202408533

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202408533 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112143483 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 01 月 18 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/53 (2006.01)* *A61K31/34 (2006.01)*
A61K31/41 (2006.01) *A61K31/18 (2006.01)*
A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2021/01/19 美國 63/139,237
2021/05/19 美國 63/190,461

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：儲 航 CHU, HANG (US)；甘瑞樂茲 布恩羅斯卓 安娜 Z GONZALEZ BUENROSTRO, ANA Z. (US)；郭洪燕 GUO, HONGYAN (CN)；韓 曉春 HAN, XIAOCHUN (US)；赫勒 安娜 E HURTLEY, ANNA E. (US)；姜 嵐 JIANG, LAN (US)；李 加堯 LI, JIAYAO (US)；林 大衛 W LIN, DAVID W. (US)；米契爾 麥克 L MITCHELL, MICHAEL L. (US)；那杜珊比 戴文 NADUTHAMBI, DEVAN (US)；施瓦茨瓦爾德 格雷格 M SCHWARZWALDER, GREGG M. (US)；謝夫奇克 蘇珊 M SZEWCZYK, SUZANNE M. (US)；范 巴爾根 馬修 J VON BARGEN, MATTHEW J. (US)；吳 巧銀 WU, QIAOYIN (US)；楊紅 YANG, HONG (CN)；張 弱非 ZHANG, JENNIFER R. (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：135 項 圖式數：0 共 369 頁

(54)名稱

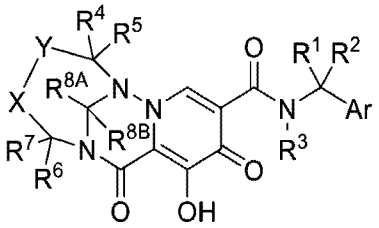
經取代之吡啶并三化合物及其用途

(57)摘要

本揭露大致上係關於某些三環化合物、包含該等化合物之醫藥組成物、及製造該等化合物及醫藥組成物之方法。本揭露之化合物可用於治療或預防人類免疫不全病毒(HIV)感染。

The present disclosure relates generally to certain tricyclic compounds, pharmaceutical compositions comprising said compounds, and methods of making said compounds and pharmaceutical compositions. The compounds of the disclosure are useful in treating or preventing human immunodeficiency virus (HIV) infection.

特徵化學式：



式I

專利案號：112143483
原申請案號：111102065

【發明摘要】

【中文發明名稱】 經取代之吡啶并三哄化合物及其用途

【英文發明名稱】 SUBSTITUTED PYRIDOTRIAZINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本揭露大致上係關於某些三環化合物、包含該等化合物之醫藥組成物、及製造該等化合物及醫藥組成物之方法。本揭露之化合物可用於治療或預防人類免疫不全病毒(HIV)感染。

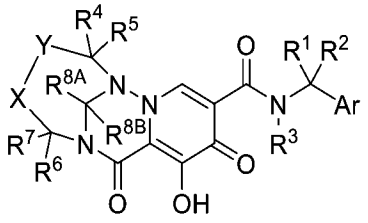
【英文】

The present disclosure relates generally to certain tricyclic compounds, pharmaceutical compositions comprising said compounds, and methods of making said compounds and pharmaceutical compositions. The compounds of the disclosure are useful in treating or preventing human immunodeficiency virus (HIV) infection.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】　經取代之吡啶并三哄化合物及其用途

【英文發明名稱】　SUBSTITUTED PYRIDOTRIAZINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】　本申請案主張於2021年1月19日提出申請之美國臨時專利申請案第63/139,237號及於2021年5月19日提出申請之美國臨時專利申請案第63/190,461號之優先權，其等之各者出於所有目的全文併入本文中。

【0002】　本揭露大致上係關於某些2,3-二氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三哄化合物、包含該等化合物之醫藥組成物、及製造及使用該等化合物及醫藥組成物之方法。

【先前技術】

【0003】　人類免疫不全病毒感染及相關疾病係全世界主要的公共衛生問題。人類免疫不全病毒編碼病毒複製所需的三種酶：反轉錄酶、蛋白酶、及整合酶。雖然靶向反轉錄酶及蛋白酶的藥物係廣泛使用且已顯示出有效性，特別是當組合使用時，但毒性及抗藥性菌株的發展可能限制其有用性(Palella, et al. N. Engl. J Med. (1998) 338:853–860; Richman, D. D. Nature (2001) 410:995–1001)。因此，需要抑制HIV複製的新藥劑。

【0004】　抗反轉錄病毒療法的目標係在受HIV感染的患者中達到病毒抑制。由美國衛生及公共服務部發布的現行治療指南規定達到病毒抑制需要使用

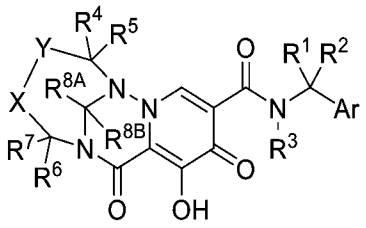
組合療法，即來自至少二或更多種藥物類別的數種藥物（成人及青少年抗反轉錄病毒指南小組(Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents)。成人及青少年HIV感染者之抗反轉錄病毒藥劑使用指南(Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV)。美國衛生及公共服務部。可在 https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf取得。2020年2月20日訪問）。此外，當受HIV感染的患者需要治療其他醫療病況時，關於治療患者的決策係複雜的。因為標準照護需要使用多種不同藥物來抑制HIV，以及治療患者可能經歷的其他病況，所以藥物交互作用的潛在性係用於選擇藥物方案的標準。因此，需要藥物交互作用的潛在性降低之抗反轉錄病毒療法。

【0005】　此外，已知HIV病毒會在受感染的對象中突變(Tang, et al. Drugs (2012) 72 (9) e1-e25)。因為HIV病毒有突變的傾向，所以需要對一系列已知的HIV變體有效之抗HIV藥物(Hurt, et al. HIV/AIDS CID (2014) 58, 423-431)。

【0006】　對於某些患者（例如對於獲取健康照護有困難或有限者）而言，遵從每日口服治療或疾病預防方案可能具有挑戰性。提供有利的醫藥性質（例如改善的效價(potency)、長效藥物動力學、低溶解度、低清除率、及/或其他性質）之藥物適用於較低頻率投予並提供較佳的患者依從性。此類改善可繼而最佳化藥物暴露並限制抗藥性的出現。

【發明內容】

【0007】　在一些實施例中，本文揭示式I之化合物：



式I、

或其醫藥上可接受之鹽，其中

Ar係C_6-C_{10}芳基或含有一、二、或三個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_6-C_{10}芳基或六至十員雜芳基可選地經1至4個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、及C_1-C_6烷氧基；

R^1係H、C_1-C_3烷基、或苯基；

R^2係H或C_1-C_3烷基；

R^3係H或C_1-C_3烷基；

R^4及R^5各獨立地係H、鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或含有一、二、或三個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或六至十員雜芳基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；或

R^4及R^5連接在一起以形成3至6員碳環或包含一個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環；

R^6係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或C_1-C_6鹵烷基；

R^7係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或C_1-C_6鹵烷基；

R^{8A}及R^{8B}獨立地係H、C_1-C_3烷基、或苄基；且

-X-Y-係–$(CR^{13A}R^{13B})_p$-CR^9=CR^{10}-或–$(CR^{13A}R^{13B})_q$-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-；其中

R^9係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、或C_1-C_6烷氧基；

R^{10}係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、或C_1-C_6烷氧基；或

R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成苯基或含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N、O、及S；其中該苯基或該5至6員雜芳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基；且

R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基；或C_1-C_6鹵烷基；或

R^{11A}、R^{12A}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或C_1-C_6鹵烷基；且R^{11B}及R^{12B}與其等所附接之碳一起形成3至6員碳環；其中該3至6員碳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基；

p係0或1；

q係0或1；

其中當-X-Y-係–$(CR^{13A}R^{13B})_q$-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-時，則：

(i) R^4係鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或含有一、二、或三個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或六至十員雜芳基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基

之基團取代；且R^5係H、鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或含有一、二、或三個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或六至十員雜芳基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；或

(ii) R^4及R^5連接在一起以形成3至6員碳環或具有一個雜原子之4至6員雜環；或

(iii) R^{8A}係C_1-C_3烷基或苄基；或

(iv) R^6係鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或C_1-C_6鹵烷基。

【0008】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物，其包含治療有效量的式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【0009】 在一些實施例中，本揭露提供一種套組，其包含式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及使用說明。

【0010】 在一些實施例中，本揭露提供一種治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染之方法，其包含向該人類投予治療有效量的式I之化合物、其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物。

【0011】 在一些實施例中，本揭露提供一種式I之化合物、其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物之用途，其係用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染。

【0012】 在一些實施例中，本揭露提供式I之化合物、其醫藥上可接受之鹽、或其任何醫藥組成物，其係用於醫療療法。

【0013】　在一些實施例中，本揭露提供式I之化合物、其醫藥上可接受之鹽、或其任何醫藥組成物，其係用於治療HIV感染。

【0014】　在一些實施例中，本揭露提供一種式I之化合物、其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物在製造用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染的藥劑中之用途。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0015】　在以下描述中，提出某些具體細節以提供對本文所揭示之各種實施例的徹底理解。然而，所屬技術領域中具有通常知識者將理解，本文所揭示之實施例可在沒有這些細節的情況下實施。以下數個實施例之描述係在理解本揭露被視為所請標的之示例下做出的，且不意欲將隨附申請專利範圍限制於所說明之具體實施例。本揭露通篇所使用之標題僅為了方便而提供，且不應被解讀為以任何方式限制申請專利範圍。在任何標題下說明之實施例可與在任何其他標題下說明之實施例組合。

I.　定義

【0016】　除非上下文另有要求，否則在本揭露通篇及申請專利範圍中，詞語「包含(comprise)」及其變化形式，諸如「包含(comprises/comprising)」應

以開放(open)、涵括性(inclusive)意義解讀，即「包括但不限於(including, but not limited to)」。

【0017】 在本說明書通篇中，提及「一個實施例」或「一實施例」意指所描述關於該實施例之特定特徵、結構、或特性係包括在本文所揭示之至少一個實施例中。因此，在本說明書通篇各處出現的片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」不一定全都指稱相同實施例。此外，在一或多個實施例中，可依任何合適的方式組合特定特徵、結構、或特性。

【0018】 「胺基(amino)」係指-NH_2自由基。

【0019】 「羥基(hydroxy/hydroxyl)」係指-OH自由基。

【0020】 「側氧基(oxo)」係指=O取代基。

【0021】 諸如「C_{u-v}」或(C_u-C_v)之前綴指示後述基團具有u至v個碳原子。例如，「C_{1-6}烷基」或「C_1-C_6烷基」指示烷基具有1至6個碳原子。

【0022】 「烷基(alkyl)」係指由碳及氫原子所組成之直鏈或支鏈烴自由基，其係飽和、具有一至十二個碳原子（C_{1-12}烷基），在某些實施例中具有一至八個碳原子（C_{1-8}烷基）、或一至六個碳原子（C_{1-6}烷基）、或一至四個碳原子（C_{1-4}烷基），且其係藉由單鍵附接至分子的其餘部分，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基（異丙基）、正丁基、1-甲基丙基（二級丁基）、2-甲基丙基（異丁基）、1,1-二甲基乙基（三級丁基）、正戊基、己基、3-甲基己基、2-甲基己基、及類似者。

【0023】 「伸烷基(alkylene)」係指具有兩個單價自由基中心之飽和、支鏈或直鏈或環狀烴自由基，其係藉由自母烷烴(parent alkane)之相同或兩個不同的碳原子移除兩個氫原子而衍生。例如，伸烷基可具有1至20個碳原子、1至10

個碳原子、或1至6個碳原子。典型伸烷基包括但不限於亞甲基(-CH_2-)、1,1乙基(-$CH(CH_3)$-)、1,2-乙基(-CH_2CH_2-)、1,1-丙基(-$CH(CH_2CH_3)$-)、1,2-丙基(-$CH_2CH(CH_3)$-)、1,3-丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、及類似者。

【0024】 「芳基(aryl)」或「芳族環(aromatic ring)」係指具有單個環（例如單環）或多個環（例如雙環或三環）之芳族碳環基團，其包括稠合系統。如本文中所使用，芳基具有6至20個環碳原子（即C_{6-20}芳基）、6至12個碳環原子（即C_{6-12}芳基）、或6至10個碳環原子（即C_{6-10}芳基）。芳基之實例包括但不限於苯基、萘基、茀基、及蒽基。然而，芳基並未涵蓋以下定義之雜芳基或以任何方式與其重疊。

【0025】 「氰基(cyano)」或「甲腈(carbonitrile)」係指基團-CN。

【0026】 「環烷基(cycloalkyl)」或「碳環(carbocyclic ring)」係指具有單個環或多個環之飽和或部分飽和環狀烷基，多個環包括稠合、橋聯、及螺環系統。用語「環烷基(cycloalkyl)」包括環烯基（即具有至少一個雙鍵之環狀基團）。如本文中所使用，環烷基具有3至20個環碳原子（即C_{3-20}環烷基）、3至12個環碳原子（即C_{3-12}環烷基）、3至10個環碳原子（即C_{3-10}環烷基）、3至8個環碳原子（即C_{3-8}環烷基）、或3至6個環碳原子（即C_{3-6}環烷基）。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。「鹵環烷基(halocycloalkyl)」係指經一或多個鹵素取代之環烷基。

【0027】 「鹵基(halo)」或「鹵素(halogen)」係指溴基、氯基、氟基、或碘基。

【0028】 「鹵烷基(haloalkyl)」係指經一或多個如上所定義之鹵基取代的如上所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基、及類似者。

【0029】 「雜芳基(heteroaryl)」或「雜芳環(heteroaromatic ring)」係指具有單個環、多個環、或多個稠環之芳族基團，其具有一或多個獨立地選自氮、氧、及硫之環雜原子。如本文中所使用，雜芳基包括5至20個環原子（5至20員雜芳環）、5至12個環原子（5至12員雜芳環）、5至10個環原子（5至10員雜芳環）、或5至6個環原子（5至6員雜芳環）；且1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子、或1個環雜原子獨立地選自氮、氧、及硫。雜芳基之實例包括嘧啶基、噁唑基、吡啶基、嗒吩基、苯并噻唑基、及吡唑基。雜芳基並未涵蓋如上所定義之芳基或與其重疊。

【0030】 「雜環基(heterocyclyl)」或「雜環(heterocyclic ring)」係指具有三至十五個原子之非芳族自由基或環，其中一至六個原子係選自由氮、氧、及硫所組成之群組的雜原子，且係藉由單鍵附接至分子的其餘部分。在某些實施例中，「雜環基(heterocyclyl)」具有三至十個原子，其中一至四個原子係選自由氮、氧、及硫所組成之群組的雜原子；或三至七個原子，其中一至兩個原子係選自由氮、氧、及硫所組成之群組的雜原子。雜環基中之氮、碳、或硫原子可以可選地經氧化；氮原子可以可選地經四級化(quaternized)。如本文所使用，除非另有指明，否則「雜環基(heterocyclyl)」或「雜環(heterocyclic ring)」係指飽和的環，例如在一些實施例中，在指定的情況下「雜環基」或「雜環」係指飽和或部分飽和的環。此類雜環基之實例包括但不限於二氧雜環戊烷基、咪唑啶基、異噻唑啶基(isothiazolidinyl)、異噁唑啶基、味啉基、2-側氧基哌吩基、

2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基(oxazolidinyl)、哌啶基、哌啡基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻吩基(trithianyl)、四氫哌喃基、硫味啉基、噻味啉基(thiamorpholinyl)、1-側氧基-硫味啉基、及1,1-二側氧基-硫味啉基。

【0031】 本文所揭示之實施例亦意欲涵蓋藉由具有由具有不同原子質量或質量數之原子置換之一或多個原子來同位素標示的所有式I之醫藥上可接受之化合物。可併入所揭示化合物之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯、及碘之同位素，諸如分別為^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I、及^{125}I。在某些實施例中，這些經放射標示之化合物可用於幫助判定或測量化合物之有效性，其係藉由例如表徵作用的位點或模式、或與藥理學上重要的作用位點之結合親和力。式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之某些經同位素標示之化合物（例如併入放射性同位素者）可用於藥物及/或受質組織分布研究。放射性同位素氚（即^{3}H）及碳-14（即^{14}C）鑑於其等易於併入及有現成的偵測手段而特別適用於此目的。

【0032】 在某些實施例中，用較重的同位素（諸如氘，即^{2}H）取代由於較高的代謝穩定性而可提供某些治療優點。例如，可增加體內半衰期或可減少劑量需求。因此，在一些情況下，較重的同位素可係較佳的。

【0033】 用發射正子的同位素（諸如^{11}C、^{18}F、^{15}O、及^{13}N）進行之取代可用於正子發射斷層造影(Positron Emission Topography, PET)研究中，以用於檢查受質受體佔有率。式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之經同位素標示之化合物可藉由所屬技術領域中具有通常

知識者已知的技術或藉由類似於如下所提出之實例中所述之程序，使用適當的經同位素標示之試劑代替先前所採用之未經標示試劑來製備。

【0034】 本文所提供之方法、組成物、套組、及製品使用或包括化合物（例如式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物）或其醫藥上可接受之鹽，其中1至n個附接至碳原子之氫原子可由氘原子或D置換，其中n係分子中氫原子的數目。如所屬技術領域中已知，氘原子係氫原子之非放射性同位素。當投予至哺乳動物時，此類化合物增加對代謝之抗性，並因此可用於增加化合物或其醫藥上可接受之鹽的半衰期。參見例如Foster，「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」，*Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984)。此類化合物可藉由所屬技術領域中已知的手段合成，例如藉由採用其中一或多個氫原子已由氘置換的起始材料。

【0035】 本文所揭示之實施例亦意欲涵蓋所揭示化合物之體內代謝產物。此類產物可產生自例如投予的化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、酯化、及類似者，主要是由酶程序所致。因此，本文所揭示之實施例包括由包含下列之程序產生的化合物：向哺乳動物投予根據本文所揭示之實施例的化合物達一段足以產生其代謝產物的一段時間。此類產物一般係藉由以下方式識別：以可偵測劑量向動物（諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴、或人類）投予根據本文所揭示之實施例的經放射標示之化合物，允許足以發生代謝的時間，並自尿液、血液、或其他生物樣本中單離其轉化產物。

【0036】 「哺乳動物(mammal)」包括人類及馴養動物（諸如實驗室動物及家庭寵物，例如貓、狗、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔）及非馴養動物（諸如野生動物及類似者）兩者。

【0037】 「可選的(optional)」或「可選地(optionally)」意指隨後描述的事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情形發生的情況及不發生的情況。例如，「可選地經取代之雜環基(optionally substituted heterocyclyl)」意指雜環基可經取代或可不經取代，且該描述包括經取代之雜環基及不具有取代之雜環基兩者。

【0038】 「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」包括但不限於任何佐劑、載劑、賦形劑、助滑劑、甜味劑、稀釋劑、保存劑、染料/著色劑、增味劑、界面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑、乳化劑、或其他藥理非活性物質，其係與醫藥組成物之藥理活性成分組合調配，且與配方之其他成分相容且適用於人類或馴養動物中而無過度毒性、刺激、過敏反應、及類似者。

【0039】 本文所揭示之化合物的「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」之實例包括衍生自適當的鹼之鹽，適當的鹼諸如鹼金屬（例如鈉）、鹼土金屬（例如鎂）、銨、及NX_4^+（其中X係C_{1-4}烷基）。氮原子或胺基之醫藥上可接受之鹽包括例如下列之鹽：有機羧酸，諸如乙酸、三氟乙酸、己二酸、抗壞血酸、天冬胺酸、丁酸、樟腦酸、肉桂酸、檸檬酸、二葡萄糖酸(digluconic acid)、麩胺酸、乙醇酸、甘油磷酸、甲酸、己酸、苯甲酸、乳酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、丙二酸、蘋果酸、苦杏仁酸、2-羥乙磺酸、乳糖醛酸(lactobionic acid)、菸鹼酸、草酸、撲酸(pamoic acid)、果膠酯酸(pectinic acid)、苯乙酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、丙酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、對胺基苯磺酸(sulfanilic acid)、酒石酸、十一酸、及琥珀酸；有機磺酸，諸如甲磺酸、乙磺酸、樟腦磺酸、苯磺酸(mesitylenesulfonic

acid)、苯磺酸、對甲苯磺酸、萘磺酸、及2-萘磺酸；及無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、及胺磺酸(sulfamic acid)。羥基之化合物的醫藥上可接受之鹽包括該化合物之陰離子與合適的陽離子之組合，陽離子諸如Na^+及NX_4^+（其中X係獨立地選自H或C_{1-4}烷基）。

【0040】 針對治療用途，本文揭示之化合物的活性成分之鹽一般會係醫藥上可接受的，即其等會係衍生自生理上可接受之酸或鹼的鹽。然而，亦發現非醫藥上可接受之酸或鹼的鹽可用於例如製備或純化式I之化合物或本文所揭示之實施例之另一化合物。所有鹽（無論是否衍生自生理上可接受之酸或鹼）皆在本文所揭示之實施例的範疇內。

【0041】 金屬鹽一般係藉由使金屬氫氧化物與根據本文所揭示之實施例的化合物反應而製備。以此方式製備之金屬鹽之實例係含有Li^+、Na^+、及K^+之鹽。藉由添加合適的金屬化合物，可將溶解度較低的金屬鹽自溶解度較高的鹽之溶液中沉澱出來。

【0042】 此外，可由某些有機及無機酸（例如HCl、HBr、H_2SO_4、H_3PO_4、或有機磺酸）至鹼性中心（一般係胺）的酸加成形成鹽。最後，應理解本文中之組成物包含呈未離子化以及兩性離子形式的本文所揭示之化合物。

【0043】 「醫藥組成物(pharmaceutical composition)」係指本文所揭示之實施例之化合物及在所屬技術領域中一般公認之介質的配方，介質係用於將生物活性化合物遞送至哺乳動物，例如人類。此類介質包括所有醫藥上可接受之賦形劑。

【0044】 「有效量(effective amount)」或「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指根據本文所揭示之實施例之化合物的量，當投予至有需

要之患者時，其足以實現本文所揭示之疾病狀態、病況、或病症的治療。此量將足以誘發研究者或臨床醫師所尋求的組織系統或患者之生物或醫學反應。構成治療有效量的根據本文所揭示之實施例之化合物的量將取決於下列因素而變化，諸如化合物及其生物活性、用於投予之組成物、投予時間、投予途徑、化合物的排泄率、治療的持續時間、所治療之疾病狀態或病症的類型及其嚴重性、與本文所揭示之實施例之化合物組合使用或同時使用的藥物、及患者的年齡、體重、整體健康、性別、及飲食。此治療有效量可由所屬技術領域中具有通常知識者根據其自己的知識、目前最佳技術、及本揭露來判定。

【0045】 如本文中所使用，用語「治療(treating/treatment)」旨在意指投予根據本文所揭示之本實施例之化合物或組成物，以減輕或消除HIV感染之一或多種症狀及/或減少患者之病毒負荷。在某些實施例中，用語「治療」亦涵蓋在個體暴露於病毒之後但在疾病的症狀出現之前、及/或在偵測到血液中的病毒之前，投予根據本文所揭示之本實施例之化合物或組成物，以預防疾病的症狀出現及/或預防病毒在血液中達到可偵測的水平，並投予根據本文所揭示之本實施例之化合物或組成物，以藉由在生產前向母親投予並在出生的前幾天內向小孩投予來預防圍產期HIV自母親傳播至嬰兒。用語「治療」亦涵蓋在個體暴露於病毒之前投予根據本文所揭示之本實施例之化合物或組成物（亦稱為暴露前預防或PrEP），以在個體暴露於病毒時預防HIV感染爆發(taking hold)、及/或防止病毒造成永久性感染、及/或預防疾病的症狀出現、及/或預防病毒在血液中達到可偵測的水平。用語「治療」亦涵蓋在個體暴露於病毒之前及之後兩者投予根據本文所揭示之本實施例之化合物或組成物。

【0046】 如本文中所使用，用語「預防(preventing/prevention)」係指在人類暴露於病毒之前或之後，但在疾病的症狀出現之前、及/或在血液中偵測到病毒之前，投予根據本揭露之化合物、組成物、或藥用鹽。該用語亦指預防疾病的症狀出現及/或預防病毒在血液中達到可偵測的水平。該用語包括暴露前預防(PrEP)、以及暴露後預防(PEP)、及事件驅動或「需要時(on demand)」預防。該用語亦指藉由在生產前向母親投予並在出生的前幾天內像小孩投予來預防圍產期HIV自母親傳播至嬰兒。該用語亦指預防透過輸血傳播HIV。

【0047】 如本文所使用，用語「抗病毒劑(antiviral agent)」旨在意指有效抑制人體內病毒之形成及/或複製的藥劑（化合物或生物學的），其包括但不限於干擾人體內病毒之形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。

【0048】 如本文所使用，用語「HIV複製抑制劑(inhibitor of HIV replication)」旨在意指能夠減少或消除HIV在宿主細胞中複製之能力的藥劑，無論在體外、離體、或體內。

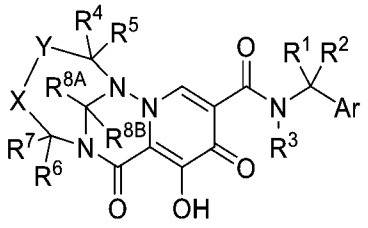
【0049】 本文所揭示之實施例之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，並因此可產生鏡像異構物、非鏡像異構物、及其他立體異構形式，其等可依絕對立體化學定義為(R)-或(S)-、或針對胺基酸定義為(D)-或(L)-。本揭露意欲包括所有此類可能的異構物、以及其外消旋、非外消旋(scalemic)、及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(R)-及(S)-、或(D)-及(L)-異構物可使用掌性合成組元(synthon)或掌性試劑製備，或使用諸如層析法及分段結晶之方法解析。用於製備/單離個別鏡像異構物的技術包括使用例如掌性高壓液相層析法(high pressure liquid chromatography, HPLC)，由合適的光學純前驅物進行掌性合成或解析外消旋物（或鹽或衍生物的外消旋物）。當本文所述之化合

物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，除非另有指明，否則意指該等化合物包括E及Z幾何異構物兩者。同樣地，亦意欲包括所有互變異構形式。

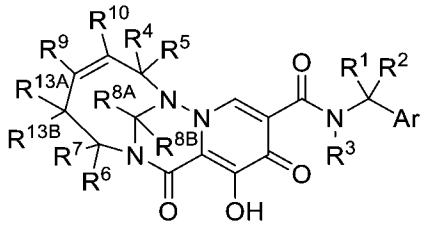
【0050】 「立體異構物(stereoisomer)」係指由相同鍵所鍵結之相同原子構成但具有不同三維結構的化合物，該等化合物係不可互換的。本揭露設想各種立體異構物及其混合物且包括「鏡像異構物(enantiomer)」，其係指兩個立體異構物的分子係彼此之不可重疊鏡像。在本文所揭示之任何實施例中，本文所揭示之化合物可呈其立體異構物形式。

【0051】 「部分不飽和(partially unsaturated)」係指含有至少一個雙鍵但並非芳族之環狀基團。

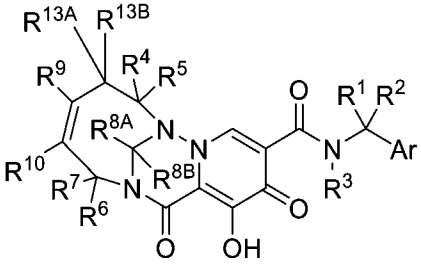
【0052】 取代基及多價基團可在任何位置且以任何定向附接至分子之其餘部分，以產生穩定化合物。例如，式I之化合物：



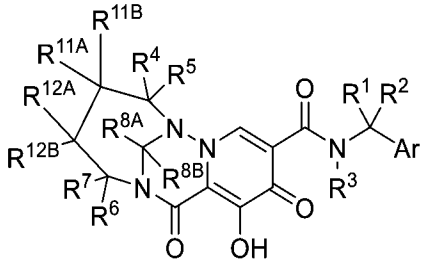
（其中-X-Y-係定義為–$CR^{13A}R^{13B}$-CR^{9}=CR^{10}-）包括式



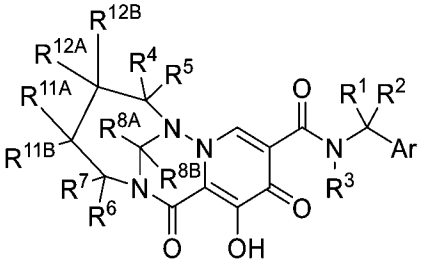
之化合物以及式



之化合物。類似地，式I之化合物（其中-X-Y-係-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-）包括式



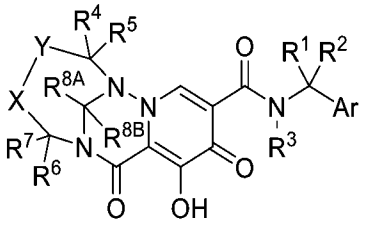
之化合物以及式



之化合物。

II. 化合物

【0053】 本文揭示式I之化合物：



式I、

或其醫藥上可接受之鹽，其中

Ar係C_6-C_{10}芳基或含有一、二、或三個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_6-C_{10}芳基或六至十員雜芳基可選地經1至4個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、及C_1-C_6烷氧基；

R^1係H、C_1-C_3烷基、或苯基；

R^2係H或C_1-C_3烷基；

R^3係H或C_1-C_3烷基；

R^4及R^5各獨立地係H、鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或含有一、二、或三個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或六至十員雜芳基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；或

R^4及R^5連接在一起以形成3至6員碳環或包含一個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環；

R^6係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或C_1-C_6鹵烷基；

R^7係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或C_1-C_6鹵烷基；

R^{8A}及R^{8B}各獨立地係H、C_1-C_3烷基、或苄基；且

-X-Y-係–$(CR^{13A}R^{13B})_p$-CR^9=CR^{10}-或–$(CR^{13A}R^{13B})_q$-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-；其中

R^9係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、或C_1-C_6烷氧基；

R^{10}係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、或C_1-C_6烷氧基；或

R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成苯基或含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N、O、及S；其中該苯基或該5至6員雜芳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基；且

R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基；或C_1-C_6鹵烷基；或

R^{11A}、R^{12A}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基；或C_1-C_6鹵烷基；且R^{11B}及R^{12B}與其等所附接之碳一起形成3至6員碳

環；其中該3至6員碳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基；

p係0或1；且

q係0或1；

其中當-X-Y係–$(CR^{13A}R^{13B})_q$-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-時，則

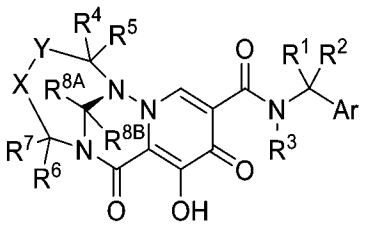
(i) R^4係鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或含有一、二、或三個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或六至十員雜芳基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；且R^5係H、鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或含有一、二、或三個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基，其中該C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或六至十員雜芳基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；或

(ii) R^4及R^5連接在一起以形成3至6員碳環或具有一個雜原子之4至6員雜環；或

(iii) R^{8A}係C_1-C_3烷基或苄基；或

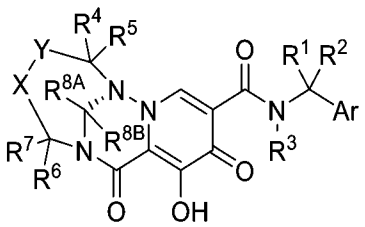
(iv) R^6係鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或C_1-C_6鹵烷基。

【0054】 在一些實施例中，本文所提供之式I之化合物具有式Ia：



式Ia。

【0055】　在一些實施例中，本文所提供之式I之化合物具有式Ib：



式Ib。

【0056】　在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Ar係C_6-C_{10}芳基或含有一、二、或三個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_6-C_{10}芳基或六至十員雜芳基可選地經1至4個鹵素取代。在一些實施例中，Ar係C_6-C_{10}芳基或含有一、二、或三個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_6-C_{10}芳基或六至十員雜芳基可選地經1至3個獨立地選自Cl及F之取代基取代。

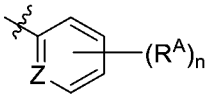
【0057】　在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Ar係C_6-C_{10}芳基或含有一個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_6-C_{10}芳基或六至十員雜芳基可選地經1至4個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，Ar係

C_6-C_{10}芳基或含有一個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_6-C_{10}芳基或六至十員雜芳基可選地經1至4個獨立地選自由鹵素、C_1-C_6烷基、及C_1-C_6烷氧基所組成之群組的取代基取代。在一些實施例中，Ar係C_6-C_{10}芳基或含有一個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_6-C_{10}芳基或六至十員雜芳基可選地經1至4個鹵素取代。在一些實施例中，Ar係C_6-C_{10}芳基或含有一個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_6-C_{10}芳基或六至十員雜芳基可選地經1至3個獨立地選自Cl及F之取代基取代。

【0058】 在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Ar係苯基，其可選地經1至4個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，Ar係苯基，其可選地經1至4個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，Ar係苯基，其可選地經1至4個鹵素取代。在一些實施例中，Ar係苯基，其可選地經1至3個獨立地選自Cl及F之取代基取代。

【0059】 在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Ar係苯基，其可選地經一、二、三、或四個獨立地選自鹵素及C_1-C_6烷氧基之取代基取代。在一些實施例中，Ar係苯基，其經一、二、三、或四個獨立地選自鹵基及C_1-C_4烷氧基之取代基取代。在一些實施例中，Ar係苯基，其經一、二、三、或四個獨立地選自Cl及F之取代基取代。

【0060】 在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Ar係：



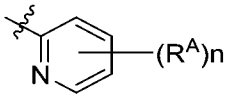
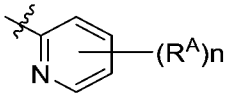
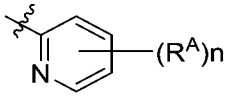
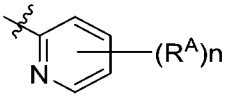
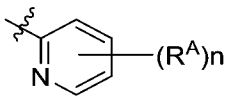
；

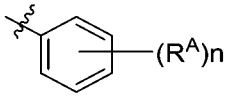
其中Z係N或CR^A；

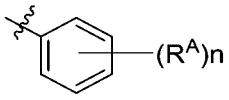
n係0、1、2、3、或4；且

各R^A獨立地係鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、及C_1-C_6烷氧基。

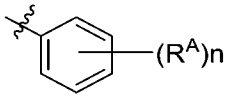
【0061】 在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Z係CH或N。在一些實施例中，Z係CH。在一些實施例中，Z係N。

【0062】 在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Ar係  ，n係1、2、3、或4；且各R^A獨立地係鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、及C_1-C_6烷氧基。在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Ar係  ，n係1、2、3、或4；且各R^A獨立地係鹵素、C_1-C_6烷基、及C_1-C_6烷氧基。在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Ar係  ，n係1、2、3、或4；且各R^A獨立地係鹵素及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，Ar係  ，n係1、2、3、或4；且各R^A獨立地係鹵素及C_1-C_4烷氧基。在一些實施例中，Ar係  ；n係1、2、或3；且各R^A獨立地係氟基或氯基。

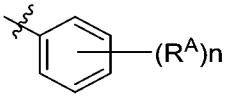
【0063】 在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Ar係  ，n係1、2、3、或4；且各R^A獨立地係鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、及C_1-C_6烷氧基。在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Ar係



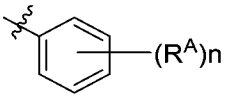
，n係1、2、3、或4；且各R^A獨立地係鹵素、C_1-C_6烷基、及C_1-C_6烷氧基。在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Ar係



，n係1、2、3、或4；且各R^A獨立地係鹵素及C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，Ar係

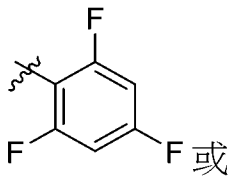


，n係1、2、3、或4；且各R^A獨立地係鹵素及C_1-C_4烷氧基。在一些實施例中，Ar係

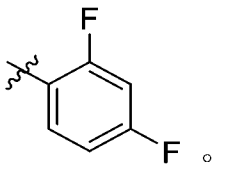


；n係1、2、或3；且各R^A獨立地係氟基或氯基。

【0064】　在式I、式Ia、及式Ib之化合物之一些實施例中，Ar係

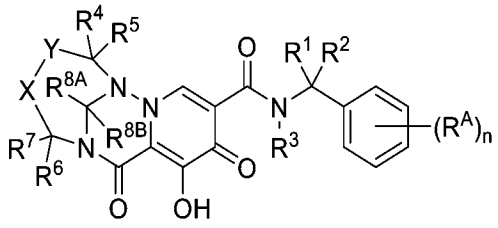


或



。

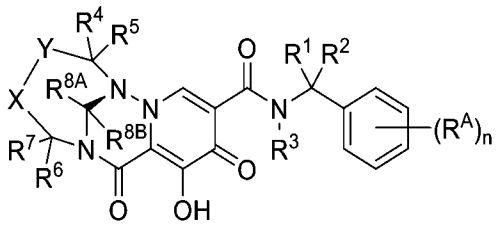
【0065】　在一些實施例中，本文所揭示之式I、式Ia、及式Ib之化合物具有式II：



式II，

其中n係0、1、2、3、或4；且各R^A獨立地係鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、及C_1-C_6烷氧基。

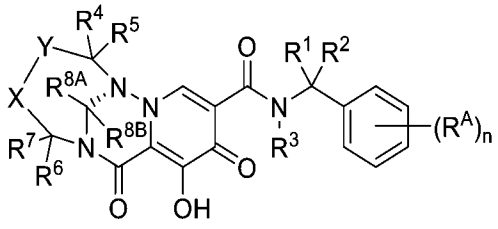
【0066】　在一些實施例中，本文所揭示之式I、式Ia、式Ib、及式II之化合物具有式IIa：



式IIa，

其中n係0、1、2、3、或4；且各R^A獨立地係鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、及C_1-C_6烷氧基。

【0067】　在一些實施例中，本文所揭示之式I、式Ib、及式II之化合物具有式IIb：



式IIb

其中n係0、1、2、3、或4；且各R^A獨立地係鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、及C_1-C_6烷氧基。

【0068】　在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，-X-Y-係-$CR^{13A}CR^{13B}$-CR^9=CR^{10}-，其中各R^9、R^{10}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、鹵

素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、或C_1-C_6烷氧基；或R^{13A}及R^{13B}各獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、或C_1-C_6烷氧基；且R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成苯基或含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N、O、及S；其中該苯基或該5至6員雜芳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

【0069】　在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，-X-Y-係-CR^9=CR^{10}-，其中各R^9及R^{10}獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、或C_1-C_6烷氧基；或R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成苯基或含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N、O、及S；其中該苯基或該5至6員雜芳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

【0070】　在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，-X-Y-係-CH_2-CR^9=CR^{10}-，其中R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成苯基或含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N、O、及S；其中該苯基或該5至6員雜芳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。在一些實施例中，-X-Y-係-CH_2-CR^9=CR^{10}-，其中R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N、O、及S；其中該5至6員雜芳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

【0071】 在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，-X-Y-係-CR^9=CR^{10}-，其中R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成苯基或含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N、O、及S；其中該苯基或該5至6員雜芳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。在一些實施例中，-X-Y-係-CR^9=CR^{10}-，其中R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N、O、及S；其中該5至6員雜芳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

【0072】 在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，-X-Y-係-CH_2-CR^9=CR^{10}-，其中R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N、O、及S；其中該5至6員雜芳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

【0073】 在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，-X-Y-係-CR^9=CR^{10}-，其中R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N、O、及S；其中該5至6員雜芳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

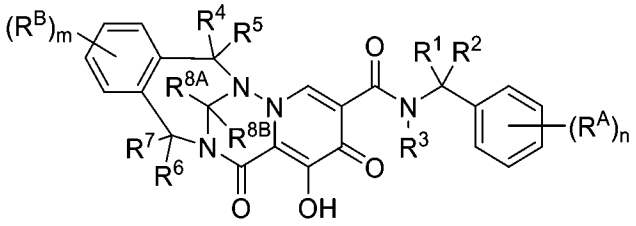
【0074】 在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，-X-Y-係-CH_2-CR^9=CR^{10}-，R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N及O；其中該5至6員雜芳環可選

地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

【0075】 在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，-X-Y-係-CR^9=CR^{10}-，R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N及O；其中該5至6員雜芳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

【0076】 在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、或C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、鹵素、或C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、鹵素、或甲氧基。在一些實施例中，R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、氟基、或甲氧基。

【0077】 在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，具有式III：



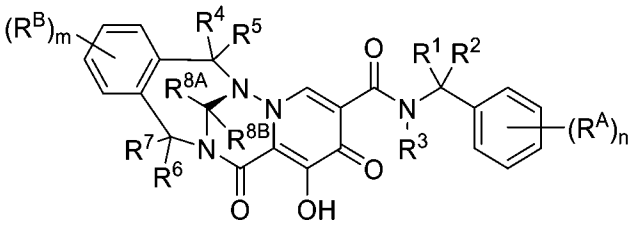
式III；

其中

m係0、1、2、或3；且

各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、或C_1-C_3烷氧基。

【0078】　在式I、Ia、II、IIa、及III之化合物之一些實施例中，具有式IIIa：



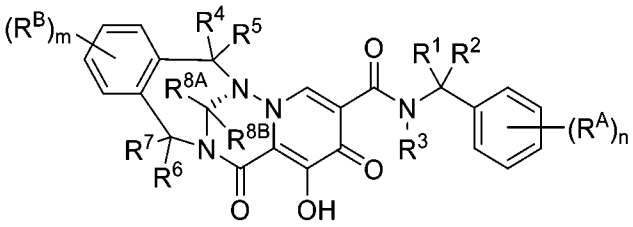
式IIIa；

其中

m係0、1、2、或3；且

各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、或C_1-C_3烷氧基。

【0079】　在式I、Ib、II、IIb、及III之化合物之一些實施例中，具有式IIIb：



式IIIb；

其中

m係0、1、2、或3；且

各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、或C_1-C_3烷氧基。

【0080】 在式III、IIIa、及IIIb之化合物之一些實施例中，m係0、1、或2。在一些實施例中，m係0或1。在一些實施例中，m係1或2。在一些實施例中，m係0。在一些實施例中，m係1。在一些實施例中，m係2。在一些實施例中，m係3。

【0081】 在式III、IIIa、及IIIb之化合物之一些實施例中，各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。在一些實施例中，各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3鹵烷基。在一些實施例中，各R^B獨立地係鹵素或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，各R^B獨立地係鹵素。

【0082】 在式III、IIIa、及IIIb之化合物之一些實施例中，m係0、1、或2，且各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。在一些實施例中，m係0、1、或2，且各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3鹵烷基。在一些實施例中，m係0、1、或2，且各R^B獨立地係鹵素或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，m係0、1、或2，且各R^B獨立地係鹵素。

【0083】 在式III、IIIa、及IIIb之化合物之一些實施例中，m係0或1，且各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。在一些實施例中，m係0或1，且各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3鹵烷基。在一些實施例中，m係0或1，且各R^B獨立地係鹵素或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，m係0或1，且各R^B獨立地係鹵素。

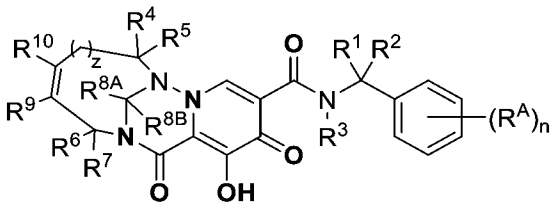
【0084】 在式III、IIIa、及IIIb之化合物之一些實施例中，m係1或2，且各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。在一些實施例

中，m係1或2，且各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3鹵烷基。在一些實施例中，m係1或2，且各R^B獨立地係鹵素或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，m係1或2，且各R^B獨立地係鹵素。

【0085】 在式III、IIIa、及IIIb之化合物之一些實施例中，m係1，且R^B係鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。在一些實施例中，m係，且R^B係鹵素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3鹵烷基。在一些實施例中，m係1，且R^B係鹵素或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，m係1，且R^B係鹵素。

【0086】 在式III、IIIa、及IIIb之化合物之一些實施例中，m係2，且各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。在一些實施例中，m係2，且各R^B獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3鹵烷基。在一些實施例中，m係2，且各R^B獨立地係鹵素或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，m係2，且各R^B獨立地係鹵素。

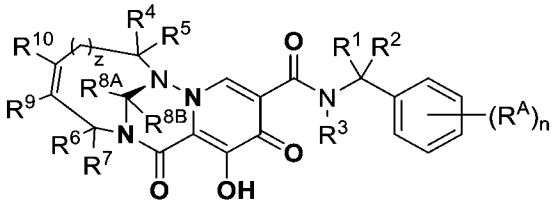
【0087】 在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，具有式IV：



式IV；

其中z係0或1。

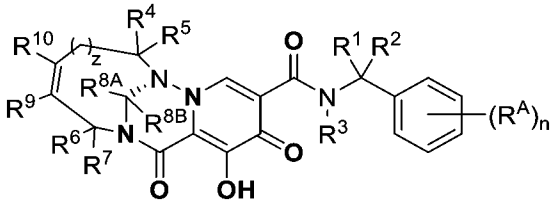
【0088】　在式I、Ia、II、IIa、及IV之化合物之一些實施例中，具有式IVa：



式IVa；

其中z係0或1。

【0089】　在式I、Ib、II、IIb、及IV之化合物之一些實施例中，具有式IVb：



式IVb；

其中z係0或1。

【0090】　在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，-X-Y-係-CR^9=CR^{10}-，其中各R^9及R^{10}獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、或C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，-X-Y-係-CR^9=CR^{10}-，其中各R^9及R^{10}獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、或C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，-X-Y-係-CR^9=CR^{10}-，其中各R^9及R^{10}獨立地係H、鹵素、或C_1-C_6烷基。在一些實施例

中，-X-Y-係-CR^9=CR^{10}-，其中各R^9及R^{10}獨立地係H或鹵素。在一些實施例中，-X-Y-係-CR^9=CR^{10}-，其中各R^9及R^{10}獨立地係H或F。

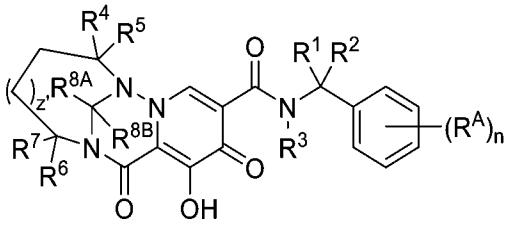
【0091】 在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，-X-Y-係-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-，其中各R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、及R^{12B}獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或C_1-C_6鹵烷基；或各R^{11A}及R^{12A}獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或C_1-C_6鹵烷基；且R^{11B}及R^{12B}與其等所附接之碳一起形成3至6員碳環；其中該3至6員碳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

【0092】 在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，-X-Y-係-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-，其中各R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、及R^{12B}獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，-X-Y-係-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-，其中各R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、及R^{12B}獨立地係H、鹵素、C^1-C^6烷基、或C^1-C^6鹵烷基。在一些實施例中，-X-Y-係-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-，其中各R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、及R^{12B}獨立地係H、鹵素、或C^1-C^6烷基。在一些實施例中，-X-Y-係-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-，其中各R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、及R^{12B}獨立地係H或鹵素。在一些實施例中，-X-Y-係-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-，其中各R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、及R^{12B}獨立地係H或F。在一些實施例中，-X-Y-係-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-，其中各R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、及R^{12B}獨立地係H。

【0093】 在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，-X-Y-係-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-，其中各R^{11A}及R^{12A}獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或C_1-C_6鹵烷基；且R^{11B}及R^{12B}與其等所附接之碳一起形成3至6員碳

環；其中該3至6員碳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

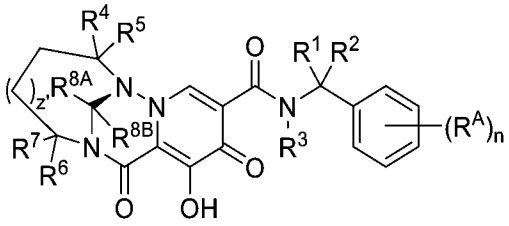
【0094】　在式I、Ia、Ib、II、IIa、及IIb之化合物之一些實施例中，具有式V：



式V；

其中z’係1或2。

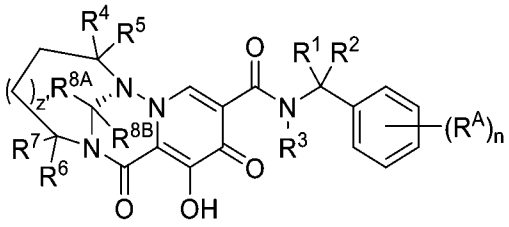
【0095】　在式I、Ia、II、IIa、及V之化合物之一些實施例中，具有式Va：



式Va；

其中z’係1或2。

【0096】　在式I、Ib、II、IIb、及V之化合物之一些實施例中，具有式Vb：



式Vb；

其中z’係1或2。

【0097】 在本文所述之式V、Va、及Vb之化合物之一些實施例中，z’係1。在一些實施例中，z’係2。

【0098】 在本文所述之式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、及Vb之化合物之一些實施例中，R^{8A}係H，且R^{8B}係H、C_1-C_3烷基、或苄基。在一些實施例中，R^{8A}係H，且R^{8B}係H或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{8A}係H，且R^{8B}係H或苄基。在一些實施例中，R^{8A}係H，且R^{8B}係C_1-C_3烷基或苄基。在一些實施例中，R^{8A}係H，且R^{8B}係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{8A}係H，且R^{8B}係苄基。在一些實施例中，R^{8A}及R^{8B}皆係H。

【0099】 在本文所述之式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、及Vb之化合物之一些實施例中，R^{8A}係C_1-C_3烷基，且R^{8B}係H、C_1-C_3烷基、或苄基。在一些實施例中，R^{8A}係C_1-C_3烷基，且R^{8B}係H或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{8A}係C_1-C_3烷基，且R^{8B}係H或苄基。在一些實施例中，R^{8A}係C_1-C_3烷基，且R^{8B}係C_1-C_3烷基或苄基。在一些實施例中，R^{8A}係C_1-C_3烷基，且R^{8B}係H。在一些實施例中，R^{8A}係C_1-C_3烷基，且R^{8B}係苄基。在一些實施例中，R^{8A}及R^{8B}皆獨立地係C_1-C_3烷基。

【0100】 在本文所述之式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、及Vb之化合物之一些實施例中，R^{8A}係苄基，且R^{8B}係H、C_1-C_3烷基、或苄基。在一些實施例中，R^{8A}係苄基，且R^{8B}係H或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{8A}係苄基，且R^{8B}係H或苄基。在一些實施例中，R^{8A}係苄基，且R^{8B}係C_1-C_3烷基或苄基。在一些實施例中，R^{8A}係苄基，且R^{8B}係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{8A}係苄基，且R^{8B}係H。在一些實施例中，R^{8A}及R^{8B}皆係苄基。

【0101】 在本文所述之式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、及Vb之化合物之一些實施例中，R^1係H、C_1-C_3烷基、或苯基，且R^2係H。在一些實施例中，R^1係H或苯基，且R^2係H。在一些實施例中，R^1係H或C_1-C_3烷基，且R^2係H。在一些實施例中，R^1係C_1-C_3烷基或苯基，且R^2係H。在一些實施例中，R^1及R^2皆係H。在一些實施例中，R^1係C_1-C_3烷基，且R^2係H。在一些實施例中，R^1係苯基，且R^2係H。

【0102】 在本文所述之式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、及Vb之化合物之一些實施例中，R^1係H、C_1-C_3烷基、或苯基，且R^2係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1係H或苯基，且R^2係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1係H或C_1-C_3烷基，且R^2係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1係C_1-C_3烷基或苯基，且R^2係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1係H，且R^2係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，各R^1及R^2獨立地係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1係苯基，且R^2係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，各R^1及R^2獨立地係H或C_1-C_3烷基。

【0103】 在本文所述之式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、及IVb之化合物之一些實施例中，各R^4及R^5獨立地係H或C_1-C_6烷基，其中

該C_1-C_6烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代。在一些實施例中，R^4係H或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；且R^5係H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^4係H或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；且R^5係H。

【0104】 在本文所述之式IV、IVa、及IVb之化合物之一些實施例中，R^4係鹵素或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；且R^5係H、鹵素、或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代。在一些實施例中，R^4係鹵素或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；且R^5係H、鹵素、或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^4係鹵素或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；且R^5係H。

【0105】 在本文所述之式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、及IVb之化合物之一些實施例中，各R^4及R^5獨立地係H、Me、OMe、或CH_2F。在一些實施例中，R^4係H、Me、OMe、或CH_2F，且R^5係H。

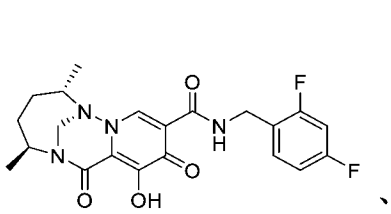
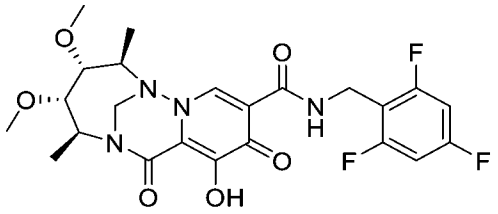
【0106】 在本文所述之式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、及Vb之化合物之一些實施例中，R^4及R^5連接在一起以形成4至6員雜環，其包含一個選自N、O、及S之雜原子。

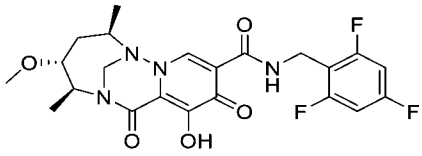
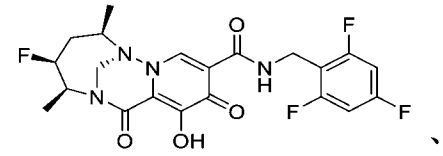
【0107】 在本文所述之式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、及Vb之化合物之一些實施例中，R^4及R^5連接在一起以形成3至6員碳環。

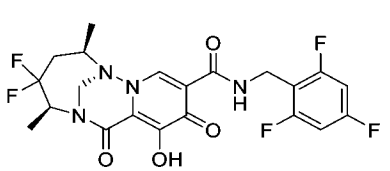
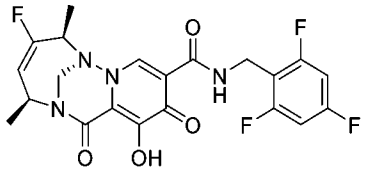
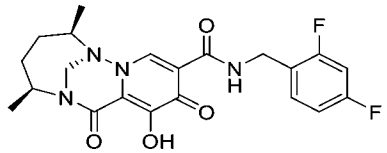
【0108】 在本文所述之式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、及Vb之化合物之一些實施例中，R^6係H、鹵素、C_1-C_6烷基、或C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R^6係H、鹵素、或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^6係鹵素或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^6係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^6係H。

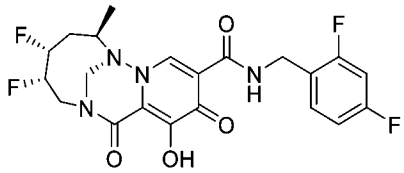
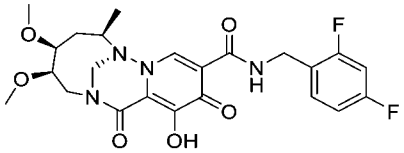
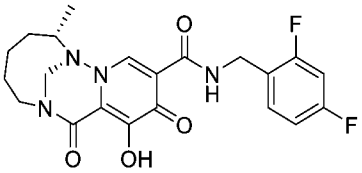
【0109】 在本文所述之式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、及IVb之化合物之一些實施例中，R^7係H、鹵素、C_1-C_6烷基、或C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R^7係H、鹵素、或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^7係鹵素或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^7係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^7係H。

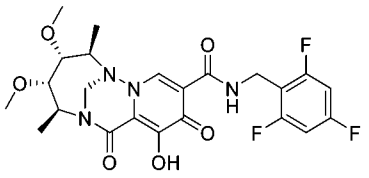
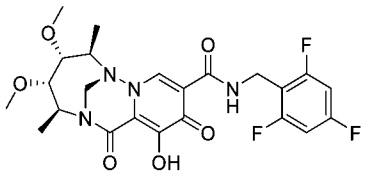
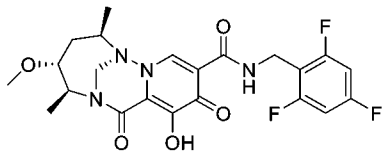
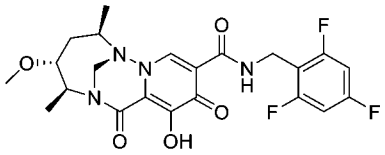
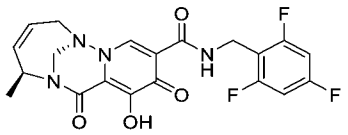
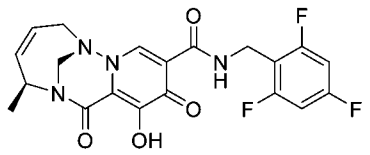
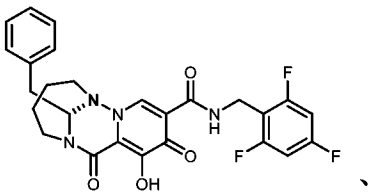
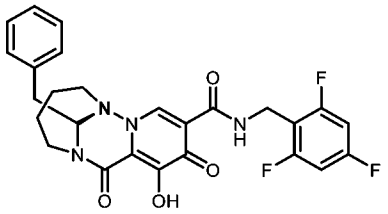
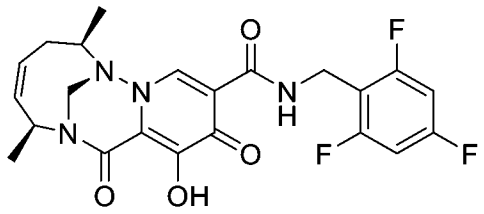
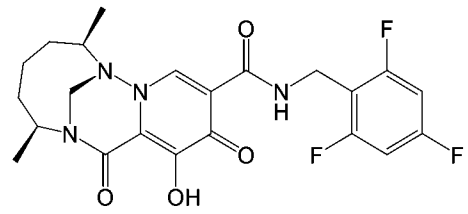
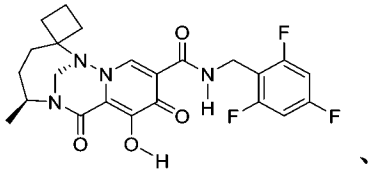
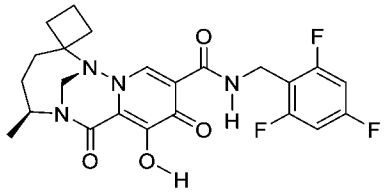
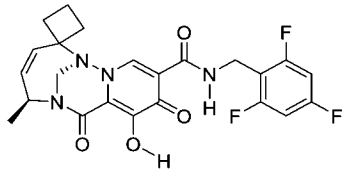
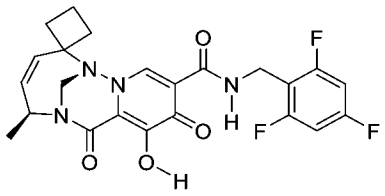
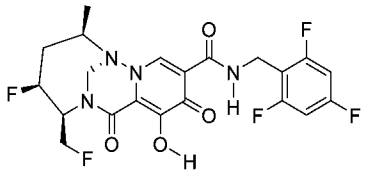
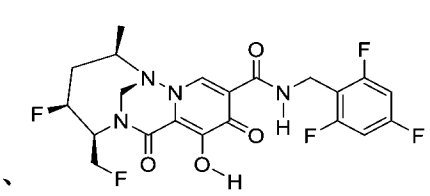
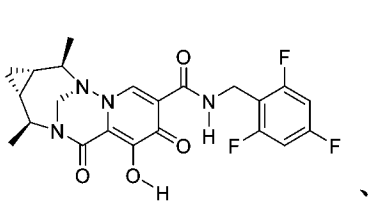
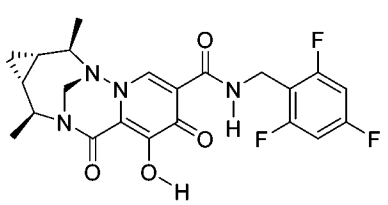
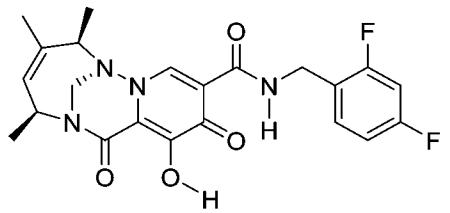
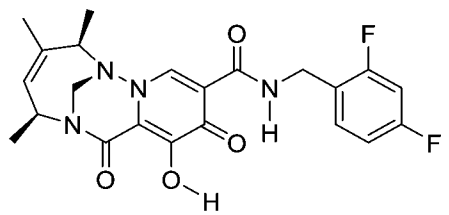
【0110】 在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係選自由下列所組成之群組：

 、  、

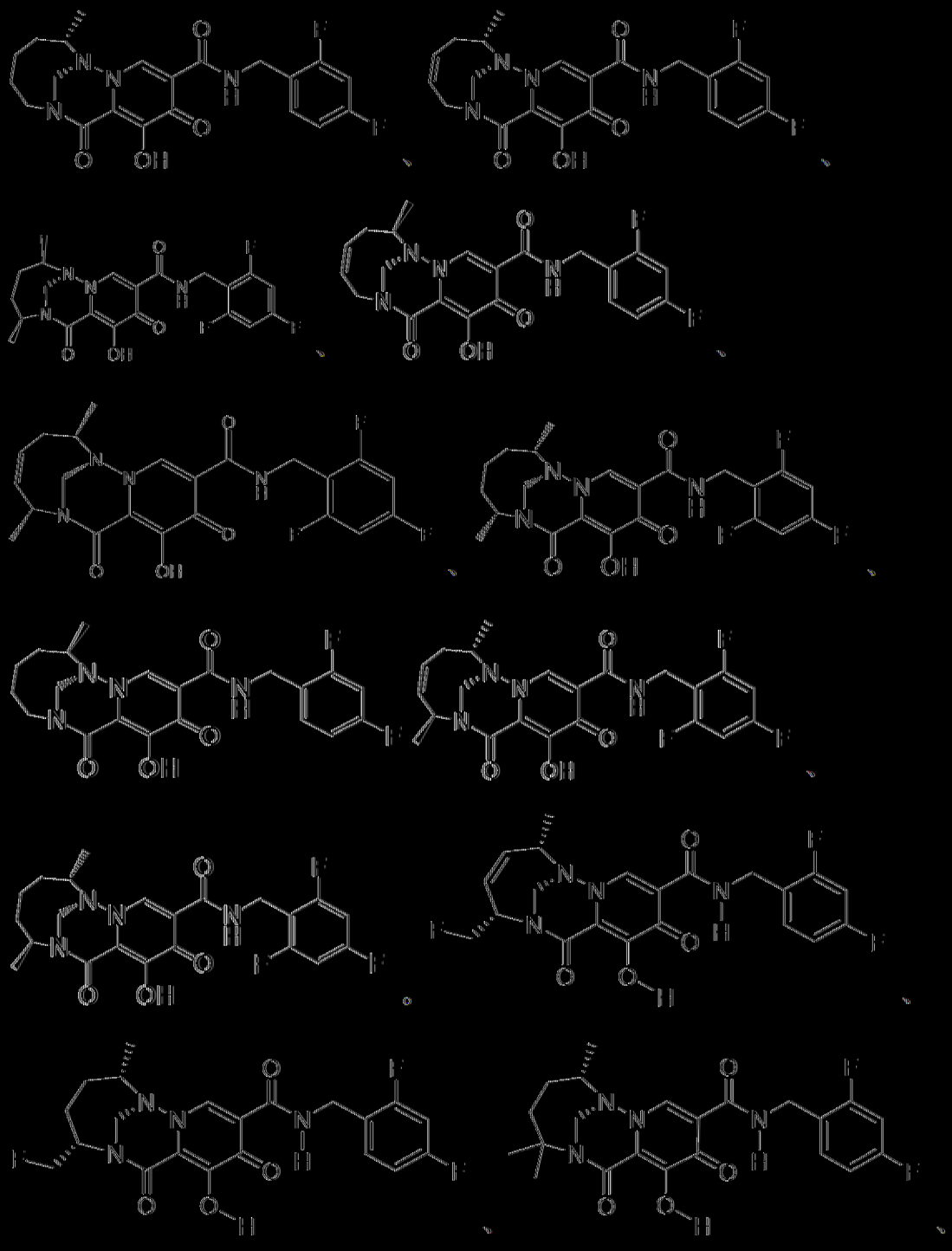
 、  、

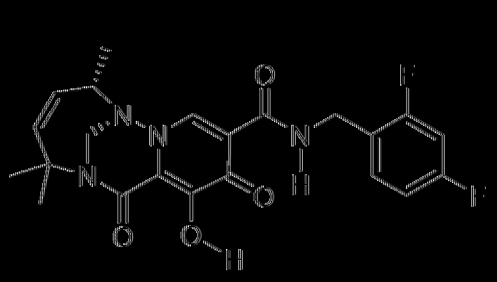
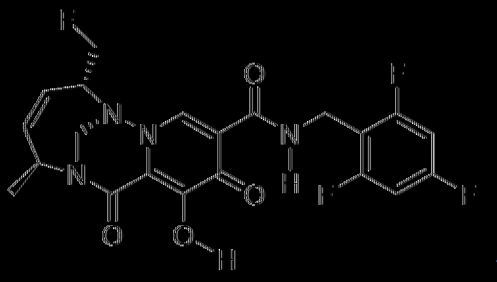
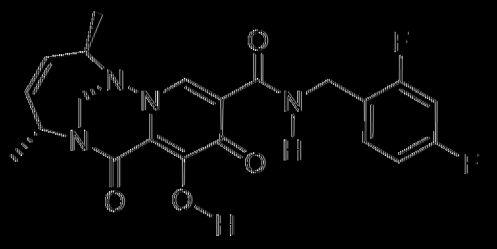
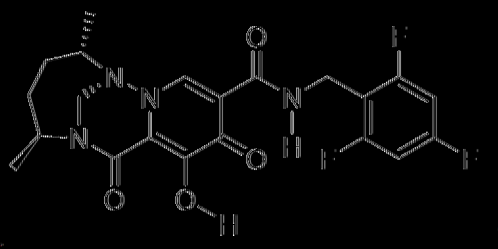
 、  、  、

 、  、  、

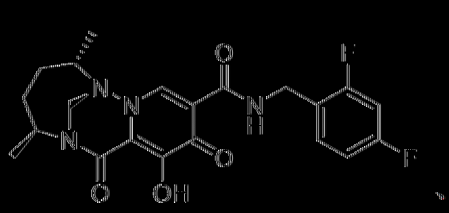
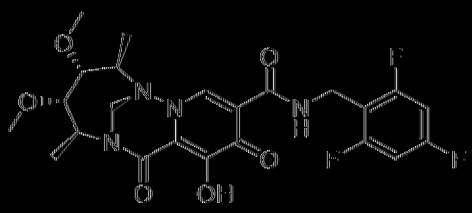
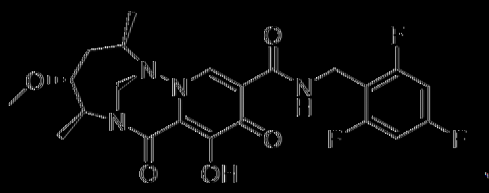
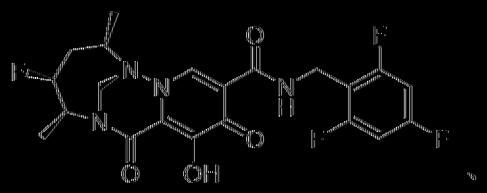
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及。

[0112] 在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係選自由下列所組成之群組：




、

、

、及

。

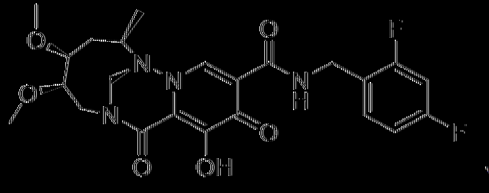
[0113] 在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係選自由下列所組成之群組：


、

、

、

、

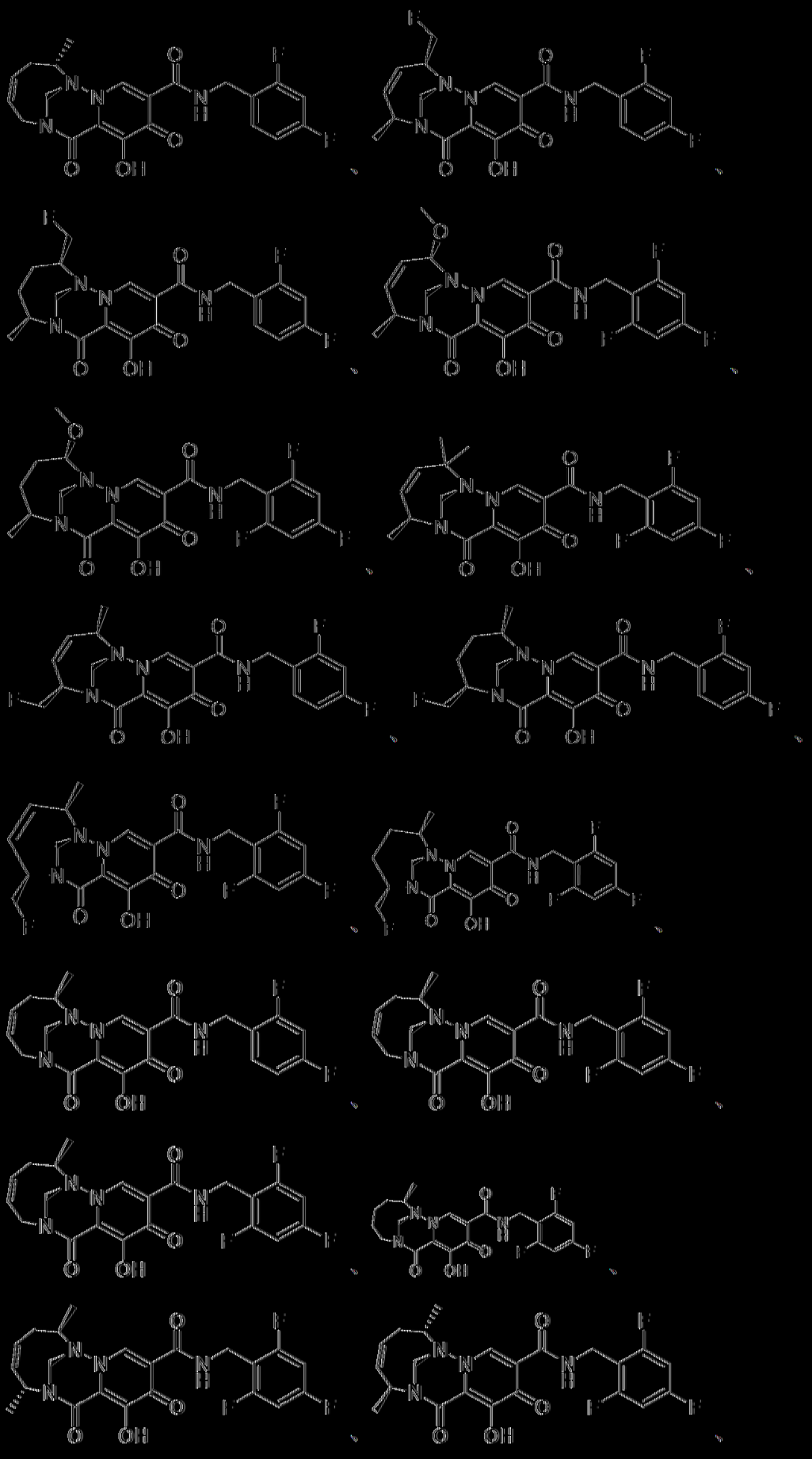
、

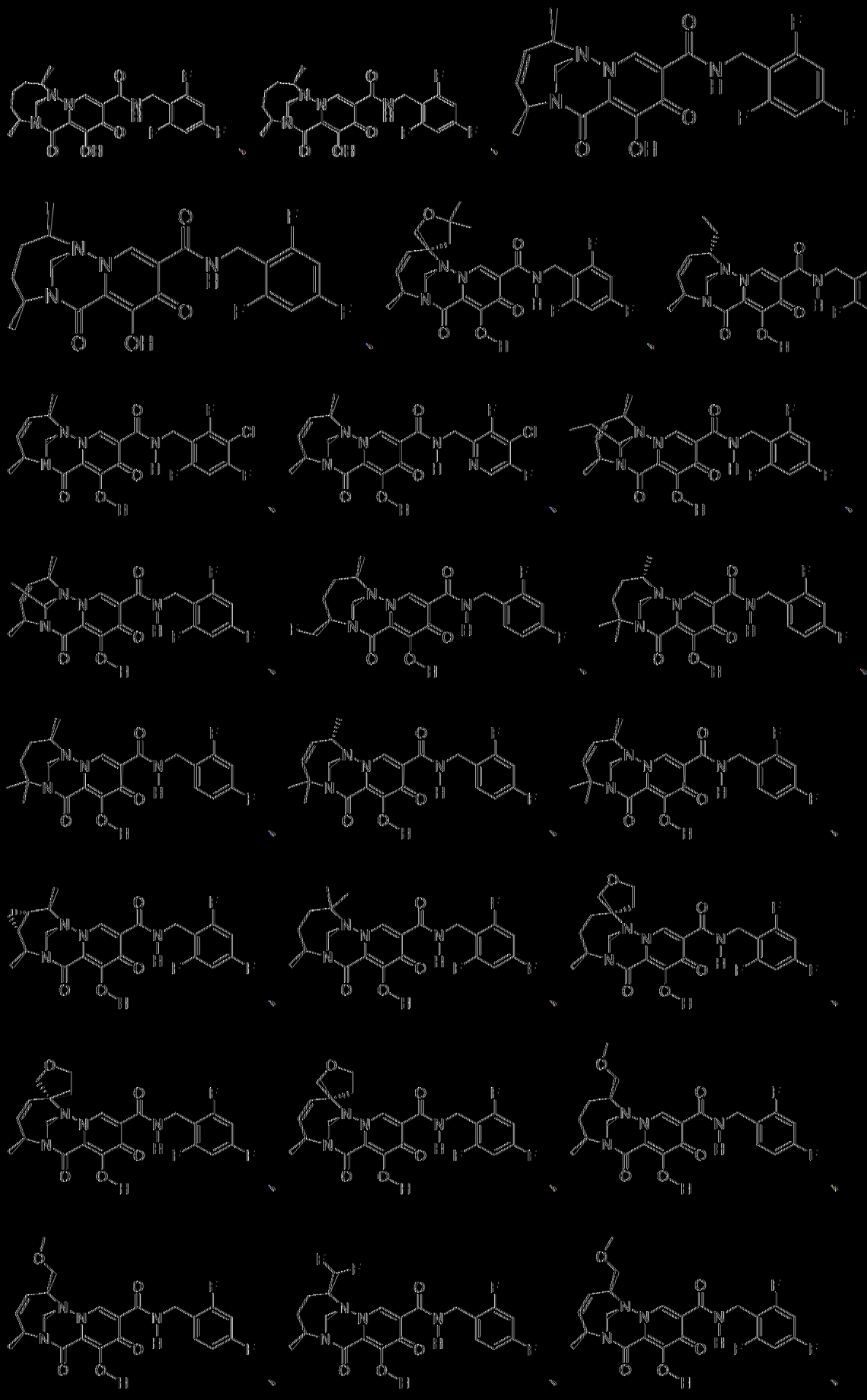
、

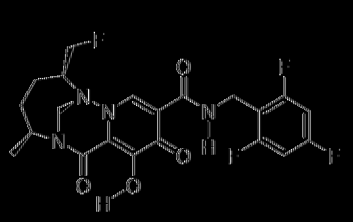
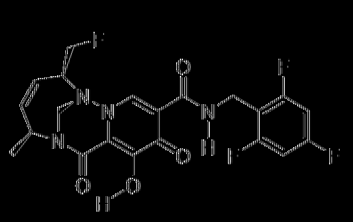
、

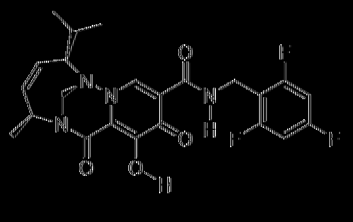
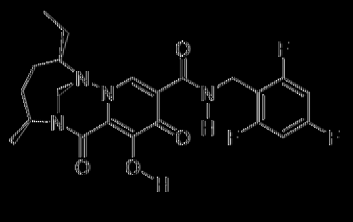
、

、

、






、

、

、

、

、

、

、

、

、

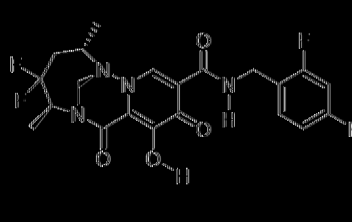
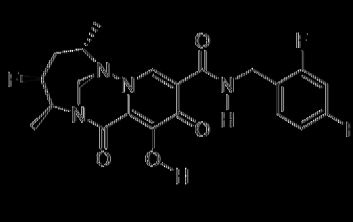
、

、

、

、

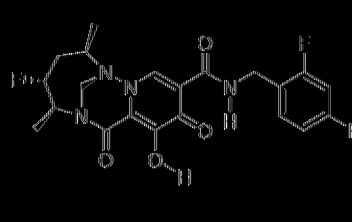
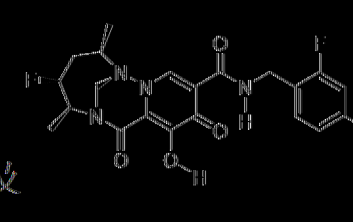
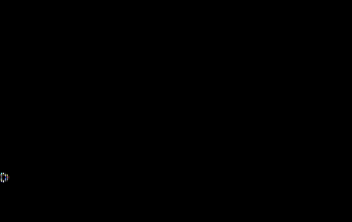
、

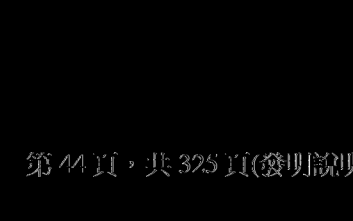
、

、

、

、

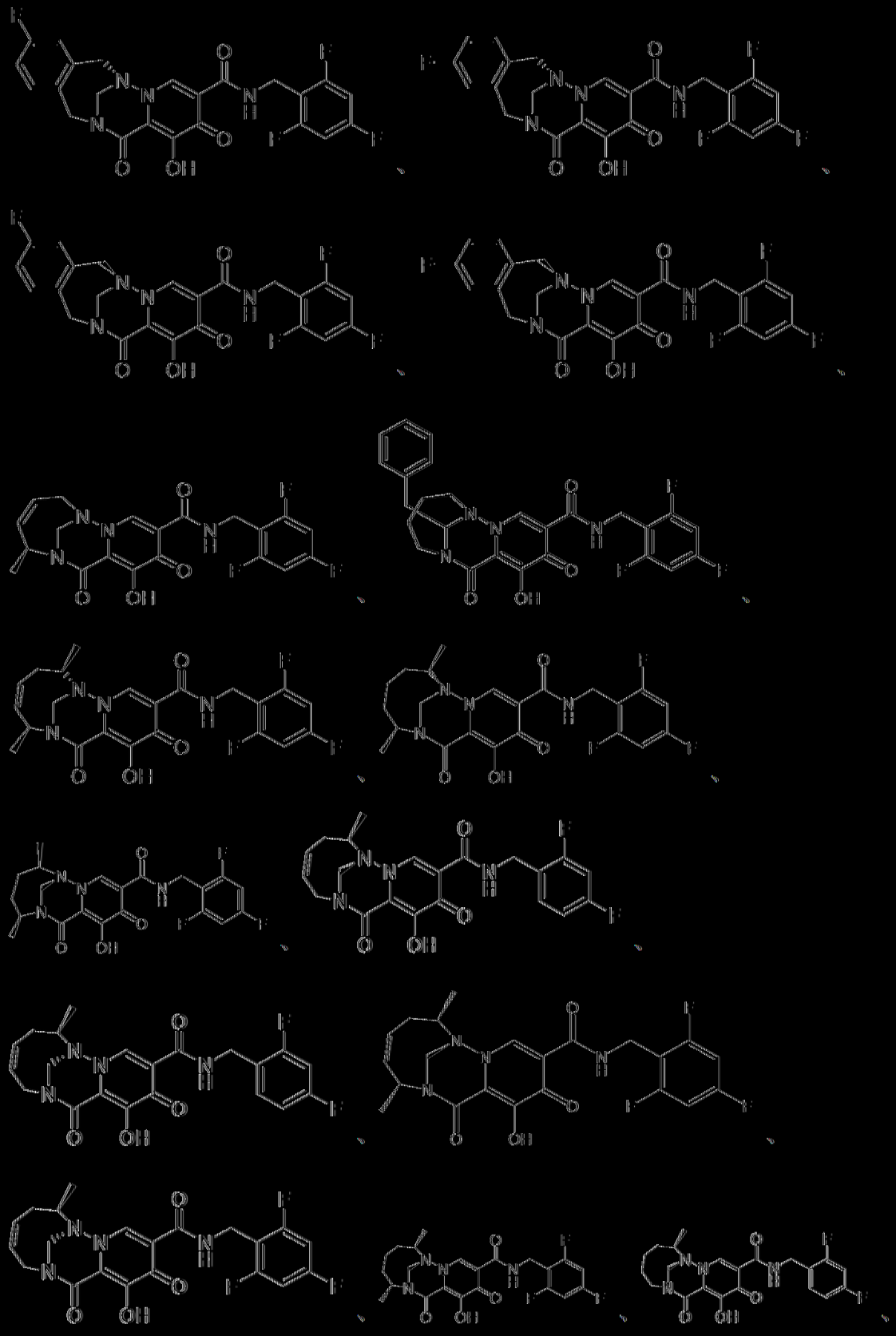
、

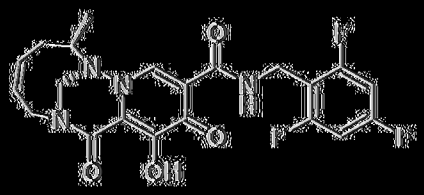
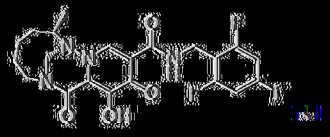
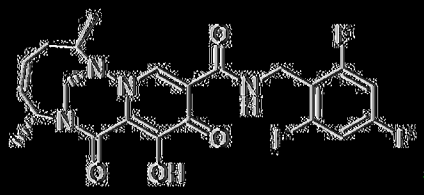
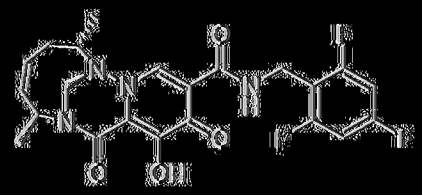
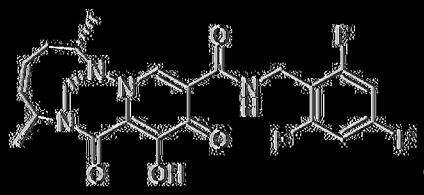
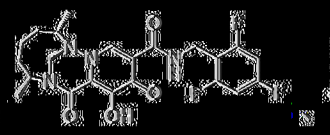
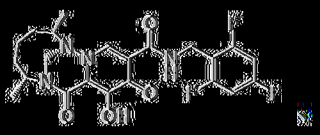
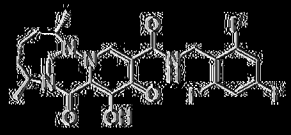
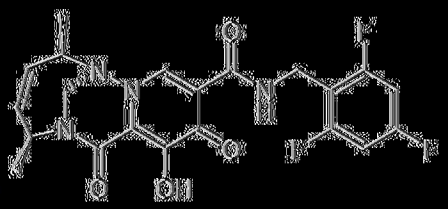
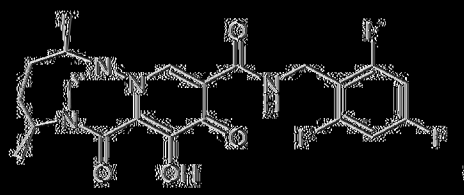
、

、

、

、

、

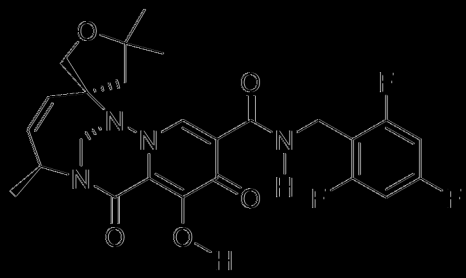
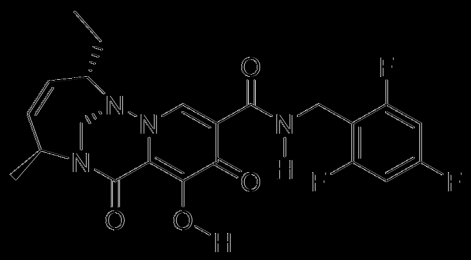
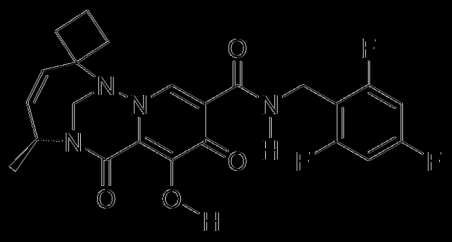
、

、及。

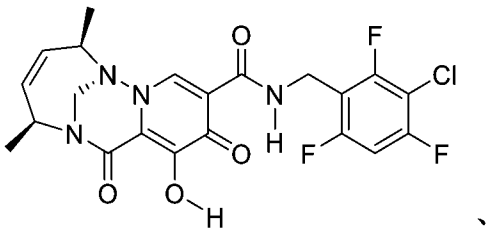
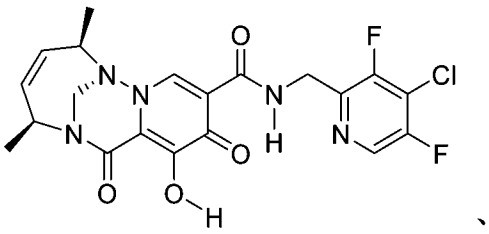
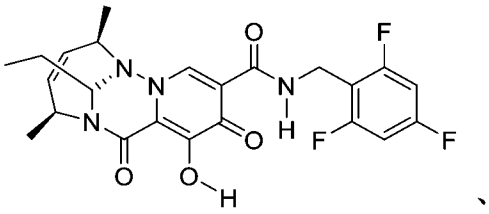
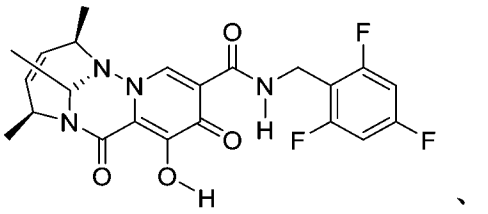
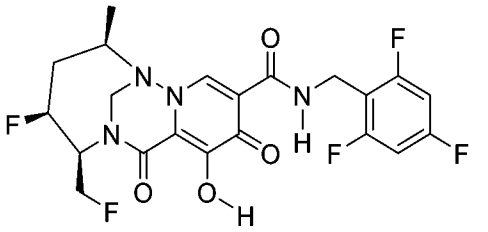
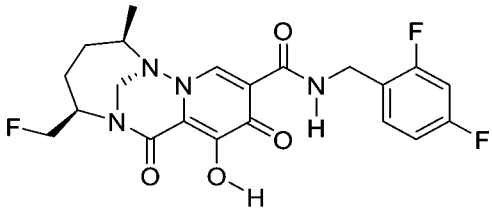
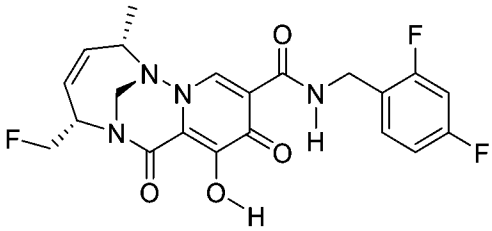
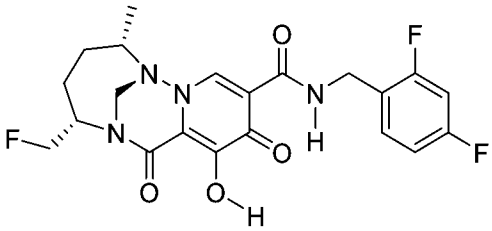
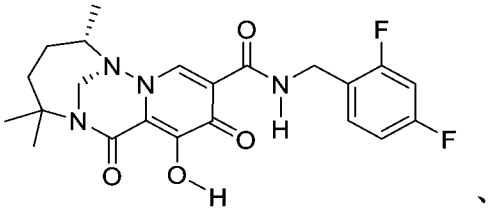
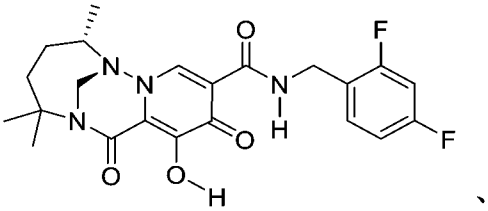
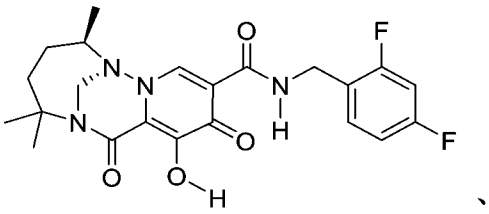
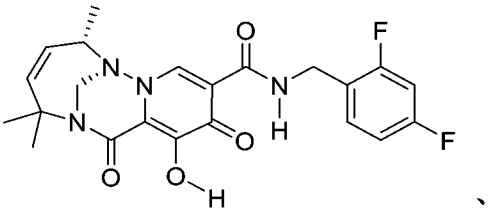
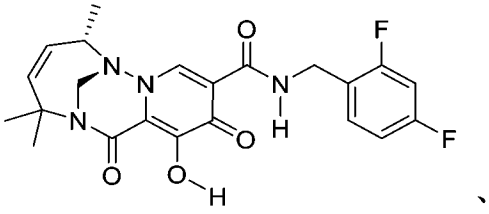
[0114] 在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係選自由下列所組成之群組：

