有物質皆來自步驟1，706 mg，3.62 mmol)及THF(15 mL)。向溶液中添加甲醇鈉(25%於甲醇中，3.62 mmol)。溶液在室溫下攪拌16小時。將溶液轉移至分液漏斗中且用EtOAc稀釋，隨後用鹽水洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮。所得殘餘物進行矽膠層析(己烷:EtOAc，95:5至80:20)，得到呈白色固體狀之4-氟-2,7-二甲氧基喹啉(381 mg，1.84 mmol，51%)。^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J=10.7 Hz,

1H), 4.06 (s, 3H), 3.96-3.92 (m, 3H)；^{13}C-NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 167.8, 165.2, 164.0 (d, J=14.6 Hz), 161.9, 149.8 (d, J=6.9 Hz), 121.7 (d, J=4.6 Hz), 116.4, 106.5, 106.4, 94.4 (d, J=19.3 Hz), 55.5, 53.7。

在所需產物自矽膠溶離後，分離出第二主要產物：呈白色固體狀之2-氟-4,7-二甲氧基喹啉(222 mg，30%)。^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.06-4.02 (m, 3H), 3.92 (s, 3H)；^{13}C-NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 166.2 (d, J=13.1), 164.4, 162.0, 161.9, 147.9 (d, J=21.6 Hz), 123.2, 117.2 (d, J=2.3 Hz), 114.6, 106.8, 86.5 (d, J=47.0 Hz), 56.1, 55.5。

製備化合物1183



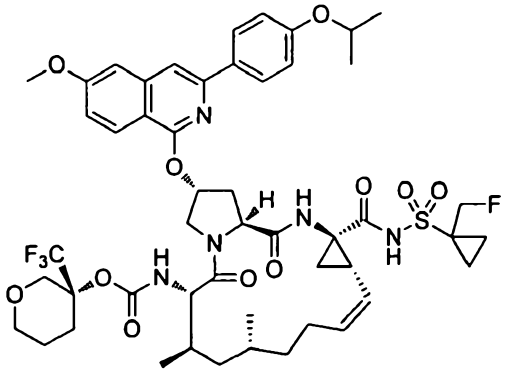
化合物1183

使用1-氯-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1183。

化合物1183：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(4-異丙氧基苯

基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(S)-3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 3H), 6.00 (br. s., 1H), 5.62-5.54 (m, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.77 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.72-4.55 (m, 4H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.11 (dd, J=11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 4H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.79 (dd, J=13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.70 (br. s., 1H), 2.51-2.36 (m, 2H), 2.30 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.69 (dd, J=8.2, 5.5 Hz, 2H), 1.66-1.52 (m, 3H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35-1.19 (m, 3H), 1.17 (br. s., 1H), 1.02 (t, J=6.9 Hz, 6H), 0.85 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 1016.6 (M^++1)。

製備化合物1184



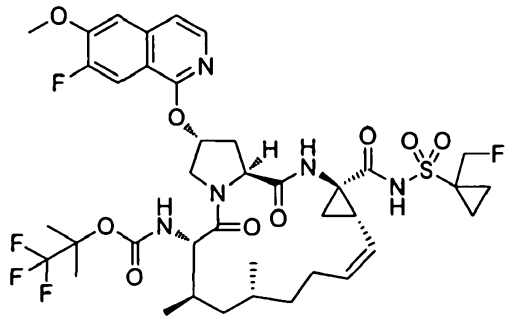
化合物1184

使用1-氯-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉及上文所

述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1184。

化合物1184：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.17 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 3H), 5.97 (br. s., 1H), 5.52-5.44 (m, 1H), 4.84 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.79-4.64 (m, 3H), 4.64-4.48 (m, 2H), 4.25 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 3H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.55 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 2.83 (dd, J=13.9, 7.2 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.50-2.33 (m, 3H), 1.95-1.72 (m, 5H), 1.70-1.46 (m, 5H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.35-1.24 (m, 1H), 1.24-1.07 (m, 3H), 1.02 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.84 (t, J=11.6 Hz, 1H)；MS: MS m/z 1016.5 (M^++1)。

製備化合物1185



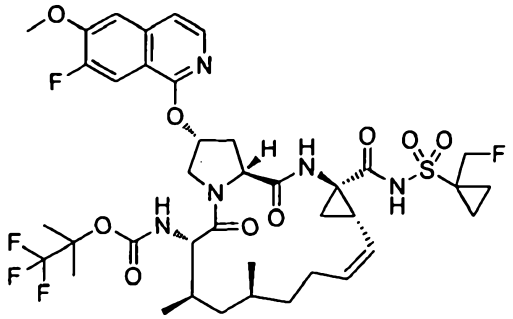
化合物1185

使用1,7-二氟-6-甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1185。

化合物1185：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.27 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.00 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.55-5.49 (m, 1H), 5.01 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, J=11.3 Hz, 1H), 4.61-4.46 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.71 (dd, J=12.7, 6.3 Hz, 1H), 1.67-1.55 (m, 4H), 1.53 (d, J=5.5 Hz, 3H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (d, J=15.0 Hz, 1H), 1.15 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H),

0.91 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 854.5 (M^++1)。

製備化合物1186

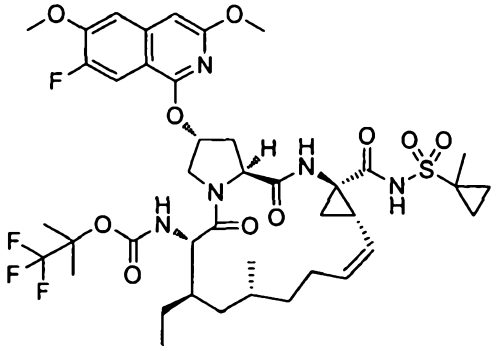


化合物1186

使用1,7-二氟-6-甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1186。

化合物1186：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 854.5 (M^++1)。

製備化合物1187

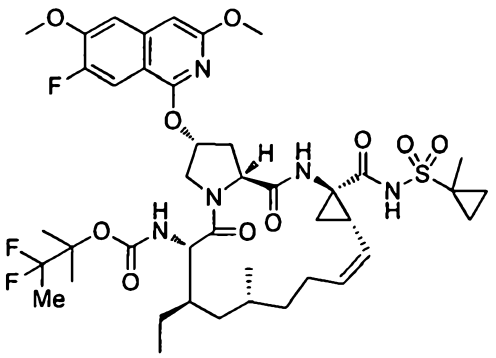


化合物1187

使用1,7-二氟-3,6-二甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1187。

化合物1187：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 10.38 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 6.98 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.61 (br. s., 1H), 6.51 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 5.64-5.57 (m, 1H), 5.29 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.99 (t, J=10.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.17-4.02 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.54 (d, J=8.5 Hz, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 4H), 1.23 (dd, J=8.3, 4.5 Hz, 1H), 1.12 (t, J=12.2 Hz, 1H), 0.99 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.93-0.82 (m, 6H)；MS: MS m/z 884.5 (M^++1)。

製備化合物1188



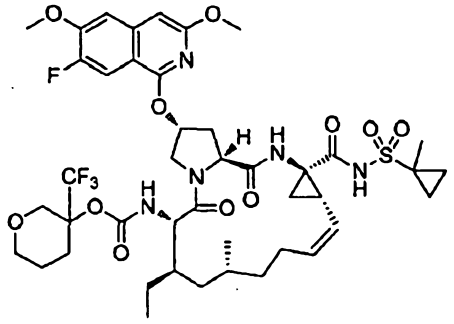
化合物1188

使用1,7-二氟-3,6-二甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1188。

化合物1188：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.57-5.50 (m, 1H), 4.99 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.56-4.48 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.94 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.31-1.23 (m, 1H), 1.18 (br. s., 1H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.90 (br. s., 2H), 0.76 (t, J=7.5 Hz, 3H)；

MS: MS m/z 880.6 (M^++1)。

製備化合物1189



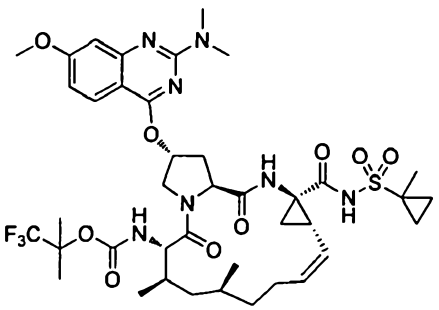
化合物1189

使用1,7-二氟-3,6-二甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1189。

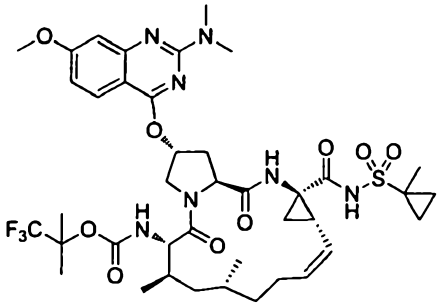
化合物1189：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.02 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.54 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.99 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 3.99 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.51-3.37 (m, 3H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 3H), 2.01 (br. s., 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 3H),

(m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 3.24-3.16 (m, 6H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 1.98-0.67 (m, 31H)；MS: MS m/z 812.5 (M^++1)。

製備化合物3003及化合物3004



化合物3003



化合物3004

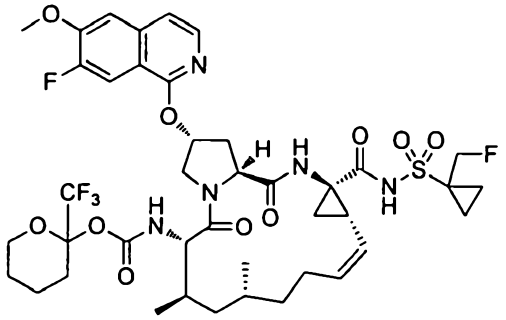
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3003及化合物3004：

化合物3003：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(二甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 866.5 (M^++1)。

化合物3004：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(二甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.13 (br. s., 1H), 7.87 (d, J=7.9 Hz,

1.55-1.42 (m, 6H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 2H), 1.29 (d, J=10.7 Hz, 2H), 1.03 (t, J=12.2 Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.90 (br. s., 2H), 0.76 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 926.6 (M^++1)。

製備化合物1190



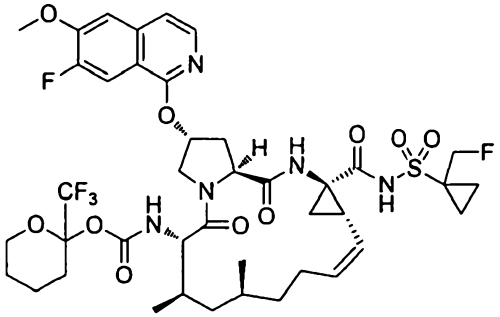
化合物1190

使用1,7-二氟-6-甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1190。

化合物1190：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸2-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.26 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.55-5.49 (m, 1H), 5.01 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.88-4.70 (m, J=11.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 3H),

3.99 (s, 3H), 3.99-3.90 (m, 3H), 3.75 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.22 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 3H), 1.56-1.51 (m, 3H), 1.51-1.34 (m, 3H), 1.29-1.10 (m, 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 900.5 (M^++1)。

製備化合物1191

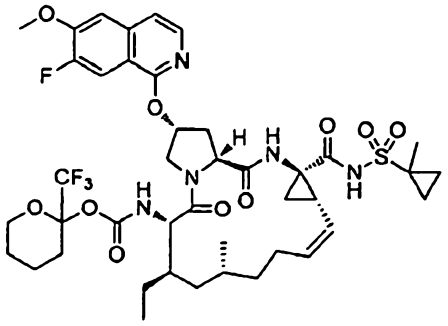


化合物1191

使用1,7-二氟-6-甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1191。

化合物1191：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸2-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ；MS: MS m/z 900.5 (M^++1)。

製備化合物1192



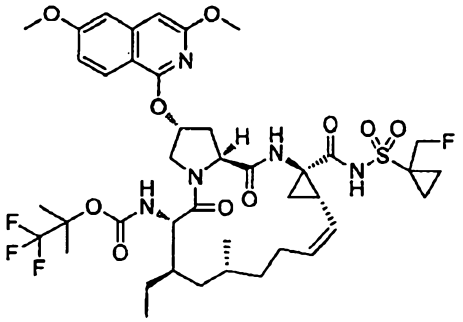
化合物1192

使用1,7-二氟-6-甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1192。

化合物1192：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸2-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.00 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.68 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.55-4.46 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.70 (br. s., 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.22 (d, J=13.1 Hz, 1H), 2.00 (br. s., 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.56 (br. s., 1H), 1.55-1.42 (m, 5H), 1.41 (s, 4H), 1.35 (br. s., 2H), 1.28 (br. s., 1H), 1.17 (br. s., 1H), 1.02 (t, J=12.5 Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz,

3H), 0.89 (br. s., 1H), 0.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 0.75 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 896.7 (M^++1)。

製備化合物1193



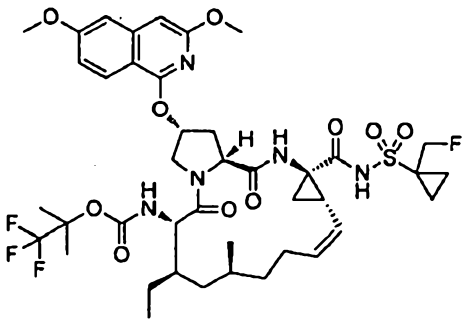
化合物1193

使用1-氟-3,6-二甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1193。

化合物1193：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.26 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.50 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.89-4.68 (m, 1H), 4.59 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.55-4.43 (m, 3H), 3.93 (dd, J=8.2, 4.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.63 (br. s., 2H), 2.51 (br. s., 3H), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.51 (br. s., 3H), 1.44 (br. s., 2H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (br.

s., 2H), 1.22 (d, J=11.0 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (d, J=11.3 Hz, 1H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 2H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H)；MS: MS m/z 884.7 (M^++1)。

製備化合物1194

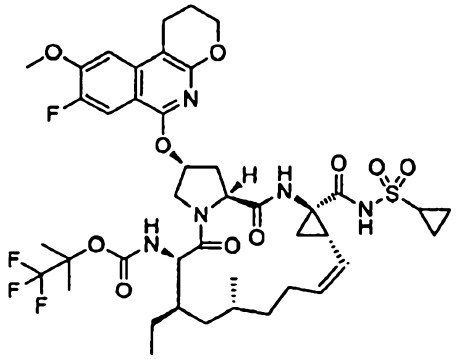


化合物1194

使用1-氟-3,6-二甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1194。

化合物1194：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 884.7 (M^++1)。

製備化合物1195

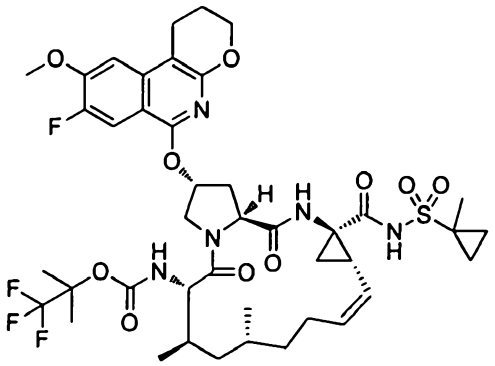


化合物1195

使用6,8-二氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1195。

化合物1195：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((8-氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (br. s., 1H), 8.92 (br. s., 1H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.64 (br. s., 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.48 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.25 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90-3.83 (m, 2H), 2.83 (br. s., 3H), 2.59 (br. s., 2H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.02 (br. s., 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.57 (br. s., 1H), 1.49 (br. s., 3H), 1.44 (br. s., 1H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (br. s., 2H), 1.15 (s, 3H), 1.06 (br. s., 3H), 1.03-0.93 (m, 3H), 0.91 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H)；MS: MS m/z 896.8 (M^++1)。

製備化合物1196



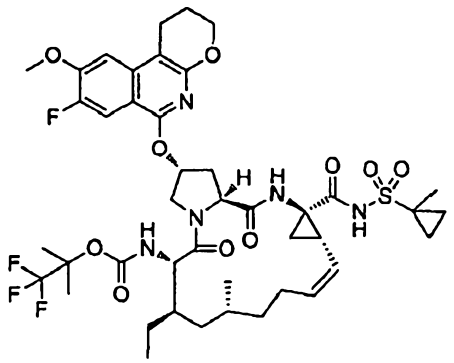
化合物1196

使用6,8-二氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1196。

化合物1196：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((8-氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (br. s., 1H), 9.07 (br. s., 1H), 7.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.64 (br. s., 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 4.27-4.21 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.83 (br. s., 2H), 2.59 (br. s., 2H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.02 (d, J=4.9 Hz, 2H), 1.85 (br. s., 1H), 1.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.58 (br. s., 1H), 1.48 (br. s., 1H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.38 (d, J=5.8 Hz, 7H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.25 (br. s., 1H), 1.20-1.13 (m, 1H),

1.12 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.72 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 896.7 (M^++1)。

製備化合物1197



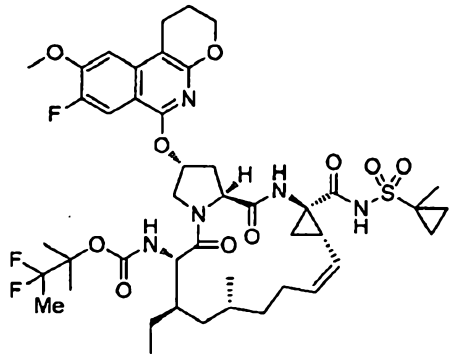
化合物1197

使用6,8-二氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1197。

化合物1197：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((8-氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.65 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.57 (td, J=10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.72 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=10.3, 7.0 Hz, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (dd, J=11.8, 3.3 Hz, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.74-2.63

(m, 2H), 2.40 (ddd, J=13.7, 10.2, 4.1 Hz, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.74 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 1H), 1.67-1.51 (m, 5H), 1.50 (s, 3H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.40 (s, 4H), 1.31-1.22 (m, 1H), 1.18-1.10 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.87-0.80 (m, 5H)；MS: MS m/z 910.9 (M^++1)。

製備化合物1198



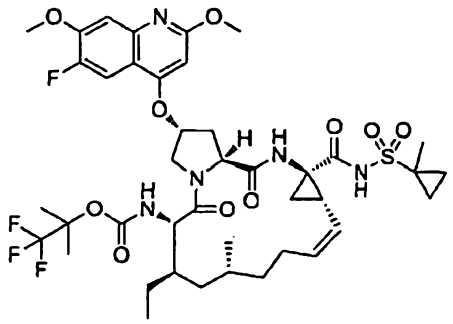
化合物1198

使用6,8-二氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1198。

化合物1198：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((8-氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.64 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.58 (td, J=10.2, 6.0 Hz, 1H),

5.01 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (dd, J=11.9, 3.4 Hz, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.75 (dd, J=8.3, 5.5 Hz, 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 1H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.30-1.21 (m, 1H), 1.16-1.06 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 5H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.83 (t, J=7.4 Hz, 3H)；MS: MS m/z 906.9 (M^++1)。

製備化合物1199



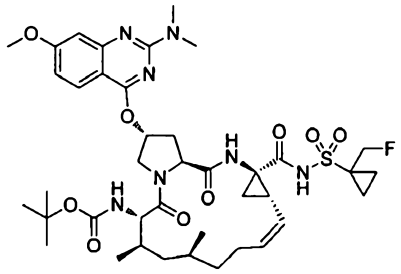
化合物1199

使用4,6-二氟-2,7-二甲氧基喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1199。

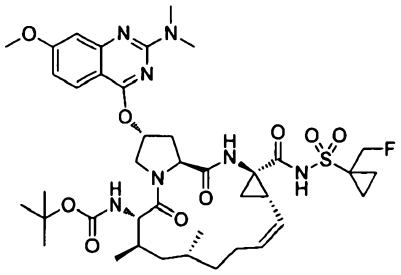
化合物1199：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基

1H), 7.69 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.58-5.47 (m, 1H), 5.03-4.92 (m, 1H), 4.60-4.42 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 6H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.74-0.70 (m, 26H)；MS: MS m/z 866.5 (M^++1)。

製備化合物3005及化合物3006



化合物3005



化合物3006

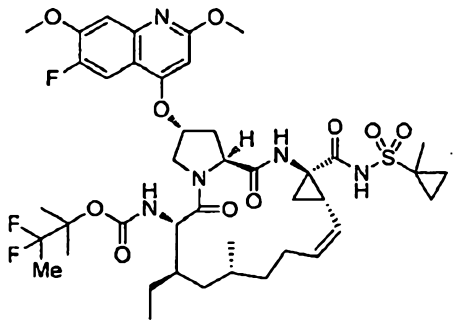
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3005及化合物3006：

化合物3005：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(二甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 830.5 (M^++1)。

化合物3006：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(二甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

丙-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 10.95 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.50 (br. s., 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.53 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 3.95 (s, 7H), 3.90 (t, J=10.1 Hz, 2H), 2.60 (br. s., 2H), 2.33-2.21 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.57 (br. s., 2H), 1.47 (br. s., 4H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (br. s., 1H), 1.25 (br. s., 2H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.85 (br. s., 2H), 0.74 (t, J=7.3 Hz, 3H)；MS: MS m/z 884.7 (M^++1)。

製備化合物1200



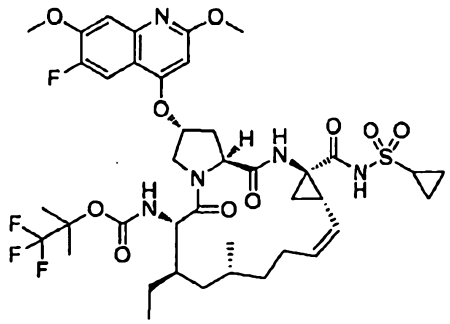
化合物1200

使用4,6-二氟-2,7-二甲氧基喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1200。

化合物1200：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.55 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.93-3.84 (m, 2H), 2.62 (d, J=14.6 Hz, 2H), 2.35-2.21 (m, 2H), 1.92 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.44 (br. s., 3H), 1.40 (s, 3H), 1.33 (br. s., 1H), 1.31 (s, 3H), 1.23 (br. s., 2H), 1.16 (br. s., 1H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (t, J=12.1 Hz, 1H), 0.92 (d, J=5.5 Hz, 3H), 0.87 (br. s., 2H), 0.74 (t, J=7.2 Hz, 3H)；MS: MS m/z 881.0 (M^++1)。

製備化合物1201



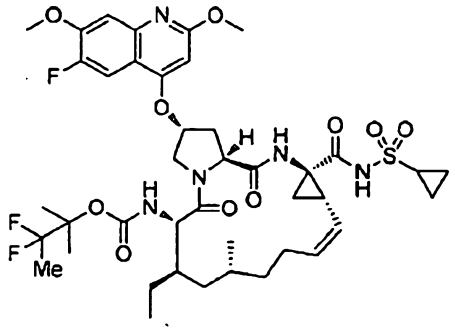
化合物1201

使用4,6-二氟-2,7-二甲氧基喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1201。

化合物1201：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((6-氟-2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,

11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.13 (br. s., 1H), 8.93 (br. s., 1H), 7.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.50 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.53 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 6H), 3.92-3.83 (m, 2H), 2.89 (br. s., 1H), 2.60 (br. s., 2H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.57 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 2H), 1.45 (br. s., 2H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (br. s., 2H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (br. s., 3H), 0.97 (d, J=11.0 Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 870.7 (M^++1)。

製備化合物1202



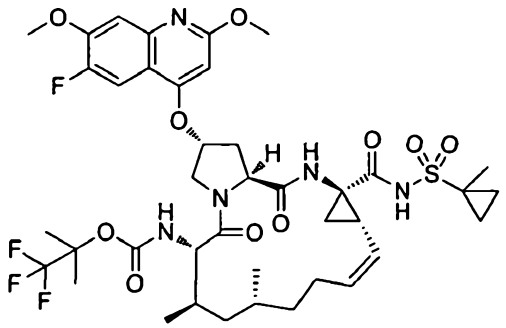
化合物1202

使用4,6-二氟-2,7-二甲氧基喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1202。

化合物1202：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((6-氟-2,7-二甲氧基

喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.13 (br. s., 1H), 8.93 (br. s., 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=11.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.50 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.54 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J=10.1, 7.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.94-3.84 (m, 3H), 2.89 (br. s., 1H), 2.62 (d, J=12.8 Hz, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.91 (br. s., 2H), 1.63-1.49 (m, 6H), 1.44 (br. s., 2H), 1.35 (d, J=15.9 Hz, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.16 (br. s., 2H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (d, J=10.4 Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Hz, 3H)；MS: MS m/z 867.0 (M^++1)。

製備化合物1203



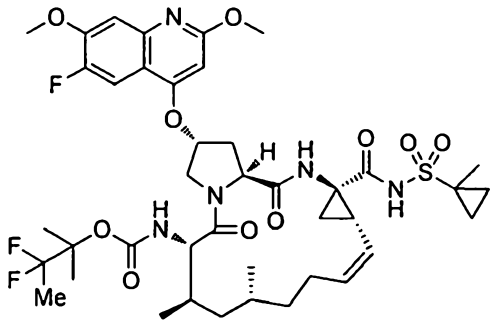
化合物1203

使用4,6-二氟-2,7-二甲氧基喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1203。

化合物1203：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-

氟-2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (br. s., 1H), 9.12 (br. s., 1H), 7.73 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J=11.9 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.50 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.43 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.33 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.60 (br. s., 1H), 2.55 (s, 2H), 2.27 (br. s., 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.83 (d, J=5.8 Hz, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.47 (d, J=10.1 Hz, 1H), 1.38 (s, 5H), 1.32 (s, 4H), 1.25 (d, J=9.5 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (br. s., 1H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.83 (d, J=6.1 Hz, 5H), 0.70 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 870.8 (M^++1)。

製備化合物1204

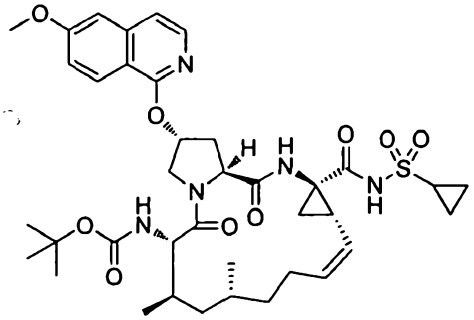


化合物1204

使用4,6-二氟-2,7-二甲氧基喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1204。

化合物1204：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.15 (s, 1H), 9.08 (br. s., 1H), 7.63 (d, J=11.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.42 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.27 (br. s., 2H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.80 (br. s., 1H), 1.56 (t, J=19.7 Hz, 5H), 1.46 (br. s., 1H), 1.38 (s, 4H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.18-1.13 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.83 (d, J=5.8 Hz, 3H), 0.70 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 866.8 (M^++1)。

製備化合物1205

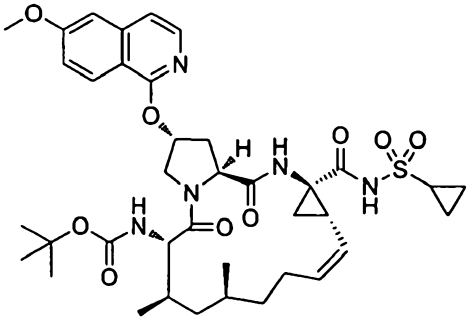


化合物1205

使用1-氯-6-甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1205。

化合物1205：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 0.72-0.83 (m, 2 H) 0.88-0.94 (m, 1 H) 0.99 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.05-1.13 (m, 2 H) 1.15 (d, J=10.07 Hz, 2 H) 1.20 (s, 9 H) 1.35-1.40 (m, 2 H) 1.40-1.48 (m, 2 H) 1.48-1.51 (m, 1 H) 1.64-1.72 (m, 1 H) 1.72-1.86 (m, 1 H) 1.92-1.99 (m, 2 H) 2.21-2.36 (m, 1 H) 2.44-2.56 (m, 1 H) 2.66-2.78 (m, 1 H) 2.86-2.97 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.99-4.09 (m, 1 H) 4.38-4.46 (m, 1 H) 4.71 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 4.93 (t, J=9.92 Hz, 1 H) 5.51-5.65 (m, 1 H) 5.87-6.00 (m, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.05 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=5.80 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 10.42 (s, 1 H)；MS: MS m/z 754.4 (M^++1)。

製備化合物1206



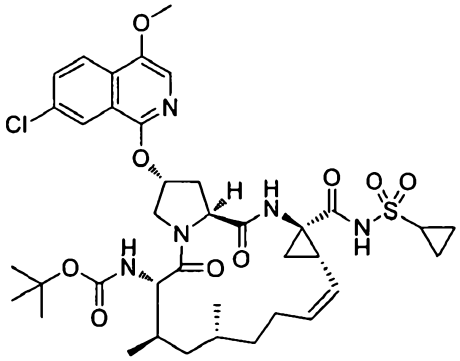
化合物1206

使用1-氯-6-甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物

1206。

化合物1206：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 754.4 (M^++1)。

製備化合物1207



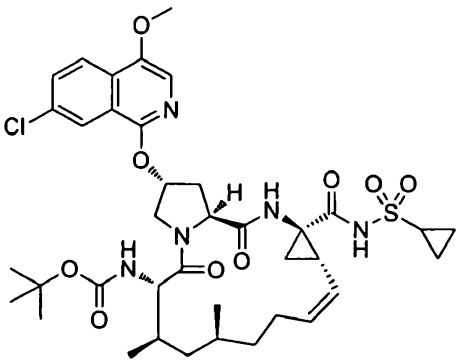
化合物1207

使用1,7-二氯-4-甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1207。

化合物1207：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 0.74-0.84 (m, 2 H) 0.86 (d, J=6.41 Hz, 1 H) 0.88-0.94 (m, 1 H) 0.97 (t, J=5.95 Hz, 6 H) 1.06-1.16

(m, 9 H) 1.40-1.54 (m, 4 H) 1.64-1.71 (m, 1 H) 1.74-1.87 (m, 1 H) 1.88-1.99 (m, 2 H) 2.22-2.35 (m, 1 H) 2.43-2.54 (m, 1 H) 2.63-2.71 (m, 1 H) 2.75 (q, J=8.65 Hz, 1 H) 2.83-2.96 (m, 1 H) 3.89 (t, J=9.92 Hz, 1 H) 3.97-4.00 (m, 3 H) 4.01 (d, J=3.66 Hz, 1 H) 4.43-4.59 (m, 1 H) 4.67 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 4.92 (t, J=9.31 Hz, 1 H) 5.49-5.59 (m, 1 H) 5.72-5.89 (m, 2 H) 7.40-7.52 (m, 1 H) 7.56-7.65 (m, 1 H) 7.98 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.00-8.11 (m, 1 H) 10.42-10.57 (m, 1 H)；MS: MS m/z 788.4 (M^++1)。

製備化合物1208



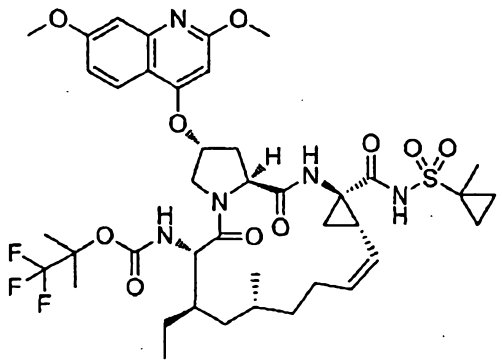
化合物1208

使用1,7-二氯-4-甲氧基異喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1208。

化合物1208：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z

788.3 (M^++1)。

製備化合物1209



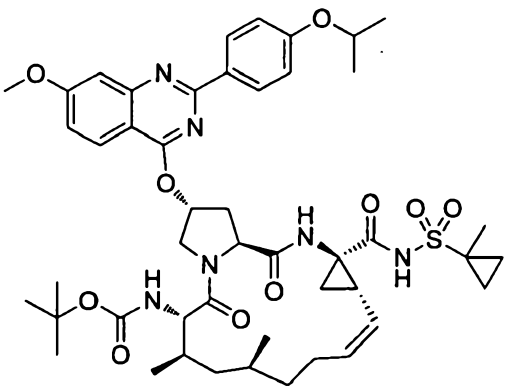
化合物1209

使用4-氟-2,7-二甲氧基喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1209。

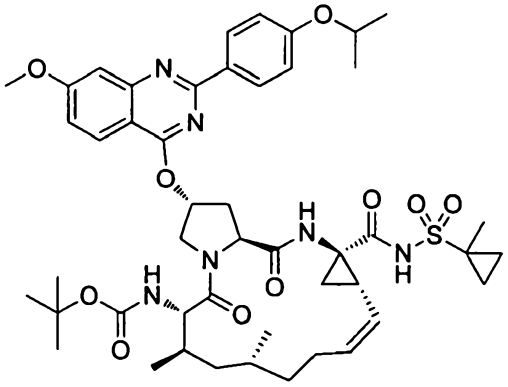
化合物1209：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.91 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.55 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.64 (br. s., 2H), 2.33-2.21 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.59 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 2H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.33 (br.

[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.01 (br. s., 1H), 7.72 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.58-5.44 (m, 1H), 5.00 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.88-4.72 (m, 1H), 4.65-4.46 (m, 2H), 4.42 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 3.21 (s, 6H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.73-0.66 (m, 26H)；MS: MS m/z 830.5 (M^++1)。

製備化合物3007及化合物3008



化合物3007



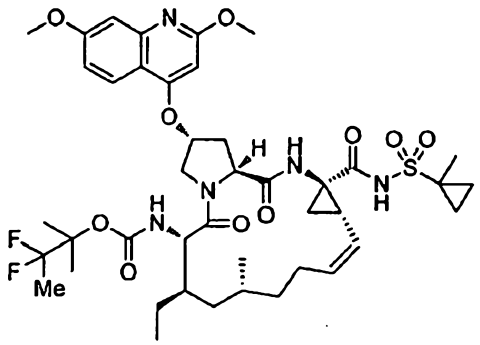
化合物3008

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3007及化合物3008：

化合物3007：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

s., 2H), 1.25 (d, J=16.8 Hz, 3H), 1.15 (br. s., 5H), 1.00 (br. s., 1H), 0.94-0.84 (m, 5H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H)；MS: MS m/z 866.5 (M^++1)。

製備化合物1210



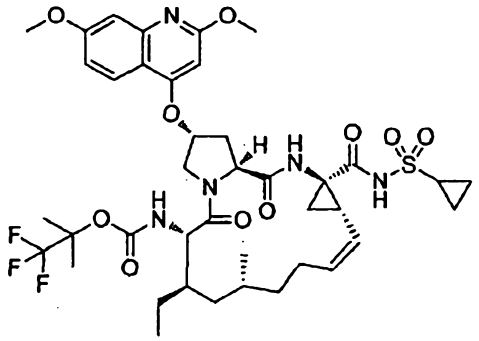
化合物1210

使用4-氟-2,7-二甲氧基喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1210。

化合物1210：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (br. s., 1H), 8.95 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.90 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.54-5.47 (m, 1H), 5.42 (br. s., 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.54 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (d, J=9.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.89 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 2H), 2.24 (br. s., 2H), 1.91 (br. s., 2H), 1.57

(br. s., 1H), 1.52 (br. s., 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.41 (br. s., 4H), 1.34 (br. s., 2H), 1.22 (d, J=11.6 Hz, 1H), 1.15 (br. s., 4H), 1.08 (br. s., 3H), 0.98 (br. s., 4H), 0.92 (d, J=4.6 Hz, 4H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H)；MS: MS m/z 862.6 (M^++1)。

製備化合物1211



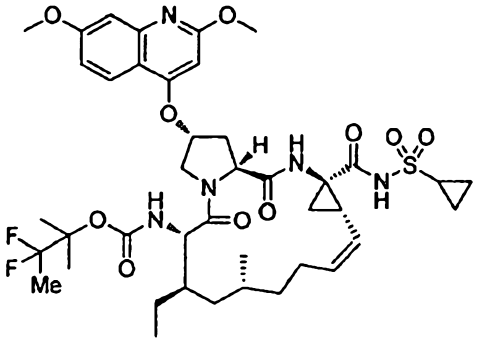
化合物1211

使用4-氟-2,7-二甲氧基喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1211。

化合物1211：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.13 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 7.87 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.90 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.41 (br. s., 1H), 5.51 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.42 (br. s., 1H), 5.06 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.40 (br. s., 1H), 3.95

(br. s., 3H), 3.90 (br. s., 2H), 3.86 (br. s., 3H), 2.90 (br. s., 1H), 2.64 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.25 (d, J=8.9 Hz, 2H), 1.92 (br. s., 2H), 1.58 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 2H), 1.42 (br. s., 5H), 1.34 (br. s., 2H), 1.23 (br. s., 1H), 1.17 (br. s., 3H), 1.09 (br. s., 3H), 0.99 (br. s., 2H), 0.92 (br. s., 3H), 0.73 (br. s., 3H)；MS: MS m/z 852.5 (M^++1)。

製備化合物1212



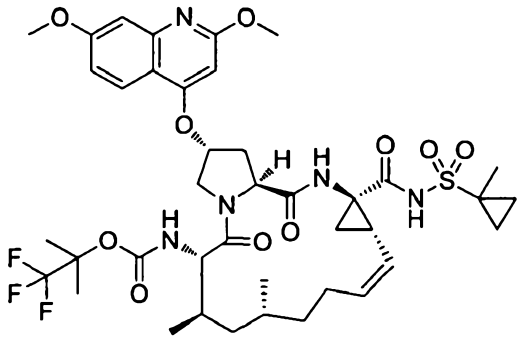
化合物1212

使用4-氟-2,7-二甲氧基喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1212。

化合物1212：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.13 (br. s., 1H), 8.91 (br. s., 1H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H),

5.49 (br. s., 1H), 5.42 (br. s., 1H), 5.10 (br. s., 1H), 4.54 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.37 (t, J=8.2 Hz, 1H), 3.98-3.82 (m, 8H), 2.87 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 2H), 2.25 (br. s., 2H), 1.92 (br. s., 2H), 1.62-1.49 (m, 6H), 1.44 (br. s., 3H), 1.33 (br. s., 4H), 1.23 (br. s., 1H), 1.17 (br. s., 1H), 1.09 (br. s., 4H), 1.03-0.86 (m, 6H), 0.74 (t, J=6.7 Hz, 3H)；MS: MS m/z 848.6 (M^++1)。

製備化合物1213



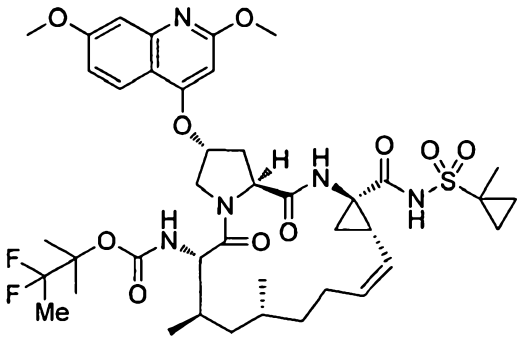
化合物1213

使用4-氟-2,7-二甲氧基喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1213。

化合物1213：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.12 (br. s.,

1H), 6.90 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.55 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (br. s., 2H), 3.86 (br. s., 3H), 3.72 (t, J=8.7 Hz, 1H), 2.64 (br. s., 2H), 2.34-2.20 (m, 2H), 1.85 (br. s., 2H), 1.66 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.40 (br. s., 6H), 1.35 (br. s., 2H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.18 (br. s., 3H), 1.13 (br. s., 1H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.90-0.88 (m, 4H), 0.74 (t, J=12.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 852.5 (M^++1)。

製備化合物1214



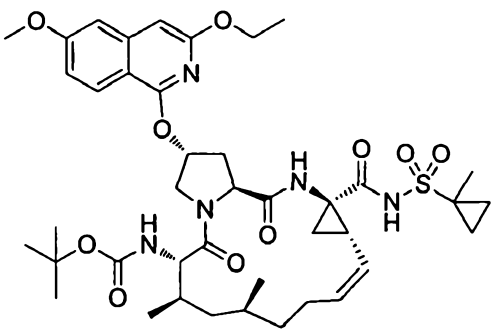
化合物1214

使用4-氟-2,7-二甲氧基喹啉及上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1214。

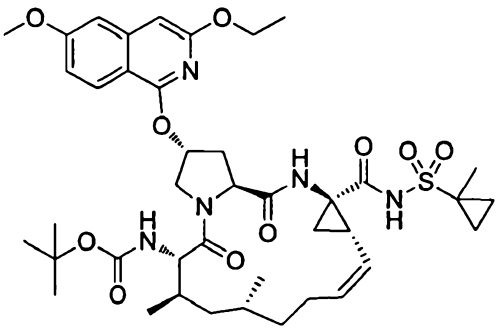
化合物1214：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基

酯。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.89 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.55 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (br. s., 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.89 (br. s., 1H), 1.81 (br. s., 1H), 1.64 (br. s., 1H), 1.58 (t, J=19.4 Hz, 4H), 1.50 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 2H), 1.40 (br. s., 4H), 1.32 (br. s., 4H), 1.23 (br. s., 1H), 1.11 (br. s., 3H), 0.94-0.85 (m, 8H), 0.75 (t, J=11.9 Hz, 1H)；MS: MS m/z 848.6 (M^++1)。

製備化合物3193及化合物3194



化合物3193



化合物3194

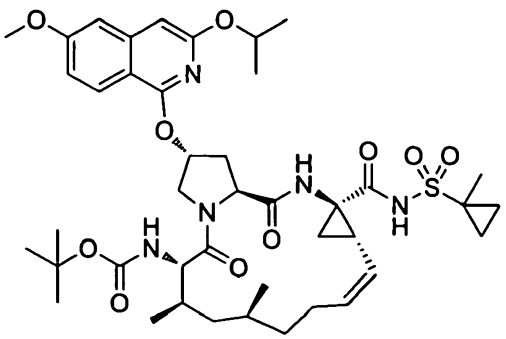
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3193及3194：

化合物3193：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并

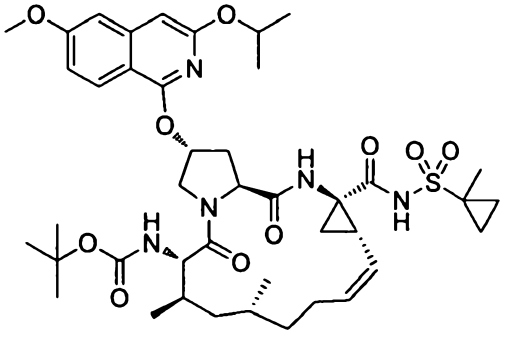
[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 812.6 (M^++1)。

化合物3194：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.09-11.00 (m, 1H), 9.14-9.02 (m, 1H), 7.91 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.80-5.74 (m, 1H), 5.60-5.47 (m, 1H), 5.03-4.90 (m, 1H), 4.57 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.45 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.28 (q, J=6.7 Hz, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.78-2.57 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.54-1.04 (m, 21H), 0.97-0.82 (m, 8H), 0.74 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 812.6 (M^++1)。

製備化合物3195及化合物3196



化合物3195



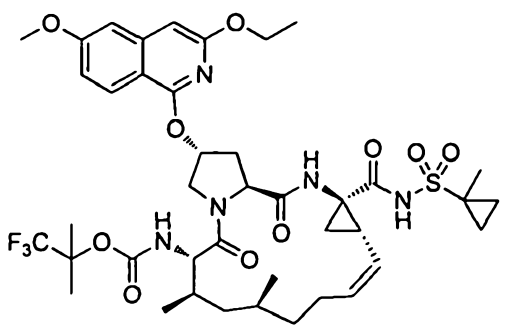
化合物3196

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3195及3196：

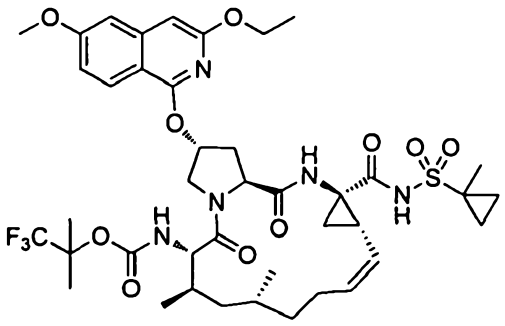
化合物3195：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 826.6 (M^++1)。

化合物3196：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 7.90 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.61-5.48 (m, 1H), 5.18-5.06 (m, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.58 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.46 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.55-1.05 (m, 24H), 0.98-0.85 (m, 8H), 0.74 (t, J=12.8 Hz, 1H)；MS: MS m/z 826.6 (M^++1)。

製備化合物3197及化合物3198



化合物3197



化合物3198

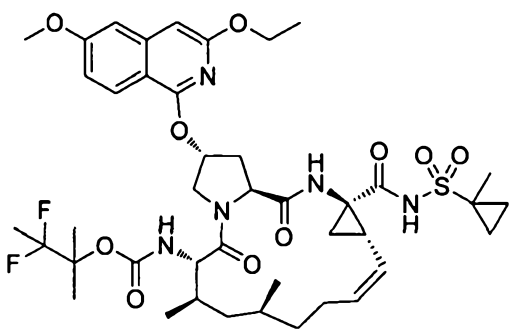
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3197及3198：

化合物3197：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 866.5 (M^++1)。

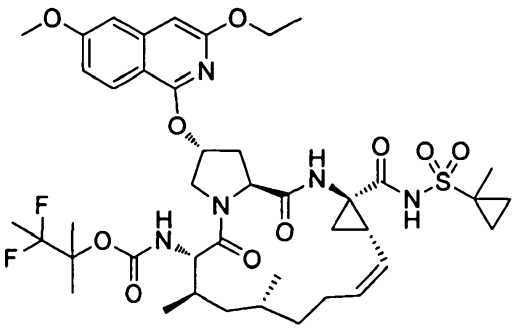
化合物3198：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.12 (br. s., 1H), 7.94-7.81 (m, 2H), 7.13 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.61-5.48 (m, 1H), 4.98 (t, J=8.9 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.34-4.23 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H),

3.72 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.77-2.59 (m, 2H), 2.41-2.26 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.57-1.09 (m, 18H), 0.92 (dd, J=17.9, 6.6 Hz, 8H), 0.76 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 866.6 (M^++1)。

製備化合物3199及化合物3200



化合物3199



化合物3200

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3199及3200：

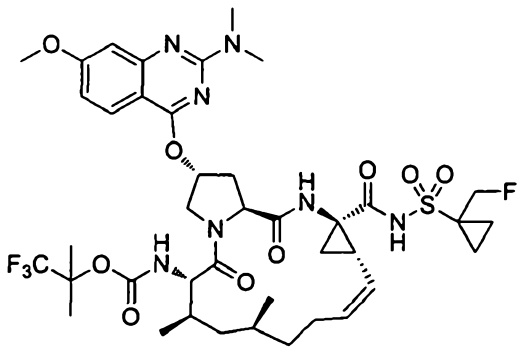
化合物3199：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；MS: MS m/z 862.6 (M^++1)。

化合物3200：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

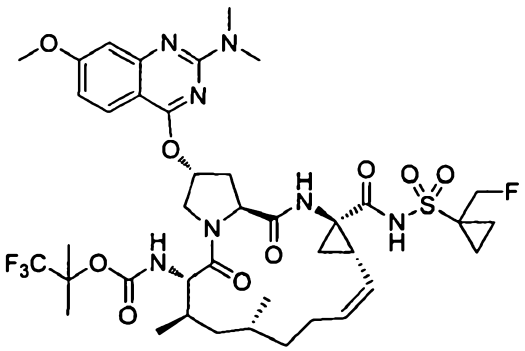
[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 903.5 (M^++1)。

化合物3008：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.51-8.41 (m, 2H), 7.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.06 (br. s., 1H), 5.60-5.48 (m, 1H), 4.99 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.83-4.72 (m, 1H), 4.69 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=9.3, 7.5 Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 4H), 3.70 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.78-2.61 (m, 2H), 2.46-2.24 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.49-0.69 (m, 32H)；MS: MS m/z 903.5 (M^++1)。

製備化合物3009及化合物3010



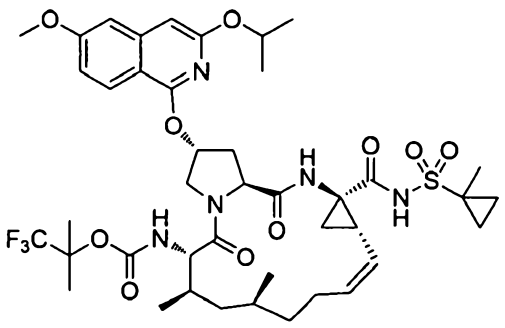
化合物3009



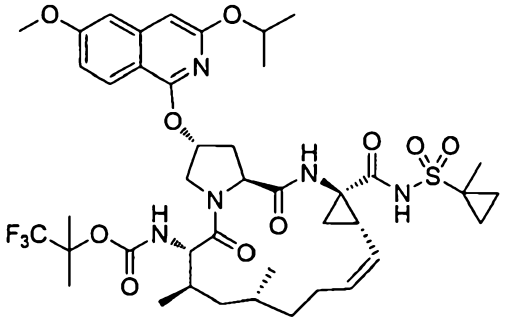
化合物3010

3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.12 (br. s., 1H), 7.94-7.81 (m, 2H), 7.13 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.61-5.48 (m, 1H), 4.98 (t, J=8.9 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.34-4.23 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.77-2.59 (m, 2H), 2.41-2.26 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.57-1.09 (m, 18H), 0.92 (dd, J=17.9, 6.6 Hz, 8H), 0.76 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 862.6 (M^++1)。

製備化合物3201及化合物3202



化合物3201



化合物3202

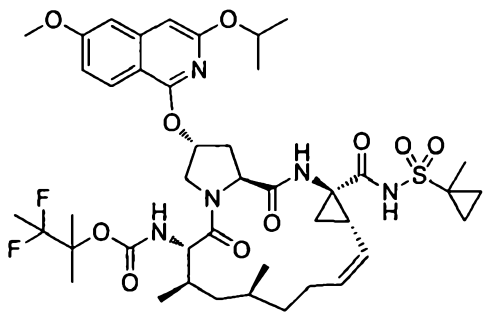
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3201及3202：

化合物3201：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

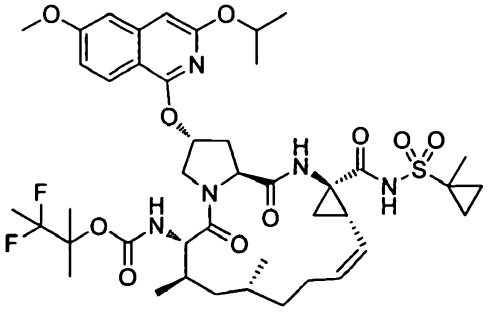
1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 880.7 (M^++1)。

化合物3202：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.59-5.49 (m, 1H), 5.12 (五重峰之雙重峰, J=12.2, 6.0 Hz, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.59-4.44 (m, 2H), 3.94 (dd, J=12.1, 4.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.57-1.08 (m, 21H), 0.92 (dd, J=19.1, 6.6 Hz, 8H), 0.76 (t, J=12.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 880.7 (M^++1)。

製備化合物3203及化合物3204



化合物3203



化合物3204

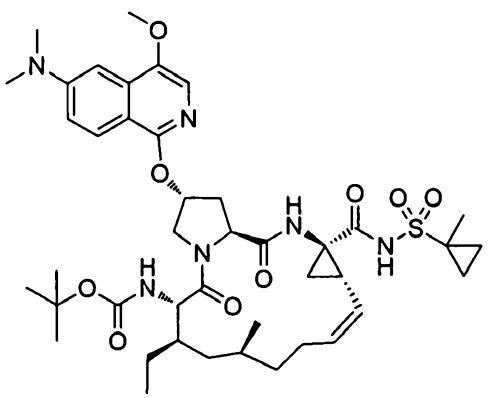
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物3203及3204：

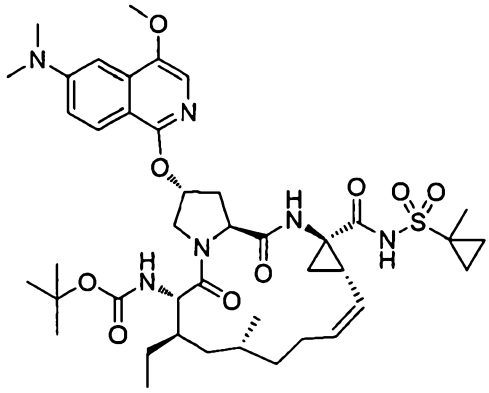
化合物3203：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；MS: MS m/z 876.6 (M^++1)。

化合物3204：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.87 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.61-5.48 (m, 1H), 5.12 (spt, J=6.2 Hz, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.60-4.42 (m, 2H), 3.95 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.62 (dd, J=13.4, 7.3 Hz, 1H), 2.42-2.24 (m, 2H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.75-1.05 (m, 26H), 0.92 (dd, J=16.5, 6.7 Hz, 8H), 0.76 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 876.6 (M^++1)。

製備化合物3205及化合物3206



化合物3205



化合物3206

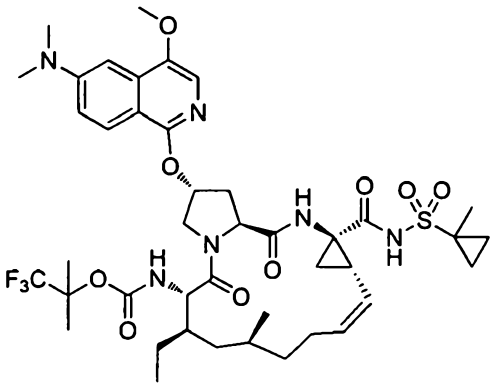
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3205及3206：

化合物3205：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 825.5 (M^++1)。

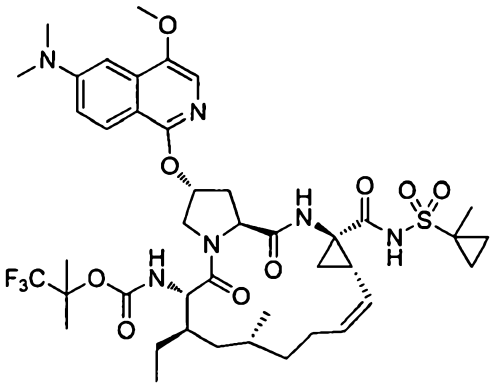
化合物3206：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s, 1H), 9.09 (br. s., 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.61-5.46 (m, 1H), 4.97 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 1H),

4.03-3.87 (m, 5H), 3.09-3.02 (m, 6H), 2.79-2.55 (m, 2H), 2.44-2.19 (m, 2H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.68-0.68 (m, 31H)；MS: MS m/z 825.5 (M^++1)。

製備化合物3207及化合物3208



化合物3207



化合物3208

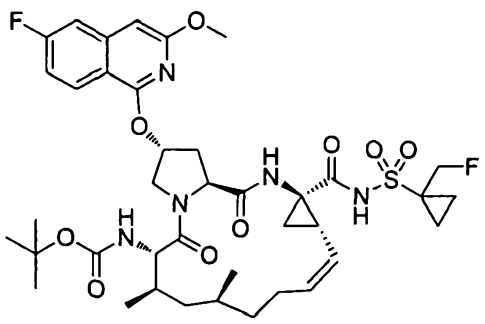
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3207及3208：

化合物3207：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 879.6 (M^++1)。

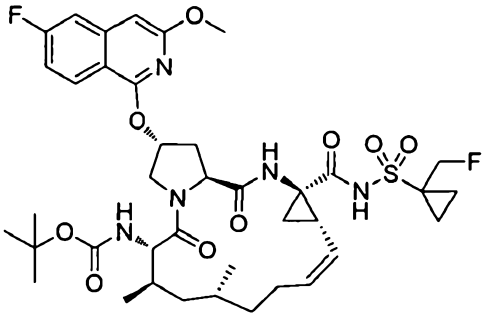
化合物3208：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-

d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.86 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.12 (dd, J=9.3, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.61-5.47 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.57-4.40 (m, 2H), 3.99-3.86 (m, 5H), 3.10-3.00 (m, 6H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.42-2.17 (m, 2H), 2.05-1.82 (m, 2H), 1.67-0.67 (m, 28H)；MS: MS m/z 879.6 (M^++1)。

製備化合物3209及化合物3210



化合物3209



化合物3210

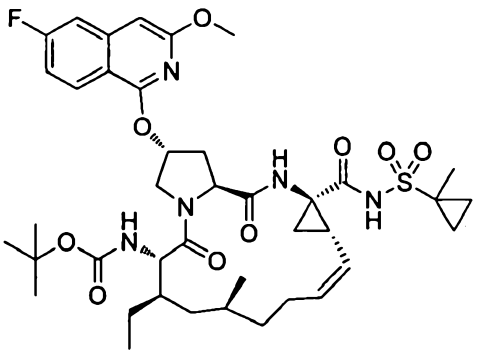
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3209及3210：

化合物3209：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 804.5 (M^++1)。

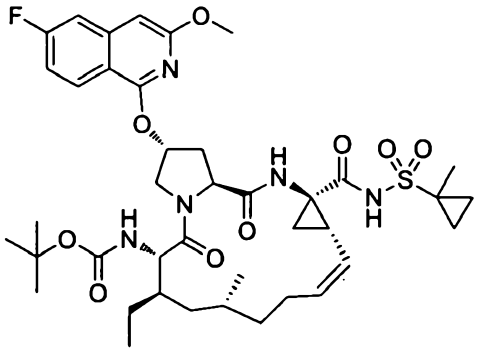
化合物3210：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)

磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.07 (dd, J=8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.26-7.10 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.58-5.46 (m, 1H), 4.99 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.91-4.72 (m, 1H), 4.70-4.42 (m, 3H), 3.99-3.87 (m, 4H), 3.77-3.66 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.61-1.03 (m, 18H), 0.99-0.84 (m, 6H), 0.74 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 804.5 (M^++1)。

製備化合物3211及化合物3212



化合物3211



化合物3212

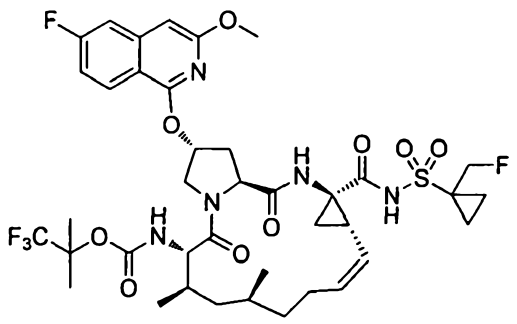
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3211及3212：

化合物3211：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,

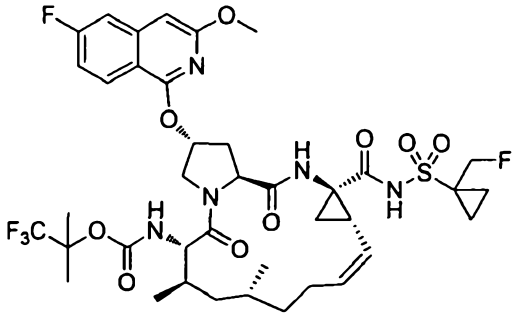
9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 800.5 (M^++1)。

化合物3212：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.05 (dd, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.16 (td, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.62-5.47 (m, 1H), 5.05-4.92 (m, 1H), 4.64 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 4.01-3.85 (m, 5H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.69-0.67 (m, 31H)；MS: MS m/z 800.5 (M^++1)。

製備化合物3213及化合物3214



化合物3213



化合物3214

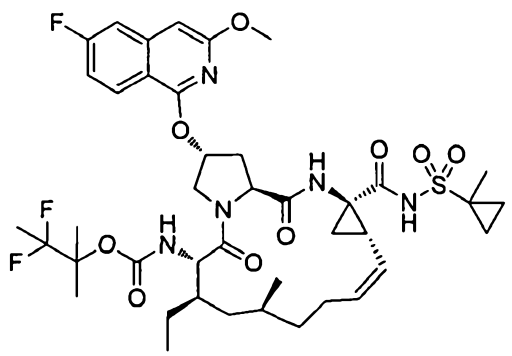
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物3213及3214：

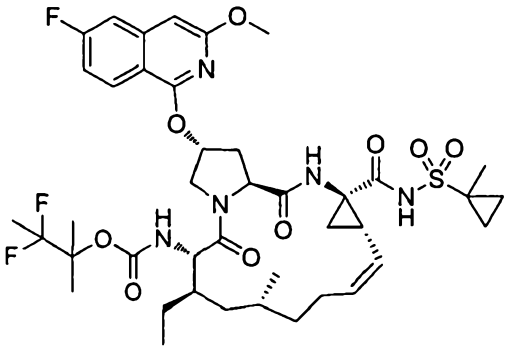
化合物3213：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 858.6 (M^++1)。

化合物3214：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.05 (dd, J=9.2, 5.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (td, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.60-5.45 (m, 1H), 5.00 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.91-4.71 (m, 1H), 4.66-4.45 (m, 3H), 3.97-3.90 (m, 4H), 3.70 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.62-1.04 (m, 15H), 0.97-0.86 (m, 6H), 0.76 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 858.7 (M^++1)。

製備化合物3215及化合物3216



化合物3215



化合物3216

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3215及3216：

化合物3215：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；MS: MS m/z 850.7 (M^++1)。

化合物3216：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.12 (br. s., 1H), 8.03 (dd, J=9.2, 5.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (td, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.62-5.48 (m, 1H), 5.10-4.91 (m, 1H), 4.58 (d, J=11.3

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3009及化合物3010：

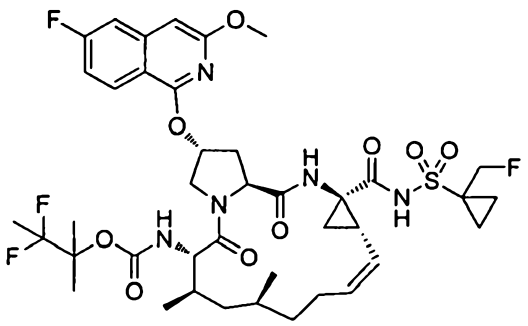
化合物3009：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(二甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 884.4 (M^++1)。

化合物3010：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(二甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (br. s, 1H), 9.04 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 5.01 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.88-4.72 (m, 1H), 4.63-4.42 (m, 3H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.72 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 3.21 (s, 6H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.41-2.23 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.61-1.08 (m, 18H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.75 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 884.4 (M^++1)。

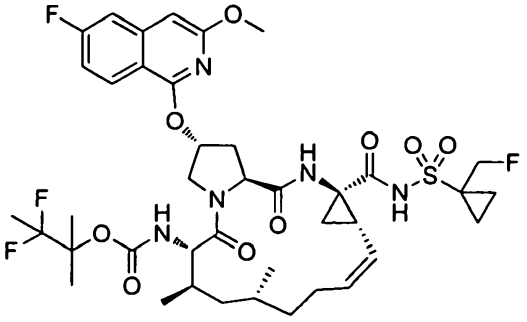
製備化合物3011及化合物3012

Hz, 1H), 4.52 (dd, J=9.9, 6.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.94-3.87 (m, 4H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.70-0.84 (m, 28H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H)；MS: MS m/z 850.6 (M^++1)。

製備化合物3217及化合物3218



化合物3217



化合物3218

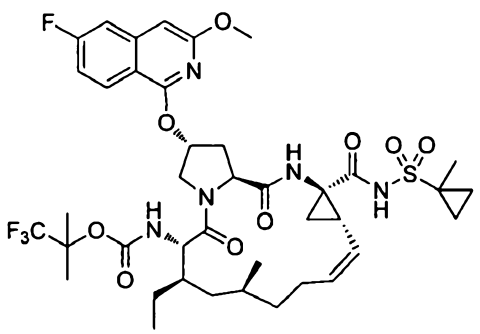
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3217及3218：

化合物3217：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；MS: MS m/z 854.7 (M^++1)。

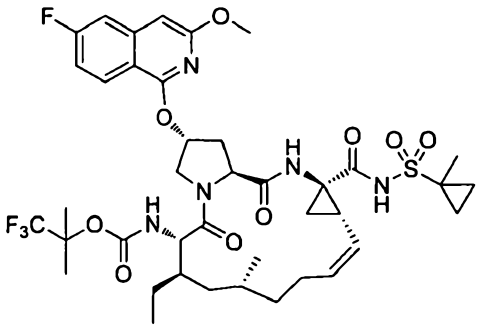
化合物3218：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.05 (dd, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=10.5, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (td, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.64-5.44 (m, 1H), 5.00 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.90-4.72 (m, 1H), 4.66-4.42 (m, 3H), 4.01-3.87 (m, 4H), 3.71 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.98-1.76 (m, 2H), 1.74-1.08 (m, 16H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (dd, J=19.7, 6.6 Hz, 6H), 0.76 (t, J=11.6 Hz, 1H)；MS: MS m/z 854.7 (M^++1)。

製備化合物3219及化合物3220



化合物3219



化合物3220

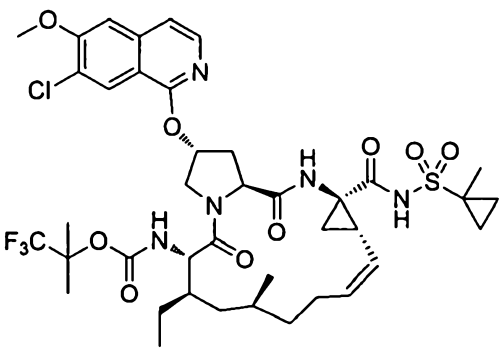
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3219及3220：

化合物3219：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-

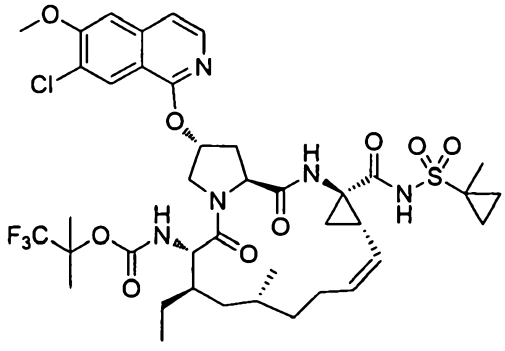
甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 854.7 (M^++1)。

化合物3220：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.03 (dd, J=9.2, 5.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=10.5, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (td, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.61-5.48 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H), 4.03-3.83 (m, 5H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.68-0.79 (m, 25H), 0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 854.6 (M^++1)。

製備化合物3221及化合物3222



化合物3221



化合物3222

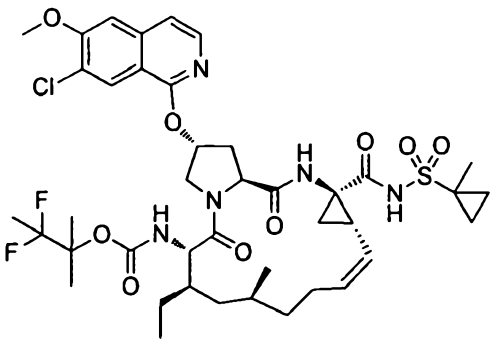
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3221及3222：

化合物3221：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲

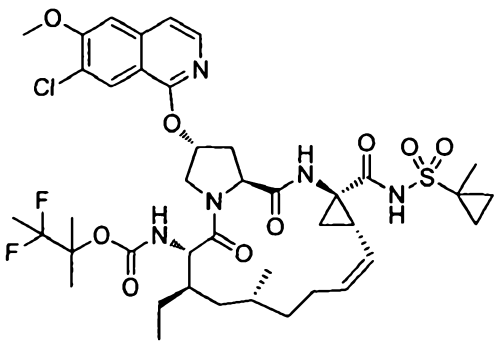
基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 870.7 (M^++1)。

化合物3222：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (br. s., 1H), 9.12 (br. s., 1H), 8.06-7.96 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 5.58-5.44 (m, J=5.8 Hz, 1H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.62-4.46 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.85 (t, J=9.9 Hz, 1H), 2.74-2.57 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.66-0.75 (m, 25H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H)；MS: MS m/z 870.6 (M^++1)。

製備化合物3223及化合物3224



化合物3223



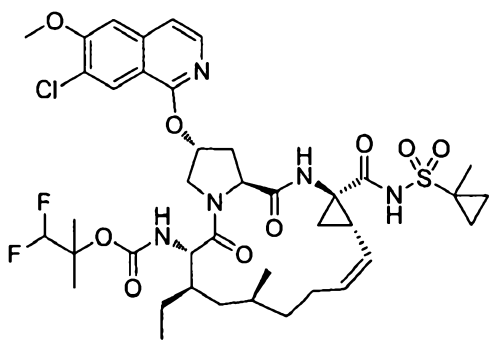
化合物3224

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3223及3224：

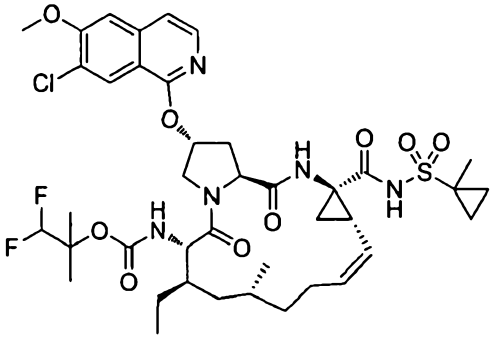
化合物3223：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；MS: MS m/z 866.7 (M^++1)。

化合物3224：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.61 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 5.59-5.45 (m, J=6.4 Hz, 1H), 5.08-4.93 (m, 1H), 4.63-4.46 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97-3.80 (m, 2H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.32 (d, J=9.8 Hz, 2H), 1.91 (d, J=5.2 Hz, 2H), 1.67-0.67 (m, 31H)；MS: MS m/z 866.8 (M^++1)。

製備化合物3225及化合物3226



化合物3225



化合物3226

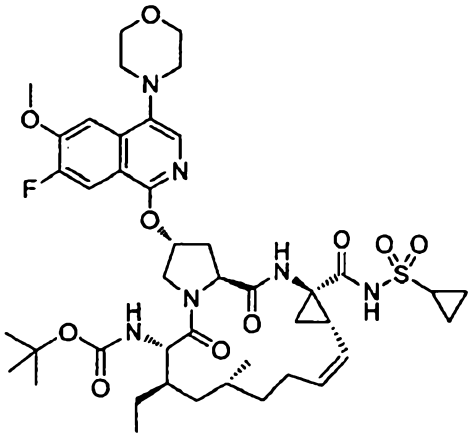
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3225及3226：

化合物3225：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 852.8 (M^++1)。

化合物3226：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.13 (br. s., 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.77-5.47 (m, 2H), 5.09-4.93 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H),

2.75-2.57 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.67-0.62 (m, 28H)；MS: MS m/z 852.8 (M^++1)。

製備化合物4240



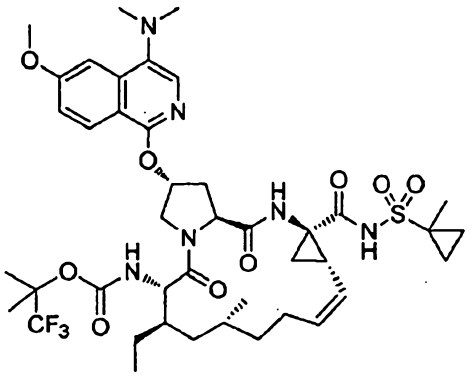
化合物4240

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4240。

化合物4240：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基-4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.73-7.79 (m, 2 H) 7.59 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.60-5.67 (m, 1 H) 5.05 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.59-4.66 (m, 1 H) 4.02-4.11 (m, 5 H) 3.92-4.00 (m, 5 H) 3.10 (d, J=4.27 Hz, 5 H) 2.94 (t, J=4.77 Hz, 2 H) 2.68-2.77 (m, 3 H) 2.42 (br. s., 2 H) 1.96 (d, J=11.04 Hz, 3 H) 1.75-1.83 (m, 1 H) 1.51-1.64 (m, 6 H) 1.26-1.38 (m, 5 H) 0.99-

1.20 (m, 9 H) 0.79-0.89 (m, 4 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.01 (1F)。MS: MS m/z 871.7 (M^++1)。

製備化合物4241



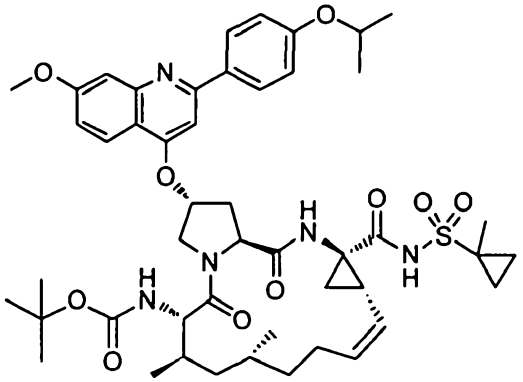
化合物4241

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4241。

化合物4241：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.17-7.25 (m, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 4.97-5.04 (m, 1 H) 4.67 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 3.99-4.08 (m, 6 H) 3.08 (s, 8 H) 2.68-2.77 (m, 3 H) 2.38-2.49 (m, 3 H) 1.94-2.03 (m, 3 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.67 (d, J=10.29 Hz, 2 H) 1.57 (dd, J=9.29, 5.27 Hz, 9 H) 1.40-1.46 (m, 2 H) 1.31 (br. s., 4 H) 1.13 (t, J=12.67 Hz, 1 H)

1.02 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 0.81-0.91 (m, 4 H)。^{19}F NMR: δ ppm -84.98 (3F)。MS: MS m/z 879.6 (M^++1)。

製備化合物4242



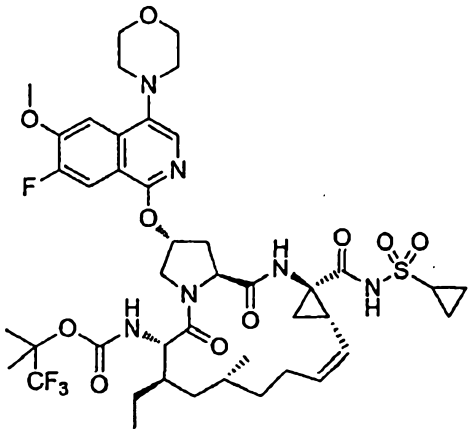
化合物4242

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4242。

化合物4242：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.31 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=9.03 Hz, 2 H) 7.61 (s, 1 H) 7.52 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.37 (dd, J=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 7.15-7.30 (m, 2 H) 5.87 (br. s., 1 H) 5.64 (t, J=10.16, 5.77 Hz, 1 H) 4.94-5.08 (m, 1 H) 4.61-4.79 (m, 1 H) 4.15 (dd, J=12.05, 3.01 Hz, 1 H) 3.96-4.09 (m, 4 H) 3.82 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.50 (t, J=1.63 Hz, 1 H) 3.35-3.40 (m, 1 H) 3.05-3.21 (m, 1 H) 2.90 (dd, J=13.93, 6.90 Hz, 1 H) 2.55-2.79 (m, 2 H) 2.43

(d, J=13.05 Hz, 1 H) 1.90-2.05 (m, 7 H) 1.76-1.90 (m, 12 H) 1.65-1.75 (m, 1 H) 1.59 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.53-1.56 (m, 1 H) 1.39-1.49 (m, 6 H) 1.15-1.39 (m, 2 H) 1.09-1.13 (m, 1 H) 0.98-1.07 (m, 5 H) 0.76-0.94 (m, 3 H)。MS: MS m/z 902.4 (M^++1)。

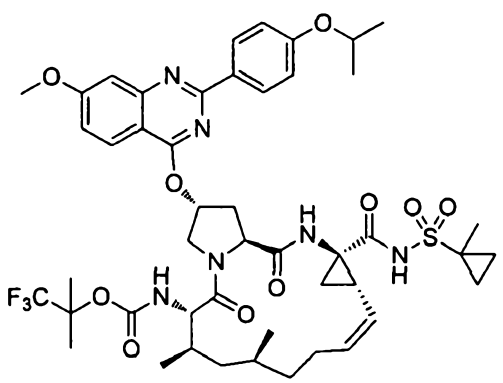
製備化合物4243



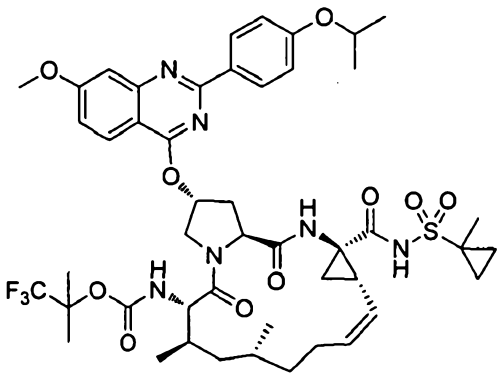
化合物4243

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4243。

化合物4243：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基-4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.72-7.80 (m, 2 H) 7.60 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.87-5.87 (m, 1 H) 5.82-5.88 (m, 1 H) 5.57-5.66 (m, 1 H) 5.04 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.72 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.64 (dd,



化合物3011



化合物3012

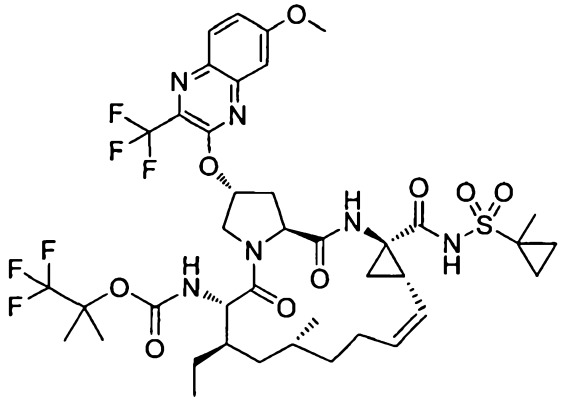
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3011及3012：

化合物3011：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 957.5 (M^++1)。

化合物3012：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.47 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.95 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.06 (br. s., 1H), 5.60-5.47 (m, 1H), 5.06-4.94 (m, 1H), 4.82-4.71 (m,

J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.03-4.08 (m, 4 H) 3.93-3.99 (m, 4 H) 3.06-3.11 (m, 4 H) 2.90-2.97 (m, 1 H) 2.67-2.78 (m, 4 H) 2.36-2.49 (m, 2 H) 1.93-2.04 (m, 2 H) 1.79 (dd, J=8.16, 5.65 Hz, 1 H) 1.59 (dd, J=9.41, 5.40 Hz, 4 H) 1.29-1.39 (m, 6 H) 0.98-1.16 (m, 12 H) 0.84 (t, J=7.28 Hz, 3 H)。^{19}F NMR: δ ppm -85.04 (3F) -134.37 (1F)。MS: MS m/z 923.2 (M^+-1)。

製備化合物4244



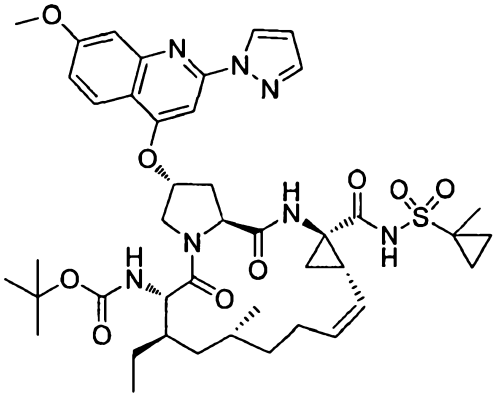
化合物4244

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4244。

化合物4244：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm .99 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.37 (m, 2 H) 6.01 (br. s., 1

H) 5.62 (br. s., 1 H) 5.00 (m, 1 H) 4.91 (s, 1 H) 4.80 (m, 1 H) 4.02 (m, 4 H) 3.40 (m, 1 H) 3.28 (dt, J=3.39, 1.57 Hz, 2 H) 2.70 (m, 2 H) 2.47 (m, 2 H) 2.00 (d, J=13.05 Hz, 2 H) 1.77 (m, 1 H) 1.67 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 1.52 (m, 8 H) 1.25 (m, 6 H) 1.12 (m, 4 H) 1.01 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 0.90 (br. s., 2 H) 0.80 (t, J=7.28 Hz, 2 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.71 (3F) -85.14 (3F)。MS: MS m/z 905.8 (M^++1)。

製備化合物4245



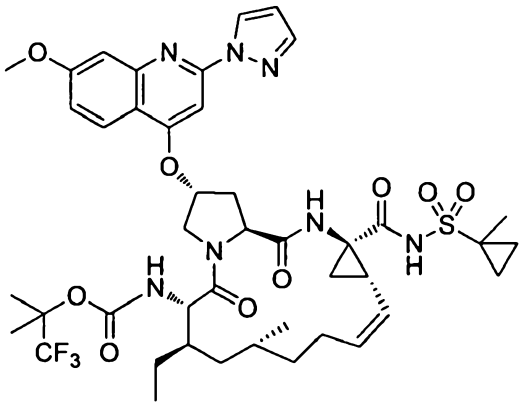
化合物4245

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4245。

化合物4245：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-甲氧基-2-(1H-吡唑-1-基)喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.04 (s, 1 H) 8.81 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=9.25 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.36 (d, J=2.17 Hz, 1 H) 6.97-7.15 (m, 1 H)

6.64 (s, 1 H) 5.63 (br. s., 2 H) 4.94-5.14 (m, 2 H) 4.50-4.70 (m, 1 H) 4.04-4.23 (m, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.56 (t, J=3.28, 1.62 Hz, 1 H) 3.09 (d, J=3.28, 1.62 Hz, 1 H) 2.80-2.93 (m, 1 H) 2.73 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 2.32-2.57 (m, 2 H) 1.90-2.08 (m, 2 H) 1.76 (dd, J=8.45, 5.71 Hz, 1 H) 1.52-1.66 (m, 6 H) 1.52 (s, 4 H) 1.43 (dd, J=9.63, 4.34 Hz, 2 H) 1.31 (s, 2 H) 1.18 (s, 5 H) 1.02 (d, J=6.52 Hz, 2 H) 0.76-0.94 (m, 3 H)。MS: MS m/z 849.02 (M^++1)。

製備化合物4246



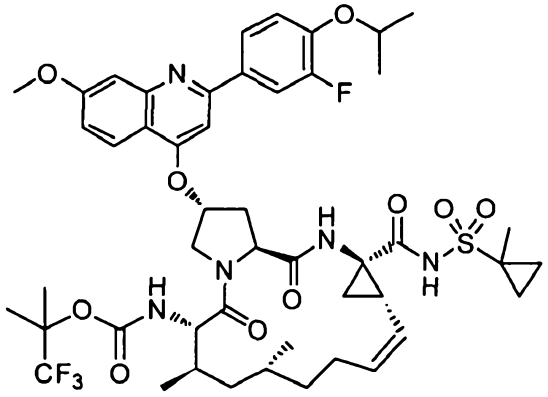
化合物4246

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4246。

化合物4246：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-甲氧基-2-(1H-吡唑-1-基)喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm8.80 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=9.03 Hz, 1 H)

7.86 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.29-7.42 (m, 2 H) 7.07 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 6.48-6.72 (m, 1 H) 5.62 (br. s., 2 H) 4.94-5.12 (m, 1 H) 4.66 (dd, J=10.04, 7.28 Hz, 1 H) 4.02-4.26 (m, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.50 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 3.01-3.23 (m, 1 H) 2.84 (dd, J=14.30, 7.53 Hz, 1 H) 2.64-2.79 (m, 1 H) 2.39-2.60 (m, 1 H) 1.90-2.14 (m, 2 H) 1.77 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.56-1.71 (m, 4 H) 1.53 (s, 4 H) 1.37-1.47 (m, 3 H) 1.21-1.33 (m, 1 H) 1.14-1.23 (m, 1 H) 1.12 (s, 1 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 0.76-0.98 (m, 3 H)。MS: MS m/z 902.4 (M^++1)。

製備化合物4247



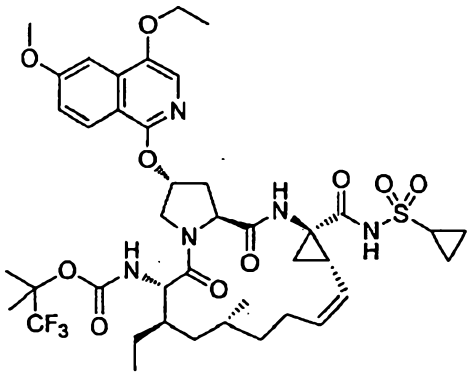
化合物4247

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4247。

化合物4247：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.31 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.07 (m, 2 H) 7.61 (m, 2 H)) 7.37 (t, J=9.29 Hz, 1 H) 7.15-7.30 (d, J=9.29 Hz, 1 H,) 5.87 (br. s., 1 H) 5.64 (t, J=10.16, 5.77 Hz, 1 H) 4.94-5.08 (m, 1 H) 4.61-4.79 (m, 1 H) 4.15 (dd, J=12.05, 3.01 Hz, 1 H) 3.96-4.09 (m, 2 H) 3.82 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.50 (t, J=1.63 Hz, 1 H) 3.35-3.40 (m, 1 H) 3.05-3.21 (m, 1 H) 2.90 (dd, J=13.93, 6.90 Hz, 1 H) 2.55-2.79 (m, 2 H) 2.43 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 1.90-2.05 (m, 11 H) 1.76-1.90 (m, 6 H) 1.65-1.75 (m, 1 H) 1.59 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.53-1.56 (m, 1 H) 1.39-1.49 (m, 6 H) 1.15-1.39 (m, 2 H) 1.09-1.13 (m, 1 H) 0.98-1.07 (m, 5 H) 0.76-0.94 (m, 3 H)。MS: MS m/z 974.73 (M^++1)。

製備化合物4249



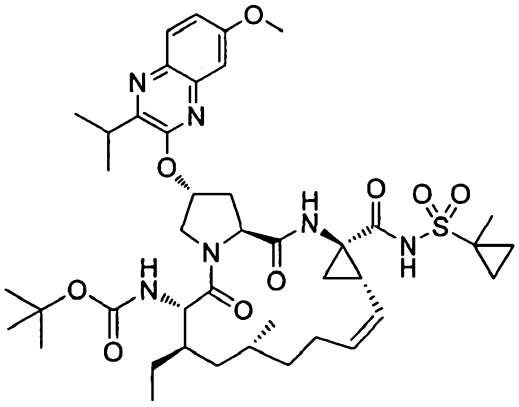
化合物4249

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4249。

化合物4249：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-

基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.05 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.44 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=9.16, 2.64 Hz, 1 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.60-5.67 (m, 1 H) 5.04 (t, J=9.91 Hz, 2 H) 4.75 (s, 1 H) 4.64 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 4.24 (q, J=7.03 Hz, 3 H) 4.03-4.10 (m, 2 H) 3.94-4.01 (m, 6 H) 2.94 (td, J=8.41, 4.02 Hz, 2 H) 2.69-2.77 (m, 3 H) 2.42 (ddd, J=13.80, 10.16, 4.14 Hz, 3 H) 1.94-2.02 (m, 2 H) 1.79 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 2 H) 1.51-1.61 (m, 7 H) 1.32-1.40 (m, 6 H) 1.14-1.25 (m, 3 H) 0.83 (t, J=7.40 Hz, 3 H)。^{19}F NMR: δ ppm -85.06 (3F)。MS: MS m/z 866.7 (M^++1)。

製備化合物4250



化合物4250

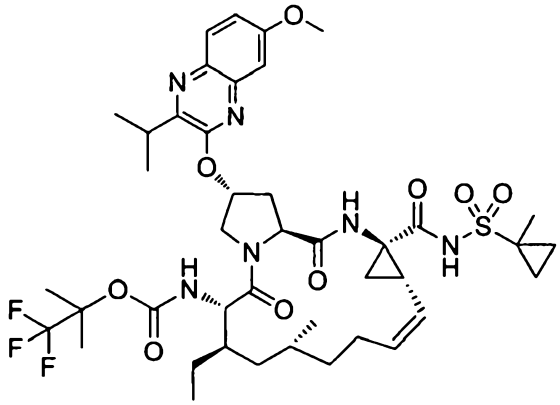
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4250。

化合物4250：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-

2-((3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.11 (s, 1 H) 7.82 (d, J=9.03 Hz, 2 H) 7.23 (m, 3 H) 5.98 (br. s., 1 H) 5.63 (m, 1 H) 5.01 (t, J=9.91 Hz, 2 H) 4.62 (m, 3 H) 4.11 (d, J=11.04 Hz, 3 H) 3.96 (s, 5 H) 3.47 (m, 2 H) 2.72 (m, 3 H) 2.46 (m, 3 H) 1.99 (m, 3 H) 1.77 (dd, J=8.16, 5.65 Hz, 2 H) 1.66 (m, 2 H) 1.56 (m, 13 H) 1.38 (m, 16 H) 1.13 (m, 14 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 5 H) 0.88 (m, 9 H)。MS: MS m/z 825.69 (M^++1)。

製備化合物4251



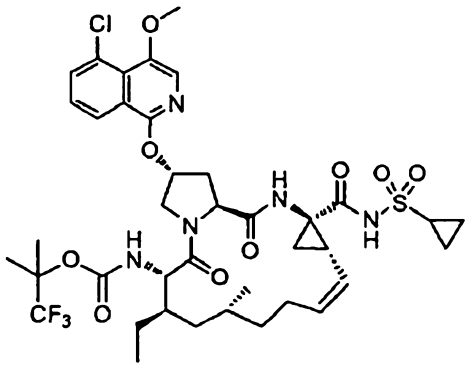
化合物4251

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4251。

化合物4251：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.84 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=9.03, 2.76 Hz, 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 5.64 (m, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 2 H) 4.66 (m, 3 H) 4.09 (dd, J=11.54, 3.51 Hz, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 3.44 (m, 4 H) 2.73 (m, 2 H) 2.48 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.67 (dd, J=9.54, 4.77 Hz, 1 H) 1.56 (m, 8 H) 1.37 (m, 14 H) 1.13 (m, 4 H) 1.02 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.89 (m, 6 H)。MS: MS m/z 879.72 (M^++1)。

製備化合物4252



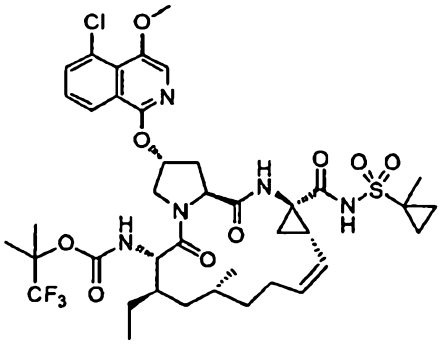
化合物4252

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4252。

化合物4252：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.01 (s, 1 H) 8.17 (dd, J=8.28, 1.00 Hz, 2 H) 7.67-7.86 (m, 4 H) 7.48 (t, J=8.03 Hz, 2 H) 7.29 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.85 (br. s., 2 H) 5.63 (t, J=10.23, 5.65 Hz, 2 H) 5.04 (t, J=9.91 Hz, 2 H) 4.77 (s, 1 H) 4.66 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 2 H) 3.89-4.11 (m, 5 H) 2.88-3.04 (m, 2 H) 2.68-2.84 (m, 4 H) 2.44 (dd, J=13.87, 4.02 Hz, 4 H) 1.89-2.11 (m, 4 H) 1.79 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 2 H) 1.44-1.74 (m, 5 H) 1.23-1.42 (m, 5 H) 1.03-1.23 (m, 6 H) 0.72-1.01 (m, 2 H)。MS: MS m/z 856.2 (M^++1)。

製備化合物4253



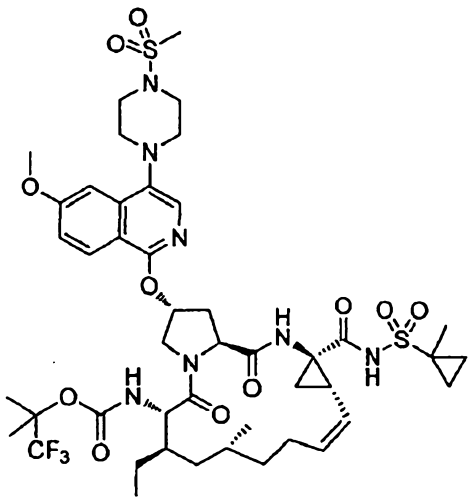
化合物4253

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4253。

化合物4253：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17 (dd, J=8.28, 1.26 Hz, 1 H) 7.76-7.82 (m, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.49 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.01 (br. s., 1 H) 4.79 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.67 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.00-4.08 (m, 2 H) 3.96-3.99 (m, 3 H) 2.70-2.80 (m, 2 H) 2.45 (ddd, J=13.93, 10.16, 4.02 Hz, 2 H) 1.92-2.04 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 1 H) 1.54-1.70 (m, 6 H) 1.40-1.47 (m, 2 H) 1.28-1.39 (m, 5 H) 1.05-1.20 (m, 2 H) 1.02 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.87-0.95 (m, 5 H) 0.83 (s, 3 H)。MS: MS m/z 871.9 (M^++1)。

製備化合物4254



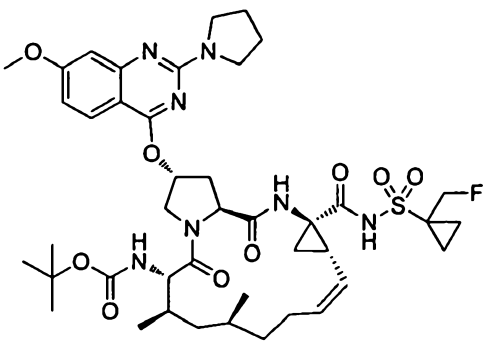
化合物4254

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4254。

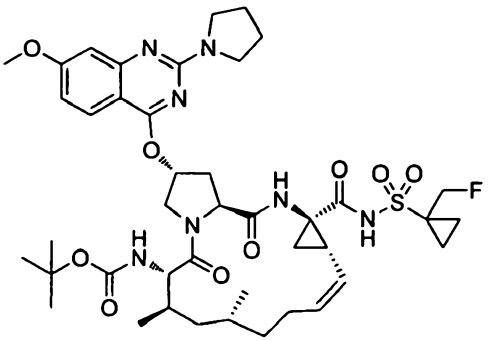
化合物4254：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-甲氧基-4-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)異喹啉-1-基)氧

1H), 4.68-4.48 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.69 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.46-2.26 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.76-0.69 (m, 33H)；MS: MS m/z 957.5 (M^++1)。

製備化合物3013及化合物3014



化合物3013



化合物3014

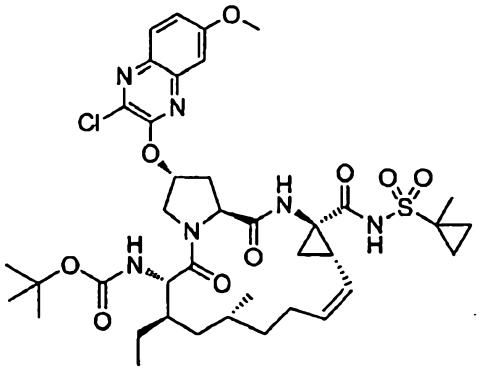
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3013及3014：

化合物3013：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-甲氧基-2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 856.4 (M^++1)。

化合物3014：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-甲氧基-2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第

基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.11 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.15 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.16, 5.77 Hz, 1 H) 4.99-5.03 (m, 1 H) 4.75 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.05 (d, J=11.54 Hz, 2 H) 3.98 (s, 4 H) 3.63-3.67 (m, 1 H) 2.70-2.76 (m, 2 H) 2.39-2.46 (m, 2 H) 1.98 (t, J=11.92 Hz, 3 H) 1.77 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.64-1.69 (m, 2 H) 1.51-1.60 (m, 10 H) 1.41-1.47 (m, 2 H) 1.30-1.38 (m, 5 H) 1.08-1.18 (m, 2 H) 0.97-1.04 (m, 8 H) 0.80-0.90 (m, 7 H)。^{19}F NMR: δ ppm -85.01 (3F)。MS: MS m/z 996.2 (M^++1)。

製備化合物4256



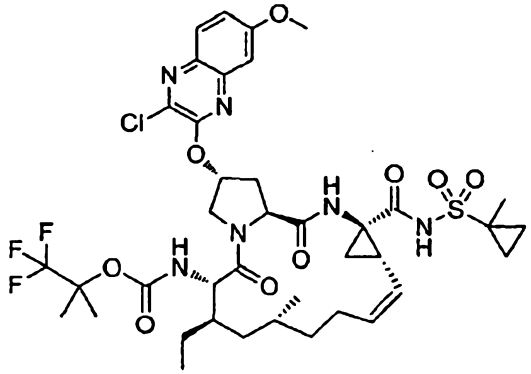
化合物4256

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4256。

化合物4256：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-

氯-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 815.2 (M^++1)。

製備化合物4257



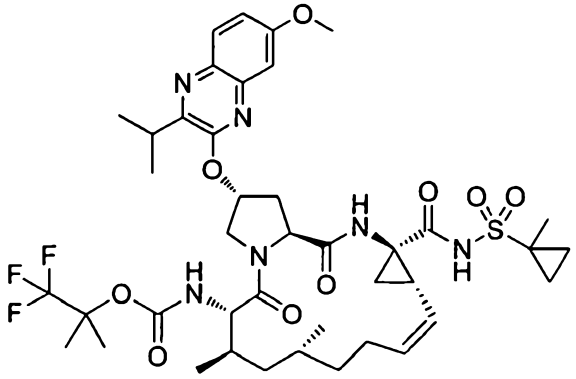
化合物4257

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4257。

化合物4257：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-氯-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.13 (s, 1 H) 7.79 (d, J=9.03 Hz, 2 H) 5.93 (br. s., 2 H) 5.63 (td, J=10.16, 6.02 Hz, 2 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 2 H) 4.81 (m, 2 H) 4.68 (dd, J=9.79, 7.03 Hz, 2 H) 4.06 (dd, J=11.67, 3.39 Hz, 2 H) 3.97 (m, 3 H) 2.73 (m, 2 H) 2.46 (m,

2 H) 1.98 (m, 2 H) 1.77 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.67 (m, 1 H) 1.50 (m, 8 H) 1.26 (m, 5 H) 1.12 (t, J=12.05 Hz, 1 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 0.90 (m, 2 H) 0.81 (t, J=7.53 Hz, 2 H)。^{19}F NMR: δ ppm -85.07 (3F)。MS: MS m/z 869.2 (M^+-1)。

製備化合物4259



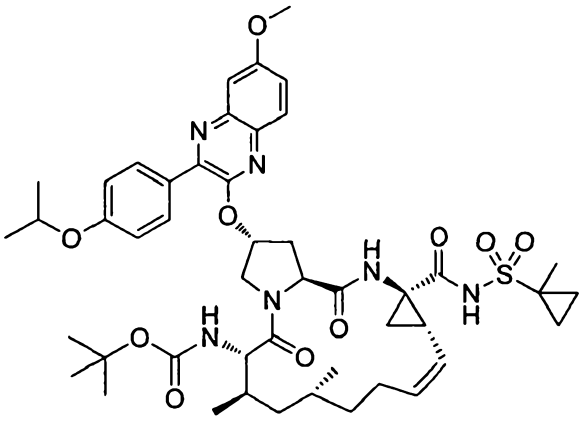
化合物4259

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4259。

化合物4259：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹喔啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.13 (s, 1 H) 7.83 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=9.03, 3.01 Hz, 1 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.29, 5.52 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.65 (m, 2 H) 4.09 (dd, J=11.80, 3.51 Hz, 1 H) 3.95 (m, 3

H) 3.85 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.44 (五重峰, J=6.90 Hz, 1 H) 2.73 (m, 2 H) 2.46 (m, 2 H) 1.93 (m, 2 H) 1.79 (m, 2 H) 1.66 (m, 1 H) 1.55 (m, 5 H) 1.43 (m, 3 H) 1.34 (m, 10 H) 1.22 (m, 4 H) 0.99 (dd, J=17.57, 6.78 Hz, 6 H) 0.88 (m, 4 H)。^{19}F NMR: δ ppm -85.07 (3F)。MS: MS m/z 865.2 (M^++1)。

製備化合物4260



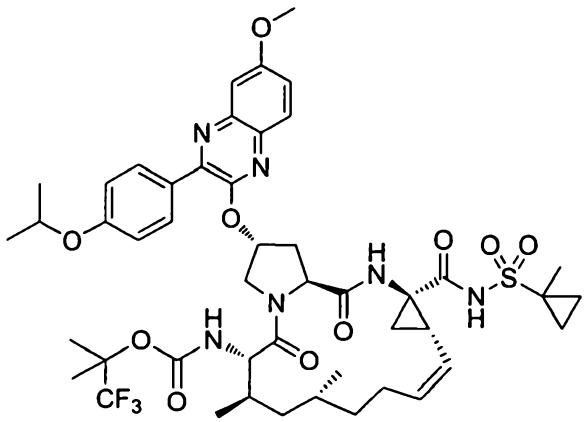
化合物4260

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4260。

化合物4260：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.98 (d, J=8.78 Hz, 3 H) 7.79 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.32-7.44 (m, 3 H) 7.02 (d, J=8.78 Hz, 3 H) 6.03 (br. s., 1 H) 4.74 (dt,

J=12.11, 6.12 Hz, 3 H)　4.56 (d, J=7.78 Hz, 2 H) 4.10 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 3.96 (s, 4 H) 3.79-3.86 (m, 1 H) 2.64 (dd, J=13.55, 7.28 Hz, 2 H) 2.45 (d, J=14.31 Hz, 3 H) 1.99 (br. s., 1 H) 1.71-1.89 (m, 4 H) 1.46-1.59 (m, 8 H) 1.29-1.37 (m, 5 H) 0.95-1.07 (m, 20 H)。MS: MS m/z 903.86 (M^++1)。

製備化合物4261



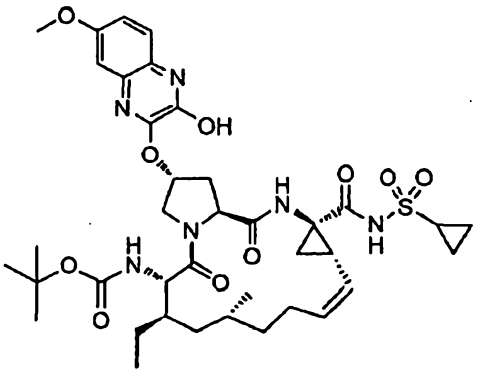
化合物4261

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4261。

化合物4261：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.93-8.03 (m, 2 H) 7.81 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.34-7.47 (m, 3 H) 6.97-7.09 (m, 2 H) 6.04 (br. s., 1 H) 5.64 (d,

J=4.52 Hz, 1 H) 4.63 (dd, J=10.04, 7.28 Hz, 1 H) 4.08 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 3.92-4.02 (m, 4 H) 3.79-3.88 (m, 1 H) 2.61-2.78 (m, 3 H) 2.41-2.52 (m, 2 H) 1.62-1.72 (m, 2 H) 1.45-1.57 (m, 6 H) 1.38 (dd, J=6.02, 4.27 Hz, 8 H) 1.16-1.28 (m, 4 H) 0.93-1.07 (m, 11 H)。^{19}F NMR: δ ppm -85.11 (1F)。MS: MS m/z 957.78 (M^++1)。

製備化合物4262



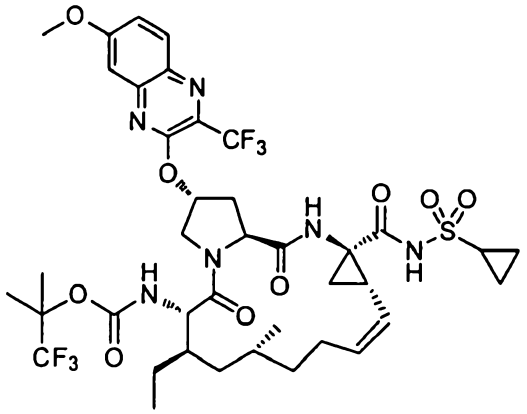
化合物4262

使用3-氯-6-甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉及本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4262。

化合物4262：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-羥基-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 12.24 (s, 1 H) 11.19 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 6.84-7.39 (m, 4 H) 5.69 (br. s., 1 H) 5.36-5.61 (m, 1 H) 5.02 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.28-4.61 (m, 2 H)

3.58-4.08 (m, 4 H) 2.87-3.04 (m, 1 H) 2.63-2.82 (m, 1 H) 2.17-2.41 (m, 2 H) 1.63 (dd, J=8.28, 5.27 Hz, 1 H) 1.33-1.57 (m, 11 H) 1.07-1.24 (m, 11 H) 0.90-1.07 (m, 6 H) 0.60-0.82 (m, 3 H)。MS: MS m/z 785.68 (M^++1)。

製備化合物4263



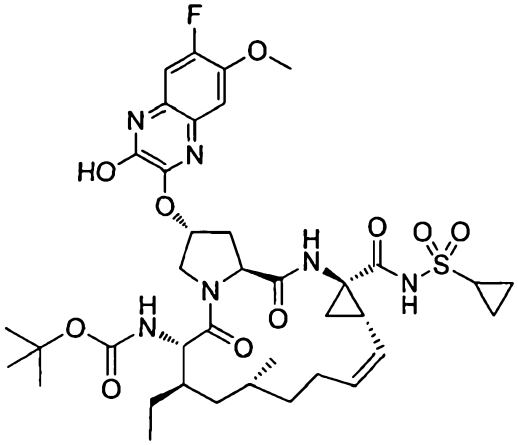
化合物4263

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4263。

化合物4263：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.88-8.07 (m, 1 H) 7.28-7.47 (m, 2 H) 6.00 (br. s., 1 H) 5.61 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 4.76-4.82 (m, 1 H) 4.47-4.68 (m, 1 H) 3.89-4.14 (m, 5 H) 2.63-2.79 (m, 1 H) 2.35-2.60 (m, 2 H) 1.88-2.10 (m, 3 H) 1.69-1.84 (m, 1 H) 1.41-1.65 (m, 5 H) 1.29-1.40 (m, 7 H) 1.23-1.29 (m, 4 H) 1.19 (s, 3

H) 1.07-1.16 (m, 2 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 4 H) 0.71-0.94 (m, 4 H)。MS: MS m/z 891.2 (M^++1)。

製備化合物4265



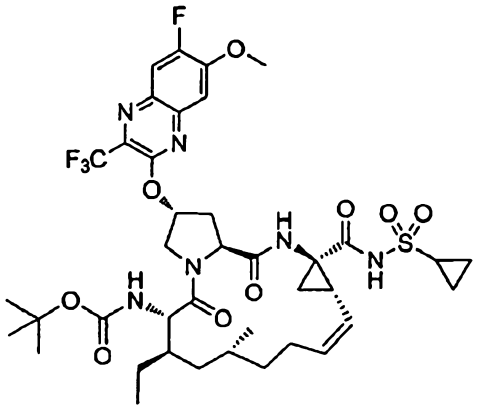
化合物4265

在化合物4266之製備中以副產物形式分離出化合物4265。將中間物用於合成2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉。

化合物4265：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((6-氟-3-羥基-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.35 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 5.76 (br. s., 1 H) 5.54 (br. s., 1 H) 4.94 (m, 2 H) 4.81 (m, 2 H) 4.64 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 4.58 (s, 1 H) 4.15 (s, 1 H) 4.02 (d, J=11.04 Hz, 2 H) 3.96 (s, 4 H) 3.76 (m, 1 H) 3.38 (m, 3 H) 3.28 (m, 1 H) 3.16 (dt, J=3.14, 1.69 Hz, 1 H) 3.05 (m, 1 H) 2.51 (m,

7 H) 1.92 (m, 4 H) 1.43 (m, 10 H) 1.17 (s, 11 H) 1.00 (m, 9 H) 0.82 (t, J=7.53 Hz, 4 H)。^{19}F NMR: δ ppm -134.97 (1F)。MS: MS m/z 801.2 (M^++1)。

製備化合物4266



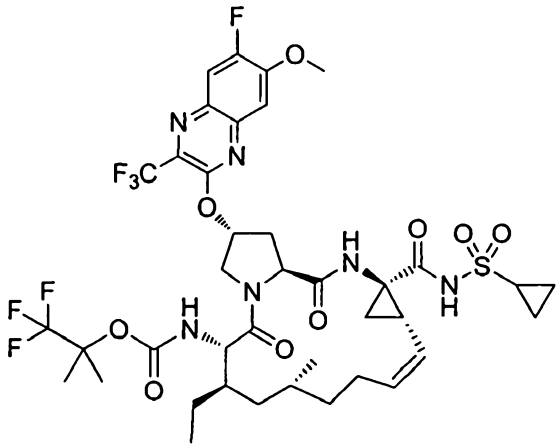
化合物4266

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4266。

化合物4266：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm .77 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.99 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.23, 6.15 Hz, 1 H) 5.05 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.93 (m, 2 H) 4.81 (m, 2 H) 4.63 (dd, J=9.79, 7.03 Hz, 1 H) 4.14 (m, 3 H) 4.03 (m, 2 H) 3.39 (m, 4 H) 3.28 (dt, J=3.26, 1.63 Hz, 1 H) 2.94 (m, 1 H) 2.71 (m, 2 H) 2.47 (m, 2 H)

1.97 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.54 (m, 7 H) 1.31 (m, 3 H) 1.09 (m, 16 H) 0.87 (m, 4 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.82 (3F) -131.61 (1F)。MS: MS m/z 853.2 (M^++1)。

製備化合物4267



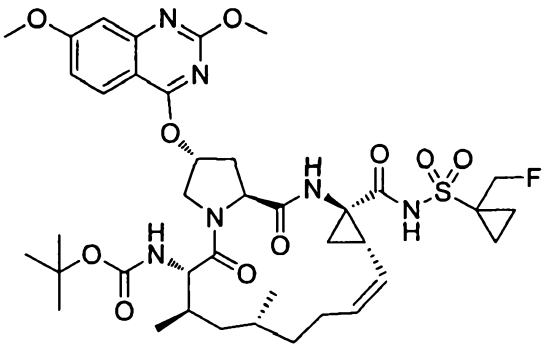
化合物4267

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4267。

化合物4267：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.79 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.99 (br. s., 1 H) 5.62 (s, 1 H) 5.05 (s, 1 H) 4.63 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 3.92-4.07 (m, 2 H) 4.13 (s, 3 H) 2.87-3.00 (m, 1 H) 2.65-2.78 (m, 3 H) 2.49 (s, 2 H) 1.98

三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (br. s., 1H), 9.02 (br. s., 1H), 7.72 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.57-5.45 (m, 1H), 5.08-4.93 (m, 1H), 4.90-4.69 (m, 1H), 4.65-4.38 (m, 3H), 3.95 (dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 3.58 (br. s., 4H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.02-1.07 (m, 25H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.73 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 856.4 (M^++1)。

製備化合物3015



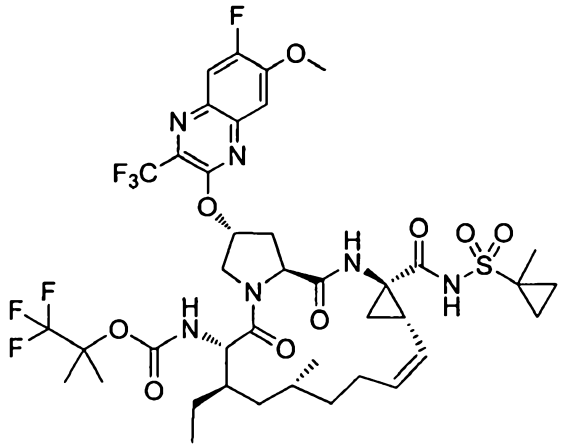
化合物3015

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3015：

化合物3015：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (br. s., 1H), 9.04 (br. s.,

(br. s., 2 H) 1.74-1.83 (m, 1 H) 1.43-1.68 (m, 7 H) 1.23-1.39 (m, 9 H) 1.01-1.16 (m, 8 H) 0.76-0.86 (m, 3 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.84 (3F) -85.10 (3F) -131.31 (1F)。MS: MS m/z 854.91 (M^++1)。

製備化合物4268



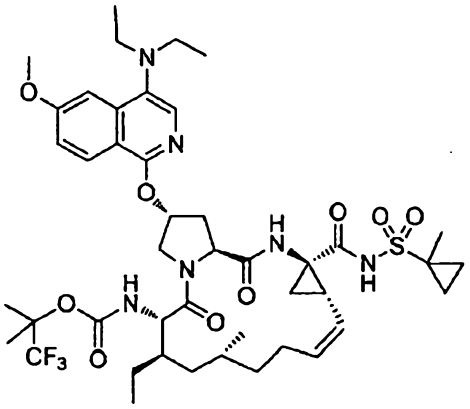
化合物4268

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4268。

化合物4268：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.80 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 6.0 (br. s., 1 H) 5.63 (m, 1 H) 5.03 (m, 1 H) 4.66-4.64 (m, 2 H) 4.13 (s, 3H) 4.0 (m, 2 H) 2.76 (m, 3 H) 2.5 (m, 2 H) 1.9 (m, 2 H) 1.85-1.70 (m, 2 H) 1.62-1.50 (m, 11 H) 1.52-1.30 (m,

8 H) 1.2-1.12 (m, 1 H) 0.95-0.70 (m, 9 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.83 (3F) -85.10 (3F) -131.39 (1F)。MS: MS m/z 921.2 (M^+-1)。

製備化合物4269



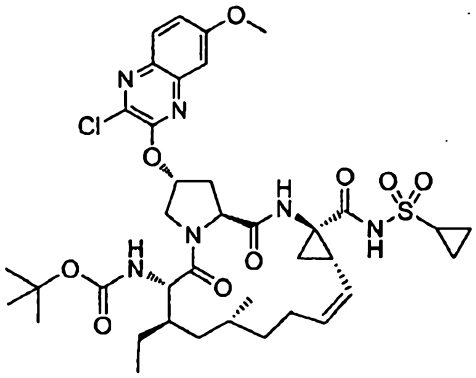
化合物4269

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4269。

化合物4269：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(二乙基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.23 (d, J=9.04 Hz, 2 H) 7.54 (br. s., 1 H) 7.29 (br. s., 1 H) 5.98 (br. s., 1 H) 5.64 (td, J=10.04, 6.27 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 2 H) 4.65-4.76 (m, 3 H) 4.00-4.08 (m, 4 H) 3.67 (br. s., 4 H) 2.70-2.80 (m, 3 H) 2.42-2.50 (m, 2 H) 1.96-2.04 (m, 2 H) 1.76-1.82 (m, 1 H) 1.64-1.69 (m, 1 H) 1.52-1.59 (m, 4 H) 1.40-1.46 (m, 2 H) 1.30 (br. s., 5 H)

1.12-1.19 (m, 6 H) 1.02 (d, J=6.53 Hz, 8 H) 0.81-0.92 (m, 6 H)。MS: MS m/z 907.4 (M^++1)。

製備化合物4270

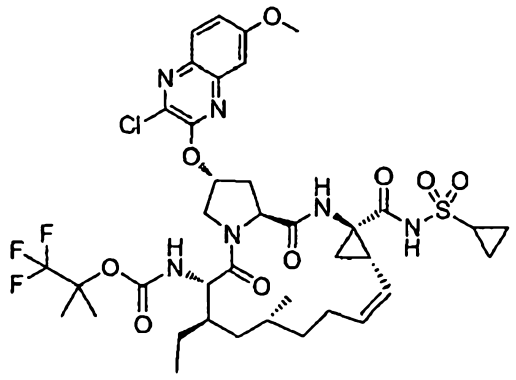


化合物4270

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4270。

化合物4270：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-氯-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.78 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.35 (m, 2 H) 6.64 (m, 1 H) 5.92 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.10, 5.90 Hz, 1 H) 5.05 (m, 1 H) 4.87-4.64 (m, 2 H) 4.12-3.90 (m, 6 H) 2.9 (m, 1 H) 2.8 (m, 2 H) 2.4 (m, 2 H) 2.05-1.90 (m,3 H) 1.82-1.70 (m, 1 H) 1.72-1.5 (m, 8 H) 1.42-1.2 (m, 4 H) 1.22-1.10 (m, 14 H) 0.95-0.75 (m, 8 H)。MS: MS m/z 855.2 (M^+-1)。

製備化合物4271

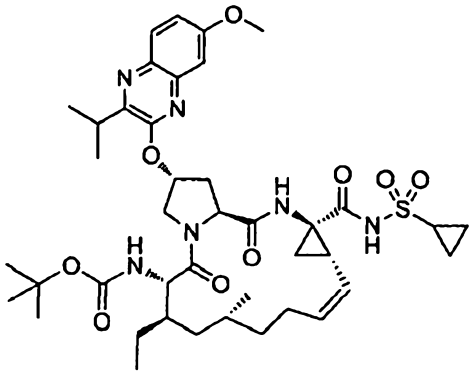


化合物4271

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4271。

化合物4271：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-氯-7-甲氧基喹喔啉-2-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.09 (s, 1 H) 7.80 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.31 (m, 2 H) 5.92 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.10, 5.90 Hz, 2 H) 5.05 (t, J=9.91 Hz, 2 H) 4.91 (s, 1 H) 4.81 (m, 3 H) 4.68 (dd, J=9.91, 7.15 Hz, 2 H) 4.05 (dd, J=11.67, 3.39 Hz, 2 H) 3.99 (s, 4 H) 3.96 (s, 1 H) 3.38 (m, 4 H) 3.28 (dt, J=3.26, 1.63 Hz, 1 H) 2.95 (m, 2 H) 2.73 (m, 4 H) 2.46 (m, 4 H) 1.98 (t, J=11.67 Hz, 3 H) 1.79 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 2 H) 1.56 (m, 11 H) 1.33 (m, 14 H) 1.10 (m, 12 H) 0.84 (m, 6 H)。MS: MS m/z 855.2 (M^+-1)。

製備化合物4272



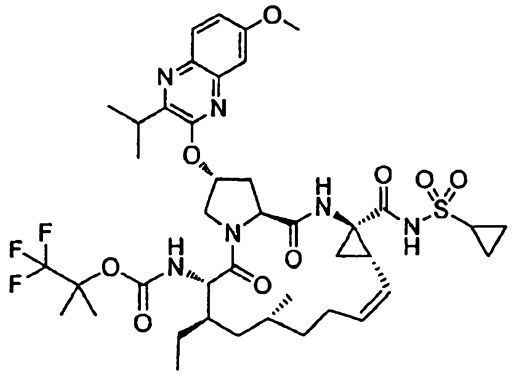
化合物4272

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4272。

化合物4272：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.27 -7.19 (m, 2 H) 6.68 (d, J=9.2, 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 5.66-5.59 (m, 1 H) 5.04 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.69-4.58 (m, 2 H) 4.13-4.06 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 3.5- 3.43 (m, 1 H) 2.94 (tt, J=8.00, 4.80 Hz, 1 H) 2.75-2.68 (m, 2 H) 2.45 (m, 2 H) 1.98-1.95 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.61-1.45 (m, 8 H) 1.35-1.28 (m, 11 H) 1.15-1.07 (m, 14 H) 1.07-095 (m, 5 H) 0.85-0.81 (m, 4 H)。MS: MS m/z 865.2 (M^+-1)。

製備化合物4273

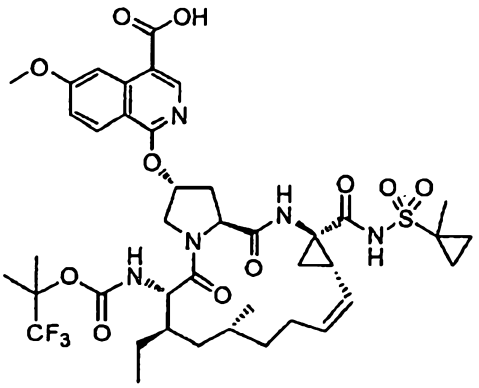


化合物4273

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4273。

化合物4273：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.83 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=9.03, 2.76 Hz, 1 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.16, 5.77 Hz, 1 H) 5.04 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.64 (m, 2 H) 4.07 (m, 2 H) 3.95 (m, 3 H) 3.47 (m, 1 H) 2.94 (tt, J=8.00, 4.80 Hz, 1 H) 2.72 (m, 2 H) 2.45 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.53 (m, 7 H) 1.30 (m, 12 H) 1.09 (m, 10 H)。^{19}F NMR: δ ppm -85.06 (3F)。MS: MS m/z 865.2 (M^+-1)。

製備化合物4276

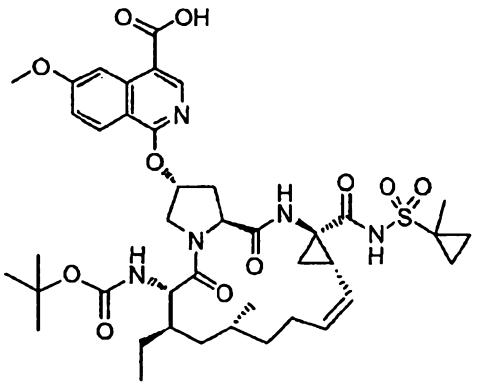


化合物4276

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4276。

化合物4276：1-(((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-6-((((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-2-基)氧基)-6-甲氧基異喹啉-4-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.07 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.19 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.99 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.79-4.83 (m, 1 H) 4.68 (br. s., 1 H) 4.05 (d, J=4.52 Hz, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 2.73-2.81 (m, 2 H) 2.46 (d, J=13.05 Hz, 2 H) 1.95-2.02 (m, 2 H) 1.73-1.80 (m, 2 H) 1.67 (d, J=10.79 Hz, 2 H) 1.51-1.60 (m, 6 H) 1.28-1.37 (m, 5 H) 1.13 (br. s., 1 H) 1.03 (br. s., 3 H) 0.94 (m, 4H) 0.83 (m, 3 H)。MS: MS m/z 880.2 (M^++1)。

製備化合物4277



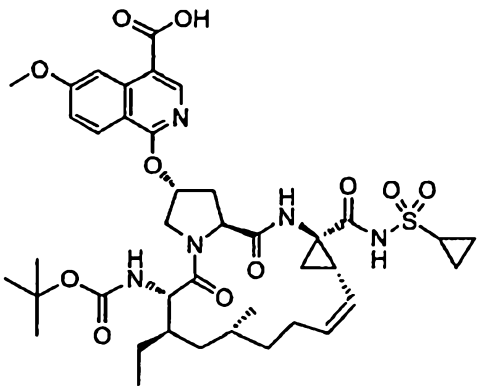
化合物4277

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4277。

化合物4277：1-(((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-2-基)氧基)-6-甲氧基異喹啉-4-甲酸。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.81 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.09-7.19 (m, 1 H) 5.93-6.00 (m, 1 H) 5.55-5.66 (m, 1 H) 4.99 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.80 (br. s., 1 H) 4.62 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.00-4.09 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 2.64-2.79 (m, 2 H) 2.43 (d, J=10.04 Hz, 2 H) 1.95 (d, J=13.30 Hz, 2 H) 1.75 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 1 H) 1.37-1.67 (m, 12 H) 1.03-1.18 (m, 10 H) 0.99 (d, J=6.53 Hz, 5 H) 0.78-0.89 (m, 3 H)。MS: MS m/z 826.4 (M^++1)。

製備化合物4278

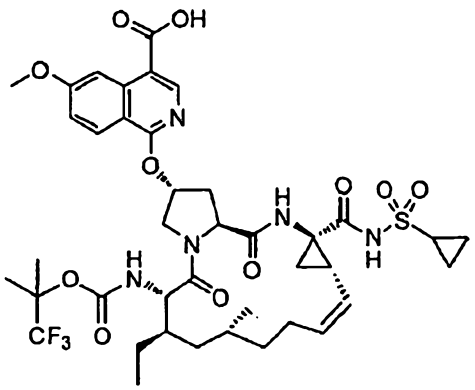


化合物4278

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4278。

化合物4278：1-(((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-2-基)氧基)-6-甲氧基異喹啉-4-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.81 (s, 1 H) 8.47 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 5.53-5.66 (m, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.99 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.80 (br. s., 1 H) 4.61 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 3.98-4.10 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 2.86-2.97 (m, 1 H) 2.63-2.78 (m, 2 H) 2.34-2.48 (m, 2 H) 1.87-2.02 (m, 2 H) 1.76 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.38-1.65 (m, 6 H) 1.15-1.35 (m, 2 H) 0.94-1.15 (m, 15H) 0.82 (t, J=7.40 Hz, 3 H)。MS: MS m/z 812.2 (M^++1)。

製備化合物4279



化合物4279

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4279。

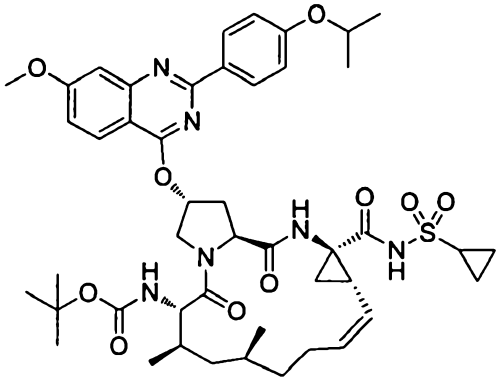
化合物4279：1-(((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-6-((((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-2-基)氧基)-6-甲氧基異喹啉-4-甲酸。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.07 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.19 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.99 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.79-4.83 (m, 1 H) 4.68 (br. s., 1 H) 4.05 (d, J=4.52 Hz, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 2.73-2.81 (m, 2 H) 2.46 (d, J=13.05 Hz, 2 H) 1.95-2.02 (m, 2 H) 1.73-1.80 (m, 2 H) 1.67 (d, J=10.79 Hz, 2 H) 1.51-1.60 (m, 6 H) 1.28-1.37 (m, 5 H) 1.13 (br. s., 1 H) 1.03 (br. s., 3 H) 0.94 (m, 4H) 0.83 (m, 3 H)。MS: MS m/z 866.2 (M^++1)。

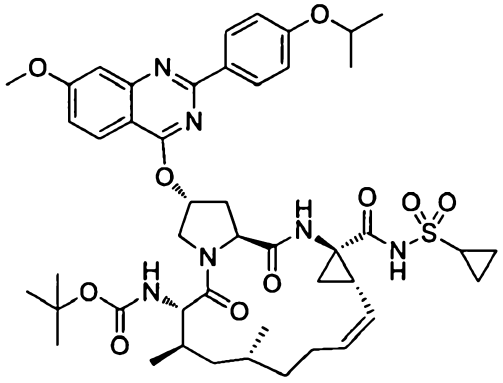
製備化合物4283

1H), 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.11 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.58-5.45 (m, 1H), 5.09-4.95 (m, 1H), 4.89-4.72 (m, 1H), 4.70-4.40 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.94-3.87 (m, 4H), 3.67 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 2H), 1.95-0.66 (m, 28H)；MS: MS m/z 817.4 (M^++1)。

製備化合物3016及化合物3017



化合物3016

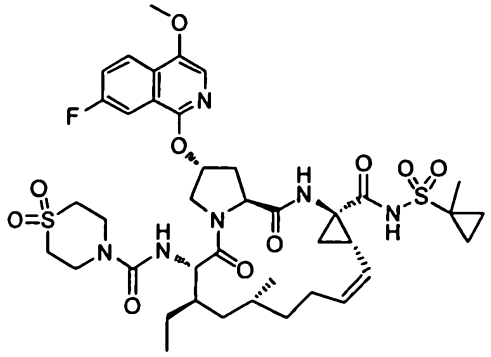


化合物3017

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3016及3017：

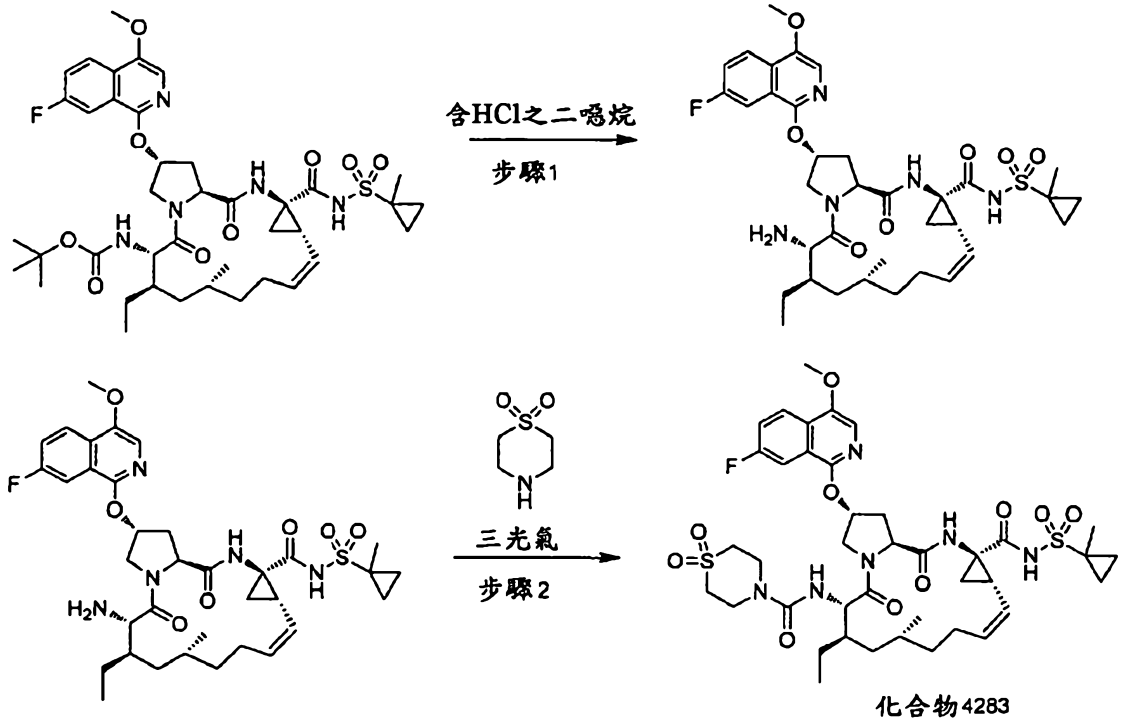
化合物3016：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 889.5 (M^++1)。

化合物3017：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,



化合物4283

流程：



藉由遵循關於合成3117所述之通用程序且使用本文所述之中間物來製備中間物((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。

步驟1：

向HCl於1,4-二噁烷中之溶液(4.0 M，125 mL)中添加((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(4.8 g，6.00 mmol)。溶液在室溫下攪拌1小時。在減壓下移除揮發物。用乙醚洗滌所得殘餘物，得到呈固體狀之(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽(3.85 g，4.18 mmol，69.7%產率)。MS: MS m/z 700.56 (M^++1)。化合物不經進一步純化即進行步驟2。

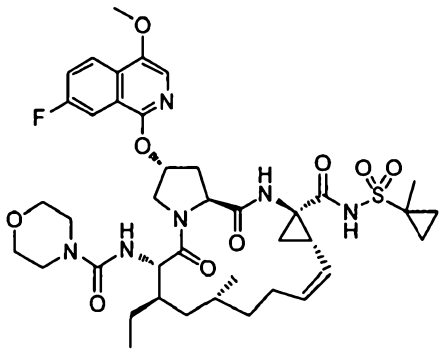
步驟2：

在0℃下向經攪拌之(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽(0.05 g，0.068 mmol)於THF(2.5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.059 mL，0.340 mmol)，接著添加三光氣(6.05 mg，0.020 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2小時。向溶液中添加硫代嗎啉1,1-二氧化物(9.18 mg，0.068 mmol)，隨後

將溶液攪拌隔夜。反應混合物以二氯甲烷(50 mL)稀釋且用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，隨後在減壓下濃縮。藉由HPLC純化所得殘餘物，得到呈固體狀之化合物4283(0.025 g，42%產率)。

化合物4283：N-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)硫代嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.00 (s, 1 H) 8.18 (dd, J=9.16, 5.40 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=9.79, 2.51 Hz, 1 H) 7.50-7.59 (m, 2 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.64 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.77-4.82 (m, 1 H) 4.60 (dd, J=9.91, 7.15 Hz, 1 H) 4.30 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.00 (d, J=3.51 Hz, 4 H) 3.47-3.56 (m, 4 H) 3.12-3.22 (m, 4 H) 2.70-2.79 (m, 3 H) 2.39-2.51 (m, 2 H) 1.95-2.09 (m, 3 H) 1.78 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.62-1.69 (m, 4 H) 1.56 (d, J=4.02 Hz, 7 H) 1.41-1.48 (m, 3 H) 1.28-1.35 (m, 2 H) 1.17 (t, J=12.17 Hz, 1 H) 1.03 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.81-0.95 (m, 6 H)。MS: MS m/z 837.8 (M^++1)。

製備化合物4284

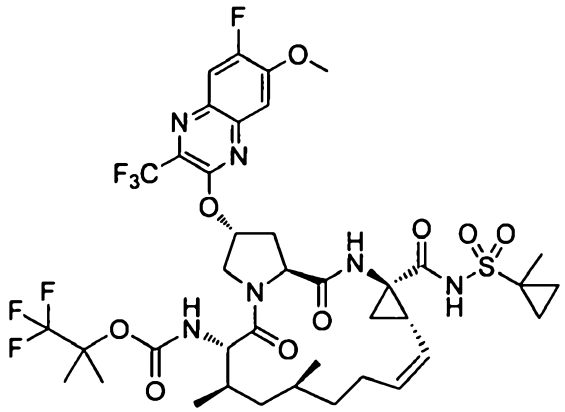


化合物4284

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4283所述之通用程序來製備化合物4284。

化合物4284：N-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)嗎啉-4-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.00 (s, 1 H) 8.18 (dd, J=9.16, 5.40 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=9.79, 2.51 Hz, 1 H) 7.50-7.59 (m, 2 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.64 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.77-4.82 (m, 1 H) 4.60 (dd, J=9.91, 7.15 Hz, 1 H) 4.30 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.00 (d, J=3.51 Hz, 4 H) 3.47-3.56 (m, 4 H) 3.12-3.22 (m, 4 H) 2.70-2.79 (m, 3 H) 2.39-2.51 (m, 2 H) 1.95-2.09 (m, 3 H) 1.78 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.62-1.69 (m, 4 H) 1.56 (d, J=4.02 Hz, 7 H) 1.41-1.48 (m, 3 H) 1.28-1.35 (m, 2 H) 1.17 (t, J=12.17 Hz, 1 H) 1.03 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.81-0.95 (m, 6 H)。MS: MS m/z 813.6 (M^++1)。

製備化合物4289



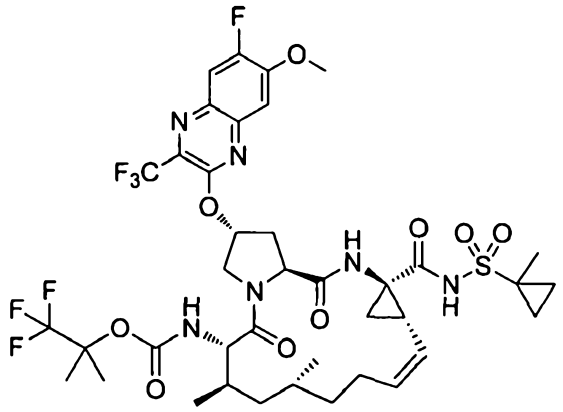
化合物4289

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4289。

化合物4289：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.91 (s, 1 H) 7.78 (d, J=11.04 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 5.97 (br. s., 2 H) 5.68 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 4.71 (dd, J=9.29, 7.53 Hz, 1 H) 4.60 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.12 (m, 4 H) 4.02 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 2.69 (m, 1 H) 2.52 (m, 3 H) 1.97 (m, 3 H) 1.72 (m, 1 H) 1.62 (dd, J=9.54, 5.27 Hz, 3 H) 1.52 (s, 3 H) 1.42 (m, 3 H) 1.30 (m, 8 H) 1.20 (m, 1 H) 1.07 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.92 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 0.84 (br. s., 2 H)。^{19}F NMR: δ ppm -69.63 (3F) -85.88 (3F) -132.29

(1F)。MS: MS m/z 907.2 (M^+-1)。

製備化合物4290



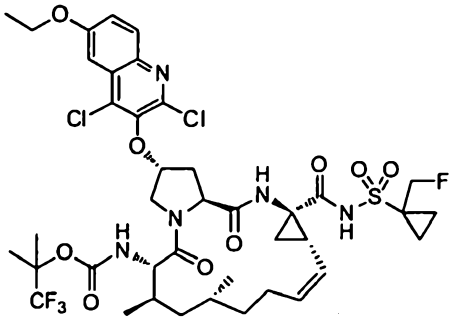
化合物4290

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4290。

化合物4290：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm .91 (s, 1 H) 7.79 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 5.61 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 4.79 (s, 1 H) 4.62 (m, 1 H) 4.12 (s, 3 H) 4.05 (dd, J=11.92, 2.89 Hz, 1 H) 3.73 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.15 (m, 1 H) 2.72 (m, 2 H) 2.48 (m, 2 H) 1.83 (m, 5 H) 1.59 (m, 2 H) 1.46 (m, 7 H) 1.31 (s, 1 H) 1.24 (m, 7 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.96 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.83 (m, 3 H)。^{19}F NMR:

δ ppm -69.63 (3F) -85.94 (3F) -132.29 (1F)。MS: MS m/z 907.2 (M^++1)。

製備化合物4292



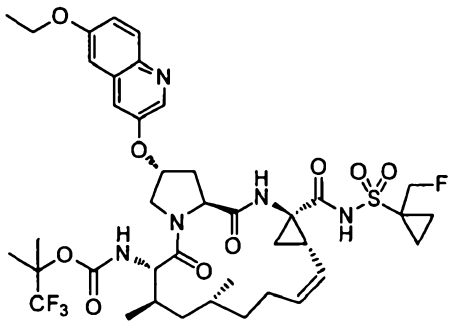
化合物4292

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4292。

化合物4292：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,4-二氯-6-乙氧基喹啉-3-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.17 (s, 1 H) 7.83-7.90 (m, 1 H) 7.40-7.49 (m, 2 H) 5.53-5.64 (m, 2 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.69-4.80 (m, 1 H) 4.60 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.50 (s, 1 H) 4.38 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.25 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 3.89-4.03 (m, 2 H) 2.64-2.81 (m, 2 H) 2.34-2.48 (m, 2 H) 1.92-2.04 (m, 2 H) 1.82 (dd, J=13.30, 6.27 Hz, 1 H) 1.60-1.76 (m, 10 H) 1.42-1.57 (m, 5 H) 1.11-1.32 (m, 4 H) 0.99 (dd, J=8.78, 6.78 Hz, 6 H) 0.81 (t, J=11.55 Hz, 1 H)。MS: MS m/z 923.7

(M^++1)。

製備化合物4296



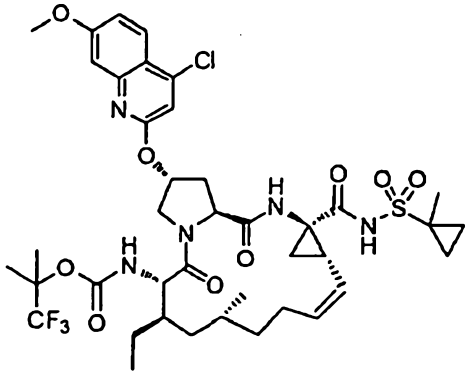
化合物4296

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4296。

化合物4296：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基喹啉-3-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 7.98 (br. s., 1 H) 7.90 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 7.33-7.41 (m, 1 H) 5.63 (td, J=10.16, 5.77 Hz, 1 H) 5.44 (br. s., 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.79 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.44-4.72 (m, 2 H) 4.24 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 4.05 (dd, J=11.55, 3.51 Hz, 1 H) 3.80-3.91 (m, 1 H) 3.48-3.55 (m, 1 H) 3.16 (五重峰, J=1.76 Hz, 1 H) 2.62-2.76 (m, 4 H) 2.37-2.56 (m, 4 H) 1.63-1.83 (m, 5 H) 1.56-1.62 (m, 2 H) 1.43-1.55 (m, 10 H) 1.30-1.36 (m, 6 H) 1.14-1.29 (m, 1 H) 0.94-1.07 (m, 1 H) 0.67-0.88 (m, 2 H)。MS: MS m/z 854.8

(M^++1)。

製備化合物4298

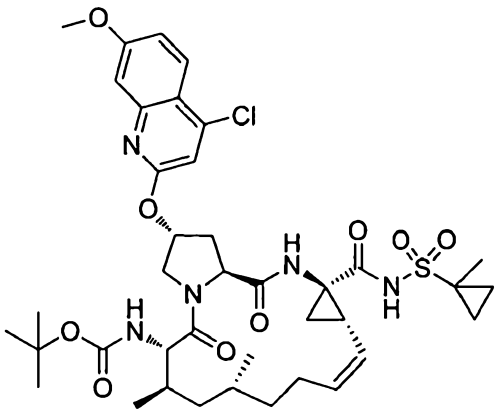


化合物4298

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4298。

化合物4298：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-氯-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.02 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.18 (dd, J=9.04, 2.51 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 5.93 (br. s., 1 H) 4.69 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.59 (br. s., 1 H) 4.07 (d, J=11.04 Hz, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 2.63 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 2.42-2.48 (m, 1 H) 1.92-2.03 (m, 2 H) 1.74-1.81 (m, 1 H) 1.52-1.62 (m, 6 H) 1.42 (br. s., 2 H) 1.31 (s, 8 H) 1.08-1.17 (m, 8 H) 0.78-1.03 (m, 10 H)。MS: MS m/z 867.9 (M^++1)。

製備化合物4300



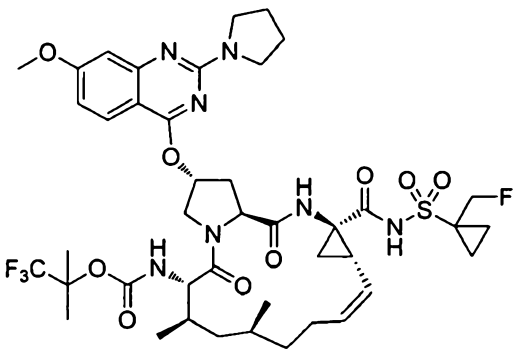
化合物4300

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4300。

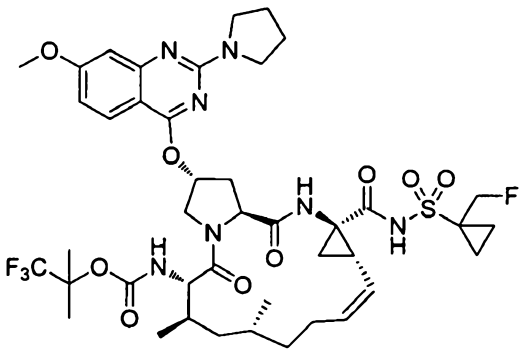
化合物4300：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-氯-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.01 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.17 (dd, J=9.04, 2.51 Hz, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 5.93 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.02 (br. s., 1 H) 4.48-4.70 (m, 2 H) 4.05-4.15 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.87 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 3.45-3.56 (m, 1 H) 3.13-3.24 (m, 1 H) 2.60-2.82 (m, 2 H) 2.39-2.54 (m, 2 H) 1.97-2.04 (m, 1 H) 1.76-1.92 (m, 2 H) 1.58-1.64 (m, 1 H) 1.53 (s, 4 H) 1.30-1.34 (m, 1 H) 1.18 (s, 9 H) 1.06-1.12 (m, 1 H) 1.02 (d, J=7.03 Hz, 4 H) 0.97 (d, J=6.02 Hz, 4 H) 0.90 (br. s., 2 H) 0.74-0.84 (m, 2 H)。MS: MS m/z 799.9 (M^+-1)。

8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.47 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.03 (br. s., 1H), 5.59-5.46 (m, 1H), 5.14-5.02 (m, 1H), 4.76 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.48 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 4H), 3.70 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.98-0.65 (m, 34H)；MS: MS m/z 889.5 (M^++1)。

製備化合物3018及化合物3019



化合物3018

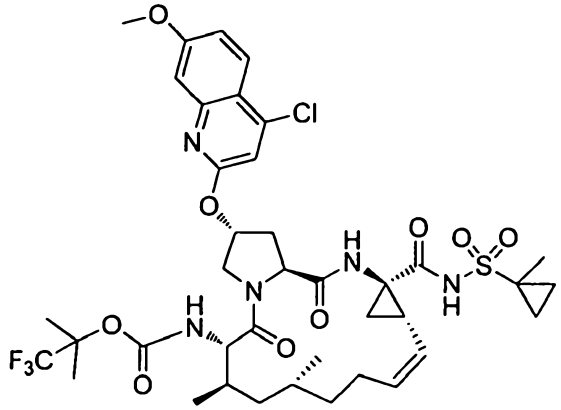


化合物3019

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3018及3019：

化合物3018：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-甲氧基-2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

製備化合物4302



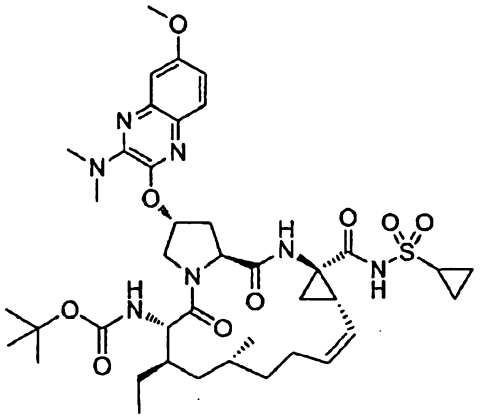
化合物4302

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4302。

化合物4302：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-氯-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.02 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.18 (dd, J=9.04, 2.51 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.52-5.71 (m, 1 H) 5.02 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.51-4.75 (m, 2 H) 4.06 (dd, J=11.55, 4.02 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.84 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 2.56-2.84 (m, 2 H) 2.45 (dd, J=13.80, 9.79, 4.52 Hz, 2 H) 1.85-2.13 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 2 H) 1.57-1.71 (m, 2 H) 1.53-1.57 (m, 3 H) 1.38-1.50 (m, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.22-1.32 (m, 4 H) 0.94-1.11

(m, 6 H) 0.77-0.94 (m, 6 H)。MS: MS m/z 855.8(M^++1)。

製備化合物4304



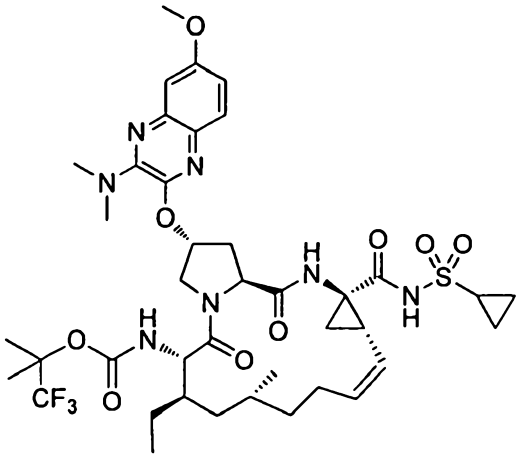
化合物4304

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4304。

化合物4304：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.60 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=8.78, 2.76 Hz, 1 H) 5.97 (br. s., 1 H) 5.64 (td, J=10.04, 6.02 Hz, 1 H) 4.93-5.14 (m, 1 H) 4.73 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.58 (dd, J=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 4.01-4.14 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.21-3.29 (m, 6 H) 2.86-3.01 (m, 1 H) 2.64-2.78 (m, 2 H) 2.33-2.52 (m, 2 H) 1.88-2.06 (m, 2 H) 1.79 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.47-1.72 (m, 6 H) 1.21-1.43 (m, 11 H) 0.98-1.22 (m,

9 H) 0.75-0.97 (m, 3 H)。MS: MS m/z 812.55 (M^++1)。

製備化合物4305



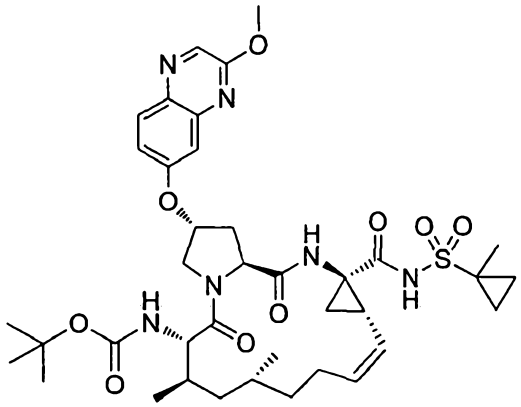
化合物4305

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4305。

化合物4305：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.62 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=9.04, 3.01 Hz, 1 H) 5.86-6.02 (m, 1 H) 5.64 (td, J=10.29, 6.02 Hz, 1 H) 5.05 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.59 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 3.98-4.13 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.20-3.30 (m, 6 H) 2.85-3.01 (m, 1 H) 2.70 (q, J=9.20 Hz, 2 H) 2.31-2.55 (m, 2 H) 1.89-2.08 (m, 2 H) 1.79 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.45-1.67 (m,

6 H) 1.26-1.46 (m, 9 H) 0.97-1.27 (m, 9 H) 0.83 (t, J=7.53 Hz, 3 H)。^{19}F NMR: δ ppm -84.89 (3F)。MS: MS m/z 865.96 (M^++1)。

製備化合物4310

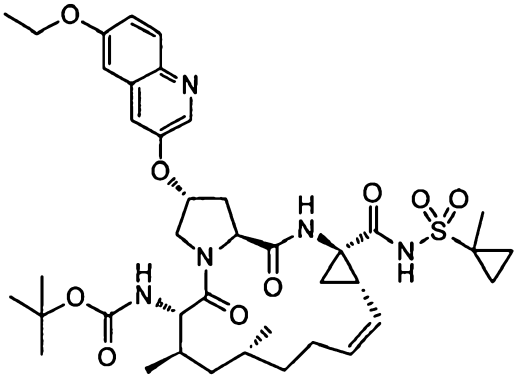


化合物4310

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4310。

化合物4310：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-甲氧基喹喏啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.32 (s, 1 H) 7.88 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 7.26 (m, 2 H) 5.62 (td, J=9.91, 5.77 Hz, 1 H) 5.40 (br. s., 1 H) 5.01 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.57 (m, 2 H) 4.10 (m, 4 H) 3.90 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 2.71 (m, 2 H) 2.44 (m, 2 H) 1.95 (m, 2 H) 1.72 (m, 3 H) 1.49 (m, 7 H) 1.25 (m, 11 H) 0.92 (m, 9 H)。MS: MS m/z 766.8 (M^+-1)。

製備化合物4311

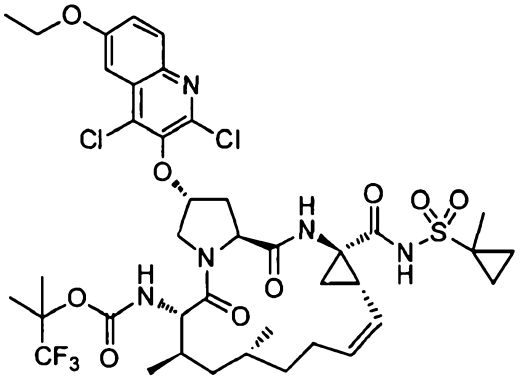


化合物4311

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4311。

化合物4311：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基喹啉-3-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.81 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 7.19-7.22 (m, 1 H) 5.99 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.02 (s, 1 H) 4.81 (s, 1 H) 4.66-4.71 (m, 1 H) 4.02-4.07 (m, 2 H) 3.99 (s, 6 H) 2.72-2.80 (m, 2 H) 2.46 (d, J=13.80 Hz, 2 H) 1.99 (br. s., 2 H) 1.78 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 1.64-1.69 (m, 1 H) 1.55-1.62 (m, 6 H) 1.44 (dd, J=9.66, 4.64 Hz, 2 H) 1.24-1.35 (m, 6 H) 1.13 (s, 2 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.94 (s, 4 H) 0.83 (t, J=7.40 Hz, 3 H)。MS: MS m/z 782.4 (M^++1)。

製備化合物4312

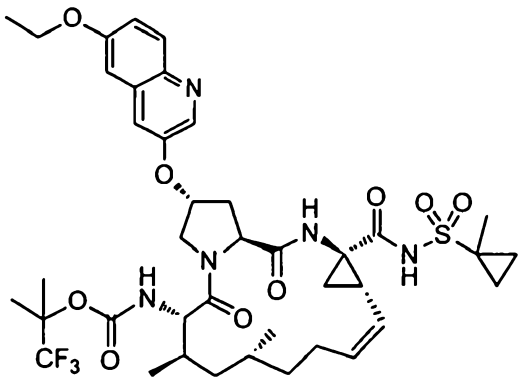


化合物4312

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4312。

化合物4312：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,4-二氯-6-乙氧基喹啉-3-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.84-7.88 (m, 1 H) 7.39-7.49 (m, 2 H) 5.60 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 4.75 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.38 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.24 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 3.91-4.04 (m, 2 H) 3.01-3.08 (m, 1 H) 2.77 (dd, J=14.06, 6.53 Hz, 2 H) 2.34-2.52 (m, 2 H) 1.87-2.06 (m, 2 H) 1.73-1.86 (m, 2 H) 1.56-1.68 (m, 7 H) 1.39-1.54 (m, 9 H) 1.20-1.34 (m, 3 H) 0.94-1.02 (m, 6 H) 0.77-0.88 (m, 3 H)。MS: MS m/z 904.4 (M^++1)。

製備化合物4313



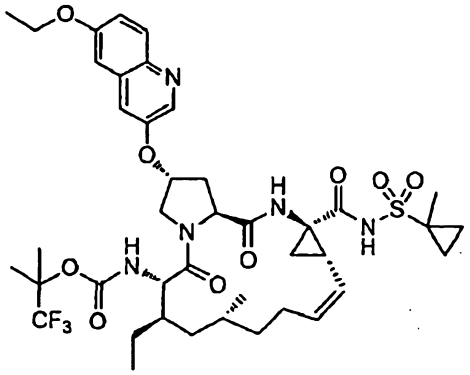
化合物4313

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4313。

化合物4313：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基喹啉-3-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.36 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.23-7.31 (m, 2 H) 5.64 (td, J=10.29, 6.02 Hz, 1 H) 5.39 (br. s., 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.71 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 4.60 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.22 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.01-4.11 (m, 2 H) 2.64-2.74 (m, 2 H) 2.45 (ddd, J=13.93, 9.91, 4.77 Hz, 2 H) 1.91-2.07 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.62-1.69 (m, 1 H) 1.58 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 3 H) 1.48-1.54 (m, 7 H) 1.44 (dd, J=8.78, 5.27 Hz, 1 H) 1.34 (s, 3 H) 1.19-1.29 (m, 2H) 1.09-1.16 (m, 3 H) 1.01 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.87-0.93

(m, 4 H) 0.82 (t, J=7.53 Hz, 3 H)。MS: MS m/z 836.3 (M^++1)。

製備化合物4314



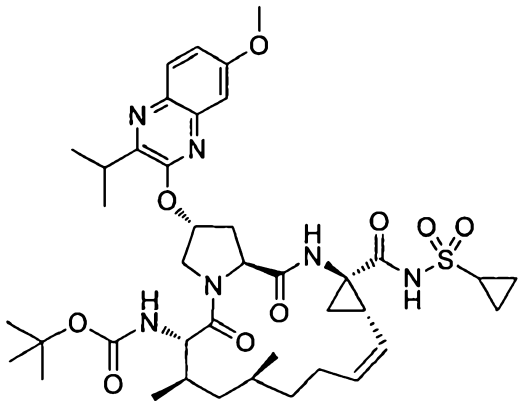
化合物4314

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4314。

化合物4314：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基喹啉-3-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.36 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.23-7.31 (m, 2 H) 5.64 (td, J=10.29, 6.02 Hz, 1 H) 5.39 (br. s., 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.71 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 4.60 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.22 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.01-4.11 (m, 2 H) 2.64-2.74 (m, 2 H) 2.45 (ddd, J=13.93, 9.91, 4.77 Hz, 2 H) 1.91-2.07 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.62-1.69 (m,

1 H) 1.58 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 3 H) 1.48-1.54 (m, 7 H) 1.44 (dd, J=8.78, 5.27 Hz, 1 H) 1.34 (s, 3 H) 1.19-1.29 (m, 2H) 1.09-1.16 (m, 2 H) 1.01 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.87-0.93 (m, 4 H) 0.82 (t, J=7.53 Hz, 3 H)。MS: MS m/z 850.4 (M^++1)。

製備化合物4315



化合物4315

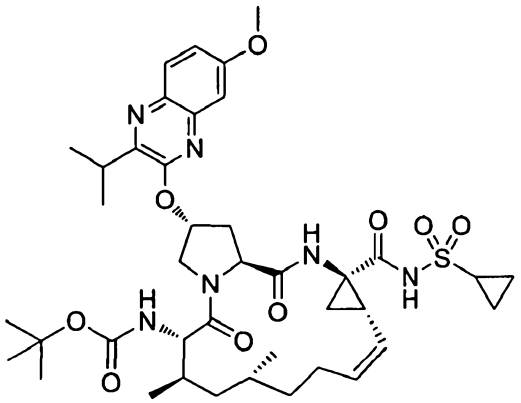
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4315。

化合物4315：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.92 (s, 1 H) 7.83 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 5.97 (br. s., 1 H) 5.72 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 4.68 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 4.43 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.16 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 3.48 (m, 1

H) 2.91 (br. s., 1 H) 2.61 (m, 2 H) 2.02 (m, 3 H) 1.74 (m, 2 H) 1.35 (m, 10 H) 1.13 (m, 13 H) 0.95 (m, 4 H)。MS: MS m/z 797.2 (M^++1)。

製備化合物4316



化合物4316

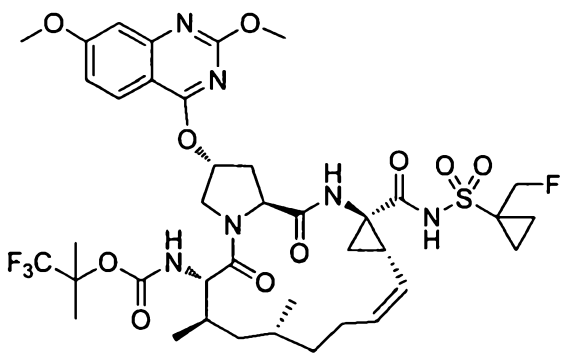
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4316。

化合物4316：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.92 (s, 1 H) 7.83 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.23 (m, 2 H) 5.95 (br. s., 1 H) 5.59 (m, 1 H) 4.62 (m, 2 H) 4.09 (dd, J=11.55, 3.51 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.88 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 3.47 (m, 1 H) 3.16 (t, J=1.51 Hz, 1 H) 2.93 (m, 1 H) 2.71 (m, 2 H) 2.46 (m, 1 H) 1.91 (m, 4 H) 1.57 (m, 3 H) 1.31 (m, 8 H) 1.12 (m, 9 H) 0.92 (m, 9

[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 910.4 (M^++1)。

化合物3019：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-甲氧基-2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.58-5.45 (m, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.89-4.70 (m, 1H), 4.65-4.42 (m, 3H), 3.94 (dd, J=11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.59 (br. s., 4H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.02-1.09 (m, 22H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 910.4 (M^++1)。

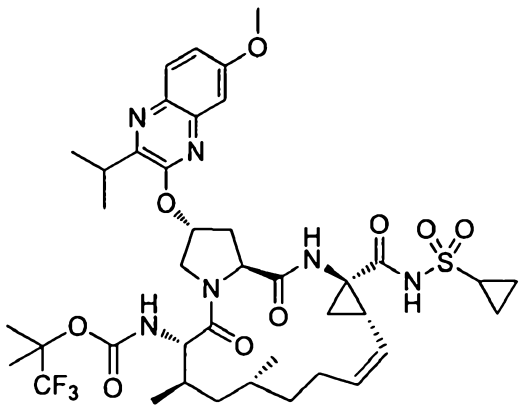
製備化合物3020



化合物3020

H)。MS: MS m/z 797.4 (M^++1)。

製備化合物4317

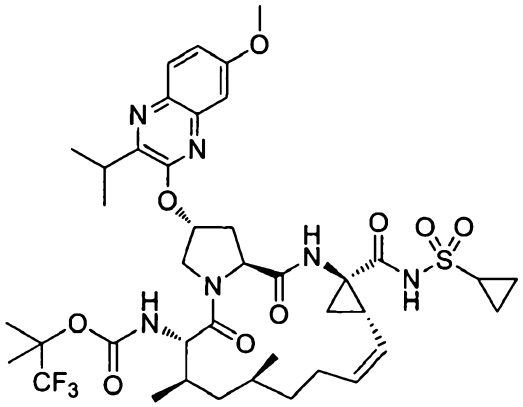


化合物4317

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4317。

化合物4317：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹喔啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.87 (m, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 5.95 (br. s., 1 H) 5.73 (m, 1 H) 5.12 (br. s., 1 H) 4.70 (dd, J=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 4.47 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 4.12 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.96 (m, 3 H) 3.47 (m, 1 H) 2.92 (br. s., 1 H) 2.71 (m, 2 H) 2.50 (m, 2 H) 2.03 (m, 2 H) 1.70 (m, 3 H) 1.46 (m, 5 H) 1.28 (m, 9 H) 1.02 (m, 9 H)。^{19}F NMR: δ ppm -85.01 (3F)。MS: MS m/z 851.2 (M^++1)。

製備化合物4318

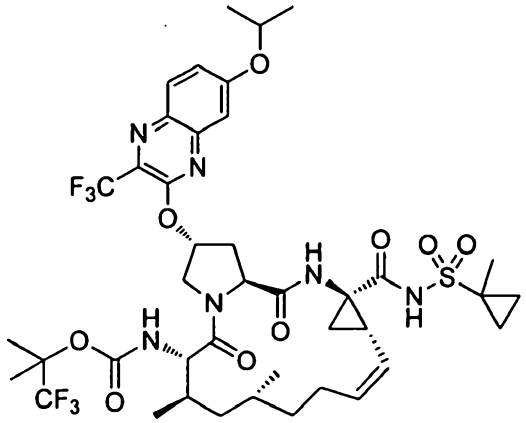


化合物4318

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4318。

化合物4318：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.84 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 5.95 (br. s., 1 H) 5.74 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 4.70 (m, 1 H) 4.51 (m, 1 H) 4.11 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 3.47 (m, 1 H) 2.93 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 2.71 (m, 1 H) 2.50 (d, J=19.07 Hz, 1 H) 2.03 (m, 1 H) 1.68 (m, 3 H) 1.33 (m, 17 H) 1.04 (m, 8 H)。^{19}F NMR: δ ppm -85.02 (3F)。MS: MS m/z 851.2 (M^++1)。

製備化合物4336

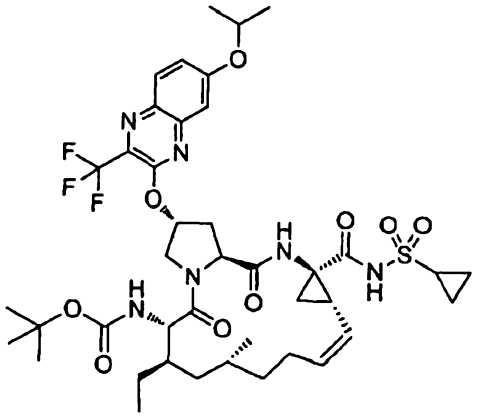


化合物4336

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4336。

化合物4336：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.98 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.28-7.40 (m, 2 H) 5.90-6.04 (m, 1 H) 5.52-5.71 (m, 1 H) 4.64 (dd, J=10.29, 7.28 Hz, 1 H)) 4.01-4.12 (m, 1 H) 3.71-3.83 (m, 1 H) 2.64-2.79 (m, 2 H) 2.36-2.56 (m, 2 H) 1.71-2.03 (m, 4 H) 1.55-1.65 (m, 2 H) 1.37-1.52 (m, 12 H) 1.14-1.28 (m, 8 H) 0.93-1.07 (m, 8 H) 0.74-0.91 (m, 6 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.75 (3F) -85.16 (3F)。MS: MS m/z 919.81 (M^{+}+1)。

製備化合物4337

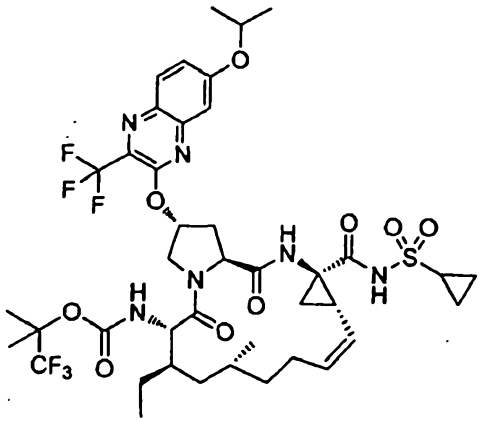


化合物4337

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4337。

化合物4337：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.96 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=5.02 Hz, 2 H) 5.96-6.06 (m, 1 H) 5.62 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 4.57-4.67 (m, 1 H) 3.97-4.12 (m, 2 H) 2.92 (br. s., 1 H) 2.70 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 2.36-2.55 (m, 1 H) 1.89-2.07 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.39-1.66 (m, 12 H) 1.12-1.26 (m, 8 H) 0.95-1.18 (m, 16 H) 0.81 (t, J=7.53 Hz, 3 H)。MS: MS m/z 809.2 (M^++1)。

製備化合物4338

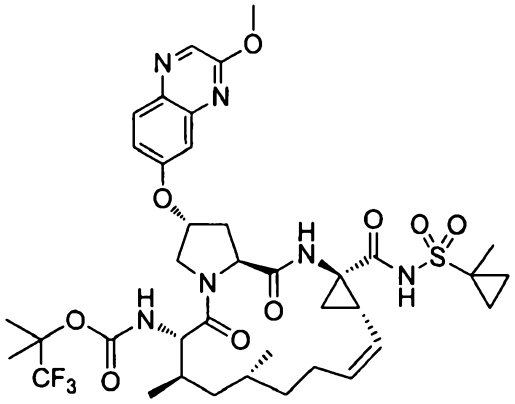


化合物4338

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4338。

化合物4338：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.98 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.30-7.39 (m, 2 H) 5.95-6.03 (m, 1 H) 5.57-5.67 (m, 1 H) 5.00-5.14 (m, 1 H) 4.80 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 4.63 (dd, J=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 3.94-4.10 (m, 2 H) 2.93 (br. s., 1 H) 2.72 (dt, J=13.80, 7.15 Hz, 2 H) 2.35-2.54 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 2 H) 1.78 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.40-1.65 (m, 13 H) 1.17-1.36 (m, 10 H) 0.99-1.13 (m, 8 H) 0.74-0.84 (m, 3 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.66 (3F) -85.14 (3F)。MS: MS m/z 919.4 (M^{+}+1)。

製備化合物4339

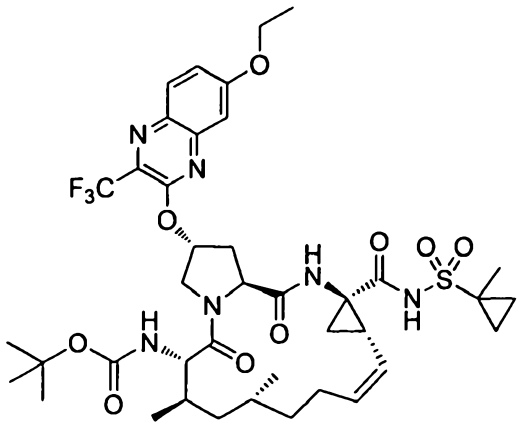


化合物4339

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4339。

化合物4339：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-甲氧基喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.33 (s, 1 H) 7.91 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.25 (dd, J=9.04, 3.01 Hz, 1 H) 5.63 (m, 1 H) 5.42 (m, 1 H) 5.02 (br. s., 1 H) 4.60 (m, 2 H) 4.12 (s, 3 H) 4.05 (dd, J=11.55, 3.51 Hz, 1 H) 3.88 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 3.37 (s, 4 H) 2.70 (m, 2 H) 2.43 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 1.78 (m, 2 H) 1.66 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 1.57 (m, 4 H) 1.44 (m, 5 H) 1.26 (m, 4 H) 1.11 (s, 1 H) 0.98 (m, 8 H) 0.86 (m, 3 H)。^{19}F NMR: δ ppm -85.03 (3F)。MS: MS m/z 823.2 (M^{+}+1)。

製備化合物4346

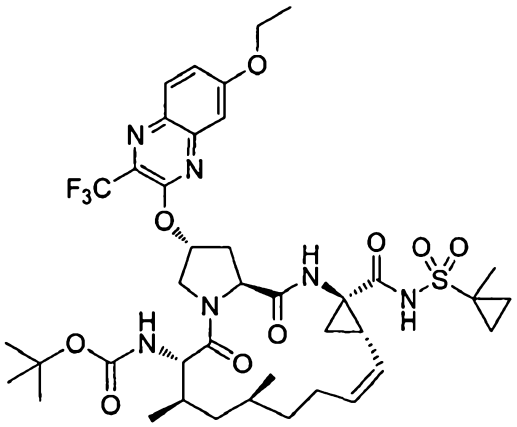


化合物4346

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4346。

化合物4346：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.97 (m, 1 H) 7.37 (m, 2 H) 5.98 (br. s., 1 H) 5.62 (br. s., 1 H) 4.93 (m, 1 H) 4.80 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 4.62 (m, 1 H) 4.28 (m, 2 H) 4.08 (dd, J=11.55, 3.51 Hz, 1 H) 3.79 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 2.70 (m, 2 H) 2.49 (m, 2 H) 1.99 (br. s., 1 H) 1.79 (m, 3 H) 1.60 (m, 1 H) 1.28 (m, 10 H) 1.09 (s, 8 H) 0.97 (m, 6 H) 0.82 (m, 2 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.67 (3F)。MS: MS m/z 849.1 (M^{+}-1)。

製備化合物4347

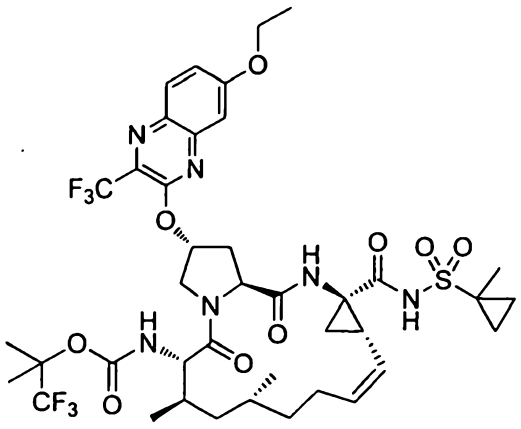


化合物4347

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4347。

化合物4347：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.97 (m, 1 H) 7.37 (dd, J=4.52, 2.51 Hz, 2 H) 6.00 (br. s., 1 H) 5.70 (br. s., 1 H) 4.96 (s, 1 H) 4.70 (t, J=8.53 Hz, 1 H) 4.56 (m, 1 H) 4.24 (m, 3 H) 4.08 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 3.43 (s, 1 H) 2.63 (m, 2 H) 2.02 (m, 3 H) 1.72 (m, 4 H) 1.52 (m, 7 H) 1.41 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 1.25 (d, J=13.05 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.53 Hz, 11 H) 0.96 (m, 3 H) 0.83 (br. s., 2 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.67 (3F)。MS: MS m/z 849.1 (M^{+}-1)。

製備化合物4348

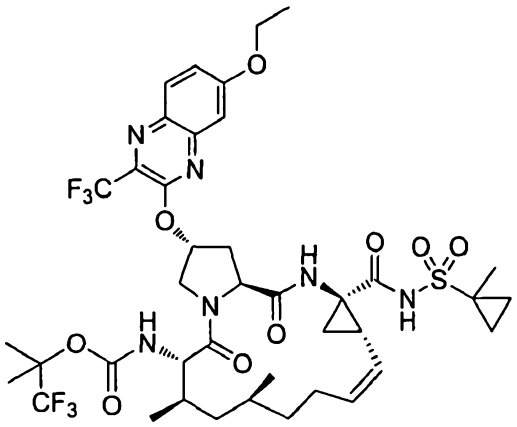


化合物4348

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4348。

化合物4348：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.98 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 5.97 (br. s., 1 H) 5.61 (br. s., 1 H) 5.51 (s, 1 H) 4.99 (m, 1 H) 4.81 (s, 1 H) 4.63 (m, 1 H) 4.29 (qd, J=7.03, 2.01 Hz, 2 H) 4.07 (m, 1 H) 3.75 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 3.36 (m, 1 H) 2.73 (m, 2 H) 2.47 (m, 2 H) 1.88 (m, 4 H) 1.52 (m, 12 H) 1.30 (m, 1 H) 1.24 (m, 6 H) 0.92 (m, 10 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.68 (3F) -85.17 (3F)。MS: MS m/z 902.9 (M^+-1)。

製備化合物4349



化合物4349

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4349。

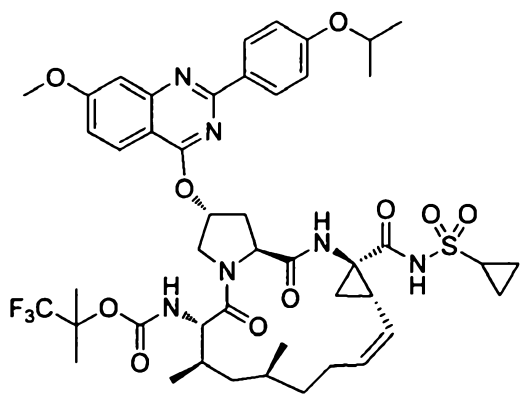
化合物4349：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.99 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 6.00 (br. s., 1 H) 5.73 (m, 1 H) 5.07 (br. s., 1 H) 4.72 (dd, J=9.54, 7.03 Hz, 1 H) 4.61 (m, 1 H) 4.28 (q, J=7.19 Hz, 2 H) 4.11 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 4.01 (s, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 2.60 (m, 3 H) 2.02 (m, 2 H) 1.72 (m, 1 H) 1.56 (m, 9 H) 1.43 (m, 2 H) 1.29 (d, J=16.06 Hz, 8 H) 1.18 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 1.07 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.94 (m, 6 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.68 (3F) -85.11 (3F)。MS: MS m/z 902.8 (M^{+}-1)。

製備化合物4350

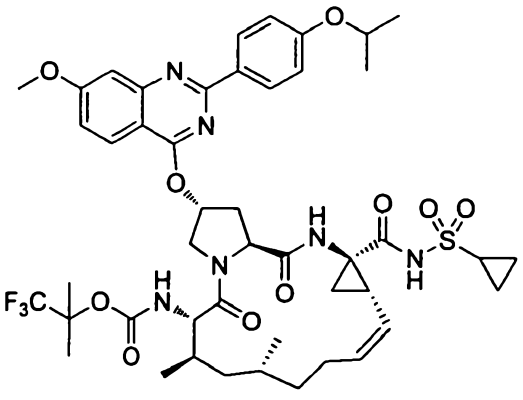
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3020：

化合物3020：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.51 (t, J=9.6 Hz, 1H), 5.35 (td, J=10.1, 5.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.53 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.40-2.18 (m, 3H), 1.89-1.75 (m, 3H), 1.43 (dd, J=8.1, 3.8 Hz, 1H), 1.38-1.17 (m, 12H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90-0.82 (m, 5H), 0.66 (t, J=11.3 Hz, 1H)；MS: MS m/z 871.4 (M^++1)。

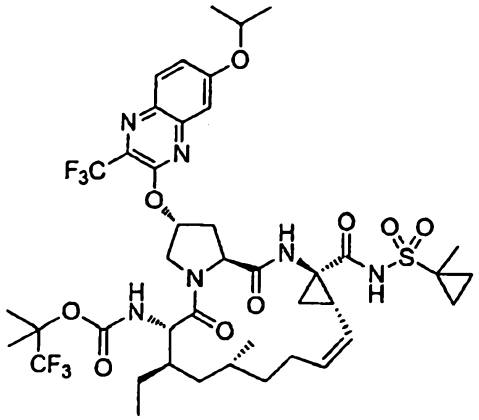
製備化合物3021及化合物3022



化合物3021



化合物3022

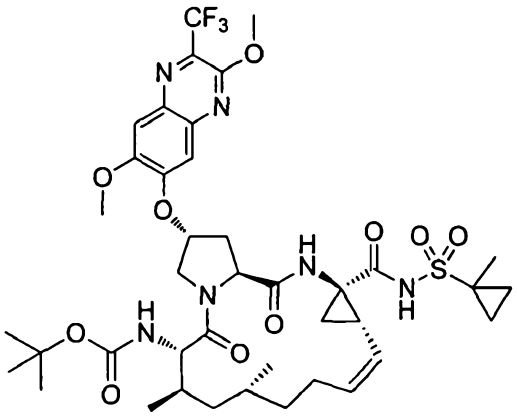


化合物4350

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4350。

化合物4350：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.98 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.30-7.39 (m, 2 H) 5.95-6.03 (m, 1 H) 5.57-5.67 (m, 1 H) 5.00-5.14 (m, 1 H) 4.80 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 4.63 (dd, J=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 3.94-4.10 (m, 2 H) 2.93 (br. s., 1 H) 2.72 (dt, J=13.80, 7.15 Hz, 2 H) 2.35-2.54 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 2 H) 1.78 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.40-1.65 (m, 13 H) 1.17-1.36 (m, 10 H) 0.99-1.13 (m, 9 H) 0.74-0.84 (m, 3 H)。MS: MS m/z 932.17 (M^++1)。

製備化合物4351

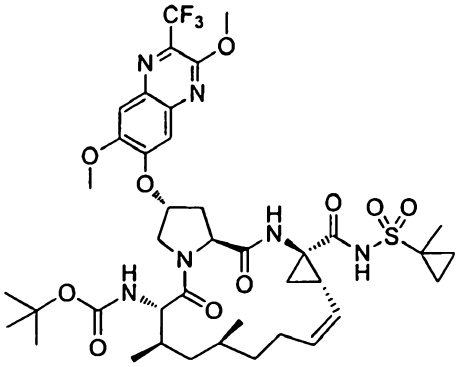


化合物4351

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4351。

化合物4351：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喔啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.45 (d, J=11.55 Hz, 2 H) 5.62 (m, 1 H) 5.45 (br. s., 1 H) 4.99 (m, 1 H) 4.64 (m, 2 H) 4.24 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 4.18 (s, 3 H) 4.06 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 3.98 (m, 3 H) 3.88 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 3.43 (s, 1 H) 2.74 (m, 2 H) 2.46 (m, 1 H) 2.00 (s, 1 H) 1.87 (br. s., 1 H) 1.77 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 2 H) 1.66 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 1.58 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.53 (s, 4 H) 1.44 (m, 2 H) 1.31 (s, 1 H) 1.20 (br. s., 1 H) 1.15 (s, 7 H) 1.01 (m, 3 H) 0.96 (m, 3 H) 0.90 (s, 2 H) 0.83 (m, 1 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.86 (3F)。MS: MS m/z 864.9 (M^{+}-1)。

製備化合物4352

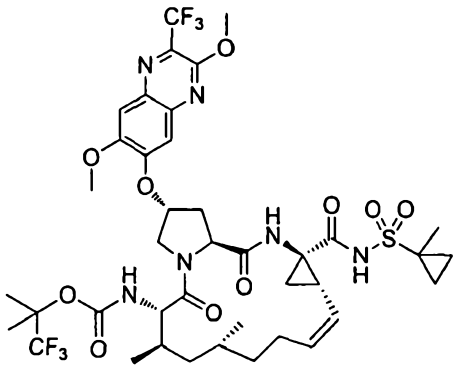


化合物4352

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4352。

化合物4352：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.46 (d, J=15.56 Hz, 2 H) 5.75 (br. s., 1 H) 5.45 (br. s., 1 H) 5.06 (br. s., 1 H) 4.69 (t, J=8.53 Hz, 1 H) 4.57 (m, 1 H) 4.43 (m, 1 H) 4.18 (s, 5 H) 3.98 (s, 3 H) 3.44 (m, 1 H) 2.72 (m, 2 H) 2.49 (br. s., 1 H) 1.98 (d, J=19.07 Hz, 1 H) 1.73 (m, 1 H) 1.62 (br. s., 3 H) 1.52 (m, 4 H) 1.42 (m, 3 H) 1.31 (s, 1 H) 1.24 (s, 11 H) 1.15 (s, 1 H) 1.09 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 0.95 (m, 11 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.88 (3F)。MS: MS m/z 864.9 (M^{+}-1)。

製備化合物4353

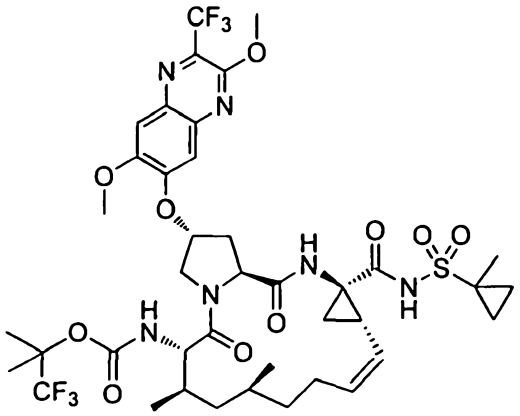


化合物4353

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4353。

化合物4353：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.46 (d, J=13.55 Hz, 2 H) 5.62 (br. s., 1 H) 5.46 (br. s., 1 H) 4.65 (m, 2 H) 4.18 (s, 3 H) 4.06 (dd, J=11.55, 2.51 Hz, 1 H) 3.98 (m, 3 H) 3.86 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 3.40 (m, 1 H) 2.74 (m, 2 H) 2.46 (m, 2 H) 1.98 (t, J=6.53 Hz, 1 H) 1.78 (m, 1 H) 1.57 (m, 1 H) 1.46 (m, 6 H) 1.34 (m, 4 H) 1.24 (s, 3 H) 1.16 (s, 1 H) 0.94 (m, 11 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.87 (3F) -85.02 (3F)。MS: MS m/z 918.9 (M^{+}-1)。

製備化合物4354

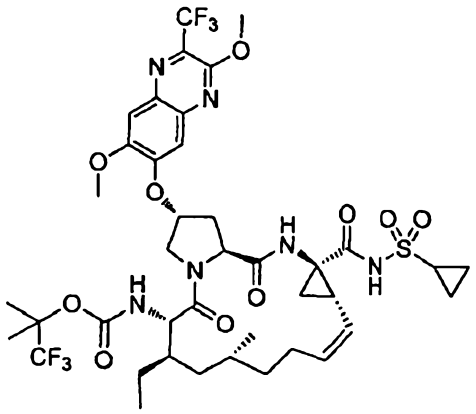


化合物4354

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4354。

化合物4354：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.44 (s, 2 H) 5.72 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 5.42 (m, 1 H) 4.70 (dd, J=9.54, 7.03 Hz, 1 H) 4.58 (s, 1 H) 4.48 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 4.15 (m, 5 H) 3.97 (m, 3 H) 2.72 (dd, J=14.31, 7.28 Hz, 1 H) 2.51 (m, 1 H) 2.01 (m, 2 H) 1.73 (dd, J=8.03, 5.52 Hz, 1 H) 1.61 (d, J=4.52 Hz, 3 H) 1.46 (m, 10 H) 1.33 (s, 6 H) 1.12 (m, 3 H) 0.94 (m, 5 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.88 (3F) -84.99 (3F)。MS: MS m/z 919.0 (M^+-1)。

製備化合物4355

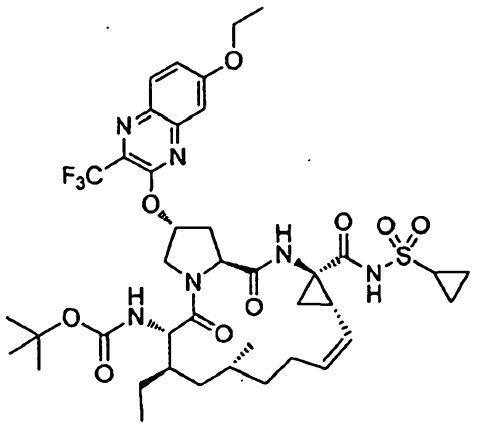


化合物4355

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4355。

化合物4355：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.46 (d, J=10.04 Hz, 2 H) 5.64 (m, 1 H) 5.45 (br. s., 1 H) 5.05 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.74 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 4.63 (dd, J=10.54, 7.03 Hz, 1 H) 4.24 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 4.19 (s, 3 H) 4.07 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 2.95 (m, 1 H) 2.74 (m, 2 H) 2.44 (m, 2 H) 2.00 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.57 (m, 6 H) 1.34 (m, 6 H) 1.22 (m, 3 H) 1.08 (m, 6 H) 0.90 (m, 4 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.87 (3F) -85.0 (3F)。MS: MS m/z 920.7 (M^{+}+1)。

製備化合物4360

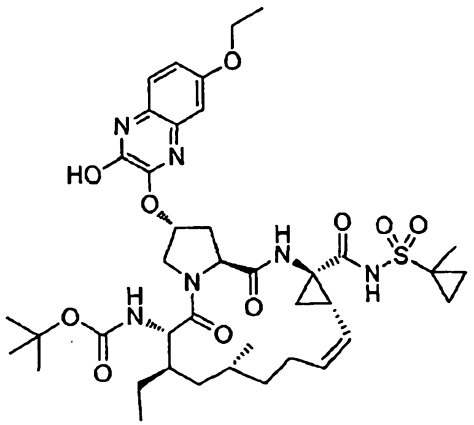


化合物4360

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4360。

化合物4360：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.97 (m, 1 H) 7.37 (m, 2 H) 6.01 (br. s., 1 H) 5.63 (m, 1 H) 5.05 (m, 1 H) 4.80 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.62 (m, 1 H) 4.28 (m, 2 H) 4.05 (m, 2 H) 2.94 (br. s., 1 H) 2.70 (m, 2 H) 2.47 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.56 (m, 9 H) 1.32 (m, 3 H) 1.09 (m, 15 H) 0.88 (m, 3 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.67 (3F)。MS: MS m/z 848.9 (M^+-1)。

製備化合物4361

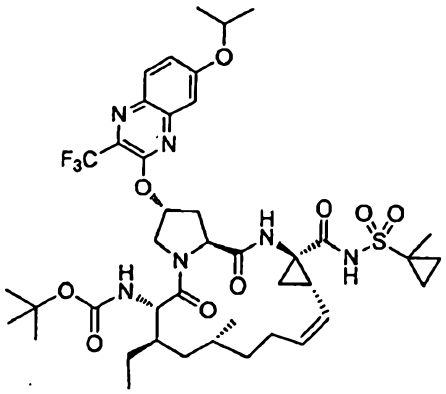


化合物4361

在化合物4363之製備中以副產物形式分離出化合物4361；將3-氯-6-乙氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉用作試劑。

化合物4361：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-羥基喹喏啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.19 (m, 2 H) 7.03 (m, 1 H) 6.60 (m, 1 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.63 (m, 1 H) 5.04 (br. s., 1 H) 4.96 (s, 0 H) 4.79 (s, 1 H) 4.82 (s, 1 H) 4.67 (dd, J=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 4.09 (m, 3 H) 3.43 (s, 1 H) 2.69 (m, 2 H) 2.43 (m, 1 H) 1.97 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.67 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 1.52 (m, 12 H) 1.29 (m, 2 H) 1.12 (m, 9 H) 1.00 (m, 3 H) 0.86 (m, 5 H)。MS: MS m/z 810.9 (M^+-1)。

製備化合物4362

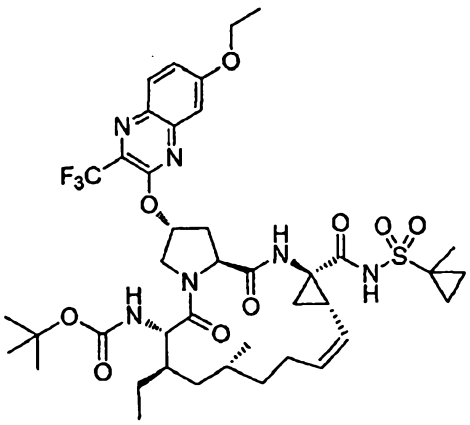


化合物4362

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4362。

化合物4362：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.96 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.29-7.41 (m, 2 H) 5.94-6.07 (m, 1 H) 5.53-5.73 (m, 1 H) 4.64 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 3.94-4.16 (m, 2 H) 2.63-2.85 (m, 2 H)) 2.37-2.57 (m, 2 H) 1.95 (br. s., 2 H) 1.61-1.86 (m, 3 H) 1.38-1.61 (m, 16 H) 1.22-1.38 (m, 5 H) 0.73-1.20 (m, 19 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.65 (3F)。MS: MS m/z 876.9 (M^+-1)。

製備化合物4363



化合物4363

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4363。

化合物4363：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.91-8.05 (m, 1 H) 7.28-7.43 (m, 2 H) 6.02 (br. s., 1 H) 5.56-5.72 (m, 1 H) 4.95-5.11 (m, 1 H) 4.74-4.83 (m, 1 H) 4.64 (dd, J=9.79, 6.78 Hz, 1 H) 4.19-4.36 (m, 2 H) 3.96-4.16 (m, 2 H) 2.64-2.83 (m, 2 H) 2.38-2.59 (m, 1 H) 1.86-2.13 (m, 1 H) 1.77 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.62-1.71 (m, 1 H) 1.43-1.60 (m, 12 H) 1.25-1.40 (m, 6 H) 1.03-1.21 (m, 9 H) 0.95-1.06 (m, 4 H) 0.76-0.97 (m, 6 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.67 (3F)。MS: MS m/z 862.9 (M^{+}-1)。

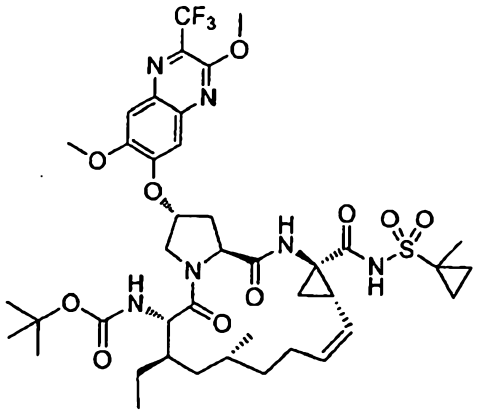
製備化合物4365

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3021及3022：

化合物3021：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 943.5 (M^++1)。

化合物3022：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 8.47 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.04 (br. s., 1H), 5.61-5.46 (m, 1H), 5.18-5.01 (m, 1H), 4.76 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.52 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 4H), 3.69 (dd, J=10.7, 7.6 Hz, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.29 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.99-0.67 (m, 31H)；MS: MS m/z 943.5 (M^++1)。

製備化合物3023及化合物3024

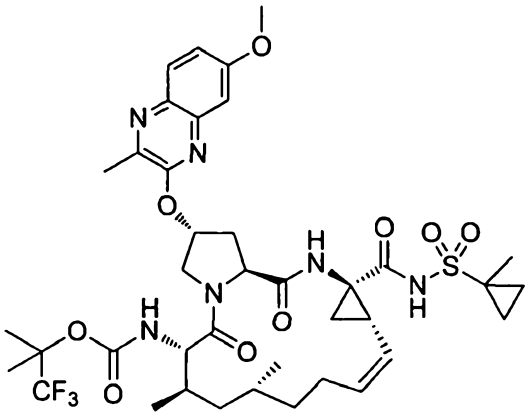


化合物4365

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4365。

化合物4365：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.09 (s, 1 H) 7.45 (d, J=6.71 Hz, 2 H) 5.63 (td, J=10.05, 5.62 Hz, 1 H) 5.45 (br. s., 1 H) 4.99 (m, 1 H) 4.75 (m, 1 H) 4.64 (m, 1 H) 4.18 (s, 3 H) 4.07 (m, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 3.43 (t, J=1.66 Hz, 1 H) 2.74 (m, 2 H) 2.46 (m, 1 H) 1.77 (dd, J=8.41, 5.58 Hz, 1 H) 1.66 (m, 1 H) 1.49 (m, 8 H) 1.19 (m, 8 H) 1.01 (d, J=6.40 Hz, 2 H) 0.88 (m, 5 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.66 (3F)。MS: MS m/z 878.9 (M^{+}+1)。

製備化合物4366



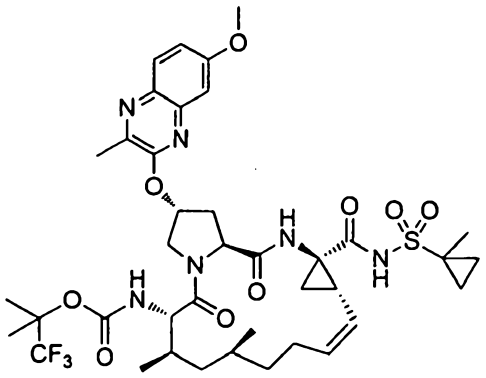
化合物4366

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4366。

化合物4366：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-甲氧基-3-甲基喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.79 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.65 (m, 1 H) 4.06 (dd, J=11.80, 3.26 Hz, 1 H) 3.96 (m, 3 H) 3.78 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 2.73 (m, 2 H) 2.53 (m, 3 H) 2.48 (m, 1 H) 2.42 (br. s., 1 H) 1.90 (m, 3 H) 1.78 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 2 H) 1.67 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 1.58 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.49 (d, J=9.04 Hz, 2 H) 1.43 (m, 1 H) 1.30 (m, 7 H) 1.23 (br. s., 1 H) 1.00 (dd, J=14.31, 6.78 Hz, 7 H) 0.87 (m, 3 H)。^{19}F

NMR: δ ppm -85.04 (3F)。MS: MS m/z 834.9 (M^+-1)。

製備化合物4367

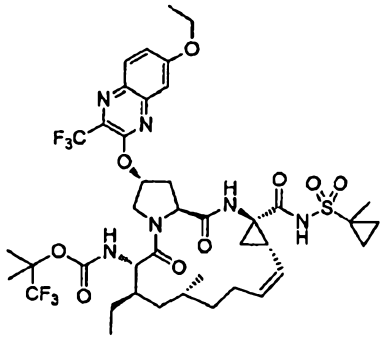


化合物4367

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4367。

化合物4367：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-甲氧基-3-甲基喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.79 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.24 (dd, J=9.04, 3.01 Hz, 1 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.74 (m, 1 H) 5.05 (m, 1 H) 4.74 (dd, J=9.29, 7.28 Hz, 1 H) 4.53 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 3.96 (m, 3 H) 2.70 (m, 2 H) 2.50 (m, 5 H) 2.01 (m, 2 H) 1.75 (m, 1 H) 1.62 (m, 3 H) 1.48 (m, 6 H) 1.37 (m, 5 H) 1.26 (m, 2 H) 1.11 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.00 (dd, J=13.80, 6.78 Hz, 1 H) 0.90 (m, 6 H)。^{19}F NMR: δ ppm -85.00 (3F)。MS: MS m/z 834.8 (M^+-1)。

製備化合物4369

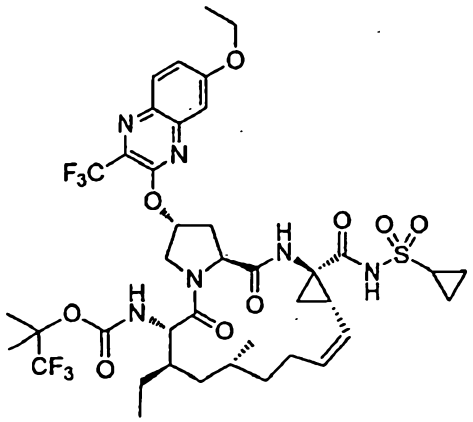


化合物4369

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4369。

化合物4369：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.99 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 7.38 (dq, J=5.02, 2.51 Hz, 2 H) 6.01 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.16, 6.27 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=10.29, 7.28 Hz, 1 H) 4.20-4.36 (m, 2 H) 3.92-4.15 (m, 2 H) 2.63-2.82 (m, 2 H) 2.32-2.60 (m, 2 H) 1.89-2.08 (m, 2 H) 1.77 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.63-1.71 (m, 1 H) 1.38-1.62 (m, 13 H) 1.16-1.38 (m, 9 H) 0.74-1.16 (m, 9 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.68 (3F) -85.13 (3F)。MS: MS m/z 919.4 (M^{+}+1)。

製備化合物4370



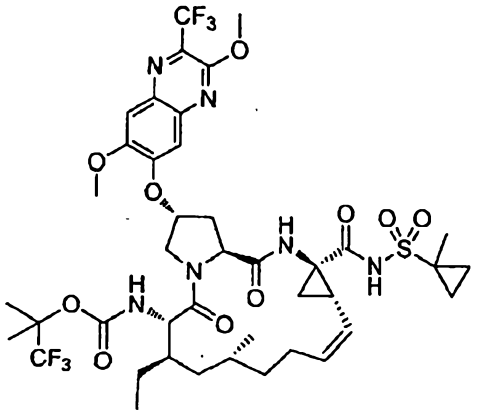
化合物4370

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4370。

化合物4370：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.15 (s, 1 H) 7.99 (m, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 6.00 (m, 1 H) 5.63 (td, J=10.16, 5.27 Hz, 1 H) 5.05 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 4.64 (dd, J=10.29, 6.78 Hz, 1 H) 4.29 (雙重峰之五重峰, J=6.90, 6.90, 6.90, 6.90, 2.51 Hz, 2 H) 4.03 (m, 2 H) 2.95 (tt, J=7.97, 4.83 Hz, 1 H) 2.71 (m, 2 H) 2.46 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.55 (m, 8 H) 1.32 (m, 4 H) 1.10 (m, 8 H) 0.80 (t, J=7.53 Hz, 3 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.69 (3F) -85.14 (3F)。MS: MS m/z

902.9 (M^+-1)。

製備化合物4371



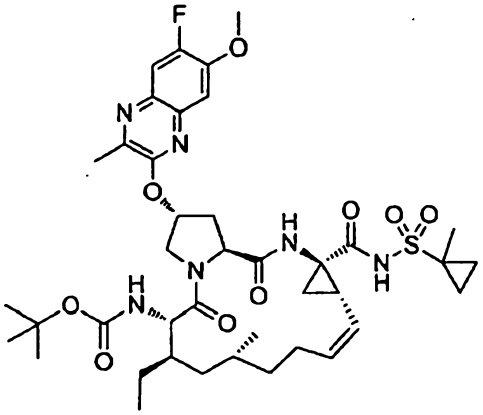
化合物4371

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4371。

化合物4371：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.09 (s, 1 H) 7.46 (d, J=10.04 Hz, 2 H) 5.63 (td, J=10.16, 5.77 Hz, 1 H) 5.46 (br. s., 1 H) 5.00 (m, 1 H) 4.75 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 4.64 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.19 (s, 3 H) 4.07 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 2.75 (m, 2 H) 2.46 (ddd, J=13.80, 10.04, 4.27 Hz, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 1.77 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.67 (m, 1 H) 1.56 (m, 7 H) 1.42 (m, 4 H) 1.28 (m, 4 H) 1.13 (t, J=11.80 Hz, 1 H) 1.01 (d, J=6.53

Hz, 3 H) 0.88 (m, 5 H)。^{19}F NMR: δ ppm -68.73 (3F) -85.0 (3F)。MS: MS m/z 932.9 (M^+-1)。

製備化合物4372



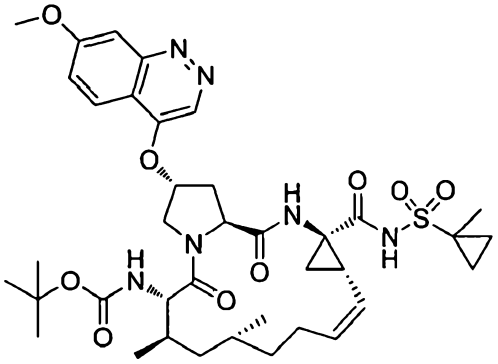
化合物4372

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4372。

化合物4372：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-7-甲氧基-3-甲基喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm .99 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 7.38 (dq, J=5.02, 2.51 Hz, 2 H) 6.01 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.16, 6.27 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=10.29, 7.28 Hz, 1 H) 4.20-4.36 (m, 2 H) 3.92-4.15 (m, 2 H) 2.63-2.82 (m, 2 H) 2.32-2.60 (m, 2 H) 1.89-2.08 (m, 2 H) 1.77 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.63-1.71 (m, 1 H) 1.38-1.62 (m, 13

H) 1.16-1.38 (m, 10 H) 0.74-1.16 (m, 10 H)。^{19}F NMR: δ ppm -131.26 (1F)。MS: MS m/z 813.2 (M^+-1)。

製備化合物4319



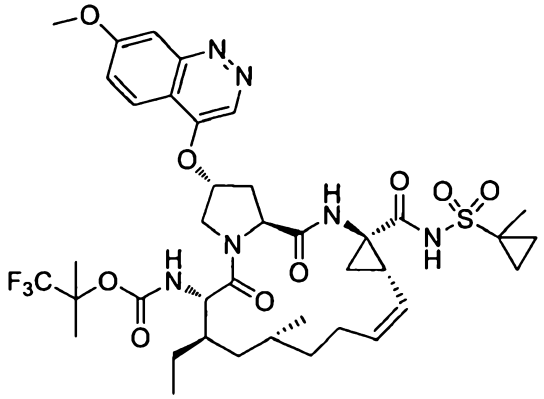
化合物4319

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4319。

化合物4319：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-甲氧基啐啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.09 (s, 1 H) 8.16 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.28-7.48 (m, 1 H) 6.70 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 5.66-5.77 (m, 1 H) 5.56-5.67 (m, 1 H) 5.02 (t, J=10.29 Hz, 1 H) 4.64 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.10 (dd, J=12.05, 3.01 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 3.70-3.87 (m, 1 H) 3.51 (t, J=3.39, 1.57 Hz, 1 H) 3.12-3.21 (m, 1 H) 2.82 (dd, J=13.05, 6.53 Hz, 1 H) 2.67-2.75 (m, 1 H) 2.53 (dd, J=13.93, 10.16, 4.02 Hz, 1 H) 2.41 (br. s., 1 H) 1.93-2.06

(m, 1 H) 1.72-1.83 (m, 2 H) 1.62-1.71 (m, 1 H) 1.54-1.59 (m, 1 H) 1.48-1.56 (m, 4 H) 1.38-1.48 (m, 2 H) 1.19-1.34 (m, 2 H) 1.08 (s, 8 H) 1.01 (dd, J=8.28, 6.78 Hz, 6 H) 0.83-0.96 (m, 4 H) 0.83 (s, 1 H)。MS: MS m/z 769.4 (M^++1)。

製備化合物4320



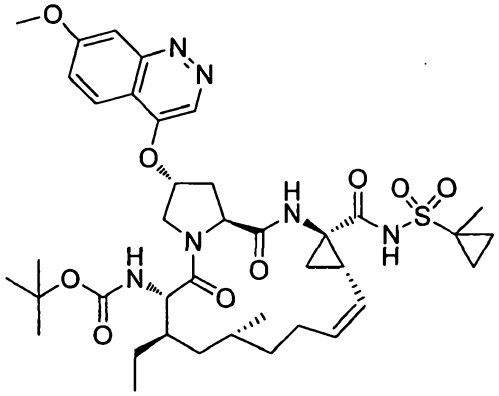
化合物4320

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4320。

化合物4320：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-甲氧基啐啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 11.65-11.89 (m, 1 H) 10.01 (s, 1 H) 9.88-9.96 (m, 1 H) 8.72-8.91 (m, 1 H) 8.58-8.71 (m, 1 H) 8.45-8.59 (m, 1 H) 8.08-8.35 (m, 1 H) 6.46-6.59 (m, 1 H) 6.30-6.44 (m, 1 H) 5.69-5.96 (m, 1 H) 5.39-5.53 (m, 1 H) 5.25-5.35 (m, 1 H) 4.81-4.87 (m, 1 H) 4.74-4.79 (m, 1 H) 4.57-4.72 (m, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 3.38-

3.66 (m, 1 H) 3.00-3.22 (m, 1 H) 2.59-2.85 (m, 4 H) 2.40-2.50 (m, 9 H) 2.25-2.37 (m, 9 H) 2.23 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.81 (s, 2 H) 1.67-1.76 (m, 3 H) 1.43-1.60 (m, 2 H)。MS: MS m/z 835.4 (M^+-1)。

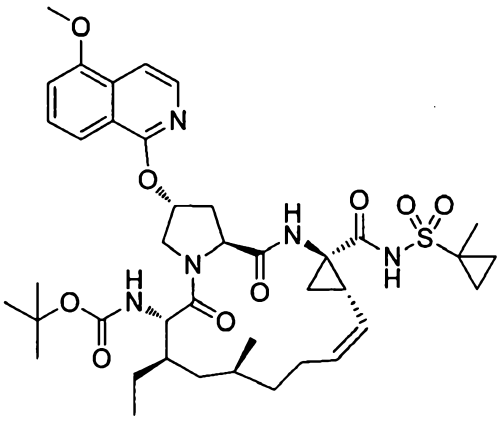
製備化合物4321



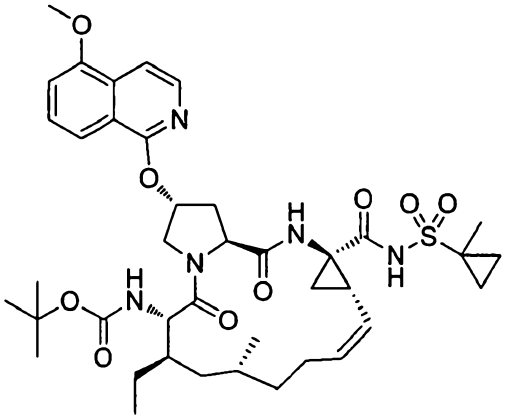
化合物4321

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4321。

化合物4321：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-甲氧基哔啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.08 (s, 1 H) 8.13 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.28-7.44 (m, 1 H) 5.67-5.72 (m, 1 H) 5.53-5.64 (m, 1 H) 5.00 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.85-4.91 (m, 1 H) 4.62 (dd, J=10.16, 6.90 Hz, 1 H) 4.05-4.16 (m, 1 H) 3.98-4.07 (m, 4 H) 2.66-2.85 (m, 2 H) 2.35-2.55 (m, 2 H) 1.90-2.02 (m, 2 H) 1.76 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.54-



化合物3023



化合物3024

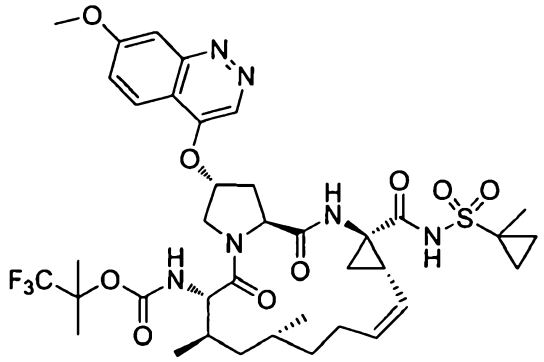
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3023及3024：

化合物3023：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 782.4 (M^++1)。

化合物3024：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 5.84 (br. s., 1H), 5.59-5.46 (m, J=4.6 Hz, 1H), 4.98 (t,

1.69 (m, 3 H) 1.49-1.54 (m, 4 H) 1.34-1.43 (m, 2 H) 1.18-1.32 (m, 8 H) 1.09-1.16 (m, 1 H) 1.05 (s, 7 H) 1.00 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.74-0.93 (m, 5 H)。MS: MS m/z 783.8 (M^++1)。

製備化合物4322



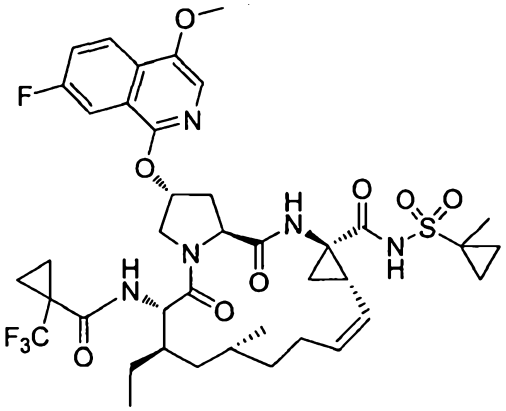
化合物4322

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4322。

化合物4322：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-甲氧基啐啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.25 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 8.28 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.50-7.61 (m, 2 H) 7.11 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.63 (dd, J=10.54, 5.52 Hz, 1 H) 4.56-4.77 (m, 1 H) 4.07-4.20 (m, 4 H) 3.98 (s, 1 H) 3.79 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 3.50 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 3.11-3.22 (m, 1 H) 2.89 (dd,

J=15.06, 7.03 Hz, 1 H) 2.53-2.80 (m, 2 H) 1.79 (dd, J=7.78, 5.77 Hz, 1 H) 1.69 (s, 1 H) 1.60 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 1.53 (s, 4 H) 1.26-1.41 (m, 9 H) 1.00-1.10 (m, 9 H) 0.84-0.94 (m, 3 H)。MS: MS m/z 824.2(M^++1)。

製備化合物4323



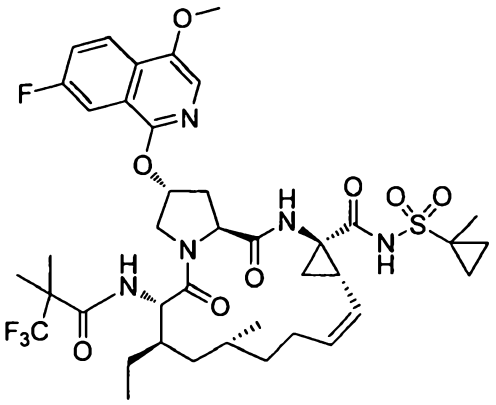
化合物4323

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4323。

化合物4323：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-6-(1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.20 (dd, J=9.29, 5.27 Hz, 1 H) 7.71 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.47-7.62 (m, 2 H) 5.87 (br. s., 1 H) 5.54-5.71 (m, 1 H) 4.95-5.14 (m, 1 H) 4.57-4.76 (m, 2 H) 4.45 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.04 (s, 4 H) 2.67-2.83 (m, 2 H) 2.43 (s, 2 H) 1.92-2.28 (m, 2 H) 1.72-1.85 (m, 1 H) 1.58 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 6 H) 1.53 (s,

4 H) 1.40-1.50 (m, 7 H) 1.29 (d, J=15.56 Hz, 2 H) 1.12-1.22 (m, 1 H) 1.09 (s, 1 H) 1.01-1.07 (m, 4 H) 0.90 (s, 2 H) 0.80 (s, 1 H)。MS: MS m/z 835.8 (M^++1)。

製備化合物4324



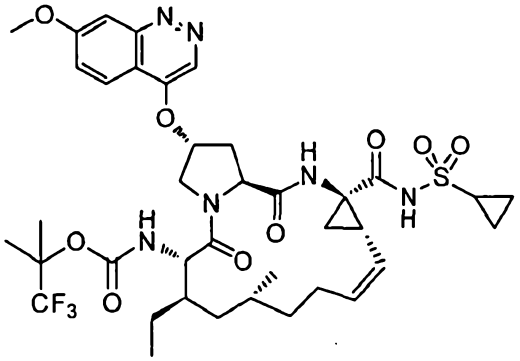
化合物4324

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4324。

化合物4324：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-6-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.19 (dd, J=9.29, 5.27 Hz, 1 H) 7.72 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.48-7.63 (m, 2 H) 5.88 (s, 1 H) 5.50-5.71 (m, 1 H) 5.03 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.60 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.43-4.53 (m, 1 H) 3.97-4.10 (m, 4 H) 2.74 (t, J=8.03 Hz, 2 H) 2.19 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 1.94-2.09 (m, 1 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.56-1.70 (m, 11 H) 1.52-1.56

(m, 4 H) 1.40-1.49 (m, 2 H) 1.27-1.36 (m, 2 H) 1.19-1.25 (m, 3 H) 1.12-1.19 (m, 2 H) 1.03 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.88-1.00 (m, 2 H) 0.71-0.87 (m, 3 H)。MS: MS m/z 837.8 (M^++1)。

製備化合物4327



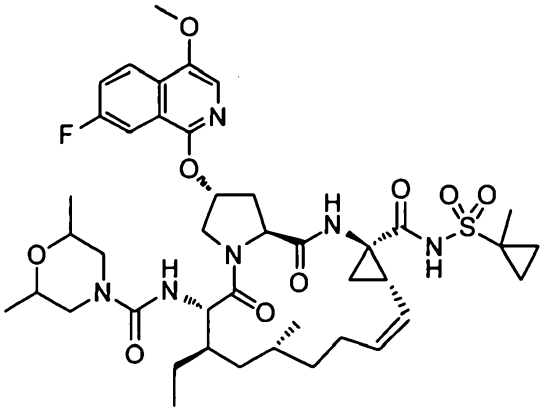
化合物4327

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4327。

化合物4327：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-甲氧基哔啉-4-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.11 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.41 (dd, J=9.29, 2.26 Hz, 1 H) 5.70 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=10.29, 7.28 Hz, 1 H) 3.99-4.10 (m, 5 H) 2.94 (br. s., 1 H) 2.78-2.86 (m, 1 H) 2.70 (br. s., 1 H) 2.50-2.57 (m, 1 H) 2.41 (br. s., 1 H) 1.99 (br. s., 2 H) 1.76-1.81 (m, 1 H) 1.44-1.63 (m, 6 H) 1.27-

1.34 (m, 5 H) 1.01-1.16 (m, 12 H) 0.92 (s, 3 H) 0.81-0.86 (m, 3 H)。MS: MS m/z 823.2 (M^++1)。

製備化合物4328



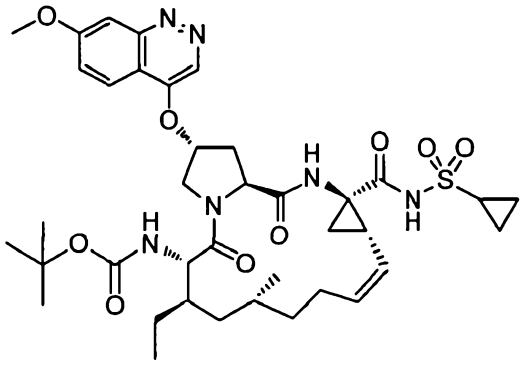
化合物4328

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4283所述之通用程序來製備化合物4328。

化合物4328：N-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)-2,6-二甲基嗎啉-4-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.94 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.30 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.88-5.94 (m, 1 H) 5.64 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.77 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.59 (dd, J=9.91, 7.15 Hz, 1 H) 4.29 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.99 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 3.59-3.71 (m, 2 H) 3.34-3.46 (m, 3 H) 2.69-2.80 (m, 2 H) 2.37-2.53 (m, 2 H) 2.19-2.30 (m, 2 H) 2.05 (br. s., 2 H) 1.77 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1

H) 1.49-1.69 (m, 10 H) 1.20-1.47 (m, 5 H) 1.06-1.20 (m, 7 H) 1.02 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 0.80-0.93 (m, 6 H)。MS: MS m/z 840.9 (M^++1)。

製備化合物4340



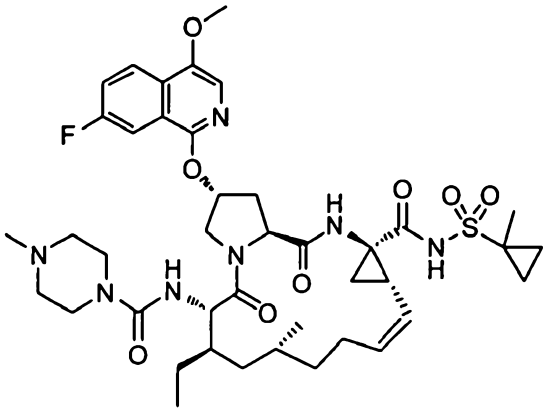
化合物4340

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4340。

化合物4340：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-甲氧基啐啉-4-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.09 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.35-7.41 (m, 1 H) 5.69 (br. s., 1 H) 5.59-5.65 (m, 1 H) 4.58-4.65 (m, 1 H) 4.02-4.12 (m, 4 H) 2.93 (br. s., 1 H) 2.81 (dd, J=13.55, 6.53 Hz, 1 H) 2.70 (d, J=16.06 Hz, 1 H) 2.48-2.57 (m, 1 H) 2.40 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 1.91-2.03 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.27 Hz, 1 H) 1.50-1.64 (m, 5 H) 1.26-1.35 (m, 8 H) 0.93-1.17 (m, 16 H) 0.84 (t, J=7.53 Hz,

3 H)。MS: MS m/z 769.4 (M^++1)。

製備化合物4341



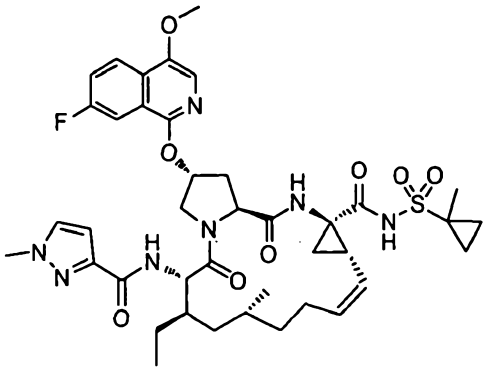
化合物4341

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4283所述之通用程序來製備化合物4341。

化合物4341：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-6-(4-甲基哌嗪-1-甲醯胺基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.83 (br. s., 1 H) 8.44-8.52 (m, 1 H) 8.19 (dd, J=9.29, 5.27 Hz, 1 H) 7.97 (t, J=6.78 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.52-7.59 (m, 2 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.66 (s, 1 H) 4.97-5.05 (m, 1 H) 4.80 (s, 1 H) 4.53-4.59 (m, 1 H) 4.19-4.26 (m, 1 H) 4.01-4.06 (m, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 2.70-2.80 (m, 2 H) 2.37-2.58 (m, 2 H) 1.91-2.09 (m, 1 H) 1.63-1.81 (m, 4 H) 1.42-1.56 (m, 6 H) 1.31-1.37 (m, 12 H) 1.17-1.23 (m, 3 H) 0.84-1.07 (m, 7 H)。MS: MS m/z 826.6 (M^++1)。

製備化合物4356



化合物4356

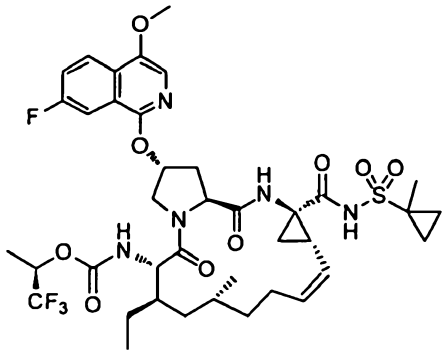
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4029所述之通用程序來製備化合物4356。

化合物4356：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺基)-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.14 (dd, J=9.29, 5.27 Hz, 1 H) 7.92 (s, 2 H) 7.65 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.53-7.57 (m, 2 H) 7.48 (t, J=8.91, 2.76 Hz, 1 H) 6.44 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.66 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.00-5.08 (m, 1 H) 4.73 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 4.57-4.68 (m, 2 H) 4.08-4.13 (m, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 2.75 (d, J=18.07 Hz, 2 H) 2.41-2.50 (m, 2 H) 1.75-1.80 (m, 1 H) 1.52-1.71 (m, 9 H) 1.42-1.48 (m, 1 H) 1.31 (s, 2 H) 1.18-1.25 (m, 4 H) 1.04 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.82-0.92 (m, 5 H)。

MS: MS m/z 808.4 (M^++1)。

製備化合物4357

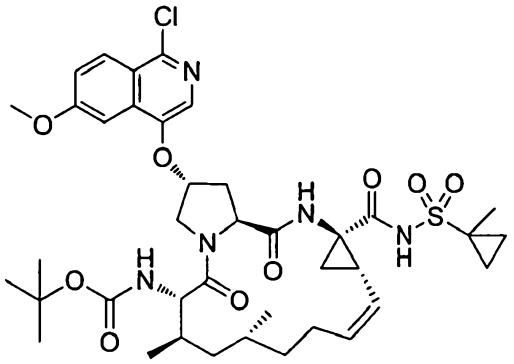


化合物4357

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成3117所述之通用程序來製備化合物4357。

化合物4357：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.03 (s, 1 H) 8.18 (dd, J=9.29, 5.27 Hz, 1 H) 7.80 (dd, J=9.79, 2.76 Hz, 1 H) 7.50-7.61 (m, 3 H) 5.85 (t, J=3.01 Hz, 1 H) 5.59-5.67 (m, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 4.54-4.66 (m, 1 H) 4.07-4.14 (m, 1 H) 3.98-4.04 (m, 4 H) 2.68-2.81 (m, 2 H) 2.43 (dd, J=13.93, 4.27 Hz, 2 H) 2.00 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 1.76 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.48-1.69 (m, 9 H) 1.40-1.46 (m, 4 H) 1.12-1.24 (m, 3 H) 0.80-1.06 (m, 9 H)。MS: MS m/z 837.9 (M^++1)。

製備化合物4375



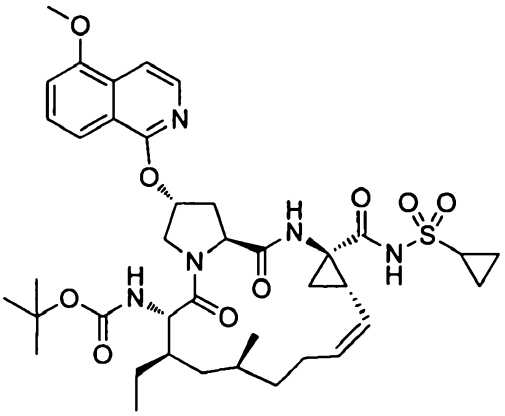
化合物4375

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4375。

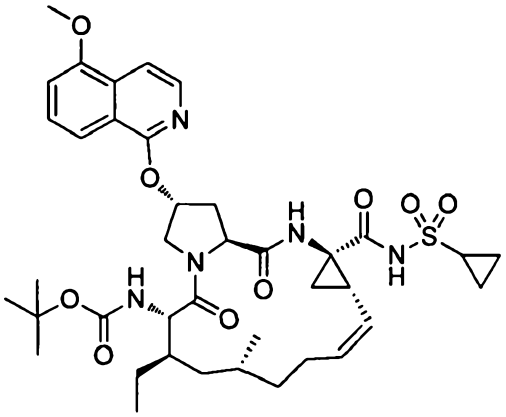
化合物4375：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.05-9.13 (m, 1 H) 8.20 (d, J=9.04 Hz, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 7.35-7.47 (m, 4 H) 5.63 (td, J=9.98, 5.65 Hz, 2 H) 5.50 (br. s., 2 H) 4.93-5.10 (m, 3 H) 4.76 (d, J=11.54 Hz, 2 H) 4.67 (dd, J=10.29, 7.03 Hz, 2 H) 4.00-4.07 (m, 2 H) 3.97 (s, 6 H) 3.86 (d, J=10.79 Hz, 2 H) 3.50 (dt, J=3.33, 1.73 Hz, 1 H) 3.15 (dt, J=3.26, 1.63 Hz, 1 H) 2.67-2.75 (m, 1 H) 2.53 (dd, J=13.93, 10.16, 4.02 Hz, 1 H) 2.41 (br. s., 1 H) 1.93-2.06 (m, 1 H) 1.72-1.83 (m, 2 H) 1.62-1.71 (m, 1 H) 1.54-1.59 (m, 1 H) 1.48-1.56 (m, 4 H) 1.38-1.48 (m, 2 H) 1.19-1.34 (m, 2 H) 1.08 (s, 8 H) 1.01

J=9.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 5H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.01-0.67 (m, 33H)；MS: MS m/z 782.5 (M^++1)。

製備化合物3025及化合物3026



化合物3025



化合物3026

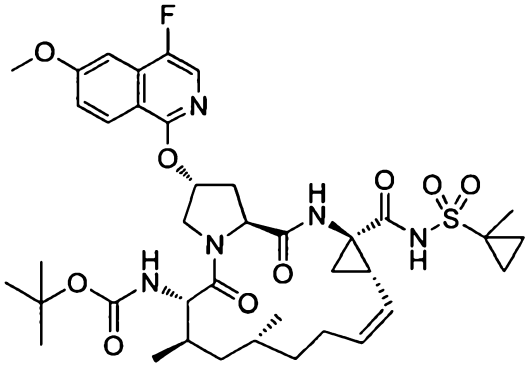
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3025及3026：

化合物3025：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

化合物3026：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz,

(dd, J=8.28, 6.78 Hz, 6 H) 0.83-0.96 (m, 4 H) 0.83 (s, 1 H)。MS: MS m/z 802.5 (M^++1)。

製備化合物4374



化合物4374

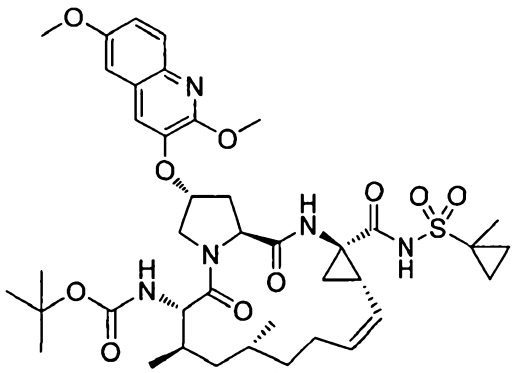
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4374。

化合物4374：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.03 (s, 1 H) 8.12 (dd, J=9.03, 1.76 Hz, 2 H) 7.83 (d, J=2.51 Hz, 2 H) 7.30 (d, J=2.26 Hz, 2 H) 7.19 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.62 (td, J=10.29, 5.52 Hz, 2 H) 4.92-5.06 (m, 2 H) 4.70-4.78 (m, 2 H) 4.62 (dd, J=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 4.03 (dd, J=11.54, 3.26 Hz, 1 H) 3.96-4.00 (m, 5 H) 3.85 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.50 (dt, J=3.33, 1.73 Hz, 1 H) 3.15 (dt, J=3.26, 1.63 Hz, 1 H) 2.67-2.75 (m, 1 H) 2.53 (dd, J=13.93, 10.16,

