202446773

(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 202446773 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：113130819 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 31 日

(51)Int. Cl.： *C07D498/22 (2006.01)* *A61K31/55 (2006.01)*
A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2022/04/06 美國 63/328,061
2022/12/22 美國 63/476,873

(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)；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)；施瓦茨瓦爾德 格雷格 M SCHWARZWALDER, GREGG M. (US)；席瓦庫瑪 戴理納 M SHIVAKUMAR, DEVLEENA 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)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

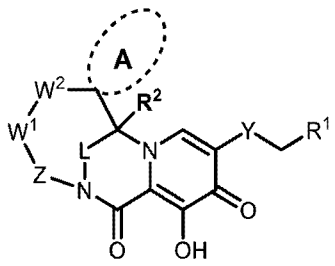
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 497 頁

(54)名稱

橋聯三環胺甲醯基吡啶酮化合物及其用途

(57)摘要

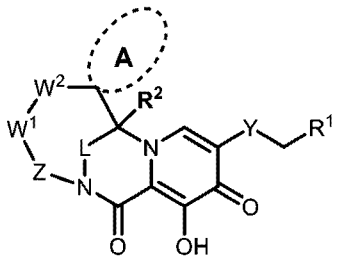
本揭露大致上係關於式 I 之化合物：



I

亦揭示包含該等化合物之醫藥組成物及製造該等化合物之方法。本揭露之化合物可用於治療或預防人類免疫缺乏病毒(HIV)感染。

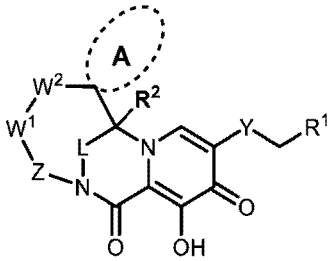
The present disclosure relates generally to compounds, of Formula I:



I

Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising said compounds and methods of making said compounds. The compounds of the disclosure are useful in treating or preventing human immunodeficiency virus (HIV) infection.

特徵化學式：



I

20244077
202[illegible]
專利案號：113130819
原申請案號：112132630

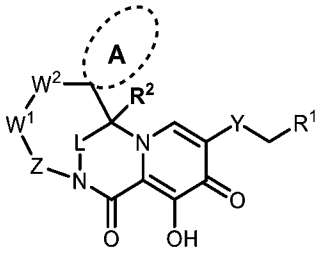
【發明摘要】

【中文發明名稱】　橋聯三環胺甲醯基吡啶酮化合物及其用途

【英文發明名稱】　BRIDGED TRICYCLIC CARBAMOYLPYRIDONE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本揭露大致上係關於式I之化合物：

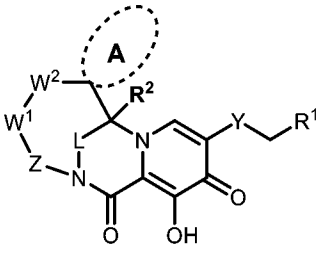


I

亦揭示包含該等化合物之醫藥組成物及製造該等化合物之方法。本揭露之化合物可用於治療或預防人類免疫缺乏病毒(HIV)感染。

【英文】

The present disclosure relates generally to compounds, of Formula I:



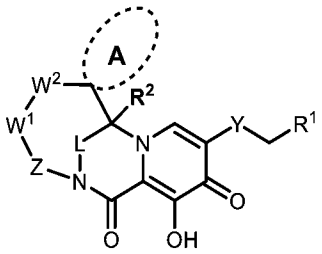
I

Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising said compounds and methods of making said compounds. 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】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】　橋聯三環胺甲醯基吡啶酮化合物及其用途

【英文發明名稱】　BRIDGED TRICYCLIC CARBAMOYLPYRIDONE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】　揭示可用於治療或預防人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之化合物、組成物、及方法。具體而言，揭示新穎的經螺環取代之橋聯三環胺甲醯基吡啶酮化合物及其製備方法、及作為治療或疾病預防劑之用途。

【先前技術】

【0002】　人類免疫缺乏病毒感染及相關疾病係全世界主要的公共衛生問題。人類免疫缺乏病毒編碼病毒複製所需之三種酶：反轉錄酶、蛋白酶、及整合酶。雖然靶向反轉錄酶及蛋白酶之藥物係廣泛使用且已顯示出有效性，特別是當組合使用時，但毒性及抗藥性株的發展可能限制其可用性(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。

【0003】　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，亦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http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf取得。2019年2月12日訪問）。此外，當受HIV感染之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（同上，在F-8）。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。

【0004】　此外，已知HIV病毒會在受感染之對象中突變(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)。

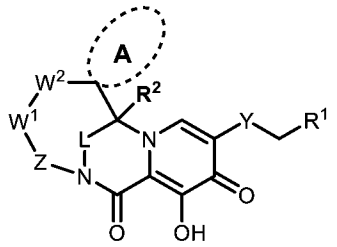
【0005】　對於某些患者（例如對於獲取健康照護有困難或有限者）而言，遵從每日口服治療或疾病預防方案可能具有挑戰性。提供有利的醫藥性質（例如改善的效價(potency)、長效藥物動力學、低溶解度、低清除率、及/或其他性質）之藥物適用於較低頻率投予並提供較佳的患者依從性。此類改善可繼而最佳化藥物暴露並限制抗藥性的出現。

【發明內容】

【0006】　本揭露係關於具有抗病毒活性之新穎化合物及其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物可用以治療HIV感染，以抑制HIV整合酶之活性及/或減少HIV複製。在一些實施例中，本文所揭示之化合物可能對一系列已知的抗藥性HIV突變體有效。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在與其他藥物共投予時可能降低造成藥物-藥物交互作用之傾向。在一些實施例中，

本文所揭示之化合物可以低於每天一次的頻率投予，例如每週一次、每月一次、每三個月一次、每六個月一次、或更長的間隔。

【0007】　在一個實施例中，本揭露提供一種式(I)之化合物：



I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係H、C_{6-10}芳基、或含有1、2、3、或4個獨立地選自N、O、及S之雜原子的5至10員雜芳基，

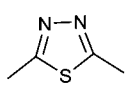
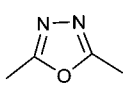
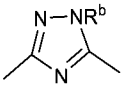
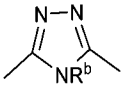
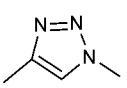
其中該C_{6-10}芳基或5至10員雜芳基可選地經一、二、三、或四個R^{A1}取代，其中各R^{A1}獨立地係鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、–O–C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷基–O–C_{1-4}烷基；

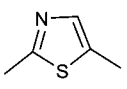
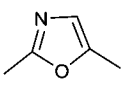
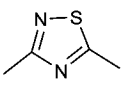
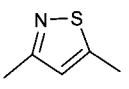
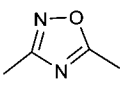
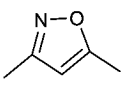
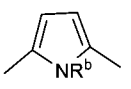
R^2係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

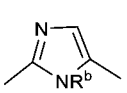
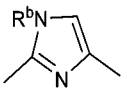
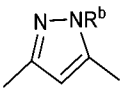
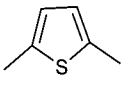
L係–$CR^{3a}R^{3b}$–、–C(O)–、–SO_2–、–CH_2–CH_2–、或–$N(R^a)$–；

W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；

W^2係–$CR^{5a}R^{5b}$–、–$CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}$–、–$CR^{6a}$=$CR^{6b}$–、–$N(R^7)$–、–O–、–$S(O)_n$–、–C(O)–、–C(O)O–、–C(O)NH–、–$CR^{5a}R^{5b}$–$N(R^7)$–、–$CR^{5a}R^{5b}$–O–、–$CR^{5a}R^{5b}$–$S(O)_n$–、–$CR^{5a}R^{5b}$–C(O)–、–$CR^{5a}R^{5b}$–C(O)O–、–$CR^{5a}R^{5b}$–OC(O)–、-$CR^{5a}R^{5b}$–C(O)NH–、或–$CR^{5a}R^{5b}$–NHC(O)–；

Y係–C(O)NH–、  、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、  、  、

 、  、  、或  ；

 係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的三至七員螺環；其中該螺環可選地經一、二、三、或四個R^{8}基團取代；

Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–、–$CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}$–、或–$CR^{10a}$=$CR^{10b}$–；

R^{3a}及R^{3b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或–O–C_{1-4}烷基；或

R^{3a}及R^{3b}與其等所附接之碳原子一起形成含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員螺環，其中該螺環可選地經一、二、或三個R^{A2}取代，其中各R^{A2}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、及R^{5d}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、羥基、氰基、–O–C_{1-4}烷基、或C_{1-4}伸烷基–O–C_{1-4}烷基；或

R^{5a}及R^{5b}或R^{5c}及R^{5d}與其等所附接之碳原子一起形成含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員螺環，其中該螺環可選地經一、二、或三個R^{A3}取代，其中各R^{A3}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；或

R^{5a}及R^{5c}或R^{5b}及R^{5d}與其等各自所附接之碳原子一起形成含有0或1個選自N、O、及S之雜原子的3至7員稠環，其中該稠環可選地經一至三個R^{A3}取代，其中各R^{A3}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

各R^{6a}及R^{6b}獨立地係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；或

R^{6a}及R^{6b}與其等各自所附接之碳原子一起形成含有0或1個選自N、O、及S之雜原子的5至10員部分不飽和稠環、或5至10員稠合芳族環、或含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的5至10員稠合雜芳族環，其中該部分不飽和稠環、稠合芳族環、或稠合雜芳族環可選地經一、二、三、或四個R^{A4}取代，其中各R^{A4}獨立地係鹵基或C_{1-4}烷基；

R^7係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、$C(O)R^c$、或SO_2R^c；

各R^8係獨立地選自由下列所組成之群組：

(i) 鹵基，

(ii) 可選地經 OH 取代之 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、或包含 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基，其中該C_{6-10}芳基或5至10員雜芳基可選地經1至4個獨立地選自下列之取代基取代：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、鹵基、CN、C_1-C_3鹵烷基、C_3-C_7環烷基、及含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的三至七員鹵環烷基，

(ii) 可選地經 OH 取代之 C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、或包含 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基，

其中該C_{6-10}芳基或5至10員雜芳基可選地經1至4個選自下列之取代基取代：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、鹵基、CN、C_1-C_3鹵烷

基、C_3-C_7環烷基、及含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的三至七員鹵環烷基，

(iv) CN，

(v) 側氧基，

(vi) -X-R^{A5}

其中X係O或S；且R^{A5}係H、C_{1-6}烷基、或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_1-C_6烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個獨立地選自下列之基團取代：CN、鹵基、C_1-C_6烷氧基、C_{6-10}芳基、及含有1、2、或3個獨立地選自N、O、及S之雜原子的5至10員雜芳基，

(vii) NHR^{A6}，

其中R^{A6}係C_1-C_6烷基；

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$，

其中R^{A7}係C_1-C_6烷基；及

R^{A8}係C_1-C_6烷基，

(ix) C_{6-10}芳基，其可選地經 1、2、3、或 4 個獨立地選自下列之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、C_{3-7}環烷基、及 C_{1-6}烷氧基；

其中該C_{3-7}環烷基可選地經1、2、3、或4個獨立的鹵基取代，

(x) 含有 0、1、或 2 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 3 至 7 員環，

其中該3至7員環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基，及

(xi) 含有 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基環，

其中該5至10員雜芳基環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基，

(xii) $-SO_2R^{A13}$，

R^{A13}係C_1-C_6烷基或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_{1-6}烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個選自CN、鹵基、及C_1-C_6烷氧基的基團取代，

(xiii) $-SON(R^{A14})_2$，

各R^{A14}獨立地係H、C_{1-6}烷基、或含有0、1、或2個獨立地選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_{1-6}烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個選自CN、鹵基、及C_1-C_6烷氧基的基團取代，

(xiv) C_{2-6}炔基，其可選地經一、二、三、或四個獨立地選自 C_{1-6}烷氧基、OH、$-SO_2-(C_{1-3}$烷基)的取代基取代，或

兩個R^8基團連接以形成含有0、1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的稠合、螺合、或橋聯3至7員環；

其中該3至7員環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基；或

相鄰碳原子上之兩個R^8基團連接以形成含有0、1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的稠合6至10員芳族環，

其中該稠合6至10員芳族環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基；

R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、及R^{9d}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基；或R^{9a}及R^{9b}或R^{9c}及R^{9d}與其等所附接之碳原子一起形成含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員螺環，其中該螺環可選地經一、二、或三個R^{A9}取代，其中各R^{A9}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；或

R^{9a}及R^{9c}或R^{9b}及R^{9d}與其等各自所附接之碳原子一起形成含有0或1個選自N、O、及S之雜原子的3至7員稠環，其中該稠環可選地經一、二、或三個R^{A10}取代，其中各R^{A10}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；或

R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、及R^{9d}中之一者及R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、及R^7中之一者與其等各自所附接之原子一起形成含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員稠環，其中該稠環可選地經一、二、三、或四個R^{A11}取代，其中各R^{A11}獨立地係鹵基或C_{1-4}烷基；

R^{10a}及R^{10b}獨立地係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；或

R^{10a}及R^{10b}與其等各自所附接之碳原子一起形成含有0或1個選自N、O、及S之雜原子的5至10員部分不飽和稠環、或5至10員稠合芳族環、或含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的5至10員稠合雜芳族環，其中該部分不飽和稠環、稠合芳族環、或稠合雜芳族環可選地經一至四個R^{A12}取代，其中各R^{A12}獨立地係鹵基或C_{1-4}烷基；

R^a獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$C(O)R^c$、或SO_2R^c；

R^b係H或C_{1-4}烷基；

R^c係C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基；及

各n獨立地係0、1、或2。

【0008】　在一個實施例中，提供一種醫藥組成物，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】　在另一實施例中，套組或製品包含式**I**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及使用說明。

【0010】　在另一實施例中，提供一種治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染的方法，其藉由向該人類投予治療有效量的式**I**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。

【0011】　在另一實施例中，提供一種式**I**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染的用途。

【0012】　在另一實施例中，提供一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽的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感染的藥劑之用途。

【0013】　在另一實施例中，提供式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I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。

【0014】　在另一實施例中，提供式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式I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HIV感染。

【0015】　其他實施例、目的、特徵、及優點可在以下實施例之詳細描述中闡述，且部分可自所要求保護之實施例之描述中顯而易見、或可藉由實踐獲知。此等目的及優點可藉由其描述及申請專利範圍中特別指出之程序及組成物實現及達到。前述發明內容係在理解以下之情況下作出的：將其視為本文所揭示之一些實施例之簡要及一般概述，係為了讀者的益處及便利性而提供，且不意欲以任何方式限制隨附申請專利範圍合法享有的範疇或等效物範圍。

【圖式簡單說明】

【實施方式】

【0016】　**相關申請案之交互參照**

【0017】　本申請案主張2022年4月6日申請之美國臨時專利申請案第63/328,061號及2022年12月22日申請之美國臨時專利申請案第63/476,873號之優先權。此等申請案之全部內容係出於所有目的全文併入本文中。

【0018】 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

【0019】 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)」。

【0020】 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。

【0021】 「胺基(amino)」係指-NH_2自由基。

【0022】 「羥基(hydroxy/hydroxyl)」係指-OH自由基。

【0023】 如本文中所使用，單獨或與另一自由基組合之用語「$C_{1\text{-}n}$烷基($C_{1\text{-}n}$ alkyl)」（其中n係整數）意欲意指含有1至n個碳原子之非環狀、直鏈或支

鏈烷基自由基。「C_{1-6}烷基」包括但不限於甲基、乙基、丙基（正丙基）、丁基（正丁基）、1甲基乙基（異丙基）、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）、戊基、及己基。縮寫Me表示甲基；Et表示乙基，Pr表示丙基，iPr表示1-甲基乙基，Bu表示丁基，且tBu表示1,1-二甲基乙基。

【0024】 「烷基(alkyl)」係含有正常、二級、或三級原子之烴。例如，烷基可具有1至20個碳原子（亦即C_{1-20}烷基）、1至10個碳原子（亦即C_{1-10}烷基）、1至8個碳原子（亦即C_{1-8}烷基）、或1至6個碳原子（亦即C_{1-6}烷基）。合適的烷基之實例包括但不限於甲基(Me, $-CH_3$)、乙基(Et, CH_2CH_3)、1-丙基（n-Pr、正丙基、$-CH_2CH_2CH_3$）、2-丙基（i-Pr、異丙基、$CH(CH_3)_2$）、1-丁基（n-Bu、正丁基、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$）、2甲基1-丙基（i-Bu、異丁基、$-CH_2CH(CH_3)_2$）、2丁基（s-Bu、二級丁基、$CH(CH_3)CH_2CH_3$）、2-甲基-2-丙基（t-Bu、三級丁基、$-C(CH_3)_3$）、1-戊基（正戊基、$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、2-戊基($CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3戊基($CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3甲基2-丁基($CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3甲基1丁基($CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基($CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基($CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3己基($CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2甲基-2-戊基($C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3甲基2戊基($CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基($CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2甲基-3-戊基($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3二甲基2丁基($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、及辛基

($(CH_2)_7CH_3$)。「烷基」亦指具有兩個單價自由基中心之飽和、支鏈或直鏈烴自由基，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，烷基可具有1至10個碳原子（亦即C_{1-10}烷基）、或1至6個碳原子（亦即C_{1-6}烷基）、或1至3個碳原子（亦即C_{1-3}烷基）。典型烷基自由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。

【0025】　如本文中所使用，用語「烯基(alkenyl)」係指含有正常、二級、或三級碳原子且具有至少一個不飽和位點（亦即碳-碳sp^2雙鍵）之直鏈或支鏈烴。例如，烯基可具有2至20個碳原子（亦即C_2-C_{20}烯基或C_{2-20}烯基）、2至8個碳原子（亦即C_2-C_8烯基或C_{2-8}）、或2至6個碳原子（亦即C_2-C_6烯基或C_{2-6}烯基）。合適的烯基之實例包括但不限於伸乙基或乙烯基($CH=CH_2$)、烯丙基($CH_2CH=CH_2$)、環戊烯基(C_5H_7)、及5-己烯基($CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)。

【0026】　如本文中所使用，單獨或與另一自由基組合之用語「C_{2-n}烯基(C_{2-n}alkenyl)」（其中n係整數）意欲意指含有二至n個碳原子（該等碳原子中之至少兩者藉由雙鍵彼此鍵結）之不飽和、非環狀直鏈或支鏈自由基。此類自由基之實例包括但不限於乙烯基(ethenyl/vinyl)、1丙烯基、2丙烯基、及1丁烯基。除非另有指明，否則用語「C_{2-n}烯基」應理解為涵蓋可能的個別立體異構物，包括但不限於(*E*)及(*Z*)異構物、及其混合物。當C_{2-n}烯基經取代時，除非另有指明，否則應理解為在其本來帶有氫原子之任何碳原子上經取代，使得該取代將產生化學穩定的化合物，諸如所屬技術領域中具有通常知識者所識別者。

【0027】 「炔基(alkynyl)」係含有正常、二級、或三級碳原子且具有至少一個不飽和位點（亦即碳-碳*sp*參鍵）之直鏈或支鏈烴。例如，炔基可具有2至20個碳原子（亦即C_{2-20}炔基）、2至8個碳原子（亦即C_{2-8}炔烴）、或2至6個碳原子（亦即C_{2-6}炔基）。合適的炔基之實例包括但不限於乙炔基(C≡CH)、炔丙基($CH_2C{\equiv}CH$)、及類似者。

【0028】 如本文中所使用，單獨或與另一自由基組合之用語「C_{2-n}炔基(C_{2-n} alkynyl)」（其中n係整數）意欲意指含有二至n個碳原子（該等碳原子中之至少兩者藉由參鍵彼此鍵結）之不飽和、非環狀直鏈或支鏈自由基。此類自由基之實例包括但不限於乙炔基、1丙炔基、2丙炔基、及1丁炔基。當C_{2-n}炔基經取代時，除非另有指明，否則應理解為在其本來帶有氫原子之任何碳原子上經取代，使得該取代將產生化學穩定的化合物，諸如所屬技術領域中具有通常知識者所識別者。

【0029】 「氰基(cyano)」或「甲腈(carbonitrile)」係指基團-CN。

【0030】 如本文中所使用，用語「鹵基(halo)」或「鹵素(halogen)」係指氟基、氯基、溴基、及碘基。

【0031】 如本文中所使用，用語「鹵烷基(haloalkyl)」係指如本文所定義之烷基，其中一或多個氫原子各自被鹵基取代基置換。例如，C_{1-6}鹵烷基係C_{1-6}烷基，其中一或多個氫原子已被鹵基取代基置換。此範圍包括烷基上之一個鹵基取代基至烷基之完全鹵化。

【0032】 如本文中所使用，單獨或與另一自由基組合之用語「C_{1-n}鹵烷基(C_{1-n} haloalkyl)」（其中n係整數）意欲意指如上所定義之具有1至n個碳原子

之烷基，其中一或多個氫原子各自被鹵基取代基置換。C_{1-n}鹵烷基之實例包括但不限於氯甲基、氯乙基、二氯乙基、溴甲基、溴乙基、二溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、及二氟乙基。

【0033】　如本文中所使用，用語「芳基(aryl)」係指單一芳族環或雙環狀或多環狀環。例如，芳基可具有6至20個碳原子、6至14個碳原子、或6至12個碳原子。芳基包括苯基自由基或具有約9至14個原子的鄰位稠合雙環或多環自由基，其中至少一個環係芳族的（例如稠合至一或多個芳基或碳環之芳基）。此類雙環狀或多環狀環可以可選地在雙環狀或多環狀環之任何碳環部分上經一或多個（例如1、2、或3個）側氧基取代。應理解的是，如上所定義之雙環或多環自由基之附接點可在環之任何位置，包括環之芳基或碳環部分。典型芳基包括但不限於苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、蒽基、及類似者。

【0034】　如本文中所使用，用語「雜芳基(heteroaryl)」、「雜芳基環(heteroaryl ring)」、或「雜芳族環(heteroaromatic ring)」係指單一芳族環或多縮合環。該用語包括在環中具有約1至6個碳原子及約1至4個選自由氧、氮、及硫所組成之群組的雜原子之單一芳族環。硫及氮原子亦可以氧化形式存在，前提是環係芳族。此類環包括但不限於吡啶基、嘧啶基、噁唑基、或呋喃基。該用語亦包括多縮合環系統（例如包含2或3個環之環系統），其中如上所定義之雜芳基可與一或多個雜芳基（例如嗪啶基）、碳環（例如5,6,7,8-四氫喹啉基）、或芳基（例如吲唑基）稠合以形成多縮合環。此類多縮合環可以可選地在縮合環之碳環部分上經一或多個（例如1、2、或3個）側氧基取代。應理解的是，如上所定義之雜芳基多縮合環之附接點可在環之任何位置，包括環之雜

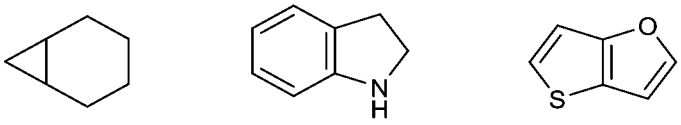
芳基、芳基、或碳環部分。例示性雜芳基包括但不限於吡啶基、吡咯基、吡咁基(pyrazinyl)、嘧啶基、嗒咁基(pyridazinyl)、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基(oxadiazolyl)、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基(benzoxazolyl)、吲唑基、喹噁基(quinoxalyl)、喹唑基、5,6,7,8-四氫異喹啉基苯并呋喃基、苯并咪唑基、及噻萘次甲基(thianaphthenyl)。

【0035】 如本文中所使用，用語「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環(heterocycle)」、或「鹵環烷基(halocycloalkyl)」係指單一飽和或部分不飽和環或多縮合環。該用語包括在環中具有約1至6個碳原子及約1至3個選自由氧、氮、及硫所組成之群組的雜原子之單一飽和或部分不飽和環（例如3、4、5、6、或7員環）。環可經一或多個（例如1、2、或3個）側氧基取代，且硫及氮原子亦可以其氧化形式存在。此類環包括但不限於吖呾基、四氫呋喃基、或哌啶基。該用語亦包括多縮合環系統（例如包含2或3個環之環系統），其中雜環基團（如上所定義）可與一或多個雜環（例如十氫喹啶基）、雜芳基（例如1,2,3,4-四氫喹啶基）、碳環（例如十氫喹啉基）、或芳基連接至兩個相鄰原子（稠合雜環）。應理解的是，如上所定義之雜環多縮合環之附接點可在環之任何位置，包括環之雜環、雜芳基、芳基、或碳環部分。例示性雜環包括但不限於氮丙啶基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、高哌啶基(homopiperidinyl)、味啉基、硫味啉基、哌咁基、四氫呋喃基、二氫噁唑基、四氫哌喃基、四氫噻喃基、1,2,3,4-四氫喹啉基、苯并噁咁基、二氫噁唑基、唌基、1,2-二氫吡啶基、

2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧呃基(benzodioxolyl)、及1,4-苯并二噁烷基(benzodioxanyl)。

【0036】 如本文中所使用，用語「環(ring)」係指環烷基或雜環基。如本文中所使用，用語環包括但不限於螺環、橋環、及稠環。環可係完全飽和或部分不飽和的。

【0037】 如本文中所使用，用語「稠環(fused ring)」，「稠合(fused)」係指本文所述之經由稠環結構及現有環結構共有之兩個相鄰原子連接至本文所揭示之化合物中之現有環結構的碳環、雜環、芳族、或雜芳族環結構。例如，以下所描繪之雙環化合物分別併入環丙烷（亦即稠合至環己烷環之環丙烷環）、稠合吡咯啶（亦即稠合至苯環之吡咯啶環）、及稠合噻吩（亦即稠合至呋喃環之噻吩環）：



。

【0038】 如本文中所使用，單獨或與另一自由基組合之用語「C_{3-m}環烷基(C_{3-m} cycloalkyl)」意欲意指含有3至m個碳原子之環烷基取代基，且包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、及環庚基。該用語包括完全飽和以及部分不飽和環。

【0039】 應理解的是，當變數經取代時，例如如藉由片語「單獨或作為基團之一部分的C_{1-6}烷基可選地經取代」所描述，該片語意指當變數C_{1-6}烷基單獨存在時，其可經取代，且當變數「C_{1-6}烷基」係較大基團之一部分時，其亦

可經取代。類似地，當陳述時，其他變數（例如C_{2-6}炔基、芳基、雜芳基、雜環等）亦可「單獨或作為基團之一部分」經取代。

【0040】　應理解的是，式**I**之某些連接兩個化學基團的變數可以任一方向定向。因此，對於式**I**之X基團（例如O、C(O)、C(O)O、S、S(O)、SO_2、(C_1-C_6)烷基O-、(C_1-C_6)烷基C(O)、(C_1-C_6)烷基C(O)O、(C_1-C_6)烷基S、(C_1-C_6)烷基S(O)、及(C_1-C_6)烷基SO_2），某些不對稱的X值可以任一方向定向。例如，C(O)O相對於其連接之基團可定向為C(O)O或OC(O)。

【0041】　用語「掌性(chiral)」係指具有鏡像伴體不可重疊性質之分子，而用語「非掌性(achiral)」係指可重疊在其鏡像伴體上之分子。

【0042】　用語「立體異構物(stereoisomer)」係指具有相同化學組成、但在空間中原子或基團排列方面不同的化合物。

【0043】　「非鏡像異構物(diastereomer)」係指具有二或更多個掌性中心或軸且其分子不為彼此鏡像的立體異構物。非鏡像異構物一般具有不同的物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質、及反應性。非鏡像異構物之混合物可在高解析分析程序（諸如電泳及層析法）下分離。

【0044】　「鏡像異構物(enantiomer)」係指化合物之兩種立體異構物，該兩種立體異構物係彼此不可重疊的鏡像。

【0045】　用語「治療(treatment/treating)」在其關於疾病或病況的情況下包括預防疾病或病況發生、抑制疾病或病況、消除疾病或病況、及/或減輕疾病或病況之一或多種症狀。

【0046】 關於治療患者之疾病狀態之用語「治療」包括(i)抑制或改善患者之疾病狀態，例如阻止或減緩其發展；或(ii)減輕患者之疾病狀態，亦即造成疾病狀態之消退或治癒。在HIV之情況下，治療包括降低患者中之HIV病毒負載水平。

【0047】 如本文中所使用，用語「治療」意欲意指投予根據本發明之化合物或組成物，以減輕或消除HIV感染之症狀及/或降低患者中之病毒負載。用語「治療」亦涵蓋在個體暴露於病毒之後但在疾病之症狀出現之前、及/或在血液中偵測到病毒之前，投予根據本發明之化合物或組成物，以預防疾病之症狀出現及/或預防病毒在血液中達到可偵測的水平，且投予根據本發明之化合物或組成物，以藉由在生產之前向母親投予且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。

【0048】 「保護基(protecting group)」係指化合物之部份，其遮罩或改變官能基之性質或整個化合物之性質。化學保護基及用於保護/去保護之策略係所屬技術領域中熟知的。參見例如Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W.Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991。保護基常用以遮罩某些官能基之反應性，以幫助所欲化學反應之效率，例如以有序及有計劃之方式製造及破壞化學鍵。化合物之官能基的保護改變除受保護官能基之反應性以外的其他物理性質，諸如極性、親油性（疏水性）、及可藉由常見分析工具測量之其他性質。受化學保護中間物自身可係生物活性或非活性的。

【0049】 受保護化合物亦可在體外及體內展現出改變的、且在一些情況下為最佳化性質，諸如通過細胞膜及對酶促降解或螯合(sequestration)之抗性。

在此作用下，具有預期治療效應之受保護化合物可稱為前藥。保護基之另一功能係將母藥轉化成前藥，藉此母藥在前藥在體內轉化後釋放。因為活性前藥可較母藥更有效地吸收，故前藥在體內可具有較母藥更大的效價。保護基在化學中間物之情況下係在體外移除，或在前藥之情況下係在體內移除。在化學中間物之情況下，在去保護之後的所得產物（例如醇）是否係生理上可接受的並不特別重要，儘管通常而言，產物係藥理學上無害的係更為所欲的。

【0050】 保護基係可取得、普遍已知、及使用的，且可選地用以預防在合成程序（亦即製備本發明之化合物的路徑或方法）期間與受保護基團發生副反應。對於大多數情況，決定保護哪些基團、何時進行、及化學保護基團「PG」之本質將取決於待防止之反應的化學性質（例如酸性、鹼性、氧化、還原、或其他條件）及預期合成方向。若化合物經多個PG取代，則PG不需要且通常不係相同的。通常而言，PG將用以保護官能基，諸如羧基、羥基、硫基、或胺基，且因此預防副反應或以其他方式促進合成效率。產出遊離的去保護基團之去保護順序取決於預期合成方向及所遇到的反應條件，且可以由所屬技術領域中具有通常知識者判定之任何順序發生。

【0051】 本發明化合物之各種官能基可經保護。例如，–OH基團（無論羥基、羧酸、膦酸、或其他官能）之保護基包括「醚形成基團或酯形成基團」。醚形成基團或酯形成基團能夠作用為本文所闡述之合成方案中之化學保護基。然而，一些羥基及硫基保護基既不係醚形成基團亦不係酯形成基團，如所屬技術領域中具有通常知識者所理解，且包括於以下所論述之醯胺中。

【0052】 極大量的羥基保護基及醯胺形成基、及對應化學裂解反應係描述於Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W.Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (「Greene」)。亦參見Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)，其全文以引用方式併入本文中。特別是第1章Protecting Groups: An Overview第1至20頁、第2章Hydroxyl Protecting Groups第21至94頁、第3章Diol Protecting Groups第95至117頁、第4章Carboxyl Protecting Groups第118至154頁、第5章Carbonyl Protecting Groups第155至184頁。關於羧酸、膦酸、膦酸酯、磺酸之保護基及酸之其他保護基，參見以下所闡述之Greene。

【0053】 如本文中所使用，用語「保護基」意欲意指可在合成轉換期間使用的保護基，包括但不限於Greene, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, New York (1981)及其最近版本中所列之實例。

【0054】 用語「溶劑合物(solvate)」係指含有一定量的溶劑併入晶體結構內之結晶固體。如本文中所使用，用語「溶劑合物」包括水合物。

【0055】 用語「非溶劑合物(non-solvate)」係指其中無溶劑分子佔據特定結晶位置之結晶固體。

【0056】 如本文中所使用，關於物質之用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」意指在合理的醫學判斷範疇內適用於與人類及低等動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、及類似者的物質，其與合理的效益/風險比相符，且當物質用於醫藥組成物中時對預期用途有效。

【0057】 如本文中所使用，用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」意欲意指根據本發明之化合物之鹽，其在合理的醫學判斷範疇

內適用於與人類及低等動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、及類似者，與合理的效益/風險比相符，通常係水溶性或油溶性或分散性，且對其預期用途有效。該用語包括醫藥上可接受之酸加成鹽及醫藥上可接受之鹼加成鹽。合適的鹽之清單係見於例如S.M. Birge et al., J. Pharm.Sci., 1977, 66, pp. 1-19。

【0058】 如本文中所使用，用語「醫藥上可接受之酸加成鹽(pharmaceutically-acceptable acid addition salt)」意欲意指保留遊離鹼之生物有效性及性質且在生物學上或其他方面上不為非所欲的、用下列形成的鹽：無機酸，包括但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸(sulfamic acid)、硝酸、磷酸、及類似者；及有機酸，包括但不限於乙酸、三氟乙酸、己二酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、丁酸、樟腦酸、樟腦磺酸、肉桂酸、檸檬酸、二葡萄糖酸(digluconic acid)、乙磺酸、麩胺酸、乙醇酸、甘油磷酸、半硫酸、己酸、甲酸、反丁烯二酸、2-羥基乙磺酸（羥乙磺酸）、乳酸、羥基順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、苦杏仁酸、萊磺酸(mesitylenesulfonic acid)、甲磺酸、萘磺酸、菸鹼酸、2萘磺酸、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、琥珀酸、對胺基苯磺酸(sulfanilic acid)、酒石酸、對甲苯磺酸、十一酸、及類似者。

【0059】 如本文中所使用，用語「醫藥上可接受之鹼加成鹽(pharmaceutically-acceptable base addition salt)」意欲意指保留遊離酸之生物有效性及性質且在生物學上或其他方面上不為非所欲的、用包括但不限於下列之無機鹼形成的鹽：氨、或銨或金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽、或碳酸氫鹽，金屬陽離子諸如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁、及類似者。特別

較佳的是銨、鉀、鈉、鈣、及鎂鹽。衍生自醫藥上可接受之有機無毒鹼之鹽包括但不限於一級、二級、及三級胺、四級胺化合物、經取代之胺（包括天然存在的經取代之胺）、環胺及鹼性離子交換樹脂之鹽，諸如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、異丙胺、三丙胺、三丁胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、海巴明(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、哌啉、哌啶、N-乙基哌啶、四甲基銨化合物、四乙基銨化合物、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基味啉、二環己胺、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苯羥甲胺(ephenamine)、N,N'-二苄基乙二胺、多胺樹脂、及類似者。特別較佳的有機無毒鹼係異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼、及咖啡因。

【0060】　如本文中所使用，用語「抗病毒劑(antiviral agent)」意欲意指有效抑制病毒在人體內之形成及/或複製的藥劑，包括但不限於干擾病毒在人體內之形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。用語「抗病毒劑」包括例如選自由下列所組成之群組的HIV整合酶催化位點抑制劑：雷特格韋(raltegravir) (ISENTRESS®; Merck)；埃替格韋(elvitegravir) (Gilead)；索替格韋(soltegravir) (GSK; ViiV)；GSK 1265744 (GSK; ViiV)及多替拉韋(dolutegravir)；選自由下列所組成之群組的HIV核苷反轉錄酶抑制劑：阿巴卡韋(abacavir) (ZIAGEN®; GSK)；地達諾新(didanosine) (VIDEX®; BMS)；替諾福韋(tenofovir) (VIREAD®; Gilead)；恩曲他濱(emtricitabine) (EMTRIVA®; Gilead)；拉米夫定(lamivudine) (EPIVIR®; GSK/Shire)；司他夫定(stavudine) (ZERIT®; BMS)；齊多

夫定(zidovudine) (RETROVIR®; GSK)；艾夫他濱(elvucitabine) (Achillion)；及非替那韋(festinavir) (Oncolys)；選自由下列所組成之群組的HIV非核苷反轉錄酶抑制劑：奈韋拉平(nevirapine) (VIRAMUNE®; BI)；依法韋侖(efavirenz) (SUSTIVA®; BMS)；依曲韋林(etravirine) (INTELENCE®; J&J)；利匹韋林(rilpivirine) (TMC278, R278474; J&J)；法司韋林(fosdevirine) (GSK/ViiV)；及來司韋林(lersivirine) (Pfizer /ViiV)；選自由下列所組成之群組的HIV蛋白酶抑制劑：阿扎那韋(atazanavir) (REYATAZ®; BMS)；地瑞那韋(darunavir) (PREZISTA®; J&J)；茚地那韋(indinavir) (CRIXIVAN®; Merck)；洛匹那韋(lopinavir) (KELETRA®; Abbott)；奈非那韋(nelfinavir) (VIRACEPT®; Pfizer)；沙奎那韋(saquinavir) (INVIRASE®; Hoffmann-LaRoche)；替拉那韋(tipranavir) (APTIVUS®; BI)；利托那韋(ritonavir) (NORVIR®; Abbott)；及福沙那韋(fosamprenavir) (LEXIVA®; GSK/Vertex)；選自下列之HIV進入抑制劑：馬拉韋羅(maraviroc) (SELZENTRY®; Pfizer)；恩夫韋地(enfuvirtide) (FUZEON®; Trimeris)；及BMS-663068 (BMS)；及選自下列之HIV成熟抑制劑：貝韋立馬(bevirimat) (Myriad Genetics)。

【0061】　如本文中所使用，用語「抗病毒劑」意欲意指有效抑制病毒在哺乳動物體內之形成及/或複製的藥劑，包括但不限於干擾病毒在哺乳動物體內之形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。

【0062】　如本文中所使用，用語「HIV複製之抑制劑(inhibitor of HIV replication)」意欲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。

【0063】 除非另有指明，否則如本文中所使用，用語「取代基(substituent)」意欲意指可鍵結至碳原子、雜原子、或可形成分子或其片段之一部分之任何其他原子的原子、自由基、或基團，其將以其他方式鍵結至至少一個氫原子。在特定分子或其片段之上下文中設想之取代基係產生化學穩定的化合物之取代基，化學穩定的化合物諸如所屬技術領域中具有通常知識者所識別者。

【0064】 如本文中所使用，用語「雜原子(heteroatom)」意欲意指O、S、或N。

【0065】 如本文中可互換使用，單獨或與另一自由基組合之用語「O-C_{1-n}烷基(O-C_{1-n} alkyl)」或「C_{1-n}烷氧基(C_{1-n} alkoxy)」（其中n係整數）意欲意指氧原子進一步鍵結至如上所定義之具有1至n個碳原子之烷基。C_{1-n}烷氧基之實例包括但不限於甲氧基(CH_3O-)、乙氧基(CH_3CH_2O-)、丙氧基($CH_3CH_2CH_2O$-)、1-甲基乙氧基（異丙氧基；$(CH_3)_2CHO$）、及1,1-二甲基乙氧基（三級丁氧基；$(CH_3)_3CO$）。當C_{1-n}烷氧基經取代時，應理解為在其烷基部分上經取代，使得該取代將產生化學穩定的化合物，諸如所屬技術領域中具有通常知識者所識別者。

【0066】 如本文中所使用，用語「側氧基(oxo)」意欲意指藉由雙鍵(=O)附接至碳原子作為取代基的氧原子。

【0067】 如本文中所使用，用語「哺乳動物(mammal)」意欲涵蓋人類、以及易受HIV感染之非人類哺乳動物。非人類哺乳動物包括但不限於馴養動物（諸如牛、豬、馬、狗、貓、兔、大鼠、及小鼠）及非馴養動物。

【0068】 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。

【0069】 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。

【0070】 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。本文所揭示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。

【0071】 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被氘原子或D置換，其中n係分子中氫原子之數目。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。

【0072】　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出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。

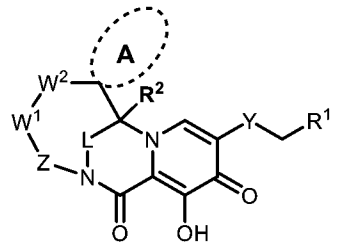
【0073】　本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，並因此可產生鏡像異構物、非鏡像異構物、及其他立體異構形式，其等可依絕對立體化學定義為(R)-或(S)-、或針對胺基酸定義為(D)-或(L)-。本揭露意欲包括所有此類可能的異構物、以及其外消旋、非外消旋(scalemic)、及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(R)-及(S)-、或(D)-及(L)-異構物可使用掌性合成組元(synthon)或掌性試劑製備，或使用諸如層析法及分段結晶之方法解析。用於製備/單離個別鏡像異構物的技術包括使用例如掌性高壓液相層析法(high

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。

【0074】 「可選的(optional)」或「可選地(optionally)」意指隨後描述之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)」意指雜環基自由基可經取代或可未經取代，且該描述包括經取代之雜環基自由基及不具有取代之雜環基自由基兩者。

II. 化合物

【0075】 在一些實施例中，本揭露提供一種式**I**之化合物：



I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係H、C_{6-10}芳基、或含有1、2、3、或4個獨立地選自N、O、及S之雜原子的5至10員雜芳基，

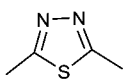
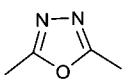
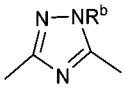
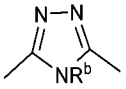
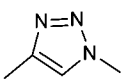
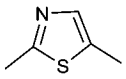
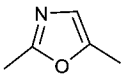
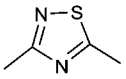
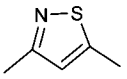
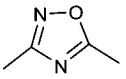
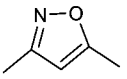
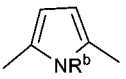
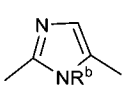
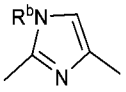
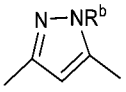
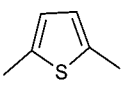
其中該C_{6-10}芳基或5至10員雜芳基可選地經一、二、三、或四個R^{A1}取代，其中各R^{A1}獨立地係鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、–O–C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷基–O–C_{1-4}烷基；

R^2係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

L係–$CR^{3a}R^{3b}$–、–C(O)–、–SO_2–、–CH_2–CH_2–、或–N(R^a)–；

W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；

W^2係–$CR^{5a}R^{5b}$–、–$CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}$–、–$CR^{6a}$=$CR^{6b}$–、–N($R^7$)–、–O–、–$S(O)_n$–、–C(O)–、–C(O)O–、–C(O)NH–、–$CR^{5a}R^{5b}$–N(R^7)–、–$CR^{5a}R^{5b}$–O–、–$CR^{5a}R^{5b}$–$S(O)_n$–、–$CR^{5a}R^{5b}$–C(O)–、–$CR^{5a}R^{5b}$–C(O)O–、–$CR^{5a}R^{5b}$–OC(O)–、-$CR^{5a}R^{5b}$–C(O)NH–、或–$CR^{5a}R^{5b}$–NHC(O)–；

Y係–C(O)NH–、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、或  ；

 係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的三至七員螺環；其中該螺環可選地經一、二、三、或四個R^8基團取代；

Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–、–$CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}$–、或–$CR^{10a}$=$CR^{10b}$–；

R^{3a}及R^{3b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或–O–C_{1-4}烷基；或

R^{3a}及R^{3b}與其等所附接之碳原子一起形成含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員螺環，其中該螺環可選地經一、二、或三個R^{A2}取代，其中各R^{A2}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、及R^{5d}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、羥基、氰基、–O–C_{1-4}烷基、或C_{1-4}伸烷基–O–C_{1-4}烷基；或

R^{5a}及R^{5b}或R^{5c}及R^{5d}與其等所附接之碳原子一起形成含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員螺環，其中該螺環可選地經一、二、或三個R^{A3}取代，其中各R^{A3}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；或

R^{5a}及R^{5c}或R^{5b}及R^{5d}與其等各自所附接之碳原子一起形成含有0或1個選自N、O、及S之雜原子的3至7員稠環，其中該稠環可選地經一至三個R^{A3}取代，其中各R^{A3}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

各R^{6a}及R^{6b}獨立地係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；或

R^{6a}及R^{6b}與其等各自所附接之碳原子一起形成含有0或1個選自N、O、及S之雜原子的5至10員部分不飽和稠環、或5至10員稠合芳族環、或含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的5至10員稠合雜芳族環，其中該部分不飽和稠環、稠合芳族環、或稠合雜芳族環可選地經一、二、三、或四個R^{A4}取代，其中各R^{A4}獨立地係鹵基或C_{1-4}烷基；

R^{7}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、$C(O)R^{c}$、或SO_2R^{c}；

各R^{8}係獨立地選自由下列所組成之群組：

(i) 鹵基，

(ii) 可選地經 OH 取代之 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、或包含 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基，其中該C_{6-10}芳基或5至10員雜芳基可選地經1至4個獨立地選自下列之取代基取代：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、鹵基、CN、C_1-C_3鹵烷基、C_3-C_7環烷基、及含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的三至七員鹵環烷基，

(ii) 可選地經 OH 取代之 C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、或包含 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基，其中該C_{6-10}芳基或5至10員雜芳基可選地經1至4個選自下列之取代基取代：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、鹵基、CN、C_1-C_3鹵烷基、C_3-C_7環烷基、及含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的三至七員鹵環烷基，

(iv) CN，

(v) 側氧基，

(vi) -X-R^{A5}

其中X係O或S；且R^{A5}係H、C_{1-6}烷基、或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_1-C_6烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個獨立地選自下列之基團取代：CN、鹵基、C_1-C_6烷氧基、C_{6-10}芳基、及含有1、2、或3個獨立地選自N、O、及S之雜原子的5至10員雜芳基，

(vii) NHR^{A6}，

其中R^{A6}係C_1-C_6烷基；

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$，

其中R^{A7}係C_1-C_6烷基；

且R^{A8}係C_1-C_6烷基，

(ix) C_{6-10}芳基，其可選地經 1、2、3、或 4 個獨立地選自下列之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、C_{3-7}環烷基、及 C_{1-6}烷氧基；

其中該C_{3-7}環烷基可選地經1、2、3、或4個獨立的鹵基取代，

(x) 含有 0、1、或 2 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 3 至 7 員環，

其中該3至7員環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基，及

(xi) 含有 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基環，

其中該5至10員雜芳基環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基，

(xii) $-SO_2R^{A13}$，

R^{A13}係C_1-C_6烷基或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_{1-6}烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個選自CN、鹵基、及C_1-C_6烷氧基的基團取代，

(xiii) -$SO(NR^{A14})_2$，

各R^{A14}獨立地係H、C_{1-6}烷基、或含有0、1、或2個獨立地選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_{1-6}烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個選自CN、鹵基、及C_1-C_6烷氧基的基團取代，

(xiv) C_{2-6}炔基，其可選地經一、二、三、或四個獨立地選自 C_{1-6}烷氧基、OH、-SO_2-(C_{1-3}烷基)的取代基取代，或

兩個R^8基團連接以形成含有0、1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的稠合、螺合、或橋聯3至7員環；

其中該3至7員環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基；或

相鄰碳原子上之兩個R^8基團連接以形成含有0、1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的稠合6至10員芳族環，

其中該稠合6至10員芳族環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基；

R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、及R^{9d}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基；或R^{9a}及R^{9b}或R^{9c}及R^{9d}與其等所附接之碳原子一起形成含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員螺環，其中該螺環可選地經一、二、或三個R^{A9}取代，其中各R^{A9}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；或

R^{9a}及R^{9c}或R^{9b}及R^{9d}與其等各自所附接之碳原子一起形成含有0或1個選自N、O、及S之雜原子的3至7員稠環，其中該稠環可選地經一、二、或三個R^{A10}取代，其中各R^{A10}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；或

R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、及R^{9d}中之一者及R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、及R^{7}中之一者與其等各自所附接之原子一起形成含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員稠環，其中該稠環可選地經一、二、三、或四個R^{A11}取代，其中各R^{A11}獨立地係鹵基或C_{1-4}烷基；

R^{10a}及R^{10b}獨立地係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；或

R^{10a}及R^{10b}與其等各自所附接之碳原子一起形成含有0或1個選自N、O、及S之雜原子的5至10員部分不飽和稠環、或5至10員稠合芳族環、或含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的5至10員稠合雜芳族環，其中該部分不飽和稠環、稠合芳族環、或稠合雜芳族環可選地經一至四個R^{A12}取代，其中各R^{A12}獨立地係鹵基或C_{1-4}烷基；

R^{a}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$C(O)R^{c}$、或SO_2R^{c}；

R^{b}係H或C_{1-4}烷基；

R^{c}係C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基；；及

各n獨立地係0、1、或2。

【0076】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，A經一、二、三、或四個R^8基團取代；且至少一個R^8基團係選自由下列所組成之群組：

(i) 經 OH 取代之 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、或包含 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基，

其中該C_{6-10}芳基或5至10員雜芳基可選地經1至4個獨立地選自下列之取代基取代：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、鹵基、CN、C_1-C_3鹵烷基、C_3-C_7環烷基、及含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的三至七員鹵環烷基，

(ii) 經 OH 取代之 C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、或包含 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基，

其中該C_{6-10}芳基或5至10員雜芳基可選地經1至4個選自下列之取代基取代：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、鹵基、CN、C_1-C_3鹵烷基、C_3-C_7環烷基、及含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的三至七員鹵環烷基，

(iii) CN，

(iv) 側氧基，

(v) -X-R^{A5}

其中X係O或S；且R^{A5}係H、C_{1-6}烷基、或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_1-C_6烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個獨立地選自下列之基團取代：CN、鹵基、C_1-C_6烷氧基、C_{6-10}芳基、及含有1、2、或3個獨立地選自N、O、及S之雜原子的5至10員雜芳基，

(vi) NHR^{A6}，

其中R^{A6}係C_1-C_6烷基；

(vii) $NR^{A7}R^{A8}$，

其中R^{A7}係C_1-C_6烷基，且R^{A8}係C_1-C_6烷基；

(viii) C_{6-10}芳基，其可選地經 1、2、3、或 4 個獨立地選自下列之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、C_{3-7}環烷基、及 C_{1-6}烷氧基；其中該 C_{3-7}環烷基可選地經 1、2、3、或 4 個獨立的鹵基取代，

(ix) 含有 0、1、或 2 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 3 至 7 員環，

其中該3至7員環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基，及

(x) 含有 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基環，

其中該5至10員雜芳基環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基，

(xi) $-SO_2R^{A13}$，

R^{A13}係C_1-C_6烷基或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_{1-6}烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個選自CN、鹵基、及C_1-C_6烷氧基的基團取代，

(xii) $-SO(NR^{A14})_2$，

各R^{A14}獨立地係H、C_{1-6}烷基、或含有0、1、或2個獨立地選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_{1-6}烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個選自CN、鹵基、及C_1-C_6烷氧基的基團取代，

(xiii) C_{2-6}炔基，其可選地經一、二、三、或四個獨立地選自 C_{1-6}烷氧基、OH、$-SO_2$-(C_{1-3}烷基)的取代基取代，或

兩個R^8基團連接以形成含有0、1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的稠合、螺合、或橋聯3至7員環；

其中該3至7員環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基；或

相鄰碳原子上之兩個R^8基團連接以形成含有0、1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的稠合6至10員芳族環，

其中該稠合6至10員芳族環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基。

【0077】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，A係含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的六員螺環；其中該螺環可選地經一、二、三、或四個R^8基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，A係含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的六員螺環；其中該螺環可選地經一、二、或三個R^8基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，A係含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的六員螺環；其中該螺環可選地經一或二個R^8基團取代。

【0078】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，A係含有1或2個選自N及O之雜原子的六員螺環；其中該螺環可選地經一、二、三、或四個R^8基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，A係含有1或2個選自N及O之雜原子的六員螺環；其中該螺環可選地經一、二、或三個R^8基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實

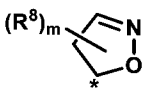
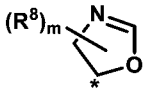
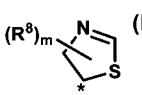
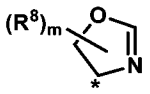
施例中，  係含有1或2個選自N及O之雜原子的六員螺環；其中該螺環可選地經一或二個R^8基團取代。

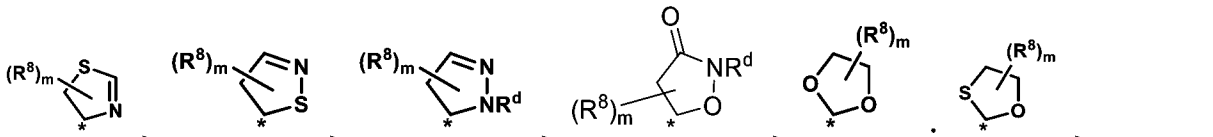
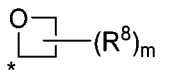
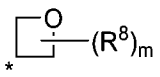
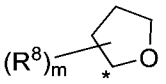
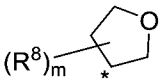
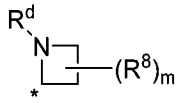
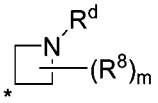
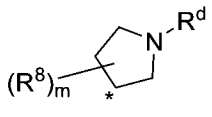
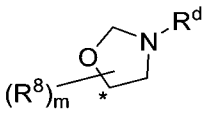
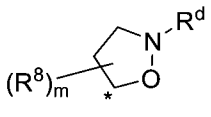
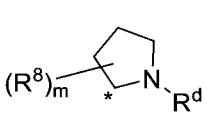
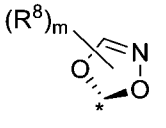
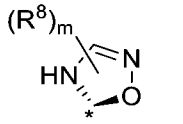
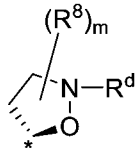
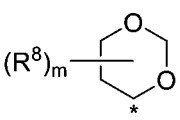
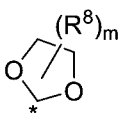
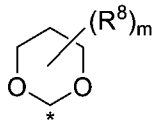
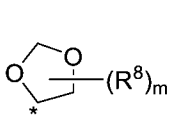
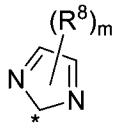
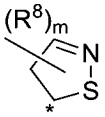
【0079】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的五員螺環；其中該螺環可選地經一、二、三、或四個R^8基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的五員螺環；其中該螺環可選地經一、二、或三個R^8基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的五員螺環；其中該螺環可選地經一或二個R^8基團取代。

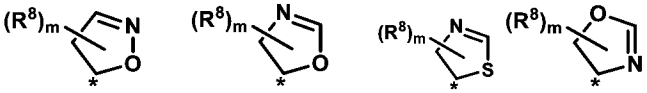
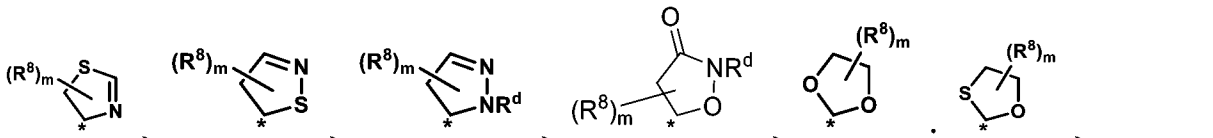
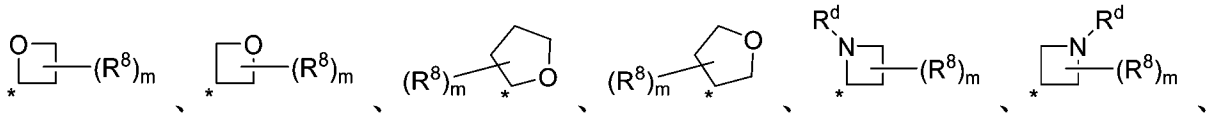
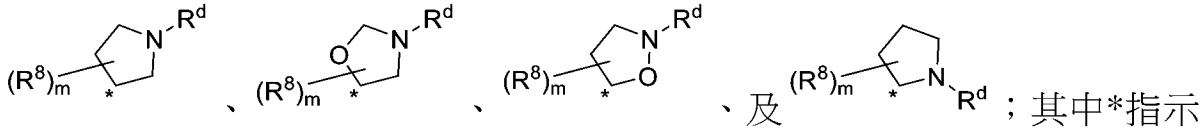
【0080】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係含有1或2個選自N及O之雜原子的五員螺環；其中該螺環可選地經一、二、三、或四個R^8基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係含有1或2個選自N及O之雜原子的五員螺環；其中該螺環可選地經一、二、或三個R^8基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係含有1或2個選自N及O之雜原子的五員螺環；其中該螺環可選地經一或二個R^8基團取代。

【0081】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的四員螺環；其中該螺環可選地經一、二、三、或四個R^8基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的四員螺環；其中該螺環可選地經一、二、或三個R^8基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係含有1或2個選自N、O、及S之雜原子的四員螺環；其中該螺環可選地經一或二個R^8基團取代。

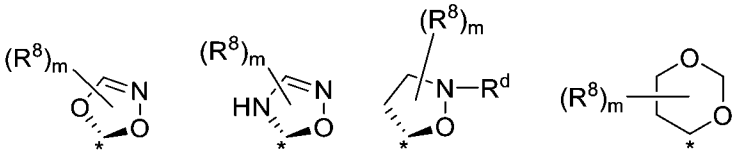
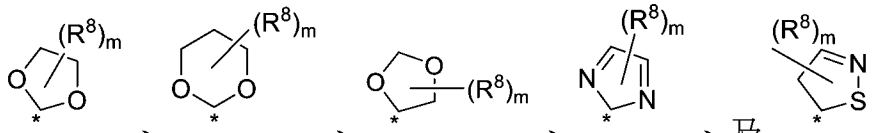
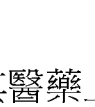
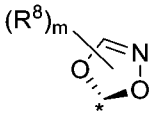
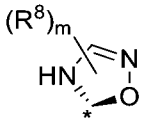
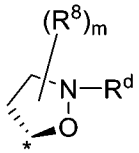
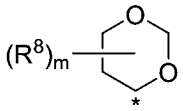
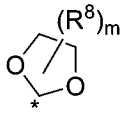
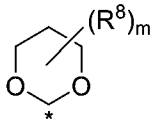
【0082】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係含有1或2個選自N及S之雜原子的四員螺環；其中該螺環可選地經一、二、三、或四個R^8基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係含有1或2個選自N及S之雜原子的四員螺環，其中該螺環可選地經一、二、或三個R^8基團取代。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係含有1或2個選自N及S之雜原子的四員螺環；其中該螺環可選地經一或二個R^8基團取代。

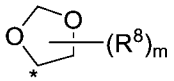
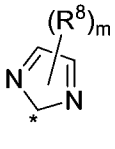
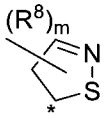
【0083】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係選自由下列所組成之群組：  、  、  、  、

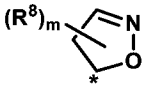
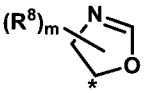
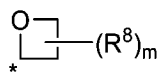
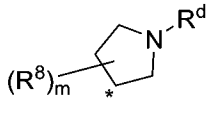
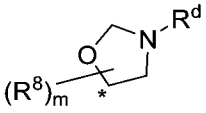
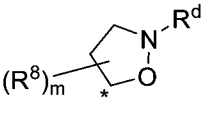

、、、、；、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。  、  、  、  、  、  、  、  、  、及  ；其中*指示與剩餘式I之附接點；R^d係H、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；且m係0、1、2、3、或4。

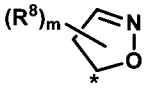
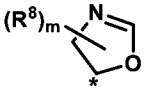
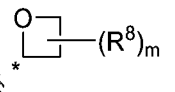
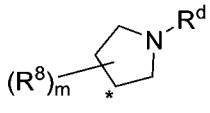
【0084】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係選自由下列所組成之群組：  、  、  、  、及；其中*指示

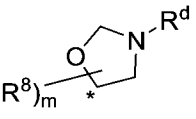
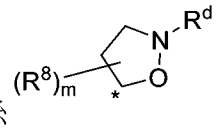

與剩餘式I之附接點；R^d係H、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；且m係0、1、2、3、或4。

【0085】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中， 
係選自由下列所組成之群組： 
、 
、及
。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中， 
係 
。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中， 
係 
。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中， 
係 
。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中， 
係 
。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中， 
係 
。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中， 
係 
。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，
係
。在式I之化合物或其醫藥上可接受

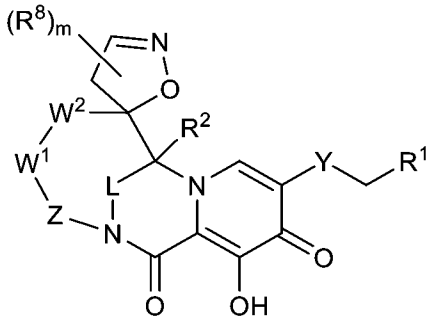
之鹽之一些實施例中，  係  。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係  。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係  。

【0086】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係選自由下列所組成之群組：  、  、  、  、  、及  。

【0087】 在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係  ；其中m係0、1、2、或3。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係  ；其中m係0、1、2、或3。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係  ；其中m係0、1、2、3、或4。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係  ；其中m係0、1、2、或3。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽

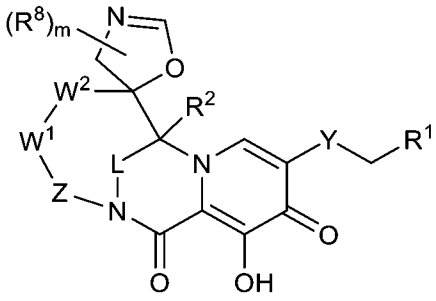
之一些實施例中，  係  ；其中m係0、1、2、或3。在式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，  係  ；其中m係0、1、2、或3。

【0088】 在式**I**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**I-A**：



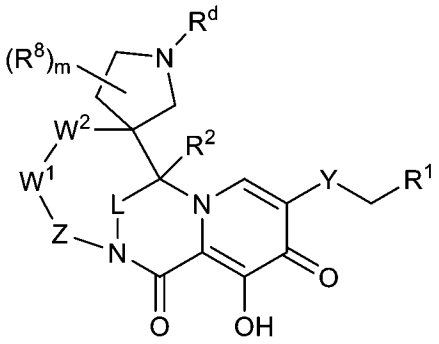
I-A；其中m係0、1、2、或3。

【0089】 在式**I**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**I-B**：



I-B；其中m係0、1、2、或3。

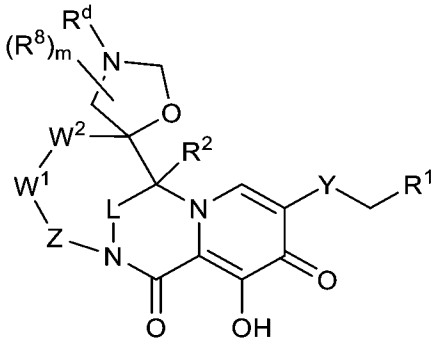
【0090】　在式**I**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**I-C**：



I-C

其中R^d係H、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；且m係0、1、2、或3。

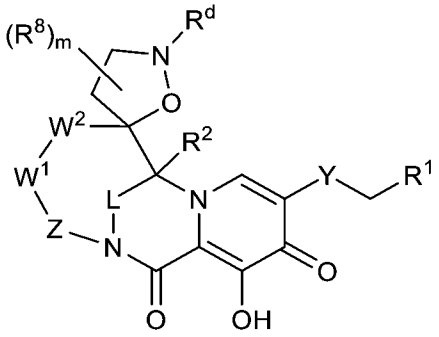
【0091】　在式**I**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**I-D**：



I-D

其中R^d係H、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；且m係0、1、2、或3。

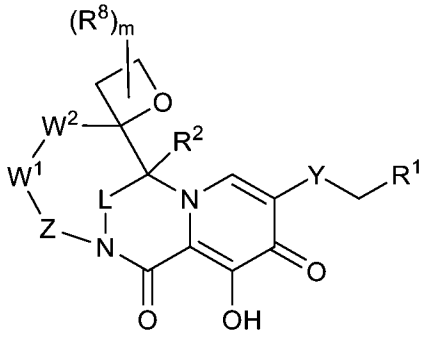
【0092】　在式**I**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**I-E**：



I-E

其中R^d係H、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；且m係0、1、2、或3。

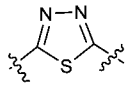
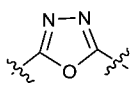
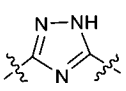
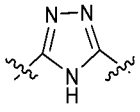
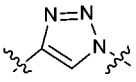
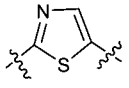
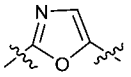
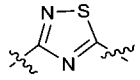
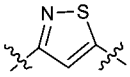
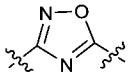
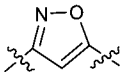
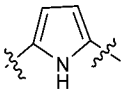
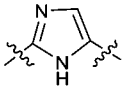
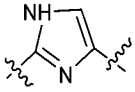
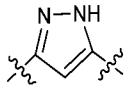
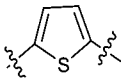
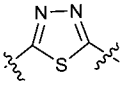
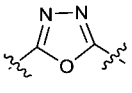
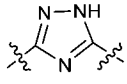
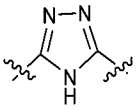
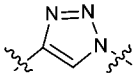
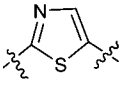
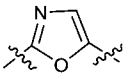
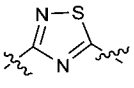
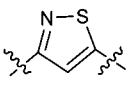
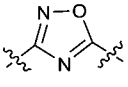
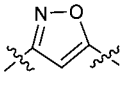
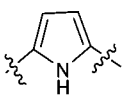
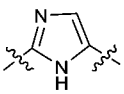
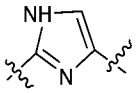
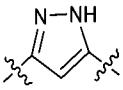
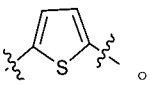
【0093】　在式**I**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**I-F**：



I-F

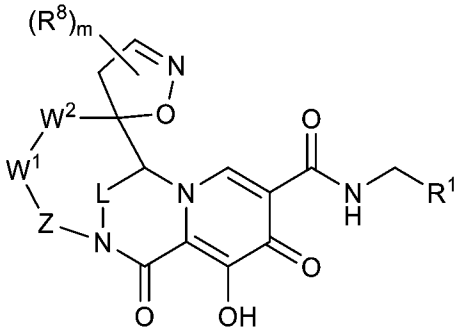
其中m係0、1、2、3、或4。

【0094】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、或式**I-F**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^2係H或C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2係H。在一些實施例中，R^2係C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2係C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^2係C_{1-4}鹵烷基。

【0095】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、或式**I-F**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Y係選自由下列所組成之群組：–C(O)NH–、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、及  。在一些實施例中，Y係–C(O)NH–。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。在一些實施例中，Y係  。

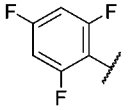
【0096】　在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、或式**I-F**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Y係–C(O)NH–，且R^2係H或C_{1-6}烷基。

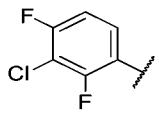
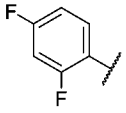
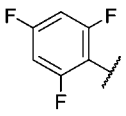
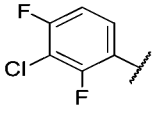
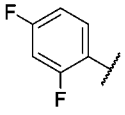
【0097】　在式**I**或式**I-A**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**II-A**：

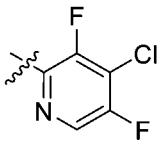
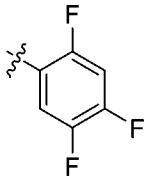
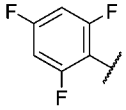
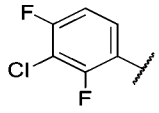
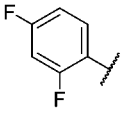
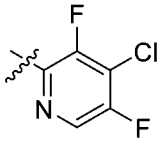
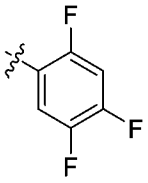
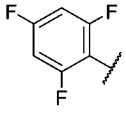
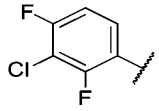
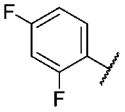


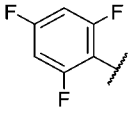
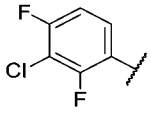
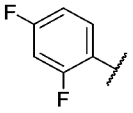
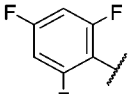
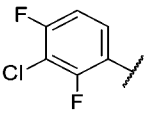
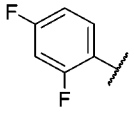
式II-A

其中m係0、1、2、或3。

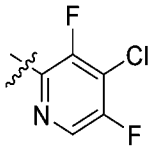
【0098】　在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、或式**II-A**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^1係可選地經一、二、三、或四個R^{A1}取代之苯基，其中各R^{A1}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、–O–C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷基–O–C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^1係可選地經一、二、三、或四個R^{A1}取代之苯基，其中各R^{A1}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或–O–C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^1係經一、二、三、或四個R^{A1}取代之苯基，其中各R^{A1}獨立地係鹵基或–O–C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^1係經一、二、三、或四個鹵素取代之苯基。在一些實施例中，R^1係經二或三個選自氯基及氟基之鹵素取代之苯基。在一些實施例中，R^1係  、

 、或  。在一些實施例中，R^1係  。在一些實施例中，R^1係  ，在一些實施例中，R^1係  。

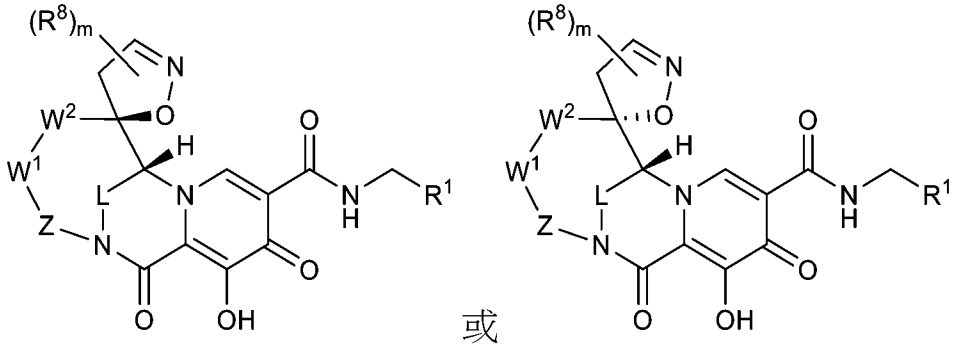
【0099】 在一些實施例中，R^1係  、  、  、  、或  。在一些實施例中，R^1係  。在一些實施例中，R^1係  。在一些實施例中，R^1係  。在一些實施例中，R^1係  。在一些實施例中，R^1係  。

【0100】 在一些實施例中，R^1係  、  、或  。在一些實施例中，R^1係  。在一些實施例中，R^1係  ，在一些實施例中，R^1係  。

【0101】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、或式**II-A**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^1係可選地經一、二、三、或四個R^{A1}取代之吡啶基，其中各R^{A1}獨立地係鹵基、$C_{1\text{-}4}$烷基、$C_{1\text{-}4}$鹵烷基、氰基、–O–$C_{1\text{-}4}$烷基、或$C_{1\text{-}4}$烷基–O–$C_{1\text{-}4}$烷基。在一些實施例中，R^1係可選地經一、二、三、或四個R^{A1}取代之吡啶基，其中各R^{A1}獨立地係鹵基、$C_{1\text{-}4}$烷基、

C_{1-4}鹵烷基、或–O–C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^1係經一、二、三、或四個R^{A1}取代之吡啶基，其中各R^{A1}獨立地係鹵基或–O–C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^1係經一、二、三、或四個鹵素取代之吡啶基。在一些實施例中，R^1係經二或三個選自氯基及氟基之鹵素取代之吡啶基。在一些實施例中，R^1係  。

【0102】 在式**I**、式**I-A**、或式**II-A**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**II-Aa**或式**II-Ab**：



II-Aa 或 **II-Ab**

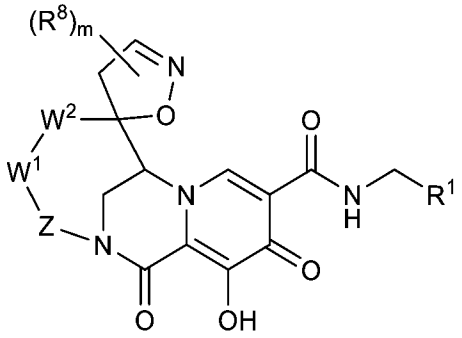
其中m係0、1、2、或3。

【0103】 在式**I**、式**I-A**、或式**II-A**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**II-Aa**。在式**I**、式**I-A**、或式**II-A**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**II-Ab**。

【0104】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、或式**II-Ab**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，L係–$CR^{3a}R^{3b}$–；其中R^{3a}及R^{3b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或–O–C_{1-4}烷

基。在一些實施例中，L係–$CR^{3a}R^{3b}$–；其中R^{3a}及R^{3b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。在一些實施例中，L係–$CR^{3a}R^{3b}$–；其中R^{3a}及R^{3b}獨立地係H或C_{1-6}烷基。在一些實施例中，L係–$CR^{3a}R^{3b}$–；其中R^{3a}及R^{3b}兩者皆係H。在一些實施例中，L係–C(O)–。在一些實施例中，L係–SO_2–。在一些實施例中，L係–CH_2–CH_2–。在一些實施例中，L係或–$N(R^a)$–。在一些實施例中，L係NH。

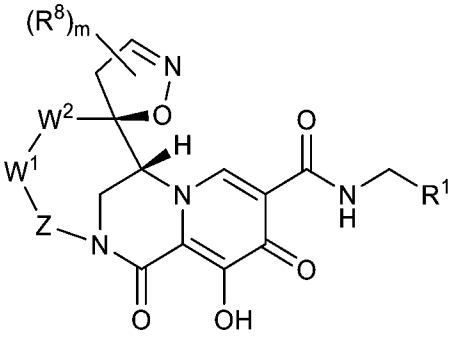
【0105】　在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、或式**II-Ab**之化合物之一些實施例中，化合物具有式**III**：



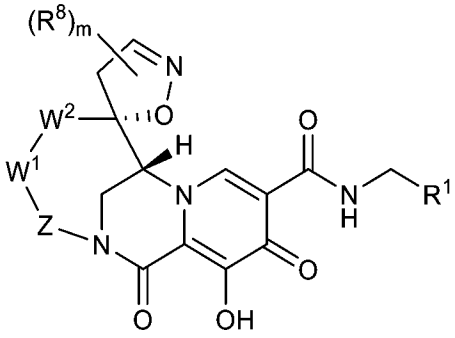
III

其中m係0、1、2、或3。

【0106】　在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、或式**III**之化合物之一些實施例中，化合物具有式**IIIa**或式**IIIb**：



或



。

IIIa **IIIb**

其中m係0、1、2、或3。

【0107】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、或式**III**之化合物之一些實施例中，化合物具有式**IIIa**。在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Ab**、或式**III**之化合物之一些實施例中，化合物具有式**IIIb**。

【0108】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II- II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；其中R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、$C_{1\text{-}6}$烷基、$C_{1\text{-}4}$鹵烷基、或鹵基。在一些實施例中，W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；其中R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、$C_{1\text{-}6}$烷基、或鹵基。在一些實施例中，W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；其中R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、–CH_3、或鹵基。在一些實施例中，W^1係鍵或–CR^{4a}H–；其中R^{4a}係H、$C_{1\text{-}6}$烷基、或鹵基。在一些實施例中，W^1係鍵、–CH_2–、或–CH(F)–。

【0109】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**IIAa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或$C_{1\text{-}6}$烷基；且W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；其中R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、$C_{1\text{-}6}$烷基、$C_{1\text{-}4}$鹵烷基、或鹵基。在一些實

施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；且W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；其中R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、或鹵基。在一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；且W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；其中R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、–CH_3、或鹵基。在一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；且W^1係鍵或–CR^{4a}H–；其中R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或鹵基。在一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；且W^1係鍵、–CH_2–、或–CH(F)–。

【0110】　在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II- II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–；其中R^{9a}及R^{9b}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。在一些實施例中，Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–；其中R^{9a}及R^{9b}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。在一些實施例中，Z係–$CH(CH_3)$–或–$CH(CH_2F)$-。

【0111】　在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II- II-A**、式**Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；其中R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基；且Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–；其中R^{9a}及R^{9b}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。在一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；其中R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、或鹵基；且Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–；其中R^{9a}及R^{9b}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。在一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；其中R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、–CH_3、或鹵基；且Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–；其中R^{9a}及R^{9b}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。在一些實施例中，Y係

–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；且W^1係鍵或–$CR^{4a}H$–；其中R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或鹵基；且Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–；其中R^{9a}及R^{9b}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。在一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；W^1係鍵、–CH_2–、或–CH(F)–；且Z係–$CH(CH_3)$–或–$CH(CH_2F)$-。

【0112】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-II-A**、式**Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，W^2係–$CR^{5a}R^{5b}$–或–CR^{6a}=CR^{6b}–；其中R^{5a}及R^{5b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、羥基、氰基、–O–C_{1-4}烷基、或C_{1-4}伸烷基–O–C_{1-4}烷基；且R^{6a}及R^{6b}獨立地係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基。在一些實施例中，W^2係–$CR^{5a}R^{5b}$–或–CR^{6a}=CR^{6b}–；其中R^{5a}及R^{5b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、或–O–C_{1-4}烷基；且R^{6a}及R^{6b}獨立地係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基。在一些實施例中，W^2係–$CR^{5a}R^{5b}$–或–CR^{6a}=CR^{6b}–；其中R^{5a}及R^{5b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、或鹵基；且R^{6a}及R^{6b}獨立地係H、鹵基、或C_{1-6}烷基。在一些實施例中，W^2係–CH_2–或-CH=CH-。在一些實施例中，W^2係–CH_2–。在一些實施例中，W^2係-CH=CH-。

【0113】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-II-A**、式**Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；其中R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基；Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–；其中R^{9a}及R^{9b}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基；且W^2係–$CR^{5a}R^{5b}$–或–CR^{6a}=CR^{6b}–；其中R^{5a}及R^{5b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷

基、鹵基、羥基、氰基、–O–C_{1-4}烷基、或C_{1-4}伸烷基–O–C_{1-4}烷基；且R^{6a}及R^{6b}獨立地係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基。

【0114】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-II-A**、式**Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；其中R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、或鹵基；Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–；其中R^{9a}及R^{9b}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；且W^2係–$CR^{5a}R^{5b}$–或–CR^{6a}=CR^{6b}–；其中R^{5a}及R^{5b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、或–O–C_{1-4}烷基；且R^{6a}及R^{6b}獨立地係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基。

【0115】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II- II-A**、式**Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；W^1係鍵或–$CR^{4a}R^{4b}$–；其中R^{4a}及R^{4b}獨立地係H、–CH_3、或鹵基；Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–；其中R^{9a}及R^{9b}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；且W^2係–$CR^{5a}R^{5b}$–或–CR^{6a}=CR^{6b}–；其中R^{5a}及R^{5b}獨立地係H、C_{1-6}烷基、或鹵基；且R^{6a}及R^{6b}獨立地係H、鹵基、或C_{1-6}烷基。

【0116】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-II-A**、式**Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；且W^1係鍵或–CR^{4a}H–；其中R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或鹵基；Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–；其中R^{9a}及R^{9b}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；且W^2係–CH_2–或-CH=CH-。

【0117】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-II-A**、式**Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；且W^1係鍵或–$CR^{4a}H$–；其中R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或鹵基；Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–；其中R^{9a}及R^{9b}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；且W^2係–CH_2–。

【0118】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-II-A**、式**Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；且W^1係鍵或–$CR^{4a}H$–；其中R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或鹵基；Z係–$CR^{9a}R^{9b}$–；其中R^{9a}及R^{9b}各自獨立地係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；且W^2係-CH=CH-。

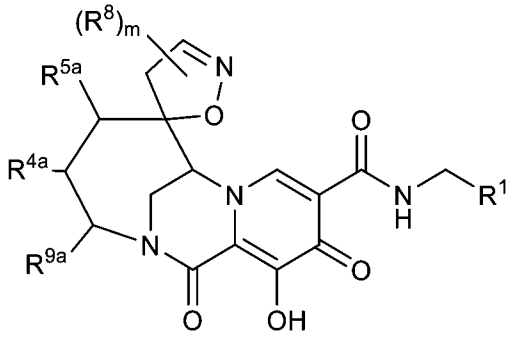
【0119】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-II-A**、式**Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；W^1係鍵、–CH_2–、或–CH(F)–；Z係–$CH(CH_3)$–或–$CH(CH_2F)$-；且W^2係–CH_2–或-CH=CH-。

【0120】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、或式**I-F**、式**II-II-A**、式**Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；W^1係鍵、–CH_2–、或–CH(F)–；Z係–$CH(CH_3)$–或–$CH(CH_2F)$-；且W^2係–CH_2–。

【0121】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、或式**I-F**、式**II-II-A**、式**Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受

之鹽之一些實施例中，Y係–C(O)NH–；R^2係H或C_{1-6}烷基；W^1係鍵、$–CH_2–$、或–CH(F)–；Z係$–CH(CH_3)–$或$–CH(CH_2F)-$；且W^2係-CH=CH-。

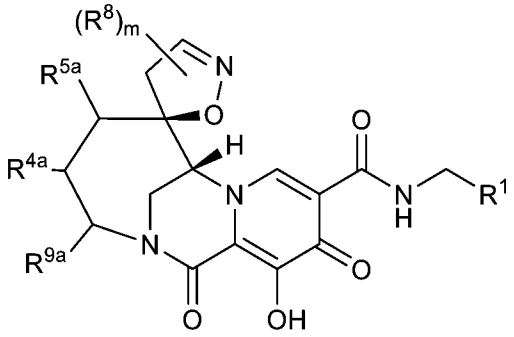
【0122】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、或式**IIIb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**IV**：



IV

其中m係0、1、2、或3。

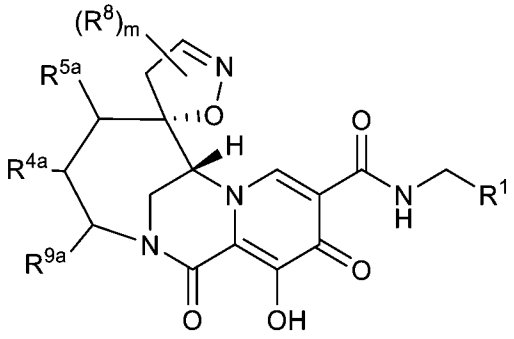
【0123】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**III**、式**IIIa**、或式**IV**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**IVa**：



IVa

其中m係0、1、2、或3。

【0124】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIb**、或式**IV**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，其中化合物具有式**IVb**：



IVb

其中m係0、1、2、或3。

【0125】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。

【0126】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基。

【0127】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；且R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基。

【0128】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{9a}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。在一些實施例中，R^{9a}係C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。在一些實施例中，R^{9a}係C_{1-6}烷基或C_{1-4}鹵烷基。在一些實施例中，R^{9a}係-CH_3或-CH_2F。

【0129】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。在一些實施例中，R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。在一些實施例中，R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係C_{1-6}烷基或C_{1-4}鹵烷基。在一些實施例中，R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係-CH_3或-CH_2F。

【0130】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，各R^8獨立地係：

(i) 鹵基，

(ii) 可選地經 OH 取代之 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、或包含 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基，

(iii) C_{1-6}鹵烷基，

(iv) CN，

(v) 側氧基，

(vi) -X-R^{A5}

其中X係O或S；且R^{A5}係H、C_{1-6}烷基、或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_1-C_6烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個獨立地選自下列之基團取代：CN、鹵基、C_1-C_6烷氧基、C_{6-10}芳基、及含有1、2、或3個獨立地選自N、O、及S之雜原子的5至10員雜芳基，

(vii) NHR^{A6}，

其中 R^{A6} 係 C_1-C_6 烷基；

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$，

其中 R^{A7} 係 C_1-C_6 烷基；

且 R^{A8} 係 C_1-C_6 烷基，

(ix) C_{6-10} 芳基，其可選地經 1、2、3、或 4 個獨立地選自下列之取代基取代：C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、C_{3-7} 環烷基、及 C_{1-6} 烷氧基；

其中該 C_{3-7} 環烷基可選地經 1、2、3、或 4 個獨立的鹵基取代，

(x) 含有 0、1、或 2 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 3 至 7 員環，其中該 3 至 7 員環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、及 C_{3-7} 環烷基，或

(xi) 含有 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基環，或

其中該5至10員雜芳基環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基，或

兩個R^8基團連接以形成含有0、1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的稠合、螺合、或橋聯3至7員環。

其中該3至7員環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基；或

相鄰碳原子上之兩個R^8基團連接以形成含有0、1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的稠合6至10員芳族環，

其中該稠合6至10員芳族環可選地經一、二、或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、及C_{3-7}環烷基。

【0131】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，各R^8獨立地係：

(i) 鹵基，

(ii) 可選地經 OH 取代之 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、或包含 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基，

(iii) C_{1-6}鹵烷基，

(iv) CN，

(v) 側氧基，

(vi) $-X-R^{A5}$

其中 X 係 O 或 S；且 R^{A5}係 H、C_{1-6}烷基、或含有 0、1、或 2 個選自 N、O、及 S 之雜原子的 3 至 7 員環；

其中該 C_1-C_6烷基或該 3 至 7 員環可選地經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之基團取代：CN、鹵基、C_1-C_6烷氧基、C_{6-10}芳基、及含有 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基

(vii) NHR^{A6}，

其中 R^{A6}係 C_1-C_6烷基；

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$，

其中 R^{A7}係 C_1-C_6烷基；

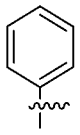
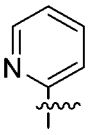
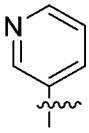
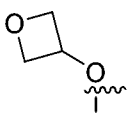
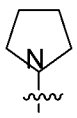
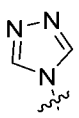
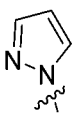
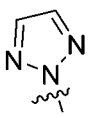
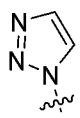
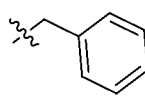
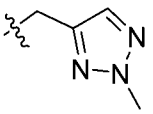
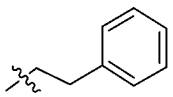
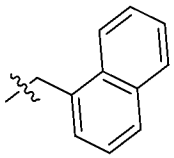
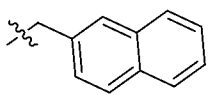
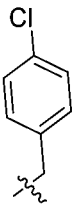
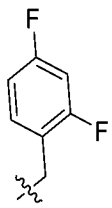
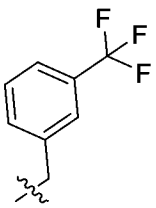
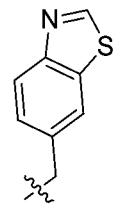
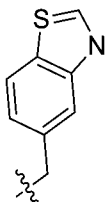
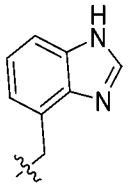
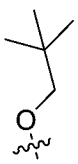
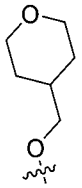
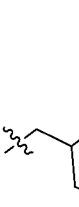
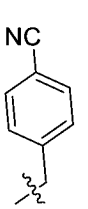
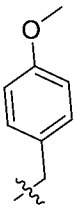
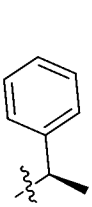
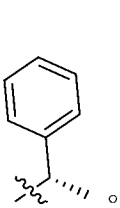
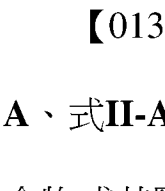
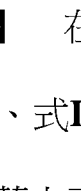
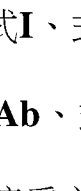
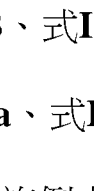
且 R^{A8}係 C_1-C_6烷基，

(ix) C_{6-10}芳基，

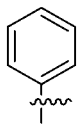
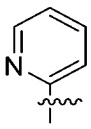
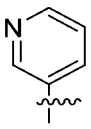
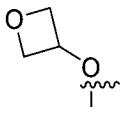
(x) 含有 0、1、或 2 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 3 至 7 員環，或

(xi) 含有 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基環，或

兩個 R^8基團連接以形成含有 0、1、2、或 3 個選自 N、O、及 S 之雜原子的稠合、螺合、或橋聯 3 至 7 員環。

【0132】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，各R^8獨立地係Cl、F、Br、側氧基、CN、甲基、乙基、丙基、CH_2Ph、CH_2OH、CH_2OMe、NHMe、NMe_2、OH、OMe、OCH_2CF_3、OCH_2CHF_2、OCH_2CH_2OMe、SMe、CHF_2、CH_2CF_3、$(CH_2)_4Cl$、CH_2F、CH_2CH_2F、$CH(CH_3)F$、CF_2CH_3、CF_3、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、  、  、  、  、  、或。

【0133】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，各R^8獨立地係Cl、F、Br、側氧

基、CN、甲基、乙基、丙基、CH_2Ph、CH_2OH、CH_2OMe、NHMe、NMe_2、OH、OMe、OCH_2CF_3、OCH_2CHF_2、OCH_2CH_2OMe、SMe、CH_2F、CHF_2、CH_2CF_3、$(CH_2)_4Cl$、  、  、  、  、或  。

【0134】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，

R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；

R^{9a}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基；及

各R^8獨立地係

(i) 鹵基，

(ii) 可選地經 OH 取代之 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、或包含 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基，

(iii) C_{1-6} 鹵烷基，

(iv) CN，

(v) 側氧基，

(vi) $-X-R^{A5}$

其中X係O或S；且R^{A5}係H、C_{1-6}烷基、或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_1-C_6烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個獨立地選自下列之基團取代：CN、鹵基、C_1-C_6烷氧基、C_{6-10}芳基、及含有1、2、或3個獨立地選自N、O、及S之雜原子的5至10員雜芳基

(vii) NHR^{A6}，

其中R^{A6}係C_1-C_6烷基；

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$，

其中R^{A7}係C_1-C_6烷基；

且R^{A8}係C_1-C_6烷基，

(ix) C_{6-10}芳基，

(x) 含有 0、1、或 2 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 3 至 7 員環，或

(xi) 含有 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基環，或

兩個R^8基團連接以形成含有0、1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的稠合、螺合、或橋聯3至7員環。

【0135】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，

R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；

R^{9a}係C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基；及

各R^{8}獨立地係

(i) 鹵基，

(ii) 可選地經 OH 取代之 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、或包含 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基，

(iii) C_{1-6}鹵烷基，

(iv) CN，

(v) 側氧基，

(vi) -X-R^{A5}

其中X係O或S；且R^{A5}係H、C_{1-6}烷基、或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_1-C_6烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個獨立地選自下列之基團取代：CN、鹵基、C_1-C_6烷氧基、C_{6-10}芳基、及含有1、2、或3個獨立地選自N、O、及S之雜原子的5至10員雜芳基

(vii) NHR^{A6}，

其中R^{A6}係C_1-C_6烷基；

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$，

其中R^{A7}係C_1-C_6烷基；

且R^{A8}係C_1-C_6烷基，

(ix) C_{6-10}芳基，

(x) 含有 0、1、或 2 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 3 至 7 員環，或

(xi) 含有 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基環，或

兩個R^8基團連接以形成含有0、1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的稠合、螺合、或橋聯3至7員環。

【0136】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，

R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；

R^{9a}係C_{1-6}烷基或C_{1-4}鹵烷基，且

各R^8獨立地係

(i) 鹵基，

(ii) 可選地經 OH 取代之 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、或包含 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基，

(iii) C_{1-6} 鹵烷基，

(iv) CN，

(v) 側氧基，

(vi) $-X-R^{A5}$

其中X係O或S；且R^{A5}係H、C_{1-6}烷基、或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_1-C_6烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個獨立地選自下列之基團取代：CN、鹵基、C_1-C_6烷氧基、C_{6-10}芳基、及含有1、2、或3個獨立地選自N、O、及S之雜原子的5至10員雜芳基

(vii) NHR^{A6}，

其中R^{A6}係C_1-C_6烷基；

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$，

其中R^{A7}係C_1-C_6烷基；

且R^{A8}係C_1-C_6烷基，

(ix) C_{6-10}芳基，

(x) 含有 0、1、或 2 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 3 至 7 員環，或

(xi) 含有 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基環，或

兩個R^8基團連接以形成含有0、1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的稠合、螺合、或橋聯3至7員環。

【0137】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，

R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；

R^{9a}係$-CH_3$或$-CH_2F$。

各R^8獨立地係

(i) 鹵基，

(ii) 可選地經 OH 取代之 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、或包含 1、2、或 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基，

(iii) C_{1-6}鹵烷基，

(iv) CN，

(v) 側氧基，

(vi) $-X-R^{A5}$

其中X係O或S；且R^{A5}係H、C_{1-6}烷基、或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

其中該C_1-C_6烷基或該3至7員環可選地經1、2、或3個獨立地選自下列之基團取代：CN、鹵基、C_1-C_6烷氧基、C_{6-10}芳基、及含有1、2、或3個獨立地選自N、O、及S之雜原子的5至10員雜芳基

(vii) NHR^{A6}，

其中R^{A6}係C_1-C_6烷基；

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$，

其中R^{A7}係C_1-C_6烷基；

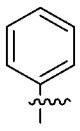
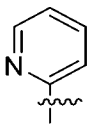
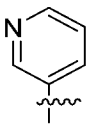
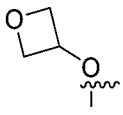
且R^{A8}係C_1-C_6烷基，