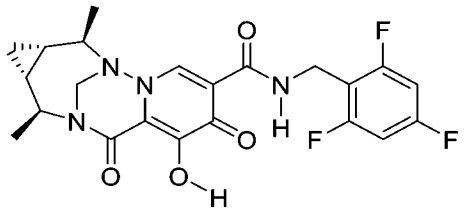
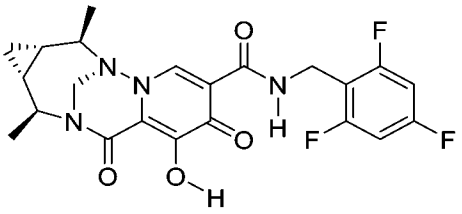
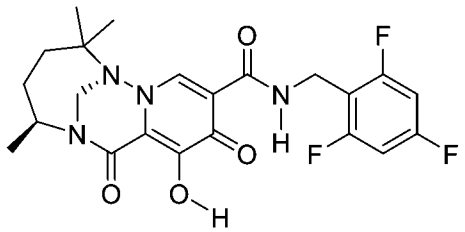
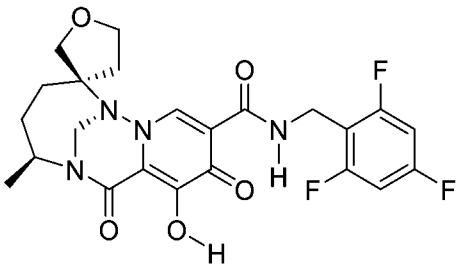
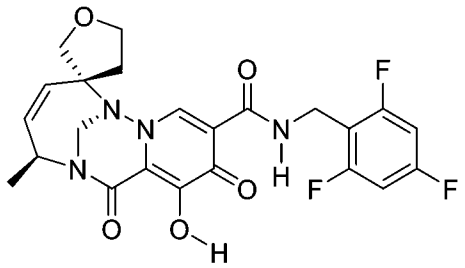
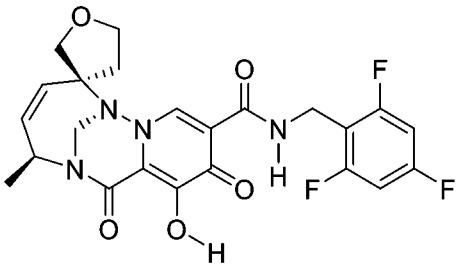
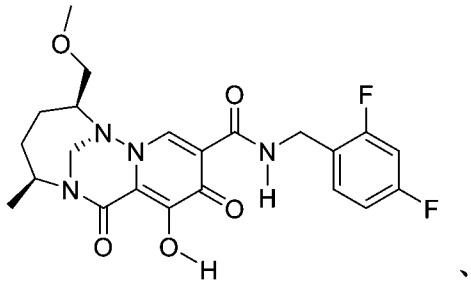
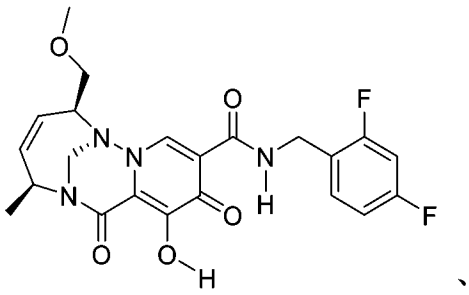
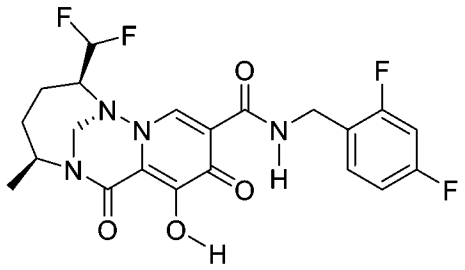
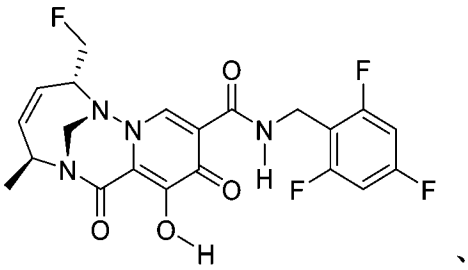
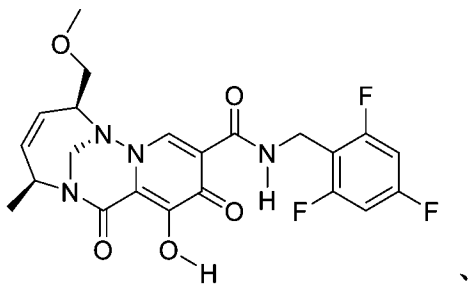
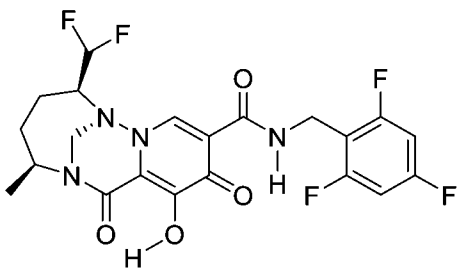


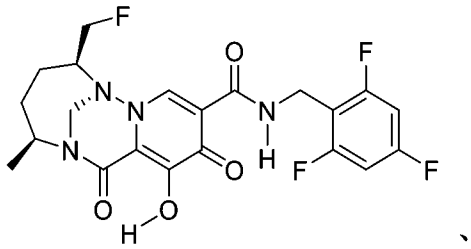
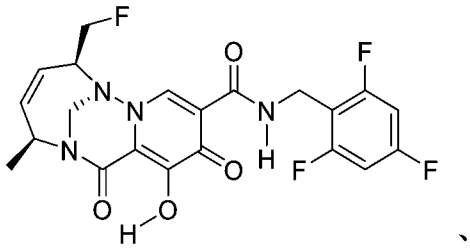
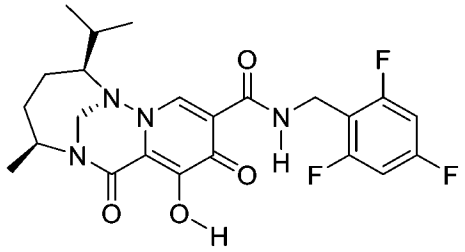
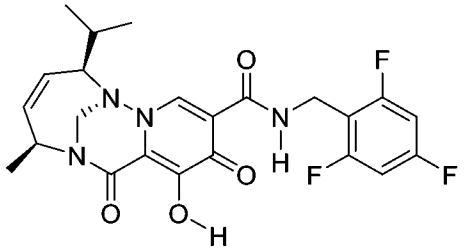
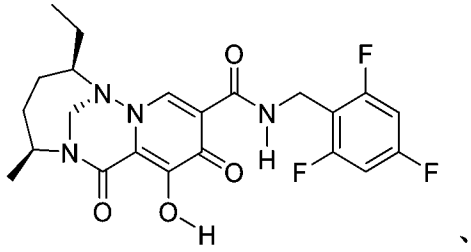
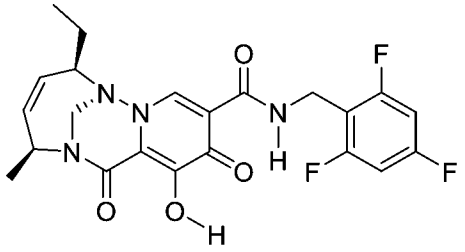
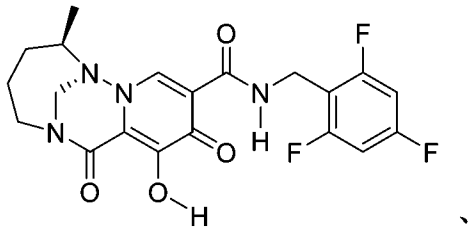
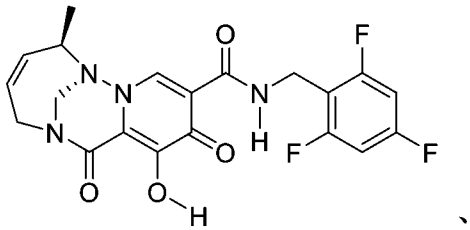
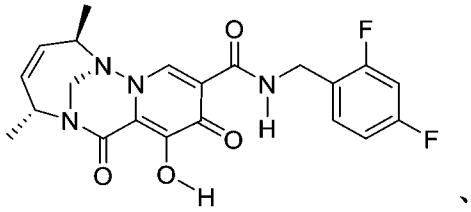
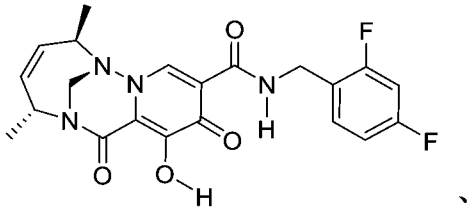
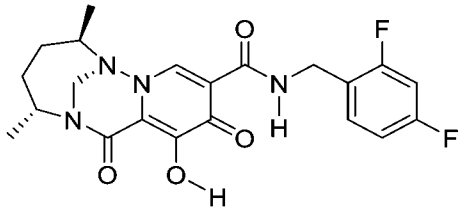
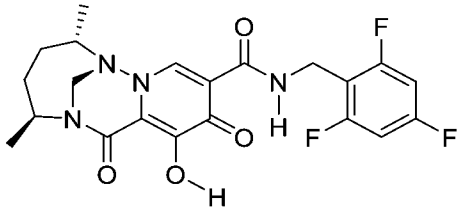
 、  、  、  、  、  、  、  、  、或  。

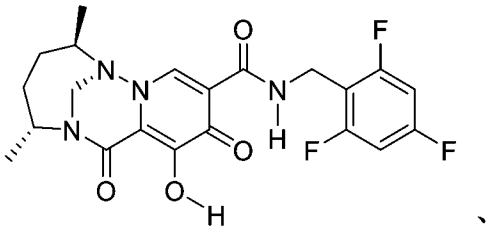
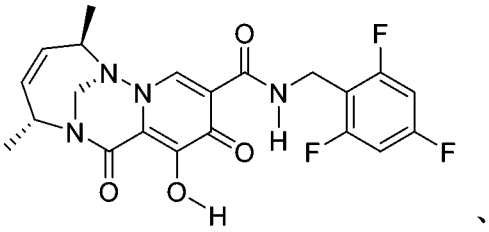
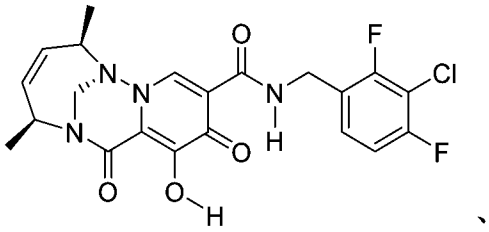
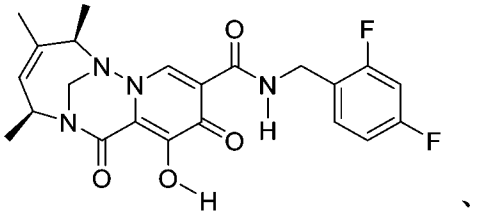
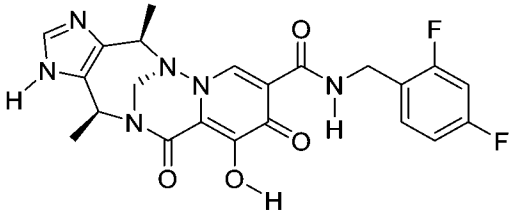
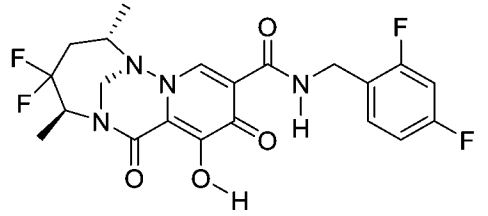
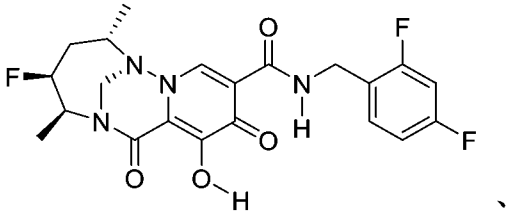
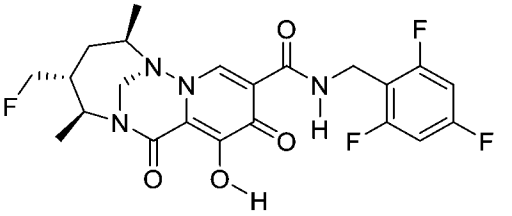
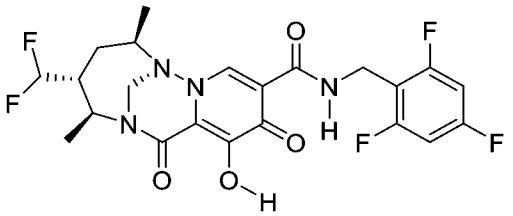
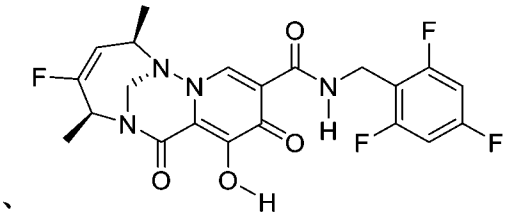
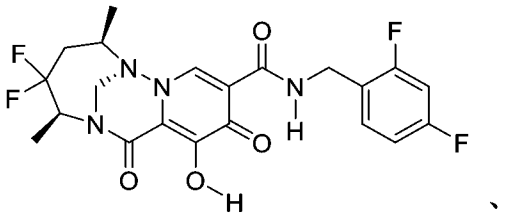
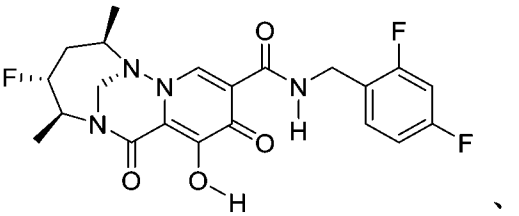
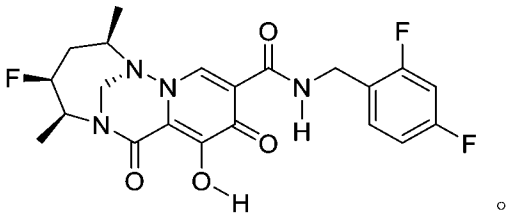
[0115] 在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係選自由下列所組成之群組：

 、  、  、  、

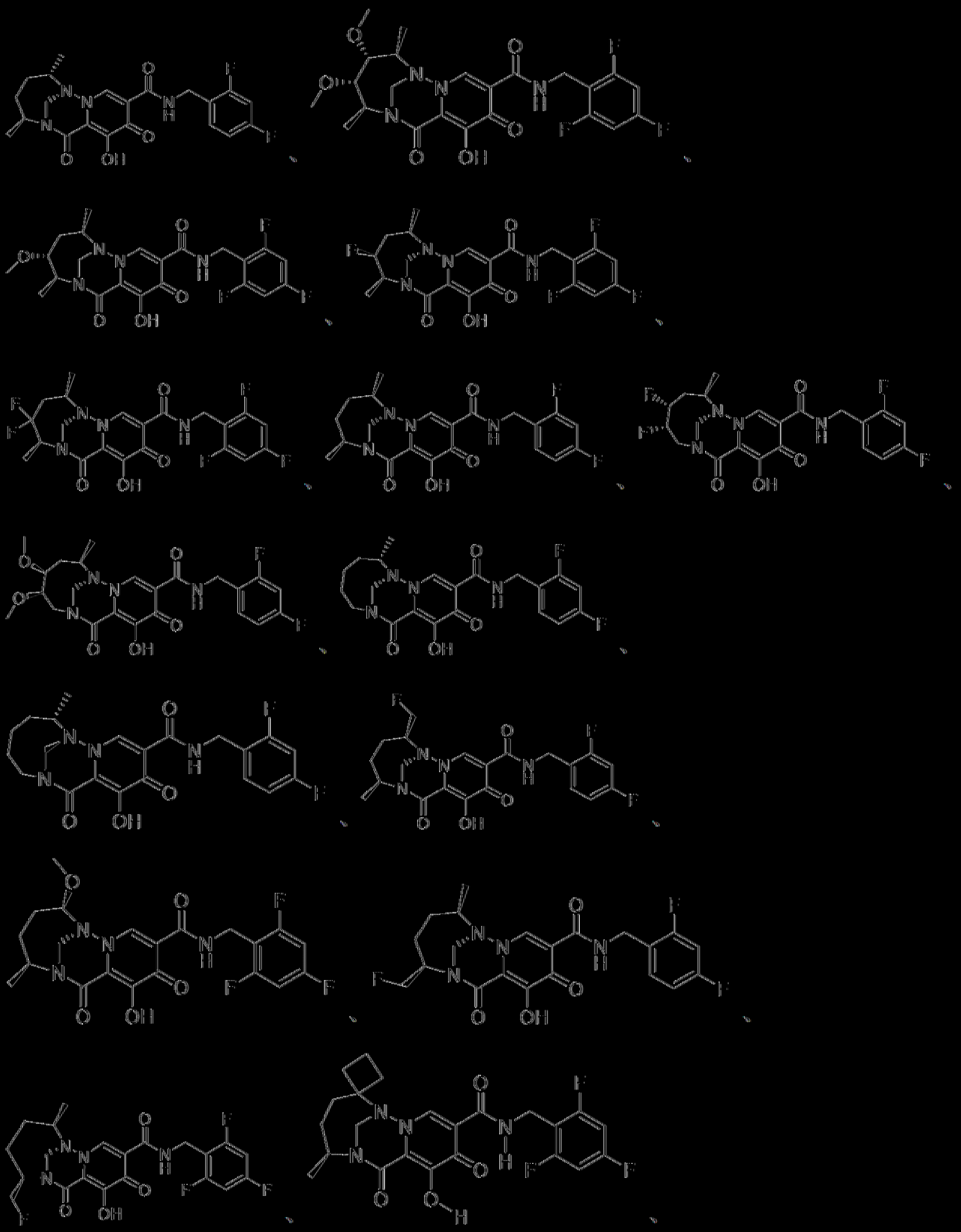

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


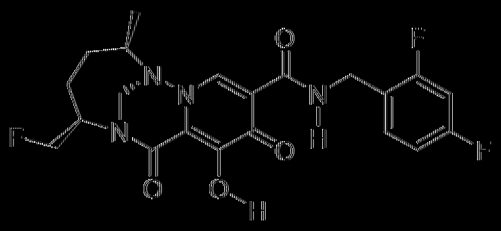
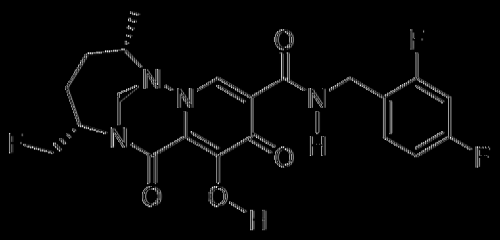
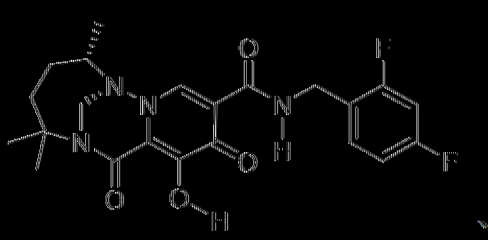
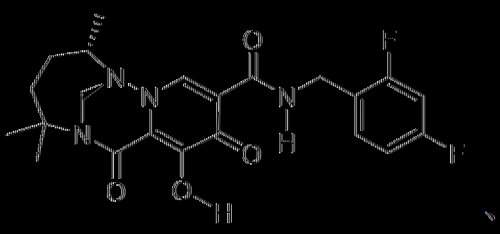
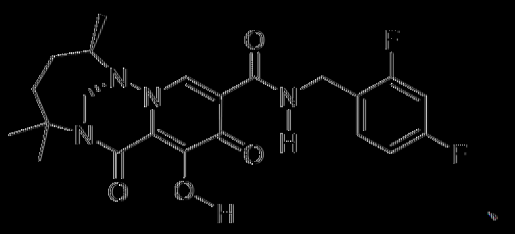
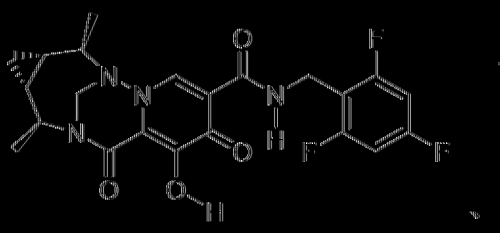

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

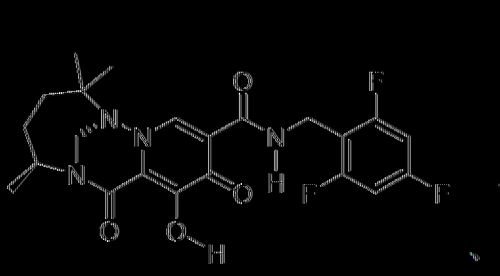
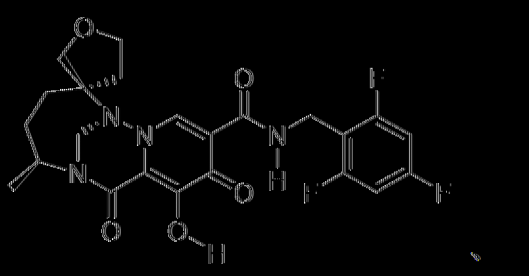
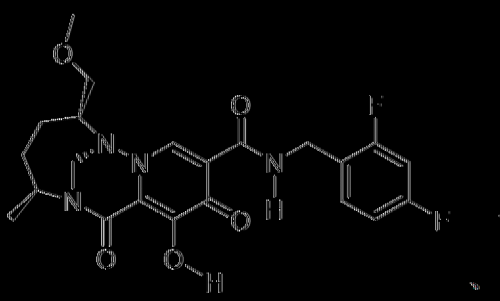

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

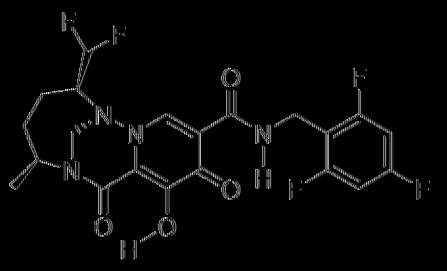
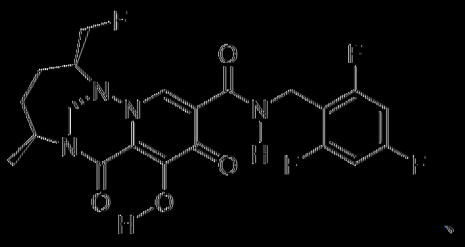
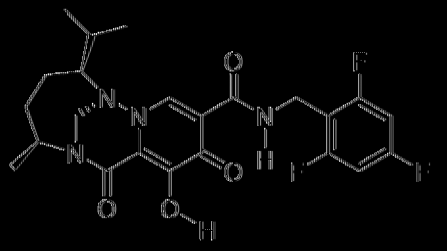
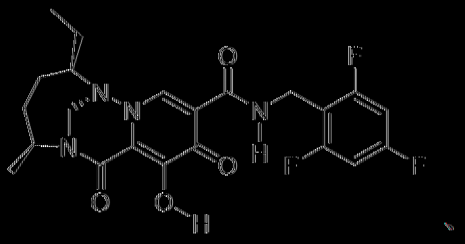
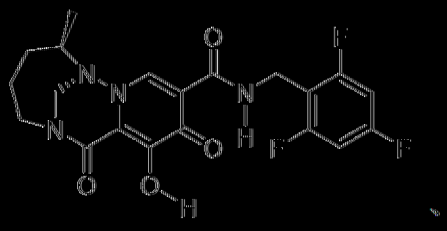
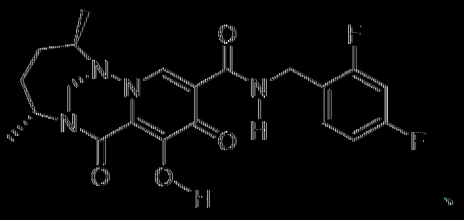
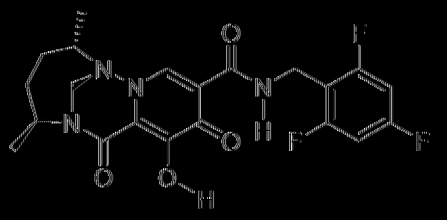
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、及  。

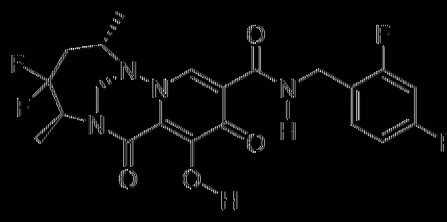
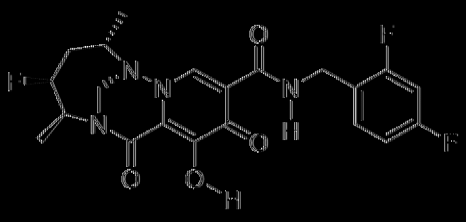
[0116] 在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係選自由下列所組成之群組：



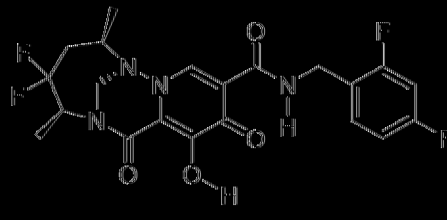

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

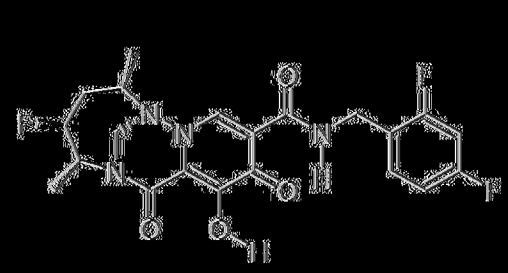
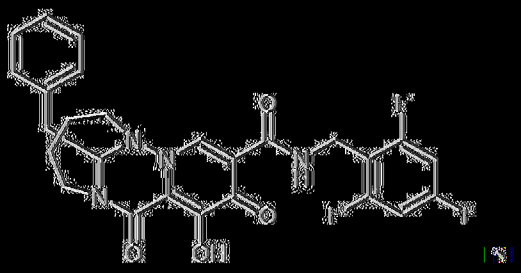
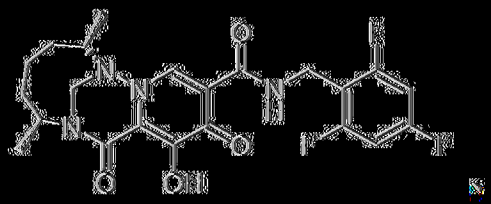
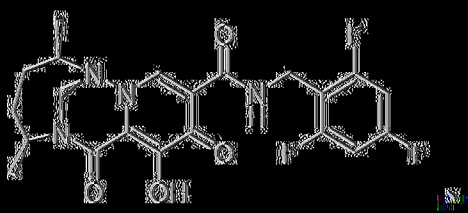
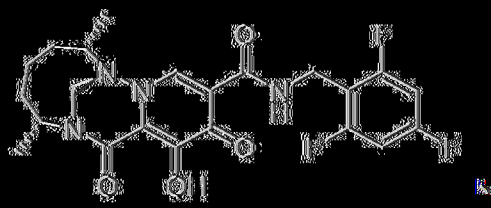
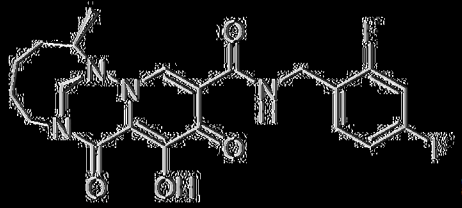
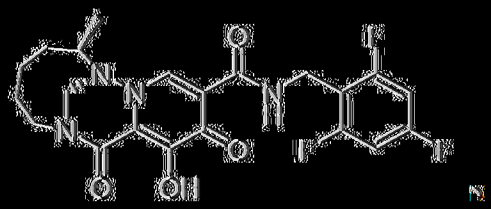
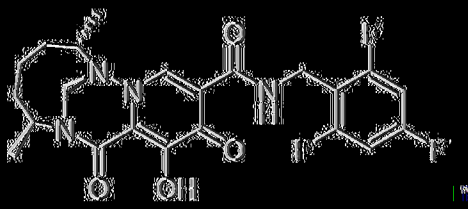
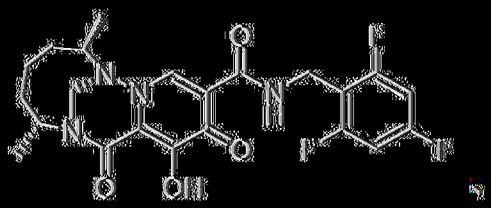
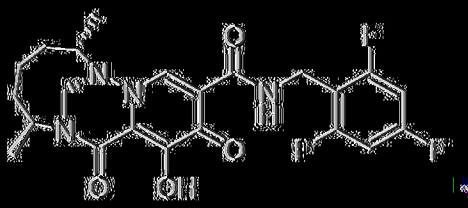
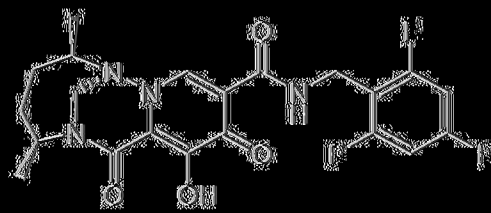
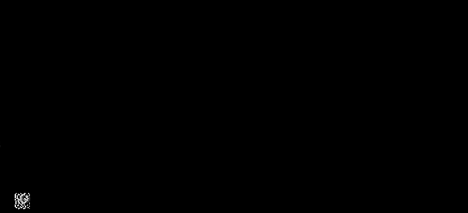
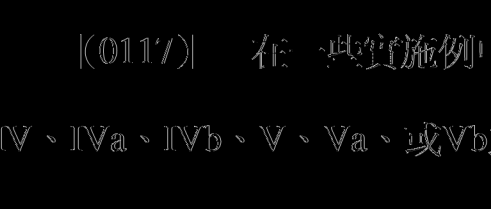

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

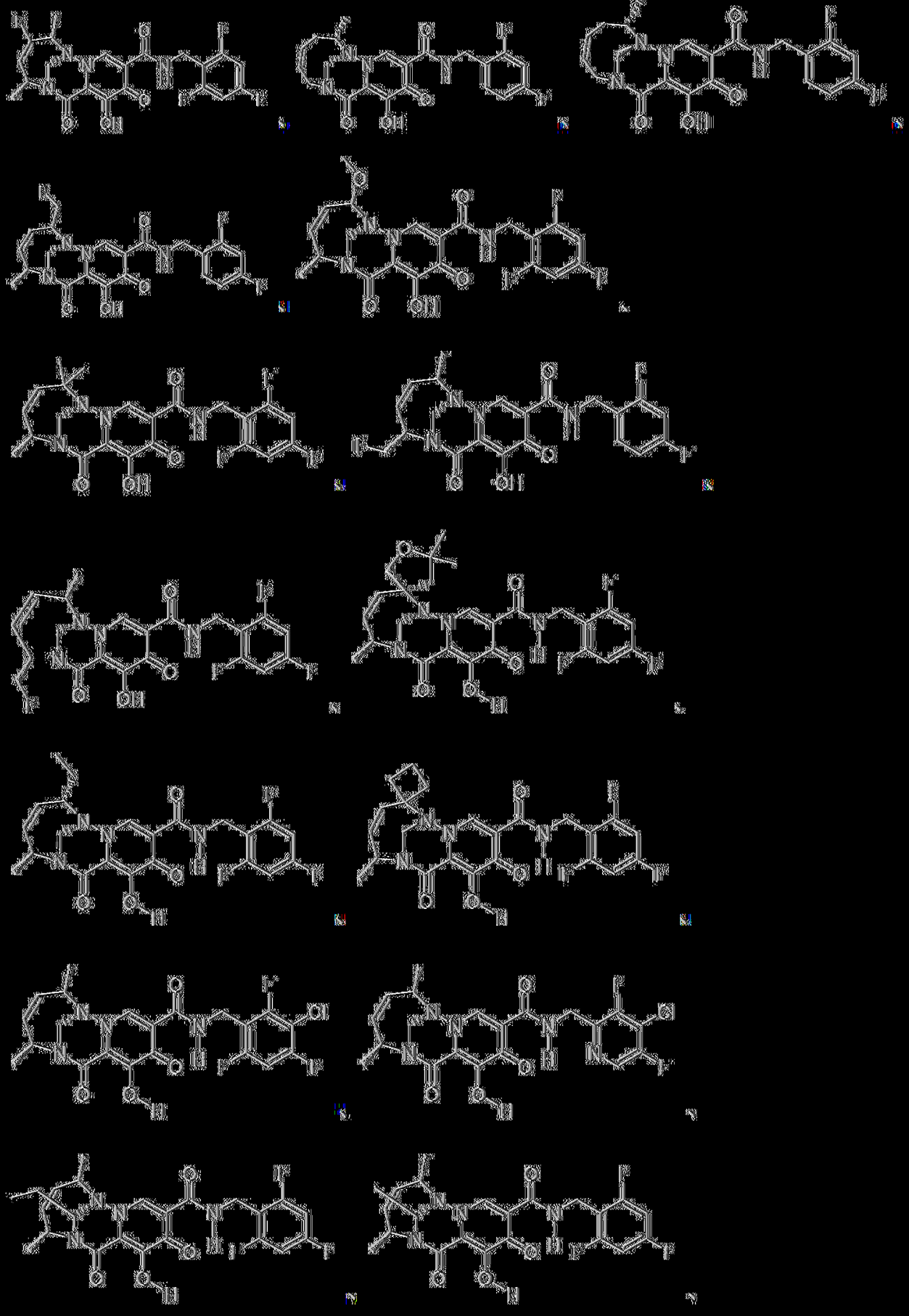
、

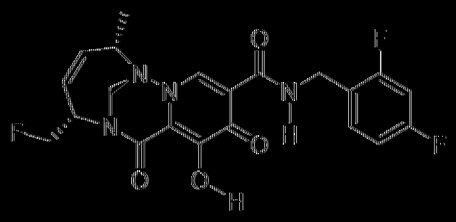
、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

。

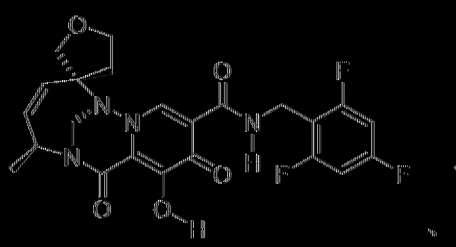
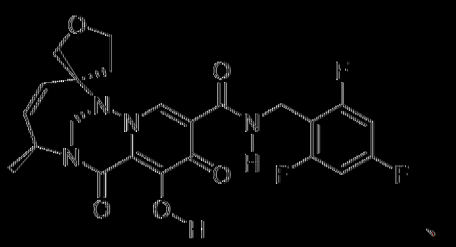
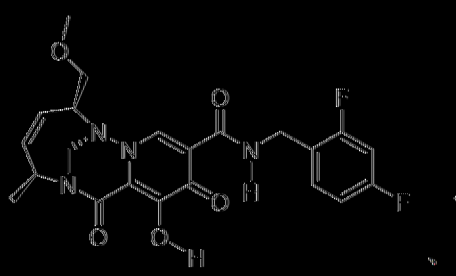
|0117| 在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係選自由下列所組成之群組：

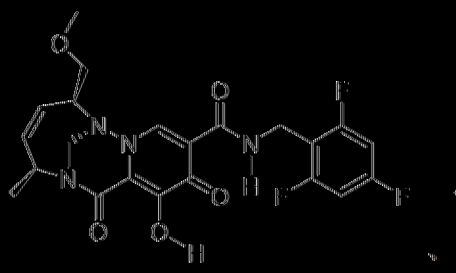
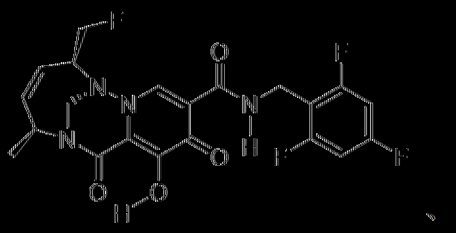
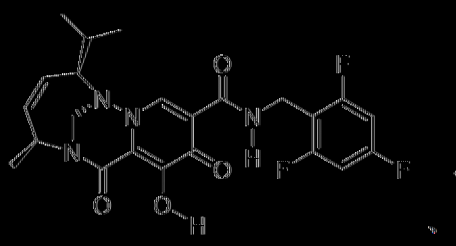
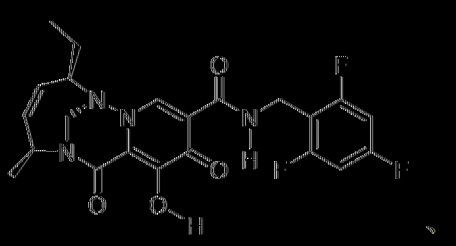


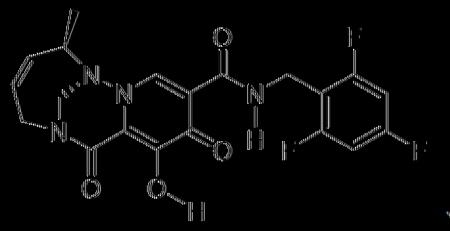

、

、

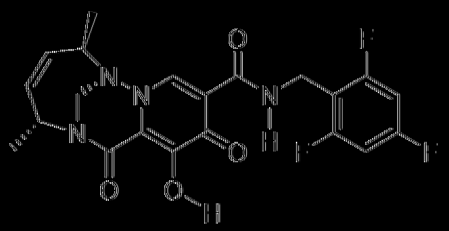
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

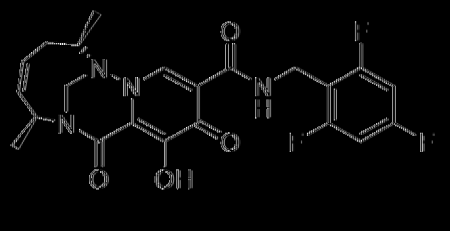
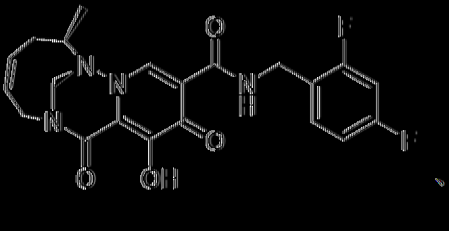
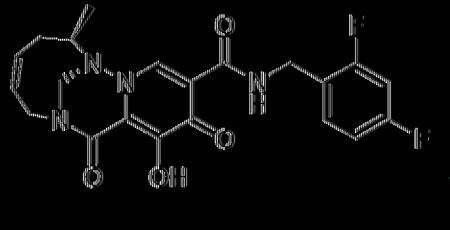
、

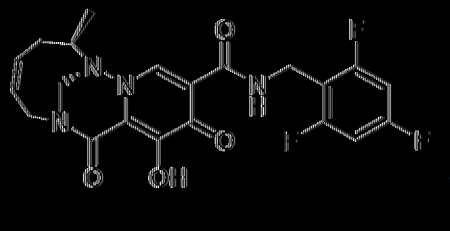
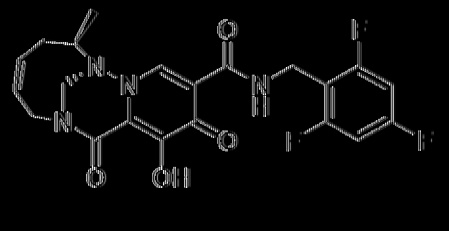
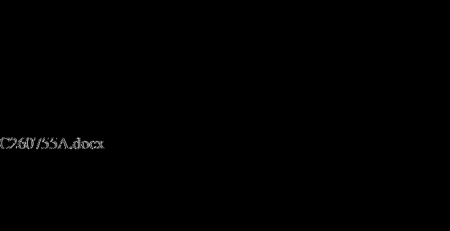
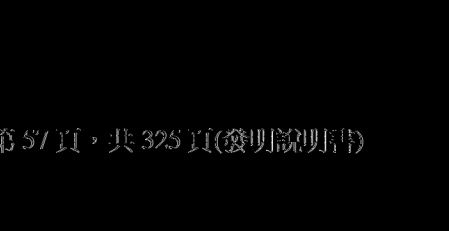
、

、

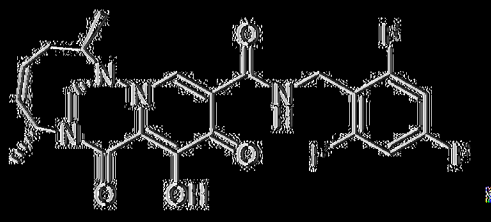
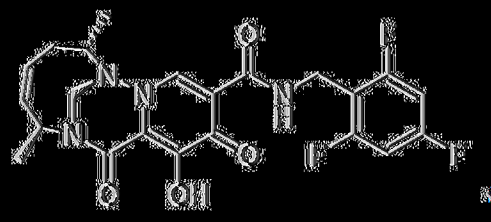
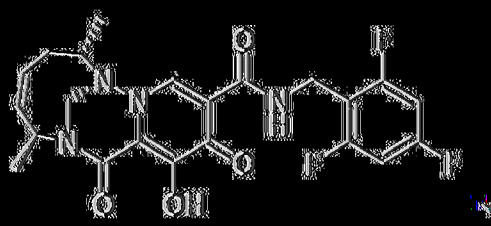
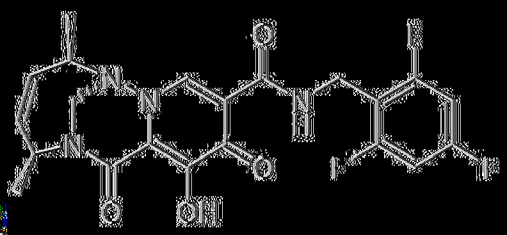
、

、

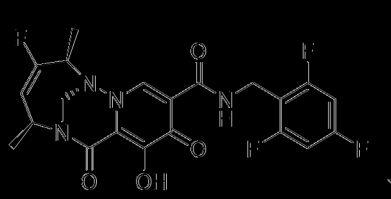
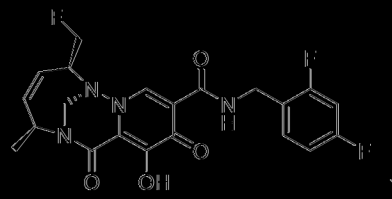
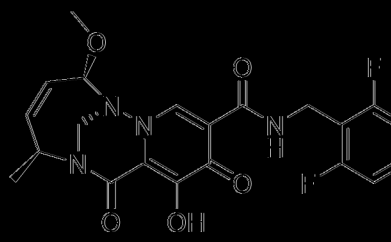
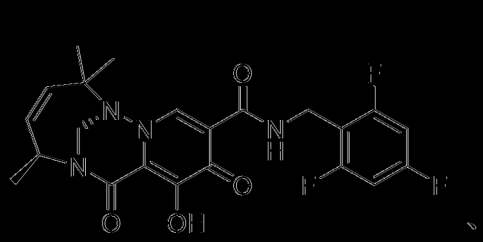
、

、

、

、

、

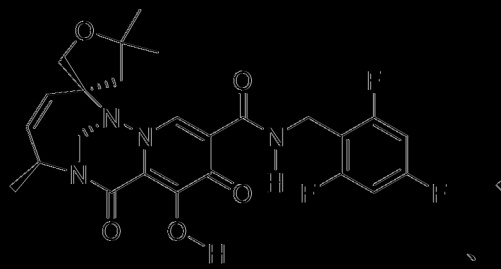
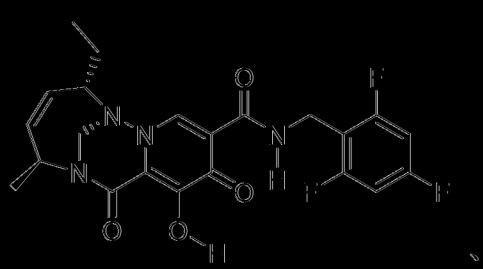
、

、

、

、

、

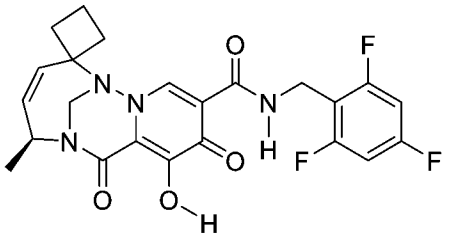
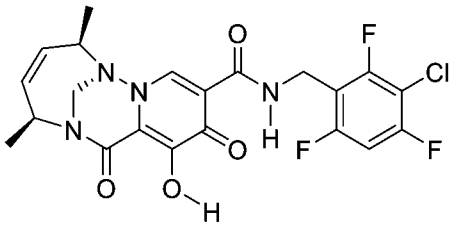
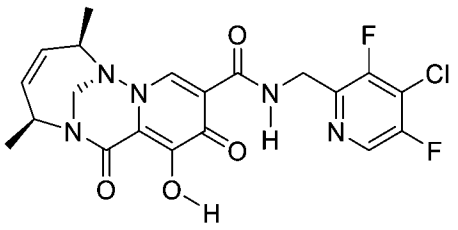
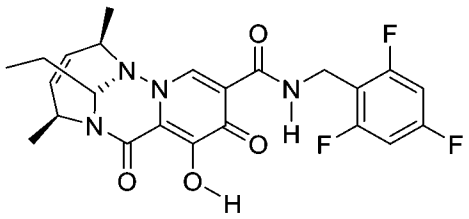
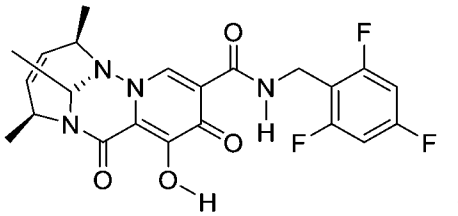
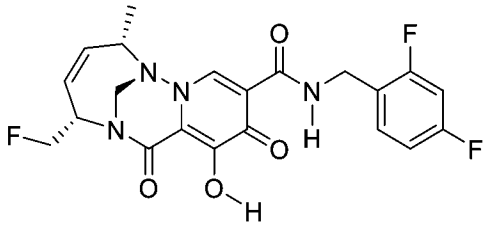
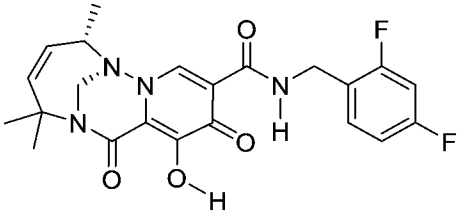
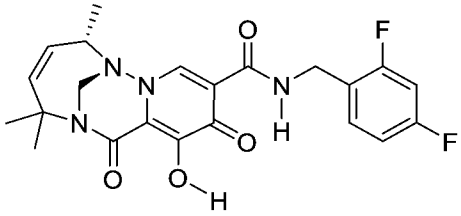
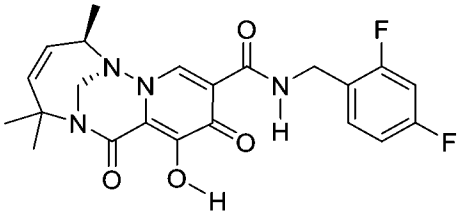
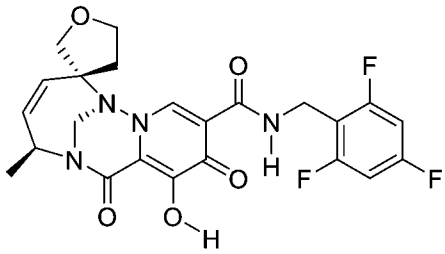
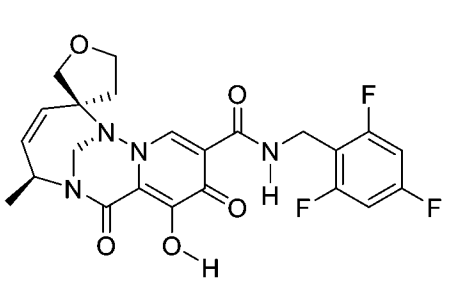
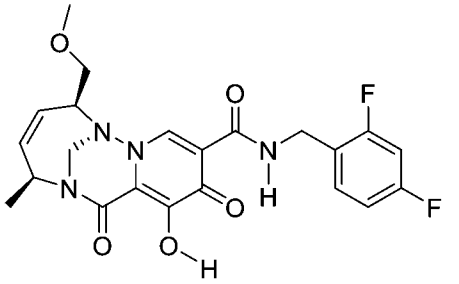

、

、

、及

。

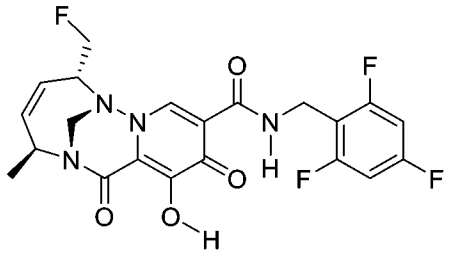
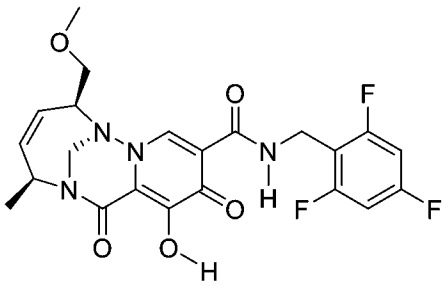
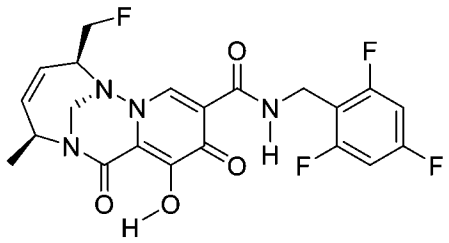
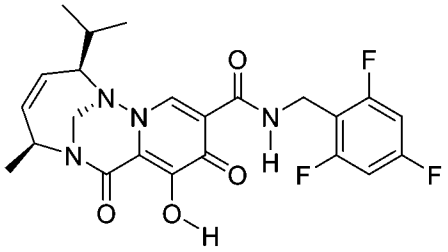
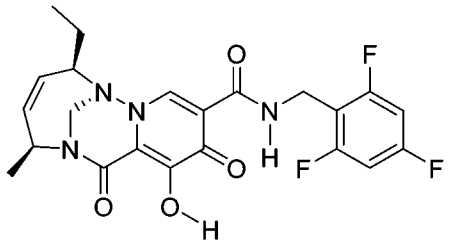
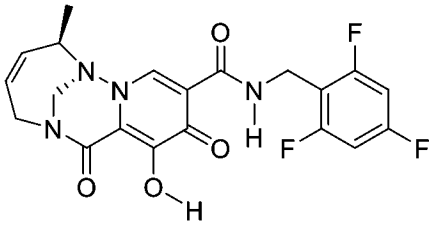
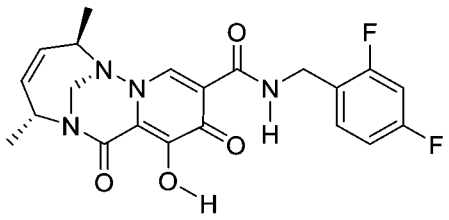
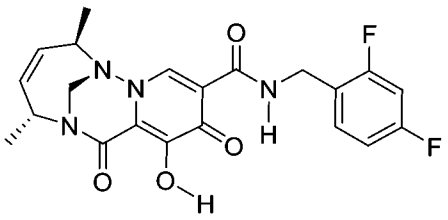
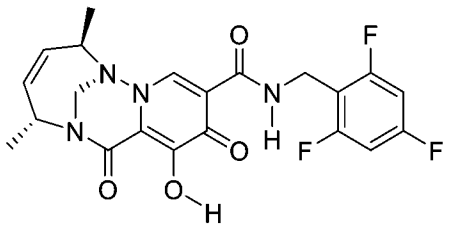
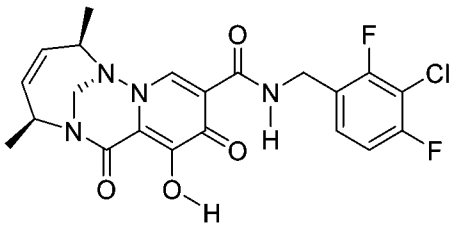
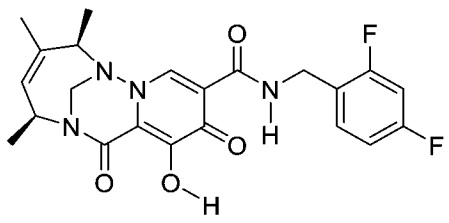
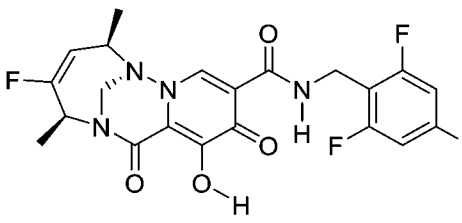
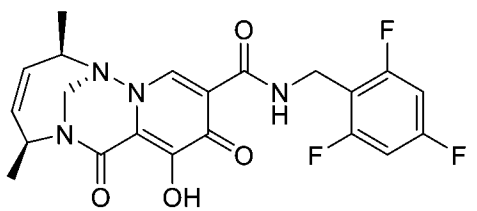
[0118] 在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係選自由下列所組成之群組：


、

、

、

、

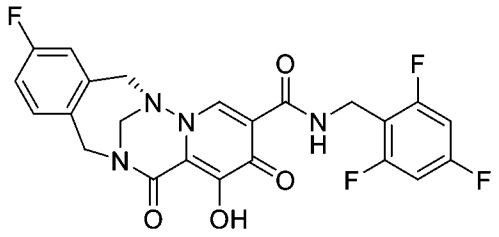
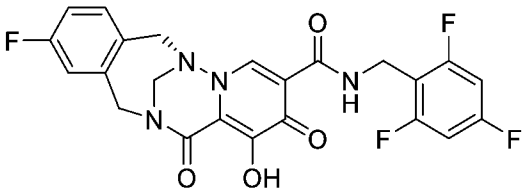
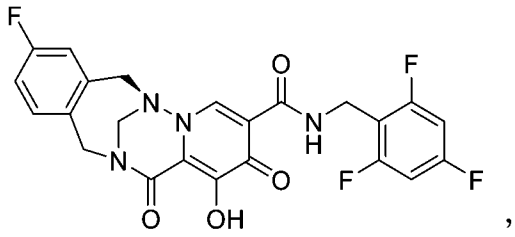
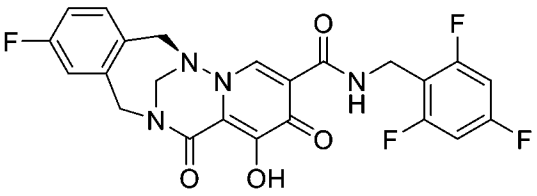
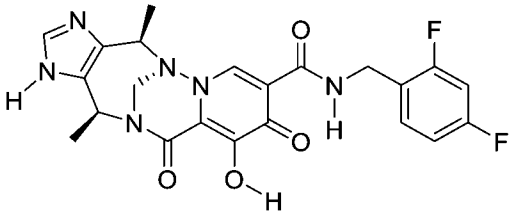
、

、

、

、

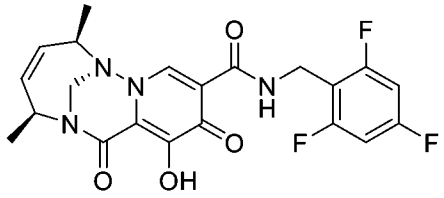

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、及

。

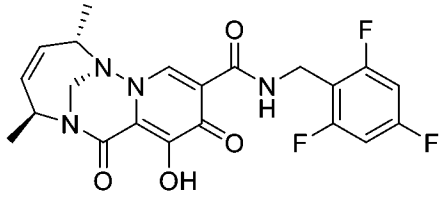
【0119】 在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係選自由下列所組成之群組：


、

、

，

、及

。

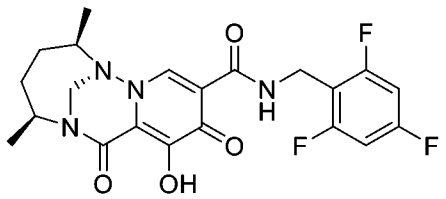
【0120】 在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係：


。

【0121】 在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係：

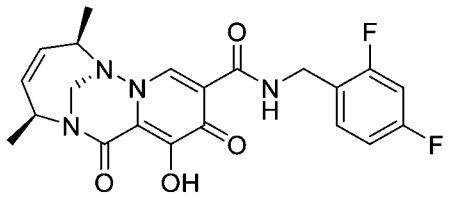

。

【0122】 在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係：



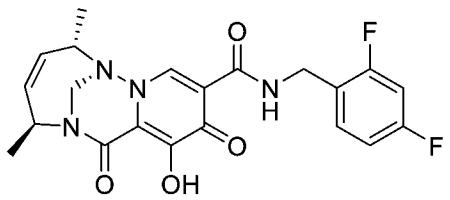
。

【0123】　在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係：



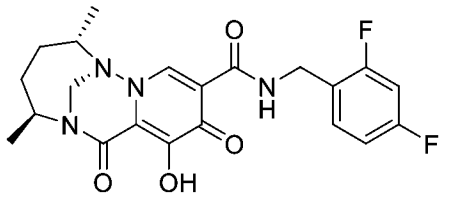
。

【0124】　在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係：



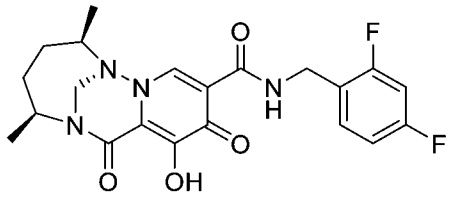
。

【0125】　在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係：



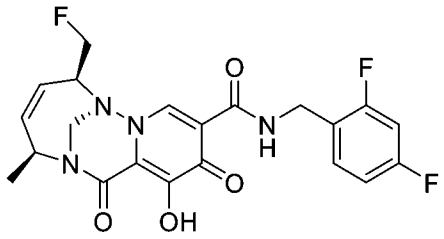
。

【0126】　在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係：



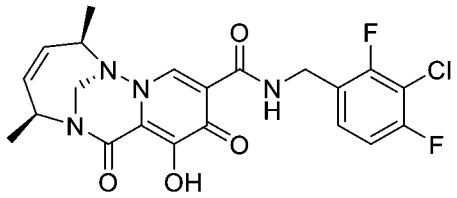
。

【0127】　在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係：



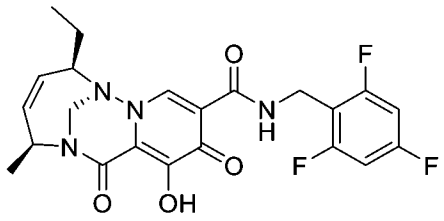
。

【0128】　在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係：



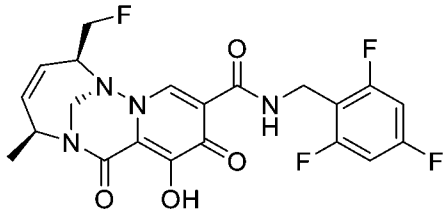
。

【0129】　在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係：



。

【0130】　在一些實施例中，式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物係：



。

III.　組成物及套組

【0131】 本文所提供之化合物通常係以醫藥組成物之形式投予。因此，本文亦提供醫藥組成物，其包含一或多種本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物、及一或多種選自載劑、佐劑、及賦形劑之醫藥上可接受之媒劑。本文所提供之化合物可係醫藥組成物之唯一活性成分或活性成分中之一者。合適的醫藥上可接受之媒劑可包括例如惰性固體稀釋劑及填料、稀釋劑，包括無菌水溶液及各種有機溶劑、滲透增強劑、增溶劑、及佐劑。此類組成物係以醫藥領域中熟知的方式製備。參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985)；及Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed.(G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)。

【0132】 在一個態樣中，本文提供醫藥組成物，其包含本文所提供之化合物（例如式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物）或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑或載劑。在一些實施例中，醫藥組成物包含治療有效量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑或載劑。

【0133】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組成物進一步包含一或多種（例如一、二、三、四、一或二、一至三、或一至四種）額外治療劑或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含治療有效量的一或多種（例如一、二、三、四、一或二、一至三、或一至四種）額外治療劑或其醫藥上可接受之鹽。

【0134】 醫藥組成物可以單次劑量或多次劑量投予。醫藥組成物可藉由各種方法投予，包括例如直腸、經頰、鼻內、及經皮途徑。在一些實施例中，

醫藥組成物可藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、腸胃外、肌內、皮下、口服、局部、或作為吸入劑(inhalant)投予。

【0135】 一種投予模式係腸胃外，例如藉由注射。可併入本文所述之醫藥組成物以用於藉由注射投予之形式包括例如水性或油性懸浮液、或與芝麻油、玉米油、棉籽油、或花生油之乳劑、以及酏劑、甘露醇、右旋糖、或無菌水溶液、及類似的醫藥媒劑。

【0136】 口服投予可係投予本文所提供之化合物的另一途徑。投予可經由例如膠囊或腸衣錠(enteric coated tablet)。在製造包括至少一種本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物的醫藥組成物時，通常活性成分（諸如本文所提供之化合物）係藉由賦形劑稀釋及/或封裝在可呈膠囊、囊劑(sachet)、紙、或其他容器之形式的此類載體內。當賦形劑用作稀釋劑時，其可呈固體、半固體、或液體材料之形式，其作用為活性成分的媒劑、載劑、或介質。因此，醫藥組成物可呈以下形式：錠劑、丸劑、粉劑、口含錠(lozenge)、囊劑、扁囊劑(cachet)、酏劑、懸浮液、乳劑、溶液、糖漿、氣溶膠（作為固體或在液體介質中）、含有例如至多10重量%的活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液、及無菌包裝粉劑。

【0137】 合適的賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、無菌水、糖漿、及甲基纖維素、或其任何組合。醫藥組成物可額外地包括潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂、及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；保存劑，諸如甲基及丙基羥基-苯甲酸酯；甜味劑；及調味劑；或其任何組合。

【0138】 包括至少一種本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物的醫藥組成物可經調配，以在向對象投予之後藉由採用所屬技術領域中已知的程序提供活性成分（諸如本文所提供之化合物）的快速、持續、或延遲釋放。用於口服投予之控制釋放藥物遞送系統包括滲透泵系統及含有經聚合物塗佈之貯器(reservoir)或藥物-聚合物基質配方之溶離系統。控制釋放系統之實例係於以下中給出：美國專利第3,845,770號；第4,326,525號；第4,902,514號；及第5,616,345號。用於本揭露之方法中的另一配方採用經皮遞送裝置（「貼片」）。可使用此類經皮貼片以受控的量提供本文所提供之化合物的連續或不連續輸注。用於遞送藥劑之經皮貼片的構造及使用係所屬技術領域中熟知的。參見例如美國專利第5,023,252號、第4,992,445號、及第5,001,139號。此類貼片可建構為連續、脈衝式、或需要時遞送藥劑。

【0139】 為了製備固體組成物（諸如錠劑），主要活性成分可與醫藥賦形劑混合以形成固體預調配組成物，其含有本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物的均質混合物。當指稱此等預調配組成物為均質時，活性成分可均勻地分散於整個組成物中，使得可容易地將組成物細分成同等有效的單位劑型，諸如錠劑、丸劑、及膠囊。

【0140】 本文所述之化合物之錠劑或丸劑可經塗佈或以其他方式混配，以提供具有延長作用之優點的劑型、或保護其免受胃酸條件影響。例如，錠劑或丸劑可包括內劑量及外劑量組分，後者呈覆蓋前者之封套(envelope)形式。此兩種組分可藉由腸溶層隔開，腸溶層用於抵抗胃中的崩解並允許內組分完整地通過進入十二指腸或延遲釋放。各種材料可用於此類腸溶層或腸溶衣，此類材

料包括數種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇、及乙酸纖維素之材料的混合物。

【0141】 用於吸入或吹入之醫藥組成物可包括於醫藥上可接受之水性或有機溶劑、或其混合物中之溶液及懸浮液、及粉末。液體或固體組成物可含有如上所述之合適的醫藥上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組成物係藉由口服或鼻呼吸途徑投予以達局部或全身性效應。在其他實施例中，醫藥上可接受之溶劑中的組成物可藉由使用惰性氣體霧化。經霧化溶液可直接自霧化裝置吸入，或可將霧化裝置附接至面罩帷幕、或間歇性正壓呼吸器。可從以適當方式遞送配方之裝置投予溶液、懸浮液、或粉末組成物，較佳地係口服或經鼻投予。

【0142】 在一個態樣中，本文提供套組，其包含本文所提供之化合物（例如式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物）或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、前藥、或溶劑合物、及合適的包裝。在一些實施例中，套組進一步包含使用說明。在一些實施例中，套組包含本文所提供之化合物（例如式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物）或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、前藥、或溶劑合物、及該等化合物於適應症（包括本文所述之疾病或病況）治療中之標籤及/或使用說明。

【0143】 在一些實施例中，套組進一步包含一或多種（例如一、二、三、四、一或二、一至三、或一至四種）額外治療劑或其醫藥上可接受之鹽。

【0144】 在一個態樣中，本文提供製品，其在合適的容器中包含本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物。在一些實施例中，容器可係小瓶、罐子、安瓿、預載注射器、或靜脈內袋。

IV. 方法

【0145】 在一個實施例中，提供治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV（例如HIV-1及/或HIV-2）感染之方法，其包含向該人類投予治療有效量的式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。

【0146】 在一些實施例中，該等方法進一步包含向人類投予治療有效量的一、二、三、或四種額外治療劑。在某些實施例中，額外治療劑係抗HIV藥劑。在具體實施例中，額外治療劑係HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶的非核苷或非核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gpl20抑制劑、CCR5抑制劑、潛伏期逆轉劑(latency reversing agent)、殼體聚合抑制劑、HIV bNAb（廣泛中和HIV抗體）、TLR7促效劑、藥物動力學增強劑、用於治療HIV的其他藥物、或其組合。在一個實施例中，該或該等額外治療劑係阿巴卡韋(abacavir)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、利那卡帕韋(lenacapavir)、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，該或該等額外治療劑係阿巴卡韋、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、利那卡帕韋、GS-5894、伊拉曲韋(islatravir)、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，該或該

等額外治療劑係利那卡帕韋、伊拉曲韋。在一些實施例中，額外治療劑係利那卡帕韋。在一些實施例中，額外治療劑係伊拉曲韋。

【0147】　在另一實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物之用途，其係用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV（例如HIV-1及/或HIV-2）感染。

【0148】　在另一實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於醫療療法。

【0149】　在另一實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於治療HIV感染。

【0150】　在另一實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染之方法中。

【0151】　在另一實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或

式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染之方法中，其中該方法進一步包含向該人類投予一、二、三、或四種額外治療劑。

【0152】 在另一實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染之方法中，其中該方法進一步包含向該人類投予一、二、三、或四種額外治療劑，該額外治療劑係選自由下列所組成之群組：HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶的非核苷或非核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gpl20抑制劑、CCR5抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體聚合抑制劑、HIV bNAb、TLR7促效劑、藥物動力學增強劑、用於治療HIV的其他藥物、或其組合。在一個實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自下列：HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶的非核苷抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、潛伏期逆轉劑、HIV殼體抑制劑、HIV bNAb、TLR7促效劑、及其組合。

【0153】 在另一實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於治療患有或處於患有感染

之風險的人類之HIV感染之方法中，其中該方法進一步包含向該人類投予治療有效量的替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱(emtricitabine)。

【0154】 在另一實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染之方法中，其中該方法進一步包含向該人類投予治療有效量的替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱。

【0155】 在另一實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染之方法中，其中該方法進一步包含向該人類投予治療有效量的替諾福韋二吡呋酯。

【0156】 在另一實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染之方法中，其中該方法進一步包含向該人類投予治療有效量的替諾福韋艾拉酚胺。

【0157】 在另一實施例中，提供一種使用式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物的方法。具體而言，提

供一種在哺乳動物（例如人類）中治療HIV病毒的增生、治療AIDS、或延緩AIDS或ARC症狀的發作之方法，其包含向該哺乳動物投予式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【0158】　在另一實施例中，提供一種組成物，其包含式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑，其係用於在哺乳動物（例如人類）中治療HIV病毒的增生、治療AIDS、或延緩AIDS或ARC症狀的發作之方法中。

【0159】　在一個實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於預防HIV感染。

【0160】　例如，在一個實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其係用於暴露前預防(PrEP)（即在個體暴露於HIV病毒之前），以在個體暴露於病毒時預防HIV感染爆發、及/或防止病毒造成永久性感染、及/或預防疾病的症狀出現、及/或預防病毒在血液中達到可偵測的水平。

【0161】　在另一實施例中，揭示一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染的藥劑中之用途。

【0162】 在另一實施例中，揭示一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽作為研究工具的用途。

【0163】 在另一實施例中，揭示一種製品，其包含：有效治療HIV感染之組成物；及包含標籤之包裝材料，該標籤指示組成物可用來治療HIV感染。例示性組成物包括式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0164】 在又另一實施例中，揭示一種抑制HIV複製的方法。該方法包含在抑制HIV複製的條件下使病毒暴露於有效量的式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其鹽。

【0165】 在另一實施例中，揭示一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物抑制HIV整合酶之活性的用途。

【0166】 在另一實施例中，揭示一種式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物或其鹽抑制HIV之複製的用途。

V. 投予

【0167】 本揭露之化合物（在本文中亦稱為活性成分）可藉由適用於待治療病況的任何途徑投予。合適的途徑包括口服、直腸、鼻、局部（包括經頰及舌下）、經皮、陰道、及腸胃外（包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內、及硬膜外）、及類似者。將理解的是，較佳的途徑可隨例如接受者之病況而變

化。本文所揭示之某些化合物的優點在於其等係口服生物可用的且可口服給藥。

【0168】 本揭露之化合物可根據有效給藥方案向個體投予一段所欲的時間或持續時間，諸如至少約一個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、或至少約12個月或更久。在一些實施例中，在個體壽命之期間，以每日或間歇性排程投予化合物。

【0169】 對任何特定對象之本揭露之化合物的具體劑量水平將取決於各種因素，包括所採用之具體化合物的活性、年齡、體重、整體健康、性別、飲食、投予時間、投予途徑、及排泄率、藥物組合、及接受療法之對象中特定疾病的嚴重性。例如，劑量可表示為每公斤對象體重之本文所述之化合物的毫克數(mg/kg)。在約0.1與150 mg/kg之間的劑量可係適當的。在一些實施例中，約0.1及100 mg/kg可係適當的。在其他實施例中，在0.5與60 mg/kg之間的劑量可係適當的。當在大小差異很廣的對象之間調整劑量時，根據對象體重進行標準化係特別有用的，諸如發生在兒童及成年人類兩者中使用藥物時，或在將非人類對象（諸如狗）中之有效劑量轉換成適用於人類對象的劑量時。

【0170】 每日劑量亦可描述為每劑量或每天投予的本文所述之化合物的總量。式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之互變異構物的每日劑量可在約1 mg與4,000 mg之間、在約2,000至4,000 mg/天之間、在約1至2,000 mg/天之間、在約1至1,000 mg/天之間、在約10至500 mg/天之間、在約20至500 mg/天之間、在約50至300 mg/天之間、在約75至200 mg/天之間、或在約15至150 mg/天之間。

【0171】 本揭露之化合物之劑量或給藥頻率可在治療過程中基於投予醫師之判斷調整。

【0172】 本揭露之化合物可以治療有效量投予至個體（例如人類）。在一些實施例中，化合物係每天投予一次。

【0173】 本文所提供之化合物可藉由任何可用的途徑及手段投予，諸如藉由口服或腸胃外（例如靜脈內）投予。化合物的治療有效量可包括每天約0.00001 mg/kg體重至每天約10 mg/kg體重，諸如每天約0.0001 mg/kg體重至每天約10 mg/kg體重、或諸如每天約0.001 mg/kg體重至每天約1 mg/kg體重、或諸如每天約0.01 mg/kg體重至每天約1 mg/kg體重、或諸如每天約0.05 mg/kg體重至每天約0.5 mg/kg體重。在一些實施例中，本文所提供之化合物的治療有效量包括每天約0.3 mg至約30 mg、或每天約30 mg至約300 mg、或每天約0.3 μg至約30 mg、或每天約30 μg至約300 μg。

【0174】 本揭露之化合物可與一或多種額外治療劑以任何劑量的本揭露之化合物（例如1 mg至1000 mg的化合物）組合。治療有效量可包括每劑量約0.1 mg至每劑量約1000 mg，諸如每劑量約50 mg至每劑量約500 mg、或諸如每劑量約100 mg至每劑量約400 mg、或諸如每劑量約150 mg至每劑量約350 mg、或諸如每劑量約200 mg至每劑量約300 mg、或諸如每劑量約0.01 mg至每劑量約1000 mg、或諸如每劑量約0.01 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約0.1 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約10 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約1000 mg。式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、或Vb之化合物的其他治療有效量係每劑量約1 mg、或每劑量約2、3、4、5、6、7、8、9、10、

15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或約100 mg。本揭露之化合物的其他治療有效量係每劑量約100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、或約1000 mg。

【0175】 在一些實施例中，本文所述之方法包含向對象投予約1至500 mg之初始每日劑量的本文之化合物p，並藉由增量增加劑量直到達成臨床療效。可使用約5、10、25、50、或100 mg之增量來增加劑量。可每天、每隔一天、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每三週一次、或每月一次增加劑量。

【0176】 當口服投予時，用於人類對象之總每日劑量可在約1 mg與1,000 mg之間、在約10至500 mg/天之間、在約50至300 mg/天之間、在約75至200 mg/天之間、或在約100至150 mg/天之間。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約100、200、300、400、500、600、700、800、900、或1000 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約200、300、400、500、600、700、或800 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約300、400、500、或600 mg/天。

【0177】 在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約100 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約150 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約200 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約250 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑

量可係以單次劑量投予之約300 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約350 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約400 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約450 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約500 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約550 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約600 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約650 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約700 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約750 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約800 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約850 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約900 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約950 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約1000 mg/天。

【0178】　單次劑量可每小時、每天、每週、或每月投予。例如，單次劑量可每1小時、2、3、4、6、8、12、16投予一次、或每24小時投予一次。單次劑量亦可每1天、2、3、4、5、6投予一次、或每7天投予一次。單次劑量亦可每1週、2、3投予一次、或每4週投予一次。在某些實施例中，單次劑量可每週投予一次。單次劑量亦可每月投予一次。在一些實施例中，以本文所揭示之方

法每天投予本文所揭示之化合物一次。在一些實施例中，以本文所揭示之方法每天投予本文所揭示之化合物兩次。

【0179】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每10天投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每15天投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每20天投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每10至15天投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每15至20天投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每10至20天投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每個月投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每2個月投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每3個月投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每4個月投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每5個月投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每6個月投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每8個月投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每10個月投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係每年投予一次。

【0180】 本揭露之化合物之劑量的頻率將由個別患者的需求判定，且可係例如每天一次、或每天兩次或更多次。只要需要治療HBV感染、HIV感染、癌症、過度增生性疾病、或本文所述之任何其他適應症，持續投予化合物。例如，可向受HBV感染之人類投予化合物達20天至180天的期間、或例如達20天至90天的期間、或例如達30天至60天的期間。

【0181】 投予可係間歇性的，其中在數天或更多天的期間內，患者接受每日劑量的本揭露之化合物，接著在數天或更多天的期間內，患者並未接受每日劑量的化合物。例如，患者可每隔一天、或每週三次接受一定劑量的化合

物。再次舉實例而言，患者可每天接受一定劑量的化合物達1至14天的期間，接著在7至21天的期間內，患者並未接受一定劑量的化合物，接著在後續的期間（例如1至14天）內，患者再次接受每日劑量的化合物。依臨床上所需治療患者時，可重複投予化合物、接著不投予化合物之交替期。

【0182】 本揭露之化合物或其醫藥組成物可使用任何上述合適的模式每天投予一、二、三、或四次。此外，投予化合物或用化合物治療可持續數天；例如，針對一個治療週期，通常治療將持續至少7天、14天、或28天。治療週期在癌症化學療法中係熟知的，且經常在週期之間以約1至28天、通常約7天或約14天的休息期交替。在其他實施例中，治療週期亦可係連續的。

VI. 組合療法

【0183】 在某些實施例中，提供一種用於治療或預防患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染之方法，其包含向該人類投予治療有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、與治療有效量的一或多種（例如一、二、三、一或二、或一至三種）額外治療劑之組合。在一個實施例中，提供一種用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染之方法，其包含向該人類投予治療有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、與治療有效量的一或多種（例如一、二、三、一或二、或一至三種）額外治療劑之組合。

【0184】 在一個實施例中，提供醫藥組成物，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、與一或多種（例如一、二、三、一或二、或一至三種）額外治療劑之組合、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、或賦形劑。

【0185】 在某些實施例中，本揭露提供一種用於治療HIV感染之方法，其包含向有需要之患者投予治療有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、與治療有效量的一或多種額外治療劑之組合，該治療劑適用於治療HIV感染。

【0186】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一、二、三、四、或更多種額外治療劑組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與兩種額外治療劑組合。在其他實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與三種額外治療劑組合。在進一步實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與四種額外治療劑組合。一、二、三、四、或更多種額外治療劑可係選自相同類別的治療劑之不同治療劑，且/或其等可選自不同類別的治療劑。

*HIV*組合療法之投予

【0187】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物係與一或多種額外治療劑一起投予。本文揭示之化合物與一或多種額外治療劑之共投予一般係指同時或依序投予本文揭示之化合物及一或多種額外治療劑，使得治療有效量的本文揭示之化合物及一或多種額外治療劑兩者皆存在於患者體內。當依序投予時，組合可在二或更多次投予中投予。

【0188】 共投予包括在投予單位劑量的一或多種額外治療劑之前或之後投予單位劑量的本文所揭示之化合物。例如，本文所揭示之化合物可在投予一或多種額外治療劑的數秒、數分鐘、或數小時內投予。在一些實施例中，先投予單位劑量的本文所揭示之化合物，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的一

或多種額外治療劑。替代地，先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的本文所揭示之化合物。在其他實施例中，先投予單位劑量的本文所揭示之化合物，接著在數小時（例如1至12小時）的期間之後，投予單位劑量的一或多種額外治療劑。在又其他實施例中，先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，接著在數小時（例如1至12小時）的期間之後，投予單位劑量的本文所揭示之化合物。

【0189】　在某些實施例中，本文所揭示之化合物係與一或多種額外治療劑組合，其呈單位式劑型(unitary dosage form)以同時投予至患者，例如作為用於口服投予之固體劑型。

【0190】　在某些實施例中，式I之化合物係調配成錠劑，其可以可選地含有一或多種可用於治療HIV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有另一種用於治療HIV之活性成分，諸如HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶的非核苷或非核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位(allosteric)）整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑、及其組合。

【0191】　在某些實施例中，此類錠劑適用於每天給藥一次。

*HIV*組合療法

【0192】　在上述實施例中，額外治療劑可係抗HIV藥劑。HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶的非核苷或非核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、

基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢(homing)核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)、及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法）、潛伏期逆轉劑、靶向HIV殼體之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體(antibody-like)」治療性蛋白質、HIV P17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順-反異構酶A調節劑、蛋白雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染力因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、CD4調節劑、CD4拮抗劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、逆週期蛋白(retrocyclin)調節劑、CDK-9抑制劑、CCR5趨化激素拮抗劑、CCR5基因調節劑、樹突狀ICAM-3抓取非整合素1 (dendritic ICAM-3 grabbing nonintegrin 1)抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、玻尿酸酶抑制劑、Nef拮抗劑、Nef抑制劑、蛋白酶活化受體-1拮抗劑、TNFα配體抑制劑、PDE4抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合抑制劑(reverse transcriptase priming complex inhibitor)、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及其組合。

【0193】　在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄

酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、及雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、及其組合。

*HIV*組合藥物

【0194】 組合藥物之實例包括ATRIPLA®（依法韋侖(efavirenz)、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；BIKTARVY®（比替拉韋(bictegravir)、恩曲他濱、及替諾福韋艾拉酚胺）；COMPLERA®（EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；STRIBILD®（埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；TRUVADA®（反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF+FTC）；DESCOVY®（替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱）；ODEFSEY®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林）；GENVOYA®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋）；SYMTUZA®（地瑞那韋(darunavir)、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及考比司特）；SYMFITM（依法韋侖、拉米夫定(lamivudine)、及富馬酸替諾福韋二吡呋酯）；CIMDUTM（拉米夫定及富馬酸替諾福韋二吡呋酯）；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋；COMBIVIR®（齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC）；EPZICOM®（LIVEXA®；阿巴卡韋硫酸鹽及拉米夫定；ABC+3TC）；KALETRA®

（ALUVIA®；洛匹那韋及利托那韋）；TRIUMEQ®（德羅格韋、阿巴卡韋、及拉米夫定）；TRIZIVIR®（阿巴卡韋硫酸鹽、齊多夫定、及拉米夫定；ABC+AZT+3TC）；阿紮那韋及考比西他；阿紮那韋硫酸鹽及考比西他；阿紮那韋硫酸鹽及利托那韋；達如那韋及考比西他；德羅格韋及利匹韋林；德羅格韋及利匹韋林鹽酸鹽；德羅格韋、阿巴卡韋硫酸鹽、及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平、及齊多夫定；雷特格韋及拉米夫定；多拉韋林、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；多拉韋林、拉米夫定、及替諾福韋二吡呋酯；達匹韋林(dapivirine) +左炔諾孕酮(levonorgestrel)、多替拉韋+拉米夫定、多替拉韋+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺、艾法韋林(elsulfavirine) +恩曲他濱+替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+富馬酸替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那韋+利托那韋、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定、及富馬酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱+利匹韋林鹽酸鹽、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定、及拉米夫定。

其他*HIV*藥物

【0195】 用於治療HIV的其他藥物之實例包括醋孟南(acemannan)、阿拉泊韋(alisporivir)、阿斯君默(astodrimer)、BanLec、CC-11050、去鐵酮(deferiprone)、加木恩(Gamimune)、格里菲辛(griffithsin)、麥特可法林(metenkefalin)、那曲酮(naltrexone)、普拉斯汀(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、沃拉帕夏(vorapaxar)、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡醯基奎尼酸、rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ、MazF基因療法、MK-8527、BlockAide、PSC-

RANTES、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040 (PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、Immuglo、及VIR-576。

*HIV*蛋白酶抑制劑

【0196】 HIV蛋白酶抑制劑之實例包括安普那韋(amprenavir)、阿扎那韋、貝卡那韋(brecanavir)、地瑞那韋、福沙那韋(fosamprenavir)、福沙那韋鈣、茚地那韋(indinavir)、硫酸茚地那韋、洛匹那韋、奈非那韋(nelfinavir)、甲磺酸奈非那韋、利托那韋、沙奎那韋(saquinavir)、甲磺酸沙奎那韋、替拉那韋(tipranavir)、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、及TMC-310911。

*HIV*反轉錄酶抑制劑

【0197】 HIV反轉錄酶的非核苷或非核苷酸抑制劑之實例包括達匹韋林、地拉韋啶(delavirdine)、甲磺酸地拉韋啶、多拉韋林、依法韋侖、依曲韋林(etravirine)、香菇多糖(lentinan)、MK-8583、奈韋拉平、利匹韋林、TMC-278LA、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005、及艾法韋林(VM-1500)。

【0198】 HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑之實例包括阿德福韋(adefovir)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)、阿茲夫定(azvudine)、恩曲他濱、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸替諾福韋艾

拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯、VIDEX®及VIDEX EC®（地達諾新(didanosine)、ddl）、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿立他濱(apricitabine)、森沙戊定(censavudine)、地達諾新、艾夫他濱(elvucitabine)、非替那韋(festinavir)、氟沙定替酯(fosalvudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil orotate)、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、伊拉曲韋(islatravir)、拉米夫定、福斯非茲(phosphazid)、司他夫定(stavudine)、紮西他濱(zalcitabine)、齊多夫定、羅法福韋艾他拉酚胺(rovafovir etalafenamide) (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8591、MK-858、VM-2500、及KP-1461。

*HIV*整合酶抑制劑

【0199】 HIV整合酶抑制劑之實例包括埃替格韋、薑黃素、薑黃素之衍生物、菊苣酸(chicoric acid)、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯基奎尼酸、3,5-二咖啡醯基奎尼酸之衍生物、金精三羧酸(aurintricarboxylic acid)、金精三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯之衍生物、泰福斯汀(tyrphostin)、泰福斯汀之衍生物、槲皮素(quercetin)、槲皮素之衍生物、雷特格韋、多替拉韋、JTK-351、比替拉韋、AVX-15567、BMS-986197、卡博特韋(cabotegravir)（長效可注射劑）、二酮基喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊金(ledgin)、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸、T-169、VM-3500、及卡博特韋。

【0200】 HIV非酶催化性部位或別位整合酶抑制劑(NCINI)之實例包括CX-05045、CX-05168、及CX-14442。

*HIV*進入抑制劑

【0201】 HIV進入（融合）抑制劑之實例包括賽尼克韋羅(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4附著抑制劑、DS-003 (BMS-599793)、gp120抑制劑、及CXCR4抑制劑。

【0202】 CCR5抑制劑之實例包括阿拉韋羅(aplaviroc)、維克韋羅(vicriviroc)、馬拉韋羅(maraviroc)、賽尼克韋羅、勒隆利單抗(leronlimab) (PRO-140)、阿達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680、及vMIP (Haimipu)。

【0203】 gp41抑制劑之實例包括艾博韋地(albuvirtide)、恩夫韋地(enfuvirtide)、BMS-986197、恩夫韋地生物改良藥(biobetter)、恩夫韋地生物相似藥(biosimilar)、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚體、及西夫韋地(sifuvirtide)。

【0204】 CD4附著抑制劑之實例包括伊巴利祖單抗及CADA類似物。

【0205】 gp120抑制劑之實例包括Radha-108 (Receptol)、3B3-PE38、BanLec、基於膨土之奈米藥物、福斯特賽韋胺丁三醇(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831、及BMS-663068。

【0206】 CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽、及vMIP（海米普）。

*HIV*成熟抑制劑

【0207】 HIV成熟抑制劑之實例包括BMS-955176、BMS-986197、GSK-3640254、及GSK-2838232。

潛伏反轉劑

【0208】 潛伏期逆轉劑之實例包括組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、蛋白酶體抑制劑（諸如Velcade及檸檬酸伊沙佐米(ixazomib citrate)）、蛋白激酶C (PKC)活化劑、Smyd2抑制劑、BET-溴域4 (BRD4)抑制劑、離子黴素(ionomycin)、PMA、SAHA（辛二醯苯胺異羥肟酸(suberanilohydroxamic acid)或辛二醯基(suberoyl)、苯胺、及異羥肟酸(hydroxamic acid)）、IL-15調節抗體、JQ1、二硫龍(disulfiram)、兩性黴素B (amphotericin B)、及泛素抑制劑（諸如拉格唑拉(largazole)類似物）、APH-0812、及GSK-343。

【0209】 HDAC抑制劑之實例包括羅米地辛(romidepsin)、伏立諾他(vorinostat)、及帕比司他(panobinostat)。

【0210】 PKC活化子之實例包括吲哚內醯胺(indolactam)、普羅斯坦(prostratin)、巨大戟醇(ingenol) B、及DAG-內酯。

殼體抑制劑

【0211】 殼體抑制劑之實例包括殼體聚合抑制劑或殼體破壞化合物、HIV核殼蛋白p7 (NCp7)抑制劑（諸如偶氮二甲醯胺）、HIV p24殼體蛋白抑制

劑、GS-6207、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301、及AVI-CAN1-15系列。

基於免疫之療法

【0212】 基於免疫之療法之實例包括：類鐸受體調節劑，諸如tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12、及tlr13；程式性細胞死亡蛋白1 (Pd-1)調節劑；程式性死亡配體1 (Pd-L1)調節劑；IL-15調節劑；DermaVir；介白素-7；必賴克瘽(plaquenil)（羥氯奎寧）；普留淨(proleukin)（阿地介白素(aldesleukin)，IL-2）；干擾素α；干擾素α-2b；干擾素α-n3；聚乙二醇化干擾素α；干擾素γ；羥基尿素；黴酚酸酯(mycophenolate mofetil, MPA)及其酯衍生物黴酚酸酯(MMF)；利巴韋林(ribavirin)；聚合物聚乙烯亞胺(PEI)；Gepon；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107、介白素-15/Fc融合蛋白、AM-0015、ALT-803、NIZ-985、NKTR-255、NKTR-262、NKTR-214、Normferon、聚乙二醇干擾素α-2a、聚乙二醇干擾素α-2b、重組介白素-15、Xmab-24306、RPI-MN、STING調節劑、RIG-I調節劑、NOD2調節劑、SB-9200、及IR-103。

【0213】 TLR促效劑之實例：維沙莫德(vesatolimod) (GS-9620)、GS-986、IR-103、勒托莫德(lefitolimod)、替索莫德(tilsotolimod)、林他莫德(rintatolimod)、DSP-0509、AL-034、G-100、可比托莫德(cobitolimod)、AST-008、莫托莫德(motolimod)、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854、特拉莫德(telratolimod)、RO-7020531。

磷脂醯肌醇*3*-激酶*(PI3K)*抑制劑

【0214】 PI3K抑制劑之實例包括艾代拉里斯(idelalisib)、艾培昔布(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、CAI乳清酸鹽、考班昔布(copanlisib)、杜維昔布(duvelisib)、吉達昔布(gedatolisib)、來那替尼(neratinib)、帕努昔布(panulisib)、哌立福新(perifosine)、皮克昔布(pictilisib)、皮拉昔布(pilaralisib)、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布鈉、索諾昔布(sonolisib)、泰尼昔布(taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765、及ZSTK-474。

*α4/β7*拮抗劑

【0215】 整合素α-4/β-7拮抗劑之實例包括PTG-100、TRK-170、阿布里單抗(abrilumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、卡洛斯特(carotegrast)甲基、及維多珠單抗(vedolizumab)。

*HIV*抗體、雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質

【0216】 HIV抗體、雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質之實例包括DART®、DUOBODIES®、BITES®、XmAb®、TandAb®、Fab衍生物、雙特異性抗體、三特異性抗體、多價抗體、bnAB（廣泛中和HIV-1抗體）、BMS-936559、TMB-360、及靶向HIV gp120或gp41之抗體、靶向HIV之抗體招