4.02 Hz, 1 H) 2.41 (br. s., 1 H) 1.93-2.06 (m, 1 H) 1.72-1.83 (m, 2 H) 1.62-1.71 (m, 1 H) 1.54-1.59 (m, 1 H) 1.48-1.56 (m, 4 H) 1.38-1.48 (m, 2 H) 1.19-1.34 (m, 2 H) 1.08 (s, 8 H) 1.01 (dd, J=8.28, 6.78 Hz, 6 H) 0.83-0.96 (m, 4 H) 0.83 (s, 1 H)。MS: MS m/z 786.2 (M^++1)。

製備化合物4373



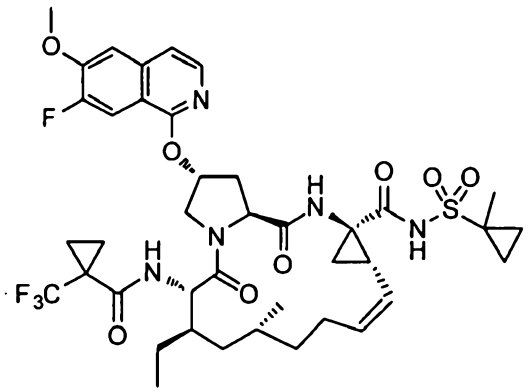
化合物4373

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4373。

化合物4373：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,6-二甲氧基喹啉-3-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.07 (s, 1 H) 8.70 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.02-8.07 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.35 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=9.04, 2.51 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 5.61-5.68 (m, 1 H) 5.00 (s, 1 H) 4.66 (dd, J=10.29, 6.78 Hz, 1 H) 4.06-4.14 (m, 1 H) 4.50-4.65 (m, 3 H) 3.98-4.05 (m, 3

H) 3.98 (br. s., 2 H) 3.12-3.18 (m, 1 H) 2.85 (dd, J=13.80, 6.78 Hz, 1 H) 2.70-2.76 (m, 1 H) 2.50-2.58 (m, 1 H) 2.43 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.01 (br. s., 1 H) 1.78 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.51-1.69 (m, 8 H) 1.37-1.45 (m, 9 H) 1.15-1.22 (m, 12 H) 1.07-1.13 (m, 2 H) 0.81-0.92 (m, 4 H)。MS: MS m/z 796.2 (M^++1)。

製備化合物4331



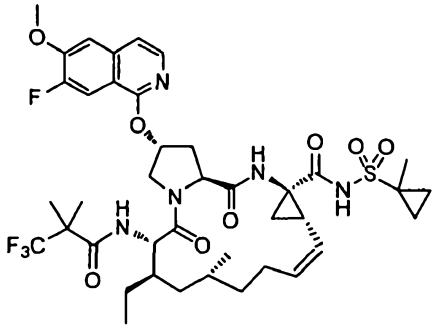
化合物4331

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4029所述之通用程序來製備化合物4331。

化合物4331：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-6-(1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.95 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.91 (t, J=3.26 Hz, 1 H) 5.64 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 4.99-5.07 (m, 1 H) 4.68 (d, J=11.04 Hz, 1

H) 4.60 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.46 (dd, J=11.04, 8.53 Hz, 1 H) 4.06 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 2.66-2.79 (m, 2 H) 2.39-2.50 (m, 2 H) 1.97-2.18 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.54-1.69 (m, 6 H) 1.37-1.54 (m, 6 H) 1.06-1.23 (m, 4 H) 1.03 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.86-0.97 (m, 3 H) 0.83 (t, J=7.28 Hz, 3 H)。MS: MS m/z 836.4 (M^++1)。

製備化合物4332



化合物4332

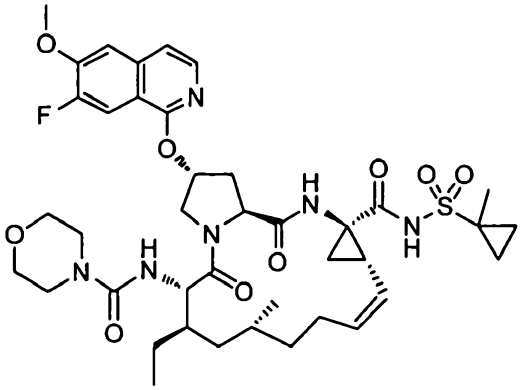
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4029所述之通用程序來製備化合物4332。

化合物4332：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-6-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.95 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 5.92 (t, J=3.14 Hz, 1 H) 5.61-5.67 (m, 1 H) 5.03 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.74 (s, 1 H) 4.57-4.61 (m, 1 H) 4.49 (d, J=2.76 Hz, 1

H) 4.06 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 2.75 (d, J=9.29 Hz, 2H) 2.40-2.49 (m, 2 H) 2.02 (br. s., 1 H) 1.77 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.64-1.68 (m, 1 H) 1.47-1.60 (m, 10 H) 1.15-1.34 (m, 9 H) 1.03 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.88-0.92 (m, 2 H) 0.78-0.82 (m, 3H)。MS: MS m/z 838.2 (M^++1)。

製備化合物4333



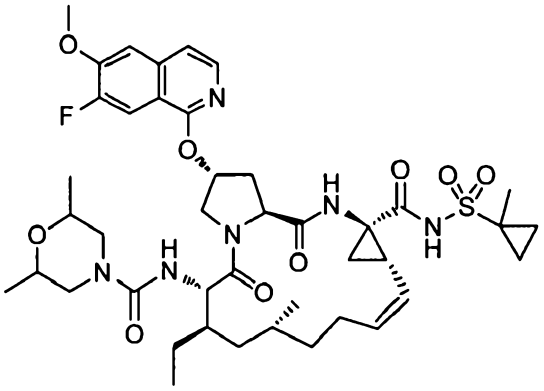
化合物4333

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4283所述之通用程序來製備化合物4333。

化合物4333：N-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)嗎啉-4-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.94 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 5.03 (br. s., 1 H) 4.81 (s, 1 H) 4.57-4.61 (m, 1 H) 4.28-4.33 (m, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 4.01 (m, 1 H) 3.49-3.59 (m, 4H) 3.21 (ddd,

J=10.60, 6.21, 3.76 Hz, 4 H) 2.75 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 2.41-2.48 (m, 2 H) 1.96-2.08 (m, 2 H) 1.77 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 1.60-1.68 (m, 3 H) 1.49-1.58 (m, 6 H) 1.40-1.47 (m, 2 H) 1.24-1.36 (m, 2 H) 1.17 (br. s., 1 H) 1.03 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.80-0.94 (m, 5 H)。MS: MS m/z 813.4 (M^++1)。

製備化合物4334



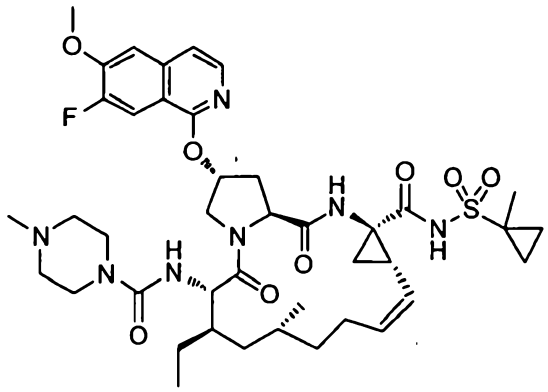
化合物4334

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4283所述之通用程序來製備化合物4334。

化合物4334：N-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)-2,6-二甲基嗎啉-4-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.94 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.30 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.88-5.94 (m, 1 H) 5.64 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.77 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.59 (dd, J=9.91, 7.15 Hz, 1 H) 4.29 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.03

(s, 3 H) 3.99 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 3.59-3.71 (m, 2 H) 3.34-3.46 (m, 3 H) 2.69-2.80 (m, 2 H) 2.37-2.53 (m, 2 H) 2.19-2.30 (m, 2 H) 2.05 (br. s., 2 H) 1.77 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.49-1.69 (m, 10 H) 1.20-1.47 (m, 5 H) 1.06-1.20 (m, 7 H) 1.02 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 0.80-0.93 (m, 6 H)。MS: MS m/z 841.4 (M^++1)。

製備化合物4335



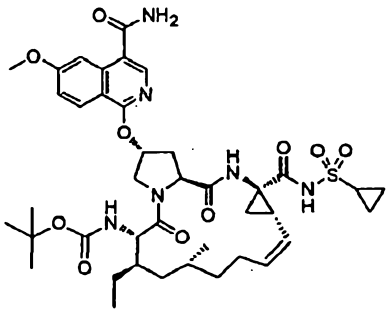
化合物4335

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4283所述之通用程序來製備化合物4335。

化合物4335：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-6-(4-甲基哌嗪-1-甲醯胺基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.91-7.98 (m, 2 H) 7.41 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.65 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 4.99-5.06 (m, 1 H) 4.79 (dd, J=10.79, 0.75 Hz, 1 H) 4.54 (dd, J=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 4.26

(d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.02-4.07 (m, 4 H) 3.37 (s, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.69-2.81 (m, 3 H) 2.39-2.56 (m, 2 H) 1.90-2.13 (m, 2 H) 1.59-1.81 (m, 5 H) 1.39-1.56 (m, 8 H) 1.15-1.35 (m, 3 H) 1.04 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 0.83-0.97 (m, 6 H)。MS: MS m/z 826.5 (M^++1)。

製備化合物4342



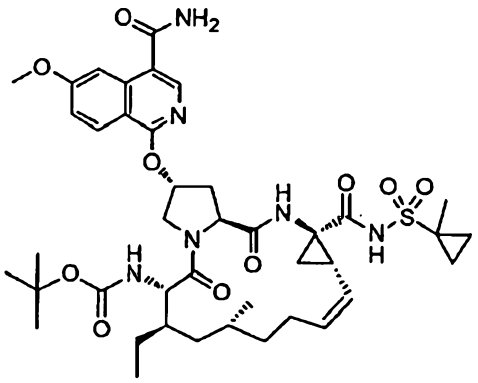
化合物4342

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4342。

化合物4342：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-胺甲醯基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.83 (br. s., 1 H) 8.44-8.52 (m, 1 H) 8.19 (dd, J=9.29, 5.27 Hz, 1 H) 7.97 (t, J=6.78 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.52-7.59 (m, 2 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.66 (s, 1 H) 4.97-5.05 (m, 1 H) 4.80 (s, 1 H) 4.53-4.59 (m, 1 H) 4.19-4.26 (m, 1 H) 4.01-4.06 (m, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 2.70-2.80 (m, 2 H) 2.37-2.58

(m, 2 H) 1.91-2.09 (m, 1 H) 1.63-1.81 (m, 4 H) 1.42-1.56 (m, 6 H) 1.31-1.37 (m, 12 H) 1.17-1.23 (m, 3 H) 0.84-1.07 (m, 7 H)。MS: MS m/z 811.2 (M^++1)。

製備化合物4343



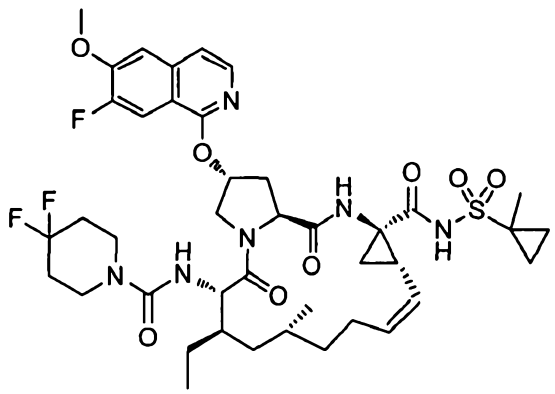
化合物4343

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4343。

化合物4343：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-胺甲醯基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1 H) 8.08 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.41 (br. s., 1 H) 7.12-7.22 (m, 2 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.53 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 4.96 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.62 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.49 (dd, J=10.29, 7.28 Hz, 1 H) 3.91-3.96 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 2.65-2.74 (m, 1 H) 2.57-2.65 (m, 1 H) 2.27-2.37 (m, 2 H) 1.92 (d, J=11.55 Hz, 2 H) 1.61 (dd, J=8.03, 5.52

Hz, 1 H) 1.50 (dd, J=9.29, 5.27 Hz, 2 H) 1.33-1.47 (m, 7 H) 1.23-1.32 (m, 2 H) 1.14 (s, 9 H) 1.02 (d, J=11.55 Hz, 2 H) 0.87-0.96 (m, 5 H) 0.73 (d, J=14.56 Hz, 3 H)。MS: MS m/z 825.3 (M^++1)。

製備化合物4344



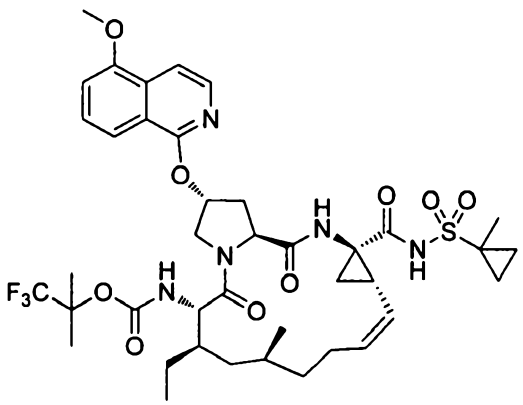
化合物4344

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成3117所述之通用程序來製備化合物4344。

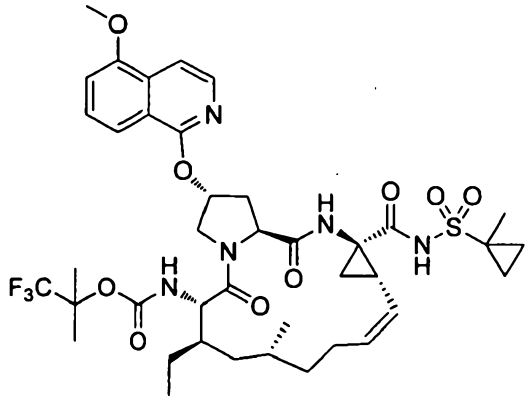
化合物4344：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4,4-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.00 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=6.02, 3.01 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 5.90 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 5.58-5.67 (m, 1 H) 5.03 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.80 (s, 1 H) 4.52-4.61 (m, 1 H) 4.30 (dd, J=16.31, 11.29 Hz, 1 H) 3.99-4.09 (m, 4 H) 3.49-3.61 (m, 2 H) 3.14-3.26 (m, 2 H)

DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.03 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 5.83 (br. s., 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 5.05 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.02-3.87 (m, 5H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.77-2.59 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.67-0.67 (m, 28H)；MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

製備化合物3027及化合物3028



化合物3027



化合物3028

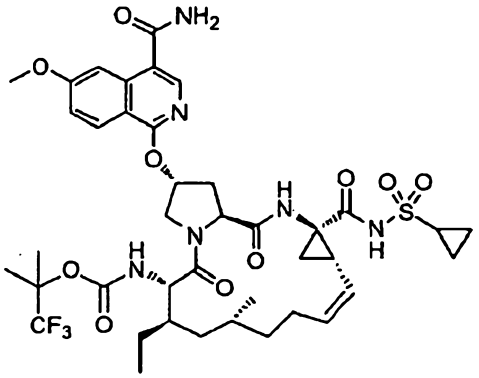
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3027及3028：

化合物3027：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 836.4 (M^++1)。

化合物3028：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-

2.68-2.81 (m, 2 H) 2.40-2.51 (m, 2 H) 2.20-2.32 (m, 2 H) 2.02 (d, J=18.07 Hz, 1 H) 1.78 (ddd, J=8.53, 5.52, 3.01 Hz, 1 H) 1.36-1.69 (m, 13 H) 1.18 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 1.03 (dd, J=6.78, 3.26 Hz, 3 H) 0.79-0.92 (m, 5 H)。MS: MS m/z 847.5 (M^++1)。

製備化合物4345



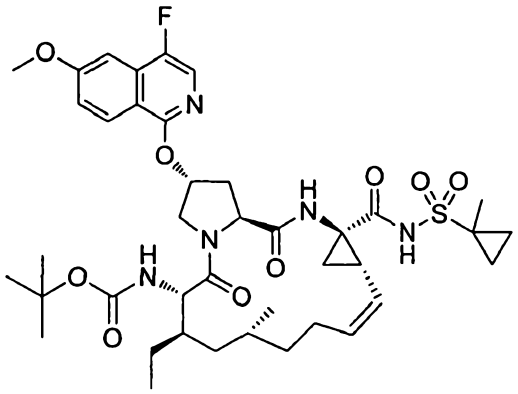
化合物4345

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4345。

化合物4345：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-胺甲醯基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 11.16 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.06 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=2.51 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.43 (br. s., 1 H) 7.15-7.25 (m, 1 H) 5.88 (br. s., 1 H) 5.44-5.60 (m, 1 H) 5.04 (t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.48-4.59

(m, 2 H) 3.81-4.00 (m, 5 H) 2.86-2.98 (m, 1 H) 2.56-2.70 (m, 2 H) 2.26-2.37 (m, 1 H) 1.92 (br. s., 2 H) 1.28-1.64 (m, 10 H) 0.88-1.22 (m, 11 H) 0.73 (t, J=7.28 Hz, 3 H)。MS: MS m/z 865.2 (M^++1)。

製備化合物4383



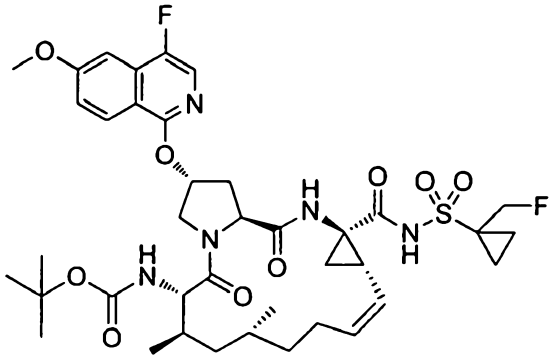
化合物4383

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4383。

化合物4383：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.12 (dd, J=9.54, 2.01 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 5.87 (br. s., 1 H) 5.59-5.67 (m, 1 H) 5.01 (s, 1 H) 4.71-4.81 (m, 1 H) 4.59-4.68 (m, 1 H) 4.02 (br. s., 2 H) 3.98 (s, 3 H) 2.68-2.80 (m, 2 H) 2.36-2.50 (m, 2 H) 1.97 (d, J=13.55 Hz, 2 H) 1.77 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.62-1.70

(m, 1 H) 1.57 (dd, J=10.29, 4.77 Hz, 7 H) 1.44 (dd, J=9.79, 4.27 Hz, 2 H) 1.31 (s, 1 H) 1.07-1.18 (m, 9 H) 1.02 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.81-0.94 (m, 5 H)。MS: MS m/z 800.4 (M^++1)。

製備化合物4382



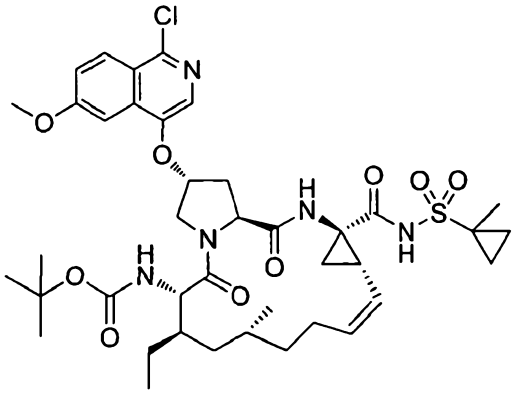
化合物4382

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4382。

化合物4382：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.01 (s, 1 H) 8.13 (dd, J=9.04, 2.01 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=9.04, 2.51 Hz, 1 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.62 (td, J=10.29, 5.52 Hz, 1 H) 4.88-5.04 (m, 2 H) 4.70-4.81 (m, 1 H) 4.49-4.66 (m, 2 H) 4.02-4.09 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.86 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 2.66-2.80 (m, 2 H)

2.37-2.50 (m, 2 H) 1.97 (br. s., 1 H) 1.62-1.89 (m, 5 H) 1.37-1.61 (m, 3 H) 1.19-1.34 (m, 3 H) 1.15 (s, 9 H) 0.96-1.05 (m, 6 H) 0.84 (t, J=12.80 Hz, 1 H)。MS: MS m/z 804.2 (M^++1)。

製備化合物4381



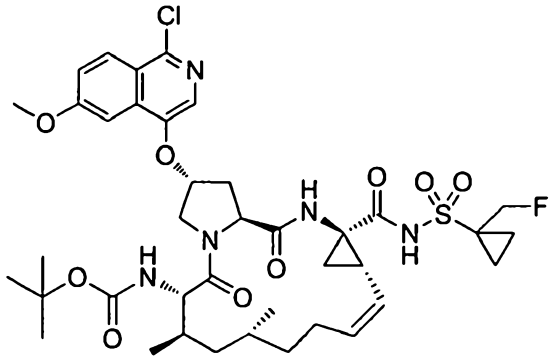
化合物4381

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4381。

化合物4381：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.21 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.39-7.47 (m, 2 H) 5.58-5.71 (m, 1 H) 5.50 (br. s., 1 H) 5.01 (s, 1 H) 4.75-4.83 (m, 1 H) 4.64-4.73 (m, 1 H) 4.02-4.14 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 2.66-2.84 (m, 2 H) 2.36-2.52 (m, 2 H) 1.98 (d, J=12.05 Hz, 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.67 (d, J=10.04 Hz, 1 H)

1.20-1.60 (m, 12 H) 1.19-1.46 (m, 3 H) 1.08-1.18 (m, 2 H) 0.86-0.94 (m, 3 H) 0.84 (t, J=7.53 Hz, 2 H)。MS: MS m/z 816.4 (M^++1)。

製備化合物4380



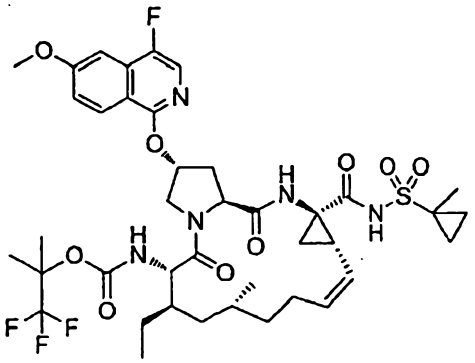
化合物4380

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4380。

化合物4380：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.21 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.36-7.47 (m, 2 H) 5.63 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.50 (br. s., 1 H) 4.92-5.04 (m, 1 H) 4.72-4.80 (m, 1 H) 4.48-4.69 (m, 2 H) 4.04 (dd, J=12.05, 3.01 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.86 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 2.63-2.82 (m, 2 H) 2.34-2.52 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.76-1.90 (m, 2 H) 1.61-1.75 (m, 3 H) 1.39-1.59 (m, 3 H) 1.12-1.36 (m, 6

H) 1.01-1.08 (m, 11 H) 0.92-0.99 (m, 3 H) 0.84 (t, J=12.80 Hz, 1 H)。MS: MS m/z 820.5 (M^++1)。

製備化合物4379



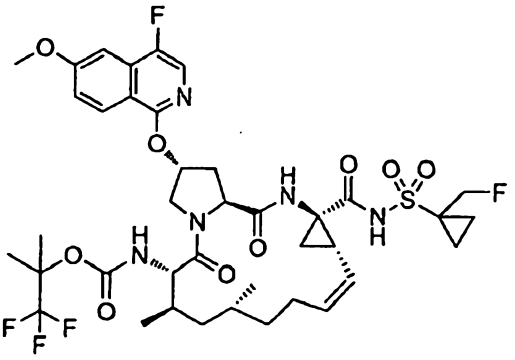
化合物4379

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4379。

化合物4379：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.06 (s, 1 H) 8.11 (dd, J=9.04, 2.01 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=9.04, 2.51 Hz, 1 H) 5.87 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 5.63 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 4.97-5.04 (m, 1 H) 4.77 (s, 1 H) 4.62-4.68 (m, 1 H) 4.01-4.08 (m, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 2.67-2.79 (m, 2 H) 2.44 (ddd, J=13.80, 10.04, 4.27 Hz, 2 H) 1.99 (br. s., 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.64-1.69 (m, 1 H) 1.54-1.61 (m, 4 H) 1.50

(br. s., 2 H) 1.36-1.44 (m, 4 H) 1.22-1.32 (m, 1 H) 1.09-1.16 (m, 1 H) 1.02 (d, J=7.03 Hz, 6 H) 0.89-0.94 (m, 2 H) 0.79-0.87 (m, 3 H)。MS: MS m/z 854.5 (M^++1)。

製備化合物4378



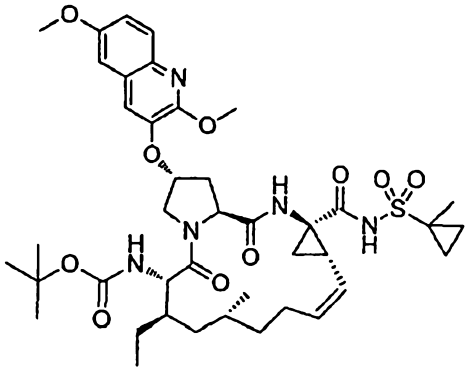
化合物4378

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4378。

化合物4378：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.38-7.47 (m, 2 H) 5.58-5.68 (m, 1 H) 5.50 (br. s., 1 H) 4.98-5.05 (m, 1 H) 4.77-4.82 (m, 1 H) 4.63-4.70 (m, 1 H) 4.02-4.09 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 2.69-2.83 (m, 2 H) 2.47 (ddd, J=13.93, 10.16, 3.51 Hz, 2 H) 1.98 (d, J=12.05 Hz, 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.62-1.70 (m, 1 H) 1.56 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 8 H)

1.51 (br. s., 3 H) 1.43 (dd, J=9.29, 4.77 Hz, 2 H) 1.20-1.34 (m, 2 H) 1.07-1.16 (m, 2 H) 0.88-0.93 (m, 2 H) 0.84 (t, J=7.53 Hz, 3 H)。MS: MS m/z 858.2 (M^++1)。

製備化合物4377



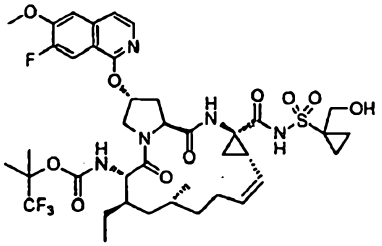
化合物4377

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4377。

化合物4377：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,6-二甲氧基喹啉-3-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.07 (s, 1 H) 8.70 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.02-8.07 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.35 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=9.04, 2.51 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 5.61-5.68 (m, 1 H) 5.00 (s, 1 H) 4.66 (dd, J=10.29, 6.78 Hz, 1 H) 4.06-4.14 (m, 1 H) 4.50-4.65 (m, 3 H) 3.98-4.05 (m, 3 H) 3.98 (br. s., 2 H) 3.12-3.18 (m, 1 H) 2.85 (dd, J=13.80, 6.78 Hz, 1 H) 2.70-2.76 (m, 1 H) 2.50-

2.58 (m, 1 H) 2.36-2.50 (m, 2 H) 1.97 (d, J=13.55 Hz, 2 H) 1.77 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.62-1.70 (m, 1 H) 1.57 (dd, J=10.29, 4.77 Hz, 7 H) 1.44 (dd, J=9.79, 4.27 Hz, 2 H) 1.31 (s, 1 H) 1.07-1.18 (m, 9 H) 1.02 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.81-0.94 (m, 5 H)。MS: MS m/z 812.5 (M^++1)。

製備化合物4325



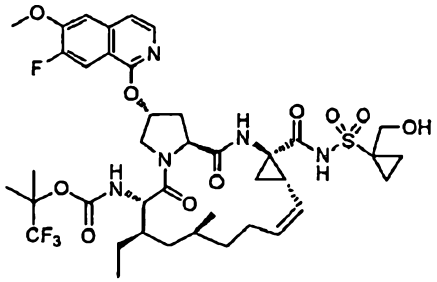
化合物4325

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序，使用((2S,3R)-3-乙基-1-((2S,4R)-4-羥基-2-(((1R,2S)-1-(((1-(羥基甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-5-甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯作為試劑來製備化合物4325。

化合物4325：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(羥基甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.97 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.53-5.66 (m, 1 H) 5.39 (s, 1 H) 4.68-4.76 (m, 1 H)

4.50-4.64 (m, 2 H) 4.41 (s, 1 H) 3.96-4.12 (m, 5 H) 2.67-2.76 (m, 1 H) 2.58-2.65 (m, 1 H) 2.40-2.54 (m, 1 H) 1.87-2.00 (m, 2 H) 1.65-1.75 (m, 2 H) 1.37-1.46 (m, 7 H) 1.26-1.34 (m, 2 H) 1.16-1.22 (m, 4 H) 1.12 (s, 3 H) 0.98-1.10 (m, 5 H) 0.84 (t, J=7.53 Hz, 3 H)。MS: MS m/z 870.4 (M^++1)。

製備化合物4326



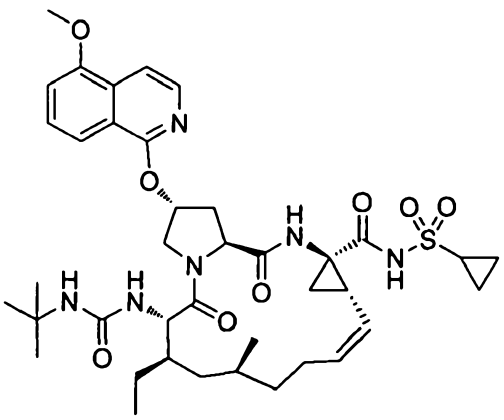
化合物4326

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序，使用((2S,3R)-3-乙基-1-((2S,4R)-4-羥基-2-(((1R,2S)-1-(((1-(羥基甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-5-甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯作為試劑來製備化合物4326。

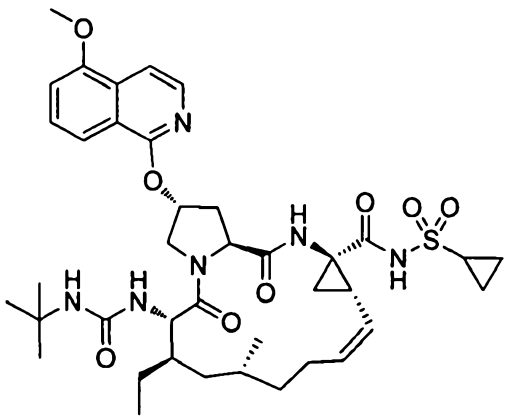
化合物4326：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(羥基甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.96 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=11.55 Hz, 1

2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.13 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.59-5.47 (m, 1H), 5.05-4.91 (m, 1H), 4.62-4.47 (m, 2H), 4.01-3.86 (m, 5H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.42-2.26 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.68-0.68 (m, 28H)；MS: MS m/z 836.4 (M^++1)。

製備化合物3029及化合物3030



化合物3029



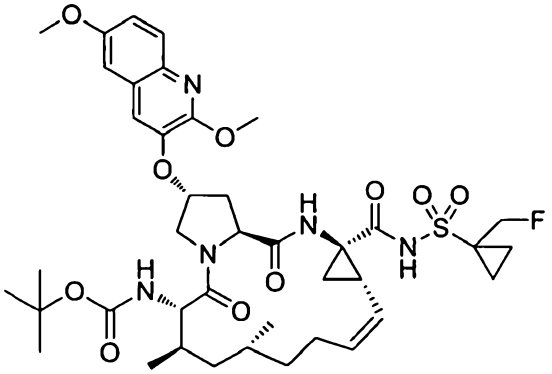
化合物3030

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3029及3030：

化合物3029：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-7-乙基-2-((5-甲氧基異喹

H) 7.40 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.88 (br. s., 1 H) 5.67-5.75 (m, 1 H) 5.36 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.73 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 4.48-4.55 (m, 2 H) 4.34-4.43 (m, 2 H) 4.01-4.07 (m, 4 H) 2.65-2.72 (m, 1 H) 2.48-2.58 (m, 1 H) 2.36 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 2.02 (s, 1 H) 1.81 (br. s., 1 H) 1.57-1.71 (m, 4 H) 1.51 (s, 4 H) 1.42-1.46 (m, 1 H) 1.26-1.35 (m, 8 H) 1.13-1.21 (m, 1 H) 0.98-1.09 (m, 4 H) 0.90 (d, J=6.53 Hz, 3 H)。MS: MS m/z 870.4 (M^++1)。

製備化合物4376



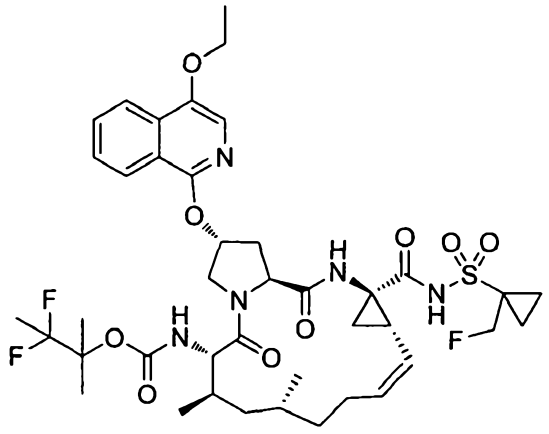
化合物4376

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成4001所述之通用程序來製備化合物4376。

化合物4376：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,6-二甲氧基喹啉-3-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.66 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.12-7.20 (m, 2 H) 6.68 (d, J=9.04 Hz, 1 H)

5.59-5.66 (m, 1 H) 5.27-5.32 (m, 1 H) 4.96-5.04 (m, 1 H) 4.50-4.65 (m, 3 H) 3.98-4.05 (m, 3 H) 3.94 (s, 4 H) 2.63-2.77 (m, 2 H) 2.38-2.46 (m, 2 H) 1.99 (br. s., 1 H) 1.87 (br. s., 1 H) 1.65-1.80 (m, 3 H) 1.59 (dd, J=9.29, 5.27 Hz, 1 H) 1.50 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 1.16-1.28 (m, 11 H) 0.95-1.04 (m, 5 H) 0.82 (t, J=11.29 Hz, 1 H)。MS: MS m/z 816.4 (M^++1)。

製備化合物5355

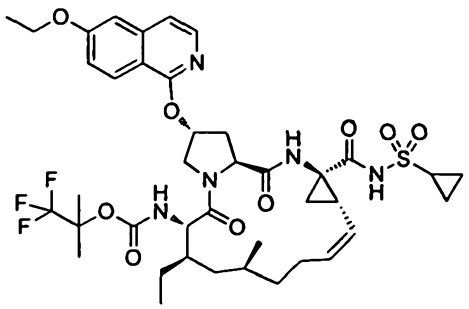


化合物5355

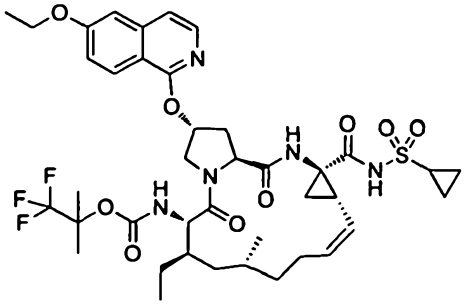
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5355：

化合物5355：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 850.6 (M^++1)。

製備化合物5356及化合物5357



化合物5356



化合物5357

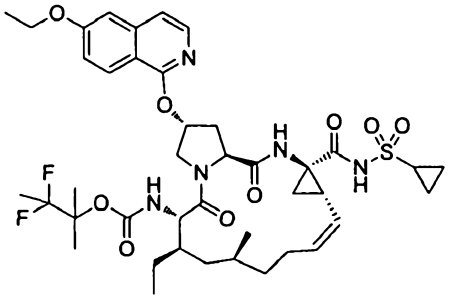
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5356及5357：

化合物5356：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 836.5 (M^++1)。

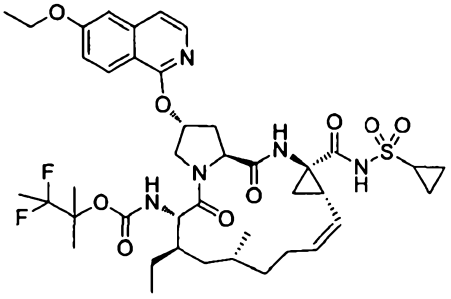
化合物5357：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 8.03-7.93 (m, 2H), 7.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.14 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.57-4.43 (m, 2H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 2.91 (d, J=6.1 Hz, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.01-

1.86 (m, 2H), 1.65-1.30 (m, 14H), 1.23-0.88 (m, 12H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 836.5 (M^++1)。

製備化合物5358及化合物5359



化合物5358



化合物5359

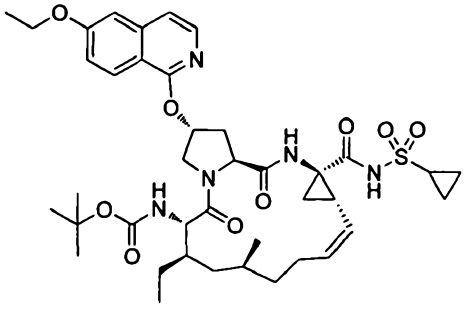
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5358及5359：

化合物5358：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 832.7 (M^++1)。

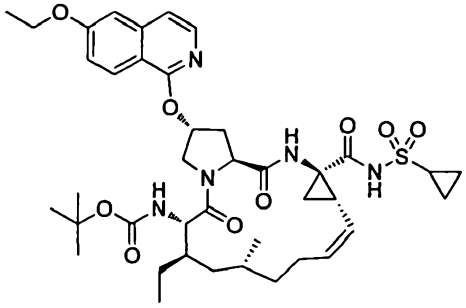
化合物5359：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.13 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.60-

5.47 (m, 1H), 5.06 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.57-4.43 (m, 2H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.93 (d, J=10.7 Hz, 2H), 1.65-0.92 (m, 28H), 0.75 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 832.7 (M^++1)。

製備化合物5360及化合物5361



化合物5360



化合物5361

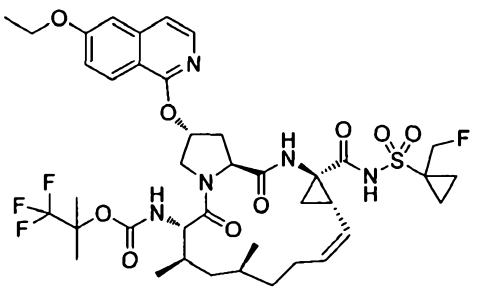
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5360及5361：

化合物5360：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 782.5 (M^++1)。

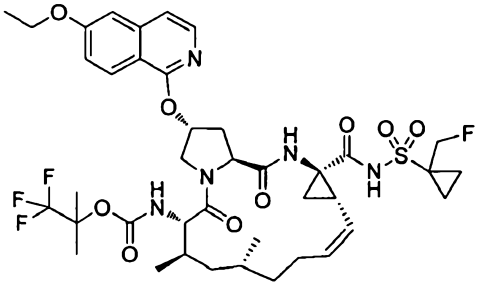
化合物5361：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR

(500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.05 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 2H), 2.91 (br. s., 1H), 2.76-2.58 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.63-0.88 (m, 28H), 0.74 (t, J=7.3 Hz, 3H)。MS: MS m/z 782.6 (M^++1)。

製備化合物5362及化合物5363



化合物5362



化合物5363

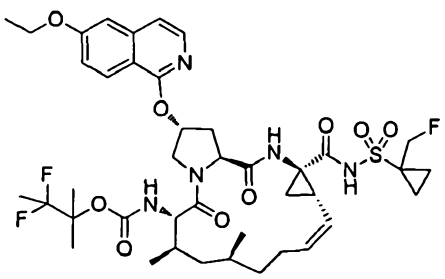
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5362及5363：

化合物5362：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 854.5 (M^++1)。

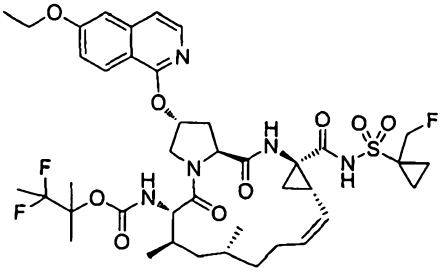
化合物5363：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)

胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.06-7.92 (m, 2H), 7.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.14 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.60-5.45 (m, 1H), 4.99 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.89-4.73 (m, 1H), 4.62-4.45 (m, 3H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.72 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.38-2.21 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.70 (dd, J=13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.59-1.09 (m, 18H), 0.96-0.86 (m, 6H), 0.75 (t, J=12.2 Hz, 1H)。MS: MS m/z 854.5 (M^++1)。

製備化合物5364及化合物5365



化合物5364



化合物5365

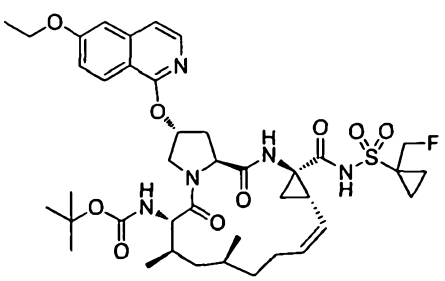
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5364及5365：

化合物5364：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

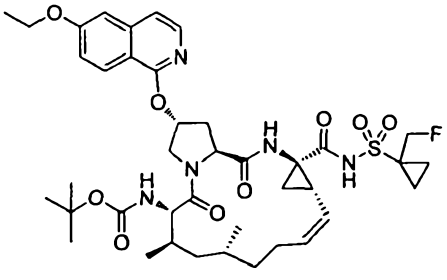
a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 850.5 (M^++1)。

化合物5365：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.12 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.58-5.47 (m, 1H), 5.00 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.88-4.74 (m, 1H), 4.62-4.44 (m, 3H), 4.18 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.73 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.73-1.04 (m, 21H), 0.92 (dd, J=19.5, 6.7 Hz, 6H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 1H)。MS: MS m/z 850.7 (M^++1)。

製備化合物5366及化合物5367



化合物5366



化合物5367

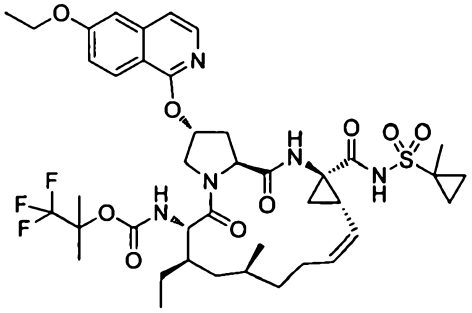
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物5366及5367：

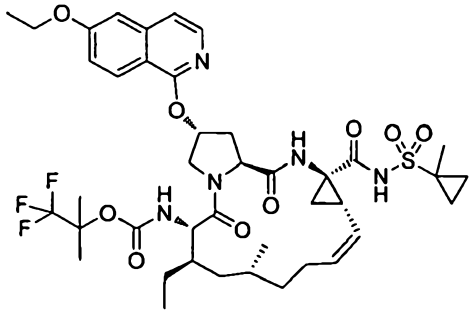
化合物5366：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 800.5 (M^++1)。

化合物5367：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 800.5 (M^++1)。

製備化合物5368及化合物5369.



化合物5368



化合物5369

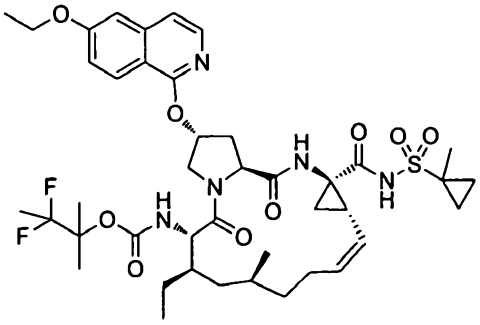
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5368及5369：

化合物5368：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,

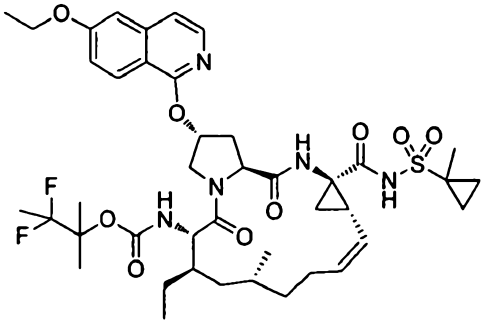
13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 850.5 (M^++1)。

化合物5369：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.13 (br. s., 1H), 8.04-7.94 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.14 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.54 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.53 (t, J=11.9 Hz, 2H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 2.76-2.56 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.67-0.85 (m, 28H), 0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 850.5 (M^++1)。

製備化合物5370及化合物5371



化合物5370



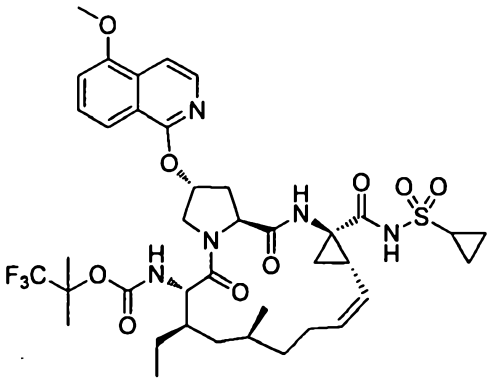
化合物5371

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5370及5371：

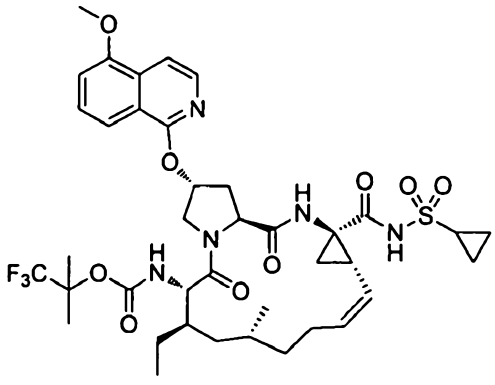
啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；MS: MS m/z 767.4 (M^++1)。

化合物3030：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-7-乙基-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br. s., 1H), 8.93 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.88-5.79 (m, 1H), 5.56-5.46 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.63 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, J=9.9, 7.2 Hz, 1H), 4.07 (t, J=10.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.87 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.79-2.57 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.00-0.69 (m, 31H)；MS: MS m/z 767.4 (M^++1)。

製備化合物3031及化合物3032



化合物3031

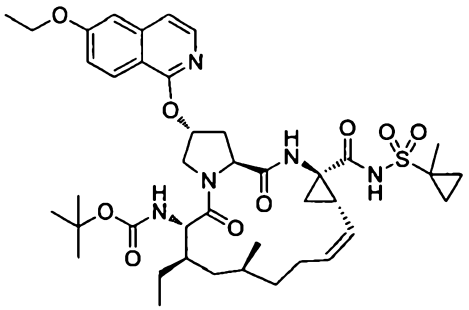


化合物3032

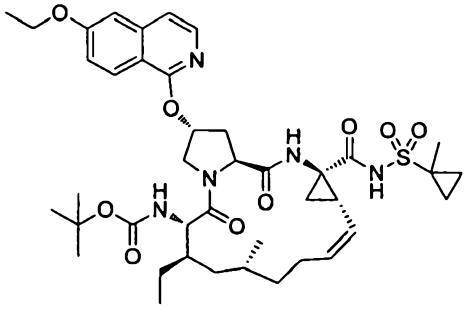
化合物5370：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 846.5 (M^++1)。

化合物5371：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 846.5 (M^++1)。

製備化合物5372及化合物5373



化合物5372



化合物5373

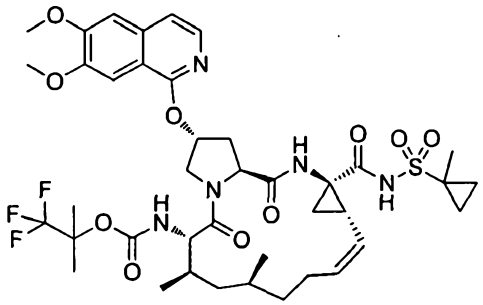
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5372及5373：

化合物5372：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

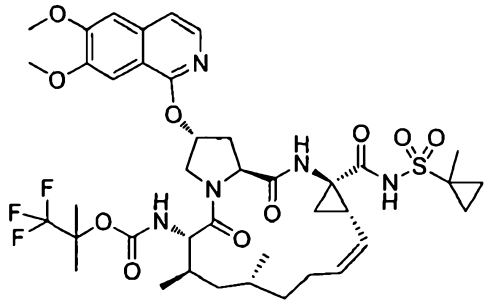
二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 796.5 (M^++1)。

化合物5373：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 796.5 (M^++1)。

製備化合物5374及化合物5375



化合物5374



化合物5375

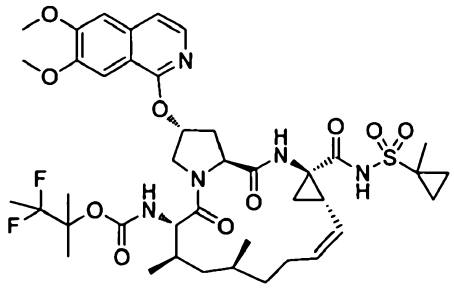
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5374及5375：

化合物5374：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 852.8 (M^++1)。

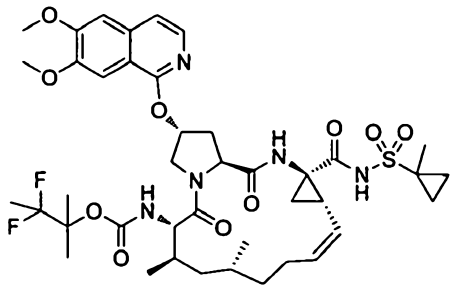
化合物5375：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙

基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.89 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.59-5.49 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J=9.9, 7.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (dd, J=10.8, 8.4 Hz, 1H), 2.76-2.60 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.48-1.08 (m, 12H), 0.97-0.84 (m, 10H), 0.75 (t, J=12.5 Hz, 1H)。MS: MS m/z 852.8 (M^++1)。

製備化合物5376及化合物5377



化合物5376



化合物5377

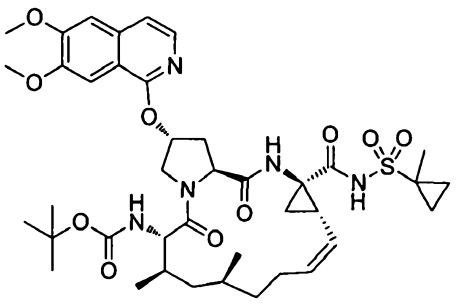
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5376及5377：

化合物5376：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,

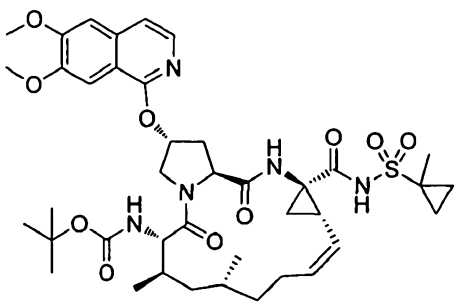
13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 848.8 (M^++1)。

化合物5377：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 848.8 (M^++1)。

製備化合物5378及化合物5379



化合物5378



化合物5379

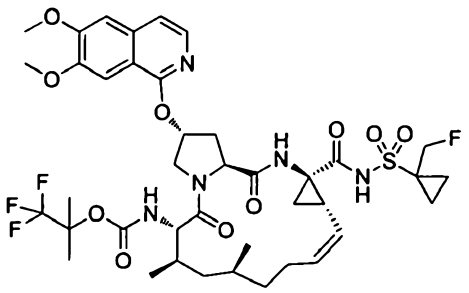
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5378及5379：

化合物5378：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 798.5 (M^++1)。

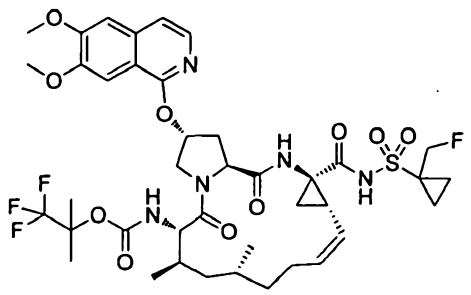
化合物5379：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-

二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 798.5 (M^++1)。

製備化合物5380及化合物5381



化合物5380



化合物5381

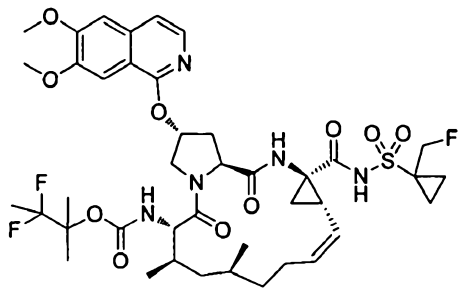
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5380及5381：

化合物5380：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 870.5 (M^++1)。

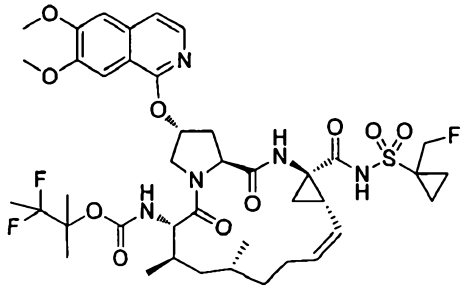
化合物5381：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基

丙-2-基酯。MS: MS m/z 870.5 (M^++1)。

製備化合物5382及化合物5383



化合物5382



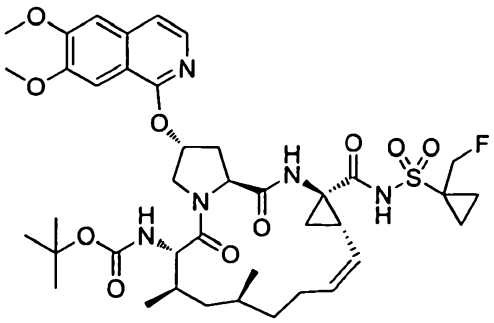
化合物5383

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5382及5383：

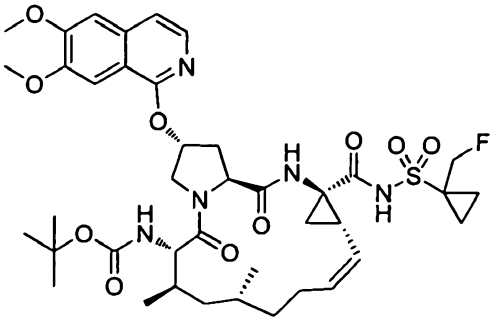
化合物5382：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 866.8 (M^++1)。

化合物5383：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 866.9 (M^++1)。

製備化合物5384及化合物5385



化合物5384



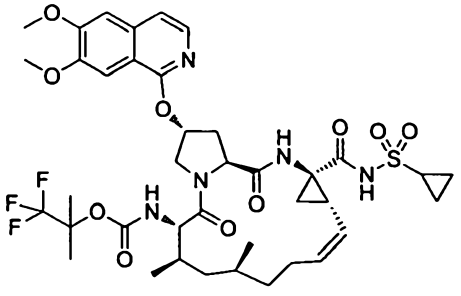
化合物5385

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5384及5385：

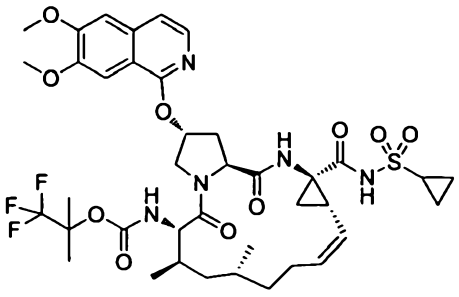
化合物5384：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 816.5 (M^++1)。

化合物5385：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 816.5 (M^++1)。

製備化合物5386及化合物5387



化合物5386



化合物5387

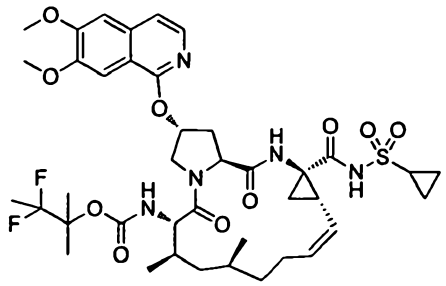
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5386及5387：

化合物5386：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 838.5 (M^++1)。

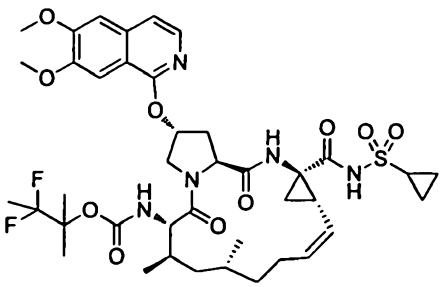
化合物5387：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.89 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.57-5.49 (m, 1H), 5.06 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 5H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.70 (dd, J=12.8, 6.4 Hz, 1H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.19-1.06 (m, 3H), 1.06-0.91 (m, 7H), 0.87 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=12.5 Hz, 1H)。

MS: MS m/z 838.5 (M^++1)。

製備化合物5388及化合物5389



化合物5388



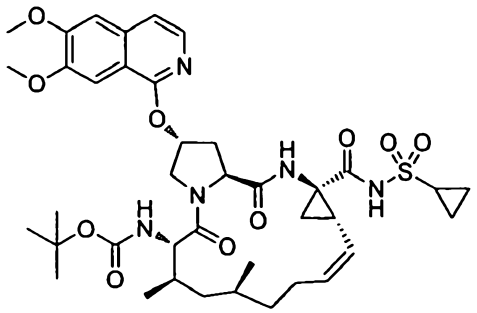
化合物5389

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5388及5389：

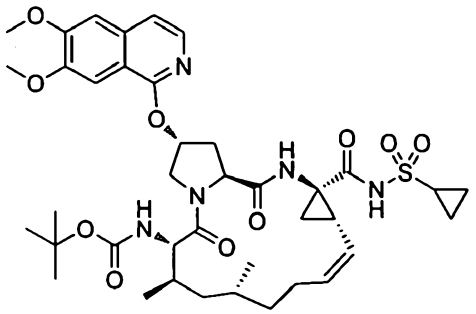
化合物5388：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 834.8 (M^++1)。

化合物5389：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 834.8 (M^++1)。

製備化合物5390及化合物5391



化合物5390



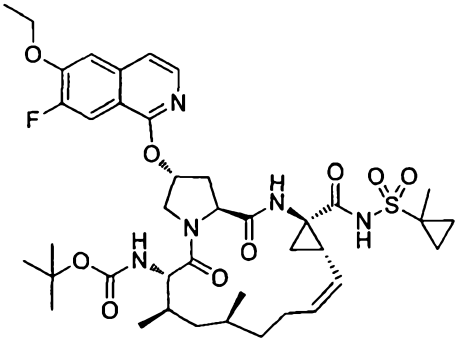
化合物5391

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5390及5391：

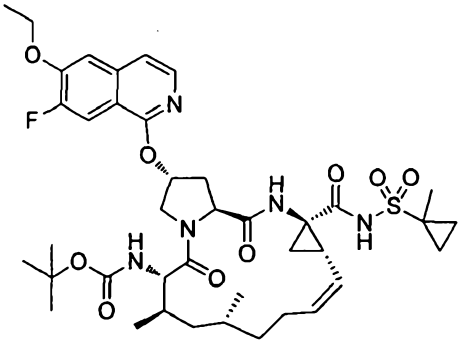
化合物5390：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 784.5 (M^++1)。

化合物5391：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 784.5 (M^++1)。

製備化合物5392及化合物5393



化合物5392



化合物5393

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5392及5393：

化合物5392：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3031及3032：

化合物3031：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 822.4 (M^++1)。

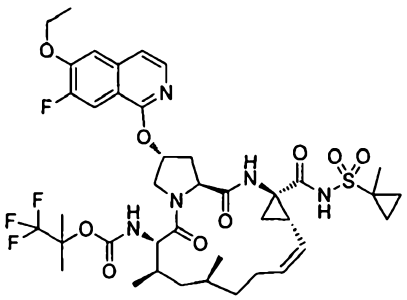
化合物3032：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.04 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.60-5.47 (m, 1H), 5.06 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.86 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.67-0.67 (m, 25H)；MS: MS m/z 822.4 (M^++1)。

製備化合物3033及化合物3034

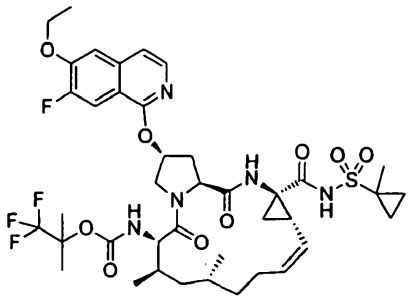
氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 800.5 (M^++1)。

化合物5393：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.60-5.47 (m, 1H), 4.98 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, J=10.2, 6.9 Hz, 1H), 4.26 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.69 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.52 (dd, J=9.2, 4.9 Hz, 1H), 1.48-1.26 (m, 10H), 1.19-1.07 (m, 10H), 0.91 (dd, J=18.3, 6.4 Hz, 8H), 0.74 (t, J=12.5 Hz, 1H)。MS: MS m/z 800.9 (M^++1)。

製備化合物5394及化合物5395



化合物5394



化合物5395

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5394及5395：

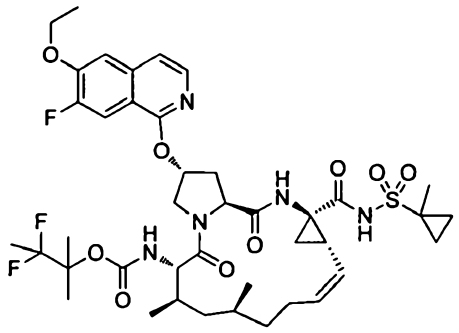
化合物5394：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 854.8 (M^++1)。

化合物5395：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.61-5.46 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.27 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.7, 7.6 Hz, 1H),

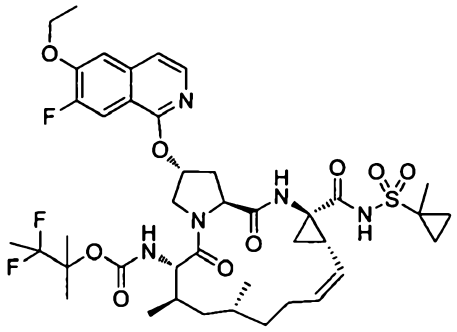
2.76-2.58 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.72 (dd, J=12.7, 6.9 Hz, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.53 (dd, J=9.3, 5.3 Hz, 1H), 1.48-1.07 (m, 16H), 0.92 (dd, J=13.4, 6.7 Hz, 9H), 0.77 (t, J=12.4 Hz, 1H)。

MS: MS m/z 854.8 (M^++1)。

製備化合物5396及化合物5397



化合物5396



化合物5397

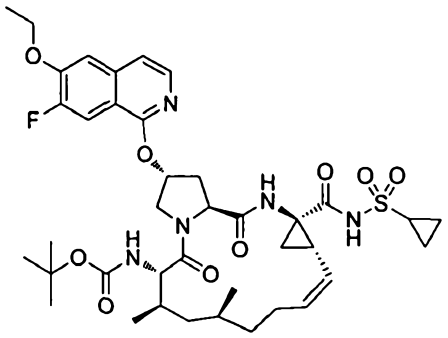
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5396及5397：

化合物5396：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 850.8 (M^++1)。

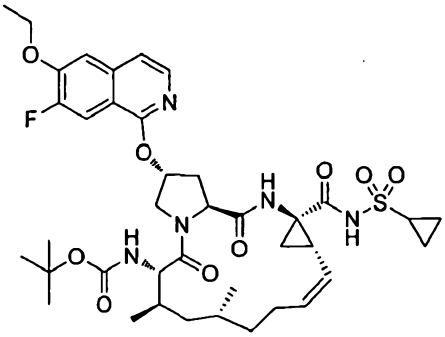
化合物5397：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 850.9 (M^++1)。

製備化合物5398及化合物5399



化合物5398



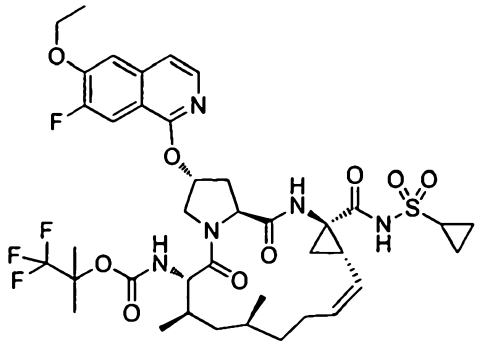
化合物5399

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5398及5399：

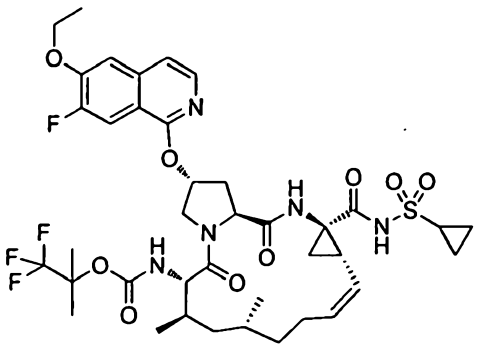
化合物5398：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 850.8 (M^++1)。

化合物5399：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 850.9 (M^++1)。

製備化合物5400及化合物5401



化合物5400



化合物5401

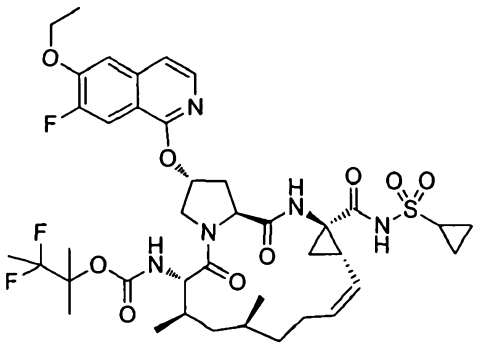
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5400及5401：

化合物5400：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 840.4 (M^++1)。

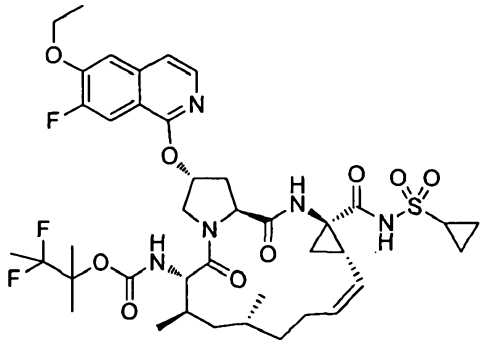
化合物5401：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.06 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.27 (q, J=7.0 Hz, 2H),

3.94-3.85 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.7, 7.6 Hz, 1H), 2.91 (d, J=5.8 Hz, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.49-0.85 (m, 22H), 0.75 (t, J=12.7 Hz, 1H)。MS: MS m/z 840.8 (M^++1)。

製備化合物5402及化合物5403



化合物5402



化合物5403

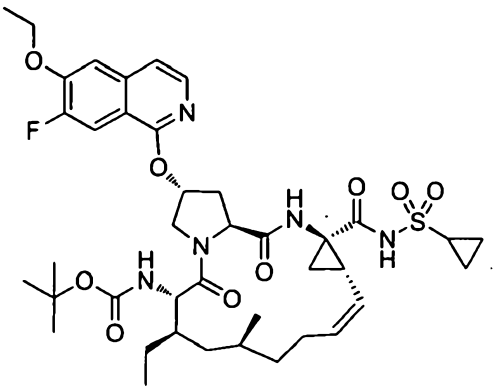
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5402及5403：

化合物5402：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 836.5 (M^++1)。

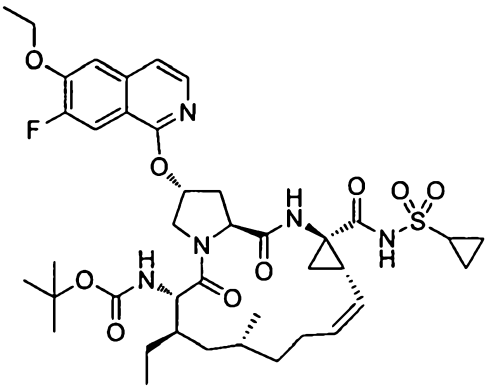
化合物5403：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮

雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 836.5 (M^++1)。

製備化合物5404及化合物5405



化合物5404



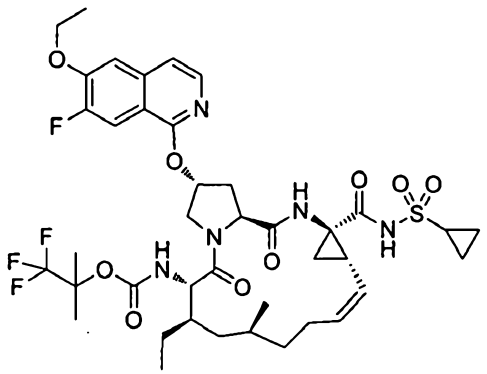
化合物5405

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5404及5405：

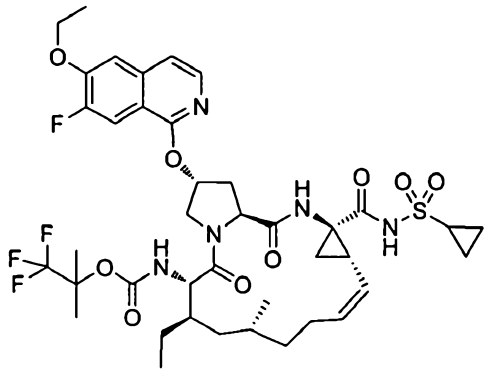
化合物5404：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 800.6 (M^++1)。

化合物5405：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 800.5 (M^++1)。

製備化合物5406及化合物5407



化合物5406



化合物5407

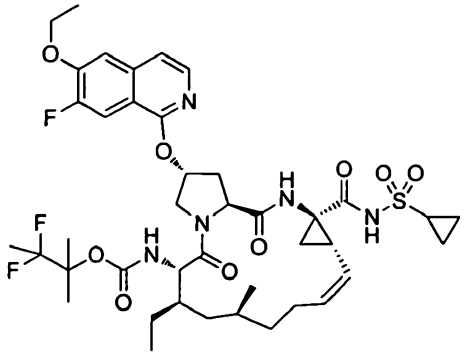
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5406及5407：

化合物5406：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 854.6 (M^++1)。

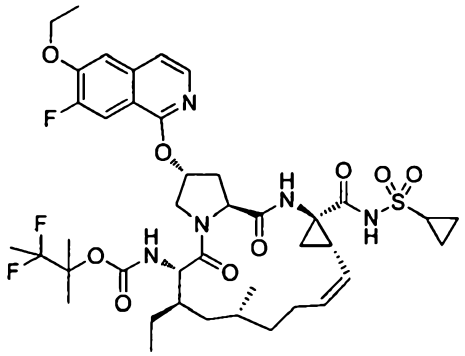
化合物5407：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.59-5.42 (m, 1H), 5.07 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.60-4.43 (m,

2H), 4.27 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.98-3.84 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.71-0.89 (m, 25H), 0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 854.6 (M^++1)。

製備化合物5408及化合物5409



化合物5408



化合物5409

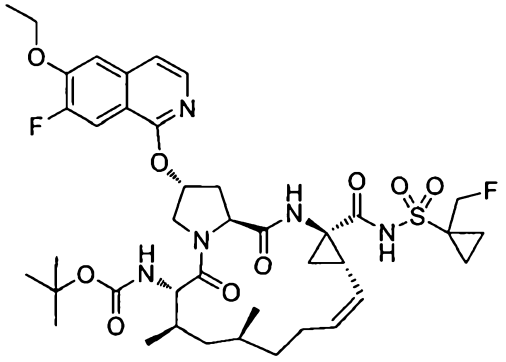
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5408及5409：

化合物5408：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 850.9 (M^++1)。

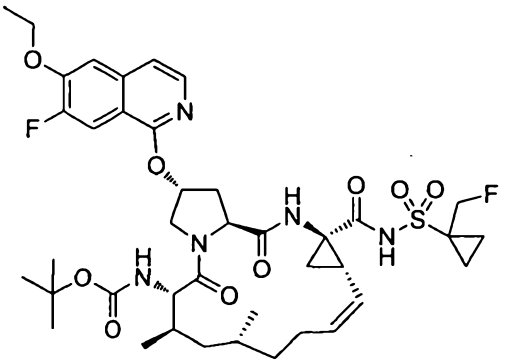
化合物5409：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基

酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.65-5.49 (m, 1H), 5.07 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.61-4.44 (m, 2H), 4.27 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.99-3.83 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.79-2.59 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.93 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.69-0.89 (m, 28H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H)。MS: MS m/z 850.9 (M^++1)。

製備化合物5410及化合物5411



化合物5410

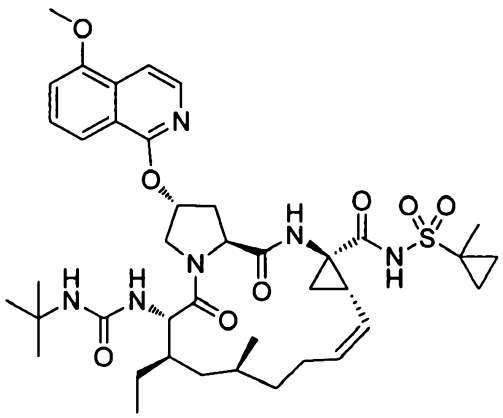


化合物5411

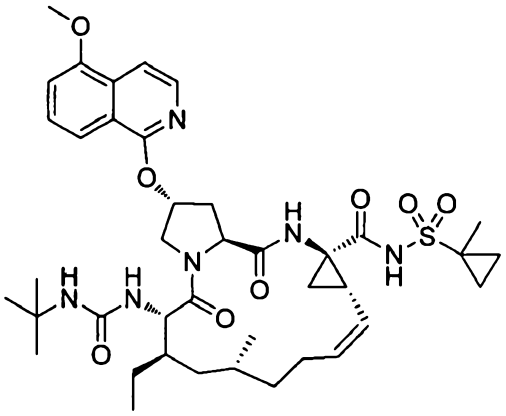
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5410及5411：

化合物5410：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 818.6 (M^++1)。

化合物5411：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙



化合物3033



化合物3034

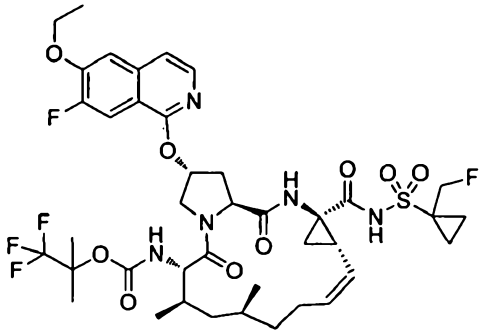
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3033及3034：

化合物3033：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-7-乙基-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；MS: MS m/z 781.5 (M^++1)。

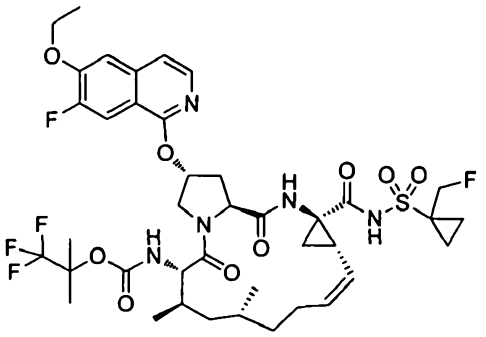
化合物3034：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-7-乙基-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.98 (t,

氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 818.5 (M^++1)。

製備化合物5412及化合物5413



化合物5412



化合物5413

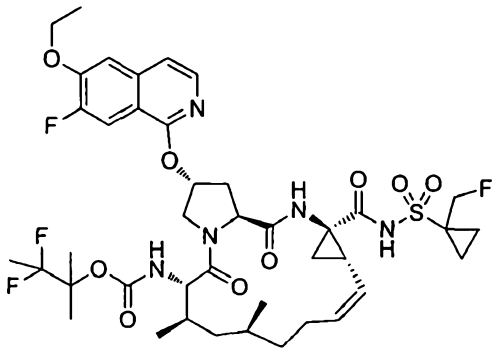
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5412及5413：

化合物5412：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 872.5 (M^++1)。

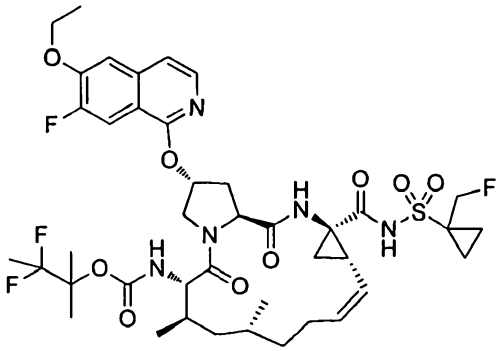
化合物5413：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 872.5 (M^++1)。

製備化合物5414及化合物5415



化合物5414



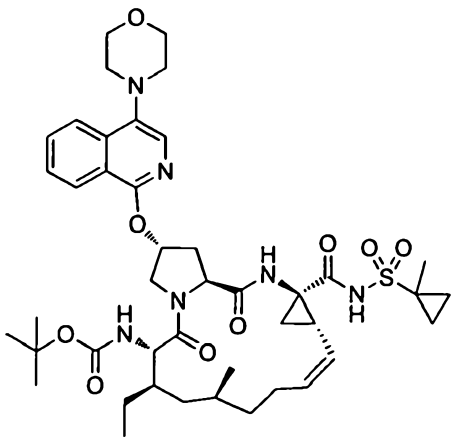
化合物5415

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5414及5415：

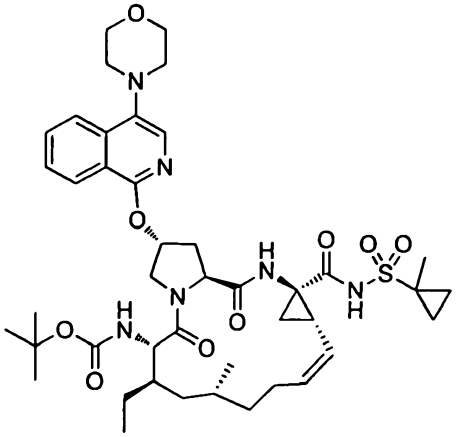
化合物5414：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 868.5 (M^++1)。

化合物5415：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 885.5 (M^++1)。

製備化合物5416及化合物5417



化合物5416



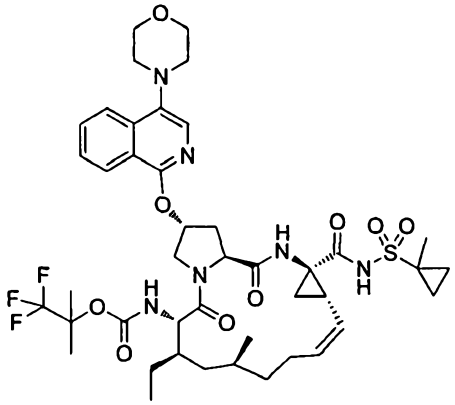
化合物5417

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5416及5417：

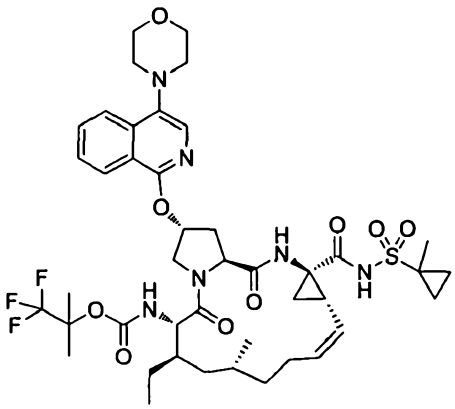
化合物5416：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 837.6 (M^++1)。

化合物5417：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 837.6 (M^++1)。

製備化合物5418及化合物5419



化合物5418



化合物5419

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5418及5419：

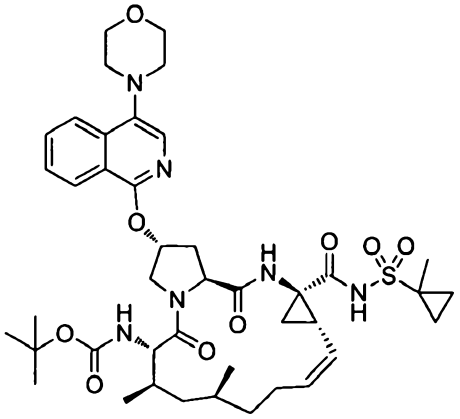
化合物5418：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 891.6 (M^++1)。

化合物5419：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.2, 4.9 Hz, 2H), 7.91-7.74 (m, 3H), 7.60 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.61-5.46 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.65-4.47 (m, 2H), 4.00-3.79 (m,

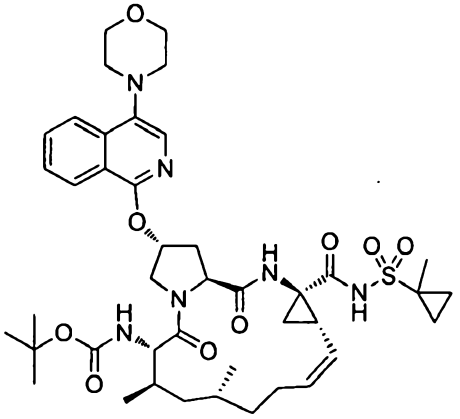
7H), 3.11-2.95 (m, 4H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.43-2.25 (m, 2H), 2.04-1.82 (m, 2H), 1.65-0.85 (m, 24H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

MS: MS m/z 891.6 (M^++1)。

製備化合物5420及化合物5421



化合物5420



化合物5421

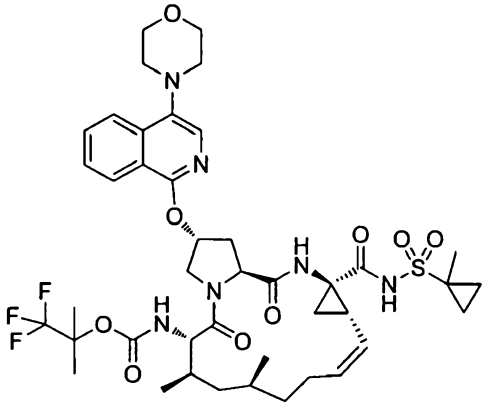
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5420及5421：

化合物5420：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 823.9 (M^++1)。

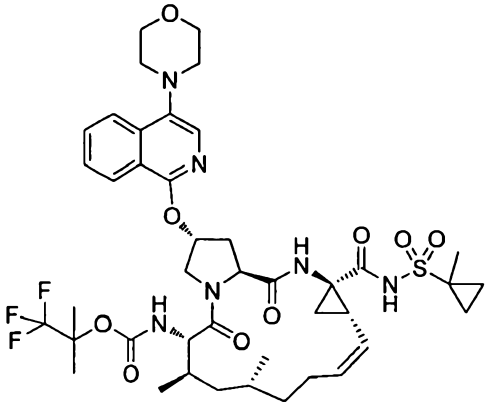
化合物5421：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 824.0 (M^++1)。

製備化合物5422及化合物5423



化合物5422



化合物5423

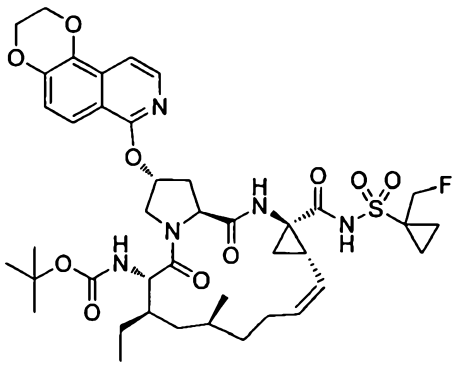
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5422及5423：

化合物5422：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 877.6 (M^++1)。

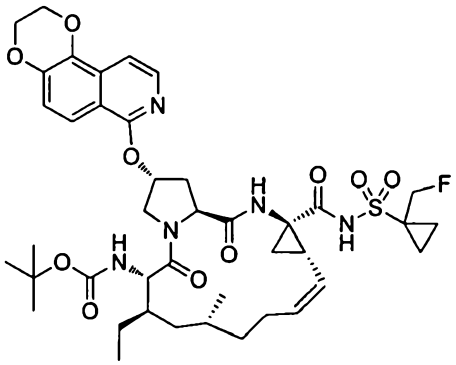
化合物5423：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.14

(br. s., 1H), 8.11 (dd, J=14.2, 8.4 Hz, 2H), 7.85-7.74 (m, 3H), 7.59 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.54 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.64-4.45 (m, 2H), 3.97-3.81 (m, 6H), 3.70 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 3.09-2.95 (m, 4H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.56-1.07 (m, 12H), 1.01-0.84 (m, 10H), 0.76 (t, J=12.7 Hz, 1H)。MS: MS m/z 877.6 (M^++1)。

製備化合物5424及化合物5425



化合物5424



化合物5425

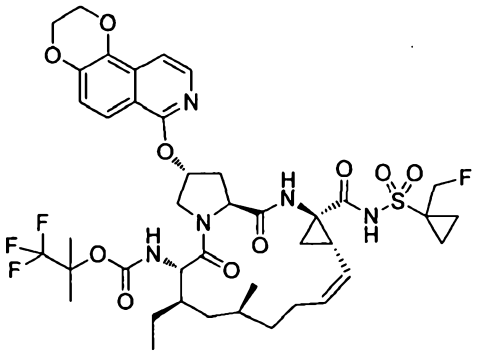
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5424及5425：

化合物5424：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 828.6 (M^++1)。

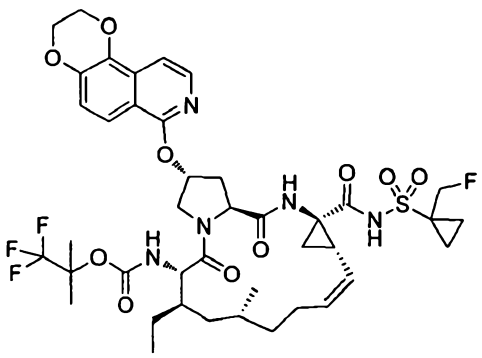
化合物5425：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-

二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 828.5 (M^++1)。

製備化合物5426及化合物5427



化合物5426



化合物5427

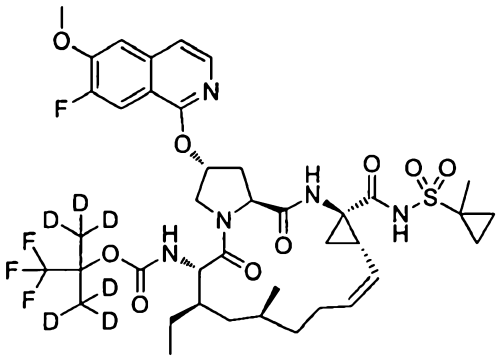
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5426及5427：

化合物5426：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 822.5 (M^++1)。

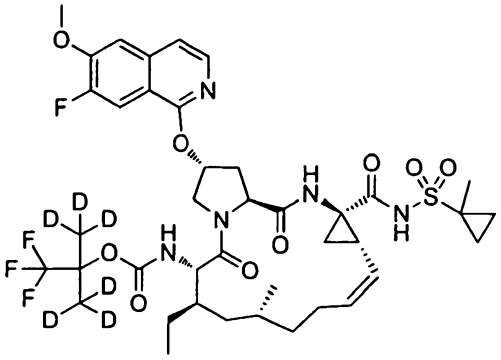
化合物5427：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-

5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 822.4 (M^++1)。

製備化合物5428及化合物5429



化合物5428



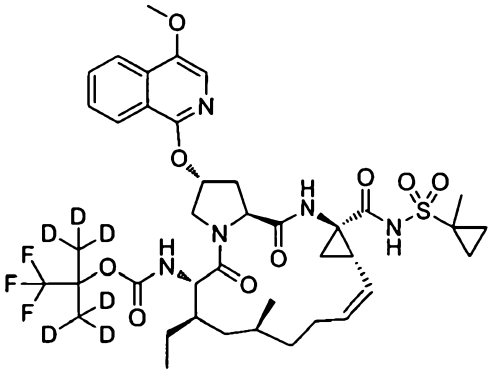
化合物5429

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5428及5429：

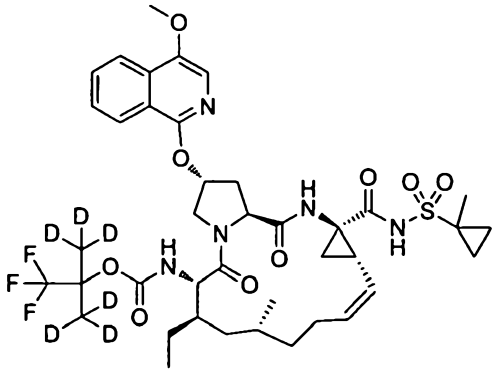
化合物5428: MS: MS m/z 860.6 (M^++1)。

化合物5429: MS: MS m/z 860.5 (M^++1)。

製備化合物5430及化合物5431



化合物5430



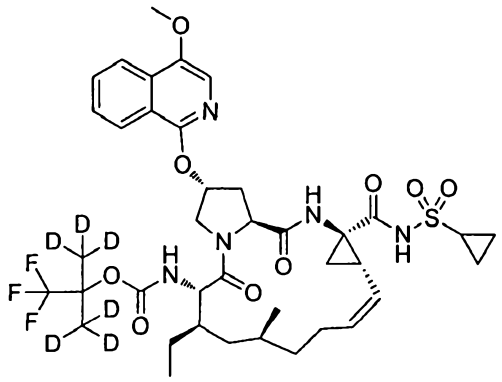
化合物5431

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5430及5431：

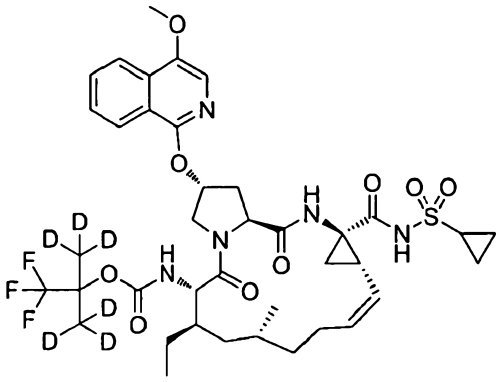
化合物5430: MS: MS m/z 842.6 (M^++1)。

化合物5431: MS: MS m/z 842.5 (M^++1)。

製備化合物5432及化合物5433



化合物5432



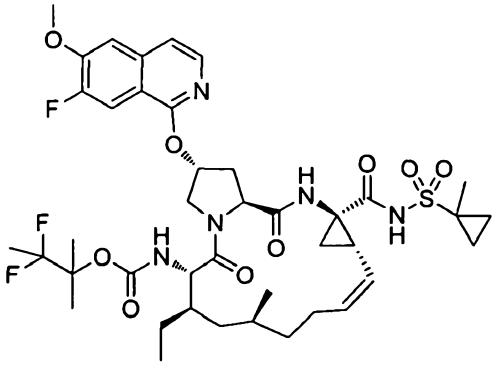
化合物5433

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5432及5433：

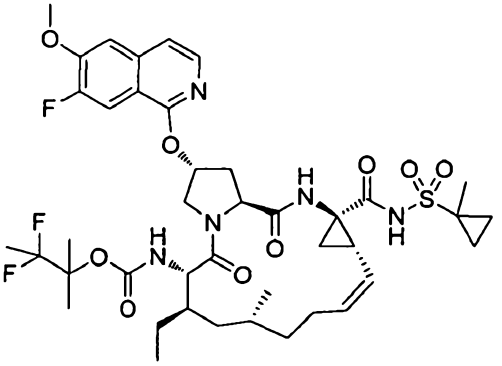
化合物5432: MS: MS m/z 828.5 (M^++1)。

化合物5433: MS: MS m/z 828.8 (M^++1)。

製備化合物5434及化合物5435



化合物5434



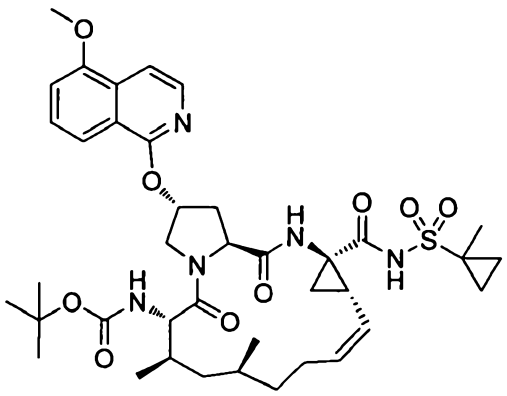
化合物5435

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5434及5435：

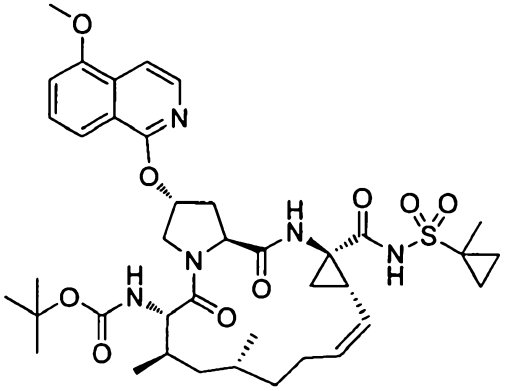
化合物5434：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基

J=10.1 Hz, 1H), 4.64 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.07 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 4H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.42-2.24 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.66-0.73 (m, 32H)；MS: MS m/z 781.4 (M^++1)。

製備化合物3035及化合物3036



化合物3035



化合物3036

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3035及3036：

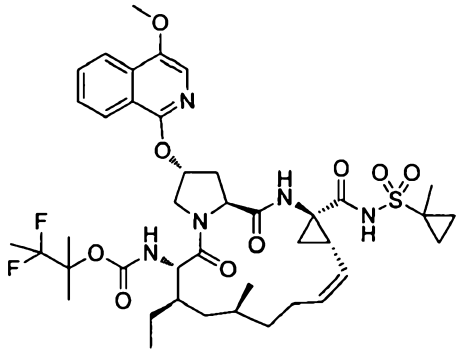
化合物3035：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

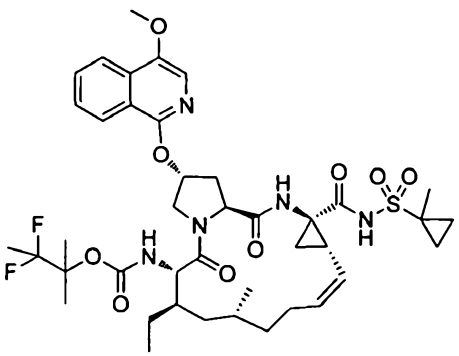
化合物3036：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,

環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 850.9 (M^++1)。

化合物5435：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 850.9 (M^++1)。

製備化合物5436及化合物5437





化合物5436　　化合物5437

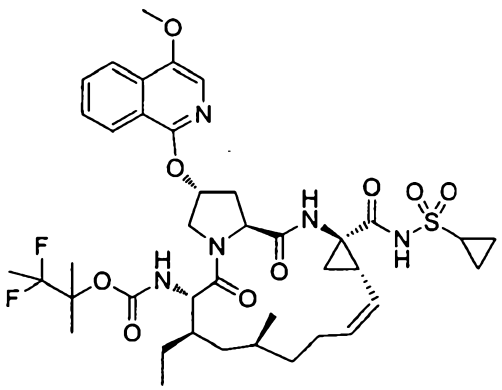
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5436及5437：

化合物5436：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基

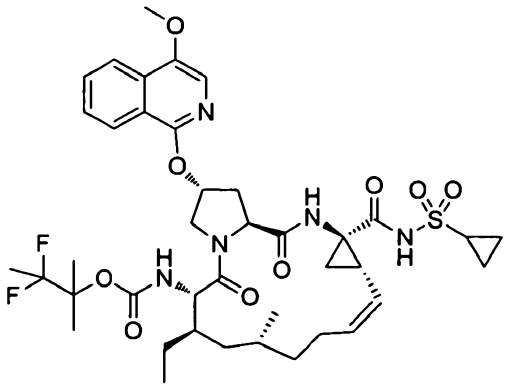
酯。MS: MS m/z 832.9 (M^++1)。

化合物5437：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.07 (dd, J=8.2, 3.4 Hz, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 3H), 5.79 (br. s., 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.60-4.49 (m, 2H), 4.01-3.89 (m, 6H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.64 (dd, J=13.1, 6.1 Hz, 1H), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.66-0.98 (m, 21H), 0.96-0.88 (m, 8H), 0.75 (t, J=7.5 Hz, 3H) MS: MS m/z 832.9 (M^++1)。

製備化合物5438及化合物5439



化合物5438



化合物5439

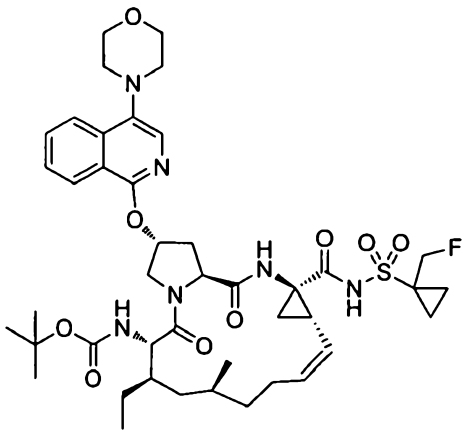
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5438及5439：

化合物5438：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)

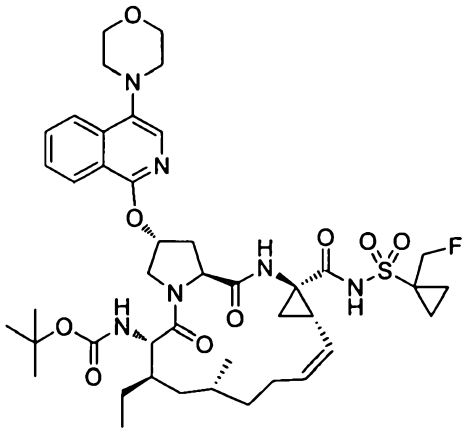
氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 818.6 (M^++1)。

化合物5439：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 818.5 (M^++1)。

製備化合物5440及化合物5441



化合物5440



化合物5441

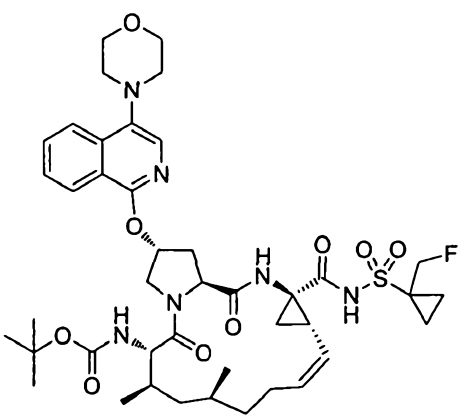
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5440及5441：

化合物5440：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

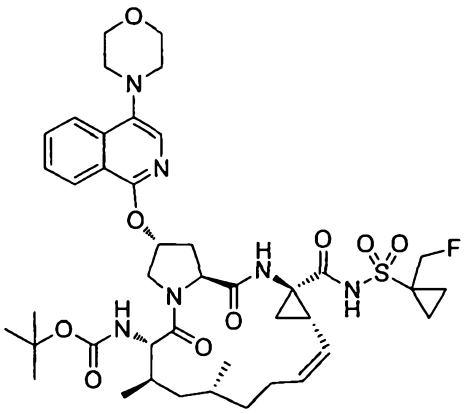
a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 855.6 (M^++1)。

化合物5441：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 855.6 (M^++1)。

製備化合物5442及化合物5443



化合物5442



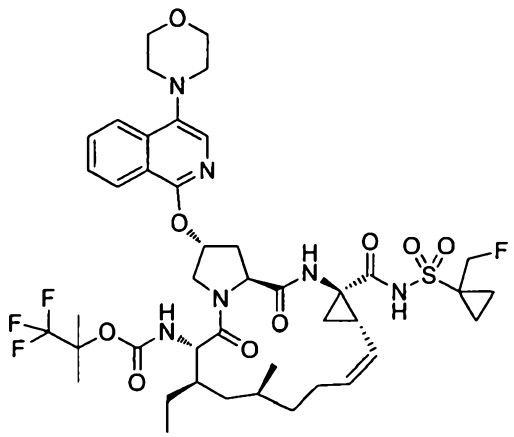
化合物5443

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5442及5443：

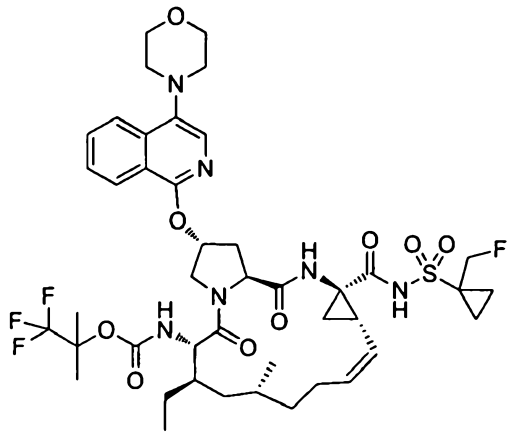
化合物5442：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 841.6 (M^++1)。

化合物5443：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 841.6 (M^++1)。

製備化合物5444及化合物5445



化合物5444



化合物5445

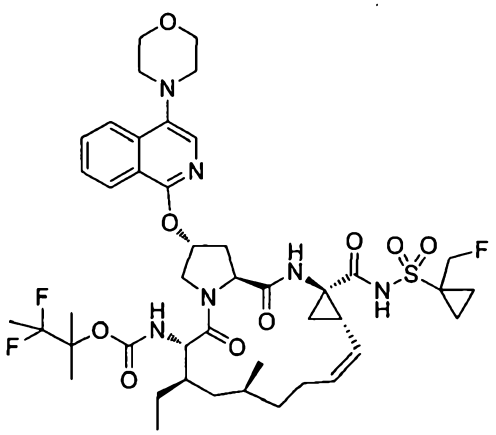
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5444及5445：

化合物5444：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 909.8 (M^++1)。

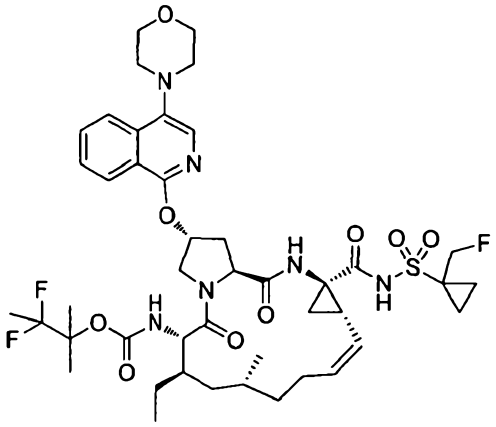
化合物5445：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-

嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 909.9 (M^++1)。

製備化合物5446及化合物5447



化合物5446



化合物5447

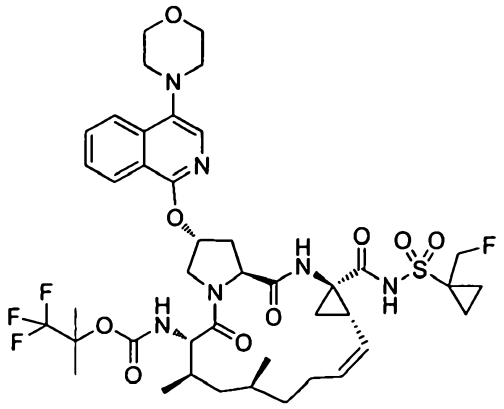
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5446及5447：

化合物5446：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 905.6 (M^++1)。

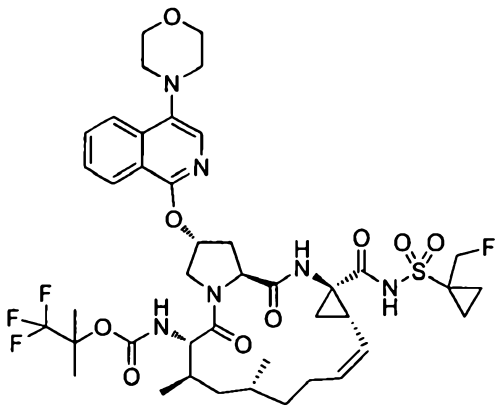
化合物5447：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 905.7 (M^++1)。

製備化合物5448及化合物5449



化合物5448



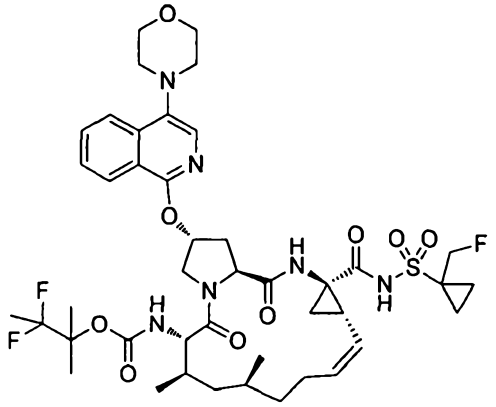
化合物5449

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5448及5449：

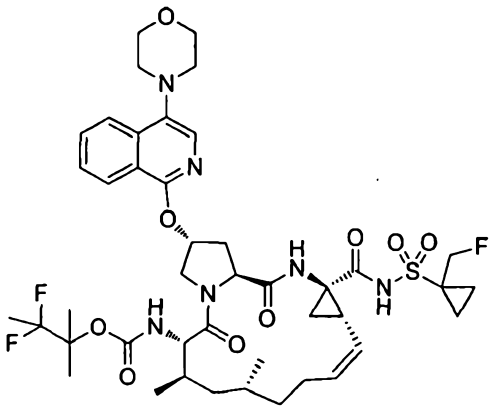
化合物5448：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 895.8 (M^++1)。

化合物5449：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 895.9 (M^++1)。

製備化合物5450及化合物5451



化合物5450



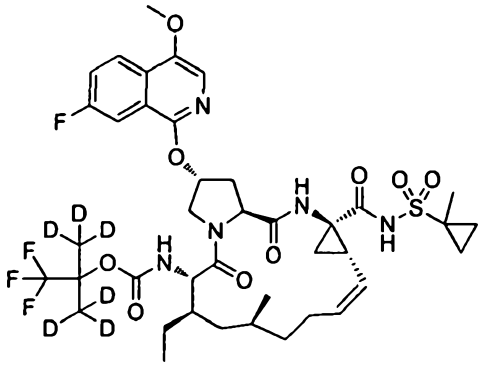
化合物5451

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5450及5451：

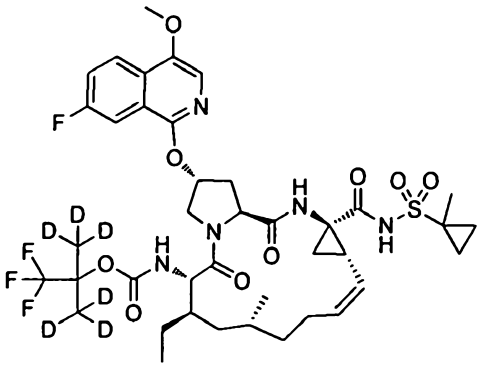
化合物5450：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 891.9 (M^++1)。

化合物5451：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 891.9 (M^++1)。

製備化合物5452及化合物5453



化合物5452



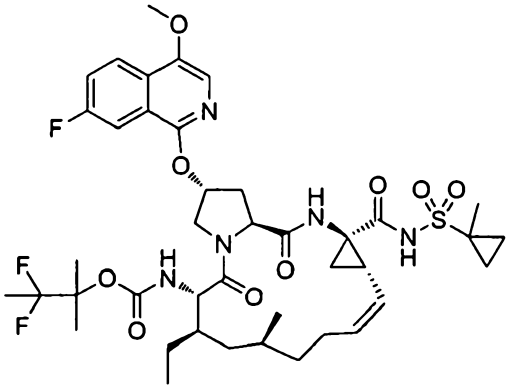
化合物5453

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5452及5453：

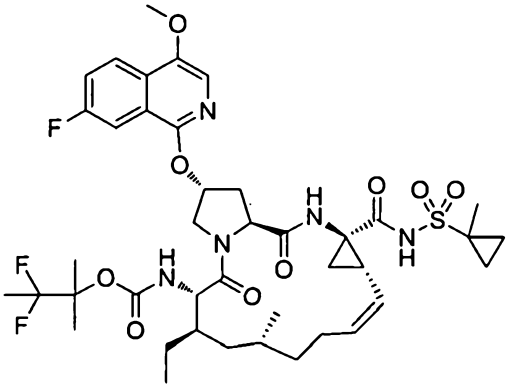
化合物5452: MS: MS m/z 860.6 (M^++1)。

化合物5453: MS: MS m/z 860.6 (M^++1)。

製備化合物5454及化合物5455



化合物5454



化合物5455

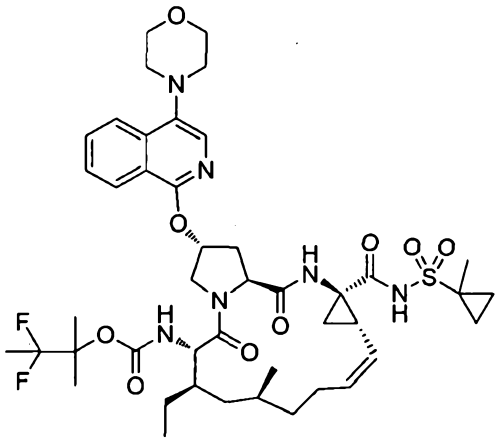
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5454及5455：

化合物5454：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

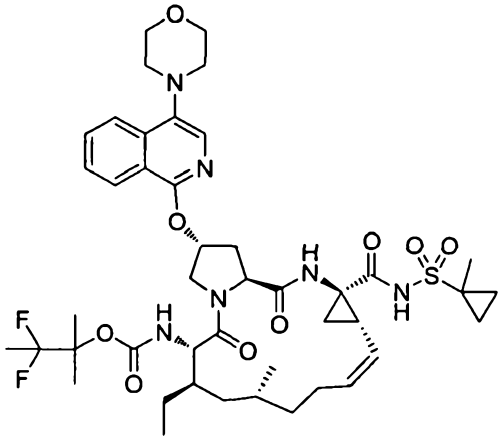
3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 850.9 (M^++1)。

化合物5455：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 850.9 (M^++1)。

製備化合物5456及化合物5457



化合物5456



化合物5457

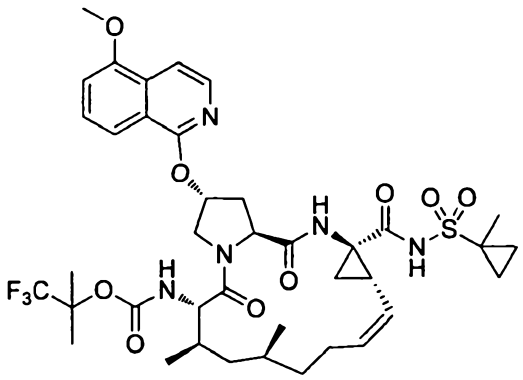
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5456及5457：

化合物5456：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 888.1 (M^++1)。

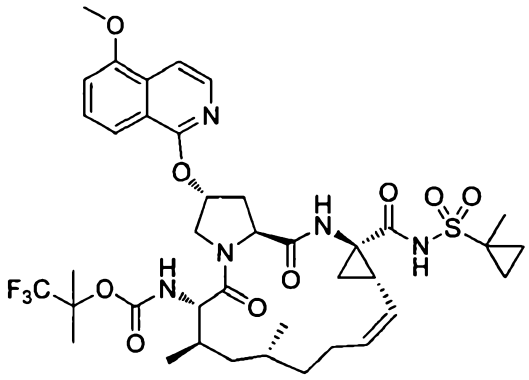
化合物5457：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-

13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.58-5.47 (m, 1H), 5.09-4.90 (m, 1H), 4.61 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.04-3.88 (m, 4H), 3.72 (t, J=9.5 Hz, 1H), 2.79-2.56 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.99-0.63 (m, 31H)；MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

製備化合物3037及化合物3038



化合物3037



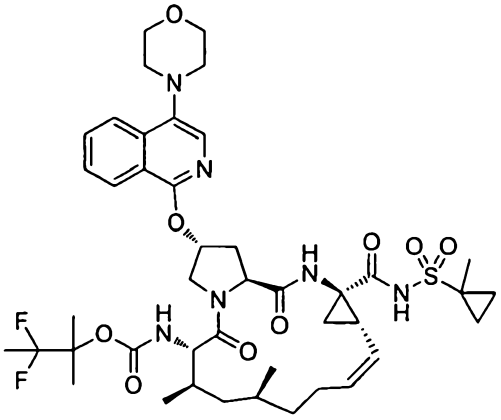
化合物3038

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3037及3038：

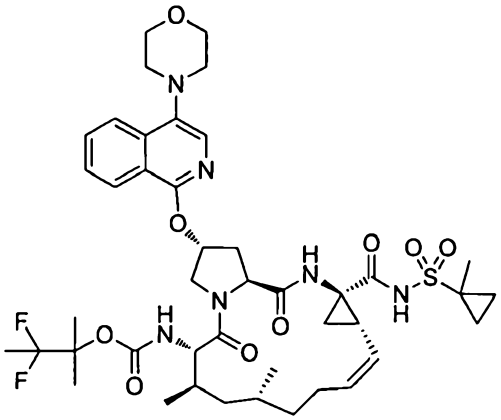
化合物3037：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-

9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 888.0 (M^++1)。

製備化合物5458及化合物5459



化合物5458



化合物5459

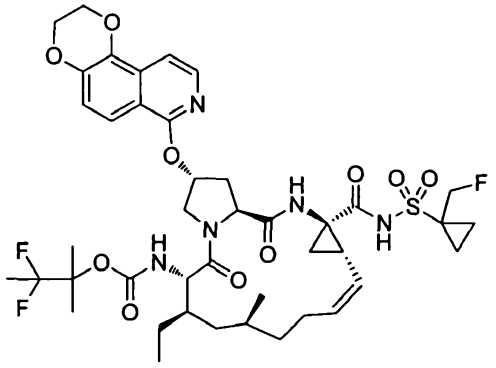
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5458及5459：

化合物5458：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 874.1 (M^++1)。

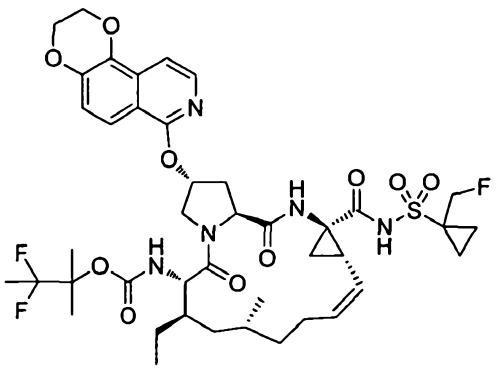
化合物5459：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,

13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.11 (dd, J=15.1, 8.4 Hz, 2H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 5.80 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.98 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.62-4.49 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.86 (t, J=4.7 Hz, 3H), 3.71 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 3.08-2.95 (m, 4H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.64-1.09 (m, 16H), 0.97-0.88 (m, 10H), 0.76 (t, J=12.5 Hz, 1H)。MS: MS m/z 874.0 (M^++1)。

製備化合物5460及化合物5461



化合物5460



化合物5461

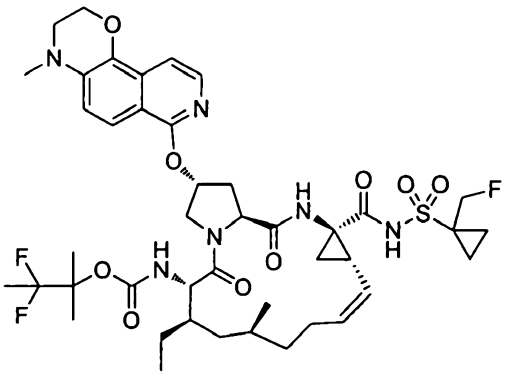
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5460及5461：

化合物5460：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

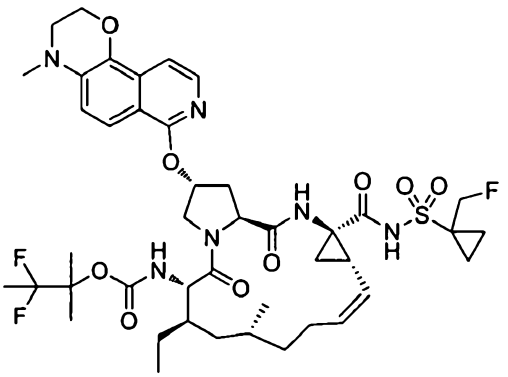
十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 878.6 (M^++1)。

化合物5461：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 878.7 (M^++1)。

製備化合物5462及化合物5463



化合物5462



化合物5463

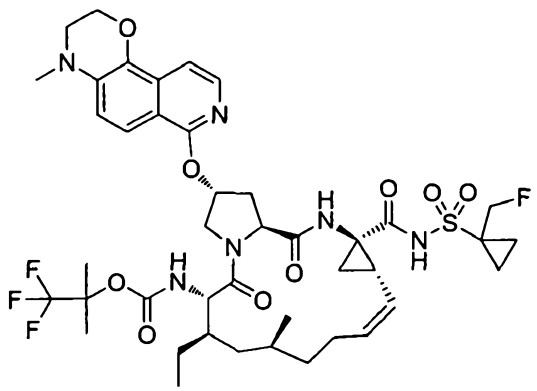
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5462及5463：

化合物5462：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-

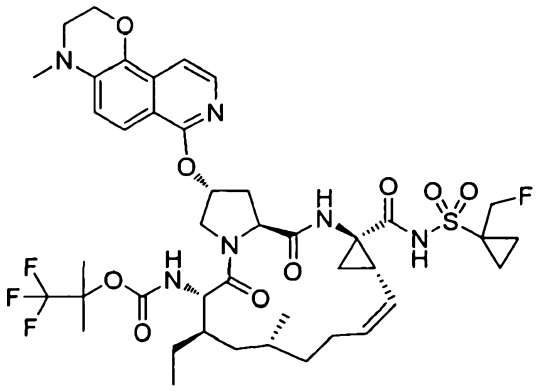
基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 891.6 (M^++1)。

化合物5463：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 891.7 (M^++1)。

製備化合物5464及化合物5465



化合物5464



化合物5465

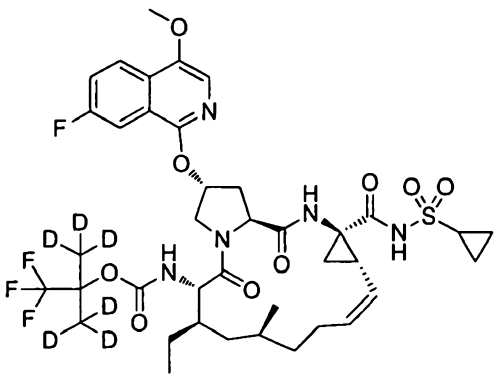
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5464及5465：

化合物5464：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z

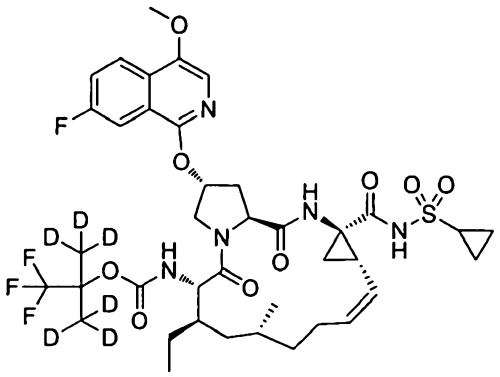
895.7 (M^++1)。

化合物5465：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 895.7 (M^++1)。

製備化合物5466及化合物5467



化合物5466



化合物5467

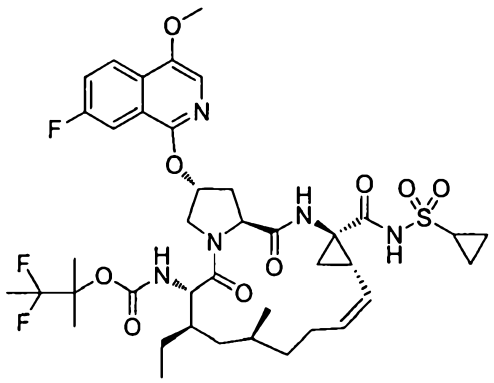
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5466及5467：

化合物5466：MS: MS m/z 846.7 (M^++1)。

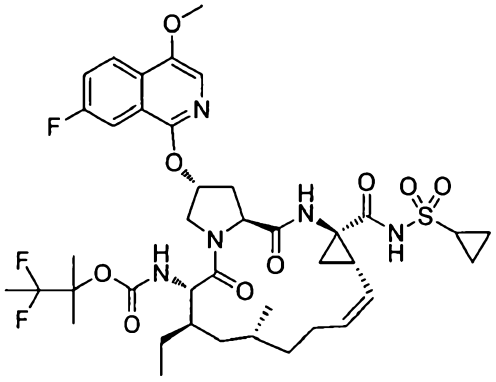
化合物5467：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.15 (dd, J=9.0, 5.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 3H), 5.77 (br. s., 1H), 5.58-5.49 (m, 1H), 5.06 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.57-4.46 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93-3.84 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.65-

1.32 (m, 7H), 1.21-0.91 (m, 10H), 0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 846.7 (M^++1)。

製備化合物5468及化合物5469



化合物5468



化合物5469

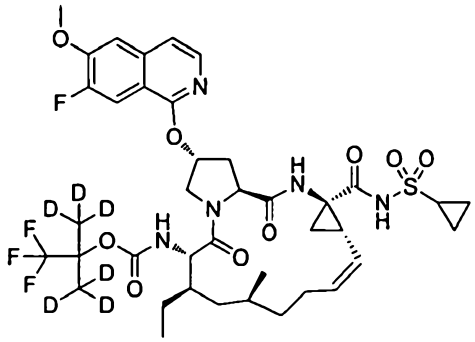
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5468及5469：

化合物5468：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 836.7 (M^++1)。

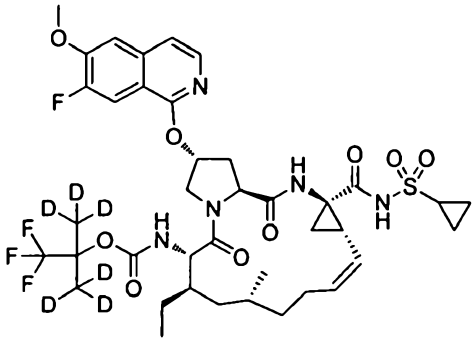
化合物5469：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.15 (dd, J=9.2, 5.2 Hz, 1H), 7.76-7.57 (m,

4H), 5.77 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.06 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.60-4.45 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94-3.80 (m, 2H), 2.91 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.93 (d, J=4.9 Hz, 2H), 1.65-1.31 (m, 10H), 1.27-0.90 (m, 15H), 0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 836.7 (M^++1)。

製備化合物5470及化合物5471



化合物5470



化合物5471

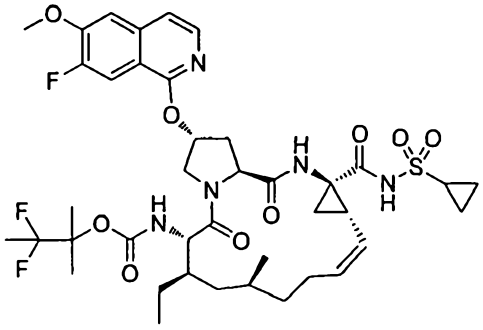
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5470及5471：

化合物5470：MS: MS m/z 846.7 (M^++1)。

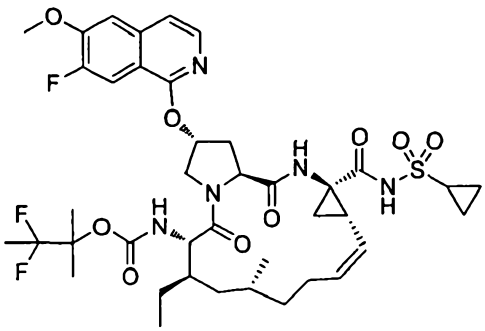
化合物5471：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.07 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.93-3.87 (m, 2H), 2.91 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.64-1.32 (m, 7H), 1.23-0.90 (m, 9H), 0.74 (t, J=7.5 Hz,

3H)。MS: MS m/z 846.7 (M^++1)。

製備化合物5472及化合物5473



化合物5472



化合物5473

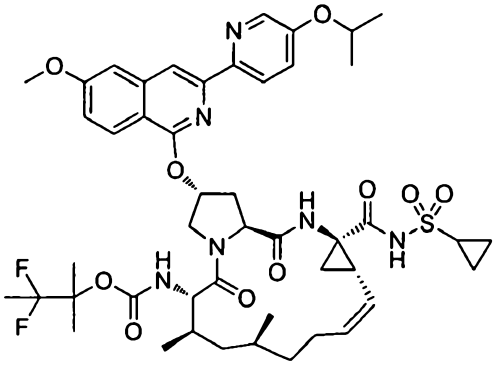
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5472及5473：

化合物5472：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 836.7 (M^++1)。

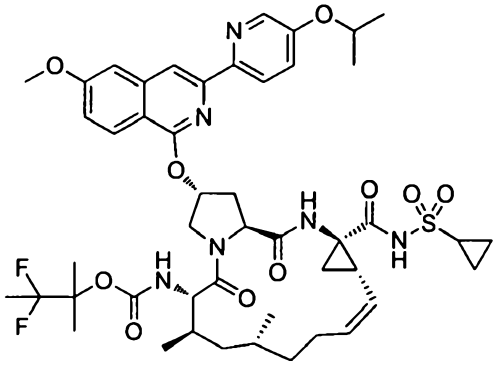
化合物5473：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.00 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H),

5.58-5.47 (m, 1H), 5.07 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94-3.87 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.93 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.65-0.91 (m, 25H), 0.75 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 836.6 (M^++1)。

製備化合物5474及化合物5475



化合物5474



化合物5475

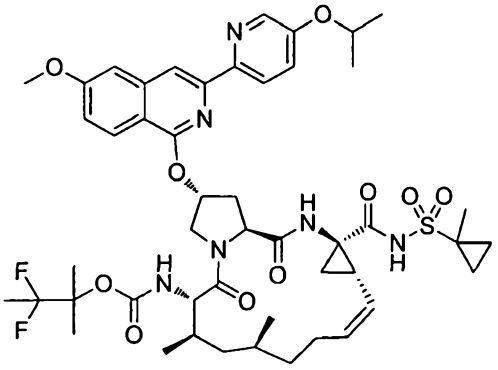
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5474及5475：

化合物5474：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 939.7 (M^++1)。

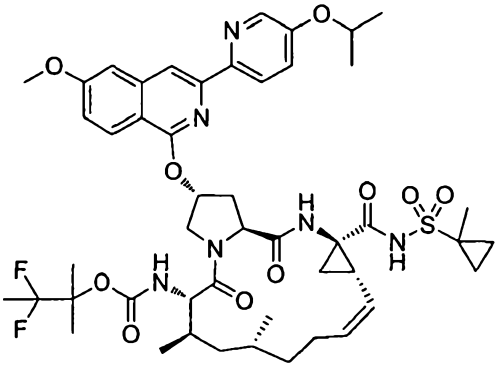
化合物5475：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 939.7 (M^++1)。

製備化合物5476及化合物5477



化合物5476



化合物5477

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5476及5477：

化合物5476：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 953.8 (M^++1)。

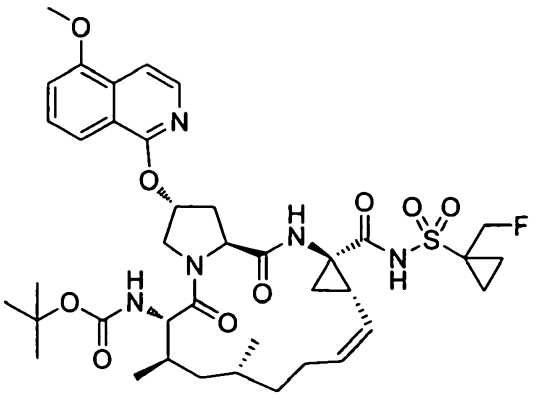
化合物5477：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 953.7 (M^++1)。

製備化合物5478及化合物5479

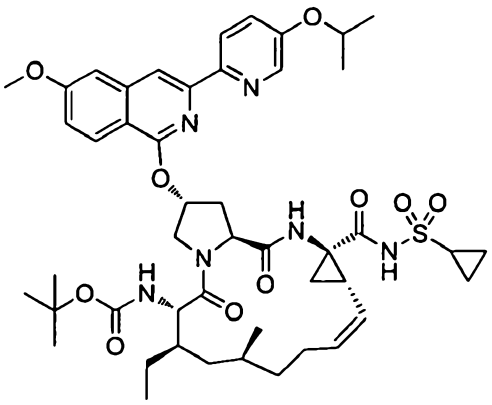
基酯；MS: MS m/z 822.4 (M^++1)。

化合物3038：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.14 (s, 1H), 8.03 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.54 (td, J=10.1, 6.1 Hz, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.61-4.49 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.70 (dd, J=12.8, 7.3 Hz, 1H), 1.62 (dd, J=8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.52 (dd, J=9.3, 5.3 Hz, 1H), 1.48-0.84 (m, 22H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 822.4 (M^++1)。

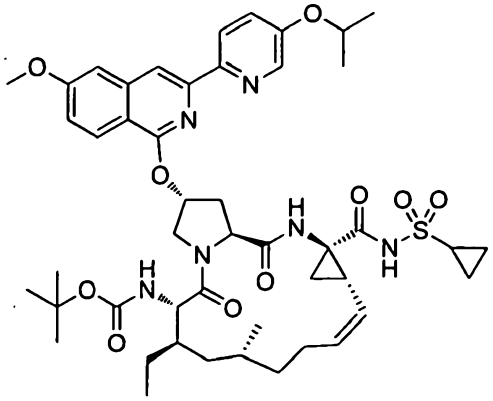
製備化合物3039



化合物3039



化合物5478



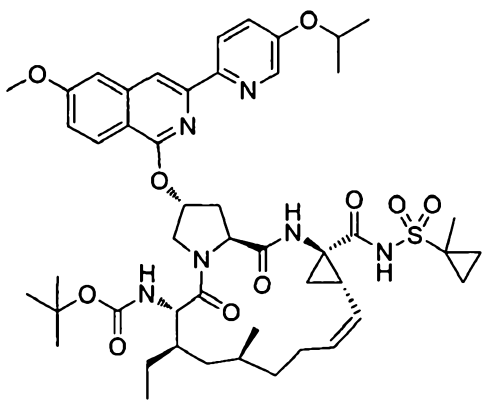
化合物5479

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5478及5479：

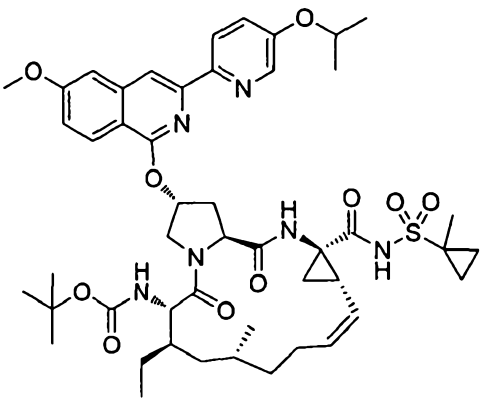
化合物5478：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 903.7 (M^++1)。

化合物5479：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 903.7 (M^++1)。

製備化合物5480及化合物5481



化合物5480



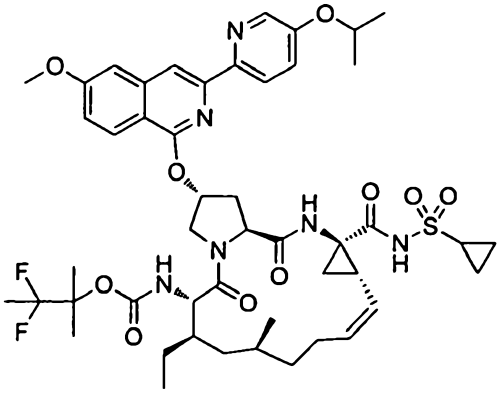
化合物5481

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5480及5481：

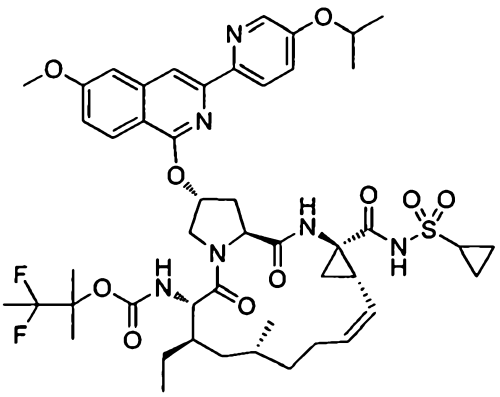
化合物5480：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 917.7 (M^++1)。

化合物5481：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 917.7 (M^++1)。

製備化合物5482及化合物5483



化合物5482



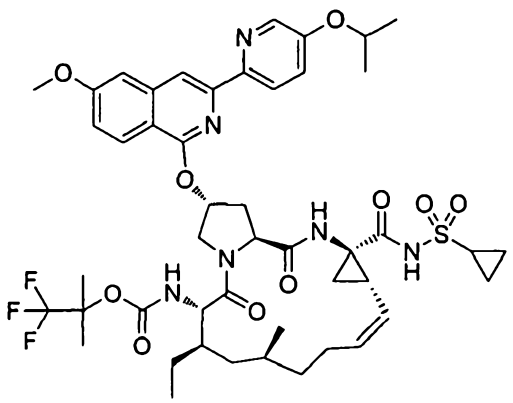
化合物5483

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5482及5483：

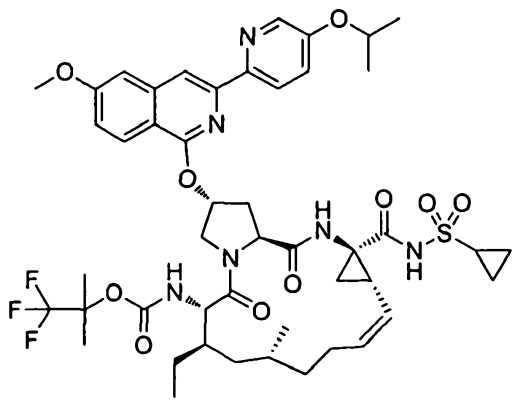
化合物5482：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 953.7 (M^++1)。

化合物5483：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 953.7 (M^++1)。

製備化合物5484及化合物5485



化合物5484



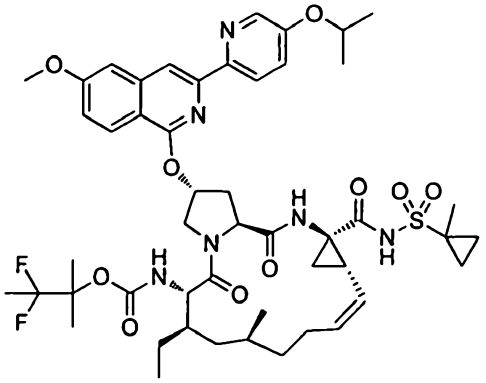
化合物5485

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5484及5485：

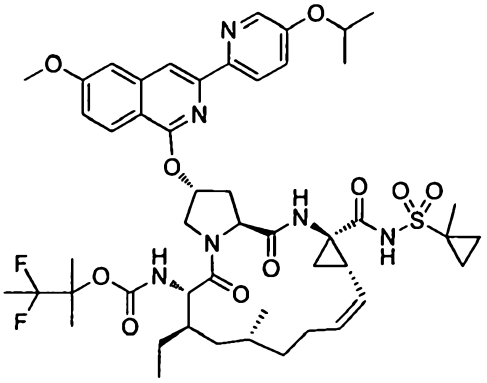
化合物5484：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 957.7 (M^++1)。

化合物5485：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 957.7 (M^++1)。

製備化合物5486及化合物5487



化合物5486



化合物5487

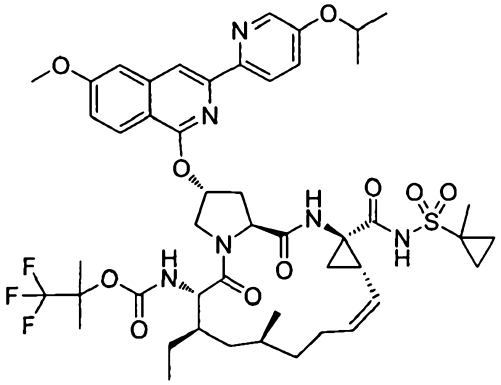
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5486及5487：

化合物5486：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 967.8 (M^++1)。

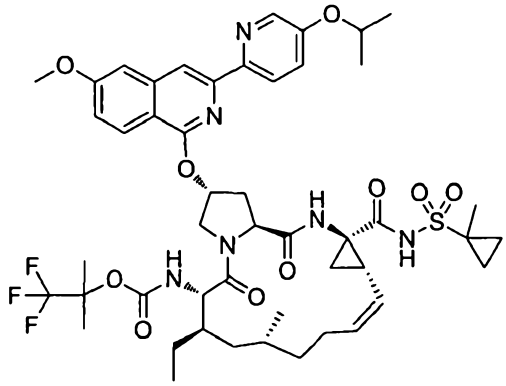
化合物5487：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40-8.32 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 5.52 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.78

(dt, J=11.7, 6.0 Hz, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 4.02 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 4H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.42-2.26 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.64-1.15 (m, 16H), 1.09 (s, 2H), 1.01 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.95-0.83 (m, 5H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H)。MS: MS m/z 967.7 (M^++1)。

製備化合物5488及化合物5489



化合物5488



化合物5489

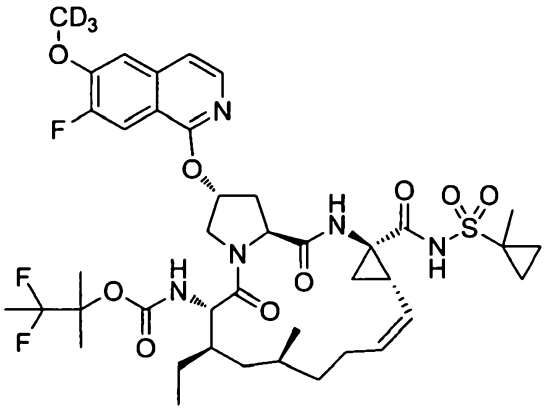
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5488及5489：

化合物5488：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 971.7 (M^++1)。

化合物5489：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環

丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.39-8.33 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.03 (br. s., 1H), 5.51 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.79 (dt, J=12.0, 6.1 Hz, 1H), 4.57-4.49 (m, 2H), 4.01 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.96-3.88 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.63-1.14 (m, 25H), 1.05-0.81 (m, 6H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H)。MS: MS m/z 971.7 (M^++1)。

製備化合物5501

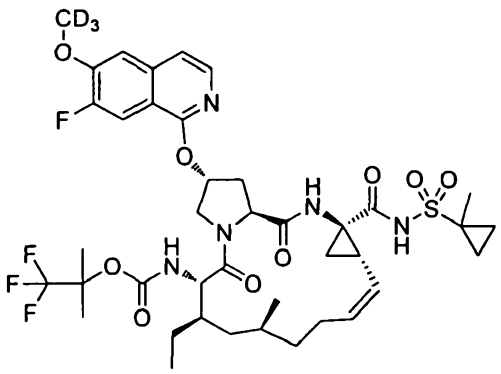


化合物5501

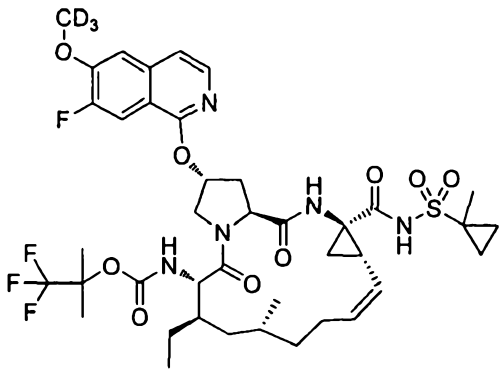
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5501：

化合物5501: MS: MS m/z 853.7 (M^++1)。

製備化合物5502及化合物5503



化合物5502



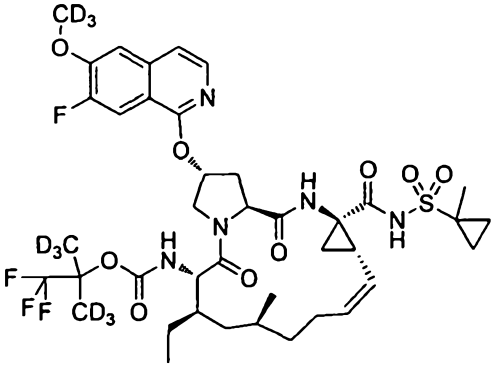
化合物5503

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5502及5503：

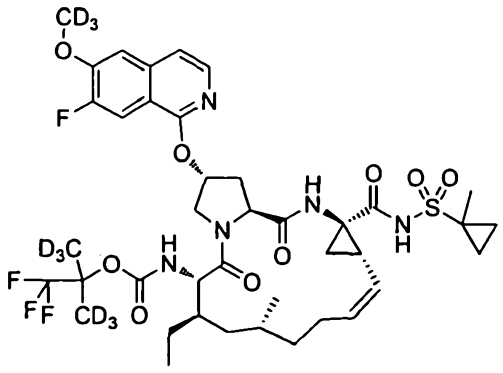
化合物5502：MS: MS m/z 857.7 (M^++1)。

化合物5503：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.50 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.04 (br. s., 1H), 4.50 (d, J=10.1 Hz, 2H), 3.94-3.85 (m, 2H), 2.60 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.91 (t, J=14.5 Hz, 2H), 1.61-0.80 (m, 25H), 0.72 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 857.7 (M^++1)。

製備化合物5504及化合物5505



化合物5504



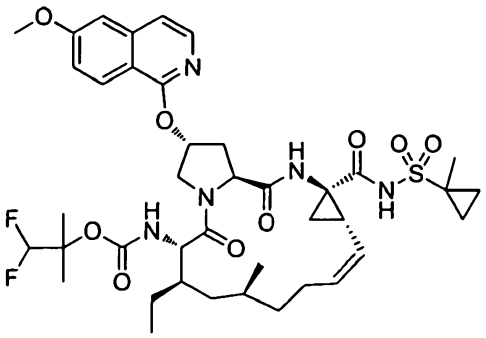
化合物5505

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5504及5505：

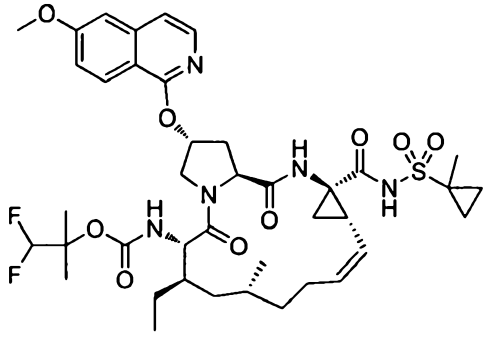
化合物5504：MS: MS m/z 863.8 (M^++1)。

化合物5505：MS: MS m/z 863.7 (M^++1)。

製備化合物5522及化合物5523



化合物5522



化合物5523

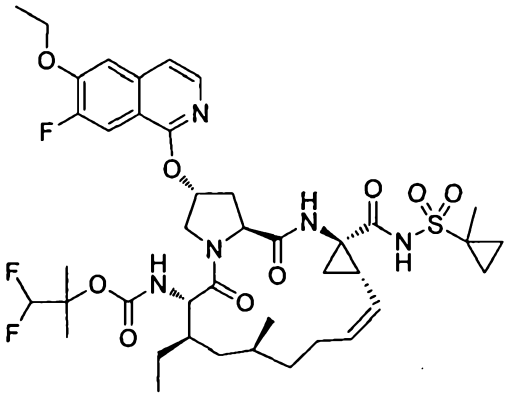
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5522及5523：

化合物5522：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 818.8 (M^++1)。

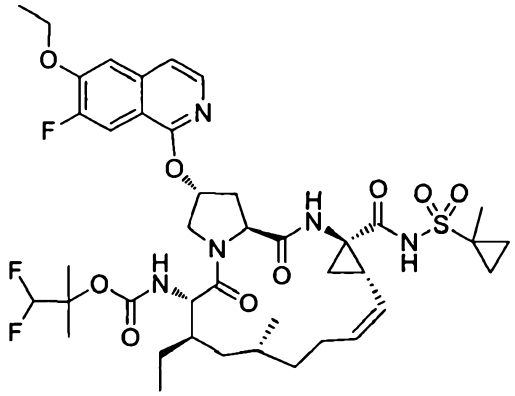
化合物5523：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.05-7.91 (m,

2H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.13 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.92-5.65 (m, 2H), 5.54-5.44 (m, 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.61-4.45 (m, 2H), 3.89 (s, 5H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.59-0.75 (m, 25H), 0.71 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 818.8 (M^++1)。

製備化合物5524及化合物5525



化合物5524



化合物5525

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5524及5525：

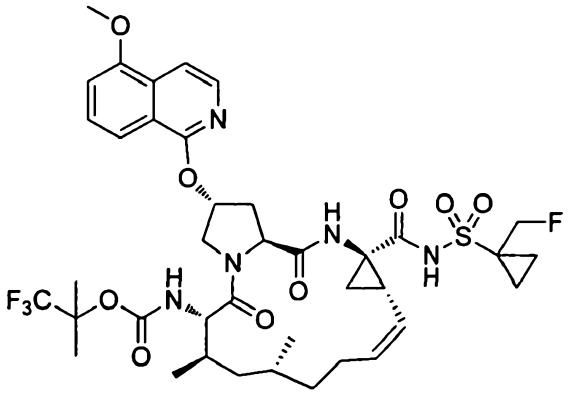
化合物5524：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 850.8 (M^++1)。

化合物5525：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3039：

化合物3039：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.58-5.47 (m, 1H), 5.07-4.95 (m, 1H), 4.91-4.73 (m, 1H), 4.67-4.40 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.73 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 2H), 1.69 (br. s., 1H), 1.60-0.83 (m, 24H), 0.73 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 786.4 (M^++1)。

製備化合物3040

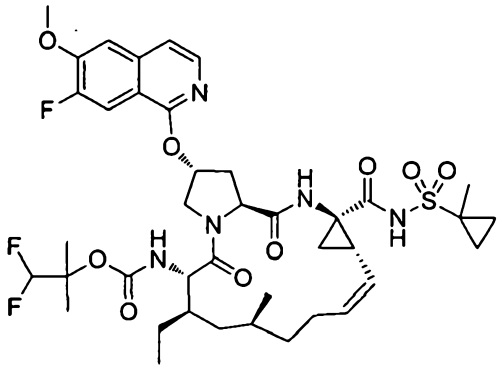


化合物3040

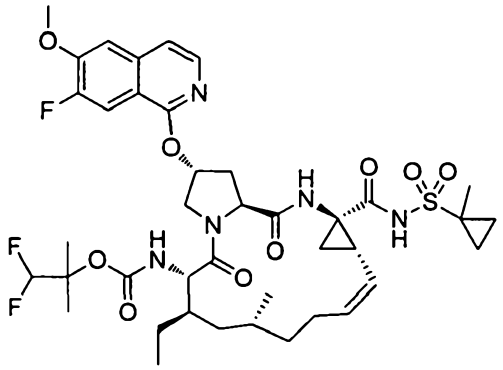
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.86-5.60 (m, 2H), 5.50 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.59-4.46 (m, 2H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.93-3.80 (m, 2H), 2.62 (br. s., 2H), 2.29 (d, J=5.2 Hz, 2H), 1.89 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.59 (br. s., 1H), 1.52-0.94 (m, 22H), 0.93-0.82 (m, 5H), 0.69 (t, J=7.3 Hz, 3H)。MS: MS m/z 850.8 (M^++1)。

製備化合物5526及化合物5527



化合物5526



化合物5527

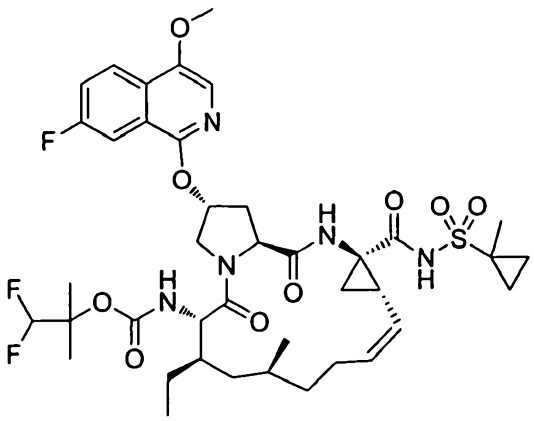
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5526及5527：

化合物5526：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基

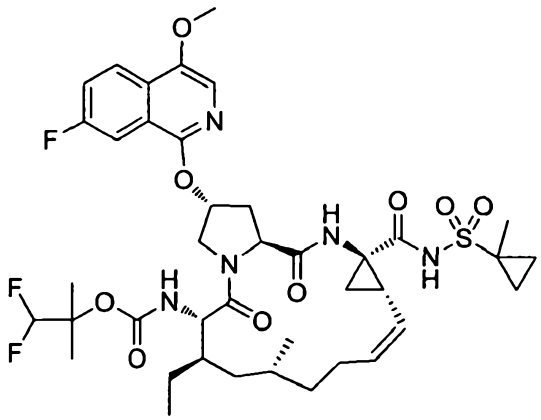
丙-2-基酯。MS: MS m/z 836.8 (M^++1)。

化合物5527：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.90-5.60 (m, 2H), 5.52 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.59-4.49 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93-3.81 (m, 2H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.92 (d, J=9.8 Hz, 2H), 1.61 (br. s., 1H), 1.56-0.96 (m, 19H), 0.95-0.84 (m, 5H), 0.71 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 836.8 (M^++1)。

製備化合物5528及化合物5529



化合物5528



化合物5529

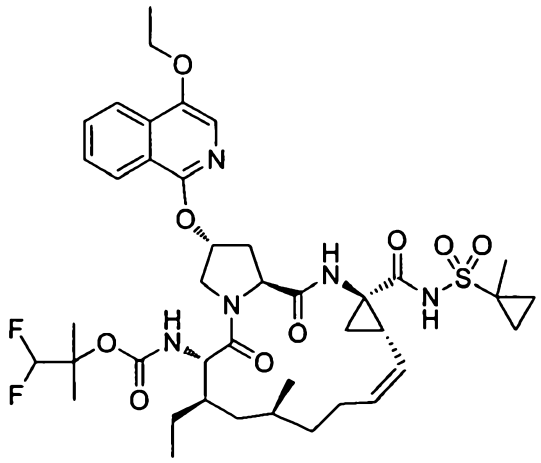
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5528及5529：

化合物5528：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-

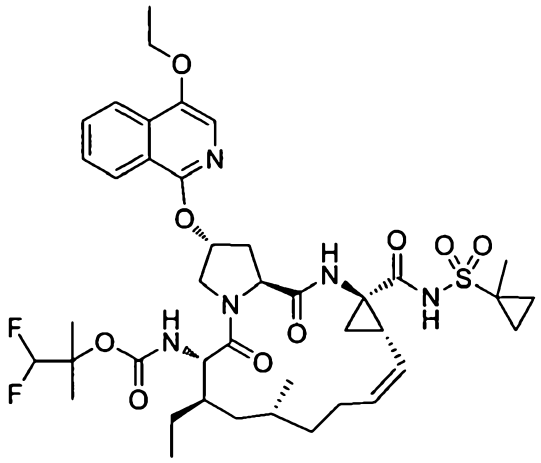
2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 836.8 (M^++1)。

化合物5529：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.10 (m, 1H), 7.75-7.61 (m, 4H), 5.90-5.62 (m, 2H), 5.52 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.61-4.50 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93-3.81 (m, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.31 (d, J=10.1 Hz, 2H), 1.92 (br. s., 2H), 1.61 (br. s., 1H), 1.56-0.98 (m, 19H), 0.94-0.87 (m, 5H), 0.71 (t, J=7.2 Hz, 3H)。MS: MS m/z 836.8 (M^++1)。

製備化合物5530及化合物5531



化合物5530



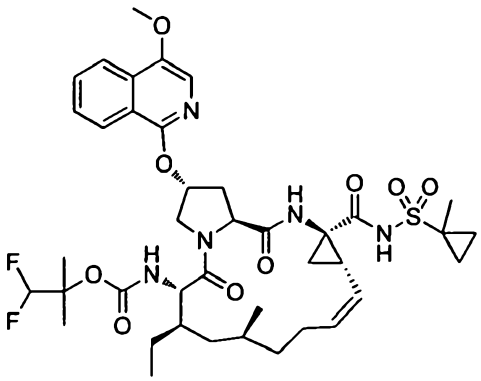
化合物5531

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5530及5531：

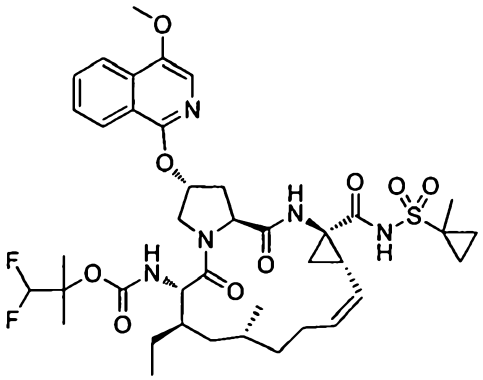
化合物5530：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 832.8 (M^++1)。

化合物5531：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.09-8.02 (m, 2H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.70-7.57 (m, 3H), 5.93-5.64 (m, 2H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.63-4.49 (m, 2H), 4.20 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.96-3.83 (m, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 1.54-0.84 (m, 27H), 0.71 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 832.9 (M^++1)。

製備化合物5532及化合物5533



化合物5532



化合物5533

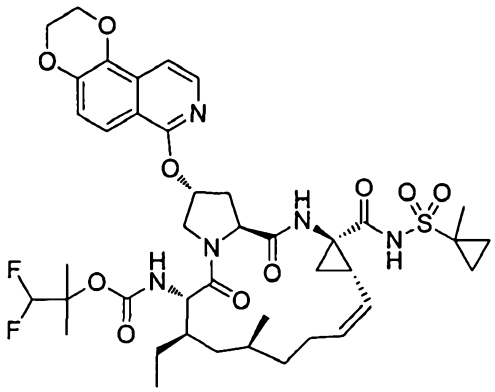
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5532及5533：

化合物5532：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 818.8 (M^++1)。

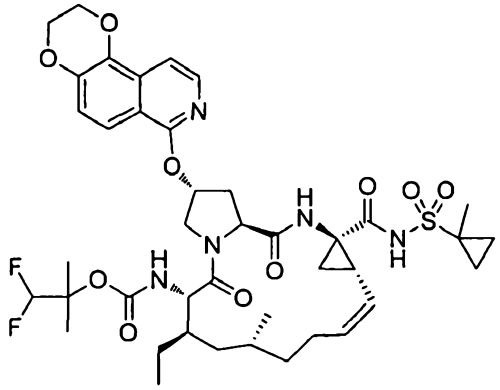
化合物5533：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.71-7.57 (m, 3H), 5.92-5.65 (m, 2H), 5.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.63-4.47 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94-3.84 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.61 (br. s., 1H),

1.53-0.85 (m, 24H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H)。MS: MS m/z 818.7 (M^++1)。

製備化合物5534及化合物5535



化合物5534



化合物5535

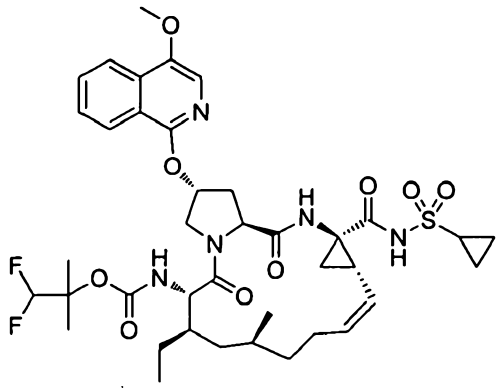
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5534及5535：

化合物5534：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 846.7 (M^++1)。

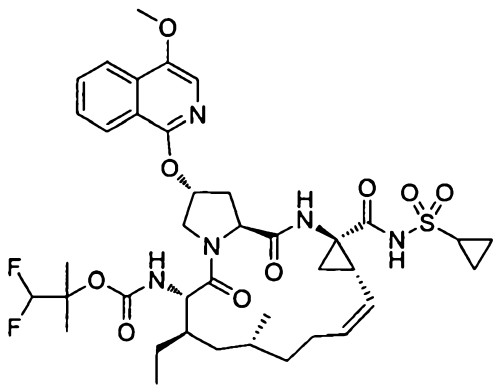
化合物5535：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 1H),

7.59 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.85-5.57 (m, 2H), 5.55-5.49 (m, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.62-4.31 (m, 6H), 3.94-3.80 (m, 2H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.29 (br. s., 2H), 1.91 (br. s., 2H), 1.61 (br. s., 1H), 1.55-0.85 (m, 22H), 0.70 (t, J=7.2 Hz, 3H)。MS: MS m/z 846.7 (M^++1)。

製備化合物5536及化合物5537



化合物5536



化合物5537

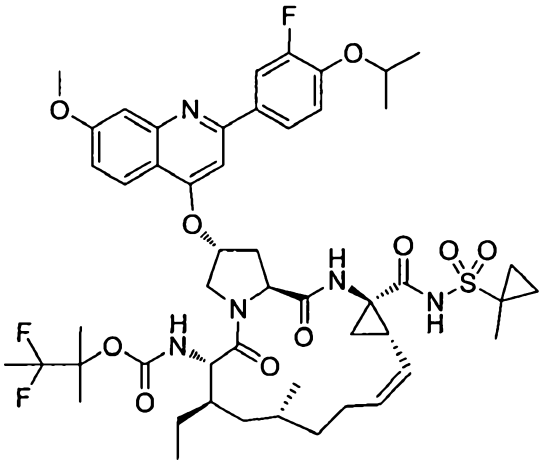
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5536及5537：

化合物5536：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 804.7 (M^++1)。

化合物5537：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,

14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.79 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 3H), 5.93-5.66 (m, 2H), 5.56-5.47 (m, 1H), 5.04 (br. s., 1H), 4.58 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91-3.84 (m, 2H), 2.89 (br. s., 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.29 (br. s., 2H), 1.92 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.63-1.30 (m, 7H), 1.19-0.89 (m, 17H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H)。MS: MS m/z 804.7 (M^++1)。

製備化合物5550



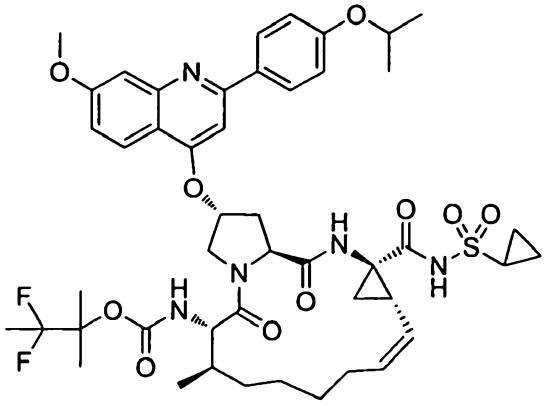
化合物5550

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5550：

化合物5550：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((2-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 985.0 (M^++1)。

製備化合物5551

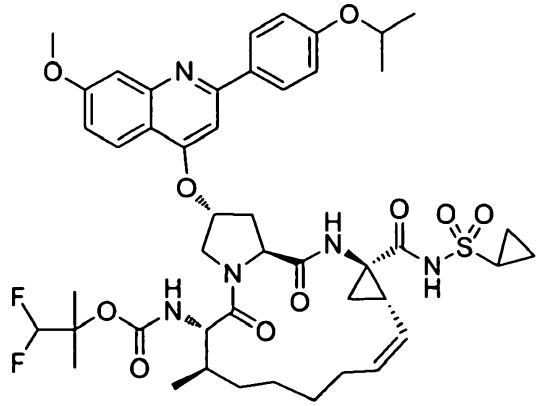


化合物5551

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5551：

化合物5551：((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 924.9 (M^++1)。

製備化合物5552

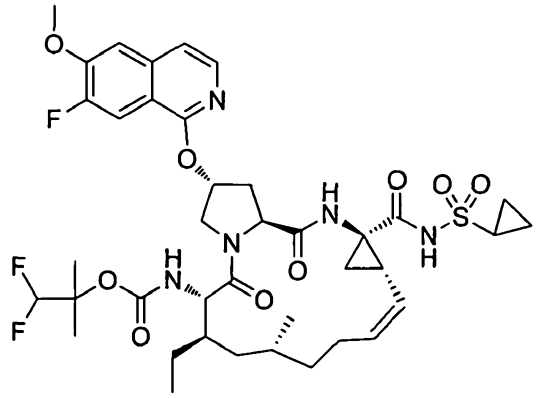


化合物5552

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5552：

化合物5552：((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 910.9 (M^++1)。

製備化合物5553



化合物5553

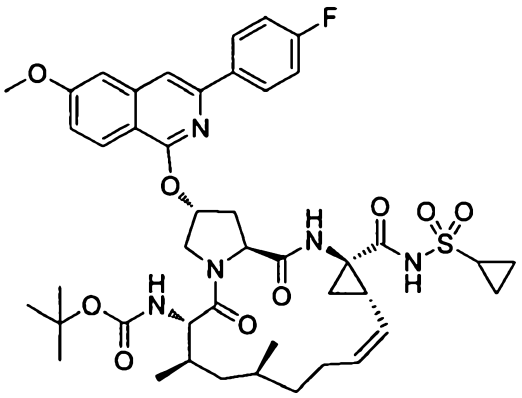
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5553：

化合物5553：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.98-8.82 (m, 1H), 7.98 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.55 (d, J=8.5

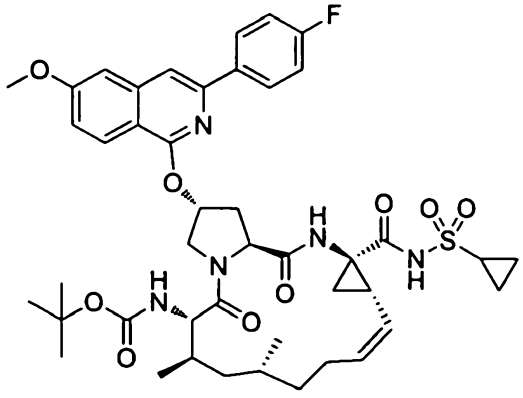
所述之通用程序來製備化合物3040：

化合物3040：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.04 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.57-5.46 (m, 1H), 5.00 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.92-4.71 (m, 1H), 4.65-4.44 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.75-1.03 (m, 16H), 0.99-0.85 (m, 6H), 0.75 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 840.4 (M^++1)。

製備化合物3041及化合物3042



化合物3041

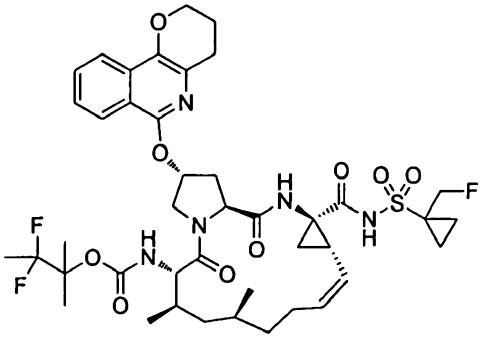


化合物3042

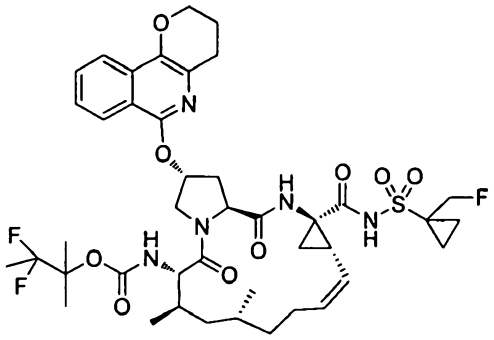
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

Hz, 1H), 7.36 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.89-5.62 (m, 2H), 5.56-5.43 (m, 1H), 5.11 (br. s., 1H), 4.60-4.44 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91-3.80 (m, 2H), 2.88 (br. s., 1H), 2.61 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.37-2.22 (m, 2H), 1.90 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.62-0.88 (m, 22H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H)。MS: MS m/z 822.8 (M^++1)。

製備化合物6039及化合物6040



化合物6039



化合物6040

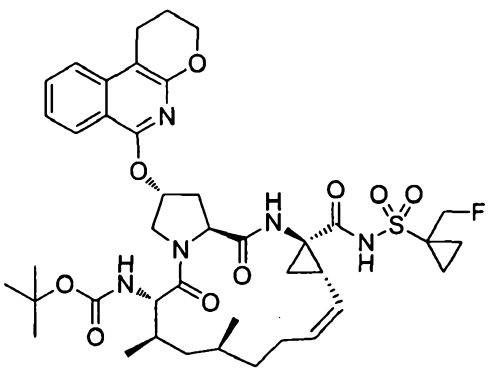
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6039及6040：

化合物6039：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 862.58 (M^++1)。

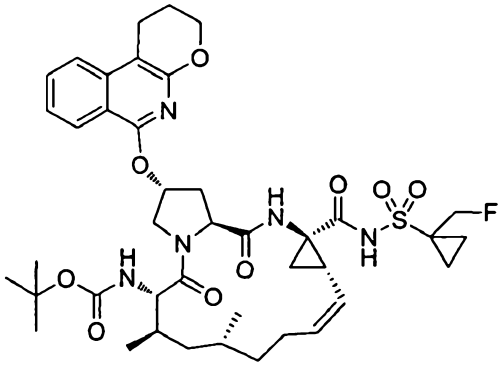
化合物6040：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.52 (m, 1H), 5.01 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.87-4.76 (m, 1H), 4.60-4.39 (m, 3H), 4.33-4.19 (m, 2H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.77-2.59 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.78 (m, 2H), 1.69-1.38 (m, 10H), 1.34 (s, 3H), 1.30-1.21 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.93 (dd, J=18.2, 6.6 Hz, 6H), 0.76 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 862.58 (M^++1)。

製備化合物6041及化合物6042



化合物6041



化合物6042

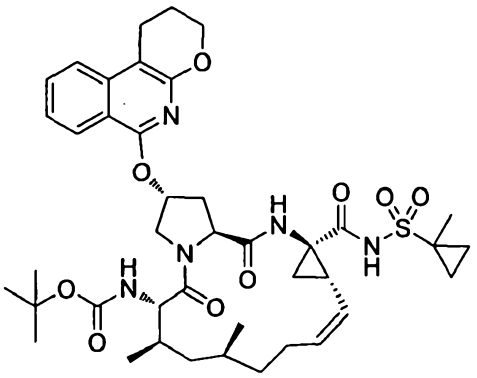
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6041及6042：

化合物6041：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲

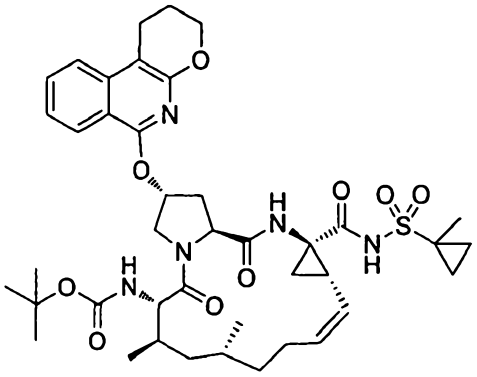
基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 812.8 (M^++1)。

化合物6042：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.53 (td, J=10.1, 6.0 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.76 (t, J=11.6 Hz, 1H), 4.67-4.47 (m, 2H), 4.41-4.23 (m, 2H), 4.01 (dd, J=11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=10.5, 8.7 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.29-1.11 (m, 11H), 1.09 (m, 1H), 0.99 (dd, J=9.8, 6.7 Hz, 6H), 0.81 (t, J=11.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 812.8 (M^++1)。

製備化合物6043及化合物6044



化合物6043



化合物6044

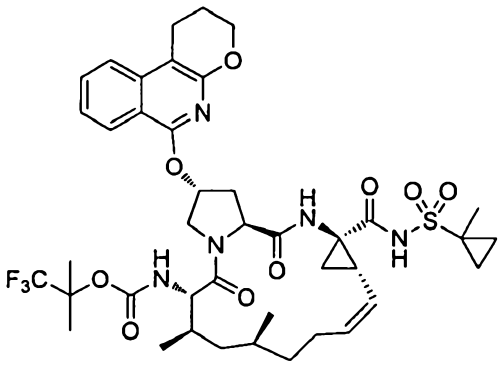
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6043及6044：

化合物6043：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 794.8 (M^++1)。

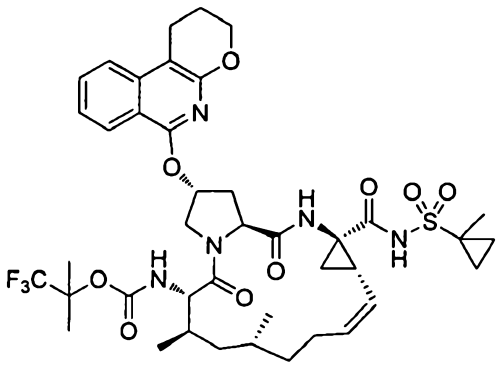
化合物6044：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.83-7.63 (m, 2H), 7.31 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 5.52 (m, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.63 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.28 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.93-3.85

(m, 1H), 3.72 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.87 (q, J=6.1 Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.41 (m, 6H), 1.36 (m, 1H), 1.32-1.24 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.03 (m, 1H), 0.96-0.86 (m, 8H), 0.74 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 794.8 (M^++1)。

製備化合物6045及化合物6046



化合物6045



化合物6046

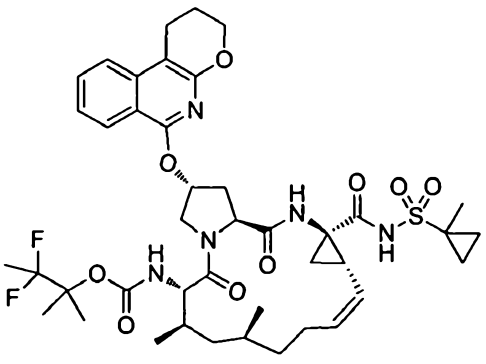
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6045及6046：

化合物6045：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 848.8 (M^++1)。

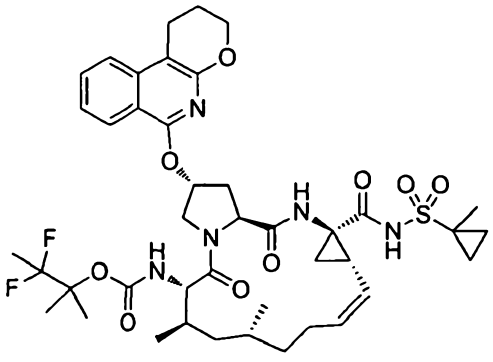
化合物6046：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-

(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.71 (br. s., 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.60 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=10.2, 6.9 Hz, 1H), 4.28 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.70 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 5H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.14 (m 1H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (dd, J=19.1, 6.6 Hz, 8H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 848.8 (M^++1)。

製備化合物6047及化合物6048



化合物6047



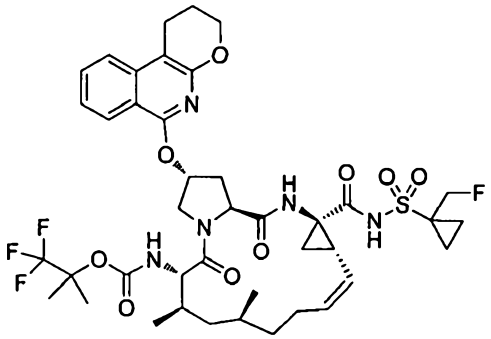
化合物6048

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6047及6048：

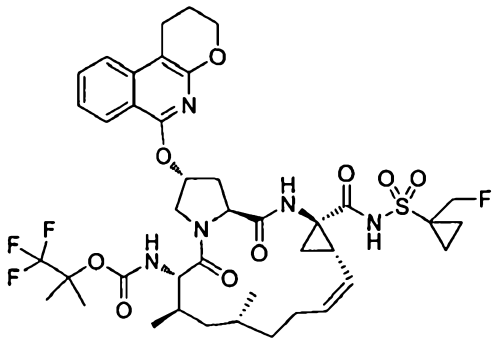
化合物6047：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 844.8 (M^++1)。

化合物6048：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.71 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.99 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J=10.1, 7.3 Hz, 1H), 4.28 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.71 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.56 (m, 5H), 1.41 (m, 5H), 1.37 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.16 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (dd, J=16.5, 6.7 Hz, 8H), 0.76 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 844.8 (M^++1)。

製備化合物6049及化合物6050



化合物6049



化合物6050

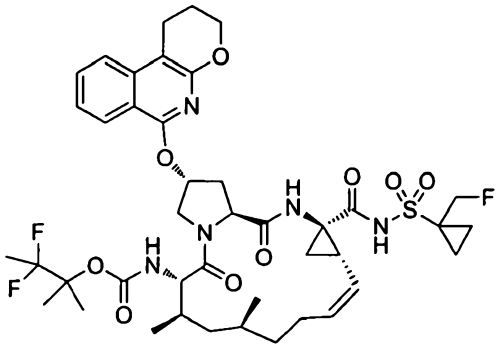
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6049及6050：

化合物6049：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 866.8 (M^++1)。

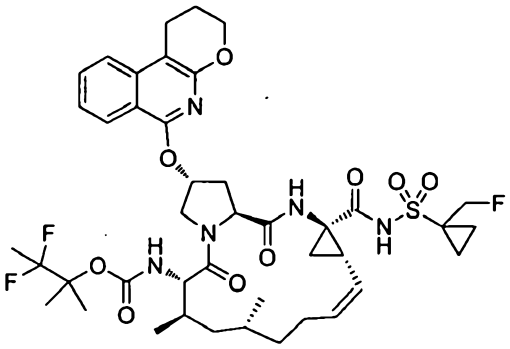
化合物6050：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82-7.69 (m, 3H), 7.34 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 5.62 (m, 1H), 5.05 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.74- (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.39 (d,

J=12.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.01 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.41-2.21 (m, 3H), 2.05 (br. s., 2H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.51 (m, 5H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.24 (m, 5H), 1.10 (m, 2H), 1.00 (m, 3H), 0.87 (m, 3H)；MS: MS m/z 866.8 (M^++1)。

製備化合物6051及化合物6052



化合物6051



化合物6052

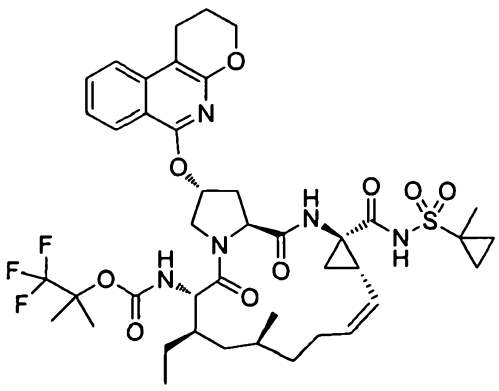
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6051及6052：

化合物6051：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 862.8 (M^++1)。

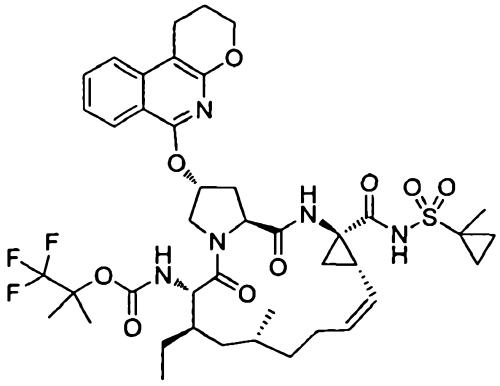
化合物6052：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.84-7.66 (m, 2H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 5.51 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.59 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.72 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 7H), 1.43 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (d, J=15.0 Hz, 2H), 1.15 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.92 (d, J=17.4 Hz, 3H), 0.93 (d, J=18.3 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.8 Hz, 1H)；MS: MS m/z 862.8 (M^++1)。

製備化合物6053及化合物6054



化合物6053



化合物6054

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6053及6054：

所述之通用程序來製備化合物3041及3042：

化合物3041：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 848.5 (M^++1)。

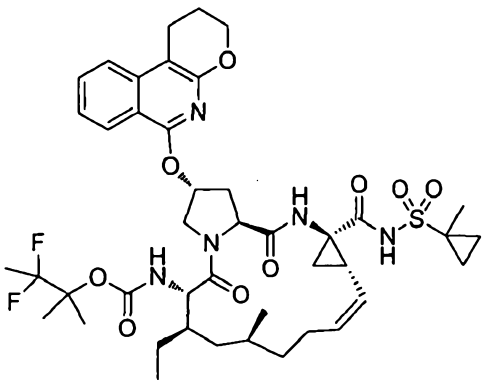
化合物3042：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (br. s., 1H), 8.94 (br. s., 1H), 8.29-8.21 (m, 2H), 8.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.22 (br. s., 1H), 7.10 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.97 (br. s., 1H), 5.60-5.46 (m, 1H), 5.15-5.00 (m, 1H), 4.71-4.57 (m, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 4H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.44-2.23 (m, 2H), 2.00-0.67 (m, 28H)；MS: MS m/z 848.5 (M^++1)。

製備化合物3043及化合物3044

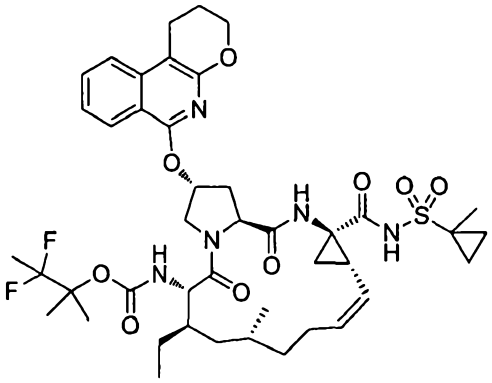
化合物6053：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 862.6 (M^++1)。

化合物6054：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.81-7.64 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.06-4.94 (m, 1H), 4.58 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 4.29 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.00-3.78 (m, 2H), 2.88 (d, J=2.7 Hz, 2H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.62 (br. s., 1H), 1.51 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.48-1.34 (m, 10H), 1.30 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96-0.89 (m, 6H), 0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 862.6 (M^++1)。

製備化合物6055及化合物6056



化合物6055



化合物6056

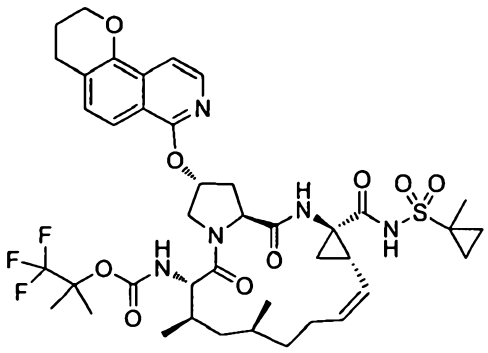
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6055及6056：

化合物6055：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 858.6 (M^++1)。

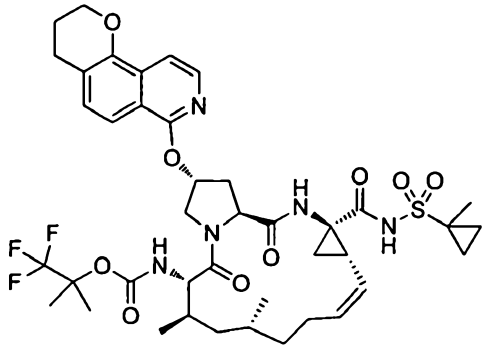
化合物6056：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.78-7.58 (m, 3H), 7.34 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 5.52 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.56 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.29 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.98-3.85 (m, 2H),

2.91-2.80 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.40-2.23 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 7H), 1.41 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 0.99 (m, 6H), 0.93 (m, 5H), 0.76 (t, J=7.3 Hz, 3H)；MS: MS m/z 858.6 (M^++1)。

製備化合物6057及化合物6058



化合物6057



化合物6058

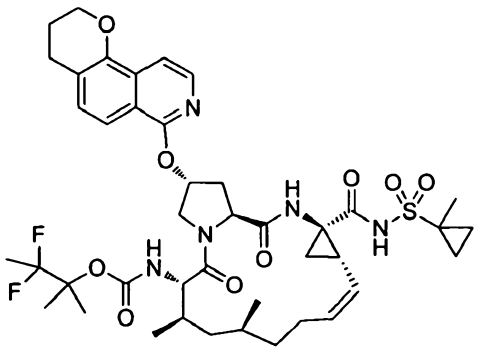
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6057及6058：

化合物6057：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 848.7 (M^++1)。

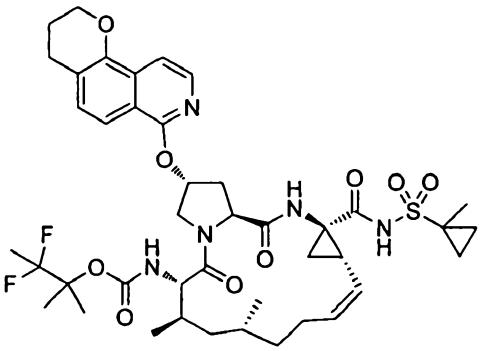
化合物6058：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.54-5.45 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.01 (d, J=11.3 Hz, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.45-1.31 (m, 9H), 1.26 (d, J=8.9 Hz, 1H), 1.13 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.94-0.81 (m, 8H), 0.73 (t, J=13.0 Hz, 1H)；MS: MS m/z 848.7 (M^++1)。

製備化合物6059及化合物6060



化合物6059



化合物6060

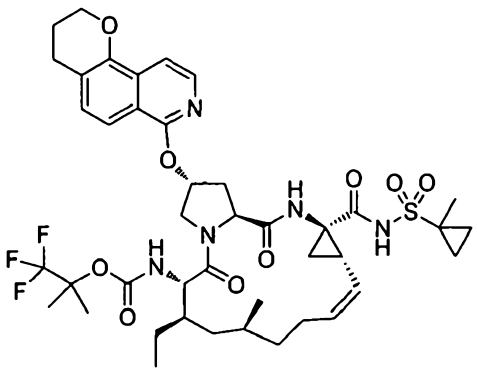
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6059及6060：

化合物6059：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-

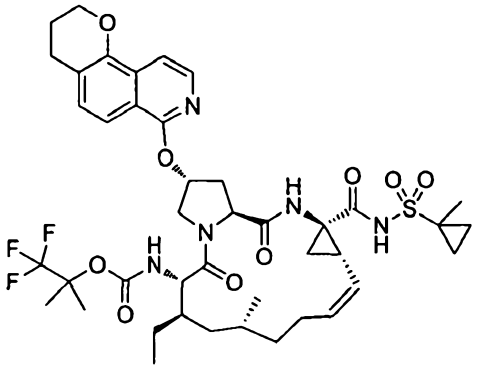
(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 844.7 (M^++1)。

化合物6060：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 7.95 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.57-5.41 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.55-4.42 (m, 2H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.33-2.19 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.80 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 5H), 1.39 (m, 5H), 1.35 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.12 (d, J=12.8 Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.81 (m, 8H), 0.73 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 844.7 (M^++1)。

製備化合物6061及化合物6062



化合物6061



化合物6062

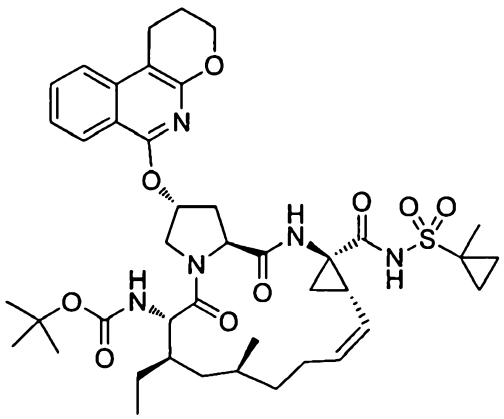
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6061及6062：

化合物6061：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 863.0 (M^++1)。

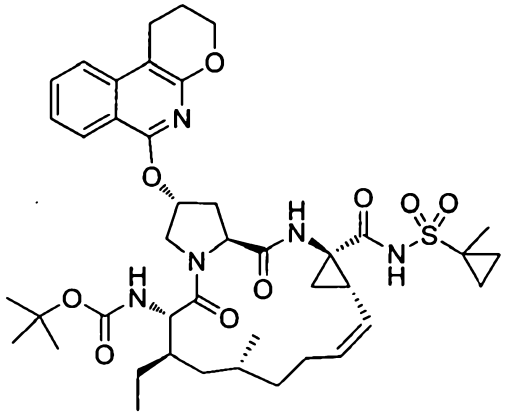
化合物6062：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.13 (br. s., 1H), 7.99 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H),

5.53 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.58-4.46 (m, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.10-1.86 (m, 4H), 1.63 (d, J=5.8 Hz, 1H), 1.52 (br. s., 3H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.39-1.23 (m, 6H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 5H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 863.0 (M^++1)。

製備化合物6063及化合物6064



化合物6063



化合物6064

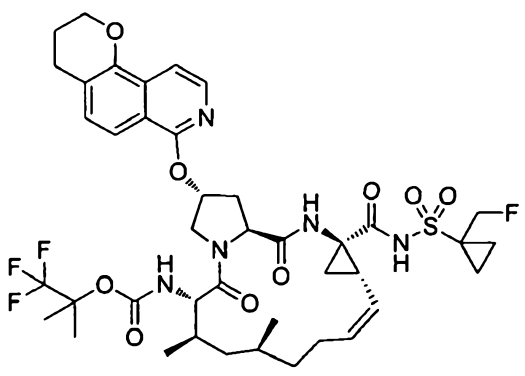
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6063及6064：

化合物6063：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 808.7 (M^++1)。

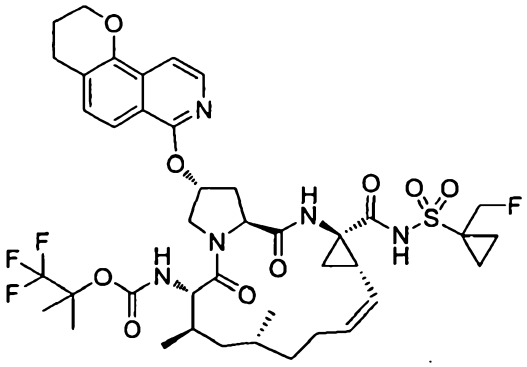
化合物6064：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-

二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79-7.62 (m, 2H), 7.32 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.72 (br. s., 1H), 5.53 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.28 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.92 (t, J=4.1 Hz, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.41 (m, 4H), 1.35 (m, 1H), 1.27 (d, J=15.6 Hz, 1H), 1.14 (m, 8H), 0.99 (m, 2H), 0.96-0.83 (m, 5H), 0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 808.7 (M^++1)。

製備化合物6065及化合物6066



化合物6065



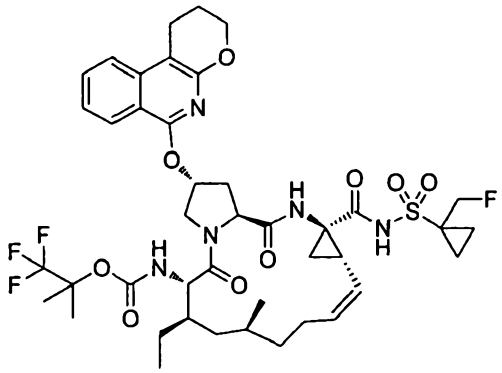
化合物6066

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6065及6066：

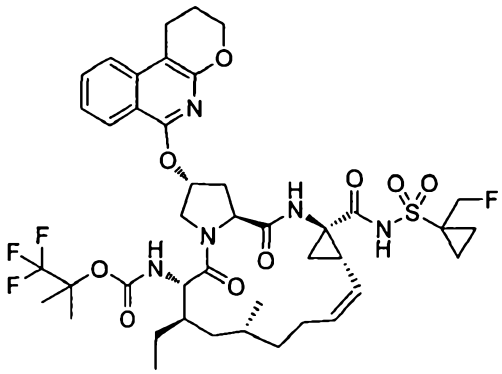
化合物6065：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 866.7 (M^++1)。

化合物6066：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.52 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.60 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.53 (m, 3H), 1.37 (m, 5H), 1.25 (m, 2H), 1.19 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.97-0.84 (m, 6H), 0.74 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 866.7 (M^++1)。

製備化合物6067及化合物6068



化合物6067

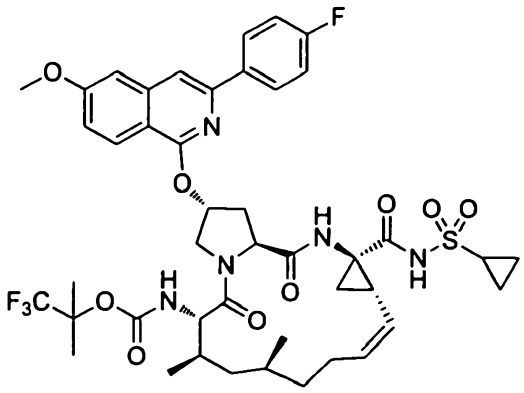


化合物6068

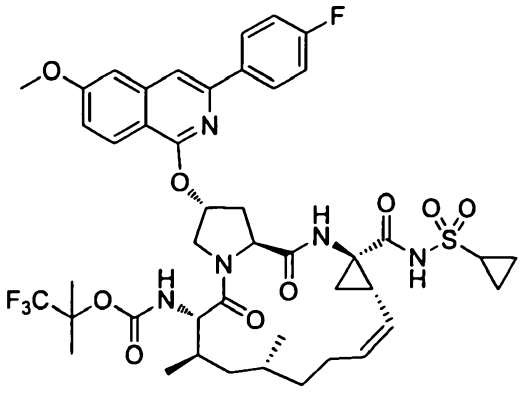
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6067及6068：

化合物6067：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 880.7 (M^++1)。

化合物6068：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 5.48 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.63-4.40 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 3.91 (d, J=10.4 Hz,



化合物3043



化合物3044

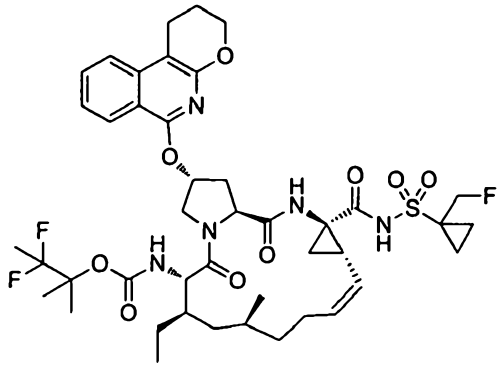
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3043及3044：

化合物3043：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 902.4 (M^++1)。

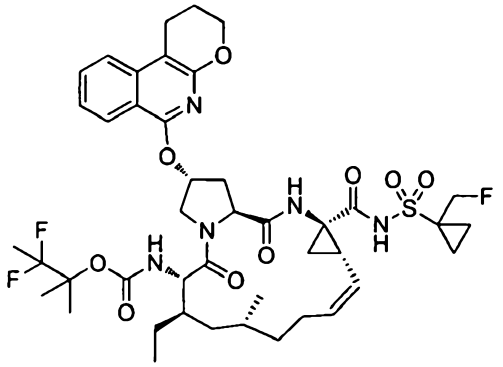
化合物3044：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.28-8.21 (m, 2H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.13 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.07 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J=11.3 Hz, 1H),

2H), 2.87 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.50 (m, 5H), 1.39-1.17 (m, 11H), 1.08 (s, 3H), 1.03-0.87 (m, 4H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H)；MS: MS m/z 880.7 (M^++1)。

製備化合物6069及化合物6070



化合物6069



化合物6070

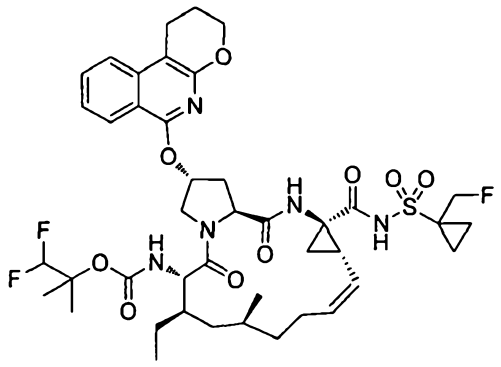
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6069及6070：

化合物6069：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 876.9 (M^++1)。

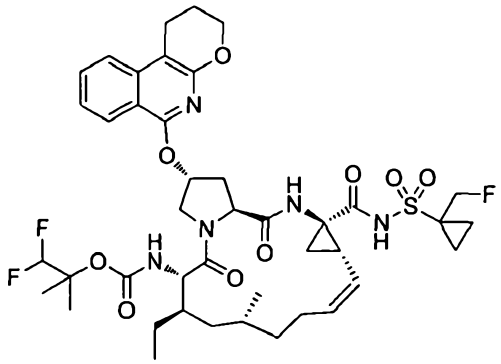
化合物6070：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79-7.66 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 5.48 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.63-4.39 (m, 3H), 4.28 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.91 (d, J=9.8 Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.29 (t, J=10.1 Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 8H), 1.43 (m, 4H), 1.31 (m, 5H), 1.24 (m, 1H), 1.18 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H)；MS: MS m/z 876.9 (M^++1)。

製備化合物6071及化合物6072



化合物6071



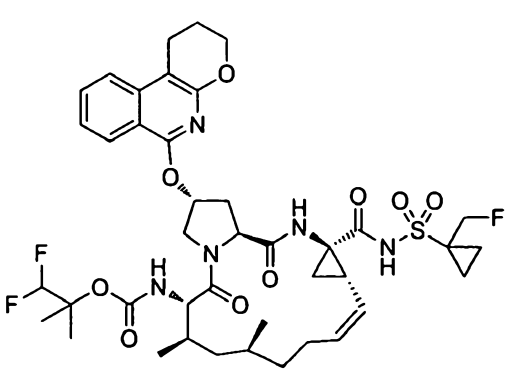
化合物6072

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6071及6072：

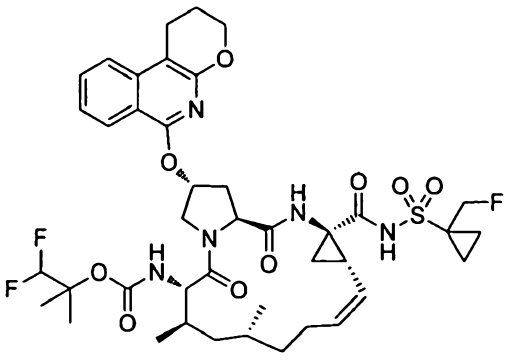
化合物6071：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 862.8 (M^++1)。

化合物6072：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 3H), 7.33 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.97- 5.68 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.73 (rm, 1H), 4.60 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.95-3.82 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.29 (t, J=10.1 Hz, 2H), 2.05 (d, J=5.8 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.41 (m, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.18 (d, J=17.4 Hz, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (m, 3H), 0.72 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 862.8 (M^++1)。

製備化合物6073及化合物6074



化合物6073



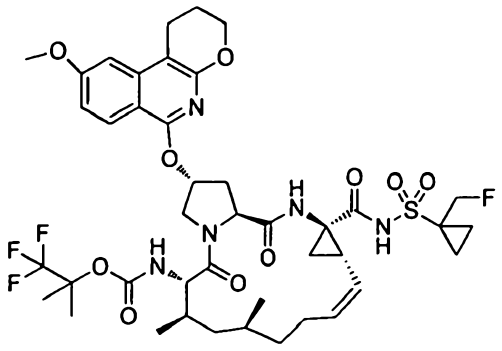
化合物6074

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6073及6074：

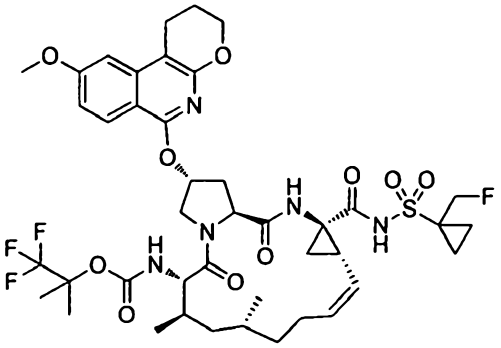
化合物6073：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 848.7 (M^++1)。

化合物6074：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.90-5.59 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.83 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.52-4.40 (m, 2H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.87 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.27 (t, J=9.8 Hz, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.79 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.50 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.36 (d, J=15.0 Hz, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.06 (m, 4H), 0.97-0.82 (m, 6H), 0.71 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 848.7 (M^++1)。

製備化合物6075及化合物6076



化合物6075



化合物6076

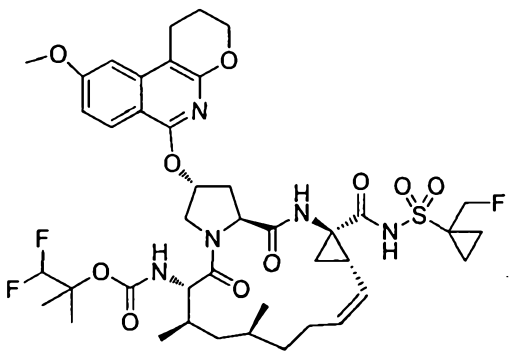
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6075及6076：

化合物6075：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 896.8 (M^++1)。

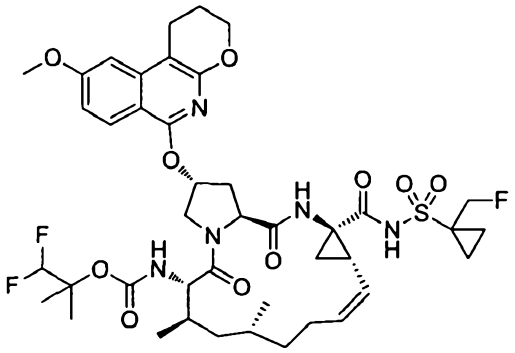
化合物6076：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 5.56 (td, J=10.2, 5.5 Hz, 1H), 5.15 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.79-4.49 (m, 4H), 4.34

(t, J=5.0 Hz, 2H), 4.01-3.89 (m, 4H), 3.81 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.74-2.54 (m, 2H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.14 (dd, J=6.1, 3.9 Hz, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.71-1.51 (m, 4H), 1.49-1.33 (m, 5H), 1.32-1.08 (m, 4H), 1.03-0.95 (m, 7H), 0.80 (t, J=11.3 Hz, 1H)；MS: MS m/z 896.8 (M^++1)。

製備化合物6077及化合物6078



化合物6077



化合物6078

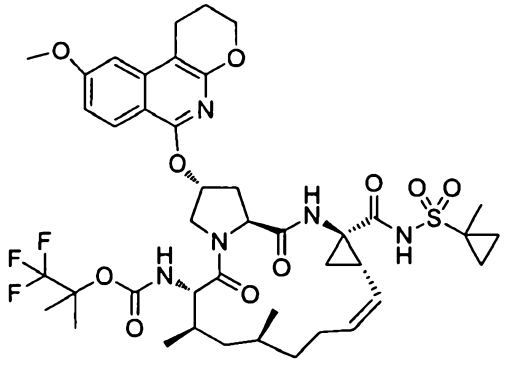
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6077及6078：

化合物6077：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 878.9 (M^++1)。

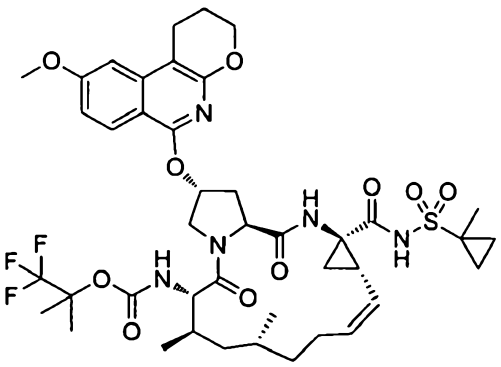
化合物6078：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側

氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.76-5.65 (m, 1H), 5.61-5.48 (m, 2H), 5.18 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.7, 11.2 Hz, 1H), 4.70-4.48 (m, 2H), 4.34 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.00-3.87 (m, 5H), 3.77 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.74-2.54 (m, 2H), 2.41 (ddd, J=13.9, 10.1, 4.1 Hz, 2H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.72-1.48 (m, 4H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.33-1.12 (m, 4H), 1.10-0.91 (m, 12H), 0.79 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 878.9 (M^++1)。

製備化合物6079及化合物6080



化合物6079



化合物6080

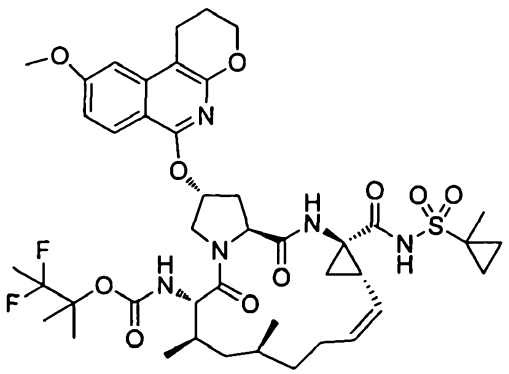
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6079及6080：

化合物6079：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧

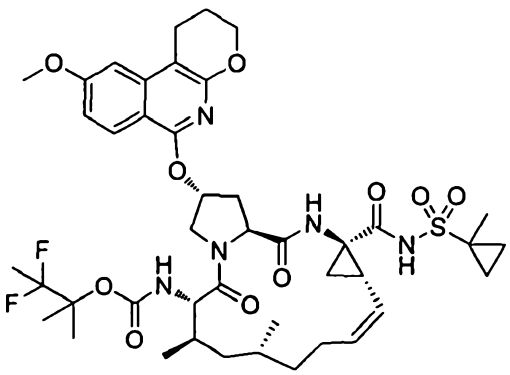
基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 878.8 (M^++1)。

化合物6080：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 5.59 (td, J=10.2, 5.8 Hz, 1H), 5.02 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.34 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.03-3.88 (m, 4H), 3.81 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.49-2.34 (m, 2H), 2.14 (dd, J=6.0, 3.8 Hz, 2H), 1.99-1.71 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.58-1.33 (m, 9H), 1.33-1.13 (m, 2H), 1.04-0.92 (m, 8H), 0.87 (s, 3H)；MS: MS m/z 878.8 (M^++1)。

製備化合物6081及化合物6082



化合物6081



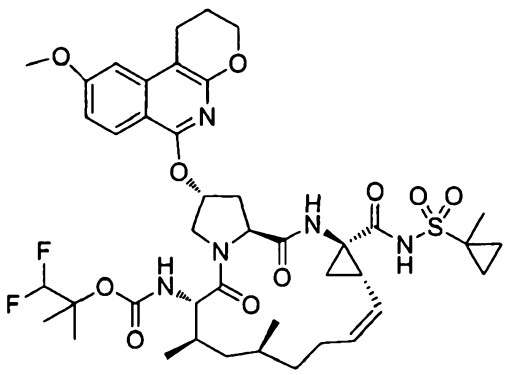
化合物6082

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6081及6082：

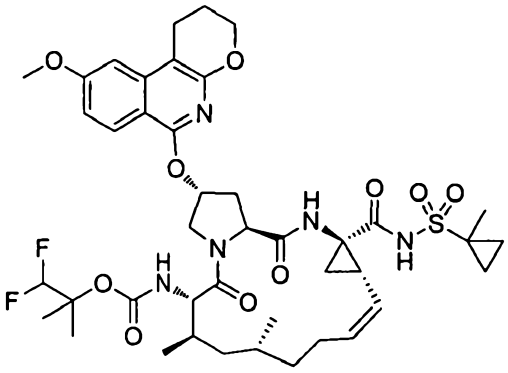
化合物6081：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 874.9 (M^++1)。

化合物6082：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.59 (td, J=10.2, 5.6 Hz, 1H), 5.02 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 4.06-3.89 (m, 4H), 3.88-3.74 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.69 (t, J=8.8 Hz, 2H), 2.50-2.29 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.99-1.69 (m, 4H), 1.69-1.48 (m, 8H), 1.48-1.35 (m, 4H), 1.35-1.13 (m, 5H), 1.05-0.75 (m, 10H)；MS: MS m/z 874.9 (M^++1)。

製備化合物6083及化合物6084



化合物6083



化合物6084

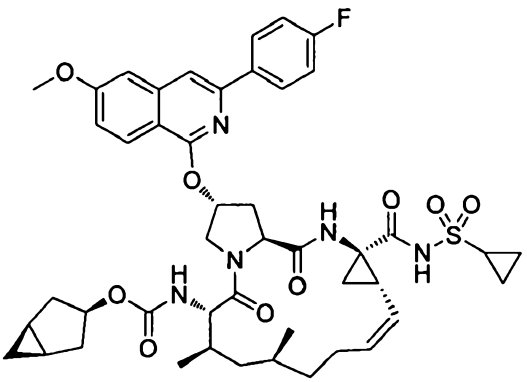
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6083及6084：

化合物6083：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 860.9 (M^++1)。

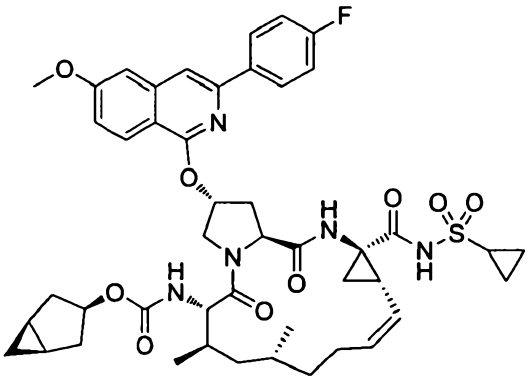
化合物6084：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 5.63-5.54 (m, 1H), 5.05 (t, J=9.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.34 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.97-3.90 (m, 4H), 3.77 (d,

4.50 (dd, J=10.1, 7.0 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 4H), 3.74 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.43-2.25 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.73 (dd, J=12.7, 6.6 Hz, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.50-0.84 (m, 19H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 902.4 (M^++1)。

製備化合物3045及化合物3046



化合物3045



化合物3046

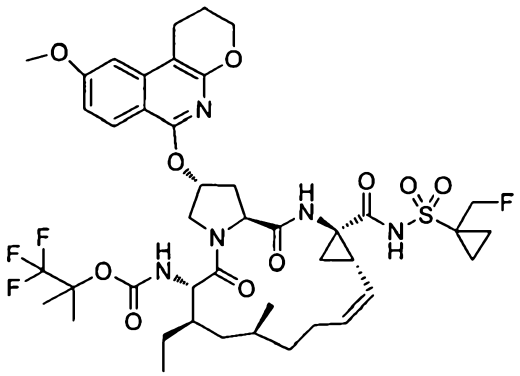
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3045及3046：

化合物3045：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 872.5 (M^++1)。

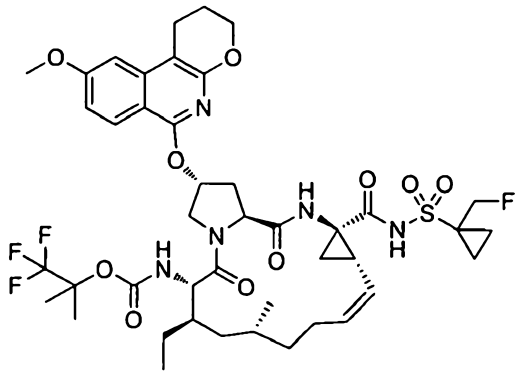
化合物3046：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

J=10.8 Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.46-2.29 (m, 2H), 2.14 (d, J=3.3 Hz, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 3H), 1.66-1.48 (m, 5H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.33-1.15 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.2 Hz, 6H), 0.90-0.75 (m, 3H)；MS: MS m/z 860.9 (M^++1)。

製備化合物6085及化合物6086



化合物6085



化合物6086

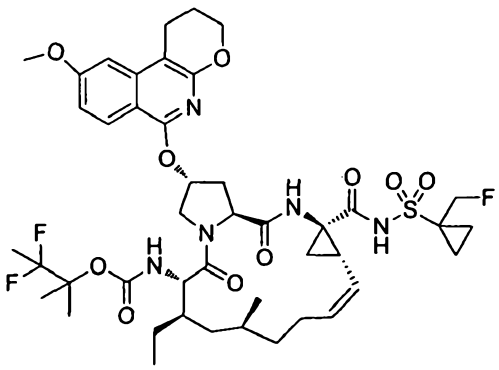
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6085及6086：

化合物6085：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 911.1 (M^++1)。

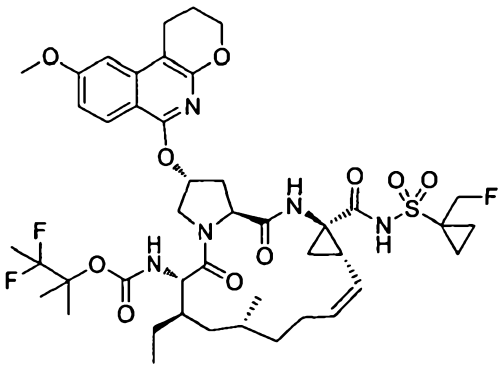
化合物6086：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-

2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.67 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.69-4.47 (m, 2H), 4.40-4.27 (m, 2H), 4.06 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.67 (dd, J=13.8, 6.8 Hz, 1H), 2.56-2.38 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.31 (dt, J=9.4, 4.6 Hz, 4H), 1.18 (m, 4H), 1.04-0.95 (m, 4H), 0.90 (m, J=6.8 Hz, 4H)；MS: MS m/z 911.1 (M^++1)。

製備化合物6087及化合物6088



化合物6087



化合物6088

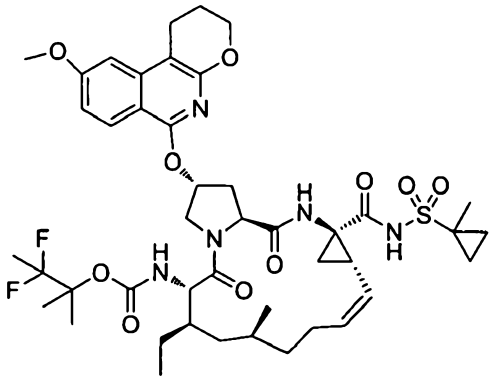
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6087及6088：

化合物6087：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-

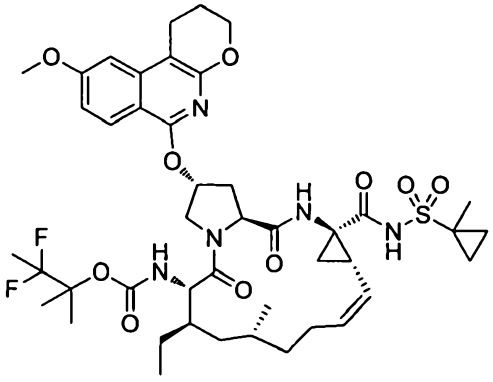
14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2;3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 907.1 (M^++1)。

化合物6088：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 907.1 (M^++1)。

製備化合物6089及化合物6090



化合物6089



化合物6090

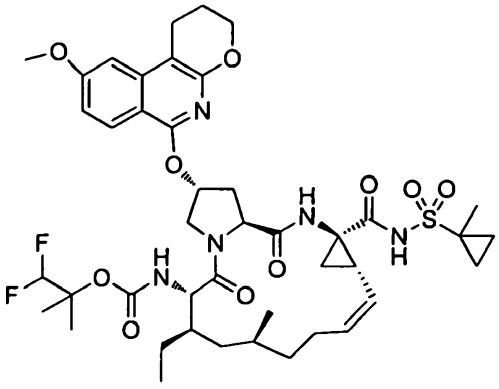
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6089及6090：

化合物6089：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧

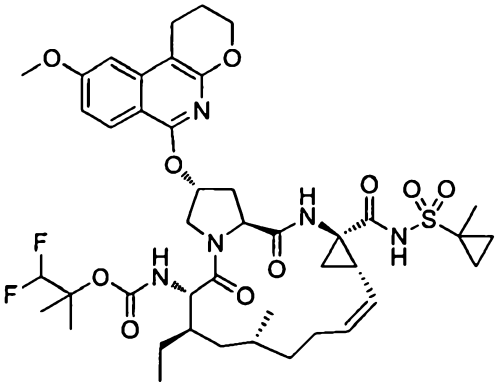
基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 889.1 (M^++1)。

化合物6090：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.58 (m, 1H), 4.73 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 4.07 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.87 (d, J=3.8 Hz, 2H), 2.70 (dd, J=13.4, 7.2 Hz, 2H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.64-1.35 (m, 14H), 1.35-1.23 (m, 5H), 1.07-0.90 (m, 6H), 0.83 (m, 5H)；MS: MS m/z 889.1 (M^++1)。

製備化合物6091及化合物6092



化合物6091



化合物6092

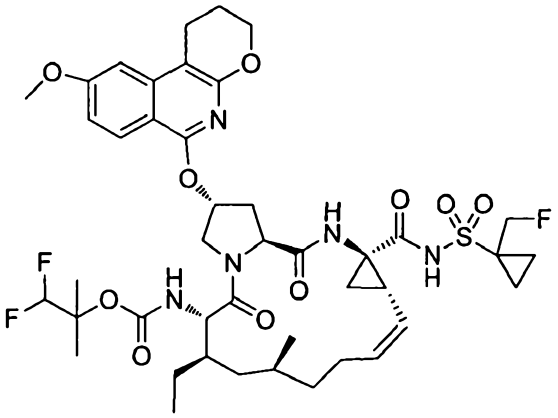
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6091及6092：

化合物6091：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 875.0 (M^++1)。

化合物6092：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.81-5.55 (m, 4H), 4.81 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.68-4.56 (m, 2H), 4.35 (t, J=4.6 Hz, 2H), 4.05-3.86

(m, 6H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.40 (ddd, J=13.6, 10.0, 4.0 Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.66-1.47 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 2H), 1.06 (m, 4H), 1.08 (m, 4H), 0.99 (m, 4H), 0.89-0.76 (m, 6H)；MS: MS m/z 875.0 (M^++1)。

製備化合物6093

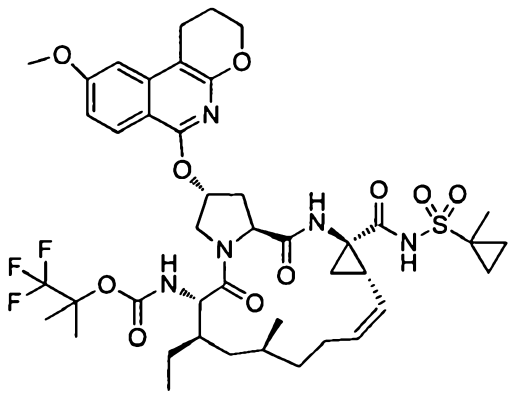


化合物6093

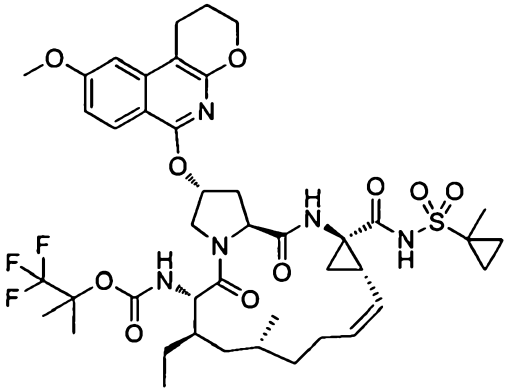
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6093：

化合物6093：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 893.0 (M^++1)。

製備化合物6094及化合物6095



化合物6094



化合物6095

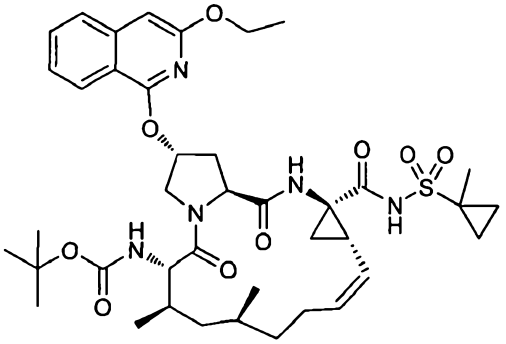
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6094及6095：

化合物6094：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 892.8 (M^++1)。

化合物6095：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.63-5.51 (m, 1H), 5.08 (br. s., 1H), 4.75 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.66-

4.52 (m, 1H), 4.35 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.09-3.86 (m, 5H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.40 (ddd, J=13.8, 9.9, 4.1 Hz, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.74 (dd, J=8.3, 5.5 Hz, 1H), 1.65-1.46 (m, 8H), 1.45-1.35 (m, 5H), 1.33-1.17 (m, 2H), 1.10 (t, J=12.5 Hz, 1H), 0.99 (t, J=3.3 Hz, 6H), 0.88-0.77 (m, 5H)；MS: MS m/z 892.8 (M^++1)。

製備化合物6096

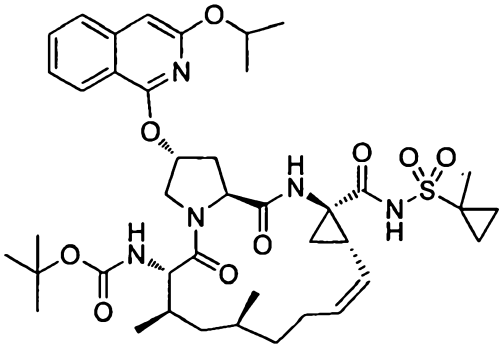


化合物6096

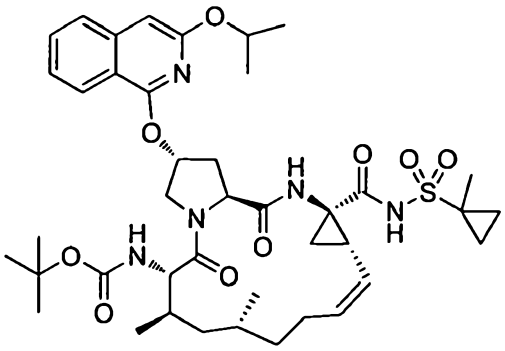
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6096：

化合物6096：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 782.5 (M^++1)。

製備化合物6097及化合物6098



化合物6097



化合物6098

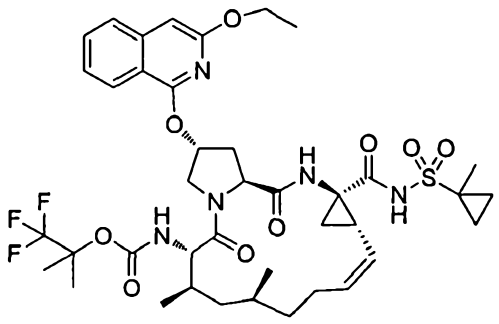
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6097及6098：

化合物6097：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 796.4 (M^++1)。

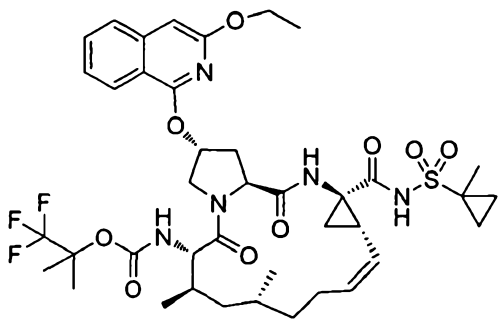
化合物6098：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.65-7.57 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.56-7.49 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.87 (br. s., 1H), 5.53 (td, J=10.1, 5.6 Hz, 1H), 5.29-5.19 (m, 1H), 5.01 (t, J=10.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.62 (dd,

J=9.8, 7.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, J=11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 2.83-2.64 (m, 2H), 2.53-2.36 (m, 2H), 1.98-1.68 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (dd, J=6.0, 4.0 Hz, 8H), 1.16 (s, 9H), 0.99 (dd, J=6.7, 1.9 Hz, 6H), 0.90-0.76 (m, 3H)；MS: MS m/z 796.4 (M^++1)。

製備化合物6099及化合物6100



化合物6099



化合物6100

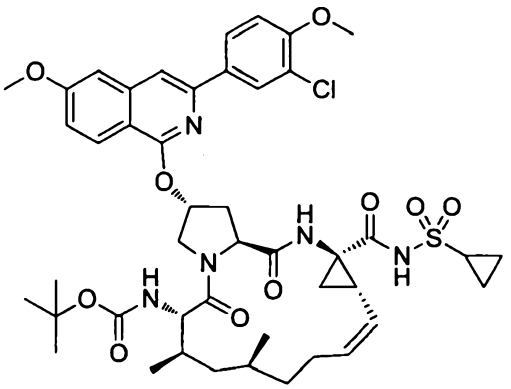
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6099及6100：

化合物6099：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 836.5 (M^++1)。

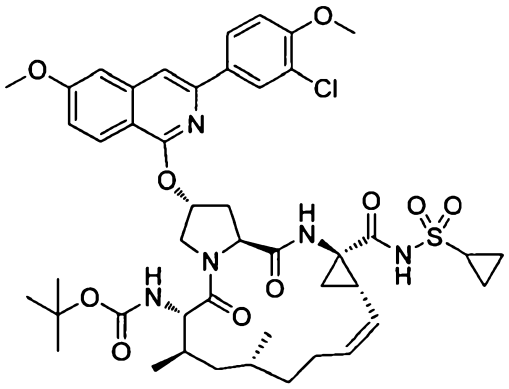
化合物6100：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (br. s., 1H), 8.91 (br. s., 1H), 8.29-8.20 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 4H), 7.16 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 5.97 (br. s., 1H), 5.59-5.41 (m, 1H), 5.19-4.99 (m, 1H), 4.70 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.60-4.38 (m, 2H), 3.99 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (t, J=9.6 Hz, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.45-2.20 (m, 2H), 2.05-0.29 (m, 27H)；MS: MS m/z 872.5 (M^++1)。

製備化合物3047及化合物3048



化合物3047



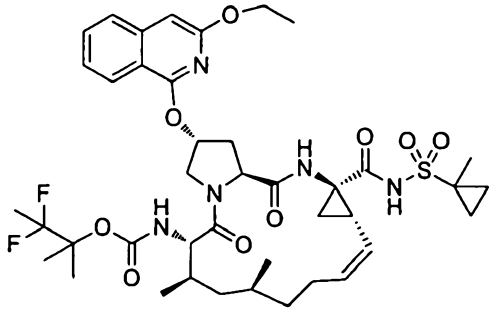
化合物3048

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3047及3048：

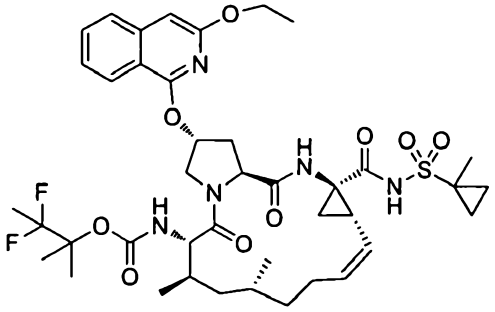
化合物3047：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 894.6 (M^++1)。

基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.13 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.54 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.98 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.63-4.50 (m, 2H), 4.32-4.24 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.72 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.75-2.59 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.48-1.33 (m, 11H), 1.29 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.92 (dd, J=19.4, 6.6 Hz, 9H), 0.77 (t, J=12.8 Hz, 1H)；MS: MS m/z 836.5 (M^++1)。

製備化合物6101及化合物6102



化合物6101



化合物6102

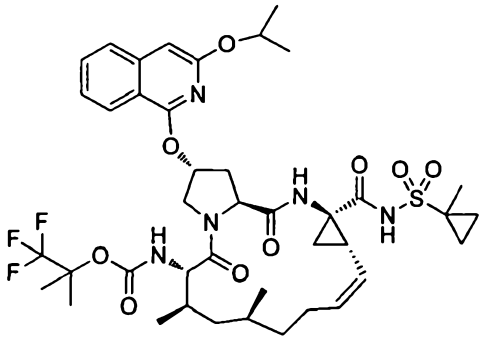
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6101及6102：

化合物6101：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基

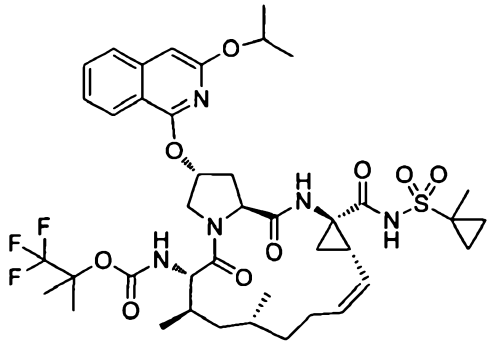
酯。MS: MS m/z 832.5 (M^++1)。

化合物6102：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.30 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.54 (m, 1H), 4.99 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.35-4.20 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.84 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.57 (m, 6H), 1.49-1.33 (m, 10H), 1.27 (s, 4H), 1.15 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (dd, J=16.6, 6.6 Hz, 6H), 0.77 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 832.5 (M^++1)。

製備化合物6103及化合物6104



化合物6103



化合物6104

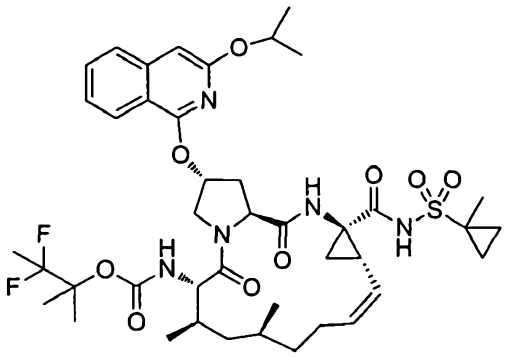
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物6103及6104：

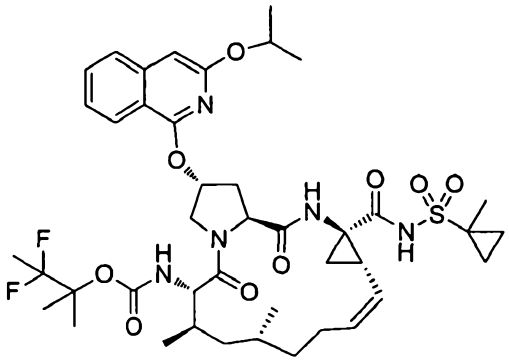
化合物6103：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 850.1 (M^++1)。