(ix) C_{6-10}芳基，

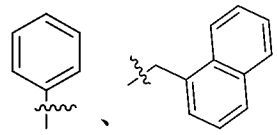
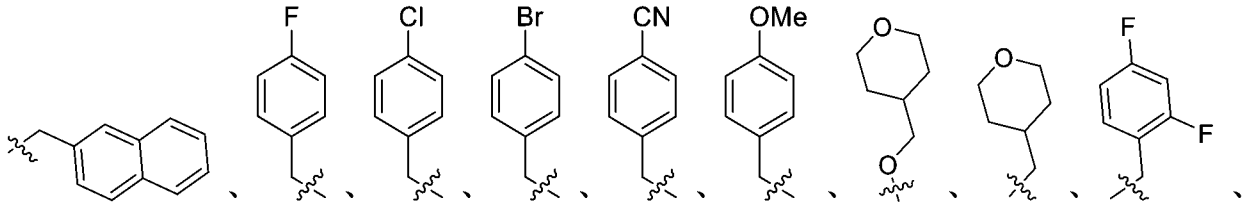
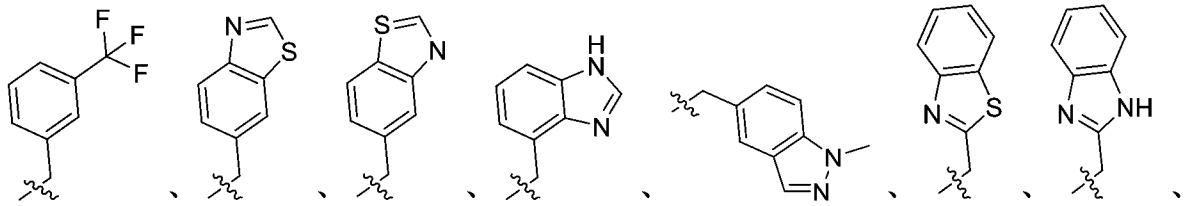
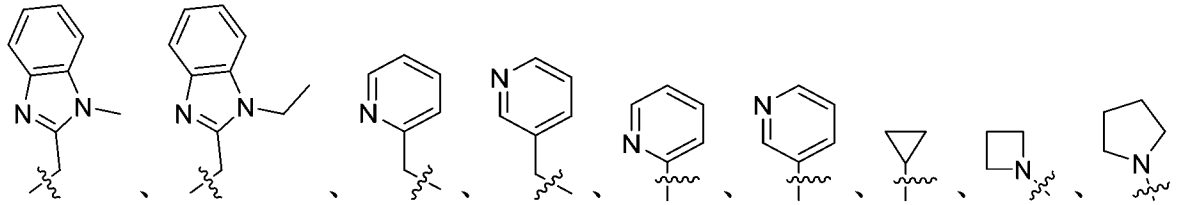
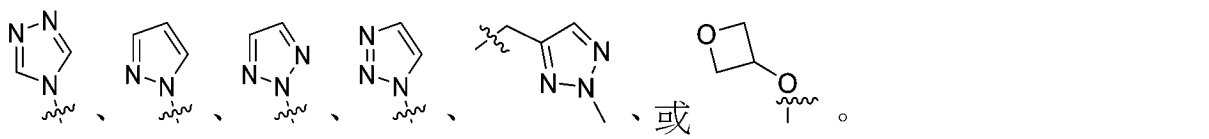
(x) 含有0、1、或2個獨立地選自N、O、及S之雜原子的3至7員環，或

(xi) 含有1、2、或3個獨立地選自N、O、及S之雜原子的5至10員雜芳基環，或

兩個R^8基團連接以形成含有0、1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的稠合、螺合、或橋聯3至7員環。

【0138】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，各R^8獨立地係Cl、F、Br、側氧基、CN、甲基、乙基、丙基、CH_2Ph、CH_2OH、CH_2OMe、NHMe、NMe_2、OH、OMe、OCH_2CF_3、OCH_2CHF_2、OCH_2CH_2OMe、SMe、CH_2F、CHF_2、CH_2CF_3、$(CH_2)_4Cl$、  、  、  、  、或  。

【0139】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，各R^8獨立地係-Cl、-F、-Br、側氧基、-CN、甲基、乙基、丙基、$-CH_2Ph$、$-CH_2\ CH_2Ph$、$-CH(CH_3)Ph$、$-CH_2C(CH_3)_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2OMe$、-NHMe、$-NMe_2$、-OH、-OMe、$-OCD_3$、$-OCD3OCH_2CF_3$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2C(CH_3)_2$、$-OCH_2CH_2OMe$、-SMe、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-(CH_2)_4Cl$、-SMe、$-SO_2Me$、$-CH_2CH_2F$、$-CH(CH_3)F$、$-C(F)_2CH_3$、-

CF_3、-OCH_2CF_3、-C=$CC(CH_3)_2SO_2CH_3$、-C=$CC(CH_3)_2OH$、  、  、  、  、  或。

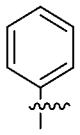
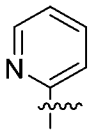
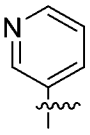
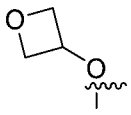
【0140】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，兩個R^8連接以形成含有一個O之稠合6員環。

【0141】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，

R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；

R^{9a}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基；及

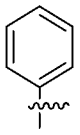
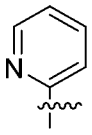
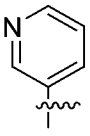
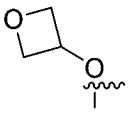
各R^8獨立地係Cl、F、Br、側氧基、CN、甲基、乙基、丙基、CH_2Ph、CH_2OH、CH_2OMe、NMe、NMe_2、OH、OMe、OCH_2CF_3、OCH_2CHF_2、OCH_2CH_2OMe、SMe、CH_2F、CHF_2、CH_2CF_3、$(CH_2)_4Cl$、  、  、  、  、或  。

【0142】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，

R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；

R^{9a}係C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基；及

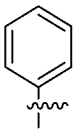
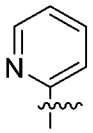
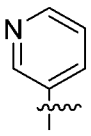
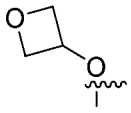
各R^8獨立地係Cl、F、Br、側氧基、CN、甲基、乙基、丙基、CH_2Ph、CH_2OH、CH_2OMe、NMe、NMe_2、OH、OMe、OCH_2CF_3、OCH_2CHF_2、OCH_2CH_2OMe、SMe、CH_2F、CHF_2、CH_2CF_3、$(CH_2)_4Cl$、  、  、  、  、或  。

【0143】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，

R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；

R^{9a}係C_{1-6}烷基或C_{1-4}鹵烷基，且

各R^{8}獨立地係Cl、F、Br、側氧基、CN、甲基、乙基、丙基、CH_2Ph、CH_2OH、CH_2OMe、NMe、NMe_2、OH、OMe、OCH_2CF_3、OCH_2CHF_2、OCH_2CH_2OMe、SMe、CH_2F、CHF_2、CH_2CF_3、$(CH_2)_4Cl$、  、  、  、  、或  。

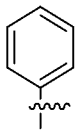
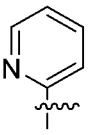
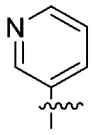
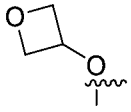
【0144】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，

R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；

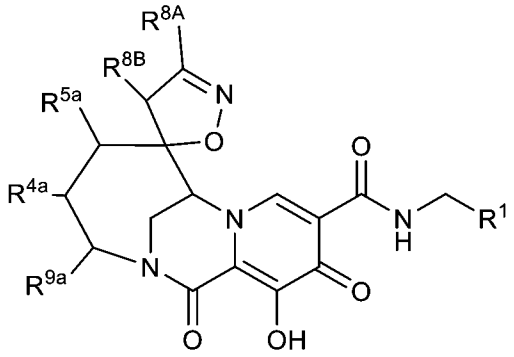
R^{9a}係C_{1-6}烷基或C_{1-4}鹵烷基，且

各R^{8}獨立地係Cl、F、Br、側氧基、CN、甲基、乙基、丙基、CH_2Ph、CH_2OH、CH_2OMe、NMe、NMe_2、OH、OMe、OCH_2CF_3、OCH_2CHF_2、

OCH_2CH_2OMe、SMe、CH_2F、CHF_2、CH_2CF_3、$(CH_2)_4Cl$、  、  、  、  、或  。

【0145】 在式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，m係0、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。

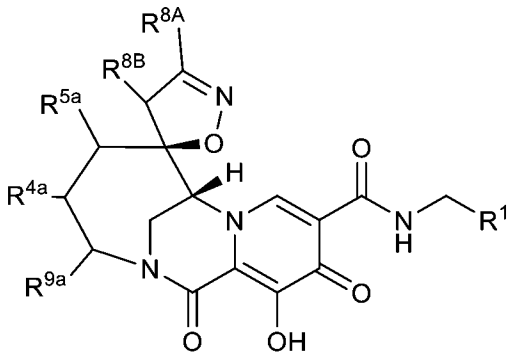
【0146】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、或式**IVb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**V**：



V

其中R^{8A}及R^{8B}各自獨立地係H、鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。

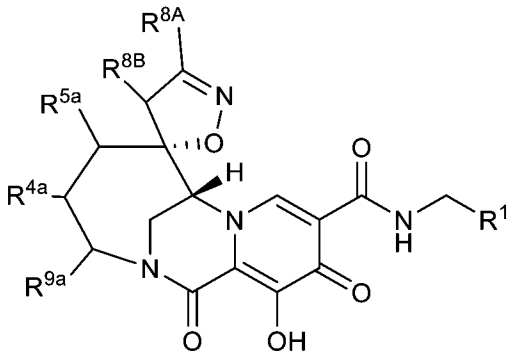
【0147】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**III**、式**IIIa**、式**IV**、式**IVa**、或式**V**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**Va**：



Va

其中R^{8A}及R^{8B}各自獨立地係H、鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。

【0148】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVb**、或式**V**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式**Vb**：



Vb

其中R^{8A}及R^{8B}各自獨立地係H、鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。

【0149】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基，且R^{8B}係H、鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。在一些實施例中，R^{8A}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基，且R^{8B}係H。在一些實施例中，R^{8A}係H、鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基，且R^{8B}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。在一些實施例中，R^{8A}係H，且R^{8B}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。

【0150】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。

【0151】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基。

【0152】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{9a}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。在一些實施例中，R^{9a}係C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。在一些實施例中，R^{9a}係C_{1-6}烷基。

【0153】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基。

【0154】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基。

【0155】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{9a}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。在一些實施例中，R^{9a}係C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。在一些實施例中，R^{9a}係C_{1-6}烷基。

【0156】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{8B}係H、鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。

【0157】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{8B}係H；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。

【0158】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係H、鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{8B}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。

【0159】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係H；R^{8B}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。

【0160】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{8B}係H、鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。

【0161】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{8B}係H；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。

【0162】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係H、鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{8B}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。

【0163】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係H；R^{8B}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或鹵基。

【0164】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{8B}係H、鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係C_{1-6}烷基。

【0165】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{8B}係H；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係C_{1-6}烷基。

【0166】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係H、鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{8B}係鹵基、C_{1-4}烷

基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係C_{1-6}烷基。

【0167】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係H；R^{8B}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；且R^{9a}係C_{1-6}烷基。

【0168】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係H；R^{8B}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；R^{9a}係C_{1-6}烷基；且R^1係可選地經一、二、三、或四個R^{A1}取代之苯基，其中各R^{A1}獨立地係鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或–O–C_{1-4}烷基。

【0169】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係H；R^{8B}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；R^{9a}係C_{1-6}烷基；且R^1係經一、二、三、或四個R^{A1}取代之苯基，其中各R^{A1}獨立地係鹵基或–O–C_{1-4}烷基。

【0170】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係H；R^{8B}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；R^{9a}係C_{1-6}烷基；且R^1係經一、二、三、或四個鹵素取代之苯基。

【0171】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}係H；R^{8B}係鹵基、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{4a}係H、C_{1-6}烷

基、或C_{1-4}鹵烷基；R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；R^{9a}係C_{1-6}烷基；且R^1係經二或三個選自氯基及氟基之鹵素取代之苯基。

【0172】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}及R^{8B}各自獨立地係H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或-X-R^{A5}；其中X係O，且R^{A5}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環。

【0173】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中：

R^{8A}及R^{8B}各自獨立地係H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或-X-R^{A5}；其中X係O，且R^{A5}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、或含有0、1、或2個選自N、O、及S之雜原子的3至7員環；

R^1係經二或三個選自氯基及氟基之鹵素取代之苯基；

R^{4a}係R^{4a}係H、鹵基、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；及

R^{9a}係C_{1-6}烷基或C_{1-4}鹵烷基。

【0174】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}及R^{8B}各自獨立地係H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或-X-R^{A5}；其中X係O，且R^{A5}係C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【0175】 在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中：

R^{8A}及R^{8B}各自獨立地係H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或-X-R^{A5}；其中X係O，且R^{A5}係C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；

R^{1}係經二或三個選自氯基及氟基之鹵素取代之苯基；

R^{4a}係R^{4a}係H、鹵基、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；及

R^{9a}係C_{1-6}烷基或C_{1-4}鹵烷基。

【0176】　在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8A}及R^{8B}各自獨立地係H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或-X-R^{A5}；其中X係O，且R^{A5}係C_{1-6}烷基。

【0177】　在式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中：

R^{8A}及R^{8B}各自獨立地係H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或-X-R^{A5}；其中X係O，且R^{A5}係C_{1-6}烷基；

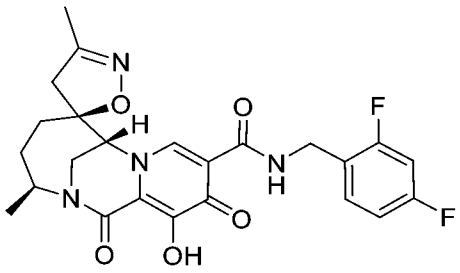
R^{1}係經二或三個選自氯基及氟基之鹵素取代之苯基；

R^{4a}係R^{4a}係H、鹵基、C_{1-6}烷基、或C_{1-4}鹵烷基；

R^{5a}係H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基；及

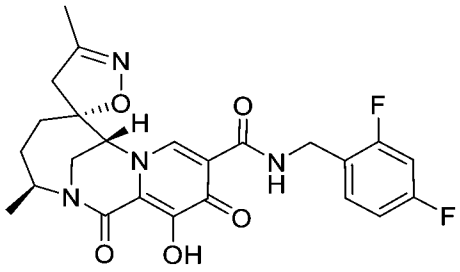
R^{9a}係C_{1-6}烷基或C_{1-4}鹵烷基。

【0178】　在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係：



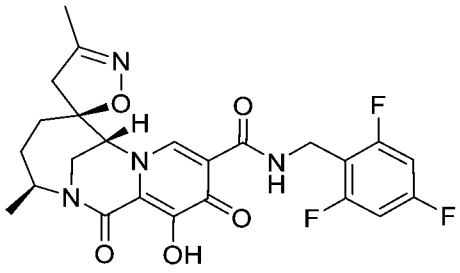
。

【0179】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係：



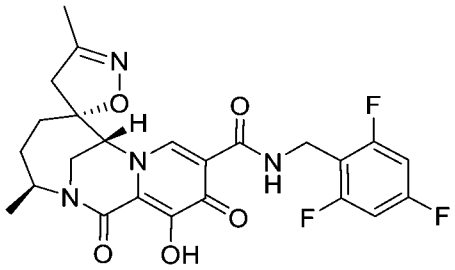
。

【0180】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係：



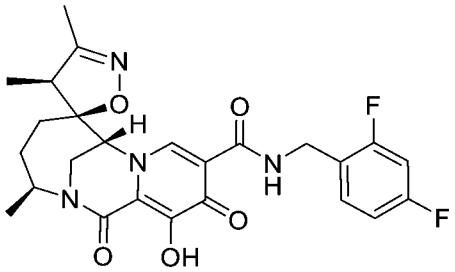
。

【0181】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係：



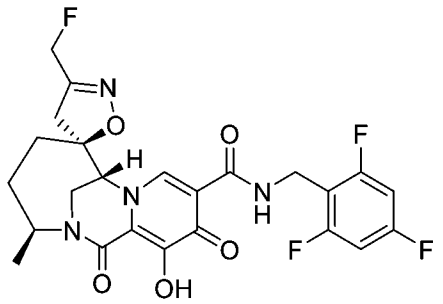
。

【0182】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係：



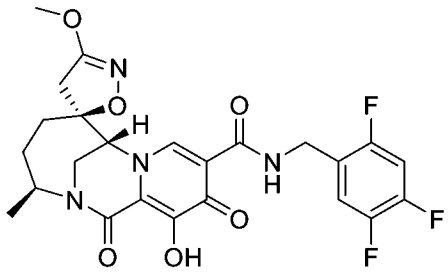
。

【0183】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係：



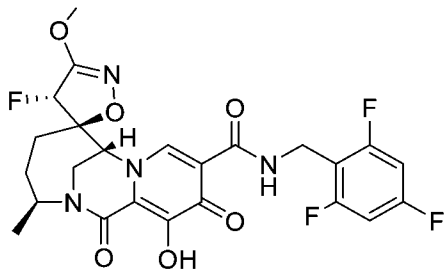
。

【0184】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係：



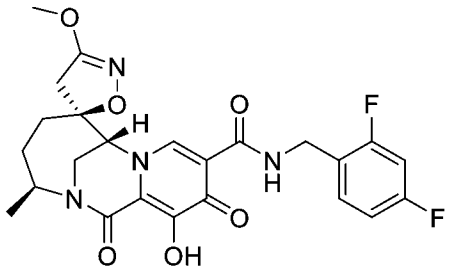
。

【0185】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係：

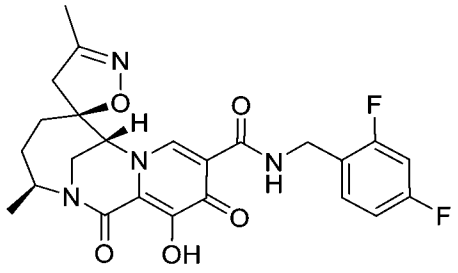


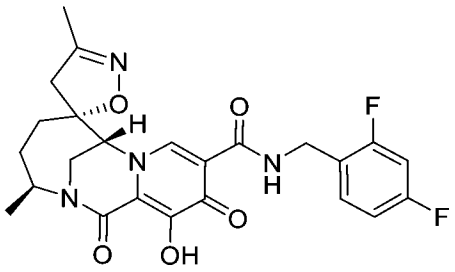
。

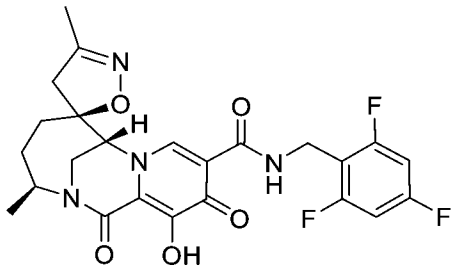
【0186】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係：

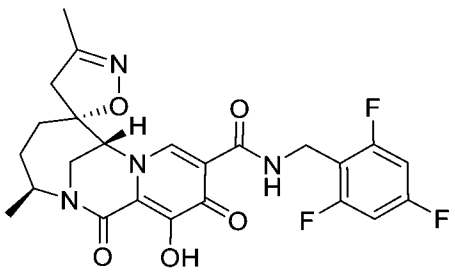

。

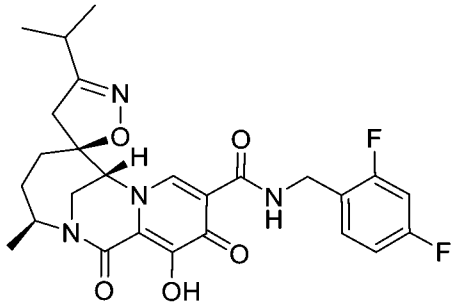
【0187】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係選自由下列所組成之群組：

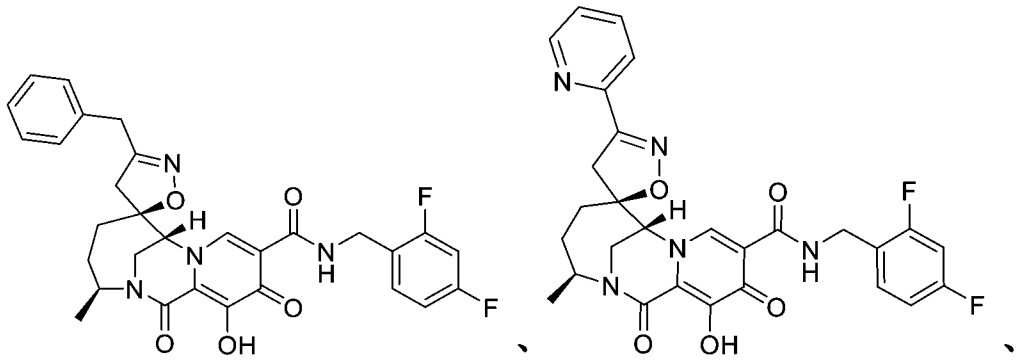

、

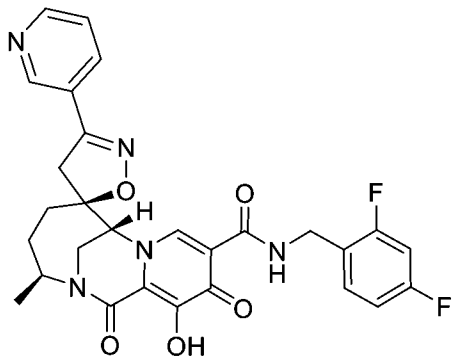
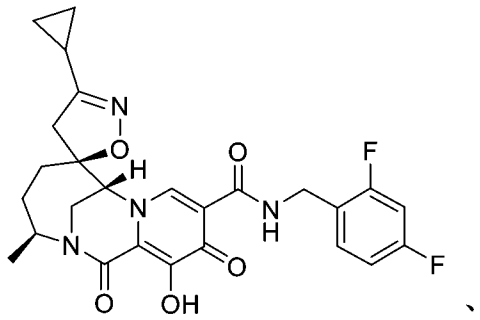
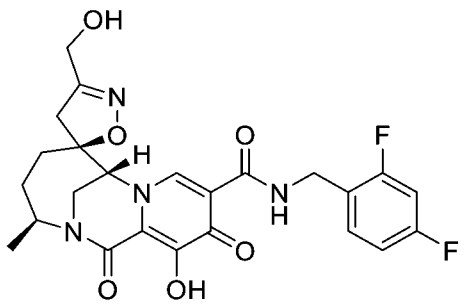
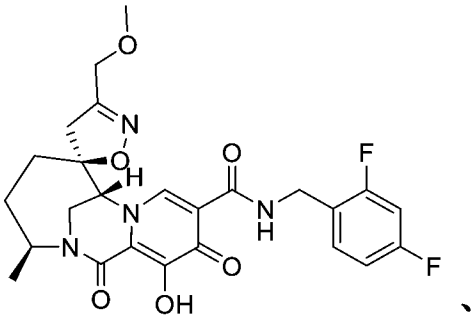
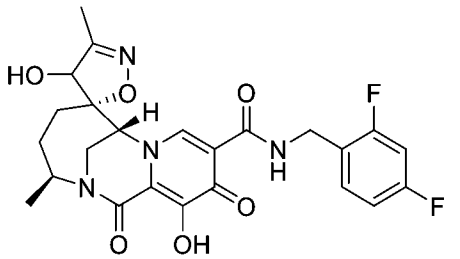
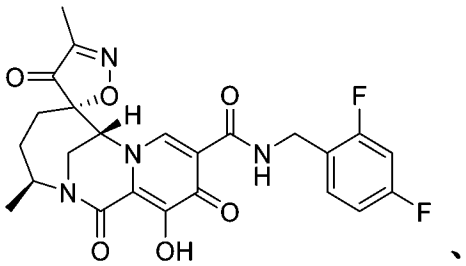
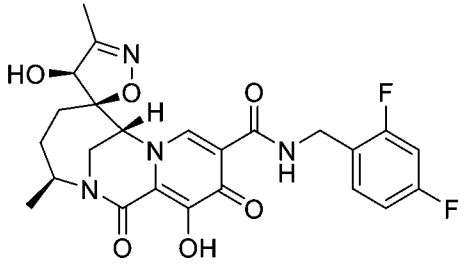
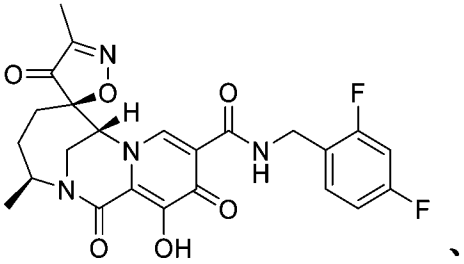

、

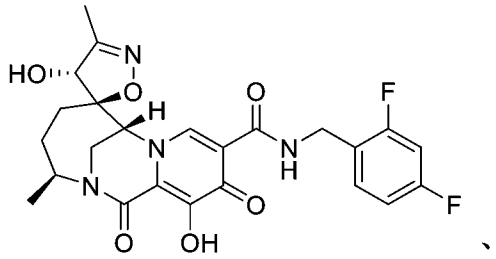
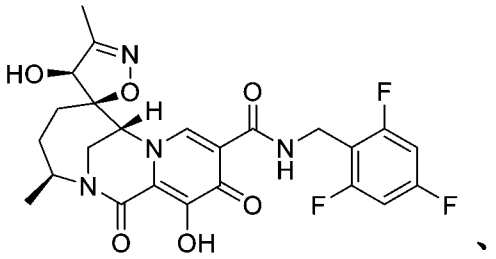
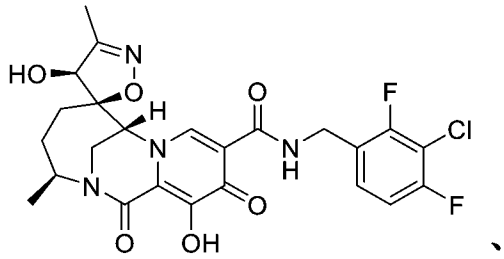
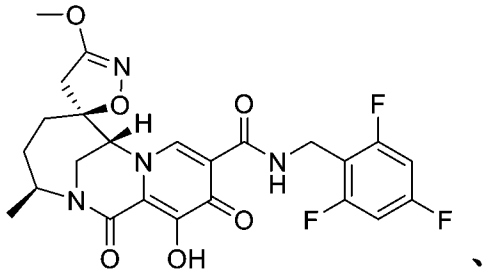
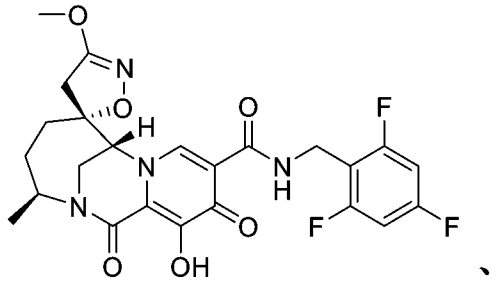
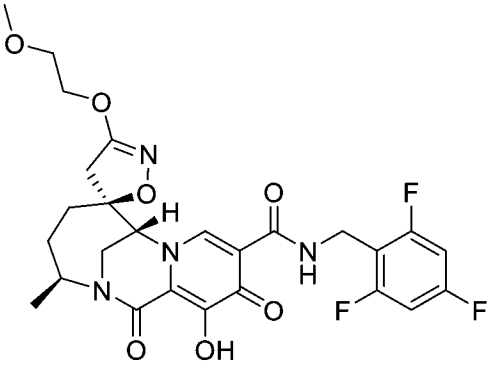
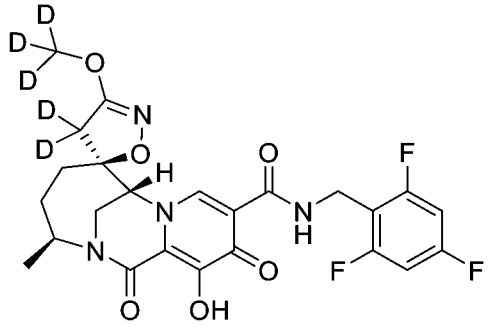
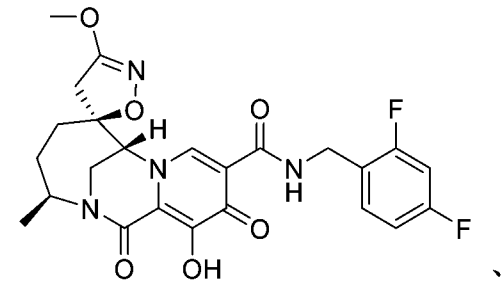
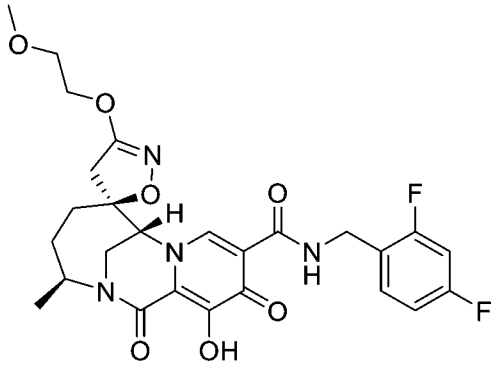
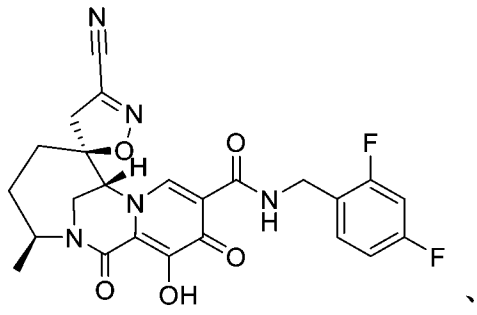

、

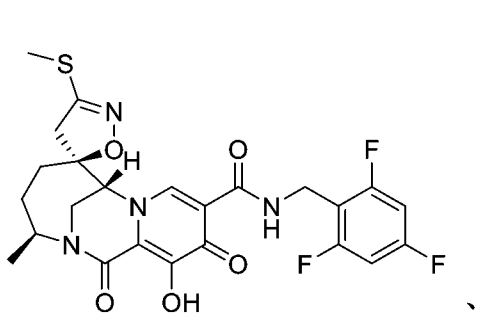
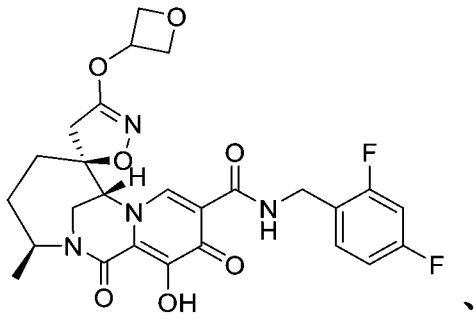
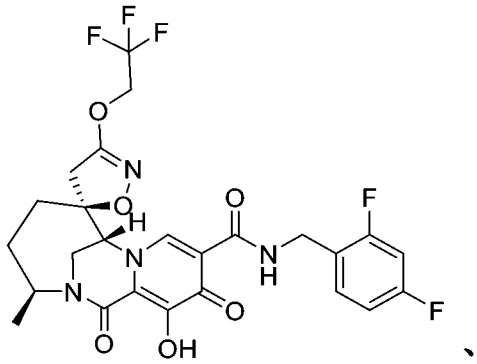
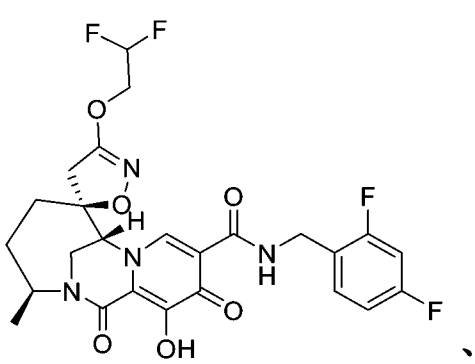
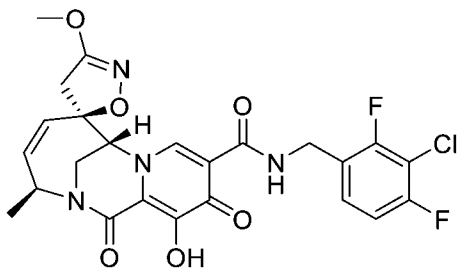
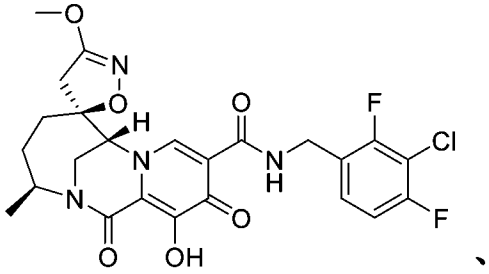
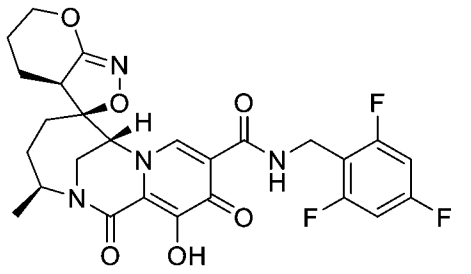
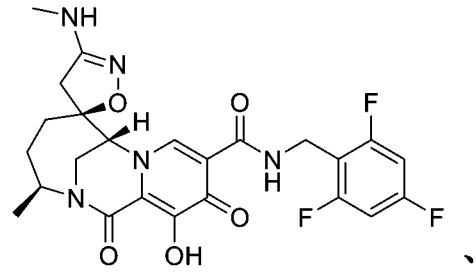
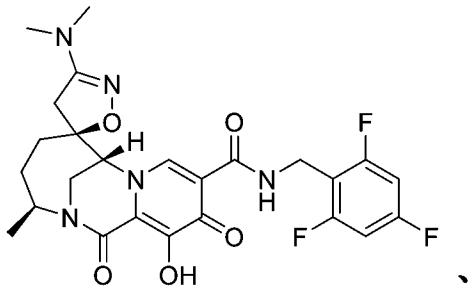
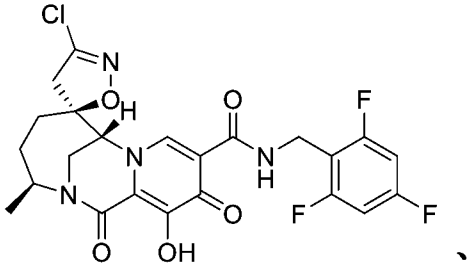

、

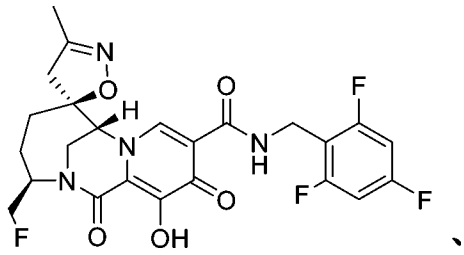
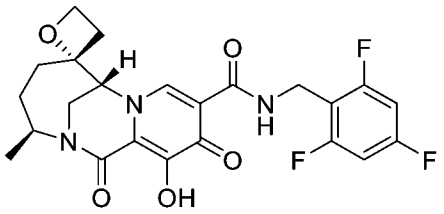
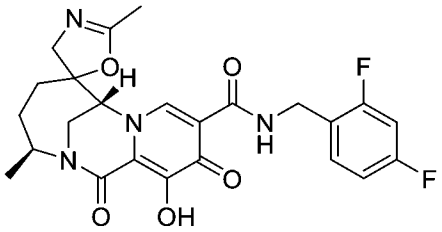
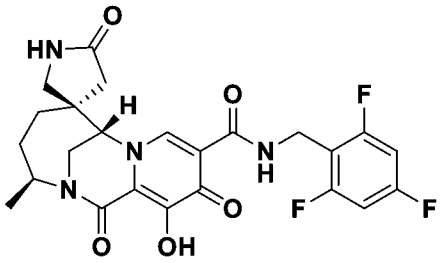
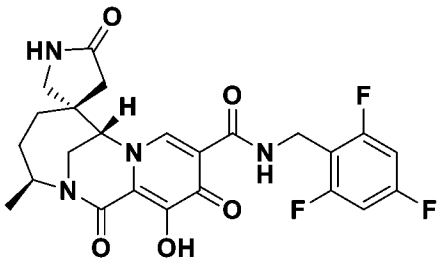
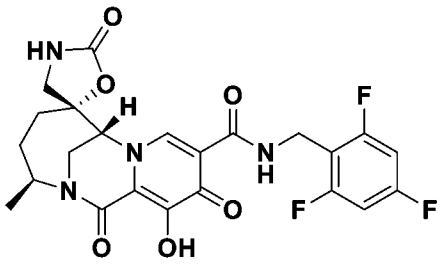
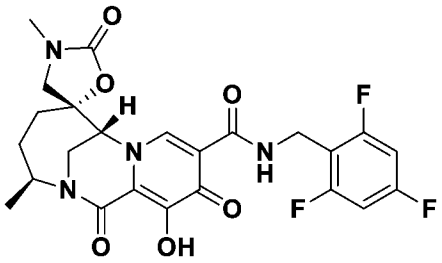
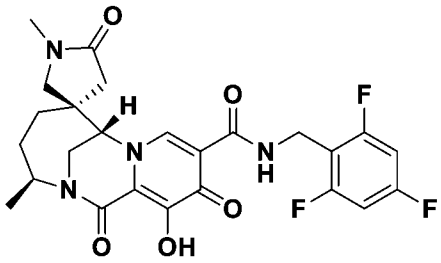
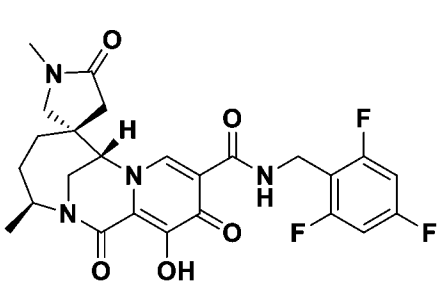
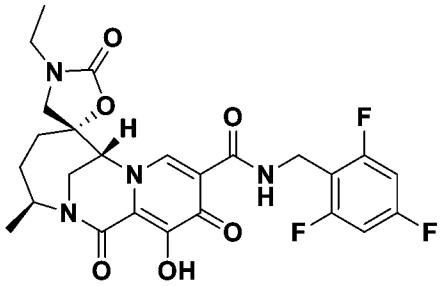
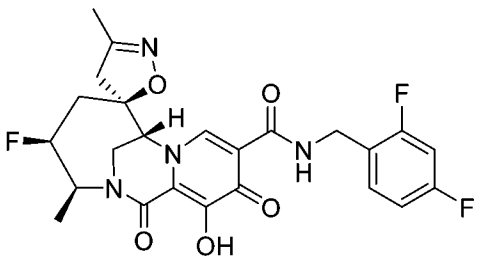
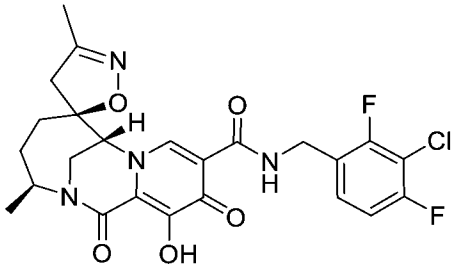

、

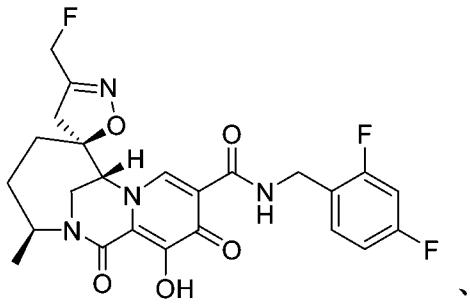
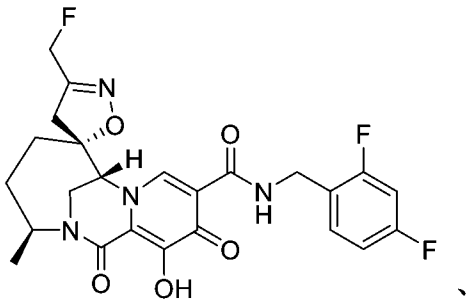
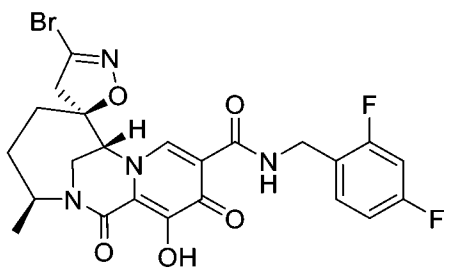
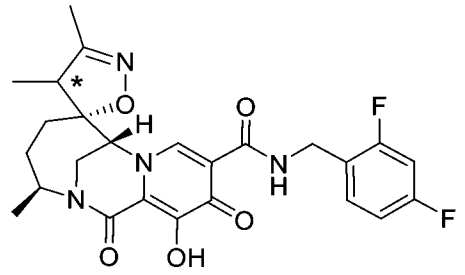
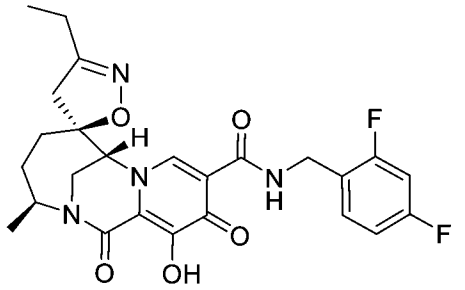
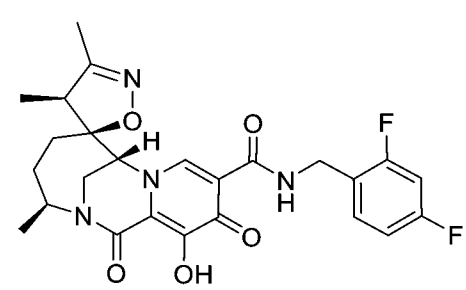
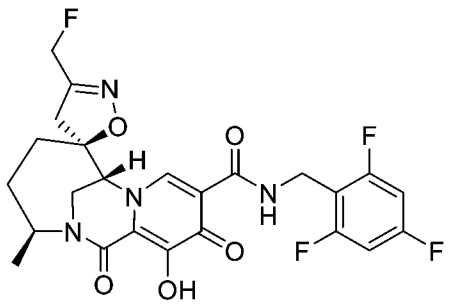
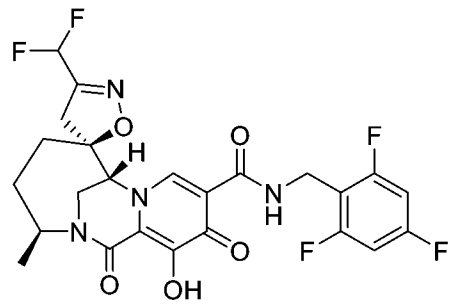
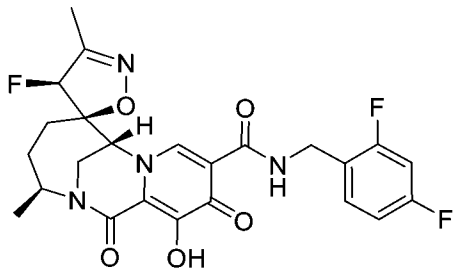
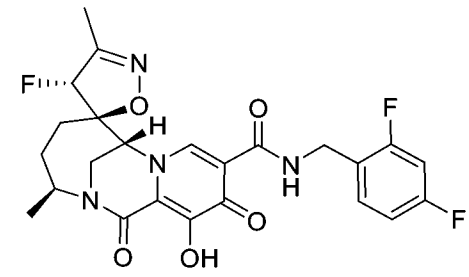
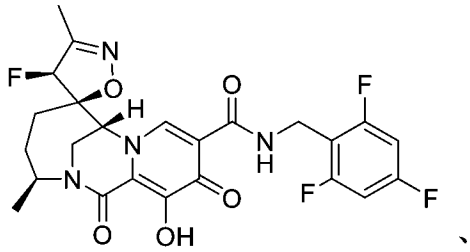
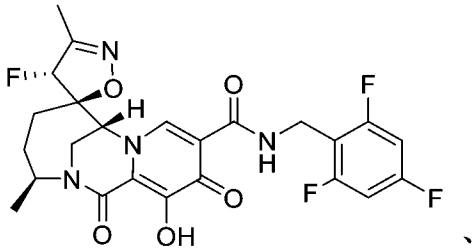

、

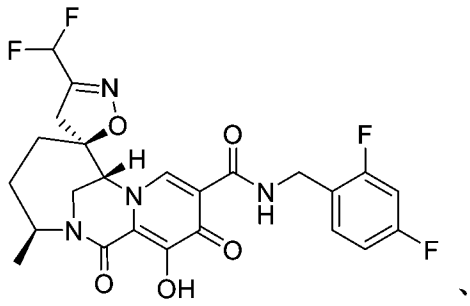
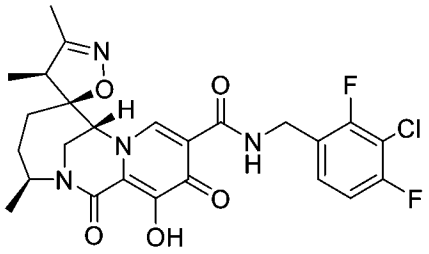
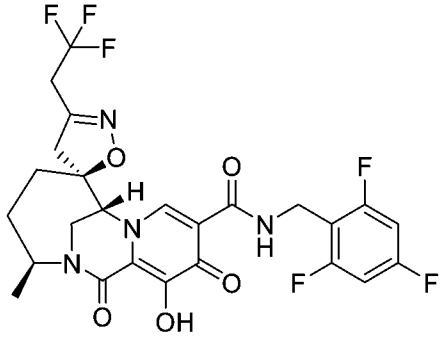
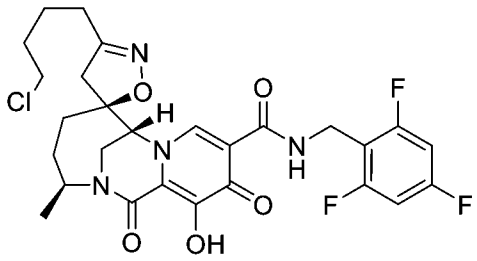
、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

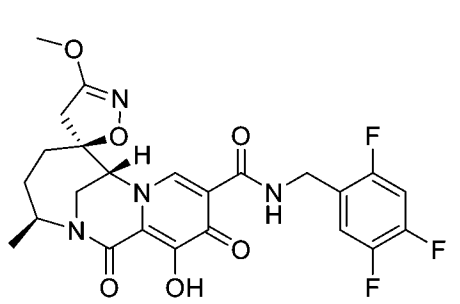
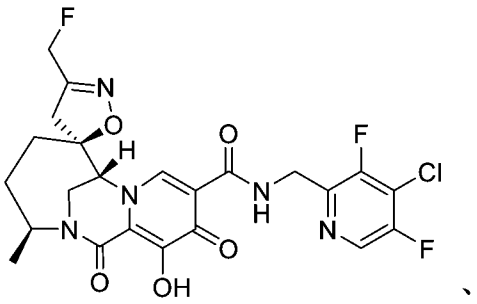
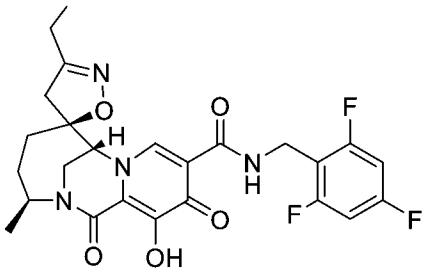
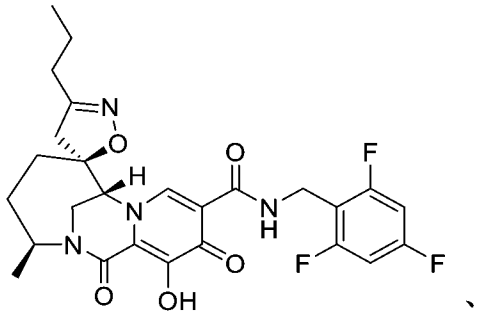

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

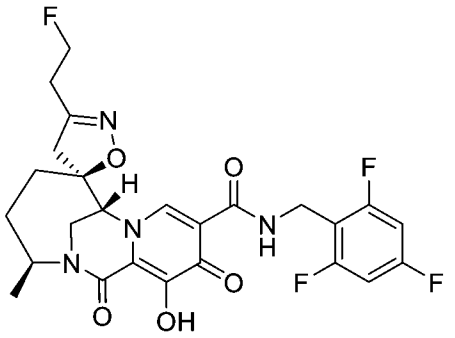
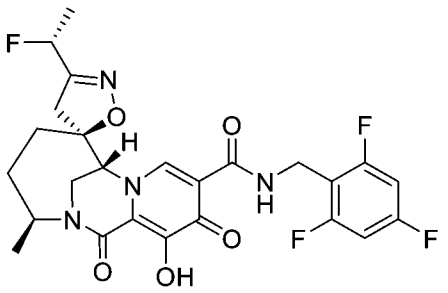
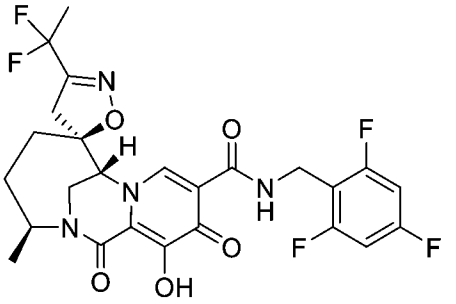
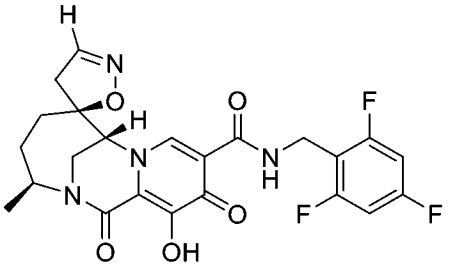
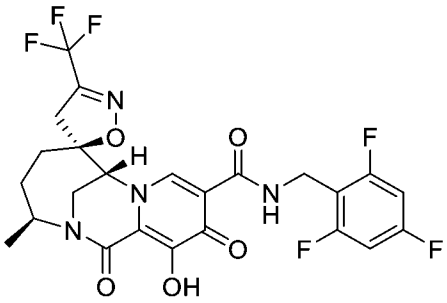
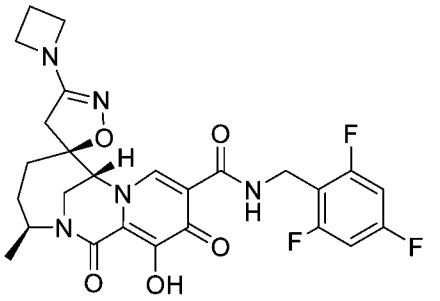
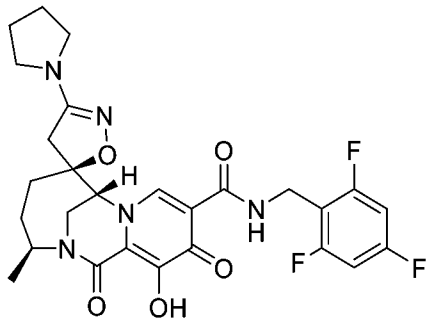
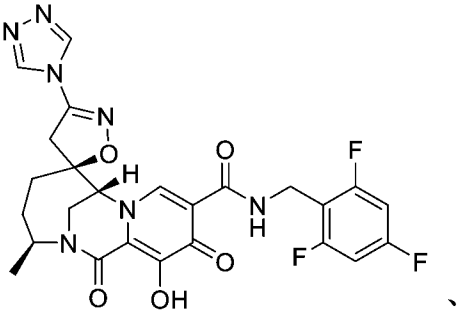
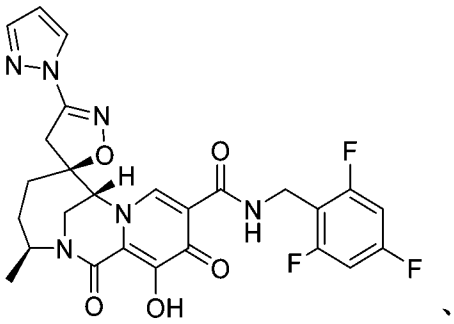
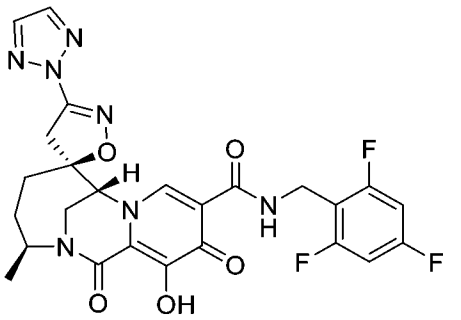

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

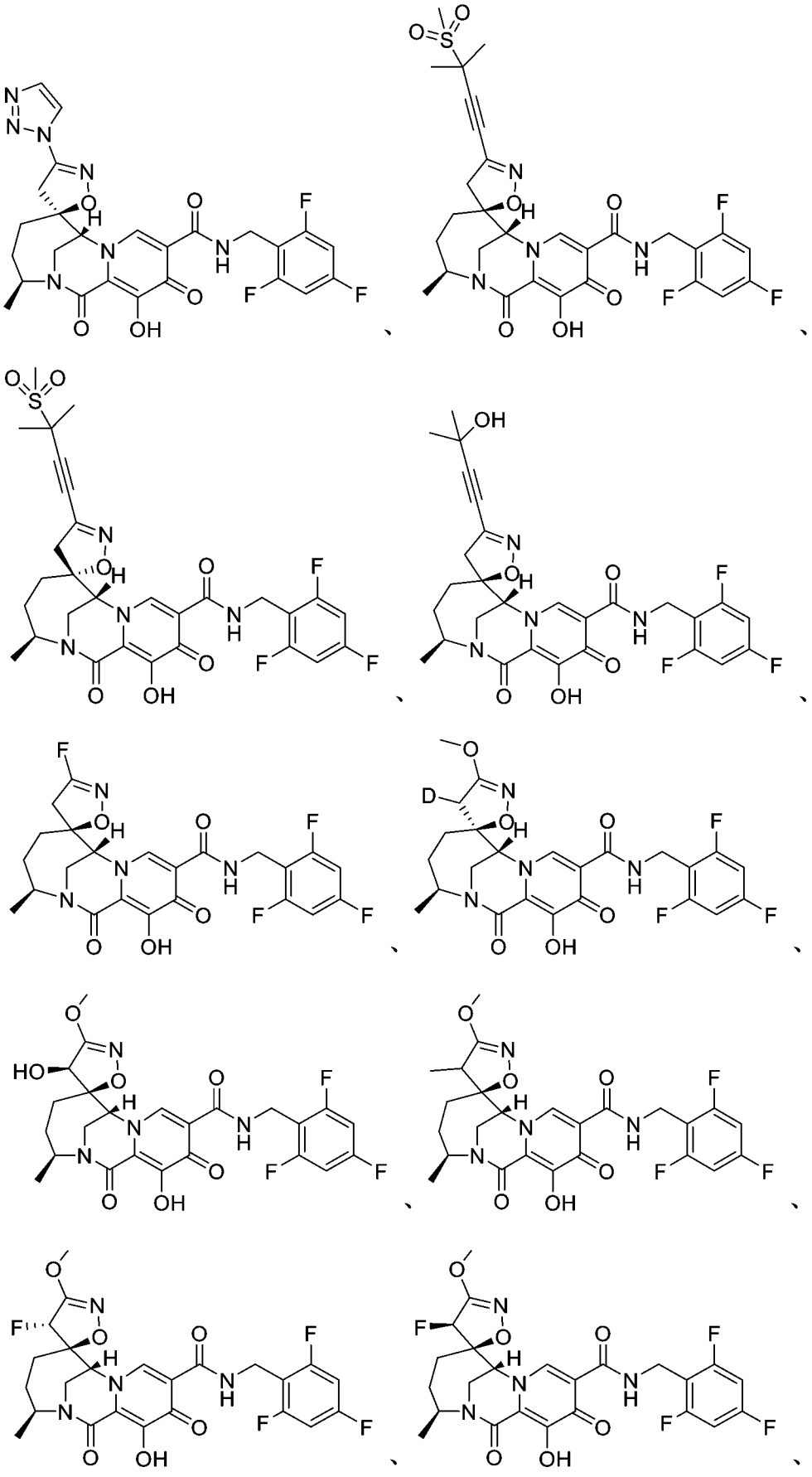

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

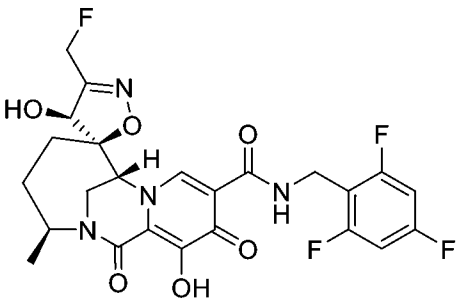
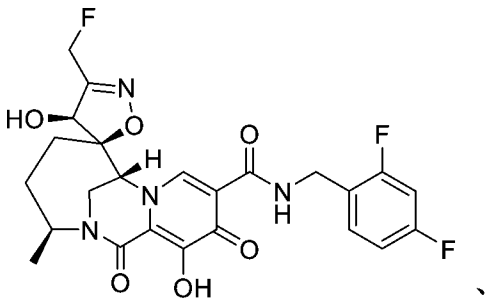
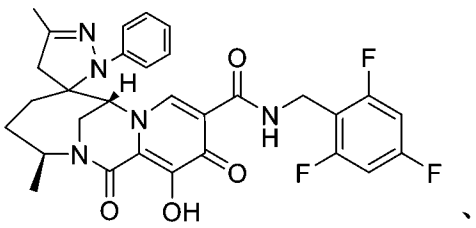
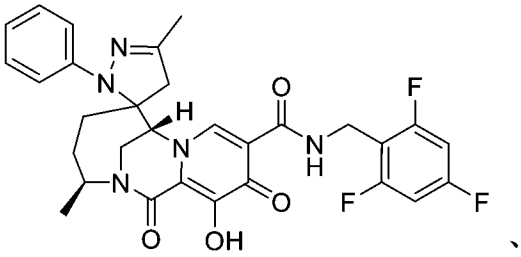
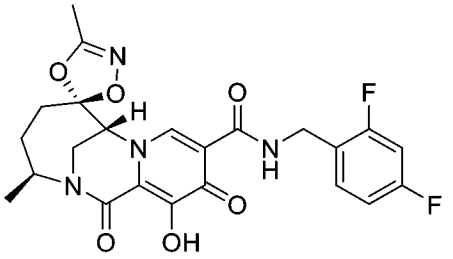
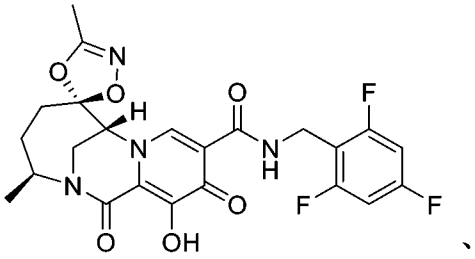
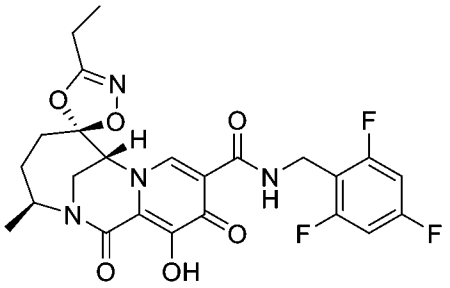
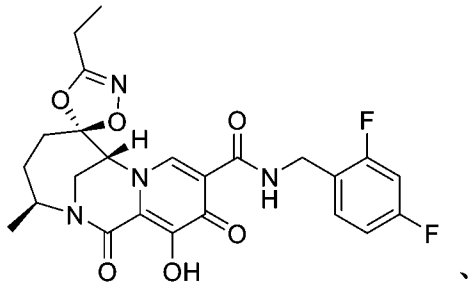
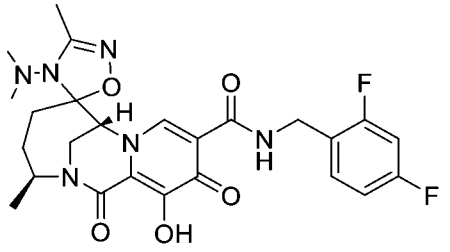
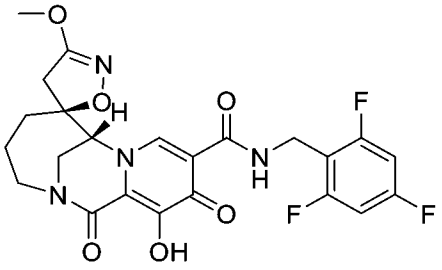
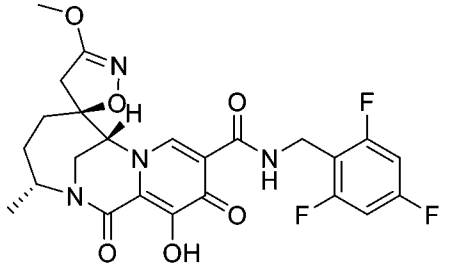
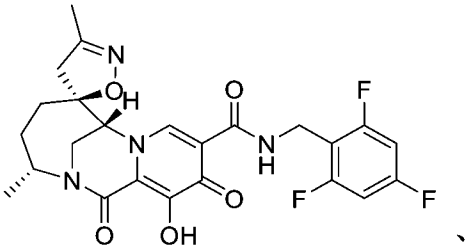

、

、

、及

。

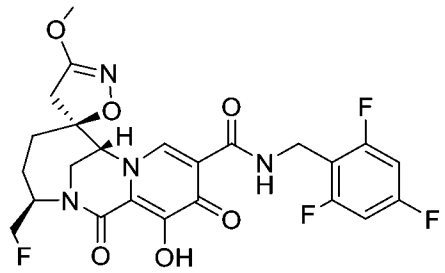
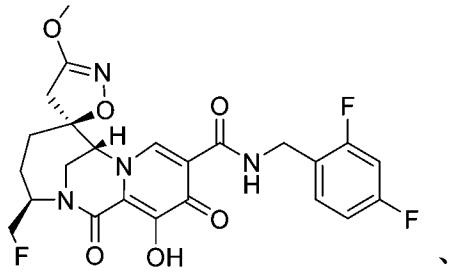
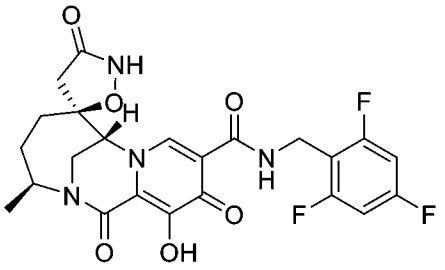
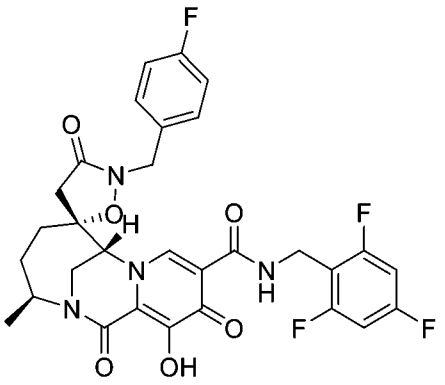
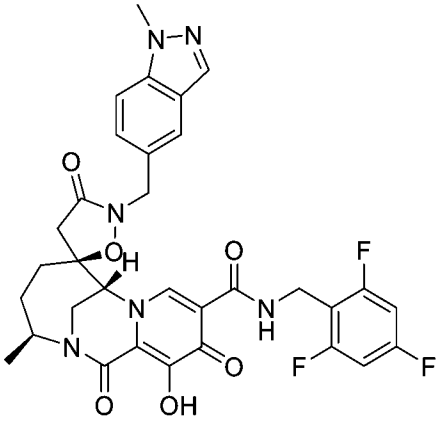
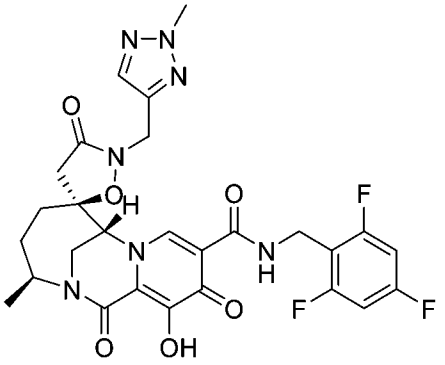
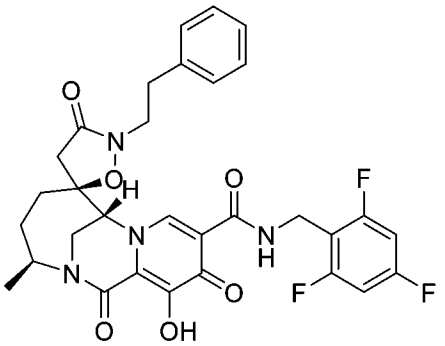
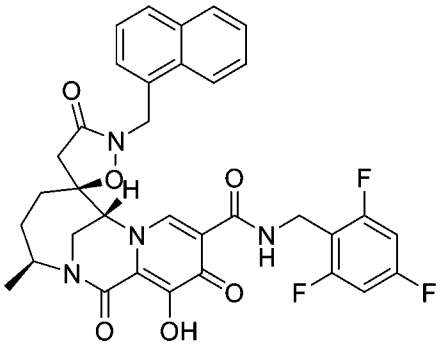
【0188】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係選自由下列所組成之群組：

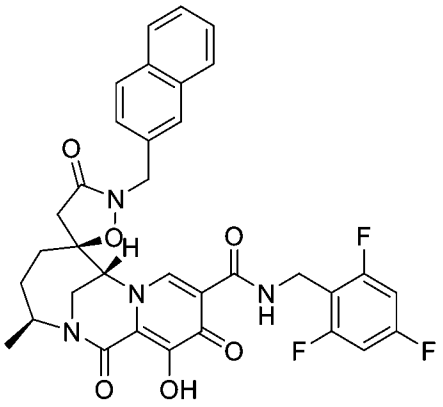
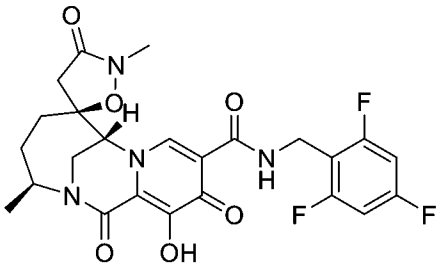
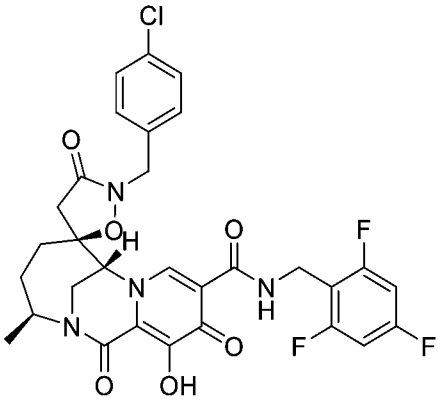
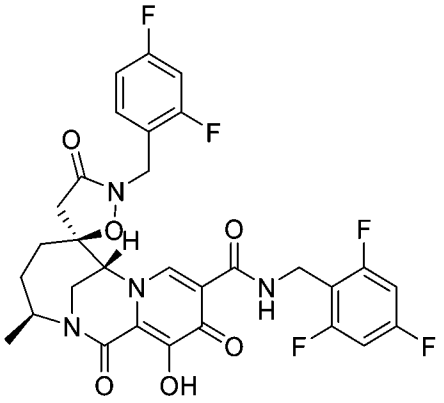
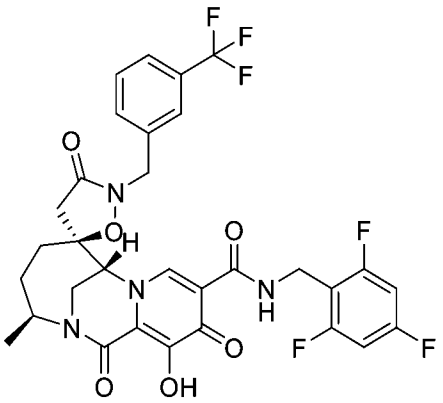
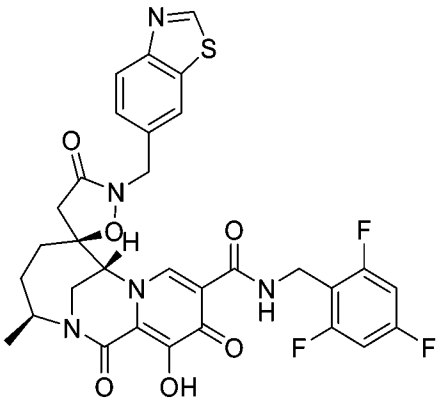
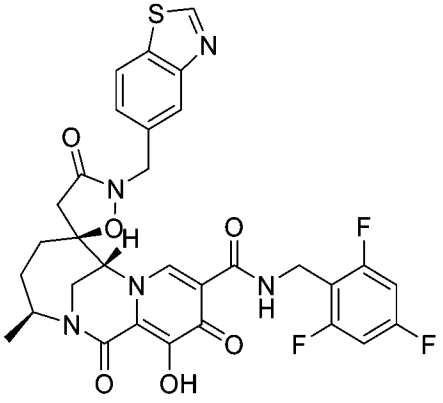
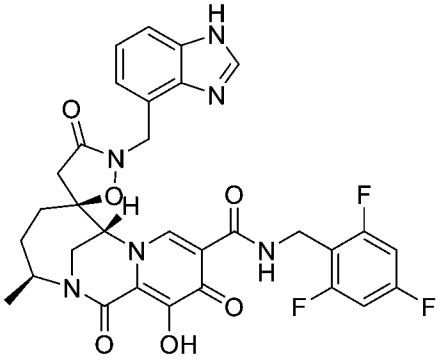

、

、

、

、

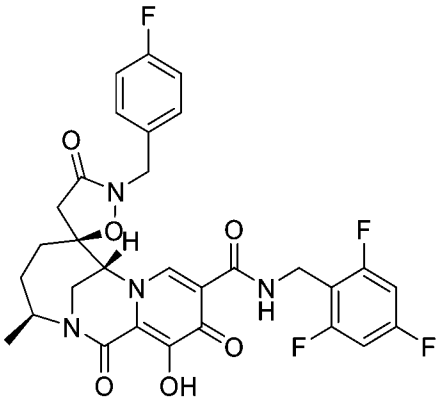
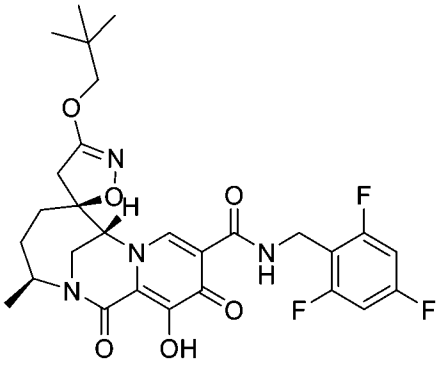
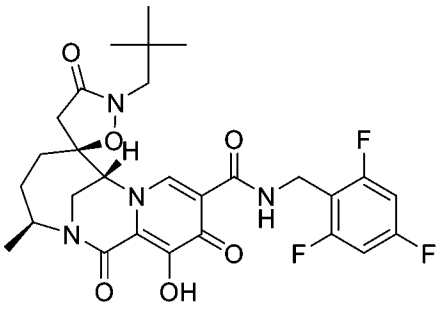
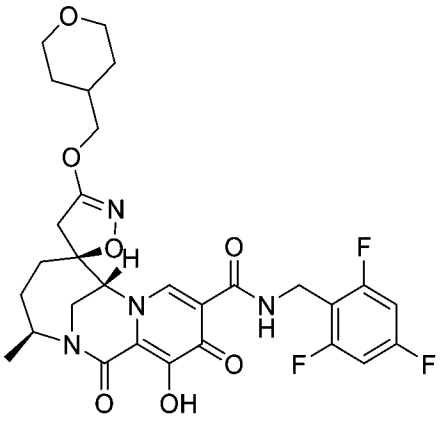
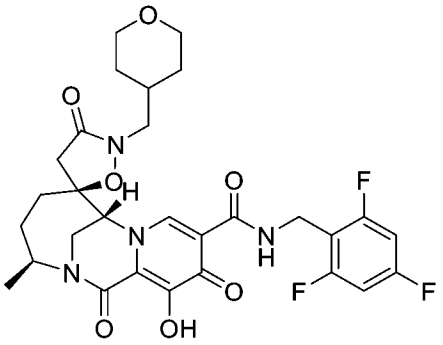
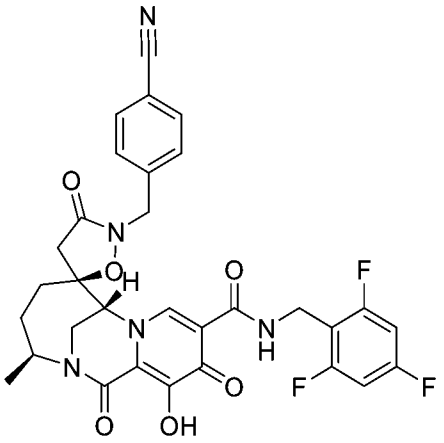
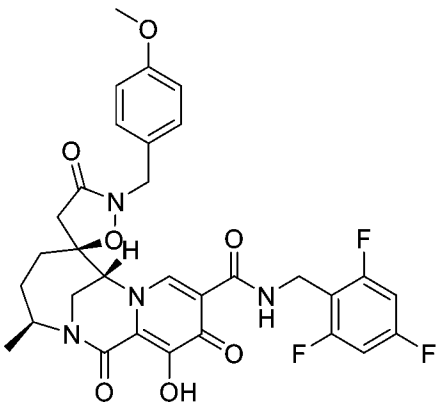
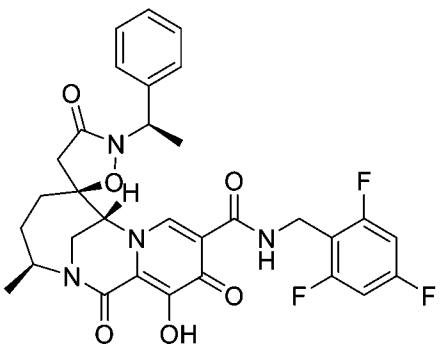

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

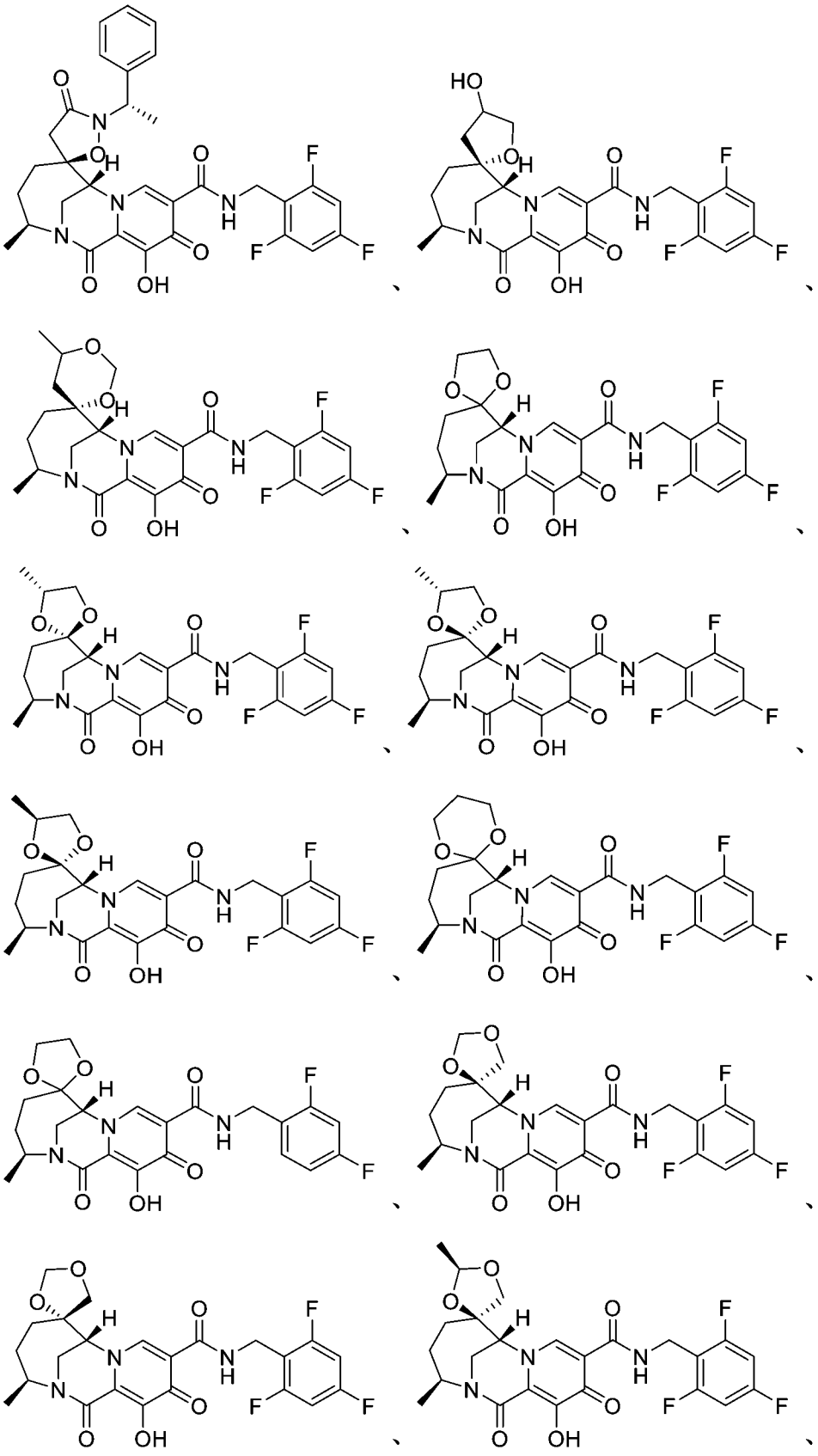


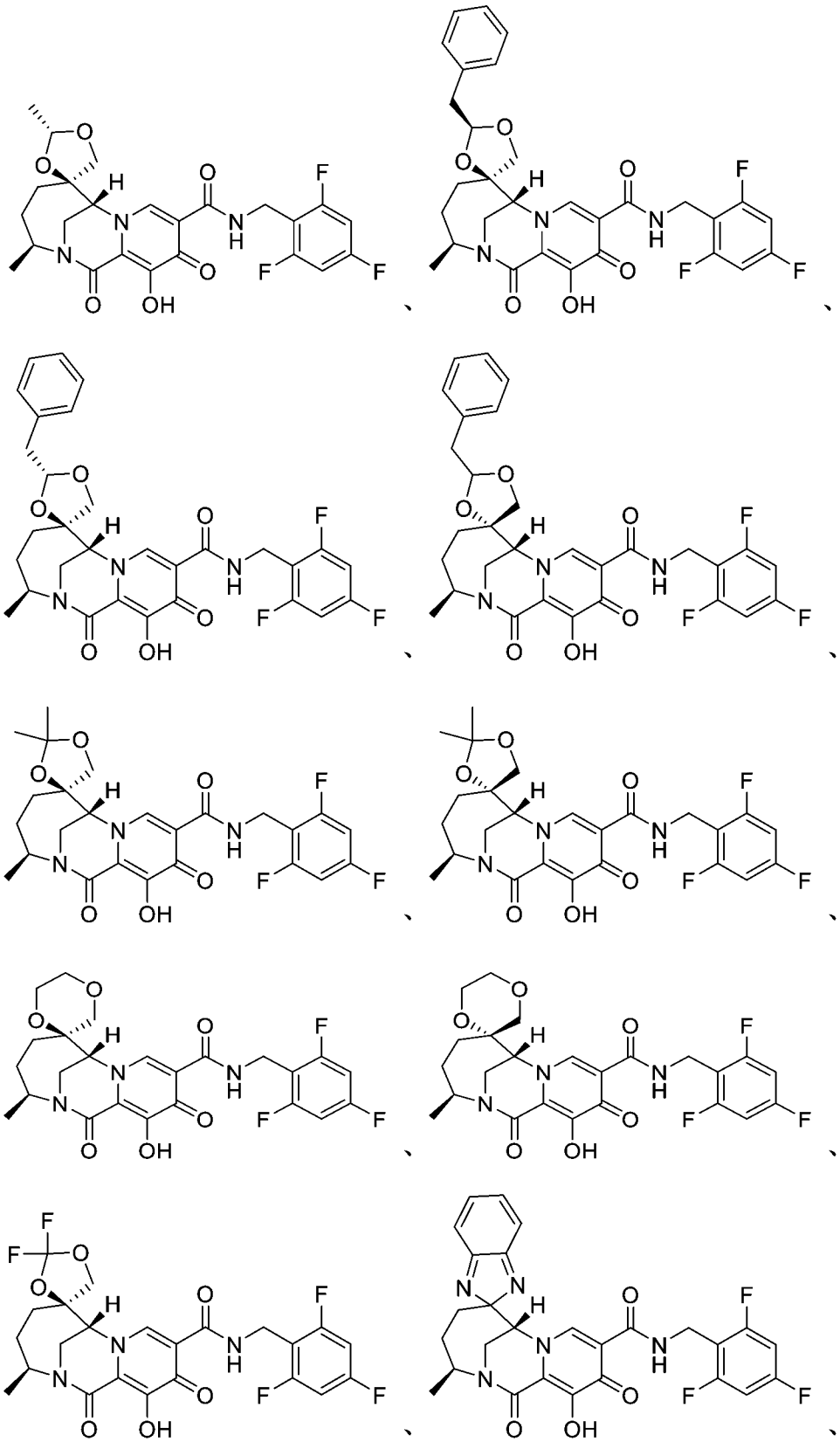

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

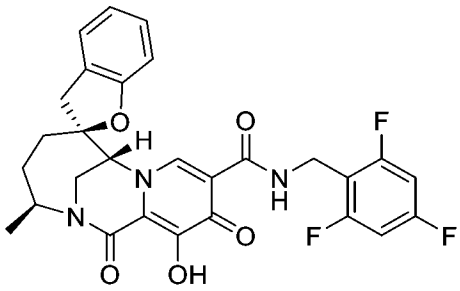
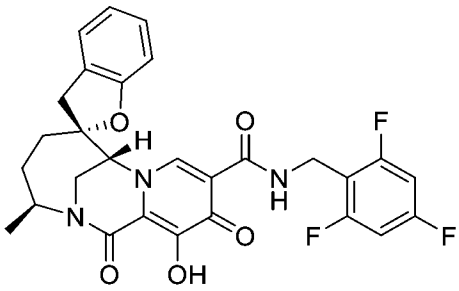
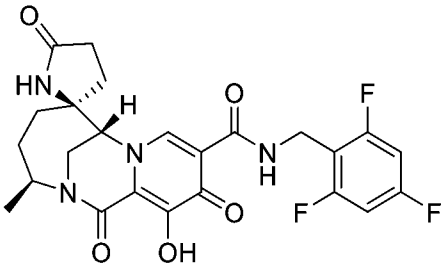
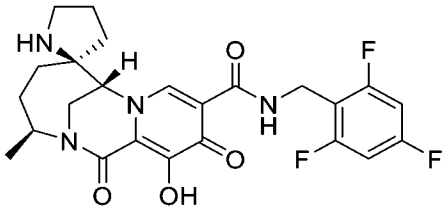
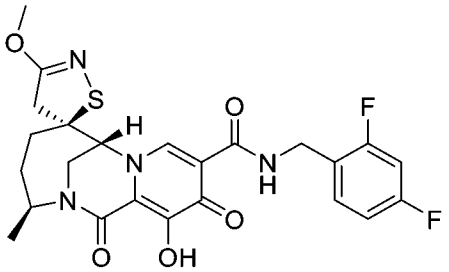

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

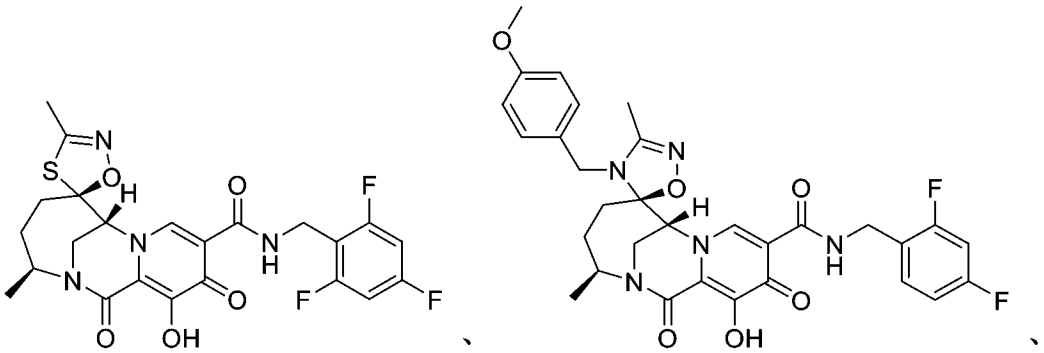

、

、

、

、

、

、

、

、

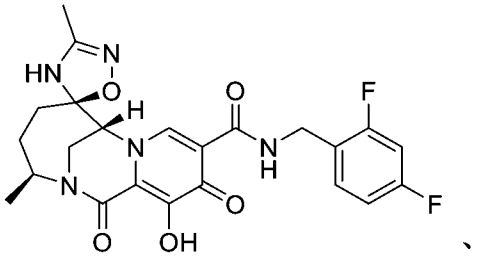
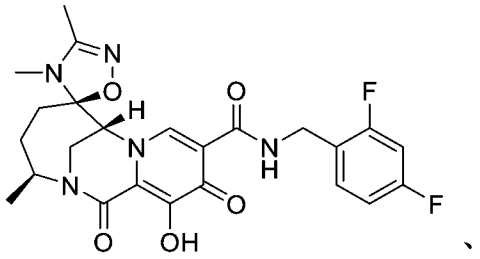
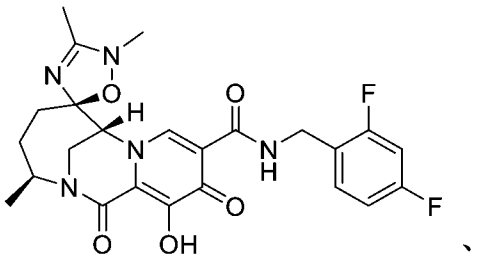
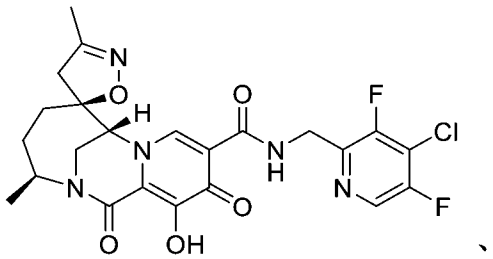
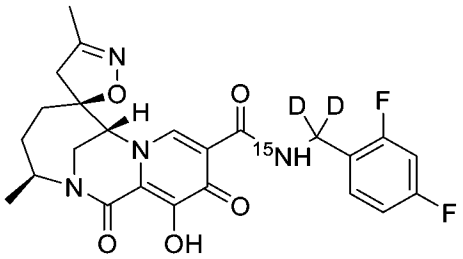
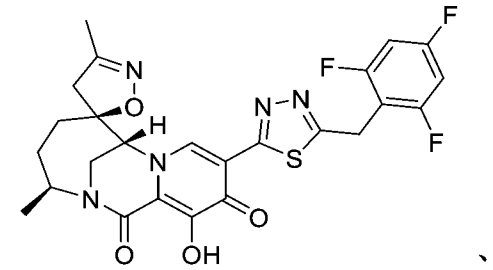
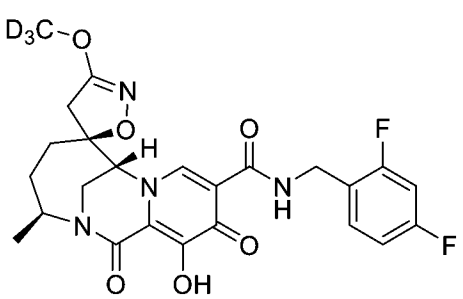
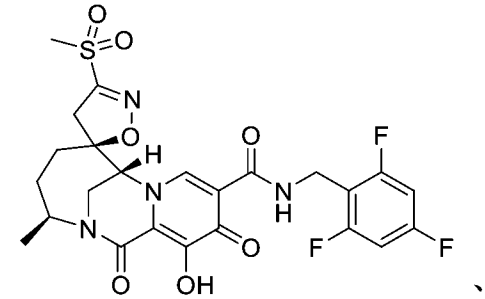


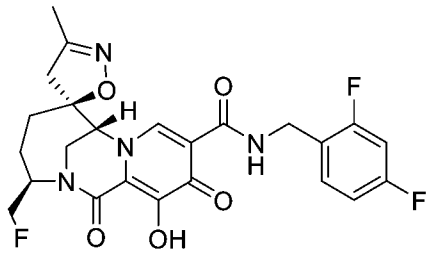
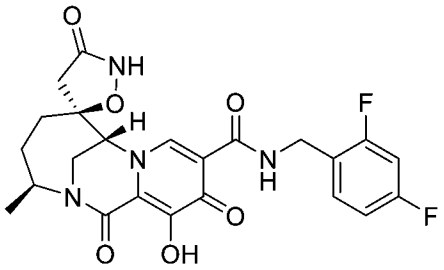
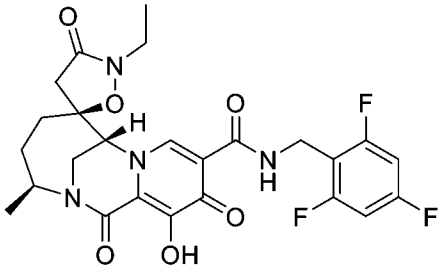
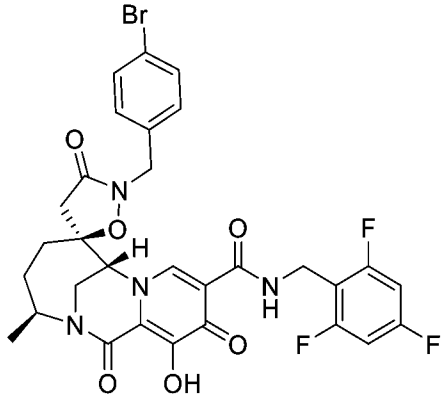
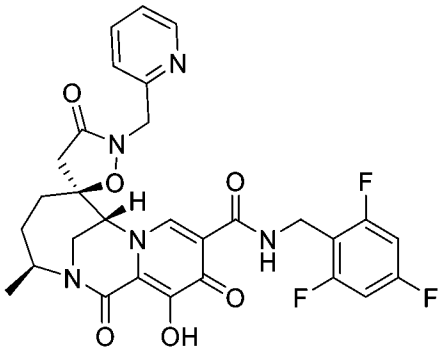
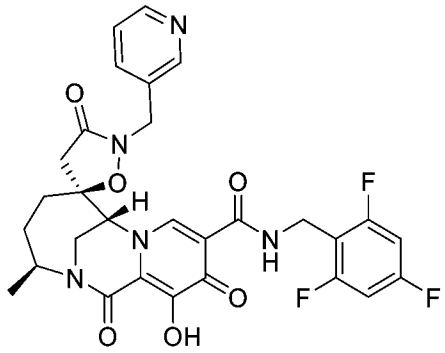
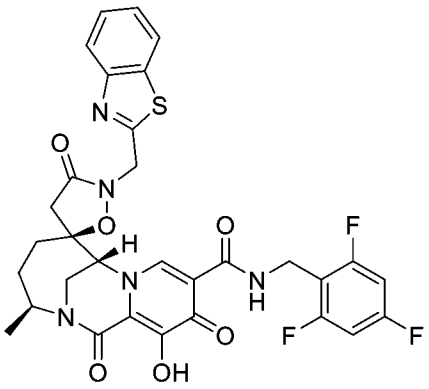
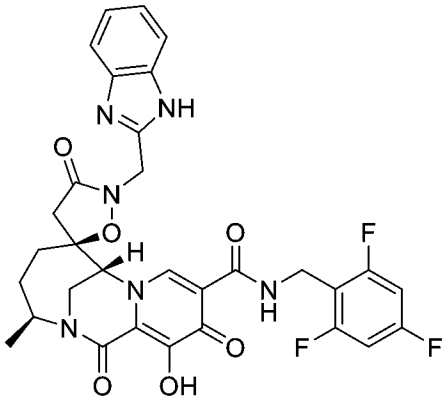


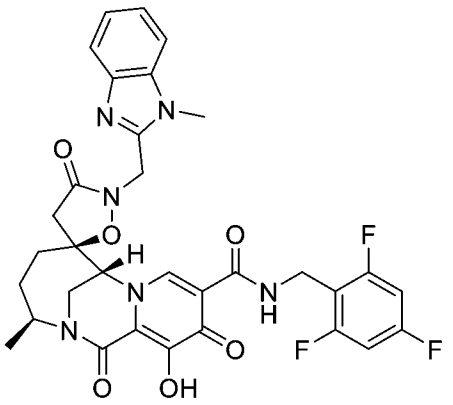
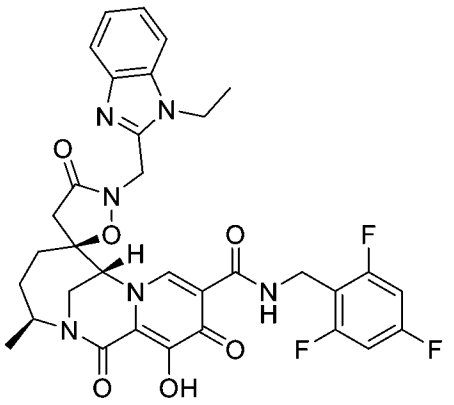

、

、

、

、及

。

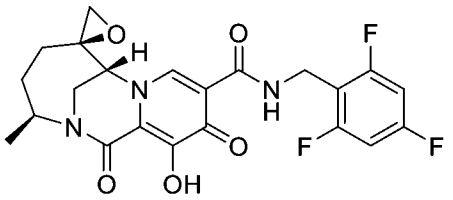
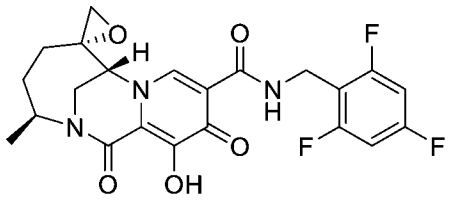
【0189】 在式**I**、式**I-A**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係：

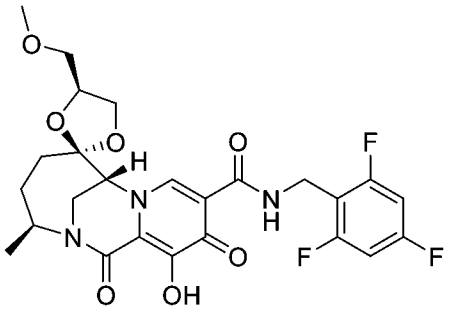
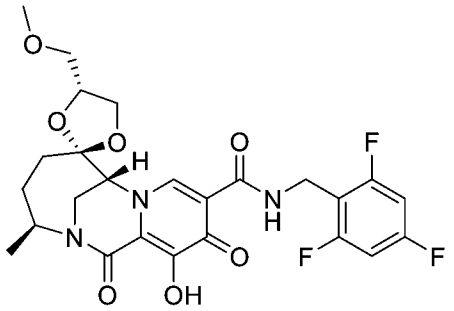