募分子(antibody-recruiting molecule)、抗CD63單株抗體、CD3雙特異性抗體、CD16雙特異性抗體、抗GB病毒C抗體、抗GP120/CD4、CCR5雙特異性抗體、抗Nef單域抗體、抗Rev抗體、駱駝科動物衍生之抗CD18抗體、駱駝科動物衍生之抗ICAM-1抗體、DCVax-001、gp140靶向抗體、基於gp41之HIV治療性抗體、人類重組mAb (PGT-121)、伊巴珠單抗、Immuglo、MB-66。

【0217】 以此方式靶向HIV之抗體之實例包括巴維昔單抗(bavituximab)、UB-421、C2F5、2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、8ANC195、3BNC117、3BNC117-LS、3BNC60、D1D2、10-1074、10-1074-LS、GS-9722、DH411-2、BG18、PGT145、PGT121、PGT122、PGT-151、PGT-133、PGT-135、PGT-128、MDX010（伊匹單抗(ipilimumab)）、DH511、DH511-2、N6、N6LS、N49P6、N49P7、N49P7.1、N49P9、N49P11、N60P1.1、N60P25.1、N60P2.1、N60P31.1、N60P22、NIH 45-46、PG9、PG16、8ANC195、2Dm2m、4Dm2m、6Dm2m、VRC-01、VRC-01-LS、PGDM1400、A32、7B2、10E8、10E8VLS、3810109、10E8v4、10E8.4/iMab、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、IMC-HIV、iMabm36、10E8v4/PGT121-VRC01、eCD4-Ig、IOMA、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、SAR-441236、VRC-07-523、VRC07-523LS、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、P2G12、及VRC07。HIV雙特異性抗體之實例包括MGD014、TMB-bispecific。

【0218】 體內遞送之bnAB之實例，諸如AAV8-VRC07；編碼抗HIV抗體VRC01之mRNA。

藥物動力學增強劑

【0219】 藥物動力學增強劑之實例包括考比西他及利托那韋。

額外治療劑

【0220】 額外治療劑之實例包括揭示於下列中之化合物：WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2014/100323 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US 20100143301 (Gilead Sciences)、及WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)。

*HIV*疫苗

【0221】 HIV疫苗之實例包括肽疫苗、重組次單元蛋白疫苗、使用病毒載體（諸如沙狀病毒(arenavirus)、淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)、皮欽德病毒(pichinde virus)、經修飾之安卡拉牛痘病毒(MVA)、腺病毒、腺相關病毒(AAV)、水疱性口炎病毒(VSV)、及黑猩猩腺病毒(ChAd)）的活載體疫苗、DNA疫苗、CD4衍生肽疫苗、疫苗組合、BG505 SOSIP.664 gp140、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV、(vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、單體gp120 HIV-1亞型C疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad4-Env145NFL、Ad5-

ENVA-48、HB-500、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、Vacc-CRX、VVX-004、VAC-3S、多支(multiclade) DNA重組腺病毒-5 (rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、Pennvax-G、Pennvax-GP/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚ICLC佐劑疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、gp140[delta]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、Ad26.Mod.HIV + MVA馬賽克疫苗+ gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001、及類病毒顆粒疫苗（諸如假病毒(pseudovirion)疫苗）、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基於GTU之DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、偶聯物多肽疫苗、樹突細胞疫苗、基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗（PIKA佐劑）、I i-key/MHC II類表位雜合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多支Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、缺乏pp71之HCMV載體HIV gag疫苗、重組肽疫苗（HIV感染）、NCI、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治療性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x +羅

米地辛、變體gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI、DNA.HTI及MVA.HTI、VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C.6980；基於eOD-GT8 60mer之疫苗、PD-201401、env (A, B, C, A/E)/gag (C) DNA疫苗、gp120 (A,B,C,A/E)蛋白疫苗、PDPHV-201401、Ad4-EnvCN54、EnvSeq-1 Envs HIV-1疫苗（GLA-SE佐劑）、HIV p24gag初免-加強質體DNA疫苗、基於沙狀病毒載體之免疫療法(Vaxwave, TheraT)、MVA-BN HIV-1疫苗方案、MVA.tHIVconsv4、MVA.tHIVconsv3、UBI HIV gp120、基於mRNA之預防性疫苗、TBL-1203HI、VRC-HIVRGP096-00-VP、VAX-3S、HIV MAG DNA疫苗。

*HIV*組合療法

【0222】 在一具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一、二、三、四、或更多種選自下列之額外治療劑組合：ATRIPLA®（依法韋侖、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；COMPLERA®（EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；STRIBILD®（埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；TRUVADA®（反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF +FTC）；DESCOVY®（替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱）；ODEFSEY®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林）；GENVOYA®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋）；阿德福韋；阿德福韋雙匹酯；考比西他；恩曲他濱；替諾福韋；替諾福韋二吡呋酯；反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋艾拉酚胺；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺；TRIUMEQ®（德羅

格韋、阿巴卡韋、及拉米夫定）；德羅格韋、阿巴卡韋硫酸鹽、及拉米夫定；雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；馬拉維若；恩夫韋地；ALUVIA®（KALETRA®；洛匹那韋及利托那韋）；COMBIVIR®（齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC）；EPZICOM®（LIVEXA®；阿巴卡韋硫酸鹽及拉米夫定；ABC+3TC）；TRIZIVIR®（阿巴卡韋硫酸鹽、齊多夫定、及拉米夫定；ABC+AZT+3TC）；利匹韋林；利匹韋林鹽酸鹽；阿紮那韋硫酸鹽及考比西他；阿紮那韋及考比西他；達如那韋及考比西他；阿紮那韋；阿紮那韋硫酸鹽；德羅格韋；埃替格韋；利托那韋；阿紮那韋硫酸鹽及利托那韋；達如那韋；拉米夫定；普拉斯汀；夫沙那韋；夫沙那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈芬那韋；奈芬那韋甲磺酸酯；干擾素；地達諾新；司他夫定；音迪那韋；音迪那韋硫酸鹽；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋；沙奎那韋甲磺酸酯；阿地介白素；扎西他濱；替拉那韋；安普那韋；地拉韋啶；地拉韋啶甲磺酸酯；Radha-108（瑞西普托）；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；依法韋侖、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；福斯非茲；拉米夫定、奈韋拉平、及齊多夫定；阿巴卡韋；及阿巴卡韋硫酸鹽。

【0223】 所屬技術領域中具有通常知識者將理解，以上列出之額外治療劑可被包括在超過一個以上列出之類型中。特定類型並不意圖限制列出在該些類型中之該些化合物之功能性。

【0224】 在一具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑及HIV反轉錄酶的非核苷抑制劑組合。在另一具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在一額

外實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶的非核苷抑制劑、及藥物動力學增強劑組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與至少一種HIV反轉錄酶的核苷抑制劑、整合酶抑制劑、及藥物動力學增強劑組合。在另一實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與HIV反轉錄酶的兩種核苷或核苷酸抑制劑組合。

【0225】　在一具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、或半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺組合。

【0226】　在一具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、或半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺組合。

【0227】　在一具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，第一額外治療劑係選自由下列所組成之群組：硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、及半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺，第二額外治療劑係選自由恩曲他濱及拉米夫定所組成之群組。

【0228】　在一具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，第一額外治療劑係選自由下列所組成之群組：替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、替

諾福韋艾拉酚胺、及半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺，其中第二額外治療劑係恩曲他濱。

【0229】 如本文所揭示之化合物（例如式I之任何化合物）可以任何劑量的式I之化合物（例如1 mg至500 mg的化合物）與一或多種額外治療劑組合。

【0230】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與5至30 mg的富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺、及200 mg的恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與5至10、5至15、5至20、5至25、25至30、20至30、15至30、或10至30 mg的富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺、及200 mg的恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與10 mg的富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺、及200 mg的恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與25 mg的富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺、及200 mg的恩曲他濱組合。如本文所揭示之化合物（例如式I之化合物）可以任何劑量的化合物（例如1 mg至500 mg的化合物）與本文所提供之藥劑組合，如同各劑量組合經具體地且個別地列出一樣。

【0231】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與200至400 mg的富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯、及200 mg的恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與200至250、200至300、200至350、250至350、250至400、350至400、300至400、或250至400 mg的富馬酸替諾福韋二

吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯、及200 mg的恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與300 mg的富馬酸替諾福韋二吡呋酯、半富馬酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯、及200 mg的恩曲他濱組合。如本文所揭示之化合物（例如式I之化合物）可以任何劑量的化合物（例如1 mg至500 mg的化合物）與本文所提供之藥劑組合，如同各劑量組合經具體地且個別地列出一樣。

【0232】 在一個實施例中，提供套組，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、與一或多種（例如一、二、三、一或二、或一至三種）額外治療劑之組合。

生育控制（避孕）組合療法

【0233】 用於生育控制（避孕）之治療劑包括乙酸環丙孕酮、去氧孕烯(desogestrel)、地諾孕素(dienogest)、屈螺酮(drospirenone)、戊酸雌二醇(estradiol valerate)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol)、炔諾醇(ethynodiol)、依托孕烯(etonogestrel)、L-5-甲基四氫葉酸鹽(levomefolate)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、利奈孕醇(lynestrenol)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、美雌醇(mestranol)、美服培酮(mifepristone)、米索前列醇(misoprostol)、乙酸諾美孕酮(nomegestrol acetate)、甲基孕酮(norelgestromin)、炔諾酮(norethindrone)、異炔諾酮(noretynodrel)、諾孕酯(norgestimate)、奧美昔芬(ormeloxifene)、乙酸塞孕酮(segestersone acetate)、乙酸烏利司他(ulipristal acetate)、及其任何組合。

基因療法及細胞療法

【0234】 基因療法及細胞療法，包括基因修飾以使基因靜默；直接殺滅經感染之細胞之基因方法；輸注經設計以置換病患自己的大部分免疫系統之免疫細胞以增強對經感染之細胞的免疫反應，或活化病患自己的免疫系統以殺滅經感染之細胞、或找到及殺滅經感染之細胞；修飾細胞活性之基因方法以進一步改變針對感染之內源性免疫反應性。

【0235】 樹突細胞療法之實例包括AGS-004。

【0236】 CCR5基因編輯藥物之實例，諸如SB-728T。

【0237】 CCR5基因抑制劑之實例，諸如Cal-1。

【0238】 C34-CCR5/C34-CXCR4表現性CD4陽性T細胞。

【0239】 經AGT-103轉導之自體T細胞療法。

【0240】 AAV-eCD4-Ig基因療法。

基因編輯劑

【0241】 基因體編輯系統係選自由下列所組成之群組：CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統、及大範圍核酸酶(meganuclease)系統。

【0242】 靶向HIV之CRISPR/Cas9系統之實例包括EBT-101。

*CAR-T*細胞療法

【0243】 一種免疫效應細胞群，其經工程改造以表現嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR)，其中CAR包含HIV抗原結合域。HIV抗原包括

HIV套膜蛋白或其一部分、gp120或其一部分、gp120上之CD4結合部位、gp120上之CD4誘導結合部位、gp120上之N聚醣、gp120之V2、gp41上之近膜區。免疫效應細胞係T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞係CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、或其組合。細胞可為自體或同種異體。

【0244】 HIV CAR-T之實例包括VC-CAR-T、抗CD4 CART細胞療法、經基因工程改造以表現CD4 CAR之自體造血性幹細胞、及C46肽。

*TCR-T*細胞療法

【0245】 TCR-T細胞經工程改造以靶向存在於受病毒感染之細胞的表面上之HIV衍生肽。

VII. 實例

【0246】 本揭露之例示性化學實體係提供於以下具體實例中。所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，為了獲得本文中之各種化合物，可適當地選擇起始材料，使得透過反應方案將帶有最終所欲取代基（在有或沒有適當的保護下），以產出所欲產物。替代地，可能需要或希望採用合適的基團代替最終所欲取代基，該合適的基團可透過反應方案帶有並適當地用所欲取代基置換。此外，所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，以下方案中所示之轉換可以與特定側接基團之官能性相容的任何順序執行。

【0247】 本文所提供之實例描述本文所揭示之化合物以及用於製備化合物之中間物的合成。應理解的是，可組合本文所述之個別步驟。亦應理解的是，可組合不同批次的化合物，接著用於下一個合成步驟中。

【0248】 在以下實例之描述中，描述具體實施例。此等實施例經足夠詳細地描述以使所屬技術領域中具有通常知識者能夠實施本揭露之某些實施例。可利用其他實施例，且可在不悖離本揭露之範疇的情況下進行合邏輯的其他變化。因此，以下描述並不意欲限制本揭露之範疇。

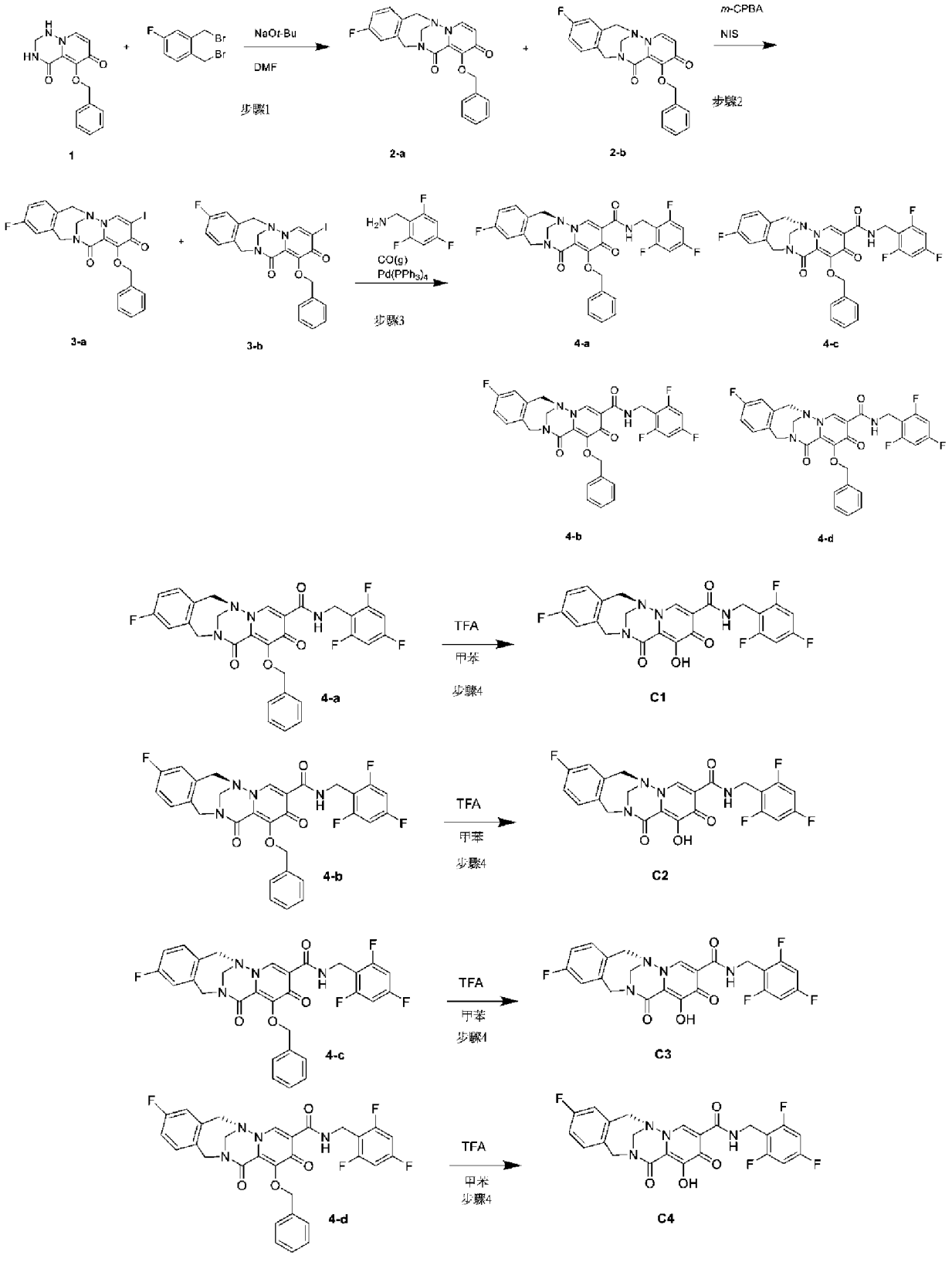
實例1至4：製備：

(6R)-10-氟-1-羥基-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁(triazonine)-3-羧醯胺(C1)

(6R)-9-氟-1-羥基-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-3-羧醯胺(C2)

(6S)-10-氟-1-羥基-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-3-羧醯胺(C3)

(6S)-9-氟-1-羥基-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-3-羧醯胺(C4)



【0249】 5-(苄氧基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三啡-4,6-二酮(**1**)係根據***WO 2019/160883 A1***中「中間物A (intermediate A)」之公開程序製備。

步驟*1*：*1-*(苄氧基)*-10-*氟*-7,12-*二氫*-6,13-*甲橋苯并*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮嚀*-2,14-*二酮(***2-a***)*及*1-*(苄氧基)*-9-*氟*-7,12-*二氫*-6,13-*甲橋苯并*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮嚀*-2,14-*二酮(***2-b***)*的製備

【0250】 將5-(苄氧基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三哄-4,6-二酮(**1**) (200 mg, 0.737 mmol)及1,2-雙(溴甲基)-4-氟苯(229 mg, 0.811 mmol)與DMF (5 ml)混合，並將混合物冷卻至0℃。在1小時內添加NaOt-Bu (159 mg, 1.66 mmol)。使反應混合物在無再充填冷浴(recharged cold bath)下攪拌整夜。接著將反應混合物用EtOAc稀釋，並用NH_4Cl/水處理。將有機相分離並濃縮。將殘餘物用於庚烷中之0至100% EtOAc、接著用於EtOAc中之10% MeOH，以矽膠層析法純化，以提供產物之兩種位置異構物(regio-isomer)的混合物（**2-a**及**2-b**）。MS (*m/z*): 392.1 [M+H]。未將此兩種位置異構物分離，且將其等帶至下一步驟。

步驟*2*：*1-*(苄氧基)*-10-*氟*-3-*碘*-7,12-*二氫*-6,13-*甲橋苯并*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮嚀*-2,14-*二酮(***3-a***)*及*1-*(苄氧基)*-9-*氟*-3-*碘*-7,12-*二氫*-6,13-*甲橋苯并*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮嚀*-2,14-*二酮(***3-b***)*的製備：

【0251】 將1-(苄氧基)-10-氟-7,12-二氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚀-2,14-二酮(**2-a**)及1-(苄氧基)-9-氟-7,12-二氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚀-2,14-二酮(**2-b**)之混合物(50 mg, 0.128 mmol)在rt下與MeOH (0.8 ml)混合。依序添加*m*-CPBA (77%) (114 mg, 0.51 mmol)及NIS (114 mg, 0.51 mmol)。將反應小瓶密封，並自rt加熱至80℃達30分鐘。依序添加額外的*m*-CPBA (77%) (114 mg, 0.51 mmol)及NIS (114 mg, 0.51 mmol)。將反應混合

物在80℃下再次加熱30分鐘。接著將反應混合物用EtOAc稀釋，並用$NaHCO_3$/水及於水中之$Na_2S_2O_3$ (10%)處理。將有機相分離並濃縮。將殘餘物用0至100% EtOAc /庚烷以矽膠管柱純化，以提供呈兩種位置異構物（**3-a**及**3-b**）之混合物的產物60 mg。MS (*m/z*): 518.06 [M+H]。未將此兩種位置異構物分離，且將其等帶至下一步驟。

步驟*3*：製備：*(6R)-1-(*苄氧基*)-10-*氟*-2,14-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,7,12,14-*四氫*-6,13-*甲橋苯并*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-3-*羧醯胺***(4-a)**

*(6R)-1-(*苄氧基*)-9-*氟*-2,14-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,7,12,14-*四氫*-6,13-*甲橋苯并*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-3-*羧醯胺***(4-b)**

*(6S)-1-(*苄氧基*)-10-*氟*-2,14-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,7,12,14-*四氫*-6,13-*甲橋苯并*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-3-*羧醯胺***(4-c)**

*(6S)-1-(*苄氧基*)-9-*氟*-2,14-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,7,12,14-*四氫*-6,13-*甲橋苯并*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-3-*羧醯胺***(4-d)**

【0252】　向1-(苄氧基)-10-氟-3-碘-7,12-二氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-2,14-二酮(**3-a**)及1-(苄氧基)-9-氟-3-碘-7,12-二氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-2,14-二酮(**3-b**)之混合物(32 mg, 0.062 mmol)於DMSO (2 ml)中之溶液中，添加2,4,6-三氟苄胺(50 mg, 0.309 mmol)、DIPEA (40 mg, 0.309 mmol)、及$Pd(PPh_3)_4$ (3.57 mg, 0.00309 mmol)。將反應混合物用CO (g)鼓泡10分鐘。接著將反應混合物在80℃下在CO氣氛下加熱17小時。將反應混合物冷卻至室溫，並用乙酸乙酯稀釋。將所得混合物用0.05N HCl處理。將有機相分離，並用飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水處理。接著將有機相用Na_2SO_4乾燥，

並濃縮。將殘餘物用於庚烷中之0至100% EtOAc藉由矽膠管柱純化，以提供所欲產物。使四種異構物之混合物經受SFC分離方法(ADH 50 IPA-NH_3)，以上升滯留時間順序提供4種異構物：(6R)-1-(苄氧基)-10-氟-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-3-羧醯胺(**4-a**) 10 mg。MS (*m/z*): 579.08 [M+H]；(6R)-1-(苄氧基)-9-氟-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-3-羧醯胺(**4-b**) 6 mg。MS (*m/z*): 579.08 [M+H]；(6S)-1-(苄氧基)-10-氟-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-3-羧醯胺(**4-c**) 7 mg。MS (*m/z*): 579.03 [M+H]；及(6S)-1-(苄氧基)-9-氟-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-3-羧醯胺(**4-d**) 4 mg。MS (*m/z*): 579.02 [M+H]。

步驟*4*：*(6R)-10-*氟*-1-*羥基*-2,14-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,7,12,14-*四氫*-6,13-*甲橋苯并*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-3-*羧醯胺(***C1***)*的製備：

【0253】 將(6R)-1-(苄氧基)-10-氟-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-3-羧醯胺(**4-a**) (10 mg, 0.0173 mmol)在rt下溶於甲苯(0.5 ml)中。以一份添加TFA (0.5 ml)。將反應混合物在rt下攪拌17小時。將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供呈TFA鹽之產物。MS (*m/z*): 489.26 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,乙腈-*d3*) δ 10.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 16.7 Hz,

1H), 4.87 – 4.69 (m, 2H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 13.2 Hz, 1H)。

*(6R)-9-*氟*-1-*羥基*-2,14-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,7,12,14-*四氫*-6,13-*甲橋苯并*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噚*-3-*羧醯胺***(C2)**的製備：

【0254】 使用與(**C1**)相同之方式合成標題產物，不同之處在於使用(6R)-9-氟-1-羥基-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噚-3-羧醯胺(**4-b**)作為起始材料，代替(6R)-1-(苄氧基)-10-氟-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噚-3-羧醯胺(**4-a**)。獲得呈TFA鹽之產物。MS (m/z): 489.14 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.14 (s, 1H), 8.54 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.23 – 6.98 (m, 2H), 6.88 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.81 (p, J = 14.7, 14.0 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 15.0, 10.4 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 13.6 Hz, 1H)。

*(6S)-10-*氟*-1-*羥基*-2,14-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,7,12,14-*四氫*-6,13-*甲橋苯并*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噚*-3-*羧醯胺***(C3)**的製備：

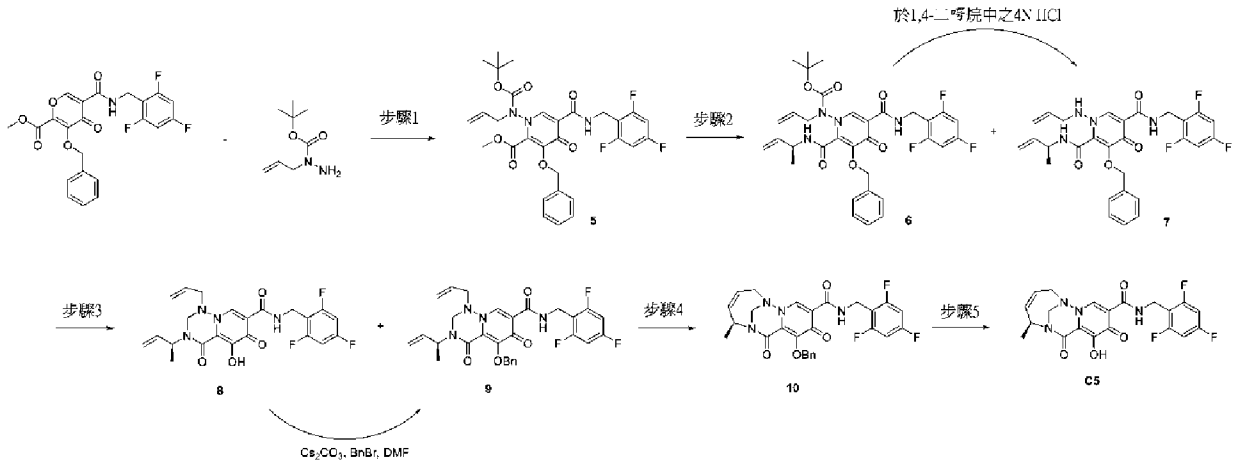
【0255】 使用與(**C1**)相同之方式合成標題產物，不同之處在於使用(6S)-10-氟-1-羥基-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噚-3-羧醯胺(**4-c**)作為起始材料，代替(6R)-1-(苄氧基)-10-氟-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噚-3-羧醯胺(**4-a**)。獲得呈TFA鹽之產物。MS (*m/z*):

489.18 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 6.97 (m, 1H), 6.88 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 2H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.58 – 4.49 (m, 2H), 4.13 (d, J = 13.3 Hz, 1H)。

*(6S)-9-*氟*-1-*羥基*-2,14-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,7,12,14-*四氫*-6,13-*甲橋苯并*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噚*-3-*羧醯胺***(*C4*)**的製備：

【0256】 使用與(**C1**)相同之方式合成標題產物，不同之處在於使用(6S)-9-氟-1-羥基-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噚-3-羧醯胺(**4-d**)作為起始材料，代替(6R)-1-(苄氧基)-10-氟-2,14-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,7,12,14-四氫-6,13-甲橋苯并[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噚-3-羧醯胺(**4-a**)。獲得呈TFA鹽之產物。MS (*m/z*): 489.19 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.14 (s, 1H), 8.53 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.01 (m, 2H), 6.88 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.79 (q, J = 14.5 Hz, 2H), 4.71 – 4.60 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 15.0, 10.3 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 13.6 Hz, 1H)。

實例5：(10S)-6-羥基-10-甲基-5,8-二側氧基-N-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-1,2,9-三氮雜三環[7.4.1.02,7]十四-3,6,11-三烯-4-羧醯胺(C5)的製備：



步驟*1*：甲基*1-(*烯丙基*(*三級丁氧基羰基*)*胺基*)-3-(*苄氧基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸酯*(5)*的合成：

【0257】　向甲基3-苄氧基-4-側氧基-5-[(2,4,6-三氟苯基)甲基胺甲醯基]哌喃-2-羧酸酯(2.0 g, 4.47 mmol)於MeOH (48.0 mL)及水(8.0 mL)之混合物中之懸浮液中，添加三級丁基N-烯丙基-N-胺基-胺甲酸酯(0.77 g, 4.47 mmol)及碳酸氫鈉(3.76 g, 44.7 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌整夜。將水(15.0 mL)添加至反應中，並將混合物攪拌10分鐘。將懸浮液過濾，接著將濾餅分配於乙酸乙酯與水之間。將水層用EtOAc (x2)萃取，將合併之有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以給出所欲產物，其直接於下一步驟中。LCMS-ESI+ (m/z)：$C_{30}H_{30}F_3N_3O_7$之計算H+，理論值：601.20，實測值：601.99。

步驟*2*：三級丁基*N-*烯丙基*-N-[3-*苄氧基*-2-[[(1S)-1-*甲基烯丙基*]*胺甲醯基*]-4-*側氧基*-5-[(2,4,6-*三氟苯基*)*甲基胺甲醯基*]-1-*吡啶基*]*胺甲酸酯*(443-int-2)*及*1-(*烯丙基胺基*)-3-*苄氧基*-N2-[(1S)-1-*甲基烯丙基*]-4-*側氧基*-N5-[(2,4,6-*三氟苯基*)*甲基*]*吡啶*-2,5-*二羧醯胺*(6)*的合成：

【0258】 將甲基1-(烯丙基(三級丁氧基羰基)胺基)-3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(**5**, 2.3 g, 3.82 mmol)溶於MeOH (24.0 mL)、THF (12.0 mL)、及水(12.0 mL)之混合物中。向此混合物中添加氫氧化鋰單水合物(1.28 g, 30.6 mmol)。將所得混合物在攪拌下加熱至60℃達3小時。將反應冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物用EtOAc稀釋、用1 N HCl水溶液酸化至pH~4，將有機層用鹽水洗滌、以硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。

【0259】 接著將殘餘物在室溫下溶於DCM (17.0 mL)中，並用EDCI.HCl (975 mg, 5.11 mmol)處理，接著用HOAt (695 mg, 5.11 mmol)及DIEA (1.76 g, 13.6 mmol)處理。之後，添加(2S)-丁-3-烯-2-胺HCl (315 mg, 4.43 mmol)。將新形成的混合物在室溫下攪拌整夜。接著將反應用DCM稀釋、用飽和NH_4Cl、鹽水洗滌、以硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，將殘餘物與矽膠混合、濃縮至乾、藉由CombiFlash（24g矽膠，0至100% EtOAc/己烷）純化。將所欲之流份合併並濃縮，以給出三級丁基N-烯丙基-N-[3-苄氧基-2-[[(1S)-1-甲基烯丙基]胺甲醯基]-4-側氧基-5-[(2,4,6-三氟苯基)甲基胺甲醯基]-1-吡啶基]胺甲酸酯(**6**)（LCMS-ESI+ (m/z)：$C_{33}H_{35}F_3N_4O_6$之計算H+，理論值：640.25，實測值：641.05）及1-(烯丙基胺基)-3-苄氧基-N2-[(1S)-1-甲基烯丙基]-4-側氧基-N5-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]吡啶-2,5-二羧醯胺(**7**)（LCMS-ESI+ (m/z)：C28H27F3N4O4之計算H+，理論值：540.20，實測值：541.02）。

【0260】 接著藉由將在室溫下的**6** (1.0 g)於DCM (10.0 mL)中之溶液在室溫下用於1,4-二噁烷中之4 N HCl (10.0 mL, 40.0 mmol)處理1小時，將化合物**6**轉化成化合物**7**。將反應濃縮，與EtOAc x 3共蒸發。接著將殘餘物溶於MeOH (20

mL)中，添加$NaHCO_3$（固體），攪拌15分鐘，過濾，且將濾液濃縮並藉由CombiFlash再純化，以給出化合物**7**。

步驟*3*：*1*-烯丙基-*5*-羥基-*3*-*[(1S)*-*1*-甲基烯丙基*]*-*4,6*-二側氧基-*N*-*[(2,4,6*-三氟苯基*)*甲基*]*-*2H*-吡啶并*[2,1*-*f][1,2,4]*三咔-*7*-羧醯胺*(**8**)*及*1*-烯丙基-*5*-苄氧基-*3*-*[(1S)*-*1*-甲基烯丙基*]*-*4,6*-二側氧基-*N*-*[(2,4,6*-三氟苯基*)*甲基*]*-*2H*-吡啶并*[2,1*-*f][1,2,4]*三咔-*7*-羧醯胺*(**9**)*的合成：

【0261】 將1-(烯丙基胺基)-3-苄氧基-N2-[(1S)-1-甲基烯丙基]-4-側氧基-N5-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]吡啶-2,5-二羧醯胺(**7**) (350 mg, 0.647 mmol)在室溫下溶於ACN (3.5 mL)及DCE (3.5 mL)之混合物中。向此混合物中添加多聚甲醛(58.4 mg, 0.647 mmol)。接著將所得混合物加熱至88℃。向此熱混合物中逐滴添加乙酸(0.35 mL)，接著逐滴添加TFA (0.15 mL)。將反應加蓋，並再加熱30分鐘。將反應冷卻至rt、用EtOAc稀釋、用飽和$NaHCO_3$鹼化至pH~7，將有機層用鹽水洗滌、以硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由CombiFlash（12g矽膠，0至100% EtOAc，乾式裝載）純化，以獲得所欲之1-烯丙基-5-苄氧基-3-[(1S)-1-甲基烯丙基]-4,6-二側氧基-N-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-2H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺(**9**)。LCMS-ESI+ (m/z)：C29H27F3N4O4之計算H+，理論值：552.20，實測值：552.93。亦將去苄基化形式(**8**)單離。LCMS-ESI+ (m/z)：C22H21F3N4O4之計算H+，理論值：462.15，實測值：463.02。

【0262】 藉由將於DMF (2.6 mL)中之化合物**8** (120 mg, 0.26 mmol)在室溫下用溴化苄(46.6 mg, 0.272 mmol)及碳酸銫(101 mg, 0.31 mmol)處理整夜，將化合物**8**轉化回化合物**9**。將反應用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，以硫酸鈉乾

燥，過濾，與矽膠混合，濃縮至乾，藉由CombiFlash（4 g矽膠，0至100% EtOAc/己烷）純化，以給出**9**。LCMS-ESI+ (m/z)：C29H27F3N4O4之計算H+，理論值：552.20，實測值：552.92。

步驟*4*：*(10S)-6-*苄氧基*-10-*甲基*-5,8-*二側氧基*-N-[(2,4,6-*三氟苯基*)*甲基*]-1,2,9-*三氮雜三環*[7.4.1.02,7]*十四*-3,6,11-*三烯*-4-*羧醯胺(***10***)*的合成：

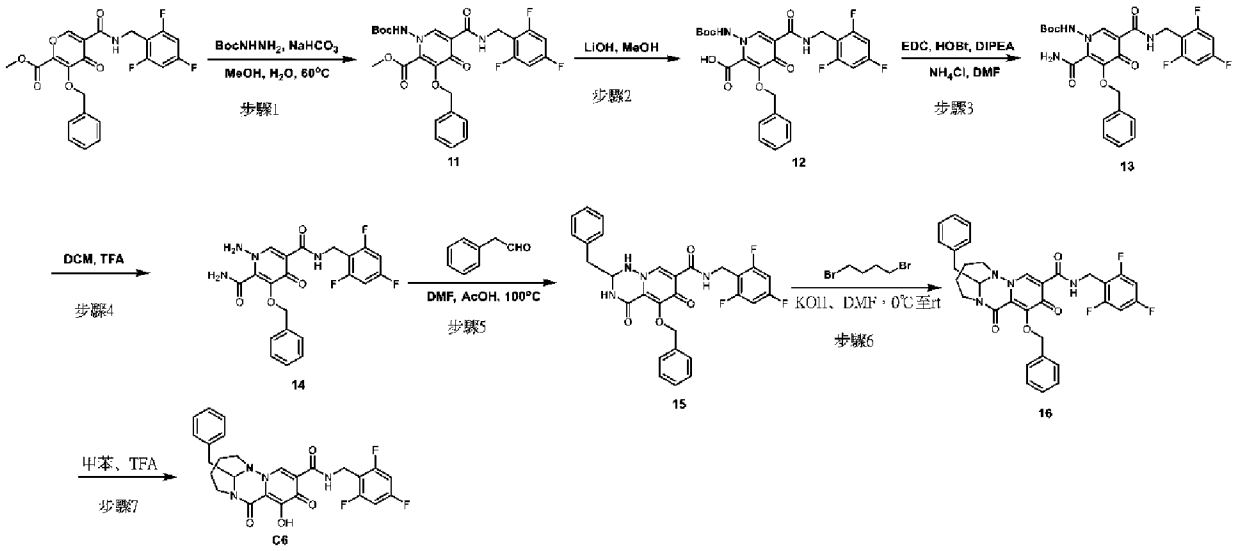
【0263】　將化合物**9** (130 mg, 0.23 mmol)溶於DCM (29 mL)中，向此混合物中添加霍維達-格拉布II (Hoveyda-Grubbs II)催化劑(36.9 mg, 0.059 mmol)。將所得混合物用氮氣噴氣5分鐘，之後將其加蓋並在70℃下加熱整夜。接著將反應冷卻至室溫，濃縮，藉由正相層析法（12 g矽膠，0至100% EtOAc/己烷）純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C27H23F3N4O4之計算H+，理論值：524.17，實測值：524.91。

步驟*5*：*(10S)-6-*羥基*-10-*甲基*-5,8-*二側氧基*-N-[(2,4,6-*三氟苯基*)*甲基*]-1,2,9-*三氮雜三環*[7.4.1.02,7]*十四*-3,6,11-*三烯*-4-*羧醯胺(***C5***)*的合成：

【0264】　將化合物**10** (8 mg, 0.015 mmol)在室溫下溶於DCM (1.0 mL)中，並在室溫下用TFA (1.0 mL)處理3小時。將反應濃縮，再溶於DMF中，過濾，並藉由逆相製備型HPLC純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C20H17F3N4O4之計算H+，理論值：434.12，實測值：435.19。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 5.75 – 5.66 (m, 1H), 5.46 (ddt, J = 12.0, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 5.34 – 5.22 (m, 1H), 4.92 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J =

14.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.50 (m, 3H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

實例6：13-苄基-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C6)的製備：



步驟*1*：甲基*3-(*苄氧基*)-1-((*三級丁氧基羰基*)*胺基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸酯的合成：

【0265】 在反應器中裝入三級丁基N-胺基胺甲酸酯(390 mg 2.95 mmol)、於MeOH/水(9 ml/6 ml)中之$NaHCO_3$ (451 mg, 5.4 mmol)，接著添加甲基3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-4H-哌喃-2-羧酸酯(1200 mg, 2.68 mmol)。將反應混合物加熱至60℃整夜。將反應冷卻至室溫，並用乙酸乙酯(100 ml)萃取。將有機層在真空下濃縮。殘餘物未經純化即用於下一步反應中。MS (*m/z*) 562.064 $[M+H]^+$。

步驟*2*：*3-(*苄氧基*)-1-((*三級丁氧基羰基*)*胺基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸的合成：

【0266】 在rt下向於MeOH (6 ml)中之以上殘餘物中，添加LiOH之2.5 N溶液(2 ml)。在室溫下2小時後，將反應藉由2 N HCl酸化，並用乙酸乙酯(100 ml)萃取。將有機層在真空下濃縮。殘餘物未經純化即用於下一步反應中。MS (*m/z*) 547.96 $[M+H]^+$。

步驟*3*：三級丁基*(3-(*苄氧基*)-2-*胺甲醯基*-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)*吡啶*-1(4H)-*基*)*胺甲酸酯的合成：

【0267】 在rt下向3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(1720 mg, 3.14 mmol)於DMF (12 ml)中之溶液中，添加EDC (1205 mg, 6.28 mmol)、HOBt (722 mg, 4.7 mmol)、DIPEA (4060 mg, 31.4 mmol)、及氯化銨(1680 mg. 31.4 mmol)。在rt下攪拌整夜後，將反應用乙酸乙酯(100 ml)稀釋，並用鹽水洗滌。將有機層以$MgSO_4$乾燥，並在真空下濃縮。將所得殘餘物藉由管柱層析法純化。MS (*m/z*) 547.029 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.12 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.37 (dq, J = 4.1, 3.0, 2.4 Hz, 5H), 6.70 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 3H), 5.84 (s, 1H), 5.33 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 4.68 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

步驟4：1-胺基-3-(苄氧基)-4-側氧基-N5-(2,4,6-三氟苄基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺的合成：

【0268】 在rt下向1-胺基-3-(苄氧基)-4-側氧基-N5-(2,4,6-三氟苄基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺(200 mg, 0.366 mmol)於DCM (6 ml)中之溶液中，添加TFA (0.5 ml)。在rt下攪拌2小時後，在真空下移除溶劑及過量TFA。所得殘餘物未經純化即用於下一步反應中。MS (*m/z*) 447.075 $[M+H]^+$。

步驟5：2-苄基-5-(苄氧基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺的合成：

【0269】 在rt下向1-胺基-3-(苄氧基)-4-側氧基-N5-(2,4,6-三氟苄基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺(165 mg, 0.37 mmol)於DMF (2 ml)中之溶液中，添加AcOH (2 ml)及2-苯乙醛(44 mg, 0.37 mmol)。在加熱至100℃達2 h後，在真空下移除DMF及過量AcOH。將剩下的殘餘物藉由管柱層析法純化。MS (*m/z*) 549.065 $[M+H]^+$。

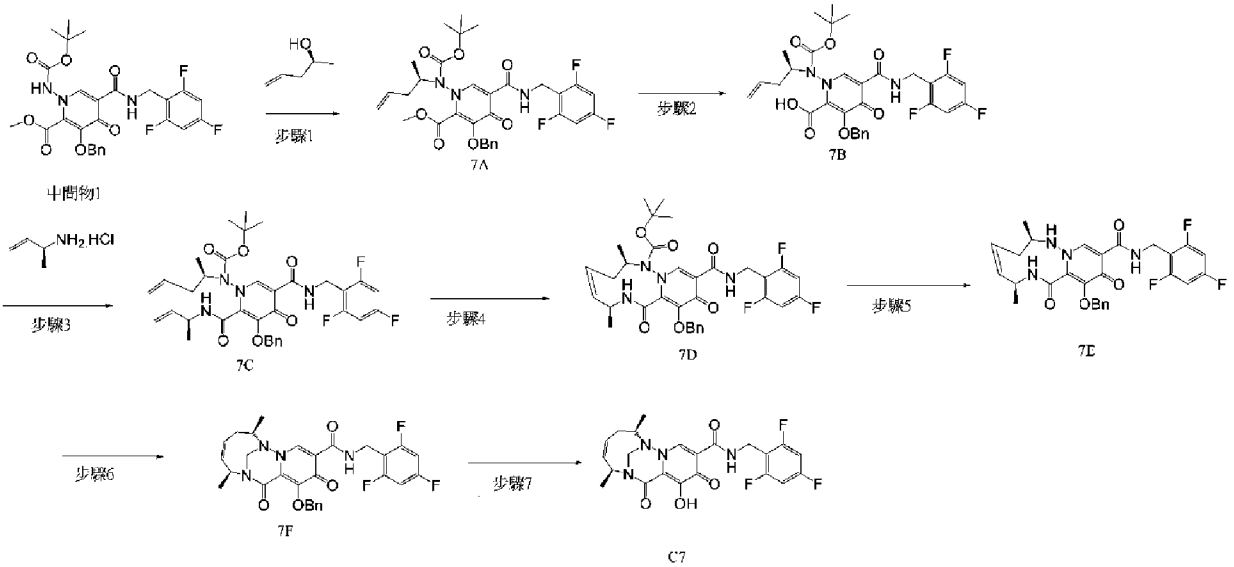
步驟6：13-苄基-8-(苄氧基)-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺的合成：

【0270】 將固體KOH (106 mg, 1.9 mmol)懸浮於DMF (12 ml)中，藉由注射泵在2小時內在0ºC下，添加2-苄基-5-(苄氧基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺(129 mg, 0.235 mmol)及1,4-二溴丁烷(56 mg, 0.26 mmol)於DMF (10 ml)中之混合物。將反應混合物用乙酸乙酯(100 ml)萃取。將有機層在真空下濃縮。殘餘物未經純化即用於下一步反應中。MS (*m/z*) 601.033 $[M-H]^+$。

步驟7：13-苄基-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(**C6**)的合成：

【0271】 在rt下向粗製13-苄基-8-(苄氧基)-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(129 mg, 0.225 mmol)於甲苯(5 ml)中之溶液中，添加TFA (1 ml)。在rt下攪拌整夜後，移除溶劑及過量TFA。將所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物TFA鹽。MS (*m/z*) 513.253 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.28 (s, 5H), 7.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.90 – 4.60 (m, 2H), 4.56 – 4.22 (m, 2H), 3.58 – 3.24 (m, 2H), 3.06 – 2.74 (m, 2H)。

實例7：(1S,2R,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯(triazecine)-11-羧醯胺(C7)的製備：



步驟1：甲基(R)-3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)(戊-4-烯-2-基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(7A)的合成：

【0272】 向甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(3.5 g, 6.23 mmol)、(2S)-戊-4-烯-2-醇(805 mg, 9.35 mmol)、及三苯膦(3.27 g, 12.5 mmol)於7 mL THF中之反應混合物中，添加偶氮二羧酸二異丙酯(2.45 mL, 12.5 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，並在真空中濃縮。將殘餘物在矽膠上進行層析，用EtOAc /己烷洗提，以提供標題產物。MS (*m/z*) 630.10 [M+H]+。

步驟2：(R)-3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)(戊-4-烯-2-基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(7B)的合成：

【0273】 將甲基(R)-3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)(戊-4-烯-2-基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(7A, 3.17 g, 5.04 mmol)溶於MeOH (20 mL)、THF (30 mL)、及水(10 mL)中。添加氫氧化鋰單水合物(1.05 g, 25.2 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌整夜。將其用EtOAc稀釋、用1N HCl酸化至pH~4，將有機層用鹽水洗滌、以硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以提供標題產物。MS (*m/z*) 616.20 [M+H]+。

步驟3：三級丁基(3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)((R)-戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯(7C)的合成：

【0274】 向(R)-3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)(戊-4-烯-2-基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(7B, 2.1 g, 3.41 mmol)、

(2S)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽(477 mg, 4.43 mmol)、EDCI.HCl (977 mg, 5.12 mmol)、及HOAt (696 mg, 5.12 mmol)於DCM (34 mL)中之反應混合物中，添加N,N-二異丙基乙胺(2.38 mL, 13.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，用DCM稀釋，用飽和NH_4Cl及鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物在矽膠上進行層析，用EtOAc /己烷洗提，以提供標題產物。MS (*m/z*) 669.83 [M+H]+。

步驟4：三級丁基(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-11-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,6,7,8,10-六氫-1H-吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-1-羧酸酯(7D)的合成：

【0275】 將三級丁基(3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)((R)-戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯(7C, 1.0 g, 1.5 mmol)及第2代格拉布催化劑(63.5 mg, 0.075 mmol)於500 ml甲苯中之溶液用Ar氣體吹掃30分鐘。將所得溶液在80℃油浴中加熱5小時。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上純化，用於己烷中之EtOAc洗提，以提供標題產物。MS (*m/z*) 641.29 [M+H]+。

步驟5：(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,6,7,8,10-六氫-1H-吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7E)的合成：

【0276】 將三級丁基(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-11-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,6,7,8,10-六氫-1H-吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸

五烯-1-羧酸酯(7D, 170 mg, 0.265 mmol)溶於DCM (5 ml)中，並在室溫下用於1,4-二噁烷中之4N HCl (3 ml)處理3小時。接著添加更多於1,4-二噁烷中之4N HCl (2 mL)，在室溫下攪拌2小時。在濃縮至乾後，將殘餘物溶於EtOAc中，並用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。將有機層係以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮至乾，接著高真空乾燥，以提供標題產物。MS (*m/z*) 541.24 [M+H]+。

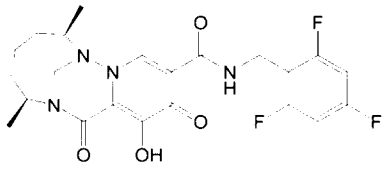
步驟6：(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F)的合成：

【0277】 在8 mL樣本小瓶中，(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,6,7,8,10-六氫-1H-吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7E, 50 mg, 0.093)及多聚甲醛（6.1 mg，2.2 eq，基於MW：30）在室溫下與乙腈(1.25 mL)及DCE (1.25 mL)混合，將其加蓋並立即置於經預熱之88℃熱板上。向其逐滴添加AcOH（0.25 mL，10%於乙腈中），接著逐滴添加TFA（0.25 mL，10%於DCE中）。接著將所得反應混合物繼續加熱30分鐘。冷卻至室溫並倒入經充分攪拌之EtOAc-$NaHCO_3$ (aq)的兩相混合物中。將有機相分離。將水層用EtOAc萃取一次。將合併之有機相用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並過濾。將殘餘物濃縮至乾，並藉由RP-HPLC純化，以提供標題產物。MS (*m/z*) 553.17 [M+H]+。

步驟7：(1S,2R,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(**C7**)的合成：

【0278】 將(1S,2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F, 30 mg, 0.054 mmol)溶於2 mL的甲苯中，向其添加2 mL的TFA。將混合物在室溫下攪拌40分鐘。移除溶劑，並藉由RP-HPLC純化，以提供標題化合物。藉由X射線晶體學確認結構。MS (m/z): 463.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.42 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 5.75 – 5.60 (m, 2H), 5.20 (q, J = 7.1, 6.7 Hz, 1H), 4.82 – 4.56 (m, 4H), 3.59 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 15.5, 7.3 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 16.7, 7.9, 5.5 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 6H)。

實例8：(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C8)的製備：

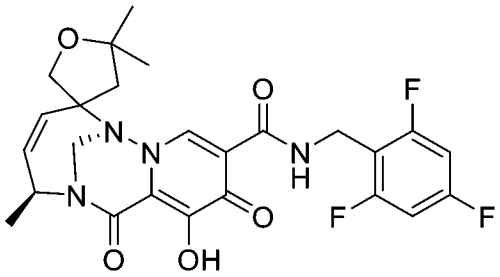


C8

【0279】 將(1S,2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧

醯胺(7F, 35 mg, 0.063 mmol)溶於3 mL的乙醇及3 mL的EtOAc中，並在氬氣氣氛下噴氣。添加鈀碳（10 wt%，濕）(13.5 mg)，且將混合物在氫氣氣氛（1 atm，氣球）下噴氣。將混合物劇烈攪拌兩小時，接著在氬氣氣氛下噴氣。將其通過Celite®墊過濾。將Celite®用絕對乙醇洗滌，並將濾液濃縮至乾，且將殘餘物藉由RP-HPLC純化，以提供標題產物。MS (m/z): 465.200 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 4.87 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.71 – 4.59 (m, 3H), 4.39 (tt, J = 11.5, 6.6 Hz, 1H), 2.95 (dq, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 1H), 1.30 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.13 (dd, J = 14.3, 6.5 Hz, 6H)。

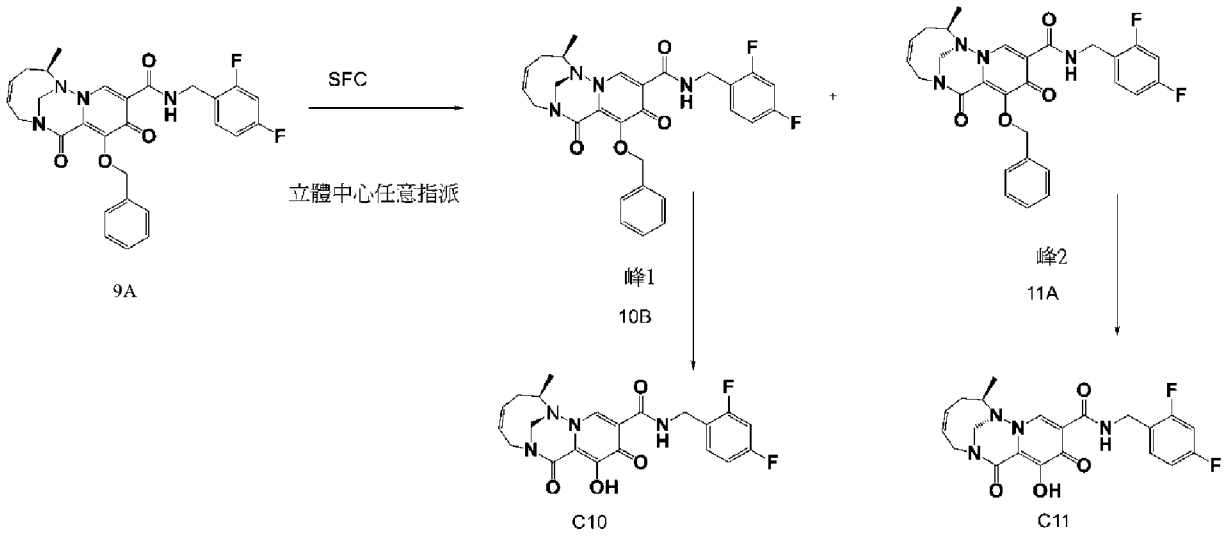
實例9：(1'S,5'S)-8'-羥基-5,5,5'-三甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-4,5,7',9'-四氫-2H,5'H-螺[呋喃-3,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻]-10'-羧醯胺(C9)的製備



【0280】 (1'S,5'S)-8'-羥基-5,5,5'-三甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-4,5,7',9'-四氫-2H,5'H-螺[呋喃-3,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻]-10'-羧醯胺係使用類似於實例84的方法製備，不同之處在於在步驟1中使用5,5-二甲基四氫呋喃-3-甲醛代替四氫呋喃-3-甲醛，且僅自步驟9之閉環複分解反應中單離一種產物。MS (m/z) 519.24 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.79

(s, 1H), 6.91 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.37 (dt, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 13.5, 1.6 Hz, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.87 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

實例10及11：(1R,2R,Z)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C10)及(1S,2R,Z)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C11)的製備：



【0281】 (2R,Z)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(9A)係以類似於(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺（實例7中之7F）的方式製備，但在步驟1中使用甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯代替甲

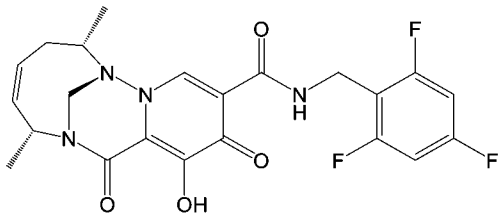
基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯，且在步驟3中使用烯丙胺鹽酸鹽代替(2S)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽。MS (m/z): 521.20 [M+H]+。

【0282】 藉由製備型SFC層析法，在IA管柱上使用乙醇作為共溶劑，將其分離成其個別的非鏡像異構物（10B及11A）。將分離之非鏡像異構物溶於1 mL的甲苯及1 mL的TFA中，並在室溫下攪拌1小時。在濃縮後，藉由RP-HPLC純化，用ACN/水(0.1% TFA)洗提，以提供標題化合物**C10**及**C11**。

【0283】 峰1：(1R,2R,Z)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(**C10**)：MS (m/z): 431.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.37 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 5.83 (q, J = 9.7, 8.6 Hz, 1H), 5.66 – 5.58 (m, 1H), 5.15 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 3H), 3.55 – 3.38 (m, 2H), 2.25 (dt, J = 16.7, 8.5 Hz, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0284】 峰2：(1S,2R,Z)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(**C11**)：MS (m/z): 431.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.41 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.44 (q, J = 8.8, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (tt, J = 10.8, 3.1 Hz, 2H), 5.79 – 5.64 (m, 2H), 4.98 – 4.88 (m, 2H), 4.69 – 4.58 (m, 3H), 3.61 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 18.0, 4.0 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 15.4, 7.1 Hz, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

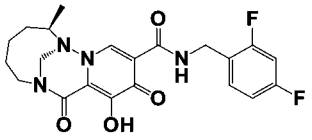
實例12：(1R,2S,6R,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C12)的製備：



C12

【0285】 化合物12係以類似於(1S,2R,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺（實例7中之C7）的方式製備，但在步驟1中使用(2R)-戊-4-烯-2-醇代替(2S)-戊-4-烯-2-醇，且在步驟3中使用(2R)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽代替(2S)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽。MS (m/z): 431.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 5.75 – 5.60 (m, 2H), 5.20 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.84 – 4.53 (m, 4H), 3.58 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 6H)。

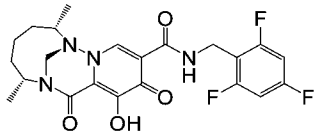
實例13：(1S,2R)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C13)的製備：



C13

【0286】 化合物13係以類似於實例8中之(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C8)的方式製備，但使用(1S,2R,Z)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(11)代替(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F)。MS (m/z): 433.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 10.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.57 – 7.20 (m, 1H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (dd, *J* = 13.4, 5.9 Hz, 1H), 3.39 – 2.97 (m, 2H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.63 (dt, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 1.55 – 1.20 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

實例14：(1R,2S,6R)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C14)的製備：

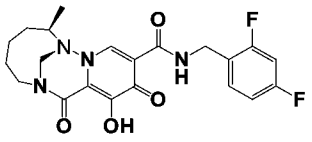


C14

【0287】 化合物14係以類似於實例8中之(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C8)的方式製備，但使用(1R,2S,6R,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋

吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺代替(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F)。MS (m/z): 465.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 4.87 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.74 – 4.58 (m, 3H), 4.39 (ddd, J = 11.8, 6.7, 4.8 Hz, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.56 (dt, J = 16.6, 10.1 Hz, 1H), 1.30 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.13 (dd, J = 14.5, 6.5 Hz, 6H)。

實例15：(1R,2R)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C15)的製備：

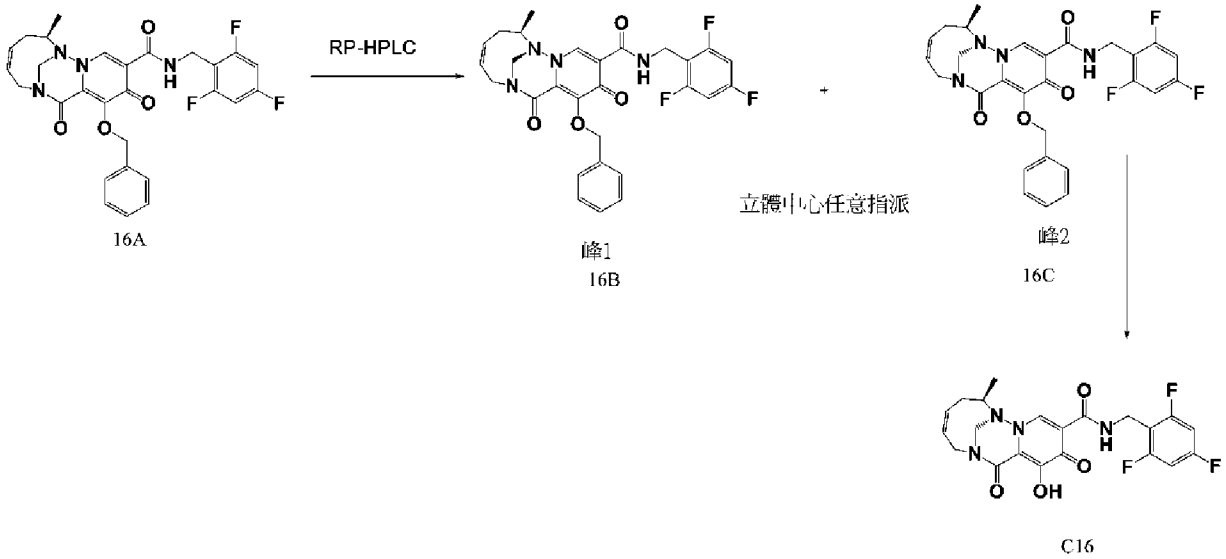


C15

【0288】 化合物15係以類似於實例8中之(1R,2R,Z)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C8)的方式製備，但使用(1R,2R,Z)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(10)代替(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F)。MS (m/z): 433.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 11.50 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.32 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 6.97 (ddt, J =

13.4, 8.5, 3.0 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 14.9 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.22 (dt, J = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 3.57 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J = 14.0, 10.1, 4.2 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.70 – 1.55 (m, 1H), 1.53 – 1.16 (m, 2H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例16：(1S,2R,Z)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C16)的製備：

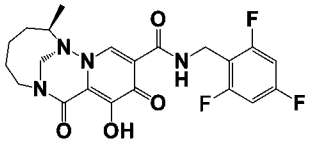


【0289】 (2R,Z)-9-(苄氧基)-2-甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(16A)係以類似於(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺（實例7中之7F）的方式製備，但在步驟3中使用烯丙胺鹽酸鹽代替(2S)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽。MS (m/z): 539.20 [M+H]+。

【0290】 藉由RP-HPLC，用乙腈及水（具有0.1% TFA）洗提，將其分離成其個別的非鏡像異構物（峰1及峰2）。取峰2 (23 mg, 0.043 mmol)溶於0.5 mL

的甲苯及0.5 mL的TFA中，並在室溫下攪拌1小時。在濃縮後，藉由RP-HPLC純化，用ACN/水(0.1% TFA)洗提，以提供標題化合物。MS (m/z): 449.10 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 10.41 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.87 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.72 (q, *J* = 11.7, 9.1 Hz, 2H), 4.92 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 4.64 (d, *J* = 14.6 Hz, 3H), 3.82 – 3.11 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.08 (dt, *J* = 13.7, 6.3 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例17：(1S,2R)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C17)的製備：

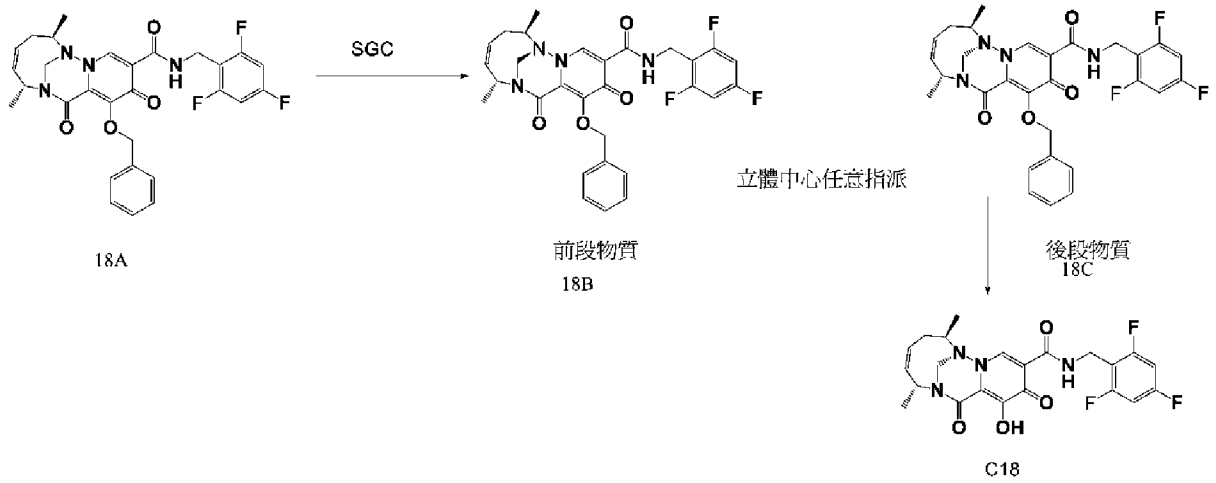


C17

【0291】 化合物17係以類似於實例8中之(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C8)的方式製備，但使用(1S,2R,Z)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(16)代替(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F)。MS (m/z): 451.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 10.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 4.85 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H),

3.06 (dt, J = 13.8, 4.4 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 1.75 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 1.63 (dt, J = 16.9, 8.9 Hz, 1H), 1.44 (q, J = 10.1 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

實例18：(1S,2R,6R,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C18)的製備：

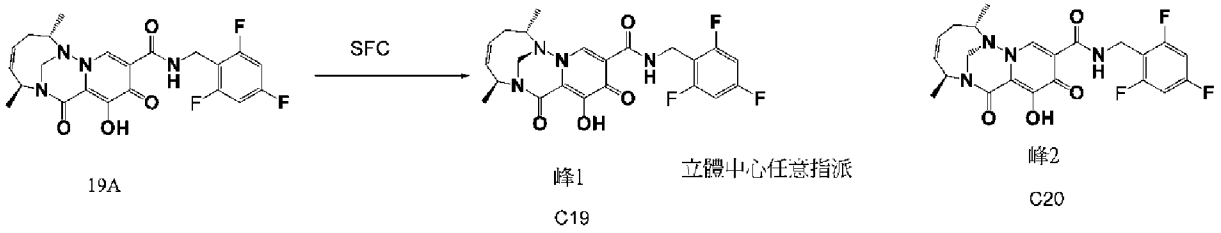


【0292】 (2R,6R,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(18A)係以類似於(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺（實例7中之7F）的方式製備，但在步驟3中使用(2R)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽代替(2S)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽。MS (m/z): 553.30 [M+H]+。

【0293】 藉由矽膠層析法，用EtOAc/己烷洗提，將其分離成其個別的非鏡像異構物（前段物質(top spot)及後段物質(lower spot)）。取後段物質(15 mg, 0.027 mmol)，溶於0.5 mL的甲苯及0.5 mL的TFA中，並在室溫下攪拌1小時。在

濃縮後，藉由RP-HPLC純化，用ACN/水(0.1% TFA)洗提，以提供標題化合物(18)。MS (m/z): 463.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 10.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 5.85 – 5.72 (m, 1H), 5.53 (dt, *J* = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.48 – 3.35 (m, 1H), 2.29 – 2.15 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例19及20：(1R,2S,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C19)及(1S,2S,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C20)的製備：



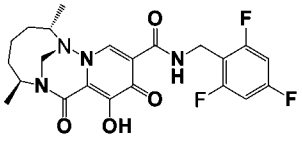
【0294】 (2S,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(19A)係以類似於(1S,2R,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺（實例7中之7）的方式製備，但在步驟1中使用(2R)-戊-4-烯-2-醇代替(2S)-戊-4-烯-2-醇。MS (m/z): 463.20 [M+H]+。

【0295】 藉由製備型SFC層析法，在AZ-H管柱上使用甲醇作為共溶劑，將其分離成其個別的非鏡像異構物（峰1及峰2）。

【0296】 峰1：(1R,2S,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(19)：MS (m/z): 463.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 11.45 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 5.85 – 5.72 (m, 1H), 5.53 (dt, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48 – 3.35 (m, 1H), 2.29 – 2.15 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0297】 峰2：(1S,2S,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(20)：MS (m/z): 463.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.69 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 18.9, 9.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.76 – 4.42 (m, 3H), 4.06 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

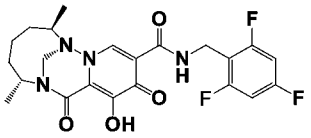
實例21：(1R,2S,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C21)的製備：



C21

【0298】 以類似於實例8中之(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(**C8**)的方式製備，但使用(1R,2S,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(**C19**)代替(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F)。MS (m/z): 465.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 4.84 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.69 – 4.51 (m, 3H), 3.57 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.80 – 1.54 (m, 3H), 1.39 (dd, J = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 1.18 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 6H)。

實例22：(1S,2R,6R)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C22)的製備：

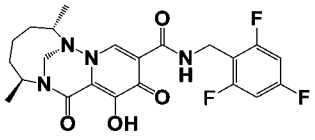


C22

【0299】 以類似於實例8中之(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(**C8**)的方式製備，但使用(1S,2R,6R,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]

三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(**C18**)代替(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F)。MS (m/z): 465.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 10.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.87 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.52 (m, 3H), 3.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.79 – 1.54 (m, 3H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 1.18 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 7H)。

實例23：(1S,2S,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C23)的製備



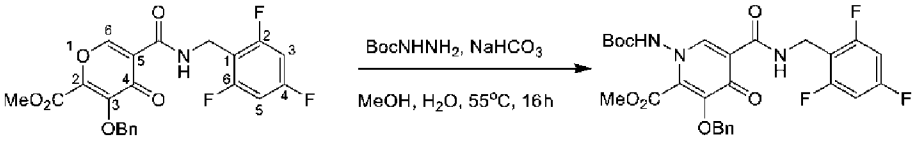
C23

【0300】 化合物23係以類似於實例8中之(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(**C8**)的方式製備，但使用(1S,2S,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(**C20**)：代替(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F)。MS (m/z): 465.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 10.41 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.21 (t,

J = 8.6 Hz, 2H), 6.53 (s, 0H), 5.00 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 14.6, 6.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.53 – 3.50 (m, 2H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.76 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 5H), 1.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例24.(1S,2R,5S)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噂-10-羧醯胺(C24)的製備

步驟*1*：甲基*3-(*苄氧基*)-1-((*三級丁氧基羰基*)*胺基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸酯的製備

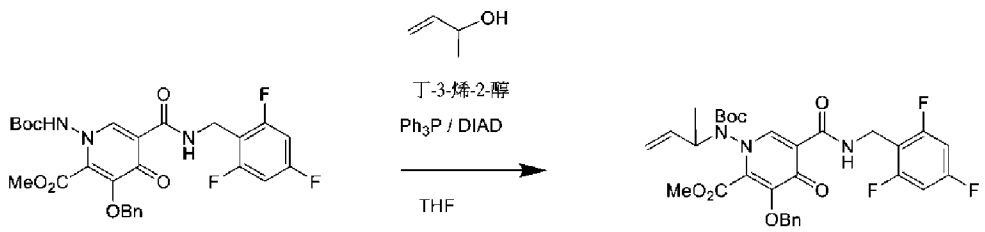


甲基3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-4*H*-哌喃-2-羧酸酯

甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯

【0301】 將甲基3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-4H-哌喃-2-羧酸酯(60.0 g, 134 mmol, 1.00 *eq*)與MeOH (300 mL)及H_2O (60.0 mL)混合。在室溫下添加$BocNHNH_2$ (19.5 g, 147 mmol, 1.10 *eq*)及$NaHCO_3$ (22.5 g, 268 mmol, 10.4 mL, 2.00 *eq*)。接著將反應混合物在55℃下攪拌16小時。將反應混合物置於真空下，以移除大部分的MeOH。將所得殘餘物用H_2O (200 mL)稀釋，且將粗產物用EtOAc (1500 mL)萃取。將有機層用鹽水(500 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。將所得漿料以矽膠層析法純化（石油醚:乙酸乙酯= 5:1），以提供產物。MS (*m/z*): 562.5 [M+H]。

步驟*2*：甲基*3-(*苄氧基*)-1-(*丁*-3-*烯*-2-*基*(*三級丁氧基羰基*)*胺基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸酯的製備

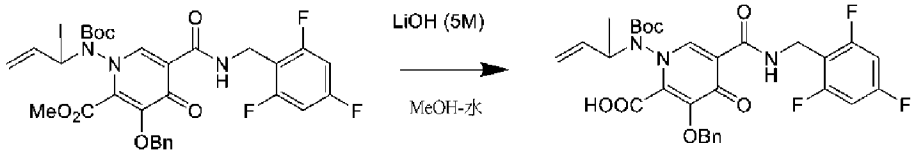


甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯

甲基3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基(三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯

【0302】 將甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(5 g, 8.9 mmol)在rt下溶於THF (100 mL)中。將溶液在氬氣下冷卻至0℃。依序添加丁-3-烯-2-醇(963 mg, 13.4 mmol)及Ph_3P (3.5 g, 13.4 mmol)。接著在5分鐘內逐滴添加DIAD (2.7 g, 13.4 mmol)。將所得反應在0℃下攪拌5分鐘。移除冷浴。將反應混合物在rt下攪拌17小時。將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以獲得產物。MS (*m/z*): 616.0 [M+H]。

步驟*3*：*3-(*苄氧基*)-1-(*丁*-3-*烯*-2-*基*(*三級丁氧基羰基*)*胺基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸的製備*

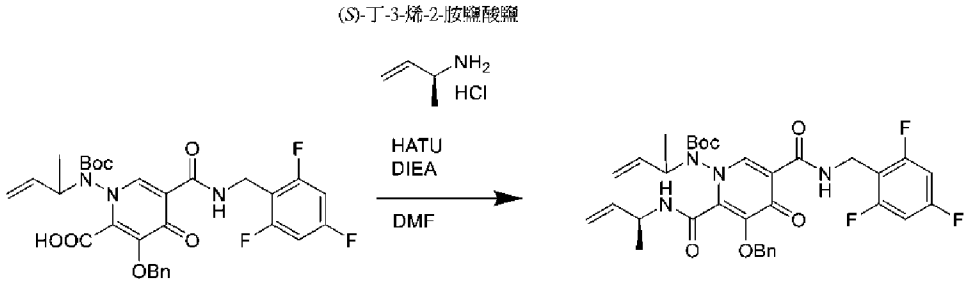


甲基3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基(三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯

3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基(三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸

【0303】 將甲基3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基(三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(5.4 g, 8.9 mmol)在rt下與MeOH (125 mL)及水(100 mL)混合。添加LiOH（5M於水中）(11 ml)。配備空氣冷凝器，將反應混合物在攪拌下加熱至73℃達3.5小時。添加更多LiOH (5M) (2 mL)。接著將反應混合物在40℃下攪拌17小時。將反應混合物小心地濃縮，以移除MeOH。將殘餘物稀釋，並用一些水潤洗，且用1N HCl酸化至pH=3。添加EtOAc (200 mL)以進行萃取。將有機相分離。將水層用更多EtOAc (100 mL)萃取。將合併之有機相用水及鹽水洗滌，分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以提供產物。MS (*m/z*): 602.0 [M+H]。

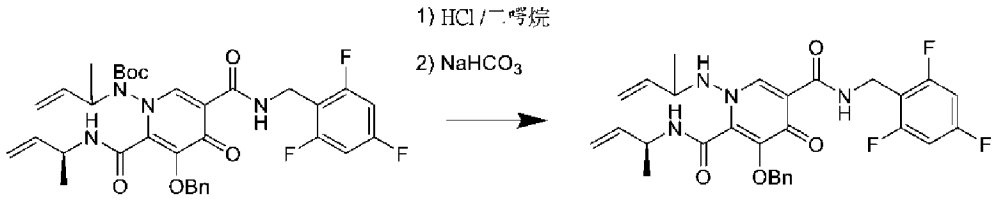
步驟*4*：三級丁基*(3-(*苄氧基*)-2-(((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)*吡啶*-1(4H)-*基*)(*丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲酸酯的製備



【0304】 將3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基(三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(4.75 g, 7.9 mmol)在rt下溶於DMF (20 mL)中。添加DIEA (6.1 g, 47.4 mmol)。接著依序添加(S)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽(1.27 g, 11.8 mmol)及HATU (4.5 g, 11.8 mmol)。將所得反應混合物在rt下

攪拌17小時。將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，接著用$NaHCO_3$（飽和水溶液，100 mL）及水(100 mL)處理。將有機相分離，並用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將最終有機相濃縮，以移除溶劑。將殘餘物在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供產物。MS (*m/z*): 655.0 [M+H]。

步驟*5*：*3-(*苄氧基*)-N2-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-1-(*丁*-3-*烯*-2-*基胺基*)-4-*側氧基*-N5-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,4-*二氫吡啶*-2,5-*二羧醯胺*的製備

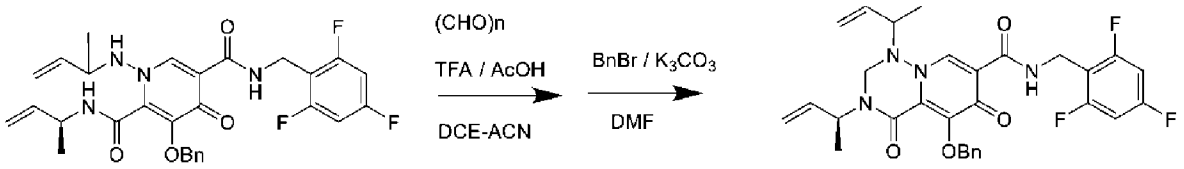


三級丁基(3-(苄氧基)-2-(((*S*)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4*H*)-基)(丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯

3-(苄氧基)-*N*²-((S)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基胺基)-4-側氧基-*N*⁵-(2,4,6-三氟苄基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺

【0305】 將三級丁基(3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)(丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(4.42 g, 6.75 mmol)在rt下溶於DCM (10 mL)中。添加HCl（4M於二㗁烷中）(10 mL)。將反應混合物在rt下攪拌6小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物分配於EtOAc (100 mL)與$NaHCO_3$（飽和水溶液，100 mL）之間。將有機相分離，用鹽水洗滌，並以Na_2SO_4乾燥。移除溶劑，以提供產物。MS (*m/z*): 555.3 [M+H]。

步驟*6*：*5-(*苄氧基*)-3-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-1-(*丁*-3-*烯*-2-*基*)-4,6-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,6-*四氫*-1H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-7-*羧醯胺*的製備



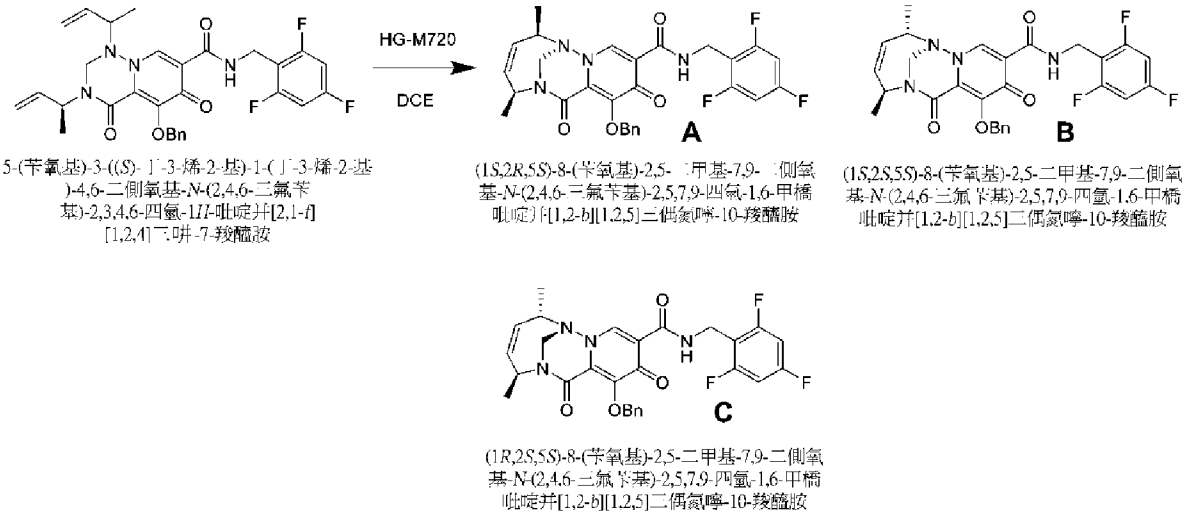
3-(苄氧基)-N²-((S)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基胺基)-4-側氧基-N⁵-(2,4,6-三氟苄基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺

5-(苄氧基)-3-((*S*)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1*H*-吡啶并[2,1-*f*][1,2,4]三咔-7-羧醯胺

【0306】 將3-(苄氧基)-N2-((S)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基胺基)-4-側氧基-N5-(2,4,6-三氟苄基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺(1.845 g, 3.33 mmol)在rt下溶於乙腈(18.45 mL)及二氯乙烷(18.45 mL)中。添加多聚甲醛(200 mg, 6.66 mmol)。將所得混合物置於經預熱之88℃的熱浴上。接著在5分鐘內將AcOH (0.9 mL)及TFA (0.9 mL)依序添加至經預熱之反應混合物中。接著將所得反應混合物密封並在攪拌下加熱30分鐘。接著將所得反應混合物濃縮至乾，以移除所有溶劑及酸。接著將所得粗材料溶於DMF (17 mL)中。依序添加K_2CO_3 (2.76 g, 20 mmol)及溴化苄(2.56 g, 15 mmol)。接著將反應混合物在100℃下加熱3小時。接著將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，接著用$NaHCO_3$（飽和水溶液）(100 mL)及水(100 mL)處理。將有機相分離，並用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。在真空中移除溶劑。將殘餘粗產物在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供產物。MS (*m/z*): 567.2 [M+H]。

步驟7：(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(**A**)、(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(**B**)、及(1R,2S,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-

7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(**C**)的製備



5-(苄氧基)-3-((*S*)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1*H*-吡啶并[2,1-*f*][1,2,4]三吩-7-羧醯胺

(1*S*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺

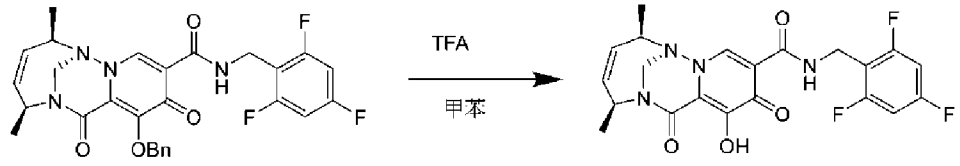
(1*S*,2*S*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺

(1*R*,2*S*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺

【0307】 將5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺(931 mg, 1.64 mmol)在rt下溶於二氯乙烷(88 mL)中。使氬氣鼓泡通過反應溶液5分鐘。接著在攪拌下添加HG-M720催化劑(103.4 mg, 0.164 mmol)。繼續用氬氣吹掃10分鐘。接著將反應混合物在氬氣氣氛下在攪拌下加熱48小時。接著將所得反應混合物濃縮至乾。將粗材料在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供可分離的三種非鏡像異構物：(*1S,2R,5S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(**A**) 334 mg。MS (*m/z*): 539.2 [M+H]；及(*1S,2S,5S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(**B**) 96 mg。MS (*m/z*): 539.2 [M+H]；及(*1R,2S,5S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三

偶氮嚀-10-羧醯胺(**C**) 16 mg，MS (m/z): 539.2 [M+H]。尚未判定該兩種化合物之絕對構形。

(1S,2R,5S)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-*(2,4,6*-三氟苄基*)*-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮嚀-*10*-羧醯胺*(**C24**)*的製備

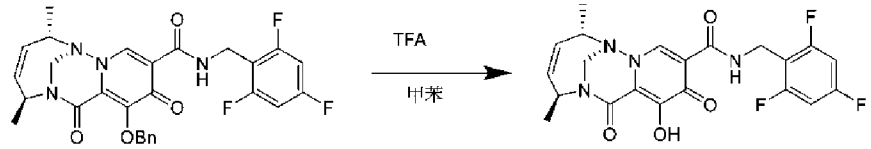


(1*S*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮嚀-10-羧醯胺

(1*S*,2*R*,5*S*)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮嚀-10-羧醯胺

【0308】 將(*1S,2R,5S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚀-10-羧醯胺(110 mg, 0.188 mmol)在rt下溶於甲苯(1 mL)中。在攪拌下小心地添加TFA (1 mL)。將所得反應混合物在rt下攪拌17小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供呈單TFA鹽之產物。50 mg。MS (*m/z*): 449.2 [M+H]。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.21 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.65 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.47 – 5.27 (m, 2H), 5.01 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.82 (tp, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 2.6 Hz, 3H)。

實例25：(*1S,2S,5S*)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚀-10-羧醯胺(C25)的製備

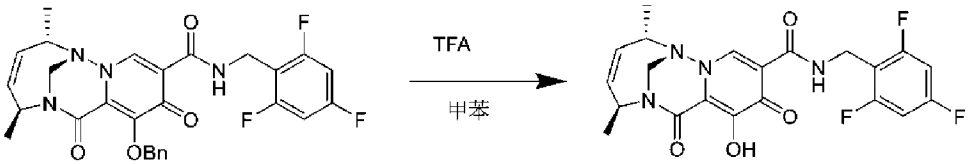


(1*S*,2*S*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

(1*S*,2*S*,5*S*)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

【0309】 將(*1S,2S,5S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(78 mg, 0.145 mmol)在rt下溶於甲苯(1 mL)中。在攪拌下小心地添加TFA (1 mL)。將所得反應混合物在rt下攪拌17小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供呈單TFA鹽之產物。34 mg。MS (*m/z*): 449.2 [M+H]。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.28 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.11 – 6.61 (m, 2H), 5.61 (ddd, J = 12.3, 3.3, 2.1 Hz, 1H), 5.50 – 5.27 (m, 2H), 4.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.66 – 4.53 (m, 3H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。

實例26：(*1R,2S,5S*)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C26)的製備

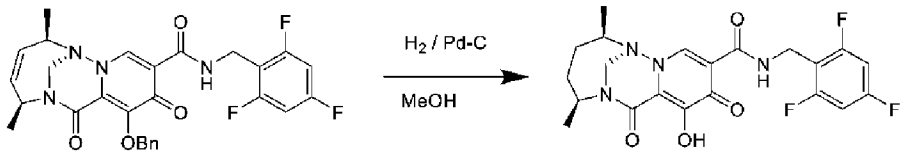


(1*R*,2*S*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

(1*R*,2*S*,5*S*)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

【0310】 將(*1R,2S,5S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(16 mg, mmol)在rt下溶於甲苯(1 mL)中。在攪拌下小心地添加TFA (1 mL)。將所得反應混合物在rt下攪拌17小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物用於已烷中之0至100% EtOAc純化，以提供呈神經形式之產物。8 mg。MS (*m/z*): 449.2 [M+H]。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.30 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.97 – 6.77 (m, 2H), 5.80 (ddd, J = 11.7, 2.7, 1.9 Hz, 1H), 5.45 (ddd, J = 11.7, 4.2, 2.4 Hz, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 2H), 4.65 – 4.59 (m, 2H), 4.32 (dtt, J = 7.5, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (ddq, J = 7.0, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例27：(*1S,2R,5S*)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C27)的製備



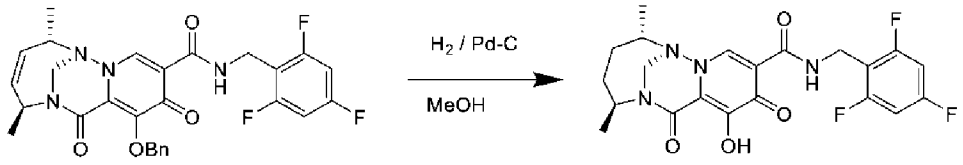
(1*S*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

(1*S*,2*R*,5*S*)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

【0311】 將(*1S,2R,5S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(92.8 mg, 0.172 mmol)溶於MeOH (10 mL)中。添加Pd-C (10%) (23 mg)。在rt下用H_2氣球進行氫解7小時。將反應混合物通過矽藻土過濾。收集濾液，並將其濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供呈單TFA鹽之產物。34 mg。

MS (m/z): 451.3 [M+H]。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.37 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.02 – 6.78 (m, 2H), 4.71 – 4.45 (m, 5H), 3.51 (dq, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 8.2, 6.1, 3.3 Hz, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.55 (dt, J = 8.6, 3.3 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例28：(*1S,2S,5S*)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C28)的製備



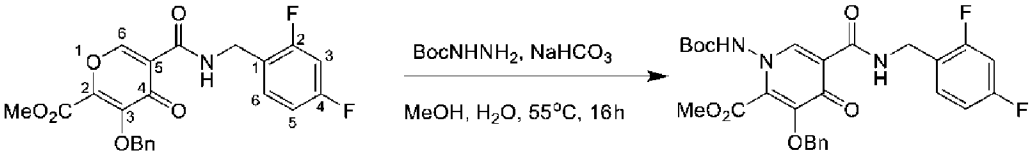
(1*S*,2*S*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

(1*S*,2*S*,5*S*)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

【0312】 將(*1S,2S,5S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(18 mg, 0.172 mmol)溶於MeOH (8 mL)中。添加Pd-C (10%) (10 mg)。在rt下用H_2氣球進行氫解7小時。將反應混合物通過矽藻土過濾。收集濾液，並將其濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供呈單TFA鹽之產物。7 mg。MS (*m/z*): 451.3 [M+H]。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.98 – 6.77 (m, 2H), 4.76 – 4.59 (m, 5H), 3.41 (dd, J = 11.6, 6.3 Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 1.80 – 1.49 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.30 – 1.17 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例29：(1S,2R,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嗱-10-羧醯胺(C29)的製備

步驟*1*：甲基*3-(*苄氧基*)-1-((*三級丁氧基羰基*)*胺基*)-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基*-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸酯的製備

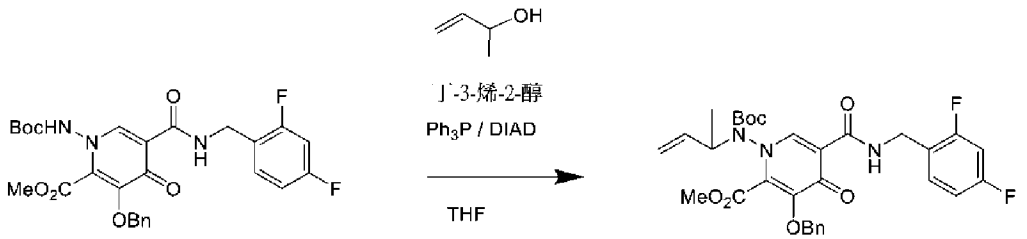


甲基3-(苄氧基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-4*H*-哌喃-2-羧酸酯

甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯

【0313】 將甲基3-(苄氧基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-羧酸酯(15 g, 34.9 mmol)與MeOH (100 mL)及H_2O (30.0 mL)混合。在室溫下添加$BocNHNH_2$ (5 g, 37.8 mmol)及$NaHCO_3$ (5.87 g, 69.9 mmol)。接著將反應混合物在55℃下攪拌16小時。將反應混合物置於真空下，以移除大部分的MeOH。將所得殘餘物用H_2O (200 mL)稀釋，且將粗產物用EtOAc (500 mL)萃取。將有機層用鹽水(500 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。將所得漿料以矽膠層析法純化（己烷:乙酸乙酯= 5:1），以提供呈白色固體之產物18 g。MS (*m/z*): 543.95 [M+H]。

步驟*2*：甲基*3-(*苄氧基*)-1-(*丁*-3-*烯*-2-*基*(*三級丁氧基羰基*)*胺基*)-4-*側氧基*-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸酯的製備

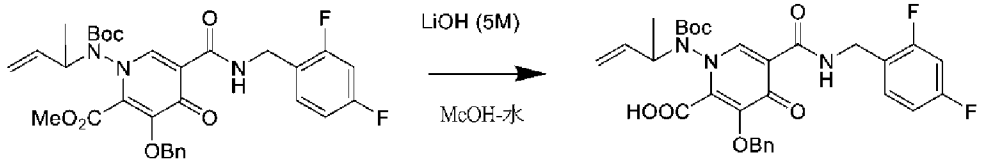


甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯

甲基3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基(三級丁氧基羰基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯

【0314】 將甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(10.5 g, 19.3 mmol)在rt下溶於THF (200 mL)中。將溶液在氬氣下冷卻至0℃。依序添加丁-3-烯-2-醇(2.37 g, 32.8 mmol)及Ph_3P (8.6 g, 32.8 mmol)。接著在5分鐘內逐滴添加DIAD (6.64 g, 32.8 mmol)。所得反應混合物係略帶橘色的溶液。使其在0℃下攪拌5分鐘。移除冷浴。使反應混合物在rt下攪拌17小時。將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以獲得產物10 g。MS (*m/z*): 598.04 [M+H]。

