202430532

(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 202430532 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：112143850 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 14 日

(51)Int. Cl.： *C07D498/22 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61K31/553 (2006.01)*
A61K31/5386 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/11/14 美國 63/383,674
2023/04/24 美國 63/497,978
2023/09/14 美國 63/582,751

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)
美國

(72)發明人：鮑爾 安卓阿諾 BAUER, ADRIANO (DE)；艾葛茲 亞伯特 AMEGADZIE, ALBERT (US)；斯瑪里哥 安德魯 SMALIGO, ANDREW (US)；衛哥曼 班傑明 WIGMAN, BENJAMIN (US)；蘭門 布萊恩 艾倫 LANMAN, BRIAN ALAN (US)；墨爾 克里 MOHR, CHRISTOPHER (US)；艾姆提爾 法比恩 EMMETIERE, FABIEN (FR)；史戴爾威根 約翰 查爾斯 STELLWAGEN, JOHN CHARLES (US)；麥迪納 喬斯 M MEDINA, JOSE M. (PE)；李克徐 LI, KEXUE (CN)；皮特斯 林平 H PETTUS, LIPING H. (US)；雅曼儂 麥可 瑪撒哈魯 YAMANO, MICHAEL MASAHARU (US)；陳 寧 CHEN, NING (US)；納維瑞尼 普馬黎韋森狄拉 NAVARATNE, PRIMALI VASUNDERA (LK)；劉 青延 LIU, QINGYIAN (US)；特爾西尼歐 昆汀 TERCENIO, QUENTIN (US)；洛西諾福 瑞恩 RAHIMOFF, RENE (DE)；烏茲 萊恩 保羅 WURZ, RYAN PAUL (CA)；布克桑 BOOKER, SHON (US)；趙偉 ZHAO, WEI (CN)；李 曉芬 LI, XIAOFEN (US)；李 云肖 LI, YUNXIAO (US)；席格蒙 艾倫 C SIEGMUND, AARON C. (US)；吳志辰 WU, ZHICHEN (CN)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；姚金梅

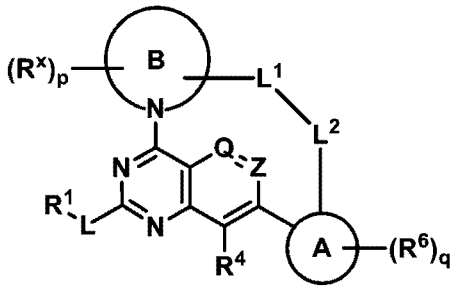
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：77 項 圖式數：0 共 833 頁

(54)名稱

大環ＫＲＡＳ抑制劑及使用方法

(57)摘要

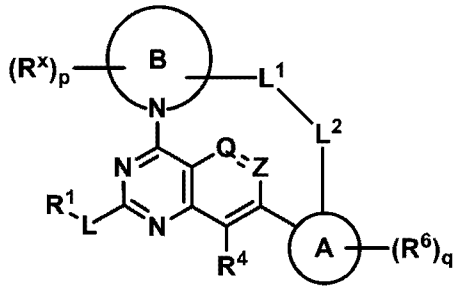
本揭露提供了可用於抑制 KRAS G12D、G12V、G12A、G12S、G13D、Q61H、Q61L 或 G12C 的化合物。該等化合物具有通式 **I'**：



(I')

其中本文定義了式I'的變數。本揭露還提供了包含該等化合物的藥物組成物、該等化合物和組成物用於治療例如癌症之用途。

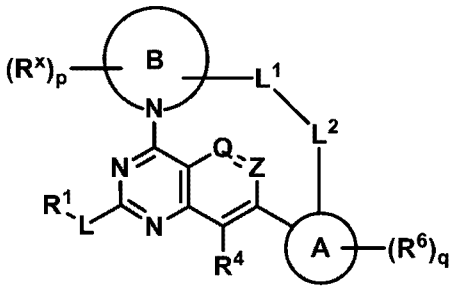
The present disclosure provides compounds useful for the inhibition of KRAS G12D, G12V, G12A, G12S, G13D, Q61H, Q61L or G12C. The compounds have a general Formula I':



(I')

wherein the variables of Formula I'are defined herein. This disclosure also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds, uses of the compounds, and compositions for treatment of, for example, cancer.

特徵化學式：



(I')

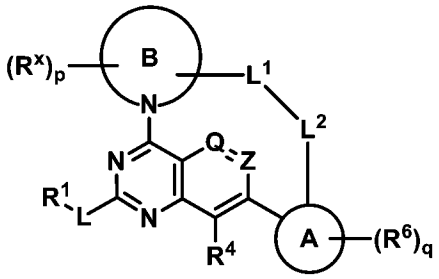
【發明摘要】

【中文發明名稱】　大環KRAS抑制劑及使用方法

【英文發明名稱】　MACROCYCLIC KRAS INHIBITORS AND METHODS OF USE

【中文】

本揭露提供了可用於抑制KRAS G12D、G12V、G12A、G12S、G13D、Q61H、Q61L或G12C的化合物。該等化合物具有通式**I'**：

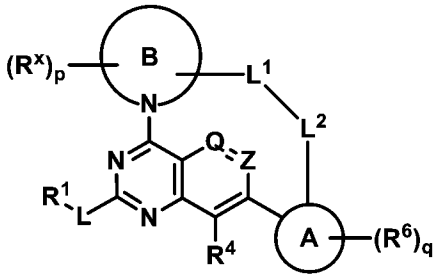


(I')

其中本文定義了式**I'**的變數。本揭露還提供了包含該等化合物的藥物組成物、該等化合物和組成物用於治療例如癌症之用途。

【英文】

The present disclosure provides compounds useful for the inhibition of KRAS G12D, G12V, G12A, G12S, G13D, Q61H, Q61L or G12C. The compounds have a general Formula **I'**:



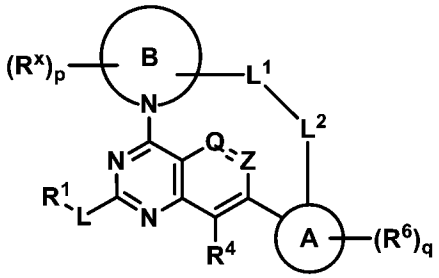
(I')

wherein the variables of Formula I' are defined herein. This disclosure also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds, uses of the compounds, and compositions for treatment of, for example, cancer.

【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】　大環KRAS抑制劑及使用方法

【英文發明名稱】　MACROCYCLIC KRAS INHIBITORS AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本揭露提供了具有作為突變KRAS蛋白抑制劑的活性的化合物。本揭露還提供了包含該等化合物的藥物組成物，治療某些障礙、例如癌症之用途和方法，該癌症包括但不限於非小細胞肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、闌尾癌、子宮內膜癌、食道癌、原發灶不明癌、壺腹癌、胃癌、小腸癌、鼻竇癌、膽管癌或黑色素瘤。

【先前技術】

【0002】 從1982年被鑒定為第一批人類致癌基因之一（Der等人, 1982）以來，KRAS（Kirsten大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物）作為MAPK訊息傳遞通路中的關鍵節點，作為平行效應通路網路中的轉化因子（例如，PI3K/AKT）（Vojtek等人, 1998）以及作為抗癌劑的潛在靶標（Malumbres等人, 2003），一直係大量學術和工業研究的焦點。儘管在MAPK通路（例如，EGFR（Sridhar等人, 2003）、BRAF（Holderfield等人, 2014）和MEK（Caunt等人, 2015））中的上游和下游節點抑制劑的開發方面取得了進展，但KRAS蛋白歷來被證明對直接抑制具有抗性。

【0003】 KRAS係一種G蛋白，其將細胞外促有絲分裂傳訊與細胞內促增殖反應相結合。KRAS充當細胞內的「開/關」開關。絲裂原刺激誘導GTP與KRAS

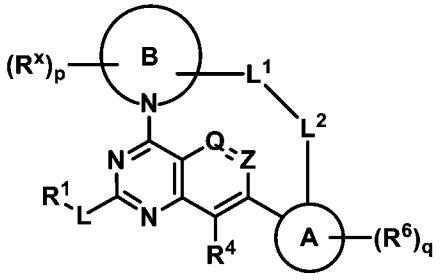
的結合，引起構象變化，使KRAS能夠與下游效應蛋白相互作用，從而導致細胞增殖。通常，促增殖傳訊受GTP酶活化蛋白（GAP）的作用調節，以使KRAS恢復到其GDP結合的非增殖狀態。KRAS的突變削弱KRAS在該等GDP結合狀態和GTP結合狀態之間的調節循環，導致GTP結合活性狀態的積累和失調的細胞增殖（Simanshu等人, 2017）。

【0004】開發突變KRAS蛋白抑制劑的嘗試歷來因蛋白質表面缺乏可成藥口袋而受阻（Cox等人, 2014）。2013年，Shokat和同事鑒定出KRAS的常見致癌突變體KRAS G12C的共價抑制劑（O'Bryan, 2019），該突變體與GDP-KRAS G12C上先前未被識別的變構袋結合並阻止其隨後的活化（Ostream等人, 2013）。這一發現為KRAS抑制劑研究注入了重大的新努力，最近在KRAS抑制劑進入人臨床試驗中達到了高潮。

【0005】儘管在KRAS G12C抑制劑方面取得了一些進展，但仍對開發KRAS抑制劑、特別是例如KRAS G12D、G12V、G12A、G12S、G13D、Q61H、Q61L或G12C等其他KRAS的抑制劑有持續的興趣並為之努力。因此，需要開發用於治療障礙、例如癌症的KRAS G12D、G12V、G12A、G12S、G13D、Q61H、Q61L或G12C的新抑制劑。

【發明內容】

【0006】在第一方面，本申關於及具有式 (**I'**) 的化合物：



(**I'**)

或所述化合物的藥學上可接受的鹽，其中：

Z係C-H、C-鹵素、C-CN、C-C_{1-4}烷基、C-C_{1-4}鹵代烷基、C-C_{1-4}烷氧基、C-C_{1-4}鹵代烷氧基、C-C_{3-7}環烷基或N；

Q係CH、C-鹵素、C-C_{1-4}烷基、C-C_{1-4}鹵代烷基或N；

B係具有0-3個獨立地選自O、S和N的另外的環雜原子的4-15員雜環烷基；

p係0、1、2、3或4；

q係0、1、2或3；

每個R^x獨立地是羥基、鹵素、側氧基、氰基、-$N(R^z)_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}氘代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、C_{1-4}羥基烷基、5-7員雜芳基、-$S(O)_2$-C_{1-4}烷基、-$S(O)_2N(R^z)_2$、-$C(O)R^z$、-$C(O)OR^z$、-$C(O)N(R^z)_2$、-C_{1-4}伸烷基-$C(O)$-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}伸烷基-$C(O)N(R^z)_2$、C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-C_{1-4}烷基、或-S-C_{1-4}烷基；

L係鍵、C_{1-6}伸烷基、-O-C_{1-6}伸烷基、-S-C_{1-6}伸烷基、NR^z、O或S，其中C_{1-6}伸烷基、-O-C_{1-6}伸烷基和-S-C_{1-6}伸烷基鏈各自被0-2次出現的R^2取代；

-L^1-L^2-係-L^2-、-$N(R^z)C(O)$-L^2-、-$C(O)$-L^2-、-$OC(O)$-L^2-、-$C(O)O$-L^2-、-$OC(O)$-O-L^2-、-$OC(S)$-O-L^2-、-O-L^2-、-$N(R^z)C(O)O$-L^2-、-$OC(O)N(R^z)$-L^2-、-$N(R^z)$-L^2-、-$S(O)_2$-L^2-、-S-L^2-、-$S(O)$-L^2-、C_{1-4}伸烷基-$C(O)$-L^2-、C_{1-4}伸烷基-$C(O)O$-L^2-、-C_{1-4}伸烷基-$OC(O)O$-L^2-、-C_{1-4}伸烷基-$OC(O)$-L^2-、-C_{1-4}伸烷基-O-L^2-、-C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-L^2-、-C_{1-4}伸烷基-S-L^2-、-C_{1-4}伸烷基-$S(O)$-L^2-、-O-5-6員雜芳基-L^2-、-C_{1-4}伸烷基-5-6員雜芳基-L^2-、-C_{1-4}羥基伸烷基-5-6員雜芳基-L^2-或5-6員雜芳基-L^2-；

L^2係C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸烷基-O-、C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}環伸烷基、C_{1-4}伸烷基-C_{3-7}環伸烷基、C_{1-4}鹵代伸烷基-C_{3-7}環伸烷基、C_{3-7}環伸烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{1-6}羥基伸烷基或C_{1-6}鹵代伸烷基；

R^1係氫、羥基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-8}環烷基或4-15員雜環烷基，其

中芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基各自被0-3次出現的R^5取代；

R^2係鹵素、羥基、C_{1-4}烷基，或在相同或相鄰碳原子上的兩個R^2可以一起形成C_{3-7}環烷基；

A係C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基並且被q次出現的R^6取代；

R^4係氫、羥基、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-7}環烷基或氰基；

每個R^5獨立地是鹵素、氰基、側氧基、-T-R^y、羥基、-N(R^z)$_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基或-O-C_{2-4}炔基；

每個R^6獨立地是鹵素、羥基、氰基、-N(R^z)$_2$、-C(O)R^z、-C(O)OR^z、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、C_{2-4}炔基或C_{3-6}環烷基，或在相鄰碳原子上的兩個R^6一起形成C_{3-7}環烷基；

T係C_{1-4}伸烷基、-S(O)$_2$-、-C(O)-、-C_{1-4}伸烷基-C(O)-、C_{1-4}伸烷基-S(O)$_2$-或-S-；

R^y係C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、羥基、氰基或-N(R^z)$_2$；並且

每個R^z係氫或C_{1-4}烷基。

【0007】 在第二方面，本文提供了藥物組成物，其包含本文所述之化合物或所述化合物的藥學上可接受的鹽、以及藥學上可接受的賦形劑。

【0008】 在第三方面，本文提供了本文所述之化合物或所述化合物的藥學上可接受的鹽、或如本文所述之藥物組成物，用於在治療癌症（例如，非小細胞肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、闌尾癌、子宮內膜癌、食道癌、原發灶不明癌、壺腹癌、胃癌、小腸癌、鼻竇癌、膽管癌或黑色素瘤）中使用。

【0009】 現將詳細參考本揭露的實施方式。儘管將描述本揭露的某些實施方式，但是將理解的是，不旨在將本揭露的實施方式限制為那些描述的實施方式。相反，對本揭露實施方式的提及旨在覆蓋可以包括在如由所附申請專利範圍

定義的本揭露實施方式的精神和範圍內的替代、修改和等同物。

【圖式簡單說明】

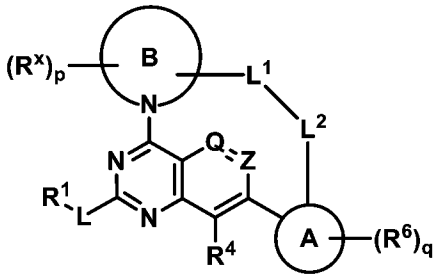
【0010】無

【實施方式】

先前申請的交叉引用

【0011】本申請要求 2022 年 11 月 14 日提交的美國臨時專利申請案號 63/383,674、2023 年 4 月 24 日提交的美國臨時專利申請案號 63/497,978 和 2023 年 9 月 14 日提交的美國臨時專利申請案號 63/582,751 的權益，它們各自藉由引用以其全文併入。

【0012】本文提供的作為實施方式1的是一種具有式 (**I'**) 的化合物：



(**I'**)

或所述化合物的藥學上可接受的鹽，其中：

Z係C-H、C-鹵素、C-CN、C-C_{1-4}烷基、C-C_{1-4}鹵代烷基、C-C_{1-4}烷氧基、C-C_{1-4}鹵代烷氧基、C-C_{3-7}環烷基或N；

Q係CH、C-鹵素、C-C_{1-4}烷基、C-C_{1-4}鹵代烷基或N；

B係具有0-3個獨立地選自O、S和N的另外的環雜原子的4-15員雜環烷基；

p係0、1、2、3或4；

q係0、1、2或3；

每個R^x獨立地是羥基、鹵素、側氧基、氰基、$-N(R^z)_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}氘代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、C_{1-4}羥基烷基、5-7員雜芳基、$-S(O)_2-C_{1-4}$烷基、$-S(O)_2N(R^z)_2$、$-C(O)R^z$、$-C(O)OR^z$、$-C(O)N(R^z)_2$、$-C_{1-4}$伸烷基-$C(O)-C_{1-4}$烷基、$-C_{1-4}$伸烷基$-C(O)N(R^z)_2$、C_{1-4}伸烷基$-S(O)_2-C_{1-4}$烷基、或$-S-C_{1-4}$烷基；

L係鍵、C_{1-6}伸烷基、$-O-C_{1-6}$伸烷基、$-S-C_{1-6}$伸烷基、NR^z、O或S，其中C_{1-6}伸烷基、$-O-C_{1-6}$伸烷基和$-S-C_{1-6}$伸烷基鏈各自被0-2次出現的R^2取代；

$-L^1-L^2-$係$-L^2-$、$-N(R^z)C(O)-L^2-$、$-C(O)-L^2-$、$-OC(O)-L^2-$、$-C(O)O-L^2-$、$-OC(O)-O-L^2-$、$-OC(S)-O-L^2-$、$-O-L^2-$、$-N(R^z)C(O)O-L^2-$、$-OC(O)N(R^z)-L^2-$、$-N(R^z)-L^2-$、$-S(O)_2-L^2-$、$-S-L^2-$、$-S(O)-L^2-$、C_{1-4}伸烷基$-C(O)-L^2-$、C_{1-4}伸烷基$-C(O)O-L^2-$、$-C_{1-4}$伸烷基$-OC(O)O-L^2-$、$-C_{1-4}$伸烷基$-OC(O)-L^2-$、$-C_{1-4}$伸烷基$-O-L^2-$、$-C_{1-4}$伸烷基$-S(O)_2-L^2-$、$-C_{1-4}$伸烷基$-S-L^2-$、$-C_{1-4}$伸烷基$-S(O)-L^2-$、$-O$-5-6員雜芳基$-L^2-$、$-C_{1-4}$伸烷基-5-6員雜芳基$-L^2-$、$-C_{1-4}$羥基伸烷基-5-6員雜芳基$-L^2-$或5-6員雜芳基$-L^2-$；

L^2係C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸烷基-O-、C_{1-6}伸烷基$-O-C_{1-6}$伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}環伸烷基、C_{1-4}伸烷基$-C_{3-7}$環伸烷基、C_{1-4}鹵代伸烷基$-C_{3-7}$環伸烷基、C_{3-7}環伸烷基$-C_{1-4}$伸烷基、C_{1-6}羥基伸烷基或C_{1-6}鹵代伸烷基；

R^1係氫、羥基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-8}環烷基或4-15員雜環烷基，其中芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基各自被0-3次出現的R^5取代；

R^2係鹵素、羥基、C_{1-4}烷基，或在相同或相鄰碳原子上的兩個R^2可以一起形成C_{3-7}環烷基；

A係C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基並且被q次出現的R^6取代；

R^4係氫、羥基、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-7}環烷基或氰基；

每個R^5獨立地是鹵素、氰基、側氧基、$-T-R^y$、羥基、$-N(R^z)_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-}

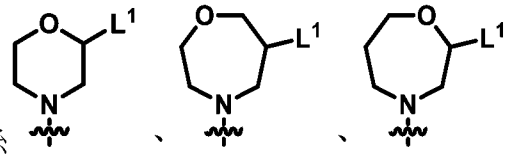
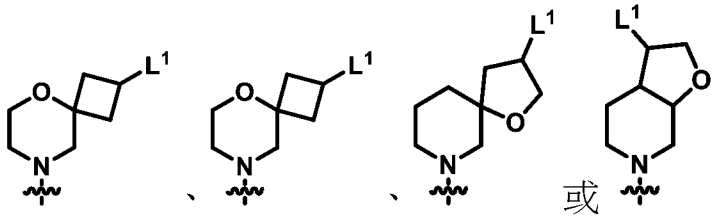
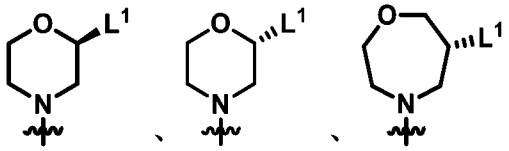
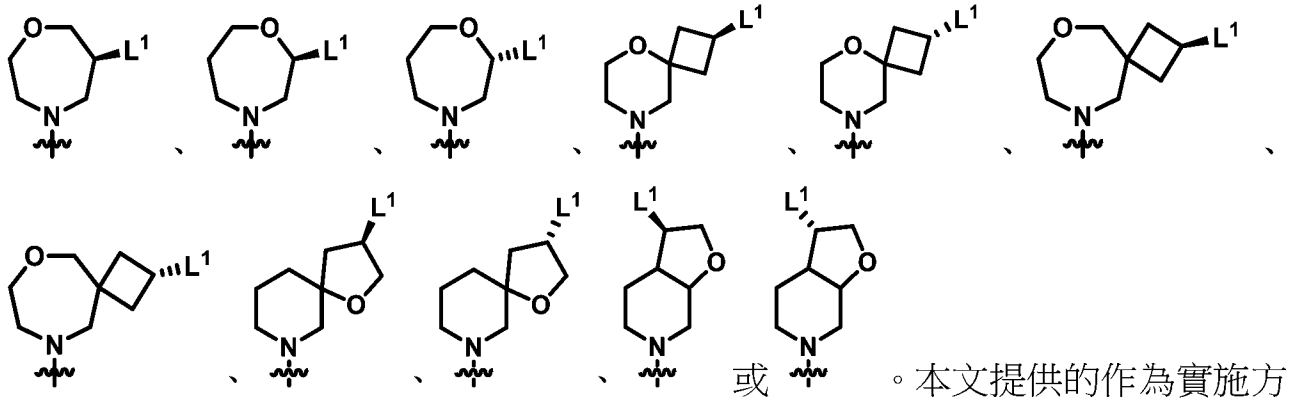
$_4$鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基或-O-C_{2-4}炔基；

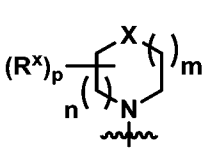
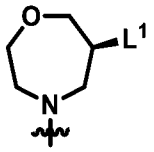
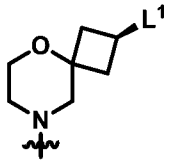
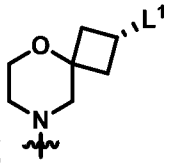
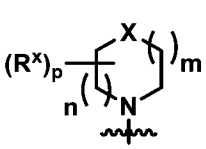
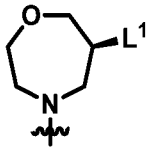
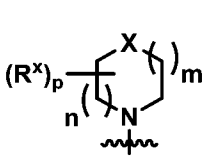
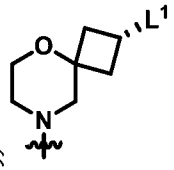
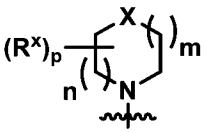
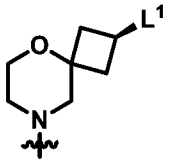
每個R^6獨立地是鹵素、羥基、氰基、-$N(R^z)_2$、-$C(O)R^z$、-$C(O)OR^z$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、C_{2-4}炔基或C_{3-6}環烷基，或在相鄰碳原子上的兩個R^6一起形成C_{3-7}環烷基；