化合物6104：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.13 (br. s., 1H), 7.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.54 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.13 (dt, J=12.2, 6.1 Hz, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.66-4.43 (m, 2H), 3.95 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.69 (d, J=5.5 Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.53 (br. s., 1H), 1.49-1.39 (m, 4H), 1.36 (d, J=5.8 Hz, 10H), 1.33-1.20 (m, 2H), 1.14 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.98-0.85 (m, 8H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 850.1 (M^++1)。

製備化合物6105及化合物6106



化合物6105



化合物6106

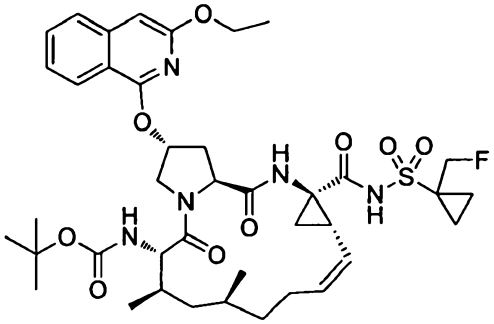
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6105及6106：

化合物6105：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 846.1 (M^++1)。

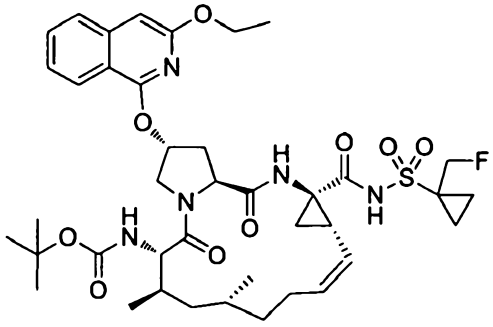
化合物6106：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 2H), 7.28 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.58-5.38 (m, 1H), 5.20-5.08 (m, 1H), 4.98 (t,

J=9.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 3.96 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 2.78-2.59 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.98-1.78 (m, 2H), 1.70 (dd, J=13.1, 7.0 Hz, 2H), 1.65-1.49 (m, 6H), 1.42 (m, 5H), 1.36 (m, 7H), 1.28 (s, 3H), 1.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (dd, J=18.0, 6.4 Hz, 7H), 0.77 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 846.1 (M^++1)。

製備化合物6107及化合物6108



化合物6107



化合物6108

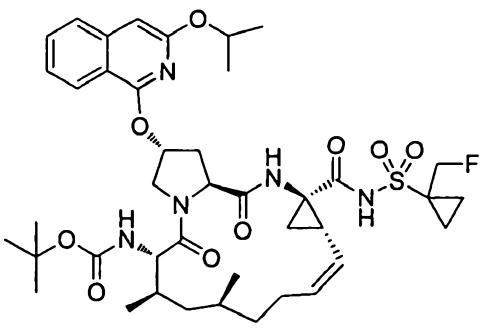
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6107及6108：

化合物6107：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 800.5 (M^++1)。

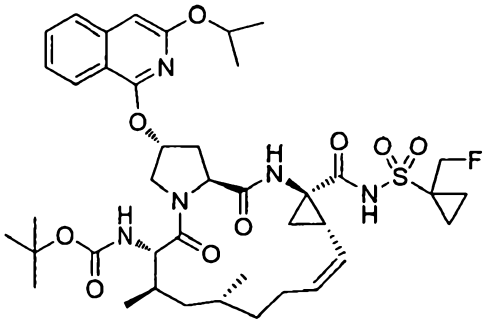
化合物6108：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,

11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.87 (br. s., 1H), 5.54 (td, J=10.1, 5.8 Hz, 1H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.79-4.71 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.37 (tt, J=7.0, 3.5 Hz, 2H), 4.07 (dd, J=11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H), 2.75 (dd, J=13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.65 (q, J=9.1 Hz, 1H), 2.52-2.32 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 4H), 1.73-1.59 (m, 3H), 1.54 (dd, J=9.5, 5.2 Hz, 1H), 1.49-1.37 (m, 5H), 1.27-1.14 (m, 10H), 1.11 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.00 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90-0.68 (m, 1H)；MS: MS m/z 800.5 (M^++1)。

製備化合物6109及化合物6110



化合物6109



化合物6110

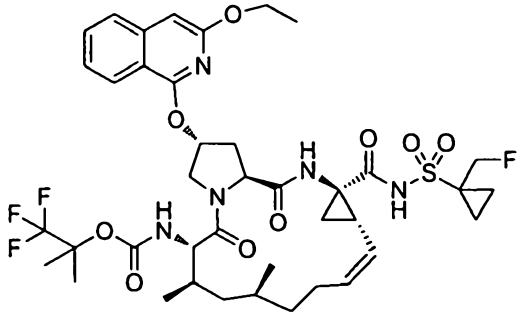
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6109及6110：

化合物6109：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,

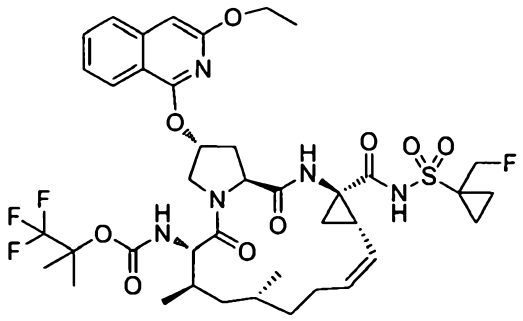
11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 814.6 (M^++1)。

化合物6110：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.64-7.45 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 5.51 (td, J=10.0, 5.6 Hz, 1H), 5.32-5.08 (m, 2H), 4.75-4.46 (m, 4H), 4.08 (dd, J=11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.74 (dd, J=13.8, 7.3 Hz, 1H), 2.60 (q, J=9.0 Hz, 1H), 2.51-2.28 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 4H), 1.48-1.34 (m, 8H), 1.28-1.06 (m, 10H), 0.99 (t, J=6.9 Hz, 6H), 0.85-0.74 (m, 1H)；MS: MS m/z 814.6 (M^++1)。

製備化合物6111及化合物6112



化合物6111



化合物6112

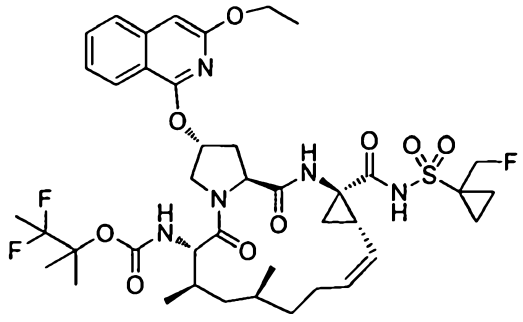
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物6111及6112：

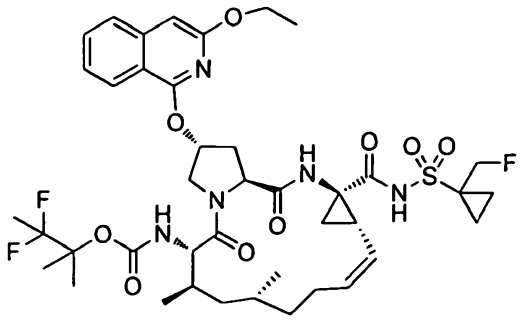
化合物6111：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 854.5 (M^++1)。

化合物6112：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.58-5.40 (m, 1H), 5.01 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.59 (t, J=11.4 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=7.5, 3.8 Hz, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.72 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.66 (d, J=9.2 Hz, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.99-1.78 (m, 2H), 1.70 (dd, J=12.4, 7.2 Hz, 2H), 1.59-1.48 (m, 4H), 1.46-1.32 (m, 8H), 1.30-1.19 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 0.99-0.85 (m, 6H), 0.76 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 854.5 (M^++1)。

製備化合物6113及化合物6114



化合物6113



化合物6114

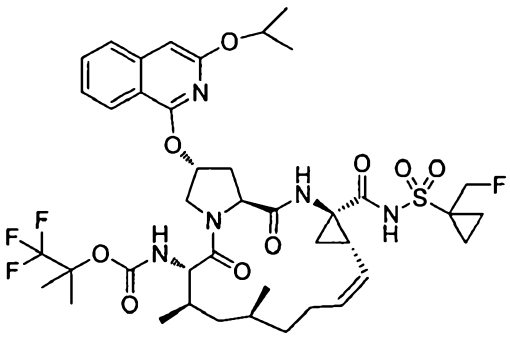
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6113及6114：

化合物6113：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 850.6 (M^++1)。

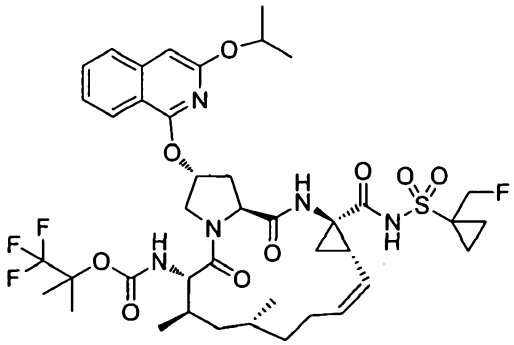
化合物6114：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.01 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.30 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.60-5.45 (m, 1H), 5.01 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.74 (dd, J=10.7, 8.5

Hz, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.70 (dd, J=13.1, 7.0 Hz, 1H), 1.64-1.49 (m, 8H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.32-1.12 (m, 6H), 1.06 (s, 3H), 0.93 (d, J=12.5 Hz, 3H), 0.98-0.88 (m, 3H), 0.77 (t, J=11.9 Hz, 1H)；MS: MS m/z 850.6 (M^++1)。

製備化合物6115及化合物6116



化合物6115



化合物6116

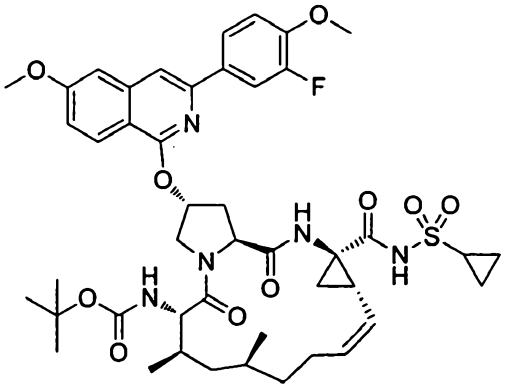
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6115及6116：

化合物6115：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 868.5 (M^++1)。

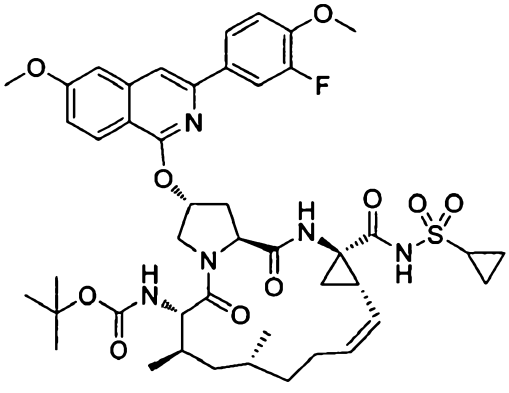
化合物6116：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

化合物3048：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (br. s., 1H), 8.78 (br. s., 1H), 8.22 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.96 (br. s., 1H), 5.55-5.40 (m, 1H), 5.34-5.06 (m, 1H), 4.58 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.2 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 7H), 3.81-3.72 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.43-2.23 (m, 2H), 1.99-0.63 (m, 28H)；MS: MS m/z 894.5 (M^++1)。

製備化合物3049及化合物3050



化合物3049



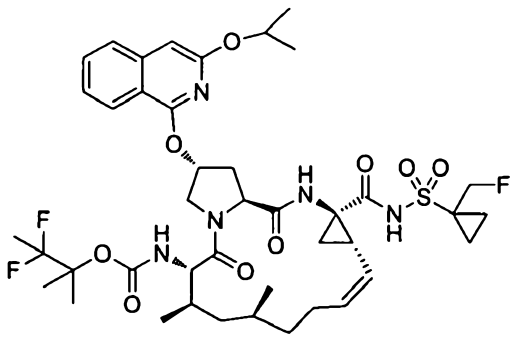
化合物3050

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3049及3050：

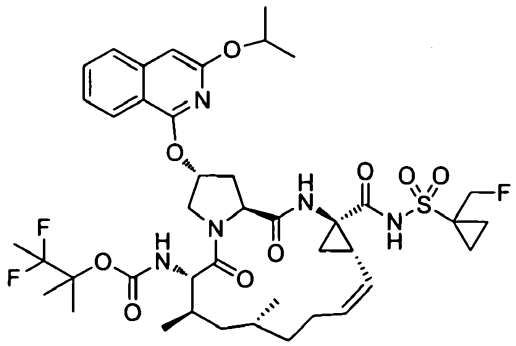
化合物3049：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ11.28 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.60-5.46 (m, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 5.00 (t, J=10.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.72 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.43 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 10H), 1.29-1.21 (m, 2H), 1.15 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.99-0.85 (m, 6H), 0.76 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 868.5 (M^++1)。

製備化合物6117及化合物6118



化合物6117



化合物6118

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6117及6118：

化合物6117：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,

11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 864.6 (M^++1)。

化合物6118：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.59-5.43 (m, 1H), 5.19-5.09 (m, 1H), 5.01 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.74 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.70 (dd, J=13.1, 7.3 Hz, 1H), 1.63-1.51 (m, 7H), 1.44 (br. s., 1H), 1.37 (m, 8H), 1.32-1.19 (m, 6H), 1.16 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.98-0.88 (m, 6H), 0.76 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 864.6 (M^++1)。

生物學研究

在本發明中利用HCV NS3/4A蛋白酶複合物酶分析法及基於細胞之HCV複製子分析法，且其經準備、實施及驗證如下：

重組HCV NS3/4A蛋白酶複合物之產生

來源於BMS菌株、H77菌株或J4L6S菌株之HCV NS3蛋白酶複合物係如下文所述產生。產生此等經純化重組蛋白以用於均質分析法(參見下文)中以指示本發明化合物抑制HCV NS3蛋白質裂解活性之有效性如何。

來自HCV感染患者之血清係獲自Dr. T. Wright(San Francisco Hospital)。HCV基因組(BMS菌株)之經工程改造之全長cDNA(互補去氧核糖核酸)模板係由DNA片段建構，該等DNA片段係藉由血清RNA(核糖核酸)之反轉錄PCR(RT-PCR)且使用基於其他基因型1a菌株之間的同源性選擇之引子獲得。自整個基因組序列之測定，根據Simmonds等人之分類(參見P Simmonds, KA Rose, S Graham, SW Chan, F McOmish, BC Dow, EA Follett, PL Yap及H Marsden, J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993))，將基因型1a指定為HCV分離株。非結構性區域NS2-5B之胺基酸序列顯示與HCV基因型1a (H77)之一致性為>97%，且與HCV基因型1b (J4L6S)之一致性為87%。感染純系H77 (1a基因型)及J4L6S (1b基因型)係獲自R. Purcell (NIH)且序列公開於Genbank中(AAB67036，參見Yanagi, M., Purcell, R.H., Emerson, S.U.及Bukh, J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94(16), 8738-8743 (1997)；AF054247，參見Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S.U., Purcell, R.H.及Bukh, J., Virology 244 (1), 161-172. (1998))。

使用H77及J4L6S菌株來產生重組NS3/4A蛋白酶複合

物。此等菌株之編碼重組HCV NS3/4A蛋白酶複合物之DNA(胺基酸1027至1711)係如P. Gallinari等人(參見Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. Biochemistry. 38(17):5620-32, (1999))所述進行操作。簡言之，在NS4A編碼區域之3'末端添加三個離胺酸之增溶尾。NS4A-NS4B裂解位點之P1位置中之半胱胺酸(胺基酸1711)變為甘胺酸，以避免離胺酸標籤受到蛋白質裂解作用。此外，藉由PCR使胺基酸位置1454之半胱胺酸突變成絲胺酸，以防止NS3解螺旋酶域中發生自溶裂解作用。遵循P. Gallinari等人所述之方案(參見Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., J Virol. 72(8):6758-69 (1998))利用修改方案將變異DNA片段選殖於pET21b細菌表現載體(Novagen)中，且於大腸桿菌(Escherichia. coli)株BL21 (DE3) (Invitrogen)中表現NS3/4A複合物。簡言之，在20℃下，以0.5毫莫耳(mM)異丙基β-D-1-硫代哌喃半乳糖苷(IPTG)誘導NS3/4A蛋白酶複合物表現達22小時(h)。典型醱酵(1公升(L))得到約10公克(g)濕細胞糊狀物。將細胞再懸浮於由25 mM N-(2-羥基乙基)哌嗪-N'-(2-乙烷磺酸) (HEPES)(pH 7.5)、20%甘油、500 mM氯化鈉(NaCl)、0.5% Triton X-100、1微克/毫升(「μg/mL」)溶菌酶、5 mM氯化鎂($MgCl_2$)、1 μg/ml DnaseI、5 mM β-巯基乙醇(βME)、無乙二胺四乙酸(EDTA)之蛋白酶抑制劑(Roche)組成之溶胞緩衝液(10 mL/g)中，均質化且在4℃下培育20分鐘(min)。在

4℃下將勻漿進行音波處理且藉由在235000 g下超離心1小時(h)而澄清。添加咪唑至上清液中至最終濃度為15 mM且調整pH值至8.0。將粗蛋白質萃取物裝載於以緩衝液B(25 mM HEPES(pH 8.0)、20%甘油、500 mM NaCl、0.5% Triton X-100、15 mM咪唑、5 mM βME)預平衡之鎳-氮基三乙酸(Ni-NTA)管柱上。以1 mL/min之流動速率裝載樣品。用15份管柱體積的緩衝液C(除改用0.2% Triton X-100之外，其餘與緩衝液B相同)洗滌管柱。用5份管柱體積的緩衝液D(除改用200 mM咪唑之外，其餘與緩衝液C相同)溶離蛋白質。

將含NS3/4A蛋白酶複合物之溶離份彙集且裝載於以緩衝液D(25 mM HEPES(pH 7.5)、20%甘油、300 mM NaCl、0.2% Triton X-100、10 mM βME)預平衡之脫鹽管柱Superdex-S200上。以1 mL/min之流動速率裝載樣品。將含NS3/4A蛋白酶複合物之溶離份彙集且濃縮至約0.5 mg/ml。藉由SDS-PAGE及質譜分析斷定來源於BMS、H77及J4L6S菌株之NS3/4A蛋白酶複合物之純度大於90%。將酶儲存在-80℃下，於冰上解凍且在使用前以分析緩衝液稀釋。

監測HCV NS3/4A蛋白質裂解活性之FRET肽分析法

此項活體外分析之目的在於量測本發明化合物對如上所述之來源於BMS菌株、H77菌株或J4L6S菌株之HCV NS3蛋白酶複合物的抑制作用。此項分析指示本發明化合物將抑制HCV NS3蛋白質裂解活性之有效性如何。

為監測HCV NS3/4A蛋白酶活性，使用NS3/4A肽受質。該受質為由Taliani等人於Anal. Biochem. 240(2):60-67 (1996)中所述之RET S1(共振能量轉移縮肽受質(Resonance Energy Transfer Depsipeptide Substrate)；AnaSpec, Inc.目錄號22991)(FRET peptide)。除了在裂解位點為酯鍵而非醯胺鍵之外，此肽之序列大體上係基於HCV NS3蛋白酶之NS4A/NS4B天然裂解位點。該肽亦在接近肽之一端含有螢光供體EDANS且在接近另一端含有接受體DABCYL。藉由供體與接受體之間的分子間共振能量轉移(RET)淬滅肽之螢光，但隨著NS3蛋白酶裂解出肽，自RET淬滅釋放出產物且供體之螢光變得明顯。

在本發明化合物不存在或存在下，用三種重組NS3/4A蛋白酶複合物之一培育肽受質。藉由使用Cytofluor 4000系列即時監測螢光反應產物之形成來測定化合物之抑制作用。

試劑如下：HEPES及甘油(超純)係獲自GIBCO-BRL。二甲亞碸(DMSO)係獲自Sigma。β-巯基乙醇係獲自Bio Rad。

分析緩衝液：50 mM HEPES，pH 7.5；0.15 M NaCl；0.1% Triton；15%甘油；10 mM βME。受質：2 μM最終濃度(來自2 mM儲備溶液，於DMSO中，儲存在-20℃下)。HCV NS3/4A蛋白酶型1a (1b)，2-3 nM最終濃度(來自5 μM儲備溶液，於25 mM HEPES(pH 7.5)、20%甘油、300 mM NaCl、0.2% Triton-X100、10 mM βME中)。對於效能接近分析極限之化合物，藉由向分析緩衝液中添加50 μg/ml牛

血清白蛋白(Sigma)且使最終蛋白酶濃度降至300 pM而使分析更靈敏。

在來自Falcon之96孔聚苯乙烯黑色盤中進行分析。各孔含有25 μl含NS3/4A蛋白酶複合物之分析緩衝液、50 μl含本發明化合物之10% DMSO/分析緩衝液及25 μl含受質之分析緩衝液。亦於同一分析盤上準備對照物(不含化合物)。將酶複合物與化合物或對照溶液混合1分鐘，隨後藉由添加受質起始酶促反應。立即使用Cytofluor 4000系列(Perspective Biosystems)讀取分析盤。設定儀器以在25℃下讀取340 nm之發射及490 nm之激發。反應一般進行約15分鐘。

利用以下方程式計算抑制百分比：

$$100-[(\delta F_{inh}/\delta F_{con})\times 100]$$

其中δF為曲線之線性範圍內螢光之變化。將非線性曲線擬合應用於抑制-濃度資料，且藉由利用Excel XLfit軟體使用方程式y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))計算50%有效濃度(IC_{50})。

發現針對一種以上類型之NS3/4A複合物測試之本發明化合物具有類似抑制性質，但該等化合物一律顯示針對1b菌株相較於針對1a菌株更大之效能。

HCV複製子之產生

如Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R., Science 285(5424):110-3 (1999)所述建立HCV複製子全細胞系統且將其修飾以引入如首先由

Krieger等人(Krieger N, Lohmann V及Bartenschlager R, J. Virol. 75(10):4614-4624 (2001))所述之螢光素酶報導體。將編碼海腎螢光素酶(Renilla luciferase)基因之人類化形式之CDNA及直接融合於螢光素酶基因之3'末端之連接子序列引入使用位於核中之Asc1限制位點之複製子構築體中，直接在新黴素(neomycin)標記基因上游。亦引入在位置1179之適應性突變(絲胺酸突變為異白胺酸)(Blight KJ, Kolykhalov, AA, Rice, CM, Science 290(5498):1972-1974)。藉由首先線性化質體DNA與ScaI來產生組成性表現此HCV複製子構築體之穩定細胞株。使用T7 MegaScript轉錄套組(Ambion, Austin, TX)根據製造商之說明書在活體外合成RNA轉錄物。將cDNA之活體外轉錄物轉染至人類肝癌細胞株HUH-7中。在可選擇標記物新黴素(G418)存在下達成組成性表現HCV複製子之細胞的選擇。對所得細胞株隨時間之正鏈及負鏈RNA產生及蛋白質產生進行表徵。

如先前對於基因型1b(Con1)複製子螢光素酶細胞株所述產生表示基因型1a H77菌株之穩定HCV複製子螢光素酶報導體細胞株(Yanagi M, Purcell RH, Emerson SU等人, Transcripts from a single full-length cDNA clone of hepatitis C virus are infectious when directly transfected into the liver of a chimpanzee. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94(16):8738-8743)。藉由引入突變來修飾複製子構築體，該等突變經引入編碼NS3解螺旋酶域之基因(在位置1496脯胺酸由白胺酸置換)及編碼NS5A之基因(在位置2204

絲胺酸突變為異白胺酸)中以改良細胞培養中之複製。

HCV複製子螢光素酶報導體分析法

開發出HCV複製子螢光素酶分析法來監測本發明中所述之化合物對HCV基因型1a及1b病毒複製之抑制作用。組成性表現HCV複製子之HUH-7細胞於含有10%胎牛血清(FCS)(Sigma)及1 mg/mL G418 (Gibco-BRL)之杜貝卡氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Media，DMEM)(Gibco-BRL)中生長。以DMSO將化合物連續稀釋3倍以進行20點滴定且隨後轉移至無菌384孔經組織培養物處理之盤(Corning目錄號3571)中。隨後於含有4% FCS之DMEM(最終DMSO濃度為0.5%)中以每孔3.0×10^3個細胞之密度將50 μL細胞接種於盤上。在37℃下培育3天後，使用EnduRen作為受質(Promega目錄號E6485)分析細胞之海腎螢光素酶活性。將EnduRen受質稀釋於DMEM中且隨後添加至盤中至最終濃度為7.5 μM。在37℃下將盤培育2小時且隨後立即利用Viewlux成像器(PerkinElmer)使用發光程式讀取30秒。為評估化合物之細胞毒性，藉由多重操作含EnduRen之盤與Cell Titer-Blue(Promega，目錄號G8082)而產生CC_{50}值。將Cell-Titer Blue(3 μL)添加至各孔中且在37℃下培育8小時。使用Viewlux成像器，在525/10 nm之激發波長及598/10 nm之發射波長下，讀取各孔之螢光信號。

藉由使用四參數邏輯方程式來計算化合物之EC_{50}值：

y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))

其中A及B分別表示最小抑制%及最大抑制%，C為EC_{50}，D為希爾斜率(hill slope)且x表示化合物濃度。

表2顯示本發明之代表性化合物之EC_{50}值。範圍如下：A=0.10 nM-0.50 nM；B=0.51 nM-1.00 nM；C=1.01 nM-5.00 nM；D=5.01 nM-35.00 nM；E=35.01 nM-620 nM。

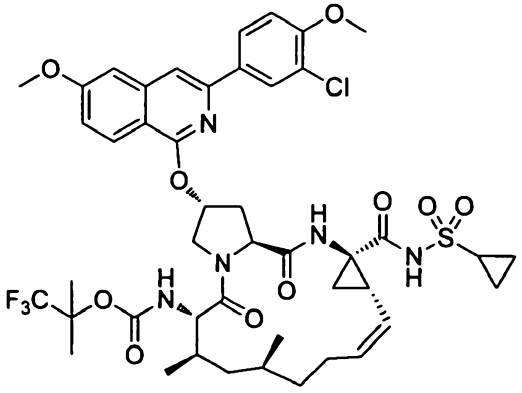
表2

專利化合物編號	LE_1a (EC_{50}，nM)	LE_1b (EC_{50}，nM)	LE_1a (EC_{50}，範圍)	LE_1b (EC_{50}，範圍)
3			A	A
5				
6				
7			A	A
9			A	A
10	3.08	0.80	A	A
11			A	A
14			A	A
15			A	A
16			A	A
18			A	A
20			A	A
22	0.43	0.40	A	A
24			A	A
25			B	B
27			A	A
28			A	A
30			A	A
32			A	A
1001	1000.00	449.10	C	C
1002			C	B
1003			C	C
1004	109.70	48.77	C	B
1005			C	C
1006			B	B
1007	1000.00	438.40	C	C
1008			B	B
1009			C	C
1010			B	B

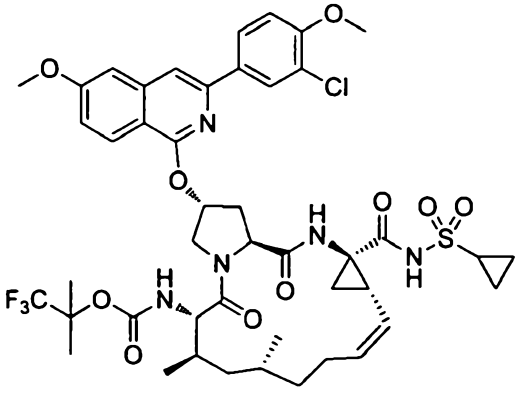
丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 878.5 (M^++1)。

化合物3050：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (br. s., 1H), 8.89 (br. s., 1H), 8.08-7.98 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.96 (br. s., 1H), 5.56-5.40 (m, 1H), 5.30-5.05 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.43 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.02-3.89 (m, 7H), 3.76 (dd, J=10.5, 8.7 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.44-2.23 (m, 2H), 2.00-0.62 (m, 28H)；MS: MS m/z 878.6 (M^++1)。

製備化合物3051及化合物3052



化合物3051



化合物3052

1011	1000.00	362.30	C	C
1012			B	B
1013			C	C
1014			B	B
1015			C	C
1016			B	B
1017			C	C
1018			B	B
1019	1000.00	506.00	C	C
1020			B	B
1021			C	C
1022			B	B
1023				C
1024			B	B
1025			B	A
1026			A	A
1027			A	A
1028			A	A
1029			B	B
1030			A	A
1031			B	B
1032			A	A
1033			A	A
1034			A	A
1035			B	B
1036			A	A
1037			B	B
1038			A	A
1039			A	A
1040			A	A
1041			B	A
1042				
1043			A	A
1044			A	A
1045			A	A
1046			A	A
1047			B	B
1048			A	A
1049			B	B
1050			A	A
1051			B	B
1052			B	A
1053			B	B

1054			A	A
1055			A	A
1056			A	A
1057			A	A
1058			A	A
1059			B	B
1060			A	A
1061			B	B
1062			A	A
1063			B	A
1064			A	A
1065			B	A
1066			A	A
1067			A	A
1068			A	A
1069			A	A
1070			A	A
1071			A	A
1072			A	A
1073			A	A
1074			A	A
1075			A	A
1076			A	A
1077			B	A
1078			A	A
1079			B	A
1080			A	A
1081			B	A
1082			A	A
1083			B	A
1084			A	A
1085			A	A
1086			A	A
1087			B	A
1088			A	A
1089			B	A
1090			A	A
1091			B	A
1092			A	A
1093			B	A
1094			A	A
1095			B	A
1096			A	A

1097			B	A
1098			A	A
1099			A	A
1100			A	A
1101			B	B
1102			A	A
1103			B	A
1104			A	A
1105			A	A
1106			A	A
1107			B	A
1108			A	A
1109				
1110			A	A
1111			A	A
1112			A	A
1113			A	A
1114			A	A
1115			A	A
1116			A	A
1117			A	A
1118			A	A
1119			A	A
1120			A	A
1121			A	A
1122			A	A
1123			A	A
1124			A	A
1125			A	A
1126			B	A
1127			A	A
1128			A	A
1129			A	A
1130			A	A
1131			A	A
1132			A	A
1133			A	A
1134			C	C
1135			B	A
1136			C	C
1137			B	A
1138			C	C
1139			B	B

1140			A	A
1141			A	A
1142				A
1143			B	A
1144			A	A
1145			A	A
1146			A	A
1147			A	A
1148			A	A
1149			A	A
1150			A	A
1151			A	A
1152			A	A
1153			A	A
1154			A	A
1155			A	A
1156			B	B
1157			B	B
1158			B	B
1159			B	B
1160			B	A
1161			A	A
1162			B	B
1163			A	A
1164			B	B
1165			A	A
1166			B	B
1167			A	A
1168			B	B
1169			A	A
1170			B	B
1171			A	A
1172			C	B
1173			A	A
1173			B	A
1174			B	B
1175			A	A
1176			B	B
1177			A	A
1177			A	A
1178			A	A
1179				
1179				

1180			A	A
1181			A	A
1182			A	A
2001			B	B
2002			B	B
2003	329.70	157.80	C	C
3001			A	A
3002			A	A
3003			A	A
3004			A	A
3005			B	B
3006			A	A
3007			A	A
3008			A	A
3009			B	B
3010			A	A
3011			B	A
3012			A	A
3013			B	B
3014			B	A
3015			A	A
3016			A	A
3017			A	A
3018			B	B
3019			B	A
3020			B	A
3021			A	A
3022			A	A
3023			B	B
3024			A	A
3025			B	B
3026			A	A
3027			B	B
3028			A	A
3029			B	B
3030			A	A
3031			B	B
3032			A	A
3033			B	B
3034			A	A
3035			B	A
3036			A	A
3037			B	A

3038				
3039			A	A
3040			A	A
3041			A	A
3042			A	A
3043			A	A
3044			A	A
3045			A	A
3046			A	A
3047			B	A
3048			A	A
3049			A	A
3050			A	A
3051			B	A
3052			A	A
3053			A	A
3054			A	A
3055			B	A
3056			A	A
3057			A	A
3058			A	A
3059			B	A
3060			A	A
3061			B	A
3062			A	A
3063			B	A
3064			A	A
3065			B	A
3066			A	A
3067			B	A
3068			A	A
3069			B	A
3070			A	A
3071			B	A
3072			A	A
3073			B	A
3074			A	A
3075			B	A
3076			A	A
3077			B	A
3078			A	A
3079			B	A
3080			A	A

3081			B	A
3082			A	A
3083			A	A
3084			B	A
3085			A	A
3086			A	A
3087			A	A
3088			A	A
3089			A	A
3090			B	A
3091			A	A
3092			A	A
3093			A	A
3094			B	A
3095			A	A
3096			B	A
3097			A	A
3098			A	A
3099			A	A
3100			A	A
3101			A	A
3102			B	A
3103			A	A
3104			B	B
3105			A	A
3106			B	B
3107			A	A
3108			B	B
3109			B	B
3110			B	B
3111			A	B
3112			B	B
3113			A	B
3114			B	B
3115			B	B
3116			B	A
3117			A	A
3118			B	B
3119			A	A
3120			B	B
3121			B	A
3122			B	B
3123			B	B

3124			B	B
3125			B	A
3126			B	B
3127			B	A
3128			B	A
3129				
3130			A	A
3131				
3132			A	A
3133				
3134			A	A
3135			A	A
3136			A	A
3137			A	A
3138			A	A
3139			A	A
3140			A	A
3141			A	A
3142			A	A
3143			A	A
3144			A	A
3145			B	B
3146			A	A
3147			B	A
3148			A	A
3149			B	A
3150			A	A
3151			B	A
3152			A	A
3153			B	B
3154			A	A
3155			B	B
3156			A	A
3157			B	A
3158			A	A
3159			B	A
3160			A	A
3161			B	A
3162			A	A
3163			B	B
3164			A	A
3165			B	B
3166			A	A

3167			B	A
3168			A	A
3169			B	A
3170			A	A
3171			B	A
3172	1.04	1.18	A	A
3173			B	B
3174			A	A
3175			B	B
3176			A	A
3177			B	A
3178	3.16	0.61	A	A
3179			B	B
3180			A	A
3181			B	A
3182			A	A
3183			B	A
3184	2.78	1.26	A	A
3185			B	B
3186			A	A
3187			A	A
3188			A	A
3189			B	A
3190			A	A
3191			B	A
3192			A	A
4001			A	A
4002			A	A
4003			A	A
4004			A	A
4005			A	A
4006			A	A
4007			A	A
4008			A	A
4013			A	A
4015			A	A
4016			A	A
4017			A	A
4018			A	A
4019			A	A
4020			A	A
4022			A	A
4024			A	A

4025			A	A
4026			A	A
4027			A	A
4028			A	A
4029			A	A
4030			A	A
4031			A	A
4032			A	A
4033			A	A
4034			A	A
4036			A	A
4037			A	A
4038			A	A
4039			A	A
4040			A	A
4041			A	A
4042			A	A
4043			A	A
4044			B	A
4045			A	A
4046			B	B
4047			A	A
4048			A	A
4049			A	A
4050			A	A
4051			A	A
4052			A	A
4053			A	A
4054			A	A
4055			A	A
4056			A	A
4057			A	A
4058			A	A
4059			A	A
4060			A	A
4061			A	A
4062			A	A
4063			A	A
4064			A	A
4065			A	A
4066			A	A
4067			B	A
4068			A	A

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3051及3052：

化合物3051：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 948.6 (M^++1)。

化合物3052：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 4.74 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.66-4.58 (m, 2H), 4.08 (dd, J=11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J=8.9 Hz, 6H), 3.87 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.79 (dd, J=13.9, 7.2 Hz, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.80 (dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 1.74 (dd, J=8.1, 5.3 Hz, 1H), 1.57 (dd, J=9.5, 5.2 Hz, 1H), 1.54-0.77 (m, 20H)；MS: MS

4069			A	A
4070			A	A
4071			A	A
4072			A	A
4073			A	A
4074			A	A
4075			A	A
4076			A	A
4077			A	A
4078			B	B
4079			B	B
4080			A	A
4081			A	A
4082			A	A
4083			A	A
4084			A	A
4085			B	A
4086			A	A
4087			A	A
4088			A	A
4089			B	A
4090			A	A
4091			A	A
4092				
4093			A	A
4094				
4095			A	A
4096			A	A
4097			A	A
4099			A	A
4100			A	A
4101			A	A
4102			A	A
4103			B	B
4104			A	A
4105			A	A
4106			B	B
4107			A	A
4108			A	A
4109			A	A
4110			B	B
4111			C	B
4112			C	C

4113			C	C
4114			B	B
4115			A	A
4116			A	A
4117			A	A
4118			A	A
4119			A	A
4120			A	A
4121			A	A
4122			A	A
4123			B	B
4124			A	A
4125			A	A
4126			A	A
4127			B	A
4128			A	A
4129			A	A
4130			B	B
4131			A	A
4132			A	A
4133			B	A
4134			A	A
4135			A	A
4136			A	A
4137			A	A
4138			B	B
4139			B	B
4140			A	A
4141			B	B
4142			A	A
4143			B	B
4144			A	A
4145			A	A
4146				
4147			A	A
4148			A	A
4149			A	A
4150				
4151			A	A
4152				
4153			A	A
4154			A	A
4155			A	A

4156			A	A
4157			A	A
4158			A	A
4159			A	A
4160			A	A
4161			A	A
4162			A	A
4163	9.80	1.89	B	A
4164			A	A
4165			A	A
4166			A	A
4167			A	A
4168				
4169			A	A
4170			C	B
4171			A	A
4172			A	A
4173			A	A
4174			A	A
4175			A	A
4176			A	A
4177			A	A
4178			A	A
4179			A	A
4180			A	A
4181			A	A
4182			A	A
4183			A	A
4184				
4185			A	A
4186			A	A
4187				
4188			A	A
4189			A	A
4190			A	A
4191				
4192				
4193			A	A
4194			A	A
4195			A	A
4196			A	A
4197			A	A
4198			B	A

4199			A	A
4200			B	A
4201			A	A
4202			A	A
4203			A	A
4204			A	A
4205			A	A
4206			A	A
4207			A	A
4208			B	A
4209				
4210				
4211				
4212				
4213				
4214				
4215				
4216				
4219			A	A
4220			A	A
4221			A	A
4222			A	A
4223			A	A
4224			A	A
4225			A	A
4226				
4227			A	A
4228			A	A
4229			A	A
4230			A	A
4231			A	A
4232				
4234				
4235			B	B
4236			A	A
4237			A	A
4238			B	B
4239			A	A
5001			A	A
5002			A	A
5003	5.46	1.96	B	A
5004			A	A
5005			A	A

5006			A	A
5007			A	A
5008			A	A
5009			A	A
5010			A	A
5011	41.15	14.17	B	B
5012			A	A
5013			A	A
5014			A	A
5015			B	A
5016			A	A
5017			B	A
5018			A	A
5019	7.27	3.65	B	A
5020			A	A
5021			B	A
5022			A	A
5023	16.02	24.64	B	B
5024			A	A
5025			B	A
5026			A	A
5027			A	A
5028	6.28	2.96	B	A
5029			A	A
5030			B	B
5031			A	A
5032			B	B
5033			A	A
5034			B	B
5035			A	A
5036			B	B
5037			A	A
5038			B	B
5039			A	A
5040			C	C
5041			A	B
5042			B	B
5043			A	A
5044			B	B
5045			A	A
5046			B	A
5047			A	A
5048			B	B

5049			A	A
5050			B	B
5051			A	A
5052	330.40	76.16	C	B
5053			B	A
5054			C	C
5055			B	A
5056	255.80	61.03	C	B
5057			A	A
5058			C	C
5059			B	B
5060	1000.00	950.10	C	C
5061			B	B
5062	1000.00	1000.00	C	C
5063	1000.00	478.70	C	C
5064			C	B
5065			B	A
5066			C	C
5067			B	B
5068			C	C
5069	14.95	7.21	B	B
5070			B	A
5071	1000.00	1000.00	C	C
5072			C	B
5073			C	C
5074			B	B
5075	1000.00	1000.00	C	C
5076			C	C
5077			B	B
5078	28.89	8.73	B	B
5079			A	A
5080			C	B
5081			B	A
5082	198.00	45.51	C	B
5083			A	A
5084	520.20	131.00	C	C
5085			B	B
5086	411.40	155.00	C	C
5087			A	A
5088	102.80	20.30	C	B
5089			A	A
5090	521.50	87.44	C	B
5091				

5092			C	B
5093			B	A
5094			C	C
5095			B	B
5096			C	B
5097			A	A
5098			C	C
5099			A	A
5100			A	A
5101			A	A
5102			A	A
5103			A	A
5104			A	A
5105			A	A
5106			A	A
5107			A	A
5108			A	A
5109			A	A
5110			B	A
5111			A	A
5112			B	B
5113			A	A
5114				
5115			A	A
5116			C	B
5117			A	A
5118			B	B
5119			A	A
5120			A	A
5121				
5122			A	A
5123				
5124			A	A
5125				
5126			A	A
5127			A	A
5128			A	A
5129			B	A
5130			A	A
5131			A	A
5132			A	A
5133			B	A
5134			A	A

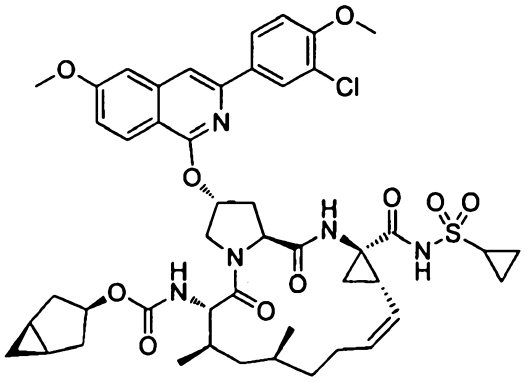
5135			B	A
5136			A	A
5137			A	A
5138			A	A
5139			B	A
5140			A	A
5141			B	A
5142			A	A
5143			B	A
5144			B	A
5145			B	A
5146			A	A
5147			B	B
5148			A	A
5149			B	A
5150			A	A
5151			A	A
5152			B	B
5153			A	A
5154			B	B
5155			A	A
5156			B	B
5157			A	A
5158			B	A
5159			A	A
5160			B	A
5161			A	A
5162			B	A
5163			A	A
5164			B	B
5165			A	A
5166			B	B
5167			A	A
5168			A	A
5169			A	A
5170			B	A
5171			A	A
5172			B	A
5173			A	A
5174			A	A
5175			A	A
5176			B	A
5177			A	A

5178			B	A
5179			A	A
5180			A	A
5181			A	A
5182			A	A
5183			A	A
5184				
5185			A	A
5186			A	A
5187				
5188			A	A
5189			A	A
5190				
5191			A	A
5192			A	A
5193			A	A
5194			A	A
5195			A	A
5196			A	A
5197			A	A
5198			B	A
5199			A	A
5200			A	A
5201			A	A
5202			A	A
5203			A	A
5204			A	A
5205			A	A
5206			A	A
5207			A	A
5208			A	A
5209			A	A
5210			A	A
5211			A	A
5212			A	A
5213			A	A
5214			B	A
5215			A	A
5216			B	A
5217			A	A
5218			A	A
5219			A	A
5220			A	A

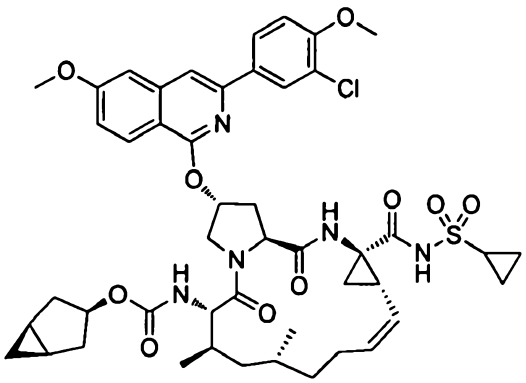
5221			A	A
5222			B	A
5223			A	A
5224			B	B
5225			A	A
5226			B	B
5227			A	A
5228			B	A
5229			A	A
5230			B	A
5231			A	A
5232				
5233			A	A
5234				
5235			A	A
5236			A	A
5237			A	A
5238				
5239			A	A
5240				
5241			A	A
5242				
5243			A	A
5244			B	B
5245			A	A
5246			B	B
5247			A	A
5248			B	A
5249			A	A
5250	22.64	5.50	B	B
5251			A	A
5251				
5252	15.08	4.04	B	A
5253			A	A
5254			B	A
5255			A	A
5256	20.87	12.95	B	B
5257			A	A
5258			B	A
5259			A	A
5260			A	A
5261	14.26	2.18	B	A
5262			A	A

m/z 948.6 (M^++1)。

製備化合物3053及化合物3054



化合物3053



化合物3054

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3053及3054：

化合物3053：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 918.5 (M^++1)。

化合物3054：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 8.08 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.23 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.17

5263			B	A
5264			A	A
5265			B	A
5266			A	A
5267			B	B
5268			A	A
5269			B	B
5270			A	A
5271			B	B
5272			A	A
5273			B	B
5274			A	A
5275			A	A
5276			A	A
5277			A	A
5278			A	A
5279			B	B
5280			A	A
5281			A	A
5282			A	A
5283	4.82	3.12	A	A
5284			A	A
5285			B	A
5286			A	A
5287			A	A
5288			A	A
5289			B	A
5290	1.25	0.64	A	A
5291			A	A
5292			A	A
5293			B	A
5294			A	A
5295			B	A
5296			A	A
5297	7.06	3.16	B	A
5298			A	A
5299			A	A
5300			A	A
5301			B	A
5302			A	A
5303			B	A
5304			A	A
5305			B	B

5306	2.97	2.45	A	A
5307			B	A
5308			A	A
5309			B	A
5310			A	A
5311			A	A
5312			A	A
5313			A	A
5314	1.59	1.06	A	A
5315			B	B
5316			A	A
5317			B	B
5318			A	A
5319	33.59	14.25	B	B
5320			A	A
5321			A	A
5322			A	A
5323			A	A
5324			A	A
5325				
5326			A	A
5327				
5328			A	A
5329				
5330			A	A
5331	12.82	3.94	B	A
5332			A	A
5333			B	B
5334			A	A
5335	6.50	2.03	B	A
5336			A	A
5337			B	A
5338			A	A
5339			B	A
5340			A	A
5341			A	A
5342			A	A
5343				
5344			A	A
5345			B	A
5346			A	A
5347				
5348			A	A

5349			B	A
5350	2.12	1.48	A	A
5352			A	A
5353			B	A
5354			A	A
6001			A	A
6002			B	A
6003	1.33	0.22	A	A
6004			B	A
6005	1.29	0.28	A	A
6006				
6007			A	A
6008			A	A
6009	1.12	0.30	A	A
6010				
6011			A	A
6012				
6013			A	A
6014				
6015	1.19	0.24	A	A
6016			A	A
6017			A	A
6018			A	A
6019				
6020			A	A
6021				
6022			A	A
6023			B	B
6024			A	A
6025				
6026	1.13	0.70	A	A
6027				
6028			A	A
6029			B	B
6030	1.43	0.81	A	A
6031			B	B
6032			A	A
6033	10.71	4.38	B	A
6034			A	A
6035				
6036	0.53	0.38	A	A
6037				
6038			A	A

化合物編號	LE_1a (EC_{50}，nM)	LE_1b (EC_{50}，nM)	LE_1a (EC_{50}，範圍)	LE_1b (EC_{50}，範圍)
1183			C	C
1184			C	C
1185	2.91	0.83	C	B
1186			D	C
1187			D	C
1188			C	B
1189			C	B
1190	1.66	1.12	C	C
1191			D	D
1192			C	B
1193			C	B
1194			D	C
1195			C	C
1196			B	B
1197			C	B
1198	0.50	0.90	A	B
1199			C	C
1200			C	C
1201			C	C
1202			C	B
1203			C	A
1204			C	B
1205	0.62	0.75	B	B
1206			C	C
1207			C	B
1208			D	C
1209	5.66	2.00	D	C
1210			C	B
1211			C	B
1212			C	A
1213			C	B
1214			C	A
4240	1.23	1.09	C	C
4241			C	C
4242			B	B
4243			C	B
4244			C	C
4245			B	A
4246			C	B
4247			C	C

4249			C	B
4250			C	C
4251			C	C
4252			C	B
4253			C	B
4254			C	B
4256			B	A
4257			D	B
4259			C	B
4260			C	C
4261			D	C
4262			E	E
4263			C	B
4265	616.20	475.20	E	E
4266			C	C
4267			D	C
4268			C	C
4269			C	C
4270			C	A
4271			C	A
4272			D	C
4273			D	C
4276			E	E
4277	1000.00	218.10	E	E
4278			E	E
4279			E	E
4283			D	C
4284	0.73	0.42	B	A
4286			C	B
4287			C	C
4289			D	C
4290			C	B
4292			D	D
4294			B	B
4295			B	C
4296	11.86	5.46	D	D
4297			C	C
4298			C	C
4299			B	B
4300			B	B
4301			B	B
4302			C	C
4304			E	D

4305			E	D
4310			B	C
4311			C	C
4312	20.95	12.18	D	D
4313			B	A
4314			C	C
4315			D	C
4316			C	C
4317			C	C
4318			D	C
4319			D	E
4320	15.04	21.86	D	D
4321			D	D
4322			D	D
4323			C	B
4324			C	B
4325			E	D
4326			E	E
4327			D	D
4328			C	C
4331			C	B
4332			C	C
4333			D	D
4334			C	C
4335			D	D
4336			B	B
4337			B	B
4338			C	C
4339			A	A
4340			D	D
4341			C	C
4342			D	E
4343			D	D
4344			C	C
4345			D	E
4346			B	A
4347			D	C
4348			B	A
4349			D	C
4350	1.49	0.88	C	B
4351			D	C
4352			E	E
4353			D	C

4354			E	E
4355			D	D
4356			B	A
4357			C	B
4358			C	C
4360			C	A
4361			E	D
4362			C	B
4363			C	A
4365			D	D
4366	0.58	0.25	B	A
4373			A	A
4374			C	A
4375			C	B
4376			C	A
4377			B	A
4378			C	B
4379			C	B
4380			C	C
4381			C	B
4382			C	B
4383			C	B
3193			C	B
3194	0.62	0.44	B	A
3195			C	B
3196			B	A
3198			B	C
3200			B	B
3202			C	C
3204			B	C
3206			C	C
3208			C	B
3210			C	A
3212			B	A
3214			C	A
3216			C	A
3218			C	A
3220			C	A
3222			C	C
3224			C	C
3226			C	B
5355			C	C
5357			C	B

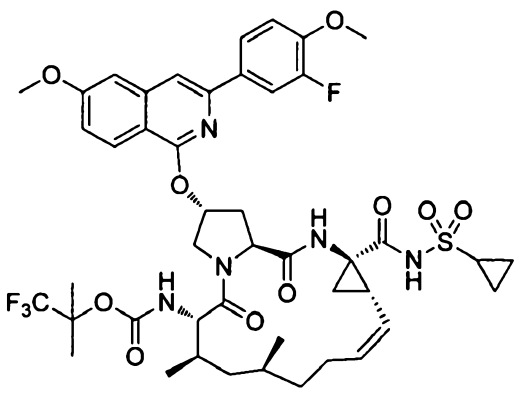
5359			C	C
5361			B	B
5363			C	B
5365			C	B
5367			B	A
5369			C	C
5371			C	B
5373			C	B
5375			C	B
5377			C	C
5379			C	C
5381			C	C
5383			D	C
5385			D	C
5387			C	C
5389			C	C
5391			C	C
5393	0.92	0.55	B	B
5395			C	B
5397			C	B
5399			B	A
5401			C	A
5403			B	A
5405			C	B
5407			C	B
5409			C	B
5410			D	C
5411			C	B
5413			C	B
5415			C	B
5417			C	C
5419			C	B
5421			C	B
5423			C	B
5425			C	C
5427			D	D
5429			C	C
5431			C	C
5433			B	A
5434			C	C
5435			C	C
5437			C	A
5439			B	A

5441			C	C
5443			C	B
5445			C	C
5447			C	C
5449			C	B
5451			C	C
5453			C	B
5455			C	A
5457			C	B
5459			C	C
5461			C	C
5463			D	D
5465			C	C
5467			C	A
5469			C	A
5471			C	A
5472			C	C
5473			C	A
5474			C	C
5475			B	B
5476			D	C
5477			C	C
5479			C	B
5481			C	C
5483			C	C
5485			C	C
5487			C	C
5489			C	C
5503			C	B
5505			D	C
5507			C	B
5509			C	B
5511			C	C
5513			C	B
5515			C	B
5517			C	C
5519			C	B
5521			C	A
5523			C	B
5525			C	B
5527			C	B
5529			C	A
5531			C	B

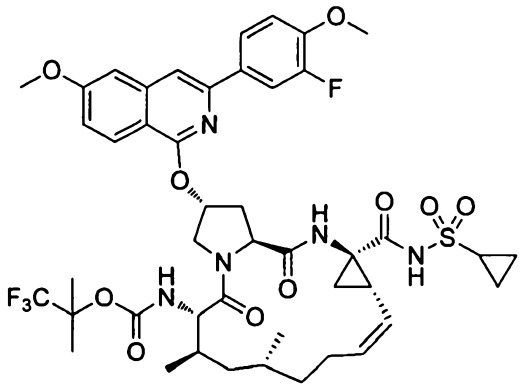
5533			C	A
5535			D	C
5537			B	A
5539			C	C
5541			C	B
5543			C	C
5545			B	B
5547			B	C
5549			B	B
5550			B	C
5553	1.13	1.38	C	C
6039			D	D
6040			C	B
6042			C	B
6044			C	A
6046			C	B
6048			C	A
6050			C	A
6052			D	A
6054			C	A
6056			C	A
6058			C	B
6060			C	C
6062			C	B
6064			B	A
6066			C	C
6068			C	B
6070			C	B
6072			C	B
6074			B	C
6076			C	C
6078			C	C
6080	0.31	0.79	A	B
6082			B	C
6084			A	B
6086			D	D
6088			D	D
6090			B	B
6092			C	C
6095			B	A
6098			B	A
6099			C	C
6100			C	A

(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 5.58-5.47 (m, 1H), 4.67 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.10 (dd, J=11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.99-3.91 (m, 7H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.80 (dd, J=13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.07-0.76 (m, 26H), 0.41-0.29 (m, 2H)；MS: MS m/z 918.5 (M^++1)。

製備化合物3055及化合物3056



化合物3055



化合物3056

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3055及3056：

化合物3055：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 932.5 (M^++1)。

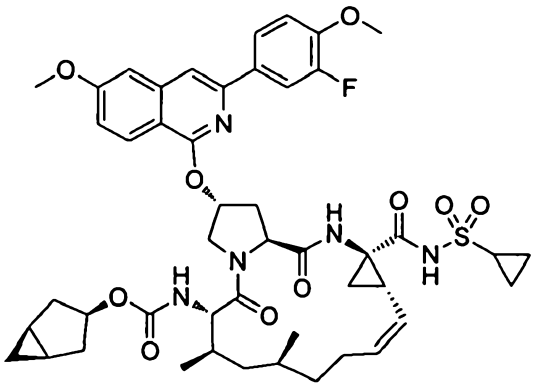
化合物3056：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-甲氧

6102			B	A
6104			C	B
6105			D	C
6106			C	A
6108			B	A
6110			C	B
6112			C	B
6114			C	A
6116			C	C
6118			C	C

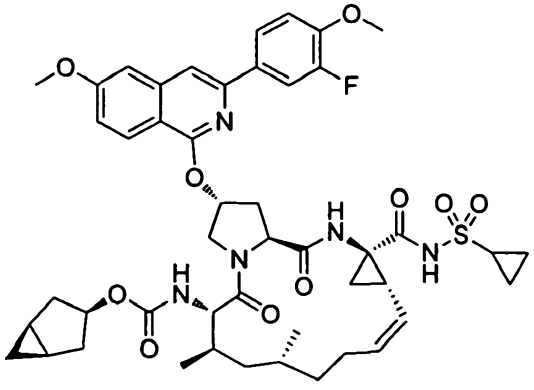
熟習此項技術者應明顯認識到，本發明並不受限於上述說明性實例，且其可在不悖離本發明之實質特性的情況下以其他特定形式實施。因此希望實例在所有方面考慮為說明性而非限制性，參考隨附申請專利範圍，而非前述實例，且因此屬於申請專利範圍之等效物之含義及範圍內之所有變化預期涵蓋於其中。

基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.01-7.89 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.57 (td, J=9.9, 6.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.09 (dd, J=11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J=2.7 Hz, 6H), 3.87 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.79 (dd, J=13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.49 (ddd, J=13.9, 10.1, 4.1 Hz, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.80 (dd, J=13.1, 5.5 Hz, 1H), 1.74 (dd, J=8.4, 5.3 Hz, 1H), 1.60-0.92 (m, 20H), 0.83 (t, J=11.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 932.5 (M^++1)。

製備化合物3057及化合物3058



化合物3057



化合物3058

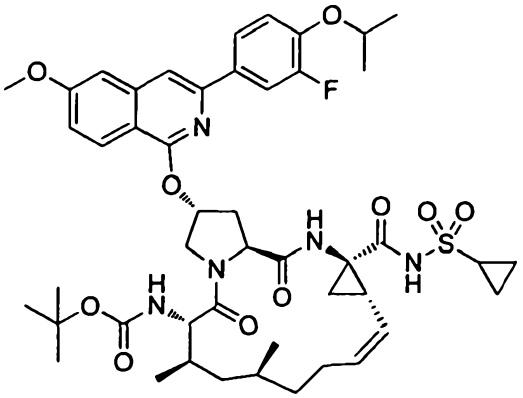
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物3057及3058：

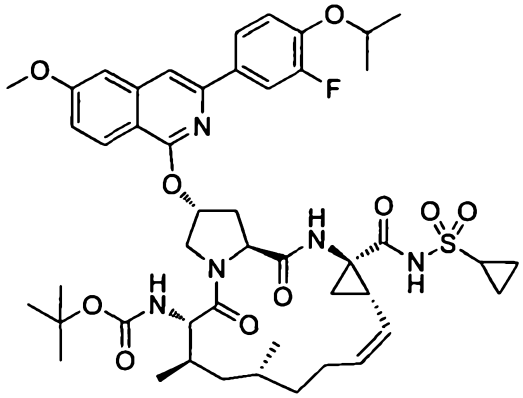
化合物3057：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 902.6 (M^++1)。

化合物3058：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.00-7.88 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.23 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 5.54-5.45 (m, 1H), 4.67 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.12 (dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 7H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.06-0.74 (m, 26H), 0.41-0.29 (m, 2H)；MS: MS m/z 902.6 (M^++1)。

製備化合物3059及化合物3060



化合物3059



化合物3060

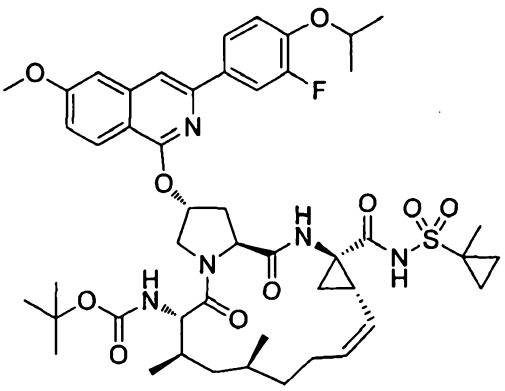
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3059及3060：

化合物3059：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 906.8 (M^++1)。

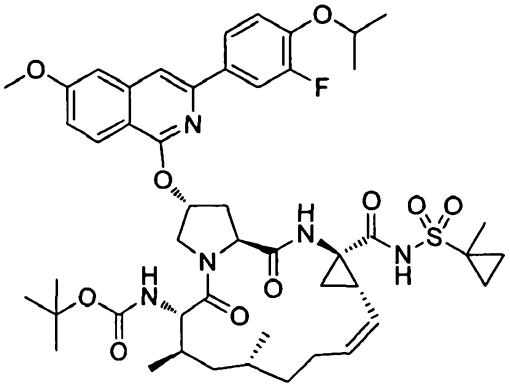
化合物3060：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (br. s., 1H), 8.94 (br. s., 1H), 8.08-7.95 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 5.61-5.46 (m, 1H), 5.13-5.00 (m, 1H), 4.75 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.65-4.54 (m, 1H), 4.45

(t, J=8.5 Hz, 1H), 4.01-3.88 (m, 4H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.43-2.24 (m, 2H), 2.02-0.63 (m, 34H)；MS: MS m/z 906.8 (M^++1)。

製備化合物3061及化合物3062



化合物3061



化合物3062

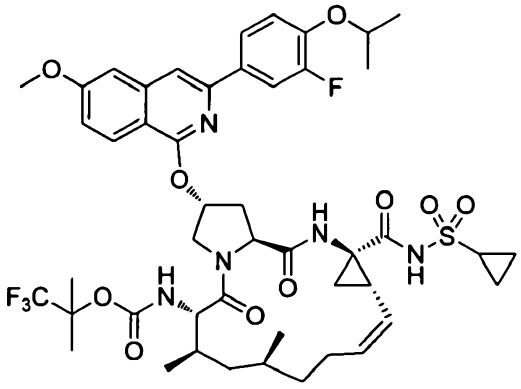
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3061及3062：

化合物3061：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 920.7 (M^++1)。

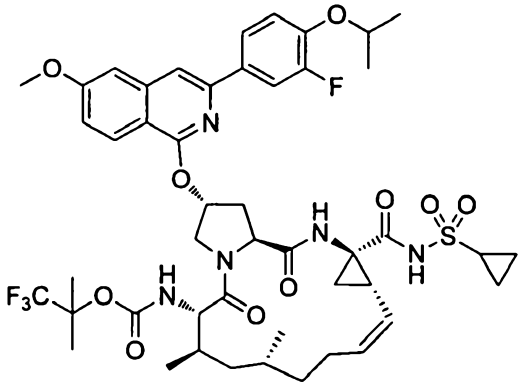
化合物3062：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.08-7.94 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 4.99 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.75 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.49 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 2H), 1.99-0.84 (m, 35H), 0.76 (t, J=12.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 920.8 (M^++1)。

製備化合物3063及化合物3064



化合物3063



化合物3064

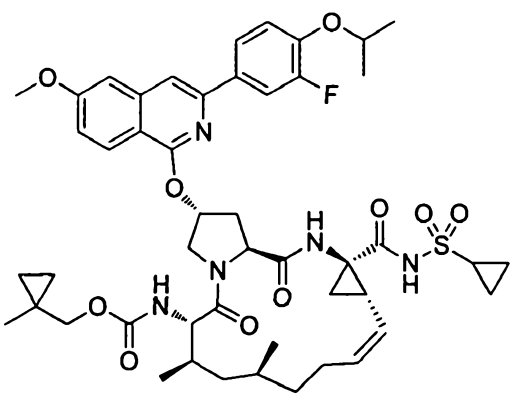
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3063及3064：

化合物3063：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

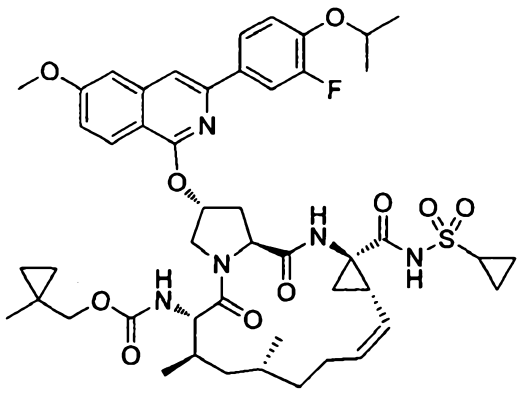
1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 960.8 (M^++1)。

化合物3064：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.06-7.95 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.12 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.07 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.75 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.62-4.45 (m, 2H), 4.01-3.89 (m, 4H), 3.74 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 2H), 1.99-0.70 (m, 31H)；MS: MS m/z 960.8 (M^++1)。

製備化合物3065及化合物3066



化合物3065



化合物3066

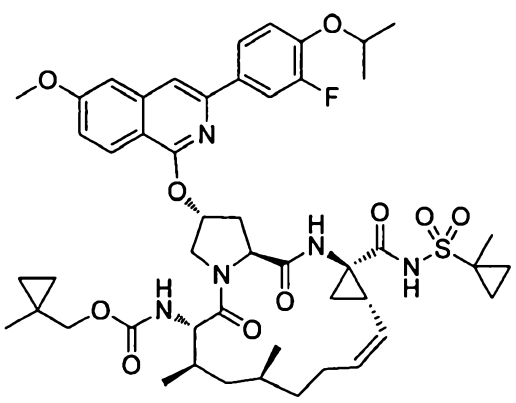
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物3065及3066：

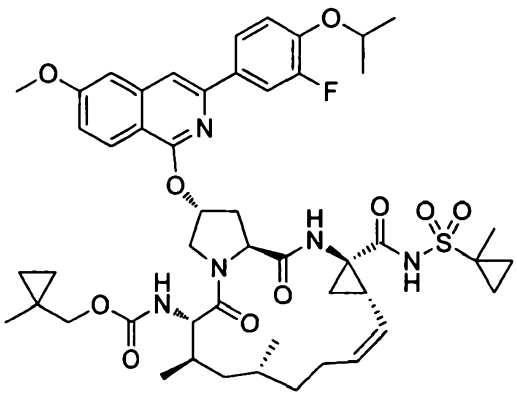
化合物3065：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；MS: MS m/z 918.8 (M^++1)。

化合物3066：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (br. s., 1H), 8.93 (br. s., 1H), 8.06-7.95 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.11 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 5.63-5.42 (m, 1H), 5.19-5.00 (m, 1H), 4.75 (七重峰, J=6.1 Hz, 2H), 4.61-4.38 (m, 2H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.77-2.61 (m, 2H), 2.45-2.22 (m, 2H), 2.01-0.65 (m, 27H), 0.35-0.18 (m, 4H)；MS: MS m/z 918.9 (M^++1)。

製備化合物3067及化合物3068



化合物3067



化合物3068

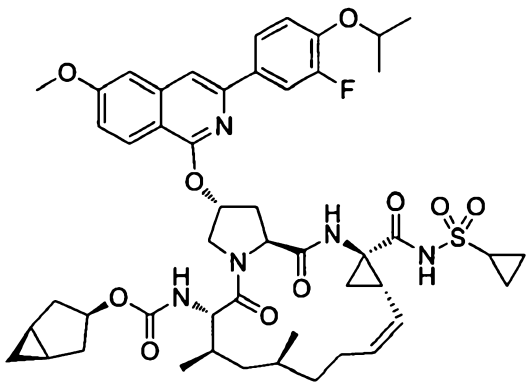
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3067及3068：

化合物3067：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；MS: MS m/z 932.8 (M^++1)。

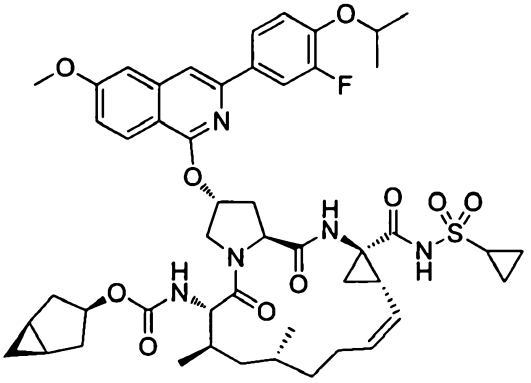
化合物3068：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.05-7.93 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.11 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 5.61-5.48 (m, 1H), 5.07-4.95 (m, 1H), 4.75 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 4.61-

4.45 (m, 2H), 4.01 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 3H), 3.78 (dd, J=10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.00-0.67 (m, 31H), 0.34-0.17 (m, 4H)；MS: MS m/z 932.9 (M^++1)。

製備化合物3069及化合物3070



化合物3069



化合物3070

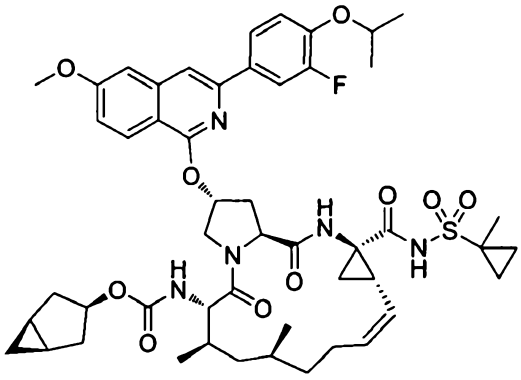
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3069及3070：

化合物3069：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 930.8 (M^++1)。

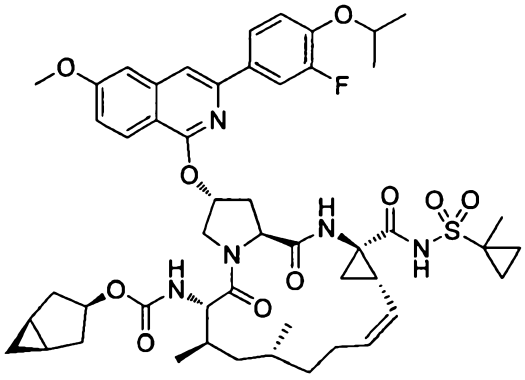
化合物3070：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (br. s., 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.06-7.95 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 5.60-5.44 (m, 1H), 5.17-5.02 (m, 1H), 4.82-4.66 (m, 2H), 4.57-4.40 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83-3.73 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.44-2.20 (m, 2H), 2.04-0.66 (m, 31H), 0.45-0.32 (m, 2H)；MS: MS m/z 930.7 (M^++1)。

製備化合物3071及化合物3072



化合物3071



化合物3072

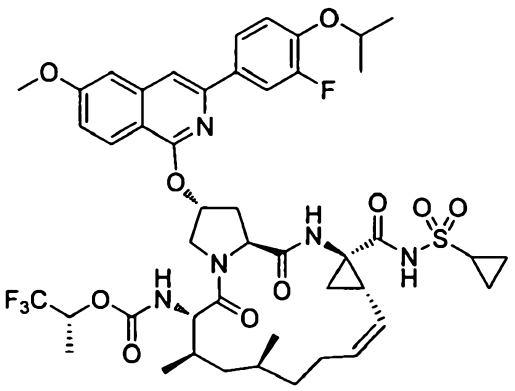
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3071及3072：

化合物3071：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

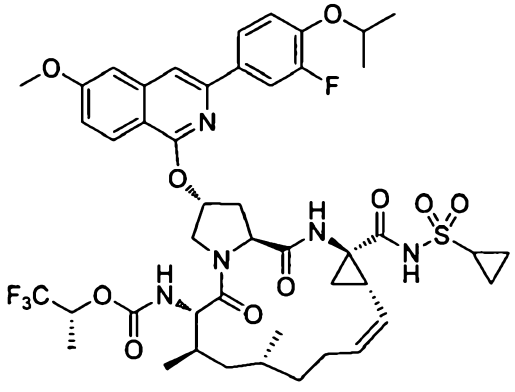
[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 944.8 (M^++1)。

化合物3072：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.14 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 5.59-5.49 (m, 1H), 5.06-4.94 (m, 1H), 4.75 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 2H), 4.01 (dd, J=11.1, 3.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83-3.75 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.02-1.76 (m, 4H), 1.72-0.71 (m, 30H), 0.44-0.32 (m, 2H)；MS: MS m/z 944.7 (M^++1)。

製備化合物3073及化合物3074



化合物3073



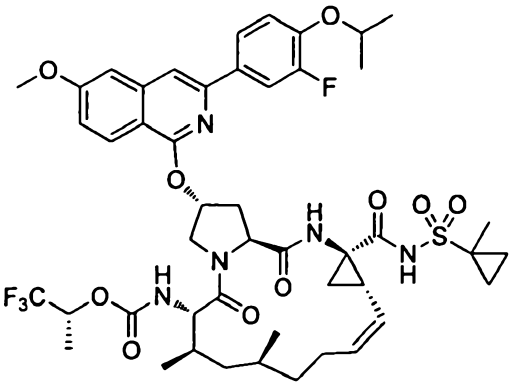
化合物3074

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3073及3074：

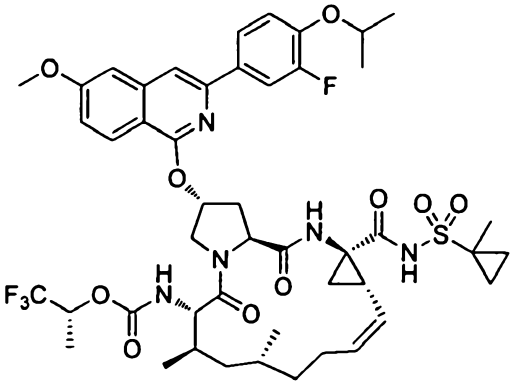
化合物3073：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；MS: MS m/z 946.7 (M^++1)。

化合物3074：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (br. s., 1H), 8.93 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 5.60-5.45 (m, 1H), 5.18-5.01 (m, 1H), 4.82 (五重峰, J=6.9 Hz, 1H), 4.75 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.46 (t, J=8.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.78-2.59 (m, 2H), 2.44-2.23 (m, 2H), 2.01-0.66 (m, 28H)；MS: MS m/z 946.7 (M^++1)。

製備化合物3075及化合物3076



化合物3075



化合物3076

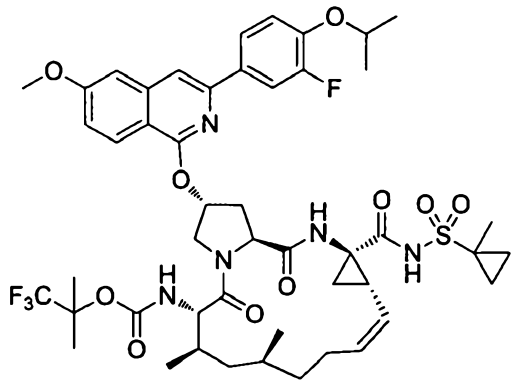
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3075及3076：

化合物3075：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；MS: MS m/z 960.7 (M^++1)。

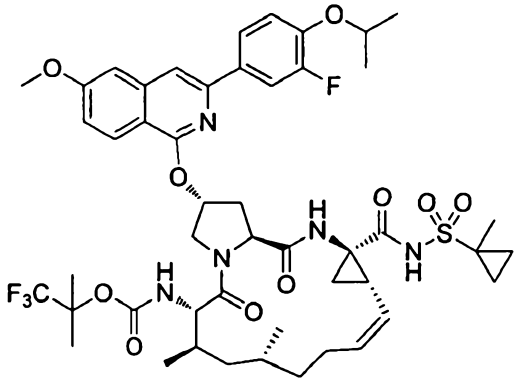
化合物3076：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.07 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.06 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 5.60-5.47 (m, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.86-4.69 (m, 2H), 4.64-4.44 (m,

2H), 4.01 (dd, J=11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.44-2.27 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.80-0.67 (m, 29H)；MS: MS m/z 960.7 (M^++1)。

製備化合物3077及化合物3078



化合物3077



化合物3078

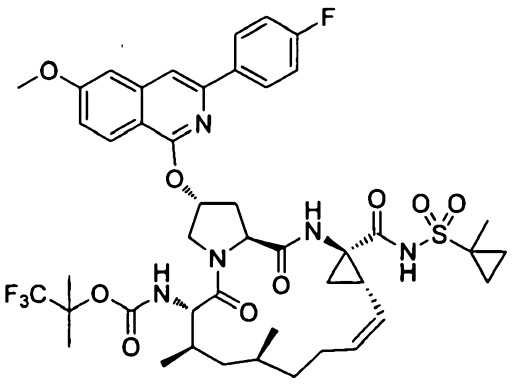
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3077及3078：

化合物3077：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 974.8 (M^++1)。

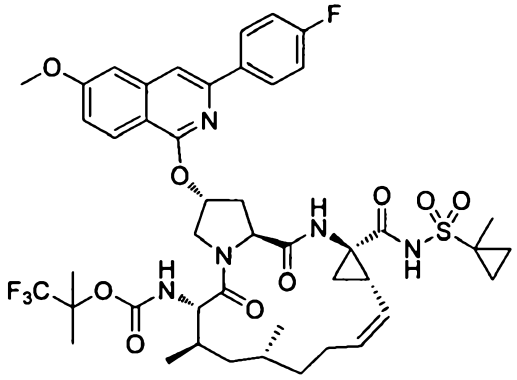
化合物3078：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.07 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.06 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 5.60-5.47 (m, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.86-4.69 (m, 2H), 4.64-4.44 (m, 2H), 4.01 (dd, J=11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.44-2.27 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.80-0.67 (m, 29H)；MS: MS m/z 974.8 (M^++1)。

製備化合物3079及化合物3080



化合物3079



化合物3080

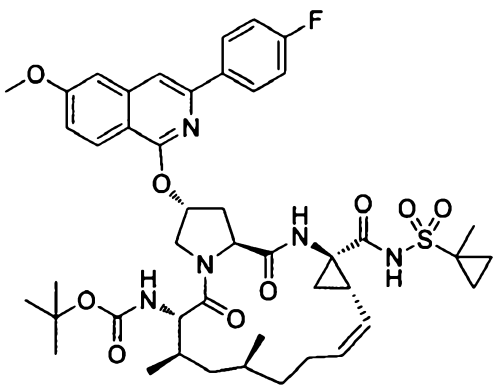
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3079及3080：

化合物3079：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并

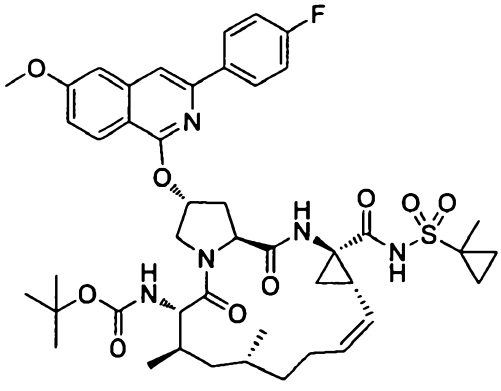
[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 916.7 (M^++1)。

化合物3080：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.24 (dd, J=8.9, 5.5 Hz, 2H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.14 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.61-5.47 (m, 1H), 5.08-4.94 (m, 1H), 4.64-4.47 (m, 2H), 3.98 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 2H), 1.96-0.70 (m, 28H)；MS: MS m/z 916.7 (M^++1)。

製備化合物3081及化合物3082



化合物3081



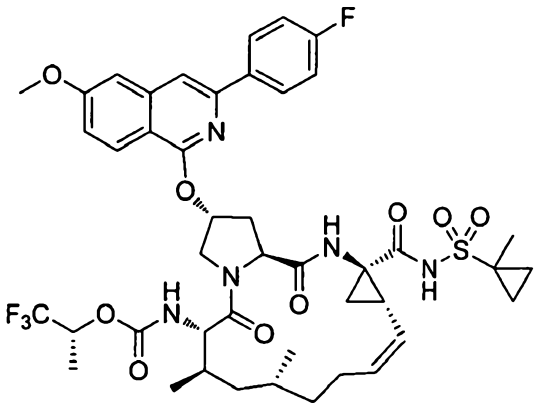
化合物3082

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3081及3082：

化合物3081：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 862.7.7 (M^++1)。

化合物3082：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.23 (dd, J=8.9, 5.8 Hz, 2H), 8.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 5.60-5.48 (m, 1H), 5.05-4.93 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 3.98 (dd, J=11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (dd, J=10.8, 8.4 Hz, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 2H), 1.99-0.69 (m, 31H)；MS: MS m/z 862.7 (M^++1)。

製備化合物3083

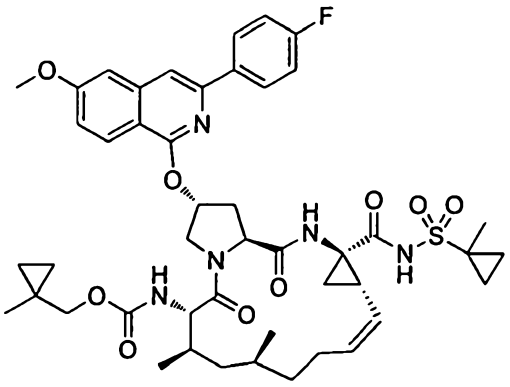


化合物3083

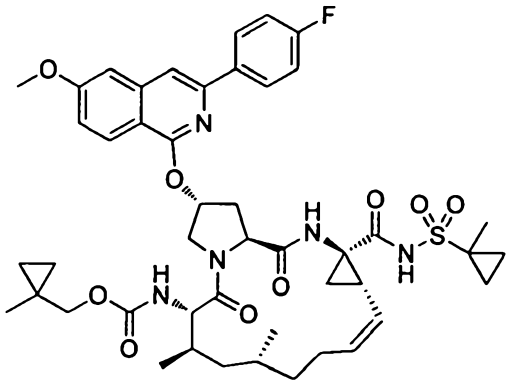
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3083：

化合物3083：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.27-8.21 (m, 2H), 8.11 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.07 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.00 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.80 (dt, J=13.4, 6.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.00 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.76-0.72 (m, 23H)；MS: MS m/z 902.7 (M^++1)。

製備化合物3084及化合物3085



化合物3084



化合物3085

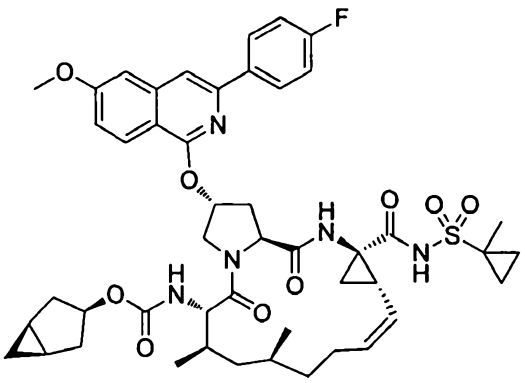
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3084及3085：

化合物3084：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；MS: MS m/z 874.8 (M^++1)。

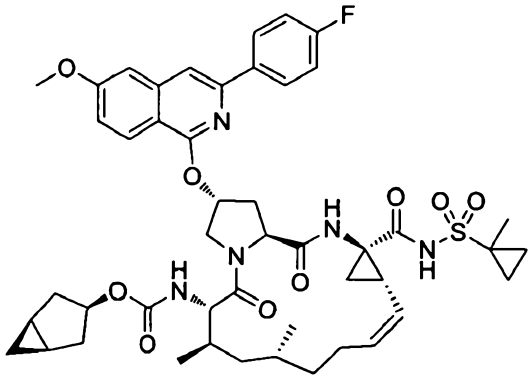
化合物3085：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.23 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, J=17.7 Hz, 3H), 7.13 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 5.06-4.94 (m,

1H), 4.58 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.51 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (dd, J=10.2, 8.7 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.77-0.66 (m, 23H), 0.37-0.16 (m, 4H)；MS: MS m/z 874.8 (M^++1)。

製備化合物3086及化合物3087



化合物3086



化合物3087

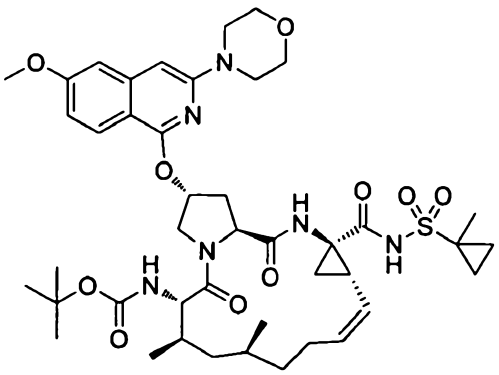
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3086及3087：

化合物3086：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 886.7 (M^++1)。

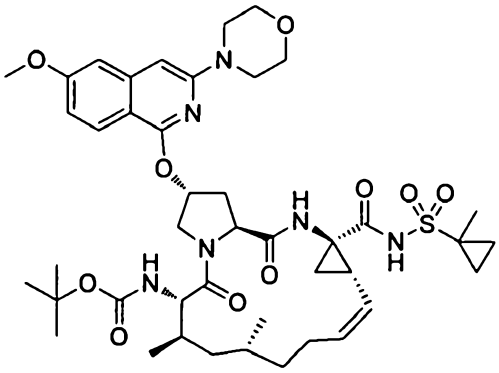
化合物3087：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-氟苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,

8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.29-8.19 (m, 2H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.16 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.59-5.46 (m, 1H), 5.08-4.94 (m, 1H), 4.69 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.58-4.44 (m, 2H), 4.00 (dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 3H), 3.79 (t, J=9.8 Hz, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.03-1.77 (m, 4H), 1.75-0.69 (m, 24H), 0.43-0.32 (m, 2H)；MS: MS m/z 886.8 (M^++1)。

製備化合物3088及化合物3089



化合物3088



化合物3089

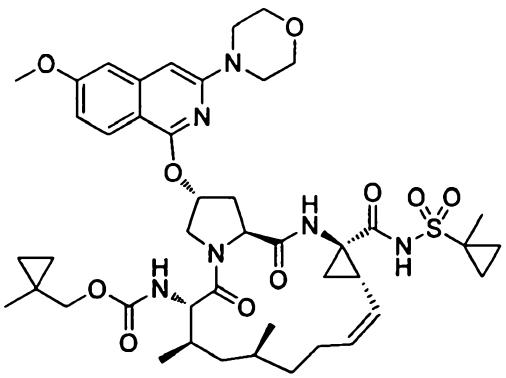
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3088及3089：

化合物3088：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,

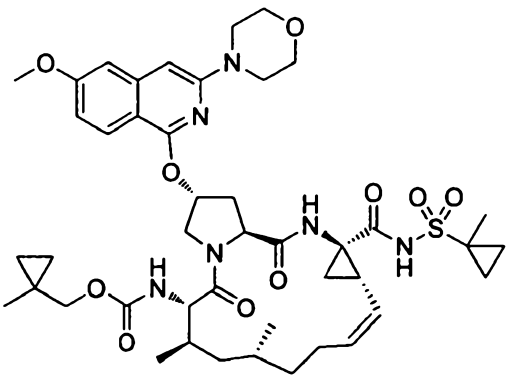
9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 853.8 (M^++1)。

化合物3089：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 7.84 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.61-5.47 (m, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.52 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.72 (m, 5H), 3.51-3.39 (m, 4H), 2.71 (br. s., 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.76-0.83 (m, 28H), 0.74 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 853.8 (M^++1)。

製備化合物3090及化合物3091



化合物3090



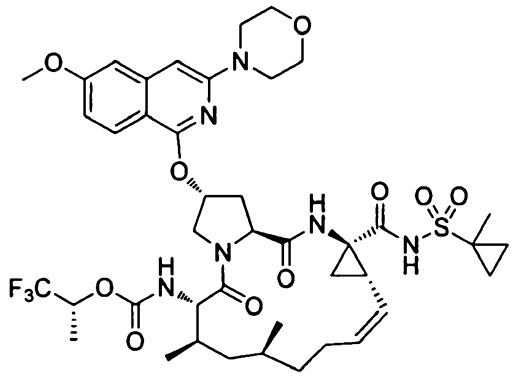
化合物3091

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3090及3091：

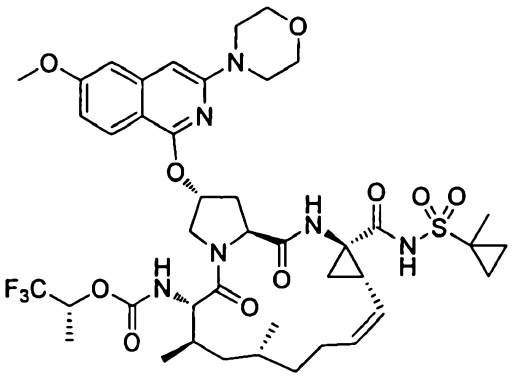
化合物3090：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；MS: MS m/z 865.8 (M^++1)。

化合物3091：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.57-5.45 (m, 1H), 5.12-4.94 (m, 1H), 4.42 (br. s., 1H), 3.95 (dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (t, J=4.7 Hz, 5H), 3.50-3.40 (m, 4H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.98-0.65 (m, 31H), 0.40-0.19 (m, 4H)；MS: MS m/z 865.8 (M^++1)。

製備化合物3092及化合物3093



化合物3092



化合物3093

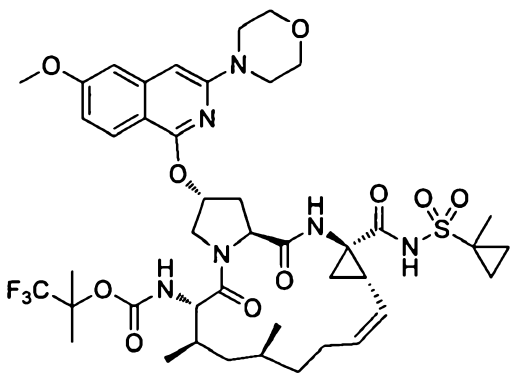
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3092及3093：

化合物3092：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；MS: MS m/z 893.6 (M^++1)。

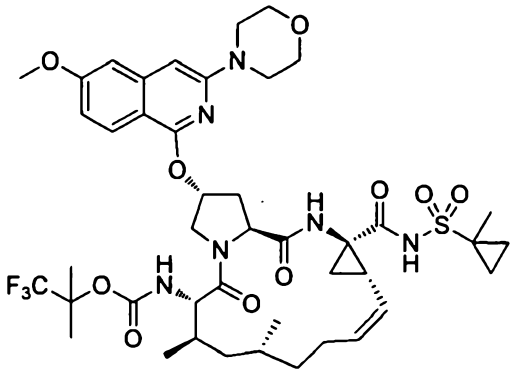
化合物3093：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.59-5.47 (m, 1H), 5.03-4.92 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 2H), 3.95 (dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H),

3.87-3.80 (m, 4H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.50-3.39 (m, 4H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.55-0.70 (m, 21H)；MS: MS m/z 893.7 (M^++1)。

製備化合物3094及化合物3095



化合物3094



化合物3095

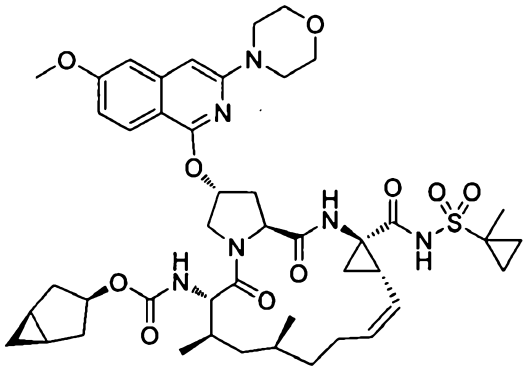
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3094及3095：

化合物3094：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 907.7 (M^++1)。

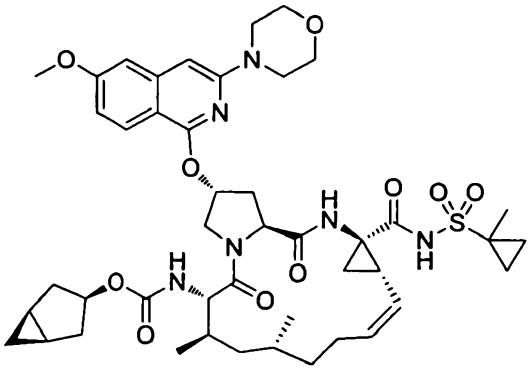
化合物3095：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.57-5.45 (m, 1H), 5.15-4.90 (m, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 5H), 3.51-3.39 (m, 4H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.42-2.23 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.77-0.68 (m, 26H)；MS: MS m/z 907.7 (M^++1)。

製備化合物3096及化合物3097



化合物3096



化合物3097

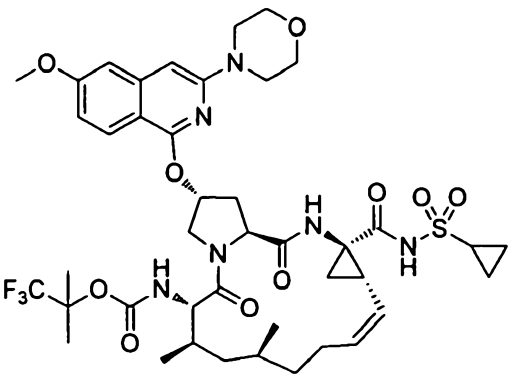
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3096及3097：

化合物3096：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環

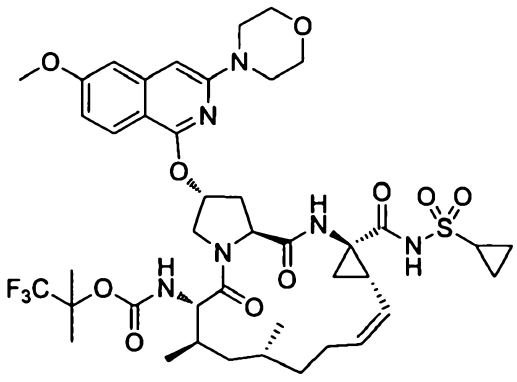
[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 877.8 (M^++1)。

化合物3097：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.58-5.45 (m, 1H), 5.13-4.96 (m, 1H), 4.81 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.48-4.36 (m, 2H), 3.95 (dd, J=11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83-3.75 (m, 5H), 3.50-3.41 (m, 4H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.08-1.79 (m, 4H), 1.72-1.09 (m, 15H), 0.99-0.67 (m, 9H), 0.46-0.33 (m, 2H)；MS: MS m/z 877.7 (M^++1)。

製備化合物3098及化合物3099



化合物3098



化合物3099

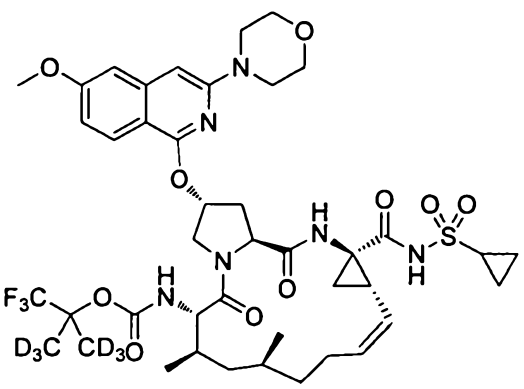
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物3098及3099：

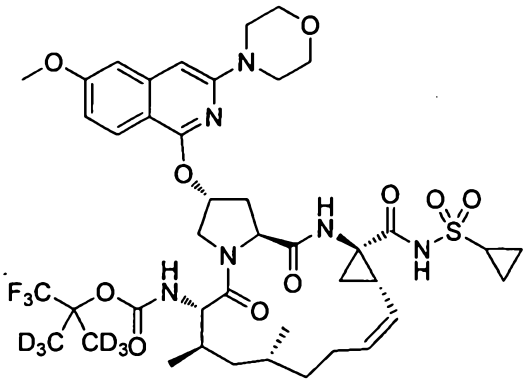
化合物3098：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 893.8 (M^++1)。

化合物3099：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (br. s., 1H), 8.96 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.58-5.46 (m, 1H), 5.13-4.99 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.73 (m, 5H), 3.50-3.41 (m, 4H), 2.91 (s, 1H), 2.71-2.55 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.63-0.84 (m, 21H), 0.74 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 893.7 (M^++1)。

製備化合物3100及化合物3101



化合物3100



化合物3101

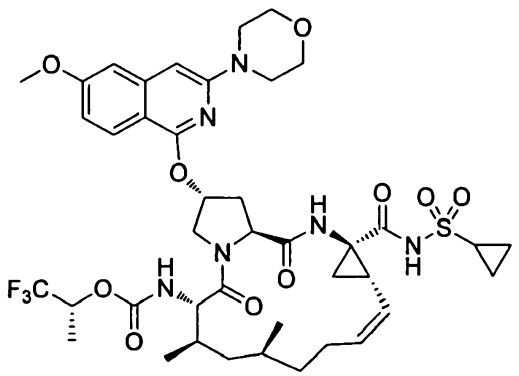
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3100及3101：

化合物3100：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯；MS: MS m/z 899.8 (M^++1)。

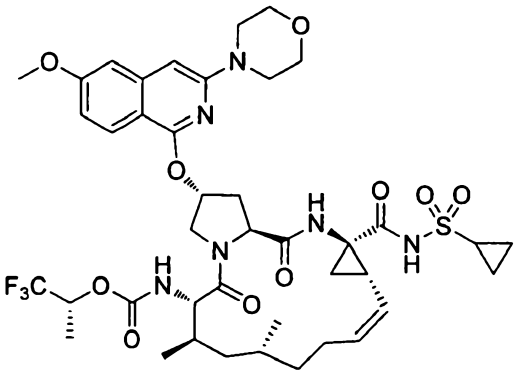
化合物3101：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (br. s., 1H), 8.95 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.58-5.45 (m, 1H), 5.18-5.04 (m, 1H), 4.53-4.38 (m, 2H), 3.93-3.88 (m,

1H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.73 (m, 5H), 3.51-3.40 (m, 4H), 2.91 (s, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.65-0.85 (m, 15H), 0.73 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 899.8 (M^++1)。

製備化合物3102及化合物3103



化合物3102



化合物3103

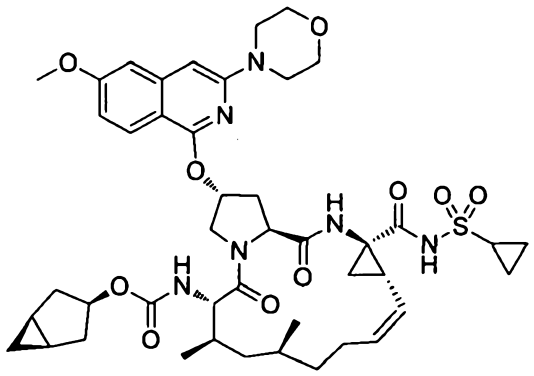
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3102及3103：

化合物3102：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；MS: MS m/z 879.7 (M^++1)。

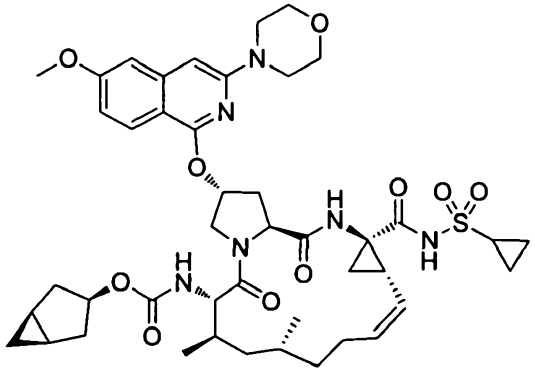
化合物3103：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (br. s., 1H), 8.91 (br. s., 1H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 5.04-4.93 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.53-3.39 (m, 4H), 2.91 (s, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.63-0.81 (m, 18H), 0.75 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 879.7 (M^++1)。

製備化合物3104及化合物3105



化合物3104



化合物3105

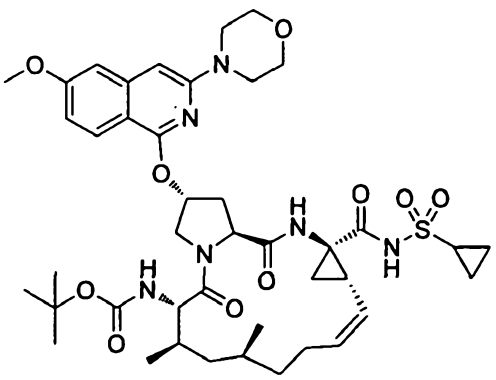
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3104及3105：

化合物3104：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

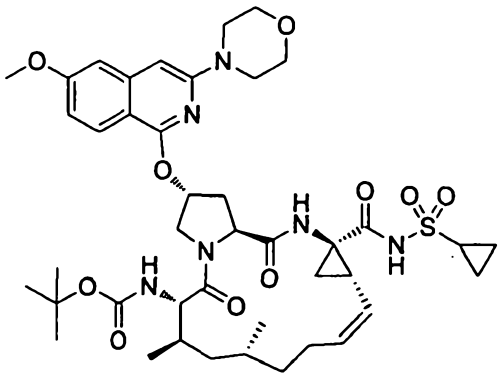
二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 863.8 (M^++1)。

化合物3105：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (br. s., 1H), 8.89 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.61-5.44 (m, 1H), 5.23-4.98 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, J=3.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83-3.73 (m, 5H), 3.52-3.40 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.08-1.80 (m, 4H), 1.74-0.84 (m, 20H), 0.72 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.47-0.34 (m, 2H)；MS: MS m/z 863.8 (M^++1)。

製備化合物3106及化合物3107



化合物3106



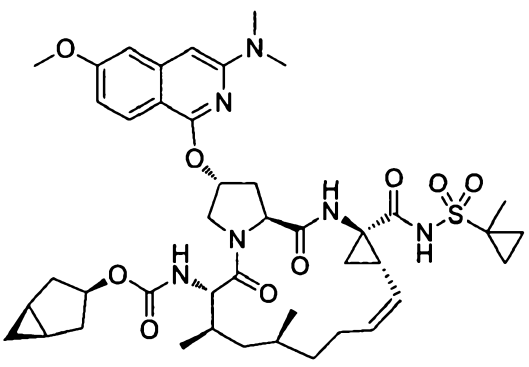
化合物3107

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3106及3107：

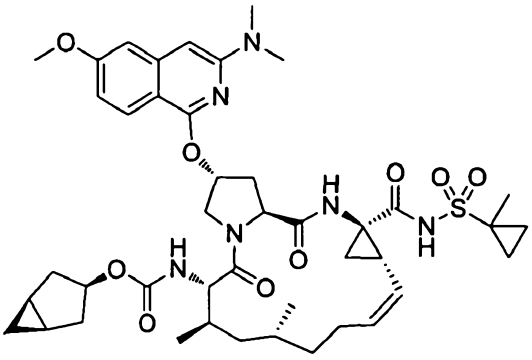
化合物3106：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 839.7 (M^++1)。

化合物3107：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (br. s., 1H), 8.93 (br. s., 1H), 7.84 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 5.63-5.44 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 1H), 4.58-4.45 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81-3.73 (m, 5H), 3.52-3.39 (m, 4H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.01-0.84 (m, 31H), 0.71 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 839.6 (M^++1)。

製備化合物3110及化合物3111



化合物3110



化合物3111

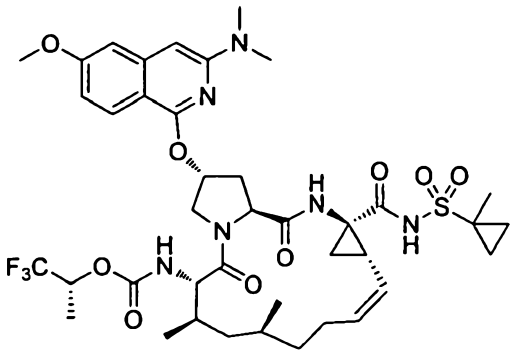
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3110及3111：

化合物3110：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 835.6 (M^++1)。

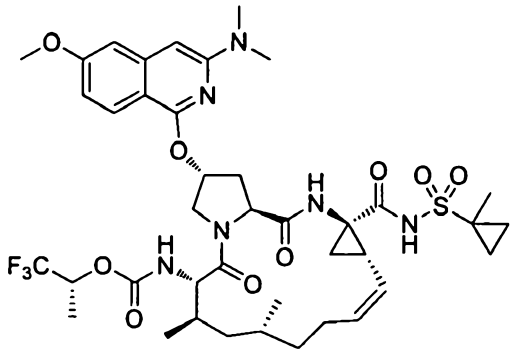
化合物3111：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 7.76 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.60-5.48 (m, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.81 (t, J=6.7

Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.99 (dd, J=11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.87-3.77 (m, 4H), 3.11-3.05 (m, 6H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.08-1.80 (m, 4H), 1.72-1.09 (m, 16H), 0.97-0.85 (m, 8H), 0.75 (t, J=12.1 Hz, 1H), 0.47-0.32 (m, 2H)；MS: MS m/z 835.5 (M^++1)。

製備化合物3112及化合物3113



化合物3112



化合物3113

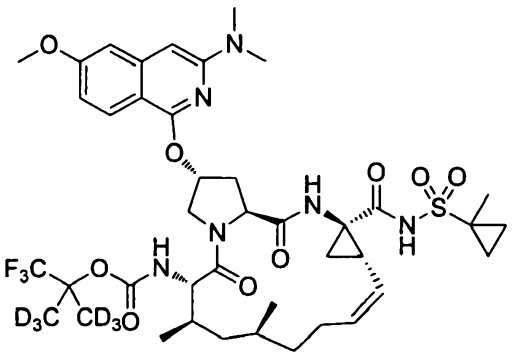
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3112及3113：

化合物3112：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；MS: MS m/z 851.5 (M^++1)。

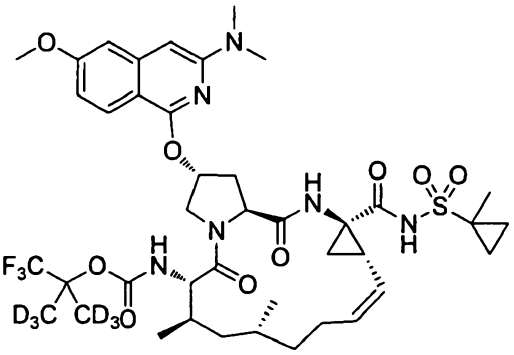
化合物3113：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.07 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 5.05-4.92 (m, 2H), 4.49-4.40 (m, 2H), 3.99 (dd, J=11.0, 3.7 Hz, 1H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.07 (s, 6H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.60 (d, J=5.5 Hz, 1H), 1.55-1.09 (m, 12H), 0.97-0.73 (m, 9H)；MS: MS m/z 851.5 (M^++1)。

製備化合物3114及化合物3115



化合物3114



化合物3115

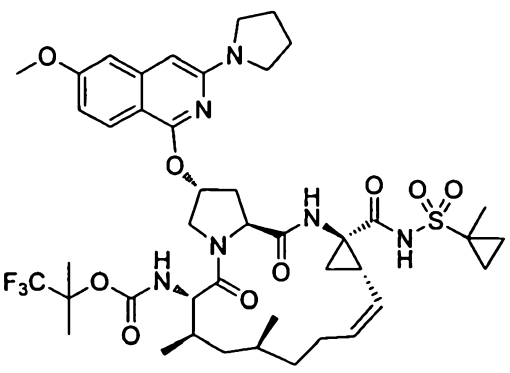
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3114及3115：

化合物3114：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

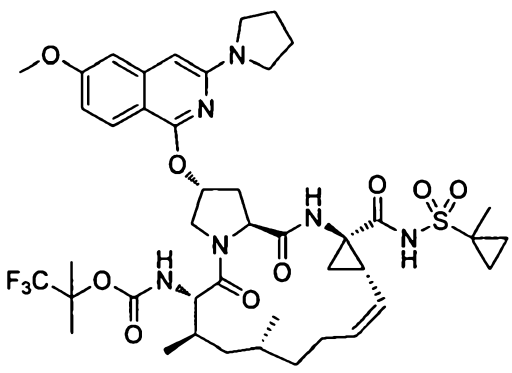
1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯；MS: MS m/z 871.6 (M^++1)。

化合物3115：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 3.95 (dd, J=11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.76-1.10 (m, 11H), 0.97-0.84 (m, 8H), 0.76 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 871.6 (M^++1)。

製備化合物3118及化合物3119



化合物3118



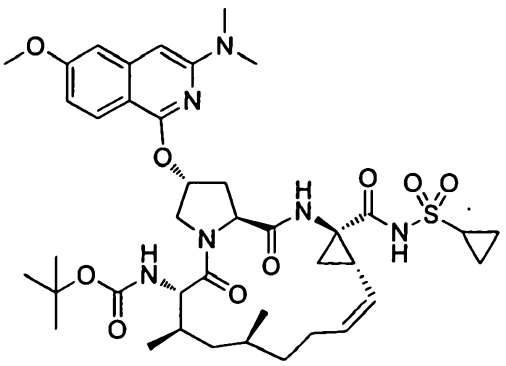
化合物3119

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3118及3119：

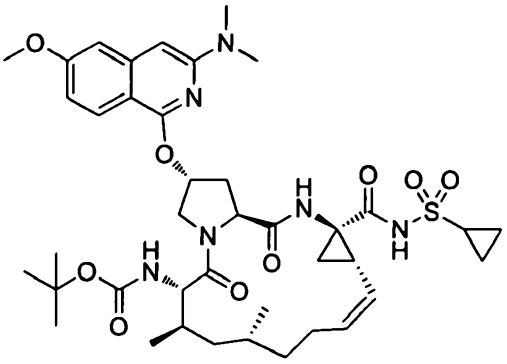
化合物3118：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-(吡咯啶-1-基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 891.5 (M^++1)。

化合物3119：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-(吡咯啶-1-基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.11 (br. s., 1H), 7.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.59-5.49 (m, 1H), 4.97 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 3.97 (dd, J=11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.52-3.39 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.04-1.82 (m, 6H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.56-1.23 (m, 14H), 1.20-1.09 (m, 1H), 0.98-0.86 (m, 8H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 891.5 (M^++1)。

製備化合物3120及化合物3121



化合物3120



化合物3121

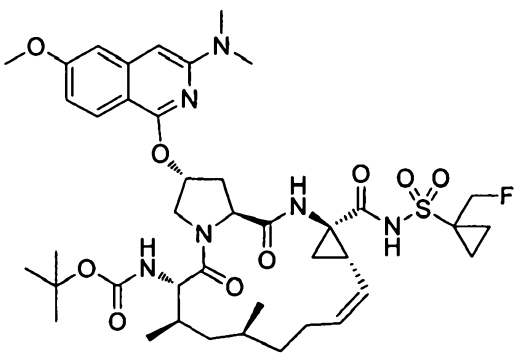
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3120及3121：

化合物3120：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 797.5 (M^++1)。

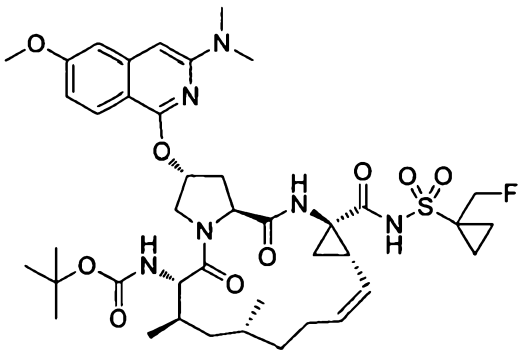
化合物3121：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 5.05 (t,

J=9.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.94 (dd, J=11.3, 3.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, J=10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.71 (dd, J=12.5, 7.3 Hz, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.49-0.85 (m, 22H), 0.73 (t, J=12.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 797.5 (M^++1)。

製備化合物3122及化合物3123



化合物3122



化合物3123

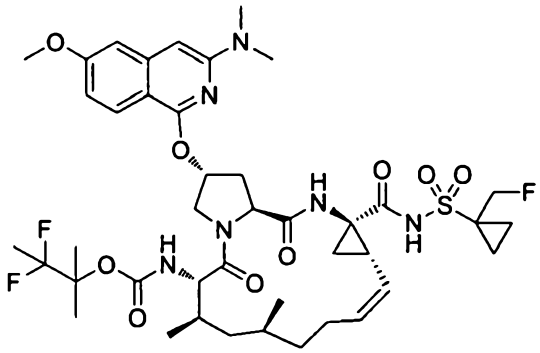
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3122及3123：

化合物3122：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 829.5 (M^++1)。

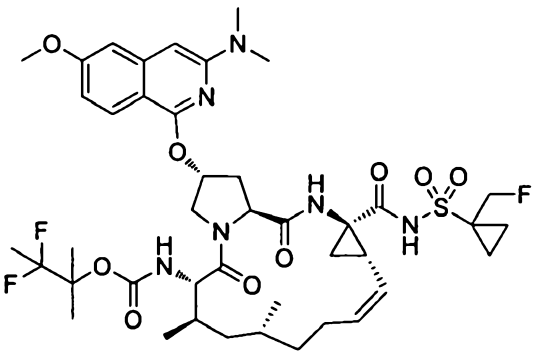
化合物3123：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.52 (td, J=10.0, 6.0 Hz, 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.86-4.72 (m, 1H), 4.64-4.49 (m, 3H), 4.06 (dd, J=11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 2.72 (dd, J=13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.63 (q, J=9.3 Hz, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 1.97-1.08 (m, 21H), 1.02-0.95 (m, 6H), 0.85-0.76 (m, 1H)；MS: MS m/z 829.5 (M^++1)。

製備化合物3124及化合物3125



化合物3124



化合物3125

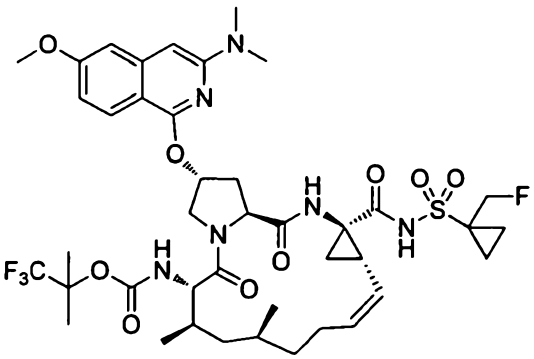
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3125及3126：

化合物3125：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

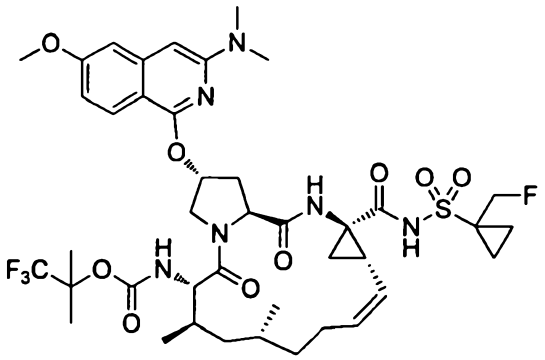
[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；MS: MS m/z 879.5 (M^++1)。

化合物3126：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.57-5.45 (m, 1H), 5.01 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.88-4.72 (m, 1H), 4.62-4.47 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 3.96 (dd, J=11.1, 3.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.75-1.08 (m, 19H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 879.5 (M^++1)。

製備化合物3126及化合物3127



化合物3126



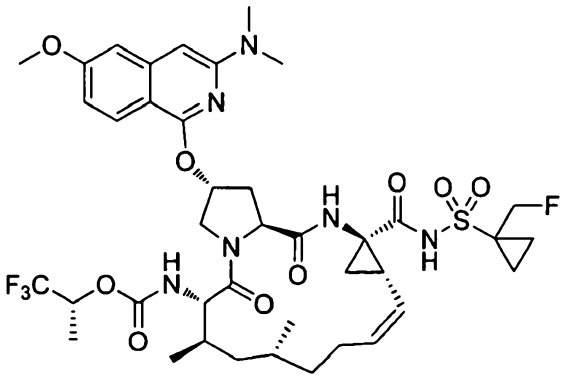
化合物3127

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3126及3127：

化合物3126：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 883.4 (M^++1)。

化合物3127：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.57 (td, J=10.1, 5.8 Hz, 1H), 5.07 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.87-4.73 (m, 1H), 4.67 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.64-4.51 (m, 2H), 4.04 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 4H), 3.11 (s, 6H), 2.72 (dd, J=13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.65 (q, J=9.1 Hz, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.02-1.38 (m, 12H), 1.32-1.11 (m, 6H), 1.00 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.86-0.76 (m, 1H)；MS: MS m/z 883.7 (M^++1)。

製備化合物3128

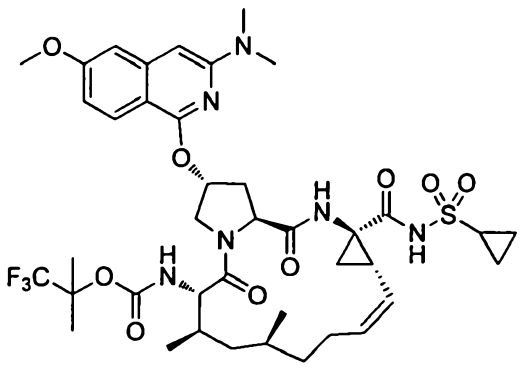


化合物3128

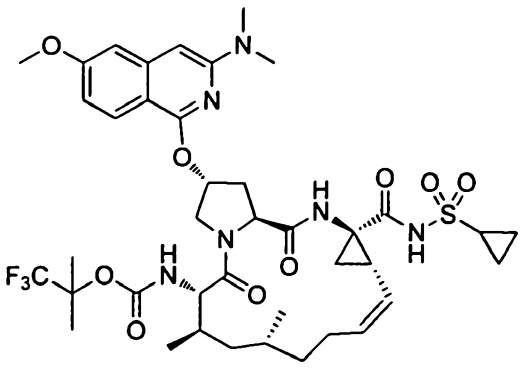
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3128：

化合物3128：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 7.79 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.57 (td, J=10.1, 5.6 Hz, 1H), 5.03 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.86-4.74 (m, 2H), 4.70-4.48 (m, 3H), 4.04 (dd, J=11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 2.73 (dd, J=13.9, 7.2 Hz, 1H), 2.65 (q, J=9.2 Hz, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.79 (dd, J=13.3, 5.6 Hz, 1H), 1.73-1.37 (m, 6H), 1.30-1.12 (m, 6H), 1.06-0.94 (m, 6H), 0.91-0.75 (m, 1H)；MS: MS m/z 869.5 (M^++1)。

製備化合物3129及化合物3130



化合物3129



化合物3130

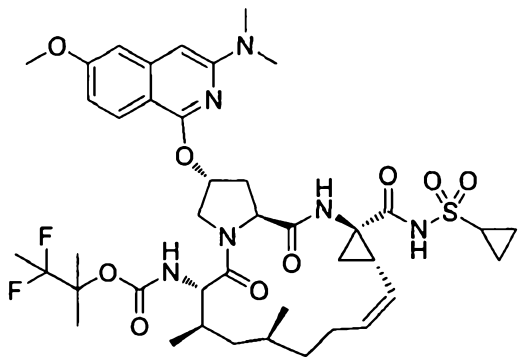
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3129及3130：

化合物3129：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 851.1 (M^++1)。

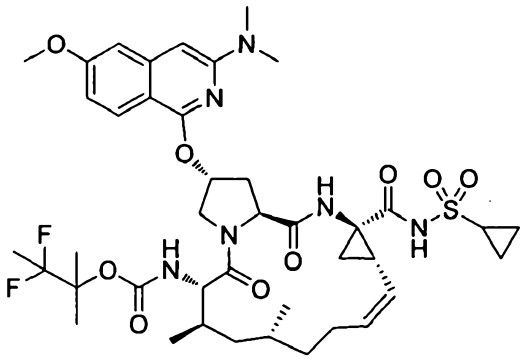
化合物3130：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (br. s., 1H), 8.96 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.62-5.44 (m, 1H), 5.21-4.98 (m, 1H), 4.43 (d, J=8.2 Hz,

2H), 3.94 (dd, J=11.1, 3.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.73 (br. s., 1H), 1.63-0.84 (m, 21H), 0.73 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 851.1 (M^++1)。

製備化合物3131及化合物3132



化合物3132



化合物3132

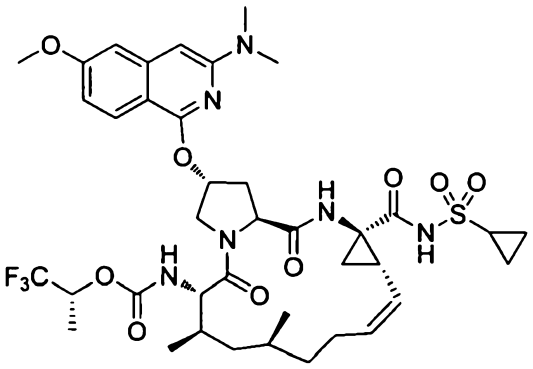
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3131及3132：

化合物3131：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；MS: MS m/z 847.1 (M^++1)。

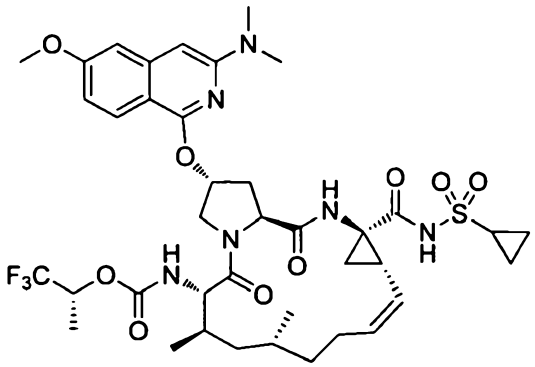
化合物3132：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (br. s., 1H), 8.95 (br. s., 1H), 7.76 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.61-5.46 (m, 1H), 5.19-4.99 (m, 1H), 4.52-4.34 (m, 2H), 3.95 (dd, J=11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, J=10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.31 (ddd, J=13.4, 9.8, 4.0 Hz, 2H), 1.99-0.85 (m, 27H), 0.75 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 847.1 (M^++1)。

製備化合物3133及化合物3134



化合物3133



化合物3134

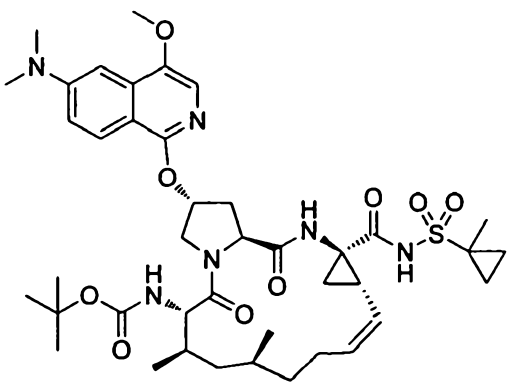
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3133及3134：

化合物3133：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

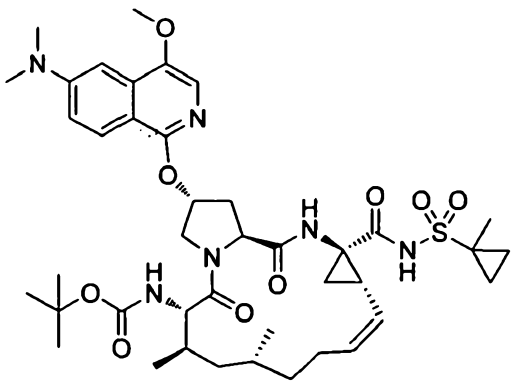
a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；MS: MS m/z 837.4 (M^++1)。

化合物3134：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.94 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.06 (t, J=9.6 Hz, 1H), 5.00 (dt, J=13.6, 6.9 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.97 (dd, J=11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 4H), 3.07 (s, 6H), 2.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.50-0.81 (m, 16H), 0.77 (t, J=11.9 Hz, 1H)；MS: MS m/z 837.7 (M^++1)。

製備化合物3135及化合物3136



化合物3135



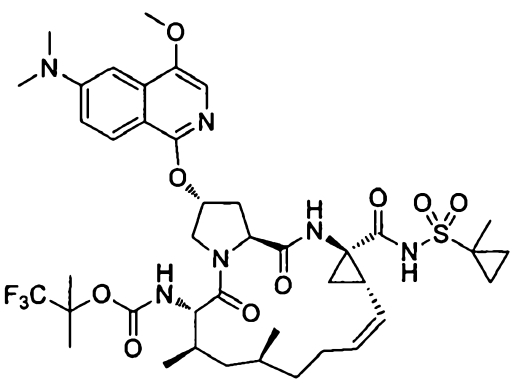
化合物3136

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3135及3136：

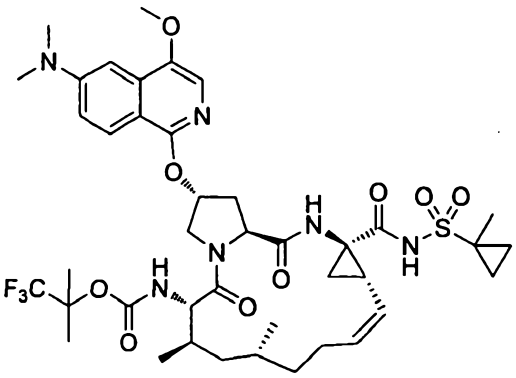
化合物3135：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 811.6 (M^++1)。

化合物3136：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.05-4.92 (m, 1H), 4.56-4.38 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 4H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.70 (br. s., 2H), 2.43-2.19 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.70 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.54-1.06 (m, 18H), 0.98-0.84 (m, 8H), 0.73 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 811.6 (M^++1)。

製備化合物3137及化合物3138



化合物3137



化合物3138

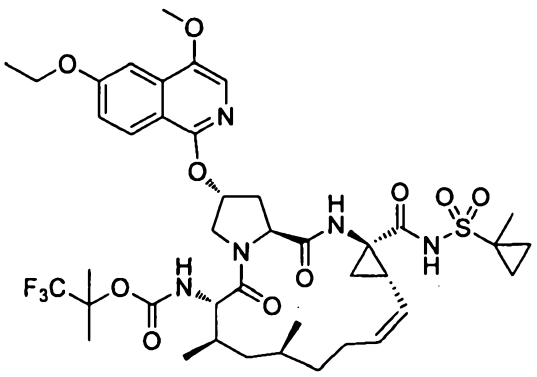
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3137及3138：

化合物3137：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 865.6 (M^++1)。

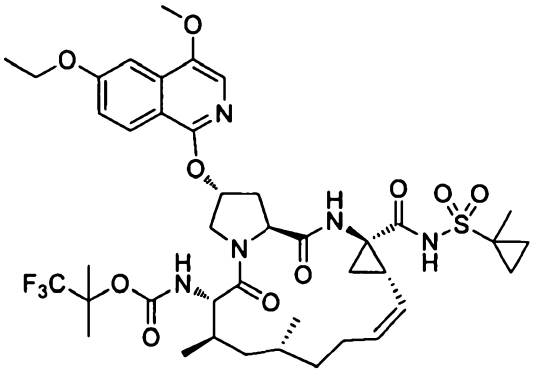
化合物3138：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11 (dd, J=9.3, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.58-5.47 (m, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 3.98-

3.86 (m, 4H), 3.72 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.73-2.54 (m, 2H), 2.42-2.21 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.55-1.09 (m, 15H), 0.98-0.84 (m, 8H), 0.75 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 865.6 (M^++1)。

製備化合物3139及化合物3140



化合物3139



化合物3140

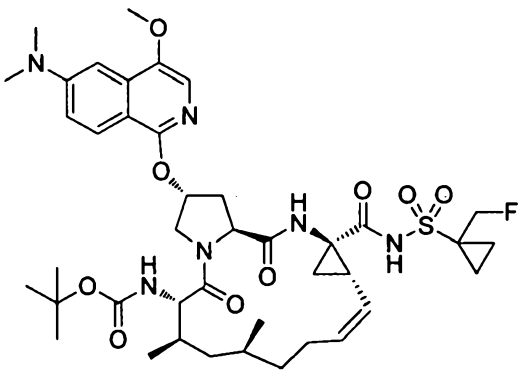
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3139及3140：

化合物3139：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS：MS m/z 866.5 (M^++1)。

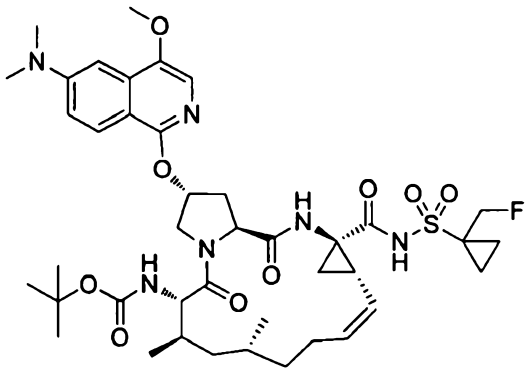
化合物3140：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,

7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.12 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.57-5.45 (m, 1H), 5.10-4.93 (m, 1H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.19 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H), 1.94-1.08 (m, 22H), 0.98-0.84 (m, 8H), 0.73 (br. s., 1H)；MS: MS m/z 866.5 (M^++1)。

製備化合物3141及化合物3142



化合物3141



化合物3142

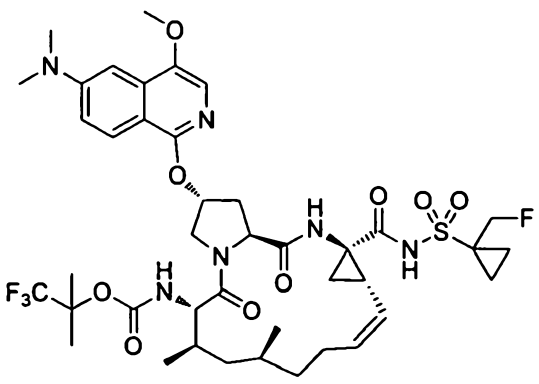
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3141及3142：

化合物3141：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

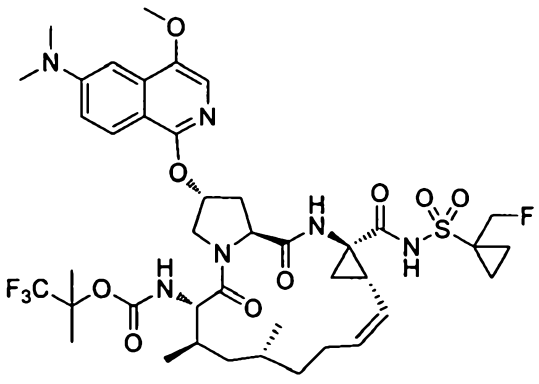
[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 829.6 (M^++1)。

化合物3142：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.01 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.71 (br. s., 1H), 5.59-5.45 (m, 1H), 4.99 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.90-4.72 (m, 1H), 4.64-4.36 (m, 3H), 3.96-3.86 (m, 4H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.73-2.54 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.61-1.04 (m, 18H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 829.6 (M^++1)。

製備化合物3143及化合物3144



化合物3143



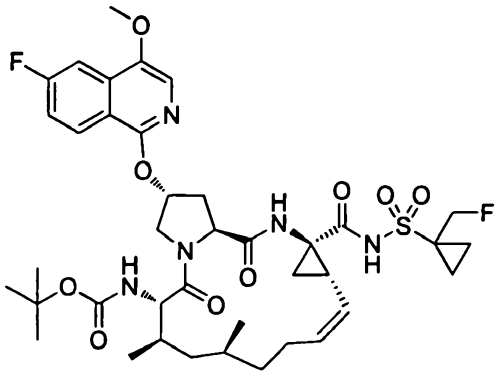
化合物3144

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3143及3144：

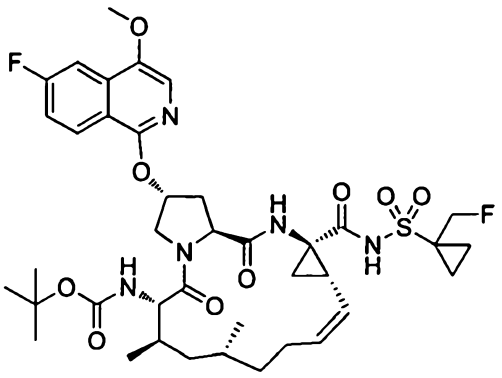
化合物3143：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 883.6 (M^++1)。

化合物3144：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.11 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 5.58-5.46 (m, 1H), 4.99 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.90-4.73 (m, 1H), 4.63-4.41 (m, 3H), 3.96-3.86 (m, 4H), 3.73 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.66 (q, J=9.1 Hz, 1H), 2.59 (dd, J=13.6, 6.6 Hz, 1H), 2.40-2.21 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.70 (dd, J=12.8, 6.4 Hz, 1H), 1.60-1.08 (m, 15H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 883.6 (M^++1)。

製備化合物3145及化合物3146



化合物3145



化合物3146

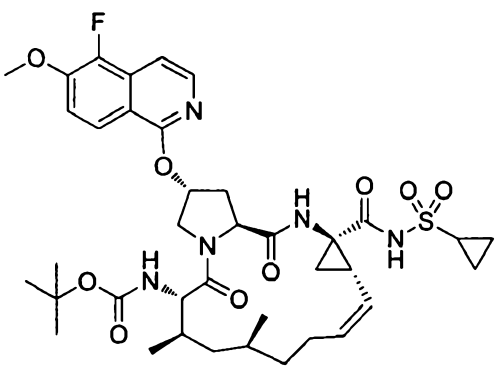
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3145及3146：

化合物3145：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 804.4 (M^++1)。

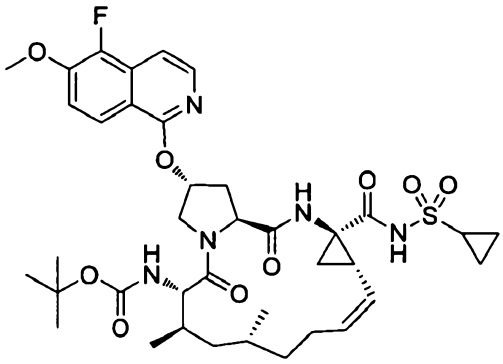
化合物3146：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.17 (dd, J=9.2, 5.8 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.48 (td, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (br. s., 1H), 5.76 (br. s.,

1H), 5.59-5.46 (m, 1H), 5.07-4.92 (m, 1H), 4.91-4.71 (m, 1H), 4.68-4.40 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (dd, J=11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=10.5, 8.7 Hz, 1H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.95-1.64 (m, 3H), 1.62-1.01 (m, 18H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.77-0.65 (m, 1H)；MS: MS m/z 804.4 (M^++1)。

製備化合物3147及化合物3148



化合物3147



化合物3148

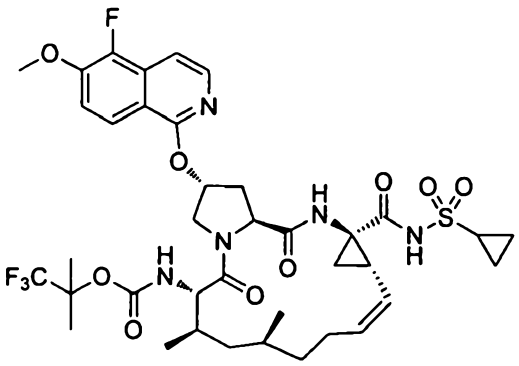
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3147及3148：

化合物3147：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 772.5 (M^++1)。

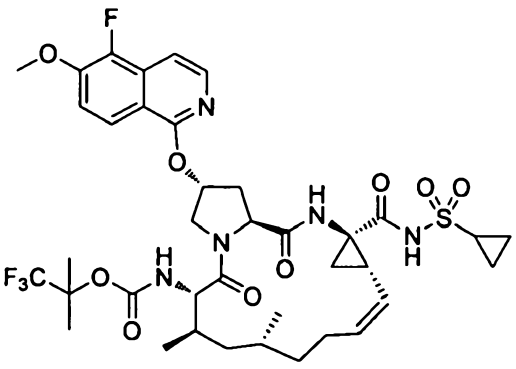
化合物3148：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧

基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (br. s., 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.49 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.59-5.45 (m, 1H), 5.16-5.00 (m, 1H), 4.61 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J=9.8, 7.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H), 1.91 (d, J=9.8 Hz, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.47-0.80 (m, 22H), 0.71 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 772.5 (M^++1)。

製備化合物3149及化合物3150



化合物3149



化合物3150

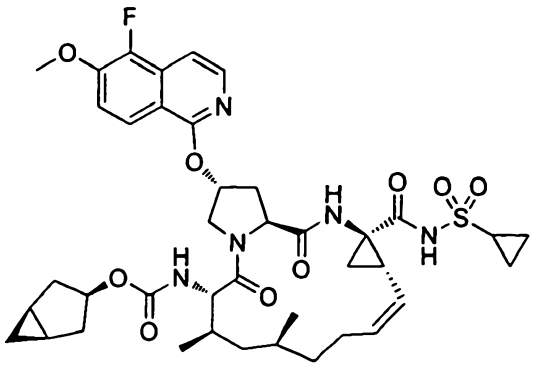
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3149及3150：

化合物3149：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環

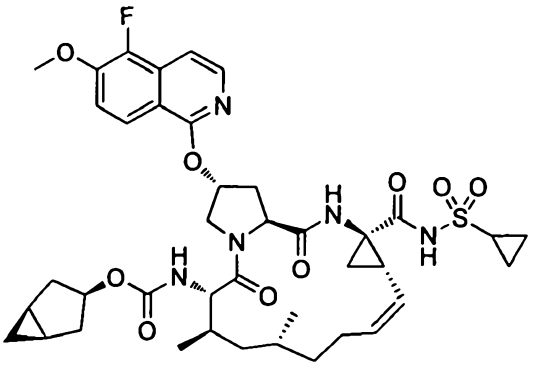
丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS：MS m/z 826.5 (M^++1)。

化合物3150：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05-7.96 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 5.88 (t, J=3.4 Hz, 1H), 5.59 (td, J=10.2, 5.8 Hz, 1H), 5.14 (br. s., 1H), 4.74 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.01 (dd, J=11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.79 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.74 (dd, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50-2.33 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 3H), 1.58 (dd, J=9.6, 5.3 Hz, 1H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.37-1.17 (m, 5H), 1.13-1.04 (m, 2H), 1.04-0.91 (m, 9H), 0.85-0.77 (m, 1H)；MS: MS m/z 826.5 (M^++1)。

製備化合物3151及化合物3152



化合物3151



化合物3152

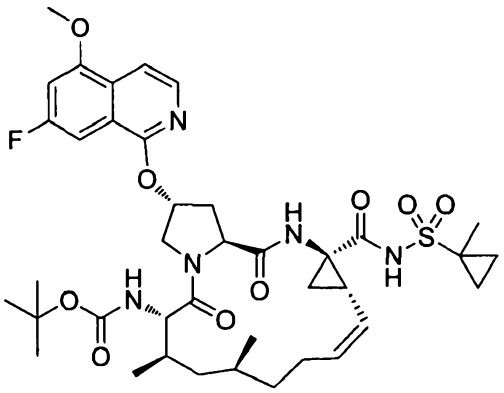
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3151及3152：

化合物3151：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 796.5 (M^++1)。

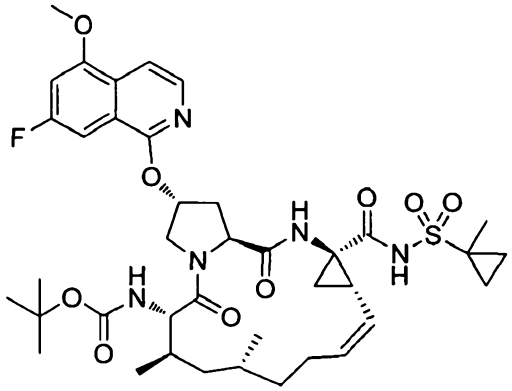
化合物3152：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04-7.95 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 2H), 5.90 (br. s., 1H), 5.56 (td, J=10.1, 6.1 Hz, 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.66-4.58 (m, 3H), 4.51 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.06-3.99 (m, 4H), 3.88 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.73 (dd, J=13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.68-2.58 (m,

1H), 2.44 (ddd, J=13.7, 10.1, 4.3 Hz, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.86 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.78-1.69 (m, 3H), 1.64 (d, J=14.6 Hz, 1H), 1.58 (dd, J=9.5, 5.2 Hz, 1H), 1.52-0.90 (m, 15H), 0.84-0.75 (m, 1H), 0.38-0.29 (m, 1H), 0.26 (q, J=4.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 796.5 (M^++1)。

製備化合物3153及化合物3154



化合物3153



化合物3154

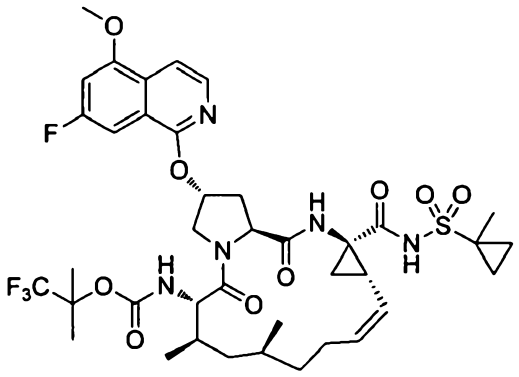
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3153及3154：

化合物3153：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 786.6 (M^++1)。

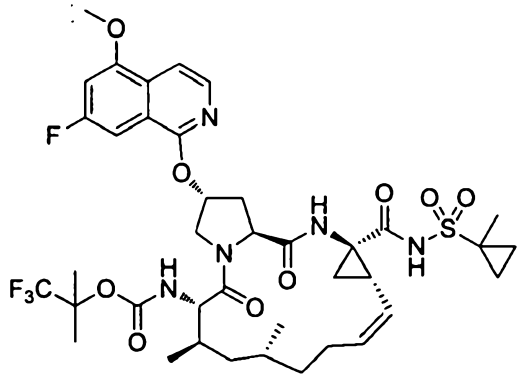
化合物3154：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,

9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=11.3, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.58-5.45 (m, 1H), 5.11-4.90 (m, 1H), 4.61 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.49 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.68 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.74-2.55 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.97-1.04 (m, 24H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (t, J=12.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 786.6 (M^++1)。

製備化合物3155及化合物3156



化合物3155



化合物3156

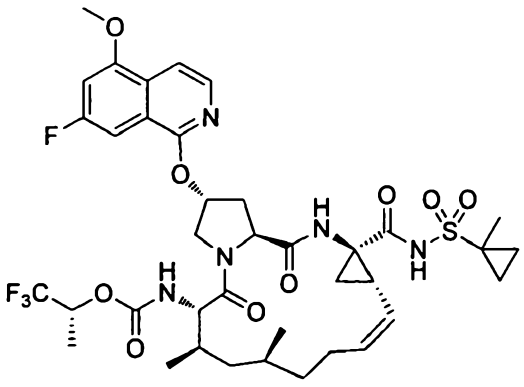
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3155及3156：

化合物3155：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,

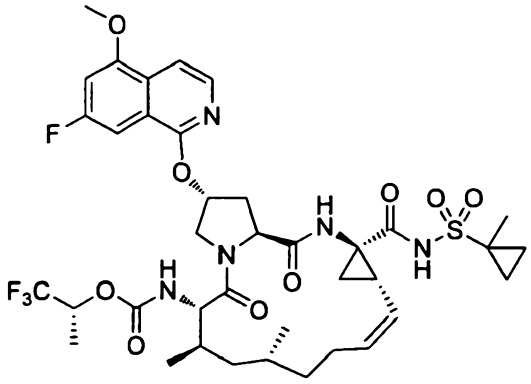
10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 840.7 (M^++1)。

化合物3156：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.23 (dd, J=11.1, 2.3 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.61-5.45 (m, 1H), 5.10-4.87 (m, 1H), 4.63-4.45 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.69 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H), 1.95-0.83 (m, 27H), 0.80-0.69 (m, 1H)；MS: MS m/z 840.7 (M^++1)。

製備化合物3157及化合物3158



化合物3157



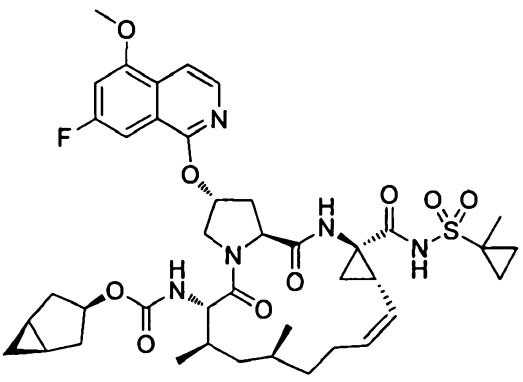
化合物3158

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3157及3158：

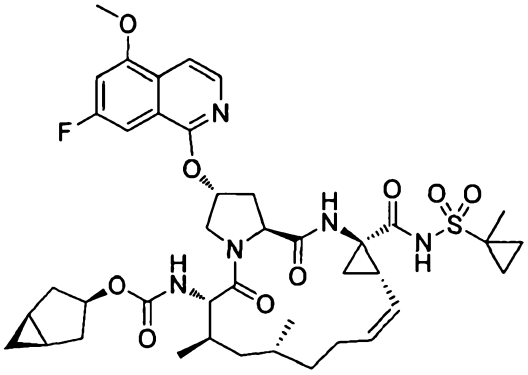
化合物3157：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；MS: MS m/z 826.6 (M^++1)。

化合物3158：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (br. s., 1H), 9.07 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=11.3, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.59-5.47 (m, 1H), 5.07-4.94 (m, 1H), 4.78 (五重峰, J=6.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.78 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.66 (br. s., 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.49-1.07 (m, 11H), 0.98-0.85 (m, 8H), 0.78 (t, J=11.3 Hz, 1H)；MS: MS m/z 826.6 (M^++1)。

製備化合物3159及化合物3160



化合物3159



化合物3160

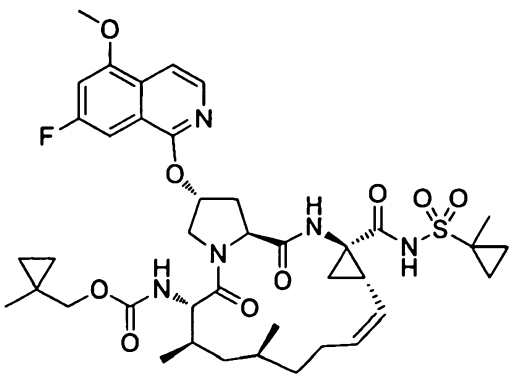
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3159及3160：

化合物3159：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 810.7 (M^++1)。

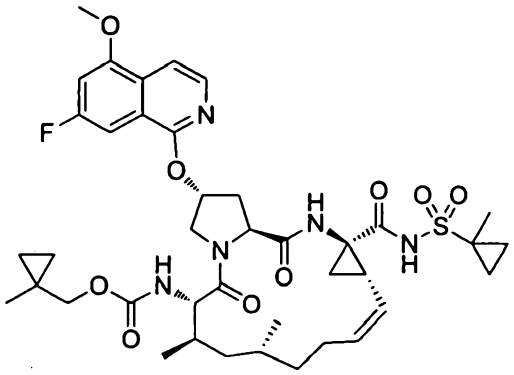
化合物3160：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.35 (dd, J=9.3, 2.0 Hz,

1H), 7.24 (dd, J=11.3, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.60-5.43 (m, 1H), 5.06-4.93 (m, 1H), 4.70 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.59-4.40 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.74 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 2.74-2.56 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.01-1.07 (m, 19H), 0.97-0.82 (m, 8H), 0.74 (br. s., 1H), 0.42-0.30 (m, 2H)；MS: MS m/z 810.7 (M^++1)。

製備化合物3161及化合物3162



化合物3161



化合物3162

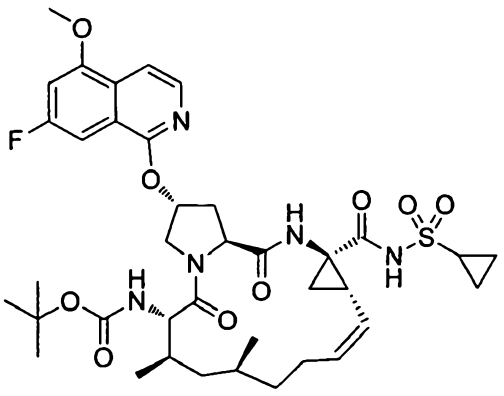
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3161及3162：

化合物3161：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；MS: MS m/z 798.7 (M^++1)。

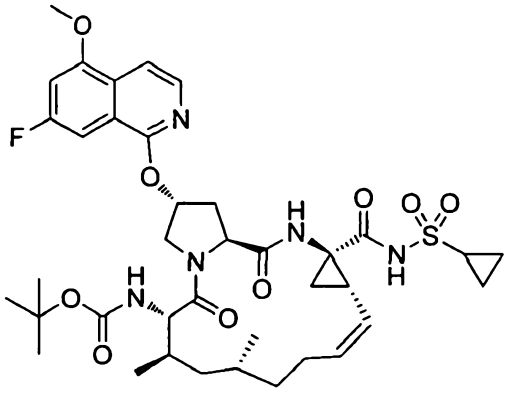
化合物3162：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基

環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=11.3, 2.1 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.62-5.46 (m, 1H), 5.10-4.91 (m, 1H), 4.58 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.75 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.55-3.43 (m, 2H), 2.64 (d, J=15.9 Hz, 2H), 2.36-2.21 (m, 2H), 1.99-0.84 (m, 24H), 0.75 (t, J=11.9 Hz, 1H), 0.35-0.15 (m, 4H)；MS: MS m/z 798.7 (M^++1)。

製備化合物3163及化合物3164



化合物3163



化合物3164

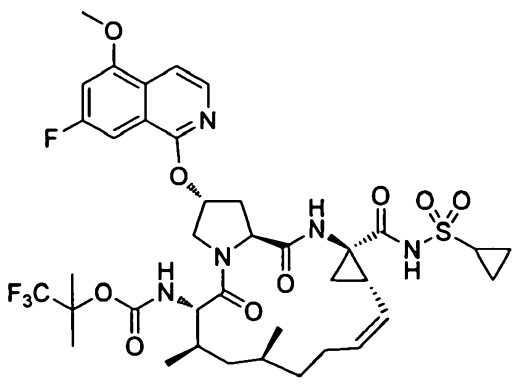
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3163及3164：

化合物3163：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧

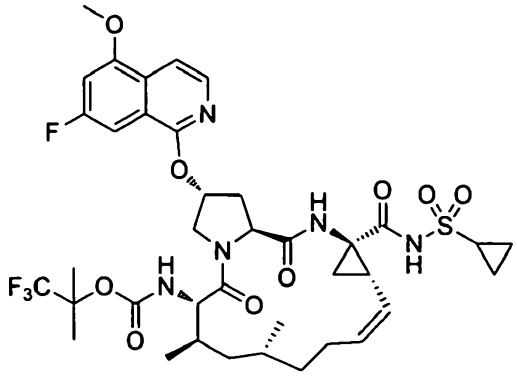
基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 772.7 (M^++1)。

化合物3164：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br. s., 1H), 8.96 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.80 (br. s., 1H), 5.56-5.45 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.60 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (dd, J=11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 2H), 1.96-0.81 (m, 27H), 0.72 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 772.7 (M^++1)。

製備化合物3165及化合物3166



化合物3165



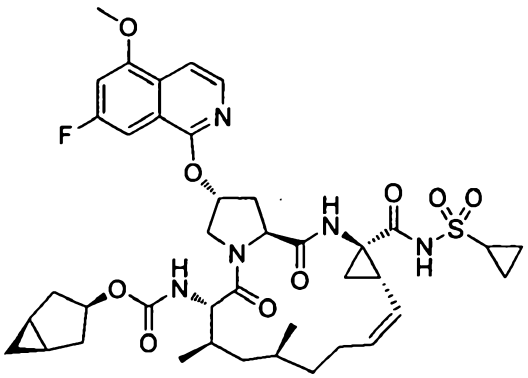
化合物3166

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3165及3166：

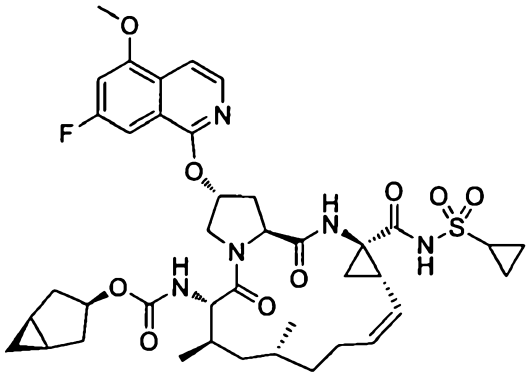
化合物3165：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 826.6 (M^++1)。

化合物3166：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=9.3, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=11.3, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 5.06 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.61-4.44 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.37-2.27 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.51-0.96 (m, 13H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J=12.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 826.6 (M^++1)。

製備化合物3167及化合物3168



化合物3167



化合物3168

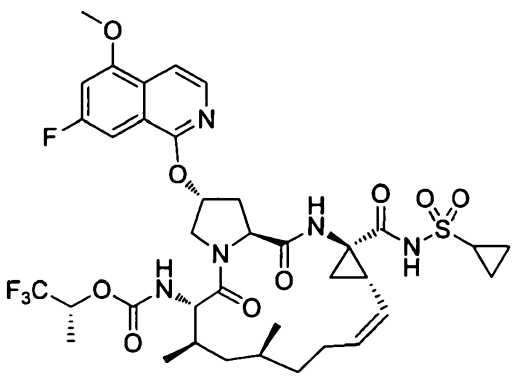
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3167及3168：

化合物3167：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 796.5 (M^++1)。

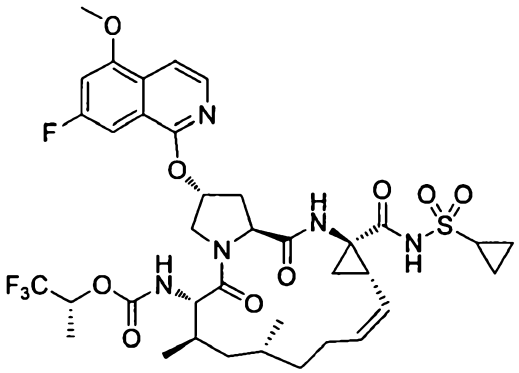
化合物3168：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.91 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.24 (dd, J=11.3,

2.1 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.59-5.47 (m, 1H), 5.07 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.72 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (dd, J=11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=10.5, 8.7 Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.73-0.96 (m, 14H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.41-0.32 (m, 2H)；MS: MS m/z 796.5 (M^++1)。

製備化合物3169及化合物3170



化合物3169



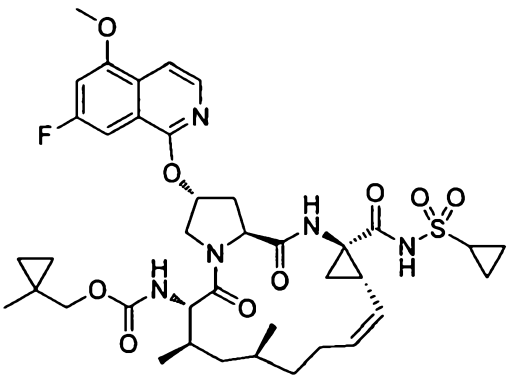
化合物3170

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3169及3170：

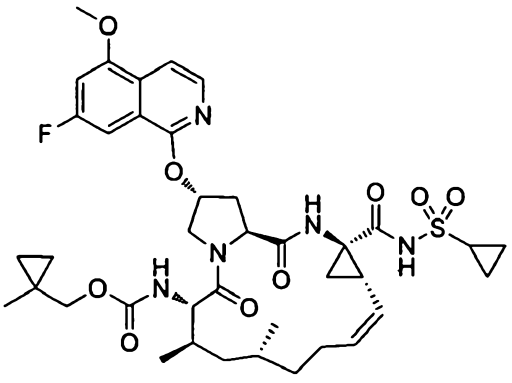
化合物3169：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；MS: MS m/z 812.5 (M^++1)。

化合物3170：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=11.1, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.07 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.81 (dt, J=13.5, 6.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=10.2, 7.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (dd, J=11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.02-1.81 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.50-1.31 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.20-0.86 (m, 11H), 0.77 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 812.4 (M^++1)。

製備化合物3171及化合物3172



化合物3171



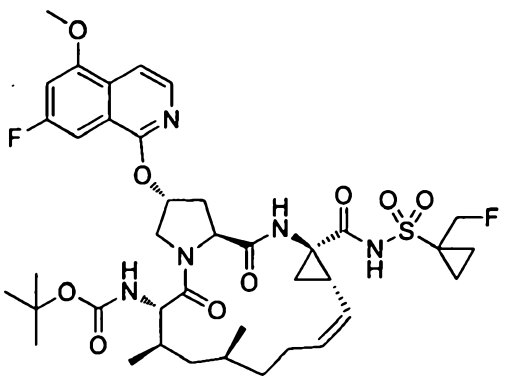
化合物3172

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3171及3172：

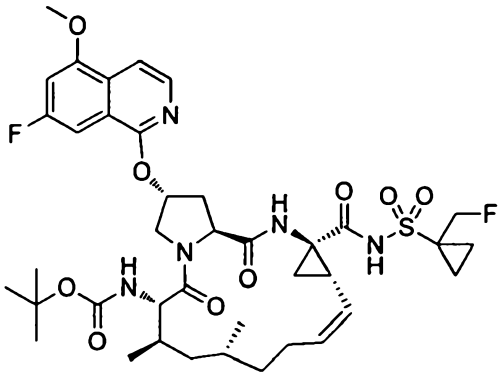
化合物3171：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；MS: MS m/z 784.5 (M^++1)。

化合物3172：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (br. s., 1H), 8.91 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=11.3, 2.1 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.13-5.01 (m, 1H), 4.59 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=10.4, 8.2 Hz, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.64 (d, J=12.8 Hz, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 1.99-1.79 (m, 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 2H), 1.25-0.88 (m, 14H), 0.75 (t, J=12.1 Hz, 1H), 0.36-0.18 (m, 4H)；MS: MS m/z 784.5 (M^++1)。

製備化合物3173及化合物3174



化合物3173



化合物3174

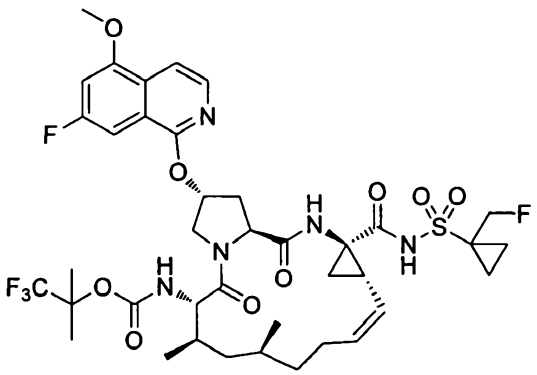
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3173及3174：

化合物3173：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 804.4 (M^++1)。

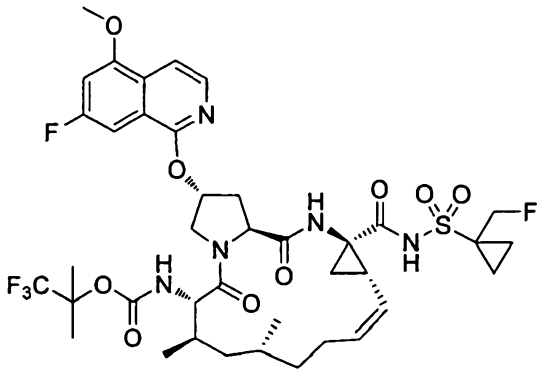
化合物3174：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (br. s., 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 5.81 (br. s., 1H),

5.59-5.46 (m, 1H), 5.07-4.95 (m, 1H), 4.91-4.71 (m, 1H), 4.67-4.40 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.91-3.88 (m, J=8.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=10.4, 8.2 Hz, 1H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.92-1.64 (m, 3H), 1.61-1.04 (m, 18H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 804.4 (M^++1)。

製備化合物3175及化合物3176



化合物3175



化合物3176

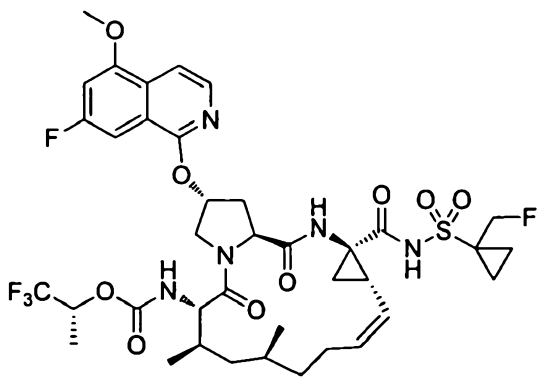
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3175及3176：

化合物3175：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 858.4 (M^++1)。

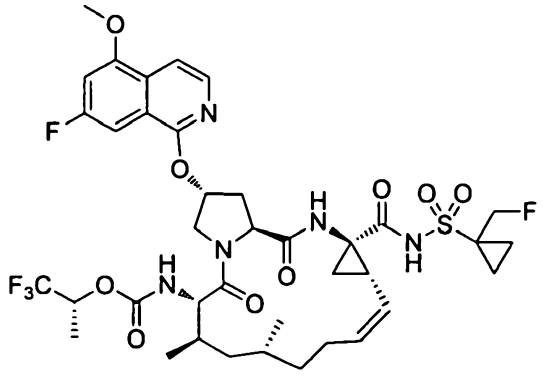
化合物3176：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)

磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=11.3, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.57-5.44 (m, 1H), 5.01 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.93-4.72 (m, 1H), 4.64-4.45 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.69 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.60-1.08 (m, 15H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 858.4 (M^++1)。

製備化合物3177及化合物3178



化合物3177



化合物3178

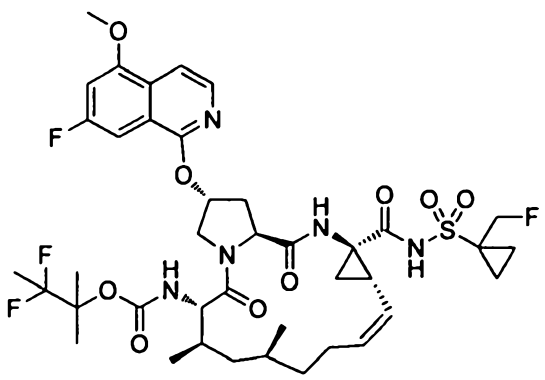
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3177及3178：

化合物3177：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-

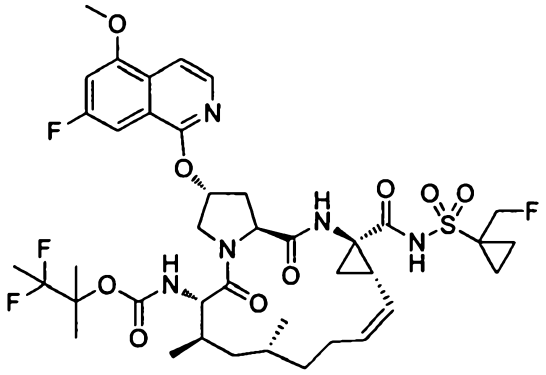
氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；MS: MS m/z 858.4 (M^++1)。

化合物3178：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=11.1, 2.3 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.07-4.97 (m, 1H), 4.91-4.72 (m, 2H), 4.64-4.40 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.79 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.63 (d, J=8.9 Hz, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.59-1.10 (m, 12H), 0.93 (t, J=7.5 Hz, 6H), 0.77 (t, J=11.6 Hz, 1H)；MS: MS m/z 858.4 (M^++1)。

製備化合物3179及化合物3180



化合物3179



化合物3180

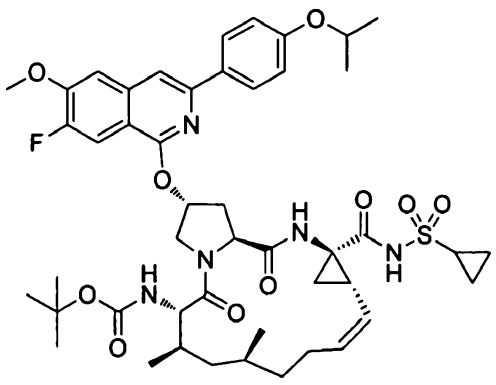
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3179及3180：

化合物3179：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；MS: MS m/z 854.4 (M^++1)。

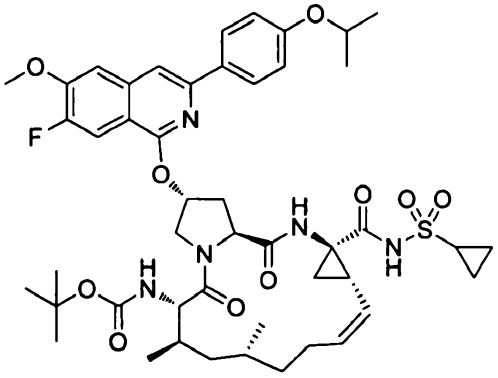
化合物3180：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-5-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=11.0, 2.1 Hz, 1H), 5.88 (t, J=3.4 Hz, 1H), 5.56 (td, J=10.2, 5.8 Hz, 1H), 5.14 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.88-4.74 (m, 1H), 4.71 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.66-4.51 (m,

2H), 4.04-3.99 (m, 4H), 3.82 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, J=14.0, 7.3 Hz, 1H), 2.63 (q, J=9.2 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J=14.0, 10.1, 4.0 Hz, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 4H), 1.72-1.40 (m, 9H), 1.33-1.10 (m, 6H), 1.03-0.96 (m, 8H), 0.81 (t, J=12.3 Hz, 1H)；MS: MS m/z 854.4 (M^++1)。

製備化合物3181及化合物3182



化合物3181



化合物3182

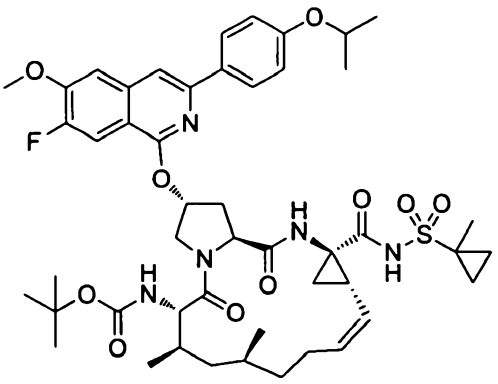
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3181及3182：

化合物3181：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 906.8 (M^++1)。

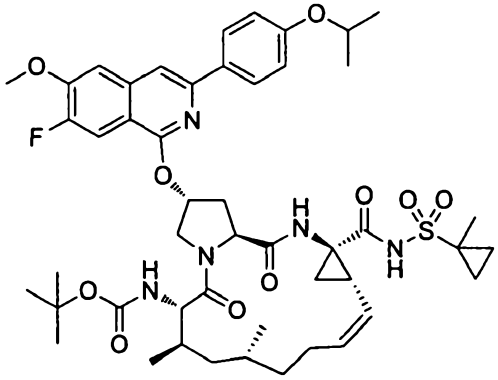
化合物3182：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,

6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (br. s., 1H), 8.93 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.96 (br. s., 1H), 5.59-5.47 (m, 1H), 5.07 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.72 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (dd, J=11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 2H), 1.98-1.68 (m, 3H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.49-0.84 (m, 28H), 0.75 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 906.8 (M^++1)。

製備化合物3183及化合物3184



化合物3183



化合物3184

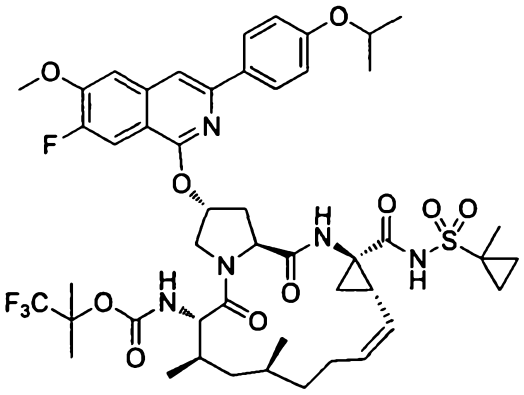
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3183及3184：

化合物3183：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-

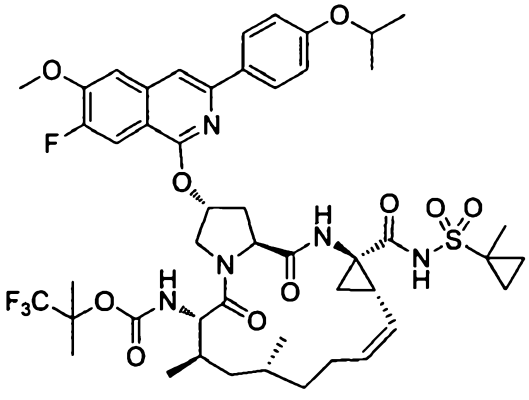
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 920.8 (M^++1)。

化合物3184：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.97 (br. s., 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.06-4.94 (m, 1H), 4.72 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 2H), 1.97-0.84 (m, 36H), 0.75 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 920.8 (M^++1)。

製備化合物3185及化合物3186



化合物3185



化合物3186

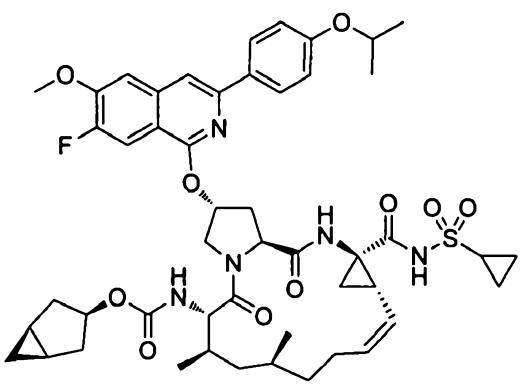
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3185及3186：

化合物3185：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS：MS m/z 974.7 (M^++1)。

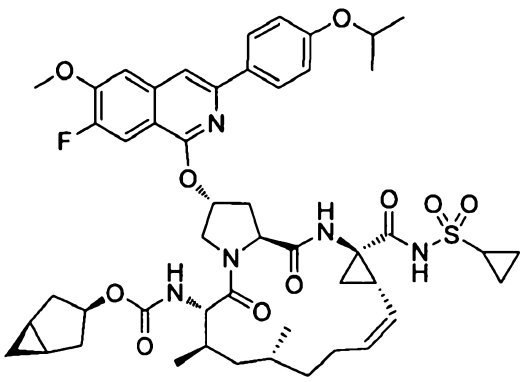
化合物3186：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.09 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.98 (br. s., 1H), 5.54 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.00 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.73 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 4.59-4.48 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.41-2.27 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.50-1.09 (m, 28H), 0.99-0.85 (m, 8H), 0.78 (t, J=12.7 Hz, 1H)；MS: MS

m/z 974.7 (M^++1)。

製備化合物3187及化合物3188



化合物3187



化合物3188

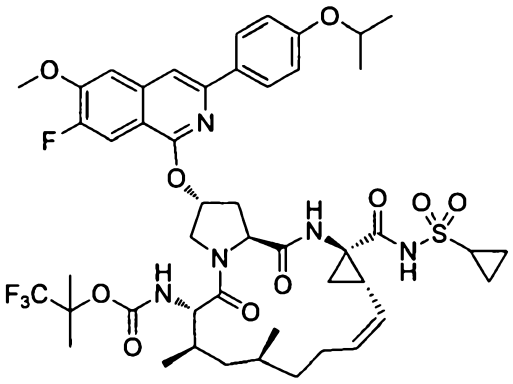
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3187及3188：

化合物3187：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 930.7 (M^++1)。

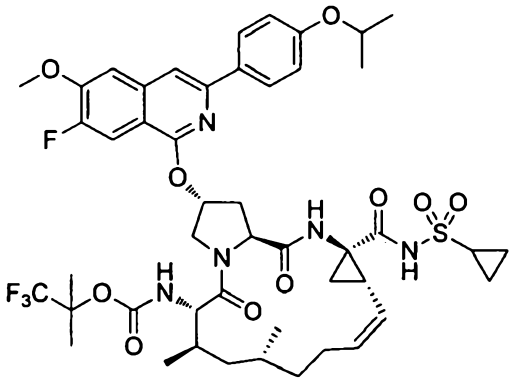
化合物3188：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.5 Hz,

2H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.94 (br. s., 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 5.08 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.84 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.72 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, J=10.1, 7.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.42-2.22 (m, 2H), 2.06-1.79 (m, 4H), 1.75-0.86 (m, 26H), 0.76 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.47-0.34 (m, 2H)；MS: MS m/z 930.7 (M^++1)。

製備化合物3189及化合物3190



化合物3189



化合物3190

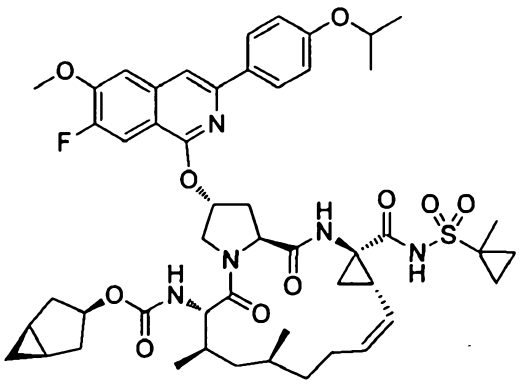
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3189及3190：

化合物3189：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-

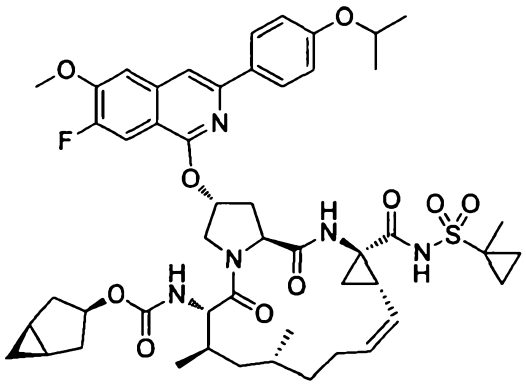
甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 960.8 (M^++1)。

化合物3190：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.71 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.96 (br. s., 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.08 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.73 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.59-4.44 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=10.7, 7.6 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.44-2.24 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.51-0.97 (m, 19H), 0.95 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.77 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 960.8 (M^++1)。

製備化合物3191及化合物3192



化合物3191



化合物3192

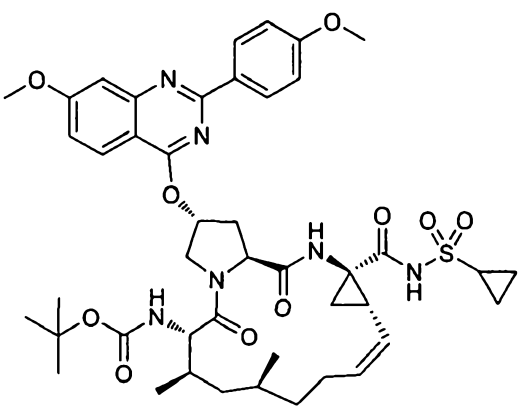
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物3191及3192：

化合物3191：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 944.8 (M^++1)。

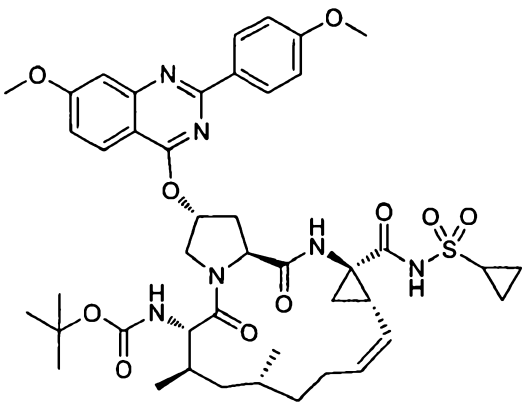
化合物3192：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.96 (br. s., 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 5.00 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.82 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.72 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 4.60-4.44 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.96 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.04-1.80 (m, 4H), 1.75-1.11 (m, 22H), 1.01-0.85 (m, 8H), 0.77 (t, J=12.1 Hz, 1H), 0.46-0.33 (m, 2H)；MS:

MS m/z 944.7 (M^++1)。

製備化合物5001及化合物5002



化合物5001



化合物5002

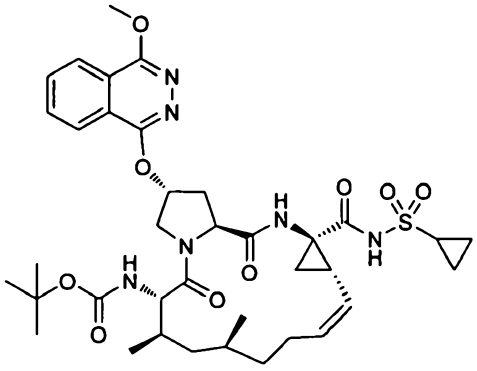
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5001及化合物5002：

化合物5001：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 861.4 (M^++1)。

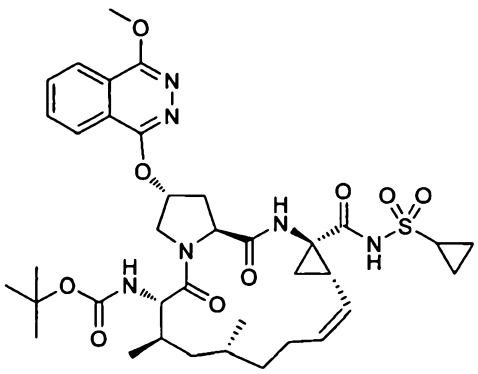
化合物5002：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm11.22 (br. s., 1H), 8.95 (br. s., 1H), 8.50 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.98 (d, J=9.2 Hz, 1H),

7.32 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.04 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.67 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.74-3.66 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.70-2.65 (br. s., 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.29 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.82 (d, J=5.5 Hz, 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 2H), 1.42-1.32 (m, 4H), 1.14-0.73 (m, 20H)；MS: MS m/z 861.4 (M^++1)。

製備化合物5003及化合物5004



化合物5003



化合物5004

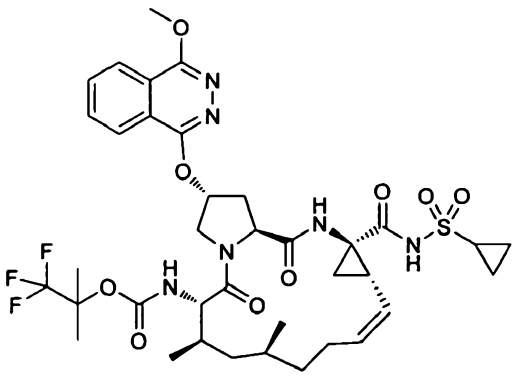
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5003及化合物5004：

化合物5003：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 755.34 (M^++1)。

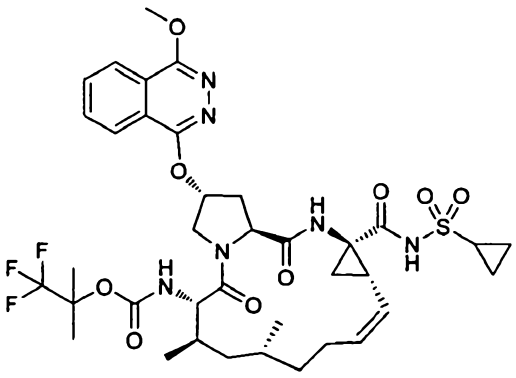
化合物5004：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環

丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.21 (br. s., 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.02-7.87 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.04 (br. s., 1H), 4.69 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.57-4.43 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.89 (dd, J=11.6, 3.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.68 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.13-0.73 (m, 21H)；MS: MS m/z 755.34 (M^++1)。

製備化合物5005及化合物5006



化合物5005



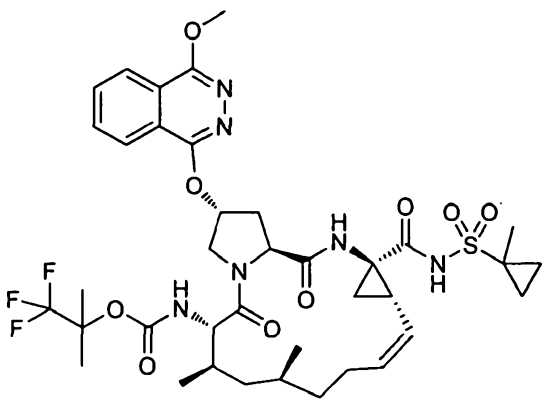
化合物5006

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5005及化合物5006：

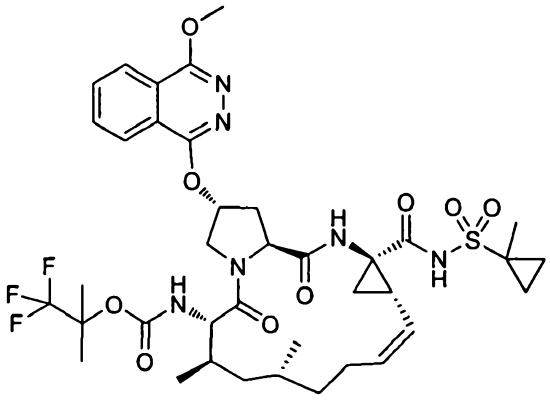
化合物5005：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 809.3 (M^++1)。

化合物5006：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.21 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.07-7.93 (m, 3H), 7.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.54 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.62 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.56-4.47 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.67 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.66 (d, J=10.4 Hz, 2H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H), 1.48-1.32 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.14 (br. s., 3H), 1.05-0.85 (m, 11H), 0.75 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 809.3 (M^++1)。

製備化合物5007及化合物5008



化合物5007



化合物5008

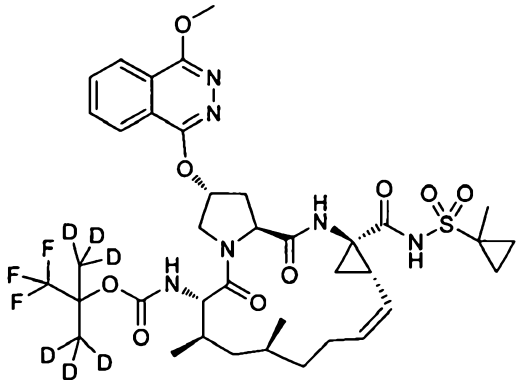
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5007及化合物5008：

化合物5007：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 823.3 (M^++1)。

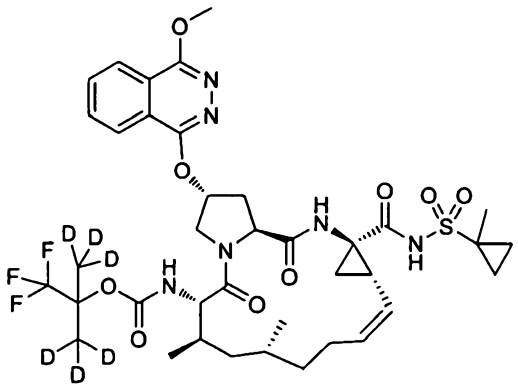
化合物5008：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (br. s., 1H), 9.17 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.63 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.55 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.96-3.89 (m,

1H), 3.67 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 2H), 2.35 (ddd, J=14.0, 10.4, 4.0 Hz, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.70 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.50 (d, J=14.3 Hz, 1H), 1.41-1.17 (m, 11H), 0.98-0.76 (m, 12H)；MS: MS m/z 823.3 (M^++1)。

製備化合物5009及化合物5010



化合物5009



化合物5010

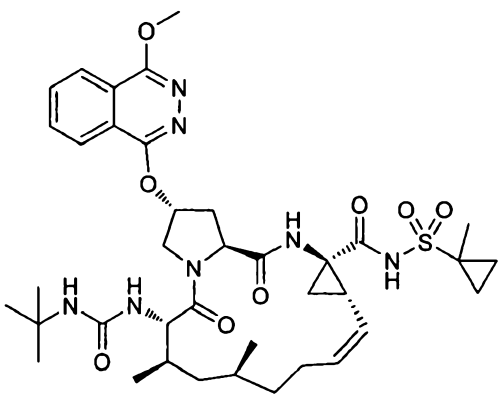
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5009及化合物5010：

化合物5009: MS: MS m/z 829.6 (M^++1)。

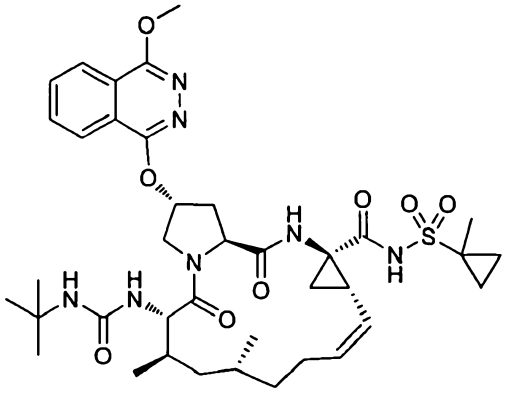
化合物5010: ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (br. s., 1H), 9.18 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.82 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.63 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.55 (t, J=8.2 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.67 (dd, J=10.7, 7.6 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 2H), 2.35 (ddd, J=14.0, 10.2, 4.1 Hz, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.70 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.41

(s, 5H), 1.34 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.31-1.21 (m, 1H), 1.16 (br. s., 2H), 0.98-0.83 (m, 8H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 2H)；MS: MS m/z 829.6 (M^++1)。

製備化合物5011及化合物5012



化合物5011



化合物5012

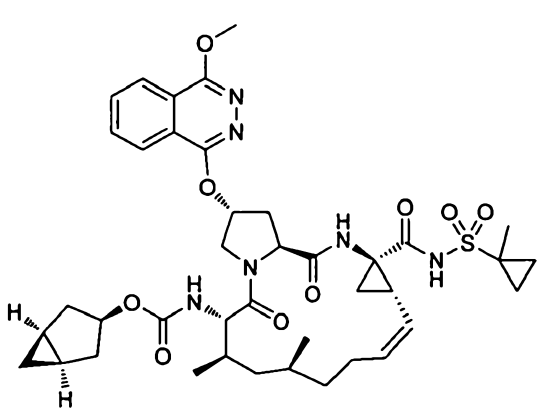
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5011及化合物5012：

化合物5011：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

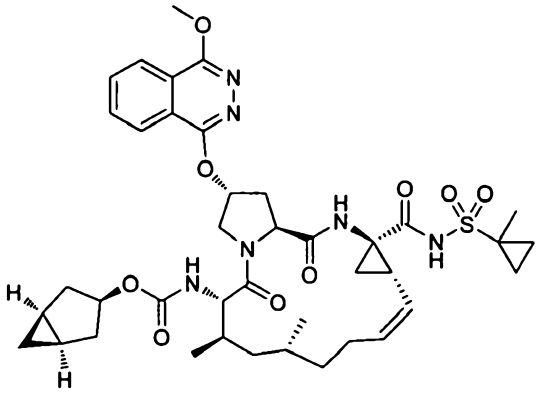
化合物5012：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz,

DMSO-d_6) δ ppm 11.08 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.15-8.04 (m, 2H), 7.98 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 5.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.52 (s, 2H), 4.99 (br. s., 1H), 4.67 (br. s., 1H), 4.46 (br. s., 1H), 4.12 (s, 3H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.80 (t, J=9.5 Hz, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.41-2.26 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.72 (br. s., 1H), 1.69-1.50 (m, 3H), 1.40 (br. s., 5H), 1.35 (br. s., 1H), 1.27 (br. s., 1H), 1.24-1.08 (m, 1H), 0.98-0.85 (m, 16H), 0.81 (br. s., 1H), 0.74 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

製備化合物5013及化合物5014



化合物5013



化合物5014

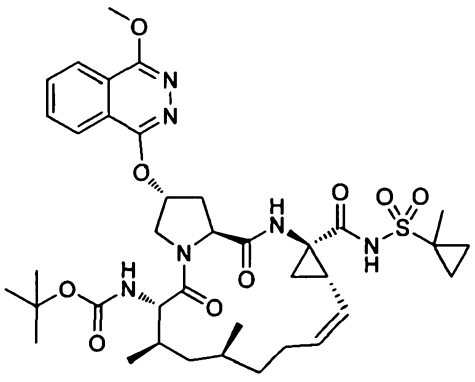
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5013及化合物5014：

化合物5013：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮

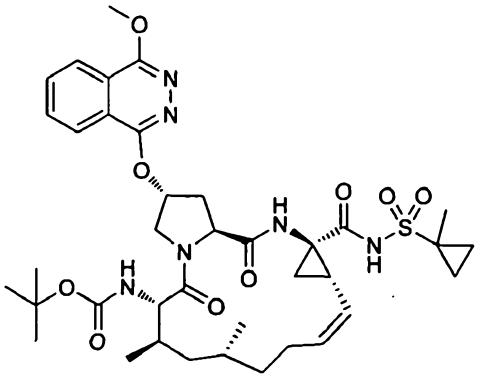
雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 793.6 (M^++1)。

化合物5014：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.08-7.92 (m, 3H), 7.38 (br. s., 1H), 5.86 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 2H), 4.43 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 2.67 (d, J=15.0 Hz, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.99-1.77 (m, 4H), 1.74-1.59 (m, 3H), 1.52 (d, J=14.3 Hz, 2H), 1.41 (br. s., 5H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 1H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 4H), 0.87 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.74 (br. s., 1H), 0.36-0.24 (m, 2H)；MS: MS m/z 793.6 (M^++1)。

製備化合物5015及化合物5016



化合物5015



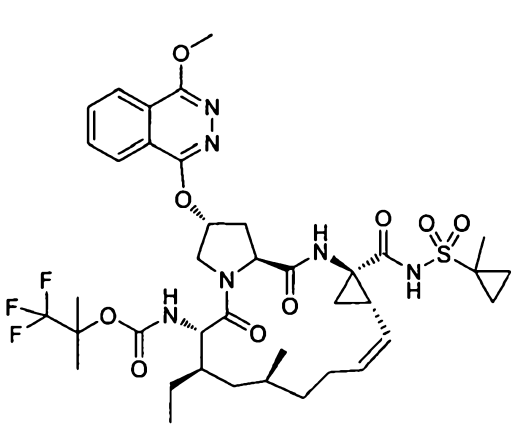
化合物5016

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5015及化合物5016：

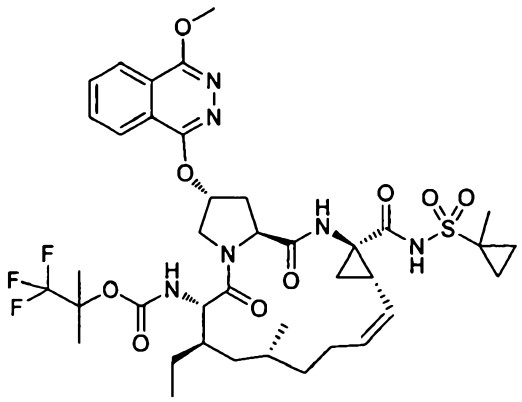
化合物5015：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 769.4 (M^++1)。

化合物5016：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.07 (br. s., 1H), 9.12 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.68 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.51 (br. s., 1H), 4.12 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.67 (dd, J=10.4, 8.2 Hz, 1H), 2.65 (br. s., 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.80 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 5H), 1.35-1.15 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.97-0.81 (m, 8H), 0.73 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 769.4 (M^++1)。

製備化合物5017及化合物5018



化合物5017



化合物5018

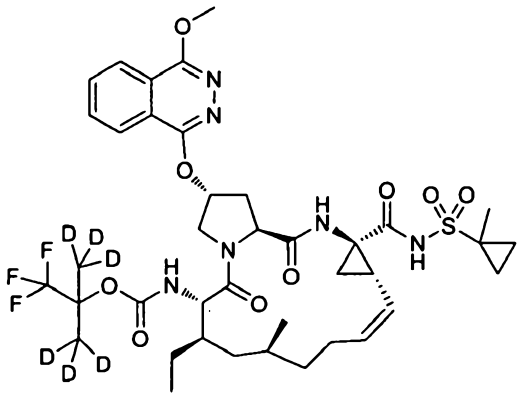
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5017及化合物5018：

化合物5017：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 837.3 (M^++1)。

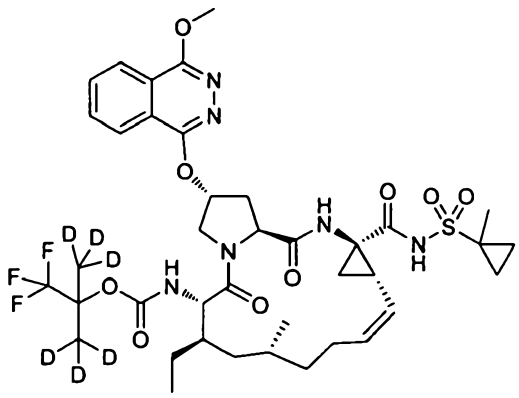
化合物5018：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (br. s., 1H), 9.17 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06-7.94 (m, 3H), 7.87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.87 (br. s., 1H), 5.53 (br. s.,

1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.63 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.86 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.63 (br. s., 1H), 1.58-1.40 (m, 8H), 1.36 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.29 (s, 4H), 1.18 (br. s., 1H), 1.02 (t, J=11.9 Hz, 1H), 0.96-0.86 (m, 8H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 837.3 (M^++1)。

製備化合物5019及化合物5020



化合物5019



化合物5020

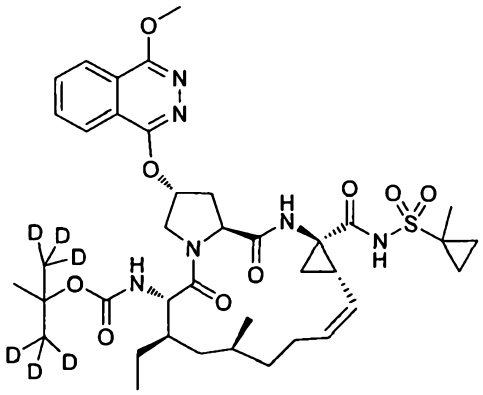
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5019及化合物5020：

化合物5019: MS: MS m/z 843.5 (M^++1)。

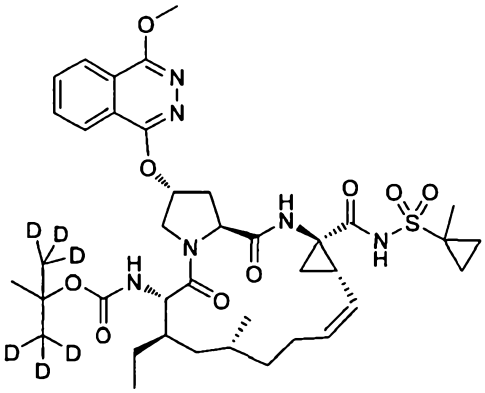
化合物5020: ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (br. s., 1H), 9.17 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.06-7.93 (m, 3H), 7.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.87 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.63 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 3H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 2.67 (d, J=18.3 Hz, 2H), 2.41-2.24 (m,

2H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.62 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 2H), 1.46 (br. s., 2H), 1.42 (br. s., 5H), 1.35 (br. s., 1H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.18 (br. s., 1H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, 5H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 843.5 (M^++1)。

製備化合物5021及化合物5022



化合物5021



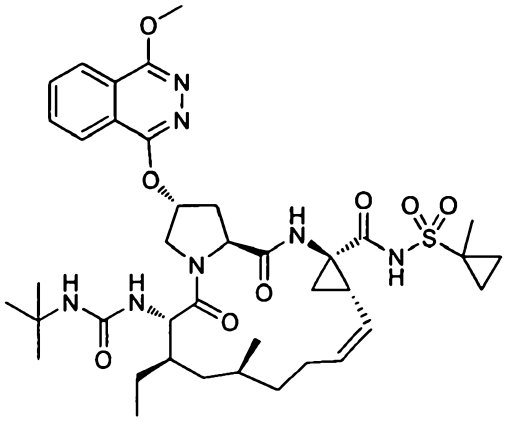
化合物5022

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5021及化合物5022：

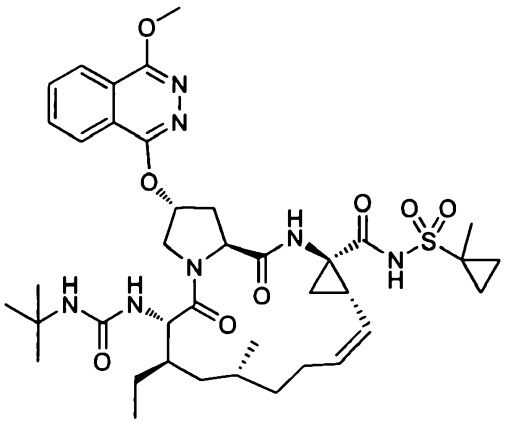
化合物5021: MS: MS m/z 789.5 (M^++1)。

化合物5022: ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.07 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.70 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 4H), 4.01-3.82 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.66 (br. s., 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.61-1.10 (m, 11H), 1.01-0.73 (m, 12H)；MS: MS m/z 789.5 (M^++1)。

製備化合物5023及化合物5024



化合物5023



化合物5024

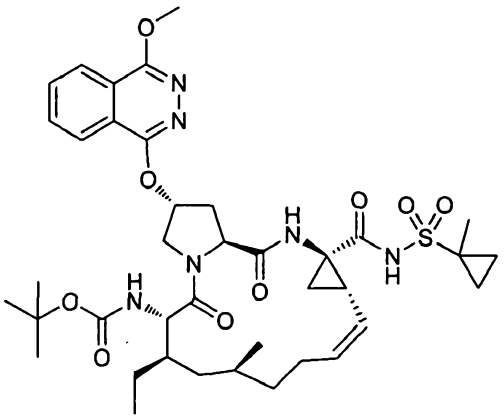
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5023及化合物5024：

化合物5023：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-7-乙基-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 782.5 (M^++1)。

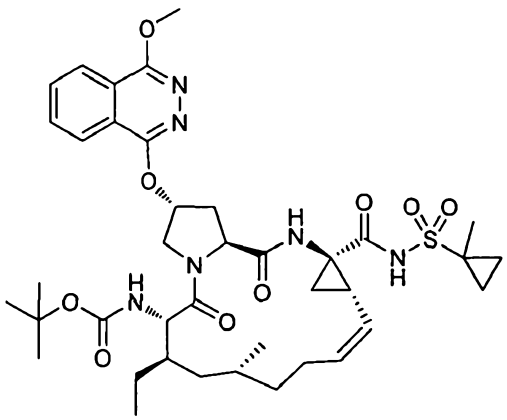
化合物5024：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-7-乙基-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.07 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.01-7.96 (m,

1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 5.93 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.52 (s, 2H), 4.99 (br. s., 1H), 4.70 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.48 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01 (t, J=9.9 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.74 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.55-1.18 (m, 13H), 1.06-0.86 (m, 14H), 0.78 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 782.5 (M^++1)。

製備化合物5025及化合物5026



化合物5025



化合物5026

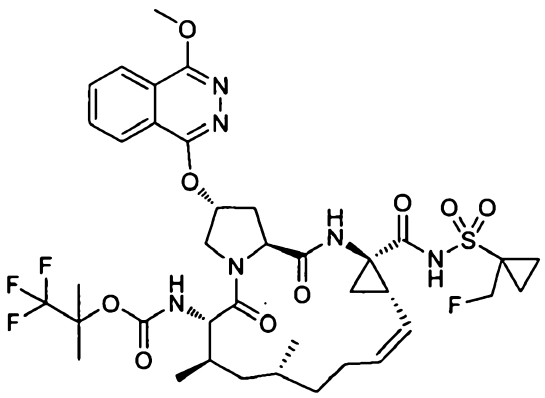
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5025及化合物5026：

化合物5025：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 783.5 (M^++1)。

化合物5026：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-

2-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.07 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01-7.89 (m, 2H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 5.54 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.71 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 2.69 (br. s., 2H), 2.41-2.26 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.62-1.15 (m, 14H), 1.02-0.86 (m, 17H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 783.5 (M^++1)。

製備化合物5027



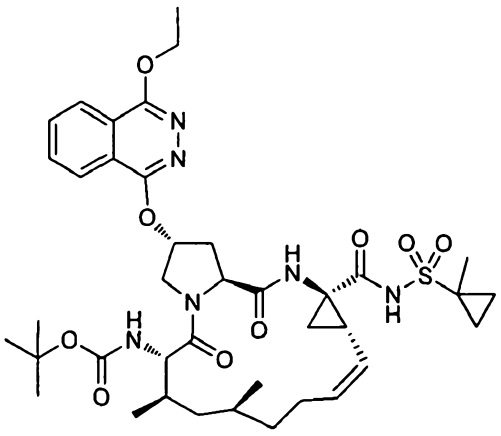
化合物5027

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5027：

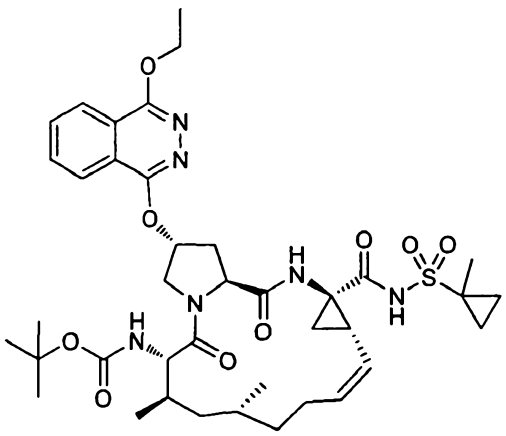
化合物5027：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基酞嗪-1-

基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.30 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.06-7.93 (m, 3H), 7.83 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.67-4.52 (m, 3H), 4.16-4.09 (m, 3H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.68 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 3.18 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.70 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 3H), 1.41 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.31-1.21 (m, 5H), 1.16 (br. s., 1H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.80-0.72 (m, 1H)；MS: MS m/z 841.6 (M^++1)。

製備化合物5028及化合物5029



化合物5028



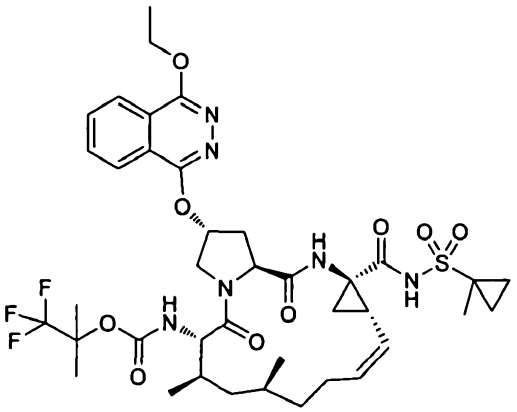
化合物5029

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5028及化合物5029：

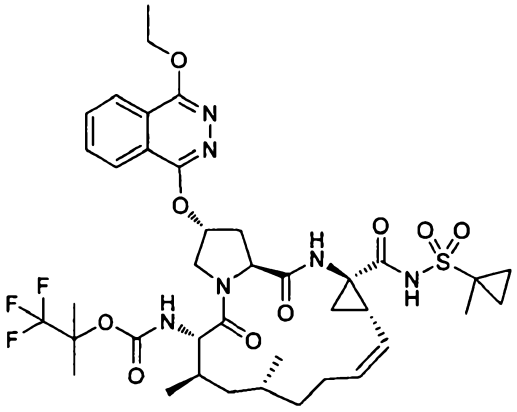
化合物5028：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 783.4 (M^++1)。

化合物5029：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.07 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.61-4.47 (m, 3H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.68 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 2H), 2.40-2.21 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.52-1.09 (m, 12H), 1.03 (s, 9H), 0.93-0.88 (m, 8H), 0.74 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 783.4 (M^++1)。

製備化合物5030及化合物5031



化合物5030



化合物5031

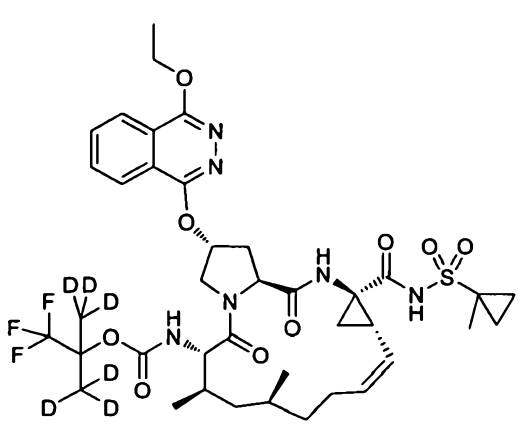
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5030及化合物5031：

化合物5030：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 837.3 (M^++1)。

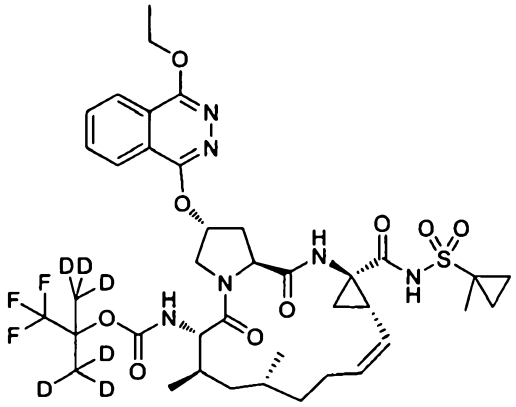
化合物5031：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.17 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06-7.92 (m, 3H), 7.82 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 3H),

3.96-3.86 (m, 1H), 3.68 (dd, J=10.8, 7.8 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 2H), 2.35 (ddd, J=13.9, 10.4, 4.1 Hz, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.70 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.47 (t, J=7.0 Hz, 4H), 1.41 (br. s., 4H), 1.35-1.15 (m, 7H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.76 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 837.3 (M^++1)。

製備化合物5032及化合物5033



化合物5032



化合物5033

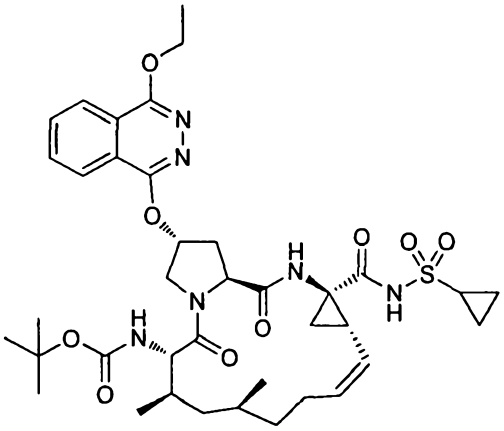
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5032及化合物5033：

化合物5032: MS: MS m/z 843.5 (M^++1)。

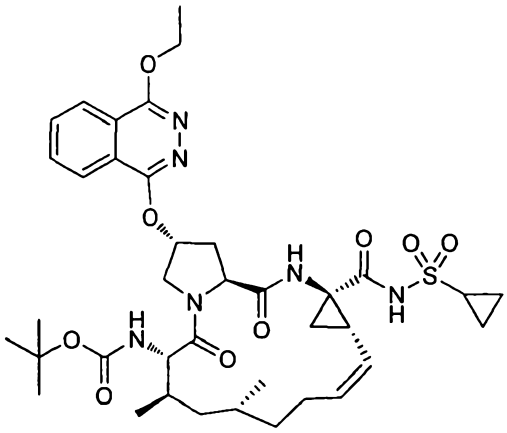
化合物5033: ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (br. s., 1H), 9.17 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06-7.92 (m, 3H), 7.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.54 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.64 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.59-4.47 (m, 3H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.68 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.68 (br. s., 2H), 2.41-2.28 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.63 (br. s., 1H),

1.53 (br. s., 1H), 1.47 (t, J=7.0 Hz, 4H), 1.42 (s, 4H), 1.37-11.14 (m, 4H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.1 Hz, 4H), 0.76 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 843.5 (M^++1)。

製備化合物5034及化合物5035



化合物5034



化合物5035

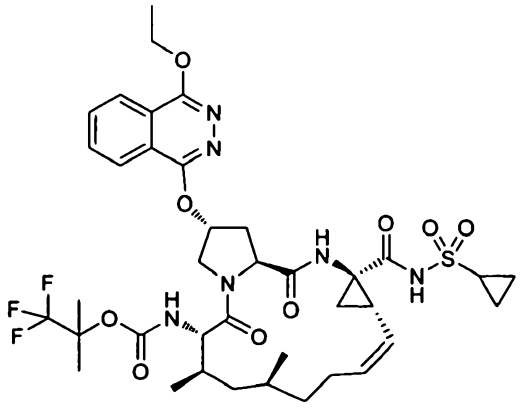
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5034及化合物5035：

化合物5034：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 769.4 (M^++1)。

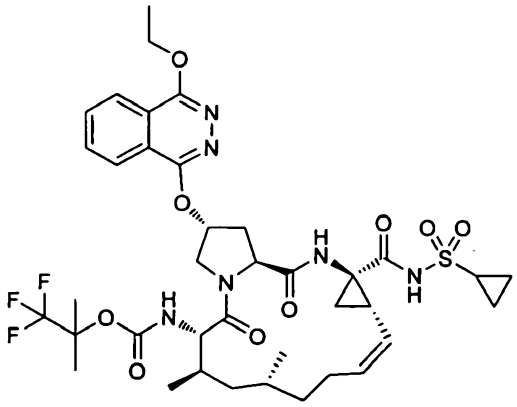
化合物5035：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.21 (br. s., 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.12

(d, J=8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.98 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.16 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.69 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.61-4.52 (m, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.68 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.91 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.68 (br. s., 2H), 2.42-2.23 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.49-1.39 (m, 4H), 1.36 (br. s., 1H), 1.13 (br. s., 2H), 1.05 (s, 10H), 1.00 (br. s., 1H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 4H), 0.88 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.73 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 769.4 (M^++1)。

製備化合物5036及化合物5037



化合物5036



化合物5037

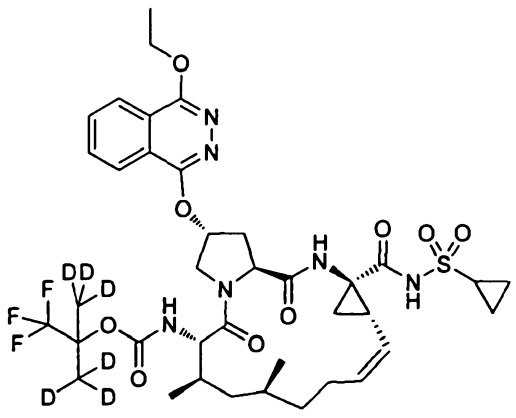
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5036及化合物5037：

化合物5036：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,

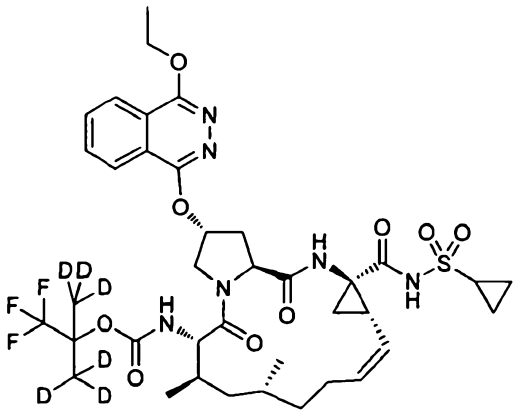
16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 823.3 (M^++1)。

化合物5037：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.20 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 8.06-7.90 (m, 3H), 7.81 (br. s., 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.66-4.45 (m, 4H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 1H), 2.91 (br. s., 1H), 2.67 (br. s., 2H), 2.34 (dd, J=14.5, 10.5 Hz, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.59 (d, J=19.2 Hz, 2H), 1.46-1.36 (m, 4H), 1.28 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.20-1.13 (br. s., 3H), 1.03-0.85 (m, 12H), 0.74 (br. s., 1H)；MS: MS m/z 823.3 (M^++1)。

製備化合物5038及化合物5039



化合物5038



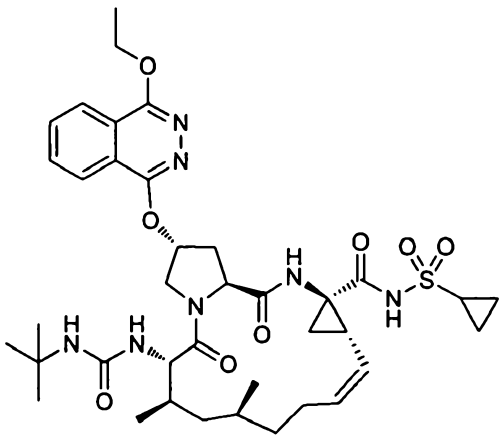
化合物5039

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5038及化合物5037：

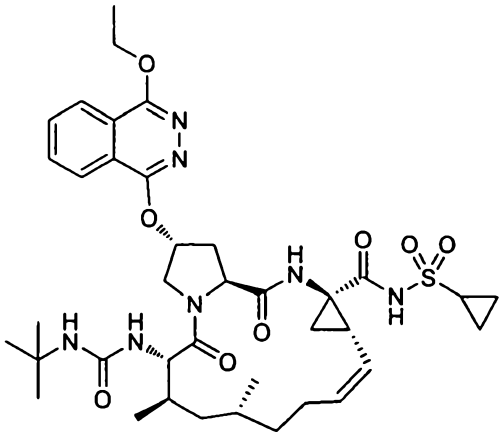
化合物5038: MS: MS m/z 829.5 (M^++1)。

化合物5039: ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.20 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.07-7.92 (m, 3H), 7.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.67-4.44 (m, 4H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.68 (dd, J=10.8, 7.8 Hz, 1H), 2.91 (d, J=5.8 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 2H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.47 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.42 (br. s., 1H), 1.35 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.18-0.99 (m, 5H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 829.5 (M^++1)。

製備化合物5040及化合物5041



化合物5040



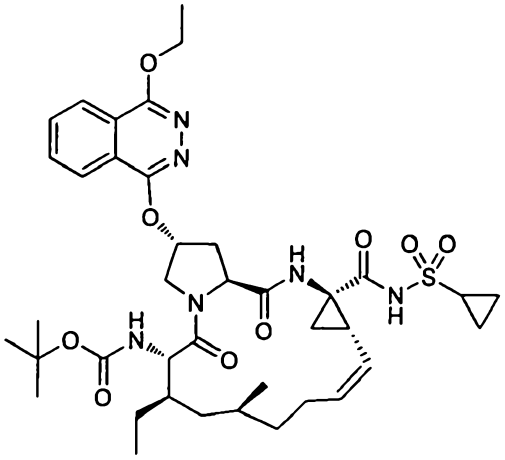
化合物5041

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5040及化合物5041：

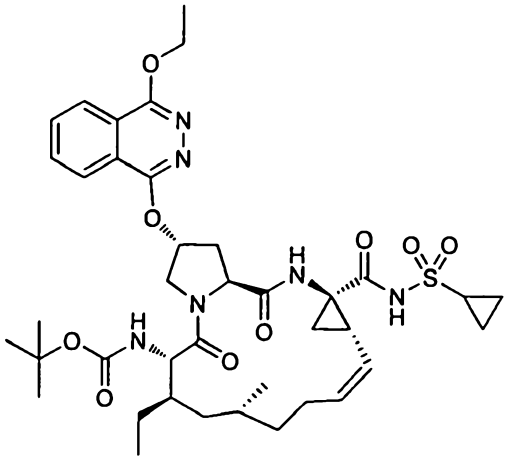
化合物5040：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

化合物5041：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.21 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.11 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 5.92 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.52 (s, 2H), 5.05 (br. s., 1H), 4.68 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.56 (dtt, J=10.5, 7.0, 3.5 Hz, 2H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 2.91 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.69 (d, J=10.4 Hz, 2H), 2.39-2.23 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.71 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.63 (dd, J=18.6, 6.4 Hz, 2H), 1.54 (br. s., 1H), 1.47 (t, J=7.0 Hz, 4H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.14 (br. s., 2H), 1.08 (br. s., 2H), 0.98-0.93 (m, 12H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

製備化合物5042及化合物5043



化合物5042



化合物5043

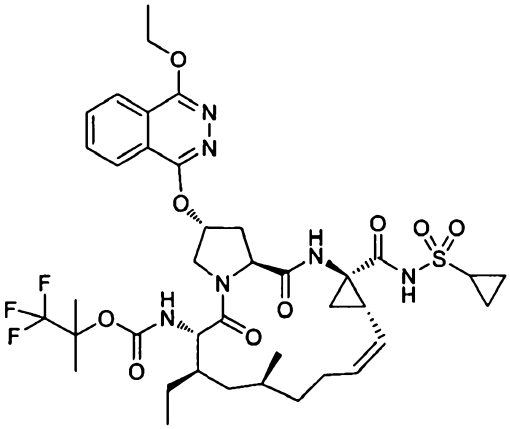
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5042及化合物5043：

化合物5042：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 783.4 (M^++1)。

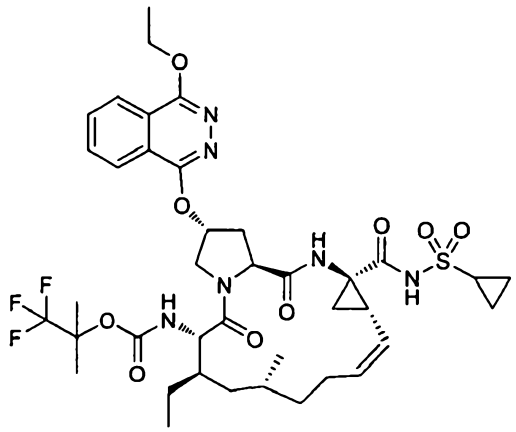
化合物5043：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.21 (br. s., 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.93 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.69 (d,

J=10.7 Hz, 1H), 4.61-4.44 (m, 3H), 3.94-3.81 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.61-1.30 (m, 11H), 1.25-0.87 (m, 17H), 0.77-0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 783.4 (M^++1)。

製備化合物5044及化合物5045



化合物5044



化合物5045

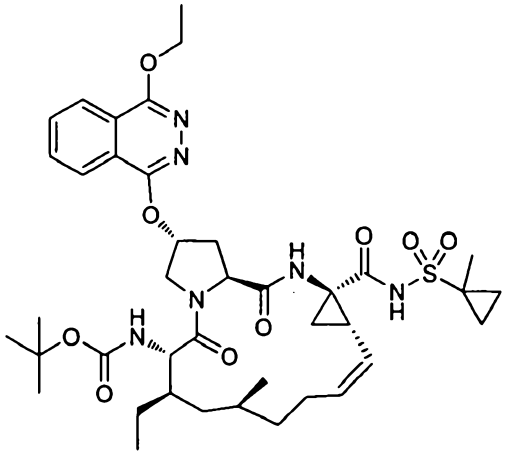
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5044及化合物5045：

化合物5044：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 837.3 (M^++1)。

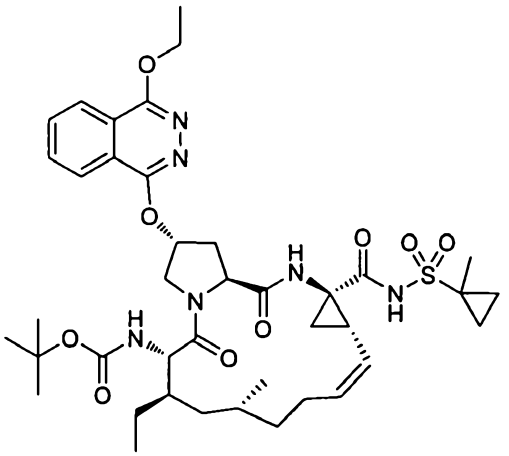
化合物5045：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,

14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.20 (s, 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.04-7.93 (m, 3H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.54 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.06 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.66-4.46 (m, 4H), 3.99-3.81 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.62-1.31 (m, 13H), 1.18-1.12 (m, 3H), 1.05-0.91 (m, 9H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 837.3 (M^++1)。

製備化合物5046及化合物5047



化合物5046



化合物5047

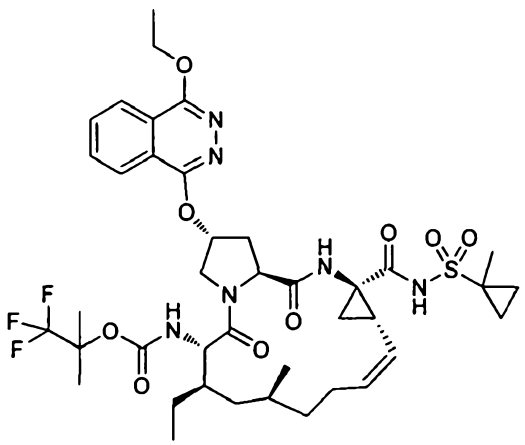
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5046及化合物5047：

化合物5046：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

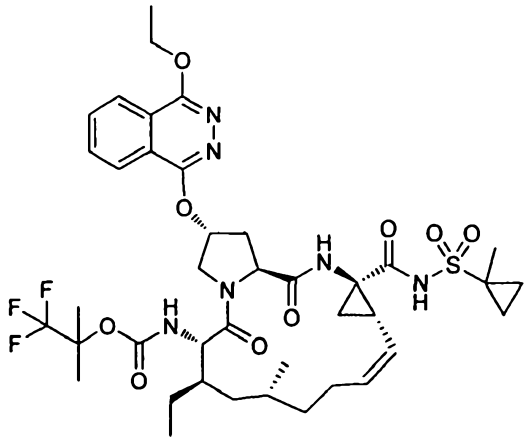
二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 797.4 (M^++1)。

化合物5047：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (br. s., 1H), 9.13 (br. s., 1H), 8.11 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.07-7.88 (m, 3H), 7.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.70 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.62-4.48 (m, 3H), 3.99-3.83 (m, 2H), 2.68 (br. s., 2H), 2.38-2.27 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.61 (br. s., 1H), 1.56-1.39 (m, 10H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.7 Hz, 2H), 1.16 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.07-0.96 (m, 10H), 0.95-0.85 (m, 5H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 797.4 (M^++1)。

製備化合物5048及化合物5049



化合物5048



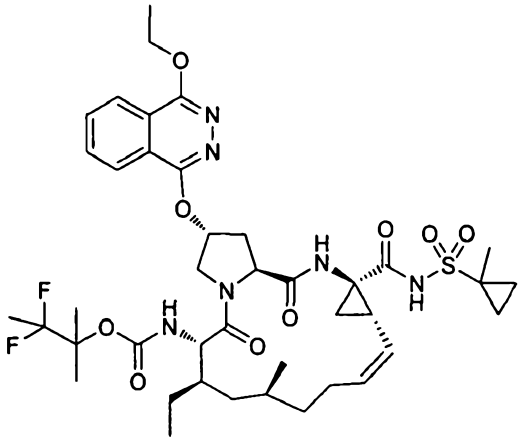
化合物5049

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5048及化合物5049：

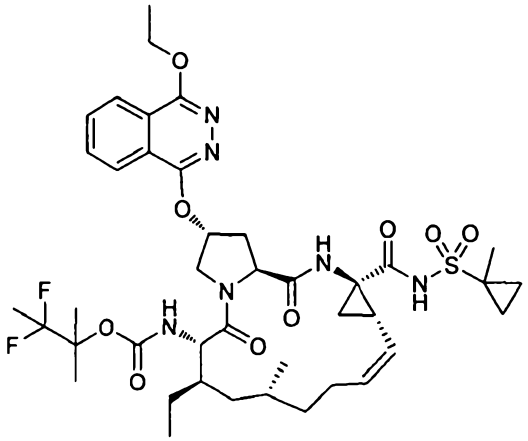
化合物5048：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 851.4 (M^++1)。

化合物5049：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.17 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.04-7.93 (m, 3H), 7.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.68-4.50 (m, 4H), 4.01-3.79 (m, 2H), 2.69 (br. s., 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.63 (br. s., 1H), 1.57-1.40 (m, 11H), 1.36 (d, J=15.6 Hz, 2H), 1.30 (s, 4H), 1.17 (br. s., 1H), 1.02 (t, J=13.1 Hz, 1H), 0.96-0.84 (m, 8H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H)；MS: MS m/z 851.4 (M^++1)。

製備化合物5050及化合物5051



化合物5050



化合物5051

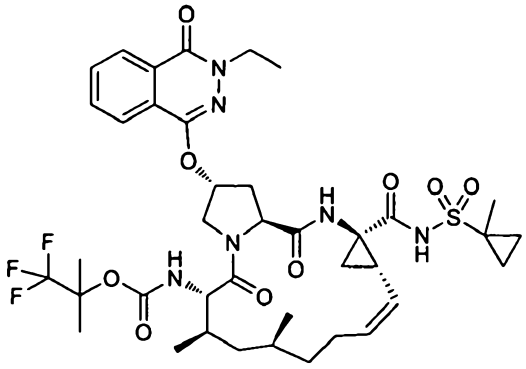
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5050及化合物5051：

化合物5050：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 847.4 (M^++1)。

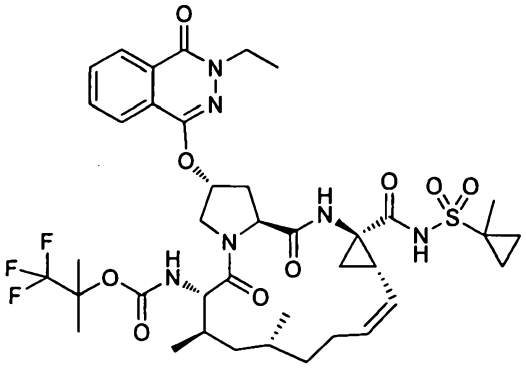
化合物5051：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基酞嗪-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.06-7.92 (m, 3H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 5.60-5.48 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.68-4.49 (m, 4H), 3.99-3.81 (m,

2H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.41-2.26 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.62 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.60-1.39 (m, 15H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.20 (s, 4H), 1.03 (t, J=12.1 Hz, 1H), 0.96-0.87 (m, 5H), 0.84 (s, 3H), 0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 847.4 (M^++1)。

製備化合物5052及化合物5053



化合物5052



化合物5053

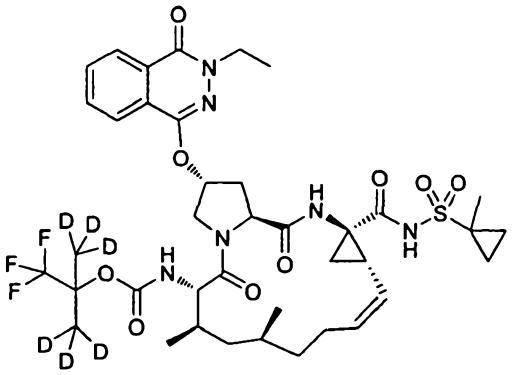
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5052及化合物5053：