步驟*3*：*3-*(苄氧基*)-1-*(丁*-3-*烯*-2-*基(三級丁氧基羰基*)*胺基*)-4-*側氧基*-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸的製備

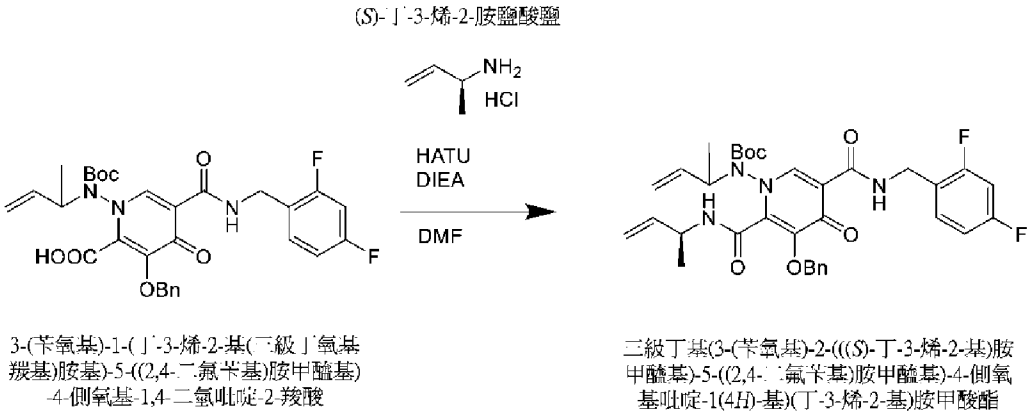


甲基3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基(三級丁氧基羰基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯

3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基(三級丁氧基羰基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸

【0315】 將甲基3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基(三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(12.5 g, 20.9 mmol)在rt下與MeOH (200 mL)及水(100 mL)混合。添加LiOH（5M於水中）(33.5 mL, 167 mmol)。配備空氣冷凝器，將反應混合物在攪拌下加熱至63℃達17小時。將反應混合物小心地濃縮，以移除MeOH。將殘餘物稀釋，並用一些水潤洗，且用1N HCl酸化至pH=3。固體出現。添加EtOAc (200 mL)以進行萃取。將有機相分離。將水層用更多EtOAc (100 mL)萃取。將合併之有機相用水及鹽水洗滌。將其以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以提供酸產物9 g。MS (*m/z*): 584.30 [M+H]。

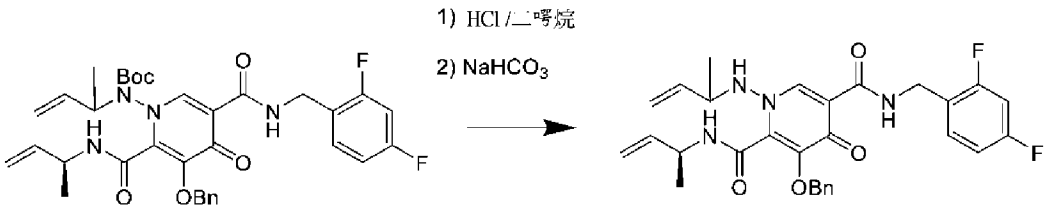
步驟*4*：三級丁基*(3-(*苄氧基*)-2-(((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基*-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)*吡啶*-1(4H)-*基*)(*丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲酸酯的製備



【0316】 將3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基(三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(5 g, 8.56 mmol)在rt下溶於DMF (40 mL)中。將DIEA (5.52 g, 42.8 mmol)及反應混合物用冰水浴冷卻。以一份添加HATU (6.52 g, 17.14 mmol)。接著將反應混合物在攪拌下溫熱至室溫達1小時。接著添加(S)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽(2.3 g, 21.4 mmol)。將所得反應混合物在

rt下攪拌17小時。將反應混合物用EtOAc (200 mL)稀釋，接著用$NaHCO_3$（飽和水溶液，100 mL）及水(100 mL)處理。將有機相分離，並用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將最終有機相濃縮，以移除溶劑。殘餘物足夠純以用於下一步驟。4 g。MS (*m/z*): 637.03 [M+H]。

步驟*5*：*3-(*苄氧基*)-N2-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-1-(*丁*-3-*烯*-2-*基胺基*)-4-*側氧基*-N5-(2,4-*二氟苄基*)-1,4-*二氫吡啶*-2,5-*二羧醯胺的製備

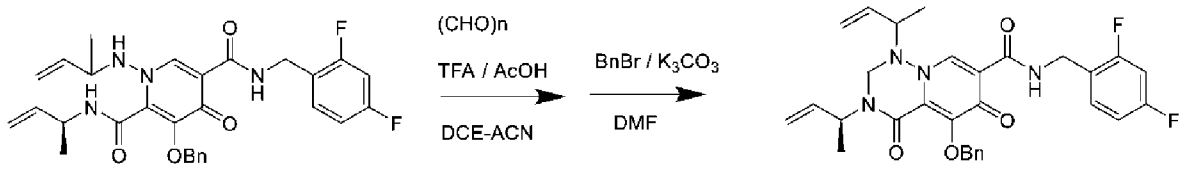


三級丁基(3-(苄氧基)-2-(((*S*)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基吡啶-1(4*H*)-基)(丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯

3-(苄氧基)-N²-((*S*)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基胺基)-N⁵-(2,4-二氟苄基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺

【0317】 將三級丁基(3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)(丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(4 g, 6.29 mmol)在rt下溶於DCM (10 mL)中。添加HCl（4M於二㗁烷中）(10 mL)。將反應混合物在rt下攪拌6小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物分配於EtOAc (100 mL)與$NaHCO_3$（飽和水溶液，100 mL）之間。將有機相分離，用鹽水洗滌，並以Na_2SO_4乾燥。移除溶劑，以提供產物3 g。MS (*m/z*): 537.17 [M+H]。

步驟*6*：*5-(*苄氧基*)-3-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-1-(*丁*-3-*烯*-2-*基*)-4,6-*二側氧基*-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,3,4,6-*四氫*-1H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-7-*羧醯胺的製備

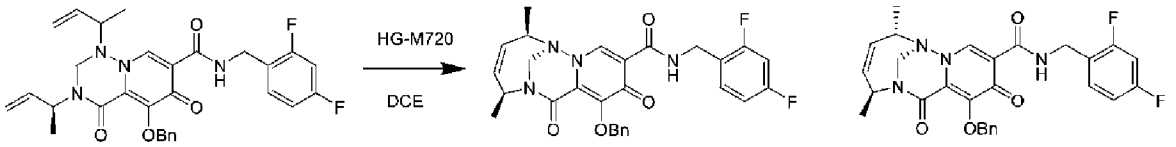


3-(苄氧基)-N^2-((*S*)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基胺基)-N^5-(2,4-二氟苄基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺

5-(苄氧基)-3-((*S*)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基胺基)-*N*-(2,4-二氟苄基)-4,6-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1*H*-吡啶并[2,1-*f*][1,2,4]三吡-7-羧醯胺

【0318】 將3-(苄氧基)-N2-((S)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基胺基)-4-側氧基-N5-(2,4-二氟苄基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺(2.52 g, 4.7 mmol)在rt下溶於乙腈(25 mL)及二氯乙烷(25 mL)中。添加多聚甲醛(278 mg, 9.25 mmol)。將所得漿料置於經預熱之88ºC的熱浴上。接著在5分鐘內將AcOH (1.15 mL)及TFA (1.15 mL)依序添加至經預熱之反應混合物中。接著將所得反應混合物密封並在攪拌下加熱30分鐘。接著將所得反應混合物濃縮至乾，以移除所有溶劑及酸。接著將所得粗材料溶於DMF (17 mL)中。依序添加K_2CO_3 (10 g, 72.4 mmol)及溴化苄(6.63 g, 38.8 mmol)。接著將反應混合物在100ºC下加熱3小時。接著將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，接著用$NaHCO_3$（飽和水溶液）(100 mL)及水(100 mL)處理。將有機相分離，並用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。在真空中移除溶劑。將殘餘粗產物在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以獲得產物1 g。MS (*m/z*): 549.2 [M+H]。

步驟*7*：*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺及*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備*



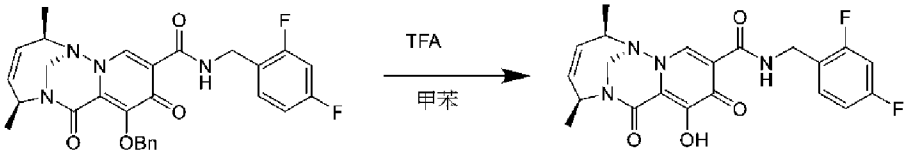
5-(苄氧基)-3-((*S*)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基)-*N*-(2,4-二氟苄基)-4,6-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1*H*-吡啶并[2,1-*f*][1,2,4]三唑-7-羧醯胺

(1*S*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-*N*-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺

(1*S*,2*S*,5*S*)-8-(苄氧基)-*N*-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺

【0319】 將5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4-二氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三唑-7-羧醯胺(753 mg, 1.37 mmol)在rt下溶於二氯乙烷(83 mL)中。使氬氣鼓泡通過反應溶液5分鐘。接著在攪拌下添加HG-M720催化劑(146.4 mg, 0.233 mmol)。繼續用氬氣吹掃10分鐘。接著將反應混合物在氬氣氣氛下在攪拌下加熱48小時。接著將所得反應混合物濃縮至乾。將粗材料在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供作為單一非鏡像異構物的兩種產物：(*1S,2R,5S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4-二氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺230 mg。MS (*m/z*): 521.2 [M+H]；及(*1S,2S,5S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4-二氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺15 mg。MS (*m/z*): 521.2 [M+H]。尚未判定該兩種化合物之絕對構形。

步驟*8*：*(1S,2R,5S)-8-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的製備

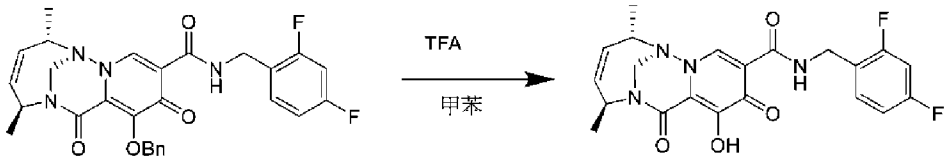


(1*S*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-*N*-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺

(1*S*,2*R*,5*S*)-*N*-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺

【0320】 將(*1S,2R,5S*)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(230 mg, 0.188 mmol)在rt下溶於甲苯(1 mL)中。在攪拌下小心地添加TFA (1 mL)。將所得反應混合物在rt下攪拌17小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供呈單TFA鹽之產物。150 mg。MS (*m/z*): 431.2 [M+H]。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.21 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.21 – 6.84 (m, 2H), 5.66 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.46 – 5.32 (m, 2H), 5.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.67 – 4.50 (m, 3H), 3.84 (qq, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 7.1, 4.1 Hz, 6H)。

實例30：*(1S,2S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺*(C30)的製備



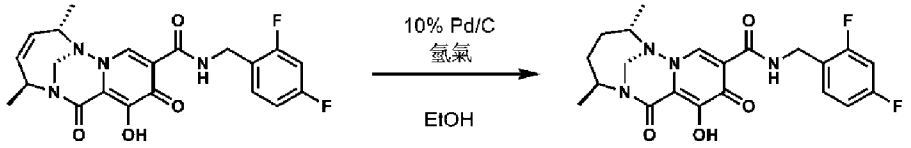
(1*S*,2*S*,5*S*)-8-(苄氧基)-*N*-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

(1*S*,2*S*,5*S*)-*N*-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

【0321】 將(*1S,2S,5S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4-二氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(15 mg, 0.0288 mmol)在rt下溶於甲苯(1 mL)中。在攪拌下小心地添加TFA (1 mL)。將所得反應混合物在rt下攪拌17小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH

中，並用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供呈單TFA鹽之產物。5 mg。MS (*m/z*): 431.2 [M+H]。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.27 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (dddd, J = 10.7, 5.2, 4.3, 2.5 Hz, 2H), 5.62 (ddd, J = 12.2, 3.3, 2.1 Hz, 1H), 5.46 – 5.31 (m, 2H), 4.94 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。

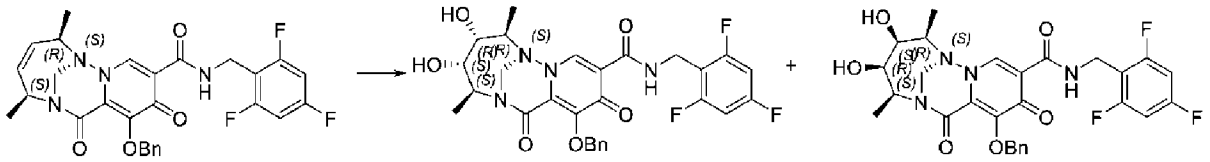
實例31：(1S,2S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C31)的製備：



【0322】 將(1S,2S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺（實例30，0.291 mmol，125 mg）於EtOH (9 mL)中之溶液抽真空並用氬氣回填（5x循環），接著用10% Pd/C (25 mg)處理，並進一步抽真空並用氬氣回填（5x循環），接著用氫氣回填（5x循環）。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌整夜，接著通過矽藻土過濾，用EtOH洗滌，並濃縮。將所得殘餘物再次溶於EtOH (22 mL)中，並依上述用10% Pd/C (50 mg)及氫氣處理。在4小時後，將反應混合物通過矽藻土過濾，用EtOH洗滌並濃縮，接著藉由製備型HPLC（於具有0.1% TFA之水中之10至100% MeCN）純化，並凍乾，以提供呈三氟乙酸鹽之標題化合物（62 mg，39%產率）。MS (*m/z*) 433.25 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ

8.43 (s, 1H), 7.43 (td, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.88 (m, 2H), 4.85 – 4.76 (m, 2H), 4.69 (dt, J = 10.6, 6.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 2.22 (dt, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 1.75 (dt, J = 15.0, 11.3 Hz, 1H), 1.66 (dd, J = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.36 – 1.20 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例32：(1S,2R,3R,4S,5S)-8-羥基-3,4-二甲氧基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噂-10-羧醯胺(C32)的製備：



(1*S*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噂-10-羧醯胺

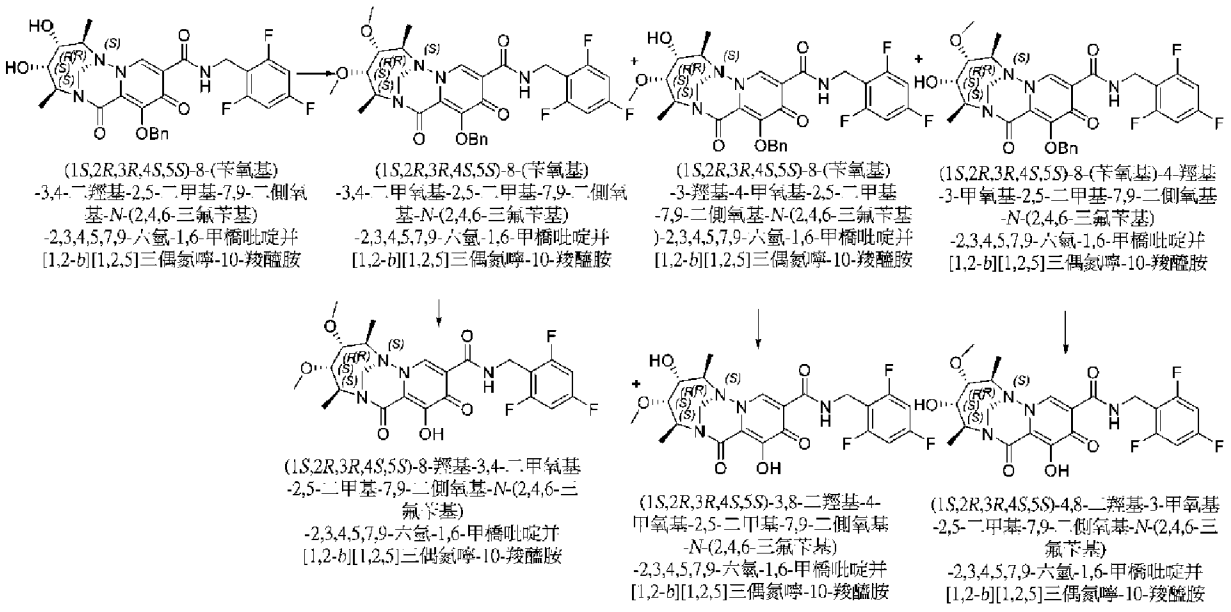
(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-8-(苄氧基)-3,4-二羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噂-10-羧醯胺

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-3,4-二羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噂-10-羧醯胺

【0323】 (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(苄氧基)-3,4-二羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噂-10-羧醯胺的製備：

【0324】 在50-mL燒瓶中，將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噂-10-羧醯胺（實例24，步驟7，**A**）(140 mg, 0.26 mmol)溶於丙酮(8 mL)及水(1 mL)之混合物中，接著在冰水浴中冷卻至0℃。將4-甲基味啉N-氧化物（50%於水中，0.1 mL，2 eq.）緩慢添加至以上反應溶液中。接著添加2.5%四氧化鋨(0.01 mL, 4% eq.)。將混合物在0℃下攪拌，並溫熱至r.t.達2天。將反應藉由添加10%亞硫

酸鈉水溶液淬熄。將反應混合物使用(1:1) EtOAc:n-BnOH萃取。將有機層濃縮，並經由二氧化矽管柱純化（用0至10% MeOH/DCM洗提），以給出(1S,2R,3S,4R,5S)-8-(苄氧基)-3,4-二羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺（非極性，次要產物）及(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(苄氧基)-3,4-二羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺（極性，主要產物）。MS (*m/z*) 573.3 $[M+H]^+$。

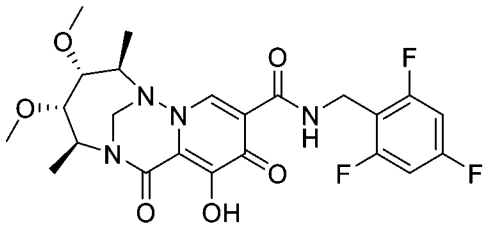


*(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(*苄氧基*)-3,4-*二甲氧基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺、*(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(*苄氧基*)-3-*羥基*-4-*甲氧基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺、及*(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(*苄氧基*)-4-*羥基*-3-*甲氧基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-*

*(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

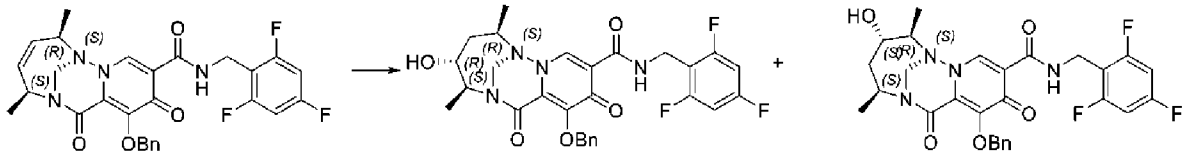
【0325】 在50-mL燒瓶中，將(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(苄氧基)-3,4-二羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(77 mg, 0.134 mmol)溶於DMF (3 mL)中，接著在冰水浴中冷卻至0℃。將氫化鈉(60%, 11 mg, 2.2 eq.)添加至以上反應溶液中。在10分鐘後，添加碘甲烷（用DCM稀釋至100倍稀釋，1 mL，1.3 eq.）。將混合物在0℃下攪拌30分鐘。LC-MS顯示雙Me產物、及兩種單Me產物、及一些起始材料。將反應藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬熄。將反應混合物使用乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至100%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(苄氧基)-3,4-二甲氧基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺，MS (*m/z*) 601.3 $[M+H]^+$)；及(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(苄氧基)-3-羥基-4-甲氧基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺（極性，主要單Me產物，MS (*m/z*) 587.3 $[M+H]^+$）；及(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(苄氧基)-4-羥基-3-甲氧基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺（非極性，次要單Me產物，MS (*m/z*) 587.3 $[M+H]^+$）。

*(1S,2R,3R,4S,5S)-8-*羥基*-3,4-*二甲氧基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺*(C32)*的製備：



【0326】 將(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(苄氧基)-3,4-二甲氧基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(15 mg)溶於甲苯(0.5 mL)中，添加三氟乙酸(1 mL)。將反應在r.t.下攪拌2小時。將反應濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至100%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出7.2 mg標題化合物。MS (*m/z*) 511.3 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.99 – 6.80 (m, 2H), 4.70 – 4.59 (m, 2H), 4.52 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 4.26 – 4.12 (m, 1H), 3.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.48 – 1.25 (m, 6H)。

實例33：(1S,2R,4R,5S)-8-羥基-4-甲氧基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C33)的製備：



(1*S*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺

(1*S*,2*R*,4*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺

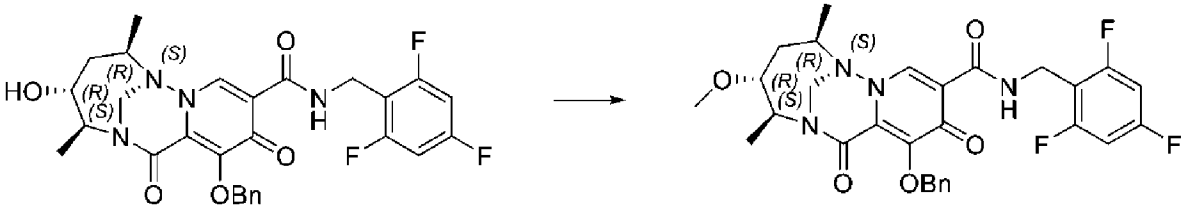
(1*S*,2*R*,3*S*,5*S*)-8-(苄氧基)-3-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺

*(1S,2R,4R,5S)-8-(*苄氧基*)-4-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺及*

*(1S,2R,3S,5S)-8-(*苄氧基*)-3-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的製備：

【0327】 在100-mL燒瓶中，將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺（實例24，步驟7，**A**）(384 mg, 0.71 mmol)溶於異丙醇(15 mL)中，並用氬氣吹掃。將苯基矽烷(2 eq.)及Shenvi催化劑（參[(Z)-1-三級丁基-4,4-二甲基-3-側氧基-戊-1-烯氧基]錳）(3%)添加至以上反應溶液中。施加p氧(poxygen)氣球。將混合物在r.t.下攪拌一天。LC-MS顯示產物，仍為起始材料。將反應藉由添加10%硫代硫酸鈉水溶液淬熄。將反應混合物使用乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮，並經由二氧化矽管柱純化（用0至10% MeOH/DCM洗提），以給出(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺（極性產物，MS (*m/z*) 573.3 $[M+H]^+$，NMR HMBC、COSY、NOE研究確認結構）及(1S,2R,3S,5S)-8-(苄氧基)-3-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-

2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺（非極性，MS (*m/z*) MS (*m/z*) 573.3 $[M+H]^+$）。



(1*S*,2*R*,4*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

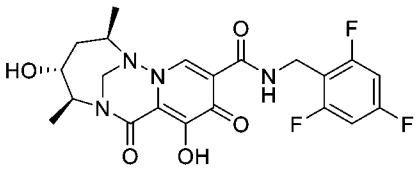
(1*S*,2*R*,4*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-4-甲氧基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺



(1*S*,2*R*,4*R*,5*S*)-4,8-二羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

(1*S*,2*R*,4*R*,5*S*)-8-羥基-4-甲氧基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

(1S,2R,4R,5S)-4,8-二羥基-*2,5*-二甲基-*7,9*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*2,3,4,5,7,9*-六氫-*1,6*-甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻-*10*-羧醯胺的製備：



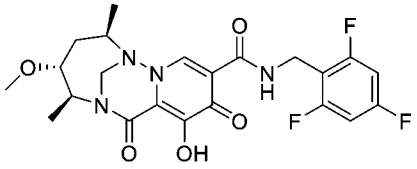
【0328】 將(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(4 mg)溶於甲苯(0.2 mL)中，添加三氟乙酸(0.4 mL)。將反應在r.t.下攪拌2小

時。將反應濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至100%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出標題化合物。MS (*m/z*) 467.2 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.71 – 4.43 (m, 4H), 4.36 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 1H), 1.51 – 1.19 (m, 7H)。

*(1S,2R,4R,5S)-8-(*苄氧基*)-4-*甲氧基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的製備：

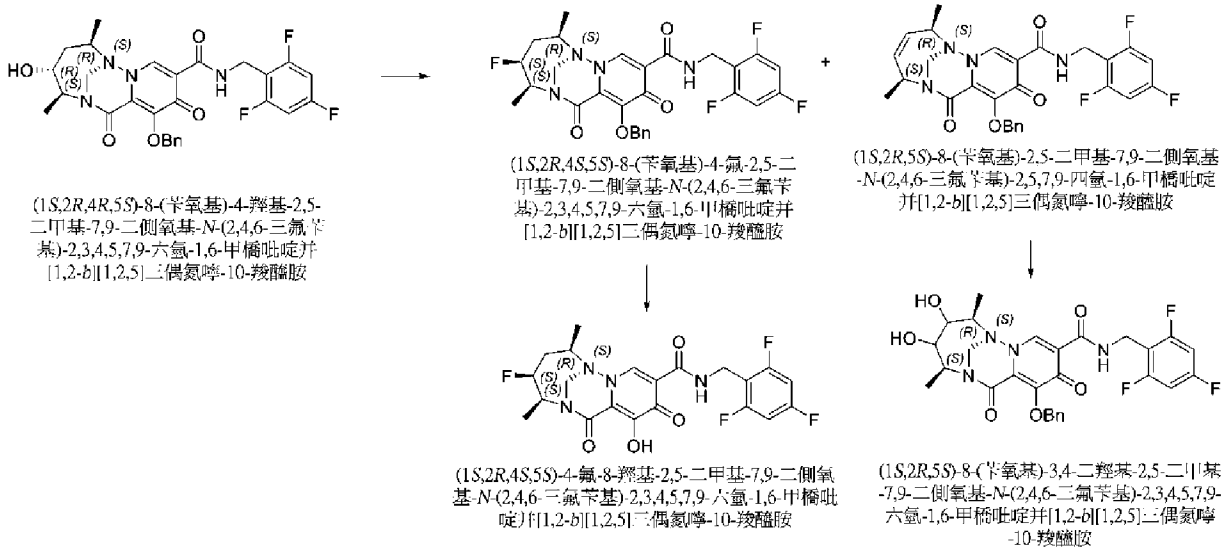
【0329】 在50-mL燒瓶中，將(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(10 mg, 0.018 mmol)溶於DMF (1 mL)中，接著在冰水浴中冷卻至0℃。將氫化鈉(60%, 1.4 mg, 2 eq.)添加至以上反應溶液中。在10分鐘後，添加碘甲烷（用DCM稀釋至100倍稀釋，0.11 mL，1eq.）。將混合物在0℃下攪拌30分鐘。LC-MS顯示雙Me產物，主要為單Me產物。將反應藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬熄。將反應混合物使用乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至100%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出標題化合物。MS (*m/z*) 571.3 $[M+H]^+$。

*(1S,2R,4R,5S)-8-*羥基*-4-*甲氧基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺*(C33)*的製備：



【0330】 將(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(4 mg)溶於甲苯(0.2 mL)中，添加三氟乙酸(0.4 mL)。將反應在r.t.下攪拌2小時。將反應濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至100%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出1.6 mg標題化合物。MS (*m/z*) 481.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.33 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.76 – 4.46 (m, 4H), 3.45 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.90 – 1.74 (m, 2H), 1.55 – 1.21 (m, 7H)。

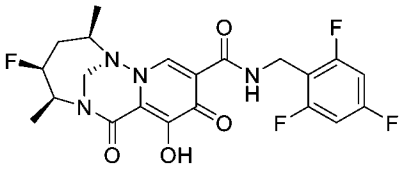
實例34：(1S,2R,4S,5S)-4-氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C34)的製備：



*(1S,2R,4S,5S)-8-(*苄氧基*)-4-*氟*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

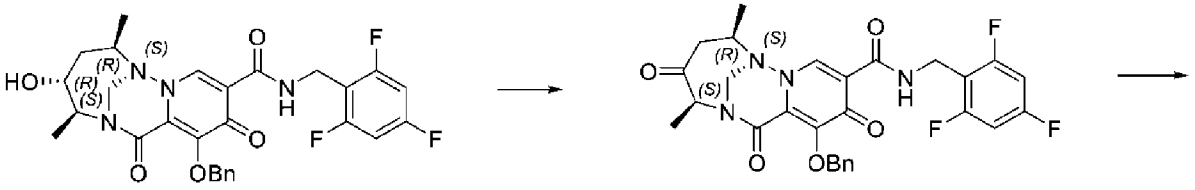
【0331】 在50-mL燒瓶中，將(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(28 mg, 0.05 mmol)溶於DCM (1.5 mL)中，接著在冰水浴中冷卻至0℃。將雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫（50%於甲苯中，2.7 M，0.037 mL，2 eq.）添加至以上反應溶液中。將混合物在0℃下攪拌30分鐘。LC-MS顯示氟化產物及脫去產物(elimination product)。將反應藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬熄。將反應混合物使用乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮，嘗試經由正相二氧化矽管柱及製備型HPLC純化，未分離。將混合物溶於丙酮(4 mL)及水(0.5 mL)之混合物中，在冰水浴中冷卻至0℃。將4-甲基味啉N-氧化物（50%於水中，0.017 mL，1.5 eq.）緩慢添加至以上反應溶液中。接著添加2.5%四氧化鋨(0.023 mL, 4% eq.)。將混合物在0℃下攪拌，並溫熱至r.t.達2天。將反應藉由添加10%亞硫酸鈉水溶液淬熄。將反應混合物使用乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至100%乙腈(0.1% TFA)洗提），收集非極性產物，以給出(1S,2R,4S,5S)-8-(苄氧基)-4-氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺（非極性）。MS (*m/z*) 559.3 $[M+H]^+$。

*(1S,2R,4S,5S)-4-*氟*-8-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺*(**C34**)*的製備：



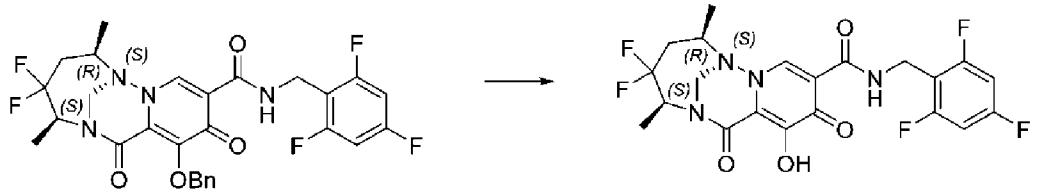
【0332】 將(1S,2R,4S,5S)-8-(苄氧基)-4-氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(8 mg)溶於甲苯(0.2 mL)中，添加三氟乙酸(0.4 mL)。將反應在r.t.下攪拌2小時。將反應濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至100%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出標題化合物。MS (*m/z*) 469.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.26 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.01 – 6.75 (m, 2H), 5.11 – 4.92 (m, 1H), 4.91 – 4.81 (m, 2H), 4.66 – 4.59 (m, 2H), 3.49 – 3.34 (m, 1H), 2.39 – 2.23 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 1H), 1.51, 1.30 (m, 1H), 1.45 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 3H), 1.35 (dd, J = 7.2, 2.9 Hz, 3H)。

實例35：(1S,2R,5S)-4,4-二氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C35)的製備：



(1*S*,2*R*,4*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

(1*S*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-4,7,9-三側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺



(1*S*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-4,4-二氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

(1*S*,2*R*,5*S*)-4,4-二氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-2,5-*二甲基*-4,7,9-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0333】 在50-mL燒瓶中，將(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(127 mg, 0.228 mmol)溶於DCM (3 mL)中，接著在冰水浴中冷卻至0℃。將戴斯馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane) (194 mg, 2 eq.)添加至以上反應溶液中。將混合物在0℃下攪拌，並溫熱至室溫達2小時。將反應藉由添加10%硫代硫酸鈉水溶液淬熄。將反應混合物使用乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮，經由二氧化矽管柱純化（用0至10% MeOH/DCM洗提），以給出(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-4,7,9-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(93 mg)。MS (*m/z*) 555.3 $[M+H]^+$。

*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-4,4-*二氟*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

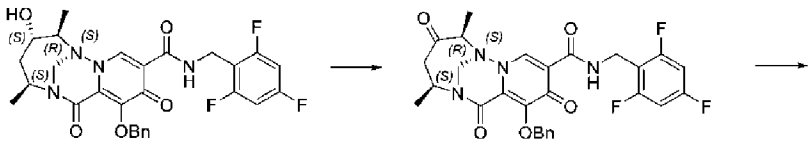
【0334】 在50-mL燒瓶中，將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-4,7,9-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(110 mg, 0.2 mmol)溶於DCM (5 mL)中，接著在冰水浴中冷卻至0℃。將雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫（50%於甲苯中，2.7 M，0.147 mL，2 eq.)添加至以上反應溶液中。將混合物在0℃下攪拌，並溫熱至室溫整夜。將反應藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬熄。將反應混合物使用乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮，並經由二氧化矽管柱純化（用0至10% MeOH/DCM洗提），以給出

(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-4,4-二氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 577.2 $[M+H]^+$。

*(1S,2R,5S)-4,4-*二氟*-8-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺*(C35)*的製備：

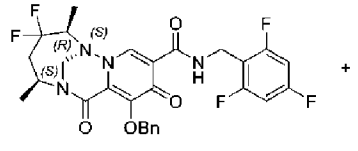
【0335】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-4,4-二氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(25 mg)溶於甲苯(0.5 mL)中，且添加三氟乙酸(2 mL)。將反應在r.t.下攪拌2小時。將反應濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至100%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出標題化合物。MS (*m/z*) 487.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.47 (s, 1H), 10.29 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.31 – 7.16 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.07 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.91 (dq, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.3 Hz,1H), 2.83 (ddd, J = 32.9, 16.3, 10.1 Hz, 2H), 1.33 (dd, J = 7.0, 3.1 Hz, 6H)。

實例36：(1S,2R,5S)-3-氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C36)的製備：

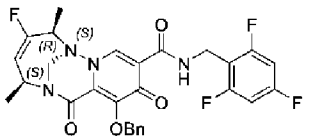


(1*S*,2*R*,3*S*,5*S*)-8-(苄氧基)-3-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

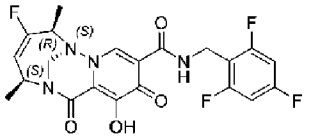
(1*S*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-3,7,9-三側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺



(1*S*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-3,3-二氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺



(1*S*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-3-氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺



(1*S*,2*R*,5*S*)-3-氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-2,5-*二甲基*-3,7,9-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0336】 在25-mL燒瓶中，將(1S,2R,3S,5S)-8-(苄氧基)-3-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(16 mg, 0.028 mmol)溶於DCM (1 mL)中，接著在冰水浴中冷卻至0℃。將戴斯馬丁高碘烷(11 mg, 2 eq.)添加至以上反應溶液中。將混合物在0℃下攪拌，並溫熱至室溫達2小時。將反應藉由添加10%硫代硫酸鈉水溶液淬熄。將反應混合物使用乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮，經由二氧化矽管柱純化（用0至10% MeOH/DCM洗提），以給出(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-3,7,9-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 555.3 $[M+H]^+$。

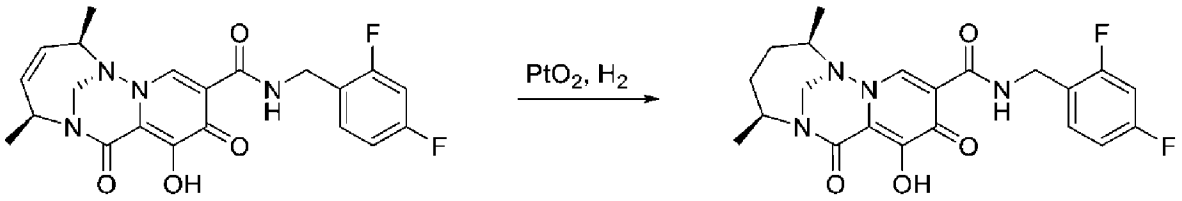
*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-3-*氟*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0337】 在50-mL燒瓶中，將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-3,7,9-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(12 mg, 0.2 mmol)溶於DCM (2 mL)中，接著在冰水浴中冷卻至0℃。將雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫（50%於甲苯中，2.7 M，0.018 mL，2 eq.)添加至以上反應溶液中。將混合物在0℃下攪拌，並溫熱至室溫達3小時。LC-MS顯示脫去產物及二F產物。將反應藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬熄。將反應混合物使用乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至100%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-3-氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 557.3 $[M+H]^+$。

*(1S,2R,5S)-3-*氟*-8-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺***(C36)**的製備：

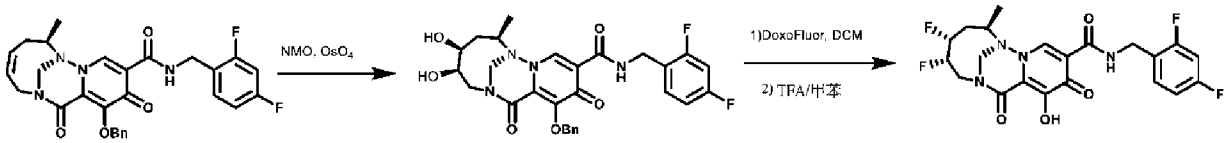
【0338】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-3-氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(6 mg)溶於甲苯(0.2 mL)中，且添加三氟乙酸(0.5 mL)。將反應在r.t.下攪拌2小時。將反應濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至100%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出標題化合物。MS (*m/z*) 467.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.20 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.70 – 5.48 (m, 1H), 5.32 – 5.17 (m, 1H), 5.00 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.78 – 4.57 (m, 3H), 4.22 – 4.08 (m, 1H), 1.52 (dd, J = 6.9, 3.0 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例37：(1S,2R,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C37)的製備



【0339】 向(1S,2R,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(10.2 mg, 0.023 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液中，添加PtO_2 (2 mg, 0.009 mmol)。將反應在rt下在H_2氣球下攪拌2 h。將反應混合物通過矽藻土過濾，將濾液濃縮，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之5至100%乙腈洗提），以給出所欲產物。MS (m/z): 433.11 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.50 (s, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 1H), 6.97 (q, J = 10.0, 9.5 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 3.57 (s, 1H), 2.05 (dd, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 15.1, 9.4 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例38：(1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-4,5-二氟-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C38)的製備：



步驟*1*：*(1S,2R,4S,5R)-9-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4,5-*二羥基*-2-*甲基*-8,10-*二側氧基*-3,4,5,6,8,10-*六氫*-2H-1,7-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三氮雜環癸五烯*-11-*羧醯胺*(15A)*的合成：

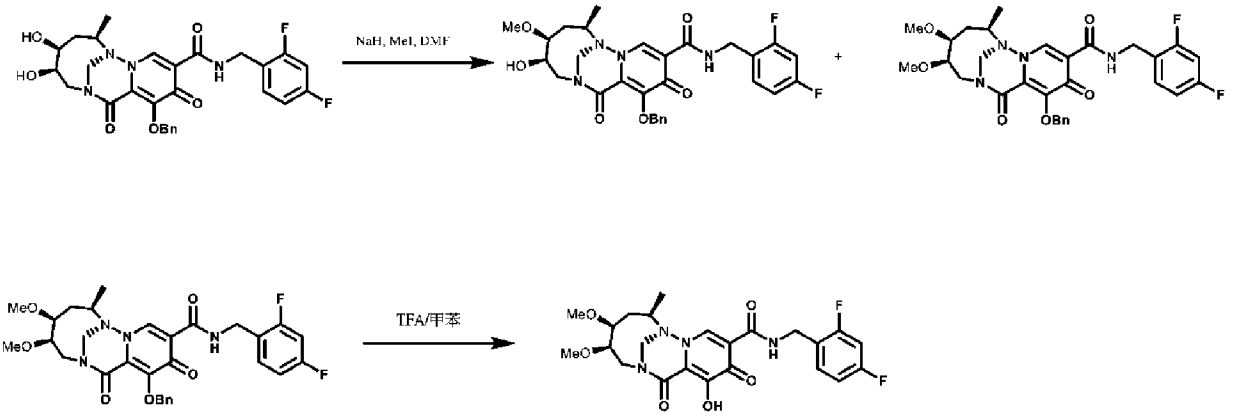
【0340】 將於3 mL丙酮及0.45 mL水中之(1S,2R,Z)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(11A, 190 mg, 0.36 mmol)冷卻至0℃。向其添加4-甲基味啉n-氧化物（50%於水中，0.076 ml，0.36 mmol）及四氧化鋨（2.5%於t-BuOH中，0.15 ml，0.0014 mmol）。將反應在室溫下攪拌2天。向反應中添加10%亞硫酸鈉水溶液(3 mL)，並攪拌15分鐘。將其用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層用鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用於二氯甲烷中之甲醇洗提），以提供標題產物。兩個羥基立體中心皆係任意指派。MS (*m/z*) 555.300 $[M+H]^+$。

步驟*2*：*(1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4,5-*二氟*-9-*羥基*-2-*甲基*-8,10-*二側氧基*-3,4,5,6,8,10-*六氫*-2H-1,7-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三氮雜環癸五烯*-11-*羧醯胺*(C38)*的合成：

【0341】 將於二氯甲烷(2 mL)中之(1S,2R,4S,5R)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4,5-二羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(10 mg, 0.018 mmol)在氬氣下冷卻至0℃。向其添加Deoxo-fluro（50%於甲苯中，0.02 ml，0.054 mmol）。將所得混合物在0℃下攪拌三小時。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，在冰/水浴中冷卻，並藉由逐滴添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬熄。將所得混合物攪拌20分鐘，添加更

多飽和碳酸氫鈉水溶液直到不再起泡。將有機層分離，以硫酸鎂乾燥，並在減壓下移除溶劑。將殘餘物藉由RP-HPLC純化（用乙腈/水（具有0.1% TFA）洗提），以提供(1S,2R,4R,5S)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4,5-二氟-2-甲基-8,10-二側氧基-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺，將其溶於0.5 ml的甲苯及0.5 ml的TFA中。將反應在室溫下攪拌一小時。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物藉由RP-HPLC純化（用乙腈/水（具有0.1% TFA）洗提），以提供標題產物。MS (*m/z*) 469.200 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.32 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.43 (q, J = 9.1, 8.4 Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.69 (s, 0H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (dq, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.39 – 3.31 (m, 1H), 2.29 – 2.06 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

實例39：(1S,2R,4S,5R)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-4,5-二甲氧基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C39)的製備：



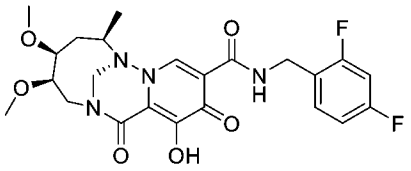
步驟*1*：*(1S,2R,4S,5R)-9-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-5-*羥基*-4-*甲氧基*-2-*甲基*-8,10-*二側氧基*-3,4,5,6,8,10-*六氫*-2H-1,7-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三氮雜環癸五烯*-11-*羧醯胺及*(1S,2R,4S,5R)-9-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4,5-*二甲氧基*-2-*甲基*-8,10-*二側氧基*-3,4,5,6,8,10-*六氫*-2H-1,7-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三氮雜環癸五烯*-11-*羧醯胺的合成：

【0342】 將(1S,2R,4S,5R)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4,5-二羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(40 mg, 0.072 mmol)溶於2 ml的乾燥DMF中，並使用冰水浴冷卻至0℃。添加氫化鈉（3.8 mg，60重量%於油中，0.094 mmol），且將混合物在0℃下攪拌30分鐘。向其添加碘甲烷(0.0056 ml, 0.09 mmol)，將混合物在0℃下攪拌10分鐘，將反應用飽和氯化銨水溶液淬熄，並將其用以乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機萃取物用5%氯化鋰水溶液及鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用於己烷中之乙酸乙酯洗提），以提供標題產物。

【0343】 (1S,2R,4S,5R)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-5-羥基-4-甲氧基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺：(m/z): 569.300 [M+H]+。

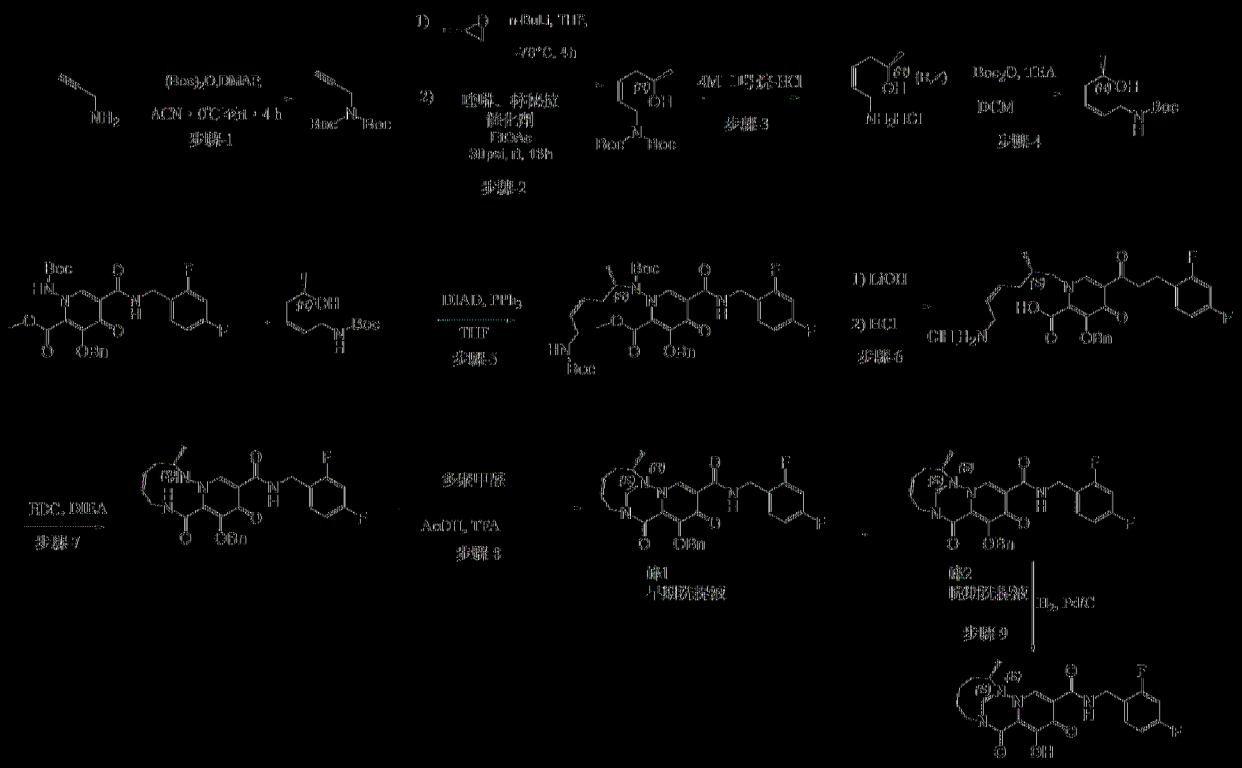
【0344】 (1S,2R,4S,5R)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4,5-二甲氧基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺：(m/z): 583.300 [M+H]+。

步驟*2*：*(1S,2R,4S,5R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-9-*羥基*-4,5-*二甲氧基*-2-*甲基*-8,10-*二側氧基*-3,4,5,6,8,10-*六氫*-2H-1,7-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三氮雜環癸五烯*-11-*羧醯胺*(C39)*的合成：



【0345】 將(1S,2R,4S,5R)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4,5-二甲氧基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(10 mg, 0.017 mmol)溶於0.5 ml的甲苯及0.5 ml的TFA中，並在室溫下攪拌20分鐘。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物藉由RP-HPLC純化（用乙腈/水（具有0.1% TFA）洗提），以提供標題產物。MS (*m/z*) 493.200 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 10.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 6.97 (ddt, *J* = 14.4, 8.4, 3.0 Hz, 2H), 4.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 3.79 (dd, *J* = 7.0, 3.6 Hz, 2H), 3.46 – 3.37 (m, 0H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 33.1 Hz, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.94 (d, *J* = 2.5 Hz, 0H), 1.89 – 1.74 (m, 0H), 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

實例40：(1S,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C40)的製備：



步驟*1*：「三級」其(「三級」氧基羰基)(內-2-炔-*1*-基)胺甲酸酯的合成：

|0346| 在室溫下向內-2-炔-1-胺(100 g, 181.65 mmol)於乙腈(2 L)中之攪拌溶液中，添加「二-三級」其二碳酸酯(991 g, 4541 mmol)，接著分批添加DMAP (221.9 g, 181.65 mmol)，接著在室溫下攪拌4小時。在反應完成後，將反應混合物用水淬熄，並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並在減壓下蒸發，以獲得粗化合物，將粗化合物藉由矽膠管柱層析法純化（用於己烷中之乙酸乙酯洗提），以獲得呈無色液體之標題產物。MS (m/z): 256.31[M+H]+。

步驟2：「三級」其(*R*,*Z*)-(「三級」氧基羰基)(5-羥基-2-烯-*1*-基)胺甲酸酯的合成：

|0347| 在-78℃下向「三級」其(「三級」氧基羰基)(內-2-炔-1-基)胺甲酸酯(100 g, 390.6 mmol)於THF (1 L)中之攪拌溶液中，逐滴添加n-BuLi（1.6 M於己

烷中，244.14 ml，390.6 mmol）歷時30分鐘。向其添加BF_3合乙醚(119.7 g, 390.6 mmol)，接著逐滴添加於THF (0.5 L)中之(R)-2-甲基環氧乙烷(21.51 g, 390.6 mmol)之溶液。將反應混合物在此溫度下攪拌4小時。在完成後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液及水淬熄。將反應混合物用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並蒸發，以獲得粗產物，將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化（用於己烷中之乙酸乙酯洗提），以獲得呈無色液體之三級丁基(R)-(三級丁氧基羰基)(5-羥基己-2-烯-1-基)胺甲酸酯。取20 g (63.89 mmol)，裝入parr設備中，並添加400 ml的乙酸乙酯。在惰性氣氛下添加林德拉催化劑(Lindlar catalyst) (4.4 g)，接著添加喹啉，並在室溫下在30 Psi下氫化16小時。在完成後，將反應混合物通過矽藻土墊過濾。將矽藻土墊用乙酸乙酯洗滌。將濾液用1 N HCl洗滌，並在減壓下濃縮，以獲得粗產物，將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化（用於己烷中之乙酸乙酯洗提），以獲得標題產物。MS (m/z): 316.29 [M+H]+。

步驟*3*：*(R,Z)-6-*胺基己*-4-*烯*-2-*醇鹽酸鹽的合成：

【0348】　將三級丁基(R,Z)-(三級丁氧基羰基)(5-羥基己-2-烯-1-基)胺甲酸酯(14 g, 44.44 mmol)及4 M HCl於二㗁烷(210 ml)中之溶液在室溫下攪拌1小時。在完成後，將反應混合物在減壓下濃縮，且將粗產物用二乙醚洗滌，過濾，並在真空下乾燥，以提供標題產物。MS (m/z): 116.3 [M+H]+。

步驟*4*：三級丁基*(R,Z)-(5-*羥基己*-2-*烯*-1-*基*)*胺甲酸酯的合成：

【0349】 向(R,Z)-6-胺基己-4-烯-2-醇鹽酸鹽(2 g, 13.2 mmol)於30 ml DCM中之攪拌溶液中，添加二-三級丁基二碳酸酯(4.3 g, 19.8 mmol)，接著在室溫下添加三乙胺(5.52 ml, 39.6 mmol)。將反應混合物攪拌整夜，並濃縮至乾。將粗化合物藉由矽膠管柱層析法純化（用於己烷中之乙酸乙酯洗提），以獲得標題產物。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 5.59 (dq, J = 10.4, 5.4 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 15.0, 5.0 Hz, 1H), 2.44 – 2.18 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

步驟*5*：甲基*(S,Z)-3-(*苄氧基*)-1-((*三級丁氧基羰基*)(6-((*三級丁氧基羰基*)*胺基*)*己-*4*-烯-*2*-基)*胺基*)-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基*-1,4-*二氫吡啶-*2*-羧酸酯*(26E)*的合成：

【0350】 以類似於甲基(R)-3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)(戊-4-烯-2-基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(7A)的方式製備，但使用甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯及三級丁基(R,Z)-(5-羥基己-2-烯-1-基)胺甲酸酯，代替甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯及(2S)-戊-4-烯-2-醇。MS (m/z): 741.400 [M+H]+。

步驟*6*：*(S,Z)-1-((6-*胺基己*-4-*烯-*2*-基)*胺基*)-3-(*苄氧基*)-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基*-1,4-*二氫吡啶-*2*-羧酸鹽酸鹽*(26F)*：

【0351】 向甲基(S,Z)-3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)(6-((三級丁氧基羰基)胺基)己-4-烯-2-基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(5.4 g, 7.29 mmol)於140 ml THF/MeOH/H_2O (3/2/1)中之溶液中，添加氫氧化鋰(698 mg, 29.2 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌2小時。LCMS顯示至羧酸的高轉化率。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用1 N HCl酸化至pH~4。將有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以提供(S,Z)-3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)(6-((三級丁氧基羰基)胺基)己-4-烯-2-基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸，將其溶於50 ml的DCM中，在室溫下用於1,4-二噁烷中之4 N HCl (7.3 mL)處理整夜，濃縮至乾。高真空乾燥，以提供標題產物。MS (m/z): 527.300 [M+H]+。

步驟*7*：*(S,Z)-9-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2-*甲基*-8,10-*二側氧基*-2,3,6,7,8,10-*六氫*-1H-*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三氮雜環癸五烯*-11-*羧醯胺的合成：

【0352】 將(S,Z)-1-((6-胺基己-4-烯-2-基)胺基)-3-(苄氧基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸鹽酸鹽(5.29 g, 8.8 mmol)溶於500 ml的DCM中。向其添加EDCI·HCl (2.5 g, 13.2 mmol)、HOAt (1.8 g, 13.2 mmol)，接著添加*N,N*-二異丙基乙胺(7.69 ml, 44.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘，用水及鹽水洗滌。將有機層分離，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用EtOAc/己烷洗提），以提供標題產物。MS (m/z): 509.300 [M+H]+。

步驟*8*：*(1R,2S,Z)-9-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2-*甲基*-8,10-*二側氧基*-3,6,8,10-*四氫*-2H-1,7-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三氮雜環癸五烯*-11-*羧醯胺*(26H)*及*(1S,2S,Z)-9-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2-*甲基*-8,10-*二側氧基*-3,6,8,10-*四氫*-2H-1,7-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三氮雜環癸五烯*-11-*羧醯胺的合成：

【0353】 以類似於(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基) 3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F)的方式製備，但使用(S,Z)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-8,10-二側氧基-2,3,6,7,8,10-六氫-1H-吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺代替(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,6,7,8,10-六氫-1H-吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7E)。在矽膠層析法（用於已烷中之乙酸乙酯洗提）後，提供兩種產物：

峰1：(1R,2S,Z)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺：MS (m/z): 521.300 [M+H]+。

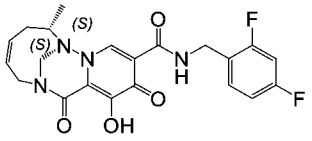
峰2：(1S,2S,Z)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺：MS (m/z): 521.300 [M+H]+。

步驟*9*：*(1S,2S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-9-*羥基*-2-*甲基*-8,10-*二側氧基*-3,4,5,6,8,10-*六氫*-2H-1,7-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三氮雜環癸五烯*-11-*羧醯胺*(C40)*的合成：

【0354】 以類似於(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11

羧醯胺(C8)的方式製備，但使用(1S,2S,Z)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺代替(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基) 3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F)。MS (m/z): 433.200 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 11.45 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.04 – 6.91 (m, 2H), 5.12 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.21 (dt, *J* = 13.8, 4.7 Hz, 1H), 3.57 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 14.1, 10.1, 4.2 Hz, 1H), 1.97 (p, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.71 – 1.54 (m, 2H), 1.50 – 1.25 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

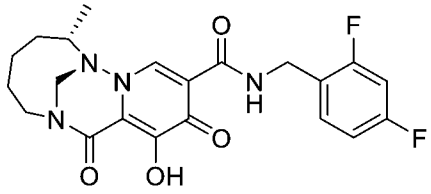
實例41：(1S,2S,Z)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C41)的製備：



【0355】 以類似於(2R,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11羧醯胺(C7)的方式製備，但使用(1S,2S,Z)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺代替(1S,2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基) 3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺

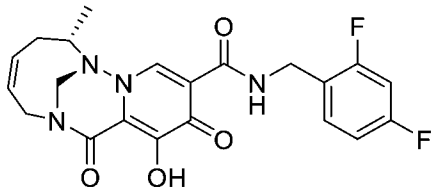
(7F)。MS (m/z): 431.200 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 10.37 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 1H), 6.97 (ddt, *J* = 12.9, 8.4, 3.0 Hz, 2H), 5.89 – 5.77 (m, 1H), 5.62 (ddt, *J* = 11.8, 4.3, 1.8 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 3H), 3.55 – 3.38 (m, 2H), 2.26 (dt, *J* = 16.1, 8.4 Hz, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例42：(1R,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C42)的製備：



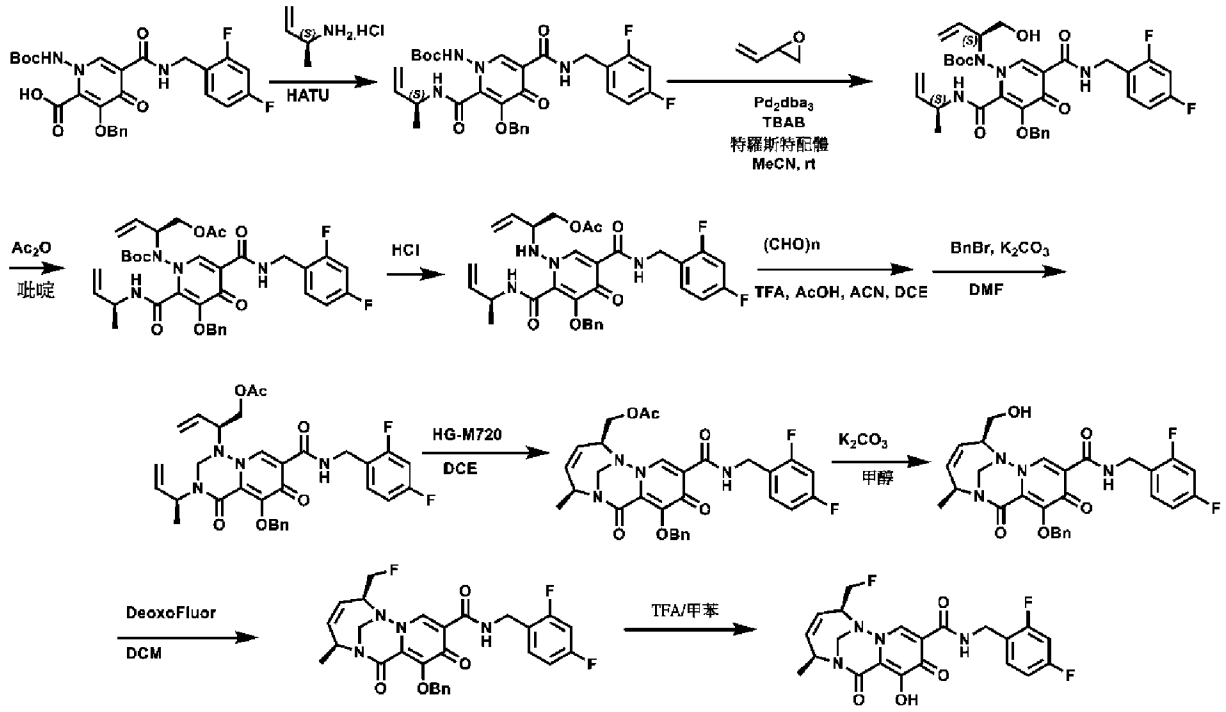
【0356】 以類似於(1S,2R,6S)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,4,5,6,8,10-六氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11羧醯胺(C8)的方式製備，但使用(1R,2S,Z)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺代替(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基) 3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F)。MS (m/z): 433.200 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.44 (td, J = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 4.86 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.15 (ddd, J = 14.1, 7.4, 5.2 Hz, 1H), 3.14 – 3.02 (m, 2H), 1.96 – 1.91 (m, 1H), 1.77 (dd, J = 16.7, 7.1 Hz, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.45 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

實例43：(1R,2S,Z)-N-(2,4-二氟苄基)-9-羥基-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(C43)的製備：



【0357】 以類似於(2R,6S,Z)-9-羥基-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11羧醯胺(C7)的方式製備，但使用(1R,2S,Z)-9-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-8,10-二側氧基-3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺代替(2R,6S,Z)-9-(苄氧基)-2,6-二甲基-8,10-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基) 3,6,8,10-四氫-2H-1,7-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮雜環癸五烯-11-羧醯胺(7F)。MS (m/z): 431.200 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 10.41 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (ddt, J = 10.8, 8.2, 3.0 Hz, 2H), 5.79 – 5.63 (m, 2H), 5.00 – 4.88 (m, 2H), 4.69 – 4.57 (m, 3H), 3.61 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 15.5, 7.1 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 14.7, 8.4, 5.5 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例44：(2S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-2-(氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C44)的製備：



*3-(*苄氧基*)-1-((*三級丁氧基羰基*)*胺基*)-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基*-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸的合成：

【0358】 以類似於實例6中之3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(12)的方式製備，但使用甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯代替甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯。MS (*m/z*): 530.200$[M+H]^+$。

三級丁基*(S)-(3-(*苄氧基*)-2-(*丁*-3-*烯*-2-*基胺甲醯基*)-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基吡啶*-1(4H)-*基*)*胺甲酸酯的合成：

【0359】 將3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(200 mg, 0.378 mmol)、(2S)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽(61 mg, 0.567 mmol)、HATU (172 mg, 0.453 mmol)、及HOAt (61.7 mg, 0.453 mmol)於10 ml DMF中之反應混合物冷卻至0℃。逐滴添加DIPEA (0.2 ml, 1.13 mmol)。使反應混合物攪拌10分鐘，接著倒入水中。將其用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層用5%氯化鋰水溶液及鹽水洗滌。將有機層以$MgSO_4$乾燥，並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化。MS (*m/z*) 583.300 [M+H]+。

三級丁基*(3-*(苄氧基*)-2-*(((*S*)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲醯基*)-5-*((*2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基吡啶*-1(4H)-*基*)((*S*)-1-*羥基丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲酸酯的合成：

【0360】 將三級丁基(S)-(3-(苄氧基)-2-(丁-3-烯-2-基胺甲醯基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基吡啶-1(4H)-基)胺甲酸酯(430 mg, 0.738 mmol)及四丁基溴化銨(476 mg, 1.48 mmol)裝入圓底燒瓶中，接著裝入乙腈（20 ml，在使用前立即藉由通過氬氣鼓泡除氣），接著裝入(R,R)-DACH萘基特羅斯特配體(Trost ligand) (58.4 mg, 0.0738 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀-氯仿加成物(22.9 mg, 0.0221 mmol)。將溶液在氬氣下在室溫下攪拌20分鐘。添加一氧化丁二烯(0.149 ml, 1.85 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮，並藉由管柱層析法純化（用於己烷中之乙酸乙酯洗提），以提供標題產物。MS (*m/z*) 653.300 $[M+H]^+$

*(S)-2-((3-(*苄氧基*)-2-(((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲醯基*)-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基吡啶*-1(4H)-*基*)(*三級丁氧基羰基*)*胺基*)*丁*-3-*烯*-1-*基乙酸酯的合成：

【0361】 將三級丁基(3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基吡啶-1(4H)-基)((S)-1-羥基丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(280 mg, 0.429 mmol)溶於14 ml吡啶中。向其添加DMAP (105 mg, 0.858 mmol)及乙酸酐(0.40 ml, 4.29 mmol)。將反應加熱至60℃達2天，冷卻至室溫，並濃縮至乾。將反應混合物分配於乙酸乙酯與1 N HCl之間，將有機相用更多1 N HCl洗滌，接著用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。將有機相以$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化（用於已烷中之乙酸乙酯洗提），以提供標題產物。MS (*m/z*) 695.400 $[M+H]^+$。

*(S)-2-((3-(*苄氧基*)-2-(((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲醯基*)-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基吡啶*-1(4H)-*基*)*胺基*)*丁*-3-*烯*-1-*基乙酸酯的合成：

【0362】 將(S)-2-((3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基吡啶-1(4H)-基)(三級丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基乙酸酯(202 mg, 0.29 mmol)溶於4 ml的DCM中，向其添加氯化氫（於1,4-二噁烷中之4.0 M溶液）(0.73 ml, 2.9 mmol)。將在室溫下攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮，並高真空乾燥，以提供標題產物。。MS (*m/z*) 595.300 $[M+H]^+$。

*(S)-2-(5-(*苄氧基*)-3-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-7-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-4,6-*二側氧基*-2,3,4,6-*四氫*-1H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-1-*基*)*丁*-3-*烯*-1-*基乙酸酯的合成：

【0363】 以類似於實例24中之5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-羧醯胺的方式製備，但使用(S)-2-((3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基吡啶-1(4H)-基)胺基)丁-3-烯-1-基乙酸酯代替3-(苄氧基)-N2-((S)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基胺基)-4-側氧基-N5-(2,4,6-三氟苄基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺。MS (*m/z*) 607.300 $[M+H]^+$。

*((2S,5S)-8-(*苄氧基*)-10-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-2-*基*)*甲基乙酸酯的合成：

【0364】 以類似於實例24中之(1R,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺的方式製備，但使用(S)-2-(5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-7-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4,6-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三啡-1-基)丁-3-烯-1-基乙酸酯代替5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-羧醯胺。MS (*m/z*) 579.300 $[M+H]^+$。

*(2S,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2-(*羥基甲基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的合成：

【0365】 將((2S,5S)-8-(苄氧基)-10-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-2-基)甲基乙酸酯(46 mg, 0.79 mmol)溶於2 ml的甲醇中。向其添加碳酸鉀(22 mg, 0.16 mmol)。將

反應在室溫下攪拌10分鐘，接著分配於乙酸乙酯與水之間。將有機層分離，用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並濃縮至乾，以提供標題產物。MS (*m/z*) 537.300 $[M+H]^+$。

*(2S,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2-(*氟甲基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮嚕*-10-*羧醯胺的合成：

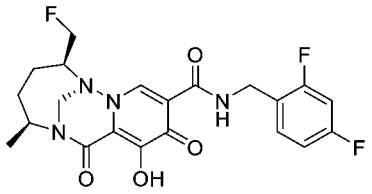
【0366】 將於DCM (2 mL)中之(2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-(羥基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚕-10-羧醯胺(xxH, 15 mg, 0.028 mmol)在氬氣下在0℃下冷卻。向其添加Deoxo-fluro（50%於甲苯中，0.031 ml，0.084 mmol）。將所得混合物在0℃下攪拌2小時。將反應混合物用DCM稀釋，在冰/水浴中冷卻，並藉由逐滴添加飽和$NaHCO_3$水溶液淬熄。將所得混合物攪拌20分鐘，添加更多飽和$NaHCO_3$水溶液，並攪拌10分鐘直到不再起泡。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，並在減壓下移除溶劑。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用EtOAc/己烷洗提），以提供標題產物。MS (*m/z*) 539.200$[M+H]^+$。

*(2S,5S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2-(*氟甲基*)-8-*羥基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮嚕*-10-*羧醯胺*(**C44**)*的合成：

【0367】 將(2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-(氟甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚕-10-羧醯胺(11 mg, 0.02 mmol)溶於0.5 ml的甲苯及0.5 ml的TFA中，並在室溫下攪拌3小時。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物藉由RP-HPLC純化（用乙腈/水（具有0.1% TFA）洗

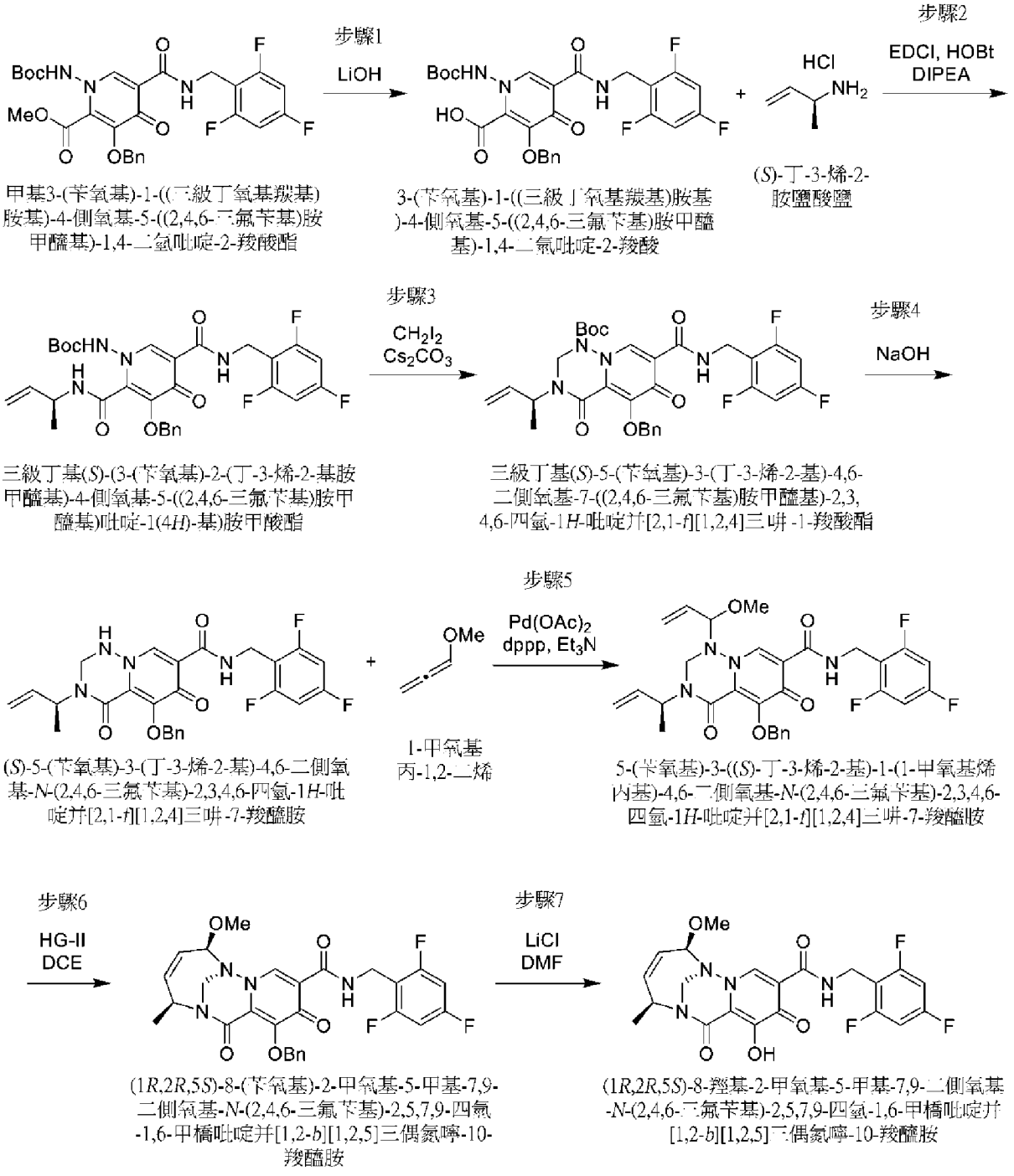
提），以提供標題產物。MS (*m/z*) 449.200[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 10.19 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.44 (td, *J* = 9.2, 8.7, 6.4 Hz, 1H), 6.97 (ddt, *J* = 11.1, 8.5, 3.0 Hz, 2H), 5.83 (dt, *J* = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 5.39 (ddt, *J* = 14.5, 12.0, 2.9 Hz, 2H), 4.96 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.70 – 4.57 (m, 4H), 4.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (ddq, *J* = 20.0, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

實例45：(1S,2S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-2-(氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C45)的製備：



【0368】 將(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-(氟甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(10 mg, 0.19 mmol)溶於3 mL的乙醇及3 ml的乙酸乙酯中，並在氬氣氣氛下噴氣。添加鈀碳（10wt%，濕）E101 NE/W (2 mg)，且將混合物在氫氣氣氛（1 atm，氣球）下噴氣。將混合物劇烈攪拌一小時，接著在氬氣氣氛下噴氣。將其通過Celite®墊過濾。將Celite®用絕對乙醇洗滌，並將濾液濃縮至乾，將殘餘物藉由RP-HPLC純化，以提供標題產物。MS (*m/z*) 451.200[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.31 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (td, J = 9.2, 8.7, 6.3 Hz, 1H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 5.05 – 4.26 (m, 7H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.84 (ddd, J = 15.6, 8.0, 4.1 Hz, 1H), 1.77 – 1.57 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例46：(1R,2R,5S)-8-羥基-2-甲氧基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噂-10-羧醯胺(C46)的製備：



步驟*1*：*3-*(苄氧基*)-1-*((三級丁氧基羰基*)*胺基*)-4-*側氧基*-5-*((*2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸的合成：

【0369】 向甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(10.0 g, 17.8 mmol, 1 equiv.)（根據實例24步驟3製備）於甲醇(200 mL)及水(100 mL)中之懸浮液中，添加氫氧化鋰單水合物(5.979 g, 142 mmol, 8 equiv.)。將反應混合物加熱至50℃達18小時，用水稀釋，並用1 N HCl (aq)酸化。將漿料用EtOAc (2x)萃取，且將合併之有機相用鹽水洗滌、以Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，以提供3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸。MS (*m/z*) 547.82 $[M+H]^+$。

步驟*2*：三級丁基*(S)-(3-(*苄氧基*)-2-(*丁*-3-*烯*-2-*基胺甲醯基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)*胺甲酸酯的合成：

【0370】 在0℃下向3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(6.00 g, 11.0 mmol, 1 equiv.)、(S)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽(1.769 g, 16.4 mmol, 1.5 equiv.)、及HOBt (2.221 g, 16.4 mmol, 1.5 equiv.)於CH_2Cl_2 (120 mL)中之溶液中，添加DIPEA (9.54 mL, 54.8 mmol, 5 equiv.)及EDCI (3.151 g, 16.4 mmol, 1.5 equiv.)。將反應混合物溫熱至rt，並留置攪拌18小時。將反應混合物用水及1 M HCl淬熄，並用CH_2Cl_2 (3x)萃取。將合併之有機相以$N_{a2}SO_4$乾燥，過濾並濃縮。將粗殘餘物藉由管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，並濃縮，以提供三級丁基(S)-(3-(苄氧基)-2-(丁-3-烯-2-基胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)胺甲酸酯。MS (*m/z*) 600.90 $[M+H]^+$。

步驟*3*：三級丁基*(S)-5-(*苄氧基*)-3-(*丁*-3-*烯*-2-*基*)-4,6-*二側氧基*-7-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-2,3,4,6-*四氫*-1*H*-*吡啶并*[2,1-*f*][1,2,4]*三咔*-1-*羧酸酯的合成：

【0371】 向三級丁基(S)-(3-(苄氧基)-2-(丁-3-烯-2-基胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)胺甲酸酯(2.20 g, 3.66 mmol, 1 equiv.)及碳酸銫(4.77 g, 14.7 mmol, 4 equiv.)於MeCN (55 mL)中之懸浮液中，添加二碘甲烷(0.59 mL, 7.33 mmol, 2 equiv.)。將反應混合物加熱至70℃達8小時，並用NH_4Cl (aq)淬熄。將混合物用EtOAc (2x)萃取，且將合併之有機相以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供三級丁基(S)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-7-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-1-羧酸酯。MS (*m/z*) 612.79 $[M+H]^+$。

步驟*4*：*(S)-5-(*苄氧基*)-3-(*丁*-3-*烯*-2-*基*)-4,6-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,6-*四氫*-1*H*-*吡啶并*[2,1-*f*][1,2,4]*三咔*-7-*羧醯胺的合成：

【0372】 向三級丁基(S)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-7-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-1-羧酸酯(2.00 g, 3.26 mmol, 1 equiv.)於甲醇(55 mL)中之溶液中，添加2 N NaOH水溶液(2.45 mL, 4.90 mmol, 1.5 equiv.)。將反應混合物加熱至40℃達1小時，用10%檸檬酸溶液淬熄，並用CH_2Cl_2稀釋。將相分離，並將水相用CH_2Cl_2萃取。將合併之有機相以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物懸浮於1:1 EtOAc/己烷中，並藉由過濾收集沉澱物，以提供(S)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-

N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺。MS (*m/z*) 512.96 $[M+H]^+$。

步驟*5*：*5-(*苄氧基*)-3-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-1-(1-*甲氧基烯丙基*)-4,6-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,6-*四氫*-1H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三吩*-7-*羧醯胺的合成：

【0373】 向(S)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺(0.122 g, 0.237 mmol, 1 equiv.)於乙腈(5 mL)中之溶液中，添加$Pd(OAc)_2$ (0.0027 g, 0.012 mmol, 0.05 equiv.)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(dppp) (0.0049 g, 0.012 mmol, 0.05 equiv.)、三乙胺(0.050 mL, 0.356 mmol, 1.5 equiv.)、及甲氧基丙二烯(0.100 mL, 1.19 mmol, 5 equiv.)。將反應混合物加熱至100℃達20分鐘。添加水及鹽水，並將水相用EtOAc (2x)萃取。將合併之有機相以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-1-(1-甲氧基烯丙基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺。MS (*m/z*) 583.00 $[M+H]^+$。

步驟*6*：*(1R,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-2-*甲氧基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

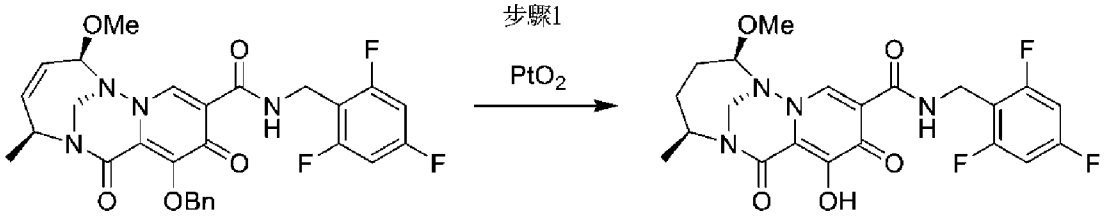
【0374】 向5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-1-(1-甲氧基烯丙基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺(0.112 g, 0.192 mmol, 1 equiv.)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液中，添加霍維達-格拉布II催化劑(0.024 g, 0.038 mmol, 0.2 equiv.)。將反應混合物加熱至70℃達24

小時，並濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱Gemini 10 μ C18 110A, AXI/；250 x 21.2 mm），在20分鐘內用於水(0.1% TFA)中之5至100%乙腈(0.1% TFA)洗提。將合併之流份凍乾，以提供(1R,2R,5S)-8-(苄氧基)-2-甲氧基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚀-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 554.98。

步驟*7*：*(1R,2R,5S)-8-*羥基*-2-*甲氧基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮嚀*-10-*羧醯胺(***C46***)*的合成：

【0375】　向(1R,2R,5S)-8-(苄氧基)-2-甲氧基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚀-10-羧醯胺(0.0455 g, 0.0821 mmol, 1 equiv.)於DMF (2 mL)中之溶液中，添加氯化鋰(0.0348 g, 0.821 mmol, 10 equiv.)。將反應混合物加熱至100℃達1小時，並過濾。將濾液藉由製備型HPLC純化（管柱Gemini 10 μ C18 110A, AXI/；250 x 21.2 mm），在20分鐘內用於水(0.1% TFA)中之5至100%乙腈(0.1% TFA)洗提。將合併之流份凍乾，以提供(1R,2R,5S)-8-羥基-2-甲氧基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚀-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 465.02 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.76 (dt, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 5.55 (dt, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 5.29 – 5.17 (m, 2H), 5.06 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109.25 (ddd, J = 15.5, 9.3, 6.2 Hz), -112.45 – -112.69 (m)。

實例47：(1R,2R,5S)-8-羥基-2-甲氧基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C47)的製備：



(1*R*,2*R*,5*S*)-8-(苄氧基)-2-甲氧基-5-甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

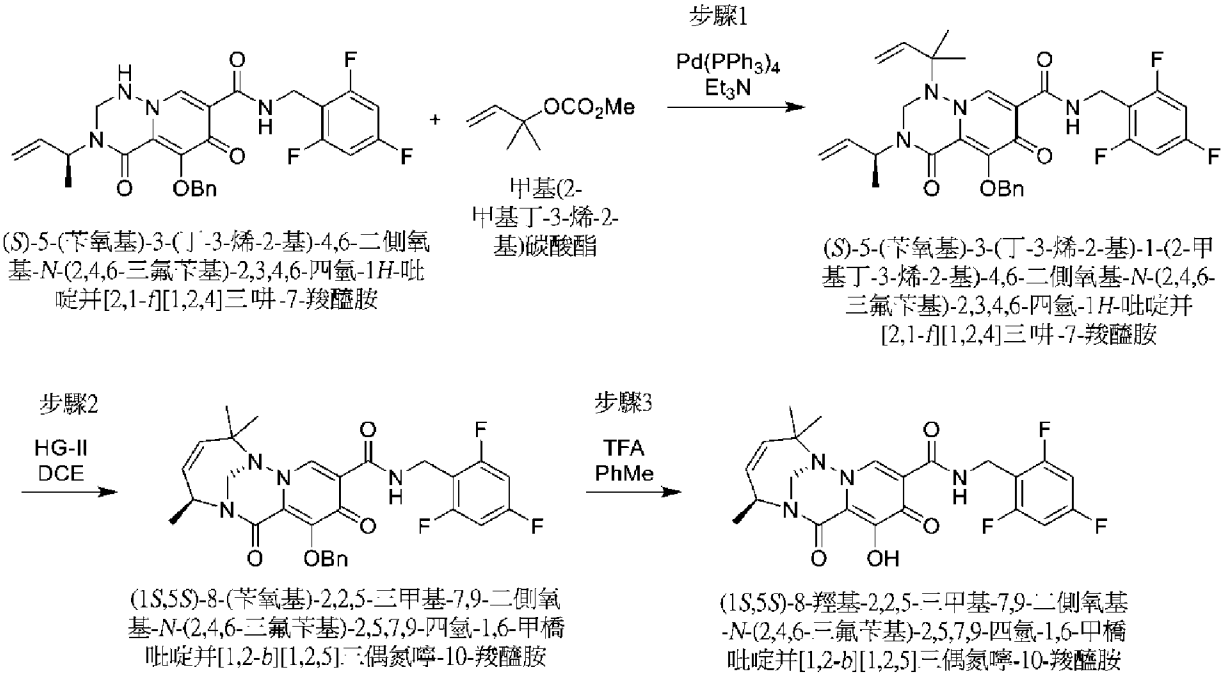
(1*R*,2*R*,5*S*)-8-羥基-2-甲氧基-5-甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺

步驟*1*：*(1R,2R,5S)-8-*羥基-*2-*甲氧基-*5-*甲基-*7,9-*二側氧基-*N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫-*1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻-*10-*羧醯胺*)*的合成：

【0376】 向(1R,2R,5S)-8-(苄氧基)-2-甲氧基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(0.008 g, 0.0144 mmol, 1 equiv.)（根據實例46製備）於甲醇(1 mL)中之溶液中，添加氧化鉑(IV) (0.0003 g, 0.0014 equiv.0.1 equiv)。將反應混合物抽真空並用氫氣回填(2x)，用氫氣噴氣5分鐘，並留在氫氣球氣氛下攪拌1小時。將反應混合物過濾，濃縮，並藉由製備型HPLC純化（管柱Gemini 10 µ C18 110A, AXI/；250 x 21.2 mm），在20分鐘內用於水(0.1% TFA)中之5至100%乙腈(0.1% TFA)洗提。將合併之流份凍乾，以提供(1R,2R,5S)-8-羥基-2-甲氧基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 467.07 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.69 – 4.59 (m, 2H), 4.59 – 4.49 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.91 – 1.72 (m, 3H), 1.34 –

1.22 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109.32 (ddd, J = 15.5, 9.4, 6.4 Hz), -112.55 (t, J = 7.2 Hz)。

實例48：(1S,5S)-8-羥基-2,2,5-三甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C48)的製備：



(*S*)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1*H*-吡啶并[2,1-*f*][1,2,4]三吡-7-羧醯胺

甲基(2-甲基丁-3-烯-2-基)碳酸酯

(*S*)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-1-(2-甲基丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1*H*-吡啶并[2,1-*f*][1,2,4]三吡-7-羧醯胺

(1*S*,5*S*)-8-(苄氧基)-2,2,5-三甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺

(1*S*,5*S*)-8-羥基-2,2,5-三甲基-7,9-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-*b*][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺

步驟*1*：*(S)-5-(*苄氧基*)-3-(*丁*-3-*烯*-2-*基*)-1-(2-*甲基丁*-3-*烯*-2-*基*)-4,6-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,6-*四氫*-1H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三吡*-7-*羧醯胺*的合成：

【0377】 向(S)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-羧醯胺(0.150 g, 0.293 mmol, 1 equiv.)（根據實例46製備）、(S)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-羧醯胺、及 $Pd(PPh_3)_4$ (0.0338 g, 0.029 mmol, 0.1 equiv.)於THF (3 mL)及DMF (0.15 mL)中之溶液中，添加甲基(2-甲基丁-3-烯-2-基)碳酸酯(0.0633 g, 0.439 mmol, 1.5

equiv.)。將反應混合物加熱至60℃達2小時，並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，且收集純流份並濃縮，以提供(S)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-1-(2-甲基丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺。MS (*m/z*) 581.02 $[M+H]^+$。

步驟*2*：*(1S,5S)-8-(*苄氧基*)-2,2,5-*三甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

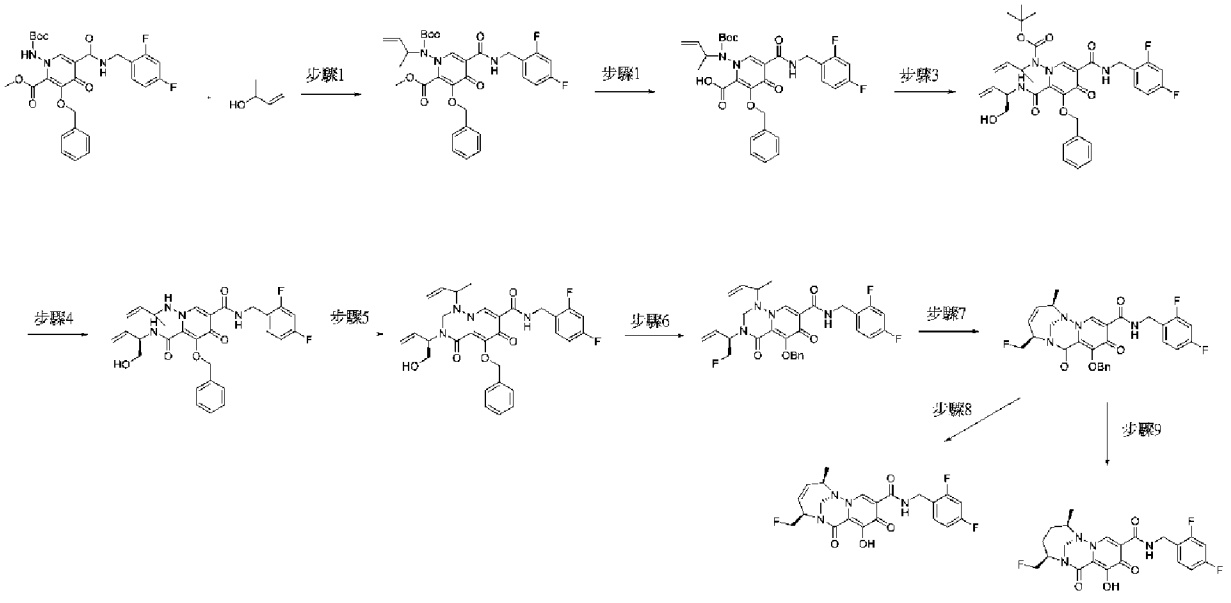
【0378】　向(0.019 g, 0.033 mmol, 1 equiv.)於1,2-二氯乙烷(1 mL)中之溶液中，添加霍維達-格拉布II催化劑(0.004 g, 0.006 mmol, 0.2 equiv.)。將反應混合物用Ar (g)噴氣10分鐘，並加熱至75℃達18小時。將混合物濃縮並藉由管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供(1S,5S)-8-(苄氧基)-2,2,5-三甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 553.00 $[M+H]^+$。

步驟*3*：*(1S,5S)-8-*羥基*-2,2,5-*三甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺*(C49)*的合成：

【0379】　將(1S,5S)-8-(苄氧基)-2,2,5-三甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(0.011 g, 0.020 mmol, 1 equiv.)溶於1:1 TFA/甲苯(2 mL)中，並在rt下攪拌5小時。將反應混合物濃縮，溶於MeCN中，過濾，並藉由製備型HPLC純化（管柱Gemini 10 µ C18 110A, AXI/；250 x 21.2 mm），在20分鐘內用於水(0.1% TFA)中之5至100%乙腈(0.1% TFA)洗提。將合併之流份凍乾，以提供(1S,5S)-8-羥基-2,2,5-三甲基-

7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 463.10 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 5.41 (td, J = 11.8, 11.3, 2.9 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 5.29 – 5.18 (m, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 1H), 4.72 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109.19 (ddd, J = 15.6, 9.3, 6.3 Hz), -112.52 (q, J = 7.3, 5.9 Hz)。

實例49：(1S,10R,13R)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10-(氟甲基)-6-羥基-13-甲基-5,8-二側氧基-1,2,9-三氮雜三環[7.4.1.02,7]十四-3,6,11-三烯-4-羧醯胺(C49a)及(1S,10R,13R)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10-(氟甲基)-6-羥基-13-甲基-5,8-二側氧基-1,2,9-三氮雜三環[7.4.1.02,7]十四-3,6-二烯-4-羧醯胺(C49b)的製備



步驟*1*：甲基*3*-苄氧基-*1*-[三級丁氧基羰基(*1*-甲基烯丙基)胺基]-*5*-[(*2,4*-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-*4*-側氧基-吡啶-*2*-羧酸酯的合成：