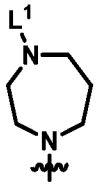
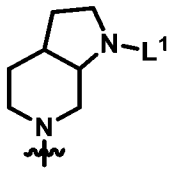
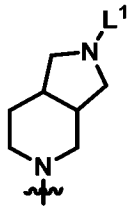
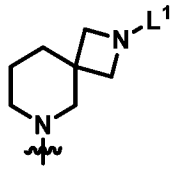
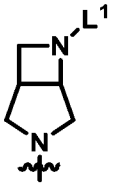
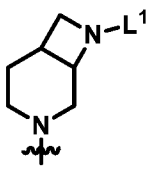
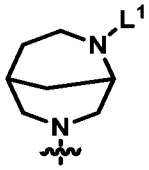
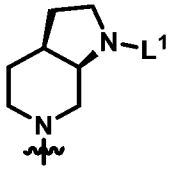
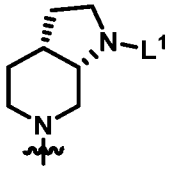
T係C_{1-4}伸烷基、-$S(O)_2$-、-C(O)-、-C_{1-4}伸烷基-C(O)-、C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-或-S-；

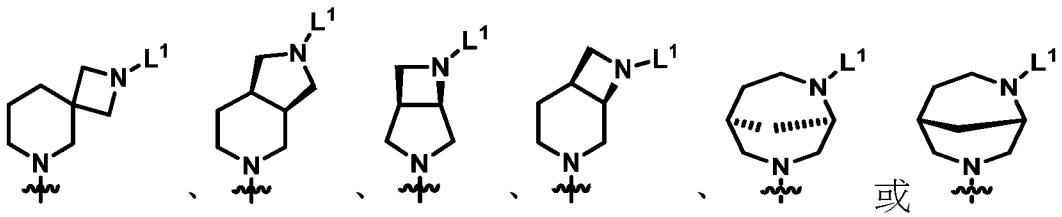
R^y係鹵素、側氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、羥基、氰基或-$N(R^z)_2$；並且

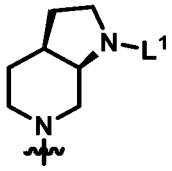
每個R^z係氫或C_{1-4}烷基。

【0013】本文提供的作為實施方式2的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中B係具有一個另外的氧雜原子的4-10員雜環烷基。本文提供的作為實施方式3的是如實施方式2所述之化合物或鹽，其中p係0。本文提供的作為實施方式4的是如實施方式3所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  、  或。本文提供的作為實施方式5的是如實施方式4所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  、  或。本文提供的作為實施方

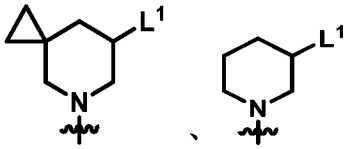
式6的是如實施方式5所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  ，係  、   或 。本文提供的作為實施方式7的是如實施方式6所述之化合物或鹽，其中  係  。本文提供的作為實施方式8的是如實施方式6所述之化合物或鹽，其中  係  。本文提供的作為實施方式9的是如實施方式6所述之化合物或鹽，其中  係  。

【0014】本文提供的作為實施方式10的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中B係具有一個另外的氮雜原子的4-10員雜環烷基。本文提供的作為實施方式11的是如實施方式10所述之化合物或鹽，其中p係0。本文提供的作為實施方式12的是如實施方式11所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  、  、  、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式13的是如實施方式12所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  、  、

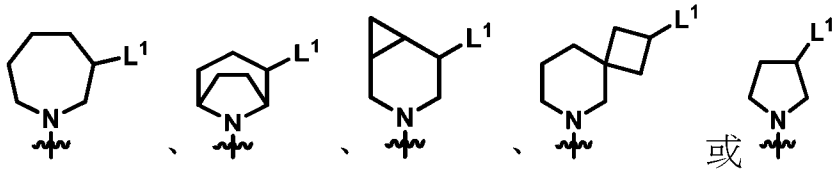


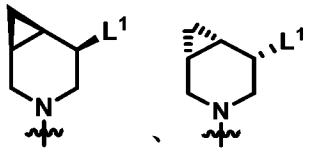
。本文提供的作為實施方式14的是如實施方式13所述之化合物或鹽，其中B-L[1]係 

。

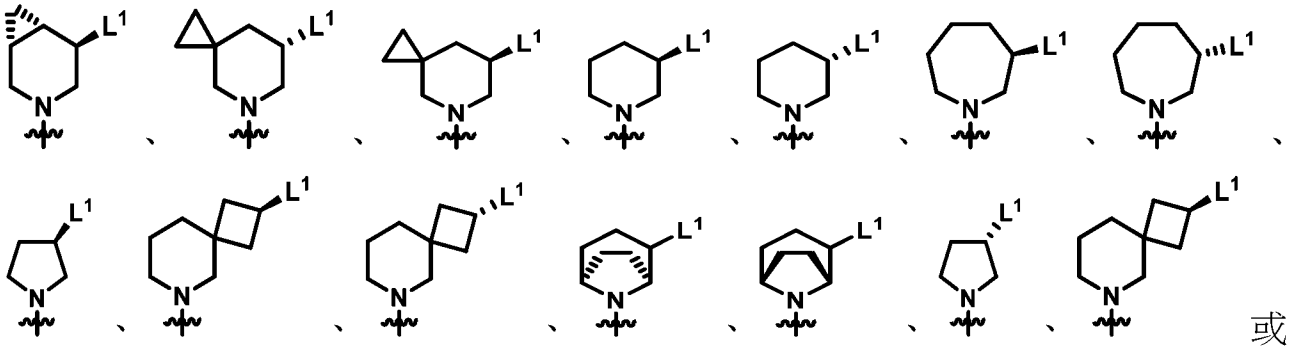
【0015】本文提供的作為實施方式15的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中B係具有0個另外的雜原子的4-10員雜環烷基。本文提供的作為實施方式16的是如實施方式15所述之化合物或鹽，其中p係0。本文提供的作為實施方式17的是如實施方式16所述之化合物或鹽，其中B-L[1]係 

、

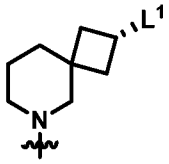


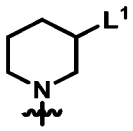
。本文提供的作為實施方式18的是如實施方式17所述之化合物或鹽，其中B-L[1]係 

、

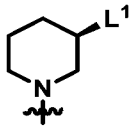
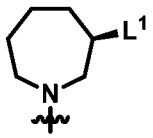
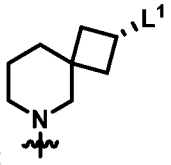


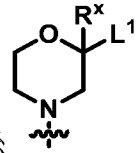
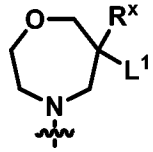
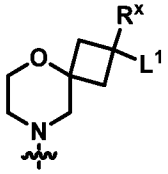
或

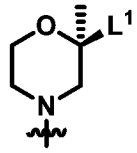
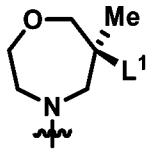
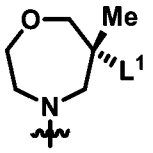
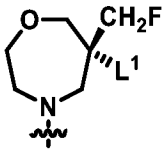
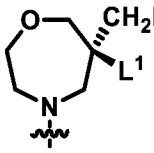
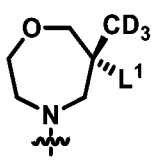
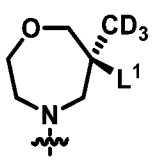
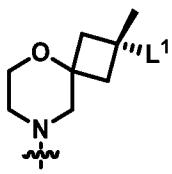
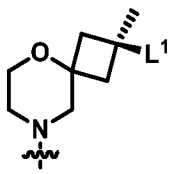
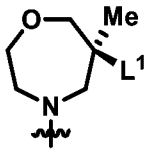
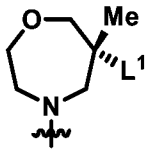


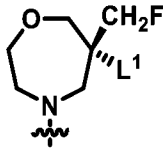
。本文提供的作為實施方式19的是如實施方式18所述之化合物或鹽，其中B-L[1]係 

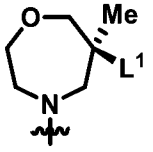
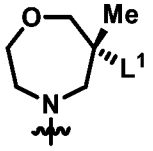
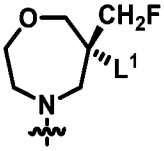
。本文提供的作為實施方式20的是如實施方式18所述之化合

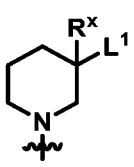
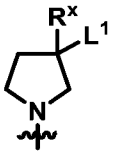
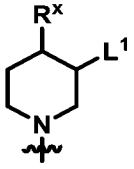
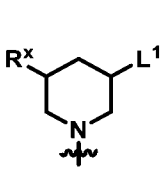
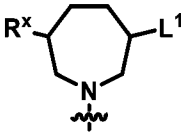
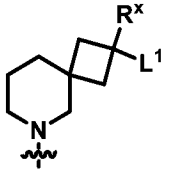
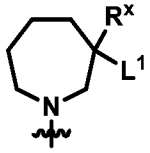
物或鹽，其中B-L^1係  。本文提供的作為實施方式21的是如實施方式18所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  。本文提供的作為實施方式22的是如實施方式18所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  。

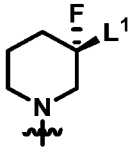
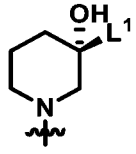
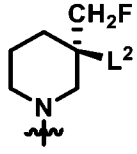
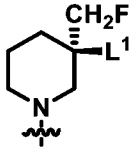
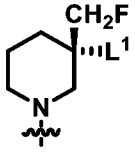
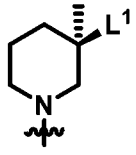
【0016】本文提供的作為實施方式23的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中B係具有一個另外的氧雜原子的4-10員雜環烷基。本文提供的作為實施方式24的是如實施方式23所述之化合物或鹽，其中p係1。本文提供的作為實施方式25的是如實施方式24所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  、  或  。本文提供的作為實施方式26的是如實施方式24或25所述之化合物或鹽，其中R^x係C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基或C_{1-4}氘代烷基。本文提供的作為實施方式27的是如實施方式26所述之化合物或鹽，其中R^x係甲基、CD_3或單氟甲基。

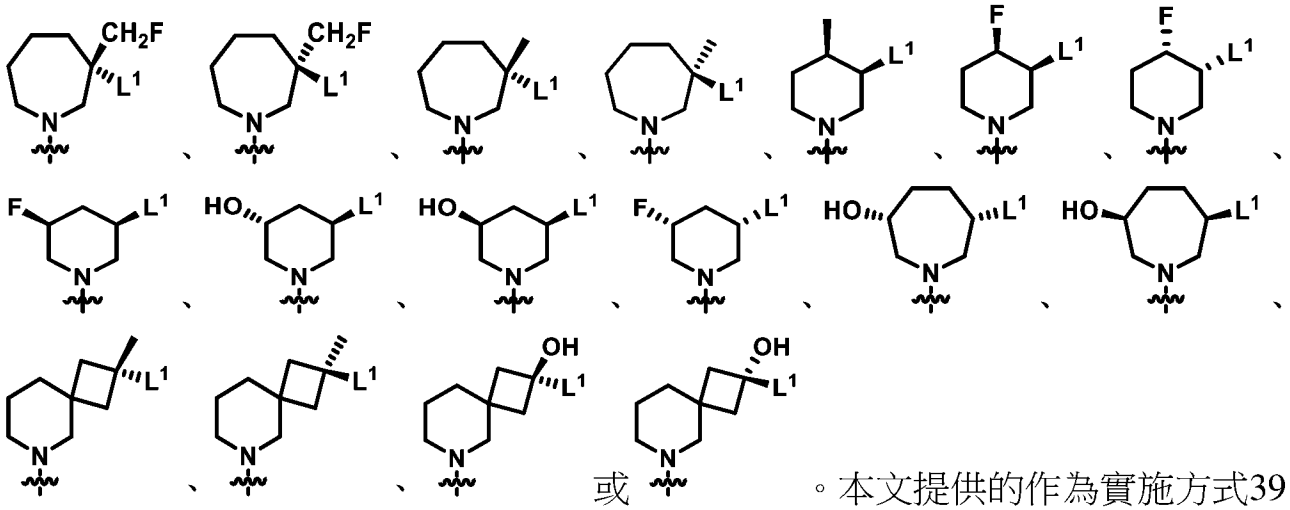
【0017】本文提供的作為實施方式28的是如實施方式27所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  、  、  、  、  、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式29的是如實施方式28所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  、  或

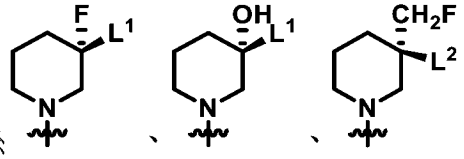


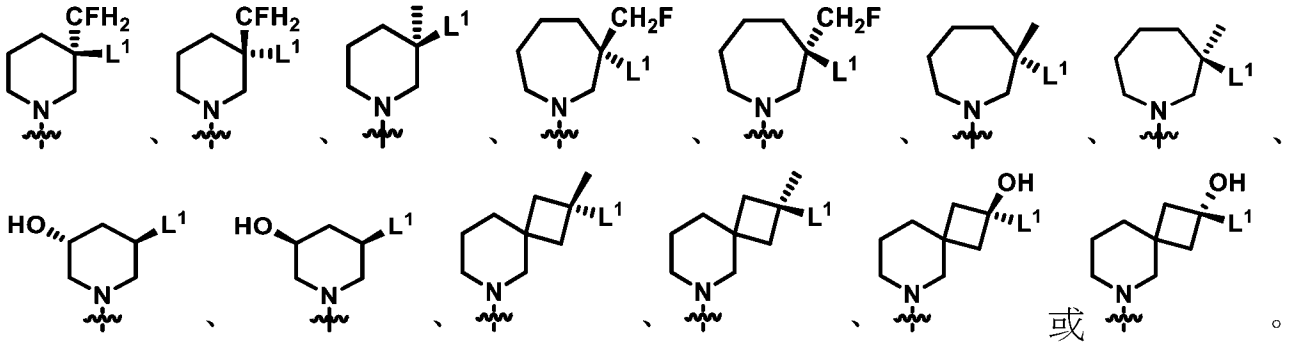
。本文提供的作為實施方式30的是如實施方式29所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  。本文提供的作為實施方式31的是如實施方式29所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  。本文提供的作為實施方式32的是如實施方式29所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  。

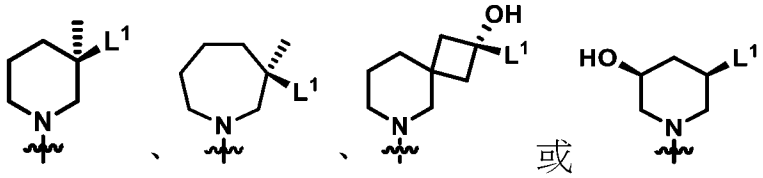
【0018】本文提供的作為實施方式33的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中B係具有0個另外的雜原子的4-10員雜環烷基。本文提供的作為實施方式34的是如實施方式33所述之化合物或鹽，其中p係1。本文提供的作為實施方式35的是如實施方式34所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  、  、  、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式36的是如實施方式35所述之化合物或鹽，其中R^x係鹵素、羥基、C_{1-4}鹵代烷基或C_{1-4}烷基。本文提供的作為實施方式37的是如實施方式36所述之化合物或鹽，其中R^x係氟、羥基、甲基或單氟甲基。

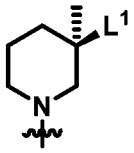
【0019】本文提供的作為實施方式38的是如實施方式37所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  、  、  、  、  、  、

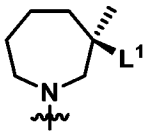

或。本文提供的作為實施方式39的是如實施方式38所述之化合物或鹽，其中B-L[1]係

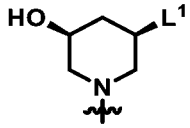


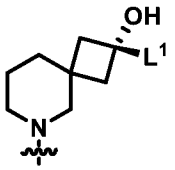

或。本文提供的作為實施方式40的是如實施方式39所述之化合物或鹽，其中B-L[1]係

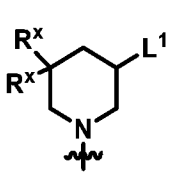
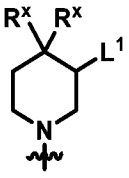

或。本文提供的作為實施方式41的是如實施方式40中任一項所述之化合物或鹽，其中B-L[1]係

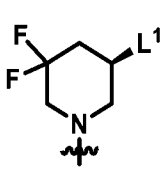
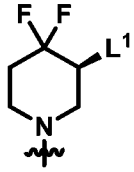
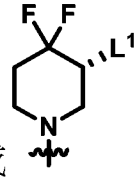

。本文提供的作為實施方式42的是如實施方式40所述之化合物或鹽，其中B-L[1]係

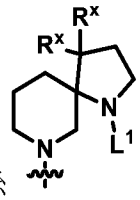

。本文提供的作為實施方式43的是如實施方式40所述之化合物或鹽，其中B-L[1]係


。本文提供的作為實施方式44的是如實施方式40所述之化合物或鹽，

其中B-L^1係  。

【0020】本文提供的作為實施方式45的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中B係具有0個另外的雜原子的4-10員雜環烷基。本文提供的作為實施方式46的是如實施方式45所述之化合物或鹽，其中p係2。本文提供的作為實施方式47的是如實施方式46所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  或  。

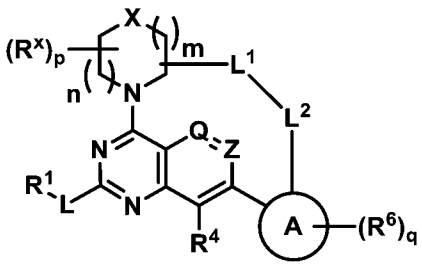
【0021】本文提供的作為實施方式48的是如實施方式47所述之化合物或鹽，其中每個R^x獨立地是鹵素。本文提供的作為實施方式49的是如實施方式48所述之化合物或鹽，其中兩個R^x皆為氟。本文提供的作為實施方式50的是如實施方式49所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  、  、  或  。

【0022】本文提供的作為實施方式51的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中B係具有一個另外的氮雜原子的4-10員雜環烷基。本文提供的作為實施方式52的是如實施方式51所述之化合物或鹽，其中p係2。本文提供的作為實施方式53的是如實施方式52所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  。

【0023】本文提供的作為實施方式54的是如實施方式53所述之化合物或鹽，其中每個R^x獨立地是鹵素。本文提供的作為實施方式55的是如實施方式54所述之化合物或鹽，其中兩個R^x皆為氟。本文提供的作為實施方式56的是如實施方

式55所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  。

【0024】 本文提供的作為實施方式57的是如實施方式1所述之化合物或鹽並且是具有式 (**I**) 的化合物：



(**I**)

或所述化合物的藥學上可接受的鹽，其中：

X係N、CH_2、O、S、S(O)、S(O)(NR^z)或$S(O)_2$；

Z係C-H、C-鹵素、C-CN、C-C_{1-4}烷基、C-C_{1-4}鹵代烷基、C-C_{1-4}烷氧基、C-C_{1-4}鹵代烷氧基、C-C_{3-7}環烷基或N；

Q係CH、C-鹵素、C-C_{1-4}烷基、C-C_{1-4}鹵代烷基或N；

n係0、1、2或3；

m係0、1、2或3；

p係0、1、2或3；

q係0、1、2或3；

x鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、5-7員雜芳基、-T-R^y，或兩個R^x與相同碳原子或相鄰碳原子可以一起形成C_{3-7}環烷基、3-7員雜環烷基，其中C_{3-7}環烷基或3-7員雜環烷基各自進一步被0-3次出現的R^y取代，或兩個R^x可以一起形成橋接環，其中該橋選自以下之一：-C_{1-4}伸烷基、-C_{1-4}伸烷基-O-C_{1-4}伸烷基-、-O-、-S-或-C_{1-4}伸烷基-S-C_{1-4}伸烷基-，並且其中每個C_{1-4}伸烷基進一步被0-2次出現的R^y取代；

L係鍵、C_{1-6}伸烷基、-O-C_{1-6}伸烷基、-S-C_{1-6}伸烷基、NR^z、O或S，其中C_{1-6}

伸烷基、-O-C_{1-6}伸烷基和-S-C_{1-6}伸烷基鏈各自被0-2次出現的R^2取代；

-L^1-L^2-係-L^2、-N(R^z)C(O)-L^2、-C(O)-L^2-、-OC(O)-L^2、-C(O)O-L^2、-OC(O)-O-L^2、-OC(S)-O-L^2、-O-L^2、-N(R^z)C(O)O-L^2、-OC(O)N(R^z)-L^2、-N(R^z)-L^2、-$S(O)_2$-L^2、-S-L^2、-S(O)-L^2、C_{1-4}伸烷基-C(O)-L^2、C_{1-4}伸烷基-C(O)O-L^2、-C_{1-4}伸烷基-OC(O)O-L^2、-C_{1-4}伸烷基-OC(O)-L^2、-C_{1-4}伸烷基-O-L^2、-C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-L^2、-C_{1-4}伸烷基-S-L^2、-C_{1-4}伸烷基-S(O)-L^2、-O-5-6員雜芳基-L^2、-C_{1-4}伸烷基-5-6員雜芳基-L^2、-C_{1-4}羥基伸烷基-5-6員雜芳基-L^2或5-6員雜芳基-L^2；

L^2係C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸烷基-O-、C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}環伸烷基、C_{1-4}伸烷基-C_{3-7}環伸烷基、C_{1-4}鹵代伸烷基-C_{3-7}環伸烷基、C_{3-7}環伸烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{1-6}羥基伸烷基或C_{1-6}鹵代伸烷基；

R^1係氫、羥基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-8}環烷基或4-15員雜環烷基，其中芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基各自被0-3次出現的R^5取代；

R^2係鹵素、羥基、C_{1-4}烷基，或在相同或相鄰碳原子上的兩個R^2可以一起形成C_{3-7}環烷基；

A係C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基並且被q次出現的R^6取代；

R^4係氫、羥基、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-7}環烷基或氰基；

每個R^5獨立地是鹵素、氰基、側氧基、-T-R^y、羥基、-N(R^z)$_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基或-O-C_{2-4}炔基；

每個R^6獨立地是鹵素、羥基、氰基、-N(R^z)$_2$、-C(O)R^z、-C(O)OR^z、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、C_{2-4}炔基或C_{3-6}環烷基，或在相鄰碳原子上的兩個R^6一起形成C_{3-7}環烷基；

T係C_{1-4}伸烷基、-$S(O)_2$-、-C(O)-、-C_{1-4}伸烷基-C(O)-、C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-或-S-；

R^y係鹵素、側氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、羥基、氰基或-N(R^z)$_2$；並且每個R^z係氫或C_{1-4}烷基。

【0025】本文提供的作為實施方式58的是如實施方式1-57中任一項所述之化合物或鹽，其中Z係C-H、C-F、C-CN、C-CH_3、C-CF_3、C-OMe、C-Cl或N。本文提供的作為實施方式59的是如實施方式1-57中任一項所述之化合物或鹽，其中Z係N。本文提供的作為實施方式60的是如實施方式1-57中任一項所述之化合物或鹽，其中Z係CH。本文提供的作為實施方式61的是如實施方式1-57中任一項所述之化合物或鹽，其中Z係CF。

【0026】本文提供的作為實施方式62的是如實施方式1-57中任一項所述之化合物或鹽，其中Q係CH或N。本文提供的作為實施方式63的是如實施方式1-57中任一項所述之化合物或鹽，其中Q係CH。本文提供的作為實施方式64的是如實施方式1-57中任一項所述之化合物或鹽，其中Q係N。本文提供的作為實施方式65的是如實施方式1-57中任一項所述之化合物或鹽，其中Z係N且Q係CH。本文提供的作為實施方式66的是如實施方式1-57中任一項所述之化合物或鹽，其中Z係CH且Q係CH。本文提供的作為實施方式67的是如實施方式1-57中任一項所述之化合物或鹽，其中Z係CF且Q係CH。本文提供的作為實施方式68的是如實施方式1-57中任一項所述之化合物或鹽，其中Z係N且Q係N。