、

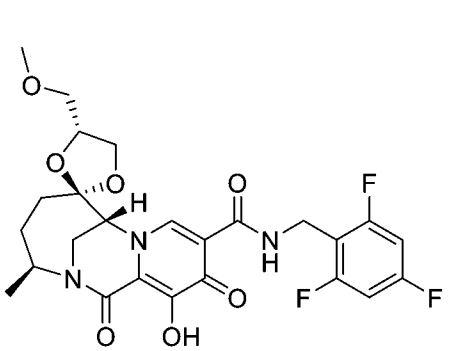
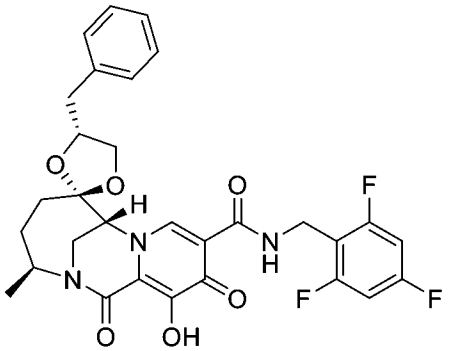
、

、

、

、

、

、

、

、

、

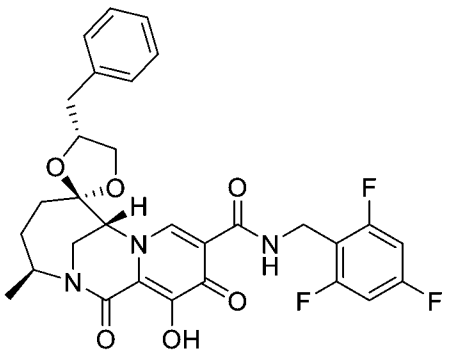
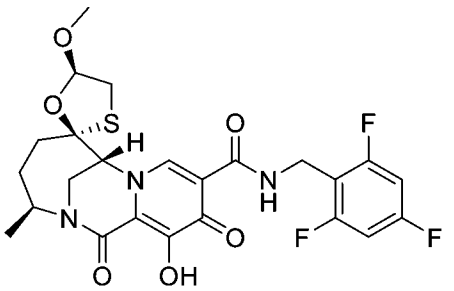

、

、

、

、

、

、

、

、

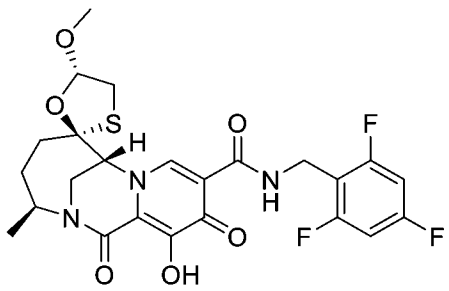
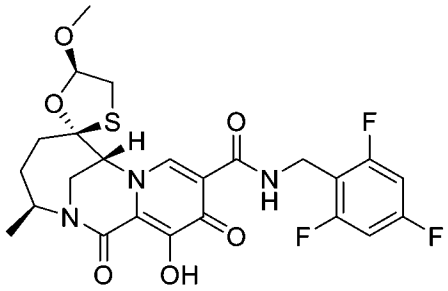
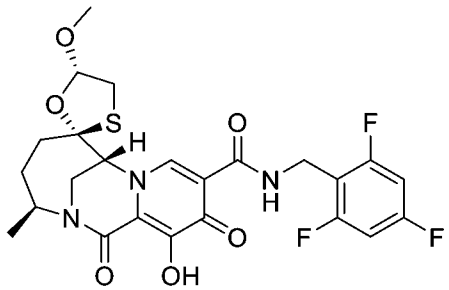
 、  、

 、  、

 、  、

 、  、

 、  、

 、  、及  。

III. 醫藥組成物

【0190】 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); and Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed.(G.S.Banker & C.T.Rhodes, Eds.)。

【0191】 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**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**V**、式**Va**、或式**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。

【0192】 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。

【0193】 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。

【0194】 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。

【0195】 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。

【0196】　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；防腐劑，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。

【0197】　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。

【0198】 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。

【0199】 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。

【0200】 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。

IV. 治療方法

【0201】 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）感染的方法，其包含向該人類投予治療有效量的式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。

【0202】 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，一或多種額外治療劑係抗HIV劑。在具體實施例中，一或多種額外治療劑係HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、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之其他藥物、或其組合。在一個實施例中，一或多種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，一或多種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，一或多種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。

【0203】 在另一實施例中，提供一種式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物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）感染的用途。

【0204】 在另一實施例中，提供式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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。

【0205】 在另一實施例中，提供式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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。

【0206】 在另一實施例中，提供式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式

IVa、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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感染的方法中。

【0207】 在另一實施例中，提供式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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感染的方法中，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。

【0208】 在另一實施例中，提供**I**、**I-A**、**I-B**、**I-C**、**I-D**、**I-E**、**I-F**、**II-A**、**II-Aa**、**II-Ab**、**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**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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感染的方法中，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，該等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非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、

HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、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之其他藥物、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非核苷反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、潛伏期逆轉劑、HIV殼體抑制劑、HIV bNAb、TLR7促效劑、及其組合。

【0209】 在另一實施例中，提供式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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感染的方法中，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。

【0210】 在另一實施例中，提供式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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感染的方法中，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。

【0211】 在另一實施例中，提供式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或**I**、**I-A**、**I-B**、**I-C**、**I-D**、**I-E**、**I-F**、**II-A**、**II-Aa**、**II-Ab**、**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感染的方法中，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。

【0212】 在另一實施例中，提供式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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感染的方法中，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。

【0213】 在另一實施例中，提供一種在療法中使用式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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病毒之增殖、治

療AIDS、或延緩AIDS或ARC症狀之發作的方法，其包含向該哺乳動物投予式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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。

【0214】　在另一實施例中，提供包含式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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的組成物，其係用於在哺乳動物（例如人類）中治療HIV病毒之增殖、治療AIDS、或延緩AIDS或ARC症狀之發作的方法中。

【0215】　在一個實施例中，提供式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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。

【0216】　例如，在一個實施例中，提供式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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)

（亦即在個體暴露於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/或預防疾病之症狀出現、及/或預防病毒在血液中達到可偵測的水平。

【0217】 在另一實施例中，揭示一種式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於治療患有或處於患有感染之風險的人類之HIV感染的藥劑之用途。

【0218】 在另一實施例中，揭示一種式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽作為研究工具的用途。

【0219】 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。例示性組成物包含式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0220】 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**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0221】 在另一實施例中，揭示一種式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽抑制HIV整合酶之活性的用途。

【0222】 在另一實施例中，揭示一種式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物或其醫藥上可接受之鹽抑制HIV之複製的用途。

V. 投予

【0223】 本揭露之化合物（例如式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物）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體可用的且可口服給藥。

【0224】 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。

【0225】 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。

【0226】 劑量亦可描述為每劑量投予的本文所述之化合物的總量。式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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之劑量可在約1 mg與4,000 mg之間、約2,000至4,000 mg之間、約1至2,000 mg之間、約1至1,000 mg之間、約10至500 mg之間、約20至500 mg之間、約50至300 mg之間、約75至200 mg、或約15至150 mg之間。

【0227】 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。

【0228】 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。在一些實施例中，化合物係每週投予一次。在一些實施例中，化合物係每月投予一次。在一些實施例中，化合物係

每兩個月投予一次。在一些實施例中，化合物係每三個月投予一次。在一些實施例中，化合物係每四個月投予一次。在一些實施例中，化合物係每五個月投予一次。在一些實施例中，化合物係每六個月投予一次。在一些實施例中，化合物係每七個月投予一次。在一些實施例中，化合物係每八個月投予一次。在一些實施例中，化合物係每九個月投予一次。在一些實施例中，化合物係每十個月投予一次。在一些實施例中，化合物係每十一個月投予一次。在一些實施例中，化合物係每年投予一次。

【0229】 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之治療有效量包括每劑量約0.3 mg至約30 mg、或每劑量約30 mg至約300 mg、或每劑量約0.3 μg至約30 mg、或每劑量約30 μg至約300 μg。

【0230】 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。

【0231】 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。

【0232】 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。

【0233】 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。

【0234】 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。

【0235】 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。

【0236】 本揭露之化合物之劑量的頻率將由個別患者之需求判定，且可係例如每天一次、每週一次、每兩週一次、每月一次、每兩個月一次、每三個

月一次、每四個月一次、每六個月一次、或更低。只要治療HIV感染需要，持續投予化合物。

VI. 套組及製品

【0237】 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**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II-A**、式**II-Aa**、式**II-Ab**、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**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。

【0238】 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。

【0239】 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。

VII. 組合療法

【0240】 在某些實施例中，提供一種用於治療HIV感染之方法，其包含向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、二、三、或四種額外治療劑之組合。在一個實施例中，提供一種用於治療HIV感染之方法，其包含向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、二、三、或四種額外治療劑之組合。

【0241】 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、二、三、或四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。

【0242】 在某些實施例中，本揭露提供一種用於治療HIV感染之方法，其包含向有需要之對象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、二、三、或四種額外治療劑之組合，該額外治療劑適用於治療HIV感染。

【0243】 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一、二、三、或四種額外治療劑組合。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

【0244】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物係與一、二、三、或四種額外治療劑一起投予。本文所揭示之化合物與一、二、三、或四種額外治療劑之共投予一般係指同時或依序投予本文所揭示之化合物及一、二、三、或四種額外治療劑，使得治療有效量的本文所揭示之化合物及一、二、三、或四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。

【0245】 共投予包括在投予單位劑量的一、二、三、或四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、二、三、或四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、二、三、或四種額外治療劑。替代地，先投予單位劑量的一、二、三、或四種額外治療劑，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、二、三、或四種額外治療劑。在又其他實施例中，先投予單位劑量的一、二、三、或四種額外治療劑，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。

【0246】 在某些實施例中，提供套組，其包含本文所揭示之化合物（例如式**I**、式**I-A**、式**I-B**、式**I-C**、式**I-D**、式**I-E**、式**I-F**、式**II- II-A**、式**Aa**、式

II-Ab、式**III**、式**IIIa**、式**IIIb**、式**IV**、式**IVa**、式**IVb**、式**V**、式**Va**、或式**Vb**之化合物）或其醫藥上可接受之鹽、與一或多種（例如一、二、三、或四種）額外治療劑之組合。

【0247】 在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV殼體抑制劑或HIV殼體聚合抑制劑。

HIV組合療法

【0248】 在上述實施例中，一或多種額外治療劑可係抗HIV劑。在一些實施例中，額外治療劑可係HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb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、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、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」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、蛋白質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、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、

TNFα配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、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、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、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、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、HPK1(MAP4K1)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、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、抗HIV肽、及其組合。

【0249】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自用於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。

【0250】 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。

【0251】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、Nef抑制劑、潛伏期逆轉劑、HIV bNAb、TLR7、TLR8、及TLR9之促效劑、HIV疫苗、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HIV抗原之嵌合T細胞受體、藥物動力學增強劑、及其他用於治療HIV之藥物、及其組合。

【0252】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自多替拉韋(dolutegravir)、卡博特韋(cabotegravir)、伊拉曲韋(islatravir)、地瑞那韋(darunavir)、比替拉韋(bictegravir)、艾法韋林(elsulfavirine)、利匹韋林(rilpivirine)、及利那卡帕韋(lenacapavir)、及其組合。

HIV組合藥物

【0253】 組合藥物之實例包括但不限於ATRIPLA®（依法韋侖(efavirenz)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱(emtricitabine)）；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）；地瑞那韋、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及考比西他；依法韋侖、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；拉米夫定及反丁烯二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；替諾福韋類似物；COMBIVIR®（齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC）；EPZICOM®（LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC）；KALETRA®（ALUVIA®；洛匹那韋及利托那韋）；TRIUMEQ®（多替拉韋(dolutegravir)、阿巴卡韋、及拉米夫定）；BIKTARVY®（比替拉韋+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺）、DOVATO®（多替拉韋+拉米夫定）、TRIZIVIR®（硫酸阿巴卡韋、齊多夫定、及拉米夫定；ABC+AZT+3TC）；阿扎那韋及考比西他；硫酸阿扎那韋及考比西他；硫酸阿扎那韋及利托那韋；地瑞那韋及考比西他；多替拉韋及利匹韋林；多替拉韋及鹽酸利匹韋林；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋、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；多替拉韋+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二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、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱+鹽酸利匹韋林、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定、洛匹那韋+利托那韋+

阿巴卡韋+拉米夫定、拉米夫定、卡博特韋+利匹韋林、3-BNC117 +艾博韋地(albuvirtide)、elpida（艾法韋林、VM-1500）、及VM-1500A、利那卡帕韋+伊拉曲韋（口服、注射型）、及雙靶點HIV-1反轉錄酶/核殼蛋白7抑制劑。

其他HIV藥物

【0254】 用於治療HIV之其他藥物之實例包括但不限於黑麴菌素C(aspernigrin C)、醋孟南(acemannan)、阿拉泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、格瑪木因(Gamimune)、米特法林(metenkefalin)、那曲酮(naltrexone)、普拉斯汀(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1病毒性、SB-728-T、1,5-二咖啡醯基奎尼酸、rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因療法、MazF基因療法、BlockAide、貝韋立馬衍生物、ABBV-382、ABX-464、AG-1105、APH-0812、APH0202、苔蘚蟲素-1 (bryostatin-1)、苔蘚蟲素類似物、BIT-225、BRII-732、BRII-778、CYT-107、CS-TATI-1、氟-β-D-阿拉伯糖核酸(FANA)修飾之反義寡核苷酸、FX-101、格里菲斯辛(griffithsin)、GSK-3739937、GSK-3739937（長效）、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、羥氯喹(hydroxychloroquine)、IMB-10035、IMO-3100、IND-02、JL-18008、LADAVRU、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8558、MK-8591（伊拉曲韋）、NOV-205、OB-002H、ODE-Bn-TFV、PA-1050040 (PA-040)、PC-707、PGN-007、QF-036、S-648414、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、DIACC-1010、Fasnall、Immuglo、2-CLIPS肽、HRF-4467、血小板反應蛋白(thrombospondin)類似物、TBL-1004HI、VG-1177、xl-081、AVI-CO-004、

rfhSP-D、[18F]-MC-225、URMC-099-C、RES-529、凡迪尼索(Verdinexor)、IMC-M113V、IML-106、抗病毒fc接合物(antiviral fc conjugate, AVC)、WP-1096、WP-1097、珈摩拉(Gammora)、ISR-CO48、ISR-48、ISR-49、MK-8527、大麻素、ENOB-HV-32、HiviCide-I、T-1144、VIR-576、尼帕莫韋(nipamovir)、Covimro、及ABBV-1882。

HIV蛋白酶抑制劑

【0255】 HIV蛋白酶抑制劑之實例包括但不限於安普那韋(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)、ASC-09 +利托那韋、AEBL-2、DG-17、GS-1156、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、GRL-02031、及TMC-310911。

【0256】 HIV蛋白酶抑制劑之額外實例係描述於例如美國專利第10,294,234號及美國專利申請公開案第US2020030327號及第US2019210978號中。

HIV Gag蛋白抑制劑

【0257】 HIV Gag蛋白抑制劑之實例包括但不限於HRF-10071。

HIV核糖核酸酶H抑制劑

【0258】 HIV核糖核酸酶H抑制劑之實例包括但不限於NSC-727447。

HIV Nef抑制劑

【0259】 HIV Nef抑制劑之實例包括但不限於FP-1。

HIV反轉錄酶抑制劑

【0260】 HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑之實例包括但不限於達匹韋林(dapivirine)、地拉韋啶(delavirdine)、甲磺酸地拉韋啶、多拉韋林(doravirine)、依法韋侖、依曲韋林、香菇多醣(lentinan)、奈韋拉平、利匹韋林、ACC-007、ACC-008、AIC-292、F-18、KM-023、PC-1005、M1-TFV、M2-TFV、VM-1500A-LAI、PF-3450074、艾法韋林（持續釋放口服，HIV感染）、多拉韋林+伊拉曲韋（固定劑量組合/口服錠劑配方，HIV-1感染）、艾法韋林（長效注射型奈米懸浮液，HIV感染）、及艾法韋林(VM-1500)。

【0261】 HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑之實例包括但不限於阿德福韋(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、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋十八烷氧基乙基酯(AGX-1009)、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、VIDEX®及VIDEX EC®（地達諾新、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、非替那韋、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、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、拉米夫定、福斯非茲(phosphazid)、司他夫定(stavudine)、

扎西他濱(zalcitabine)、齊多夫定、羅法福韋艾他拉酚胺(rovafovir etalafenamide) (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、伊拉曲韋、MK-8583、VM-2500、及KP-1461。

【0262】 HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑之額外實例包括但不限於描述專利公開案US2007049754、US2016250215、US2016237062、US2016251347、US2002119443、US2013065856、US2013090473、US2014221356、及WO04096286中者。

HIV整合酶抑制劑

【0263】 HIV整合酶抑制劑之實例包括但不限於埃替格韋(elvitegravir)、埃替格韋（延長釋放微膠囊）、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、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、酪胺酸磷酸化抑制劑之衍生物、槲皮素、槲皮素之衍生物、雷特格韋(raltegravir)、聚乙二醇化雷特格韋、多替拉韋、JTK-351、比替拉韋、AVX-15567、卡博特韋（長效注射劑）、二酮基喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊德金(ledgin)、M-522、M-532、MK-0536、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸(stilbenedisulfonic acid)、T169、STP-0404、VM-3500、XVIR-110、及ACC-017。

【0264】 HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑(NCINI)之實例包括但不限於CX-05045、CX-05168、及CX-14442。

【0265】 HIV殼體抑制劑之額外實例包括但不限於美國專利申請公開案第US20200317689號、第US20210284642號、第US2014221356號、及第US2016016973號中所述者。

HIV病毒感染因子抑制劑

【0266】 HIV病毒感染因子抑制劑之實例包括但不限於2-胺基-N-(2-甲氧基苯基)-6-((4-硝基苯基)硫基)苯甲醯胺衍生物及Irino-L。

HIV進入抑制劑

【0267】 HIV進入（融合）抑制劑之實例包括但不限於AAR-501、LBT-5001、賽尼克韋羅(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4附著抑制劑、gp120抑制劑、gp160抑制劑、及CXCR4抑制劑。

【0268】 CCR5抑制劑之實例包括但不限於阿拉韋羅(aplaviroc)、維克韋羅(vicriviroc)、馬拉韋羅、馬拉韋羅（長效注射型奈米乳液）、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、塞拉韋羅(thioraviroc)、及vMIP (Haimipu)。

【0269】 gp41抑制劑之實例包括但不限於艾博韋地、恩夫韋地(enfuvirtide)、格里菲斯辛（gp41/gp120/gp160抑制劑）、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、CPT-31、Cl3hmAb、利普韋他(lipuvirtide)、PIE-12三聚體、及西夫韋地(sifuvirtide)。

【0270】 CD4附著抑制劑之實例包括但不限於伊巴珠單抗(ibalizumab)及CADA類似物。

【0271】 gp120抑制劑之實例包括但不限於抗HIV殺微生物劑、Radha-108 (receptol)、3B3-PE38、BMS818251、BanLec、基於膨土之奈米藥物、福斯特賽韋胺丁三醇(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831、VVX-004、及BMS-663068。

【0272】 gp160抑制劑之實例包括但不限於防己諾林鹼(fangchinoline)。

【0273】 CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽、及vMIP (Haimipu)。

HIV成熟抑制劑

【0274】 HIV成熟抑制劑之實例包括但不限於BMS-955176、GSK-3640254、及GSK-2838232。

潛伏期逆轉劑

【0275】 潛伏期逆轉劑之實例包括但不限於類鐸受體(TLR)促效劑（包括TLR7促效劑（例如GS-9620）、TLR8促效劑、及TLR9促效劑）、組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、蛋白酶體抑制劑（諸如萬科(velcade)）、蛋白激酶C (PKC)活化劑、Smyd2抑制劑、BET-布羅莫域4 (BRD4)抑制劑（諸如ZL-0580、阿帕他隆(apabetalone)）、離子黴素、IAP拮抗劑（細胞凋亡蛋白之抑制劑，諸如APG-1387、LBW-242）、SMAC擬似物（包括TL32711、LCL161、GDC-0917、HGS1029、AT-406、Debio-1143）、PMA、SAHA（辛二醯苯胺異羥肟酸(suberanilohydroxamic acid)、或辛二醯基、醯苯胺

(anilide)、及異羥肟酸）、NIZ-985、IL-15調節抗體（包括IL-15、IL-15融合蛋白、及IL-15受體促效劑）、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）。PKC活化劑之實例包括但不限於吲哚內醯胺(indolactam)、普羅斯坦(prostratin)、巨大戟醇(ingenol) B、及DAG-內酯。

【0276】 TLR7促效劑之額外實例包括但不限於美國專利申請公開案第US2010143301號中所述者。

【0277】 TLR8促效劑之額外實例包括但不限於美國專利申請公開案第US2017071944號中所述者。

組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑

【0278】 在一些實施例中，如本文所述之藥劑係與組蛋白去乙醯酶之抑制劑組合，例如組蛋白去乙醯酶1、組蛋白去乙醯酶9（HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR；基因ID：9734）。HDAC抑制劑之實例包括但不限於阿貝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林司他(belinostat)、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CT-101、CUDC-907（非米司他(fimepinostat)）、恩替司他(entinostat)、吉韋司他(givinostat)、莫塞司他(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、普拉司他(pracinostat)、奎西司他(quisinostat) (JNJ-26481585)、雷米諾他(resminostat)、瑞科司他(ricolinostat)、羅米地辛(romidepsin)、SHP-141、TMB-ADC、丙戊酸(VAL-001)、伏立諾他(vorinostat)、替諾斯汀(tinostamustine)、雷米諾他、及恩替司他。

殼體抑制劑

【0279】 殼體抑制劑之實例包括但不限於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、利那卡帕韋(GS-6207)、GS-CA1、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301、及AVI-CAN1-15系列、PF-3450074、HIV-1殼體抑制劑（HIV-1感染，Shandong University）、及(GSK WO2019/087016)中所述之化合物。

【0280】 殼體抑制劑之額外實例包括但不限於美國專利申請公開案第US2018051005號及第US2016108030號中所述者。

細胞色素P450 3抑制劑

【0281】 細胞色素P450 3抑制劑之實例包括但不限於美國專利第7,939,553號中所述者。

RNA聚合酶調節劑

【0282】 RNA聚合酶調節劑之實例包括但不限於美國專利第10,065,958號及第8,008,264號中所述者。

免疫檢查點調節劑

【0283】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑及/或與一或多種刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑、或促效劑組合。阻斷或抑制抑制性免疫檢查

點可正向調節T細胞或NK細胞活化且預防經感染之細胞之免疫逃脫。活化或刺激刺激性免疫檢查點可放大免疫檢查點抑制劑在感染治療劑之效應。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調控T細胞反應（例如綜述於Xu et al., J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110）。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調控NK細胞反應（例如綜述於Davis et al., Semin Immunol.(2017) 31:64–75及Chiossone et al., Nat Rev Immunol.(2018) 18(11):671-688）。

【0284】 免疫檢查點蛋白或受體之實例包括但不限CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含跨膜及免疫球蛋白域2 (TMIGD2, CD28H)、CD84 (LY9B, SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1, B7H6)；HERV-H LTR關聯2 (HHLA2, B7H7)；可誘導T細胞共刺激劑(ICOS, CD278)；可誘導T細胞共刺激劑配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴球相關(BTLA)）；TNFRSF17 (BCMA, CD269)、TNFSF13B (BAFF)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多肽相關序列B (MICB)；CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程式性細胞

死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；小兒麻痺病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域4 (TIMD4; TIM4)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；淋巴球活化3 (LAG3, CD223)；信號傳導淋巴球性活化分子家族成員1 (SLAMF1, SLAM, CD150)；淋巴球抗原9 (LY9, CD229, SLAMF3)；SLAM家族成員6 (SLAMF6, CD352)；SLAM家族成員7 (SLAMF7, CD319)；UL16結合蛋白1 (ULBP1)；UL16結合蛋白2 (ULBP2)；UL16結合蛋白3 (ULBP3)；視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E; ULBP4)；視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G; ULBP5)；視黃酸早期轉錄物1L (RAET1L; ULBP6)；淋巴球活化3 (CD223)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；殺手細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C)；殺手細胞凝集素樣受體C3 (KLRC3, NKG2E)；殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4, NKG2F)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)；及造血前驅細胞激酶1 (HPK1, MAP4K1)。

【0285】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體的一或多種阻斷劑或抑制劑組合。例示性T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程式性細胞死亡1配體2 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273)；程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴球相關(BTLA)）；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴球活化3 (LAG3, CD223)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)。在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。說明性T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限CD27、CD70；CD40、CD40LG；可誘導T細胞共刺激劑(ICOS, CD278)；可誘導T細胞共刺激劑配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18

(GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)、小兒麻痺病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)。參見例如Xu et al., *J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37:110。

【0286】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。例示性NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；及殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1, CD94)。在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。例示性NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。參見例如Davis et al., Semin Immunol.(2017) 31:64–75；Fang et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54；及 Chiossone et al., Nat Rev Immunol.(2018) 18(11):671-688。

【0287】 在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之蛋白質（例如抗體或其片段、或抗體擬似物）抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1

(CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之小型有機分子抑制劑。在一些實施例中，CD274或PDCD1之小分子抑制劑係選自由GS-4224、GS-4416、INCB086550、及MAX10181所組成之群組。在一些實施例中，CTLA4之小分子抑制劑包含BPI-002。

【0288】 可共投予的CTLA4抑制劑之實例包括但不限於易普利姆單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0289】 可共投予的PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)之抑制劑之實例包括但不限於派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、皮地利珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-A317（緹勒珠單抗(tislelizumab)）、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、AGEN-2034、JS-001（特瑞普利單抗(toripalimab)）、JNJ-63723283、傑諾珠單抗(genolimzumab)(CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210（坎立珠

單抗(camrelizumab)）、Sym-021、ABBV-181（布格利單抗(budigalimab)）、PD1-PIK、BAT-1306、(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、TSR-042（多斯利單抗(dostarlimab)）、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155)、KN-035、IBI-308（斯迪利單抗(sintilimab)）、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181、以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、M7824（PD-L1/TGFβ-EC域）、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1)、及INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。

【0290】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與抗TIGIT抗體（諸如BMS-986207、RG-6058、及AGEN-1307）組合。

TNF受體超家族(TNFRSF)成員促效劑或活化劑

【0291】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與一或多個TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑組合，例如下列之一或多者的促效劑：TNFRSF1A（NCBI基因ID：7132）、TNFRSF1B（NCBI基因ID：7133）、TNFRSF4（OX40、CD134；NCBI基因ID：7293）、TNFRSF5（CD40；NCBI基因ID：958）、TNFRSF6（FAS，NCBI基因ID：355）、TNFRSF7（CD27，NCBI基因ID：939）、TNFRSF8（CD30，NCBI基因ID：943）、TNFRSF9（4-1BB、

CD137，NCBI基因ID：3604）、TNFRSF10A（CD261、DR4、TRAILR1，NCBI基因ID：8797）、TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2，NCBI基因ID：8795）、TNFRSF10C（CD263、TRAILR3，NCBI基因ID：8794）、TNFRSF10D（CD264、TRAILR4，NCBI基因ID：8793）、TNFRSF11A（CD265、RANK，NCBI基因ID：8792）、TNFRSF11B（NCBI基因ID：4982）、TNFRSF12A（CD266，NCBI基因ID：51330）、TNFRSF13B（CD267，NCBI基因ID：23495）、TNFRSF13C（CD268，NCBI基因ID：115650）、TNFRSF16（NGFR、CD271，NCBI基因ID：4804）、TNFRSF17（BCMA、CD269，NCBI基因ID：608）、TNFRSF18（GITR、CD357，NCBI基因ID：8784）、TNFRSF19（NCBI基因ID：55504）、TNFRSF21（CD358、DR6，NCBI基因ID：27242）、及TNFRSF25（DR3，NCBI基因ID：8718)。

【0292】　可共投予的抗TNFRSF4 (OX40)抗體之實例包括但不限於MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562（塔沃西單抗(tavolixizumab)）、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、及描述於WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、及WO2018089628中者。

【0293】　可共投予的抗TNFRSF5 (CD40)抗體之實例包括但不限於RG7876、SEA-CD40、APX-005M、及ABBV-428。

【0294】　在一些實施例中，抗TNFRSF7 (CD27)抗體瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)係可共投予。

【0295】 可共投予的抗TNFRSF9 (4-1BB, CD137)抗體之實例包括但不限於烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、AGEN2373、及ADG-106。

【0296】 可共投予的抗TNFRSF18 (GITR)抗體之實例包括但不限於MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323、及WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189、及WO2018089628中所述者。在一些實施例中，共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)之抗體或其片段經共投予。此類抗體係描述於例如WO2017096179及WO2018089628。

雙特異性及三特異性自然殺手(NK)細胞銜接器

【0297】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與針對下列之雙特異性NK細胞銜接器(BiKE)或三特異性NK細胞銜接器(TriKE)（例如不具有Fc）或雙特異性抗體（例如具有Fc）組合：NK細胞活化受體（例如CD16A）、C型凝集素受體（CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H、及NKG2F）、天然細胞毒性受體（NKp30、NKp44、及NKp46）、殺手細胞C型凝集素樣受體（NKp65、NKp80）、Fc受體FcγR（其介導抗體依賴性細胞細胞毒性）、SLAM家族受體（例如2B4、SLAM6、及SLAM7）、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)（KIR-2DS及KIR-3DS）、DNAM-1、及CD137 (41BB)。視情況，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投予的說明性雙特異性NK細胞銜接器靶向CD16及如本文所述之一或多種HIV相關抗原。BiKE及TriKE係描述於例如Felices et al., Methods Mol Biol. (2016) 1441:333–346；Fang

et al., Semin Immunol.(2017) 31:37-54。三特異性NK細胞銜接器(TRiKE)之實例包括但不限於OXS-3550、HIV-TriKE、及CD16-IL-15-B7H3 TriKe。

吲哚胺-吡咯-2,3-二加氧酶(IDO1)抑制劑

【0298】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與吲哚胺2,3-二加氧酶1（IDO1；NCBI基因ID：3620）之抑制劑組合。IDO1抑制劑之實例包括但不限於BLV-0801、依波斯他(epacadostat)、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吲哚莫德(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃萘醌(pyranonaphthoquinone)衍生物(SN-35837)、雷米諾他、SBLK-200802、BMS-986205、shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、及LY-3381916。

類鐸受體(TLR)促效劑

【0299】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與類鐸受體(TLR)之促效劑組合，例如TLR1（NCBI基因ID：7096）、TLR2（NCBI基因ID：7097）、TLR3（NCBI基因ID：7098）、TLR4（NCBI基因ID：7099）、TLR5（NCBI基因ID：7100）、TLR6（NCBI基因ID：10333）、TLR7（NCBI基因ID：51284）、TLR8（NCBI基因ID：51311）、TLR9（NCBI基因ID：54106）、及/或TLR10（NCBI基因ID：81793）之促效劑。可共投予的例示性TLR7促效劑包括但不限於AL-034、DSP-0509、GS-9620（維沙莫德(vesatolimod)）、維沙莫德類似物、LHC-165、TMX-101（咪喹莫特(imiquimod)）、GSK-2245035、雷西莫特(resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、

RG-7863、RG-7854、RG-7795、及下列中所揭示之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)、及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。TLR7/TLR8促效劑包括但不限於NKTR-262、特拉莫德(telratolimod)、及BDB-001。TLR8促效劑包括但不限於E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫德(motolimod)、雷西莫特、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052、及下列中所揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、

US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。TLR9促效劑包括但不限於AST-008、庫比莫德(cobitolimod)、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、S-540956、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、利福莫特(leftolimod) (MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、替索莫德(tilsotolimod)、及PUL-042。TLR3促效劑之實例包括瑞他立德(rintatolimod)、poly-ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475、及ND-1.1。TLR4促效劑包括但不限於G-100及GSK-1795091。

CDK抑制劑或拮抗劑

【0300】 在一些實施例中，本文所述之藥劑係與CDK之抑制劑或拮抗劑組合。在一些實施例中，CDK抑制劑或拮抗劑係選自由VS2-370所組成之群組。

STING促效劑、RIG-I及NOD2調節劑

【0301】 在一些實施例中，本文所述之藥劑係與干擾素基因刺激劑(STING)組合。在一些實施例中，STING受體促效劑或活化劑係選自由下列所組成之群組：ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、STING促效劑（潛伏性HIV）、5,6-二甲基吖酮-4-乙酸(DMXAA)、環狀-GAMP (cGAMP)、及環狀-二-AMP。在一些實施例中，本文所述之藥劑係與RIG-I調節劑（諸如RGT-100）或NOD2調節劑（諸如SB-9200及IR-103）組合。

LAG-3及TIM-3抑制劑

【0302】 在某些實施例中，如本文所述之藥劑係與抗TIM-3抗體（諸如TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAGN-2390）組合。

【0303】 在某些實施例中，本文所述之抗體或抗原結合片段係與抗LAG-3（淋巴球活化）抗體（諸如瑞拉單抗(relatlimab) (ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385）組合。

介白素促效劑

【0304】 在某些實施例中，本文所述之藥劑係與介白素促效劑（諸如IL-2、IL-7、IL-15、IL-10、IL-12促效劑）組合；IL-2受體促效劑之實例，諸如普留淨(proleukin)（阿地介白素，IL-2）；BC-IL (Cel-Sci)、聚乙二醇化IL-2（例如NKTR-214）；IL-2之經修飾變體（例如THOR-707）、貝培阿地白介素(bempegaldesleukin)、AIC-284、ALKS-4230、CUI-101、Neo-2/15；IL-15促效劑之實例包括但不限於ALT-803、NKTR-255、及hetIL-15、介白素15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、SO-C101、IL-15辛索林(Synthorin)（聚乙二醇化IL-15）、P-22339、及IL-15 -PD-1融合蛋白N-809；IL-7之實例包括但不限於CYT-107。

【0305】 可與本揭露之藥劑組合的額外基於免疫之療法之實例包括但不限於干擾素α、干擾素α-2b、干擾素α-n3、聚乙二醇干擾素α、干擾素γ；FLT3促效劑，諸如CDX-301、GS-3583、吉朋(gepon)、諾弗龍(normferon)、聚乙二醇干擾素α-2a、聚乙二醇干擾素α-2b、及RPI-MN。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0306】 PI3K抑制劑之實例包括但不限於艾代拉里斯(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。

α-4/β-7拮抗劑

【0307】 整合素α-4/β-7拮抗劑之實例包括但不限於PTG-100、TRK-170、阿布里單抗(abrilumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、卡洛斯特甲基(carotegrast methyl)、及維多珠單抗(vedolizumab)。

HPK1抑制劑

【0308】 HPK1抑制劑之實例包括但不限於ZYF-0272及ZYF-0057。

靶向HIV之抗體

【0309】 HIV抗體、雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質之實例包括但不限於DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物、bNAb（廣泛中和HIV-1抗體）、TMB-360、TMB-370、及靶向HIV gp120或gp41之抗體、靶向HIV之抗體募集分子(antibody-recruiting molecule)、抗CD63單株抗體、抗GB病毒C抗體、抗GP120/CD4、gp120雙特異性單株抗體、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)、PGT121.414.LS、伊巴珠單抗、伊巴珠單抗（第二代）、Immuglo、MB-66、靶向KLIC之殖株3人類單株抗體（HIV感染）、GS-9721、BG-HIV、VRC-HIVMAB091-00-AB。

【0310】 可使用各種bNAb。實例包括但不限於描述於下列中者：美國專利第8673307號、第9,493,549號、第9,783,594號、第10,239,935號、US2018371086、US2020223907、WO2014/063059、WO2012/158948、WO2015/117008、及PCT/US2015/41272、及WO2017/096221，包括抗體12A12、12A21、NIH45-46、bANC131、8ANC134、IB2530、INC9、8ANC195。8ANC196、10-259、10-303、10-410、10-847、10-996、10-1074、10-1121、10-1130、10-1146、10-1341、10-1369、及10-1074GM。額外實例包括描述於下列中者：Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012)、Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(41): 16538-43 (2013)、Scheid et al., *Science*, 333 : 1633-1637 (2011)、Scheid et al., *Nature*, 458:636-640 (2009)、Eroshkin et al, *Nucleic Acids Res.*, 42 (Database issue):Dl 133-9 (2014)、Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(l):225-44

(2013)，諸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E81（其等全部皆結合gp41之MPER）；PG9、PG16、CH01-04（其等全部皆結合V1V2-聚醣）、2G12（其結合至外域聚醣）；b12、HJ16、CH103-106、VRC01-03、VRC-PG04、04b、VRC-CH30-34、3BNC62、3BNC89、3BNC91、3BNC95、3BNC104、3BNC176、及8ANC131（其等全部皆結合至CD4結合位點）。

【0311】 可用作組合療法中之第二治療劑的額外廣泛中和抗體係描述於例如美國專利第8,673,307號；第9,493,549號；第9,783,594號；及WO 2012/154312；WO2012/158948；WO 2013/086533；WO 2013/142324；WO2014/063059；WO 2014/089152、WO 2015/048462；WO 2015/103549；WO 2015/117008；WO2016/014484；WO 2016/154003；WO 2016/196975；WO 2016/149710；WO2017/096221；WO 2017/133639；WO 2017/133640，其全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。額外實例包括但不限於描述於下列中者：Sajadi et al., Cell.(2018) 173(7):1783-1795；Sajadi et al., J Infect Dis.(2016) 213(1):156-64；Klein et al., Nature, 492(7427): 118-22 (2012)、Horwitz et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 110(41): 16538-43 (2013)、Scheid et al., Science, 333 : 1633-1637 (2011)、Scheid et al., Nature, 458:636-640 (2009)、Eroshkin et al., Nucleic Acids Res., 42 (Database issue):Dl 133-9 (2014)、Mascola et al., Immunol Rev., 254(l):225-44 (2013)，諸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、DH511.11P、7b2、10-1074、及LN01（其等全部結合gp41之MPER）。

【0312】 額外抗體之實例包括但不限於巴維昔單抗(bavituximab)、UB-421、BF520.1、BiIA-SG、CH01、CH59、C2F5、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、CAP256V2LS、3BNC117、3BNC117-LS、3BNC60、DH270.1、DH270.6、D1D2、10-1074-LS、Cl3hmAb、GS-9722（依帕韋單抗(elipovimab)）、DH411-2、BG18、GS-9721、GS-9723、PGT145、PGT121、PGT-121.60、PGT-121.66、PGT122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-151、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-128、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、MDX010（伊匹單抗）、DH511、DH511-2、N6、N6LS、N49P6、N49P7、N49P7.1、N49P9、N49P11、N60P1.1、N60P25.1、N60P2.1、N60P31.1、N60P22、NIH 45-46、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGDM1400、PGDM12、PGDM21、PCDN-33A、2Dm2m、4Dm2m、6Dm2m、PGDM1400、MDX010（伊匹單抗）、VRC01、VRC-01-LS、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC07-523LS、VRC24、VRC41.01、10E8VLS、3810109、10E8v4、IMC-HIV、iMabm36、eCD4-Ig、IOMA、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、P2G12、VRC07、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、VRC29.03、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E及VRC38.01、PGT-151、CAP248-2B、35O22、ACS202、VRC34及VRC34.01、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2、及LN01。

【0313】 HIV雙特異性及三特異性抗體之實例包括但不限於MGD014、B12BiTe、BiIA-SG、TMB-雙特異性、SAR-441236、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、10E8.4/iMab、10E8v4/PGT121-VRC01。

【0314】 體內遞送bNAb之實例包括但不限於AAV8-VRC07；編碼抗HIV抗體VRC01之mRNA；及編碼3BNC117之經工程改造之B細胞(Hartweger et al., *J.Exp.Med.* 2019, 1301)。

藥物動力學增強劑

【0315】 藥物動力學增強劑之實例包括但不限於考比西他(cobicistat)及利托那韋。

額外治療劑

【0316】 額外治療劑之實例包括但不限於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

【0317】 HIV疫苗之實例包括但不限於肽疫苗、重組次單元蛋白疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、HIV MAG DNA疫苗、CD4衍生肽疫苗、疫苗組合、腺病毒載體疫苗（腺病毒載體，諸如Ad5、Ad26、或Ad35）、類人猿(simian)腺病毒（黑猩猩、大猩猩、恆河猴，亦即rhAd）、腺相關病毒載體疫苗、黑猩猩腺病毒疫苗（例如ChAdOX1、ChAd68、ChAd3、ChAd63、ChAd83、ChAd155、ChAd157、Pan5、Pan6、Pan7、Pan9）、基於克沙奇病毒之疫苗、基於腸病毒之疫苗、大猩猩腺病毒疫苗、基於慢病毒載體之疫苗、沙狀病毒疫苗（諸如LCMV、皮欽德(Pichinde)）、基於兩片段或三片段沙狀病毒之疫苗、基於三聚體之HIV-1疫苗、基於麻疹病毒之疫苗、基於黃病毒載體之疫苗、基於菸草鑲嵌病毒載體之疫苗、基於水痘帶狀疱疹病毒之疫苗、基於人類副流感病毒第3型(PIV3)之疫苗、基於痘病毒之疫苗（經修飾之安卡拉牛痘病毒(MVA)、正痘病毒衍生之NYVAC、及禽痘病毒衍生之ALVAC（金絲雀痘病毒）株）；基於雞痘(fowlpox)病毒之疫苗、基於彈狀病毒(rhabdovirus)之疫苗，諸如VSV及馬拉巴病毒(marabavirus)；基於重組人類CMV (rhCMV)之疫苗、基於α病毒之疫苗，諸如塞姆利基森林病毒(semliki forest virus)、委內瑞拉馬腦炎病毒、及辛德畢斯病毒(sindbis virus)；（參見Lauer, *Clinical and Vaccine Immunology*, **2017**, **DOI:** 10.1128/CVI.00298-16）；LNP調配之基於mRNA之治療性疫苗；LNP調配之自我複製RNA/自我擴增RNA疫苗。

【0318】 疫苗之實例包括：AAVLP-HIV疫苗、AE-298p、抗CD40.Env-gp140疫苗、Ad4-EnvC150、BG505 SOSIP.664 gp140佐劑疫苗、BG505

SOSIP.GT1.1 gp140佐劑疫苗、ChAdOx1.tHIVconsv1疫苗、CMV-MVA三重疫苗、ChAdOx1.HTI、Chimigen HIV疫苗、ConM SOSIP.v7 gp140、ALVAC HIV (vCP1521)、AIDSVAX B/E (gp120)、單體gp120 HIV-1亞型C疫苗、MPER-656微脂體次單元疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多支DNA重組腺病毒-5 (rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、Pennvax-G、Pennvax-GP、Pennvax-G/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、poly-ICLC佐劑疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、ChAdV63.HIVconsv、gp140[delta]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-EnvF、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、基於N123-VRC-34.01誘導表位之HIV疫苗、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、GOVX-C55、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、ENOB-HV-11、ENOB-HV-12、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、MagaVax、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、表現SCaVII之DNA及Sev載體疫苗、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、Ad26.Mod.HIV + MVA鑲嵌疫苗+ gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、VIR-1111、IHV-001、及類病毒顆粒疫苗（諸如偽病毒粒子疫苗）、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、接合物多肽疫苗、樹突細胞疫苗（諸如DermaVir）、基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗（PIKA佐劑）、i-key/MHC第II型表位雜合肽疫苗、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、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、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、刺激HIV-1 iglb12中和VRC-01抗體之抗CD4疫苗、基於沙狀病毒載體之疫苗(Vaxwave, TheraT)、MVA-BN HIV-1疫苗方案、基於mRNA之疾病預防性疫苗、VPI-211、多聚體HIV gp120疫苗(Fred Hutchinson cancer center)、TBL-1203HI、CH505 TF chTrimer、CD40.HIVRI.Env疫苗、Drep-HIV-PT-1、mRNA-1644、及mRNA-1574。

生育控制（避孕）組合療法

【0319】 在某些實施例中，本文所述之藥劑係與生育控制或避孕方案組合。可與本揭露之藥劑組合的用於生育控制（避孕）之治療劑包括但不限於乙酸環丙孕酮、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。

【0320】 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、或四種選自下列之額外治療劑組合：ATRIPLA®（依法韋侖、反丁烯二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）；BIKTARVY ®（比替拉韋+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺）、阿德福韋；阿德福韋酯；考比西他；恩曲他濱；替諾福韋；替諾福韋艾拉酚胺及埃替格韋；替諾福韋艾拉酚胺+埃替格韋（直腸配方，HIV感染）；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®（多替拉韋(dolutegravir)、阿巴卡韋、及拉米夫定）；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋、及拉米夫定；雷特格韋；聚乙二醇化雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；拉米夫定+洛

匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋；馬拉韋羅；替諾福韋+恩曲他濱+馬拉韋羅、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®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC）；TRIZIVIR®（硫酸阿巴卡韋、齊多夫定、及拉米夫定；ABC+AZT+3TC）；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿扎那韋及考比西他；阿扎那韋及考比西他；地瑞那韋及考比西他；阿扎那韋；硫酸阿扎那韋；多替拉韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿扎那韋及利托那韋；地瑞那韋；拉米夫定；普拉斯汀；福沙那韋；福沙那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋；甲磺酸沙奎那韋；阿地介白素；扎西他濱；替拉那韋；安普那韋；地拉韋啶；甲磺酸地拉韋啶；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；及硫酸阿巴卡韋。

【0321】 在一些實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑及HIV非核苷反轉錄酶抑制劑組合。在另一具體實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在一額外實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、及藥物動力學增強劑組合。在某些實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與至少一種HIV核苷反轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑、及藥物

動力學增強劑組合。在另一實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與兩種HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑組合。

【0322】 在另一實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物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多替拉韋、卡博特韋、伊拉曲韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、及利那卡帕韋，第二額外治療劑係選自恩曲他濱及拉米夫定。

【0323】 在一些實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與選自由下列所組成之群組的第一額外治療劑（避孕藥）組合：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(lynestreno)、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

【0324】 在某些實施例中，本文所述之藥劑與基因或細胞療法方案組合。基因療法及細胞療法包括但不限於靜默基因之基因修飾；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。細胞療法之實例包括但不限於LB-1903、ENOB-HV-01、ENOB-HV-21、ENOB-HV-31、GOVX-B01、過度表現ALDH1之HSPC（LV-800，HIV感染）、AGT103-T、及基於SupT1細胞之療法。樹突細胞療法之實例包括但不限於AGS-004。CCR5基因編輯劑包括但不限於SB-728T、SB-728-HSPC。CCR5基因抑制劑包括但不限於Cal-1及慢病毒載體CCR5 shRNA/TRIM5α/TAR誘餌轉導之自體CD34陽性造血前驅細胞（HIV感染/HIV相關淋巴瘤）。在一些實施例中，將C34-CCR5/C34-CXCR4表現性之CD4陽性T細胞與一或多種多特異性抗原結合分子共投予。在一些實施例中，將本文所述之藥劑與AGT-103轉導自體T細胞療法或AAV-eCD4-Ig基因療法共投予。

基因編輯器

【0325】 在某些實施例中，本文所述之藥劑係與基因編輯器組合，例如HIV靶向基因編輯器。在各種實施例中，基因體編輯系統可選自由下列所組成之群組：CRISPR/Cas9複合物、鋅指核酸酶複合物、TALEN複合物、歸巢內核酸酶複合物、及大範圍核酸酶(meganuclease)複合物。說明性HIV靶向CRISPR/Cas9系統包括（不限於）EBT-101。

CAR-T細胞療法

【0326】 在一些實施例中，本文所述之藥劑可與免疫效應細胞群共投予，免疫效應細胞經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)，其中CAR包含HIV抗原結合域。HIV抗原包括HIV套膜蛋白或其部分、gp120或其部分、gp120上之

CD4結合位點、gp120上之CD4誘導結合位點、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。HIV CAR-T之實例包括A-1801、A-1902、可轉換CAR-T、VC-CAR-T、CMV-N6-CART、抗HIV duoCAR-T、抗CD4 CART細胞療法、CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN T細胞、雙重抗CD4 CART-T細胞療法（CD4 CAR+C34-CXCR4 T細胞）、抗CD4 MicAbody抗體+抗MicAbody CAR T細胞療法（iNKG2D CAR，HIV感染）、GP-120 CAR-T療法、經基因工程改造以表現CD4 CAR及C46肽之自體造血幹細胞。

TCR-T細胞療法

【0327】 在某些實施例中，本文所述之藥劑係與TCR-T細胞群組合。TCR-T細胞經工程改造以靶向病毒感染細胞表面上所存在之HIV衍生肽，例如ImmTAV。

B細胞療法

【0328】 在某些實施例中，本文所述之抗體或抗原結合片段係與經基因修飾以表現廣泛中和抗體之B細胞群組合，諸如3BNC117 (Hartweger et al., J.Exp.Med. 2019, 1301, Moffett et al., *Sci. Immunol.***4**, eaax0644 (2019) 17 May 2019。

【0329】 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、二、三、或四種額外治療劑組合。

【0330】 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、三種、一或二種、或一至三種）額外治療劑的組合。

【0331】 在一個實施例中，套組之一或多種額外治療劑係抗HIV劑，其係選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、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）、靶向HIV殼體之化合物、潛伏期逆轉劑、HIV bNAb、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、廣泛中和HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」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、蛋白質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基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV病毒感染因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV 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、HIV核糖核酸酶H抑制劑、逆週期蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、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、反轉錄酶引發複合物抑制劑、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。

【0332】 在一些實施例中，套組之一或多種額外治療劑係選自用於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。

【0333】 在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV非核苷反轉錄酶抑制劑。在另一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV蛋白酶抑制化合物。在一額外實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、及藥物動力學增強劑。在某些實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、至少一種HIV核苷反轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑、及藥物動力學增強劑。在另一實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及兩種HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV殼體抑制劑。在一具體實施例中，套組包

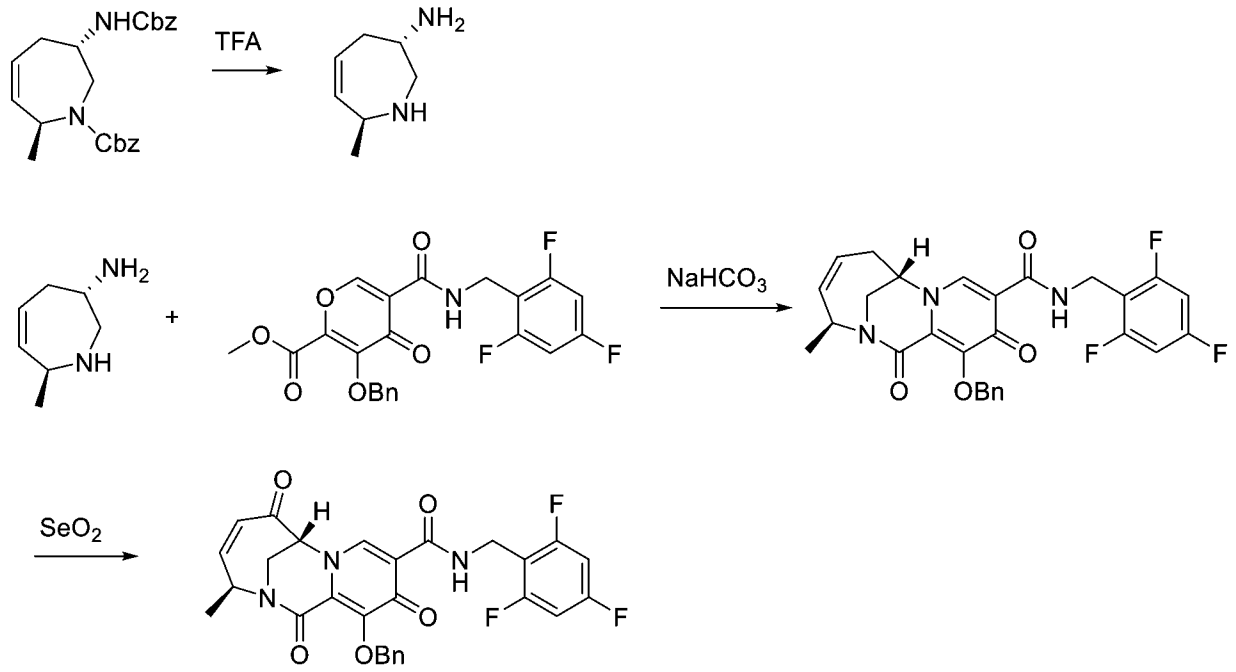
括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、HIV核苷反轉錄酶抑制劑、及HIV殼體抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及HIV殼體抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及一、二、三、或四種HIV bNAb。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、一、二、三、或四種HIV bNAb、及HIV殼體抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、一、二、三、或四種HIV bNAb、HIV殼體抑制劑、及HIV核苷反轉錄酶抑制劑。

HIV長效療法

【0334】 作為長效方案正在開發的藥物之實例包括但不限於卡博特韋、利匹韋林、任何整合酶LA、VM-1500 LAI、馬拉韋羅(LAI)、替諾福韋植入物、伊拉曲韋植入物、多拉韋林、雷特格韋、及長效多替拉韋。

VII. 實例

中間物A：(3S,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧(diazonine)-10-羧醯胺：



步驟*1*：*(3S,7S)-7-*甲基*-2,3,4,7-*四氫*-1H-*氮呼*-3-*胺之合成：

【0335】 將三氟乙酸(20 mL)添加至苄基(3S,7S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-7-甲基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呼-1-羧酸酯(6.2 g, 15.7 mmol)中，且將反應加熱至100℃達4小時。將反應混合物濃縮，且將粗製物直接用於下一步驟中。

步驟*2*：*(3S,7S)-12-(*苄氧基*)-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之合成：

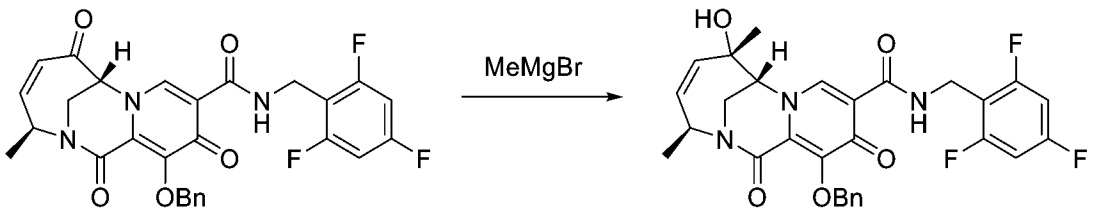
【0336】 將甲醇(300 mL)及水(30 mL)添加至3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-4H-哌喃-2-羧酸甲酯(6.75 g, 15.7 mmol)及(3S,7S)-7-甲基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呼-3-胺（來自前一步驟之反應粗製物）中。在室溫下，將$NaHCO_3$ (13.2 g, 157 mmol)添加至反應混合物中。將反應在室溫下攪拌過夜，接著加熱至60℃達5小時。將反應混合物濃縮，接著添加乙酸乙酯，用飽和氯化銨溶液洗滌。將有機層濃縮並經由矽膠層析法純化（用0至10%

MeOH/DCM洗提），以給出(3S,7S)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺。MS (m/z) 524.11 [M+H]+。

步驟*3*：*(3S,7R)-12-(*苄氧基*)-3-*甲基*-1,6,11-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之合成：

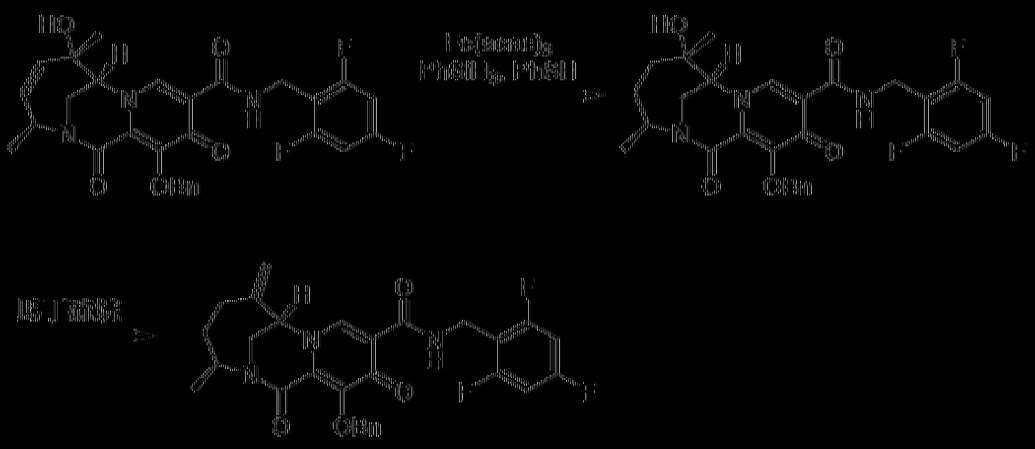
【0337】 將二氧化硒(17.4 g, 157 mmol.)添加至於二噁烷(160 mL)中之(3S,7S)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺（前一步驟之產物，15.7 mmol）中。接著將反應加熱至105℃過夜。將反應混合物冷卻，且將固體濾出。使用乙酸乙酯及飽和氯化銨溶液萃取濾液。將有機層濃縮並經由矽膠層析純化（用40至100%乙酸乙酯/己烷洗提），以給出(3S,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺。MS (m/z) 538.095 [M+H]+。

中間物B：(3S,6S,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺：



[0338] 將(3S,7R)-12-(下氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛-10-羧醯胺(132 mg, 0.246 mmol)溶於無水THF (3.0 mL)中，且將所得混合物冷卻至-20°C。向此經攪拌之冷混合物中添加3.0 M甲基溴化鎂之醚溶液(0.41 mL, 1.23 mmol)。在攪拌20分鐘之後，將反應用飽和NH4Cl淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機層用鹽水洗滌、以硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將所得產物藉由矽膠層析法（0至100% EtOAc/庚烷）純化。MS (m/z) 553.95 [M+H]+。

中間物C：(3S,7S)-12-(下氧基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛-10-羧醯胺：



步驟*1*：*(3S,6S,7R)-12-*(下氧基*)-6-*羥基*-3,6-*二甲基*-1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟下基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮辛*-10-*羧醯胺之合成：

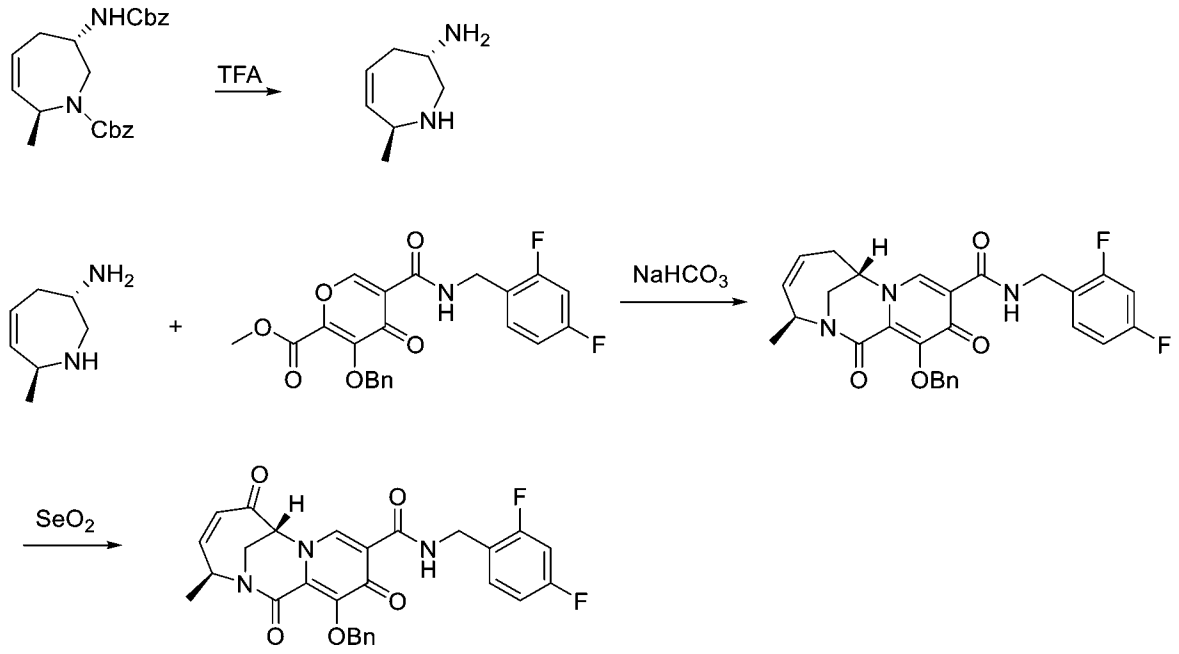
[0339] 向圓底燒瓶中裝入(3S,6S,7R)-12-(下氧基)-6-羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]

二偶氮寧-10-羧醯胺(3.15 g, 5.69 mmol)，接著裝入$Fe(acac)_3$ (1.01 g, 2.85 mmol)、EtOH (60 mL)、$PhSiH_3$ (2.90 mL, 22.8 mmol)、及PhSH（5.69 mL，2.85 mmol，0.5M於iPrOH中）。將所得漿料在rt下攪拌48 h。接著將反應混合物在真空中濃縮，且將殘餘物藉由矽膠層析法（於己烷中之20至100%乙酸乙酯）純化，接著藉由逆相層析法（於用10 mM甲酸銨緩衝之水中之5%至100%乙腈，pH = 3.8）純化第二次。將對應的流份合併，用二氯甲烷萃取，並在真空中濃縮，以提供(3S,6S,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺。MS (m/z) 556.4 [M+H]+。

步驟*2*：*(3S,7S)-12-(*苄氧基*)-3-*甲基*-6-*亞甲基*-1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之合成：

【0340】　向圓底燒瓶中裝入(3S,6S,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(3.20 g, 5.76 mmol)，接著裝入二氯甲烷(90 mL)。向此懸浮液中分兩部分添加馬丁硫烷(Martin Sulfurane) (8.91 g, 13.2 mmol)，且將混合物在rt下攪拌1 h。接著將所得溶液在真空中濃縮，且將殘餘物藉由逆相層析法（於用10 mM甲酸銨緩衝之水中之5至100%乙腈，pH = 3.8）純化。將對應的流份合併並凍乾，以提供(3S,7S)-12-(苄氧基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺。MS (m/z) 538.4 [M+H]+。

中間物D：(3S,7R)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺：



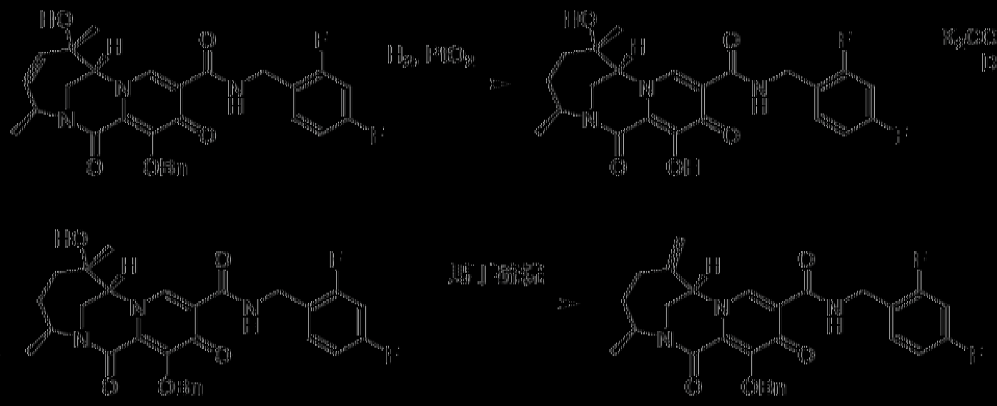
【0341】 此中間物係以類似於(3S,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺（中間物A）之方式製備，不同之處在於在第2步驟中使用甲基3-(苄氧基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-羧酸酯。MS (m/z) 520.200 [M+H]+。

中間物E：(3S,6S,7R)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-6-羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺：



[0342] 此中間物係以類似於(3S,6S,7R)-12-(下氧基)-6-羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜環-10-羧醯胺（中間物B）之方式製備，不同之處在於使用(3S,7R)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜環-10-羧醯胺（中間物D）。MS (m/z) 536.4 [M+H]+。

中間物F：(3S,7S)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3-甲基-6-羥甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜環-10-羧醯胺：



步驟*1*：*(3S,6S,7R)-N-(2,4-*二氟下基*)-6,12-*二羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-*六氫-*3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮雜環-*10-*羧醯胺之合成：

[0343] 向(3S,6S,7R)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-6-羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜環-10-羧醯胺

(5.90 g, 11.0 mmol, 1 equiv.)於甲醇(500 mL)及CH_2Cl_2 (170 mL)中之溶液中，添加氧化鉑(IV) (0.72 g, 3.17 mmol, 0.29 equiv.)。將燒瓶除氣並用氮氣(3x)回填，接著除氣並用氫氣(3x)回填。將反應混合物在室溫下攪拌16 h並用CH_2Cl_2-稀釋。將反應混合物通過矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0至10% MeOH/CH_2Cl_2）純化，且將含有產物之流份匯集並濃縮。將殘餘物用MeOH研磨並在真空烘箱中乾燥，以提供(3S,6S,7R)-N-(2,4-二氟苄基)-6,12-二羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺。MS (m/z) 448.26 [M+H]+。

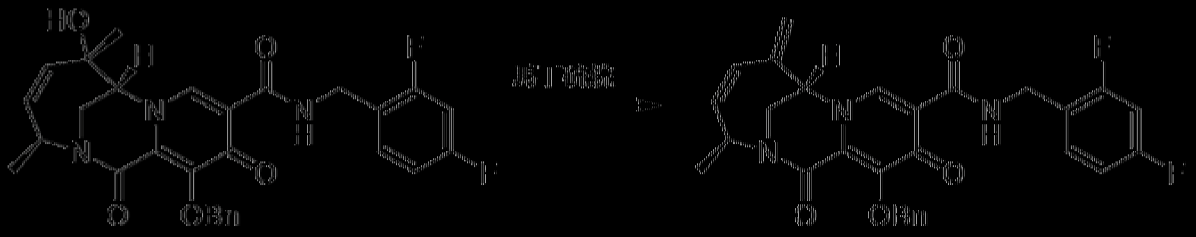
步驟*2*：*(3S,6S,7R)-12-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-6-*羥基*-3,6-*二甲基*-1,11-*二側氧基*-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之合成：

【0344】 向(3S,6S,7R)-N-(2,4-二氟苄基)-6,12-二羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(1.202 g, 2.69 mmol, 1 equiv.)及碳酸鉀(2.225 g, 16.1 mmol, 6 equiv.)於DMF (27 mL)中之懸浮液中，添加溴化苄(0.957 mL, 8.06 mmol, 3 equiv.)。將反應混合物在rt下攪拌16 h。將反應混合物用EtOAc稀釋並用水及鹽水洗滌。將有機相以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(3S,6S,7R)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-6-羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺。MS (m/z) 538.11 [M+H]+。

步驟3：*(3S,7S)-12-(*下氧基*)-N-(2,4-*二氟下基*)-3-*甲基*-6-*酮甲基*-1,11-*二側氧基*-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]-*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之合成：

[0345] 向(3S,6S,7R)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-6-羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮寧-10-羧醯胺(1.258 g, 2.34 mmol, 1 equiv.)於甲苯(15 mL)中之溶液中，添加馬丁烷(3.933 g, 5.85 mmol, 2.5 equiv.)。將反應混合物加熱至40℃達1 h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(3S,7S)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3-甲基-6-酮甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮寧-10-羧醯胺。MS (m/z) 520.12 [M+H]+。

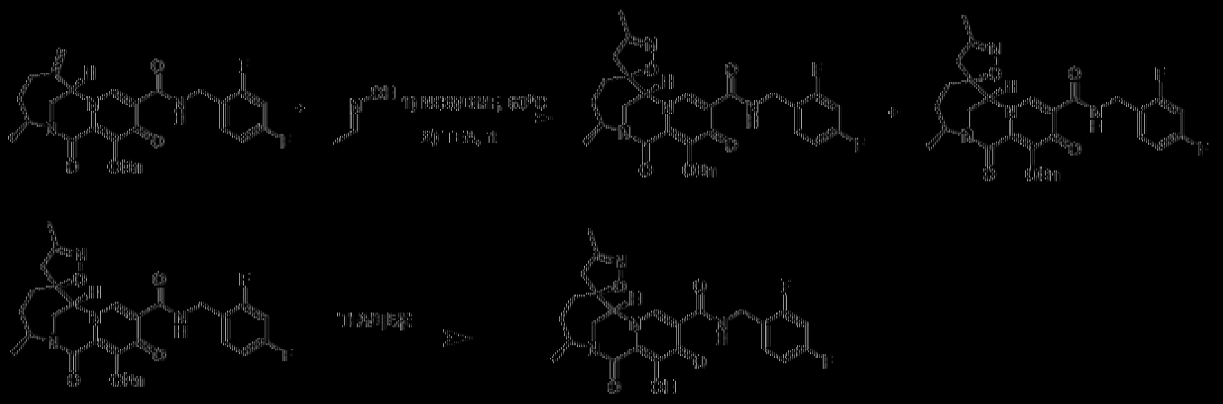
中間物G：(3S,7S)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3-甲基-6-酮甲基-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮寧-10-羧醯胺：



[0346] 向(3S,6S,7R)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-6-羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮寧-10-羧醯胺(0.525 g, 0.98 mmol)（中間物E）於甲苯(10 ml)中之懸浮液中，添加馬丁烷(1.98 g, 2.94 mmol)。將反應在室溫下攪拌20分鐘。將反應用EtOAc稀釋並用H_2O及鹽水洗滌。將有機相以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管

柱層析法純化，以提供(3S,7'S)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3'-甲基-6'-吡-甲基-1,11'-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7'-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜-10-羧醯胺。MS (m/z) 518.23 [M+H]+。

實例1：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟下基)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜]-10'-羧醯胺及(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜]-10'-羧醯胺*之製備：

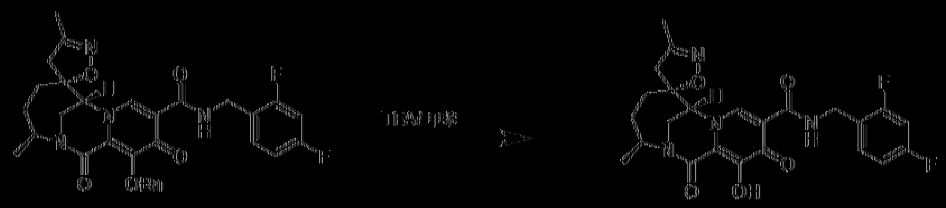
[0347] 在rt下向乙醛肟(666 mg, 11.3 mmol)於DMF (50 ml)中之溶液中，添加N-氯琥珀醯亞胺(1.51 g, 11.3 mmol)，接著加熱至60 °C達1 h。在冷卻至rt之後，在rt下添加(1S,10S)-6'-下氧基-N-(2,4-二氟苯基)甲基]-10-甲基-13-亞

甲基-5,8-二側氧基-2,9-二氮雜三環[7.4.1.02,7]十四-3,6-二烯-4-羧醯胺（中間物F）(1.58 g, 3.04 mmol)及三乙胺(1.539 g, 15.2 mmol)。在將反應混合物在rt下攪拌過夜之後，將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠層析法管柱純化（用0至100% EtOAc/己烷洗提），以提供兩種可分離的異構物。MS (*m/z*) 577.135 [M+H]+（主要）；577.115 [M+H]+（次要）。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-12'-*羥基*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異噁唑*-5,6'-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

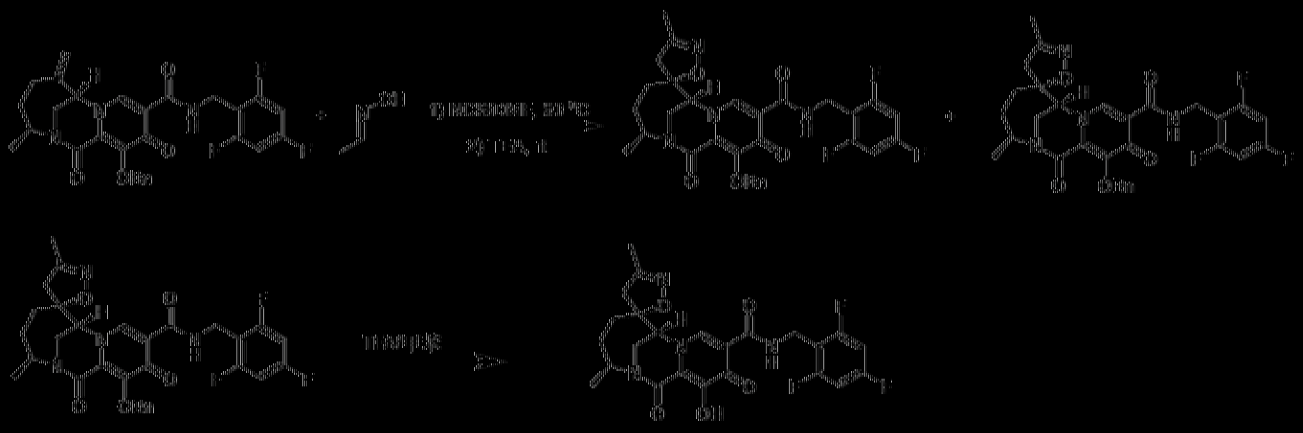
【0348】 向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(64.7 mg, 0.112 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中，添加TFA (0.5 mL)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 487.12 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.37 (td, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.78 (m, 2H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 4.67 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 – 1.88 (m, 3H), 1.56 (dd, J = 14.3, 11.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例2：(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧醯胺之製備：



[0349] 向根據實例1製備之(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧醯胺(396 mg, 0.687 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中，添加DIEA (1 mL)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 487.103 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.74 (m, 2H), 4.83 - 4.69 (m, 1H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.77 (dd, J = 15.2, 3.0 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (dd, J = 15.3, 7.4 Hz, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例3：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺及(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：

[0350] 在rt下向乙醛肟(160 mg, 2.71 mmol)於DMF (5 ml)中之溶液中，添加N-氯琥珀醯亞胺(90.5 mg, 0.68 mmol)，接著加熱至60 ℃達1 h。在冷卻至rt之後，在rt下添加(3S,7S)-12-(下氧基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇-10-羧醯胺（中間物C）(119 mg, 0.221 mmol)及三乙胺(112 mg, 1.1 mmol)。在將反應混合物在rt下攪拌過夜之後，將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠

層析法管柱純化（用0至100% EtOAc/己烷洗提），以提供兩種可分離的異構物。MS (m/z) 595.06 [M+H]+（主要）；595.09 [M+H]+（次要）。

步驟2：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*3,3'*-二甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,4H,7'H*-螺*[*異噁唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

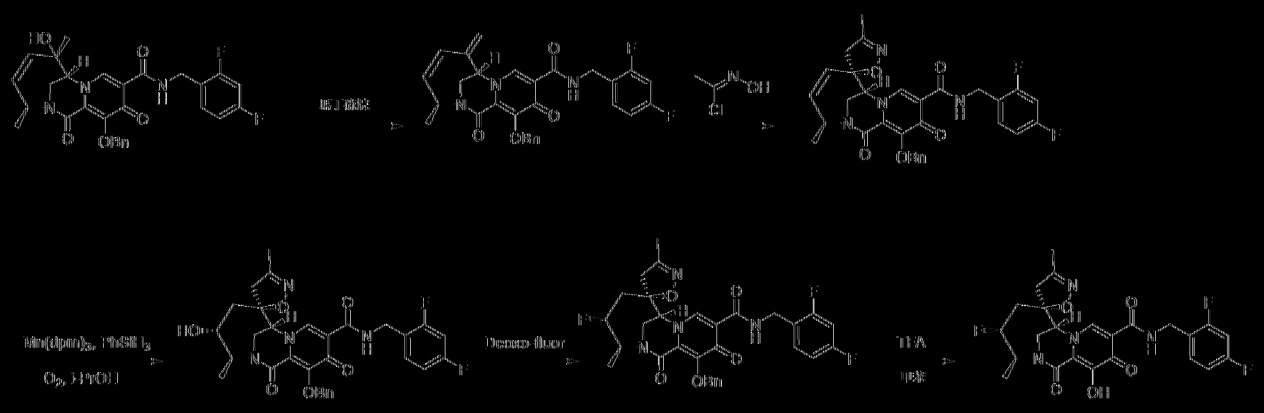
【0351】 向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(72.3 mg, 0.122 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中，添加TFA (0.5 mL)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 505.129 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.51 – 10.41 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.71 (ddd, J = 17.6, 11.2, 5.9 Hz, 3H), 4.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.13 – 1.89 (m, 6H), 1.57 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例4：(3'S,5R,7'R)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



[0352] 向根據實例3製備之(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異哌啶-5,6'-[2,7]甲橋吡喃并[1,2-a][1,4]二偶氮雜-10'-羧醯胺(10.8 mg, 0.018 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中，添加TFA (0.5 mL)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 505.142 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.78 - 6.59 (m, 2H), 4.86 - 4.56 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.76 (dd, J = 15.2, 3.0 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.82 (dd, J = 15.3, 7.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例5：(3'S,4'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟下基)-4'-氟-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異哌啶-5,6'-[2,7]甲橋吡喃并[1,2-a][1,4]二偶氮雜-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3S,7S)-12-*(下氧基*)-N-*(2,4-二氟下基*)-3-*甲基*-6-*酮甲基*-1,11-*二側氧基*-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]-*二偶氮等*-10-*羧醯胺之製備：

[0353] 向(3S,6S,7R)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-6-羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮等-10-羧醯胺（中間物E）(0.525 g, 0.98 mmol)於甲苯(10 ml)中之懸浮液中，添加馬丁硫烷(1.98 g, 2.94 mmol)。接著將反應在室溫下攪拌20分鐘。將反應用EtOAc稀釋並用H_2O及鹽水洗滌。將有機相用$MgSO_4$乾燥。在真空下移除溶劑之後，將殘餘物藉由矽膠層析法純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 518.23 [M+H]+。

步驟2：*(3'S,5R,7'R)-12'-*(下氧基*)-N-*(2,4-二氟下基*)-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮等]-10'-羧醯胺之製備：

[0354] 向(3S,7S)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3-甲基-6-酮甲基-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮等-10-羧醯胺(0.335 g, 0.647 mmol)於DMF (2 ml)中之溶液中，添加(1Z)-N-羥基乙醯亞胺醯氯((1Z)-N-hydroxyacetimidoyl chloride) (0.303 g, 3.24 mmol)，接著添加三乙胺(0.655 g,

6.47 mmol)。將反應在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用EtOAc稀釋並用H2O、5% LiCl (aq)、及鹽水洗滌。將有機相用$MgSO_4$乾燥。在真空下移除溶劑之後，將殘餘物藉由矽膠層析法純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 575.58 [M+H]+。

步驟*3*：*(3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4'-*羥基*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮環*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0355】 向(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮環]-10'-羧醯胺(0.2 g, 0.353 mmol)於i-PrOH (3 ml)及DCM (2 ml)中之溶液中，添加苯基矽烷(0.11 g, 1.06 mmol)，接著添加參(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮酸)錳(III) (0.011 g, 0.0018 mmol)。接著將反應在O_2 (g)氣氛下攪拌24 h。將反應藉由添加10%硫代硫酸鈉淬滅，接著用EtOAc萃取。將有機相用H_2O、鹽水洗滌並用$MgSO_4$乾燥。在真空下移除溶劑之後，將殘餘物藉由矽膠層析法純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 593.05 [M+H]+。

步驟*4*：*(3'S,4'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4'-*氟*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮環*]-10'-*羧醯胺之製備：

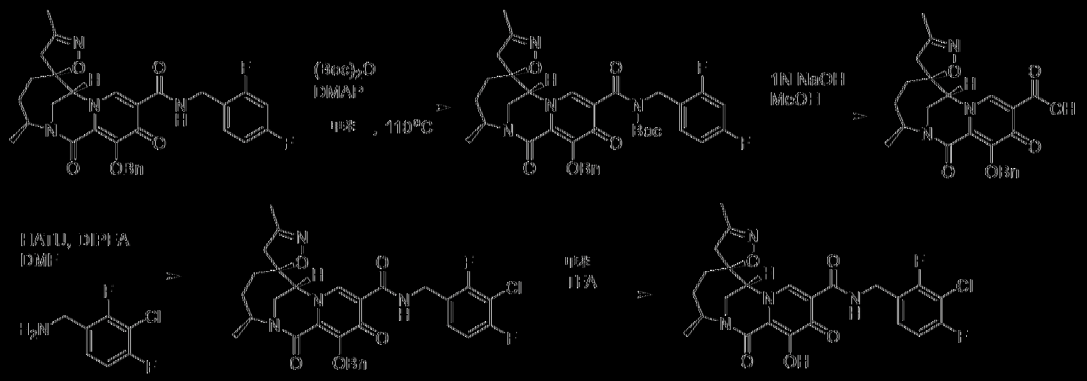
【0356】 在0℃下向(3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮環]-10'-羧醯胺(60 mg, 0.101 mmol)於DCM (2 mL)

中之溶液中，添加於甲苯中之deoxofluor溶液(50%, 0.375 mL, 1.01 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌15 min，且將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅。將混合物用DCM萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠層析法管柱純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 595.04 [M+H]+。

步驟*5*：*(3'S,4'S,5R,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4'-*氟*-12'-*羥基*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]*-10'-*羧醯胺之製備：

【0357】 向(3'S,4'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4'-氟-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(11 mg, 0.0185 mmol)於甲苯(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，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之5至100%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 505.40 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.24 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (td, J = 8.6, 8.2, 6.2 Hz, 1H), 6.91 – 6.57 (m, 2H), 5.03 (dt, J = 46.9, 5.7 Hz, 1H), 4.93 – 4.78 (m, 1H), 4.76 – 4.52 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 17.1, 2.7 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.84 – 2.65 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.03 – 1.82 (m, 1H), 1.48 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 3H)。

實例6：(3'S,5S,7'R)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-12'-溴基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：三級丁基(*(3'S,5S,7'R)-12'-*溴基*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧基)(2,4-二氟苯基)胺甲酸酯之製備：

[0358] 向根據實例1製備之(3'S,5S,7'R)-12'-溴基-N-(2,4-二氟苯基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧醯胺(631 mg, 1.11 mmol)於甲苯(20 ml)中之溶液中，添加二碳酸二三級丁酯(1.45 g, 6.64 mmol)及DMAP (608 mg, 4.98 mmol)。接著將反應混合物加熱至110 ℃達4 h。在將反應冷卻至rt之後，將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠管柱層析法純化（用30至100% EtOAc/庚烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 676.924 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3,3'*-二甲基*-1',11'*-二側氧基*-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧酸之製備：

【0359】 在rt下向三級丁基((3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羰基)(2,4-二氟苄基)胺甲酸酯(590 mg, 0.872 mmol)於MeOH (10 ml)中之溶液中，添加1N NaOH溶液(3 ml)。在rt下1 h之後，將反應藉由添加1N HCl溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮，以給出粗製標題化合物，其未經純化即供使用。MS (m/z) 452.127 $[M+H]^+$。

步驟*3*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(3-*氯*-2,4-*二氟苄基*)-3,3'*-二甲基*-1',11'*-二側氧基*-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0360】 在rt下向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧酸(65 mg, 0.144 mmol)於DMF (5 ml)中之溶液中，添加(3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺(30.7 mg, 0.173 mmol)、HATU (98.5 mg, 0.259 mmol)、及DEA (149 mg, 1.15 mmol)。在rt下1 h之後，將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠層析法管柱純化（用50至100% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 611.075 [M+H]+。

步驟4：(3'S,5S,7'R)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：

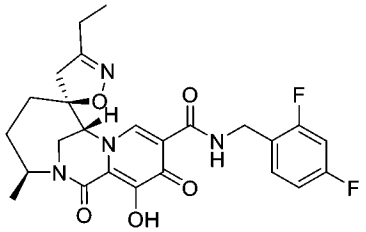
[0361] 向(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺(88 mg, 0.144 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中，添加TEA (0.5 mL)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 521.181 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.59 - 10.49 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 6.96 (td, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.72 (ddd, J = 19.4, 7.9, 4.5 Hz, 3H), 4.15 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.15 - 1.92 (m, 6H), 1.56 (dd, J = 14.2, 11.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例7：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苯基)-12'-羥基-3-異丙基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



【0362】 (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3-異丙基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例1之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用異丁醛肟。MS (m/z) 515.152 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 9.7, 9.1 Hz, 2H), 4.84 – 4.75 (m, 1H), 4.67 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.77 (dd, J = 15.2, 3.0 Hz, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 2H), 2.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.86 – 1.81 (m, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

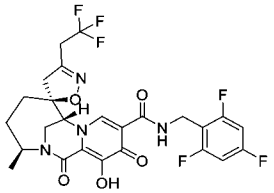
實例8：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-3-乙基-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0363】 標題化合物係以類似於實例1之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用丙醛肟代替乙醛肟。MS (m/z) 501.2 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.74 – 4.53 (m, 5H), 3.76 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 16.7

Hz, 1H), 2.47 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 1.97 – 1.50 (m, 7H), 1.45 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例9：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



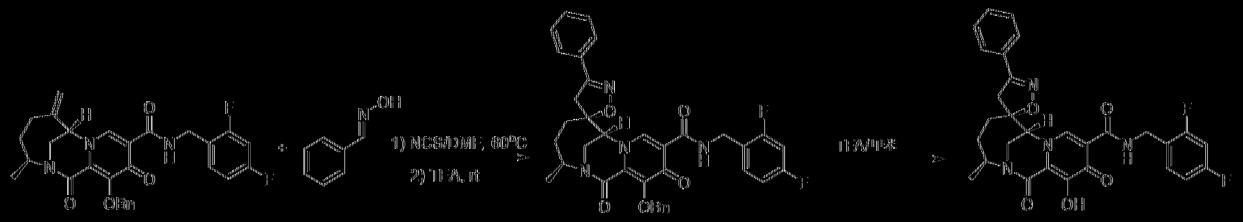
【0364】 標題化合物係以類似於實例3之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用3,3,3-三氟丙醛肟代替乙醛肟。MS (m/z) 573.09 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.76 – 6.64 (m, 2H), 4.83 – 4.68 (m, 2H), 4.66 (dd, J = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 15.0, 2.6 Hz, 1H), 3.47 – 3.17 (m, 2H), 3.11 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.15 – 1.90 (m, 3H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例10：(3'S,5S,7'R)-3-(4-氯丁基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



[0365] 標題化合物係以類似於實例3之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用5-溴戊醛肟代替乙醛肟。MS (m/z) 581.223 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.35 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.77 – 6.62 (m, 2H), 4.70 (td, J = 12.4, 10.4, 5.9 Hz, 3H), 4.08 (s, 1H), 3.85 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.61 (td, J = 6.3, 2.4 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 1.99 (dd, J = 15.9, 9.1 Hz, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

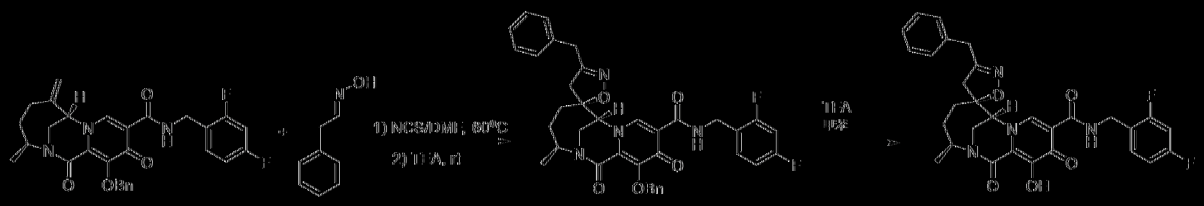
實例11：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-苯基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜辛因]-10'-羧醯胺之製備：



[0366] 標題化合物係以類似於實例1之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用苯甲醛肟代替乙醛肟。MS (m/z) 549.127 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.52 – 7.39 (m, 3H), 7.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.76 (m, 2H), 4.80 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.65 (dd, J

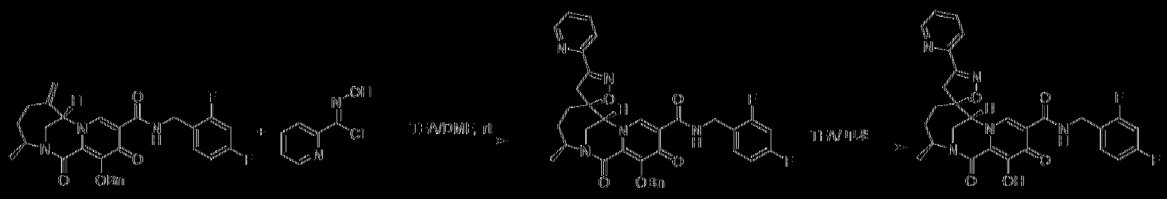
：：12.1, 5.9 Hz, 2H), 4.32 (d, J：：2.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J：：14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J：：14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.38 (d, J：：17.2 Hz, 1H), 2.94 (d, J：：17.2 Hz, 1H), 2.20 – 1.96 (m, 3H), 1.64 (dd, J：：14.7, 11.5 Hz, 1H), 1.35 (d, J：：6.6 Hz, 3H)。

實例12：(3'S,5S,7'R)-3'-羥基-N-(2,4-二氟苄基)-12'-氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜䓬]-10'-羧醯胺之製備：



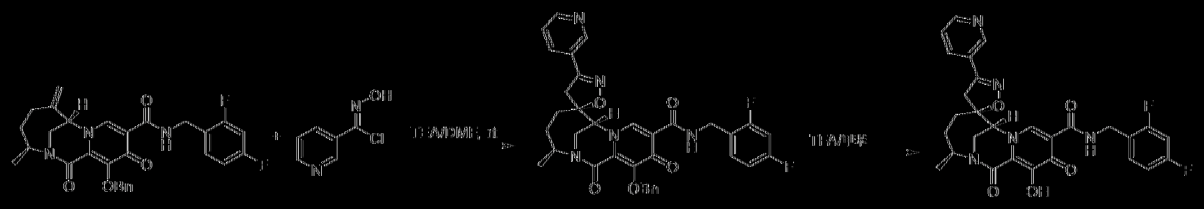
[0367] 標題化合物係以類似於實例1之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用2-苯乙醛肟代替乙醛肟。MS (m/z) 563.165 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.45 (t, J：：5.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.39 (d, J：：6.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (dd, J：：6.9, 1.7 Hz, 2H), 6.95 – 6.75 (m, 2H), 4.68 (d, J：：6.0 Hz, 3H), 4.18 (s, 1H), 3.93 (d, J：：15.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, J：：14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, J：：14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J：：15.1 Hz, 1H), 2.85 (d, J：：17.6 Hz, 1H), 2.35 (d, J：：17.6 Hz, 1H), 2.11 – 1.89 (m, 2H), 1.80 (dd, J：：15.6, 6.4 Hz, 1H), 1.48 – 1.35 (m, 1H), 1.31 (d, J：：6.7 Hz, 3H)。

實例13：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(吡啶-2-基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[噁唑并[5,6'-]2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



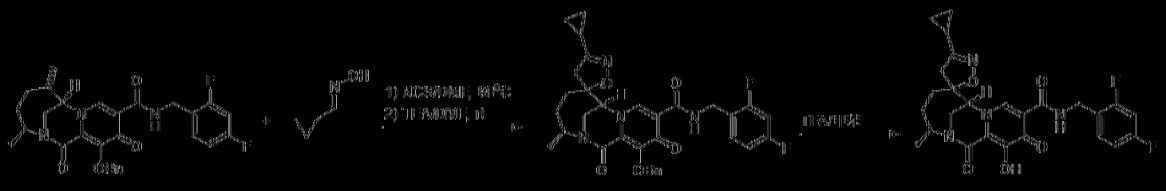
[0368] 標題化合物係以類似於實例1之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用N-羥基吡啶甲胺醯氯(N-hydroxypicolinimidoyl chloride)代替N-羥基乙醯甲胺醯氯。MS (m/z) 550.177 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.93 – 6.74 (m, 2H), 4.89 – 4.75 (m, 1H), 4.67 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.80 (dd, J = 15.3, 3.1 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 3H), 1.95 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 15.1, 11.8 Hz, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例14：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(吡啶-3-基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[噁唑并[5,6'-]2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



[0369] 標題化合物係以類似於實例1之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用N-羥基菸鹼醯胺氯(N-hydroxynicotinimidoyl chloride)代替N-羥基乙醯亞胺醯氯。MS (m/z) 550.191 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.41 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.95 – 8.90 (m, 1H), 8.77 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 4.85 – 4.77 (m, 1H), 4.70 – 4.60 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.93 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 15.0, 2.7 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.70 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

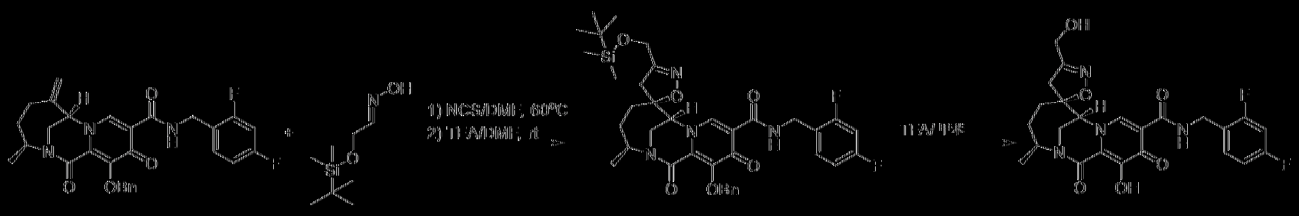
實例15：(3'S,5S,7'R)-3-環內基-N-(2,4-二氟苯基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛因]-10'-羧醯胺之製備：



[0370] 標題化合物係以類似於實例1之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用環內甲醛肟代替乙醛肟。MS (m/z) 513.16 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 10.0, 9.6