【0380】 在0℃下向甲基3-苄氧基-1-(三級丁氧基羰基胺基)-5-[(2,4-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-側氧基-吡啶-2-羧酸酯(8 g, 14.7 mmol)於THF (75 mL)中之混合物中，添加丁-3-烯-2-醇(1.59 g, 22.1 mmol)、三苯膦(5.79 g, 22.1 mmol)。接著逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯(4.46 g, 22.1 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌5分鐘，之後將其自冷卻浴中移除，並在室溫下攪拌2小時。將反應與矽膠混合，濃縮並藉由正相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H33F2N3O7之計算H+，理論值：597.23，實測值：597.88。

步驟*2*：*3*-苄氧基-*1*-[三級丁氧基羰基(*1*-甲基烯丙基)胺基]-*5*-[(*2,4*-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-*4*-側氧基-吡啶-*2*-羧酸的合成：

【0381】 將甲基3-苄氧基-1-[三級丁氧基羰基(1-甲基烯丙基)胺基]-5-[(2,4-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-側氧基-吡啶-2-羧酸酯(10 g, 16.7 mmol)溶於MeOH (96 mL)、THF (48 mL)、及水(48 mL)之混合物中。添加氫氧化鋰單水合物(4.2 g, 41.96 mmol)。將所得混合物加熱至60℃達6小時。接著將反應冷卻至rt、濃縮，將殘餘物用EtOAc稀釋、用1 N HCl酸化至pH~4，將有機層用鹽水洗滌、以硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出淺粉色固體。所得產物直接用於下一步驟中。LCMS-ESI+ (m/z)：C30H31F2N3O7之計算H+，理論值：583.21，實測值：583.87。

步驟*3*：三級丁基*N*-[*3*-苄氧基-*5*-[(*2,4*-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-*2*-[[(*1R*)-*1*-(羥基甲基)烯丙基]胺甲醯基]-*4*-側氧基-*1*-吡啶基]-*N*-(*1*-甲基烯丙基)胺甲酸酯的合成：

【0382】 將來自先前步驟的殘餘物(7 g, 12.0 mmol)在室溫下溶於DCM (60 mL)中。向此攪拌混合物中添加(2R)-2-胺基丁-3-烯-1-醇(1.57 g, 18.0 mmol)，接著添加EDCI.HCl (4.12 g, 21.6 mmol)、HOAt (2.94 g, 21.6 mmol)、及DIEA (6.2 g, 48 mmol)。將新形成的混合物攪拌一小時。接著將反應用DCM稀釋，用10%檸檬酸、鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，且直接用於下一步驟中。LCMS-ESI+ (m/z)：C34H38F2N4O7之計算H+，理論值：652.27，實測值：653.03。

步驟*4*：*3*-苄氧基-*N5*-*[(2,4*-二氟苯基*)*甲基*]*-*N2*-*[(1R)*-*1*-*(*羥基甲基*)*烯丙基*]*-*1*-*(1*-甲基烯丙基胺基*)*-*4*-側氧基-吡啶-*2,5*-二羧醯胺的合成：

【0383】 將三級丁基N-[3-苄氧基-5-[(2,4-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-2-[[(1R)-1-(羥基甲基)烯丙基]胺甲醯基]-4-側氧基-1-吡啶基]-N-(1-甲基烯丙基)胺甲酸酯(7.8 g, 12 mmol)在室溫下溶於DCM (70 mL)中，並在室溫下用於1,4-二噁烷中之4 N HCl (70 mL)處理1小時。將反應濃縮，用EtOAc稀釋，用飽和碳酸氫鈉緩慢鹼化直到不起泡，接著添加固體碳酸氫鈉使水層飽和。用EtOAc萃取，將有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以給出近棕色油狀物。所得產物直接用於下一步驟中。LCMS-ESI+ (m/z)：C29H30F2N4O5之計算H+，理論值：552.22，實測值：553.09。

步驟*5*：*5*-苄氧基-*N*-*[(2,4*-二氟苯基*)*甲基*]*-*3*-*[(1R)*-*1*-*(*羥基甲基*)*烯丙基*]*-*1*-*(1*-甲基烯丙基*)*-*4,6*-二側氧基-*2H*-吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三吩-*7*-羧醯胺的合成：

【0384】 將3-苄氧基-N5-[(2,4-二氟苯基)甲基]-N2-[(1R)-1-(羥基甲基)烯丙基]-1-(1-甲基烯丙基胺基)-4-側氧基-吡啶-2,5-二羧醯胺(1.57 g, 2.84 mmol)在室溫下施配於DCE (5.3 mL)及乙腈(5.3 mL)之混合物中，添加多聚甲醛(224 mg)。接著將所得混合物加熱至88℃，以一份快速添加AcOH (0.79 mL)及TFA (0.79 mL)之混合物。將反應密封，並攪拌1小時。接著將反應冷卻至室溫，濃縮，再溶於EtOAc中，用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以給出近棕色油狀物。接著將殘餘物溶於DMF (5 mL)中，並用碳酸鉀(392 mg, 2.84 mmol)及溴化苄(485 mg, 2.84 mmol)處理。接著將反應在70℃下加熱2小時，之後將其冷卻至室溫，分配於EtOAc與水之間。將有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，藉由正相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C30H30F2N4O5之計算H+，理論值：564.22，實測值：565.02。

步驟*6*：*5*-苄氧基-*N*-*[(2,4*-二氟苯基*)*甲基*]*-3-*[(1R)*-1-*(*氟甲基*)*烯丙基*]*-1-*(1*-甲基烯丙基*)*-4,6*-二側氧基-*2H*-吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔-*7*-羧醯胺的合成：

【0385】 將5-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-[(1R)-1-(羥基甲基)烯丙基]-1-(1-甲基烯丙基)-4,6-二側氧基-2H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺(851 mg, 1.51 mmol)在0℃下溶於DCM (12.0 mL)中。添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(1.33 g, 6.03 mmol)。在添加並在環境件下攪拌整夜後，將反應自冷卻浴中移除。接著將反應冷卻至0℃，並用飽和碳酸氫鈉淬熄。添加額外的碳酸氫鈉粉末使混合物飽和。將反應用DCM萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，藉由正相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C30H29F3N4O4之計算H+，理論值：566.21，實測值：566.99。

步驟*7*：*(1S,10R,13R)-6-*苄氧基*-N-[(2,4-*二氟苯基*)*甲基*]-10-(*氟甲基*)-13-*甲基*-5,8-*二側氧基*-1,2,9-*三氮雜三環*[7.4.1.02,7]*十四*-3,6,11-*三烯*-4-*羧醯胺的合成：

【0386】 將5-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-[(1R)-1-(氟甲基)烯丙基]-1-(1-甲基烯丙基)-4,6-二側氧基-2H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吖-7-羧醯胺(370 mg, 0.65 mmol)於DCE (9 mL)中之溶液在室溫下用氬氣噴氣。添加霍維達-格拉布II催化劑HG-M720 (41 mg, 0.065 mmol)。將混合物用氬氣再噴氣5分鐘，接著密封並在氮氣球下在80℃下加熱整夜。接著將反應冷卻至室溫，濃縮，並藉由正相層析法純化。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.44 – 7.29 (m, 4H), 6.89 – 6.76 (m, 2H), 5.83 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 5.62 – 5.45 (m, 3H), 5.25 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.79 – 4.65 (m, 1H), 4.65 – 4.62 (m, 2H), 4.62 – 4.46 (m, 1H), 4.26 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.77 (tp, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z)：C28H25F3N4O4之計算H+，理論值：538.18，實測值：539.09。

步驟*8*：*(1S,10R,13R)-N-[(2,4-*二氟苯基*)*甲基*]-10-(*氟甲基*)-6-*羥基*-13-*甲基*-5,8-*二側氧基*-1,2,9-*三氮雜三環*[7.4.1.02,7]*十四*-3,6,11-*三烯*-4-*羧醯胺的合成：

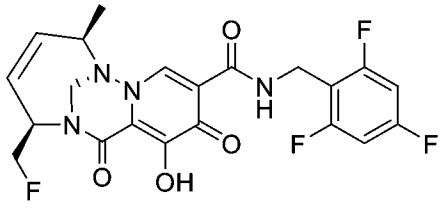
【0387】 將(1S,10R,13R)-6-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10-(氟甲基)-13-甲基-5,8-二側氧基-1,2,9-三氮雜三環[7.4.1.02,7]十四-3,6,11-三烯-4-羧醯胺(20 mg, 0.037 mmol)在室溫下用DCM (1.5 mL)及TFA (1.5 mL)之混合物處理2小時。接著將反應濃縮，再溶於DMF中，並藉由逆相製備型HPLC純化。未確認C13之絕對構形。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.15 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.44 (td, J =

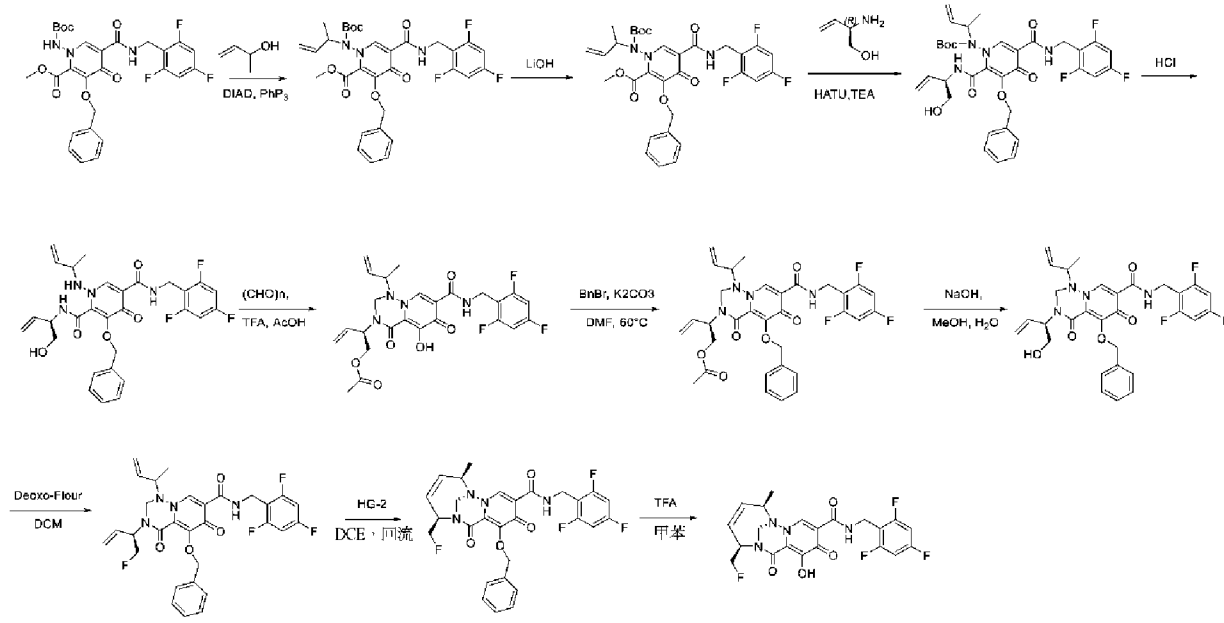
9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.09 – 6.88 (m, 2H), 5.81 (dt, J = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 5.66 – 5.59 (m, 1H), 5.54 – 5.41 (m, 1H), 5.13 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.80 – 4.55 (m, 5H), 3.87 (dp, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z)：C21H19F3N4O4之計算H+，理論值：448.14，實測值：449.10。

步驟*9*：*(1S,10R,13R)-N-[(2,4-*二氟苯基*)*甲基*]-10-(*氟甲基*)-6-*羥基*-13-*甲基*-5,8-*二側氧基*-1,2,9-*三氮雜三環*[7.4.1.02,7]*十四*-3,6-*二烯*-4-*羧醯胺的合成：

【0388】 將(1S,10R,13R)-6-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10-(氟甲基)-13-甲基-5,8-二側氧基-1,2,9-三氮雜三環[7.4.1.02,7]十四-3,6,11-三烯-4-羧醯胺(20 mg, 0.037 mmol)在室溫下溶於EtOH (20 mL)中。添加10% Pd/C (4 mg)，將反應除氣並用氮氣沖洗三次，接著除氣並用氫氣沖洗三次，之後在氫氣球下氫化1小時。接著將反應除氣並用氮氣沖洗，通過矽藻土過濾，濃縮並藉由逆相製備型HPLC純化。未確認C13之絕對構形。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.33 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (td, J = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.86 (m, 2H), 4.79 – 4.39 (m, 7H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.62 (dt, J = 7.1, 3.5 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z)：C21H21F3N4O4之計算H+，理論值：450.15，實測值：451.12。

實例50：(1S,2R,5R)-5-(氟甲基)-8-羥基-2-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嗪-10-羧醯胺(C50)的製備：





甲基*3*-苄氧基-*1*-*[*三級丁氧基羰基*(1*-甲基烯丙基*)*胺基*]-4*-側氧基-*5*-*[(2,4,6*-三氟苯基*)*甲基胺甲醯基*]*吡啶-*2*-羧酸酯的合成：

【0389】　在0℃下向於THF (200 ml)中之甲基3-苄氧基-1-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-5-[(2,4,6-三氟苯基)甲基胺甲醯基]吡啶-2-羧酸酯(10 g, 17.8 mmol)中，添加丁-3-烯-2-醇(1.93 g, 26.7 mmol)，接著添加Ph_3P (7.0 g, 26.7 mmol)。接著在5分鐘內逐滴添加DIAD (5.4 g, 26.7 mmol)。將所得反應混合物在0℃下攪拌5分鐘，接著溫熱至室溫。將反應在室溫下攪拌整夜。在真空下移除溶劑，且將所得粗材料藉由矽膠管柱純化，以獲得標題化合物。MS (*m/z*) 615.99 $[M+H]^+$

3-苄氧基-*1*-*[*三級丁氧基羰基*(1*-甲基烯丙基*)*胺基*]-4*-側氧基-*5*-*[(2,4,6*-三氟苯基*)*甲基胺甲醯基*]*吡啶-*2*-羧酸的合成：

【0390】 向於MeOH (80 ml)中之甲基3-苄氧基-1-[三級丁氧基羰基(1-甲基烯丙基)胺基]-4-側氧基-5-[(2,4,6-三氟苯基)甲基胺甲醯基]吡啶-2-羧酸酯(11 g, 17.9 mmol)中，添加LiOH水溶液(2.5 N) (43 ml, 107 mmol)。將所得混合物加熱至70℃整夜。將反應混合物小心地濃縮，以移除MeOH。將殘餘物稀釋，並用一些水潤洗，且用1 N HCl酸化至pH=3。添加EtOAc以進行萃取。將有機相分離。將水層用更多EtOAc萃取。將合併之有機相用水及鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以提供產物。將粗材料帶至下一步驟。MS (*m/z*) 601.84 $[M+H]^+$

【0391】

三級丁基*N-[3*-苄氧基-*2-[[(1R)-1-(*羥基甲基*)*烯丙基*]*胺甲醯基*]-*4*-側氧基-*5-[(2,4,6*-三氟苯基*)*甲基胺甲醯基*]-*1*-吡啶基*]-N-(1*-甲基烯丙基*)*胺甲酸酯的合成：

【0392】 向於DMF (50 ml)中之3-苄氧基-1-[三級丁氧基羰基(1-甲基烯丙基)胺基]-4-側氧基-5-[(2,4,6-三氟苯基)甲基胺甲醯基]吡啶-2-羧酸(11.2 g, 18.6 mmol)中，添加DIEA (16.2 ml, 93.1 mmol)，接著添加HATU (9.2 g, 24.2 mmol)。在將反應混合物在rt下攪拌1小時後，將(2R)-2-胺基丁-3-烯-1-醇鹽酸鹽(2.9 g, 24.2 mmol)添加至反應混合物中。2小時後，將反應混合物用EtOAc稀釋，並用LiCl水溶液洗滌。將水層用EtOAc (1X)萃取。將合併之有機相用水(1X)洗滌。將有機相用$MgSO_4$乾燥，並濃縮，以提供粗產物，將粗產物係藉由矽膠層析法純化，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 670.86 $[M+H]^+$

3-苄氧基-*N2-[(1R)-1-(*羥基甲基*)*烯丙基*]-1-(1*-甲基烯丙基胺基*)-4*-側氧基-*N5-[(2,4,6*-三氟苯基*)*甲基*]*吡啶-*2,5*-二羧醯胺的合成：

【0393】 將三級丁基N-[3-苄氧基-2-[[(1R)-1-(羥基甲基)烯丙基]胺甲醯基]-4-側氧基-5-[(2,4,6-三氟苯基)甲基胺甲醯基]-1-吡啶基]-N-(1-甲基烯丙基)胺甲酸酯(XX-3) (10 g, 14.9 mmol)在rt下溶於DCM (50 ml)中。添加HCl（4 M於二噁烷中）(11.2 mL, 44.7 mmol)。將反應混合物在r.t.下攪拌24小時。LCMS顯示反應完成。所以接著將反應混合物濃縮至乾。接著將殘餘物分配於EtOAc與$NaHCO_3$水溶液之間。將水層用EtOAc萃取。將合併之有機相用水洗滌，以Na2SO4乾燥，過濾並濃縮，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 571.06 $[M+H]^+$

向於*DMF*中之*5-*羥基*-3-[(1R)-1-(*羥基甲基*)*烯丙基*]-1-(1-*甲基烯丙基*)-4,6-*二側氧基*-N-[(2,4,6-*三氟苯基*)*甲基*]-2H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-7-*羧醯胺*(2 g, 4.06 mmol)*的合成添加溴甲基苯：

【0394】 向於CAN (5 ml)及DCE (5 ml)中之在20 ml微波反應病毒中的3-苄氧基-N2-[(1R)-1-(羥基甲基)烯丙基]-1-(1-甲基烯丙基胺基)-4-側氧基-N5-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]吡啶-2,5-二羧醯胺(XX-4) (0.89 g, 1.56 mmol)中，添加多聚甲醛(93.1 mg, 3.04 mmol)、AcOH (0.5 mL)，接著添加TFA (0.5 mL)。在添加後，將病毒加蓋，並將其加熱至89℃整夜。LCMS顯示完全反應。將反應混合物用EtOAc稀釋，並用飽和NaHCO3水溶液洗滌。將有機相用MgSO4乾燥，並在真空下移除溶劑，以提供標題化合物之粗材料，將粗產物帶至下一步驟。

MS (*m/z*) 535.1 $[M+H]^+$

*[(2R)-2-[5-*苄氧基*-1-(1-*甲基烯丙基*)-4,6-*二側氧基*-7-[(2,4,6-*三氟苯基*)*甲基胺甲醯基*]-2H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-3-*基]丁-*3-*烯基]乙酸酯的合成：

【0395】 向於DMF中之5-羥基-3-[(1R)-1-(羥基甲基)烯丙基]-1-(1-甲基烯丙基)-4,6-二側氧基-N-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-2H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三呯-7-羧醯胺(2 g, 4.06 mmol)中，添加溴甲基苯(XX-5) (2.08 g, 12.2 mmol)，接著添加碳酸鉀(2.93 g, 21.2 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌整夜。Lcms顯示完全反應。將反應混合物用EtOAc稀釋，並用飽和NaHCO3水溶液洗滌。將有機相用MgSO4乾燥，並在真空下移除溶劑，以提供粗材料。MS (*m/z*) 625 $[M+H]^+$

5-苄氧基-*3-[(1R)-1-(*羥基甲基*)*烯丙基*]-1-(1*-甲基烯丙基*)-4,6*-二側氧基-*N-[(2,4,6*-三氟苯基*)*甲基*]-2H*-吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三呯-*7*-羧醯胺的合成：

【0396】 向於MeOH (100 ml)中之粗製[(2R)-2-[5-苄氧基-1-(1-甲基烯丙基)-4,6-二側氧基-7-[(2,4,6-三氟苯基)甲基胺甲醯基]-2H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三呯-3-基]丁-3-烯基]乙酸酯(7.61 g, 12.2 mmol)中，添加NaOH (1 N) (63 ml, 63.3 mmol)。將混合物在rt下攪拌30分鐘。LCMS顯示反應完成。在真空下移除溶劑，將所得殘餘物稀釋於EtOAc中，並用H_2O洗滌。將有機相用$MgSO_4$乾燥，並在真空下濃縮。將所得粗材料藉由聚矽氧凝膠管柱純化，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 583.01 $[M+H]^+$

5-苄氧基-*3-[(1R)-1-(*氟甲基*)*烯丙基*]-1-(1*-甲基烯丙基*)-4,6*-二側氧基-*N-[(2,4,6*-三氟苯基*)*甲基*]-2H*-吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三呯-*7*-羧醯胺的合成：

【0397】 在0℃下，向於DCM (8 ml)中之5-苄氧基-3-[(1R)-1-(羥基甲基)烯丙基]-1-(1-甲基烯丙基)-4,6-二側氧基-N-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-2H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三呯-7-羧醯胺(XX-7) (0.82 g, 1.41 mmol)中，添加於甲苯中之deoxo-fluor

(2.7 N) (5.21 ml, 14.1 mmol)，接著將混合物緩慢溫熱至rt，並將其攪拌整夜。將反應混合物緩慢添加至冰$NaHCO_3$水溶液中，接著用DCM萃取。將DCM相用$MgSO_4$乾燥，並將粗製物藉由聚矽氧凝膠管柱純化，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 585.03 $[M+H]^+$

*(1S,10R,13R)-6-*苄氧基*-10-(*氟甲基*)-13-*甲基*-5,8-*二側氧基*-N-[(2,4,6-*三氟苯基*)*甲基*]-1,2,9-*三氮雜三環*[7.4.1.02,7]*十四*-3,6,11-*三烯*-4-*羧醯胺的合成：

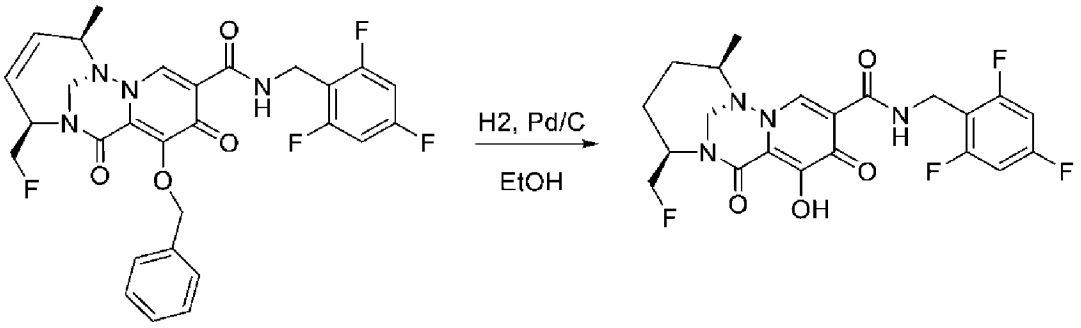
【0398】 將5-苄氧基-3-[(1R)-1-(氟甲基)烯丙基]-1-(1-甲基烯丙基)-4,6-二側氧基-N-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-2H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺(XX-9) (0.41 g, 0.7 mmol)溶於DEC (25 ml)中，並藉由真空除氣，接著在rt下用N2 (x3)回填。接著將催化劑HG-II添加至溶液中，並用排氣針在80℃下用氬氣沖洗1.5小時。之後，移除排氣針，且將反應在80℃下在氬氣球下攪拌整夜。LCMS顯示完全反應，在真空下移除溶劑，並將所得殘餘物藉由聚矽氧凝膠管柱純化，以提供標題化合物(XX-9)。MS (*m/z*) 556.94 $[M+H]^+$

*(1S,2R,5R)-5-(*氟甲基*)-8-*羥基*-2-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺*(C50)*的合成：

【0399】 向於甲苯(2 ml)中之(1S,10R,13R)-6-苄氧基-10-(氟甲基)-13-甲基-5,8-二側氧基-N-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-1,2,9-三氮雜三環[7.4.1.02,7]十四-3,6,11-三烯-4-羧醯胺(80 mg, 0.144 mmol)中，添加TFA (2 ml)，將反應混合物在室溫下攪拌整夜。LCMS顯示完全反應。在真空下移除溶劑，並將所得材料藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物(**51**)。MS (*m/z*) 467 $[M+H]^+$。^1H NMR

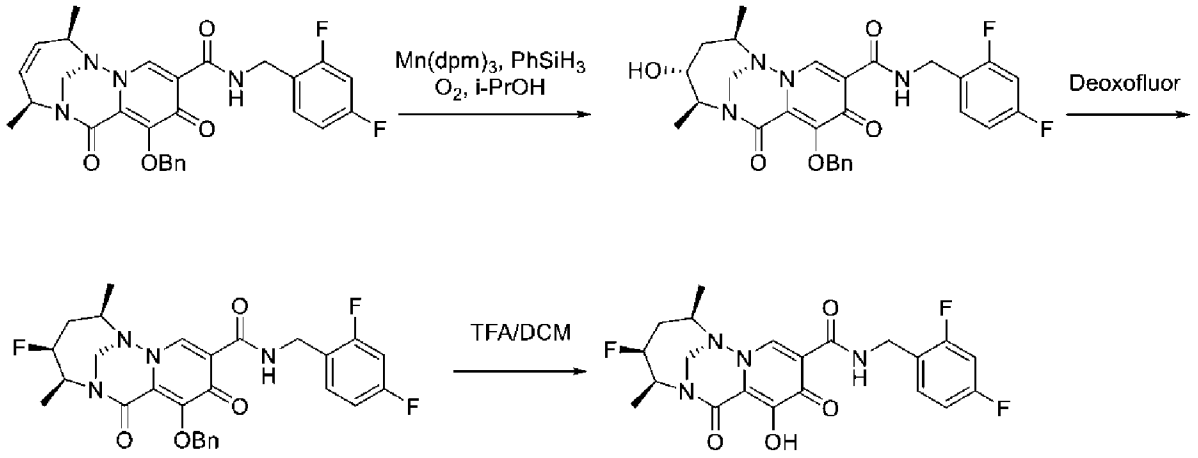
(400 MHz,氯仿-d) δ 10.19 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 3H), 5.88 (dt, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.65 (dt, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 32.6, 3.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 3H), 4.67 – 4.55 (m, 2H), 3.80 (dq, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例51：(1S,2R,5R)-5-(氟甲基)-8-羥基-2-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C51)的製備



【0400】 將(1S,10R,13R)-6-苄氧基-10-(氟甲基)-13-甲基-5,8-二側氧基-N-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-1,2,9-三氮雜三環[7.4.1.02,7]十四-3,6,11-三烯-4-羧醯胺（來自實例50）(520 mg, 0.93 mmol)溶於EtOH (100 ml)中，接著添加Pd/C (10% Wt) (7.8 mg, 0.09 mmol)。接著將混合物抽真空，並用H_2回填三次。將反應在H_2下攪拌整夜。LCMS顯示完全反應。將反應混合物用矽藻土過濾以移除Pd/C，並在真空下移除溶劑。將所得粗材料藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物(XX)。MS (*m/z*) 469.11 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.37 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 6.82 – 6.59 (m, 2H), 4.79 – 4.44 (m, 7H), 3.64 – 3.39 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.14 – 1.86 (m, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例52：(1S,2R,4S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-4-氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C52)的製備：



步驟*1*：*(1S,2R,4R,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0401】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(455 mg, 0.85 mmol)（根據實例29製備）於異丙醇(5 mL)中之溶液用氬氣吹掃。向溶液中添加苯基矽烷(189 mg, 1.75 mmol)及參(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮酸)錳(III) (16 mg, 0.026 mmol)。將反應混合物在rt下在氧氣球下攪拌一天。接著將反應藉由添加10%硫代硫酸鈉溶液淬熄，並將混合物用EtOAc萃取。將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮，且將殘餘物藉由矽膠層析管柱純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題產物。MS (m/z) 539.03 [M+H]+。

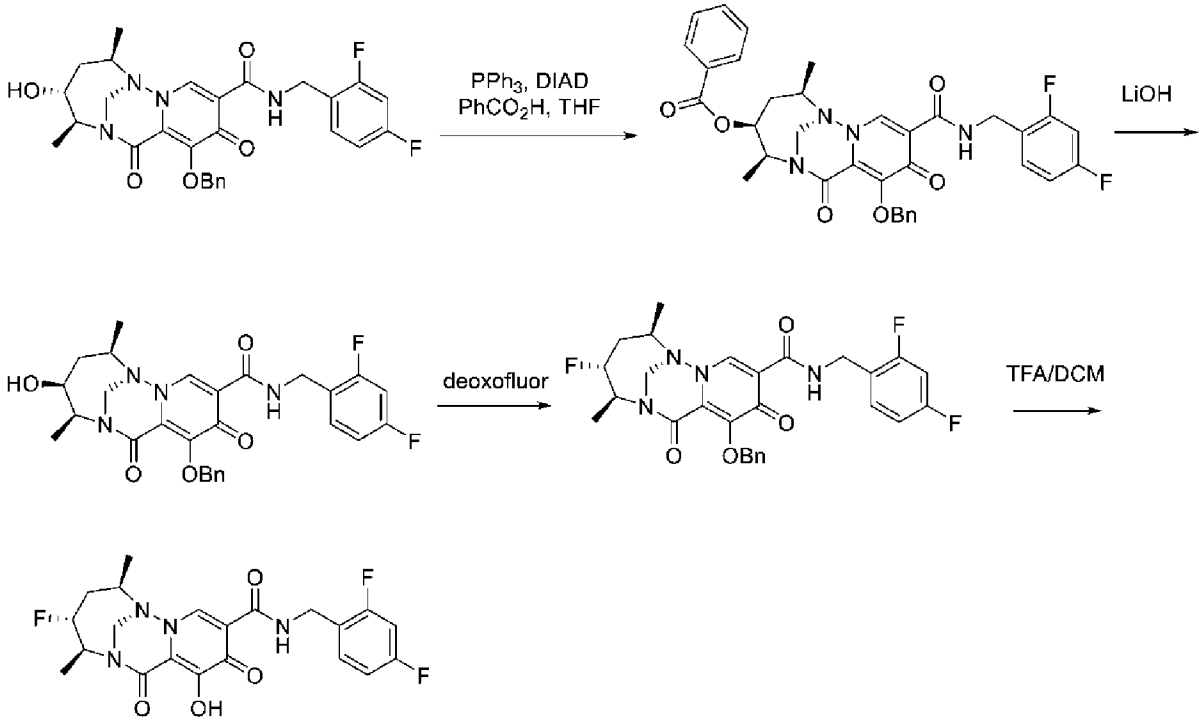
步驟*2*：*(1S,2R,4S,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4-*氟*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0402】 在0℃下向(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(20 mg, 0.037 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中，添加於甲苯中之deoxofluor溶液(50%, 0.041 mL, 0.11 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘，並將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬熄。將混合物用DCM萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠層析管柱純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 540.92 [M+H]+。

步驟*3*：*(1S,2R,4S,5S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4-*氟*-8-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0403】 向(1S,2R,4S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(13 mg, 0.024 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中，添加TFA (1 mL)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，並將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之5至100%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 451.12 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.50 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.04 – 6.90 (m, 2H), 5.13 – 5.03 (m, 1H), 5.03 – 4.91 (m, 2H), 4.73 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 2.42 (dt, J = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 2.01 – 1.84 (m, 1H), 1.52 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 3H), 1.41 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 3H)。

實例53：(1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-4-氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C53)的製備



步驟*1*：*(1S,2R,4S,5S)-8-(*苄氧基*)-10-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-4-*基苯甲酸酯的製備：

【0404】 向(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(36.0 mg, 0.067 mmol)（根據實例52製備）於THF (2 mL)中之溶液中，添加苯甲酸(24.5 mg, 0.201 mmol)、偶氮二羧酸二異丙酯(40.6 mg, 0.201 mmol)、及三苯膦(53 mg, 0.201 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌3小時。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$洗滌，並用EtOAc萃取。將有機相以$MgSO_4$乾燥、過濾、

濃縮，且將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題產物。MS (m/z) 643.02 [M+H]+。

步驟*2*：*(1S,2R,4S,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

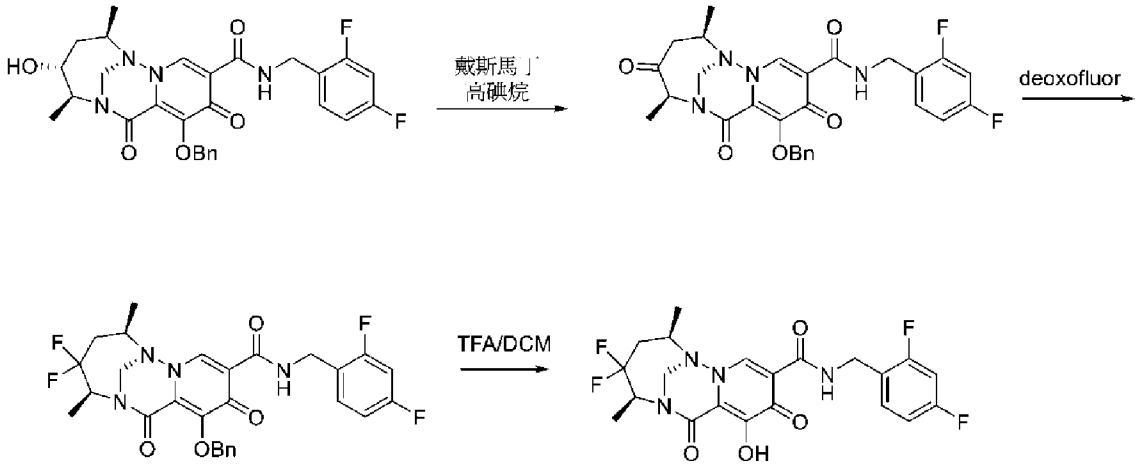
【0405】　向(1S,2R,4S,5S)-8-(苄氧基)-10-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-4-基苯甲酸酯(15 mg, 0.023 mmol)於MeOH (2 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中，添加$LiOH·H_2O$ (2.80 mg, 0.117 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮。將殘餘物用飽和$NaHCO_3$洗滌，用EtOAc萃取，以$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，且未經純化即用於下一步驟中。

步驟*3*至*4*：*(1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4-*氟*-8-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0406】　(1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-4-氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺係以類似於實例52的方式製備，不同之處在於使用(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺代替(1S,2R,4S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (m/z) 451.11 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.50 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 7.04 – 6.90 (m, 2H), 5.13 – 5.03 (m, 1H), 5.03 –

4.91 (m, 2H), 4.72 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.42 (dt, J = 15.7, 7.9 Hz, 1H), 2.00 – 1.84 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 3H), 1.41 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 3H)。

實例54：(1S,2R,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-4,4-二氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C54)的製備



步驟*1*：*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,5-*二甲基*-4,7,9-*三側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0407】 在0℃下向(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(60 mg, 0.11 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中，添加戴斯馬丁高碘烷(94.5 mg, 0.223 mmol)。接著將反應混合物在rt下攪拌3小時。將反應混合物藉由添加1N NaS_2SO_3淬熄，將混合物藉由飽和$NaHCO_3$）洗滌，並用DCM萃取。將有機相分離、以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮，且將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 537.09 [M+H]+。

步驟*2*：*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4,4-*二氟*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

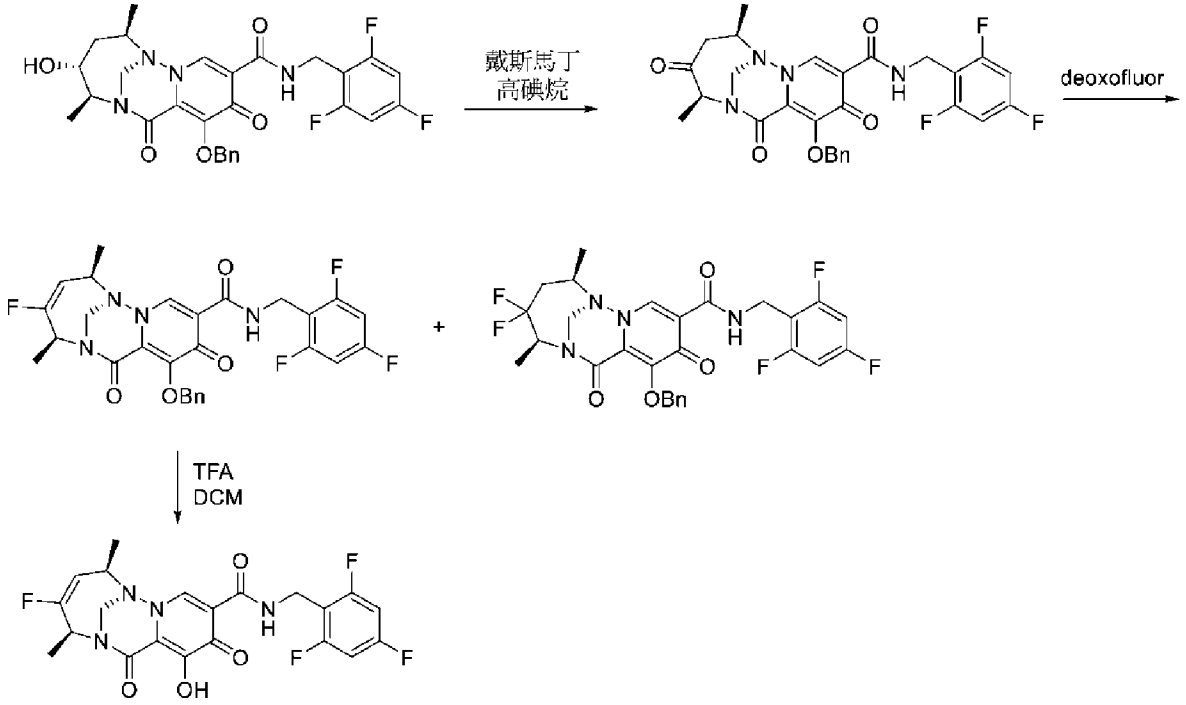
【0408】 在0℃下向(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-4,7,9-三側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(35 mg, 0.065 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中，添加於甲苯中之deoxofluor溶液(50%, 0.072 mL, 0.20 mmol)。將反應在rt下攪拌整夜。向反應混合物中添加更多於甲苯中之deoxofluor溶液(50%, 0.072 mL, 0.20 mmol)，並在rt下攪拌。在一天後，向混合物中添加更多於甲苯中之deoxofluor溶液(50%, 0.072 mL, 0.20 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌約2週。將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$淬熄，用DCM萃取。將有機相分離、以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮，且將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 559.09 [M+H]+。

步驟*3*：*(1S,2R,5S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4,4-*二氟*-8-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0409】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4,4-二氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(13 mg, 0.023 mmol)於DCM (1 mL)及TFA (1 mL)中之溶液中在rt下攪拌整夜。將反應混合物濃縮，並將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用5至100%乙腈/水洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 469.26 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 6.90 – 6.78

(m, 2H), 5.06 (dp, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 4.83 – 4.56 (m, 4H), 3.37 (tt, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 2.42 – 2.21 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 3H), 1.44 (dd, J = 7.3, 2.6 Hz, 3H)。

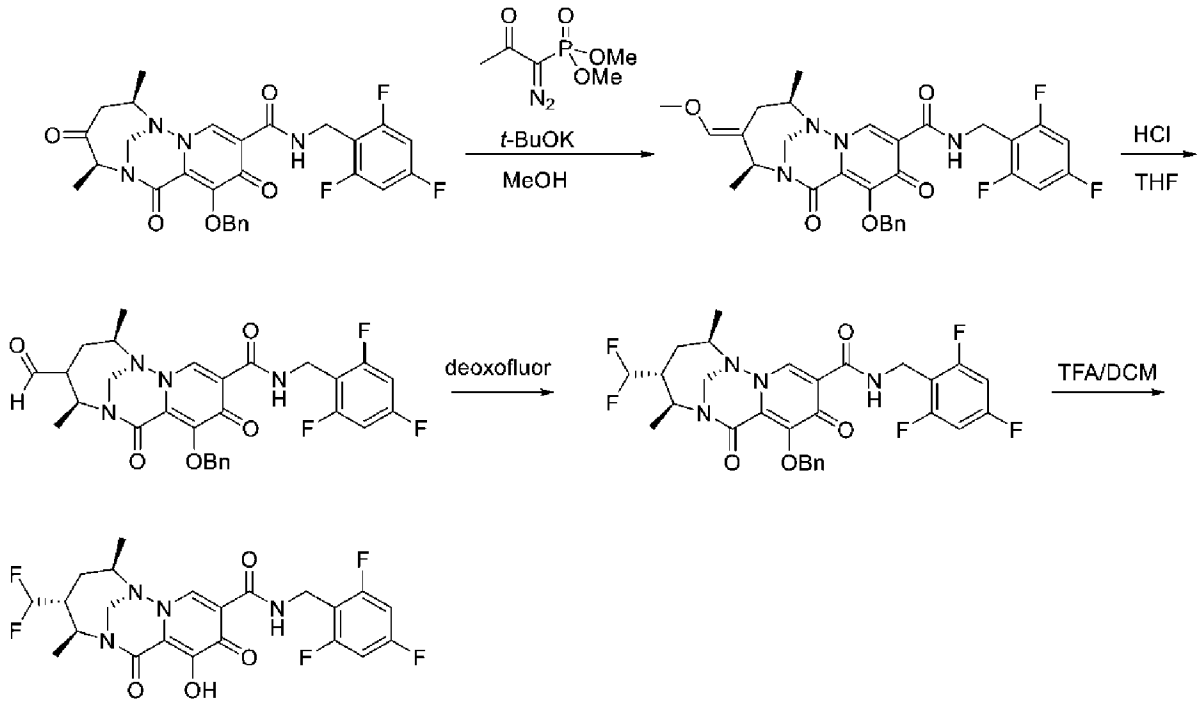
實例55：(1S,2R,5S)-4-氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C55)的製備



【0410】 (1S,2R,5S)-4-氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺係以類似於製備實例54的方法製備，不同之處在於使用(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺代替(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺，且(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-4-氟-2,5-二甲基-7,9-二

側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺係氟化反應之次要產物。MS (m/z) 467.17 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 10.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.33 – 5.14 (m, 2H), 4.79 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.92 (dq, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例56：(1S,2R,4R,5S)-4-(二氟甲基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C56)的製備



步驟*1*：*(1S,2R,5S,E)-8-(*苄氧基*)-4-(*甲氧基亞甲基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0411】 在0℃下向(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-4,7,9-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(120 mg, 0.22 mmol)於甲醇(1.5 mL)中之溶液中，添加1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(96 mg, 0.5 mmol)及三級丁醇鉀(85 mg, 0.76 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌45分鐘。將反應混合物用EtOAc稀釋、用飽和$NaHCO_3$洗滌、用EtOAc萃取，將有機相分離、以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠管柱純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 583.06 [M+H]+。

步驟*2*：*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-4-*甲醯基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0412】 將(1S,2R,5S,E)-8-(苄氧基)-4-(甲氧基亞甲基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(30 mg, 0.051 mmol)在微波小瓶中用THF (1.5 mL)及1 N HCl (1.5 mL)處理。接著將小瓶密封，並加熱至55℃達1天。將反應用飽和碳酸氫鈉溶液淬熄，並萃取至EtOAc中。將有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用0至100% EtOAc/己烷）洗提。MS (m/z) 569.07 [M+H]+。

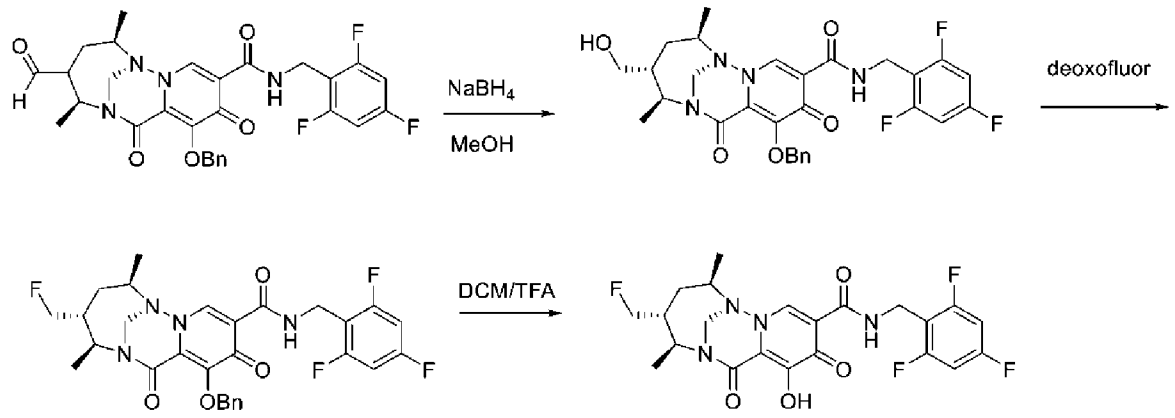
步驟*3*：*(1S,2R,4R,5S)-8-(*苄氧基*)-4-(*二氟甲基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0413】 在0℃下向(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-4-甲醯基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(15 mg, 0.026 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中，添加於甲苯中之deoxofluor (50%, 23 mg, 0.053 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時。將反應藉由在0℃下緩慢添加飽和$NaHCO_3$淬熄，萃取至DCM中。將有機相分離、以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮，且將殘餘物藉由矽膠層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以給出標題化合物。MS (m/z) 591.06 [M+H]+。

步驟*4*：*(1S,2R,4R,5S)-4-(*二氟甲基*)-8-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0414】 將(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-4-(二氟甲基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(5 mg, 0.0085 mmol)於DCM (0.5 mL)及TFA (0.5 mL)中之溶液在rt下攪拌整夜。將反應混合物濃縮，並將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用5至100%乙腈/水洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 501.22 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.49 (s, 1H), 6.98 – 6.85 (m, 2H), 6.02 (td, J = 56.0, 2.8 Hz, 1H), 4.83 – 4.59 (m, 5H), 3.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.47 (td, J = 8.3, 7.7, 2.8 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 6.1, 3.3 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例57：(1S,2R,4R,5S)-4-(氟甲基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C57)的製備



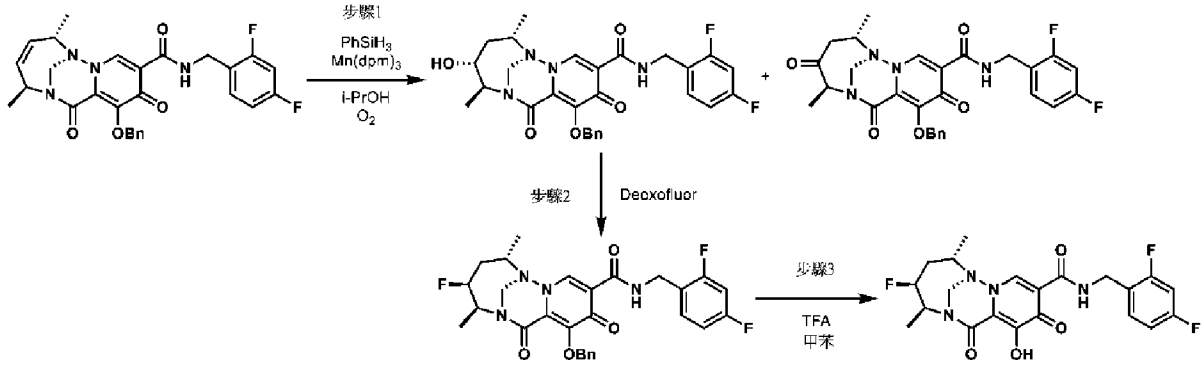
步驟*1*：*(1S,2R,4R,5S)-8-(*苄氧基*)-4-(*羥基甲基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0415】 在0℃下向(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-4-甲醯基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(20 mg, 0.035 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中，緩慢添加硼氫化鈉(0.65 mg, 0.017 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘。在反應完成後，將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$淬熄，用DCM萃取。將有機物分離、以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮，且殘餘物未經純化即用於下一步驟中。MS (m/z) 571.22 [M+H]+。

步驟*2*至*3*：*(1S,2R,4R,5S)-4-(*氟甲基*)-8-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-*N*-*(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-*1,6*-甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10*-羧醯胺的製備：

【0416】 (1S,2R,4R,5S)-4-(氟甲基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺係以類似於實例56的方法製備，不同之處在於使用(1S,2R,4R,5S)-8-(苄氧基)-4-(羥基甲基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺代替(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-4-甲醯基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺。MS (m/z) 483.29 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.48 (s, 1H), 6.97 – 6.85 (m, 2H), 4.87 – 4.72 (m, 2H), 4.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.59 – 4.30 (m, 3H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 2.28 (dddd, J = 21.6, 16.5, 10.9, 5.9 Hz, 1H), 1.73 (ddd, J = 14.5, 10.7, 3.4 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 6H)。

實例58：(1S,2S,4S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-4-氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C58)的製備



步驟*1*：*(1S,2S,4R,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0417】 將來自實例30的(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(0.576 mmol, 300 mg)於i-PrOH (14 mL)中之溶液用氬氣噴氣10分鐘，接著用苯基矽烷(2 equiv, 1.15 mmol, 140 uL)及參(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮酸)錳(III) (0.03 equiv, 0.017 mmol, 10.5 mg)處理，並用氧氣球固定。將反應混合物在室溫下攪拌整夜，此時添加額外的苯基矽烷(1 equiv, 0.576 mmol, 70 uL)及參(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮酸)錳(III) (0.03 equiv, 0.017 mmol, 10.5 mg)。在再攪拌24小時後，將反應混合物用10%硫代硫酸鈉淬熄，並萃取至EtOAc (2x)中。將合併之有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供(1S,2S,4R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺及(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-4,7,9-三側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。醇：MS (m/z) 539.15 [M+H]+。酮：MS (m/z) 537.07 [M+H]+。

步驟*2*：*(1S,2S,4S,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4-*氟*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

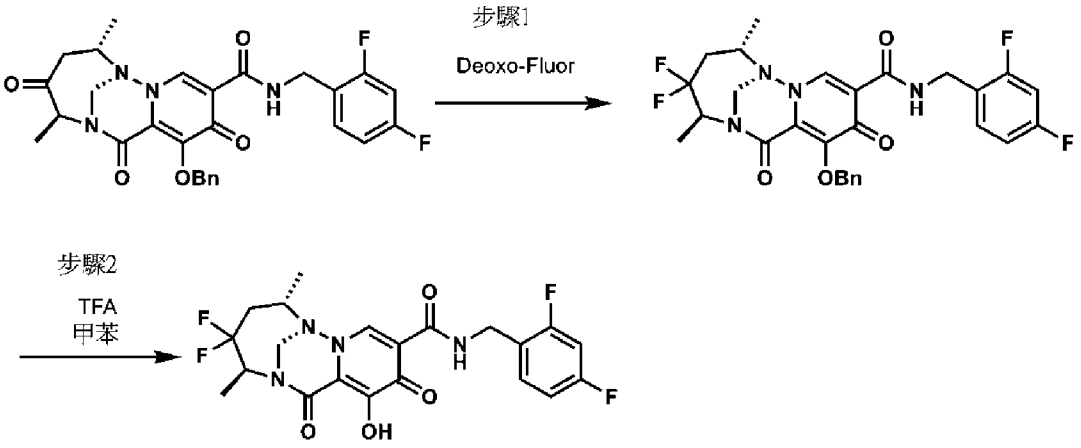
【0418】 將在聚丙烯管中的(1S,2S,4R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶

氮嚀-10-羧醯胺(0.033 mmol, 18 mg)於CH2Cl2 (0.3 mL)中之溶液用[雙(2-甲氧基乙基)胺基]三氟化硫（2.7 M於甲苯中，2 equiv，0.067 mmol，25 uL）處理，並密封。在室溫下攪拌一小時後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉小心地淬熄，接著萃取至EtOAc (3x)中。將合併之有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗殘餘物未經進一步純化直接使用。MS (m/z) 541.16 [M+H]+。

步驟*3*：*(1S,2S,4S,5S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4-*氟*-8-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮嚀*-10-*羧醯胺*的製備：

【0419】　將粗製(1S,2S,4S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚀-10-羧醯胺之溶液用甲苯(0.5 mL)及三氟乙酸(0.5 mL)處理，接著在室溫下攪拌7小時。將反應混合物濃縮，並藉由製備型HPLC（於水中之10至100% MeCN，0.1% TFA）純化，接著凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 451.23 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.47 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.01 – 6.88 (m, 2H), 5.08 (ddd, J = 48.4, 6.7, 5.0 Hz, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 4.89 – 4.75 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.01 (ddt, J = 14.6, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 16.1, 6.7, 1.8 Hz, 1H), 1.67 (ddd, J = 35.4, 16.1, 11.7 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例59：(1S,2S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-4,4-二氟-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚀-10-羧醯胺C(59)的製備



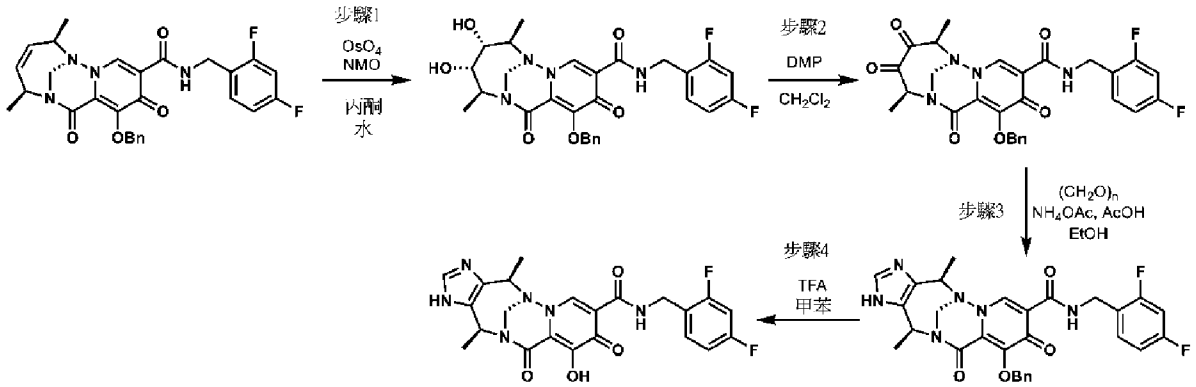
步驟*1*：*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4,4-*二氟*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的製備：

【0420】 將在聚丙烯管中的(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-4,7,9-三側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(0.065 mmol, 35 mg)（根據實例58製備）於CH_2Cl_2 (0.65 mL)中之溶液用[雙(2-甲氧基乙基)胺基]三氟化硫（2.7 M於甲苯中，2 equiv，0.13 mmol，50 uL）處理，並密封。在室溫下攪拌整夜後，添加額外一份的[雙(2-甲氧基乙基)胺基]三氟化硫（2.7 M於甲苯中，2 equiv，0.13 mmol，50 uL）。在額外的3小時後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉小心地淬熄，接著萃取至EtOAc (3x)中。將合併之有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗殘餘物未經進一步純化直接使用。MS (m/z) 559.10 [M+H]+。

步驟*2*：*(1S,2S,5S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4,4-*二氟*-8-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的製備：

【0421】 將粗製(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4,4-二氟-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺之溶液用甲苯(1 mL)及三氟乙酸(1 mL)處理，接著在室溫下攪拌7小時。將反應混合物濃縮，並藉由製備型HPLC（於水中之10至100% MeCN，0.1% TFA）純化，接著凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 469.23 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.45 (s, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 5.08 – 4.96 (m, 1H), 4.97 – 4.79 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.04 – 3.92 (m, 1H), 2.41 – 2.10 (m, 2H), 1.45 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例60：(4R,5S,13S)-N-(2,4-二氟苄基)-10-羥基-4,13-二甲基-9,11-二側氧基-4,9,11,13-四氫-1H-5,12-甲橋咪唑并[4,5-g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-8-羧醯胺(C60)的製備



步驟*1*：*(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3,4-*二羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺*的製備：

【0422】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(0.48 mmol, 250 mg)（根據實例29製備）於丙酮(10 mL)及水(1.25 mL)中之溶液冷卻至0℃，接著用N-甲基味啉N-氧化物溶液（50 wt%於水中，1.1 equiv，0.528 mmol，110 uL）及四氧化鋨溶液（2.5 wt%於三級丁醇中，0.04 equiv，0.019 mmol，195 uL）處理。使反應混合物緩慢溫熱至室溫，並攪拌4天，接著用10%亞硫酸鈉水溶液淬熄，並萃取至1/1 EtOAc/n-BuOH (2x)中。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，接著以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（於DCM中之0至20% MeOH）純化。MS (*m/z*) 555.12 [M+H]+。

步驟*2*：*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,5-*二甲基*-3,4,7,9-*四側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0423】 將(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3,4-二羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(0.283 mmol, 157 mg)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液用戴斯馬丁高碘烷(3 equiv, 0.85 mmol, 360 mg)處理。將反應混合物用10%硫代硫酸鈉淬熄，萃取至EtOAc中，用飽和碳酸氫鈉(3x)及鹽水洗滌，接著用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（於DCM中之0至20% MeOH）純化。MS (*m/z*) 569.18 [M+H_3O]+。

步驟*3*：*(4R,5S,13S)-10-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4,13-*二甲基*-9,11-*二側氧基*-4,9,11,13-*四氫*-1H-5,12-*甲橋咪唑并*[4,5-g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-8-*羧醯胺的製備：

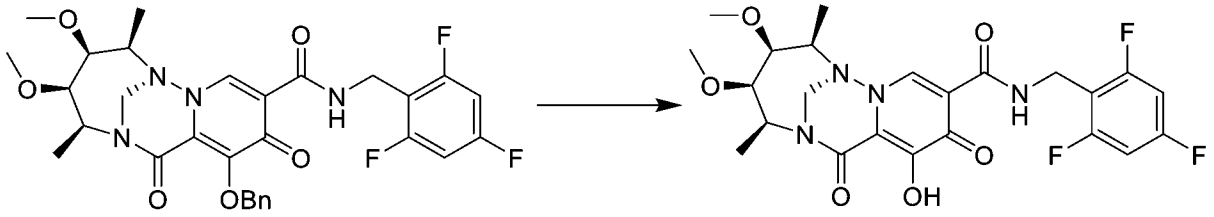
【0424】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-3,4,7,9-四側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(0.054 mmol, 30 mg)於EtOH (0.5 mL)中之之溶液用多聚甲醛(1.5 equiv, 0.082 mmol, 7.4 mg)、乙酸銨(3 equiv, 0.16 mmol, 12.6 mg)、及乙酸(0.5 equiv, 0.027 mmol, 1.6 uL)處理，接著在室溫下攪拌72小時。接著將反應用飽和碳酸氫鈉水溶液淬熄，並萃取至EtOAc (3x)中。將合併之有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (*m/z*) 561.23 [M+H]+。

步驟*4*：*(4R,5S,13S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-10-*羥基*-4,13-*二甲基*-9,11-*二側氧基*-4,9,11,13-*四氫*-1H-5,12-*甲橋咪唑并*[4,5-g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-8-*羧醯胺的製備：

【0425】 將粗製(4R,5S,13S)-10-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4,13-二甲基-9,11-二側氧基-4,9,11,13-四氫-1H-5,12-甲橋咪唑并[4,5-g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-8-羧醯胺之溶液用甲苯(1 mL)及三氟乙酸(1 mL)處理，接著在室溫下攪拌整夜。。將反應混合物濃縮，並藉由製備型HPLC（於水中之10至100% MeCN，0.1% TFA）純化，接著凍乾，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 471.21 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.12 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 2H), 5.86 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.06

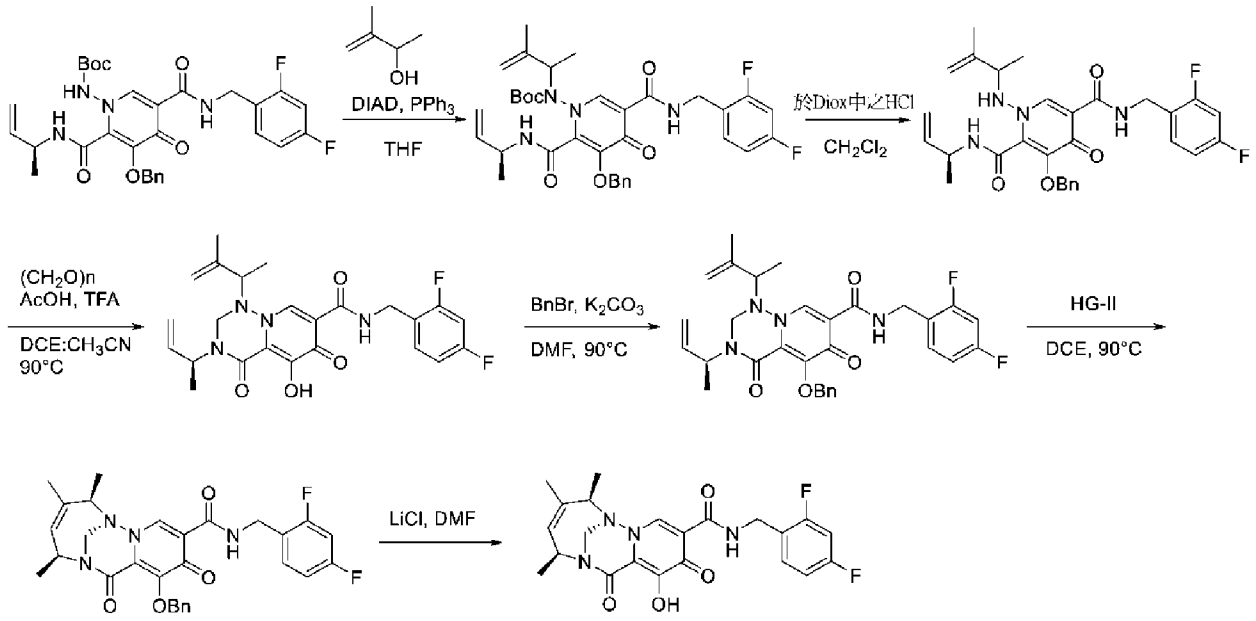
(d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.55 – 4.45 (m, 1H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例61：(1S,2R,3S,4R,5S)-8-羥基-3,4-二甲氧基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C61)的製備



【0426】 將(1S,2R,3S,4R,5S)-8-(苄氧基)-3,4-二甲氧基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(20 mg, 0.033 mmol)（以類似於實例32的方式製備）溶於CH_3CN (1.2 mL)中，添加$MgBr_2$ (18.4 mg, 0.1 mmol)，並在50℃下攪拌2小時。將反應濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至100%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出標題化合物。MS (*m/z*): 511.1 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 10.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.98 – 6.73 (m, 2H), 4.67 – 4.56 (m, 2H), 4.50 (t, *J* = 14.8 Hz, 2H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H)。

實例62：(1S,2R,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,3,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C62)的製備



步驟*1*：三級丁基*(3-(*苄氧基*)-2-(((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲醯基*)-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基吡啶*-1(4H)-*基*)(3-*甲基丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲酸酯的製備：

【0427】　將三級丁基(S)-(3-(苄氧基)-2-(丁-3-烯-2-基胺甲醯基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基吡啶-1(4H)-基)胺甲酸酯(700 mg, 1.20 mmol)（根據實例29製備）溶於THF (6.0 mL)中。添加3-甲基丁-3-烯-2-醇(186 mg, 2.16 mmol)及三苯膦(551 mg, 2.10 mmol)。在環境溫度下在幾分鐘內添加偶氮二羧酸二異丙酯(0.423 mL, 2.04 mmol)。在1小時後，將反應藉由旋轉蒸發濃縮，且將殘餘物藉由快速層析法（己烷:EtOAc）純化，產出三級丁基(3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基吡啶-1(4H)-基)(3-甲基丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯。ES/MS: 651.023 (M+H+)。

步驟*2*：*3-(*苄氧基*)-N2-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-N5-(2,4-*二氟苄基*)-1-((3-*甲基丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺基*)-4-*側氧基-1,4-*二氫吡啶-*2,5-*二羧醯胺的製備：

【0428】 將三級丁基(3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基吡啶-1(4H)-基)(3-甲基丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(0.780 g, 1.14 mmol)溶於DCM (6.0 mL)中，並添加於1,4-二㗁烷中之氯化氫(4.00 mol/L, 1.42 mL, 5.69 mmol)。將反應在環境溫度下攪拌21小時。將反應濃縮，並藉由快速層析法（己烷:EtOAc）純化，產出3-(苄氧基)-N2-((S)-丁-3-烯-2-基)-N5-(2,4-二氟苄基)-1-((3-甲基丁-3-烯-2-基)胺基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺。ES/MS: 551.183 (M+H+)。

步驟*3*：*3-((S)*-丁-*3*-烯-*2*-基*)-N-(2,4*-二氟苄基*)-5*-羥基-*1-(3*-甲基丁-*3*-烯-*2*-基*)-4,6*-二側氧基-*2,3,4,6*-四氫-*1H*-吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔-*7*-羧醯胺的製備：

【0429】 將3-(苄氧基)-N2-((S)-丁-3-烯-2-基)-N5-(2,4-二氟苄基)-1-((3-甲基丁-3-烯-2-基)胺基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺(0.630 g, 1.14 mmol)溶於1:1 DCE:ACN (3.0 mL)中。將多聚甲醛(309 mg, 3.43 mmol)、乙酸(0.463 mL, 8.01 mmol)、及三氟乙酸(0.443 mL, 5.72 mmol)添加至溶液中。將反應加熱至90℃整夜（~ 12小時）。將反應混合物冷卻至環境溫度，並將其大部分藉由旋轉蒸發之方式濃縮。將所得殘餘物用飽和$NaHCO_3$水溶液淬熄，並用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將有機層合併，並用鹽水(1 x 20 mL)洗滌，接著用硫酸鈉乾燥，之後藉由旋轉蒸發濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（己烷:EtOAc）純化，產出3-((S)-丁-3-烯-2-基)-N-(2,4-二氟苄基)-5-羥基-1-(3-甲基丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺。ES/MS: 473.252 (M+H+)。

步驟*4*：*5-(*苄氧基*)-3-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-1-(3-*甲基丁*-3-*烯*-2-基)-4,6-*二側氧基*-2,3,4,6-*四氫*-1H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-7-*羧醯胺的製備*：

【0430】 將3-((S)-丁-3-烯-2-基)-N-(2,4-二氟苄基)-5-羥基-1-(3-甲基丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺(117 mg, 0.247 mmol)溶於DMF (2.5 mL)中。添加碳酸鉀(0.205 g, 0.00148 mol)，接著添加溴化苄(0.106 g, 0.617 mmol)。將反應在90℃下加熱4小時。將混合物冷卻至環境溫度，並用水(5 mL)稀釋。將反應用EtOAc (3 x 5 mL)萃取。將有機層合併，並用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，並藉由旋轉蒸發濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（己烷:EtOAc）純化，產出5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-N-(2,4-二氟苄基)-1-(3-甲基丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺。ES/MS: 563.183 (M+H+)。

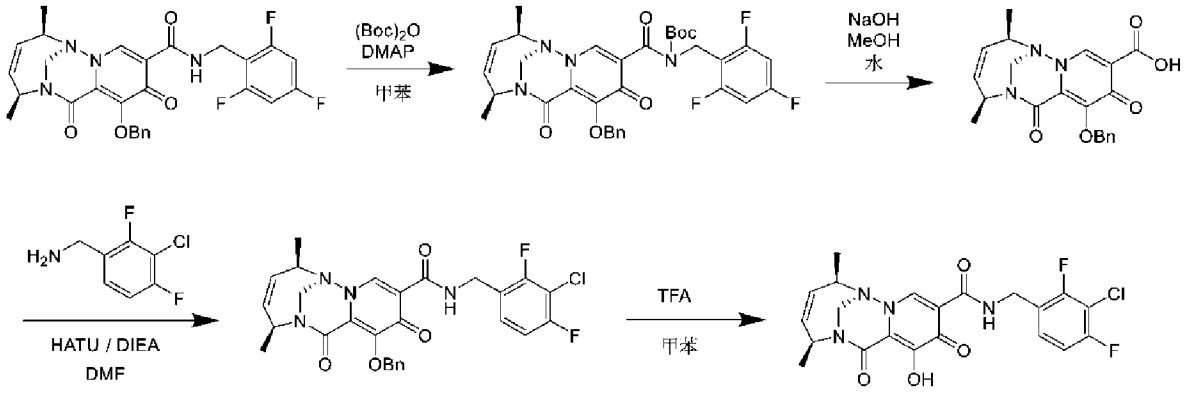
步驟*5*：*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,3,5-*三甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備*：

【0431】 將5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-N-(2,4-二氟苄基)-1-(3-甲基丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺(0.117 g, 0.207 mmol)溶於DCE (6 mL)中，並添加第2代霍維達-格拉布催化劑(51.9 mg, 0.0828 mmol)。將混合物用Ar噴氣三次，接著加熱至90℃整夜（~12小時）。將混合物冷卻至環境溫度，並藉由旋轉蒸發濃縮。藉由快速層析法（己烷:EtOAc）之純化產出(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,3,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。ES/MS: 535.102 (M+H+)。

步驟*6*：*(1S,2R,5S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-8-*羥基*-2,3,5-*三甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0432】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,3,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(3.10 mg, 5.80 μmol)溶於DMF (500 μL)中，並添加氯化鋰(7.00 mg, 165 μmol)。將反應在90℃下加熱整夜。將混合物冷卻至環境溫度，過濾並藉由逆相HPLC純化（水:ACN，具有0.1% TFA），以產出(1S,2R,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,3,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。ES/MS: 445.213 (M+H+)。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.17 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.41 (q, J = 9.0, 8.3 Hz, 1H), 7.09 – 6.80 (m, 2H), 5.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.72 – 4.40 (m, 3H), 3.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 3H), 1.28 (dd, J = 15.0, 7.0 Hz, 6H)。19F NMR (376 MHz,乙腈-d3) δ -114.02 (p, J = 7.8, 7.4 Hz), -115.37 – -118.64 (m)。

實例63：(1S,2R,5S)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C63)的製備



步驟*1*：三級丁基*((1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羰基*)(2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲酸酯的製備：

【0433】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(837 mg, 1.55 mmol)在rt下溶於甲苯(12 mL)中。依序添加DMAP (570 mg, 4.66 mmol)及(Boc)2O (1.355 g, 6.22 mmol)。將反應混合物在攪拌下在110℃下加熱2小時，接著濃縮至乾。將殘餘物用矽膠管柱（用0至100% EtOAc / Hex）純化，以提供產物。MS (m/z): 639.2 [M+H]+。

步驟*2*：*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧酸的製備：

【0434】 將三級丁基((1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羰基)(2,4,6-三氟苄基)胺甲酸酯(635 mg, 0.994 mmol)溶於MeOH (12 mL)中，接著添加水(6 mL)。接著逐滴添加NaOH (1M, 3.5 mL, 3.4 mmol)。將所得反應混合物在rt下攪拌17小時。接著將反應混合物用水(20 mL)稀釋，並用1N HCl酸化至pH=3。添加EtOAc (50 mL)以進行萃取。將有機相分離，並用鹽水(50 mL)洗滌。將有機相分離，並以Na2SO4乾燥。過濾及濃縮提供粗產物，將其藉由逆相製備型HPLC（用於具有0.1% TFA之水中之0至100%乙腈）純化，以提供所欲產物。MS (m/z): 396.1 [M+H]+。

步驟*3*：*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(3-*氯*-2,4-*二氟苄基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

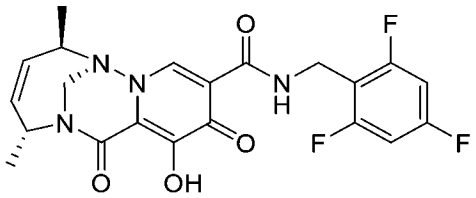
【0435】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧酸(13 mg, 0.0329 mmol)在rt下溶於DMF (1 mL)中。在氬氣氣氛下添加DIEA (17 mg, 0.132 mmol)。將所得反應混合物冷卻至0 ºC。接著添加HATU (18.8 mg, 0.0493 mmol)。接著將所得反應混合物溫熱至rt，並在rt下攪拌1小時。向此反應混合物中，添加(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺(8.76 mg, 0.0493 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液。接著將反應混合物在rt下攪拌17小時。將反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋，並用飽和NH4Cl水溶液(10 mL)及水(10 mL)之混合物處理。接著將有機相依序用水(10 mL)及飽和鹽水(10 mL)洗滌。接著將有機相分離並濃縮。將殘餘物在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供產物。MS (m/z): 555.2 [M+H]+。

步驟*4*：*(1S,2R,5S)-N-(3-*氯*-2,4-*二氟苄基*)-8-*羥基*-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0436】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(17 mg, 0.0306 mmol)在rt下溶於甲苯(2 mL)中。在攪拌下小心地添加TFA (2 mL)。將所得反應混合物在rt下攪拌17小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供產物。MS (m/z): 465.2 [M+H]+。1H

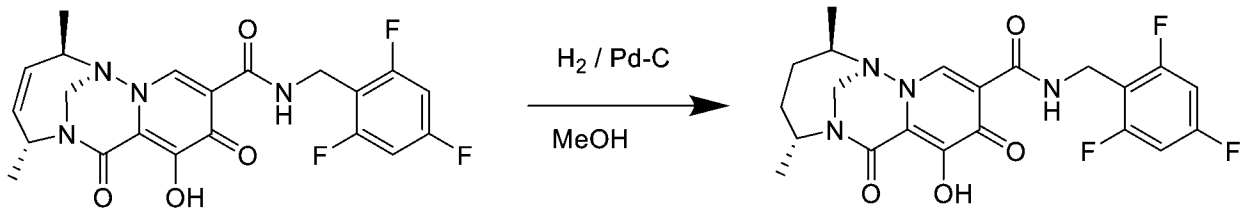
NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 5.66 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.46 – 5.31 (m, 2H), 5.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.58 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.84 (tq, J = 6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 6H)。

實例64：(1S,2R,5R)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C64)的製備



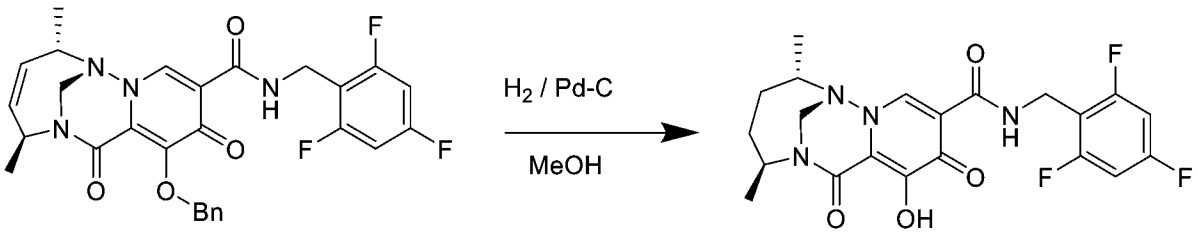
【0437】 (1S,2R,5R)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺係以類似於實例24的方式製備，不同之處在於在步驟4中使用(R)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽代替(S)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽。MS (m/z): 449.2 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.31 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.93 – 6.81 (m, 2H), 5.80 (ddd, J = 11.7, 2.7, 1.9 Hz, 1H), 5.45 (ddd, J = 11.7, 4.1, 2.4 Hz, 1H), 4.82 – 4.55 (m, 4H), 4.32 (dtt, J = 7.4, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (ddt, J = 6.8, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例65：(1S,2R,5R)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C65)的製備



【0438】 將(1S,2R,5R)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(25 mg, 0.0558 mmol)（根據實例64製備）溶於MeOH (10 mL)中。添加Pd/C (10%) (12 mg)。在rt下用H_2氣球執行氫解7小時。將反應混合物通過矽藻土過濾。收集濾液，並將其濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供產物。MS (m/z): 451.2 [M+H]。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.75 – 4.51 (m, 4H), 3.60 – 3.42 (m, 1H), 3.00 (dq, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 1.59 – 1.76 (m, 4H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

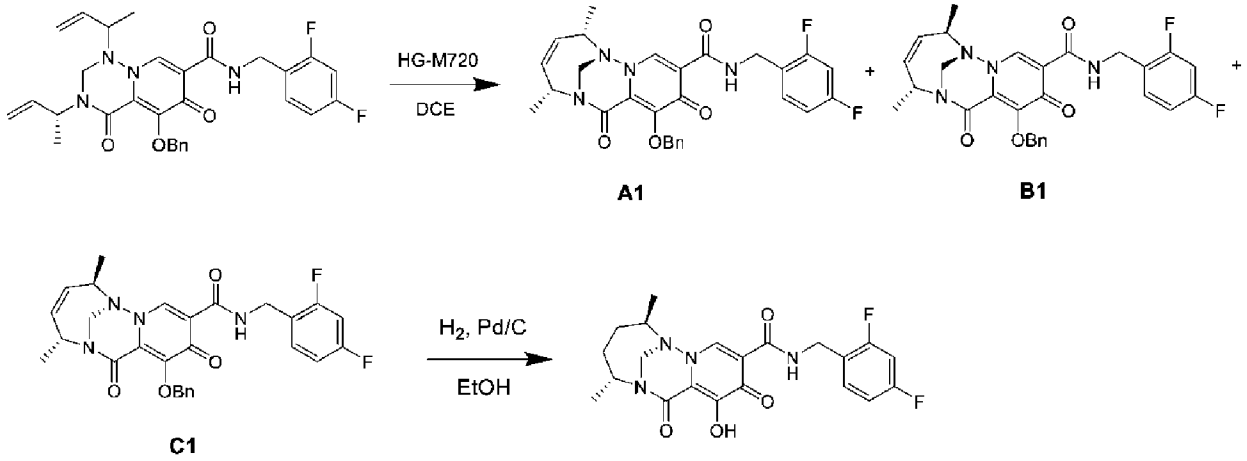
實例66：(1R,2S,5S)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C66)的製備



【0439】 將(1R,2S,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(16 mg, 0.0297 mmol)（根據實例24製備）溶於MeOH (10 mL)中。添加Pd-C (10%) (12

mg)。在rt下用H_2氣球執行氫解7小時。將反應混合物通過矽藻土過濾。收集濾液，並將其濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供產物。MS (m/z): 451.2 [M+H]。1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.75 – 4.51 (m, 4H), 3.60 – 3.42 (m, 1H), 3.00 (dq, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 1.59 – 1.76 (m, 4H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

實例67：(1S,2R,5R)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C67)的製備



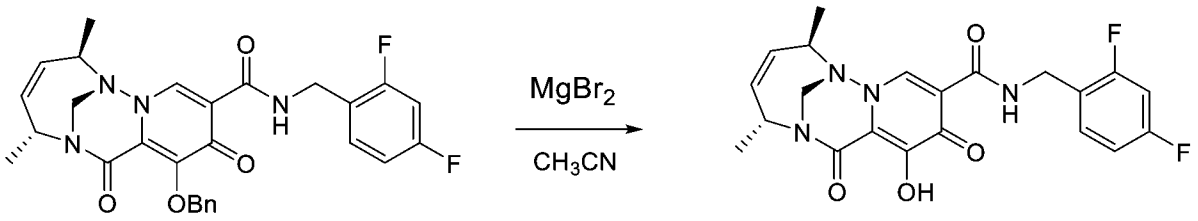
步驟*1*：*(1R,2S,5R)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺*(A1)*、*(1R,2R,5R)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺*(B1)*、及*(1S,2R,5R)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺*(C1)*的製備：

【0440】 將5-(苄氧基)-3-((R)-丁-3-烯-2-基)-1-(丁-3-烯-2-基)-N-(2,4-二氟苄基)-4,6-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-羧醯胺(390 mg, 0.711 mmol)（以類似於實例29的方式製備，不同之處在於使用(R)-丁-3-烯-2-胺代替(S)-丁-3-烯-2-胺）在室溫下溶於二氯甲烷(60 mL)中。使氬氣鼓泡通過反應溶液20分鐘。接著在攪拌下添加HG-M720催化劑(44.5 mg, 0.071 mmol)。繼續用氬氣吹掃10分鐘。接著將反應混合物用回流冷凝器在氬氣氣氛下加熱24小時。接著將所得反應混合物濃縮至乾。將粗材料在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供三種非鏡像異構物。MS (m/z): 521.1 [M+H]+。

步驟*2*：*(1S,2R,5R)-N-(2,4*-二氟苄基*)-8*-羥基*-2,5*-二甲基*-7,9*-二側氧基*-2,3,4,5,7,9*-六氫*-1,6*-甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10*-羧醯胺的製備：

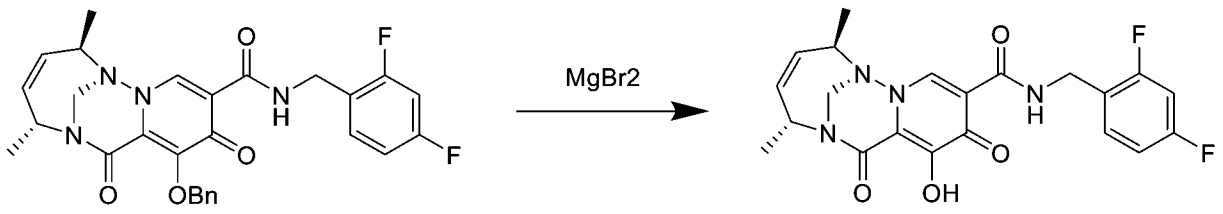
【0441】 將(1S,2R,5R)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(10 mg, 0.019 mmol)溶於EtOH (3 mL)中，並添加10% Pd-C (4 mg, 0.0038 mmol)。在rt下用H_2氣球執行氫解7小時。將反應混合物通過矽藻土墊過濾。收集濾液，並將其濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之50至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。MS (m/z): 433.2 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.33 (d, J = 30.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.85 (m, 2H), 4.71 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.51 (ddt, J = 11.2, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 3.31-3.01 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.93 – 1.66 (m, 6H), 1.30 (p, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例68：(1R,2R,5R)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C68)的製備



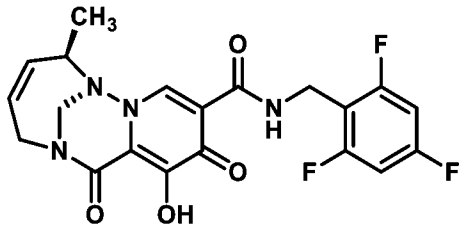
【0442】 將(1R,2R,5R)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(21 mg, 0.04 mmol)（根據實例67製備）溶於CH_3CN (2 mL)中，添加$MgBr_2$ (22.3 mg, 0.22 mmol)，並在50℃下攪拌2小時。將反應混合物用水(1 mL)淬熄以形成澄清溶液，過濾並將殘餘物溶解於MeOH中，並用於水中之50至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。MS (m/z): 431.2 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.28 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (q, J = 9.1, 8.4 Hz, 1H), 6.98 (tt, J = 10.9, 3.1 Hz, 2H), 5.69 – 5.54 (m, 1H), 5.47 – 5.26 (m, 2H), 4.94 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

實例69：(1S,2R,5R)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C69)的製備



【0443】 將(1S,2R,5R)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(8 mg, 0.015 mmol)（根據實例67製備）溶於CH_3CN (2 mL)中，添加MgBr2 (6.2 mg, 0.034 mmol)，並在50℃下攪拌2小時。將反應混合物用水(1 mL)淬熄以形成澄清溶液，過濾並將殘餘物溶解於MeOH中，並用於水中之50至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。MS (m/z): 431.1 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.31 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 13.7, 4.9 Hz, 2H), 5.89 – 5.72 (m, 1H), 5.55 – 5.33 (m, 1H), 4.83 – 4.67 (m, 2H), 4.66 – 4.52 (m, 2H), 4.33 (ddd, J = 8.8, 5.6, 3.2 Hz, 1H), 4.23 – 3.90 (m, 1H), 1.80 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

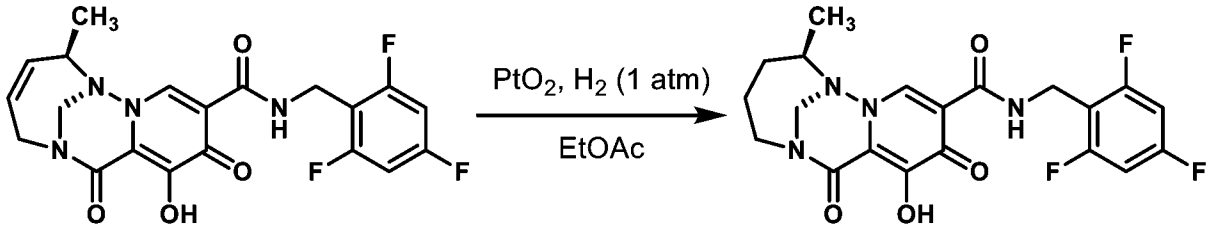
實例70：(1S,2R)-8-羥基-2-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C70)的製備



【0444】 (1S,2R)-8-羥基-2-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺係以類似於實例24的方式製備，不同之處在於在步驟4中使用烯丙基氯化銨代替(S)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽。ES/MS (m/z): 435.199 [M+H]+, 1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.19 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.85 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.74 (dq, J = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 5.43 (ddt, J = 11.8,

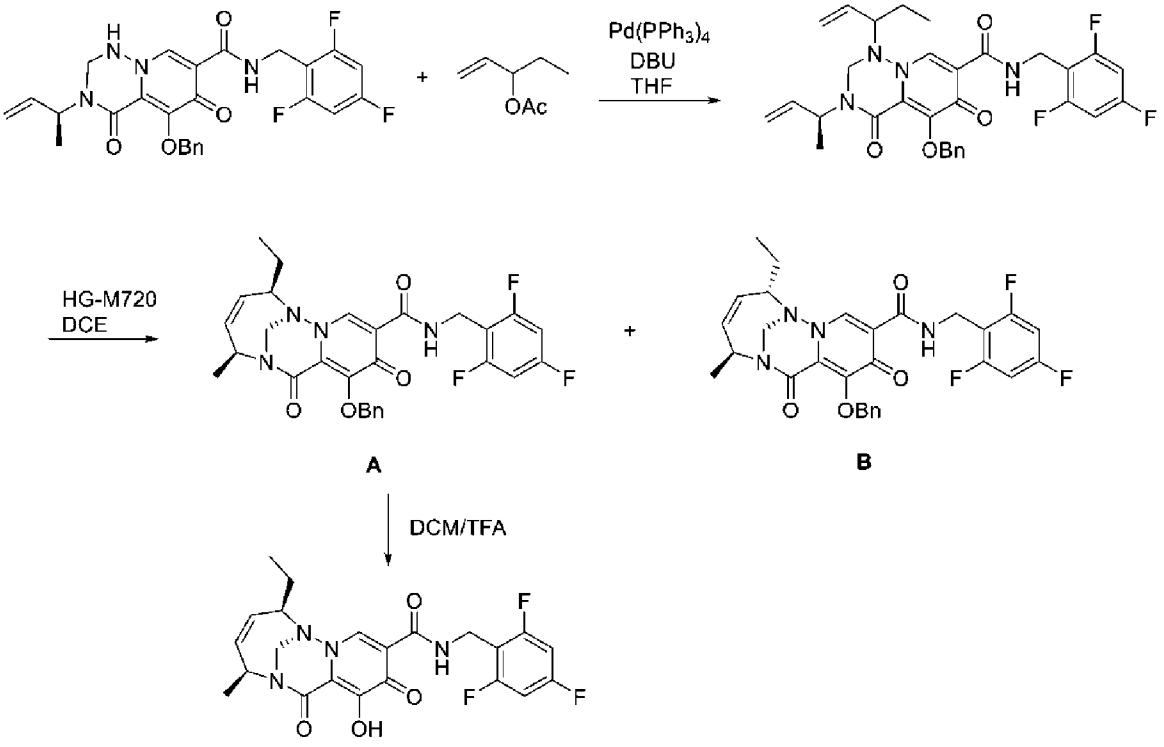
3.6, 2.2 Hz, 1H), 4.95 (dq, J = 18.4, 2.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.64 – 4.57 (m, 2H), 3.92 – 3.74 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例71：(1S,2R)-8-羥基-2-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C71)的製備



【0445】 向小瓶中添加(1S,13R)-6-羥基-13-甲基-5,8-二側氧基-N-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-1,2,9-三氮雜三環[7.4.1.02,7]十四-3,6,11-三烯-4-羧醯胺(37.6 mg, 0.086 mmol, 1.0 eq)（根據實例70製備）、氧化鉑(IV) (1 mg, 4.3 umol, 5 mol%)、及乙酸乙酯(1.5 mL)。接著將小瓶配備氫氣球，並使氫氣鼓泡通過反應混合物5分鐘。將反應留在氫氣氣氛下39小時，隨後立即將灰色懸浮液過濾，並在真空中移除揮發物，且將所得殘餘物經由製備型HPLC（0至100% CH_3CN/H_2O，具有0.1% TFA改質劑）純化，提供(1S,2R)-8-羥基-2-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。ES/MS (m/z): 437.168 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.20 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.76 – 4.58 (m, 3H), 4.49 – 4.36 (m, 2H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 3.05 (dt, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 1.98 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 1.74 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例72：(1S,2R,5S)-2-乙基-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C72)的製備



*5-(*苄氧基*)-3-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-4,6-*二側氧基*-1-(*戊*-1-*烯*-3-*基*)-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,6-*四氫*-1H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-7-*羧醯胺的製備：

【0446】 向(S)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺(500 mg, 0.976 mmol)（根據實例46製備）於THF中之溶液中，添加1-乙基烯丙基乙酸酯(625 mg, 4.88 mmol)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.5 g, 9.76 mmol)、及肆(三苯膦)鈀(0) (225 mg, 0.195 mmol)。將反應混合物在65℃下加熱。在反應完成後，將反應混合物濃縮，且將殘餘物通過矽膠層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提）。MS (m/z) 581.19 [M+H]+。

*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-2-*乙基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺***(A)**及*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-2-*乙基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺***(B)**的製備：

【0447】 將(S)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺(60 mg, 0.103 mmol)於DCE (8 mL)中之溶液用Ar除氣5分鐘。向混合物中添加催化劑霍維達-格拉布II催化劑M720 (6.5 mg, 0.013 mmol)，並將混合物用Ar噴氣10分鐘。接著將反應混合物在80℃下攪拌整夜。將反應混合物濃縮，將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2-乙基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺**(A)**作為主要產物、及(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-乙基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺**(B)**作為次要產物。