【0027】本文提供的作為實施方式69的是如實施方式1-68中任一項所述之化合物或鹽，其中L係被0-2次出現的R^2取代的-O-亞甲基或-O-伸乙基。本文提供的作為實施方式70的是如實施方式69所述之化合物或鹽，其中L係被0次出現的R^2取代的-O-亞甲基。

【0028】本文提供的作為實施方式71的是如實施方式69-70中任一項所述之化合物或鹽，其中R^1係被0-3次出現的R^5取代的雜環烷基。本文提供的作為實施方式72的是如實施方式71所述之化合物或鹽，其中R^1係被0-3次出現的R^5取代

的7a-(六氫-1H-吡咯啩)、6-(六氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啩基)、2-吡咯啶基、1-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷基)、2-味啉基、1-(2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷基)或3-(2-氮雜雙環[3.1.0]己烷基)。本文提供的作為實施方式73的是如實施方式71所述之化合物或鹽，其中R^1係被0次出現的R^5取代的7a-(六氫-1H-吡咯啩)、6-(六氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啩基)或1-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷基)。本文提供的作為實施方式74的是如實施方式73所述之化合物或鹽，其中R^1係被0次出現的R^5取代的7a-(六氫-1H-吡咯啩)。

【0029】本文提供的作為實施方式75的是如實施方式71所述之化合物或鹽，其中R^1係被一次出現的R^5取代的7a-(六氫-1H-吡咯啩)、6-(六氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啩基)、2-吡咯啶基、1-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷基)、2-味啉基、1-(2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷基)或3-(2-氮雜雙環[3.1.0]己烷基)。本文提供的作為實施方式76的是如實施方式75所述之化合物或鹽，其中R^5獨立地是鹵素、側氧基、甲基、甲氧基或-O-(2-丙炔基)。本文提供的作為實施方式77的是如實施方式75所述之化合物或鹽，其中R^1係被一次出現的R^5取代的7a-(六氫-1H-吡咯啩)。本文提供的作為實施方式78的是如實施方式77所述之化合物或鹽，其中R^5獨立地是氟或-O-(2-丙炔基)。本文提供的作為實施方式79的是如實施方式78所述之化合物或鹽，其中R^5係氟。本文提供的作為實施方式80的是如實施方式75所述之化合物或鹽，其中R^1係被一次出現的R^5取代的2-吡啶基。本文提供的作為實施方式81的是如實施方式80所述之化合物或鹽，其中R^5係甲基。

【0030】本文提供的作為實施方式82的是如實施方式71所述之化合物或鹽，其中R^1係被兩次出現的R^5取代的2-吡咯啶基。本文提供的作為實施方式83的是如實施方式82所述之化合物或鹽，其中每個R^5獨立地是甲基、氟或甲氧基。

【0031】本文提供的作為實施方式84的是如實施方式69所述之化合物或鹽，其中L係被1次出現的R^2取代的-O-亞甲基。本文提供的作為實施方式85的是

如實施方式84所述之化合物或鹽，其中R^2係C_{1-4}烷基（例如，甲基）。

【0032】本文提供的作為實施方式86的是如實施方式85所述之化合物或鹽，其中R^1係被0-3次出現的R^5取代的2-吡咯啶。本文提供的作為實施方式87的是如實施方式86所述之化合物或鹽，其中R^1係被1次出現的R^5取代的2-吡咯啶。本文提供的作為實施方式88的是如實施方式87所述之化合物或鹽，其中R^5係C_{1-4}烷基（例如，甲基）。

【0033】本文提供的作為實施方式89的是如實施方式69所述之化合物或鹽，其中L係被兩次出現的R^2取代的-O-伸乙基。本文提供的作為實施方式90的是如實施方式89所述之化合物或鹽，其中兩個R^2皆為C_{1-4}烷基（例如，甲基）。本文提供的作為實施方式91的是如實施方式90所述之化合物或鹽，其中R^1係羥基。

【0034】本文提供的作為實施方式92的是如實施方式69所述之化合物或鹽，其中L係被兩次出現的R^2取代的-O-正伸丙基。本文提供的作為實施方式93的是如實施方式92所述之化合物或鹽，其中這兩個R^2與相同碳原子一起形成C_{3-7}環烷基（例如，環丙基）。

【0035】本文提供的作為實施方式94的是如實施方式92-93中任一項所述之化合物或鹽，其中R^1係被0-3次出現的R^5取代的N-氮雜環丁烷基或-$N(R^z)_2$。本文提供的作為實施方式95的是如實施方式94所述之化合物或鹽，其中R^1係被一次出現的R^5取代的N-氮雜環丁烷基。本文提供的作為實施方式96的是如實施方式95所述之化合物或鹽，其中R^5係氟。本文提供的作為實施方式97的是如實施方式92-93中任一項所述之化合物或鹽，其中R^1係-$N(R^z)_2$且R^z係甲基。

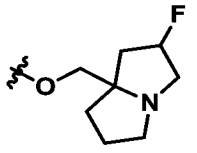
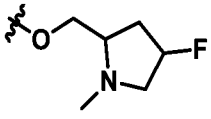
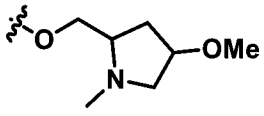
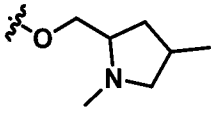
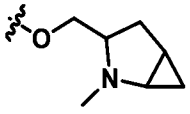
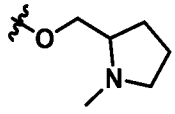
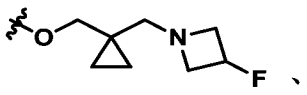
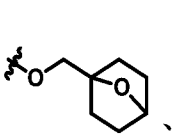
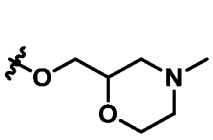
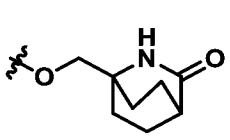
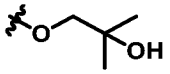
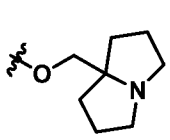
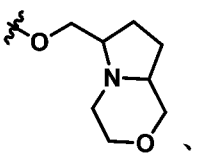
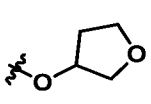
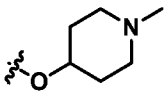
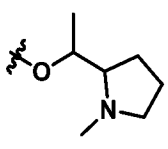
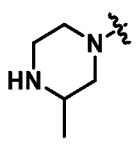
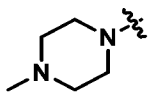
【0036】本文提供的作為實施方式98的是如實施方式1-68中任一項所述之化合物或鹽，其中L係O。

【0037】本文提供的作為實施方式99的是如實施方式98所述之化合物或鹽，其中R^1係被0-3次出現的R^5取代的雜環烷基。本文提供的作為實施方式100的

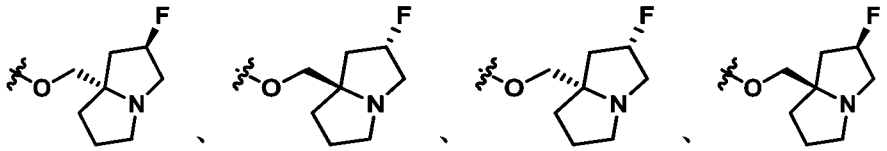
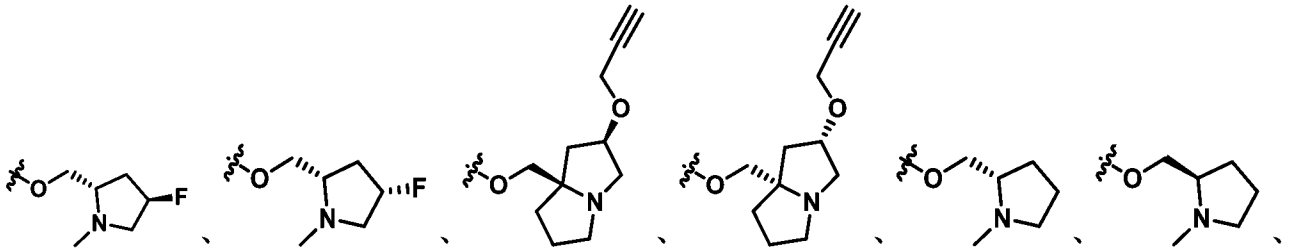
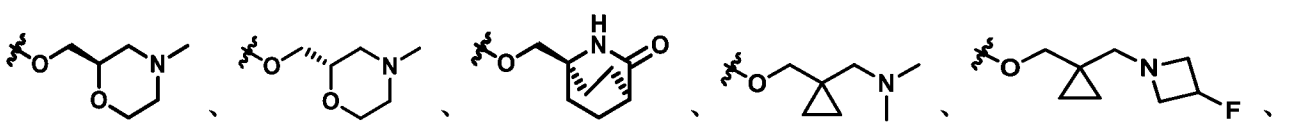
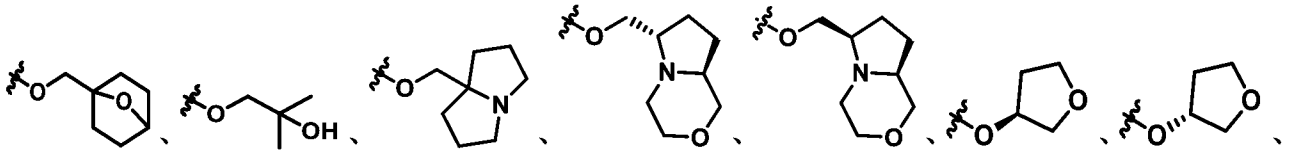
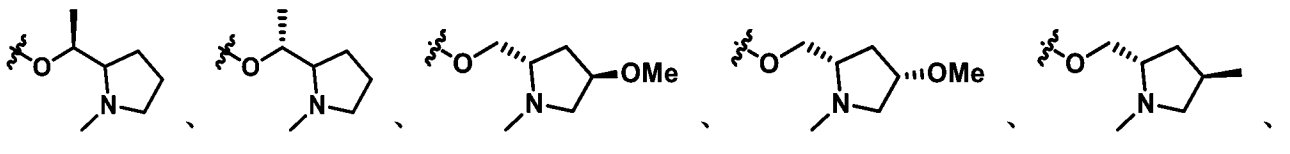
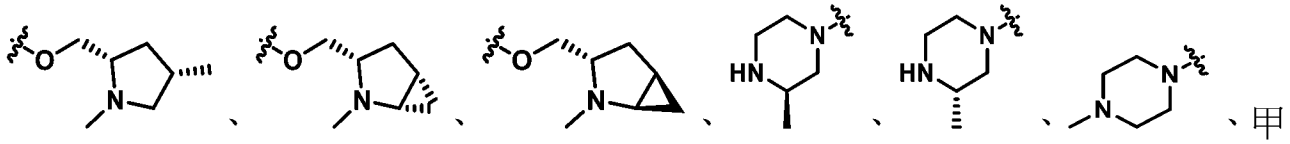
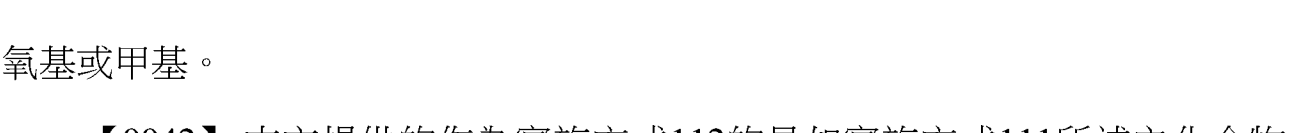
是如實施方式99所述之化合物或鹽，其中R^1係被0-3次出現的R^5取代的3-四氫呋喃基或4-哌啶基。本文提供的作為實施方式101的是如實施方式100所述之化合物或鹽，其中R^1係被0次出現的R^5取代的3-四氫呋喃基。本文提供的作為實施方式102的是如實施方式101所述之化合物或鹽，其中R^1係被一次出現的R^5取代的4-哌啶基。本文提供的作為實施方式103的是如實施方式102所述之化合物或鹽，其中R^5係甲基。

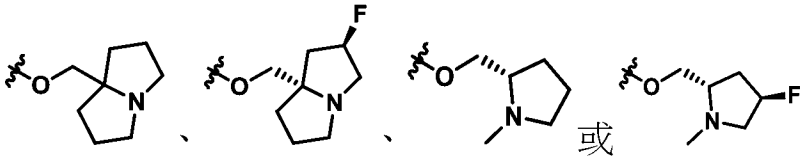
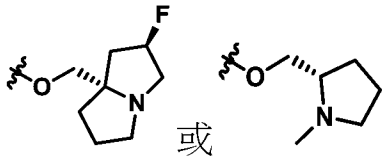
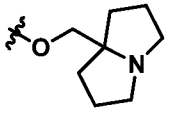
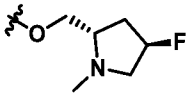
【0038】 本文提供的作為實施方式104的是如實施方式1-68中任一項所述之化合物或鹽，其中L係C_{1-6}伸烷基或-O-C_{1-6}伸烷基。本文提供的作為實施方式105的是如實施方式104所述之化合物或鹽，其中L係亞甲基或-O-亞甲基。本文提供的作為實施方式106的是如實施方式105所述之化合物或鹽，其中R^1係氫。

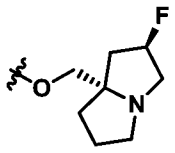
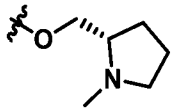
【0039】 本文提供的作為實施方式107的是如實施方式1-68中任一項所述之化合物或鹽，其中L係鍵。本文提供的作為實施方式108的是如實施方式107所述之化合物或鹽，其中R^1係被一次出現的R^5取代的N-哌啡基。本文提供的作為實施方式109的是如實施方式108所述之化合物或鹽，其中R^5係甲基。

【0040】 本文提供的作為實施方式110的是如實施方式1-68中任一項所述之化合物或鹽，其中-L-R^1係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、甲氧基或甲基。

【0041】 本文提供的作為實施方式111的是如實施方式110所述之化合物

或鹽，其中-L-R^1係  、、、、  、  、  、  、  、  甲氧基或甲基。

【0042】本文提供的作為實施方式112的是如實施方式111所述之化合物或鹽，其中-L-R^1係  、、或。本文提供的作為實施方式113的是如實施方式112所述之化合物或鹽，其中-L-R^1係  或。本文提供的作為實施方式114的是如實施方式112所述之化合物或鹽，其中-L-R^1係  。本文提供的作為實施方式115的是如實施方式112所述之化合物或鹽，其中-L-R^1係  。本文提供的作為實施方

式116的是如實施方式112所述之化合物或鹽，其中-L-R^1係  。本文提供的作為實施方式117的是如實施方式112所述之化合物或鹽，其中-L-R^1係  。

【0043】本文提供的作為實施方式118的是如實施方式57-117中任一項所述之化合物或鹽，其中X係O。本文提供的作為實施方式119的是如實施方式118所述之化合物或鹽，其中n係1且m係1。本文提供的作為實施方式120的是如實施方式119所述之化合物或鹽，其中p係0。

【0044】本文提供的作為實施方式121的是如實施方式119所述之化合物或鹽，其中p係1。本文提供的作為實施方式122的是如實施方式121所述之化合物或鹽，其中R^x係甲基、甲氧基或羥基。本文提供的作為實施方式123的是如實施方式122所述之化合物或鹽，其中R^x係羥基。本文提供的作為實施方式124的是如實施方式122所述之化合物或鹽，其中R^x係甲基。

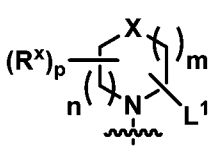
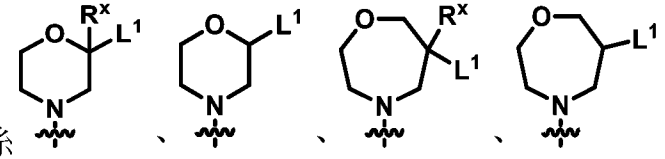
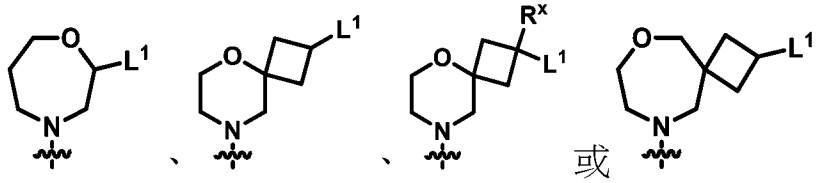
【0045】本文提供的作為實施方式125的是如實施方式119所述之化合物或鹽，其中p係2。本文提供的作為實施方式126的是如實施方式125所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相同碳原子一起形成進一步被0次出現的R^y取代的環丁基。本文提供的作為實施方式127的是如實施方式125所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相同碳原子一起形成進一步被一次出現的R^y取代的環丁基。本文提供的作為實施方式128的是如實施方式127所述之化合物或鹽，其中R^y係甲基。

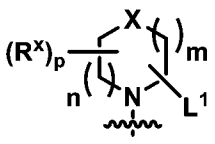
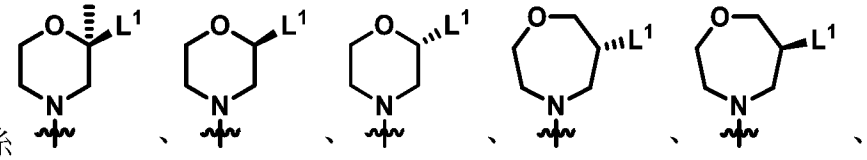
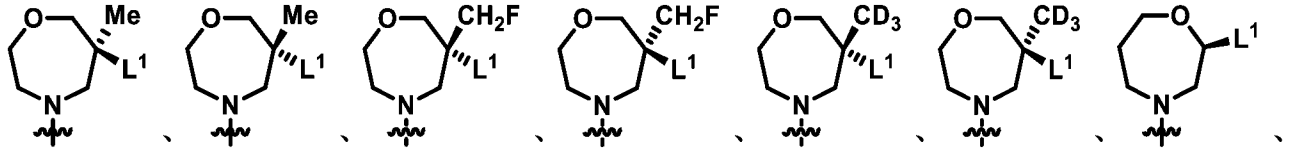
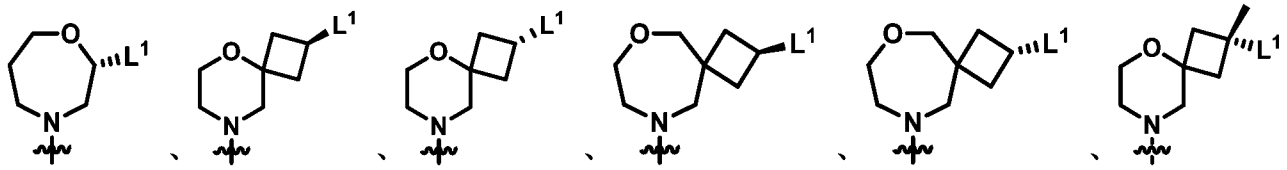
【0046】本文提供的作為實施方式129的是如實施方式118所述之化合物或鹽，其中n係1且m係2，或n係2且m係1。本文提供的作為實施方式130的是如實施方式129所述之化合物或鹽，其中p係0。

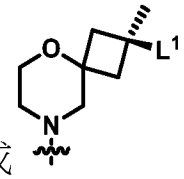
【0047】本文提供的作為實施方式131的是如實施方式129所述之化合物

或鹽，其中p係1。本文提供的作為實施方式132的是如實施方式131所述之化合物或鹽，其中R^x係C_{1-4}烷基、C_{1-4}氘代烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基或羥基。本文提供的作為實施方式133的是如實施方式132所述之化合物或鹽，其中R^x係甲基。本文提供的作為實施方式134的是如實施方式132所述之化合物或鹽，其中R^x係單氟甲基。本文提供的作為實施方式135的是如實施方式132所述之化合物或鹽，其中R^x係-CD_3。

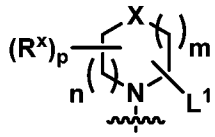
【0048】 本文提供的作為實施方式136的是如實施方式129所述之化合物或鹽，其中p係2。本文提供的作為實施方式137的是如實施方式136所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相同碳原子一起形成進一步被0次出現的R^y取代的環丁基。

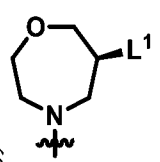
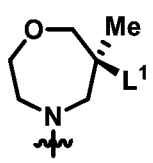
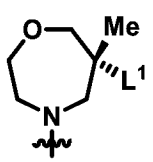
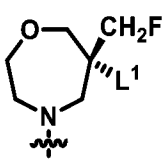
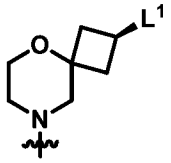
【0049】 本文提供的作為實施方式138的是如實施方式118-137中任一項所述之化合物或鹽，其中  係  、  或 。

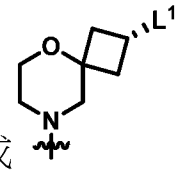
【0050】 本文提供的作為實施方式139的是如實施方式138所述之化合物或鹽，其中  係  、  、 



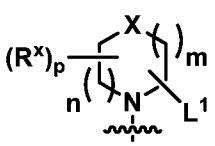
或 。本文提供的作為實施方式140的是如實施方式139所述之化合物或

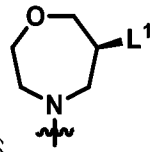


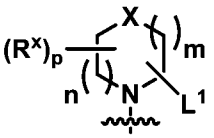
鹽，其中 係  、  、  、  、 

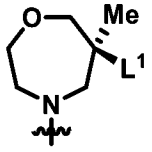


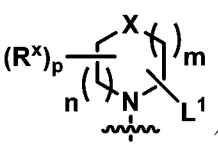
或 。本文提供的作為實施方式141的是如實施方式140所述之化合物或

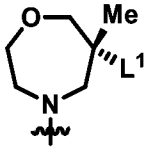


鹽，其中 係  。本文提供的作為實施方式142的是如實施方

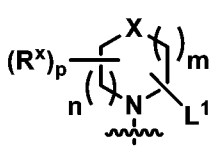


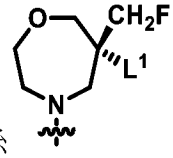
式140所述之化合物或鹽，其中 係  。本文提供的作為實施

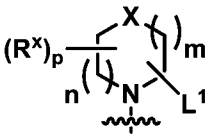


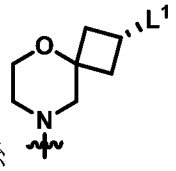
方式143的是如實施方式140所述之化合物或鹽，其中 係  。

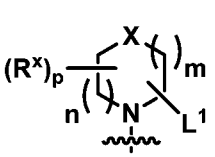
本文提供的作為實施方式144的是如實施方式140所述之化合物或鹽，其中

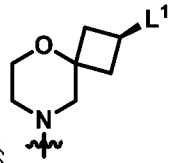


係  。本文提供的作為實施方式145的是如實施方式140所



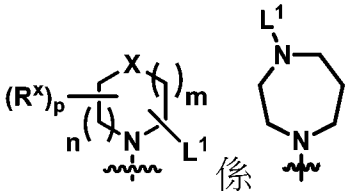
述之化合物或鹽，其中 係  。本文提供的作為實施方式146



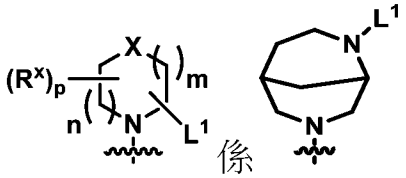
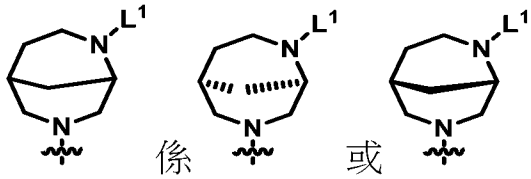
的是如實施方式140所述之化合物或鹽，其中 係  。