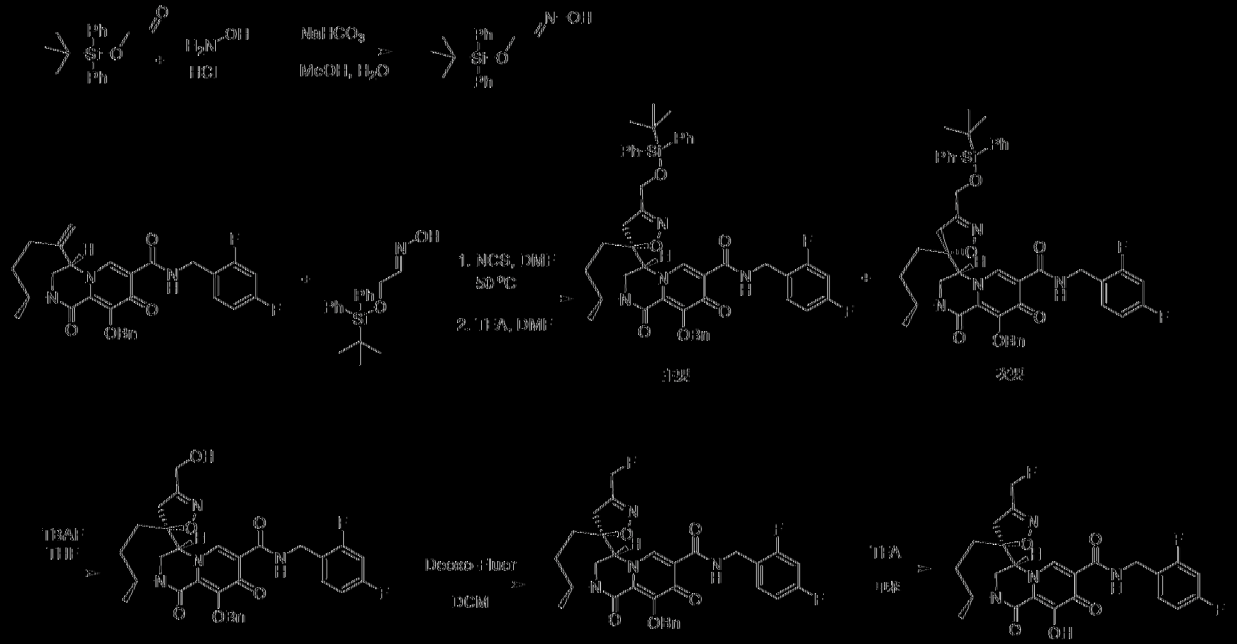
Hz, 2H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 4.67 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.77 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 15.0, 7.2 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 0.88 – 0.77 (m, 2H)。

實例16：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3-(羥甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[噁唑烷-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛因]-10'-羧醯胺之製備：



[03'1] 標題化合物係以類似於實例1之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙醛肟代替乙醛肟。MS (m/z) 503.154 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 1H), 6.91 – 6.71 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 14.8, 6.5 Hz, 2H), 4.65 – 4.49 (m, 2H), 4.37 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 3H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例17：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苯基)-3-(氟甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(E)-2-((*二級*」*苯基矽基*)*氧基*)*乙醛肟之製備：

將(03'72)　向2-[二級」基(二苯基)矽基]氧基乙醛(1 g, 3.35 mmol)於MeOH (15 ml)及H_2O (5 ml)中之溶液中，添加羥胺鹽酸鹽(0.28 g, 4.02 mmol)，接著添加碳酸氫鈉(0.245 g, 4.02 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將其用EtOAc稀釋並用H_2O及鹽水洗滌。將有機相用$MgSO_4$乾燥，且在真空下移除溶劑。將所得殘餘物藉由矽膠層析法純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 314.05 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'-*羥基*-3-(((*二級*」基-二苯基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-*二氟苯基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[奧噁唑-5,6'-

*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺及*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二苯基矽基*)*氧基*)*甲基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,4H,7'H*-螺[*異喔唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0373】 標題化合物係以類似於實例1之方式製備，不同之處在於使用(E)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙醛肟代替乙醛肟。獲得作為主要立體異構物之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺，且獲得作為次要立體異構物之(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 831.12 [M+H]+（主要）；831.13 [M+H]+（次要）。

步驟*3*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3-(*羥甲基*)-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,4H,7'H*-螺[*異喔唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0374】 向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(160 mg, 0.193 mmol)於THF (2 ml)中之溶液中，添加TBAF (1 N) (0.578 ml, 0.578 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將其用EtOAc稀釋並用$NaHCO_3$（飽和）及鹽

水洗滌。將有機相用$MgSO_4$乾燥，在真空下移除溶劑。將所得殘餘物藉由矽膠層析法純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 593.07 [M+H]+。

步驟*4*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3-(*氟甲基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

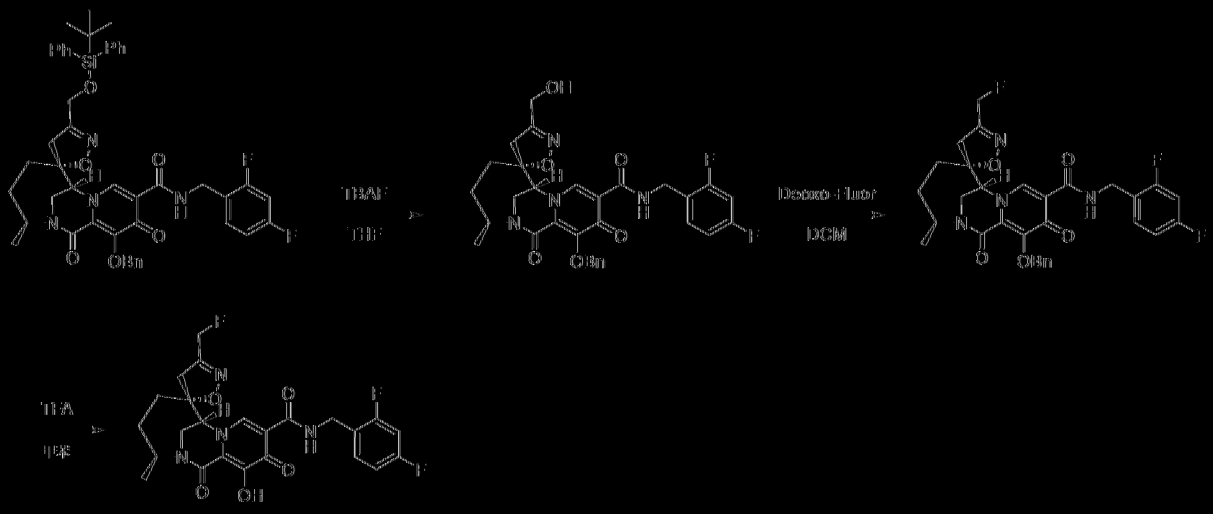
【0375】 標題化合物係以類似於實例5之步驟4之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(羥甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 595.09 [M+H]+。

步驟*5*：*(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3-(*氟甲基*)-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0376】 標題化合物係以類似於實例1之步驟2之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(氟甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 505.18 [M+H]+。^{1}H NMR (400

MHz,氯仿-*d*) δ 10.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.38 (td, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.83 – 4.58 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.87 (dd, *J* = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 15.0, 2.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 18.0, 2.1 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 17.9, 2.4 Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 3H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

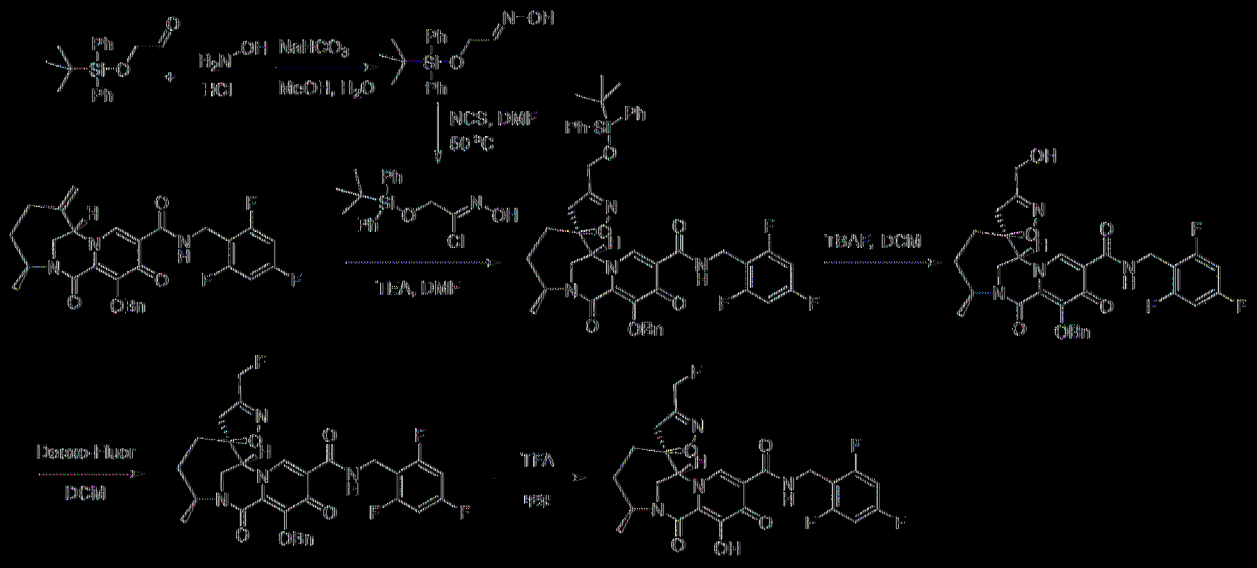
實例18：(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(氟甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奎唑啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛因]-10'-羧醯胺之製備：



[0377] 標題化合物係以類似於實例17中之(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(氟甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奎唑啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛因]-10'-羧醯胺之方式製備，不同之處在於在步驟3中使用(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-3-(((二級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-

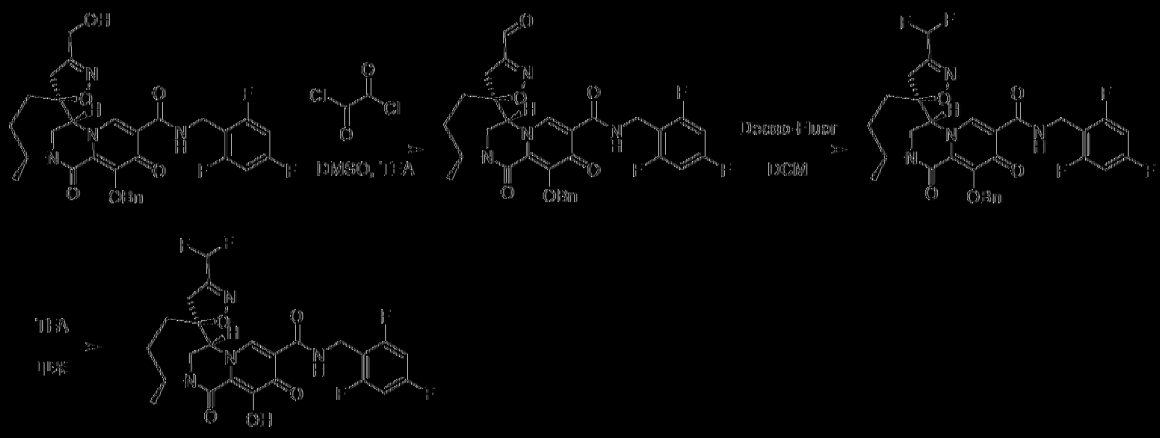
螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-(((二級丁基)(苯基)矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 505.18 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.38 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.79 (dt, J = 10.6, 6.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.79 (dd, J = 15.3, 3.1 Hz, 1H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 3.17 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 14.7, 7.0 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 15.2, 7.4 Hz, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.46 – 1.25 (m, 4H)。

實例19：(3'S,5S,7'R)-3-(氟甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



【0378】 標題化合物係以類似於實例17中之(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(氟甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之方式製備，不同之處在於在步驟2中使用(3S,7S)-12-(苄氧基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺（中間物C）代替(3S,7S)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺（中間物F）。MS (m/z) 523.21 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.81 – 6.57 (m, 2H), 5.16 (d, J = 46.5 Hz, 2H), 4.76 (dt, J = 12.0, 7.4 Hz, 2H), 4.63 (dd, J = 14.5, 5.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 15.0, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 15.0, 2.7 Hz, 1H), 3.23 – 3.05 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 17.8, 2.3 Hz, 1H), 2.09 – 1.89 (m, 3H), 1.72 – 1.51 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例20：(3'S,5S,7'R)-3-(二氟甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-*(下氧基*)-3'-*甲醯基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟下基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異喹唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮*]-10'-*羧醯胺之製備：

[0379] 在-78℃下向DMSO (0.215 ml, 3.03 mmol)於DCM (2 ml)中之混合物中，逐滴添加草醯氯(0.118 ml, 1.39 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌10分鐘，接著逐滴添加於DCM (2 mL)中之根據實例19製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-(羥甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮]-10'-羧醯胺(370 mg, 0.606 mmol)。將所得反應混合物在-78℃下攪拌15分鐘。將三乙胺(0.426 ml, 3.03 mmol)添加至反應混合物中，且移除冷卻浴。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加EtOAc以稀釋反應混合物，接著添加H_2O及鹽水。將有機相用$MgSO_4$乾燥，且在真空下移除溶劑。將所得殘餘物藉由矽膠層析法純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 609.09 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-(*二氟甲基*)-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

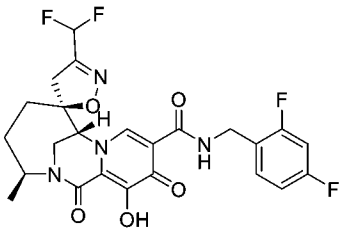
【0380】 標題化合物係以類似於實例5之步驟4之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-甲醯基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 631.13 [M+H]+。

步驟*3*：*(3'S,5S,7'R)-3-(*二氟甲基*)-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0381】 標題化合物係以類似於實例5之步驟5之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(二氟甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,4'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4'-氟-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 541.21 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 6.68 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.57 - 6.30 (m, 1H), 4.89 – 4.73 (m, 3H), 4.50 (dd, J = 14.7, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 15.1, 1.8 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J =

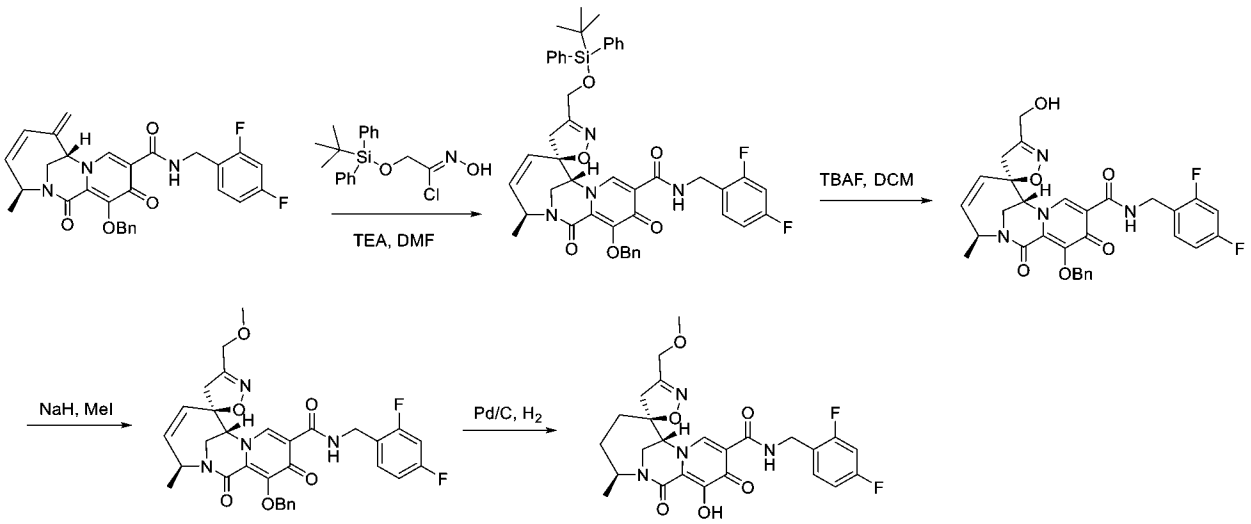
17.9 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.02 (dq, J = 20.9, 8.3, 6.4 Hz, 3H), 1.62 (dd, J = 13.9, 11.0 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例21：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(二氟甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0382】 標題化合物係以類似於實例20之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(羥甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(羥甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 523.10 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.36 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 – 6.79 (m, 2H), 6.61– 6.34 (m, 1H), 4.83 – 4.60 (m, 3H), 4.50 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 15.0, 1.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.16 – 1.96 (m, 3H), 1.70 – 1.58 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例22：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3-(甲氧基甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二苯基矽基*)*氧基*)*甲基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0383】 標題化合物係以類似於實例17之步驟1至步驟2之方式製備，不同之處在於使用(3S,7S)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺（中間物G）代替(3S,7S)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺（中間物F）。MS (m/z) 829.12 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3-(*羥甲基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0384】 標題化合物係以類似於實例17之步驟3之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 591.13 [M+H]+。

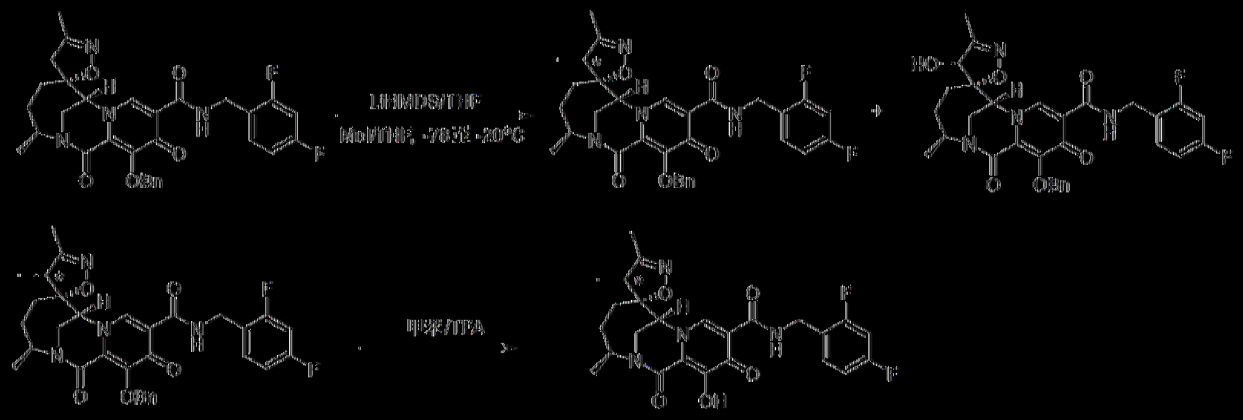
步驟*3*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3-(*甲氧基甲基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0385】 在0℃下向(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(羥甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(41 mg, 0.0694 mmol)於DMF (2 ml)中之溶液中，添加NaH（60%於礦物油中）(5.4 mg, 0.14 mmol)，接著添加MeI (0.004 ml, 0.0694 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物用EtOAc稀釋並用H_2O及鹽水洗滌。將有機相用$MgSO_4$乾燥，且在真空下移除溶劑。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 605.09 [M+H]+。

步驟*4*：*(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-12'-*羥基*-3-(*甲氧基甲基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異喔唑*-5,6'-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0386】 將(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(甲氧基甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(27 mg, 0.045 mmol)及10% Pd/C (3.8 mg)於EtOH (2 mL)中之混合物在rt下在1 atm的H_2 (g)下攪拌。在2 h之後，將反應混合物過濾，濃縮，並藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN/水，具有0.1% TFA）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 517.19 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.37 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 8.1, 7.6 Hz, 2H), 4.80 – 4.59 (m, 2H), 4.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 14.8, 2.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.03 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 3H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例23：(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3,3',4-三甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



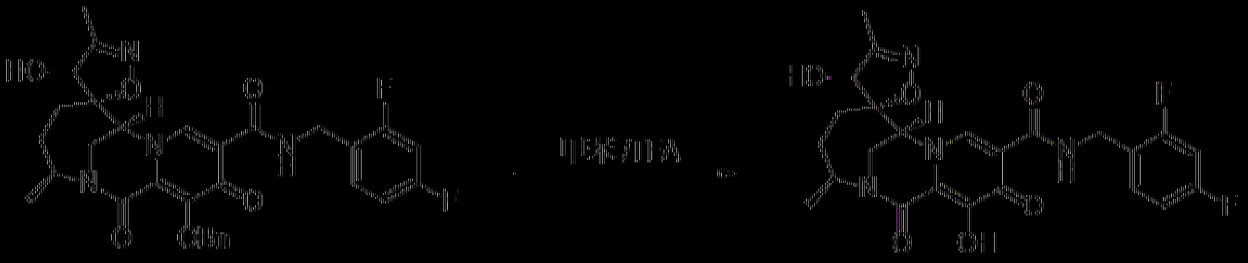
步驟1：(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3,3',4'-三甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺及(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-4'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：

[0387] 在-78°C下向根據實例1製備之(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺(43 mg, 0.075 mmol)於THF (10 ml)中之溶液中，添加於THF中之1 M LiHMDS溶液(0.375 ml)。在30 min之後，在-78°C下添加於THF中之MeI溶液（12.7 mg於2 ml中），接著溫熱至-20°C。在2 h之後，將反應藉由添加飽和NH4Cl溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以MgSO4乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠層析法管柱純化（用0至5% MeOH/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 591.138 [M+H]+及MS (m/z) 593.189 [M+H]+。

步驟2：*(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-溴基-3,3',4-三甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧醯胺*之製備：

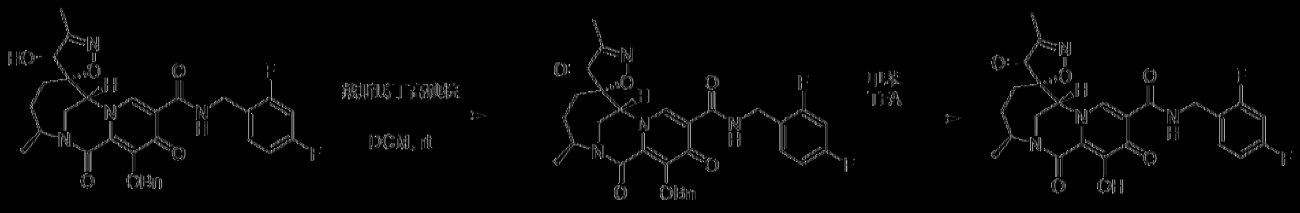
[0388] 向(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3,3',4-三甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧醯胺(14 mg, 0.024 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中，添加TEA (0.3 mL)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 501.282 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 1H), 6.84 (q, J = 9.6, 9.0 Hz, 2H), 4.65 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.76 (dd, J = 15.3, 3.1 Hz, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 2.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 1.58 (dd, J = 15.6, 11.6 Hz, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例24：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟下基)-4,12'-二溴基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧醯胺之製備：



[0389] 向根據實例23製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-4'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺(14 mg, 0.024 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中，添加TFA (0.3 mL)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 503.265 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 13.3, 11.4, 5.8 Hz, 2H), 3.70 - 3.51 (m, 2H), 2.10 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例25：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟下基)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',4,11'-三側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



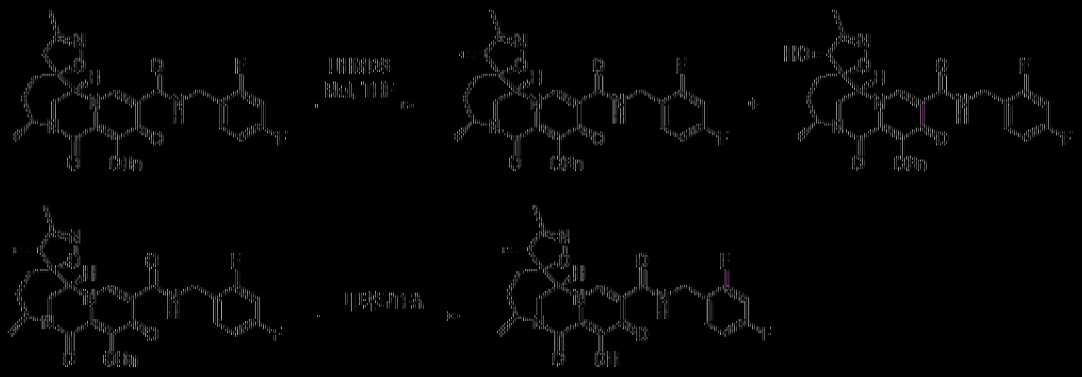
步驟1：*(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3,3'-二甲基-1',4,11'-三側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺*之製備：

【0390】 在rt下向根據實例23製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(9 mg, 0.0152 mmol)於DCM (3 ml)中之溶液中，添加1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮（戴斯馬丁高碘烷(Dess-Martin Periodinane)）(10 mg, 0.023 mmol)。將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$及Na_2SO_3溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠管柱層析法純化（用50至100% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 590.906 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-12'-*羥基*-3,3'-*二甲基*-1',4,11'-*三側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異噁唑*-5,6'-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

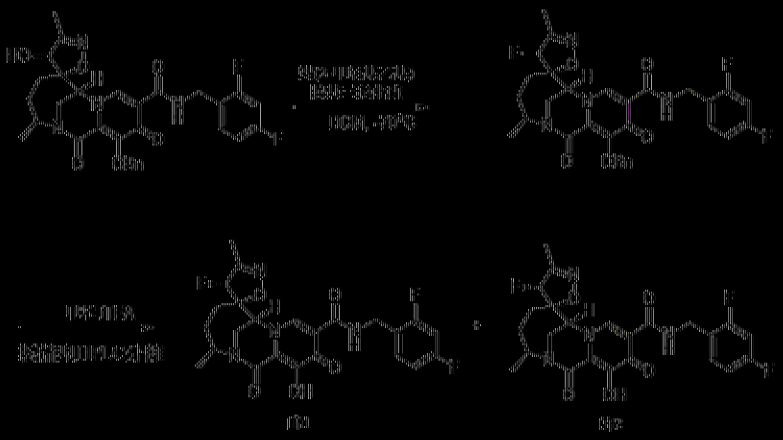
【0391】 向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3,3'-二甲基-1',4,11'-三側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(8.97 mg, 0.0152 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中，添加TFA (0.3 mL)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 500.995 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.38 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 9.1, 8.6 Hz, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.65 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 15.3, 2.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 3H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例26：(3'S,4S,5S,7'R) N (2,4 二氟苄基) 12' 溴基 3,3',4 三甲基 1',11' 二側氧基 1',4',5',11' 四氫 3'H,4H,7'H 螺[異喹唑 5,6' [2,7]甲橋吡啶并[1,2 a][1,4]二偶氮𠯿]-10' 羧醯胺之製備：



[0392] (3'S,4S,5S,7'R) N (2,4 二氟苄基) 12' 溴基 3,3',4 三甲基 1',11' 二側氧基 1',4',5',11' 四氫 3'H,4H,7'H 螺[異喹唑 5,6' [2,7]甲橋吡啶并[1,2 a][1,4]二偶氮𠯿]-10' 羧醯胺係以類似於實例23之方式製備，不同之處在於在步驟2中使用(3'S,4S,5S,7'R) 12' (下氧基) N (2,4 二氟苄基) 3,3',4 三甲基 1',11' 二側氧基 1',4',5',11' 四氫 3'H,4H,7'H 螺[異喹唑 5,6' [2,7]甲橋吡啶并[1,2 a][1,4]二偶氮𠯿]-10' 羧醯胺代替(3'S,5S,7'R) 12' (下氧基) N (2,4 二氟苄基) 3,3',4 三甲基 1',11' 二側氧基 1',4',5',11' 四氫 3'H,4H,7'H 螺[異喹唑 5,6' [2,7]甲橋吡啶并[1,2 a][1,4]二偶氮𠯿]-10' 羧醯胺。MS (m/z) 501.193 [M+H]⁺。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿 d) δ 10.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 1H), 6.93 – 6.75 (m, 2H), 4.69 (d, J = 14.6, 6.8 Hz, 3H), 4.18 (s, 1H), 3.85 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 3.18 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.12 – 1.87 (m, 6H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.23 (dd, J = 14.5, 11.1 Hz, 1H), 0.82 (d, J = 17.3 Hz, 3H)。

實例27：(3'S,4S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-4'-氟-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺（峰1）及(3'S,4R,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-4'-氟-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺（峰2）之製備：



步驟1：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*下氧基*)-N-(2,4-*二氟下基*)-4'-*氟*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4'H,7'H-*螺*[異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮𫫇*]-10'-*羧醯胺之製備：

[0393] 在0℃下向根據實例26製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-4'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺(82 mg, 0.138 mmol)於DCM (4 ml)中之溶液中，添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(153 mg, 0.692 mmol)。在30 min之後，將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠層析法

管柱純化（用0至100% EtOAc/己烷洗提），以給出呈立體異構物之混合物之標題化合物。MS (m/z) 595.046

步驟2：*(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4-*氟*-12'-*羥基*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0394】 向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-氟-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(25.1 mg, 0.0422 mmol)於甲苯(2 mL)中之混合物的溶液中，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，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC分離並純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。

【0395】 峰1：MS (m/z) 505.173 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 1H), 6.83 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.75 – 4.54 (m, 3H), 3.81 (dd, J = 4.2, 2.3 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 3H), 1.54 (dd, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0396】 峰2：MS (m/z) 505.154 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.38 (q, J = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 6.92 – 6.78 (m, 2H), 5.34 (d, J = 53.8 Hz, 1H), 4.85 – 4.59 (m, 3H), 3.93 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.75 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.19 – 2.15

(m, 1H), 2.12 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.53 – 1.44 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例28：(3'S,4S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苯基)-4,12'-二氧基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



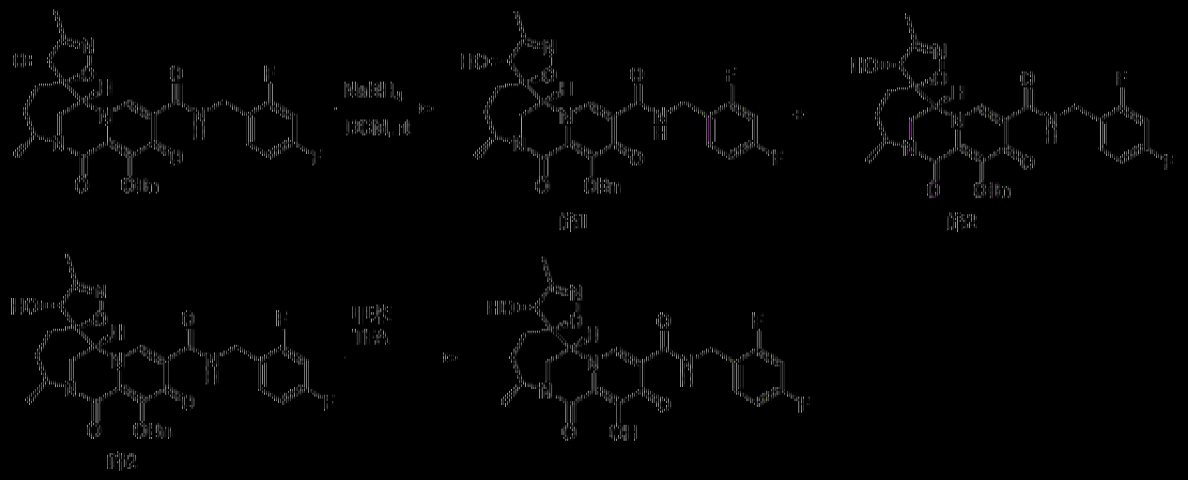
[0397] 標題化合物係以類似於實例24之方式製備，不同之處在於使用根據實例26製備之(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟苯基)-4-氧基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟苯基)-4-氧基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 503.299 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 11.60 (s, 1H), 9.95 – 9.84 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.40 (q, J = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 10.2, 6.9 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.86 (td, J = 14.8, 7.2 Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 14.9, 3.9 Hz, 1H), 3.98 – 3.84 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 14.6, 2.7 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 16.4, 6.3 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (q, J = 7.5 Hz, 1H)。

實例29：(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',4,11'-三側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



[0398] 標題化合物係以類似於實例25之方式製備，不同之處在於使用根據實例26製備之(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-4-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-三側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-4-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-三側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 500.97 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.46 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 6.84 (q, J = 9.4, 8.7 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 11.3, 6.1 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 15.4, 5.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.95 – 3.78 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 2H), 1.63 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例30：(3'S,4R,5R,7'R)-N-(2,4-二氟下基)-4,12'-二羥基-3,3'-二甲基-1',11'-三側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-4'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異吲哚-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠰌]-10'-羧醯胺（峰1）及(3'S,4R,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-4'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異吲哚-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠰌]-10'-羧醯胺（峰2）之製備：

[0399] 在rt下向根據實例29製備之(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3,3'-二甲基-1',4,11'-三側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異吲哚-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠰌]-10'-羧醯胺(25 mg, 0.0423 mmol)於DCM (3 ml)中之溶液中，添加硼氫化鈉(2.4 mg, 0.064 mmol)。在完成之後，將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠管柱層析法純化（用20至100% EtOAc/庚烷洗提），以給出呈峰1及峰2之標題化合物。MS (m/z) 593.101 $[M+H]^+$。

步驟2：*(3'S,4R,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-4,12'-二溴基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：*

[0400] 標題化合物係以類似於實例24之方式製備，不同之處在於使用(3'S,4R,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-4-溴基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺（來自步驟1之峰2）代替(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-4-溴基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 503.231 [M+H]⁺。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.16 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 1H), 6.90 – 6.76 (m, 2H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.79 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 2.11 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.45 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.31 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 3H)。

實例31：(3'S,4S,5R,7'R)-4,12'-二溴基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-4-*羥基*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

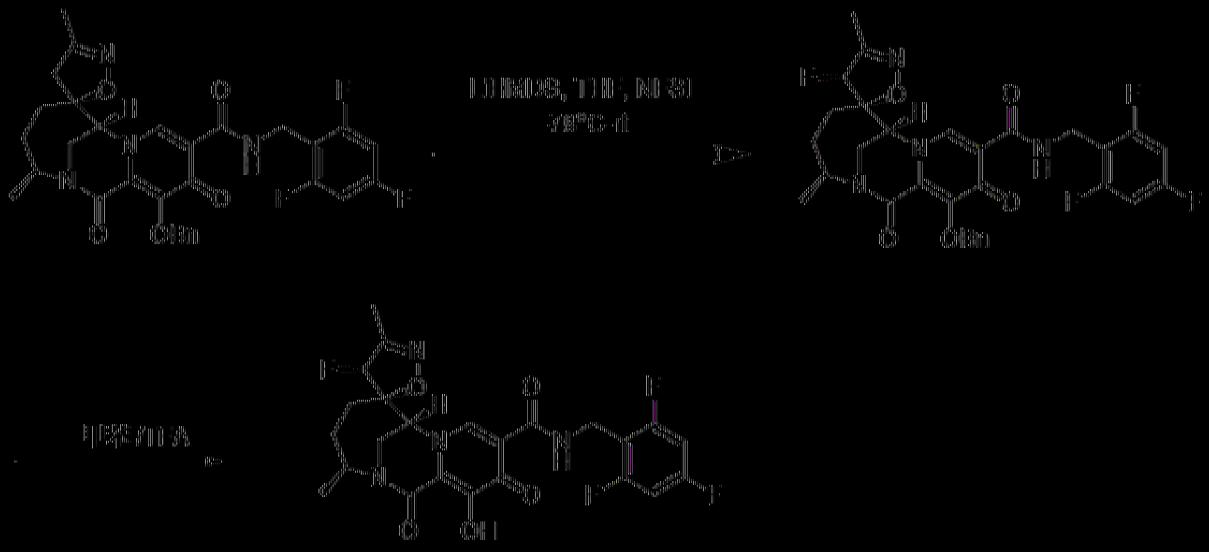
【0401】 在-40℃下在空氣下向根據實例3製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(204 mg, 0.343 mmol)於THF (10 ml)中之溶液中，添加於THF中之1 N LiHMDS溶液(1.2 ml, 1.2 mmol)。在30 min之後，在-40℃下添加於THF中之MeI溶液(73 mg, 0.515 mmol)，接著在2 h內溫熱至-20℃。將反應藉由添加飽和NH_4Cl溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠管柱層析法純化（用10至80% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 611.058 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,4S,5R,7'R)-4,12'-*二羥基*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0402】 向(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-4-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(75 mg, 0.123 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中，添加TFA (0.5 mL)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相HPLC分離並純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以

給出標題化合物。MS (m/z) 521.234 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 11.60 (s, 1H), 10.11 – 9.97 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.69 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.01 (dd, J = 14.5, 8.1 Hz, 1H), 4.89 – 4.77 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 14.6, 3.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 14.8, 2.7 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 16.4, 6.3 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 16.5, 11.2 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例32：(3'S,4S,5R,7'R)-4-氟-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



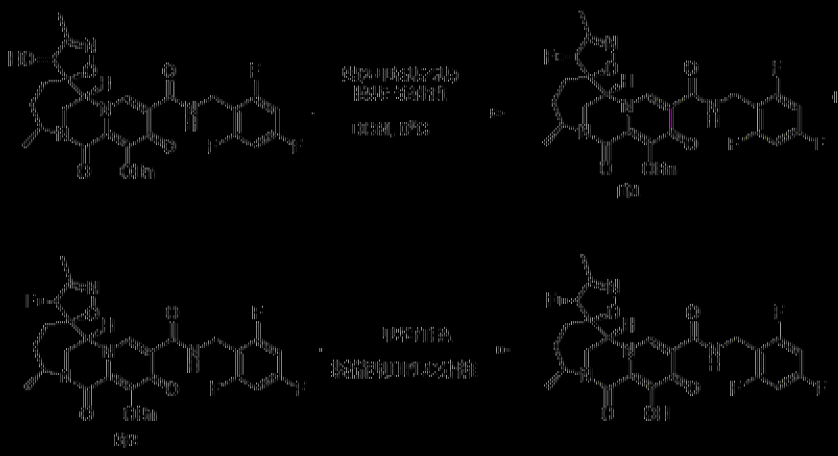
步驟1：(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-4-氟-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：

【0403】 在-78℃下向根據實例3製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟-6-甲基苄基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(35 mg, 0.059 mmol)及N-(苯磺醯基)-N-氟-苯磺醯胺(22.5 mg, 0.072 mmol)於THF (10 ml)中之溶液中，添加於THF中之1 M LiHMDS溶液(0.15 ml)。在30 min之後，使反應溫熱至rt。接著將反應藉由添加飽和NH_4Cl溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠管柱層析法純化（用0至80% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 613.029 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,4S,5R,7'R)-4-*氟*-12'-*羥基*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

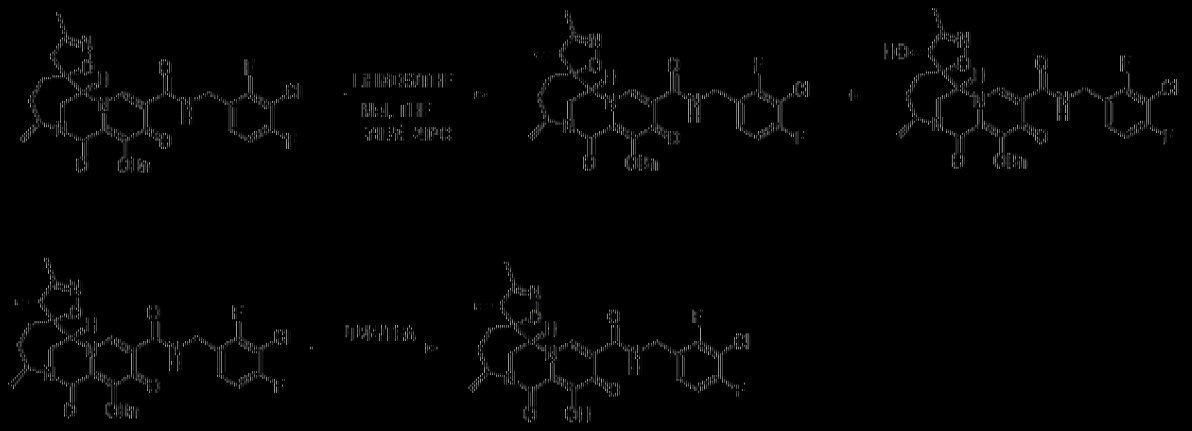
【0404】 向(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-4-氟-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(99 mg, 0.162 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液中，添加TFA (1 mL)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 523.181 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,氯仿-*d*) δ 10.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.38 (d, *J* = 53.9 Hz, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 2H), 4.63 (dd, *J* = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.92 (dd, *J* = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.45 (dd, *J* = 15.2, 11.7 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

實例33：(3'S,4R,5R,7'R)-4-氟-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異吲哚-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛]-10'-羧醯胺之製備：



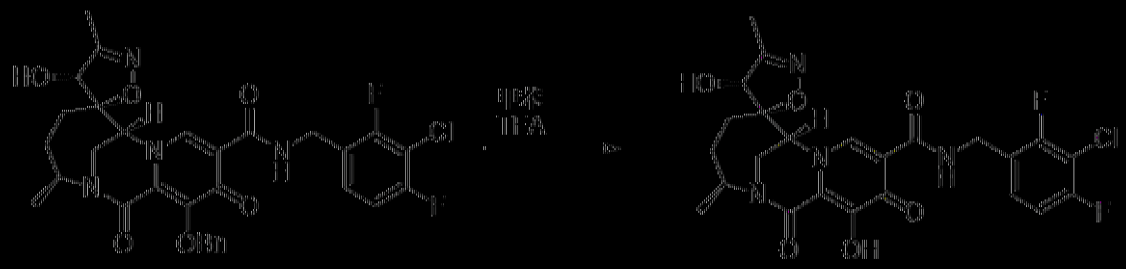
[0405] 標題化合物係以類似於實例27之方式製備，不同之處在於使用根據實例31製備之(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-4-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異吲哚-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-4-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異吲哚-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 523.135 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-*d*) δ 10.30 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.76 – 6.63 (m, 2H), 5.04 (d, *J* = 53.7 Hz, 1H), 4.88 – 4.78 (m, 1H), 4.78 – 4.70 (m, 1H), 4.63 (q, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 4.6, 2.3 Hz, 2H), 2.18 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 2.13 – 1.92 (m, 3H), 1.58 – 1.49 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例34：(3'S,4S,5S,7'R)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3,3',4-三甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜𠰌]-10'-羧醯胺之製備：



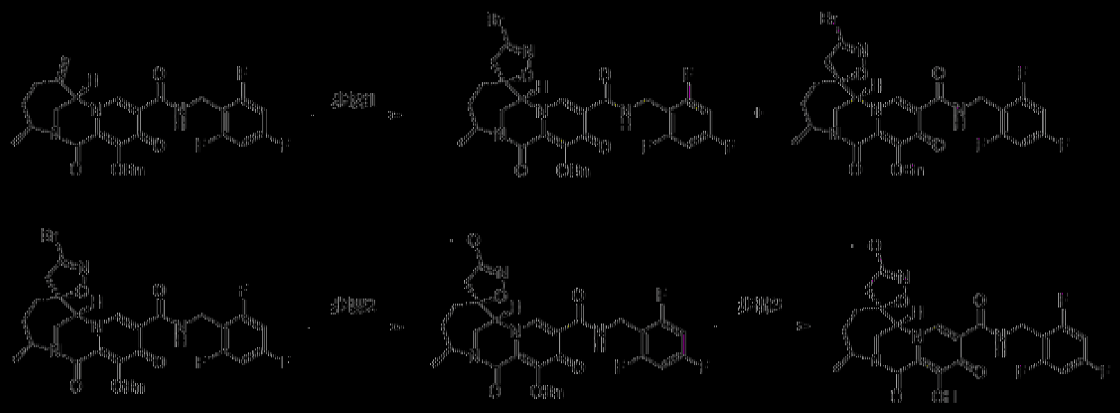
[0406] 標題化合物係以類似於實例23之方式製備，不同之處在於使用根據實例6製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(3-氯-2,4-二氟下基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜𠰌]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜𠰌]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 535.208 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 6.96 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.86 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.98 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 0.82 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

實例35：(3'S,4S,5R,7'R)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4,12'-二溴基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𓯲]-10'-羧醯胺之製備：



[0407] 標題化合物係以類似於實例24之方式製備，不同之處在於使用根據實例34製備之(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4-溴基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𓯲]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-溴基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𓯲]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 537.085 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.00 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.85 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 4.47 – 4.36 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.67 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 16.2, 5.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.64 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例36：(3'S,5S,7'R)-12'-溴基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𓯲]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺及(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之合成：

[0408] 在室溫下向(3S,7'S)-12'-(下氧基)-3'-甲基-6'-酮-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7'-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿-10-羧醯胺(500 mg, 0.93 mmol)（中間物C）於EtOAc (6.4 mL)中之溶液中，添加碳酸鉀(642 mg, 4.65 mmol)，接著添加二溴甲酮肟(189 mg, 0.93 mmol)。逐滴添加DMF直到混合物變得澄清。將反應攪拌過夜，之後將其用EtOAc稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由正相層析法純化。第一洗提峰係(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺。LCMS-ESI+ (m/z)：C30H26BrF3N4O5之計算[M+H]+，理論值：658.1，實測值：659.06。

【0409】 第二洗提峰係(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。LCMS-ESI+ (m/z)：C30H26BrF3N4O5之計算H+，理論值：658.1，實測值：659.019。

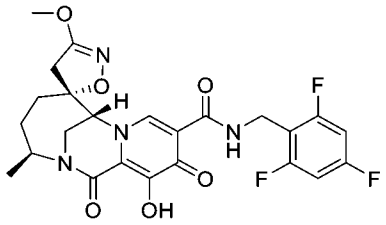
步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-*甲氧基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之合成：

【0410】 向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(380 mg, 0.577 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中，添加碳酸鉀(478 mg, 3.46 mmol)。將所得混合物在54 ℃下加熱1小時。接著將反應冷卻至室溫，用水稀釋，用1N HCl酸化至pH~ 6。用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H29F3N4O6之計算H+，理論值：610.2，實測值：611.148。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.53 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 6.92 – 6.80 (m, 2H), 5.33 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.83 – 4.63 (m, 3H), 4.55 (dd, J = 14.7, 5.6 Hz, 1H), 3.72 – 3.58 (m, 2H), 3.39 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 1.99 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

步驟*3*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*3*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,4H,7'H*-螺*[*異噁唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之合成：

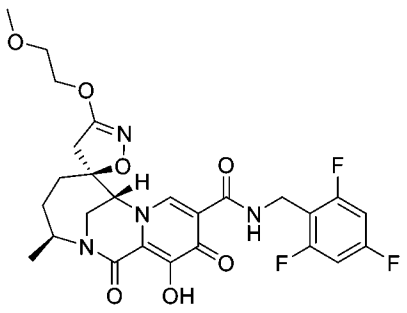
【0411】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(20 mg, 0.0328 mmol)在室溫下用TFA (2 mL)及甲苯(2 mL)之混合物處理過夜。將反應濃縮，藉由逆相製備型HPLC純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H23F3N4O6之計算H+，理論值：520.16，實測值：521.244。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.40 – 10.31 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 6.93 – 6.79 (m, 2H), 4.69 – 4.56 (m, 3H), 4.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 2.84 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.05 – 1.85 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例37：(3'S,5R,7'R)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



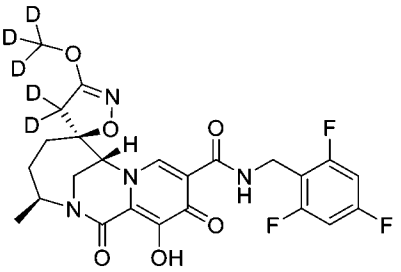
【0412】 (3'S,5R,7'R)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係依照與實例36相同的方法合成，不同之處在於在步驟2中使用(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H23F3N4O6之計算H+，理論值：520.16，實測值：521.207。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.95 – 6.79 (m, 2H), 4.60 (dt, J = 20.7, 5.8 Hz, 3H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 15.5, 1.7 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.13 (dt, J = 14.6, 7.6 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 1.48 – 1.32 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例38：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3-(2-甲氧基乙氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0413】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3-(2-甲氧基乙氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係依照與實例36相同的方法合成，不同之處在於在步驟2中使用2-甲氧基乙醇代替甲醇。LCMS-ESI+ (m/z)：C26H27F3N4O7之計算H+，理論值：564.18，實測值：565.289。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.20 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 5.2, 3.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.97 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.94 – 1.74 (m, 3H), 1.39 – 1.27 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

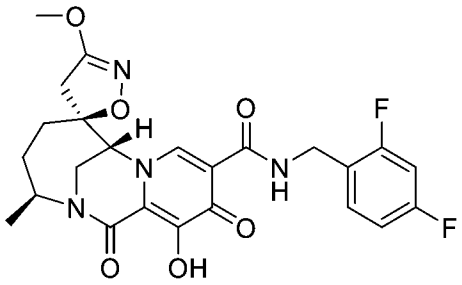
實例39：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3-(甲氧基-d_3)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-4,4-d_2-10'-羧醯胺之製備：



【0414】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3-(甲氧基-d_3)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-4,4-d_2-10'-羧醯胺係依照與實例36相同的方法合成，不同

之處在於在步驟2中使用CD_3OD代替甲醇。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H18D5F3N4O6之計算H+，理論值：525.48，實測值：526.32。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 3H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 3H), 1.35 (ddd, J = 15.5, 8.1, 4.9 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

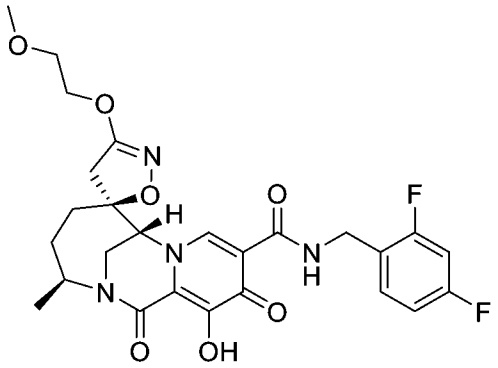
實例40：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0415】 (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係依照與實例36相同的方法合成，不同之處在於在步驟1中使用(3S,7S)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺（中間物F）代替(3S,7S)-12-(苄氧基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺（中

間物C）。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H24F2N4O6之計算H+，理論值：502.17，實測值：503.326。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 10.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 7.07 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.70 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.95 – 1.75 (m, 3H), 1.41 – 1.31 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

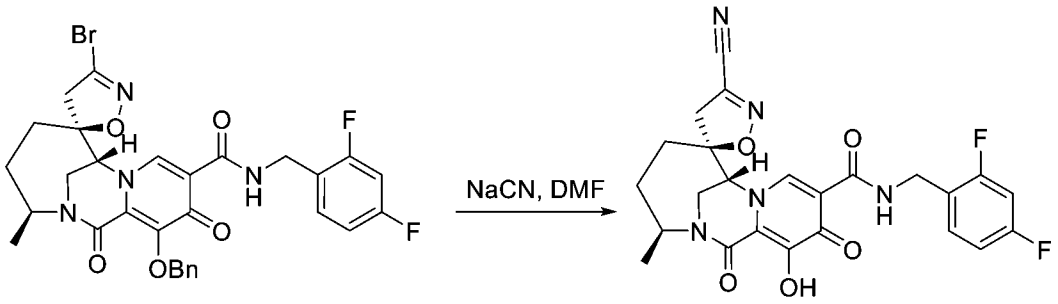
實例41：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3-(2-甲氧基乙氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0416】 (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3-(2-甲氧基乙氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係依照與實例36相同的方法合成，不同之處在於在步驟1中使用(3S,7S)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺（中間物F）代替(3S,7S)-12-(苄氧基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-

(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺（中間物C）及在步驟2中使用2-甲氧基乙醇代替甲醇。LCMS-ESI+ (m/z)：C26H28F2N4O7之計算H+，理論值：546.19，實測值：547.570。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 – 8.64 (m, 1H), 7.46 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 – 6.91 (m, 2H), 4.76 – 4.62 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 3.83 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.07 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 3H), 1.55 (dd, J = 15.5, 11.2 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

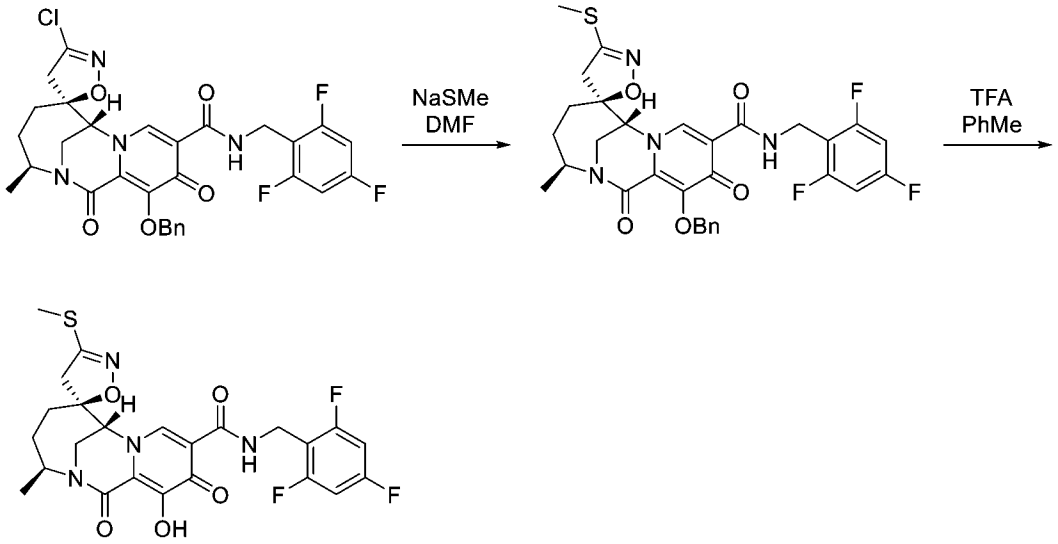
實例42：(3'S,5S,7'R)-3-氰基-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0417】 向根據實例40製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(30 mg, 0.0468 mmol)於DMF (2 ml)中之溶液中，添加NaCN (9.36 mg, 0.187 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌8小時。將反應混合物用EtOAc稀釋並用LiCl (5%)、H_2O、及鹽水洗滌。將有機相用$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，以獲

得標題化合物。MS (m/z) 497.16 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.78 – 8.58 (m, 1H), 7.54 – 7.28 (m, 1H), 7.07 – 6.82 (m, 2H), 4.62 (m, 3H), 4.47 (m, 1H), 3.73 – 3.53 (m, 2H), 2.99 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.05 – 1.81 (m, 3H), 1.64 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 1.29 (dd, J = 8.8, 3.9 Hz, 3H) 。

實例43：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-3-(甲硫基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'-*甲基*-3-(*甲硫基*)-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

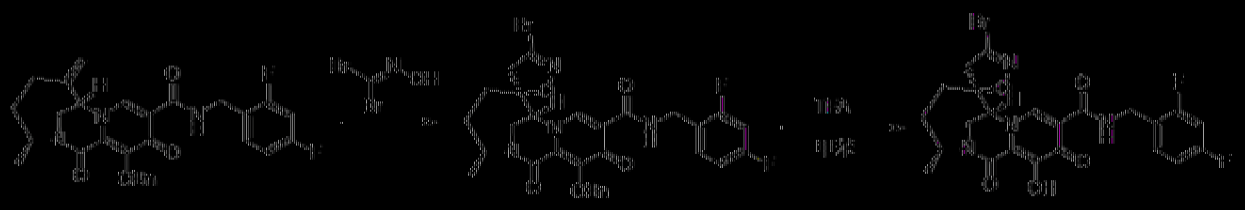
【0418】 向根據實例53製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-氯-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-

[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.028 g, 0.046 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中，添加甲硫醇鈉(0.006 g, 0.082 mmol, 1.8 equiv.)。將反應混合物在rt下攪拌3 h。將反應混合物用EtOAc稀釋並用1N HCl、鹽水、及5% LiCl洗滌。將有機相以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮，以提供標題化合物，其未經進一步純化即供使用。MS (m/z): 627.05 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基*-3'*-甲基*-3-(*甲硫基*)-1',11'*-二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0419】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-3-(甲硫基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.022 g, 0.035 mmol)溶於1:1 TFA/甲苯(2 mL)中並攪拌2 h。將反應混合物濃縮並藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN/水，具有0.1% TFA）純化，以提供所欲產物。MS (m/z): 537.11 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.91 (s, 1H), 10.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.61 – 4.49 (m, 3H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 3.02 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.87 – 1.74 (m, 3H), 1.40 – 1.29 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例44：(3'S,5S,7'R)-3-溴-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-溴-N-(2,4-二氟下基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：

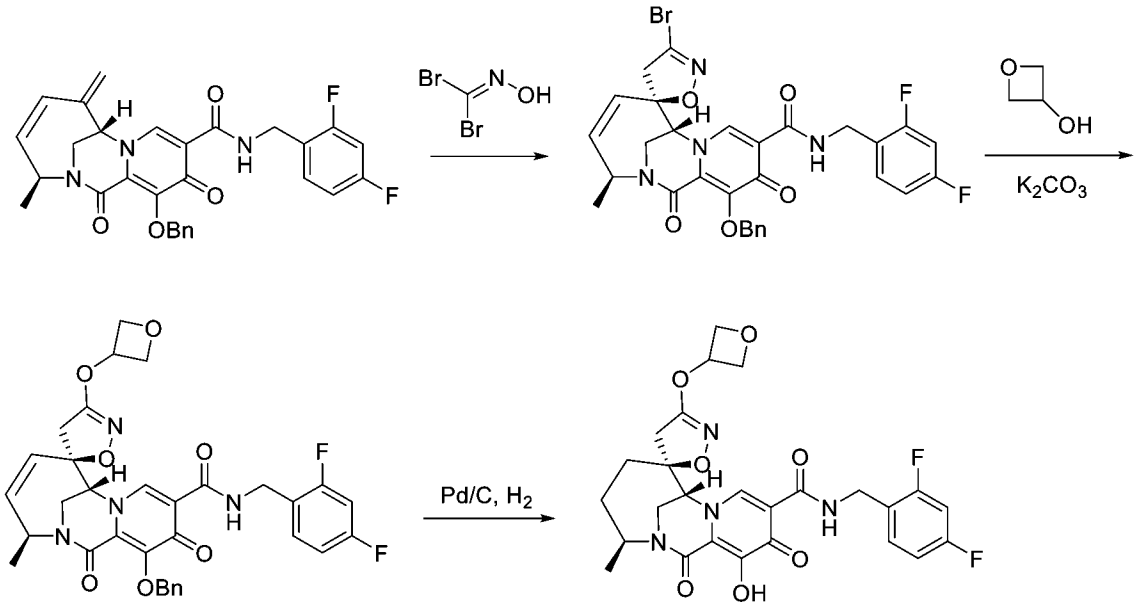
[0420] 向(3S,7S)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3-甲基-6-酮-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂-10-羧醯胺（中間物F）(0.55 g, 1.06 mmol)於EtOAc (5 mL)中之溶液中，添加1,1-二溴-1-醛肟(0.644 g, 3.18 mmol, 3 equiv.)及碳酸氫鈉(0.646 g, 10.6 mmol, 10 equiv.)。將懸浮液在rt下攪拌16 h。將粗製反應混合物藉由管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 641.95 [M+H]+。

步驟2：(3'S,5S,7'R)-3-溴-N-(2,4-二氟下基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：

[0421] 標題化合物係以類似於實例5之步驟5之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-溴-N-(2,4-二氟下基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺代替(3'S,4'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-4'-氟-3,3'-

二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 551.69 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 6.91 – 6.79 (m, 2H), 4.83 – 4.66 (m, 2H), 4.63 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 15.0, 1.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 15.0, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.04 (dddd, J = 12.8, 9.9, 6.3, 4.3 Hz, 3H), 1.66 – 1.54 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例45：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-3-(氧呾-3-基氧基)-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-*溴*-N-(2,4-*二氟苄基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0422】 向(3S,7S)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(0.55 g, 1.06 mmol)（中間物G）於EtOAc (2 ml)中之溶液中，添加二溴甲酮肟(0.647 g, 3.09 mmol)，接著添加$NaHCO_3$ (0.65 g, 10.6 mmol)。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc稀釋並用H_2O及鹽水洗滌。將有機相以$MgSO_4$乾燥。在真空下移除溶劑之後，將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 640.05 [M+H]+。

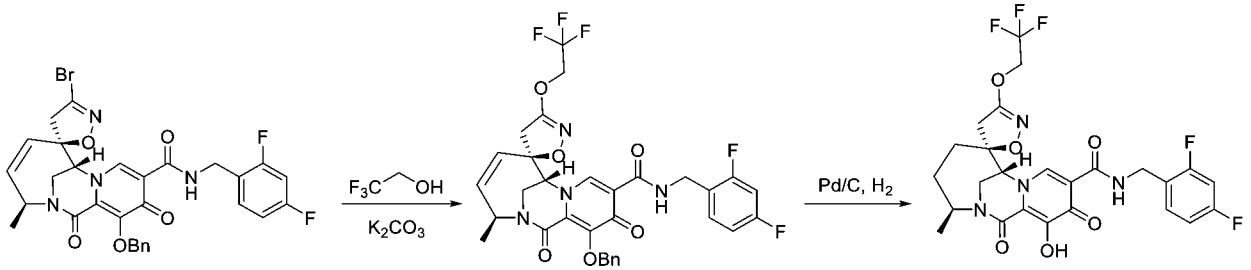
步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3'-*甲基*-3-(*氧呾*-3-*基氧基*)-1',11'-*二側氧基*-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0423】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(45 mg, 0.0702 mmol)溶於氧呾-3-醇(1 ml)中，且添加K_2CO_3 (97 mg, 0.702 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc稀釋並用H_2O洗滌，接著用鹽水洗滌。在將有機相用$MgSO_4$乾燥之後，在真空下移除溶劑。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 633.09 [M+H]+。

步驟*3*：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-3-(氧呾-3-基氧基)-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：

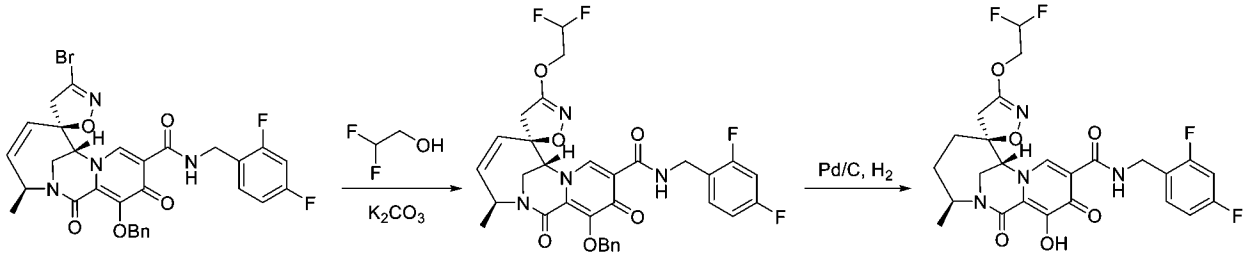
【0424】 向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-3-(氧呾-3-基氧基)-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.0283 g, 0.045 mmol)於EtOH (2 ml)中之溶液中，添加Pd/C（10重量%）(3.75 mg)。接著將反應混合物抽真空並用H_2回填3次。將反應混合物在H_2氣氛下攪拌2 h。將Pd/C通過矽藻土濾出並用DCM潤洗。在真空下移除溶劑，且將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 545.27 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.52 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.79 (m, 2H), 5.40 (p, J = 5.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.80 – 4.64 (m, 5H), 4.25 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.14 – 1.91 (m, 3H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例46：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0425】 標題化合物係以類似於實例45之方式製備，不同之處在於在步驟2中使用2,2,2-三氟乙-1-醇代替氧呾-3-醇。MS (m/z) 571.24 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 6.91 – 6.79 (m, 2H), 4.83 – 4.42 (m, 5H), 4.37 (s, 1H), 3.84 (dd, J = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 15.0, 2.7 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.15 – 1.92 (m, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

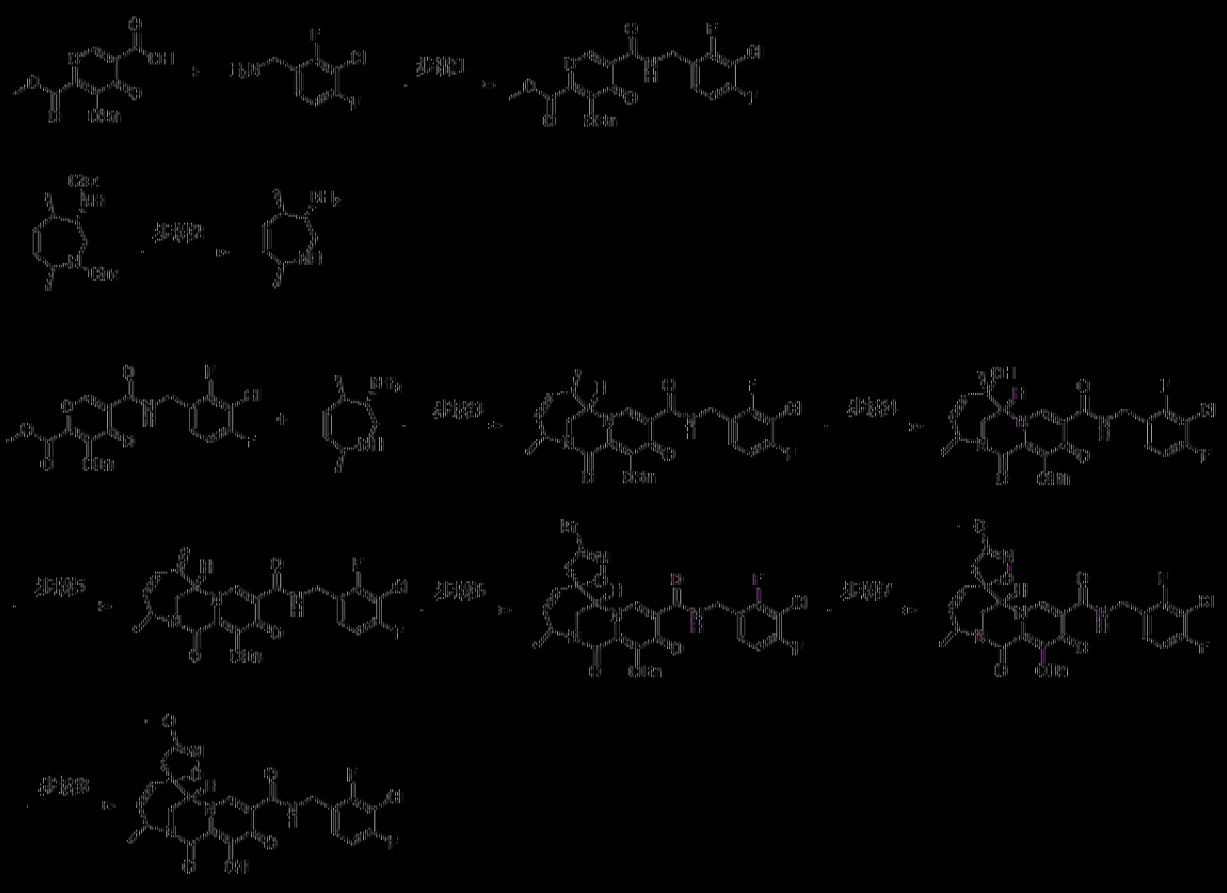
實例47：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(2,2-二氟乙氧基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0426】 標題化合物係以類似於實例45之方式製備，不同之處在於在步驟2中使用2,2-二氟乙-1-醇代替氧呾-3-醇。MS (m/z) 553.14 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (t, J =

8.9 Hz, 2H), 6.08 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.84 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 16.7 Hz, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 3H)。

實例48：(3'S,5R,7'R)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-12'-氧基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4'H,7'H-螺[奎喏啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛因]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：甲基3-(下氧基)-5-((3-氯-2,4-二氟苯基)胺甲醯基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-羧酸酯之合成：

【0427】 將5-(苄氧基)-6-(甲氧基羰基)-4-側氧基-4H-哌喃-3-羧酸(10 g, 32.9 mmol)溶於DCM (200 mL)中並冷卻至0 ℃。添加草醯氯(7.926 g, 62.4 mmol)，接著在劇烈攪拌下逐滴添加DMF (2.40 g, 32.9 mmol)。在攪拌30分鐘之後，將(3-氯-2,4-二氟-苯基)甲胺(8.75 g, 49.3 mmol)及三乙胺(14.97 g, 147.8 mmol)於DCM (150 mL)中之混合物添加至冷混合物中。將新形成之混合物攪拌1.5 h。接著將反應倒入1N HCl (200 mL)中並用DCM (100 mL)進一步稀釋。將有機層用1N HCl (2x200 mL)、鹽水(2x200 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，以給出標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.53 – 7.27 (m, 7H), 5.16 (s, 2H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)。

步驟*2*：*(3S,4R,7S)-4,7*-二甲基-*2,3,4,7*-四氫-*1H*-氮呼-*3*-胺之合成：

【0428】 在100 ℃下將根據WO2020197991製備之苄基(3S,4R,7S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-4,7-二甲基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呼-1-羧酸酯(5 g, 12.2 mmol)用TFA (50 mL)處理4小時。將反應冷卻至室溫，濃縮，與EtOAc共蒸發(4x)，並直接用於下一步驟中。

步驟*3*：*(3S,6R,7S)-12-(*苄氧基*)-N-(3*-氯-*2,4*-二氟苄基*)-3,6*-二甲基-*1,11*-二側氧基-*1,6,7,11*-四氫-*3H-2,7*-甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧-*10*-羧醯胺之合成：

【0429】 向(3S,4R,7S)-4,7-二甲基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呼-3-胺(1.711 g, 12.2 mmol)於MeOH (120 mL)中之混合物中，添加甲基3-(苄氧基)-5-((3-氯-2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-羧酸酯(5.376 g, 11.6 mmol)。向所得混合物中添加水(20 mL)及碳酸氫鈉(10.248 g, 122 mmol)。將新形成之混合物

在60 ℃下攪拌過夜。將反應冷卻至室溫，並用水稀釋，並用EtOAc (3x200 mL)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。將所得殘餘物藉由正相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C29H26ClF2N3O4之計算H+，理論值：553.16，實測值：554.002。

步驟*4*：*(3S,6S,7R)-12-(*苄氧基*)-N-(3-*氯*-2,4-*二氟苄基*)-6-*羥基*-3,6-*二甲基*-1,11-*二側氧基*-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之合成：

【0430】 將(3S,6R,7S)-12-(苄氧基)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(1.5 g, 2.71 mmol)溶於二噁烷(60 mL)中，並在100 ℃下用二氧化硒(1.19 g, 10.8 mmol)處理30小時。將反應冷卻至室溫，過濾，並濃縮。將所得殘餘物藉由正相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C29H26ClF2N3O5之計算H+，理論值：569.15，實測值：570.055。

步驟*5*：*(3S,7S)-12-(*苄氧基*)-N-(3-*氯*-2,4-*二氟苄基*)-3-*甲基*-6-*亞甲基*-1,11-*二側氧基*-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之合成：

【0431】 在室溫下向(3S,6S,7R)-12-(苄氧基)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-6-羥基-3,6-二甲基-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(610 mg, 1.07 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液中，添加馬丁硫烷脫水劑(1.079 g, 1.61 mmol)。在1小時之後，將反應濃縮，且將所得殘餘物藉由正相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C29H24ClF2N3O4之計算H+，理論值：551.14，實測值：552.08。

步驟*6*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-*溴*-N-(3-*氯*-2,4-*二氟苄基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之合成：

【0432】 標題化合物係以類似於實例36之步驟1之方式製備，不同之處在於使用(3S,7S)-12-(苄氧基)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺代替(3S,7S)-12-(苄氧基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺。LCMS-ESI+ (m/z)：C30H24BrClF2N4O5之計算H+，理論值：672.06，實測值：672.766。

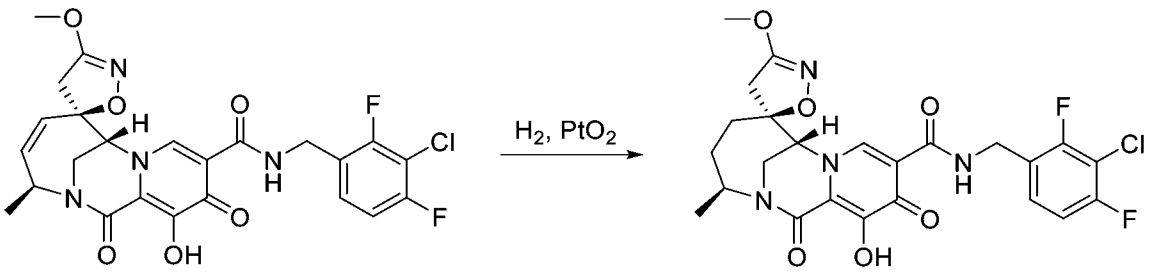
步驟*7*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(3-*氯*-2,4-*二氟苄基*)-3-*甲氧基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之合成：

【0433】 標題化合物係以類似於實例36之步驟2之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H27ClF2N4O6之計算H+，理論值：624.16，實測值：624.943。

步驟*8*：*(3'S,5R,7'R)-N-(3*-氯-*2,4*-二氟苄基*)-12'*-羥基-*3*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*1',11'*-二氫-*3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之合成：

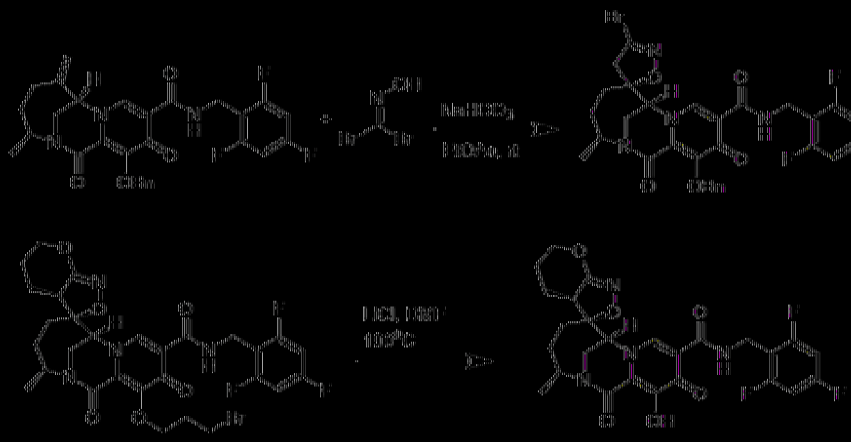
【0434】 將(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(71.0 mg, 0.114 mmol)及氯化鋰(48.2 mg, 1.14 mmol)於DMF (5.0 mL)中之混合物在100 ℃下加熱10小時。將反應混合物冷卻至室溫並藉由逆相層析法純化，以提供標題化合物。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H21ClF2N4O6之計算H+，理論值：534.11，實測值：535.125。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 12.1, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 5.39 (dt, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 14.6, 2.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (dd, J = 14.6, 1.7 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例49：(3'S,5S,7'R)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0435】 將根據實例48製備之(3'S,5R,7'R)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(16 mg, 0.0299 mmol)溶於EtOH (20.0 ml)中並用PtO_2 (1.6 mg)處理。將反應混合物除氣並用氮氣沖洗三次，除氣並用氫氣沖洗三次，並在氫氣球下氫化10分鐘。將反應除氣並用氮氣沖洗，用DCM (20 mL)稀釋，並過濾。將濾液濃縮並藉由逆相層析法純化，以提供標題化合物。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H23ClF2N4O6之計算H+，理論值：536.13，實測值：537.094。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 10.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.66 – 4.48 (m, J = 7.4, 6.7 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 2.93 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.96 – 1.74 (m, 3H), 1.41 – 1.24 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例50：(3S,3aR,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',3a,4,4',5,5',6,11'-八氫-3'H,7'H-螺[哌喃并[2,3-c]異噁唑-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[吲哚-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：

[0436] 在rt下向(3S,7S)-12-(下氧基)-3-甲基-6-酮-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿-10-羧醯胺(456 mg, 0.848 mmol)（中間物C）於EtOAc (5 ml)中之溶液中，添加二溴甲酮肟(0.516 g, 2.54 mmol)及碳酸氫鈉(0.518 g, 8.48 mmol)。在過夜之後，將反應藉由添加鹽水淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以MgSO4乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠管柱層析法純化（用0至80% EtOAc/庚烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 660.978 [M+H]+。

步驟2：(3S,3aR,3'S,7'R)-12'-(3-溴內氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',3a,4,4',5,5',6,11'-八氫-3'H,7'H-螺[哌喃并[2,3-c]吲哚-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：

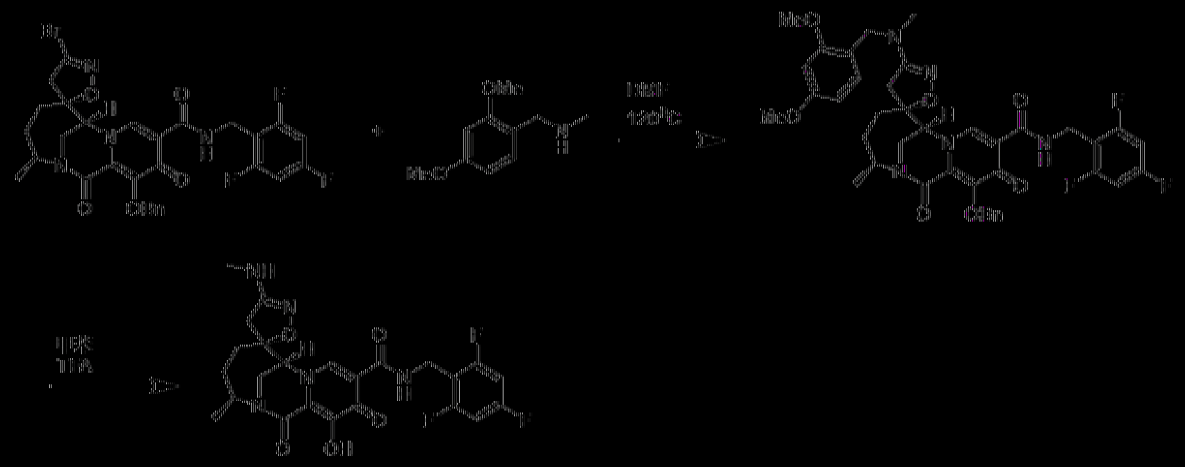
[0437] 在rt下向NaH (32.8 mg, 0.82 mmol)於THF (2 ml)中之懸浮液中，添加3-溴內-1-醇(203 mg, 1.46 mmol)。在30 min之後，添加(3'S,5S,7'R)-

12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(103 mg, 0.17 mmol)於THF (2 ml)中之溶液。在1 h之後，將反應藉由添加飽和NH_4Cl溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠層析法管柱純化（用0至80% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 667.14 [M+H]+。

步驟*3*：*(3S,3aR,3'S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',3a,4,4',5,5',6,11'*-八氫-*3'H,7'H*-螺*[*哌喃并*[2,3-c]*異噁唑-*3,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0438】 在rt下向(3S,3aR,3'S,7'R)-12'-(3-溴丙氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',3a,4,4',5,5',6,11'-八氫-3'H,7'H-螺[哌喃并[2,3-c]異噁唑-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(23.2 mg, 0.0347 mmol)於DMF (2 ml)中之溶液中，添加LiCl (14.7 mg, 0.347 mmol)。在將反應混合物加熱至100 ℃達2 h之後，將混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由逆相HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 547.131 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.36 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.69 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.09 – 5.94 (m, 1H), 5.47 – 5.25 (m, 3H), 4.78 – 4.64 (m, 3H), 4.24 (s, 1H), 3.84 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 2.99 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 3H), 1.64 – 1.47 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例51：(3'S,5S,7'R)-12'-溴基-3'-甲基-3-(甲基胺基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[吡咯-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



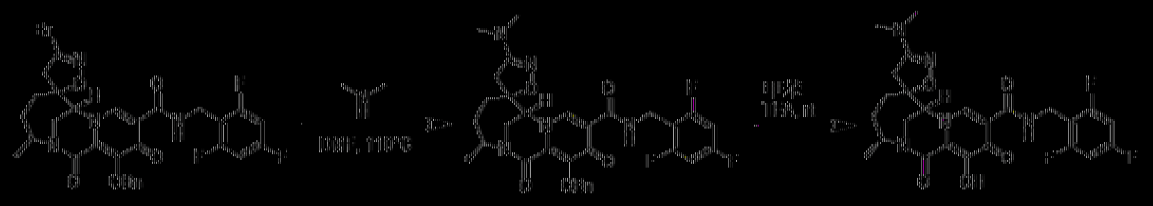
步驟1：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*下氧基*)-3-((2,4-*二甲氧基苄基*)(*甲基*)*胺基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4'H,7'H-*螺*[*吡咯*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-*a*][1,4]*二偶氮𠯿*]-10'-*羧醯胺之製備：*

[0439] 向根據實例50製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[吡咯-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺(40 mg, 0.060 mmol)於DMF (2 ml)中之溶液中，添加1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-甲基甲胺(33 mg, 0.182 mmol)。在將反應在120 ℃下加熱2 h之後，將反應混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以MgSO4乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠管柱層析法純化（用0至80% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 759.946 [M+H]+。

步驟2：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-3-(甲基胺基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧醯胺之製備：

[0440] 向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-((2,4-二甲氧基苄基)(甲基)胺基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧醯胺(24 mg, 0.0316 mmol)於甲苯(3 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，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 520.2.15 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.39 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.64 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.80 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.39 – 1.28 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例52：(3'S,5S,7'R)-3-(二甲基胺基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-(*二甲基胺基*)-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

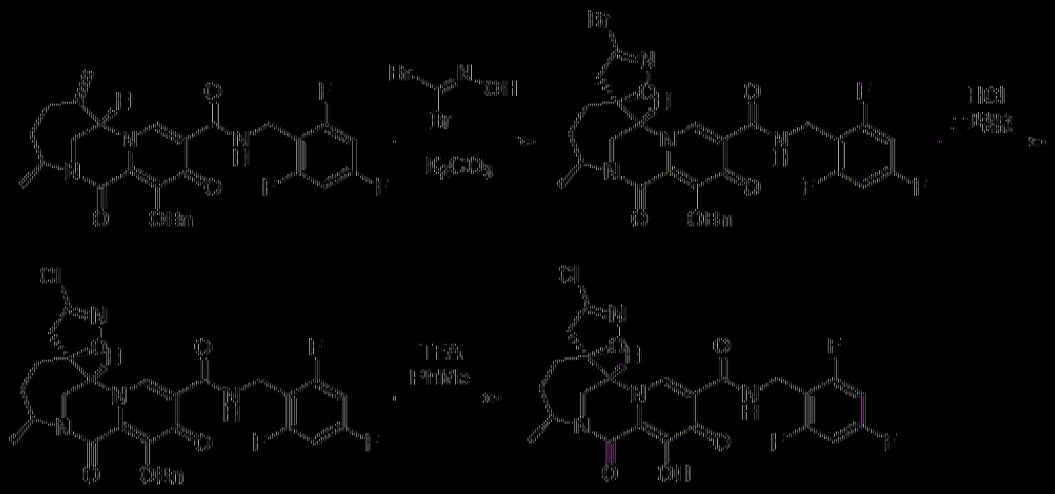
【0441】 向根據實例50製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(40 mg, 0.0607 mmol)於DMF (2 ml)中之溶液中，添加N-甲基甲胺(8.2 mg, 0.182 mmol)。在將反應在110 ℃下加熱2 h之後，將反應混合物用EtOAc萃取，將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥、過濾、濃縮、並藉由矽膠管柱層析法純化（用0至80% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 624.212 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-3-(*二甲基胺基*)-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：

【0442】 向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(二甲基胺基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(34 mg, 0.0545 mmol)於甲苯(3 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，且將殘餘物藉由逆相HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 534.232[M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.80 – 6.60 (m, 2H), 4.85 – 4.55 (m, 3H), 4.27 (s, 1H), 3.88 (dd, J = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 14.9, 2.8 Hz, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.90

(d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.12 – 1.94 (m, 3H), 1.71 – 1.54 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例53：(3'S,5S,7'R)-3-氯-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜辛因]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜辛因]-10'-羧醯胺之製備：

[0443] 向(3S,7S)-12-(下氧基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜辛因-10-羧醯胺(1.07 g, 1.99 mmol)（中間物C）於EtOAc (20 mL)中之溶液中，添加K_2CO_3 (0.831 g, 5.97 mmol, 3 equiv.)及二溴甲醛肟(0.808 g, 3.98 mmol, 2 equiv.)。將反應混合物在rt下在高速攪拌下放置6 h。將反應混合物用EtOAc稀

釋並用水及鹽水洗滌。將水相用EtOAc萃取，且將合併之有機相以Na_2SO_4乾燥、過濾、並濃縮。將粗製殘餘物藉由管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物。MS (m/z): 659.06 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-*氯*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

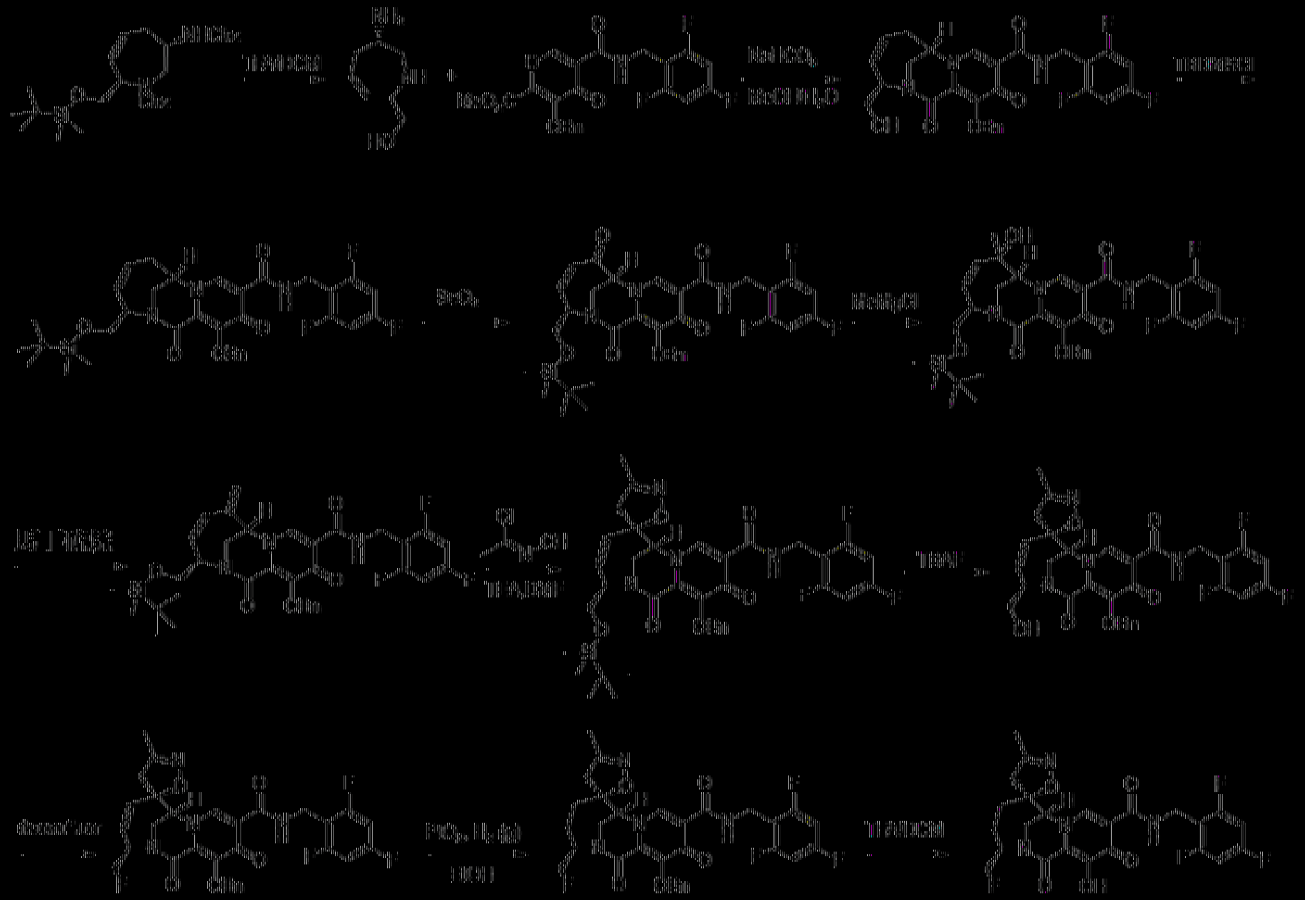
【0444】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.060 g, 0.091 mmol)溶於二噁烷中之4M HCl (1 mL, 0.364 mmol, 4.0 equiv.)中並攪拌過夜。將反應混合物濃縮，以產出標題化合物，其未經進一步純化即供使用。MS (m/z): 614.95 [M+H]+。

步驟*3*：*(3'S,5S,7'R)-3-*氯*-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0445】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-氯-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.028 g, 0.046 mmol)溶於1:1 TFA/甲苯(2 mL)中並攪拌2 h。將反應混合物濃縮並藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN/水，具有0.1% TFA）純化，以提供標題化合物。MS (m/z): 525.09 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H),

4.80 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 13.9, 6.3 Hz, 3H), 3.79 (dd, J = 15.3, 2.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 17.6, 5.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 17.7, 7.9 Hz, 1H), 1.96 – 1.73 (m, 3H), 1.45 – 1.31 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例54：(3'R,5S,7'R)-3'-(氟甲基)-12'-羥基-3-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋[1,2,a][1,4]二氮雜辛因]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：((2R,6S)-6-胺基-2,5,6,7-四氫-1H-氮呯-2-基)甲醇之製備：

【0446】 將根據WO2020197991製備之苄基(3S,7R)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-7-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呯-1-羧酸酯(1.6 g, 3.05 mmol)於TFA (17 mL)中之反應混合物在100℃下加熱5 h。接著將反應冷卻至rt，且將混合物濃縮、與甲苯共蒸發，且將殘餘物在高真空下乾燥。經乾燥之殘餘物未經純化即用於下一步驟中。MS (m/z) 142.93 [M+H]+。

步驟*2*：*(3R,7S)-12-(*苄氧基*)-3-(*羥甲基*)-1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0447】 向((2R,6S)-6-胺基-2,5,6,7-四氫-1H-氮呯-2-基)甲醇三氟乙酸鹽(1100 mg, 2.7 mmol)於MeOH (10 mL)及水(1 mL)中之溶液中，添加碳酸氫鈉(1.75 g, 20.8 mmol)及甲基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(1.14 g, 2.25 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌過夜。將反應混合物冷卻並濃縮。將殘餘物用水洗滌並用EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，並藉由矽膠層析法純化（用0至100% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 540.10 [M+H]+。

步驟*3*：*(3R,7S)-12-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二甲基矽基*)氧基)*甲基*)-1,11-*二側氧基-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0448】 將(3R,7S)-12-(苄氧基)-3-(羥甲基)-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(1000 mg, 1.85 mmol)、三級丁基二甲基氯矽烷(349 mg, 2.32 mmol)、及咪唑(379 mg, 5.56

mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc稀釋，用10%檸檬酸及水洗滌。將水性流份用EtOAc萃取，且將有機流份合併、乾燥($MgSO_4$)、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱純化（用於己烷中之0至100% EtOAc洗提），濃縮，並乾燥，以得到標題化合物。MS (m/z) 653.70 [M+H]+。

步驟*4*：*(3R,7R)-12-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-1,6,11-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0449】 向(3R,7S)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(830 mg, 1.27 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中，添加二氧化硒(423 mg, 3.8 mmol)。將反應混合物在100℃下加熱過夜。向混合物中添加額外的二氧化硒(200 mg, 1.8 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌1天。將反應混合物通過矽藻土過濾，用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用0至100% EtAOc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 667.96 [M+H]+。

步驟*5*：*(3R,6S,7R)-12-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-6-*羥基*-6-*甲基*-1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0450】 在0℃下向MeMgCl（3M於THF中，0.45 mL，1.35 mmol）於THF (2 mL)中之溶液中，添加於THF (1 mL)中之(3R,7R)-12-(苄氧基)-3-(((三級

丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(150 mg, 0.25 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌0.5 h。將反應藉由添加飽和NH_4Cl淬滅並用EtOAc萃取。將有機相分離，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱純化（用0至100% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 684.09 [M+H]+。

步驟*6*：*(3R,7S)-12-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-6-*亞甲基-*1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0451】 將(3R,6S,7R)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-羥基-6-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(200 mg, 0.292 mmol)及馬丁硫烷(393 mg, 0.585 mmol)於甲苯(9 mL)中之反應混合物在rt下攪拌1 h。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% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 666.57 [M+H]+。

步驟*7*：*(3'R,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-3-*甲基-*1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異喔唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0452】 向乙醛肟(46 mg, 0.78 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中，添加N-氯琥珀醯亞胺(104 mg, 0.78 mol)。將反應混合物加熱至50℃達2 h。將反應混合物冷卻至rt，並轉移至裝有(3R,7S)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)

氧基)甲基)-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(135 mg, 0.203 mmol)之燒瓶中。向反應混合物中添加三乙胺(103 mg, 1.01 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應用鹽水洗滌，用EtOAc萃取，以$MgSO_4$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0%至100% EtOAc洗提），以提供標題化合物。MS (m/z) 723.13 [M+H]+。

步驟*8*：*(3'R,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'-(*羥甲基*)-3-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0453】 在0℃下向(3'R,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(165 mg, 0.228 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中，添加於THF中之1 M四丁基氟化銨(0.314 mL, 0.314 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌1.5 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和NH_4Cl洗滌，用EtOAc萃取，以$MgSO_4$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），以給出標題化合物。MS (m/z) 609.09 [M+H]+。

步驟*9*：*(3'R,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'-(*氟甲基*)-3-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0454】 在0℃下向(3'R,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-(羥甲基)-3-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(25 mg, 0.041 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中，添加[雙(2-甲氧基)胺基]三氟化硫（於甲苯中之50 wt%溶液，55 mg，0.123 mmol）。將反應混合物在0℃下攪拌1.5 h。將反應混合物用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅並用EtOAc萃取。將有機相分離，以$MgSO_4$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），以給出標題化合物。MS (m/z) 611.05 [M+H]+。