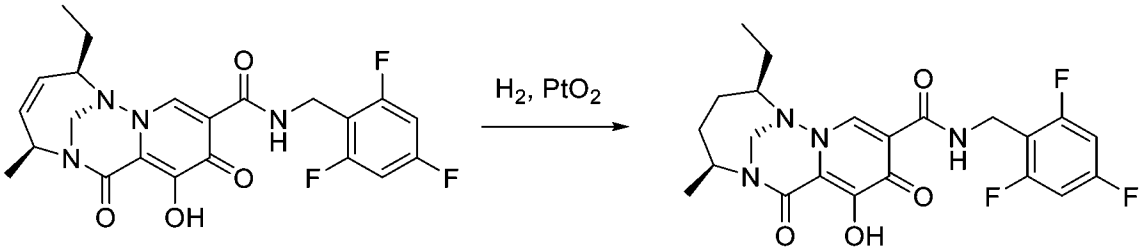
【0448】 *(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-2-*乙基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺***(A)**：*MS (m/z) 553.06 [M+H]+*。

【0449】 *(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-2-*乙基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺***(B)**：*MS (m/z) 553.05 [M+H]*$^+$。

*(1S,2R,5S)-2-*乙基*-8-*羥基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的製備：

【0450】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2-乙基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(15 mg, 0.0258 mmol)於DCM (1 mL)及TFA (1 mL)中之溶液在rt下攪拌整夜。接著將混合物濃縮，並藉由逆相HPLC（於水中之5至100%乙腈）純化，以給出標題產物。MS (m/z) 462.21 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.43 (s, 1H), 7.01 – 6.84 (m, 2H), 5.77 (dt, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 5.58 – 5.46 (m, 1H), 5.42 (dt, J = 7.5, 2.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.75 – 4.56 (m, 3H), 3.76 (dp, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.88 – 1.59 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

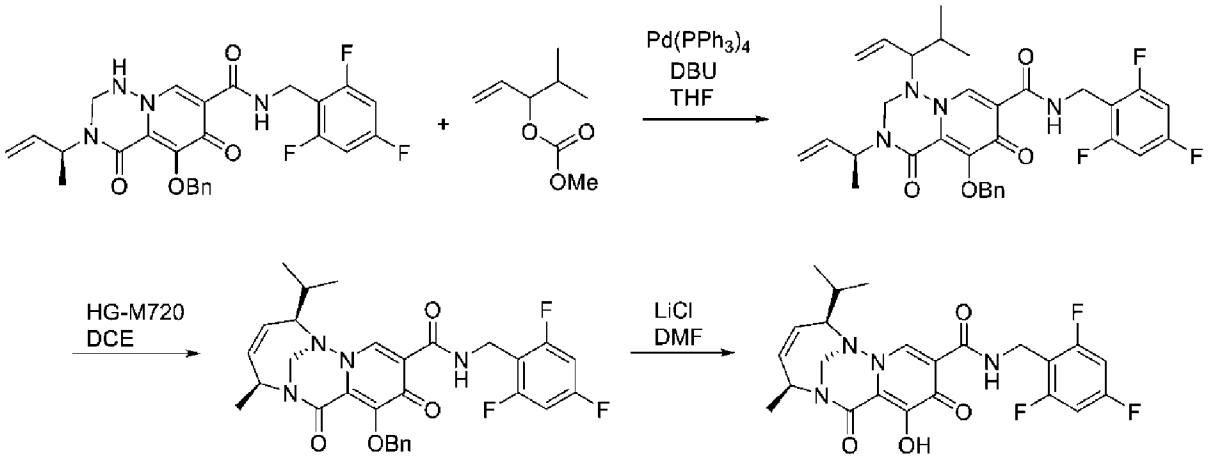
實例73：(1S,2R,5S)-2-乙基-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C73)的製備



【0451】 向(1S,2R,5S)-2-乙基-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(5 mg, 0.011 mmol)（根據實例72製備）於EtOH (2 ml)中之溶液中，添加PtO_2 (1 mg)。將反應混合物在rt下在H_2氣球下攪拌2小時。將反應混合物通過矽藻土過濾，濃縮。將殘餘物藉由逆相HPLC（5至100% ACN/H2O，其含有0.1% TFA）純化，以給

出標題化合物。MS (m/z) 465.24 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.44 (s, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 2H), 4.80 – 4.52 (m, 5H), 3.24 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.04 (dt, J = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 1.97 – 1.66 (m, 3H), 1.63 – 1.43 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

實例74：(1S,2R,5S)-8-羥基-2-異丙基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C74)的製備



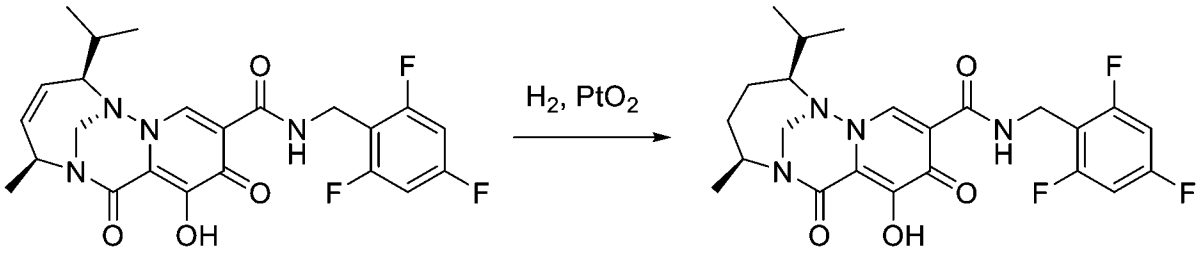
*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-2-*異丙基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的製備：

【0452】 (1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2-異丙基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺係以類似於實例72中之(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2-乙基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺的方式製備，不同之處在於使用甲基(4-甲基戊-1-烯-3-基)碳酸酯代替戊-1-烯-3-基乙酸酯。MS (m/z) 567.08 [M+H]+。

*(1S,2R,5S)-8-*羥基*-2-*異丙基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的製備：

【0453】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2-異丙基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(10 mg, 0.017 mmol)及氯化鋰(7.5 mg, 0.17 mmol)於DMF (1 mL)中之反應混合物在100℃下加熱整夜。將反應混合物過濾，並將溶液藉由逆相HPLC純化（用5至100%乙腈/水洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 477.21 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.42 (s, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 5.83 (dt, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 5.56 (dt, J = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 5.42 (dtd, J = 9.9, 7.0, 4.1 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 3H), 3.67 (p, J = 3.3 Hz, 1H), 2.00 (dtq, J = 10.4, 7.0, 3.9 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

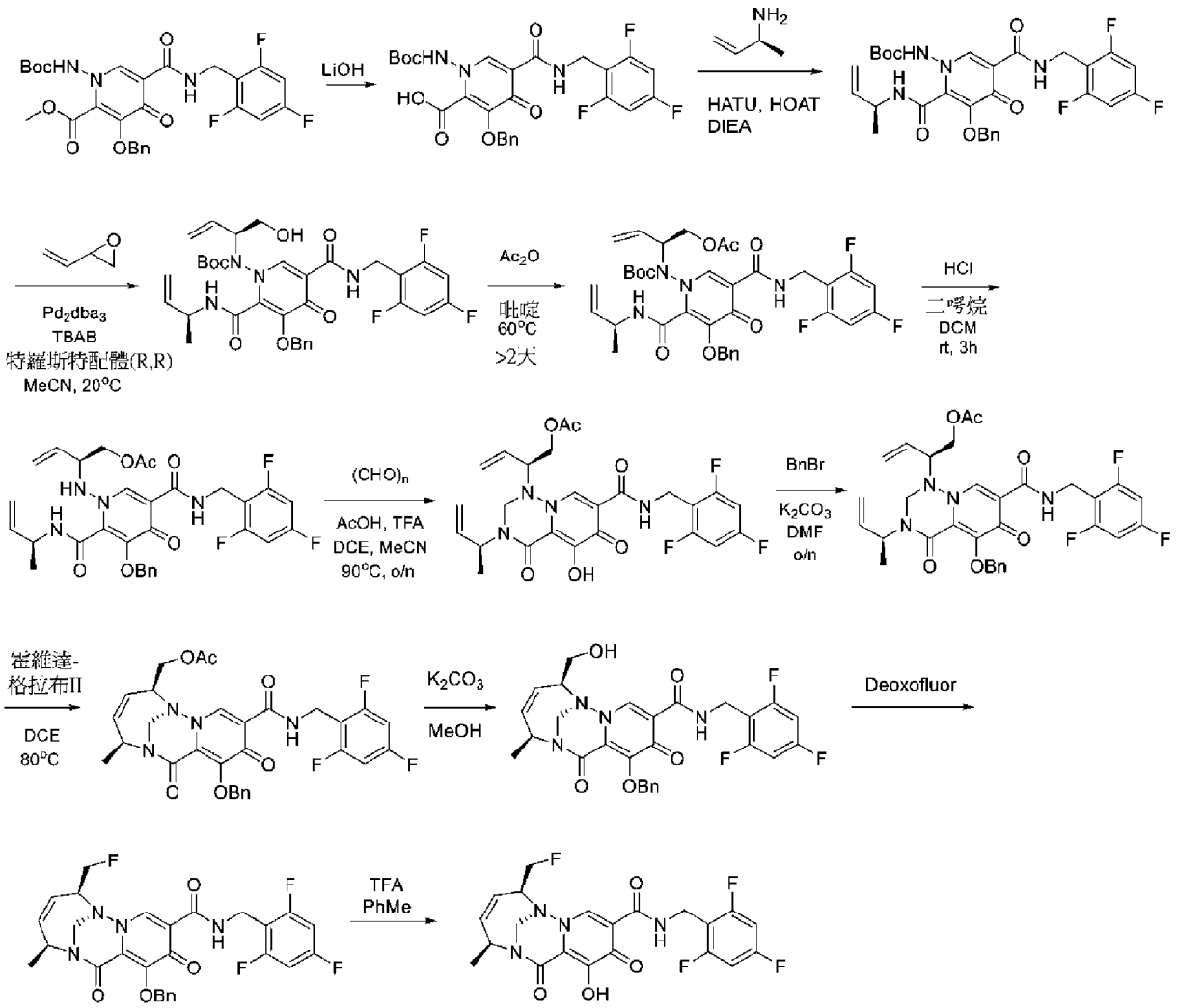
實例75：(1S,2S,5S)-8-羥基-2-異丙基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C75)的製備



【0454】 (1S,2S,5S)-8-羥基-2-異丙基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺係以類似

於實例73的方法合成，不同之處在於使用(1S,2R,5S)-8-羥基-2-異丙基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺代替(1S,2R,5S)-2-乙基-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (m/z) 479.21 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.43 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.82 – 4.53 (m, 5H), 2.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 2H), 1.94 (dp, J = 16.1, 4.4, 3.9 Hz, 1H), 1.73 (dt, J = 14.7, 10.2 Hz, 1H), 1.44 (ddd, J = 14.8, 11.0, 3.1 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 10.4, 6.6 Hz, 6H), 0.97 (s, 3H)。

實例76：(1S,2S,5S)-2-(氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C76)的製備



步驟*1*：*3-*(苄氧基*)-1-*((三級丁氧基羰基)胺基*)-4-*側氧基*-5-*((*2,4,6-*三氟苄基)胺甲醯基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸的合成：

【0455】 將甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(5.9 g, 10.5 mmol)溶於100 mL MeOH及20 mL水中，在室溫下添加氫氧化鋰(1.26 g. 52.5 mmol)，接著加熱至60℃整夜，接著加熱至70℃達8小時。將反應冷卻至0℃，添加2 N HCl以將pH調整至3。將反應粗產物濃縮。添加100 mL EtOAc。將沉澱物過濾，並用水(30 mL 2x)洗滌。將固體在真空下乾燥，以給出4.82 g的3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸。

步驟*2*：三級丁基*(S)-(3-(*苄氧基*)-2-(*丁*-3-*烯*-2-*基胺甲醯基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)胺甲醯基)*吡啶*-1(4H)-*基*)胺甲酸酯的合成：

【0456】 將3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(5.2 g, 9.5 mmol)及(2S)-丁-3-烯-2-胺HCl鹽(1.23 g, 11.4 mmol)溶於無水DMF (500 mL)中，冷卻至0℃。添加HATU (4.3 g, 11.4 mmol)及1-羥基-7-氮雜苯并三唑(388 mg, 2.85 mmol)，接著添加DIEA (4.96 mL, 28.5 mmol)。將反應保持在0℃下。10分鐘，反應完成。將反應混合物倒入冰水中，用EtOAc (400 mL 2x)萃取。將有機層濃縮，並藉由二氧化矽管柱純化，用EtOAc/己烷（20至70%）洗提，以給出三級丁基(S)-(3-(苄氧基)-2-(丁-3-烯-2-基胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)胺甲酸酯。MS (*m/z*) 601.2 $[M+H]^+$。

步驟*3*：三級丁基*(3-(*苄氧基*)-2-(((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)胺甲醯基)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)胺甲醯基)*吡啶*-1(4H)-*基*)((S)-1-*羥基丁*-3-*烯*-2-*基*)胺甲酸酯的合成：

【0457】 將三級丁基(S)-(3-(苄氧基)-2-(丁-3-烯-2-基胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)胺甲酸酯(5.09 g, 8.48 mmol)溶於500 mL無水MeCN中，添加四丁基溴化銨(5.46 g. 17 mmol)，接著添加(R,R)-DACH萘基特羅斯特配體(804 mg, 1.02 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(439 mg, 0.424 mmol)。用Ar吹掃10分鐘，接著將一氧化丁二烯(1.71 mL, 21.2 mmol)逐滴添加至反應中。將反應在室溫下攪拌3小時。將反應粗製物濃縮，並藉由二氧化矽管柱純化，用EtOAc/己烷（30至70%）洗提，以給出三級丁基(3-(苄氧基)-2-

(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)((S)-1-羥基丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯。MS (*m/z*) 671.3 $[M+H]^+$。

步驟*4*：*(S)-2-((3-(*苄氧基*)-2-(((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)*吡啶*-1(4H)-*基*)(*三級丁氧基羰基*)*胺基*)*丁*-3-*烯*-1-*基乙酸酯的合成：

【0458】 將三級丁基(3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)((S)-1-羥基丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(1.54 g, 2.29 mmol)溶於吡啶(30 mL)及乙酸酐(3.25 mL, 34.4 mmol)中，並添加1-羥基-7-氮雜苯并三唑(388 mg, 2.85 mmol)，接著添加DMAP (560 mg, 4.59 mmol)。將反應在50℃下加熱4天。將反應粗製物濃縮，並藉由二氧化矽管柱純化，用EtOAc/己烷（40至70%）洗提，以給出(S)-2-((3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)(三級丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基乙酸酯。MS (*m/z*) 713.4 $[M+H]^+$。

步驟*5*：*(S)-2-((3-(*苄氧基*)-2-(((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)*吡啶*-1(4H)-*基*)*胺基*)*丁*-3-*烯*-1-*基乙酸酯的合成：

【0459】 將(S)-2-((3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)(三級丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基乙酸酯(1.13 g, 2.29 mmol)溶於二氯甲烷(3 mL)中，在室溫下添加於二㗁烷中之4N HCl (4 mL)。將反應在室溫下攪拌一小時。反應完成。將粗反應濃縮，並藉由二氧化矽管柱純化，用EtOAc/己烷（40至80%）洗提，以給出(S)-2-((3-(苄氧

基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)胺基)丁-3-烯-1-基乙酸酯。MS (*m/z*) 613.3 $[M+H]^+$。

步驟*6*：*(S)-2-(3-((S)*-丁-*3*-烯-*2*-基*)-5*-羥基-*4,6*-二側氧基-*7-((2,4,6*-三氟苄基*)*胺甲醯基*)-2,3,4,6*-四氫-*1H*-吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔-*1*-基*)*丁-*3*-烯-*1*-基乙酸酯的合成：

【0460】 將(S)-2-((3-(苄氧基)-2-(((S)-丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)吡啶-1(4H)-基)胺基)丁-3-烯-1-基乙酸酯(405 mg, 0.66 mmol)溶於1,2-二氯乙烷(17 mL)及乙腈(17 mL)中，添加多聚甲醛(60 mg, 1.98 mmol)。接著將乙酸(0.265 mL, 4.63 mmol)及TFA (0.253 mL, 3.31 mmol)同時添加至反應中。將反應在90℃下加熱20小時。將粗反應濃縮，並藉由二氧化矽管柱純化，用EtOAc/已烷（40至100%）洗提，以給出(S)-2-(3-((S)-丁-3-烯-2-基)-5-羥基-4,6-二側氧基-7-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-1-基)丁-3-烯-1-基乙酸酯。MS (*m/z*) 535.2 $[M+H]^+$。

步驟*7*：*(S)-2-(5-(*苄氧基*)-3-((S)*-丁-*3*-烯-*2*-基*)-4,6*-二側氧基-*7-((2,4,6*-三氟苄基*)*胺甲醯基*)-2,3,4,6*-四氫-*1H*-吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔-*1*-基*)*丁-*3*-烯-*1*-基乙酸酯的合成：

【0461】 將(S)-2-(3-((S)-丁-3-烯-2-基)-5-羥基-4,6-二側氧基-7-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-1-基)丁-3-烯-1-基乙酸酯(163 mg, 0.3 mmol)溶於DMF (3 mL)中，添加K_2CO_3 (208 mg, 1.5 mmol)，接著添加溴甲基苯(0.072 mL, 0.6 mmol)。將反應在室溫下攪拌整夜。將粗反應使用

EtOAc及飽和$NaHCO_3$溶液萃取。將有機層濃縮，並藉由二氧化矽管柱純化，用EtOAc/己烷（40至100%）洗提，以給出(S)-2-(5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-7-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-1-基)丁-3-烯-1-基乙酸酯。MS (*m/z*) 625.3 $[M+H]^+$。

步驟*8*：*((1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-10-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-2-基)*甲基乙酸酯的合成：

【0462】 將(S)-2-(5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-7-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-1-基)丁-3-烯-1-基乙酸酯(210 mg, 0.336 mmol)溶於1,2-二氯乙烷(17 mL)中，添加第2代霍維達-格拉布催化劑(42 mg, 0.067 mmol)。將反應在80℃加熱6小時。將粗反應濃縮，並藉由二氧化矽管柱純化，用EtOAc/己烷（40至100%）洗提，以給出((1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-5-甲基-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-2-基)甲基乙酸酯。MS (*m/z*) 597.3 $[M+H]^+$。

步驟*9*：*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-2-(*羥基甲基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的合成：

【0463】 將((1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-5-甲基-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-2-基)甲基乙酸酯(135 mg, 0.226 mmol)溶於MeOH (3 mL)中，添加K_2CO_3 (93.8 mg, 0.679 mmol)。將反應在室溫下攪拌15分鐘。將EtOAc添加至粗反應中。轉移至分離

漏斗，添加水以將有機層洗滌兩次。將有機層濃縮，並藉由二氧化矽管柱純化，用EtOAc/己烷（60至100%）洗提，以給出(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-(羥基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 555.3 $[M+H]^+$。

步驟*10*：*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-2-(*氟甲基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

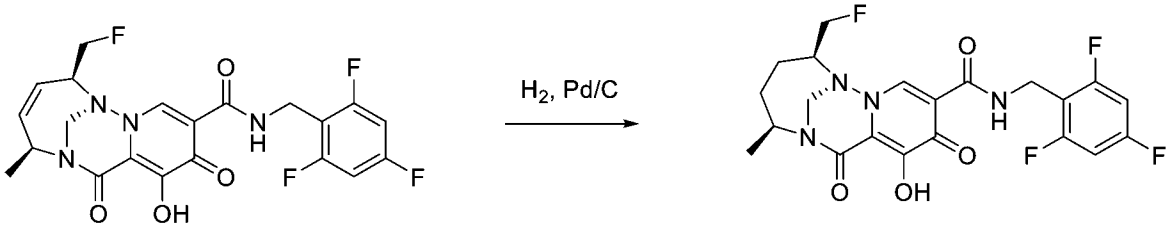
【0464】 將(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-(羥基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(24 mg, 0.05 mmol)溶於DCM (1.5 mL)中，冷卻至冰浴。添加Deoxofluor（50%於甲苯中，2.7M，0.39 mL）。將反應在0℃下攪拌，接著溫熱至室溫達2小時。添加飽和$NaHCO_3$溶液以將反應淬熄。使用DCM萃取。將有機層濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至60%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-(氟甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 557.2 $[M+H]^+$。

步驟*11*：*(1S,2S,5S)-2-(*氟甲基*)-8-*羥基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

【0465】 將(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-(氟甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(15 mg, 0.027 mmol)溶於甲苯(0.5 mL)中，添加TFA (0.5 mL)。將反應在室溫下

攪拌4小時。將反應濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至60%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出(1S,2S,5S)-2-(氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 467.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 10.21 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.82 (dt, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 5.39 (ddt, *J* = 14.7, 12.0, 3.4 Hz, 2H), 4.95 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.70 – 4.59 (m, 4H), 4.54 – 4.49 (m, 1H), 4.09 (ddd, *J* = 18.4, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

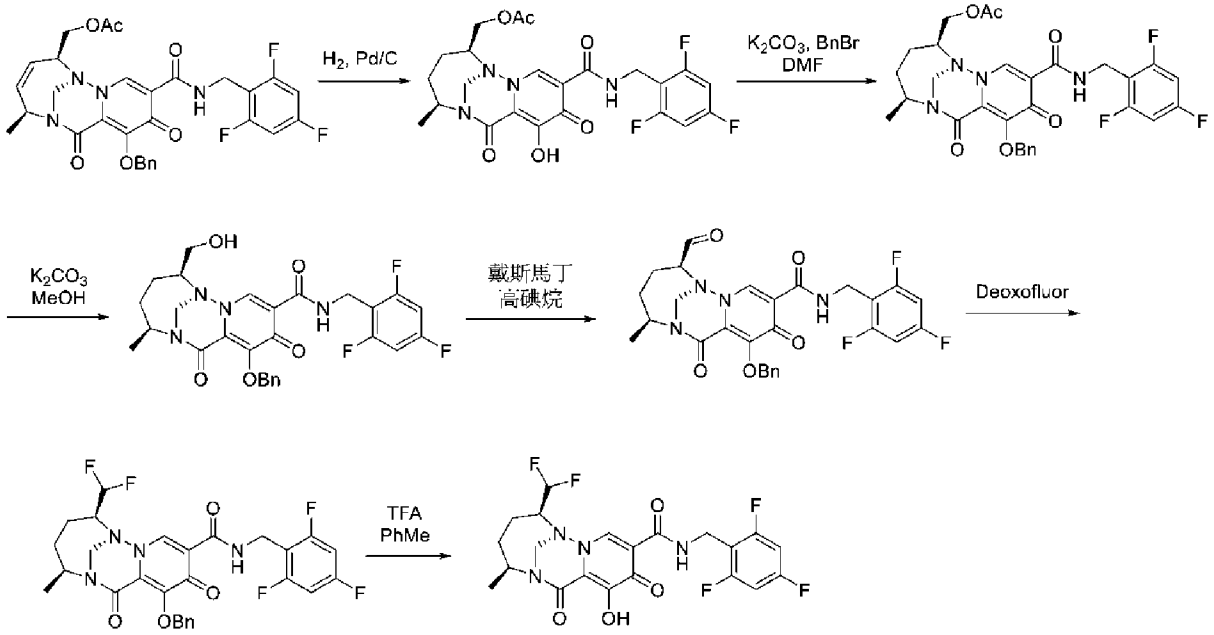
實例77：(1S,2S,5S)-2-(氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C77)的製備



【0466】 將(1S,2S,5S)-2-(氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(6 mg, 0.013 mmol)（根據實例76製備）溶於EtOH (5 mL)及EtOAc (5 mL)中。添加10% Pd/C (3 mg)，並施加氫氣球。將反應在室溫下攪拌2小時。將反應通過矽藻土過濾，將濾液濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至60%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出(1S,2S,5S)-2-(氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 469.2 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.31 (s, 1H),

8.40 (s, 1H), 7.01 – 6.80 (m, 2H), 4.77 – 4.68 (m, 1H), 4.65 – 4.56 (m, 4H), 4.47 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 3.67 – 3.45 (m, 2H), 2.06 (dt, J = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J = 15.5, 7.9, 3.9 Hz, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例78：(1S,2S,5S)-2-(二氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C78)的製備



步驟*1*：*((1S,2S,5S)-8-*羥基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-10-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-2-*基*)*甲基乙酸酯的合成：

【0467】 將((1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-5-甲基-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-2-基)甲基乙酸酯(48 mg, 0.08 mmol)溶於EtOH (5 mL)及EtOAc (5 mL)中，添加10% Pd/C (16 mg)，施加氫氣球。將反應在室溫下攪拌2小時。將反應通過矽藻土過濾，將濾

液濃縮，以給出((1S,2S,5S)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-2-基)甲基乙酸酯，其直接用於下一步驟中。MS (*m/z*) 509.2 $[M+H]^+$。

步驟*2*：*((1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-10-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-2-*基*)*甲基乙酸酯的合成：

【0468】 將((1S,2S,5S)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-2-基)甲基乙酸酯之粗製物溶於DMF (3 mL)中，添加K_2CO_3 (22 mg, 0.16 mmol)，接著添加BnBr (0.014 mL, 0.12 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時。將反應使用EtOAc/飽和NaHCO3萃取，將有機層濃縮，藉由二氧化矽管柱純化，用EtOAc/己烷（60至100%）洗提，以給出((1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-5-甲基-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-2-基)甲基乙酸酯。MS (*m/z*) 599.3 $[M+H]^+$。

步驟*3*：*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-2-(*羥基甲基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

【0469】 將((1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-5-甲基-7,9-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-2-基)甲基乙酸酯(33 mg, 0.06 mmol)溶於MeOH (1 mL)中，添加K2CO3 (24 mg, 0.18 mmol)。將反應在室溫下攪拌15分鐘。將EtOAc添加至反應粗製物中。轉移至分離漏

斗，添加水以將有機層洗滌兩次。將有機層濃縮，並藉由二氧化矽管柱純化，用EtOAc/己烷（60至100%）洗提，以給出(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-(羥基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 557.3 $[M+H]^+$。

步驟*4*：*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-2-*甲醯基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

【0470】 將(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-(羥基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(22 mg, 0.039 mmol)溶於DCM (2 mL)中，添加戴斯馬丁高碘烷(50 mg, 0.12 mmol)。將反應在室溫下攪拌，後來再添加50 mg的戴斯馬丁高碘烷。反應在4小時後完成。添加10% $Na_2S_2O_3$溶液以淬熄。將粗製物使用DCM萃取。將有機層濃縮，並直接用於下一步驟中。MS (*m/z*) 555.3 $[M+H]^+$。

步驟*5*：*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-2-(*二氟甲基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

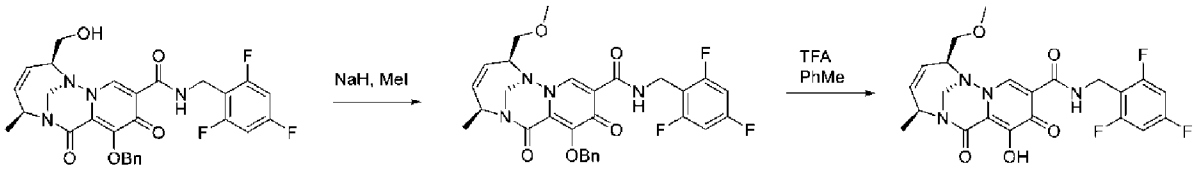
【0471】 將粗製(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-甲醯基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺溶於DCM (1.5 mL)中，添加Deoxofluor（50%於甲苯中，2.7M，0.043 mL）。將反應在室溫下攪拌，並再添加0.043 mL的deoxofluor（50%於甲苯中，2.7M）。將反應在室溫下攪拌整夜。添加飽和$NaHCO_3$溶液以將反應淬熄。使用DCM萃取。將有機層濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1%

TFA)中之10至60%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-(二氟甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 577.3 $[M+H]^+$。

步驟*6*：*(1S,2S,5S)-2-(*二氟甲基*)-8-*羥基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

【0472】 將(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-(二氟甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(15 mg, 0.026 mmol)溶於甲苯(0.5 mL)中，添加TFA (0.5 mL)。將反應在室溫下攪拌4小時。將反應濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至60%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出(1S,2S,5S)-2-(二氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 487.2 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.26 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.11 (td, J = 55.1, 3.5 Hz, 1H), 4.72 – 4.54 (m, 5H), 3.55 (td, J = 14.9, 4.1 Hz, 1H), 2.23 – 2.01 (m, 2H), 1.85 (ddd, J = 13.9, 10.5, 7.7 Hz, 1H), 1.79 – 1.59 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例79：(1S,2S,5S)-8-羥基-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C79)的製備



步驟*1*：*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-2-(*甲氧基甲基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

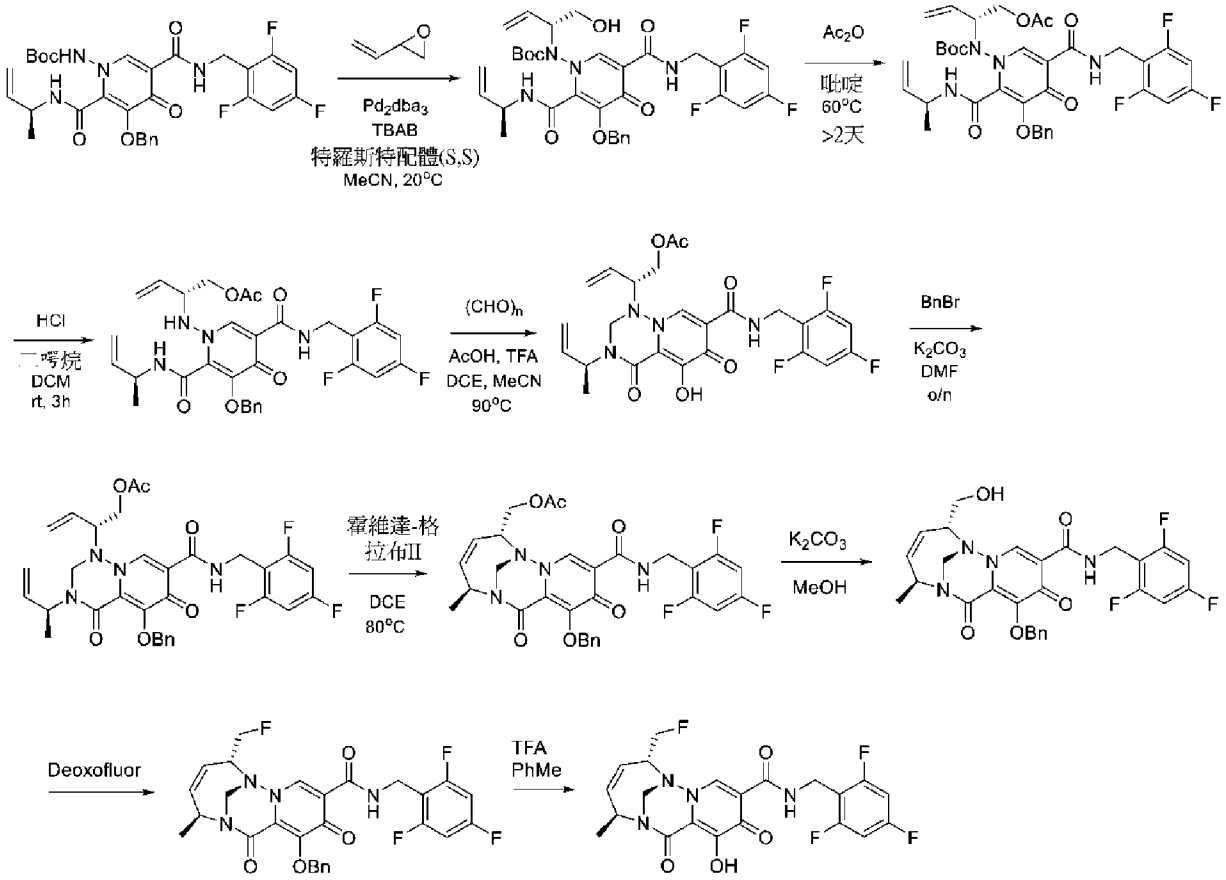
【0473】 將(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-(羥基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(46 mg, 0.083 mmol)（根據實例76製備）溶於無水DMF (2 mL)中，冷卻至0℃，並添加NaH (60%, 6 mg, 0.014 mL)。將反應保持在0℃下10分鐘。添加經稀釋之MeI (1.2 eq)。將反應保持在0℃下10分鐘，接著溫熱至室溫達30分鐘。添加一滴水以淬熄反應。將粗反應使用EtOAc/飽和$NaHCO_3$溶液萃取。將有機層濃縮，並藉由二氧化矽管柱純化（用EtOAc/己烷（60至100%）洗提），以給出(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 569.3 $[M+H]^+$。

步驟2：(1S,2S,5S)-8-羥基-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺的合成：

【0474】 將(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(2 mg, 0.004 mmol)溶於甲苯(0.5 mL)中，添加TFA (0.5 mL)。將反應在室溫下攪拌4小時。將反應濃縮，並經由製備型HPLC純化（用於水(0.1% TFA)中之10至60%乙腈(0.1% TFA)洗提），以給出(1S,2S,5S)-8-羥基-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 479.2 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 8.59 (s,

1H), 6.84 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.77 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 41.9 Hz, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.67 (d, J = 28.6 Hz, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.47 – 1.15 (m, 3H)。

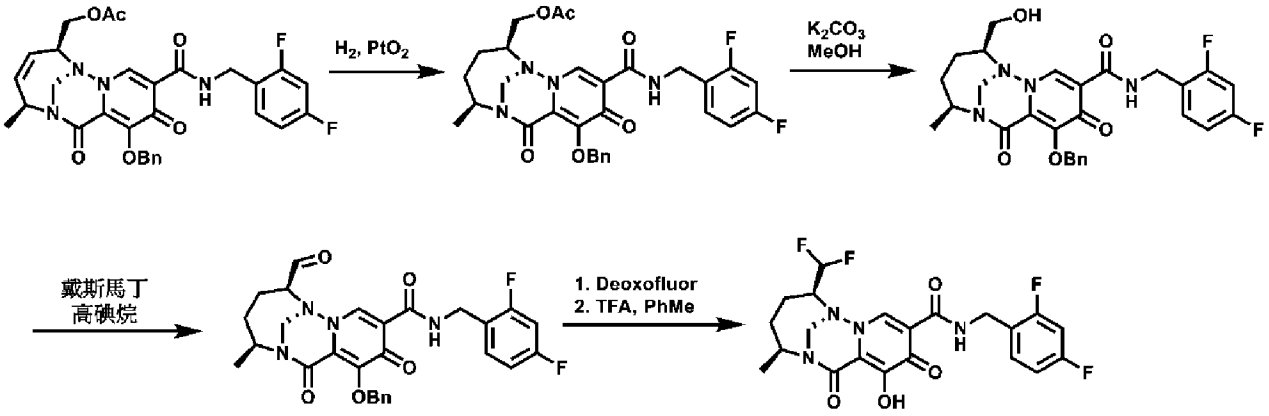
實例80：(1R,2R,5S)-2-(氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C80)的製備



【0475】 (1R,2R,5S)-2-(氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺係以類似於實例76中之(1S,2S,5S)-2-(氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺的方式製備，不同之處在於在步驟3中使用(*S*,*S*)-DACH萘基特羅斯特配體代替(*R*,*R*)-

DACH萘基特羅斯特配體。MS (*m/z*) 467.2 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.25 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.99 – 6.80 (m, 2H), 6.03 – 5.93 (m, 1H), 5.41 (ddd, J = 12.0, 3.6, 2.5 Hz, 1H), 4.94 – 4.78 (m, 1H), 4.78 – 4.57 (m, 5H), 4.37 – 4.15 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 3H)。

實例81：(1S,2S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-2-(二氟甲基)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C81)的製備



步驟*1*：*((1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-10-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-2-*基*)*甲基乙酸酯的合成：

【0476】 將((1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-10-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-2-基)甲基乙酸酯(170 mg, 0.294 mmol)（以類似於實例76的方式製備）溶於5 ml的乙醇及5 ml的乙酸乙酯中，並在氬氣氣氛下噴氣。添加氧化鉑(IV) (34 mg, 0.15 mmol)，且將混合物在氫氣氣氛（1 atm，氣球）下噴氣。將混合物攪拌20分鐘。在用氬氣

噴氣後，將其通過Celite®墊過濾，並用絕對乙醇洗滌。將濾液濃縮至乾，並直接用於下一步驟中。MS (*m/z*): 581.300 $[M+H]^+$。

步驟*2*：*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2-(*羥基甲基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

【0477】 將((1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-10-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-2-基)甲基乙酸酯(170 mg, 0.293 mmol)溶於10 ml的甲醇中。向其添加碳酸鉀(80.9 mg, 0.589 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘，分配於乙酸乙酯與水之間。將有機層分離，用鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥，並濃縮至乾。將殘餘物在高真空下乾燥，以提供標題產物。MS (*m/z*): 539.300 [M+H]+。

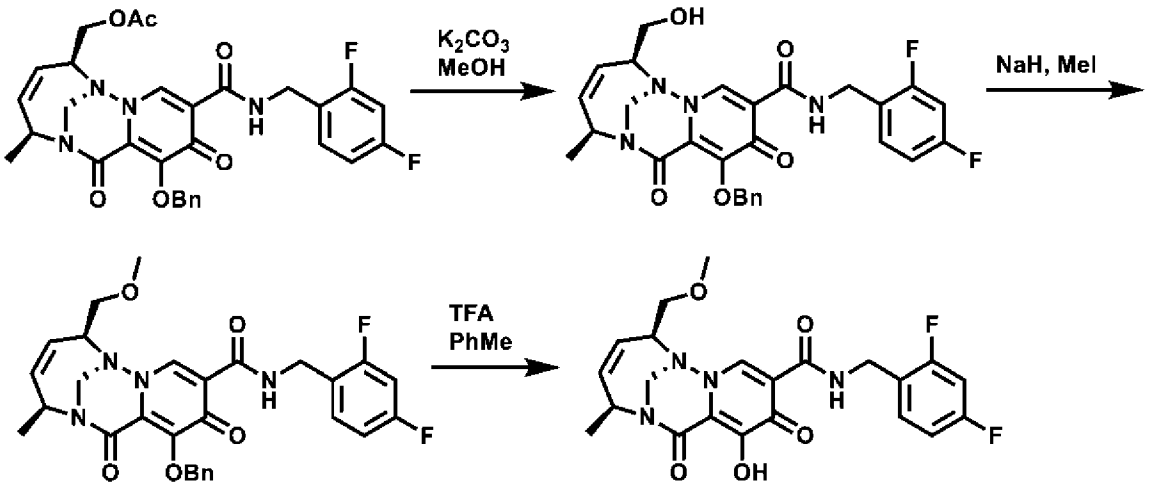
步驟*3*：*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2-*甲醯基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

【0478】 向(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-(羥基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(68 mg, 0.126 mmol)於乾燥DCM (7 ml)中之溶液中，添加戴斯馬丁高碘烷(80.3 mg, 0.189 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加DCM，且將有機相用10%硫代硫酸鈉溶液洗滌兩次，用鹽水洗滌一次。將有機相乾燥，蒸發至乾，並直接用於下一步驟中。MS (*m/z*): 537.288 $[M+H]^+$。

步驟*4*至*5*：*(1S,2S,5S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2-(*二氟甲基*)-8-*羥基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺*的合成：

【0479】 將於DCM (2 mL)中之(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-甲醯基-5-甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(30 mg, 0.0559 mmol)在0℃下在氬氣下冷卻。在氬氣下向其添加Deoxofluor（50%於甲苯中，0.103 ml，0.280 mmol）。將所得混合物在0℃下攪拌1小時。將反應混合物用DCM稀釋，在冰/水浴中冷卻，並藉由逐滴添加NaHCO3飽和水溶液淬熄。將所得混合物攪拌20分鐘。添加更多NaHCO3飽和水溶液直到不再起泡。將有機層分離，以Na2SO4乾燥，並在減壓下移除溶劑。將殘餘物藉由RP-HPLC純化（用ACN/水(w/ 0.1% TFA)洗提），以提供(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-(二氟甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。將殘餘物溶於1 ml的甲苯及1 ml的TFA中，在室溫下攪拌一小時。移除溶劑，且將殘餘物藉由RP-HPLC純化（用ACN/水(w/ 0.1% TFA)洗提），以提供標題產物。MS (*m/z*): 469.200 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 2H), 6.11 (td, J = 55.1, 3.6 Hz, 1H), 4.72 – 4.57 (m, 5H), 3.62 – 3.49 (m, 1H), 2.18 – 1.99 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例82：(1S,2S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C82)的製備



步驟*1*：*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2-(*羥基甲基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

【0480】 (1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-(羥基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺係以類似於實例81之步驟2的方式製備，不同之處在於使用((1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-10-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-2-基)甲基乙酸酯代替((1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-10-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-2-基)甲基乙酸酯。MS (m/z): 537.300[M+H]+。

步驟*2*：*(1S,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2-(*甲氧基甲基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

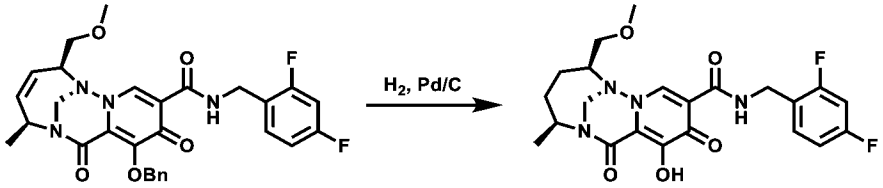
【0481】 在氬氣下向裝有(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-(羥基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(25 mg, 0.0466 mmol)之玻璃小瓶中，添加DMF (2.5 ml)，並冷卻至

0℃。添加氫化鈉（於礦物油中之60%分散液，2.42 mg，0.0606 mmol），並在0℃下攪拌20分鐘。添加碘甲烷(0.0029 ml, 0.0466 mmol)，並攪拌20分鐘。將反應用飽和氯化銨溶液淬熄，萃取至乙酸乙酯中。將有機相用水洗滌，接著用鹽水洗滌。將合併之水相用更多乙酸乙酯反萃取。將合併之有機相以硫酸鎂乾燥，過濾，在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速管柱層析法純化，以提供標題產物。MS (m/z): 551.300[M+H]+。

步驟*3*：*(1S,2S,5S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-8-*羥基*-2-(*甲氧基甲基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺*的合成：

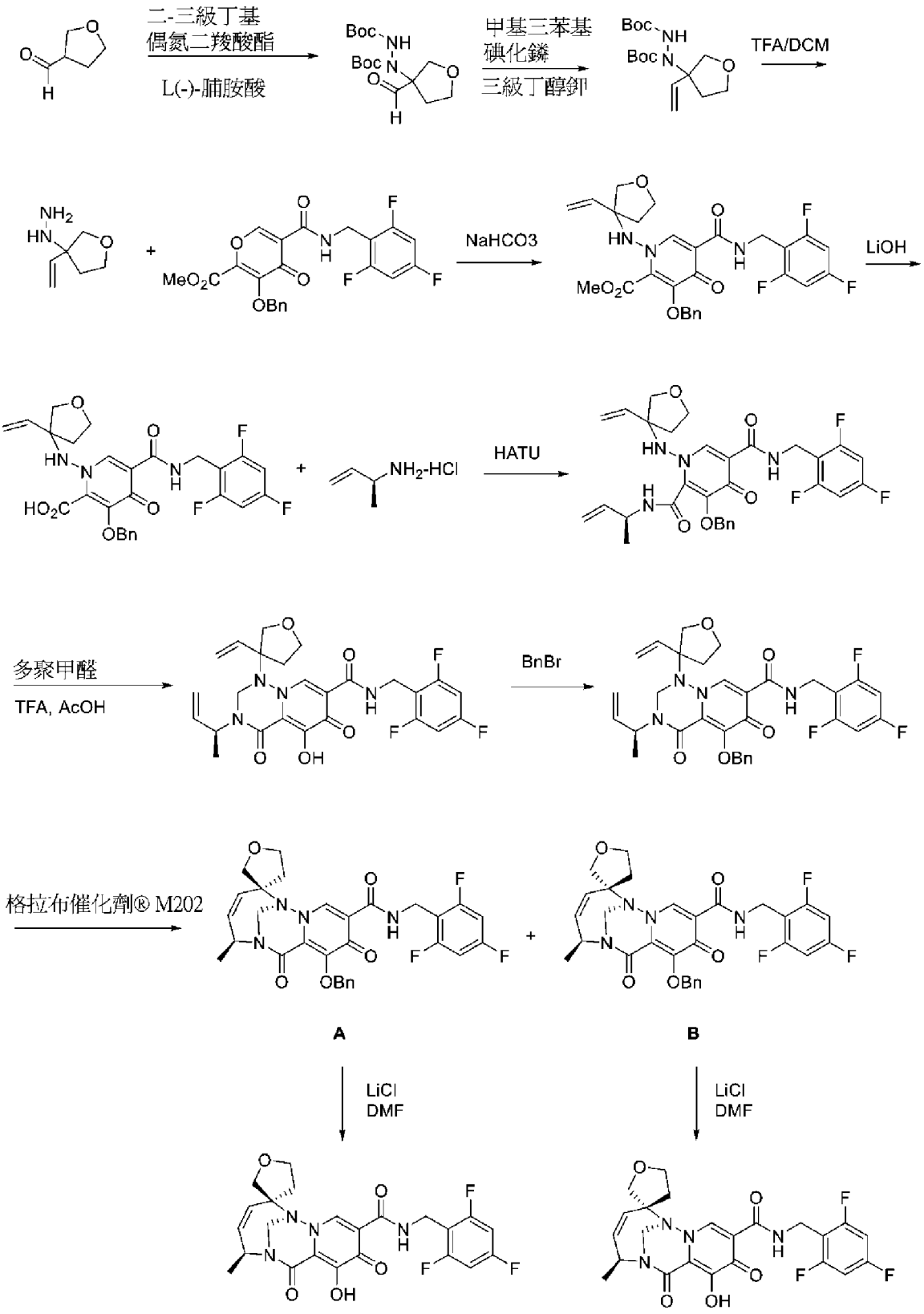
【0482】 將(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(12 mg, 0.0218 mmol)溶於1 ml的甲苯及1 ml的TFA中，在室溫下攪拌三小時。移除溶劑，且將殘餘物藉由RP-HPLC純化，以提供標題產物。MS (m/z) 461.200[M+H]+。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.23 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 1H), 6.98 (ddt, J = 13.0, 8.4, 3.1 Hz, 2H), 5.75 (dt, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 5.38 (dt, J = 12.1, 2.8 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 3H), 3.91 (dt, J = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。

實例83：(1S,2S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C83)的製備



【0483】 將(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(9 mg, 0.0163 mmol)（根據實例82製備）溶於3 ml的乙醇及3 ml的乙酸乙酯中，並在氬氣氣氛下噴氣。添加鈀碳(10wt%, 2 mg)，且將混合物在氫氣氣氛（1 atm，氣球）下噴氣。將混合物劇烈攪拌一小時，接著在氬氣氣氛下噴氣。將其通過Celite®墊過濾，並用絕對乙醇洗滌。將濾液濃縮至乾。將殘餘物藉由RP-HPLC純化，以提供標題產物。MS (m/z) 463.200[M+H]+。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 4.66 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.64 – 4.50 (m, 4H), 3.65 (dd, J = 9.9, 7.0 Hz, 1H), 3.51 – 3.34 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.03 (dd, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.90 – 1.64 (m, 2H), 1.56 (ddd, J = 15.2, 10.9, 3.3 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例84及85：(1'S,3S,5'S)-8'-羥基-5'-甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-4,5,7',9'-四氫-2H,5'H-螺[呋喃-3,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻]-10'-羧醯胺及(1'S,3R,5'S)-8'-羥基-5'-甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-4,5,7',9'-四氫-2H,5'H-螺[呋喃-3,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻]-10'-羧醯胺（C84及C85）的製備



步驟*1*：二-三級丁基*1-(3*-甲醯基四氫呋喃*-3*-基*)*肼*-1,2*-二羧酸酯的製備：

【0484】 將四氫呋喃-3-甲醛(2.04 g, 0.02 mol)、二-三級丁基偶氮二羧酸酯(3.13 g, 0.014 mol)、及L(-)-脯胺酸(0.626 g, 0.54 mmol)於DCE (50 mL)中之混合物在65℃下攪拌3天。將反應混合物濃縮，將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用0至60%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。

步驟*2*：二-三級丁基*1-(3*-乙烯基四氫呋喃-*3*-基*)*肼-*1,2*-二羧酸酯的製備：

【0485】 在0℃下向甲基三苯基碘化鏻(4.77 g, 11.8 mmol)於THF (50 mL)中之懸浮液中，添加三級丁醇鉀(1.32 g, 11.8 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌5分鐘。在0℃下向混合物中添加二-三級丁基1-(3-甲醯基四氫呋喃-3-基)肼-1,2-二羧酸酯三級丁基N-(三級丁氧基羰基胺基)-N-(3-甲醯基四氫呋喃-3-基)胺甲酸酯(1.3 g, 3.93 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。接著將反應混合物在rt下攪拌1小時。將反應在0℃下用飽和NH_4Cl淬熄，用EtOAc萃取，並以無水Na_2SO_4乾燥。將合併之有機層在減壓下濃縮，以得到粗產物，接著將其藉由二氧化矽管柱層析法（用己烷/乙酸酯（0至60%）作為洗提液）純化，以給出標題化合物。

步驟*3*：*(3*-乙烯基四氫呋喃-*3*-基*)*肼的製備：

【0486】 將二-三級丁基1-(3-乙烯基四氫呋喃-3-基)肼-1,2-二羧酸酯(820 mg, 3.59 mmol)於DCM (3 mL)及TFA (3 mL)中之反應混合物在rt下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，且未經純化即用於下一步驟中。

步驟*4*：甲基*3-(*苄氧基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1-((3-*乙烯基四氫呋喃*-3-*基*)*胺基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸酯的製備：

【0487】 向(3-乙烯基四氫呋喃-3-基)肼(460 mg, 3.59 mmol)於MeOH (6 mL)及水(1 mL)中之溶液中，添加甲基3-苄氧基-4-側氧基-5-[(2,4,6-三氟苯基)甲基胺甲醯基]哌喃-2-羧酸酯(1.6 g, 3.59 mmol)及碳酸氫鈉(1.64 g, 19.6 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌整夜。將反應混合物冷卻，並在真空下移除溶劑。將殘餘物用水洗滌、用EtOAc萃取，將有機相分離、以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 558.04 [M+H]+。

步驟*5*：*3-(*苄氧基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1-((3-*乙烯基四氫呋喃*-3-*基*)*胺基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸的製備：

【0488】 將甲基3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1-((3-乙烯基四氫呋喃-3-基)胺基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(760 mg, 1.36 mmol)及氫氧化鋰單水合物(286 mg, 6.82 mmol)於THF (6 mL)、MeOH (6 mL)、及水(2 mL)中之反應混合物在60℃下攪拌4.5小時。在真空下移除溶劑。將殘餘物用1N HCl洗滌，用DCM萃取。將有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮。材料未經純化即用於下一步驟中。MS (m/z) 544.11 [M+H]+。

步驟*6*：*3-(*苄氧基*)-N2-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-4-*側氧基*-N5-(2,4,6-*三氟苄基*)-1-((3-*乙烯基四氫呋喃*-3-*基*)*胺基*)-1,4-*二氫吡啶*-2,5-*二羧醯胺的製備：

【0489】 在0℃下向3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1-((3-乙烯基四氫呋喃-3-基)胺基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(530 mg, 0.975 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中，添加HATU (1.0 g, 2.53 mmol)及DIEA (786 mg, 6.09 mmol)。接著將反應混合物在rt下攪拌1小時。接著在rt下以一份添加(S)-丁-3-烯-2-胺HCl鹽(315 mg, 2.92 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌5小時。將反應混合物用飽和NH_4Cl洗滌，用EtOAc萃取。將有機相分離，以$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用0至80%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 597.10 [M+H]+。

步驟*7*：*3-((S)*-丁-*3*-烯-*2*-基*)-5*-羥基-*4,6*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1-(3*-乙烯基四氫呋喃-*3*-基*)-2,3,4,6*-四氫-*1H*-吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔-*7*-羧醯胺的製備：

【0490】 向5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1-(3-乙烯基四氫呋喃-3-基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺(791 mg, 1.33 mmol)於DCE (10 mL)/ACN (10 mL)中之溶液中，添加多聚甲醛(139 mg, 4.64 mmol)、乙酸(557 mg, 9.28 mmol)、及TFA (756 mg, 6.63 mmol)。接著先將反應混合物在rt下攪拌，接著使溫度升至82℃。將反應混合物在82℃下攪拌一天。接著向混合物中添加更多多聚甲醛(99 mg, 3.31 mmol)、乙酸(557 mg, 9.28 mmol)、及TFA (756 mg, 6.63 mmol)。將混合物在82℃下再加熱一天。將反應冷卻。將反應混合物濃縮，並將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以提供標題化合物。MS (m/z) 519.22 [M+H]+。

步驟*8*：*5-(*苄氧基*)-3-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-4,6-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1-(3-*乙烯基四氫呋喃*-3-*基*)-2,3,4,6-*四氫*-1*H*-*吡啶并*[2,1-*f*][1,2,4]*三咔*-7-*羧醯胺的製備：

【0491】 向3-((S)-丁-3-烯-2-基)-5-羥基-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1-(3-乙烯基四氫呋喃-3-基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺(690 mg, 1.33 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中，添加碳酸鉀(920 mg, 6.65 mmol)及溴化苄(683 mg, 3.99 mmol)。將反應混合物在65℃下攪拌3小時。將反應冷卻。將反應混合物用水洗滌，用EtOAc萃取。將有機相以$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 609.12 [M+H]+。

步驟*9*：*(1'S,3S,5'S)-8'-(*苄氧基*)-5'-*甲基*-7',9'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-4,5,7',9'-*四氫*-2*H*,5'*H*-*螺*[*呋喃*-3,2'-[1,6]*甲橋吡啶并*[1,2-*b*][1,2,5]*三偶氮噻*]-10'-*羧醯胺*(***A***)*及*(1'S,3R,5'S)-8'-(*苄氧基*)-5'-*甲基*-7',9'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-4,5,7',9'-*四氫*-2*H*,5'*H*-*螺*[*呋喃*-3,2'-[1,6]*甲橋吡啶并*[1,2-*b*][1,2,5]*三偶氮噻*]-10'-*羧醯胺*(***B***)*的製備：

【0492】 將5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1-(3-乙烯基四氫呋喃-3-基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺(370 mg, 0.608 mmol)於DCE (10 mL)中之溶液用氬氣噴氣5分鐘。接著向混合物中添加二氯[1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啶基(imidazolidinylidene)](3-苯基-1H-茚-1-亞基)(三環己基膦)釕(II) (86.5 mg, 0.091 mmol)，並將混合物在氬氣下噴氣5分鐘。將混合物在80℃下攪拌一天。向混合物中添加更多二氯[1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啶基](3-苯基-1H-茚-1-亞基)(三環己基膦)釕(II) (86.5

mg, 0.091 mmol)，用氬氣噴氣，並將反應混合物在80℃下攪拌一週。將反應混合物濃縮，並藉由矽膠層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提）。在反應中形成兩種所欲化合物。主要產物可通過矽膠層析法（使用0至100%己烷/EtOAc）單離為純單一非鏡像異構物。次要產物係通過SFC掌性分離單離為純非鏡像異構物。

【0493】　主要非鏡像異構物：MS (m/z) 581.13 [M+H]+。

【0494】　次要非鏡像異構物：MS (m/z) 581.09 [M+H]+。

步驟*10*：*(1'S,3S,5'S)-8'*-羥基-*5'*-甲基-*7',9'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-4,5,7',9'*-四氫-*2H,5'H*-螺*[*呋喃-*3,2'-[1,6]*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮嚕*]-10'*-羧醯胺及*(1'S,3R,5'S)-8'*-羥基-*5'*-甲基-*7',9'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-4,5,7',9'*-四氫-*2H,5'H*-螺*[*呋喃-*3,2'-[1,6]*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮嚕*]-10'*-羧醯胺的製備：

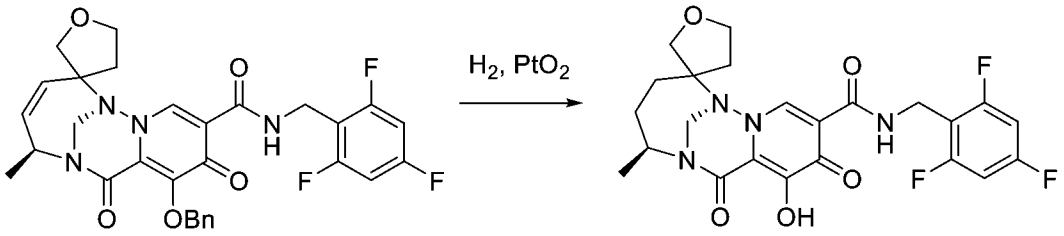
【0495】　向(1'S,3S,5'S)-8'-(苄氧基)-5'-甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-4,5,7',9'-四氫-2H,5'H-螺[呋喃-3,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚕]-10'-羧醯胺**(A)**於DMF中之溶液中，添加LiCl (10 eq)。將反應混合物在100℃下加熱整夜。將反應混合物過濾，並將溶液藉由逆相HPLC純化（用5至100%乙腈/水洗提）。(1'S,3R,5'S)-8'-羥基-5'-甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-4,5,7',9'-四氫-2H,5'H-螺[呋喃-3,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚕]-10'-羧醯胺係以類似的方法合成，不同之處在於使用(1'S,3R,5'S)-8'-(苄氧基)-5'-甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-4,5,7',9'-四氫-2H,5'H-螺[呋喃-3,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮嚕]-10'-羧醯胺**(B)**代替(1'S,3S,5'S)-8'-(苄氧基)-5'-甲基-

7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-4,5,7',9'-四氫-2H,5'H-螺[呋喃-3,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噂]-10'-羧醯胺**(A)**。

【0496】 主要非鏡像異構物：MS (m/z) 491.19 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.53 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.3, 2.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 12.3, 2.2 Hz, 1H), 5.50 – 5.38 (m, 1H), 5.19 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 3.79 (pd, J = 8.9, 6.0 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.94 (ddd, J = 14.8, 9.3, 5.8 Hz, 1H), 1.51 (dt, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

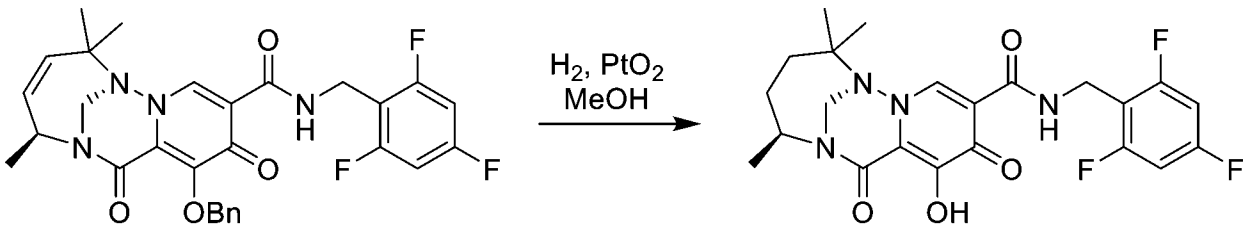
【0497】 次要非鏡像異構物：MS (m/z) 491.16 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.52 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.80 (dd, J = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 5.48 – 5.38 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 12.5, 1.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.11 (td, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.32 – 3.26 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 2.25 (dt, J = 13.2, 9.3 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

實例86：(1'S,5'S)-8'-羥基-5'-甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-4,4',5,5',7',9'-六氫-2H,3'H-螺[呋喃-3,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噂]-10'-羧醯胺(C86)的製備



【0498】 向(1'S,5'S)-8'-(苄氧基)-5'-甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-4,5,7',9'-四氫-2H,5'H-螺[呋喃-3,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻]-10'-羧醯胺(10 mg, 0.017 mmol)（根據實例84及85之步驟9製備的主要非鏡像異構物）於EtOH (1 mL)中之溶液中，添加二氧化鉑(2 mg)。將反應混合物在rt下在H_2氣球下攪拌整夜。將反應混合物通過矽藻土過濾，將濾液濃縮，並將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用5至100%乙腈/水洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 493.17 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.44 (s, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 2H), 4.81 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 3H), 4.16 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 3.95 (td, J = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.18 (dt, J = 14.6, 6.5 Hz, 1H), 1.92 – 1.56 (m, 6H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例87：(1S,5S)-8-羥基-2,2,5-三甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C87)的製備

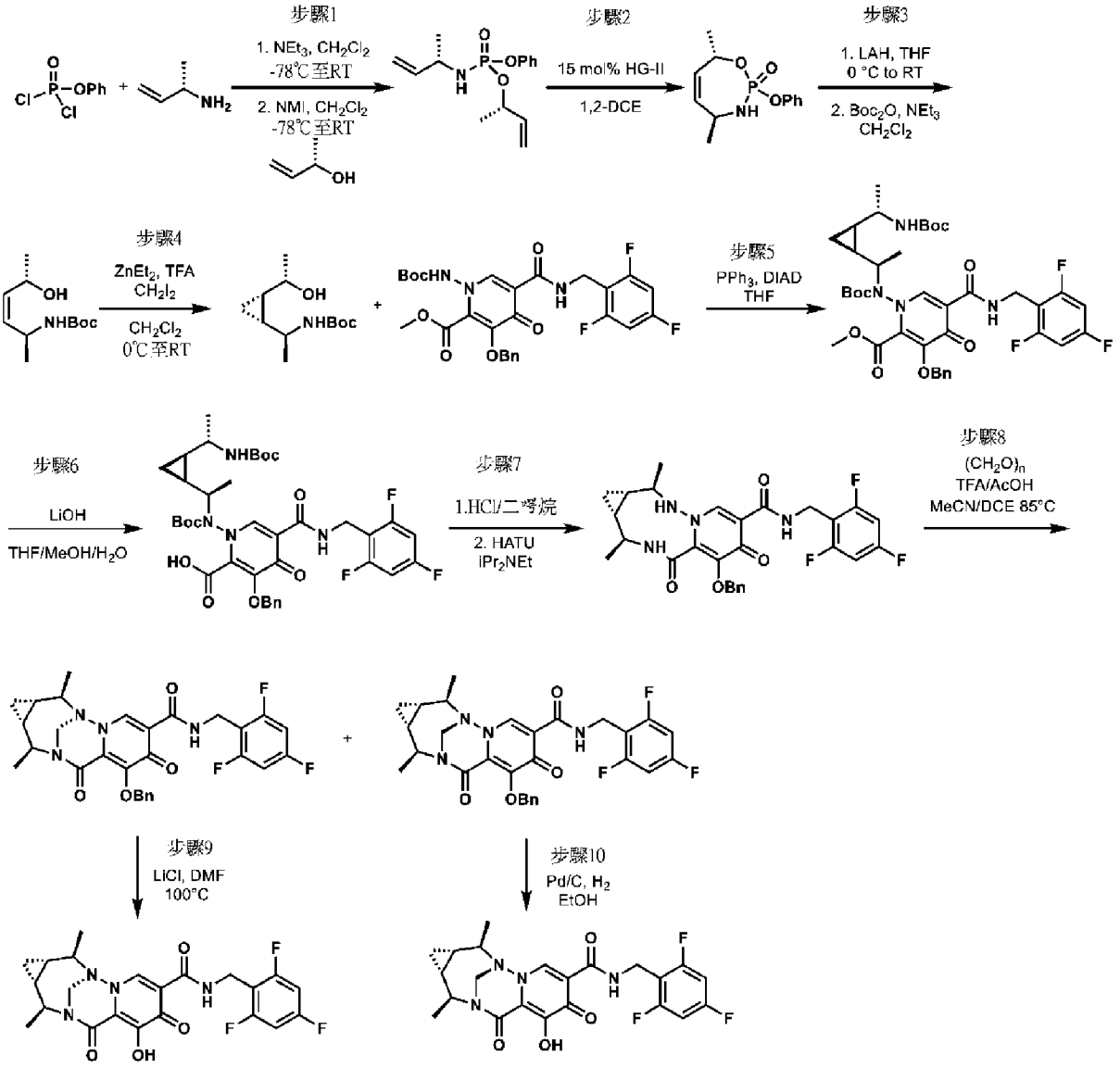


*(1S,5S)-8-*羥基*-2,2,5-*三甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

【0499】 將(1S,5S)-8-(苄氧基)-2,2,5-三甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(0.005 g, 0.009 mmol, 1 equiv.)（根據實例48製備）溶於甲醇(1 mL)中，並添加氧化鉑(IV) (0.2

mg, 0.001 mmol, 0.1 equiv.)。將小瓶密封，抽真空，接著用氫氣回填（重複2次）。將反應混合物用氫氣噴氣5分鐘，並留在1 atm氫氣下攪拌4小時。將反應混合物過濾並濃縮，以提供粗殘餘物，將其溶於MeCN中，過濾，並藉由製備型HPLC純化（管柱Gemini 10 μ C18 110A, AXI/；250 x 21.2 mm），在20分鐘內用於水(0.1% TFA)中之5至100%乙腈(0.1% TFA)洗提。將合併之流份凍乾，以提供(1S,5S)-8-羥基-2,2,5-三甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺。MS (*m/z*) 465.21 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 1.49 (dd, J = 15.4, 6.7 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26 – 1.22 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (s, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109.16 – -109.37 (m), -112.53 (t, J = 7.3 Hz)。

實例88及89：(1aS,2R,3S,11S,11aR)-8-羥基-2,11-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1a,2,7,9,11,11a-六氫-1H-3,10-甲橋環丙[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-6-羧醯胺及(1aS,2R,3R,11S,11aR)-8-羥基-2,11-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1a,2,7,9,11,11a-六氫-1H-3,10-甲橋環丙[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-6-羧醯胺（C88及C89）的製備



步驟*1*：*(S)*-丁-*3*-烯-*2*-基苯基*((S)*-丁-*3*-烯-*2*-基*)*胺基磷酸酯的製備：

【0500】 將(S)-丁-3-烯-2-胺鹽酸鹽(1 equiv, 23.2 mmol, 2.5 g)及二氯磷酸苯酯(1 equiv, 23.2 mmol, 3.47 mL)於40 mL DCM中之懸浮液在氬氣下冷卻至-78℃，用三乙胺(2 equiv, 46.5 mmol, 6.5 mL)逐滴處理，並使其緩慢溫熱至室溫整夜。接著將反應混合物再次冷卻至-78℃，用(S)-丁-3-烯-2-醇(1.5 equiv, 34.9 mmol, 2.5 g)處理，接著逐滴添加於10 mL DCM中之NMI (2 equiv, 46.5 mmol, 3.7 mL)，並使其緩慢溫熱至室溫整夜。將反應用水淬熄，並萃取至EtOAc (3x)中。

將合併之有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗混合物藉由矽膠層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供呈磷非鏡像異構物之~1:1混合物的所欲產物。MS (*m/z*) 281.9 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.36 – 7.18 (m, 4H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 5.96 – 5.74 (m, 2H), 5.37 – 4.92 (m, 4H), 4.01 – 3.81 (m, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 1.5H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H)。^{31}P NMR (162 MHz,氯仿-d) δ 2.63 – 1.96 (m)。

步驟*2*：*(4S,7S)-4,7*-二甲基-*2*-苯氧基-*3,4,7*-三氫-*1,3,2*-氧氮雜磷雜環庚三烯*(oxazaphosphepine) 2*-氧化物的製備：

【0501】　將(S)-丁-3-烯-2-基苯基((S)-丁-3-烯-2-基)胺基磷酸酯(11.7 mmol, 3.29 g)於1,2-DCE (470 mL)中之溶液用氬氣噴氣20分鐘，用第2代霍維達-格拉布催化劑(0.05 equiv, 366 mg)處理，再噴氣5分鐘，接著在室溫下攪拌。在大約24及48小時之時，以與上述相同的方式添加額外一份的催化劑。在72小時後，將反應混合物吸收至矽膠上，並藉由矽膠層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化。非鏡像異構物係在不同的帶中洗提，但將其合併並濃縮，以提供呈磷非鏡像異構物之~1:1混合物的所欲產物。非鏡像異構物1（LCMS Rt = 1.14分鐘）：MS (*m/z*) 254.19 [M+H]+。非鏡像異構物2（LCMS Rt = 1.20分鐘）：MS (*m/z*) 254.18 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.37 – 7.11 (m, 5H), 5.55 – 5.35 (m, 2.5H), 5.24 – 5.13 (m, 0.5H), 4.24 (h, J = 7.2 Hz, 0.5H), 4.13 – 4.01 (m, 0.5H), 3.30 (dd, J = 11.8, 7.0 Hz, 0.5H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 0.5H), 1.45 (dt, J = 6.9,

1.6 Hz, 3H), 1.33 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1.5H), 1.25 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1.5H)。^{31}P NMR (162 MHz,氯仿-d) δ 6.08 (s), 4.93 (d, J = 8.8 Hz)。

步驟*3*：三級丁基*((2S,5S,Z)-5*-羥基己*-3*-烯*-2*-基*)*胺甲酸酯的製備：

【0502】 將(4S,7S)-4,7-二甲基-2-苯氧基-3,4,7-三氫-1,3,2-氧氮雜磷雜環庚三烯2-氧化物(6.32 mmol, 1.6 g)於60 mL THF中之溶液在氬氣下冷卻至-78℃。逐滴添加鋁氫化鋰之溶液(2 M THF, 3.75 equiv, 23.7 mmol, 11 mL)，接著使反應混合物緩慢溫熱至室溫整夜。將反應冷卻至0℃，接著用1 mL水、1 mL 10% NaOH水溶液、及1.5 mL水小心地淬熄，溫熱至室溫，用硫酸鎂處理，並用額外的CH_2Cl_2通過矽藻土過濾。將濾液濃縮，以提供呈澄清油狀物之(2S,5S,Z)-5-胺基己-3-烯-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 5.48 – 5.31 (m, 2H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 3.91 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0503】 將含有(2S,5S,Z)-5-胺基己-3-烯-2-醇之粗反應混合物溶於65 mL DCM中，並在氬氣下冷卻至0℃，接著用三乙胺(2 equiv, 12.6 mmol, 1.76 mL)及二-三級丁基二碳酸酯(1.5 equiv, 9.48 mmol, 2.07 g)處理，並使其緩慢溫熱至室溫整夜。將反應混合物濃縮，接著再次溶於EtOAc中，並用半飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供呈白色固體之所欲產物。MS (*m/z*) 215.76 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 5.46 (ddd, J = 11.1, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.83 – 4.61 (m, 2H), 4.45 (bs, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

步驟*4*：三級丁基*((S)-1-((1R,2S)-2-((S)-1-*羥基乙基*)*環丙基*)*乙基*)*胺甲酸酯*)的製備：

【0504】 將二乙基鋅（1 M於己烷中，5 equiv，9.41 mmol，9.4 mL）於CH_2Cl_2 (4 mL)中之溶液在氬氣下冷卻至0℃，用三氟乙酸(4.8 equiv, 9.0 mmol, 690 uL)逐滴處理，並攪拌15分鐘。逐滴添加二碘甲烷(5 equiv, 9.41 mmol, 760 uL)，並將反應混合物再攪拌20分鐘。逐滴添加三級丁基((2S,5S,Z)-5-羥基己-3-烯-2-基)胺甲酸酯(1 equiv, 1.88 mmol, 405 mg)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液，並使反應混合物緩慢溫熱至室溫整夜，接著用飽和氯化銨淬熄，並萃取至EtOAc (3x)中。將合併之有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 229.73 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 4.57 (s, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 3.50 – 3.33 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.99 – 0.79 (m, 2H), 0.74 (td, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 0.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H)。

步驟*5*：甲基*3-(*苄氧基*)-1-((*三級丁氧基羰基*)((R)-1-((1S,2R)-2-((S)-1-((*三級丁氧基羰基*)*胺基*)*乙基*)*環丙基*)*乙基*)*胺基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸酯的製備：

【0505】 將三級丁基((S)-1-((1R,2S)-2-((S)-1-羥基乙基)環丙基)乙基)胺甲酸酯(1.2 equiv, 0.427 mmol, 98 mg)、甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(1 equiv, 0.356 mmol, 200 mg)（根據實例6製備）、及三苯膦(1.2 equiv, 0.427 mmol, 106 mg)於

THF (3.5 mL)中之溶液在氬氣下冷卻至0℃，接著用偶氮二羧酸二異丙酯(1.2 equiv, 0.427 mmol, 85 uL)逐滴處理，並使其緩慢溫熱至室溫整夜。接著將反應混合物在0℃下用額外一份的三苯膦及偶氮二羧酸二異丙酯處理，並再次溫熱至室溫整夜，接著濃縮並藉由矽膠層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，接著藉由逆相C18層析法（於水中之0至100% MeCN）純化。將合併之乾淨流份濃縮，接著再次溶於CH_2Cl_2中，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以提供標題產物。MS (*m/z*) 773.01 [M+H]+。

步驟*6*：*3-(*苄氧基*)-1-((*三級丁氧基羰基*)((R)-1-((1S,2R)-2-((S)-1-((*三級丁氧基羰基*)*胺基*)*乙基*)*環丙基*)*乙基*)*胺基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸的製備：

【0506】 將甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)((R)-1-((1R,2S)-2-((S)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)環丙基)乙基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(0.113 mmol, 87 mg)於3/2/1 THF/MeOH/水(4 mL)中之溶液用氫氧化鋰(4 equiv, 0.45 mmol, 19 mg)處理，並在室溫下攪拌整夜。將反應混合物用額外一份的氫氧化鋰處理，並在室溫下進一步攪拌，接著用1 N HCl小心地酸化至pH ~3，並萃取至EtOAc (3x)中。將合併之有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以提供標題化合物，其未經進一步純化即繼續用於步驟7。MS (*m/z*) 759.02 [M+H]+。

步驟7：*(1aS,2R,11S,11aR)-8-(*苄氧基*)-2,11-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1a,2,3,7,9,10,11,11a-*八氫*-1H-*環丙*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-6-*羧醯胺的製備：

【0507】 將含有3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)((R)-1-((1R,2S)-2-((S)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)環丙基)乙基)胺基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸之來自步驟6的粗反應混合物溶於CH_2Cl_2 (200 uL)及4N HCl/二噁烷(70 uL)中，在室溫下攪拌3小時，接著濃縮，再溶於CH_2Cl_2中，並再次濃縮(3x)，以提供1-(((R)-1-((1R,2S)-2-((S)-1-胺基乙基)環丙基)乙基)胺基)-3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸。MS (*m/z*) 559.28 [M+H]+。將粗殘餘物溶於CH_2Cl_2 (1 mL)中，用N,N-二異丙基乙胺(5 equiv, 0.079 mmol, 14 uL)及2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU, 1.5 equiv, 0.024 mmol, 9.0 mg)處理，接著在室溫下攪拌整夜。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，接著用EtOAc (2x)進一步萃取。將合併之有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 541.10 [M+H]+。

步驟8：*(1aS,2R,3S,11S,11aR)-8-(*苄氧基*)-2,11-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1a,2,7,9,11,11a-*六氫*-1H-3,10-*甲橋環丙*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-6-*羧醯胺及*(1aS,2R,3R,11S,11aR)-8-(*苄氧基*)-2,11-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1a,2,7,9,11,11a-*六氫*-1H-3,10-*甲橋環丙*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-6-*羧醯胺的製備：

【0508】 將(1aS,2R,11S,11aR)-8-(苄氧基)-2,11-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1a,2,3,7,9,10,11,11a-八氫-1H-環丙[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-6-羧醯胺(0.044 mmol, 23.7 mg)於1/1 MeCN/1,2-DCE (0.8 mL)中之溶液用多聚甲醛(3 equiv, 0.13 mmol, 12 mg)、乙酸(7 equiv, 0.31 mmol, 18 uL)、及三氟乙酸(5 equiv, 0.22 mmol, 17 uL)處理，接著加熱至85℃達90分鐘。將反應混合物濃縮、接著再次溶於EtOAc中、並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，且將水層用EtOAc (2x)進一步萃取。將合併之有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，接著藉由製備型TLC (EtOAc)純化，以提供呈分離的非鏡像異構物之標題化合物。次要非鏡像異構物（LCMS Rt = 1.51分鐘）：MS (*m/z*) 553.07 [M+H]+。主要非鏡像異構物（LCMS Rt = 1.55分鐘）：MS (*m/z*) 553.09 [M+H]+。

步驟*9*：*(1aS,2R,3S,11S,11aR)-8-*羥基*-2,11-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1a,2,7,9,11,11a-*六氫*-1H-3,10-*甲橋環丙*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-6-*羧醯胺*(C88)*的製備：

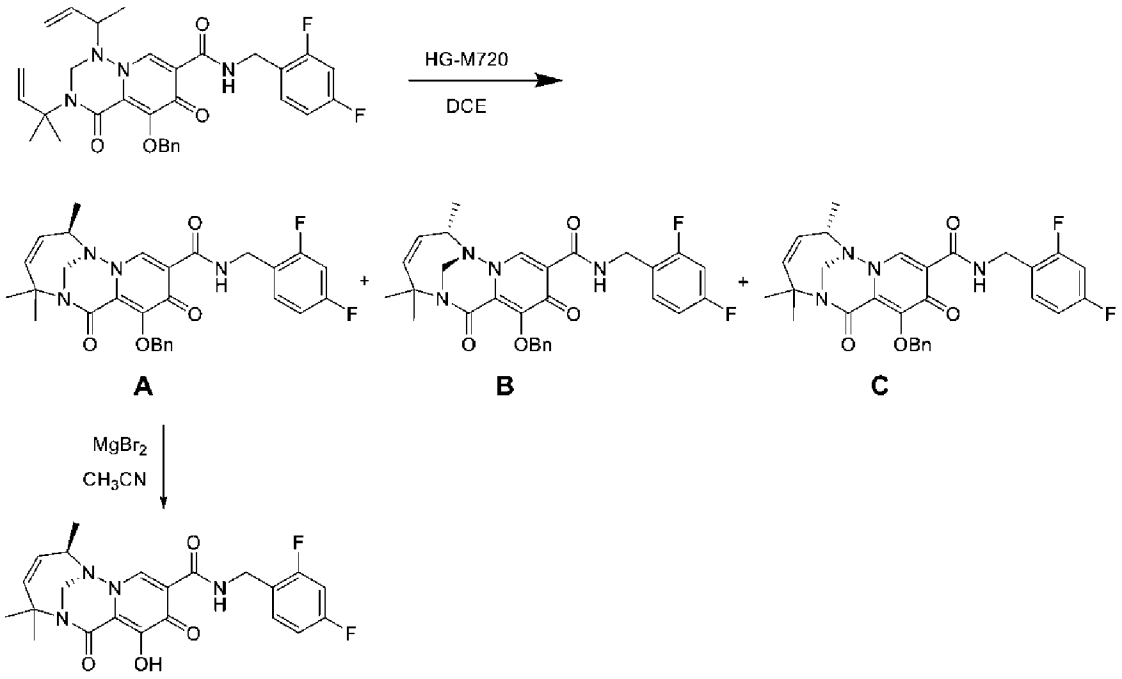
【0509】 將(1aS,2R,3S,11S,11aR)-8-(苄氧基)-2,11-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1a,2,7,9,11,11a-六氫-1H-3,10-甲橋環丙[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-6-羧醯胺(0.0081 mmol, 4.5 mg)（來自步驟8的次要非鏡像異構物）於DMF (0.15 mL)中之溶液用氯化鋰(10 equiv, 0.081 mmol, 3.5 mg)處理，並加熱至100℃達6小時。將反應混合物冷卻至室溫，用MeOH/MeCN/TFA稀釋，過濾，藉由製備型HPLC純化（於水中之10至100% MeCN，0.1% TFA），並凍乾，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 463.29 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.35

(t, J = 4.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.73 – 6.60 (m, 2H), 5.13 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.29 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 – 1.17 (m, 2H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 0.17 (q, J = 6.9 Hz, 1H)。

步驟*10*：*(1aS,2R,3R,11S,11aR)-8-*羥基*-2,11-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1a,2,7,9,11,11a-*六氫*-1H-3,10-*甲橋環丙*[g]*吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-6-*羧醯胺*(C89)*的製備：

【0510】 將(1aS,2R,3R,11S,11aR)-8-(苄氧基)-2,11-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1a,2,7,9,11,11a-六氫-1H-3,10-甲橋環丙[g]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-6-羧醯胺(0.01 mmol, 5.5 mg)（來自步驟8的主要非鏡像異構物）於EtOH (0.2 mL)中之溶液用氬氣吹掃，接著用10%鈀碳(2 mg)處理，用氫氣球固定，並用氫氣(3x)吹掃。30分鐘後，將反應混合物通過矽藻土過濾，濃縮，藉由製備型HPLC（於水中之10至100% MeCN，0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 463.21 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.40 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 6.71 – 6.62 (m, 2H), 4.77 – 4.59 (m, 3H), 4.44 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 3.01 (dq, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.85 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.12 (td, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 1.00 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 0.91 (qd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H)。

實例90：(1S,2R)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C90)的製備



步驟*1*：*(1S,2R)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,5,5-*三甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺***(A)**、*(1R,2S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,5,5-*三甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺***(B)**、及*(1S,2S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,5,5-*三甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺***(C)**的製備：

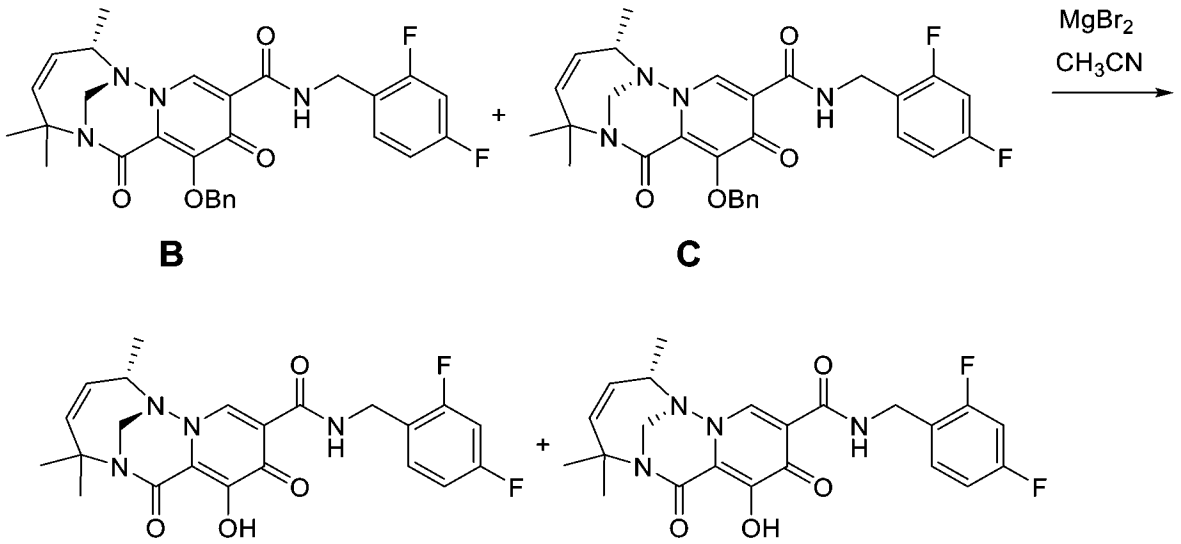
【0511】 將5-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(2-甲基丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺(400 mg, 0.711 mmol)（以類似於實例29的方式製備，不同之處在於使用2-甲基丁-3-烯-2-胺代替(S)-丁-3-烯-2-胺）在室溫下溶於二氯甲烷(60 mL)中。使氬氣鼓泡通過反應溶液20分鐘。接著在攪拌下添加HG-M720催化劑(44.5 mg, 0.071 mmol)。繼續用氬氣吹掃10分鐘。將反應混合物與回流冷凝器連接（抽真空，用氬氣沖洗三次），接著在氬氣氣氛下在攪拌下加熱24小時。接著將所得反應

混合物濃縮至乾。將粗材料在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供三種非鏡像異構物。(1S,2R)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(**A**)：MS (m/z): 535.1 [M+H]+。(1R,2S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(**B**)：MS (m/z): 535.0 [M+H]+。(1S,2S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(**C**)：MS (m/z): 535.1 [M+H]+。

步驟*2*：*(1S,2R)-N-(2,4*-二氟苄基*)-8*-羥基*-2,5,5*-三甲基*-7,9*-二側氧基*-2,5,7,9*-四氫*-1,6*-甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10*-羧醯胺的製備：

【0512】　將(1S,2R)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(25 mg, 0.0.56 mmol)溶於CH_3CN (3 mL)中，添加$MgBr_2$ (38 mg, 0.206 mmol)，並在50℃下攪拌2小時。將反應混合物用水(1 mL)淬熄以形成澄清溶液，過濾並將殘餘物溶解於MeOH中，並用於水中之50至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。MS (m/z): 445.1 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.39 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (td, J = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 2H), 5.70 – 5.45 (m, 2H), 5.13 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 13.6, 5.4 Hz, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.03 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

實例91及92：(1R,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺及(1S,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺（C91及C92）的製備



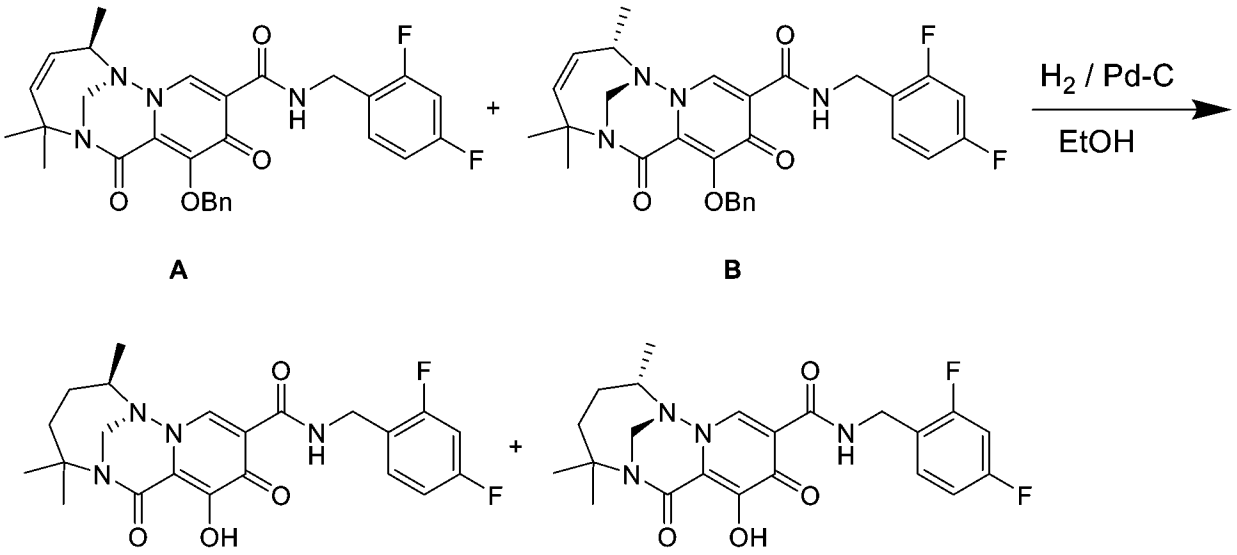
【0513】 將(1R,2S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺**(B)**及(1S,2S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺**(C)**之混合物(25 mg, 0.0.56 mmol)（根據實例90製備）溶於CH_3CN (3 mL)中，並添加MgBr2 (38 mg, 0.206 mmol)，並在50℃下攪拌2小時。將反應混合物用水(1 mL)淬熄以形成澄清溶液，過濾並將殘餘物溶解於MeOH中。將粗產物藉由逆相製備型HPLC（用於水中之50至100% CH_3CN）純化，以提供所欲產物(1R,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺及

(1S,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。

【0514】 (1R,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C91)：MS (m/z): 445.1 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.44 (td, J = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (ddt, J = 13.0, 8.5, 3.0 Hz, 2H), 5.67 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.93 (ddd, J = 6.7, 4.1, 2.6 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0515】 (1S,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C92)：MS (m/z): 445.1 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.52 – 7.32 (m, 1H), 6.97 (ddt, J = 11.2, 8.6, 3.0 Hz, 2H), 5.67 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.93 (ddd, J = 6.6, 4.1, 2.5 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例93及94：(1S,2R)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺及(1R,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺（C93及C94）的製備



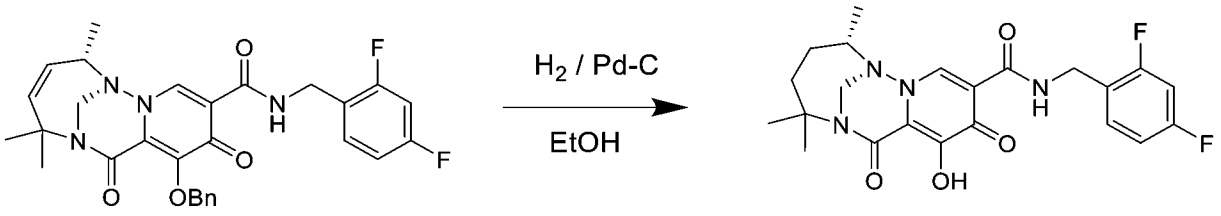
【0516】 將(1S,2R)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(**A**)及(1R,2S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(15 mg, 0.028 mmol)（根據實例90製備）溶於EtOH (3 mL)中，並添加10% Pd-C (6 mg, 0.006 mmol)。在rt下用H_2氣球執行氫解7小時。將反應混合物通過矽藻土墊過濾。收集濾液，並濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之50至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物(1S,2R)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺及(1R,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺。

【0517】 (1S,2R)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C93)：MS (m/z): 447.2 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 10.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H),

7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.9 Hz, 3H), 5.00 – 4.43 (m, 4H), 1.88 – 1.77 (m, 3H), 1.68 (s, 2H), 1.64 – 1.47 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0518】 (1R,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C94)：MS (m/z): 447.1 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 10.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.44 (q, J = 9.3, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.74 – 3.30 (m, 1H), 1.74 – 1.52 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例95：(1S,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C95)的製備