【0051】本文提供的作為實施方式147的是如實施方式57-117中任一項所述之化合物或鹽，其中X係N。本文提供的作為實施方式148的是如實施方式147所述之化合物或鹽，其中n係1且m係2。本文提供的作為實施方式149的是如實施

方式148所述之化合物或鹽，其中p係0。

【0052】本文提供的作為實施方式150的是如實施方式147-149中任一項所述之化合物或鹽，其中  係 。

【0053】本文提供的作為實施方式151的是如實施方式147所述之化合物或鹽，其中n係3且m係1。本文提供的作為實施方式152的是如實施方式151所述之化合物或鹽，其中p係2。本文提供的作為實施方式153的是如實施方式152所述之化合物或鹽，其中兩個R^x一起形成亞甲基橋接環。

【0054】本文提供的作為實施方式154的是如實施方式151-153中任一項所述之化合物或鹽，其中  係 。本文提供的作為實施方式155的是如實施方式154所述之化合物或鹽，其中  係 或 。

【0055】本文提供的作為實施方式156的是如實施方式57-117中任一項所述之化合物或鹽，其中X係CH_2。本文提供的作為實施方式157的是如實施方式156所述之化合物或鹽，其中n係0且m係1，或n係1且m係0。本文提供的作為實施方式158的是如實施方式157所述之化合物或鹽，其中p係0。

【0056】本文提供的作為實施方式159的是如實施方式157所述之化合物或鹽，其中p係1。本文提供的作為實施方式160的是如實施方式159所述之化合物或鹽，其中R^x係C_{1-4}烷基（例如，甲基）。

【0057】本文提供的作為實施方式161的是如實施方式156所述之化合物或鹽，其中n係1且m係1。本文提供的作為實施方式162的是如實施方式161所述

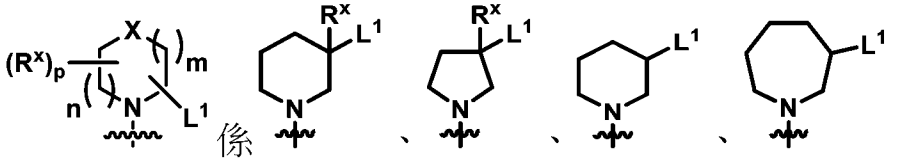
之化合物或鹽，其中p係0。

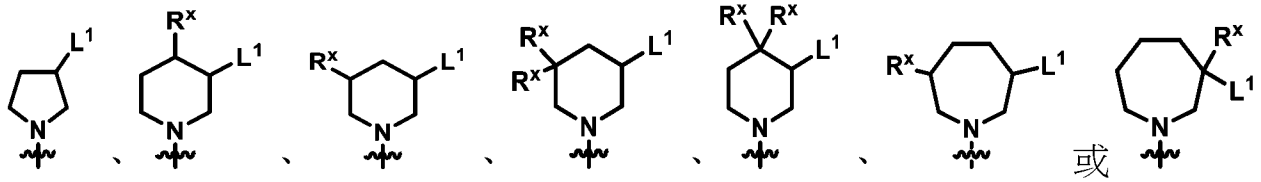
【0058】本文提供的作為實施方式163的是如實施方式161所述之化合物或鹽，其中p係1。本文提供的作為實施方式164的是如實施方式163所述之化合物或鹽，其中R^x係甲基、甲氧基、羥基、單氟甲基或氟。本文提供的作為實施方式165的是如實施方式164所述之化合物或鹽，其中R^x係羥基。本文提供的作為實施方式166的是如實施方式164所述之化合物或鹽，其中R^x係甲基。本文提供的作為實施方式167的是如實施方式164所述之化合物或鹽，其中R^x係單氟甲基。

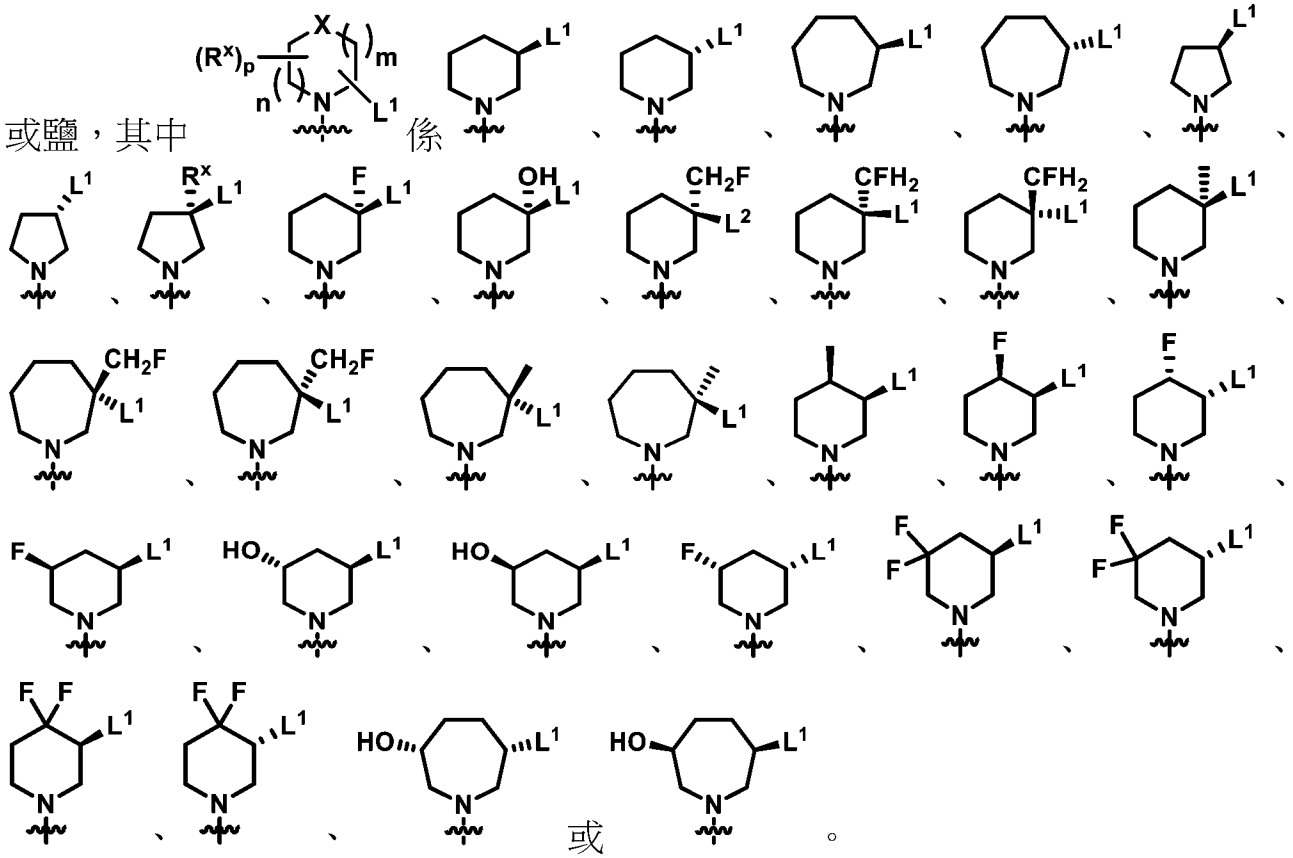
【0059】本文提供的作為實施方式168的是如實施方式161所述之化合物或鹽，其中p係2。本文提供的作為實施方式169的是如實施方式168所述之化合物或鹽，其中兩個R^x皆為鹵素（例如，氟）。

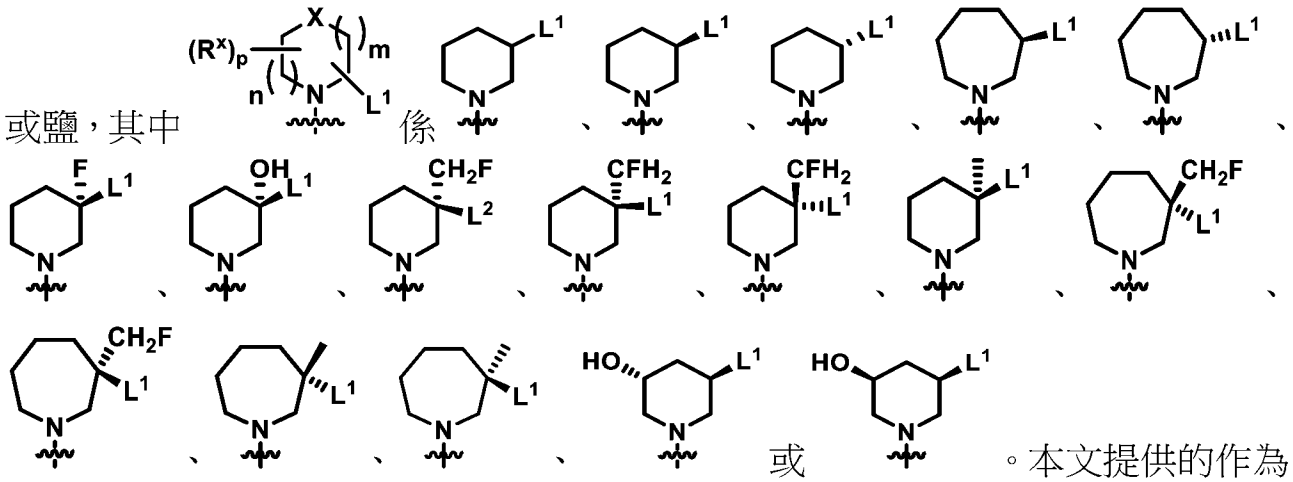
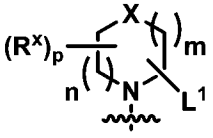
【0060】本文提供的作為實施方式170的是如實施方式156所述之化合物或鹽，其中n係1且m係2，或n係2且m係1。本文提供的作為實施方式171的是如實施方式170所述之化合物或鹽，其中p係0。

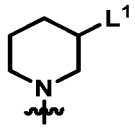
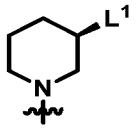
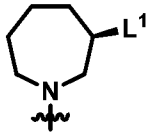
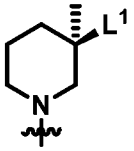
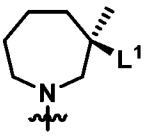
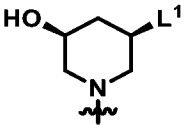
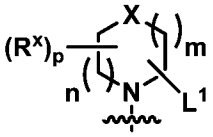
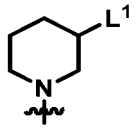
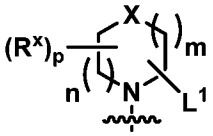
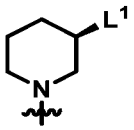
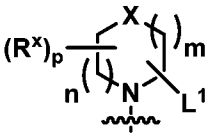
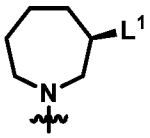
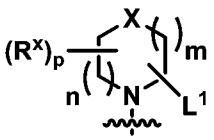
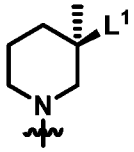
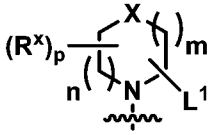
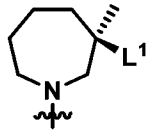
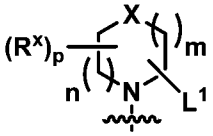
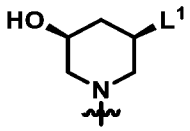
【0061】本文提供的作為實施方式172的是如實施方式170所述之化合物或鹽，其中p係1。本文提供的作為實施方式173的是如實施方式172所述之化合物或鹽，其中R^x係甲基、甲氧基、單氟甲基、羥基或氟。本文提供的作為實施方式174的是如實施方式173所述之化合物或鹽，其中R^x係甲基。本文提供的作為實施方式175的是如實施方式173所述之化合物或鹽，其中R^x係羥基。本文提供的作為實施方式175的是如實施方式173所述之化合物或鹽，其中R^x係單氟甲基。

【0062】本文提供的作為實施方式177的是如實施方式161-176中任一項所述之化合物或鹽，其中  係 、 、 、 、


或。

【0063】本文提供的作為實施方式178的是如實施方式177所述之化合物或鹽，其中係 
或。

【0064】本文提供的作為實施方式179的是如實施方式178所述之化合物或鹽，其中係 
。本文提供的作為實施方式180的是如實施方式179所述之化合物或鹽，其中  係

 、  、  、  、  、  或。本文提供的作為實施方式181的是如實施方式180所述之化合物或鹽，其中  係  。本文提供的作為實施方式182的是如實施方式180所述之化合物或鹽，其中  係  。本文提供的作為實施方式183的是如實施方式180所述之化合物或鹽，其中  係  。本文提供的作為實施方式184的是如實施方式180所述之化合物或鹽，其中  係  。本文提供的作為實施方式185的是如實施方式180所述之化合物或鹽，其中  係  。本文提供的作為實施方式186的是如實施方式180所述之化合物或鹽，其中  係  。

【0065】本文提供的作為實施方式187的是如實施方式57-117中任一項所述之化合物或鹽，其中X係CH_2。本文提供的作為實施方式188的是如實施方式187所述之化合物或鹽，其中n係1且m係0，或m係0且n係1。本文提供的作為實施方式189的是如實施方式188所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相同碳原子一起形成進一步被0次出現的R^y取代的3-7員雜環烷基（例如，2-氮雜環丁烷基）。

【0066】本文提供的作為實施方式190的是如實施方式187所述之化合物

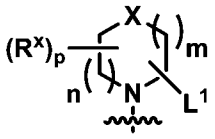
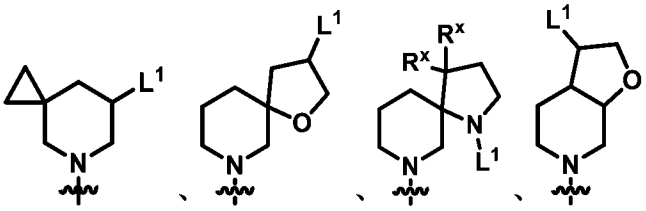
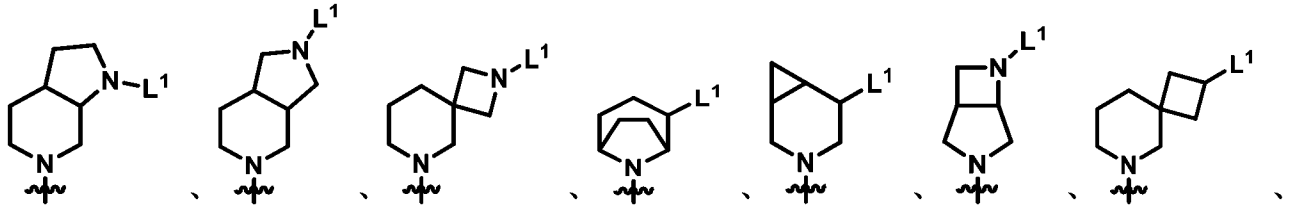
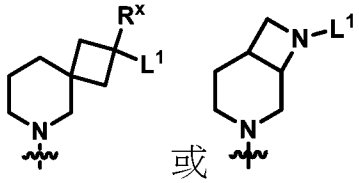
或鹽，其中n係1且m係1。本文提供的作為實施方式191的是如實施方式190所述之化合物或鹽，其中p係2。本文提供的作為實施方式192的是如實施方式191所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相同碳原子一起形成C_{3-7}環烷基或3-7員雜環烷基，其中C_{3-7}環烷基或3-7員雜環烷基各自進一步被0-3次出現的R^y取代。本文提供的作為實施方式193的是如實施方式192所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相同碳原子一起形成進一步被0次出現的R^y取代的環丙基或環丁基。本文提供的作為實施方式194的是如實施方式192所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相同碳原子一起形成進一步被0次出現的R^y取代的環丙基。本文提供的作為實施方式195的是如實施方式192所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相同碳原子一起形成進一步被0次出現的R^y取代的環丁基。本文提供的作為實施方式196的是如實施方式192所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相同碳原子一起形成進一步被一次出現的R^y取代的環丁基。本文提供的作為實施方式197的是如實施方式196所述之化合物或鹽，其中R^y係甲基或羥基。

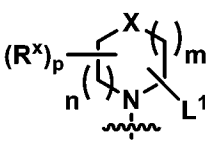
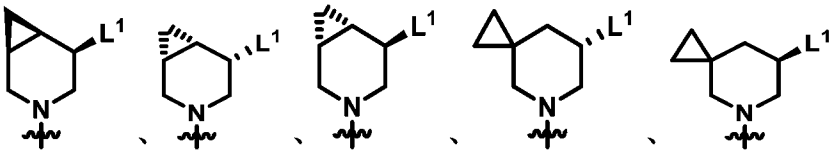
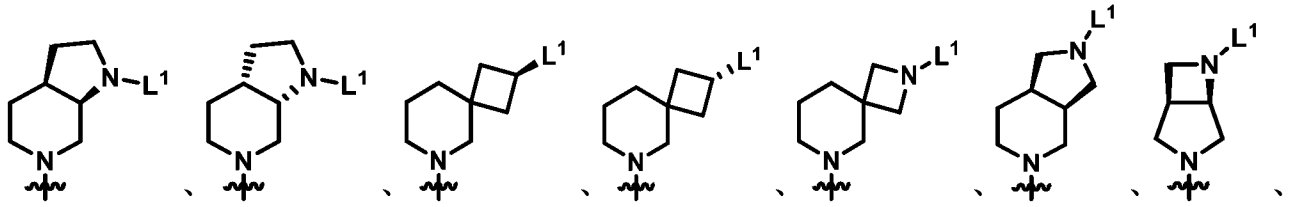
【0067】本文提供的作為實施方式198的是如實施方式192所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相同碳原子一起形成進一步被0次出現的R^y取代的3-7員雜環烷基（例如，2-氮雜環丁烷基或2-四氫呋喃基）。

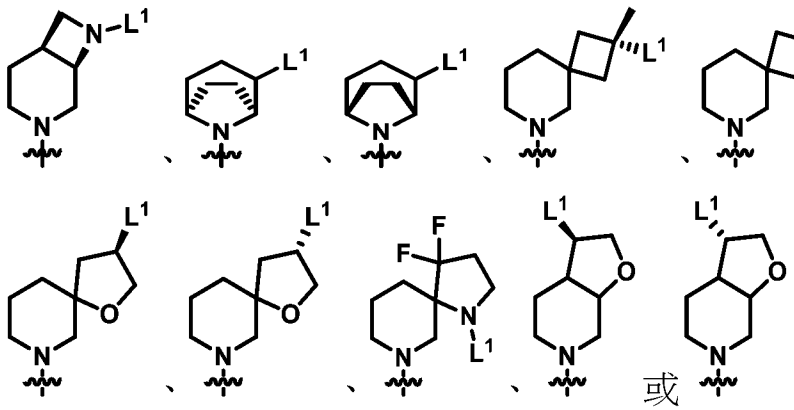
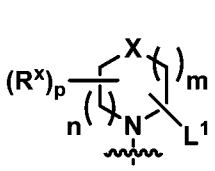
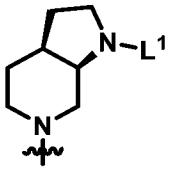
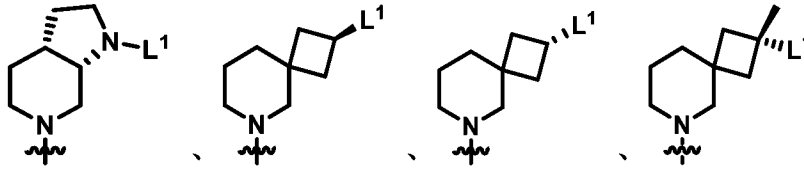
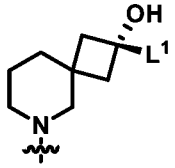
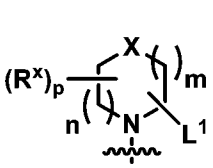
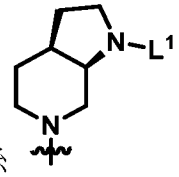
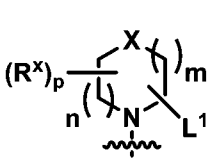
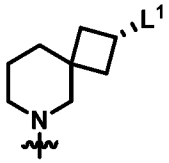
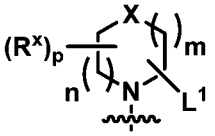
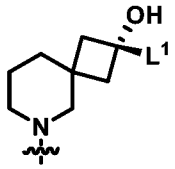
【0068】本文提供的作為實施方式199的是如實施方式191所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相鄰碳原子一起形成C_{3-7}環烷基或3-7員雜環烷基，其中C_{3-7}環烷基或3-7員雜環烷基各自進一步被0-3次出現的R^y取代。本文提供的作為實施方式200的是如實施方式199所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相鄰碳原子一起形成進一步被0次出現的R^y取代的C_{3-7}環烷基（例如，環丙基）。本文提供的作為實施方式201的是如實施方式199所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相鄰碳原子一起形成進一步被0次出現的R^y取代的3-7員雜環烷基（例如，氮雜環丁烷基、2-四氫呋喃基、2-吡咯啶基或3-吡咯啶基）。本文提供的作為實施方式202的是如實

施方式201所述之化合物或鹽，其中兩個R^x與相鄰碳原子一起形成進一步被0次出現的R^y取代的2-吡咯啶基。

【0069】本文提供的作為實施方式203的是如實施方式191所述之化合物或鹽，其中兩個R^x一起形成橋接環，其中該橋選自以下之一：-C_{1-4}伸烷基、-C_{1-4}伸烷基-O-C_{1-4}伸烷基-、-O-、-S-或-C_{1-4}伸烷基-S-C_{1-4}伸烷基-，並且其中每個C_{1-4}伸烷基進一步被0-2次出現的R^y取代。本文提供的作為實施方式204的是如實施方式203所述之化合物或鹽，其中兩個R^x一起形成進一步被0次出現的R^y取代的C_{1-4}伸烷基（例如，伸乙基）橋接環。

【0070】本文提供的作為實施方式205的是如實施方式187-204中任一項所述之化合物或鹽，其中  係  、  、  或 。

【0071】本文提供的作為實施方式206的是如實施方式205所述之化合物或鹽，其中  係  、  、


或。本文提供的作為實施方式207的是如實施方式206所述之化合物或鹽，其中  係  、  或  。本文提供的作為實施方式208的是如實施方式207所述之化合物或鹽，其中  係  。本文提供的作為實施方式209的是如實施方式207所述之化合物或鹽，其中  係  。本文提供的作為實施方式210的是如實施方式207所述之化合物或鹽，其中  係  。

【0072】本文提供的作為實施方式211的是如實施方式1-210中任一項所述之化合物或鹽，其中A係C_{6-10}芳基（例如，苯基、萘基、8-(1,2,3,4-四氫喹啉基)或5-(1,2,3,4-四氫萘基)）。本文提供的作為實施方式212的是如實施方式211所述之

化合物或鹽，其中A係苯基。本文提供的作為實施方式213的是如實施方式212所述之化合物或鹽，其中q係0。

【0073】本文提供的作為實施方式214的是如實施方式212所述之化合物或鹽，其中q係1。本文提供的作為實施方式215的是如實施方式214所述之化合物或鹽，其中R^6係鹵代（例如，氯）。