化合物5052：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 837.3 (M^++1)。

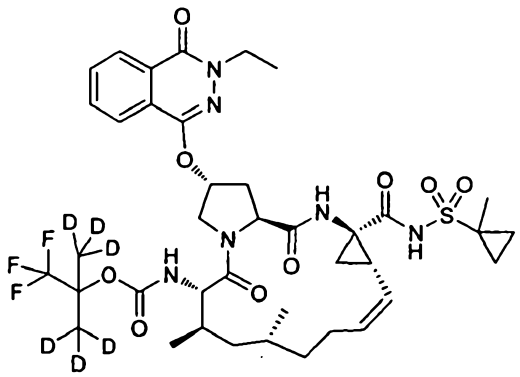
化合物5053：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (br. s., 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.29-8.23 (m, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.67 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 4.01 (dq, J=13.3, 6.9 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.68 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=13.6, 6.3 Hz, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.47 (br. s., 1H), 1.39 (s, 5H), 1.36-1.29 (m, 7H), 1.27-1.17 (m, 1H), 1.15 (br. s., 1H), 0.95-0.82 (m, 11H), 0.73 (t, J=11.9 Hz, 1H)；MS: MS m/z 837.3 (M^++1)。

製備化合物5054及化合物5055



化合物5054



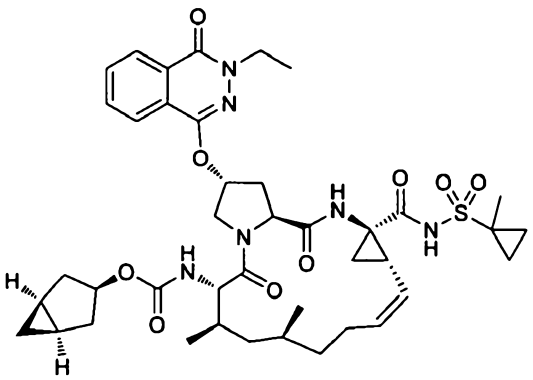
化合物5055

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5054及化合物5055：

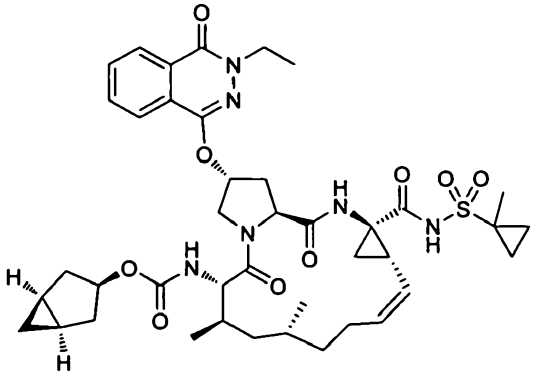
化合物5054: MS: MS m/z 843.5 (M^++1)。

化合物5055: ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.04 (br. s., 1H), 9.17 (br. s., 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.83 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.54 (br. s., 2H), 4.99 (br. s., 1H), 4.67 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 1H), 4.16 (dd, J=13.4, 6.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=13.0, 6.9 Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.65 (br. s., 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.92-1.84 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.70 (br. s., 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 13H), 1.00-0.83 (m, 7H), 0.75 (br. s., 1H)；MS: MS m/z 843.5 (M^++1)。

製備化合物5056及化合物5057



化合物5056



化合物5057

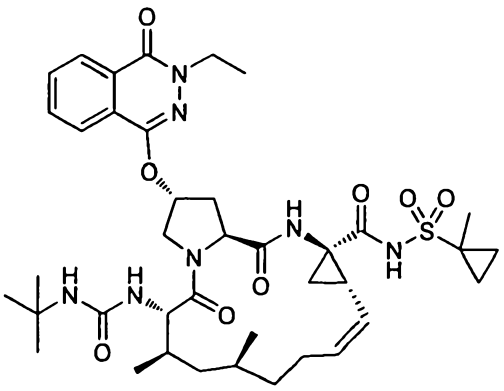
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5056及化合物5057：

化合物5056：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

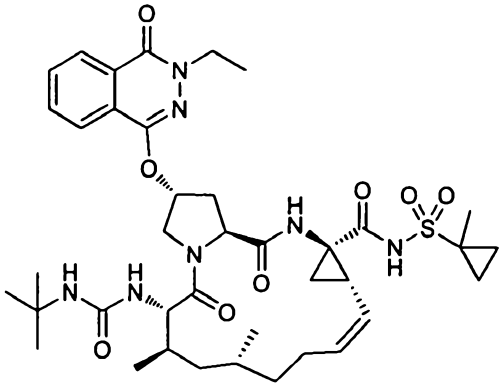
[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 807.4 (M^++1)。

化合物5057：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.04 (br. s., 1H), 8.84 (br. s., 1H), 8.33-8.21 (m, 1H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.34 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.47 (br. s., 1H), 5.12 (br. s., 1H), 4.60 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 3H), 1.80 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.64 (dd, J=8.5, 5.8 Hz, 2H), 1.53 (d, J=14.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.35-1.28 (m, 5H), 1.23 (br. s., 1H), 1.21-1.10 (m, 3H), 1.05-0.98 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.77-0.66 (m, 2H), 0.32-0.21 (m, 2H)；MS: MS m/z 807.4 (M^++1)。

製備化合物5058及化合物5059



化合物5058



化合物5059

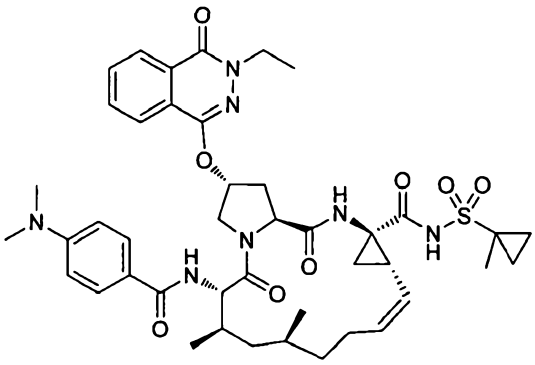
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5058及化合物5059：

化合物5058：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 782.4 (M^++1)。

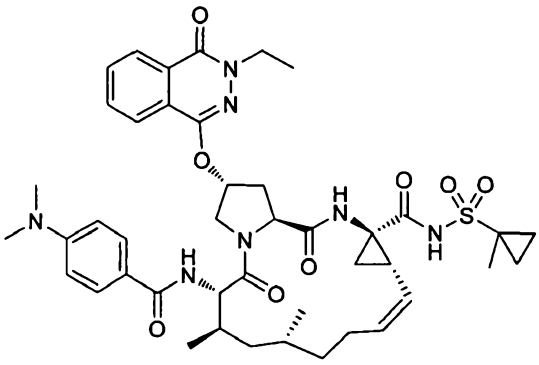
化合物5059：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.04 (br. s., 1H), 8.84 (br. s., 1H), 8.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.95-7.81 (m, 3H), 5.88 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.46 (br. s., 1H), 4.70 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.42 (br. s., 1H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.95-3.77 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 2H), 1.95-

1.83 (m, 1H), 1.65 (d, J=14.0 Hz, 2H), 1.55 (br. s., 1H), 1.45-1.15 (m, 13H), 0.97-0.71 (m, 19H)；MS: MS m/z 782.4 (M^++1)。

製備化合物5060及化合物5061



化合物5060



化合物5061

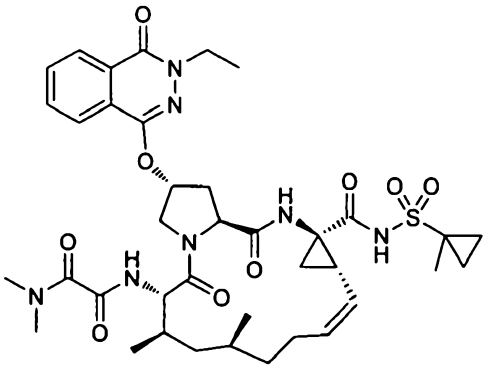
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5060及化合物5061：

化合物5060：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(二甲基胺基)苯甲醯胺基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 830.4 (M^++1)。

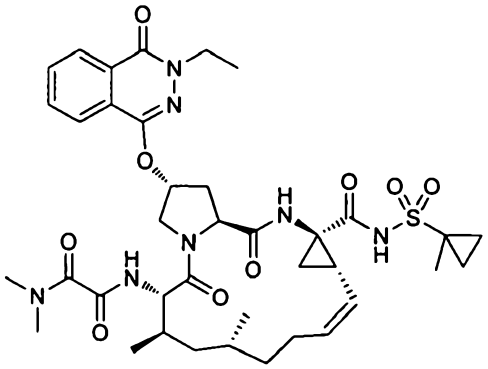
化合物5061：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(二甲基胺基)苯甲醯胺基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯

胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.07 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.27 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.58 (d, J=9.2 Hz, 2H), 5.58 (br. s., 2H), 5.00 (br. s., 1H), 4.91 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.45 (br. s., 1H), 4.24-4.02 (m, 3H), 3.98-3.88 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.75 (br. s., 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.12 (d, J=5.8 Hz, 1H), 2.00 (br. s., 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.48 (br. s., 3H), 1.42 (br. s., 4H), 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.28 (br. s., 1H), 1.19 (br. s., 1H), 1.00-0.86 (m, 8H), 0.83 (d, J=11.0 Hz, 1H)；MS: MS m/z 830.4 (M^++1)。

製備化合物5062及化合物5063



化合物5062



化合物5063

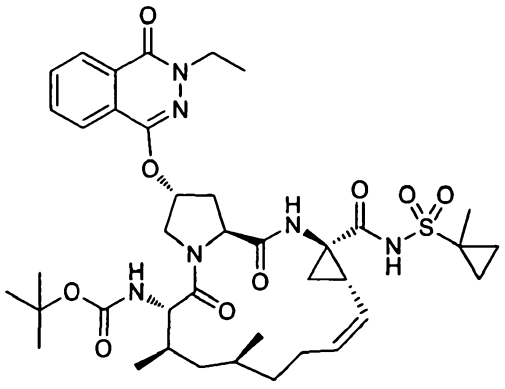
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5062及化合物5063：

化合物5062：N1-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

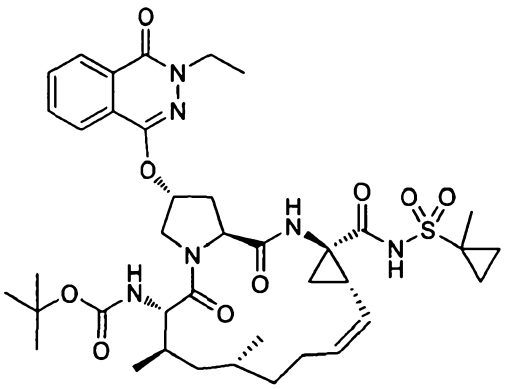
[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)-N2,N2-二甲基乙二醯胺。MS: MS m/z 782.3 (M^++1)。

化合物5063：N1-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)-N2,N2-二甲基乙二醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.07 (br. s., 1H), 8.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.26 (dd, J=6.1, 3.1 Hz, 1H), 7.97-7.83 (m, 3H), 5.57 (br. s., 1H), 5.46 (br. s., 1H), 5.17 (br. s., 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.42 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.15-4.03 (m, 4H), 4.00 (d, J=8.5 Hz, 2H), 2.78-2.71 (m, 3H), 2.66-2.58 (m, 4H), 2.35-2.21 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.42-1.31 (m, 9H), 1.23 (br. s., 2H), 0.91 (d, J=7.6 Hz, 3H), 0.98-0.86 (m, 3H), 0.75 (d, J=10.7 Hz, 3H)；MS: MS m/z 782.3 (M^++1)。

製備化合物5064及化合物5065



化合物5064



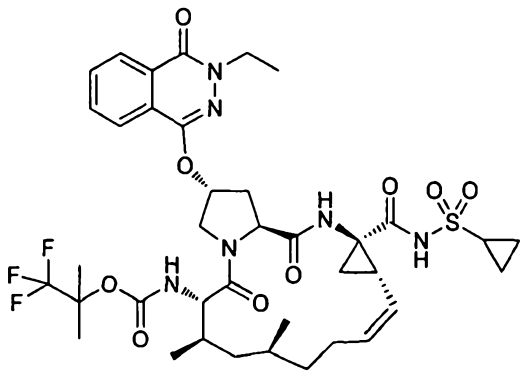
化合物5065

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5064及化合物5065：

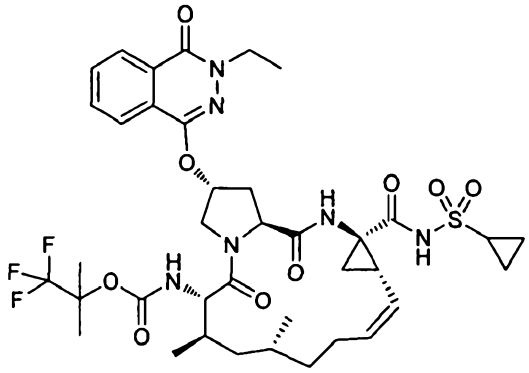
化合物5064：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 783.4 (M^++1)。

化合物5065：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.31-8.23 (m, 1H), 7.94-7.82 (m, 3H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.60-5.48 (m, 2H), 4.97 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=10.4, 6.7 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 2.75-2.59 (m, 2H), 2.40-2.21 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.38-1.24 (m, 5H), 1.18-1.06 (m, 2H), 1.04 (s, 8H), 0.96-0.85 (m, 8H), 0.74 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 783.4 (M^++1)。

製備化合物5066及化合物5067



化合物5066



化合物5067

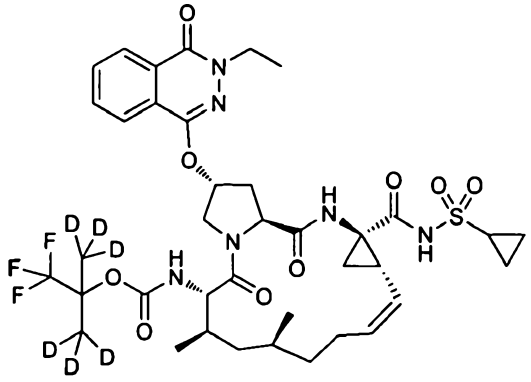
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5066及化合物5067：

化合物5066：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 823.3 (M^++1)。

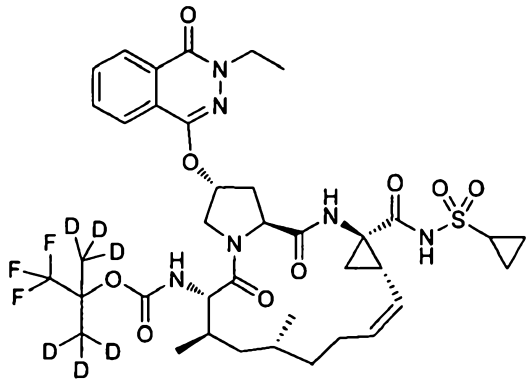
化合物5067：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.19 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 7.94-7.78 (m, 4H), 5.54 (br. s., 2H), 5.05 (br. s., 1H), 4.68 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=9.9, 7.2 Hz, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.87 (dd, J=11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.69 (dd,

J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.65 (dd, J=13.0, 6.6 Hz, 2H), 2.38-2.17 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 2H), 1.69 (dd, J=12.5, 6.7 Hz, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.48-1.28 (m, 8H), 1.21-1.13 (m, 3H), 1.04-0.85 (m, 11H), 0.75 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 823.3 (M^++1)。

製備化合物5068及化合物5069



化合物5068



化合物5069

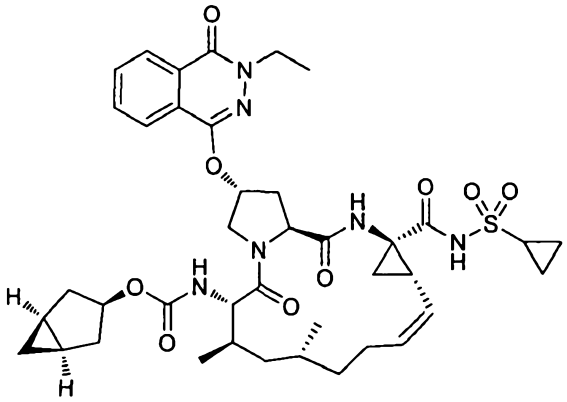
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5068及化合物5069：

化合物5068: MS: MS m/z 829.5 (M^++1)。

化合物5069: ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.19 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.31-8.23 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.54 (br. s., 2H), 5.06 (br. s., 1H), 4.68 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=9.9, 7.2 Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.87 (dd, J=11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J=4.9 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=13.0, 6.3 Hz, 2H), 2.38-2.23 (m,

2H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.47-1.29 (m, 5H), 1.13 (br. s., 3H), 1.04-0.86 (m, 8H), 0.75 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 829.5 (M^++1)。

製備化合物5070



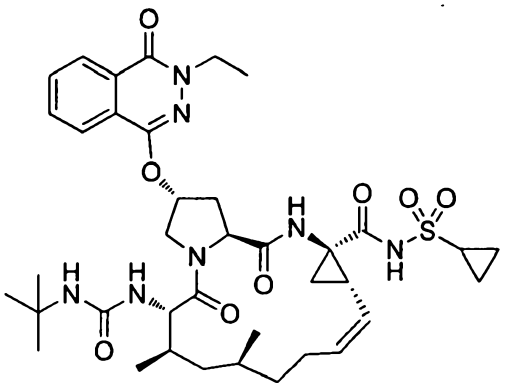
化合物5070

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5070：

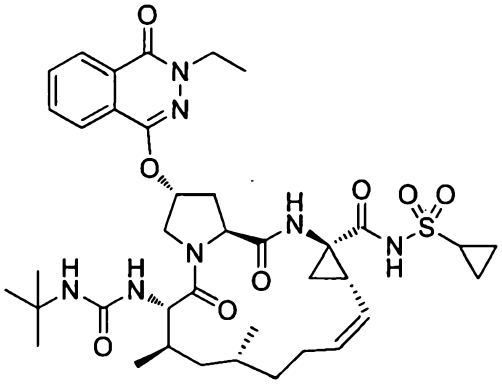
化合物5070：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34-8.21 (m, 1H), 7.99-7.81 (m, 3H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 1H), 4.58 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.87 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 2.79 (br. s., 1H),

2.57 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.35-2.14 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.67 (dt, J=14.1, 5.8 Hz, 2H), 1.54-1.41 (m, 4H), 1.33 (t, J=7.2 Hz, 5H), 1.24-1.13 (m, 3H), 1.07-0.68 (m, 12H), 0.33-0.22 (m, 2H)；MS: MS m/z 793.4 (M^++1)。

製備化合物5071及化合物5072



化合物5071



化合物5072

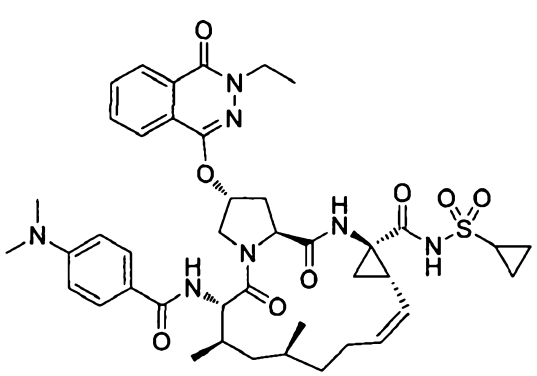
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5071及化合物5072：

化合物5071：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

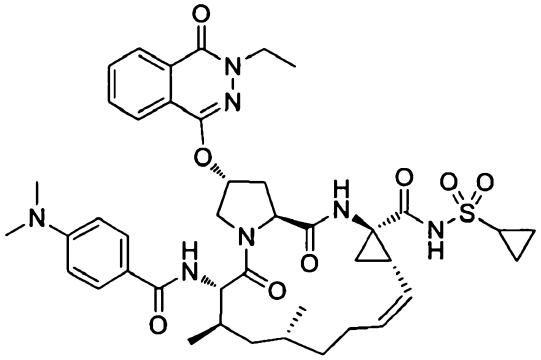
化合物5072：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并

[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (br. s., 1H), 8.24 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.98-7.75 (m, 3H), 5.90 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.57-5.51 (m, 2H), 5.48-5.37 (m, 1H), 5.26 (br. s., 1H), 4.69 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, J=9.8, 7.0 Hz, 1H), 4.18-3.99 (m, 2H), 3.93-3.77 (m, 2H), 2.82 (br. s., 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.34-2.15 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.54 (dd, J=8.1, 4.4 Hz, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 4H), 1.25-1.13 (m, 1H), 1.01-0.85 (m, 18H), 0.70 (t, J=11.3 Hz, 1H)；MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

製備化合物5073及化合物5074



化合物5073



化合物5074

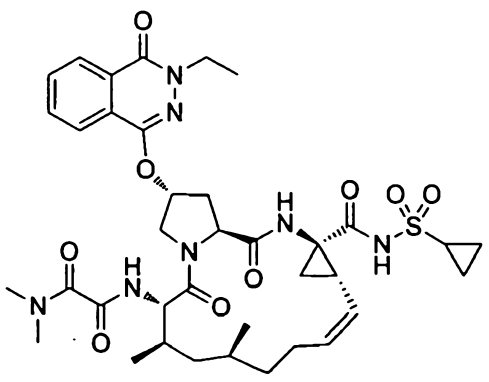
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5073及化合物5074：

化合物5073：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(環丙基磺醯基)-6-(4-(二甲基胺基)苯甲醯胺基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS:

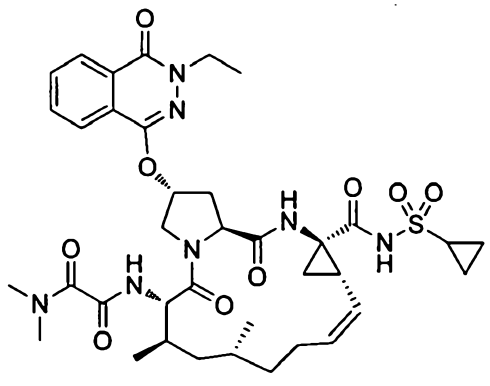
MS m/z 816.4 (M^++1)。

化合物5074：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(環丙基磺醯基)-6-(4-(二甲基胺基)苯甲醯胺基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.21 (br. s., 1H), 8.92 (br. s., 1H), 8.34-8.19 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.58 (d, J=9.2 Hz, 2H), 5.65-5.46 (m, 2H), 5.08 (br. s., 1H), 4.88 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.42 (t, J=8.2 Hz, 1H), 4.24-4.02 (m, 3H), 3.96-3.86 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.90 (s, 1H), 2.65 (br. s., 2H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.11 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.01 (br. s., 1H), 1.76 (d, J=9.8 Hz, 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 2H), 1.41 (br. s., 1H), 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.20 (br. s., 1H), 1.08 (d, J=7.3 Hz, 2H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 8H), 0.80 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 816.4 (M^++1)。

製備化合物5075及化合物5076



化合物5075



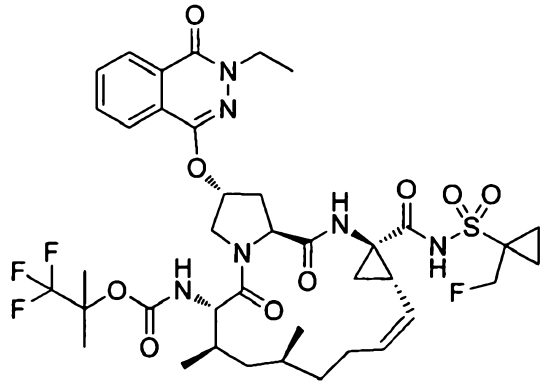
化合物5076

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5075及化合物5076：

化合物5075：N1-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)-N2,N2-二甲基乙二醯胺。MS: MS m/z 768.3 (M^++1)。

化合物5076：N1-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-乙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)-N2,N2-二甲基乙二醯胺。MS: MS m/z 768.3 (M^++1)。

製備化合物5077



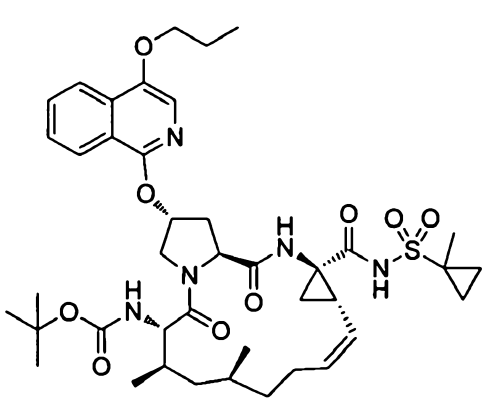
化合物5077

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5077：

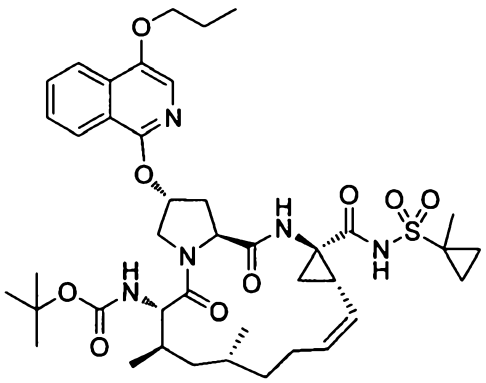
化合物5077：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙

基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.28 (s, 1H), 9.09 (br. s., 1H), 8.27 (dd, J=6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.64-5.46 (m, 2H), 4.99 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.66 (d, J=14.0 Hz, 1H), 1.55 (d, J=11.0 Hz, 4H), 1.42 (br. s., 1H), 1.39-1.30 (m, 7H), 1.30-1.14 (m, 4H), 0.99-0.85 (m, 9H), 0.82-0.71 (m, 1H)；MS: MS m/z 855.33 (M^++1)。

製備化合物5078及化合物5079



化合物5078



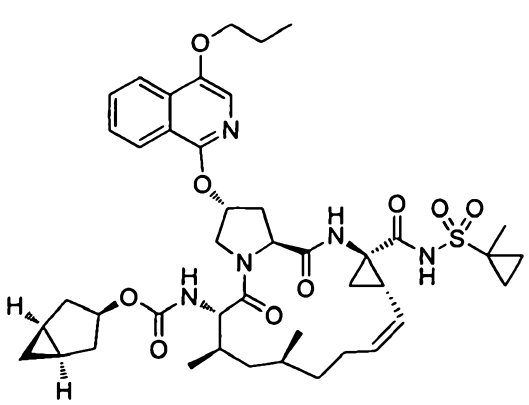
化合物5079

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5078及化合物5079：

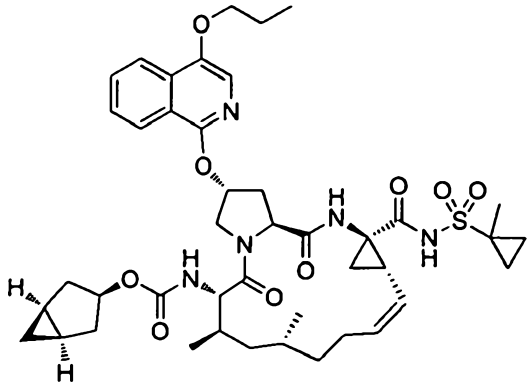
化合物5078：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 796.4 (M^++1)。

化合物5079：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.58-5.47 (m, 1H), 4.97 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, J=10.1, 7.0 Hz, 1H), 4.17-4.05 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.72 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.61 (dd, J=13.9, 6.3 Hz, 1H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 4H), 1.69 (dd, J=12.7, 6.9 Hz, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.51 (dd, J=9.0, 5.0 Hz, 1H), 1.48-1.21 (m, 7H), 1.18-1.02 (m, 13H), 0.95-0.85 (m, 8H), 0.74 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 796.4 (M^++1)。

製備化合物5080及化合物5081



化合物5080



化合物5081

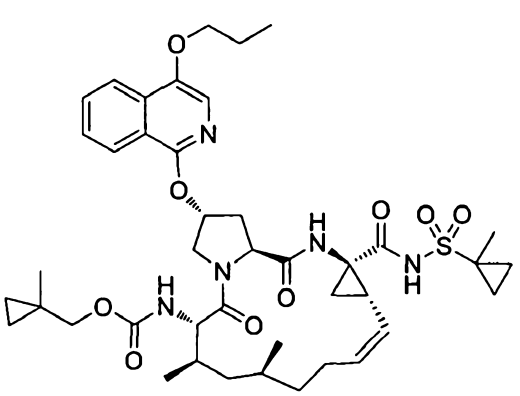
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5080及化合物5081：

化合物5080：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 820.4 (M^++1)。

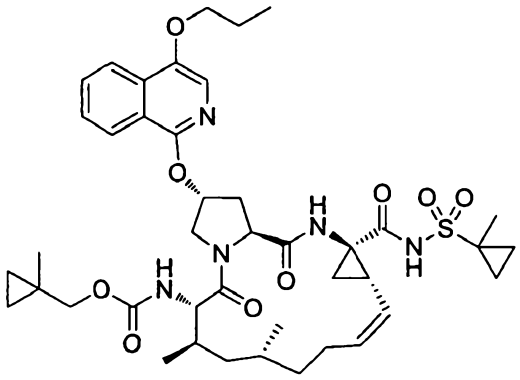
化合物5081：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.07 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.59 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.12 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.94 (dd, J=12.1, 4.1 Hz, 1H), 3.81-3.61 (m, 1H),

2.77-2.68 (m, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.35-2.19 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 5H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 3H), 1.51 (br. s., 2H), 1.41 (s, 5H), 1.37-1.16 (m, 3H), 1.15-1.06 (m, 5H), 0.96-0.85 (m, 8H), 0.74 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.37-0.29 (m, 2H)；MS: MS m/z 820.4 (M^++1)。

製備化合物5082及化合物5083



化合物5082



化合物5083

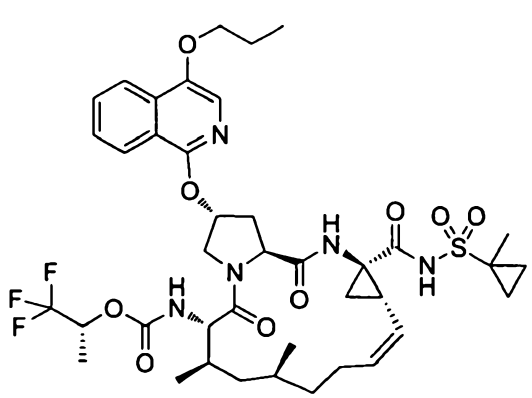
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5082及化合物5083：

化合物5082：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯。MS: MS m/z 808.8 (M^++1)。

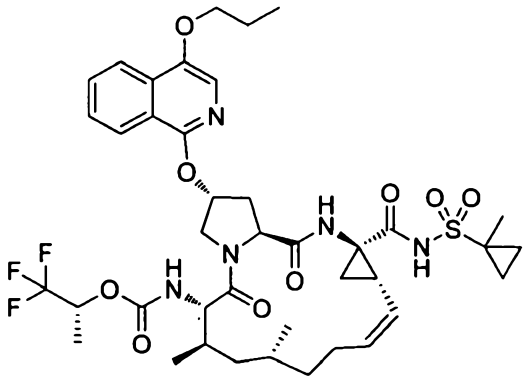
化合物5083：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (s, 1H), 9.09 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.80 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.61-5.44 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.60-4.41 (m, 2H), 4.12 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.76 (dd, J=10.5, 8.7 Hz, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.61 (dd, J=13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.40-2.22 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 4H), 1.68 (dd, J=13.0, 6.3 Hz, 1H), 1.61 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.48-1.39 (m, 6H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.32-1.24 (m, 1H), 1.18-1.05 (m, 4H), 0.97-0.86 (m, 12H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.29-0.12 (m, 4H)；MS: MS m/z 808.7 (M^++1)。

製備化合物5084及化合物5085



化合物5084



化合物5085

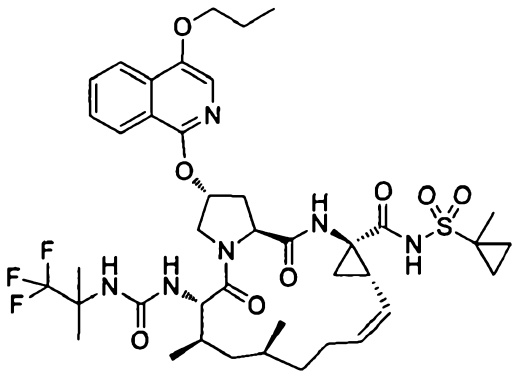
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5084及化合物5085：

化合物5084：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,

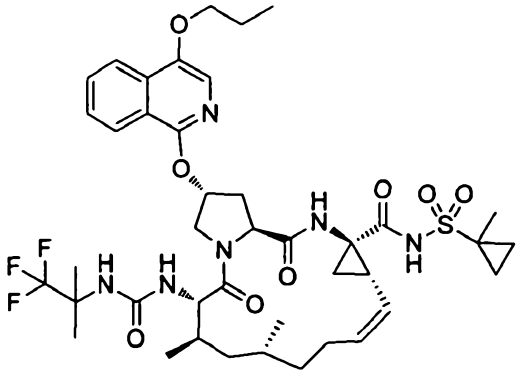
13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。MS: MS m/z 836.7 (M^++1)。

化合物5085：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.03 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.68 (dt, J=13.5, 6.8 Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.78 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 4H), 1.68 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.41-1.23 (m, 8H), 1.21-1.12 (m, 4H), 1.08 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.96-0.87 (m, 8H), 0.82-0.70 (m, 1H)；MS: MS m/z 836.7 (M^++1)。

製備化合物5086及化合物5087



化合物5086



化合物5087

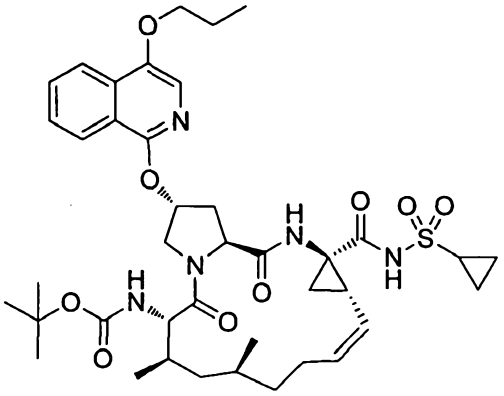
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5086及化合物5087：

化合物5086：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-6-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)脲基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 849.7 (M^++1)。

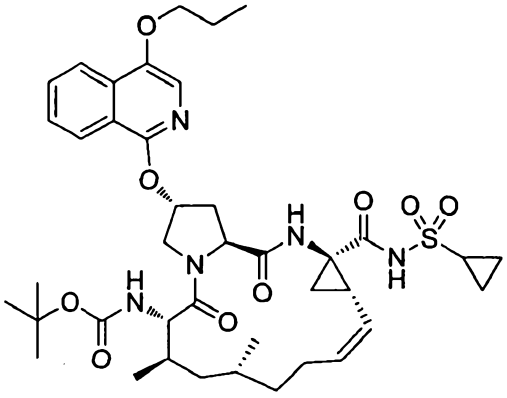
化合物5087：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-6-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)脲基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.04 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 8.09 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.80 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.24 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.98 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.56-4.40 (m, 2H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.85 (t, J=9.6 Hz, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.42-2.18 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.61 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.47-1.39 (m, 5H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H), 1.18 (s, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.10-1.04 (m, 3H), 0.92 (dd, J=15.0, 6.7 Hz, 8H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z

849.7 (M^++1)。

製備化合物5088及化合物5089



化合物5088



化合物5089

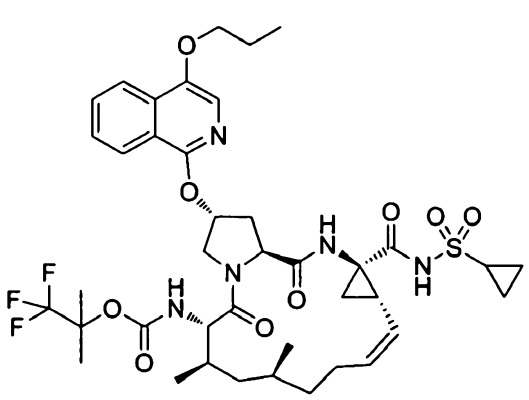
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5088及化合物5089：

化合物5088：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 782.7 (M^++1)。

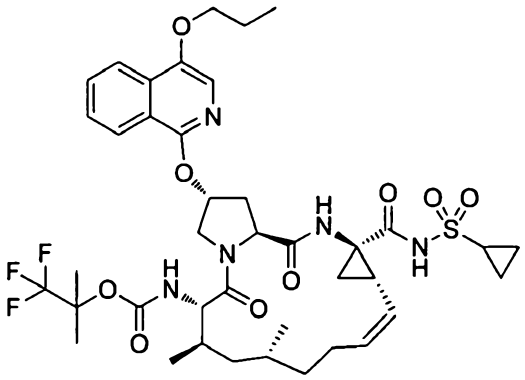
化合物5089：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.20 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.08 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.6

Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.04 (br. s., 1H), 4.60 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.45 (br. s., 1H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.70 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.48-1.31 (m, 2H), 1.18-1.04 (m, 15H), 1.00 (br. s., 1H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 4H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.77-0.68 (m, 1H)；MS: MS m/z 782.7 (M^++1)。

製備化合物5090及化合物5091



化合物5090



化合物5091

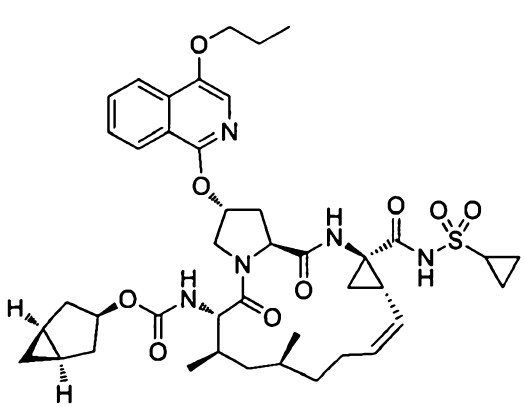
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5090及化合物5091：

化合物5090：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS:

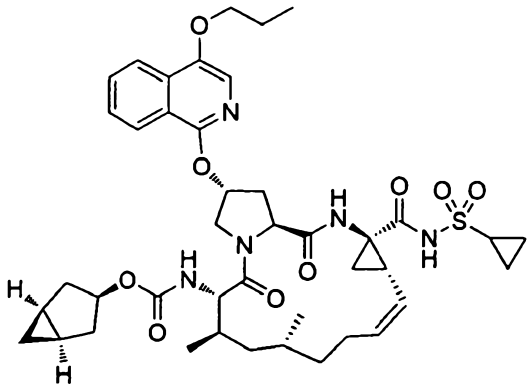
MS m/z 836.7 (M^++1)。

化合物5091：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.20 (br. s., 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 2H), 5.75 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.62-4.45 (m, 2H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.91 (br. s., 1H), 2.62 (br. s., 2H), 2.31 (ddd, J=13.7, 10.2, 3.8 Hz, 2H), 1.86 (dq, J=13.8, 7.0 Hz, 4H), 1.72 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.47-1.29 (m, 5H), 1.28-1.03 (m, 10H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 4H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 836.8 (M^++1)。

製備化合物5092及化合物5093



化合物5092



化合物5093

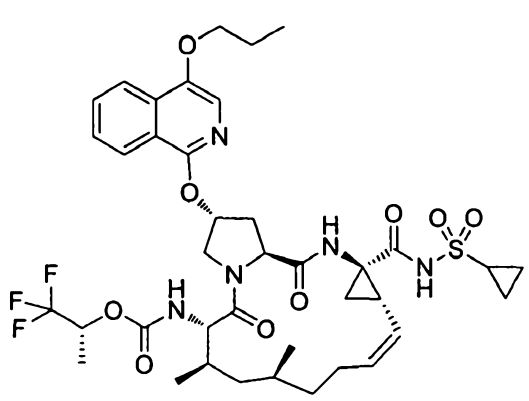
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5092及化合物5093：

化合物5092：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 806.7 (M^++1)。

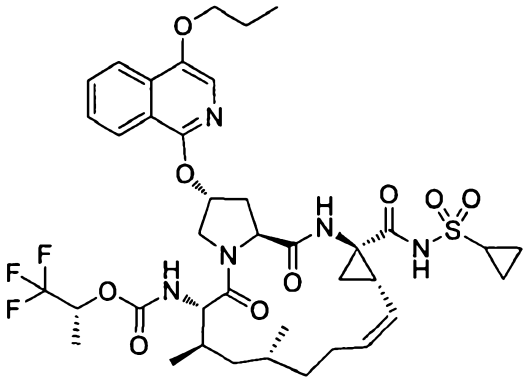
化合物5093：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.19 (br. s., 1H), 8.95 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.81 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.61 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.12 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 2.91 (br. s., 1H), 2.73 (d, J=18.3 Hz, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 6H), 1.66 (br. s., 1H), 1.57 (d, J=14.3 Hz, 3H), 1.44 (br. s., 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.26-1.06 (m, 8H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 5H), 0.87 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.72 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.38-0.30 (m, 2H)；MS: MS m/z 806.7

(M^++1)。

製備化合物5094及化合物5095



化合物5094



化合物5095

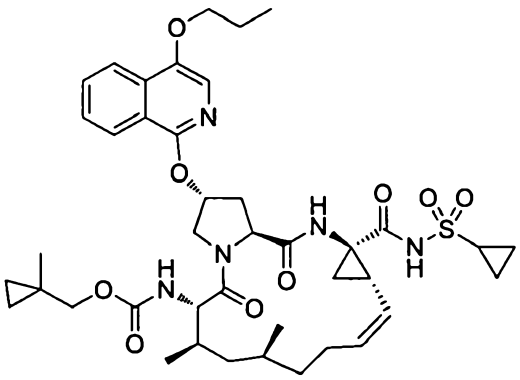
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5094及化合物5095：

化合物5094：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。MS: MS m/z 822.7 (M^++1)。

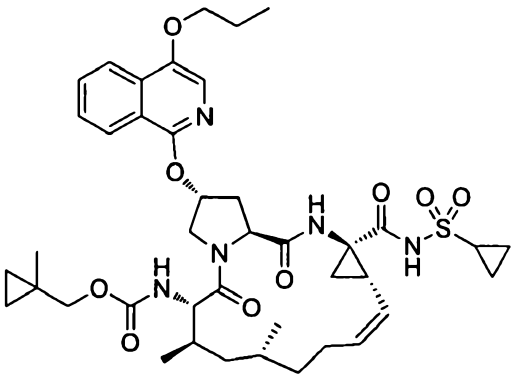
化合物5095：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.18 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.12-8.03 (m, 3H), 7.80 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (s,

1H), 7.57 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.71 (dt, J=13.6, 6.9 Hz, 1H), 4.54-4.39 (m, 2H), 4.12 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 2.91 (br. s., 1H), 2.65 (br. s., 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 4H), 1.71 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.44 (br. s., 1H), 1.38 (d, J=14.3 Hz, 1H), 1.20 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.08 (t, J=7.3 Hz, 6H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 2H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.92-0.87 (m, 3H), 0.76 (t, J=11.9 Hz, 1H)；MS: MS m/z 822.7 (M^++1)。

製備化合物5096及化合物5097



化合物5096



化合物5097

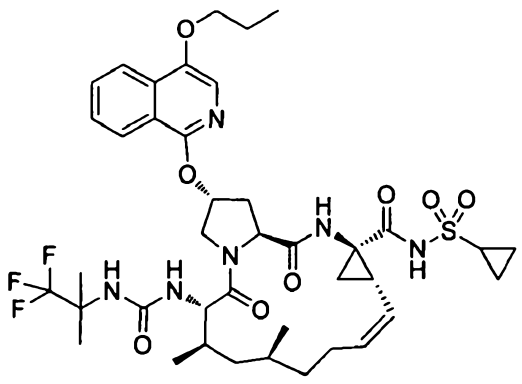
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5096及化合物5097：

化合物5096：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十

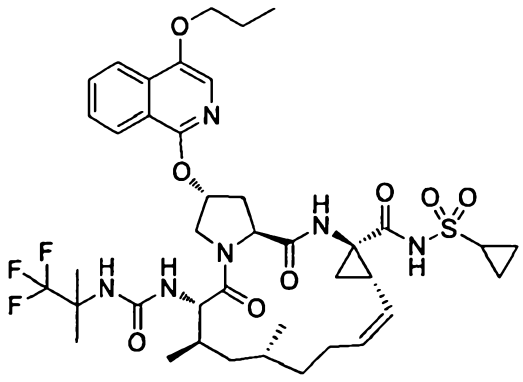
五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯。MS: MS m/z 794.7 (M^++1)。

化合物5097：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.19 (br. s., 1H), 8.96 (br. s., 1H), 8.09 (dd, J=8.2, 3.7 Hz, 2H), 7.80 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.57-4.41 (m, 2H), 4.12 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 2.91 (br. s., 1H), 2.69 (br. s., 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.30 (t, J=9.8 Hz, 2H), 1.99-1.80 (m, 5H), 1.70 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.48-1.28 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.3 Hz, 7H), 1.01-0.87 (m, 11H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.31-0.14 (m, 4H)；MS: MS m/z 794.7 (M^++1)。

製備化合物5098及化合物5099



化合物5098



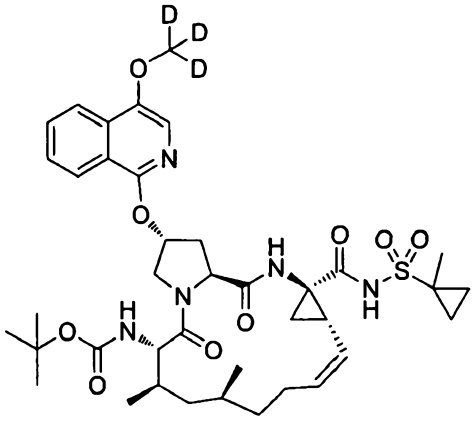
化合物5099

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5098及化合物5099：

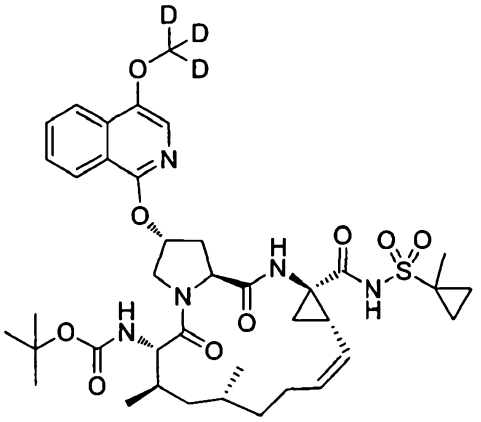
化合物5098：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-6-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)脲基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 835.7 (M^++1)。

化合物5099：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((4-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-6-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)脲基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.18 (br. s., 1H), 8.96 (br. s., 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.80 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.49 (br. s., 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 4.17-4.05 (m, 2H), 3.97-3.77 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.67 (d, J=16.2 Hz, 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.73-1.37 (m, 7H), 1.25-1.17 (m, 6H), 1.14-1.05 (m, 5H), 0.92 (dd, J=18.3, 6.7 Hz, 8H), 0.78-0.70 (m, 1H)；MS: MS m/z 835.7 (M^++1)。

製備化合物5100及化合物5101



化合物5100



化合物5101

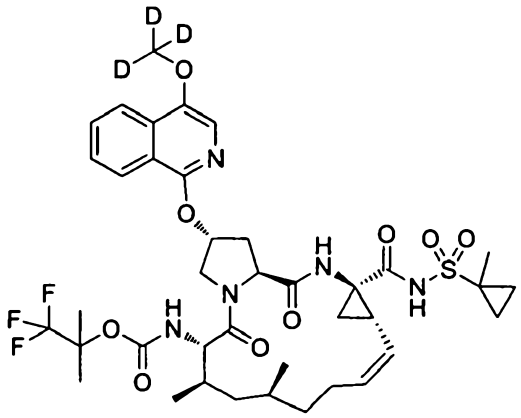
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5100及化合物5101：

化合物5100：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-(三氘甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 771.6 (M^++1)。

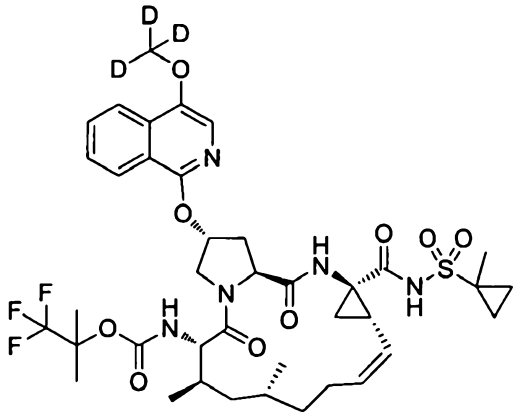
化合物5101：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-(三氘甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.96

(br. s., 1H), 4.59 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.41-2.24 (m, 2H), 1.91 (d, J=13.7 Hz, 1H), 1.83 (br. s., 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 5H), 1.28 (br. s., 2H), 1.12 (s, 10H), 0.98-0.84 (m, 8H), 0.74 (d, J=10.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 771.6 (M^++1)。

製備化合物5102及化合物5103



化合物5102



化合物5103

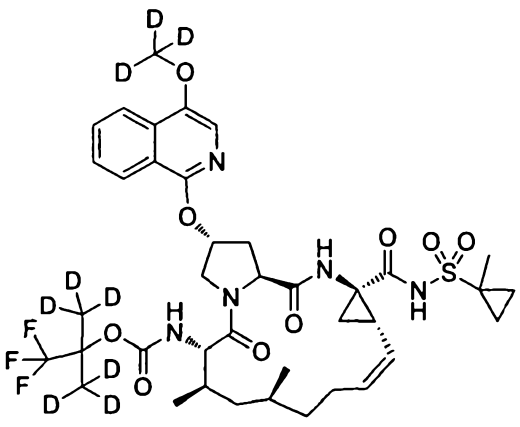
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5102及化合物5103：

化合物5102：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-(三氘甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 825.7 (M^++1)。

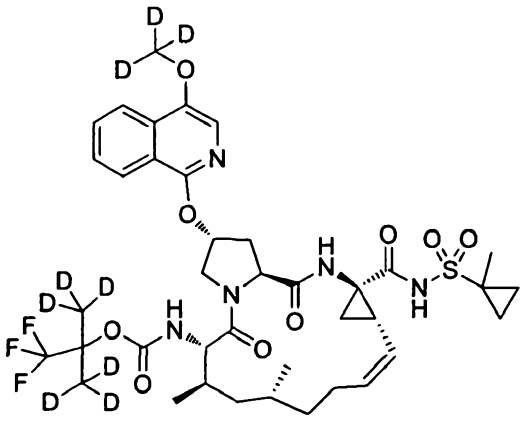
化合物5103：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二

甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-(三氘甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 5.78 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.62-4.43 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.74-2.57 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.70 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.51 (d, J=7.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 5H), 1.39-1.25 (m, 5H), 1.16 (br. s., 1H), 1.03 (s, 3H), 0.96-0.85 (m, 8H), 0.75 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 825.7 (M^++1)。

製備化合物5104及化合物5105



化合物5104



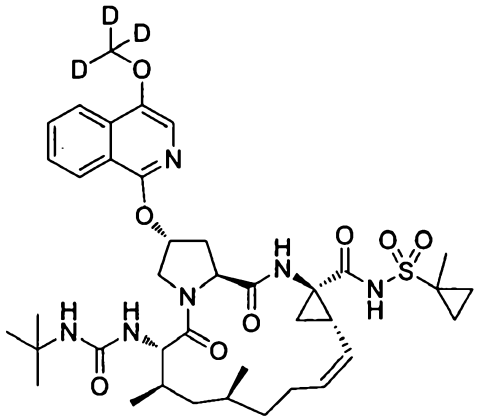
化合物5105

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5104及化合物5105：

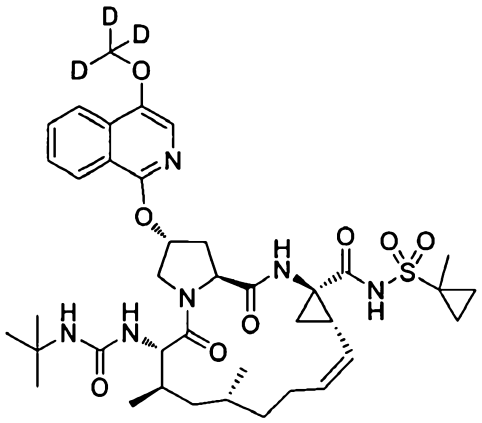
化合物5104：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-(三氘甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。MS: MS m/z 831.8 (M^++1)。

化合物5105：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-(三氘甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.68-7.58 (m, 2H), 5.78 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.64-4.41 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.69 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.62 (br. s., 1H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.70 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 5H), 1.35 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.29 (br. s., 1H), 1.15 (br. s., 1H), 0.97-0.86 (m, 8H), 0.75 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 831.8 (M^++1)。

製備化合物5106及化合物5107



化合物5106



化合物5107

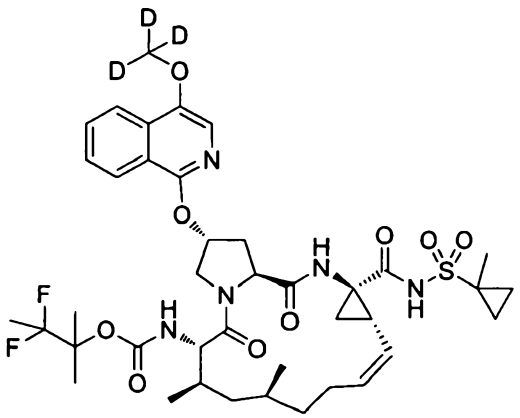
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5106及化合物5107：

化合物5106：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-(三氘甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 770.7 (M^++1)。

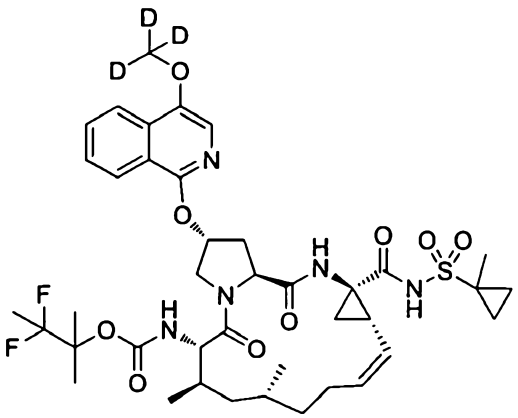
化合物5107：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-(三氘甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.07 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.94 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.56 (s, 1H), 5.52 (br. s.,

1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.58 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.69 (dd, J=17.2, 6.3 Hz, 2H), 1.60 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 6H), 1.36 (br. s., 1H), 1.28 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.15 (br. s., 1H), 1.02 (s, 9H), 0.92 (dd, J=16.6, 6.6 Hz, 8H), 0.74 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 770.7 (M^++1)。

製備化合物5108及化合物5109



化合物5108



化合物5109

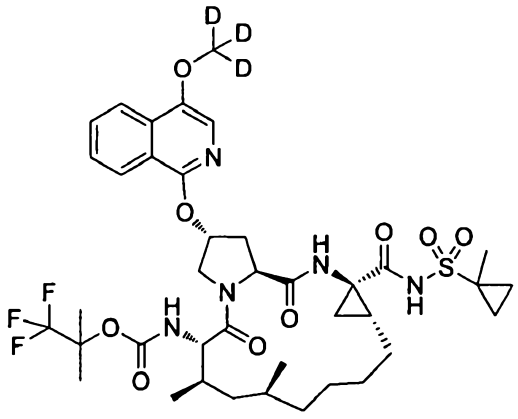
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5108及化合物5109：

化合物5108：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-(三氟甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 821.7 (M^++1)。

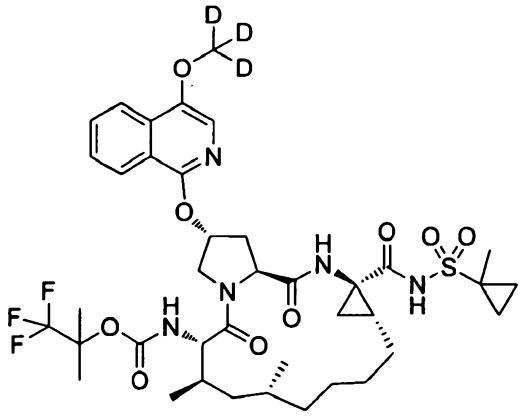
化合物5109：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二

甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-(三氘甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (br. s., 1H), 9.12 (br. s., 1H), 8.08 (m, 2H), 7.79 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.69-7.52 (m, 3H), 5.77 (br. s., 1H), 5.53 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.72 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.95-1.65 (m, 5H), 1.56 (t, J=19.7 Hz, 4H), 1.41 (m, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.03-0.85 (m, 12H), 0.75 (m, 1H)；MS: MS m/z 821.7 (M^++1)。

製備化合物5110及化合物5111



化合物5110



化合物5111

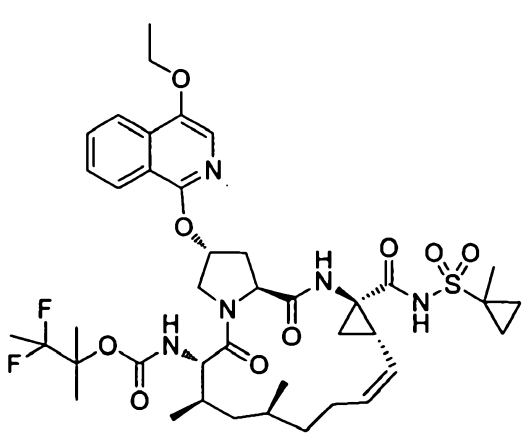
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物5117所述之通用程序來製備化合物5110及化合物5111：

化合物5110：((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-

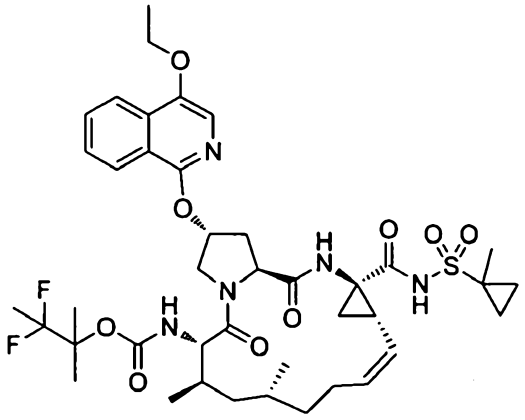
2-((4-(三氘甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 827.5 (M^++1)。

化合物5111：((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-((4-(三氘甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.08 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 5.77 (br. s., 1H), 4.59-4.45 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.69 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.59 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.52-1.43 (m, 4H), 1.40 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.25 (br. s., 3H), 1.08-0.91 (m, 10H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.71 (t, J=11.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 827.5 (M^++1)。

製備化合物5112及化合物5113



化合物5112



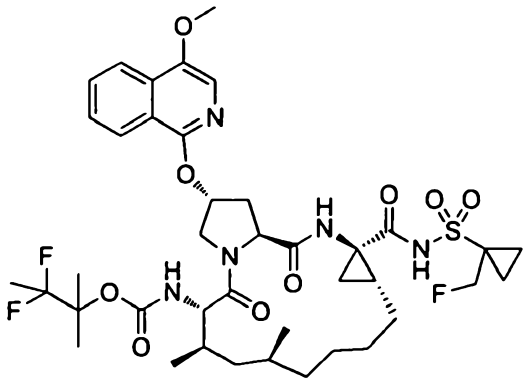
化合物5113

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5112及化合物5113：

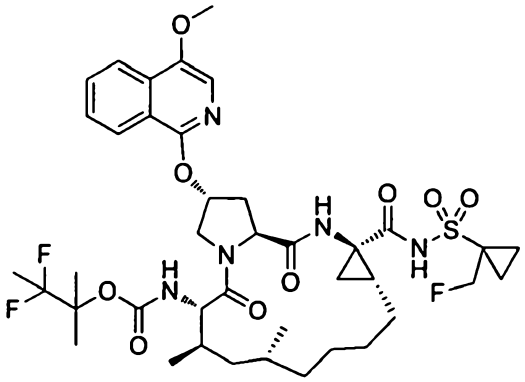
化合物5112：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 832.4 (M^++1)。

化合物5113：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.08 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.79 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 3H), 5.78 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.62-4.44 (m, 2H), 4.21 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.72 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.69 (br. s., 1H), 1.56 (t, J=19.5 Hz, 5H), 1.49-1.39 (m, 8H), 1.36 (d, J=11.3 Hz, 1H), 1.32-1.23 (m, 4H), 1.15 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.01-0.84 (m, 11H), 0.76 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 832.5 (M^++1)。

製備化合物5118及化合物5119



化合物5118



化合物5119

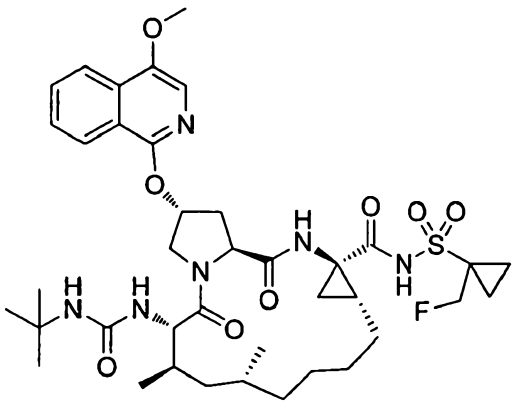
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物5117所述之通用程序來製備化合物5118及化合物5119：

化合物5118：((2R,6S,7R,9S,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 838.4 (M^++1)。

化合物5119：((2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.39 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 5.77 (br. s., 1H), 4.86-4.69 (m, 1H), 4.68-4.45 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J=13.4, 6.4 Hz, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.92 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H),

1.69 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.57 (t, J=19.5 Hz, 7H), 1.40-1.21 (m, 12H), 1.06-0.92 (m, 8H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.72 (t, J=11.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 838.4 (M^++1)。

製備化合物5120



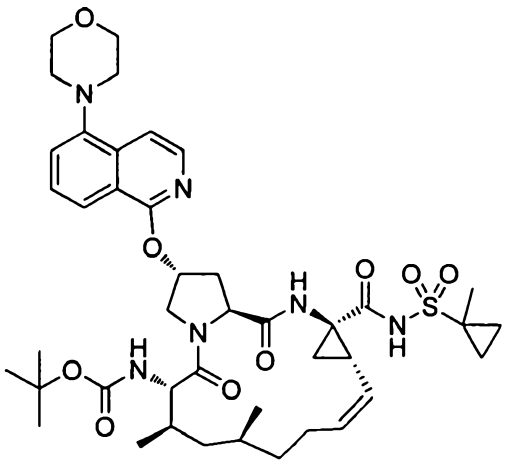
化合物5120

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物5117所述之通用程序來製備化合物5120：

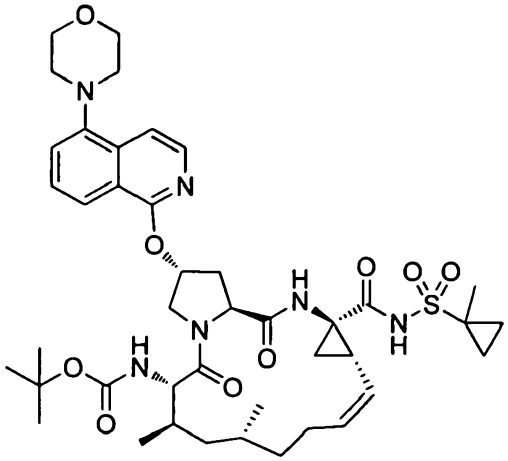
化合物5120：(2R,6S,7R,9R,13aR,14aR,16aS)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.17 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 5.85-5.74 (m, 1H), 4.81-4.64 (m, 2H), 4.64-4.50 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.73 (dd, J=13.9, 7.2 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J=13.9, 9.9, 4.3 Hz, 1H), 1.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 1.77-1.55 (m, 6H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.36-1.15 (m, 6H), 1.15-1.06 (m, 10H), 1.04-0.90

(m, 7H), 0.81-0.68 (m, 2H)；MS: MS m/z 787.4 (M^++1)。

製備化合物5121及化合物5122



化合物5121



化合物5122

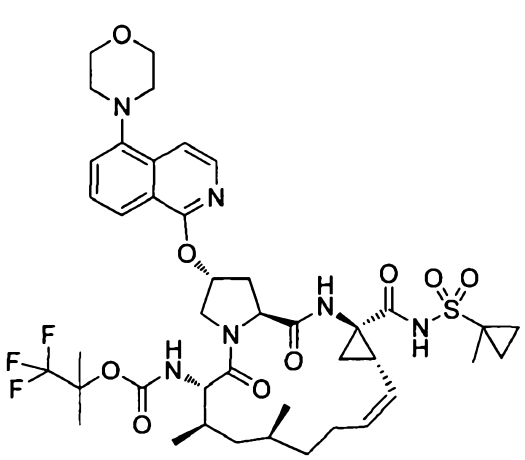
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5121及化合物5122：

化合物5121：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 823.4 (M^++1)。

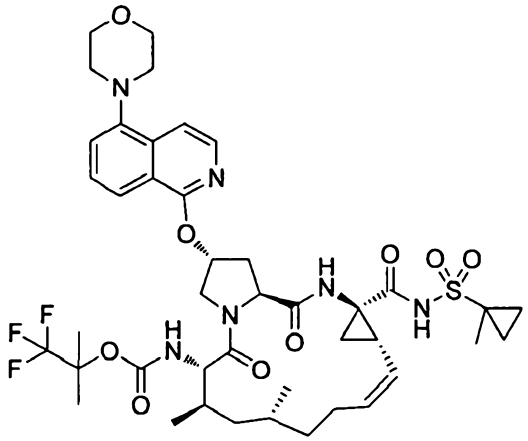
化合物5122：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.59-

7.50 (m, 1H), 7.46 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.61 (br. s., 1H), 4.47 (br. s., 1H), 3.97-3.82 (m, 5H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.09-2.92 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.81 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 6H), 1.24 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.11 (s, 10H), 1.04 (br. s., 1H), 0.96-0.84 (m, 7H), 0.72 (br. s., 1H)；MS: MS m/z 823.4 (M^++1)。

製備化合物5123及化合物5124



化合物5123



化合物5124

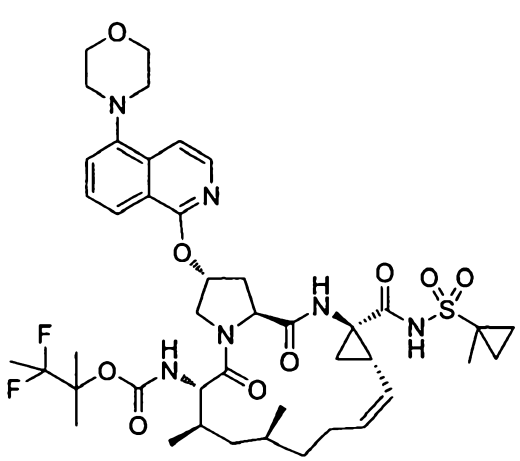
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5123及化合物5124：

化合物5123：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-

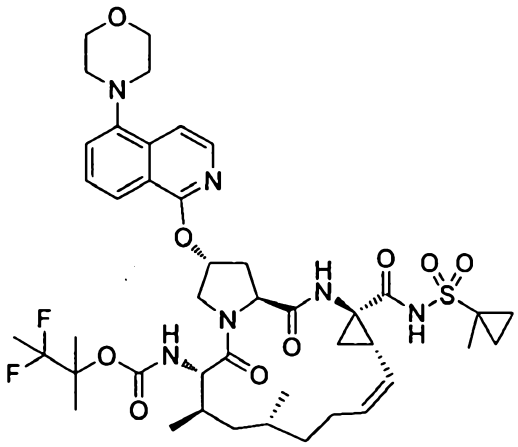
基酯。MS: MS m/z 877.4 (M^++1)。

化合物5124：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.59-7.46 (m, 2H), 7.36 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.63-4.43 (m, 2H), 3.98-3.83 (m, 5H), 3.70 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 3.08-2.95 (m, 4H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.70 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 2H), 1.41 (br. s., 4H), 1.38-1.24 (m, 5H), 1.17 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.98-0.84 (m, 8H), 0.75 (br. s., 1H)；MS: MS m/z 877.4 (M^++1)。

製備化合物5125及化合物5126



化合物5125



化合物5126

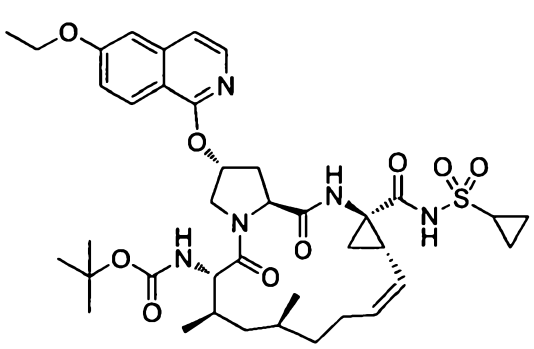
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5125及化合物5126：

化合物5125：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 873.4 (M^++1)。

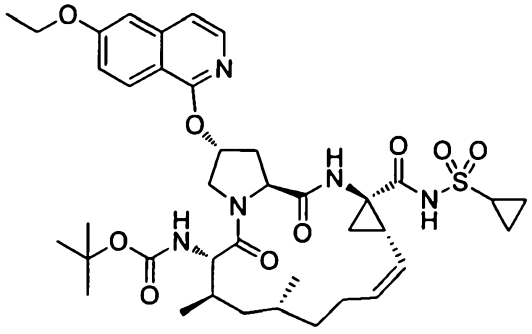
化合物5126：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((5-嗎啉并異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.58 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.52 (br. s., 1H), 3.97-3.82 (m, 5H), 3.72 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.08-2.94 (m, 4H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.42-2.26 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.83 (d, J=7.3 Hz, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.57 (t, J=19.7 Hz, 5H), 1.41 (br. s., 5H), 1.37 (br. s., 1H), 1.29 (br. s., 1H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (br. s., 1H), 1.00-0.85 (m, 11H), 0.81-0.70 (m, 1H)；

MS: MS m/z 873.4 (M^++1)。

製備化合物5127及化合物5128



化合物5127



化合物5128

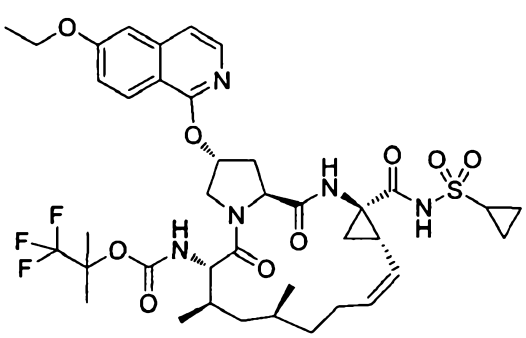
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5127及化合物5128：

化合物5127：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

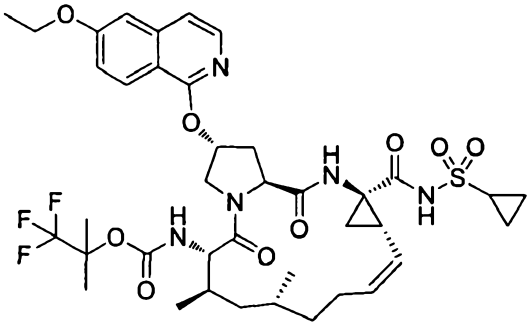
化合物5128：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.18 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.19 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.2, 2.4 Hz,

1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.43 (br. s., 1H), 4.18 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 2.67 (d, J=18.9 Hz, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.91 (d, J=10.1 Hz, 1H), 1.82 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 1H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.18-1.06 (m, 12H), 1.03-0.84 (m, 8H), 0.72 (t, J=11.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

製備化合物5129及化合物5130



化合物5129



化合物5130

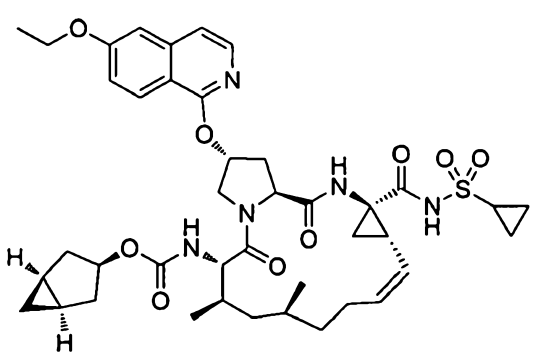
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5129及化合物5130：

化合物5129：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 822.3 (M^++1)。

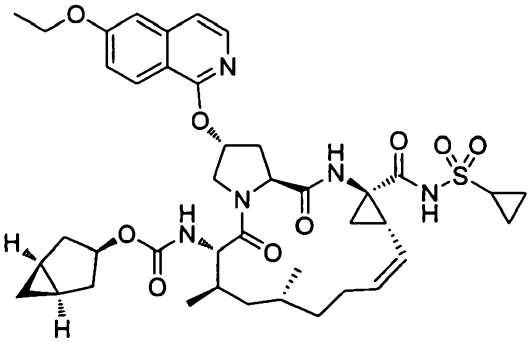
化合物5130：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環

丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.19 (br. s., 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.14 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.59-4.43 (m, 2H), 4.18 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.61-1.13 (m, 16H), 1.04-0.84 (m, 9H), 0.74 (t, J=13.0 Hz, 1H)；MS: MS m/z 822.3 (M^++1)。

製備化合物5131及化合物5132



化合物5131



化合物5132

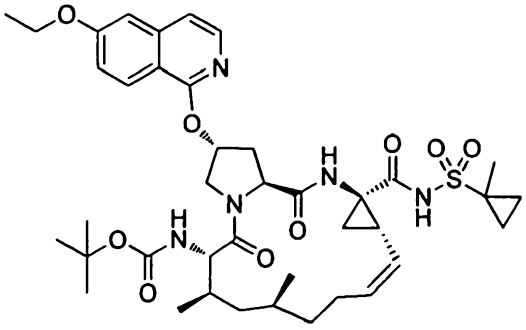
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5131及化合物5132：

化合物5131：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-

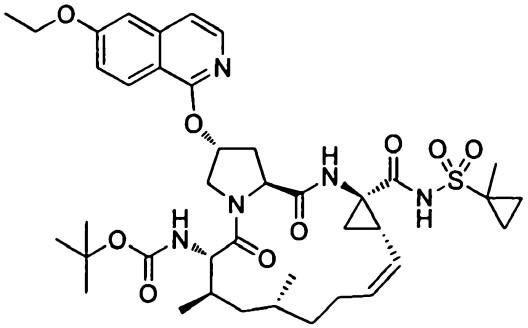
7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 792.4 (M^++1)。

化合物5132：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.19 (br. s., 1H), 8.94 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.67 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.55-4.37 (m, 2H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.67 (br. s., 1H), 1.62-1.51 (m, 3H), 1.48-1.31 (m, 7H), 1.26-1.06 (m, 5H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 5H), 0.87 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.72 (t, J=13.0 Hz, 1H), 0.40-0.32 (m, 2H)；MS: MS m/z 792.4 (M^++1)。

製備化合物5133及化合物5134



化合物5133



化合物5134

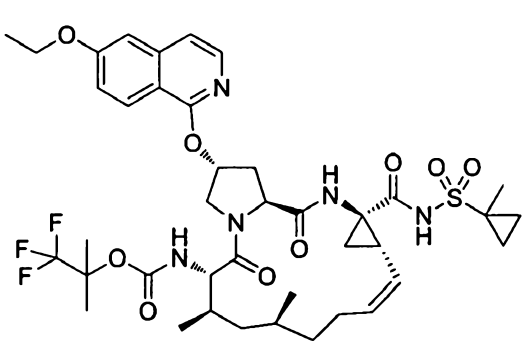
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5133及化合物5134：

化合物5133：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 782.4 (M^++1)。

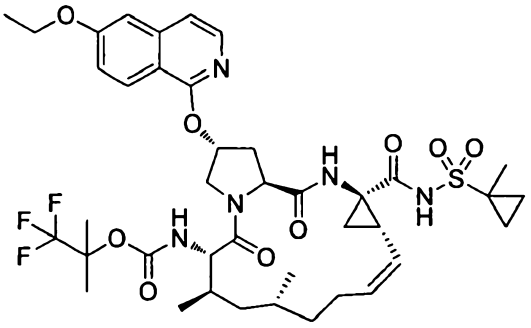
化合物5134：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.04 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.19 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.59 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 1H), 4.18 (q, J=6.9 Hz,

2H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.73 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.70-1.23 (m, 13H), 1.17-1.06 (m, 10H), 0.98-0.82 (m, 8H), 0.73 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 782.4 (M^++1)。

製備化合物5135及化合物5136



化合物5135



化合物5136

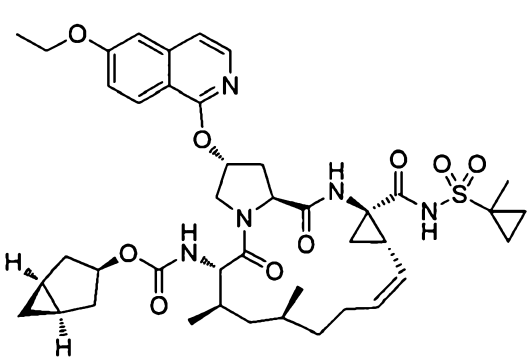
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5135及化合物5136：

化合物5135：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 836.3 (M^++1)。

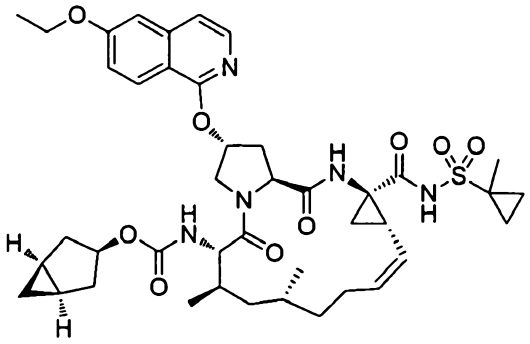
化合物5136：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-

基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.04 (br. s., 1H), 9.13 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.53 (br. s., 2H), 4.18 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.73 (d, J=18.0 Hz, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.41-2.22 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.70 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.48-1.32 (m, 12H), 1.27 (d, J=17.7 Hz, 1H), 1.15 (br. s., 1H), 1.11 (s, 3H), 0.98-0.82 (m, 8H), 0.75 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 836.3 (M^++1)。

製備化合物5137及化合物5138



化合物5137



化合物5138

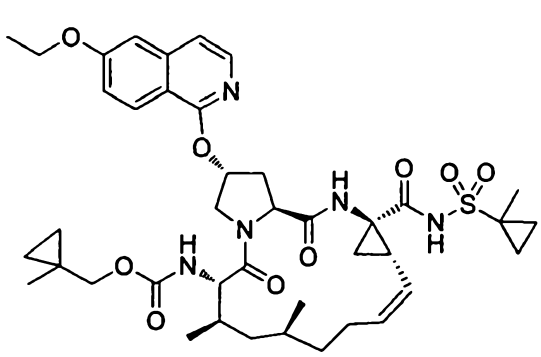
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5137及化合物5138：

化合物5137：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

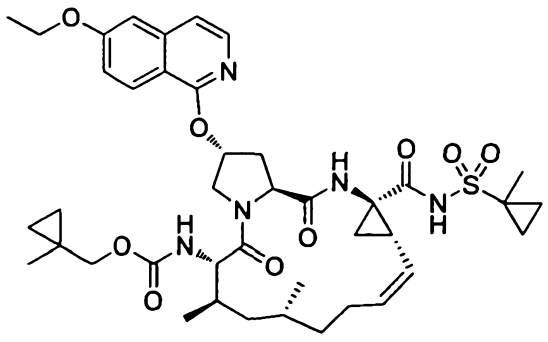
二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 806.4 (M^++1)。

化合物5138：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.04 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.40 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.16 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.65 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.76 (dd, J=10.5, 9.0 Hz, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.67-1.07 (m, 18H), 0.93-0.73 (m, 9H), 0.40-0.29 (m, 2H)；MS: MS m/z 806.4 (M^++1)。

製備化合物5139及化合物5140



化合物5139



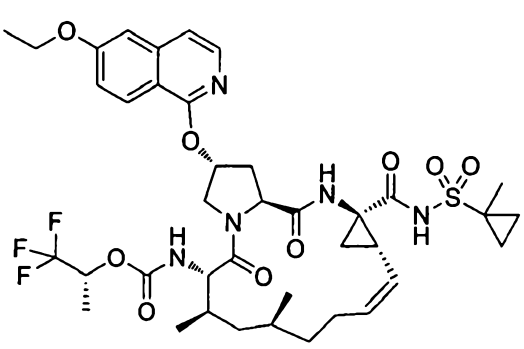
化合物5140

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5139及化合物5140：

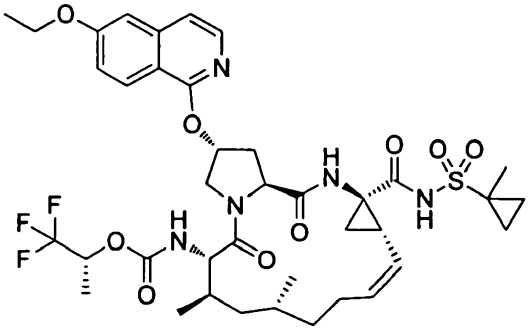
化合物5139：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯。MS: MS m/z 794.4 (M^++1)。

化合物5140：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.98-7.87 (m, 1H), 7.47 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.13 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 1H), 4.44 (br. s., 2H), 4.24-4.07 (m, 2H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.82-3.65 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.83 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.75 (br. s., 1H), 1.49 (br. s., 1H), 1.46-1.31 (m, 10H), 1.25 (br. s., 2H), 1.20 (br. s., 2H), 0.97-0.84 (m, 10H), 0.80 (br. s., 1H), 0.70 (br. s., 2H), 0.32-0.09 (m, 4H)；MS: MS m/z 794.4 (M^++1)。

製備化合物5141及化合物5142



化合物5141



化合物5142

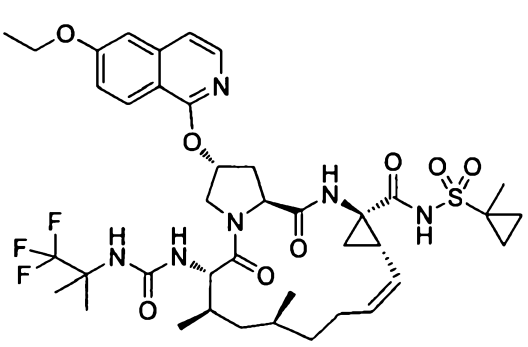
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5141及化合物5142：

化合物5141：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。MS: MS m/z 822.3 (M^++1)。

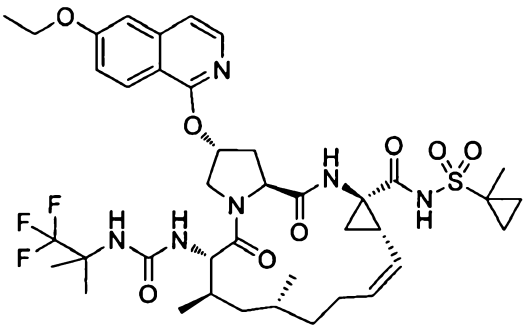
化合物5142：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.03 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.08 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.73 (dt, J=13.6, 6.6 Hz, 1H), 4.59-4.39 (m, 2H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.99-

3.89 (m, 1H), 3.78 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.35-2.19 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.70 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.47-1.31 (m, 9H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.23-1.08 (m, 4H), 1.00-0.82 (m, 8H), 0.81-0.66 (m, 1H)；MS: MS m/z 822.3 (M^++1)。

製備化合物5143及化合物5144



化合物5143



化合物5144

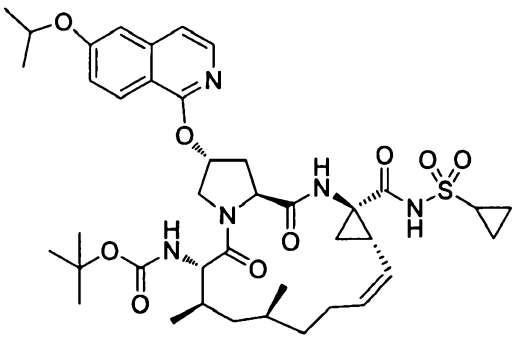
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5143及化合物5144：

化合物5143：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-6-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)脲基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 835.4 (M^++1)。

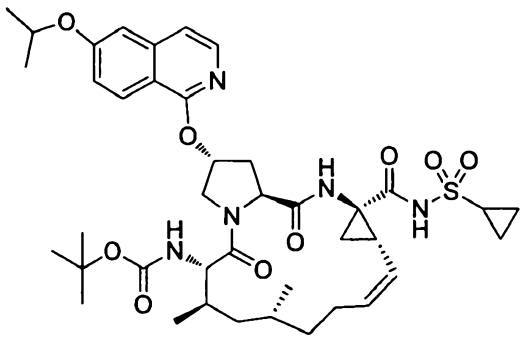
化合物5144：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-6-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)脲

基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.10 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.66 (t, J=10.2 Hz, 1H), 5.31 (td, J=10.1, 6.0 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 4.18 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.00-3.80 (m, 3H), 2.46-2.10 (m, 2H), 1.84 (d, J=13.7 Hz, 3H), 1.63 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.46-1.16 (m, 17H), 1.07 (s, 2H), 0.97-0.84 (m, 6H), 0.65 (t, J=10.2 Hz, 1H), 0.46-0.30 (m, 2H)；MS: MS m/z 835.4 (M^++1)。

製備化合物5145及化合物5146



化合物5145



化合物5146

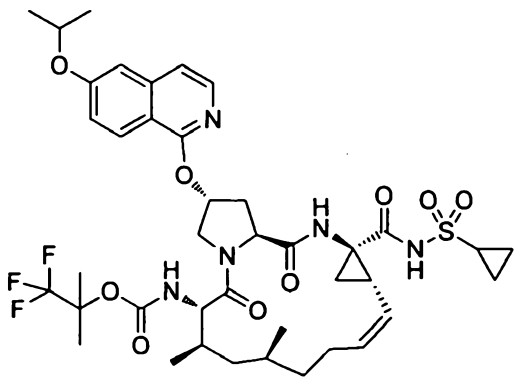
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5145及化合物5146：

化合物5145：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環

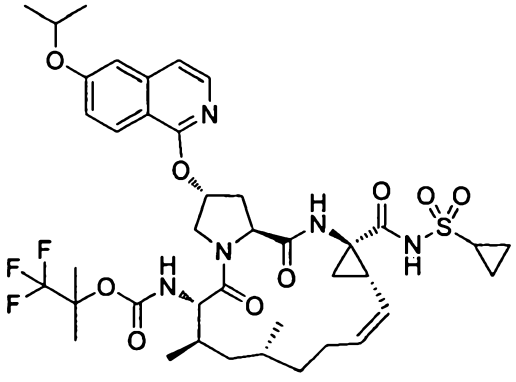
十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 782.4 (M^++1)。

化合物5146：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.19 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.18 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.81 (dt, J=12.1, 6.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.70 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.36-2.17 (m, 2H), 1.96-1.71 (m, 3H), 1.60 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 1.35 (dd, J=6.0, 2.9 Hz, 7H), 1.16-0.85 (m, 20H), 0.76-0.67 (m, 1H)；MS: MS m/z 782.4 (M^++1)。

製備化合物5147及化合物5148



化合物5147



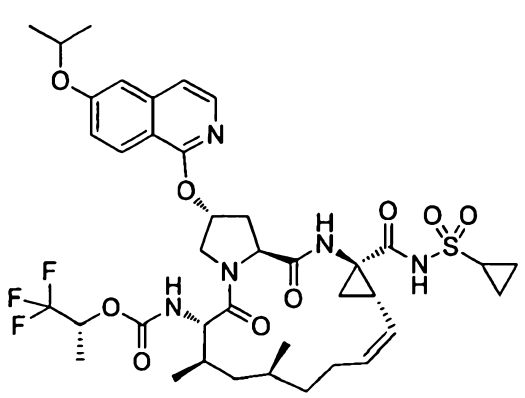
化合物5148

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5147及化合物5148：

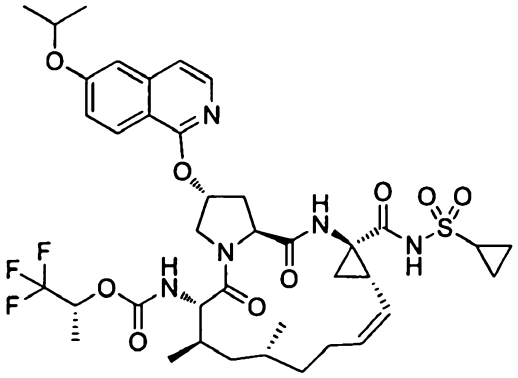
化合物5147：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 836.3 (M^++1)。

化合物5148：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.20 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.03-7.91 (m, 2H), 7.81 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.11 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.82 (dt, J=12.0, 6.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J=8.9 Hz, 2H), 3.94-3.78 (m, 1H), 3.69 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.90 (br. s., 1H), 2.66 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.70 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 1.39-1.27 (m, 11H), 1.13 (br. s., 2H), 1.04 (s, 4H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 4H), 0.88 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H)；MS: MS m/z 836.3 (M^++1)。

製備化合物5149及化合物5150



化合物5149



化合物5150

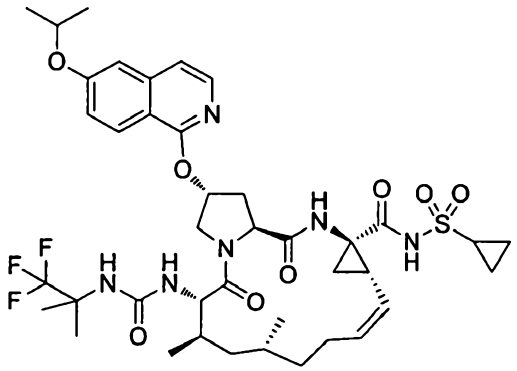
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5149及化合物5150：

化合物5149：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。MS: MS m/z 822.3 (M^++1)。

化合物5150：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.17 (s, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.05 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H),

5.52 (br. s., 1H), 5.06 (t, J=8.9 Hz, 1H), 4.86-4.72 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.78 (dd, J=10.4, 8.2 Hz, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 3H), 1.44-1.35 (m, 8H), 1.20 (d, J=6.7 Hz, 4H), 1.11 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.01-0.86 (m, 8H), 0.82-0.70 (m, 1H)；MS: MS m/z 822.3 (M^++1)。

製備化合物5151



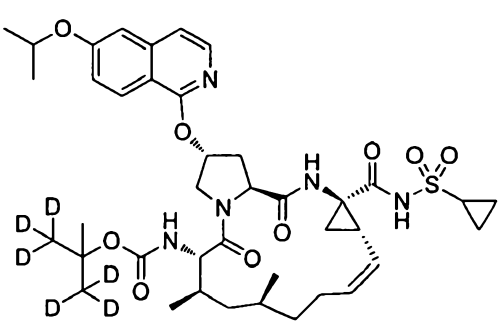
化合物5151

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5151：

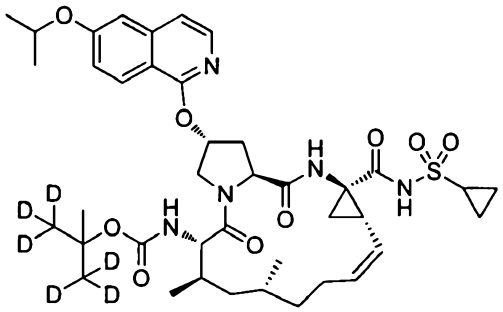
化合物5151：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.17 (br. s., 1H), 8.96 (br. s., 1H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.06 (dd,

J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.88-4.69 (m, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.41 (br. s., 1H), 3.97-3.78 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.91-1.35 (m, 13H), 1.23-1.10 (m, 9H), 0.92 (dd, J=17.2, 6.6 Hz, 8H), 0.74 (br. s., 1H)；MS: MS m/z 835.4 (M^++1)。

製備化合物5152及化合物5153



化合物5152



化合物5153

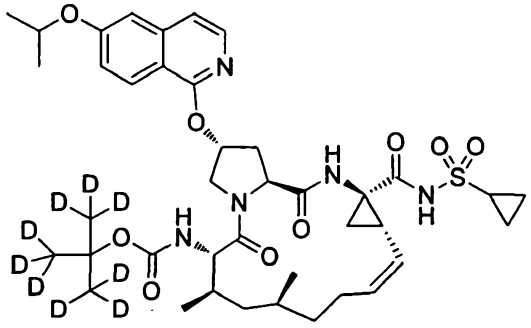
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5152及化合物5153：

化合物5152：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 788.8 (M^++1)。

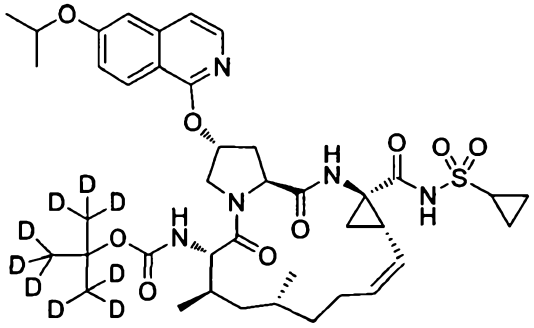
化合物5153：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-

7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.18 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.16 (br. s., 1H), 7.06 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.81 (dt, J=12.0, 6.1 Hz, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 4.43 (br. s., 1H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.79-3.60 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.67 (d, J=16.5 Hz, 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.35-2.21 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.59-1.35 (m, 10H), 1.21-1.08 (m, 5H), 1.05 (br. s., 1H), 1.01-0.85 (m, 8H), 0.71 (br. s., 1H)；MS: MS m/z 788.7 (M^++1)。

製備化合物5154及化合物5155



化合物5154



化合物5155

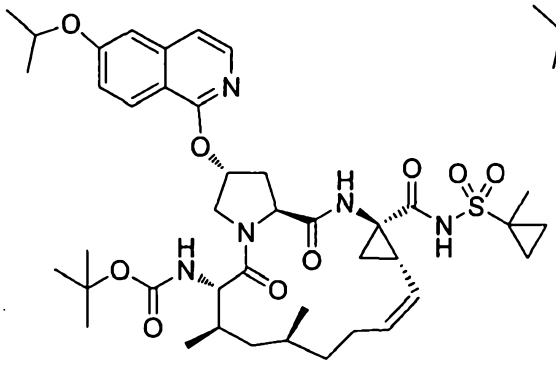
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5154及5155：

化合物5154：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環

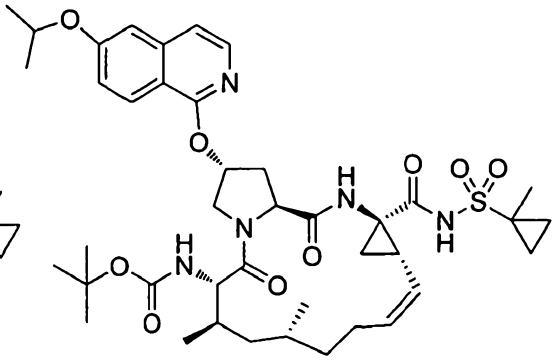
丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。MS: MS m/z 791.8 (M^++1)。

化合物5155：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.18 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.15 (br. s., 1H), 7.06 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.81 (dt, J=12.1, 6.0 Hz, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 4.43 (br. s., 1H), 3.96-3.83 (m, 1H), 3.76-3.60 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.67 (d, J=19.8 Hz, 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.34-2.25 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 2H), 1.42 (br. s., 1H), 1.35 (dd, J=6.0, 2.9 Hz, 8H), 1.11 (br. s., 2H), 1.02-0.85 (m, 8H), 0.71 (br. s., 1H)；MS: MS m/z 791.8 (M^++1)。

製備化合物5156及化合物5157



化合物5156



化合物5157

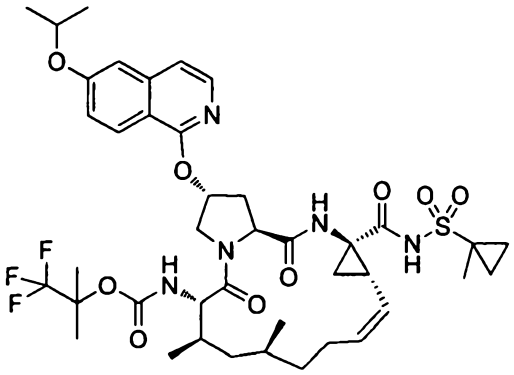
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5156及5157：

化合物5156：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 796.7 (M^++1)。

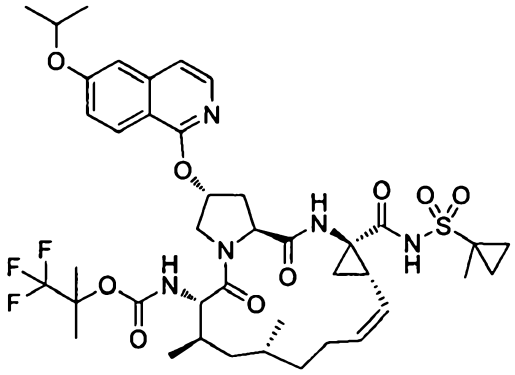
化合物5157：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.17 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.58-5.47 (m, 1H), 4.93-5.01 (m,1H), 4.81 (五重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J=10.7 Hz,

1H), 4.48 (br. s., 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 2.76-2.55 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.95-0.66 (m, 37H)；MS: MS m/z 796.7 (M^++1)。

製備化合物5158及化合物5159



化合物5158



化合物5159

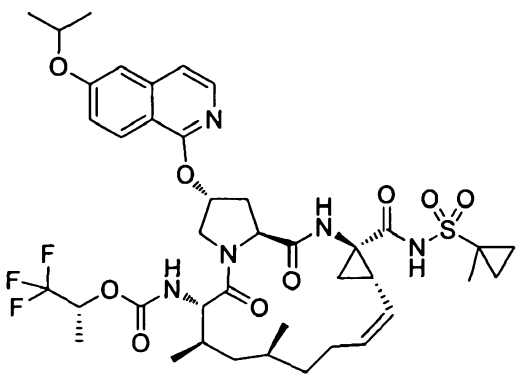
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5158及5159：

化合物5158：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 850.4 (M^++1)。

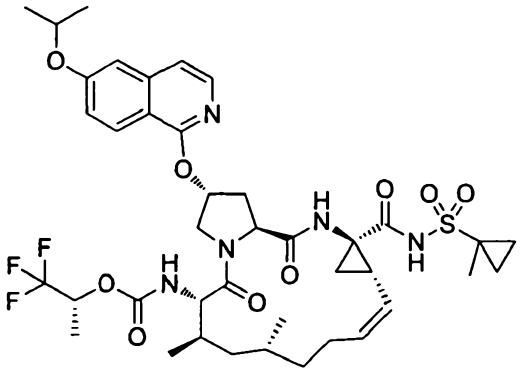
化合物5159：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s.,

1H), 9.15 (br. s., 1H), 8.06-7.90 (m, 2H), 7.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.11 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.82 (dt, J=12.0, 6.1 Hz, 1H), 4.53 (br. s., 2H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.69 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.41-2.19 (m, 2H), 1.91 (d, J=15.9 Hz, 1H), 1.84 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.41-1.15 (m, 17H), 1.01 (s, 3H), 0.96-0.84 (m, 8H), 0.75 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 850.4 (M^++1)。

製備化合物5160及化合物5161



化合物5160



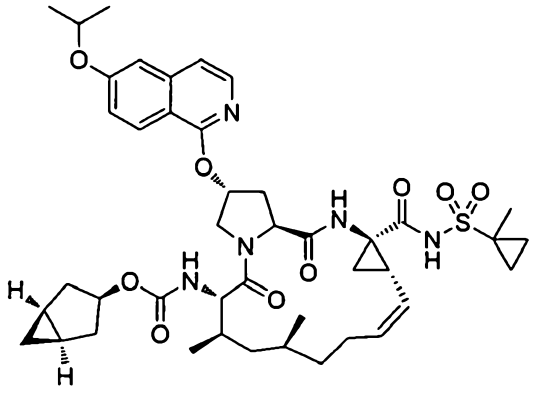
化合物5161

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5160及5161：

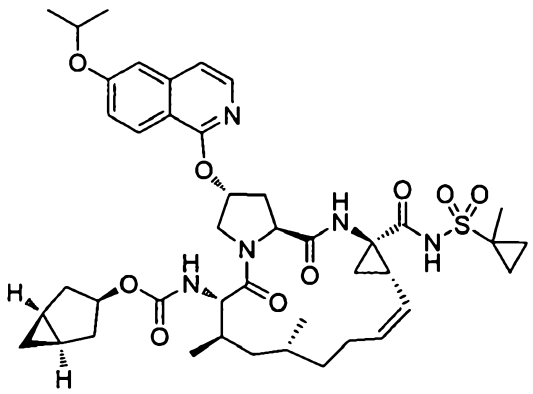
化合物5160：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。MS: MS m/z 836.3 (M^++1)。

化合物5161：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.03 (s, 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01-7.84 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.05 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.98 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.86-4.68 (m, 2H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.00-3.83 (m, 1H), 3.78 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.69-1.25 (m, 16H), 1.21-1.12 (m, 4H), 0.92 (dd, J=15.3, 6.7 Hz, 8H), 0.80-0.69 (m, 1H)；MS: MS m/z 836.3 (M^++1)。

製備化合物5162及化合物5163



化合物5162



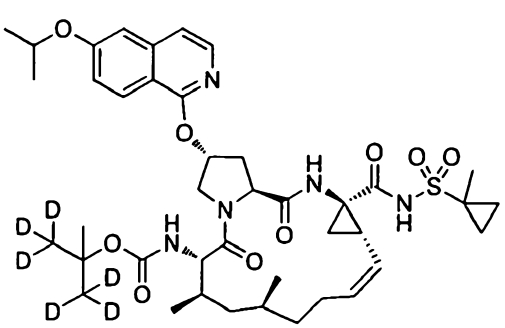
化合物5163

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5162及5163：

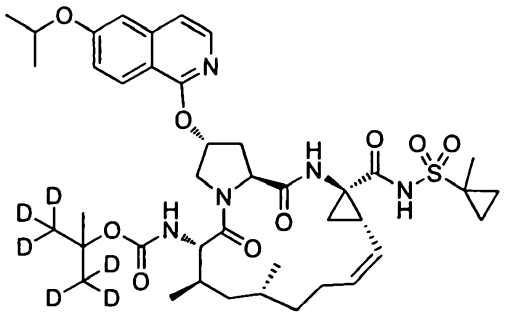
化合物5162：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 820.4 (M^++1)。

化合物5163：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.13 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.82 (dt, J=12.1, 5.9 Hz, 1H), 4.59 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.8 Hz, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 2.73 (d, J=16.8 Hz, 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.41-2.22 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.83 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.80-1.28 (m, 19H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.99-0.82 (m, 8H), 0.73 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.38-0.27 (m, 2H)；MS: MS m/z 820.4 (M^++1)。

製備化合物5164及化合物5165



化合物5164



化合物5165

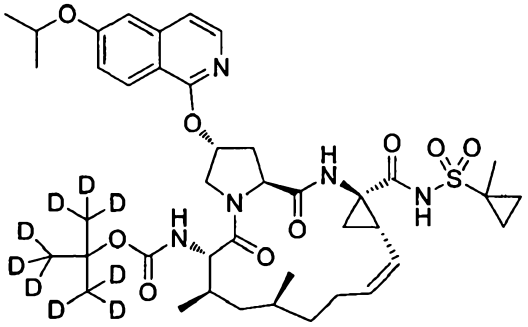
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5164及5165：

化合物5164：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 802.7 (M^++1)。

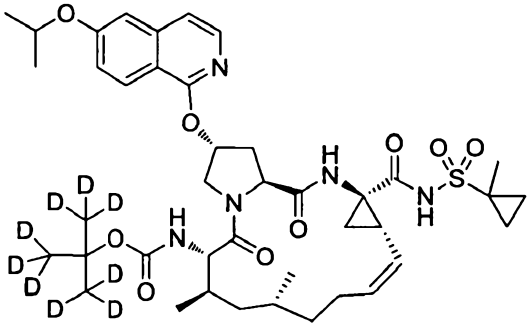
化合物5165：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.81 (dt, J=11.9, 6.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 3.99-3.87 (m, 1H),

3.78-3.64 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.91-1.28 (m, 19H), 1.13 (s, 3H), 0.97-0.83 (m, 8H), 0.74 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 802.7 (M^++1)。

製備化合物5166及化合物5167



化合物5166



化合物5167

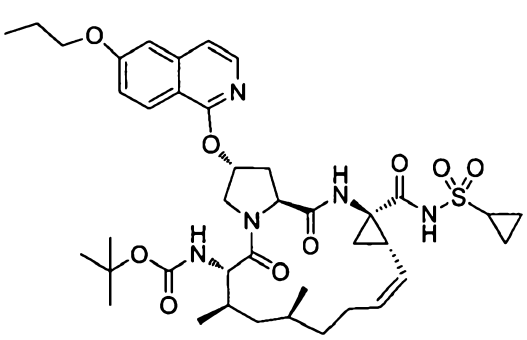
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5166及5167：

化合物5166：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氘甲基)丙-2-基酯。MS: MS m/z 805.8 (M^++1)。

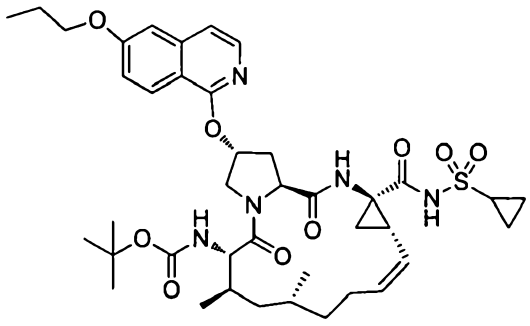
化合物5167：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-

2-(三氘甲基)丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.81 (五重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 3.99-3.84 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 2.73 (d, J=18.0 Hz, 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.45-2.22 (m, 2H), 1.91 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.82 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.61-1.15 (m, 16H), 0.98-0.84 (m, 8H), 0.73 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 805.8 (M^++1)。

製備化合物5168及化合物5169



化合物5168



化合物5169

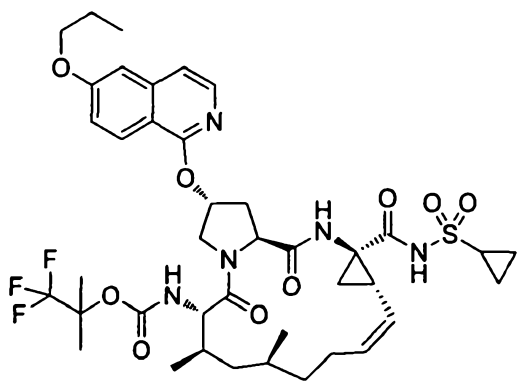
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5168及5169：

化合物5168：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((6-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十

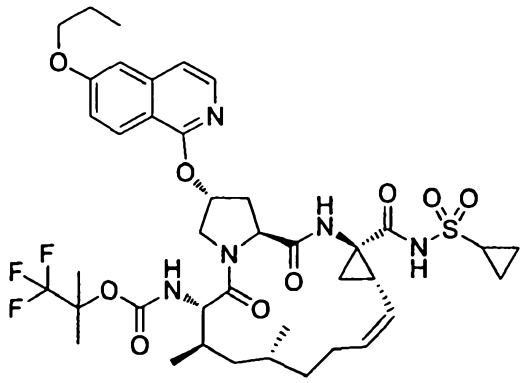
五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 782.4 (M^++1)。

化合物5169：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((6-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.18 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.47 (br. s., 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.55 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.08 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.79-3.63 (m, 1H), 2.85 (br. s., 1H), 2.56 (br. s., 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 1.94-1.17 (m, 19H), 1.11-0.83 (m, 14H), 0.70 (t, J=11.6 Hz, 1H)；MS: MS m/z 782.4 (M^++1)。

製備化合物5170及化合物5171



化合物5170



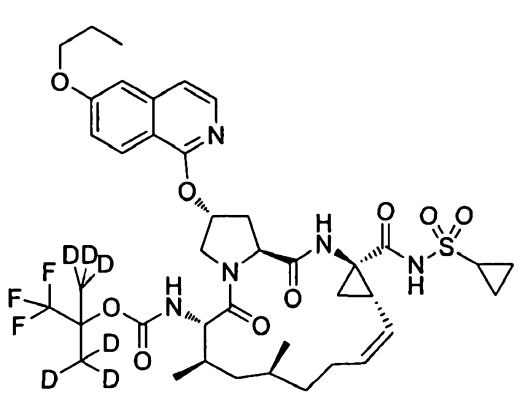
化合物5171

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5170及5171：

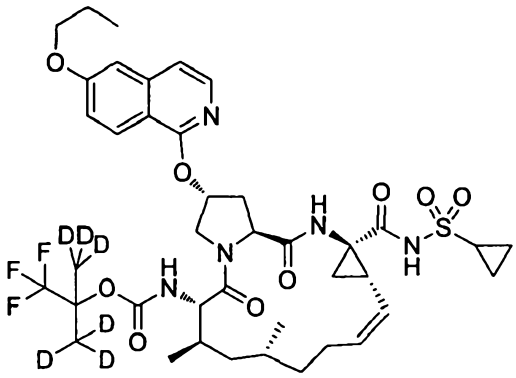
化合物5170：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((6-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 836.3 (M^++1)。

化合物5171：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((6-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.20 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 8.06-7.92 (m, 2H), 7.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.15 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.60-4.42 (m, 2H), 4.08 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.95-1.74 (m, 4H), 1.72 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.52 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.41 (br. s., 1H), 1.37 (s, 4H), 1.21-1.07 (m, 5H), 1.02 (t, J=7.5 Hz, 5H), 0.97-0.85 (m, 7H), 0.73 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 836.3 (M^++1)。

製備化合物5172及化合物5173



化合物5172



化合物5173

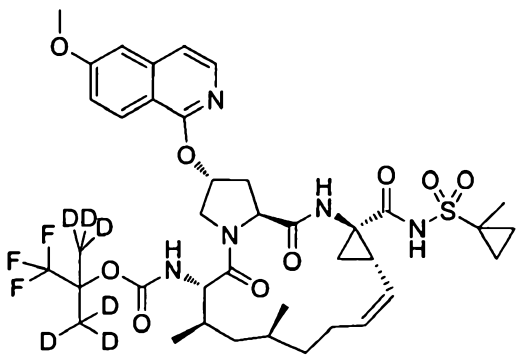
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5172及5173：

化合物5172：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((6-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。MS: MS m/z 842.8 (M^++1)。

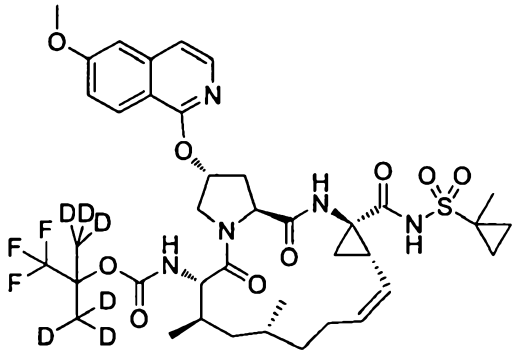
化合物5172：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-((6-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.20 (br. s., 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.11-7.91 (m, 2H), 7.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.15 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.61-4.40

(m, 2H), 4.08 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.61 (br. s., 2H), 2.31 (ddd, J=13.7, 10.1, 4.0 Hz, 2H), 1.96-1.74 (m, 5H), 1.71-1.36 (m, 4H), 1.14-0.84 (m, 14H), 0.73 (t, J=12.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 842.8 (M^++1)。

製備化合物5174及化合物5175



化合物5174



化合物5175

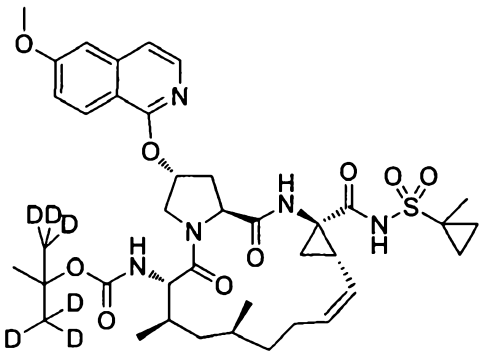
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5174及5175：

化合物5174：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。MS: MS m/z 828.6 (M^++1)。

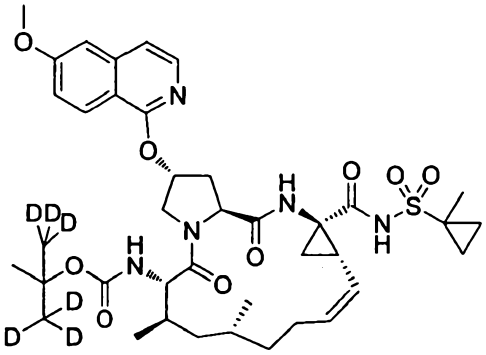
化合物5175：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,

13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.04 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.09-7.92 (m, 2H), 7.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.15 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.52 (br. s., 2H), 3.98-3.85 (m, 4H), 3.71 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.69 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.41-2.21 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 5H), 1.36 (br. s., 1H), 1.28 (br. s., 1H), 1.15 (br. s., 1H), 0.99-0.84 (m, 8H), 0.75 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 828.6 (M^++1)。

製備化合物5176及化合物5177



化合物5176



化合物5177

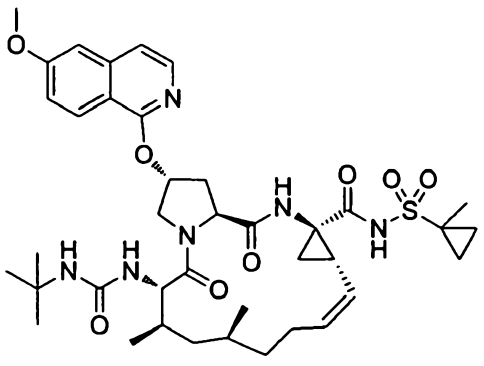
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5176及5177：

化合物5176：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,

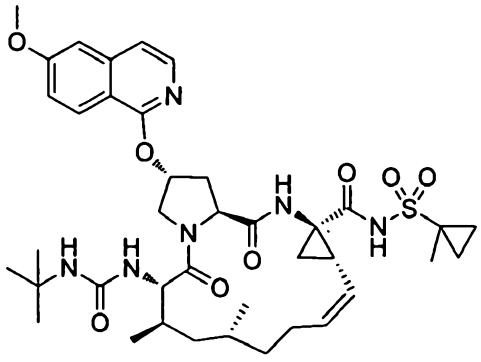
13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 774.6 (M^++1)。

化合物5177：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 2H), 7.18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.59 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 1H), 3.98-3.83 (m, 4H), 3.73 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.41-2.22 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.70-1.26 (m, 10H), 1.15 (s, 4H), 0.95-0.83 (m, 8H), 0.74 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 774.7 (M^++1)。

製備化合物5178及化合物5179



化合物5178



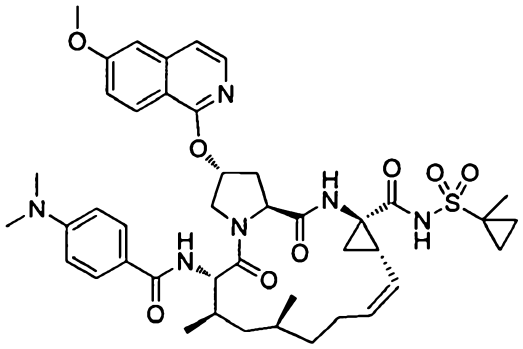
化合物5179

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5178及5179：

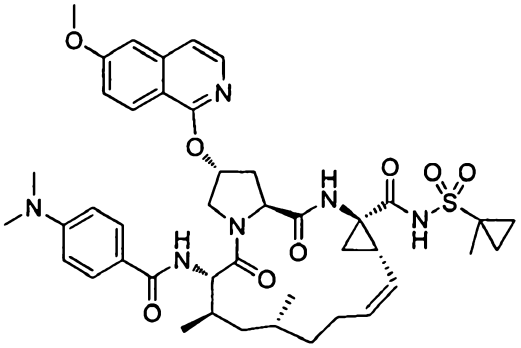
化合物5178：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 767.4 (M^++1)。

化合物5179：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.09 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.96 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.58 (s, 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.56 (br. s., 1H), 4.42 (br. s., 1H), 3.98-3.78 (m, 5H), 2.75 (s, 1H), 2.57 (d, J=13.1 Hz, 1H), 2.41-2.20 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.59 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 7H), 1.28 (br. s., 1H), 1.22-1.10 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.92 (dd, J=13.0, 6.6 Hz, 8H), 0.80-0.70 (m, 1H)；MS: MS m/z 767.4 (M^++1)。

製備化合物5180及化合物5181



化合物5180



化合物5181

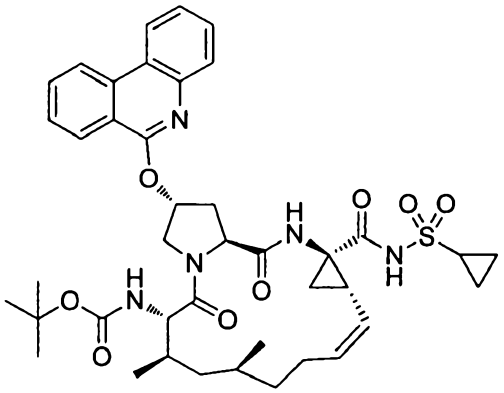
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5180及5181：

化合物5180：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(二甲基胺基)苯甲醯胺基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 815.4 (M^++1)。

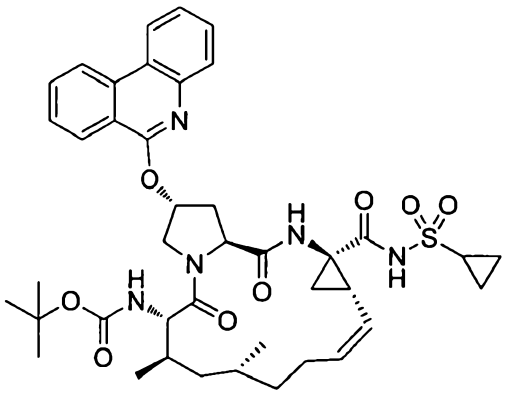
化合物5181：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(二甲基胺基)苯甲醯胺基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.28 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.08-7.86 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, J=8.9 Hz, 2H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.04 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.66-6.54 (m, J=9.2 Hz, 2H), 5.85 (br. s., 1H), 5.55 (br. s., 1H), 5.09-4.91 (m, 1H), 4.80 (d, J=11.0

Hz, 1H), 4.56-4.34 (m, 1H), 4.23 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 2.97 (s, 6H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.81-1.20 (m, 10H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 6H), 0.90 (br. s., 2H), 0.82 (t, J=11.9 Hz, 1H)；MS: MS m/z 815.4 (M^++1)。

製備化合物5182及化合物5183



化合物5182



化合物5183

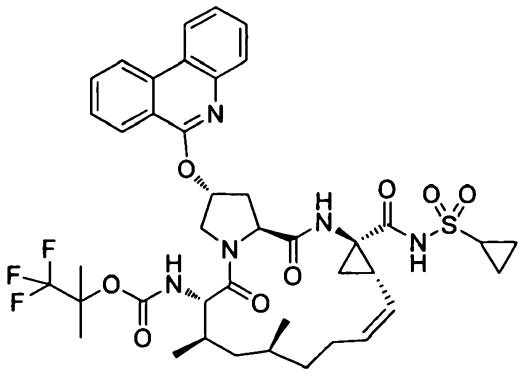
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5182及5183：

化合物5182：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-(啡啶-6-基氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 774.3 (M^++1)。

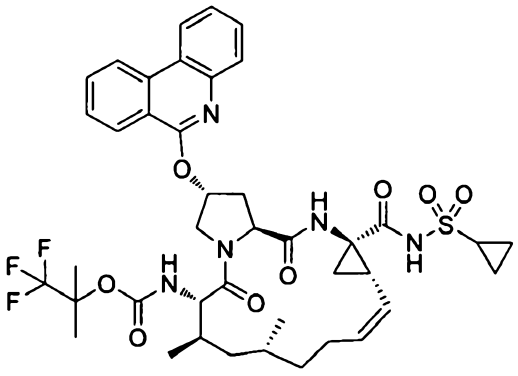
化合物5183：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-(啡啶-6-基氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)

胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.93-7.80 (m, 2H), 7.73-7.57 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 1H), 6.09 (br. s., 1H), 5.55 (td, J=10.1, 6.0 Hz, 1H), 5.06 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=10.1, 7.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.96-3.76 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 1H), 2.54-2.30 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.57-1.16 (m, 4H), 1.14-0.91 (m, 18H), 0.91-0.78 (m, 2H)；MS: MS m/z 774.3 (M^++1)。

製備化合物5184及化合物5185



化合物5184



化合物5185

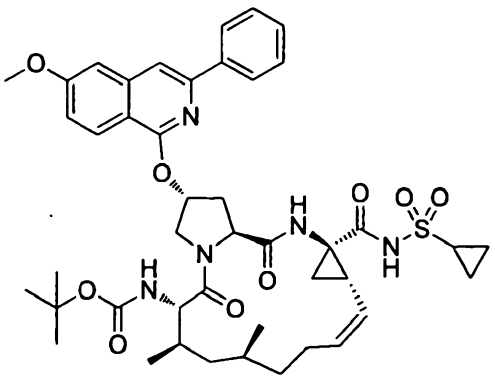
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5184及5185：

化合物5184：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-(啡啶-6-基氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 828.4

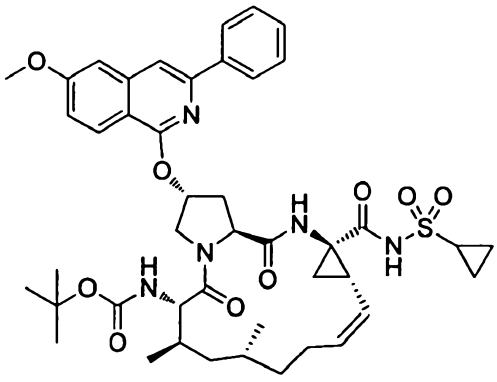
(M^++1)。

化合物5185：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-(啡啶-6-基氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.94-7.83 (m, 2H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 1H), 6.06 (t, J=3.2 Hz, 1H), 5.56 (td, J=10.1, 5.6 Hz, 1H), 5.17 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.86 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.67 (dd, J=10.4, 7.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 2.97-2.76 (m, 2H), 2.65 (q, J=9.2 Hz, 1H), 2.50 (ddd, J=14.0, 10.1, 4.3 Hz, 1H), 2.44-2.30 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.58 (dd, J=9.5, 5.2 Hz, 1H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.34-1.15 (m, 5H), 1.12-0.93 (m, 8H), 0.90 (s, 3H), 0.82 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 828.3 (M^++1)。

製備化合物5186及化合物5187



化合物5186



化合物5187

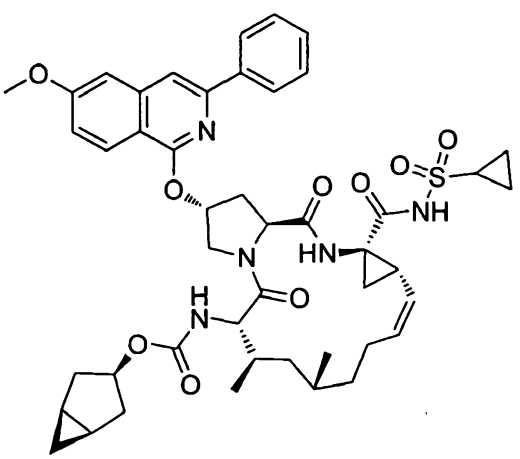
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5186及5187：

化合物5186：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-苯基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 830.4 (M^++1)。

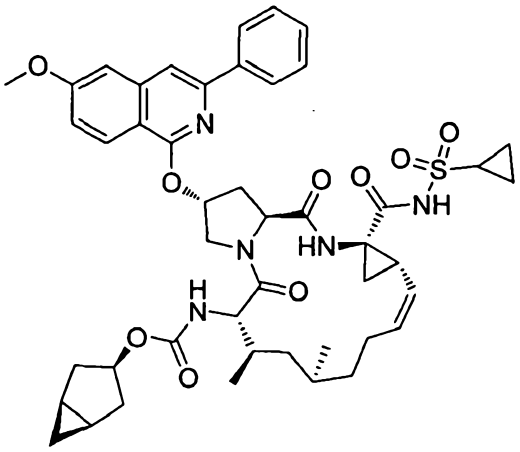
化合物5187：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-苯基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.22 (br. s., 1H), 8.94 (br. s., 1H), 8.26-8.17 (m, 2H), 8.07 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.21 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.62 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.46 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 4H), 3.76 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 2H), 1.92 (br. s., 1H), 1.84 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.10 (d, J=19.2 Hz, 2H), 0.95-0.85 (m, 9H), 0.75 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z

830.4 (M^++1)。

製備化合物5188及化合物5189



化合物5188



化合物5189

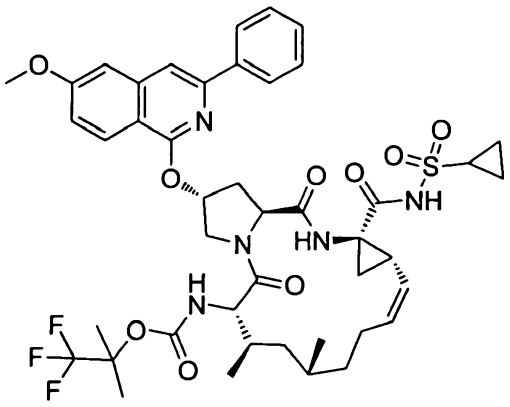
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5188及5189：

化合物5188：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-苯基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 854.4 (M^++1)。

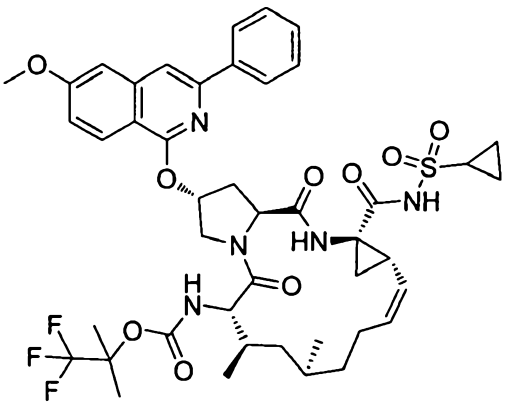
化合物5189：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-苯基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.18 (br. s., 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.20 (d, J=7.3 Hz, 2H), 8.05 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.48-

7.35 (m, 3H), 7.16 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.72 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.62-4.37 (m, 2H), 4.01 (dd, J=11.2, 3.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.44-2.21 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.69 (d, J=5.3 Hz, 1H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.50-1.33 (m, 3H), 1.29-1.05 (m, 5H), 0.95 (d, J=6.8 Hz, 5H), 0.88 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.3 Hz, 1H), 0.44-0.31 (m, 2H)；MS: MS m/z 854.4 (M^++1)。

製備化合物5190及化合物5191



化合物5190



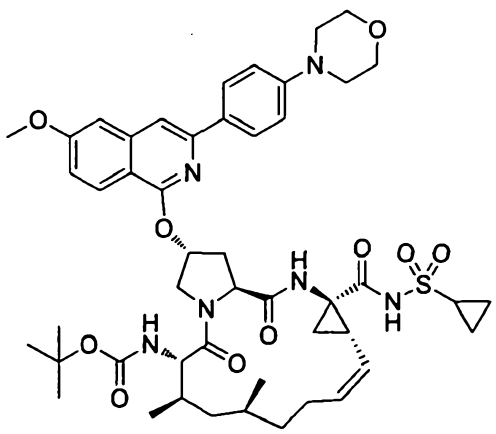
化合物5191

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5190及5191：

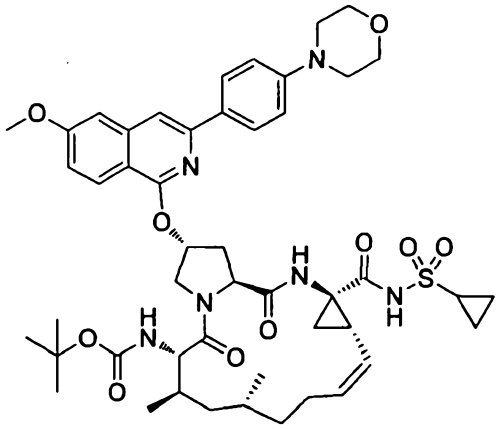
化合物5190：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-苯基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 884.3 (M^++1)。

化合物5191：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-苯基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.21 (s, 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.24-8.16 (m, 2H), 8.03 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.14 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.62-5.44 (m, 1H), 5.07 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.63-4.44 (m, 2H), 4.03-3.88 (m, 4H), 3.74 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.45-2.25 (m, 2H), 1.89 (td, J=12.7, 6.4 Hz, 2H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.45 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 4H), 1.36-1.06 (m, 6H), 1.05-0.92 (m, 5H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.77 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 884.3 (M^++1)。

製備化合物5192及化合物5193



化合物5192



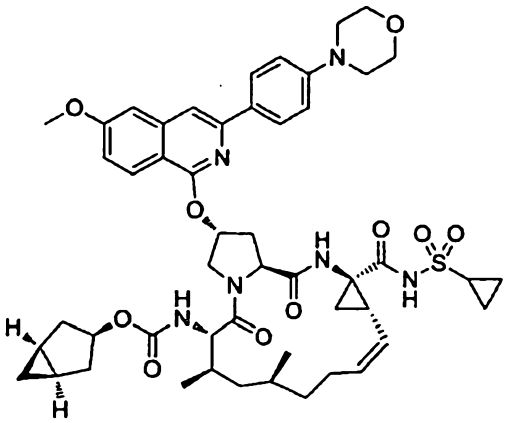
化合物5193

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5192及5193：

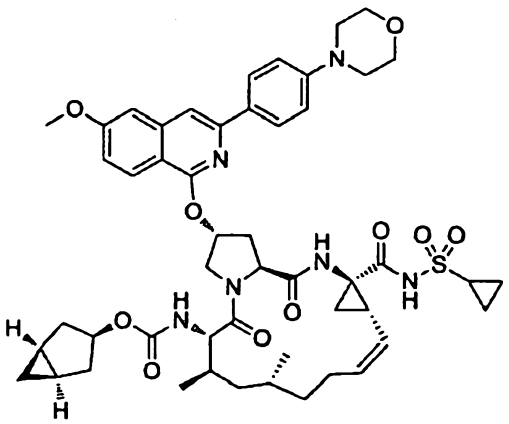
化合物5192：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-(4-嗎啉基苯基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 915.7 (M^++1)。

化合物5193：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-(4-嗎啉基苯基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 915.7 (M^++1)。

製備化合物5194及化合物5195



化合物5194



化合物5195

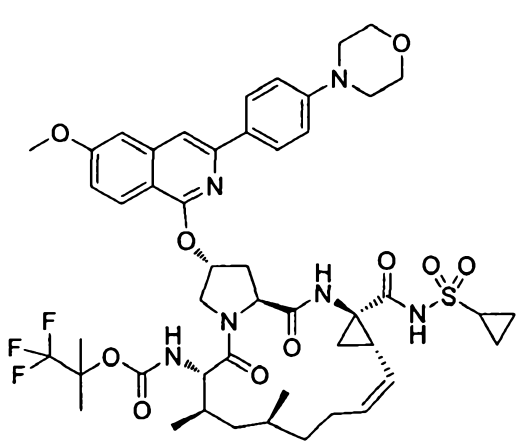
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5194及5195：

化合物5194：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環

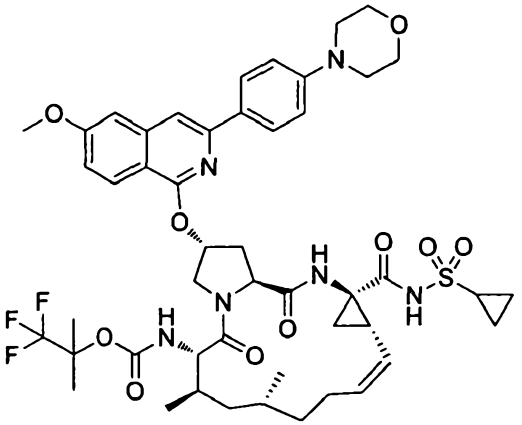
丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-(4-嗎啉基苯基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 939.7 (M^++1)。

化合物5195：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-(4-嗎啉基苯基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 939.7 (M^++1)。

製備化合物5196及化合物5197



化合物5196



化合物5197

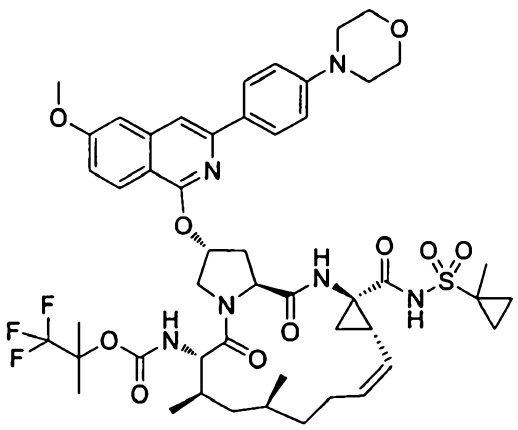
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5196及5197：

化合物5196：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-(4-嗎啉基苯基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,

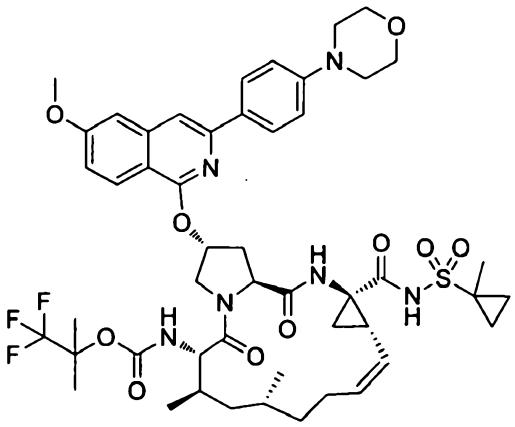
9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 969.4 (M^++1)。

化合物5197：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-(4-嗎啉基苯基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 969.4 (M^++1)。

製備化合物5198及化合物5199



化合物5198



化合物5199

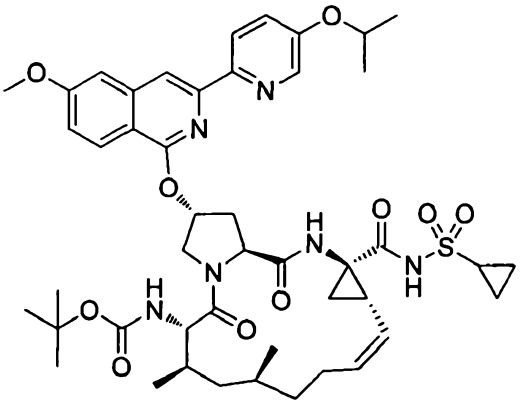
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5198及5199：

化合物5198：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-(4-嗎啉基苯基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

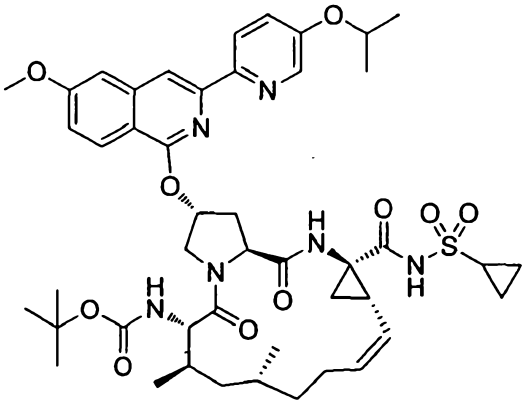
1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 983.4 (M^++1)。

化合物5199：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-3-(4-嗎啉基苯基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.32 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 5.99 (br. s., 1H), 5.54 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.99 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.62-4.48 (m, 2H), 3.99 (dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.68 (m, 5H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.71 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 1H), 1.50-1.33 (m, 9H), 1.33-1.16 (m, 5H), 0.97-0.86 (m, 8H), 0.78 (t, J=11.9 Hz, 1H)；MS: MS m/z 983.4 (M^++1)。

製備化合物5200及化合物5201



化合物5200



化合物5201

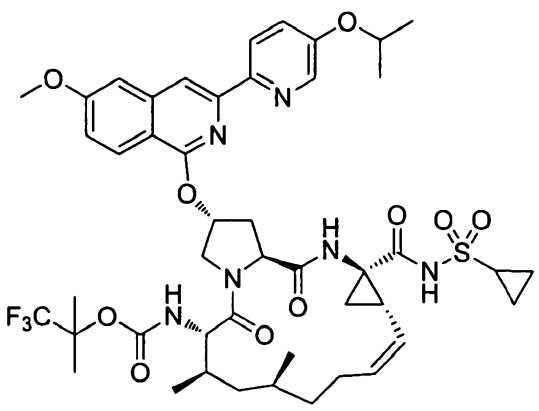
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5200及5201：

化合物5200：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 889.8 (M^++1)。

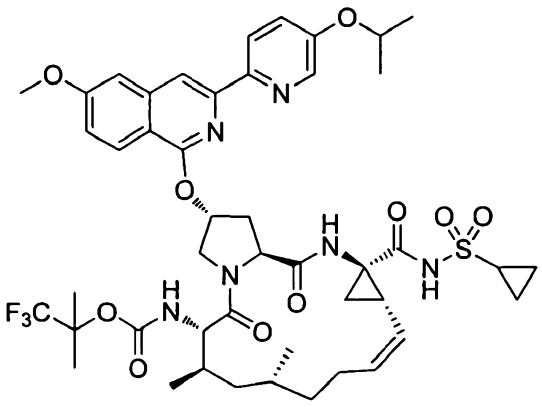
化合物5201：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 8.95 (br. s., 1H), 8.42-8.34 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.07 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.81 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 3H), 3.75 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.43-2.24 (m, 2H), 2.00-1.68 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.49-0.97 (m, 22H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z

889.8 (M^++1)。

製備化合物5202及化合物5203



化合物5202



化合物5203

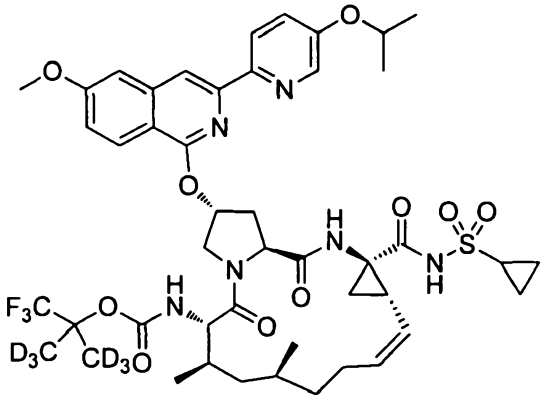
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5202及5203：

化合物5202：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 943.6 (M^++1)。

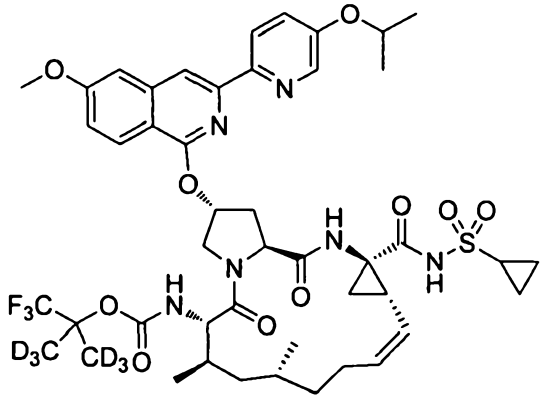
化合物5203：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.41-8.35 (m,

2H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.60-5.48 (m, 1H), 5.12-5.01 (m, 1H), 4.81 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.45-2.26 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.50-0.85 (m, 25H), 0.76 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 943.7 (M^++1)。

製備化合物5204及化合物5205



化合物5204



化合物5205

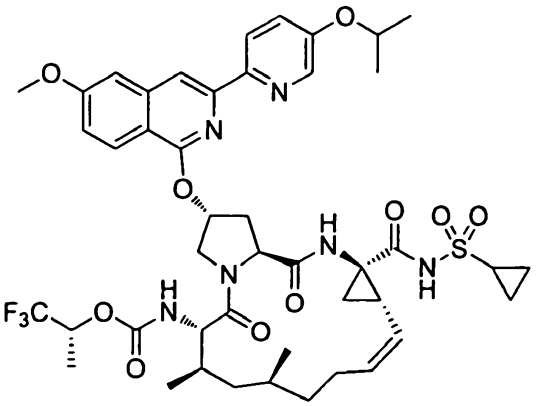
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5204及5205：

化合物5204：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

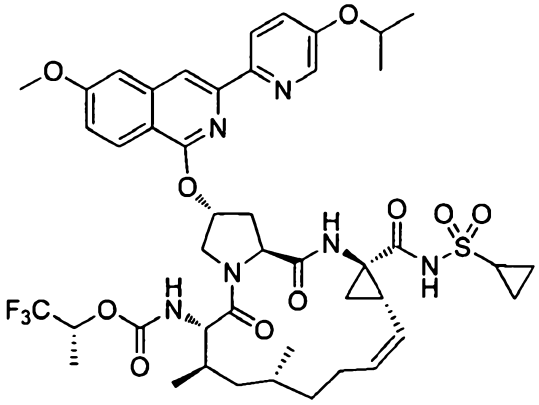
[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯；MS: MS m/z 949.8 (M^++1)。

化合物5205：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.41-8.34 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.60-5.46 (m, 1H), 5.13-5.01 (m, 1H), 4.81 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.45-2.23 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.50-0.85 (m, 19H), 0.76 (t, J=11.6 Hz, 1H)；MS: MS m/z 949.8 (M^++1)。

製備化合物5206及化合物5207



化合物5206



化合物5207

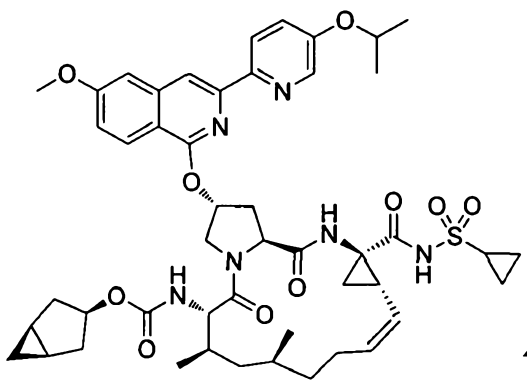
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5206及5207：

化合物5206：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；MS: MS m/z 929.7 (M^++1)。

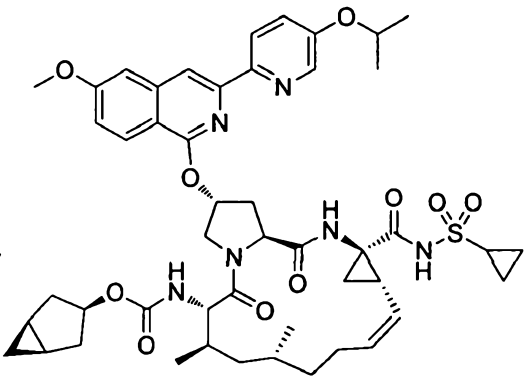
化合物5207：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (br. s., 1H), 8.95 (br. s., 1H), 8.42-8.34 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.07

(dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 5.58-5.49 (m, 1H), 5.15-5.03 (m, 1H), 4.89-4.75 (m, 2H), 4.57 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.45-2.24 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.58 (br. s., 2H), 1.50-0.86 (m, 22H), 0.78 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 929.7 (M^++1)。

製備化合物5208及化合物5209



化合物5208



化合物5209

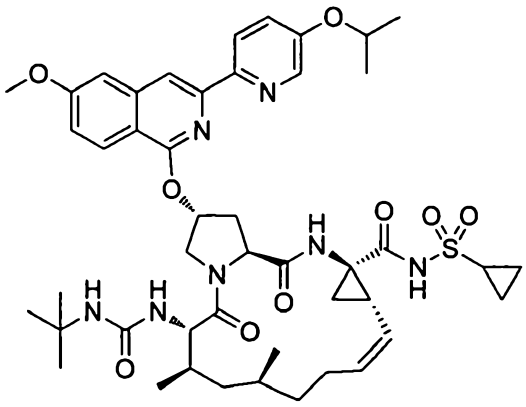
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5208及5209：

化合物5208：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 913.7 (M^++1)。

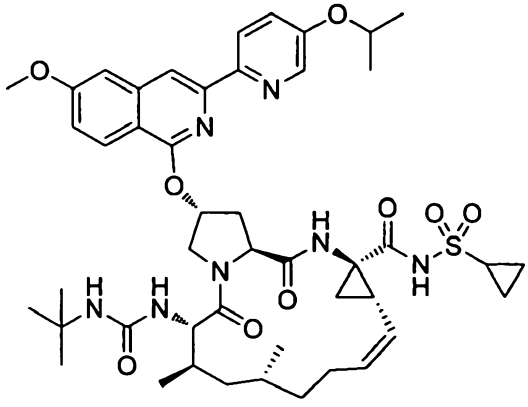
化合物5209：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環

丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.59-5.50 (m, 1H), 5.08 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.80 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 4.70 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, J=9.5, 7.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (dd, J=10.5, 9.0 Hz, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.44-2.22 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.63-0.96 (m, 19H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.44-0.34 (m, 2H)；MS: MS m/z 913.7 (M^++1)。

製備化合物5210及化合物5211



化合物5210



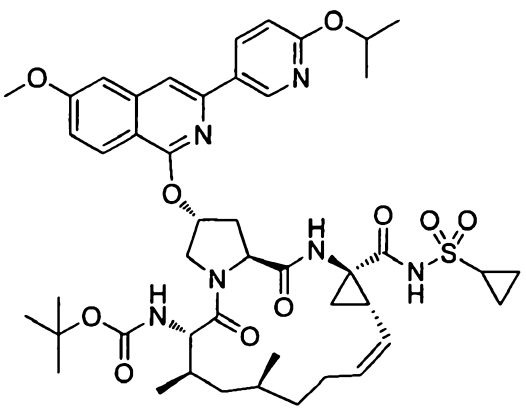
化合物5211

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5210及5211：

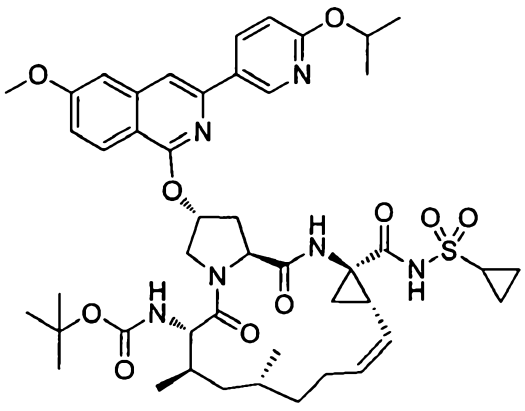
化合物5210：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；MS: MS m/z 888.8 (M^++1)。

化合物5211：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (br. s., 1H), 8.92 (br. s., 1H), 8.39 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 2H), 5.62 (s, 1H), 5.57-5.49 (m, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.80 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.49-4.36 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 4H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.44-2.28 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.81-1.63 (m, 2H), 1.62-0.85 (m, 30H), 0.76 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 888.8 (M^++1)。

製備化合物5212及化合物5213



化合物5212



化合物5213

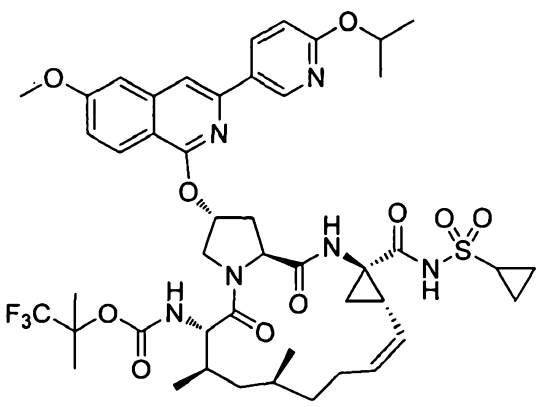
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5212及5213：

化合物5212：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 889.7 (M^++1)。

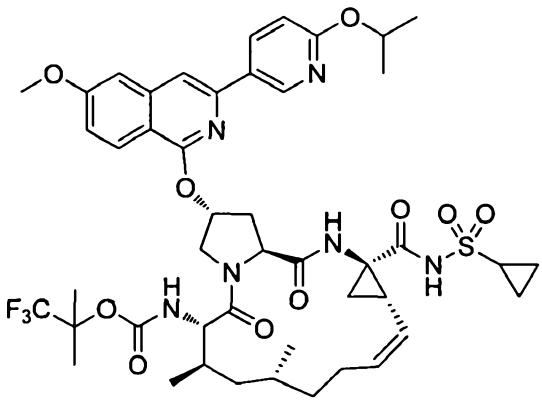
化合物5213：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (br. s., 1H), 8.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.95 (br. s., 1H), 8.42 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=9.0, 2.3

Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.96 (br. s., 1H), 5.57-5.49 (m, 1H), 5.36 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 5.13-5.00 (m, 1H), 4.62 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.46 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, J=10.8, 2.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.91 (d, J=4.9 Hz, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 2H), 2.00-1.68 (m, 3H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.49-0.96 (m, 22H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.75 (t, J=11.9 Hz, 1H)；MS: MS m/z 889.7 (M^++1)。

製備化合物5214及化合物5215



化合物5214



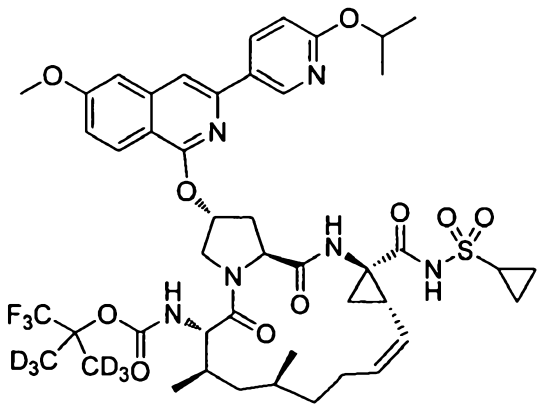
化合物5215

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5214及5215：

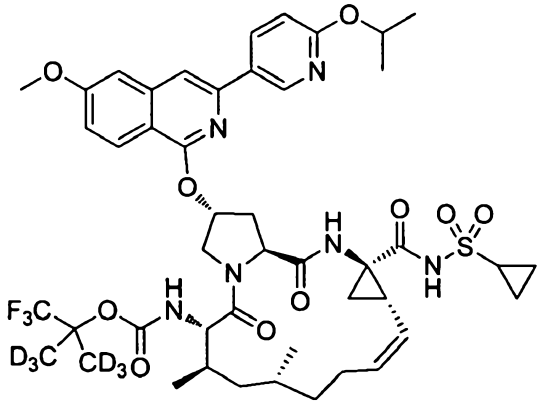
化合物5214：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 943.7 (M^++1)。

化合物5215：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (br. s., 1H), 9.03-8.95 (m, 2H), 8.42 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 5.59-5.50 (m, 1H), 5.36 (七重峰, J=6.2 Hz, 1H), 5.15-5.02 (m, 1H), 4.57 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 3.97 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 2H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.50-0.97 (m, 19H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.77 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 943.6 (M^++1)。

製備化合物5216及化合物5217



化合物5216



化合物5217

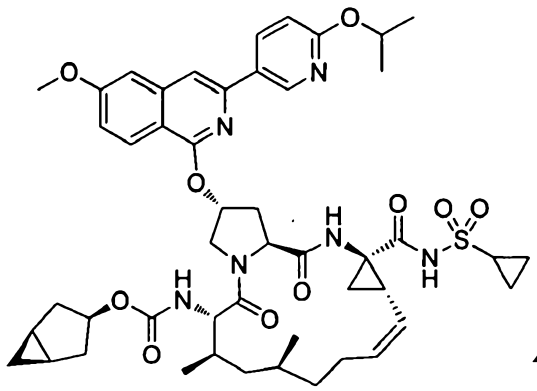
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5216及5217：

化合物5216：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯；MS: MS m/z 949.7 (M^++1)。

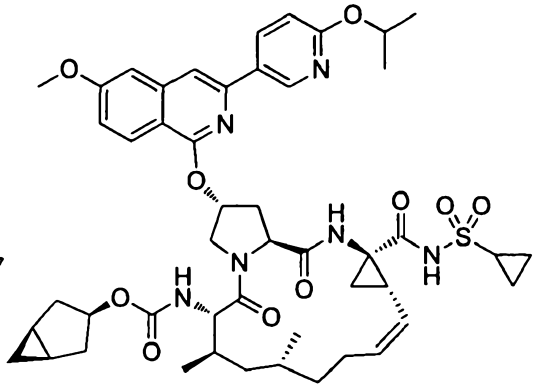
化合物5217：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 9.04-8.96 (m, 2H), 8.42 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 5.60-5.49 (m, 1H), 5.36 (七重峰, J=6.2 Hz, 1H), 5.15-5.01 (m, 1H), 4.57 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 3.97 (dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.70 (d, J=7.9 Hz, 2H), 2.45-2.24 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.50-0.97 (m, 13H), 0.95 (d,

J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.77 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 949.7 (M^++1)。

製備化合物5218及化合物5219



化合物5218



化合物5219

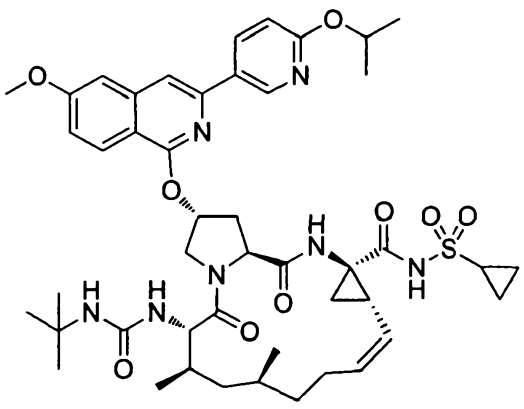
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5218及5219：

化合物5218：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 913.7 (M^++1)。

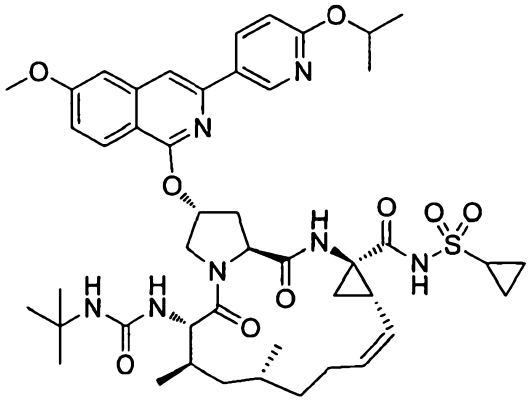
化合物5219：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz,

DMSO-d_6) δ 11.21 (br. s., 1H), 8.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.92 (br. s., 1H), 8.42 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 5.58-5.49 (m, 1H), 5.35 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 5.07 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.69 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.99 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81-3.76 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.43-2.24 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.63-0.97 (m, 19H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.1 Hz, 1H), 0.42-0.31 (m, 2H)；MS: MS m/z 913.7 (M^++1)。

製備化合物5220及化合物5221



化合物5220



化合物5221

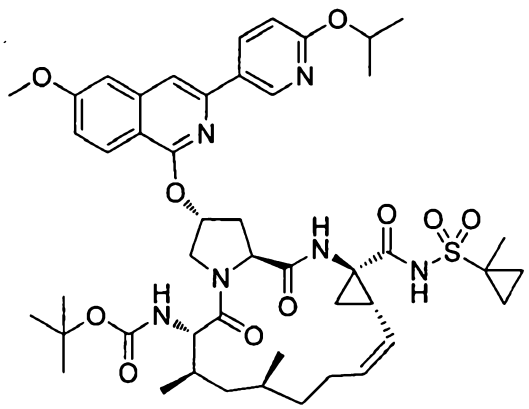
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5220及5221：

化合物5220：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-

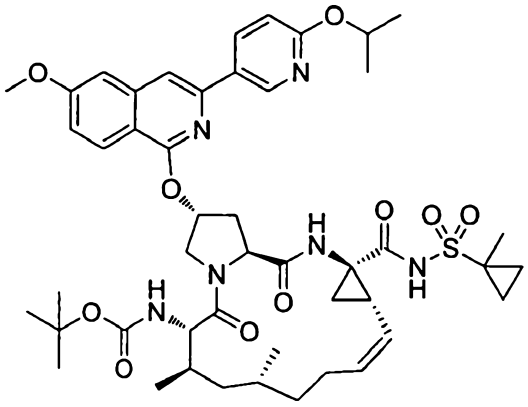
基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；MS: MS m/z 888.7 (M^++1)。

化合物5221：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.92 (br. s., 1H), 8.42 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.02-5.94 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.36 (七重峰, J=6.2 Hz, 1H), 5.06 (t, J=10.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 3.98 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (t, J=9.8 Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.63-0.97 (m, 24H), 0.96 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.77 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 888.7 (M^++1)。

製備化合物5222及化合物5223



化合物5222



化合物5223

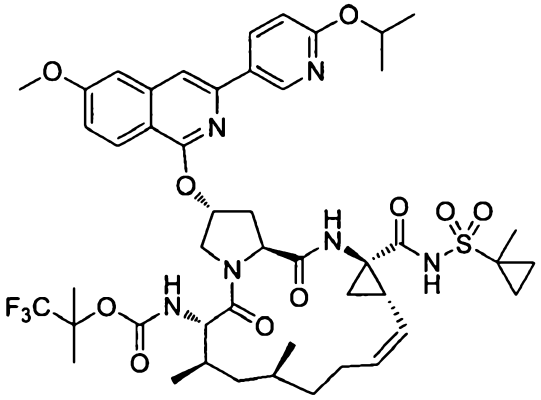
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5222及5223：

化合物5222：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 903.7 (M^++1)。

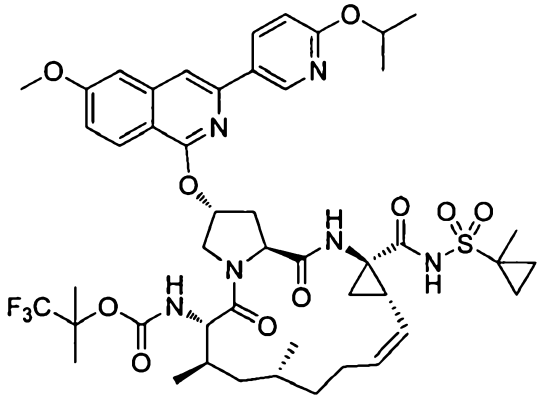
化合物5223：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.98 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.0, 2.3

Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 5.58-5.49 (m, 1H), 5.36 (七重峰, J=6.2 Hz, 1H), 5.04-4.93 (m, 1H), 4.63 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 3.99 (dd, J=11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (dd, J=10.2, 8.7 Hz, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.42-2.27 (m, 2H), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.56-1.10 (m, 24H), 0.99-0.85 (m, 8H), 0.76 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 903.7 (M^++1)。

製備化合物5224及化合物5225



化合物5224



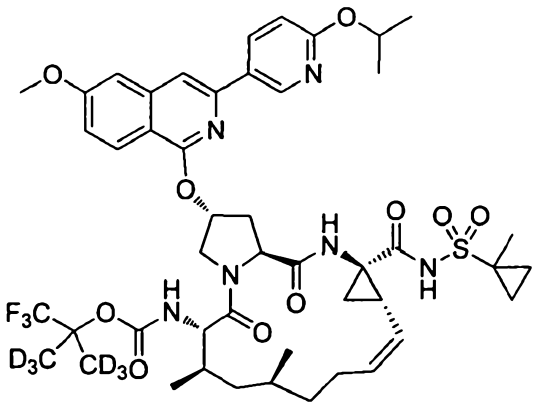
化合物5225

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5214及5215：

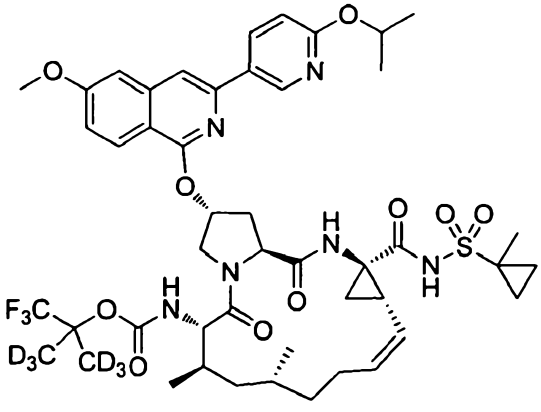
化合物5224：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 957.6 (M^++1)。

化合物5225：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.12 (br. s., 1H), 8.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.57-5.50 (m, 1H), 5.36 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 4.99 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H), 4.00 (dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.50-1.08 (m, 20H), 0.98-0.85 (m, 8H), 0.79 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 957.7 (M^++1)。

製備化合物5226及化合物5227



化合物5226



化合物5227

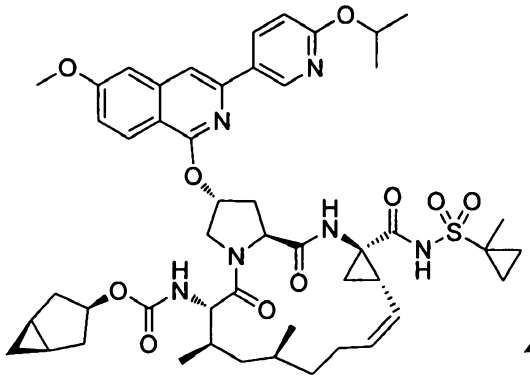
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5226及5227：

化合物5226：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯；MS: MS m/z 963.7 (M^++1)。

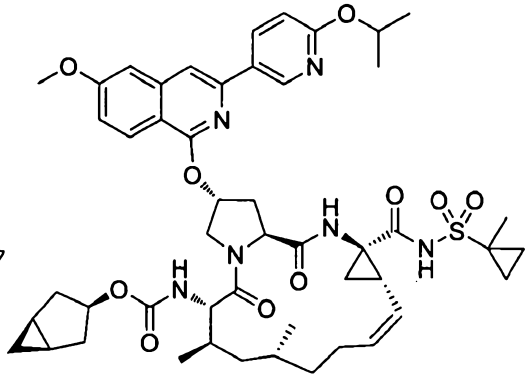
化合物5227：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.12 (br. s., 1H), 8.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 5.60-5.48 (m, 1H), 5.36 (七重峰, J=6.1 Hz, 1H), 4.99 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.65-4.47 (m, 2H), 3.99 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H),

1.57-1.50 (m, 1H), 1.50-1.10 (m, 14H), 1.00-0.85 (m, 8H), 0.78 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 963.7 (M^++1)。

製備化合物5218及化合物5219



化合物5228



化合物5229

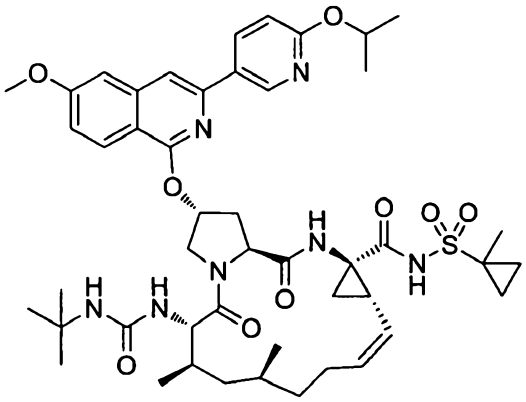
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5228及5229：

化合物5228：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 927.7 (M^++1)。

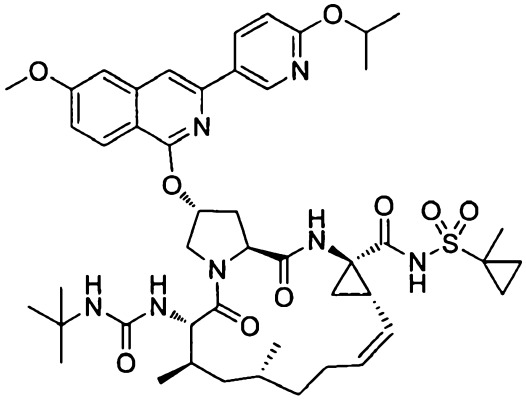
化合物5229：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz,

DMSO-d_6) δ 11.06 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.98 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 5.36 (七重峰, J=6.2 Hz, 1H), 5.09-4.93 (m, 1H), 4.66 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.01 (dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (t, J=9.8 Hz, 1H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 2H), 2.01-1.73 (m, 4H), 1.72-1.08 (m, 21H), 1.00-0.83 (m, 8H), 0.77 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.41-0.31 (m, 2H)；MS: MS m/z 927.7 (M^++1)。

製備化合物5230及化合物5231



化合物5230



化合物5231

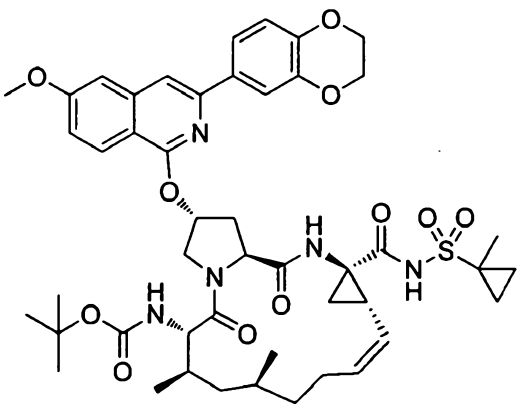
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5230及5231：

化合物5230：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

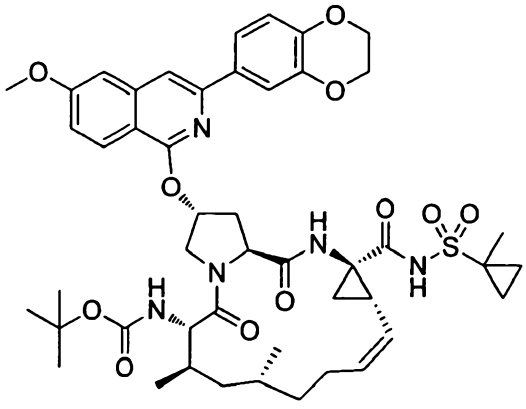
十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；MS: MS m/z 902.7 (M^++1)。

化合物5231：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-2-((3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.98 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.32 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 2H), 5.59 (s, 1H), 5.57-5.46 (m, 1H), 5.36 (七重峰, J=6.2 Hz, 1H), 5.07-4.91 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 4.00 (dd, J=11.1, 3.5 Hz, 1H), 3.94-3.84 (m, 4H), 2.81-2.63 (m, 2H), 2.42-2.27 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.79-0.83 (m, 35H), 0.81-0.73 (m, 1H)；MS: MS m/z 902.7 (M^++1)。

製備化合物5232及化合物5233



化合物5232



化合物5233

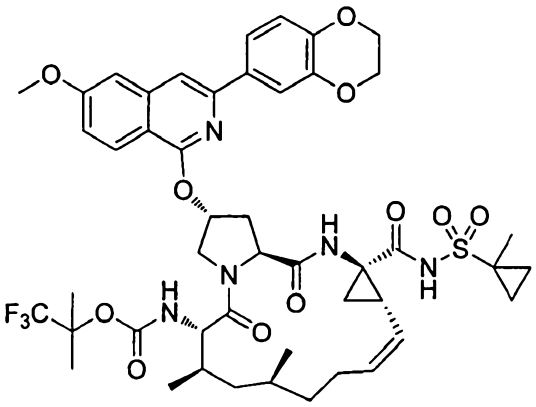
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5232及5233：

化合物5232：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 902.1 (M^++1)。

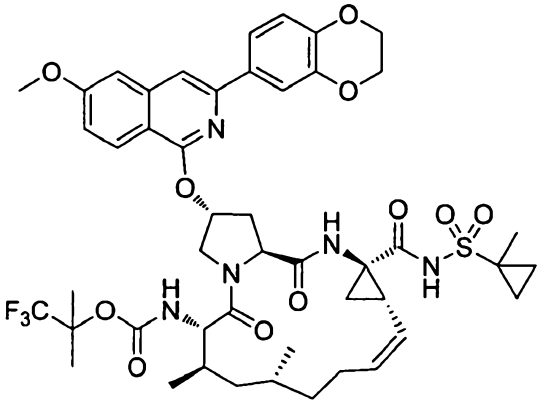
化合物5233：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.96 (br. s., 1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 1H), 4.61 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.97 (dd, J=11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.56-1.08 (m, 18H), 1.01-0.85 (m, 8H), 0.76 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 902.1

(M^++1)。

製備化合物5234及化合物5235



化合物5234



化合物5235

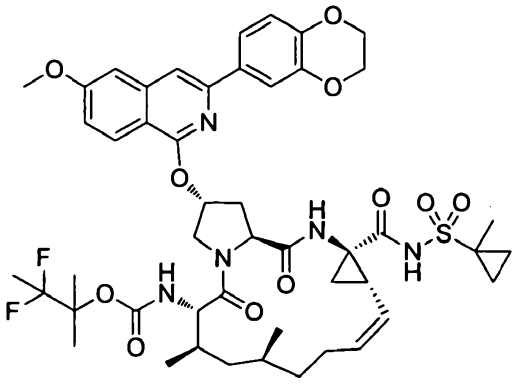
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5234及5235：

化合物5234：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 956.5 (M^++1)。

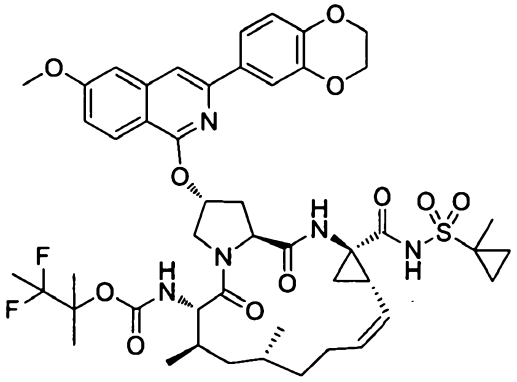
化合物5235：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.10 (s, 1H),

7.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.34 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 5.60-5.47 (m, 1H), 5.00 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.60-4.49 (m, 2H), 4.32 (s, 4H), 3.97 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.50-1.10 (m, 14H), 0.98-0.86 (m, 8H), 0.78 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 956.5 (M^++1)。

製備化合物5236及化合物5237



化合物5236



化合物5237

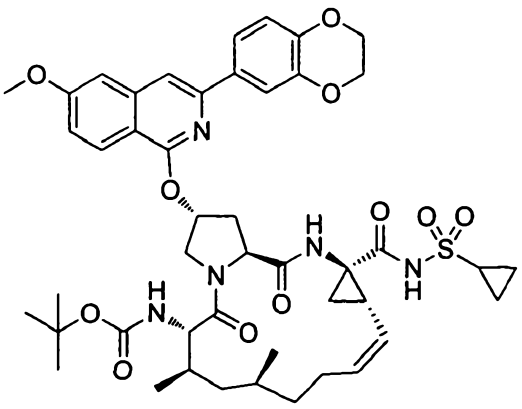
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5236及5237：

化合物5236：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十

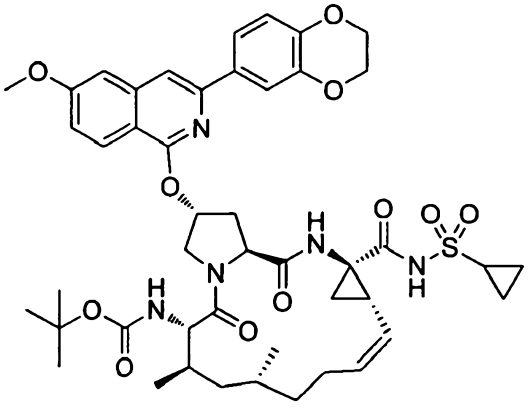
五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；MS: MS m/z 952.5 (M^++1)。

化合物5237：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (br. s., 1H), 9.07 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73-7.61 (m, 3H), 7.34 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 5.59-5.49 (m, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.61-4.46 (m, 2H), 4.32 (s, 4H), 3.98 (dd, J=11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.66-1.05 (m, 19H), 1.00-0.84 (m, 8H), 0.78 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 952.5 (M^++1)。

製備化合物5238及化合物5239



化合物5238



化合物5239

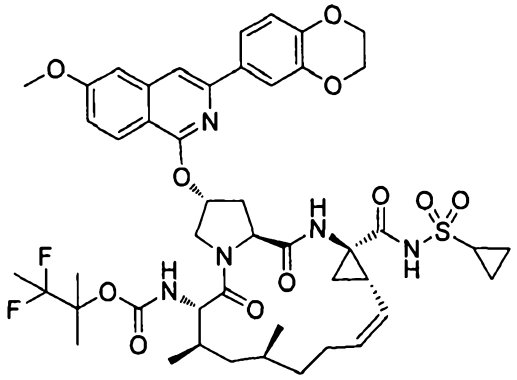
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5238及5239：

化合物5238：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 888.5 (M^++1)。

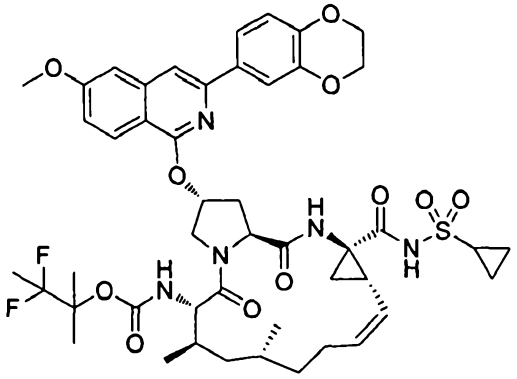
化合物5239：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 8.92 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.94 (br. s., 1H), 5.58-5.47 (m, 1H), 5.07 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.95 (dd, J=11.6, 3.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 2H), 2.01-1.68 (m, 3H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 2H), 1.30-0.96 (m, 14H), 0.95 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90

(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 888.5 (M^++1)。

製備化合物5240及化合物5241



化合物5240



化合物5241

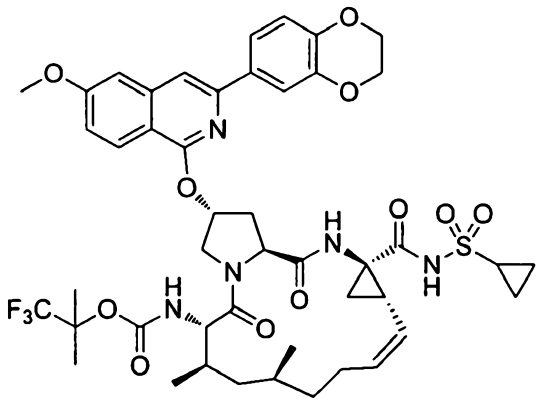
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5240及5241：

化合物5240：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；MS: MS m/z 938.5 (M^++1)。

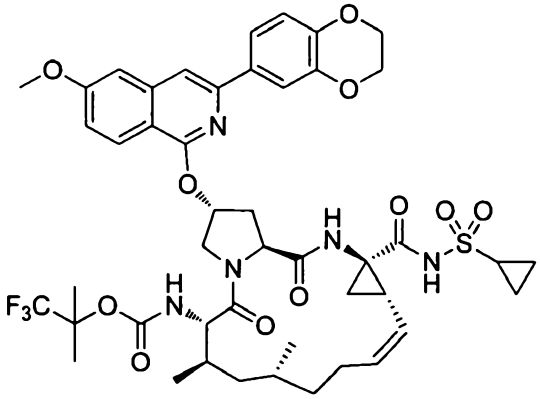
化合物5241：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz,

DMSO-d_6) δ 11.22 (br. s., 1H), 8.93 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.95 (br. s., 1H), 5.59-5.47 (m, 1H), 5.17-5.02 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.96 (dd, J=11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 1.99-1.69 (m, 3H), 1.66-0.97 (m, 18H), 0.95 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.77 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 938.5 (M^++1)。

製備化合物5242及化合物5243



化合物5242



化合物5243

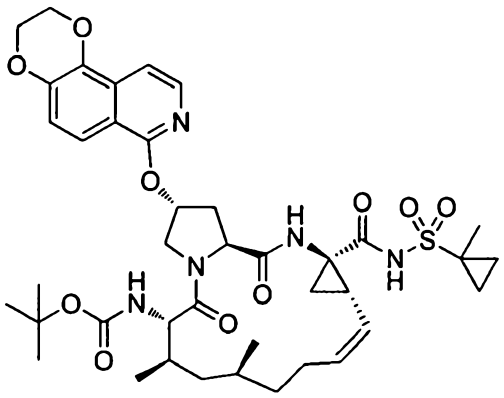
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5242及5243：

化合物5242：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-

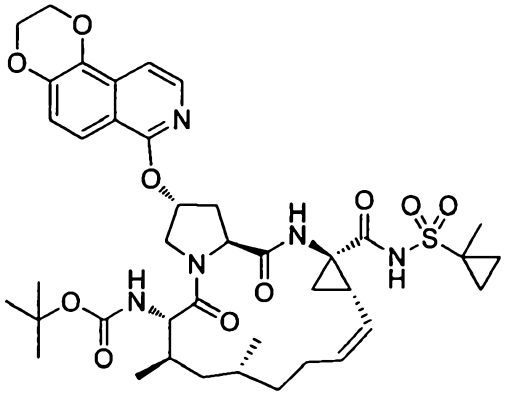
5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 942.1 (M^++1)。

化合物5243：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (br. s., 1H), 8.96 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.70 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.96 (br. s., 1H), 5.59-5.49 (m, 1H), 5.18-5.02 (m, 1H), 4.61-4.44 (m, 2H), 4.32 (s, 4H), 3.95 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.4, 8.2 Hz, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.64-0.85 (m, 21H), 0.76 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 942.0 (M^++1)。

製備化合物5244及化合物5245



化合物5244



化合物5245

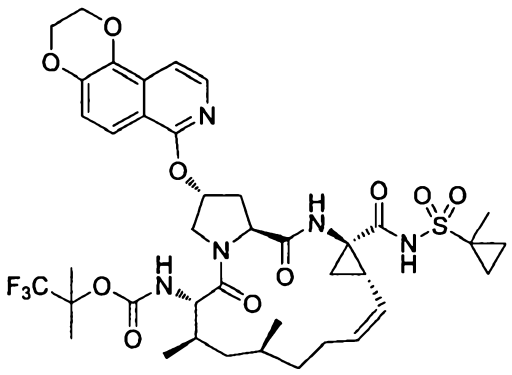
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5244及5245：

化合物5244：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 796.7 (M^++1)。

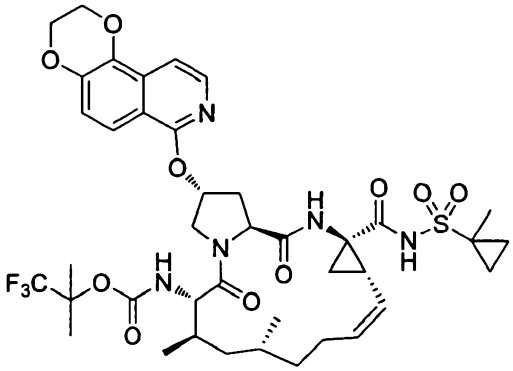
化合物5245：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.58-5.46 (m, 1H), 5.08-4.92 (m, 1H), 4.58 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.50-4.34

(m, 5H), 3.90 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, J=10.5, 8.7 Hz, 1H), 2.74-2.54 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.96-1.03 (m, 24H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.72 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 796.7 (M^++1)。

製備化合物5246及化合物5247



化合物5246



化合物5247

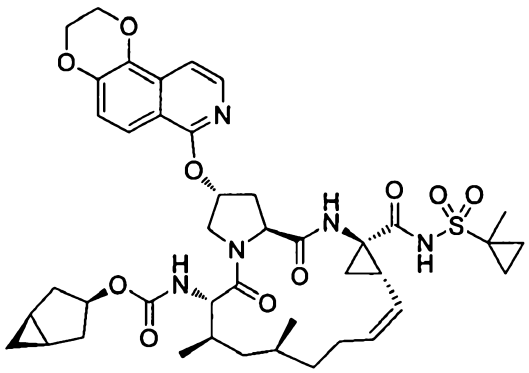
藉由上述通用程序之一來製備化合物5246及5247：

化合物5246：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 850.7 (M^++1)。

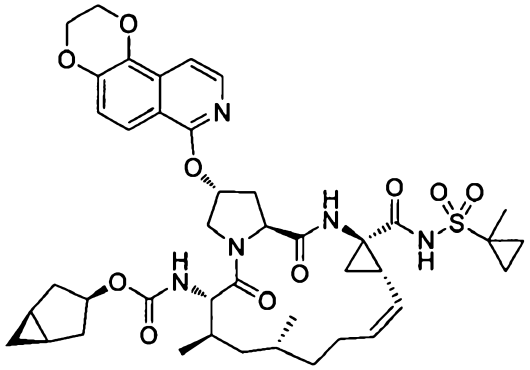
化合物5247：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-

d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.15 (br. s., 1H), 7.97 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.04-4.93 (m, 1H), 4.59-4.48 (m, 2H), 4.48-4.32 (m, 4H), 3.91 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.76-1.04 (m, 17H), 0.98-0.84 (m, 8H), 0.75 (t, J=11.9 Hz, 1H)；MS: MS m/z 850.7 (M^++1)。

製備化合物5248及化合物5249



化合物5248



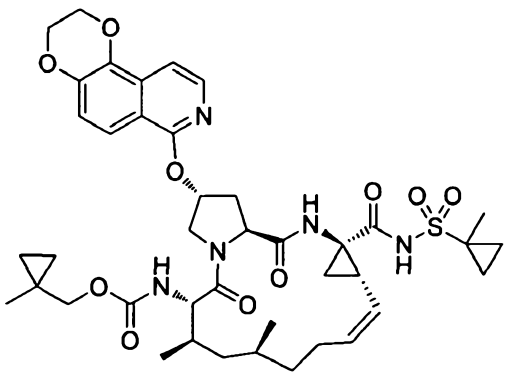
化合物5249

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5248及5249：

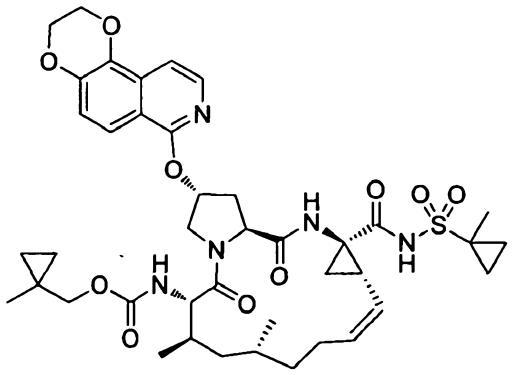
化合物5248：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 820.7 (M^++1)。

化合物5249：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.07 (br. s., 1H), 7.97 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.15 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.60-5.44 (m, 1H), 5.12-4.92 (m, 1H), 4.62 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.52-4.32 (m, 5H), 3.93 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=10.5, 9.0 Hz, 1H), 2.76-2.54 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.03-1.07 (m, 20H), 0.99-0.82 (m, 8H), 0.72 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.36 (d, J=4.9 Hz, 2H)；MS: MS m/z 820.7 (M^++1)。

製備化合物5250及化合物5251



化合物5250



化合物5251

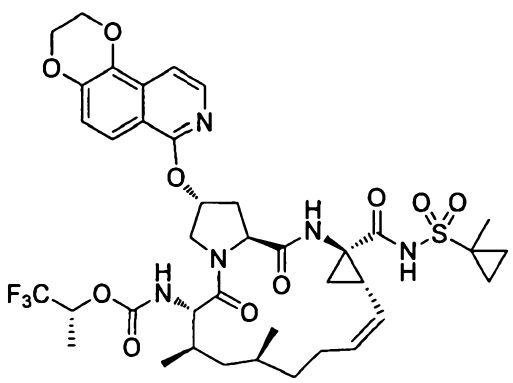
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5250及5251：

化合物5250：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-

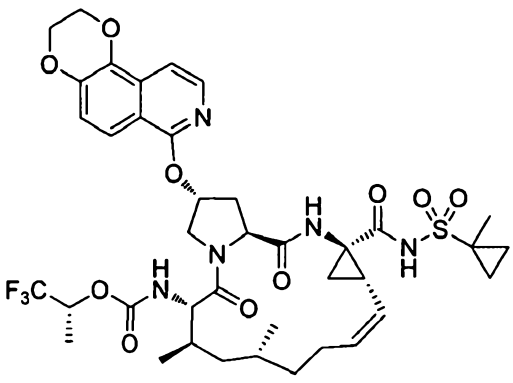
二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；MS: MS m/z 808.7 (M^++1)。

化合物5251：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 5.06-4.94 (m, 1H), 4.58-4.35 (m, 6H), 3.94 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.75-2.54 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.74-0.82 (m, 22H), 0.74 (t, J=12.3 Hz, 1H), 0.31-0.25 (m, 1H), 0.24-0.15 (m, 3H)；MS: MS m/z 808.7 (M^++1)。

製備化合物5252及化合物5253



化合物5252



化合物5253

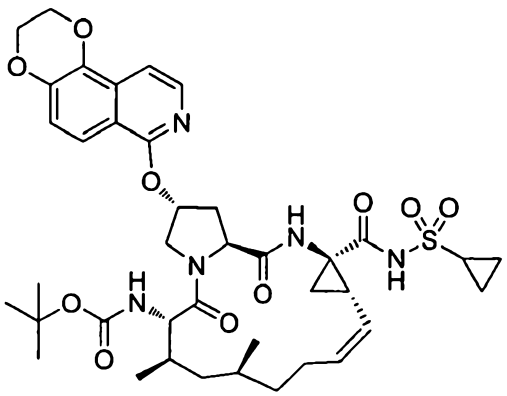
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5252及5253：

化合物5252：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；MS: MS m/z 836.7 (M^++1)。

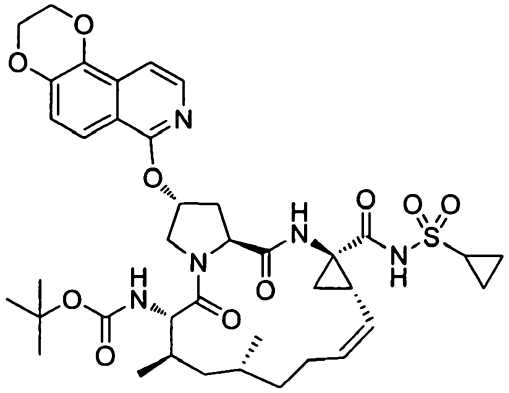
化合物5253：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.61-5.46 (m, 1H), 5.09-4.93 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H),

4.58-4.32 (m, 6H), 3.94 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.74-0.85 (m, 22H), 0.77 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 836.7 (M^++1)。

製備化合物5254及化合物5255



化合物5254



化合物5255

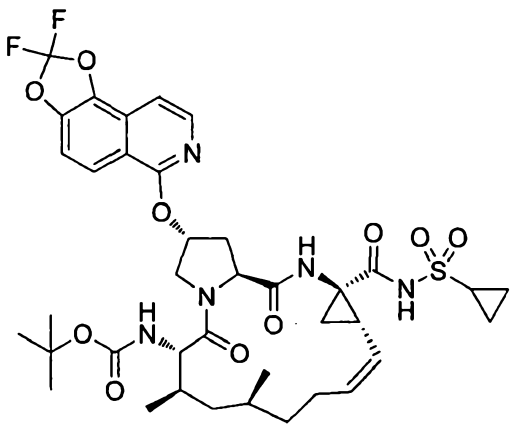
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5254及5255：

化合物5254：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 796.7 (M^++1)。

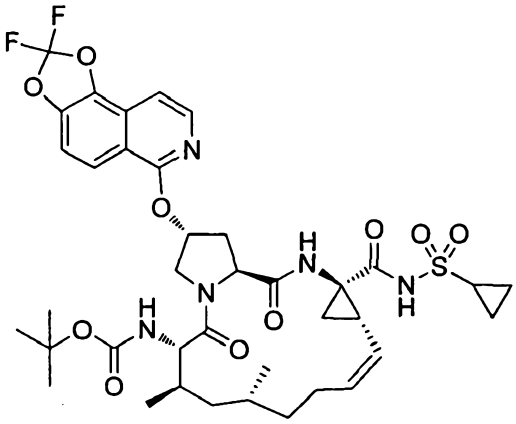
化合物5255：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第

三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.58-5.46 (m, 1H), 5.08-4.92 (m, 1H), 4.58 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.50-4.34 (m, 5H), 3.90 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, J=10.5, 8.7 Hz, 1H), 2.74-2.54 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.96-1.03 (m, 24H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.72 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 796.7 (M^++1)。

製備化合物5256及化合物5257



化合物5256



化合物5257

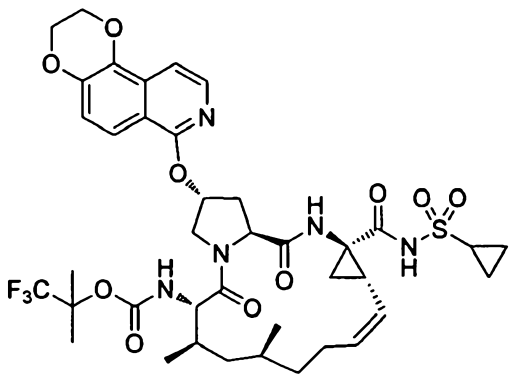
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5256及5257：

化合物5256：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第

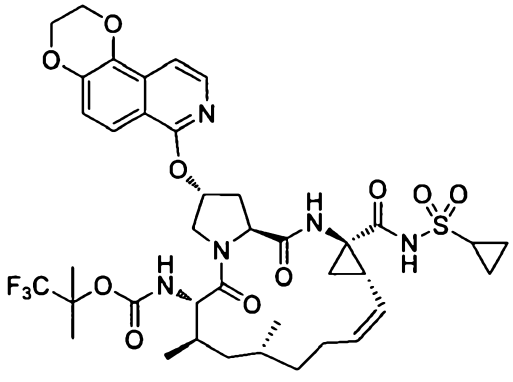
三丁酯；MS: MS m/z 804.5 (M^++1)。

化合物5257：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.61-5.46 (m, 1H), 5.10-4.98 (m, 1H), 4.65 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 1H), 3.88 (dd, J=11.6, 3.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, J=10.4, 8.2 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 2H), 1.23-0.83 (m, 20H), 0.72 (t, J=12.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 804.6 (M^++1)。

製備化合物5258及化合物5259



化合物5258



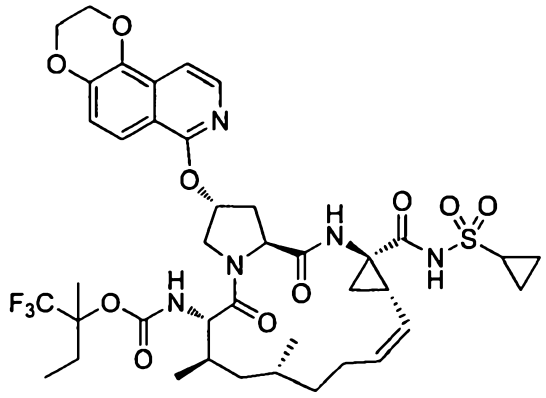
化合物5259

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5258及5259：

化合物5258：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 836.6 (M^++1)。

化合物5259：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br. s., 1H), 9.01 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 4.61-4.30 (m, 6H), 3.89 (dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.31 (ddd, J=13.7, 10.2, 3.8 Hz, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.47-0.84 (m, 19H), 0.74 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 836.6 (M^++1)。

製備化合物5260

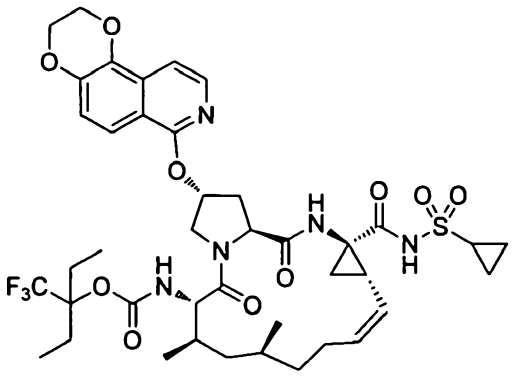


化合物5260

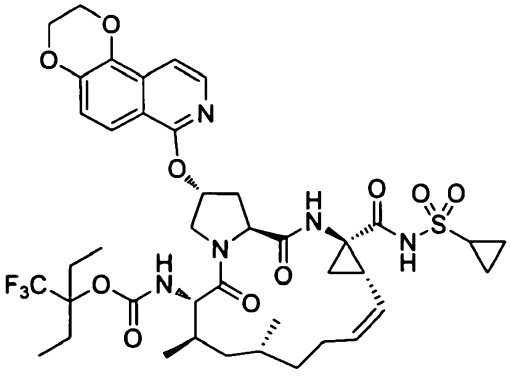
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5260：

化合物5260：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丁-2-基酯；MS: MS m/z 850.7 (M^++1)。

製備化合物5261及化合物5262



化合物5261



化合物5262

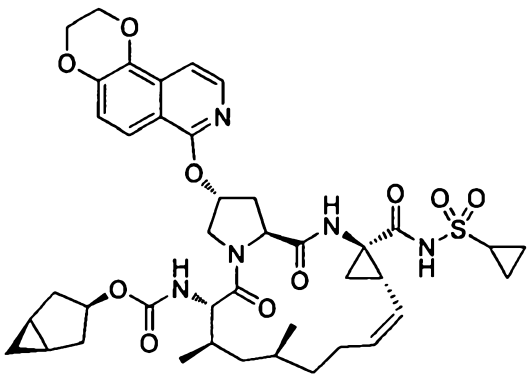
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5261及5262：

化合物5261：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環

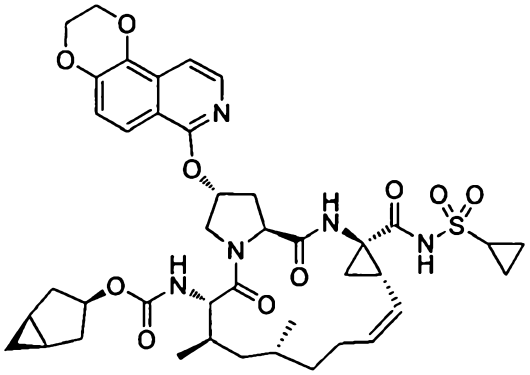
丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)戊-3-基酯；MS: MS m/z 864.7 (M^++1)。

化合物5262：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)戊-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 7.97 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.62-5.47 (m, 1H), 5.15-4.98 (m, 1H), 4.58-4.34 (m, 6H), 3.93 (dd, J=11.1, 3.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 2H), 1.95-0.86 (m, 22H), 0.77 (t, J=7.5 Hz, 4H), 0.60 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 864.6 (M^++1)。

製備化合物5263及化合物5264



化合物5263



化合物5264

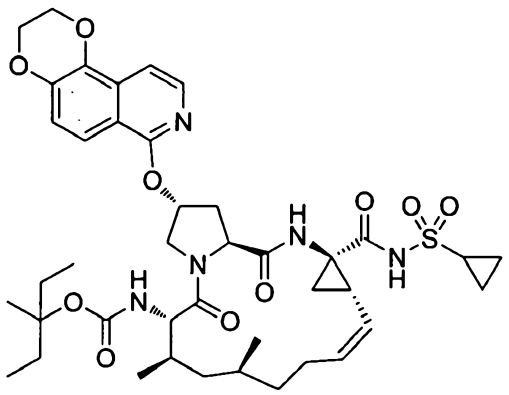
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5263及5264：

化合物5263：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 806.7 (M^++1)。

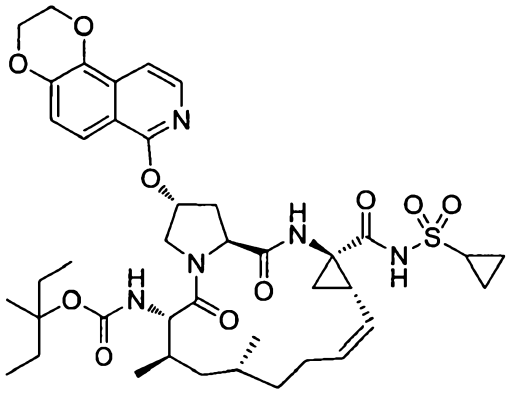
化合物5264：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br. s., 1H), 8.95 (br. s., 1H), 7.97 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.59-5.45 (m, 1H), 5.18-4.99 (m, 1H), 4.64 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.52-4.33 (m,

6H), 3.91 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=10.5, 9.0 Hz, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.75-0.82 (m, 20H), 0.71 (t, J=12.4 Hz, 1H), 0.40-0.31 (m, 2H)；MS: MS m/z 806.7 (M^++1)。

製備化合物5265及化合物5266



化合物5265



化合物5266

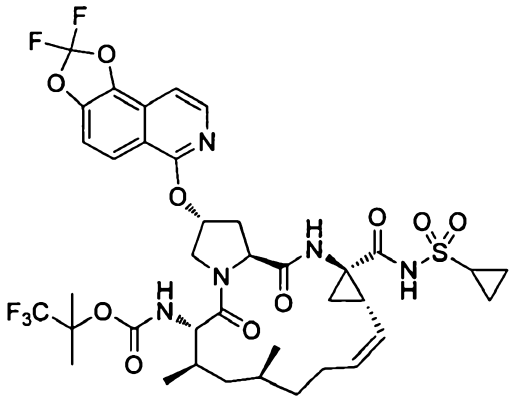
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5265及5266：

化合物5265：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-甲基戊-3-基酯；MS: MS m/z 810.7 (M^++1)。

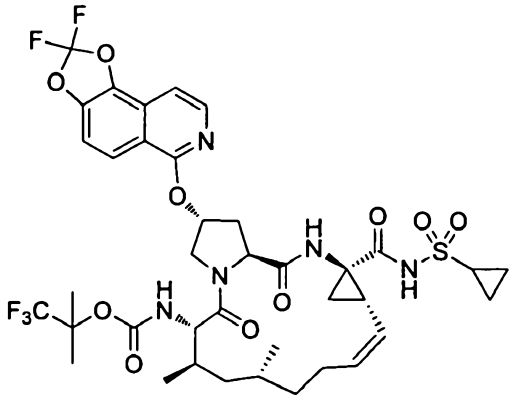
化合物5266：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-甲基戊-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.59-5.47 (m, 1H), 5.13-4.97 (m, 1H), 4.54 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.48-4.33 (m, 5H), 3.90 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=10.4, 8.9 Hz, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.65-0.83 (m, 22H), 0.78-0.59 (m, 7H)；MS: MS m/z 810.7 (M^++1)。

製備化合物5267及化合物5268



化合物5267



化合物5268

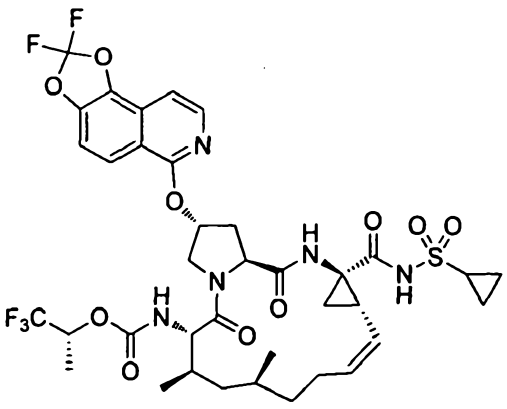
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5267及5268：

化合物5267：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

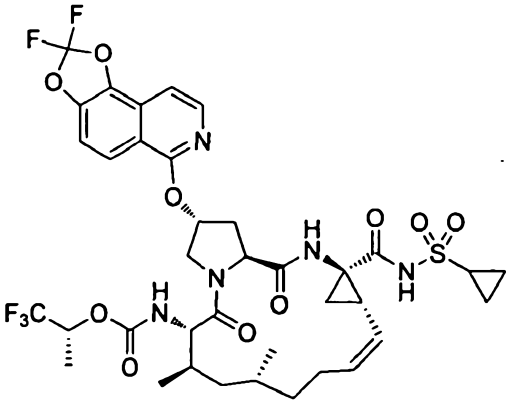
[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 858.7 (M^++1)。

化合物5268：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.18 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.60-5.46 (m, 1H), 5.13-4.99 (m, 1H), 4.63-4.48 (m, 2H), 3.89 (dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.43-2.21 (m, 2H), 1.95-0.90 (m, 21H), 0.88 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.74 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 858.7 (M^++1)。

製備化合物5269及化合物5270



化合物5269



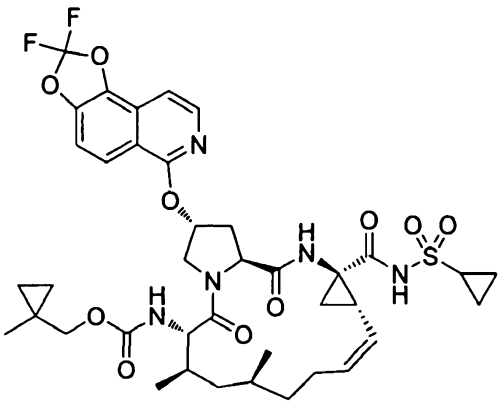
化合物5270

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5269及5270：

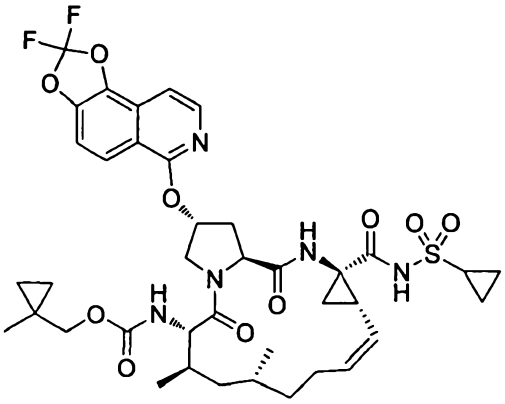
化合物5269：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；MS: MS m/z 844.6 (M^++1)。

化合物5270：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.70 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.59-5.47 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.65-4.49 (m, 2H), 4.31 (五重峰, J=6.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.99-1.77 (m, 2H), 1.71-1.52 (m, 3H), 1.48-1.31 (m, 2H), 1.21-0.95 (m, 8H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=11.9 Hz, 1H)；MS: MS m/z 844.6 (M^++1)。

製備化合物5271及化合物5272



化合物5271



化合物5272

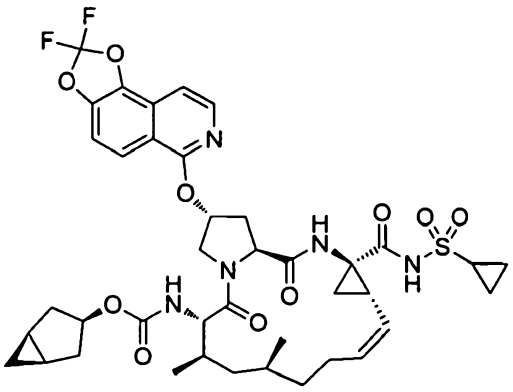
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5271及5272：

化合物5271：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；MS: MS m/z 816.7 (M^++1)。

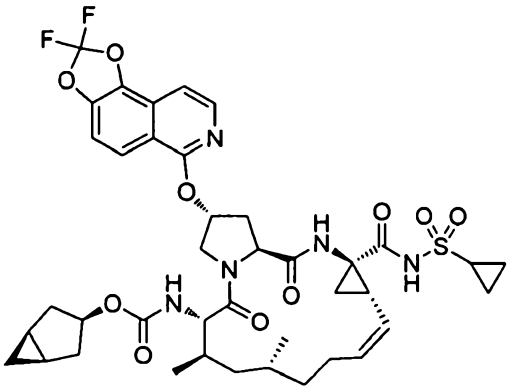
化合物5272：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.6

Hz, 1H), 7.42 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 5.59-5.45 (m, 1H), 5.14-4.95 (m, 1H), 4.59 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.52 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.90 (dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.73-1.51 (m, 3H), 1.48-1.30 (m, 2H), 1.22-0.77 (m, 14H), 0.73 (t, J=12.1 Hz, 1H), 0.23-0.04 (m, 4H)；MS: MS m/z 816.7 (M^++1)。

製備化合物5273及化合物5274



化合物5273



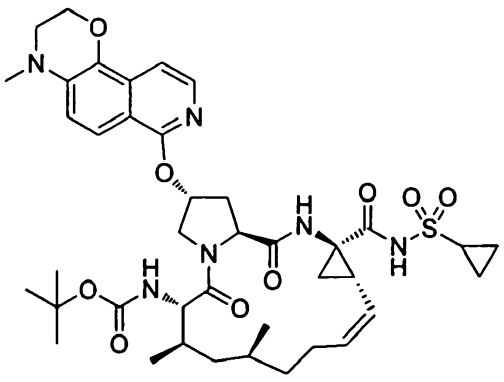
化合物5274

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5273及5274：

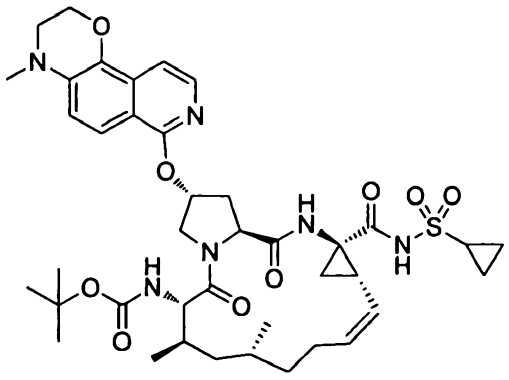
化合物5273：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；MS: MS m/z 828.6 (M^++1)。

化合物5274：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,2-二氟-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-f]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.87 (br. s., 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.12-4.99 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 3H), 3.91 (dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.41-2.21 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 3H), 1.72-0.87 (m, 18H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.72 (t, J=11.7 Hz, 1H), 0.38-0.24 (m, 2H)；MS: MS m/z 828.5 (M^++1)。

製備化合物5275及化合物5276



化合物5275



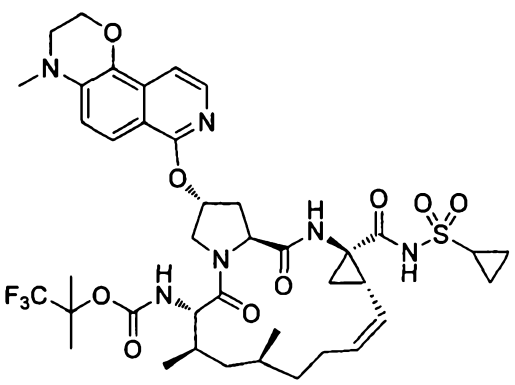
化合物5276

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5275及5276：

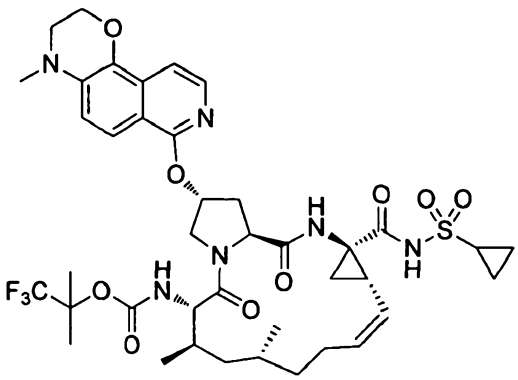
化合物5275：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；MS: MS m/z 795.6 (M^++1)。

化合物5276：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.59-5.45 (m, 1H), 5.13-4.99 (m, 1H), 4.53 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 3H), 3.88 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=9.9, 9.0 Hz, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.98-0.95 (m, 21H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.72 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 795.6 (M^++1)。

製備化合物5277及化合物5278



化合物5277



化合物5278

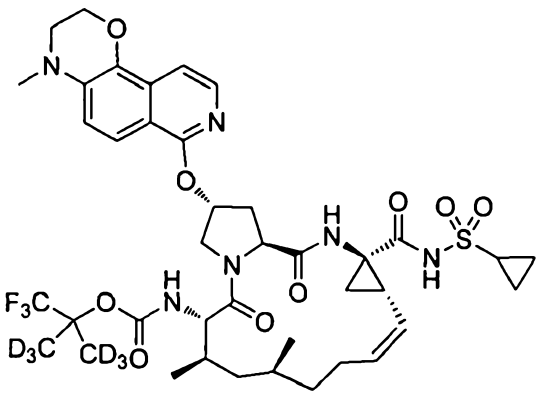
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5277及5278：

化合物5277：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；MS: MS m/z 849.6 (M^++1)。

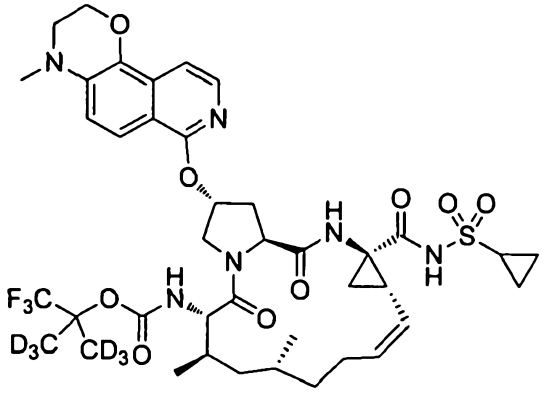
化合物5278：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.58-5.44 (m, 1H), 5.17-5.02 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 4.42-4.30 (m, 2H),

3.88 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.63-0.96 (m, 15H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.72 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 849.5 (M^++1)。

製備化合物5279及化合物5280



化合物5279



化合物5280

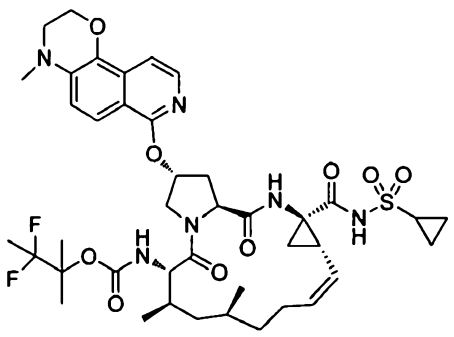
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5279及5280：

化合物5279：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。MS: MS m/z 855.6 (M^++1)。

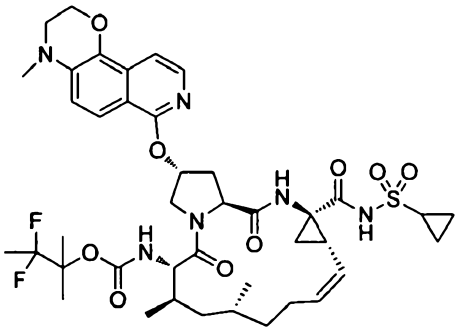
化合物5280：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-

2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基酯；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (br. s., 1H), 9.01 (br. s., 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.61-5.48 (m, 1H), 5.11-4.99 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 4.42-4.31 (m, 2H), 3.88 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.73-2.55 (m, 2H), 2.36-2.20 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.64-0.95 (m, 9H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 855.6 (M^++1)。

製備化合物5281及化合物5282



化合物5281



化合物5282

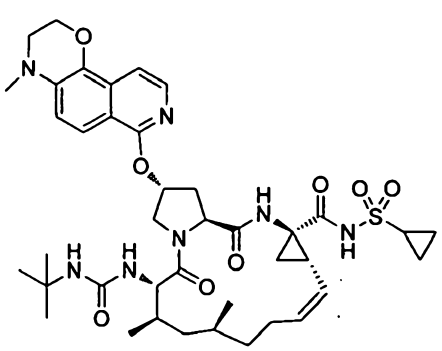
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5281及5282：

化合物5281：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-

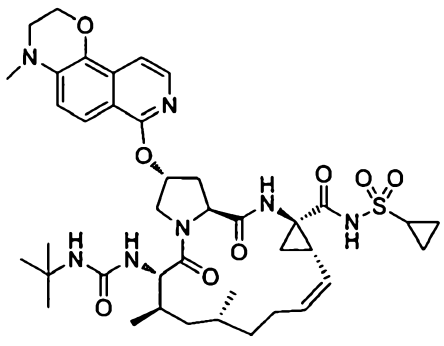
2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 845.6 (M^++1)。

化合物5282：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H), 7.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.25 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.79 (m 1H), 5.52 (m 1H), 5.06 (m, 1H), 4.46 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.42-4.23 (m, 2H), 3.99-3.81 (m, 1H), 3.72 (dd, J=10.5, 8.7 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.90-2.35(m, 3H), 2.32-2.24 (m, 2H), 1.97-1.07 (m, 24H), 0.97-0.80 (m, 6H), 0.73 (m, 1H)；MS: MS m/z 845.6 (M^++1)。

製備化合物5283及化合物5284



化合物5283



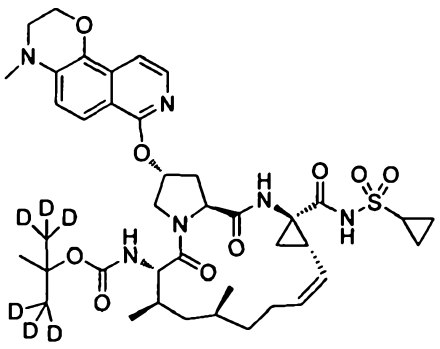
化合物5284

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5283及5284：

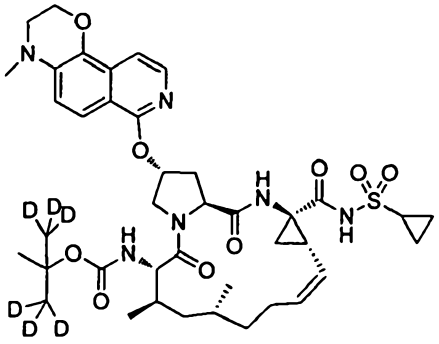
化合物5283：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 794.7 (M^++1)。

化合物5284：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 7.82-7.66 (m, 2H), 7.32 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.44 (td, J=10.1, 5.6 Hz, 1H), 5.06 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J=9.8, 7.3 Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.41 (dd, J=5.0, 3.5 Hz, 2H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.74-2.54 (m, 2H), 2.47-2.25 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.48 (dd, J=9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.35-1.21 (m, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.14-1.01 (m, 3H), 0.96 (m, 6H), 0.80 (t, J=11.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 794.7 (M^++1)。

製備化合物5285及化合物5286



化合物5285



化合物5286

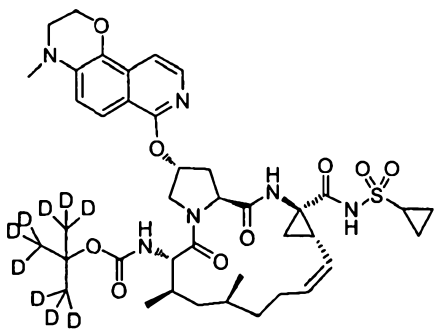
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5285及5286：

化合物5285：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 801.7 (M^++1)。

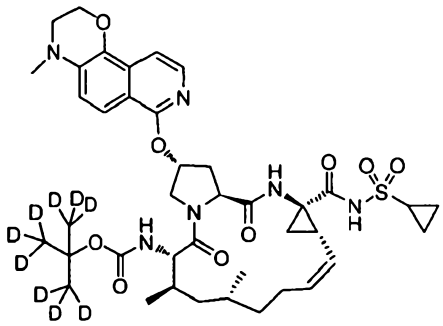
化合物5286：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (br. s., 1H), 8.96 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 1H), 7.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.78 (m, 1H),

5.49 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 3H), 3.98-3.82 (m, 1H), 3.79-3.63 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.99-1.10 (m, 18 H), 1.01-0.82 (m, 6H), 0.76-0.63 (m, 1H)；MS: MS m/z 801.7 (M^++1)。

製備化合物5287及化合物5288



化合物5287



化合物5288

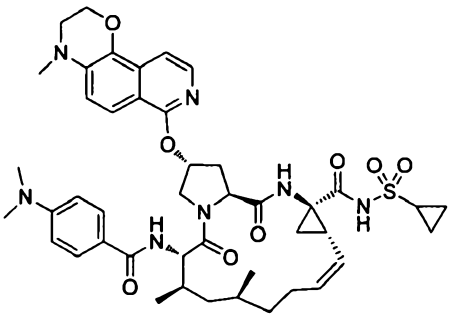
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5287及5288：

化合物5287：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氘甲基)丙-2-基酯。MS: MS m/z 804.7 (M^++1)。

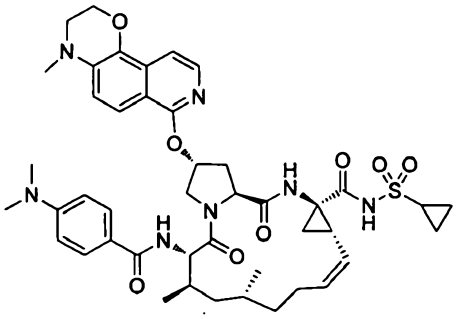
化合物5288：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br. s., 1H), 8.96 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 1H), 7.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.78 (s 1H), 5.48 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 3H), 4.01-3.83 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, J=2.7 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.38-2.22 (m, 2H), 1.92-1.05 (m, 14 H) , 0.99-0.80 (m, 6H), 0.80-0.64 (m, 1H)；MS: MS m/z 804.7 (M^++1)。

製備化合物5289及化合物5290



化合物5289



化合物5290

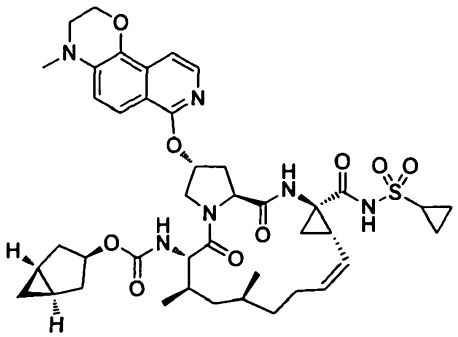
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5289及5290：

化合物5289：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(環丙基磺醯基)-6-(4-(二甲基胺基)苯甲醯胺基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,

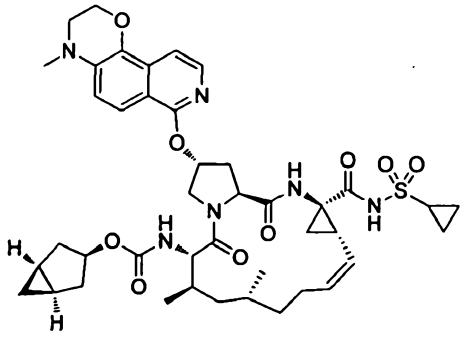
16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 842.7 (M^++1)。

化合物5290：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(環丙基磺醯基)-6-(4-(二甲基胺基)苯甲醯胺基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br. s., 1H), 8.96 (br. s., 1H), 8.27 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, J=8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.69-6.60 (m, J=9.2 Hz, 2H), 5.79 (br. s., 1H), 5.49 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 4H), 3.97 (dd, J=11.0, 3.7 Hz, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.03-2.89 (m, 10H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.49-1.25 (m, 9H), 0.95 (m, 9H), 0.87-0.74 (m, 1H) MS: MS m/z 842.7 (M^++1)。

製備化合物5291及化合物5292



化合物5291



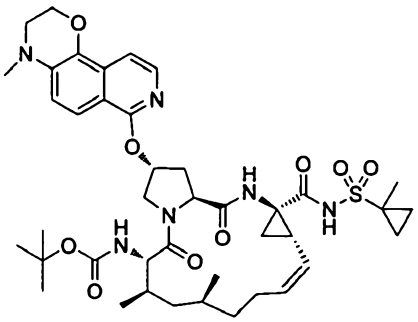
化合物5292

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5291及5292：

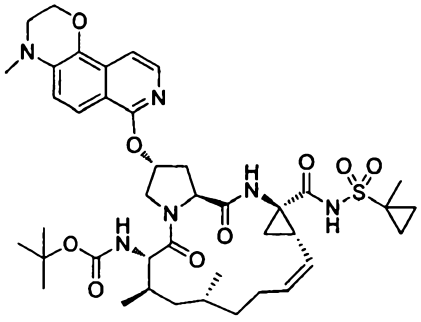
化合物5291：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 819.6 (M^++1)。

化合物5292：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br. s., 1H), 8.96 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.50 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.68 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.48-4.32 (m, 4H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.77 (t, J=9.8 Hz, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.95-2.28 (m, 3H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.59-1.14 (m, 13H), 0.94-0.85 (m, 6H), 0.72 (m, 1H), 0.42-0.28 (m, 2H)；MS: MS m/z 819.6 (M^++1)。

製備化合物5293及化合物5294



化合物5293



化合物5294

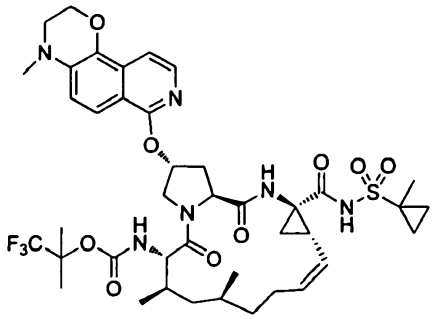
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5293及5294：

化合物5293：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 809.5 (M^++1)。

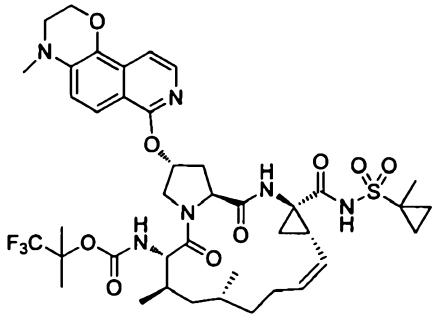
化合物5294：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.52 (m, 1H), 4.97

(m, 1H), 4.52-4.37 (m, 4H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.73 (t, J=9.5 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.95-2.28 (m, 3H), 2.41-2.24 (m, 2H), 1.92-1.09 (m, 23H), 0.97-0.85 (m, 6H), 0.73 (m, 1H)；MS: MS m/z 809.5 (M^++1)。

製備化合物5295及化合物5296



化合物5295



化合物5296

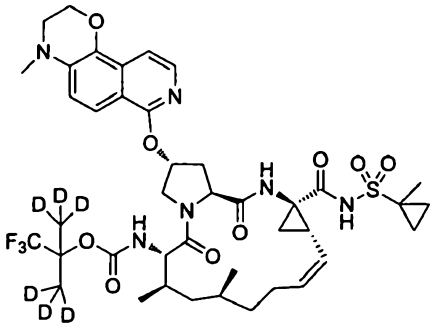
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5295及5296：

化合物5295：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 863.5 (M^++1)。

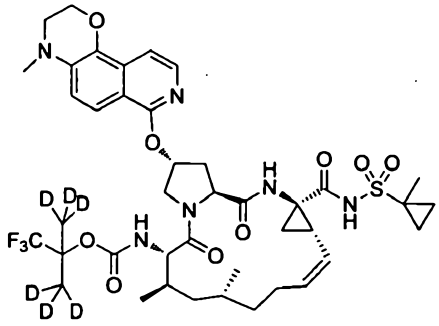
化合物5296：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫

環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 7.82 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.53 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.50-4.34 (m, 4H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.95-2.28 (m, 3H), 2.38-2.23 (m, 2H), 1.94-1.24 (m, 17H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.86 (m, 6H), 0.74 (br. s., 1H)；MS: MS m/z 863.5(M^++1)。

製備化合物5297及化合物5298



化合物5297



化合物5298

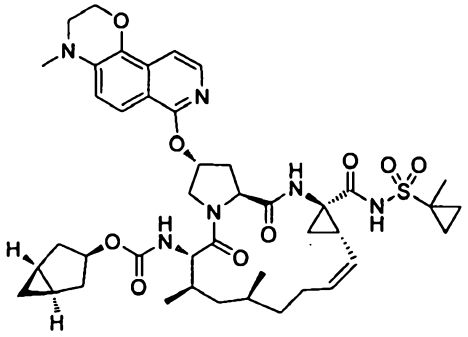
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5297及5298：

化合物5297：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。MS: MS m/z

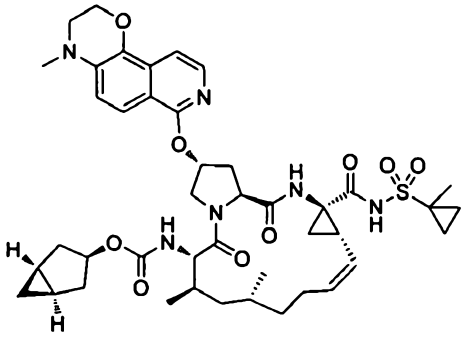
869.7 (M^++1)。

化合物5298：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.15 (br. s., 1H), 7.82 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.68-7.53 (m, J=9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.53 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.44-4.30 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.95-2.28 (m, 3H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.01-1.25 (m, 15H), 0.99-0.81 (m, 6H), 0.74 (m, 1H)；MS：MS m/z 869.7 (M^++1)。

製備化合物5299及化合物5300



化合物5299



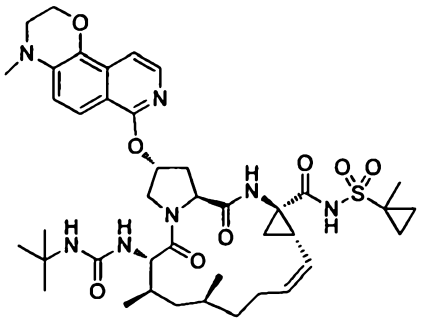
化合物5300

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5299及5300：

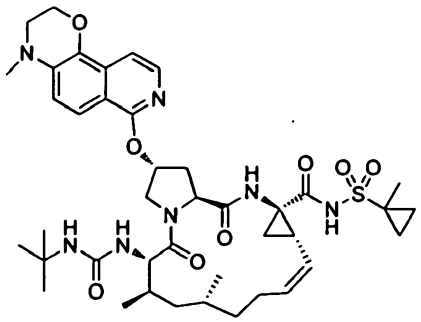
化合物5299：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 833.6 (M^++1)。