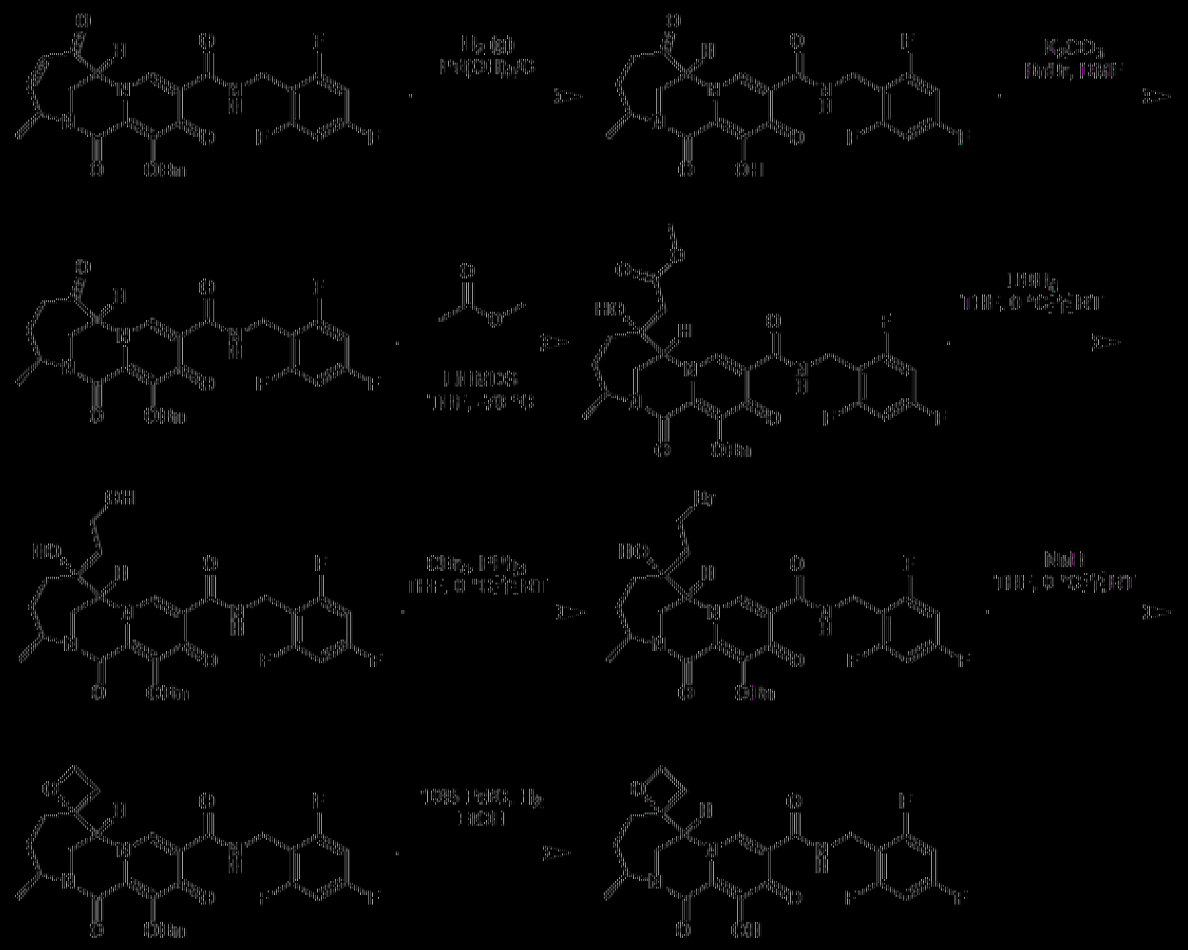
步驟*10*：*(3'R,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'-(*氟甲基*)-3-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0455】 向(3'R,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-(氟甲基)-3-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(20 mg, 0.033 mmol)於EtOH (2 mL)及EtOAc (0.5 mL)中之溶液中，添加PtO_2 (2 mg)。將反應混合物在rt下在H_2氣球下攪拌過夜。將反應混合物過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用0至100% EtOAc/己烷洗提），以提供標題化合物。MS (m/z) 613.11 [M+H]+。

步驟*11*：*(3'R,5S,7'R)-3'-(*氟甲基*)-12'-*羥基*-3-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0456】 將(3'R,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-(氟甲基)-3-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(10 mg, 0.016 mmol)於DCM (1 mL)及TFA (1 mL)中之溶液在rt下攪拌2 h。將反應混合物濃縮，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) 523.15 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.49 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.84 – 4.60 (m, 4H), 4.56 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.97 (q, J = 15.3 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.25 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 4H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 15.6, 11.9 Hz, 1H)。

實例55：(2R,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[氧呾-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3S,7R)-12-*羥基*-3-*甲基*-1,6,11-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3*H*-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-*a*][1,4]*二偶氮雜辛因*-10-*羧醯胺之製備：

[0457] 向(3S,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜辛因-10-羧醯胺（中間物A）(5.00 g, 9.30 mmol)於EtOH (300 mL)中之懸浮液中，添加20% $Pd(OH)_2/C$ (1.960 g, 2.79 mmol, 0.3 equiv.)。將反應混合物抽真空，並用氮氣(3×)回填，並用H_2 (g)置換5 min。將燒瓶在氫氣球氣氛下密封並在rt下攪拌過夜。將反應混合物通過矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0至10% MeOH/DCM）純化並濃縮，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 496.25 [M+EtOH+H]+。

步驟*2*：*(3S,7R)-12-(*苄氧基*)-3-*甲基*-1,6,11-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0458】 將(3S,7R)-12-羥基-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(3.30 g, 7.34 mmol)溶於DMF (64 mL)中，且在0℃下添加碳酸鉀(1.53 g, 11.0 mmol, 1.5 equiv.)及溴化苄(1.05 mL, 8.81 mmol, 1.2 equiv.)。將反應混合物溫熱至室溫過夜，用乙酸乙酯稀釋，並用5% LiCl溶液(2x)洗滌。將水相用EtOAc (2x)萃取，且將合併之有機相用鹽水洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、並過濾。將濾液濃縮並純化（0至100% EtOAc/己烷），以給出標題化合物。MS (*m/z*) 540.06 [M+H]+。

步驟*3*：甲基*2-((3S,6R,7R)-12-(*苄氧基*)-6-*羥基*-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-10-((2,4,6-*三氟苄基*)胺甲醯基)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-6-*基*)乙酸酯之製備：

【0459】 將LiHMDS（1 M於THF中，2.5 equiv，0.35 mmol，0.35 mL）於THF (0.4 mL)中之溶液在烘箱乾燥之小瓶中在氬氣下冷卻至-78℃。逐滴添加乙酸甲酯(2.5 equiv, 0.35 mmol, 0.028 mL)，且將反應混合物攪拌15分鐘，此時逐滴添加(3S,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(0.14 mmol, 75 mg)於THF (1 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌4小時之後，將反應混合物用飽和氯化銨水溶液淬滅並萃取至EtOAx (3x)中，用硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將粗製殘餘物藉由矽膠層析法（用0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供呈單一非鏡像異構物之標題化合物。MS (*m/z*) 614.16 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,

氯仿-d) δ 10.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 6.70 – 6.61 (m, 2H), 5.50 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.83 (dt, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 4.64 (qd, J = 14.5, 5.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 15.4, 2.9 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.69 (q, J = 15.5 Hz, 2H), 2.02 (dt, J = 14.8, 7.0 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 15.6, 7.3 Hz, 1H), 1.31 – 1.22 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

步驟*4*：*(3S,6R,7R)-12-(*苄氧基*)-6-*羥基*-6-(2-*羥乙基*)-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0460】 將甲基2-((3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-3-甲基-1,11-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6-基)乙酸酯(0.054 mmol, 33 mg)於THF中之溶液在氬氣下冷卻至0 ℃，接著用$LiBH_4$溶液（2M於THF中，1.5 equiv，40 uL)逐滴處理並攪拌4小時。將反應混合物用飽和氯化銨淬滅並萃取至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。將粗製殘餘物藉由矽膠層析法（於DCM中之0至30% MeOH）純化，以提供標題化合物，其未經進一步純化即繼續用於步驟3中。MS (*m/z*) 586.11 [M+H]+。

步驟*5*：*(3S,6R,7R)-12-(*苄氧基*)-6-(2-*溴乙基*)-6-*羥基*-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0461】 將(3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-6-(2-羥乙基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(0.031 mmol, 18 mg)及四溴化碳(1.5 equiv, 0.046 mmol, 15.3 mg)於THF (0.1 mL)中之溶液冷卻至0℃，接著用三苯膦(1.5 equiv, 0.046 mmol, 11.4 mg)於THF (0.1 mL)中之溶液處理，緩慢溫熱至室溫，並攪拌~48小時。將反應混合物用EtOAc稀釋，並用鹽水洗滌，接著進一步萃取至EtOAc (2x)中。將合併之有機層用硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將粗製殘餘物藉由矽膠層析法純化，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 648.02 [M+H]+。

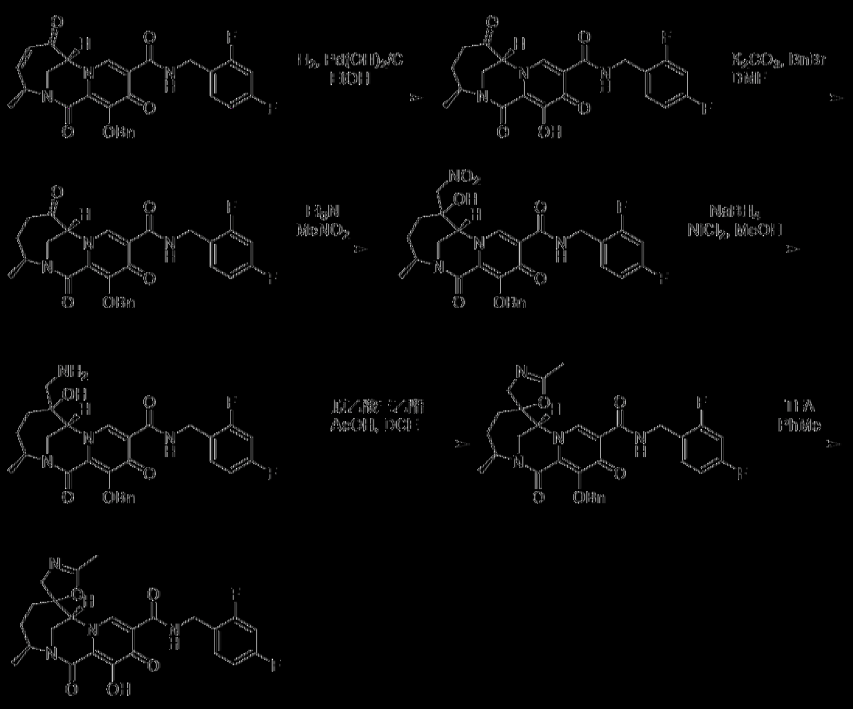
步驟*6*：*(2R,3'S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,7'H-*螺*[*氧呾*-2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0462】 將(3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-(2-溴乙基)-6-羥基-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(0.012 mmol, 7.6 mg)於THF (0.4 mL)中之溶液在氬氣下冷卻至0℃，接著用氫化鈉（於礦物油中之60%分散液，1.5 equiv，0.018 mmol，6.7 mg）處理。將反應混合物緩慢溫熱至室溫，攪拌3小時，接著用鹽水淬滅，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，以提供標題化合物，其未經進一步純化即繼續使用。MS (*m/z*) 568.09 [M+H]+。

步驟*7*：*(2R,3'S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*氧呾-*2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0463】 將(2R,3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[氧呾-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.012 mmol, 6.7 mg)於EtOH (0.5 mL)中之溶液抽真空並用氬氣回填（5x循環），接著用10% Pd/C (4 mg)處理，並用氬氣進一步抽真空（5x循環），接著用氫氣進一步抽真空（5x循環）。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌1小時，接著通過矽藻土過濾，用過量的MeOH/DCM洗滌，並濃縮。將粗製殘餘物藉由製備型HPLC（於10至100% MeCN/水（中性）中）純化並凍乾，以提供標題產物。MS (*m/z*) 478.21 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.72 – 4.63 (m, 2H), 4.62 – 4.43 (m, 4H), 3.61 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.61 – 2.41 (m, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.41 – 1.23 (m, 3H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例56：(3'S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-2,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[喀唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3S,7R)-N-(2,4-二氟苄基)-12-羥基-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛-10-羧醯胺之製備：

[0464] 向(3S,7R)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛-10-羧醯胺（中間物D）(1.00 g, 1.92 mmol)於EtOH (60 mL)中之懸浮液中，添加20% Pd(OH)2/C (0.405 g, 0.577 mmol, 0.3 equiv.)。將反應混合物抽真空，並用氬氣(3×)回填，並用H2 (g)噴氣5 min。將燒瓶在氫氣球氣氛下密封並在rt下攪拌過夜。將反應混合物通過矽藻土過濾並濃縮，以提供標題化合物，其未經進一步純化即用於後續步驟中。MS (m/z): 478.20 [M+EtOH+H]+。

步驟2：(3S,7R)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛-10-羧醯胺之製備：

【0465】 將(3S,7R)-N-(2,4-二氟苄基)-12-羥基-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(0.83 g, 1.92 mmol)溶於DMF (17 mL)中，且在0℃下添加碳酸鉀(0.402 g, 2.89 mmol, 1.5 equiv.)及溴化苄(0.275 mL, 2.31 mmol, 1.2 equiv.)。將反應混合物溫熱至室溫過夜。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用5% LiCl溶液(2x)洗滌。將水相用EtOAc (2x)萃取，且將合併之有機相用鹽水洗滌、以Na2SO4乾燥、並過濾。將濾液濃縮並純化（0至100% EtOAc/己烷），以給出標題產物。MS (m/z): 522.05 [M+H]+。

步驟*3*：*(3S,7R)-12-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-6-*羥基*-3-*甲基*-6-(*硝基甲基*)-1,11-*二側氧基*-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0466】 向(3S,7R)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(0.387 g, 0.717 mmol)於硝基甲烷(7.7 mL)中之溶液中，添加Et_3N (0.30 mL, 2.15 mmol, 3 equiv.)。將反應混合物在rt下攪拌過夜並加熱至50℃達4 h。將反應混合物濃縮並藉由管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以產出呈立體異構物之混合物之標題化合物。MS (m/z): 583.07 [M+H]+。

步驟*4*：*(3S,7R)-6-(*胺基甲基*)-12-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-6-*羥基*-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0467】 在0℃下向(3S,7R)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-6-羥基-3-甲基-6-(硝基甲基)-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(0.025 g, 0.043 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中，添加氯化鎳(II) (0.0057 g, 0.044 mmol, 1.03 equiv.)及硼氫化鈉(0.015 g, 0.397 mmol, 9.26 equiv.)。使反應混合物溫熱至rt並攪拌3 h。將反應混合物用水淬滅並濃縮，以移除MeOH。將水相用CH_2Cl_2 (3x)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，以產出標題化合物，其未經進一步純化即供使用。MS (m/z): 553.20 [M+H]+。

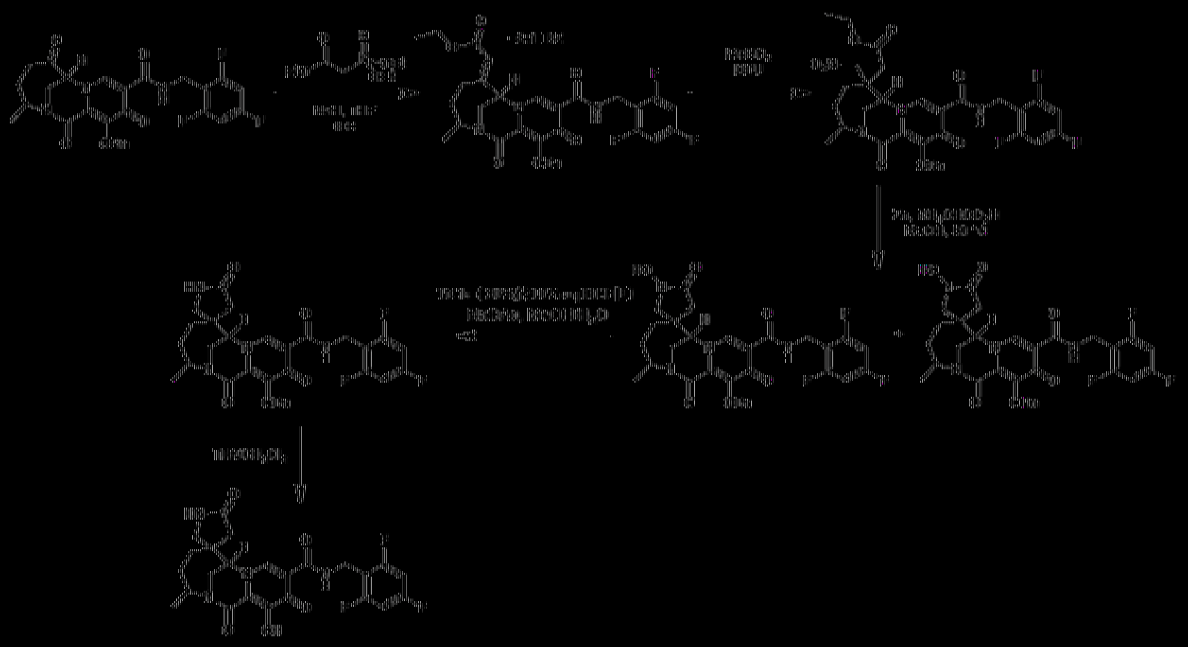
步驟*5*：*(3'S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-2,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0468】 向(3S,7R)-6-(胺基甲基)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-6-羥基-3-甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(0.0237 g, 0.043 mmmol)於DCE (1 mL)中之溶液中，添加原乙酸三乙酯(0.012 mL, 0.064 mmol, 1.5 equiv.)及1滴乙酸。將反應混合物加熱至85℃達30 min。將反應混合物濃縮，以產出標題化合物，其未經進一步純化即供使用。MS (m/z): 577.15 [M+H]+。

步驟*6*：*(3'S,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-12'-*羥基*-2,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0469】 將(3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-2,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.025 g, 0.043 mmol)之溶液溶於1:1 TFA/甲苯(2 mL)中。將溶液在rt下攪拌2 h，濃縮，並藉由RP製備型HPLC（5至100% MeCN/水，具有0.1% TFA）純化。將流份凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z): 487.18 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.31 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.41 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.9, 7.4 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 16.3, 6.7 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.89 – 1.72 (m, 3H), 1.40 (dd, J = 15.5, 11.7 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例57：(3R,3'S,7'S)-12'-羥基-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：乙基(*E*/*Z*)-2-((3*S*,7*S*)-12-(下氧基)-3-甲基-1,11-二側氧基-10-((2,4,6-三氟下基)胺甲醯基)-1,4,5,11-四氫-3*H*-2,7-甲橋吡啶并[1,2-*a*][1,4]二偶氮辛-6(7*H*)-基)乙酸酯之製備：

[0470] 將氫化鈉（於油中之60%分散液，2 equiv，0.927 mmol，35.5 mg）於THF (1.5 mL)中之懸浮液在氮氣下冷卻至0°C，接著用膦醯基乙酸三乙酯(2.2 equiv, 1.0 mmol, 200 uL)處理。在攪拌15分鐘之後，逐滴添加根據實例55製備之(3*S*,7*R*)-12-(下氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3*H*-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛-10-羧醯胺(0.463 mmol, 250 mg)於THF (3 mL)中之溶液。在攪拌1小時之後，將反應用鹽水淬滅並萃取至EtOAc (3x)中。將合併之有機物用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製反應混合物藉由矽膠層析法（於0至100% EtOAc/己烷中）純化，以提供呈異構物之混合物(~2:1 *E*/*Z*)之標題化合物。MS (*m*/*z*) 610.08（主要）、610.07（次要）[M+H]+。

步驟2：乙基2-((3S,7S)-12-(苄氧基)-3-甲基-6-(硝基甲基)-1,11-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6-基)乙酸酯之製備：

【0471】 將乙基2-((3S,7S)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,11-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4,5,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6(7H)-亞基)乙酸酯(0.238 mmol, 145 mg)於硝基甲烷(75 equiv, 17.8 mmol, 0.955 mL)中之溶液用DBU (1.5 equiv, 0.357 mmol, 0.053 mL)處理，接著在室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮並藉由矽膠層析法（於0至100% EtOAc/己烷中）純化，以提供呈非鏡像異構物之混合物之標題化合物。MS (m/z) 671.13（主要）、671.12（次要）[M+H]+。

步驟3：(3R,3'S,7'S)-12'-(苄氧基)-1-羥基-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺及(3S,3'S,7'S)-12'-(苄氧基)-1-羥基-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：

【0472】 將乙基2-((3S,7S)-12-(苄氧基)-3-甲基-6-(硝基甲基)-1,11-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6-基)乙酸酯(0.097 mmol, 65 mg)於MeOH (1 mL)中之溶液用鋅(4 equiv, 0.39 mmol, 25 mg)及甲酸銨(6 equiv, 0.58 mmol, 37 mg)處理，接著加熱至50℃。將反應混合物濃縮，溶於EtOAc中，並用鹽水洗滌。將有機相用硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將粗製殘餘物藉由矽膠層析法（用0至30%

MeOH/DCM）純化，以提供呈分離的非鏡像異構物之標題化合物。MS (*m/z*) 611.14（主要）、611.12（次要）[M+H]+。

步驟*4*：*(3R,3'S,7'S)-12'-(*苄氧基*)-3'*-甲基*-1',5,11'*-三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,7'H-*螺*[*吡咯啶*-3,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

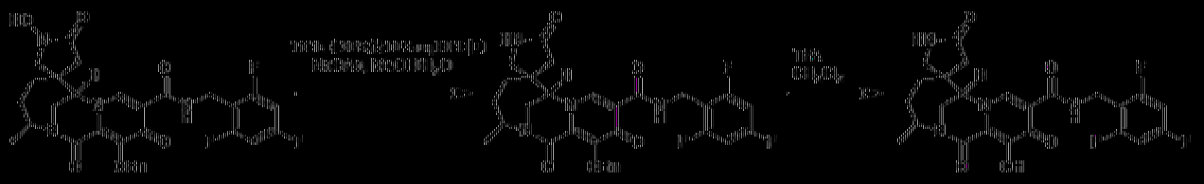
【0473】 將(3R,3'S,7'S)-12'-(苄氧基)-1-羥基-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.059 mmol, 36 mg)於MeOH (0.65 mL)中之溶液用乙酸鈉(12 equiv, 0.71 mmol, 58 mg)、水(0.35 mL)、及$TiCl_3$（於10% HCl水溶液中之30%溶液，0.15 mL）處理。在15分鐘之後，將反應混合物萃取至EtOAc (3x)中，用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將粗製殘餘物藉由矽膠層析法（於0至10% MeOH/DCM中）純化，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 595.17 [M+H]+。

步驟*5*：*(3R,3'S,7'S)-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',5,11'-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[*吡咯啶*-3,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0474】 將(3R,3'S,7'S)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.055 mmol, 33 mg)於DCM (0.5 mL)中之溶液用TFA (0.5 mL)處理並在室溫下攪拌3小時。將反應混合物濃縮，藉由製備型HPLC（於10

至100% MeCN/水中，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 505.18 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.71 – 6.61 (m, 2H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 4.63 – 4.58 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.81 (dd, J = 15.2, 2.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 15.1, 1.7 Hz, 1H), 3.04 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 2.52 – 2.37 (m, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.74 (dd, J = 13.9, 7.6 Hz, 1H), 1.58 – 1.42 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例58：(3S,3'S,7'S)-12'-羥基-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯烷-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3S,3'S,7'S)-12'-*(下氧基)*-3'-*甲基*-1',5,11'-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟下基)*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺[吡咯烷*-3,6'-[2,7]*甲橋吡啶并[1,2-*a*][1,4]*二偶氮辛]*-10'-*羧醯胺之製備：

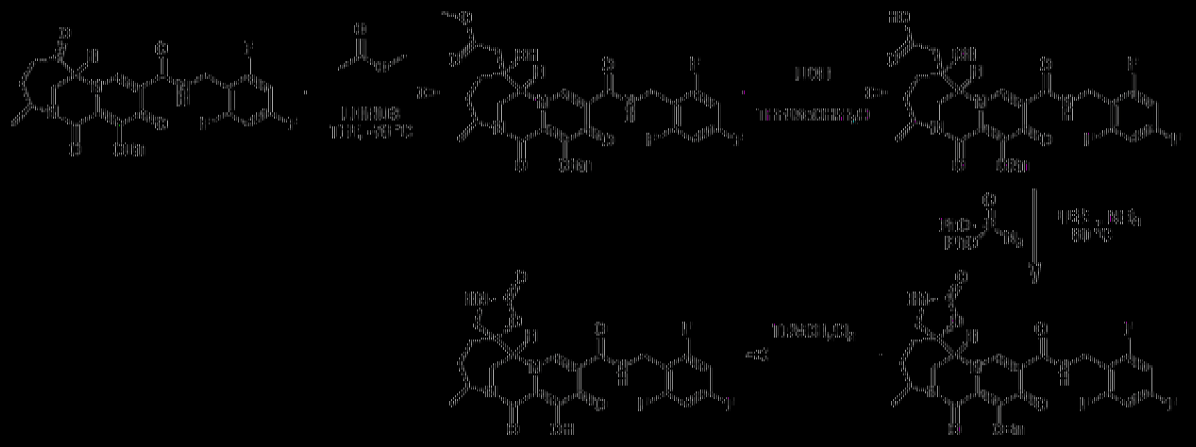
|0475| 將根據實例57之步驟3製備之(3S,3'S,7'S)-12'-(下氧基)-1-羥基-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯烷-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛]-10'-羧醯胺(0.012 mmol, 7.4 mg)於MeOH (0.25 mL)中之溶液用乙酸鈉(12 equiv, 0.145 mmol, 12 mg)、水(0.15

mL)、及$TiCl_3$（於10% HCl水溶液中之30%溶液，30 uL）處理。在15分鐘之後，將反應混合物萃取至EtOAc (3x)中，用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將粗製殘餘物藉由矽膠層析法（於0至10% MeOH/DCM中）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 595.26 [M+H]+。

步驟*2*：*(3S,3'S,7'S)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',5,11'*-三側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*吡咯啶-*3,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-*10'*-羧醯胺之製備：

【0476】 將(3S,3'S,7'S)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.014 mmol, 8.2 mg)於DCM (0.2 mL)中之溶液用TFA (0.2 mL)處理並在室溫下攪拌3小時。將反應混合物濃縮，藉由製備型HPLC（於10至100% MeCN/水中，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 505.31 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.41 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.72 (dt, J = 11.9, 6.5 Hz, 1H), 4.68 – 4.53 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 15.0, 2.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.50 – 3.37 (m, 2H), 2.18 – 2.00 (m, 3H), 1.79 (dd, J = 15.4, 7.2 Hz, 1H), 1.62 – 1.39 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例59：(3'S,5R,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',2,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：甲基2-((3S,6R,7R)-12-(下氧基)-6-羥基-3-甲基-1,11-二側氧基-10-((2,4,6-三氟下基)胺甲醯基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩-6-基)乙酸酯之製備：

[0477] 將LiHMDS（1 M於THF中，2.5 equiv，0.35 mmol，0.35 mL）於THF (0.4 mL)中之溶液在烘箱乾燥之小瓶中在氮氣下冷卻至-78℃。逐滴添加乙酸甲酯(2.5 equiv, 0.35 mmol, 0.028 mL)，且將反應混合物攪拌15分鐘，此時逐滴添加根據實例55製備之(3S,7R)-12-(下氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩-10-羧醯胺(0.14 mmol, 75 mg)於THF (1 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌4小時之後，將反應混合物用飽和氯化銨水溶液淬滅並萃取至EtOAc (3x)中，用硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將粗製殘餘物藉由矽膠層析法（用0至100% EtOAc/庚烷）純化，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 614.16 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 6.70 - 6.61 (m, 2H), 5.50 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.83 (d1, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 4.64 (qd, J = 14.5, 5.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H),

4.12 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 15.4, 2.9 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.69 (q, J = 15.5 Hz, 2H), 2.02 (dt, J = 14.8, 7.0 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 15.6, 7.3 Hz, 1H), 1.31 – 1.22 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

步驟*2*：*2-((3S,6R,7R)-12-(*苄氧基*)-6-*羥基*-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-10-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-6-*基*)乙酸之製備：

【0478】 將甲基2-((3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-3-甲基-1,11-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6-基)乙酸酯(0.077 mmol, 47 mg)於3/2/1 THF/MeOH/水中之溶液用氫氧化鋰單水合物(4 equiv, 0.31 mmol, 12.9 mg)處理並在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用1 N HCl中和並萃取至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供使用。MS (*m/z*) 600.17 [M+H]+。

步驟*3*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'-*甲基*-1',2,11'-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺[*噁唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

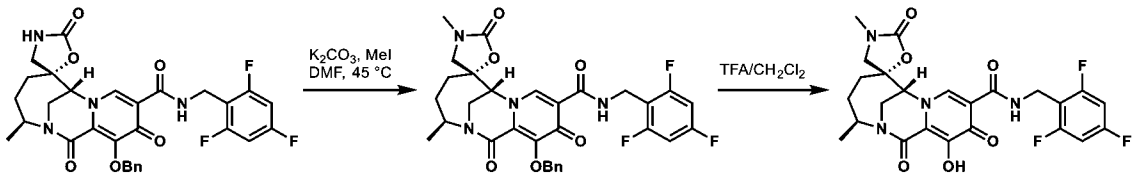
【0479】 將2-((3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-3-甲基-1,11-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6-基)乙酸(0.038 mmol, 23 mg)於甲苯(0.4 mL)中之溶液用三乙胺(1.1 equiv, 0.042 mmol, 6 uL)及疊氮磷酸二苯酯(1.05 equiv, 0.04 mmol, 9 uL)處理，

接著加熱至80℃達2小時。將反應混合物濃縮並藉由矽膠層析法（用0至100% EtOAc/己烷，接著用0至40% MeOH/EtOAc）純化，以提供標題產物。MS (*m/z*) 597.17 [M+H]+。

步驟*4*：*(3'S,5R,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',2,11'*-三側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*喔唑啶-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0480】 將(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',2,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.025 mmol, 15 mg)於DCM (0.25 mL)中之溶液用TFA (0.25 mL)處理並在室溫下攪拌45分鐘。將反應混合物濃縮，藉由製備型HPLC（於10至100% MeCN/水中，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 507.28 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.33 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.90 – 6.79 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.66 – 4.53 (m, 3H), 4.47 (s, 1H), 3.71 (dd, J = 15.6, 3.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 15.6, 1.7 Hz, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 2.02 (dt, J = 14.5, 6.9 Hz, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 14.8, 12.1 Hz, 1H), 1.41 (dt, J = 15.4, 11.3 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例60：(3'S,5R,7'R)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',2,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3,3'*-二甲基*-1',2,11'*-三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,7'H-*螺*[*喔唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

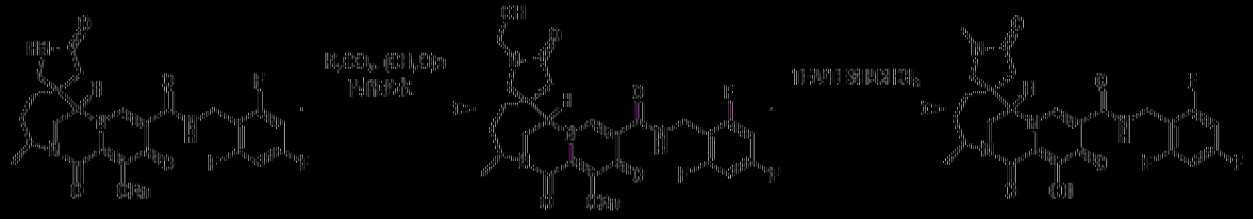
【0481】 將根據實例59製備之(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',2,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.017 mmol, 10 mg)於DMF (0.4 mL)中之溶液用碳酸鉀(2 equiv, 0.034 mmol, 5 mg)及碘甲烷(1.5 equiv, 0.025 mmol, 1.6 uL)處理，密封，並加熱至45℃過夜。添加額外一份的碳酸鉀(2 equiv, 0.034 mmol, 5 mg)及碘甲烷(5 equiv, 0.084 mmol, 5.2 uL)，且將反應混合物加熱至45℃過夜。將反應混合物冷卻，用EtOAc稀釋，用10% LiCl水溶液及鹽水洗滌，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供使用。MS (*m/z*) 611.09 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5R,7'R)-12'-*羥基*-3,3'-*二甲基*-1',2,11'-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[*喔唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0482】 將(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',2,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.025 mmol, 15 mg)於DCM (0.25 mL)中之溶液用

TFA (0.25 mL)處理並在室溫下攪拌4小時。將反應混合物濃縮，藉由製備型HPLC（於10至100% MeCN/水中，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 521.20 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.44 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.66 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.66 – 4.50 (m, 3H), 3.85 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.61 – 3.38 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.44 – 1.32 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例61：(3R,3'S,7'S)-12'-溴基-1,3'-二甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3R,3'S,7'S)-12'-*溴基-*1-*甲基-*3'-*二甲基-*1',5,11'-*三側氧基-*N-(2,4,6-*三氟苯基*)-1',4',5',11'-*四氫-*3'H,7'H-*螺[吡咯啶-*3,6'-[2,7]*甲橋吡啶并[*1,2-*a][1,4]*二偶氮𫫇]-*10'-*羧醯胺之製備：

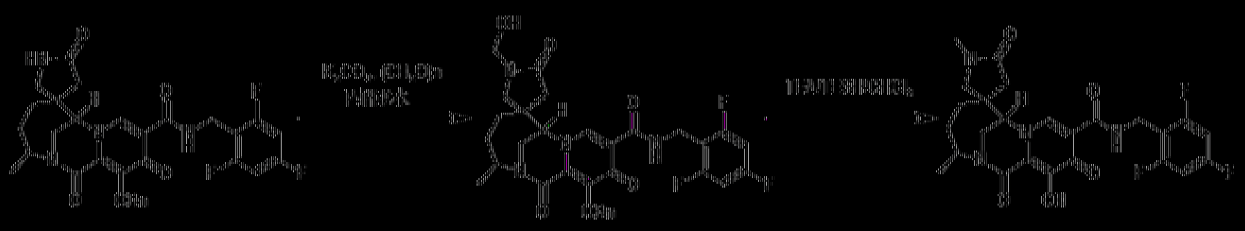
[0483] 將根據實例57製備之(3R,3'S,7'S)-12'-溴基-3'-二甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺(0.035 mmol, 21 mg)於9/1丙酮/水(0.2 mL)中之溶液用碳酸鉀(2 equiv, 0.071 mmol, 9.8 mg)及多聚甲醛(16 mg)處理。

在室溫下攪拌45分鐘之後，將反應混合物濃縮，以提供標題化合物，其未經進一步純化即用於步驟2中。MS (*m/z*) 625.16 [M+H]+。

步驟*2*：*(3R,3'S,7'S)-12'*-羥基-*1,3'*-二甲基-*1',5,11'*-三側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*吡咯啶-*3,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-*10'*-羧醯胺之製備：

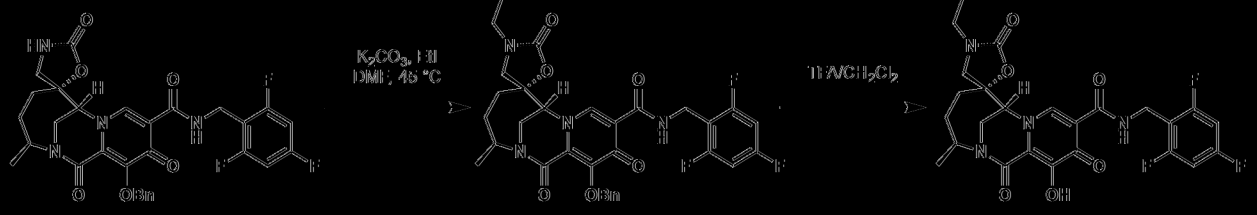
【0484】　將來自步驟1之含有(3R,3'S,7'S)-12'-(苄氧基)-1-(羥甲基)-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.035 mmol, 21.9 mg)之粗製殘餘物用$CHCl_3$ (0.6 mL)、三乙基矽烷(0.12 mL)、及TFA (0.21 mL)處理，接著在室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，接著藉由製備型HPLC（於10至100% MeCN/水中，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 519.25 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.33 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.67 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.81 – 4.53 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.77 (dd, J = 14.9, 2.9 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.59 – 2.41 (m, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.69 (dd, J = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例62：(3S,3'S,7'S)-12'-羥基-1,3'-二甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



[0485] 標題化合物係以類似於實例61之方式製備，不同之處在於使用根據實例58製備之(3S,3'S,7'S)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺代替(3R,3'S,7'S)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺。MS (*m/z*) 519.28 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.42 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.74 – 6.58 (m, 2H), 4.83 – 4.69 (m, 1H), 4.68 – 4.55 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.81 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 2.02 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 14.9, 7.1 Hz, 1H), 1.64 – 1.40 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例63：(3'S,5R,7'R)-3-乙基-12'-羥基-3'-甲基-1',2,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3*-乙基*-3'*-甲基*-1',2,11'*-三側氧基*-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,7'H*-螺*[*喔唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

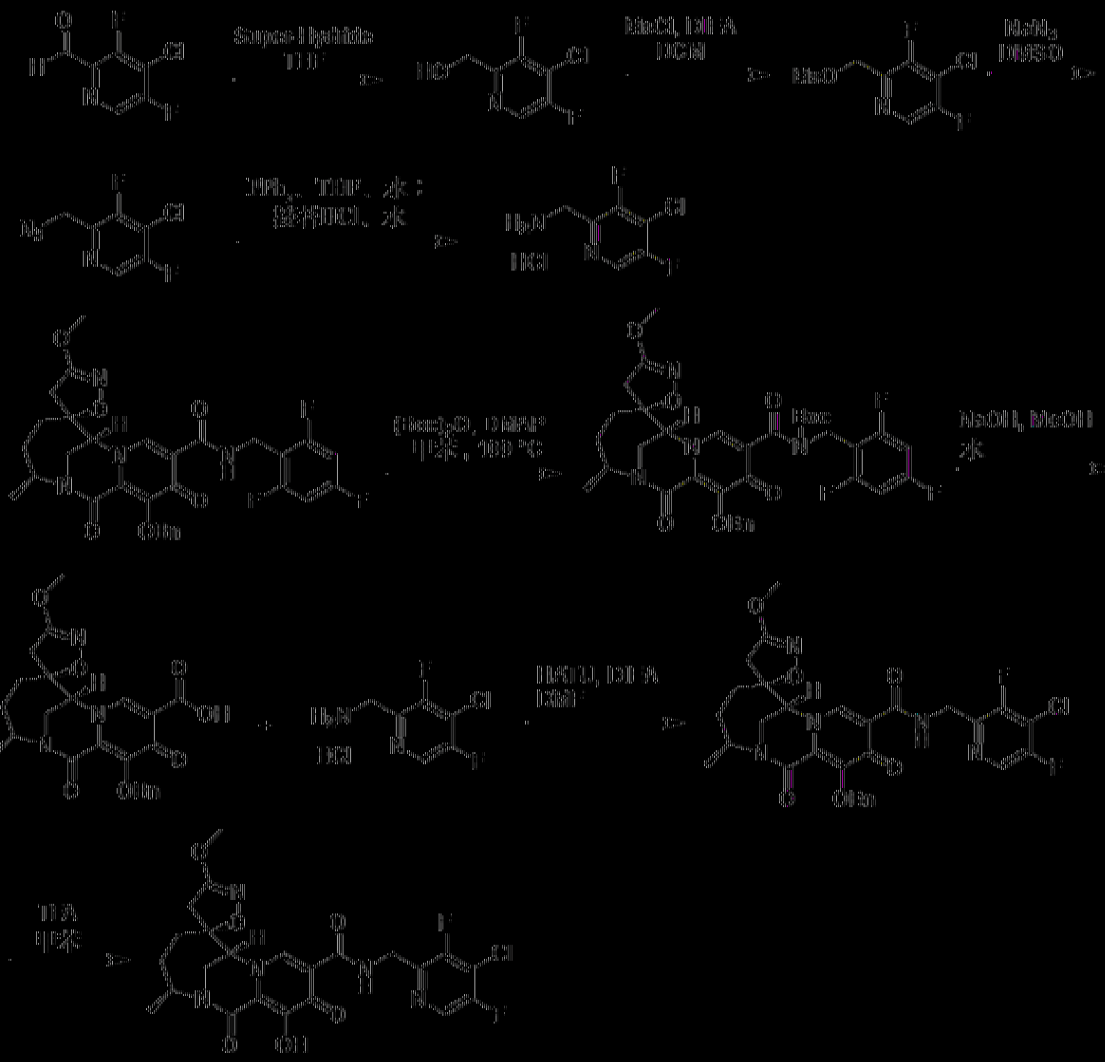
【0486】 將根據實例59製備之(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',2,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.025 mmol, 15 mg)於DMF (0.6 mL)中之溶液用碳酸鉀(2 equiv, 0.05 mmol, 7 mg)及碘乙烷(2 equiv, 0.05 mmol, 4 uL)處理，密封，並加熱至45℃過夜。添加額外一份的碳酸鉀(2 equiv, 0.05 mmol, 7 mg)及碘乙烷(8 equiv, 0.2 mmol, 16 uL)，且將反應混合物進一步加熱至45℃達7小時。將反應混合物冷卻，用EtOAc稀釋，用10% LiCl水溶液及鹽水洗滌，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使用。MS (*m/z*) 625.20 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5R,7'R)-3-*乙基*-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',2,11'-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[*喔唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0487】 將(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3-乙基-3'-甲基-1',2,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.025 mmol, 15.7 mg)於DCM (0.25 mL)中之溶液用TFA (0.25 mL)處理並在室溫下攪拌4小時。將反應混合物濃縮，藉由製備型

EPLC（於10至100% McCN/水中，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 535.26 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.48 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.66 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 3.85 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 – 3.21 (m, 5H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 1.74 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H)。

實例64：(3'S,5S,7'R)-N-((4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(4-*氯*-3,5-*二氟吡啶*-2-*基*)*甲醇之製備：

【0488】 將4-氯-3,5-二氟吡啶甲醛(0.99 g, 5.58 mmol)在氬氣氛下溶於無水THF (15 mL)中。將溶液冷卻至-60 ℃。逐滴添加於THF中之1 M Super-Hydride溶液(6.63 mL, 6.63 mmol)。使反應在3 h內溫熱至-10℃。將所得反應混合物用EtOAc稀釋，接著用飽和NH_4Cl (aq) (20 mL)處理。將有機相分離，且將水相用EtOAc (20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並過濾。將濾液濃縮至乾，以提供產物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z): 179.9 [M+H]+。

步驟*2*：*(4-*氯*-3,5-*二氟吡啶*-2-*基*)*甲基甲磺酸酯之製備：

【0489】 將4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲醇(1.0 g, 5.57 mmol)在rt下溶於DCM (35 mL)中。將溶液冷卻至-50至-60℃。逐滴添加DIEA (1.45 mL, 8.35 mmol, 1.5 eq)。接著逐滴添加MsCl (0.56 mL, 7.24 mmol, 1.3 equiv)。將反應混合物在攪拌下在3 h內溫熱至-15℃。接著將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋並用飽和NH_4Cl (aq) (30 mL)處理。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥，並過濾。將濾液濃縮至乾，以提供標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z): 257.9 [M+H]+。

步驟*3*：*2-(*疊氮基甲基*)-4-*氯*-3,5-*二氟吡啶之製備：

【0490】 將(4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基甲磺酸酯(1.4 g, 5.5 mmol)在rt下溶於DMSO (5 mL)中。添加NaN_3 (0.469 g, 7.22 mmol)，且將反應混合物在rt

下攪拌17 h。將反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋並用飽和NH4Cl (aq) (30 mL)處理。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥，並過濾。將濾液濃縮至乾，以提供產物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z): 204.8 [M+H]+。

步驟*4*：*(4*-氯-*3,5*-二氟吡啶-*2*-基*)*甲胺鹽酸鹽之製備：

【0491】 將2-(疊氮基甲基)-4-氯-3,5-二氟吡啶(1.1 g, 5.5 mmol)及PPh3 (2.19 g, 8.36 mmol)與THF (5 mL)及水(1 mL)混合。將所得反應混合物在攪拌下在50 ℃下加熱17 h。將所得反應混合物分配在EtOAc (20 mL)與HCl (1N) (10 mL)之間。將水層分離並凍乾，以提供(4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺鹽酸鹽。MS (m/z): 178.9 [M+H]+。

【0492】 將根據實例36製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(310 mg, 0.508 mmol)在rt下溶於甲苯(3 mL)中。添加Boc2O (0.586 g, 2.69 mmol)及DMAP (248 mg, 2.03 mmol)，且將反應混合物在密封管中在90至95℃下加熱3 h。將反應混合物濃縮至乾，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（0至100% EtOAc/Hex）純化，以提供三級丁基((3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羰基)(2,4,6-三氟苄基)胺甲酸酯。MS (m/z): 710.9 [M+H]+。

步驟*6*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3*-甲氧基*-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基*-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧酸之製備：

【0493】 將三級丁基((3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羰基)(2,4,6-三氟苄基)胺甲酸酯(390 mg, 0.549 mmol)在rt下與MeOH (10 mL)混合。逐滴添加1 N NaOH (aq) (0.853 mL, 0.853 mmol)，且將反應混合物在rt下攪拌5 min。接著添加水(1.5 mL)，且將所得反應混合物在rt下攪拌17 h。將所得反應混合物分配在EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。接著將水層用1N HCl酸化至pH=3，且添加EtOAc (20 mL)。將有機相分離，用鹽水(10 mL)及水(10 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並過濾。將濾液濃縮至乾，以提供(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧酸。MS (m/z): 468.2 [M+H]+。

步驟*7*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-((4*-氯*-3,5*-二氟吡啶*-2*-基*)*甲基*)-3*-甲氧基*-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基*-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0494】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧酸(26 mg, 0.0556 mmol)溶於DMF (2 mL)中。在rt下依序添加DIEA (0.0386 mL, 0.22 mmol)及HATU (32 mg, 0.0843 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌1 h，且添加(4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺鹽酸鹽(18 mg, 0.0834 mmol)。將

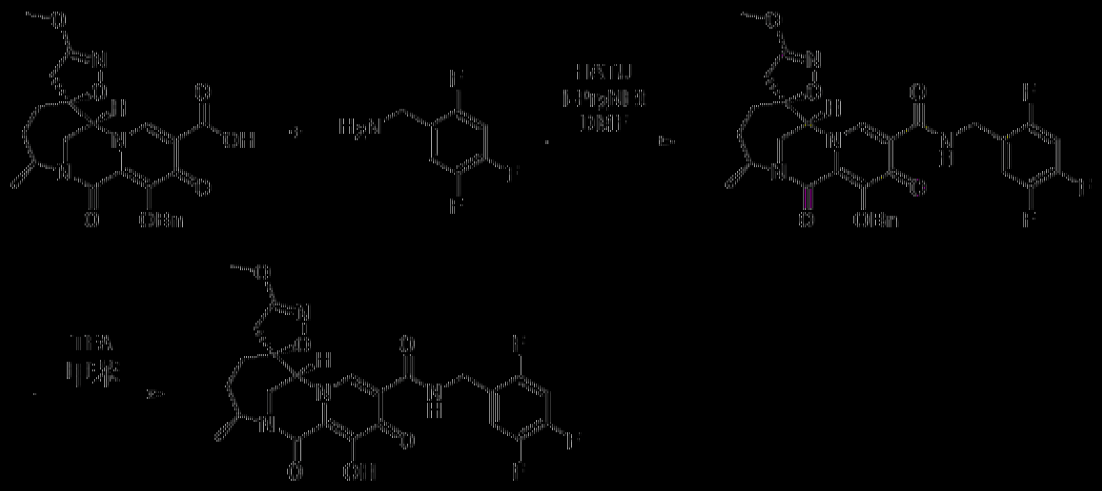
反應混合物在rt下攪拌17 h，用EtOAc (10 mL)稀釋並用飽和NH_4Cl (aq.) (20 mL)淬滅。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至乾。將粗產物藉由矽膠管柱層析法（0至100% EtOAc/Hex）純化，以提供(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-((4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 628.0 [M+H]+。

步驟*8*：*(3'S,5S,7'R)-N-((4-*氯*-3,5-*二氟吡啶*-2-*基*)*甲基*)-12'-*羥基*-3-*甲氧基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備*：

【0495】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-((4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(24 mg, 0.0382 mmol)在rt下溶於甲苯(1 mL)中。添加TFA (0.8 mL)，且將反應混合物在rt下攪拌17 h。將反應混合物濃縮至乾，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（0至100%乙腈/水，含有0.1% TFA）純化，以提供(3'S,5S,7'R)-N-((4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 538.1 [M+H]+。

1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.78 (dt, J = 5.5, 1.8 Hz, 2H), 4.70 – 4.56 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.89 – 3.69 (m, 2H), 2.85 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例65：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,5-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,5-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：

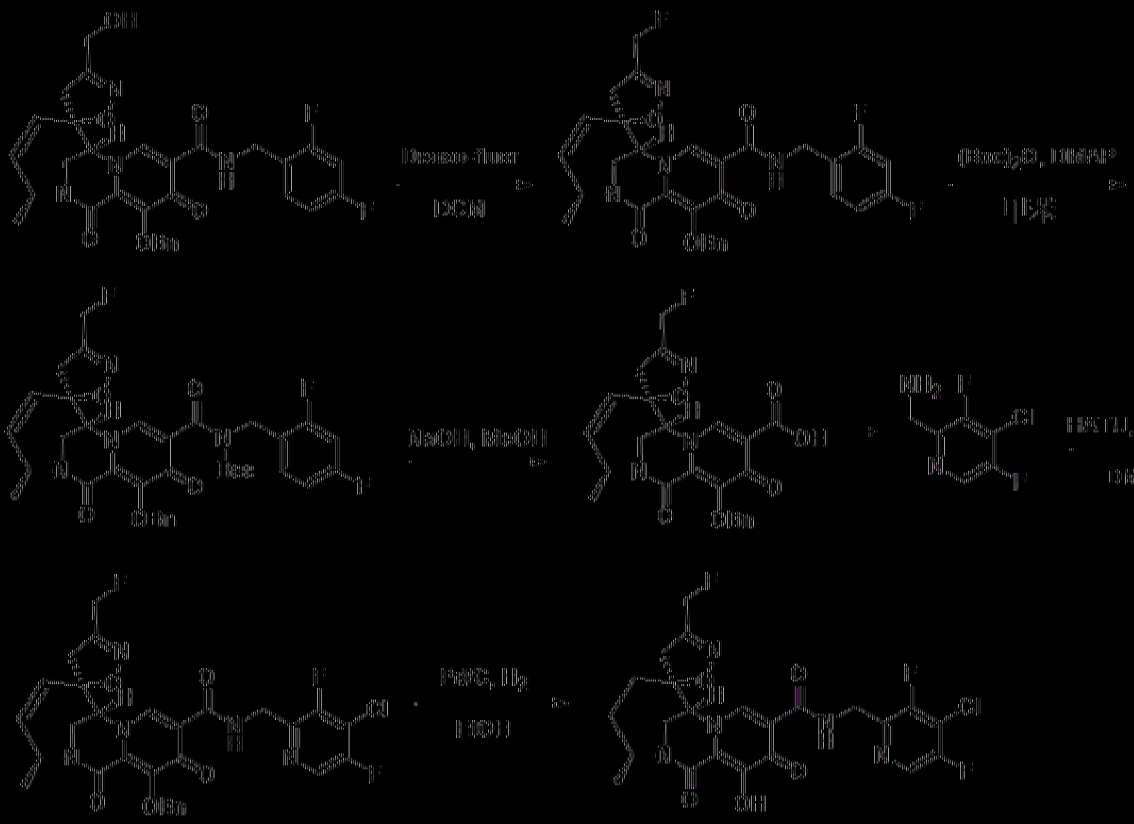
[0496] 將根據實例64之步驟6製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧酸(0.025 g, 0.054 mmol)溶於DMF (2 mL)中。在rt下依序添加二異內丙乙胺(0.037 mL, 0.214 mmol, 4 equiv.)及HATU (0.030 g, 0.080 mmol, 1.5 equiv.)並攪拌1 h。添加(2,4,5-三氟苯基)甲胺(0.013 g, 0.080 mmol, 1.5 equiv.)，且將反應混合物在rt下攪拌16 h。將反應混合物用EtOAc稀釋並用水及鹽水洗滌。將水相用EtOAc萃取，且將合併之有機相以Na_2SO_4乾

燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用0至100% EtOAc/hex純化，以提供(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,5-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 611.03 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*3*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,5*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0497】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,5-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.038 g, 0.061 mmol)溶於1:1 TFA/甲苯(2 mL)中並在rt下攪拌。在2 h之後，將溶液濃縮，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN/水，具有0.1% TFA）純化。將含有產物之流份凍乾，以提供(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,5-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 521.16 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.56 (ddd, J = 10.9, 9.7, 6.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 11.0, 9.0, 6.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 – 3.66 (m, 2H), 2.93 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.43 – 1.28 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例66：(3'S,5S,7'R)-N-((4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-3'-(氟甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[奎喏唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5R,7'R)-12'-*羥基*-N-(2,4-*二氟*-3-*(氟甲基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',11'-*二氫*-3'H,4'H,7'H-*螺[奎喏唑*-5,6'-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮𫫇*]-10'-*羧醯胺之製備：

|0498| (3'S,5R,7'R)-12'-羥基-N-(2,4-二氟-3-(氟甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4'H,7'H-螺[奎喏唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺係以類似於實例5之步驟4之方式製備，不同之處在於使用根據實例22製備之(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3-(氟甲基)-3'-甲基

1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 593.33 [M+H]+。

步驟*2*：三級丁基*((3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-(*氟甲基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-螺[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羰基*)(2,4-*二氟苄基*)胺甲酸酯之製備：

【0499】 向(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(氟甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(90 mg, 0.152 mmol)於甲苯(1 ml)中之溶液中，添加$(Boc)_2O$ (199 mg, 0.915 mmol)，接著添加DMAP (83.5 mg, 0.68 mmol)。將所得混合物在110℃下攪拌4 h。在真空下移除溶劑，且將粗製材料藉由矽膠管柱層析法純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 693.19 [M+H]+。

步驟*3*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-(*氟甲基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-螺[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧酸之*製備：

【0500】 向三級丁基((3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(氟甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羰基)(2,4-二氟苄基)胺甲酸酯(50 mg, 0.057 mmol)於MeOH (1 ml)中之溶液中，添加NaOH (1N, 0.5 ml)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h。將反應

混合物藉由HCl (1N)酸化至pH=6，接著將其藉由EtOAc萃取，且將有機相用H_2O及鹽水洗滌。在真空下移除溶劑，且將粗製材料直接用於下一步驟中。MS (m/z) 468.07 [M+H]+。

步驟*4*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-((4-*氯*-3,5-*二氟吡啶*-2-*基*)*甲基*)-3-(*氟甲基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',11'-*二氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

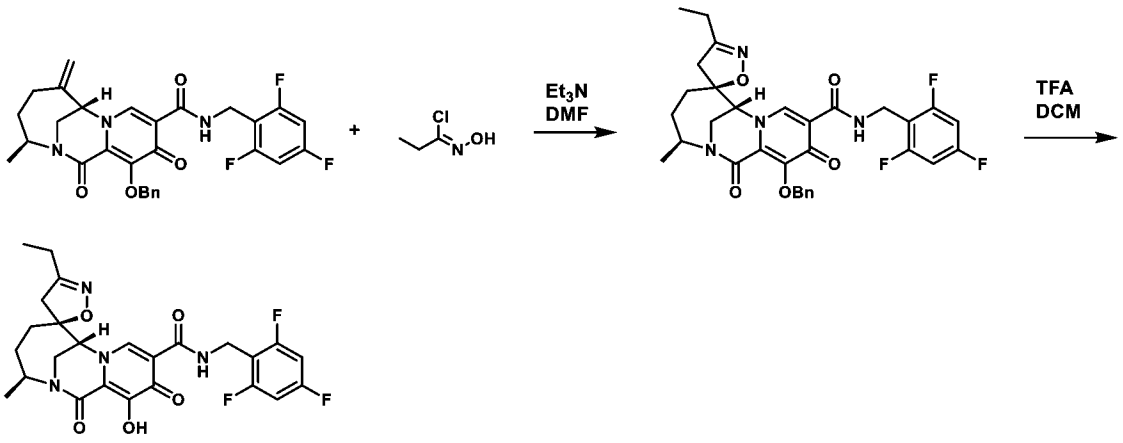
【0501】 向(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(氟甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧酸(30 mg, 0.064 mmol)於DMF (1 ml)中之溶液中，添加HATU (44 mg, 0.116 mmol)及根據實例64製備之(4-氯-3,5-二氟-2-吡啶基)甲胺(20.6 mg, 0.116 mmol)，接著添加DIEA (66 mg, 0.51 mmol)。將所得反應混合物在rt下攪拌2 h。將反應混合物用EtOAc稀釋並用LiCl（5%水溶液）、H_2O、及鹽水洗滌。將有機相用$MgSO_4$乾燥，且在真空下移除溶劑。將粗製材料藉由矽膠層析法純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 628.00 [M+H]+。

步驟*5*：*(3'S,5S,7'R)-N-((4-*氯*-3,5-*二氟吡啶*-2-*基*)*甲基*)-3-(*氟甲基*)-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0502】 向(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-((4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-3-(氟甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',11'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(42 mg, 0.067 mmol)於EtOH (15

ml)中之溶液中，添加Pd/C（10%濕）(5 mg, 0.067 mmol)。將所得混合物用H_2吹掃三次，且將反應混合物在室溫下在H_2下攪拌1 h。將反應混合物通過矽藻土過濾以移除Pd/C，且在真空下移除溶劑。將粗製材料藉由逆相製備型HPLC純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 540.09 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.78 (dt, J = 10.4, 6.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.89 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例67：(3'S,5S,7'R)-3-乙基-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺：



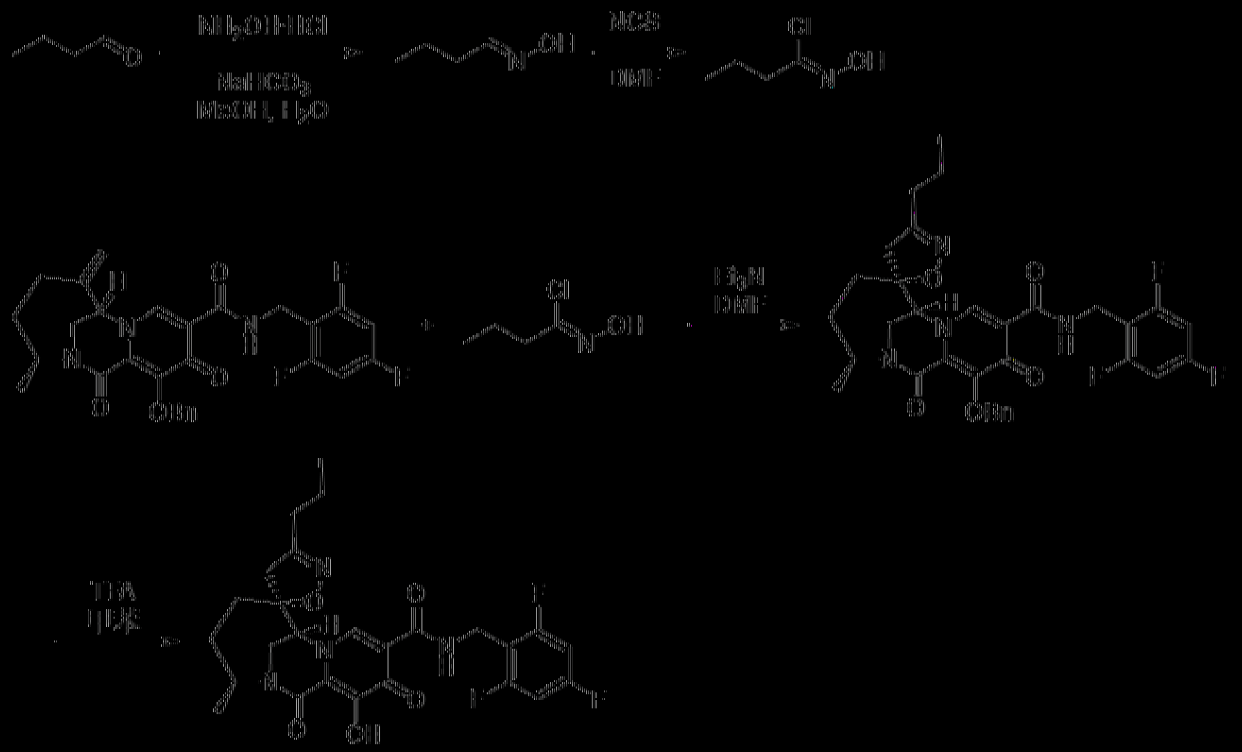
步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-*乙基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0503】 向中間物C (25 mg, 0.046 mmol)於DMF (2 ml)中之溶液中，添加N-羥基丙醯亞胺醯氯(15 mg, 0.14 mmol)，接著添加三乙胺(47.1 mg, 0.465 mmol)。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc稀釋並用H_2O及鹽水洗滌。將有機相分離並用$MgSO_4$乾燥。在真空下移除溶劑之後，將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 609.11 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-3-*乙基*-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0504】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-乙基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(25.0 mg, 0.0465 mmol)於DCM (1.5 mL)及TFA (1.5 mL)中之溶液在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（用5至100% H_2O /ACN洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 519.15 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.47 (s, 1H), 6.98 – 6.85 (m, 2H), 4.77 – 4.61 (m, 3H), 4.51 (s, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 2H), 2.98 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 2H), 1.96 (ddt, J = 28.3, 15.3, 5.0 Hz, 3H), 1.62 – 1.50 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實例68：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-丙基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：丁醛肟之製備：

[0505] 在室溫下向丁醛(1.5 g, 20.8 mmol)於MeOH (10 ml)及H_2O (5 ml)中之溶液中，添加$NaHCO_3$ (2.1 g, 25 mmol)，接著添加羥胺鹽酸鹽(1.7 g, 25 mmol)。將所得混合物攪拌2 h。將反應混合物用二乙醚稀釋並用H_2O及鹽水洗滌。將有機相用$MgSO_4$乾燥。在真空下移除溶劑，且將粗製材料直接用於下一步驟中。

步驟2：*N*-羥基丁醯亞胺醯氯之製備：

[0506] 向丁醛肟(1.81 g, 20.8 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中，添加NCS (3.33 g, 25 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌2 h，接著將反應混合物冷卻至室溫並直接用於下一步驟中。

步驟*3*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基*-3*-丙基*-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

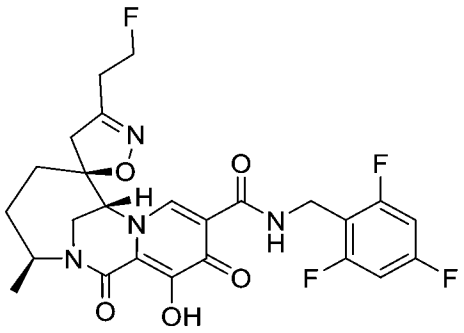
【0507】 向中間物C (0.5 g, 0.93 mmol)之溶液中添加N-羥基丁醯亞胺醯氯(0.34 g, 2.8 mmol)，接著添加三乙胺(1.3 ml, 9.3 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用EtOAc稀釋並用LiCl (5%)、H_2O、及鹽水洗滌。將有機相用$MgSO_4$乾燥。在真空下移除溶劑，且將粗製材料藉由矽膠管柱層析法純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 623.07 [M+H]+。

步驟*4*：*(3'S,5S,7'R)-12'-*羥基*-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基*-3*-丙基*-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0508】 向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-丙基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(69.3 mg, 0.11 mmol)於甲苯(2 ml)中之溶液中，添加TFA (2 ml)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空下移除溶劑，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化，以獲得標題化合物。MS (m/z) 533.19 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.76 – 6.63 (m, 2H), 4.79 – 4.58 (m, 3H), 4.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 14.9, 2.8 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.53

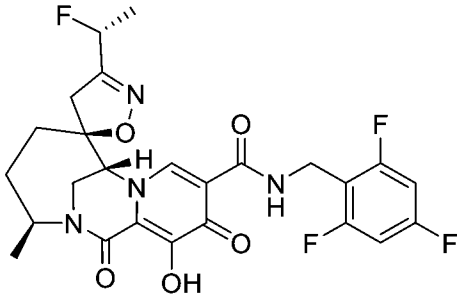
(d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.48 – 2.28 (m, 2H), 2.16 – 1.88 (m, 3H), 1.73 – 1.50 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

實例69：(3'S,5S,7'R)-3-(2-氟乙基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



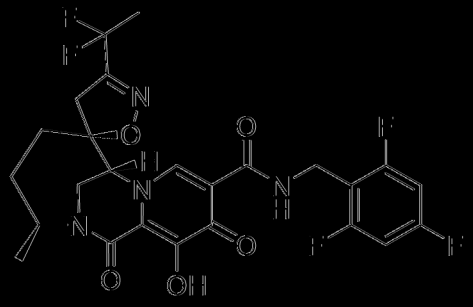
【0509】 (3'S,5S,7'R)-3-(2-氟乙基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例19之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙醛代替2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙醛。MS (m/z) 537.15 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.54 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.76 – 6.64 (m, 2H), 4.82 – 4.69 (m, 3H), 4.71 – 4.61 (m, 2H), 4.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.82 (dtd, J = 25.3, 5.8, 2.3 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.14 – 1.92 (m, 3H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例70：(3'S,5S,7'R)-3-((R)-1-氟乙基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備



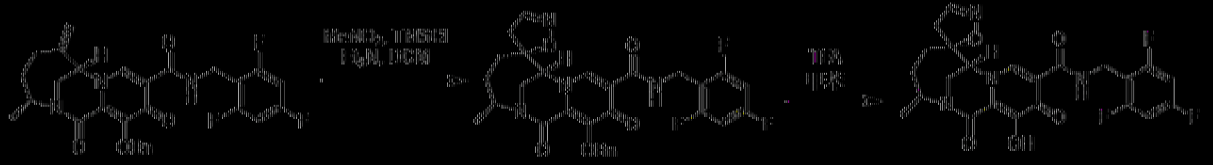
【0510】 (3'S,5S,7'R)-3-((R)-1-氟乙基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例19之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用(2S)-2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基丙醛代替2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙醛。MS (m/z) 537.15 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.76 – 6.63 (m, 2H), 5.49 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.42 – 5.30 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 14.6, 6.1 Hz, 2H), 4.62 (dd, J = 14.6, 5.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 17.6 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 3H), 1.67 (dd, J = 24.1, 6.5 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例71：(3'S,5S,7'R)-3-(1,1-二氟乙基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



[0511] (3'S,5S,7'R)-3-(1,1-二氟乙基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺係以類似於實例20之方式製備，不同之處在於使用(2S)-2-[二級]-[(二甲基)矽基]氧基丙醛代替2-((二級)-(二苯基矽基)氧基)乙醛。MS (m/z) 555.16 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 6.85 – 6.53 (m, 2H), 4.80 (td, J = 19.7, 17.4, 8.2 Hz, 2H), 4.70 – 4.43 (m, 2H), 3.94 – 3.69 (m, 2H), 3.19 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.06 – 1.83 (m, 6H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例72：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

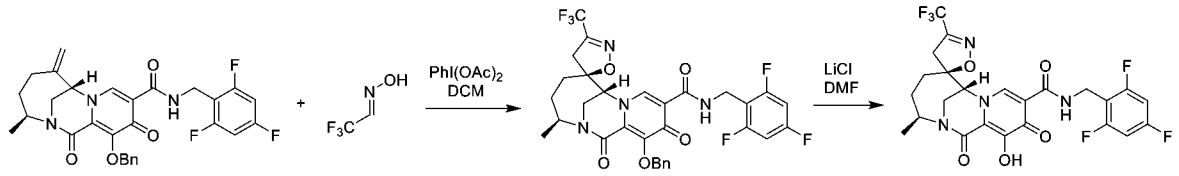
【0512】 在小瓶中，將硝基甲烷(87 mg, 1.422 mmol)在rt下在氬氣氛下溶於DCM (5 mL)中，且逐滴添加三乙胺(144 mg, 1.422 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌10 min並冷卻至0 ℃。逐滴添加氯三甲基矽烷(161 mg, 1.395 mmol)，且將所得反應混合物攪拌2 h。向此反應混合物中一次性添加中間物C (150 mg, 0.28 mmol)。將所得反應混合物在rt下攪拌17 h，且將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC使用0至100%乙腈/水（具有0.1% TFA）純化並凍乾，以提供(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 581.1 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'-*羥基*-3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0513】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(10 mg, 0.0103 mmol)溶於甲苯(1 mL)中，且在rt下添加TFA (0.8 mL)。將所得反應混合物在rt下攪拌17 h。將反應混合物濃縮至乾，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（用0至100%乙腈/水（具有0.1% TFA））純化。凍乾提供(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-

1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 491.2 [M+H]+；1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.36 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 4.75 – 4.59 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 2H), 3.06 – 2.89 (m, 1H), 2.64 – 2.51 (m, 1H), 1.95-1.89 (m,1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.58 – 1.41 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例73：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3-(三氟甲基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6-*三氟苄基*)-3-(*三氟甲基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,4H,7'H*-螺*[*異噁唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

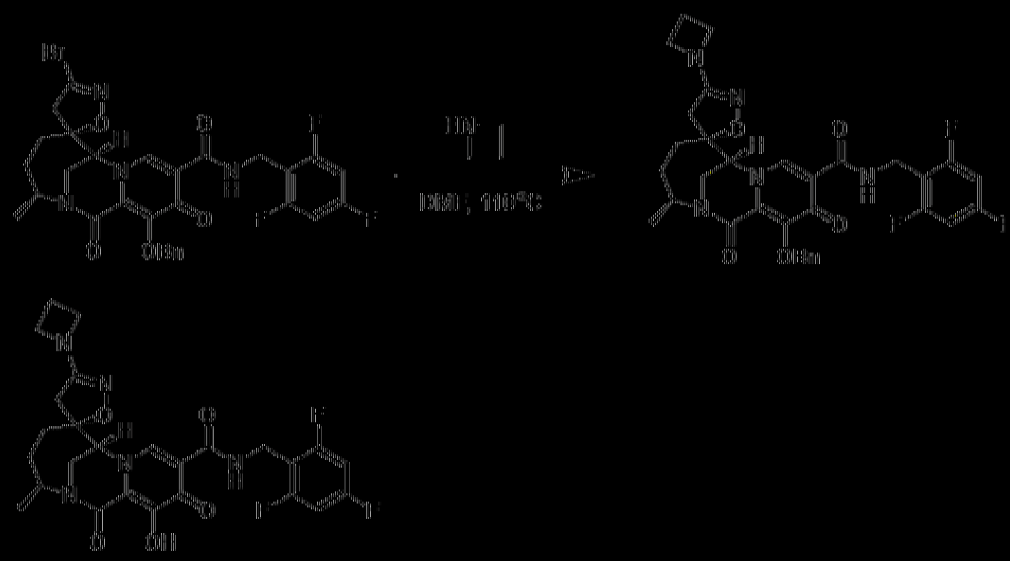
【0514】 將中間物C (170 mg, 0.316 mmol)溶於DCM (36 mL)中，且將溶液冷卻至0 ℃。在該溫度下在氬氣氛下一次性添加二乙酸碘苯(2 g, 6.32 mmol)。通過注射器向所得漿料中緩慢添加(E)-2,2,2-三氟乙醛肟(357 mg, 3.16 mmol)。將所得反應混合物攪拌17 h。接著將所得溶液濃縮至乾，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（用0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3-(三氟甲基)-1',4',5',11'-四

氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 649.0 [M+H]+。

步驟2：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-3-(*三氟甲基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

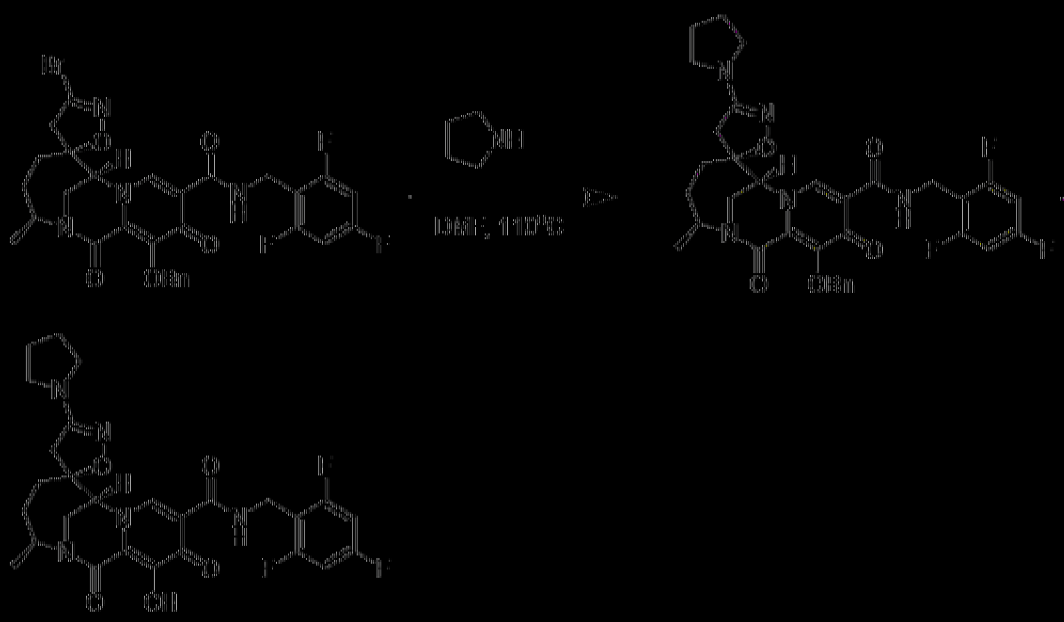
【0515】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3-(三氟甲基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(28 mg, 0.043 mg)溶於DMF (1 mL)中。添加LiCl (12 mg, 0.284 mmol)，且將反應混合物加熱至100 ℃達5 h。將反應混合物用EtOAc (5 mL)稀釋並用1N HCl (10 mL)處理。將有機相分離，且將水相用EtOAc (5 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)及水(10 mL)洗滌，且將所得有機相濃縮至乾。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（用0至100%乙腈/水（具有0.1% TFA））純化並凍乾，以提供(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-3-(三氟甲基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 559.2 [M+H]+；1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.32 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 4.72 – 4.56 (m, 3H), 4.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.06 – 1.85 (m, 3H), 1.63 – 1.51 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例74：(3'S,5S,7'R)-3-(吖丁啶-1-基)-12'-羰基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜𓁹]-10'-羧醯胺之製備：



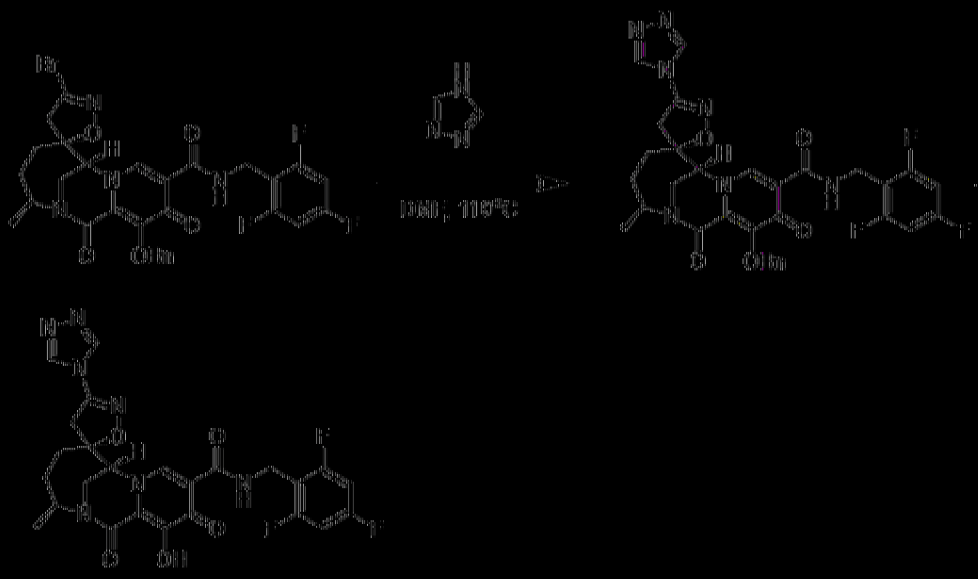
[0516] (3'S,5S,7'R)-3-(吖丁啶-1-基)-12'-羰基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜𓁹]-10'-羧醯胺係以類似於實例52之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用吖丁啶代替二甲胺。MS (m/z) 546.281 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.68 (ddd, J = 29.8, 14.3, 5.6 Hz, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.29 – 4.07 (m, 4H), 3.87 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例75：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(吡咯啶-1-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奎噁啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



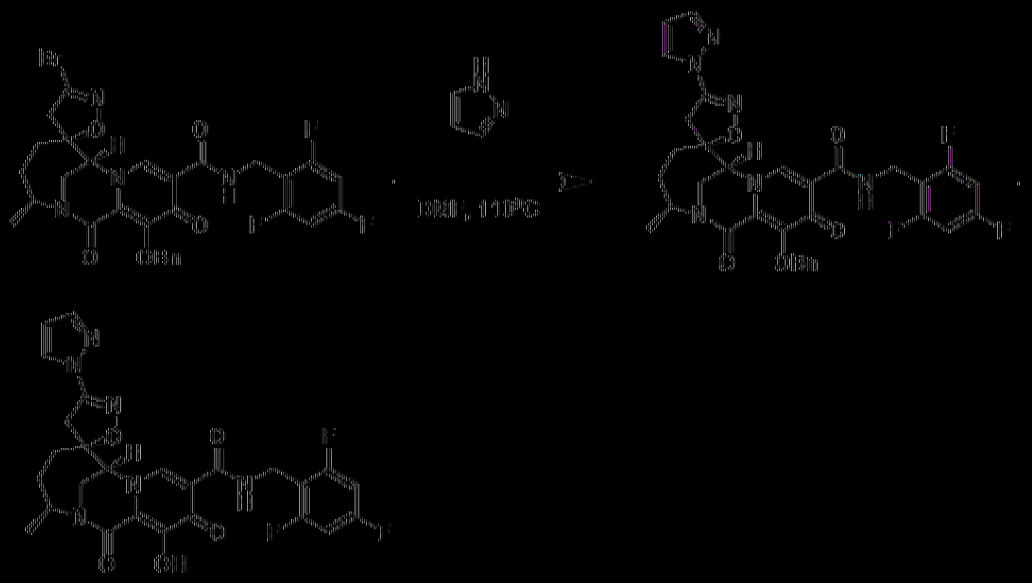
[0517] (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(吡咯啶-1-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奎噁啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺係以類似於實例52之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用吡咯啶代替二甲胺。MS (m/z) 560.221 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.68 (dd, J = 23.3, 5.8 Hz, 3H), 4.38 (s, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 14.9, 2.6 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 23.0 Hz, 4H), 2.95 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.24 – 1.81 (m, 7H), 1.64 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例76：(3'S,5S,7'R)-12'-氮基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧醯胺之製備：



[0518] (3'S,5S,7'R)-12'-氮基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩]-10'-羧醯胺係以類似於實例52之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用1,2,4-三唑代替二甲胺。MS (m/z) 558.177 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.38 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.66 – 4.51 (m, 2H), 3.92 – 3.66 (m, 3H), 3.22 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 3H), 1.33 (dd, J = 14.2, 6.6 Hz, 3H)。

實例77：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(1H-吡唑-1-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奎喏唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭸]-10'-羧醯胺之製備：

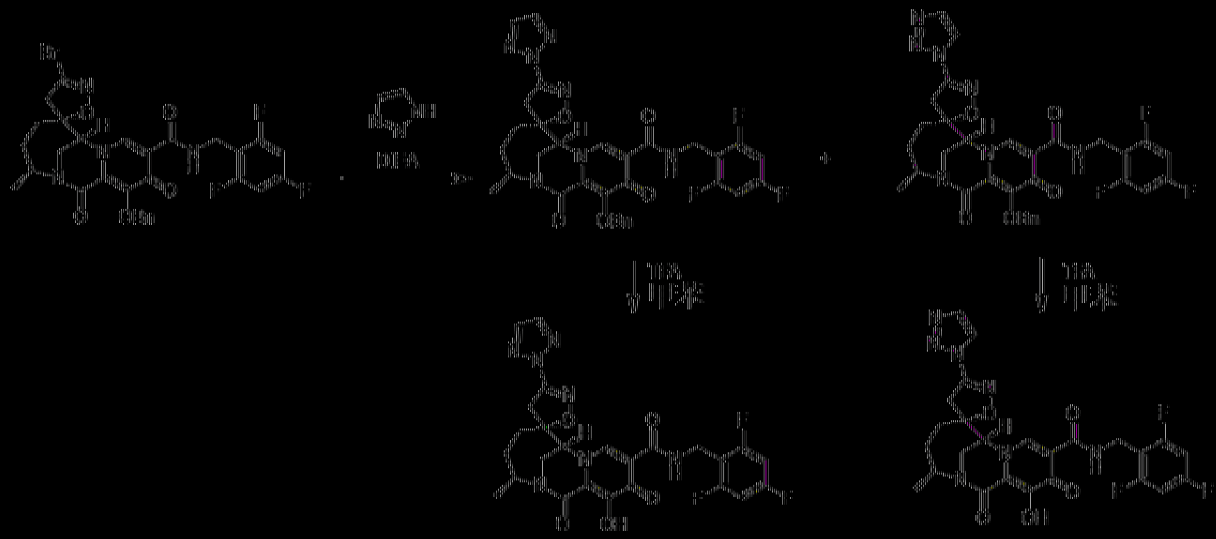


步驟1：(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(1H-吡唑-1-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奎喏唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭸]-10'-羧醯胺之製備：

[0519] (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(1H-吡唑-1-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奎喏唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭸]-10'-羧醯胺係以類似於實例52之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用吡唑代替二甲胺。MS (m/z) 557.17 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.67 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.75 (td, J = 10.4, 9.0, 6.0 Hz,

2H), 3.43 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.11 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例18：(3'S,5S,7'R)-12'-氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺及(3'S,5S,7'R)-12'-氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺及(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：

【0520】 將根據實例36製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(23 mg, 0.0349 mmol)、三唑(23 mg, 0.332 mmol)、及DIEA (27 mg, 0.21 mmol)與DMF (1 mL)混合。將反應混合物在100 ℃下加熱17 h。將所得反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋並用飽和NH4Cl (aq.) (10 mL)及水(10 mL)處理。將有機相分離，且將水相用EtOAc (10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)及水(10 mL)洗滌並濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（用2:1 EtOAc/Hex）純化，以提供(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺及(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。

【0521】 (3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 648.0 [M+H]+。

【0522】 (3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 648.0 [M+H]+。

步驟2：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*3-(2H-1,2,3*-三唑-*2*-基)-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,4H,7'H*-螺*[*異喹唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0523】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(12 mg, 0.0185 mmol)溶於甲苯(1.5 mL)中。添加TFA (2 mL)，且將反應混合物在rt下攪拌17 h。將反應混合物濃縮，且將殘餘物用逆相製備型HPLC（用0至100%乙腈/水（具有0.1% TFA））純化。將含有產物之流份凍乾，以提供(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 558.2 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.95 (br, 2H), 7.00 – 6.76 (m, 2H), 4.81 – 4.44 (m, 4H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.67 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.75 – 1.48 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

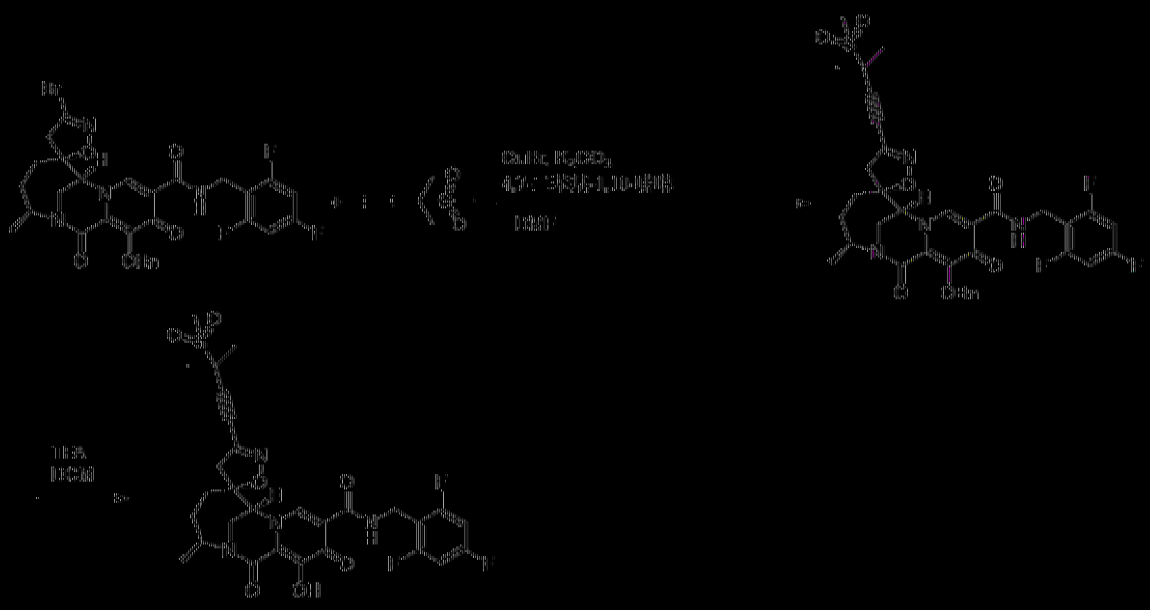
步驟*3*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基*-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基*-3-(1H-1,2,3*-三唑*-1*-基*)-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0524】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於步驟2之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-

1',11'-二側氧基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奎喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺。

MS (m/z): 558.2 [M+H]+；1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.43 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.30 (br, 2H), 6.94–6.73 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.72 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.85–3.80 (m, 3H), 3.49 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.26–2.11 (m, 1H), 2.01 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.76–1.61 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例9：(3'S,5S,7'R)-12'-氧基-3'-甲基-3-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奎喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



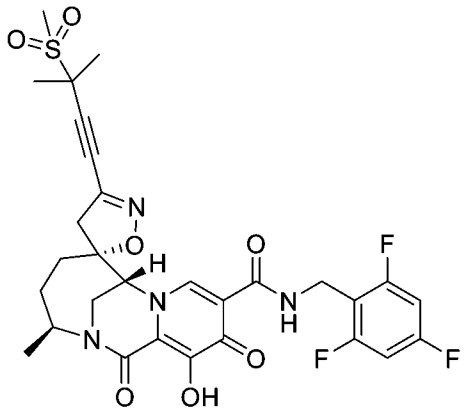
步驟1：(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3'-甲基-3-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奎喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：

【0525】 向根據實例36之步驟1製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(80 mg, 0.121 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中，添加3-甲基-3-甲基磺醯基-丁-1-炔(99.8 mg, 0.682 mmol)、K_2CO_3 (50.7 mg. 0.364 mmol)、CuBr (3.48 mg, 0.024 mmol)、及4,7-二苯基-1,10-啡啉(20.2 mg, 0.067 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌17 h。將反應冷卻至rt。向混合物中添加飽和$NaHCO_3$，用EtOAc萃取，以$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，並藉由矽膠管柱層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 725.00 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基*-3'*-甲基*-3-(3*-甲基*-3-(*甲基磺醯基*)*丁*-1*-炔*-1*-基*)-1',11'*-二側氧基*-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0526】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-3-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(47.0 mg, 0.065 mmol)於DCM (1.5 mL)及TFA (1.5 mL)中之溶液在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（用5至100% H_2O /ACN洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 635.10 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.65 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.75 – 4.63 (m, 4H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 3.19 – 3.05 (m, 4H), 2.81 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.59 (dd, J = 13.9, 11.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

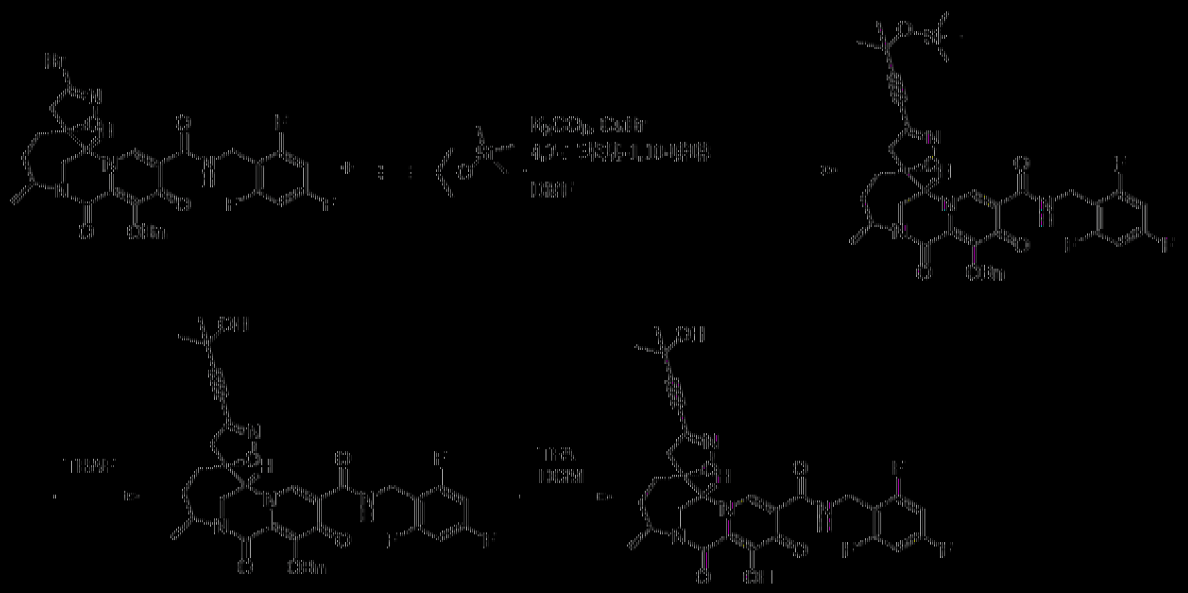
實例80：(3'S,5R,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-3-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0527】 (3'S,5R,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-3-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例79之方式製備，不同之處在於使用根據實例36製備之(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 635.10 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 – 7.13 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 3H), 3.84 –

3.69 (m, 2H), 3.29 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.76 (dt, J = 14.1, 8.9 Hz, 1H), 1.66 (s, 6H), 1.48 – 1.29 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例81：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬟁]-10'-羧醯胺：



步驟1：(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3'-甲基-3-(3-甲基-3-((三甲基矽基)氧基)丁-1-炔-1-基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬟁]-10'-羧醯胺之製備：

[0528] 向根據實例36之步驟1製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-炔-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬟁]-10'-羧醯胺(70 mg, 0.106 mmol)於DMF中之溶液中，添加K_2CO_3 (44 mg, 0.318 mmol)、3-甲基-3-((2-甲基丁-3-炔-2-

基)氧基)矽烷(107 mg, 0.682 mmol)、CuBr (4.5 mg, 0.0318 mmol)、及4,7-二苯基-1,10-啡啉(19 mg, 0.058 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌6 h。將反應混合物冷卻至rt，用水洗滌，並用EtOAc萃取。將有機相以$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，並藉由矽膠管柱層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 736.21 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-(3-*羥基*-3-*甲基丁*-1-*炔*-1-*基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

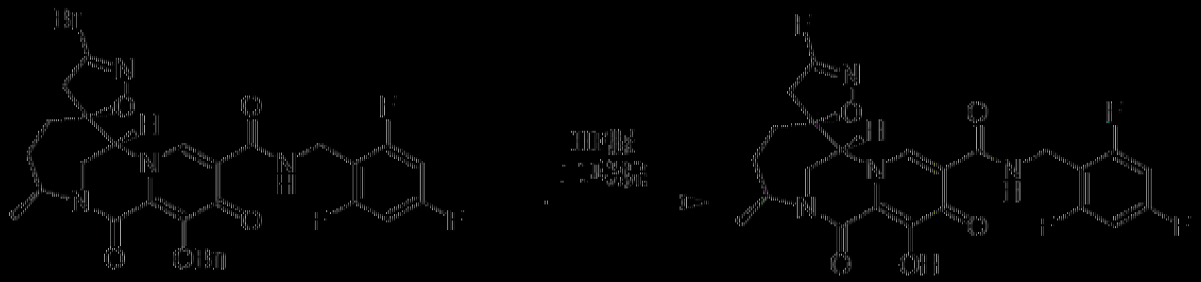
【0529】 在0℃下向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-3-(3-甲基-3-((三甲基矽基)氧基)丁-1-炔-1-基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(5 mg, 0.0068 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中，添加於THF中之四丁基氟化銨(1M, 0.0935 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌1 h。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 663.06 [M+H]+。

步驟*3*：*(3'S,5S,7'R)-12'-*羥基*-3-(3-*羥基*-3-*甲基丁*-1-*炔*-1-*基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0530】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-

5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺於1:1 TFA/DCM (2 mL)中之溶液在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮並藉由逆相製備型HPLC純化（用0至100% H2O/ACN洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 573.14 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.58 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 18.3 Hz, 4H), 3.89 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 3H), 1.52 (d, J = 3.6 Hz, 7H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例82：(3'S,5S,7'R)-3-氟-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



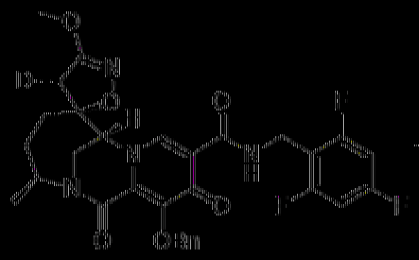
[0531] 將根據實例36製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺(55 mg, 0.0834 mmol)溶於二噁烷(3 mL)中。添加DIEA (0.133 mL, 1.67 mmol)，且將所得反應混合物在60至70 ℃下加熱3 h。將反應混合物用EtOAc (5 mL)稀釋並用水(10 mL)處理。將有機相分離，用水(10 mL)洗滌，並濃縮至乾。將殘餘物溶於ACN中並藉由逆相製備型HPLC使

用0至100%乙腈/水（具有0.1% TFA）純化，凍乾提供(3'S,5S,7'R)-3'-氟-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[吡唑并[5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 509.1 [M+H]+；1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.33 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.64 (dd, J = 14.7, 6.4 Hz, 3H), 4.54 (s, 1H), 3.75 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 18.0, 4.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 17.9, 4.9 Hz, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.27-1.15(m, 1H)。

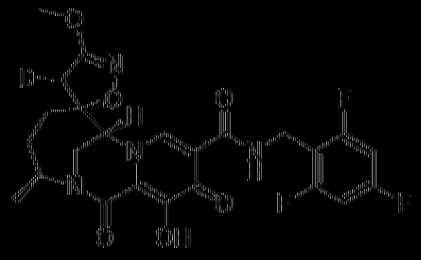
實例83：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[吡唑并[5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-4-羧醯胺之製備：