【0074】本文提供的作為實施方式216的是如實施方式212所述之化合物或鹽，其中q係2。本文提供的作為實施方式217的是如實施方式216所述之化合物或鹽，其中每個R^6係鹵代（例如，氯或氟）、羥基或氰基。本文提供的作為實施方式218的是如實施方式217所述之化合物或鹽，其中一個R^6係氯，另一個R^6係氰基。本文提供的作為實施方式219的是如實施方式217所述之化合物或鹽，其中一個R^6係氯，另一個R^6係氟。本文提供的作為實施方式220的是如實施方式217所述之化合物或鹽，其中一個R^6係氯，另一個R^6係羥基。

【0075】本文提供的作為實施方式221的是如實施方式212所述之化合物或鹽，其中q係3。本文提供的作為實施方式222的是如實施方式221所述之化合物或鹽，其中一個R^6係鹵代（例如，氟）、另一個R^6係C_{1-4}烷基（例如，甲基），最後一個R^6係$-N(R^z)_2$（例如，$-NH_2$）。

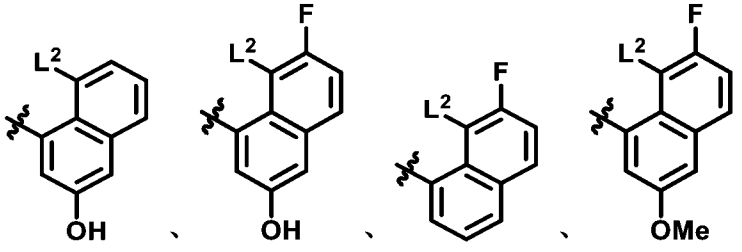
【0076】本文提供的作為實施方式223的是如實施方式211所述之化合物或鹽，其中A係5-(1,2,3,4-四氫萘基)。本文提供的作為實施方式224的是如實施方式223所述之化合物或鹽，其中q係0。本文提供的作為實施方式225的是如實施方式224所述之化合物或鹽，其中q係1。本文提供的作為實施方式226的是如實施方式225所述之化合物或鹽，其中R^6係羥基。

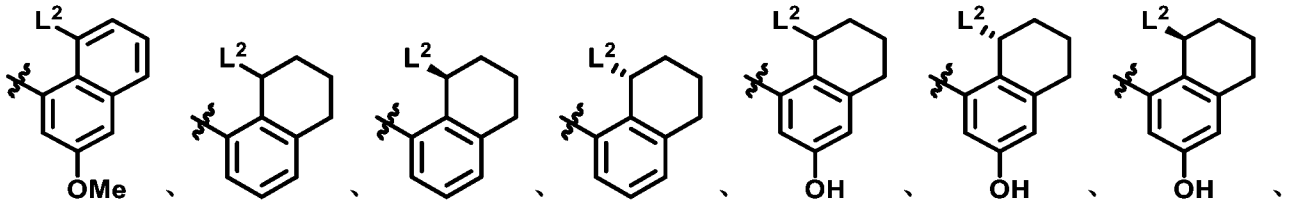
【0077】本文提供的作為實施方式227的是如實施方式211所述之化合物或鹽，其中A係8-(1,2,3,4-四氫喹啉基)。本文提供的作為實施方式228的是如實施方式227所述之化合物或鹽，其中q係0。

【0078】本文提供的作為實施方式229的是如實施方式211所述之化合物或鹽，其中A係萘基。本文提供的作為實施方式230的是如實施方式229所述之化合物或鹽，其中q係0。

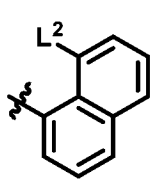
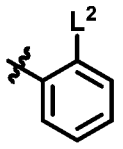
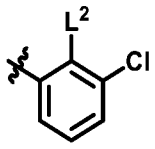
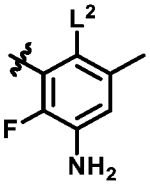
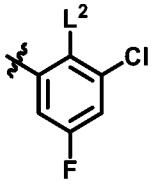
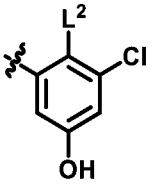
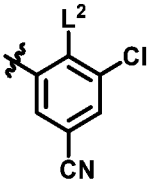
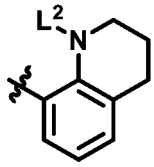
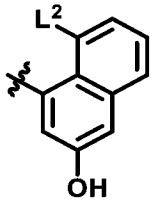
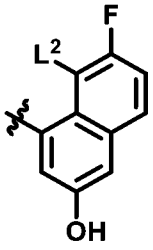
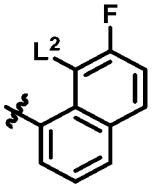
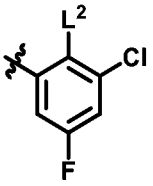
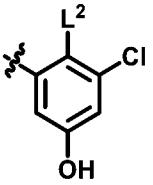
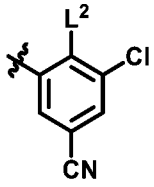
【0079】本文提供的作為實施方式231的是如實施方式229所述之化合物或鹽，其中q係1。本文提供的作為實施方式232的是如實施方式231所述之化合物或鹽，其中R^6係羥基、鹵代、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}烷基。本文提供的作為實施方式233的是如實施方式232所述之化合物或鹽，其中R^6係羥基。本文提供的作為實施方式234的是如實施方式232所述之化合物或鹽，其中R^6係鹵代（例如，氟或氯）。本文提供的作為實施方式235的是如實施方式232所述之化合物或鹽，其中R^6係C_{1-4}烷氧基（例如，甲氧基）。本文提供的作為實施方式236的是如實施方式232所述之化合物或鹽，其中R^6係C_{1-4}烷基（例如，甲基）。

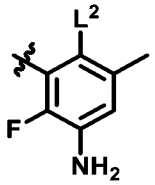
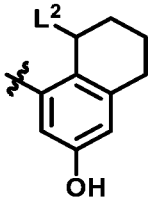
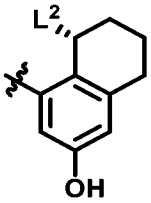
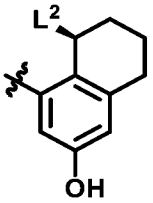
【0080】本文提供的作為實施方式237的是如實施方式229所述之化合物或鹽，其中q係2。本文提供的作為實施方式238的是如實施方式237所述之化合物或鹽，其中每次出現的R^6係鹵素、羥基、氰基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}烷基。本文提供的作為實施方式239的是如實施方式238所述之化合物或鹽，其中每次出現的R^6係氟、氯、氰基、羥基或甲氧基。

【0081】本文提供的作為實施方式240的是如實施方式211-239中任一項所述之化合物或鹽，其中A-L^2係 

、 

、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
或 
。本文提供的作為實施方式241的是如實施方式240所述之化合物或鹽，其中A-L^2係 
。本文提供的作為實施方式242的是如實施方式240所述之化合物或鹽，其中A-L^2係 
。本文提供的作為實施方式243的是如實施方式240所述之化合物或鹽，其中A-L^2係 
。本文提供的作為實施方式244的是如實施方式240所述之化合物或鹽，其中A-L^2係 
。本文提供的作為實施方式245的是如實施方式240所述之化合物或鹽，其中A-L^2係 
。本文提供的作為實施方式246的是如實施方式240所述之化合物或鹽，其中A-L^2係 
。本文提供的作為實施方式247的是如實施方式240所述之化合物或鹽，

其中A-L^2係  。本文提供的作為實施方式248的是如實施方式240所述之化合物或鹽，其中A-L^2係  。本文提供的作為實施方式249的是如實施方式248所述之化合物或鹽，其中A-L^2係  或  。

【0082】本文提供的作為實施方式250的是如實施方式1-210中任一項所述之化合物或鹽，其中A係5-10員雜芳基（例如，3-嘧啶基、4-吲唑基、4-異喹啉基、4-(5,6,7,8)-四氫異喹啉基或7-吲唑基）。

【0083】本文提供的作為實施方式251的是如實施方式250所述之化合物或鹽，其中A係3-嘧啶基。本文提供的作為實施方式252的是如實施方式251所述之化合物或鹽，其中q係1。本文提供的作為實施方式253的是如實施方式252所述之化合物或鹽，其中R^6係鹵代（例如，氯）。

【0084】本文提供的作為實施方式254的是如實施方式250所述之化合物或鹽，其中A係4-異喹啉基。本文提供的作為實施方式255的是如實施方式252所述之化合物或鹽，其中q係0。

【0085】本文提供的作為實施方式256的是如實施方式250所述之化合物或鹽，其中A係4-(5,6,7,8)-四氫異喹啉基。本文提供的作為實施方式257的是如實施方式256所述之化合物或鹽，其中q係0。

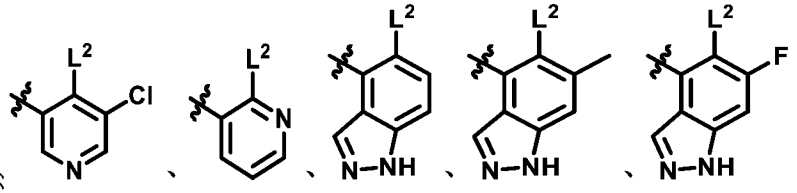
【0086】本文提供的作為實施方式258的是如實施方式250所述之化合物或鹽，其中A係4-吲唑基。本文提供的作為實施方式259的是如實施方式258所述

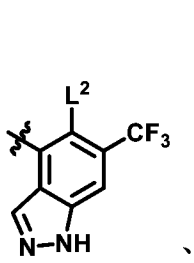
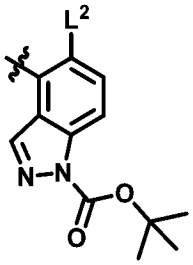
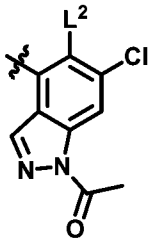
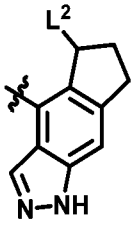
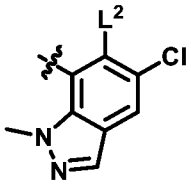
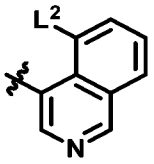
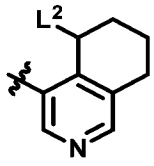
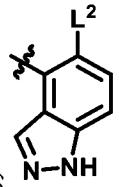
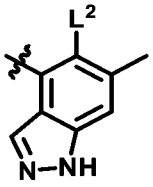
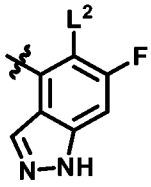
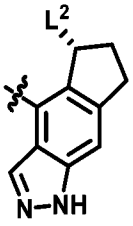
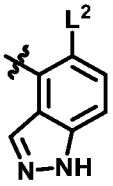
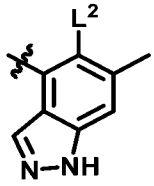
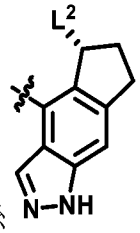
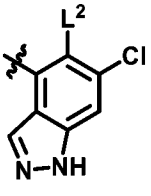
之化合物或鹽，其中q係0。

【0087】本文提供的作為實施方式260的是如實施方式258所述之化合物或鹽，其中q係1。本文提供的作為實施方式261的是如實施方式260所述之化合物或鹽，其中R^6鹵代係C_{1-4}烷基、鹵代、C_{1-4}鹵代烷基或-C(O)OR^z。本文提供的作為實施方式262的是如實施方式261所述之化合物或鹽，其中R^6係鹵代（例如，氟或氯）。本文提供的作為實施方式263的是如實施方式261所述之化合物或鹽，其中R^6係C_{1-4}烷基（例如，甲基）。本文提供的作為實施方式264的是如實施方式261所述之化合物或鹽，其中R^6係C_{1-4}鹵代烷基（例如，三氟甲基）。本文提供的作為實施方式265的是如實施方式261所述之化合物或鹽，其中R^6係-C(O)OR^z（例如，-C(O)OtBu）。

【0088】本文提供的作為實施方式266的是如實施方式258所述之化合物或鹽，其中q係2。本文提供的作為實施方式267的是如實施方式266所述之化合物或鹽，其中一個R^6係鹵代（例如，氯），另一個R^6係-C(O)R^z（例如，-C(O)CH_3）。本文提供的作為實施方式268的是如實施方式266所述之化合物或鹽，其中在相鄰碳原子上的兩個R^6一起形成C_{3-7}環烷基（例如，環戊基）。

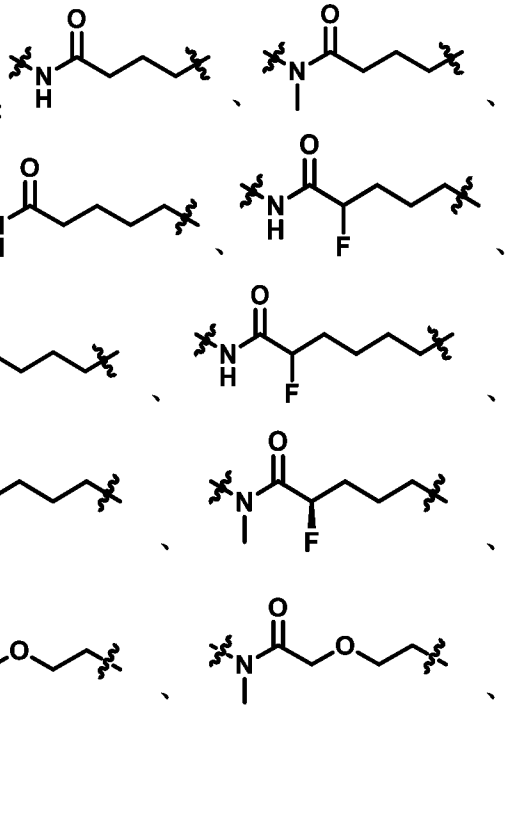
【0089】本文提供的作為實施方式269的是如實施方式250所述之化合物或鹽，其中A係7-吲唑基。本文提供的作為實施方式270的是如實施方式269所述之化合物或鹽，其中q係2。本文提供的作為實施方式271的是如實施方式270所述之化合物或鹽，其中一個R^6係氯，另一個R^6係甲基。

【0090】本文提供的作為實施方式272的是如實施方式250-271中任一項所述之化合物或鹽，其中A-L^2係  、、、、、

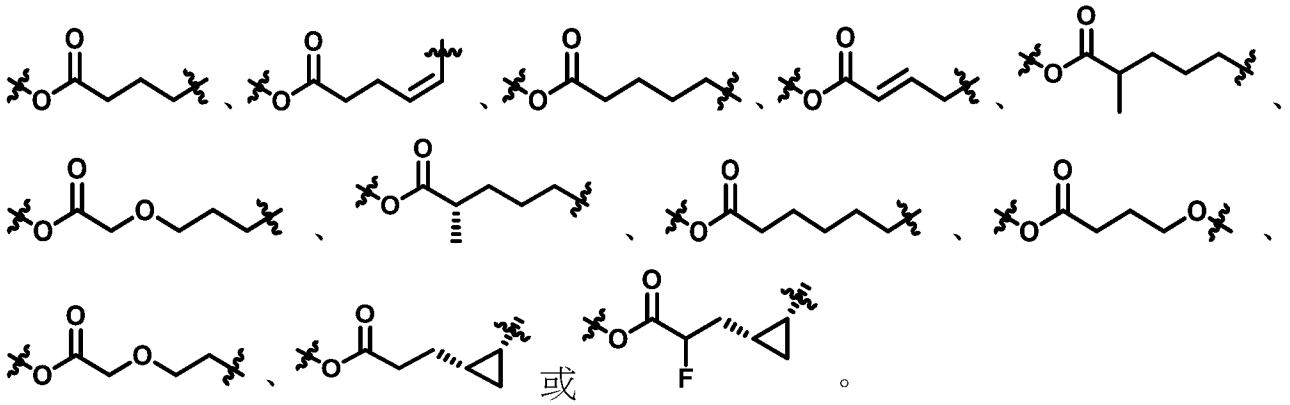
 、  、  、  、  、  、  、  或。本文提供的作為實施方式273的是如實施方式272所述之化合物或鹽，其中A-L^{2}係  、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式274的是如實施方式273所述之化合物或鹽，其中A-L^{2}係  。本文提供的作為實施方式275的是如實施方式273所述之化合物或鹽，其中A-L^{2}係  。本文提供的作為實施方式276的是如實施方式273所述之化合物或鹽，其中A-L^{2}係  。本文提供的作為實施方式277的是如實施方式273所述之化合物或鹽，其中A-L^{2}係  。

【0091】本文提供的作為實施方式278的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-N(R^z)-C(O)-L^2。本文提供的作為實施方式279的是如實施方式278所述之化合物或鹽，其中R^{z}係氫。本文提供的作為實施方式280的

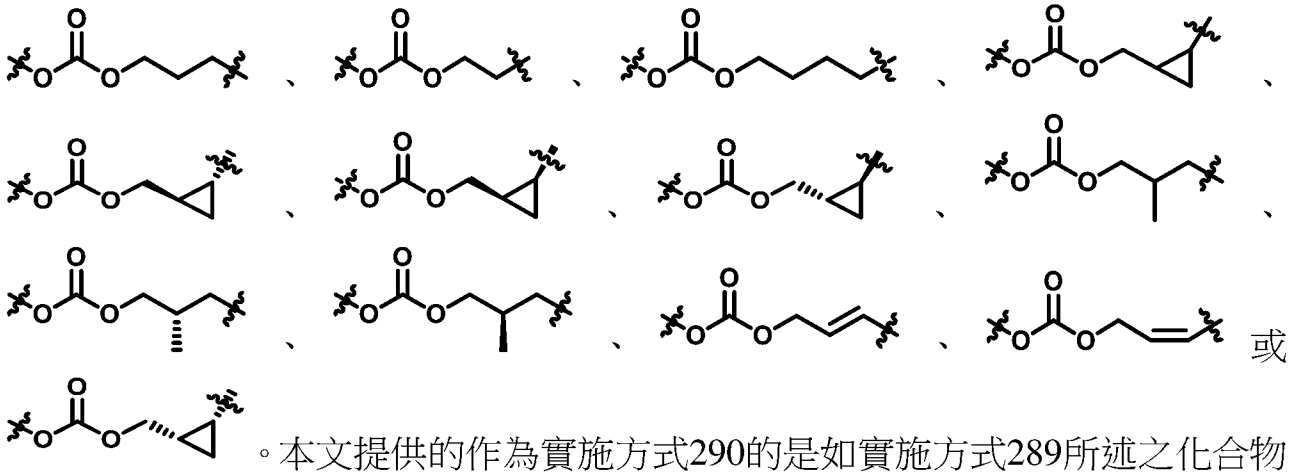
是如實施方式279所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丙基、1-氟-正伸丙基、正伸丁基、1-氟-正伸丁基、1-氟-正伸戊基、正伸戊基、亞甲基-O-伸乙基、亞甲基-O-正伸丙基、-CHF-CH_2-環伸丙基-或-CH_2CH_2-環伸丙基-。

【0092】本文提供的作為實施方式281的是如實施方式278所述之化合物或鹽，其中R^z係甲基。本文提供的作為實施方式282的是如實施方式281所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丙基、正伸丁基、1-氟-正伸丁基、-CHF-CH_2-環伸丙基-、亞甲基-O-伸乙基或-CH_2CH_2-環伸丙基-。本文提供的作為實施方式283的是如實施方式278所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  或  。

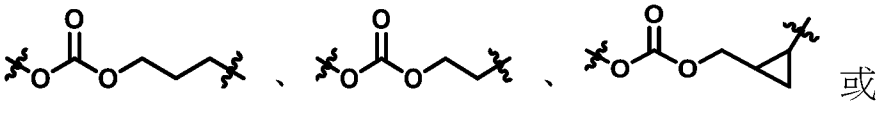
【0093】本文提供的作為實施方式284的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-O-C(O)-L^2。本文提供的作為實施方式285的是如實施方式284所述之化合物或鹽，其中L^2係亞甲基-O-正伸丙基、正伸丙基-O-、正伸丁基、1-甲基-正伸丁基、反式-正伸丙烯基、順式-正伸丁烯基、正伸戊基、-CHF-CH_2-環伸丙基-、-亞甲基-O-伸乙基、-伸乙基-環伸丙基-或正伸丙基。本文提供的作為實施方式286的是如實施方式284所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係



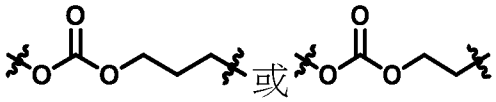
【0094】本文提供的作為實施方式287的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-O-C(O)-O-L^2。本文提供的作為實施方式288的是如實施方式287所述之化合物或鹽，其中L^2係伸乙基、正伸丙基、正伸丁基、2-甲基-正伸丙基、順式-2-伸丙烯基、反式-2-伸丙烯基或-CH_2-環伸丙基。本文提供的作為實施方式289的是如實施方式287所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係



。本文提供的作為實施方式290的是如實施方式289所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係

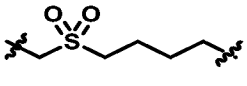


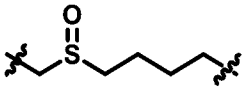
。本文提供的作為實施方式291的是如實施方式290所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係

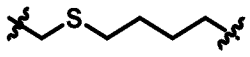


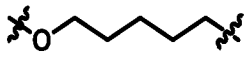
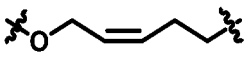
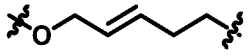
。

【0095】本文提供的作為實施方式292的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-L^2。本文提供的作為實施方式293的是如實施方式292所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-亞甲基-$S(O)_2$-L^2。本文提

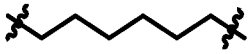
供的作為實施方式294的是如實施方式293所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丁基。本文提供的作為實施方式295的是如實施方式292所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

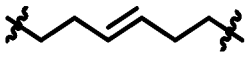
【0096】本文提供的作為實施方式296的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}伸烷基-S(O)-L^2。本文提供的作為實施方式297的是如實施方式296所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-亞甲基-S(O)-L^2。本文提供的作為實施方式298的是如實施方式297所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丁基。本文提供的作為實施方式299的是如實施方式296所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

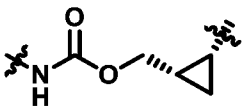
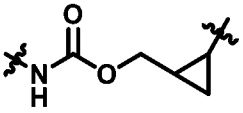
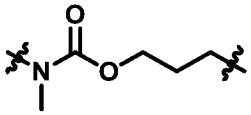
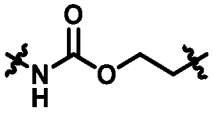
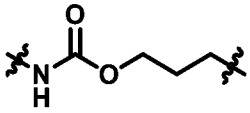
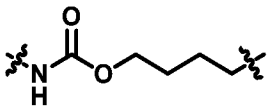
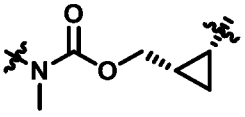
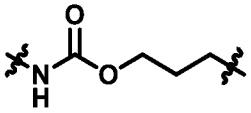
【0097】本文提供的作為實施方式300的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}伸烷基-S-L^2。本文提供的作為實施方式301的是如實施方式300所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-亞甲基-S-L^2。本文提供的作為實施方式302的是如實施方式301所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丁基。本文提供的作為實施方式303的是如實施方式300所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

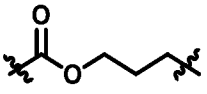
【0098】本文提供的作為實施方式304的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-O-L^2。本文提供的作為實施方式305的是如實施方式304所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丁基、正伸戊基、順式-2-伸戊烯基或反式-2-伸戊烯基。本文提供的作為實施方式306的是如實施方式304所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  或  。