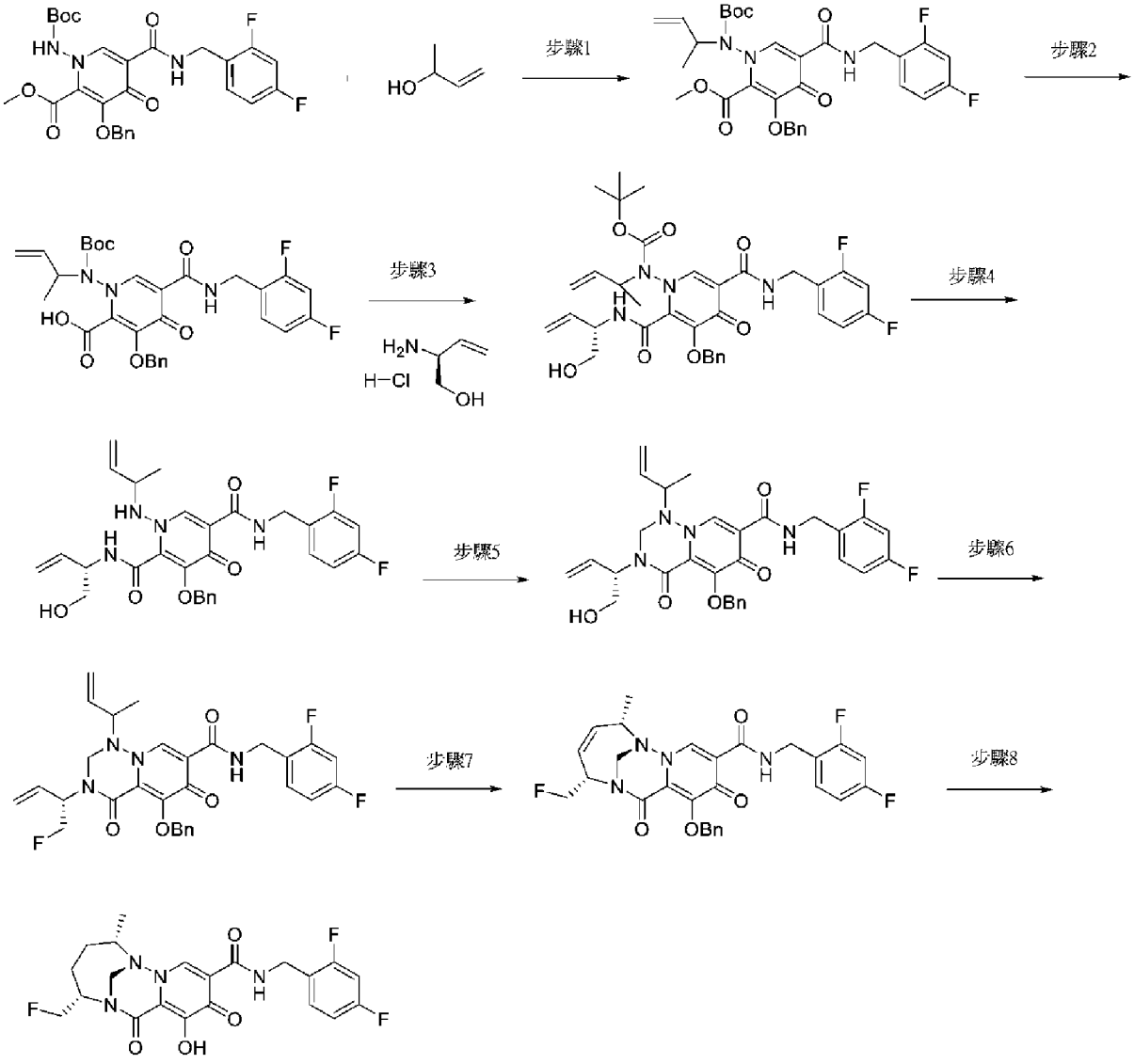


C

【0519】 將(1S,2S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(**C**) (20 mg, 0.037 mmol)（根據實例90製備）溶於EtOH (3 mL)中，並添加10% Pd-C (8 mg, 0.0075 mmol)。在rt下用H2氣球執行氫解7小時。將反應混合物通過矽藻土墊過濾。收集濾液，並將其濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之50至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物(1S,2S)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-2,5,5-三甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-

甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噚-10-羧醯胺。MS (m/z): 447.1 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 8.57 – 8.18 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.01 (d, J = 22.1 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.78 – 5.26 (m, 1H), 5.19 – 4.14 (m, 4H), 3.97 (s, 1H), 1.87 (s, 4H), 1.82 – 1.67 (m, 3H), 1.46 – 1.31 (m, 3H), 1.30 (s, 3H)。

實例96：(1R,2S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-5-(氟甲基)-8-羥基-2-甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噚-10-羧醯胺(C96)的製備



步驟*1*：甲基*3-(*苄氧基*)-1-(*丁*-3-*烯*-2-*基*(*三級丁氧基羰基*)*胺基*)-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基*-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸酯的合成：

【0520】 在室溫下向甲基3-(苄氧基)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(8.0 g, 14.7 mmol)及丁-3-烯-2-醇(1.592 g, 22.1 mmol)於THF (75 mL)中之攪拌混合物中，添加三苯膦(5.79 g, 22.1 mmol)。將所得混合物冷卻至0℃，添加偶氮二羧酸二異丙酯(4.46 g, 22.1 mmol)，將新形成的混合物在0℃下攪拌10分鐘，之後將其自冷卻浴中移除，並在室溫下攪拌1小時。接著將反應通過矽膠墊過濾、用60% EtOAc/己烷潤洗，將濾液與矽膠混合、濃縮、並藉由正相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H33F2N3O7之計算H+，理論值：597.23，實測值：597.87。

步驟*2*：*3-(*苄氧基*)-1-(*丁*-3-*烯*-2-*基*(*三級丁氧基羰基*)*胺基*)-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基*-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸的合成：

【0521】 將甲基3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基(三級丁氧基羰基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(10.0 g, 16.7 mmol)溶於MeOH (96 mL)、THF (48 mL)、及水(48 mL)之混合物中。向此攪拌混合物中添加LiOH-H_2O (4.21 g, 100 mmol)。將所得混合物加熱至60℃達6小時。接著將反應冷卻至室溫、濃縮，將殘餘物用EtOAc稀釋、用1N HCl酸化至pH~4，將層分離，將有機層用鹽水洗滌、以硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。LCMS-ESI+ (m/z)：C30H31F2N3O7之計算H+，理論值：583.21，實測值：583.868。

步驟*3*：三級丁基*(3-(*苄氧基*)-5-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-2-(((S)-1-*羥基丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲醯基*)-4-*側氧基吡啶*-1(4H)-*基*)(*丁*-3-*烯*-2-*基*)*胺甲酸酯的合成：

【0522】 在室溫下向3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基(三級丁氧基羰基)胺基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(1.5 g, 2.57 mmol)及(2S)-2-胺基丁-3-烯-1-醇鹽酸鹽(381 mg, 3.08 mmol)於DCM (12.0 mL)中之混合物中，添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺HCl (736 mg, 3.86 mmol)，接著添加1-羥基-7-氮雜苯并三唑(525 mg, 3.86 mmol)及DIEA (1.329 g, 10.3 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌整夜。接著將反應用DCM稀釋，用10%檸檬酸、鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析法純化。

步驟*4*：*3-(*苄氧基*)-1-(*丁*-3-*烯*-2-*基胺基*)-N*^{5}*-(2,4-*二氟苄基*)-N*^{2}*-((S)-1-*羥基丁*-3-*烯*-2-*基*)-4-*側氧基*-1,4-*二氫吡啶*-2,5-*二羧醯胺的合成：

【0523】 將三級丁基(3-(苄氧基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-2-(((S)-1-羥基丁-3-烯-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基吡啶-1(4H)-基)(丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(700 mg, 1.07 mmol)在室溫下溶於DCM (10 mL)中，並用於1,4-二噁烷中之4N HCl處理90分鐘。將反應濃縮，與乙酸乙酯(x5)共蒸發，接著與乙腈(x5)共蒸發。直接用於下一步驟中。

步驟*5*：*5-(*苄氧基*)-1-(*丁*-3-*烯*-2-*基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3-((S)-1-*羥基丁*-3-*烯*-2-*基*)-4,6-*二側氧基*-2,3,4,6-*四氫*-1H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三唑*-7-*羧醯胺的合成：

【0524】 將3-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基胺基)-N5-(2,4-二氟苄基)-N2-((S)-1-羥基丁-3-烯-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺(300 mg, 0.543 mmol)溶

於乙腈(1 mL)中。將所得混合物加熱至88℃。向此熱混合物中添加多聚甲醛(42.9 mg, 1.36 mmol)，接著添加TFA (0.15 mL)。加熱持續15小時。接著將反應冷卻至室溫，並濃縮。接著將所得殘餘物溶於DMF (2 mL)中，依序添加溴化苄(111 mg, 0.652 mmol)及碳酸鉀(600 mg, 4.34 mmol)。將所得混合物加熱至70℃達2小時。接著將其冷卻至室溫、分配於乙酸乙酯與水之間，將有機層用鹽水洗滌、以硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮、藉由正相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C30H30F2N4O5之計算H+，理論值：564.22，實測值：565.102。

步驟*6*：*5-(*苄氧基*)-1-(*丁*-3-*烯*-2-*基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3-((S)-1-*氟丁*-3-*烯*-2-*基*)-4,6-*二側氧基*-2,3,4,6-*四氫*-1H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-7-*羧醯胺*的合成：

【0525】 將5-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-((S)-1-羥基丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺(180 mg, 0.32 mmol)溶於DCM (3 mL)中，並冷卻至0℃。向此冷混合物中逐滴添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(423 mg, 1.91 mmol)。在添加後，將反應自冷卻浴移除，且使其溫熱至室溫，並在該溫度下攪拌整夜。接著將反應冷卻回0℃，用飽和碳酸氫鈉在劇烈攪拌下逐滴淬熄。將混合物用DCM萃取。將有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，藉由正相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C30H29F3N4O4之計算H+，理論值：566.21，實測值：567.120。

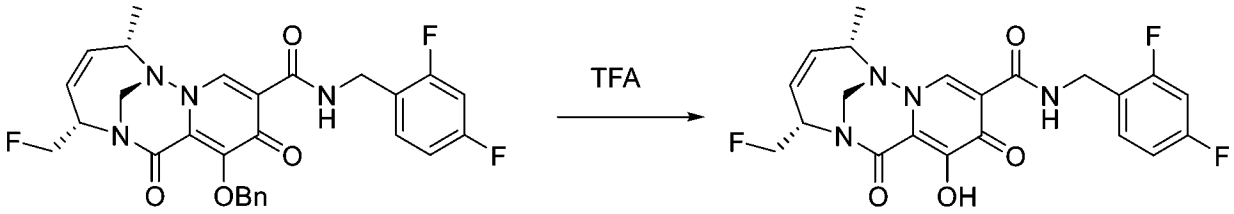
步驟*7*：*(1R,2S,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-5-(*氟甲基*)-2-*甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺*的合成：

【0526】 將5-(苄氧基)-1-(丁-3-烯-2-基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-((S)-1-氟丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-羧醯胺(100 mg, 0.177 mmol)溶於DCE (3 ml)中。添加霍維達-格拉布II催化劑(11.1 mg, 0.0177 mmol)。將所得混合物用氬氣吹掃5分鐘，接著將其密封並在80℃下加熱整夜。將反應冷卻至室溫，濃縮，藉由正相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C28H25F3N4O4之計算H+，理論值：538.18，實測值：539.105。

步驟*8*：*(1R,2S,5S)-N-(2,4-*二氟苄基*)-5-(*氟甲基*)-8-*羥基-*2*-甲基-*7,9*-二側氧基-*2,3,4,5,7,9*-六氫-*1,6*-甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁-*10*-羧醯胺的合成：

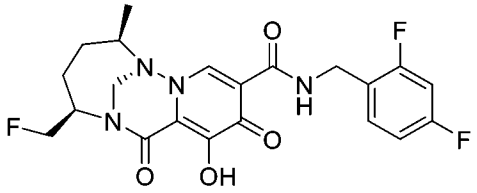
【0527】 將(1R,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-5-(氟甲基)-2-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(20 mg, 0.0371 mmol)在室溫下溶於EtOH (20 mL)中。向此攪拌混合物中添加10% Pd/C (4 mg)。將所得混合物除氣並用氮氣沖洗三次，除氣並用氫氣沖洗三次，接著將其在氫氣球下氫化1小時。將反應除氣並用氮氣沖洗，通過矽藻土過濾。將濾液濃縮，藉由逆相製備型HPLC純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C21H21F3N4O4之計算H+，理論值：450.15，實測值：451.224。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 10.5, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.71 – 4.43 (m, 6H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.61 – 1.39 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例97：(1R,2S,5S)-N-(2,4-二氟苄基)-5-(氟甲基)-8-羥基-2-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C97)的製備



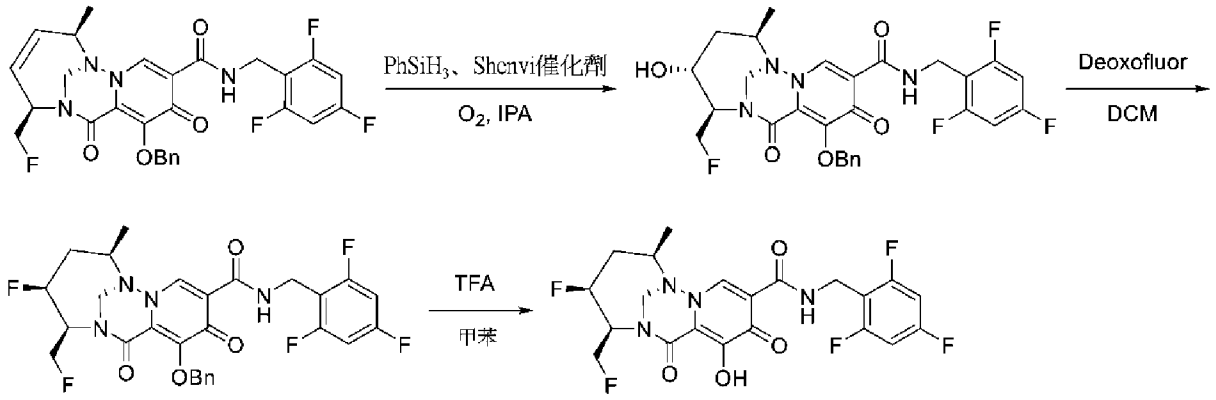
【0528】 將(1R,2S,5S)-8-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-5-(氟甲基)-2-甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(20 mg, 0.0371 mmol)（根據實例96製備）在室溫下用DCM (1.5 mL)及TFA (1.5 mL)之混合物處理2小時。將反應濃縮，並藉由逆相製備型HPLC純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C21H19F3N4O4之計算H+，理論值：448.14，實測值：449.179。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.19 – 10.11 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 2H), 5.81 (dt, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.66 – 5.59 (m, 1H), 5.54 – 5.39 (m, 1H), 5.13 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.80 – 4.55 (m, 5H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例98：(1S,2R,5R)-N-(2,4-二氟苄基)-5-(氟甲基)-8-羥基-2-甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C98)的製備



【0529】 (1S,2R,5R)-N-(2,4-二氟苄基)-5-(氟甲基)-8-羥基-2-甲基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺係根據實例96製造，不同之處在於在步驟3中使用(2R)-2-胺基丁-3-烯-1-醇代替(2S)-2-胺基丁-3-烯-1-醇鹽酸鹽。LCMS-ESI+ (m/z)：C21H21F3N4O4之計算H+，理論值：450.15，實測值：451.12。1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.33 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (td, J = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.86 (m, 2H), 4.79 – 4.39 (m, 7H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.62 (dt, J = 7.1, 3.5 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例99：(1S,2R,4S,5S)-4-氟-5-(氟甲基)-8-羥基-2-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C99)的製備



步驟*1*：*(1S,2R,4R,5R)-8-(*苄氧基*)-5-(*氟甲基*)-4-*羥基*-2-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺*的合成：

【0530】 向於IPA (3 ml)中之(1S,2R,5R)-8-(苄氧基)-5-(氟甲基)-2-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(116 mg, 0.208 mmol)（根據實例50製備）中，添加$PhSiH_3$ (45.1 mg, 0.417 mmol)，接著添加Shenvi催化劑(7.56 mg, 0.0012 mmol)，接著將混合物在O_2下在室溫下攪拌24小時。將反應藉由添加10%硫代硫酸鈉淬熄，接著將其用EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌，並用$MgSO_4$乾燥。在真空下移除溶劑。將粗材料藉由矽膠管柱純化，以獲得標題化合物。MS (*m/z*) $[M+H]^+$ 574.98。

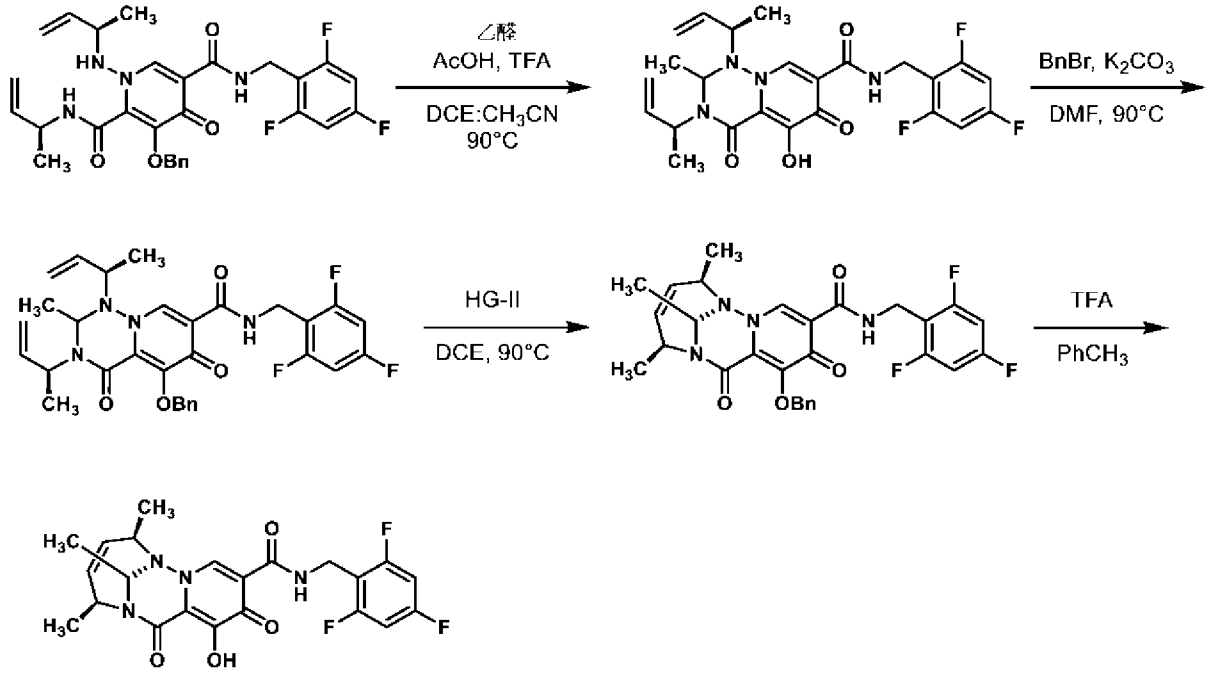
步驟*2*：*(1S,2R,4S,5S)-8-(*苄氧基*)-4-*氟*-5-(*氟甲基*)-2-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

【0531】 在0℃下在塑膠小瓶中向(1S,2R,4R,5R)-8-(苄氧基)-5-(氟甲基)-4-羥基-2-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(30 mg, 0.0522 mmol)中，添加於DCM (1 ml)中之deoxofluor（2.7 N於甲苯中）(0.193 ml, 0.522 mmol)。接著將反應在室溫下攪拌整夜。將反應在0℃下用飽和$NaHCO_3$淬熄，並用DCM萃取三次。將有機相用鹽水洗滌，並用$MgSO_4$乾燥。將粗材料藉由矽膠管柱純化，以獲得標題化合物。MS (*m/z*) $[M+H]^+$ 577.4。

步驟*3*：*(1S,2R,4S,5S)-4-*氟*-5-(*氟甲基*)-8-*羥基*-2-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,3,4,5,7,9-*六氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的合成：

【0532】 在室溫下向(1S,2R,4S,5S)-8-(苄氧基)-4-氟-5-(氟甲基)-2-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(66.2 mg, 0.115 mmol)中，添加於甲苯(0.5 ml)中之TFA (0.5 ml)。將反應混合物在室溫下攪拌整夜。在真空下移除溶劑，且將粗材料藉由製備型HPLC純化，以獲得標題化合物。MS (*m/z*) $[M+H]^+$ 487.05。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.80 – 6.56 (m, 2H), 5.41 – 5.21 (m, 1H), 5.12 – 4.88 (m, 2H), 4.86 – 4.55 (m, 4H), 3.49 (s, 1H), 2.46 – 2.26 (m, 1H), 2.10 – 1.86 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 3H), 1.54 – 1.14 (m, 1H)。

實例100：(1S,2R,5S)-8-羥基-2,5,13-三甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(C100)的製備



步驟*1*：*1-((R)*-丁*-3*-烯*-2*-基*)-3-((S)*-丁*-3*-烯*-2*-基*)-5*-羥基*-2*-甲基*-4,6*-二側氧基*-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-2,3,4,6*-四氫*-1H*-吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-7*-羧醯胺的合成：

【0533】 向20 mL微波小瓶中，依序添加3-(苄氧基)-N2-((S)-丁-3-烯-2-基)-1-(((R)-丁-3-烯-2-基)胺基)-4-側氧基-N5-(2,4,6-三氟苄基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺(500 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq)（以類似於實例24的方式製備，不同之處在於在步驟2中使用(S)-丁-3-烯-2醇代替丁-3-烯-2-醇）、乙醛(0.5 mL, 8.97 mmol, 10 eq)、二氯乙烷(3.2 mL)、及乙腈(3.2 mL)、冰醋酸(354 µL, 6.14 mmol, 6.8 eq)、及三氟乙酸(354 µL, 4.58 mmol, 5.1 eq)，且將小瓶立即密封，並移到預熱至90℃之熱板上。將溶液留在90℃下攪拌16.5小時，隨後立即將小瓶自熱源移除，使其冷卻至環境溫度。將小瓶之內含物於100 mL錐形瓶中合併，且添加飽和碳酸氫鈉(30 mL)及乙酸乙酯(20 mL)，並使其攪拌30分鐘。接著將層分離，將水層萃取至乙酸乙酯(2 x 20 mL)中，且將合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥、過濾、並濃縮。將所得殘餘物經由快速管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，提供1-((R)-丁-3-烯-2-基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-5-羥基-2-甲基-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺。ES/MS: 491.171 [M+H]+。

步驟*2*：*5-(*苄氧基*)-1-((R)*-丁*-3*-烯*-2*-基*)-3-((S)*-丁*-3*-烯*-2*-基*)-2*-甲基*-4,6*-二側氧基*-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-2,3,4,6*-四氫*-1H*-吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-7*-羧醯胺的合成：

【0534】 向20 mL小瓶中，添加1-((R)-丁-3-烯-2-基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-5-羥基-2-甲基-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺(123 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq)、碳酸鉀(178 mg, 1.3 mmol, 5.1 eq)、及二甲基甲醯胺(6 mL)。向懸浮液中添加溴化苄(89 μL, 0.75 mmol, 3.0 eq)，接著將懸浮液加熱至90℃達23小時，隨後立即將反應自熱源移除，使其冷卻至環境溫度。將反應混合物用氯化鋰水溶液(10% w/w, 10 mL)淬熄，並將層分離。將水層萃取至CH_2Cl_2 (2 x 15 mL)中，且將合併之有機萃取物用水(2 x 15 mL)、鹽水(15 mL)洗滌、以硫酸鎂乾燥、過濾、並濃縮。將所得殘餘物經由快速管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，提供5-(苄氧基)-1-((R)-丁-3-烯-2-基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-2-甲基-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺。ES/MS: 581.182 [M+H]+。

步驟*3*：*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-2,5,13-*三甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的合成：

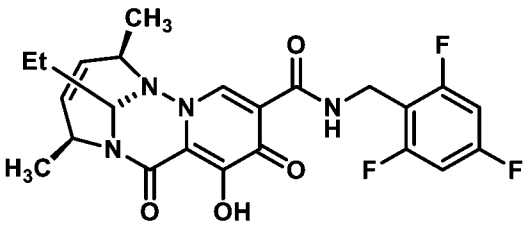
【0535】 向20 mL小瓶中，添加5-(苄氧基)-1-((R)-丁-3-烯-2-基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-2-甲基-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺(76 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq)、第二代霍維達-格拉布催化劑(8.3 mg, 0.013 mmol, 10 mol %)、及二氯乙烷(5 mL)。將溶液除氣，並置於氬氣氣氛下（此係以三重複進行）。接著為燒瓶配備空氣冷凝器，並在80℃下加熱21小時，隨後立即將其自熱源移除，並使其冷卻至環境溫度。經由過濾移除固體，在真空中移除揮發物，且將所得殘餘物經由快速管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，提供(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5,13-三甲基-7,9-二側氧基-N-

(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。ES/MS: 553.183 [M+H]+。

步驟*4*：*(1S,2R,5S)-8*-羥基-*2,5,13*-三甲基-*7,9*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-2,5,7,9*-四氫-*1,6*-甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻-*10*-羧醯胺的合成：

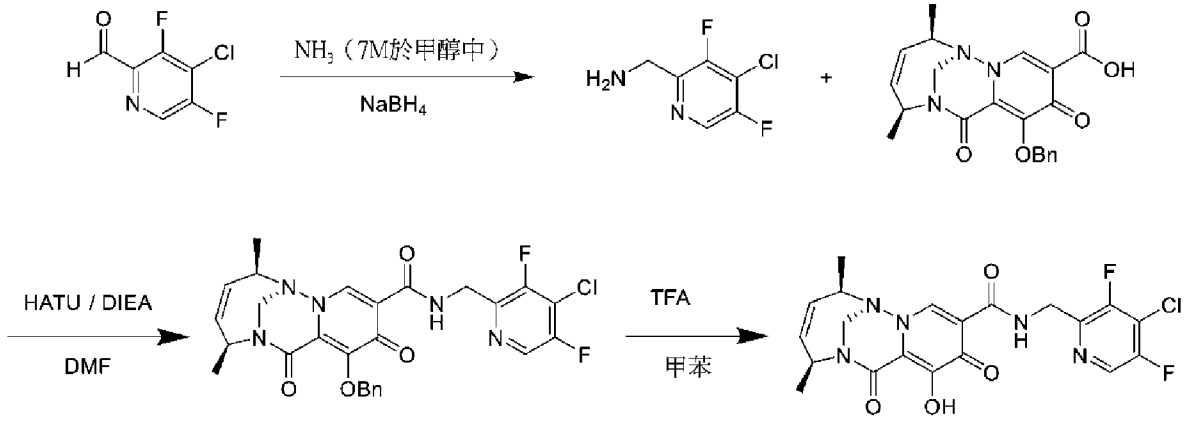
【0536】 向1打蘭(dram)小瓶中，添加(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5,13-三甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(43 mg, 0.077 mmol, 1.0 eq)、甲苯(0.7 mL)、及三氟乙酸(0.7 mL)。將反應在環境溫度下攪拌4.5小時，隨後立即在真空中移除揮發物，且將所得殘餘物經由製備型HPLC（0至100% CH_3CN/H_2O，具有0.1% TFA改質劑）純化，提供(1S,2R,5S)-8-羥基-2,5,13-三甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺。ES/MS: 463.215 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.25 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.50 – 5.39 (m, 1H), 5.35 (dt, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.75 – 4.59 (m, 2H), 3.66 (dt, J = 6.8, 3.3 Hz, 1H), 1.38 (dd, J = 7.1, 5.9 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例101：(1S,2R,5S)-13-乙基-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C101)的製備



【0537】 (1S,2R,5S)-13-乙基-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺係以類似於實例100的方式製備，不同之處在於在步驟1中使用丙醛代替乙醛。ES/MS: 477.186 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.24 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.67 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.66 – 5.50 (m, 1H), 5.50 – 5.42 (m, 1H), 5.34 (dt, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.74 – 4.58 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.52 (ddp, J = 21.9, 14.5, 7.5 Hz, 2H), 1.38 (dd, J = 10.5, 7.1 Hz, 6H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

實例102：(1S,2R,5S)-N-((4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C102)的製備



步驟*1*：*(4-*氯*-3,5-*二氟吡啶*-2-*基*)*甲胺的合成：

【0538】 將4 Å分子篩(1 g)添加至於MeOH中之4 mL 7 N NH_3中。攪拌2小時。藉由過濾移除分子篩。將濾液在室溫下用4-氯-3,5-二氟吡啶甲醛(202 mg,

1.14 mmol)處理。將反應混合物在r.t.下攪拌整夜。將反應混合物冷卻至0 ºC。在0 ºC下添加$NaBH_4$ (65 mg, 1.71 mmol)。接著將反應混合物溫熱至r.t.。在2小時內，將反應藉由飽和$NaHCO_3$ (10 mL)淬熄。添加EtOAc (2 x 10 mL)以萃取粗產物。接著將有機層用1N HCl (10 mL)處理。收集水層，並將其用$NaHCO_3$（飽和）處理，以使pH=8。Me-THF (1 x 10 mL)係用於萃取產物。將有機相分離並濃縮至乾，以提供產物，其可未經進一步純化直接使用。MS (m/z): 179.0 [M+H]+。

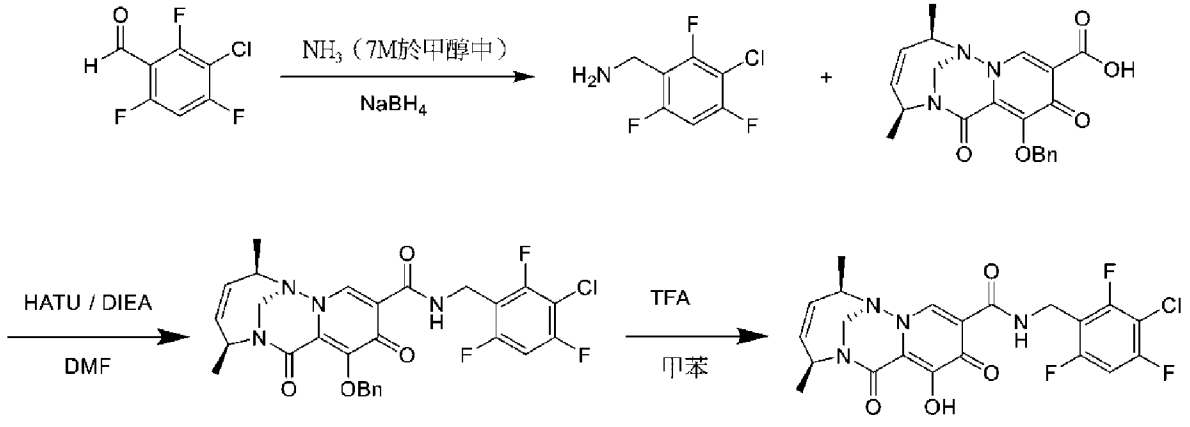
步驟*2*：*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-N-((4-*氯*-3,5-*二氟吡啶*-2-*基*)*甲基*)-2,5-*二甲基*-7,9-*二側氧基*-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻*-10-*羧醯胺的合成：

【0539】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧酸(150 mg, 0.379 mmol)（根據實例63製備）在rt下溶於DMF (1 mL)中。在氬氣氣氛下添加DIEA (0.264 mL, 1.52 mmol)。將所得反應混合物冷卻至0 ºC。接著添加HATU (216 mg, 0.569 mmol)。接著將所得反應混合物溫熱至rt，並在rt下攪拌1小時。向此反應混合物中，添加(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺(102 mg, 0.569 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液。接著將反應混合物在rt下攪拌17小時。將反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋，並用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)及水(10 mL)之混合物處理。接著將有機相依序用水(10 mL)及飽和鹽水(10 mL)洗滌。接著將有機相分離並濃縮。將殘餘物在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供產物。MS (*m/z*): 556.1 [M+H]+。

步驟*3*：*(1S,2R,5S)-N-((4*-氯-*3,5*-二氟吡啶-*2*-基*)*甲基*)-8*-羥基-*2,5*-二甲基-*7,9*-二側氧基-*2,5,7,9*-四氫-*1,6*-甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻-*10*-羧醯胺的合成：

【0540】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-N-((4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(100 mg, 0.180 mmol)在rt下溶於甲苯(2 mL)中。在攪拌下小心地添加TFA (2 mL)。將所得反應混合物在rt下攪拌17小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物溶解於MeOH中，並用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供產物。MS (m/z): 466.2 [M+H]+；^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.43 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 5.67 (dt, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 5.40 (ddt, J = 16.9, 10.3, 5.3 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 5.7, 1.8 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.84 (tt, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 7.1, 2.9 Hz, 6H)。

實例103：(1S,2R,5S)-N-(3-氯-2,4,6-三氟苄基)-8-羥基-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C103)的製備



步驟*1*：*(3*-氯-*2,4,6*-三氟苯基*)*甲胺的合成：

【0541】 將4 Å分子篩(1 g)添加至於MeOH中之4 mL 7N NH_3中。攪拌2小時。藉由過濾移除分子篩。將濾液在室溫下用3-氯-2,4,6-三氟苯甲醛(1000 mg, 5.14 mmol)處理。將反應混合物在r.t.下攪拌整夜。將反應混合物冷卻至0 ºC。在0 ºC添加$NaBH_4$ (292 mg, 7.71 mmol)。接著將反應混合物溫熱至r.t.。在2小時內，將反應藉由飽和$NaHCO_3$ (10 mL)淬熄。添加EtOAc (2 x 10 mL)以萃取粗產物。接著將有機層用1N HCl (10 mL)處理。收集水層，並將其用$NaHCO_3$（飽和）處理，以使pH=8。Me-THF (1 x 10 mL)係用於萃取產物。將有機相分離並濃縮至乾，以提供產物，其可未經進一步純化直接使用。MS (m/z): 196.0 [M+H]+。

步驟*2*：*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-N-(3*-氯-*2,4,6*-三氟苄基*)-2,5*-二甲基-*7,9*-二側氧基-*2,5,7,9*-四氫-*1,6*-甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻-*10*-羧醯胺的合成：

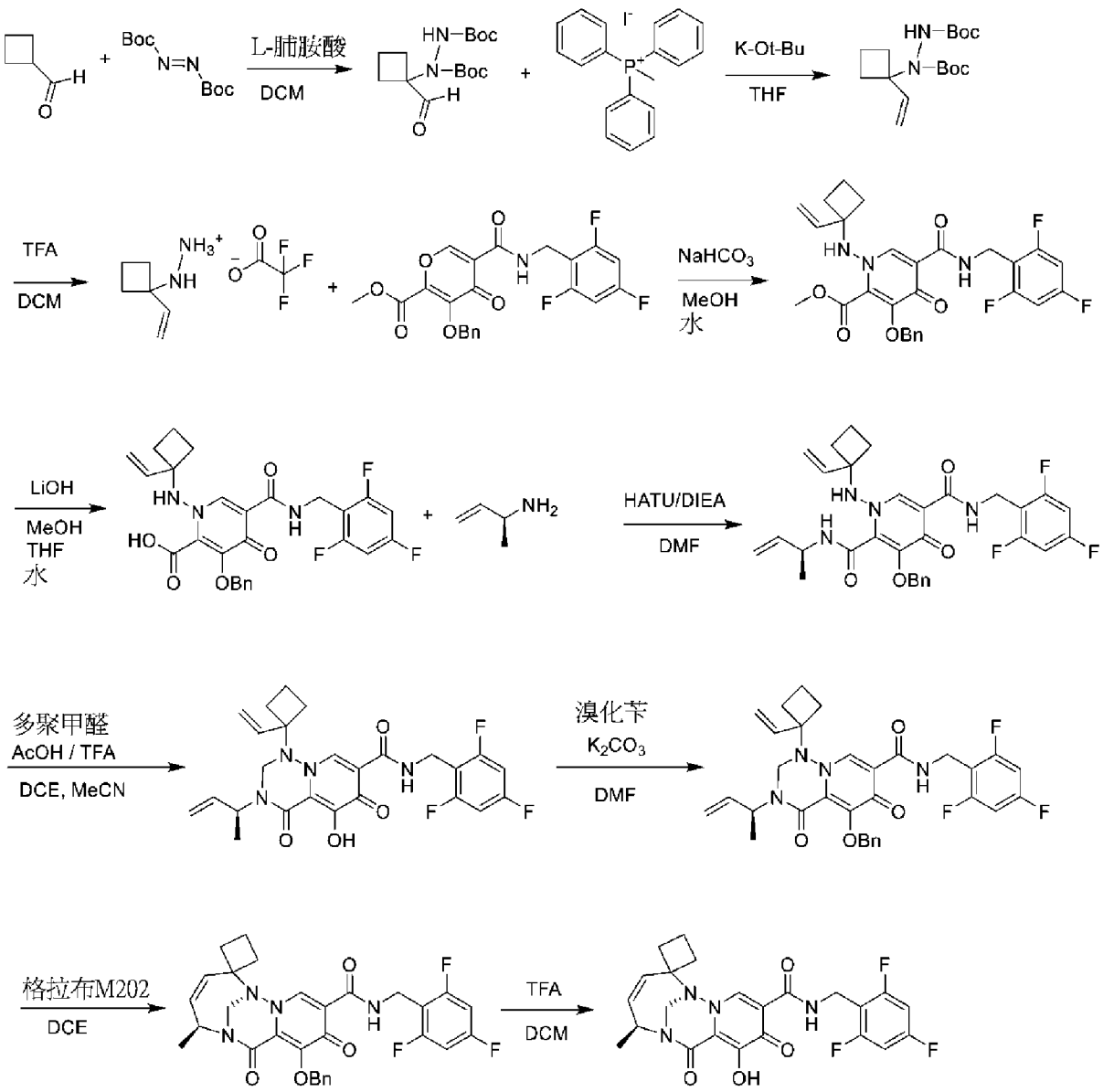
【0542】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧酸(200 mg, 0.506 mmol)（根據實例63製備）在rt下溶於DMF (1 mL)中。在氬氣氣氛下添加DIEA (0.35 mL, 2.02 mmol)。將所得反應混合物冷卻至0 ºC。接著添加HATU (250 mg, 0.658 mmol)。接著將所得反應混合物溫熱至rt，並在rt下攪拌1小時。向此反應混合物中，添加(3-氯-2,4,6-三氟苯基)甲胺(148 mg, 0.759 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液。接著將反應混合物在rt下攪拌17小時。將反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋，並用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)及水(10 mL)之混合物處理。接著將有機相依序用水(10 mL)及飽和鹽水(10 mL)洗滌。接著將有機相分離並濃縮。將殘餘物

在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供產物。MS (m/z): 572.9 [M+H]+。

步驟*3*：*(1S,2R,5S)-N-(3*-氯-*2,4,6*-三氟苄基*)-8*-羥基-*2,5*-二甲基-*7,9*-二側氧基-*2,5,7,9*-四氫-*1,6*-甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噻-*10*-羧醯胺的合成：

【0543】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-N-(3-氯-2,4,6-三氟苄基)-2,5-二甲基-7,9-二側氧基-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(130 mg, 0.227 mmol)在rt下溶於DMF (2 mL)中。添加LiCl (58 mg, 1.36 mmol)。將所得反應混合物在攪拌下在100 ºC下加熱6小時。接著將反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋，並用NH_4Cl（飽和水溶液）(10 mL)及1N HCl (10 mL)處理。將有機相分離，並用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。有機萃取物之濃縮提供粗產物。用矽膠管柱（0至100% EtOAc / Hex）進一步純化提供產物。MS (m/z): 483.2 [M+H]+；1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.26 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.05 (td, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 5.66 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.46 – 5.32 (m, 2H), 5.01 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.83 (tt, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 1.37 – 1.28 (m, 6H)。

實例104：(1'S,5'S)-8'-羥基-5'-甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-7',9'-二氫-5'H-螺[環丁烷-1,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻]-10'-羧醯胺(C104)的製備



步驟*1*：二-三級丁基*1-(1*-甲醯基環丁基*)*肼*-1,2*-二羧酸酯的合成：

【0544】 將環丁烷甲醛(1.64 g, 19.5 mmol)及二-三級丁基-二氮烯-1,2-二羧酸酯(3 g, 13 mmol)溶於DCM中。接著添加L-脯胺酸(0.15 g, 1.3 mmol)。將漿料在rt下攪拌2小時，接著在40℃下加熱5小時。經由旋轉蒸發器移除溶劑。將殘餘物分配於EtOAc(50 mL)與水(50 mL)之間。添加鹽水以促進分離。將有機相分離，並用水及鹽水洗滌。將有機相分離並濃縮，以提供淡黃色固體。在矽膠管柱上純化（用於Hex中之0至100% EtOAc）提供產物。1H NMR (400 MHz,

CD3CN) δ 9.99 – 9.39 (br, 1H), 7.69 – 6.55 (br, 1H), 2.48 – 2.20 (m, 4H), 1.82 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 1.61 – 1.34 (m, 18H)。

步驟*2*：二-三級丁基*1-(1*-乙烯基環丁基*)*肼-*1,2*-二羧酸酯的合成：

【0545】 在0℃下向甲基三苯基碘化鏻(5.56 g, 13.5 mmol)於THF (25 mL)中之懸浮液中，添加KOtBu (1.51 g, 13.5 mmol)。將混合物攪拌30分鐘。在10分鐘內逐滴添加二-三級丁基1-(1-甲醯基環丁基)肼-1,2-二羧酸酯(2.12 g, 6.74 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。將反應混合物溫熱至rt。在攪拌17小時後，將反應混合物冷卻至0 ºC。添加EtOAc (20 mL)。將所得反應混合物用飽和NH4Cl水溶液(10 mL)及水(10 mL)處理。將有機相分離，並將水相用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機相濃縮。藉由矽膠管柱層析法（0至50% EtOAc/己烷）純化提供產物。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.01 (br, 1H), 6.14 (dd, J = 17.4, 10.6 Hz, 1H), 5.31 – 4.97 (m, 2H), 2.53 – 2.22 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.83 – 1.64 (m, 2H), 1.44 (d, J = 16.0 Hz, 18H)。

步驟*3*：*2-(1*-乙烯基環丁基*)*肼-*1*-鎓*2,2,2*-三氟乙酸酯的合成：

【0546】 將二-三級丁基1-(1-乙烯基環丁基)肼-1,2-二羧酸酯(1.25 g, 4 mmol)在rt下溶於DCM (15 mL)中，並在氬氣下用冰水浴冷卻。添加TFA (15 mL)。使所得反應混合物溫熱至rt，並攪拌17小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物置於高真空下5小時，以提供產物。MS (m/z): 113.0 [M+H]+。

步驟*4*：甲基*3-(*苄氧基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1-((1-*乙烯基環丁基*)*胺基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸酯的合成：

【0547】 將2-(1-乙烯基環丁基)肼-1-鎓2,2,2-三氟乙酸酯(900 mg, 4 mmol)溶於MeOH (20 mL)中。接著添加呈固體之NaHCO3 (1.4 g, 16.8 mmol)。接著以一份添加呈固體之甲基3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-4H-哌喃-2-羧酸酯(1.5 g, 3.35 mmol)。添加水(10 mL)。將所得反應混合物在55℃下加熱17小時。接著將反應混合物用EtOAc (20 mL)稀釋，並用鹽水(20 mL)及水(20 mL)處理。將有機相分離並濃縮，以提供產物。MS (m/z): 542.0 [M+H]+。

步驟*5*：*3-(*苄氧基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1-((1-*乙烯基環丁基*)*胺基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸的合成：

【0548】 將甲基3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1-((1-乙烯基環丁基)胺基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(1.82 g, 3.36 mmol)在rt下溶於MeOH (30 mL)、水(15 mL)、及THF (10 mL)中。添加LiOH（5M於水中，5.38 mL）。將反應混合物在rt下攪拌20小時。將反應混合物小心地濃縮，以移除MeOH。將殘餘物稀釋，並用一些水(30 mL)潤洗，且用1N HCl酸化至pH=3。添加EtOAc (50 mL)以進行萃取。將有機相分離。將水層用更多EtOAc (30 mL)萃取。將合併之有機相用水及鹽水洗滌。將分離之有機相以Na_2SO^4乾燥，過濾並濃縮，以提供酸產物。MS (m/z): 527.9 [M+H]+。

步驟*6*：*(S)-3-(*苄氧基*)-N2-(*丁*-3-*烯*-2-*基*)-4-*側氧基*-N5-(2,4,6-*三氟苄基*)-1-((1-*乙烯基環丁基*)*胺基*)-1,4-*二氫吡啶*-2,5-*二羧醯胺的合成：

【0549】 將3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1-((1-乙烯基環丁基)胺基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(1.71 g, 3.24 mmol)在rt下在氬氣下溶於DMF (20 mL)中。添加DIEA (2.82 mL, 16.2 mmol)。將反應混合物用冰水浴冷卻。接著添加HATU (1.946 g, 4.86 mmol)。使反應混合物在低溫下攪拌5分鐘，接著移除冷浴。將反應混合物在rt下攪拌1小時。接著在rt下以一份添加(S)-丁-3-烯-2-胺HCl鹽(0.816 g, 7.59 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌17小時。接著將反應混合物用EtOAc (50 ml)稀釋，並依序用$NaHCO_3$（飽和）(20 mL)/水(20 mL)、NH4Cl (20 mL)、水(20 mL)、及鹽水(20 mL)洗滌。將有機相以Na_2SO_4乾燥，並過濾。將濾液濃縮，以提供產物。MS (m/z): 581.0 [M+H]+。

步驟*7*：*(S)-3-(*丁*-3-*烯*-2-*基*)-5-*羥基*-4,6-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1-(1-*乙烯基環丁基*)-2,3,4,6-*四氫*-1H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-7-*羧醯胺的合成：

【0550】 將(S)-3-(苄氧基)-N2-(丁-3-烯-2-基)-4-側氧基-N5-(2,4,6-三氟苄基)-1-((1-乙烯基環丁基)胺基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺(1.8 g, 3.1 mmol)溶於ACN (6 mL)及DCE (6 mL)中。添加多聚甲醛(245 mg, 7.75 mmol)。在不攪拌下依序逐滴添加AcOH (0.86 mL)及TFA (0.86 mL)。將反應在氬氣下在攪拌下加熱至85℃，並保持在該條件下24小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供產物。MS(m/z): 503.2 [M+H]+。

步驟*8*：*(S)-5-(*苄氧基*)-3-(*丁*-3-*烯*-2-*基*)-4,6-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1-(1-*乙烯基環丁基*)-2,3,4,6-*四氫*-1H-*吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-7-*羧醯胺的合成：

【0551】 將(S)-3-(丁-3-烯-2-基)-5-羥基-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1-(1-乙烯基環丁基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺(1.16 g, 2.31 mmol)在rt下溶於DMF (5 mL)中。添加K_2CO_3 (2.44 g, 17.7 mmol)。接著添加BnBr (1.38 g, 8.08 mmol)。將反應混合物加熱至73℃（浴溫度）達5小時。將反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋，並用水(20 mL)處理。將有機相分離。將水層用EtOAc (20 mL)萃取。將合併之有機相用水及鹽水洗滌。有機相之濃縮給出粗產物。在矽膠管柱上進一步純化（用0至100% EtOAc / Hex）提供產物。MS (m/z): 593.1 [M+H]+。

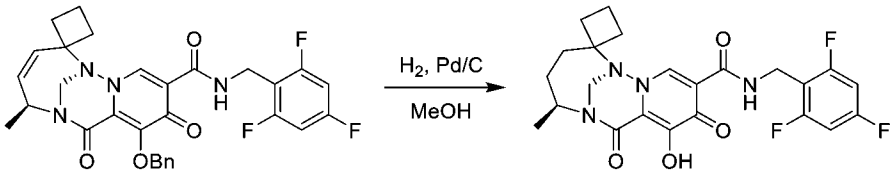
步驟*9*：*(1'S,5'S)-8'-(*苄氧基*)-5'*-甲基*-7',9'*-二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-7',9'*-二氫*-5'H-*螺*[*環丁烷*-1,2'-[1,6]*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮嘧*]-10'*-羧醯胺的合成：

【0552】 將(S)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1-(1-乙烯基環丁基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-羧醯胺(0.5 g, 0.85 mmol)溶於二氯乙烷(15 mL)中。將溶液用氬氣鼓泡10分鐘。添加格拉布催化劑M202 (211 mg, 0.22 mmol)。接著，再次實施氬氣吹掃10分鐘。將反應混合物在80 ºC下在氬氣下加熱24小時。實施另一輪的格拉布催化劑M202 (211 mg, 0.22)添加，接著實施氬氣吹掃10分鐘。將反應混合物在80 ºC下再次加熱24小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供產物。MS (m/z): 565.1 [M+H]+。

步驟10：(1'S,5'S)-8'-羥基-5'-甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-7',9'-二氫-5'H-螺[環丁烷-1,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻]-10'-羧醯胺的合成：

【0553】 將(1'S,5'S)-8'-(苄氧基)-5'-甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-7',9'-二氫-5'H-螺[環丁烷-1,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻]-10'-羧醯胺(12 mg, 0.0213 mmol)溶於甲苯(8 mL)中。在rt下添加TFA (9 mL)。將所得反應混合物在rt下攪拌17小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供產物。MS(m/z): 475.2 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.23 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.05 – 6.82 (m, 2H), 6.05 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 5.43 – 5.23 (m, 1H), 5.00 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.73 – 4.59 (m, 2H), 4.55 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 1.86 – 1.57 (m, 4H), 1.32 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

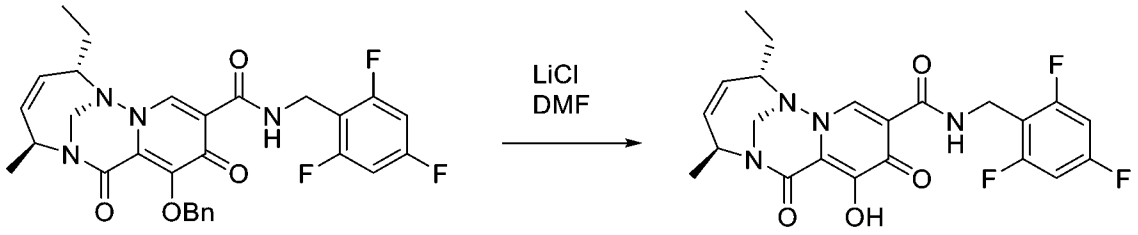
實例105：(1'S,5'S)-8'-羥基-5'-甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-4',5',7',9'-四氫-3'H-螺[環丁烷-1,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻]-10'-羧醯胺(C105)的製備



【0554】 將(1'S,5'S)-8'-(苄氧基)-5'-甲基-7',9'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-7',9'-二氫-5'H-螺[環丁烷-1,2'-[1,6]甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻]-10'-羧醯胺(10 mg, 0.0177 mmol)（根據實例104製備）溶於MeOH (10 mL)中。添加

Pd/C (10%) (12 mg)。將反應混合物在H_2氣球氣氛下攪拌6小時。接著將反應混合物過濾以移除催化劑。將濾液濃縮至乾。將殘餘物用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH_3CN以逆相製備型HPLC純化，以提供所欲產物。凍乾提供產物。MS (*m/z*): 477.1 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.35 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.64 – 4.57 (m, 4H), 4.45 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.21 – 2.00 (m, 4H), 1.85 (dt, J = 15.4, 5.0 Hz, 2H), 1.74- 1.39 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

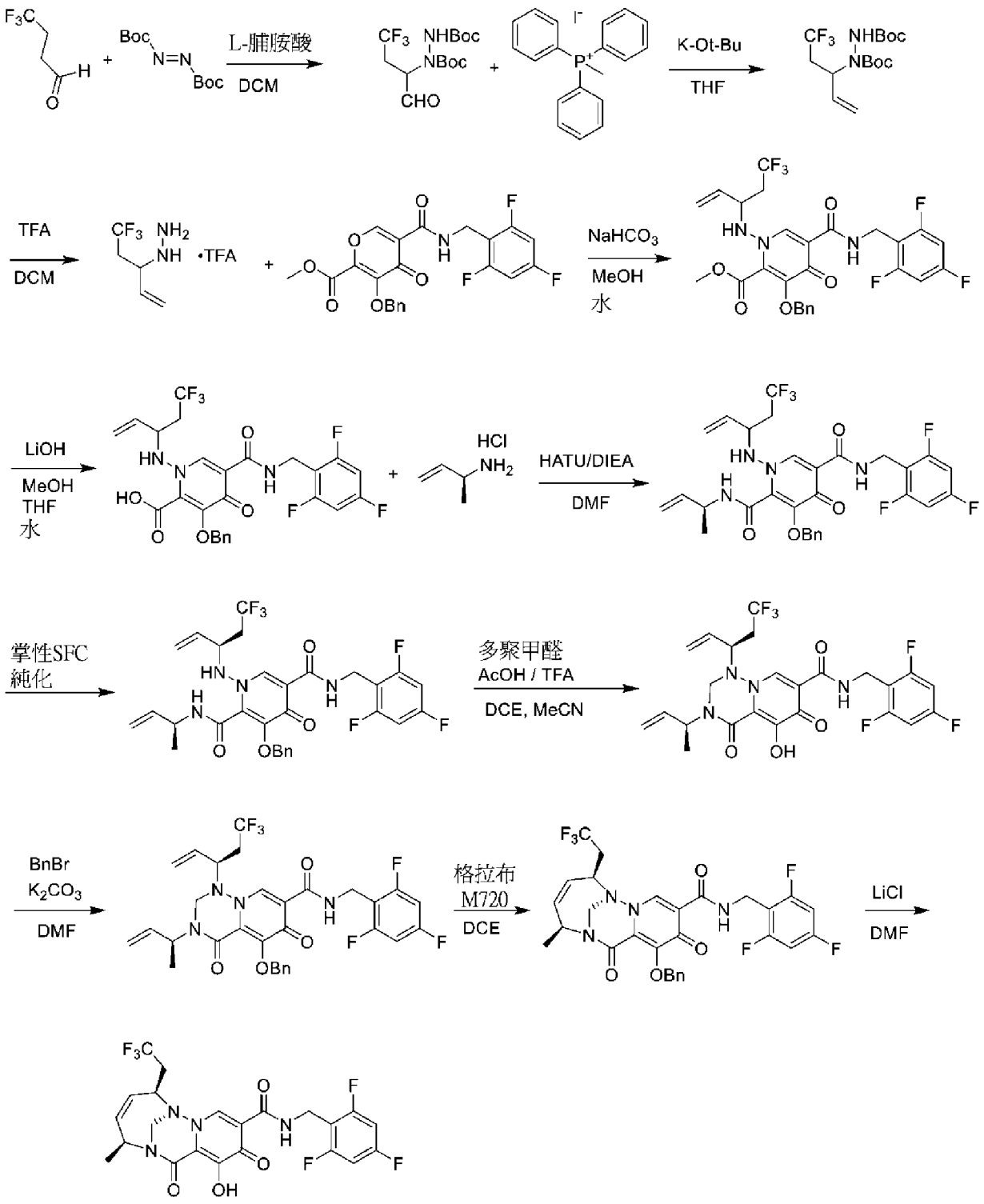
實例106：(1S,2S,5S)-2-乙基-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C106)的製備



【0555】 將(1S,2S,5S)-8-(苄氧基)-2-乙基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(8 mg, 0.0145 mmol)（根據實例72之步驟2作為次要產物**(B)**製備）及氯化鋰(6.1 mg, 0.145 mmol)於DMF (1 mL)中之反應混合物在100℃下攪拌整夜。將反應混合物過濾，裝載在逆相HPLC上（用於水中之5至100%乙腈洗提），以給出標題產物。MS (m/z) 463.20 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.51 (s, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 2H), 5.74 (ddd, J = 12.3, 3.1, 1.8 Hz, 1H), 5.57 (ddd, J = 12.4, 4.7, 2.1 Hz, 1H), 5.45 – 5.38 (m, 1H), 5.11 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.69

(d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 1H), 1.61 (tt, J = 12.3, 7.3 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.24 (ddd, J = 13.3, 9.4, 7.0 Hz, 1H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

實例107：(1S,2R,5S)-8-羥基-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺(C107)的製備：



步驟*1*：二-三級丁基*1-(4,4,4*-三氟*-1*-側氧基丁*-2*-基)肼*-1,2*-二羧酸酯的合成：

【0556】 將4,4,4-三氟丁醛(2.46 g, 19.5 mmol)及二-三級丁基-二氮烯-1,2-二羧酸酯(3 g, 13 mmol)溶於DCM (100 mL)中。接著添加L-脯胺酸(0.15 g, 1.3

mmol)。將漿料在rt下攪拌2小時，接著在40℃下加熱17小時。移除溶劑。將殘餘物在矽膠管柱上用於hex中之0至100% EtOAc純化，以提供產物。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 9.66 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.37 (m, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 2.87 (dtt, J = 15.5, 12.0, 5.8 Hz, 1H), 2.63 – 2.44 (m, 1H), 1.51 – 1.40 (m, 18H)。

步驟*2*：二-三級丁基*1-(5,5,5*-三氟戊*-1*-烯*-3*-基*)*肼*-1,2*-二羧酸酯的合成：

【0557】 在0℃下向甲基三苯基碘化鏻(7.03 g, 17 mmol)於THF (100 mL)中之懸浮液中，添加KOtBu (2.0 g, 17.8 mmol)。混合物變成黃色懸浮液並將其攪拌30分鐘。在10分鐘內逐滴添加二-三級丁基1-(4,4,4-三氟-1-側氧基丁-2-基)肼-1,2-二羧酸酯(2.5 g, 7.02 mmol)於THF (27 mL)中之溶液。將反應混合物溫熱至rt。在攪拌17小時後，將反應混合物冷卻至0 ºC，並添加EtOAc (20 mL)。將所得反應混合物用飽和NH4Cl水溶液(10 mL)及水(10 mL)處理。將有機相分離，並將水相用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機相濃縮，以提供橘色泡沫油狀物。藉由矽膠管柱層析法（0至50% EtOAc/己烷）純化提供產物。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.31 – 6.47 (m, 1H), 6.05 – 5.78 (m, 1H), 5.38 – 5.12 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.83 – 2.36 (m, 2H), 1.45 (d, J = 3.4 Hz, 18H)。

步驟*3*：*(5,5,5*-三氟戊*-1*-烯*-3*-基*)*肼三氟乙酸鹽的合成：

【0558】 將二-三級丁基1-(5,5,5-三氟戊-1-烯-3-基)肼-1,2-二羧酸酯(1.76 g, 4.97 mmol)在rt下溶於DCM (40 mL)中，並在氬氣下用冰水浴冷卻。添加TFA (20 mL)。使所得反應混合物溫熱至rt，並攪拌17小時。接著將反應混合物濃縮

至乾，且將殘餘物置於高真空下5小時，以提供產物。MS (m/z) 155.1 [M+H]+。

步驟*4*：甲基*3-(*苄氧基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1-((5,5,5-*三氟戊*-1-*烯*-3-*基*)*胺基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸酯的合成：

【0559】 將(5,5,5-三氟戊-1-烯-3-基)肼三氟乙酸鹽(1.32 g, 4.96 mmol)溶於MeOH (30 mL)中。接著添加呈固體之NaHCO3 (3.474 g, 41.4 mmol)，且出現一些氣泡。以一份添加呈固體之甲基3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-4H-哌喃-2-羧酸酯(1.85 g, 4.14 mmol)。添加水(15 mL)。將所得反應混合物在55℃下加熱17小時。接著將反應混合物用EtOAc (20 mL)稀釋，並用鹽水(20 mL)及水(20 mL)處理。將有機相分離並濃縮，以提供產物。MS (m/z) 584.3 [M+H]+。

步驟*5*：*3-(*苄氧基*)-4-*側氧基*-5-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1-((5,5,5-*三氟戊*-1-*烯*-3-*基*)*胺基*)-1,4-*二氫吡啶*-2-*羧酸的合成：

【0560】 將甲基3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1-((5,5,5-三氟戊-1-烯-3-基)胺基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸酯(2.41 g, 4.13 mmol)在rt下溶於MeOH (30 mL)、水(10 mL)、及THF (15 mL)中。添加LiOH（5 M於水中）(6.61 mL, 33.05 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌20小時。將反應混合物小心地濃縮，以移除MeOH。將殘餘物稀釋，並用一些水(30 mL)潤洗，接著用1N HCl酸化至pH=3。添加EtOAc (50 mL)，並將有機相用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將

合併之有機相用水及鹽水洗滌。將分離之有機相以Na2SO4乾燥，過濾並濃縮，以提供產物。MS (m/z) 570.2 [M+H]+。

步驟*6*：*3-(*苄氧基*)-N2-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-4-*側氧基*-N5-(2,4,6-*三氟苄基*)-1-((5,5,5-*三氟戊*-1-*烯*-3-*基*)胺基)-1,4-*二氫吡啶*-2,5-*二羧醯胺的合成：

【0561】 將3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1-((5,5,5-三氟戊-1-烯-3-基)胺基)-1,4-二氫吡啶-2-羧酸(2.35 g, 4.13 mmol)在rt下在氬氣下溶於DMF (20 mL)中。添加DIEA (3.59 mL, 20.6 mmol)，並將反應混合物冷卻至0℃。接著添加HATU (2.478 g, 6.19 mmol)，並將反應混合物在此溫度下攪拌5分鐘，之後移除冷浴。將反應混合物在rt下攪拌1小時。接著在rt下以一份添加(S)-甲基烯丙胺HCl鹽(1.05 g, 9.78 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌17小時。接著將反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋，並依序用NaHCO3（飽和）(20 mL)、水(20 mL)、NH4Cl (20 mL)、水(20 mL)、及鹽水(20 mL)洗滌。將有機相以Na2SO4乾燥並過濾。將濾液濃縮，以提供產物。MS (m/z) 623.3 [M+H]+。

步驟*7*：*3-(*苄氧基*)-N2-((S)-*丁*-3-*烯*-2-*基*)-4-*側氧基*-N5-(2,4,6-*三氟苄基*)-1-(((R)-5,5,5-*三氟戊*-1-*烯*-3-*基*)胺基)-1,4-*二氫吡啶*-2,5-*二羧醯胺的合成：

【0562】 使3-(苄氧基)-N2-((S)-丁-3-烯-2-基)-4-側氧基-N5-(2,4,6-三氟苄基)-1-((5,5,5-三氟戊-1-烯-3-基)胺基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺之兩奘非鏡像異構物之混合物經受掌性SFC（用ADH-25），並用IPA-NH3洗提，以提供3-(苄氧基)-N2-((S)-丁-3-烯-2-基)-4-側氧基-N5-(2,4,6-三氟苄基)-1-(((R)-5,5,5-三氟戊-1-

烯-3-基)胺基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺（作為第一峰）。MS (m/z) 623.3 [M+H]+。

步驟*8*：*3-((S)*-丁*-3*-烯*-2*-基*)-5*-羥基*-4,6*-二側氧基*-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1-((R)-5,5,5*-三氟戊*-1*-烯*-3*-基*)-2,3,4,6*-四氫*-1H*-吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-7*-羧醯胺的合成：

【0563】 將3-(苄氧基)-N2-((S)-丁-3-烯-2-基)-4-側氧基-N5-(2,4,6-三氟苄基)-1-(((R)-5,5,5-三氟戊-1-烯-3-基)胺基)-1,4-二氫吡啶-2,5-二羧醯胺(0.5 g, 0.803 mmol)溶於ACN (3 mL)及DCE (3 mL)中。添加多聚甲醛(63.4 mg, 2.01 mmol)。在不攪拌下依序逐滴添加AcOH (0.223 mL)及TFA (0.223 mL)。將反應在氬氣下在攪拌下加熱至85℃，並保持在該條件下24小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供產物。MS(m/z) 545.1 [M+H]+。

步驟*9*：*5-(*苄氧基*)-3-((S)*-丁*-3*-烯*-2*-基*)-4,6*-二側氧基*-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1-((R)-5,5,5*-三氟戊*-1*-烯*-3*-基*)-2,3,4,6*-四氫*-1H*-吡啶并*[2,1-f][1,2,4]*三咔*-7*-羧醯胺的合成：

【0564】 將3-((S)-丁-3-烯-2-基)-5-羥基-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1-((R)-5,5,5-三氟戊-1-烯-3-基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-羧醯胺(70 mg, 0.129 mmol)在rt下溶於DMF (5 mL)中。添加K2CO3 (136 mg, 0.98 mmol)。接著添加溴化苄(77 mg, 0.45 mmol)。將反應混合物加熱至73℃（浴溫度）達5小時。將反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋，並用水(20 mL)處理。將有

機相分離，並將水層用EtOAc (20 mL)萃取。將合併之有機相用水及鹽水洗滌。有機相之濃縮給出粗產物。在矽膠管柱上進一步純化（用0至100% EtOAc / Hex）提供產物。MS (m/z) 635.0 [M+H]+。

步驟*10*：*(1S,2R,5S)-8-(*苄氧基*)-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2-(2,2,2-*三氟乙基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的合成：

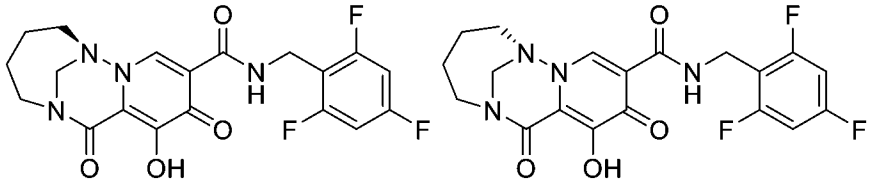
【0565】 將5-(苄氧基)-3-((S)-丁-3-烯-2-基)-4,6-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1-((R)-5,5,5-三氟戊-1-烯-3-基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三吖-7-羧醯胺(40 mg, 0.063 mmol)溶於二氯乙烷(5 mL)中。添加格拉布催化劑M720 (8.14 mg, 0.0124 mmol)。接著施用氬氣吹掃10分鐘。將反應混合物在80 ºC下在氬氣下加熱24小時。接著將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物在矽膠管柱上用0至100% EtOAc / Hex純化，以提供產物。MS (m/z) 607.0 [M+H]+。

步驟*11*：*(1S,2R,5S)-8-*羥基*-5-*甲基*-7,9-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-2-(2,2,2-*三氟乙基*)-2,5,7,9-*四氫*-1,6-*甲橋吡啶并*[1,2-b][1,2,5]*三偶氮噁*-10-*羧醯胺的合成：

【0566】 將(1S,2R,5S)-8-(苄氧基)-5-甲基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,5,7,9-四氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噁-10-羧醯胺(38 mg, 0.0627 mmol)溶於DMF (3 mL)中。在rt下添加LiCl (34.2 mg, 0.807 mmol)。將所得反應混合物在100 º下在攪拌下加熱7小時。接著將反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋，接著用1N HCl (10 mL)處理。將有機相分離，並用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機相濃縮以提供殘餘物，將其藉由逆相製備型

HPLC（用於具有0.1% TFA之水中之0至100% CH3CN）純化，以提供所欲產物。凍乾提供所欲產物。MS(m/z) 517.2 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.88 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.79 (dt, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 5.50 (dt, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 5.38 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.71 – 4.56 (m, 3H), 4.17 (tq, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 2.68 (dddd, J = 15.8, 13.2, 10.3, 5.4 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。

實例108及109：(1R)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺及(1S)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9-六氫-1,6-甲橋吡啶并[1,2-b][1,2,5]三偶氮噻-10-羧醯胺（C108及C109）的製備



【0567】 根據WO2019160783之實例2製備，在步驟3中使用(2,4,6-三氟苯基)甲胺代替(2,4-二氟苯基)甲胺。使用40%甲醇藉由掌性SFC分離，以給出峰1及峰2。

【0568】 峰1：MS-ESI (m/z) 423.1 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.23 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.66 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.82-4.61 (m, 3H), 4.42-4.36 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.23 -2.20 (m, 1H), 1.95-1.89 (m,1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H)。

【0569】 峰2：MS-ESI (m/z) 423.1 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.25 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.66 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.82-4.61 (m, 3H), 4.44-4.36 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.23 -2.20 (m, 1H), 1.95-1.89 (m,1H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H)。

實例110：HIV MT-4抗病毒及細胞毒性檢定

MT-4細胞中之抗病毒檢定

【0570】 以高通量384孔檢定格式測試化合物抑制在MT-4細胞中HIV-1 (IIIB)複製的能力。將化合物在384孔聚丙烯盤上連續稀釋(1:3)於DMSO中，並使用Biotek Micro Flow分配器及Labcyte ECHO聲學分配器將其進一步稀釋200倍於完全RPMI培養基(10% FBS, 1% P/S)中。各盤含有至多8個測試化合物，具有陰性（無藥物對照組）及5 μM AZT陽性對照組。將MT-4細胞用10 μL RPMI（模擬感染）或新鮮的HIV-1 IIIB濃縮病毒原液之1:250稀釋液預感染。將受感染及未受感染的MT-4細胞進一步稀釋於完全RPMI培養基中，並使用Micro Flow分配器將其添加至各盤中。在加濕及溫度控制的培養箱(37℃)中培養5天之後，將Cell Titer Glo (Promega)添加至檢定盤中，並使用Envision盤讀取儀讀取化學發光。EC_{50}值係定義為造成發光信號減少50%的化合物濃度，並使用S形劑量-反應模型計算以產生曲線擬合。

MT-4細胞中之細胞毒性檢定

【0571】 除了將未感染的MT-4細胞添加至含有測試化合物的各孔中之外，如上執行檢定。此外，將10 μM嘌呤黴素添加至各檢定盤的最後一行中，以評估細胞毒性之基本水平。

實例111：HIV MT-4血清變化(serum shift)抗病毒報導子檢定

【0572】 為了定量蛋白質與人類血清結合的量，將化合物連續稀釋(1:3)於DMSO中，並經由Labcyte ECHO機器人聲學轉移至384孔檢定盤上。各盤含有至多8個測試化合物，包括陰性及陽性對照組（分別為DMSO、5 μM AZT）。以二重複準備檢定盤，並在CCM（細胞培養基）或HS/CCM（人類血清/細胞培養基）中測試。先將MT-4細胞用pLai RLuc報導子病毒在37℃下預感染2小時，接著將其進一步稀釋於CCM（RPMI培養基、10% FBS、1% P/S）或HS/CCM（RPMI培養基、10% FBS、50% HS、1% P/S）中，且隨後使用Biotek Micro Flow分配器將其添加至各盤中。在加濕及溫度控制的培養箱(37℃)中培養72小時後，將Renilla Glo (Promega)添加至所有檢定盤中，並使用Envision盤讀取儀讀取化學發光。EC_{50}值係定義為造成發光信號減少50%的化合物濃度，並使用S形劑量-反應模型計算以產生曲線擬合。為了判定蛋白質結合的量，藉由除以EC_{50} (HS/CCM) / EC_{50} (CCM)來計算EC_{50}倍數變化（或EC_{50}變化）。

【0573】 本揭露之化合物在此檢定中展示出抗病毒活性，如下**表1**中所示。因此，本文所揭示之實施例之化合物可用於治療HIV病毒之增生、治療AIDS、或延緩AIDS或ARC症狀的發作。

表1

實例編號	MT4 EC_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	RLUC CCM (nM)	RLUC 50% HS (nM)	RLUC 變化
C1	20	10057	3.18	30.2	9
C2	18	12797	2.86	47.9	17
C3	1.7	13396	0.39	2.72	7
C4	1.2	11965	0.54	6.08	11
C5	3.4	14173	0.42	40.4	96
C6	7.5	9880	3.5	23.1	7
C7	2.1	9188	0.35	172	485
C8	1.8	4717	0.55	16.4	30
C9		25327			
C10	1.8	7572	0.4	339	854
C11	1.1	9929	0.27	7.32	27
C12	3.4	10845	0.77	273	356
C13	1.3	8872	0.25	4.07	16
C14	2.0	8056	0.71	31.1	44
C15	1.9	9972			
C16	1.1	11436	0.32	19.4	60
C17	0.91	11186	0.16	7.12	44
C18	4.3	13377			
C19	1.1	10209	0.41	60.3	148
C20	3.5	16591			
C21	1.7	11696	0.23	98.1	425
C22	2.2	16331			
C23	2.5	50000	0.29	14.5	51
C24	0.98	11413	0.44	328	747
C25	1.0	17448	0.47	68	147
C26	2.4	28143	0.63	349	552
C27	1.3	9549	0.55	594	1072
C28	1.4	6872	0.33	319	979
C29	0.71	18657	0.31	169	543
C30	1.3	35827	0.32	29	89
C31	0.9	7854	0.41	328	798
C32	2.4	28033	0.55	1.039	1.9

實例編號	MT4 EC_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	RLUC CCM (nM)	RLUC 50% HS (nM)	RLUC 變化
C33	4.0	32884	1.8	4.3	2.3
C34	1.4	8361	0.59	938	1587
C35	1.6	29913	1.3	188	149
C36	1.6	16563			
C37	1.3	8567	0.87	325	375
C38	1.5	13570	1.1	17	14
C39	3.5	20277	0.93	4.7	5
C40	2.1	15990	1.3	139	103
C41	1.2	14235	0.71	68.6	97
C42	2.2	7033	2.47	1881	761
C43	5.3	6106	1.68	544	324
C44	1.2	14955			
C45	1.8	11014			
C46	1.6	27042	0.44	468	1071
C47	1.8	11488	1.71	196	114
C48	1.5	50000			
C49a	1.2	11320	0.64	140	220
C49b	1.9	8926	1.0	462	450
C50	0.85	13332	0.37	850	2322
C51	1.3	9811	2.3	408	180
C52	1.5	9215	0.77	472.6	614
C53	1.3	9013	0.55	350.1	642
C54	2.3	47389	0.63	72.36	114
C55	1.3	29525	0.71	515.1	730
C56	1.1	10116	0.52	24.9	48
C57	1.2	8931	0.27	11.6	44
C58	1.5	11251	0.28	293.6	1034
C59	2.8	50000			
C60	95.7	50000	42.64	103.6	2
C61	2.8	50000	0.76	1.6	2
C62	1.4	50000			
C63					
C64	0.8	11354	0.27	150.3	549

實例編號	MT4 EC_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	RLUC CCM (nM)	RLUC 50% HS (nM)	RLUC 變化
C65	1.8	15419	0.44	63.8	146
C66	1. 4	10440	0.5	178.7	357
C67	1.9	25509	0.51	35.3	69
C68	1.6	17269	0.82	291.3	356
C69	1.5	38937	0.55	145.5	264
C70	1.2	11567	0.54	11.5	21
C71					
C72	0.5	13830	0.33	250.9	772
C73	0.8	7645	0.63	275.7	440
C74	0.9	6813	0.47	325.3	695
C75	2.0	10868	1.02	277.2	273
C76	1.0	16378	0.42	265.2	632
C77	2.0	15741	1.14	295.9	260
C78	1.6	13658	0.42	1037.5	2470
C79	4.6	50000	1.81	638.3	352
C80	8.1	25356	1.24	809.7	652
C81	1.5	13709	0.48	723.0	1509
C82	1.3	16836	0.73	75.0	102
C83	3.6	30477	1.97	260.9	132
C84	0.6	20471	0.26	24.9	95
C85		29000			
C86	0.5	26017	0.27	14.1	53
C87			0.68	197.9	289
C88	1.1	34277			
C89	1.1	37238	1.09	36.5	34
C90	2.0	47114	0.35	91.9	262
C91	1.9	31009	0.67	195.3	291
C92	1.5	17527	0.67	245.9	368
C93	16.9	50000	1.15	96.8	84
C94	25.1	50000	6.21	360.7	58
C95	12.3	50000	2.52	460.6	183
C96	11.2	5372	8.27	958.0	116
C97	34.9	9548	14.66	1733.9	118

實例編號	MT4 EC_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	RLUC CCM (nM)	RLUC 50% HS (nM)	RLUC 變化
C98	2.0	8926	1.03	462.2	450
C99	1.7	9444	0.52	349	669
C100	0.8	16230			
C101	19.7	33530			
C102					
C103					
C104	1.4	19699	0.44	140.0	
C105	3.0	13649	1.38	998.2	
C106	1.7	18413	0.22	106.8	
C107					
C108	3.3	22906	0.98	207.8	212
C109	1.2	15169	0.62	11.4	18

【0574】 **表1**中之數據代表各化合物在各檢定之隨時間的平均值。針對某些化合物，已進行多個檢定。

實例112：例示性化合物之半衰期

非臨床體內研究

【0575】 所有非臨床研究均根據美國國家衛生院(U.S. National Institutes of Health)所採用及頒布之實驗動物照護及使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)進行，且由機構動物照顧及使用委員會(Institution's Animal Care and Use Committee)或當地同等機構批准。

【0576】 測試化合物PK係在猴(Labcorp, Madison, WI)中判定，接著進行單次劑量靜脈內輸注30分鐘。給藥媒劑係10% N-甲基吡咯啶酮；50%聚乙二醇300及40%水(pH 8.3)，其係用於在猴中靜脈內投予。在給藥前、給藥後（基於

輸注開始）0.25、0.48（在輸注結束前）、0.58、0.75、1、1.5、2、4、8、12、24、48、72、96、120、144、及168小時收集連續血液樣本，並使用LC-MS/MS方法定量血漿測試化合物濃度。

血漿生物分析

【0577】 藉由將200 µl冷乙腈/內部標準溶液添加至含有各血漿樣本之50 µl等分試樣的96孔盤中，製備非臨床血漿樣本。在蛋白質沉澱後，將各上清液(50 µl)轉移至乾淨的96孔盤，並用450 µl的水稀釋。樣本注射體積係2 µl。藉由多個反應監測LC-MS/MS方法分析樣本。LC-MS系統係由下列所組成：具有兩個相同DIONEX UltiMate 3000 RS泵之Cohesive LX-2 multiplex、Hypersil Gold C18 HPLC管柱（50 × 2.1 mm，1.9 µm粒徑；Thermo Fisher Scientific）、及ABSciex QTRAP5500質譜儀LC-MS/MS系統。層析法係使用0.1%甲酸及於水溶液中之1%異丙醇(MP A)、及0.1%甲酸及於乙腈中之1%異丙醇(MP B)執行。將流速維持在0.5 mL/min（梯度：0至0.5分鐘，5% MP B；1.83分鐘，30% MP B；2.83至3.50分鐘，95% MP B；3.5至5分鐘，5% MP B）。

藥物動力學分析

【0578】 測試化合物於猴中之血漿PK參數係經由非房室(noncompartmental)分析評估，其使用軟體程式Phoenix WinNonlin第6.3版(Pharsight Corporation, Mountain View, CA)。以下血漿PK參數係在非臨床物種（若適當）中評估：觀察到的峰值血漿濃度(C_{max})、達到C_{max}之時間(T_{max})、最後可定量血漿濃度(C_{last})、$t_{1/2}$、C_{last}之時間(T_{last})、自時間0至C_{last}的血漿濃度-時

間曲線下面積(AUC) (AUC_{last})、自時間0至無限的AUC (AUC_{inf})、CL、平均滯留時間(MRT)、及穩定狀態下之分布體積(V_{ss})。

縮寫

AUC：血漿濃度-時間曲線下面積；

AUCinf：自時間0至無限的血漿濃度-時間曲線下面積；

CL：清除；

Cmax：觀察到的峰值血漿濃度；

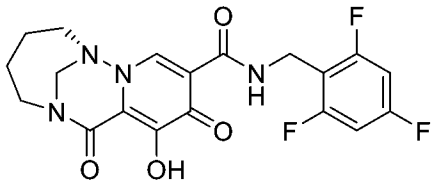
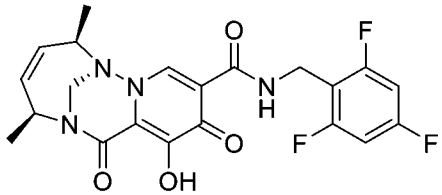
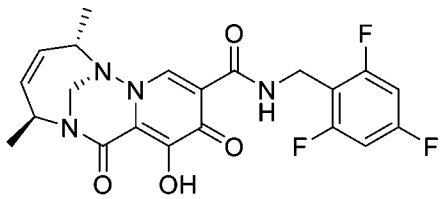
HPLC：高效液相層析法；

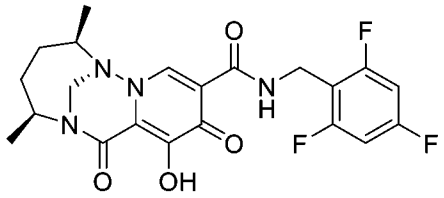
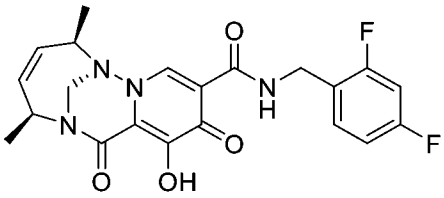
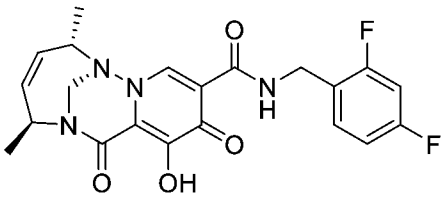
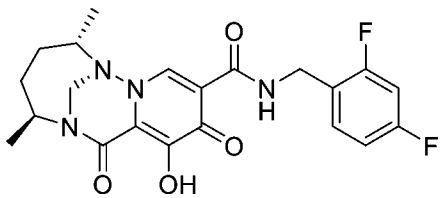
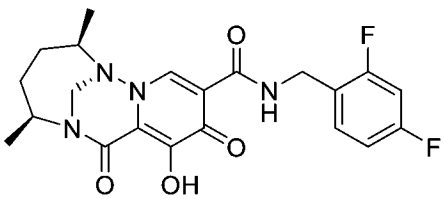
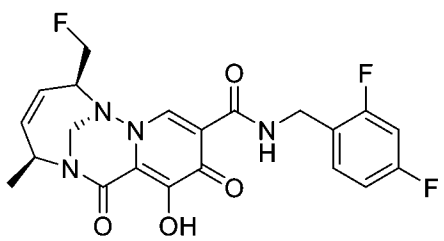
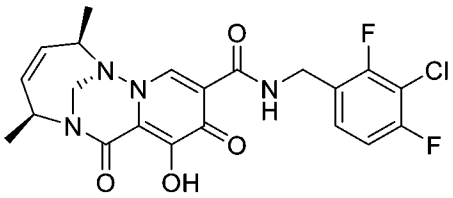
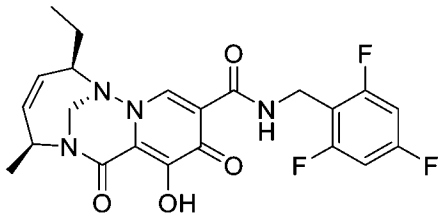
LC-MS/MS：液相層析法串聯質譜法；

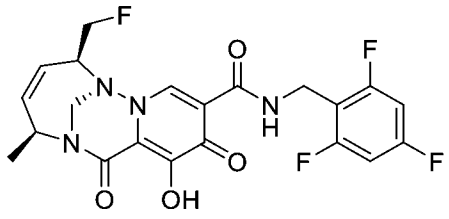
PK：藥物動力學；

Tmax：達到峰值血漿濃度之時間；

Vss：穩定狀態下之分布體積；

實例編號	結構	食蟹獼猴半衰期(h)
C109		4.7
C24		57
C25		55

C27		48
C29		32
C30		6
C31		9
C37		22
C44		29
C63		110
C72		51

C76		60

【0579】　在不與本實施方式不一致的情況下，本說明書中所引用之所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、國外專利、國外專利申請案、及非專利出版物全文以引用方式併入本文中。

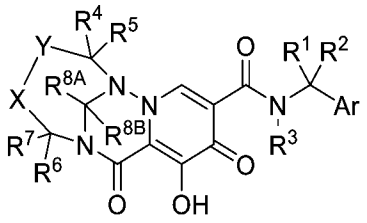
【0580】　根據前述將理解的是，雖然本文中已出於說明之目的描述具體實施例，但可在不偏離本揭露之精神及範疇的情況下進行各種修改。因此，除了隨附申請專利範圍，本揭露不受限制。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式I之化合物：



式I、

或其醫藥上可接受之鹽，其中

Ar 係 C_6-C_{10} 芳基或含有一、二、或三個選自 N、O、及 S 之雜原子的六至十員雜芳基；其中該 C_6-C_{10} 芳基或六至十員雜芳基可選地經 1 至 4 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、及 C_1-C_6 烷氧基；

R^1 係 H、C_1-C_3 烷基、或苯基；

R^2 係 H 或 C_1-C_3 烷基；

R^3 係 H 或 C_1-C_3 烷基；

R^4 及 R^5 各獨立地係 H、鹵素、氰基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_6-C_{10} 芳基、或含有一、二、或三個選自 N、O、及 S 之雜原子的六至十員雜芳基；其中該 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_6-C_{10} 芳基、或六至十員雜芳基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3 烷氧基、或 C_1-C_3 鹵烷氧基之基團取代；或

R^4 及 R^5 連接在一起以形成 3 至 6 員碳環或包含一個選自 N、O、及 S 之雜原子的 4 至 6 員雜環；

R^6係 H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或 C_1-C_6鹵烷基；

R^7係 H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或 C_1-C_6鹵烷基；

R^{8A}及 R^{8B}獨立地係 H、C_1-C_3烷基、或苄基；且

-X-Y-係–$(CR^{13A}R^{13B})_p$-CR^9=CR^{10}-或–$(CR^{13A}R^{13B})_q$-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-；其中

R^9係 H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、或 C_1-C_6烷氧基；

R^{10}係 H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、或 C_1-C_6烷氧基；或

R^9及 R^{10}與其等所附接之碳一起形成苯基或含有 1、2、或 3 個雜原子之 5 至 6 員雜芳環，該雜原子係獨立地選自 N、O、及 S；其中該苯基或該 5 至 6 員雜芳環可選地經 1、2、或 3 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及 C_1-C_3烷氧基；且

R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及 R^{13B}各獨立地係 H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基；或 C_1-C_6鹵烷基；或

R^{11A}、R^{12A}、R^{13A}、及 R^{13B}各獨立地係 H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或 C_1-C_6鹵烷基；且 R^{11B}及 R^{12B}與其等所附接之碳一起形成 3 至 6 員碳環；其中該 3 至 6 員碳環可選地經 1、2、或 3 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及 C_1-C_3烷氧基；

p 係 0 或 1；

q 係 0 或 1；

其中當-X-Y-係–$(CR^{13A}R^{13B})_q$-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-時，則：

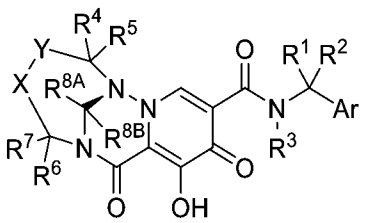
(v) R^4係鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或含有一、二、或三個選自 N、O、及 S 之雜原子的六至十員雜芳基；其中該 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或六至十員雜芳基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或 C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；且 R^5係 H、鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或含有一、二、或三個選自 N、O、及 S 之雜原子的六至十員雜芳基；其中該 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、或六至十員雜芳基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或 C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；或

(vi) R^4及 R^5連接在一起以形成 3 至 6 員碳環或具有一個雜原子之 4 至 6 員雜環；或

(vii) R^{8A}係 C_1-C_3烷基或苄基；或

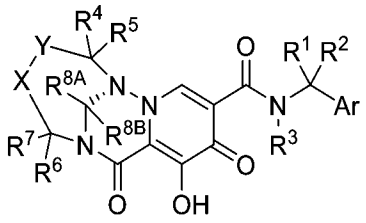
(viii) R^6係鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、或 C_1-C_6鹵烷基。

【請求項2】 如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式Ia：



式Ia。

【請求項3】 如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式Ib：



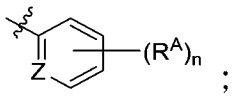
式Ib。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Ar係C_6-C_{10}芳基或含有一個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_6-C_{10}芳基或六至十員雜芳基可選地經1至4個獨立地選自由鹵素、C_1-C_6烷基、及C_1-C_6烷氧基所組成之群組的取代基取代。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Ar係C_6-C_{10}芳基或含有一個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_6-C_{10}芳基或六至十員雜芳基可選地經1至4個鹵素取代。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Ar係C_6-C_{10}芳基或含有一個選自N、O、及S之雜原子的六至十員雜芳基；其中該C_6-C_{10}芳基或六至十員雜芳基可選地經1至3個獨立地選自Cl及F之取代基取代。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Ar係下式之基團：

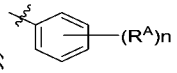


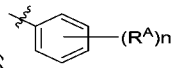
其中 Z 係 N 或 CR^A；n 係 0、1、2、3、或 4；且各 R^A 獨立地係鹵素、C_1-C_6烷基、及 C_1-C_6烷氧基。

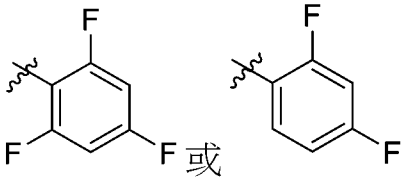
【請求項8】 如請求項7之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Z係CH或N。

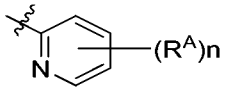
【請求項9】 如請求項7或8之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Z係CH。

【請求項10】如請求項7或8之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Z係N。

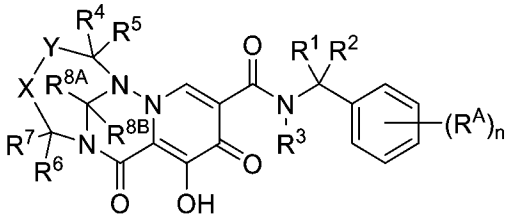
【請求項11】如請求項1至9中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Ar係  ；n係1、2、3、或4；且各R^A係獨立地選自鹵素及C_1-C_6烷氧基。

【請求項12】如請求項1至9及11中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，Ar係  ；n係1、2、3、或4；且各R^A獨立地係鹵基或-O-C_{1-4}烷基。

【請求項13】如請求項1至9、11、及12中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Ar係  。

【請求項14】如請求項1至8及10中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Ar係  ，n係1、2、或3，且各R^A獨立地係氟基或氯基。

【請求項15】如請求項1至9及11至13中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式II：



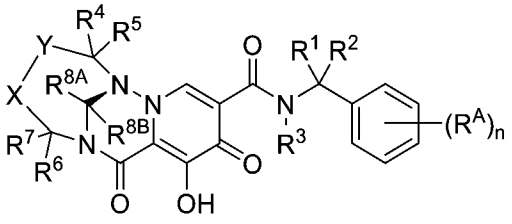
式II，

其中

n係0、1、2、3、或4；且

各R^A獨立地係鹵素、C_1-C_6烷基、及C_1-C_6烷氧基。

【請求項16】如請求項1至9、11至13、及15中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式IIa：