化合物5300：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.15 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.49 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.66 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.48-4.28 (m, 4H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.95-2.28 (m, 3H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.03-1.13 (m, 20H), 0.92 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (m, 1H), 0.41-0.25 (m, 2H)；MS: MS m/z 833.6 (M^++1)。

製備化合物5301及化合物5302



化合物5301



化合物5302

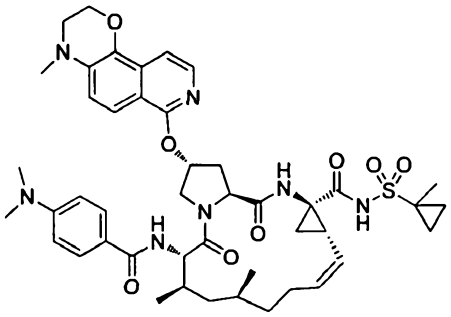
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5301及5302：

化合物5301：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；MS: MS m/z 808.6 (M^++1)。

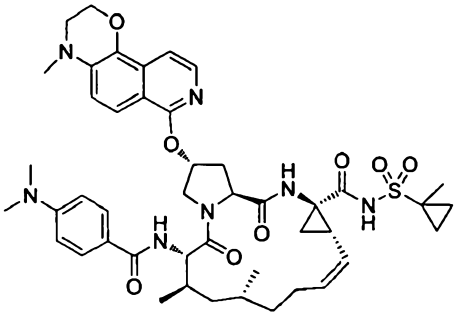
化合物5302：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.07 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.97 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.59 (s, 1H), 5.52 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.46-4.28 (m, 3H), 3.99-3.75 (m, 2H), 3.41

(d, J=4.0 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.79-1.07 (m, 12H), 1.08 (s, 9H), 0.92 (m, 7H), 0.74 (m, 1H)；MS: MS m/z 808.6 (M^++1)。

製備化合物5303及化合物5304



化合物5303



化合物5304

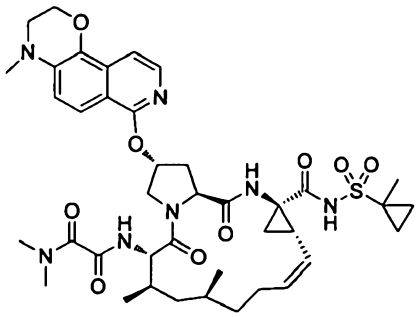
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5303及5304：

化合物5303：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(二甲基胺基)苯甲醯胺基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 856.6 (M^++1)。

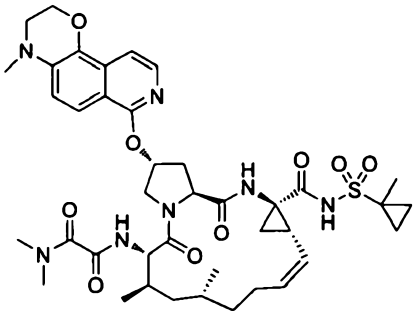
化合物5304：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4-(二甲基胺基)苯甲醯胺基)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環

十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 7.73 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.38 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.83 (br. s., 1H), 5.59 (m, 1H), 5.00 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, J=9.6, 7.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.09 (dd, J=11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.43 (t, J=4.1 Hz, 2H), 3.04-2.92 (m, 10H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.56-1.38 (m, 8H), 1.28-1.17 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.7 Hz, 6H), 0.93-0.84 (m, 2H)；MS: MS m/z 856.6 (M^++1)。

製備化合物5305及化合物5306



化合物5305



化合物5306

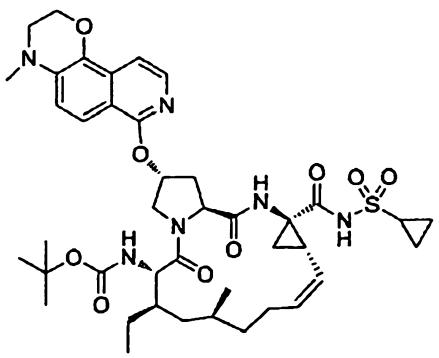
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5305及5306：

化合物5305：N1-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)-

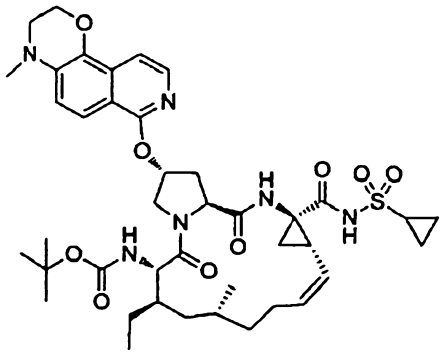
N2,N2-二甲基乙二醯胺。MS: MS m/z 808.6 (M^++1)。

化合物5306：N1-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)-N2,N2-二甲基乙二醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.52 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.52-4.29 (m, 4H), 4.20-4.09 (m, 1H), 4.04 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.75-1.17 (m, 12 H), 0.92 (dd, J=17.7, 6.7 Hz, 6H), 0.80 (m, 1H)；MS: MS m/z 808.6 (M^++1)。

製備化合物5307及化合物5308



化合物5307



化合物5308

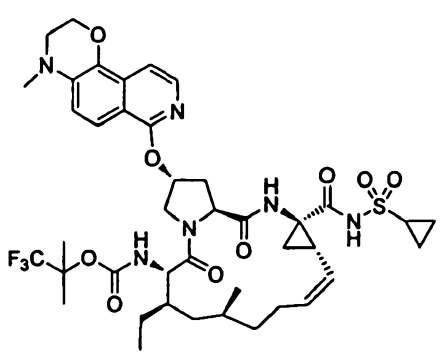
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物5307及5308：

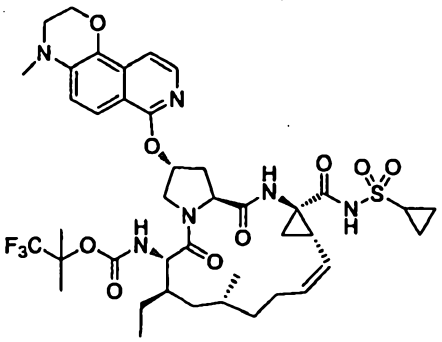
化合物5307：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 809.5 (M^++1)。

化合物5308：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 7.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.10-4.98 (m, 1H), 4.55 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.45-4.34 (m, 3H), 4.01-3.84 (m, 2H), 3.40 (d, J=2.4 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.60-1.38 (m, 7H), 1.18 (s, 9H), 1.06-0.93 (m, 9H), 0.74 (m, 3H)；MS m/z 809.5 (M^++1)。

製備化合物5309及化合物5310



化合物5309



化合物5310

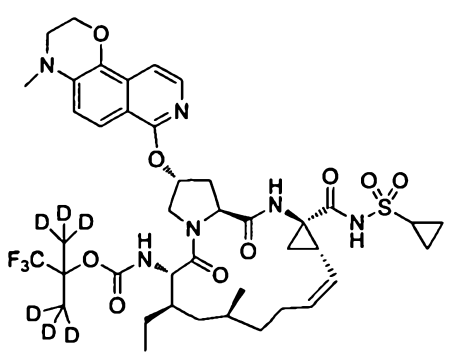
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5309及5310：

化合物5309：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 863.5 (M^++1)。

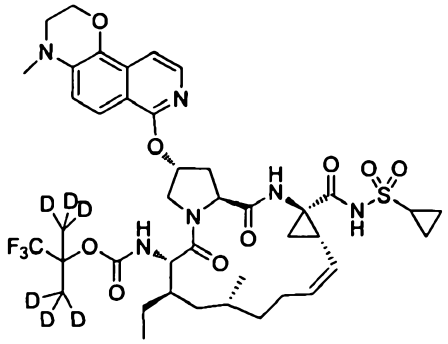
化合物5310：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5:81 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.48 (d, J=9.8 Hz, 2H), 4.43-4.30 (m, 2H), 3.98-3.83 (m,

2H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.90 (s, 1H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.69-0.92 (m, 23H), 0.73 (m, 3H)；MS m/z 863.5 (M^++1)。

製備化合物5311及化合物5312



化合物5311



化合物5312

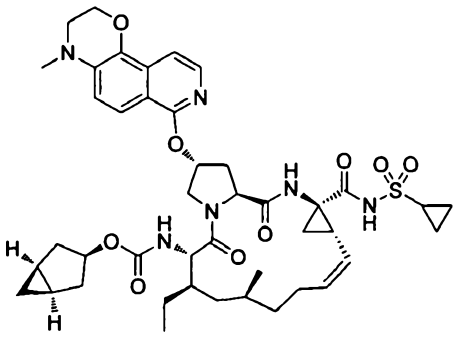
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5311及5312：

化合物5311：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。MS: MS m/z 869.6 (M^++1)。

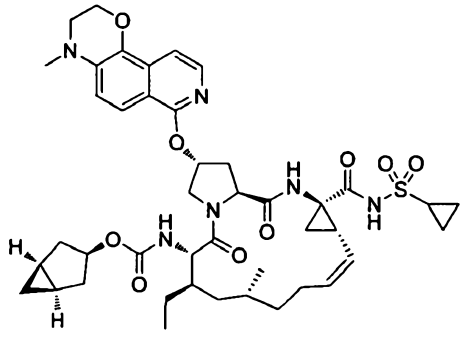
化合物5312：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氘-2-(三氟甲基)丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz,

DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 9.01 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.06 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.55-4.42 (m, 2H), 4.42-4.30 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.60 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.52-1.29 (m, 5H), 1.25-1.05 (m, 3H), 1.05-0.88 (m, 6H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 869.6 (M^++1)。

製備化合物5313及化合物5314



化合物5313



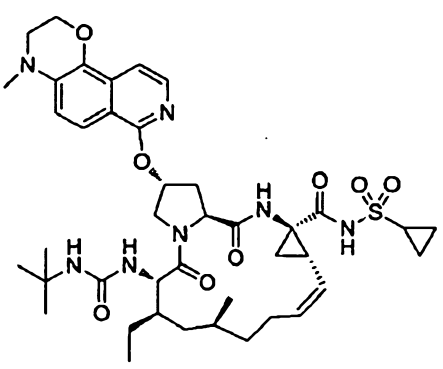
化合物5314

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5313及5314：

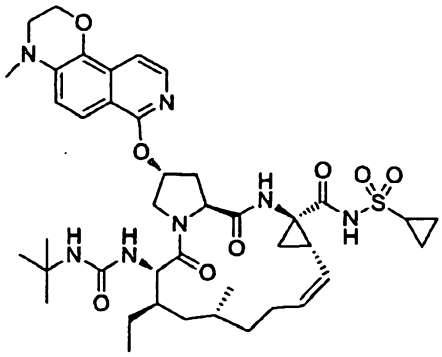
化合物5313：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 833.5 (M^++1)。

化合物5314：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br. s., 1H), 8.95 (br. s., 1H), 7.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.08 (br. s., 1H), 4.66 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.51-4.31 (m, 4H), 4.06-3.83 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.03-1.87 (m, 3H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.58-0.92 (m, 20H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.42-0.31 (m, 2H)；MS: MS m/z 833.5 (M^++1)。

製備化合物5315及化合物5316



化合物5315



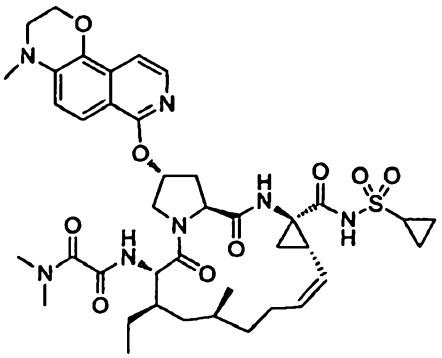
化合物5316

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5315及5316：

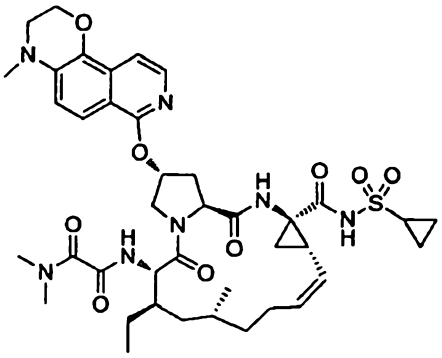
化合物5315：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。MS: MS m/z 808.5 (M^++1)。

化合物5316：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-(第三丁基)脲基)-N-(環丙基磺醯基)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (br. s., 1H), 8.91 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.95 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.60 (s, 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.52 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 3H), 4.09 (t, J=10.2 Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.57-0.92 (m, 25H), 0.79 (t, J=7.3 Hz, 3H)；MS: MS m/z 808.5 (M^++1)。

製備化合物5317及化合物5318



化合物5317



化合物5318

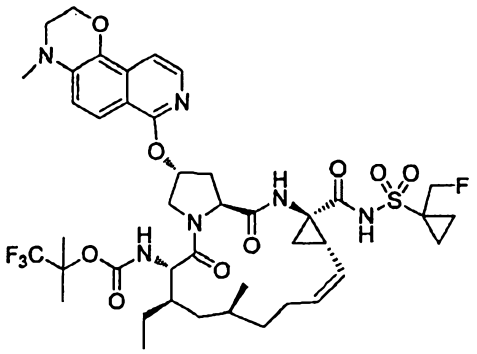
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5317及5318：

化合物5317：N1-((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)-N2,N2-二甲基乙二醯胺。MS: MS m/z 808.5 (M^++1)。

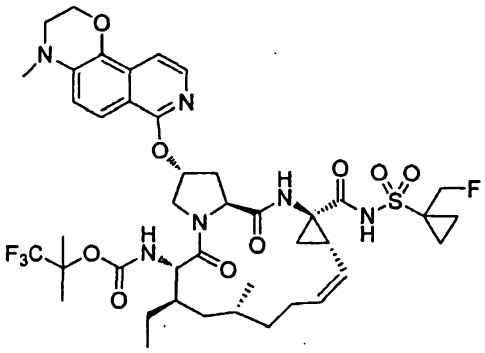
化合物5318：N1-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)-N2,N2-二甲基乙二醯胺。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (br. s., 1H), 9.08-8.88 (m, 2H), 7.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.60-5.45 (m, 1H), 5.09 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.51-4.28 (m, 5H), 4.02 (dd, J=11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.42

(dd, J=5.0, 3.2 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.91 (d, J=4.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.61 (dd, J=13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.39-2.24 (m, 2H), 2.06 (t, J=10.5 Hz, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.65-1.38 (m, 7H), 1.18-0.94 (m, 10H), 0.76 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 808.5 (M^++1)。

製備化合物5319及化合物5320



化合物5319



化合物5320

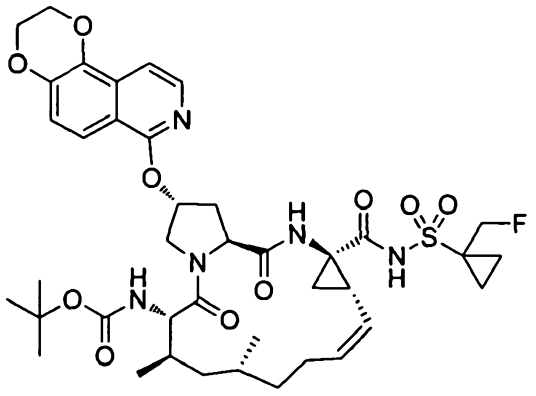
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5319及5320：

化合物5319：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 881.6 (M^++1)。

化合物5320：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-

5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.06 (br. s., 1H), 7.82 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.51 (m, 1H), 4.99 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.87-4.58 (m, 2H), 4.49 (d, J=11.6 Hz, 2H), 4.44-4.31 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.53 (m, 4H), 1.39 (m, 5H), 1.25 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.98-0.84 (m, 6H), 0.80-0.70 (m, 1H)；MS: MS m/z 881.6 (M^++1)。

製備化合物5321



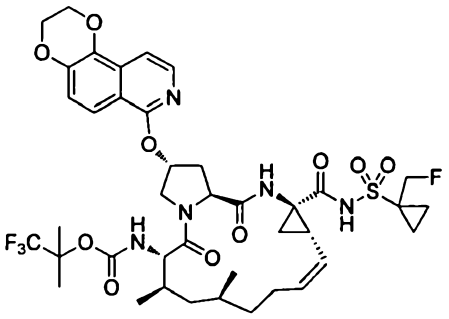
化合物5321

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5321：

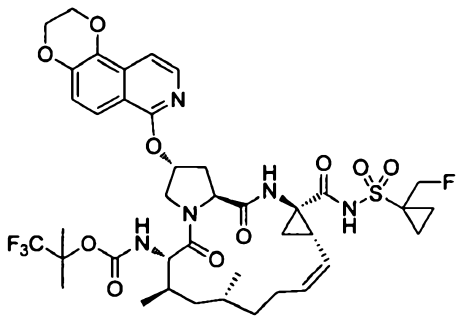
化合物5321：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-

(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.97 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.59-5.44 (m, 1H), 5.01-4.75 (m, 2H), 4.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.52-4.31 (m, 6H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.71 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.92-1.67 (m, 2H), 1.59-1.08 (m, 18H), 0.96-0.81 (m, 6H), 0.73 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS：MS m/z 814.4 (M^++1)。

製備化合物5322及化合物5323



化合物5322



化合物5323

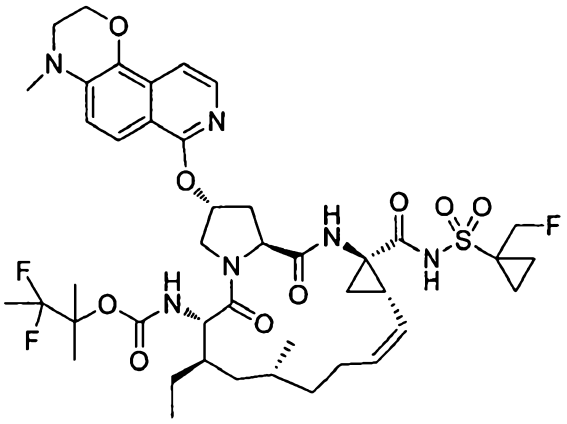
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5322及5323：

化合物5322：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-

(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 868.4 (M^++1)。

化合物5323：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.98 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.59-5.40 (m, 1H), 4.99 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.64-4.30 (m, 7H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.53 (m, 4H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.30-1.19 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.98-0.87 (m, 6H), 0.75 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 868.4 (M^++1)。

製備化合物5324

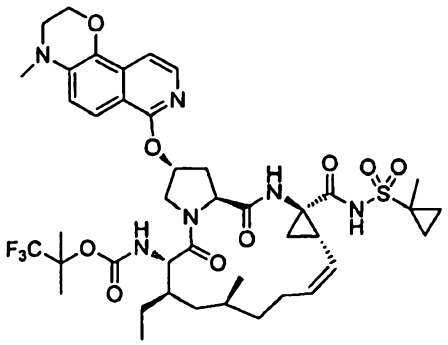


化合物5324

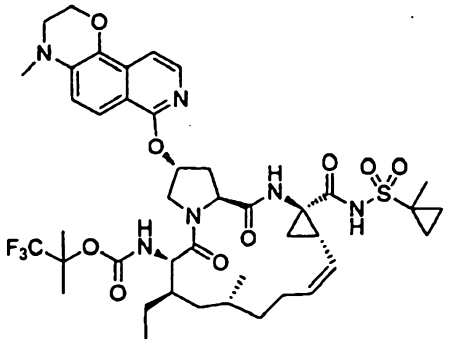
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5324：

化合物5324：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 7.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.00 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.87-4.60 (m, 2H), 4.48-4.36 (m, 5H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.73 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.69-2.59(m, 2H), 2.37-2.21 (m, 2H), 1.97-1.16 (m, 18H), 1.08 (s, 3H), 0.98-0.87 (m, 6H), 0.75 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 877.4 (M^++1)。

製備化合物5325及化合物5326



化合物5325



化合物5326

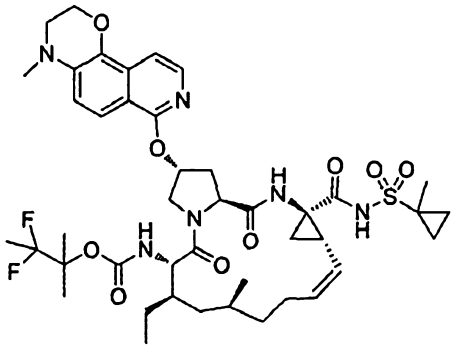
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5325及5326：

化合物5325：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 877.5 (M^++1)。

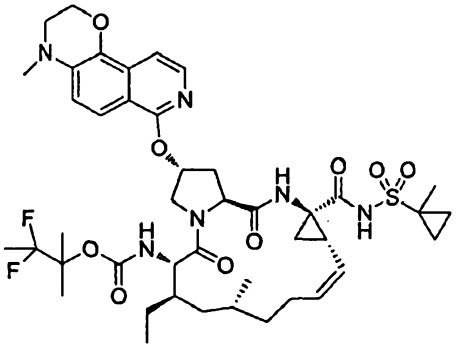
化合物5326：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 7.93-7.77 (m, 2H), 7.57 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.1 Hz, 1H),

7.09 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.58-4.43 (m, 2H), 4.43-4.23 (m, 2H), 3.99-3.80 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.60 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.56-0.82 (m, 24H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 877.5 (M^++1)。

製備化合物5327及化合物5328



化合物5327



化合物5328

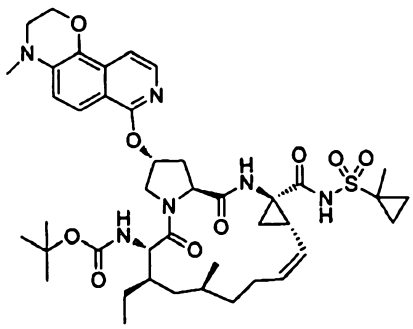
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5327及5328：

化合物5327：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 873.5 (M^++1)。

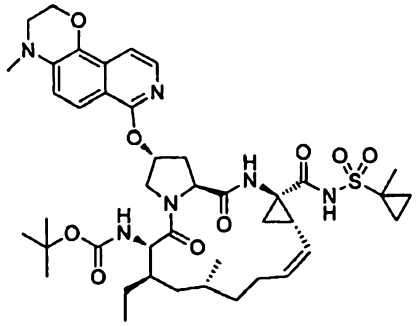
化合物5328：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-

7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 7.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.69-7.51 (m, 2H), 7.25 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.52 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.59-4.43 (m, 2H), 4.43-4.23 (m, 2H), 4.04-3.85 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.62-1.16 (m, 19H), 1.01-0.92 (m, 9H), 0.74 (s, 3H)；MS: MS m/z 873.5 (M^++1)。

製備化合物5329及化合物5330



化合物5329



化合物5330

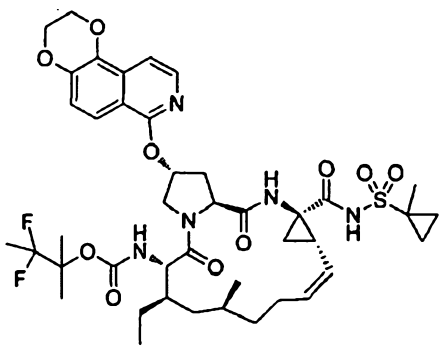
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5329及5330：

化合物5329：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-

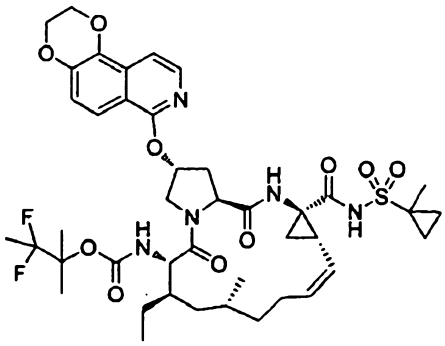
二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 823.5 (M^++1)。

化合物5330：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 7.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.29-7.13 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.52 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.64-4.29 (m, 4H), 4.01-3.76 (m, 2H), 3.40 (d, J=2.7 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.80-2.55 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.70-1.24 (m, 12H), 1.17 (s, 9H), 1.05 (m, 2H), 0.93 (m, 5H), 0.74 (s, 3H)；MS: MS m/z 823.5 (M^++1)。

製備化合物5331及化合物5332



化合物5331



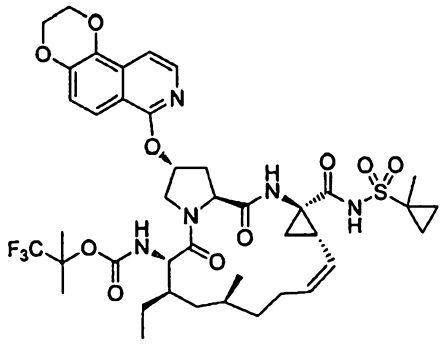
化合物5332

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5331及5332：

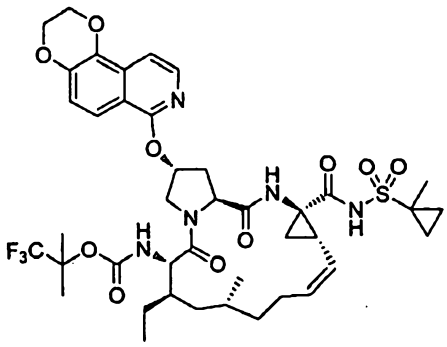
化合物5331：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 860.8 (M^++1)。

化合物5332：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.73-7.55 (m, 2H), 7.39 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.62-5.44 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.60-4.27 (m, 6H), 3.98-3.81 (m, 2H), 2.79-2.57 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 2H), 1.93 (d, J=9.8 Hz, 2H), 1.69-1.09 (m, 20H), 1.02-0.84 (m, 8H), 0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 860.8 (M^++1)。

製備化合物5333及化合物5334



化合物5333



化合物5334

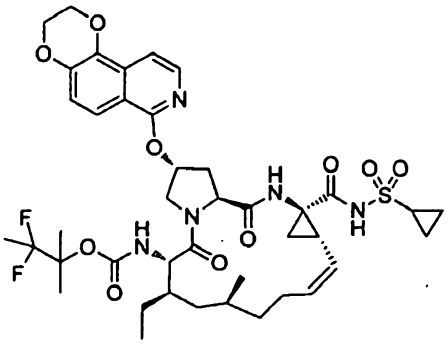
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5333及5334：

化合物5333：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 864.4 (M^++1)。

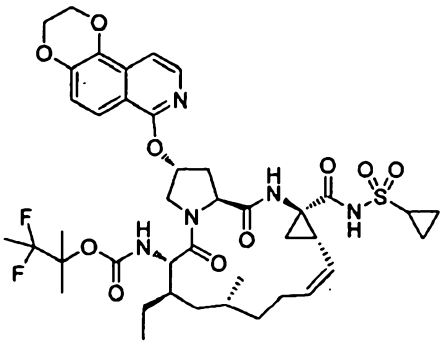
化合物5334：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H),

5.61-5.48 (m, 1H), 4.98 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.60-4.32 (m, 6H), 4.03-3.84 (m, 2H), 2.82-2.58 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 2H), 1.66-0.97 (m, 21H), 0.95-0.87 (m, 4H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 864.4 (M^++1)。

製備化合物5335及化合物5336



化合物5335



化合物5336

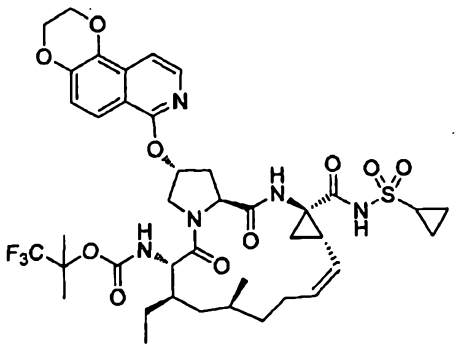
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5335及5336：

化合物5335：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 846.5 (M^++1)。

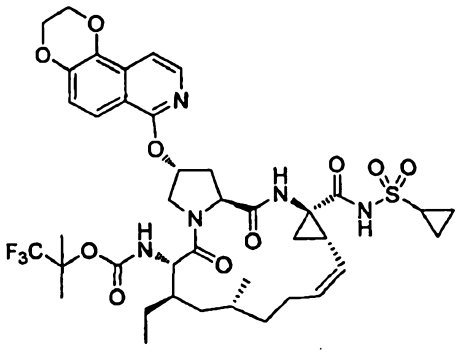
化合物5336：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.39 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.62-5.45 (m, 1H), 5.06 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.62-4.29 (m, 6H), 4.02-3.81 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.75-2.59 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.93 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.66-1.33 (m, 10H), 1.28 (s, 3H), 1.24-0.88 (m, 12H), 0.74 (t, J=7.3 Hz, 3H)；MS: MS m/z 846.5 (M^++1)。

製備化合物5337及化合物5338



化合物5337



化合物5338

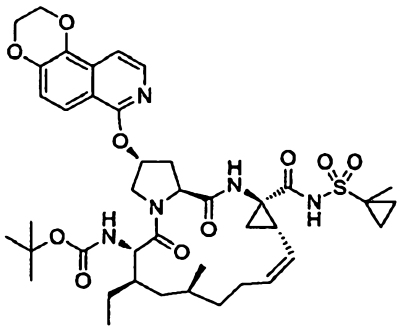
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5337及5338：

化合物5337：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 850.7 (M^++1)。

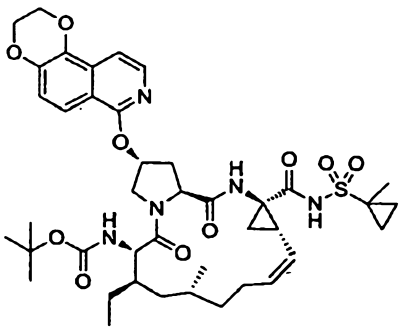
化合物5338：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環

丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.06-7.76 (m, 2H), 7.61 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.61-5.45 (m, 1H), 5.05 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.61-4.29 (m, 6H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.80-2.57 (m, 2H), 2.31 (ddd, J=13.9, 10.2, 4.0 Hz, 2H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.69-1.27 (m, 10H), 1.20-0.85 (m, 12H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 850.7 (M^++1)。

製備化合物5339及化合物5340



化合物5339



化合物5340

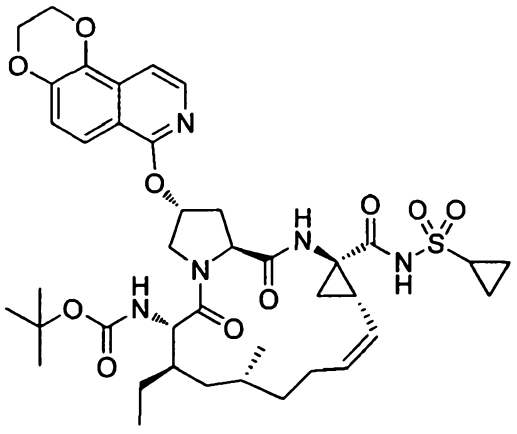
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5339及5340：

化合物5339：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙

基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 810.5 (M^++1)。

化合物5340：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.59-5.46 (m, 1H), 4.97 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.52-4.29 (m, 6H), 3.92 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.81-2.56 (m, 2H), 2.42-2.21 (m, 2H), 1.93 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.68-0.83 (m, 27H), 0.73 (s, 3H)；MS: MS m/z 810.5 (M^++1)。

製備化合物5341

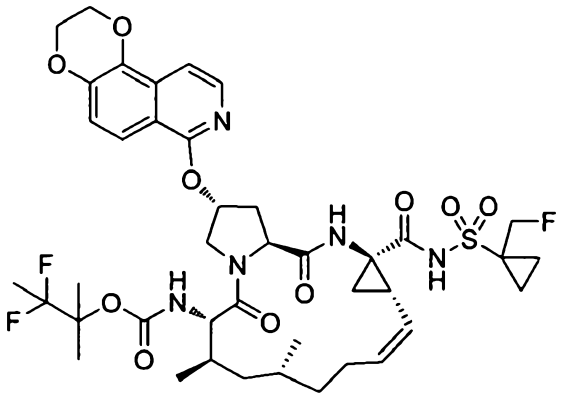


化合物5341

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5341：

化合物5341：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 7.97 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.05 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, J=20.0, 3.8 Hz, 6H), 3.98-3.79 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.66-1.31 (m, 7H), 1.14 (m, 10H), 1.07-0.90 (m, 7H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 796.5 (M^++1)。

製備化合物5342



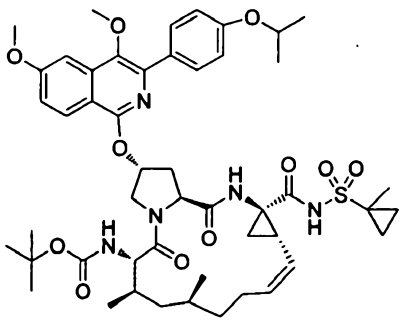
化合物5342

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

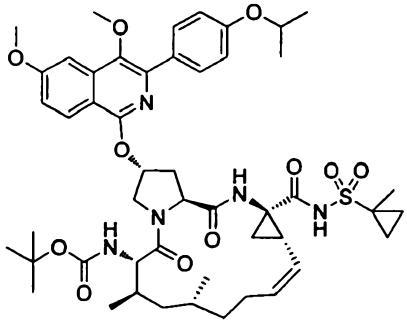
所述之通用程序來製備化合物5342：

化合物5342：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.68-7.54 (m, 2H), 7.38 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.90-4.57 (m, 2H), 4.55-4.27 (m, 6H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.98-1.11 (m, 18H), 1.04 (s, 3H), 0.96-0.86 (m, 6H), 0.75 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 864.4 (M^++1)。

製備化合物5343及化合物5344



化合物5343



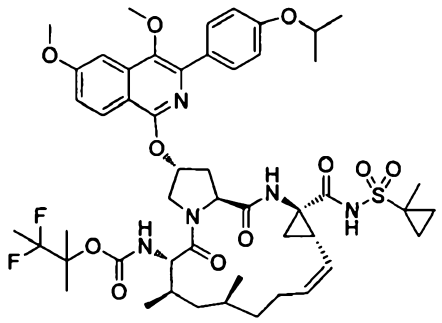
化合物5344

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5343及5344：

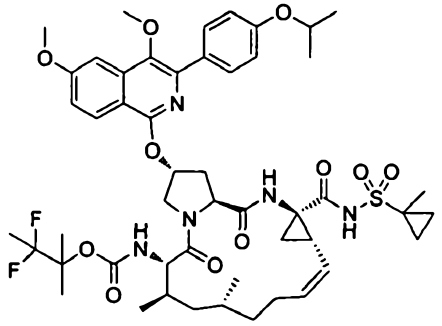
化合物5343：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 932.6 (M^++1)。

化合物5344：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.86 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.73 (dt, J=12.1, 5.9 Hz, 1H), 4.66-4.45 (m, 2H), 4.00-3.87 (m, 4H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.77-2.61 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.00-1.08 (m, 28H), 1.00-0.83 (m, 8H), 0.74 (m, 1H)；MS: MS m/z 932.6 (M^++1)。

製備化合物5345及化合物5346



化合物5345



化合物5346

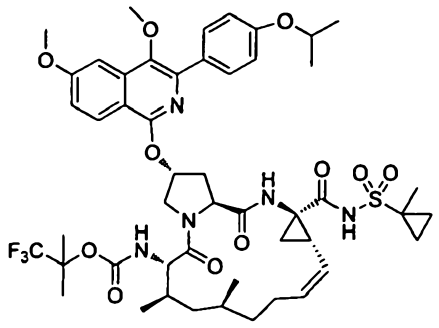
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5345及5346：

化合物5345：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 982.6 (M^++1)。

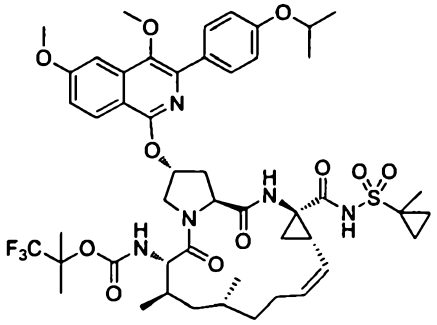
化合物5346：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 9.09 (br. s., 1H), 8.23-7.92 (m, 3H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.88 (br. s., 1H), 5.54 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.99 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.83-4.69 (m, 1H), 4.64-4.47 (m, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.75 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H),

2.79-2.62 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 1.98-1.10 (m, 25H), 1.05 (m, 3H), 0.92 (m, 8H), 0.77 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 982.6 (M^++1)。

製備化合物5347及化合物5348



化合物5347



化合物5348

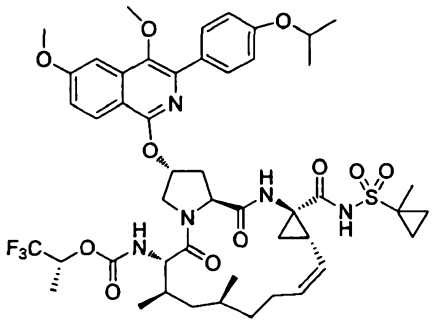
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5347及5348：

化合物5347：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 986.5 (M^++1)。

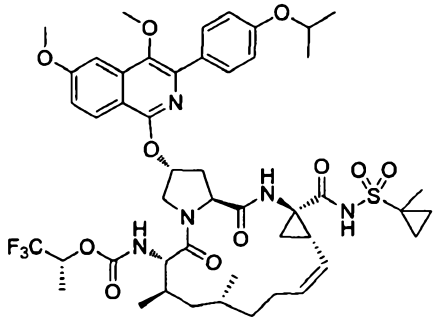
化合物5348：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-

d_6) δ 11.06 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.12 (m, 2H), 8.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.88 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.82-4.69 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.03-3.88 (m, 4H), 3.73 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 1.98-1.09 (m, 25H), 0.97-0.83 (m, 8H), 0.76 (br. s., 1H)；MS: MS m/z 986.5 (M^++1)。

製備化合物5349及化合物5350



化合物5349



化合物5350

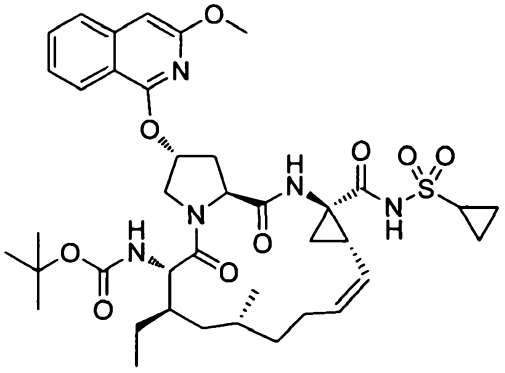
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物5349及5350：

化合物5349：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。MS: MS m/z 972.5 (M^++1)。

化合物5350：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-

(4-異丙氧基苯基)-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.12 (m, 3H), 7.98 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.15-6.96 (m, 3H), 5.89 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.00 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.81-4.65 (m, 2H), 4.60-4.40 (m, 2H), 4.03-3.92 (m, 4H), 3.80 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.69 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.91 (d, J=13.7 Hz, 2H), 1.68 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.60 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.53 (br. s., 1H), 1.48-1.37 (m, 5H), 1.37-1.25 (m, 9H), 1.21 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.92 (m, 8H), 0.78 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 972.5 (M^++1)。

製備化合物6001

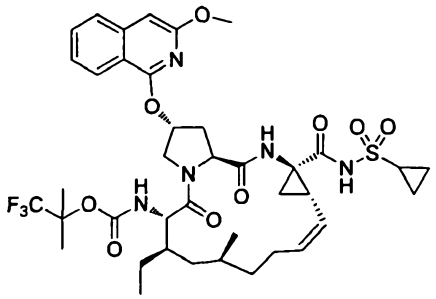


化合物6001

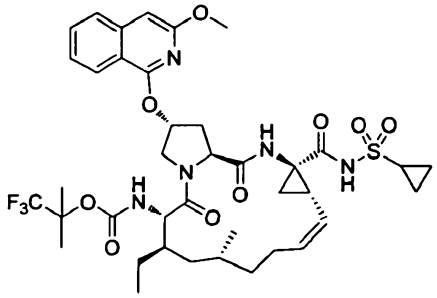
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6001：

化合物6001：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.90 (br. s., 1H), 5.53 (td, J=10.0, 6.0 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.79 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=9.8, 7.3 Hz, 1H), 4.20-4.02 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.52-2.32 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 5H), 1.38 (m, 1H), 1.34-1.27 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.15-1.03 (m, 4H), 1.00 (d, J=6.7 Hz, 4H), 0.84 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 768.3 (M^++1)。

製備化合物6002及化合物6003



化合物6002



化合物6003

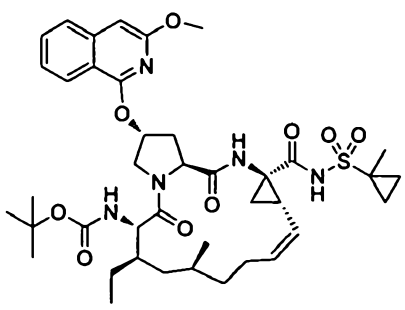
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6002及6003：

化合物6002：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)

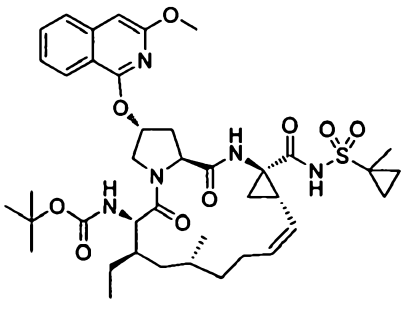
氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 822.3 (M^++1)。

化合物6003：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (br.s, 1H), 9.00 (br.s, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (br.s, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.54 (m, 1H), 5.06 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J=9.9, 7.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.96-3.90 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.66-1.43 (m, 7H), 1.39 (s, 3H), 1.26-0.93 (m, 9H), 1.10 (s, 3H), 0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H)；MS: MS m/z 822.3 (M^++1)。

製備化合物6004及化合物6005



化合物6004



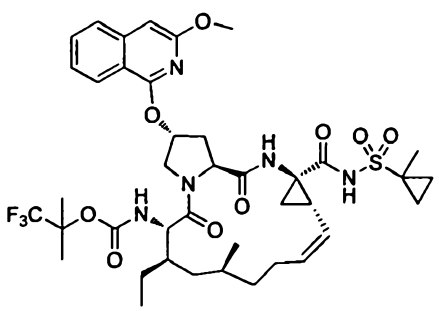
化合物6005

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6004及6005：

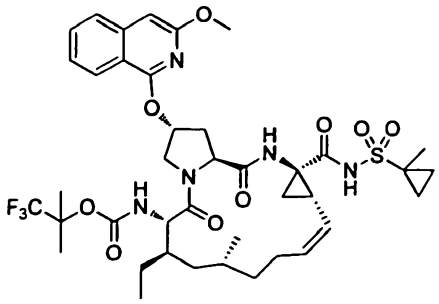
化合物6004：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 782.4 (M^++1)。

化合物6005：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.91 (br. s., 1H), 5.62-5.45 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.79 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=9.8, 7.3 Hz, 1H), 4.21-4.03 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.77 (dd, J=13.6, 7.2 Hz, 1H), 2.66 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.54-2.31 (m, 2H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.73 (dd, J=8.2, 5.5 Hz, 1H), 1.65-1.44 (m, 9H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.28-1.04 (m, 2H), 0.99 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.84 (m, 5H)；MS: MS m/z 782.4 (M^++1)。

製備化合物6006及化合物6007



化合物6006



化合物6007

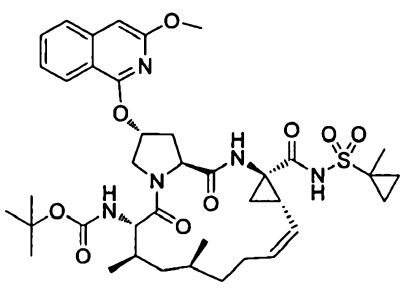
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6006及6007：

化合物6006：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 836.4 (M^++1)。

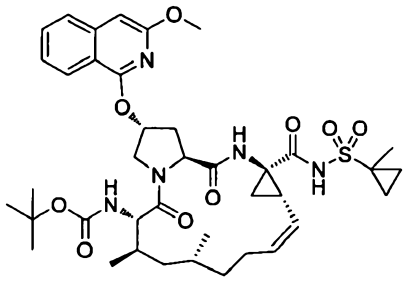
化合物6007：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 5.56 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.81 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=10.1, 7.3 Hz, 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.64 (q, J=9.1 Hz, 1H), 2.52-2.33 (m, 2H), 2.03-

1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.64-1.26 (m, 15H), 1.10 (t, J=11.7 Hz, 1H), 1.02-0.93 (m, 6H), 0.83 (m, 5H)；MS: MS m/z 836.4 (M^++1)。

製備化合物6008及化合物6009



化合物6008



化合物6009

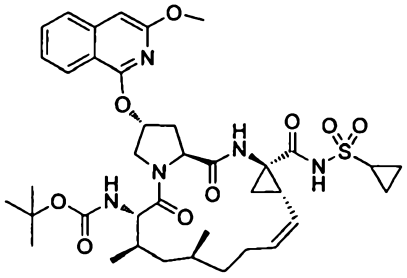
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6008及6009：

化合物6008：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 768.3 (M^++1)。

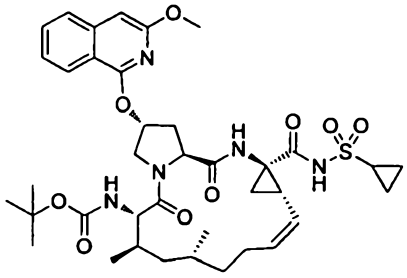
化合物6009：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br.s, 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (t,

J=7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.53 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.54-4.38 (m, 1H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.67 (m, 1H), 2.80-2.59 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 2H), 1.92-1.27(m, 11H), 1.29 (d, J=10.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H), 1.05 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 8H), 0.75 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 768.3 (M^++1)。

製備化合物6010及化合物6011



化合物6010



化合物6011

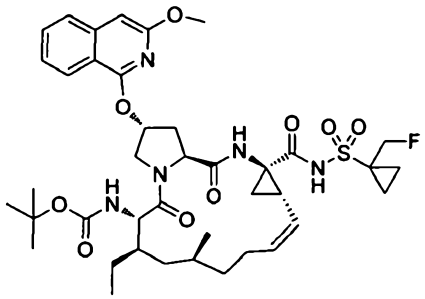
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6010及6011：

化合物6010：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 754.3 (M^++1)。

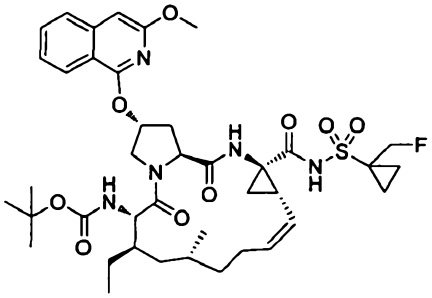
化合物6011：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-

7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.05 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.92 (m, 5H), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 2H), 1.92-1.37 (m, 6H), 1.17 (s, 9H), 1.16-1.05 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 4H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.73 (t, J=11.9 Hz, 1H)；MS: MS m/z 754.3 (M^++1)。

製備化合物6012及化合物6013



化合物6012



化合物6013

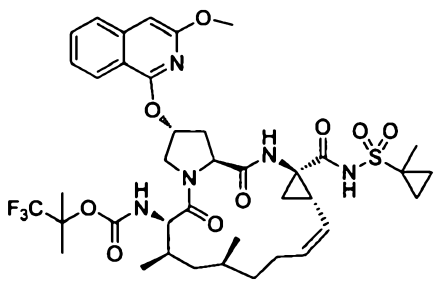
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6012及6013：

化合物6012：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

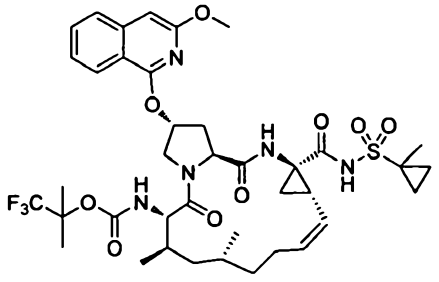
a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 786.4 (M^++1)。

化合物6013：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.05 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.92 (m, 5H), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 2H), 1.92-1.25 (m, 13H), 1.17 (s, 9H), 1.04 (m, 1H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 4H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.73 (t, J=11.9 Hz, 1H)；MS: MS m/z 786.4 (M^++1)。

製備化合物6014及化合物6015



化合物6014



化合物6015

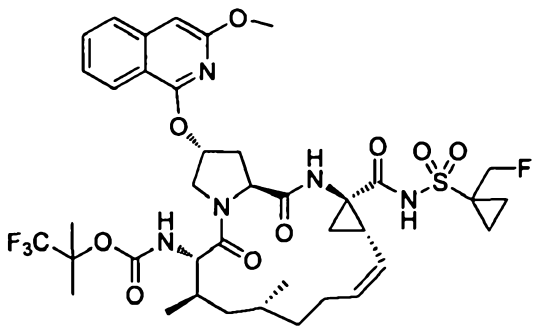
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6014及6015：

化合物6014：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-甲

氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 822.3 (M^++1)。

化合物6015：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br.s, 1H), 9.14 (br.s, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.59-5.49 (m, 1H), 4.98 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.65-4.48 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 4H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.77 (t, J=12.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 822.3 (M^++1)。

製備化合物6016

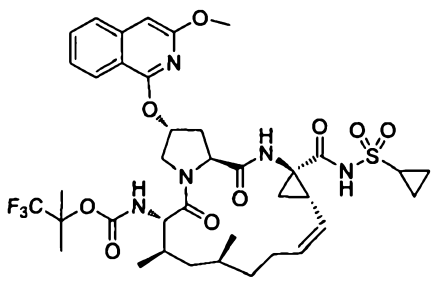


化合物6016

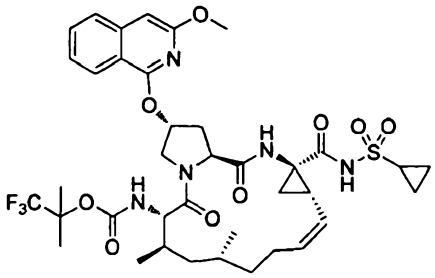
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6016：

化合物6016：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (br.s, 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.52 (m, 1H), 5.01 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.87-4.76 (m, 1H), 4.59-4.49 (m, 3H), 3.98-3.90 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.70 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.54 (m, 4H), 1.48-1.33 (m, 6H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.97-0.87 (m, 6H), 0.76 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 840.4 (M^++1)。

製備化合物6017及化合物6018



化合物6017



化合物6018

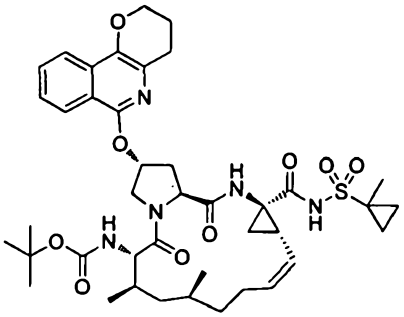
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6017及6018：

化合物6017：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 808.3 (M^++1)。

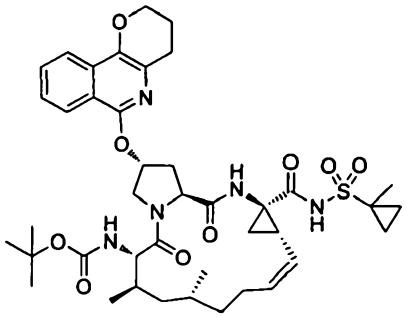
化合物6018：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (br.s, 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.53 (m, 1H), 5.06 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.72 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H),

2.97-2.89 (m, 1H), 2.68 (d, J=8.2 Hz, 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.19-0.97 (m, 8H), 0.96-0.87 (m, 6H), 0.75 (t, J=12.4 Hz, 1H)；MS: MS m/z 808.3 (M^++1)。

製備化合物6019及化合物6020



化合物6019



化合物6020

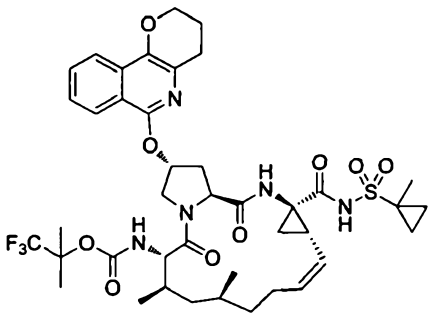
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6019及6020：

化合物6019：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 794.5 (M^++1)。

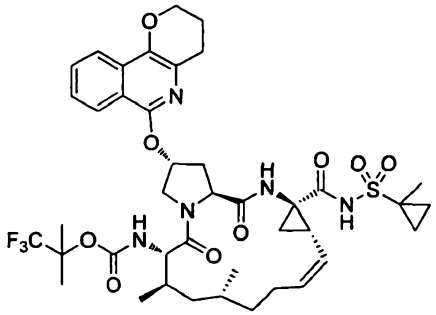
化合物6020：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第

三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, 甲醇-d_4) δ 8.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.55 (td, J=10.1, 5.8 Hz, 1H), 5.14-5.00 (m, 1H), 4.69 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=9.9, 7.2 Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.03 (dd, J=11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 3H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.57-1.36 (m, 6H), 1.28-1.19 (m, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.06 (m, 1H), 0.99 (t, J=6.9 Hz, 6H), 0.90-0.78 (m, 3H)；MS: MS m/z 794.5 (M^++1)。

製備化合物6021及化合物6022



化合物6021



化合物6022

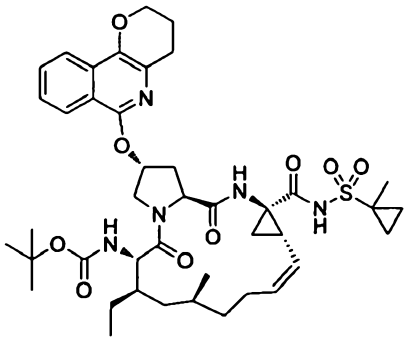
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6021及6022：

化合物6021：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

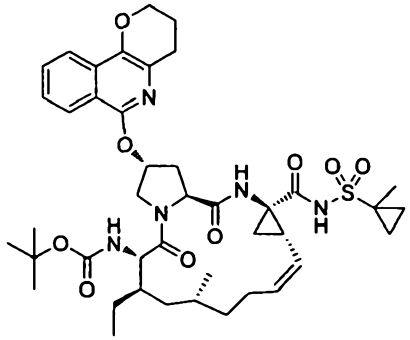
1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 848.5 (M^++1)。

化合物6022：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.53 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.59-4.41 (m, 2H), 4.27 (t, J=4.6 Hz, 2H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.74 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.88 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.63 (dd, J=13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.40-2.21 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.51-1.25 (m, 12H), 1.16 (s, 3H), 0.92 (m, 8H), 0.76 (t, J=12.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 848.5 (M^++1)。

製備化合物6023及化合物6024



化合物6023



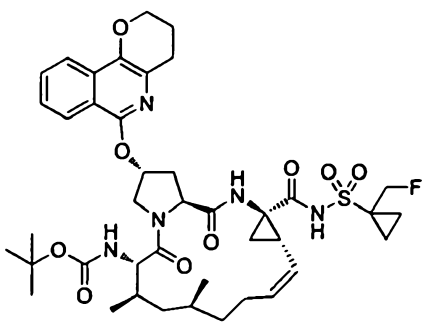
化合物6024

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6023及6024：

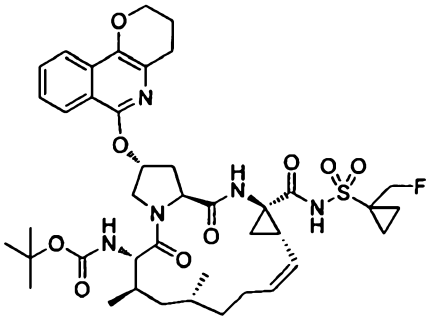
化合物6023：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 808.6 (M^++1)。

化合物6024：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 1H), 7.51-7.37 (m, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.53 (td, J=9.9, 6.0 Hz, 1H), 5.04 (br. s., 1H), 4.73 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=10.0, 7.3 Hz, 1H), 4.36-4.23 (m, 2H), 4.13 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.03-2.84 (m, 2H), 2.79-2.61 (m, 2H), 2.40 (ddd, J=13.8, 9.9, 4.1 Hz, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.73 (dd, J=8.3, 5.5 Hz, 1H), 1.67-0.93 (m, 25H), 0.89-0.79 (m, 5H)；MS: MS m/z 808.6 (M^++1)。

製備化合物6025及化合物6026



化合物6025



化合物6026

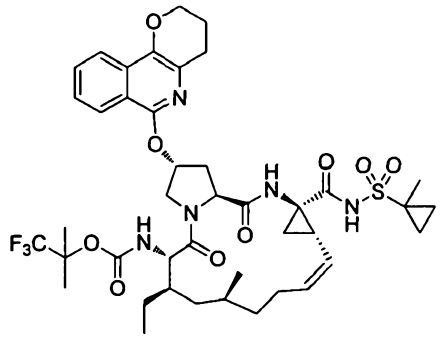
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6023及6024：

化合物6023：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 812.2 (M^++1)。

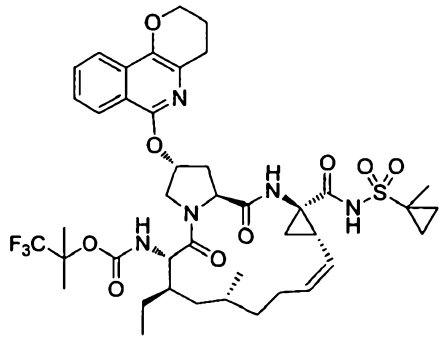
化合物6024：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.72 (br. s., 1H), 5.51 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.00 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.85 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.63-4.36 (m, 3H), 4.32-4.23 (m, 2H),

3.99-3.86 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 1H), 2.88 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.41-2.21 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.98-1.64 (m, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 2H), 1.31-1.00 (m, 13H), 0.97-0.83 (m, 6H), 0.74 (t, J=12.7 Hz, 1H)；MS: MS m/z 812.2 (M^++1)。

製備化合物6027及化合物6028



化合物6027



化合物6028

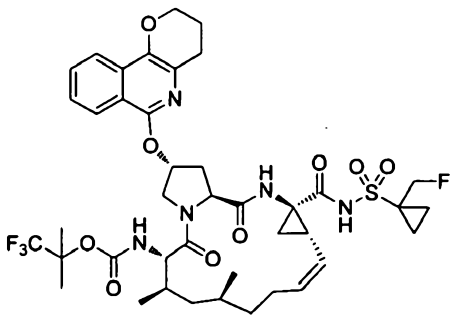
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6027及6028：

化合物6027：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 862.5 (M^++1)。

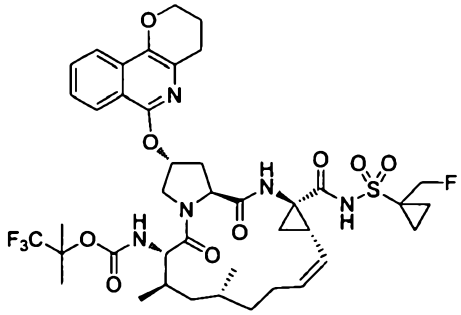
化合物6028：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.0 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.54 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.59-4.45 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.00-3.86 (m, 2H), 2.88 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 3H), 2.11 (br. s., 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.61 (br. s., 1H), 1.55-1.37 (m, 12H), 1.30 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (d, J=14.3 Hz, 1H), 0.97-0.86 (m, 6H), 0.75 (t, J=7.5 Hz, 3H) MS: MS m/z 862.5 (M^++1)。

製備化合物6029及化合物6030



化合物6029



化合物6030

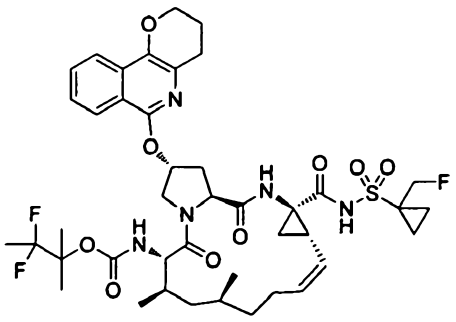
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6029及6030：

化合物6029：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

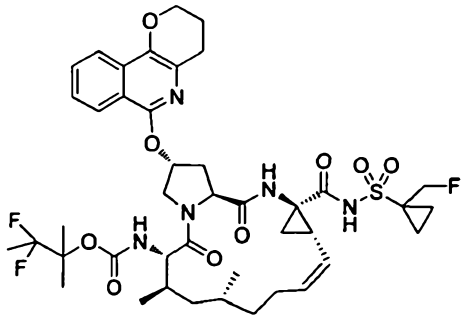
1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 866.5 (M^++1)。

化合物6030：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.57-5.42 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.90-4.58 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.27 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 3H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 4H), 1.43-1.10 (m, 11H), 0.98-0.87 (m, 5H), 0.81-0.71 (m, 1H)；MS: MS m/z 866.5 (M^++1)。

製備化合物6031及化合物6032



化合物6031



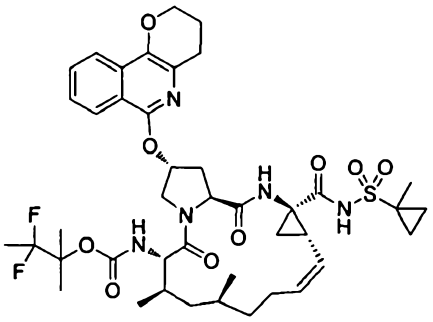
化合物6032

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6031及6032：

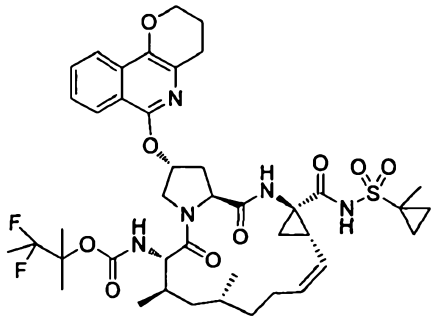
化合物6031：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 862.6 (M^++1)。

化合物6032：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.52 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.89-4.56 (m, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.41-2.23 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.96-1.49 (m, 10H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.30-1.15 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 0.93 (dd, J=18.2, 6.6 Hz, 6H), 0.76 (t, J=12.1 Hz, 1H)；MS: MS m/z 862.6 (M^++1)。

製備化合物6033及化合物6034



化合物6033



化合物6034

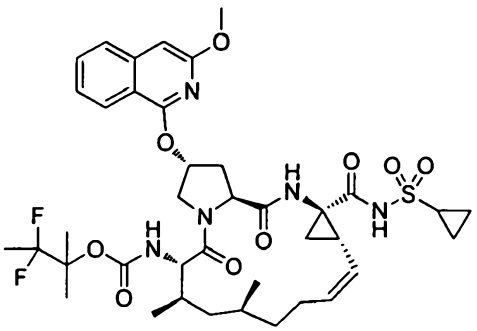
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6033及6034：

化合物6033：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 844.6 (M^++1)。

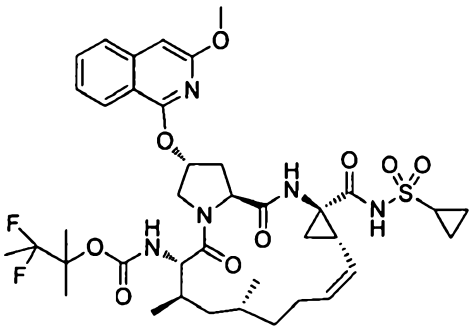
化合物6034：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.57-4.41 (m, 2H), 4.27

(t, J=4.9 Hz, 2H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.97-1.21 (m, 18H), 1.16 (br. s., 1H), 1.09 (s, 3H), 0.92 (dd, J=16.2, 6.7 Hz, 8H), 0.82-0.72 (m, 1H) MS: MS m/z 844.6 (M^++1)。

製備化合物6035及化合物6036



化合物6035



化合物6036

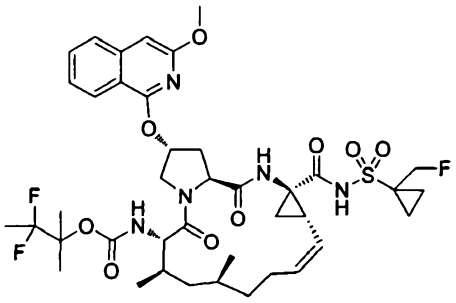
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6035及6036：

化合物6035：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 804.5 (M^++1)。

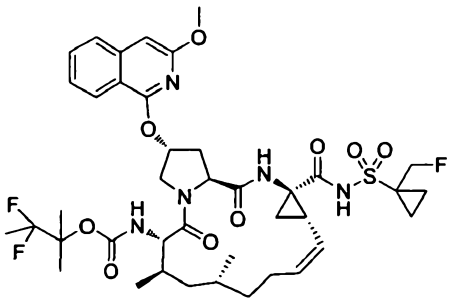
化合物6036：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環

十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.58-5.44 (m, 1H), 5.06 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.58 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.11 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.95 (br. s., 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.18 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.98-1.66 (m, 4H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.20-1.07 (m, 5H), 1.06-0.99 (m, 4H), 0.93 (dd, J=19.5, 6.7 Hz, 6H), 0.76 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 804.5 (M^++1)。

製備化合物6037及化合物6038



化合物6037



化合物6038

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物6037及6038：

化合物6037：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

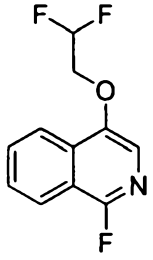
a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 836.5 (M^++1)。

化合物6038：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.31 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.59-5.44 (m, 1H), 5.01 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.91-4.72 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.49 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.02-3.84 (m, 4H), 3.79-3.68 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.69 m, 2H), 1.64-1.50 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.31-1.12 (m, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.92 (dd, J=18.5, 6.6 Hz, 6H), 0.77 (t, J=12.2 Hz, 1H)；MS: MS m/z 836.5 (M^++1)。

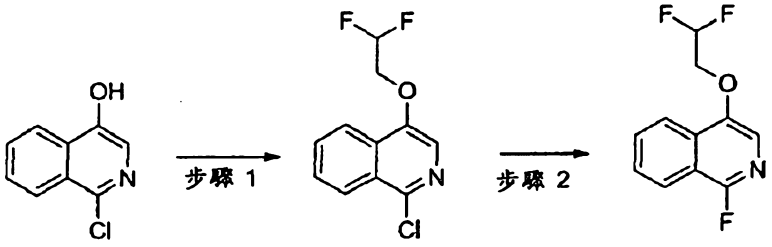
製備式1之中間物及化合物

部分2：

製備4-(2,2-二氟乙氧基)-1-氟異喹啉：



流程：



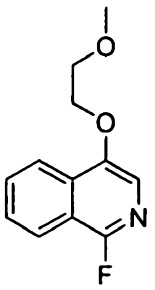
步驟1：

將碳酸鉀(0.462 g，3.34 mmol)添加至1-氯異喹啉-4-醇(0.5 g，2.78 mmol)及2-溴-1,1-二氟乙烷(0.807 g，5.57 mmol)於無水DMF(10 mL)中之溶液中且加熱至50℃持續隔夜。添加水(20 mL)及EtOAc(50 mL)。再用水洗滌有機層2次且隨後用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈淺黃色固體狀之最終產物1-氯-4-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉(624 mg，92%產率)。LCMS證實產物。無需純化。MS: MS m/z 244.1 (M^++1)。

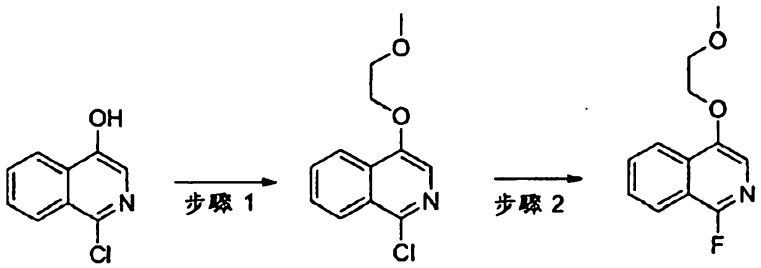
步驟2：

向1-氯-4-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉(630 mg，2.59 mmol)於DMSO(10 mL)中之溶液中添加CsF(786 mg，5.17 mmol)且加熱至140℃持續2小時。LC/MS顯示所需產物。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(使用5-50% EtOAc/己烷之梯度)純化。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到所需產物4-(2,2-二氟乙氧基)-1-氟異喹啉(310 mg，52.8%產率)。MS: MS m/z 228.1 (M^++1)。

製備1-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉



流程：



步驟1：

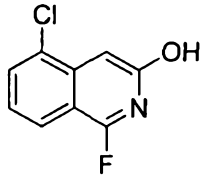
將1-氯異喹啉-4-醇(0.5 g，2.78 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(0.318 mL，3.34 mmol)及碳酸鉀(0.539 g，3.90 mmol)添加至DMF溶液(10 mL)中且加熱至45℃持續1小時。45分鐘後，將溫度升至55℃持續45分鐘。接著添加0.5當量的1-溴-2-甲氧基乙烷(0.318 mL，3.34 mmol)且隨後在40℃下攪拌隔夜。反應物以水稀釋且用EtOAc萃取。有機層以鹽水洗滌，收集，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物。經矽膠層析(10-60% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈橙色固體狀之所需產物1-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉(368 mg，1.548 mmol，55.6%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.33-8.24 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.81-7.68 (m, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.52 (s, 3H)。MS: MS m/z 238.15 (M^++1)。

步驟2：

向1-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉(368 mg，1.548

mmol)於DMSO(7 mL)中之溶液中添加CsF(470 mg，3.10 mmol)且加熱至140℃持續2小時。LC/MS顯示所需產物。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(使用5-25% EtOAc/己烷之梯度)純化。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到呈白色固體狀之所需產物1-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉(241 mg，70.4%產率)。MS: MS m/z 222.15 (M^++1)。

製備1,5-二氯異喹啉-3-醇



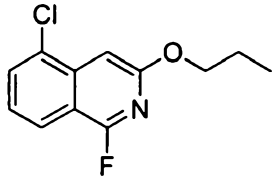
流程：

步驟1：

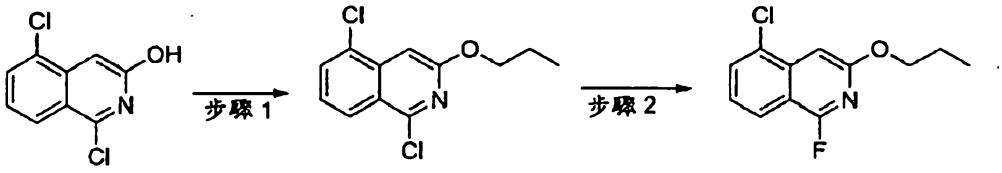
在室溫下將2-(2-氯-6-氰基苯基)乙酸(10.5 g，53.7 mmol)及$SOCl_2$(20 mL，274 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中攪拌。經4小時懸浮液變成溶液。將反應物攪拌隔夜。在真空下移除揮發性有機物且將殘餘物溶於DCM中並過濾。濃縮濾液且隨後溶解於4 N HCl 二噁烷(30 mL)中且轉移至密封容器中並加熱至60℃持續3小時。冷卻反應物且收集固體，用二噁烷洗滌，在真空下乾燥，得到呈固體狀之產物1,5-二氯異喹啉-3-醇(8 g，69.6%產率)。^{1}H NMR

(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.11 (dt, J=8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.6, 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.0 Hz, 1H)。MS: MS m/z 214.08 (M^++1)。

製備5-氯-1-氟-3-丙氧基異喹啉



流程：



步驟1：

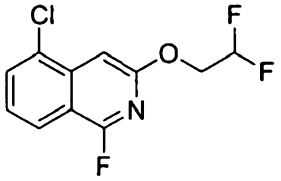
將碳酸鉀(646 mg，4.67 mmol)添加至1,5-二氯異喹啉-3-醇(500 mg，2.336 mmol)及1-溴丙烷(0.234 mL，2.57 mmol)之溶液中且加熱至50℃持續3小時。3小時後，反應物以水稀釋且用EtOAc(2×)萃取。有機層以水及鹽水依次洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物1,5-二氯-3-丙氧基異喹啉(550 mg，92%產率)，其原樣用於下一步驟中。MS: MS m/z 256.1 (M^++1)。

步驟2：

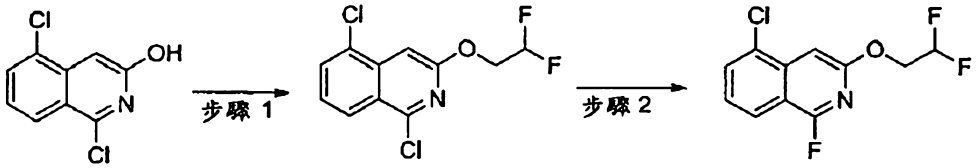
向1,5-二氯-3-丙氧基異喹啉(565 mg，2.206 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加CsF(369 mg，2.427 mmol)且加熱至140℃持續2小時。LC/MS顯示所需產物。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經$MgSO_4$

乾燥，且在真空下濃縮，得到呈紅棕色固體狀之粗產物。經矽膠層析(90 g管柱；0-40% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之產物5-氯-1-氟-3-丙氧基異喹啉(440 mg，83%產率)。MS: MS m/z 240.05(M^++1)。

製備5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)-1-氟異喹啉



流程：



步驟1：

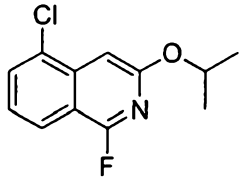
將碳酸鉀(646 mg，4.67 mmol)添加至1,5-二氯異喹啉-3-醇(500 mg，2.336 mmol)及2-溴-1,1-二氟乙烷(677 mg，4.67 mmol)之溶液中且加熱至50℃持續18小時。反應物以水稀釋且用EtOAc萃取。用水(2×)及鹽水依次洗滌有機層。收集有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物1,5-二氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉(590 mg，90%產率)，其原樣用於下一步驟中。MS: MS m/z 278.1 (M^++1)。

步驟2：

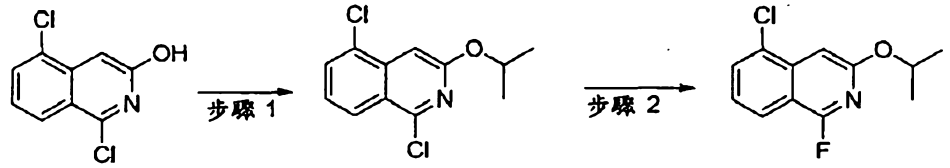
向1,5-二氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉(581 mg，2.089 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加CsF(349 mg，2.298 mmol)且加熱至140℃持續2小時。LC/MS顯示所需產物。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，

經$MgSO_4$乾燥，且在真空下濃縮，得到呈紅棕色固體狀之粗產物。經矽膠層析(90 g管柱；0-40% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之產物5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)-1-氟異喹啉(450 mg，82%產率)。MS: MS m/z 262.1 (M^++1)。

製備5-氯-1-氟-3-異丙氧基異喹啉



流程：



步驟1：

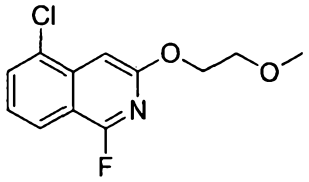
將氫化鈉(103 mg，2.57 mmol)添加至1,5-二氯異喹啉-3-醇(500 mg，2.336 mmol)及2-溴丙烷(575 mg，4.67 mmol)之溶液中且在室溫下攪拌3小時。反應物以水稀釋且用EtOAc萃取。用水(2×)及鹽水依次洗滌有機層。收集有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物1,5-二氯-3-異丙氧基異喹啉(598 mg，100%產率)，其原樣用於下一步驟中。MS: MS m/z 256.1 (M^++1)。

步驟2：

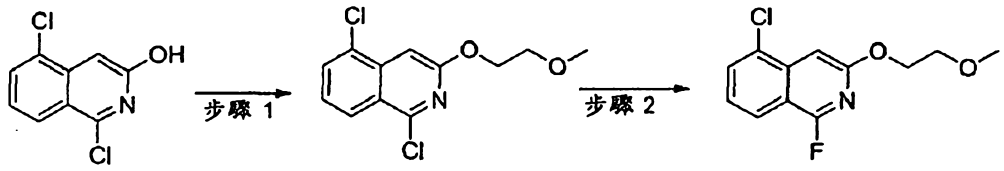
向1,5-二氯-3-異丙氧基異喹啉(598 mg，2.335 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加CsF(390 mg，2.57 mmol)且加熱至140℃持續2小時。LC/MS顯示所需產物。反應物以

乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經$MgSO_4$乾燥，且在真空下濃縮，得到呈紅棕色固體狀之粗產物。經矽膠層析(90 g管柱；0-40% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之產物5-氯-1-氟-3-異丙氧基異喹啉(520 mg，93%產率)。MS: MS m/z 240.15(M^++1)。

製備5-氯-1-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉



流程：



步驟1：

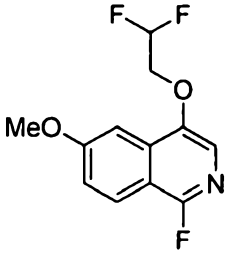
將碳酸鉀(646 mg，4.67 mmol)添加至1,5-二氯異喹啉-3-醇(500 mg，2.336 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(357 mg，2.57 mmol)之溶液中且加熱至50℃持續3小時。3小時後，反應物以水稀釋且用EtOAc(2×)萃取。有機層以水及鹽水依次洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物1,5-二氯-3-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉(550 mg，87%產率)，其原樣用於下一步驟中。MS: MS m/z 272.1 (M^++1)。

步驟2：

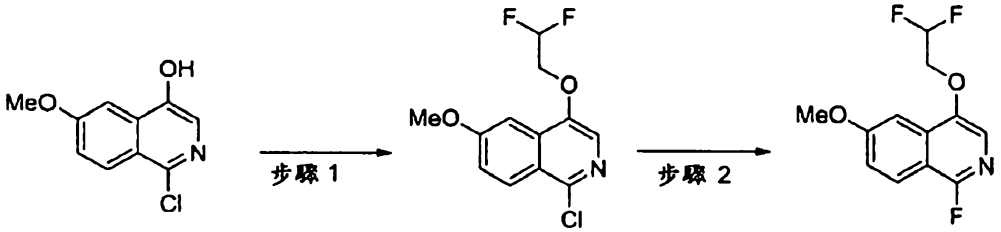
向1,5-二氯-3-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉(578 mg，2.124 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加CsF(323 mg，2.124 mmol)且加熱至140℃持續2小時。LC/MS顯示所需產物。

反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經$MgSO_4$乾燥，且在真空下濃縮，得到呈紅棕色固體狀之粗產物。經由biotage(90 g管柱，5-50% EtAOc:己烷)純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之產物5-氯-1-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉(250 mg，46%產率)。MS: MS m/z 256.15 (M^++1)。

製備4-(2,2-二氟乙氧基)-1-氟-6-甲氧基異喹啉



流程：



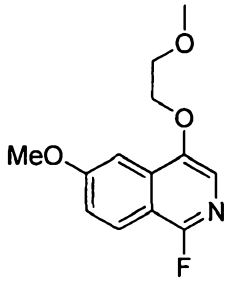
步驟1：

將碳酸鉀(659 mg，4.77 mmol)添加至1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-醇(500 mg，2.385 mmol)及2-溴-1,1-二氟乙烷(346 mg，2.385 mmol)之溶液中且在50℃下攪拌3小時。3小時後，反應物以水稀釋且用EtOAc萃取。用水(2×)及鹽水依次洗滌有機層。收集有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈橙色固體狀之粗產物1-氯-4-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲氧基異喹啉(538 mg，82%)。粗物質原樣用於下一步驟中。MS: MS m/z 274.1 (M^++1)。

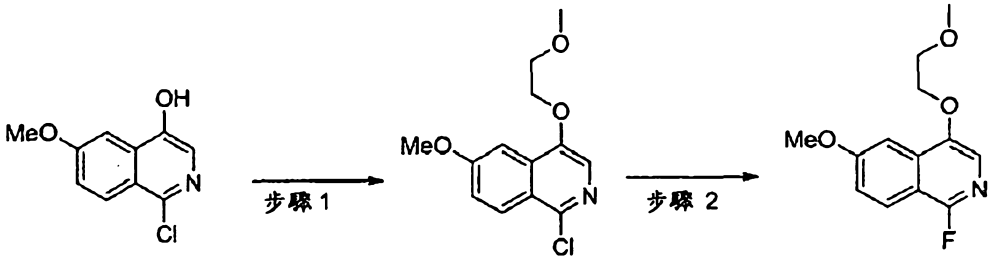
步驟2：

向1-氯-4-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲氧基異喹啉(538 mg，1.966 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加CsF(597 mg，3.93 mmol)且加熱至140℃持續2小時。LC/MS顯示所需產物。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經$MgSO_4$乾燥，且在真空下濃縮，得到呈紅棕色固體狀之粗產物。經矽膠層析(5-50% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈淺黃色固體狀之產物4-(2,2-二氟乙氧基)-1-氟-6-甲氧基異喹啉(237 mg，0.921 mmol，46.9%產率)。MS: MS m/z 258.2(M^++1)。

製備1-氟-6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉



流程：



步驟1：

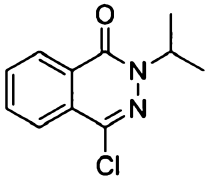
將碳酸鉀(659 mg，4.77 mmol)添加至1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-醇(500 mg，2.385 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(663 mg，4.77 mmol)之溶液中且在50℃下攪拌3小時。3小時後，反應物以水稀釋且用EtOAc萃取。用水(2×)及鹽水依

次洗滌有機層。收集有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈橙色固體狀之粗產物1-氯-6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉(560 mg，88%產率)。粗物質原樣用於下一步驟中。MS: MS m/z 268.15 (M^++1)。

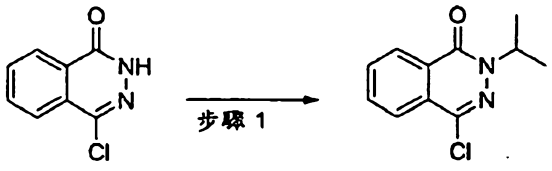
步驟2：

向1-氯-6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉(560 mg，2.092 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加CsF(636 mg，4.18 mmol)且加熱至140℃持續2小時。LC/MS顯示所需產物。反應物以乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經$MgSO_4$乾燥，且在真空下濃縮，得到呈紅棕色固體狀之粗產物。經矽膠層析(5-50% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈淺黃色固體狀之產物1-氟-6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉(168 mg，0.669 mmol，32.0%產率)。MS: MS m/z 252.2(M^++1)。

製備4-氯-2-異丙基酞嗪-1(2H)-酮



流程：

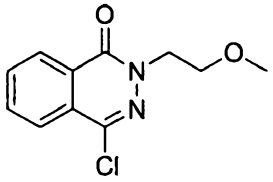


步驟1：

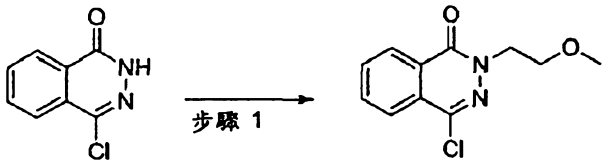
將碳酸鉀(459 mg，3.32 mmol)添加至4-氯酞嗪-1(2H)-酮(300 mg，1.661 mmol)及2-溴丙烷(409 mg，3.32 mmol)之

溶液中且加熱至50℃持續3小時。3小時後，反應物以水稀釋且用EtOAc(2×)萃取。有機層以水及鹽水依次洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物4-氯-2-異丙基酞嗪-1(2H)-酮(380 mg，103%產率)，其原樣用於下一步驟中。MS: MS m/z 223.15 (M^++1)。

製備4-氯-2-(2-甲氧基乙基)酞嗪-1(2H)-酮



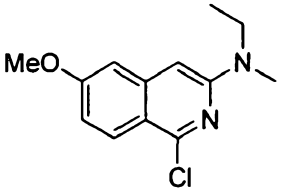
流程：



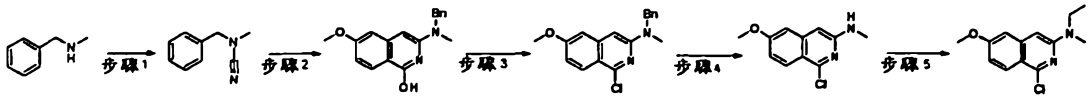
步驟1：

將碳酸鉀(459 mg，3.32 mmol)添加至4-氯酞嗪-1(2H)-酮(300 mg，1.661 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(462 mg，3.32 mmol)之溶液中且加熱至50℃持續3小時。3小時後，反應物以水稀釋且用EtOAc(2×)萃取。有機層以水及鹽水依次洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物。經矽膠層析(90 g管柱，5-45% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之所需產物4-氯-2-(2-甲氧基乙基)酞嗪-1(2H)-酮(280 mg，70.6%產率)。MS: MS m/z 223.15 (M^++1)。

製備1-氯-N-乙基-6-甲氧基-N-甲基異喹啉-3-胺



流程：



步驟1：

在0℃下以一鍋法向N-甲基-1-苯基甲胺(5.31 mL，41.3 mmol)及胡尼氏鹼(7.93 mL，45.4 mmol)於THF(110 mL)中之溶液中添加溴化氰(4.81 g，45.4 mmol)。反應物在0℃下攪拌2小時，隨後使其溫至室溫持續16小時。

在真空下濃縮反應物，且使殘餘物懸浮於乙酸乙酯中。過濾所得混合物，且濾液以水(×2)及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮，得到呈淺黃色稀油狀之N-苄基-N-甲基氰胺(5.8 g，39.7 mmol，96%產率)。將所有水性處理溶液及使用溴化氰之任何設備均浸泡於漂白劑中且隨後用水洗滌。將所有漂白物質置於方容器中且適當標記以處置。MS: MS m/z 147.1 (M^++1)。^{1}H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.44-7.34 (m, 5H), 4.18 (s, 2H), 2.80 (s, 3H)。

步驟2：

在-78℃下向N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(2 g，9.04 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁基鋰(7.97 mL，13.56 mmol)。攪拌0.5小時後，添加N-苄基-N-甲基氰胺(1.453 g，9.94 mmol)，隨後溫至室溫且攪拌16小時。反應混合物以水(1 mL)淬滅且部分蒸發至初始體積之一半至三分之一，用1 N HCl中和。用EtOAc分離溶液。添加至分液漏斗時，沈澱出固體物質且濾出並用水洗滌，隨後在高真空下乾燥隔夜。淺黃色固體為預期產物3-

(苄基(甲基)胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(1.8 g，6.12 mmol，67.7%產率)。MS: MS m/z 295.3(M^++1)。

步驟3：

將3-(苄基(甲基)胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-醇(1.8 g，6.12 mmol)於$POCl_3$(10 mL)中之溶液回流4小時。濃縮後，將殘餘物溶於100 mL DCM與50 mL水之混合物中，冷卻至0℃，用3 N NaOH中和，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮，得到呈黃色固體狀之N-苄基-1-氯-6-甲氧基-N-甲基異喹啉-3-胺(1.44 g，4.60 mmol，75%產率)。MS: MS m/z 313.15 (M^++1)。

步驟4：

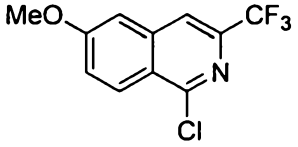
在室溫下將三氟甲磺酸(4.09 mL，46.0 mmol)添加至N-苄基-1-氯-6-甲氧基-N-甲基異喹啉-3-胺(1.44 g，4.60 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌1小時，隨後反添加至飽和碳酸氫鈉溶液中。有機層以DCM稀釋且分離。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。經矽膠層析(90 g管柱，0-30% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈橙色固體狀之預期產物1-氯-6-甲氧基-N-甲基異喹啉-3-胺(610 mg，2.74 mmol，59.5%產率)。MS: MS m/z 223.15 (M^++1)。

步驟5：

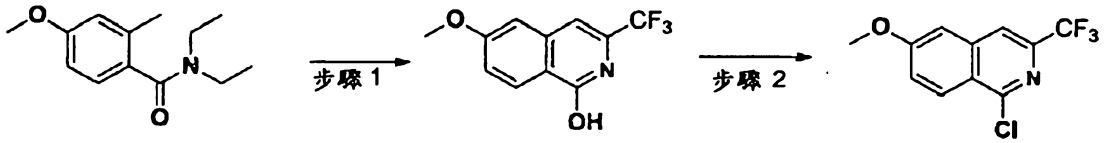
將胡尼氏鹼(0.235 mL，1.347 mmol)添加至1-氯-6-甲氧基-N-甲基異喹啉-3-胺(150 mg，0.674 mmol)及乙醛(0.042 mL，0.741 mmol)於MeOH(5 mL)中之溶液中且攪拌30分鐘。隨後添加乙酸(1 mL)及負載聚合物之氰基硼氫化物(2

mmol/g) (50 mg，0.674 mmol)且在室溫下攪拌反應物2小時。經由耐綸燒結過濾器過濾反應物且於旋轉蒸發器上蒸發，不經純化得到粗產物。將該物質溶於EtOAc中且用飽和碳酸氫鈉洗滌。收集有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈深橙色固體狀之預期產物1-氯-N-乙基-6-甲氧基-N-甲基異喹啉-3-胺(140 mg，83%產率)。MS: MS m/z 251.15 (M^++1)。

製備1-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)異喹啉



流程：



步驟1：

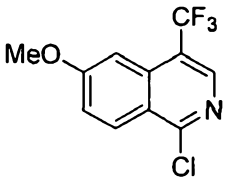
在-78℃下向N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(1 g，4.52 mmol)於THF(40 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁基鋰(3.99 mL，6.78 mmol)。攪拌0.5小時後，經由注射器使2,2,2-三氟乙腈(0.472 g，4.97 mmol)在溶液中鼓泡1分鐘，隨後溫至室溫且攪拌16小時。反應混合物以水(1 mL)淬滅且部分蒸發至初始體積之一半至三分之一，用1 N HCl中和。用EtOAc分離溶液。收集有機物，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈深黃色固體狀之粗物質。經矽膠層析(90 g管柱，10-50% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈淺黃色固體狀之產物6-甲氧基-3-(三氟甲

基)異喹啉-1-醇(271 mg，1.114 mmol，24.66%產率)。MS: MS m/z 244.19(M^++1)。

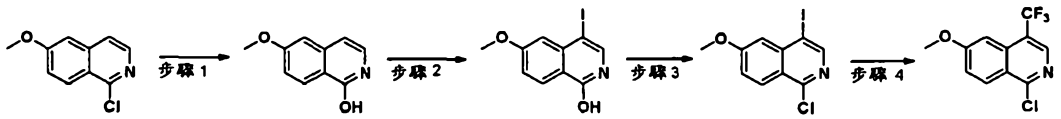
步驟2：

將6-甲氧基-3-(三氟甲基)異喹啉-1-醇(271 mg，1.114 mmol)於$POCl_3$(3 mL)中之溶液回流4小時。濃縮後，將殘餘物溶於100 mL DCM與50 mL水之混合物中，冷卻至0℃，用3 N NaOH中和，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且經矽膠層析(5-20% EtOAc:己烷)純化，得到呈橙色固體狀之純產物1-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)異喹啉(250 mg，0.956 mmol，86%產率)。MS: MS m/z 262.1 (M^++1)。

製備1-氯-6-甲氧基-4-(三氟甲基)異喹啉



流程：



步驟1：

將1-氯-6-甲氧基異喹啉(5 g，25.8 mmol)添加至HCl溶液(21.52 ml，129 mmol)中且加熱至120℃並藉由LCMS監測。在此溫度下攪拌反應物經週末(3天)。冷卻反應物且沈澱出物質。漿液以DCM及水稀釋且於分液漏斗中分離。有機層以水(2×)及鹽水依次洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗物質。經矽膠層析(240 g管柱，0-15% MeOH:DCM)純化粗物質，得到呈白色固體狀之預期產物

6-甲氧基異喹啉-1-醇(2.38 g，13.59 mmol，52.6%產率)。MS: MS m/z 176.09(M^++1)。

步驟2：

向NIS(3.31 g，14.73 mmol)於CH_3CN(25 mL)中之溶液中添加6-甲氧基異喹啉-1-醇(2.58 g，14.73 mmol)。將所得懸浮液緩慢溫至回流且維持回流2小時。濃縮後，將殘餘物溶於水中。在熱水洗滌下經由濾紙收集固體，得到粗產物4-碘-6-甲氧基異喹啉-1-醇(3.87 g，87%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: MS m/z 302(M^++1)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 16.12 (br. s., 1H), 12.86 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.34 (d, J=5.8 Hz, 1H), 11.89 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 11.76 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.70-8.62 (m, 3H)。

步驟3：

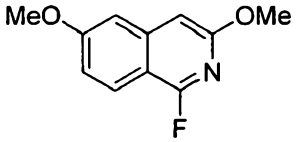
將4-碘-6-甲氧基異喹啉-1-醇(2 g，6.64 mmol)於$POCl_3$(10 mL)中之溶液回流4小時。濃縮後，將殘餘物溶於100 mL DCM與50 mL水之混合物中，冷卻至0℃，用3 N NaOH中和，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且經矽膠層析(5-20% EtOAc:己烷)純化，得到呈橙色固體狀之純產物1-氯-4-碘-6-甲氧基異喹啉(1.3 g，4.07 mmol，61.2%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。MS: MS m/z 320 (M^++1)。

步驟4：

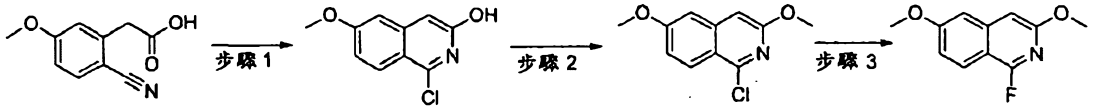
將碘化銅(I)(298 mg，1.565 mmol)及氟化鉀(182 mg，

3.13 mmol)稱重加入燒瓶中且在真空下以空氣加熱槍加熱直至固體變成淺黃綠色。冷卻至室溫後，在室溫下添加無水THF(3 mL)、無水DMF(3 mL)及三甲基(三氟甲基)矽烷(0.463 mL，3.13 mmol)且隨後加熱至60℃持續6小時。LCMS顯示小的產物峰。將反應物加熱隔夜。隨後冷卻反應物且以所添加之水淬滅並用EtOAc分離。有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物1-氯-6-甲氧基-4-(三氟甲基)異喹啉(175 mg，0.669 mmol，85%產率)，其原樣用於下一步驟中。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.59-8.53 (m, 1H), 8.37 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 4.02 (s, 3H)。MS: MS m/z 262.1 (M^++1)。

製備1-氟-3,6-二甲氧基異喹啉



流程：



步驟1：

在室溫下將2-(2-氰基-5-甲氧基苯基)乙酸(3.8 g，19.88 mmol)及$SOCl_2$(20 mL，274 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中攪拌。懸浮液經8小時變成溶液。攪拌反應物隔夜。在真空下移除揮發性有機物且將殘餘物溶於DCM中並過濾。濃縮濾液且隨後溶解於4 N HCl二噁烷(30 mL)中且轉移至密封容器中並加熱至60℃持續3小時。冷卻反應物且收集固體，用二噁烷洗滌且在真空下乾燥，得到產物1-氯-6-甲氧

基異喹啉-3-醇(3.3 g，70%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.10 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=9.3, 2.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

步驟2：

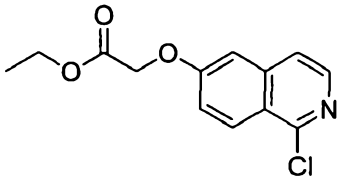
向1-氯-6-甲氧基異喹啉-3-醇(3.3 g，15.74 mmol)於DMF(30 mL)中之混合物中添加碳酸鉀(2.61 g，18.89 mmol)及碘甲烷(1.969 mL，31.5 mmol)。隨後在室溫下攪拌隔夜。LC/MS顯示2個峰，為所需物質以及起始物質。再添加1當量MeI及1當量K_2CO_3且將反應物溫至40℃持續2小時。LC/MS顯示所有起始物質均已消耗。以EtOAc及水稀釋反應物。有機層以水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱(使用20% EtOAc/己烷)純化粗物質。收集產物溶離份且在真空下移除溶劑，得到呈白色固體狀之所需產物1-氯-3,6-二甲氧基異喹啉(2.47 g，70%產率)。MS: MS m/z 223.93(M^++1)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) d 8.10 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=9.3, 2.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.07-3.99 (m, 3H), 3.95 (s, 3H)。

步驟3：

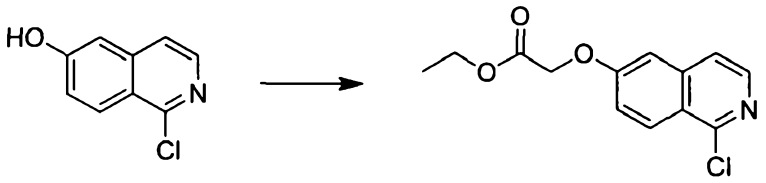
向1-氯-3,6-二甲氧基異喹啉(300 mg，1.341 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加CsF(408 mg，2.68 mmol)且加熱至140℃持續2小時。LC/MS顯示所需產物。反應物以稀釋乙酸乙酯且用水及鹽水洗滌。收集有機相，經$MgSO_4$乾燥，且在真空下濃縮，得到呈紅棕色固體狀之粗產物1-

氟-3,6-二甲氧基異喹啉(250 mg，90%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.93 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (t, J=1.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.01-3.96 (m, 3H), 3.96-3.90 (m, 3H)。MS: MS m/z 208.07 (M^++1)。

製備2-((1-氯異喹啉-6-基)氧基)乙酸乙酯



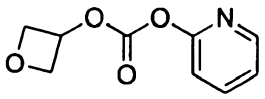
流程：



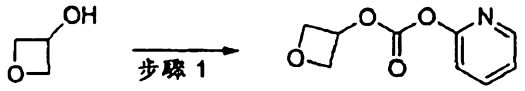
向配備有攪拌棒之40 mL乾燥小瓶中添加1-氯異喹啉-6-醇(200 mg，1.11 mmol)及碳酸鉀(231 mg，1.67 mmol)。向小瓶中添加無水乙酸乙酯(6 mL)，接著添加2-溴乙酸乙酯(0.148 mL，1.34 mmol)。密封小瓶且隨後在60℃下加熱持續2小時。將混合物冷卻至室溫，用丙酮稀釋，且隨後過濾。濃縮濾液且所得固體殘餘物經過SiO_2層析(己烷：EtOAc 85:15至70:30)，得到呈無色結晶固體狀之2-((1-氯異喹啉-6-基)氧基)乙酸乙酯(296 mg，66%)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.29 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.32 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3H)；MS: MS m/z 266.15

(M^++1)。

製備碳酸氧雜環丁烷-3-基酯吡啶-2-基酯



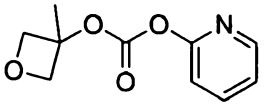
流程：



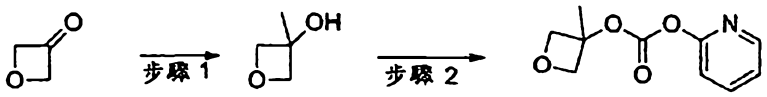
步驟1：

在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，0.594 g，14.85 mmol)於THF(50 mL)中之懸浮液中添加氧雜環丁烷-3-醇(1 g，13.50 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(2.92 g，13.50 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，得到殘餘物，藉由Biotage(用含20-50% EtOAc之己烷溶離)純化，得到呈油狀之所需產物碳酸氧雜環丁烷-3-基酯吡啶-2-基酯(452 mg，17.16%產率)。回收500 mg起始物質。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) d 8.42 (dd, J=4.6, 1.6 Hz, 1H), 7.89-7.77 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.62-5.52 (m, 1H), 4.96-4.91 (m, 2H), 4.83-4.78 (m, 2H)。

製備碳酸3-甲基氧雜環丁烷-3-基酯吡啶-2-基酯



流程：



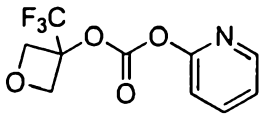
步驟1：

在0℃下經由注射器逐滴添加溴化甲基鎂(12.72 mL，38.2 mmol)至氧雜環丁烷-3-酮(2.5 g，34.7 mmol)於乙醚(110 mL)中之溶液中且在此溫度下攪拌1小時，隨後溫至室溫。反應物以飽和氯化銨淬滅且用乙醚萃取。有機層以鹽水洗滌，收集，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈透明油狀之粗產物3-甲基氧雜環丁烷-3-醇(1.5 g，49.1%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.63 (d, J=6.5 Hz, 2H), 4.53-4.45 (m, 2H), 2.48 (br. s., 1H), 1.58 (s, 3H)。

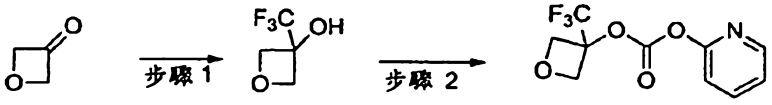
步驟2：

在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，0.817 g，20.43 mmol)於THF(55 mL)中之懸浮液中添加3-甲基氧雜環丁烷-3-醇(1.5 g，17.03 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(3.68 g，17.03 mmol)於THF(55 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，得到殘餘物，藉由Biotage(5-40% EtOAc:己烷)純化，得到呈油狀之所需產物碳酸3-甲基氧雜環丁烷-3-基酯吡啶-2-基酯(1.00 g，28.1%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) d 8.52-8.35 (m, 1H), 7.84 (ddd, J=8.1, 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.15 (dt, J=8.1, 0.8 Hz, 1H), 4.97-4.85 (m, 2H), 4.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H)。

製備碳酸吡啶-2-基酯(3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-基)酯



流程：



步驟1：

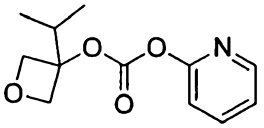
將四氫呋喃(110 mL)添加至圓底燒瓶中且置於N_2下。隨後添加三甲基(三氟甲基)矽烷(7.18 mL，48.6 mmol)且在N_2下攪拌且隨後冷卻至0℃。接著經由注射器添加氧雜環丁烷-3-酮(2.5 g，34.7 mmol)且在0℃下攪拌5分鐘以確保完全混合。經由注射器緩慢地逐滴添加TBAF(0.347 mL，0.347 mmol)且使其溫至室溫持續1小時。隨後再冷卻反應物至0℃且添加30 mL 1 N HCl並在室溫下攪拌隔夜。接著用EtOAc稀釋反應物且用水分離。有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈橙色稀油狀之產物3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-醇(2.00 g，40.6%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.82-4.74 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 2H), 3.23 (br. s., 1H)。

步驟2：

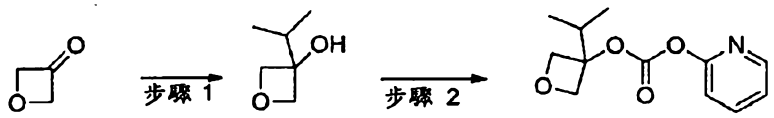
在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，0.676 g，16.89 mmol)於THF(55 mL)中之懸浮液中添加3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-醇(2 g，14.08 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(3.04 g，14.08 mmol)於THF(55 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc稀釋，

用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，得到殘餘物，藉由Biotage(90 g管柱，5-40% EtOAc:己烷)純化，得到呈透明油狀之所需產物碳酸吡啶-2-基酯(3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-基)酯(1.00 g，27%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.44 (ddd, J=5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 1H), 7.33 (ddd, J=7.3, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (dt, J=8.1, 0.8 Hz, 1H), 5.13-5.05 (m, 2H), 4.94-4.86 (m, 2H)。

製備碳酸3-異丙基氧雜環丁烷-3-基酯吡啶-2-基酯



流程：



步驟1：

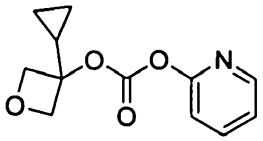
在0℃下經由注射器逐滴添加氯化異丙基鎂(13.88 mL，27.8 mmol)至氧雜環丁烷-3-酮(2 g，27.8 mmol)於乙醚(110 mL)中之溶液中且在此溫度下攪拌1小時，隨後溫至室溫。用飽和氯化銨淬滅反應且用乙醚萃取。有機層以鹽水洗滌，收集，經$MgSO_4$乾燥，過濾且部分蒸發，得到呈油狀之粗產物3-異丙基氧雜環丁烷-3-醇(2.00 g，62%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) d 4.55 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.50 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

步驟2：

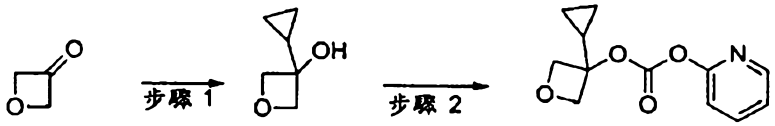
在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，331 mg，8.26

mmol)於THF(25 mL)中之懸浮液中添加3-異丙基氧雜環丁烷-3-醇(800 mg，6.89 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(1489 mg，6.89 mmol)於THF(25 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc稀釋，以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，得到殘餘物，藉由Biotage(用20% EtOAc之己烷溶離)純化，得到呈油狀之所需產物碳酸3-異丙基氧雜環丁烷-3-基酯吡啶-2-基酯(320 mg，20.2%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) d 8.47-8.39 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.67 (d, J=8.5 Hz, 2H), 2.53 (dt, J=13.7, 7.0 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)。

製備碳酸3-環丙基氧雜環丁烷-3-基酯吡啶-2-基酯



流程：



步驟1：

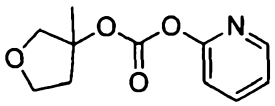
在0℃下經由注射器逐滴添加溴化環丙基鎂(27.8 mL，13.88 mmol)至氧雜環丁烷-3-酮(1 g，13.88 mmol)於乙醚(55 mL)中之溶液中且在此溫度下攪拌1小時，隨後溫至室溫。用飽和氯化銨淬滅反應且用乙醚萃取。有機層以鹽水

洗滌，收集，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈油狀之粗產物3-環丙基氧雜環丁烷-3-醇(1 g，63.1%產率)。^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) d 4.54 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.38 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.62-0.55 (m, 2H), 0.49-0.44 (m, 2H)。

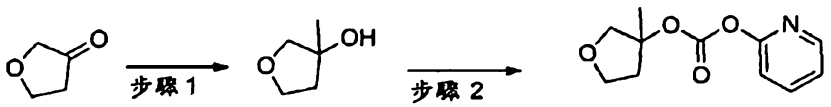
步驟2：

在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，315 mg，7.88 mmol)於THF(20 mL)中之懸浮液中添加3-環丙基氧雜環丁烷-3-醇(750 mg，6.57 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(1421 mg，6.57 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc及鹽水依次稀釋。收集有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗物質。經由biotage(40 g管柱，5-40% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈透明稠油狀之預期產物碳酸3-環丙基氧雜環丁烷-3-基酯吡啶-2-基酯(290 mg，18.76%產率)。^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) d 8.54-8.36 (m, 1H), 7.89-7.77 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.42 (d, J=8.3 Hz, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 0.81-0.72 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H)。

製備碳酸3-甲基四氫呋喃-3-基酯吡啶-2-基酯



流程：



步驟1：

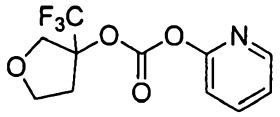
在0℃下經由注射器逐滴添加溴化甲基鎂(4.26 mL，12.78 mmol)至二氫呋喃-3(2H)-酮(1 g，11.62 mmol)於乙醚(55 mL)中之溶液中且在此溫度下攪拌1小時，隨後溫至室溫。用飽和氯化銨淬滅反應且用乙醚萃取。有機層以鹽水洗滌，收集，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈透明油狀之粗產物3-甲基四氫呋喃-3-醇(394 mg，33.2%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.05 (td, J=8.5, 7.4 Hz, 1H), 3.91 (td, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=9.2, 0.9 Hz, 1H), 3.53 (d, J=9.3 Hz, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.43 (s, 3H)。

步驟2：

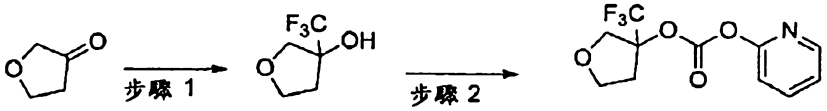
在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，185 mg，4.63 mmol)於THF(20 mL)中之懸浮液中添加3-甲基四氫呋喃-3-醇(394 mg，3.86 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(834 mg，3.86 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc稀釋，以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，得到殘餘物，藉由Biotage(5-40% EtOAc:己烷)純化，得到呈油狀之所需產物碳酸3-甲基四氫呋喃-3-基酯吡啶-2-基酯(334 mg，38.8%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.48-8.29 (m,

1H), 7.91-7.73 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 4.23 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.02 (td, J=8.5, 7.2 Hz, 1H), 3.95 (td, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 3.76 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.76 (s, 3H)。

製備碳酸吡啶-2-基酯(3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)酯



流程：



步驟1：

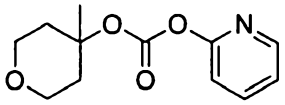
將四氫呋喃(55 mL)添加至圓底燒瓶中且置於N_2下。隨後添加三甲基(三氟甲基)矽烷(2.404 mL，16.26 mmol)且在N_2下攪拌，接著冷卻至0℃。隨後經由注射器添加二氫呋喃-3(2H)-酮(1 g，11.62 mmol)且在0℃下攪拌5分鐘以確保完全混合。經由注射器緩慢地逐滴添加TBAF(0.116 mL，0.116 mmol)且使其溫至室溫持續1小時。隨後再冷卻反應物至0℃且添加30 mL 1 N HCl並在室溫下攪拌隔夜。接著用EtOAc稀釋反應物且用水分離。有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈橙色稀油狀之產物3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-醇(800 mg，44.1%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) d 4.05-3.92 (m, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.31 (dt, J=13.3, 8.4 Hz, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H)。

步驟2：

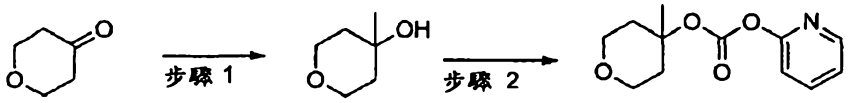
在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，246 mg，6.15

mmol)於THF(25 mL)中之懸浮液中添加3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-醇(800 mg，5.12 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(1108 mg，5.12 mmol)於THF(25 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc稀釋，以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，得到殘餘物，藉由Biotage(5-40% EtOAc:己烷)純化，得到呈油狀之所需產物碳酸吡啶-2-基酯(3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)酯(339 mg，23.86%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.47-8.33 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.30 (ddd, J=7.4, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.40-4.21 (m, 2H), 4.11-3.91 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.58-2.46 (m, 1H)。

製備碳酸4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基酯吡啶-2-基酯



流程：



步驟1：

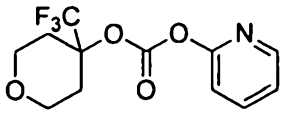
在0℃下經由注射器逐滴添加溴化甲基鎂(3.66 mL，10.99 mmol)至二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(1 g，9.99 mmol)於乙醚(50 mL)中之溶液中且在此溫度下攪拌1小時，隨後溫至室溫。用飽和氯化銨淬滅反應且用乙醚萃取。有機層以鹽水洗滌，收集，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈油狀之粗產物4-甲基四氫-2H-哌喃-4-醇(1 g，86%產率)。^{1}H

NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.82-3.73 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 3H), 1.54 (ddt, J=13.7, 4.6, 2.1 Hz, 2H), 1.41 (br. s, 1H), 1.28 (s, 3H)。

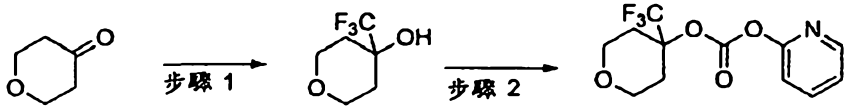
步驟2：

在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，207 mg，5.17 mmol)於THF(20 mL)中之懸浮液中添加4-甲基四氫-2H-哌喃-4-醇(500 mg，4.30 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(931 mg，4.30 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。在室溫下向反應混合物中添加NH_4Cl飽和水溶液(1 mL)，此時觀察到短暫且顯著的起泡。將混合物轉移至250 mL分液漏斗中且用Et_2O(50 mL)稀釋。用水:鹽水(25 mL: 25 mL)洗滌溶液。用EtOAc(100 mL)萃取水相。經合併之有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於丙酮中且隨後在真空中濃縮於矽藻土上。所得粉末在Biotage系統上經過SiO_2純化[90 g SiO_2管柱，己烷：EtOAc 90:10至60:40，經8 CV]，得到呈透明油狀之產物。^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.48-8.39 (m, 1H), 7.87-7.76 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 4H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.80 (ddd, J=14.3, 8.9, 5.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H)。

製備碳酸吡啶-2-基酯(4-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-4-基)酯



流程：



步驟1：

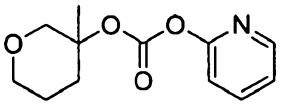
將四氫呋喃(110 mL)添加至圓底燒瓶中且置於N_2下。隨後添加三甲基(三氟甲基)矽烷(4.13 mL，28.0 mmol)且在N_2下攪拌，接著冷卻至0℃。隨後經由注射器添加二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(1.845 mL，19.98 mmol)且在0℃下攪拌5分鐘以確保完全混合。經由注射器緩慢地逐滴添加TBAF(0.200 mL，0.200 mmol)。接著使反應物溫至室溫持續30分鐘。隨後再冷卻反應物至0℃且添加1 M HCl (50 mL)且隨後在室溫下攪拌隔夜。反應物以EtOAc稀釋且用鹽水分離。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗物質，使其自己烷中結晶，得到呈白色晶體狀之產物4-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-4-醇(1.45 g，8.52 mmol，42.7%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) d 3.96-3.84 (m, 2H), 3.76 (td, J=12.1, 2.1 Hz, 2H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.65-1.48 (m, 2H)。

步驟2：

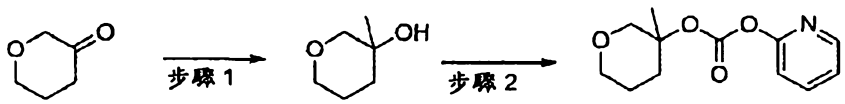
在0℃下經由注射器向氫化鈉(60%於礦物油中，226 mg，5.64 mmol)於THF(20 mL)中之懸浮液中添加含4-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-4-醇(800 mg，4.70 mmol)之5 mL THF。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡

啶-2-基)酯(1017 mg，4.70 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。2小時後，反應物以EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗物質。經由biotage(90 g管柱，5-40% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈白色固體狀之碳酸吡啶-2-基酯(4-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-4-基)酯(500 mg，1.717 mmol，36.5%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.47-8.36 (m, 1H), 7.90-7.77 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 1H), 7.23-7.06 (m, 1H), 3.98 (dd, J=11.7, 4.4 Hz, 2H), 3.85-3.68 (m, 2H), 2.53 (dd, J=14.2, 2.1 Hz, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H)。

製備碳酸3-甲基四氫-2H-哌喃-3-基酯吡啶-2-基酯



流程：



步驟1：

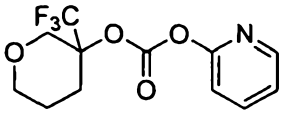
在-20℃下經由注射器逐滴添加溴化甲基鎂(1.831 mL，5.49 mmol)至二氫-2H-哌喃-3(4H)-酮(500 mg，4.99 mmol)於乙醚(50 mL)中之溶液中且在此溫度下攪拌1小時，隨後溫至室溫。用飽和氯化銨淬滅反應且用乙醚萃取。有機層以鹽水洗滌，收集，經$MgSO_4$乾燥，過濾且部分蒸發，得到呈油狀之粗產物3-甲基四氫-2H-哌喃-3-醇(480 mg，83%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.90-3.81 (m, 1H),

3.55-3.50 (m, 1H), 3.40 (td, J=11.3, 2.8 Hz, 1H), 3.31 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.16 (br. s., 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 3H)。

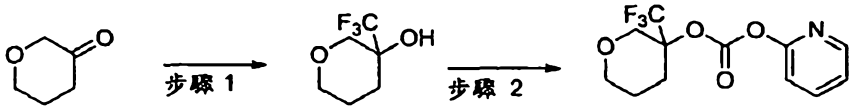
步驟2：

在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，207 mg，5.17 mmol)於THF(20 mL)中之懸浮液中添加3-甲基四氫-2H-哌喃-3-醇(500 mg，4.30 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(931 mg，4.30 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc及鹽水依次稀釋。收集有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗物質。經由biotage(40 g管柱，5-40% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈透明稠油狀之預期產物碳酸3-甲基四氫-2H-哌喃-3-基酯吡啶-2-基酯(173 mg，17.94%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.50-8.30 (m, 1H), 7.89-7.74 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.22-4.05 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.44 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.38-2.20 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)。

製備碳酸吡啶-2-基酯(3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)酯



流程：



步驟1：

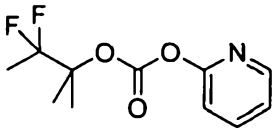
將四氫呋喃(50 mL)添加至圓底燒瓶中且置於N_2下。隨後添加三甲基(三氟甲基)矽烷(1.033 mL，6.99 mmol)且在N_2下攪拌，接著冷卻至0℃。隨後經由注射器添加二氫-2H-哌喃-3(4H)-酮(500 mg，4.99 mmol)且在0℃下攪拌5分鐘以確保完全混合。經由注射器緩慢地逐滴添加TBAF(0.050 mL，0.050 mmol)。接著使反應物溫至室溫持續30分鐘。隨後再冷卻反應物至0℃且添加1 M HCl(50 mL)且隨後在室溫下攪拌隔夜。反應物以水及EtOAc稀釋。有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈油狀之粗產物3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-醇(400 mg，47.1%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.01-3.93 (m, 1H), 3.82 (dd, J=11.8, 2.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.41 (td, J=11.8, 2.5 Hz, 1H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.82 (dd, J=12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H)。

步驟2：

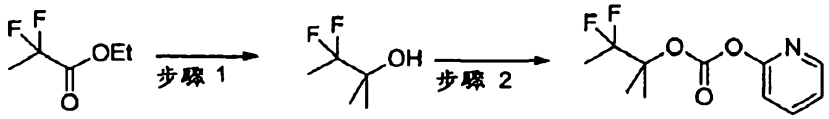
在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，141 mg，3.53 mmol)於THF(20 mL)中之懸浮液中添加3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-醇(500 mg，2.94 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(635 mg，2.94 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc及鹽水依次稀釋。收集有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸

發，得到粗物質。經由biotage(40 g管柱，5-40% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈透明稠油狀之預期產物碳酸吡啶-2-基酯(3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)酯(195 mg，22.78%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.43 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1H), 7.88-7.75 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.70 (dd, J=12.4, 2.6 Hz, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.67 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.60-3.42 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 1H)。

製備碳酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯吡啶-2-基酯



流程：



步驟1：

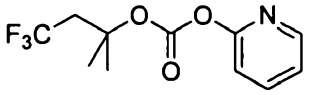
在-20℃下經由注射器逐滴添加溴化甲基鎂(24.91 mL，74.7 mmol)至2,2-二氟丙酸乙酯(3.44 g，24.91 mmol)於乙醚(50 mL)中之溶液中且在此溫度下攪拌1小時，隨後溫至室溫。用飽和氯化銨淬滅反應且用乙醚萃取。有機層以鹽水洗滌，收集，經$MgSO_4$乾燥，過濾且部分蒸發，得到呈油狀之粗產物3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(1.84 g，59.5%產率)。^{1}H NMR (500MHz, 氯仿-d) d 1.68-1.58 (m, 3H), 1.31 (t, J=1.2 Hz, 6H)。

步驟2：

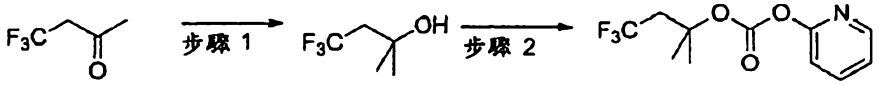
在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，0.652 g，16.31

mmol)於THF(25 mL)中之懸浮液中添加3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(1.84 g，14.82 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(3.20 g，14.82 mmol)於THF(25 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc稀釋，以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，得到殘餘物，藉由Biotage(用含10-50% EtOAc之己烷溶離)純化，得到呈油狀之所需產物碳酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯吡啶-2-基酯(500 mg，13.76%)，其稍後在靜置後結晶成白色固體。^{1}H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.43 (ddd, J=4.9, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.95-7.75 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.15 (dt, J=8.2, 0.8 Hz, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.77-1.66 (m, 3H)。

製備碳酸吡啶-2-基酯(4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基)酯



流程：



步驟1：

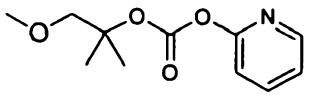
在0℃下經由注射器逐滴添加溴化甲基鎂(1.454 mL，4.36 mmol)至4,4,4-三氟丁-2-酮(500 mg，3.97 mmol)於乙醚(25 mL)中之溶液中且在此溫度下攪拌1小時，隨後溫至室溫。用飽和氯化銨淬滅反應且用乙醚萃取。有機層以鹽水洗滌，收集，經$MgSO_4$乾燥，過濾且部分蒸發，得到呈油狀之粗產物4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-醇(500 mg，89%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 2.34 (q, J=11.5 Hz,

2H), 1.88 (br. s, 1H), 1.37 (d, J=0.8 Hz, 6H)。

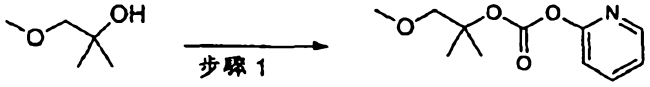
步驟2：

在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，169 mg，4.22 mmol)於THF(20 mL)中之懸浮液中添加4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-醇(500 mg，3.52 mmol)。攪拌30分鐘後，經由套管將溶液轉移至碳酸二(吡啶-2-基)酯(761 mg，3.52 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中。所形成之漿液在0℃下攪拌30分鐘。將漿液溫至室溫且攪拌2小時。反應物以EtOAc及鹽水依次稀釋。收集有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到粗物質。經由biotage(40 g管柱，5-40% EtOAc:己烷)純化粗物質，得到呈透明稠油狀之預期產物碳酸吡啶-2-基酯(4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基)酯(150 mg，16.2%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.43 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1H), 7.91-7.76 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 2.83 (q, J=11.0 Hz, 2H), 1.75-1.61 (m, 6H)。

製備碳酸1-甲氧基-2-甲基丙-2-基酯吡啶-2-基酯



流程：

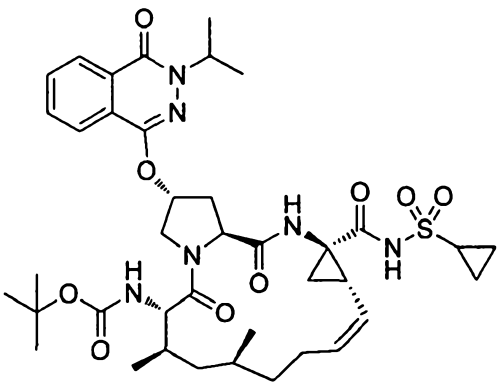


步驟1：

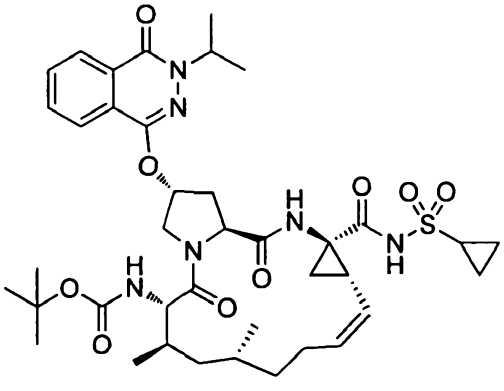
向配備有攪拌棒之40 mL小瓶中添加1-甲氧基-2-甲基丙-2-醇(361 mg，3.47 mmol)及THF(15 mL)。向溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中，167 mg，4.16 mmol)，此時觀察到

劇烈起泡。將混合物置於N_2流下直至起泡顯著減弱(約5分鐘)。隨後用隔膜螺旋蓋(septum-screw cap)蓋住小瓶且在室溫下攪拌溶液30分鐘。向輕微混濁之混合物中添加碳酸1-甲氧基-2-甲基丙-2-基酯吡啶-2-基酯(241 mg，1.070 mmol，30.8%產率)，此時觀察到輕微且短暫的起泡。在室溫下攪拌溶液65小時，TLC測得兩個充分解析之光點。向混合物中添加一刮勺尖的NH_4Cl，隨後在真空中濃縮混合物。殘餘物以丙酮稀釋且隨後在真空中濃縮於矽藻土上。所得粉末在所示Biotage系統上經過SiO_2層析(參見附件。己烷：EtOAc；5% EtOAc至50% EtOAc)。此純化得到呈透明油狀之所需產物碳酸1-甲氧基-2-甲基丙-2-基酯吡啶-2-基酯(241 mg，30.8%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.42 (ddd, J=5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.86-7.72 (m, 1H), 7.24 (ddd, J=7.4, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.12 (dt, J=8.1, 0.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.68-1.48 (m, 6H)。

製備1001及1002



化合物1001



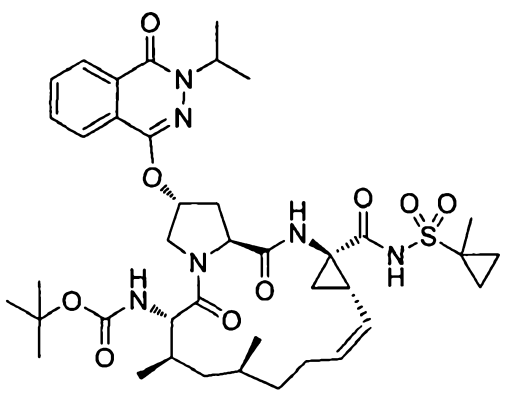
化合物1002

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1001及1002。

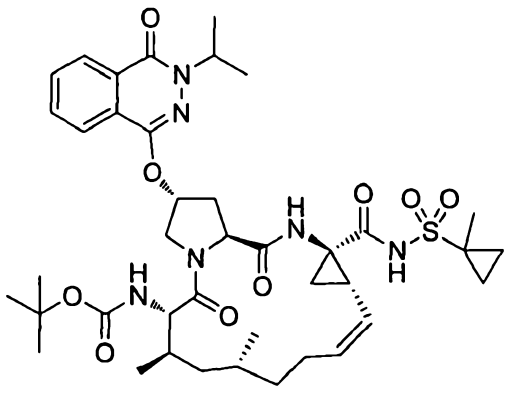
化合物1001：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 783.5 (M^++1)。

化合物1002：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移9.01 (br. s., 1H), 8.25 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.5 Hz, 4H), 7.14 (br. s., 1H), 5.55 (br. s., 3H), 5.23-5.18 (m, 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.68 (t, J=8.9 Hz, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.29 (d, J=10.7 Hz, 2H), 1.91 (br. s., 1H), 1.80 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 2H), 1.53 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 2H), 1.37-1.32 (m, 6H), 1.24 (br. s., 1H), 1.15 (br. s., 2H), 1.06 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.92 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.70 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 783.5 (M^++1)。

製備化合物1003及1004



化合物1003



化合物1004

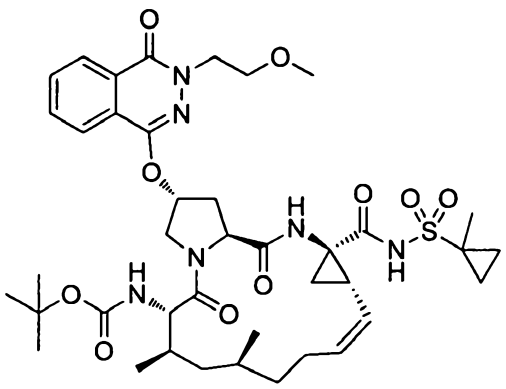
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1003及1004。

化合物1003：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 797.5 (M^++1)。

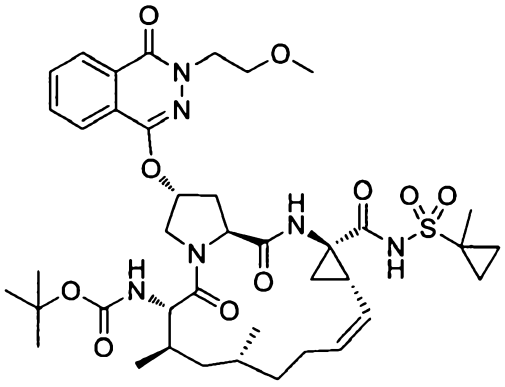
化合物1004：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移8.23 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.92-7.84 (m, 4H), 7.09 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.55 (br. s., 2H), 5.22-5.16 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.73 (br. s., 1H), 4.49 (br. s., 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.67 (t, J=9.5 Hz, 1H), 2.60 (br. s., 2H), 2.28 (br. s., 2H), 1.90 (s, 1H),

1.80 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 2H), 1.49 (br. s., 1H), 1.39 (br. s., 3H), 1.33 (t, J=5.8 Hz, 8H), 1.24 (d, J=16.2 Hz, 2H), 1.17-1.01 (m, 4H), 0.98 (s, 9H), 0.91 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.70 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 797.5 (M^++1)。

製備化合物1005及1006



化合物1005



化合物1006

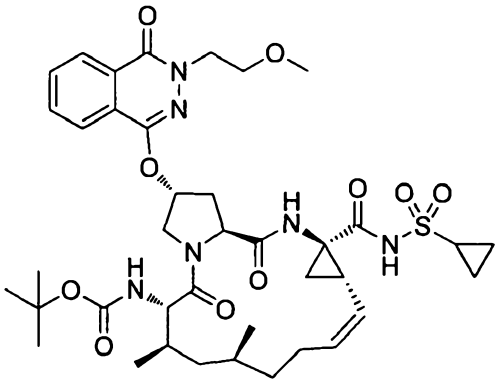
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1005及1006。

化合物1005：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 813.5 (M^++1)。

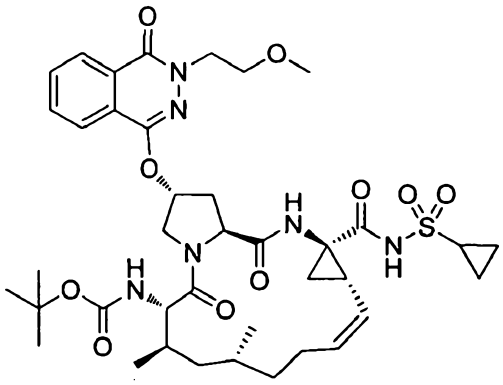
化合物1006：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙

并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移9.15 (br. s., 1H), 8.24 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 4H), 7.15 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 2H), 4.95 (br. s., 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.47 (br. s., 1H), 4.27-4.16 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 4H), 3.43 (d, J=5.8 Hz, 3H), 2.64 (br. s., 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.90 (d, J=15.0 Hz, 1H), 1.79 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 2H), 1.39 (br. s., 3H), 1.26 (br. s., 2H), 1.14 (s, 2H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.72 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 813.5 (M^++1)。

製備化合物1007及1008



化合物1007



化合物1008

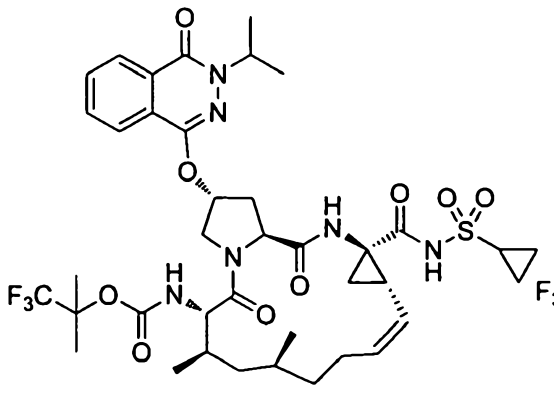
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1007及1008。

化合物1007：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

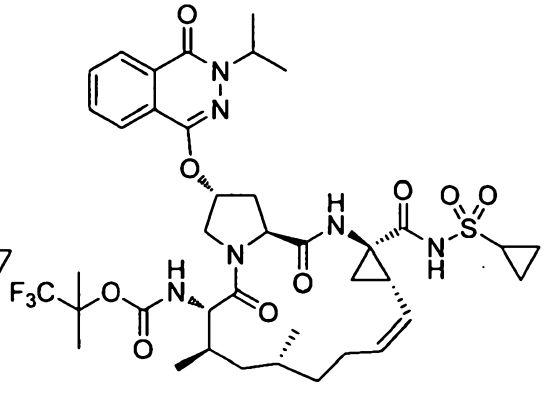
[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 799.5 (M^++1)。

化合物1008：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移9.02 (br. s., 1H), 8.24 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 3H), 7.14 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 2H), 5.03 (br. s., 1H), 4.69 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 4.21 (br. s., 2H), 3.85 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.78-3.65 (m, 3H), 3.26 (d, J=3.7 Hz, 3H), 2.89 (br. s., 1H), 2.62 (br. s., 2H), 2.27 (d, J=10.1 Hz, 2H), 1.88 (br. s., 1H), 1.79 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 1H), 1.35 (br. s., 2H), 1.23 (br. s., 1H), 1.13 (br. s., 2H), 1.08-1.05 (m, 9H), 1.01-0.96 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 3H), 0.88-0.85 (m, 3H), 0.72 (d, J=12.2 Hz, 1H)。MS: MS m/z 799.5 (M^++1)。

製備化合物1009及1010



化合物1009



化合物1010

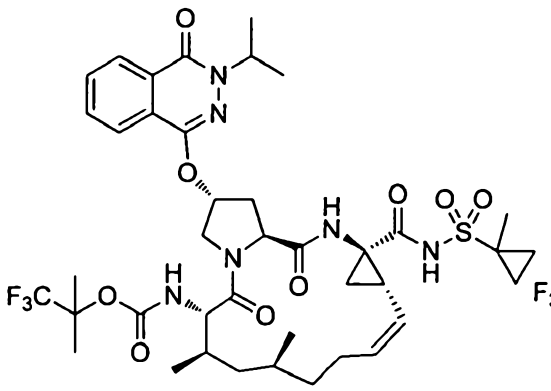
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1009及1010。

化合物1009：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 837.5 (M^++1)。

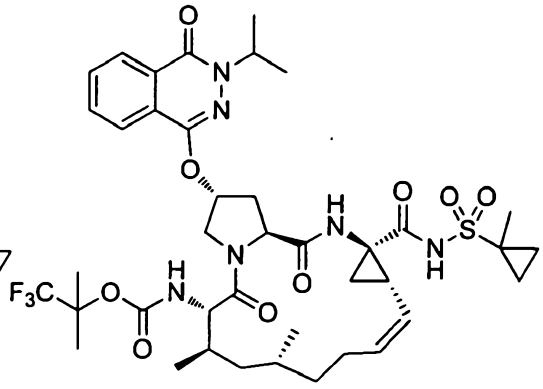
化合物1010：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.22 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 7.97-7.86 (m, 3H), 7.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.57 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.23 (五重峰, J=6.6 Hz, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.68 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.51 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.68 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.53 (d, J=19.8 Hz, 1H), 1.43 (br. s., 1H), 1.38-1.32 (m, 10H), 1.32-1.20 (m, 1H), 1.14 (br. s., 3H), 1.02-0.97 (m, 1H), 0.93 (s, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H),

0.74 (t, J=12.1 Hz, 1H)。MS: MS m/z 837.5 (M^++1)。

製備化合物1011及1012



化合物1011



化合物1012

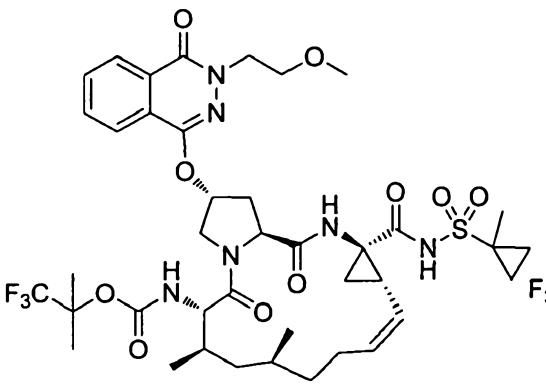
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1011及1012。

化合物1011：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 851.5 (M^++1)。

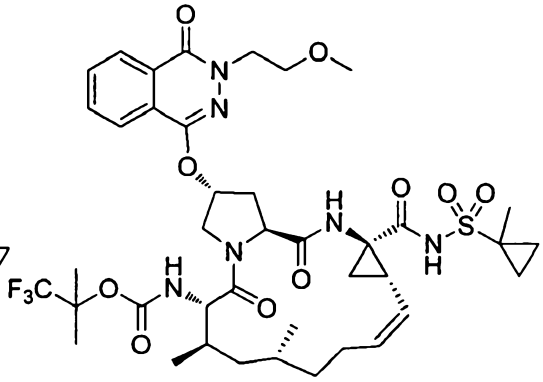
化合物1012：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.07 (br. s., 1H), 9.18 (br. s., 1H), 8.30-8.26 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 4H), 7.84 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.59-5.50

(m, 2H), 5.23 (五重峰, J=6.6 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.54 (br. s., 1H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.68 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.65 (br. s., 2H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 1.64 (br. s., 2H), 1.52 (br. s., 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.41 (br. s., 3H), 1.37-1.32 (m, 12H), 1.30-1.23 (m, 1H), 1.15 (br. s., 1H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.92-0.90 (m, 2H), 0.88 (br. s., 3H), 0.76 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 851.5 (M^++1)。

製備化合物1013及1014



化合物1013



化合物1014

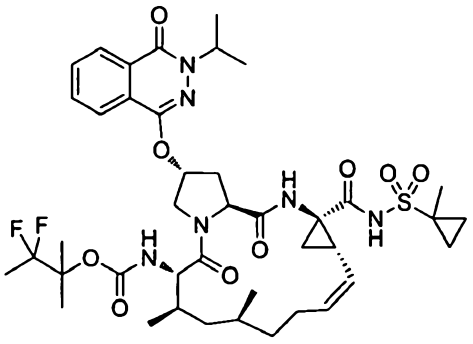
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1013及1014。

化合物1013：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 813.5 (M^++1)。

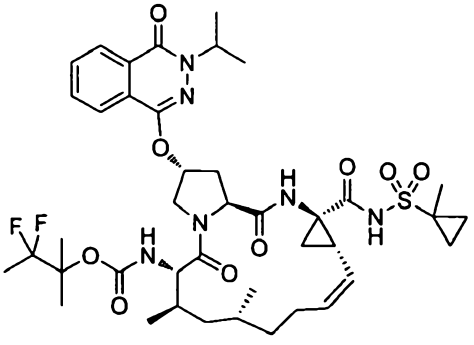
化合物1014：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-

(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.04 (br. s., 1H), 9.18 (br. s., 1H), 8.29-8.25 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.54 (br. s., 2H), 4.98 (br. s., 1H), 4.67 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.51 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.88 (dd, J=11.6, 3.1 Hz, 1H), 3.74 (td, J=5.6, 1.8 Hz, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.65 (br. s., 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.69 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 2H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (br. s., 1H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (br. s., 3H), 1.16 (br. s., 1H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 1H)。MS: MS m/z 813.5 (M^++1)。

製備化合物1015及1016



化合物1015



化合物1016

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

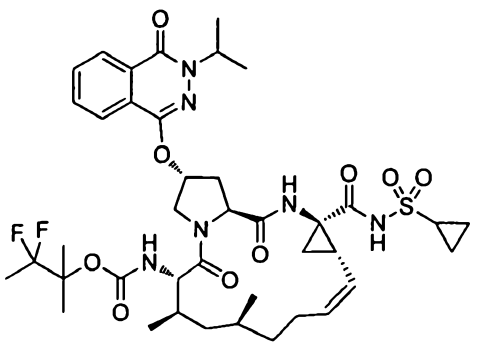
所述之通用程序來製備化合物1015及1016。

化合物1015：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 847.47 (M^++1)。

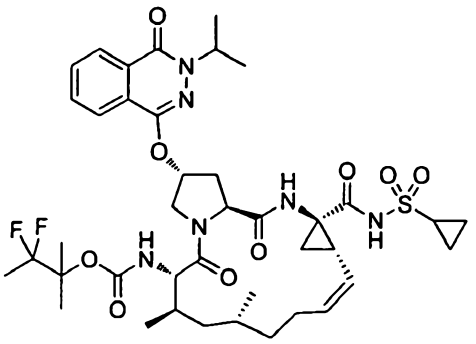
化合物1016：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 位移11.08 (br. s., 1H), 9.16 (br. s., 1H), 8.27 (dd, J=6.3, 3.2 Hz, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.61 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.60-5.50 (m, 2H), 5.23 (五重峰, J=6.6 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.72 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.54 (t, J=8.2 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.69 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.83 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.65 (br. s., 2H), 1.59-1.48 (m, J=19.7, 19.7 Hz, 4H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.39-1.38 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.29 (d, J=9.8 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.14 (d, J=11.9 Hz, 1H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.79 (br. s., 3H),

0.78-0.72 (m, 1H)。MS: MS m/z 847.47 (M^++1)。

製備化合物1017及1018



化合物1017



化合物1018

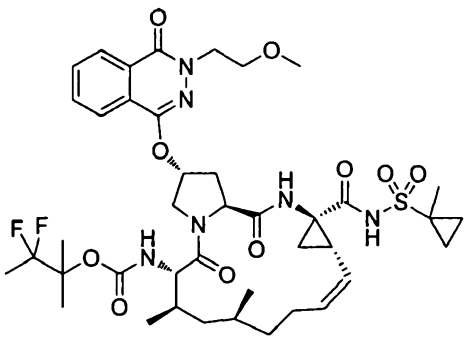
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1017及1018。

化合物1017：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 833.46 (M^++1)。

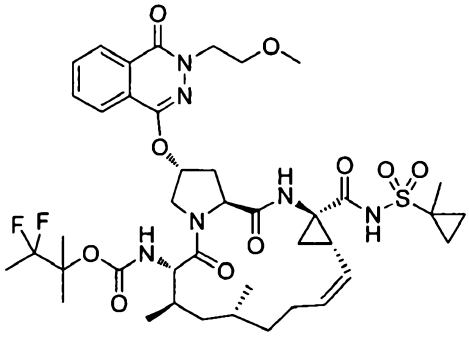
化合物1018：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 位移11.23 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 3H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.57 (br. s., 2H),

5.23 (五重峰, J=6.6 Hz, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.70 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.69 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.64 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.67 (d, J=9.5 Hz, 1H), 1.63 (br. s., 1H), 1.53 (t, J=19.5 Hz, 4H), 1.45 (br. s., 1H), 1.42-1.39 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (br. s., 3H), 1.02 (br. s., 2H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.75 (t, J=13.1 Hz, 1H)。MS: MS m/z 833.46 (M^++1)。

製備化合物1019及1020



化合物1019



化合物1020

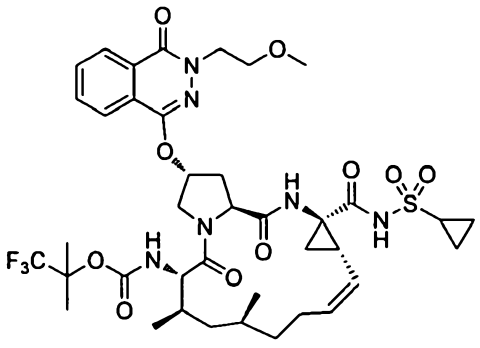
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1019及1020。

化合物1019：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

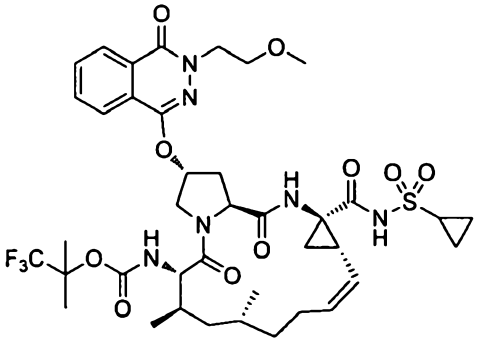
3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 863.51 (M^++1)。

化合物1020：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 位移11.05 (br. s., 1H), 9.16 (br. s., 1H), 8.29-8.25 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 4H), 7.62 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.54 (br. s., 2H), 4.98 (br. s., 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.24 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.78-3.68 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.65 (br. s., 2H), 2.37-2.27 (m, 2H), 1.89 (br. s., 1H), 1.82 (d, J=5.8 Hz, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.57 (t, J=19.7 Hz, 5H), 1.41 (br. s., 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (br. s., 2H), 0.91 (d, J=14.6 Hz, 7H), 0.95-0.89 (m, J=15.3 Hz, 5H), 0.76 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 863.51 (M^++1)。

製備化合物1021及1022



化合物1021



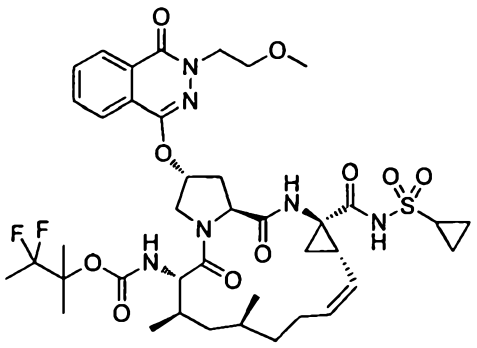
化合物1022

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1021及1022。

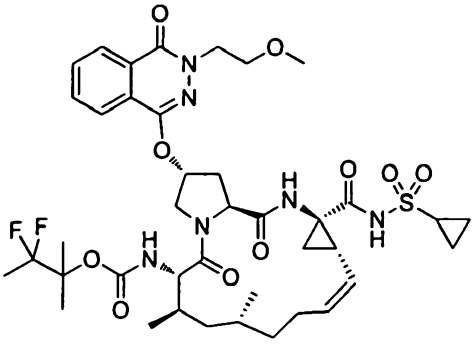
化合物1021：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 853.5 (M^++1)。

化合物1022：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.20 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.29-8.25 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 4H), 7.82 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 2H), 5.07 (br. s., 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 3.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.63 (d, J=16.8 Hz, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 1.89 (br. s., 1H), 1.83 (br. s., 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 1H), 1.35 (br. s., 1H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.16 (br. s., 1H), 1.07 (br. s., 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 853.5 (M^++1)。

製備化合物1023及1024



化合物1023



化合物1024

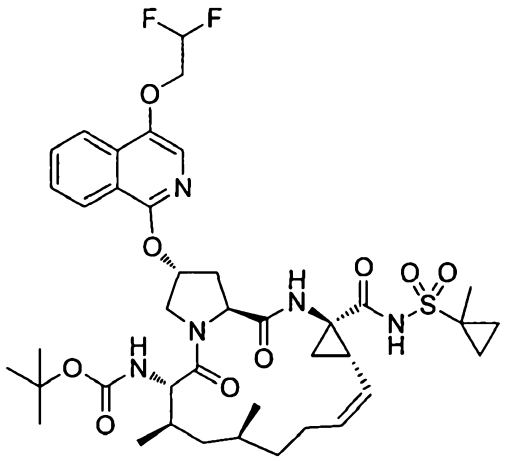
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1023及1024。

化合物1023：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 849.6 (M^++1)。

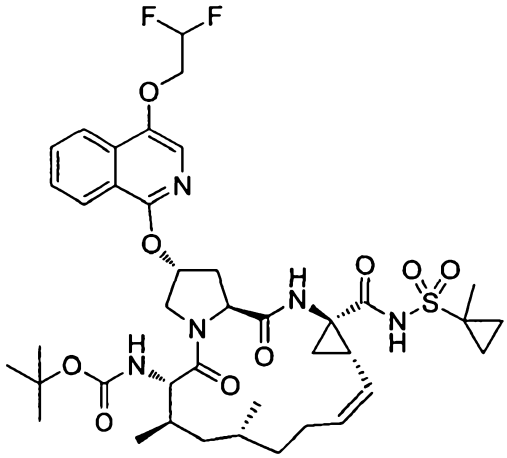
化合物1024：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 位移11.20 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.29-8.25 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 3H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.54 (br. s., 2H), 5.05 (br. s., 1H), 4.66 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.87 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.79-3.68

(m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.91 (br. s., 1H), 2.65 (br. s., 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.57 (t, J=19.7 Hz, 5H), 1.44 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.28-1.22 (m, 4H), 1.14 (br. s., 3H), 0.96-0.89 (m, 10H), 0.76 (d, J=10.1 Hz, 1H)。MS: MS m/z 849.6 (M^++1)。

製備化合物1025及1026



化合物1025



化合物1026

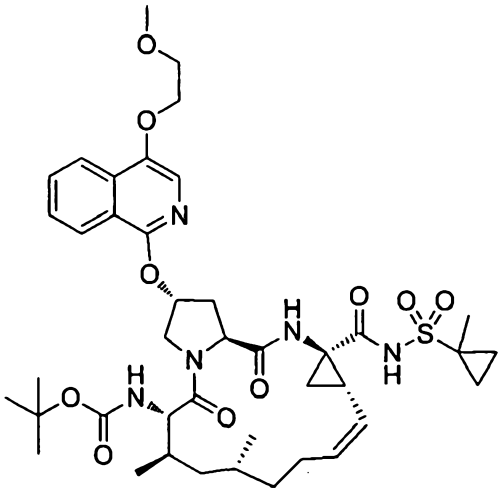
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1025及1026。

化合物1025：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 818.8 (M^++1)。

化合物1026：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-

甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.06 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.16-8.04 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.67-6.39 (m, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.62 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.50 (tdd, J=14.5, 6.2, 3.4 Hz, 3H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.71 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.82 (d, J=5.8 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.44-1.36 (m, 4H), 1.27-1.22 (m, 1H), 1.14-1.06 (m, 9H), 1.04 (br. s., 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (t, J=12.2 Hz, 1H)。MS: MS m/z 818.8 (M^++1)。

製備化合物1027

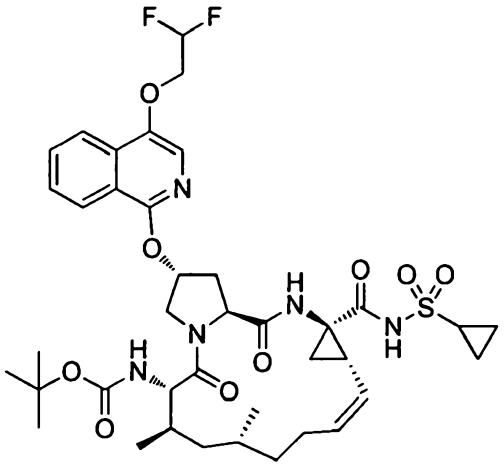


化合物1027

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1027。

化合物1027：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.05 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 7.80 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.60 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.28 (dd, J=5.3, 3.2 Hz, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.72 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.74-2.66 (m, J=6.7 Hz, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.39-2.23 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, J=6.1 Hz, 1H), 1.70 (dd, J=12.4, 6.3 Hz, 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.32-1.14 (m, 3H), 1.12 (s, 9H), 1.09-0.96 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=12.2 Hz, 1H)。MS: MS m/z 812.8 (M^++1)。

製備化合物1028



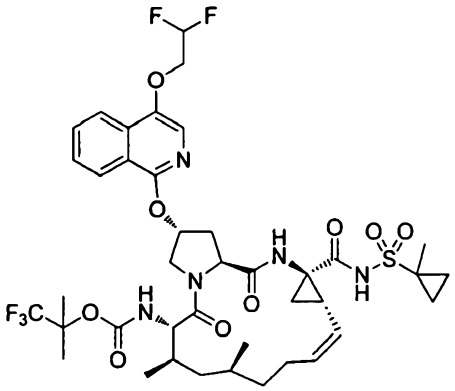
化合物1028

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1028。

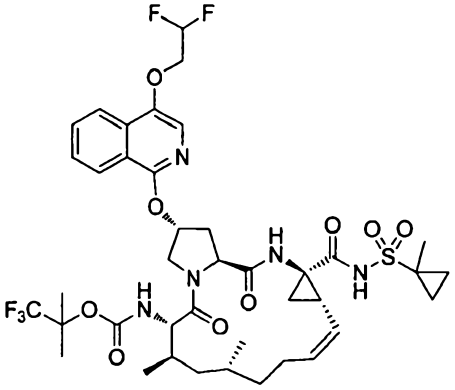
化合物1028：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.20 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.16-8.04 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.67-6.38 (m, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.61 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.56-4.41 (m, 3H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.61 (br. s., 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.81 (d, J=5.5 Hz, 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.25 (br. s., 1H), 1.14-1.09 (m, 9H), 1.05 (br. s., 1H), 0.99 (br. s., 1H),

0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.72 (t, J=12.8 Hz, 1H)。MS: MS m/z 804.8 (M^++1)。

製備化合物1029及1030



化合物1029



化合物1030

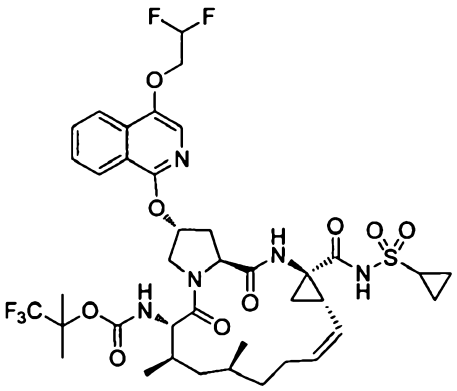
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1029及1030。

化合物1029：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 872.7 (M^++1)。

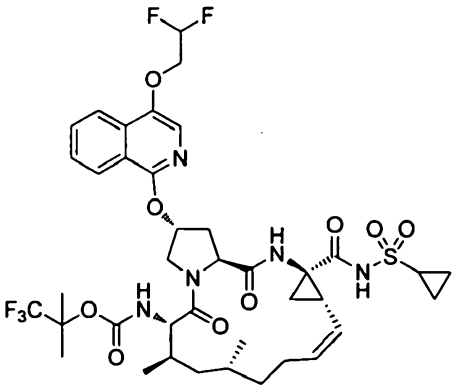
化合物1030：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.06 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.13-8.05 (m,

2H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.66 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.69-6.38 (m, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.60-4.43 (m, 4H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.69 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.65 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.84 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 4H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (d, J=13.7 Hz, 1H), 1.18 (d, J=11.6 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.79-0.70 (m, 1H)。MS: MS m/z 872.7 (M^++1)。

製備化合物1031及1032



化合物1031



化合物1032

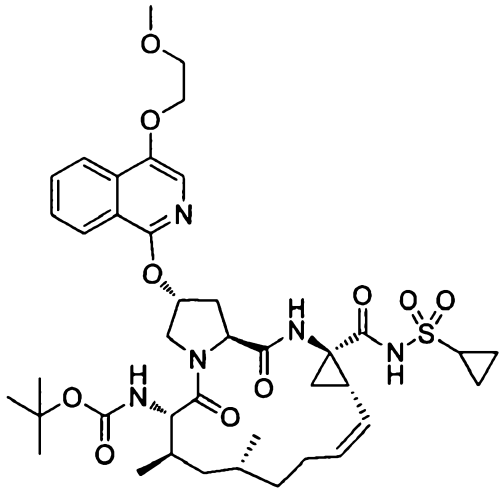
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1031及1032。

化合物1031：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-

基酯。MS: MS m/z 858.7 (M^++1)。

化合物1032：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.20 (br. s., 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.70-6.37 (m, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.60-4.42 (m, 4H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.69 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.65 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.72 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 2H), 1.33 (s, 3H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.12 (br. s., 2H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (br. s., 2H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 858.7 (M^++1)。

製備化合物1033

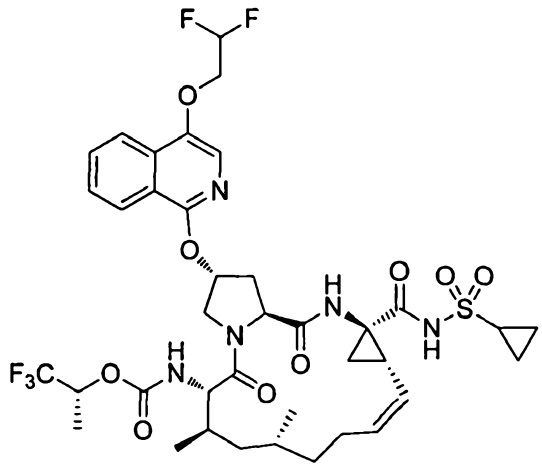


化合物1033

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1033。

化合物1033：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.19 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.80 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.59 (br. s., 1H), 4.43 (br. s., 1H), 4.28 (dd, J=5.5, 3.1 Hz, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.73 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.81 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 2H), 1.42 (br. s., 1H), 1.36 (br. s., 1H), 1.25 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.05 (br. s., 1H), 1.01 (br. s., 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.72 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 798.65 (M^++1)。

製備化合物1034



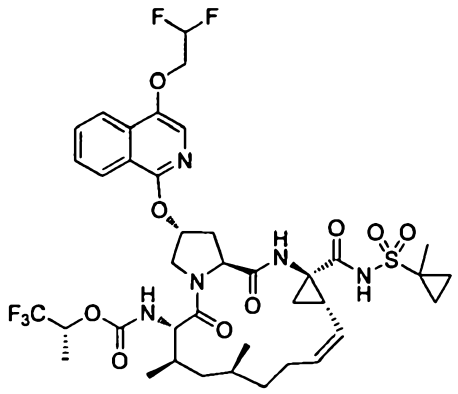
化合物1034

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1034。

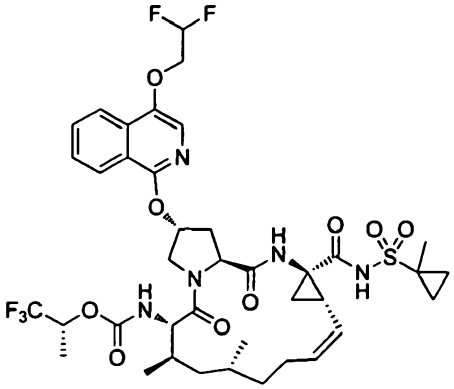
化合物1034：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.18 (s, 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.07 (dd, J=8.2, 4.3 Hz, 2H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.68-6.37 (m, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.06 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.56-4.43 (m, 4H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.77 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.44 (br. s., 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.99 (br. s., 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d,

J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.4 Hz, 1H)。MS: MS m/z 798.65 (M^++1)。

製備化合物1035及1036



化合物1035



化合物1036

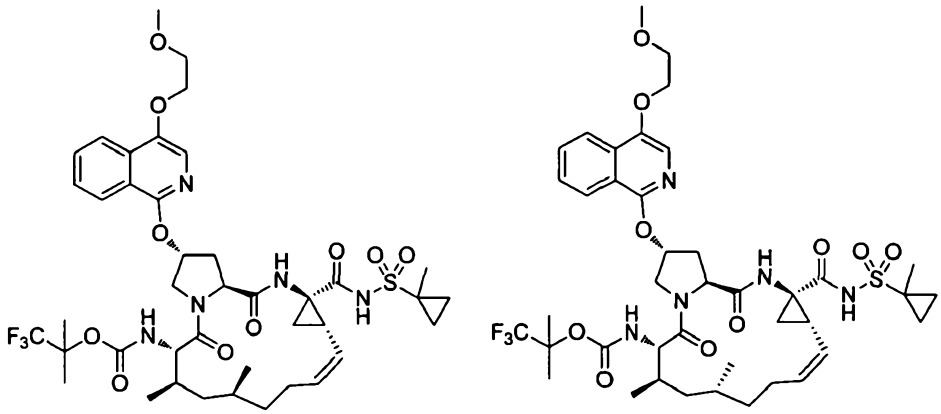
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1035及1036。

化合物1035：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。MS: MS m/z 798.65 (M^++1)。

化合物1036：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.04 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.11-8.04 (m, 3H), 7.83 (t, J=8.2

Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.69-6.39 (m, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.51 (td, J=14.5, 3.4 Hz, 4H), 3.95 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.63 (d, J=19.8 Hz, 2H), 2.31 (t, J=9.8 Hz, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.48-1.31 (m, 6H), 1.28 (br. s., 1H), 1.19 (s, 3H), 1.14-1.09 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.76 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 798.65 (M^++1)。

製備化合物1037及1038



化合物1037　　化合物1038

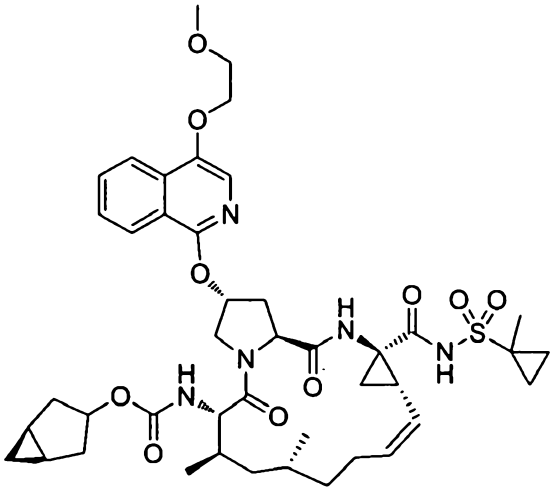
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1037及1038。

化合物1037：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-

甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 866.66 (M^++1)。

化合物1038：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.06 (br. s., 1H), 9.14 (s, 1H), 8.09 (t, J=9.0 Hz, 2H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.47 (br. s., 1H), 4.99 (s, 1H), 4.50 (br. s., 2H), 4.28 (d, J=3.1 Hz, 2H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 2.31 (t, J=9.9 Hz, 2H), 1.84 (br. s., 2H), 1.75 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.44-1.30 (m, 12H), 1.25 (br. s., 2H), 1.20 (br. s., 3H), 1.05 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.72 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 866.66 (M^++1)。

製備化合物1039

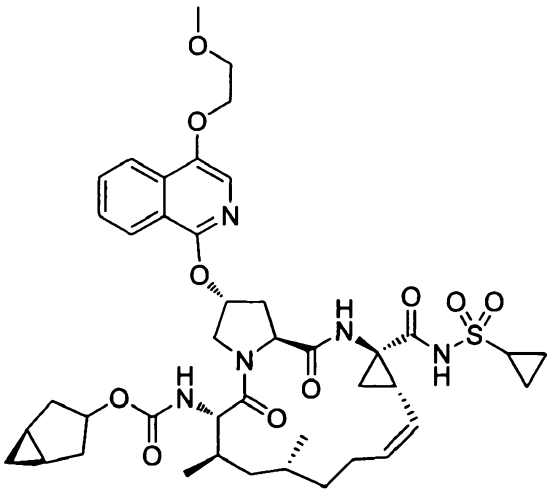


化合物1039

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1039。

化合物1039：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1S,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移8.09 (t, J=9.2 Hz, 2H), 7.82 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.40 (br. s., 1H), 4.61 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.42 (br. s., 2H), 4.31-4.26 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 3H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.56 (d, J=14.3 Hz, 1H), 1.47 (br. s., 1H), 1.41-1.22 (m, 8H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 2H), 1.05-0.95 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.67 (br. s., 1H), 0.60-0.41 (m, 1H), 0.37-0.28 (m, 2H)。MS: MS m/z 836.71 (M^++1)。

製備化合物1040

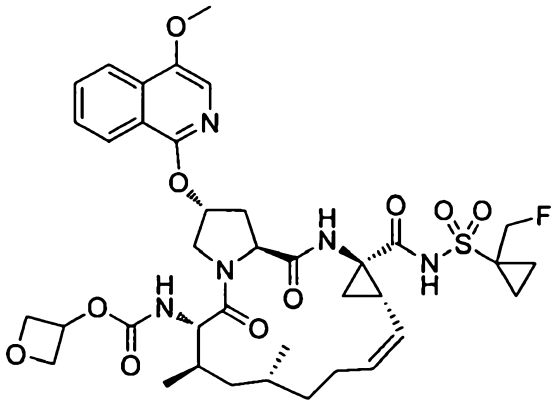


化合物1040

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1040。

化合物1040：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1S,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.21 (br. s., 1H), 8.09 (t, J=8.5 Hz, 2H), 7.82 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.36 (br. s., 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.45 (br. s., 1H), 4.62 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.42 (br. s., 2H), 4.31-4.26 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 3H), 2.35-2.18 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 3H), 1.87-1.66 (m, 4H), 1.66-1.46 (m, 3H), 1.41 (br. s., 2H), 1.32 (d, J=14.3 Hz, 3H), 1.28-1.15 (m, 3H), 1.11 (t, J=11.6 Hz, 2H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.69 (br. s., 3H), 0.38-0.29 (m, 2H)。MS: MS m/z 822.74 (M^++1)。

製備化合物1041

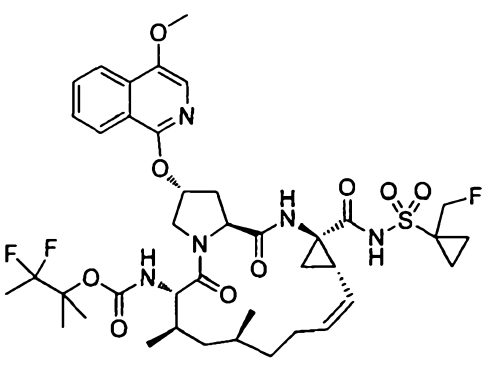


化合物1041

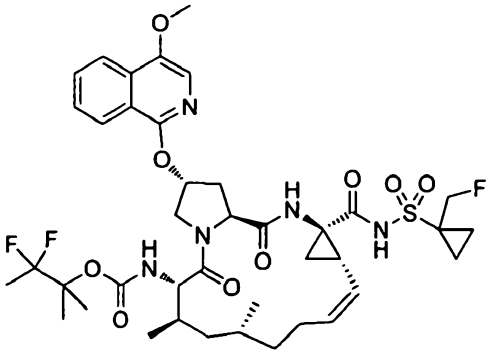
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1041。

化合物1041：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸氧雜環丁烷-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.27 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.08 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.72-7.64 (m, 2H), 5.78 (br. s., 1H), 5.55-5.48 (m, 1H), 5.01 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.86 (d, J=11.6 Hz, 2H), 4.59 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.55-4.43 (m, 3H), 4.38 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.68 (dd, J=12.5, 7.0 Hz, 1H), 1.53 (br. s., 4H), 1.44 (br. s., 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.14 (d, J=12.5 Hz, 1H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.75 (t, J=12.4 Hz, 1H)。MS: MS m/z 786.5 (M^++1)。

製備化合物1042及1043



化合物1042



化合物1043

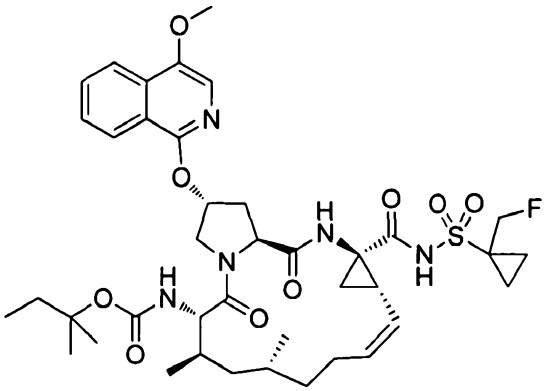
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1042及1043。

化合物1042：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 786.5 (M^++1)。

化合物1043：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.29 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.80 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 5.77 (br. s., 1H), 5.55-5.49 (m, 1H), 5.00 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.91-4.66 (m, J=11.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, J=16.6, 11.7 Hz, 1H), 4.53-4.45 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.70 (dd, J=12.1, 6.9 Hz, 1H), 1.64-1.49 (m, 7H), 1.43 (br. s., 1H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.15 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz,

3H), 0.76 (t, J=12.7 Hz, 1H)。MS: MS m/z 786.5 (M^++1)。

製備化合物1044



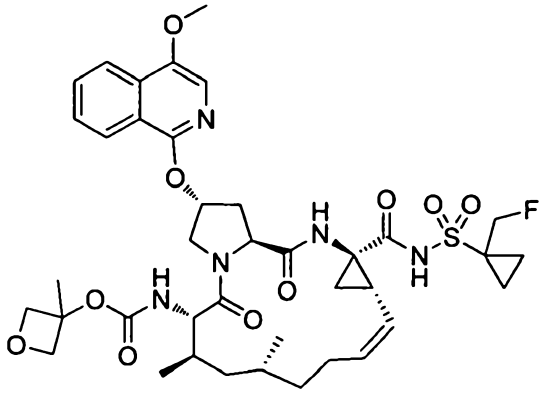
化合物1044

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1044。

化合物1044：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三戊酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.29 (s, 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.79 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 4.98 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.90-4.69 (m, 1H), 4.59 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.83 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.58-1.36 (m,

6H), 1.34 (br. s., 1H), 1.24 (d, J=13.1 Hz, 3H), 1.14 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.81-0.70 (m, 2H), 0.68 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 800.5 (M^++1)。

製備化合物1045



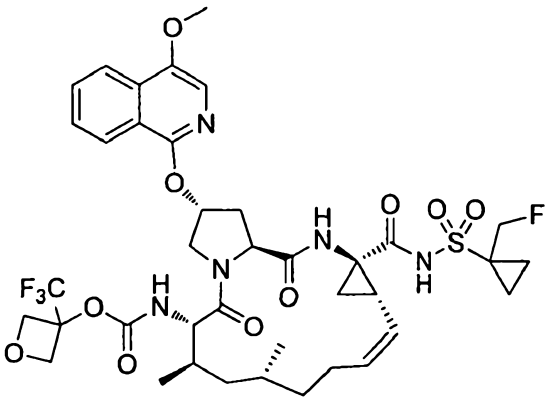
化合物1045

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1045。

化合物1045：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-甲基氧雜環丁烷-3-基酯。1H NMR (500MHz, 甲醇-d4)位移8.17-8.10 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 5.79 (br. s., 1H), 5.53 (td, J=10.2, 5.8 Hz, 1H), 5.16 (br. s., 1H), 4.87-4.74 (m, 1H), 4.72-4.52 (m, 3H), 4.49 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.11 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.84 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, J=13.7, 7.0

Hz, 1H), 2.62 (q, J=9.0 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 3H), 1.69 (dd, J=8.4, 5.3 Hz, 1H), 1.62 (td, J=10.2, 4.6 Hz, 2H), 1.54 (dd, J=9.5, 5.2 Hz, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.21-1.08 (m, 2H), 1.01 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.89-0.78 (m, 1H)。MS: MS m/z 800.4 (M^++1)。

製備化合物1046



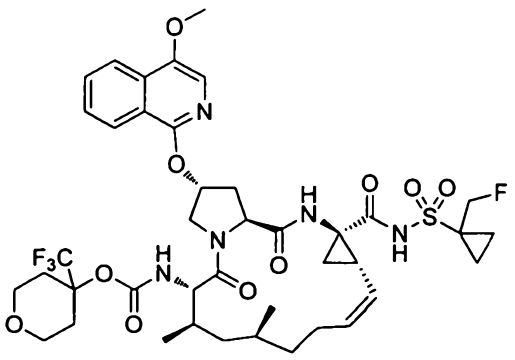
化合物1046

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1046。

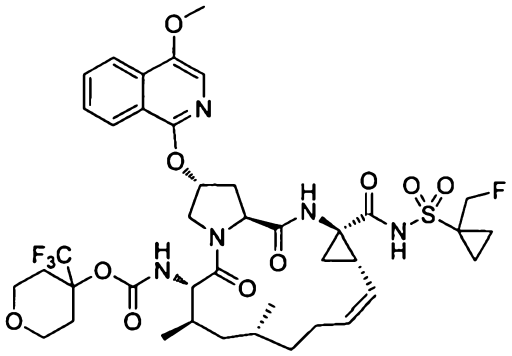
化合物1046：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.28 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 3H), 7.81 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.56-5.49 (m, 1H), 5.00 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.89-4.74 (m,

J=11.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J=17.2, 10.8, 6.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.72 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.41 (t, J=10.4 Hz, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.05 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 5H), 1.44 (br. s., 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.32-1.19 (m, 2H), 1.15 (d, J=11.9 Hz, 1H), 0.95 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.77 (t, J=12.4 Hz, 1H)。MS: MS m/z 854.3 (M^++1)。

製備化合物1047及1048



化合物1047



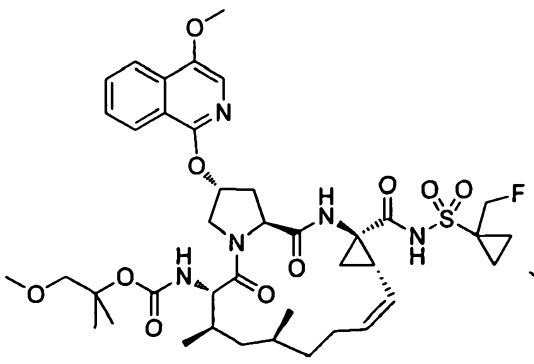
化合物1048

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1047及1048。

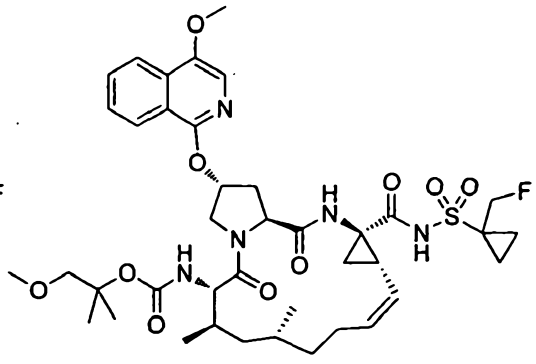
化合物1047：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸4-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-4-基酯。MS: MS m/z 882.4 (M^++1)。

化合物1048：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸4-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-4-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.28 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 3H), 7.81 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.56-5.49 (m, 1H), 5.00 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.89-4.74 (m, J=11.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J=17.2, 10.8, 6.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.72 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.41 (t, J=10.4 Hz, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.05 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 5H), 1.44 (br. s., 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.32-1.19 (m, 2H), 1.15 (d, J=11.9 Hz, 1H), 0.95 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.77 (t, J=12.4 Hz, 1H)。MS: MS m/z 882.4 (M^++1)。

製備化合物1049及1050



化合物1049



化合物1050

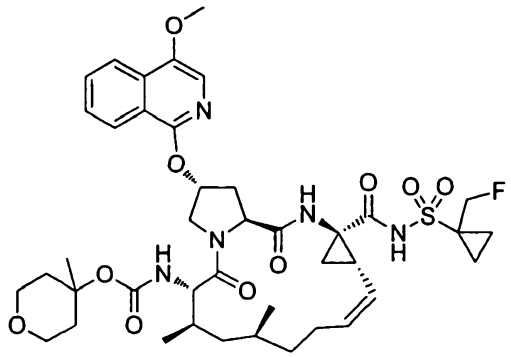
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1049及1050。

化合物1049：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1-甲氧基-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 816.7 (M^++1)。

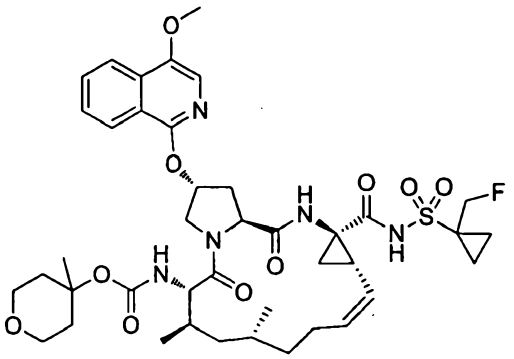
化合物1050：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1-甲氧基-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.29 (s, 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.52 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.98 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.91-4.68 (m, 1H), 4.59 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 4H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.53 (br. s., 4H), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.25 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.14 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.10-1.00 (m, 6H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d,

J=6.1 Hz, 3H), 0.73 (t, J=12.7 Hz, 1H)。MS: MS m/z 816.7 (M^++1)。

製備化合物1051及1052



化合物1051



化合物1052

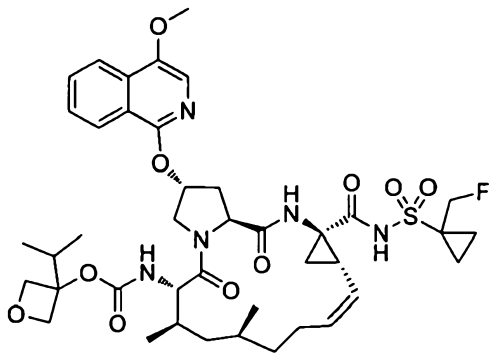
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1051及1052。

化合物1051：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基酯。MS: MS m/z 828.7 (M^++1)。

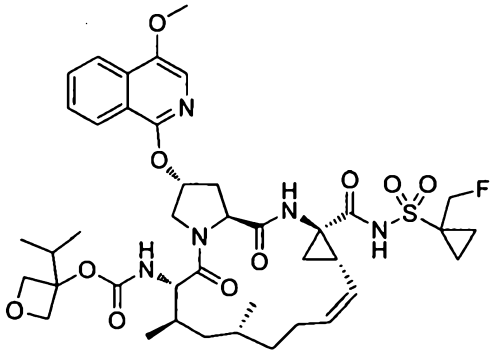
化合物1052：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移8.10-8.05 (m, 2H), 7.80 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (t, J=7.8 Hz,

1H), 5.73 (br. s., 1H), 4.59 (br. s., 1H), 4.46 (br. s., 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.47 (d, J=3.7 Hz, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.82 (br. s., 2H), 1.77 (d, J=14.0 Hz, 1H), 1.51 (d, J=15.3 Hz, 3H), 1.47-1.37 (m, 3H), 1.31-1.21 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=5.8 Hz, 3H), 0.85 (br. s., 1H), 0.74 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 828.7 (M^++1)。

製備化合物1053及1054



化合物1053



化合物1054

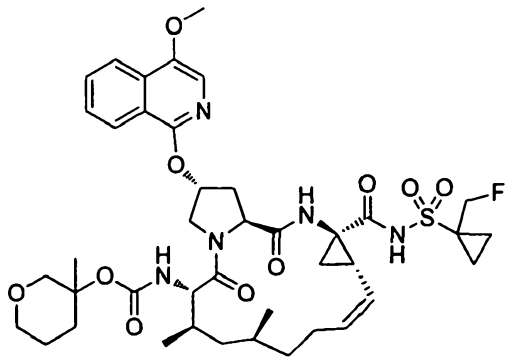
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1053及1054。

化合物1053：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-異丙基氧雜環丁烷-3-基酯。MS: MS m/z 828.8 (M^++1)。

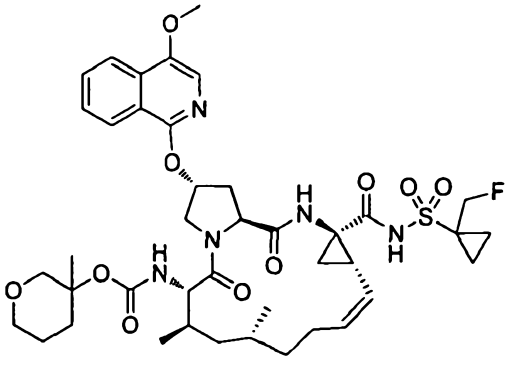
化合物1054：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-

(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-異丙基氧雜環丁烷-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.28 (s, 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.05 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 5.74 (br. s., 1H), 5.52 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.99 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.89-4.66 (m, 1H), 4.60 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J=11.3 Hz, 2H), 4.36 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.75 (dd, J=10.5, 8.7 Hz, 1H), 2.61 (d, J=6.1 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J=13.7, 10.2, 4.1 Hz, 2H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.68 (d, J=5.8 Hz, 1H), 1.54 (br. s., 4H), 1.43 (br. s., 1H), 1.38 (br. s., 1H), 1.25 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.15 (br. s., 1H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.82 (d, J=16.8 Hz, 1H), 0.77 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.75-0.66 (m, 2H), 0.67-0.58 (m, 3H)。MS: MS m/z 828.8 (M^++1)。

製備化合物1055及1056



化合物1055



化合物1056

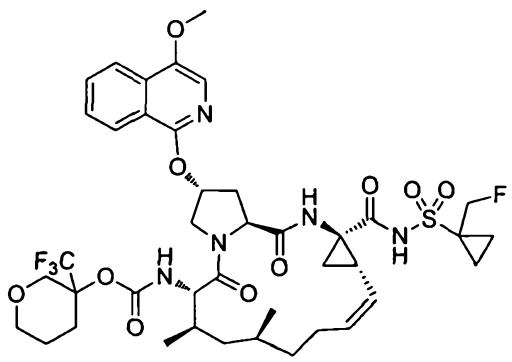
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1055及1056。

化合物1055：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-甲基四氫-2H-哌喃-3-基酯。MS: MS m/z 828.4 (M^++1)。

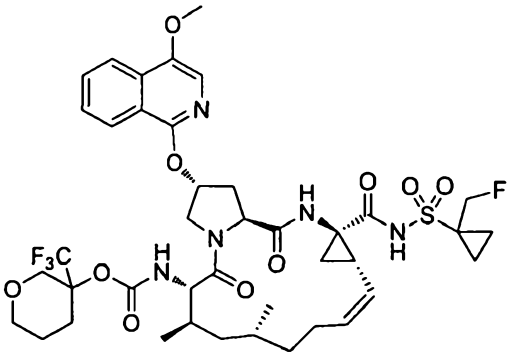
化合物1056：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-甲基四氫-2H-哌喃-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.28 (s, 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.80 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.91-4.72 (m, J=10.4 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.88 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.68 (br. s., 1H), 1.63 (br. s., 1H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.45 (d, J=14.6 Hz, 2H), 1.36 (d, J=8.9 Hz, 2H), 1.24 (d, J=14.0 Hz, 2H), 1.17 (br. s., 2H),

1.05 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.84 (s, 1H), 0.74 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 828.4 (M^++1)。

製備化合物1057及1058



化合物1057



化合物1058

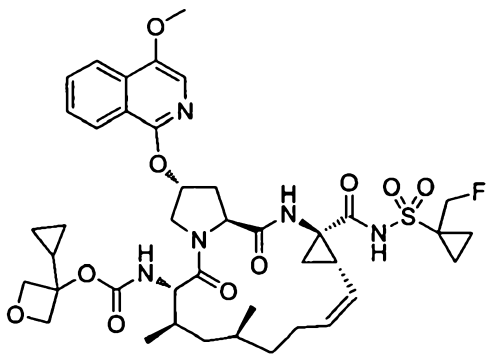
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1057及1058。

化合物1057：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯。MS: MS m/z 882.4 (M^++1)。

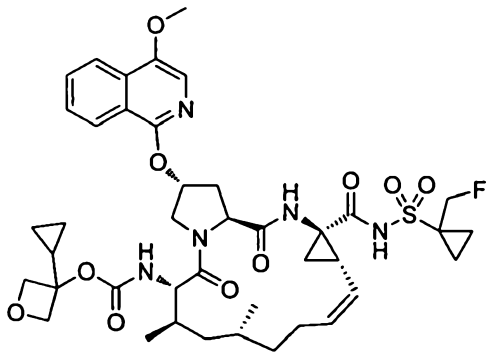
化合物1058：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯。1H NMR (500MHz, 甲醇-d4)位移8.15 (d,

J=8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.78 (t, J=3.4 Hz, 1H), 5.47 (td, J=10.1, 5.5 Hz, 1H), 5.20 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.85-4.71 (m, 1H), 4.65 (dd, J=11.0, 4.0 Hz, 2H), 4.62-4.53 (m, 2H), 4.13 (dd, J=11.9, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.73 (dd, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.59 (q, J=9.2 Hz, 1H), 2.47-2.25 (m, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.66 (dd, J=8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 1H), 1.16-1.07 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.84-0.78 (m, 1H)。MS: MS m/z 882.4 (M^++1)。

製備化合物1059及1060



化合物1059



化合物1060

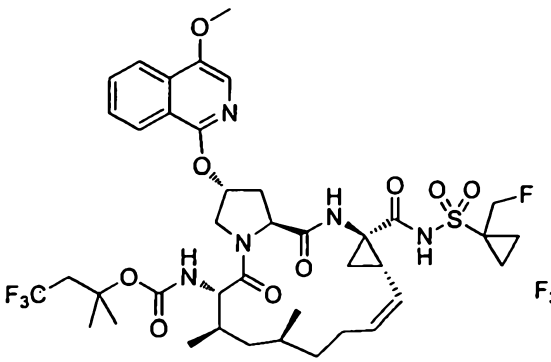
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1059及1060。

化合物1059：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-

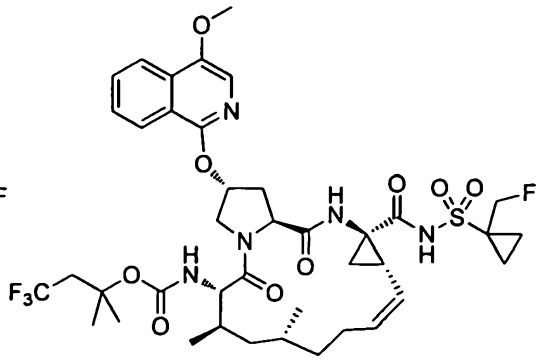
(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-環丙基氧雜環丁烷-3-基酯。MS: MS m/z 826.1 (M^++1)。

化合物1060：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-環丙基氧雜環丁烷-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.29 (s, 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.80 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.90-4.73 (m, J=11.0 Hz, 1H), 4.62-4.47 (m, 3H), 4.34 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.91 (br. s., 1H), 1.84 (br. s., 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 4H), 1.43 (br. s., 1H), 1.38 (br. s., 1H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.16 (br. s., 1H), 1.01 (dt, J=13.4, 6.9 Hz, 1H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.79-0.70 (m, 1H), 0.34-0.28 (m, 2H), 0.24-0.15 (m, 2H)。MS: MS m/z 826.1 (M^++1)。

製備化合物1061及1062



化合物1061



化合物1062

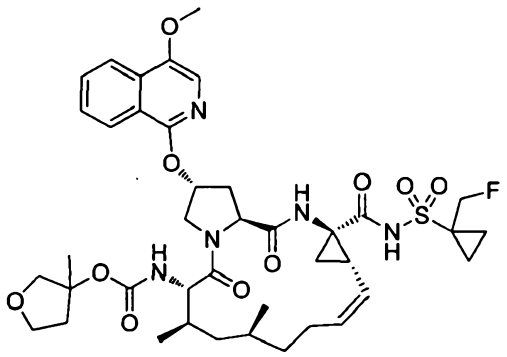
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1061及1062。

化合物1061：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 854.4 (M^++1)。

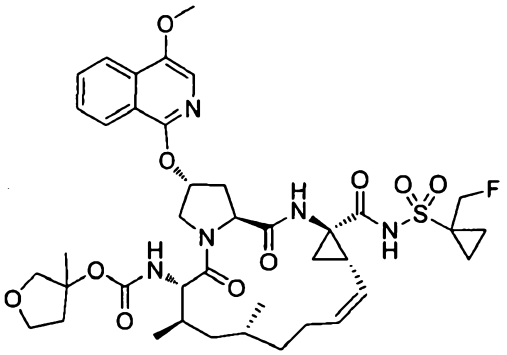
化合物1062：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.29 (br. s., 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.60 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.76 (br. s.,

1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.91-4.72 (m, J=9.2 Hz, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.55-4.41 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.73 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 2H), 1.89 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 1H), 1.68 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 4H), 1.39 (d, J=16.5 Hz, 3H), 1.26 (br. s., 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (br. s., 2H), 1.10-1.05 (m, 3H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 854.4 (M^++1)。

製備化合物1063及1064



化合物1063



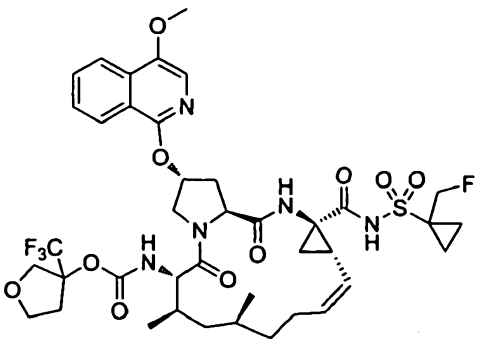
化合物1064

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1063及1064。

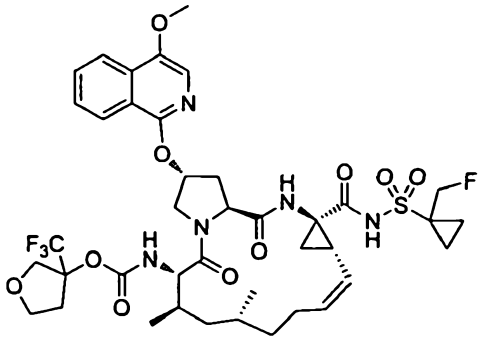
化合物1063：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-甲基四氫呋喃-3-基酯。MS: MS m/z 814.4 (M^++1)。

化合物1064：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-甲基四氫呋喃-3-基酯。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (br. s., 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.80 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.31 (br. s., 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.89-4.73 (m, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.46 (br. s., 2H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.60 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.26 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.65 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.08 (dt, J=12.9, 6.2 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.83 (br. s., 1H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.53 (br. s., 2H), 1.38 (br. s., 3H), 1.31-1.27 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.21-1.10 (m, 2H), 0.94 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.89 (br. s., 3H), 0.74 (br. s., 1H), 0.69-0.60 (m, 1H)。MS: MS m/z 814.4 (M^++1)。

製備化合物1065及1066



化合物1065



化合物1066

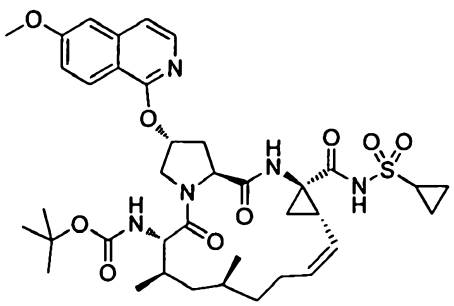
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1065及1066。

化合物1065：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基酯。MS: MS m/z 868.4 (M^++1)。

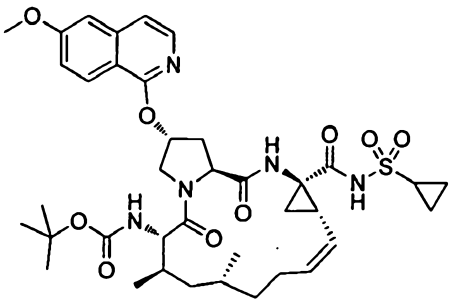
化合物1066：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.27 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.13-8.02 (m, 3H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.66 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 5.78 (d, J=15.9 Hz, 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.88-4.73 (m, J=11.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J=9.5 Hz, 3H), 3.98 (d, J=2.4 Hz, 3H), 3.97-3.80 (m, 3H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.70-3.53 (m, 2H), 2.66 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 3H), 1.77 (br. s., 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 3H), 1.43 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 1H), 0.94 (d, J=5.2 Hz, 3H), 0.89 (dd, J=13.0, 6.3 Hz, 3H), 0.76 (br. s.,

1H)。MS: MS m/z 868.4 (M^++1)。

製備化合物1067及1068



化合物1067



化合物1068

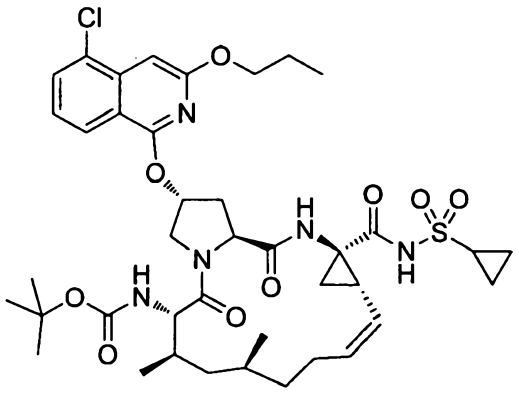
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1067及1068。

化合物1067：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 754.4 (M^++1)。

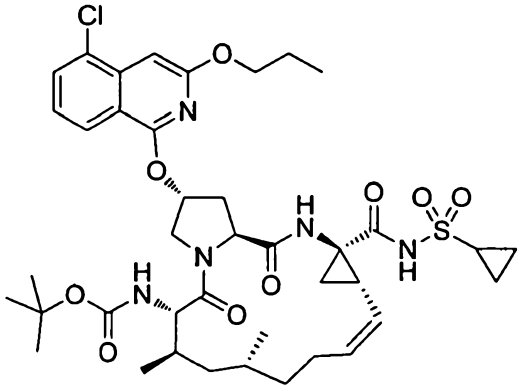
化合物1068：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) d ppm 0.72-0.83 (m, 2 H) 0.88-0.94 (m, 1 H) 0.99 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.05-1.13 (m, 2 H) 1.15 (d, J=10.07 Hz, 2 H) 1.20 (s, 9 H) 1.35-1.40 (m, 2 H) 1.40-1.48 (m, 2 H) 1.48-1.51 (m, 1 H) 1.64-1.72 (m, 1 H) 1.72-1.86 (m, 1 H)

1.92-1.99 (m, 2 H) 2.21-2.36 (m, 1 H) 2.44-2.56 (m, 1 H) 2.66-2.78 (m, 1 H) 2.86-2.97 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.99-4.09 (m, 1 H) 4.38-4.46 (m, 1 H) 4.71 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 4.93 (t, J=9.92 Hz, 1 H) 5.51-5.65 (m, 1 H) 5.87-6.00 (m, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.05 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=5.80 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 10.42 (s, 1 H)。MS: MS m/z 754.4 (M^++1)。

製備化合物1069及1070



化合物1069



化合物1070

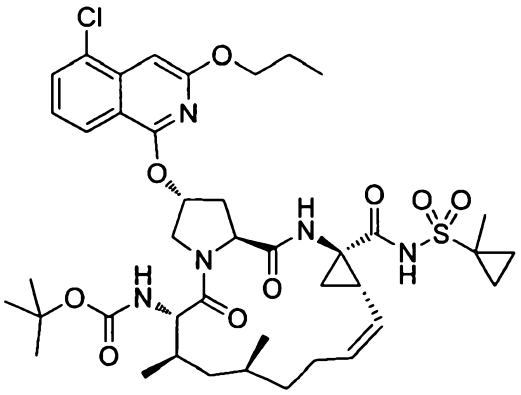
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1069及1070。

化合物1069：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 816.7 (M^++1)。

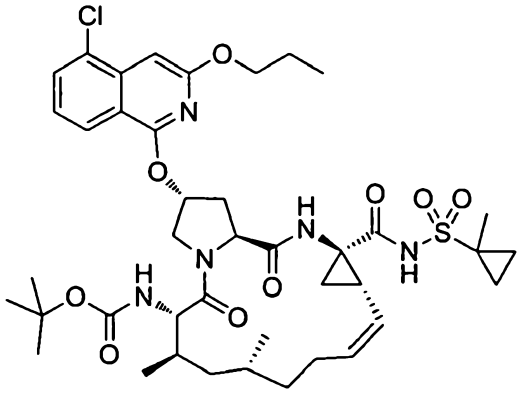
化合物1070：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲

醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.21 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.46 (br. s., 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.65 (br. s., 2H), 2.39-2.23 (m, 2H), 1.91 (d, J=9.5 Hz, 1H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.71 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 2H), 1.42 (br. s., 1H), 1.36 (br. s., 1H), 1.22 (br. s., 3H), 1.09 (s, 9H), 1.03 (t, J=7.5 Hz, 4H), 0.99-0.96 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 816.7 (M^++1)。

製備化合物1071及1072



化合物1071



化合物1072

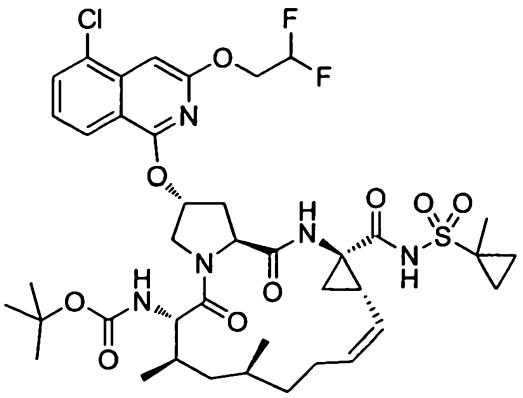
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1071及1072。

化合物1071：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-

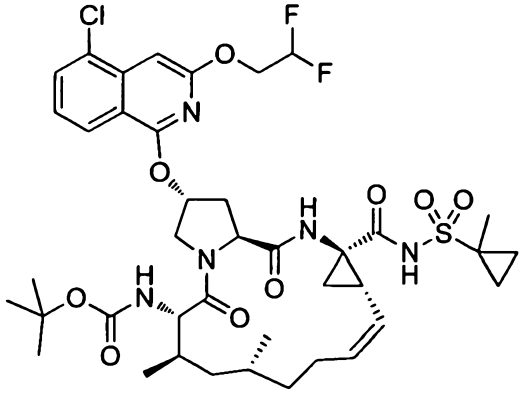
氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 830.7 (M^++1)。

化合物1072：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.06 (s, 1H), 9.12 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.27 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.54 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.97 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.68 (dd, J=10.4, 8.2 Hz, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.82 (dq, J=14.2, 7.0 Hz, 3H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.53 (d, J=9.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J=10.7 Hz, 2H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.36 (br. s., 1H), 1.29 (d, J=9.8 Hz, 1H), 1.13 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H), 1.06-1.01 (m, 4H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.91-0.86 (m, J=6.4 Hz, 5H), 0.74 (t, J=12.2 Hz, 1H)。MS: MS m/z 830.7 (M^++1)。

製備化合物1073及1074



化合物1073



化合物1074

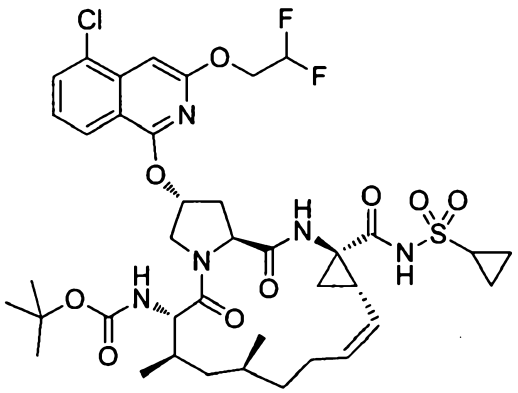
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1073及1074。

化合物1073：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 852.8 (M^++1)。

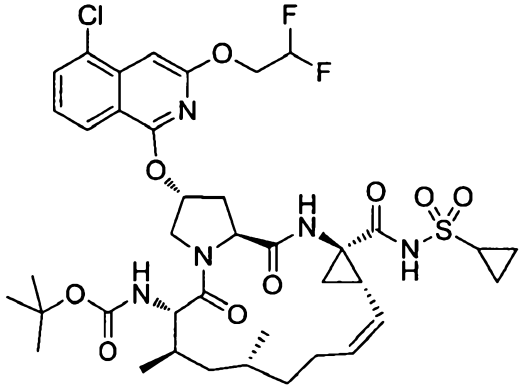
化合物1074：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.07 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.86 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 6.88 (s, 1H), 6.64-6.31 (m, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.69 (td, J=14.9, 3.5 Hz, 3H), 4.50 (br. s., 1H),

3.93 (dd, J=11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.65 (br. s., 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.91 (d, J=14.0 Hz, 1H), 1.81 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 4H), 1.25 (br. s., 3H), 1.19 (br. s., 2H), 1.07 (s, 9H), 1.05 (br. s., 2H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 852.8 (M^++1)。

製備化合物1075及1076



化合物1075



化合物1076

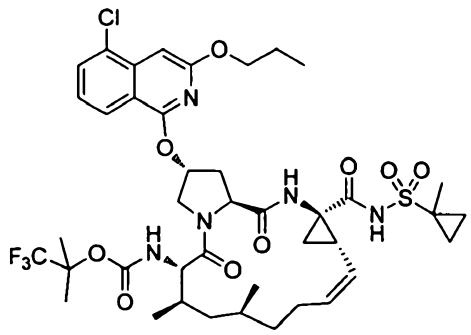
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1075及1076。

化合物1075：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 836.6 (M^+-1)。

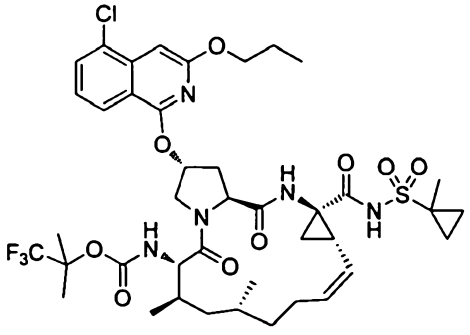
化合物1076：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,

10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.22 (br. s., 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.05 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.65-6.34 (m, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.04 (br. s., 1H), 4.75-4.64 (m, 3H), 4.49 (br. s., 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.68 (br. s., 2H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.92 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.19 (br. s., 1H), 1.13 (br. s., 2H), 1.07 (s, 9H), 1.01 (br. s., 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (d, J=12.8 Hz, 1H)。MS: MS m/z 836.6 (M^+-1)。

製備化合物1077及1078



化合物1077



化合物1078

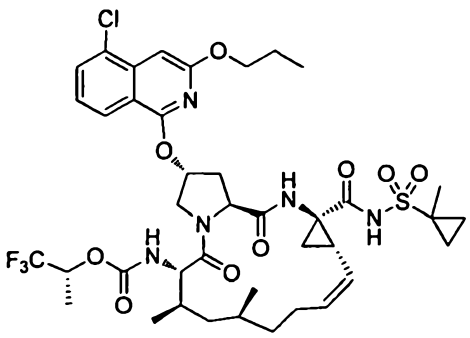
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1077及1078。

化合物1077：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-

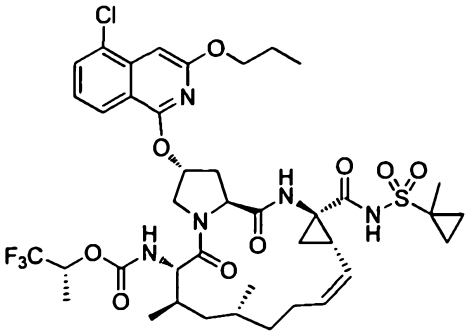
氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 884.66 (M^++1)。

化合物1078：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.05 (br. s., 1H), 9.15 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.61 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.54 (br. s., 1H), 4.32-4.23 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.67 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 4H), 1.70 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.52 (d, J=16.2 Hz, 1H), 1.49-1.38 (m, 5H), 1.35 (br. s., 1H), 1.31 (s, 3H), 1.29-1.23 (m, 1H), 1.17 (d, J=8.5 Hz, 1H), 1.03 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 4H), 0.89 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.75 (t, J=12.4 Hz, 1H)。MS: MS m/z 884.66 (M^++1)。

製備化合物1079及1080



化合物1079



化合物1080

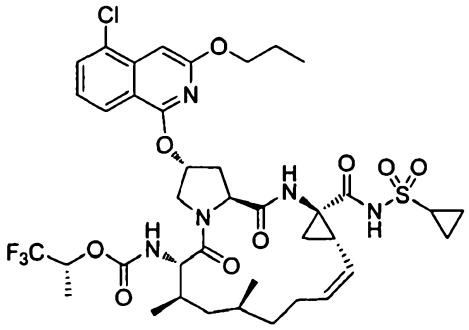
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1079及1080。

化合物1079：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。MS: MS m/z 870.62 (M^++1)。

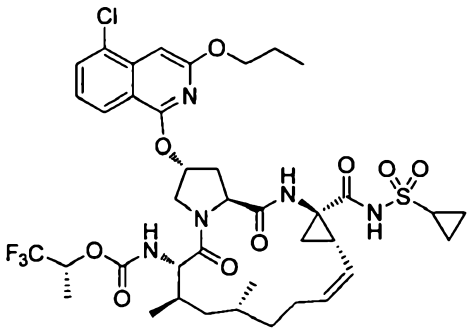
化合物1080：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.04 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.25 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.57 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.27

(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.96 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, J=10.4, 8.2 Hz, 1H), 2.65 (br. s., 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 5H), 1.70 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 4H), 1.37 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.26 (br. s., 1H), 1.17 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.15-1.10 (m, 1H), 1.03 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.75 (d, J=6.7 Hz, 1H)。MS: MS m/z 870.62 (M^++1)。

製備化合物1081及1082



化合物1081



化合物1082

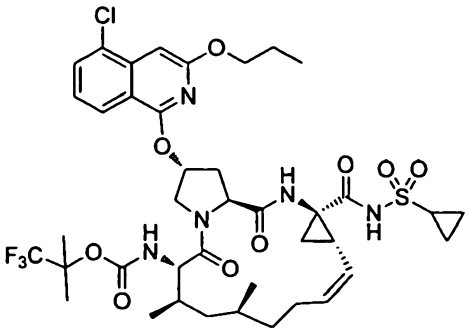
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1081及1082。

化合物1081：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。MS: MS m/z 856.7 (M^++1)。

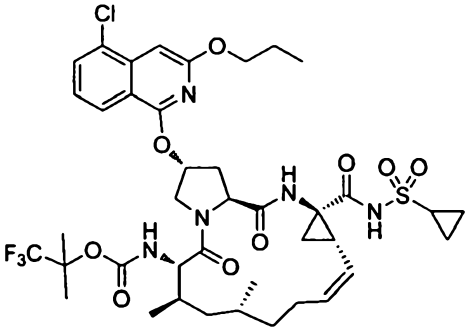
化合物1082：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-

氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.18 (s, 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.07 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 2H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.27 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.76 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.92 (br. s., 1H), 2.66 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 5H), 1.70 (br. s., 1H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.45 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.18 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.13 (br. s., 3H), 1.04 (t, J=7.5 Hz, 4H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.80-0.72 (m, 1H)。MS: MS m/z 856.7 (M^++1)。

製備化合物1083及1084



化合物1083



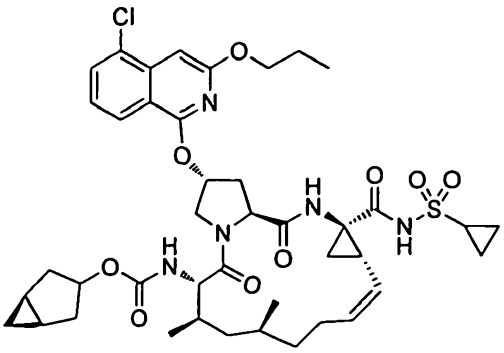
化合物1084

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1083及1084。

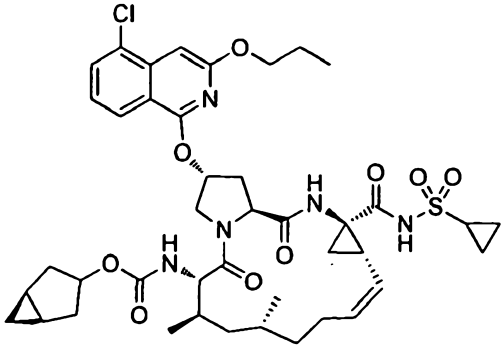
化合物1083：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 870.67 (M^++1)。

化合物1084：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.20 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.61 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.67 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.66 (br. s., 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.91 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.32 (s, 3H), 1.13 (br. s., 3H), 1.05-1.01 (m, 6H), 0.98 (br. s., 2H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=12.1 Hz, 1H)。MS: MS m/z 870.67 (M^++1)。

製備化合物1085及1086



化合物1085



化合物1086

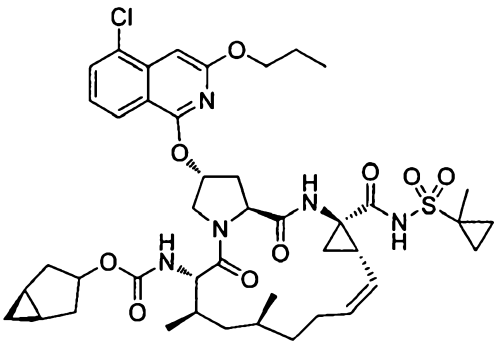
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1085及1086。

化合物1085：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1S,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 840.8 (M^++1)。

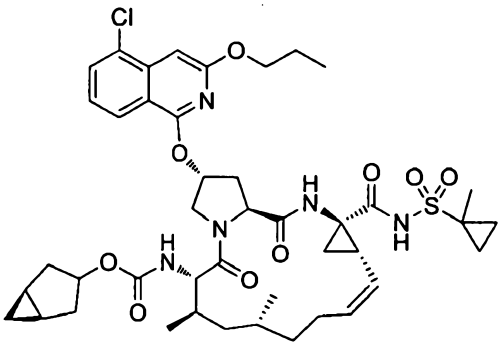
化合物1086：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1S,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.41 (br. s., 1H), 4.54 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.42 (br. s., 1H), 4.28 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.56 (br. s.,

2H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.21 (br. s., 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.82 (dq, J=14.1, 7.0 Hz, 4H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.54 (d, J=14.0 Hz, 2H), 1.50 (br. s., 1H), 1.38 (br. s., 2H), 1.30 (br. s., 2H), 1.24 (d, J=14.0 Hz, 2H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.3 Hz, 4H), 0.92 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.67 (br. s., 1H), 0.35-0.28 (m, 2H)。MS: MS m/z 840.8 (M^++1)。

製備化合物1087及1088



化合物1087



化合物1088

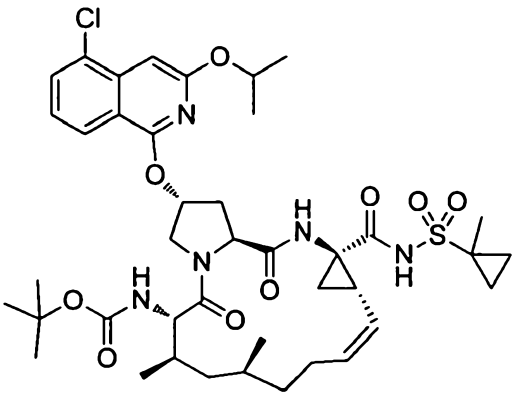
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1087及1088。

化合物1087：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1S,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。MS: MS m/z 854.72 (M^++1)。

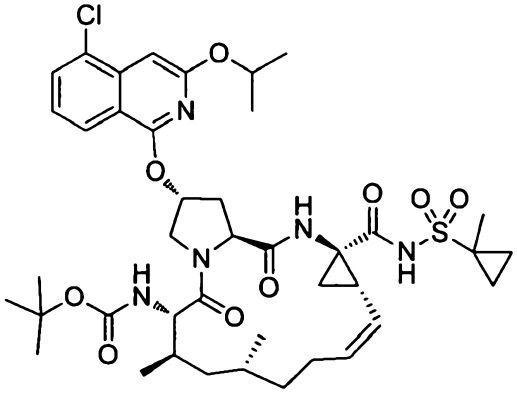
化合物1088：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基

環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(1S,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.06 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 4.58-4.45 (m, 3H), 4.27 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.82 (dq, J=14.2, 7.0 Hz, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.63 (br. s., 2H), 1.55 (d, J=14.3 Hz, 1H), 1.52-1.43 (m, 3H), 1.40 (br. s., 4H), 1.37-1.27 (m, 3H), 1.24 (d, J=14.3 Hz, 2H), 1.21-1.16 (m, 1H), 1.16-1.06 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90-0.88 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H), 0.35-0.29 (m, 2H)。MS: MS m/z 854.72 (M^++1)。

製備化合物1089及1090



化合物1089



化合物1090

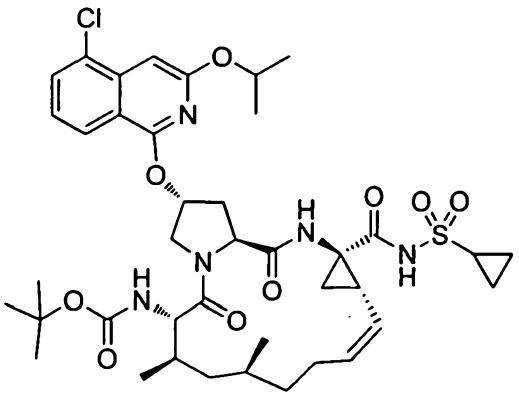
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物1089及1090。

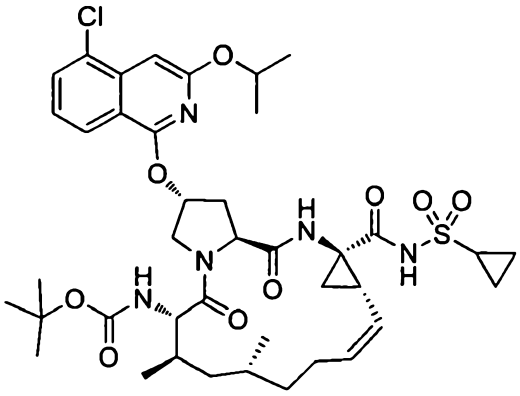
化合物1089：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 830.8 (M^++1)。

化合物1090：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.07 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.48 (br. s., 1H), 5.23 (dt, J=12.2, 6.1 Hz, 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.69 (dd, J=10.2, 8.7 Hz, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.89 (br. s., 1H), 1.81 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.38 (dd, J=6.1, 2.4 Hz, 10H), 1.35-1.29 (m, 1H), 1.23 (d, J=17.7 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.06-1.02 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.70 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 830.8 (M^++1)。

製備化合物1091及1092



化合物1091



化合物1092

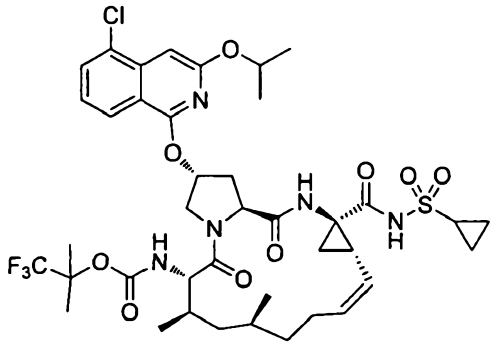
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1091及1092。

化合物1091：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 816.74 (M^++1)。

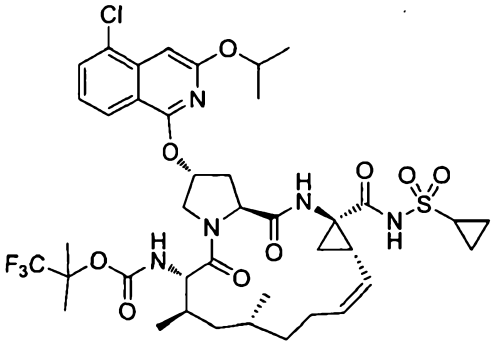
化合物1092：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.23 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 6.73 (s, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.23 (dt, J=12.0, 6.1 Hz, 1H),

5.05 (br. s., 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.46 (br. s., 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 2.65 (br. s., 2H), 2.39-2.29 (m, 2H), 1.91 (br. s., 1H), 1.81 (d, J=5.5 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.51 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.1 Hz, 7H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.23 (d, J=18.9 Hz, 1H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09 (s, 9H), 1.04 (br. s., 3H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 816.74 (M^++1)。

製備化合物1093及1094



化合物1093



化合物1094

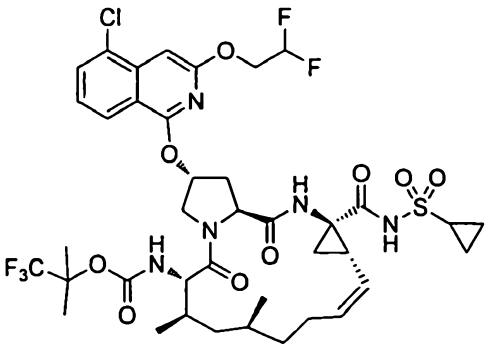
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1093及1094。

化合物1093：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 870.46 (M^++1)。

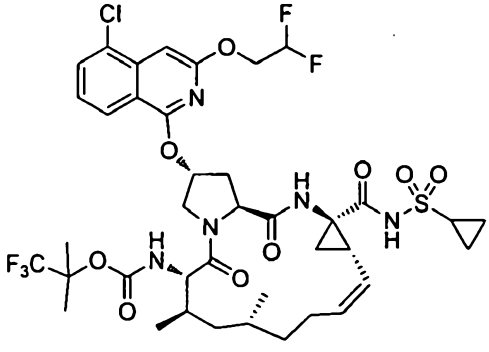
化合物1094：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺

甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.21 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 7.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.30 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.23 (dt, J=12.2, 6.1 Hz, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.62 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.52 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.67 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 1.38 (dd, J=6.1, 2.4 Hz, 7H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (br. s., 1H), 1.20 (br. s., 1H), 1.14 (br. s., 2H), 1.03 (br. s., 1H), 1.01 (s, 4H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=12.1 Hz, 1H)。MS: MS m/z 870.46 (M^++1)。

製備化合物1095及1096



化合物1095



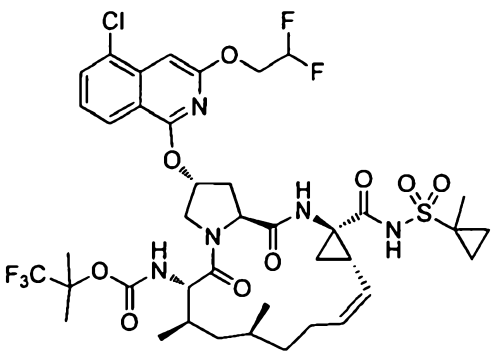
化合物1096

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1095及1096。

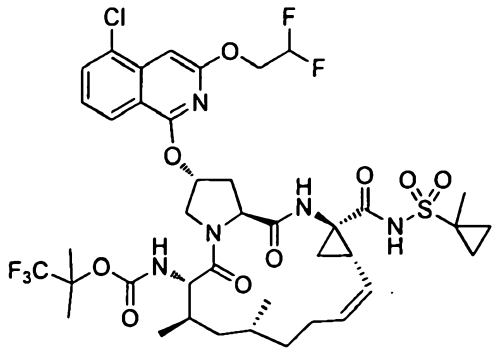
化合物1095：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 892.43 (M^++1)。

化合物1096：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.21 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.63-6.36 (m, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.73-4.60 (m, 3H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.68 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.70 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H), 1.44 (br. s., 1H), 1.38 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.14 (br. s., 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J=12.1 Hz, 1H)。MS: MS m/z 892.43 (M^++1)。

製備化合物1097及1098



化合物1097



化合物1098

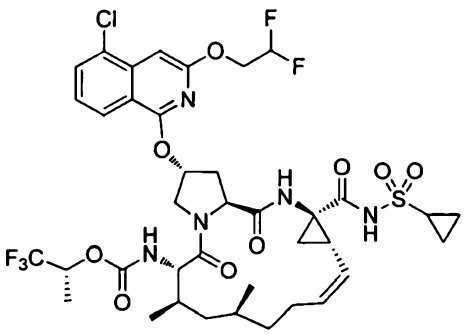
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1097及1098。

化合物1097：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 904.5 (M^+-1)。

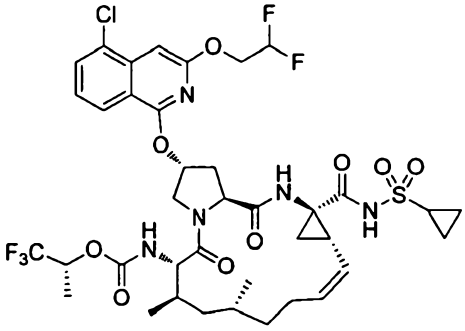
化合物1098：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.06 (br. s., 1H), 9.19 (br. s., 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.94-7.82 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.65-6.29 (m, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 5.54 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.77-4.61 (m, 3H), 4.61-4.52

(m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.69 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.63 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 2H), 1.44-1.40 (m, 4H), 1.35 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.30 (s, 4H), 1.14 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.02-0.97 (m, 3H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.1 Hz, 4H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 1H)。MS: MS m/z 904.5 (M^+-1)。

製備化合物1099及1100



化合物1099



化合物1100

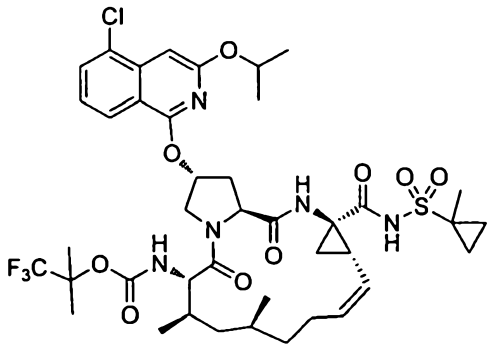
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1099及1100。

化合物1099：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。MS: MS m/z 878.37 (M^++1)。

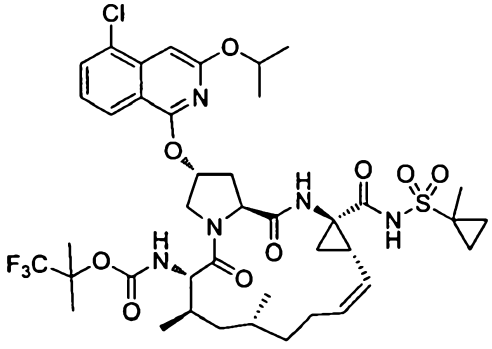
化合物1100：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺

醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.20 (s, 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.31 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.63-6.34 (m, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 5.54 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.06 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.69 (tt, J=15.0, 3.7 Hz, 2H), 4.61 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.76 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.66 (d, J=8.9 Hz, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.27 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.68 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.45 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.17 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.13 (br. s., 3H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.1 Hz, 1H)。MS: MS m/z 878.37 (M^++1)。

製備化合物1101及1102



化合物1101



化合物1102

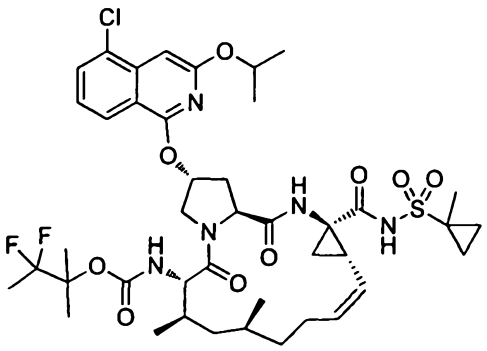
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物1101及1102。

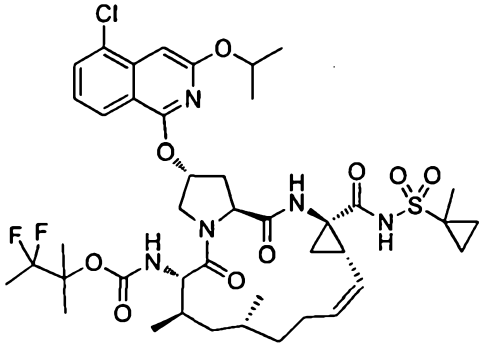
化合物1101：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 884.5 (M^++1)。

化合物1102：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.07 (br. s., 1H), 9.15 (br. s., 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.82 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.23 (dt, J=12.1, 5.9 Hz, 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.61 (br. s., 1H), 4.53 (br. s., 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.67 (dd, J=10.4, 7.9 Hz, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.84 (br. s., 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 2H), 1.38 (d, J=6.1 Hz, 10H), 1.33 (br. s., 4H), 1.25 (br. s., 2H), 1.20 (br. s., 2H), 1.00 (br. s., 3H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 884.5 (M^++1)。

製備化合物1103及1104



化合物1103



化合物1104

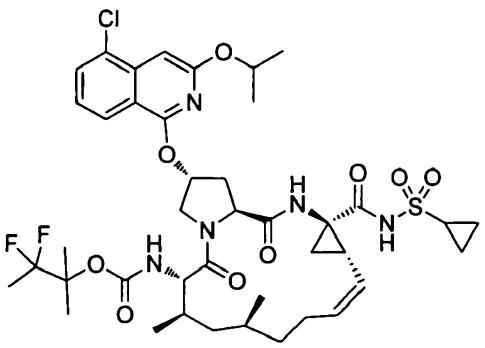
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1103及1104。

化合物1103：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 880.6 (M^++1)。

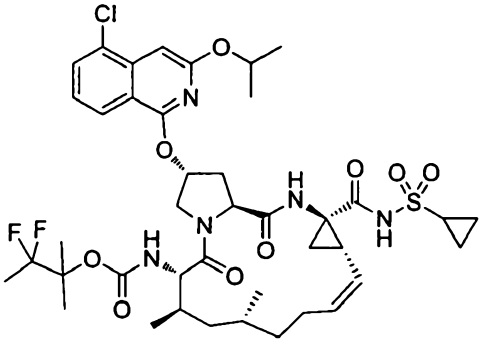
化合物1104：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.07 (br. s., 1H), 9.13 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.23 (dt, J=12.2, 6.1 Hz, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.64 (d,

J=10.7 Hz, 1H), 4.54 (br. s., 1H), 3.95 (dd, J=11.6, 3.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.92 (d, J=8.9 Hz, 1H), 1.83 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.68 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.59 (s, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.45 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.41 (br. s., 4H), 1.40-1.35 (m, 9H), 1.26 (d, J=14.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.7 Hz, 1H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.92-0.88 (m, 3H), 0.76 (t, J=11.7 Hz, 1H)。MS: MS m/z 880.6 (M^++1)。