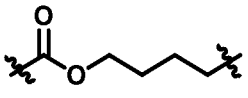
【0099】本文提供的作為實施方式307的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係單鍵。本文提供的作為實施方式308的是如實施方

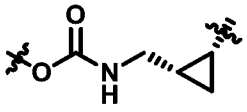
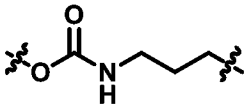
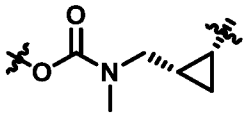
式307所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸己基。本文提供的作為實施方式309的是如實施方式307所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

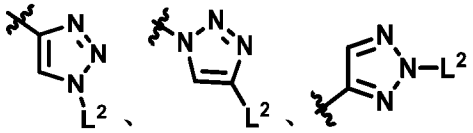
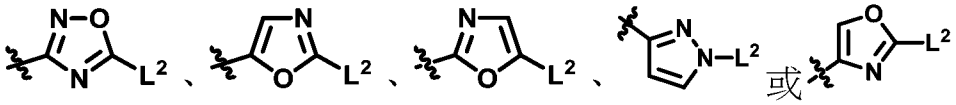
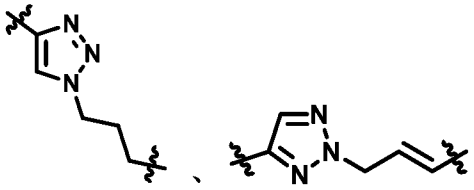
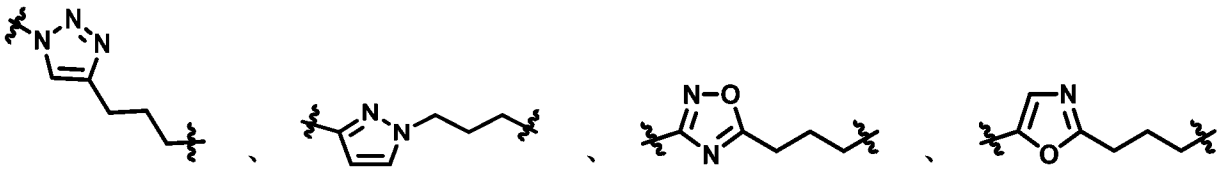
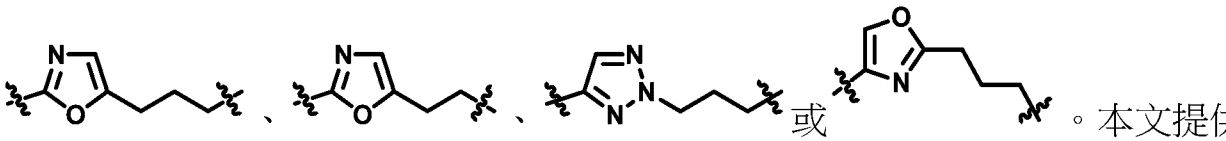
【0100】本文提供的作為實施方式310的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係單鍵。本文提供的作為實施方式311的是如實施方式310所述之化合物或鹽，其中L^2係C_{2-6}伸烯基。本文提供的作為實施方式312的是如實施方式311所述之化合物或鹽，其中L^2係反式-3-伸己烯基。本文提供的作為實施方式313的是如實施方式310所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

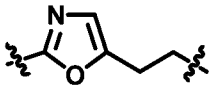
【0101】本文提供的作為實施方式314的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-NR^z-C(O)-O-L^2。本文提供的作為實施方式315的是如實施方式314所述之化合物或鹽，其中R^z係氫或甲基。本文提供的作為實施方式316的是如實施方式315所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丙基、伸乙基、正伸丁基、-CH_2-環伸丙基。本文提供的作為實施方式317的是如實施方式314所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式318的是如實施方式317所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

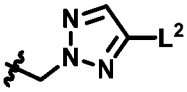
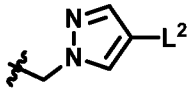
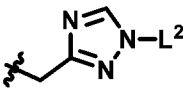
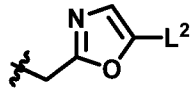
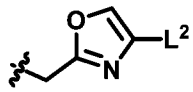
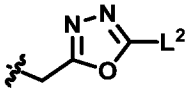
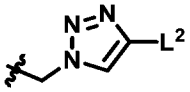
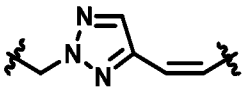
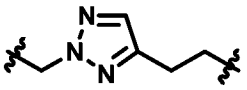
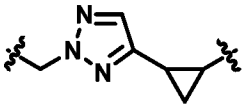
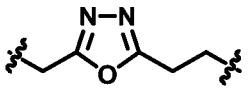
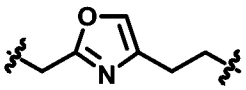
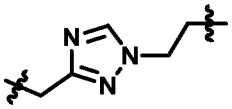
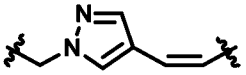
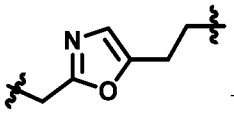
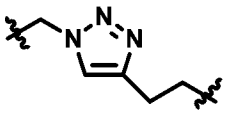
【0102】本文提供的作為實施方式319的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C(O)-O-L^2。本文提供的作為實施方式320的是如實施方式319所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丙基或正伸丁基。本文提供的作為實施方式321的是如實施方式319所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係 

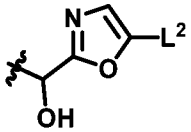
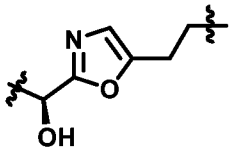
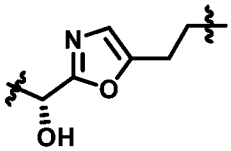
或  。

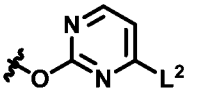
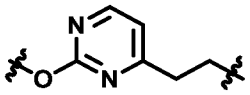
【0103】本文提供的作為實施方式322的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-O-C(O)-NR^z-L^2-。本文提供的作為實施方式323的是如實施方式322所述之化合物或鹽，其中R^z係氫或甲基。本文提供的作為實施方式324的是如實施方式323所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丙基或-亞甲基-環伸丙基。本文提供的作為實施方式325的是如實施方式322所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  或  。

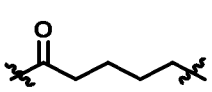
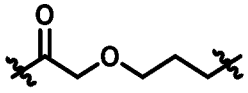
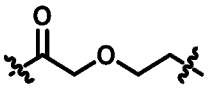
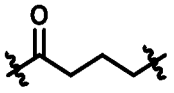
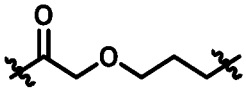
【0104】本文提供的作為實施方式326的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係5-6員雜芳基-L^2-。本文提供的作為實施方式327的是如實施方式326所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  或。本文提供的作為實施方式328的是如實施方式327所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丙基、伸乙基、順式-2-伸丙烯基或反式-2-伸丙烯基。本文提供的作為實施方式329的是如實施方式326所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  或。本文提供的作為實施方式330的是如實施方式329所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係

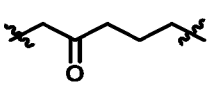
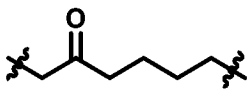
 。

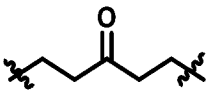
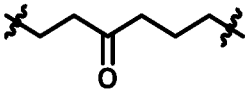
【0105】本文提供的作為實施方式331的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}伸烷基-5-6員雜芳基-L^2。本文提供的作為實施方式332的是如實施方式331所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-亞甲基-5-6員雜芳基-L^2。本文提供的作為實施方式333的是如實施方式332所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式334的是如實施方式333所述之化合物或鹽，其中L^2係伸乙基、正伸丙基、環伸丙基、順式-2-伸丙烯基或反式-2-伸丙烯基。本文提供的作為實施方式335的是如實施方式331所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  、  、  、  、  、  或  。

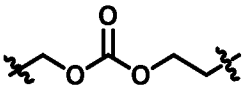
【0106】本文提供的作為實施方式336的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}羥基伸烷基-5-6員雜芳基-L^2。本文提供的作為實施方式337的是如實施方式336所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-羥基亞甲基-5-6員雜芳基-L^2。本文提供的作為實施方式338的是如實施方式337所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。本文提供的作為實施方式339的是如實施方式338所述之化合物或鹽，其中L^2係伸乙基。本文提供的作為實施方式340的是如實施方式336所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  或  。

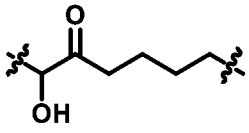
【0107】本文提供的作為實施方式341的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-O-5-6員雜芳基-L^2。本文提供的作為實施方式342的是如實施方式341所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。本文提供的作為實施方式343的是如實施方式342所述之化合物或鹽，其中L^2係伸乙基。本文提供的作為實施方式344的是如實施方式341所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

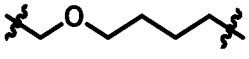
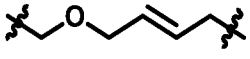
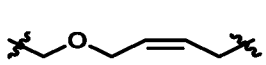
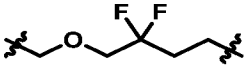
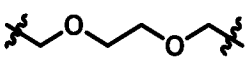
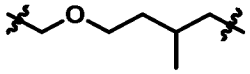
【0108】本文提供的作為實施方式345的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C(O)-。本文提供的作為實施方式346的是如實施方式345所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丙基、-亞甲基-O-伸乙基、-亞甲基-O-正伸丙基或正伸丁基。本文提供的作為實施方式347的是如實施方式346所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  或  。本文提供的作為實施方式348的是如實施方式347所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

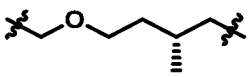
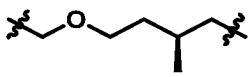
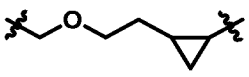
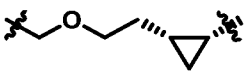
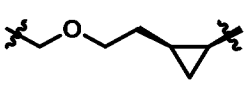
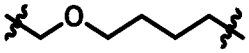
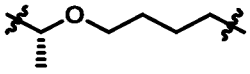
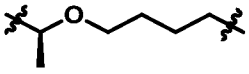
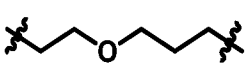
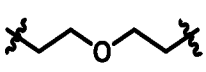
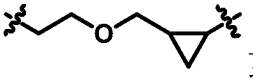
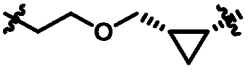
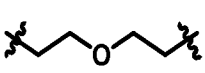
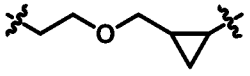
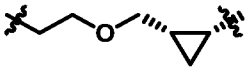
【0109】本文提供的作為實施方式349的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係C_{1-4}伸烷基-C(O)-L^2。本文提供的作為實施方式350的是如實施方式349所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-亞甲基-C(O)-L^2。本文提供的作為實施方式351的是如實施方式350所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丙基或正伸丁基。本文提供的作為實施方式352的是如實施方式349所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  或  。本文提供的作為實施方式353的是如實施方式349所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-伸乙基-C(O)-L^2。本文提供的作為實施方式354的是如實施方式353所述之化合物或鹽，其中L^2係伸乙

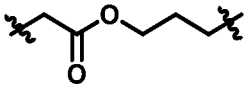
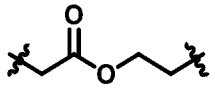
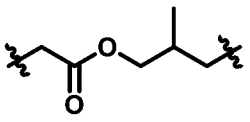
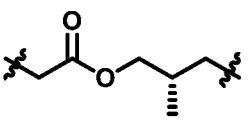
基或正伸丙基。本文提供的作為實施方式355的是如實施方式349所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  或  。

【0110】本文提供的作為實施方式356的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}伸烷基-OC(O)O-L^2。本文提供的作為實施方式357的是如實施方式356所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-亞甲基-OC(O)O-L^2。本文提供的作為實施方式358的是如實施方式357所述之化合物或鹽，其中L^2係伸乙基。本文提供的作為實施方式359的是如實施方式356所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

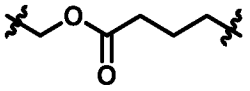
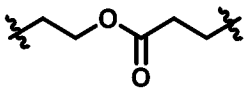
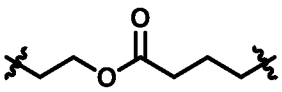
【0111】本文提供的作為實施方式360的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係C_{1-4}羥基伸烷基-C(O)-L^2。本文提供的作為實施方式361的是如實施方式360所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-羥基亞甲基-C(O)-L^2。本文提供的作為實施方式362的是如實施方式361所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丁基。本文提供的作為實施方式363的是如實施方式360所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

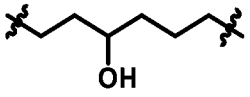
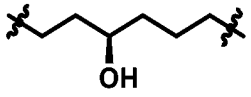
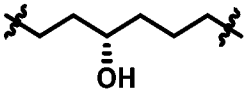
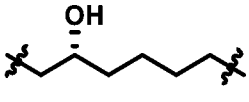
【0112】本文提供的作為實施方式364的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}伸烷基-O-L^2。本文提供的作為實施方式365的是如實施方式364所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-亞甲基-O-L^2。本文提供的作為實施方式366的是如實施方式365所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丁基、2,2-二氟-正伸丁基、反式-2-伸丁烯基、順式-2-伸丁烯基、3-甲基-正伸丁基、-伸乙基-環伸丙基-或伸乙基-O-亞甲基。本文提供的作為實施方式367的是如實施方式364所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  、  、  、  、

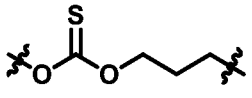
 、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式368的是如實施方式367所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。本文提供的作為實施方式369的是如實施方式364所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係甲基亞甲基-O-L^2。本文提供的作為實施方式370的是如實施方式369所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丁基。本文提供的作為實施方式371的是如實施方式364所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  或  。本文提供的作為實施方式372的是如實施方式364所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係伸乙基-O-L^2。本文提供的作為實施方式373的是如實施方式372所述之化合物或鹽，其中L^2係伸乙基、正伸丙基或伸甲基環伸丙基。本文提供的作為實施方式374的是如實施方式364所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  或  。本文提供的作為實施方式375的是如實施方式374所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  或  。

【0113】本文提供的作為實施方式376的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}伸烷基-C(O)O-L^2。本文提供的作為實施方式377的是如實施方式376所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-亞甲基-C(O)O-L^2。本文提供的作為實施方式378的是如實施方式377所述之化合物或鹽，其中L^2係伸乙基、正伸丙基或2-甲基-正伸丙基。本文提供的作為實施方式379的是如實施方式376所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  或  。

【0114】本文提供的作為實施方式380的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}伸烷基-OC(O)-L^2。本文提供的作為實施方式

381的是如實施方式380所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-亞甲基-OC(O)O-L^2。本文提供的作為實施方式382的是如實施方式381所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丙基。本文提供的作為實施方式383的是如實施方式380所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-伸乙基-OC(O)-L^2。本文提供的作為實施方式384的是如實施方式383所述之化合物或鹽，其中L^2係伸乙基或正伸丙基。本文提供的作為實施方式385的是如實施方式380所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  或  。

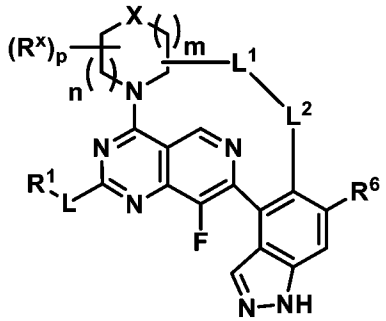
【0115】本文提供的作為實施方式386的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係單鍵。本文提供的作為實施方式387的是如實施方式386所述之化合物或鹽，其中L^2係2-羥基-正伸己基或3-羥基-正伸己基。本文提供的作為實施方式388的是如實施方式386所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  或  。

【0116】本文提供的作為實施方式389的是如實施方式1-277中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-O-C(S)-O-L^2。本文提供的作為實施方式390的是如實施方式389所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丙基。本文提供的作為實施方式391的是如實施方式389所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

【0117】本文提供的作為實施方式392的是如實施方式1-391中任一項所述之化合物或鹽，其中R^4係C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、羥基、鹵素或C_{1-4}鹵代烷基。本文提供的作為實施方式393的是如實施方式392所述之化合物或鹽，其中R^4係C_{1-4}烷基、羥基或鹵素。本文提供的作為實施方式394的是如實施方式393所述之化合物或鹽，其中R^4係C_{1-4}烷基或鹵素。本文提供的作為實施方式395的是如實施方式394所述之化合物或鹽，其中R^4係鹵素（例如氟或氯）。本文提供的作為實施方

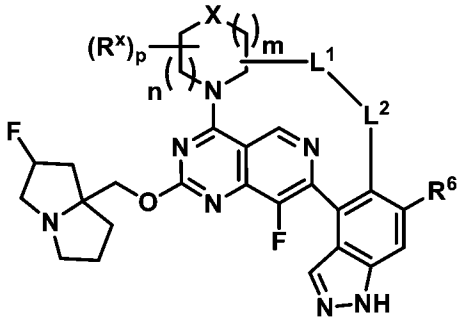
式396的是如實施方式395所述之化合物或鹽，其中R^4係氟。

【0118】本文提供的作為實施方式397的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係具有式 (**II**) 的化合物：



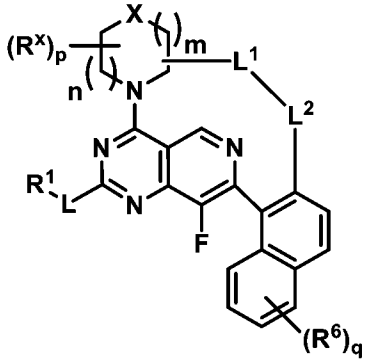
(**II**)。

【0119】本文提供的作為實施方式398的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係具有式 (**III**) 的化合物：



(**III**)。

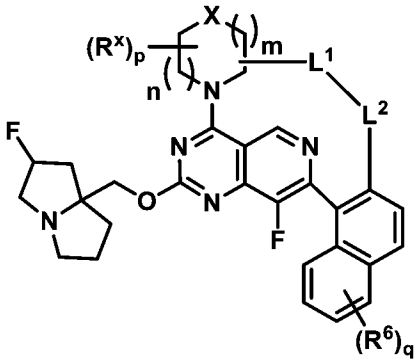
【0120】本文提供的作為實施方式399的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係具有式 (**IV**) 的化合物：



(**IV**)。

【0121】本文提供的作為實施方式400的是如實施方式1所述之化合物或

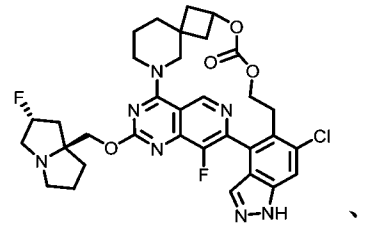
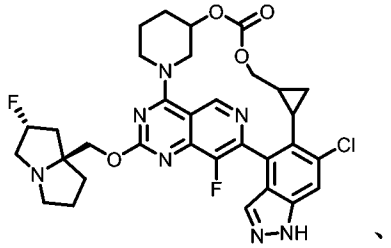
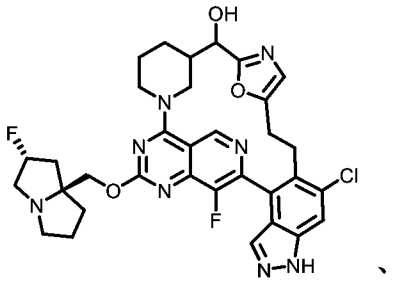
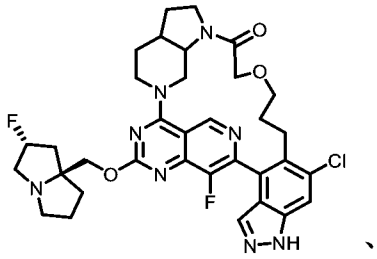
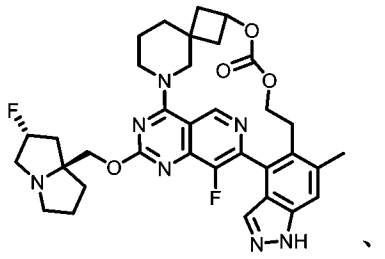
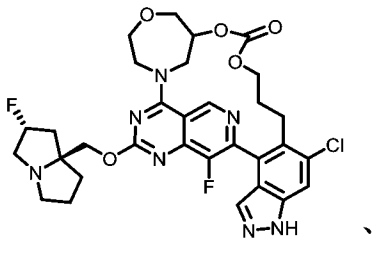
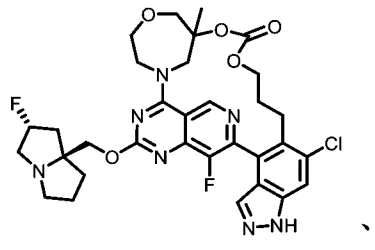
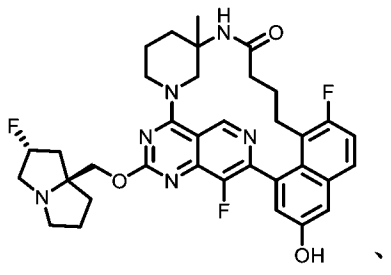
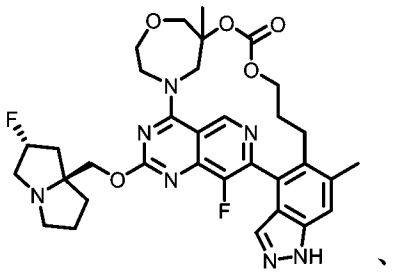
鹽，其中該化合物係具有式 (**V**) 的化合物：