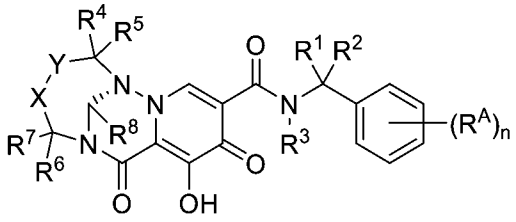
式IIa，

其中

n係0、1、2、3、或4；且

各R^A獨立地係鹵素、C_1-C_6烷基、及C_1-C_6烷氧基

【請求項17】如請求項1至9、11至13、及15中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式IIb：



式IIb，

其中

n 係 0、1、2、3、或 4；且

各 R^A 獨立地係鹵素、C_1-C_6 烷基、及 C_1-C_6 烷氧基。

【請求項18】如請求項1至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中-X-Y-係–$(CR^{13A}R^{13B})_q$-CR^9=CR^{10}-。

【請求項19】如請求項1至18中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中-X-Y-係–$CR^{13A}R^{13B}$-CR^9=CR^{10}-。

【請求項20】如請求項1至19中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中-X-Y-係–CH_2-CR^9=CR^{10}-。

【請求項21】如請求項1至18中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中-X-Y-係-CR^9=CR^{10}-。

【請求項22】如請求項1至21中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成苯基或含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N、O、及S；其中該苯基或該5至6員雜芳環

可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

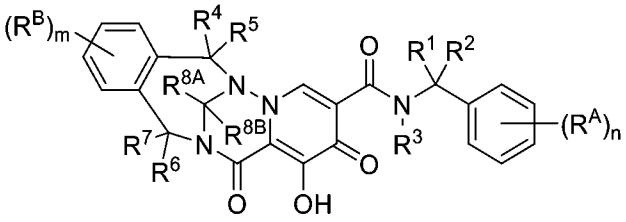
【請求項23】如請求項1至22中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成苯基或含有1、2、或3個雜原子之5至6員雜芳環，該雜原子係獨立地選自N及O；其中該苯基或該5至6員雜芳環可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

【請求項24】如請求項1至23中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^9係H或鹵素；且R^{10}係H或鹵素；或R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成苯基，其中該苯基可選地經1、2、或3個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

【請求項25】如請求項1至24中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^9係H或鹵素；且R^{10}係H或鹵素；或R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成苯基，其中該苯基可選地經一個選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、及C_1-C_3烷氧基。

【請求項26】如請求項1至25中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^9係H或鹵素；且R^{10}係H或鹵素；或R^9及R^{10}與其等所附接之碳一起形成苯基，其中該苯基可選地經一個鹵素取代。

【請求項27】如請求項1至26中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式III：



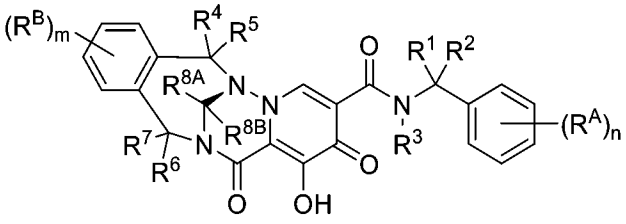
式III；

其中

m 係 0、1、2、或 3；且

各 R^B 獨立地係鹵素、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、或 C_1-C_3 烷氧基。

【請求項28】如請求項1至26及27中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式IIIa：



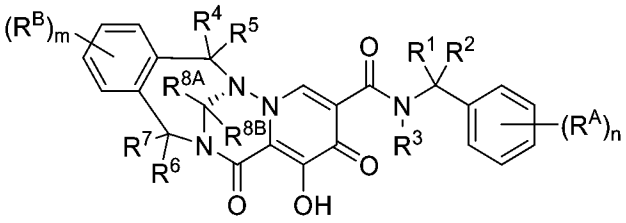
式IIIa；

其中

m 係 0、1、2、或 3；且

各 R^B 獨立地係鹵素、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、或 C_1-C_3 烷氧基。

【請求項29】如請求項1至26及27中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式IIIb：



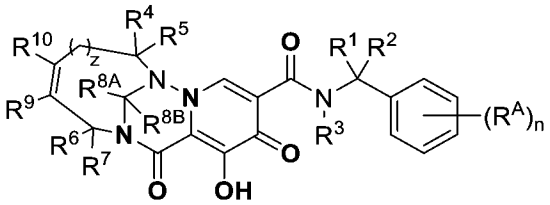
式IIIb；

其中

m 係 0、1、2、或 3；且

各 R^B 獨立地係鹵素、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、或 C_1-C_3 烷氧基。

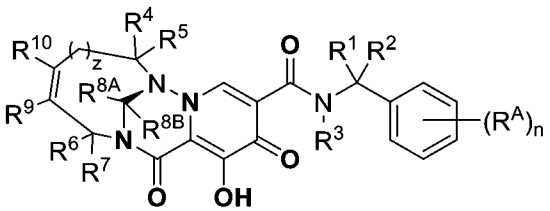
【請求項30】如請求項1至26中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式IV：



式IV；

其中 z 係 0 或 1。

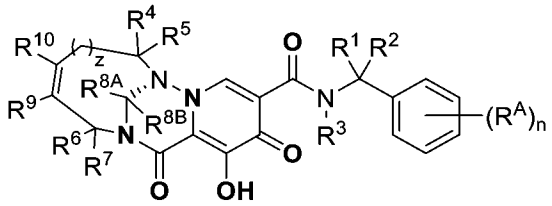
【請求項31】如請求項1至26及30中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式IVa：



式IVa；

其中 z 係 0 或 1。

【請求項32】如請求項1至26及30中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式IVb。



式IVb；

其中 z 係 0 或 1。

【請求項33】如請求項1至32中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中各R^9及R^{10}獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、或C_1-C_6烷氧基。

【請求項34】如請求項1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中各R^9及R^{10}獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項35】如請求項1至34中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中各R^9及R^{10}獨立地係H或鹵素。

【請求項36】如請求項29至35中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中z係0。

【請求項37】如請求項29至35中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中z係1。

【請求項38】如請求項30之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

z 係 0；

R^1、R^2、及 R^3 各係 H；

R^4 及 R^5 獨立地係 H、鹵素、氰基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_6-C_{10} 芳基、或含有一、二、或三個選自 N、O、及 S 之雜原子的六至十員雜芳基；

R^6 及 R^7 獨立地係 H、鹵素、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、或 C_1-C_6 鹵烷基；

R^{8A} 及 R^{8B} 皆係 H；

R^9 及 R^{10} 各獨立地係 H、鹵素、C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵烷基；

各 R^A 獨立地係氟基或氯基；

n 係 1、2、或 3。

【請求項39】如請求項30之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

z 係 0；

R^1、R^2、及 R^3 各係 H；

R^4 及 R^5 獨立地係 H、鹵素、氰基、C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 烷氧基；

R^6 及 R^7 獨立地係 H、鹵素、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、或 C_1-C_6 鹵烷基；

R^{8A} 及 R^{8B} 皆係 H；

R^9 及 R^{10} 各獨立地係 H、鹵素、C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵烷基；

各 R^A 獨立地係氟基或氯基；

n 係 1、2、或 3。

【請求項40】如請求項30之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

z 係 0；

R^1、R^2、及 R^3 各係 H；

R^4及R^5獨立地係H、鹵素、或C_1-C_6烷基；

R^6及R^7獨立地係H、鹵素、或C_1-C_6烷基；

R^{8A}及R^{8B}皆係H；

R^9及R^{10}各獨立地係H、鹵素、或C_1-C_6烷基；

各R^A獨立地係氟基或氯基；

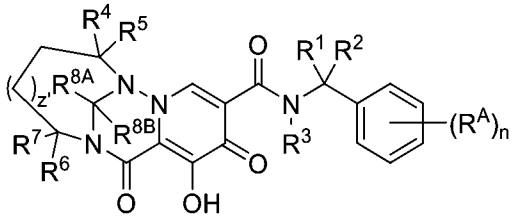
n係1、2、或3。

【請求項41】如請求項1至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中-X-Y-係–$(CR^{13A}R^{13B})_q$-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-。

【請求項42】如請求項1至17及41中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中-X-Y-係–$CR^{13A}R^{13B}$-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-。

【請求項43】如請求項1至17及41中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中-X-Y-係-$CR^{11A}R^{11B}$-$CR^{12A}R^{12B}$-。

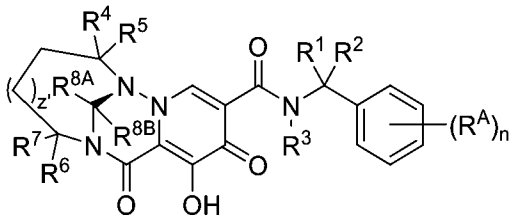
【請求項44】如請求項1至17及43中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式V：



式V；

其中z’係1或2。

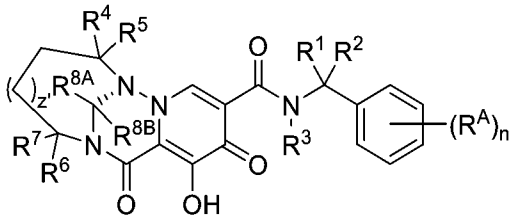
【請求項45】如請求項1至17、43、及44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式Va：



式Va；

其中 z’係 1 或 2。

【請求項46】如請求項1至17、43、及44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式Vb：



式Vb；

其中 z’係 1 或 2。

【請求項47】如請求項44至46中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中z’係1。

【請求項48】如請求項44至46中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中z’係2。

【請求項49】如請求項1至48中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{8B}係H。

【請求項50】如請求項1至49中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{8A}係H。

【請求項51】如請求項1至50中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{3}係H。

【請求項52】如請求項1至51中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1}及R^{2}皆係H。

【請求項53】如請求項1至52中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中各R^{4}及R^{5}獨立地係H或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代。

【請求項54】如請求項1至53中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4}係H或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；且R^{5}係H或C_1-C_6烷基。

【請求項55】如請求項1至54中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4}係H或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、C_1-C_3烷氧基、或C_1-C_3鹵烷氧基之基團取代；且R^{5}係H。

【請求項56】如請求項1至52中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4}及R^{5}獨立地係H、Me、OMe、或-CH_2F。

【請求項57】如請求項1至52中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4}及R^{5}連接在一起以形成包含一個雜原子之4至6員雜環，該雜原子係選自N、O、及S。

【請求項58】如請求項1至57中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係H、鹵素、C_1-C_6烷基、或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項59】如請求項1至55中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係H、C_1-C_6烷基、或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項60】如請求項1至59中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係H、甲基、或CH_2F。

【請求項61】如請求項1至58中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係H、鹵素、或C_1-C_6烷基。

【請求項62】如請求項1至61中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係鹵素或C_1-C_6烷基。

【請求項63】如請求項1至62中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係C_1-C_6烷基。

【請求項64】如請求項1至63中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係甲基。

【請求項65】如請求項1至61中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係H。

【請求項66】如請求項1至65中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^7係H、鹵素、C_1-C_6烷基、或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項67】如請求項1至66中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^7係H、鹵素、或C_1-C_6烷基。

【請求項68】如請求項1至67中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^7係鹵素或C_1-C_6烷基。

【請求項69】如請求項1至68中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^7係C_1-C_6烷基。

【請求項70】如請求項1至67中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^7係H。

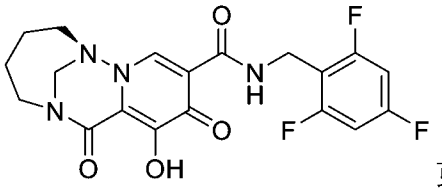
【請求項71】如請求項1至70中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、鹵素、C_1-C_6烷基、或C_1-C_6烷氧基。

【請求項72】如請求項1至71中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、鹵素、或C_1-C_6烷氧基。

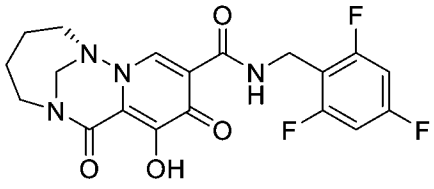
【請求項73】如請求項1至72中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、鹵素、或甲氧基。

【請求項74】如請求項1至73中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及R^{13B}各獨立地係H、氟基、或甲氧基。

【請求項75】一種化合物，其具有下式：

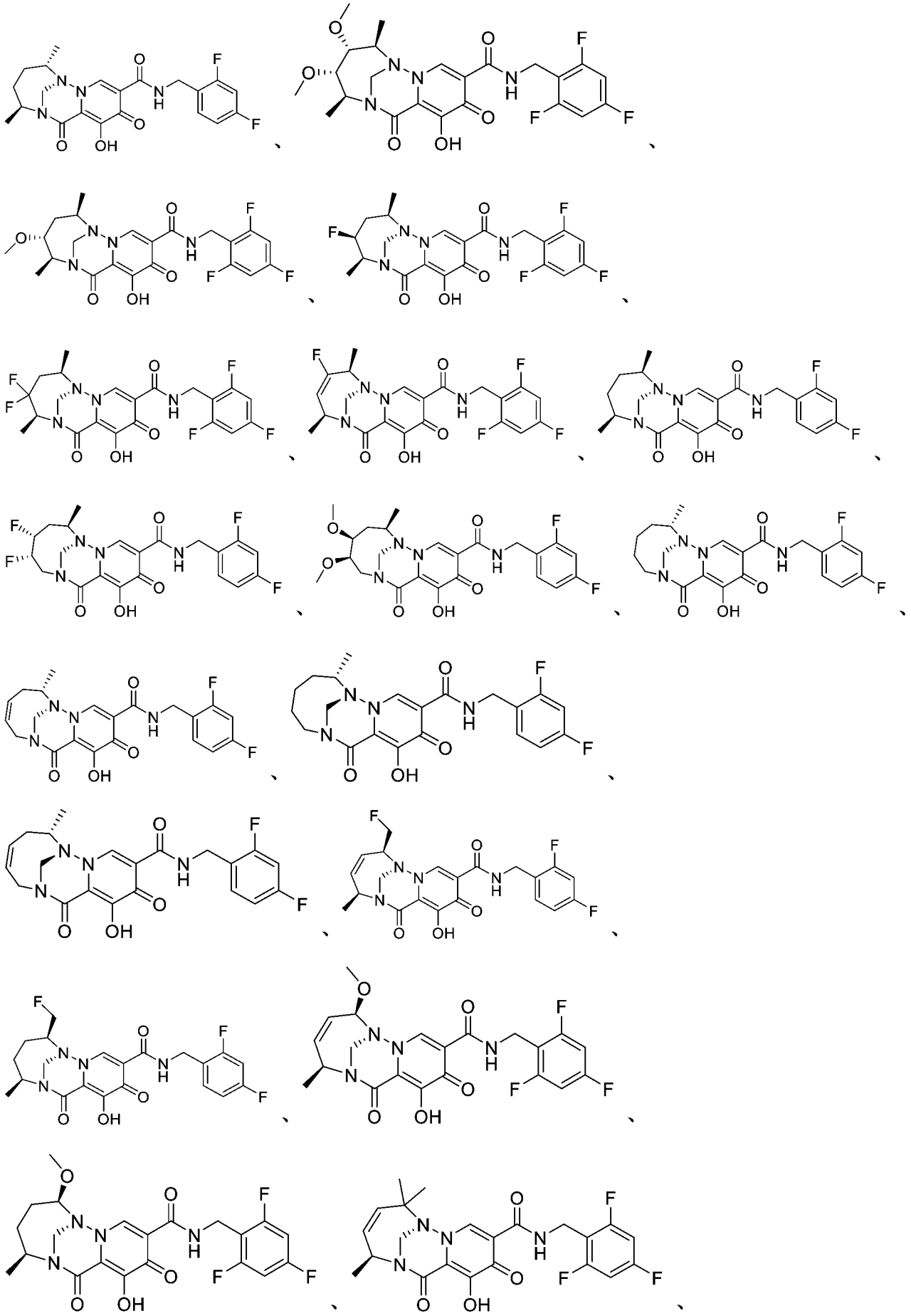


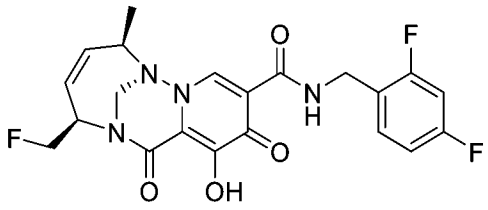
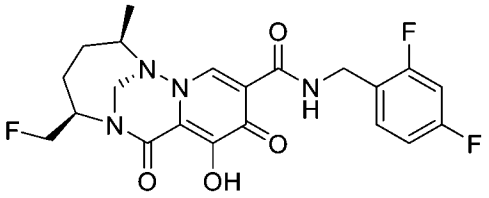
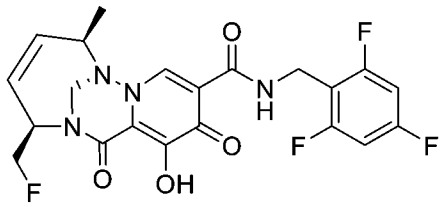
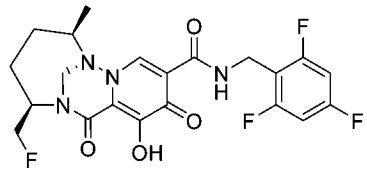
或



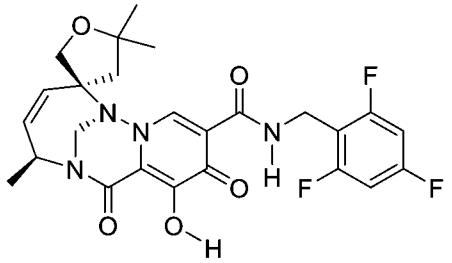
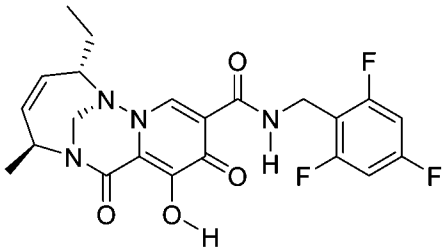
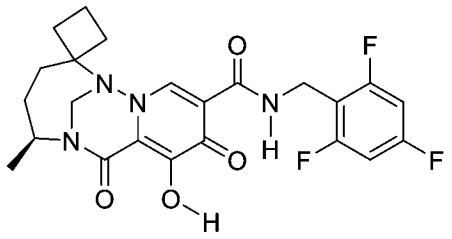
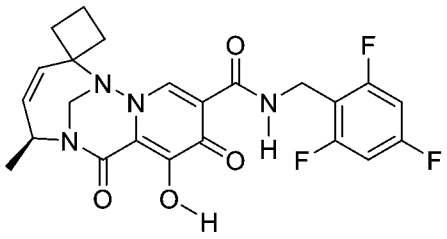
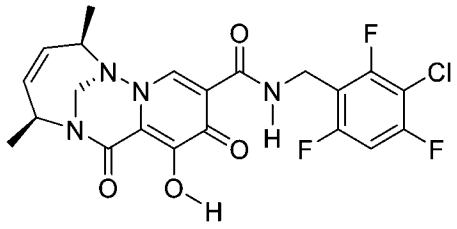
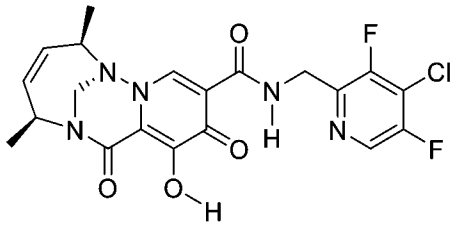
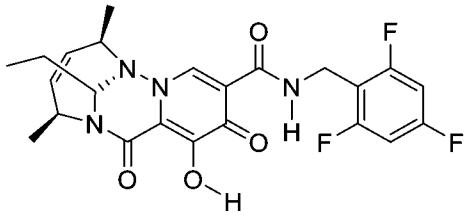
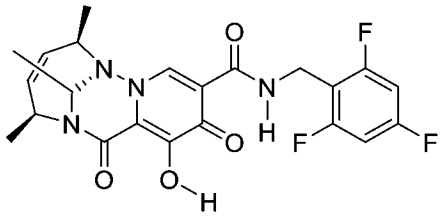
；或其醫藥上可接受之鹽。

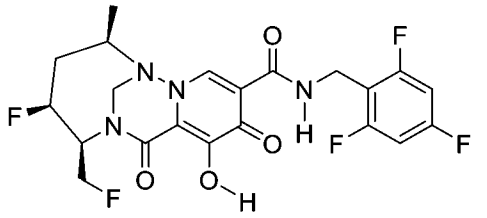
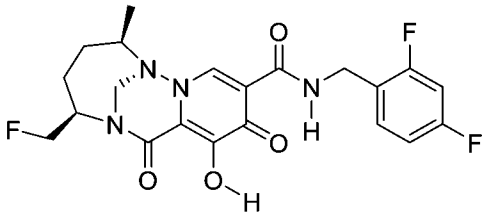
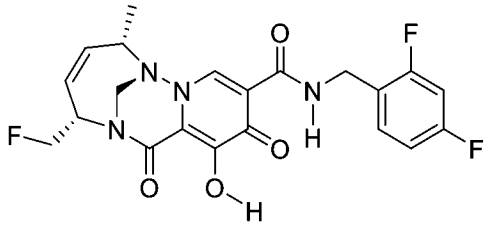
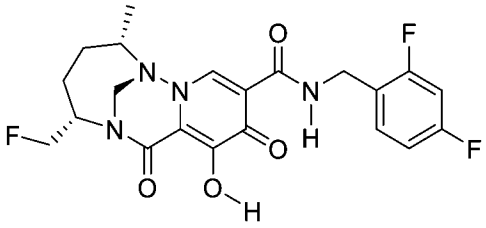
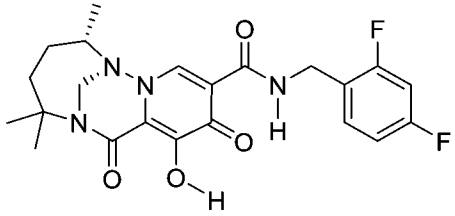
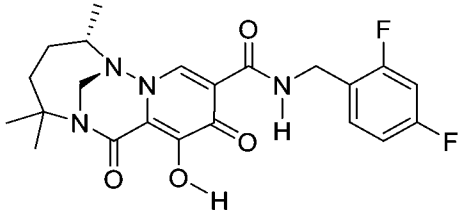
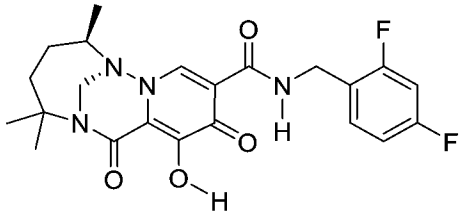
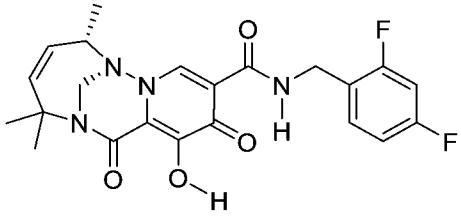
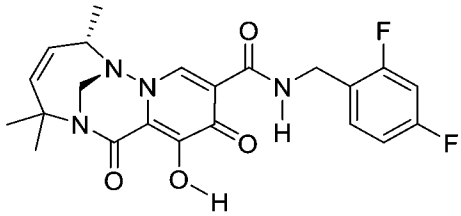
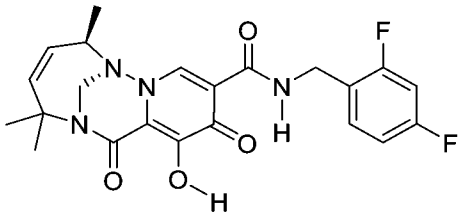
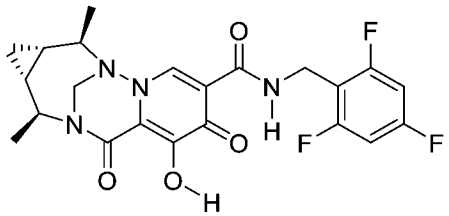
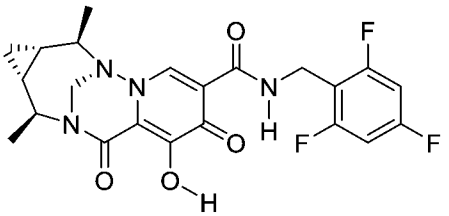
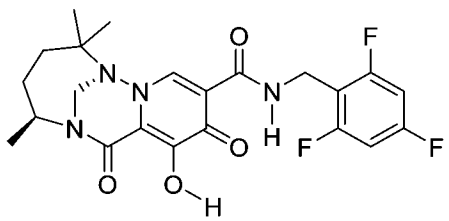
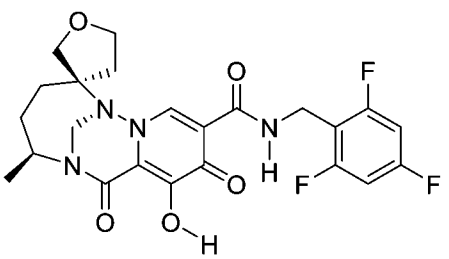
【請求項76】一種化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

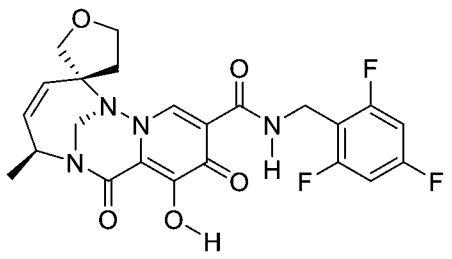
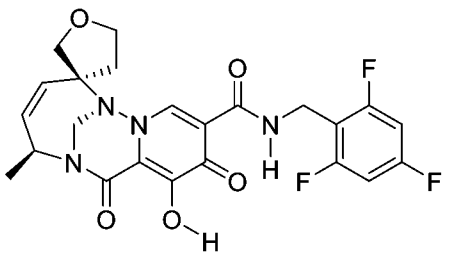
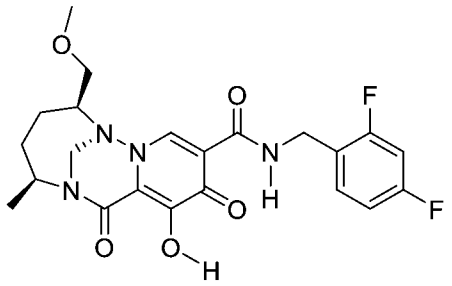
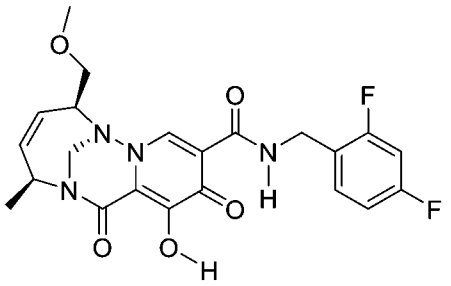
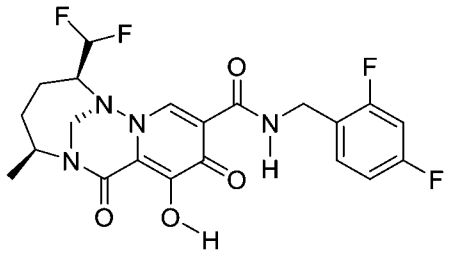
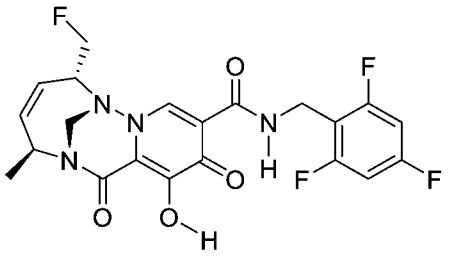
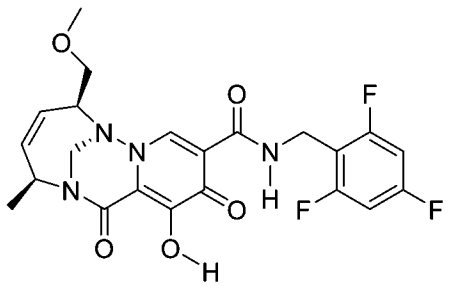
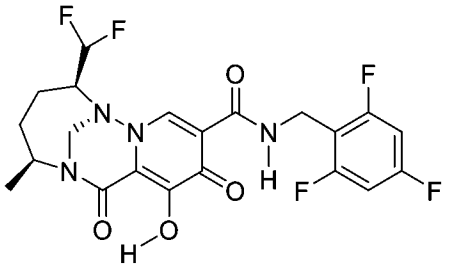
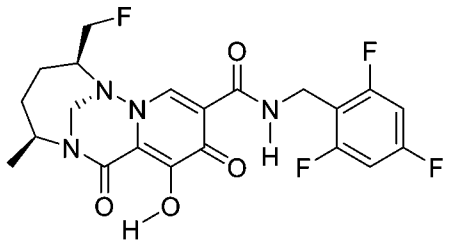
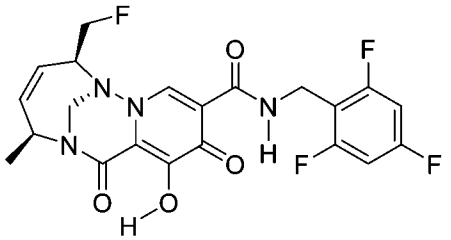
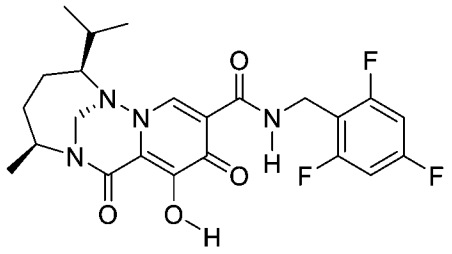
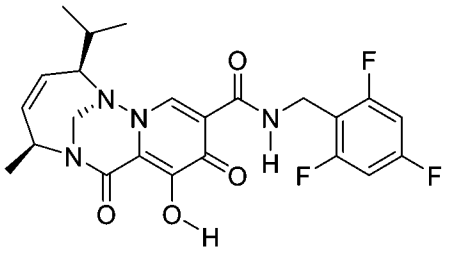


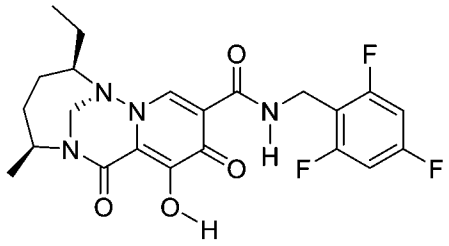
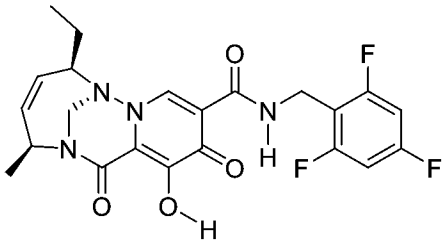
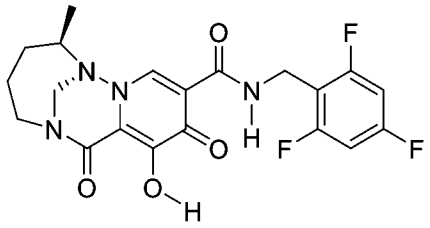
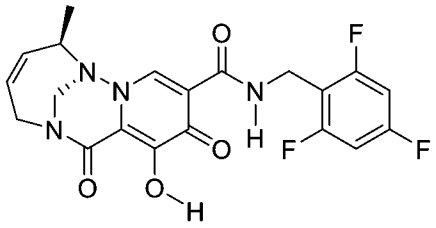
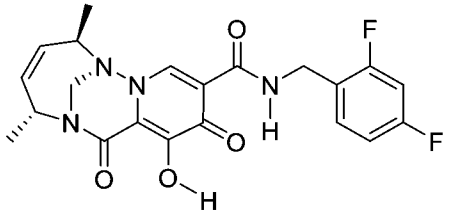
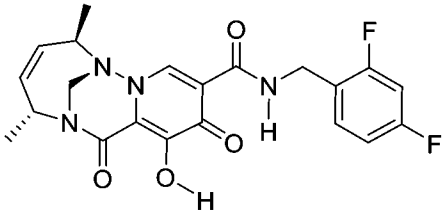
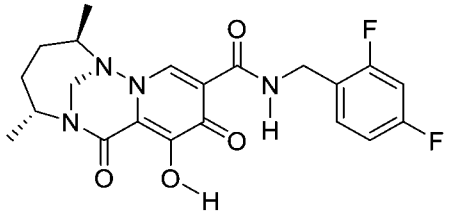
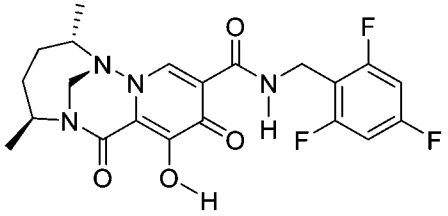
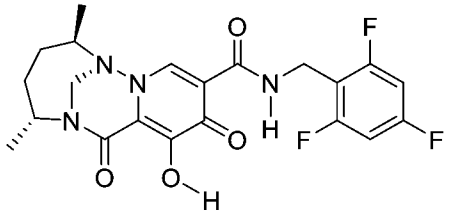
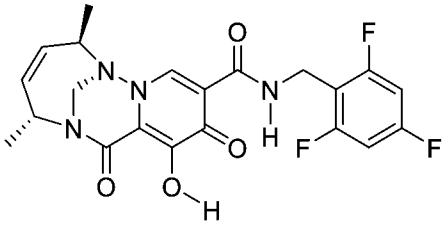
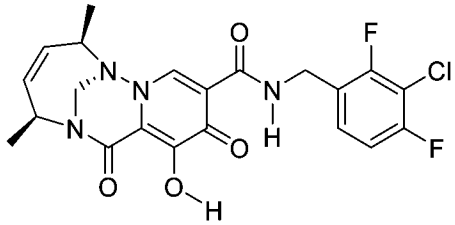
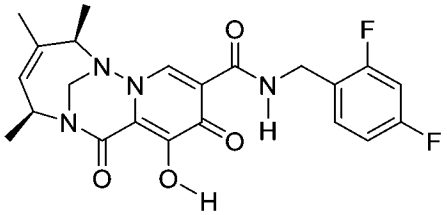
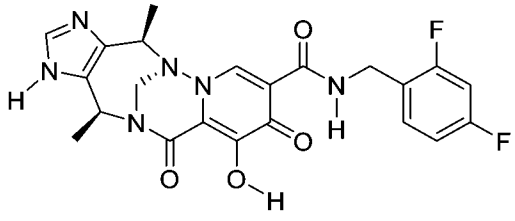
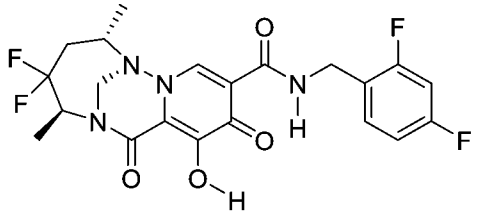

、

、

、及

。

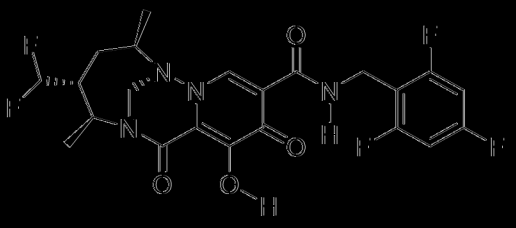
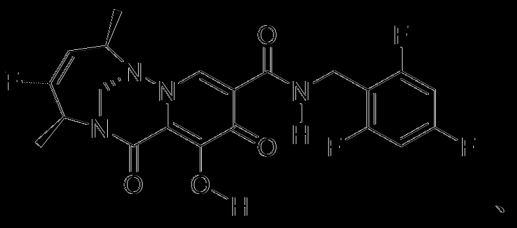
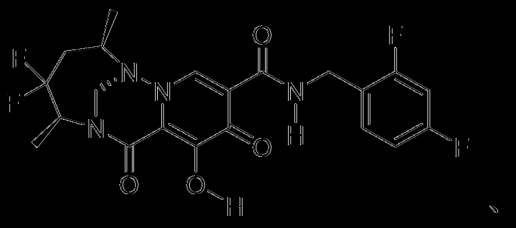
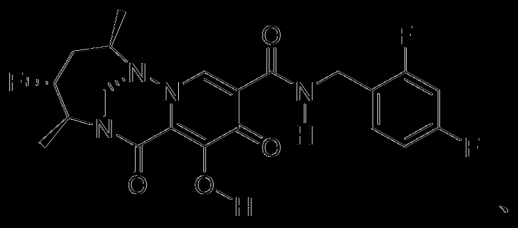
【請求項77】如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：


、

、

、

、

、

、

、

、

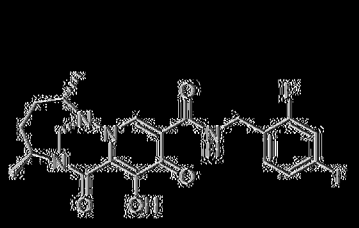
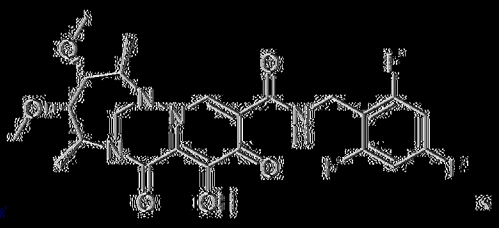
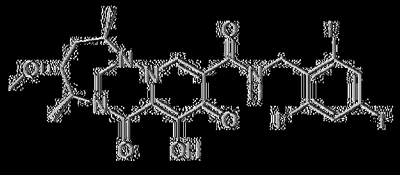
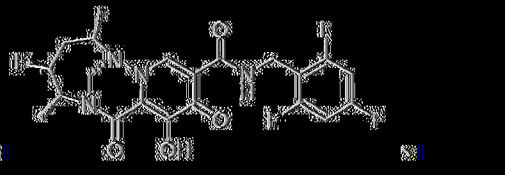
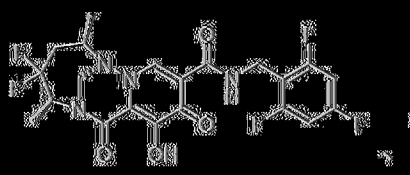
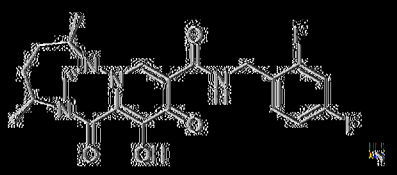
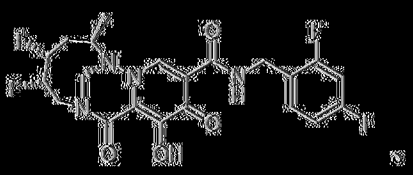

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

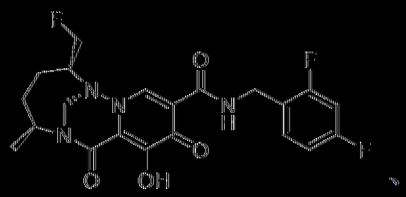
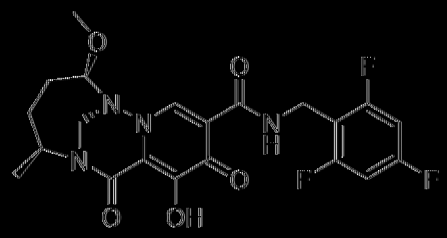
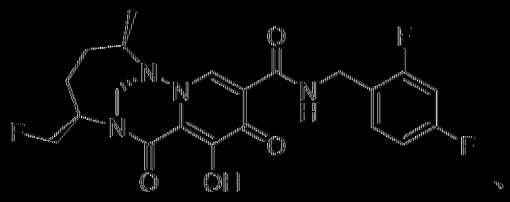

、 
、 
、 
、 
、 
、及 
。

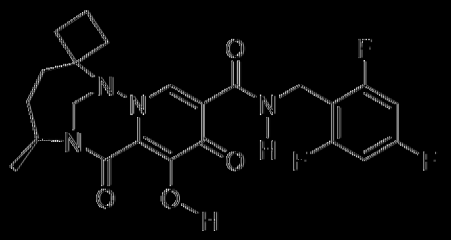
〔請求項8〕如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

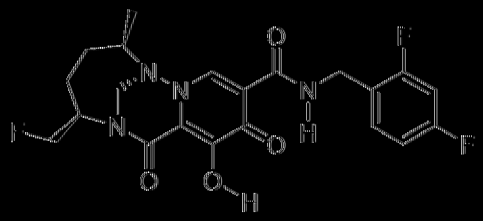
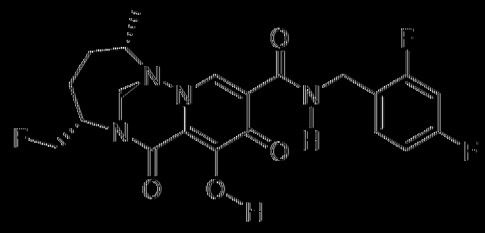

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、

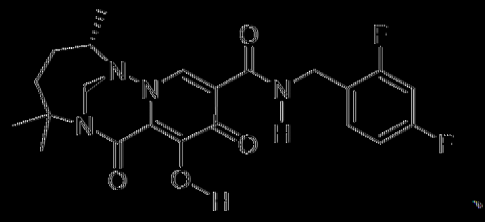
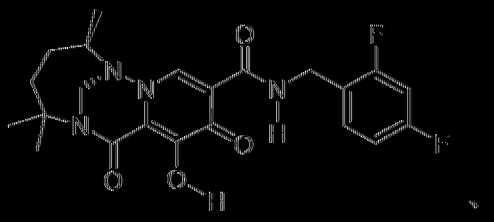

、

、

、

、

、

、

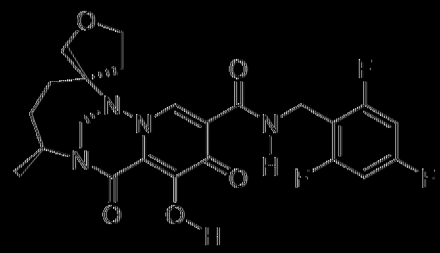
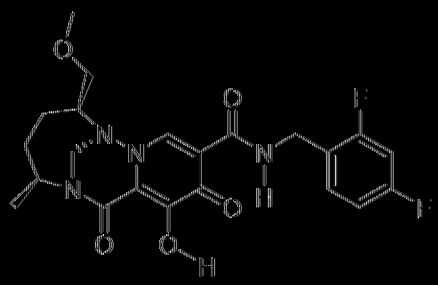
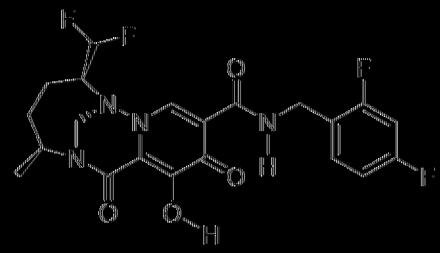
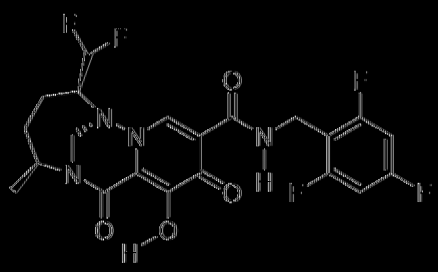
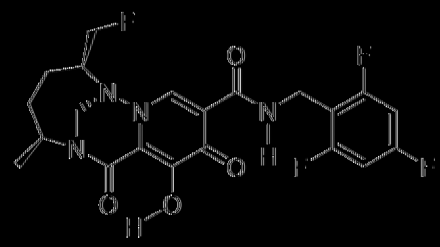
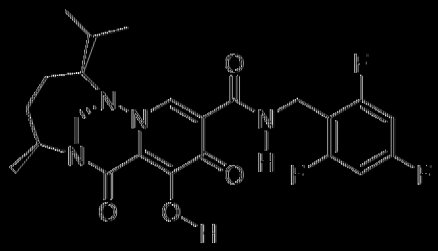
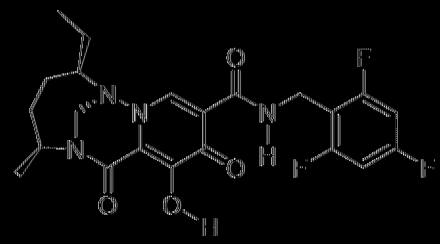
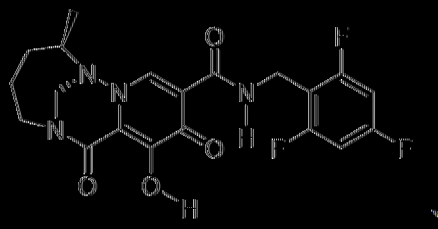
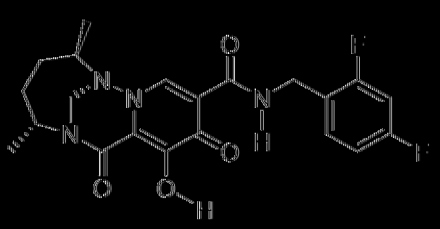
、

、

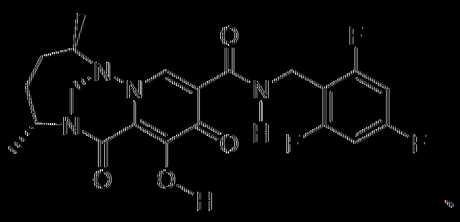
、

、

、

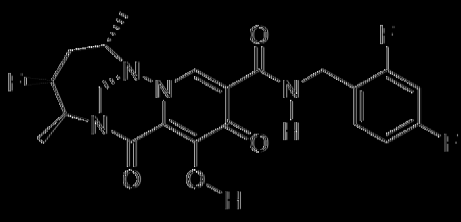
、

、

、


、

、

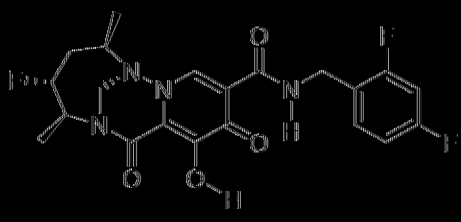
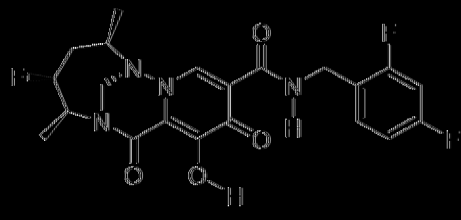
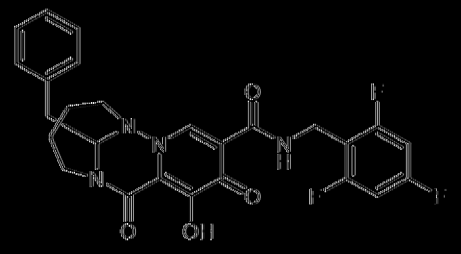
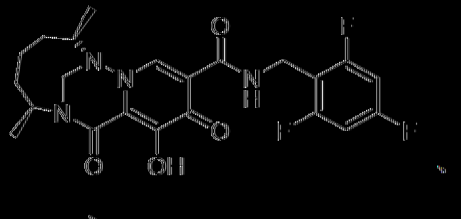
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

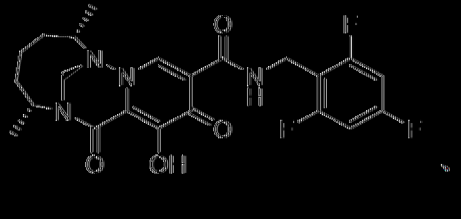

、

、

、

、

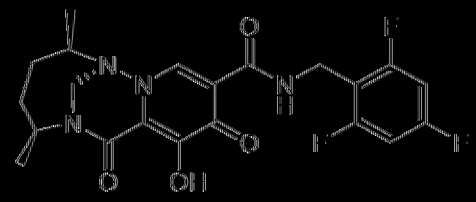
、

、

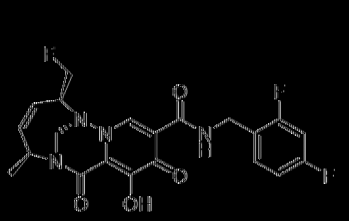
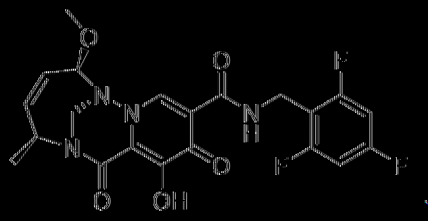
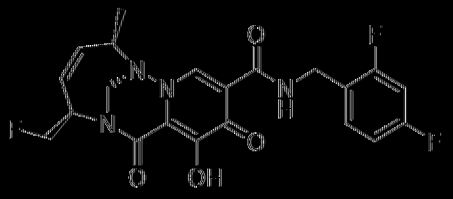
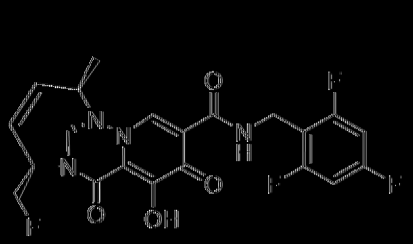
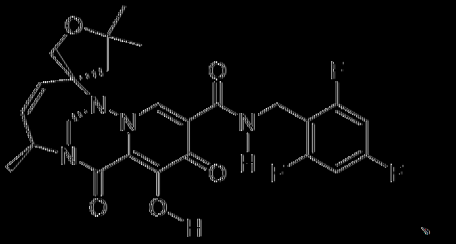
、

、

、

、

、

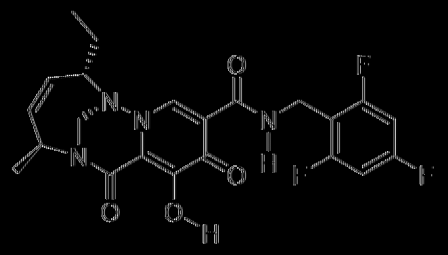
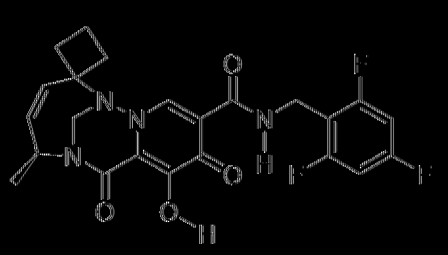
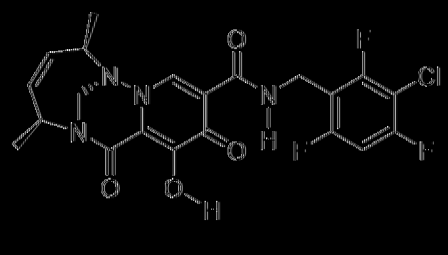
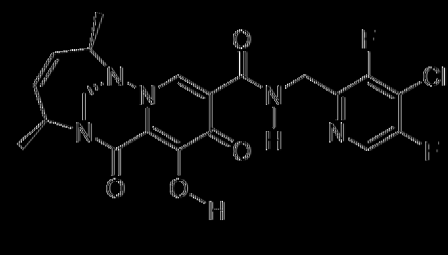
、

、

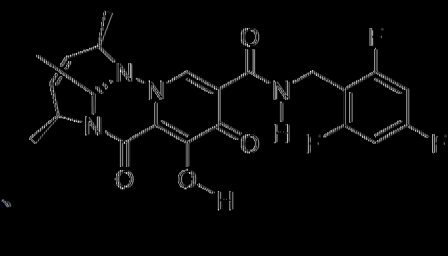
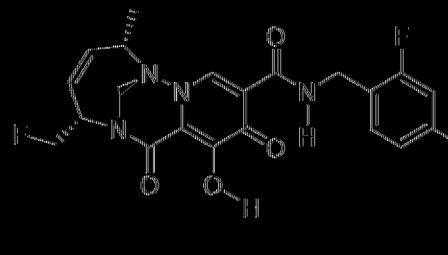
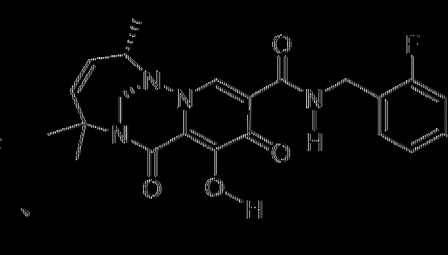
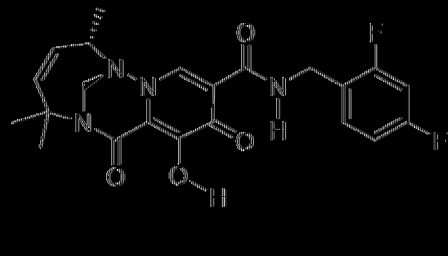
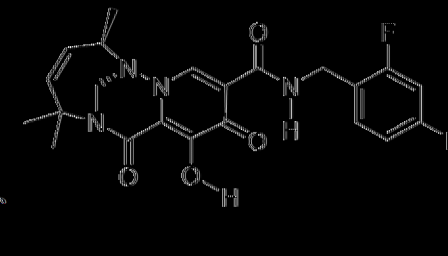
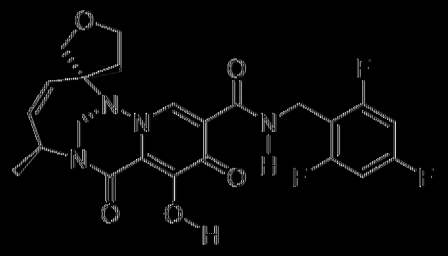
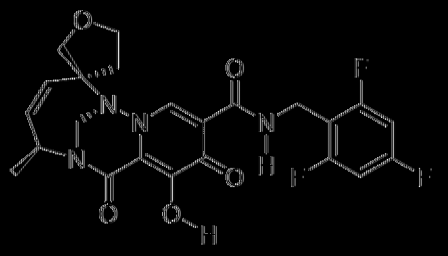
、

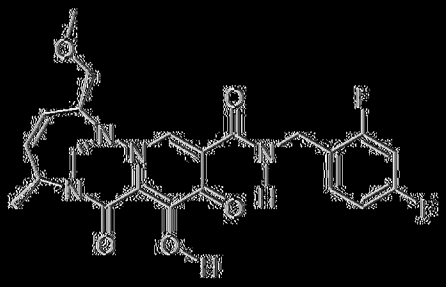
 、  、  、  、及  。

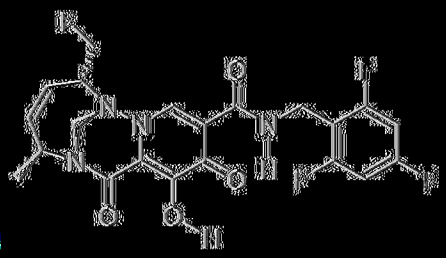
〔請求項9〕如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

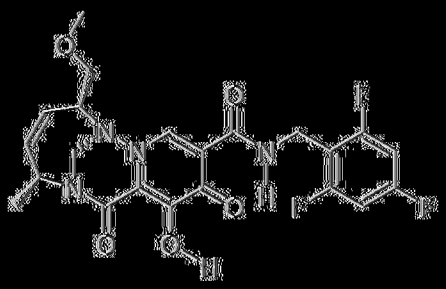
 、  、  、  、  、  、  、  、  、

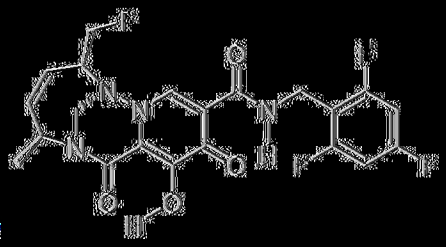

、

、

、

、

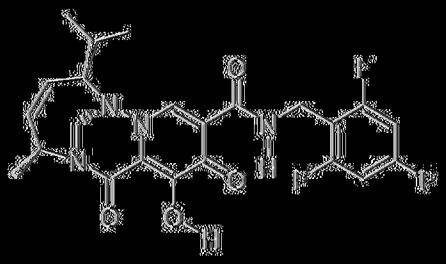
、

、

、

、

、

、

、

、

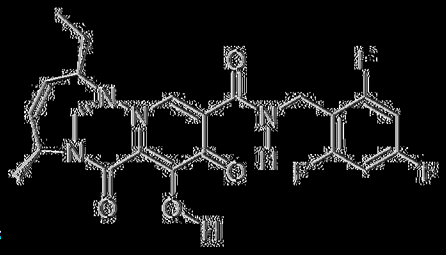


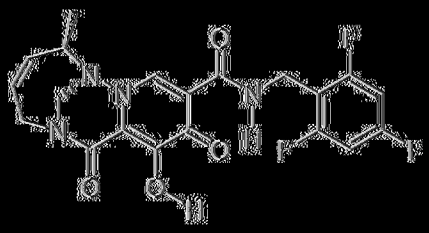


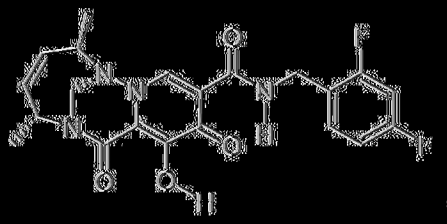


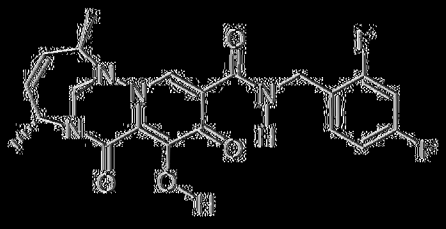


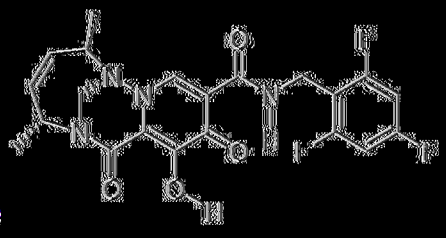


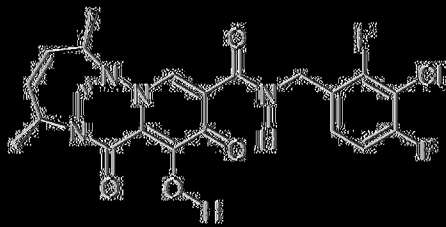




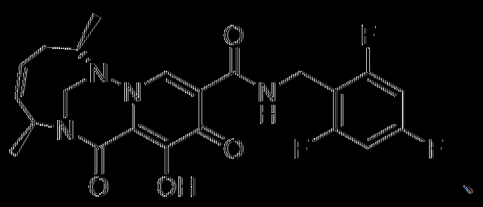
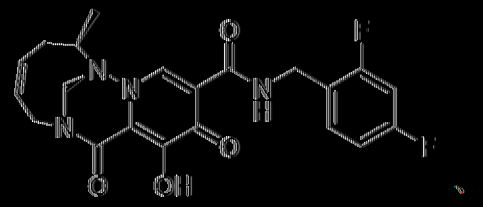
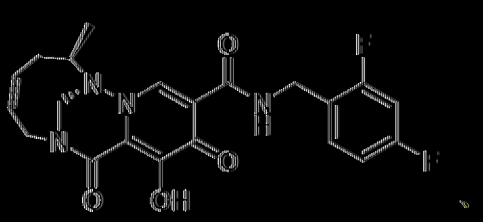
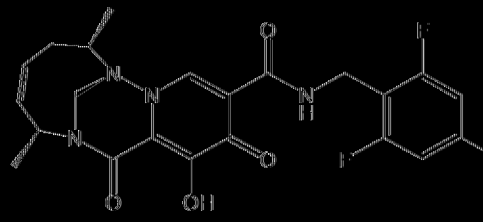
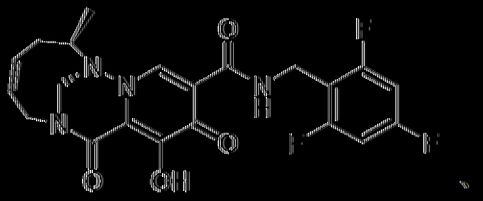


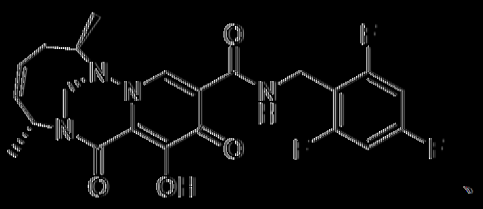
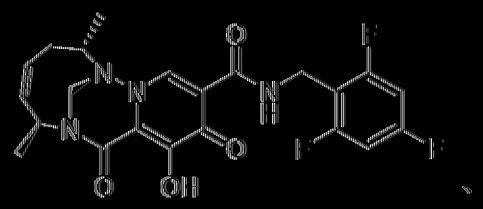
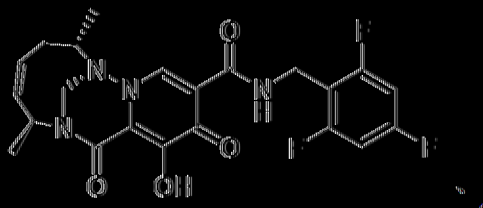
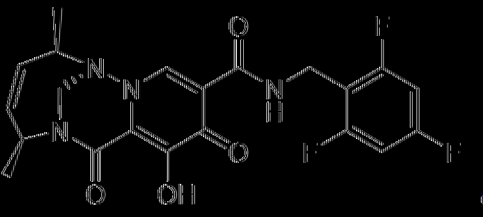




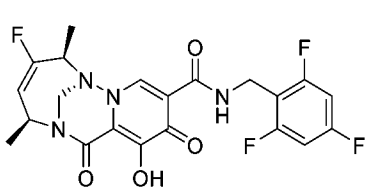
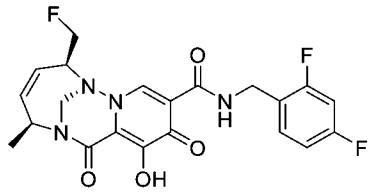
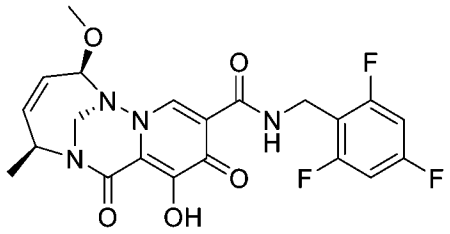
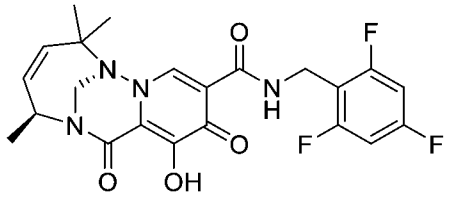
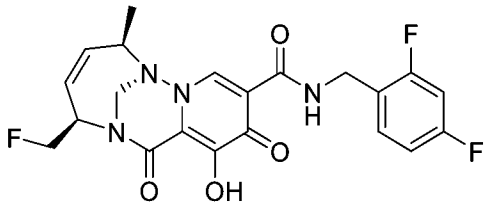
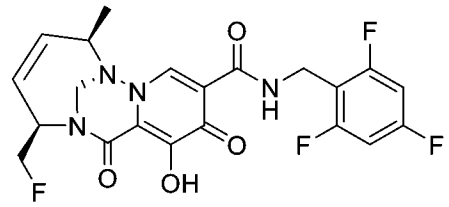
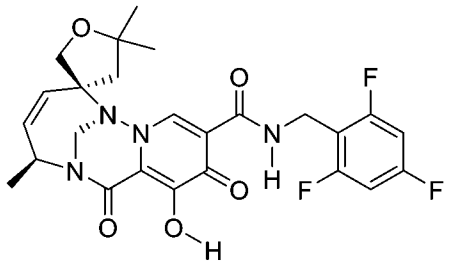
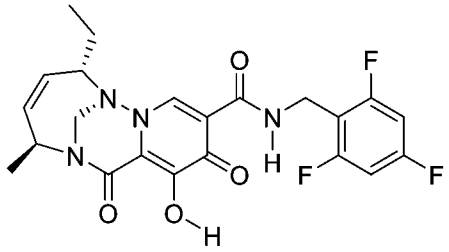
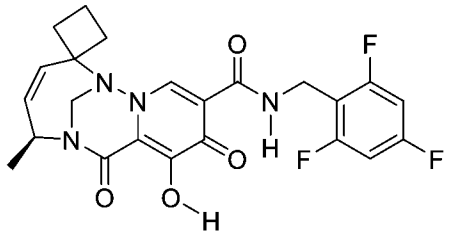
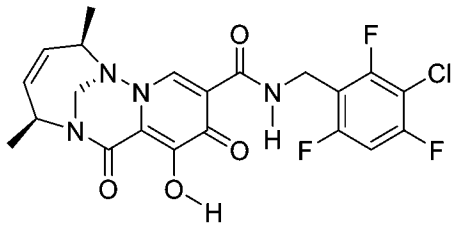
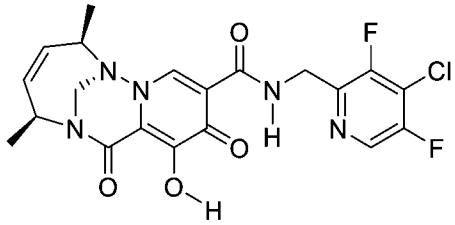
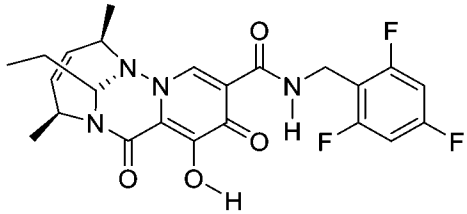
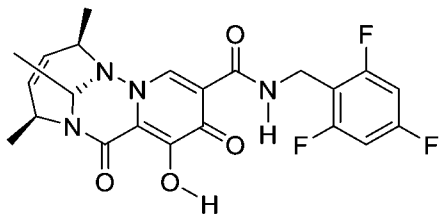
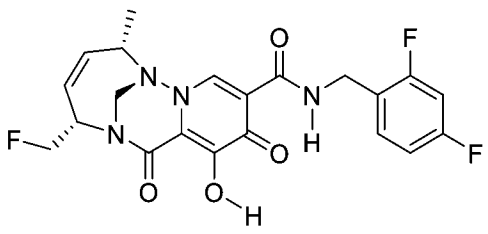


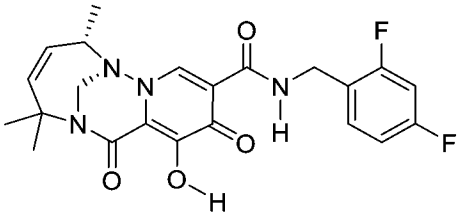
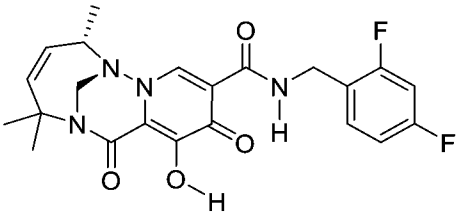
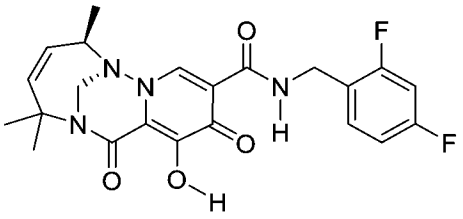
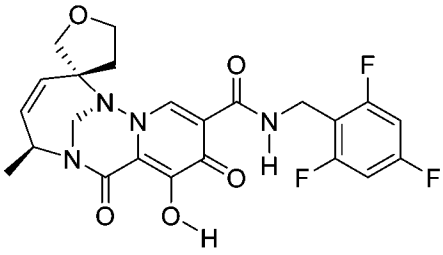
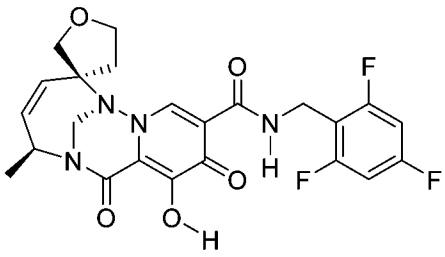
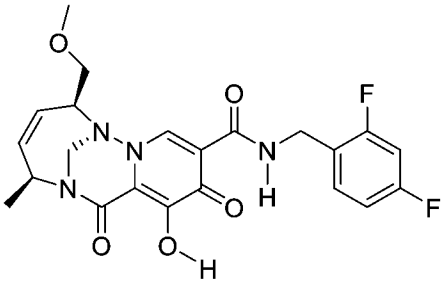
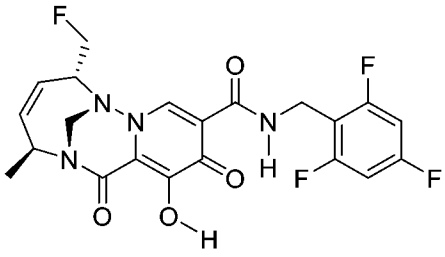
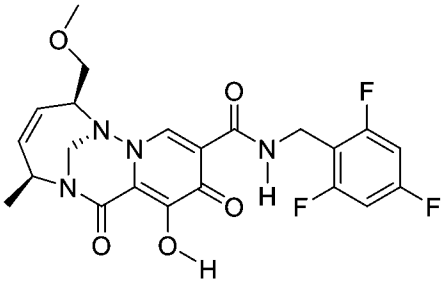
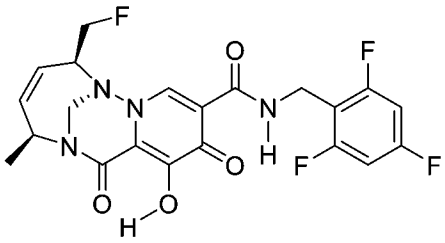
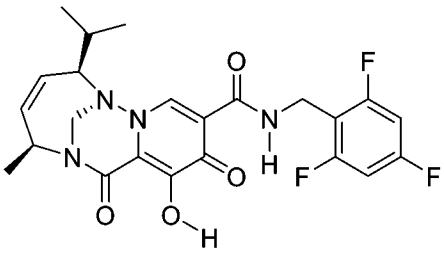
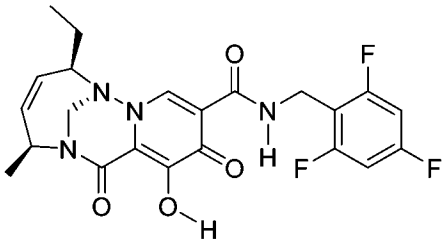
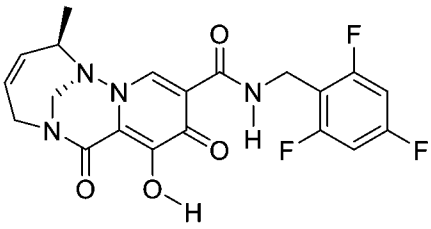

、

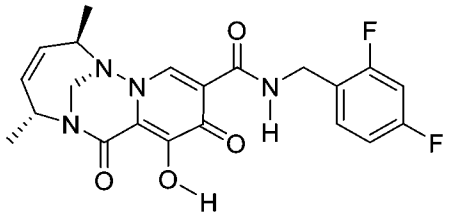
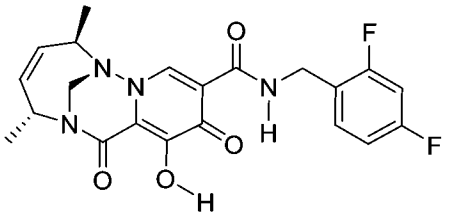
、

、

、

、

、

、

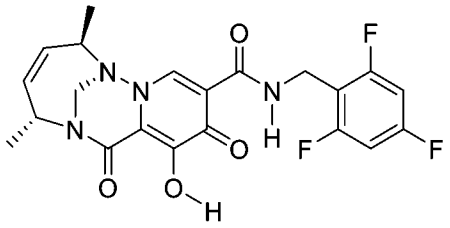
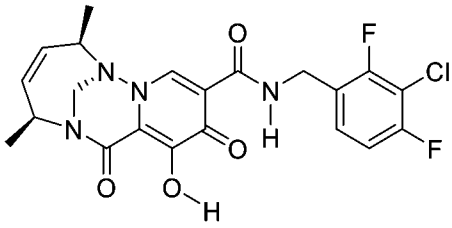
、

、

、

、及

。

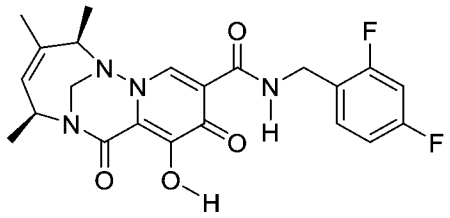
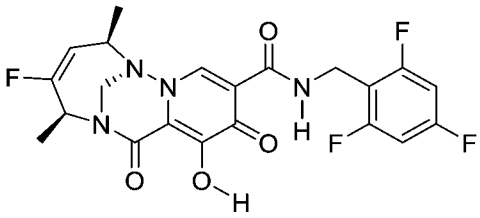
〔請求項80〕如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

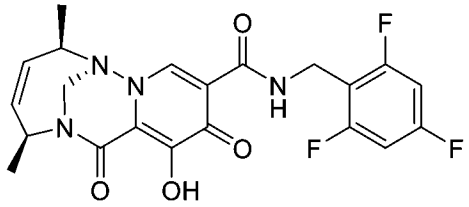

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

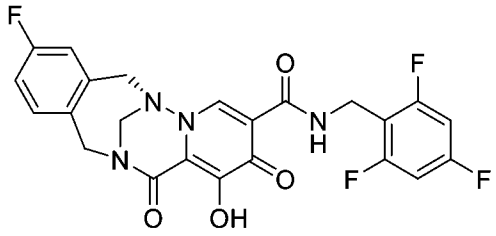
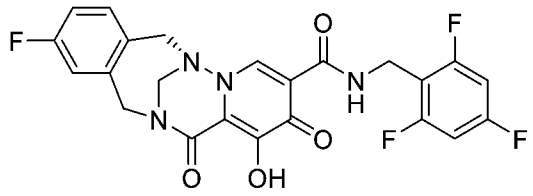
 、  、

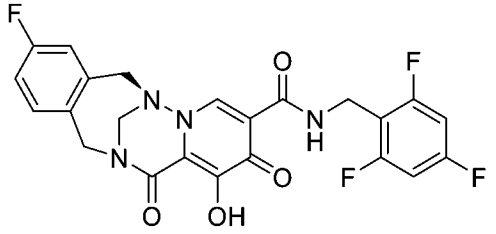
 、  、

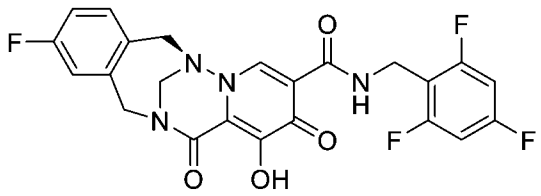
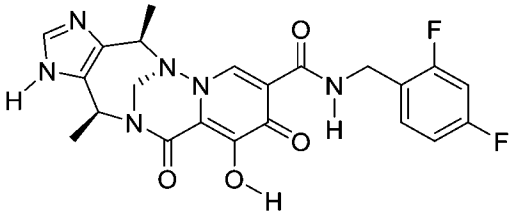
 、  、及

 。

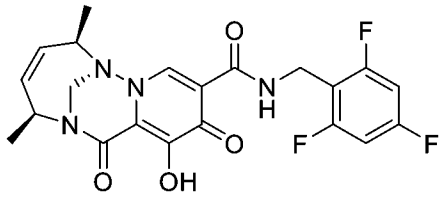
【請求項81】如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

 、  、

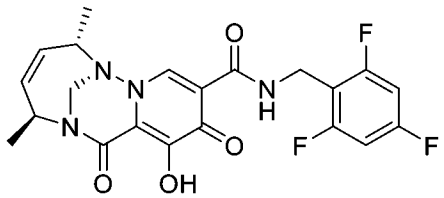
 ，


、及

。

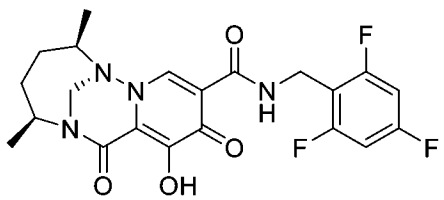
【請求項82】如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係：


。

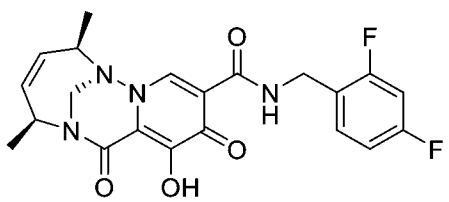
【請求項83】如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係：


。

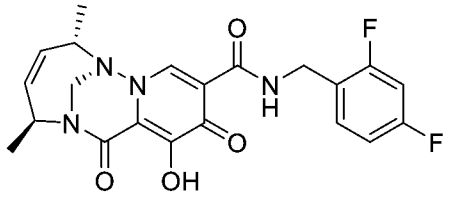
【請求項84】如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係：


。

【請求項85】如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係：

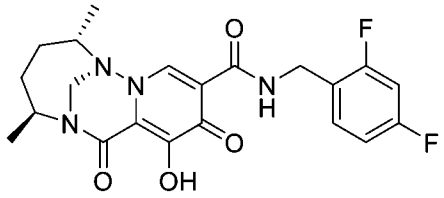

。

【請求項86】如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係：



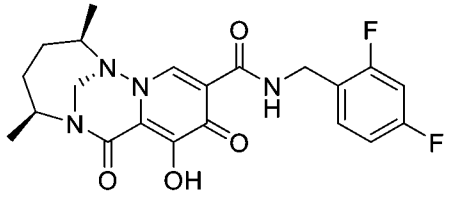
。

【請求項87】如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係：



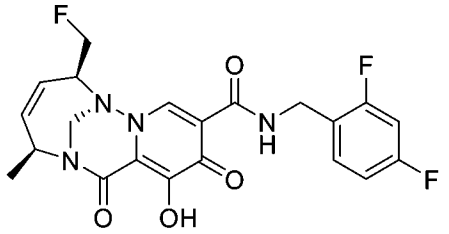
。

【請求項88】如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係：



。

【請求項89】如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係：



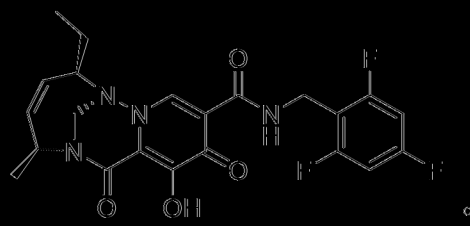
。

【請求項90】如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係：



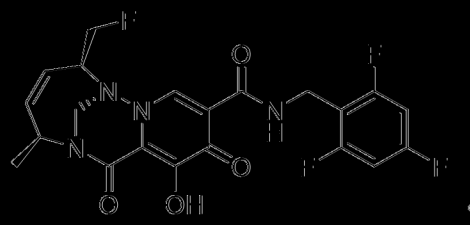
。

【請求項91】 如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係：



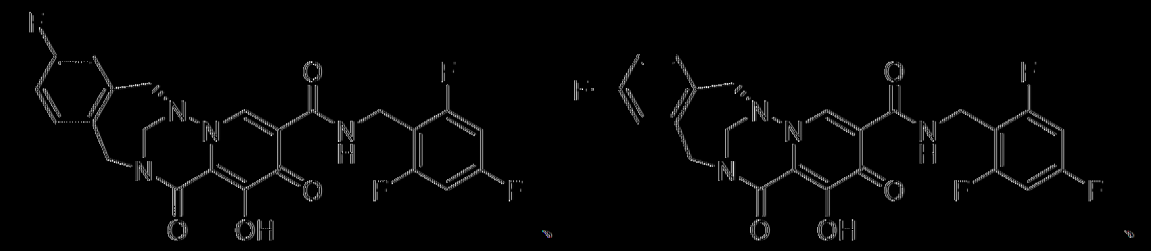
。

【請求項92】 如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係：

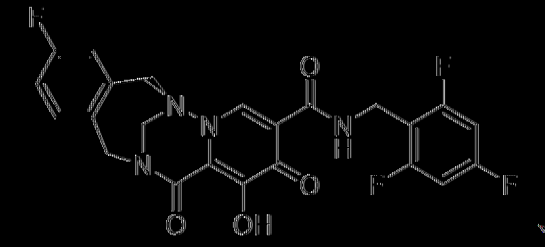


。

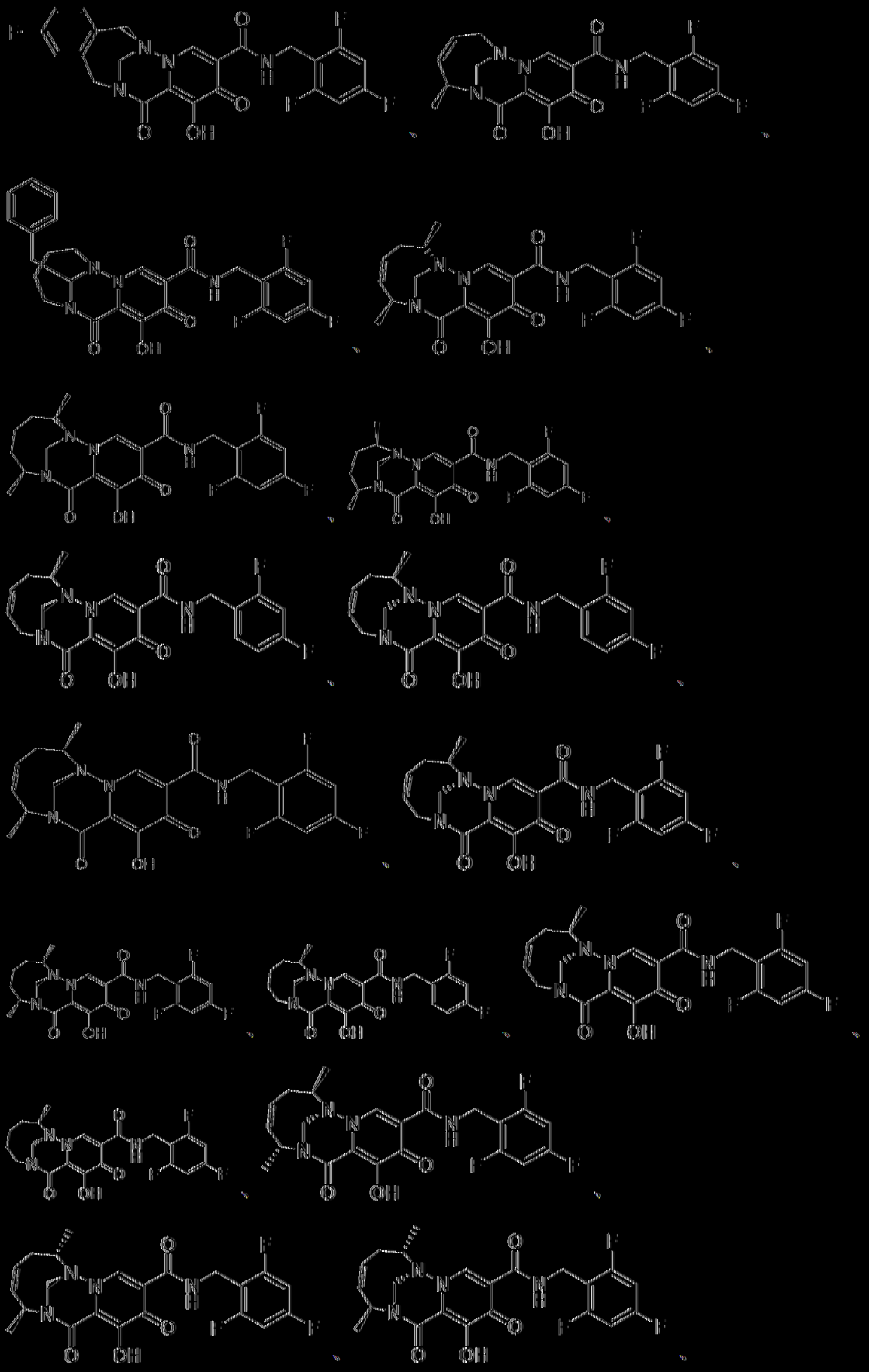
【請求項93】 一種化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

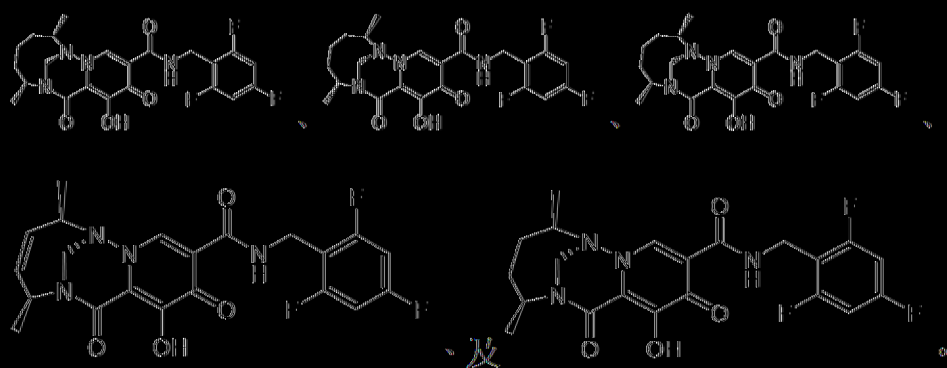


、



、





、及

。

〔請求項94〕一種醫藥組成物，其包含治療有效量的如請求項1至93中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

〔請求項95〕如請求項94之醫藥組成物，其進一步包含額外治療劑。

〔請求項96〕如請求項95之醫藥組成物，其中該額外治療劑係抗HIV藥劑。

〔請求項97〕如請求項95或96之醫藥組成物，其中該額外治療劑係HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶的非核苷或非核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、HIV殺菌抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、潛伏期逆轉劑、殺菌紫合抑制劑、HIV bNAb、TLR7促效劑、藥物動力學增強劑、或其組合。

〔請求項98〕如請求項95至97中任一項之醫藥組成物，其中該額外治療劑係利那卡韋(lenacapavir)、伊拉曲韋(islatravir)、或其醫藥上可接受之鹽。

〔請求項99〕如請求項95至97中任一項之醫藥組成物，其中該額外治療劑阿巴卡韋(abacavir)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、利那卡韋、GS-5894、伊拉曲韋、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項100】如請求項95至99中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於口服或腸胃外投予。

【請求項101】一種套組，其包含如請求項1至93中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及使用說明。

【請求項102】如請求項101之套組，其進一步包含額外治療劑。

【請求項103】如請求項102之套組，其中該額外治療劑係抗HIV藥劑。

【請求項104】如請求項102或103之套組，其中該額外治療劑係HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶的非核苷或非核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體聚合抑制劑、HIV bNAb、TLR7促效劑、藥物動力學增強劑、或其組合。

【請求項105】如請求項102至104中任一項之套組，其中該額外治療劑係利那卡帕韋、伊拉曲韋、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項106】如請求項102至104中任一項之套組，其中該或該等額外治療劑係阿巴卡韋、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、利那卡帕韋、GS-5894、伊拉曲韋、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項107】一種治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染之方法，其包含向該人類投予治療有效量的如請求項1至93中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項94至100中任一項之醫藥組成物。

【請求項108】如請求項107之方法，其進一步包含向該人類投予治療有效量的額外治療劑。

【請求項109】如請求項108之方法，其中該額外治療劑係抗HIV藥劑。

【請求項110】如請求項108或109之方法，其中該額外治療劑係HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶的非核苷或非核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體聚合抑制劑、HIV bNAb、TLR7促效劑、藥物動力學增強劑、或其組合。

【請求項111】如請求項108至110中任一項之方法，其中該額外治療劑係利那卡帕韋、伊拉曲韋、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項112】如請求項108至110中任一項之方法，其中該或該等額外治療劑係阿巴卡韋、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、利那卡帕韋、GS-5894、伊拉曲韋、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項113】如請求項107至112中任一項之方法，其中該投予係口服、靜脈內、皮下、或肌內的。

【請求項114】一種如請求項1至93中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項94至100中任一項之醫藥組成物之用途，其係用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染。

【請求項115】如請求項114之用途，其中該化合物係與治療有效量的額外治療劑一起使用。

【請求項116】如請求項115之用途，其中該額外治療劑係抗HIV藥劑。

【請求項117】如請求項115或116之用途，其中該額外治療劑係HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶的非核苷或非核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、

CCR5抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體聚合抑制劑、HIV bNAb、TLR7促效劑、藥物動力學增強劑、或其組合。

【請求項118】如請求項115至117中任一項之用途，其中該額外治療劑係利那卡帕韋、伊拉曲韋、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項119】如請求項115至117中任一項之用途，其中該或該等額外治療劑係阿巴卡韋、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、利那卡帕韋、GS-5894、伊拉曲韋、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項120】如請求項115至119中任一項之用途，其中該化合物係藉由口服、靜脈內、皮下、或肌內投予使用。

【請求項121】如請求項1至93中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項94至100中任一項之醫藥組成物，其係用於醫療療法。

【請求項122】如請求項1至93中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項94至100中任一項之醫藥組成物，其係用於治療HIV感染。

【請求項123】如請求項122之化合物，其中該化合物係與治療有效量的額外治療劑一起使用。

【請求項124】如請求項123之化合物，其中該額外治療劑係抗HIV藥劑。

【請求項125】如請求項123或124之化合物，其中該額外治療劑係HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶的非核苷或非核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體聚合抑制劑、HIV bNAb、TLR7促效劑、藥物動力學增強劑、或其組合。

【請求項126】如請求項123至125中任一項之化合物，其中該額外治療劑係利那卡帕韋、伊拉曲韋、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項127】如請求項123至125中任一項之化合物，其中該或該等額外治療劑係阿巴卡韋、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、利那卡帕韋、GS-5894、伊拉曲韋、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項128】如請求項122至127中任一項之化合物，其中該化合物係藉由口服、靜脈內、皮下、或肌內投予使用。

【請求項129】一種如請求項1至93中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項94至100中任一項之醫藥組成物在製造用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染的藥劑中之用途。

【請求項130】如請求項129之用途，其中該藥劑係與治療有效量的額外治療劑一起使用。

【請求項131】如請求項130之用途，其中該額外治療劑係抗HIV藥劑。

【請求項132】如請求項130或131之用途，其中該額外治療劑係HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶的非核苷或非核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷或核苷酸抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體聚合抑制劑、HIV bNAb、TLR7促效劑、藥物動力學增強劑、或其組合。

【請求項133】如請求項130至132中任一項之用途，其中該額外治療劑係利那卡帕韋、伊拉曲韋、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項134】如請求項130至132中任一項之用途，其中該或該等額外治療劑係阿巴卡韋、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、利那卡帕韋、GS-5894、伊拉曲韋、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項135】如請求項129至134中任一項之用途，其中該化合物係藉由口服、靜脈內、皮下、或肌內投予使用。