製備化合物1105及1106



化合物1105



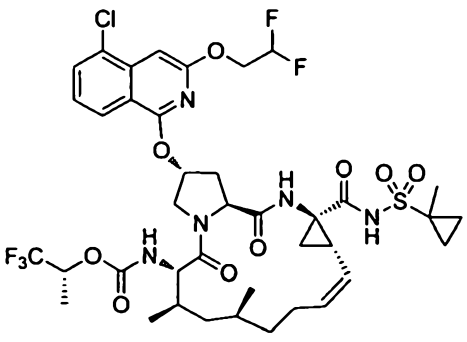
化合物1106

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1105及1106。

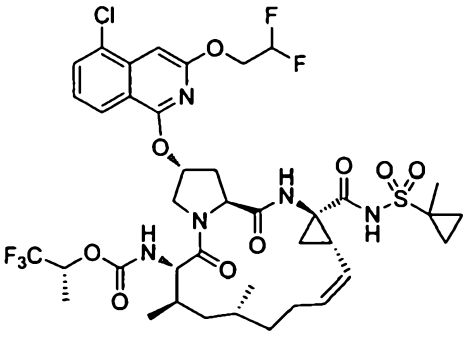
化合物1105：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 866.6 (M^++1)。

化合物1106：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.22 (br. s., 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.82 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.23 (dt, J=12.1, 6.0 Hz, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.63 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.68 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.65 (br. s., 2H), 2.40-2.22 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.82 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.56 (t, J=19.5 Hz, 4H), 1.49 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 1.38 (dd, J=6.1, 1.2 Hz, 7H), 1.24 (s, 3H), 1.13 (br. s., 3H), 1.07-0.96 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 6H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.74 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 866.6 (M^++1)。

製備化合物1107及1108



化合物1107



化合物1108

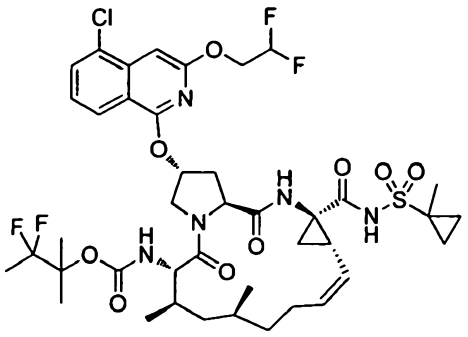
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1107及1108。

化合物1107：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。MS: MS m/z 892.5 (M^++1)。

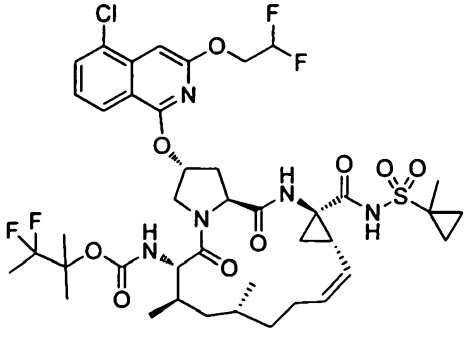
化合物1108：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.06 (br. s., 1H), 9.13 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.31 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.65-6.27 (m, 1H), 5.87 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.73-4.64 (m, 2H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.53 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.87 (d, J=7.3 Hz, 1H), 1.67 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.41 (br. s., 3H), 1.34 (d, J=16.8 Hz, 3H), 1.28 (br. s., 1H), 1.25 (s, 1H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.93 (d, J=7.0

Hz, 3H), 0.91-0.89 (m, J=6.1 Hz, 3H), 0.79 (d, J=11.9 Hz, 1H)。MS: MS m/z 892.5 (M^++1)。

製備化合物1109及1110



化合物1109



化合物1110

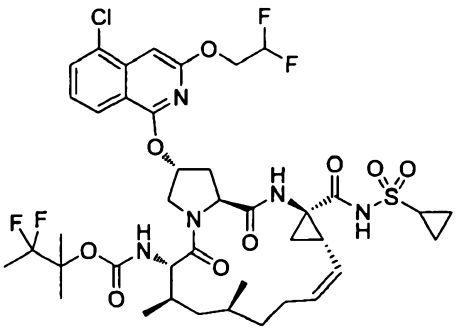
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1109及1110。

化合物1109：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 903.4 (M^++1)。

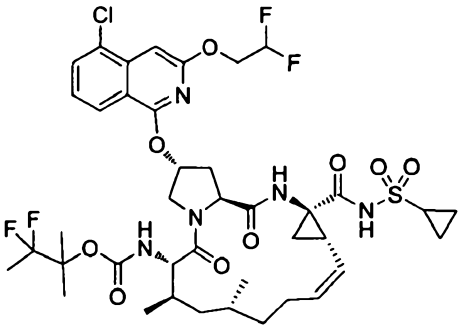
化合物1110：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 位移11.06 (br. s., 1H), 9.12 (br. s., 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.60 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.9

Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.49 (t, J=3.5 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.47 (br. s., 1H), 4.69 (td, J=14.8, 2.7 Hz, 2H), 4.63 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.51 (br. s., 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.89 (br. s., 1H), 1.81 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.56 (t, J=19.5 Hz, 4H), 1.49 (br. s., 2H), 1.39 (br. s., 5H), 1.25 (br. s., 3H), 1.24-1.21 (m, 4H), 1.18-1.13 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.92-0.88 (m, 7H), 0.73 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 903.4 (M^++1)。

製備化合物1111及1112



化合物1111



化合物1112

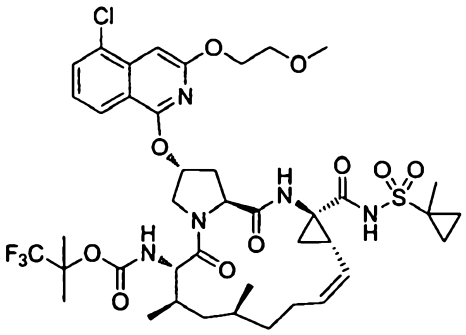
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1111及1112。

化合物1111：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 888.44 (M^++1)。

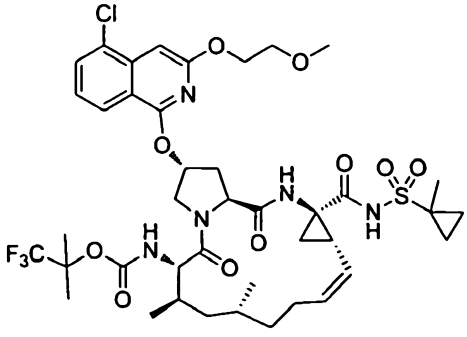
化合物1112：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-

氯-3-(2,2-二氟乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.22 (br. s., 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.63-6.34 (m, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.69 (td, J=15.0, 3.4 Hz, 2H), 4.63 (br. s., 1H), 4.49 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.69 (dd, J=10.4, 8.2 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.81 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.65-1.52 (m, J=19.5, 19.5 Hz, 5H), 1.44 (br. s., 1H), 1.35 (d, J=7.3 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (br. s., 2H), 1.09 (br. s., 1H), 1.08-1.03 (m, 1H), 1.02-0.97 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, J=6.7 Hz, 4H), 0.92-0.88 (m, 7H), 0.75 (d, J=11.0 Hz, 1H)。MS: MS m/z 888.44 (M^++1)。

製備化合物1113及1114



化合物1113



化合物1114

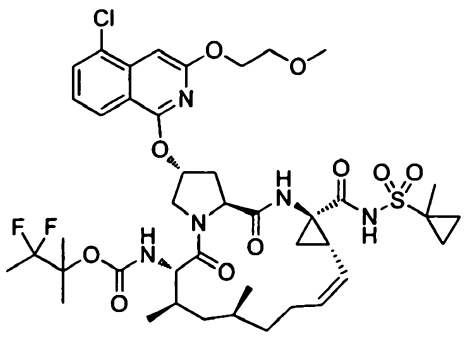
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物1113及1114。

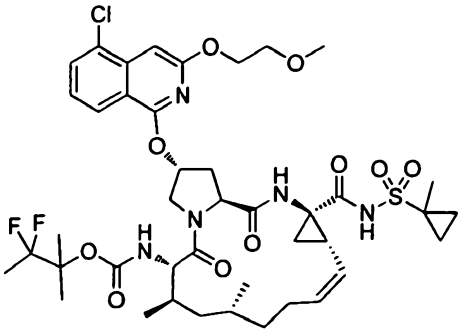
化合物1113：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 898.6 (M^+-1)。

化合物1114：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.06 (br. s., 1H), 9.16 (br. s., 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.84 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.62 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.54 (br. s., 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.75 (t, J=4.6 Hz, 2H), 3.67 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.69 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 2H), 1.41 (br. s., 5H), 1.35 (br. s., 2H), 1.30 (s, 4H), 1.25 (br. s., 1H), 1.19 (d, J=18.0 Hz, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 4H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.75 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 898.6 (M^+-1)。

製備化合物1115及1116



化合物1115



化合物1116

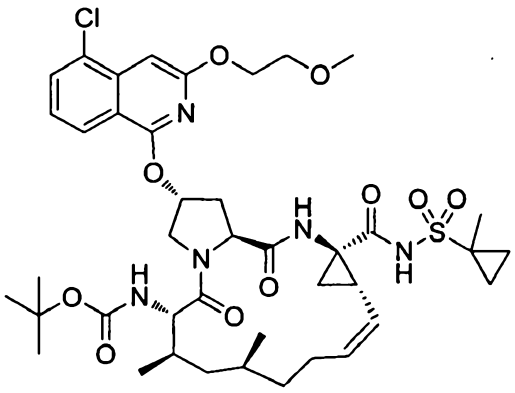
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1115及1116。

化合物1115：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 897.5 (M^++1)。

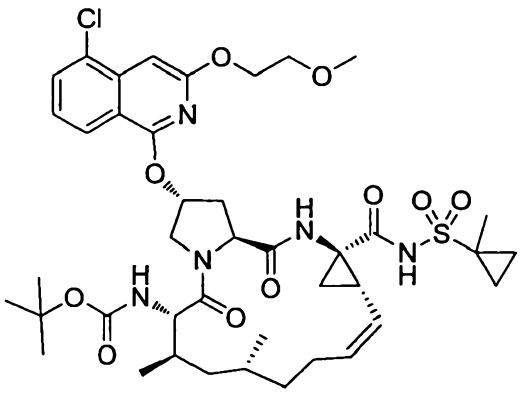
化合物1116：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 位移11.06 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.84 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.64 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.56-4.51

(m, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.75 (t, J=4.7 Hz, 2H), 3.68 (dd, J=10.7, 8.2 Hz, 1H), 2.69 (br. s., 2H), 2.42-2.27 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.68 (br. s., 1H), 1.56 (t, J=19.7 Hz, 5H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.41 (br. s., 4H), 1.35 (d, J=11.3 Hz, 2H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (br. s., 2H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 4H), 0.92-0.88 (m, 7H), 0.80-0.72 (m, 1H)。MS: MS m/z 897.5 (M^++1)。

製備化合物1117及1118



化合物1117



化合物1118

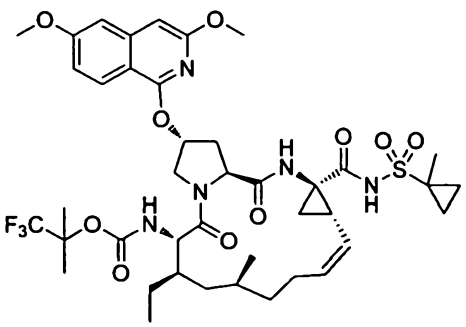
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1117及1118。

化合物1117：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-3-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 844.49 (M^+-1)。

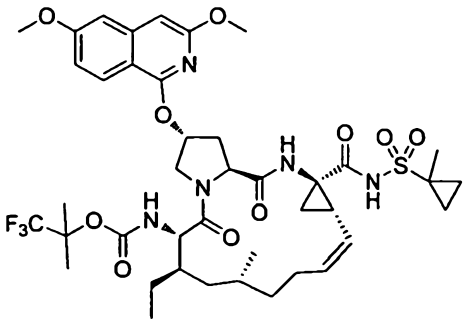
化合物1118：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-

氯-3-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.06 (br. s., 1H), 9.13 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.69 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.75 (t, J=4.7 Hz, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 2.67 (d, J=17.1 Hz, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.81 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 5H), 1.36 (br. s., 2H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.22-1.10 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 1.04 (br. s., 1H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.78-0.70 (m, 1H)。MS: MS m/z 844.49 (M^+-1)。

製備化合物1119及1120



化合物1119



化合物1120

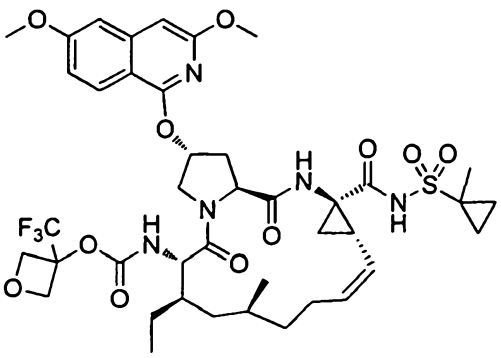
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物1119及1120。

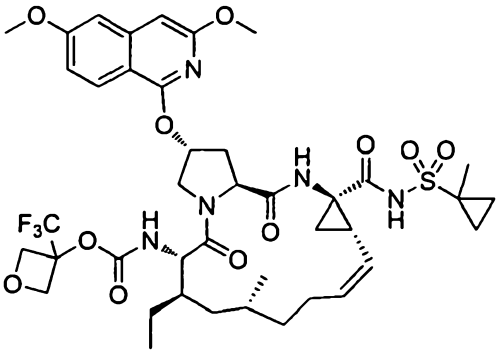
化合物1119：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 866.43 (M^++1)。

化合物1120：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.03 (br. s., 1H), 9.12 (br. s., 1H), 7.87 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.49 (br. s., 2H), 3.95 (dd, J=11.3, 3.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (d, J=14.3 Hz, 1H), 2.56 (br. s., 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.52 (br. s., 3H), 1.42 (s, 5H), 1.39 (br. s., 4H), 1.29 (br. s., 2H), 1.23 (d, J=14.3 Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14-1.08 (m, 1H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.90-0.82 (m, 1H), 0.75 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 866.43 (M^++1)。

製備化合物1121及1122



化合物1121



化合物1122

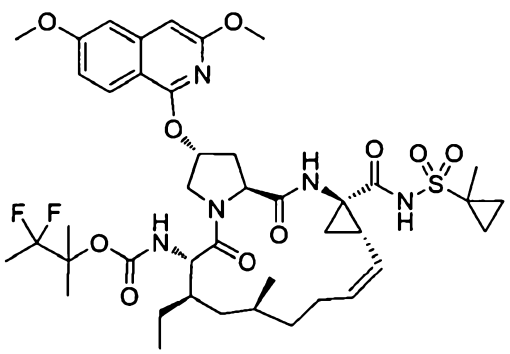
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1121及1122。

化合物1121：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-基酯。MS: MS m/z 880.39 (M^++1)。

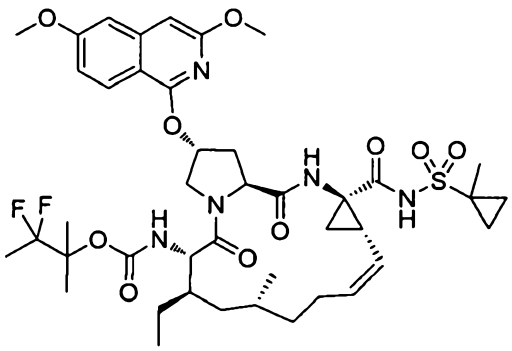
化合物1122：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.01 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.53 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.00 (t, J=10.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.54 (d,

J=8.2 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.00 (br. s., 1H), 1.92 (s, 1H), 1.61 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.52 (br. s., 2H), 1.45 (br. s., 4H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (br. s., 1H), 1.29 (d, J=9.8 Hz, 1H), 1.17 (br. s., 1H), 1.03 (t, J=11.3 Hz, 1H), 0.93 (d, J=5.5 Hz, 3H), 0.90 (br. s., 2H), 0.75 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 880.39 (M^++1)。

製備化合物1123及1124



化合物1123



化合物1124

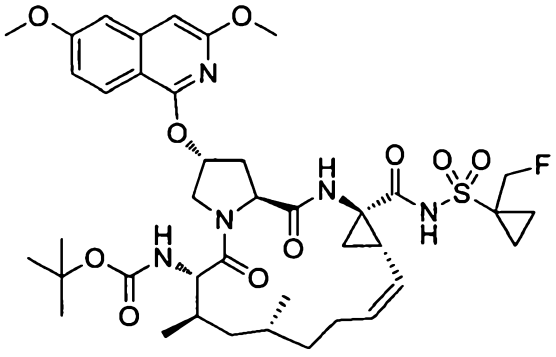
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1123及1124。

化合物1123：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 862.5 (M^++1)。

化合物1124：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基

環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.04 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.57-5.49 (m, 1H), 4.99 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 3H), 1.56-1.49 (m, 3H), 1.46 (br. s., 3H), 1.41 (s, 4H), 1.36 (br. s., 1H), 1.32 (s, 3H), 1.31-1.23 (m, 1H), 1.18 (br. s., 1H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (t, J=11.7 Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.90 (br. s., 2H), 0.76 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS: MS m/z 862.5 (M^++1)。

製備化合物1125



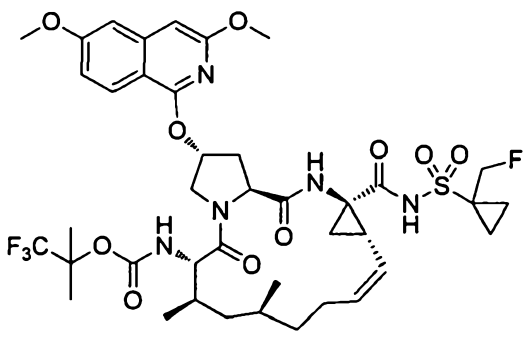
化合物1125

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1125。

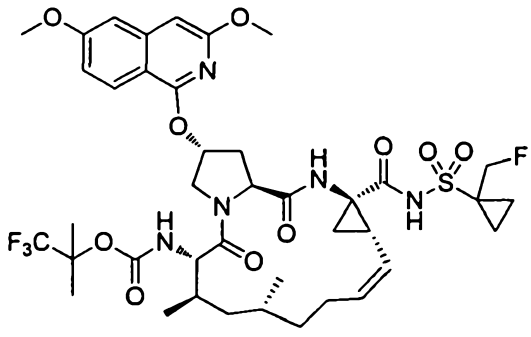
化合物1125：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯

基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.27 (br. s., 1H), 9.01 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.66-6.61 (m, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.90-4.71 (m, J=11.3 Hz, 1H), 4.58 (br. s., 2H), 4.50 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.91 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.83 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 2H), 1.38 (d, J=16.5 Hz, 3H), 1.25 (br. s., 1H), 1.20 (s, 9H), 1.16 (br. s., 1H), 1.08 (br. s., 1H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=12.8 Hz, 1H)。MS: MS m/z 816.5 (M^++1)。

製備化合物1126及1127



化合物1126



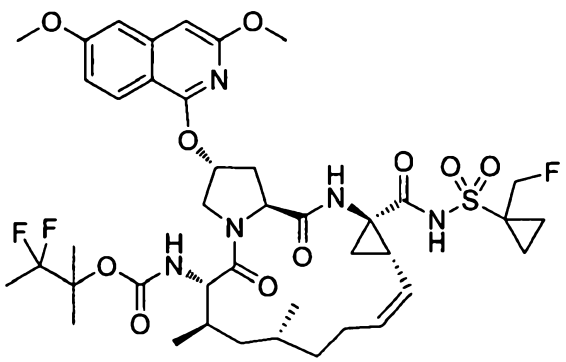
化合物1127

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1126及1127。

化合物1126：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 870.4 (M^++1)。

化合物1127：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.27 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.55-5.48 (m, 1H), 5.00 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.62-4.44 (m, 3H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.53 (br. s., 4H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 4H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (d, J=12.2 Hz, 1H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.1 Hz, 1H)。MS: MS m/z 870.4 (M^++1)。

製備化合物1128



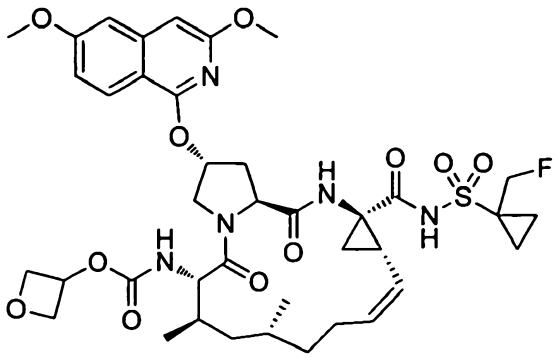
化合物1128

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1128。

化合物1128：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.27 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.55-5.48 (m, 1H), 5.01 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.88-4.73 (m, J=11.3 Hz, 1H), 4.63-4.43 (m, 3H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 4H), 1.55-1.50 (m, 3H), 1.49-1.33 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.15 (d, J=13.7 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.4 Hz,

3H), 0.76 (t, J=12.1 Hz, 1H)。MS: MS m/z 866.5 (M^++1)。

製備化合物1129



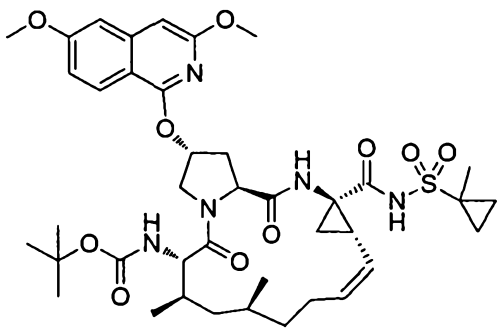
化合物1129

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1129。

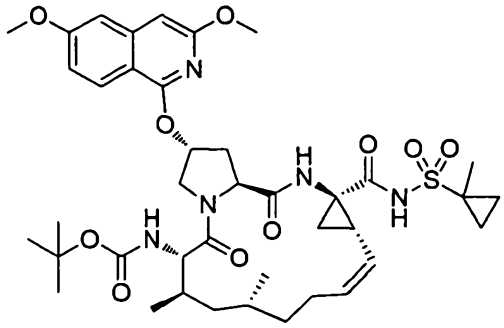
化合物1129：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸氧雜環丁烷-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.26 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.17 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.91-4.80 (m, 1H), 4.76 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 3H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.14 (dd, J=7.3, 5.5 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.92 (br. s., 1H), 1.85 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 3H), 1.44

(br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.31-1.20 (m, 4H), 1.15 (br. s., 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.77 (d, J=11.3 Hz, 1H)。MS: MS m/z 816.5 (M^++1)。

製備化合物1130及1131



化合物1130



化合物1131

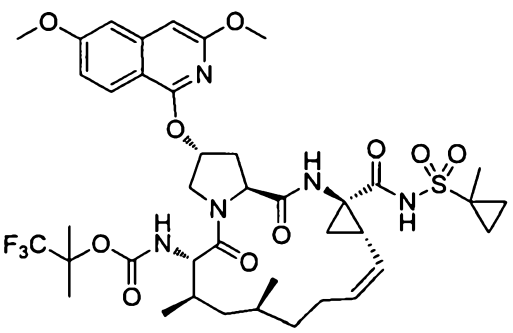
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1130及1131。

化合物1130：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 798.4 (M^++1)。

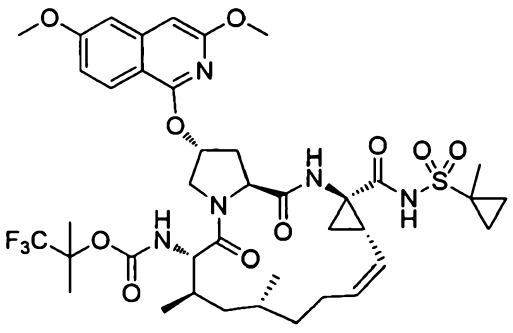
化合物1131：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.05 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.14

(d, J=2.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.58 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.4, 8.5 Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.41 (s, 4H), 1.39-1.22 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.15 (br. s., 2H), 1.07 (br. s., 1H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=12.5 Hz, 1H)。MS: MS m/z 798.4 (M^++1)。

製備化合物1132及1133



化合物1132



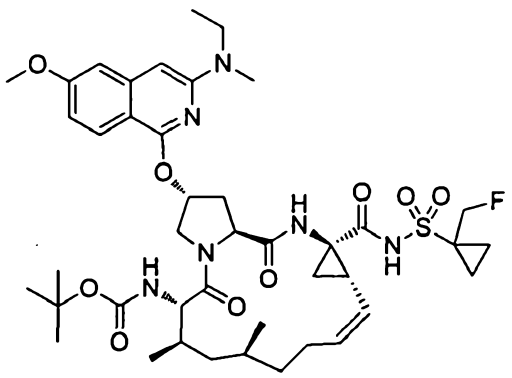
化合物1133

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1132及1133。

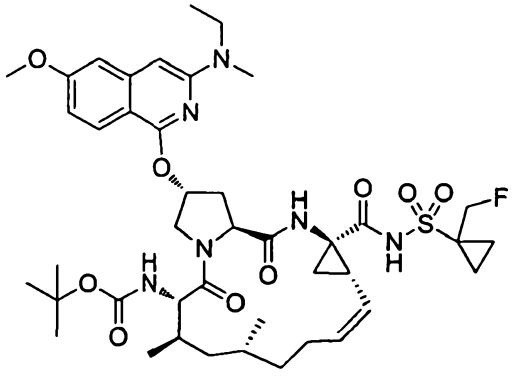
化合物1132：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 852.4 (M^++1)。

化合物1133：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.04 (br. s., 1H), 9.13 (br. s., 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.15 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.64-6.61 (m, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (dd, J=10.7, 7.9 Hz, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.69 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.36 (br. s., 1H), 1.29 (d, J=8.5 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14-1.06 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 1H)。 MS: MS m/z 852.4 (M^++1)。

製備化合物1134及1135



化合物1134



化合物1135

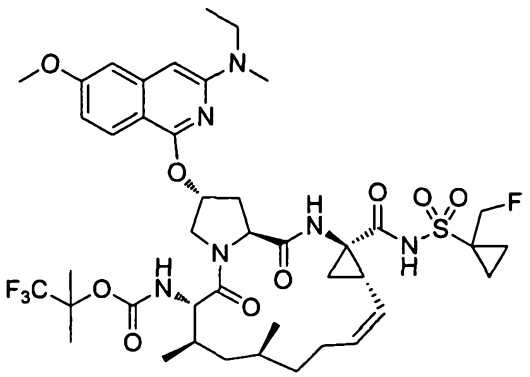
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117

所述之通用程序來製備化合物1134及1135。

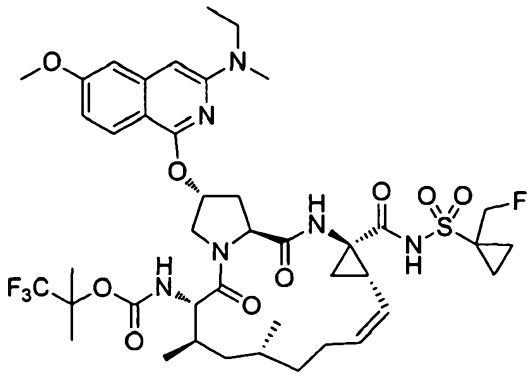
化合物1134：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(乙基(甲基)胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 843.46 (M^++1)。

化合物1135：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(乙基(甲基)胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, 甲醇-d4)位移7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 5.57 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.87-4.71 (m, 1H), 4.62 (t, J=10.2 Hz, 2H), 4.57-4.51 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.63 (br. s., 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.89-1.77 (m, 3H), 1.68 (dd, J=8.2, 5.2 Hz, 2H), 1.62 (br. s., 2H), 1.57-1.41 (m, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.23 (br. s., 1H), 1.20 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.12 (br. s., 3H), 1.01 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.82 (t, J=12.7 Hz, 1H)。MS: MS m/z 843.46 (M^++1)。

製備化合物1136及1137



化合物1136



化合物1137

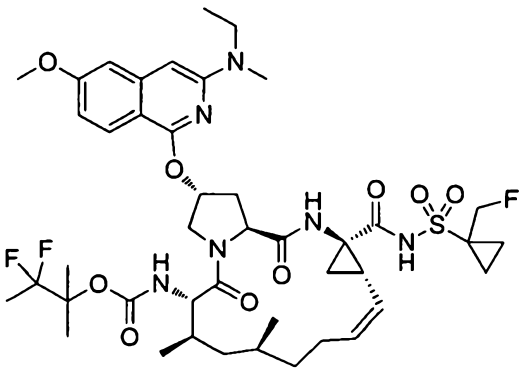
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1136及1137。

化合物1136：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(乙基(甲基)胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 897.5 (M^++1)。

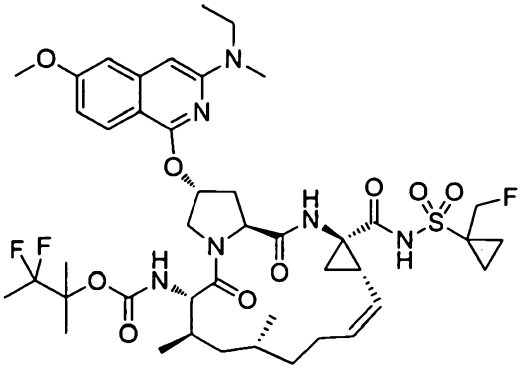
化合物1137：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(乙基(甲基)胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, 甲醇-d4)位移7.80 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.55 (td, J=10.1, 5.8 Hz, 1H), 5.21 (br. s., 1H), 4.86-4.72 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.60-4.54 (m, 2H), 4.03 (dd,

J=11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.72 (dd, J=13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.59 (d, J=9.2 Hz, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.79 (dd, J=13.3, 4.7 Hz, 1H), 1.68 (dd, J=8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.53 (dd, J=9.5, 5.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 5H), 1.42 (br. s., 1H), 1.31-1.22 (m, 1H), 1.20 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.15 (s, 4H), 1.11 (br. s., 2H), 1.01 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.84-0.76 (m, 1H)。MS: MS m/z 897.5 (M^++1)。

製備化合物1138及1139



化合物1138



化合物1139

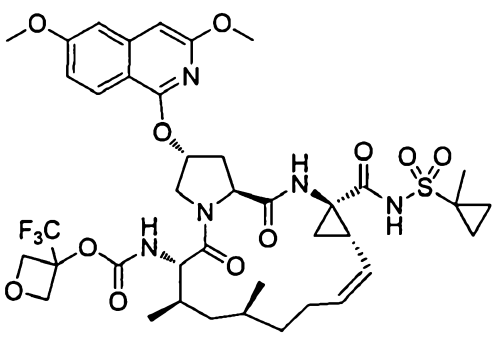
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1138及1139。

化合物1138：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(乙基(甲基)胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 893.41 (M^++1)。

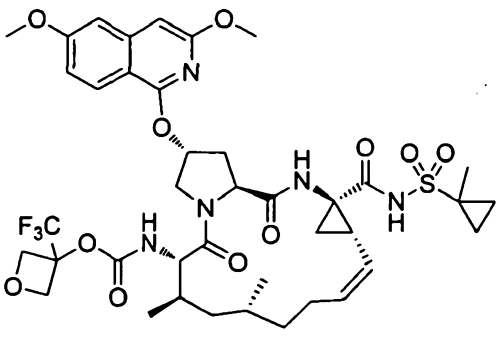
化合物1139：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-

(乙基(甲基)胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, 甲醇-d4) 位移7.80 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.56 (td, J=10.1, 6.1 Hz, 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.87-4.74 (m, 1H), 4.66-4.50 (m, 3H), 4.04 (dd, J=11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.77 (dd, J=13.6, 5.6 Hz, 1H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.41-1.38 (m, 4H), 1.30 (s, 1H), 1.24 (br. s., 1H), 1.20 (t, J=7.0 Hz, 4H), 1.17-1.13 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (dd, J=9.5, 6.7 Hz, 6H), 0.84-0.77 (m, 1H)。MS: MS m/z 893.41 (M^++1)。

製備化合物1140及1141



化合物1140



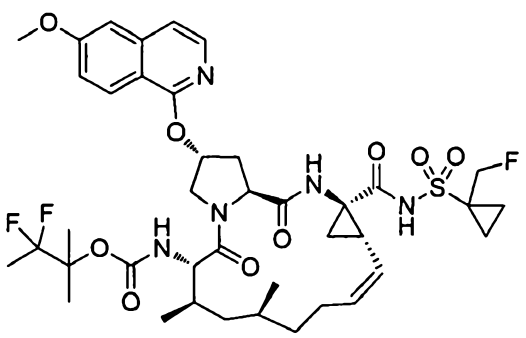
化合物1141

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1140及1141。

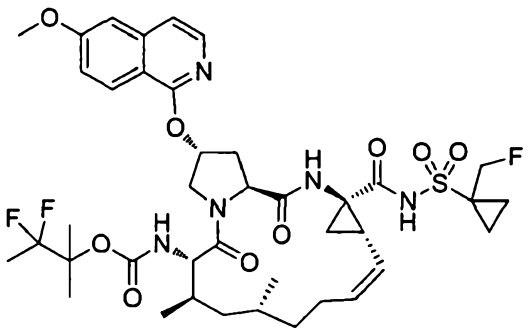
化合物1140：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-基酯。MS: MS m/z 866.4 (M^++1)。

化合物1141：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)氧雜環丁烷-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.01 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.29 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.72 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.53-4.36 (m, 5H), 3.96 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.64 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.40 (br. s., 3H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.26 (d, J=7.3 Hz, 1H), 1.17 (br. s., 1H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 4H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.77 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 866.4 (M^++1)。

製備化合物1142及1143



化合物1142



化合物1143

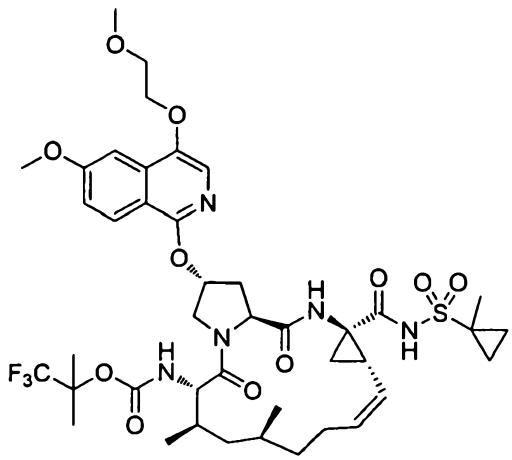
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1142及1143。

化合物1142：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 836.44 (M^++1)。

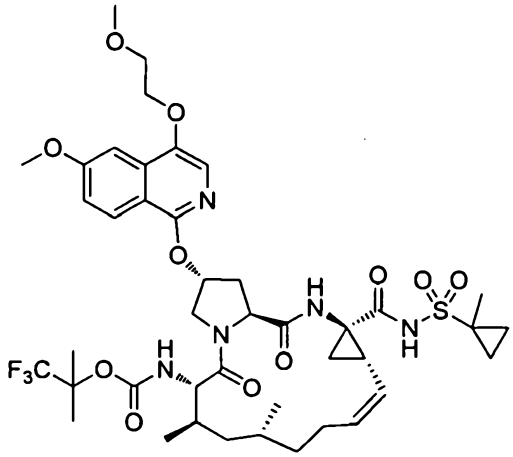
化合物1143：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.14 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.55-5.48 (m, 1H), 5.00 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.88-4.72 (m, 1H), 4.63-4.42 (m, 3H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (dd, J=10.5, 8.4 Hz,

1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.70 (dd, J=13.1, 6.1 Hz, 1H), 1.64-1.55 (m, 4H), 1.53 (br. s., 2H), 1.44 (br. s., 1H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.29-1.20 (m, 2H), 1.15 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.8 Hz, 1H)。MS: MS m/z 836.44 (M^++1)。

製備化合物1144及1145



化合物1144



化合物1145

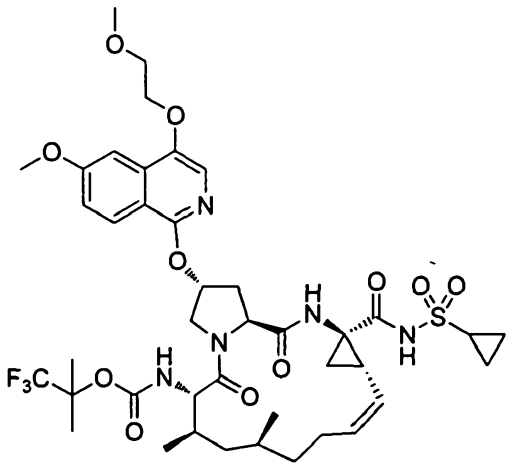
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1144及1145。

化合物1144：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 896.8 (M^++1)。

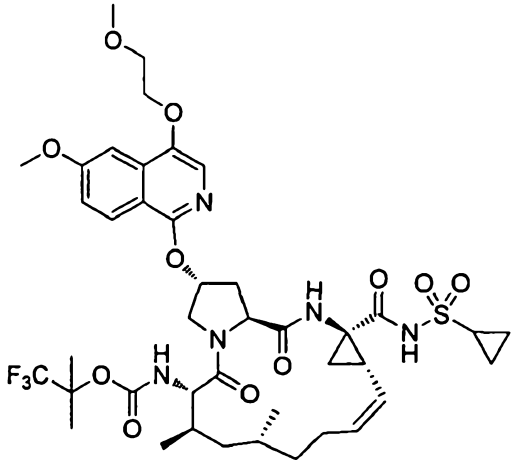
化合物1145：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲

氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.06 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 2H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.71 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.56 (br. s., 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.73 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.39 (br. s., 4H), 1.38 (s, 5H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.25 (br. s., 1H), 1.19 (d, J=14.3 Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.86-0.80 (m, 1H), 0.74 (d, J=11.3 Hz, 1H)。MS: MS m/z 896.8 (M^++1)。

製備化合物1146及1147



化合物1146



化合物1147

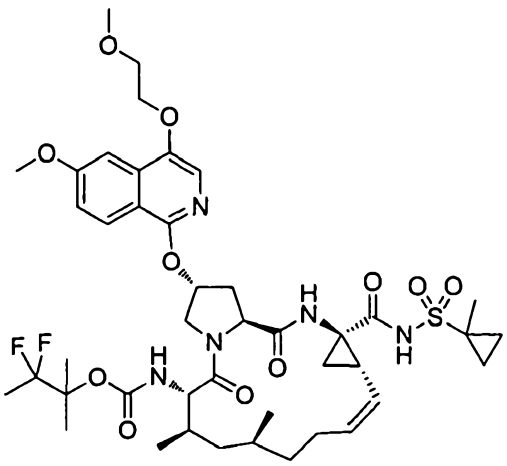
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1146及1147。

化合物1146：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 882.8 (M^++1)。

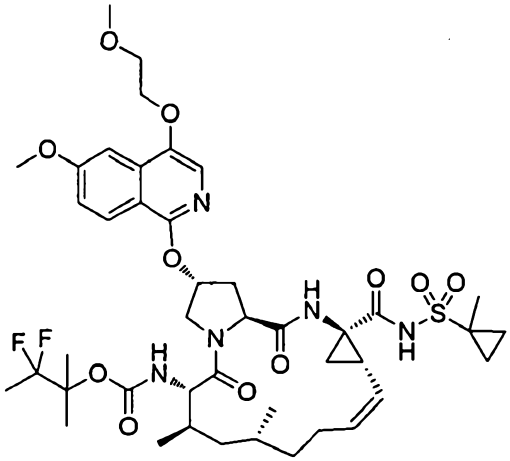
化合物1147：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.19 (br. s., 1H), 9.13-8.85 (m, 1H), 8.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.30-4.22 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.71 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.65 (br. s., 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.56 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 1H), 1.38 (s, 4H), 1.14 (s, 4H), 0.98 (br. s., 3H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d,

J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (t, J=12.4 Hz, 1H)。MS: MS m/z 882.8 (M^++1)。

製備化合物1148及1149



化合物1148



化合物1149

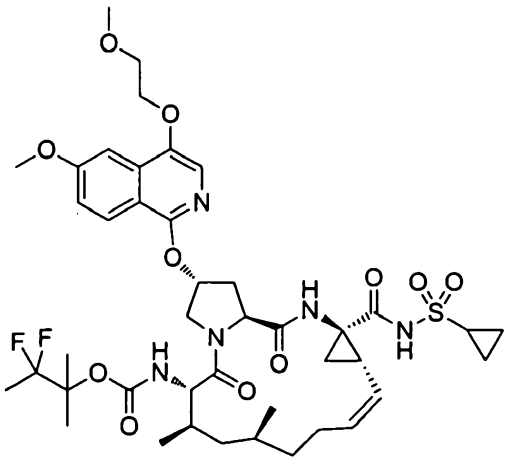
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1148及1149。

化合物1148：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 892.8 (M^++1)。

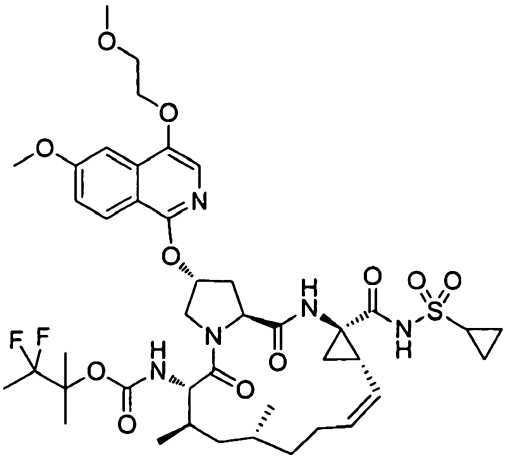
化合物1149：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)

位移8.01 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 5.51-5.25 (m, 1H), 4.42 (br. s., 2H), 4.27 (d, J=3.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (br. s., 1H), 3.79 (t, J=4.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.30 (t, J=9.8 Hz, 2H), 1.86 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.79 (br. s., 2H), 1.57 (t, J=19.7 Hz, 3H), 1.43 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 6H), 1.30 (s, 4H), 1.25 (br. s., 3H), 1.16 (br. s., 2H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.68 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 892.8 (M^++1)。

製備化合物1150及1151



化合物1150



化合物1151

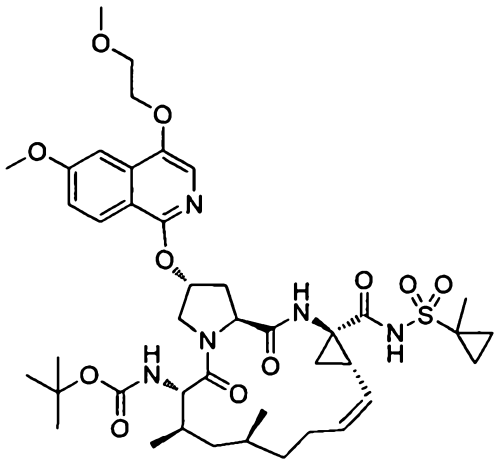
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1150及1151。

化合物1150：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并

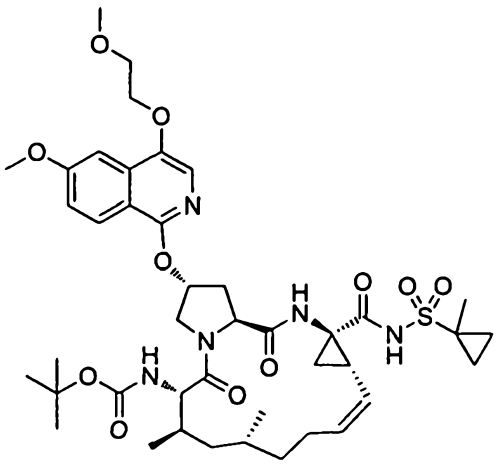
[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 878.56 (M^++1)。

化合物1151：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 位移11.65-10.88 (m, 1H), 9.17-8.67 (m, 1H), 8.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 5.39 (br. s., 1H), 4.41 (br. s., 2H), 4.27 (d, J=2.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (br. s., 2H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.73 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.89 (br. s., 1H), 1.80 (br. s., 2H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.58 (t, J=19.5 Hz, 4H), 1.48 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 1.38 (br. s., 2H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (br. s., 2H), 1.16 (br. s., 1H), 1.06 (s, 3H), 1.01-0.96 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.85-0.74 (m, 2H), 0.69 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 878.56 (M^++1)。

製備化合物1152及1153



化合物1152



化合物1153

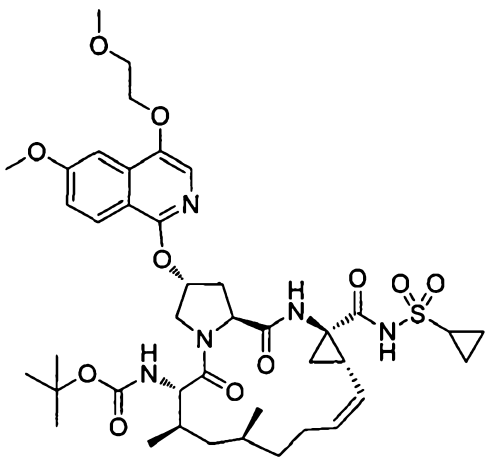
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1152及1153。

化合物1152：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 842.6 (M^++1)。

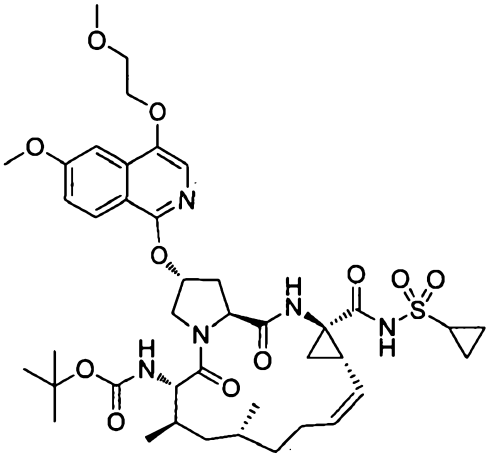
化合物1153：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.04 (br. s., 1H), 9.06 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.74 (br. s., 1H), 5.48 (br. s., 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.43 (br. s., 1H), 4.27 (br. s.,

2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (br. s., 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.29 (d, J=9.8 Hz, 2H), 1.88 (br. s., 1H), 1.81 (br. s., 1H), 1.74 (br. s., 1H), 1.61-1.44 (m, 2H), 1.38 (br. s., 5H), 1.26 (d, J=14.6 Hz, 4H), 1.16 (s, 9H), 1.06 (br. s., 3H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.70 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 842.6 (M^++1)。

製備化合物1154及1155



化合物1154



化合物1155

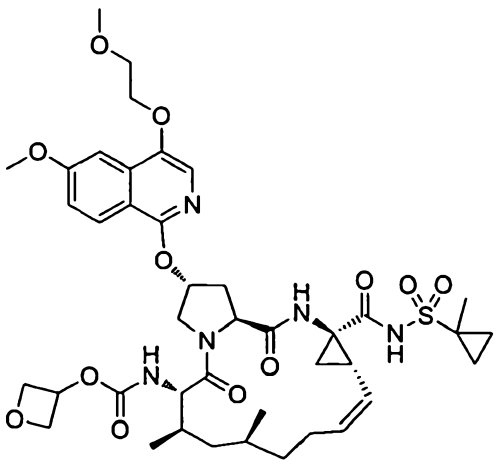
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1154及1155。

化合物1154：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 828.6 (M^++1)。

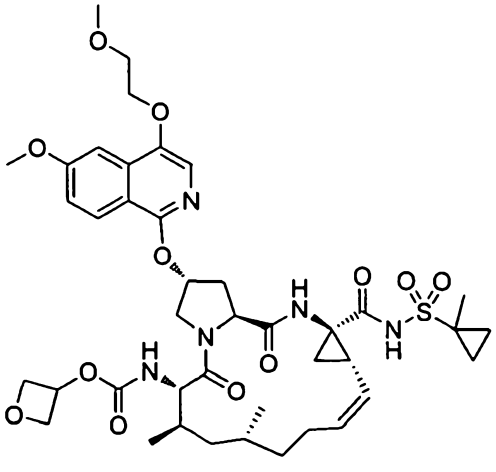
化合物1155：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-

((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.22 (s, 1H), 8.88 (d, J=18.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 5.73 (br. s., 1H), 5.48 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 1H), 4.40 (br. s., 1H), 4.26 (d, J=4.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.88 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.84 (br. s., 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.80 (br. s., 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 1H), 1.35 (br. s., 2H), 1.25 (br. s., 1H), 1.21-1.14 (m, 10H), 1.07 (br. s., 3H), 0.95-0.92 (m, J=6.7 Hz, 4H), 0.90-0.86 (m, J=6.1 Hz, 4H), 0.70 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 828.6 (M^++1)。

製備化合物1156及1157



化合物1156



化合物1157

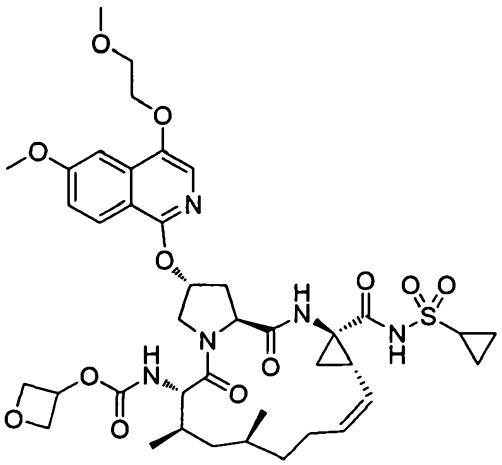
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1156及1157。

化合物1156：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸氧雜環丁烷-3-基酯。MS: MS m/z 842.5 (M^++1)。

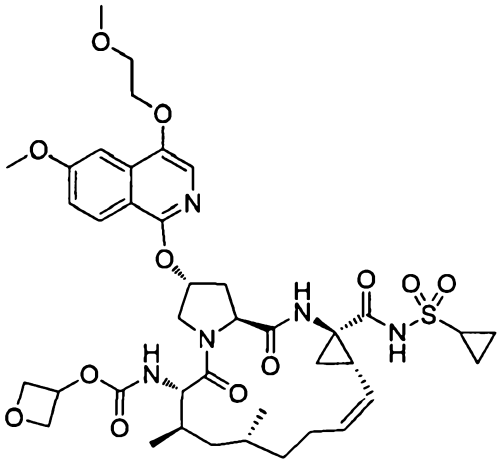
化合物1157：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸氧雜環丁烷-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移 11.04 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 2H), 4.38 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.31-4.26 (m, 3H), 4.10 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, J=8.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.29 (br. s., 2H), 1.92 (s, 1H), 1.84 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.40 (br. s., 4H), 1.37-1.32 (m, 1H),

1.26 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.14 (br. s., 1H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.1 Hz, 4H), 0.74 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 842.5 (M^++1)。

製備化合物1158及1159



化合物1158



化合物1159

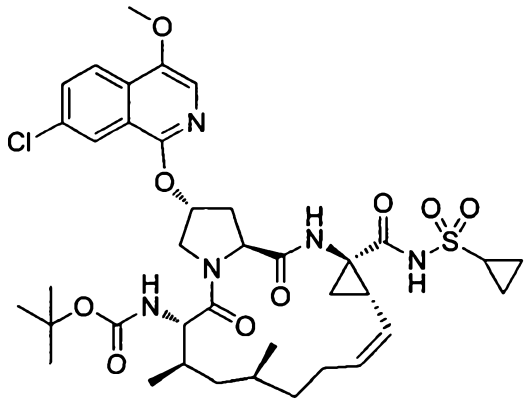
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1158及1159。

化合物1158：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸氧雜環丁烷-3-基酯。MS: MS m/z 828.5 (M^++1)。

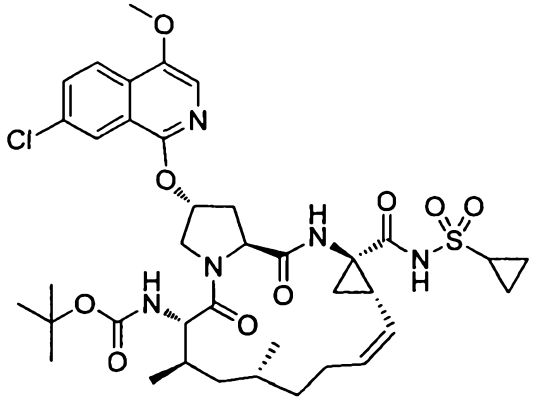
化合物1159：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸氧

雜環丁烷-3-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移 11.18 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.82 (五重峰, J=5.8 Hz, 1H), 4.53 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 3H), 4.32-4.26 (m, 4H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.69 (br. s., 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.29 (t, J=9.6 Hz, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.84 (br. s., 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.44 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.12 (br. s., 3H), 1.04-0.97 (m, 2H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.74 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 828.5 (M^++1)。

製備化合物1160及1161



化合物1160



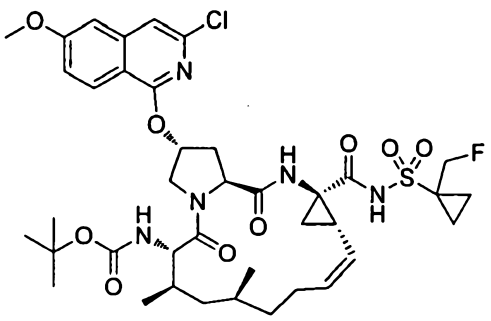
化合物1161

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1160及1161。

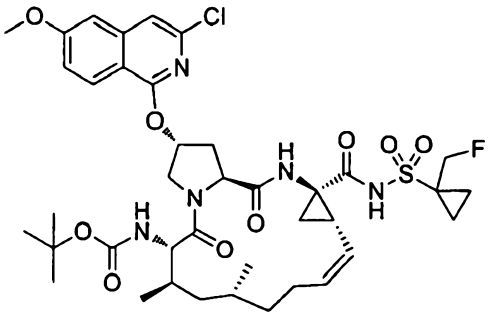
化合物1160：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 788.4 (M^++1)。

化合物1161：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) d ppm 0.74-0.84 (m, 2 H) 0.86 (d, J=6.41 Hz, 1 H) 0.88-0.94 (m, 1 H) 0.97 (t, J=5.95 Hz, 6 H) 1.06-1.16 (m, 9 H) 1.40-1.54 (m, 4 H) 1.64-1.71 (m, 1 H) 1.74-1.87 (m, 1 H) 1.88-1.99 (m, 2 H) 2.22-2.35 (m, 1 H) 2.43-2.54 (m, 1 H) 2.63-2.71 (m, 1 H) 2.75 (q, J=8.65 Hz, 1 H) 2.83-2.96 (m, 1 H) 3.89 (t, J=9.92 Hz, 1 H) 3.97-4.00 (m, 3 H) 4.01 (d, J=3.66 Hz, 1 H) 4.43-4.59 (m, 1 H) 4.67 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 4.92 (t, J=9.31 Hz, 1 H) 5.49-5.59 (m, 1 H) 5.72-5.89 (m, 2 H) 7.40-7.52 (m, 1 H) 7.56-7.65 (m, 1 H) 7.98 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.00-8.11 (m, 1 H) 10.42-10.57 (m, 1 H)。MS: MS m/z 788.4 (M^++1)。

製備化合物1162及1163



化合物1162



化合物1163

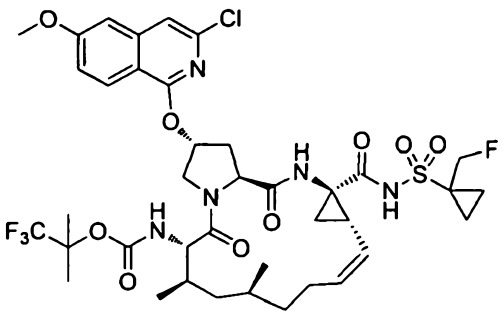
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1162及1163。

化合物1162：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 820.4 (M^++1)。

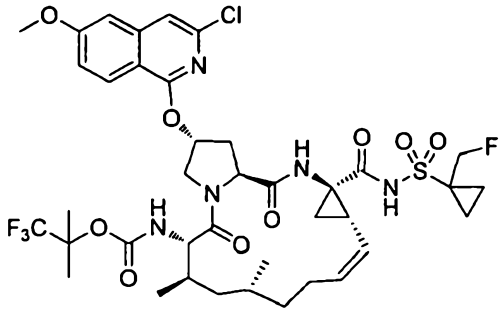
化合物1163：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.26 (s, 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.51 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.02 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.55-4.36 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 4H), 3.70 (dd, J=10.4, 8.2 Hz,

1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.91 (d, J=17.1 Hz, 1H), 1.80 (br. s., 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 3H), 1.47-1.31 (m, 2H), 1.31-1.19 (m, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.08 (d, J=7.0 Hz, 1H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=12.1 Hz, 1H)。MS: MS m/z 820.4 (M^++1)。

製備化合物1164及1165



化合物1164



化合物1165

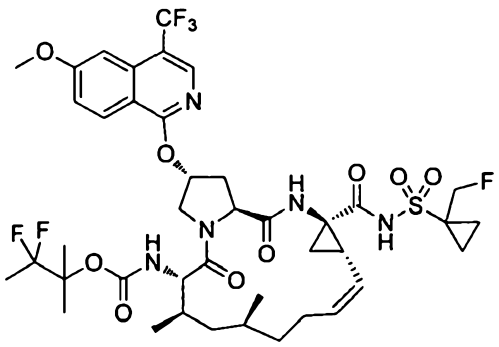
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1164及1165。

化合物1164：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 874.4 (M^++1)。

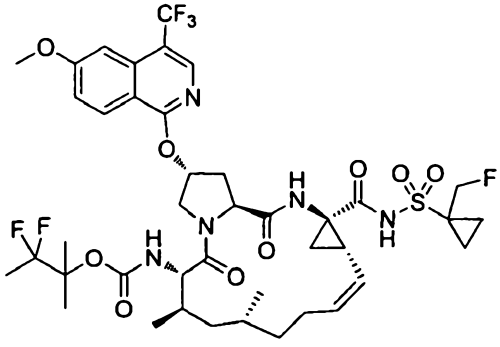
化合物1165：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并

[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.26 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.47 (br. s., 2H), 3.93-3.87 (m, 4H), 3.69 (br. s., 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.32 (d, J=11.0 Hz, 2H), 1.84 (br. s., 2H), 1.71 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 2H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (br. s., 6H), 1.18 (dd, J=14.8, 7.5 Hz, 2H), 1.11 (br. s., 3H), 0.93 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.89 (br. s., 3H), 0.74 (br. s., 1H)。MS: MS m/z 874.4 (M^++1)。

製備化合物1166及1167



化合物1166



化合物1167

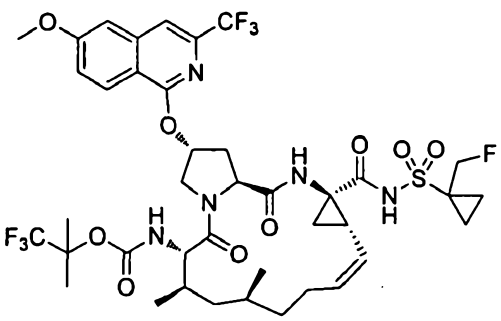
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1166及1167。

化合物1166：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(三氟甲基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-

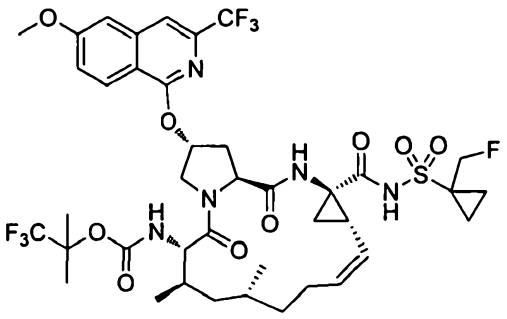
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 904.5 (M^++1)。

化合物1167：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(三氟甲基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 位移11.30 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 5.55-5.49 (m, 1H), 4.99 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.89-4.73 (m, 1H), 4.67 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.62-4.51 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (br. s., 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 2.67 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.41-2.27 (m, 3H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.79 (br. s., 1H), 1.66 (br. s., 1H), 1.59-1.48 (m, 7H), 1.43 (br. s., 1H), 1.36 (d, J=14.3 Hz, 1H), 1.25 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.76-0.70 (m, 1H)。MS: MS m/z 904.5 (M^++1)。

製備化合物1168及1169



化合物1168



化合物1169

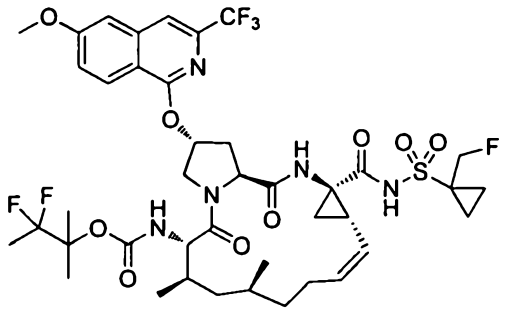
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1168及1169。

化合物1168：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-(三氟甲基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 908.45 (M^++1)。

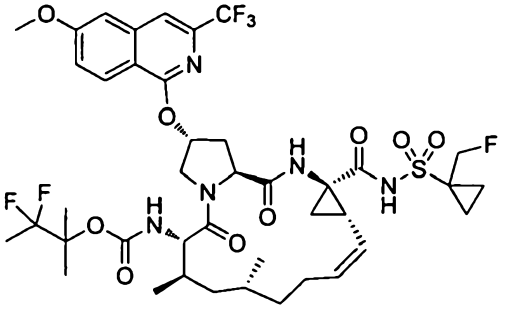
化合物1169：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-(三氟甲基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.26 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.55-5.49 (m, 1H), 5.02 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 4.59 (t, J=11.9 Hz, 2H), 4.54-4.48 (m, 1H), 3.96-3.91 (m,

4H), 3.69 (dd, J=10.4, 7.9 Hz, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.91 (d, J=15.0 Hz, 1H), 1.85 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.70 (dd, J=13.1, 7.0 Hz, 1H), 1.58-1.49 (m, 4H), 1.42 (br. s., 1H), 1.40-1.36 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.15 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.8 Hz, 1H)。 MS: MS m/z 908.45 (M^++1)。

製備化合物1170及1171



化合物1170



化合物1171

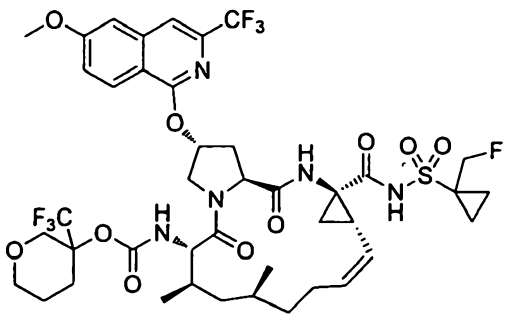
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1170及1171。

化合物1170：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-(三氟甲基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS: MS m/z 904.5 (M^++1)。

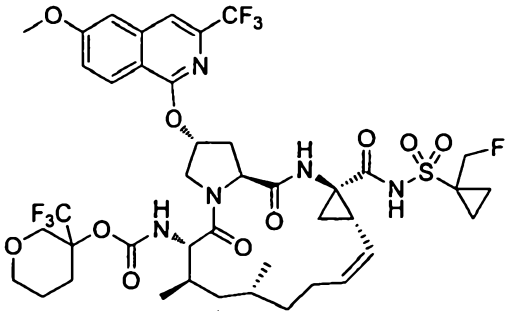
化合物1171：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-(三氟甲基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 位移11.27 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.54-5.49 (m, 1H), 5.02 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.90-4.71 (m, 1H), 4.59 (t, J=10.5 Hz, 2H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.95 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.18 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.82 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 3H), 1.44 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (br. s., 2H), 1.21-1.13 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.77 (t, J=12.7 Hz, 1H)。MS: MS m/z 904.5 (M^++1)。

製備化合物1172及1173



化合物1172



化合物1173

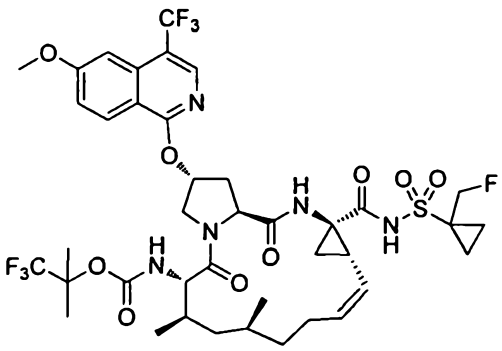
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1172及1173。

化合物1172：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-(三氟甲基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯。MS: MS m/z 950.5 (M^++1)。

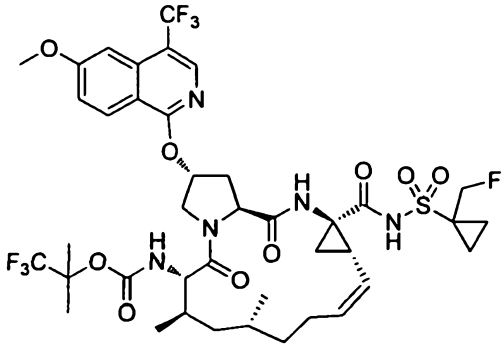
化合物1173：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-3-(三氟甲基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯。非對映異構體1 HNMR: 1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.26 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.55-5.49 (m, 1H), 5.02 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.64-4.38 (m, 3H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.97 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.56 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.49 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.40 (t, J=10.7 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.90 (d, J=19.5 Hz, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 5H), 1.43 (br. s., 1H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.7

Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.77 (t, J=13.1 Hz, 1H)。非對映異構體2 HNMR: 1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移 11.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.52 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.03 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.61-4.42 (m, 3H), 4.10 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.96 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.59 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.49 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.16 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.53 (br. s., 3H), 1.44 (br. s., 2H), 1.36 (d, J=17.7 Hz, 1H), 1.24 (d, J=15.0 Hz, 2H), 1.21-1.09 (m, 2H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.77 (t, J=12.7 Hz, 1H)。MS: MS m/z 950.5 (M^++1)。

製備化合物1174及1175



化合物1174



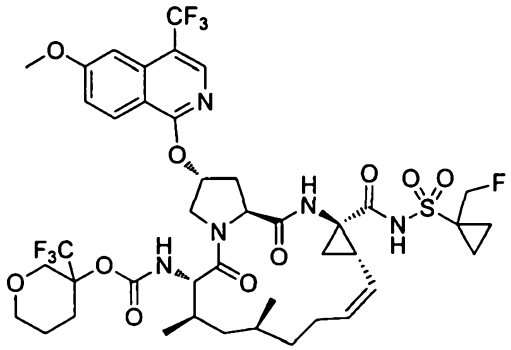
化合物1175

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1174及1175。

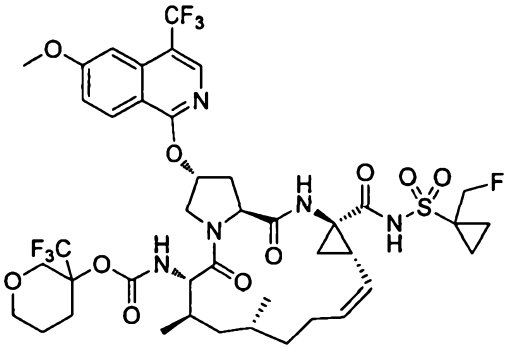
化合物1174：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(三氟甲基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 908.45 (M++1)。

化合物1175：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(三氟甲基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, 甲醇-d4)位移8.36 (s, 1H), 8.24 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.91 (br. s., 1H), 5.57 (td, J=10.0, 5.6 Hz, 1H), 5.13 (br. s., 1H), 4.86-4.74 (m, 2H), 4.68-4.58 (m, 2H), 4.02 (dd, J=11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.77 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.76 (dd, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.62 (q, J=8.9 Hz, 1H), 2.48 (ddd, J=14.1, 10.3, 4.0 Hz, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.70 (dd, J=8.4, 5.3 Hz, 1H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.56 (dd, J=9.5, 5.2 Hz, 1H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.28-1.08 (m, 3H), 1.00 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (t, J=11.4 Hz, 1H)。MS: MS m/z 908.45 (M^++1)。

製備化合物1176及1177



化合物1176



化合物1177

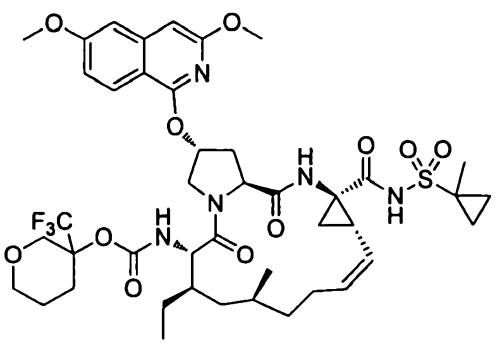
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1176及1177。

化合物1176：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(三氟甲基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯。MS: MS m/z 950.5 (M^++1)。

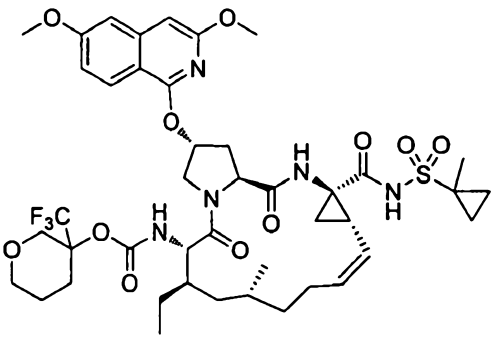
化合物1177：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基-4-(三氟甲基)異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯。非對映異構體1 HNMR: 1H NMR (500MHz, 甲醇-d4)位移8.34 (s, 1H), 8.23 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 5.92 (br. s., 1H), 5.57 (td, J=10.1, 5.6 Hz, 1H), 5.10 (br. s.,

1H), 4.79-4.75 (m, 2H), 4.65-4.57 (m, 2H), 4.54 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.04 (dd, J=11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.75 (dd, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.65 (q, J=8.9 Hz, 1H), 2.47 (ddd, J=14.0, 10.2, 4.1 Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.06 (d, J=15.0 Hz, 1H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.81 (dd, J=13.3, 6.0 Hz, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 1H), 1.27-1.18 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.01 (t, J=5.8 Hz, 6H), 0.83 (t, J=11.7 Hz, 1H)。非對映異構體2 HNMR: 1H NMR (500MHz, 甲醇-d4)位移8.33 (s, 1H), 8.23 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.94-5.90 (m, 1H), 5.55 (td, J=10.1, 5.8 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.64-4.58 (m, 2H), 4.52 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J=11.7, 5.6, 2.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.61 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.75 (dd, J=13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.67 (q, J=9.1 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J=14.1, 10.3, 4.0 Hz, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.21 (br. s., 1H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.54 (dd, J=9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.49 (br. s., 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 3H), 1.00 (t, J=6.6 Hz, 6H), 0.83 (t, J=11.6 Hz, 1H)。MS: MS m/z 950.5 (M^++1)。

製備化合物1178及1179



化合物1178



化合物1179

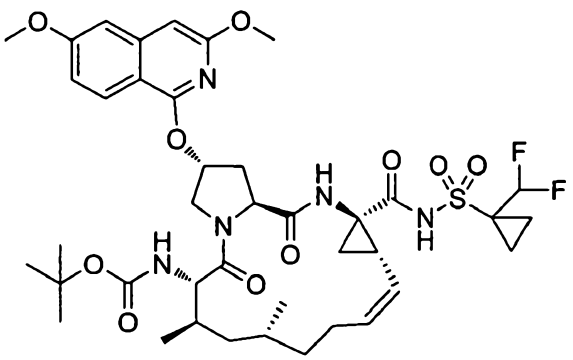
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1178及1179。

化合物1178：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯。MS: MS m/z 908.8 (M^++1)。

化合物1179：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯。非對映異構體1: 1H NMR (500MHz, 甲醇-d4)位移7.93 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.84 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.62-5.55 (m, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.71 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=9.6, 7.2 Hz, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 4.07 (dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.59

(d, J=11.3 Hz, 1H), 3.45 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.27 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (br. s., 2H), 1.41 (dd, J=9.6, 5.3 Hz, 2H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.12 (t, J=13.1 Hz, 1H), 1.00 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.85 (t, J=7.3 Hz, 6H), 0.79 (d, J=8.2 Hz, 1H)。非對映異構體2: 1H NMR (500MHz, 甲醇-d4)位移7.94 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.62-5.49 (m, 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.70 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.56 (dd, J=9.8, 7.3 Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.53 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.76 (dd, J=13.9, 7.2 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.43 (ddd, J=13.9, 9.9, 4.3 Hz, 2H), 2.35 (d, J=13.7 Hz, 1H), 2.00 (t, J=11.4 Hz, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.43-1.34 (m, 3H), 1.34-1.27 (m, 1H), 1.26-1.08 (m, 3H), 0.98 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.86 (t, J=7.5 Hz, 6H), 0.78 (d, J=7.9 Hz, 1H)。MS: MS m/z 908.8 (M^++1)。

製備化合物1180



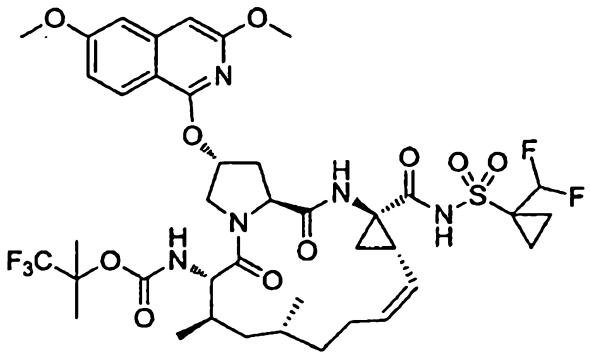
化合物1180

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1180。

化合物1180：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(二氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.53 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.92 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.86 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 6.60-6.33 (m, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.51 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.03 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H), 1.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 1.82 (br. s., 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.56 (d, J=8.2 Hz, 4H), 1.43 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 3H), 1.21 (s, 9H), 1.16 (d, J=13.7 Hz, 1H), 1.09 (br. s., 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t,

J=11.6 Hz, 1H)。MS: MS m/z 834.6 (M^++1)。

製備化合物1181



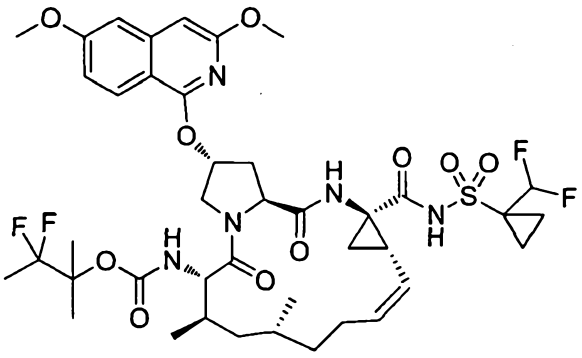
化合物1181

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1181。

化合物1181：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(二氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.52 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.60-6.35 (m, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.52 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.04 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.71 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.85 (d, J=5.8 Hz, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.58 (d, J=5.2 Hz, 4H), 1.50-1.45 (m, 1H),

1.41 (s, 3H), 1.37 (br. s., 3H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (br. s., 1H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J=12.8 Hz, 1H)。MS: MS m/z 888.5 (M^++1)。

製備化合物1182



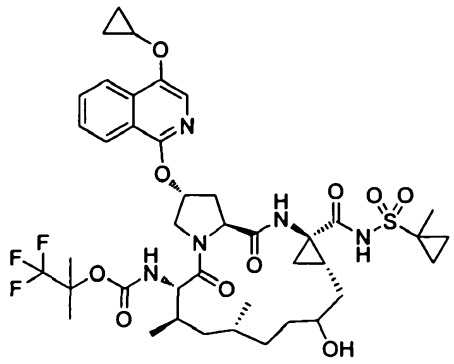
化合物1182

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物1182。

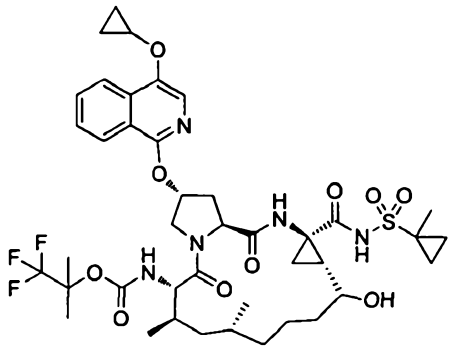
化合物1182：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(二氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。1H NMR (500MHz, DMSO-d6)位移11.53 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.60-6.34 (m, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 5.52 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.04 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 1H), 2.71 (d, J=9.2 Hz,

1H), 2.64 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 1.83 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.68 (br. s., 1H), 1.64 (s, 1H), 1.61-1.54 (m, 6H), 1.45 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 3H), 1.32 (s, 3H), 1.21-1.14 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J=12.2 Hz, 1H)。MS: MS m/z 884.5 (M^++1)。

製備化合物2001及化合物2002



化合物2001



化合物2002

向配備有攪拌棒之2打蘭(dram)小瓶中添加((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-環丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯化合物4056(200 mg，0.236 mmol)及THF(0.8 mL)。將溶液冷卻至0℃。向經攪拌之溶液中添加含硼烷之THF(0.7 mL，1.0 M)。在攪拌下使溶液溫至室溫持續1小時。將溶液冷卻至0℃且向溶液中添加乙酸鉀(225 mg，2.29 mmol)。向溶液中逐滴添加過氧化氫(0.75 mL，30重量%水溶液)。在攪拌下使混合物溫至室

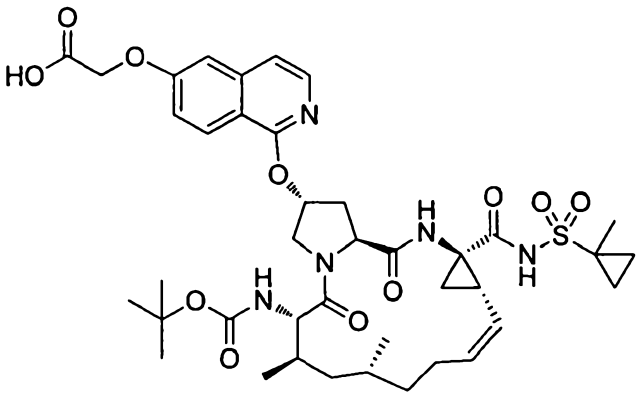
溫持續17小時。將混合物轉移至125 mL分液漏斗中且用EtOAc(50 mL)稀釋。有機溶液以水:鹽水(15 mL:15 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，隨後在真空中濃縮。所得殘餘物經過如下HPLC純化：管柱Waters XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；保護管柱Waters XBridge C18，19×10 mm，5 μm粒子；移動相A =含20 mM乙酸銨之水；移動相B含20 mM乙酸銨之95:5乙腈:水；梯度經12分鐘55-95% B，隨後5分鐘保持在100% B；流速20 mL/min。合併適當溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到化合物2001(30 mg，15%)。合併適當溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到化合物2002(13 mg，6%)；

化合物2001：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS)-2-((4-環丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-12-羥基-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=8.2, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 4.74 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=10.2, 6.9 Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.81 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 2.74 (dd, J=13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J=13.8, 10.2, 4.1 Hz, 1H), 2.02 (q, J=9.5 Hz, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 3H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.41-

1.34 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.20-1.09 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.93-0.86 (m, 7H), 0.84-0.80 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 1H)；MS: MS m/z 866.4 (M^++1)。

化合物2002：((2R,6S,7R,9R,13S,13aR,14aR,16aS)-2-((4-環丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-13-羥基-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基十八氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.72 (ddd, J=8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (td, J=7.7, 1.0 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 4.77 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=10.2, 6.9 Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.69 (d, J=6.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, J=13.6, 7.0 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J=13.7, 10.1, 4.0 Hz, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 7H), 1.58 (s, 3H), 1.54-1.40 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.30-1.19 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.97-0.87 (m, 7H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.82-0.75 (m, 1H)；MS: MS m/z 866.4 (M^++1)。

製備化合物2003



化合物2003

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3117所述之通用程序來製備化合物2003。

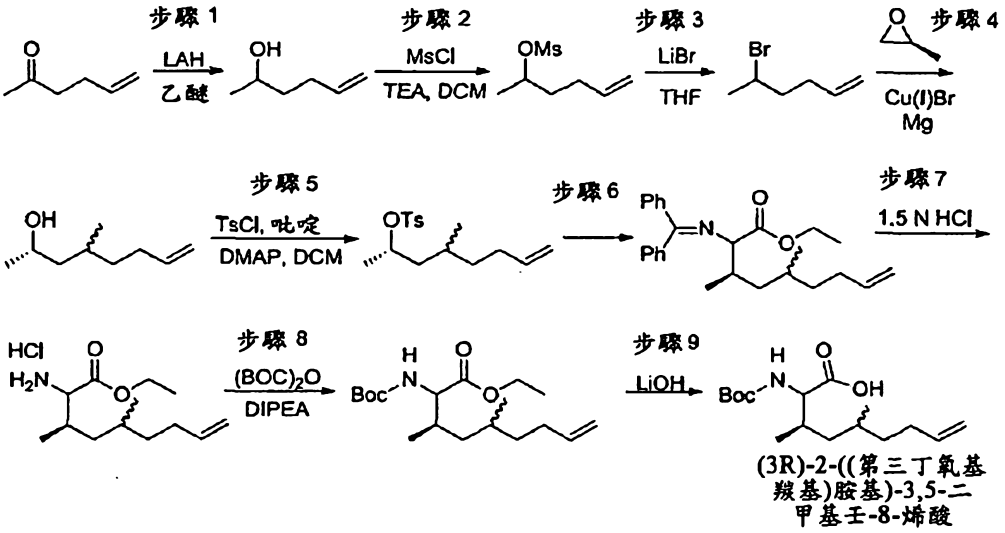
化合物2003：2-((1-(((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-2-基)氧基)異喹啉-6-基)氧基)乙酸。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (br. s., 1H), 8.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.55-5.47 (m, 1H), 4.97 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.59 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=10.4, 7.0 Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.59 (dd, J=13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.38-2.23 (m, 3H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.68 (dd, J=12.7, 6.3 Hz, 1H), 1.58 (dd, J=8.1, 5.3 Hz, 1H), 1.49 (dd, J=9.3, 5.0 Hz, 1H), 1.45-1.23 (m, 8H), 1.14 (s,

9H), 0.92 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.89-0.85 (m, 4H), 0.72 (t, J=12.5 Hz, 1H)；MS: MS m/z 812.4 (M^++1)。

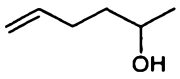
製備式1之中間物及化合物

部分3

流程：製備(3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸



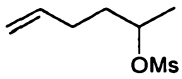
步驟1：製備己烷-5-烯-2-醇



在-20℃下在氮氣下經30分鐘之時期向氫化鋰鋁於THF(LAH，20.1 g，106.12 mmol，509 mL，1 M溶液)中之溶液中添加己烷-5-烯-2-酮(50 g，102.04 mmol)之溶液。使反應物質溫至室溫且攪拌1小時。將溶液冷卻至-20℃且向其中添加10% NaOH水溶液(約100 mL)。分離有機層且用乙醚萃取水層。經合併之有機物經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色液體狀之粗化合物己烷-5-烯-2-醇(50 g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5.87-5.02 (m, 1

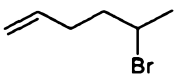
H), 4.99-4.95 (m, 2 H), 3.81-3.83 (m, 1 H), 2.17-2.13 (m, 2 H), 1.58-1.53 (m, 2 H), 1.20-1.19 (d, J=8 Hz, 3 H)。

步驟2：製備甲烷磺酸己烷-5-烯-2-基酯



在室溫下向己烷-5-烯-2-醇(50 g粗物質，500 mmol)於二氯甲烷中之溶液中添加三乙胺(103 mL，750 mmol)。將反應物質冷卻至0℃且經30分鐘之時期將其添加至甲烷磺醯氯(50.4 mL，650 mmol)於DCM中之溶液中。使反應物質達到室溫且攪拌2小時。溶液以水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淺棕色油狀液體狀之粗化合物甲烷磺酸己烷-5-烯-2-基酯(73 g，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5.84-5.80 (m, 1 H), 5.10-5.0 (m, 2 H), 4.99-4.98 (m, 1 H), 3.15 (s, 3H), 2.52-2.09 (m, 2 H), 1.75-1.66 (m, 2 H), 1.36-1.34 (d, J=6.4 Hz, 3 H)。

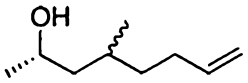
步驟3：製備5-溴己-1-烯



在室溫下經15分鐘之時期向甲烷磺酸己烷-5-烯-2-基酯(20 g，0.112 mol)於無水THF(200 mL)中之溶液中逐份添加LiBr(14.6 g，0.168 mol)。在70℃下加熱反應物質3小時。將反應物質冷卻至室溫且用水(200 mL)稀釋。用乙醚(100 mL×3)萃取水溶液。經合併之有機物經無水Na_2SO_4乾燥且在室溫下濃縮。粗化合物在115℃下在減壓下蒸餾，得到呈無色液體狀之5-溴己-1-烯(14.5 g，80%)。^{1}H NMR

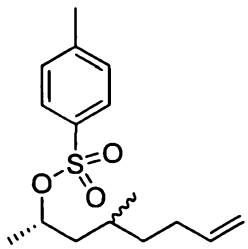
(400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5.80-5.74 (m, 1 H), 5.08-4.98 (m, 2 H), 4.14-4.09 (m, 1 H), 2.28-2.17 (m, 2 H), 1.94-1.81 (m, 2 H), 1.71-1.70 (d, J=6.8 Hz, 3 H)；MS: GC-MS m/z 162。

步驟4：製備(2S)-4-甲基辛-7-烯-2-醇



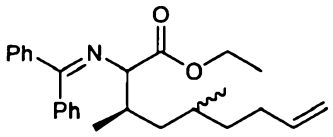
在室溫下向含鎂粉(7.44 g，0.020 mol)之無水THF(100 mL)中添加碘(100 mg)。向此反應物質中添加5-溴己-1-烯(50 g，362 mmol)於THF(200 mL)中之溶液。用熱空氣槍加熱反應物質以起始反應。反應完成後，在-78℃下藉由套管將溶液轉移至(S)-環氧丙烷(14 g，241 mmol)及溴化銅(3.45 g，24 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中。使反應物質達到室溫且攪拌隔夜。反應物質以飽和氯化銨水溶液淬滅且用乙醚(200 mL×3)萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在室溫下濃縮，得到粗化合物。藉由管柱層析(矽膠，含10% TBME之石油醚)純化粗化合物，得到呈油狀之(2S)-4-甲基辛-7-烯-2-醇(12.4 g，30%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5.84-5.77 (m, 1 H), 5.02-4.92 (m, 2 H), 4.05-3.85 (sb, 1 H), 2.08-2.06 (m, 2 H), 1.29-1.20 (m, 2 H), 1.19-1.16 (m, 4 H), 0.97-0.87 (m, 6 H)。

步驟5：製備(2S)-4-甲基苯磺酸4-甲基辛-7-烯-2-基酯



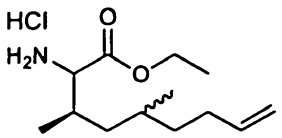
向(2S)-4-甲基辛-7-烯-2-醇(39 g，0.274 mol)於吡啶(400 mL)中之溶液中添加4-(二甲基胺基)吡啶(DMAP，1.67 g，0.013 mol)且攪拌溶液10分鐘。在0℃下添加對甲苯磺醯氯(60 g，0.315 mol)至反應物質中。使反應物質達到室溫且攪拌隔夜。在減壓下移除吡啶且用乙酸乙酯(200 mL)稀釋殘餘物。有機溶液以1.5 N HCl水溶液、飽和碳酸氫鹽水溶液、鹽水溶液洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗化合物(2S)-4-甲基苯磺酸4-甲基辛-7-烯-2-基酯(54 g，61%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。

步驟6：製備(3R)-2-((二苯基亞甲基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸乙酯



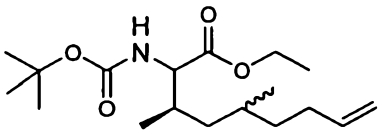
在0℃下向(2S)-4-甲基苯磺酸4-甲基辛-7-烯-2-基酯(54 g，0.182 mol)及N-(二苯基亞甲基)甘胺酸乙酯(48.7 g，0.182 mol)於甲苯(500 mL)中之溶液中添加LiHMDS(36.5 g，0.218 mol，1 M THF溶液)。使反應物質達到室溫且隨後在110℃下加熱2小時。使反應物質冷卻至室溫，用水淬滅且用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗化合物(3R)-2-((二苯基亞甲基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸乙酯(75 g)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。

步驟7：製備(3R)-2-胺基-3,5-二甲基壬-8-烯酸乙酯鹽酸鹽



向(3R)-2-((二苯基亞甲基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸乙酯(20 g)於乙醚(20 mL)中之溶液中添加1.5 N HCl水溶液(200 mL)且在室溫下攪拌反應物質隔夜。用乙醚(100 mL)洗滌反應物質。水溶液使用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗化合物(3R)-2-胺基-3,5-二甲基壬-8-烯酸乙酯鹽酸鹽(4 g，30%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。

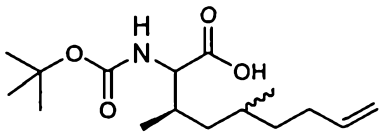
步驟8：製備(3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸乙酯



在室溫下向(3R)-2-胺基-3,5-二甲基壬-8-烯酸乙酯鹽酸鹽(4 g，0.017 mol)於DCM(40 mL)中之溶液中依次添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA，3.4 g，0.026 mol)及二碳酸二第三丁酯(4.6 g，0.021 mol)。在室溫下攪拌反應物質隔夜。反應物質以DCM稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗化合物。藉由管柱層析(矽膠，含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到4.7 g (94%)呈油狀之(3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸乙酯。

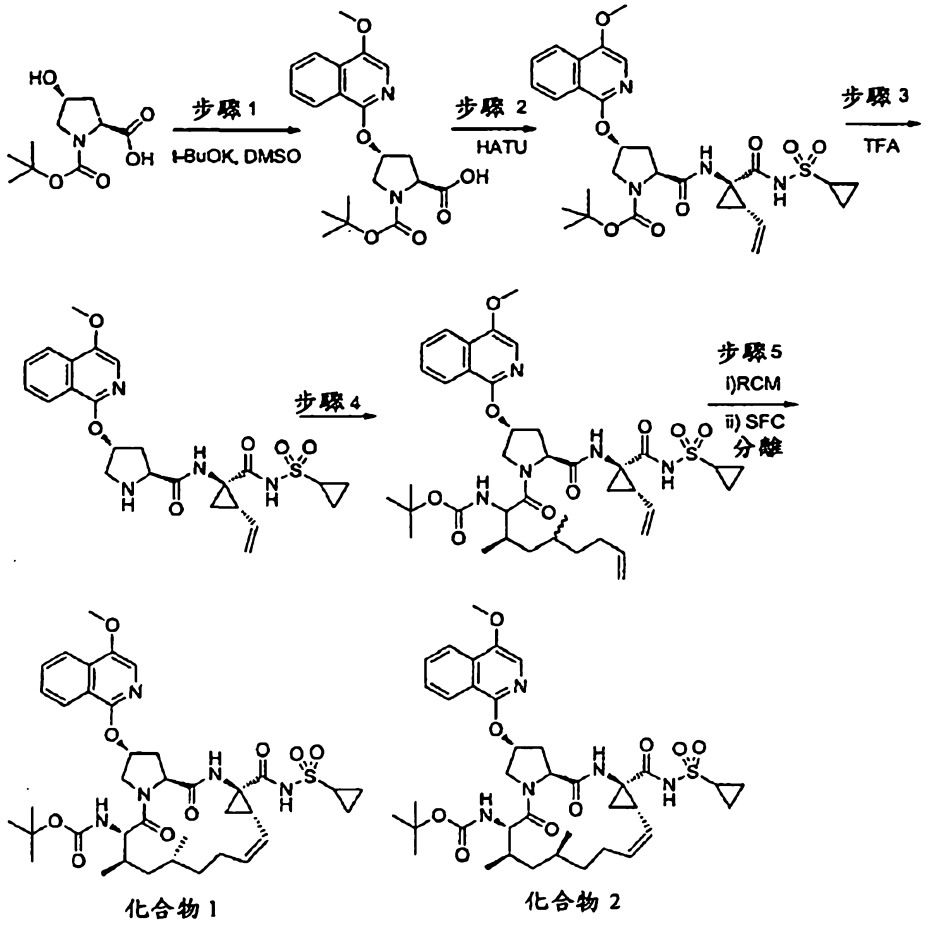
步驟9：製備(3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3,5-二甲基壬-

8-烯酸

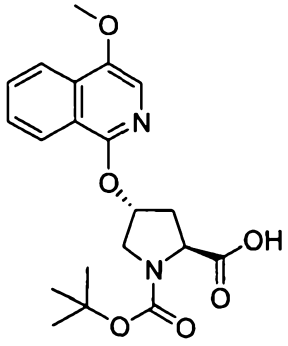


在室溫下向(3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸乙酯(20 g，0.061 mol)於THF/水(200 mL，1:1)中之溶液中依次添加甲醇(60 mL)及LiOH(7.7 g，0.183 mol)。在室溫下攪拌反應物質隔夜。在減壓下濃縮溶液且用水(200 mL)稀釋殘餘物。水溶液以1.5 N HCl水溶液酸化至pH值為約3且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗化合物。藉由管柱層析(矽膠，含3%甲醇之DCM)純化粗化合物，得到12.4 g (68%)呈膠質液體狀之(3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.4 (sb, 1 H), 6.92-6.85 (m, 1 H), 5.81-5.75 (m, 1 H), 5.04-4.93 (m, 2 H), 4.12-3.91 (m, 1 H), 2.18-1.98 (m, 4 H), 1.5 (s, 9H), 1.35-1.02 (m, 3 H), 0.98-0.85 (m, 6 H)。

流程



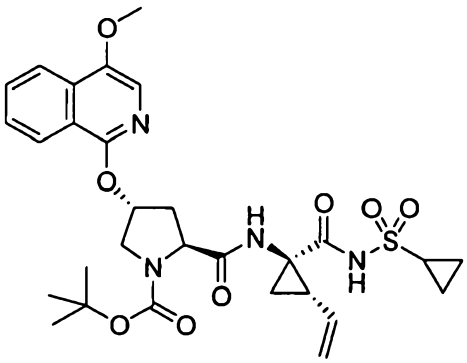
步驟1：製備(2S,4R)-1-(第三丁氧基羰基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-2-甲酸



在室溫下在氮氣氛圍下向(2S,4R)-1-(第三丁氧基羰基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(2.0 g，8.6 mmol)及1-氯-4-甲氧基異喹啉(2.0 g，10.3 mmol)於DMSO(15 mL)中之溶液中添加t-BuOK(1 M THF溶液，25.9 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應物質以檸檬酸水溶液淬滅且用乙酸乙酯(50

mL×3)萃取。經合併之有機物以水、鹽水溶液洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含55%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到2.4 g (71.4%)呈膠質液體狀之(2S,4R)-1-(第三丁氧基羰基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-2-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.13-8.12 (m, 2 H), 7.76-7.72 (m, 1 H), 7.60-7.64 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.70 (sb, 1 H), 4.50-4.52 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.80-3.90 (m, 2 H), 2.71-2.68 (m, 1 H), 2.46-2.40 (m, 1 H), 1.48 (s, 9H)；MS: MS m/z 389.8 (M^++1)。

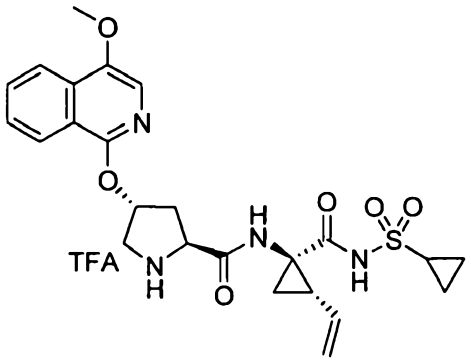
步驟2：製備(2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯：



在室溫下向(2S,4R)-1-(第三丁氧基羰基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-2-甲酸(1.1 g，2.8 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中依次添加HATU(1.07 g，2.8 mmol)及DIPEA(2.4 mL，14.1 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質10分鐘。將(1R,2S)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺鹽酸鹽(根據WO 03/099274中所述之程序製備)

添加至反應物質中且在室溫下攪拌30分鐘。反應物質以二氯甲烷稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含70%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到1.3 g (76.4%)呈白色固體狀之(2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 601.2 (M^++1)。

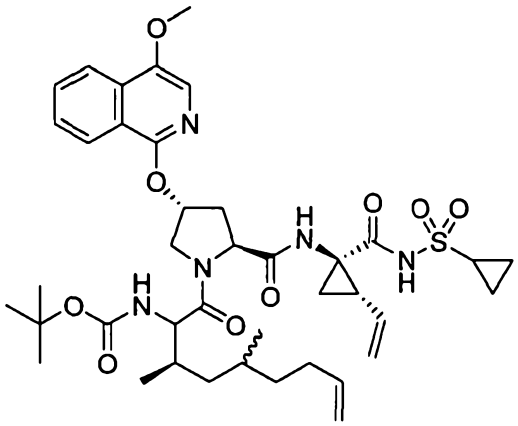
步驟3：製備(2S,4R)-N-((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-2-甲醯胺之三氟乙酸鹽



在室溫下向(2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，2.1 mmol)於DCM中之溶液中添加三氟乙酸(TFA，5 mL)。在室溫下攪拌反應物質30分鐘。在減壓下蒸發溶劑，得到呈三氟乙酸鹽形式之粗化合物(2S,4R)-N-((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-2-甲醯胺(1.05 g，97.2%)。粗化合物不經進一步純化

即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 501.3 (M^++1)。

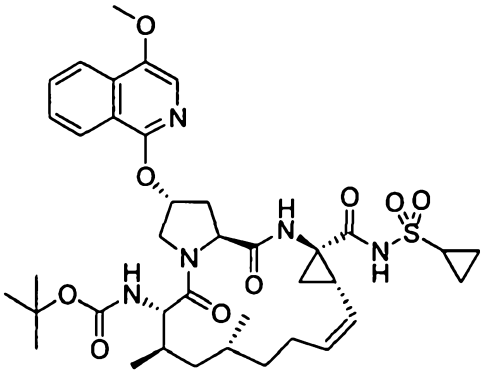
步驟4：製備((3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯



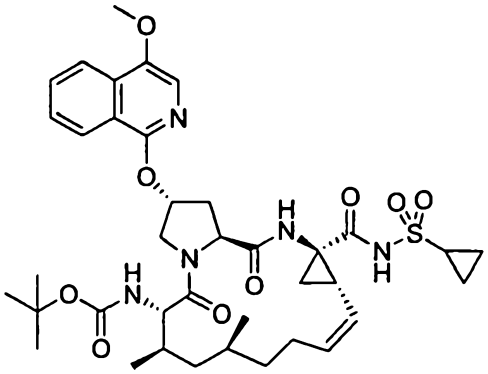
在室溫下向(2S,4R)-N-((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-2-甲醯胺(595 mg，1.9 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中依次添加HATU(755 mg，1.9 mmol)及DIPEA(1.7 mL，9.9 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質10分鐘。將(3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸(1.0 g，1.9 mmol)添加至反應物質中且在室溫下攪拌溶液30分鐘。反應物質以二氯甲烷稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含70%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之所需產物((3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z

782.1 (M^++1)。

步驟5：製備化合物1及化合物2



化合物1



化合物2

在室溫下在氮氣氛圍下向經脫氣之((3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯(240 mg，0.3 mmol)於二氯乙烷(100 mL)中之溶液中添加(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啶基)二氯(苯基亞甲基)(三環己基膦)釕(第二代格拉布催化劑，24 mg，10% w/w)。反應物質在95℃下加熱隔夜。在減壓下蒸發溶劑，得到呈非對映異構體混合物形式之所需化合物。

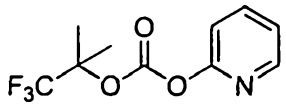
藉由SFC純化分離非對映異構體，得到呈白色固體狀之化合物1 (18 mg，8%)及呈白色固體狀之化合物2 (8 mg，3%)。

化合物1：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳

烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.18-8.16 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.11-8.09 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.74-7.70 (t, J=8 Hz, 1 H), 7.56-7.53(m, 2 H), 5.83 (sb, 1 H), 5.63-5.57 (m, 1 H), 5.09-5.01 (m, 1 H), 4.71-4.69 (m, 1 H), 4.62-4.52 (m, 1 H), 4.05-4.04 (m, 4 H), 3.93-3.87 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.74-2.71 (m, 2 H), 2.43-2.39 (m, 2 H), 2.05-1.98 (m, 1 H), 1.84-1.75 (m, 3 H), 1.59-1.41 (m, 3 H), 1.33-1.23 (m, 4 H), 1.13-1.06 (m, 10 H), 1.03-0.97 (m, 6 H), 0.90-0.83 (m, 1 H)；MS: MS m/z 755.2 (M^++1)。

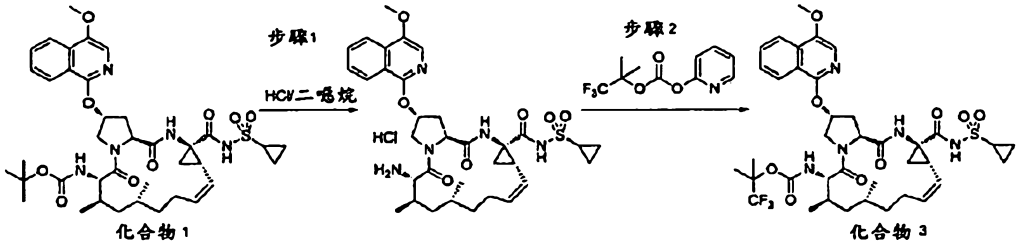
化合物2：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.18-8.16 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.11-8.09 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.74-7.71 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.59-7.55 (m, 2 H), 5.83 (sb, 1 H), 5.63-5.67 (m, 1 H), 5.21-5.19 (m, 1 H), 4.67-4.48 (m, 2 H), 4.02-4.18 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.08-3.03 (m, 1 H), 2.89-2.88 (m, 1 H), 2.73-2.68 (m, 1 H), 2.50-2.34 (m, 4 H), 2.05-1.95 (m, 2 H), 1.76-1.65 (m, 2 H), 1.47-1.36 (m, 5 H), 1.33-1.24 (m, 6 H), 1.20-1.08 (m, 7 H), 1.03-0.97 (m, 4 H), 0.97-0.92 (m, 1 H)；MS: MS m/z 806.2 (M^+-1)。MS: MS m/z 755.3 (M^++1)。

製備碳酸吡啶-2-基酯(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯

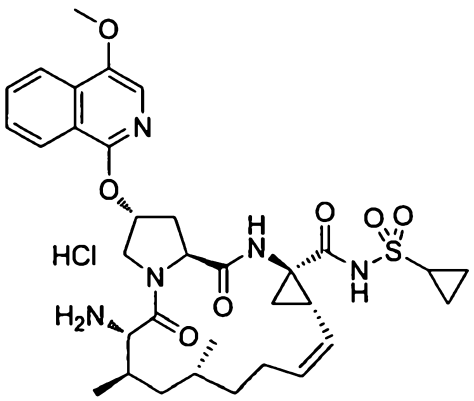


向NaH(1.03 g，25.8 mmol)於THF(70 mL)中之漿液中添加1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇(3 g，23.42 mmol)。在0℃下攪拌反應物20分鐘。隨後向混合物中添加碳酸二吡啶-2-基酯(5.06 g，23.42 mmol)於THF(30 mL)中之溶液。所得溶液在室溫下攪拌隔夜。在用EtOAc(2x20 mL)洗滌下過濾殘餘物。將濾液轉移至分液漏斗中且用水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得白色固體碳酸吡啶-2-基酯(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯(1.24 g，21%)不經額外純化即用於後續步驟中。

流程：

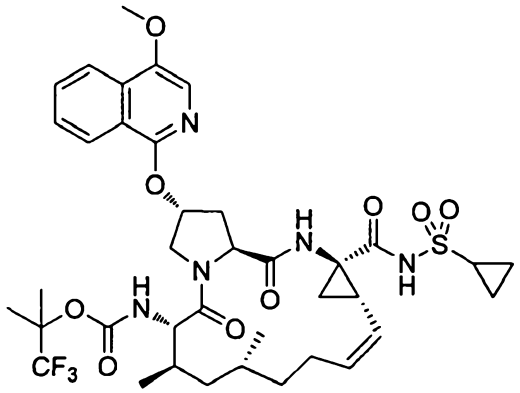


步驟1：製備(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽



向HCl於二噁烷中之溶液中添加化合物1(300 mg，0.39 mmol)且在室溫下攪拌溶液30分鐘。在減壓下濃縮溶劑，得到(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽(250 mg，96%)。用乙醚濕磨該物質且不經進一步純化即用於步驟2中。MS: MS m/z 655.2 (M^++1)。

步驟2：製備化合物3



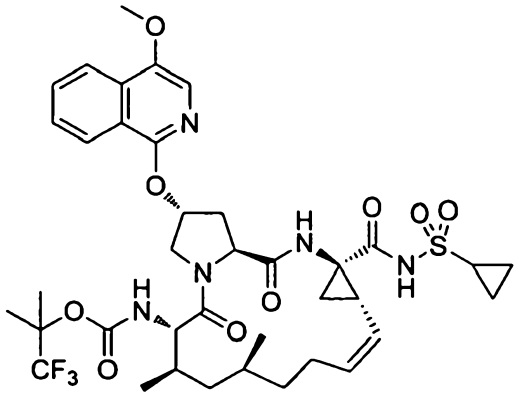
化合物3

在室溫下向(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽(250 mg，0.36 mmol)於DCM(4 mL)中之溶液中依次添加DIPEA(0.3 mL，1.8 mmol)及碳酸吡啶-2-基酯(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯(180 mg，0.72 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。反應物質以DCM稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，

且在減壓下濃縮。藉由HPLC純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物3(51 mg，17%)。

化合物3：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17-8.15 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.13-8.11 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.75-7.71 (dt, J=6.8及1.2 Hz, 1 H), 7.58-7.54 (m, 2 H), 5.82 (m, 1 H), 5.62-5.59 (m, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 4.76-4.73 (m, 1 H), 4.66-4.56 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.99-3.98 (m, 1 H), 3.84-3.81 (m, 1 H), 2.94-2.91 (m, 2 H), 2.47-2.40 (m, 2 H), 2.97-2.75 (m, 4 H), 1.60-1.57 (m, 1 H), 1.50-1.48 (m, 2 H), 1.34-1.22 (m, 6 H), 1.10-0.96 (m, 12 H), 0.85-0.82 (m, 1 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.11 (3 F)；MS: MS m/z 806.2 (M^+-1)。

製備化合物4



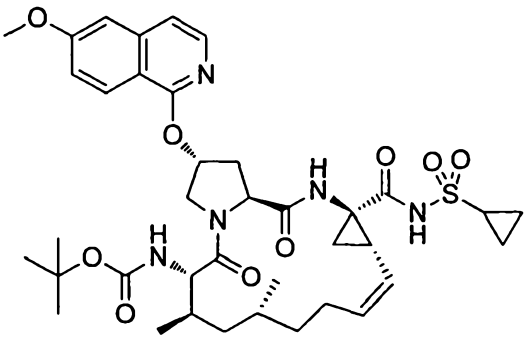
化合物4

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所

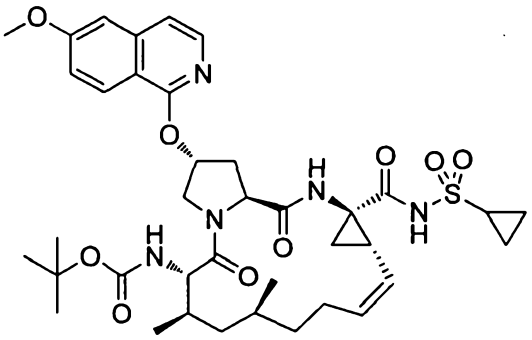
述之通用程序來製備化合物4。

化合物4：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 808.1 (M^++1)。

製備化合物5及6



化合物5



化合物6

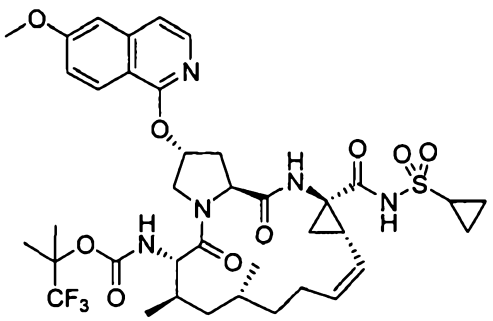
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物5及6。

化合物5：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.13-8.11 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.92-7.91 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.27-7.26 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.20-7.21 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.13-7.11 (dd, J8.8 Hz, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 5.75-5.73

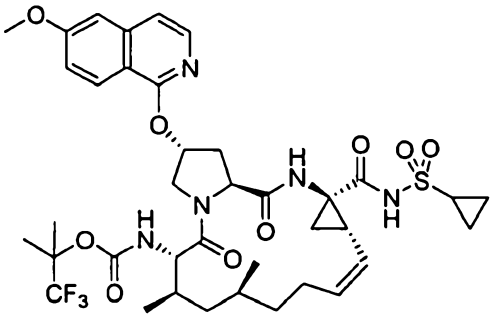
(m, 1 H), 5.10-5.05 (m, 1 H), 4.70-4.65 (m, 1 H), 4.51-4.48 (m, 1 H), 4.18-4.17 (m, 1 H), 4.12-4.07 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.96-2.89 (m, 1 H), 2.74-2.65-(m, 2 H), 2.49-2-42 (m, 2 H), 1.99-1.96 (m, 2 H), 1.74-1.71 (m, 1 H), 1.63-1.62 (m, 2 H), 1.46-1.43 (m, 2 H), 1.25 (m, 11 H), 1.12-1.10 (m, 8 H), 0.94-0.93 (m, 3 H)；MS: MS m/z 755.2 (M^++1)。

化合物6：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.12-8.10 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.92-7.90 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.26-7.25 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.19-7.20 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.10-7.07 (dd, J9.2及2.4 Hz, 1 H), 6.67-6.65 (db, 1 H), 5.87-5.89 (m, 1 H), 5.64-5.58 (m, 1 H), 5.07-5.02 (m, 1 H), 4.73-4.70 (m, 1 H), 4.62-4.58 (m, 1 H), 4.04-4.01 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.90-2.85 (m, 1 H), 2.95-2.91 (m, 1 H), 2.76-2-71 (m, 2 H), 2.45-1.40 (m, 2 H), 1.99-1.95 (m, 1 H), 1.83-1.75 (m, 3 H), 1.60-1.33 (m, 3 H), 1.32-1.24 (m, 2 H), 1.13 (s, 9 H), 1.24-1.08 (m, 3 H), 1.07-0.98 (m, 6 H), 0.86-0.80 (m, 1 H)；MS: MS m/z 755.2 (M^++1)。

製備化合物7及8



化合物7



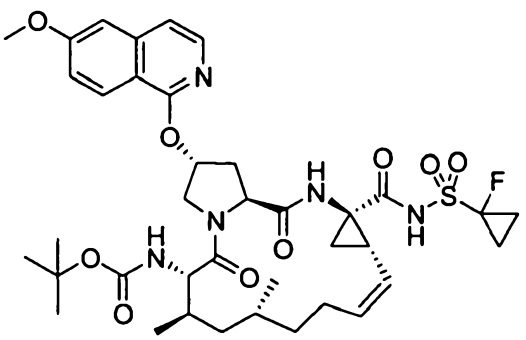
化合物8

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物7及8。

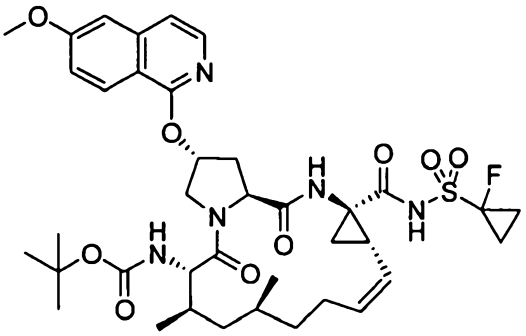
化合物7：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.11-8.09 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.93-7.92 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.28-7.26 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.21-7.20 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.12-7.10 (dd, J=9.2及2.4 Hz, 1 H), 5.87 (m, 1 H), 5.63-5.62 (m, 1 H), 5.10-5.05 (m, 1 H), 4.75-4.72 (m, 1 H), 4.67-4.62 (m, 1 H), 4.03-3.99 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.84-2.82 (m, 1 H), 2.96-2.92-(m, 1 H), 2.77-2-71 (m, 2 H), 2.47-1.40 (m, 2 H), 1.98-1.76 (m, 4 H), 1.61-1.51 (m, 1 H), 1.49-1.38 (m, 2 H), 1.35-1.31 (m, 5 H), 1.25-1.22 (m, 1 H), 1.14-1.0 (m, 12 H), 0.98-0.83 (m, 1 H)；^{19}F NMR:-76.94 (3 F), -193.32 (1 F)；MS: MS m/z 807.1 (M^+-1)。

化合物8：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 807.3 (M^+-1)。

製備化合物9及10



化合物9



化合物10

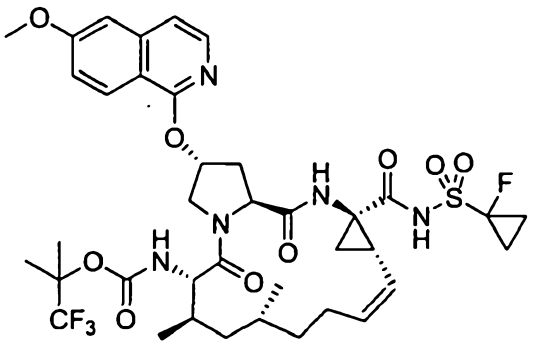
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物9及10。

化合物9：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-氟環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.027 (sb, 1 H), 8.13-8.11 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.93-7.91 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.28-7.27 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.21-7.20 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.12-7.09 (dd, J=9.2及2.4 Hz, 1 H), 5.89 (m, 1 H), 5.65-5.58 (m, 1 H), 5.02-

4.97 (m, 1 H), 4.74-4.71 (m, 1 H), 4.64-4.60 (m, 1 H), 4.07-4.03 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.89-3.87 (m, 1 H), 2.78-2.73 (m, 2 H), 2.48-2.38-(m, 2 H), 2.02-1.96 (m, 1 H), 1.88-1.73 (m, 4 H), 1.69-1.59 (m, 2 H), 1.58-1.56 (m, 5 H), 1.29-1.23 (m, 1 H), 1.17 (s, 9 H), 1.03-0.99 (m, 6 H), 0.87-0.81 (m, 1 H)；^{19}F NMR: δ ppm-193.21 (1 F)；MS: MS m/z 770.2 (M^+-1)。

化合物10：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-氟環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.13-8.11 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.92-7.90 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.26-7.25 (dt, J=6 Hz, 1 H), 7.20-7.19 (d, J=2 Hz, 2 H), 7.12-1.10 (d, J=8 Hz, 1 H), 5.89 (m, 1 H), 5.72-5.70 (m, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 4.69-4.66 (m, 1 H), 4.51-4.48 (m, 1 H), 4.18-4.09 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.78-2.63 (m, 2 H), 2.49-2.44-(m, 2 H), 2.0-1-95 (m, 2 H), 1.75-1.64 (m, 4 H), 1.49-1.40 (m, 4 H), 1.33-1.17 (m, 11 H), 1.25-1.11 (m, 5 H), 0.98-0.91 (d, J=7 Hz, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm 193.32 (1 F)；MS: MS m/z 773.2 (M^++1)。

製備化合物11

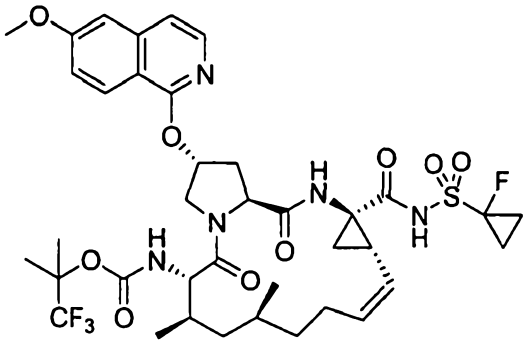


化合物11

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物11。

化合物11：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-氟環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.11-8.08 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.93-7.91 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.27-7.26 (dt, J=6 Hz, 1 H), 7.21-7.20 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.12-.7.09 (dd, J=9.2及2.4 Hz, 1 H), 5.87 (m, 1 H), 5.61-5.59 (m, 1 H), 4.94 (m, 1 H), 4.74-4.71 (m, 1 H), 4.67-4.62 (m, 1 H), 4.03-4.0 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.86-2.81 (m, 1 H), 2.77-2.72-(m, 3 H), 2.48-2-36 (m, 2 H), 1.99-1.80 (m, 2 H), 1.79-1.72 (m, 2 H), 1.66-1.58 (m, 4 H), 1.49 (sb, 3 H), 1.46-1.22 (m, 2 H), 1.02-0.97 (m, 9 H), 0.86-0.79 (m, 1 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.08 (1 F), -193.20 (1 F)；MS: MS m/z 826.2 (M^++1)。

製備化合物12

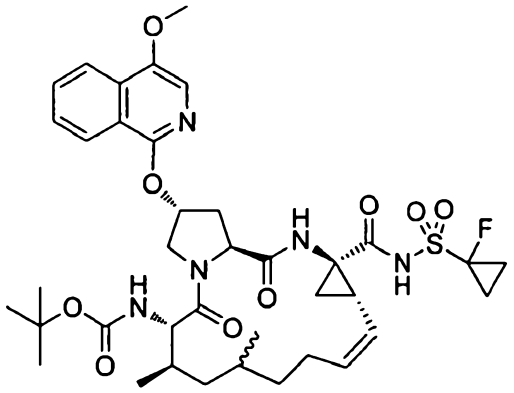


化合物12

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物12。

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-氟環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS: MS m/z 826.2 (M^++1)。

製備化合物13

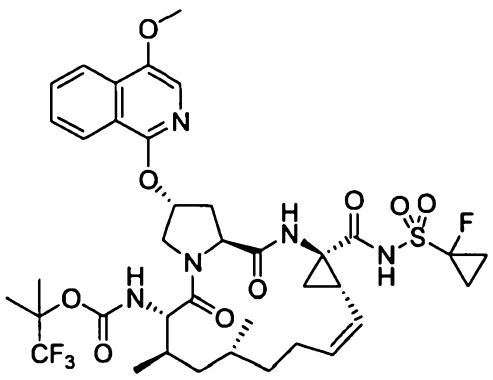


化合物13

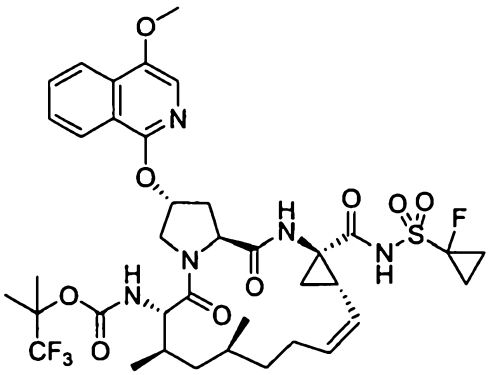
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物13。

化合物13：((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-氟環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.20-8.12 (m, 2 H), 7.79-7.70 (m, 1 H), 7.64-7.52 (m, 2 H), 5.90-5.80 (m, 1 H), 5.65-5.55 (m, 1 H), 5.10-4.95 (m, 1 H), 4.75-4.55 (m, 1 H), 4.39-4.16 (m, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 4.01-3.95 (m, 1 H), 2.82-2.70 (m, 2 H), 2.49-2-37 (m, 2 H), 2.10-1.95 (m, 2 H), 1.87-1.70 (m, 4 H), 1.67-1.55 (m, 2 H), 1.50-1.40 (m, 5 H), 1.37-1.25 (m, 1 H), 1.20 (s, 9 H), 1.10-0.90 (m, 6 H), 0.85-0.70 (m, 1H)；MS: MS m/z 773 (M^++1)。

製備化合物14及15



化合物14



化合物15

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物14及15。

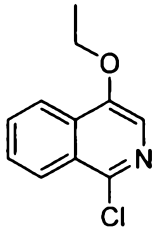
化合物14：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-氟環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧

基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.04 (sb, 1 H), 8.18-8.15 (db, J=8.4 Hz, 1 H), 8.13-8.11 (db, J=8.4 Hz, 1 H), 7.76-7.71 (dt, J=6.8及1.2 Hz, 1 H), 7.58-7.54 (m, 2 H), 5.85 (sb, 1 H), 5.63-5.59 (m, 1 H), 5.01-5.96 (m, 1 H), 4.77-4.74 (m, 1 H), 4.68-4.63 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.01-3.99 (m, 1 H), 3.84-3.81 (m, 1 H), 2.77-2.73 (m, 2 H), 2.47-2-40 (m, 2 H), 1.98-1.80 (m, 2 H), 1.79-1.73 (m, 3 H), 1.67-1.57 (m, 3 H), 1.54-1.43 (m, 4 H), 1.34 (sb, 3 H), 1.30-1.22 (m, 2 H), 1.02-0.96 (m, 9 H), 0.86-0.80 (m, 1 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.11 (3 F), -193.22 (1 F)；MS: MS m/z 827.3 (M^++1)。

化合物15：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-氟環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.19-8.17 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.13-8.11 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.76-7.72 (dt, J=7.2及1.2 Hz, 1 H), 7.59-7.55 (m, 2 H), 5.85 (sb, 1 H), 5.33-5.70 (m, 1 H), 5.05-5.0 (m, 1 H), 4.73-4.69 (m, 1 H), 4.57-4.54 (m, 1 H), 4.11-4.04 (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.76-

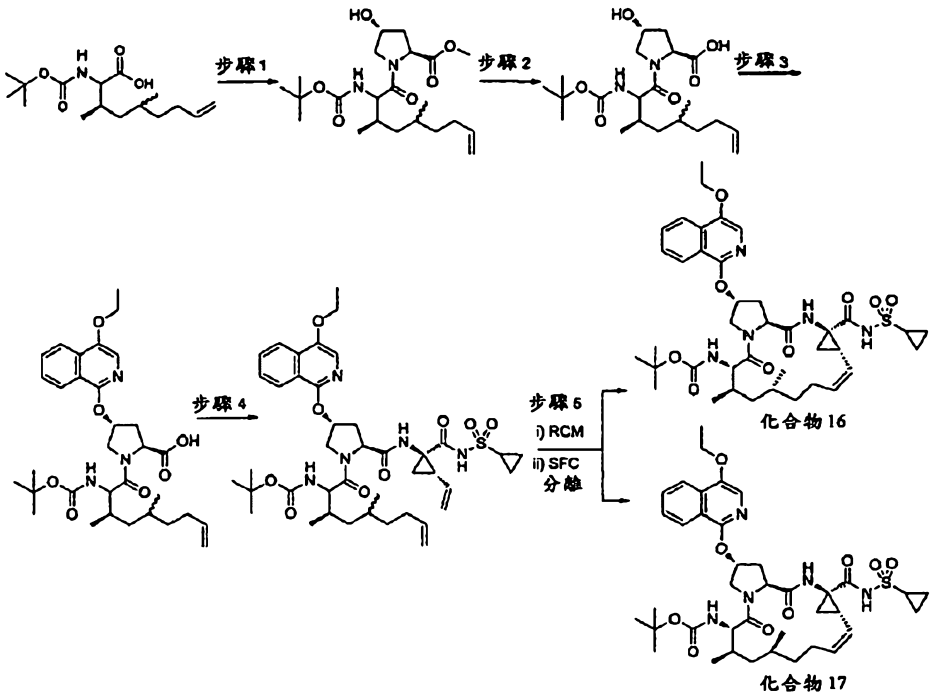
2.60 (m, 3 H), 2.58-2.42 (m, 2 H), 2.01-1.98 (m, 2 H), 1.78-1-61 (m, 5 H), 1.60-1.41 (m, 7 H), 1.30-1.21 (m, 4 H), 1.19-1.18 (m, 3 H), 1.15-1.10 (m, 2 H), 0-.94-0.93 (m, 3 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.05 (3 F), -193.33 (1 F)；MS: MS m/z 825.2 (M^+-1)。

製備1-氯-4-乙氧基異喹啉

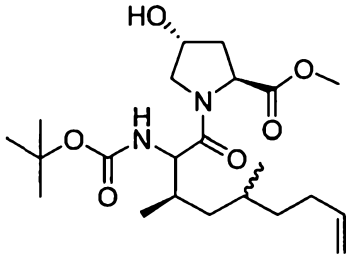


在室溫下向1-氯異喹啉-4-醇(1.0 g，5.5 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中依次添加K_2CO_3(2.3 g，16.7 mmol)及乙基碘化物(0.87 mL，11.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體狀之1-氯-4-乙氧基異喹啉(700 mg，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.26-8.24 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.76-7.26 (m, 2 H), 4.29-4.24 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 1.58-1.1.54 (t, J=6.8 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 207.7 (M^++1)。

流程



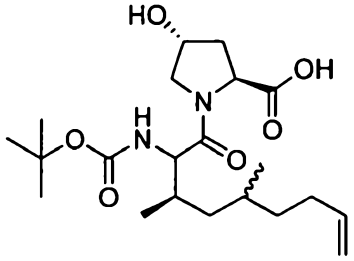
步驟1：製備(2S,4R)-1-((3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯：



在室溫下向使用流程1合成之(3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸(2 g，6.6 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中依次添加DIPEA(11.5 mL，33.0 mmol)、HATU(2.7 g，7.2 mmol)及(2S,4R)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯(1.3 g，7.2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應物質以DCM稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗物質(2S,4R)-1-((3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯。粗產物不經進一步純化即繼續用於下一步驟

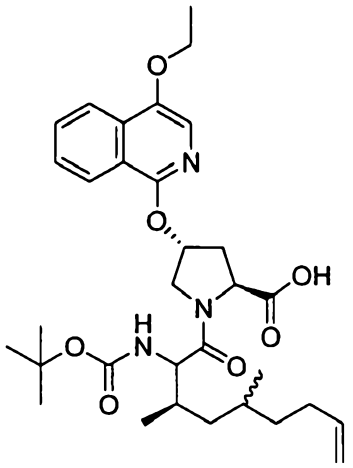
(2.2 g，80%)。MS: MS m/z 427.2 (M^++1)。

步驟2：製備(2S,4R)-1-((3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸：



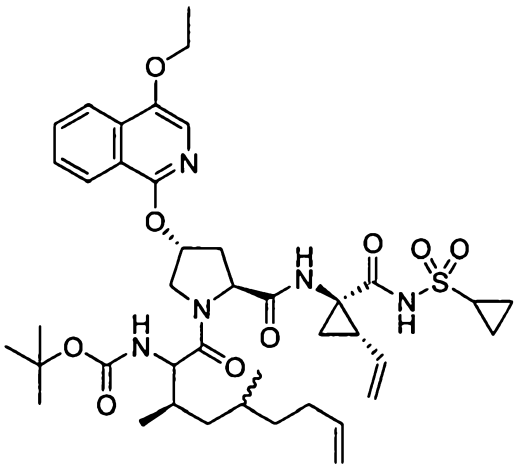
在室溫下向(2S,4R)-1-((3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯(2.2 g，5.1 mmol)於THF/水(20 mL，1:1)中之溶液中依次添加LiOH(650 mg，15 mmol)及5 mL甲醇。反應物質在室溫下攪拌隔夜。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並以1.5 N HCl水溶液酸化。用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取水溶液。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之所需產物(2S,4R)-1-((3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(1.8 g，85%)。MS: MS m/z 411.2 (M^+-1)。

步驟3：製備(2S,4R)-1-((3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-2-甲酸：



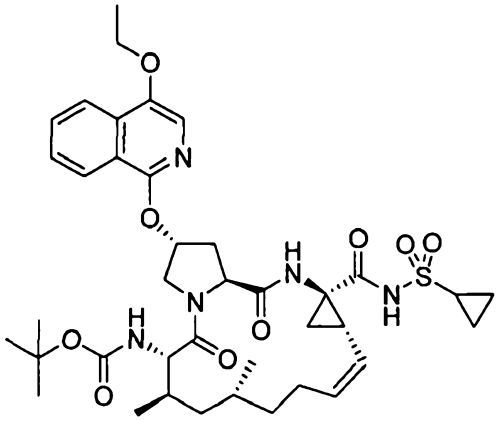
在室溫下在氮氣氛圍下向(2S,4R)-1-((3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(700 mg，1.6 mmol)於DMSO中之溶液中依次添加上文製備之1-氯-4-乙氧基異喹啉(420 mg，2.0 mmol)及t-BuOK(1 M THF溶液，8 mL，8 mmol)。在室溫下攪拌反應物質4小時。反應物質以檸檬酸水溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗化合物。藉由combiflash純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之所需產物(2S,4R)-1-((3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-2-甲酸(600 mg，64%)。MS: MS m/z 585.1 (M^++1)。

步驟4：製備((3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯：

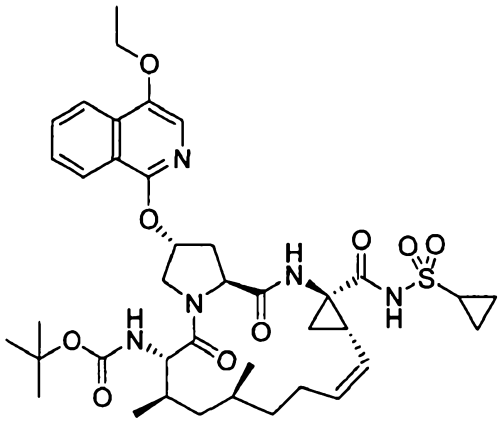


在室溫下向(2S,4R)-1-((3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-2-甲酸(600 mg，1.0 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中依次添加DIPEA(0.87 mL，5 mmol)、HATU(380 mg，1.0 mmol)及(1R,2S)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺鹽酸鹽(根據WO 03/099274中所述之程序製備)(457 mg，1.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應物質以DCM稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之所需產物((3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg，61%)。MS: MS m/z 797.2 (M^++1)。

步驟5：製備化合物16及17



化合物16



化合物17

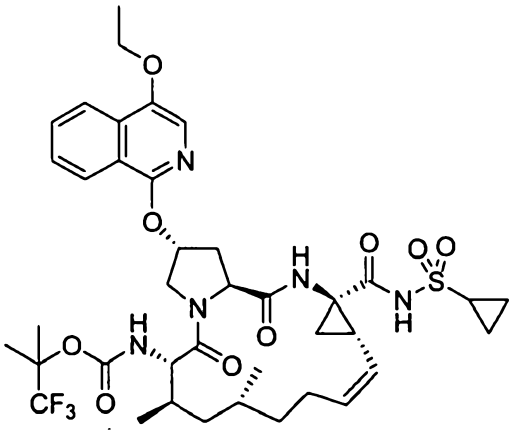
使用上文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1及化合物2所述之通用程序(步驟5)來製備化合物16及17。

化合物16：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17-8.15 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.13-8.11 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.74-7.70 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.56-7.52 (m, 2 H), 5.83 (m, 1 H), 5.65.5.59 (m, 1 H), 5.06-5.01 (m, 1 H), 4.73-4.70 (m , 1 H), 4.63-4.56 (m, 2 H), 4.25-4.20 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 4.04-4.01 (m, 1 H), 3.90-3.86 (m, 1 H), 2.94-2.92 (m, 1 H), 2.76-2.71 (m, 2 H), 2.44-2.38 (m, 2 H), 1.98-1.95 (m, 1 H), 1.96-1.76 (m, 3 H), 1.60-1.46 (m, 6 H), 1.35-1.30 (m, 3 H), 1.18-1.10 (m, 11 H), 1.09-0.98 (m, 6 H), 0.86-0.80 (m, 1 H)；MS: MS m/z 769.1 (M^++1)。

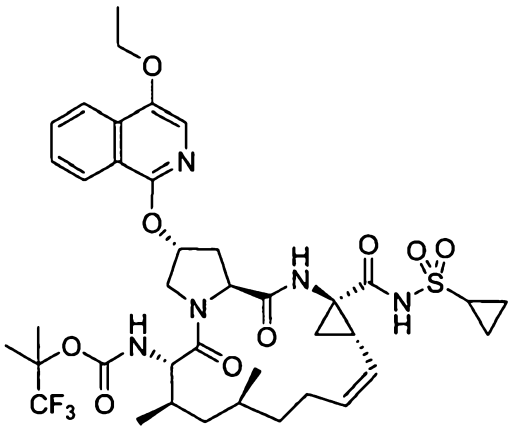
化合物17：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙

基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.19-8.17 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.15-8.13 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.75-7.72 (t, J=8 Hz, 1 H), 7.59-7.55 (m, 2 H), 5.85 (m, 1 H), 5.75-5.73 (m, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 4.70-4.66 (m , 1 H), 4.52-4.49 (m, 1 H), 4.26-4.21 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 4.17-4.16 (m, 1 H), 4.10-4.07 (m, 1 H), 2.96-2.90 (m, 1 H), 2.74-2.65 (m, 2 H), 2.48-2.42 (m, 2 H), 1.99-1.96 (m, 2 H), 1.75-1.71 (m, 1 H), 1.61 (m, 2 H), 1.56-1.52 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.46-1.40 (m, 2 H), 1.31-1.27 (m, 11 H), 1.13-1.0 (m, 8 H), 0.95-0.93 (m, 3 H)；MS: MS m/z 769.1 (M^++1)。

製備化合物18及19



化合物18



化合物19

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物18及19。

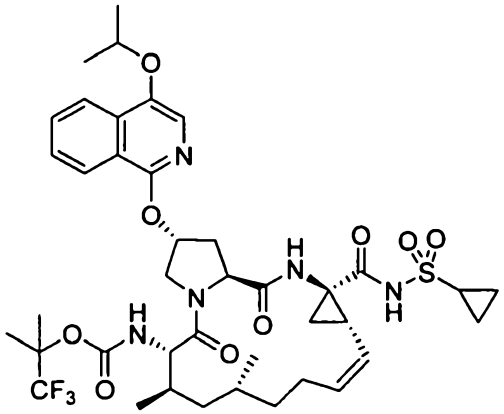
化合物18：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環

丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17-8.13 (m, 2 H), 7.76-7.72 (dt, J=6.8及1.2 Hz, 1 H), 7.58-7.54 (m, 2 H), 5.83 (m, 1 H), 5.63.5.62 (m, 1 H), 5.05 (m, 1 H), 4.77-4.74 (m , 1 H), 4.67-4.63 (m, 1 H), 4.27-4.21 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 4.02-3.98 (m, 1 H), 3.84-3.82 (m, 1 H), 2.95-2.92 (m, 1 H), 2.75-2.72 (m, 2 H), 2.46-2.40 (m, 2 H), 1.96-1.80 (m, 4 H), 1.61-1.53 (m, 6 H), 1.35-1.31 (m, 5 H), 1.27-1.14 (m, 4 H), 1.09-1.0.98 (m, 9 H), 0.96-0.90 (m, 1 H), ^{19}F NMR: δ ppm -85.11 (3 F)；MS: MS m/z 822.2 (M^++1)。

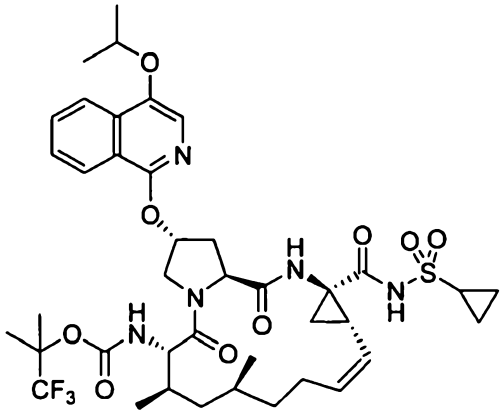
化合物19：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.18-8.16 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.14-8.12 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.75-7.71 (dt, J=6.8及1.2 Hz, 1 H), 7.58-7.55 (m, 2 H), 5.83 (m, 1 H), 5.75-5.73 (m, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 4.72-4.65 (m, 1 H), 4.56-4.53 (m, 2 H), 4.26-4.20 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.12-4.11 (m, 2 H), 2.92-2.90 (m, 1 H), 2.74-2.66 (m, 2 H), 2.49-2.46 (m, 2 H), 2.03-2.01

(m, 2 H), 1.75-1.73 (m, 3 H), 1.65-1.54 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.48-1.38 (m, 5 H), 1.30-1.23 (m, 6 H), 1.14-1.01 (m, 9 H), 0.94-0.87 (m, 1 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.04 (3 F)；MS: MS m/z 822.2 (M^++1)。

製備化合物20及21



化合物20



化合物21

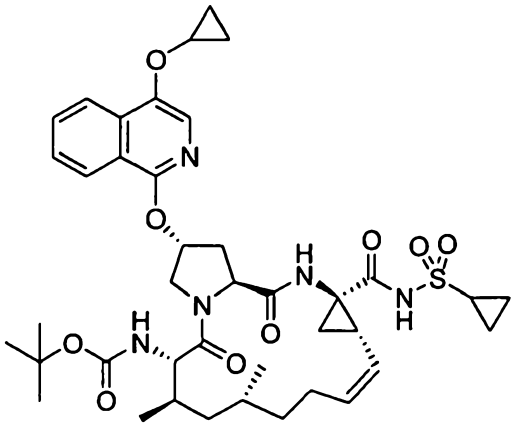
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物20及21。

化合物20：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.0 (sb, 1 H), 8.16-8.14 (d, J=8.4, 1 H), 8.12-8.10 (d, J=8.4, 1 H), 7.74-7.70 (dt, J=7.2及1.2 Hz, 1 H), 7.61 (s , 1 H), 7.57-7.53 (m, 1 H), 5.82 (m, 1 H), 5.64.5.59 (m, 1 H), 5.06-5.01 (m, 1 H), 4.94-4.90 (m, 1 H), 4.80-4.71 (m, 2 H), 4.69-4.63 (m, 1 H), 4.02-

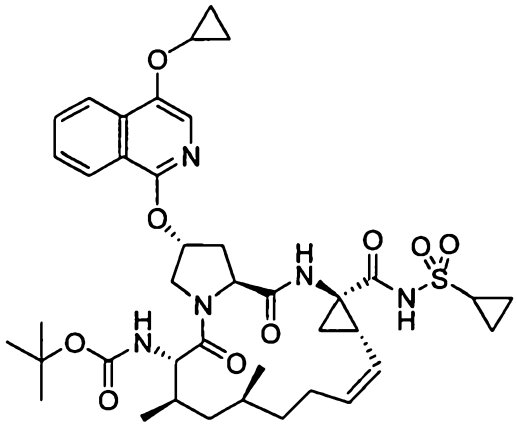
3.98 (m, 1 H), 3.83-3.81 (m, 1 H), 2.95-2.91 (m, 1 H), 2.77-2.71 (m, 2 H), 2.46-2.40 (m, 2 H), 1.81-1.76 (m, 4 H), 1.60-1.57 (m, 1 H), 1.51-1.44 (m, 8 H), 1.33-1.30 (m, 5 H), 1.16-0.98 (m, 9 H), 0.97 (m, 3 H), 0.91-0.83 (m, 1 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.13 (3 F)；MS: MS m/z 836.2 (M^++1)。

化合物21：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.03 (sb, 1 H), 8.18-8.16 (d, J=8.4, 1 H), 8.12-8.10 (d, J=8.4, 1 H), 7.75-7.70 (dt, J=7.2及1.2 Hz, 1 H), 7.60 (s , 1 H), 7.58-7.54 (m, 1 H), 5.84 (m, 1 H), 5.73-5.71 (m, 1 H), 5.10-5.05 (m, 1 H), 4.75-4.70 (m, 2 H), 4.69-4.56 (m, 1 H), 4.10-4.03 (m, 2 H), 2.98-2.90 (m, 1 H), 2.78-2.61 (m, 2 H), 2.50-2.45 (m, 2 H), 2.01-1.99 (m, 2 H), 1.74-1.58 (m, 3 H), 1.49-1.42 (m, 11 H), 1.35-1.21 (m, 4 H), 1.15-1.02 (m, 9 H), 0.95-0.93 (m, 3 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.05 (3 F)；MS: MS m/z 836.3 (M^++1)。

製備化合物22及23



化合物22



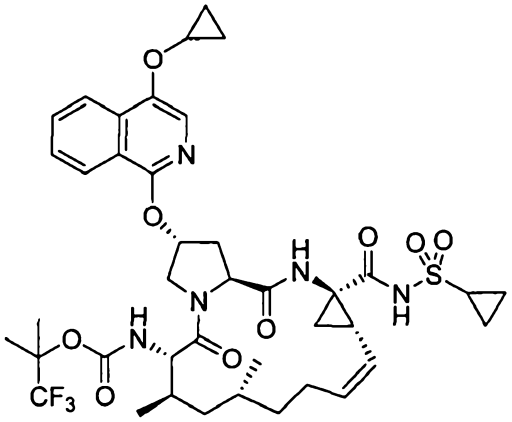
化合物23

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物22及23。

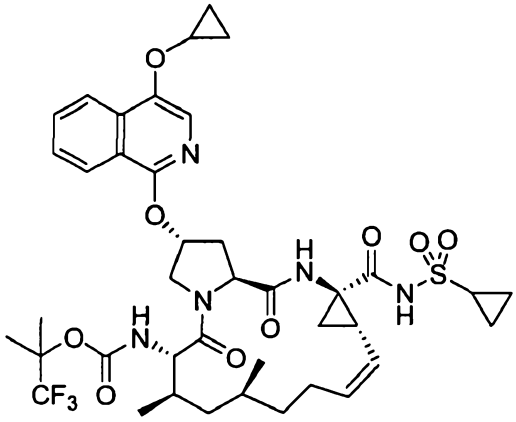
化合物22：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-環丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17-8.15 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.02-8.00 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.72-7.68 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.56-7.52 (t, J=8 Hz, 1 H), 6.62-6.60 (db, 1H), 5.84-5 (m, 1 H), 5.65-5.59 (m, 1 H), 5.06-5.01 (m, 1 H), 4.75-4.72 (m, 1 H), 4.64-4.56 (m, 1 H), 4.05-3.97 (m, 2 H), 3.97-3.3.90 (m, 1 H), 2.95-2.91 (m, 1 H), 2.77-2-72 (m, 2 H), 2.43-2.40 (m, 2 H), 2.02-1.98 (m, 1 H), 1.83-1.76 (m, 3 H), 1.60-1.56 (m, 1 H), 1.51-1.48 (m, 2 H), 1.34-1.30 (m, 2 H), 1.25-1.21 (m, 1 H), 1.18-1.06 (m, 10 H), 1.05-0.97 (m, 8 H), 0.91-0.81 (m, 4 H)；MS: MS m/z 781.2 (M^++1)。

化合物23：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-環丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 781.2 (M^++1)。

製備化合物24及25



化合物24



化合物25

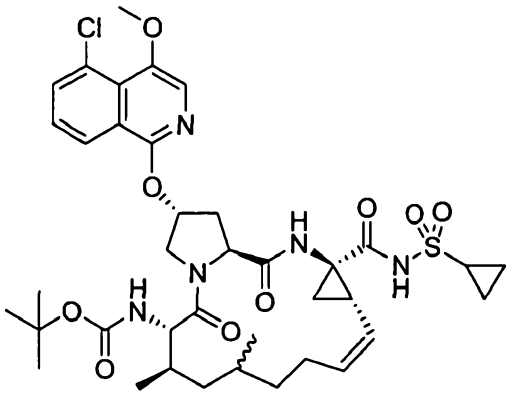
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物24及25。

化合物24：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-環丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17-8.15 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.04-8.02 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.73-7.69 (dt, J=7.1及1.2 Hz, 1 H), 7.57-7.53 (dt, J=8及1.2 Hz, 1 H),

7.27-7.25 (db, 1H), 5.84-5.83 (m, 1 H), 5.66-5.59 (m, 1 H), 5.06-5.01 (m, 1 H), 4.78-4.75 (m, 1 H), 4.67-4.63 (m, 1 H), 4.02-3.97 (m, 2 H), 3.85-3.80 (m, 1 H), 2.94-2.91 (m, 1 H), 2.76-2-71 (m, 2 H), 2.44-2.40 (m, 2 H), 1.90-1.81 (m, 4 H), 1.67-1.57 (m, 2 H), 1.52-1.49 (m, 1 H), 1.49-1.37 (m, 4 H), 1.14-1.10 (m, 3 H), 1.08-0.97 (m, 7 H), 0.91-0.80 (m, 8 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.11 (3 F)；MS: MS m/z 832.2 (M^+-1)。

化合物25：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-環丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.18-8.16 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.03-8.01 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.73-7.69 (dt, J=7.2及1.2 Hz, 1 H), 7.58-7.54 (dt, J=8及1.2 Hz, 1 H), 7.21-7.19 (db, 1H), 5.84 (m, 1 H), 5.73-5.71 (m, 1 H), 5.10-5.06 (m, 1 H), 4.72-4.68 (m, 1 H), 4.58-4.55 (m, 1 H), 413-3.98 (m, 3 H), 2.93-2.91 (m, 1 H), 2.73-2-70 (m, 2 H), 2.52-2.45 (m, 2 H), 2.02-1.95 (m, 2 H), 1.72-1.63 (m, 4 H), 1.49-1.43 (m, 4 H), 1.34-1.22 (m, 3 H), 1.12-1.02 (m, 9 H), 0.95-0.83 (m, 8 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.04 (3 F)；MS: MS m/z 832.3 (M^+-1)。

製備化合物26

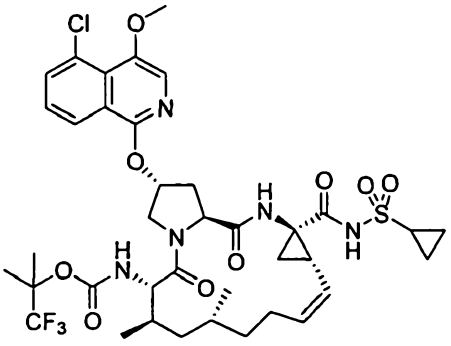


化合物26

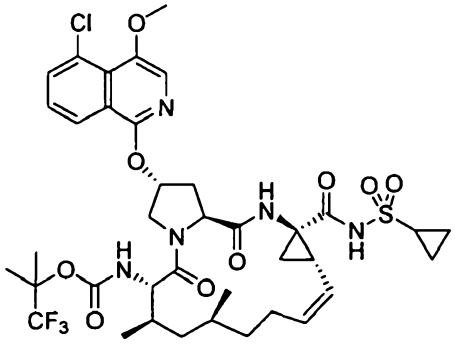
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物26。

化合物26：((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 789.2 (M^++1)。

製備化合物27及28



化合物27



化合物28

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物27及28。

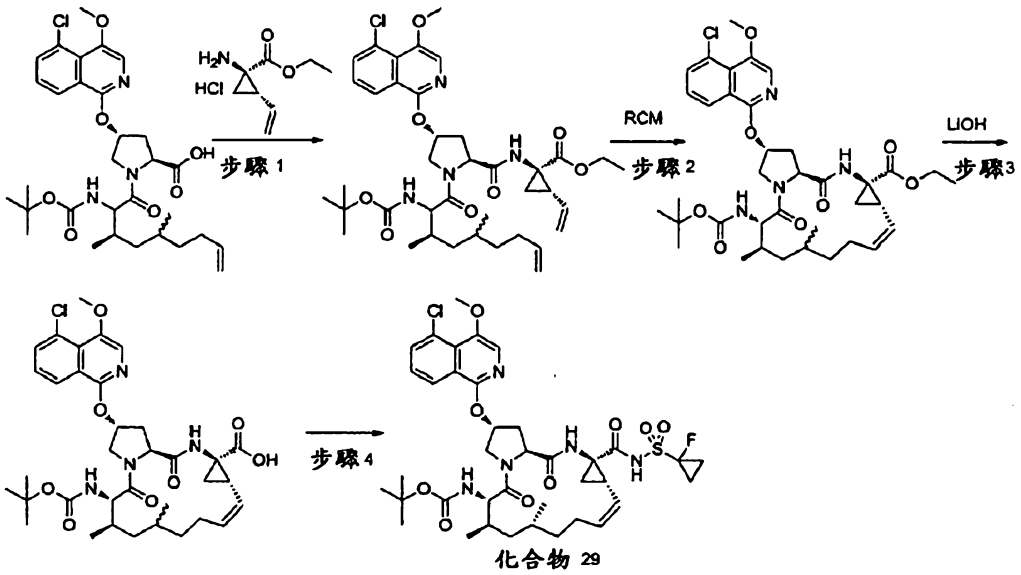
化合物27：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-

4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.0 (sb, 1 H), 8.18-8.16 (dd, J=8.0及1.2 Hz, 1 H), 7.78-7.76 (dd, J=7.6及1.2 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.49-7.45 (tb, J=8.0 Hz, 1 H), 5.83-5.82 (m, 1 H), 5.65.5.59 (m, 1 H), 5.06-5.01 (m, 1 H), 4.78-4.75 (m, 1 H), 4.67-4.65 (m, 1 H), 4.0-3.96 (m, 4 H), 3.79-3.77 (m, 1 H), 2.97-2.91 (m, 1 H), 2.75-2.70 (m, 2 H), 2.46-2.39 (m, 2 H), 2.01-1.92 (m, 1 H), 1.82-1.76 (m, 3 H), 1.60-1.57 (m, 1 H), 1.50-1.49 (m, 2 H), 1.35-1.30 (m, 4 H), 1.26-1.21 (m, 2 H), 1.16-1.07 (m, 3 H), 1.07-0.98 (m, 9 H), 0.85-0.82 (m, 1 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.10 (3 F)；MS: MS m/z 841.2 (M^+-1)。

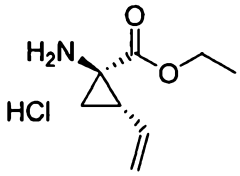
化合物28：((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.20-8.18 (dd, J=8.4及1.2 Hz, 1 H), 7.79-7.76 (dd, J=7.6及1.2 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.49-7.45 (tb, J=8.0 Hz, 1 H), 7.22-7.20 (sb, 1 H), 5.84-5.82 (m, 1 H), 5.73.5.71 (m, 1 H), 5.10-5.05 (m,

1 H), 4.72-4.68 (m, 1 H), 4.58-4.55 (m, 1 H), 4.09-4.01 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.93-2.91 (m, 1 H), 2.75-2.68 (m, 2 H), 2.51-2.45 (m, 2 H), 1.99-1.95 (m, 2 H), 1.74-1.70 (m, 2 H), 1.62-1.59 (m, 2 H), 1.49-1.43 (m, 4 H), 1.35-1.30 (m, 4 H), 1.18-1.05 (m, 9 H), 0.94-0. (m, 3 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.04 (3 F)；MS: MS m/z 841.2 (M^+-1)。

流程：

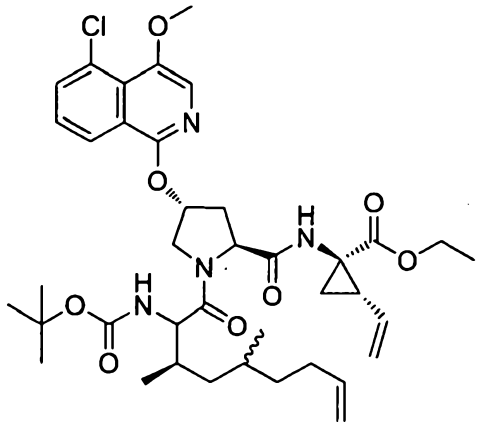


製備(1R,2S)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯鹽酸鹽



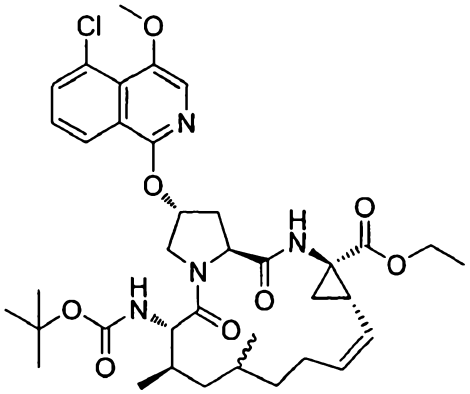
(1R,2S)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯(根據WO 03/099274第53-59頁中所述之程序製備)(1.0 g，4.4 mmol)於含乙醇之HCl(10 mL)中之溶液在70℃下攪拌隔夜。在減壓下蒸發溶劑且用乙醚洗滌殘餘物，得到呈半固體形式之粗化合物。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 156 (M^++1)。

步驟1：製備(1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-2-甲醯胺基)-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯：



遵循與關於((3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)胺甲醯基)-4-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯所述類似的程序，得到(1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((3R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)吡咯啶-2-甲醯胺基)-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯。MS: MS m/z 742.3 (M^++1)。

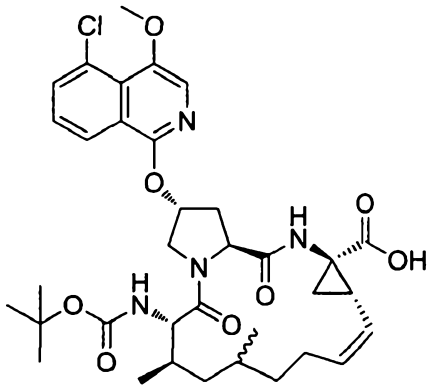
步驟2：製備(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲酸乙酯：



遵循如關於化合物1及2所述之通用程序，其中修改之處為非對映異構體產物未經分離。

MS: MS m/z 714 (M^++1)。

步驟3：製備(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲酸：

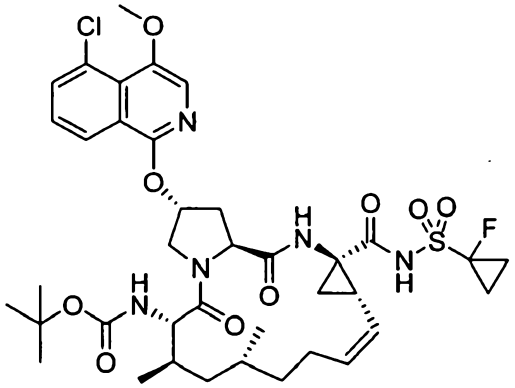


在室溫下向(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲酸乙酯(400 mg，0.56 mmol)於THF/水(1:1)中之溶液中依次添加LiOH(235 mg，5.61 mmol)及5 mL甲醇。

在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下移除溶劑且殘餘物以水稀釋並由1.5 N HCl水溶液酸化。用乙酸乙酯萃取水溶液。經合併有機層以水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈非對映異構體混合物形式之所需產物(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲酸(310 mg，81%)。

MS: MS m/z 686.3 (M^++1)。

步驟4：製備化合物29：

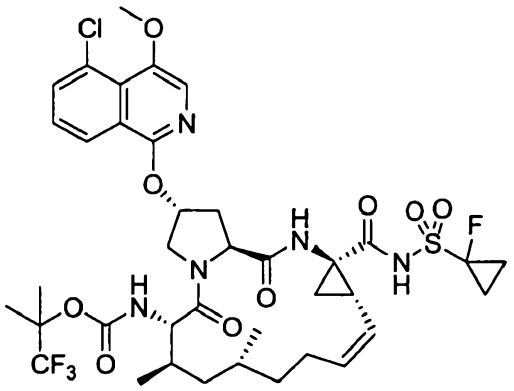


化合物29

在室溫下向(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲酸(300 mg，0.43 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(CDI，92 mg，0.57 mmol)。反應物質在50℃下加熱2小時。向此熱溶液中依次添加1-氟環丙

烷-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(166 mg，0.65 mmol)及DBU(135 mg，0.87 mmol)。所得溶液在50℃下攪拌隔夜。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層以水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到呈非對映異構體混合物形式之所需產物。藉由HPLC分離非對映異構體混合物，得到所需產物化合物29(110 mg，33%)。((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-氟環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 808.2 (M^++1)。

製備化合物30



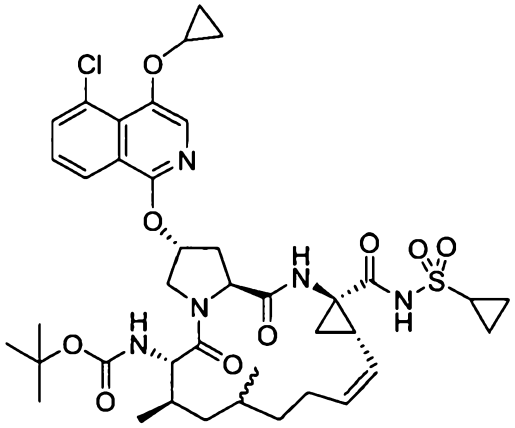
化合物30

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物30。

化合物30：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-氟環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.18-8.18 (dd, J=8.2 Hz及1.2, 1 H), 7.78-7.76 (dd, J=7.6及1.2 Hz, 1 H), 716 (sb, 1 H), 7.49-7.45 (t, J8 Hz, 1 H), 7.27-7.25 (db, 1 H), 5.83 (m, 1 H), 5.60-5.58 (m, 1 H), 4.77-4.74 (m, 1 H), 4.64-4.56 (m, 1 H), 4.01-4.0 (m, 1 H), 4.98 (s, 3 H), 3.81-3.77 (m, 1 H), 2.77-2.72 (m, 2 H), 2.45-2-39 (m, 2 H), 1.99-1.59 (m, 7 H), 1.55-1.39 (m, 5 H), 1.38-1.20 (m, 6 H), 1.04-0.91 (m, 7 H), 0.87-0.76 (m, 1 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.10 (3 F), 193.21 (1 F)；MS: MS m/z 860.9 (M^++1)。

製備化合物31



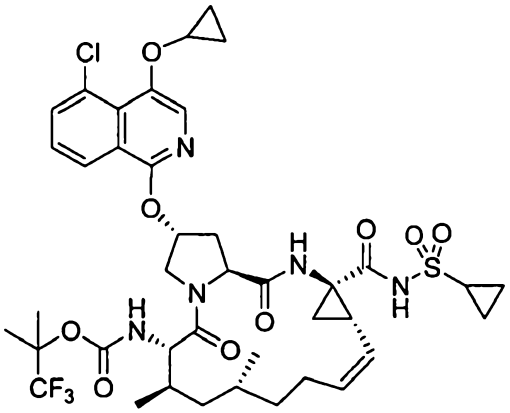
化合物31

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物31。

化合物31：((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-4-環丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環

十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.15-8.13 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.71-7.67 (m, 1 H), 7.44-7.39 (m, 1 H), 5.80 (m, 1 H), 5.62-5.55 (m, 1 H), 5.05-5.01 (m, 1 H), 4.74-4.71 (m, 1 H), 4.64-4.50 (m, 1 H), 4.11-3.79 (m, 3 H), 2.91-2.88 (m, 1 H), 2.72-2.65 (m, 2 H), 2.43-2-37 (m, 2 H), 1.95-1.82 (m, 2 H), 1.81-1.70 (m, 2 H), 1.69-1.35 (m, 4 H), 1.34-1.20 (m, 4 H), 1.19-1.13 (m, 4 H), 1.12-1.03 (m, 9 H), 1.12-0.92 (m, 5 H), 0.92-0.8 (m, 4 H)；MS: MS m/z 815.3 (M^++1)。

製備化合物32



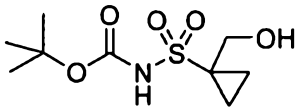
化合物32

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物32。

化合物32：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-4-環丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基

酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17-8.15 (dd, J=8.4 Hz及1.2, 1 H), 8.0 (sb, 1 H), 7.76-7.74 (dd, J=7.6及1.2 Hz, 1 H), 7.47-7.43 (t, J8 Hz, 1 H), 5.88 (m, 1 H), 5.64-5.60 (m, 1 H), 5.08-5.03 (m, 1 H), 4.81-4.76 (m, 1 H), 4.67-4.56 (m, 1 H), 4.0-3.94 (m, 2 H), 3.80-3.77 (m, 1 H), 2.94-2.72 (m, 1 H), 2.78-2-66 (m, 2 H), 2.48-2.32 (m, 2 H), 2.05-1.90 (m, 1 H), 1.89-1.77 (m, 3 H), 1.63-1.55 (m, 1 H), 1.53-1.42 (m, 2 H), 1.38-1.22 (m, 6 H), 1.20-1.06 (m, 3 H), 1.02-0.96 (m, 6 H), 0.94-0.90 (3 H), 0.9-0.8 (6 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.10 (3 F)；MS: MS m/z 866.0 (M^+-2)。

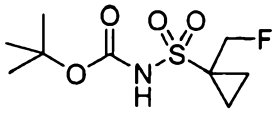
製備(1-(羥基甲基)環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯



在-78℃下經30分鐘向環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯(30 g，136 mmol)於750 mL THF中之溶液中逐滴添加丁基鋰(1.6 M於己烷中，212 mL，339 mmol)且在-78℃下攪拌所得混合物1小時。自多聚甲醛產生甲醛氣體(藉由在180℃下加熱)且在-30℃下吹掃至上述反應物質中持續30分鐘。反應物在相同溫度下攪拌1小時，隨後溫至室溫。反應物以氯化銨水溶液淬滅且用水稀釋。用乙酸乙酯洗滌所得物質且將水層酸化至pH值為約2並用乙酸乙酯萃取。經合併之有機物經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之所需化合物(27 g，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10.90 (sb, 1H), 4.95 (sb, 1H), 3.75 (s,

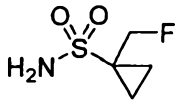
2H), 1.42 (s, 9H), 1.27(m, 2H), 1.08 (m, 2 H)。

製備1-氟甲基環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯



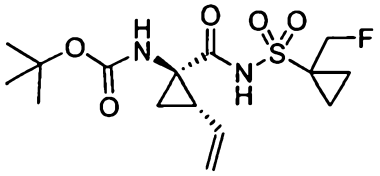
將1-羥基甲基環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯(26 g，103 mmol)於DCM(300 mL)中之溶液冷卻至-78℃。向此溶液中添加DAST(41 mL，310 mmol)且在相同溫度下攪拌反應物質30分鐘。用1 N NaOH水溶液淬滅反應物質。分離有機層且藉由使用1.5 N HCl溶液將水層酸化至pH值為約2。用DCM(50 mL×4)萃取水溶液。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥且蒸發，得到呈膠質物質狀之所需化合物(19 g，72%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 11.25 (sb, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)。^{19}F NMR:-211.7 (1F)。

製備1-氟甲基環丙烷-1-磺醯胺：



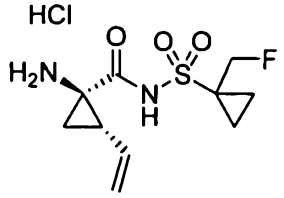
在室溫下向1-氟甲基環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯(19 g，75 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中添加TFA(50 mL)。在室溫下攪拌反應物質1小時。在減壓下蒸發溶劑且用己烷稀釋殘餘物。過濾沈澱之固體且用己烷洗滌，得到呈灰白色固體狀之純化合物(11 g，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6.98 (sb, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.08 (m, 2 H)。^{19}F NMR: -211.74 (1F)。

製備(1R,2S)-1-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺基甲酸第三丁酯



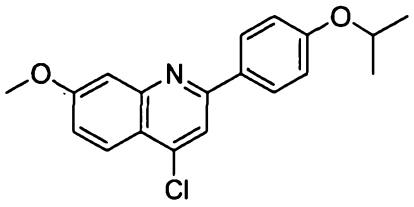
向(1R,2S)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙烯基環丙烷甲酸(7.5 g，33 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中添加CDI(10.69 g，66 mmol)且反應物質在55℃下加熱4小時。向此反應物質中依次添加1-氟甲基環丙烷-1-磺醯胺(6.5 g，42.9 mmol)及DBU(6 mL，42.9 mmol)。在55℃下攪拌反應混合物18小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並藉由使用1.5 N HCl溶液酸化至pH值為約2。過濾沈澱之固體且用水洗滌，得到呈灰白色固體狀之所需化合物(11.5 g，96%)。MS: MS m/z 361.4 (M^+-1)。

製備(1R,2S)-1-胺基-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺鹽酸鹽：



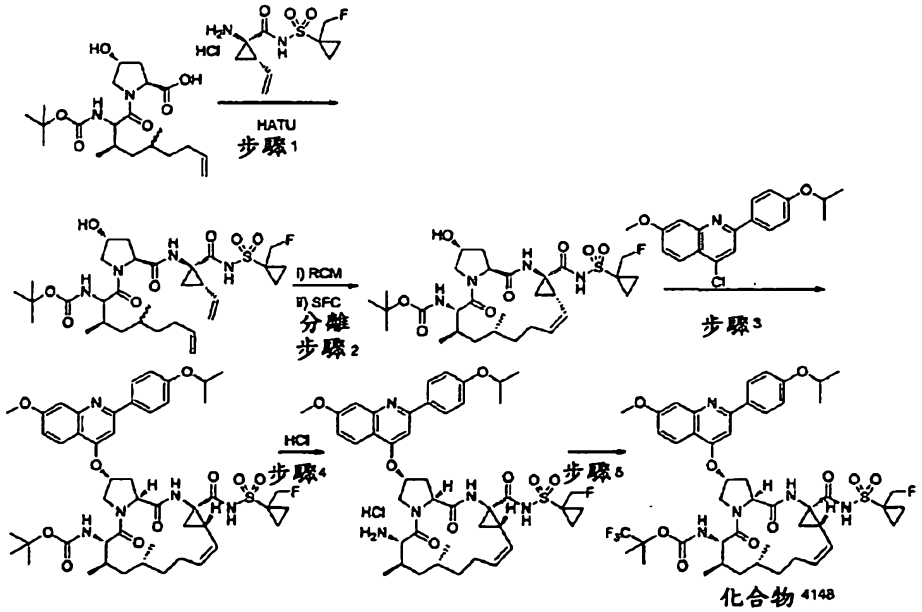
(1R,2S)-1-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺基甲酸第三丁酯(11.5 g，31.7 mmol)於含4 N HCl之二噁烷(100 mL)中之溶液在室溫下攪拌1小時。在減壓下蒸發溶劑且用乙醚洗滌殘餘物，得到粗化合物(6 g，72%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 263.14 (M^++1)。

製備4-氯-2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉



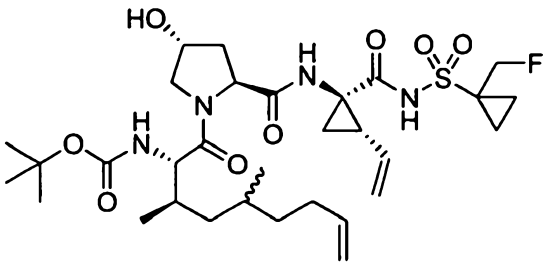
在室溫下在氮氣氛圍下向經脫氣之2,4-二氯-7-甲氧基喹啉(1 g，4.3 mmol)於二噁烷/水(8:2)中之溶液中依次添加4-異丙氧基苯基硼酸(870 mg，4.82 mmol)、碳酸鉀(1.2 g，8.7 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(253 mg，0.22 mmol)。反應物質在90℃下加熱18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物以水稀釋並用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之4-氯-2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉(1.2 g，85%)。MS: MS m/z 328.7 (M^++1)。

流程



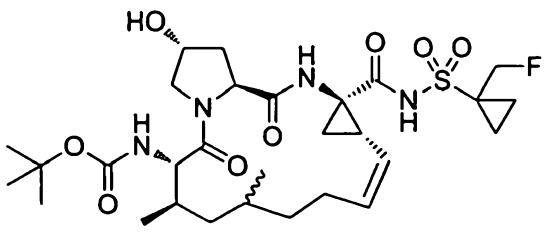
步驟1：製備(2S,3R)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-羥基

吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基胺基甲酸第三丁酯：



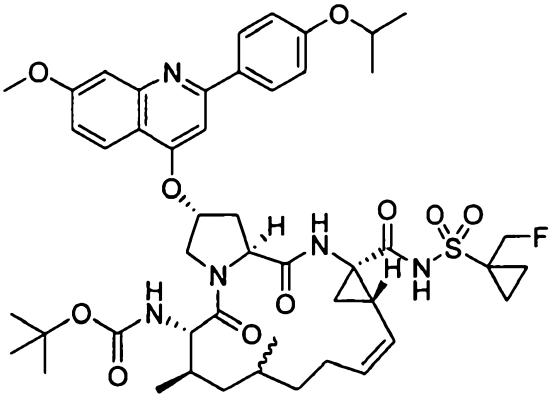
在室溫下向(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(5.7 g，13.82 mmol)於二氯甲烷(60 mL)中之溶液中依次添加HATU(5.78 g，15.2 mmol)及DIPEA(7.13 mL，41.4 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質10分鐘。向反應物質中添加(1R,2S)-1-胺基-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺鹽酸鹽(4.34 g，16.58 mmol)且在室溫下攪拌6小時。反應物質以二氯甲烷稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含5%甲醇之氯仿)純化粗化合物，得到6.6 g(73%)呈白色固體狀之所需產物。MS: MS m/z 658.3 (M^++1)。

步驟2：製備((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-羥基-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯



在室溫下在氮氣氛圍下向經脫氣之(2S,3R)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-羥基吡咯啶-1-基)-3,5-二甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基胺基甲酸第三丁酯(2.8 g，4.26 mmol)於二氯乙烷(200 mL)中之溶液中添加第二代格拉布催化劑(280 mg)。反應物質在95℃下加熱隔夜。在減壓下蒸發溶劑且藉由矽膠層析(含5%甲醇之氯仿)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色結晶固體狀之所需化合物(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-羥基-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯(1.87 g，70%)。MS: MS m/z 629.3 (M^++1)。

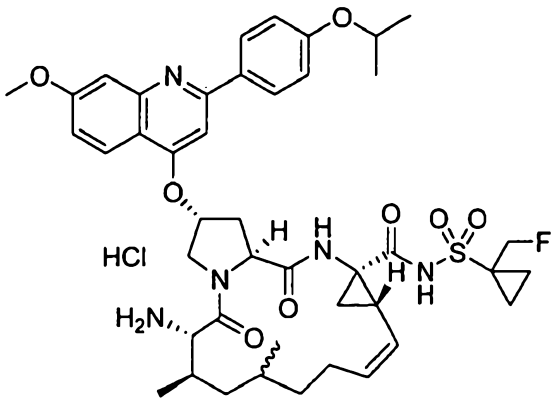
步驟3：製備(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯



在室溫下在氮氣氛圍下向((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)

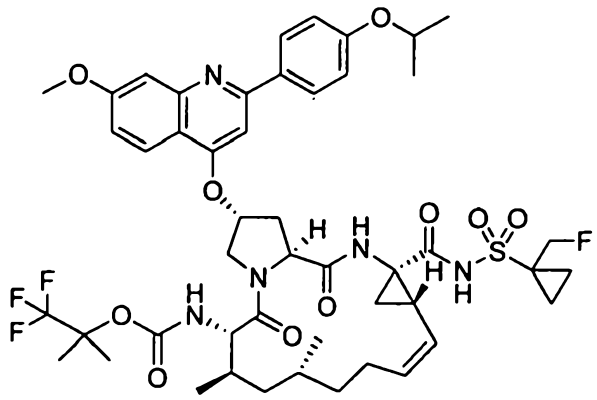
-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-羥基-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(150 mg，0.238 mmol)及4-氯-2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉(93 mg，0.284 mmol)於DMSO(8 mL)中之溶液中添加t-BuOK(133 mg，1.19 mmol，1 M THF溶液，1.2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應物質以檸檬酸水溶液淬滅且用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。經合併有機層以水、鹽水溶液洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由HPLC純化粗化合物，得到130 mg(60%)呈白色固體狀之所需化合物(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 921.5 (M^++1)。

步驟4：製備(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-2-(2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽



將(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯(130 mg，0.14 mmol)之溶液添加至HCl於二噁烷中之溶液中(4 N，5 mL)且在室溫下攪拌溶液30分鐘。在減壓下蒸發溶劑，得到粗化合物。用乙醚洗滌粗化合物，得到呈灰白色固體狀之(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-2-(2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽(100 mg，90%)。MS: MS m/z 821.3 (M^++1)。

步驟5：製備化合物4148



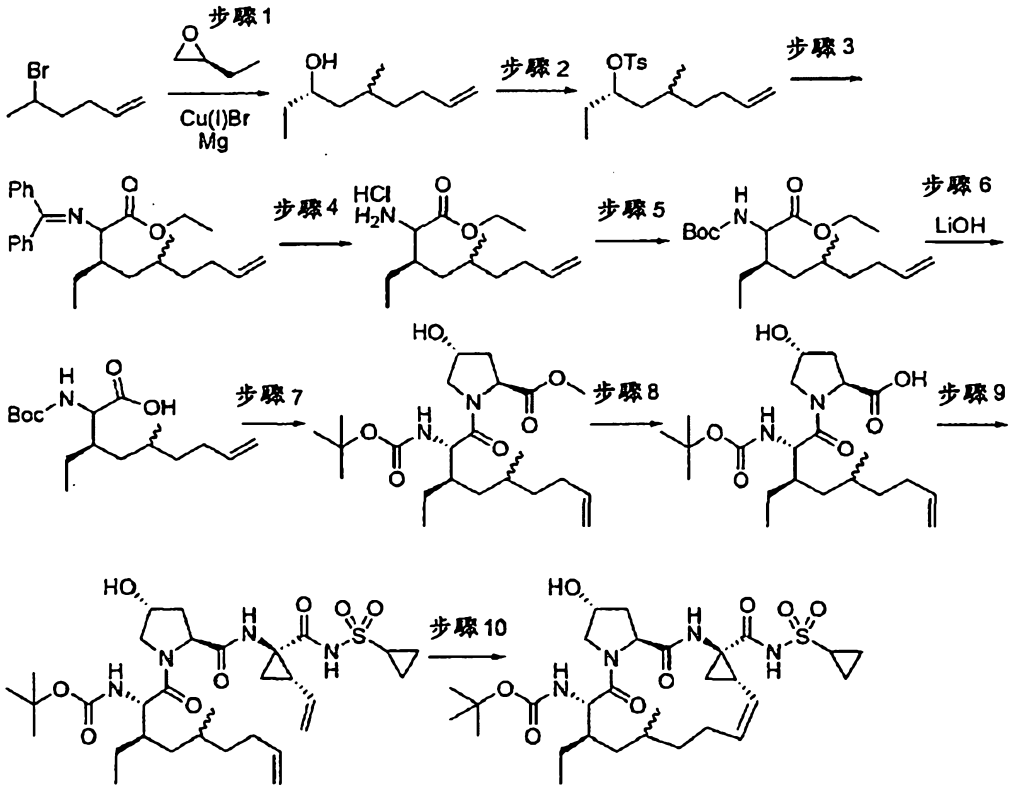
化合物4148

在室溫下向(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-2-(2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽(100 mg，0.16 mmol)於DCM(4 mL)中之溶液中依次添加DIPEA(0.06 mL，0.48 mmol)及碳酸吡啶-2-基酯(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯(32.12 mg，0.16 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。反應物質以DCM稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由HPLC純化粗化合物，得到呈白色固體狀之化合物4148(30 mg，26%)。

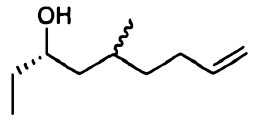
化合物4148：((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD):

δ ppm 8.08-8.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.03-8.01 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, J=8.8, Hz, 2H), 7.06 (m, 1 H), 5.62 (m, 2H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.77-7.73 (m, 2H), 4.64-4.62 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89-3.86 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.55-2.2.35 (m, 2H), 2.05-1.74 (m, 6H), 1.73-1.69 (m, 3H), 1.59-1.56 (m, 9H), 1.48-1.38 (m, 4H), 1.27-1.19 (m, 9H), 1.03-0.98 (m, 1H)；MS: MS m/z 974.4 (M^++1)。

流程：



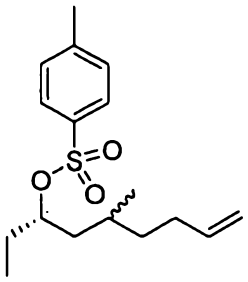
步驟1：製備(S)-5-甲基壬-8-烯-3-醇



將鎂粉(3.03 g，125 mmol)溶於無水THF(100 mL)中且在室溫下添加少量碘(100 mg)。向此反應物質中添加5-溴己-

1-烯(20.37 g，125 mmol)於THF(200 mL)中之溶液。用熱空氣槍加熱反應物質以起始反應。在-78℃下藉由套管將此試劑添加至(S)-2-乙基環氧乙烷(6.05 g，83 mmol)及溴化銅(1.19 g，8.32 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中。使反應物質達到室溫且攪拌隔夜。反應物質以飽和氯化銨水溶液淬滅且用乙醚(200 mL×3)萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在室溫下蒸發，得到粗化合物。藉由管柱層析(矽膠，含10% TBME之石油醚)純化粗化合物，得到呈油狀液體狀之(S)-5-甲基壬-8-烯-3-醇(9.5 g，73.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0.87-0.97 (m, 6 H), 1.22-1.32 (m, 4 H), 1.52-1.72 (m, 2 H), 1.90-2.29 (m, 2 H), 3.38-3.45 (m, 2 H), 4.16-4.19 (m, 1 H), 4.91-5.02 (m, 2 H), 5.75-5.82 (m, 1 H)。

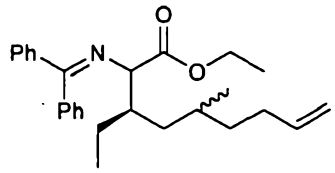
步驟2：製備(S)-4-甲基苯磺酸5-甲基壬-8-烯-3-基酯



向(S)-5-甲基壬-8-烯-3-醇(9.5 g，60.8 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中依次添加吡啶(20 mL)及DMAP(0.74 g，6.08 mmol)且攪拌溶液10分鐘。在0℃下向反應物質中添加對甲苯磺醯氯(17.39 g，91 mmol)。使反應物質達到室溫且攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋殘餘物。有機溶液以1.5 N HCl水溶液、飽和碳酸氫鹽溶

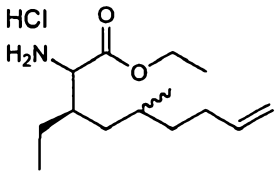
液、鹽水溶液洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物(15 g，79%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 328.4 (M^++18)。

步驟3：製備(3R)-2-(二苯基亞甲基胺基)-3-乙基-5-甲基壬-8-烯酸乙酯



在0℃下向(S)-4-甲基苯磺酸5-甲基壬-8-烯-3-基酯(15 g，48.3 mmol)及N-(二苯基亞甲基)甘胺酸乙酯(15.5 g，58.0 mmol)於甲苯(150 mL)中之溶液中添加LiHMDS(72.5 mL，72.5 mmol，1 M THF溶液)。使反應物質達到室溫，在110℃下加熱2小時。將反應物質冷卻至室溫，用水淬滅且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物(7.0 g，35.7%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 406.4 (M^++1)。

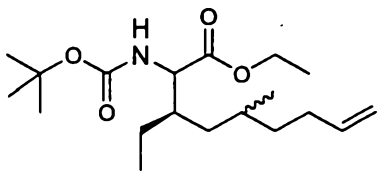
步驟4：製備(3R)-2-胺基-3-乙基-5-甲基壬-8-烯酸乙酯鹽酸鹽



向(3R)-2-(二苯基亞甲基胺基)-3-乙基-5-甲基壬-8-烯酸乙酯(7 g，17.26 mmol)於乙醚(20 mL)中之溶液中添加1.5 N HCl水溶液(100 mL)且反應物質在室溫下攪拌隔夜。用乙醚(100 mL)洗滌反應物質。水溶液使用飽和碳酸氫鈉溶

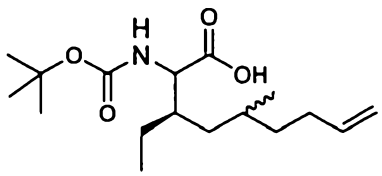
液鹼化且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物(2.6 g，62.4%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 242.4 (M^++1)。

步驟5：製備(3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-乙基-5-甲基壬-8-烯酸乙酯



在室溫下向(3R)-2-胺基-3-乙基-5-甲基壬-8-烯酸乙酯鹽酸鹽(2.99 g，10.77 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中依次添加DIPEA(1.08 mL，10.77 mmol)及$(BOC)_2O$(2.39 mL，10.77 mmol)。反應物質在室溫下攪拌隔夜。反應物質以DCM稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由管柱層析(矽膠，含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到2.3 g(62.5%)呈油狀液體狀之(3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸乙酯。MS: MS m/z 342.4 (M^++1)。

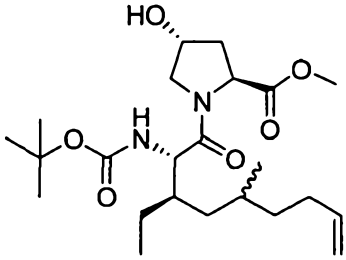
步驟6：製備(3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-乙基-5-甲基壬-8-烯酸



在室溫下向(3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-乙基-5-甲基壬-8-烯酸乙酯(2.3 g，6.74 mmol)於THF/水(50 mL，1:1)中之溶液中依次添加甲醇(10 mL)及LiOH(0.84 g，20.21

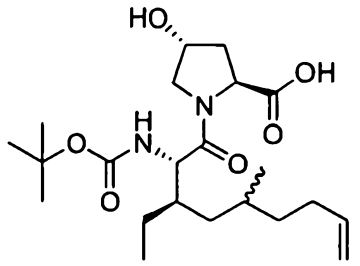
mmol)。反應物質在室溫下攪拌隔夜。在減壓下蒸發溶劑且用水(10 mL)稀釋殘餘物。水溶液以1.5 N HCl水溶液酸化至pH值為約3且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由管柱層析(矽膠，含2%甲醇之DCM)純化粗化合物，得到1.5 g(71%)呈灰白色固體狀之中間物9。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.27-1.09 (m, 8 H), 1.02-1.35 (m, 3 H), 1.39 (s, 11H), 1.91-1.97 (m, 1 H), 1.99-2.02 (m, 2 H), 4.03-4.12 (m, 1 H), 4.90-5.03 (m, 2 H), 5.74-5.84 (m, 1 H), 6.80-6.83 (m, 1 H), 12.47 (sb, 1 H)。

步驟7：製備(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-乙基-5-甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯



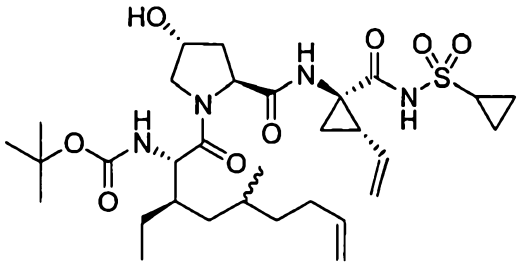
在室溫下向(3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-乙基-5-甲基壬-8-烯酸(2 g，6.38 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中依次添加DIPEA(1.93 mL，19.19 mmol)、HATU(2.42 g，6.38 mmol)及(2S,4R)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯(1.15 g，6.38 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應物質以DCM稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗化合物。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟(1.5 g，53.4%)。MS: MS m/z 441.6 (M^++1)。

步驟8：製備(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-乙基-5-甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸



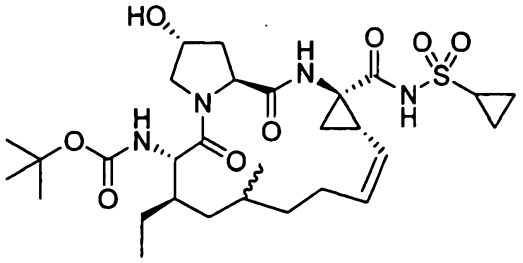
在室溫下向(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-乙基-5-甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲酯(1.5 g，3.40 mmol)於THF/水(16 mL，1:1)中之溶液中依次添加LiOH(286 mg，6.80 mmol)及3 mL甲醇。反應物質在室溫下攪拌隔夜。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並用1.5 N HCl水溶液酸化。用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取水溶液。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之所需產物(1.3 g，90%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.81-0.93 (m, 6 H), 1.12-1.29 (m, 5 H), 1.30-1.50 (m, 11H), 1.71-1.80 (m, 2 H), 1.91-2.51 (m, 4 H), 3.57-3.59 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 3 H), 4.92-4.97 (m, 2 H), 5.01-5.15 (m, 1 H), 5.74-5.79 (m, 1 H), 6.30-6.80 (m, 1 H), 12.50 (sb, 1 H)。MS: MS m/z 427.6 (M^++1)。

步驟9：製備(2S,3R)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-羥基吡咯啶-1-基)-3-乙基-5-甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基胺基甲酸第三丁酯：



在室溫下向(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-乙基-5-甲基壬-8-烯醯基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(1.3 g，3.05 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中依次添加HATU(1.15 g，3.05 mmol)及DIPEA(1.6 mL，9.13 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質10分鐘。向反應物質中添加(1R,2S)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺(1.22 g，3.05 mmol)且在室溫下攪拌1小時。反應物質以二氯甲烷稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含6%甲醇之氯仿)純化粗化合物，得到1.7 g(87%)呈白色固體狀之所需產物。MS: MS m/z 639.55 (M^++1)。

步驟10：製備(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7-乙基-2-羥基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯

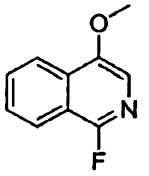


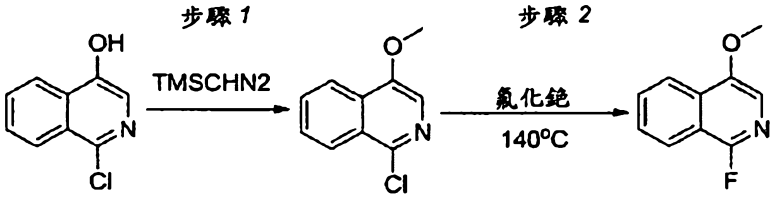
在室溫下在氮氣氛圍下向經脫氣之(2S,3R)-1-((2S,4R)-

2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-羥基吡咯啶-1-基)-3-乙基-5-甲基-1-側氧基壬-8-烯-2-基胺基甲酸第三丁酯(1.7 g，2.66 mmol)於二氯乙烷(100 mL)中之溶液中添加第二代格拉布催化劑(266 mg，10% w/w)。反應物質在95℃下加熱隔夜。在減壓下蒸發溶劑且藉由矽膠層析(含5%甲醇之氯仿)純化殘餘物，得到呈淺黃色結晶固體狀之所需化合物(770 mg，47.4%)。MS: MS m/z 609.20 (M^+-1)。

製備1-氟-4-甲氧基異喹啉

合成1-氟-4-甲氧基異喹啉





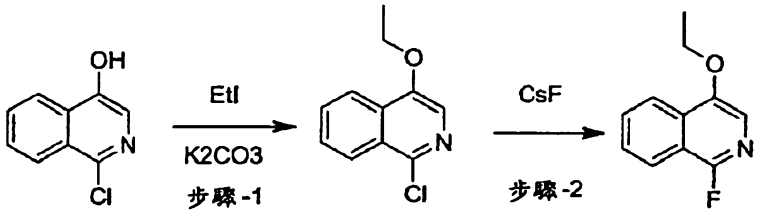
步驟1：製備1-氯-4-甲氧基異喹啉

在0℃下向1-氯異喹啉-4-醇(5.0 g，27.8 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中添加TMS-重氮甲烷(12.73 g，111.2 mmol)。使反應混合物達到室溫且攪拌2小時。在減壓下蒸發溶劑，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之1-氯-4-甲氧基異喹啉(2.5 g，46.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.29-8.17 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 4.05 (s, 3H)；MS: MS m/z 194.7 (M^++1)。

步驟2：製備1-氟-4-甲氧基異喹啉

在室溫下向1-氯-4-甲氧基異喹啉(2.5 g，12.91 mmol)於DMSO中之溶液中添加氟化銫(4.01 g，25.82 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(700 mg，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.10 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 4.04 (s, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm -78.66 (1 F)；MS: MS m/z 178.1 (M^++1)。

製備1-氟-4-乙氧基異喹啉



步驟1：製備1-氟-4-乙氧基異喹啉

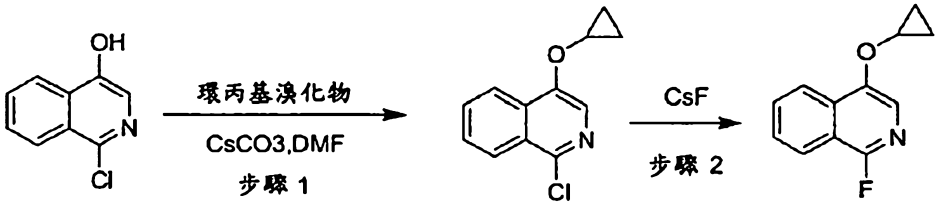
在室溫下向1-氯異喹啉-4-醇(1.0 g，5.5 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中依次添加K_2CO_3(2.3 g，16.7 mmol)及乙基碘化物(0.87 ml，11.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之1-氟-4-乙氧基異喹啉(0.7 g，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.26-8.24 (m, 2H), 7.79 (s, 1H),

7.76-7.26 (m, 2H), 4.29-4.24 (q, J=6.8 Hz, 2H), 1.58-1.54 (t, J=6.8 Hz, 3H)；MS: MS m/z 207.7 (M^++1)。

步驟2：製備1-氟-4-乙氧基異喹啉

在室溫下向1-氯-4-乙氧基異喹啉(4.8 g，23.12 mmol)於DMSO中之溶液中添加氟化銫(6.9 g，46.24 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(2.6 g，58.8%)。MS: MS m/z 192.3 (M^++1)。

流程：製備1-氟-4-環丙氧基異喹啉



步驟1：製備1-氯-4-環丙氧基異喹啉

在室溫下向1-氯異喹啉-4-醇(1.0 g，55.7 mmol)於DMF(20 ml)中之溶液中依次添加Cs_2CO_3(2.72 g，8.35 mmol)及環丙基溴化物(6.74 g，55.7 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈黃色固體狀之所需化合物(0.4 g，32.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.22-8.24 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 1H),

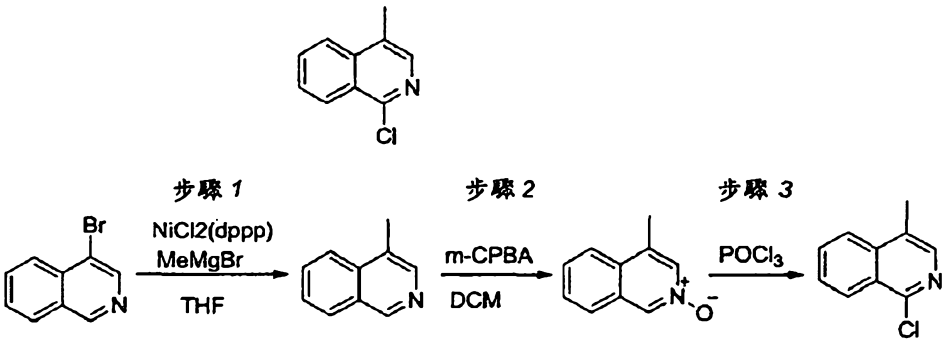
0.92-0.90 (m, 4H)；MS: MS m/z 220.0 (M^++1)。

步驟2：製備1-氟-4-環丙氧基異喹啉

在室溫下向1-氯-4-環丙氧基異喹啉(2.3 g，10.47 mmol)於DMSO(20 ml)中之溶液中添加氟化銫(6.36 g，41.9 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(0.8 g，37.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.09-8.07 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 0.90-0.89 (m, 4H)；^{19}F NMR: δ ppm -78.58 (1 F)；MS: MS m/z 204.2 (M^++1)。

流程：製備1-氯-4-甲基異喹啉：

合成1-氯-4-甲基異喹啉：



步驟1：製備4-甲基異喹啉

在室溫下向4-溴異喹啉(1 g，4.81 mmol)於THF(20 ml)中之溶液中依次添加氯化[1,3-雙(二苯基膦基)丙烷]鎳(II)(0.026 g，0.048 mmol)及含溴化甲基鎂之乙醚(1.923 ml，5.77 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質18小時。反

應混合物以1 N HCl酸化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含5%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈油狀之所需化合物(0.6 g，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.15(s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, J =8 Hz 1H), 8.05-8.03 (d, J =8 Hz, 1H), 7.83 (t, J =8 Hz, 1 H), 7.71 (t, J =8 Hz, 1 H) 2.59 (s, 3H)；GC-MS: MS m/z 143 (M^+)。

步驟2：製備4-甲基異喹啉2-氧化物

在室溫下向4-甲基異喹啉(0.6 g，4.19 mmol)於DCM(20 ml)中之溶液中添加m-CPBA(2.169 g，12.57 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質18小時。反應物質以DCM稀釋且用水萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到呈半固體狀之所需化合物(0.65 g，88%)。粗化合物不經純化即繼續使用。

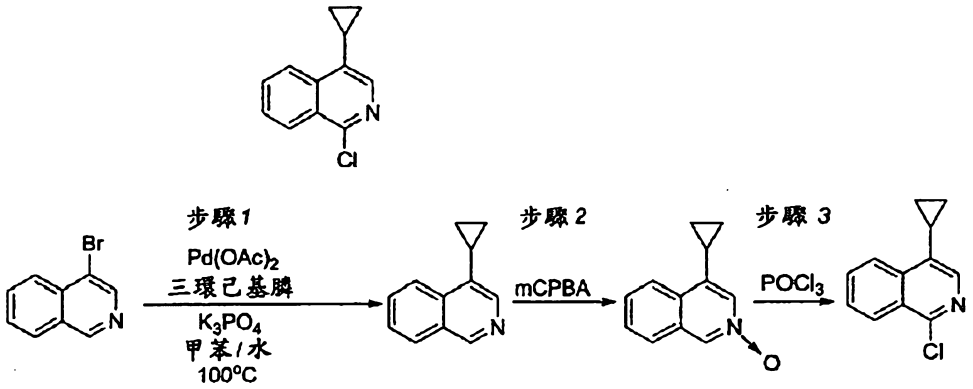
步驟3：製備1-氯-4-甲基異喹啉

將4-甲基異喹啉2-氧化物(0.65 g，4.08 mmol)於$POCl_3$(6 ml)中之溶液回流18小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈油狀之所需化合物(0.17 g，18.75%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.14-8.12 (d, J =8 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.95-7.93 (d, J =8 Hz, 1 H), 7.86 (t, J =4

Hz, 1 H), 7. 84(t, J =8 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3H)；MS: MS m/z 178.2 (M^++1)。

流程：製備1-氯-4-環丙基異喹啉：

合成1-氯-4-環丙基異喹啉：



步驟1：製備4-環丙基異喹啉

向4-溴異喹啉(0.5 g，2.403 mmol)及環丙基硼酸(0.248 g，2.88 mmol)於甲苯/水(11 ml，10: 1)中之溶液中添加磷酸鉀鹽(1.02 g，4.81 mmol)，接著添加三環己基膦(0.067 g，0.240 mmol)及乙酸鈀(II)(0.027 g，0.120 mmol)。反應物質在100℃下加熱且攪拌隔夜。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈油狀之所需化合物(0.4 g，93%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.12(s, 1H), 8.34-8.32(d, J =8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, J =8 Hz, 1H), 7.76(t, J=4 Hz, 1H), 7.62 (t, J=4 Hz, 1H),2.23(s, 1H), 1.11(t, J =4 Hz, 2H), 0.82(t, J =8 Hz, 2H)。

步驟2：製備4-環丙基異喹啉-2-氧化物

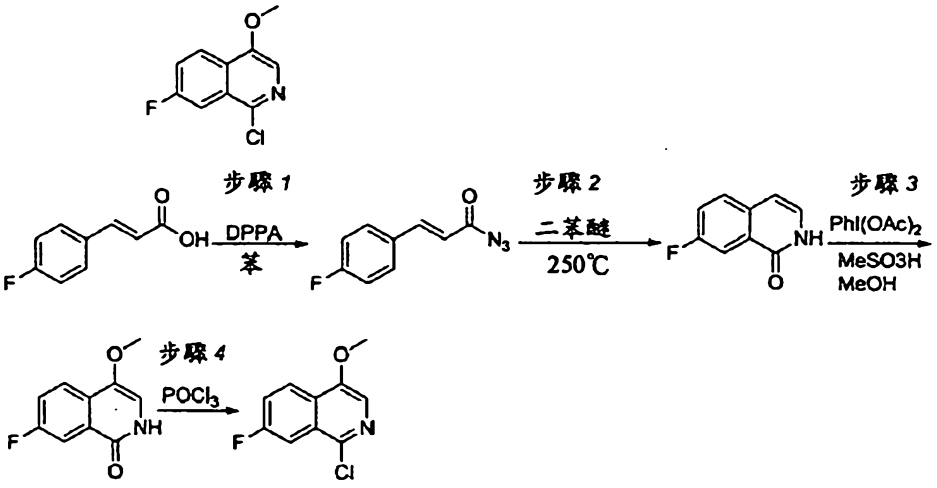
在室溫下向4-環丙基異喹啉(0.4 g，2.364 mmol)於DCM(10 ml)中之溶液中添加m-CPBA(1.224 g，7.09 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質18小時。反應物質以DCM稀釋且用水及碳酸氫鈉水溶液洗滌。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到呈固體狀之所需化合物(0.35 g，80%)。粗化合物不經純化即繼續使用。

步驟3：製備1-氯-4-環丙基異喹啉

將4-環丙基異喹啉-2-氧化物(0.3 g，1.620 mmol)於$POCl_3$(15 ml)中之溶液回流隔夜。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈油狀之所需化合物(0.02 g，5.76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.37-8.35(d, J =8 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (t, J =8 Hz, 1H), 7.70(t, J=4 Hz, 1H), 2.18(m, 1H), 1.11(t, J =4 Hz, 2H), 0.80(t, J =8 Hz, 2H)；MS: MS m/z 204.28 (M^++1)。

流程：製備1-氯-7-氟-4-甲氧基異喹啉

合成1-氯-7-氟-4-甲氧基異喹啉：



步驟1：製備(E)-3-(4-氟苯基)丙烯醯基疊氮化物

在室溫下向(E)-3-(4-氟苯基)丙烯酸(25 g，150 mmol)於苯(120 mL)中之溶液中依次添加三乙胺(30.5 g，301 mmol)及DPPA(41.4 g，150 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質18小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並用二氯甲烷萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物。藉由習知管柱層析(矽膠，60-120目，使用含10%乙酸乙酯之石油醚作為移動相)純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(26 g，90%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.73-7.69 (d, J=16 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.36-6.32 (d, J=16 Hz, 1H)。

步驟2：製備7-氟異喹啉-1(2H)-酮

向熱(125℃)二苯醚(25 ml)中逐份添加(E)-3-(4-氟苯基)丙烯醯基疊氮化物(5 g，26.2 mmol)。反應物在250℃下加熱4小時。將反應物質冷卻至室溫且用石油醚稀釋。過濾沈澱之固體，用石油醚洗滌，得到粗化合物(2.45 g，57%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.96-7.93 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H)；MS: MS m/z 164.1 (M^++1)。

步驟3：製備7-氟-4-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

在室溫下向7-氟異喹啉-1(2H)-酮(11 g，67.4 mmol)於甲醇中之溶液中依次添加二乙酸氧碘苯(21.7 g，67.4 mmol)及甲烷磺酸(7.78 g，81 mmol)。反應物質在回流下加熱3

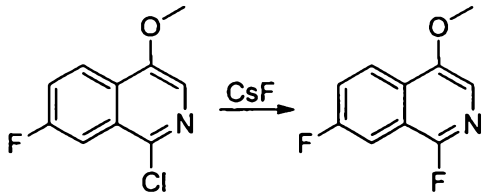
小時。蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。過濾沈澱之固體且用水洗滌，得到呈淺紅色固體狀之粗化合物(11 g，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.06-8.04 (m, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)；MS: MS m/z 194.1 (M^++1)。

步驟4：製備1-氯-7-氟-4-甲氧基異喹啉

將7-氟-4-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(11 g，56.9 mmol)於$POCl_3$(100 ml)中之溶液回流18小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之所需化合物(2.9 g，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.36-8.32 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 4.11 (s, 3H)；MS: MS m/z 212.1 (M^++1)。

流程：製備1,7-二氟-4-甲氧基異喹啉

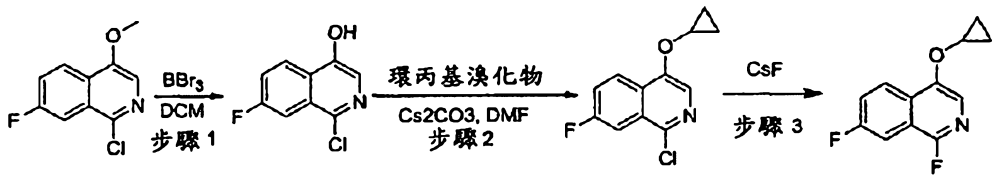
合成1,7-二氟-4-甲氧基異喹啉：



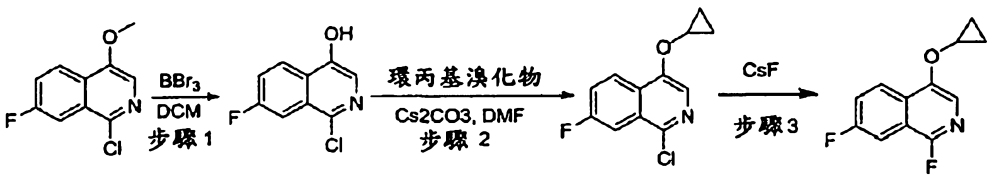
在室溫下向1-氯-7-氟-4-甲氧基異喹啉(3.7 g，17.48 mmol)於DMSO中之溶液中添加氟化銫(10.26 g，69.9 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無

水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(1.7 g，49%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.20-8.18 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.46 (s, 1 H), 4.04 (s, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm 109.65 (1F), -78.53 (1F)；MS: MS m/z 196.1 (M^++1)。

流程：製備1,7-二氟-4環丙氧基異喹啉



流程：製備1,7-二氟-4環丙氧基異喹啉



步驟1：製備1-氯-7-氟-4-羥基異喹啉

在0℃下將1-氯-7-氟-4-甲氧基異喹啉(0.75 g，3.54 mmol)於DCM(10 ml)中之溶液中逐滴添加至BBr_3(6.22 g，24.81 mmol)中。將反應物質回流5小時。冷卻殘餘物且用甲醇淬滅。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。過濾沈澱之固體，用水洗滌，得到呈淺黃色固體狀之粗化合物(0.65 g，93%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.36-8.33 (m, 1H), 7.89-7.86 (d, J=12 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (t, J=10 Hz, 1H)；MS: MS m/z 198.0 (M^++1)。

步驟2：製備1-氯-7-氟-4-環丙氧基異喹啉

在室溫下向1-氯-7-氟異喹啉-4-醇(1 g，5.06 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中依次添加Cs_2CO_3(4.95 g，15.18

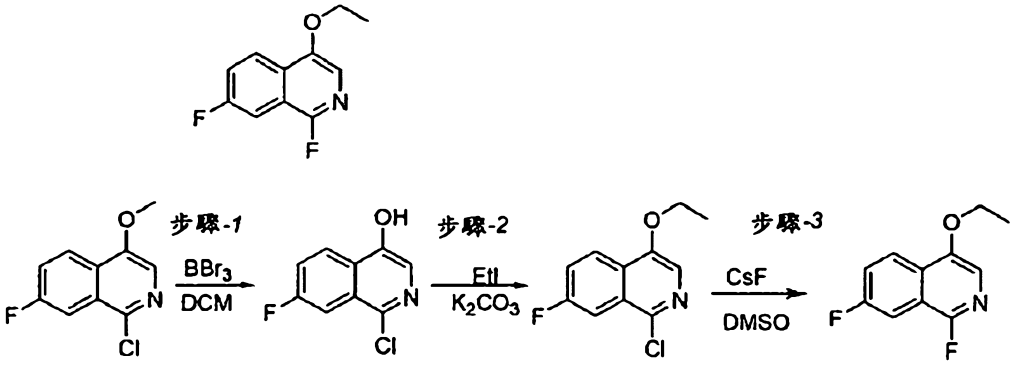
mmol)及環丙基溴化物(1.2 mL，15.18 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈黃色固體狀之所需化合物(0.24 g，20%)。

步驟3：製備1,7-二氟-4-環丙氧基異喹啉

在室溫下向1-氯-7-氟-4-環丙氧基異喹啉(0.24 g，1.01 mmol)於DMSO(2 ml)中之溶液中添加氟化銫(0.38 g，2.52 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(0.15 g，67%)。

流程：製備1-氟-4-乙氧基-7-氟異喹啉

合成1-氟-4-乙氧基-7-氟異喹啉：



步驟1：製備1-氯-7-氟-4-羥基異喹啉

在0℃下將1-氯-7-氟-4-甲氧基異喹啉(0.75 g，3.54 mmol)於DCM(10 ml)中之溶液中逐滴添加至BBr_3(6.22 g，24.81 mmol)中。將反應物質回流5小時。冷卻殘餘物且用甲醇淬滅。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。過濾

沈澱之固體，用水洗滌，得到呈淺黃色固體狀之粗化合物(0.65 g，93%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.36-8.33 (m, 1H), 7.89-7.86 (d, J=12 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (t, J=10 Hz, 1H)；MS: MS m/z 198.0 (M^++1)。

步驟2：製備1-氯-7-氟-4-乙氧基異喹啉

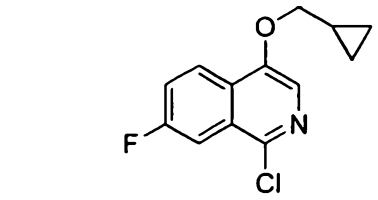
在室溫下向1-氯-7-氟異喹啉-4-醇(0.5 g，2.53 mmol)於乙腈(10 ml)中之溶液中依次添加K_2CO_3(700 mg，5.06 mmol)及乙基碘化物(475 mg，3.04 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之1-氯-7-氟-4-乙氧基異喹啉(400 mg，70%)。

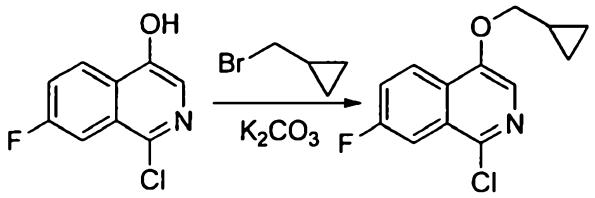
步驟3：製備1,7-二氟-4-乙氧基異喹啉

在室溫下向1-氯-4-乙氧基異喹啉(0.2 g，0.88 mmol)於DMSO(2 mL)中之溶液中添加氟化銫(0.37 g，2.21 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(120 mg，65%)。MS: MS m/z (M^++1)。

流程：製備1-氯-7-氟-4-環丙基甲氧基異喹啉

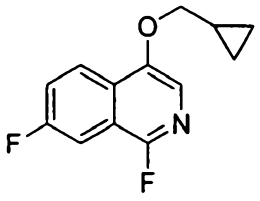
合成1-氯-4-(環丙基甲氧基)-7-氟異喹啉：





在室溫下向1-氯-7-氟-4-羥基異喹啉(1.0 g，5.06 mmol)於乙腈(10 ml)中之溶液中依次添加K_2CO_3(2 g，15.18 mmol)及環丙基甲基溴化物(1.36 g，10.12 mmol)。將反應混合物加熱至50℃持續2小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之1-氯-4-乙氧基異喹啉(0.7 g，55%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.38-8.34 (q, J=8 Hz, 1H), 7.89-7.86 (d, J=12 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (t, J=10 Hz, 1H), 4.11-4.09 (d, J=8 Hz, 2H), 1.43-1.37 (m, 1H), 0.72-0.67 (m, 2H), 0.46-0.39 (m, 2H)；MS: MS m/z 252.0 (M^++1)。

製備1,7-二氟-4-環丙基甲氧基異喹啉

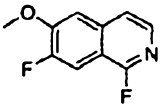


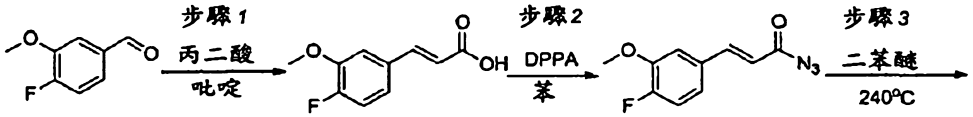
在室溫下向1-氯-4-(環丙基甲氧基)-7-氟異喹啉(0.7 g，2.78 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加氟化銫(1.0 g，6.95 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小

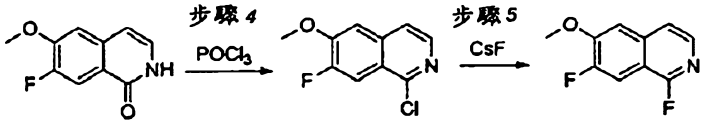
時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(0.43 g，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.35-8.33 (m, 1H), 7.77-7.74 (d, J=12 Hz, 1H) 7.73 (t, J=8 Hz, 1H), 7.52-7.51 (d, J=4 Hz, 1H), 4.10-4.08 (d, J=8 Hz, 2H), 1.42-1.40 (m, 1H), 0.74-0.69 (m, 2H), 0.49-0.46 (m, 2H)；MS: MS m/z 237.0 (M^++1)。

流程：製備1,7-二氟-6-甲氧基異喹啉

合成1,7-二氟-6-甲氧基異喹啉：







步驟1：製備(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烯酸

在室溫下向4-氟-3-甲氧基苯甲醛(30 g，195 mmol)於吡啶(134 ml)及哌啶(4.12 ml)中之溶液中添加丙二酸(30.4 g，292 mmol)。將反應物質回流18小時。在減壓下蒸發溶劑且用1.5 N HCl溶液酸化殘餘物。過濾沈澱之固體，用石油醚洗滌，得到呈白色固體狀之粗化合物(37 g，97%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12.37 (s, 1H), 7.59-7.55 (d, J=16 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.59-6.55 (d,

J=16 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)；MS: MS m/z 195.0 (M^+-1)。

步驟2：製備(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物

在室溫下向(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烯酸(5 g，25.5 mmol)於苯(30 ml)中之溶液中依次添加三乙胺(5.16 g，51 mmol)及DPPA(7.01 g，25.5 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質18小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並用二氯甲烷萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物。藉由習知管柱層析(矽膠，60-120目，使用含10%乙酸乙酯之石油醚作為移動相)純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(4 g，71%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.70-7.66 (d, J=16 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.35-6.31 (d, J=16 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

步驟3：製備7-氟-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

向熱(125℃)二苯醚(20 ml)中逐份添加(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物(4 g，18.08 mmol)。將反應物在250℃下加熱4小時。反應物質冷卻至室溫且用石油醚稀釋。過濾沈澱之固體，用石油醚洗滌，得到粗化合物(3.1 g，89%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 194.1 (M^++1)。

步驟4：製備1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉

將7-氟-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(3.1 g，16.05 mmol)於$POCl_3$(25 ml)中之溶液回流18小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸

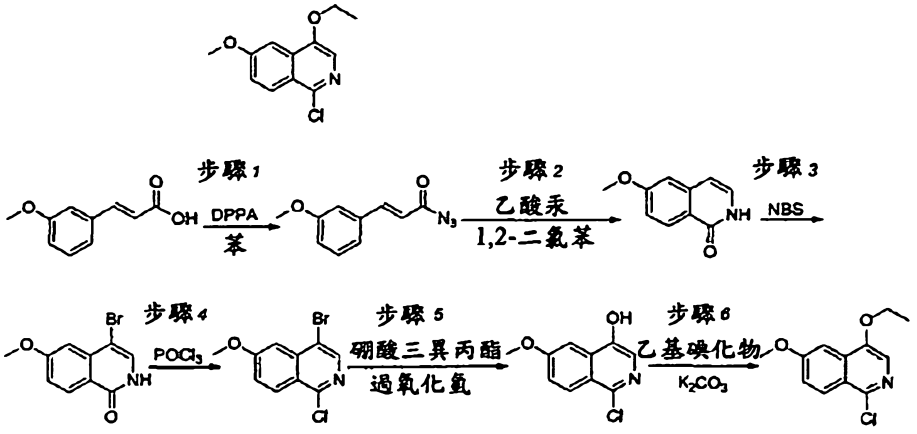
發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之所需化合物(1.9 g，55%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.22-8.20 (d, J=8 Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.18-7.16 (d, J =8 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3H)；MS: MS m/z 211.7 (M^++1)。

步驟5：製備1,7-二氟-6-甲氧基異喹啉

在室溫下向1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉(1.5 g，7.09 mmol)於DMSO中之溶液中添加氟化銫(2.15 g，14.18 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(950 mg，68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.0-7.98 (m, 1H), 7.77-7.74 (d, J=12 Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 4.04 (s, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm -129.05 (1 F), -71.98 (1F)；MS: MS m/z 196.1 (M^++1)。

流程：製備1-氯-4-乙氧基-6-甲氧基異喹啉

合成1-氯-4-乙氧基-6-甲氧基異喹啉：



步驟1：製備(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物

在室溫下向(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯酸(15 g，84 mmol)於苯(100 ml)中之溶液中依次添加三乙胺(11.73 ml，84 mmol)及DPPA(23.17 g，84 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質18小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並用二氯甲烷萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物。藉由習知管柱層析(矽膠，60-120目，使用含10%乙酸乙酯之石油醚作為移動相)純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(15 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.75-7.70 (d, J=20 Hz, 1H), 7.36-6.97 (m, 4H), 6.45-6.40 (d, J=20 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

步驟2：製備6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

向(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物(2.0 g，9.84 mmol)於1,2-二氯苯(10 ml)中之溶液中添加乙酸汞(0.031 g，0.098 mmol)。在120℃下加熱反應物且在此溫度下攪拌5分鐘且隨後將其加熱至180℃持續1小時。反應物質冷卻至室溫且用石油醚稀釋。過濾沈澱之固體，用石油醚洗滌，得到粗化合物(1.2 g，69.6%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.03 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, J =8 Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 6.48-6.46 (d, J =8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)；MS: MS m/z 176.1 (M^++1)。

步驟3：製備4-溴-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

在室溫下在氬氣氛圍下向6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(2.5

g，14.27 mmol)於乙腈(10 ml)中之溶液中添加NBS(2.54 g，14.27 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質2小時。過濾沈澱之固體，得到粗化合物(2 g，55.2%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.41 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, J =8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 3.93 (s, 3H)；MS: MS m/z 256.06 (M^++2)。

步驟4：製備4-溴-1-氯-6-甲氧基異喹啉

將4-溴-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(1.5 g，5.90 mmol)於$POCl_3$(15 ml)中之溶液回流隔夜。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(1.1 g，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.53(s, 1H), 8.27-8.24 (d, J =12 Hz, 1H), 7.56-7.53 (d, J =12 Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 4.02(s, 3H)；MS: MS m/z 273.99 (M^++1)。

步驟5：製備1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-醇

在-78℃下在氮氣下向4-溴-1-氯-6-甲氧基異喹啉(0.25 g，0.917 mmol)於THF(30 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(1.147 ml，1.835 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘且添加硼酸三異丙酯(0.426 ml，1.835 mmol)且再攪拌30分鐘。向其中添加過氧化氫(0.273 ml，8.90 mmol) (30%溶液，1.5

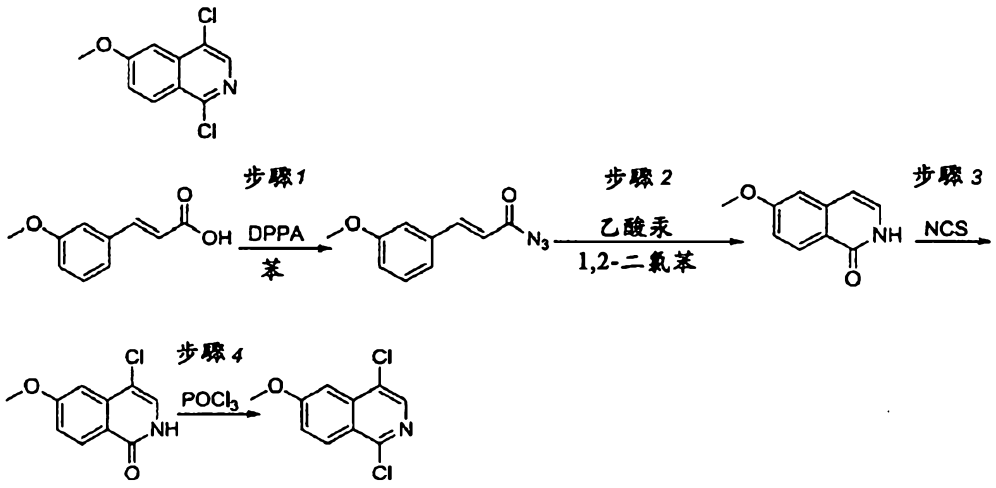
M)，接著添加氫氧化鈉(0.917 ml，0.917 mmol)。在室溫下再攪拌所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至-40℃且添加亞硫酸鈉水溶液(1.156 g，9.17 mmol)。所得漿液以6 N HCl溶液中和且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈固體狀之所需化合物(0.13 g，67.6%)。MS: MS m/z 210.06 (M^++1)。

步驟6：製備1-氯-4-乙氧基-6-甲氧基異喹啉

在室溫下向1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-醇(0.05 g，0.239 mmol)於乙腈(5 ml)中之溶液中依次添加碳酸鉀(0.099 g，0.716 mmol)及碘乙烷(0.039 ml，0.477 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質18小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並用二氯甲烷萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈固體狀之所需化合物(0.015 g，25.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.14-8.12 (d, J=8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 4.34-4.27(q, J=8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.48(t, J=10 Hz, 3H)。

流程：製備1,4-二氯-6-甲氧基異喹啉

合成1,4-二氯-6-甲氧基異喹啉：



步驟1：製備(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物

在室溫下向(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯酸(15 g，84 mmol)於苯(100 ml)中之溶液中依次添加三乙胺(11.73 ml，84 mmol)及DPPA(23.17 g，84 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質18小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋，接著用二氯甲烷萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物。藉由習知管柱層析(矽膠，60-120目，使用含10%乙酸乙酯之石油醚作為移動相)純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(15 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.75-7.70 (d, J=20 Hz, 1H), 7.36-6.97 (m, 4H), 6.45-6.40 (d, J=20 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

步驟2：製備6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

向(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物(2.0 g，9.84 mmol)於1,2-二氯苯(10 ml)中之溶液中添加乙酸汞(0.031 g，0.098 mmol)。在120℃下加熱反應物且在此溫度下攪拌5分鐘且隨後將其加熱至180℃持續1小時。反應物質冷卻至室溫且用石油醚稀釋。過濾沈澱之固體且用石油醚洗

滌，得到粗化合物(1.2 g，69.6%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.03 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, J =8 Hz, 1 H), 7.14-7.03 (m, 3H), 6.48-6.46 (d, J =8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)；MS: MS m/z 176.1 (M^++1)。

步驟3：製備4-氯-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

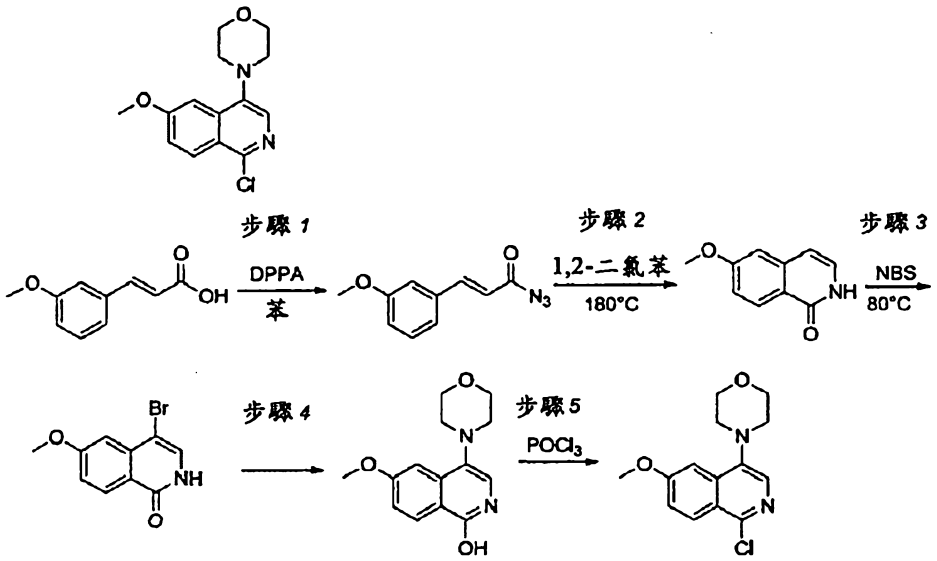
在80℃下向6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(2.5 g，14.27 mmol)於乙腈(10 ml)中之溶液中添加NCS(2.54 g，14.27 mmol)持續隔夜。反應物質冷卻至室溫且過濾沈澱之固體，得到粗化合物(2 g，55.2%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.41 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, J =8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 3.93 (s, 3H)；MS: MS m/z 210.02 (M^++1)。

步驟4：製備1,4-二氯-6-甲氧基異喹啉

將4-氯-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(1.5 g，5.90 mmol)於$POCl_3$(15 ml)中之溶液回流隔夜。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(1.1 g，65.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.53(s, 1H), 8.27-8.24 (d, J =12 Hz, 1 H), 7.56-7.53 (d, J =12 Hz, 1 H), 7.41(s, 1H), 4.02(s, 3H)；MS: MS m/z 230.03 (M^++2)。

流程：製備4-(1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)嗎啉及4-(1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)-2,6-二甲基嗎啉

合成4-(1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)嗎啉：



步驟1：製備(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物

在室溫下向(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯酸(15 g，84 mmol)於苯(100 ml)中之溶液中依次添加三乙胺(11.73 ml，84 mmol)及DPPA(23.17 g，84 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質18小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並用二氯甲烷萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物。藉由習知管柱層析(矽膠，60-120目，使用含10%乙酸乙酯之石油醚作為移動相)純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(15 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.75-7.70 (d, J=20 Hz, 1H), 7.36-6.97 (m, 4H), 6.45-6.40 (d, J=20 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

步驟2：製備6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

向(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物(2.0 g，9.84

mmol)於1,2-二氯苯(10 ml)中之溶液中添加乙酸汞(0.031 g，0.098 mmol)。在120℃下加熱反應物且在此溫度下攪拌5分鐘且隨後將其加熱至180℃持續1小時。反應物質冷卻至室溫且用石油醚稀釋。過濾沈澱之固體，用石油醚洗滌，得到粗化合物(1.2 g，69.6%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.03 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, J =8 Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 6.48-6.46 (d, J =8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)；MS: MS m/z 176.1 (M^++1)。

步驟3：製備4-溴-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

在室溫下在氬氣氛圍下向6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(2.5 g，14.27 mmol)於乙腈(10 ml)中之溶液中添加NBS(2.54 g，14.27 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質2小時。過濾沈澱之固體，得到粗化合物(2 g，55.2%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.41 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, J =8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 2 H), 3.93 (s, 3H)；MS: MS m/z 256.06 (M^++2)。

步驟4：製備6-甲氧基-4-嗎啉并異喹啉-1-醇

向4-溴-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(0.5 g，1.968 mmol)及嗎啉(0.429 g，4.92 mmol)於乙二醇(2.5 ml)中之溶液中添加DIPEA(1.031 ml，5.90 mmol)。在微波中在145℃下照射反應物1.5小時。將反應混合物吸附於二氧化矽上，藉由矽膠層析(含30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體狀

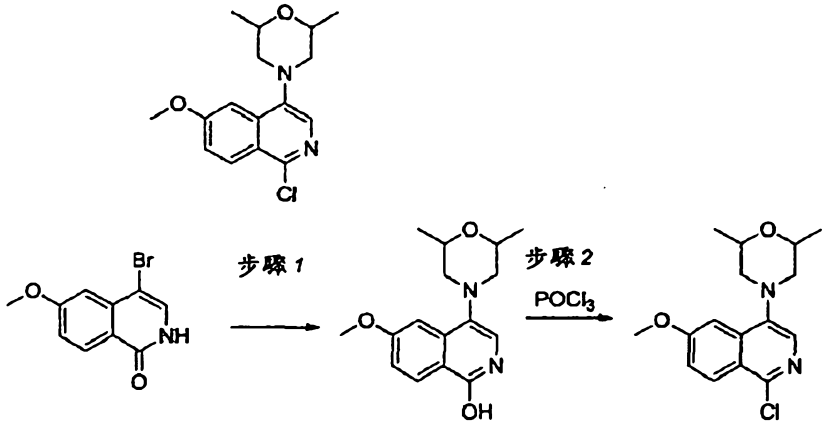
之所需化合物(0.29 g，53.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 10.98(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.24-7.11(m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.56-3.55 (m, 4H), 2.52-2.51(m, 4H)；MS: MS m/z 261 (M^++1)。

步驟5：製備4-(1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)嗎啉

將6-甲氧基-4-嗎啉并異喹啉-1-醇(0.33 g，1.268 mmol)於$POCl_3$(5 ml)中之溶液回流隔夜。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈油狀之所需化合物(0.065 g，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.18-8.16(d, J =8 Hz 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.88-3.86(m, 4H), 3.09-3.07(m, 4H)；MS: MS m/z 279.1 (M^++1)。