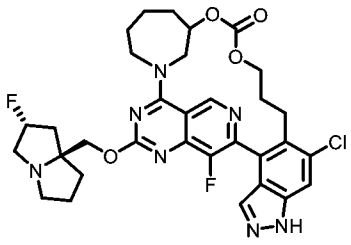
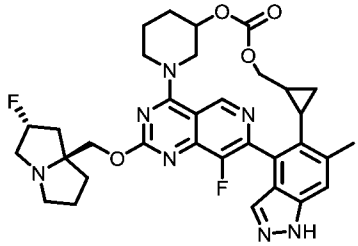
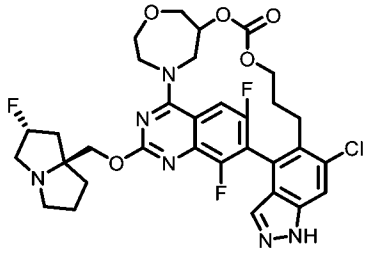
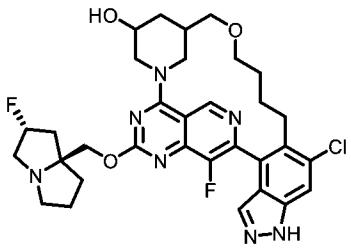
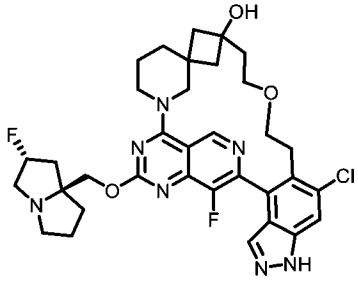
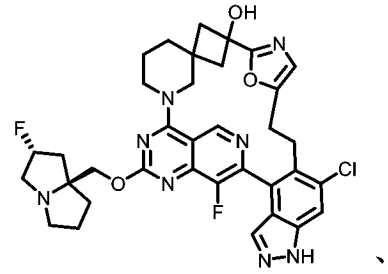
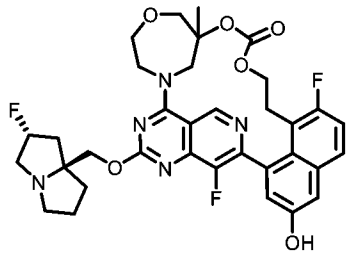
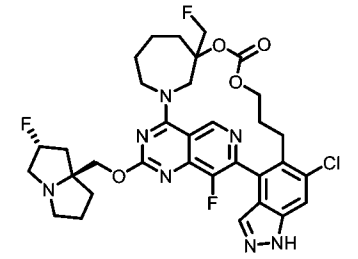
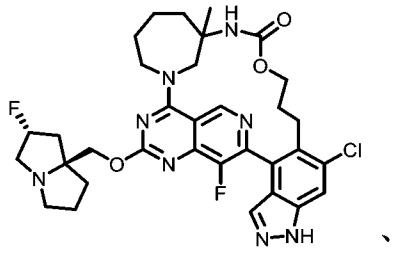
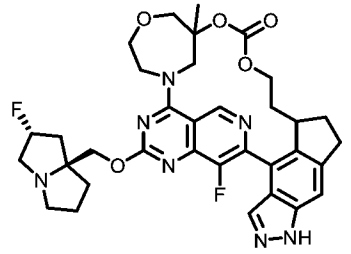
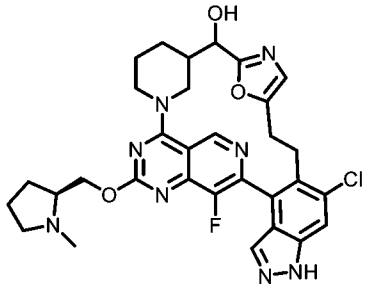
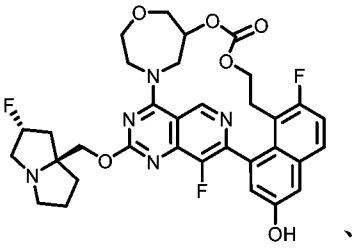
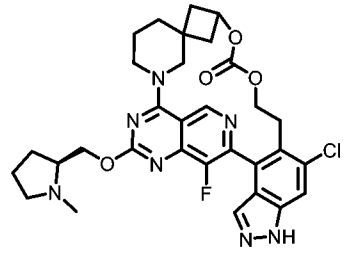
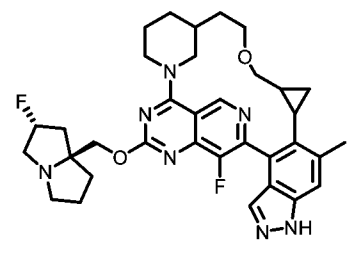
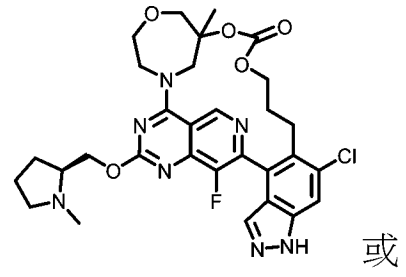
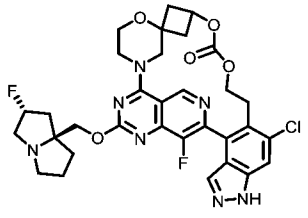


(**V**)。

【0122】本文提供的作為實施方式401的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物選自表1的化合物：

[**表1**]

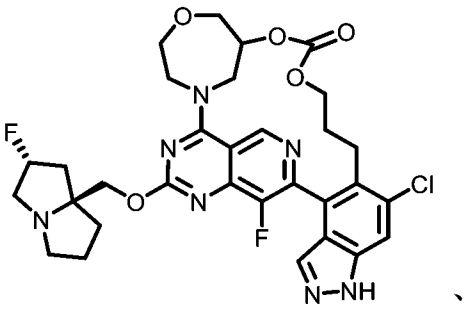
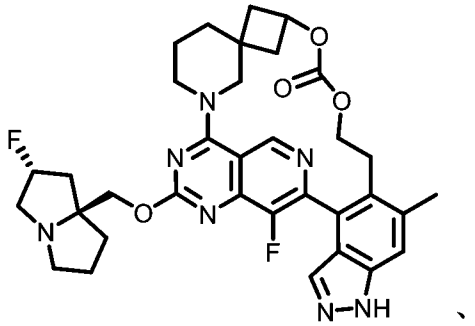
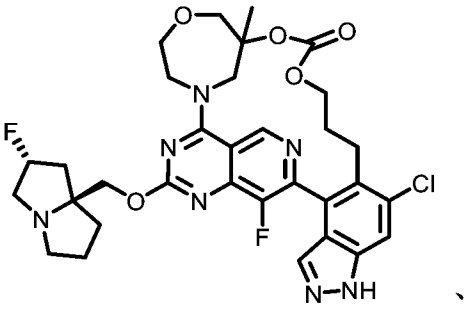
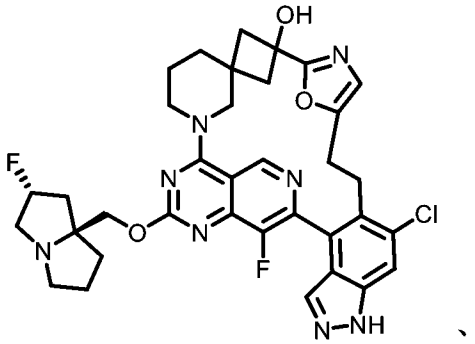
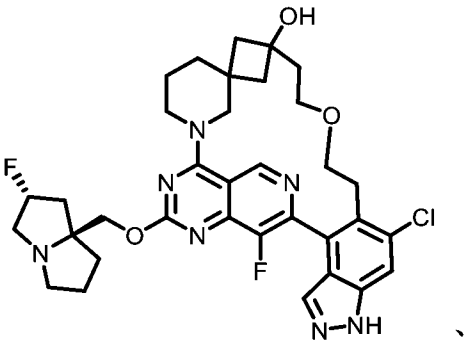
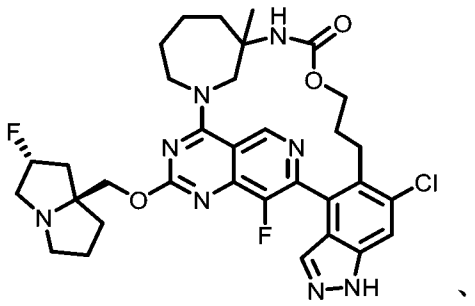
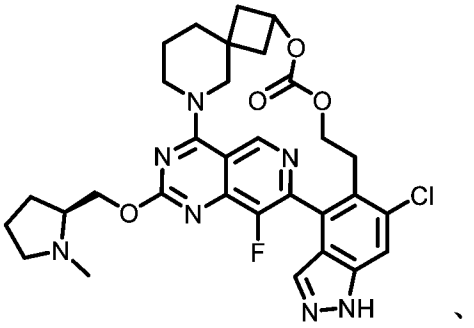
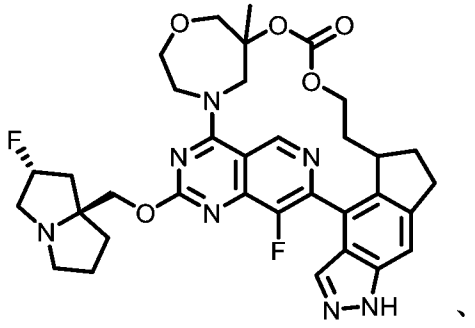
化合物	化合物	化合物
		
		
		

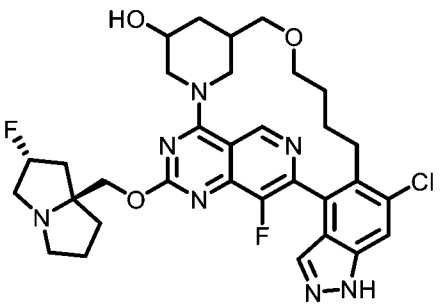
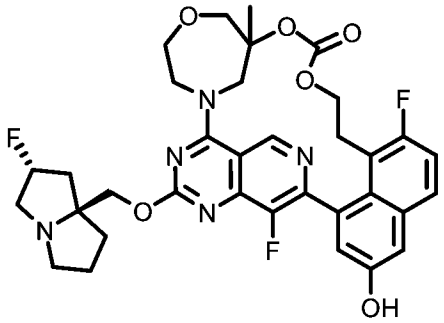
化合物	化合物	化合物
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 或
 。		

【0123】本文提供的作為實施方式402的是如實施方式1所述之化合物或

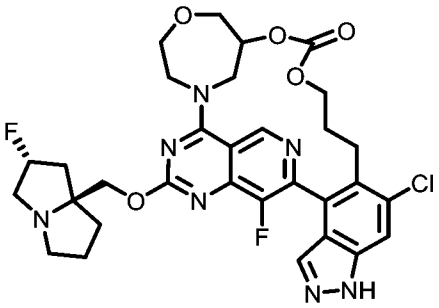
鹽，其中該化合物選自表2的化合物：

[表2]

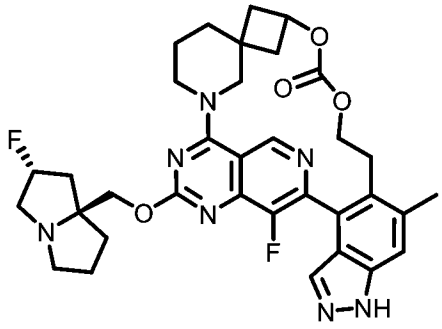
化合物	化合物
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、

化合物	化合物
 或	 。

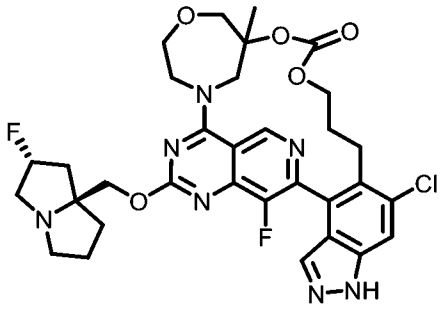
【0124】本文提供的作為實施方式403的是如實施方式1所述之化合物或



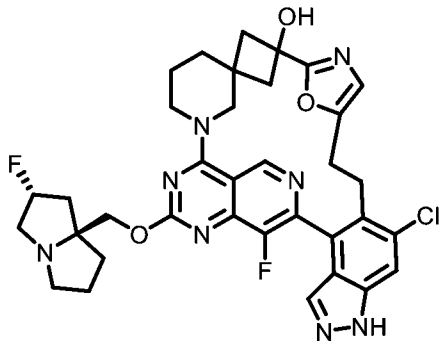
鹽，其中該化合物係 。本文提供的作為實施方式404的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係



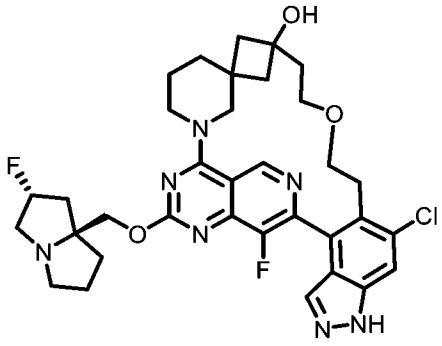
。本文提供的作為實施方式405的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係



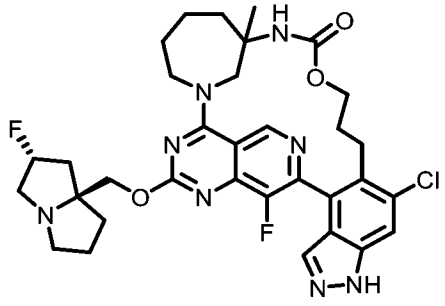
。本文提供的作為實施方式406的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係



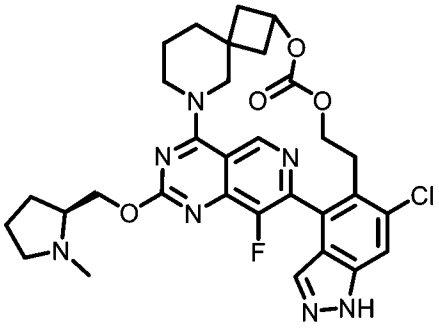
。本文提供的作為實施方式407的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係



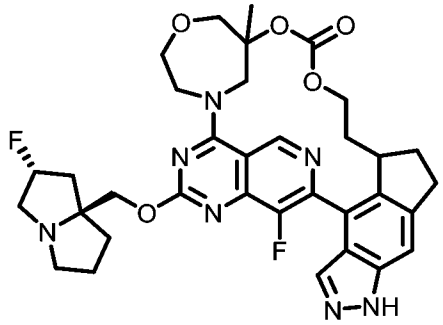
。本文提供的作為實施方式408的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係



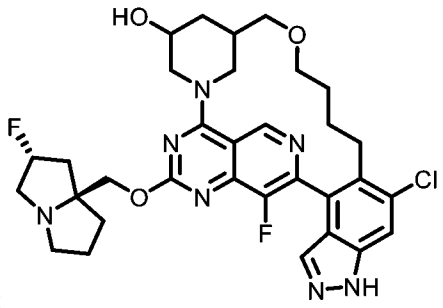
。本文提供的作為實施方式409的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係



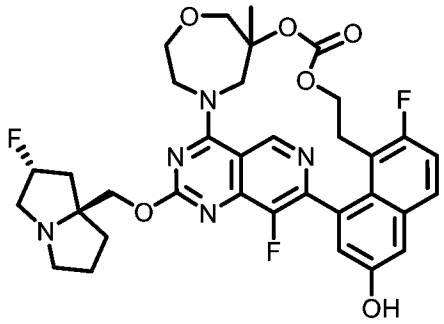
。本文提供的作為實施方式410的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係



。本文提供的作為實施方式411的是如實施方式1所述



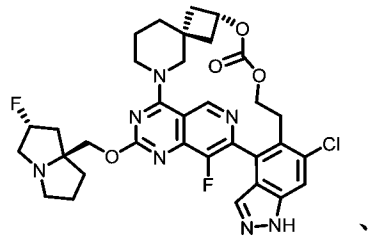
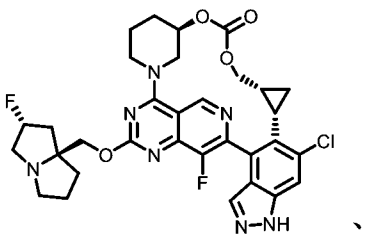
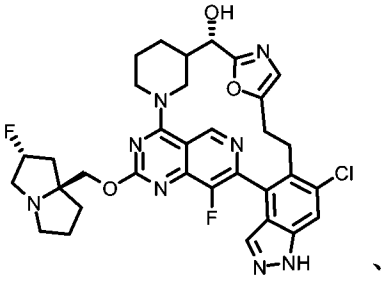
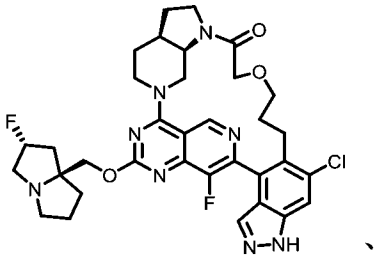
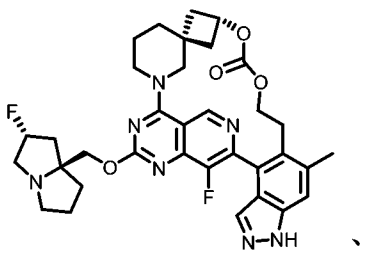
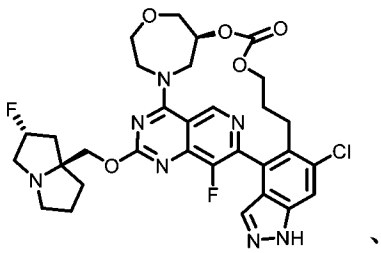
之化合物或鹽，其中該化合物係 。本文提供的作為實施方式412的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係

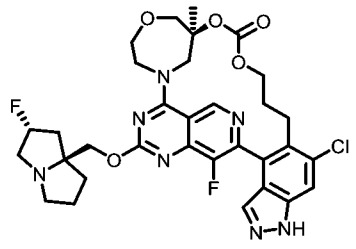
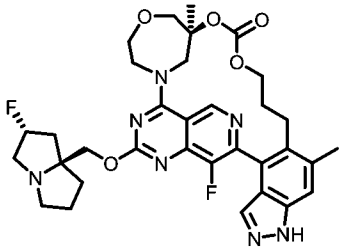
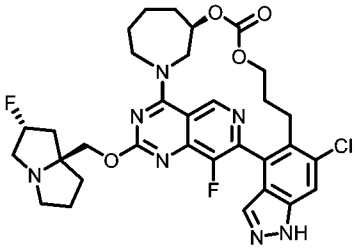
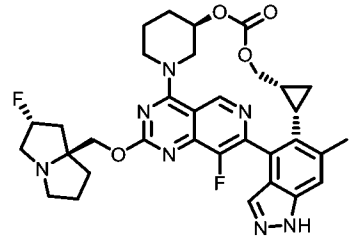
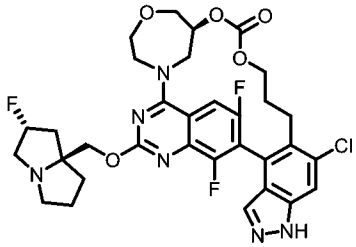
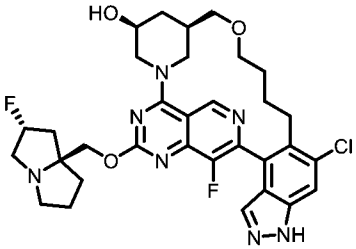
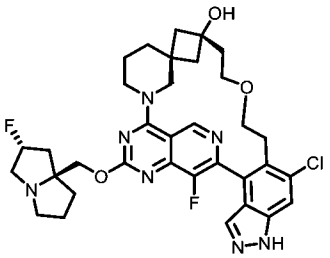
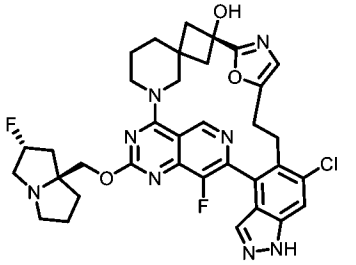
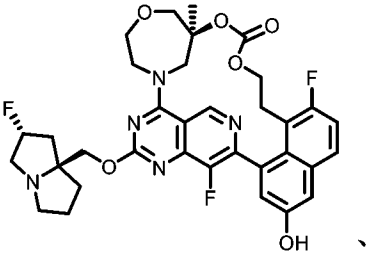
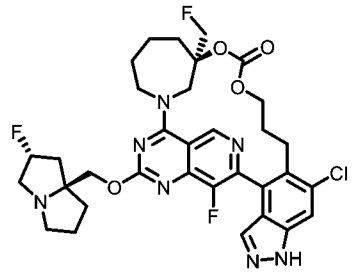
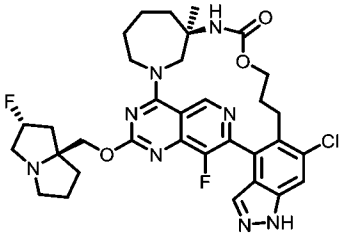
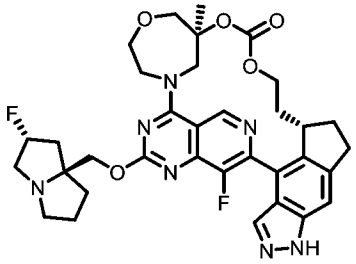
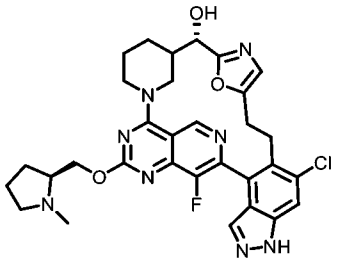
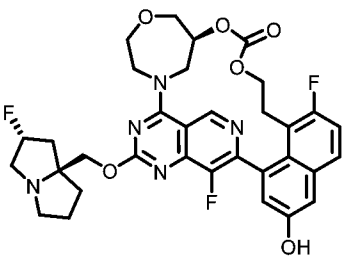
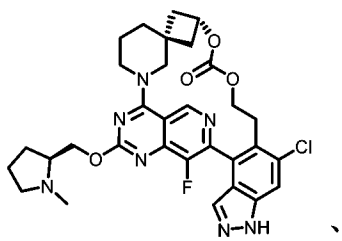
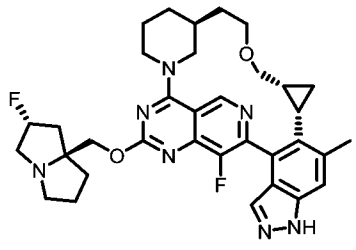
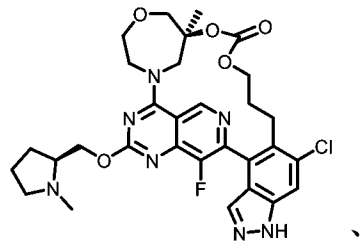
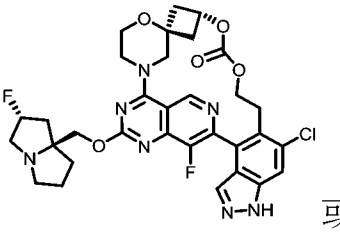


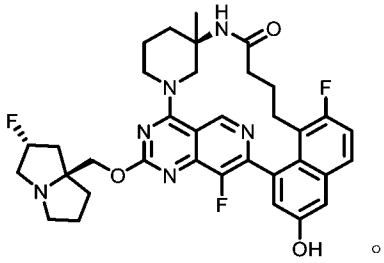
。

【0125】本文提供的作為實施方式413的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物選自表3的化合物：

[表3]

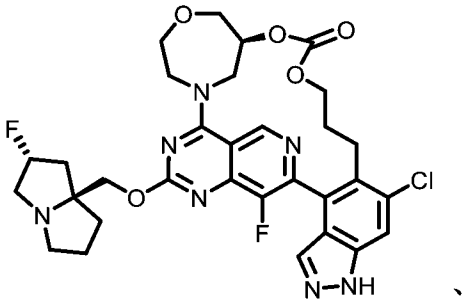
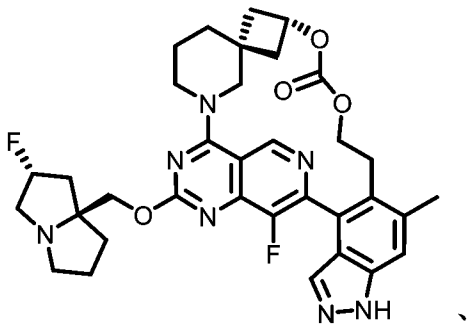
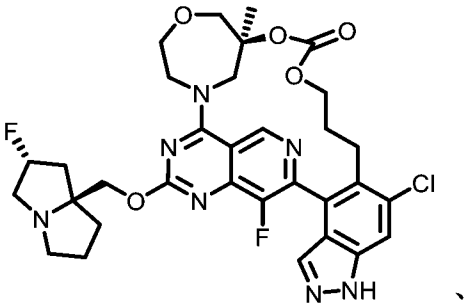
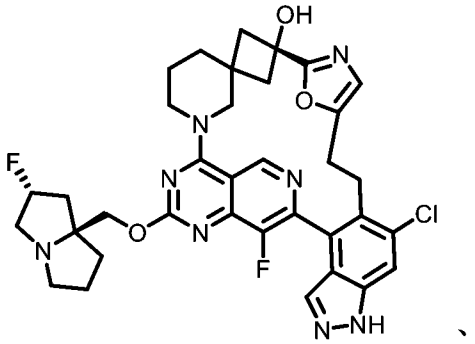
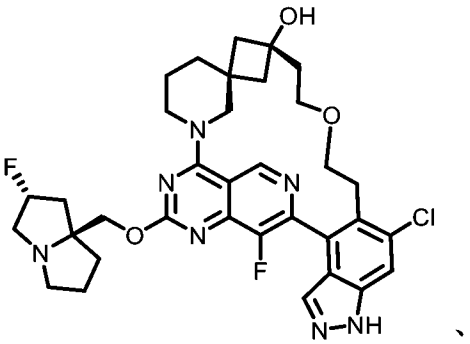
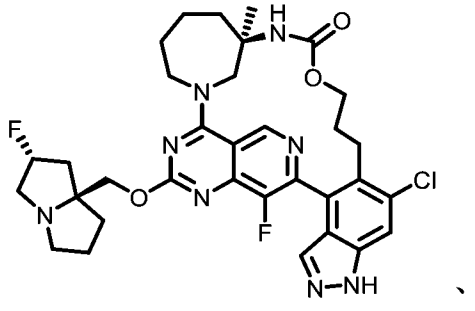
化合物	化合物	化合物
 、	 、	 、
 、	 、	 、