步驟1



步驟2



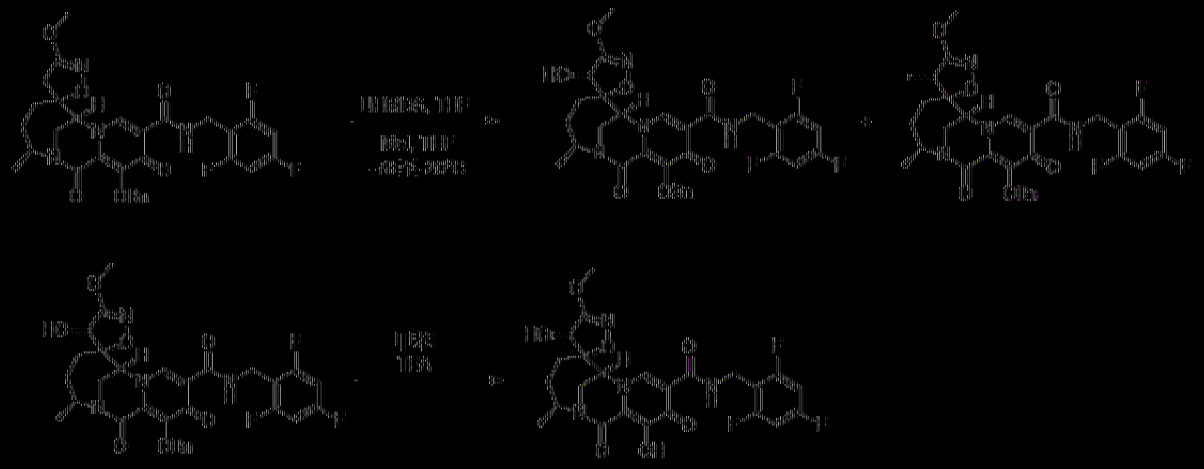
步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-*甲氧基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-4-d-10'-*羧醯胺之製備：

【0532】 向根據實例36製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(26.0 mg, 0.0426 mmol)於CD_3OD (2.0 mL)中之混合物中，添加碳酸鉀(29.4 mg, 0.213 mmol)。將所得混合物加熱至54℃達1.5 h。將反應冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。殘餘物未經進一步純化即供使用。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'-*羥基*-3-*甲氧基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-4-d-10'-*羧醯胺之製備：

【0533】 將來自步驟1之粗製(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-4-d-10'-羧醯胺在100℃下用於DMF (0.6 mL)中之氯化鋰(17.9 mg, 0.426 mmol)處理3 h。將反應混合物冷卻至室溫，過濾，並藉由逆相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H22DF3N4O6之計算H+，理論值：521.16，實測值：522.186。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.58 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.74 – 4.60 (m, 4H), 3.94 – 3.77 (m, 5H), 3.00 (s, 1H), 2.10 – 1.89 (m, 3H), 1.55 (dd, J = 15.2, 11.5 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例84：(3'S,4R,5R,7'R)-4,12'-二溴基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧哚唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：*(3'S,4R,5R,7'R)-12'-*(下氧基)*-4-*溴基*-3-*甲氧基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟下基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[奧哚唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-*羧醯胺及*(3'S,4R,5S,7'R)-12'-*(下氧基)*-3-*甲氧基*-3',4-二*甲基*-1',11'-二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟下基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[奧哚唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-*羧醯胺之製備：

[0534] (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(下氧基)-4-溴基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧哚唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺及(3'S,4R,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-甲氧基-3',4-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧哚唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺係以類似於實例

31之步驟1之方式製備，不同之處在於使用根據實例36製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 627.005 $[M+H]^+$及MS (m/z) 624.013 $[M+H]^+$。

步驟*2*：*(3'S,4R,5R,7'R)-4,12'*-二羥基-*3*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0535】 (3'S,4R,5R,7'R)-4,12'-二羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例31之步驟2之方式合成，不同之處在於使用在步驟1中製備之(3'S,4R,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-4-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-4-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 537.115 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.12 (dd, J = 7.3, 4.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.90 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 4.85 – 4.75 (m, 1H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (dd,

J = 14.8, 1.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 14.8, 2.7 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 13.0, 7.9 Hz, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例85：(3'S,4R,5S,7'R)-12'-羥基-3-甲氧基-3',4'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[奧啉唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



[0536] (3'S,4R,5S,7'R)-12'-羥基-3-甲氧基-3',4'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[奧啉唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺係以類似於實例23之步驟2之方式合成，不同之處在於使用根據實例84製備之(3'S,4R,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3-甲氧基-3',4'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[奧啉唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺代替(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3,3',4'-三甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[奧啉唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 535.11 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-*d*) δ 10.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.74 – 6.64 (m, 2H), 4.87 – 4.73 (m, 2H), 4.72 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 14.4, 5.3

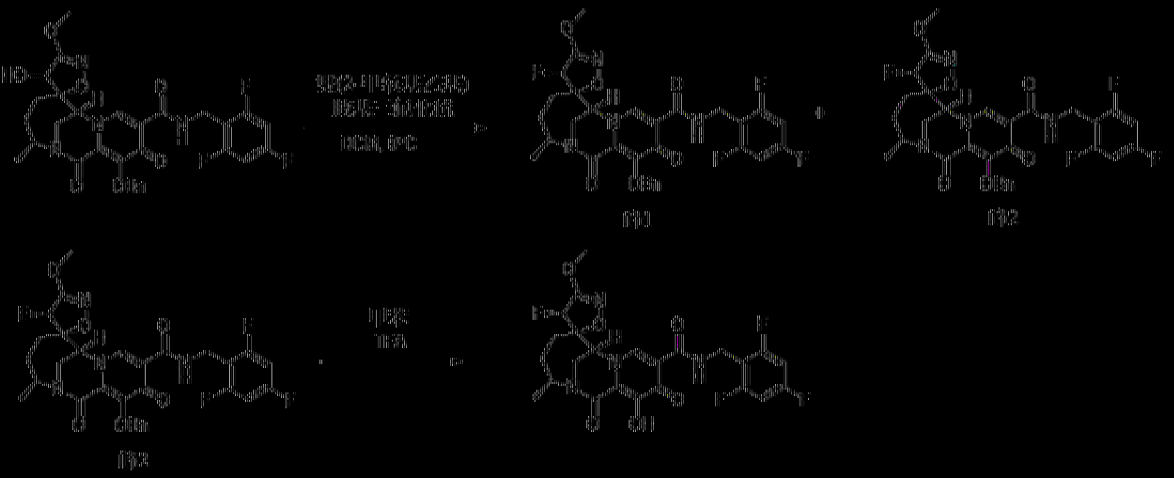
C26/131A.docx

第 314 頁，共 488 頁(發明說明書)

TW 202446773 A 2024/12/01 TW 113130819 TW 202446773 A0101 TW 113130819

Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 2.09 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 1.65 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

實例86：(3'S,4S,5R,7'R)-4-氟-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧啉唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：*(3'S,4R,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟-6-[2H]下苄基)-4-氟-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧啉唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺及(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-4-氟-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧啉唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：*

[0537] (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟-6-[2H]下苄基)-4-氟-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧啉唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺及(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-4-氟

-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例27之步驟1之方式製備，不同之處在於使用根據實例84製備之(3'S,4R,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-4-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。

【0538】 峰1：MS (m/z) 629.022 $[M+H]^+$。

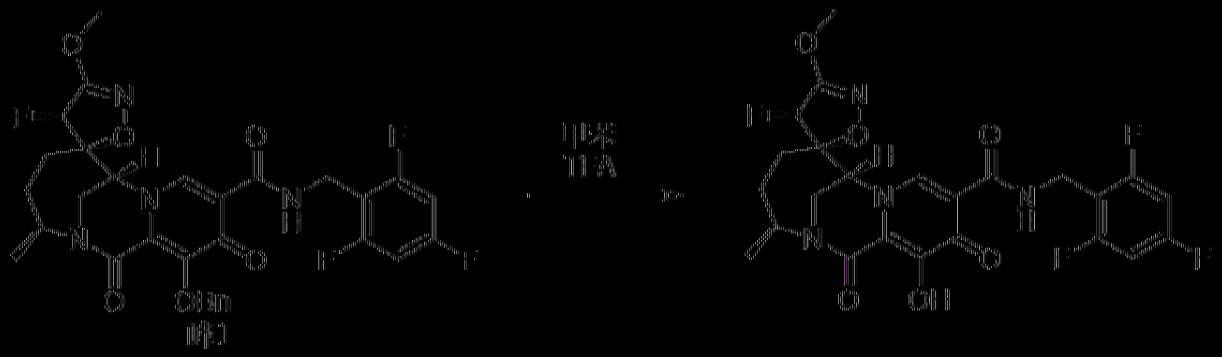
【0539】 峰2：MS (m/z) 629.007 $[M+H]^+$。

步驟*2*：*(3'S,4S,5R,7'R)-4*-氟-*12'*-羥基-*3*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0540】 (3'S,4S,5R,7'R)-4-氟-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例27之步驟2之方式製備，不同之處在於使用在步驟1中製備之(3'S,4S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-4-氟-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺（峰2）代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-氟-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。

MS (m/z) 539.039 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 54.1 Hz, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82 – 3.70 (m, 2H), 2.16 – 1.88 (m, 3H), 1.73 (dd, J = 15.7, 6.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

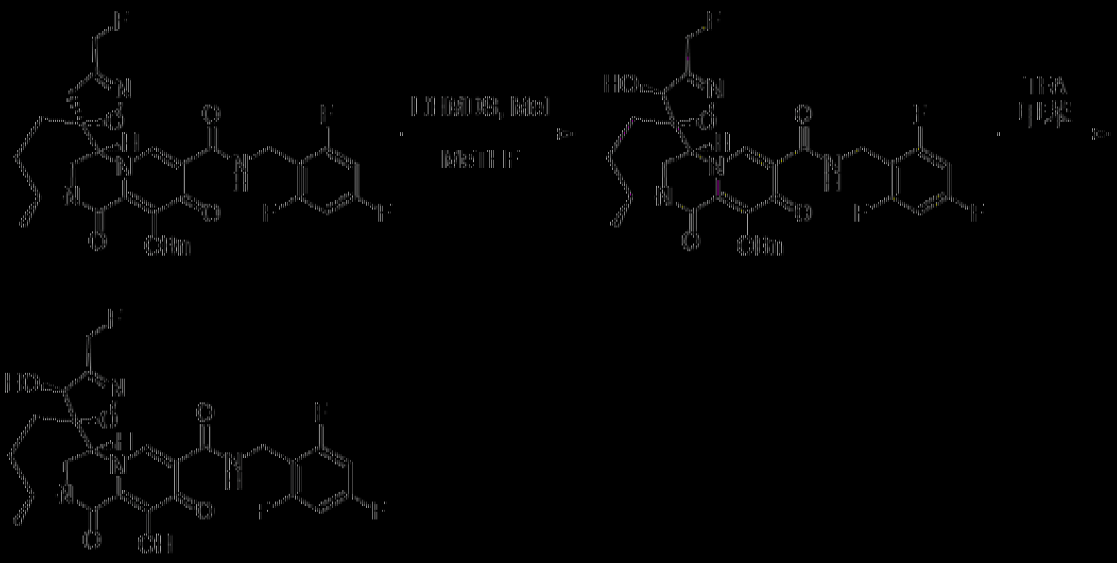
實例87：(3'S,4R,5R,7'R)-4-氟-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



[0541] (3'S,4R,5R,7'R)-4-氟-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺係以類似於實例27之步驟2之方式製備，不同之處在於使用在實例86之步驟1中製備之(3'S,4R,5R,7'R)-12'-(下氧基)-4-氟-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺（峰2）代替(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟苯基)-4-氟-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-

1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧唑啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 539.061 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.77 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.48 – 1.41 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

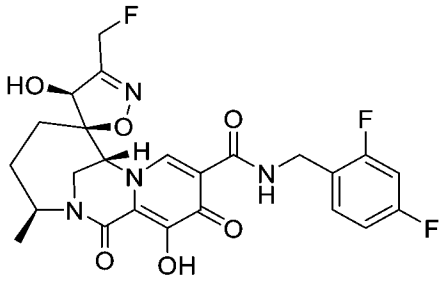
實例88：(3'S,4S,5R,7'R)-3-(氟甲基)-4,12'-二甲基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧唑啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：



[0542] (3'S,4S,5R,7'R)-3-(氟甲基)-4,12'-二甲基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧唑啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺係以類似於實例31之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用根據實例19製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(氟甲基)-3'-甲基-

1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺、及使用2-甲基四氫呋喃代替THF作為溶劑。MS (m/z) 539.1 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.04 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.68 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.84 (dt, J = 12.8, 6.5 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 16.3, 6.6 Hz, 1H), 2.17 – 1.93 (m, 3H), 1.85 – 1.65 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

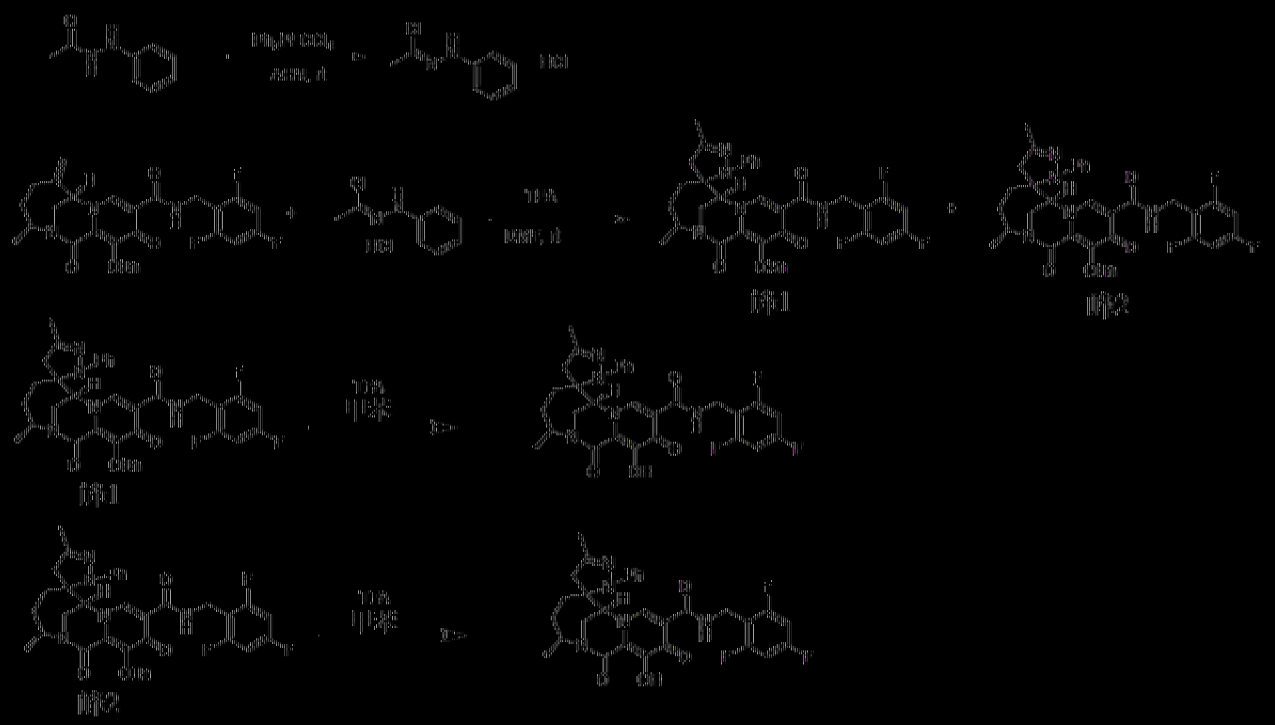
實例89：(3'S,4S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(氟甲基)-4,12'-二羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0543】 (3'S,4S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(氟甲基)-4,12'-二羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例88之方式製備，不同之處在於

使用根據實例17製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(氟甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-(氟甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 521.66 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 11.58 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.84 (dt, J = 14.4, 7.5 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 14.6, 2.6 Hz, 2H), 2.38 (dd, J = 16.4, 6.7 Hz, 1H), 2.12 (dt, J = 14.4, 6.7 Hz, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.70 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.35 (m, 3H)。

實例90：(3'S,7'R)-12'-羥基-3',5-二甲基-1',11'-二側氧基-2-苯基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',2,4,4',5',11'-六氫-3'H,7'H-螺[吡唑-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺及(3'S,7'R)-12'-羥基-3',5-二甲基-1',11'-二側氧基-2-苯基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',2,4,4',5',11'-六氫-3'H,7'H-螺[吡唑-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(Z) N* 苯其乙醯出肼醯氯*((Z) N phenylacetohydrazonoyl chloride)*之製備：

[0544] 在rt下向N' 苯其乙醯肼(1.195 g, 7.96 mmol)及三苯膦(2.50 g, 9.55 mmol, 1.2 equiv)於ACN (30 mL)中之溶液中，添加四氯化碳(3.67 g, 23.9 mmol, 3 equiv)。在攪拌過夜之後，移除溶劑，且殘餘物未經純化即用於下一步驟中。

步驟*2*：*(3'S,7'R) 12'* (下氧其) *3',5'* 二甲其 *1',11'* 二側氧其 *2* 苯其 *N (2,4,6* 三氟下其) *1',2,4,4',5',11'* 六氫 *3'H,7'H* 螺*/*吡唑 *3,6' [2,7]*甲橋吡啶并*[1,2 a][1,4]* 二偶氮辛*/ 10'* 羧醯胺及*(3'S,7'R) 12'* (下氧其) *3',5'* 二甲其 *1',11'* 二側氧其 *2* 苯其 *N (2,4,6* 三氟下其) *1',2,4,4',5',11'* 六氫 *3'H,7'H* 螺*/*吡唑 *3,6' [2,7]*甲橋吡啶并*[1,2 a][1,4]* 二偶氮辛*/ 10'* 羧醯胺之製備：

[0545] 在rt下向中間物C (137 mg, 0.255 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中，添加(*Z*) N 苯其乙醯出肼醯氯(129 mg, 0.765 mmol)及TEA (258 mg, 2.55 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由

矽膠管柱層析法純化，以給出(3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3',5-二甲基-1',11'-二側氧基-2-苯基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',2,4,4',5',11'-六氫-3'H,7'H-螺[吡唑-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺（峰1）及(3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3',5-二甲基-1',11'-二側氧基-2-苯基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',2,4,4',5',11'-六氫-3'H,7'H-螺[吡唑-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺（峰2）。

【0546】 峰1：MS (m/z) 668.043 $[M-H]^-$。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 5H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.95 (dd, J = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 5.45 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 14.4, 2.7 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 14.5, 1.6 Hz, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 1H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0547】 峰2：MS (m/z) 668.04 $[M-H]^-$.，1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 5H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.95 (dd, J = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 5.45 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 14.4, 2.7 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 14.5, 1.6 Hz, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 1H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟*3*：*(3'S,7'R)-12'*-羥基*-3',5*-二甲基*-1',11'*-二側氧基*-2*-苯基*-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',2,4,4',5',11'*-六氫*-3'H,7'H*-螺*[*吡唑*-3,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

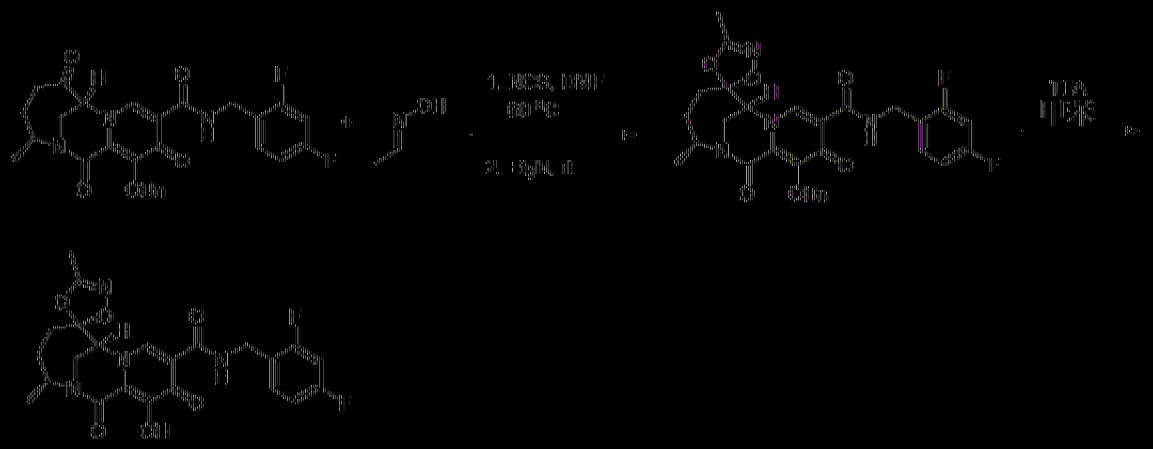
【0548】 (3'S,7'R)-12'-羥基-3',5-二甲基-1',11'-二側氧基-2-苯基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',2,4,4',5',11'-六氫-3'H,7'H-螺[吡唑-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例3之步驟2之方式製備，不同之處在於使用(3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3',5-二甲基-1',11'-二側氧基-2-苯基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',2,4,4',5',11'-六氫-3'H,7'H-螺[吡唑-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺（峰1）代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 578.001 $[M-H]^-$。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.27 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.02 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 2H), 5.99 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 5.51 – 5.44 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (dd, J = 14.3, 2.7 Hz, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.22-2.02 (m 1H), 1.93 – 1.83 (m, 3H), 1.46 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

步驟*4*：*(3'S,7'R)-12'*-羥基-*3',5*-二甲基-*1',11'*-二側氧基-*2*-苯基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',2,4,4',5',11'*-六氫-*3'H,7'H*-螺*[*吡唑-*3,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0549】 (3'S,7'R)-12'-羥基-3',5-二甲基-1',11'-二側氧基-2-苯基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',2,4,4',5',11'-六氫-3'H,7'H-螺[吡唑-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例3之步驟2之方式製備，不同之處在於使用(3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3',5-二甲基-1',11'-二側氧基-2-苯基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',2,4,4',5',11'-六氫-3'H,7'H-螺[吡唑-3,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮

-螺[1,4,2]-吡啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮辛-10'-羧醯胺（峰2）代替(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異吲唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮辛]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 580.125 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.42 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.71 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.62 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 3H), 2.01 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.47 (dd, J = 15.9, 10.5 Hz, 1H), 1.24 – 1.13 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

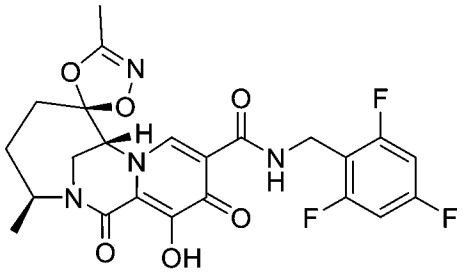
實例91：(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟下基)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4,2]-二吡啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮辛]-10'-羧醯胺之製備：



[0550] (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟下基)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4,2]-二吡啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮辛]-10'-羧醯胺係以類似於實例1之方式製備，不同之處在於使用根據實例56

製備之(3S,7R)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺代替中間物F。MS (m/z) 489.086 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-*d*) δ 10.50 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.37 (td, *J* = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 6.94 – 6.79 (m, 2H), 4.83 – 4.59 (m, 3H), 4.32 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 1.87 (dd, *J* = 13.1, 2.5 Hz, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

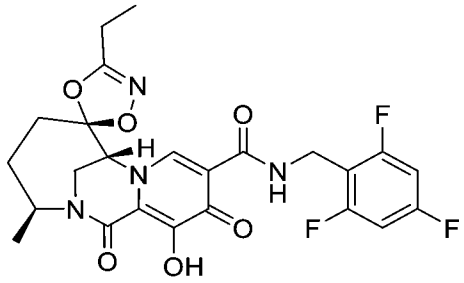
實例92：(3'S,5R,7'R)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4,2]二噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0551】 (3'S,5R,7'R)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4,2]二噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例91之方式製備，不同之處在於使用根據實例55製備之(3S,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺代替(3S,7R)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-

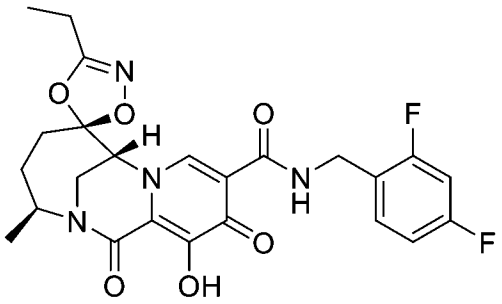
3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺。MS (m/z) 507.15 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.22 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.75 – 6.54 (m, 2H), 4.88 – 4.66 (m, 2H), 4.58 (dd, J = 14.5, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 3.83 – 3.60 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 2H), 1.91 – 1.73 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例93：(3'S,5R,7'R)-3-乙基-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4,2]二噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



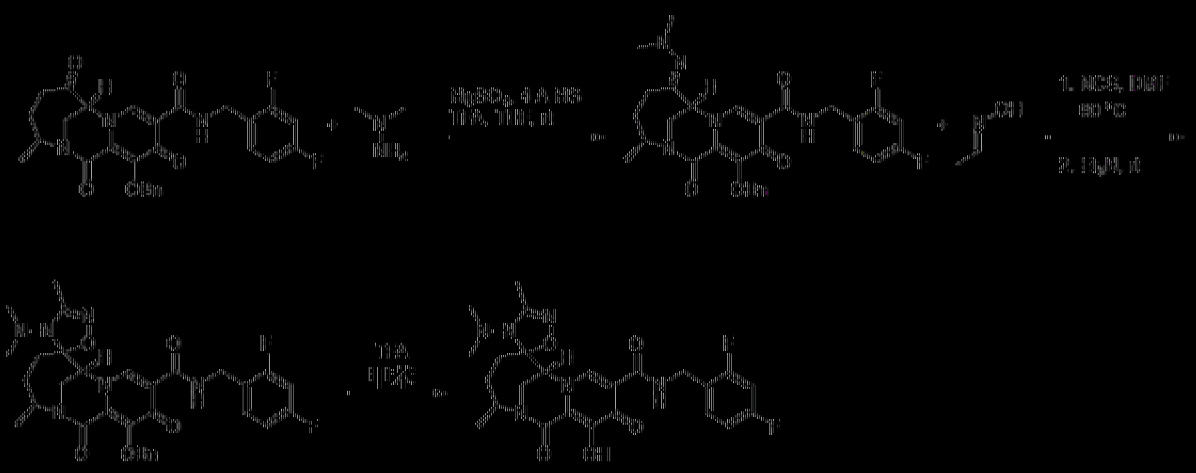
【0552】 (3'S,5R,7'R)-3-乙基-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4,2]二噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例92之方式製備，不同之處在於使用N-羥基丙醯亞胺醯氯代替N-羥基乙醯亞胺醯氯。MS (m/z) 521.15 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.35 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.76 – 6.63 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.76 (dd, J = 14, 12.3 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實例94：(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-3-乙基-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4,2]二噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0553】 (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-3-乙基-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4,2]二噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例91之方式製備，不同之處在於使用N-羥基丙醯亞胺醯氯代替N-羥基乙醯亞胺醯氯。MS (m/z) 503.18 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.41 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.36 (td, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 6.90 – 6.78 (m, 2H), 4.82 – 4.57 (m, 3H), 4.31 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 2H), 2.45 (qd, J = 7.5, 5.2 Hz, 2H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.76 (dd, J = 13.9, 12.3 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實例95：(3'S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-4-(二甲基胺基)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：*(3S,7R)-12-(*下氧基*)-N-(2,4-*二氟下基*)-6-(2,2-*二甲基丙醯基*)-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-1,4,5,6,7,11-*六氫-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮𡯂-10-羧醯胺之製備：

[0554] 在rt下向根據實例56之步驟2製備之(3S,7R)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂-10-羧醯胺(666 mg, 11.3 mmol)及1,1-二甲肼(82.3 mg, 1.37 mmol)於THF (3 mL)中之混合物中，添加$MgSO_4$ (150 mg)、4A分子篩(200 mg)、及TFA (0.2 mL)。在2 h之後，將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋並過濾，以移除固體。將濾液濃縮並藉由矽膠管柱層析法純化，以給出標題化合物。MS (m/z) 564.205 [M+H]+。

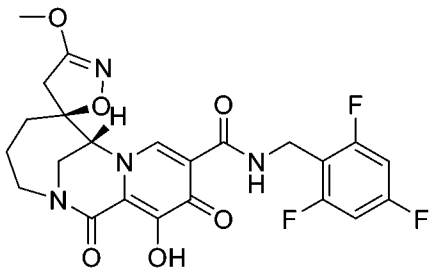
步驟2：*(3'S,7'R)-12'-(*下氧基*)-N-(2,4-*二氟下基*)-4'-(*二甲基肼基*)-3,3'-*二甲基-1',11'-*二側氧基-1',4',5',11'-*四氫-3'H,4H,7'H-*螺[1,2,4]*噁二唑-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]*二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：

【0555】 (3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-(二甲基胺基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例1之步驟1之方式製備，不同之處在於使用來自步驟1之(3S,7R)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-6-(2,2-二甲基亞肼基)-3-甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺代替中間物F。MS (m/z) 621.164 $[M+H]^+$。

步驟*3*：*(3'S,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-4-(*二甲基胺基*)-12'-*羥基*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[[1,2,4]*噁二唑-5,6'-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

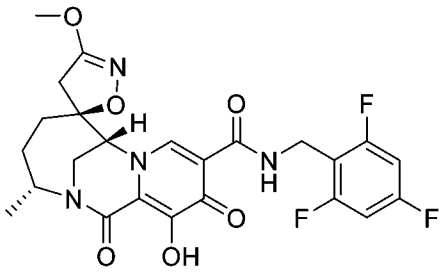
【0556】 (3'S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-4-(二甲基胺基)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例1之步驟2之方式製備，不同之處在於使用(3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-(二甲基胺基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 531.073 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 6.83 (td, J = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 4.74 (tt, J = 13.2, 6.3 Hz, 2H), 4.60 (dd, J = 15.3, 5.6 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 15.3, 3.2 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 99.0 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 2.01 – 1.97 (m, 2H), 1.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例96：(5S,7'R)-12'-羥基-3-甲氧基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



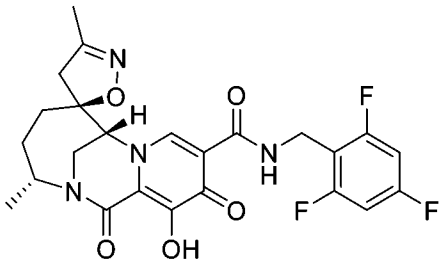
【0557】 (5S,7'R)-12'-羥基-3-甲氧基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例36之方式合成，不同之處在於使用苄基(3S)-3-(苄氧基羰基胺基)-2,3,4,7-四氫氮呯-1-羧酸酯代替苄基(3S,7S)-3-(苄氧基羰基胺基)-7-甲基-2,3,4,7-四氫氮呯-1-羧酸酯。LCMS-ESI+ (m/z)：C23H21F3N4O6之計算H+，理論值：506.14，實測值：507.182。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 4.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.22 – 3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.43 – 1.29 (m, 1H)。

實例97：(3'R,5S,7'R)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



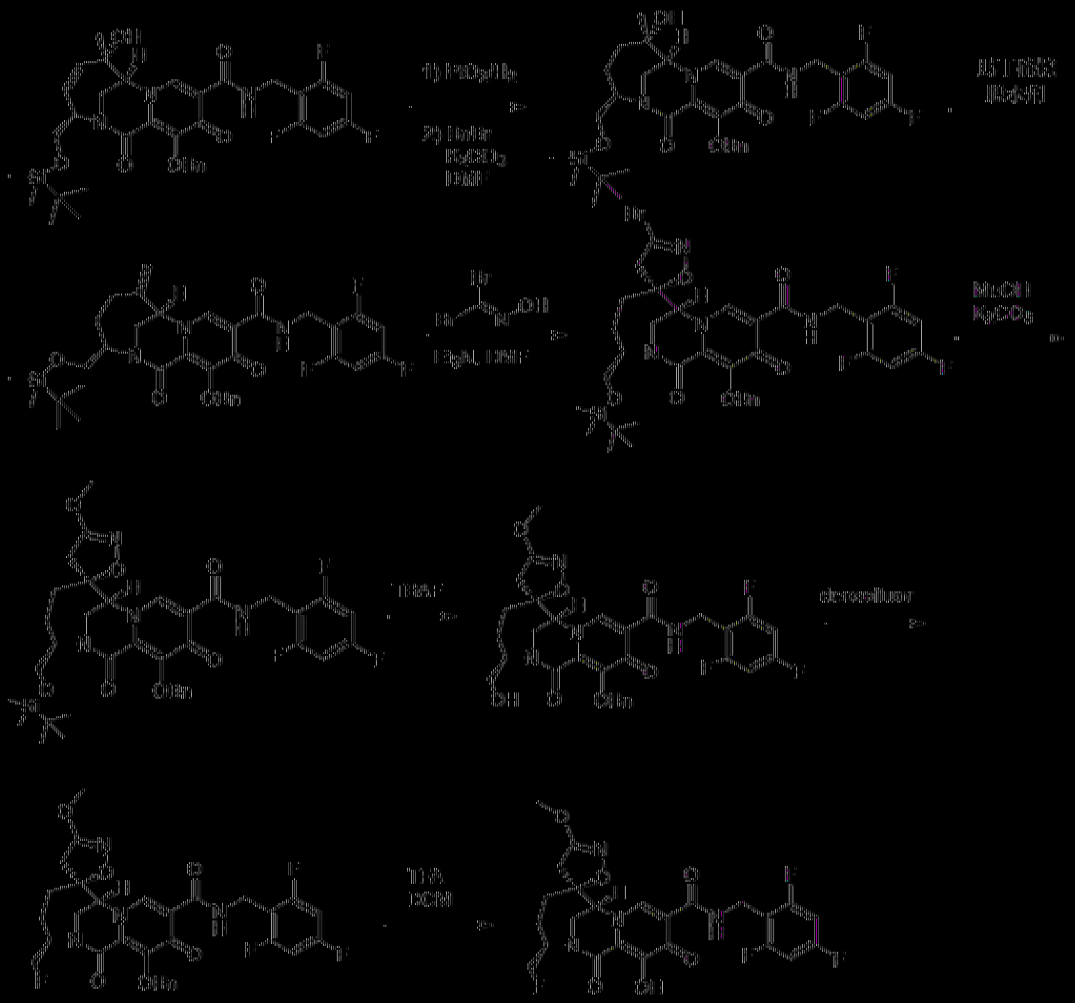
【0558】 (3'R,5S,7'R)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例36之方式合成，不同之處在於使用根據WO2022072520製備之苄基(3S,7R)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-7-甲基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呯-1-羧酸酯代替苄基(3S,7S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-7-甲基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呯-1-羧酸酯。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H23F3N4O6之計算H+，理論值：520.16，實測值：521.148。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 2H), 4.00 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 – 3.73 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.75 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例98：(3'R,5S,7'R)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0559】 (3'R,5S,7'R)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例3之方式合成，不同之處在於使用根據WO2022072520製備之苄基(3S,7R)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-7-甲基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呯-1-羧酸酯代替苄基(3S,7S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-7-甲基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呯-1-羧酸酯。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H23F3N4O5之計算H+，理論值：504.16，實測值：505.142。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 2H), 4.75 – 4.59 (m, 3H), 4.02 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 2H), 2.91 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.04 (ddd, J = 15.0, 5.7, 3.3 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.75 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例99：(3'R,5S,7'R)-3'-(氟甲基)-12'-羥基-3-甲氧基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[吡咯烷-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜𓯝]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3R,6S,7R)-12-(下氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-羥基-6-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜𓯝-10-羧醯胺之製備：

[0560] 向(3R,6S,7R)-12-(下氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-羥基-6-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲

橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(112 mg, 0.164 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中，添加PtO_2 (15 mg)。將反應混合物在rt下在H_2氣氛下攪拌過夜。接著將反應混合物通過矽藻土過濾，且在真空下移除揮發物。將殘餘物溶於DMF (1 mL)中，且添加K_2CO_3 (11.6 mg, 0.84 mmol)及溴化苄(8.61 mg, 0.05 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌5 h。向混合物中添加水，用EtOAc萃取。將有機相分離並以$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 686.01 [M+H]+。

步驟*2*：*(3R,7S)-12-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-6-*亞甲基-*1,11-*二側氧基-*N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,6,7,11-*四氫-*3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧-*10-*羧醯胺之製備：

【0561】 向(3R,6S,7R)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-羥基-6-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(97 mg, 0.141 mmol)於甲苯(2.0 mL)中之溶液中，添加馬丁硫烷脫水劑(190 mg, 0.382 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌1 h。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（用0至100%己烷/EtOAc洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 668.45 [M+H]+。

步驟*3*：*(3'R,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3-*溴*-3'-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-1',11'-*二側氧基-*N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫-*3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑-*5,6'-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0562】 向(3R,7S)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛-10-羧醯胺(88 mg, 0.132 mmol)於EtOAc (3 mL)中之溶液中，添加K_2CO_3 (55 mg, 0.395 mmol)及二溴甲酮肟(53 mg, 0.264 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。向反應混合物中添加水，用EtOAc萃取，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。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。

步驟*4*：*(3'R,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-3'*-甲氧基*-1',11'*-二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮辛*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0563】 向(3'R,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛]-10'-羧醯胺(68 mg, 0.086 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中，添加K_2CO_3 (48 mg, 0.34 mmol)。將反應混合物在55℃下加熱過夜，冷卻至rt，並濃縮。將殘餘物用水洗滌，用EtOAc萃取，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) 740.99 [M+H]+。

步驟*5*：*(3'R,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'-(*羥甲基*)-3'*-甲氧基*-1',11'*-二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮辛*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0564】 將(3'R,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3-甲氧基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(34 mg, 0.046 mmol)於THF (2 mL)中之溶液在0℃下攪拌，同時添加於THF中之1 M TBAF (0.063 mL, 0.063 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌2 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和NH4Cl洗滌，並用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) 627.05 [M+H]+。

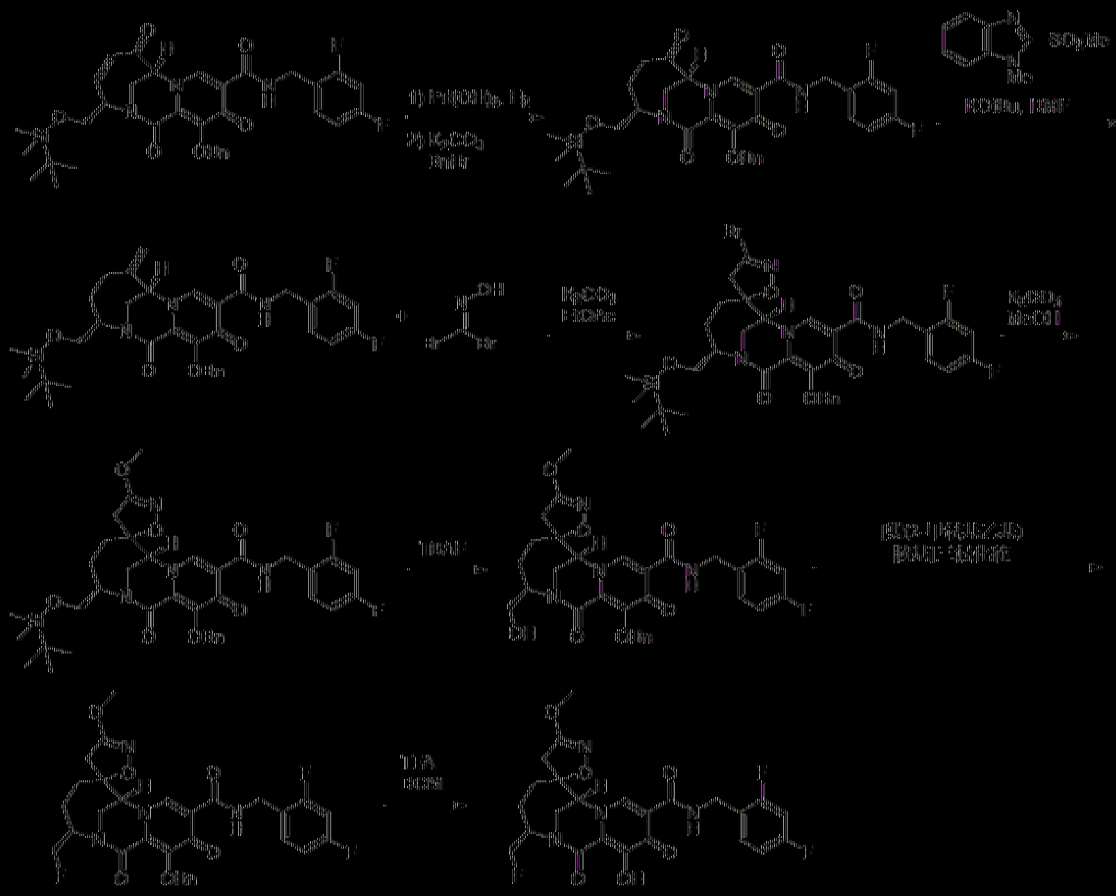
步驟*6*：*(3'R,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'-(*氟甲基*)-3-*甲氧基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[異噁唑-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0565】 在0℃下向(3'R,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-(羥甲基)-3-甲氧基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(30 mg, 0.048 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中，添加[雙(2-甲氧基)胺基]三氟化硫（於甲苯中之50 wt%溶液，65 mg，0.144 mmol）。將反應混合物在0℃下攪拌1.5 h。將反應混合物用飽和NaHCO3溶液淬滅並用EtOAc萃取。將有機層分離，以$MgSO_4$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），以給出標題化合物。MS (m/z) 628.98 [M+H]+。

步驟*7*：*(3'R,5S,7'R)-3'-(*氟甲基*)-12'-*羥基*-3-*甲氧基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0566】 將(3'R,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-(氟甲基)-3-甲氧基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(13 mg, 0.021 mmol)於DCM (1 mL)及TFA (1 mL)中之溶液在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮並藉由逆相製備型HPLC純化（用5至100%乙腈/水洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 539.15 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.56 (s, 1H), 6.98 – 6.85 (m, 2H), 4.79 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 15.6 Hz, 4H), 4.56 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 15.1, 11.8 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 15.8, 11.8 Hz, 1H)。

實例100：(3'R,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-(氟甲基)-12'-羥基-3-甲氧基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3R,7R)-12-*(下氧基*)-3-*((([三級]丁基二甲基矽基)氧基)甲基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-1,6,11-*三側氧基*-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮辛-10-*羧醯胺之製備：

[0567] 將以類似於實例54之步驟1至步驟4之方式製備（不同之處在於在步驟2中使用甲基3-(下氧基)-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-羧酸酯代替甲基3-(下氧基)-4-側氧基-5-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-4H-哌喃-2-羧酸酯）之(3R,7R)-12-(下氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-1,6,11-三側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛-10-羧醯胺(350 mg, 0.539 mmol)溶於EtOH (2 mL)中，且添加碳載Pd(OH)2 (84 mg, 0.12 mmol)。將反應混合物在rt下在H2氣球下攪拌2 h。將反應混合物通

過矽藻土過濾，且將濾液濃縮。將殘餘物溶於DMF (3 mL)中。向溶液中添加K_2CO_3 (113 mg, 0.819 mmol)及溴化苄(74 mg, 0.432 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。向混合物中添加水，接著用EtOAc萃取，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（用0至100% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z): 651.93 [M+H]+。

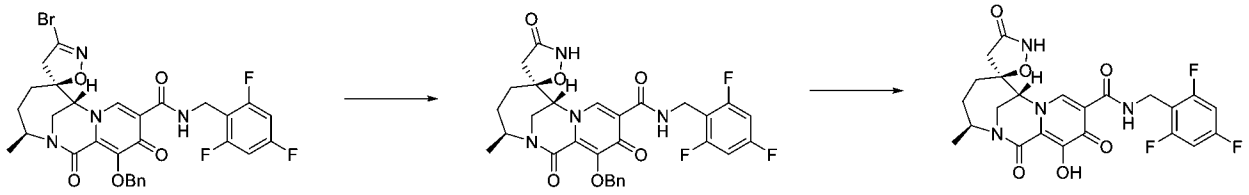
步驟*2*：*(3R,7S)-12-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-6-*亞甲基*-1,11-*二側氧基*-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0568】 向(3R,7R)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-1,6,11-三側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(352 mg, 0.54 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中，添加1-甲基-2-甲基磺醯基-苯并咪唑(148 mg, 0.70 mmol)及三級丁醇鉀(152 mg, 1.35 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌1 h。將反應混合物冷卻至0℃並藉由緩慢添加1N HCl淬滅。將混合物用EtOAc萃取，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以給出標題化合物。MS (m/z): 650.01 [M+H]+。

步驟*3*至步驟*7*：*(3'R,5S,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3'-(*氟甲基*)-12'-*羥基*-3-*甲氧基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[異噁唑-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0569】 此標題化合物係以類似於實例91中之(3'R,5S,7'R)-3'-(氟甲基)-12'-羥基-3-甲氧基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之方式製備，不同之處在於在步驟3中分別使用(3R,7S)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-6-亞甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺、K_2CO_3、及EtOAc代替(3R,7S)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺、Et_3N、及DMF。MS (m/z): 521.15 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.56 (s, 1H), 7.46 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 – 6.87 (m, 2H), 4.73 – 4.44 (m, 5H), 4.07 – 3.91 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.06 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.31 – 2.12 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 15.7, 11.8 Hz, 1H)。

實例101：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'*-甲基*-1',3,11'*-三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,7'H-*螺*[*異喔唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

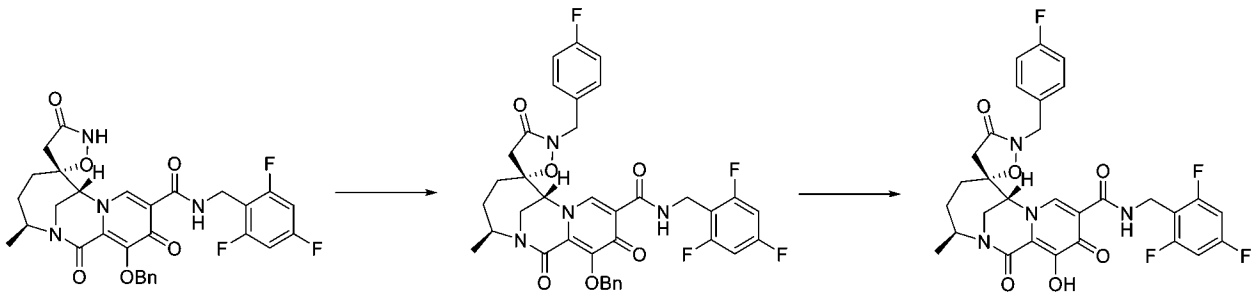
【0570】 在室溫下向根據實例36製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(10 mg, 0.0152 mmol)於DMSO (0.3 mL)中之混合物中，添加1N NaOH (0.1 mL)。將所得混合物加熱至80℃達1 h。接著將反應冷卻至室溫，用TFA (0.2 mL)酸化，過濾，並藉由逆相層析法純化。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.30 (m, 3H), 6.95 – 6.81 (m, 2H), 5.34 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.74 (dt, J = 10.9, 6.6 Hz, 1H), 4.70 – 4.58 (m, 2H), 4.52 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 3.70 – 3.52 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.51 (ddd, J = 15.9, 12.0, 1.2 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',3,11'-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[*異喔唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0571】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(9 mg, 0.0152 mmol)在室溫下用甲苯(0.3 mL)及TFA (0.3 mL)之混合物處理過夜。將反應濃縮並藉由逆相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：

C23H21F3N4O6之計算H+，理論值：506.14，實測值：507.167。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.42 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.63 – 4.46 (m, 3H), 3.71 (qd, J = 15.0, 2.3 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 1H), 1.97 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.90 – 1.65 (m, 2H), 1.34 (dd, J = 15.8, 11.6 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例102：(3'S,5R,7'R)-2-(4-氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-2-(4-*氟苄基*)-3'-*甲基*-1',3,11'-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[*異喔唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0572】 向以類似於實例101之步驟1之方式製備（不同之處在於使用根據實例36製備之(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并

[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺）之(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(20 mg, 0.0335 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中，添加1-(溴甲基)-4-氟-苯(7.6 mg, 0.0402 mmol)、K_2CO_3 (13.9 mg, 0.101 mmol)、及KI (1.67 mg, 0.04 mmol)。將所得混合物加熱至110℃達1 h。將反應冷卻至rt，過濾，並藉由逆相製備型HPLC純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C37H32F4N4O6之計算H+，理論值：704.23，實測值：705.062。

步驟*2*：*(3'S,5R,7'R)-2-(4-*氟苄基*)-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',3,11'-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺[異喔唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0573】 將(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-2-(4-氟苄基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺在室溫下用甲苯(0.3 mL)及TFA (0.3 mL)之混合物處理過夜。將反應濃縮，藉由逆相製備型HPLC純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C30H26F4N4O6之計算H+，理論值：614.18，實測值：615.147。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 5.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.86 – 4.82 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.63 (dt, J = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.91 – 3.77 (m, 2H), 3.12 – 2.97 (m, 2H), 2.10 (dq, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 1.51 (dt, J = 15.1, 11.2 Hz, 1H), 1.42 – 1.35 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例103：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-2'-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𓰇-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3S,7R)-12*-羥基-3-甲基-*1,6,11*-三側氧基-*N*-*(2,4,6*-三氟苄基)-*1,4,5,6,7,11*-六氫-*3H*-*2,7*-甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮𓰇-*10*-羧醯胺之製備：

[0574]　向(3S,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𓰇-10-羧醯胺(6.0 g, 11.2 mmol)於EtOH (200 mL)及EtOAc (70 mL)之混合物中之溶液中，添加20% Pd(OH)2/C（50wt%水，1800 mg）。將所得混合物除氣並用氮氣沖洗三次，接著除氣並用氫氣沖洗三次，之後將其在氫氣球下氫化過夜。接著將反應除氣並用氮氣沖洗，用DCM (100 mL)及EtOAc (100 mL)稀釋，攪拌30 min，過濾，並

濃縮，直接用於下一步驟中。LCMS-ESI+ (m/z)：496.152 [M+H+2MeOH-H_2O]$^+$。

步驟*2*：*(3S,7R)-12*-甲氧基-*3*-甲基-*1,6,11*-三側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1,4,5,6,7,11*-六氫-*3H-2,7*-甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧-*10*-羧醯胺之製備：

【0575】 在室溫下向來自步驟1之(3S,7R)-12-羥基-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺於DMF (55 mL)中之溶液中，添加碳酸鉀(3081 mg, 22.3 mmol)及碘甲烷(1.9 g, 13.4 mmol)。將所得混合物攪拌過夜。接著將反應通過矽藻土過濾，用DMF (12 mL)潤洗，並直接用於下一步驟中。LCMS-ESI+ (m/z)：482.206 [M+H+H_2O]$^+$。

步驟*3*：*(3S,7S)-12*-甲氧基-*3*-甲基-*6*-亞甲基-*1,11*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1,4,5,6,7,11*-六氫-*3H-2,7*-甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧-*10*-羧醯胺之製備：

【0576】 將來自步驟2之DMF溶液在室溫下冷卻，添加1-甲基-2-甲基磺醯基-苯并咪唑(2.7 g, 12.8 mmol)，接著添加三級丁醇鉀(2.88 g, 25.7 mmol)。接著將所得混合物自水浴移除並攪拌1.5 h。接著將反應冷卻至0℃，用0.5 N HCl (40 mL)緩慢淬滅，用EtOAc (3x)萃取，將合併之有機層用水、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)：C23H22F3N3O4之計算H+，理論值：461.16，實測值：462.192。

步驟*4*：*(3'S,5S,7'R)-3-*溴*-12'-*甲氧基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0577】 標題化合物係以類似於實例36之步驟1之方式製備，不同之處在於使用(3S,7S)-12-甲氧基-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺代替(3S,7S)-12-(苄氧基)-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H22BrF3N4O5之計算H+，理論值：582.07，實測值：583.140。

步驟*5*：*(3'S,5S,7'R)-3-(*苄氧基*)-12'-*甲氧基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0578】 向(3'S,5S,7'R)-3-溴-12'-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(2.4 g, 4.11 mmol)於DMF (8.0 mL)中之溶液中，添加苄醇(2.22 g, 20.6 mmol)及碳酸鉀(3.4 g, 24.7 mmol)。將所得混合物加熱至80℃達3 h。將反應冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H29F3N4O6之計算H+，理論值：610.20，實測值：611.129。

步驟*6*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',3,11'*-三側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*異噁唑啶-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0579】 將(3'S,5S,7'R)-3-(苄氧基)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(1.4 g, 2.29 mmol)在室溫下用甲苯(10 mL)及TFA (10 mL)之混合物處理5 h。將反應濃縮，且將所得殘餘物用EtOAc (10 mL)稀釋並濃縮（重複2x）。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H23F3N4O6之計算H+，理論值：520.16，實測值：521.202。

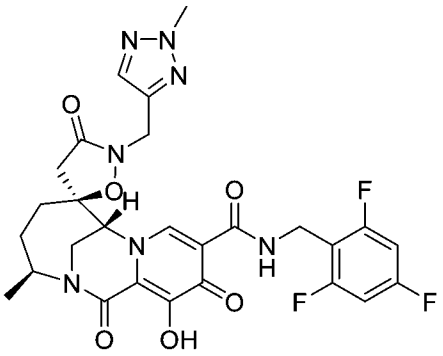
步驟*7*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-甲氧基-*3'*-甲基-*2-((1*-甲基-*1H*-吲唑-*5*-基*)*甲基*)-1',3,11'*-三側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*異噁唑啶-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0580】 向(3'S,5S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(20 mg, 0.0384 mmol)之溶液中，添加5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑(11.2 mg, 0.05 mmol)、碳酸鉀(15.9 mg, 0.115 mmol)、及KI (1.91 mg, 0.0115 mmol)。將所得混合物加熱至110℃達1 h，之後將其冷卻至室溫。將反應用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。粗製材料未經進一步純化即供使用。

步驟8：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*2-((1*-甲基-*1H*-吲唑-*5*-基*)*甲基*)-1',3,11'*-三側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*異噁唑啶-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

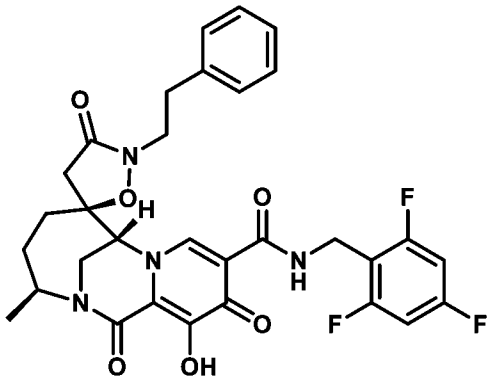
【0581】 將來自步驟7之粗製(3'S,5S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-2-((1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺溶於DMF (0.5 mL)中，用LiCl (16.3 mg, 0.384 mmol)處理，並加熱至110℃達5 h。接著將反應冷卻至室溫，用DMF (0.1 mL)稀釋，過濾，並藉由逆相層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C32H29F3N6O6之計算H+，理論值：650.21，實測值：651.319。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 5.03 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.72 – 4.65 (m, 2H), 4.65 – 4.49 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.75 – 3.61 (m, 2H), 3.02 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.39 (ddd, J = 15.9, 9.9, 3.1 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例104：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-2-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



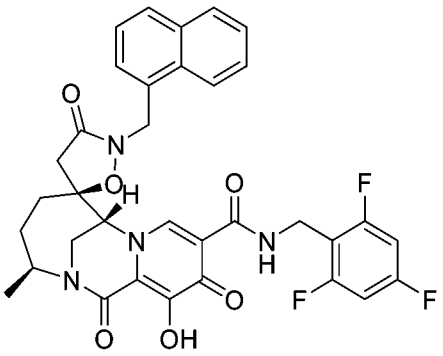
【0582】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-2-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用4-(溴甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。LCMS-ESI+ (m/z)：C27H26F3N7O6之計算H+，理論值：601.533，實測值：602.231。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 4.96 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.84 – 4.74 (m, 2H), 4.74 – 4.57 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.82 – 3.76 (m, 2H), 2.99 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 16.0, 5.9 Hz, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例105：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-苯乙基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



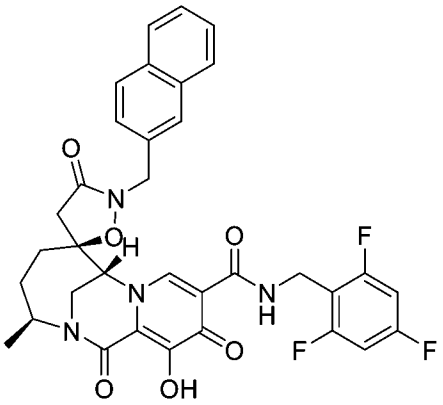
【0583】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-苯乙基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用2-溴乙苯代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H29F3N4O6之計算H+，理論值：610.20，實測值：611.311；1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.41 – 7.20 (m, 5H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 4.75 – 4.58 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.69 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 17.0, 5.4 Hz, 1H), 1.93 – 1.73 (m, 2H), 1.50 (dd, J = 16.2, 11.2 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例106：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-2-(萘-1-基甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



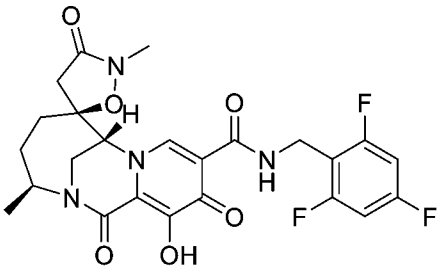
【0584】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-2-(萘-1-基甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用1-(溴甲基)萘代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。LCMS-ESI+ (m/z)：C34H29F3N4O6之計算H+，理論值：646.20，實測值：647.247。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 3.9 Hz, 2H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 5.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 2H), 4.44 – 4.34 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 15.1, 2.7 Hz, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 3.03 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.27 – 1.15 (m, 1H), 1.09 – 1.02 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例107：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-2-(萘-2-基甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



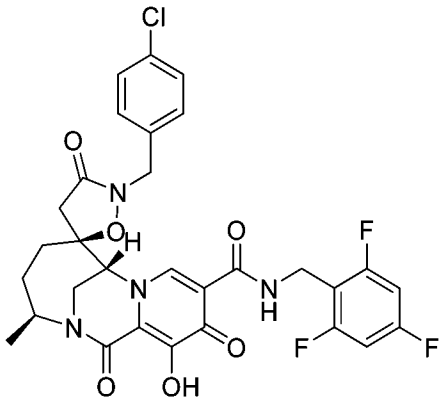
【0585】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-2-(萘-2-基甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用2-(溴甲基)萘代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。LCMS-ESI+ (m/z)：C34H29F3N4O6之計算H+，理論值：646.20，實測值：647.24。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 4H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 5.11 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 3H), 4.52 (dt, J = 10.2, 6.8 Hz, 1H), 3.74 – 3.61 (m, 2H), 3.07 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 15.3, 6.2 Hz, 1H), 1.57 – 1.33 (m, 3H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例108：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-2,3'-二甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



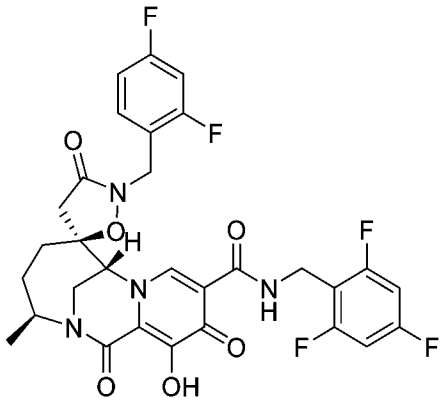
【0586】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-2,3'-二甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用碘甲烷代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H23F3N4O6之計算H+，理論值：520.16，實測值：521.219。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.52 (s, 1H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.74 – 4.59 (m, 3H), 3.94 – 3.78 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.85 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例109：(3'S,5S,7'R)-2-(4-氯苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



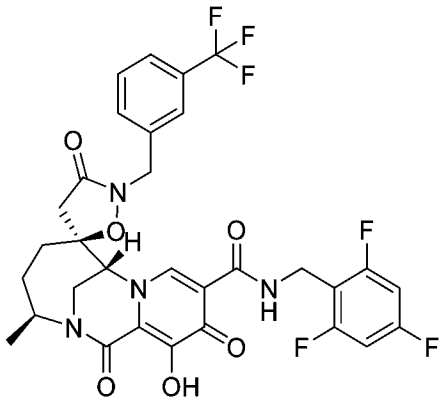
【0587】 (3'S,5S,7'R)-2-(4-氯苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用1-(溴甲基)-4-氯-苯代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。LCMS-ESI+ (m/z)：C30H26ClF3N4O6之計算H+，理論值：630.15，實測值：631.133。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 4H), 6.97 – 6.85 (m, 2H), 4.92 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.73 – 4.54 (m, 5H), 3.85 – 3.64 (m, 2H), 3.03 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.78 – 1.56 (m, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例110：(3'S,5S,7'R)-2-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0588】 (3'S,5S,7'R)-2-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用1-(溴甲基)-2,4-二氟-苯代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。LCMS-ESI+ (m/z)：C30H25F5N4O6之計算H+，理論值：632.17，實測值：633.105。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.52 (q, J = 8.9, 8.3 Hz, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 2H), 6.97 – 6.86 (m, 2H), 4.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.57 (m, 5H), 3.85 – 3.65 (m, 2H), 3.04 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.70 (dt, J = 13.8, 6.5 Hz, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

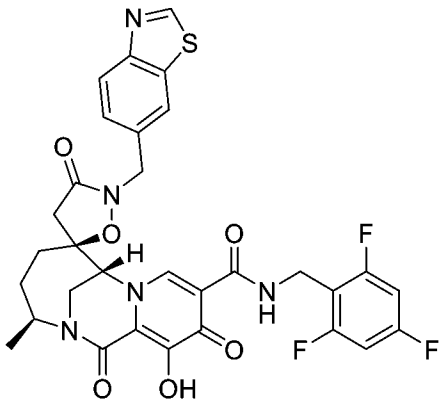
實例111：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0589】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H26F6N4O6之計算H+，理論值：664.18，實測值：665.138。

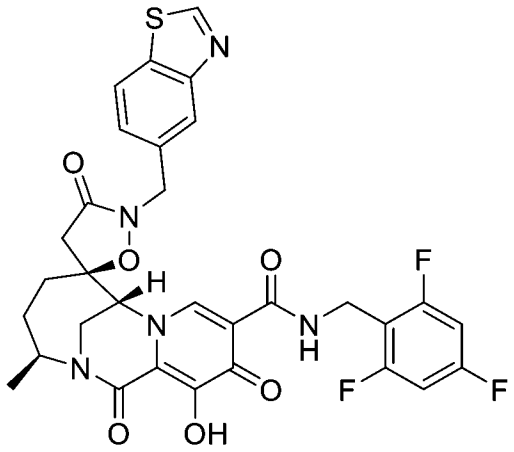
1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.76 – 7.58 (m, 4H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 5.07 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 4H), 4.60 (dt, J = 10.3, 7.2 Hz, 1H), 3.84 – 3.65 (m, 2H), 3.09 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 15.1, 6.4 Hz, 1H), 1.73 – 1.52 (m, 2H), 1.43 (ddd, J = 16.1, 10.6, 2.3 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例112：(3'S,5S,7'R)-2-(苯并[d]噻唑-6-基甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



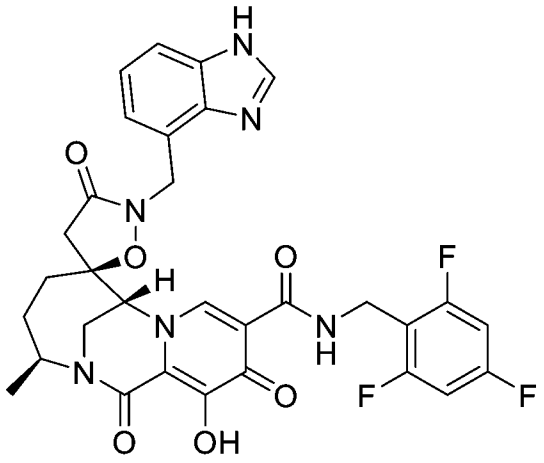
【0590】 (3'S,5S,7'R)-2-(苯并[d]噻唑-6-基甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用6-(溴甲基)苯并[d]噻唑代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。MS (m/z) 654.186 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.37 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 – 7.99 (m, 1H), 7.59-7.51(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 4.32 (s, 1H), 3.59 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 15.7, 6.2 Hz, 1H), 1.81 – 1.57 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例113：(3'S,5S,7'R)-2-(苯并[d]噻唑-5-基甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0591】 (3'S,5S,7'R)-2-(苯并[d]噻唑-5-基甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喏唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用5-(溴甲基)苯并[d]噻唑代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。MS (m/z) 654.21 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 4.32 (s, 1H), 3.59 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 15.7, 6.2 Hz, 1H), 1.81 – 1.57 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例114：(3'S,5S,7'R)-2-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喏唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0592】 (3'S,5S,7'R)-2-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用三級丁基4-(溴甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸酯代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。MS (m/z) 637.21 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.48 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (d, J = 31.5 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 4H)。

實例115：(3'S,5S,7'R)-2-(4-氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺及(3'S,5S,7'R)-3-((4-氟苄基)氧基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：

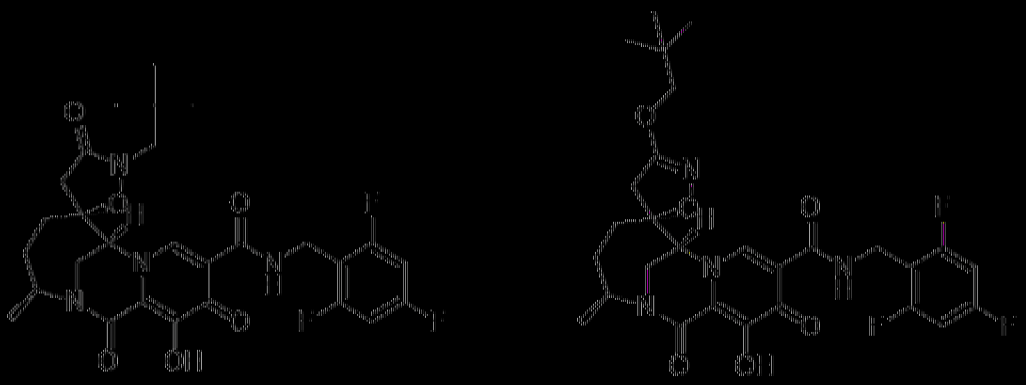


峰1

[0593] (3'S,5S,7'R)-2-(4-氟下基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[莫啉唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺及(3'S,5S,7'R)-3-((4-氟下基)氧基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[莫啉唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用1-(溴甲基)-4-氟-苯代替5-(溴甲基)-1-甲基-咪唑。在逆相層析法之後，獲得標題化合物。

[0594] 峰1：LCMS-ESI+ (m/z)：C30H26F4N4O6之計算m，理論值：614.18，實測值：615.146。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 5H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 3.03 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例116：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-2'-新戊基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異吲哚啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺及(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-3-(新戊氧基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異吲哚-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



峰1　　峰2

[0595]　(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-2'-新戊基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異吲哚啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺及(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-3-(新戊氧基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異吲哚-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用1-溴-2,2-二甲基丙烷代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。在逆相層析法之後，獲得標題化合物。

[0596]　峰1：LCMS-ESI+ (m/z)：C28H31F3N4O6之計算MH+，理論值：577.22，實測值：577.131。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.55 (s, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 4.80-4.60 (m, 4H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.50 (d, J = 14.7 Hz, 1H),

3.40 – 3.34 (m, 1H), 2.92 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 16.0, 6.1 Hz, 1H), 2.04 – 1.89 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)。

[059']　峰2：LCMS-ESI+ (m/z)：C28H31F3N4O6之計算值，理論值：576.22，實測值：577.002。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.56 (s, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 4.74 – 4.63 (m, 4H), 3.93 – 3.75 (m, 4H), 3.08 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.12 – 1.90 (m, 3H), 1.53 (dd, J = 15.6, 11.0 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H)。

實例117：(3'S,5S,7'R)-12'-氧基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[奧環烯-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛因]-10'-羧醯胺及(3'S,5S,7'R)-12'-氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[奧環烯-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛因]-10'-羧醯胺之製備：



峰1



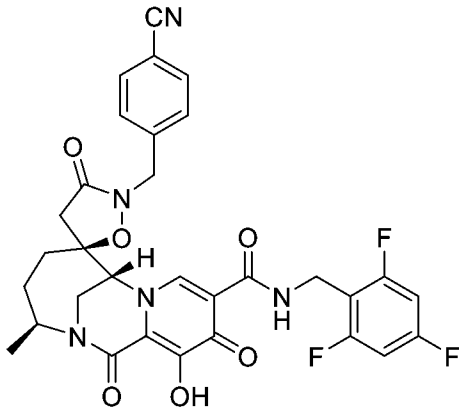
峰2

【0598】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺及(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-3-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用4-(溴甲基)四氫哌喃代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。在藉由逆相層析法純化之後，獲得標題化合物。

【0599】 峰1：LCMS-ESI+ (m/z)：C29H31F3N4O7之計算H+，理論值：604.21，實測值：605.224。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.56 (s, 1H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 3H), 4.03 – 3.93 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 3H), 2.95 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.20 – 1.89 (m, 4H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

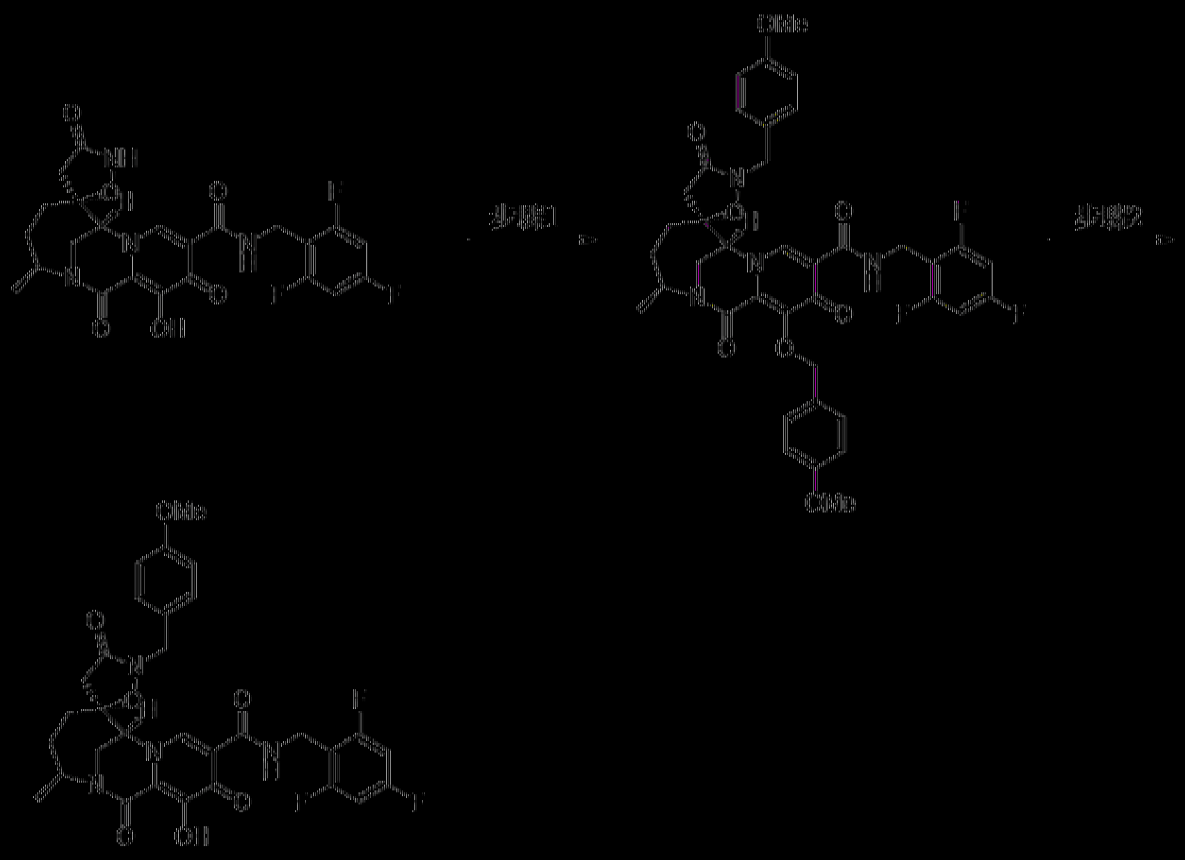
【0600】 峰2：LCMS-ESI+ (m/z)：C29H31F3N4O7之計算H+，理論值：604.21，實測值：605.191。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.69 (s, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 4.78 – 4.61 (m, 4H), 4.03 – 3.79 (m, 7H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 3.03 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 5H), 1.72 – 1.47 (m, 2H), 1.42 – 1.33 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例118：(3'S,5S,7'R)-2-(4-氰基苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喹唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0601】 (3'S,5S,7'R)-2-(4-氰基苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喹唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於在步驟7中使用4-(溴甲基)苯甲腈代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑，且省略碘化鉀。MS (m/z): 622.2 [M+H]+；1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.31 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 4.92 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.61 – 4.49 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.72 – 3.56 (m, 2H), 2.76 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 1H), 1.62 (dt, J = 15.2, 11.3 Hz, 1H), 1.52 – 1.40 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例119：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-2-(4-甲氧基苄基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異吲哚啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-2-(4-*甲氧基苄基*)-12'-((4-*甲氧基苄基*)氧基)-3'-*甲基*-1',3,11'-*三側氧基*-*N*-*(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫-3'*H*,7'*H*-*螺[異吲哚啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-*a*][1,4]二偶氮𫫇]-10'-*羧醯胺之製備：

|0602| 將(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異吲哚啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𫫇]-10'-羧醯胺(40.0 mg, 0.079 mmol)、1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(41.3 mg, 0.205 mmol)、碳酸鉀(65.4 mg, 0.474 mmol)、及碘化鉀(3.93 mg, 0.023 mmol)

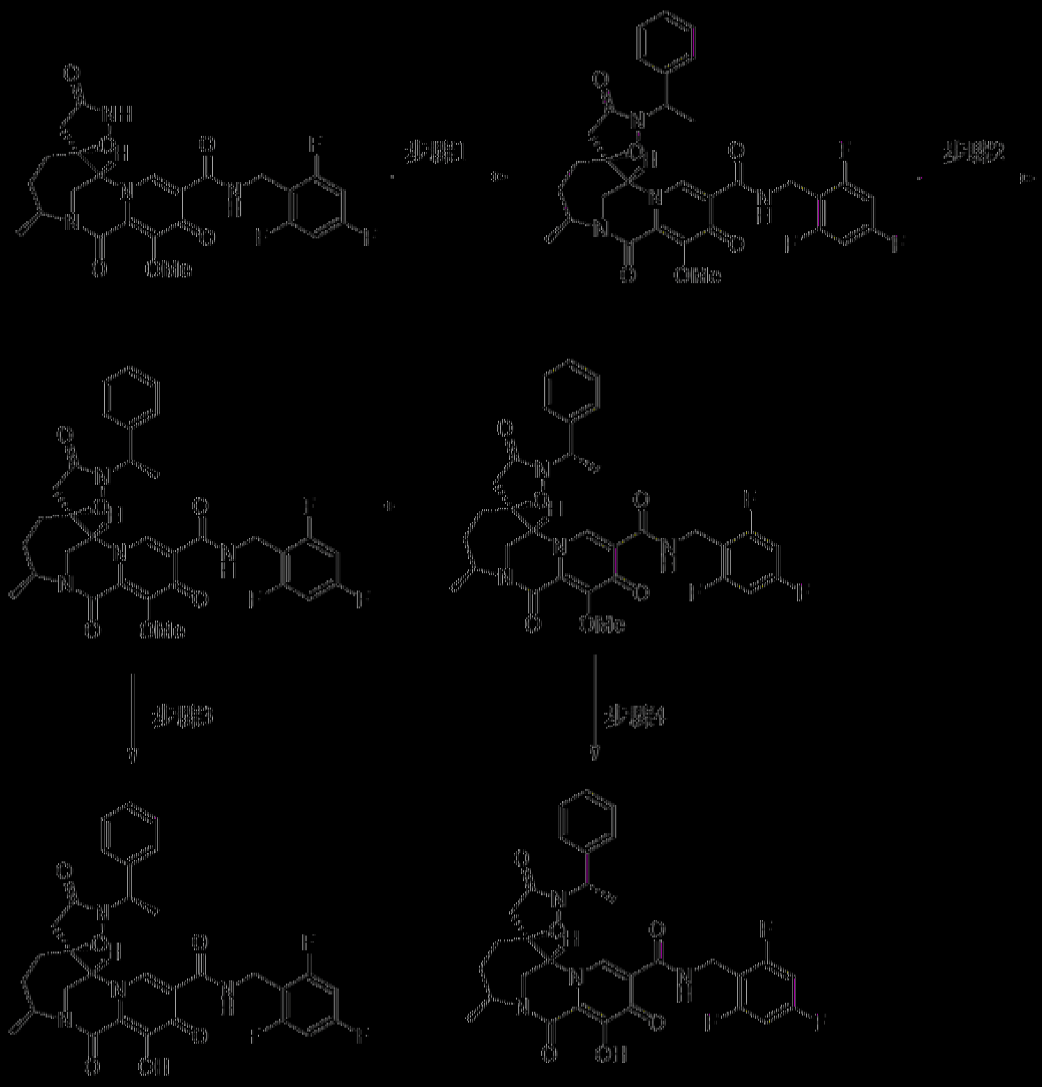
於DMF (0.5 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。接著將反應冷卻至rt，用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。殘餘物未經進一步純化即供使用。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*2-(4*-甲氧基苄基*)-3'*-甲基-*1',3,11'*-三側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*異喔唑啶-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0603】 將來自步驟1之粗製(3'S,5S,7'R)-2-(4-甲氧基苄基)-12'-((4-甲氧基苄基)氧基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺在室溫下用甲苯(0.2 mL)及TFA (0.2 mL)之混合物處理3 h。將反應濃縮，再溶於DMF中，過濾，並藉由逆相層析法純化，以提供(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-2-(4-甲氧基苄基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H29F3N4O7之計算H+，理論值：626.20，實測值：627.192。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.52 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.00 – 6.87 (m, 4H), 4.87 – 4.80 (m, 1H), 4.71 – 4.52 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 3.77 – 3.63 (m, 2H), 3.00 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例120：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-((R)-1-苯乙基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并

[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿-10'-羧醯胺及(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-((S)-1-苯乙基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異吲哚啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-(1-苯乙基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異吲哚啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：

【0604】 (3'S,5S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-(1-苯乙基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用1-溴乙苯代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。將產物藉由正相層析法純化，以給出非鏡像異構物之混合物。LCMS-ESI+ (m/z)：C32H31F3N4O6之計算H+，理論值：624.60，實測值：625.274。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',3,11'*-三側氧基-*2-((R)-1*-苯乙基)-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺[異喔唑啶-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺及*(3'S,5S,7'R)-12'*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',3,11'*-三側氧基-*2-((S)-1*-苯乙基)-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺[異喔唑啶-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0605】 使自步驟1獲得之非鏡像異構物對經受SFC掌性分離，其使用AD-H管柱且用50% EtOH/TFA洗提，以給出峰1及峰2，即(3'S,5S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-((R)-1-苯乙基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺及(3'S,5S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-((S)-1-苯乙基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。

步驟*3*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',3,11'*-三側氧基-*2-((R)-1*-苯乙基*)-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*異喔唑啶-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

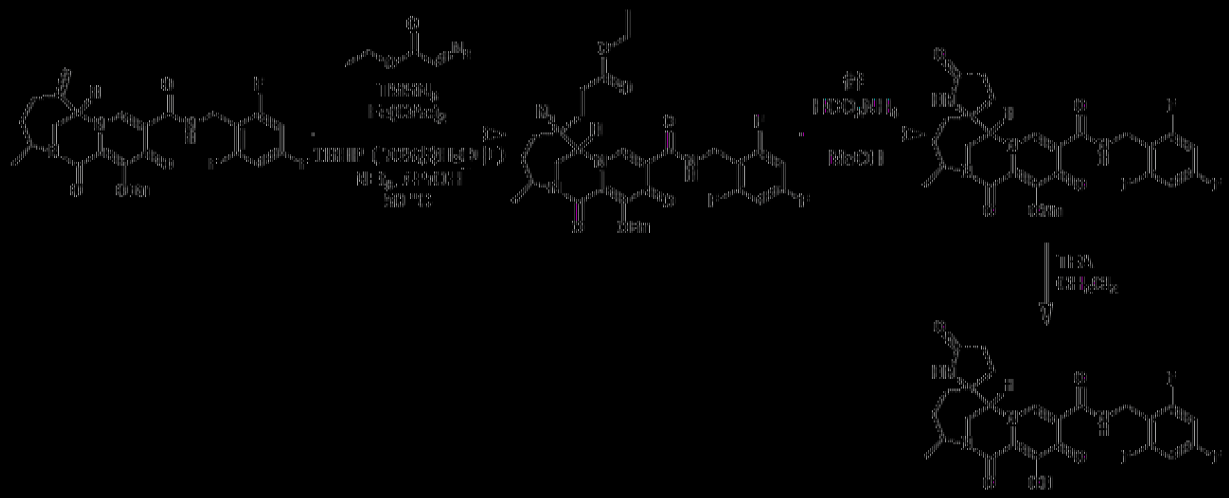
【0606】 將(3'S,5S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-((R)-1-苯乙基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.040 g, 0.064 mmol)在100℃下用於DMF (0.5 mL)中之LiCl (0.027 g, 0.64 mmol, 10 equiv)處理5 h，冷卻至rt，並藉由逆相層析法純化，以提供標題化合物。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H29F3N4O6之計算H+，理論值：610.58，實測值：611.233。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.30 (m, 3H), 6.90 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.47 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.74 – 4.57 (m, 3H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.93 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

步驟*4*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',3,11'*-三側氧基-*2-((S)-1*-苯乙基*)-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*異喔唑啶-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0607】 將(3'S,5S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-((S)-1-苯乙基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.027 g, 0.043 mmol)在100℃下用於DMF (0.5 mL)中之LiCl (0.018 g, 0.43 mmol, 10 equiv)處理5 h，冷卻至rt，並藉由逆相層析法純化，以提供標題化合物。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H29F3N4O6之計算

H+，理論值：610.58，實測值：611.302。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.90 (s, 1H), 10.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 4H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.37 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.65 – 4.52 (m, 2H), 4.46 (dt, J = 9.8, 6.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 15.2, 2.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.55 – 2.46 (m, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.65 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.60 – 1.42 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例121：(2S,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛因]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：乙基3-((3S,6S,7R)-6-疊氮基-12-(下氧基)-3-甲基-1,11-二側氧基-10-((2,4,6-三氟下基)胺甲醯基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛因-6-基)內酸酯之製備：

【0608】 將中間物C (80 mg, 0.15 mmol)及乙酸鐵(II) (2.6 mg, 0.015 mmol, 0.1 equiv)於i-PrOH (2.2 mL)中之懸浮液用氬氣噴氣，接著用三乙胺(42 uL, 0.30 mmol, 2 equiv)、疊氮基三甲基矽烷(40 uL, 0.30 mmol, 2 equiv)、重氮乙酸乙酯(36 uL, 0.30 mmol, 2 equiv)、及三級丁基過氧化氫(60 uL, 0.45 mmol, 3 equiv)處理。將反應混合物用氬氣進一步噴氣~5分鐘，接著密封，並加熱至50℃。在24小時、第4天、及第5天添加額外份的乙酸鐵(II) (0.1 equiv)、三乙胺(2 equiv)、疊氮基三甲基矽烷(2 equiv)、重氮乙酸乙酯(2 equiv)、及三級丁基過氧化氫(3 equiv)。在6天之後，將反應混合物冷卻至室溫並用EtOAc及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。將各層分離，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。將粗製殘餘物藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 667.04 [M+H]+。

步驟*2*：*(2S,3'S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'*-甲基*-1',5,11'*-三側氧基*-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,7'H*-螺*[*吡咯啶*-2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

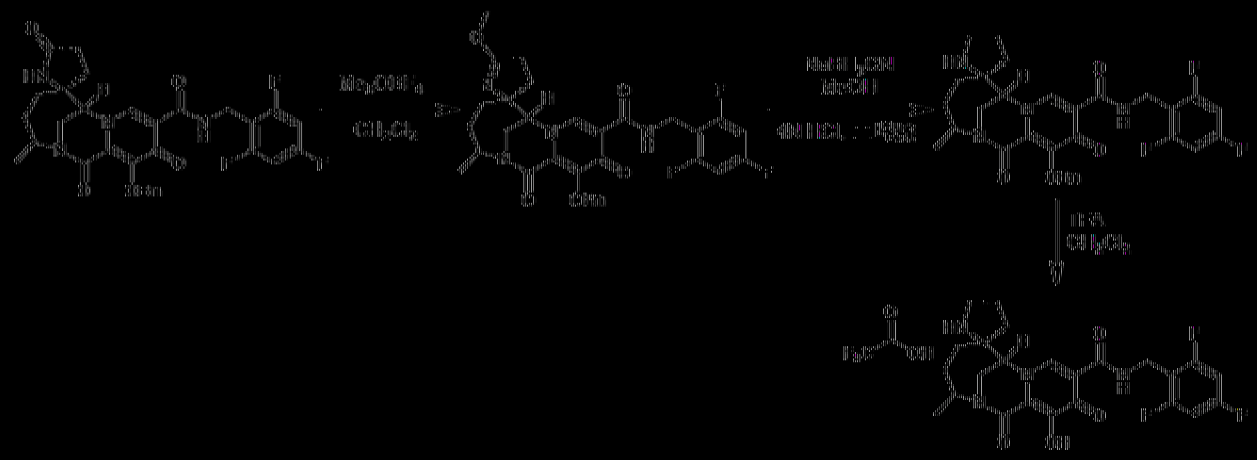
【0609】 將乙基3-((3S,6S,7R)-6-疊氮基-12-(苄氧基)-3-甲基-1,11-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6-基)丙酸酯(35 mg, 0.053 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液用鋅(0.014 g, 0.21 mmol, 4 equiv)及甲酸銨(20 mg, 0.32 mmol, 6 equiv)處理並在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和氯化銨洗滌，並用EtOAc (2x)進一步萃取。將合併之有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製殘餘物

藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 595.04 [M+H]+。

步驟*3*：*(2S,3'S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',5,11'*-三側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*吡咯啶-*2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-*10'*-羧醯胺之製備：

【0610】 將(2S,3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(8.0 mg, 0.013 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液用TFA (0.5 mL)處理並在室溫下攪拌4小時。將反應混合物濃縮，藉由逆相製備型HPLC（於水中之0至100% MeCN，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供呈單一非鏡像異構物之標題化合物。MS (m/z) 505.16 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 6.74 – 6.60 (m, 2H), 4.75 (dt, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 15.3, 2.7 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.18 (dt, J = 13.5, 8.7 Hz, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.75 (dd, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 2H), 1.48 (dd, J = 15.3, 12.0 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例122：(2R,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(2S,3'S,7'R)-12'-(下氧基)-5'-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',3,4,4',5',11'-六氫-3'H,7'H-螺[吡咯-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：

[0611] 將根據實例121製備之(2S,3'S,7'R)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',5,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺(4.0 mg, 0.007 mmol)於DCM中之溶液用三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(1.3 mg, 1.5 mmol)處理並在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用鹽水淬滅並萃取至EtOAc (3x)中。將合併之有機物用硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，以提供標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z) 609.11 [M+H]+。

步驟2：(2R,3'S,7'R)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：

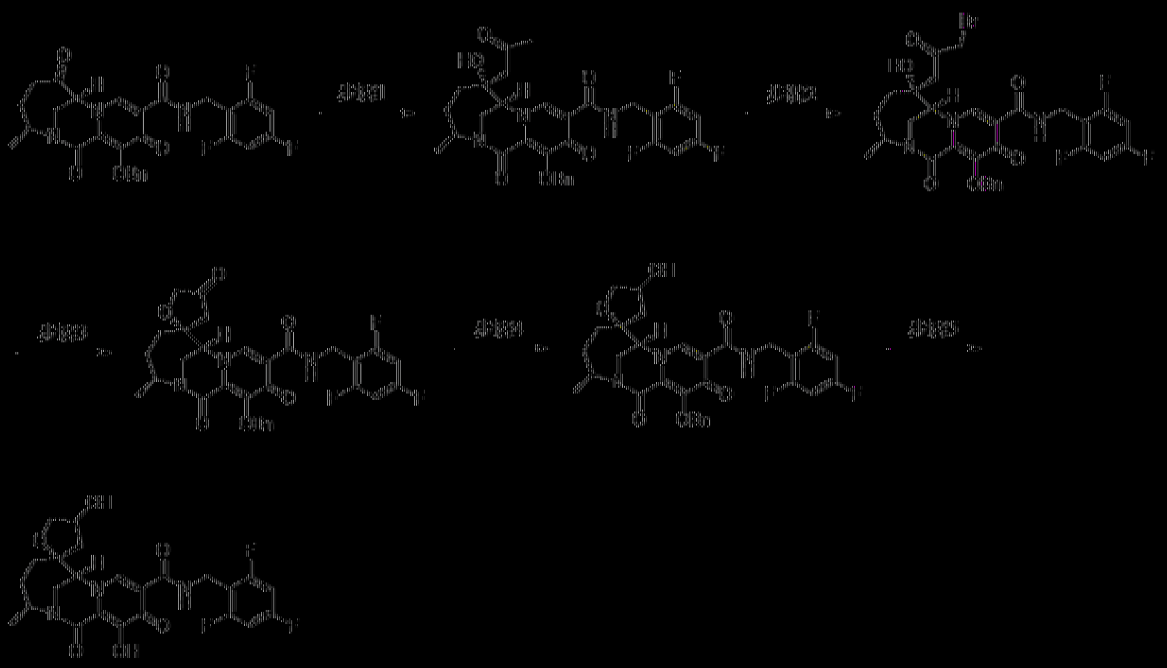
[0612] 將來自步驟1之粗製(2S,3'S,7'R)-12'-(下氧基)-5'-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',3,4,4',5',11'-六氫-3'H,7'H-螺[吡咯-2,6'-[2,7]

甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺於MeOH中之溶液用小吸管尖的溴甲酚綠及氰基硼氫化鈉(0.8 mg, 0.013 mmol, 2 equiv)，接著小心逐滴添加HCl/二噁烷處理，直到顏色自藍色變為黃色首次持續存在。在10分鐘之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，萃取至EtOAc中，用硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將粗製殘餘物藉由逆相製備型HPLC（於水中之0至100% MeCN，具有0.1% TFA）純化並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 581.10 [M+H]+。

步驟*3*：*(2R,3'S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*吡咯啶-*2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-*10'*-羧醯胺之製備：

【0613】 將來自步驟2之(2R,3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[吡咯啶-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺於DCM (0.5 mL)中之溶液用TFA (0.5 mL)處理並在室溫下攪拌3小時。將反應混合物濃縮，藉由逆相製備型HPLC（於水中之0至100% MeCN，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供呈單一非鏡像異構物之標題化合物。MS (m/z) 491.17 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 10.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.80 – 4.55 (m, 4H), 4.06 – 3.77 (m, 2H), 3.69 – 3.51 (m, 2H), 2.36 – 1.88 (m, 5H), 1.79 – 1.50 (m, 3H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例123：(2R,3'S,7'R)-4,12'-二溴基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',4a',5,5',11'-六氫-3'H,3'a'H,7'H-螺[吡啶-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3S,6R,7R)-12-*(下氧基)*-6-*溴基*-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-6-(2-*側氧基丙基)-*N*-(2,4,6-*三氟苯基)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并[1,2-*a*][1,4]*二偶氮𠯿*-10-*羧醯胺之製備：

[0614] 在-78℃下在氮氣氛下向根據實例55製備之(3S,7R)-12-(下氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿-10-羧醯胺(200 mg, 0.371 mmol)於THF (5.0 mL)中之溶液中，添加異丙烯氧基(三甲基)矽烷(241 mg, 1.85 mmol)，接著逐滴添加於THF中之1.0 N TBAF (0.371 mL, 0.371 mmol)。使所得混合物緩慢溫熱至室溫並在室溫下攪拌過夜。接著將反應用水淬滅，用EtOAc萃取。將有機物用鹽水洗滌，以

硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H30F3N3O6之計算H+，理論值：597.21，實測值：598.183。

步驟2：*(3S,6R,7R)-12-(*苄氧基*)-6-(3-*溴*-2-*側氧基丙基*)-6-*羥基*-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0615】 在0℃下向(3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-3-甲基-1,11-二側氧基-6-(2-側氧基丙基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(182 mg, 0.305 mmol)於MeOH (3.0 mL)中之溶液中，逐滴添加溴(73.1 mg, 0.915 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌5分鐘，接著自冷卻浴移除，並在室溫下攪拌過夜。將反應用飽和碳酸氫鈉淬滅、用EtOAc萃取，將有機層用鹽水洗滌、以硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H29BrF3N3O6之計算H+，理論值：675.12，實測值：676.147。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.43 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 3H), 6.71 – 6.54 (m, 2H), 5.72 – 5.60 (m, 1H), 5.20 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.81 – 4.70 (m, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 2H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 3.11 – 2.92 (m, 2H), 2.78 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.70 – 1.48 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

步驟*3*：*(2R,3'S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'*-甲基*-1',4,11'*-三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4,4',5,5',11'*-六氫*-3H,3'H,7'H*-螺*[*呋喃*-2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0616】 在0℃下向(3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-(3-溴-2-側氧基丙基)-6-羥基-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(72 mg, 0.106 mmol)於THF (0.9 mL)中之溶液中，添加DBU (19.4 mg, 0.128 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌20分鐘，之後將其用1N HCl淬滅。接著將混合物用EtOAc稀釋，將各層分離，將有機層用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌、以硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H28F3N3O6之計算H+，理論值：595.19，實測值：596.073。

步驟*4*：*(2R,3'S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-4-*羥基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4,4',5,5',11'-*六氫*-3H,3'H,7'H-*螺*[*呋喃*-2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