流程：製備4-(1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)-2,6-二甲基嗎啉

合成4-(1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)-2,6-二甲基嗎啉：



步驟1：製備4-(2,6-二甲基嗎啉基)-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

向4-溴-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(0.2 g，0.787 mmol)及

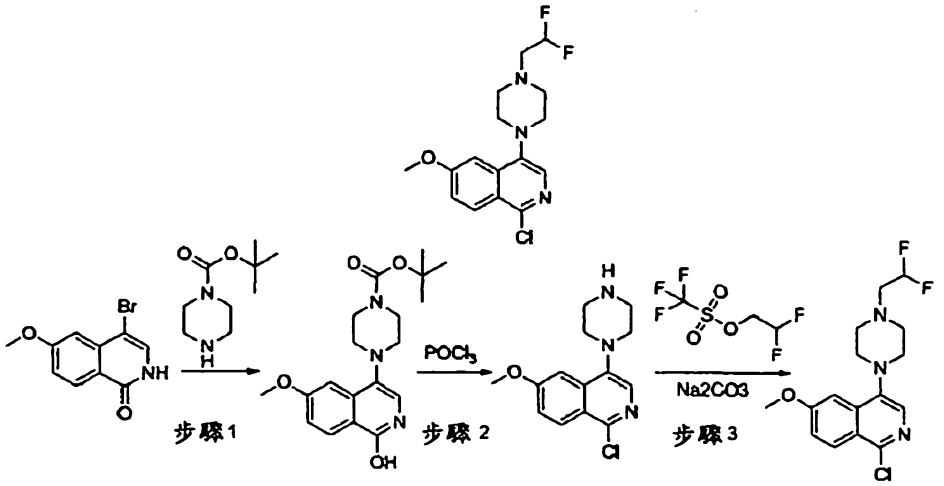
(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉(0.181 g，1.574 mmol)於乙二醇(2.5 ml)中之溶液中添加DIPEA(0.412 ml，2.361 mmol)。在微波中在145℃下照射反應物1.5小時。將反應混合物吸附於二氧化矽上，藉由矽膠層析(含30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體狀之所需化合物(0.11 g，48.5%)。MS: MS m/z 289.18 (M^++1)。

步驟2：製備4-(1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)-2,6-二甲基嗎啉

將4-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(0.15 g，0.520 mmol)於$POCl_3$(5 ml)中之溶液回流隔夜。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈油狀之所需化合物(0.085 g，49%)。MS: MS m/z 307.17 (M^++1)。

流程：製備1-氯-4-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉及1-氯-6-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)異喹啉：

合成1-氯-4-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉：



步驟1：製備4-(1-羥基-6-甲氧基異喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4-溴-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(0.5 g，1.968 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.916 g，4.92 mmol)於乙二醇(5 ml)中之溶液中添加DIPEA(1.0.31 ml，5.90 mmol)且於密封管中加熱至145℃持續隔夜。反應混合物以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物(0.3 g，29.4%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 260.20 (M^++1)。

步驟2：製備1-氯-6-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)異喹啉

將4-(1-羥基-6-甲氧基異喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.3 g，1.157 mmol)於$POCl_3$(5 ml)中之溶液回流隔夜。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈膠質化合物形式之所需化合物(0.2 g，37.3%)。MS: MS m/z 278.56 (M^++1)。

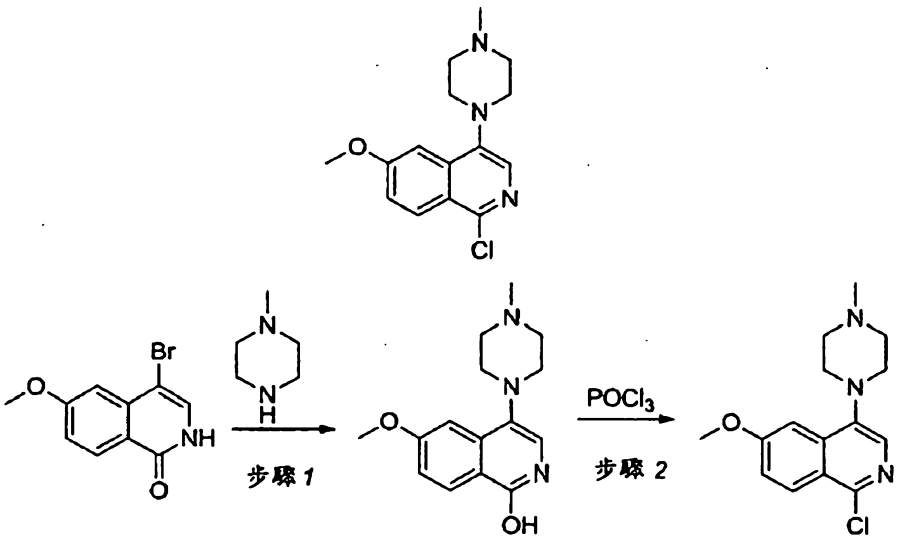
步驟3：製備1-氯-4-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基異喹啉

向1-氯-6-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)異喹啉(0.2 g，0.720 mmol)於DMF(5 ml)中之溶液中依次添加三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(0.154 g，0.720 mmol)及碳酸鈉(0.114 g，1.080 mmol)。攪拌反應物質直至判斷反應完全。反應混合物以

水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈半固體狀之所需化合物(0.04 g，15.93%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.18-8.15(d, J =12 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45-7.42 (d, J =12 Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 6.36-5.76(tf, 1H), 3.97(s, 3H), 3.10(m, 4H), 2.84(m, 4H)；^{19}F NMR: δ ppm -118.59 (1 F)；MS: MS m/z 342.19 (M^++1)。

流程：製備1-氯-6-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)異喹啉：

合成1-氯-6-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)異喹啉：



步驟1：製備6-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)異喹啉-1(2H)-酮

向4-溴-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(0.25 g，0.984 mmol)及1-甲基哌嗪(0.197 g，1.968 mmol)於乙二醇(2 ml)中之溶液中添加DIPEA(0.516 ml，2.95 mmol)。於微波中在140℃下照射反應物1小時。將反應混合物吸附於二氧化矽上，藉由矽膠層析(含30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固

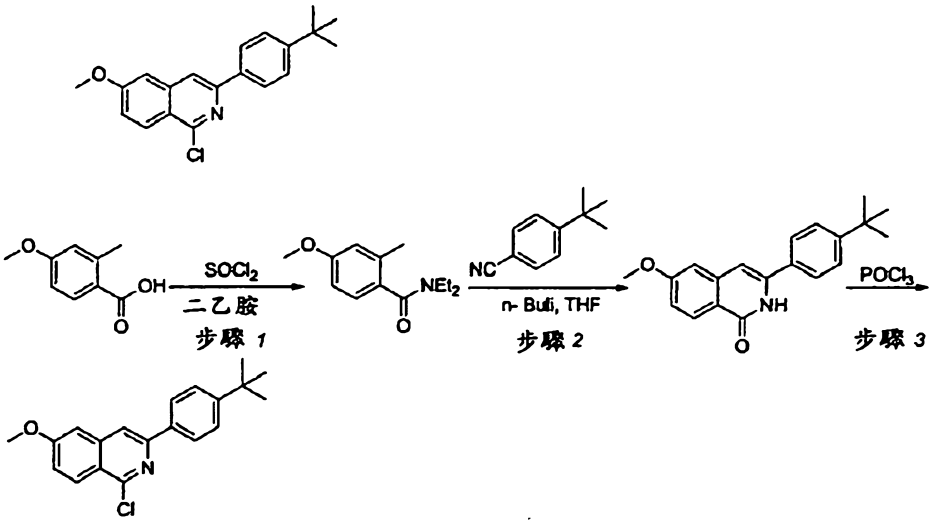
體狀之所需化合物(0.16 g，53.5%)。MS: MS m/z 274.18 (M^++1)。

步驟2：製備1-氯-6-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)異喹啉

將6-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)異喹啉-1(2H)-酮(0.16 g，0.585 mmol)於$POCl_3$(5 ml)中之溶液回流隔夜。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10% MeOH之$CHCl_3$)純化粗化合物，得到呈固體狀之所需化合物(0.05 g，27.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.18-8.15(d, J =12 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.45-7.42 (d, J =12 Hz, 1 H), 7.36(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.09(m, 4H), 2.52(m, 4H), 2.31(s, 3H)；MS: MS m/z 292.15 (M^++1)。

流程：製備3-(4-(第三丁基)苯基)-1-氯-6-甲氧基異喹啉

合成3-(4-(第三丁基)苯基)-1-氯-6-甲氧基異喹啉：



步驟1：製備N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺

將4-甲氧基-2-甲基苯甲酸(3.0 g，18.05 mmol)溶於亞硫

醯氯(20 ml)中且在80℃下回流1小時。在減壓下蒸發反應混合物。在氮氣下在冷卻條件下用二乙胺(1.870 ml，18.05 mmol)緩慢地淬滅粗物質。將反應混合物溶解於水中且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈油狀之所需化合物(2.3 g，54.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.06-7.04(d, J =8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1 H), 6.78-6.76 (d, J =8 Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.43(br, s, 2H), 3.06-3.05(m, 2H),2.16(s, 3H), 1.14(d, J =8 Hz, 3H), 0.95(d, J =8 Hz, 3H)。

步驟2：製備3-(4-(第三丁基)苯基)-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

在-78℃下向經攪拌之N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(1 g，4.52 mmol)於THF(10 ml)中之溶液中添加n-BuLi(2.82 ml，4.52 mmol，於己烷中)且攪拌1小時。隨後在相同溫度下向其中添加4-(第三丁基)苯甲腈(0.72 g，4.52 mmol)且使其溫至室溫且在室溫下再繼續攪拌1小時。反應混合物以飽和NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc(2×100 ml)萃取。有機相以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈固體狀之所需化合物(0.72 g，46.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.26(s, 1H), 8.11-8.09(d, J =8 Hz, 1H), 7.73-7.71 (d, J =8 Hz, 2H), 7.52-7.50 (d, J =8 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.05-7.03(d, J =8 Hz, 1 H), 6.82(s, 1H), 3.89(s, 3H), 1.32(s, 9H)；MS: MS

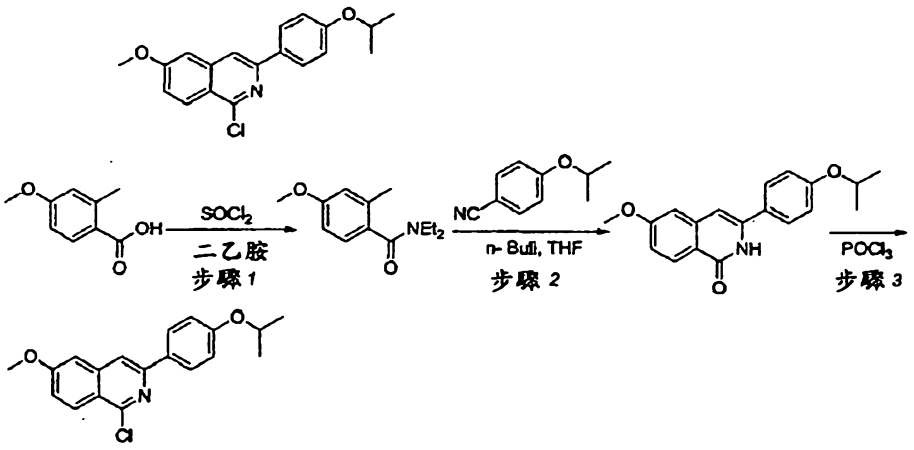
m/z 308.2 (M^++1)。

步驟3：製備3-(4-(第三丁基)苯基)-1-氯-6-甲氧基異喹啉

將3-(4-(第三丁基)苯基)-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(0.7 g，2.277 mmol)於$POCl_3$(7 ml)中之溶液回流隔夜。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈固體狀之所需化合物(0.21 g，28.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.34(s, 1 H), 8.18-8.16 (d, J =8 Hz, 1 H), 8.08-8.06(d, J =8 Hz, 2 H), 7.57-7.55 (d, J =8 Hz, 2 H), 7.41 (s, 1H), 7.40-7.38(d, J =8 Hz, 1 H), 3.97(s,3H), 1.34(s, 9H)；MS: MS m/z 362.2 (M^++1)。

流程：製備1-氯-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉

合成1-氯-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉：



步驟1：製備N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺

將4-甲氧基-2-甲基苯甲酸(3.0 g，18.05 mmol)溶於亞硫醯氯(20 ml)中且在80℃下回流1小時。在減壓下蒸發反應

混合物。在氮氣下在冷卻條件下用二乙胺(1.870 ml，18.05 mmol)緩慢地淬滅粗物質。將反應混合物溶解於水中且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈油狀之所需化合物(2.3 g，54.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.06-7.04(d, J =8 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.78-6.76 (d, J =8 Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.43(br, s, 2H), 3.06-3.05(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.14(d, J =8 Hz, 3 H), 0.95(d, J =8 Hz, 3 H)。

步驟2：製備3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

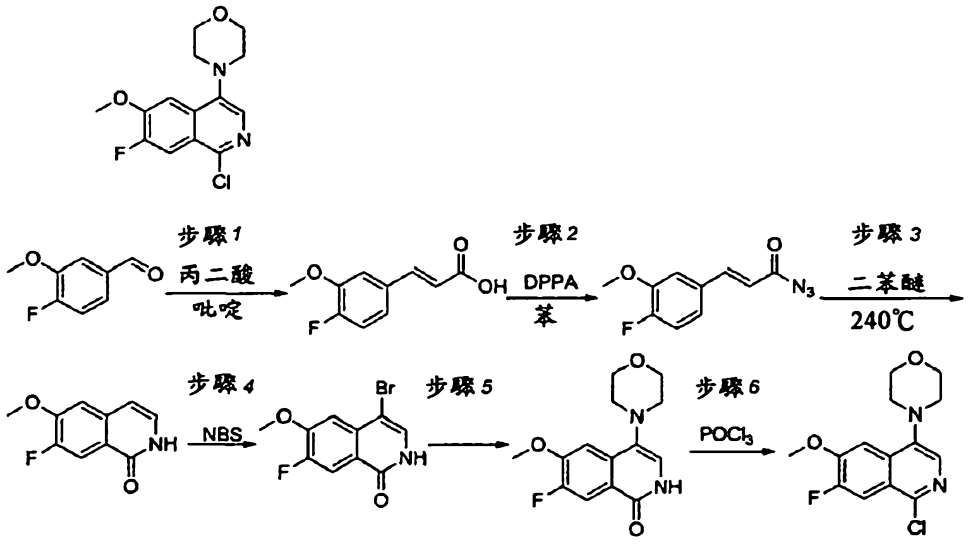
在-78℃下向經攪拌之N,N-二乙基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺(3.5 g，15.82 mmol)於THF(35 ml)中之溶液中添加n-BuLi(2.82 ml，4.52 mmol，於己烷中)且攪拌1小時。在相同溫度下添加4-異丙氧基苯甲腈(2.55 g，15.82 mmol)且使其溫至室溫且在室溫下再繼續攪拌1小時。反應混合物以飽和NH_4Cl水溶液淬滅且用EtOAc(2×100 ml)萃取。有機相以鹽水洗滌，隨後經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(3.5 g，71.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.21(s , 1H), 8.09-8.07(d, J =8 Hz, 1 H), 7.71-7.69 (d, J =8 Hz, 2 H), 7.14 (d, J =8 Hz, 1 H), 7.03-7.01(d, J =8 Hz, 3 H), 6.76(s, 1H), 4.71(m, 1H), 3.88(s, 3H), 1.30(m, 6H)；MS: MS m/z 310.7 (M^++1)。

步驟3：製備1-氯-3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉

將3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(3.5 g，11.31 mmol)於$POCl_3$(11 ml)中之溶液回流隔夜。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之所需化合物(2.5 g，67.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.06-8.04 (d, J =8 Hz, 1H), 8.03-8.01(d, J =8 Hz, 2 H), 7.81 (s, 1H), 7.22-7.20(d, J =8 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.99-6.97(d, J =8 Hz, 1H), 4.63(m, 1H), 3.96(s,3H), 1.38(m, 6H)。

流程：製備4-(1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉-4-基)嗎啉

合成4-(1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉-4-基)嗎啉：



步驟1：製備(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烯酸

在室溫下向4-氟-3-甲氧基苯甲醛(30 g，195 mmol)於吡啶(134 ml)及哌啶(4.12 ml)中之溶液中添加丙二酸(30.4

g，292 mmol)。將反應物質回流18小時。在減壓下蒸發溶劑且用1.5 N HCl溶液酸化殘餘物。過濾沈澱之固體，用石油醚洗滌，得到呈白色固體狀之粗化合物(37 g，97%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12.37 (s, 1H), 7.59-7.55 (d, J=16 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.59-6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)；MS: MS m/z 195.0 (M^+-1)。

步驟2：製備(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物

在室溫下向(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烯酸(25 g，127 mmol)於苯(250 ml)中之溶液中依次添加三乙胺(35.5 ml，255 mmol)及DPPA(35.1 g，127 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質18小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並用二氯甲烷萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物。藉由習知管柱層析(矽膠，60-120目，使用含10%乙酸乙酯之石油醚作為移動相)純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(15 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.70-7.66 (d, J=16 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.35-6.31 (d, J=16 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

步驟3：製備7-氟-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

向熱(125℃)二苯醚(20 ml)中逐份添加(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物(4 g，18.08 mmol)。在250℃下加熱反應物4小時。反應物質冷卻至室溫且用石油醚稀釋。過濾沈澱之固體，用石油醚洗滌，得到粗化合物(3.1 g，89%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步

驟。MS: MS m/z 194.1 (M^++1)。

步驟4：製備4-溴-7-氟-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

在室溫下在氬氣氛圍下向7-氟-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(1.5 g，7.7 mmol)於乙腈(3 ml)中之溶液中添加NBS(1.382 g，7.7 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質2小時。反應物質冷卻至室溫且過濾沈澱之固體，得到粗化合物(1.25 g，59.2%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.59 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, J =8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29-7.27 (d, J =8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)；MS: MS m/z 272.03 (M^++2)。

步驟5：製備7-氟-6-甲氧基-4-嗎啉并異喹啉-1(2H)-酮

向4-溴-7-氟-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(0.5 g，1.838 mmol)及嗎啉(0.4 g，4.59 mmol)於乙二醇(2.5 ml)中之溶液中添加DIPEA(1.031 ml，5.90 mmol)。在微波中在145℃下照射反應物1.5小時。將反應物冷卻至環境溫度且用水稀釋。用EtOAc萃取水層。有機層以1 N HCl洗滌，接著以鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。粗化合物(0.25 g，31.8%)不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 279.22 (M^++1)。

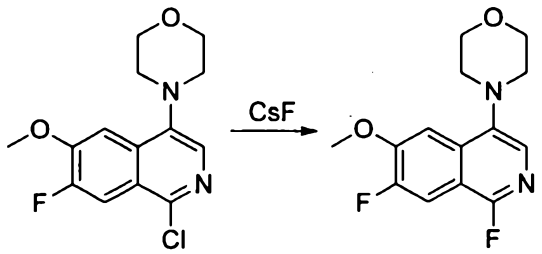
步驟6：製備4-(1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉-4-基)嗎啉

將7-氟-6-甲氧基-4-嗎啉并異喹啉-1(2H)-酮(0.25 g，0.898 mmol)於$POCl_3$(5 ml)中之溶液回流隔夜。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在

減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含30%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈固體狀之所需化合物(0.13 g，46.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.98-7.95(m, 2H), 7.56-7.54 (d, J =8 Hz, 1 H), 7.45-7.40 (m, 2H), 4.08(s, 3H), 3.89-3.86(m, 4H), 3.11-3.09(m, 4H)；MS: MS m/z 297.07 (M^++1)。

流程：製備4-(1,7-二氟-6-甲氧基異喹啉-4-基)嗎啉

合成4-(1,7-二氟-6-甲氧基異喹啉-4-基)嗎啉：

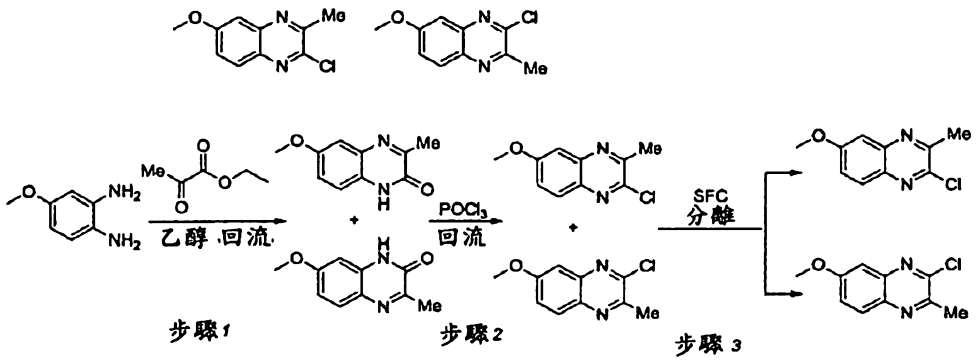


在室溫下向4-(1-氯-7-氟-6-甲氧基異喹啉-4-基)嗎啉(0.12 g，0.404 mmol)於DMSO(2 ml)中之溶液中添加氟化銫(0.245 g，1.618 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(0.06 g，51.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.94-7.91 (d, J=12 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.53 (d, J=12 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.88-3.86(m, 4H), 3.08-3.06(m, 4H)；^{19}F NMR: δ ppm -130.03 (1F), -76.45 (1F)；MS: MS m/z 281.10 (M^++1)。

流程：製備2-氯-6-甲氧基-3-甲基喹啉及3-氯-6-甲氧基-

2-甲基喹喏啉

合成2-氯-6-甲氧基-3-甲基喹喏啉及3-氯-6-甲氧基-2-甲基喹喏啉



步驟1：製備6-甲氧基-3-甲基喹喏啉-2(1H)-酮及7-甲氧基-3-甲基喹喏啉-2(1H)-酮

向4-甲氧基苯-1,2-二胺(1 g，7.24 mmol)於乙醇(10 ml)中之溶液中添加2-側氧基丙酸乙酯(0.84 g，7.24 mmol)。反應物質在回流下加熱隔夜。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以乙酸乙酯稀釋且隨後蒸發至乾燥，得到粗化合物。用石油醚洗滌粗化合物，得到呈區位異構體混合物(黑色固體)形式之產物(1.20 g，6.31 mmol，87%產率)。此粗化合物不經異構體分離即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.20(br, s , 2H), 7.61-7.59(d, J =8 Hz, 1H), 7.22-7.20 (d, J =8 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.14-7.12(d, J =8 Hz, 1H), 6.88-6.86(d, J =8 Hz, 1H), 6.74-6.72(d, J =8 Hz, 1H), 3.81(s,6H), 2.50(m, 3H), 2.37(m,3H)；MS: MS m/z 191.10 (M^++1)。

步驟2：製備2-氯-6-甲氧基-3-甲基喹喏啉及3-氯-6-甲氧基-2-甲基喹喏啉

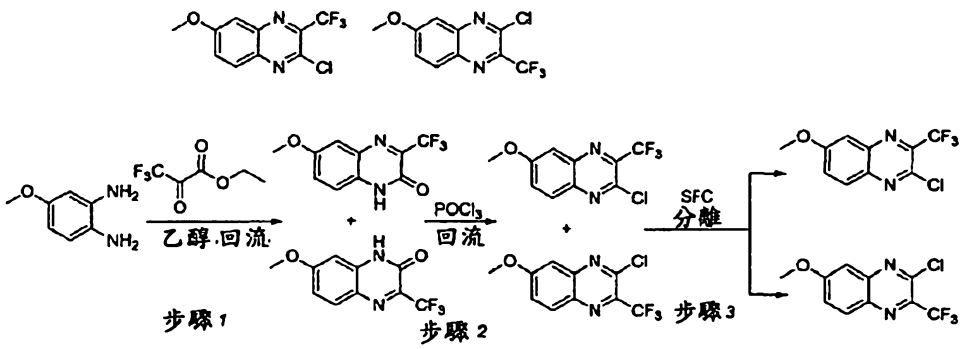
將6-甲氧基-3-甲基喹啉-2(1H)-酮及7-甲氧基-3-甲基喹啉-2(1H)-酮(1.2 g，6.31 mmol)於$POCl_3$(10 ml)中之溶液回流3小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈混合物形式之區位異構體。藉由SFC純化分離區位異構體之混合物，得到呈灰白色固體狀之2-氯-6-甲氧基-3-甲基喹啉(0.51 g，38.7%)及3-氯-6-甲氧基-2-甲基喹啉(所需異構體)(0.48 g，36.5%)。

2-氯-6-甲氧基-3-甲基喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.92-7.90 (d, J=8 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)；MS: MS m/z 209.14 (M^++1)。

3-氯-6-甲氧基-2-甲基喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.97-7.95 (d, J=8 Hz, 1H), 7.51-49 (d, J=8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)；MS: MS m/z 209.14 (M^++1)。

流程：製備2-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉及3-氯-6-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉

合成2-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉及3-氯-6-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉



步驟1：製備6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮及7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮

向4-甲氧基苯-1,2-二胺(1 g，7.24 mmol)於乙醇(10 ml)中之溶液中添加3,3,3-三氟-2-側氧基丙酸乙酯(1.23 g，7.24 mmol)。反應物質在回流下加熱隔夜。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以乙酸乙酯稀釋且隨後蒸發至乾燥，得到粗化合物。用石油醚洗滌粗化合物，得到呈區位異構體混合物(黑色固體)形式之產物(1.55 g，88%產率)。此粗化合物不經異構體分離即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.92(br, s, 2H), 7.84-7.81(d, J =12 Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 3.87(s, 6H), MS: MS m/ z 245.15 (M^++1)。

步驟2：製備2-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉及3-氯-6-甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉

將6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮及7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮(0.90 g，3.69 mmol)於$POCl_3$(10 ml)中之溶液回流3小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石

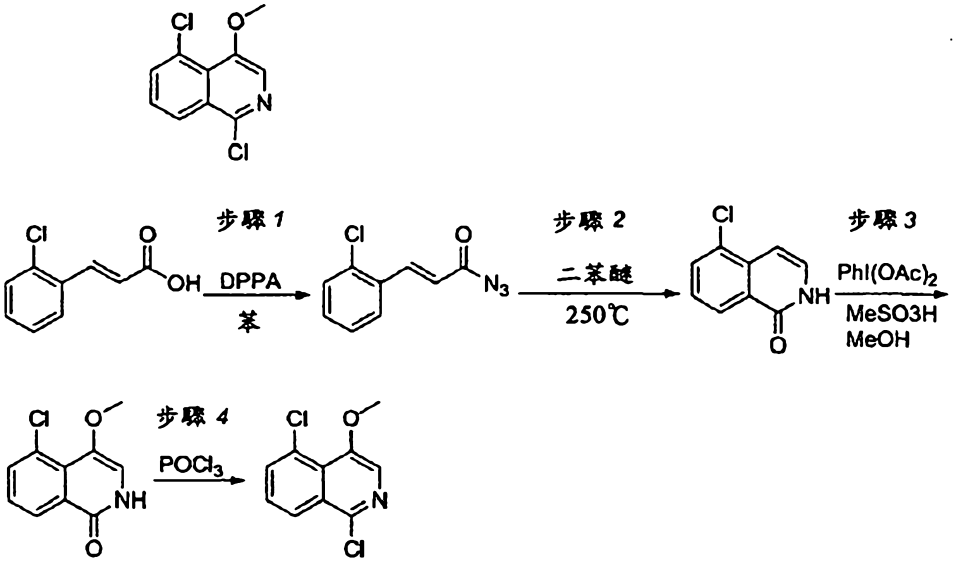
油醚)純化粗化合物，得到呈混合物形式之區位異構體。藉由SFC純化分離區位異構體之混合物，得到呈灰白色固體狀之2-氯-6-甲氧基-3-甲基喹啉(0.51 g，38.7%)及3-氯-6-甲氧基-2-甲基喹啉(所需異構體)(0.48 g，36.5%)。藉由SFC純化分離區位異構體之混合物，得到呈灰白色固體狀之2-氯-6-甲氧基-3-甲基喹啉(所需異構體)(0.31 g，32%)及3-氯-6-甲氧基-2-甲基喹啉(0.15 g，15.5%)。

2-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.10-8.07 (d, J=12 Hz, 1H), 7.75-7.44 (m, 2H), 3.95 (s, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm -65.36(1F) MS: MS m/ z 263.10 (M^{+}+1)。

3-氯-6-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.11-8.08 (d, J=12 Hz, 1H), 7.78-7.75 (d, J=12 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.00 (s, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm -65.36(1F) MS: MS m/ z 263.09 (M^{+}+1)。

流程：製備1,5-二氯-4-甲氧基異喹啉

合成1,5-二氯-4-甲氧基異喹啉



步驟1：製備(E)-3-(2-氯苯基)丙烯醯基疊氮化物

在室溫下向(E)-3-(2-氯苯基)丙烯酸(13 g，71.2 mmol)於苯(100 ml)中之溶液中依次添加三乙胺(14.4 g，141 mmol)及DPPA(19.5 g，71.2 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質18小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並用二氯甲烷萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物。藉由習知管柱層析(矽膠，60-120目，使用含10%乙酸乙酯之石油醚作為移動相)純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之所需化合物(14 g，95%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.19-8.15 (d, J=16 Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, J=8 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 6.44-6.40 (d, J=16 Hz, 1H)。

步驟2：製備5-氯異喹啉-1(2H)-酮

向熱(125℃)二苯醚(10 ml)中逐份添加(E)-3-(2-氯苯基)丙烯醯基疊氮化物(2 g，9.63 mmol)。在250℃下加熱反應物2小時。反應物質冷卻至室溫且用石油醚稀釋。過濾沈澱之固體，用石油醚洗滌，得到呈黃色固體狀之粗化合物(1.1 g，63.6%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.29-8.27 (d, J=8 Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, J=8 Hz, 1H), 7.49 (t, J=8 Hz, 1H), 7.32-7.30 (d, J=8 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, J=8 Hz, 1H)；MS: MS m/z 180.7 (M^++1)。

步驟3：製備5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-(2H)-酮

在室溫下向5-氯異喹啉-1(2H)-酮(3.8 g，21.2 mmol)於甲

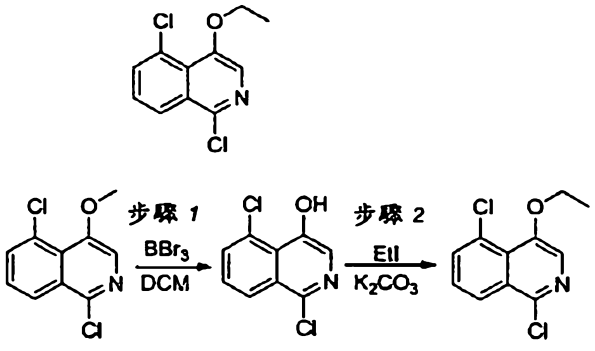
醇(70 ml)中之溶液中依次添加二乙酸氧碘苯(7.5 g，23.4 mmol)及甲烷磺酸(2.45 g，25.5 mmol)。在回流下加熱反應物質3小時。蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。過濾沈澱之固體，用水洗滌，得到呈淺紅色固體狀之粗化合物(3.9 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.06-8.03 (d, J=12 Hz, 1H), 7.60-7.57 (d, J=12 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8 Hz, 1H), 7.01-6.99 (br s, 1H), 3.51 (s, 3H)；MS: MS m/z 209.1 (M^++1)。

步驟4：製備1,5-二氯-4-甲氧基異喹啉

將5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-(2H)-酮(6.4 g，30.5 mmol)於$POCl_3$(45 ml)中之溶液回流18小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。過濾沈澱之固體，用水洗滌，得到呈淺棕色固體狀之粗化合物(4 g，57.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.28-8.25 (d, J=12 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.76 (d, J=12 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 4.03 (s, 3H)；MS: MS m/z 228.0 (M^++1)。

流程：製備1,5-二氯-4-乙氧基異喹啉

合成1,5-二氯-4-乙氧基異喹啉



步驟1：製備1,5-二氯-4-羥基異喹啉

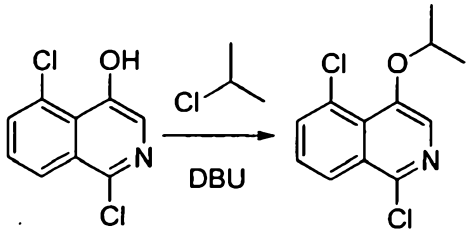
在0℃下逐滴添加1,5-二氯-4-甲氧基異喹啉(1.2 g，5.26 mmol)於DCM(15 ml)中之溶液至BBr_3(9.23 g，34.8 mmol)中。將反應物質回流5小時。冷卻殘餘物且用甲醇淬滅。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。過濾沈澱之固體，用水洗滌，得到呈淺棕色固體狀之粗化合物(0.7 g，62.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.28-8.25 (d, J=12 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H)；MS: MS m/z 214.0 (M^++1)。

步驟2：製備1,5-二氯-4-乙氧基異喹啉

在室溫下向1,5-二氯異喹啉-4-醇(0.5 g，2.33 mmol)於乙腈(15 ml)中之溶液中依次添加K_2CO_3(0.96 g，7.01 mmol)及乙基碘化物(0.72 g，4.67 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之1,5-二氯-4-乙氧基異喹啉(0.3 g，53%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.26-8.24 (d, J=8Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, J=8Hz, 1H), 7.55 (t, J=8Hz, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 1.57 (t, J=7 Hz, 3H)；MS: MS m/z 242.6 (M^++1)。

流程：製備1,5-二氯-4-異丙氧基異喹啉

合成1,5-二氯-4-異丙氧基異喹啉：

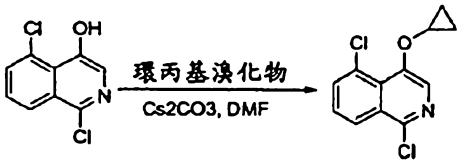


在室溫下向1,5-二氯異喹啉-4-醇(0.5 g，2.33 mmol)於DBU(1.06 g，7.01 mmol)中之溶液中添加異丙基氯化物(0.27 g，3.5 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在120℃下加熱6小時。反應物質以1.5 N HCl溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之所需化合物(0.3 g，50.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 8.26-8.23 (d, J=12 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, J=8 Hz, 1H), 7.76 (t, J=8 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 1.42-1.40 (d, J=8 Hz, 6H)；MS: MS m/z 256.7 (M^++1)。

流程：製備1,5-二氯-4-環丙氧基異喹啉

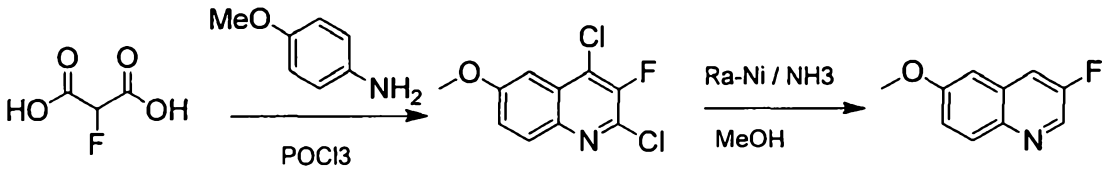
合成1,5-二氯-4-環丙氧基異喹啉：



在室溫下向1,5-二氯異喹啉-4-醇(0.5 g，2.33 mmol)於DBU(1.7 ml，11.68 mmol)中之溶液中添加環丙基溴化物(0.93 ml，11.68 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在120℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈黃色固體狀之

所需化合物(0.01 g，2.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.27-8.24 (m, 2H), 7.76-7.74 (d, J=8 Hz, 1H), 7.54 (t, J=8 Hz, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 4H)。

流程：合成3-氟-6-甲氧基異喹啉：



步驟1：合成2,4-二氯-3-氟-6-甲氧基喹啉：

將2-氟丙二酸(0.67 g，5.49 mmol)與$POCl_3$(4.5 ml，48.3 mmol)組合且加熱至80℃以溶解所有固體。一旦固體溶解，即將反應物冷卻至60℃；小心地逐份添加4-甲氧基苯胺(0.676 g，5.49 mmol)。一旦添加完成，即緩慢地加熱反應混合物且在100-105℃下回流持續2小時。

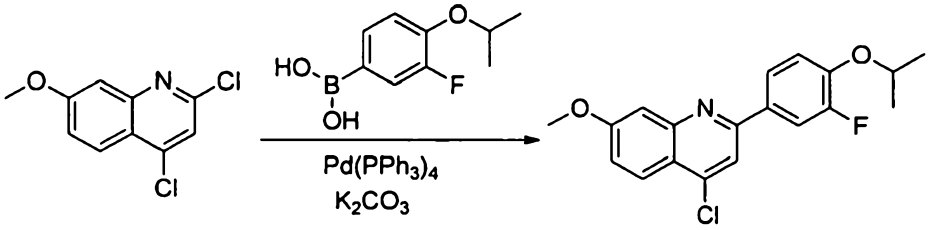
在真空下移除揮發物且將所得殘餘物冷卻至0-10℃；小心地添加冰至反應混合物中，劇烈攪拌，得到固體。緩慢地添加NH_4OH直至pH 9.5，再攪拌所得黃色懸浮液10分鐘。過濾固體，用水洗滌，乾燥黃色固體，得到2,4-二氯-3-氟-6-甲氧基喹啉(0.95 g，3.86 mmol，70.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.93 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.40-7.34 (dd, J=9.0 Hz, J=2.9 Hz, 1H), 7.26-7.25 (d, J=2.9 Hz 1 H), 3.98 (s, 3H), MS: MS m/z 247.0 (M^++1)。

步驟2：合成3-氟-6-甲氧基喹啉

向2,4-二氯-3-氟-6-甲氧基喹啉(0.9 g，3.66 mmol)於含氨之甲醇(10 mL，462 mmol)中之懸浮液中小心地添加阮尼鎳(Raney Nickel)(5 g，3.66 mmol)於甲醇(10 mL)中之漿

液。所得反應混合物在150 psi壓力下氫化，在室溫下攪拌24小時。過濾催化劑，用甲醇洗滌，在減壓下蒸發濾液，得到粗物質，藉由矽膠層析(用含10%-50%乙酸乙酯之石油醚溶離)純化，得到呈粉紅色固體狀之3-氟-6-甲氧基喹啉(0.27 g，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.65 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.01-7.98 (d, J=9 Hz, 1H) 7.67-7.64 (dd, J=9 Hz, J=2.9 Hz 1H), 7.33-7.30 (dd, J=9.0 Hz, J=2.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J=2.9 Hz 1H), 3.93 (s, 3H)。

合成4-氯-2-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉

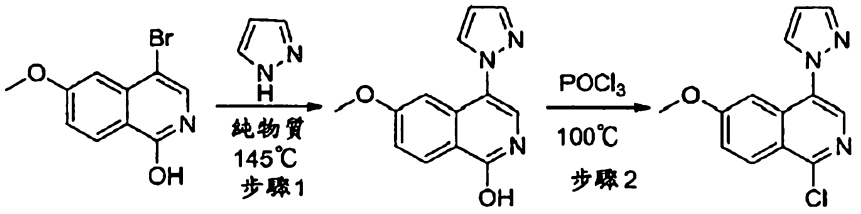


步驟1：製備4-氯-2-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基異喹啉

向2,4-二氯-7-甲氧基異喹啉(0.25 g，1.1 mmol)、3-氟-4-異丙氧基苯基硼酸(0.21 g，1.1 mmol)於1,4-二噁烷(5 ml)及水(1 ml)中之溶液中添加K_2CO_3(0.3 g，2.2 mmol)。將反應物質脫氣20分鐘。添加$Pd(Ph_3P)_4$(0.06 g，0.05 mmol)至上述反應物質中且再在室溫下脫氣5分鐘。密封反應容器(壓力管)且在90℃下加熱18小時。在減壓下蒸發反應物質。殘餘物以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(0.2 g，54%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) : δ ppm 8.08 (d, J=9.26 Hz, 1 H) 7.93 (dd, J=12.51, 2.25 Hz, 1 H) 7.80 (dt,

J=8.50, 1.00 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.45 (d, J=2.50 Hz, 1 H) 7.09 (t, J=8.50 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.95 (m, 1 H), 1.41 (d, J=6.25 Hz, 6 H)。

流程：合成1-氯-6-甲氧基-4-(1H-吡唑-1-基)異喹啉：



步驟1：合成6-甲氧基-4-(1H-吡唑-1-基)異喹啉-1-醇

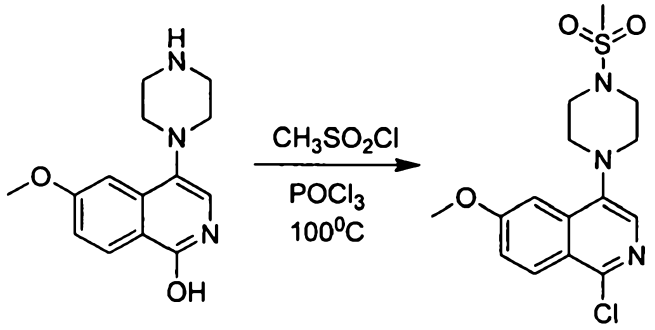
將1H-吡唑(0.201 g，2.95 mmol)溶於密封管容器中且加熱至80℃。向熔融之化合物中添加4-溴-6-甲氧基異喹啉-1-醇(0.25 g，0.984 mmol)且加熱升溫至150℃且攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫。所得固體(6-甲氧基-4-(1H-吡唑-1-基)異喹啉-1-醇)(0.25 g，0.114 mmol，11.59%產率)不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 242.10 (M^++1)。

步驟2：合成1-氯-6-甲氧基-4-(1H-吡唑-1-基)異喹啉：

將6-甲氧基-4-(1H-吡唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮(0.25 g，1.036 mmol)溶於氧氯化磷(5 mL)中且在100℃下攪拌1小時。蒸發揮發物且將粗物質傾入冰中。調節pH值至9.0，用乙酸乙酯萃取且用鹽水溶液洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(使用含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗產物，得到呈固體狀之1-氯-6-甲氧基-4-(1H-吡唑-1-基)異喹啉(0.019 g，0.062 mmol，6.00%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77-8.84 (m, 2 H) 8.74-8.84 (m, 1 H) 8.52-8.58 (m, 2 H) 8.52-

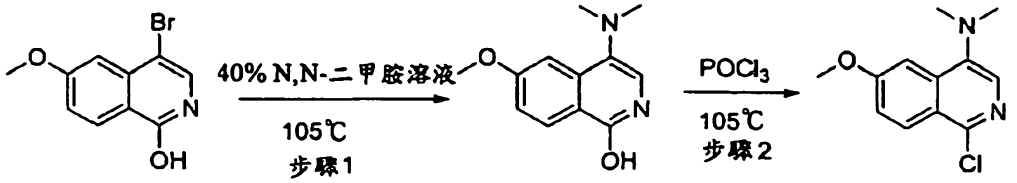
8.57 (m, 1 H) 8.28-8.34 (m, 1 H) 8.27-8.34 (m, 2 H) 7.90-7.96 (m, 1 H) 7.77-7.83 (m, 1 H) 7.46-7.52 (m, 1 H) 7.32-7.38 (m, 1 H) 6.58-6.66 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H)。MS: MS m/z 260.10 (M^++1)。

合成1-氯-6-甲氧基-4-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)異喹啉：



將6-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)異喹啉-1-醇(0.15 g，0.578 mmol)溶於甲烷磺醯氯(0.090 mL，1.157 mmol)中且添加氧氯化磷(5 mL)且在110℃下攪拌1小時。蒸發揮發物且將粗物質傾入冰中。此溶液之pH值經調節至9.0且用乙酸乙酯萃取並用鹽水溶液洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(使用含45%乙酸乙酯之石油醚)純化粗樣品，得到呈固體狀之1-氯-6-甲氧基-4-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)異喹啉(0.041 g，0.114 mmol，19.72%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): ppm 8.18 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.42-7.50 (m, 1 H) 7.38 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.41 (br. s., 4 H) 3.19 (br. s., 4 H) 3.00 (s, 3 H)。MS: MS m/z 346.20 (M^++1)。

合成1-氯-6-甲氧基-N,N-二甲基異喹啉-4-胺



步驟1：合成4-(二甲胺)-6-甲氧基異喹啉-1-醇

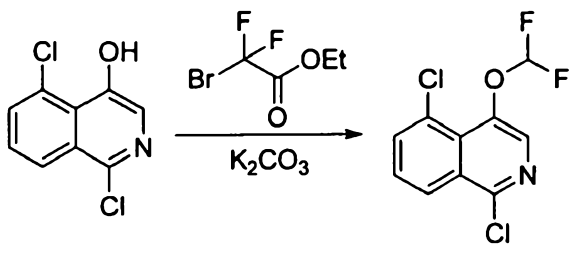
將4-溴-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(1 g，3.94 mmol)於二甲胺(5 ml，39.5 mmol)中之溶液加熱至105℃持續48小時。冷卻後，在減壓下濃縮反應混合物，得到4-(二甲胺基)-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(0.8 g，4.58 mmol，85%產率)。MS: MS m/z 219.20 (M^++1)。

步驟2：合成1-氯-6-甲氧基-N,N-二甲基異喹啉-4-胺

在室溫下向4-(二甲胺基)-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(0.5 g，2.291 mmol)中添加$POCl_3$(3 ml，32.2 mmol)。隨後將反應混合物加熱至100℃持續1小時。

在減壓下濃縮反應混合物；將所得殘餘物懸浮於10%碳酸氫鈉溶液中且用乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到粗產物。藉由矽膠層析(用含20%乙酸乙酯之石油醚溶離)純化粗物質，得到1-氯-6-甲氧基-N,N-二甲基異喹啉-4-胺(0.32 g，1.352 mmol，59.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d): ppm 8.20 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.42 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 2.90 (s, 6 H) MS: MS m/z 237.20 (M^++1)。

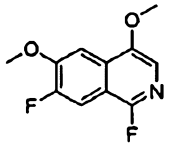
合成1,5-二氯-4-(二氟甲氧基)異喹啉：

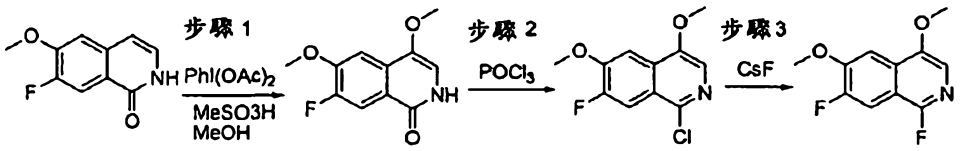


在氮氣下在室溫下向經攪拌之1,5-二氯異喹啉-4-醇(0.3

g，1.402 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中依次添加碳酸鉀(0.291 g，2.102 mmol)及溴二氟乙酸乙酯(0.216 mL，1.682 mmol)且在相同溫度下攪拌30分鐘。隨後使溫度升高至120℃且回流2小時。將反應混合物冷卻至室溫且傾入水中，用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(使用含5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色固體狀之純1,5-二氯-4-(二氟甲氧基)異喹啉(0.05 g，0.182 mmol，12.97%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): ppm 8.40-8.38 (d, J=8.0, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14-8.12(d, J=8.0, 1H), 7.90-7.88(t, J=8.0, 1H), 7.55-7.18 (t, 1H) MS: MS m/z 265.20 (M^++1)。

合成1,7-二氟-4,6-二甲氧基異喹啉：





步驟1：製備7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

在室溫下向7-氟-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(6.3 g，32.6 mmol)於甲醇(70 ml)中之溶液中依次添加二乙酸氧碘苯(10.5 g，32.6 mmol)及甲烷磺酸(3.76 g，39.1 mmol)。將反應物質在回流下加熱3小時。蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。過濾沈澱之固體，用水洗滌，得到呈淺紅色固體狀之粗化合物(6.6 g，91%)。MS: MS m/z 224.0 (M^++1)。

步驟2：製備1-氯-7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉

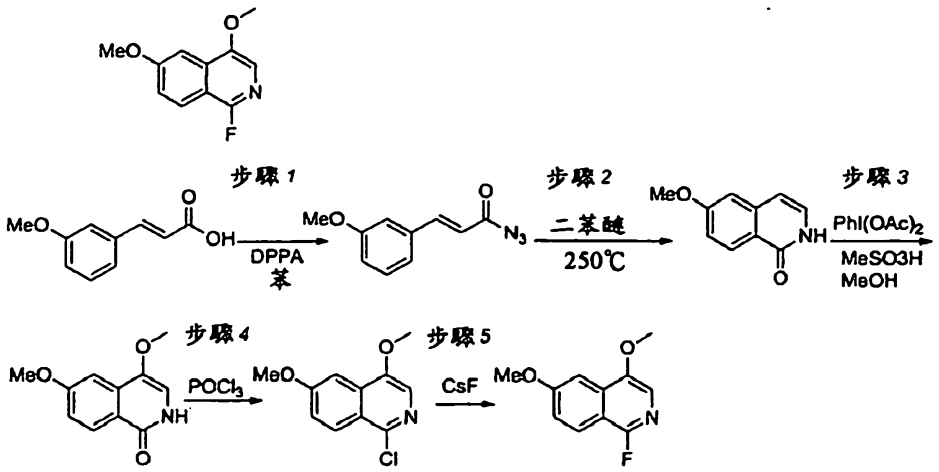
將7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(7.6 g，34.1 mmol)於$POCl_3$(50 ml)中之溶液中回流18小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之所需化合物(2 g，24.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.88-7.85 (d, J=12 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54-7.52 (d, J =8 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3H)；MS: MS m/z 242.0 (M^++1)。

步驟3：製備1,7-二氟-4,6-二甲氧基異喹啉

在室溫下向1-氯-7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉(2 g，8.28 mmol)於DMSO(5 ml)中之溶液中添加氟化銫(2.51 g，16.55 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(475 mg，25.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.69-7.67 (d, J=8 Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, J=8 Hz, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.03 (s, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm -129.58 (1 F), -79.2 (1F)；MS: MS m/z 226.0 (M^++1)。

流程：製備1-氟-4,6-二甲氧基異喹啉

合成1-氟-4,6-二甲氧基異喹啉：



步驟1：製備(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯酸疊氮化物

在室溫下向(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯酸(20 g，112 mmol)於苯(200 ml)中之溶液中依次添加三乙胺(22.72 g，224 mmol)及DPPA(30.9 g，112 mmol)。在相同溫度下攪拌反應物質18小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以水稀釋並用二氯甲烷萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物。藉由習知管柱層析(矽膠，60-120目，使用含10%乙酸乙酯之石油醚作為移動相)純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(18 g，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.73-7.69 (d, J=16 Hz, 1H), 7.33-7.29 (t, J=8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14-7.12 (d, J=8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H) 6.98-6.96 (d, J=4 Hz, 1H), 6.43-6.39 (d, J=16 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)。

步驟2：製備-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

向(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物(7 g，34.4 mmol)於1,2-二氯苯(70 ml)中之溶液中添加乙酸汞(0.11 g，0.34 mmol)。在150℃下加熱反應物10分鐘且升高溫度至180℃持續1小時。反應物質冷卻至室溫且用石油醚稀

釋。過濾沈澱之固體，用石油醚洗滌，得到呈黃色固體狀之粗化合物(3.5 g，58%)。粗化合物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 8.09-8.06 (d, J=12 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.05-7.03 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.48-6.46 (d, J=4 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3H)；MS: MS m/z 176.0 (M^++1)。

步驟3：製備4,6-二甲氧基異喹啉-1(2H)-酮

在室溫下向7-氟-6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(7 g，40.0 mmol)於甲醇(70 ml)中之溶液中依次添加二乙酸氧碘苯(14.16 g，40.0 mmol)及甲烷磺酸(11.52 g，120 mmol)。反應物質在回流下加熱3小時。蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。過濾沈澱之固體，用水洗滌，得到呈淺紅色固體狀之粗化合物(4 g，48.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 8.11-8.09 (d, J=8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13-7.11 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.72-6.71 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)；MS: MS m/z 206.1 (M^++1)。

步驟4：製備1-氯-4,6-二甲氧基異喹啉

將4,6-二甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(4 g，19.49 mmol)於$POCl_3$(40 mL)中之溶液回流18小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之所需化合物(1.2 g，27.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.16-8.13

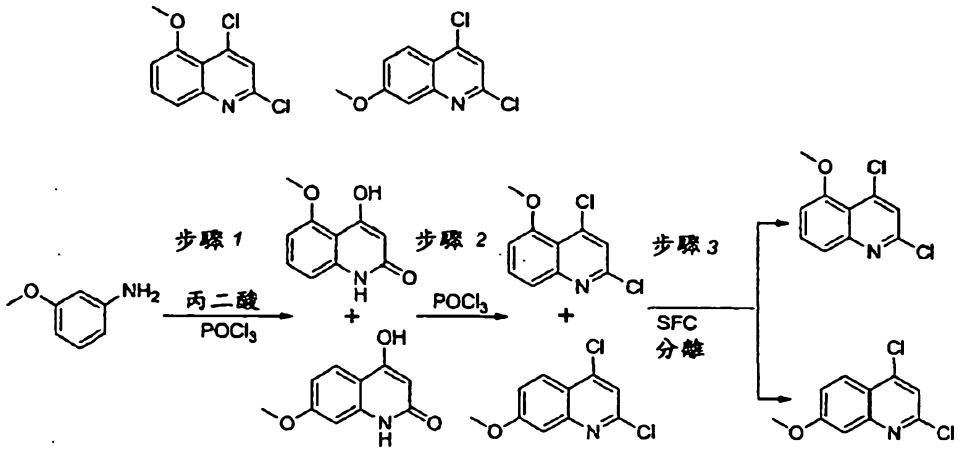
(d, J=12 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44-7.43 (d, J=4 Hz, 1 H), 7.30-7.27 (d, J=12 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)；MS: MS m/z 224.2 (M^++1)。

步驟5：製備1-氟-4,6-二甲氧基異喹啉

在室溫下向1-氯-4,6-二甲氧基異喹啉(1.5 g，6.71 mmol)於DMSO(15 ml)中之溶液中添加氟化銫(4 g，26.8 mmol)。密封反應容器(壓力管)且在145℃下加熱18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(280 mg，20.15%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.99-7.97 (d, J=8 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.27-7.11 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm -79.32 (1F)；MS: MS m/z 208.0 (M^++1)。

流程：製備2,4-二氯-5-甲氧基喹啉及2,4-二氯-7-甲氧基喹啉

合成2,4-二氯-5-甲氧基喹啉及2,4-二氯-7-甲氧基喹啉：



步驟1：製備4-羥基-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮及4-羥基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

將$POCl_3$(4.16 ml，44.7 mmol)添加至3-甲氧基苯胺(5.0 g，40.6 mmol)與丙二酸(4.22 g，40.6 mmol)之混合物中。將反應物質加熱至105℃持續1小時。反應物質以水(20 ml)稀釋且攪拌30分鐘。過濾沈澱之固體且用水洗滌。添加2 N NaOH溶液(30 ml)至固體中且攪拌18小時。濾出剩餘固體且添加乙醇(5 ml)至濾液中，使用濃鹽酸酸化至PH 2。過濾沈澱之固體且用水洗滌。在減壓下乾燥固體，得到呈白色固體狀之所需區位異構體(比率為50:50)(3 g，38.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 11.27-11.07 (m, 3H), 10.01 (s, 1H), 7.68-7.65 (d, J=12 Hz, 1H), 7.41 (t, J=12 Hz, 1H) 6.91-6.88 (d, J=12 Hz, 1H), 6.76-6.72 (m, 3H), 5.62-5.60 (d, J=8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

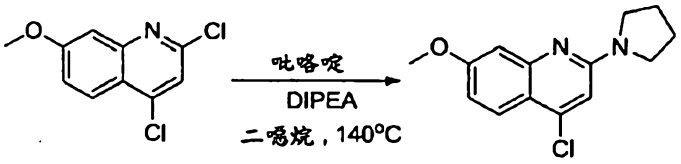
步驟2：製備2,4-二氯-5-甲氧基喹啉及2,4-二氯-7-甲氧基喹啉

將4-羥基-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮及4-羥基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(3 g，15.70 mmol)於$POCl_3$(3.66 ml，39.2 mmol)中之溶液回流3小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到區位異構體之混合物。藉由SFC純化分離此區位異構體混合物，得到呈白色固體狀之2,4-二氯-5-甲氧基喹啉(0.7 g，39%)及2,4-二氯-7-甲氧基喹啉(所需異構體)(1.3 g，72.6%)。

2,4-二氯-7-甲氧基喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.07-8.04 (d, J=12 Hz, 1H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 3.94 (s, 3H)；

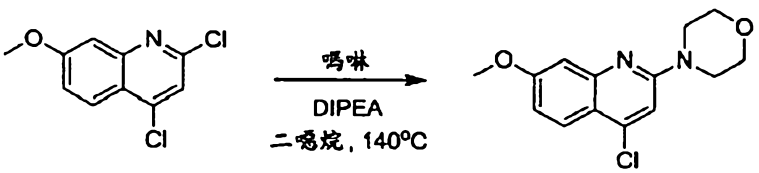
2,4-二氯-5-甲氧基喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.66-7.60 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.95-6.93 (d, J=8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

流程17：製備4-氯-7-甲氧基-2-(吡咯啶-1-基)喹啉



在室溫下向2,4-二氯-7-甲氧基喹啉(0.1 g，0.43 mmol)於1,4-二噁烷(10 ml)中之溶液中依次添加吡咯啶(0.3 g，0.43 mmol)及DIPEA(0.11 g，0.87 mmol)。在140℃下加熱反應物質18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(50 mg，43.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.86-7.83 (d, J=12 Hz, 1H), 7.06 (s,1H), 6.88-6.85 (d, J=12 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (t, J=8 Hz, 4H), 2.03 (t, J=6 Hz, 1H)；MS: MS m/z 263.1 (M^++1)。

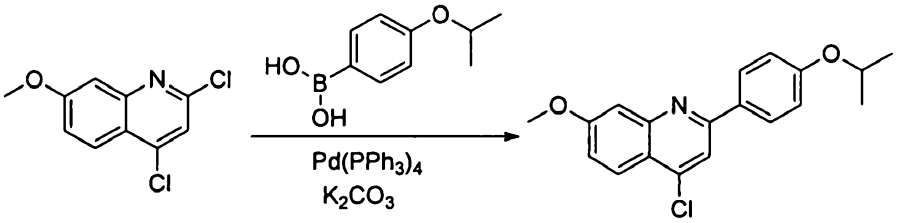
流程18：製備4-(4-氯-7-甲氧基喹啉-2-基)嗎啉



在室溫下向2,4-二氯-7-甲氧基喹啉(1 g，4.38 mmol)於

1,4-二噁烷(15 ml)中之溶液中依次添加嗎啉(1.9 g，4.38 mmol)及DIPEA(1.7 g，13.15 mmol)。在140℃下加熱反應物質18小時。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(0.6 g，49.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.89-7.86 (d, J=12 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97-6.94 (d, J=12 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.69-3.66 (m, 4H)；MS: MS m/z 279.1 (M^++1)。

流程：製備1,7-二氟-4-環丙氧基異喹啉

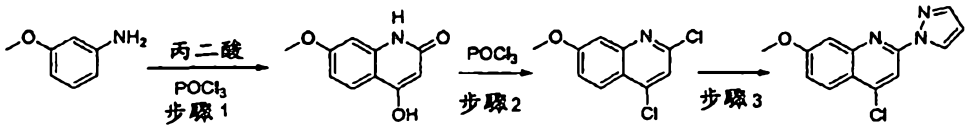


步驟1：製備4-氯-2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基異喹啉

向2,4-二氯-7-甲氧基異喹啉(0.7 g，3.07 mmol)、4-異丙氧基苯基硼酸(0.60 g，3.38 mmol)於1,4-二噁烷(15 ml)及水(10 ml)中之溶液中添加K_2CO_3(0.84 g，6.14 mmol)。將反應物質脫氣20分鐘。添加$Pd(Ph_3P)_4$(0.17 g，0.15 mmol)至上述反應物質中且再在室溫下脫氣5分鐘。密封反應容器(壓力管)且在90℃下加熱18小時。在減壓下蒸發反應物質。殘餘物以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(0.85 g，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.25-

8.22 (d, J=8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, J=8 Hz, 1H), 7.48-7.47 (d, J=4 Hz, 1H), 7.34-7.32 (d , J=8 Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 1.32-1.31 (d, J=4 Hz, 6H)；MS: MS m/z 328.20 (M^++1)。

流程：製備4-氯-7-甲氧基-2-(1H-吡唑-1-基)喹啉



步驟1：製備4-羥基-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮及4-羥基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

將$POCl_3$(4.16 ml，44.7 mmol)添加至3-甲氧基苯胺(5.0 g，40.6 mmol)與丙二酸(4.22 g，40.6 mmol)之混合物中。將反應物質加熱至105℃持續1小時。用水(20 ml)稀釋反應物質且攪拌30分鐘。過濾沈澱之固體且用水洗滌。添加2 N NaOH溶液(30 ml)至固體中且攪拌18小時。濾出剩餘固體且添加乙醇(5 ml)至濾液中，使用濃鹽酸酸化至pH 2。過濾沈澱之固體且用水洗滌。在減壓下乾燥固體，得到呈白色固體狀之所需區位異構體(比率為50:50)(3 g，38.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 11.27-11.07 (m, 3H), 10.01 (s, 1H), 7.68-7.65 (d, J=12 Hz, 1H), 7.41 (t, J=12 Hz, 1H) 6.91-6.88 (d, J=12 Hz, 1H), 6.76-6.72 (m, 3H), 5.62-5.60 (d, J=8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

步驟2：製備2,4-二氯-5-甲氧基喹啉及2,4-二氯-7-甲氧基喹啉

將4-羥基-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮及4-羥基-7-甲氧基喹

啉-2(1H)-酮(3 g，15.70 mmol)於$POCl_3$(3.66 ml，39.2 mmol)中之溶液回流3小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈混合物形式之區位異構體，藉由SFC純化分離，得到呈白色固體狀之所需化合物2,4-二氯-5-甲氧基喹啉(0.7 g，39%)及2,4-二氯-7-甲氧基喹啉(所需異構體)(1.3 g，72.6%)。

2,4-二氯-7-甲氧基喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.07-8.04 (d, J=12 Hz, 1H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 3.94 (s, 3H)；

2,4-二氯-5-甲氧基喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.66-7.60 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.95-6.93 (d, J=8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

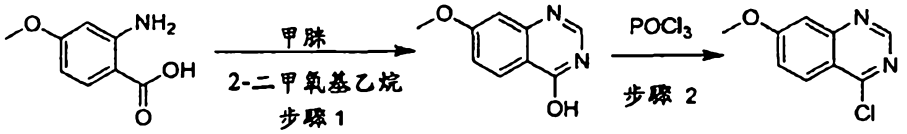
步驟3：製備4-氯-7-甲氧基-2-(1H-吡唑-1-基)喹啉

將固體吡唑(3.2 g，47.36 mmol)加熱至80℃。隨後添加2,4-二氯-7-甲氧基喹啉(3.6 g，15.78 mmol)。將反應物質加熱至115℃持續3小時。反應物質冷卻至室溫且藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體狀之所需化合物(2.3 g，56%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.77 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.38 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.53-6.52 (m,

1H), 3.98 (s, 3H)；MS: MS m/z 260.0 (M^++1)。

流程：製備4-氯-7-甲氧基喹唑啉



步驟1：製備7-甲氧基喹唑啉-4-醇

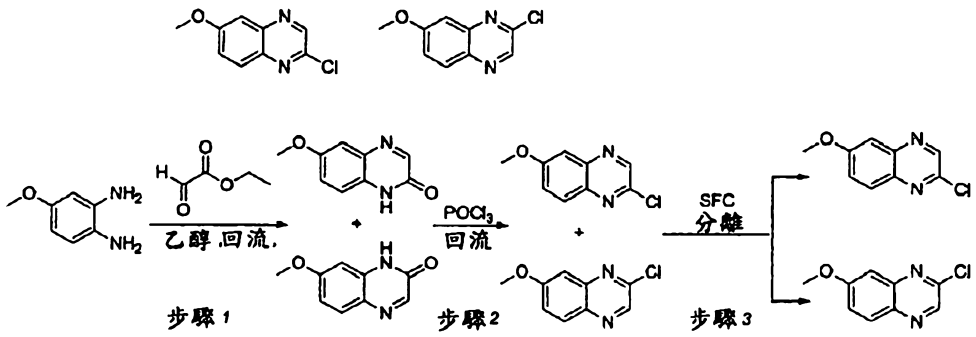
向2-胺基-4-甲氧基苯甲酸(8.6 g，51.4 mmol)於2-二甲氧基乙烷(100 ml)中之溶液中添加甲脒(10.71 g，103 mmol)。將反應物質加熱至125℃持續18小時。用冷水稀釋反應物質。過濾沈澱之固體，用水洗滌，得到呈淺黃色固體狀之粗化合物(6.92 g，74.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 12.10 (br, s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, J=8 Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)。

步驟2：製備4-氯-7-甲氧基喹唑啉

將4,6-二甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(1 g，5.68 mmol)於$POCl_3$(25 ml)中之溶液回流18小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之所需化合物(0.87 g，72.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 8.52 (br, s, 1H), 8.07-8.05 (d, J=8 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 3.91 (s, 3H)；MS: MS m/z 195.0 (M^++1)。

流程22：製備2-氯-6-甲氧基喹啉及3-氯-6-甲氧基喹啉

合成2-氯-6-甲氧基喹啉及2-氯-7-甲氧基喹啉



步驟1：製備6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮及7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

向4-甲氧基苯-1,2-二胺(5 g，36.2 mmol)於乙醇(50 ml)中之溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(4.06 g，39.8 mmol)。反應物質在回流下加熱隔夜。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以乙酸乙酯稀釋且隨後蒸發至乾燥，得到粗化合物。用石油醚洗滌粗化合物，得到呈區位異構體混合物形式之粗化合物(5.1 g，80%產率)(黑色固體)。此粗化合物不經異構體分離即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.17 (s , 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.31-7.30 (d, J=4 Hz, 1 H), 7.27-7.20 (m, 2 H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.77-6.76 (d, J=4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)；MS: MS m/z 177.0 (M^++1)。

步驟2：製備2-氯-6-甲氧基喹啉及3-氯-6-甲氧基喹啉

將6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮及7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(3 g，18.28 mmol)於$POCl_3$(20 ml)中之溶液回流3小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析

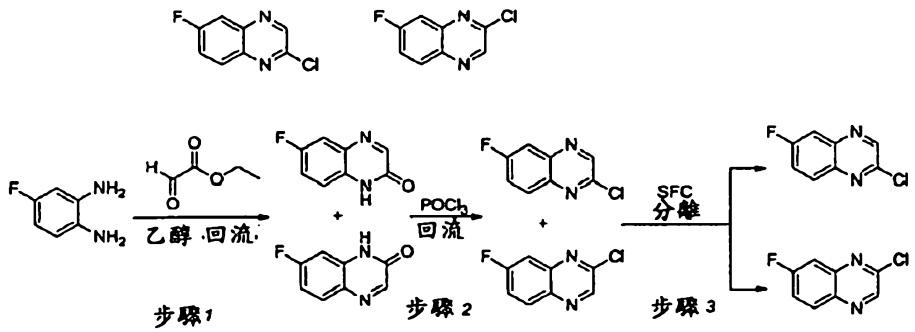
(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到區位異構體之混合物(3.7 g)。藉由SFC純化分離2 g上述混合物，得到呈灰白色固體狀之2-氯-7-甲氧基喹啉(0.7 g，34.7%)及2-氯-7-甲氧基喹啉(0.9 g，44.6%)。

2-氯-6-甲氧基喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.71 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, J=8 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 3.97 (s, 3H)；MS: MS m/z 194.9(M^++1)。

2-氯-7-甲氧基喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.99-7.96 (d, J=12 Hz, 1H), 7.43-7.40 (d, J=12 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.96 (s, 3H)；MS: MS m/z 194.9 (M^++1)。

流程：製備2-氯-6-氟喹啉及3-氯-6-氟喹啉

合成2-氯-6-氟喹啉及2-氯-7-氟喹啉



步驟1：製備6-氟喹啉-2(1H)-酮及7-氟喹啉-2(1H)-酮

向4-氟苯-1,2-二胺(5 g，39.6 mmol)於乙醇(20 ml)中之溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(4.45 g，43.6 mmol)。反應物質在回流下加熱隔夜。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以乙酸乙酯稀釋且隨後蒸發至乾燥，得到粗化合物。用石油醚

洗滌粗化合物，得到呈區位異構體混合物形式之粗化合物(4.6 g，70%產率)(黑色固體)。此粗化合物不經異構體分離即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 162.8 (M^+-1)。

步驟2：製備2-氯-6-甲氧基喹啉及3-氯-6-甲氧基喹啉

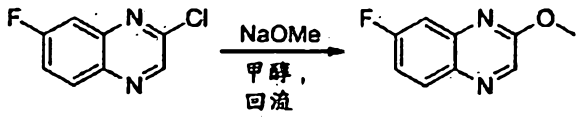
將6-氟喹啉-2(1H)-酮及7-氟喹啉-2(1H)-酮(3 g，18.28 mmol)於$POCl_3$(20 ml)中之溶液回流3小時。在減壓下蒸發溶劑且用冷水稀釋殘餘物。水溶液以固體碳酸鈉鹼化且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈混合物形式之區位異構體。藉由SFC純化分離上述混合物，得到呈白色固體狀之2-氯-6-氟喹啉(0.75 g，44%)及2-氯-7-氟喹啉(0.65 g，38%)。

2-氯-6-氟喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.14-8.11 (d, J=12 Hz, 1H), 7.67-7.64 (d, J=12 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H)；^{19}F NMR: δ ppm -107.15 (1 F)。

2-氯-7-氟喹啉：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.05-8.02 (d, J=12 Hz, 1H), 7.77-7.74 (d, J=12 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H)；^{19}F NMR: δ ppm -107.15 (1 F)。

流程：製備3-甲氧基-6-氟喹啉

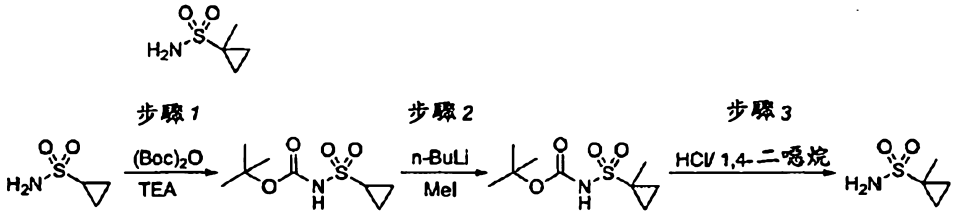
合成7-氟-2-甲氧基喹啉



在室溫下在氮氣氛圍下向2-氯-7-氟喹喏啉(0.1 g，0.54 mmol)於甲醇(15 ml)中之溶液中添加甲醇鈉(0.29 g，0.54 mmol)。反應物質在回流下加熱3小時。在減壓下蒸發溶劑且殘餘物以DCM稀釋且用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到呈白色固體狀之粗化合物7-氟-2-甲氧基喹喏啉(0.09 g，88%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.01-7.98 (d, J=12 Hz, 1 H), 7.49-7.46 (d, J=12 Hz, 2 H), 7.34-7.3 (m, 1 H), 4.09-4 (s, 3H)；^{19}F NMR: δ ppm -108.99 (1 F)。

流程39：製備1-甲基環丙烷-1-磺醯胺

合成1-甲基環丙烷-1-磺醯胺：



步驟1：製備環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯

在0℃下在氮氣下向環丙烷磺醯胺(100 g，82.6 mmol)於DCM(800 ml)中之溶液中依次添加三乙胺(234 ml，165 mmol)及DMAP(10.28 g，82.6 mmol)。向此反應混合物中緩慢添加含Boc酸酐(247 ml，107 mmol)之DCM(400 ml)。在室溫下攪拌所得混合物4小時。反應混合物以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層以1.5 N HCl溶液及10% $NaHCO_3$洗滌且經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸

發，得到呈固體狀之粗化合物(143 g，65.0%)。粗化合物直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.08 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.06(m, 4H)。

步驟2：製備(1-甲基環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯

將環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯(4.3 g，20 mmol)之溶液溶解於無水THF(100 ml)中且冷卻至-78℃。向此溶液中緩慢地添加n-BuLi(17.6 ml，44 mmol，2.5 M於己烷中)。使反應混合物經1.5小時之時期溫至室溫。隨後將此混合物冷卻至-78℃，且添加n-BuLi溶液(20 mmol，8 ml，2.5 M於己烷中)，攪拌1小時且添加碘代甲烷(5.68 g，40 mmol)之純溶液。使反應混合物溫至室溫隔夜，在室溫下用飽和NH_4Cl水溶液(100 ml)淬滅。用EtOAc(100 ml)將其萃取。經合併有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到黃色油狀物，使其自己烷中結晶，得到呈淺黃色固體狀之產物(3.1 g，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10.97 (s, 1H), 1.44 (s, 12H), 1.35-1.33(m, 2H), 0.93-0.91 (m, 2H)。

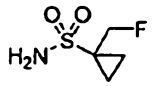
步驟3：製備1-甲基環丙烷-1-磺醯胺

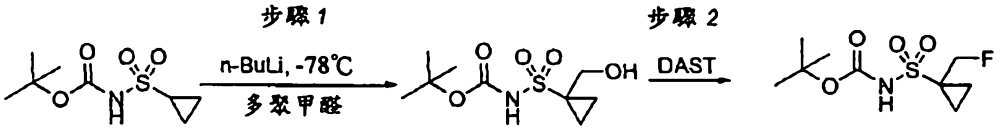
將N-第三丁基-(1-甲基)環丙基-磺醯胺(1.91 g，10 mmol)之溶液解於含4 M HCl之二噁烷(30 ml)中且在室溫下攪拌反應混合物16小時。在真空中移除溶劑，得到黃色油狀物，使其自EtOAc/己烷(1:4，40 ml)中結晶，得到呈白色固體狀之1-甲基-環丙基磺醯胺(1.25 g，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.73 (s, 2H), 1.43 (s, 3H),

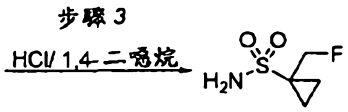
1.14-1.12(m, 2H), 0.75-0.73(m, 2H)。

流程40：製備1-(氟甲基)環丙烷-1-磺醯胺

1-(氟甲基)環丙烷-1-磺醯胺：







步驟1：製備1-(羥基甲基)環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯

在-78℃下經30分鐘向環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯(30 g，136 mmol)於750 mL THF中之溶液中逐滴添加丁基鋰(1.6 M於己烷中，212 mL，339 mmol)且在-78℃下攪拌所得混合物1小時。自多聚甲醛產生甲醛氣體(藉由在180℃下加熱)且在-30℃下吹掃至上述反應物質中持續30分鐘。反應物在相同溫度下攪拌1小時，隨後溫至室溫。反應物以氯化銨水溶液淬滅且用水稀釋。用乙酸乙酯洗滌所得物質且將水層酸化至pH值為約2並用乙酸乙酯萃取。經合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之所需化合物(27 g，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10.90 (sb, 1H), 4.95 (sb, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.27(m, 2H), 1.08 (m, 2 H)。

步驟2：製備(1-(氟甲基)環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯

在-78℃下向(1-羥基甲基)環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯(10 g，39.98 mmol)於DCM(150 ml)中之溶液中逐滴添

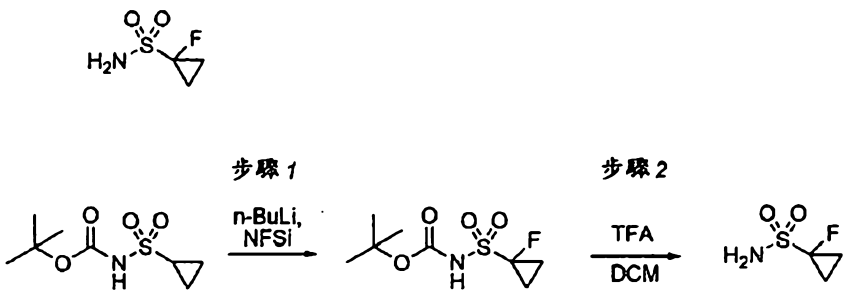
加DAST(25.7 g，159 mmol)。攪拌反應物質2小時。反應物質以1 N NaOH溶液(200 ml)淬滅，分離DCM層。用NaOH溶液(400 ml)洗滌DCM層，經合併水層以1.5 N HCl溶液(600 ml)酸化且用DCM萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈淺棕色固體狀之所需化合物(9.8 g，97%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.97 (br, s, 1H), 4.74-4.62 (d, J=48 Hz, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 9H), 1.20-1.11 (m, 2H)。

步驟3：製備1-(氟甲基)環丙烷-1-磺醯胺

在室溫下向(1-(氟甲基)環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯(19.8 g，38.7 mmol)於DCM(100 ml)中之溶液中逐滴添加TFA(30 ml，387 mmol)。攪拌反應物質2小時。在減壓下蒸發反應物質，得到呈灰白色固體狀之所需化合物(6 g，100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4.78-4.66 (d, J=48 Hz, 2H), 2.61 (br, s, 1H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.13-1.10 (m, 2H)。

流程41：製備1-氟環丙烷-1-磺醯胺

1-氟環丙烷-1-磺醯胺



步驟1：製備(1-氟環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯

在-78℃下將環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯(25 g，113

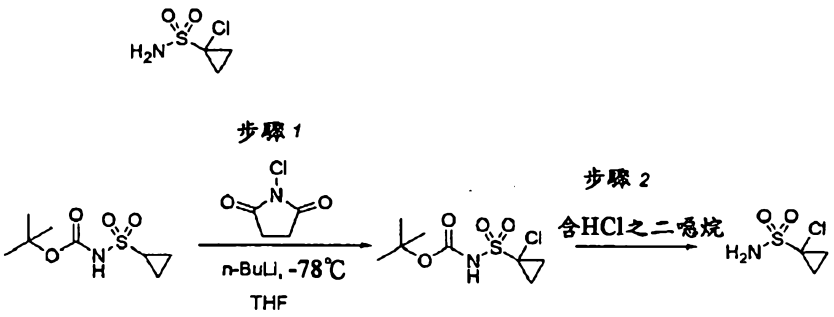
mmol)於THF(750 mL)中之溶液添加至n-BuLi(156 mL，249 mmol，1.6 M於己烷中)中。在-78℃下攪拌反應混合物1小時，且逐滴添加含NFSi(42.8 g，136 mmol)之THF(250 ml)。在0℃下攪拌反應物質2小時，隨後使其溫至室溫且攪拌隔夜。反應物質以乙酸乙酯稀釋，在室溫下用飽和NH_4Cl水溶液(700 mL)淬滅且分離乙酸乙酯層。在減壓下蒸發經合併有機層。向殘餘物中添加乙醚(500 ml)，用1 M NaOH溶液(600 ml)洗滌。隨後水層使用1.5 N HCl溶液(700 ml)酸化至pH 2且用DCM萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之所需化合物(5.7 g，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.14 (s, br, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 11H)。

步驟2：製備1-氟環丙烷-1-磺醯胺

在室溫下向(1-氟環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯(11.1 g，46.4 mmol)於DCM(110 ml)中之溶液中逐滴添加TFA(52.9 g，464 mmol)。攪拌反應物質2小時。在減壓下蒸發反應物質，得到呈淺紅色固體狀之所需化合物(5.93 g，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 7.51 (br, s, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 2H)。

流程42：製備1-氟環丙烷-1-磺醯胺

1-氟環丙烷-1-磺醯胺



步驟1：製備(1-氯環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯

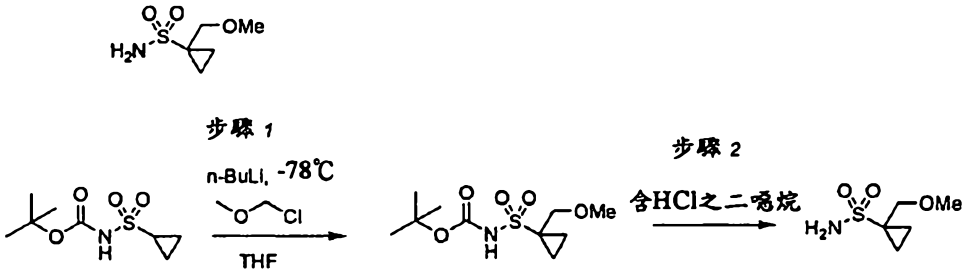
在-78℃下將環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯(2 g，9.04 mmol)於THF(20 ml)中之溶液添加至n-BuLi(12.7 ml，20.34 mmol，1.6 M於己烷中)中。在-78℃下攪拌反應混合物1小時且逐滴添加含N-氯代丁二醯胺(1.69 g，12.65 mmol)之THF(20 ml)。在-78℃下攪拌反應物質3小時。反應物質以冰水稀釋，使用1.5 N HCl溶液酸化至pH 4且用DCM萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由矽膠層析(含60%乙酸乙酯之石油醚)純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(1 g，43.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.09 (br,s, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 11H)；MS: MS m/z 254.05 (M^+-1)。

步驟2：製備1-氯環丙烷-1-磺醯胺

在室溫下向(1-氯環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯(3.2 g，12.51 mmol)中添加含HCl之1,4-二噁烷(40 ml，4 M溶液)。攪拌反應物質2小時。在減壓下蒸發反應物質，得到呈白色固體狀之所需化合物(1.8 g，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 7.43 (br, s, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 2H)。

流程43：製備1-氯環丙烷-1-磺醯胺

1-(甲氧基甲基)環丙烷-1-磺醯胺



步驟1：製備(1-(甲氧基甲基)環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯

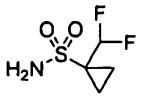
在-78℃下將環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯(2 g，9.04 mmol)於THF(60 ml)中之溶液添加至n-BuLi(12.77 ml，20.43 mmol，1.6 M於己烷中)中。在-78℃下攪拌反應混合物1小時且逐滴添加氯甲基甲醚(0.84 g，10.48 mmol)。使反應物質溫至室溫且攪拌隔夜。反應物質以冰水稀釋，使用1.5 N HCl溶液酸化至pH 3且用DCM萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之粗化合物(2.2 g，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.35 (br,s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.53-1.44 (m, 11H), 1.06-1.03 (m, 2H)。

步驟2：製備1-(甲氧基甲基)環丙烷-1-磺醯胺

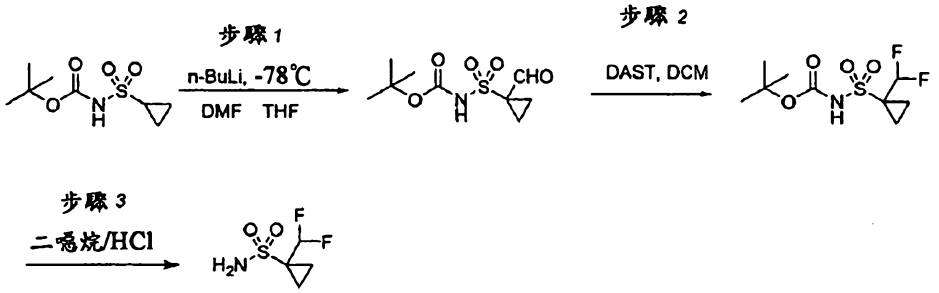
在室溫下向(1-(甲氧基甲基)環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯(2.2 g，8.29 mmol)中添加含HCl之1,4-二噁烷(20 ml，4 M溶液)。攪拌反應物質2小時。在減壓下蒸發反應物質，得到呈白色固體狀之所需化合物(1.2 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 6.68 (br, s, 2H), 3.62 (s,

2H), 3.27 (s, 3H), 1.22-1.09 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 2H)。

流程44：製備1-(二氟甲基)環丙烷-1-磺醯胺



1-(二氟甲基)環丙烷-1-磺醯胺



步驟1：製備(1-甲醯基環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯

在-78℃下將環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯(10 g，45.2 mmol)於THF(150 ml)中之溶液添加至n-BuLi(70.6 ml，113 mmol，1.6 M於己烷中)中。在-78℃下攪拌反應混合物1小時，且逐滴添加DMF(6.6 g，90 mmol)。在-78℃下攪拌反應物質1小時。反應物質以水(100 ml)稀釋且用乙酸乙酯萃取。隨後水層使用1.5 N HCl溶液酸化至pH 2且用DCM萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之所需化合物(10 g，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 11.70(br, s, 1H), 9.95 (s, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.42 (m, 9H)；MS: MS m/z 248.08 (M^+-1)。

步驟2：製備(1-(二氟甲基)環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯

在-78℃下向(1-甲醯基環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯(1 g，4.01 mmol)於DCM(10 ml)中之溶液中逐滴添加

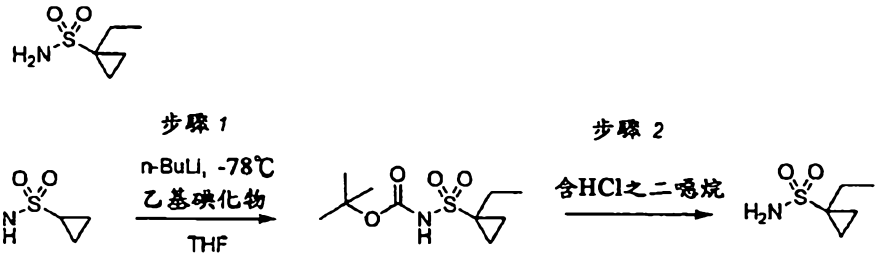
DAST(1.94 g，12.03 mmol)。在室溫下攪拌反應物質4小時。反應物質以1 N NaOH溶液(20 ml)淬滅，分離DCM層。用NaOH溶液(40 ml)洗滌DCM層，經合併水層以1.5 N HCl溶液(60 ml)酸化且用DCM萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈淺棕色固體狀之所需化合物(0.4 g，36.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.25 (br, s, 1H), 6.43 (t, J=56 Hz, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.51 (m, 9H), 1.42-1.41 (m, 2H)；^{19}F NMR: δ ppm -120.81 (2F)。

步驟3：製備1-(二氟甲基)環丙烷-1-磺醯胺

在室溫下向(1-(氟甲基)環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯(1.60 g，5.90 mmol)中逐滴添加含HCl之1,4-二噁烷(10 ml，4 M溶液)。攪拌反應物質2小時。在減壓下蒸發反應物質，得到呈灰白色固體狀之所需化合物(0.97 g，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 7.26 (br, s, 2H), 6.49 (t, J=136 Hz, 1H), 1.33-1.19 (m, 4H)；^{19}F NMR: δ ppm -118.52 (2F)。

流程45：製備1-乙基環丙烷-1-磺醯胺

1-乙基環丙烷-1-磺醯胺



步驟1：製備(1-乙基環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯

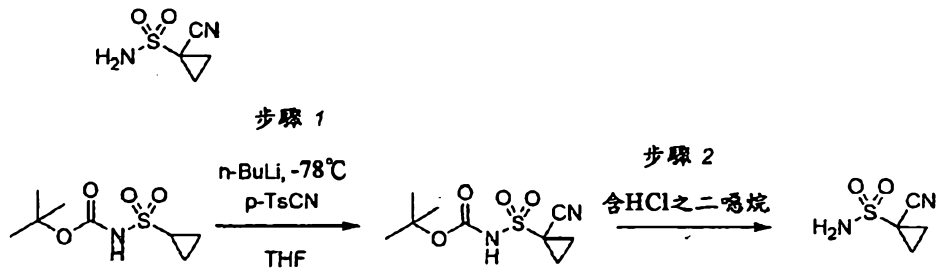
在-78℃下將環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯(10 g，63.6 mmol)於THF(100 ml)中之溶液添加至n-BuLi(59.6 ml，95 mmol，1.6 M於己烷中)中。在-78℃下攪拌反應混合物1小時且逐滴添加乙基碘化物(49.6 g，318 mmol)。使反應物質溫至室溫且攪拌隔夜。反應物質以NH_4Cl水溶液淬滅且用DCM萃取。經合併有機層以鹽水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈淺黃色固體狀之粗化合物(4.8 g，40.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 1.80-1.77 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 12H), 0.95 (t, J=8 Hz, 3H), 0.89-0.88 (m, 2H)。

步驟2：製備1-乙基環丙烷-1-磺醯胺

在室溫下向(1-乙基環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯(4.8 g，19.25 mmol)中添加含HCl之1,4-二噁烷(20 ml，4 M溶液)。攪拌反應物質3小時。在減壓下蒸發反應物質，得到呈棕色半固體狀之所需化合物(2.5 g，87%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 6.70 (br, s, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.95 (t, J=8 Hz, 3H), 0.89-0.87 (m, 2H)。

流程46：製備1-氰基環丙烷-1-磺醯胺

1-氰基環丙烷-1-磺醯胺



步驟1：製備(1-氰基環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯

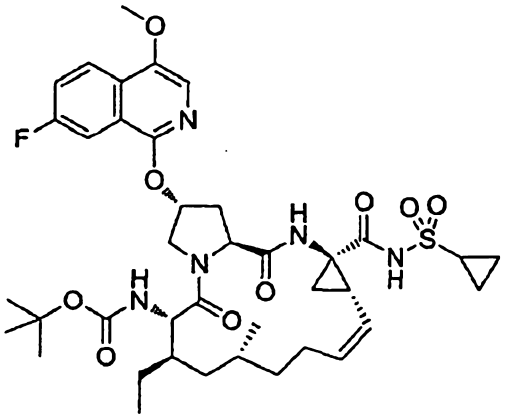
在-78℃下將環丙基磺醯基胺基甲酸第三丁酯(1 g，4.52 mmol)於THF(10 ml)中之溶液添加至n-BuLi(6.38 ml，10.21 mmol，1.6 M於己烷中)中。在-78℃下攪拌反應混合物1小時且逐滴添加p-TsCN(0.98 g，5.42 mmol)。使反應物質溫至室溫且攪拌隔夜。反應物質以NH_4Cl水溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。經合併有機層以鹽水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈半固體狀之粗化合物(0.5 g，44.9%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 1.89-1.76 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 12H)。

步驟2：製備1-氰基環丙烷-1-磺醯胺

在室溫下向(1-乙基環丙基)磺醯基胺基甲酸第三丁酯(0.5 g，2.03 mmol)中添加含HCl之1,4-二噁烷(5 ml，4 M溶液)。攪拌反應物質3小時。在減壓下蒸發反應物質，得到呈灰白色固體狀之所需化合物(0.1 g，33.7%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 7.78 (br, s, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H)。

製備化合物4001

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7-乙基-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯

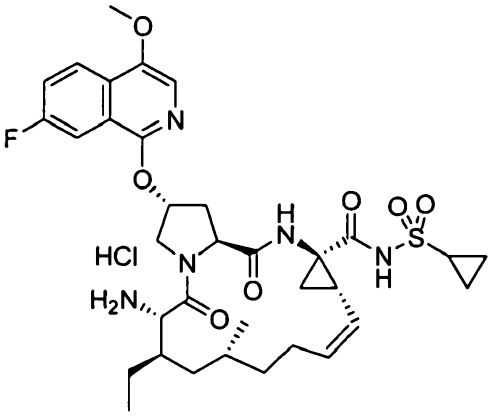


化合物4001

在室溫下在氮氣氛圍下向(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7-乙基-2-羥基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯(300 mg，0.49 mmol)及1,7-二氟-4-甲氧基異喹啉(95.9 mg，0.49 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加t-BuOK(274 mg，2.45 mmol，1 M THF溶液，2.74 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應物質以檸檬酸水溶液淬滅且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。經合併有機層以水、鹽水溶液洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到138 mg(36%)呈白色固體狀之所需化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0.84 (d, J=14.81 Hz, 3H), 1.03 (s, 4H) 1.06-1.15 (m, 9H), 1.19-1.36 (m, 3H), 1.40-1.63 (m, 6H), 1.78 (dd, J=8.16, 5.65 Hz, 1H), 1.90-2.05 (m, 2 H), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2 H), 2.91-2.96 (m, 1 H), 3.98-4.04 (m, 3 H), 4.11 (s, 1H), 4.62 (dd, J=10.29, 7.03

Hz, 1, H), 4.77 (s, 1, H), 5.06 (br. s., 1H), 5.57-5.67 (m, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 6.60 (d, J=9.03 Hz, 1 H), 7.49-7.58 (m, 2 H), 7.73 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=9.16, 5.40 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 787.4 (M^++1)。

製備(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(環丙基磺醯基)-7-乙基-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽

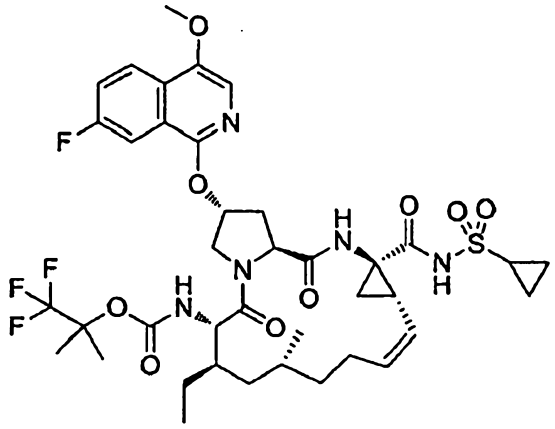


化合物4001(100 mg，0.10 mmol)於含4 M HCl之二噁烷中之溶液在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下蒸發溶劑，得到粗化合物(69 mg，96%)。粗化合物以乙醚洗滌且不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 686.7 (M^++1)。

製備化合物4002

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7-乙基-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳

烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯



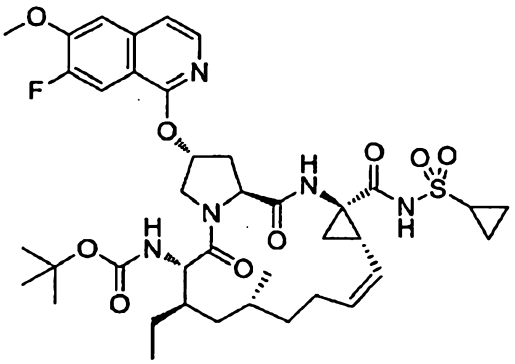
化合物4002

在室溫下向(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(環丙基磺醯基)-7-乙基-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽(95 mg，0.13 mmol)於DCM(4 mL)中之溶液中依次添加DIPEA(0.07 mL，0.39 mmol)及碳酸吡啶-2-基酯2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙酯(32.37 mg，0.13 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。反應物質以DCM稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈白色固體狀之化合物4002(18.5 mg，17%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0.80-0.90 (m, 3 H), 0.97-1.06 (m, 4 H), 1.09-1.18 (m, 10 H), 1.22-1.39 (m, 3 H), 1.49-1.65 (m, 6 H), 1.78 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 1 H), 1.97 (d, J=10.54 Hz, 2 H), 2.38-2.49 (m, 2 H), 2.66-2.79 (m, 2 H), 2.88-2.97 (m, 1 H), 3.98-4.07 (m, 5 H), 4.61-4.68 (m, 1

H), 4.77 (s, 1 H), 5.08 (br. s., 1 H), 5.63 (td, J=10.04, 5.77 Hz, 1 H), 5.85 (br. s., 1 H), 7.52-7.61 (m, 2 H), 7.75 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=9.16, 5.40 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 841.4 (M^++1)。

製備化合物4003

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7-乙基-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯

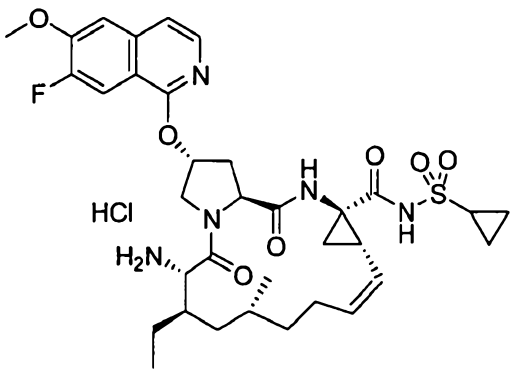


化合物4003

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4001所述之通用程序來製備化合物4003。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0.85 (d, J=15.06 Hz, 3 H), 1.02 (m, 7 H), 1.06-1.19 (m, 7 H), 1.29 (t, J=9.16 Hz, 3 H), 1.42-1.63 (m, 6 H), 1.77 (dd, J=8.28, 5.27 Hz, 1 H), 1.96 (s, 3 H), 2.37-2.49 (m, 2 H), 2.66-2.78 (m, 2 H), 2.92 (br. s., 1 H), 4.01 (br. s., 5 H), 4.09 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 4.58-4.65 (m, 1 H), 4.75 (d, J=11.29 Hz, 1 H), 5.15 (br. s., 1 H), 5.56-5.65 (m,

1 H), 5.90 (br. s., 1 H), 7.26-7.33 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.92-7.93 (m, 1 H)；MS: MS m/z 786.4 (M^++1)。

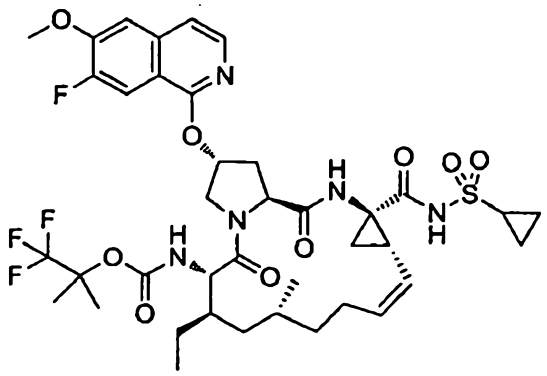
製備(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(環丙基磺醯基)-7-乙基-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽



化合物4003(100 mg，0.10 mmol)於含4 M HCl之二噁烷中之溶液在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下蒸發溶劑，得到粗化合物(70.6 mg，98%)。粗化合物以乙醚洗滌且不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 687.2 (M^++1)。

製備化合物4004

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7-乙基-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯

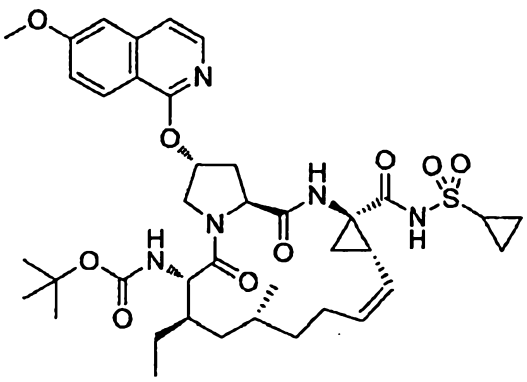


化合物4004

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4004。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0.83 (t, J=7.40 Hz, 3 H), 0.99-1.05 (m, 4 H), 1.08-1.17 (m, 6 H), 1.30-1.42 (m, 5 H), 1.52-1.64 (m, 5 H), 1.78 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H), 1.98 (t, J=10.67 Hz, 2 H), 2.43 (ddd, J=13.74, 10.23, 3.89 Hz, 2 H), 2.68-2.79 (m, 2 H), 2.90-2.98 (m, 1 H), 3.98-4.08 (m, 5 H), 4.64 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H), 4.73 (d, J=10.54 Hz, 1 H), 5.04 (t, J=10.04 Hz, 1 H), 5.63 (td, J=10.23, 5.90 Hz, 1 H), 5.85-5.93 (m, 1 H), 7.31 (d, J=5.77 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=11.54 Hz, 1 H), 7.93-7.98 (m, 1 H), 7.95 (d, J=6.02 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 841.2 (M^++1)。

製備化合物4005

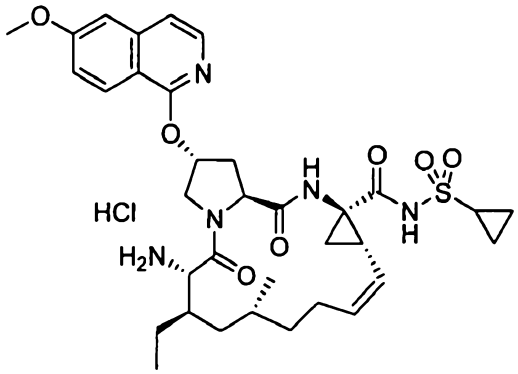
(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7-乙基-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯



化合物4005

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4005。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0.79-0.92 (m, 4 H), 1.03 (m, 4 H), 1.16 (s, 9 H) 1.28-1.37 (m, 2 H), 1.44-1.67 (m, 6 H), 1.78 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 1.85-2.02 (m, 2 H), 2.43 (t, J=10.16 Hz, 2 H), 2.68-2.79 (m, 2 H), 2.87-2.99 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.01-4.17 (m, 2 H), 4.51-4.63 (m, 1 H), 4.75 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 5.08 (br. s., 1 H), 5.56-5.67 (m, 1 H), 5.89 (br. s., 1 H), 7.09 (dd, J=9.03, 2.26 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=5.77 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.10 (d, J=9.29 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

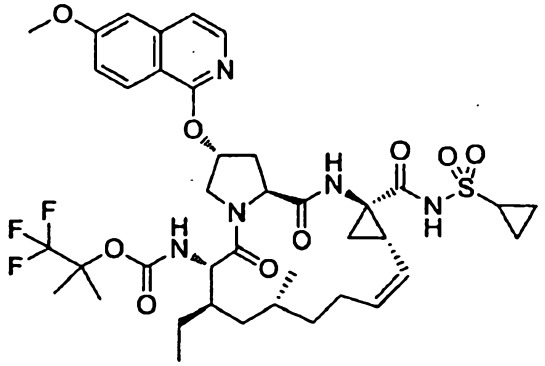
製備(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(環丙基磺醯基)-7-乙基-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽



化合物4005(100 mg，0.13 mmol)於含4 M HCl之二噁烷中之溶液在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下蒸發溶劑，得到粗化合物(89 mg，97%)。粗化合物以乙醚洗滌且不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 669.1 (M^++1)。

製備化合物4006

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7-乙基-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯



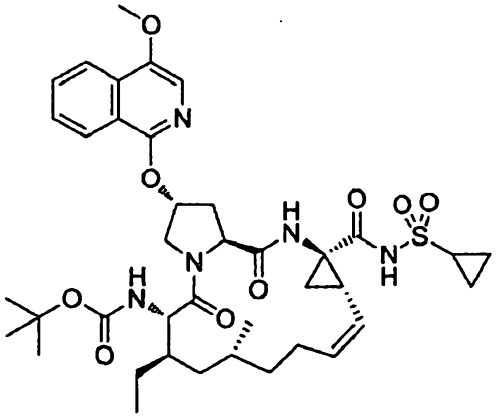
化合物4006

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4006。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0.83 (d, J=15.06 Hz, 3 H), 0.94-1.18 (m, 11

H), 1.28-1.41 (m, 5 H), 1.43-1.64 (m, 7 H), 1.75-1.81 (m, 1 H), 1.92-2.05 (m, 2 H), 2.36-2.50 (m, 2 H), 2.66-2.78 (m, 2 H), 2.88-2.98 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.99-4.09 (m, 2 H), 4.65 (dd, J=10.29, 7.03 Hz, 1 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 5.04 (t, J=9.79 Hz, 1 H), 5.63 (td, J=10.16, 6.02 Hz, 1 H), 5.88 (d, J=6.27 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=2.51 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=6.02 Hz, 1 H), 7.90-7.96 (m, 1 H), 8.09 (d, J=9.04 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H)；MS: MS m/z 822.2 (M^++1)。

製備化合物4007

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7-乙基-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯

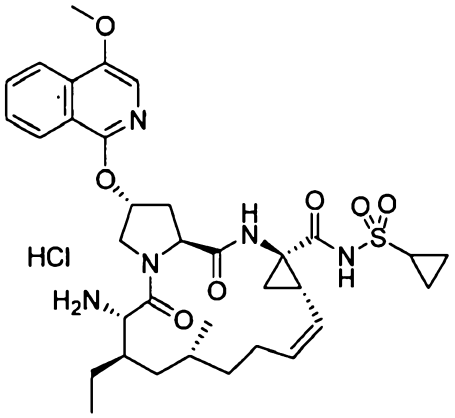


化合物4007

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4007。^{1}H NMR (400 MHz,

CD_3OD): δ ppm 0.82-0.86 (m, 4 H), 1.01-1.12 (m, 7 H), 1.16 (s, 9 H), 1.27-1.34 (m, 7 H), 1.51-1.58 (m, 1 H), 1.60-1.95 (m, 2 H), 2.42-2.43 (m, 2 H), 2.71-2.75 (m, 2 H), 2.93 (m, 1 H), 4.02-4.04 (m, 4 H), 4.11 (m, 1 H), 4.61-4.62 (m, 1 H), 4.75-4.84 (m, 1 H), 5.04 (m,1 H), 5.84 (m, 1 H), 6.58-6.61 (m, 1 H), 7.55-7.57 (m, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 8.09-8.14 (m, 2 H)；MS: MS m/z 768.5 (M^++1)。

製備(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(環丙基磺醯基)-7-乙基-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽

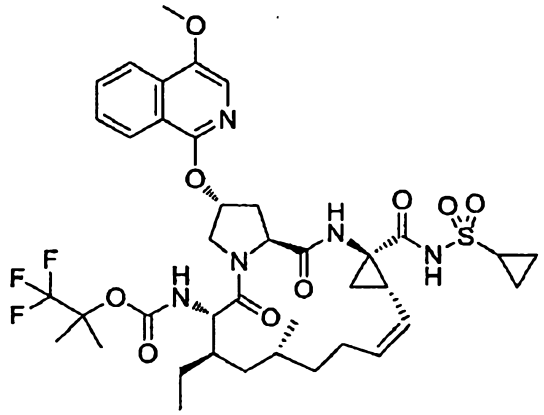


化合物4007(100 mg，0.13 mmol)於含4 M HCl之二噁烷中之溶液在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下蒸發溶劑，得到粗化合物(70 mg，99%)。粗化合物以乙醚洗滌且不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 668.6 (M^++1)。

製備化合物4008

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲

醯基)-7-乙基-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯

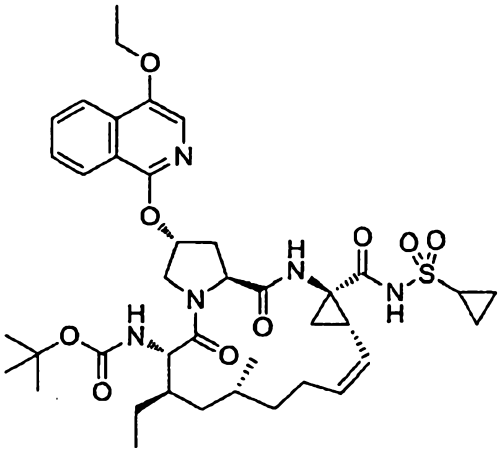


化合物4008

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4008。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 0.80 (d, J=15.06 Hz, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.97-1.16 (m, 8 H), 1.25-1.36 (m, 6 H), 1.41-1.61 (m, 7 H), 1.76 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 1 H), 1.90-2.02 (m, 2 H), 2.41 (ddd, J=13.87, 10.10, 3.89 Hz, 2 H), 2.66-2.77 (m, 2 H), 2.87-2.96 (m, 1 H), 3.93-4.04 (m, 5 H), 4.63 (dd, J=10.16, 6.90 Hz, 1 H), 4.96-5.07 (m, 1 H), 5.60 (td, J=9.98, 6.15 Hz, 1 H), 5.82 (br. s., 1 H), 7.52-7.58 (m, 2 H), 7.72 (ddd, J=8.28, 7.03, 1.25 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J=12.17, 8.41 Hz, 2 H)；^{19}F NMR: δ ppm -85.11 (3 F)；MS: MS m/z 822.52 (M^++1)。

製備化合物4009

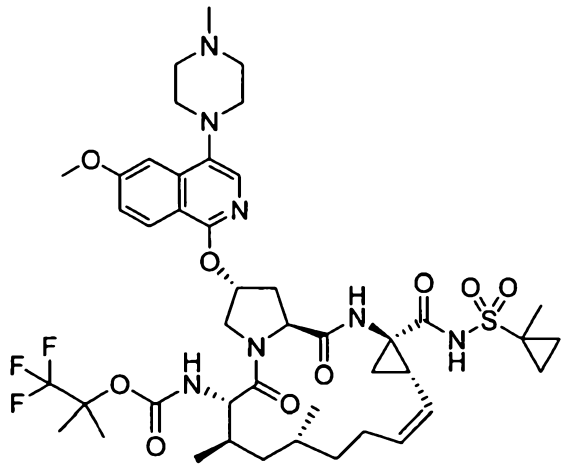
(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯



化合物4009

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4009。MS: MS m/z 783.3 (M^++1)。

製備化合物4013



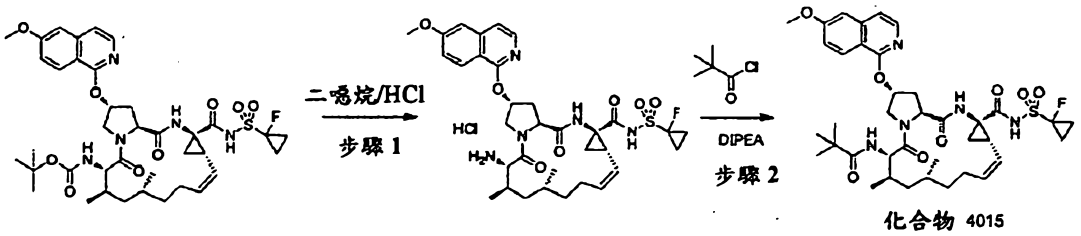
化合物4013

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所

述之通用程序來製備化合物4013。

化合物4013：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.05 (s, 1 H) 8.11-8.17 (m, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.41 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.18 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.87 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.48, 5.40 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.61-4.75 (m, 2 H) 3.97-4.06 (m, 4 H) 3.78-3.84 (m, 1 H) 3.65-3.72 (m, 2 H) 3.45-3.57 (m, 4 H) 3.19-3.28 (m, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 2.68-2.76 (m, 2 H) 2.44 (ddd, J=13.80, 10.04, 4.27 Hz, 2 H) 1.77 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 1 H) 1.64-1.70 (m, 1 H) 1.57 (dd, J=9.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.39-1.53 (m, 6 H) 1.20-1.37 (m, 6 H) 0.96-1.05 (m, 9 H) 0.79-0.94 (m, 4 H)；MS: MS m/z 920.9 (M^++1)。

流程：



步驟1：製備(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-

(1-氟環丙基磺醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽

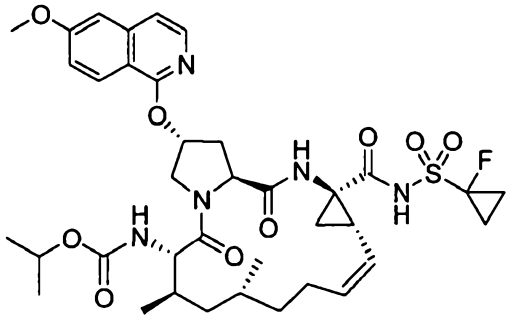
((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-氟環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(30 mg，0.039 mmol)於含4 M HCl之二噁烷(5 ml 4 M溶液)中之溶液在室溫下攪拌2小時。在減壓下蒸發溶劑，得到呈棕色固體狀之粗化合物(23 mg，90%)。粗化合物以乙醚洗滌且不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS: MS m/z 772.8.0 (M^+-36)。

步驟2：製備化合物4015

在室溫下向(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(1-氟環丙基磺醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽(23 mg，0.034 mmol)於DCM中之溶液中依次添加特戊醯氯(4 mg，0.034 mmol)及DIPEA(15 mg，0.12 mmol)。在室溫下攪拌反應物質30分鐘。反應物質以DCM稀釋且用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到10 mg(40%)呈白色固體狀之化合物4015。^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.97 (s, 1 H) 8.05 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.17-7.20 (m, 1 H) 7.07 (dd, J=9.03, 2.26 Hz, 1 H) 5.86-5.90 (m, 1 H) 5.57-5.64 (m, 1 H) 4.98 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.53-4.63 (m, 2 H) 4.27 (dd, J=10.67, 8.66 Hz, 1 H) 4.05 (dd, J=11.54, 3.76 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 2.73 (t, J=8.16 Hz, 2 H) 2.35-2.46 (m, 2 H) 1.94-2.06 (m, 2 H) 1.69-1.82 (m, 3 H) 1.44-1.66 (m, 6 H) 1.19-1.38 (m, 3 H) 0.96-1.02 (m, 11 H) 0.93 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.80-0.88 (m, 1 H)；MS: MS m/z 756.0 (M^++1)。

製備化合物4016



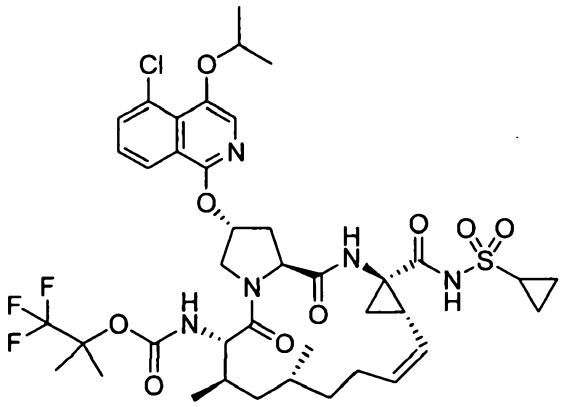
化合物4016

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4016。

化合物4016：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸異丙酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.12 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.92

(d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.57-5.65 (m, 1 H) 4.94-5.02 (m, 1 H) 4.70 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.62 (dd, J=9.79, 7.03 Hz, 1 H) 4.30-4.38 (m, 1 H) 4.05 (dd, J=11.29, 3.51 Hz, 1 H) 3.90-3.96 (m, 4 H) 2.69-2.79 (m, 2 H) 2.33-2.49 (m, 2 H) 1.99 (br. s., 1 H) 1.89 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 1.72-1.83 (m, 3 H) 1.56-1.70 (m, 2 H) 1.45-1.54 (m, 4 H) 1.20-1.33 (m, 2 H) 1.08 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.00 (dd, J=11.29, 6.53 Hz, 6 H) 0.92 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 0.81-0.88 (m, 1 H)；MS: MS m/z 758.9 (M^++1)。

製備化合物4017



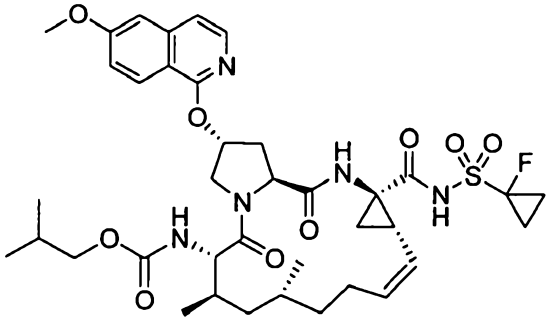
化合物4017

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4017。

化合物4017：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-氯-4-異丙氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17 (dd, J=8.28, 1.00 Hz, 1 H) 7.72-7.77 (m, 2 H) 7.45 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.59-5.66 (m, 1 H) 5.04 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.77 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.64-4.70 (m, 2 H) 3.98 (dd, J=11.54, 3.26 Hz, 1 H) 3.76-3.82 (m, 1 H) 2.90-2.97 (m, 1 H) 2.68-2.78 (m, 2 H) 2.43 (ddd, J=13.87, 10.23, 4.02 Hz, 2 H) 2.00 (br. s., 1 H) 1.75-1.90 (m, 3 H) 1.59 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.50 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 1.44 (dd, J=6.02, 2.76 Hz, 7 H) 1.31-1.36 (m, 4 H) 1.21-1.28 (m, 1 H) 1.05-1.19 (m, 3 H) 1.02 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 0.92 (s, 3 H) 0.78-0.86 (m, 1 H)；MS: MS m/z 870.8 (M^++1)。

製備化合物4018



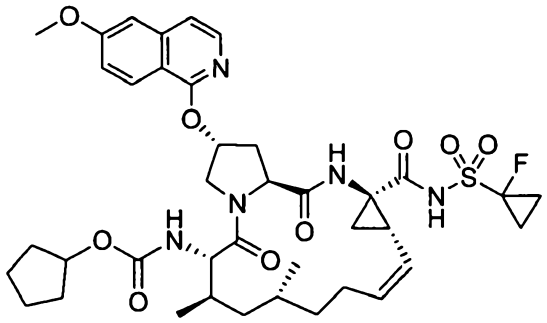
化合物4018

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4018。

化合物4018：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環

十五碳烯-6-基胺基甲酸異丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.10 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.61 (td, J=10.16, 6.02 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.59-4.72 (m, 2 H) 4.04 (dd, J=11.42, 3.39 Hz, 1 H) 3.88-3.96 (m, 4 H) 3.43-3.49 (m, 1 H) 2.71-2.79 (m, 2 H) 2.36-2.48 (m, 2 H) 1.91 (d, J=5.77 Hz, 3 H) 1.72-1.81 (m, 3 H) 1.58-1.68 (m, 3 H) 1.46-1.55 (m, 3 H) 1.21-1.31 (m, 2 H) 1.00 (dd, J=10.79, 6.78 Hz, 6 H) 0.81-0.88 (m, 1 H) 0.78 (dd, J=6.78, 1.76 Hz, 6 H)；MS: MS m/z 772.4 (M^++1)。

製備化合物4019



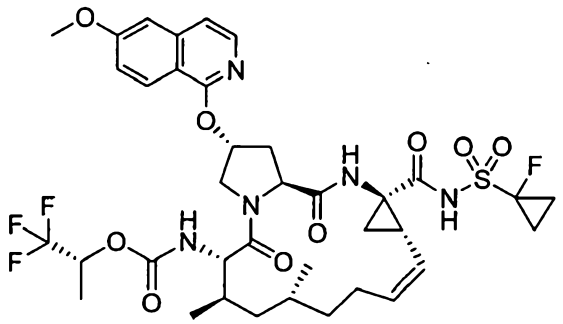
化合物4019

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4019。

化合物4019：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸環戊酯。^{1}H NMR (400 MHz,

CD_3OD): δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.12 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.61 (td, J=10.04, 6.02 Hz, 1 H) 4.99 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.60-4.73 (m, 2 H) 4.50 (br. s., 1 H) 4.04 (dd, J=11.54, 3.26 Hz, 1 H) 3.89-3.97 (m, 4 H) 2.71-2.79 (m, 2 H) 2.33-2.48 (m, 2 H) 1.84-2.05 (m, 2 H) 1.72-1.81 (m, 3 H) 1.57-1.70 (m, 4 H) 1.40-1.55 (m, 9 H) 1.20-1.34 (m, 3 H) 0.99 (dd, J=14.18, 6.65 Hz, 6 H) 0.79-0.87 (m, 1 H)；MS: MS m/z 784.4 (M^++1)。

製備化合物4020



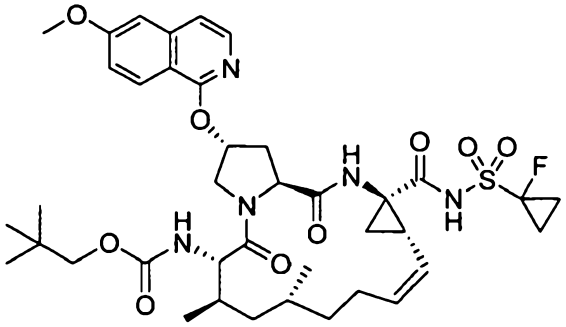
化合物4020

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4020。

化合物4020：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.01 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.89-

7.93 (m, 1 H) 7.28 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.61 (td, J=9.85, 6.15 Hz, 1 H) 4.96-5.03 (m, 1 H) 4.77 (s, 1 H) 4.63 (dd, J=10.04, 7.28 Hz, 1 H) 4.52 (dt, J=13.43, 6.84 Hz, 1 H) 4.02 (dd, J=11.42, 3.39 Hz, 1 H) 3.92-3.96 (m, 3 H) 3.85-3.90 (m, 1 H) 2.69-2.79 (m, 2 H) 2.33-2.48 (m, 2 H) 1.89-2.05 (m, 2 H) 1.70-1.83 (m, 3 H) 1.57-1.69 (m, 2 H) 1.41-1.56 (m, 4 H) 1.30-1.37 (m, 2 H) 1.18-1.27 (m, 4 H) 1.01 (dd, J=8.28, 6.78 Hz, 6 H) 0.81-0.88 (m, 1 H)；MS: MS m/z 810.2 (M^+-1)。

製備化合物4022



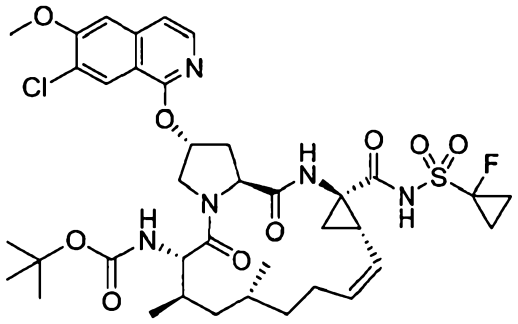
化合物4022

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4022。

化合物4022：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸新戊酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.05 (s, 1 H) 8.12 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.93

(d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.58-5.66 (m, 1 H) 5.01 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.74 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.63 (dd, J=10.29, 7.28 Hz, 1 H) 4.04 (dd, J=11.67, 3.64 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.93 (s, 1 H) 3.21 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 2.72-2.79 (m, 2 H) 2.39-2.47 (m, 1 H) 1.88-2.04 (m, 2 H) 1.74-1.81 (m, 3 H) 1.60-1.69 (m, 3 H) 1.48-1.55 (m, 3 H) 1.26 (br. s., 2 H) 1.01 (d, J=3.26 Hz, 6 H) 0.85 (s, 1 H) 0.79 (s, 9 H) 0.70 (br. s., 1 H)；MS: MS m/z 786.2 (M^++1)。

製備化合物4024



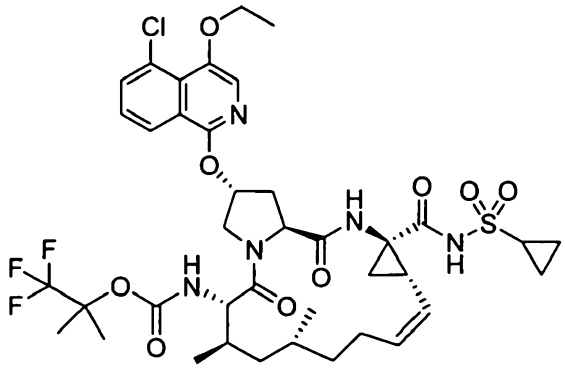
化合物4024

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4024。

化合物2024：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.12 (s, 1 H) 7.96 (d, J=6.02 Hz, 1 H)

7.35 (s, 1 H) 7.29 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 6.60 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.92 (br. s., 1 H) 5.55-5.61 (m, 1 H) 4.68 (s, 2 H) 4.02-4.06 (m, 4 H) 3.83 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 2.69-2.75 (m, 1 H) 2.35-2.51 (m, 2 H) 2.01 (s, 2 H) 1.79-1.89 (m, 2 H) 1.73-1.76 (m, 1 H) 1.60 (dd, J=9.66, 5.40 Hz, 2 H) 1.40-1.52 (m, 3 H) 1.23-1.32 (m, 2 H) 1.15 (br. s., 1 H) 1.08 (s, 9 H) 1.00 (dd, J=14.05, 6.78 Hz, 6 H) 0.81 (t, J=12.17 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 804.2 (M^+-1)。

製備化合物4025



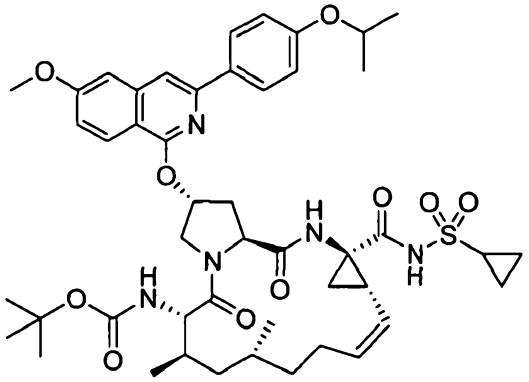
化合物4025

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4025。

化合物2025：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-氯-4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.18 (dd, J=8.41, 1.13 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=7.65, 1.13 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.47 (t,

J=8.03 Hz, 1 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.59-5.66 (m, 1 H) 5.06 (t, J=9.41 Hz, 1 H) 4.78 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=10.54, 7.03 Hz, 1 H) 4.18 (q, J=6.86 Hz, 2 H) 3.98 (dd, J=11.42, 3.14 Hz, 1 H) 3.72-3.81 (m, 2 H) 3.26 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 2.91-2.98 (m, 1 H) 2.68-2.78 (m, 2 H) 2.40-2.47 (m, 2 H) 1.91-2.02 (m, 1 H) 1.76-1.88 (m, 3 H) 1.60 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 1.51-1.55 (m, 3 H) 1.44-1.50 (m, 1 H) 1.40 (d, J=5.52 Hz, 3 H) 1.35 (s, 2 H) 1.24 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 1.14-1.18 (m, 1 H) 0.98-1.04 (m, 6 H) 0.94 (s, 3 H) 0.83 (t, J=11.92 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 855.4 (M^+-1)。

製備化合物4026



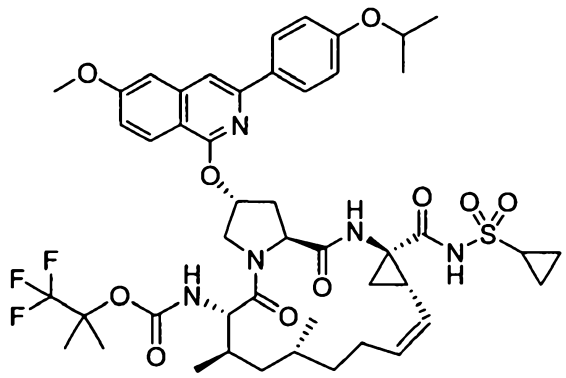
化合物4026

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4026。

化合物4026：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第

三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.05-8.13 (m, 3 H) 7.68 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.02 (d, J=8.78 Hz, 3 H) 6.08 (br. s., 1 H) 5.59-5.66 (m, 1 H) 5.05 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.55-4.74 (m, 3 H) 4.15 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 2.94 (br. s., 1 H) 2.72-2.85 (m, 2 H) 2.41-2.54 (m, 2 H) 2.00 (br. s., 1 H) 1.76-1.92 (m, 4 H) 1.60 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 1.44-1.55 (m, 3 H) 1.37 (s, 4 H) 1.31 (br. s., 3 H) 1.23 (s, 6 H) 1.08-1.17 (m, 2 H) 1.02 (dd, J=16.19, 6.40 Hz, 9 H) 0.83-0.93 (m, 2 H)；MS: MS m/z 886.9 (M^+-1)。

製備化合物4027



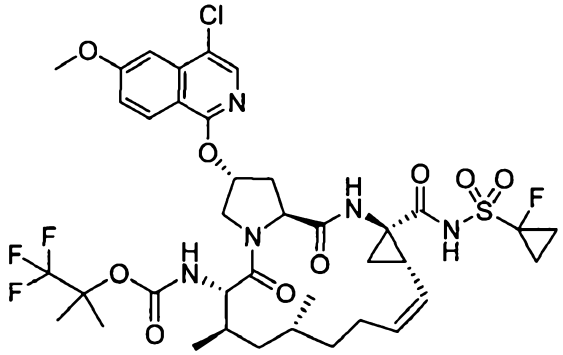
化合物4027

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4027。

化合物4027：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD):

δ ppm 8.05-8.13 (m, 3 H) 7.69 (s, 1 H) 7.22-7.32 (m, 1 H) 6.99-7.06 (m, 3 H) 6.07 (br. s., 1 H) 5.64 (td, J=10.04, 5.52 Hz, 1 H) 5.03-5.09 (m, 1 H) 4.78 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.64-4.74 (m, 2 H) 4.12 (dd, J=11.54, 3.51 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.87-3.92 (m, 1 H) 2.91-2.98 (m, 1 H) 2.70-2.84 (m, 2 H) 2.38-2.53 (m, 2 H) 1.77-2.03 (m, 4 H) 1.58-1.62 (m, 1 H) 1.45-1.55 (m, 2 H) 1.41-1.43 (m, 3 H) 1.37 (s, 4 H) 1.30-1.35 (m, 2 H) 1.26 (dd, J=8.91, 4.64 Hz, 1 H) 1.13 (s, 3 H) 1.04 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.00 (s, 6 H) 0.83-0.89 (m, 2 H)；MS: MS m/z 940.2 (M^+-1)。

製備化合物4028



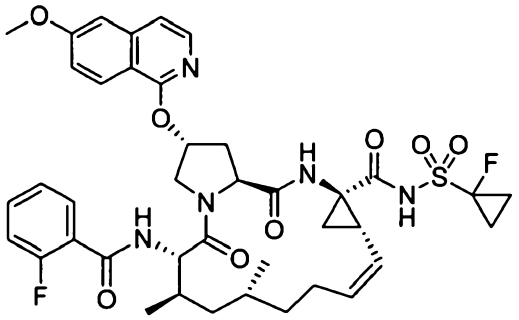
化合物4028

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4028。

化合物4028：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.12-8.18 (m, 1 H) 8.02-8.06 (m, 1 H) 7.40-7.43 (m, 1 H) 7.20-7.24 (m, 1 H) 5.83-5.87 (m, 1 H) 5.56-5.63 (m, 1 H) 4.72-4.78 (m, 1 H) 4.62-4.67 (m, 1 H) 4.00 (s, 4 H) 3.78-3.83 (m, 1 H) 2.71-2.77 (m, 1 H) 2.35-2.49 (m, 2 H) 1.94-2.02 (m, 1 H) 1.71-1.89 (m, 4 H) 1.56-1.67 (m, 3 H) 1.40-1.51 (m, 4 H) 1.33-1.36 (m, 3 H) 1.30-1.32 (m, 1 H) 1.20-1.27 (m, 1 H) 1.06-1.16 (m, 1 H) 0.95-1.03 (m, 6 H) 0.89-0.92 (m, 1 H) 0.78-0.86 (m, 2 H)；MS: MS m/z 858.2 (M^+-1)。

製備化合物4029

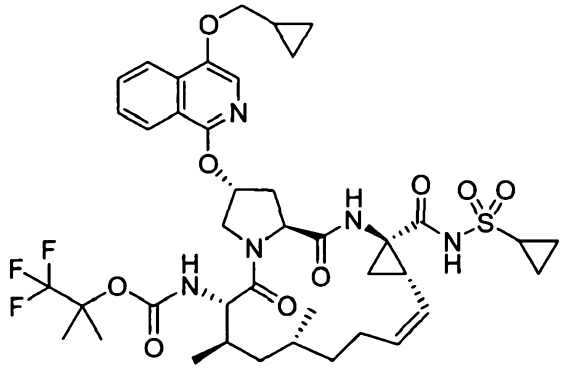


化合物4029

在室溫下向(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(1-氟環丙基磺醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽(30 mg，0.044 mmol)於DCM(10 ml)中之溶液中添加2-氟苯甲酸(6.2 mg，0.044 mmol)，接著添加HATU(15 mg，0.05 mmol)及DIPEA(13 mg，0.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。反應物質以水稀釋且用DCM萃取並用鹽水溶液洗滌。經合併有機層經無

水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(14 mg，40%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.05 (s, 1 H) 8.21-8.28 (m, 1 H) 8.09 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.46-7.54 (m, 1 H) 7.11-7.29 (m, 4 H) 7.01-7.07 (m, 1 H) 5.91-5.97 (m, 1 H) 5.63 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 4.99-5.06 (m, 1 H) 4.80 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 4.64 (dd, J=9.91, 6.90 Hz, 1 H) 4.43-4.50 (m, 1 H) 4.13 (dd, J=11.42, 3.64 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 2.71-2.83 (m, 3 H) 2.38-2.50 (m, 2 H) 1.97-2.12 (m, 2 H) 1.83-1.91 (m, 1 H) 1.72-1.80 (m, 2 H) 1.43-1.70 (m, 5 H) 1.22-1.41 (m, 3 H) 1.06 (dd, J=10.16, 6.65 Hz, 3 H) 0.90-0.96 (m, 1 H)；MS: MS m/z 794.2 (M^++1)。

製備化合物4030



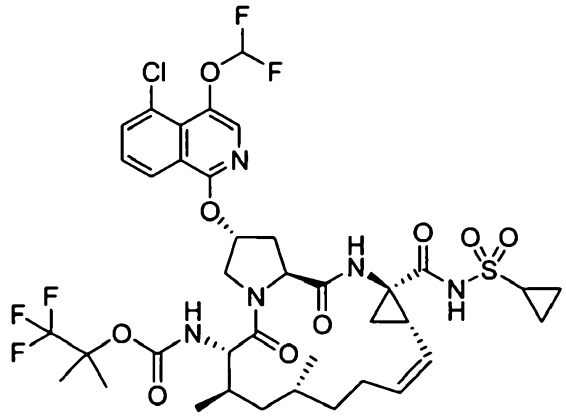
化合物4030

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4030。

化合物4030：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(環丙基甲氧基)異喹啉-1-基氧基)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯

基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17 (dd, J=8.28, 4.52 Hz, 2 H) 7.75 (td, J=7.72, 1.13 Hz, 1 H) 7.54-7.59 (m, 2 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.59-5.67 (m, 1 H) 5.04 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.64-4.68 (m, 1 H) 3.98-4.05 (m, 3 H) 3.80-3.85 (m, 1 H) 2.90-2.97 (m, 1 H) 2.69-2.77 (m, 2 H) 2.43 (ddd, J=13.80, 10.04, 4.02 Hz, 2 H) 1.76-2.03 (m, 4 H) 1.60 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.44-1.55 (m, 2 H) 1.30-1.43 (m, 6 H) 1.06-1.26 (m, 3 H) 0.95-1.04 (m, 9 H) 0.83 (t, J=11.80 Hz, 1 H) 0.67-0.72 (m, 2 H) 0.43-0.47 (m, 2 H)；MS: MS m/z 846.7 (M^+-1)。

製備化合物4031



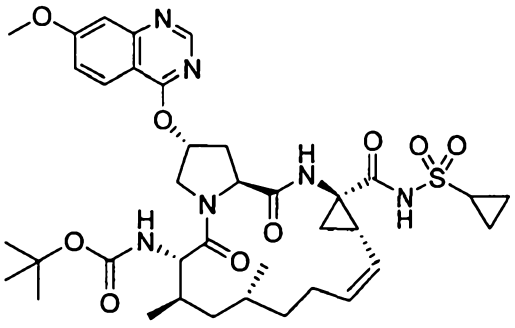
化合物4031

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4031。

化合物4031：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-氯-

4-(二氟甲氧基)異喹啉-1-基氧基)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.26 (dd, J=8.41, 1.13 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.89 (dd, J=7.53, 1.00 Hz, 1 H) 7.56 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 5.88-5.92 (m, 1 H) 5.63 (td, J=10.48, 5.65 Hz, 1 H) 5.04 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.67 (dd, J=10.29, 7.03 Hz, 1 H) 4.57 (br. s., 1 H) 4.01 (dd, J=11.54, 3.26 Hz, 1 H) 3.78 (dd, J=10.79, 7.78 Hz, 1 H) 2.91-2.97 (m, 1 H) 2.68-2.79 (m, 2 H) 2.39-2.49 (m, 2 H) 1.75-1.90 (m, 3 H) 1.60 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.42-1.54 (m, 2 H) 1.30-1.36 (m, 6 H) 1.06-1.28 (m, 3 H) 1.00 (dd, J=15.18, 6.65 Hz, 6 H) 0.93 (s, 3 H) 0.79-0.86 (m, 1 H)；MS: MS m/z 876.2 (M^+-1)。

製備化合物4032

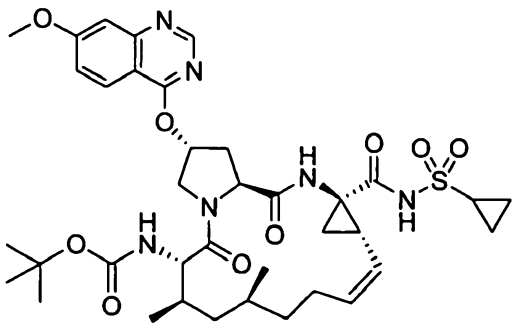


化合物4032

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4032。

化合物4032：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 8.15 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 7.24-7.31 (m, 2 H) 6.04 (br. s., 1 H) 5.64 (td, J=10.16, 5.52 Hz, 1 H) 5.05 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=10.04, 7.28 Hz, 1 H) 4.07 (dd, J=11.80, 3.26 Hz, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 3.79 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.90-3.00 (m, 1 H) 2.67-2.83 (m, 2 H) 2.39-2.55 (m, 2 H) 1.92-2.02 (m, 1 H) 1.76-1.88 (m, 3 H) 1.57-1.63 (m, 2 H) 1.43-1.54 (m, 2 H) 1.28-1.39 (m, 2 H) 1.12-1.27 (m, 3 H) 1.06-1.10 (m, 9 H) 1.01 (dd, J=13.43, 6.65 Hz, 6 H) 0.84 (t, J=12.92 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 756.4 (M^++1)。

製備化合物4033

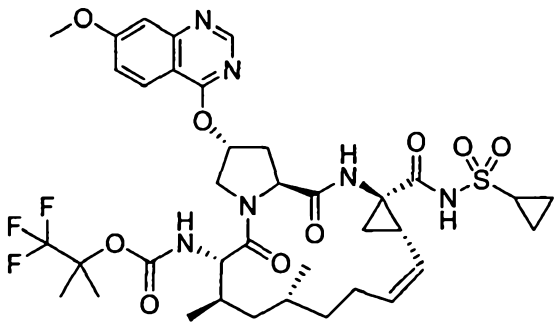


化合物4033

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4033。

化合物4033：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.72 (s, 1 H) 8.11 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.18-7.29 (m, 2 H) 6.01 (br. s., 1 H) 5.73 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 5.02-5.16 (m, 1 H) 4.60-4.73 (m, 2 H) 4.10 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 2.87-2.97 (m, 1 H) 2.75 (dd, J=13.93, 7.40 Hz, 1 H) 2.49 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 1.98 (br. s., 2 H) 1.73 (dd, J=8.03, 5.52 Hz, 1 H) 1.63 (br. s., 2 H) 1.46 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 1.21-1.35 (m, 4 H) 1.18 (s, 9 H) 1.07-1.14 (m, 5 H) 1.02 (br. s., 1 H) 0.94 (d, J=6.78 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 756.4 (M^++1)。

製備化合物4034

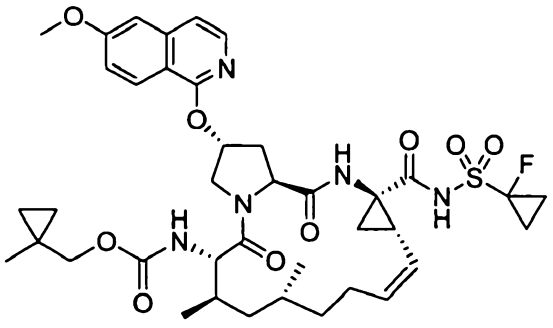


化合物4034

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4034。

化合物4034：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 8.10 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.14-7.30 (m, 2 H) 5.97-6.01 (m, 1 H) 5.63 (td, J=10.16, 5.52 Hz, 1 H) 5.05 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.67 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.02-4.07 (m, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.73-3.80 (m, 1 H) 2.89-2.99 (m, 1 H) 2.65-2.82 (m, 2 H) 2.37-2.53 (m, 2 H) 1.73-2.03 (m, 5 H) 1.61 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.42-1.54 (m, 2 H) 1.28-1.33 (m, 4 H) 1.05-1.25 (m, 4 H) 0.96-1.03 (m, 9 H) 0.79-0.88 (m, 1 H)；MS: MS m/z 807.2 (M^+-1)。

製備化合物4036



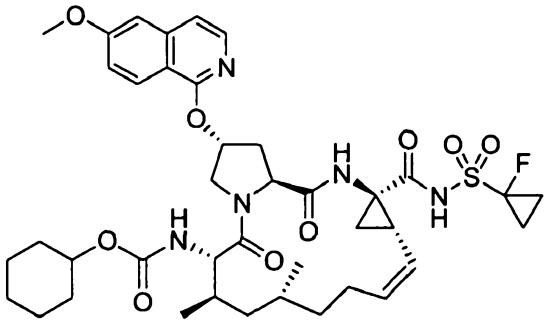
化合物4036

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4036。

化合物4036：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-

氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.10 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.62 (td, J=10.10, 5.90 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.58-4.73 (m, 2 H) 4.04 (dd, J=11.54, 3.51 Hz, 1 H) 3.89-3.97 (m, 5 H) 3.47 (s, 1 H) 2.71-2.80 (m, 2 H) 2.33-2.51 (m, 2 H) 1.86-2.07 (m, 2 H) 1.72-1.83 (m, 3 H) 1.58-1.69 (m, 3 H) 1.45-1.56 (m, 4 H) 1.20-1.33 (m, 2 H) 0.96-1.06 (m, 7 H) 0.81-0.89 (m, 1 H) 0.15-0.35 (m, 4 H)；MS: MS m/z 784.4 (M^++1)。

製備化合物4037



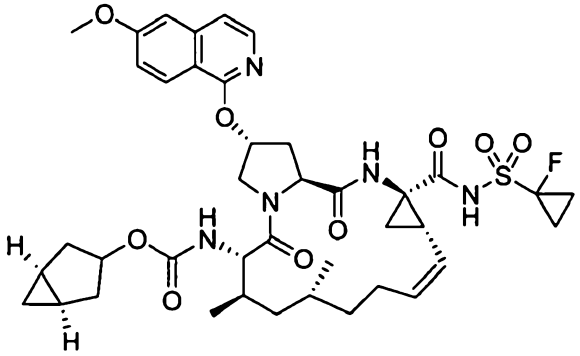
化合物4037

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4037。

化合物4037：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-

7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸環己酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.03 (s, 1 H) 8.10 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.61 (td, J=10.04, 5.77 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.63 (dd, J=10.04, 7.53 Hz, 1 H) 4.04 (dd, J=11.17, 3.39 Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 3.91 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.69-2.79 (m, 2 H) 2.33-2.49 (m, 2 H) 2.00 (br. s., 1 H) 1.89 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 1.71-1.81 (m, 3 H) 1.62-1.69 (m, 3 H) 1.54-1.62 (m, 3 H) 1.45-1.54 (m, 4 H) 1.41 (m, 1H) 1.05-1.31 (m, 6 H) 1.00 (dd, J=12.92,6.65 Hz, 6 H) 0.76-0.89 (m, 1 H)；MS: MS m/z 798.4 (M^++1)。

製備化合物4038



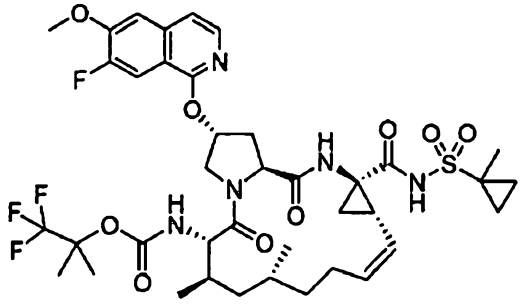
化合物4038

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4038。

化合物4038：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-

氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸(1R,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.11 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.62 (td, J=10.04, 6.02 Hz, 1 H) 4.95-5.04 (m, 1 H) 4.52-4.72 (m, 3 H) 4.04 (dd, J=11.54, 3.26 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.90 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 2.69-2.79 (m, 2 H) 2.32-2.49 (m, 2 H) 1.94-2.05 (m, 2 H) 1.86-1.92 (m, 1 H) 1.76 (td, J=8.78, 5.52 Hz, 4 H) 1.56-1.71 (m, 3 H) 1.45-1.55 (m, 3 H) 1.41-1.45 (m, 1 H) 1.29-1.39 (m, 2 H) 1.19-1.27 (m, 1 H) 1.14 (d, J=3.26 Hz, 1 H) 0.99 (dd, J=17.32,6.78 Hz, 6 H) 0.77-0.87 (m, 1 H) 0.27-0.41 (m, 2 H)；MS: MS m/z 794.2 (M^+-1)。

製備化合物4039



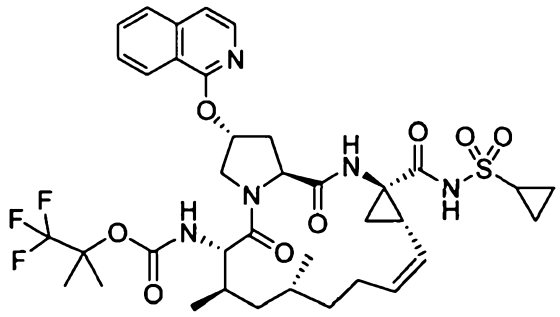
化合物4039

1

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4039。

化合物4039：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.04 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.80 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.90 (t, J=3.26 Hz, 1 H) 5.63 (td, J=10.48, 5.90 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.64-4.74 (m, 2 H) 4.03 (s, 4 H) 3.83 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.66-2.79 (m, 2 H) 2.39-2.51 (m, 2 H) 1.74-2.02 (m, 4 H) 1.62-1.70 (m, 1 H) 1.58 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.38-1.53 (m, 9 H) 1.25-1.30 (m, 1 H) 1.13 (s, 3 H) 1.01 (t, J=6.27 Hz, 6 H) 0.85-0.93 (m, 3 H)；MS: MS m/z 838.2 (M^+-1)。

製備化合物4040



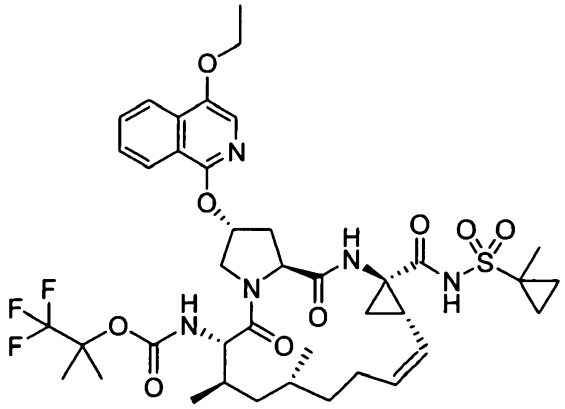
化合物4040

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4040。

化合物4040：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-

5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 11.18 (br. s., 1 H) 9.00 (br. s., 1 H) 8.13 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.73-7.83 (m, 1 H) 7.58 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.48-5.59 (m, 1 H) 5.05 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.49-4.60 (m, 2 H) 3.91 (dd, J=11.42, 3.39 Hz, 1 H) 3.71 (dd, J=10.79, 8.03 Hz, 1 H) 2.88-2.96 (m, 1 H) 2.62-2.73 (m, 2 H) 2.27-2.36 (m, 2 H) 1.79-1.94 (m, 2 H) 1.66-1.73 (m, 1 H) 1.53-1.62 (m, 2 H) 1.43 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 1.37 (br. s., 2 H) 1.33 (s, 3 H) 1.13 (dd, J=11.80, 7.28 Hz, 3 H) 1.04 (s, 3 H) 0.89-0.99 (m, 6 H) 0.71-0.78 (m, 1 H)；MS: MS m/z 778.2 (M^++1)。

製備化合物4041



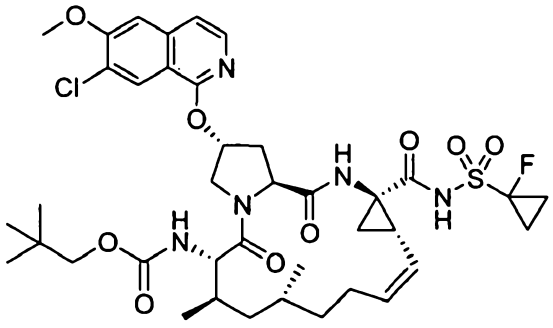
化合物4041

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4041。

化合物4041：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙

氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.15 (t, J=7.91 Hz, 2 H) 7.73 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 7.52-7.59 (m, 2 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.58-5.66 (m, 1 H) 4.98 (br. s., 1 H) 4.76 (d, J=12.55 Hz, 2 H) 4.66 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.57 (s, 1 H) 4.21-4.26 (m, 2 H) 4.02 (dd, J=11.54, 3.26 Hz, 1 H) 3.83 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.70-2.78 (m, 2 H) 2.43 (ddd, J=13.74, 9.85, 4.27 Hz, 2 H) 1.97 (br. s., 3 H) 1.73-1.83 (m, 2 H) 1.66 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 1.51-1.59 (m, 7 H) 1.37-1.51 (m, 4 H) 1.30-1.36 (m, 3 H) 1.24 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 0.93-1.04 (m, 6 H) 0.79-0.91 (m, 2 H)；MS: MS m/z 836.4 (M^++1)。

製備化合物4042



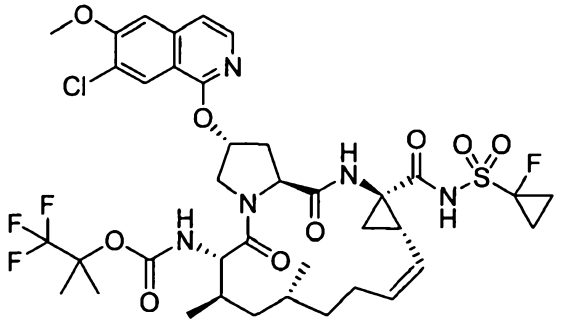
化合物4042

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4042。

化合物4042：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氯-

6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸新戊酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.16 (s, 1 H) 7.96 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.31 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.93 (br. s., 1 H) 5.61 (br. s., 1 H) 4.74 (d, J=11.04 Hz, 2 H) 4.57-4.67 (m, 2 H) 4.00-4.05 (m, 4 H) 3.88 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.39 (br. s., 1 H) 3.22 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 2.70-2.79 (m, 2 H) 2.36-2.49 (m, 2 H) 2.01 (br. s., 1 H) 1.90 (br. s., 1 H) 1.71-1.83 (m, 3 H) 1.62 (br. s., 2 H) 1.49 (d, J=12.80 Hz, 4 H) 1.01 (t, J=6.65 Hz, 6 H) 0.82-0.95 (m, 2 H) 0.78 (s, 9 H)；MS: MS m/z 818.2 (M^+-1)。

製備化合物4043



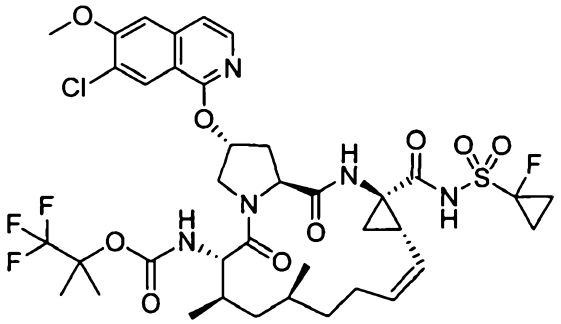
化合物4043

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4043。

化合物4043：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯

基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.13 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 5.93 (br. s., 1 H) 5.61 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.01 (br. s., 1 H) 4.68-4.76 (m, 2 H) 3.97-4.05 (m, 4 H) 3.76-3.81 (m, 1 H) 3.28 (br. s., 1 H) 2.71-2.78 (m, 2 H) 2.35-2.50 (m, 2 H) 2.00 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 1.83-1.92 (m, 1 H) 1.72-1.82 (m, 3 H) 1.57-1.70 (m, 3 H) 1.40-1.56 (m, 4 H) 1.28-1.32 (m, 2 H) 1.23 (br. s., 1 H) 0.97-1.03 (m, 9 H) 0.79-0.87 (m, 1 H)；MS: MS m/z 860.2 (M^++1)。

製備化合物4044



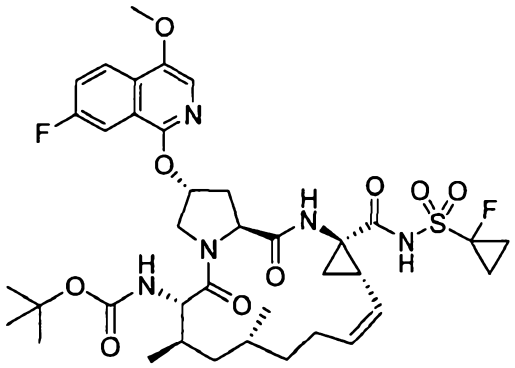
化合物4044

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4044。

化合物4044：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,

14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.15 (s, 1 H) 7.97 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.31 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.93 (br. s., 1 H) 5.70 (br. s., 1 H) 5.05 (br. s., 1 H) 4.72-4.79 (m, 1 H) 4.55 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.09 (br. s., 1 H) 4.04 (s, 3 H) 2.72 (br. s., 1 H) 2.51 (br. s., 1 H) 2.01 (br. s., 2 H) 1.59-1.76 (m, 5 H) 1.42-1.55 (m, 6H) 1.40 (s, 3 H) 1.29-1.34 (m, 2 H) 1.24 (br. s., 2 H) 1.18 (s, 3 H) 1.13-1.16 (m, 1 H) 1.10 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.97-1.04 (m, 1 H) 0.94 (d, J=6.78 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 858.2(M^+-1)。

製備化合物4045



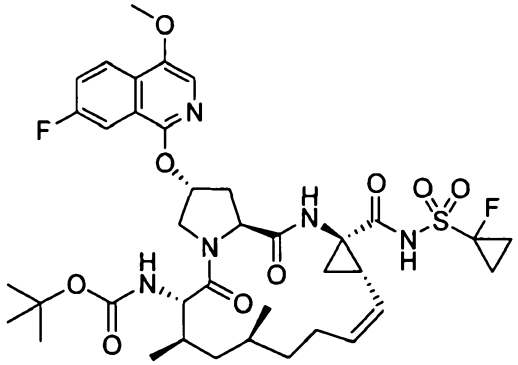
化合物4045

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4012。

化合物4045：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮

雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17 (dd, J=9.03, 5.27 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.50-7.58 (m, 2 H) 6.62 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.54-5.63 (m, 1 H) 5.14 (br. s., 1 H) 4.71 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.57-4.65 (m, 1 H) 4.01-4.06 (m, 4 H) 3.82-3.89 (m, 1 H) 2.74 (dd, J=14.05, 7.03 Hz, 1 H) 2.32-2.49 (m, 2 H) 2.01 (s, 1 H) 1.78-1.91 (m, 2 H) 1.69-1.77 (m, 2 H) 1.57-1.68 (m, 2 H) 1.39-1.55 (m, 3 H) 1.20-1.36 (m, 2 H) 1.12 (s, 9 H) 1.00 (dd, J=11.67, 6.65 Hz, 6 H) 0.82 (t, J=11.54 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 790.4 (M^++1)。

製備化合物4046



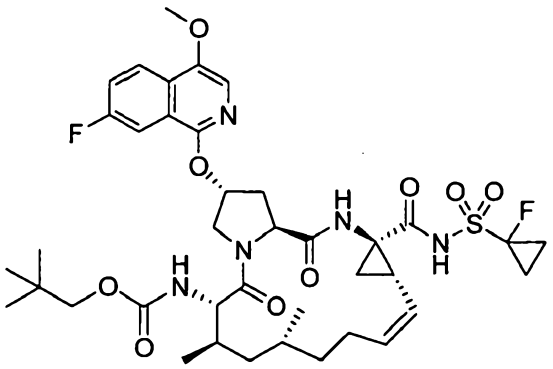
化合物4046

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4046。

化合物4046：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮

雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17 (dd, J=9.16, 5.40 Hz, 1 H) 7.73-7.78 (m, 1 H) 7.50-7.58 (m, 2 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.72 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (br. s., 1 H) 4.65-4.74 (m, 1 H) 4.52 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.06-4.17 (m, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 2.72 (dd, J=13.93, 7.15 Hz, 1 H) 2.56-2.67 (m, 1 H) 2.41-2.55 (m, 2 H) 1.91-2.04 (m, 2 H) 1.71 (dd, J=8.16, 5.65 Hz, 2 H) 1.65 (dd, J=10.79, 5.77 Hz, 3 H) 1.39-1.54 (m, 3 H) 1.29 (d, J=17.82 Hz, 3 H) 1.21 (s, 9 H) 1.10 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.93 (d, J=6.78 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 790.4 (M^++1)。

製備化合物4047



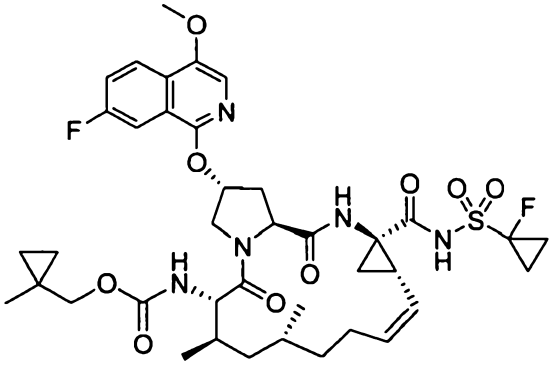
化合物4047

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4047。

化合物4047：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸新戊酯。^{1}H NMR (400 MHz,

CD_3OD): δ ppm 8.18 (dd, J=9.16, 5.14 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=9.66, 2.38 Hz, 1 H) 7.50-7.58 (m, 1 H) 7.07 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.61 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 4.56-4.63 (m, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 4.01 (br. s., 1 H) 3.92 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 3.44-3.48 (m, 1 H) 2.70-2.79 (m, 2 H) 2.36-2.48 (m, 2 H) 2.01 (s, 1 H) 1.85-1.96 (m, 1 H) 1.70-1.85 (m, 3 H) 1.57-1.69 (m, 2 H) 1.49 (d, J=16.81 Hz, 3 H) 1.19-1.38 (m, 1 H) 0.98-1.06 (m, 6 H) 0.84-0.93 (m, 2 H) 0.81 (s, 9 H) 0.72 (br. s., 1 H)；MS: MS m/z 804.4 (M^++1)。

製備化合物4048



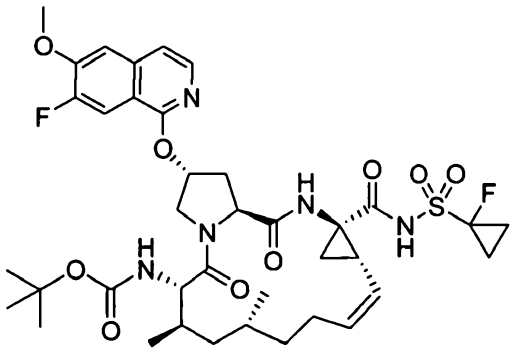
化合物4048

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4048。

化合物4048：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯。^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.37 (dd, J=9.04, 5.52 Hz, 1 H) 7.00 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 6.69-6.77 (m, 2 H) 6.25 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.03 (br. s., 1 H) 4.76-4.85 (m, 1 H) 4.21 (br. s., 1 H) 3.91 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 3.80 (dd, J=9.91,7.40 Hz, 1 H) 3.18-3.24 (m, 4 H) 3.11 (dd, J=10.54, 8.53 Hz, 1 H) 2.71-2.75 (m, 1 H) 2.60-2.64 (m, 1 H) 1.87-1.99 (m, 2 H) 1.54-1.67 (m, 2 H) 1.05-1.24 (m, 2 H) 0.90-1.03 (m, 2 H) 0.77-0.88 (m, 2 H) 0.60-0.75 (m, 3 H) 0.42-0.58 (m, 2 H) 0.17-0.24 (m, 9 H) 0.00-0.08 (m, 1 H) 0.63-0.45 (m, 4 H)；MS: MS m/z 800.2 (M^+-1)。

製備化合物4049



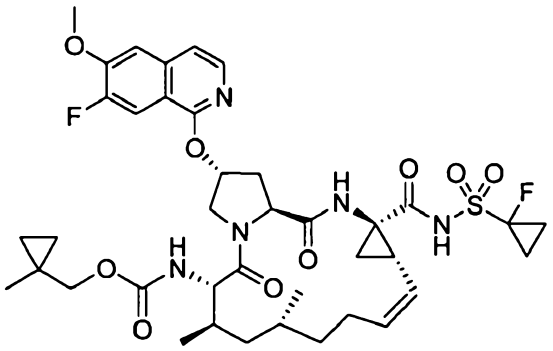
化合物4049

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4049。

化合物4049：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400

MHz, CD_3OD): δ ppm 7.94 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.39 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.57-5.65 (m, 1 H) 5.01 (br. s., 1 H) 4.71 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.63 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.00-4.06 (m, 4 H) 3.86 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.70-2.80 (m, 2 H) 2.36-2.49 (m, 2 H) 1.93-2.06 (m, 1 H) 1.71-1.91 (m, 3 H) 1.58-1.69 (m, 2 H) 1.44-1.57 (m, 4 H) 1.22-1.34 (m, 2 H) 1.16 (s, 9 H) 1.01 (dd, J=8.78, 6.78 Hz, 6 H) 0.80-0.87 (m, 1 H)；MS: MS m/z 790.2 (M^++1)。

製備化合物4050



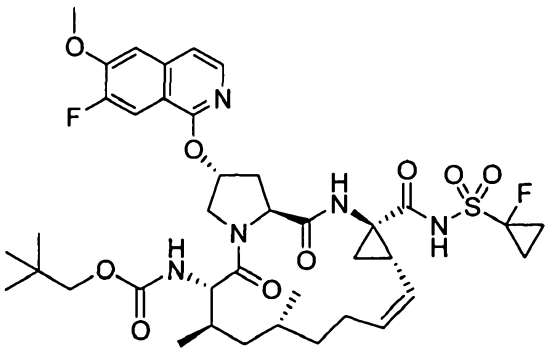
化合物4050

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4050。

化合物4050：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.03 (s, 1 H) 7.94 (d,

J=6.02 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.56-5.67 (m, 1 H) 4.97-5.05 (m, 1 H) 4.74 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.57-4.64 (m, 1 H) 4.00-4.06 (m, 4 H) 3.91 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.56 (s, 1 H) 3.45 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 2.69-2.81 (m, 2 H) 2.33-2.48 (m, 2 H) 1.86-2.04 (m, 2 H) 1.71-1.85 (m, 3 H) 1.56-1.70 (m, 2 H) 1.40-1.55 (m, 3 H) 1.18-1.40 (m, 2 H) 0.97-1.05 (m, 9 H) 0.86 (t, J=11.92 Hz, 1 H) 0.18-0.37 (m, 4 H)；MS: MS m/z 802.2(M^++1)。

製備化合物4051



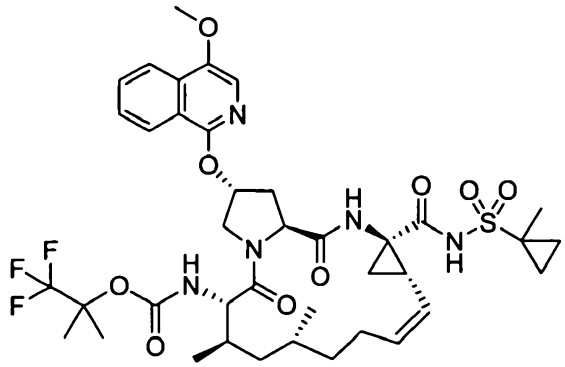
化合物4051

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4051。

化合物4051：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸新戊酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.94 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.39

(d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.88 (br. s., 1 H) 5.58 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.54-4.64 (m, 1 H) 4.00-4.05 (m, 4 H) 3.89-3.96 (m, 1 H) 3.45-3.49 (m, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 2.76 (dd, J=13.55, 6.78 Hz, 1 H) 2.64 (br. s., 1 H) 2.34-2.52 (m, 2 H) 1.86-2.04 (m, 2 H) 1.77-1.85 (m, 1 H) 1.73 (dd, J=7.78, 5.52 Hz, 2 H) 1.55-1.67 (m, 2 H) 1.44 (d, J=14.31 Hz, 3 H) 1.22-1.36 (m, 2 H) 0.98-1.05 (m, 6 H) 0.87 (br. s., 1 H) 0.83 (s, 9 H) 0.73 (br. s., 1 H)；MS: MS m/z 802.2(M^+-1)。

製備化合物4052



化合物4052

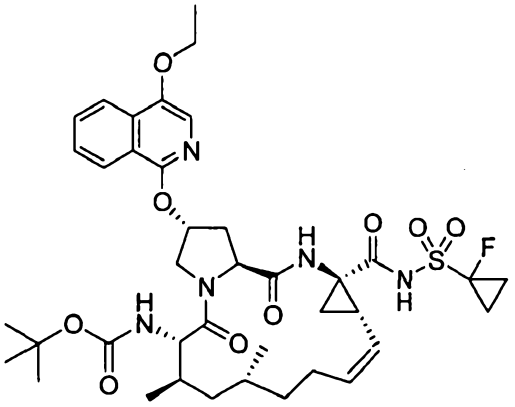
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4052。

化合物4052：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.14 (dd, J=17.07, 8.28

Hz, 2 H) 7.74 (t, J=7.28 Hz, 1 H) 7.52-7.60 (m, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.57-5.67 (m, 1 H) 5.01 (t, J=9.66 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.66 (dd, J=10.29, 7.03 Hz, 1 H) 3.99-4.05 (m, 4 H) 3.82 (s, 1 H) 2.69-2.79 (m, 2 H) 2.39-2.49 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.88 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 1.72-1.82 (m, 2 H) 1.62-1.69 (m, 1 H) 1.57 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.39-1.51 (m, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 1.21-1.31 (m, 1 H) 0.94-1.04 (m, 9 H) 0.79-0.93 (m, 3 H)；MS: MS m/z 820.2 (M^+-1)。

製備化合物4053



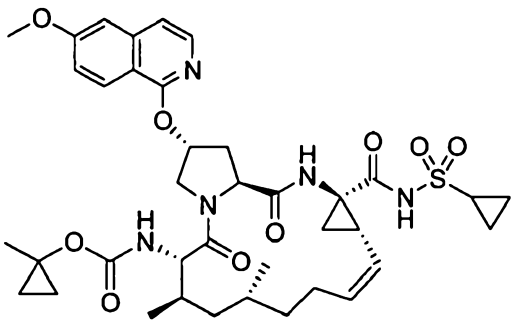
化合物4053

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4053。

化合物4053：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.03 (s, 1 H) 8.15 (dd, J=15.69, 8.41

Hz, 2 H) 7.72 (t, J=7.28 Hz, 1 H) 7.50-7.58 (m, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.61 (td, J=10.16, 6.02 Hz, 1 H) 4.99 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.62 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.23 (q, J=6.86 Hz, 2 H) 4.04 (dd, J=11.42, 3.39 Hz, 1 H) 3.88 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.71-2.79 (m, 2 H) 2.34-2.48 (m, 2 H) 1.93-2.03 (m, 1 H) 1.72-1.91 (m, 4 H) 1.57-1.70 (m, 2 H) 1.51-1.56 (m, 4 H) 1.39-1.50 (m, 3 H) 1.22-1.32 (m, 1 H) 1.13 (s, 9 H) 1.00 (dd, J=11.92,6.65 Hz, 6 H) 0.78-0.86 (m, 1 H)；MS: MS m/z 784.2 (M^+-1)。

製備化合物4054



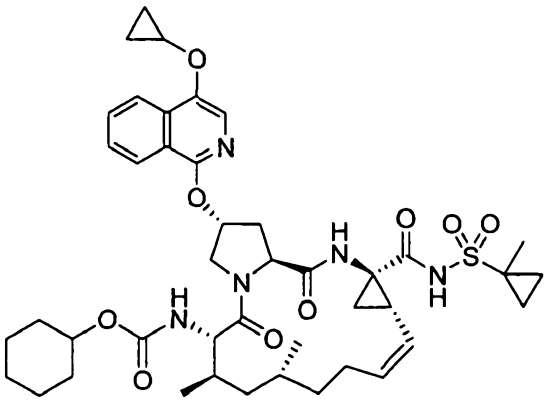
化合物4054

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4054。

化合物4054：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1-甲基環丙酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.95-9.00 (m, 1 H) 8.09-8.18 (m, 1 H) 7.93-8.01 (m, 1 H) 7.34-7.39 (m, 1 H) 7.27-7.33 (m, 1 H) 5.93-

6.01 (m, 1 H) 5.59-5.75 (m, 1 H) 5.06-5.13 (m, 1 H) 4.57-4.71 (m, 2 H) 4.00-4.10 (m, 4 H) 3.90-3.96 (m, 1 H) 2.87-2.98 (m, 1 H) 2.68-2.76 (m, 1 H) 2.56-2.66 (m, 2 H) 2.45-2.54 (m, 1 H) 1.92-2.03 (m, 1 H) 1.79-1.90 (m, 1 H) 1.72-1.78 (m, 1 H) 1.53-1.70 (m, 3 H) 1.27-1.47 (m, 5 H) 1.00-1.18 (m, 8 H) 0.89-0.98 (m, 3 H) 0.58-0.66 (m, 1 H) 0.44-0.51 (m, 1 H) 0.36-0.42 (m, 1 H) 0.27-0.32 (m, 1 H)；MS: MS m/z 753.2 (M^++1)。

製備化合物4055



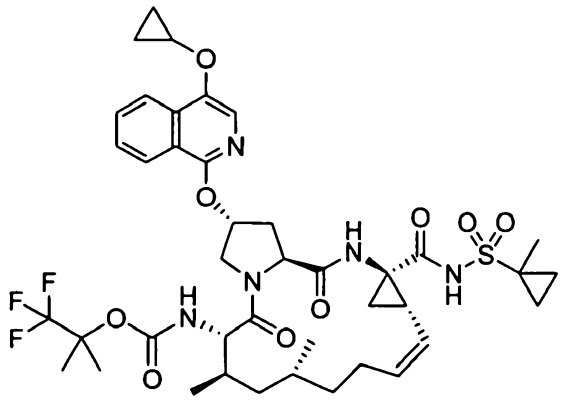
化合物4055

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4055。

化合物4055：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-環丙氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸環己酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.15 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.72 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 7.53-7.58

(m, 1 H) 6.89 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.87 (br. s., 1 H) 5.59-5.67 (m, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=9.91,7.40 Hz, 1 H) 4.01 (d, J=3.26 Hz, 3 H) 3.91 (br. s., 1 H) 3.07 (q, J=7.78 Hz, 1 H) 2.71-2.79 (m, 2 H) 2.40-2.48 (m, 1 H) 2.00 (br. s., 1 H) 1.89 (br. s., 1 H) 1.77 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 2 H) 1.63-1.71 (m, 3 H) 1.56-1.60 (m, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.49 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 1.43-1.46 (m, 1 H) 1.38-1.43 (m, 2 H) 1.30-1.34 (m, 4 H) 1.23 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 1.13 (br. s., 2 H) 1.00 (dd, J=14.93, 6.65 Hz, 6 H) 0.89-0.94 (m, 4 H) 0.86 (d, J=2.76 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 821.4 (M^++1)。

製備化合物4056



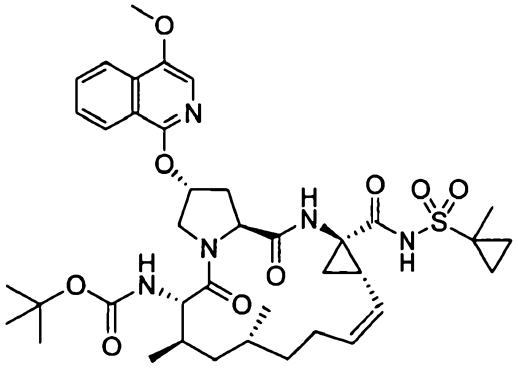
化合物4056

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4056。

化合物4056：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-環丙氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮

雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.16 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.72 (td, J=7.65, 1.25 Hz, 1 H) 7.53-7.58 (m, 1 H) 7.28 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.59-5.66 (m, 1 H) 5.01 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.78 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.67 (dd, J=10.29, 7.03 Hz, 1 H) 3.97-4.05 (m, 2 H) 3.80-3.86 (m, 1 H) 2.70-2.78 (m, 2 H) 2.40-2.48 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.83-1.92 (m, 1 H) 1.77 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 2 H) 1.66 (dd, J=9.66, 4.64 Hz, 1 H) 1.54-1.59 (m, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.41-1.49 (m, 2 H) 1.34 (s, 3 H) 1.31 (br. s., 1 H) 1.21-1.29 (m, 1 H) 1.00 (dd, J=12.05, 6.78 Hz, 6 H) 0.88-0.93 (m, 7 H) 0.79-0.88 (m, 3 H)；MS: MS m/z 847.2(M^+-1)。

製備化合物4057



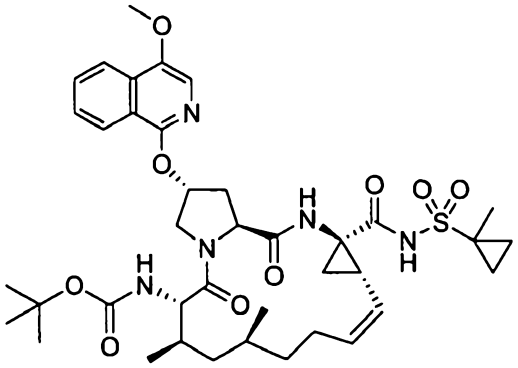
化合物4057

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4057。

化合物4057：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯

基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.04 (s, 1 H) 8.08-8.20 (m, 2 H) 7.73 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 7.52-7.60 (m, 2 H) 5.85 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.16, 6.02 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.63 (dd, J=9.91, 6.90 Hz, 1 H) 4.00-4.09 (m, 4 H) 3.89 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 2.70-2.80 (m, 2 H) 2.38-2.49 (m, 2 H) 1.92-2.03 (m, 1 H) 1.74-1.91 (m, 3 H) 1.61-1.70 (m, 1 H) 1.40-1.59 (m, 6 H) 1.20-1.38 (m, 2 H) 1.14 (s, 9 H) 1.01 (dd, J=10.67, 6.65 Hz, 6 H) 0.79-0.94 (m, 3 H)；MS: MS m/z 768.4 (M^++1)。

製備化合物4058



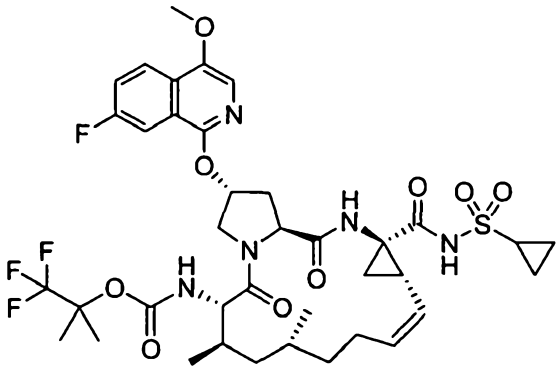
化合物4058

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4058。

化合物4058：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,

14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.09 (s, 1 H) 8.19 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.74 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 7.53-7.62 (m, 2 H) 5.87 (br. s., 1 H) 5.75 (q, J=8.53 Hz, 1 H) 5.01-5.08 (m, 1 H) 4.70 (t, J=8.53 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.18 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 2.62-2.78 (m, 2 H) 2.49 (dq, J=17.38, 8.93 Hz, 2 H) 1.89-2.06 (m, 2 H) 1.72 (dd, J=8.03, 5.52 Hz, 1 H) 1.54-1.67 (m, 3 H) 1.52 (s, 3 H) 1.37-1.49 (m, 3 H) 1.16-1.34 (m, 10 H) 1.11 (d, J=6.53 Hz, 4 H) 0.86-0.96 (m, 5 H)；MS: MS m/z 766.2 (M^+-1)。

製備化合物4059



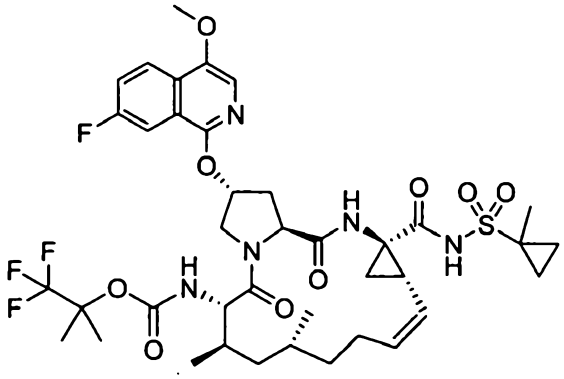
化合物4059

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4059。

化合物4059：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,

14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.19 (dd, J=9.03, 5.52 Hz, 1 H) 7.74-7.79 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.51-7.56 (m, 1 H) 7.30 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.10, 5.90 Hz, 1 H) 5.02-5.09 (m, 1 H) 4.74 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=10.16, 6.90 Hz, 1 H) 3.97-4.05 (m, 4 H) 3.77-3.85 (m, 1 H) 2.89-2.98 (m, 1 H) 2.67-2.78 (m, 2 H) 2.43 (ddd, J=13.87, 10.10, 4.14 Hz, 2 H) 1.97 (t, J=12.67 Hz, 1 H) 1.81-1.92 (m, 2 H) 1.79 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.60 (dd, J=9.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.42-1.55 (m, 2 H) 1.36 (s, 2 H) 1.28-1.34 (m, 2 H) 1.24 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 1.07-1.20 (m, 2 H) 0.98-1.07 (m, 9 H) 0.84 (t, J=12.05 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 824.2 (M^+-1)。

製備化合物4060



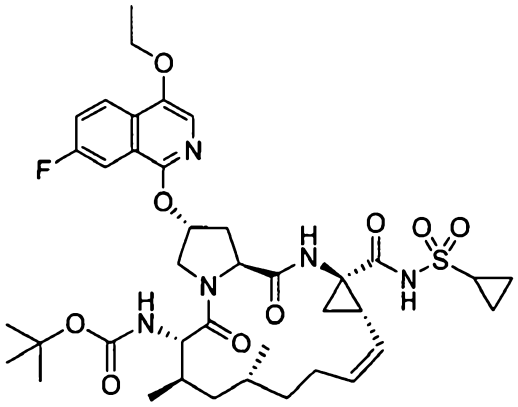
化合物4060

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4060。

化合物4060：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-

4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.19 (dd, J=9.29, 5.27 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.52-7.56 (m, 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 5.04 (br. s., 1 H) 4.74 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 4.66 (dd, J=10.04, 6.78 Hz, 1 H) 3.98-4.05 (m, 4 H) 3.82 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.70-2.79 (m, 2 H) 2.39-2.48 (m, 2 H) 1.97 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 1.88 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 1.73-1.86 (m, 2 H) 1.65 (br. s., 1 H) 1.58 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.39-1.51 (m, 2 H) 1.37 (s, 3 H) 1.18-1.32 (m, 2 H) 1.06 (s, 3 H) 0.98-1.04 (m, 6 H) 0.77-0.95 (m, 3 H)；MS: MS m/z 838.2 (M^+-1)。

製備化合物4061

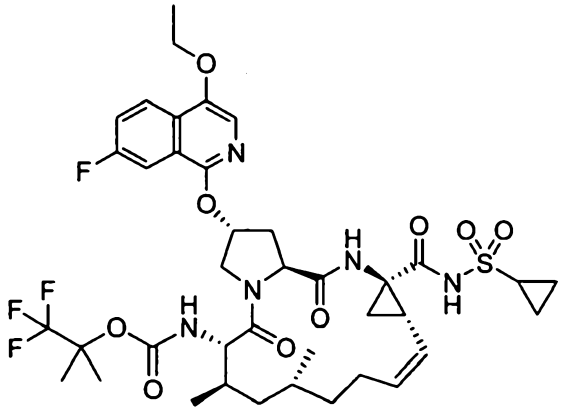


化合物4061

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4061。

化合物4061：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.20 (dd, J=9.16, 5.40 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.74 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.48-7.59 (m, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 4.99-5.12 (m, 1 H) 4.73 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.59-4.66 (m, 1 H) 4.24 (q, J=6.94 Hz, 2 H) 3.96-4.06 (m, 1 H) 3.85 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 2.94 (br. s., 1 H) 2.72 (d, J=7.78 Hz, 2 H) 2.44 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.74-1.89 (m, 2 H) 1.60 (dd, J=9.29, 5.02 Hz, 1 H) 1.41-1.56 (m, 5 H) 1.29-1.38 (m, 1 H) 1.26 (br. s., 1 H) 1.05-1.16 (m, 12 H) 0.97-1.04 (m, 6 H) 0.77-0.88 (m, 1 H)；MS: MS m/z 786.4 (M^++1)。

製備化合物4062

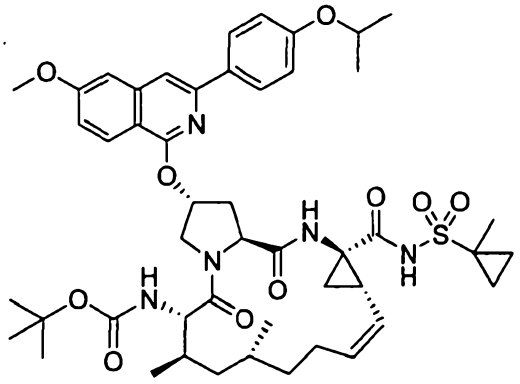


化合物4062

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4062。

化合物4062：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.21 (dd, J=9.29, 5.27 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.76 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.52-7.59 (m, 2 H) 5.81-5.86 (m, 1 H) 5.63 (td, J=10.10, 5.65 Hz, 1 H) 5.00-5.10 (m, 1 H) 4.74 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.61-4.67 (m, 1 H) 4.21-4.28 (m, 2 H) 3.99 (dd, J=11.42, 3.39 Hz, 1 H) 3.81 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.91-2.98 (m, 1 H) 2.69-2.79 (m, 2 H) 2.43 (ddd, J=13.87, 10.10, 4.14 Hz, 2 H) 1.97 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 1.83-1.92 (m, 2 H) 1.76-1.82 (m, 2 H) 1.60 (dd, J=9.41, 5.40 Hz, 1 H) 1.54 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.44-1.51 (m, 2 H) 1.36 (s, 3 H) 1.17-1.33 (m, 2 H) 1.07-1.17 (m, 2 H) 0.98-1.06 (m, 9 H) 0.84 (t, J=11.80 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 840.2 (M^++1)。

製備化合物4063

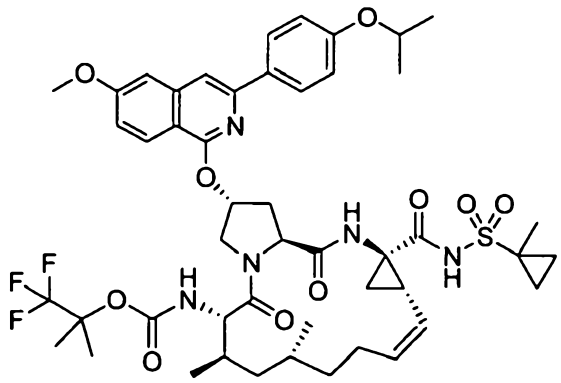


化合物4063

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4063。

化合物4063：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.02-8.14 (m, 3 H) 7.62-7.72 (m, 1 H) 7.23 (br. s., 1 H) 6.99-7.08 (m, 3 H) 6.09 (br. s., 1 H) 5.45-5.81 (m, 1 H) 4.96-5.08 (m, 1 H) 4.59-4.78 (m, 3 H) 4.08-4.23 (m, 1 H) 3.90-3.99 (m, 4 H) 2.66-2.86 (m, 2 H) 2.39-2.59 (m, 2 H) 1.93-2.05 (m, 1 H) 1.55-1.90 (m, 5 H) 1.52 (d, J=5.77 Hz, 4 H) 1.40-1.48 (m, 2 H) 1.34-1.39 (m, 7 H) 1.26-1.32 (m, 4 H) 1.18-1.24 (m, 5 H) 1.12 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 0.97-1.06 (m, 4 H) 0.81-0.96 (m, 3 H)；MS: MS m/z 902.8 (M^++1)。

製備化合物4064



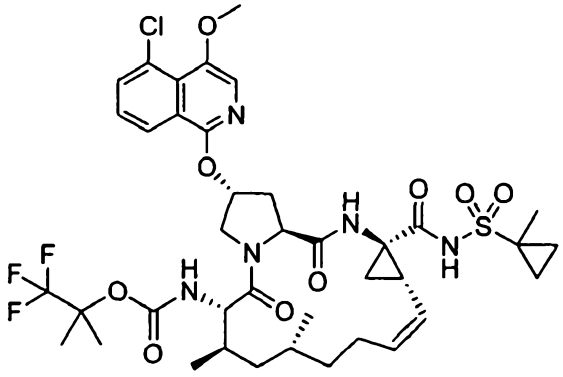
化合物4064

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所

述之通用程序來製備化合物4064。

化合物4064：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.05-8.16 (m, 3 H) 7.70 (s, 1 H) 7.25 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 6.99-7.10 (m, 3 H) 6.08 (br. s., 1 H) 5.64 (td, J=10.35, 5.40 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.60-4.75 (m, 2 H) 4.14 (dd, J=11.42, 3.64 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.84-3.92 (m, 1 H) 2.71-2.86 (m, 2 H) 2.39-2.59 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 3 H) 1.67 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 1.57-1.61 (m, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.43-1.50 (m, 2 H) 1.34-1.41 (m, 10 H) 1.31 (s, 2 H) 1.11 (s, 3 H) 1.01 (dd, J=14.56, 6.78 Hz, 6 H) 0.80-0.94 (m, 3 H)；MS: MS m/z 956.9 (M^++1)。

製備化合物4065

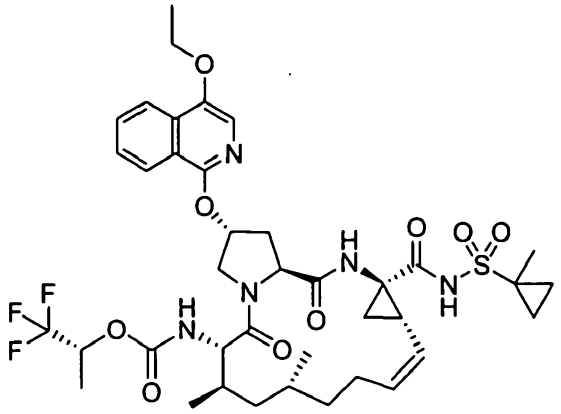


化合物4065

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4065。

化合物4065：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.18 (dd, J=8.41, 1.13 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=7.65, 1.13 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.48 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 5.83-5.86 (m, 1 H) 5.57-5.68 (m, 1 H) 5.01 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.78 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.67 (dd, J=10.29, 7.03 Hz, 1 H) 4.01 (dd, J=11.67, 3.39 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.74-3.84 (m, 1 H) 3.38 (dt, J=3.26, 1.63 Hz, 1 H) 3.28 (dt, J=3.33, 1.73 Hz, 1 H) 2.68-2.80 (m, 2 H) 2.45 (ddd, J=13.68, 10.16, 4.02 Hz, 2 H) 1.81-2.03 (m, 3 H) 1.78 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.64-1.71 (m, 1 H) 1.58 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.53 (s, 2 H) 1.41-1.51 (m, 2 H) 1.36 (s, 3 H) 1.21-1.32 (m, 1 H) 1.00 (dd, J=12.30, 6.78 Hz, 6 H) 0.96 (s, 3 H) 0.79-0.93 (m, 3 H)；MS: MS m/z 857.1 (M^++1)。

製備化合物4066



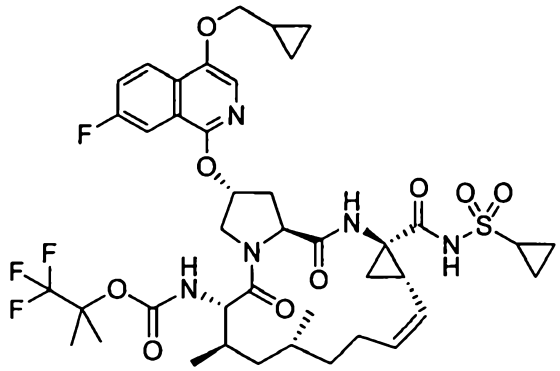
化合物4066

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4066。

化合物4066：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.14 (d, J=9.04 Hz, 2 H) 7.70-7.76 (m, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.50-7.54 (m, 1 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.58-5.67 (m, 1 H) 5.02 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.74 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.64 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.50 (五重峰, J=6.78 Hz, 1 H) 4.25 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.03 (dd, J=11.29, 3.26 Hz, 1 H) 3.89 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.69-2.79 (m, 2 H) 2.43 (ddd, J=13.68, 9.91, 4.02 Hz, 2 H) 1.92 (d, J=7.53 Hz, 2 H) 1.72-1.85 (m, 2 H) 1.66 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 1.49-1.60 (m, 9 H) 1.40-1.49 (m, 1 H) 1.22-1.32 (m, 1 H) 1.20 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.97-1.05 (m, 6 H) 0.82-0.95

(m, 3 H)；MS: MS m/z 820.4 (M^+-1)。

製備化合物4067

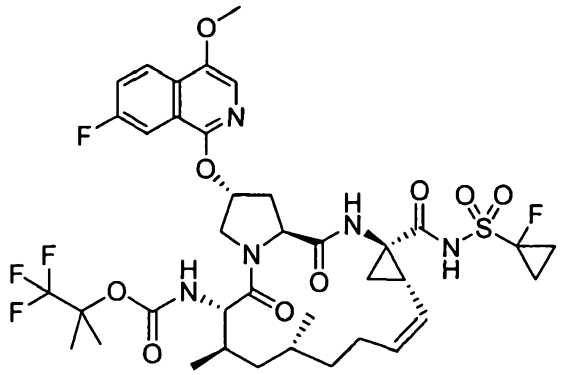


化合物4067

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4067。

化合物4067：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(環丙基甲氧基)-7-氟異喹啉-1-基氧基)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.24 (dd, J=9.16, 5.40 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=9.41, 2.38 Hz, 1 H) 7.48-7.61 (m, 2 H) 5.82 (br. s., 1 H) 5.61 (br. s., 1 H) 4.73 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.61-4.67 (m, 1 H) 3.94-4.06 (m, 3 H) 3.81 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 2.90 (br. s., 1 H) 2.65-2.80 (m, 2 H) 2.44 (br. s., 2 H) 1.70-2.03 (m, 4 H) 1.45-1.66 (m, 3 H) 1.21-1.44 (m, 9 H) 0.97-1.11 (m, 9 H) 0.78-0.94 (m, 2 H) 0.64-0.74 (m, 2 H) 0.39-0.49 (m, 2 H)；MS: MS m/z 866.2 (M^++1)。

製備化合物4068

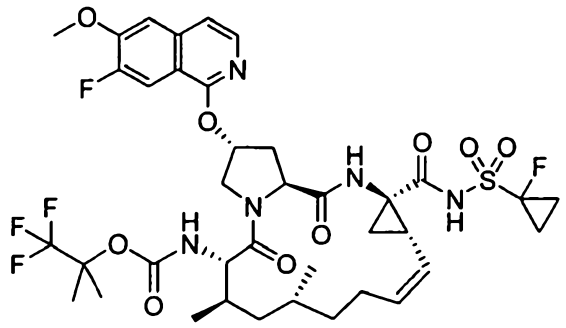


化合物4068

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4068。

化合物4068：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17 (dd, J=9.13, 5.38 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.74 (dd, J=9.51, 2.50 Hz, 1 H) 7.50-7.57 (m, 2 H) 5.83 (s, 1 H) 5.53-5.64 (m, 1 H) 4.98 (t, J=10.01 Hz, 1 H) 4.73 (s, 1 H) 4.64 (dd, J=10.38, 6.88 Hz, 1 H) 3.97-4.02 (m, 4 H) 3.79 (d, J=10.76 Hz, 1 H) 2.68-2.77 (m, 2 H) 2.34-2.46 (m, 2 H) 1.80-2.00 (m, 2 H) 1.70-1.79 (m, 2 H) 1.56-1.68 (m, 3 H) 1.41-1.53 (m, 3 H) 1.34 (s, 2 H) 1.29 (s, 2 H) 1.18-1.25 (m, 1 H) 0.95-1.05 (m, 6 H) 0.77-0.92 (m, 3 H)；MS: MS m/z 844.2 (M^++1)。

製備化合物4069

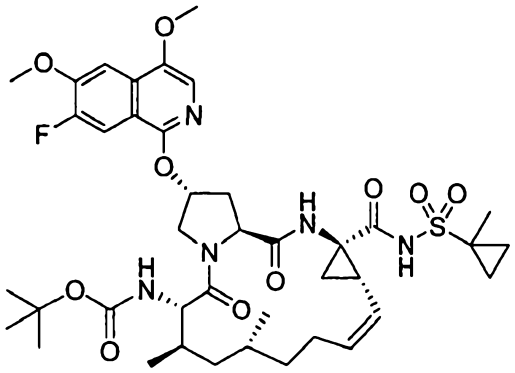


化合物4069

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4069。

化合物4069：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-氟環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.04 (s, 1 H) 7.95 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 5.62 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.66 (dd, J=10.16, 6.90 Hz, 1 H) 3.99-4.06 (m, 4 H) 3.83 (dd, J=10.92, 8.16 Hz, 1 H) 2.71-2.79 (m, 2 H) 2.37-2.50 (m, 2 H) 1.72-1.83 (m, 2 H) 1.56-1.70 (m, 3 H) 1.44-1.55 (m, 3 H) 1.39 (s, 2 H) 1.30-1.35 (m, 3 H) 1.13 (s, 3 H) 1.01 (t, J=7.15 Hz, 6 H) 0.82-0.93 (m, 2 H)；MS: MS m/z 844.6 (M^++1)。

製備化合物4070

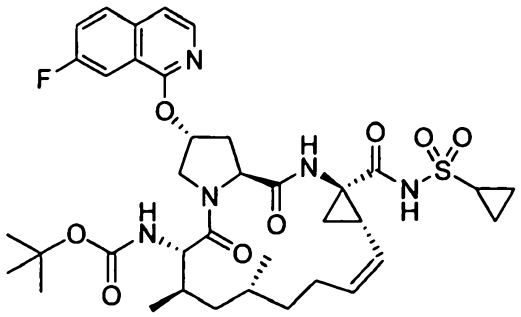


化合物4070

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4070。

化合物4070：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.22 (s, 1 H) 6.92 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 6.70-6.79 (m, 2 H) 5.02 (br. s., 1 H) 4.82 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 4.20 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 3.75-3.91 (m, 2 H) 3.22 (d, J=1.51 Hz, 7 H) 3.02-3.07 (m, 1 H) 1.89-1.97 (m, 2 H) 1.56-1.68 (m, 2 H) 1.17 (br. s., 1 H) 0.89-1.09 (m, 3 H) 0.74-0.87 (m, 2 H) 0.72 (s, 3 H) 0.58-0.67 (m, 2 H) 0.35 (s, 9 H) 0.20 (dd, J=9.03, 6.78 Hz, 6 H)-0.01-0.13 (m, 4 H)；MS: MS m/z 816.2 (M^++1)。

製備化合物4071

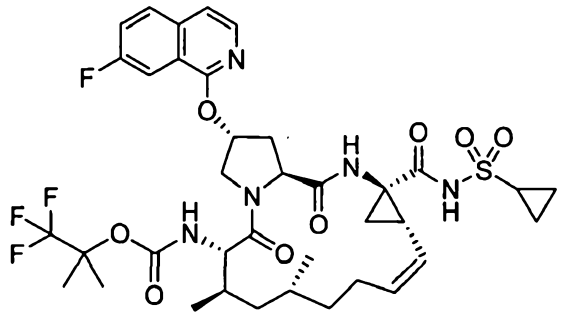


化合物4071

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4071。

化合物4071：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-氟異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.00 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.88-7.93 (m, 1 H) 7.81 (dd, J=9.54, 2.76 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.36-7.39 (m, 1 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.61-4.67 (m, 1 H) 4.04 (dd, J=11.67, 3.39 Hz, 1 H) 3.85 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.94 (br. s., 1 H) 2.72-2.79 (m, 2 H) 2.40-2.50 (m, 2 H) 1.97-2.03 (m, 1 H) 1.76-1.89 (m, 3 H) 1.60 (dd, J=9.41, 5.40 Hz, 1 H) 1.43-1.54 (m, 3 H) 1.20-1.38 (m, 4 H) 1.08-1.13 (m, 9 H) 1.01 (dd, J=13.30, 6.78 Hz, 6 H) 0.89-0.96 (m, 1 H) 0.81 (s, 1 H)；MS: MS m/z 742.4 (M^++1)。

製備化合物4072

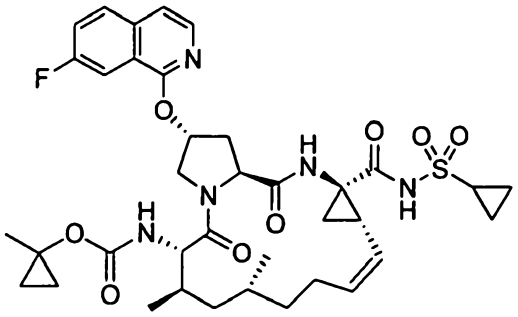


化合物4072

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4072。

化合物4072：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-氟異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.01 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=9.03, 5.27 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 7.56 (td, J=8.85, 2.64 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.92 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.09 (br. s., 1 H) 4.77 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 4.61-4.70 (m, 1 H) 4.02 (dd, J=11.67, 3.39 Hz, 1 H) 3.81 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.94 (br. s., 1 H) 2.68-2.81 (m, 2 H) 2.37-2.50 (m, 2 H) 1.74-2.00 (m, 4 H) 1.60 (dd, J=9.54, 5.27 Hz, 1 H) 1.44-1.53 (m, 2 H) 1.30-1.36 (m, 5 H) 1.10 (dt, J=9.72,4.80 Hz, 2 H) 0.99-1.06 (m, 10 H) 0.80-0.89 (m, 1 H)；MS: MS m/z 796.2 (M^++1)。

製備化合物4073

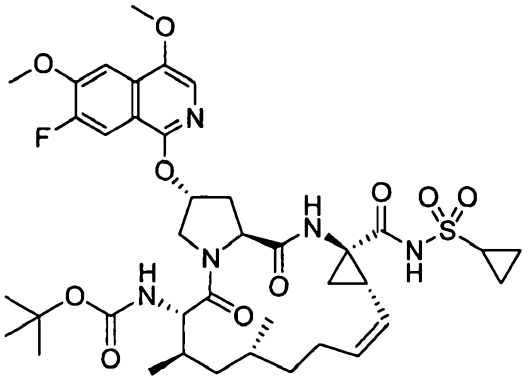


化合物4073

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4073。

化合物4073：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-氟異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1-甲基環丙酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.01 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=9.03, 5.27 Hz, 1 H) 7.84 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.55 (td, J=8.85, 2.64 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.97 (br. s., 1 H) 5.61 (br. s., 1 H) 5.07 (br. s., 1 H) 4.69 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.57-4.64 (m, 1 H) 4.09 (dd, J=11.42, 3.64 Hz, 1 H) 3.92 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.94 (br. s., 1 H) 2.76 (dd, J=14.18, 7.40 Hz, 2 H) 2.40-2.51 (m, 2 H) 1.74-2.03 (m, 5 H) 1.59 (dd, J=9.41, 5.14 Hz, 1 H) 1.49 (br. s., 2 H) 1.31 (br. s., 2 H) 1.20 (s, 3 H) 1.09 (dd, J=9.91, 4.89 Hz, 2 H) 1.02 (dd, J=14.93, 6.65 Hz, 7 H) 0.86 (t, J=11.92 Hz, 1 H) 0.63-0.70 (m, 1 H) 0.54 (dt, J=11.23, 5.55 Hz, 1 H) 0.40-0.47 (m, 1 H) 0.31-0.39 (m, 1 H)；MS: MS m/z 738.2 (M^++1)。

製備化合物4074

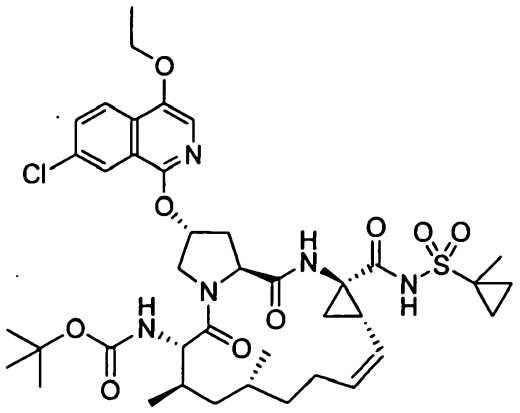


化合物4074

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4074。

化合物4074：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.73 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.49-7.58 (m, 2 H) 6.63 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 5.06 (br. s., 1 H) 4.56-4.70 (m, 2 H) 3.98-4.05 (m, 7 H) 3.81-3.90 (m, 1 H) 3.07 (q, J=7.28 Hz, 1 H) 2.92 (br. s., 1 H) 2.65-2.78 (m, 2 H) 2.42 (br. s., 2 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.73-1.88 (m, 2 H) 1.59 (dd, J=9.29, 5.27 Hz, 1 H) 1.49 (br. s., 1 H) 1.28-1.36 (m, 3 H) 1.20-1.27 (m, 1 H) 1.16 (s, 9 H) 1.11 (br. s., 1 H) 1.01 (dd, J=13.05, 6.78 Hz, 6 H) 0.73-0.89 (m, 1 H)；MS: MS m/z 802.8 (M^++1)。

製備化合物4075



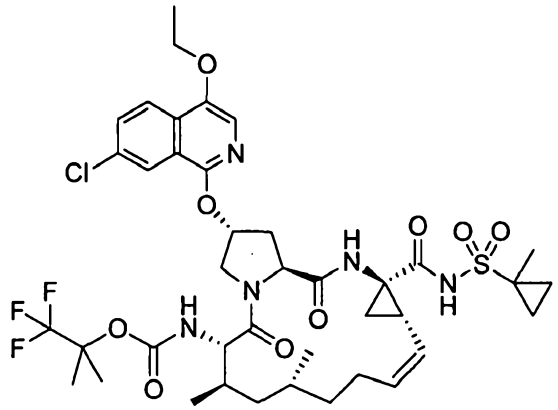
化合物4075

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4075。

化合物4075：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氯-4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.13 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=8.91, 2.13 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 6.66 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.87 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.23, 5.65 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.60-4.76 (m, 2 H) 4.24 (q, J=6.86 Hz, 2 H) 4.03 (dd, J=11.54, 3.26 Hz, 1 H) 3.79-3.86 (m, 1 H) 2.69-2.80 (m, 2 H) 2.44 (ddd, J=13.74, 9.98, 4.39 Hz, 2 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.75-1.89 (m, 3 H) 1.64-1.71 (m, 1 H) 1.55-1.62 (m, 2 H) 1.51-1.54 (m, 6 H) 1.40-1.49 (m, 3 H) 1.13-1.33 (m, 3 H) 1.05 (s, 9 H) 0.96-1.02 (m, 6 H) 0.80-0.91 (m, 2 H)；MS: MS m/z

816.2 (M^++1)。

製備化合物4076



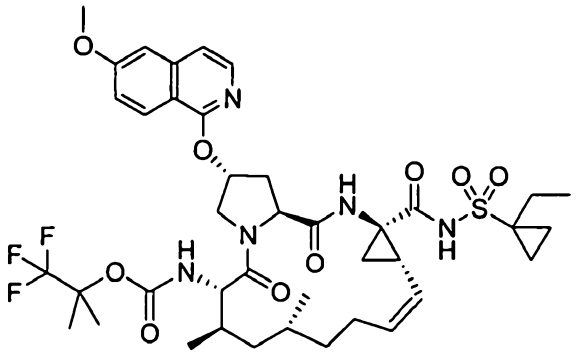
化合物4076

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4076。

化合物4076：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氯-4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.15 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.72 (dd, J=8.91, 2.13 Hz, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.01 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.66-4.78 (m, 2 H) 4.25 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.00 (dd, J=11.54, 3.26 Hz, 1 H) 3.77 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.74 (dd, J=13.05, 6.78 Hz, 2 H) 2.38-2.51 (m, 2 H) 1.91-2.02 (m, 1 H) 1.75-1.90 (m, 3 H) 1.57-1.72 (m, 2 H) 1.51-1.57 (m, 7 H) 1.39-1.49 (m, 3 H) 1.31

(s, 1 H) 1.21-1.28 (m, 3 H) 1.00 (dd, J=12.92,6.65 Hz, 6 H) 0.94 (s, 3 H) 0.78-0.90 (m, 2 H)；MS: MS m/z 870.2 (M^++1)。

製備化合物4077



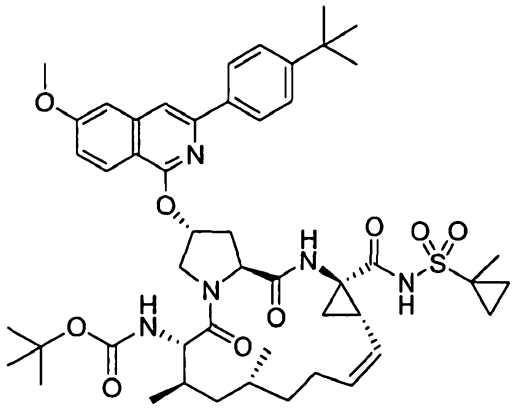
化合物4077

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4077。

化合物4077：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-乙基環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.06 (s, 1 H) 8.12 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.82-8.00 (m, 1 H) 7.30 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.50-5.71 (m, 1 H) 4.99 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4 4.05 (dd, J=11.54, 3.51 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.84 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.66-2.80 (m, 2 H) 2.34-2.52 (m, 2 H) 2.01-2.12 (m, 1 H) 1.86-2.00 (m, 2

H) 1.73-1.85 (m, 3 H) 1.60-1.71 (m, 1 H) 1.56 (dd, J=9.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.43-1.52 (m, 2 H) 1.35-1.43 (m, 4 H) 1.19-1.34 (m, 2 H) 0.96-1.06 (m, 12 H) 0.76-0.95 (m, 3 H)；MS: MS m/z 836.4 (M^++1)。

製備化合物4078



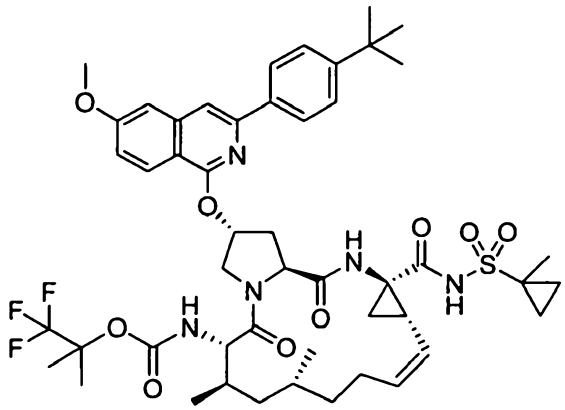
化合物4078

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4078。

化合物4078：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(4-第三丁基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.06-8.13 (m, 3 H) 7.76 (s, 1 H) 7.55 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 6.11 (br. s., 1 H) 5.58-5.67 (m, 1 H) 5.04 (br. s., 1 H) 4.59-4.74 (m, 2 H) 4.19 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 3.90-3.99 (m, 4 H) 2.71-2.87 (m, 3 H)

2.42-2.57 (m, 2 H) 1.97 (s, 1 H) 1.74-1.92 (m, 3 H) 1.66 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 1.44-1.60 (m, 6 H) 1.41 (s, 9 H) 1.27-1.37 (m, 2 H) 1.22 (s, 9 H) 1.02 (dd, J=13.43, 6.65 Hz, 6 H) 0.84-0.94 (m, 2 H)；MS: MS m/z 900.9 (M^++1)。

製備化合物4079



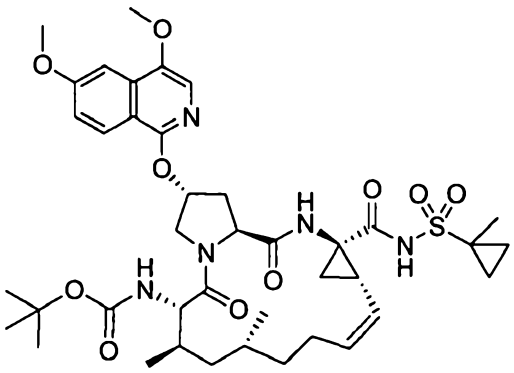
化合物4079

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4079。

化合物4079：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(4-第三丁基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.07-8.13 (m, 3 H) 7.77 (s, 1 H) 7.55 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.25-7.31 (m, 1 H) 7.07 (dd, J=9.03, 2.26 Hz, 1 H) 6.09 (br. s., 1 H) 5.64 (td, J=10.10, 5.90 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.78 (s, 1 H) 4.69 (dd, J=9.91,7.15 Hz, 1

H) 4.16 (dd, J=11.29, 3.51 Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 3.90 (dd, J=10.67, 8.41 Hz, 1 H) 2.71-2.86 (m, 2 H) 2.41-2.56 (m, 2 H) 1.95-2.06 (m, 1 H) 1.74-1.93 (m, 3 H) 1.64-1.70 (m, 1 H) 1.58 (dd, J=9.66, 5.65 Hz, 1 H) 1.54 (s, 3 H) 1.43-1.51 (m, 3 H) 1.41 (s, 11 H) 1.21-1.36 (m, 2 H) 1.11 (s, 3 H) 1.01 (dd, J=15.69, 6.65 Hz, 6 H) 0.85-0.92 (m, 3 H)；MS: MS m/z 952.9 (M^+-1)。

製備化合物4080



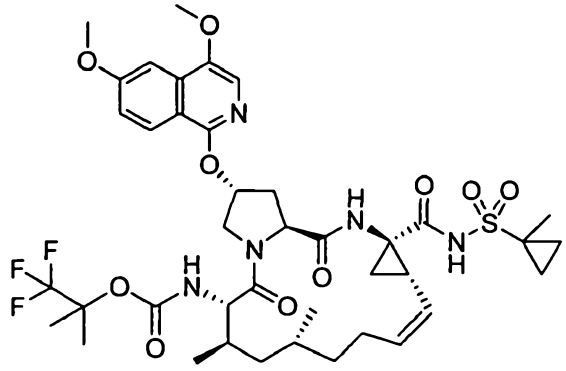
化合物4080

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4080。

化合物4080：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.04 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.39 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.79 (br. s., 1 H) 5.60 (td, J=10.10, 5.90 Hz, 1 H) 4.98 (t,

J=9.91 Hz, 1 H) 4.52-4.68 (m, 2 H) 3.96-4.03 (m, 4 H) 3.92 (s, 3 H) 3.85 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.66-2.76 (m, 2 H) 2.32-2.46 (m, 2 H) 1.95 (t, J=13.30 Hz, 1 H) 1.73 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 3 H) 1.63 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 1.38-1.56 (m, 6 H) 1.28 (s, 2 H) 1.14 (s, 9 H) 0.98 (dd, J=9.91, 6.65 Hz, 6 H) 0.81-0.88 (m, 3 H)；MS: MS m/z 798.5 (M^++1)。

製備化合物4081



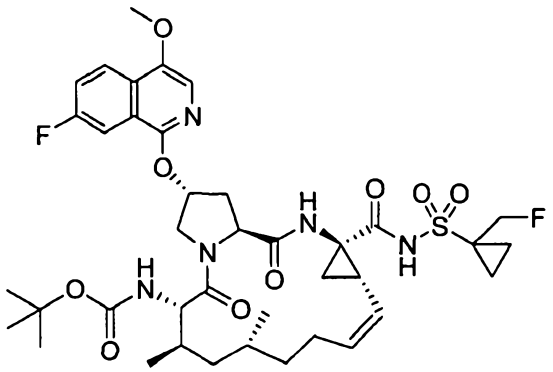
化合物4081

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4081。

化合物4081：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.04 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.39 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.79 (br. s., 1 H) 5.60 (td, J=10.10, 5.90 Hz, 1 H) 4.98 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.52-4.69 (m, 2 H) 3.97-4.03

(m, 4 H) 3.82-3.93 (m, 4 H) 2.64-2.76 (m, 2 H) 2.33-2.46 (m, 2 H) 1.95 (t, J=13.30 Hz, 1 H) 1.70-1.88 (m, 3 H) 1.60-1.68 (m, 1 H) 1.52-1.56 (m, 1 H) 1.49 (s, 3 H) 1.36-1.45 (m, 2 H) 1.20-1.31 (m, 2 H) 1.08-1.16 (m, 10 H) 0.98 (dd, J=9.91, 6.65 Hz, 6 H) 0.79-0.89 (m, 3 H)；MS: MS m/z 852.6 (M^++1)。

製備化合物4082



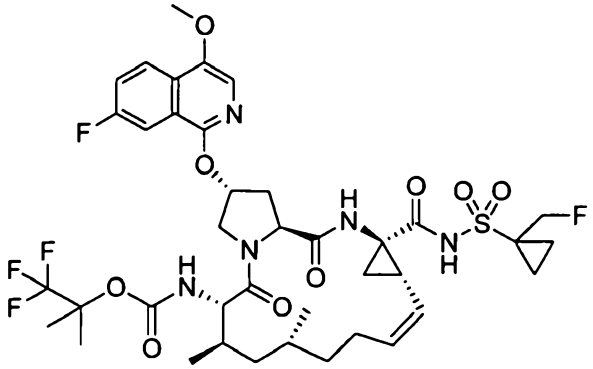
化合物4082

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4082。

化合物4082：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17 (dd, J=9.16, 5.40 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.55-7.57 (m, 1 H) 7.49-7.54 (m, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.62 (td, J=10.23, 5.65 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.71 (d, J=11.80 Hz, 1

H) 4.59-4.66 (m, 2 H) 4.50 (s, 1 H) 3.99-4.06 (m, 4 H) 3.85 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.68-2.76 (m, 2 H) 2.40-2.49 (m, 2 H) 1.91-2.02 (m, 1 H) 1.77-1.89 (m, 2 H) 1.62-1.74 (m, 3 H) 1.57 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.43-1.53 (m, 2 H) 1.17-1.35 (m, 3 H) 1.12 (s, 9 H) 1.01 (dd, J=14.05, 6.78 Hz, 6 H) 0.80-0.92 (m, 1 H)；MS: MS m/z 804.4 (M^++1)。

製備化合物4083



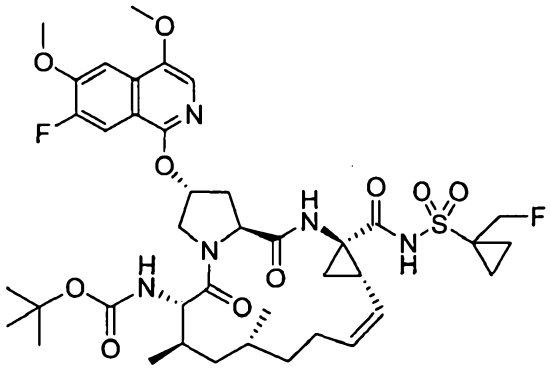
化合物4083

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4083。

化合物4083：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.19 (dd, J=9.03, 5.27 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.47-7.59 (m, 2 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.59 (br. s., 1 H) 4.68-4.76 (m, 1 H) 4.55-4.66 (m, 2 H) 3.98-4.05 (m, 4 H) 3.82 (d,

J=11.04 Hz, 1 H) 2.73 (dd, J=14.05, 6.78 Hz, 1 H) 2.34-2.50 (m, 2 H) 2.06 (s, 2 H) 1.97 (t, J=14.05 Hz, 1 H) 1.78-1.90 (m, 2 H) 1.61-1.75 (m, 2 H) 1.57 (dd, J=9.41, 5.40 Hz, 1 H) 1.48 (br. s., 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.31 (s, 2 H) 1.12-1.28 (m, 3 H) 0.97-1.07 (m, 9 H) 0.79-0.95 (m, 1 H)；MS: MS m/z 859.2 (M^++1)。

製備化合物4084



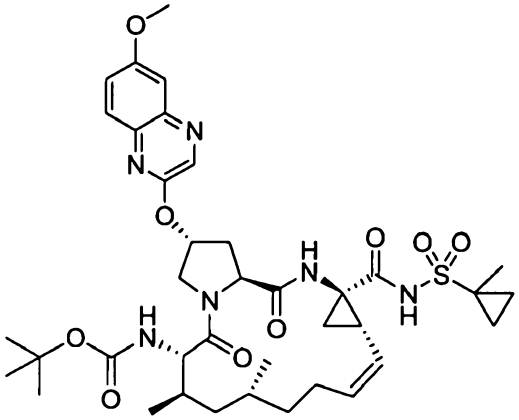
化合物4084

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4084。

化合物4084：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.73 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.51-7.58 (m, 2 H) 5.82 (br. s., 1 H) 5.62 (td, J=10.23, 5.90 Hz, 1 H) 4.96-5.05 (m, 1 H) 4.79 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.48-4.70 (m, 3 H) 3.97-4.06 (m, 7 H) 3.81-3.90 (m, 1 H) 2.64-

2.76 (m, 2 H) 2.42 (ddd, J=13.99, 10.10, 4.52 Hz, 2 H) 1.97 (t, J=12.80 Hz, 1 H) 1.76-1.90 (m, 2 H) 1.62-1.75 (m, 2 H) 1.55-1.61 (m, 1 H) 1.45-1.53 (m, 1 H) 1.39 (dt, J=6.96, 3.67 Hz, 1 H) 1.30-1.35 (m, 1 H) 1.20-1.29 (m, 3 H) 1.16 (s, 9 H) 1.01 (dd, J=13.05, 6.53 Hz, 6 H) 0.84 (t, J=12.30 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 834.4 (M^++1)。

製備化合物4085



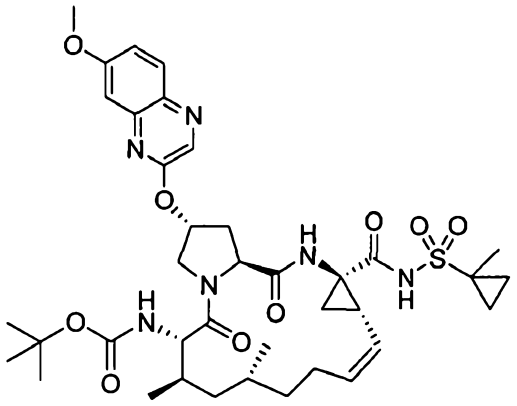
化合物4085

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4085。

化合物4085：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-甲氧基喹喏啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.39 (s, 1 H) 7.83 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=2.51 Hz, 2 H) 6.65 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.23, 5.65 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=9.66 Hz, 1 H)

4.69 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.61 (dd, J=10.04, 7.28 Hz, 1 H) 4.08 (dd, J=11.92, 3.39 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.80-3.87 (m, 1 H) 2.66-2.76 (m, 2 H) 2.39-2.52 (m, 2 H) 1.99 (br. s., 1 H) 1.86 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 2 H) 1.63-1.70 (m, 1 H) 1.59 (dd, J=9.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.40-1.50 (m, 3 H) 1.31 (s, 2 H) 1.21-1.28 (m, 1 H) 1.16 (s, 9 H) 0.95-1.04 (m, 6 H) 0.77-0.91 (m, 1 H)；MS: MS m/z 768.1 (M^+-1)。

製備化合物4086



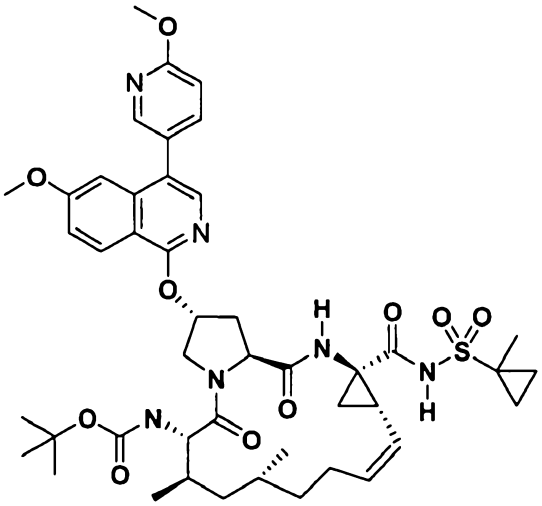
化合物4086

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4086。

化合物4086：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-甲氧基喹啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.26 (s, 1 H) 7.86 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.33

(d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.27 (dd, J=9.03, 2.76 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.92 (br. s., 1 H) 5.64 (s, 1 H) 4.97-5.06 (m, 1 H) 4.72 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.59-4.65 (m, 1 H) 4.10 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.81-3.87 (m, 1 H) 2.70 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 2.49 (s, 2 H) 1.99 (br. s., 1 H) 1.87 (br. s., 1 H) 1.74-1.82 (m, 2 H) 1.67 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 1.59 (dd, J=9.66, 5.65 Hz, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.48 (br. s., 1 H) 1.38-1.46 (m, 2 H) 1.31 (s, 2 H) 1.22 (br. s., 1 H) 1.15 (s, 9 H) 0.99 (dd, J=19.83, 6.53 Hz, 6 H) 0.90 (br. s., 1 H)；MS: MS m/z 769.4 (M^++1)。

製備化合物4087



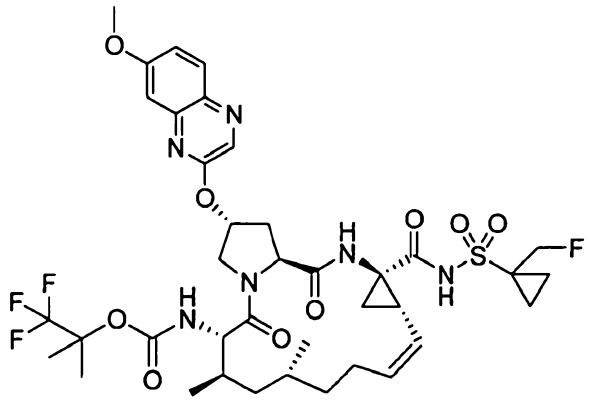
化合物4087

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4087。

化合物4087：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-甲氧基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.07 (s, 1 H) 8.22-8.26 (m, 2 H) 7.84-7.90 (m, 2 H) 7.18 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 7.01-7.06 (m, 2 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.78-4.84 (m, 1 H) 4.67 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.03 (s, 4 H) 3.81-3.90 (m, 4 H) 2.71-2.83 (m, 2 H) 2.47 (ddd, J=13.80, 10.04Hz, 2 H) 1.93-2.06 (m, 1 H) 1.75-1.92 (m, 3 H) 1.63-1.72 (m, 1 H) 1.52-1.61 (m, 5 H) 1.38-1.50 (m, 3 H) 1.31 (s, 2 H) 1.13 (s, 9 H) 1.01 (dd, J=8.66, 6.90 Hz, 5 H) 0.79-0.94 (m, 2 H)；MS: MS m/z 875.5 (M^++1)。

製備化合物4088



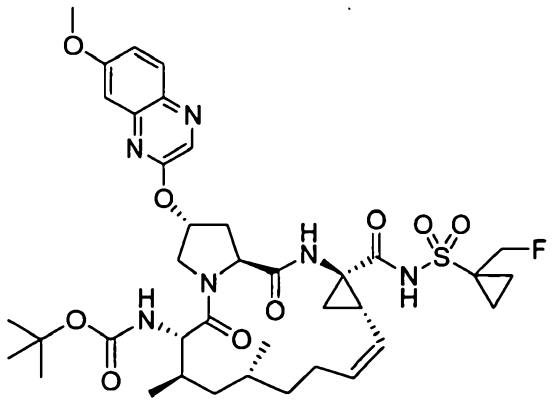
化合物4088

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4088。

化合物4088：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-甲氧基喹喏啉-2-基

氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.08 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 7.85-7.93 (m, 1 H) 7.25-7.35 (m, 2 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 4.72-4.81 (m, 2 H) 4.59-4.66 (m, 2 H) 4.09 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.81 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 2.64-2.74 (m, 2 H) 2.34-2.53 (m, 2 H) 1.93-2.04 (m, 1 H) 1.82-1.92 (m, 1 H) 1.64-1.82 (m, 4 H) 1.59 (dd, J=9.54, 5.77 Hz, 1 H) 1.41-1.54 (m, 2 H) 1.16-1.33 (m, 11 H) 0.95-1.07 (m, 4 H) 0.77-0.93 (m, 2 H)；MS: MS m/z 841.2 (M^++1)。

製備化合物4089



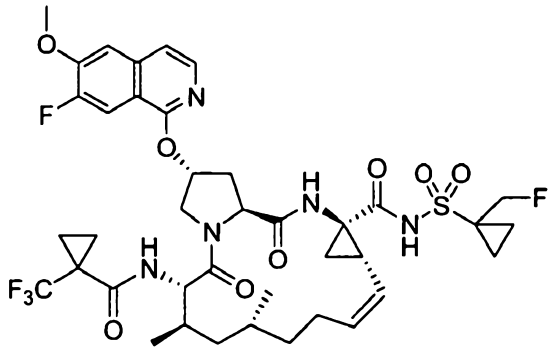
化合物4089

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4089。

化合物4089：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-甲氧基喹喔啉-2-基

氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.07 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 7.83-7.93 (m, 1 H) 7.24-7.34 (m, 2 H) 5.92 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.42, 5.77 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.65-4.74 (m, 1 H) 4.55-4.64 (m, 1 H) 4.10 (dd, J=11.80, 3.76 Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.84 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.64-2.74 (m, 2 H) 2.34-2.54 (m, 2 H) 1.93-2.04 (m, 1 H) 1.78-1.91 (m, 2 H) 1.63-1.78 (m, 4 H) 1.59 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.42-1.55 (m, 2 H) 1.19-1.39 (m, 5 H) 1.15 (s, 10 H) 0.94-1.07 (m, 3 H) 0.78-0.93 (m, 2 H)；MS: MS m/z 787.2 (M^++1)。

製備化合物4090



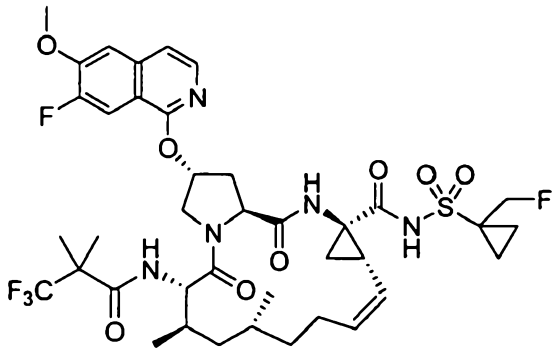
化合物4090

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4090。

化合物4090：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-6-(1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺

基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.99 (s, 1 H) 7.94 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.77-4.82 (m, 2 H) 4.48-4.66 (m, 3 H) 4.25 (dd, J=10.92, 8.41 Hz, 1 H) 4.02-4.09 (m, 4 H) 2.71 (d, J=9.03 Hz, 2 H) 2.39-2.49 (m, 2 H) 2.01 (d, J=4.77 Hz, 2 H) 1.81-1.89 (m, 1 H) 1.64-1.75 (m, 3 H) 1.46-1.61 (m, 3 H) 1.17-1.35 (m, 4 H) 1.08-1.16 (m, 3 H) 1.02 (dd, J=16.06, 6.78 Hz, 4 H) 0.83-0.98 (m, 1 H)；MS: MS m/z 840.2 (M^++1)。

製備化合物4091



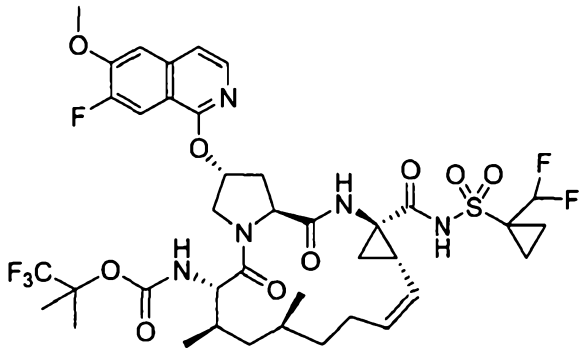
化合物4091

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4091。

化合物4091：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-6-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯

胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.98 (s, 1 H) 7.94 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 5.64 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.77-4.82 (m, 2 H) 4.49-4.70 (m, 4 H) 4.27 (dd, J=10.79, 8.28 Hz, 1 H) 4.00-4.10 (m, 5 H) 3.43 (s, 1 H) 3.28 (dt, J=3.26, 1.63 Hz, 1 H) 2.73 (d, J=9.54 Hz, 3 H) 2.38-2.50 (m, 3 H) 1.94-2.14 (m, 2 H) 1.81-1.90 (m, 1 H) 1.64-1.76 (m, 4 H) 1.49-1.60 (m, 2 H) 1.17-1.34 (m, 5 H) 0.96-1.08 (m, 2 H) 0.88 (d, J=11.04 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 842.2 (M^++1)。

製備化合物4092



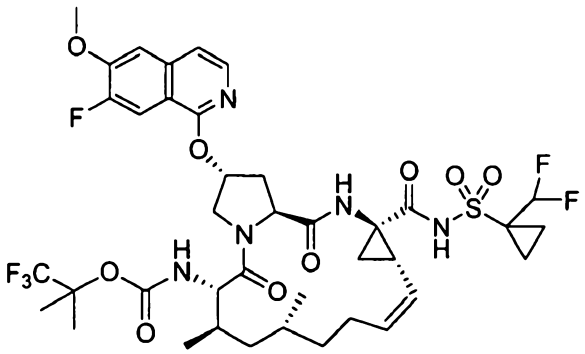
化合物4092

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4092。

化合物4092：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(二氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,

11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.94 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.53 (s, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.70 (br. s., 1 H) 5.03-5.20 (m, 1 H) 4.81 (s, 1 H) 4.66-4.73 (m, 1 H) 4.52 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.06-4.22 (m, 2 H) 4.00-4.05 (m, 3 H) 3.66 (br. s., 1 H) 3.28 (br. s., 1 H) 2.63-2.78 (m, 1 H) 2.48 (br. s., 1 H) 2.01 (s, 2 H) 1.54-1.76 (m, 5 H) 1.43-1.53 (m, 5 H) 1.21-1.42 (m, 9 H) 1.12 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 1.03 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 0.93 (d, J=7.03 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 875.0 (M^+-1)。

製備化合物4093



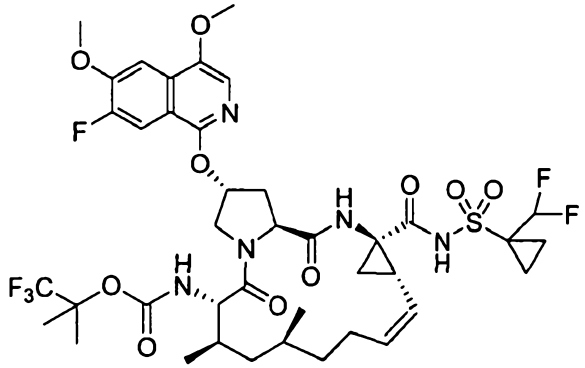
化合物4093

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4093。

化合物4093：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(二氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,

11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.95 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.61 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 5.07 (br. s., 1 H) 4.58-4.74 (m, 2 H) 3.97-4.07 (m, 4 H) 3.79-3.87 (m, 1 H) 3.29 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 2.63-2.79 (m, 2 H) 2.34-2.52 (m, 2 H) 1.91-2.04 (m, 1 H) 1.78-1.90 (m, 2 H) 1.74 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 2 H) 1.60 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 2 H) 1.49 (d, J=13.30 Hz, 2 H) 1.22-1.42 (m, 6 H) 1.13 (s, 3 H) 1.01 (dd, J=9.29, 6.78 Hz, 5 H) 0.77-0.95 (m, 3 H)；MS: MS m/z 874.9 (M^+-1)。

製備化合物4094



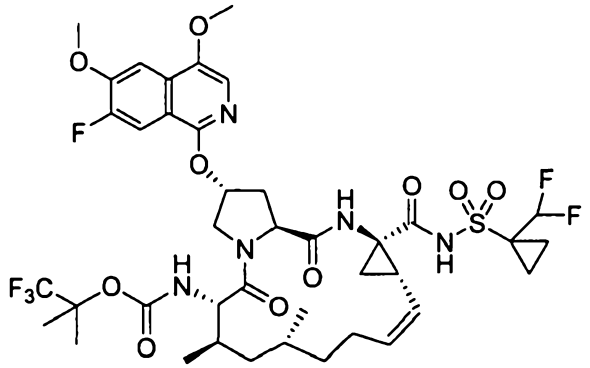
化合物4094

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4094。

化合物4094：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(二氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基

異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.78 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 7.51-7.60 (m, 2 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.69 (br. s., 1 H) 5.04-5.21 (m, 1 H) 4.65-4.71 (m, 1 H) 4.48 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.14 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 4.00-4.10 (m, 8 H) 2.63-2.73 (m, 2 H) 2.45 (br. s., 2 H) 2.01 (s, 2 H) 1.70 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 1.49 (s, 2 H) 1.29-1.40 (m, 10 H) 1.18-1.28 (m, 4 H) 1.12 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.93 (d, J=6.78 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 905.0 (M^+-1)。

製備化合物4095



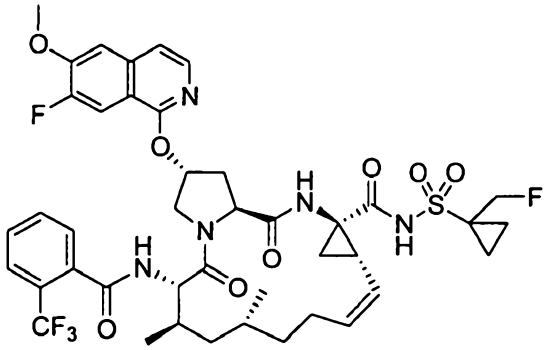
化合物4095

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4095。

化合物4095：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(二氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并

[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.75 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.53-7.60 (m, 2 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.56-5.66 (m, 1 H) 5.00-5.19 (m, 1 H) 4.57-4.71 (m, 2 H) 3.96-4.07 (m, 7 H) 3.82 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.28 (br. s., 1 H) 2.72 (dd, J=12.92, 7.40 Hz, 2 H) 2.35-2.48 (m, 2 H) 2.01 (s, 1 H) 1.77-1.91 (m, 2 H) 1.73 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 2 H) 1.60 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 1.49 (d, J=11.54 Hz, 2 H) 1.30-1.44 (m, 7 H) 1.26 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 1.14 (s, 3 H) 1.01 (dd, J=10.67, 6.65 Hz, 4 H) 0.77-0.95 (m, 1 H)；MS: MS m/z 906.6 (M^++1)。

製備化合物4096



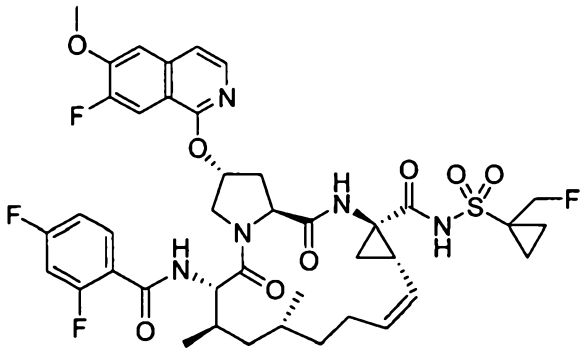
化合物4096

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4096。

化合物4096：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-6-(2-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并

[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.78 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=5.52, 3.76 Hz, 1 H) 7.55-7.62 (m, 2 H) 7.25-7.36 (m, 3 H) 5.99 (br. s., 1 H) 5.59-5.67 (m, 1 H) 5.00 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.61-4.73 (m, 3 H) 4.44-4.55 (m, 2 H) 4.19 (dd, J=11.42, 3.64 Hz, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 3.29 (dd, J=3.26, 1.51 Hz, 1 H) 2.68-2.80 (m, 3 H) 2.47 (ddd, J=14.05, 10.04, 4.27 Hz, 2 H) 1.95-2.15 (m, 2 H) 1.90 (dd, J=13.93, 5.65 Hz, 1 H) 1.63-1.77 (m, 3 H) 1.47-1.62 (m, 2 H) 1.16-1.36 (m, 3 H) 1.07 (dd, J=9.54, 6.53 Hz, 4 H) 0.94 (t, J=12.30 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 876.4 (M^++1)。

製備化合物4097



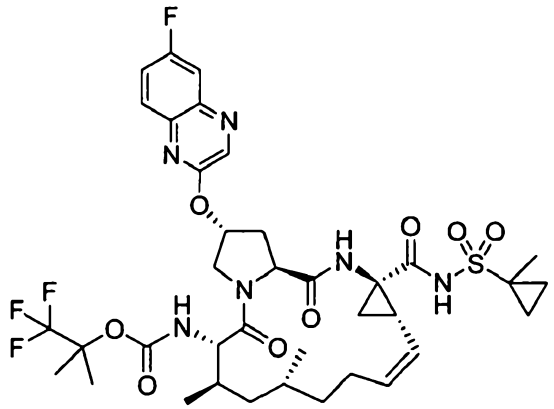
化合物4097

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4097。

化合物4097：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2,4-二氟苯甲醯胺基)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.13-8.19 (m, 1 H) 7.94 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.41 (q, J=8.03 Hz, 1 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.62 (td, J=9.98, 6.15 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.79 (dd, J=11.42;6.90 Hz, 2 H) 4.59-4.66 (m, 2 H) 4.38-4.44 (m, 1 H) 4.10 (dd, J=11.54, 3.26 Hz, 1 H) 4.03 (s, 4 H) 3.28 (dt, J=3.26, 1.63 Hz, 1 H) 2.65-2.80 (m, 3 H) 2.46 (ddd, J=13.80, 10.04, 4.02 Hz, 3 H) 1.96-2.13 (m, 2 H) 1.82-1.90 (m, 1 H) 1.64-1.75 (m, 3 H) 1.46-1.60 (m, 3 H) 1.17-1.34 (m, 3 H) 1.06 (dd, J=6.40, 5.40 Hz, 6 H) 0.93 (s, 1 H)；MS: MS m/z 842.2 (M^+-1)。

製備化合物4099



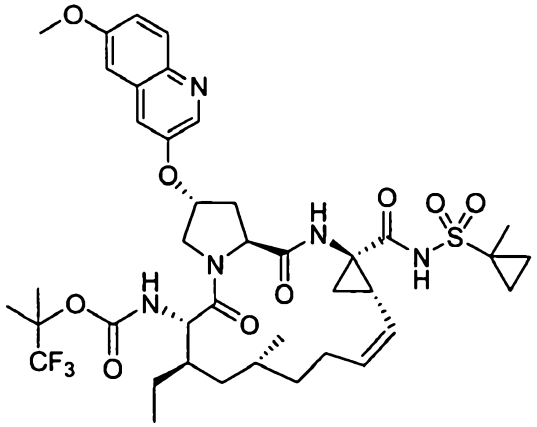
化合物4099

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4099。

化合物4099：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-氟喹喏啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺

甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.97 (dd, J=9.03, 5.52 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.57-7.72 (m, 1 H) 7.34 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.73-4.81 (m, 2 H) 4.63 (dd, J=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 4.07 (dd, J=11.92, 3.39 Hz, 1 H) 3.79 (dd, J=10.67, 8.16 Hz, 1 H) 3.25-3.29 (m, 2 H) 2.66-2.77 (m, 2 H) 2.35-2.53 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.88 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 2 H) 1.63-1.72 (m, 1 H) 1.59 (dd, J=8.78, 6.53 Hz, 1 H) 1.39-1.55 (m, 7 H) 1.17-1.36 (m, 8 H) 0.94-1.05 (m, 3 H) 0.79-0.93 (m, 1 H)；MS: MS m/z 811.4 (M^++1)。

製備化合物4100



化合物4100

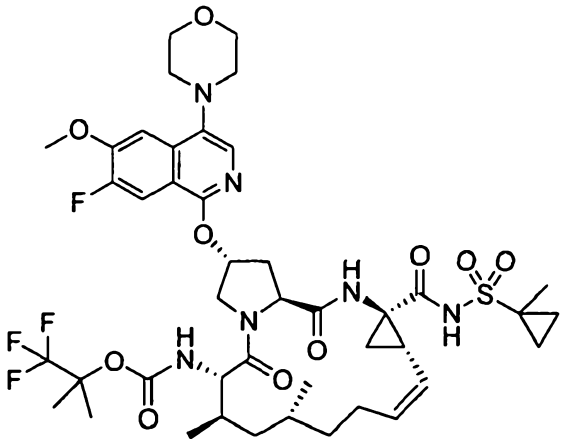
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4100。

化合物4100：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(6-甲氧基喹啉-3-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.37 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.23-7.31 (m, 2 H) 5.62 (br. s., 1 H) 5.39 (br. s., 1 H) 5.02 (br. s., 1 H) 4.71 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.57-4.63 (m, 1 H) 4.02-4.12 (m, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 2.70 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 2.44 (d, J=10.29 Hz, 2 H) 1.95-2.07 (m, 2 H) 1.76 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 1.50-1.62 (m, 8 H) 1.43 (d, J=10.79 Hz, 2 H) 1.30-1.38 (m, 5 H) 1.13 (s, 3 H) 1.01 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.88-0.95 (m, 3 H) 0.82 (t, J=7.53 Hz, 3 H)

MS: MS m/z 836.93 (M^++1)。

製備化合物4101



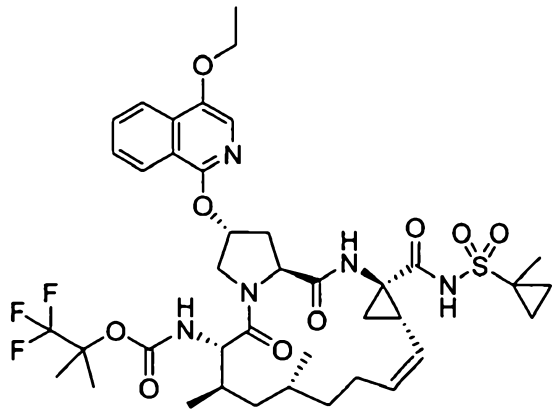
化合物4101

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所

述之通用程序來製備化合物4101。

化合物4101：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-6-甲氧基-4-嗎啉并異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.04 (s, 1 H) 7.71-7.82 (m, 2 H) 7.60 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.83-5.88 (m, 1 H) 5.63 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.61-4.73 (m, 2 H) 4.01-4.09 (m, 4 H) 3.91-4.01 (m, 4 H) 3.82 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.03-3.13 (m, 4 H) 2.67-2.79 (m, 2 H) 2.36-2.49 (m, 2 H) 1.87-2.02 (m, 2 H) 1.71-1.86 (m, 2 H) 1.61-1.70 (m, 1 H) 1.48-1.61 (m, 5 H) 1.35-1.47 (m, 5 H) 1.19-1.34 (m, 2 H) 1.13 (s, 3 H) 1.01 (t, J=6.40 Hz, 6 H) 0.79-0.95 (m, 3 H)；MS: MS m/z 926.4 (M^++1)。

製備化合物4102

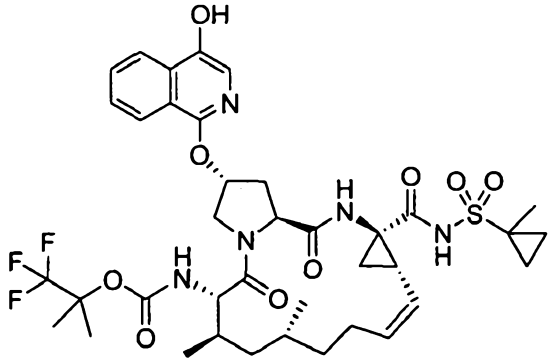


化合物4102

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4102。

化合物4102：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.09 (dd, J=17.19, 8.16 Hz, 2 H) 7.75-7.83 (m, 2 H) 7.59-7.66 (m, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.72 (br. s., 1 H) 5.00 (br. s., 1 H) 4.38 (t, J=8.53 Hz, 1 H) 4.21 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 4.13 (br. s., 1 H) 3.90-3.98 (m, 1 H) 2.43-2.48 (m, 1 H) 1.92 (br. s., 1 H) 1.57 (br. s., 2 H) 1.39-1.54 (m, 10 H) 1.34 (br. s., 5 H) 1.25 (br. s., 4 H) 1.02-1.11 (m, 4 H) 0.82-0.96 (m, 10 H) 0.76 (d, J=9.29 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 838.6 (M^++1)。

製備化合物4103

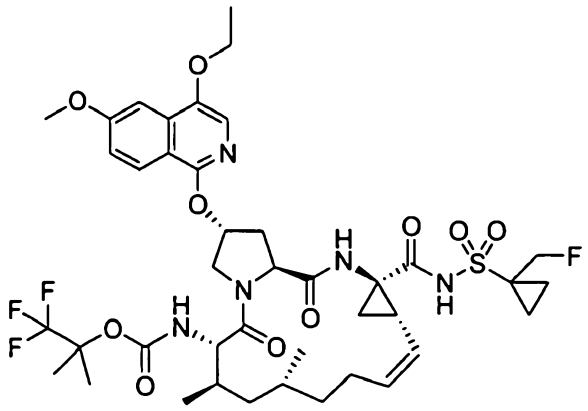


化合物4103

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4103。

化合物4103：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-羥基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 11.04 (s, 1 H) 9.76 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 8.06 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 7.71-7.85 (m, 2 H) 7.58 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 5.71-5.78 (m, 1 H) 5.74 (br. s., 1 H) 5.49-5.58 (m, 1 H) 5.48-5.58 (m, 1 H) 4.96 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.47-4.56 (m, 2 H) 3.86-3.93 (m, 1 H) 3.71 (dd, J=10.54, 8.28 Hz, 1 H) 2.56-2.75 (m, 2 H) 2.23-2.40 (m, 2 H) 1.76-1.95 (m, 2 H) 1.60-1.75 (m, 2 H) 1.39-1.58 (m, 6 H) 1.22-1.38 (m, 5 H) 1.04-1.21 (m, 4 H) 0.91 (dd, J=17.44, 6.90 Hz, 6 H) 0.75 (t, J=12.17 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 808.5 (M^++1)。

製備化合物4104

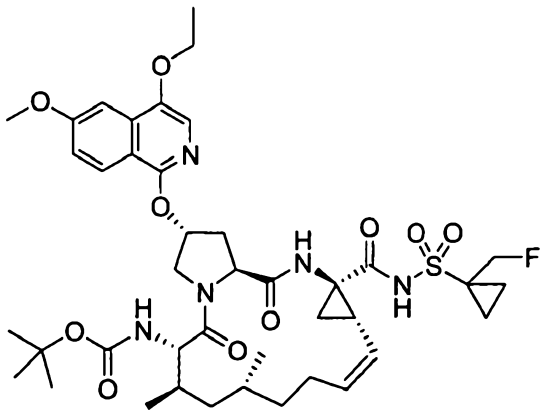


化合物4104

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4104。

化合物4104：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.03 (s, 1 H) 8.07 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.45 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 5.80 (br. s., 1 H) 5.62 (td, J=10.35, 5.90 Hz, 1 H) 4.95-5.04 (m, 1 H) 4.76-4.82 (m, 1 H) 4.71 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.59-4.67 (m, 2 H) 4.24 (q, J=6.86 Hz, 2 H) 4.01 (dd, J=11.54, 3.51 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.81-3.88 (m, 1 H) 3.28 (dt, J=3.39, 1.57 Hz, 1 H) 2.67-2.75 (m, 2 H) 2.37-2.48 (m, 2 H) 1.86-2.03 (m, 2 H) 1.77-1.85 (m, 1 H) 1.64-1.76 (m, 3 H) 1.44-1.63 (m, 5 H) 1.35-1.43 (m, 3 H) 1.17-1.34 (m, 3 H) 0.96-1.07 (m, 9 H) 0.83 (t, J=11.67 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 884.5 (M^++1)。

製備化合物4105



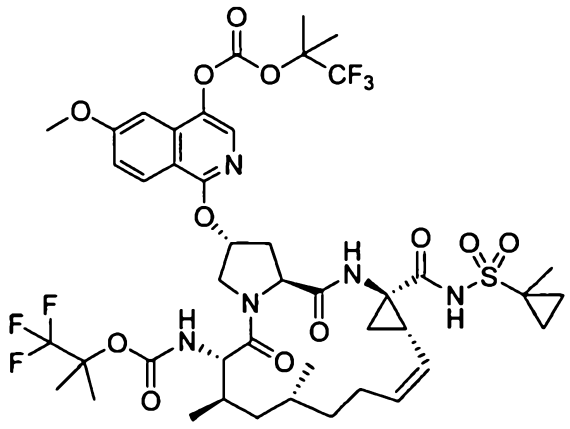
化合物4105

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所

述之通用程序來製備化合物4105。

化合物4105：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.07 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.43 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.58-5.66 (m, 1 H) 5.00 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.79 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.64-4.71 (m, 1 H) 4.56-4.63 (m, 1 H) 4.52 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.23 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.03 (dd, J=11.54, 3.51 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.85-3.92 (m, 1 H) 3.29 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 2.67-2.76 (m, 2 H) 2.37-2.48 (m, 2 H) 1.97 (br. s., 1 H) 1.77-1.92 (m, 2 H) 1.62-1.76 (m, 3 H) 1.47-1.60 (m, 6 H) 1.30-1.46 (m, 1 H) 1.11-1.29 (m, 9 H) 1.01 (dd, J=13.93, 6.65 Hz, 6 H) 0.84 (t, J=11.54 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 830.2 (M^++1)。

製備化合物4106

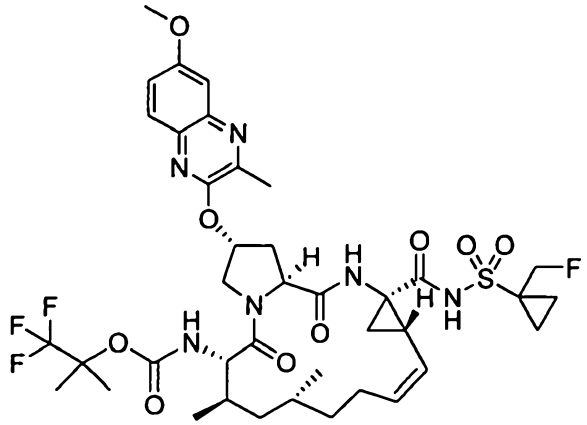


化合物4106

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4106。

化合物4106：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-甲氧基-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基氧基)羰基氧基)異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.16 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.30 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.76-4.82 (m, 3 H) 4.64-4.70 (m, 1 H) 4.03 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 3.96 (s, 4 H) 3.80-3.87 (m, 1 H) 3.28 (br. s., 2 H) 2.69-2.81 (m, 3 H) 2.40-2.50 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.86-1.93 (m, 1 H) 1.76-1.86 (m, 5 H) 1.67 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 1.50-1.61 (m, 4 H) 1.40-1.49 (m, 3 H) 1.29-1.40 (m, 3 H) 1.26 (br. s., 1 H) 0.96-1.06 (m, 6 H) 0.86-0.95 (m, 2 H) 0.79-0.86 (m, 1 H)；MS: MS m/z 992.6 (M^++1)。

製備化合物4107



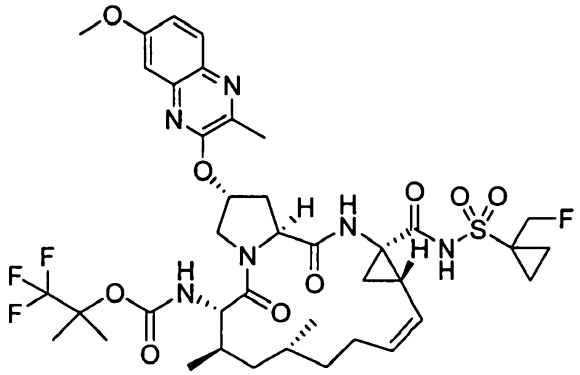
化合物4107

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4107。

化合物4107：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基-3-甲基喹啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.78 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.31-7.37 (m, 2 H) 5.88 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.10, 5.90 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.89-4.94 (m, 2 H) 4.77-4.82 (m, 1 H) 4.71 (s, 1 H) 4.60-4.68 (m, 1 H) 4.04 (dd, J=11.67, 3.39 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.74-3.80 (m, 1 H) 3.37-3.44 (m, 2 H) 3.28 (dt, J=3.26, 1.63 Hz, 1 H) 2.70 (q, J=9.20 Hz, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 2.39-2.52 (m, 2 H) 1.96 (br. s., 1 H) 1.81 (dd, J=13.30, 5.52 Hz, 1 H) 1.64-1.76 (m, 3 H) 1.59 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.48 (br. s., 2 H) 1.16-1.34 (m, 9 H) 1.00 (dd, J=19.32,6.78 Hz, 5 H)

0.79-0.88 (m, 1 H)；MS: MS m/z 855.5 (M^++1)。

製備化合物4108



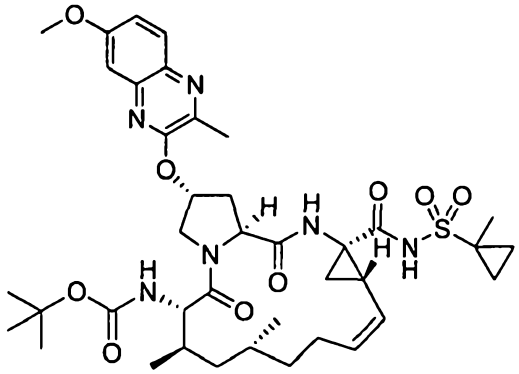
化合物4108

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4108。

化合物4108：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-甲氧基-3-甲基喹啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.08 (s, 1 H) 7.79 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.21-7.33 (m, 2 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.92 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.77 (dd, J=18.57, 11.29 Hz, 2 H) 4.64 (d, J=10.29 Hz, 2 H) 4.52 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.06 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 3.97 (s, 4 H) 3.77 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 2.64-2.77 (m, 2 H) 2.35-2.58 (m, 7 H) 1.96 (br. s., 1 H) 1.77-1.90 (m, 1 H) 1.63-1.76 (m, 2 H) 1.59 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 1.49 (br. s., 2 H) 1.16-1.42 (m, 9 H) 1.01 (dd, J=18.70,

6.15 Hz, 3 H) 0.84 (t, J=12.80 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 855.5 (M^++1)。

製備化合物4109



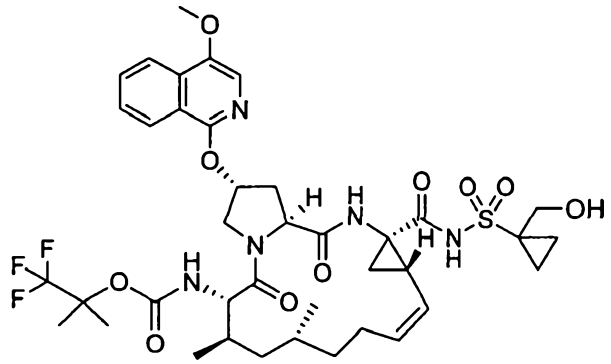
化合物4109

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4109。

化合物4109：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-甲氧基-3-甲基喹啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.78 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.59-5.67 (m, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.90-4.97 (m, 2 H) 4.70-4.81 (m, 2 H) 4.60-4.67 (m, 1 H) 4.08 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 3.97 (s, 4 H) 3.77-3.85 (m, 1 H) 3.29 (dd, J=3.26, 1.51 Hz, 2 H) 2.67-2.78 (m, 2 H) 2.41-2.58 (m, 5 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.75-1.90 (m, 3 H) 1.64-1.74 (m, 1 H) 1.58 (dd, J=9.54,

5.77 Hz, 1 H) 1.41-1.56 (m, 4 H) 1.21-1.38 (m, 3 H) 1.08-1.21 (m, 7 H) 1.00 (dd, J=14.43, 6.65 Hz, 2 H) 0.80-0.92 (m, 1H)；MS: MS m/z 783.5 (M^++1)。

製備化合物4110



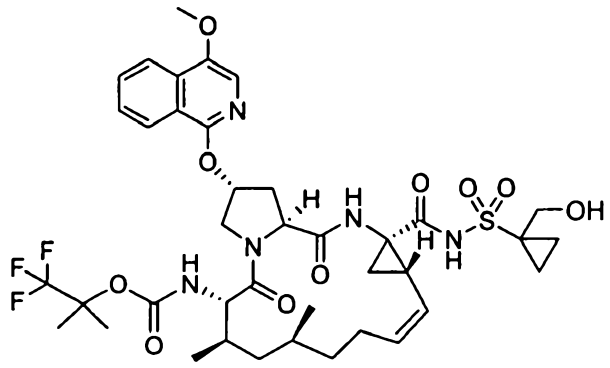
化合物4110

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4110。

化合物4110：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(羥基甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.11-8.20 (m, 2 H) 7.72-7.77 (m, 1 H) 7.55-7.60 (m, 2 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.58 (td, J=10.35, 5.14 Hz, 1 H) 5.36-5.43 (m, 1 H) 4.71 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.52-4.63 (m, 2 H) 4.39 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 3.98-4.05 (m, 2 H) 3.84 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.28 (br. s., 1 H) 2.70 (dd, J=13.80, 7.28 Hz, 1 H) 2.60 (q, J=9.37 Hz, 1 H) 2.35-2.53 (m, 2 H) 1.82-1.97 (m, 3 H) 1.66-1.74

(m, 2 H) 1.35-1.46 (m, 9 H) 1.15-1.34 (m, 4 H) 1.05-1.14 (m, 1 H) 0.94-1.05 (m, 7 H) 0.73-0.83 (m, 3 H)；MS: MS m/z 838.2 (M^++1)。

製備化合物4111



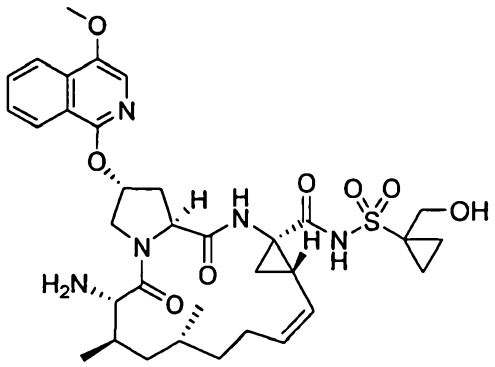
化合物4111

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4111。

化合物4111：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(羥基甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.10-8.22 (m, 2 H) 7.75 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 7.55-7.62 (m, 2 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.65-5.74 (m, 1 H) 5.36 (t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.73 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 4.48-4.56 (m, 2 H) 4.36-4.43 (m, 1 H) 4.07-4.18 (m, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 2.63-2.72 (m, 1 H) 2.49-2.58 (m, 2 H) 2.39 (q, J=9.03 Hz, 1 H) 1.89-2.09 (m, 3 H) 1.55-1.73 (m, 3 H) 1.36-1.49 (m, 7 H) 1.15-1.33 (m, 7 H)

0.97-1.14 (m, 5 H) 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 838.2 (M^++1)。

製備化合物4112

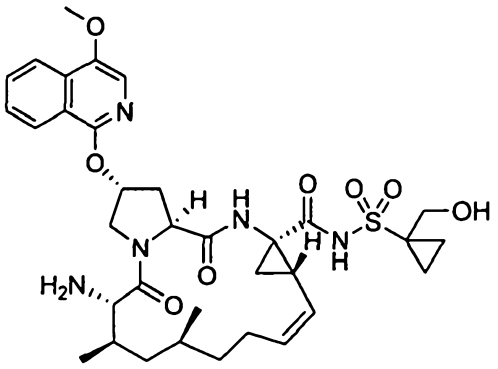


化合物4112

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4112。

化合物4112：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(1-(羥基甲基)環丙基磺醯基)-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.10-8.26 (m, 2 H) 7.77 (ddd, J=8.28, 7.03, 1.25 Hz, 1 H) 7.57-7.67 (m, 2 H) 5.88 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 5.58 (td, J=10.60, 4.89 Hz, 1 H) 5.38 (t, J=10.29 Hz, 1 H) 4.52-4.64 (m, 2 H) 4.35 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.10-4.21 (m, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 3.36-3.43 (m, 1 H) 2.41-2.71 (m, 4 H) 1.77-2.03 (m, 5 H) 1.71 (ddd, J=17.00, 9.22, 5.14 Hz, 3 H) 1.36-1.51 (m, 3 H) 1.14-1.34 (m, 3 H) 0.98-1.12 (m, 7 H) 0.79-0.91 (m, 1 H)；MS: MS m/z 684.5 (M^++1)。

製備化合物4113

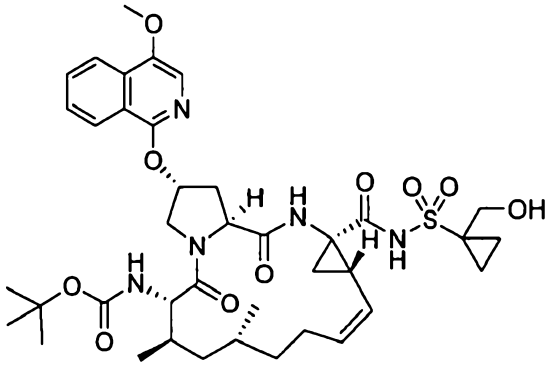


化合物4113

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4113。

化合物4113：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(1-(羥基甲基)環丙基磺醯基)-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.15 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 7.92 (s, 1 H) 7.74-7.79 (m, 1 H) 7.59-7.65 (m, 2 H) 5.88 (br. s., 1 H) 5.75-5.83 (m, 1 H) 5.32 (t, J=9.66 Hz, 1 H) 4.74-4.81 (m, 1 H) 4.49-4.55 (m, 1 H) 4.37-4.43 (m, 1 H) 4.11-4.23 (m, 2 H) 3.97-4.05 (m, 4 H) 3.29 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 2.65-2.79 (m, 2 H) 2.49-2.58 (m, 1 H) 2.28 (q, J=8.45 Hz, 1 H) 1.87-1.99 (m, 4 H) 1.59-1.73 (m, 3 H) 1.34-1.46 (m, 4 H) 1.25-1.33 (m, 4 H) 1.14-1.24 (m, 2 H) 1.01-1.13 (m, 2 H) 0.87-1.00 (m, 3 H)；MS: MS m/z 684.5 (M^++1)。

製備化合物4114

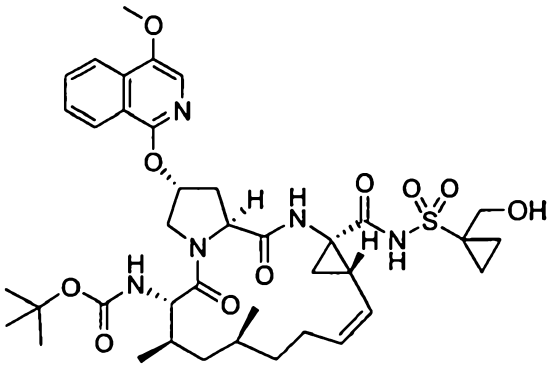


化合物4114

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4114。

化合物4114：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(羥基甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.09-8.21 (m, 2 H) 7.73 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 7.53-7.60 (m, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.58 (td, J=10.29, 5.02 Hz, 1 H) 5.39 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.67 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.50-4.61 (m, 2 H) 4.38 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 4.00-4.08 (m, 5 H) 3.90 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.79-3.93 (m, 2 H) 3.06 (q, J=7.28 Hz, 1 H) 2.57-2.74 (m, 2 H) 2.35-2.53 (m, 2 H) 1.78-2.00 (m, 3 H) 1.69 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 2 H) 1.37-1.51 (m, 4 H) 1.22-1.36 (m, 3 H) 1.06-1.21 (m, 9 H) 0.94-1.05 (m, 5 H) 0.74-0.84 (m, 1 H)；MS: MS m/z 784.5 (M^++1)。

製備化合物4115

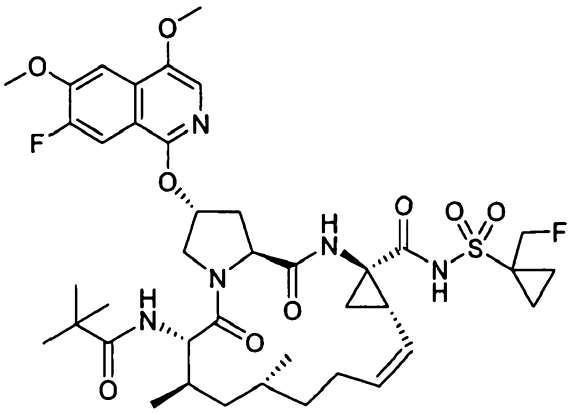


化合物4115

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4115。

化合物4115：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(羥基甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.09-8.19 (m, 2 H) 7.73 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 7.51-7.59 (m, 2 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.59 (s, 1 H) 4.89-4.98 (m, 2 H) 4.56-4.73 (m, 2 H) 3.99-4.07 (m, 4 H) 3.81-3.93 (m, 2 H) 3.29 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 2.72 (s, 1 H) 2.36-2.54 (m, 2 H) 1.97 (br. s., 1 H) 1.85 (br. s., 2 H) 1.71 (br. s., 1 H) 1.47 (br. s., 5 H) 1.20-1.36 (m, 3 H) 1.08-1.18 (m, 9 H) 1.01 (dd, J=13.93, 6.65 Hz, 7 H) 0.93 (s, 1 H) 0.76-0.86 (m, 1 H)；MS: MS m/z 784.5 (M^+-1)。

製備化合物4116

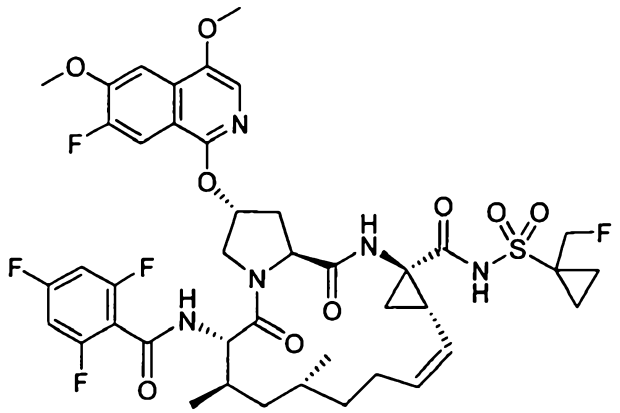


化合物4116

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4015所述之通用程序來製備化合物4116。

化合物4116：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-6-特戊醯胺基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.98 (s, 1 H) 7.72 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.52-7.59 (m, 2 H) 7.22 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.60-5.68 (m, 1 H) 5.01 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.89-4.95 (m, 2 H) 4.76-4.82 (m, 2 H) 4.49-4.67 (m, 3 H) 4.27 (dd, J=11.04, 8.78 Hz, 1 H) 4.01-4.08 (m, 7 H) 3.25-3.30 (m, 2 H) 2.67-2.78 (m, 2 H) 2.37-2.47 (m, 2 H) 2.02 (br. s., 2 H) 1.79-1.88 (m, 1 H) 1.65-1.76 (m, 3 H) 1.45-1.62 (m, 3 H) 1.16-1.34 (m, 4 H) 0.94-1.07 (m, 9 H) 0.83-0.91 (m, 2 H)；MS: MS m/z 818.4 (M^++1)。

製備化合物4117

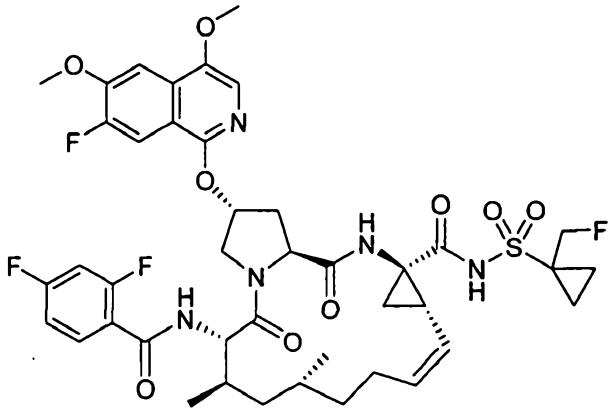


化合物4117

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4117。

化合物4117：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-6-(2,4,6-三氟苯甲醯胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.97-9.04 (m, 2 H) 7.75 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 7.50-7.55 (m, 2 H) 6.87 (dd, J=9.03, 7.53 Hz, 2 H) 5.87 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.16, 6.02 Hz, 1 H) 4.95-5.04 (m, 2 H) 4.64-4.73 (m, 2 H) 4.42-4.63 (m, 4 H) 4.13 (dd, J=11.54, 3.76 Hz, 1 H) 4.01 (s, 6 H) 2.69-2.79 (m, 2 H) 2.37-2.47 (m, 2 H) 1.97-2.12 (m, 2 H) 1.82-1.90 (m, 1 H) 1.64-1.74 (m, 3 H) 1.45-1.60 (m, 4 H) 1.18-1.33 (m, 4 H) 1.07 (t, J=6.53 Hz, 6 H) 0.87-0.96 (m, 1 H)；MS: MS m/z 893.2 (M^++1)。

製備化合物4118

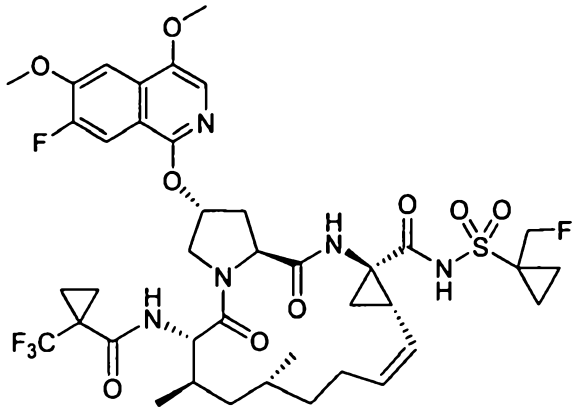


化合物4118

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4118。

化合物4118：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2,4-二氟苯甲醯胺基)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.74 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 7.49-7.55 (m, 1 H) 7.33-7.41 (m, 1 H) 6.90-7.02 (m, 2 H) 5.85 (s, 1 H) 5.63 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.29 Hz, 1 H) 4.72 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.59-4.68 (m, 2 H) 4.38-4.45 (m, 1 H) 4.00-4.10 (m, 8 H) 3.25-3.30 (m, 1 H) 2.67-2.78 (m, 3 H) 2.39-2.48 (m, 2 H) 2.05 (d, J=13.30 Hz, 2 H) 1.86 (s, 1 H) 1.67-1.75 (m, 3 H) 1.48-1.61 (m, 3 H) 1.15-1.34 (m, 4 H) 1.05 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.92 (t, J=11.04 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 872.2 (M^+-1)。

製備化合物4119



化合物4119

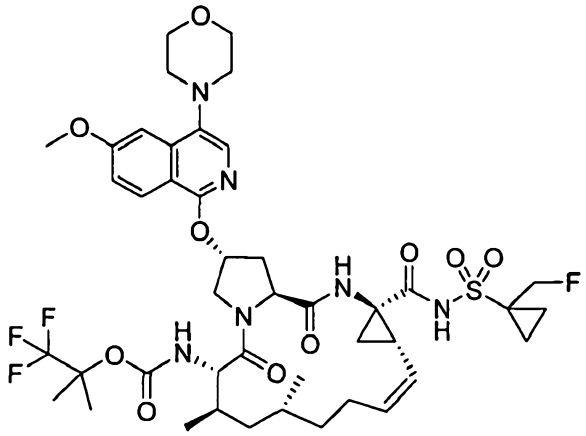
使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4119。

化合物4119：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-6-(1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.99 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.72 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.55-7.61 (m, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.77-4.82 (m, 1 H) 4.48-4.65 (m, 3 H) 4.24 (dd, J=11.04, 8.28 Hz, 1 H) 4.00-4.07 (m, 7 H) 3.28 (dt, J=3.26, 1.63 Hz, 2 H) 2.66-2.75 (m, 2 H) 2.37-2.47 (m, 2 H) 2.03 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 1.82 (s, 1 H) 1.65-1.76 (m, 3 H) 1.49-1.60 (m, 3 H) 1.19-1.36 (m, 4 H) 1.09-1.16 (m, 3 H)

1.02 (dd, J=18.57, 6.78 Hz, 3 H) 0.86-0.95 (m, 2 H)；MS: MS m/z 870.4 (M^++1)。

製備化合物4120



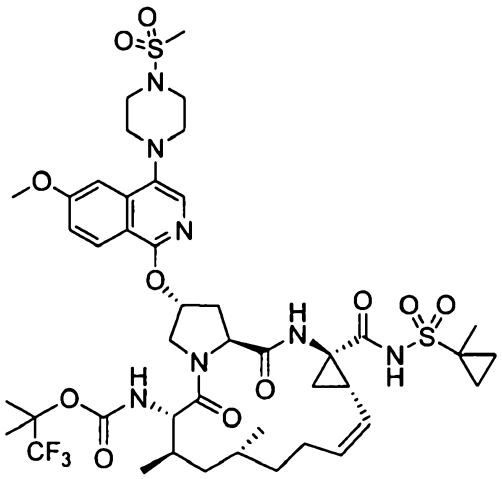
化合物4120

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4120。

化合物4120：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基-4-嗎啉并異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.12 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.46 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.57-5.66 (m, 1 H) 5.02 (br. s., 1 H) 4.50-4.75 (m, 6 H) 3.94-4.05 (m, 8 H) 3.83 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.28 (br. s., 1 H) 3.06-3.17 (m, 4 H) 2.66-2.77 (m, 2 H) 2.44 (ddd, J=13.80, 9.79, 4.27 Hz, 3 H) 1.78-2.03 (m, 3 H) 1.63-1.76

(m, 2 H) 1.57 (dd, J=9.41, 5.40 Hz, 1 H) 1.49 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 1.14-1.41 (m, 6 H) 0.96-1.07 (m, 7 H) 0.84 (t, J=12.42 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 923.5 (M^+-1)。

製備化合物4121



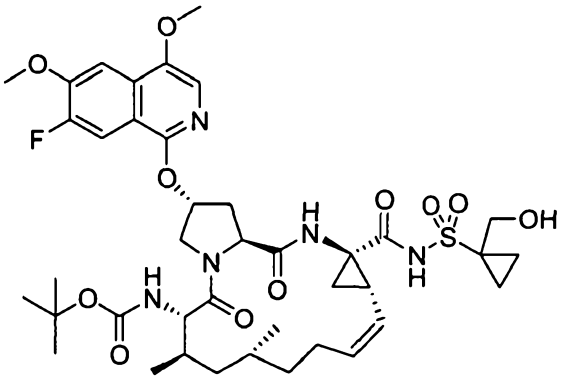
化合物4121

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4121。

化合物4121：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-甲氧基-4-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.13 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.43 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.82-5.88 (m, 1 H) 5.58-5.67 (m, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 2 H) 4.72 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.62 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 4.04 (d, J=7.53

Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.87 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.98 (s, 3 H) 2.75 (d, J=8.78 Hz, 3 H) 2.39-2.47 (m, 2 H) 1.95-2.05 (m, 1 H) 1.74-1.89 (m, 3 H) 1.63-1.70 (m, 1 H) 1.55-1.59 (m, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.40-1.49 (m, 3 H) 1.25-1.32 (m, 2 H) 1.15 (s, 10 H) 0.99-1.04 (m, 8 H) 0.83-0.92 (m, 5 H)。MS: MS m/z 931.14 (M^++1)。

製備化合物4122



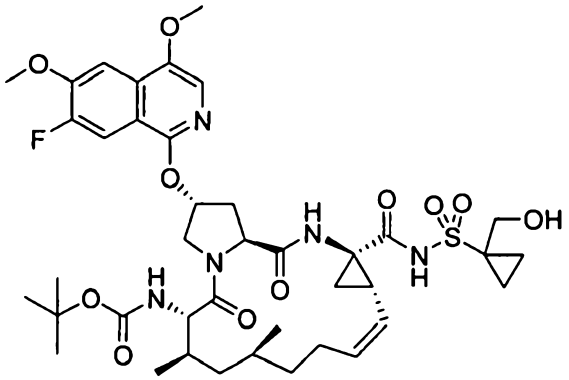
化合物4122

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4122。

化合物4122：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(羥基甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.72 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.51-7.58 (m, 2 H) 6.66 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.61 (br. s., 1 H) 5.08 (br. s., 1 H) 4.55-4.71 (m, 2 H) 3.93-4.06 (m, 8 H) 3.78-3.89 (m, 2 H)

2.63-2.76 (m, 2 H) 2.34-2.49 (m, 2 H) 1.97 (br. s., 1 H) 1.76-1.90 (m, 2 H) 1.72 (dd, J=8.03, 5.52 Hz, 1 H) 1.54-1.63 (m, 2 H) 1.49 (d, J=12.30 Hz, 3 H) 1.39 (s, 1 H) 1.23-1.36 (m, 3 H) 1.07-1.21 (m, 9 H) 1.01 (dd, J=13.43, 6.65 Hz, 7 H) 0.82 (t, J=12.67 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 833.2 (M^++1)。

製備化合物4123



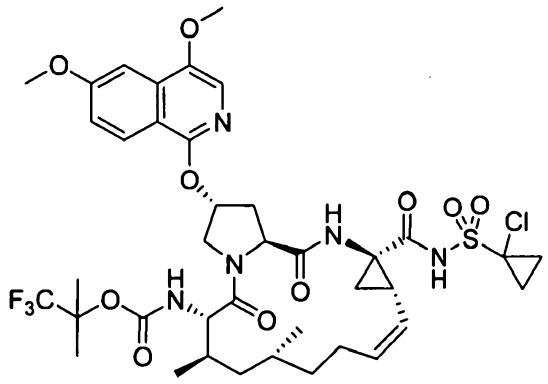
化合物4123

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4123。

化合物4123：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(羥基甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.72 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 7.47-7.56 (m, 2 H) 5.79 (br. s., 1 H) 5.70 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 5.07 (br. s., 1 H) 4.65 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.43 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.12 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 3.95-

4.03 (m, 7 H) 3.77 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 2.64 (d, J=5.02 Hz, 2 H) 2.44 (br. s., 1 H) 1.92-2.04 (m, 2 H) 1.55-1.68 (m, 4 H) 1.43 (br. s., 3 H) 1.26-1.35 (m, 6 H) 1.22 (br. s., 9 H) 1.08 (d, J=6.02 Hz, 5 H) 0.90 (d, J=6.53 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 833.2 (M^++1)。

製備化合物4124



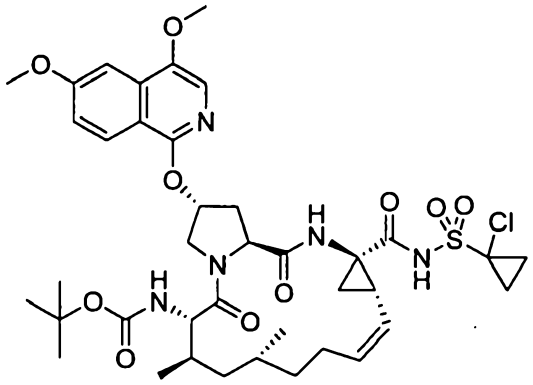
化合物4124

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4124。

化合物4124：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-氯環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.07 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.43 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.80 (br. s., 1 H) 5.60 (br. s., 1 H) 4.54-4.74 (m, 3 H) 3.99-4.07 (m, 4 H) 3.95 (s, 3 H) 3.81-3.88 (m, 1 H) 3.28 (br. s., 1 H) 2.66-2.78 (m, 2 H) 2.44 (d, J=9.03 Hz,

2 H) 1.88-2.04 (m, 3 H) 1.70-1.87 (m, 3 H) 1.59 (d, J=10.29 Hz, 2 H) 1.45 (br. s., 5 H) 1.39 (s, 3 H) 1.31 (s, 1 H) 0.96-1.06 (m, 7 H) 0.78-0.87 (m, 1 H)；MS: MS m/z 872.4 (M^++1)。

製備化合物4125



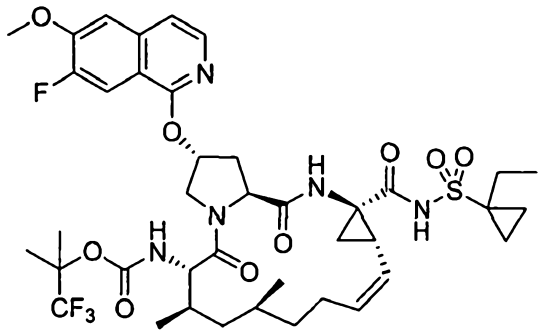
化合物4125

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4125。

化合物4125：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-氯環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.07 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.12 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.61 (s, 1 H) 5.00 (br. s., 1 H) 4.57-4.73 (m, 2 H) 3.99-4.07 (m, 4 H) 3.85-3.98 (m, 4 H) 3.24-3.29 (m, 1 H) 2.75 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 2.43 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 1.89-2.08 (m, 3 H) 1.71-1.88 (m, 3 H) 1.43-1.62 (m, 5

H) 1.23-1.35 (m, 3 H) 1.09-1.21 (m, 7 H) 1.00 (dd, J=10.29, 6.53 Hz, 6 H) 0.85 (d, J=13.30 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 818.4 (M^++1)。

製備化合物4126



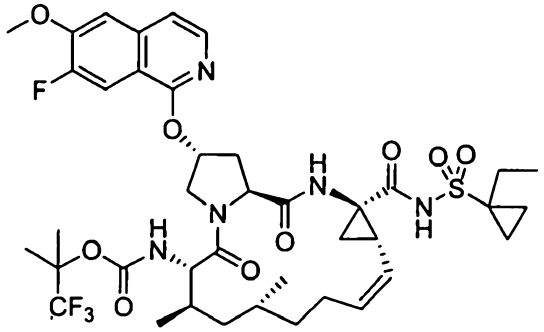
化合物4126

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4126。

化合物4126：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-乙基環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.95 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.27-7.43 (m, 2 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.61 (td, J=10.16, 5.52 Hz, 1 H) 4.98 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.60-4.75 (m, 2 H) 3.98-4.06 (m, 4 H) 3.82 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.69-2.79 (m, 2 H) 2.44 (ddd, J=13.93, 10.04, 4.14 Hz, 2 H) 2.06 (dd, J=14.81,7.53 Hz, 1 H) 1.87-2.00 (m, 2 H) 1.71-1.86 (m, 3 H) 1.43-1.67 (m, 5

H) 1.33-1.42 (m, 4 H) 1.18-1.33 (m, 2 H) 1.13 (s, 3 H) 0.88-1.07 (m, 9 H) 0.80-0.87 (m, 1 H)；MS: MS m/z 855.2 (M^++1)。

製備化合物4127



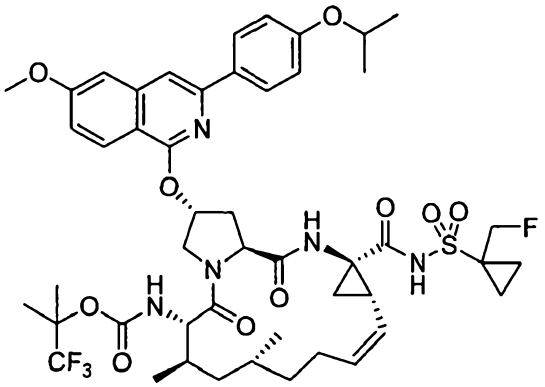
化合物4127

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4127。

化合物4127：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-乙基環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.10 (s, 1 H) 7.94 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.68-5.77 (m, 1 H) 5.02 (t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.71 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.52 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.13 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 4.00-4.09 (m, 4 H) 2.58-2.77 (m, 2 H) 2.40-2.52 (m, 2 H) 1.91-2.07 (m, 3 H) 1.76-1.89 (m, 1 H)

1.70 (dd, J=8.03, 5.52 Hz, 1 H) 1.54-1.64 (m, 3 H) 1.36-1.51 (m, 6 H) 1.18-1.33 (m, 6 H) 1.12 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.88-1.05 (m, 7 H)；MS: MS m/z 855.2 (M^++1)。

製備化合物4128



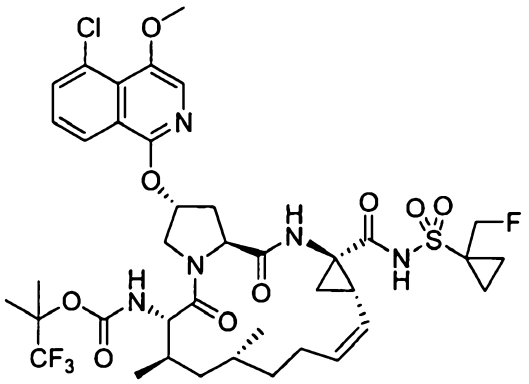
化合物4128

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4128。

化合物4128：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.03 (s, 1 H) 8.03-8.14 (m, 3 H) 7.69 (s, 1 H) 7.24 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.00-7.06 (m, 3 H) 6.07 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.29, 5.77 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.60-4.81 (m, 4 H) 4.13 (dd, J=11.42, 3.64 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.89 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.67-2.84 (m, 2 H) 2.36-2.56 (m, 2 H) 1.77-2.05 (m, 3 H) 1.62-1.76 (m, 3 H) 1.44-1.61

(m, 4 H) 1.33-1.43 (m, 8 H) 1.16-1.31 (m, 4 H) 1.11 (s, 3 H) 1.01 (dd, J=18.95, 6.65 Hz, 6 H) 0.86 (t, J=11.80 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 975.2 (M^++1)。

製備化合物4129



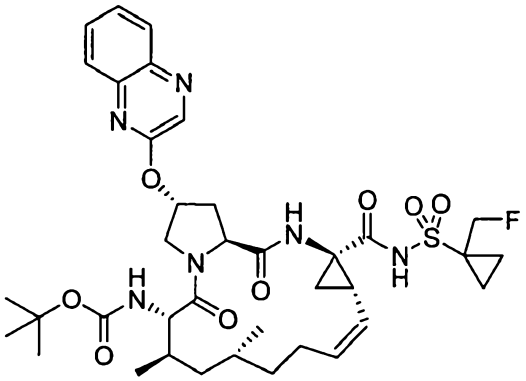
化合物4129

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4129。

化合物4129：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.16-8.20 (m, 1 H) 7.76-7.81 (m, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.48 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=9.41 Hz, 1 H) 4.60-4.69 (m, 2 H) 3.95-4.04 (m, 4 H) 3.80 (dd, J=10.79, 7.78 Hz, 1 H) 2.61-2.78 (m, 3 H) 2.36-2.50 (m, 2 H) 2.13-2.22 (m, 1 H) 1.91-2.02 (m, 1 H) 1.76-1.90 (m, 2 H) 1.62-1.76 (m, 3 H) 1.58

(dd, J=9.41, 5.40 Hz, 1 H) 1.48 (br. s., 2 H) 1.30-1.40 (m, 3 H) 1.15-1.29 (m, 5 H) 0.93-1.05 (m, 7 H) 0.79-0.87 (m, 1 H)；MS: MS m/z 872.4 (M^+-1)。

製備化合物4130



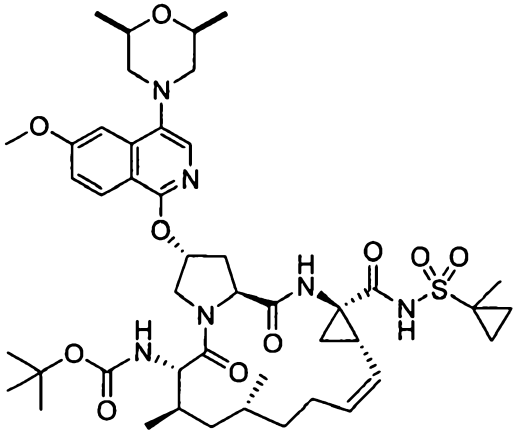
化合物4130

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4130。

化合物4130：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-2-(喹喏啉-2-基氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.44 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.90-7.95 (m, 1 H) 7.77 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 7.62-7.68 (m, 1 H) 5.92 (br. s., 1 H) 5.59 (br. s., 1 H) 4.93-5.04 (m, 2 H) 4.55-4.64 (m, 2 H) 4.05-4.13 (m, 1 H) 3.82 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 2.66-2.73 (m, 2 H) 2.50 (br. s., 1 H) 2.37 (br. s., 1 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.82 (br. s., 2 H) 1.72 (dd, J=8.41, 5.40 Hz, 2 H) 1.58 (br. s., 2 H) 1.47 (br. s., 3 H) 1.25-1.34 (m, 5 H)

1.13 (s, 9 H) 0.93-1.05 (m, 7 H) 0.77-0.86 (m, 1 H)；MS: MS m/z 757.2 (M^++1)。

製備化合物4131



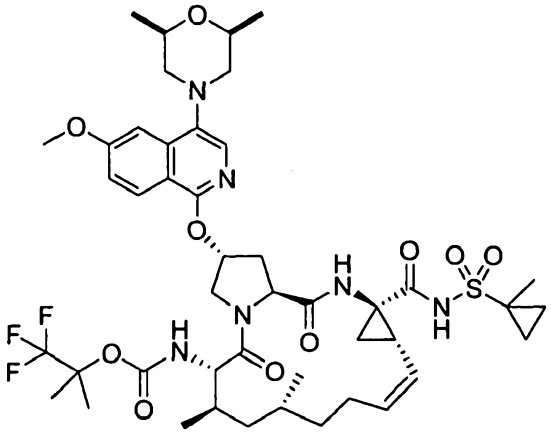
化合物4131

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4131。

化合物4131：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.12 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.42 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=9.03, 2.26 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.58-5.66 (m, 1 H) 5.00 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.68-4.75 (m, 1 H) 4.60 (dd, J=16.31, 9.03 Hz, 1 H) 3.98-4.06 (m, 3 H) 3.82-3.97 (m, 4 H) 3.16 (d, J=11.29 Hz, 3 H) 2.68-2.78 (m, 2 H) 2.50-2.65 (m, 2 H) 2.37-2.48 (m, 2 H)

1.92-2.03 (m, 1 H) 1.73-1.90 (m, 3 H) 1.66 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 1.49-1.59 (m, 5 H) 1.38-1.48 (m, 3 H) 1.28-1.37 (m, 3 H) 1.19-1.28 (m, 5 H) 1.14 (s, 7 H) 1.00 (dd, J=9.79, 6.78 Hz, 5 H) 0.79-0.93 (m, 2 H)；MS: MS m/z 882.6 (M^++1)。

製備化合物4132



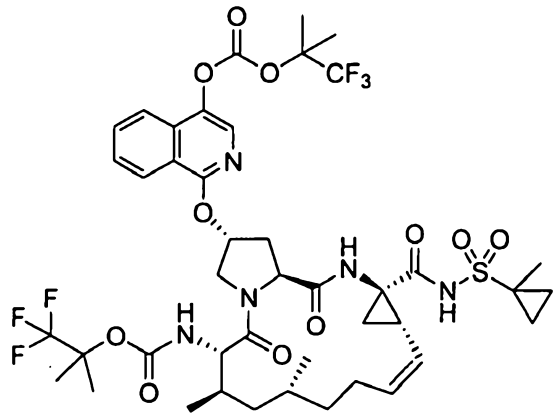
化合物4132

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4132。

化合物4132：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.08 (s, 1 H) 8.13 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.65-7.70 (m, 1 H) 7.44 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.62 (dt, J=10.29, 5.14 Hz, 1 H) 4.97-5.06 (m, 2 H) 4.61-4.77 (m, 2 H) 3.99-4.07 (m, 3

H) 3.93-3.99 (m, 3 H) 3.82 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.12-3.22 (m, 2 H) 2.70-2.79 (m, 2 H) 2.53-2.66 (m, 2 H) 2.44 (ddd, J=13.68, 9.91, 4.27 Hz, 2 H) 1.86-2.03 (m, 2 H) 1.73-1.84 (m, 2 H) 1.63-1.73 (m, 1 H) 1.57 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.41-1.54 (m, 5 H) 1.30-1.39 (m, 4 H) 1.17-1.29 (m, 7 H) 0.96-1.09 (m, 9 H) 0.79-0.94 (m, 2 H)；MS: MS m/z 935.8 (M^++1)。

製備化合物4133



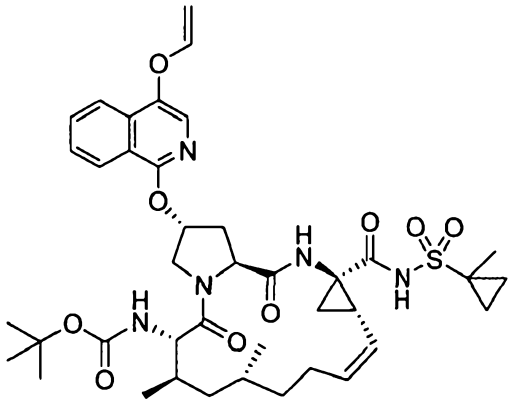
化合物4133

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4133。

化合物4133：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-(4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基氧基)羰基氧基)異喹啉-1-基氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.27 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.79-

7.87 (m, 2 H) 7.64 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 5.93 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 5.05 (br. s., 1 H) 4.68 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.04 (dd, J=11.54, 3.01 Hz, 1 H) 3.82 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.79 (dd, J=13.30, 7.28 Hz, 1 H) 2.40-2.52 (m, 2 H) 1.94-2.03 (m, 2 H) 1.79-1.85 (m, 7 H) 1.74-1.78 (m, 1 H) 1.57 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.52 (s, 3 H) 1.39-1.46 (m, 2 H) 1.29-1.35 (m, 5 H) 1.22-1.28 (m, 2 H) 1.00 (dd, J=10.16, 6.65 Hz, 6 H) 0.91 (s, 5 H) 0.80-0.89 (m, 3 H)；MS: MS m/z 962.6 (M^++1)。

製備化合物4134



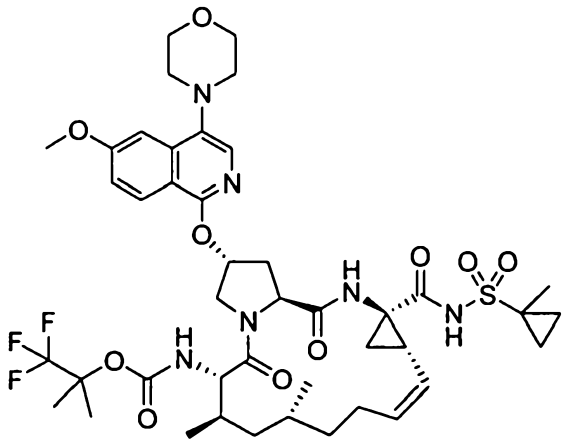
化合物4134

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4134。

化合物4134：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-2-(4-(乙烯基氧基)異喹啉-1-基氧基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.22 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.03 (d,

J=8.53 Hz, 1 H) 7.77 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.56-7.62 (m, 1 H) 6.86 (dd, J=13.68, 6.15 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.29, 5.52 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.71-4.80 (m, 2 H) 4.64 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.48 (dd, J=6.02, 1.51 Hz, 1 H) 4.05 (dd, J=11.42, 3.39 Hz, 1 H) 3.84-3.91 (m, 1 H) 2.70-2.81 (m, 2 H) 2.38-2.50 (m, 2 H) 1.98 (t, J=12.92 Hz, 1 H) 1.73-1.91 (m, 3 H) 1.62-1.70 (m, 1 H) 1.57 (dd, J=9.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.39-1.54 (m, 6 H) 1.18-1.36 (m, 3 H) 1.11 (s, 9 H) 1.00 (dd, J=10.67, 6.65 Hz, 4 H) 0.79-0.94 (m, 3 H)；MS: MS m/z 780.4 (M^++1)。

製備化合物4135



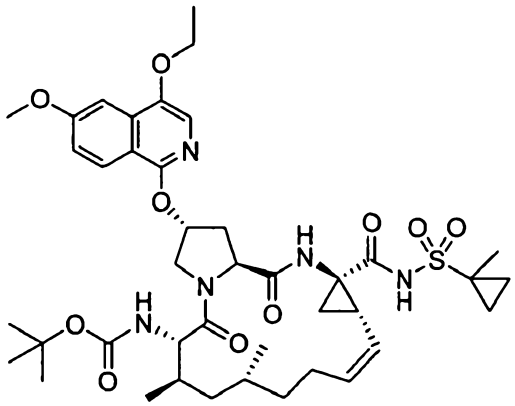
化合物4135

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4135。

化合物4135：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-甲氧基-4-嗎啉并異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,

10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.06 (s, 1 H) 8.13 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.47 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 5.60-5.68 (m, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.74 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=10.29, 7.03 Hz, 1 H) 4.03 (dd, J=11.42, 3.39 Hz, 1 H) 3.93-3.99 (m, 7 H) 3.83 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.29 (dd, J=3.26, 1.51 Hz, 1 H) 3.06-3.13 (m, 4 H) 2.69-2.79 (m, 2 H) 2.44 (ddd, J=13.87, 9.98, 4.27 Hz, 2 H) 1.86-2.04 (m, 2 H) 1.75-1.85 (m, 2 H) 1.63-1.70 (m, 1 H) 1.55-1.61 (m, 1 H) 1.40-1.55 (m, 6 H) 1.30-1.37 (m, 4 H) 1.24 (d, J=13.55 Hz, 1 H) 0.96-1.05 (m, 7 H) 0.80-0.92 (m, 3 H)；MS: MS m/z 905.4 (M^+-1)。

製備化合物4136



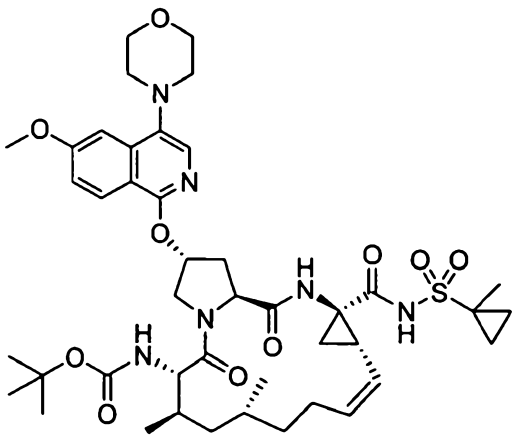
化合物4136

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4136。

化合物4136：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙

氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.07 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.43 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.62 (dt, J=10.04, 5.02 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.68 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.60 (dd, J=9.79, 7.53 Hz, 1 H) 4.23 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.03 (dd, J=11.42, 3.39 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.85-3.92 (m, 1 H) 2.68-2.80 (m, 2 H) 2.36-2.49 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.84 (dd, J=14.93, 5.65 Hz, 2 H) 1.73-1.80 (m, 2 H) 1.62-1.69 (m, 1 H) 1.50-1.59 (m, 7 H) 1.40-1.48 (m, 2 H) 1.23-1.33 (m, 3 H) 1.17 (s, 7 H) 0.97-1.04 (m, 5 H) 0.86-0.93 (m, 3 H) 0.79-0.85 (m, 1 H)；MS: MS m/z 812.4 (M^++1)。

製備化合物4137

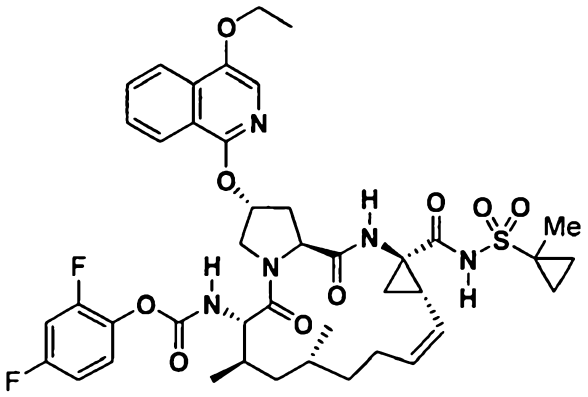


化合物4137

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4137。

化合物4137：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-甲氧基-4-嗎啉并異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.12 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.45 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=9.03, 2.26 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.62 (td, J=10.16, 5.77 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.69-4.76 (m, 1 H) 4.61 (dd, J=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 4.04 (dd, J=11.42, 3.14 Hz, 1 H) 3.93-3.99 (m, 7 H) 3.84-3.91 (m, 1 H) 3.35 (br. s., 2 H) 3.06-3.12 (m, 4 H) 2.68-2.79 (m, 2 H) 2.38-2.51 (m, 2 H) 1.93-2.07 (m, 1 H) 1.74-1.91 (m, 3 H) 1.62-1.72 (m, 1 H) 1.56 (dd, J=9.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.46-1.53 (m, 2 H) 1.39-1.45 (m, 2 H) 1.21-1.38 (m, 2 H) 1.14 (s, 9 H) 1.00 (dd, J=9.91, 6.65 Hz, 4 H) 0.86-0.95 (m, 3 H) 0.80-0.86 (m, 1 H)；MS: MS m/z 853.4 (M^++1)。

製備化合物4138

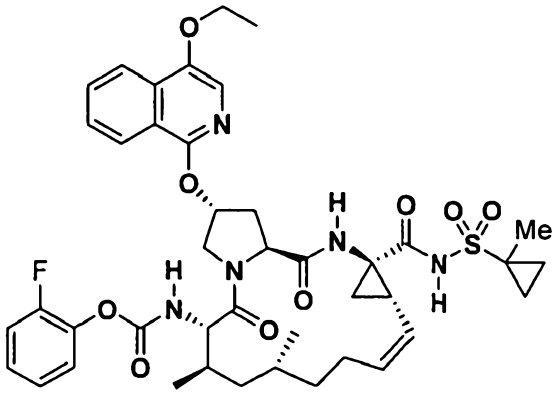


化合物4138

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4138。

化合物4138：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸2,4-二氟苯酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.12 (t, J=9.29 Hz, 2 H) 7.74 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 7.46-7.54 (m, 2 H) 6.76-6.95 (m, 2 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.59-5.72 (m, 1 H) 5.04 (br. s., 1 H) 4.50-4.70 (m, 2 H) 3.96-4.24 (m, 4 H) 3.25-3.31 (m, 2 H) 2.67-2.82 (m, 2 H) 2.36-2.57 (m, 2 H) 1.91-2.12 (m, 2 H) 1.73-1.88 (m, 2 H) 1.62-1.73 (m, 1 H) 1.53 (s, 8 H) 1.20-1.37 (m, 1 H) 1.01-1.17 (m, 6 H) 0.82-0.96 (m, 3 H)；MS: MS m/z 838.2 (M^++1)。

製備化合物4139

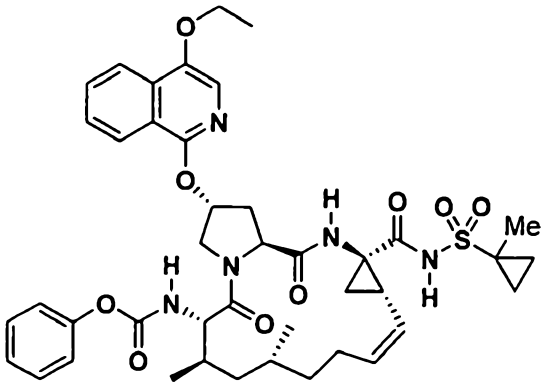


化合物4139

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4139。

化合物4139：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸2-氟苯酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.09-8.15 (m, 2 H) 7.42-7.51 (m, 2 H) 7.17-7.27 (m, 2 H) 7.03-7.11 (m, 2 H) 6.86 (td, J=8.03, 1.51 Hz, 1 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.59-5.70 (m, 1 H) 4.98-5.08 (m, 1 H) 4.85 (s, 1 H) 4.60-4.66 (m, 2 H) 4.01-4.23 (m, 5 H) 3.28 (br. s., 1 H) 2.72-2.84 (m, 2 H) 2.39-2.55 (m, 2 H) 2.03 (dd, J=11.80, 5.77 Hz, 2 H) 1.82-1.91 (m, 1 H) 1.77 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.64-1.70 (m, 1 H) 1.50-1.61 (m, 9 H) 1.41-1.46 (m, 1 H) 1.25-1.32 (m, 2 H) 1.10 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 1.05 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 0.87-0.95 (m, 2 H)；MS: MS m/z 820.4 (M^++1)。

製備化合物4140

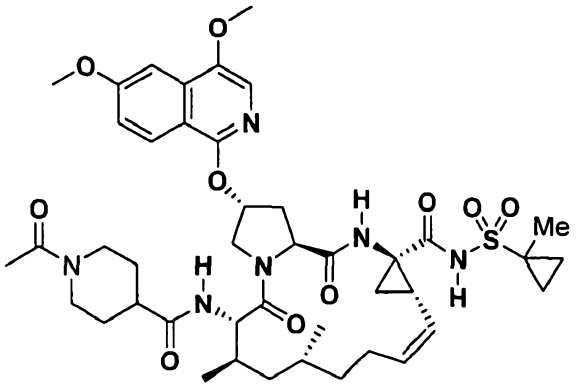


化合物4140

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4140。

化合物4140：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸苯酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.10-8.16 (m, 2 H) 7.68-7.79 (m, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.39-7.46 (m, 1 H) 7.12-7.27 (m, 3 H) 6.73-6.79 (m, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.64 (td, J=10.04, 5.77 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.60-4.68 (m, 2 H) 4.14-4.24 (m, 2 H) 4.00-4.11 (m, 2 H) 2.72-2.82 (m, 2 H) 2.39-2.53 (m, 2 H) 1.96-2.08 (m, 2 H) 1.75-1.90 (m, 2 H) 1.63-1.71 (m, 1 H) 1.48-1.60 (m, 9 H) 1.40-1.47 (m, 1 H) 1.22-1.35 (m, 2 H) 1.06 (dd, J=19.32,6.78 Hz, 5 H) 0.84-0.94 (m, 3 H)；MS: MS m/z 802.5 (M^++1)。

製備化合物4141

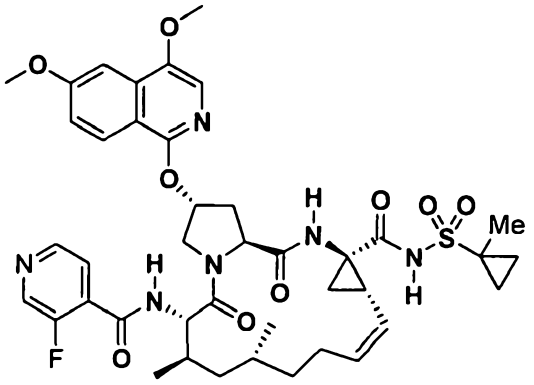


化合物4141

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4141。

化合物4141：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(1-乙醯基哌啶-4-甲醯胺基)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-N-(1-甲基環丙基磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.04 (s, 1 H) 7.96-8.07 (m, 2 H) 7.52 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.17 (ddd, J=11.73, 9.10, 2.51 Hz, 1 H) 5.83 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 5.64 (td, J=10.04, 5.77 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.55-4.66 (m, 2 H) 4.18-4.32 (m, 2 H) 3.94-4.08 (m, 7 H) 3.75 (d, J=13.55 Hz, 1 H) 3.02 (t, J=11.17 Hz, 1 H) 2.86-2.95 (m, 1 H) 2.68-2.82 (m, 2 H) 2.49-2.66 (m, 1 H) 2.36-2.47 (m, 2 H) 2.28 (br. s., 1 H) 1.94-2.10 (m, 5 H) 1.75-1.84 (m, 2 H) 1.63-1.71 (m, 1 H) 1.46-1.62 (m, 7 H) 1.31-1.45 (m, 2 H) 1.11-1.29 (m, 2 H) 0.92-1.07 (m, 7 H) 0.79-0.91 (m, 2 H)；MS: MS m/z 849.2 (M^+-1)。

製備化合物4142



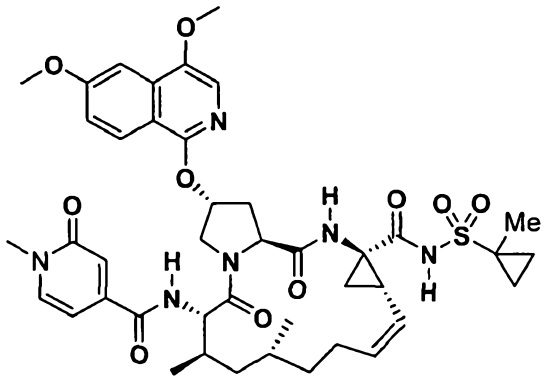
化合物4142

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4142。

化合物4142：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-6-(3-氟異菸鹼醯胺基)-7,9-二甲基-N-(1-甲基環丙基磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.07 (s, 1 H) 8.50 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.39 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J=9.29, 2.01 Hz, 1 H) 7.05 (t, J=5.52 Hz, 1 H) 5.87 (br. s., 1 H) 5.64 (td, J=10.16, 6.27 Hz, 1 H) 5.03 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.73-4.82 (m, 2 H) 4.68 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.35-4.42 (m, 1 H) 4.11 (dd, J=11.67, 3.39 Hz, 1 H) 4.04 (s, 4 H) 3.95 (s, 4 H) 3.29 (dd, J=3.26, 1.51 Hz, 1 H) 2.72-2.85 (m, 3 H) 2.48 (ddd, J=13.93, 10.04, 3.89 Hz, 3 H) 1.97-2.16 (m, 2 H) 1.86 (dd, J=13.18, 5.90 Hz, 1 H) 1.78 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H)

1.63-1.72 (m, 1 H) 1.50-1.62 (m, 3 H) 1.23-1.49 (m, 3 H) 1.00-1.08 (m, 3 H) 0.86-0.96 (m, 2 H)；MS: MS m/z 821.4 (M^++1)。

製備化合物4143



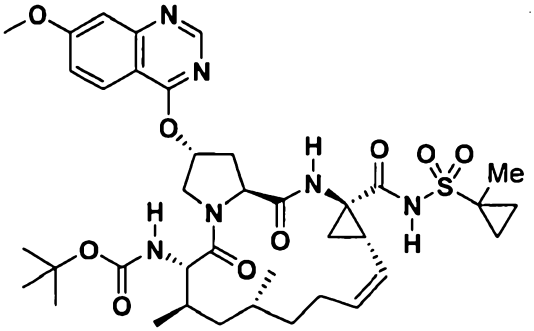
化合物4143

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4143。

化合物4143：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-6-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲醯胺基)-N-(1-甲基環丙基磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.06 (s, 1 H) 8.65 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.42 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=6.90, 1.88 Hz, 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=9.91, 6.27 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.64 (dd, J=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 4.29-4.36

(m, 1 H) 4.02-4.09 (m, 4 H) 3.96 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 2.71-2.81 (m, 2 H) 2.46 (ddd, J=13.87, 9.98, 4.02 Hz, 2 H) 1.97-2.18 (m, 2 H) 1.75-1.88 (m, 2 H) 1.63-1.72 (m, 1 H) 1.49-1.60 (m, 6 H) 1.21-1.47 (m, 3 H) 1.01 (dd, J=14.43, 6.65 Hz, 4 H) 0.84-0.94 (m, 3 H)；MS: MS m/z 833.5 (M^++1)。

製備化合物4144



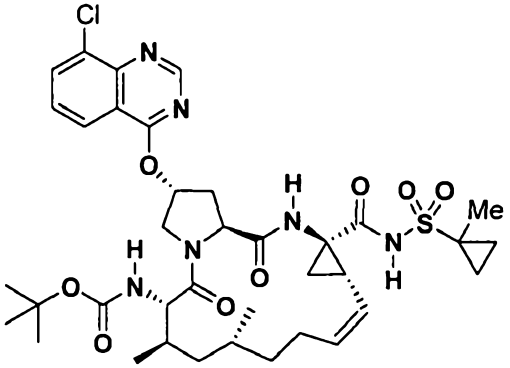
化合物4144

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4144。

化合物4144：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.73 (s, 1 H) 8.09 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.17-7.28 (m, 2 H) 6.00 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.23, 5.90 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=9.91,7.15 Hz, 1 H) 4.06 (dd, J=11.92, 3.39 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.81 (d,

J=10.79 Hz, 1 H) 2.70-2.86 (m, 3 H) 2.38-2.53 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.75-1.87 (m, 3 H) 1.55-1.70 (m, 2 H) 1.40-1.54 (m, 6 H) 1.19-1.35 (m, 3 H) 1.08 (s, 7 H) 1.00 (dd, J=9.41, 6.65 Hz, 6 H) 0.80-0.95 (m, 3 H)；MS: MS m/z 769.4 (M^++1)。

製備化合物4145



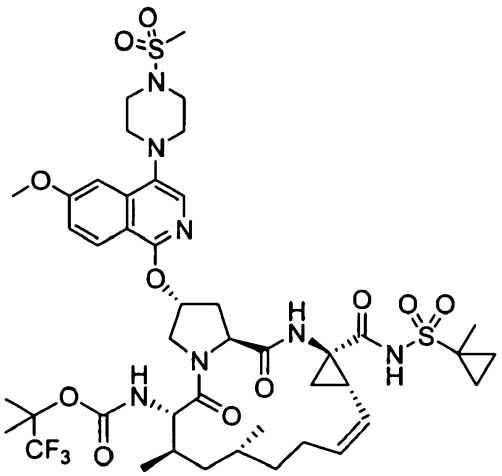
化合物4145

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4145。

化合物4145：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(8-氯喹唑啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.89 (s, 1 H) 8.17 (dd, J=8.28, 1.25 Hz, 1 H) 8.05 (dd, J=7.65, 1.13 Hz, 1 H) 7.58 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 6.64 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 6.01 (br. s., 1 H) 5.59-5.67 (m, 1 H) 5.02 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.93 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 4.67 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.06 (dd, J=12.05, 3.01 Hz, 1

H) 3.77 (dd, J=10.42, 8.16 Hz, 1 H) 3.27 (dt, J=3.33, 1.73 Hz, 1 H) 2.82 (dd, J=14.56, 6.78 Hz, 1 H) 2.68-2.77 (m, 1 H) 2.36-2.57 (m, 2 H) 1.91-2.03 (m, 1 H) 1.74-1.85 (m, 3 H) 1.67 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 1.58 (dd, J=9.29, 5.52 Hz, 1 H) 1.40-1.54 (m, 6 H) 1.31 (s, 3 H) 1.09-1.27 (m, 2 H) 0.96-1.05 (m, 10 H) 0.89 (t, J=9.54 Hz, 3 H) 0.79-0.85 (m, 1 H)；MS: MS m/z 773.3 (M^++1)。

製備化合物4146



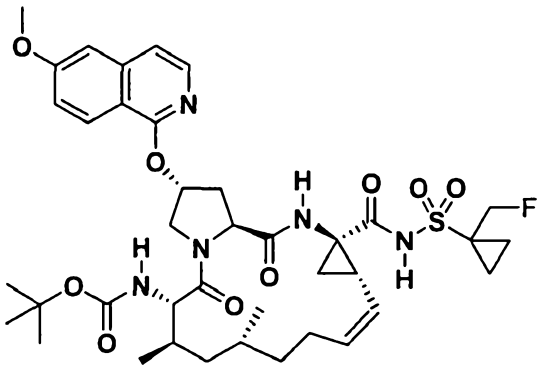
化合物4146

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4146。

化合物4146：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-甲氧基-4-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD):

δ ppm 9.05 (s, 1 H) 8.13 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.44 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=9.91, 5.77 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 2 H) 4.73 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 3.96-4.05 (m, 6 H) 3.83 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.98 (s, 3 H) 2.67-2.78 (m, 2 H) 2.38-2.52 (m, 2 H) 1.75-2.04 (m, 4 H) 1.64-1.71 (m, 1 H) 1.41-1.60 (m, 8 H) 1.37 (s, 5 H) 1.20-1.31 (m, 3 H) 0.98-1.04 (m, 8 H) 0.82-0.94 (m, 5 H)。MS: MS m/z 985.11 (M^++1)。

製備化合物4147



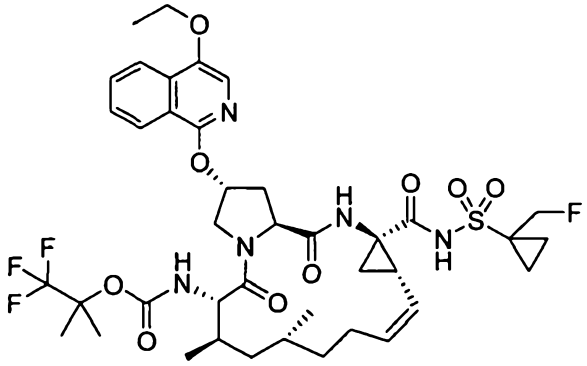
化合物4147

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4147。

化合物4147：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.12 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.90-7.94

(m, 1 H) 7.26 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 6.64 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 4.96-5.05 (m, 1 H) 4.79 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 4.71 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.48-4.67 (m, 2 H) 4.06 (dd, J=11.67, 3.39 Hz, 1 H) 3.86-3.98 (m, 5 H) 3.29 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 2.68-2.77 (m, 2 H) 2.39-2.50 (m, 2 H) 1.97 (br. s., 1 H) 1.78-1.91 (m, 2 H) 1.72 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 3 H) 1.57 (dd, J=9.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.43-1.53 (m, 2 H) 1.23-1.33 (m, 3 H) 1.18 (s, 5 H) 1.13 (br. s., 1 H) 1.02 (dd, J=12.05, 6.78 Hz, 7 H) 0.85 (t, J=11.80 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 786.5 (M^++1)。

製備化合物4149



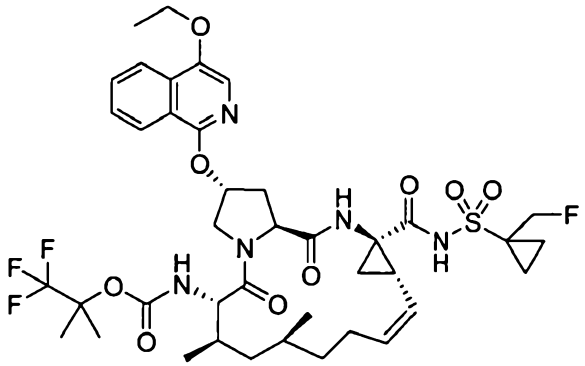
化合物4149

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4149。

化合物4149：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮

雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17 (dd, J=16.56, 8.28 Hz, 2 H) 7.75 (td, J=7.65, 1.25 Hz, 1 H) 7.55-7.61 (m, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.71 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 5.07 (br. s., 1 H) 4.60-4.83 (m, 2 H) 4.49-4.59 (m, 1 H) 4.24 (q, J=6.94 Hz, 2 H) 4.01-4.15 (m, 2 H) 2.67-2.78 (m, 1 H) 2.61 (br. s., 1 H) 2.47 (ddd, J=13.80, 9.66, 4.14 Hz, 2 H) 1.92-2.07 (m, 2 H) 1.59-1.74 (m, 5 H) 1.55 (t, J=7.03 Hz, 4 H) 1.35-1.50 (m, 5 H) 1.21-1.33 (m, 3 H) 1.13-1.20 (m, 4 H) 1.10 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.97-1.05 (m, 1 H) 0.94 (d, J=7.03 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 854.4 (M^++1)。

製備化合物4150



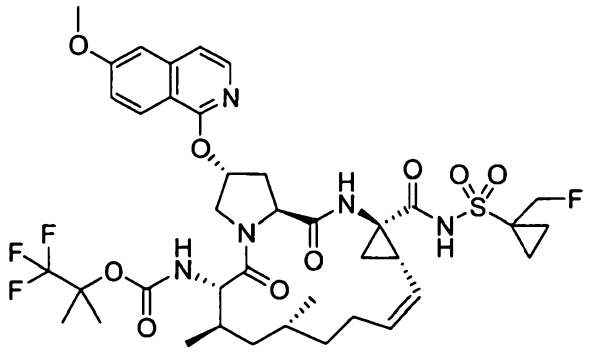
化合物4150

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4150。

化合物4150：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮

雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.15 (t, J=7.28 Hz, 2 H) 7.74 (ddd, J=8.28, 7.15, 0.88 Hz, 1 H) 7.52-7.60 (m, 2 H) 5.80-5.85 (m, 1 H) 5.61 (td, J=10.23, 5.90 Hz, 1 H) 5.03 (br. s., 1 H) 4.78 (t, J=12.17 Hz, 2 H) 4.60-4.69 (m, 2 H) 4.52 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.24 (q, J=6.86 Hz, 2 H) 4.02 (dd, J=11.54, 3.26 Hz, 1 H) 3.83 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.65-2.79 (m, 2 H) 2.37-2.50 (m, 2 H) 1.77-2.03 (m, 3 H) 1.62-1.75 (m, 3 H) 1.41-1.61 (m, 7 H) 1.14-1.40 (m, 7 H) 0.94-1.07 (m, 7 H) 0.83 (t, J=11.80 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 854.4 (M^++1)。

製備化合物4151



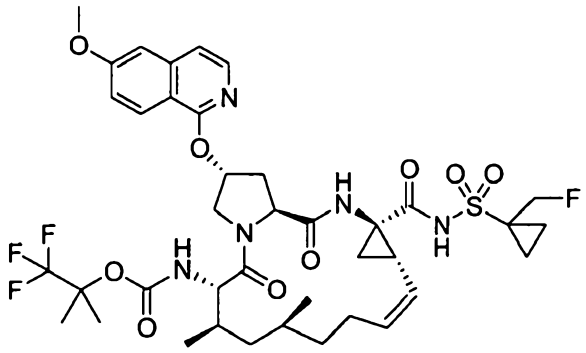
化合物4151

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4151。

化合物4151：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮

雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.10 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.26-7.35 (m, 2 H) 7.22 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.88 (t, J=3.26 Hz, 1 H) 5.62 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.72-4.83 (m, 2 H) 4.61-4.68 (m, 2 H) 4.51 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.03 (dd, J=11.54, 3.51 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.84 (dd, J=10.67, 8.16 Hz, 1 H) 2.66-2.78 (m, 2 H) 2.35-2.51 (m, 2 H) 1.76-2.02 (m, 3 H) 1.63-1.75 (m, 3 H) 1.58 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.43-1.53 (m, 2 H) 1.38 (s, 3 H) 1.15-1.34 (m, 4 H) 0.95-1.08 (m, 9 H) 0.81-0.88 (m, 1 H)；MS: MS m/z 839.4 (M^+-1)。

製備化合物4152



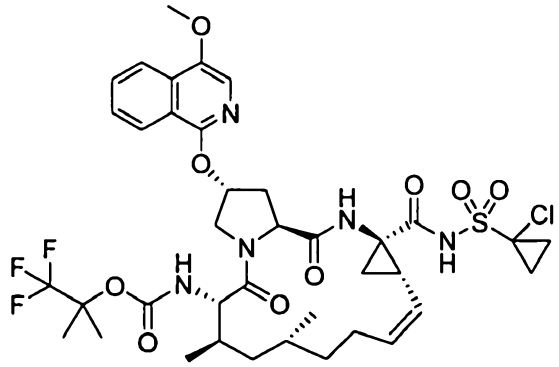
化合物4152

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4152。

化合物4152：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,

14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.13 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.20-7.30 (m, 3 H) 7.12 (dd, J=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.69-5.77 (m, 1 H) 5.04 (t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.92-4.98 (m, 1 H) 4.76-4.85 (m, 1 H) 4.60-4.75 (m, 2 H) 4.47-4.59 (m, 2 H) 4.03-4.17 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 2.57-2.76 (m, 2 H) 2.42-2.52 (m, 2 H) 1.90-2.07 (m, 2 H) 1.54-1.74 (m, 4 H) 1.38-1.51 (m, 5 H) 1.15-1.37 (m, 7 H) 1.11 (d, J=6.78 Hz, 4 H) 0.88-0.97 (m, 1 H)；MS: MS m/z 839.4 (M^+-1)。

製備化合物4153



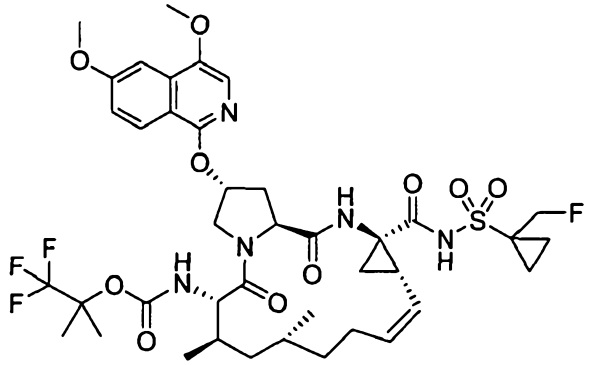
化合物4153

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物44153。

化合物4153：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-氯環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環

十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.15 (dd, J=17.57, 8.28 Hz, 2 H) 7.74 (td, J=7.65, 1.25 Hz, 1 H) 7.55-7.60 (m, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 4.94-5.08 (m, 1 H) 4.73-4.81 (m, 1 H) 4.67 (dd, J=10.29, 7.03 Hz, 1 H) 3.99-4.07 (m, 4 H) 3.80-3.88 (m, 1 H) 3.29 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 2.75 (dd, J=13.93, 6.90 Hz, 2 H) 2.45 (ddd, J=13.87, 9.98, 4.27 Hz, 2 H) 1.85-2.08 (m, 4 H) 1.72-1.85 (m, 3 H) 1.60 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.41-1.54 (m, 3 H) 1.22-1.40 (m, 5 H) 1.06-1.20 (m, 1 H) 0.94-1.04 (m, 7 H) 0.79-0.93 (m, 1 H)；MS: MS m/z 842.7 (M^++1)。

製備化合物4154



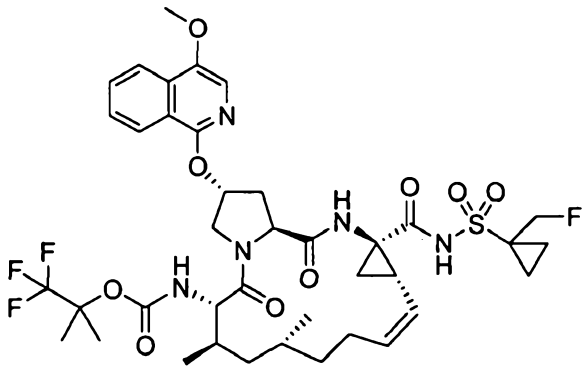
化合物4154

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4154。

化合物4154：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.07 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.44 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.57-5.68 (m, 1 H) 4.95-5.05 (m, 2 H) 4.77-4.84 (m, 2 H) 4.71 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.59-4.66 (m, 2 H) 3.98-4.08 (m, 4 H) 3.95 (s, 3 H) 3.84 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.28 (dt, J=3.33, 1.73 Hz, 1 H) 2.64-2.77 (m, 2 H) 2.43 (ddd, J=13.87, 10.23, 4.27 Hz, 2 H) 1.76-2.03 (m, 2 H) 1.62-1.76 (m, 2 H) 1.58 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.50 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 1.36-1.43 (m, 3 H) 1.09-1.35 (m, 5 H) 0.94-1.06 (m, 7 H) 0.84 (t, J=11.54 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 868.7 (M^+-1)。

製備化合物4155



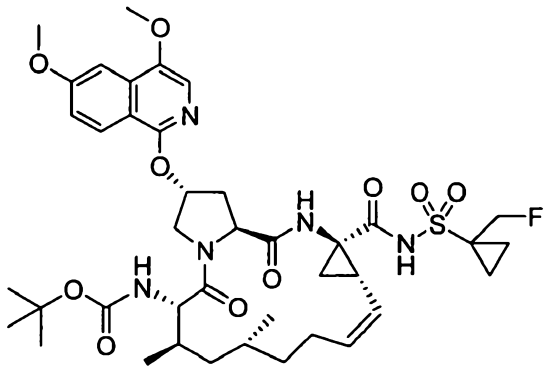
化合物4155

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4155。

化合物4155：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,

14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.74 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 7.54-7.60 (m, 2 H) 7.28 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=10.04 Hz, 2 H) 4.73-4.82 (m, 2 H) 4.62-4.68 (m, 2 H) 4.01-4.06 (m, 4 H) 3.81-3.87 (m, 1 H) 3.27-3.30 (m, 1 H) 2.68-2.78 (m, 3 H) 2.37-2.49 (m, 2 H) 1.97 (br. s., 1 H) 1.78-1.84 (m, 1 H) 1.69-1.75 (m, 2 H) 1.58 (dd, J=9.66, 5.65 Hz, 2 H) 1.43-1.54 (m, 2 H) 1.36 (s, 4 H) 1.16-1.33 (m, 3 H) 1.03 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 0.95-1.01 (m, 7 H) 0.80-0.88 (m, 1 H)；MS: MS m/z 838.6 (M^+-1)。

製備化合物4156



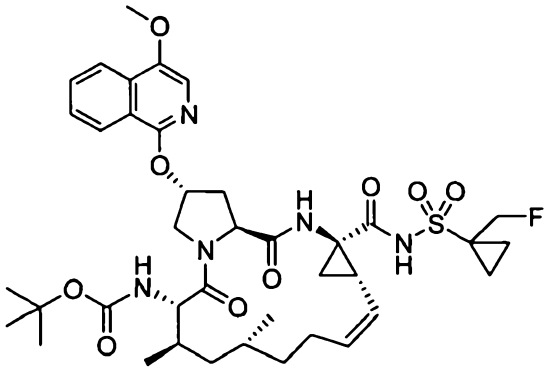
化合物4156

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4156。

化合物4156：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,

13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.07 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.42 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.61 (dt, J=10.35, 5.24 Hz, 1 H) 4.96-5.05 (m, 1 H) 4.76-4.84 (m, 1 H) 4.63-4.72 (m, 1 H) 4.55-4.63 (m, 1 H) 4.51 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 3.99-4.06 (m, 4 H) 3.85-3.96 (m, 4 H) 3.36-3.40 (m, 1 H) 3.28 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 2.67-2.76 (m, 2 H) 2.36-2.48 (m, 2 H) 1.97 (br. s., 1 H) 1.76-1.90 (m, 2 H) 1.62-1.75 (m, 3 H) 1.56 (dd, J=9.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.42-1.53 (m, 2 H) 1.20-1.35 (m, 4 H) 1.07-1.19 (m, 9 H) 1.01 (dd, J=14.18, 6.65 Hz, 3 H) 0.84 (t, J=11.54 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 816.4 (M^++1)。

製備化合物4157



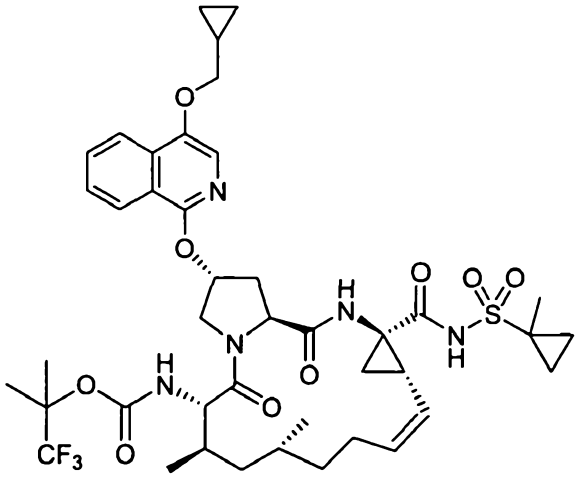
化合物4157

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4157。

化合物4157：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基

氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.05-8.17 (m, 2 H) 7.70 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 7.50-7.56 (m, 2 H) 6.59 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.82 (br. s., 1 H) 5.59 (td, J=10.10, 5.65 Hz, 1 H) 4.91-5.01 (m, 1 H) 4.86-4.91 (m, 1 H) 4.73-4.79 (m, 1 H) 4.69 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.54-4.63 (m, 2 H) 4.49 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 3.97-4.05 (m, 4 H) 3.83-3.90 (m, 1 H) 3.25 (br. s., 1 H) 2.64-2.74 (m, 2 H) 2.35-2.45 (m, 2 H) 1.89-2.01 (m, 1 H) 1.74-1.87 (m, 2 H) 1.60-1.72 (m, 2 H) 1.40-1.57 (m, 3 H) 1.15-1.30 (m, 2 H) 1.11 (s, 9 H) 0.98 (dd, J=14.93, 6.65 Hz, 4 H) 0.77-0.85 (m, 1 H)；MS: MS m/z 786.7 (M^++1)。

製備化合物4158

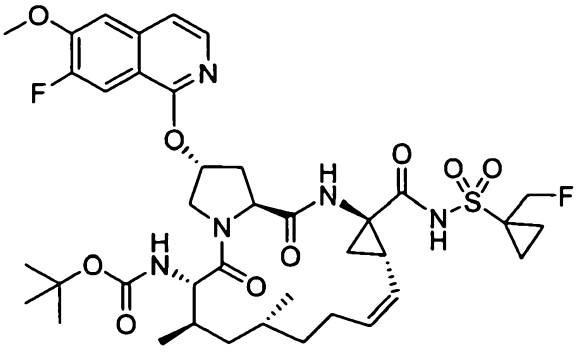


化合物4158

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4158。

化合物4158：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(環丙基甲氧基)異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.17 (dd, J=8.41, 4.39 Hz, 2 H) 7.72-7.79 (m, 1 H) 7.54-7.60 (m, 2 H) 7.29 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.62 (dt, J=10.42, 5.08 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.74-4.82 (m, 2 H) 4.67 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 3.99-4.06 (m, 3 H) 3.80-3.87 (m, 1 H) 3.29 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 2.70-2.79 (m, 2 H) 2.44 (ddd, J=13.80, 10.04, 4.27 Hz, 2 H) 1.96 (d, J=13.55 Hz, 1 H) 1.81-1.91 (m, 1 H) 1.77 (dd, J=8.16, 5.65 Hz, 2 H) 1.66 (dd, J=9.54, 4.52 Hz, 1 H) 1.57 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.38-1.54 (m, 3 H) 1.17-1.38 (m, 5 H) 0.94-1.05 (m, 9 H) 0.86-0.93 (m, 2 H) 0.79-0.85 (m, 1 H) 0.67-0.73 (m, 2 H) 0.43-0.49 (m, 2 H)；MS: MS m/z 861.0 (M^+-1)。

製備化合物4159

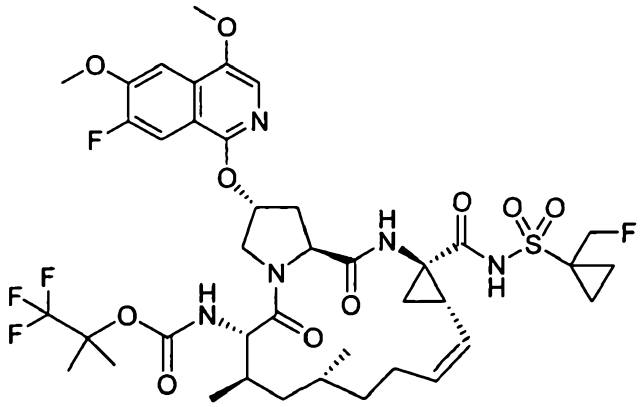


化合物4159

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4159。

化合物4159：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.91-7.98 (m, 1 H) 7.78 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 7.28-7.42 (m, 2 H) 6.67 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.63 (br. s., 1 H) 4.68-4.83 (m, 2 H) 4.48-4.66 (m, 2 H) 3.98-4.10 (m, 4 H) 3.81-3.97 (m, 1 H) 2.72 (d, J=7.53 Hz, 2 H) 2.38-2.50 (m, 2 H) 1.99 (d, J=16.31 Hz, 1 H) 1.85 (br. s., 2 H) 1.65-1.76 (m, 3 H) 1.58 (dd, J=9.66, 5.65 Hz, 1 H) 1.50 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 1.31 (s, 3 H) 1.17 (s, 9 H) 1.02 (dd, J=11.54, 6.53 Hz, 7 H) 0.79-0.89 (m, 1 H)；MS: MS m/z 802.4 (M^+-1)。

製備化合物4160



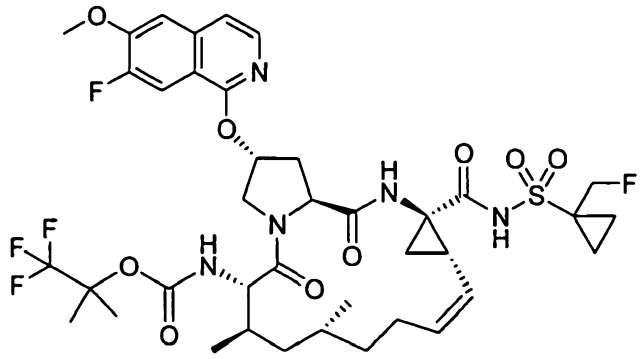
化合物4160

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所

述之通用程序來製備化合物4160。

化合物4160：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.75 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.53-7.60 (m, 2 H) 7.30 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 5.82 (br. s., 1 H) 5.62 (dt, J=10.16, 4.96 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.89-4.94 (m, 2 H) 4.76-4.82 (m, 2 H) 4.60-4.71 (m, 3 H) 3.97-4.05 (m, 7 H) 3.83 (dd, J=10.79, 8.03 Hz, 1 H) 3.28 (dt, J=3.26, 1.63 Hz, 2 H) 2.67-2.75 (m, 2 H) 2.36-2.48 (m, 2 H) 1.79-2.02 (m, 2 H) 1.64-1.75 (m, 2 H) 1.58 (dd, J=9.29, 5.52 Hz, 1 H) 1.50 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 1.41 (s, 2 H) 1.18-1.33 (m, 3 H) 1.14 (s, 2 H) 1.02 (dd, J=11.29, 6.78 Hz, 5 H) 0.84 (t, J=12.30 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 888.2 (M^++1)。

製備化合物4161

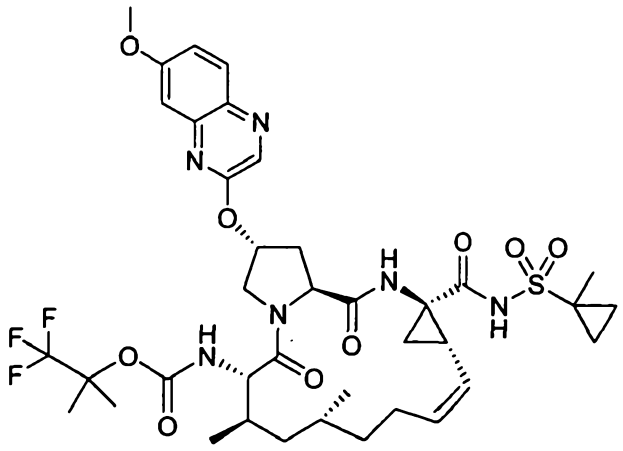


化合物4161

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4161。

化合物4161：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.95 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 5.89 (s, 1 H) 5.63 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 4.96-5.06 (m, 1 H) 4.61-4.76 (m, 3 H) 4.51 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.00-4.07 (m, 4 H) 3.78-3.87 (m, 1 H) 3.25-3.30 (m, 2 H) 2.64-2.78 (m, 3 H) 2.46 (d, J=10.54 Hz, 2 H) 1.65-1.77 (m, 3 H) 1.58 (dd, J=10.04, 5.52 Hz, 1 H) 1.49 (s, 2 H) 1.40 (s, 3 H) 1.17-1.35 (m, 4 H) 1.14 (s, 3 H) 1.02 (dd, J=10.04, 6.78 Hz, 5 H) 0.82-0.92 (m, 1 H)；MS: MS m/z 858.2 (M^++1)。

製備化合物4162

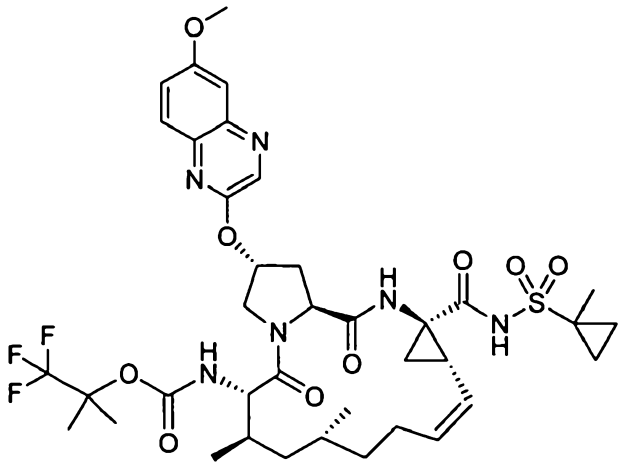


化合物4162

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4162。

化合物4162：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-甲氧基喹啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.27 (s, 1 H) 7.87 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.26-7.40 (m, 3 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 4.98-5.07 (m, 1 H) 4.76 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.63 (dd, J=9.54, 7.28 Hz, 1 H) 4.08 (dd, J=11.54, 3.51 Hz, 1 H) 3.95-4.02 (m, 3 H) 3.81 (dd, J=10.54, 8.28 Hz, 1 H) 3.28 (dt, J=3.33, 1.73 Hz, 1 H) 2.65-2.76 (m, 3 H) 2.39-2.53 (m, 2 H) 1.85-2.04 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.16, 5.65 Hz, 2 H) 1.64-1.71 (m, 1 H) 1.59 (dd, J=9.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.38-1.55 (m, 3 H) 1.23-1.34 (m, 9 H) 0.99 (dd, J=19.32,6.53 Hz, 5 H) 0.79-0.93 (m, 3 H)；MS: MS m/823.4 (M^++1)。

製備化合物4163

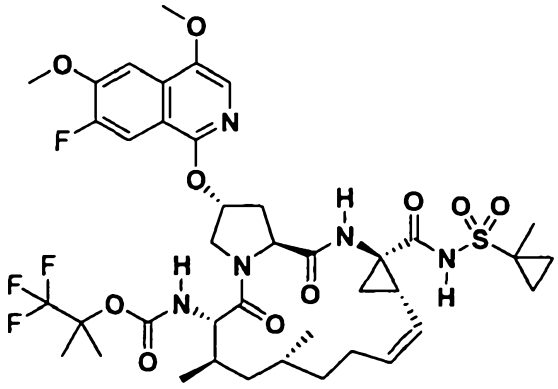


化合物4163

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4163。

化合物4163：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-甲氧基喹啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.41 (s, 1 H) 7.83 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.33-7.46 (m, 2 H) 5.87 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.35, 5.90 Hz, 1 H) 4.98-5.06 (m, 1 H) 4.74 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.63 (dd, J=9.91,7.15 Hz, 1 H) 4.06 (dd, J=11.92, 3.39 Hz, 1 H) 3.93-3.98 (m, 3 H) 3.80 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 3.27-3.30 (m, 1 H) 2.67-2.76 (m, 2 H) 2.39-2.52 (m, 2 H) 1.84-2.05 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 2 H) 1.64-1.72 (m, 1 H) 1.59 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.40-1.55 (m, 6 H) 1.22-1.33 (m, 6 H) 0.94-1.05 (m, 6 H) 0.79-0.93 (m, 3 H)；MS: MS m/z 823.4 (M^++1)。

製備化合物4164

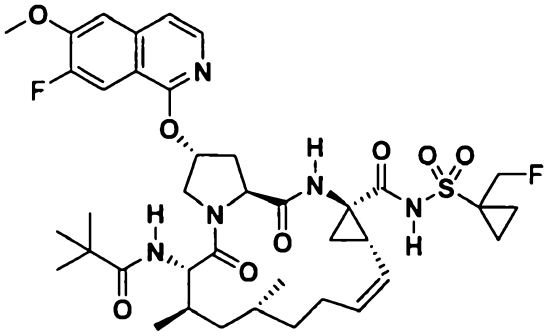


化合物4164

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4164。

化合物4164：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.74 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.52-7.60 (m, 2 H) 5.82 (br. s., 1 H) 5.62 (dt, J=10.29, 5.14 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.59-4.72 (m, 2 H) 3.96-4.06 (m, 7 H) 3.82 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.69-2.78 (m, 2 H) 2.36-2.50 (m, 2 H) 1.73-2.03 (m, 5 H) 1.62-1.69 (m, 1 H) 1.57 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 2 H) 1.46-1.53 (m, 3 H) 1.36-1.45 (m, 5 H) 1.31 (s, 2 H) 1.17-1.28 (m, 2 H) 1.13 (s, 2 H) 1.01 (t, J=6.90 Hz, 4 H) 0.80-0.94 (m, 3 H)；MS: MS m/z 869.5 (M^++1)。

製備化合物4165



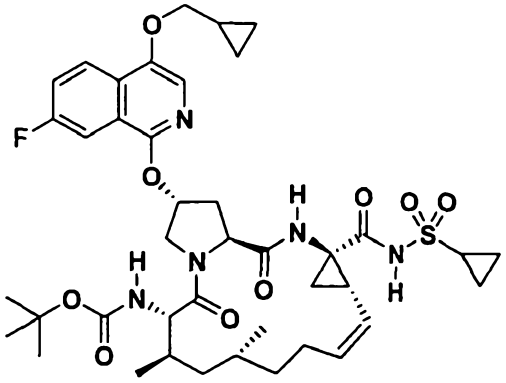
化合物4165

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4015

所述之通用程序來製備化合物4165。

化合物4165：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-6-特戊醯胺基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.99 (s, 1 H) 7.94 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.58-5.68 (m, 1 H) 4.98-5.06 (m, 1 H) 4.76-4.82 (m, 1 H) 4.48-4.69 (m, 3 H) 4.21-4.29 (m, 1 H) 4.01-4.10 (m, 4 H) 2.67-2.78 (m, 2 H) 2.44 (ddd, J=13.93, 10.04, 4.14 Hz, 2 H) 1.95-2.10 (m, 2 H) 1.83 (dd, J=13.93, 5.90 Hz, 1 H) 1.62-1.75 (m, 3 H) 1.46-1.60 (m, 3 H) 1.14-1.33 (m, 4 H) 1.00-1.07 (m, 10 H) 0.97 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 0.83-0.93 (m, 2 H)；MS: MS m/z 789.3 (M^++1)。

製備化合物4166



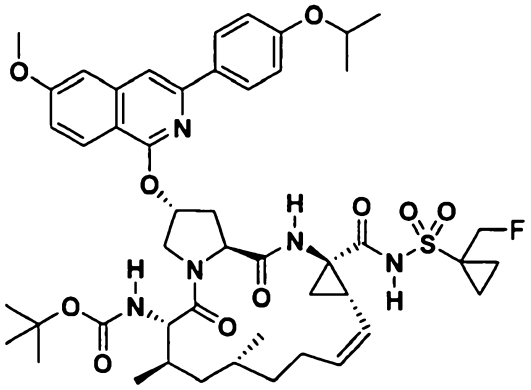
化合物4166

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所

述之通用程序來製備化合物4166。

化合物4166：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(環丙基甲氧基)-7-氟異喹啉-1-基氧基)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.22 (dd, J=9.03, 5.27 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.53 (s, 2 H) 5.83 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.06 (br. s., 1 H) 4.71 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.55-4.66 (m, 2 H) 3.97-4.05 (m, 3 H) 3.81-3.88 (m, 1 H) 2.88-2.98 (m, 1 H) 2.72 (dd, J=14.43, 6.40 Hz, 2 H) 2.34-2.48 (m, 2 H) 1.97 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 1.74-1.90 (m, 3 H) 1.59 (dd, J=9.54, 5.52 Hz, 1 H) 1.44-1.55 (m, 2 H) 1.19-1.43 (m, 4 H) 1.06-1.18 (m, 9 H) 1.00 (dd, J=14.93, 6.65 Hz, 5 H) 0.83 (t, J=11.42 Hz, 1 H) 0.66-0.72 (m, 1 H) 0.44 (q, J=4.43 Hz, 2 H)；MS: MS m/z 812.4 (M^++1)。

製備化合物4167



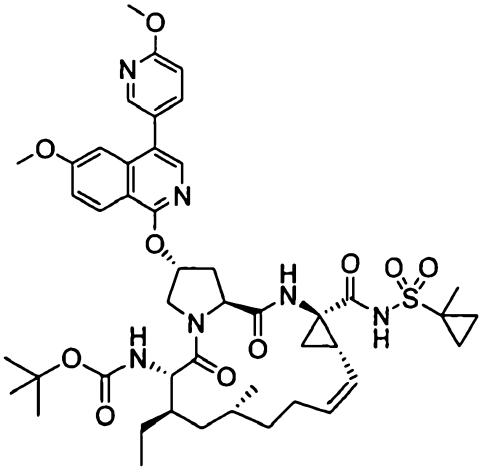
化合物4167

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所

述之通用程序來製備化合物4167。

化合物4167：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.99 (s, 1 H) 8.05-8.14 (m, 4 H) 7.68 (s, 1 H) 7.23 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=8.78 Hz, 3 H) 6.09 (br. s., 1 H) 5.59-5.67 (m, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 2 H) 4.74-4.81 (m, 1 H) 4.58-4.73 (m, 3 H) 4.16 (dd, J=11.17, 3.64 Hz, 1 H) 3.90-3.99 (m, 4 H) 2.67-2.86 (m, 2 H) 2.38-2.56 (m, 2 H) 1.93-2.06 (m, 1 H) 1.79-1.92 (m, 2 H) 1.44-1.76 (m, 5 H) 1.37 (d, J=6.02 Hz, 4 H) 1.26-1.34 (m, 3 H) 1.18-1.24 (m, 9 H) 1.02 (dd, J=16.31, 6.78 Hz, 5 H) 0.82-0.94 (m, 2 H)；MS: MS m/z 920.5 (M^++1)。

製備化合物4168

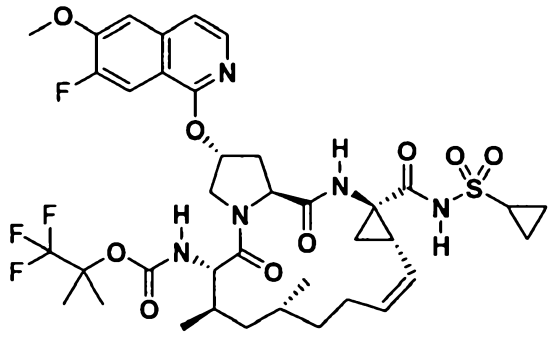


使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所

述之通用程序來製備化合物4168。

化合物4168：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(6-甲氧基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.20-8.24 (m, 2 H) 7.88 (s, 1 H) 7.83 (dd, J=8.41, 2.38 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 6.97-7.04 (m, 2 H) 5.93 (br. s., 1 H) 5.61 (br. s., 1 H) 4.66 (br. s., 1 H) 4.00-4.14 (m, 5 H) 3.81-3.85 (m, 3 H) 2.74 (br. s., 2 H) 2.38-2.55 (m, 2 H) 1.97 (br. s., 3 H) 1.78 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 1.52-1.65 (m, 9 H) 1.29-1.36 (m, 4 H) 1.13 (s, 10 H) 1.01 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.82-0.93 (m, 5 H)。MS: MS m/z 890.07 (M^++1)。

製備化合物4169



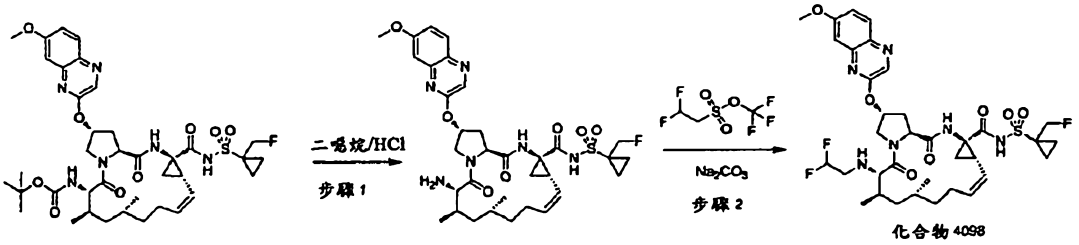
化合物4169

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4169。

化合物4169：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環

丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.19 (dd, J=9.03, 5.52 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=9.41, 2.64 Hz, 1 H) 7.52-7.60 (m, 2 H) 7.30 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.10, 5.90 Hz, 1 H) 5.01-5.10 (m, 1 H) 4.74 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.56-4.69 (m, 1 H) 3.96-4.07 (m, 4 H) 3.79-3.87 (m, 1 H) 2.90-2.99 (m, 1 H) 2.68-2.79 (m, 2 H) 2.43 (ddd, J=13.87, 10.10, 4.14 Hz, 2 H) 1.75-2.04 (m, 4 H) 1.60 (dd, J=9.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.43-1.56 (m, 2 H) 1.19-1.42 (m, 7 H) 1.08-1.18 (m, 2 H) 0.97-1.07 (m, 9 H) 0.84 (t, J=12.05 Hz, 1 H)；MS: MS m/z 826.4 (M^++1)。

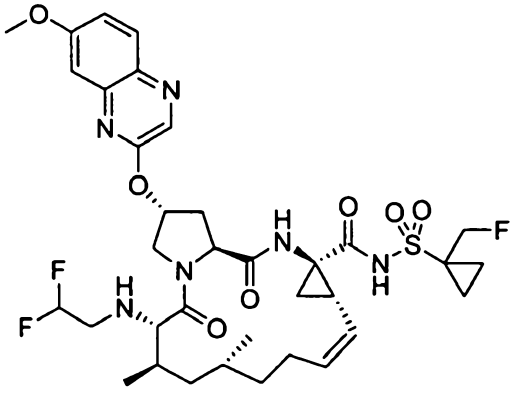
流程：



步驟1：製備(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-2-(7-甲氧基喹喏啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺鹽酸鹽

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-甲氧基喹喔啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯(120 mg，0.15 mmol)於含4 M HCl之二噁烷(10 ml 4 M溶液)中之溶液在室溫下攪拌2小時。在減壓下蒸發溶劑，得到呈棕色固體狀之粗化合物(100 mg，95%)。粗化合物以乙醚洗滌且不經進一步純化即繼續用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.19 (s, 1 H) 8.26-8.34 (m, 2 H) 7.90 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 7.26-7.34 (m, 3 H) 6.02 (br. s., 1 H) 5.58-5.67 (m, 1 H) 5.04 (t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.59-4.71 (m, 2 H) 4.33-4.53 (m, 1 H) 4.12-4.26 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.73-3.81 (m, 2 H) 3.66-3.71 (m, 2 H) 2.77-2.97 (m, 2 H) 2.42-2.75 (m, 3 H) 1.91-2.11 (m, 2 H) 1.67-1.78 (m, 2 H) 1.44-1.62 (m, 2 H) 1.21-1.42 (m, 5 H) 1.01-1.15 (m, 5 H) 0.92 (br. s., 1 H): MS: MS m/z 687.4 (M^+-36)。

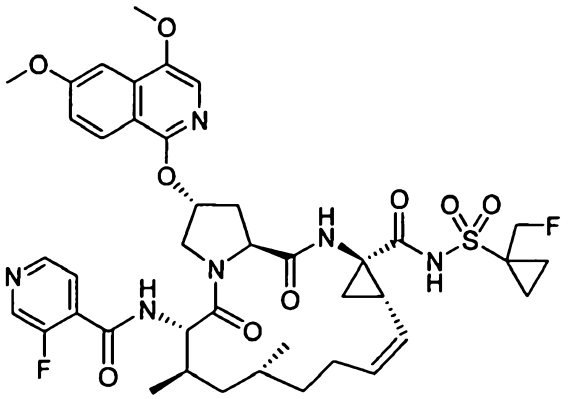
步驟2：製備化合物4170



化合物4170

在室溫下向(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-胺基-N-((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)-2-((7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺(100 mg，0.14 mmol)於DMF(1 ml)中之溶液中依次添加2,2-二氟乙烷磺酸三氟甲酯(31.2 mg，0.14 mmol)及碳酸鈉(23.15 mg，0.21 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。反應物質以水稀釋且用乙酸乙酯萃取並用鹽水溶液洗滌。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈白色固體狀之所需化合物(15 mg，13.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.14 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 7.86-7.93 (m, 1 H) 7.25-7.34 (m, 2 H) 5.92-6.07 (m, 1 H) 5.64 (td, J=10.42, 5.52 Hz, 1 H) 5.04 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.60-4.71 (m, 2 H) 4.51 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.21-4.27 (m, 1 H) 4.11-4.17 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.04-3.12 (m, 1 H) 2.55-2.74 (m, 3 H) 2.38-2.49 (m, 1 H) 1.85-1.99 (m, 3 H) 1.64-1.78 (m, 3 H) 1.43-1.62 (m, 4 H) 1.19-1.36 (m, 4 H) 1.14 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.05 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.89-0.97 (m, 2 H)；MS: MS m/z 751.2 (M^++1)。

製備化合物4171

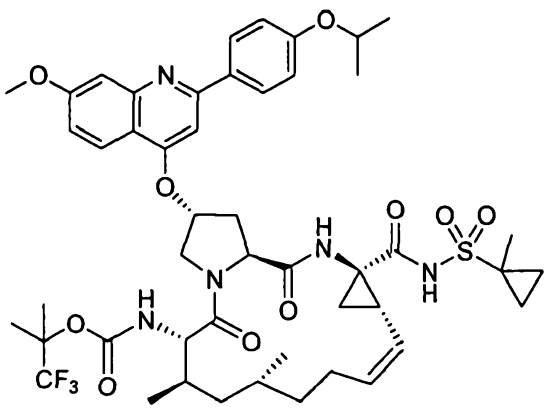


化合物4171

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物4029所述之通用程序來製備化合物4171。

化合物4171：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-6-(3-氟異菸鹼醯胺基)-N-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.05 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.34 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.37-7.40 (m, 1 H) 7.15 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.05 (t, J=5.40 Hz, 1 H) 5.87 (br. s., 1 H) 5.60-5.69 (m, 1 H) 4.99-5.05 (m, 1 H) 4.74-4.79 (m, 1 H) 4.63-4.69 (m, 2 H) 4.39 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.08-4.13 (m, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 2.71-2.81 (m, 2 H) 2.43-2.53 (m, 2 H) 1.99-2.13 (m, 2 H) 1.81-1.89 (m, 1 H) 1.66-1.77 (m, 3 H) 1.50-1.61 (m, 3 H) 1.19-1.33 (m, 4 H) 1.05 (dd, J=6.65, 2.64 Hz, 8 H) 0.92 (t, J=12.17 Hz, 1 H)。MS: MS m/z 840.2 (M^++1)。

製備化合物4172



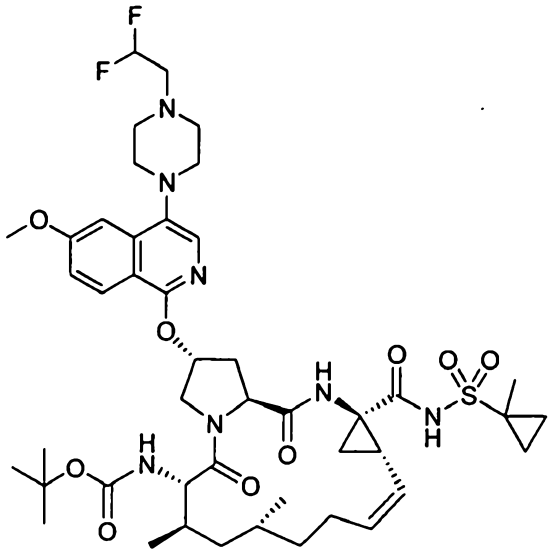
化合物4172

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4172。

化合物4172：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.95 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 7.30 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 5.89 (br. s., 2 H) 4.03 (s, 6 H) 3.79-3.86 (m, 1 H) 2.70 (br. s., 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.00 (s, 3 H) 1.85 (br. s., 4 H) 1.71-1.80 (m, 2 H) 1.60 (s, 2 H) 1.48 (br. s., 4 H) 1.40 (s, 3 H) 1.28-1.34 (m, 6 H) 1.13 (s, 3 H) 1.01 (t, J=6.27 Hz, 6 H) 0.92 (s, 1 H)。

MS: MS m/z 956 (M^++1)。

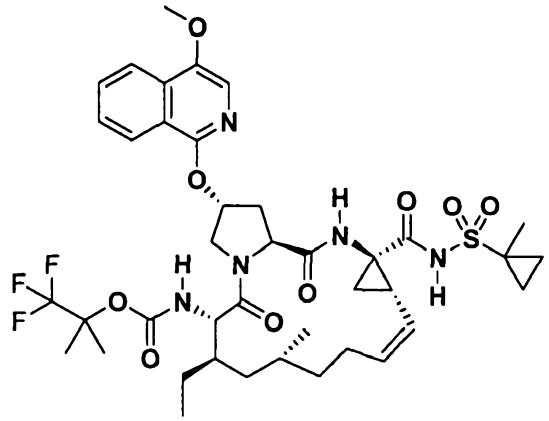
製備化合物4173



使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4173。

化合物4173：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-乙基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.12 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.41 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.61 (br. s., 1 H) 4.71 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.57-4.64 (m, 1 H) 4.04 (dd, J=11.42, 3.39 Hz, 1 H) 3.95-3.98 (m, 4 H) 3.88 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 3.13 (m, 2 H) 2.91 (td, J=15.25, 4.39 Hz, 6 H) 2.72 (dd, J=12.80, 6.78 Hz, 2 H) 2.44 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 1.99 (s, 1 H) 1.74-1.88 (m, 5 H) 1.40-1.59 (m, 9 H) 1.21-1.34 (m, 6 H) 1.15 (s, 8 H) 1.01 (dd, J=9.54, 6.78 Hz, 9 H) 0.80-0.92 (m, 4 H)。MS: MS m/z 916.4 (M^++1)。

製備化合物4174



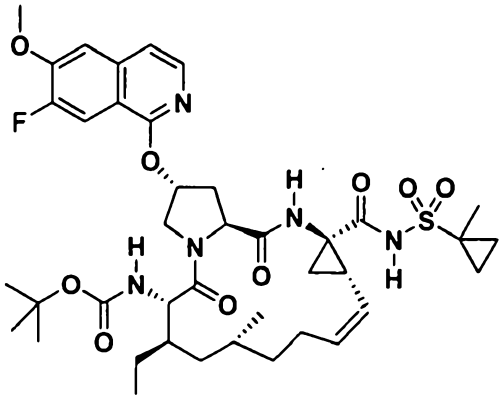
化合物4174

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4174。

化合物4174：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.14 (dd, J=12.30, 8.28 Hz, 2 H) 7.74 (td, J=7.65, 1.25 Hz, 1 H) 7.55-7.61 (m, 2 H) 5.85 (br. s., 1 H) 5.57-5.67 (m, 1 H) 5.06 (br. s., 1 H) 4.75-4.82 (m, 2 H) 4.67 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.00-4.10 (m, 5 H) 3.26-3.30 (m, 1 H) 2.66-2.79 (m, 2 H) 2.37-2.50 (m, 2 H) 1.92-2.06 (m, 3 H) 1.77 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 1 H) 1.54-1.70 (m, 5 H) 1.53 (s, 4 H) 1.40-1.48 (m, 2 H) 1.36 (s, 2 H) 1.25-1.33 (m, 2 H) 1.08-1.18 (m, 1 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 0.93 (s, 2 H) 0.88 (br. s., 2 H) 0.84 (t, J=7.53 Hz,

3 H)；MS: MS m/z 836.6 (M^++1)。

製備化合物4175

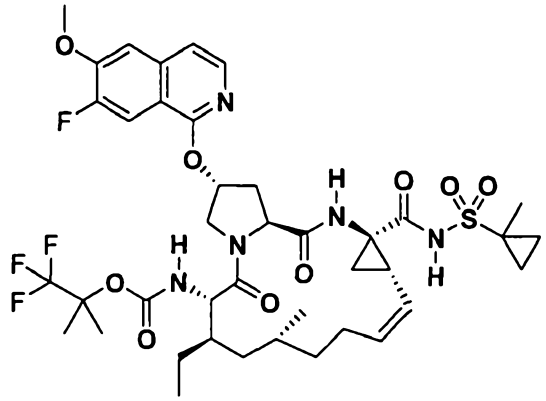


化合物4175

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4175。

化合物4175：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.95 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.26-7.42 (m, 2 H) 6.62 (br. s., 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.62 (br. s., 1 H) 5.01 (br. s., 1 H) 4.75 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.63 (br. s., 1 H) 3.97-4.14 (m, 5 H) 3.28 (dt, J=3.33, 1.73 Hz, 4 H) 2.65-2.80 (m, 2 H) 2.45 (br. s., 2 H) 1.98 (d, J=13.05 Hz, 2 H) 1.76 (br. s., 1 H) 1.48-1.69 (m, 6 H) 1.43 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 1.23-1.37 (m, 1 H) 1.07-1.21 (m, 9 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.80-0.96 (m, 4 H)；MS: MS m/z 800.7 (M^++1)。

製備化合物4176



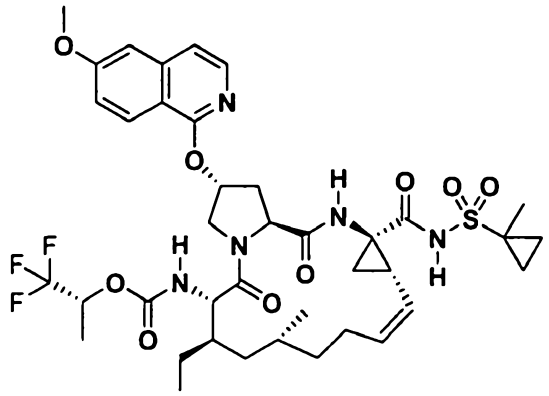
化合物4176

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4176。

化合物4176：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.91-7.98 (m, 2 H) 7.78 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.30-7.34 (m, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.58-5.67 (m, 1 H) 5.03 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.77-4.80 (m, 2 H) 4.74 (d, J=11.54 Hz, 2 H) 4.66 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.00-4.10 (m, 6 H) 3.49-3.56 (m, 1 H) 3.22-3.29 (m, 5 H) 2.39-2.49 (m, 2 H) 1.99 (br. s., 2 H) 1.77 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.54-1.69 (m, 3 H) 1.53 (s, 3 H) 1.38-1.47 (m, 3 H) 1.20-1.34 (m, 2 H) 1.07-1.19 (m, 2 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.87-0.94 (m, 3 H) 0.84 (t, J=7.53 Hz, 3 H)；MS: MS

m/z 854.6 (M^++1)。

製備化合物4177



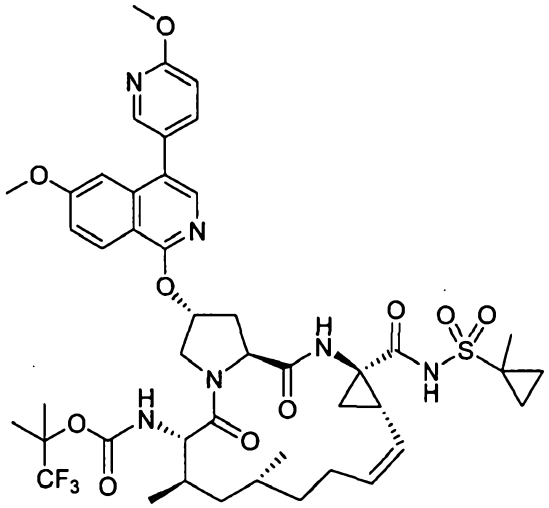
化合物4177

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4177。

化合物4177：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.06 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.18-7.31 (m, 2 H) 7.08 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 4.97-5.10 (m, 1 H) 4.73-4.82 (m, 2 H) 4.63 (dd, J=10.04, 7.28 Hz, 1 H) 4.45-4.58 (m, 1 H) 3.98-4.16 (m, 2 H) 3.89-3.96 (m, 3 H) 3.29 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 2.67-2.81 (m, 2 H) 2.38-2.51 (m, 2 H) 1.94-2.09 (m, 2 H) 1.76 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.55-1.70 (m, 5 H) 1.39-1.53 (m, 5 H) 1.24-1.38 (m, 2 H) 1.10-1.23 (m, 3 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3

H) 0.87-0.95 (m, 3 H) 0.84 (t, J=7.53 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 822.6 (M^++1)。

製備化合物4178



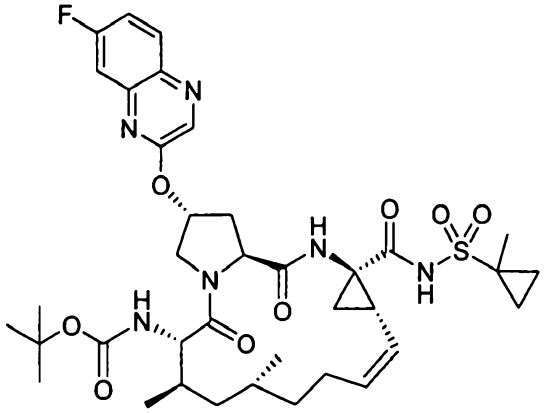
化合物4178

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4178。

化合物4178：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(6-甲氧基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)異喹啉-1-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.20-8.24 (m, 2 H) 7.89 (s, 1 H) 7.83 (dd, J=8.53, 2.51 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 6.98-7.05 (m, 2 H) 5.93 (br. s., 1 H) 5.62 (br. s., 1 H) 4.96-5.08 (m, 1 H) 4.82 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.70 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.00-4.08 (m, 4 H) 3.80-3.87 (m, 4 H) 2.79 (dd, J=13.80,

7.28 Hz, 2 H) 2.40-2.53 (m, 2 H) 1.75-2.03 (m, 3 H) 1.51-1.61 (m, 5 H) 1.36-1.50 (m, 6 H) 1.20-1.32 (m, 2 H) 1.01 (t, J=7.91 Hz, 9 H) 0.80-0.94 (m, 3 H)。MS: MS m/z 929.4 (M^++1)。

製備化合物4179



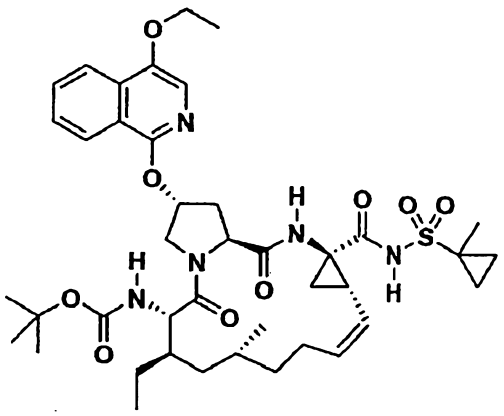
化合物4179

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4179。

化合物4179：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氟喹啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.41 (s, 1 H) 8.02 (dd, J=9.16, 5.90 Hz, 1 H) 7.58 (dd, J=9.66, 2.89 Hz, 1 H) 7.46 (td, J=8.66, 2.76 Hz, 1 H) 5.88 (br. s., 1 H) 5.53 (br. s., 1 H) 4.70 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.56 (t, J=8.41 Hz, 1 H) 4.09 (dd, J=11.80, 3.51 Hz, 1 H) 3.83 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.00 (q,

J=7.28 Hz, 3 H) 2.91 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 2.70 (dd, J=13.93, 7.40 Hz, 1 H) 2.45-2.57 (m, 1 H) 2.37 (br. s., 1 H) 1.95-2.05 (m, 1 H) 1.69-1.89 (m, 3 H) 1.38-1.57 (m, 6 H) 1.29 (t, J=7.28 Hz, 4 H) 1.21 (t, J=7.28 Hz, 1 H) 1.13 (s, 6 H) 0.94-1.02 (m, 5 H) 0.72-0.84 (m, 2 H)。MS: MS m/z 757.4 (M^++1)。

製備化合物4180



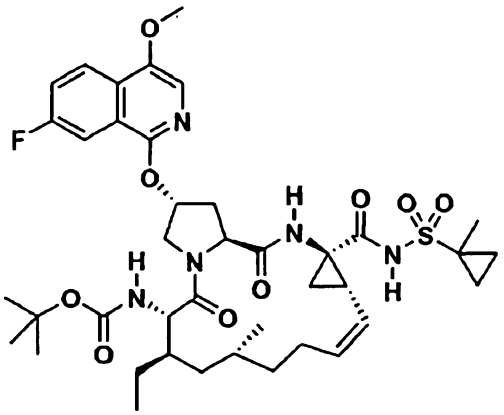
化合物4180

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4180。

化合物4180：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.10-8.19 (m, 2 H) 7.73 (t, J=7.28 Hz, 1 H) 7.51-7.60 (m, 2 H) 6.62 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.04, 5.77 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.79

Hz, 1 H) 4.78 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.63 (dd, J=9.91,7.15 Hz, 1 H) 4.24 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.01-4.17 (m, 2 H) 3.28 (br. s., 2 H) 2.68-2.81 (m, 2 H) 2.43 (ddd, J=13.87, 10.10, 4.14 Hz, 2 H) 1.91-2.05 (m, 2 H) 1.77 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.63-1.71 (m, 1 H) 1.48-1.62 (m, 9 H) 1.42 (s, 2 H) 1.31 (s, 2 H) 1.13 (s, 9 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.90 (d, J=2.51 Hz, 3 H) 0.82-0.87 (m, 3 H)；MS: MS m/z 796.7 (M^++1)。

製備化合物4181



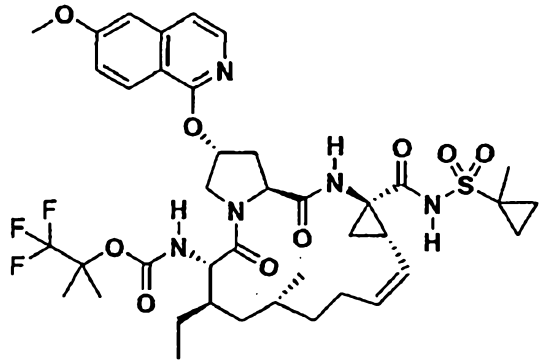
化合物4181

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4181。

化合物4181：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.18 (dd, J=9.16, 5.40 Hz,

1 H) 7.74 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.50-7.60 (m, 2 H) 6.62 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.57-5.68 (m, 1 H) 5.02 (br. s., 1 H) 4.77 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 4.64 (dd, J=10.04, 7.28 Hz, 1 H) 4.00-4.13 (m, 4 H) 3.38 (br. s., 2 H) 3.22-3.26 (m, 3 H) 2.73 (t, J=7.91 Hz, 2 H) 2.45 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 1.97 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 1.77 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.66 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 1.47-1.62 (m, 5 H) 1.39-1.47 (m, 2 H) 1.22-1.34 (m, 2 H) 1.06-1.19 (m, 9 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.90 (br. s., 1 H) 0.85 (t, J=7.40 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 800.7 (M^++1)。

製備化合物4182



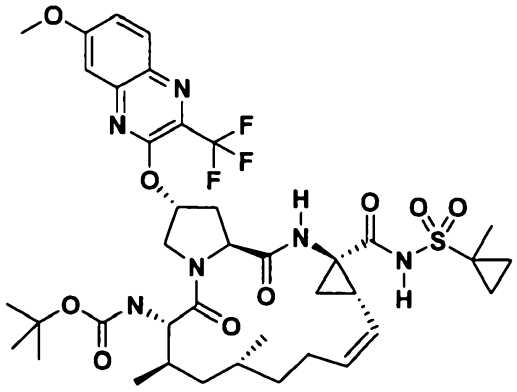
化合物4182

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4182。

化合物4182：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.09 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.26-7.32 (m, 2 H) 7.22 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.10, 6.15 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.91 (s, 1 H) 4.77-4.81 (m, 2 H) 4.76 (br. s., 1 H) 4.67 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.01-4.11 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 3.29 (dd, J=3.26, 1.51 Hz, 2 H) 2.70-2.79 (m, 2 H) 2.40-2.49 (m, 2 H) 1.99 (t, J=11.54 Hz, 2 H) 1.77 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.66 (dd, J=9.54, 4.52 Hz, 1 H) 1.58 (dd, J=9.41, 5.65 Hz, 2 H) 1.53 (s, 2 H) 1.41-1.47 (m, 2 H) 1.39 (s, 2 H) 1.23-1.34 (m, 2 H) 1.14 (s, 1 H) 0.97-1.04 (m, 5 H) 0.88-0.92 (m, 2 H) 0.84 (t, J=7.40 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 836.6 (M^++1)。

製備化合物4183



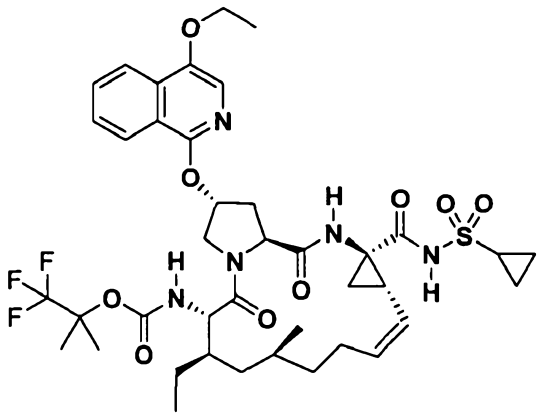
化合物4183

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4183。

化合物4183：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲

基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.97 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 7.34-7.40 (m, 2 H) 5.98 (br. s., 1 H) 5.59 (br. s., 1 H) 4.81 (br. s., 1 H) 4.59-4.65 (m, 1 H) 4.02-4.09 (m, 4 H) 3.78 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.68 (br. s., 2 H) 2.42-2.54 (m, 2 H) 1.98 (s, 3 H) 1.75-1.87 (m, 3 H) 1.51-1.60 (m, 5 H) 1.44 (d, J=16.06 Hz, 3 H) 1.22-1.36 (m, 3 H) 1.07-1.10 (m, 8 H) 0.95-1.03 (m, 6 H) 0.79-0.88 (m, 1 H)。MS: MS m/z 837.5 (M^++1)。

製備化合物4184



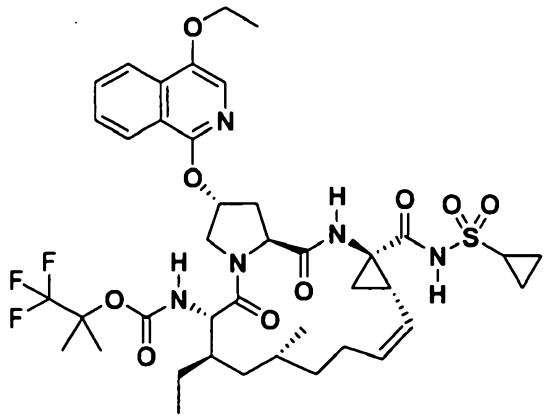
化合物4184

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4184。

化合物4184：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,

15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.16 (dd, J=12.67, 8.16 Hz, 2 H) 7.72-7.77 (m, 1 H) 7.55-7.60 (m, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.73 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.08 (br. s., 1 H) 4.81 (br. s., 2 H) 4.68-4.74 (m, 1 H) 4.60 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.30 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 4.25 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.01-4.09 (m, 1 H) 3.29 (d, J=1.76 Hz, 4 H) 2.93 (br. s., 1 H) 2.73 (dd, J=12.55, 7.28 Hz, 1 H) 2.48 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 2.03 (br. s., 1 H) 1.91 (br. s., 1 H) 1.70-1.77 (m, 1 H) 1.63 (br. s., 2 H) 1.55 (t, J=6.90 Hz, 4 H) 1.46-1.51 (m, 1 H) 1.44 (s, 4 H) 1.30-1.40 (m, 5 H) 1.12 (s, 3 H) 0.97-1.01 (m, 2 H) 0.92-0.97 (m, 3 H)；MS: MS m/z 836.5 (M^++1)。

製備化合物4185



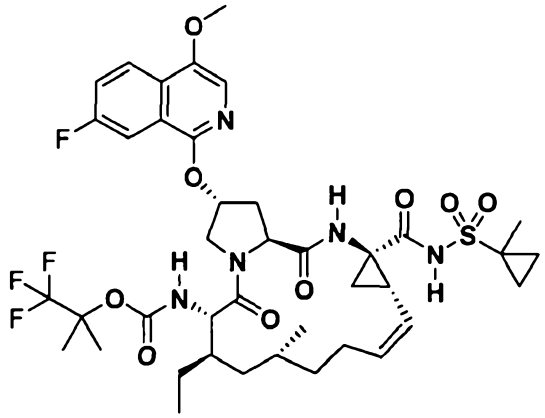
化合物4185

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4185。

化合物4185：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環

丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.15 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 7.74 (t, J=7.15 Hz, 1 H) 7.54-7.60 (m, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.05 (br. s., 1 H) 4.76-4.81 (m, 4 H) 4.63-4.70 (m, 1 H) 4.25 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 3.98-4.10 (m, 2 H) 3.24-3.28 (m, 2 H) 2.94 (br. s., 1 H) 2.70-2.79 (m, 2 H) 2.38-2.48 (m, 1 H) 1.97 (d, J=10.29 Hz, 2 H) 1.74-1.82 (m, 1 H) 1.50-1.63 (m, 6 H) 1.47 (br. s., 1 H) 1.30-1.39 (m, 4 H) 1.28 (br. s., 1 H) 1.06-1.19 (m, 3 H) 1.03 (d, J=6.53 Hz, 4 H) 0.93 (s, 2 H) 0.83 (t, J=7.40 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 836.5 (M^++1)。

製備化合物4186



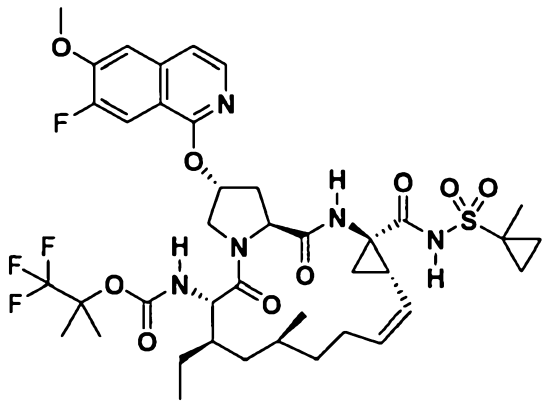
化合物4186

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4186。

化合物4186：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-

2-(7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.19 (dd, J=9.16, 5.40 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H) 7.52-7.60 (m, 2 H) 5.85 (br. s., 1 H) 5.63 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 5.01 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.77 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.61-4.69 (m, 1 H) 3.99-4.08 (m, 5 H) 3.23-3.27 (m, 2 H) 2.72-2.79 (m, 2 H) 2.40-2.49 (m, 2 H) 1.93-2.04 (m, 2 H) 1.77 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.64 (br. s., 1 H) 1.55-1.63 (m, 4 H) 1.53 (s, 4 H) 1.43 (dd, J=9.91, 4.89 Hz, 2 H) 1.37 (s, 3 H) 1.20-1.34 (m, 3 H) 1.14 (t, J=13.05 Hz, 1 H) 0.99-1.05 (m, 5 H) 0.89 (br. s., 2 H) 0.84 (t, J=7.53 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 854.5 (M^++1)。

製備化合物4187

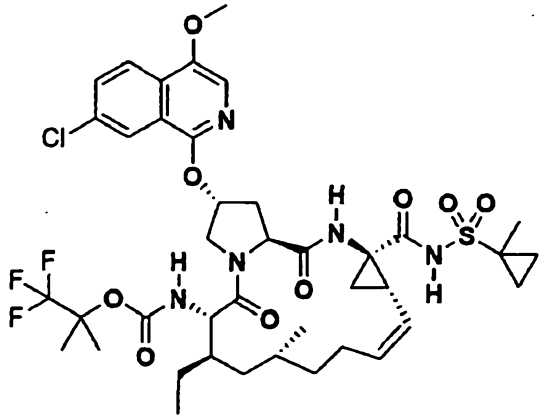


化合物4187

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4187。

化合物4187：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.95 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.25-7.29 (m, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.75 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 5.04 (br. s., 1 H) 4.72 (dd, J=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 4.56 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.31 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 4.01-4.07 (m, 4 H) 2.73 (dd, J=14.43, 7.15 Hz, 1 H) 2.61 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 2.40-2.52 (m, 2 H) 1.95-2.07 (m, 1 H) 1.88 (br. s., 1 H) 1.71 (dd, J=8.16, 5.65 Hz, 1 H) 1.56-1.67 (m, 4 H) 1.52 (s, 3 H) 1.48 (s, 3 H) 1.39-1.46 (m, 3 H) 1.30-1.37 (m, 1 H) 1.28 (s, 3 H) 1.10 (s, 1 H) 0.97-1.05 (m, 2 H) 0.93 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.82-0.91 (m, 3 H)；MS: MS m/z 854.4 (M^++1)。

製備化合物4188

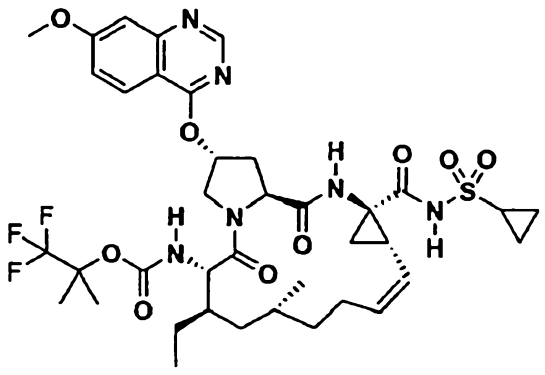


化合物4188

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4188。

化合物4188：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.06-8.15 (m, 2 H) 7.72 (dd, J=8.91, 2.13 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 5.63 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=9.29 Hz, 1 H) 4.67-4.80 (m, 2 H) 3.98-4.06 (m, 5 H) 3.38-3.42 (m, 1 H) 2.70-2.79 (m, 2 H) 2.45 (t, J=9.66 Hz, 2 H) 1.98 (br. s., 2 H) 1.74-1.81 (m, 1 H) 1.67 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 1.51-1.63 (m, 8 H) 1.39-1.47 (m, 2 H) 1.27-1.33 (m, 3 H) 1.07-1.23 (m, 1 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.87-0.94 (m, 5 H) 0.83 (t, J=7.28 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 870.2 (M^++1)。

製備化合物4189

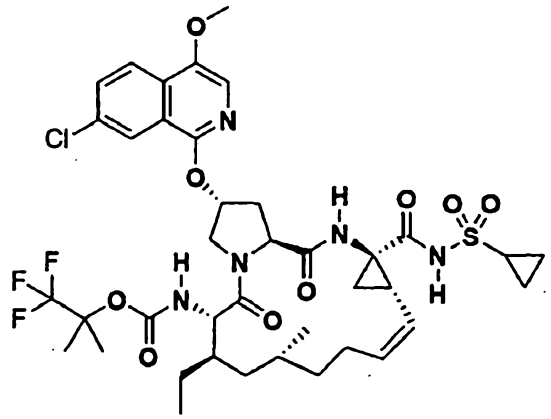


化合物4189

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4189。

化合物4189：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7-乙基-2-(7-甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.75 (br. s., 1 H) 8.07 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=17.07 Hz, 2 H) 6.00 (br. s., 1 H) 5.63 (br. s., 1 H) 5.06 (br. s., 1 H) 4.56-4.73 (m, 1 H) 3.96-4.10 (m, 5 H) 3.24-3.30 (m, 1 H) 3.16 (br. s., 1 H) 2.94 (br. s., 1 H) 2.66-2.84 (m, 2 H) 2.34-2.55 (m, 2 H) 1.99 (br. s., 2 H) 1.80 (br. s., 1 H) 1.57 (d, J=17.82 Hz, 5 H) 1.33 (br. s., 7 H) 0.97-1.19 (m, 7 H) 0.94 (br. s., 3 H) 0.82 (br. s., 3 H)；MS: MS m/z 821.5 (M^+-1)。

製備化合物4190



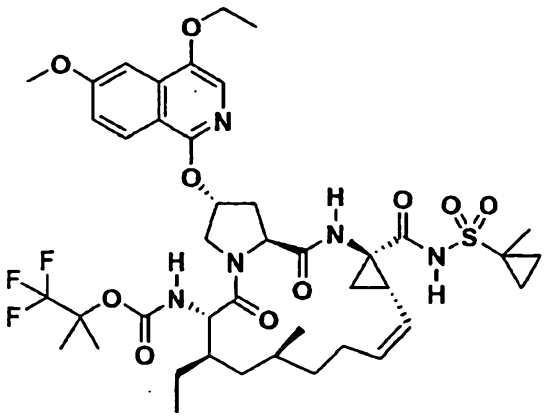
化合物4190

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所

述之通用程序來製備化合物4190。

化合物4190：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.06-8.16 (m, 2 H) 7.72 (dd, J=8.78, 2.26 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.29 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.88 (br. s., 1 H) 5.58-5.67 (m, 1 H) 5.05 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.74-4.82 (m, 1 H) 4.70 (dd, J=10.54, 7.28 Hz, 1 H) 3.97-4.06 (m, 5 H) 3.29 (dd, J=3.39, 1.63 Hz, 1 H) 2.95 (br. s., 1 H) 2.69-2.78 (m, 2 H) 2.39-2.50 (m, 2 H) 1.93-2.05 (m, 2 H) 1.79 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.46-1.64 (m, 7 H) 1.30-1.46 (m, 4 H) 1.21-1.30 (m, 3 H) 1.06-1.18 (m, 2 H) 1.03 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.92 (s, 3 H) 0.83 (t, J=7.40 Hz, 2 H)；MS: MS m/z 857.5 (M^++1)。

製備化合物4191

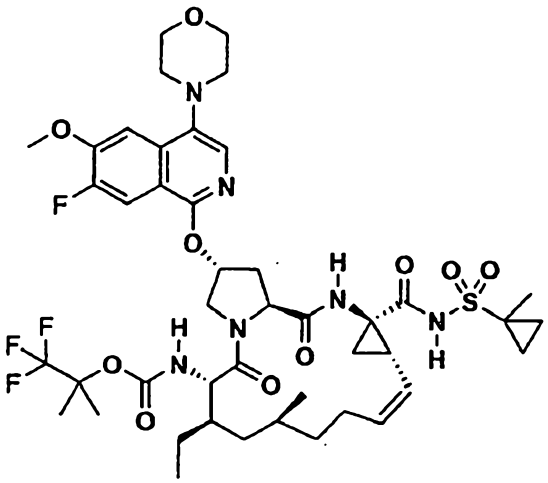


化合物4191

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4191。

化合物4191：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.08 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.45 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.82 (br. s., 1 H) 5.74 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 5.05 (br. s., 1 H) 4.67-4.74 (m, 1 H) 4.55 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.31 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 4.24 (q, J=6.86 Hz, 2 H) 4.04 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 2.71 (dd, J=13.30, 7.28 Hz, 1 H) 2.60 (br. s., 1 H) 2.40-2.52 (m, 2 H) 1.96-2.09 (m, 1 H) 1.89 (br. s., 1 H) 1.69-1.75 (m, 1 H) 1.60 (d, J=8.53 Hz, 5 H) 1.53-1.58 (m, 5 H) 1.52 (s, 3 H) 1.38-1.48 (m, 5 H) 1.30-1.36 (m, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 0.99 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 0.93 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.89 (br. s., 2 H)；MS: MS m/z 880.4 (M^++1)。

製備化合物4192



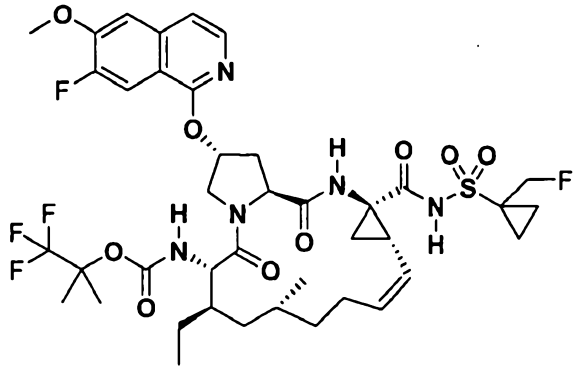
化合物4192

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4192。

化合物4192：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(7-氟-6-甲氧基-4-嗎啉并異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.82 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.70-5.79 (m, 1 H) 5.05 (br. s., 1 H) 4.71 (dd, J=9.79, 7.28 Hz, 2 H) 4.54 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.31 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 4.01-4.09 (m, 5 H) 3.93-3.99 (m, 5 H) 3.06-3.12 (m, 4 H) 2.71 (dd, J=13.30, 7.53 Hz, 1 H) 2.59 (br. s., 1 H) 2.40-2.50 (m, 2 H) 2.00 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 1.87 (br. s., 1 H) 1.72 (dd, J=8.03, 5.52 Hz, 1 H) 1.56-1.68 (m, 4 H) 1.49-1.54 (m, 4 H) 1.40-1.49

(m, 3 H) 1.30-1.39 (m, 3 H) 1.27 (s, 3 H) 1.00 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 0.93 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.89 (br. s., 2 H)；MS: MS m/z 939.4 (M^++1)。

製備化合物4193



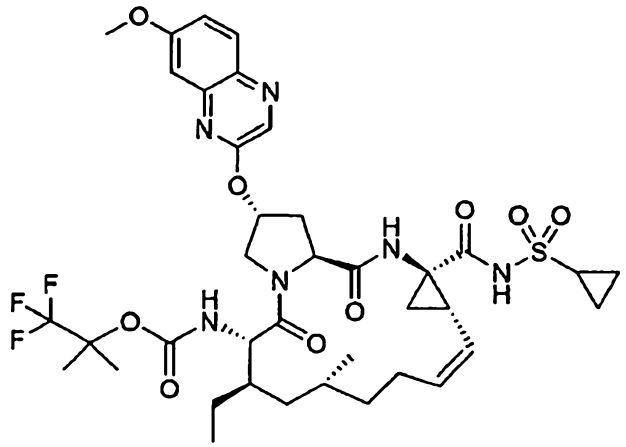
化合物4193

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4193。

化合物4193：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.96 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.61 (s, 1 H) 4.73 (d, J=12.55 Hz, 2 H) 4.64 (br. s., 2 H) 3.99-4.09 (m, 6 H) 2.72 (br. s., 2 H) 2.44 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 1.97 (br. s., 2 H) 1.72 (br. s., 1 H) 1.59 (br. s., 5 H) 1.49 (br. s., 2 H) 1.38-1.44 (m, 3 H) 1.25-1.35 (m, 6 H) 1.11 (s, 3 H)

1.02 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 0.92 (s, 1 H) 0.84 (t, J=7.53 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 872.4 (M^++1)。

製備化合物4194



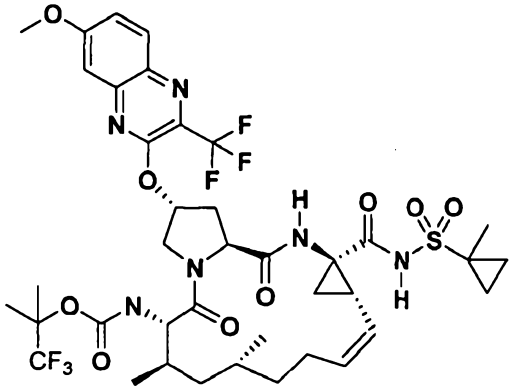
化合物4194

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4194。

化合物4194：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-7-乙基-2-(7-甲氧基喹喏啉-2-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.06 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 7.87 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.32-7.38 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=9.03, 2.76 Hz, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 5.59-5.69 (m, 1 H) 5.05 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.74 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.61 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 4.03-4.10 (m, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 3.38 (br. s., 1 H) 2.91-2.99 (m, 1 H) 2.66-2.75 (m, 2 H) 2.35-2.53 (m, 2 H) 1.92-2.06 (m, 2 H) 1.80 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H)

1.43-1.65 (m, 7 H) 1.30-1.39 (m, 4 H) 1.20-1.26 (m, 4 H) 1.05-1.20 (m, 4 H) 1.03 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.82 (t, J=7.53 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 823.5 (M^++1)。

製備化合物4195



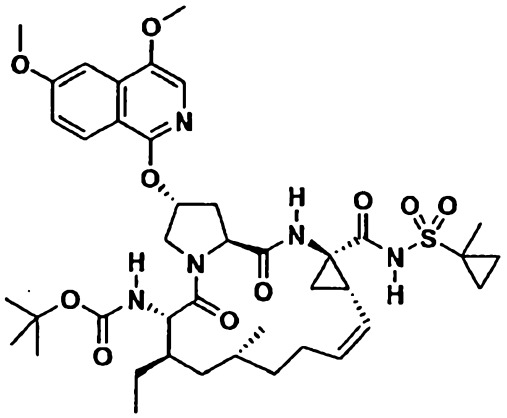
化合物4195

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4195。

化合物4195：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.98 (br. s., 1 H) 5.62 (br. s., 1 H) 4.98-5.06 (m, 1 H) 4.82 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.02-4.08 (m, 4 H) 3.74 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.68-2.77 (m, 2 H) 2.40-2.54 (m, 2 H) 1.74-2.02 (m, 4 H) 1.66 (br. s., 1 H) 1.59 (dd, J=9.41, 5.90 Hz, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.40-1.50 (m, 3 H) 1.34 (t, J=7.28 Hz, 9 H) 1.21 (s, 3 H) 0.99 (dd, J=19.83, 6.53

Hz, 6 H) 0.80-0.91 (m, 1 H)。MS: MS m/z 891.5 (M^++1)。

製備化合物4196



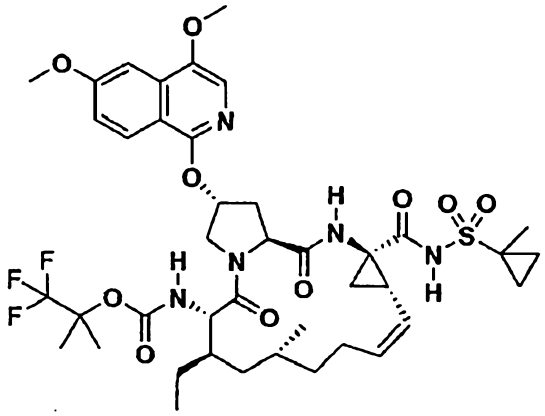
化合物4196

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4196。

化合物4196：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.06 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.42 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=9.03, 2.26 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.82 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 5.02 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.55-4.65 (m, 1 H) 4.07-4.17 (m, 1 H) 3.99-4.07 (m, 4 H) 3.94 (s, 3 H) 3.24-3.31 (m, 2 H) 2.74 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 2.43 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 1.95 (br. s., 2 H) 1.77 (br. s., 1 H) 1.49-1.69 (m, 6 H) 1.39-1.47 (m, 2 H)

1.31 (s, 2 H) 1.15 (s, 9 H) 1.08 (br. s., 2 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 0.89 (br. s., 3 H) 0.85 (t, J=7.28 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 810.4 (M^+-1)。

製備化合物4197



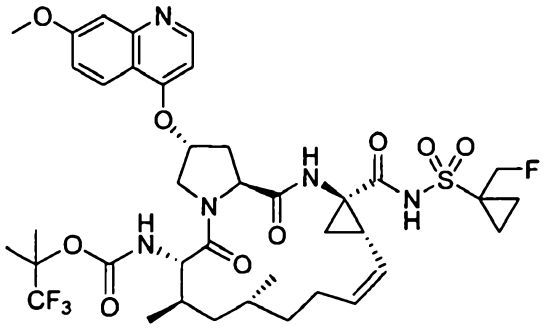
化合物4197

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4197。

化合物4197：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.05 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.43 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.82 (br. s., 1 H) 5.58-5.67 (m, 1 H) 5.01 (t, J=10.29 Hz, 1 H) 4.74 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 4.64 (dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 3.98-4.13 (m, 5 H) 3.90-3.97 (m, 3 H) 2.67-2.79 (m, 2 H) 2.42

(ddd, J=13.93, 10.16, 4.27 Hz, 2 H) 1.97 (d, J=12.55 Hz, 2 H) 1.77 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 1 H) 1.66 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 1.50-1.62 (m, 6 H) 1.36-1.49 (m, 3 H) 1.31 (s, 2 H) 1.07-1.28 (m, 3 H) 0.98-1.04 (m, 6 H) 0.87-0.95 (m, 3 H) 0.83 (t, J=7.53 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 864.4 (M^+-1)。

製備化合物4198



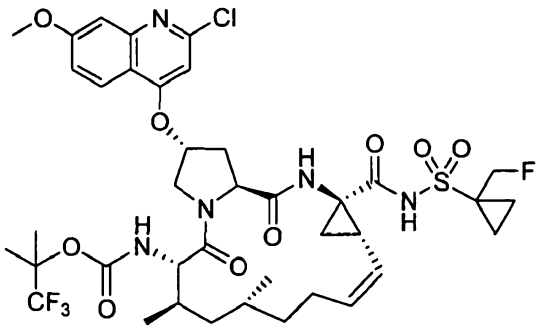
化合物4198

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4198。

化合物4198：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.65 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 6.97 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.56-5.65 (m, 1 H) 5.52 (br. s., 1 H) 5.09 (br. s., 1 H) 4.78 (d, J=11.29 Hz, 2 H) 4.62 (dd, J=10.16, 6.90 Hz, 2 H) 4.06 (dd,

J=11.54, 3.01 Hz, 1 H) 3.94-3.97 (m, 3 H) 3.84 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.64-2.81 (m, 2 H) 2.33-2.56 (m, 2 H) 1.78-2.02 (m, 3 H) 1.42-1.75 (m, 7 H) 1.38 (s, 3 H) 1.16-1.32 (m, 3 H) 0.97-1.04 (m, 8 H) 0.84 (t, J=11.54 Hz, 1 H)。MS: MS m/z 840.4 (M^++1)。

製備化合物4199



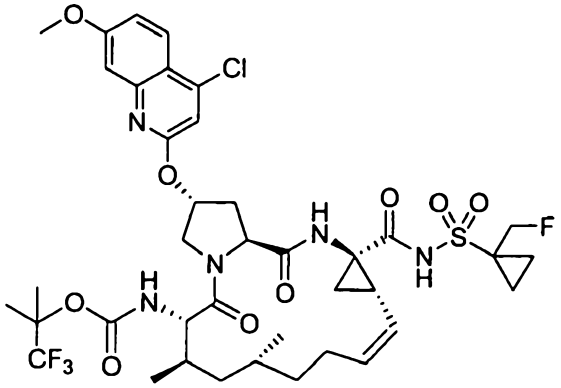
化合物4199

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4199。

化合物4199：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(2-氯-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.06 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 5.60 (br. s., 1 H) 5.51 (br. s., 1 H) 4.77-4.81 (m, 2 H) 4.57-4.64 (m, 2 H) 4.03 (dd, J=11.80, 3.01 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.83 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 3.23

(d, J=7.28 Hz, 2 H) 2.67-2.80 (m, 2 H) 2.34-2.54 (m, 3 H) 1.93-2.03 (m, 1 H) 1.72 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 3 H) 1.46-1.58 (m, 2 H) 1.38 (s, 3 H) 1.33 (t, J=7.28 Hz, 4 H) 0.99-1.04 (m, 9 H) 0.80-0.88 (m, 1 H)。MS: MS m/z 874.4 (M^++1)。

製備化合物4200



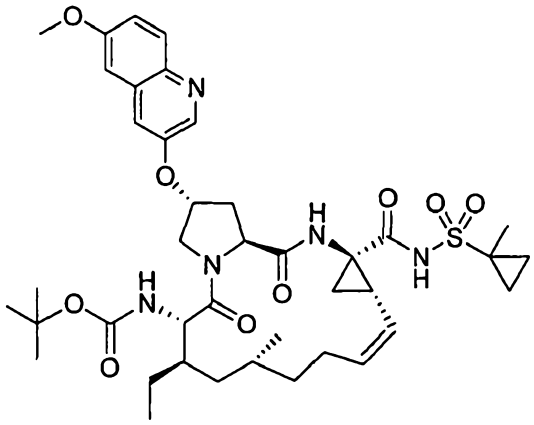
化合物4200

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4200。

化合物4200：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-氯-7-甲氧基喹啉-2-基氧基)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.01 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.17 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.60 (br. s., 1 H) 4.78 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.68 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.52-4.60 (m, 2 H) 4.06 (dd, J=11.54, 3.26 Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H)

3.83 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.64 (dd, J=13.43, 7.15 Hz, 2 H) 2.36-2.51 (m, 2 H) 1.85-2.05 (m, 2 H) 1.65-1.81 (m, 4 H) 1.42-1.62 (m, 4 H) 1.31-1.36 (m, 6 H) 1.26 (s, 3 H) 0.95-1.04 (m, 6 H) 0.78-0.85 (m, 1 H)。MS: MS m/z 875.34 (M^++1)。

製備化合物4201

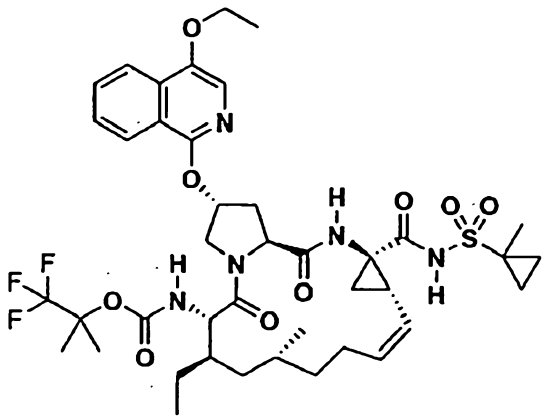


化合物4201

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4201。

化合物4201：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(6-甲氧基喹啉-3-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。MS: MS m/z 782.9 (M^++1)。

製備化合物4202

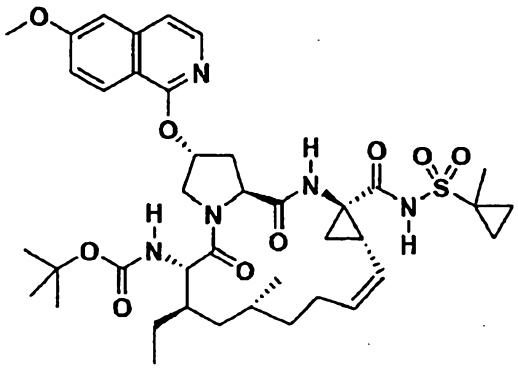


化合物4202

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4202。

化合物4202：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-乙氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.15 (dd, J=8.91, 2.38 Hz, 2 H) 7.70-7.76 (m, 1 H) 7.53-7.60 (m, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.57-5.67 (m, 1 H) 5.01 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.78 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 4.66 (dd, J=10.29, 7.03 Hz, 1 H) 4.25 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 3.98-4.09 (m, 2 H) 2.67-2.79 (m, 2 H) 2.38-2.49 (m, 2 H) 1.93-2.05 (m, 2 H) 1.72-1.79 (m, 1 H) 1.65 (br. s., 1 H) 1.50-1.61 (m, 11 H) 1.41 (br. s., 2 H) 1.36 (s, 3 H) 1.31 (s, 2 H) 1.14 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.92 (s, 3 H) 0.89 (br. s., 2 H) 0.83 (t, J=7.40 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 850.6 (M^++1)。

製備化合物4203



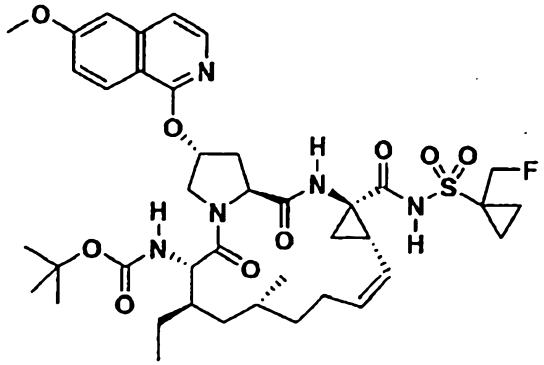
化合物4203

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4203。

化合物4203：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.10 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.91, 2.38 Hz, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.62 (td, J=10.04, 6.02 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.62 (dd, J=9.91,7.40 Hz, 1 H) 4.11 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.05 (dd, J=11.17, 3.39 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 2.68-2.80 (m, 2 H) 2.36-2.49 (m, 2 H) 1.89-2.05 (m, 2 H) 1.76 (dd, J=8.16, 5.65 Hz, 1 H) 1.56-1.69 (m, 4 H) 1.52 (s, 4 H) 1.43 (dd, J=9.79, 4.52 Hz, 2 H) 1.22-1.36 (m, 3 H) 1.13-1.19 (m, 9 H) 1.09 (d, J=11.04 Hz,

1 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.82-0.93 (m, 5 H)；MS: MS m/z 782.2 (M^++1)。

製備化合物4204



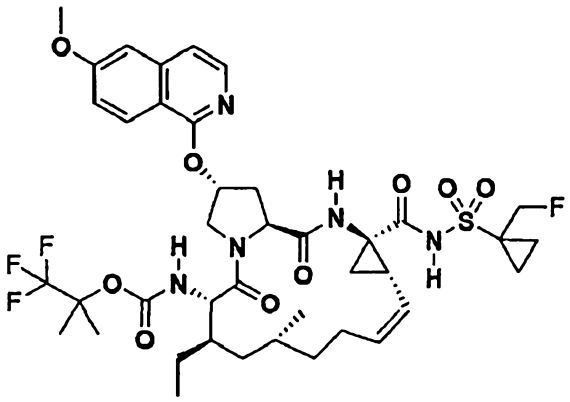
化合物4204

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4204。

化合物4204：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.10 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=9.29, 2.26 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.01 (br. s., 1 H) 4.77 (t, J=12.17 Hz, 1 H) 4.47-4.66 (m, 2 H) 4.02-4.14 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 2.64-2.76 (m, 2 H) 2.43 (d, J=10.29 Hz, 2 H) 1.95 (br. s., 2 H) 1.52-1.76 (m, 7 H) 1.39-1.51 (m, 2 H) 1.31 (s, 4 H) 1.17 (s, 7 H) 1.13 (br. s., 2 H)

1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.85 (t, J=7.28 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 799.9 (M^+-1)。

製備化合物4205



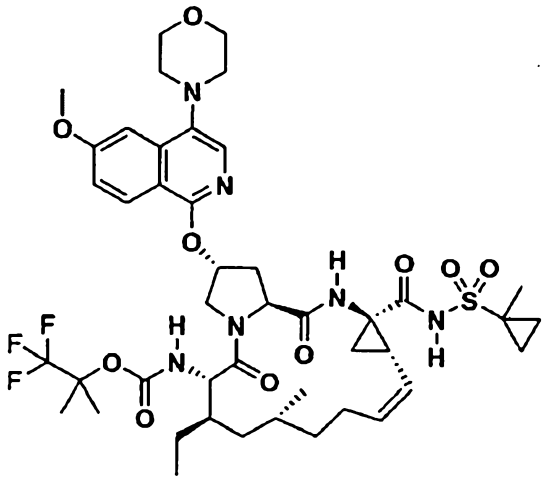
化合物4205

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4205。

化合物4205：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.06 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.59 (td, J=10.16, 6.02 Hz, 1 H) 4.97 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.71-4.77 (m, 1 H) 4.59-4.63 (m, 1 H) 3.96-4.08 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 2.68 (dt, J=18.07, 9.03 Hz, 2 H) 2.35-2.46 (m, 2 H) 1.88-2.01 (m, 2 H) 1.61-1.72 (m, 3 H) 1.54 (dd, J=9.79, 5.77 Hz, 4 H) 1.47 (br. s., 2 H) 1.36

(s, 3 H) 1.07-1.29 (m, 5 H) 0.96-1.01 (m, 6 H) 0.80 (t, J=7.40 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 855.6 (M^++1)。

製備化合物4206



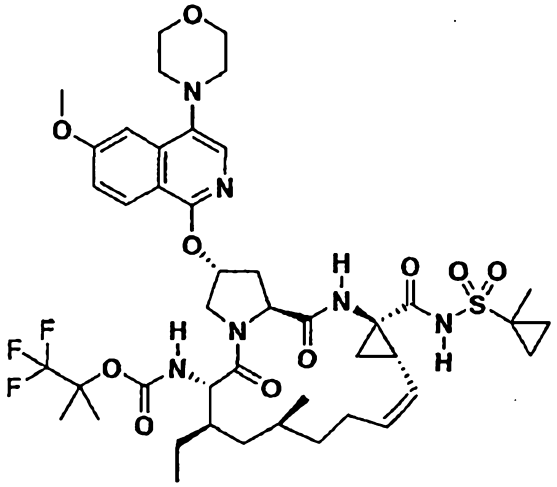
化合物4206

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4206。

化合物4206：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(6-甲氧基-4-嗎啉并異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.10 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.46 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.61 (br. s., 1 H) 5.01 (br. s., 1 H) 4.75 (d, J=11.54 Hz, 2 H) 4.61-4.68 (m, 1 H) 3.99-4.08 (m, 2 H) 3.94-3.98 (m, 8 H) 3.05-3.12 (m, 4 H) 2.73 (dd, J=13.80, 6.78 Hz, 2 H) 2.38-2.48 (m, 2 H) 1.91-2.03 (m, 2 H) 1.77 (dd, J=8.41, 5.40 Hz, 1 H) 1.55-

1.63 (m, 4 H) 1.50-1.53 (m, 4 H) 1.39-1.47 (m, 2 H) 1.37 (s, 3 H) 1.31 (s, 3 H) 1.13 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 0.97-1.03 (m, 6 H) 0.87-0.94 (m, 2 H) 0.83 (t, J=7.40 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 919.9 (M^+-1)。

製備化合物4207



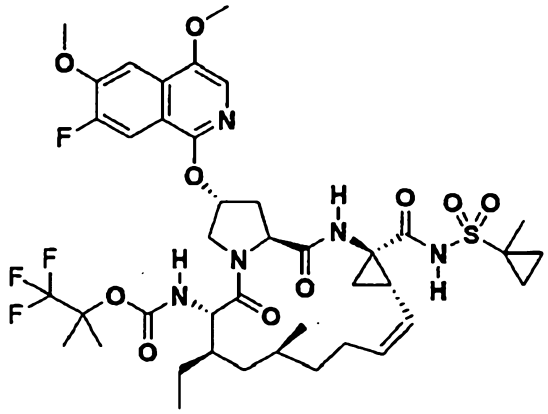
化合物4207

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4207。

化合物4207：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(6-甲氧基-4-嗎啉并異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.13 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.46 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 5.72 (br. s., 1 H) 5.05 (br. s., 1 H) 4.70 (t, J=8.53 Hz, 1 H) 4.51-4.58 (m,

1 H) 4.31 (br. s., 1 H) 4.07 (br. s., 1 H) 3.93-3.99 (m, 7 H) 3.66 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 3.06-3.11 (m, 4 H) 2.66-2.74 (m, 1 H) 2.46 (br. s., 2 H) 2.21 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 1.94-2.08 (m, 2 H) 1.85-1.93 (m, 3 H) 1.72 (br. s., 1 H) 1.60 (d, J=7.28 Hz, 3 H) 1.48-1.53 (m, 5 H) 1.45 (s, 4 H) 1.28-1.37 (m, 8 H) 1.18 (s, 3 H) 0.98 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 0.92 (d, J=6.78 Hz, 3 H)；MS: MS m/z 919.9 (M^+-1)。

實例4208：製備化合物4208



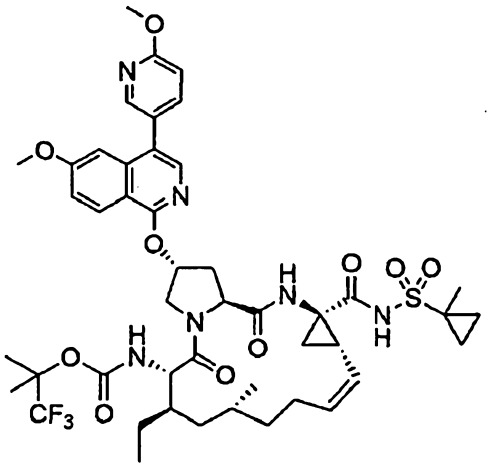
化合物4208

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4208。

化合物4208：(2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(7-氟-4,6-二甲氧基異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.78 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 7.51-7.60 (m, 2 H) 5.82 (br. s., 1 H) 5.72

(d, J=8.28 Hz, 1 H) 5.13 (br. s., 1 H) 4.66-4.72 (m, 1 H) 4.52 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.33 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 3.99-4.09 (m, 8 H) 2.71 (dd, J=13.30, 7.28 Hz, 1 H) 2.54 (br. s., 1 H) 2.38-2.49 (m, 2 H) 1.94-2.06 (m, 2 H) 1.82-1.91 (m, 1 H) 1.69-1.76 (m, 1 H) 1.60 (br. s., 5 H) 1.50 (d, J=9.03 Hz, 6 H) 1.43 (d, J=11.04 Hz, 2 H) 1.33 (d, J=13.05 Hz, 3 H) 1.27 (s, 2 H) 1.01 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 0.93 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.85 (br. s., 2 H)；MS: MS m/z 882.4 (M^+-1)。

製備化合物4209



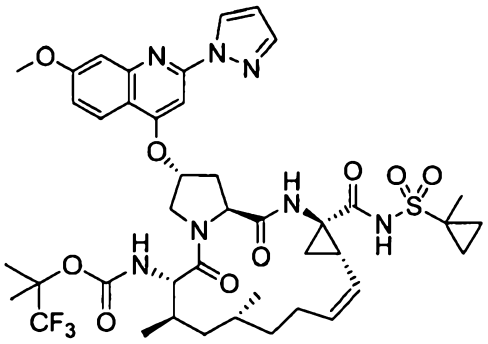
化合物4209

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4209。

化合物4209：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(6-甲氧基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD):

δ ppm 8.19-8.25 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 7.83 (dd, J=8.53, 2.51 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 6.97-7.06 (m, 2 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.53-5.69 (m, 1 H) 4.67-4.74 (m, 1 H) 4.00-4.11 (m, 5 H) 3.79-3.85 (m, 3 H) 2.77 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 2.40-2.55 (m, 2 H) 1.93-2.07 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 1 H) 1.51-1.62 (m, 8 H) 1.39 (s, 3 H) 1.26-1.34 (m, 4 H) 1.06-1.19 (m, 2 H) 0.97-1.04 (m, 6 H) 0.79-0.92 (m, 6 H)。MS: MS m/z 944.04 (M^++1)。

製備化合物4210



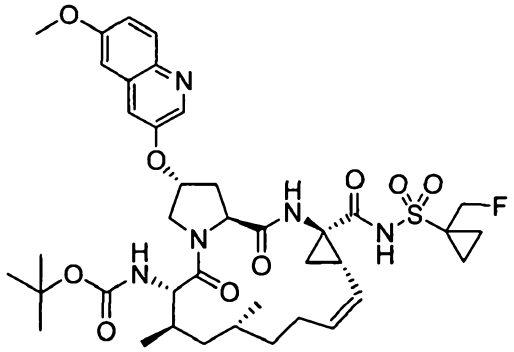
化合物4210

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4210。

化合物4210：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(7-甲氧基-2-(1H-吡唑-1-基)喹啉-4-基氧基)-7,9-二甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.08 (s, 1 H) 8.82 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.89

(d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.38 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 6.62-6.67 (m, 1 H) 5.59-5.68 (m, 2 H) 5.03 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.66 (dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.11 (dd, J=11.67, 2.89 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.85 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.85 (dd, J=14.05, 7.03 Hz, 1 H) 2.65-2.76 (m, 1 H) 2.40-2.59 (m, 2 H) 1.76-2.03 (m, 4 H) 1.64-1.70 (m, 1 H) 1.51-1.60 (m, 5 H) 1.41-1.48 (m, 2 H) 1.36 (s, 3 H) 1.09 (s, 3 H) 1.01 (dd, J=9.29, 6.78 Hz, 6 H) 0.83-0.94 (m, 3 H)。MS: MS m/z 888.96 (M^++1)。

製備化合物4211



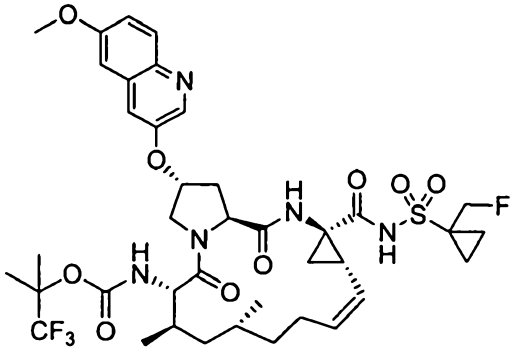
化合物4211

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4211。

化合物4211：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基喹啉-3-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.36 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H)

7.74 (s, 1 H) 7.24-7.31 (m, 2 H) 5.60 (br. s., 1 H) 5.37 (br. s., 1 H) 4.51-4.64 (m, 3 H) 4.05 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.90 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 2.67 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 2.33-2.54 (m, 3 H) 1.99 (br. s., 2 H) 1.86 (br. s., 3 H) 1.72 (dd, J=8.16, 5.40 Hz, 3 H) 1.41-1.60 (m, 6 H) 1.21-1.36 (m, 6 H) 1.15 (s, 15 H) 0.96-1.06 (m, 8 H)。MS: MS m/z 887.4 (M^++1)。

製備化合物4212



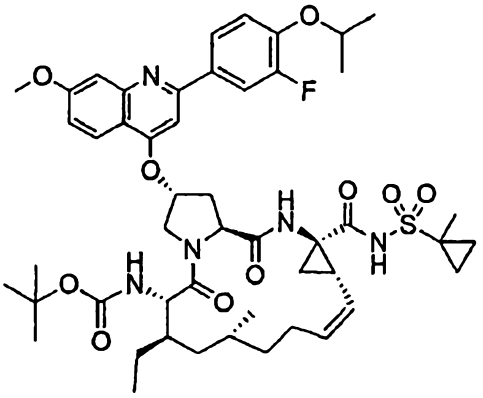
化合物4212

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4212。

化合物4212：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基喹啉-3-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.49 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.86-7.97 (m, 3 H) 7.86-7.97 (m, 3 H) 7.32-7.39 (m, 3 H) 5.58-5.68 (m, 1 H) 5.43 (br. s., 1 H) 5.01 (t, J=9.79 Hz,

1 H) 4.49-4.71 (m, 3 H) 4.02-4.08 (m, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.85 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 2.65-2.77 (m, 2 H) 2.36-2.54 (m, 2 H) 1.86-2.03 (m, 3 H) 1.65-1.83 (m, 4 H) 1.42-1.62 (m, 6 H) 1.16-1.36 (m, 10 H) 0.94-1.07 (m, 6 H)。MS: MS m/z 840.89 (M^++1)。

製備化合物4213



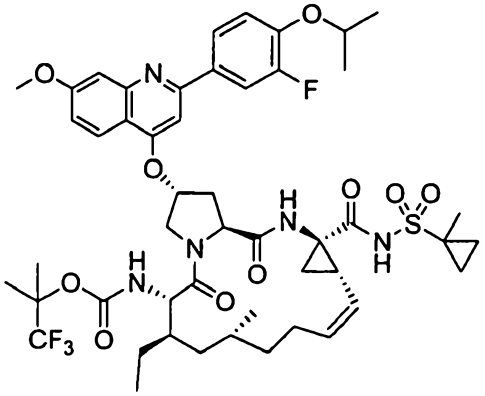
化合物4213

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4213。

化合物4213：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(2-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.07 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.84-7.95 (m, 2 H) 7.39 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.25-7.31 (m, 2 H) 7.08 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.63 (br. s., 2 H) 5.03 (br. s., 1 H) 4.75 (dt, J=12.11, 6.12 Hz, 1 H) 4.56-4.68 (m, 1 H) 4.06-4.17 (m, 2

H) 3.97 (s, 3 H) 2.80 (dd, J=13.30, 7.03 Hz, 2 H) 2.38-2.57 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 2 H) 1.73-1.83 (m, 1 H) 1.50-1.67 (m, 10 H) 1.42 (s, 9 H) 1.31 (br. s., 2 H) 1.17 (s, 10 H) 1.00-1.08 (m, 4 H) 0.87 (d, J=7.53 Hz, 4 H)。MS: MS m/z 935.13 (M^++1)。

製備化合物4214



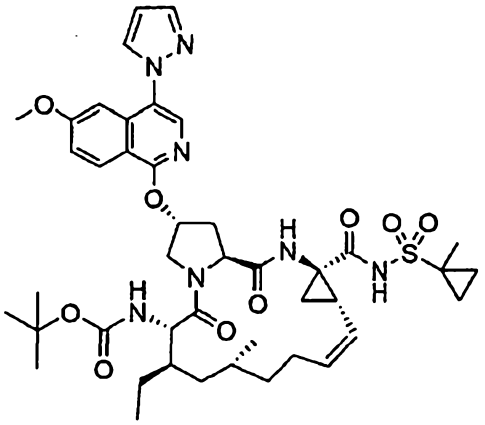
化合物4214

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4214。

化合物4214：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(2-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.06 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.86-7.95 (m, 2 H) 7.40 (d, J=2.26 Hz, 2 H) 7.24-7.32 (m, 2 H) 7.10 (dd, J=9.16, 2.38 Hz, 1 H) 5.64 (br. s., 2 H) 5.03 (br. s., 1 H) 4.71-4.78 (m, 1 H) 4.66 (d, J=17.07 Hz, 1 H) 4.11 (d, J=11.29 Hz, 2 H) 3.98

(s, 3 H) 3.66-3.80 (m, 2 H) 2.70-2.86 (m, 2 H) 2.39-2.57 (m, 2 H) 2.01 (br. s., 2 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.49-1.64 (m, 9 H) 1.38-1.47 (m, 11 H) 1.31 (s, 2 H) 1.16 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 1.03 (br. s., 4 H) 0.84-0.93 (m, 4 H)。MS: MS m/z 989.09 (M^++1)。

製備化合物4215



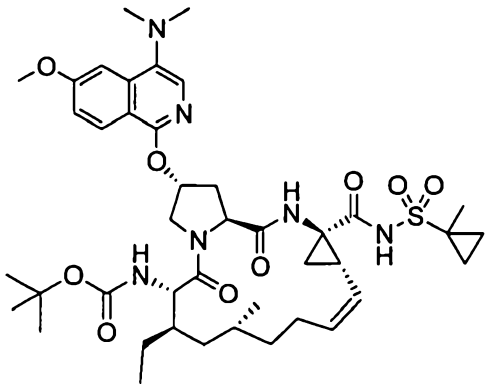
化合物4215

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4215。

化合物4215：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(6-甲氧基-4-(1H-吡唑-1-基)異喹啉-1-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.05 (s, 1 H) 8.70 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.23-7.31 (m, 1 H) 7.27 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.02-7.09 (m, 1 H) 7.02-7.10 (m, 1 H) 6.55-6.60 (m, 1 H)

6.05 (br. s., 1 H) 5.63 (br. s., 1 H) 4.97-5.07 (m, 1 H) 4.64 (dd, J=9.66, 7.15 Hz, 1 H) 4.08-4.18 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 2.70-2.86 (m, 2 H) 2.41-2.58 (m, 2 H) 1.92-2.04 (m, 2 H) 1.77 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 1 H) 1.49-1.69 (m, 10 H) 1.39-1.48 (m, 2 H) 0.95-1.07 (m, 7 H) 0.95-1.06 (m, 5 H) 0.78-0.92 (m, 8 H)。MS: MS m/z 849.02 (M^++1)。

製備化合物4216



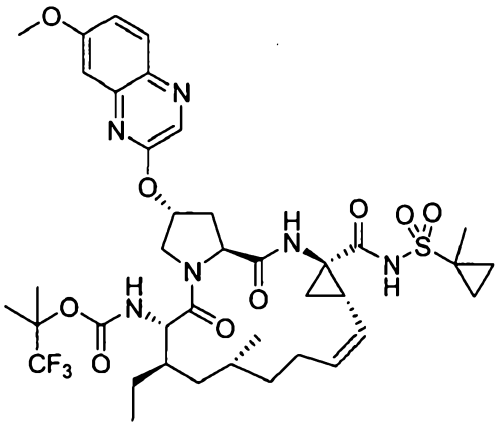
化合物4216

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4216。

化合物4216：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-(二甲胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.10 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.44 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.41-7.47 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=8.91, 2.38 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.62 (d, J=5.27 Hz, 1 H)

5.01 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.58-4.66 (m, 1 H) 4.01-4.16 (m, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 2.87 (s, 6 H) 2.68-2.79 (m, 2 H) 2.36-2.48 (m, 2 H) 1.97 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 1.77 (dd, J=8.03, 5.77 Hz, 1 H) 1.51-1.69 (m, 10 H) 1.39-1.46 (m, 2 H) 1.22-1.35 (m, 3 H) 1.16 (br. s., 9 H) 0.96-1.05 (m, 2 H) 0.81-0.94 (m, 6 H)。MS: MS m/z 826.03 (M^++1)。

製備化合物4219



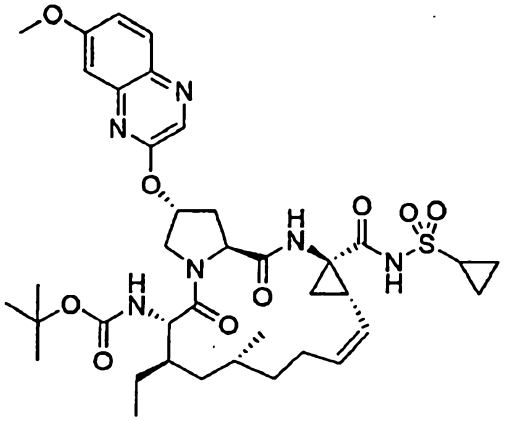
化合物4219

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4219。

化合物4219：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-(7-甲氧基喹喏啉-2-基氧基)-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.26 (s, 1 H) 7.87 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.26-7.37 (m, 2 H) 5.92 (br. s., 1 H) 5.58-5.68 (m, 1 H) 5.02 (t, J=10.16 Hz, 2 H) 4.74 (d, J=11.29

Hz, 1 H) 4.58-4.66 (m, 1 H) 3.97-4.12 (m, 5 H) 3.70-3.79 (m, 1 H) 2.66-2.74 (m, 2 H) 2.37-2.54 (m, 2 H) 1.97 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 1.78 (dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.49-1.61 (m, 9 H) 1.29-1.40 (m, 13 H) 1.01 (d, J=6.53 Hz, 4 H) 0.87-0.94 (m, 5 H)。MS: MS m/z 837. 2 (M^++1)。

製備化合物4220



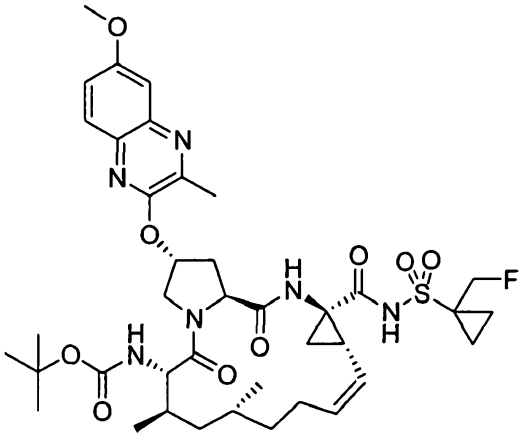
化合物4220

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4220。

化合物4220：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基-3-甲基喹喏啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.24 (s, 1 H) 7.85 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 7.82-7.88 (m, 1 H) 7.24-7.35 (m, 3 H) 7.24-7.34 (m, 3 H) 5.92 (br. s., 1 H) 5.61 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.15 (br. s., 1 H) 4.71 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.54-4.63

(m, 2 H) 4.03-4.11 (m, 3 H) 3.94-4.00 (m, 3 H) 2.90 (br. s., 1 H) 2.66 (d, J=7.78 Hz, 2 H) 2.35-2.56 (m, 2 H) 1.89-2.05 (m, 3 H) 1.78 (dd, J=8.28, 5.52 Hz, 1 H) 1.40-1.62 (m, 6 H) 1.25-1.35 (m, 3 H) 1.09-1.19 (m, 11 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 4 H) 0.82 (t, J=7.28 Hz, 2 H)。MS: MS m/z 769.52 (M^++1)。

製備化合物4221



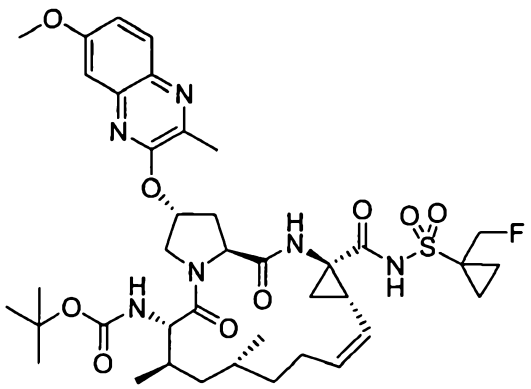
化合物4221

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4221。

化合物4221：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(6-甲氧基-3-甲基喹喏啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.77 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.27-7.36 (m, 2 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.56-5.66 (m, 1 H) 5.00 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.59-4.72 (m, 3 H) 4.05 (dd, J=11.80, 3.26 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.77-3.82 (m, 1 H)

2.69 (dd, J=13.30, 7.53 Hz, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.36-2.51 (m, 2 H) 1.92-2.01 (m, 1 H) 1.85 (br. s., 2 H) 1.70-1.75 (m, 2 H) 1.63-1.68 (m, 1 H) 1.55-1.60 (m, 1 H) 1.44-1.53 (m, 3 H) 1.22-1.32 (m, 3 H) 1.18 (s, 9 H) 1.00 (dd, J=19.45, 6.65 Hz, 6 H) 0.80-0.87 (m, 1 H)。MS: MS m/z 801.5 (M^++1)。

製備化合物4222



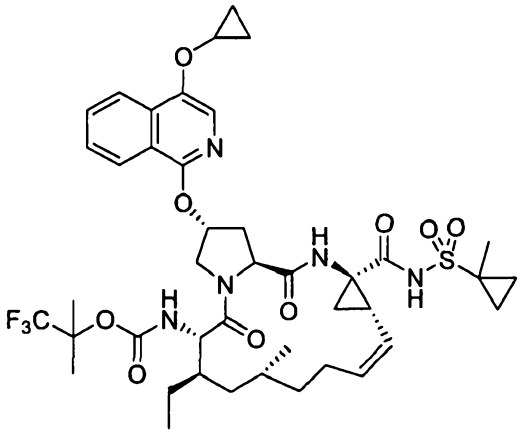
化合物4222

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物1所述之通用程序來製備化合物4222。

化合物4222：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(1-(氟甲基)環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(7-甲氧基-3-甲基喹啉-2-基氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.77 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.27-7.36 (m, 2 H) 5.89 (br. s., 1 H) 5.56-5.66 (m, 1 H) 5.00 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 4.59-4.72 (m, 3 H) 4.05 (dd, J=11.80, 3.26 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.77-3.82 (m, 1 H)

2.69 (dd, J=13.30, 7.53 Hz, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.36-2.51 (m, 2 H) 1.92-2.01 (m, 1 H) 1.85 (br. s., 2 H) 1.70-1.75 (m, 2 H) 1.63-1.68 (m, 1 H) 1.55-1.60 (m, 1 H) 1.44-1.53 (m, 3 H) 1.22-1.32 (m, 3 H) 1.18 (s, 9 H) 1.00 (dd, J=19.45, 6.65 Hz, 6 H) 0.80-0.87 (m, 1 H)。MS: MS m/z 801.4 (M^++1)。

製備化合物4223



化合物4223

使用本文所述之中間物且藉由遵循關於合成化合物3所述之通用程序來製備化合物4223。

化合物4223：(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-環丙氧基異喹啉-1-基氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.16 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.89-7.92 (m, 1 H) 7.72 (td, J=7.65, 1.00 Hz, 1 H) 7.53-7.59 (m, 1 H) 7.29 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.63 (td, J=10.10, 5.65

發明專利說明書

公告本

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：101140832

※申請日：101-11-02

※IPC 分類：C07D487/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

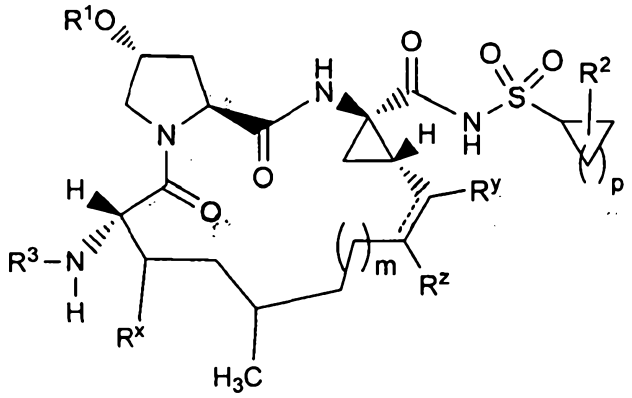
一、發明名稱：（中文/英文）

C型肝炎病毒抑制劑

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

二、中文發明摘要：

本發明揭示具有通式(I)之C型肝炎病毒抑制劑，

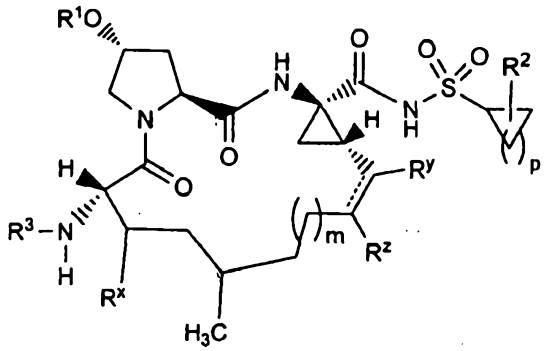


(I)

亦揭示包含該等化合物之組合物及使用該等化合物抑制HCV之方法。

三、英文發明摘要：

Hepatitis C virus inhibitors having the general formula (I)



(I),

are disclosed. Compositions comprising the compounds and methods for using the compounds to inhibit HCV are also disclosed.

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其係選自：

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(S)-3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸2-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸2-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸2-(三氟甲基)四氫-2H-哌喃-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((8-氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((8-氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((8-氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((8-氟-9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫

環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((6-氟-2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((6-氟-2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜

環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-4-甲氧基異

喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,

15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基-6-甲氧

基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并

[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-(二甲基胺基)-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)

磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)

磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-3-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺

醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-氯-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基-4-嗎啉基異喹

啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(二甲基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基-4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-甲氧基-2-(1H-吡唑-1-基)喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并

[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-甲氧基-2-(1H-吡唑-1-基)喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-乙氧基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環

十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((5-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-甲氧基-4-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-(二乙基胺基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

1-(((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-6-((((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-2-基)氧基)-6-甲

氧基異喹啉-4-甲酸；

1-(((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-2-基)氧基)-6-甲氧基異喹啉-4-甲酸；

1-(((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-2-基)氧基)-6-甲氧基異喹啉-4-甲酸；

1-(((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-6-((((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-2-基)氧基)-6-甲氧基異喹啉-4-甲酸；

N-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)硫代嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物；

N-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-

4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)嗎啉-4-甲醯胺；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-甲氧基啐啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-甲氧基啐啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-甲氧基啐啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-甲氧基啐啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-6-(1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-6-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-甲氧基啐啉-4-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

N-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)-2,6-二甲基嗎啉-4-甲醯胺；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-甲氧基啐啉-4-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,

16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-6-(4-甲基哌嗪-1-甲醯胺基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺基)-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸(R)-1,1,1-三氟丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-氟-6-甲氧基異

喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-6-(1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-6-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醯胺基)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；

N-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)嗎啉-4-甲醯胺；

N-((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)-2,6-二甲基嗎啉-4-甲醯

胺；

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-6-(4-甲基哌嗪-1-甲醯胺基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-胺甲醯基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-胺甲醯基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

(2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(4,4-二氟哌啶-1-甲醯胺基)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-14a-甲醯胺；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-胺甲醯基-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,

14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((1-氯-6-甲氧基異喹啉-4-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-氟-6-

甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(羥基甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(羥基甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基異喹

啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五

碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-

1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜

環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異

喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,

13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]

二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,

16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6,7-二甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異

喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-

二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯

基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,

14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異

喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-

1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜

環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二

氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-甲氧基

異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,

13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,

14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-

基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((4-嗎啉基異喹啉-1-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧

基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側

氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-2-((4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(5-異丙氧基吡

啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-(5-異

丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯

基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-(5-異丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-(5-異

丙氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基-7-氟異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,

14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二

氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((4-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((2-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((2-(4-異丙氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-7-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,

14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-氟-6-甲氧基異喹啉-1-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-吡喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-吡喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-吡喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-吡喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲

基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-

2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-

2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-

2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-

2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-

2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-f]異喹啉-7-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二

氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二

氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基

甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸

3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基

甲酸1,1-二氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((9-甲氧基-2,3-二氫-1H-哌喃并[2,3-c]異喹啉-6-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基異喹

啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜

環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-

1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基

酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-乙氧基異喹啉-1-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；及

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 一種化合物，其係選自：

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-氯-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-氯-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-羥基-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯

基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((6-氟-3-羥基-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,

7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-氯-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-氯-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喏啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,4-二氯-6-乙氧基喹啉-3-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基喹喏啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯

基)胺甲醯基)-2-((3-(二甲基胺基)-6-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3-異丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,

14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-7-乙基-2-((7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-羥基喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((7-異丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-甲氧基-3-甲基喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二

氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-甲氧基-3-甲基喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；及

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-7-乙基-2-((6-氟-7-甲氧基-3-甲基喹啉-2-基)氧基)-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-

a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 一種化合物，其係選自：

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基喹啉-3-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基喹啉-3-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,4-二氯-6-乙氧基喹啉-3-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基喹啉-3-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五

碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-乙氧基喹啉-3-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,6-二甲氧基喹啉-3-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,6-二甲氧基喹啉-3-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；及

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((2,6-二甲氧基喹啉-3-基)氧基)-14a-(((1-(氟甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-7,9-二甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 一種化合物，其係選自：

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-氯-7-甲氧基喹

啉-2-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-氯-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；及

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-氯-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 一種化合物，其係選自：

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-甲氧基喹喏啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-甲氧基喹喏

啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7,9-二甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,

10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

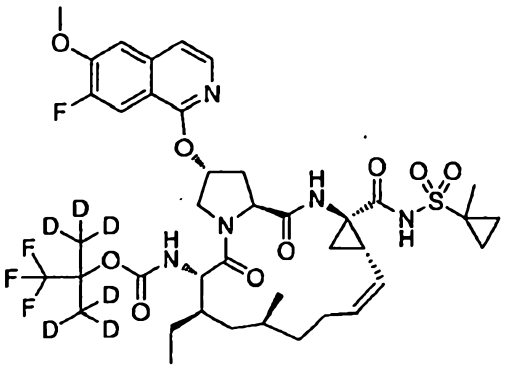
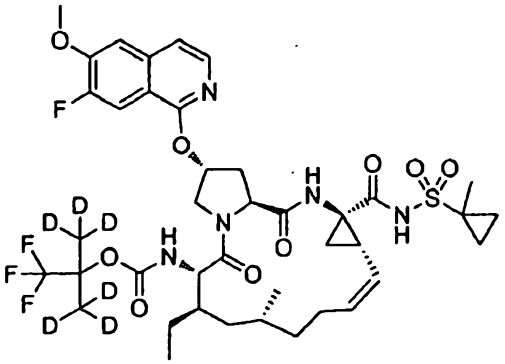
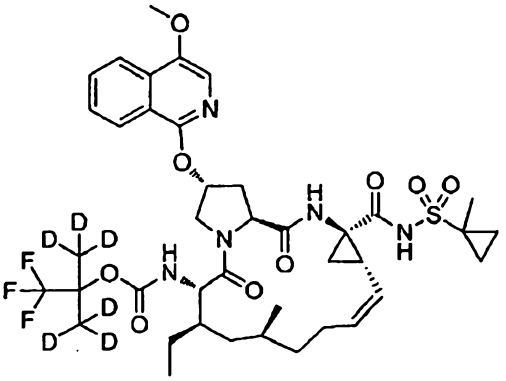
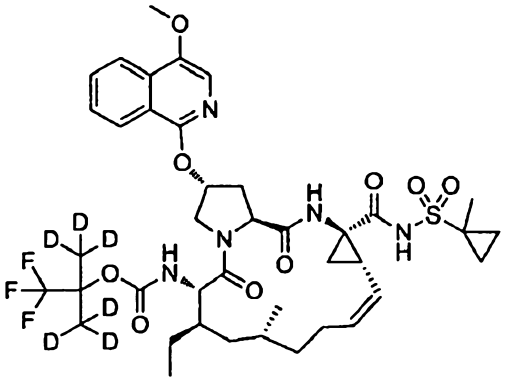
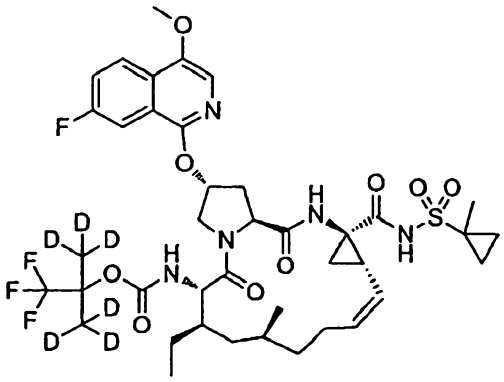
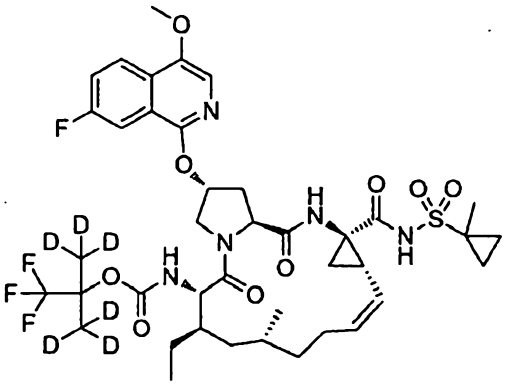
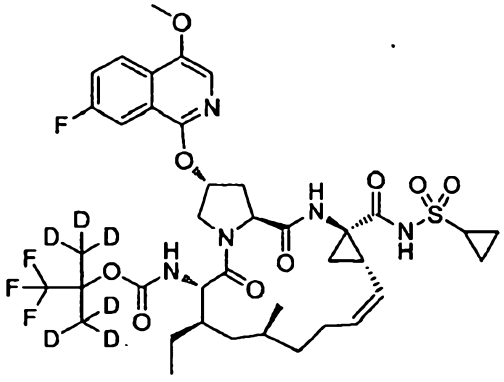
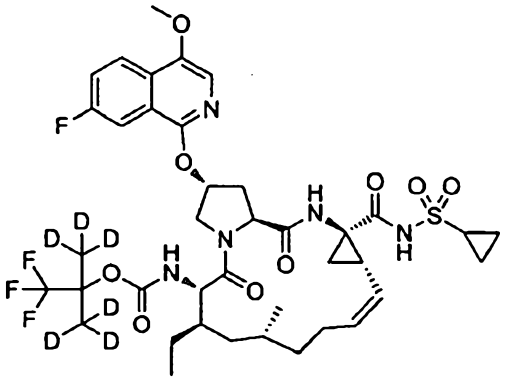
((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((環丙基磺醯基)胺甲醯基)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

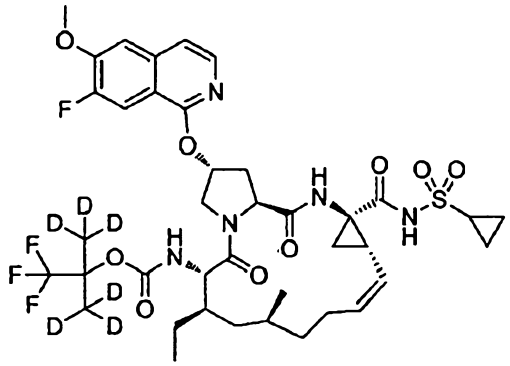
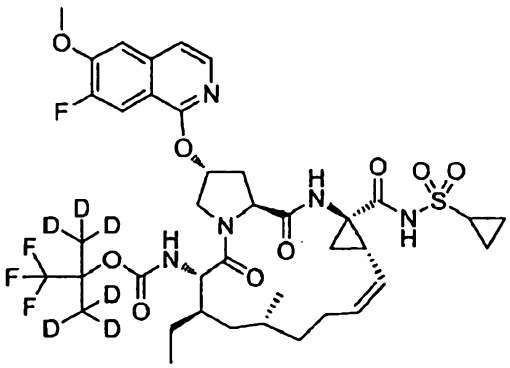
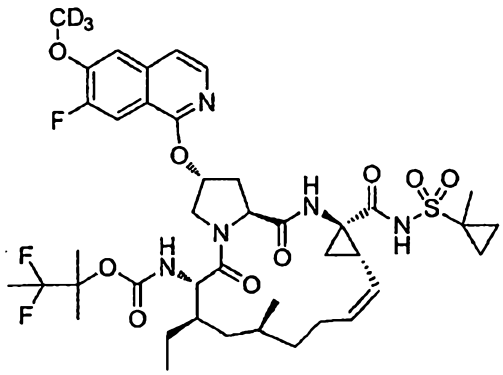
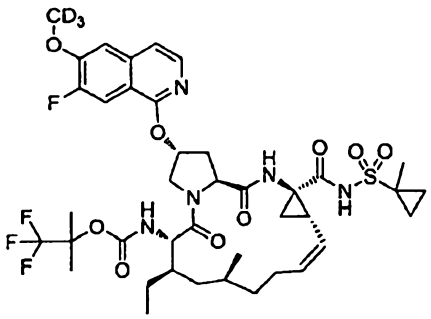
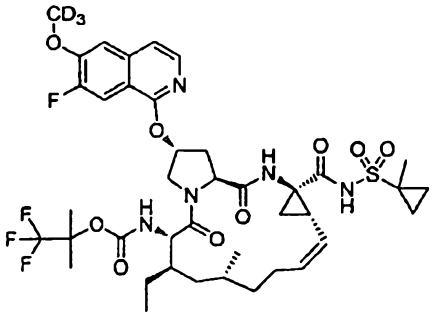
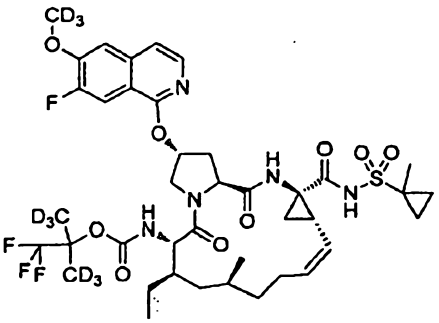
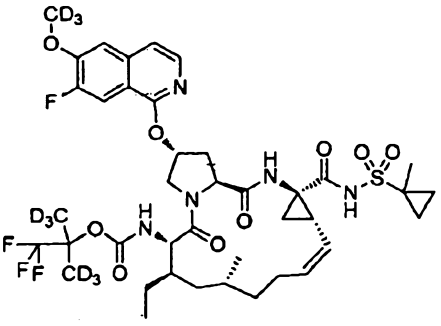
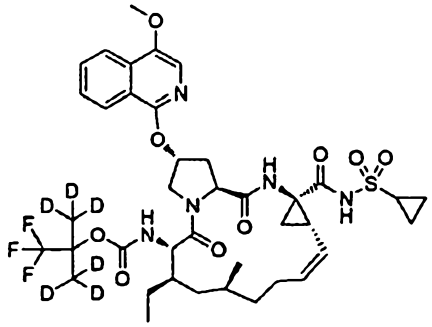
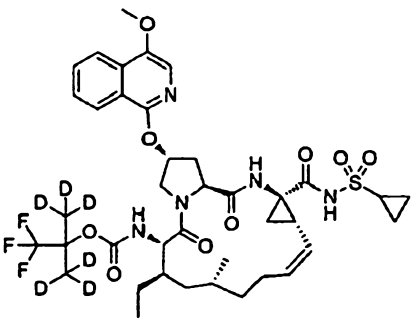
((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸第三丁酯；及

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3,7-二甲氧基-2-(三氟甲基)喹喏啉-6-基)氧基)-7-乙基-9-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳烯-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

或其醫藥學上可接受之鹽。

6. 一種化合物，其係選自：


;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

；及

；

或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

8. 一種組合物，其包含如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

9. 一種組合物，其包含如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

10. 一種組合物，其包含如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

11. 一種組合物，其包含如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

12. 一種組合物，其包含如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

13. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療HCV感染之藥物。

14. 一種如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療HCV感染之藥物。

15. 一種如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療HCV感染之藥物。

16. 一種如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療HCV感染之藥物。

17. 一種如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療HCV感染之藥物。

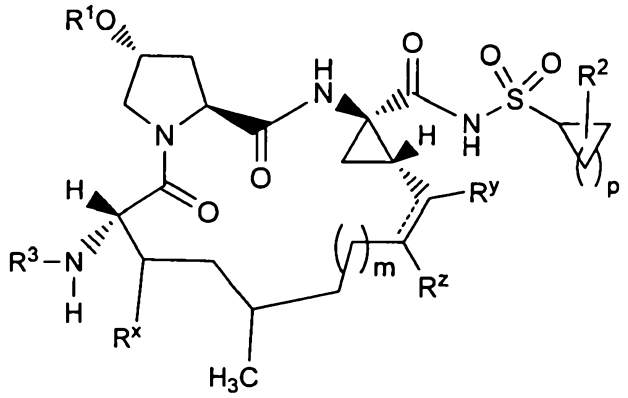
18. 一種如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療HCV感染之藥物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：（無）

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)