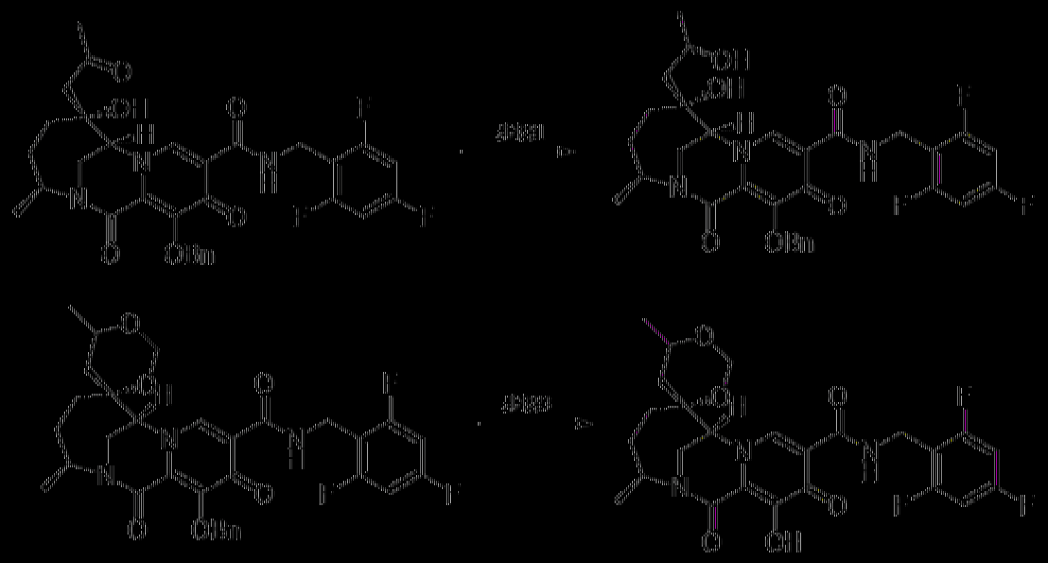
【0617】 在0℃下向(2R,3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',4,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4,4',5,5',11'-六氫-3H,3'H,7'H-螺[呋喃-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(5 mg, 0.008 mmol)於MeOH (0.5 ml)中之溶液中，添加硼氫化鈉(0.3 mg, 0.0084 mmol)。在十分鐘之後，將反應用AcOH淬滅，且將所得混合物藉由逆相層析法純化。將含有所欲產物之流份匯集並凍乾。

步驟5：*(2R,3'S,7'R)-4,12'*-二羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4,4',5,5',11'*-六氫-*3H,3'H,7'H*-螺*[*呋喃-*2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0618】 將來自步驟4之(2R,3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-4-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4,4',5,5',11'-六氫-3H,3'H,7'H-螺[呋喃-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺在室溫下用甲苯(0.1 mL)及TFA (0.1 mL)處理過夜。接著將反應濃縮並藉由逆相層析法純化，以給出標題產物。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H24F3N3O6之計算H+，理論值：507.16，實測值：508.183。

1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 2H), 4.72 – 4.59 (m, 4H), 4.34 (s, 1H), 4.10 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 3.82 – 3.64 (m, 3H), 2.30 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.09 (dt, J = 13.5, 5.8 Hz, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.56 (dt, J = 15.2, 11.2 Hz, 1H), 1.36 (dd, J = 14.9, 11.7 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例124：(3'S,4R,7'R)-12'-羥基-3',6-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二噁烷-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3S,6R,7R)-12-*(下氧基*)-6-*羥基*-6-(2-*羥丙基*)-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟下基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3*H*-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-*a*][1,4]-*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

[0619] 在0℃下向根據實例123之步驟1製備之(3S,6R,7R)-12-(下氧基)-6-羥基-3-甲基-1,11-二側氧基-6-(2-側氧基丙基)-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮寧-10-羧醯胺(25 mg, 0.0418 mmol)於MeOH (1.0 mL)中之溶液中，添加硼氫化鈉(1.59 mg, 0.0418 mmol)。在十分鐘之後，將反應用飽和氯化銨淬滅並用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。LCMS ESI+ (m/z)：C31H32F3N3O6之計算[M+H]+，理論值：599.22，實測值：600.200。

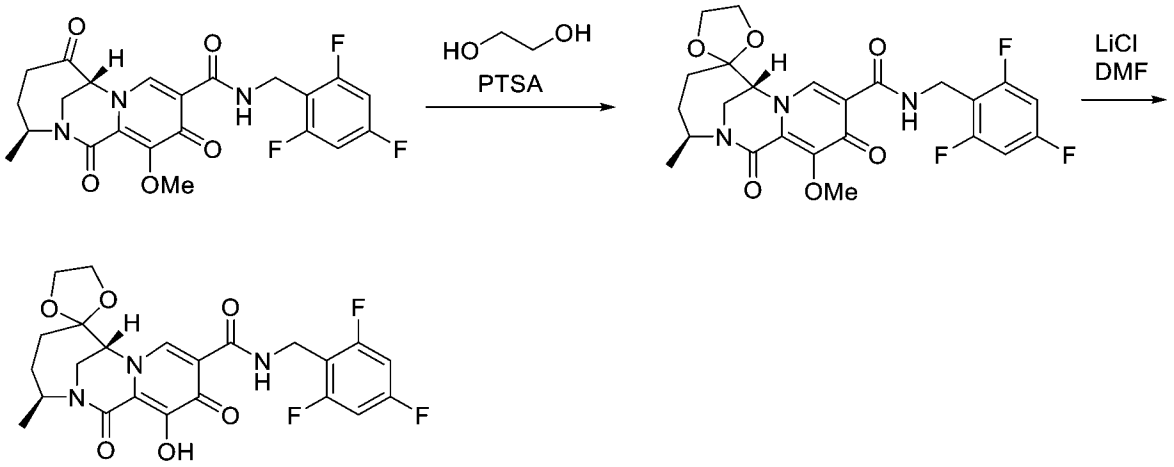
步驟*2*：*(3'S,4R,7'R)-12'-*(下氧基*)-3',6'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟下基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[1,3]-*二噁烷*-4,6'-[2,7]-*甲橋吡啶并*[1,2-*a*][1,4]-*二偶氮寧*-10'-*羧醯胺之製備：

【0620】 在室溫下向(3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-6-(2-羥丙基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(11 mg, 0.0183 mmol)於甲苯(0.3 mL)中之溶液中，添加多聚甲醛(18.17 mg, 0.202 mmol)及對甲苯磺酸吡啶鹽(2.53 mg, 0.01 mmol)。將所得混合物在100℃下加熱過夜。接著將反應冷卻至室溫，濃縮，再溶於DMF中，過濾，並藉由逆相層析法純化。將含有產物之流份匯集並凍乾。

步驟*3*：*(3'S,4R,7'R)-12'*-羥基-*3',6*-二甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[[1,3]*二噁烷-*4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0621】 將來自步驟2之(3'S,4R,7'R)-12'-(苄氧基)-3',6-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二噁烷-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺溶於DMF (0.2 mL)中並在100℃下用氯化鋰(7.7 mg, 0.183 mmol)處理兩小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾，並藉由逆相層析法純化，以給出(3'S,4R,7'R)-12'-羥基-3',6-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二噁烷-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。LCMS-ESI+ (m/z)：C25H26F3N3O6之計算H+，理論值：521.18，實測值：522.213。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.95 – 4.90 (m, 2H), 4.75 – 4.61 (m, 3H), 4.25 – 4.13 (m, 1H), 3.86 – 3.70 (m, 2H), 2.22 (dd, J = 14.5, 2.9 Hz, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.72 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 14.5, 11.6 Hz, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 1H), 1.30 (dd, J = 7.6, 6.4 Hz, 6H)。

實例125：(3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



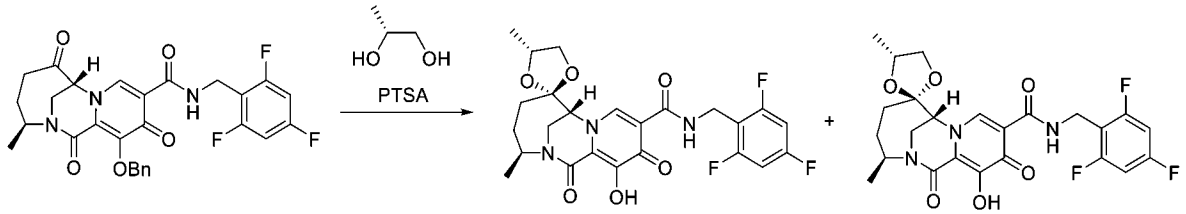
步驟*1*：*(3'S,7'R)-12'*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[[1,3]*二氧戊環-*2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0622】 向根據實例103製備之(3S,7R)-12-甲氧基-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(20 mg, 0.043 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中，添加對甲苯磺酸單水合物(2 mg, 0.0086 mmol)及1,2-乙二醇(8.4 mg, 0.13 mmol)。向混合物中添加少量無水$MgSO_4$。將反應混合物在100℃下攪拌2天。將反應混合物冷卻至rt，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（用5至100% ACN/ H_2O洗提）。MS (m/z) 508.17 [M+H]+。

步驟2：*(3'S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[[1,3]*二氧戊環-*2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0623】 將(3'S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(2.0 mg, 0.0039 mmol)及LiCl (1.67 mg, 0.094 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液在100℃下攪拌過夜。將反應混合物過濾並藉由逆相製備型HPLC純化（用5至100% ACN/ H_2O洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 494.14 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.37 (s, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 4.73 – 4.59 (m, 3H), 4.32 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 2H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.76 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 2.00 (dtd, J = 15.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 1.86 (dt, J = 15.2, 11.3 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 1.39 (ddd, J = 15.5, 11.8, 1.3 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例126：(2R,3'S,4R,7'R)-12'-羥基-3',4-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺及(2S,3'S,4R,7'R)-12'-羥基-3',4-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：

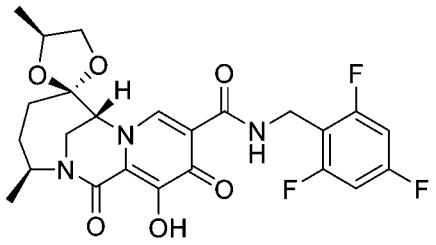


【0624】 向根據實例55製備之(3S,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(50 mg, 0.093 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中，添加對甲苯磺酸單水合物(35.3 mg, 0.185 mmol)及(R)-(-)-1,2-丙二醇(21.2 mg, 0.278 mmol)。向混合物中添加少量$MgSO_4$。將反應混合物在95℃下攪拌2天。將反應混合物冷卻至rt、濃縮，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化，以給出兩種標題化合物。

【0625】 峰1：MS (m/z): 508.24 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.47 (s, 1H), 6.98 – 6.85 (m, 2H), 4.72 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.69 – 4.57 (m, 2H), 4.32 – 4.19 (m, 3H), 3.83 – 3.70 (m, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.72 (m, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

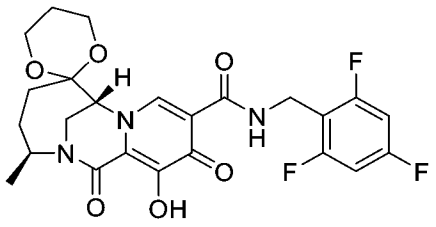
【0626】 峰2：MS (m/z): 508.21 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.38 (s, 1H), 6.98 – 6.85 (m, 2H), 4.76 – 4.59 (m, 3H), 4.49 (dp, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 2H), 3.82 – 3.68 (m, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 1H), 1.87 (dt, J = 15.3, 11.3 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 15.1, 7.1 Hz, 1H), 1.49 – 1.37 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例127：(2R,3'S,4S,7'R)-12'-羥基-3',4-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



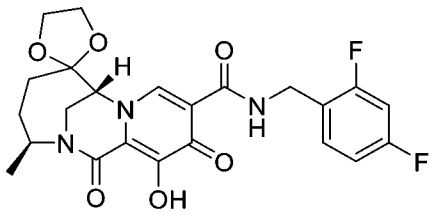
【0627】 (2R,3'S,4S,7'R)-12'-羥基-3',4-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例126之方式合成，不同之處在於使用(S)-(+)-1,2-丙二醇代替(R)-(-)-1,2-丙二醇。MS (m/z): 508.22 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.36 (s, 1H), 7.00 – 6.85 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 4.47 – 4.36 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 3H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.31 – 1.26 (m, 4H)。

實例128：(3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二噁烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0628】 (3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二噁烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例126之方式製備，不同之處在於使用1,3-丙二醇代替(R)-(-)-1,2-丙二醇。MS (m/z): 508.24 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.44 (s, 1H), 7.00 – 6.86 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.62 (dt, J = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 4.07 – 3.88 (m, 3H), 3.84 (ddt, J = 11.9, 5.6, 1.7 Hz, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 16.2, 7.6 Hz, 1H), 2.16 – 1.92 (m, 2H), 1.64 (dt, J = 15.1, 11.2 Hz, 1H), 1.50 (dt, J = 13.3, 2.6 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (dd, J = 16.1, 11.5 Hz, 1H)。

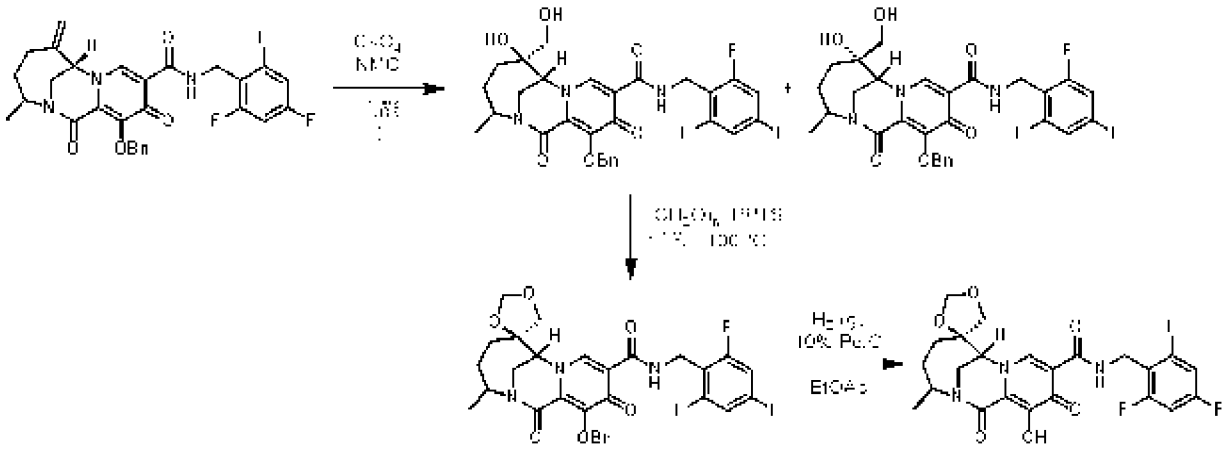
實例129：(3'S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0629】 (3'S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例126之方式製備，不同之處在於使用根據實例56製備之(3S,7R)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺代替

(3S,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺。MS (m/z): 476.23 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.40 (s, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 1H), 7.05 – 6.89 (m, 2H), 4.76 – 4.57 (m, 3H), 4.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 7.1, 4.9 Hz, 2H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.77 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.74 (dd, J = 15.2, 7.1 Hz, 1H), 1.46 – 1.32 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例130：(3'S,4R,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3S,6R,7R)-12-(*苄氧基*)-6-*羥基*-6-(*羥甲基*)-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺（主要）及*(3S,6S,7R)-12-(*苄氧基*)-6-*羥基*-6-(*羥甲基*)-3-*甲基*-1,11-*二側氧

基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3*H*-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺（次要）之製備：

【0630】 將中間物C (1.00 g, 1.86 mmol,)於8:1丙酮/水(45 mL)中之溶液冷卻至0℃，接著用4-甲基味啉N-氧化物(327 mg, 2.79 mmol, 1.5 equiv)及四氧化鋨溶液（4 wt %於水中，0.6 mL）處理。將反應混合物緩慢溫熱至室溫，並攪拌~72小時，接著用10%亞硫酸鈉水溶液淬滅，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。將粗製反應混合物藉由矽膠管柱層析法（於DCM中之0至15% MeOH）純化，以提供標題化合物。

【0631】 峰1（主要）：MS (m/z) 572.11 [M+H]+。

【0632】 峰2（次要）：MS (m/z) 572.17 [M+H]+。

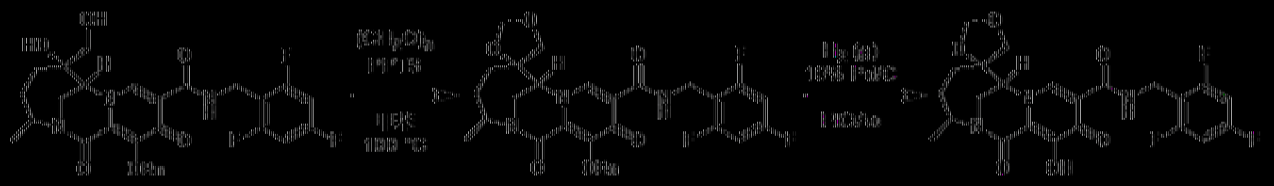
步驟2：(3'*S*,4*R*,7'*R*)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'*H*,7'*H*-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：

【0633】 將(3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-6-(羥甲基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(15 mg, 0.026 mmol)於甲苯(0.35 mL)中之溶液在微波小瓶中用多聚甲醛(12 mg, 0.13 mmol, 5 equiv)及對甲苯磺酸吡啶鹽(1.7 mg, 0.0066 mmol, 0.25 equiv)處理。將小瓶密封並加熱至100℃過夜。接著將反應混合物冷卻至室溫，吸附至矽膠上，並藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 584.06 [M+H]+。

步驟*3*：*(3'S,4R,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[[1,3]*二氧戊環-*4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0634】 將(3'S,4R,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(5.0 mg, 0.0086 mmol)於EtOAc (1 mL)中之溶液抽真空並用氬氣回填（3x循環），接著用10% Pd/C (2 mg)處理，並進一步抽真空並用氬氣回填（3x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2.5小時，接著通過矽藻土過濾，用過量DCM/EtOAc洗提，濃縮，藉由逆相製備型HPLC（0至100%中性MeCN/水）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 494.16 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 10.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.72 – 4.60 (m, 3H), 4.50 (s, 1H), 3.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 15.0, 1.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 15.0, 2.7 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.79 (dt, J = 15.5, 3.9 Hz, 1H), 1.51 – 1.41 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例131：(3'S,4S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：*(3'S,4S,7'R)-12'-(*下氧基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟下基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[[1,3]*二氧戊環*-4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-*a*][1,4]*二偶氮*]*辛*-10'-*羧醯胺之製備：

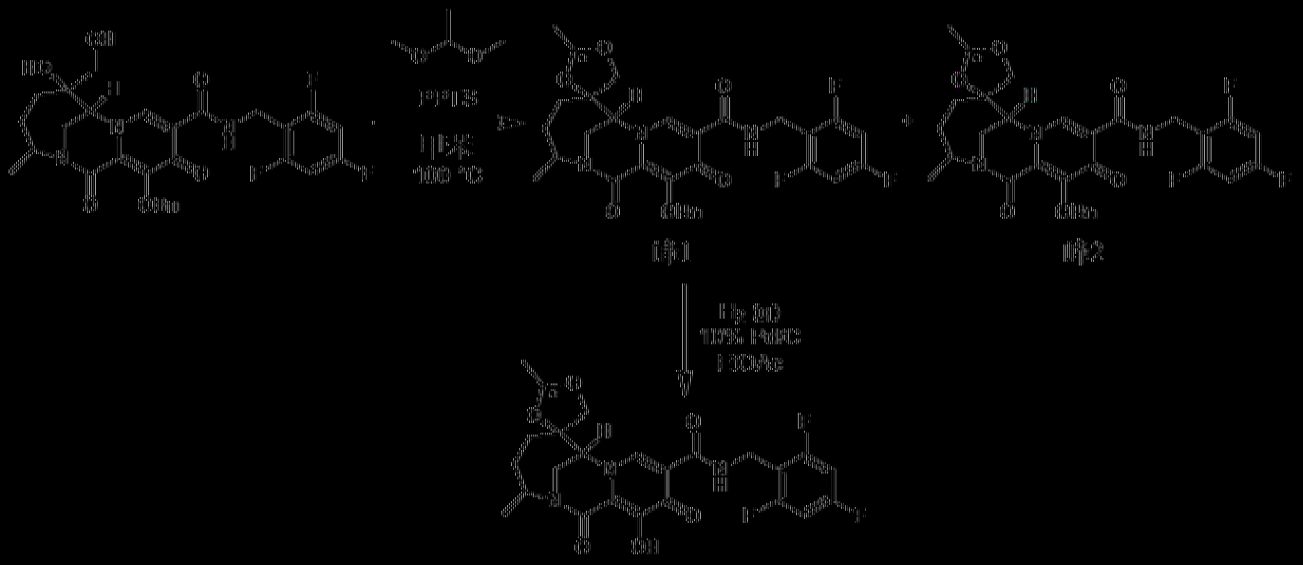
[0635] 將根據實例130之步驟1製備之(3S,6S,7R)-12-(下氧基)-6-溴基-6-(溴甲基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛-10-羧醯胺(15.0 mg, 0.026 mmol)於甲苯(0.3 mL)中之溶液在微波小瓶中用多聚甲醛(12 mg, 0.13 mmol, 5 equiv)及對甲苯磺酸吡啶鹽(1.7 mg, 0.0066 mmol, 0.25 equiv)處理。將小瓶密封並加熱至100℃過夜。接著將反應混合物冷卻至室溫，吸附至矽膠上，並藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 584.02 [M+H]+。

步驟2：*(3'S,4S,7'R)-12'-*溴基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟下基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[[1,3]*二氧戊環*-4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-*a*][1,4]*二偶氮*]*辛*-10'-*羧醯胺之製備：

[0636] 將(3'S,4S,7'R)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮]辛-10'-羧醯胺(11.0 mg, 0.019 mmol)於EtOAc (1 mL)中之溶液抽真空並用氬氣回填（3x循環），接著用10% Pd/C (2 mg)處理，並進一步抽真空並用氬氣回填，接著用氫氣回填。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌1小

時，接著通過矽藻土過濾，用過量DCM/EtOAc沖提，濃縮，藉由逆相製備型HPLC（0至100%中性MeCN/水）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 494.17 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 10.58 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.71 - 4.57 (m, 3H), 4.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.81 (dd, J = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 1.57 - 1.35 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例132：(2S,3'S,4R,7'R)-12'-羥基-2,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜環-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(2S,3'S,4R,7'R)-12'-(下氧基)-2,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜環-10'-羧醯胺及(2R,3'S,4R,7'R)-12'-(下氧基)-2,3'-二甲基-1',11'-二側氧基

*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[[1,3]*二氧戊環*-4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0637】 將根據實例130之步驟1製備之(3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-6-(羥甲基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(35 mg, 0.061 mmol)於甲苯(1.5 mL)中之溶液在微波小瓶中用乙醛二甲基縮醛(30 uL, 0.18 mmol, 3 equiv)及對甲苯磺酸吡啶鹽(3.8 mg, 0.015 mmol, 0.25 equiv)處理。將小瓶密封並加熱至65℃達2小時，接著加熱至100℃過夜。接著將反應混合物冷卻至室溫，吸附至矽膠上，並藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。將不純的混合物藉由製備型TLC（1.5:1 EtOAc/己烷）進一步純化，以提供分離的非鏡像異構物。

【0638】 峰1：MS (m/z) 598.12 [M+H]+。

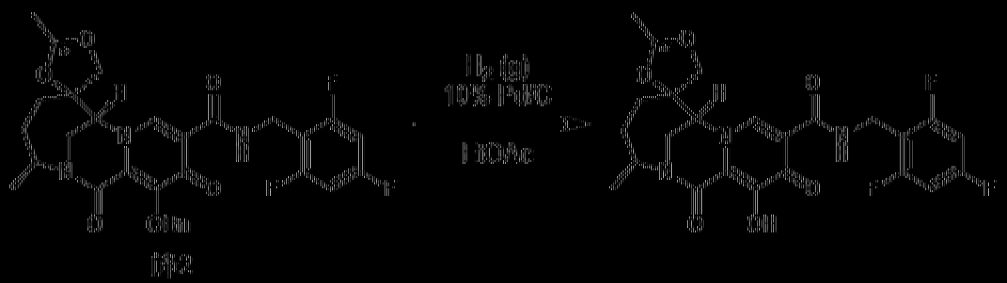
【0639】 峰2：MS (m/z) 598.10 [M+H]+。

步驟*2*：*(2S,3'S,4R,7'R)-12'-*羥基*-2,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[[1,3]*二氧戊環*-4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0640】 將(2S,3'S,4R,7'R)-12'-(苄氧基)-2,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(8.0 mg, 0.013 mmol)於EtOAc (1 mL)中之溶液抽真空並用氬氣回填（3x循環），接著用10% Pd/C (2.4 mg)處理，並進一步抽真空並用氬氣回填，接著用氫氣回填。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌

1小時，接著通過矽藻土過濾，用過量DCM/EtOAc沖提，濃縮，藉由逆相製備型HPLC（0至100%中性MeCN/水）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 508.21 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.50 (s, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 2H), 5.38 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 3H), 4.51 (s, 1H), 3.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.37 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

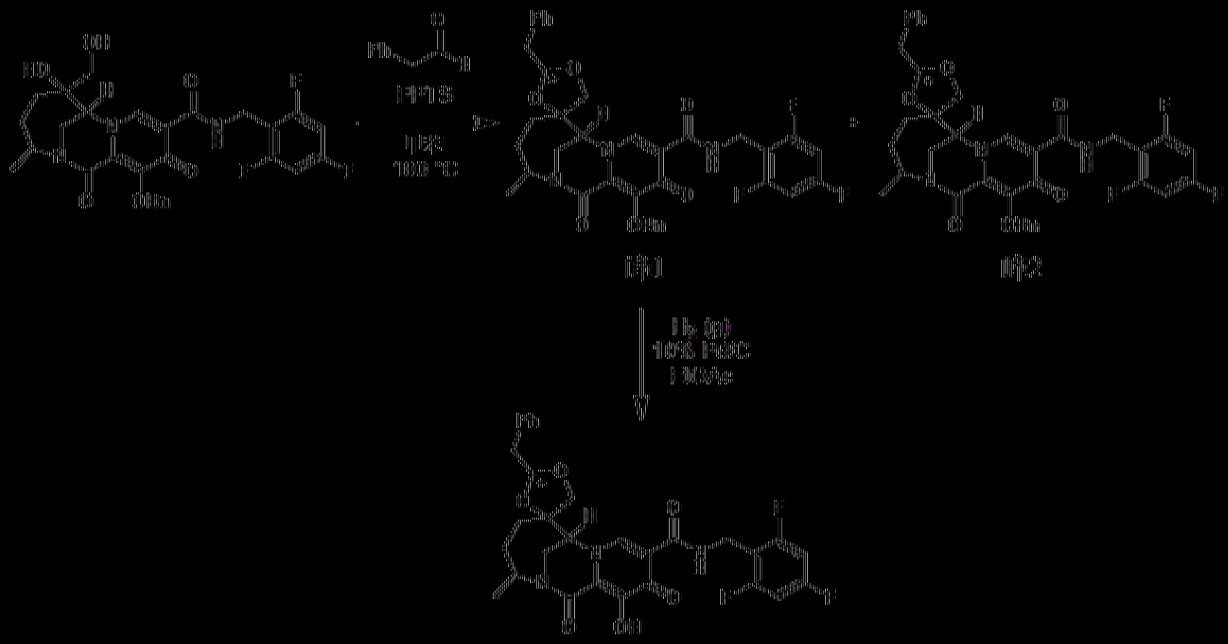
實例133：(2R,3'S,4R,7'R)-12'-羥基-2,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩-10'-羧醯胺之製備：



[0641] 將根據實例132之步驟1製備之(2R,3'S,4R,7'R)-12'-(下氧基)-2,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬭩-10'-羧醯胺(14.0 mg, 0.023 mmol)於EtOAc (1 mL)中之溶液抽真空並用氫氣回填（3x循環），接著用10% Pd/C (4.2 mg)處理，並進一步抽真空並用氫氣回填，接著用氫氣回填。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌1小時，接著通過矽藻土過濾，用過量DCM/EtOAc

洗提，濃縮，藉由逆相製備型HPLC（0至100%中性MeCN/水）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 508.23 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.36 (s, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 5.23 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 14.9, 2.9 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.48 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例134：(2S,3'S,4R,7'R)-2'-氧基-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠰌-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(2S,3'S,4R,7'R)-2'-氧基-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-

*a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺及*(2R,3'S,4R,7'R)-2-*苄基*-12'-(*苄氧基*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[[1,3]*二氧戊環*-4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0642】 將根據實例130之步驟1製備之(3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-6-(羥甲基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(45 mg, 0.079 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液在微波小瓶中用苯乙醛(47 mg, 0.39 mmol, 5 equiv)及對甲苯磺酸吡啶鹽(5.0 mg, 0.020 mmol, 0.25 equiv)處理。將小瓶密封並加熱至100℃過夜。接著將反應混合物冷卻至室溫，吸附至矽膠上，並藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。將不純的流份藉由製備型TLC（1:1 EtOAc/己烷）進一步純化，以提供分離的非鏡像異構物。

【0643】 峰1：MS (m/z) 674.07 [M+H]+。

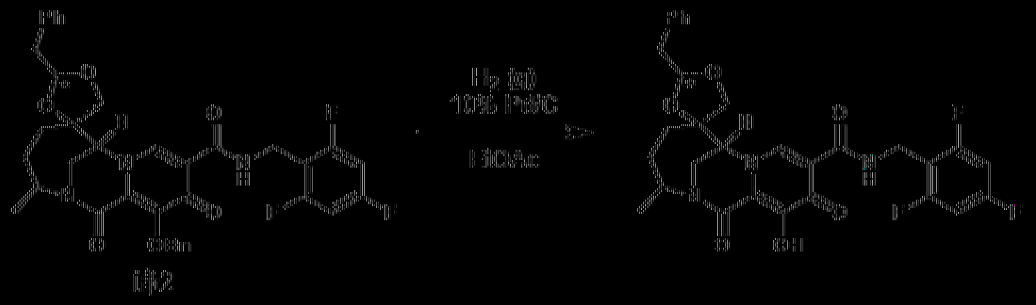
【0644】 峰2：MS (m/z) 674.04 [M+H]+。

步驟*2*：*(2S,3'S,4R,7'R)-2-*苄基*-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[[1,3]*二氧戊環*-4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0645】 將(2S,3'S,4R,7'R)-2-苄基-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(25 mg, 0.037 mmol)於EtOAc (2 mL)中之溶液抽真空並用氬氣回填（3x循環），接著用10% Pd/C (8 mg)處理，並進一步抽真空並用氬氣回填，接著用氫氣回填。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌1

小時，接著通過矽藻土過濾，用過量DCM/EtOAc洗提，濃縮，藉由逆相製備型HPLC（0至100%[含MeCN/水）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 584.12 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, [D4]甲醇) δ 8.53 (s, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 5H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 5.40 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.73 - 4.50 (m, 4H), 3.87 - 3.68 (m, 3H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 2.93 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.51 (dd, J = 15.4, 6.3 Hz, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例135：(2R,3'S,4R,7'R)-2'-下基-12'-羥基-3'-[以基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜]-10'-羧醯胺之製備：



[0646] 將根據實例134之步驟1製備之(2R,3'S,4R,7R)-2'-下基-12'-(下氧基)-3'-[以基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮雜]-10'-羧醯胺(20 mg, 0.030 mmol)於EtOAc (2 mL)中之溶液抽真空並用氫氣回填（3x循環），接著用10% Pd/C (8 mg)處理，並進一步抽真空並用氫氣回填，接著用氫氣回填。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌4小時，接著通過矽藻土過濾，用過量DCM/EtOAc洗提，濃縮，藉由逆相製備型HPLC（0至100%[含MeCN/水）純化，並凍乾，以提供標

產化合物。MS (m/z) 584.19 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.00 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 7.25 (tt, J = 6.3, 2.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 5.36 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 2H), 4.57 (dt, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例136：(3'S,4S,7'R)-2'-下基-12'-氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛因-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,4S,7'R)-2'-下基-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛因-10'-羧醯胺之製備：

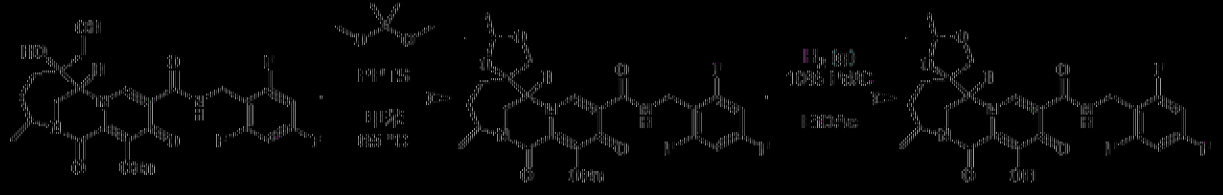
[0647] 將根據實例130之步驟1製備之(3S,6S,7R)-12-(下氧基)-6-溴-6-(溴甲基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛因-10-羧醯胺(45 mg, 0.079 mmol)於甲苯(0.9 mL)中之溶液在微波小瓶中用苯乙醛(47 mg, 0.39 mmol, 5 equiv)及對甲苯磺酸吡啶鹽(5.0 mg, 0.020 mmol, 0.25 equiv)處理。將小瓶密封並加熱至100℃過夜。接著將反應混合物冷卻至室溫，吸附至矽膠上，並藉由矽膠層析法（於己烷中之0至100%

EtOAc）純化，以提供呈非鏡像異構物之混合物之標題化合物。將不純的混合物藉由製備型TLC（1.5:1己烷/EtOAc）進一步純化，以提供富含主要非鏡像異構物之混合物(~80:20)，其係用於下一步驟中。MS (m/z) 674.07 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,4S,7'R)-2-*苄基*-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[[1,3]*二氧戊環*-4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0648】 將(3'S,4S,7'R)-2-苄基-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(30 mg, 0.045 mmol, ~80:20 dr)於EtOAc (3 mL)中之溶液抽真空並用氬氣回填（3x循環），接著用10% Pd/C (6 mg)處理，並進一步抽真空並用氬氣回填，接著用氫氣回填。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌3小時，接著通過矽藻土過濾，用過量DCM/EtOAc洗提，濃縮，藉由逆相製備型HPLC（0至100%中性MeCN/水）純化，並凍乾，以提供標題化合物(~85:15 dr)。MS (m/z) 584.19 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.52 (s, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 5H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 6.3, 4.6 Hz, 1H), 4.77 – 4.56 (m, 3H), 4.35 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 3H), 3.15 (dd, J = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.8, 6.3 Hz, 1H), 2.00 (dt, J = 14.9, 7.0 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 1.50 – 1.31 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例137：(3'S,4R,7'R)-12'-羥基-2,2,3'-三甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,4R,7'R)-12'-(下氧基)-2,2,3'-三甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿-10'-羧醯胺之製備：

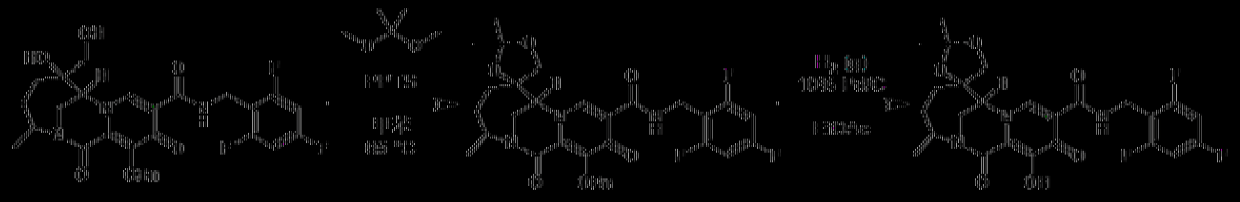
[0649] 將根據實例130之步驟1製備之(3S,6R,7R)-12-(下氧基)-6-羥基-6-(羥甲基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿-10-羧醯胺(15 mg, 0.026 mmol)於甲苯(0.6 mL)中之溶液在微波小瓶中用2,2-二甲氧基丙烷(10 uL, 0.079 mmol, 3 equiv)及對甲苯磺酸吡啶鎓(1.6 mg, 0.0066 mmol, 0.25 equiv)處理。將小瓶密封並加熱至65℃達3小時。接著將反應混合物冷卻至室溫，吸附至矽膠上，並藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 612.12 [M+H]+。

步驟2：(3'S,4R,7'R)-12'-羥基-2,2,3'-三甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿-10'-羧醯胺之製備：

[0650] 將(3'S,4R,7'R)-12'-(下氧基)-2,2,3'-三甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]]甲橋吡啶并

[1,2-a][1,4]二偶氮𬟁]-10'-羧醯胺(20 mg, 0.033 mmol)於EtOAc (2 mL)中之溶液抽真空並用氬氣回填（3×循環），接著用10% Pd/C (4 mg)處理，並進一步抽真空並用氬氣回填，接著用氫氣回填。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌2小時，接著通過矽藻土過濾，用過量DCM/EtOAc沖提，濃縮，藉由逆相製備型HPLC（0至100%中性MeCN/水）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 522.28 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 10.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.97 – 6.83 (m, 2H), 4.73 – 4.55 (m, 3H), 4.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 14.9, 2.9 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.80 (dt, J = 15.4, 4.2 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.46 – 1.35 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例138：(3'S,4S,7'R)-12'-氧基-2,2,3'-三甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬟁]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,4S,7'R)-12'-(下氧基)-2,2,3'-三甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𬟁]-10'-羧醯胺之製備：

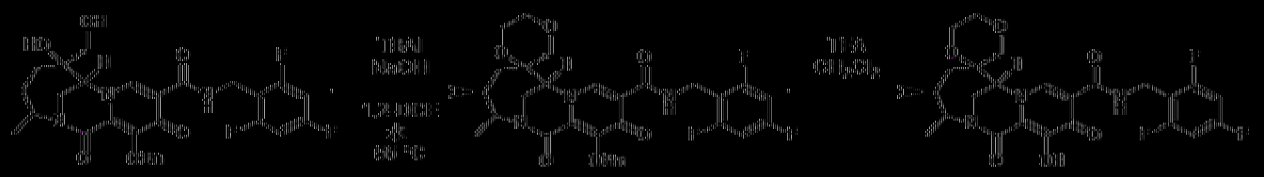
【0651】 將根據實例130之步驟1製備之(3S,6S,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-6-(羥甲基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(20 mg, 0.035 mmol)於甲苯(0.3 mL)中之溶液在微波小瓶中用2,2-二甲氧基丙烷(13 uL, 0.10 mmol, 3 equiv)及對甲苯磺酸吡啶鹽(2.2 mg, 0.0087 mmol, 0.25 equiv)處理。將小瓶密封並加熱至65℃達3小時。接著將反應混合物冷卻至室溫，吸附至矽膠上，並藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 612.10 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,4S,7'R)-12'*-羥基-*2,2,3'*-三甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[[1,3]*二氧戊環-*4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0652】 將(3'S,4S,7'R)-12'-(苄氧基)-2,2,3'-三甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(16.3 mg, 0.027 mmol)於EtOAc中之溶液抽真空並用氬氣回填（3x循環），接著用10% Pd/C (5 mg)處理，並進一步抽真空並用氬氣回填，接著用氫氣回填。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌2小時，接著通過矽藻土過濾，用過量DCM/EtOAc洗提，濃縮，藉由逆相製備型HPLC（0至100%中性MeCN/水）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 522.22 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.42 (s, 1H), 6.96 – 6.84 (m, 2H), 4.75 – 4.54 (m, 3H), 4.31 (s, 1H), 4.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H),

3.83 – 3.69 (m, 2H), 2.06 (dt, J = 14.9, 6.9 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 – 1.37 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例139：(2R,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[1,4]二噁烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𓯝-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(2R,3'S,7'R)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[1,4]二噁烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𓯝-10'-羧醯胺之製備：

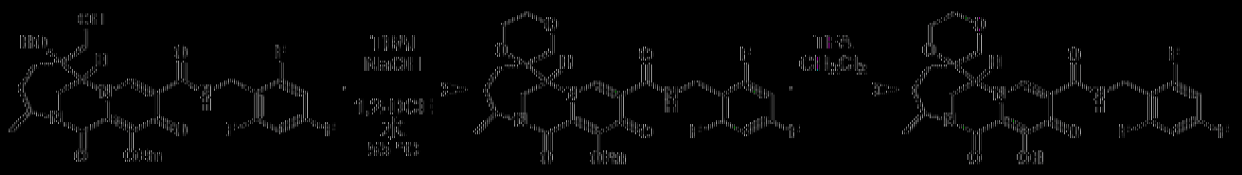
[0653] 將根據實例130之步驟1製備之(3S,6R,7R)-12-(下氧基)-6-羥基-6-(羥甲基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𓯝-10-羧醯胺(10 mg, 0.0175 mmol)於1,2-DCE (0.1 mL)中之溶液用四丁基碘化銨(2.6 mg, 0.007 mmol, 0.4 equiv)及氫氧化鈉（35 mg於50 uL水中，0.88 mmol，50 equiv）處理。將反應小瓶密封加熱至55℃。在24小時、第4天(2x)、及第5天添加額外份的氫氧化鈉（35 mg於50 uL水中，0.88 mmol，50 equiv）及1,2-DCE (0.1 mL)。在7天之後，將反應混合物冷卻至室溫，接著用EtOAc及水稀釋。將各相分離，且將水相用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。將粗製殘餘物藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 598.12 [M+H]+。

步驟2：*(2R,3'S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[[1,4]*二噁烷-*2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0654】 將(2R,3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4]二噁烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(15.7 mg, 0.026 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液用TFA (0.5 mL)處理並在室溫下攪拌3小時。將反應混合物濃縮，藉由逆相製備型HPLC（於水中之0至100% MeCN，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 508.26 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 6.75 – 6.59 (m, 2H), 4.79 – 4.49 (m, 4H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 3.83 – 3.63 (m, 4H), 3.59 (dd, J = 14.8, 2.9 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.94 – 1.70 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.16 – 0.99 (m, 1H)。

實例140：(2S,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4]二噁烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(2S,3'S,7'R)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4]二噁烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：

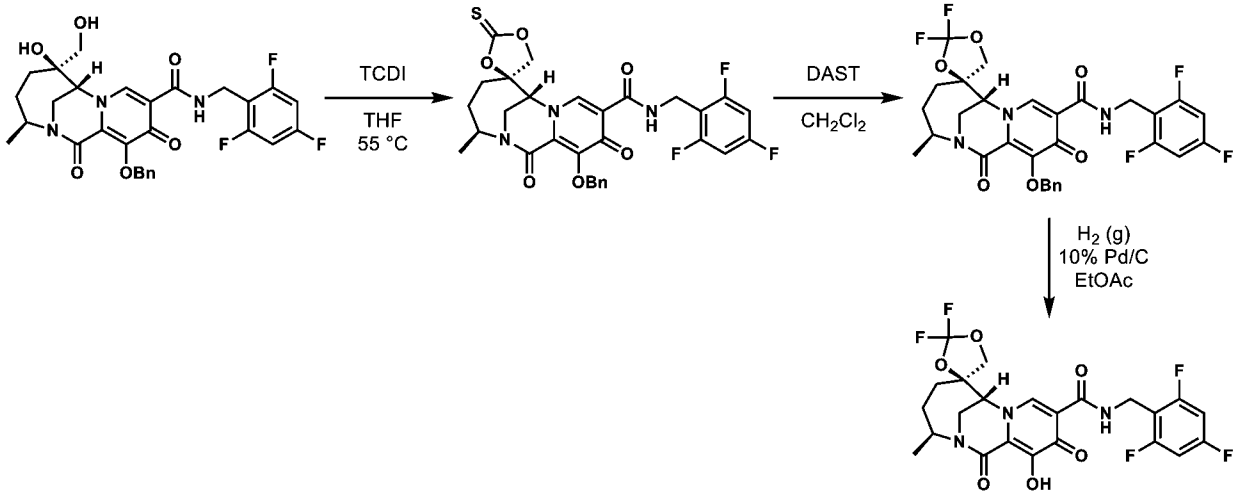
[0655] 將根據實例130之步驟1製備之(3S,6S,7R)-12-(下氧基)-6-羥基-6-(羥甲基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂-10-羧醯胺(10 mg, 0.0175 mmol)於1,2-DCE (0.1 mL)中之溶液用四-正丁基碘化銨(2.6 mg, 0.007 mmol, 0.4 equiv)及氫氧化鈉（35 mg於50 uL水中，0.88 mmol，50 equiv）處理。將反應小瓶密封並加熱至55℃。在24小時、第4天、及第5天添加額外份的氫氧化鈉（35 mg於50 uL水中，0.88 mmol，50 equiv）及1,2-DCE (0.1 mL)。在7天之後，將反應混合物冷卻至室溫，接著用EtOAc及水稀釋。將各相分離，且將水相用EtOAc (2x)進一步萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製殘餘物藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 598.06 [M+H]+。

步驟2：(2S,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4]二噁烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：

[0656] 將(2S,3'S,7'R)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4]二噁烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]

二偶氮寧]-10'-羧醯胺(10.5 mg, 0.018 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液用TFA (0.5 mL)處理並在室溫下攪拌3小時。將反應混合物濃縮，藉由逆相製備型HPLC（於水中之0至100% MeCN，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 508.20 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.54 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.73 – 6.61 (m, 2H), 4.77 – 4.63 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.84 – 3.52 (m, 5H), 3.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 15.3, 1.6 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 15.0, 7.9 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 1.40 – 1.08 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例141：(3'S,4R,7'R)-2,2-二氟-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,4R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基*-2*-硫酮基*-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,7'H*-螺*[[1,3]*二氧戊環*-4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0657】 將根據實例130之步驟1製備之(3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-6-(羥甲基)-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(50 mg, 0.087 mmol)於THF (1 mL)中之溶液用1,1-硫羰基二咪唑(20.3 mg, 0.11 mmol, 1.3 equiv)處理並加熱至55℃過夜。將反應混合物冷卻至室溫並藉由矽膠管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 614.02 [M+H]+。

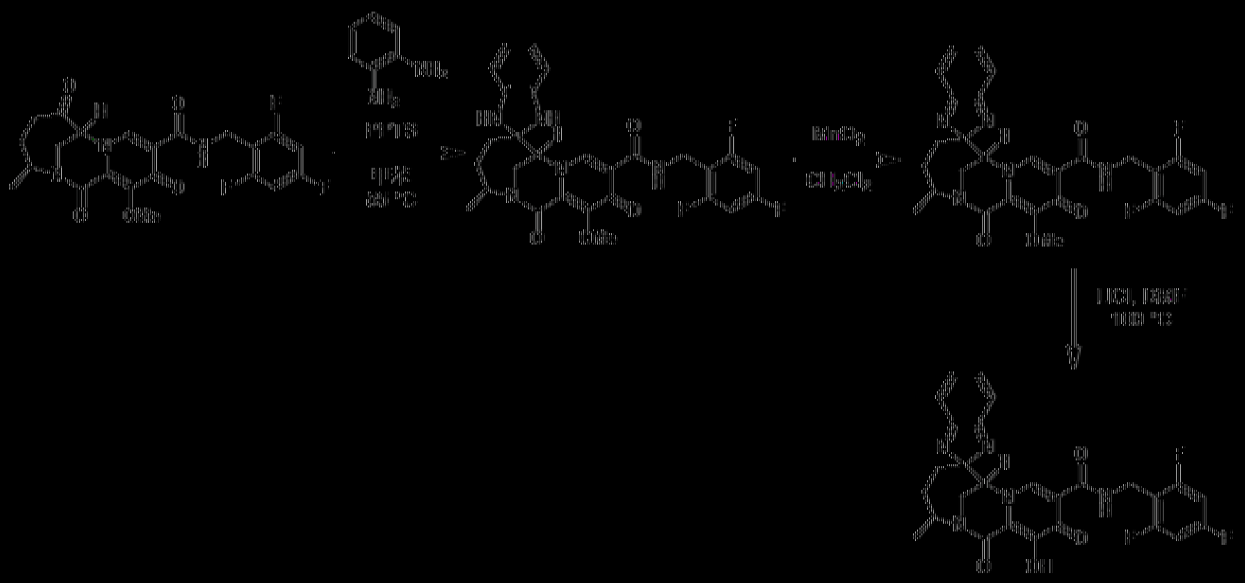
步驟*2*：*(3'S,4R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-2,2*-二氟*-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基*-N-(2,4,6*-三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,7'H*-螺*[[1,3]*二氧戊環*-4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0658】 將在聚丙烯管中之(3'S,4R,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-2-硫酮基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(39 mg, 0.064 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液用二乙胺基三氟化硫(42 uL, 0.32 mmol, 5 equiv)處理，密封，並在室溫下攪拌。在~24 h、48、及72小時添加額外份的二乙胺基三氟化硫。在7天之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液小心地淬滅並萃取至EtOAc (3x)中。將合併之有機層用硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將粗製殘餘物藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 620.03 [M+H]+。

步驟*3*：*(3'S,4R,7'R)-2,2-*二氟*-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[[1,3]*二氧戊環*-4,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0659】 將(3'S,4R,7'R)-12'-(苄氧基)-2,2-二氟-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-4,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(17 mg, 0.027 mmol)於EtOAc中之溶液抽真空並用氬氣回填（3x循環），接著用10% Pd/C (5 mg)處理，並進一步抽真空並用氬氣回填，接著用氫氣回填。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌2小時，接著通過矽藻土過濾，用過量DCM/EtOAc洗提，濃縮，藉由逆相製備型HPLC（0至100% MeCN/水，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 530.18 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.25 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 6.73 – 6.59 (m, 2H), 4.73 (dt, J = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.35 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.15 – 2.03 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例142：(3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[苯并[d]咪唑-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,1',3,4',5',11'-六氫-3'H,7'H-螺[苯并[d]咪唑-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠰌]-10'-羧醯胺之製備：

[0660] 將根據實例103之步驟2製備之(3S,7R)-12-甲氧基-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠰌-10-羧醯胺(20 mg, 0.043 mmol)於甲苯(0.5 mL)中之溶液用苯-1,2-二胺(9.3 mg, 0.086 mmol, 2 equiv)及對甲苯磺酸吡啶鎓(5.4 mg, 0.022 mmol, 0.5 equiv)處理，密封，並加熱至55℃達1小時。將反應混合物冷卻至室溫並用EtOAc及水稀釋。將各相分離，且將水相用EtOAc (2x)進一步萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，以提供標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z) 554.22 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,7'R)-12'*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*苯并*[d]*咪唑-*2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

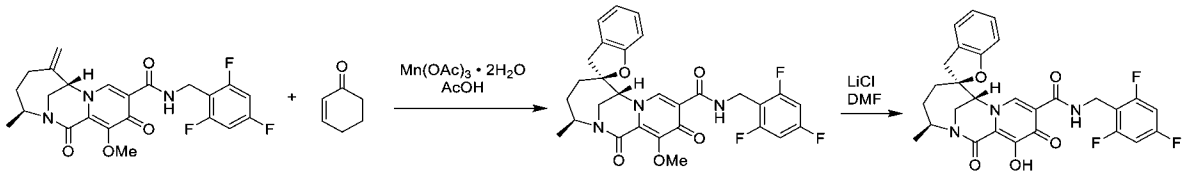
【0661】 將來自步驟1之粗製(3'S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,1',3,4',5',11'-六氫-3'H,7'H-螺[苯并[d]咪唑-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺於DCM (0.5 mL)中之溶液用二氧化錳(15 mg, 0.17 mmol, 4 equiv)處理並在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用過量DCM/EtOAc通過矽藻土過濾，濃縮，並藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 552.16 [M+H]+。

步驟*3*：*(3'S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*苯并*[d]*咪唑-*2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0662】 將(3'S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[苯并[d]咪唑-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(20 mg, 0.036 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液用氯化鋰(15.4 mg, 0.36 mmol, 10 equiv)處理，密封，並加熱至100℃過夜。將反應混合物冷卻至室溫，通過針筒過濾器，藉由逆相製備型HPLC（0至100%中性MeCN/水）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 538.20 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 10.31 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 – 4.92 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 14.5, 5.7 Hz, 1H),

4.54 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 2.55 – 2.36 (m, 2H), 1.91 (q, J = 11.8 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例143：(2S,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3H,3'H,7'H-螺[苯并呋喃-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



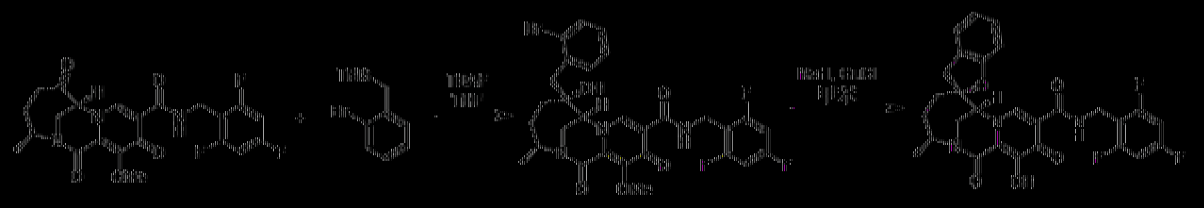
步驟*1*：*(2S,3'S,7'R)-12'*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6-*三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3H,3'H,7'H*-螺*[*苯并呋喃-*2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0663】 將根據實例103製備之(3S,7S)-12-甲氧基-3-甲基-6-亞甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(123 mg, 0.27 mmol)溶於AcOH (5 mL)中。使Ar (g)鼓泡通過反應混合物10 min，且添加Mn(OAc)3·2H_2O (289 mg, 1.08 mmol)。添加環己-2-烯-1-酮(52 mg, 0.54 mmol)，且將反應混合物在80 ℃下加熱17 h。接著將反應混合物濃縮至乾，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用0至100% EtOAc/Hex純化，以提供(2S,3'S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3H,3'H,7'H-螺[苯并呋喃-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 554.2 [M+H]+。

步驟2：*(2S,3'S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3H,3'H,7'H*-螺*[*苯并呋喃-*2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0664】 將(2S,3'S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3H,3'H,7'H-螺[苯并呋喃-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(18 mg, 0.0325 mmol)溶於DMF (1 mL)中，且添加LiCl (11 mg, 0.26 mmol)。將反應混合物在100 ℃下攪拌5 h，用EtOAc (5 mL)稀釋，並用1N HCl (10 mL)處理。將有機相分離，且將水相用EtOAc (5 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)及水(10 mL)洗滌。將所得有機相濃縮至乾，藉由逆相製備型HPLC使用0至100%乙腈/水（具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供(2S,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3H,3'H,7'H-螺[苯并呋喃-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 540.1 [M+H]+；1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.35 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 3H), 4.71 – 4.63 (m, 1H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 14.8, 2.8 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.60 – 1.45 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例144：(2R,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3H,3'H,7'H-螺[苯并呋喃-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



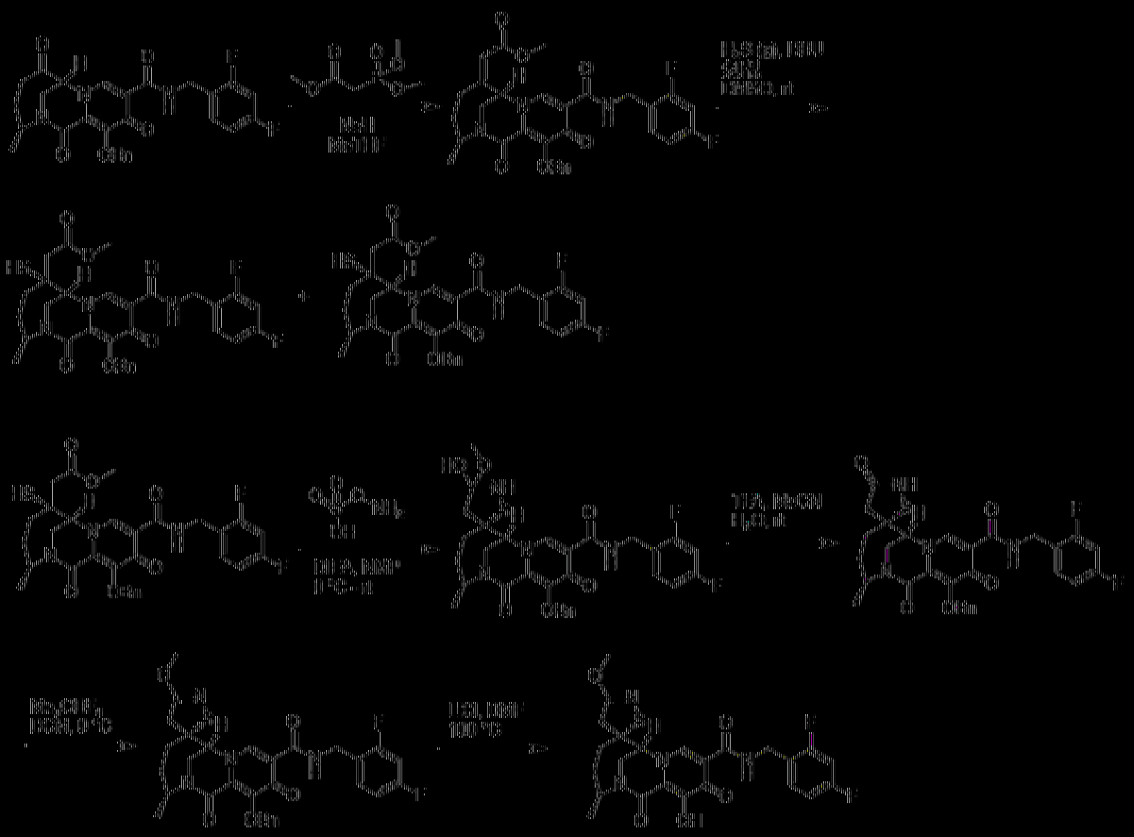
步驟1：(3S,6R,7R)-6-(2-溴下基)-6-羥基-12-甲氧基-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛-10-羧醯胺之製備：

[0665] 將根據實例103製備之(3S,7R)-12-甲氧基-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛-10-羧醯胺(128 mg, 0.276 mmol)在rt下在氮氣氛下溶於THF (2 mL)中。逐滴添加(2-溴下基)-二甲基矽烷(212 mg, 0.83 mmol)，接著添加於THF中之1 N TBAF溶液(13 mg, 0.041 mmol)。將所得反應混合物在40至45℃下攪拌2 h。添加額外的(2-溴下基)-二甲基矽烷(212 mg, 0.83 mmol)及TBAF（1N於THF中）(13 mg, 0.041 mmol)，且在40至45℃下繼續加熱8 h。接著將反應混合物在rt下在攪拌下用額外的於THF中之1N TBAF溶液(0.276 mL, 0.276 mmol)處理30 min。將反應混合物用EtOAc (20 mL)稀釋並用飽和NH4Cl (aq)處理。將有機相分離，且將水相用EtOAc (10 mL)萃取。將合併之有機相用水及鹽水洗滌，且在真空下移除溶劑。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用0至100% EtOAc/Hex純化，以提供(3S,6R,7R)-6-(2-溴下基)-6-羥基-12-甲氧基-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮辛-10-羧醯胺。MS (m/z): 634.2 [M+H]+。

步驟2：*(2R,3'S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3H,3'H,7'H*-螺[苯并呋喃-*2,6'*-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0666】 將(3S,6R,7R)-6-(2-溴苄基)-6-羥基-12-甲氧基-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(43 mg, 0.0678 mmol)在rt下與無水甲苯(1.5 mL)混合。使Ar (g)鼓泡通過反應混合物5 min。添加NaH（60%於礦物油中）(5.7 mg, 0.149 mmol)，接著將所得反應混合物在35 ℃下攪拌30 min。添加CuCl (7.38 mg, 0.0746 mmol)，且將所得反應混合物在100 ℃下攪拌10 h。將反應混合物濃縮至乾，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（用0至100%乙腈/水（具有0.1% TFA））純化，以提供(2R,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3H,3'H,7'H-螺[苯并呋喃-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 540.1 [M+H]+；1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.96 – 6.83 (m, 2H), 6.69 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.81 – 4.47 (m, 3H), 4.34 (s, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 2H), 3.35 – 3.20 (m, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1.90 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.70 – 1.52 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例145：(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噻唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：甲基2-((3S,7S)-12-(下氧基)-10-((2,4-二氟下基)胺甲醯基)-3-甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿-6(7H)-基)乙酸酯之製備：

[0667] 將NaH（60%於礦物油中）(151 mg, 3.95 mmol)與無水MeTHF (40 mL)混合，且將懸浮液在氮氣氛下冷卻至0℃。添加膦醯基乙酸三甲酯(807 mg, 4.35 mmol)，且將所得反應在0 ℃下攪拌15分鐘。逐滴添加根據實例56製備之(3S,7R)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿-10-羧醯胺(807 mg, 4,35 mmol)於MeTHF (7 mL)中之溶液。將反應混合物在相同溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物在0℃下用1 mL飽和氯化銨溶液處理且分配在鹽水(30 mL)與EtOAc (30 mL)之

間。將有機相分離，且將水相用EtOAc (20 mL)萃取。將合併之有機相以硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用0至100% EtOAc/己烷純化，以提供甲基2-((3S,7S)-12-(苄氧基)-10-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-3-甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6(7H)-亞基)乙酸酯。MS (m/z): 578.0 [M+H]+。

步驟*2*：甲基*2-((3S,6S,7R)-12-(*苄氧基*)-10-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-6-*甲酸基*-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-6-基)*乙酸酯及甲基*2-((3S,6R,7R)-12-(*苄氧基*)-10-((2,4-*二氟苄基*)*胺甲醯基*)-6-*甲酸基*-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-6-*基*)*乙酸酯之製備：

【0668】 將甲基2-((3S,7S)-12-(苄氧基)-10-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-3-甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6(7H)-亞基)乙酸酯(870 mg, 1.51 mmol)在室溫下溶於DMSO (5 mL)中。依序添加氫醌(16.6 mg, 0.151 mmol)及DBU (22.9 mg, 0.151 mmol)，且使H_2S (g)鼓泡通過反應混合物60 min。將反應混合物用EtOAc (15 mL)稀釋並用飽和NH4Cl (aq) (15 mL)處理。將有機相分離，且將水相用EtOAc (15 mL)萃取。將合併之有機相用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌。將有機相濃縮，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用0至100% EtOAc/Hex純化，以提供甲基2-((3S,6S,7R)-12-(苄氧基)-10-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-6-甲酸基-3-甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6-基)乙酸酯（峰1）及甲基2-((3S,6R,7R)-

12-(苄氧基)-10-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-6-巯基-3-甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6-基)乙酸酯（峰2）。

【0669】 峰1：MS (m/z): 612.1 [M+H]+。

【0670】 峰2：MS (m/z): 612.1 [M+H]+。

步驟*3*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3-*羥基*-3-*甲氧基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[*異噻唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0671】 將甲基2-((3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-10-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-6-巯基-3-甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6-基)乙酸酯(300 mg, 0.48 mmol)在室溫下溶於NMP (10 mL)中。使氬氣鼓泡通過10 min，且添加(胺氧基)磺酸(1.13 g, 9.65 mmol)。繼續用Ar (g)鼓泡10 min，且將反應混合物冷卻至0 ℃。繼續用Ar (g)鼓泡5 min，接著在0 ℃下在氬氣氛下逐滴添加無水DIEA (1.84 mL, 10.6 mmol)。使Ar (g)鼓泡通過反應混合物10 min，且使反應混合物溫熱至rt並攪拌17 h。將反應混合物藉由逆相製備型HPLC（用0至100%乙腈/水（具有0.1% TFA））純化，以提供(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噻唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 627.1 [M+H]+。

步驟*4*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3'-*甲基*-1',3,11'-*三側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[*異噻唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0672】 將(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噻唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺於乙腈/水（含有0.1% TFA）中之溶液在室溫下放置24 h。將反應混合物在真空下凍乾，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC使用0至100%乙腈/水（具有0.1% TFA）純化，以提供(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噻唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 595.1 [M+H]+。

步驟*5*：*(3'S,5R,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3-*甲氧基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噻唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

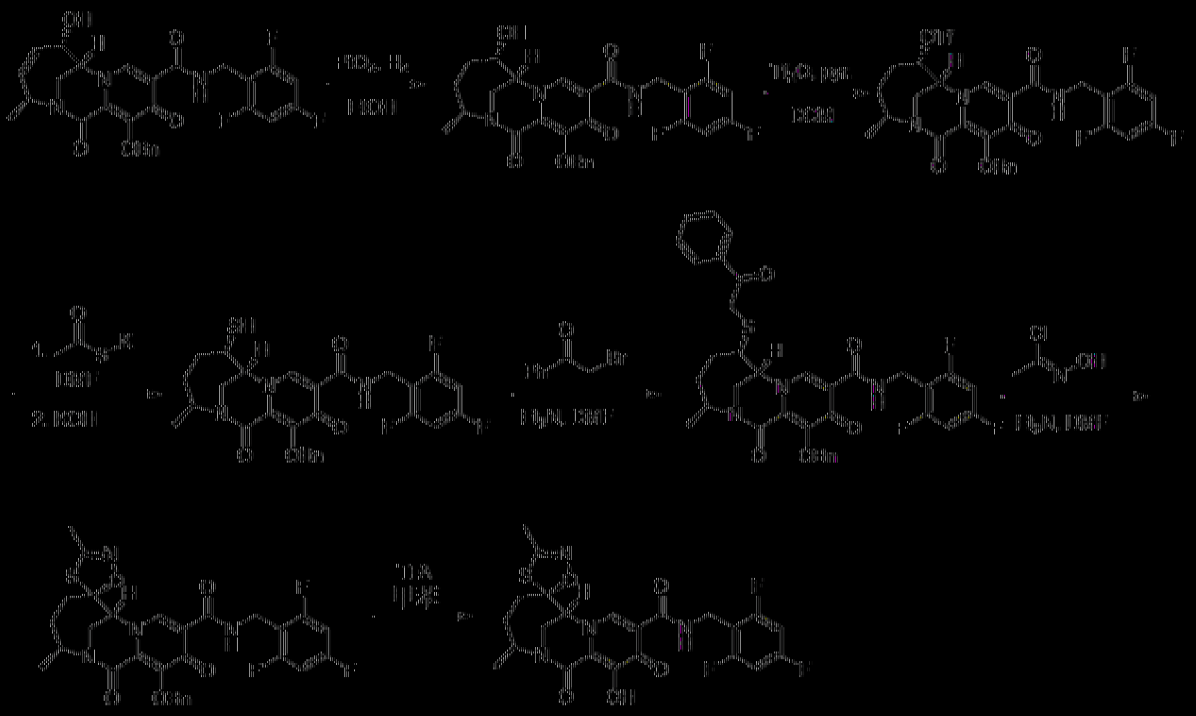
【0673】 將(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噻唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(66 mg, 0,11 mmol)在rt下溶於DCM (3 mL)中。在Ar (g)下，將溶液冷卻至0℃，且一次性添加Me_3OBF_4 (21 mg, 0.16 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌4至5 h，使其溫熱至rt，並攪拌17 h。接著將反應混合物冷卻至0℃，且添加NMP (2 mL)。將所得反應混合物濃縮以移除揮發物，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC使用0至100%乙腈/水（具有0.1% TFA）純化，以提供

(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噻唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 609.0 [M+H]+。

步驟*6*：*(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-12'-*羥基*-3-*甲氧基*-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[異噻唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0674】 將(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噻唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(10 mg, 0.016 mmol)溶於DMF (0.5 mL)中，且添加LiCl (6 mg, 0.14 mmol)。將所得反應混合物在100 ℃下加熱5 h。將反應混合物藉由逆相製備型HPLC使用0至100%乙腈/水純化，以提供(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噻唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z): 519.1 [M+H]+；1H NMR (500 MHz, CD3CN) δ 10.4 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.43 (m,1H), 6.95 (m, 2H), 4.75 (dt, J = 10.4, 6.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 – 3.49 (m, 2H), 3.16 – 2.99 (m, 2H), 2.25 – 2.04 (m, 2H), 1.95-1,90 (m, 1H), 1.67 – 1.41 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例146：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4,2]噁噻唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3S,6S,7R)-12-*(下氧基*)-6-*羥基*-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟下基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3*H*-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-*a*][1,4]-*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

[0675] 將根據WO2022072520製備之(3S,6S,7R)-12-(下氧基)-6-羥基-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]-二偶氮寧-10-羧醯胺(0.84 g, 1.56 mmol)溶於EtOH (30 mL)中，且添加氧化鉑(IV) (35.4 mg, 0.156 mmol)。將所得混合物用H_2 (g)吹掃並在H_2氣氛下攪拌5 h。將反應混合物過濾並濃縮，且所得粗製材料未經進一步純化即繼續用於下一步驟中。MS (m/z) 541.9 [M+H]+。

步驟*2*：*(3S,6S,7R)-12-(*苄氧基*)-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-10-((2,4,6-*三氟苄基*)*胺甲醯基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-6-*基三氟甲磺酸酯：

【0676】 在0℃下將於CH_2Cl_2 (10 mL)中之三氟甲磺酸酐(0.96 g, 3.39 mmol)添加至(3S,6S,7R)-12-(苄氧基)-6-羥基-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(0.8 g, 2.83 mmol)及吡啶(0.47 g, 5.95 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中。將反應混合物在0℃下攪拌3 h。將反應混合物在0℃下用DCM (10 mL)及H_2O稀釋。將各相分離，且將有機相以$MgSO_4$乾燥、過濾、並濃縮。將粗製材料藉由矽膠管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 674.07 [M+H]+。

步驟*3*：*(3S,6R,7R)-12-(*苄氧基*)-6-*巰基*-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0677】 在rt下向(3S,6S,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,11-二側氧基-10-((2,4,6-三氟苄基)胺甲醯基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-6-基三氟甲磺酸酯(0.65 g, 0.96 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中，添加硫代乙酸鉀(0.22 g, 1.93 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌30 min，且添加1N NaOH (1 mL)。在20 min之後，將反應混合物用EtOAc稀釋並用5% LiCl (aq)溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將各相分離，且將有機相以$MgSO_4$乾燥、過濾、並濃縮。將粗製材料藉由矽膠管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 558.08 [M+H]+。

步驟*4*：*(3S,6R,7R)-12-(*苄氧基*)-3-*甲基*-1,11-*二側氧基*-6-((2-*側氧基*-2-*苯乙基*)*硫基*)-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0678】 將(3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-6-巯基-3-甲基-1,11-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(0.48 g, 0.86 mmol)溶於DMF (5 mL)中，接著添加2-溴-1-苯基-乙酮(0.19 g, 0.94 mmol)及三乙胺(0.11 g, 1.04 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌30 min。將反應混合物用EtOAc稀釋並用5% LiCl (aq)溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將各相分離，且將有機相以$MgSO_4$乾燥、過濾、並濃縮。將粗製材料藉由矽膠管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 676.06 [M+H]+。

步驟*5*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[[1,4,2]*噁噻唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0679】 將(3S,6R,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,11-二側氧基-6-((2-側氧基-2-苯乙基)硫基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(0.02 g, 0.003 mmol)溶於DCM (1 mL)中，接著添加N-羥基乙醯亞胺醯氯(0.0055 g, 0.006 mmol)。在添加三乙胺(0.009 g, 0.0089 mol)之後，立即將反應混合物置於光反應器中並使用365 nm LED-UV光輻照。光反應器配備有內建風扇，以在反應過程期間維持環境溫度。在1 h之後，將

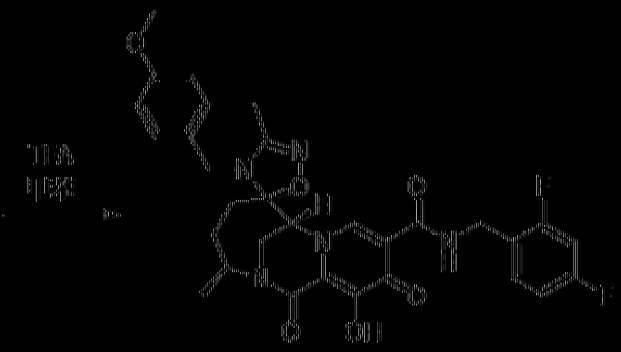
反應混合物用EtOAc稀釋並用5% LiCl (aq)及鹽水洗滌。將各相分離，且將有機相以$MgSO_4$乾燥、過濾、並濃縮。將粗製材料藉由矽膠管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 612.98 [M+H]+。

步驟*6*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*3,3'*-二甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[[1,4,2]*噁噻唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0680】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,4,2]噁噻唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(15 mg, 0.0025 mmol)溶於甲苯(1 mL)中，且添加TFA (0.5 mL)。將反應混合物在rt下攪拌過夜並濃縮。將粗製材料藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN/水，含有0.1% TFA）純化，以提供標題化合物。MS (m/z) 523.11 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 6.78 – 6.57 (m, 2H), 4.86 – 4.70 (m, 2H), 4.62 (dd, J = 14.5, 5.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 15.1, 2.7 Hz, 1H), 2.66 – 2.53 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.98 – 1.82 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例147：(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-4-(4-甲氧基苄基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：





步驟1：(3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-4-(4-甲氧基下基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠰌]-10'-羧醯胺之製備：

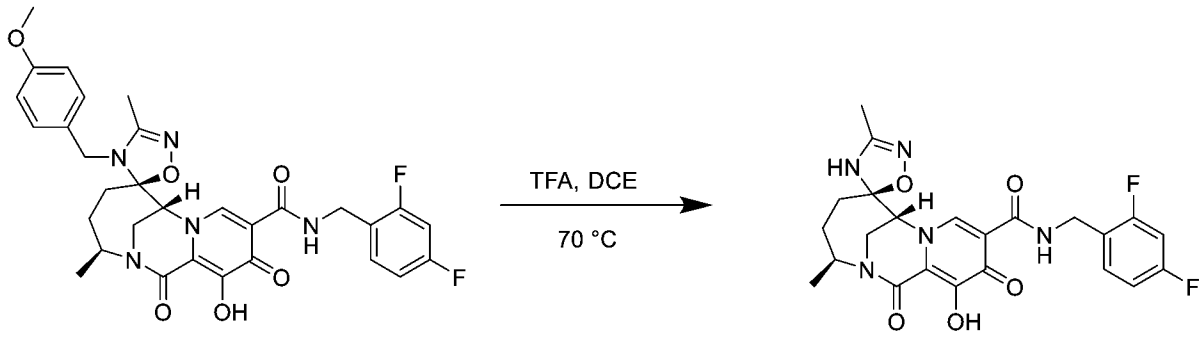
[0681] 在rt下向1-(疊氮基甲基)-4-甲氧基苯(120 mg, 0.735 mmol)於THF (10 ml)中之溶液中，添加三苯膦(218 mg, 0.882 mmol)。在4 h攪拌之後，添加根據實例56之步驟2製備之(3S,7R)-12-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𠰌-10-羧醯胺(307 mg, 0.588 mmol)並加熱至60℃過夜。在冷卻至rt之後，在rt下添加N-羥基乙醯亞胺醯氯(317 mg, 3.39 mmol)及三乙胺(0.295 g, 2.91 mmol)。在rt下攪拌過夜之後，將反應混合物用EtOAc萃取。將有機相分離，並以MgSO4乾燥，

過濾，濃縮，並藉由矽膠管柱層析法純化（用0至100% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 698.156 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-12'-*羥基*-4-(4-*甲氧基苄基*)-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[[1,2,4]*噁二唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

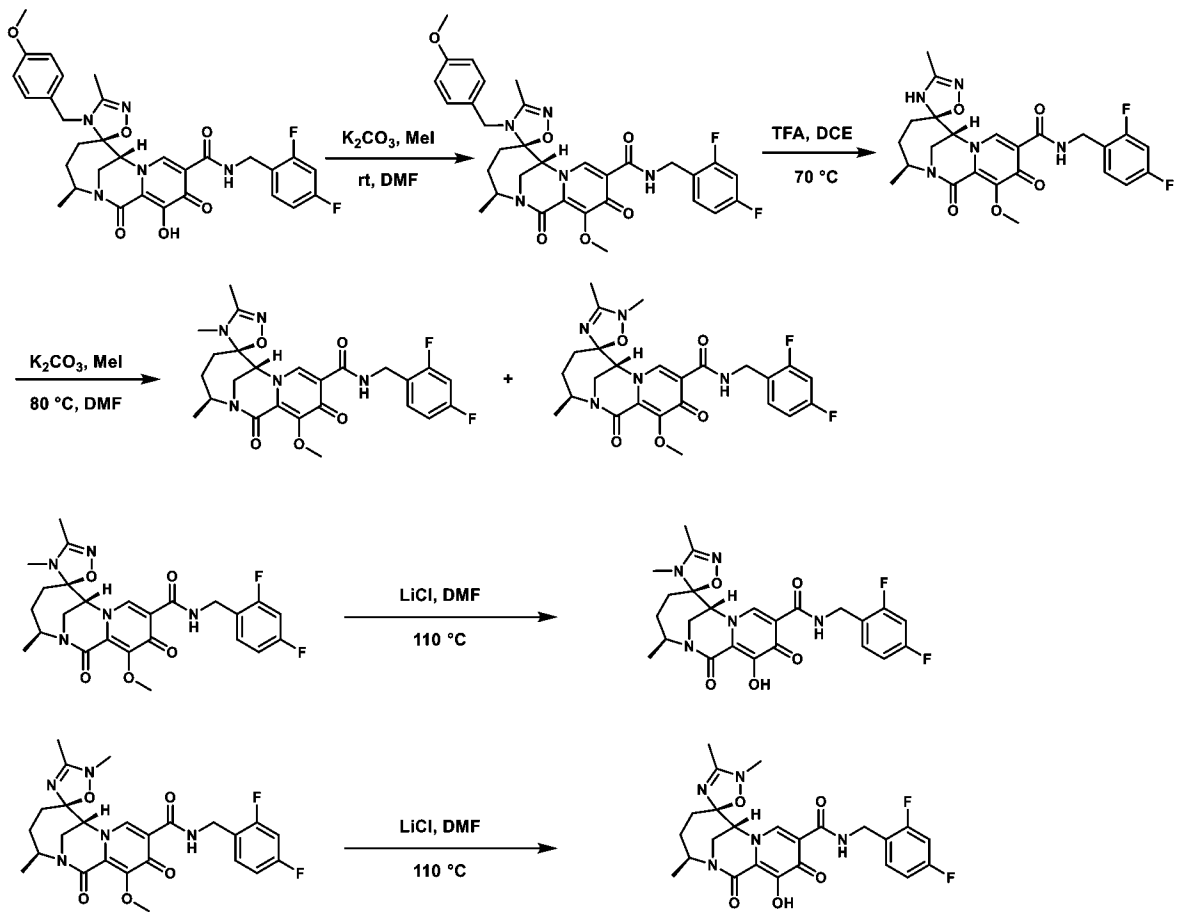
【0682】 將(3'S,5R,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-4-(4-甲氧基苄基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(0.203 g, 0.291 mmol)於1:1甲苯/TFA (1.5 mL)中之溶液在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN/水，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z) 608.117 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.35 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.41 (td, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.2, 6.7 Hz, 3H), 6.80 – 6.75 (m, 2H), 4.80 – 4.58 (m, 3H), 4.25 – 4.14 (m, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.64 (dd, J = 15.2, 2.8 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (ddt, J = 23.6, 16.9, 8.4 Hz, 3H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例148：(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0683】 向(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-4-(4-甲氧基苄基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(43.5 mg, 0.0717 mmol)於1,2-二氯乙烷(2 mL)中之溶液中，添加TFA (0.5 mL)。將反應混合物在70℃下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（用於水中之10至90%乙腈洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 488.198 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 9.89 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), δ 7.50-7.40 (m, 1H), 6.85 (m, 3H), 4.85 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.90 – 3.51 (m, 3H), 2.17 – 1.97 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

實例149：(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3,3',4-三甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺及(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-2,3,3'-三甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-2H,3'H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-12'-*甲氧基*-4-(4-*甲氧基苄基*)-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[[1,2,4]*噁二唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮環*]-10'-*羧醯胺之製備*：

【0684】 (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-甲氧基-4-(4-甲氧基苄基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮環]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之步驟2之方式製備，不同之處在於使用根據實例147製備的(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-4-(4-甲氧基苄基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮環]-10'-羧醯胺代替(3S,7R)-12-羥基-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-

3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺。MS (m/z) 622.128 $[M+H]^+$。

步驟*2*：*(3'S,5R,7'R)-N-(2,4*-二氟苄基*)-12'*-甲氧基*-3,3'*-二甲基*-1',11'*-二側氧基*-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[[1,2,4]*噁二唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0685】 (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-甲氧基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例148之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-甲氧基-4-(4-甲氧基苄基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-4-(4-甲氧基苄基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 502.188 $[M+H]^+$。

步驟*3*：*(3'S,5R,7'R)-N-(2,4*-二氟苄基*)-12'*-甲氧基*-3,3',4*-三甲基*-1',11'*-二側氧基*-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H*-螺*[[1,2,4]*噁二唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺及*(3'S,5R,7'R)-N-(2,4*-二氟苄基*)-12'*-甲氧基*-2,3,3'*-三甲基*-1',11'*-二側氧基*-1',4',5',11'*-四氫*-2H,3'H,7'H*-螺*[[1,2,4]*噁二唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0686】 在rt下向(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-甲氧基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶

并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(66 mg, 0.132 mmol)於DMF中之溶液中，添加碘甲烷(28 mg, 0.197 mmol)及無水碳酸鉀(81.6 mg, 1.32 mmol)。將反應燒瓶密封並加熱至80 ℃過夜。將反應混合物用乙酸乙酯萃取並用鹽水洗滌。在以Na_2SO_4乾燥之後，移除溶劑，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（0至40% MeOH/EtOAc）純化，以獲得兩種標題化合物。

【0687】 峰1：MS (m/z) 516.134 $[M+H]^+$

【0688】 峰2：MS (m/z) 516.192 $[M+H]^+$

步驟*4*：*(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-12'-*羥基*-3,3',4-*三甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[[1,2,4]*噁二唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺(***149a***)*之製備：

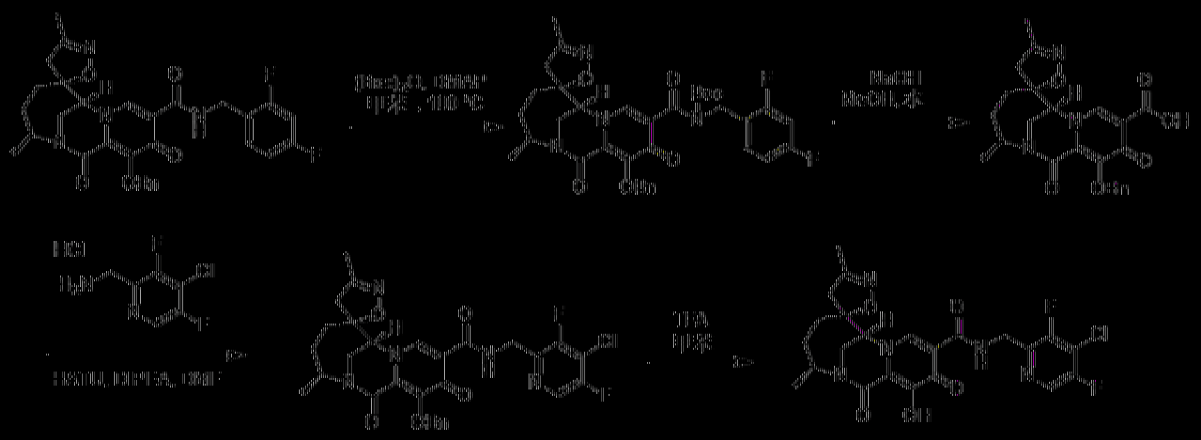
【0689】 (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3,3',4-三甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之步驟8之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-甲氧基-3,3',4-三甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-2-((1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 502.153 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 4.72 – 4.65 (m, 3H),

4.21 (s, 1H), 3.69 (td, J = 14.8, 2.3 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 3H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

步驟*5*：*(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-12'-*羥基*-2,3,3'-*三甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-2H,3'H,7'H-*螺*[[1,2,4]*噁二唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮環*]-10'-*羧醯胺*(***149b***)*之製備*：

【0690】 (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-2,3,3'-三甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-2H,3'H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮環]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之步驟8之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-甲氧基-2,3,3'-三甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-2H,3'H,7'H-螺[[1,2,4]噁二唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮環]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-2-((1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮環]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 502.123 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 4.77 – 4.61 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 3.78 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 15.1, 2.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.06 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例150：(3'S,5S,7'R)-N-((4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮環]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：[0691] 將根據實例1之步驟1製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[莫啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮-10'-羧胺](2,4-二氟下基)胺甲酸酯之製備：

[0691] 將根據實例1之步驟1製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-N-(2,4-二氟下基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[莫啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮-10'-羧胺](5 g, 8.67 mmol)在rt下溶於甲苯(80 mL)中。添加Boc_2O (10 g, 45.9 mmol)及DMAP (4.24 g, 34.7 mmol)。將反應混合物在密封管中在105 °C下加熱3 h。將反應混合物濃縮至乾，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用0至100% EtOAc/己烷純化，以提供標題產物。MS (m/z): 677.1 [M+H]+。

步驟2：(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[莫啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮-10'-羧酸之製備：

【0692】 將三級丁基((3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羰基)(2,4-二氟苄基)胺甲酸酯(2.92 g, 4.32 mmol)在rt下與MeOH (100 mL)混合。逐滴添加1 N NaOH (8.63 mL, 8.63 mmol)。將反應在rt下攪拌5 min，且添加水(15 mL)。將所得反應混合物在rt下攪拌17 h。將所得反應混合物分配在EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。接著將水層用1N HCl酸化至pH 3。添加EtOAc (20 mL)，且將各相分離。將有機相用鹽水(10 mL)及水(10 mL)洗滌，接著以Na_2SO_4乾燥，並過濾。將濾液濃縮至乾，以提供標題產物。MS (m/z): 452.1 [M+H]+。

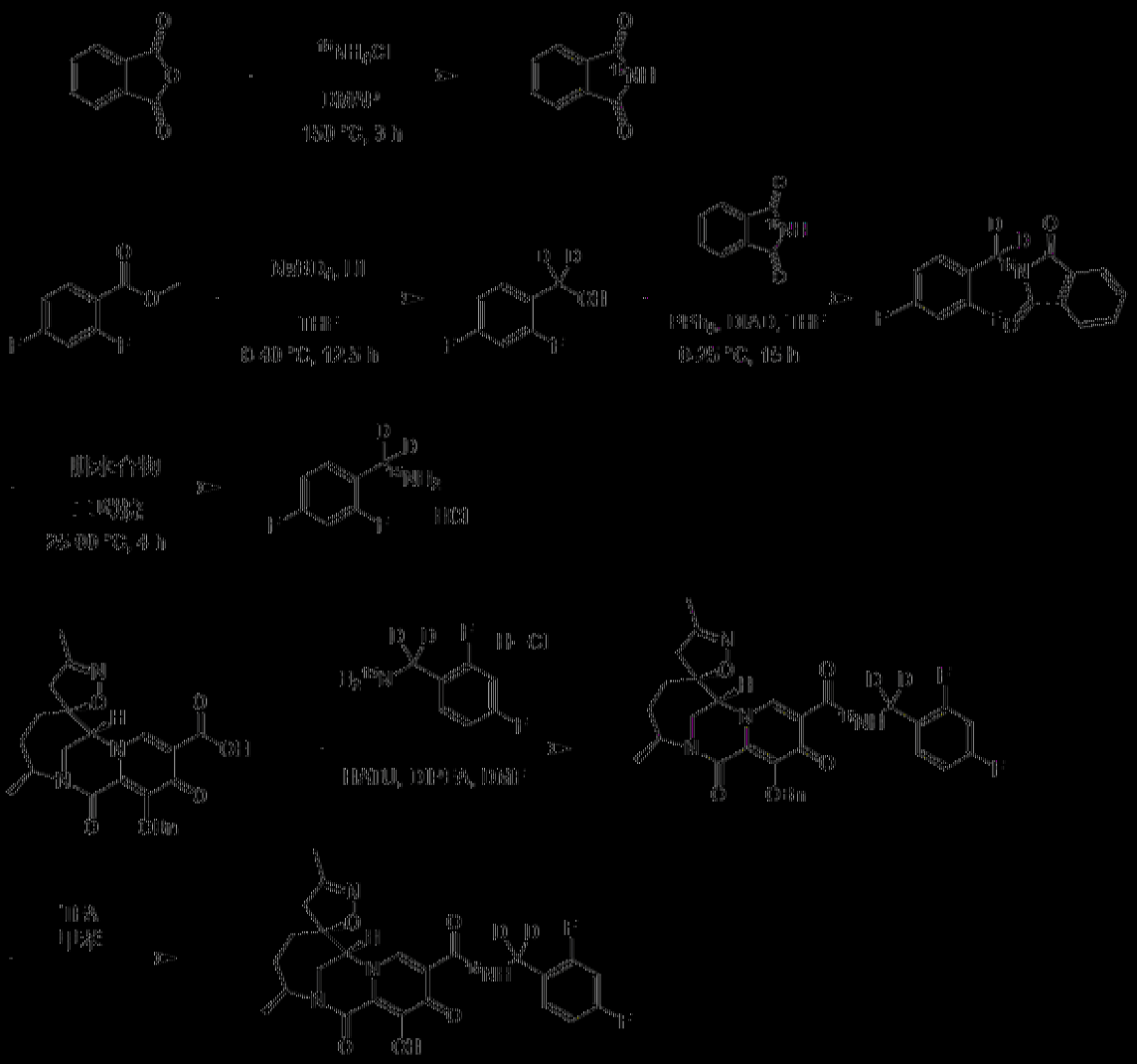
步驟*3*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-((4-*氯*-3,5-*二氟吡啶*-2-*基*)*甲基*)-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0693】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧酸(32.5 mg, 0.072 mmol)溶於DMF (2 mL)中。在rt下依序添加DIPEA (0.05 mL, 0.288 mmol)及HATU (41.1 mg, 0.108 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌1 h，且添加(4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺鹽酸鹽(18 mg, 0.0834 mmol)。接著將反應混合物在rt下攪拌17 h。接著將反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋並用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)處理。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥，並過濾。將濾液濃縮至乾，以提供產物。MS (m/z): 612.0 [M+H]+。

步驟*4*：*(3'S,5S,7'R)-N-((4-*氯*-3,5-*二氟吡啶*-2-*基*)*甲基*)-12'-*羥基*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0694】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-((4-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(44 mg, 0.072 mmol)在rt下溶於甲苯(1 mL)中。添加TFA (0.8 mL)，且將反應混合物在rt下攪拌17 h。將反應混合物濃縮至乾，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（用於含有0.1% TFA之水中之0至100%含有0.1% TFA之乙腈）純化，以提供標題產物。MS (m/z): 522.1 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.64 (td, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.90 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.54 – 1.42 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

實例151：(3'S,5S,7'R)-N-((2,4-二氟苯基)甲基-d2)-12'-羥基-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺-N'-^{15}N之製備：



步驟*1*：異吲哚啉*-1,3-*二酮-^{15}N之製備：

|0695| 將異苯并呋喃-1,3-二酮(5.00 g, 33.8 mmol, 1.00 eq)、$^{15}NH_4Cl$ (2.53 g, 47.3 mmol, 1.40 eq)、及DMAP (5.77 g, 47.3 mmol, 1.40 eq)在微波管中混合並在150℃下加熱3 h。將反應混合物用二氯甲烷及甲醇(10/1, v/v, 300 mL)稀釋，且將混合物用1M HCl (100 mL)洗滌。將有機層用H_2O (100 mL × 2)洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以給出異吲哚啉-1,3-二酮-^{15}N。MS (m/z): 149.1 [M+H]+。^1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.89 (br dd, *J* = 2.8, 4.8 Hz, 2H), 7.82 - 7.70 (m, 2H)。

步驟*2*：*(2,4-*二氟苯基*)*甲-d_2-醇之製備：

【0696】 在0℃下在N_2下將2,4-二氟苯甲酸甲酯(25.0 g, 145 mmol)於THF (100 mL)中之溶液逐滴添加至$NaBD_4$ (16.5 g, 436 mmol, 3.00 *eq*)及LiI (58.3 g, 436 mmol, 3.00 eq)於THF (250 mL)中之預混合反應混合物中。將反應混合物在40℃下攪拌12 h。在0℃下緩慢添加1M DCl (270 mL)。將反應混合物在25℃下攪拌10 h，並過濾，用H_2O (600 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以給出(2,4-二氟苯基)甲-d_2-醇。^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.43 - 7.33 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H)。

步驟*3*：*2-((2,4-*二氟苯基*)*甲基-d_2*)*異吲哚啉-*1,3-*二酮-^{15}N之製備：

【0697】 將(2,4-二氟苯基)甲-d_2-醇(22.4 g, 84.4 mmol)、異吲哚啉-1,3-二酮-^{15}N (12.5 g, 84.4 mmol)、及PPh_3 (26.5 g, 101 mmol)在rt下與THF (300 mL)混合。在0℃下在N_2下添加DIAD (19.7 mL, 101 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌15 h，接著在減壓下濃縮以移除THF。將殘餘物藉由管柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯= 86/14）純化，以提供產物，接著將產物在25℃下用甲醇(100 mL)研磨30 min，以提供2-((2,4-二氟苯基)甲基-d_2)異吲哚啉-1,3-二酮-^{15}N。MS (m/z): 277.10 [M+H]+。^{1}H NMR: ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.38 (dt, *J* = 6.4, 8.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.76 (m, 2H)。

步驟*4*：*(2,4-*二氟苯基*)*甲-d_2-胺-^{15}N鹽酸鹽之製備：

【0698】 將2-((2,4-二氟苯基)甲基-d_2)異吲哚啉-1,3-二酮-^{15}N (**4-b**) (20.3 g, 73.5 mmol)在rt下溶於二噁烷(400 mL)中。在25℃下添加肼水合物(14.4 mL, 236 mmol)。接著將反應混合物在90℃下在攪拌下加熱4 h。添加H_2O (300 mL)及2M HCl (50 mL)，以使pH在2至3之間。接著將反應混合物過濾。將濾液用EtOAc (300 mL × 2)萃取。將水層用2M NaOH處理至pH 8至9並用EtOAc (300 mL × 2)萃取。將有機層用H_2O (500 mL)及2M HCl (50 mL)處理至pH 2至3。將水層在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物在25℃下用乙酸乙酯(100 mL)研磨30 min，以提供(2,4-二氟苯基)甲-d_2-胺-^{15}N鹽酸鹽。MS (m/z): 147.10 [M+H]+。^{1}H NMR: (MeOD-d_4 400 MHz): δ 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H)。

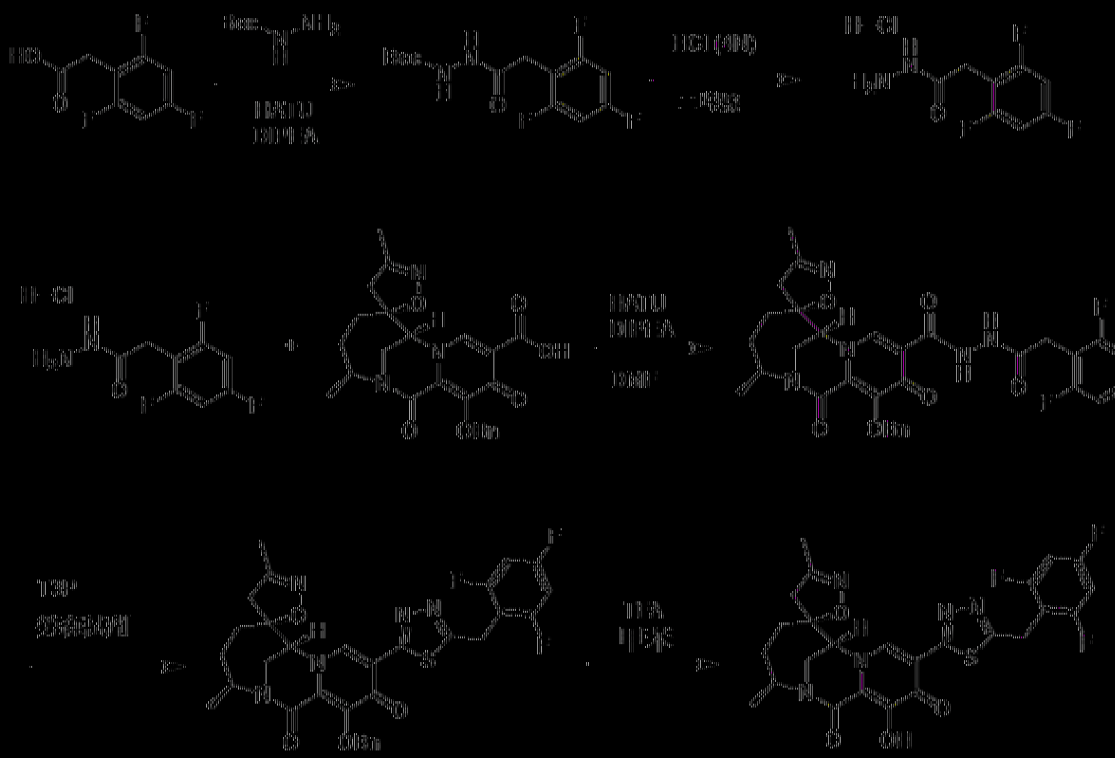
步驟*5*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-((2,4-*二氟苯基*)*甲基-d_2*)-3,3'-*二甲基-*1',11'-*二側氧基-*1',4',5',11'-*四氫-*3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺-*N'-^{15}N*之製備：

【0699】 將根據實例150之步驟2製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧酸(800 mg, 1.77 mmol)溶於DMF (7 mL)中。在rt下依序添加DIPEA (1.08 mL, 6.2 mmol)及HATU (1.03 g, 2.63 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌1 h。接著添加(2,4-二氟苯基)甲-d_2-胺-^{15}N鹽酸鹽(550 mg, 3.01 mmol)。接著將反應混合物在rt下攪拌17 hr。接著將反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋並用0.5 N HCl ((20 mL)處理。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥，並過濾。將濾液濃縮至乾。將粗產物藉由矽膠管柱層析法使用0至100% EtOAc/己烷純化，以提供標題產物。MS (m/z): 580.1 [M+H]+。

步驟*6*：*(3'S,5S,7'R)-N-((2,4-*二氟苯基*)*甲基*-d*$_2$*)-12'-*羥基*-3,3'-*二甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺*-N'-*^{15}*N*之製備：

【0700】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-((2,4-二氟苯基)甲基-d_2)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺-N'-^{15}N (810 mg, 1.4 mmol)在rt下溶於甲苯(38 mL)中。添加TFA (37 mL)。將反應混合物在rt下攪拌17 h。將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物用二乙醚研磨，以提供標題產物。MS (m/z): 490.2 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 11.41 (s, 1H), 10.37 (d, J=90 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (ddt, J = 10.0, 8.4, 2.8 Hz, 2H), 4.64 (dq, J = 14.6, 6.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 2.90 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.53 (d, J=17.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.97 – 1.82 (m, 3H), 1.48 (dt, J = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例152：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3,3'-二甲基-10'-(5-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4',5'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-1',11'-二酮之製備：



步驟*1*：*2-(2-(2,4,6-*三氟苯基)乙醯基)肼-*1*-羧酸*-*第三丁酯之製備：

[0701] 將2-(2,4,6-三氟苯基)乙酸(1.72 g, 9.05 mmol)在rt下溶於DMF (20 mL)中。依序添加DIPEA (3.15 mL, 18.1 mmol)及HATU (2.77 g, 11.8 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌1 h。接著添加肼基甲酸第三丁酯(tert-butyl carbazate) (1.37 g, 10.4 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌17 h。接著將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋並用NH4Cl（飽和水溶液）(50 mL)及水(50 mL)處理。將有機相分離，且將水相用EtOAc (50 mL)萃取。將合併之有機相用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機相分離並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（用0至100% EtOAc/庚烷）純化，以提供標題化合物。MS (m/z): 305.2 [M+H]+。

步驟*2*：*2-(2,4,6-*三氟苯基)乙醯肼鹽酸鹽之製備：

【0702】 將2-(2-(2,4,6-三氟苯基)乙醯基)肼-1-羧酸三級丁酯(0.7 g, 2.3 mmol)在rt下與HCl（4 N於二噁烷中）(7.63 mL, 30.5 mmol)混合。將反應混合物在rt下攪拌17 h。將反應混合物濃縮至乾，且將殘餘物用二乙醚研磨。過濾提供標題化合物。MS (m/z): 205.1 [M+H]+。

步驟*3*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3,3'*-二甲基*-1',11'*-二側氧基*-N'-(2-(2,4,6-*三氟苯基*)乙醯基)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-卡肼之製備：

【0703】 將根據實例150之步驟2製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧酸(82.5 mg, 0.146 mmol)在rt下溶於DMF (2 mL)中。依序添加DIPEA (0.14 mL, 0.804 mmol)及HATU (70.2 mg, 0.175 mmol)。將所得反應混合物在rt下攪拌1 h。添加2-(2,4,6-三氟苯基)乙醯肼鹽酸鹽(45.7 mg, 0.19 mmol)，且將反應混合物在rt下攪拌48 h。接著將反應混合物分配在EtOAc (10 mL)與NH_4Cl（飽和水溶液）(10 mL)之間，且將有機相分離。將水相用水(10 mL)稀釋，接著用EtOAc (20 mL)萃取。將合併之有機相用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機相分離並濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用0至100% EtOAc/己烷純化，以提供標題化合物。MS (m/z): 638.1 [M+H]+。

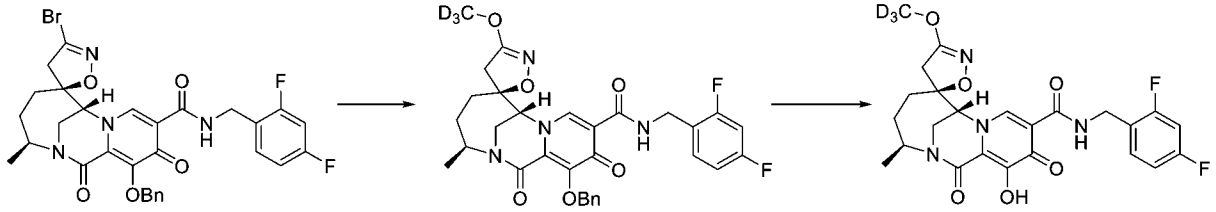
步驟*4*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3,3'*-二甲基*-10'-(5-(2,4,6-*三氟苄基*)-1,3,4-*噻二唑*-2-*基*)-4',5'*-二氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-1',11'*-二酮之製備：

【0704】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-1',11'-二側氧基-N'-(2-(2,4,6-三氟苯基)乙醯基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-卡肼(69 mg, 0.0753 mmol)在rt下溶於THF (2.1 mL)中。依序添加1-丙烷膦酸環酐（50% w於DCM中）(340 mg, 0.377 mmol)及勞森試劑(Lawesson's reagent) (304 mg, 0.753 mmol)。將所得反應混合物在rt下攪拌48 h。將所得漿料濃縮至乾。將殘餘物分配在EtOAc (10 mL)與$NaHCO_3$（飽和水溶液）(10 mL)之間。將有機相分離並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用0至100% EtOAc/己烷純化，以提供標題化合物。MS (m/z): 636.2 [M+H]+。

步驟*5*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*3,3'*-二甲基-*10'*-*(5-(2,4,6*-三氟苄基*)-1,3,4*-噻二唑-*2*-基*)-4',5'*-二氫-*3'H,4H,7'H*-螺*[*異喔唑-*5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-1',11'*-二酮之製備：

【0705】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3,3'-二甲基-10'-(5-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4',5'-二氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-1',11'-二酮(20 mg, 0.031 mmol)在rt下溶於甲苯(5 mL)中。添加TFA (5 mL)，且將反應混合物在rt下攪拌17 h。將反應混合物濃縮至乾。將殘餘物用二乙醚研磨，以提供標題化合物。MS (m/z): 546.2 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,乙腈-d_3) δ 8.76 (s, 1H), 7.02 – 6.87 (m, 2H), 4.66 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.80 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.94 – 1.82 (m, 3H), 1.52 (dt, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例153：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3-(甲氧基-d_3)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



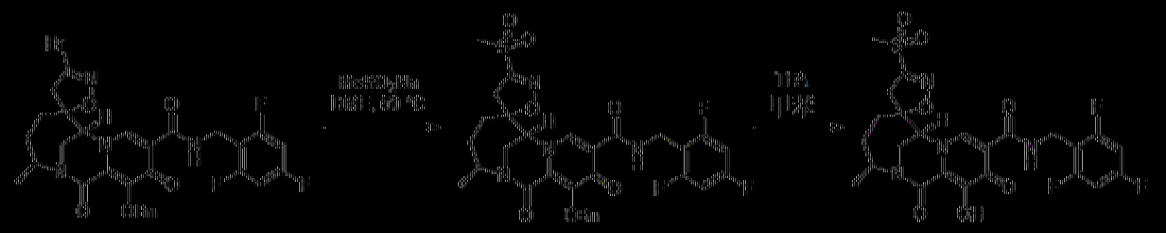
步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3-(*甲氧基-d_3*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0706】 在室溫下向(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3-溴-N-(2,4-二氟苄基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(1.0 g, 1.56 mmol)及CD_3OH (4.37 g, 125 mmol)於DMF (2.0 mL)中之混合物中，添加碳酸鉀(645 mg, 4.68 mmol)。將所得混合物在54 ℃下加熱1.5 h。接著將反應冷卻至室溫。添加水(32 mL)，且將混合物攪拌20分鐘，之後將其過濾。將濾餅用水潤洗並真空乾燥，以給出標題化合物。LCMS-ESI+ (m/z)：C31H27D3F2N4O6之計算H+，理論值：595.62，實測值：596.12。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-12'-*羥基*-3-(*甲氧基-d_3*)-3'-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異喔唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0707】 將(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(甲氧基-d_3)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(868 mg, 1.46 mmol)在室溫下用甲苯(3.2 mL)及TFA (1.6 mL)之混合物處理過夜。接著將反應濃縮，且將所得殘餘物溶於EtOAc中並蒸發（2個循環）。將殘餘物懸浮於甲苯(2.1 mL)、MeOH (2.1 mL)、及EtOAc (2.1 mL)之混合物中並加熱至70℃達一小時。將混合物自熱源移除並使其在室溫下攪拌2 h，之後將其過濾。將濾餅用EtOAc潤洗並真空乾燥，以提供標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 10.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 10.5, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.64 – 4.46 (m, 3H), 3.80 – 3.63 (m, 2H), 2.93 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.95 – 1.77 (m, 3H), 1.36 (dt, J = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z)：C24H21D3F2N4O6之計算H+，理論值：505.49，實測值：506.22。

實例154：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-3-(甲基磺醯基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧烷基)-3'-甲基-3-(甲基磺醯基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：

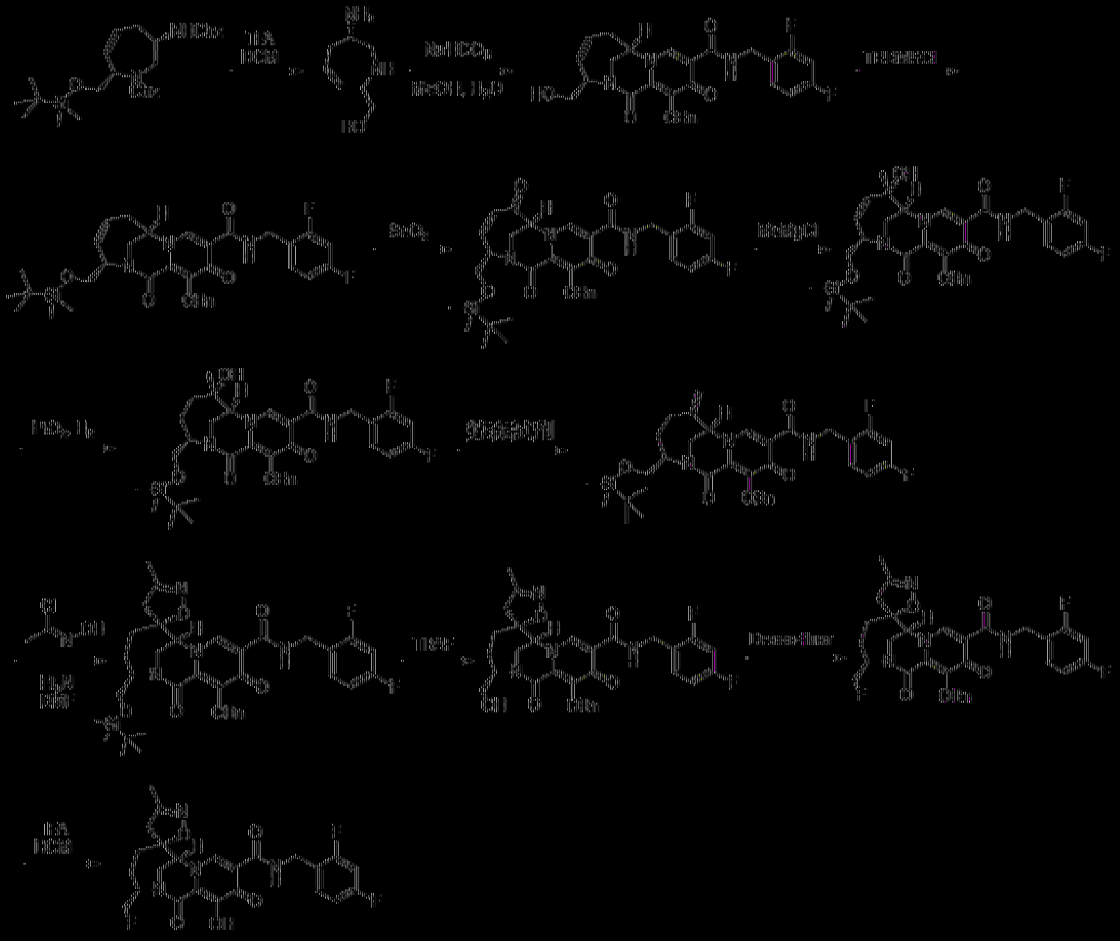
[0708] 將(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧烷基)-3-溴-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺(0.015 g, 0.023 mmol)及甲烷亞磺酸鈉(0.002 g, 0.023 mmol)懸浮於1,2-二甲氧基乙烷(1 mL)中加熱至50°C達7 d。將反應混合物冷卻至rt，且添加水。將溶液藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN/水，具有0.1% TFA）純化並凍乾，以提供標題化合物。MS (m/z): 659.11 [M+H]+。

步驟2：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-3-(甲基磺醯基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺之製備：

[0709] 將(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧烷基)-3'-甲基-3-(甲基磺醯基)-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺(0.009 g, 0.013 mmol)溶於1:1 TFA/甲苯混合物(2 mL)中並在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN/水，具有0.1% TFA）純化，並凍乾，以提供標題化合物。MS

(m/z): 569.16 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.58 (m, J = 14.6, 7.4 Hz, 3H), 3.80 (qd, J = 15.2, 2.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 1.99 – 1.75 (m, 3H), 1.49 – 1.32 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例155：(3'R,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-(氟甲基)-12'-氧基-3-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4'H,7'H-螺[環丙烷-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二氮雜辛因]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*((2R,6S)-6-*胺基*-2,5,6,7-*四氫*-1H-*氮呼*-2-*基*)*甲醇之製備：

【0710】 將根據WO2020197991製備之苄基(3S,7R)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-7-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呼-1-羧酸酯(2.0 g, 3.81 mmol)於TFA (21 mL)中之溶液在100℃下加熱5 h。將反應混合物冷卻至rt，且將混合物濃縮、與甲苯共蒸發，且將殘餘物在高真空下乾燥。經乾燥之殘餘物未經純化即用於下一步驟中。MS (m/z) 142.93 [M+H]+。

步驟*2*：*(3R,7S)-12-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3-(*羥甲基*)-1,11-*二側氧基*-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0711】 向((2R,6S)-6-胺基-2,5,6,7-四氫-1H-氮呼-2-基)甲醇三氟乙酸鹽(1410 mg, 3.81 mmol)於MeOH (10 mL)及水(1 mL)中之溶液中，添加碳酸氫鈉(2.24 g, 26.7 mmol)及甲基3-(苄氧基)-4-側氧基-5-((2,4-二氟苄基)胺甲醯基)-4H-哌喃-2-羧酸酯(1.55 g, 3.62 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌過夜。將反應混合物冷卻並濃縮。將殘餘物用水洗滌並用EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，並藉由矽膠層析法純化（用0至100% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 522.12 [M+H]+。

步驟*3*：*(3R,7S)-12-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-1,11-*二側氧基*-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-羧醯胺之製備：

【0712】 將(3R,7S)-12-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-(羥甲基)-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(950 mg,

1.82 mmol)、三級丁基二甲基氯矽烷(349 mg, 2.32 mmol)、及咪唑(379 mg, 5.56 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc稀釋，用10%檸檬酸及水洗滌。將水相用EtOAc萃取，且將合併之有機相合併、以$MgSO_4$乾燥、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（用0至100% EtOAc/己烷洗提），濃縮，並乾燥，以提供標題化合物。MS (m/z) 635.98 [M+H]+。

步驟*4*：*(3R,7R)-12-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-1,6,11-*三側氧基*-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0713】 向(3R,7S)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(960 mg, 1.51 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中，添加二氧化硒(500 mg, 4.5 mmol)。將反應混合物在100℃下加熱過夜。向混合物中添加額外的二氧化硒(200 mg, 1.8 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌1天。將反應混合物通過矽藻土過濾，用鹽水洗滌，以MgSO4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用0至100% EtAOc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 650.00 [M+H]+。

步驟*5*：*(3R,6S,7R)-12-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-6-*羥基*-6-*甲基*-1,11-*二側氧基*-1,6,7,11-*四氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0714】 在0℃下向(3R,7R)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-1,6,11-三側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(500 mg, 0.77 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中，添加MeMgCl溶液（3M於THF中，1.0 mL，3.08 mmol）。將反應混合物在0℃下攪拌0.5 h。將反應用飽和NH_4Cl水溶液淬滅並用EtOAc萃取。將有機層分離，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（用0至100% EtOAc/己烷洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 666.13 [M+H]+。

步驟*6*：*(3R,6S,7R)-12-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-6-*羥基*-6-*甲基*-1,11-*二側氧基*-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0715】 向(3R,6S,7R)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-6-羥基-6-甲基-1,11-二側氧基-1,6,7,11-四氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(210 mg, 0.315 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中，添加PtO_2 (30 mg)。將反應混合物在rt下在H_2氣球氣氛下攪拌4 h。將反應混合物通過矽藻土過濾，且將濾液濃縮。殘餘物未經純化即供使用。MS (m/z) 668.16 [M+H]+。

步驟*7*：*(3R,7S)-12-(*苄氧基*)-3-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-6-*亞甲基*-1,11-*二側氧基*-1,4,5,6,7,11-*六氫*-3H-2,7-*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*-10-*羧醯胺之製備：

【0716】 向(3R,6S,7R)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-6-羥基-6-甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(210 mg, 0.31 mmol)於甲苯(9.0 mL)中之溶液中，添加馬丁硫烷脫水劑(423 mg, 0.63 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌1 h。將反應混合物濃縮，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) 650.17 [M+H]+。

步驟*8*：*(3'R,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'-(((*三級丁基二甲基矽基*)*氧基*)*甲基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0717】 向(3R,7S)-12-(苄氧基)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-6-亞甲基-1,11-二側氧基-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(130 mg, 0.2 mmol)於EtOAc (2 mL)中之溶液中，添加K_2CO_3 (139 mg, 1 mmol)及N-羥基乙醯亞胺醯氯(56 mg, 0.6 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。向反應混合物中添加水，且將水相用用EtOAc萃取。將合併之有機相以MgSO4乾燥，過濾，並濃縮。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) 707.16 [M+H]+。

步驟*9*：*(3'R,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3'-(*羥甲基*)-3-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[*異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0718】 將(3'R,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(50 mg, 0.071 mmol)於THF (2 mL)中之溶液在0℃下攪拌，同時添加於THF中之1 M TBAF (0.097 mL, 0.097 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌2 h。將反應混合物用EtOAc稀釋、用飽和NH4Cl洗滌，且將水相用EtOAc萃取。將合併之有機相以MgSO4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) 593.18 [M+H]+。

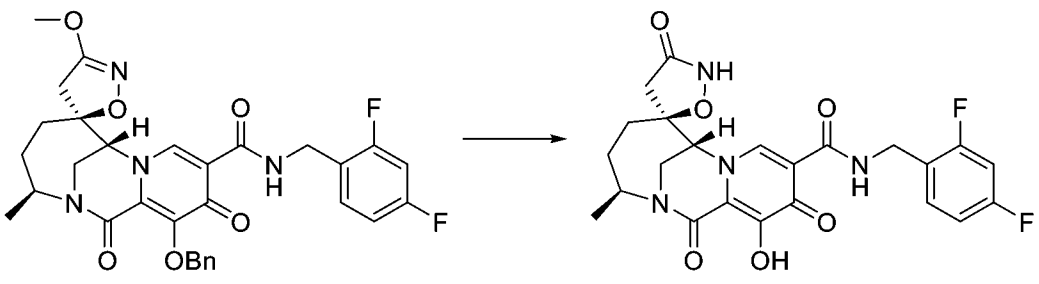
步驟*10*：*(3'R,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3'-(*氟甲基*)-3-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺*[異噁唑*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0719】 在0℃下向(3'R,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-(羥甲基)-3-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(15 mg, 0.025 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中，添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫（於甲苯中之50 wt%溶液，35 mg，0.076 mmol）。將反應混合物在0℃下攪拌1.5 h。將反應混合物用飽和NaHCO3溶液淬滅並用EtOAc萃取。將有機相分離，以MgSO4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），以給出標題化合物。MS (m/z) 595.17 [M+H]+。

步驟*11*：*(3'R,5S,7'R)-N-(2,4-*二氟苄基*)-3'-(*氟甲基*)-12'-*羥基*-3-*甲基*-1',11'-*二側氧基*-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,4H,7'H-*螺[異噁唑*-5,6'-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

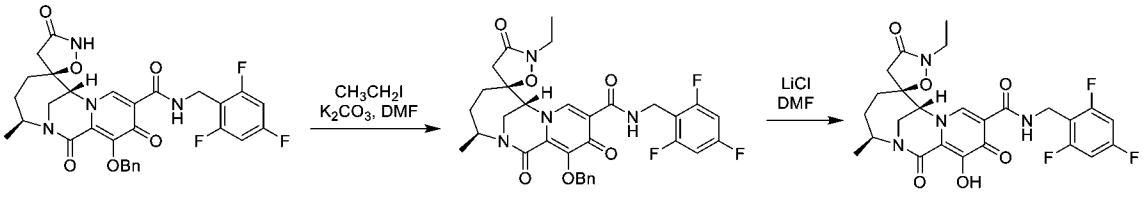
【0720】 將(3'R,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3'-(氟甲基)-3-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異噁唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(13 mg, 0.021 mmol)於DCM (1 mL)及TFA (1 mL)中之溶液在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（用5至100%乙腈/水洗提），以給出標題化合物。MS (m/z) 505.23 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.51 (s, 1H), 7.46 (td, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 2H), 4.80 (dd, J = 11.1, 5.9 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 11.4, 5.2 Hz, 3H), 4.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 2H), 3.04 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.25 (dt, J = 15.3, 11.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 4H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 15.5, 11.8 Hz, 1H)。

實例156：(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-二氟苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0721】 將根據實例40製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-3-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-1',4',5',11'-四氫-3'H,4H,7'H-螺[異喔唑-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(30 mg, 0.051 mmol)在室溫下用甲苯(0.3 mL)及TFA (0.3 mL)之混合物處理過夜，之後將其濃縮。將殘餘物與EtOAc (3 × 2.0 mL)共蒸發，接著將其溶於DMF (1.0 mL)中並與LiCl (10 mg, 0.24 mmol)在125℃下加熱過夜。將反應冷卻至室溫，用DMF稀釋，過濾，並藉由逆相製備型HPLC（5至100%乙腈/水，含有0.1% TFA）純化，以提供標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.94 (s, 1H), 10.33 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.08 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.54 (dt, J = 16.7, 5.6 Hz, 3H), 3.72 (qd, J = 15.1, 2.2 Hz, 2H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.44 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 15.7, 6.4 Hz, 1H), 1.90 – 1.66 (m, 2H), 1.35 (dd, J = 15.8, 11.6 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z)：C23H22F2N4O6之計算H+，理論值：488.45，實測值：489.22。

實例157：(3'S,5S,7'R)-2-乙基-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-2-*乙基*-3'-*甲基*-1',3,11'-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[*異噁唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

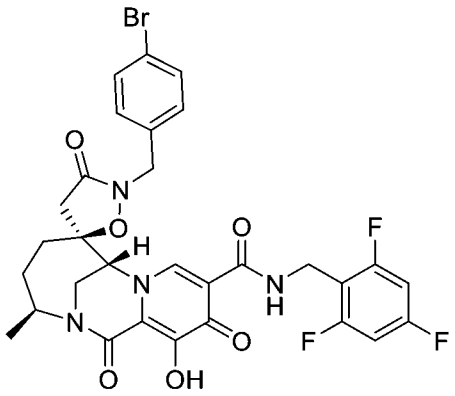
【0722】 將根據實例101之步驟1製備之(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(20 mg, 0.0335 mmol)溶於DMF (2.5 mL)中。依序添加K_2CO_3 (18.5 mg, 0.134 mmol)及碘乙烷(5.23 mg, 0.0335 mmol)。接著將反應混合物在rt下攪拌17 h。將反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋並用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)處理。將有機相分離，且將水相用EtOAc (5 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)及水(10 mL)洗滌，且將所得有機相濃縮至乾。將殘餘物直接用於下一步驟中。MS (m/z): 625.2.[M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-2-*乙基*-12'-*羥基*-3'-*甲基*-1',3,11'-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[*異噁唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'-*羧醯胺之製備：

【0723】 將粗製(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-2-乙基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異噁唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(21 mg, 0.0336 mmol)溶於DMF (1.5 mL)中。添加LiCl (12 mg, 0.283 mmol)，且將所得反應混合物在100 ℃下加熱5 h。接著將反應混合物直接在逆相製備型HPLC上使用於水（具有0.1% TFA）中之0至100%乙腈（具有0.1% TFA）純化，以提供所欲產物。MS (m/z): 535.3

[M+H]+。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10.32 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 4.61 (ddd, J = 14.8, 8.4, 4.9 Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 2H), 3.60 (qd, J = 7.2, 2.3 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 15.9, 6.2 Hz, 1H), 1.97 – 1.80 (m, 2H), 1.51 (ddd, J = 15.9, 10.9, 2.2 Hz, 1H), 1.28 – 1.16 (m, 6H)。

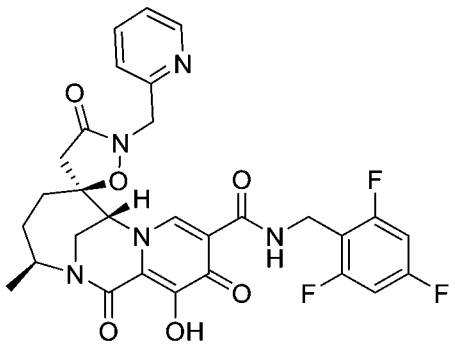
實例158：(3'S,5S,7'R)-2-(4-溴苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0724】 (3'S,5S,7'R)-2-(4-溴苄基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用4-溴苄基溴代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。MS (m/z) 675.24 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 6.76 – 6.63 (m, 2H), 4.74 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.73 –

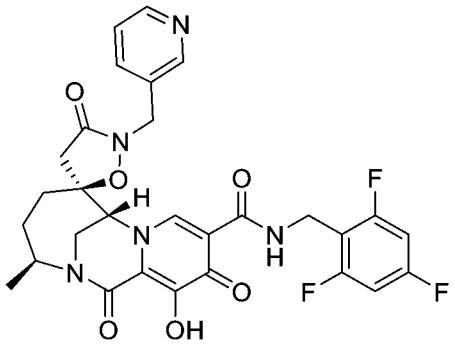
4.59 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 3.68 – 3.52 (m, 2H), 2.88 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 15.7, 6.7 Hz, 1H), 1.77 (dt, J = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 1.68 – 1.54 (m, 1H), 1.52 – 1.37 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0725】 **實例159：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：**



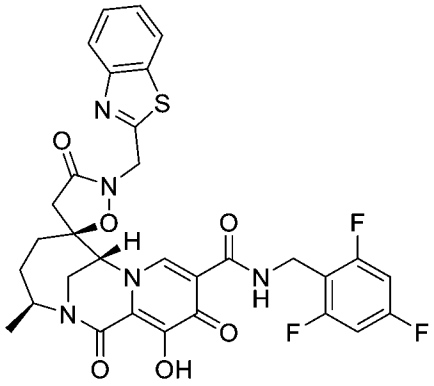
【0726】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-(吡啶-2-基甲基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用2-(溴甲基)吡啶代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。MS (m/z) 598.29 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.28 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.76 – 8.65 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 2H), 6.75 – 6.63 (m, 2H), 5.07 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.67 (q, J = 5.3, 4.7 Hz, 3H), 4.53 (s, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.09 (dd, J = 16.1, 6.4 Hz, 1H), 1.95 – 1.68 (m, 2H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 3H)。

實例160：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-(吡啶-3-基甲基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



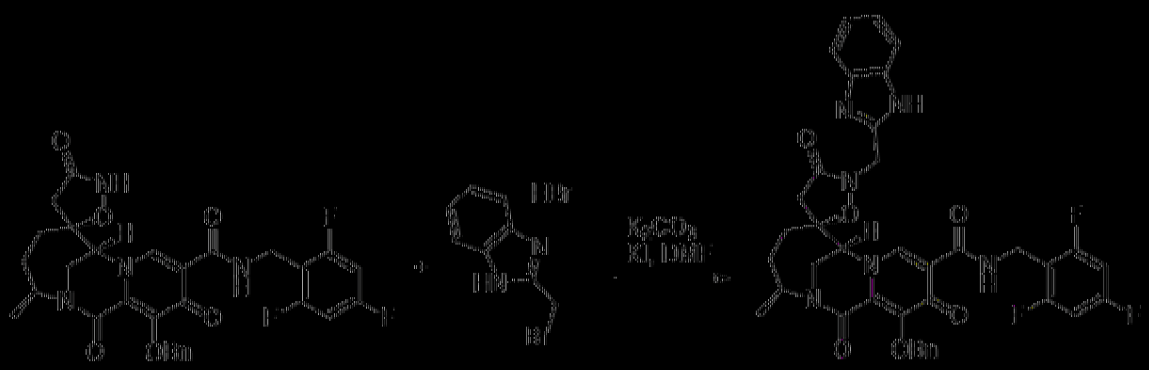
【0727】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-2-(吡啶-3-基甲基)-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於使用3-(溴甲基)吡啶代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。MS (m/z) 598.29 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.22 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.98 – 8.92 (m, 1H), 8.69 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 3H), 4.35 (s, 1H), 3.79 – 3.63 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.42 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.53 (dd, J = 15.8, 11.4 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

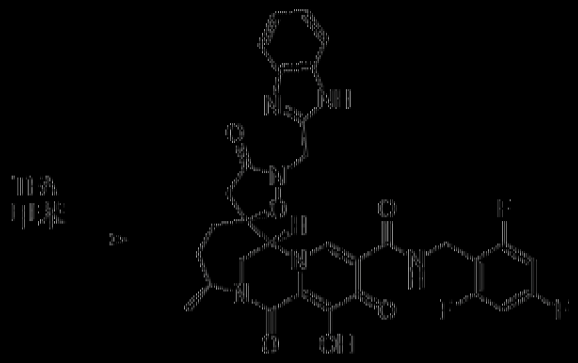
實例161：(3'S,5S,7'R)-2-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0728】 (3'S,5S,7'R)-2-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之方式合成，不同之處在於在步驟7中使用2-(溴甲基)苯并[d]噻唑代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。MS (m/z) 654.242 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.57 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 2H), 6.72 – 6.62 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.69 – 4.63 (m, 1H), 4.61 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 14.8, 2.7 Hz, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.20 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 16.0 Hz, 4H), 1.47 (dd, J = 14.1, 11.3 Hz, 1H), 1.37 – 1.25 (m, 3H)。

實例162：(3'S,5S,7'R)-2-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：





步驟1：(3'S,5S,7'R)-2-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吐定并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺之製備：

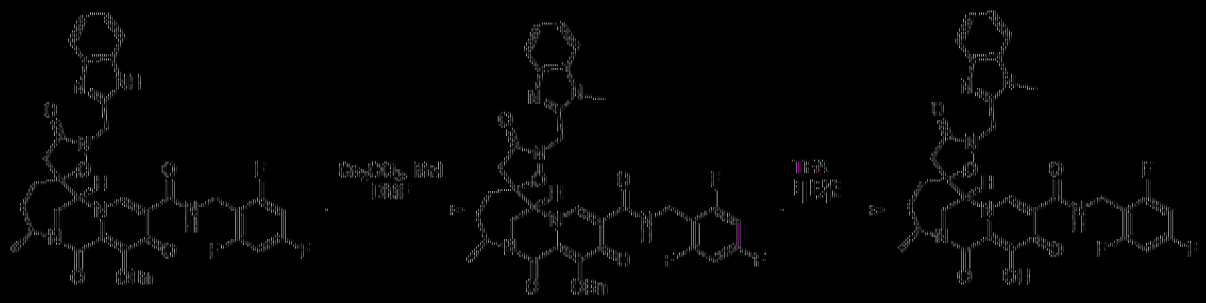
[0729] (3'S,5S,7'R)-2-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吐定并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺係以類似於實例103之步驟7之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-[2,7]甲橋吐定并[1,2-a][1,4]二偶氮𠯿]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-甲氧基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喹唑-5,6'-

[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺、及使用2-(溴甲基)-1H-苯并[d]咪唑氫溴酸鹽代替5-(溴甲基)-1-甲基-吲唑。MS (m/z) 727.29 $[M+H]^+$。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-2-((1H-*苯并*[d]*咪唑*-2-*基*)*甲基*)-*12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',3,11'*-三側氧基-*N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*異喔唑啶*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0730】 (3'S,5S,7'R)-2-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例101之步驟2之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5S,7'R)-2-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 637.297 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 6.63 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.41 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.90 – 3.73 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.61 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.14 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

實例163：(3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-2-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喹啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𓄿]-10'-羧醯胺之製備：



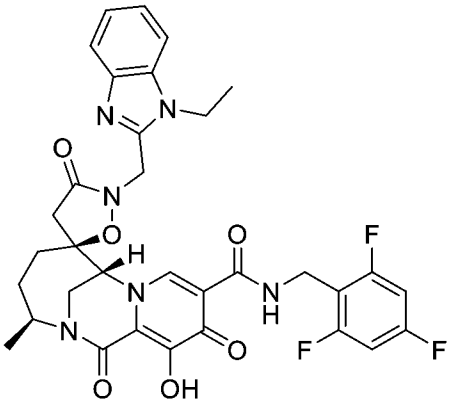
步驟*1*：*(3'S,5S,7'R)-12'-*(下氧基)*-3'-*甲基*-2-((1-*甲基*-1H-*苯并*[d]*咪唑*-2-*基*)*甲基*)-*1',3,11'-*三側氧基*-N-(2,4,6-*三氟下基*)-1',4',5',11'-*四氫*-3'H,7'H-*螺*[*異喹啉*-5,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-*a*][1,4]*二偶氮𓄿*]-*10'-*羧醯胺之製備：

[0731]　在rt下向根據實例162之步驟1製備之(3'S,5S,7'R)-2-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-12'-(下氧基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喹啉-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𓄿]-10'-羧醯胺(19 mg, 0.261 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中，添加碘甲烷(3.7 mg, 0.0261 mmol)及碳酸鉀(25.6 mg, 0.0784 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物用乙酸乙酯萃取。在移除溶劑之後，殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z) 741.235 [M+H]+。

步驟*2*：*(3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*2*-((*1*-甲基-*1H*-苯并*[d]*咪唑-*2*-基)甲基)-*1',3,11'*-三側氧基-*N*-*(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺[異喔唑啶-*5,6'*-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

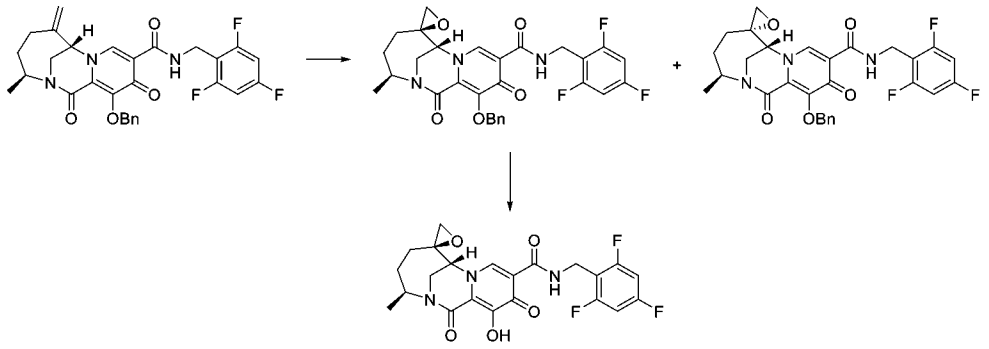
【0732】 (3'S,5S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-2-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例162之步驟2之方式製備，不同之處在於使用(3'S,5S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-2-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺代替(3'S,5S,7'R)-2-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。MS (m/z) 651.307 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.56 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.79 – 4.59 (m, 3H), 4.29 (s, 1H), 3.99 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 14.9, 2.8 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 1.79 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例164：(3'S,5S,7'R)-2-((1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0733】 (3'S,5S,7'R)-2-((1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-12'-羥基-3'-甲基-1',3,11'-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[異喔唑啶-5,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺係以類似於實例163之方式製備，不同之處在於在步驟1中使用碘乙烷代替碘甲烷。MS (m/z) 665.33 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 – 7.92 (m, 1H), 7.71 – 7.51 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.66 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.62 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (dd, J = 6.7, 2.5 Hz, 3H)。

實例165：(2R,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[氧吭-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟*1*：*(2R,3'S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,7'H-*螺*[*氧吭*-2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺（峰*1*）及(2S,3'S,7'R)-12'-(*苄氧基*)-3'*-甲基*-1',11'*-二側氧基*-N-(2,4,6-*三氟苄基*)-1',4',5',11'*-四氫*-3'H,7'H-*螺*[*氧吭*-2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺（峰*2*）之製備：

【0734】　向中間物C (100 mg, 0.186 mmol)於DCE (4.0 mL)中之溶液中，添加*m*-CPBA (96.3 mg, 0.558 mmol)並在60 ℃下加熱2 h。接著將反應冷卻至室溫並用DCM稀釋。添加1N硫代硫酸鈉(10 mL)及飽和碳酸氫鈉(10 mL)並劇烈攪拌10分鐘。將各相分離，且將有機相用鹽水洗滌、以硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷，接著0至10% MeOH/EtOAc）純化，以提供標題化合物。

【0735】　峰1：(2R,3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[氧吭-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。LCMS-ESI+ (m/z)：C29H26F3N3O5之計算H+，理論值：553.54，實測值：554.07。

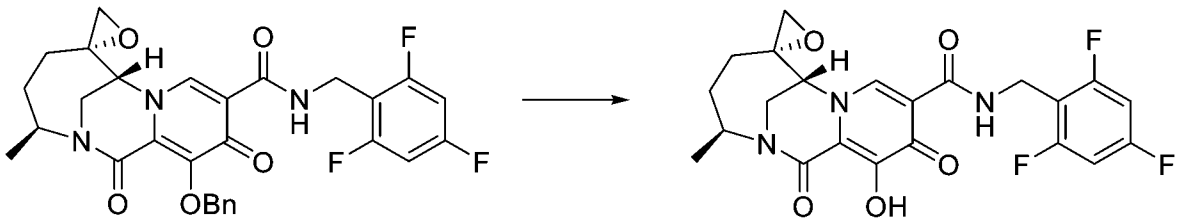
【0736】　峰2：(2S,3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[氧吭-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-

a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺。LCMS-ESI+ (m/z)：C29H26F3N3O5之計算H+，理論值：553.54，實測值：554.11。

步驟*2*：*(2R,3'S,7'R)-12'*-羥基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N-(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[*氧吭-*2,6'-[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

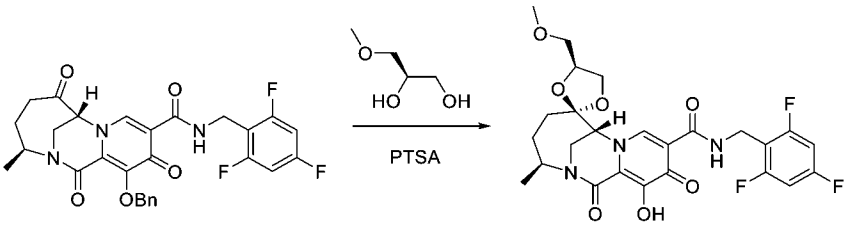
【0737】 將(2R,3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[氧吭-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(15 mg, 0.027 mmol)在室溫下用甲苯(0.3 mL)及TFA (0.3 mL)之混合物處理過夜。將反應濃縮並藉由逆相製備型HPLC（10至100% MeCN/水，含有0.1% TFA）純化，以提供標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 4.65 – 4.49 (m, 3H), 4.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 15.0, 2.6 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.79 – 1.51 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.16 (dd, J = 15.2, 6.7 Hz, 1H)。LCMS-ESI+ (m/z)：C22H20F3N3O5之計算H+，理論值：463.41，實測值：464.15。

實例166：(2S,3'S,7'R)-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[氧吭-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



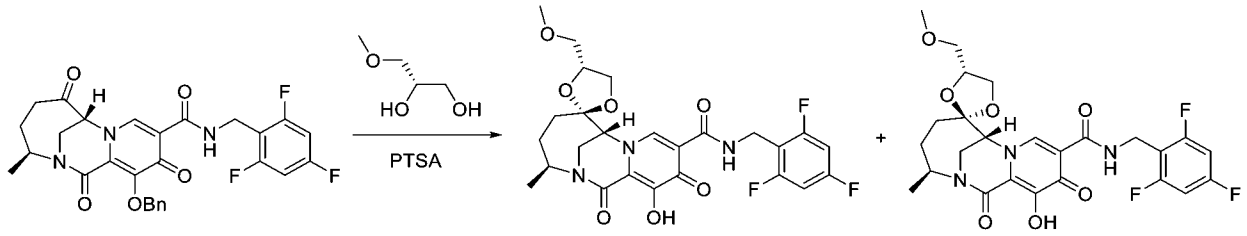
【0738】 將根據實例165之步驟1製備之(2S,3'S,7'R)-12'-(苄氧基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[氧吭-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺(20 mg, 0.036 mmol)在室溫下用甲苯(0.2 mL)及TFA (0.2 mL)之混合物處理過夜。將反應濃縮並藉由逆相製備型HPLC（10至100% MeCN/水，含有0.1% TFA）純化，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.63 – 4.51 (m, 3H), 4.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 15.1, 1.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 15.1, 2.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.00 (dt, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 1.77 – 1.62 (m, 1H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.09 (dd, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H)。LCMS-ESI+ (m/z)：C22H20F3N3O5之計算H+，理論值：463.41，實測值：464.19。

實例167：(2R,3'S,4S,7'R)-12'-羥基-4-(甲氧基甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



【0739】 向根據實例55製備之(3S,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(40 mg, 0.071 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中，添加對甲苯磺酸單水合物(28.2 mg, 0.145 mmol)及(*R*)-3-甲氧基丙烷-1,2-二醇(23.2 mg, 0.22 mmol)。向混合物中添加少量$MgSO_4$。將反應混合物在95℃下攪拌2 d。將反應混合物冷卻至rt並濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN/水，含有0.1% TFA）純化，以提供標題化合物。MS (m/z): 538.18 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.41 (s, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 2H), 4.72 – 4.58 (m, 3H), 4.55 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 4.47 (ddt, J = 9.9, 6.5, 3.7 Hz, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 3.77 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.91 – 1.75 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 1.28 (dd, J = 6.7, 2.4 Hz, 3H)。

實例168：(2S,3'S,4R,7'R)-12'-羥基-4-(甲氧基甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺及(2R,3'S,4R,7'R)-12'-羥基-4-(甲氧基甲基)-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：

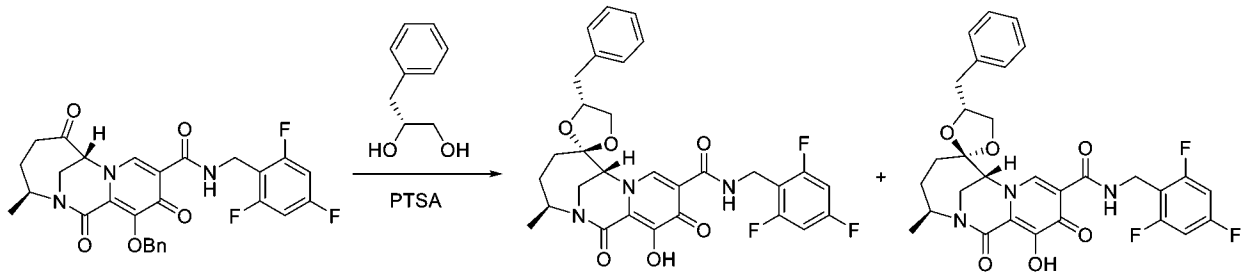


【0740】 標題化合物係以類似於實例167之方式製備，不同之處在於使用(*S*)-3-甲氧基丙烷-1,2-二醇代替(*R*)-3-甲氧基丙烷-1,2-二醇。在逆相製備型HPLC期間將兩種化合物單離。

【0741】 峰1：MS (m/z): 538.23 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.38 (s, 1H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 4.71 – 4.61 (m, 3H), 4.59 – 4.50 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.31 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 3H), 3.56 (dd, J = 4.8, 1.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.01 (dt, J = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.76 (dd, J = 15.1, 7.1 Hz, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0742】 峰2：MS (m/z): 538.24 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.64 (s, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 2H), 4.73 – 4.61 (m, 3H), 4.34 (q, J = 3.5 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 3.81 – 3.68 (m, 3H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 2.05 – 1.70 (m, 4H), 1.44 – 1.31 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例169：(2S,3'S,4R,7'R)-4-苄基-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺及(2R,3'S,4R,7'R)-4-苄基-12'-羥基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]二氧戊環-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：

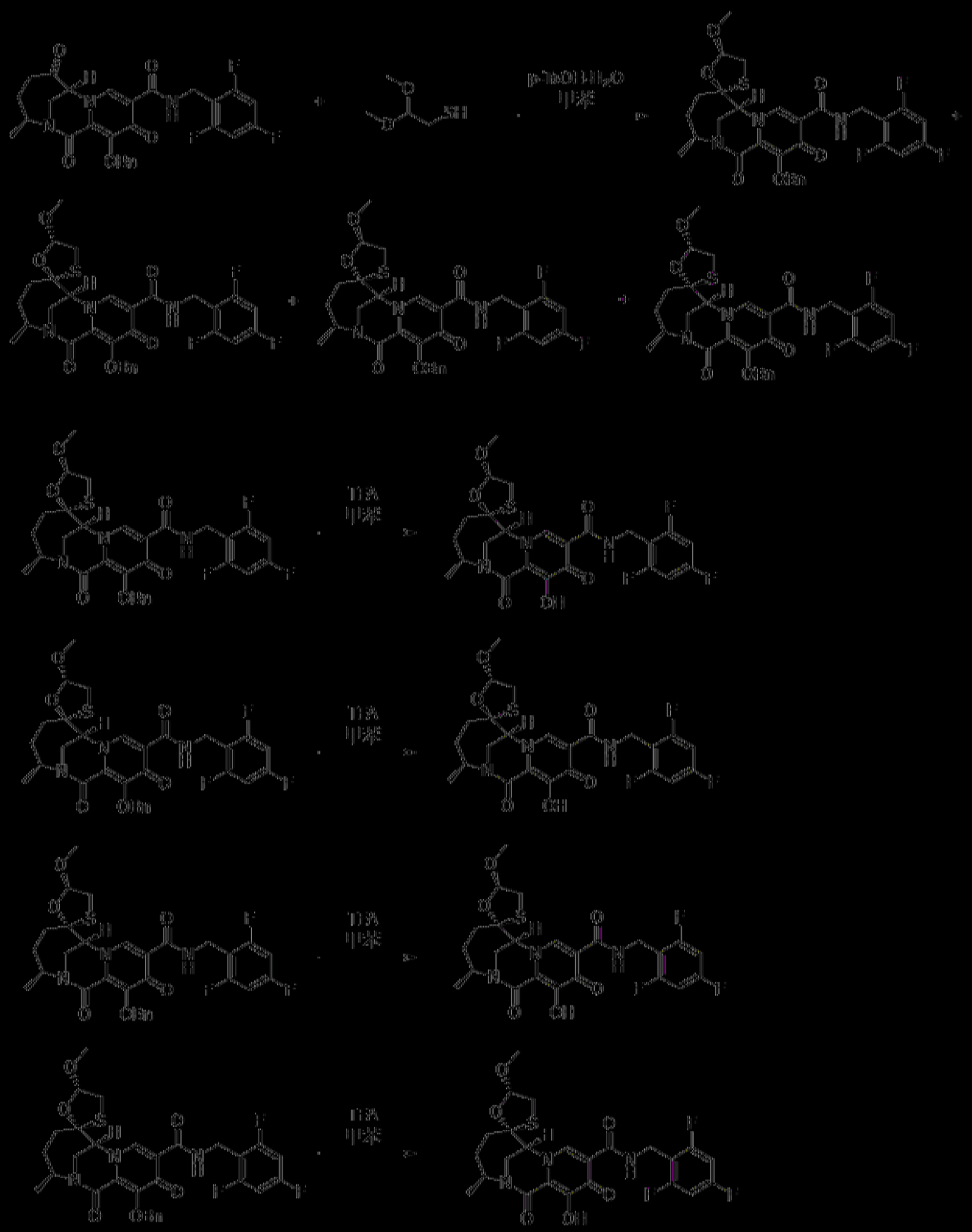


【0743】 標題化合物係以類似於實例167之方式製備，不同之處在於使用(R)-3-苯基丙烷-1,2-二醇代替(*R*)-3-甲氧基丙烷-1,2-二醇。在逆相製備型HPLC期間將兩種化合物單離。

【0744】 峰1：MS (m/z): 584.20 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.62 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 3H), 6.99 – 6.87 (m, 2H), 4.82 – 4.68 (m, 2H), 4.68 – 4.57 (m, 2H), 4.39 – 4.27 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.94 (dt, J = 14.2, 6.9 Hz, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 1H), 1.73 (dt, J = 15.3, 7.4 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0745】 峰2：MS (m/z): 584.26 [M+H]+。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.39 (s, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 5H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 4.72 – 4.55 (m, 4H), 4.34 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.65 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.05 – 2.89 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.87 (dt, J = 15.4, 11.3 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 15.1, 7.0 Hz, 1H), 1.38 (ddd, J = 15.1, 11.7, 1.3 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例170：(2S,3'S,5R,7'R)-12'-羥基-5-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]氧硫雜環戊烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺、(2S,3'S,5S,7'R)-12'-羥基-5-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]氧硫雜環戊烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺、(2R,3'S,5R,7'R)-12'-羥基-5-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]氧硫雜環戊烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺、及(2R,3'S,5S,7'R)-12'-羥基-5-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]氧硫雜環戊烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧]-10'-羧醯胺之製備：



步驟1：(2S,3'S,5R,7'R)-12'-(下氧基)-5'-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]氧硫雜環戊烷-2,6'-[2,7]甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮𡯂]-10'-羧醯胺、(2S,3'S,5S,7'R)-12'-(下氧基)-5'-甲氧基-3'-甲基-1',11'-二側氧基-N-(2,4,6-三氟下基)-1',4',5',11'-四氫-3'H,7'H-螺[[1,3]氧硫雜

環戊烷-*2,6'*-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺、*(2R,3'S,5R,7'R)-12'*-(苄氧基)-*5*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N*-(*2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[[1,3]*氧硫雜環戊烷-*2,6'*-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺、及*(2R,3'S,5S,7'R)-12'*-(苄氧基)-*5*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N*-(*2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[[1,3]*氧硫雜環戊烷-*2,6'*-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺之製備：

【0746】 在rt下向根據實例55製備之(3S,7R)-12-(苄氧基)-3-甲基-1,6,11-三側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,4,5,6,7,11-六氫-3H-2,7-甲橋吡啶并[1,2-a][1,4]二偶氮寧-10-羧醯胺(152 mg, 0.282 mmol)於甲苯(4 mL)中之溶液中，添加2,2-二甲氧基乙硫醇(103 mg, 0.845 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(4.85 mg, 0.0282 mmol)。將反應燒瓶密封並加熱至130℃達4 h。將反應混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌。在以Na_2SO_4乾燥之後，移除溶劑，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以獲得四種異構物。

【0747】 峰1：MS (m/z) 630.164 $[M+H]^+$。

【0748】 峰2：MS (m/z) 630.072 $[M+H]^+$。

【0749】 峰3：MS (m/z) 630.166 $[M+H]^+$。

【0750】 峰4：MS (m/z) 630.052 $[M+H]^+$。

步驟*2*至步驟*5*：*(2S,3'S,5R,7'R)-12'*-羥基-*5*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N*-*(2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[[1,3]*氧硫雜環戊烷-*2,6'*-*[2,7]*甲橋吡啶并*[1,2-a][1,4]*二偶氮寧*]-10'*-羧醯胺、*(2S,3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*5*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N*-(*2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺*[[1,3]*氧硫雜環

戊烷-*2,6'*-[*2,7*]甲橋吡啶并[*1,2-a*][*1,4*]二偶氮寧]-*10'*-羧醯胺、*(2R,3'S,5R,7'R)-12'*-羥基-*5*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N*-(*2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺[[*1,3*]氧硫雜環戊烷-*2,6'*-[*2,7*]甲橋吡啶并[*1,2-a*][*1,4*]二偶氮寧]-*10'*-羧醯胺、及*(2R,3'S,5S,7'R)-12'*-羥基-*5*-甲氧基-*3'*-甲基-*1',11'*-二側氧基-*N*-(*2,4,6*-三氟苄基)-*1',4',5',11'*-四氫-*3'H,7'H*-螺[[*1,3*]氧硫雜環戊烷-*2,6'*-[*2,7*]甲橋吡啶并[*1,2-a*][*1,4*]二偶氮寧]-*10'*-羧醯胺之製備：

【0751】　將來自步驟1之各異構物於3:1甲苯/TFA (2 mL)中之溶液在rt下攪拌過夜。將反應混合物濃縮並藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN/水，含有0.1% TFA）純化，以產出四種標題化合物。

【0752】　來自峰1：MS (m/z) 540.172 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 3H), 4.26 (s, 1H), 3.67 (qd, J = 15.3, 2.4 Hz, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.23 – 2.08 (m, 2H), 1.84 (dd, J = 14.7, 11.5 Hz, 1H), 1.55 (dt, J = 14.8, 11.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0753】　來自峰2：MS (m/z) 540.289 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.54 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 6.73 – 6.67 (m, 2H), 5.52 – 5.47 (m, 1H), 4.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 3H), 3.33 – 3.24 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 11.6, 1.3 Hz, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 14.7, 11.6 Hz, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.31 (dd, J = 6.7, 2.2 Hz, 3H)。

【0754】　來自峰3：MS (m/z) 540.226 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.48 (t, J

= 2.6 Hz, 1H), 4.71 (dq, J = 23.7, 7.1, 5.7 Hz, 4H), 4.46 (s, 1H), 3.84 – 3.68 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.30 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.72 (ddd, J = 15.6, 9.7, 3.2 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

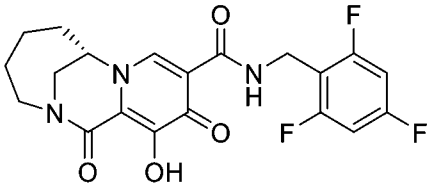
【0755】 來自峰4：MS (m/z) 540.218 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.40 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.45 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.80 – 4.59 (m, 3H), 4.43 (s, 1H), 3.70 – 3.55 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 12.2, 4.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 2H), 1.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.64 – 1.58 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例171：HIV MT-4抗病毒及細胞毒性檢定

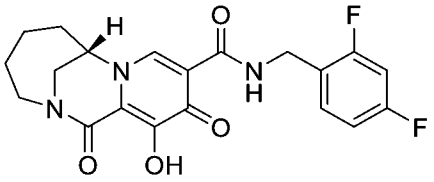
MT-4細胞中之抗病毒檢定

【0756】 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。例示性化合物以及參考化合物A、B、

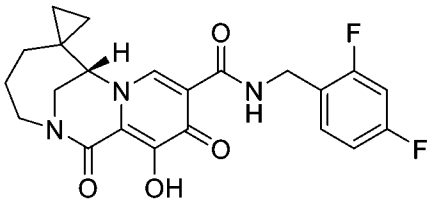
C、及D之數據係顯示於表1至表3中。參考化合物A、B、C、及D之結構係顯示於下。此等化合物係描述於WO2020/197991中。



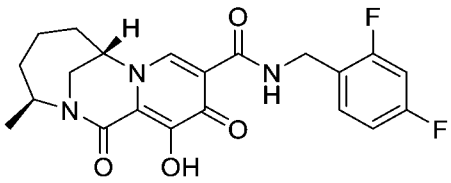
參考化合物 A



參考化合物 B



參考化合物 C



參考化合物 D

MT-4細胞中之細胞毒性檢定

【0757】 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10δμM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。例示性化合物之數據係顯示於表1及表2中。

實例172：HIV MT-4血清變化(shift)抗病毒報導子檢定

【0758】 為了定量與人類血清結合之蛋白質之量，將測試化合物及對照組預稀釋(1:3)並經由聲轉移(Labcyte Echo)重複點樣至384孔黑色檢定盤中。針對CCM培養基(RPMI/10% FBS)及待測試之各血清濃度製作重複盤組。將分批生長之MT-4細胞離心並以2 × 10^6個細胞/ml再懸浮於新鮮CCM培養基中。將細胞用pLAI報導病毒以50 ul/ml分批感染，等分至較大章動管中，並在37度及連續混合下培養2 hrs。將感染混合物匯集並分入用於CCM及50%人類血清培養基條件之離心管中。在各培養基條件下，使管沉澱並再懸浮至375,000個細胞/ml，接著使用Viaflo 384移液器以每孔40 ul添加至檢定盤中。在37度下在CO_2培養箱中培養3天之後，使用具有添加/混合程序之ViaFlo 384，將檢定盤用Renilla-glo試劑處理。立即在Envision讀取儀上讀取盤。將檢定信號作圖，且產生劑量反應曲線，以判定在CCM及50%人類血清培養基條件下之化合物效價。為了比較蛋白質結合之水平，藉由除以EC_{50} (50% HS) / EC_{50} (CCM)計算倍數變化。例示性化合物以及參考化合物A、B、C、及D之數據係顯示於表1至表3中。

【0759】 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病毒之增殖、治療AIDS、或延緩AIDS或ARC症狀之發作。

實例173：高通量微粒體穩定性檢定

【0760】 化合物之代謝穩定性係使用人類或大鼠肝微粒體檢定(Corning)來評估。在此檢定中，使用Echo 550聲學液體分配器(Labcyte®)將濃度1 mM於

100% DMSO中之10 nL化合物分配至384孔聚丙烯盤中。各盤含有384個孔，其中在各孔中具有單一測試化合物。

【0761】 將2 mg/ml人類（Corning® Gentest™人類混合匯集微粒體）、或大鼠（Corning® Gentest™大鼠[Sprague-Dawley]匯集肝微粒體）肝微粒體於100 mM K_2HPO_4/KH_2PO_4 pH 7.4中之溶液與來自綠木黴菌(*Trichoderma viride*) (Sigma-Aldrich)之阿拉黴素(alamethicin) 0.0225 mg/ml在冰上培養15分鐘。在室溫下培養15分鐘後，將5 uL的此溶液添加至個別孔中；且補充有5 uL NADPH輔因子再生溶液（Corning® Gentest™ UGT反應混合物），其含有100 mM K_2HPO_4/KH_2PO_4 pH 7.4、2.6 mM NADP+、6.6 mM葡萄糖-6-磷酸、6.6 mM $MgCl_2$、0.8 U/mL葡萄糖-6-磷酸去氫酶、0.1 mM檸檬酸鈉、6.8 mM二磷酸尿苷-葡萄醣醛酸。在反應開始時，分析物化合物之最終濃度係1 uM。將反應在37℃下培養，且收集0、5、15、30、40、50、60、及70分鐘時間點以供進一步分析。使用無分析物化合物之反應收集背景數據。

【0762】 在收集反應時間點後，將樣本用30 uL的72%乙腈、8%甲醇、0.1%甲酸、19.9%水、及內部標準品(IS)之溶液淬滅。在將10 uL經淬滅反應稀釋至40 uL去離子水中後，將反應盤以4,000 rcf之速度及在4℃下在離心機中離心30分鐘，以產出檢定盤。

【0763】 使用與四極柱飛行時間式質譜儀耦合之固態萃取，使用Agilent QToF 6530 RapidFire 360系統及C4 A型固態匣分析檢定盤。在正或負離子化模式下執行分析。流動相含有0.1%於水中之甲酸以用於將分析物裝載到固態萃取匣上、及0.1%於乙腈中之甲酸以用於在正離子化模式下洗提至質譜儀中；

或0.1%於水中之乙酸以用於裝載、及0.1%於乙腈中之乙酸以用於在負離子化模式下萃取。將個別化合物之積分計數與IS的峰面積比繪製為對數對時間的半對數圖表。將衰減的初始線性部分擬合至線性迴歸方程式以導出化合物衰減之半衰期。

[0764] 分析物化合物代謝的藥理學參數係使用下列方程式計算：

參數	方程式
半衰期	$T_{\frac{1}{2}} = \frac{ln(2)}{-1 * 斜率}$
固有清除率（體外）	$Cl_{int,體外} = \frac{ln\,2}{T_{\frac{1}{2}} * 濃度}$
固有清除率	$Cl_{int} = \frac{Cl_{int,體外} * 肝臟質量 * 產率}{體重}$
預測的肝清除率	$Cl = \frac{Cl_{int} * Q_H}{Cl_{int} + Q_H}$
肝抽取	$E = \frac{Cl}{Q_H} * 100\%$

其中：

體外固有清除率之計算

$$Cl_{int,體外} = \frac{\ln 2}{半衰期 * 濃度}$$

[0765] 濃度係指反應中的蛋白質濃度(mg/mL)。

系統	濃縮
「混合輔因子(Mixed cofactor)」肝微粒體(+UDPGA +NADPH)	1.0 mg 蛋白質/mL

體內固有清除率之計算

[0766] 此將體外固有清除率按比例增加合計對整個肝組織質量預測的值（但不受血流限制）。該值取決於肝臟之大小（物種依賴性）及（若適當）微粒體蛋白之產率（假定為非物種依賴性）。

$$CL_{int} = CL_{int,in\ vitro} \times \frac{\text{肝臟重量}}{\text{體重}}$$

其實	產率
微粒體部分	45 mg/g 肝

物種	體重	肝臟重量
	kg	g
人類	70	1800

預測的清除率之計算

[0767] 肝清除率將取決於固有清除率及肝血流量的相互關係，且可使用各種方法從體外數據預測。

$$CL = \frac{CL_{int} * Q_H}{CL_{int} + Q_H}$$

物種	肝血流量
	L/hr/kg
人類	1.3

肝抽取之計算

【0768】 此僅為預測的清除率，其係表示為肝血流量之比例。

$$E = CL / Q_H * 100\%$$

【0769】 依照上述程序計算本發明化合物以及參考化合物之固有清除率。

實例174：半衰期

非臨床體內研究

【0770】 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。

【0771】 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N-甲基吡咯啶酮、聚乙二醇300、及

水之混合物，以用於猴之靜脈內投予。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。

【0772】　所選例示性化合物以及參考化合物A、B、C、及D之食蟹獼猴半衰期係呈現於下。

化合物	食蟹獼猴半衰期(h)
實例 40	12
實例 1	29
參考化合物 A	3
參考化合物 B	5
參考化合物 D	3

血漿生物分析

【0773】　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。在蛋白質沉澱之後，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

【0774】 測試化合物於猴中之血漿PK參數係使用軟體程式Phoenix WinNonlin第6.3版(Pharsight Corporation, Mountain View, CA)經由非房室(noncompartmental)分析評估。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Cmax之時間(T_{max})、最後可定量血漿濃度(Clast)、$t_{1/2}$、Clast之時間(T_{last})、自時間0至Clast之血漿濃度-時間曲線下面積(AUC) (AUC_{last})、自時間0至無限之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；

AUC_{inf}：自時間0至無限之血漿濃度-時間曲線下面積；

CL：清除率；

C_{max}：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；

T_{max}：達到峰值血漿濃度之時間；

V_{ss}：穩定狀態下之分布體積；

表1：

實例編號	MT4 EC_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	RLUC CCM EC_{50} (nM)	RLUC 50% HS EC_{50} (nM)	RLUC 50% HS 變化
1	0.8	20406	0.3	92.0	307x
2	11.2	50000	2.6	9.2	4x
3	0.9	20060	0.2	71.2	356x
4	5.7	50000	3.0	4.6	2x
5	1.6	25752	0.4	27.4	69x
6	0.5	9276	0.2	543.3	2717x
7	1.9	38172	0.5	1.6	3x
8	0.8	14817	0.2	75.2	376x
9	0.8	10150	0.5	145.8	292x
10	1.7	5859	1.0	5.5	6x
11	1.8	8732	1.7	15.4	9x
12	1.7	23451	1.1	35.6	32x
13	4.3	50000	1.5	2.1	1x
14	1.6	16746	0.8	4.1	5x
15	2.4	50000	0.8	3.8	5x
16	2.6	49437	2.8	52.9	19x
17	0.6	20503	0.2	225.5	1128x
18	4.5	50000	1.6	2.4	2x
19	1.0	22903	0.2	162.6	813x
20	1.2	12434	0.3	168.4	561x
21	1.4	29270	0.3	72.7	242x
22	1.3	23662			
23	1.2	50000	0.5	0.9	2x
24	5.9	50000	2.8	4.9	2x
25	100.0	50000	34.0	58.1	2x
26	0.5	12990	0.3	9.5	32x
27（峰 1）	1.3	33130	0.2	175.4	877x

27（峰 2）	0.6	45624	0.3	160.3	534x
28	0.9	46956	0.4	51.5	129x
29	1.7	50000	0.8	167.7	210x
30	1.2	39965	0.5	79.4	159x
31	1.4	29996	0.3	47.2	157x
32	1.5	21182	0.4	260.7	652x
33	0.7	14070	0.4	341.6	854x
34	0.6	13560	0.2	76.7	384x
35	0.9	20264	0.3	102.0	340x
36	0.7	19470	0.2	27.6	138x
37	1.6	49891	0.7	8.3	12x
38	1.2	22097	0.3	1.5	5x
39	1.0	23479	0.3	35.4	118x
40	0.8	34094	0.2	22.5	113x
41	0.6	21488	0.4	0.5	1x
42	100.0	50000	157.1	550.4	4x
43	6.1	33411	1.5	279.1	186x
44	0.7	24378	0.1	160.0	1600x
45	2.0	50000	0.4	1.8	5x
46	1.7	7715	0.1	2.3	23x
47	1.8	27456	0.5	6.5	13x
48	0.4	22903	0.2	8.1	41x
49	0.7	29839	0.3	124.4	415x
50	0.8	50000	0.5	10.3	21x
51	1.3	41061	0.3	5.2	17x
52	0.9	27016	0.3	6.2	21x
53	1.7	9469	0.3	166.1	554x
54	0.7	27277	0.3	53.7	179x
55	1.7	50000	1.1	51.0	46x
56	6.2	50000	3.4	5.0	1x
57	27.9	50000	13.8	6.0	<1x
58	77.4	50000			
59	51.4	50000	22.8	49.1	2x
60	78.6	50000	25.2	31.2	1x
61	7.6	50000	1.9	3.4	2x

62	31.1	50000	7.8	13.4	2x
63	45.9	50000	11.1	15.5	1x

上表中之x指示倍數。例如，「2x」意指2倍。

表2：

實例編號	**MT4 EC_{50} (nM)**	**CC_{50} (nM)**	**RLUC CCM EC_{50} (nM)**	**RLUC 50% HS EC_{50} (nM)**	**RLUC 50% HS 變化**
64	2.9	22903	0.6	299.7	500x
65	1.6	26331	0.6	107.0	178x
66	3.9	30072	0.8	561.2	702x
67	1.3	20017	0.3	190.2	634x
68	1.2	15739	0.3	85.4	285x
69	1.3	26260	0.2	94.1	471x
70	1.3	26565	0.4	176.2	441x
71	3.3	32102	0.2	82.4	412x
72	1.2	31909	0.3	108.3	361x
73	1.1	31210	0.2	65.2	326x
74	2.1	22325	0.4	4.9	12x
75	1.8	14072	0.3	1.8	6x
76	2.2	10109	0.4	3.3	8x
77	2.9	1484	0.5	17.7	35x
78	1.0	3185	0.3	3.6	12x
78	1.4	1367	0.2	8.6	43x
79	4.8	50000	1.0	1.4	1x
80	81.5	50000	15.7	30.1	2x

81	2.1	19627	0.5	0.6	1x
82	7.1	5463	1.3	186.1	143x
83	2.3	16190	0.3	41.1	137x
84	1.6	25831	0.3	22.3	74x
85	1.0	29643	0.2	28.7	144x
86	1.2	11909	0.3	68.4	228x
87	1.2	10509	0.2	31.8	159x
88	2.6	50000	0.3	279.8	933x
89	1.3	50000	0.4	63.8	160x
90	4.3	22304	1.3	22.1	17x
90	3.2	20007	1.2	10.7	9x
91	1.4	19971	0.2	157.7	789x
92	0.7	24909	0.2	409.4	2047x
93	0.7	13620	0.2	621.8	3109x
94	1.0	30154	0.2	684.3	3422x
95	0.6	24132			
96	1.1	31441	0.2	1.2	6x
97	2.5	10363	0.5	1.8	4x
98	3.0	12679	0.5	7.4	15x
99	1.5	36511	0.2	19.7	99x
100	1.5	50000	0.3	13.5	45x
101	98.1	50000	34.0	408.4	12x
102	11.5	8792	2.0	30.0	15x
103	1.5	50000	0.2	0.4	2x
104	2.6	50000	0.9	0.3	0x
105	1.2	50000	0.3	15.5	52x

106	0.9	50000	0.2	64.2	321x
107	0.8	50000	0.3	10.2	34x
108	3.5	50000	0.5	7.8	16x
109	1.6	2887	0.3	3.9	13x
110	1.2	11968	0.3	2.9	10x
111	2.3	7232	0.4	1.9	5x
112	0.7	50000	0.2	0.4	2x
113	0.7	50000	0.1	0.7	7x
114	6.1	50000	1.9	5.9	3x
115	1.2	50000	0.3	5.1	17x
116	5.8	50000			
116	1.8	50000	0.3	1.0	3x
117	2.3	32180	0.4	0.6	2x
117	5.5	50000	0.8	0.5	1x
118	2.6	50000	0.4	0.4	1x
119	1.5	50000	0.5	2.3	5x
120	0.9	49355	0.2	188.7	944x
120	0.8	50000	0.2	2.6	13x
121	86.5	50000	16.9	19.9	1x
122	6.4	38022	0.9	7.6	8x
123	8.4	50000	2.1	1.4	1x
124	0.8	29829	0.2	0.4	2x
125	0.7	24211	0.2	30.2	151x
126	0.5	31882	0.1	10.7	107x
126	0.7	32577	0.1	4.7	47x
127	1.2	49862	0.1	13.3	133x

128	1.1	20521	0.2	18.4	92x
129	0.5	27404	0.2	8.0	40x
130	0.9	9839	0.2	362.9	1815x
131	1.9	28926	0.5	8.1	16x
132	1.4	30319			
133	1.7	20212	0.5	102.5	205x
134	4.8	8499	1.9	6.3	3x
135	7.1	6883	2.6	581.3	224x
136	5.8	16562	1.7	8.7	5x
137	1.5	42420	0.3	13.3	44x
138	2.0	23228	0.5	13.1	26x
139	1.4	30893	0.1	83.7	837x
140	1.8	22823	0.1	1.7	17x
141	0.9	30359	0.2	263.4	1317x
142	3.9	50000	0.5	0.7	1x
143	1.4	24392	0.1	78.4	784x
144	1.3	4811	0.1	2.3	23x
145	3.8	50000	1.1	7.5	7x

上表中之x指示倍數。例如，「2x」意指2倍。

表2A：

實例編號	**MT4 EC_{50} (nM)**	**CC_{50} (nM)**	**RLUC CCM EC_{50} (nM)**	**RLUC 50% HS EC_{50} (nM)**	**RLUC 50% HS 變化**
146	1.3	16888			

147	4.1	7532	1.3	12.3	10x
148	3.4	50000	1.1	21.0	19x
149a	2.0	50000	0.8	4.8	6x
149b	1.4	39091	0.4	5.7	16x
150	2.1	26970			
151	1.8	13843	0.3	69.2	203x
152	4.2	14153			
153	0.9	17633	0.2	16.1	67x
154	4.2	4143	1.2	22.1	18x
155	1.0	28423	0.5	59.8	129x
156	18.1	50000	25.0	79.8	3x
157	1.1	50000	0.3	4.1	12x
158	1.7	2115	0.8	3.2	4x
159	1.8	50000	0.8	1.1	1x
160	1.5	50000	1.6	0.5	0x
161	1.4	50000	0.4	0.9	2x
162	3.6	50000	1.4	5.7	4x
163	1.5	50000	0.9	2.0	2x
164	3.0	45714			
165	1.4	6591	0.3	5.4	19x
166	0.9	4599	0.2	1.3	7x
167	1.7	35779	0.6	8.7	15x
168（峰 1）	1.1	28944	0.4	2.0	5x
168（峰 2）	2.0	37042	0.6	16.4	26x
169（峰 1）	4.9	39008	1.4	10.0	7x
169（峰 2）	4.3	45128	2.0	4.0	2x

170（峰 1）	1.3	42043	0.3	5.0	16x
170（峰 2）	1.7	42554	0.2	2.6	15x
170（峰 3）	1.2	8241	0.3	43.4	132x
170（峰 4）	1.7	33117	0.3	14.5	52x

上表中之x指示倍數。例如，「2x」意指2倍。

表3

化合物	**MT4 EC_{50} (nM)**	**RLUC CCM EC_{50} (nM)**	**RLUC 50% HS EC_{50} (nM)**	**RLUC 50% HS 變化**
實例 40	0.8	0.2	22.5	112x
實例 1	0.8	0.25	92.0	368x
參考化合物 A	1.1	0.35	2.0	6x
參考化合物 B	1.5	0.28	1.1	4x
參考化合物 C	1.2	0.25	2.0	8x
參考化合物 D	1.3	0.22	7.5	34x

上表中之x指示倍數。例如，「2x」意指2倍。

實例150：雙突變體變化（相對於野生型之倍數）

【0775】 HIV雙突變體檢定評估抗病毒化合物相較於野生型對病毒突變體之功效的變化。此小組中之三個突變病毒株中之各者含有親本HXB2之兩個胺基酸取代（G140S/Q140R、E138K/Q148K、及E92Q/N155H）。將測試化合物及對照組連續稀釋並使用聲轉移(Echo)重複點樣至384孔黑色檢定盤中。針對各株製作重複盤組。將MT-4細胞分批生長，離心，並以2×10^6個細胞/ml再懸浮於新鮮

CCM培養基（RPMI，具有10% FBS、1%PS）中。將細胞用各突變株以最佳化體積（目前為HXB2 25 ul/ml；G140S/Q140R、E138K/Q148K、及E92Q/N155H以40 ul/ml細胞）分批感染。各感染混合物之大小係基於待測試之樣本盤之數目。將各感染混合物轉移至5 ml封閉管中，並在37度培養箱之振盪器上快速章動1小時。接著將感染混合物在新鮮CCM培養基中稀釋25X，接著使用Viaflo 384移液器以每孔40 ul添加至檢定盤中。在37度下在CO_2培養箱中培養5天之後，使用具有添加/混合程序之ViaFlo 384，將檢定盤用Cell-titer glo試劑處理。立即在Envision讀取儀上讀取盤。將檢定信號作圖，且產生劑量反應曲線，以判定個別化合物EC_{50}。藉由比較野生型及突變株之EC_{50}，評估各突變之效應。

表4.

化合物	雙突變體變化（相對於野生型之倍數）		
	E92Q/N155H	**G140S/Q148R**	**E138K/Q148K**
實例 40	1x	5x	4x
實例 1	1x	4x	3x
參考化合物 A	2x	10x	13x
參考化合物 B	3x	12x	18x
參考化合物 C	2x	5x	3x
參考化合物 D	1x	5x	6x

上表中之x指示倍數。例如，「2x」意指2倍。

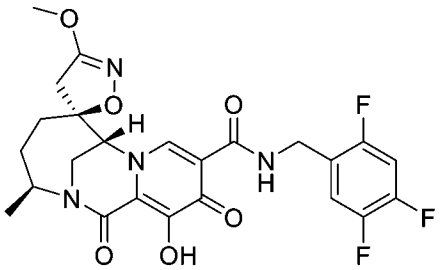
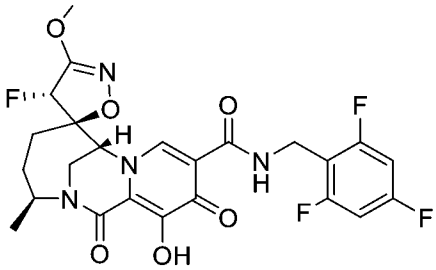
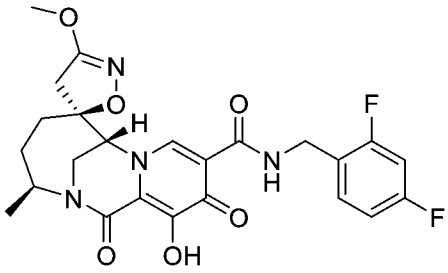
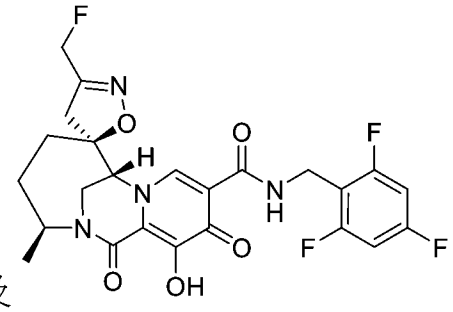
【0776】 在不與本實施方式不一致的情況下，本說明書中所引用之所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、國外專利、國外專利申請案、及非專利出版物全文以引用方式併入本文中。

【0777】 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。

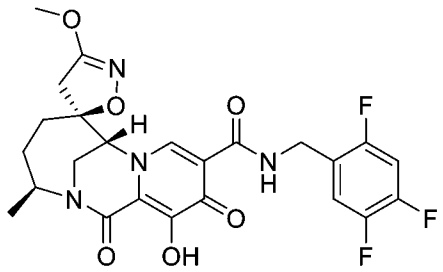
【符號說明】

【發明申請專利範圍】

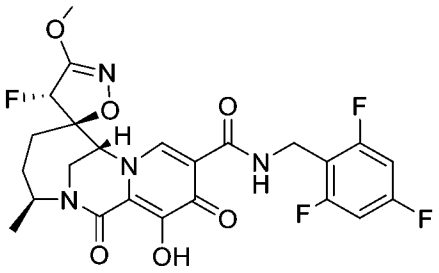
【請求項1】一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或酯，其中該化合物係選自由下列所組成之群：


、

、

及

。

【請求項2】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或酯，其中該化合物係：

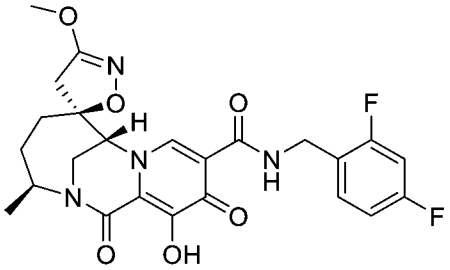

。

【請求項3】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或酯，其中該化合物係：



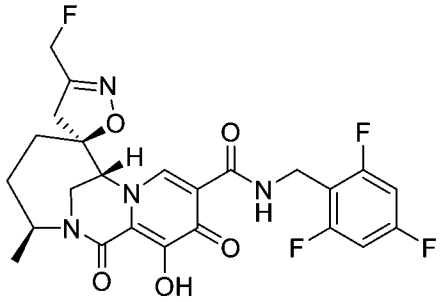
。

【請求項4】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或酯，其中該化合物係：



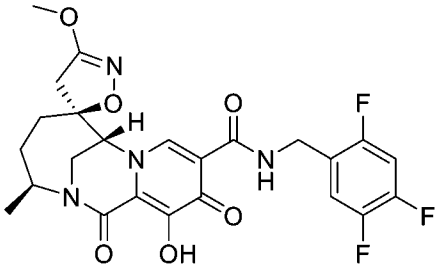
。

【請求項5】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或酯，其中該化合物係：



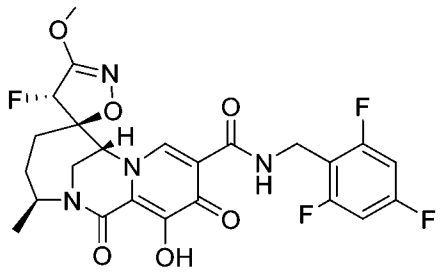
。

【請求項6】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或酯，其係：



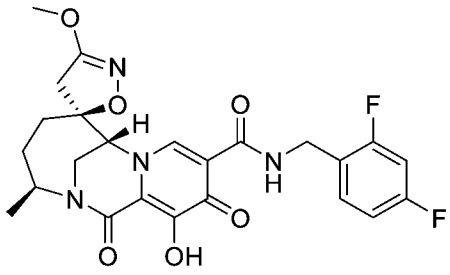
。

【請求項7】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或酯，其係：



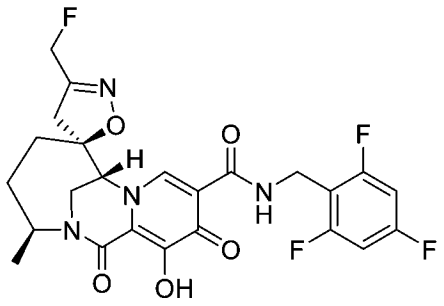
。

【請求項8】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或酯，其係：



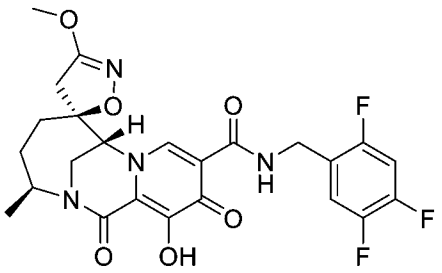
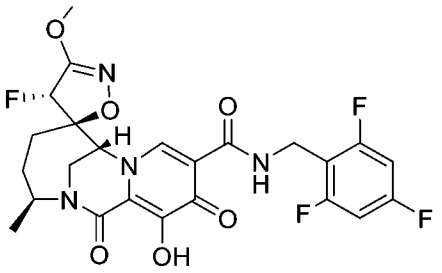
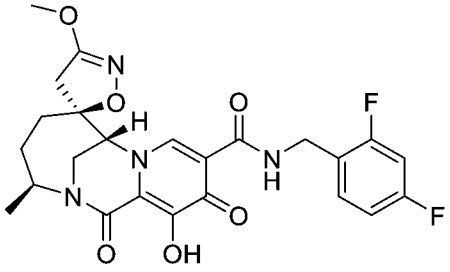
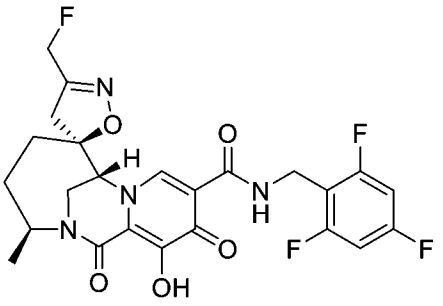
。

【請求項9】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或酯，其係：



。

【請求項10】一種醫藥組成物，其包含治療有效量之選自由下列所組成之群之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或酯：

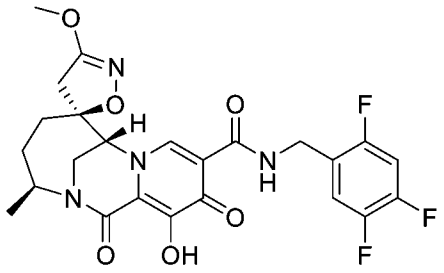

、

、

及

。

【請求項11】如請求項10之醫藥組成物，其進一步包含額外治療劑。

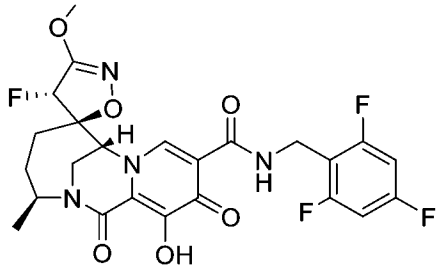
【請求項12】如請求項11之醫藥組成物，其中該額外治療劑係抗HIV劑。

【請求項13】如請求項10之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係藉由口服或腸胃外投予。

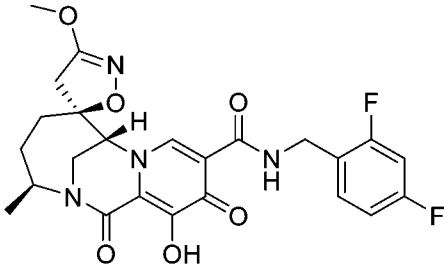
【請求項14】如請求項10之醫藥組成物，其中該化合物係：


。

【請求項15】如請求項10之醫藥組成物，其中該化合物係：

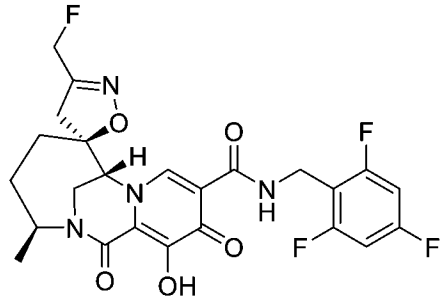

。

【請求項16】如請求項10之醫藥組成物，其中該化合物係：



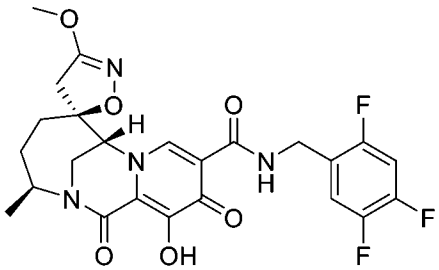
。

【請求項17】如請求項10之醫藥組成物，其中該化合物係：

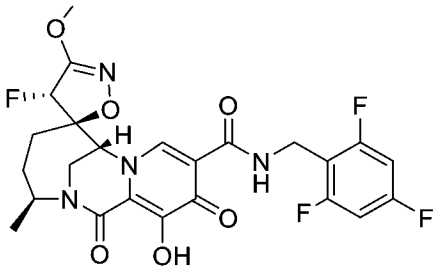


。

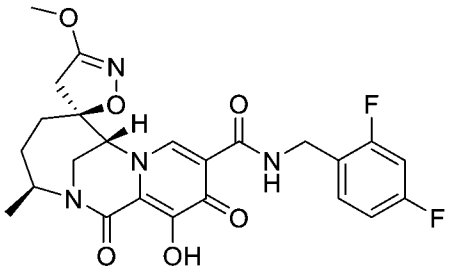
【請求項18】一種套組，其包含選自由下列所組成之群之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或酯：



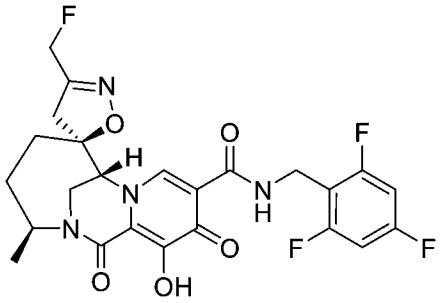
、



、



及

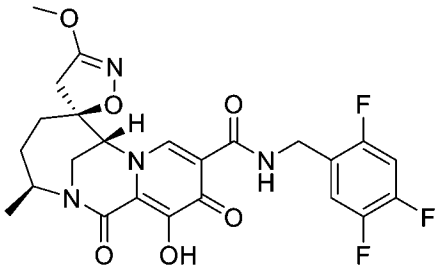
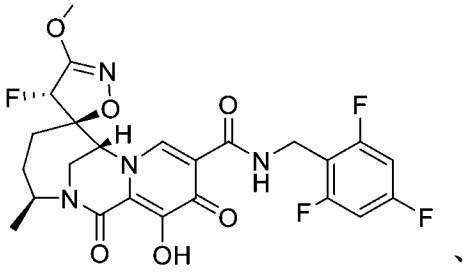
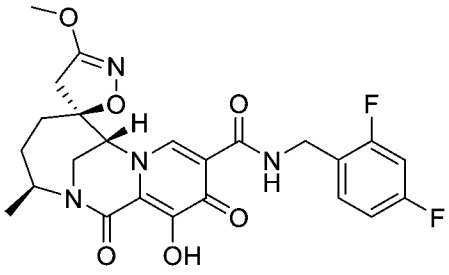
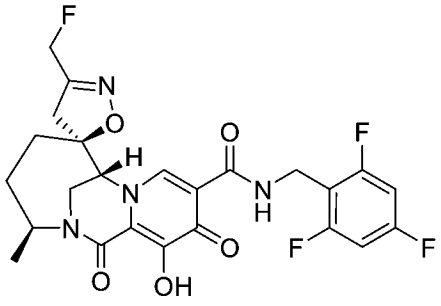


，及使用說明。

【請求項19】如請求項18之套組，其進一步包含額外治療劑。

【請求項20】如請求項19之套組，其中該額外治療劑係抗HIV劑。

【請求項21】一種選自由下列所組成之群之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或酯之用途：

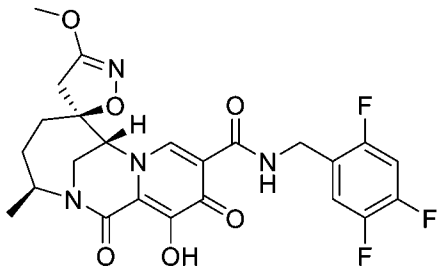

、

、

及

，其係用於製備治療患有感染或處於患有感染之風險的人類之HIV感染的藥劑。

【請求項22】如請求項21之用途，其中該藥劑進一步包含治療有效量的一、二、三或四種額外治療劑或係用於與治療有效量的一、二、三或四種額外治療劑併用。

【請求項23】如請求項22之用途，其中該一或多種額外治療劑係抗HIV劑。

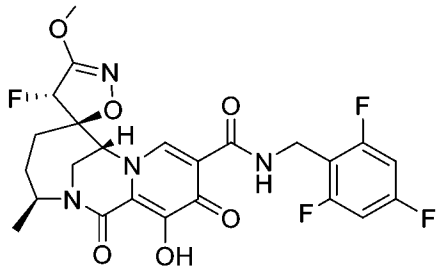
【請求項24】如請求項21之用途，其中該藥劑係用於經口服、靜脈內、皮下或肌內投予。

【請求項25】如請求項21之用途，其中該化合物係：



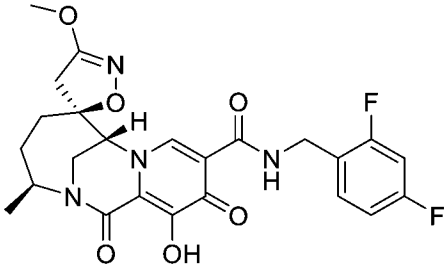
。

【請求項26】如請求項21之用途，其中該化合物係：



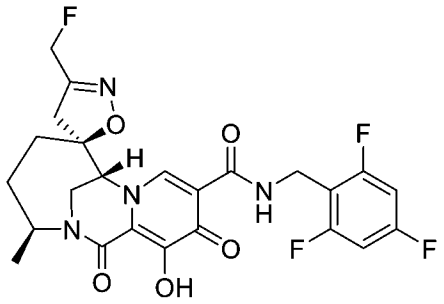
。

【請求項27】如請求項21之用途，其中該化合物係：



。

【請求項28】如請求項21之用途，其中該化合物係：



。