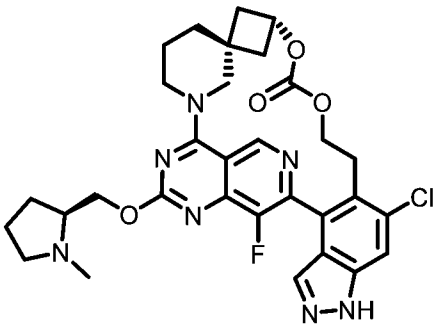
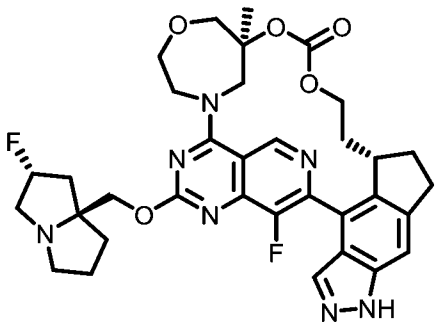
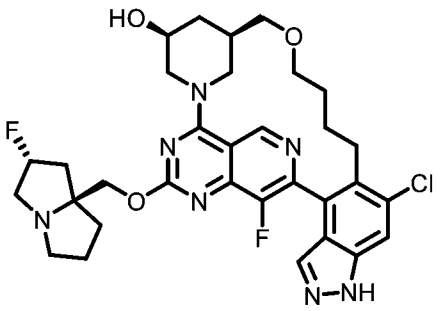
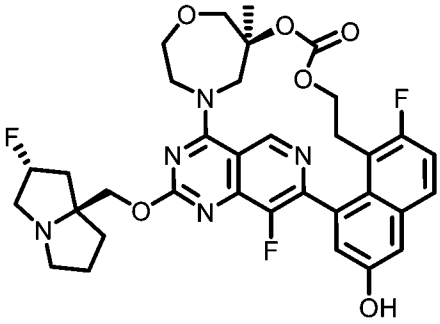
化合物	化合物	化合物
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 或

化合物	化合物	化合物
		

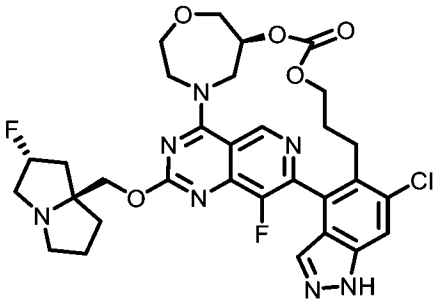
【0126】本文提供的作為實施方式414的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物選自表4的化合物：

[表4]

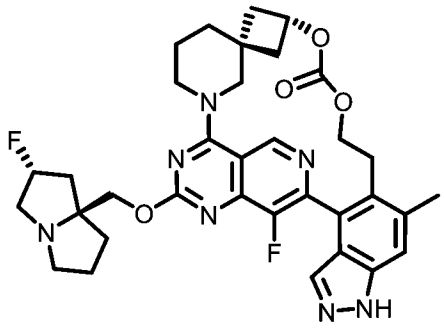
化合物	化合物
	
	
	

化合物	化合物
 、	 、
 或	 。

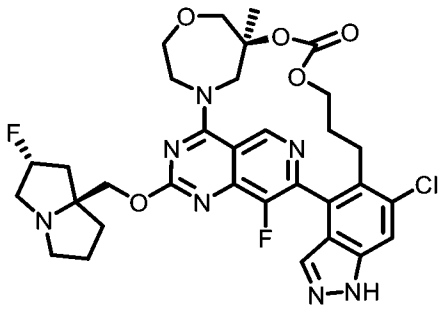
【0127】本文提供的作為實施方式415的是如實施方式1所述之化合物或



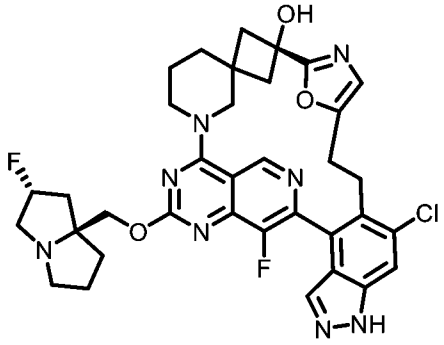
鹽，其中該化合物係 。本文提供的作為實施方式416的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係



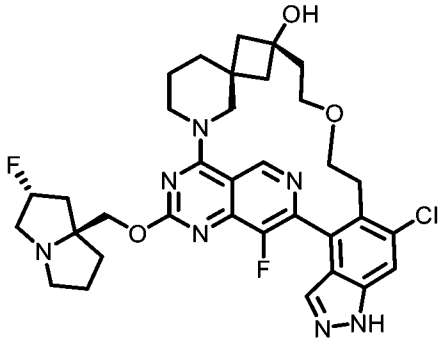
。本文提供的作為實施方式417的是如實施方式1所述



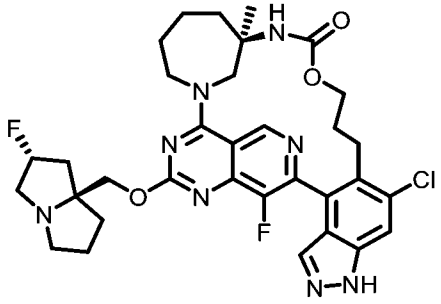
之化合物或鹽，其中該化合物係 。本文提供的作為實施方式418的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係



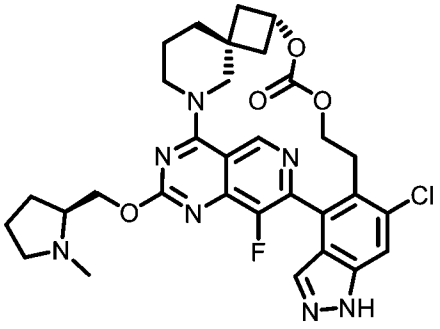
。本文提供的作為實施方式419的是如實施方式1所述



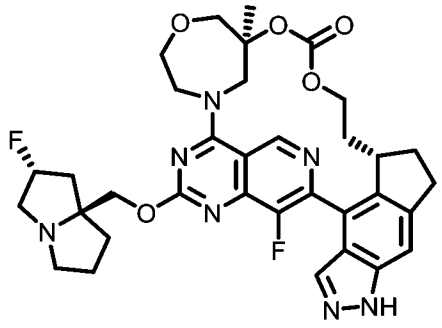
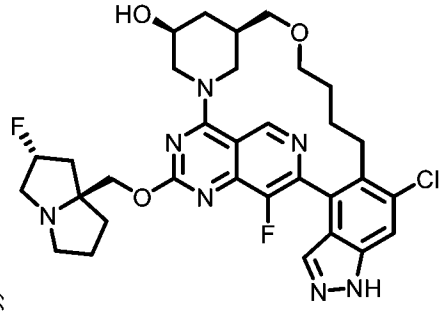
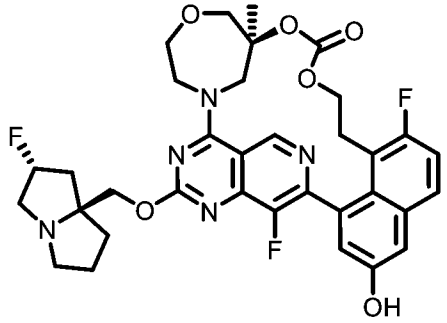
之化合物或鹽，其中該化合物係 。本文提供的作為實施方式420的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係



。本文提供的作為實施方式421的是如實施方式1所述

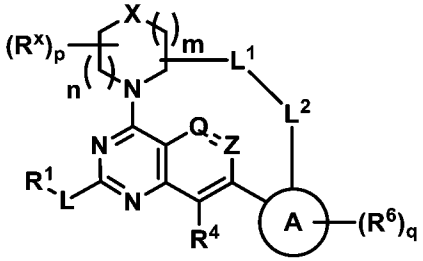


之化合物或鹽，其中該化合物係 。本文提供的作為實

施方式422的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係  。本文提供的作為實施方式423的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係  。本文提供的作為實施方式424的是如實施方式1所述之化合物或鹽，其中該化合物係  。

另外的實施方式

【0128】本文提供的作為另外的實施方式B1的是一種具有式 (B-I) 的化合物：



(B-I)

或所述化合物的藥學上可接受的鹽，其中：

X係N、CH_2、O、S、S(O)、S(O)(NR^z)或$S(O)_2$；

Z係CH、CF、C-CN、C-OMe、C-Cl或N；

Q係CH或N；

n係0、1、2或3；

m係0、1、2或3；

p係0、1、2或3；

q係0、1、2或3；

每個R^x係羥基、鹵素、側氧基、氰基、$-N(R^z)_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、5-7員雜芳基、$-T-R^y$，或兩個R^x與相同碳原子或相鄰碳原子可以一起形成C_{3-7}環烷基、3-7員雜環烷基，其中C_{3-7}環烷基或3-7員雜環烷基各自進一步被0-3次出現的R^y取代，或兩個R^x可以一起形成橋接環，其中該橋選自以下之一：$-C_{1-4}$伸烷基、$-C_{1-4}$伸烷基$-O-C_{1-4}$伸烷基-、-O-、-S-或$-C_{1-4}$伸烷基$-S-C_{1-4}$伸烷基-，並且其中每個C_{1-4}伸烷基進一步被0-2次出現的R^y取代；

L係C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}伸烷基、$-O-C_{1-6}$伸烷基、$-S-C_{1-6}$伸烷基、NR^z、O或S，其中C_{1-6}伸烷基、$-O-C_{1-6}$伸烷基和$-S-C_{1-6}$伸烷基鏈各自被0-2次出現的R^2取代；

L^1係鍵、$-N(R^z)C(O)-L^2$、$-C(O)-L^2-$ $-OC(O)-L^2$、$-C(O)O-L^2$、$-C_{1-4}$伸烷基$-C(O)O-$、$-OC(O)-O-L^2$、$-O-L^2$、$-N(R^z)-L^2$、$-C_{1-4}$伸烷基$-C(O)O-L^2$、$-C_{1-4}$伸烷基$-OC(O)-L^2$或5-6員雜芳基；

L^2係C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸烷基-O-、C_{1-6}伸烷基$-O-C_{1-6}$伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}環伸烷基、C_{1-4}伸烷基$-C_{3-7}$環伸烷基、C_{1-4}鹵代伸烷基$-C_{3-7}$環伸烷基、C_{3-7}環伸烷基$-C_{1-4}$伸烷基或C_{1-6}鹵代伸烷基；

R^1係被0-3次出現的R^5取代的氫、羥基、芳基、雜芳基、C_{3-8}環烷基或雜環烷基；

R^2係鹵素、羥基、C_{1-4}烷基，或在相同或相鄰碳原子上的兩個R^2可以一起形

成C_{3-7}環烷基；

A係被q次出現的R^6取代的芳基或雜芳基；

R^4係氫、羥基、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-7}環烷基或氰基；

每個R^5獨立地是鹵素、氰基、側氧基、-T-R^y、羥基、胺基或C_{1-4}烷基；

每個R^6獨立地是鹵素、羥基、氰基、-N(R^z)$_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、C_{2-4}炔基或C_{3-6}環烷基；

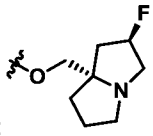
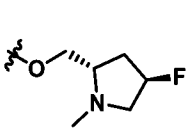
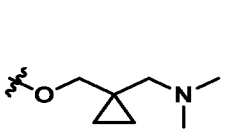
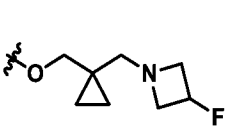
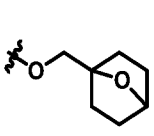
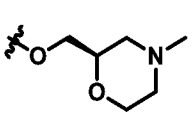
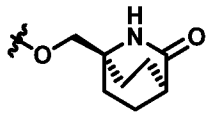
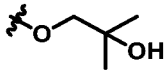
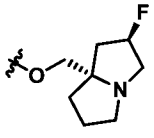
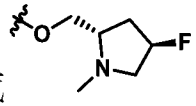
T係C_{1-4}伸烷基、-S(O)$_2$-、-C(O)-、-C_{1-4}伸烷基-C(O)-、C_{1-4}伸烷基-S(O)$_2$-或-S-；

R^y係鹵素、側氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、羥基、氰基或-N(R^z)$_2$；並且

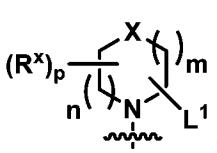
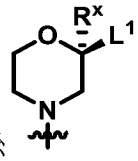
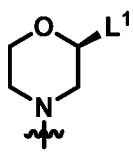
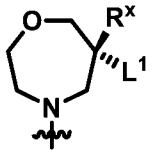
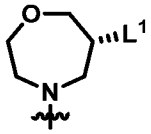
R^z係氫或C_{1-4}烷基。

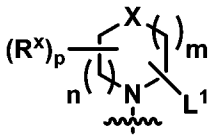
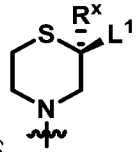
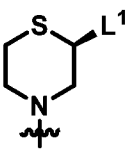
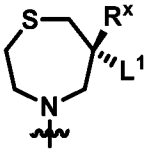
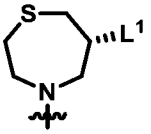
【0129】本文提供的作為實施方式B2的是如實施方式B1所述之化合物，其中Z係N且Q係CH。

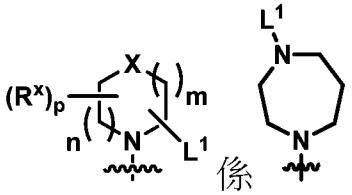
【0130】本文提供的作為實施方式B3的是如實施方式B1所述之化合物，其中L係被0-2次出現的R^2取代的-O-亞甲基-、-O-伸乙基-、-O-正伸丙基或-O-異伸戊基。

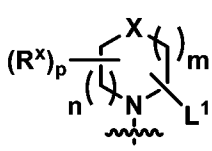
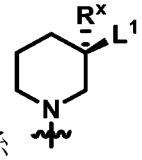
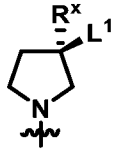
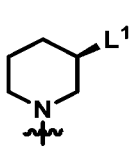
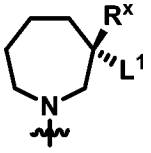
【0131】本文提供的作為實施方式B4的是如實施方式B1所述之化合物，其中-L-R^1係  、  、  、  、  、  、  、  、甲氧基或甲基。本文提供的作為實施方式B5的是如實施方式B4所述之化合物，其中-L-R^1係  或  。

【0132】本文提供的作為實施方式B6的是如實施方式B1所述之化合物，其

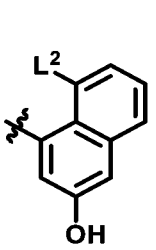
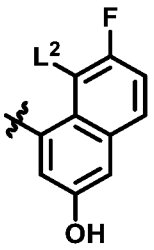
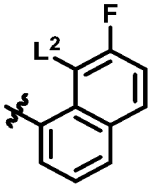
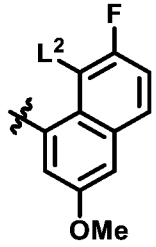
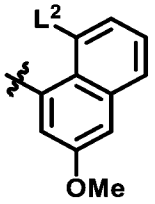
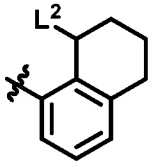
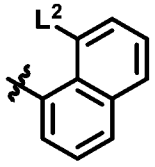
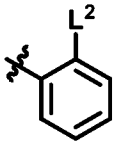
中X係O。本文提供的作為實施方式B7的是如實施方式B6所述之化合物，其中n係0且m係1，或n係1且m係1。本文提供的作為實施方式B8的是如實施方式B7所述之化合物，其中  係  、  、  或  。

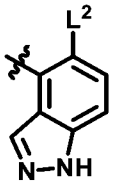
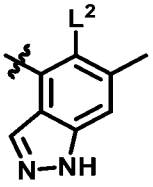
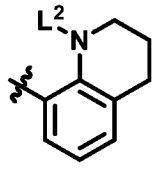
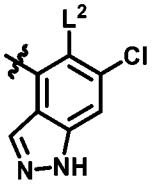
【0133】本文提供的作為實施方式B9的是如實施方式B1所述之化合物，其中X係S。本文提供的作為實施方式B10的是如實施方式B9所述之化合物，其中n係0且m係1，或n係1且m係1。本文提供的作為實施方式B11的是如實施方式B10所述之化合物，其中  係  、  、  或  。

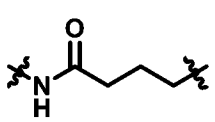
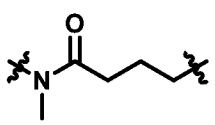
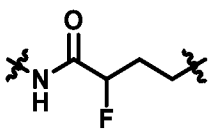
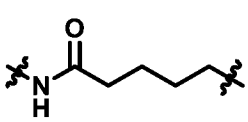
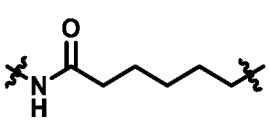
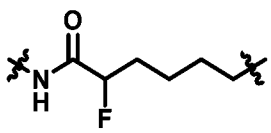
【0134】本文提供的作為實施方式B12的是如實施方式B1所述之化合物，其中X係N。本文提供的作為實施方式B13的是如實施方式B12所述之化合物，其中n係1且m係2。本文提供的作為實施方式B14的是如實施方式B13所述之化合物，其中  係 。

【0135】本文提供的作為實施方式B15的是如實施方式B1所述之化合物，其中x係CH_2。本文提供的作為實施方式B16的是如實施方式B15所述之化合物，其中n係0且m係1；n係1且m係0；n係1且m係1；n係1且m係2，或n係2且m係1。本文提供的作為實施方式B17的是如實施方式B16所述之化合物，其中  係  、  、  或  。

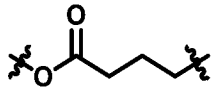
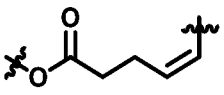
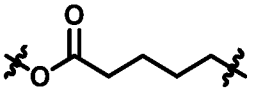
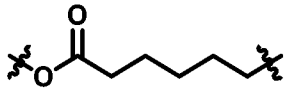
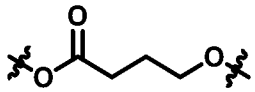
【0136】本文提供的作為實施方式B18的是如實施方式366所述之化合物，其中B1係芳基（例如，苯基、萘基或5-(1,2,3,4-四氫萘基)）。本文提供的作為實

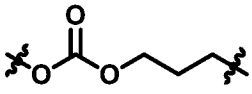
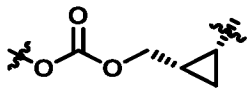
施方式B19的是如實施方式B18所述之化合物，其中A-L^2係  、  、  、  、  、  、  或  。

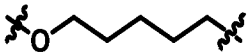
【0137】本文提供的作為實施方式B20的是如實施方式B1所述之化合物，其中A-L^2係雜芳基（例如，4-吲唑基或8-(1,2,3,4-四氫喹啉基)）。本文提供的作為實施方式B21的是如實施方式B20所述之化合物，其中A-L^2係  、  、  或  。

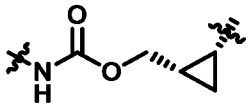
【0138】本文提供的作為實施方式B22的是如實施方式B1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-N(R^z)-C(O)-L^2。本文提供的作為實施方式B23的是如實施方式B22所述之化合物，其中R^z係氫。本文提供的作為實施方式B24的是如實施方式B23所述之化合物，其中L^2係正伸丙基、正伸丁基、1-氟-正伸戊基、正伸戊基或-CH_2-環伸丙基-。本文提供的作為實施方式B25的是如實施方式B22所述之化合物，其中 -L^1-L^2- 係  、  、  、  、  或  。

【0139】本文提供的作為實施方式B26的是如實施方式B1所述之化合物，

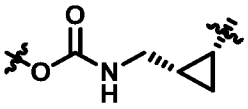
其中-L^1-L^2-係-O-C(O)-L^2。本文提供的作為實施方式B27的是如實施方式B26所述之化合物，其中L^2係正伸丙基-O-、正伸丁基、正伸丁烯基、正伸戊基或正伸丙基。本文提供的作為實施方式B28的是如實施方式B26所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  、  、  、  或  。

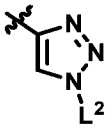
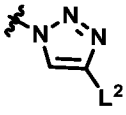
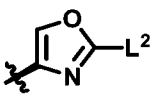
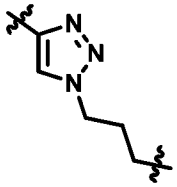
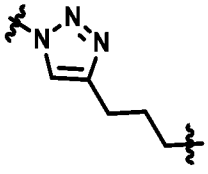
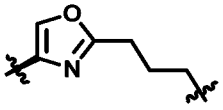
【0140】本文提供的作為實施方式B29的是如實施方式B1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-O-C(O)-O-L^2。本文提供的作為實施方式B30的是如實施方式B29所述之化合物，其中L^2係正伸丙基或-CH_2-環伸丙基。本文提供的作為實施方式B31的是如實施方式B29所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  或  。

【0141】本文提供的作為實施方式B32的是如實施方式B1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-O-L^2。本文提供的作為實施方式B33的是如實施方式B32所述之化合物，其中L^2係正伸戊基。本文提供的作為實施方式B34的是如實施方式B32所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。

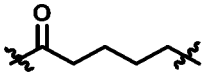
【0142】本文提供的作為實施方式B35的是如實施方式B1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-NR^z-C(O)-O-L^2。本文提供的作為實施方式B36的是如實施方式B35所述之化合物，其中R^z係氫。本文提供的作為實施方式B37的是如實施方式B36所述之化合物，其中L^2係正伸丙基或-CH_2-環伸丙基。本文提供的作為實施方式B38的是如實施方式B35所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。

【0143】本文提供的作為實施方式B39的是如實施方式B1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-O-C(O)-NR^z-L^2。本文提供的作為實施方式B40的是如實施方式B39所述之化合物，其中L^2係正伸丙基或-CH_2-環伸丙基。本文提供的作為實施方式

B41的是如實施方式B39所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。

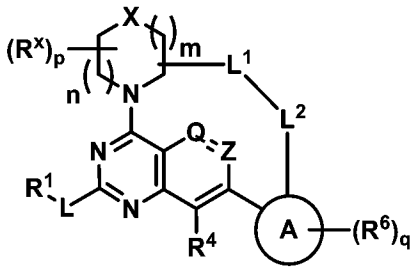
【0144】本文提供的作為實施方式B42的是如實施方式B1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係5-6員雜芳基。本文提供的作為實施方式B43的是如實施方式B42所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  、  或  。本文提供的作為實施方式B44的是如實施方式B42所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  、  或  。

【0145】本文提供的作為實施方式B45的是如實施方式B1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係不存在。本文提供的作為實施方式B46的是如實施方式B45所述之化合物，其中L^2係正伸己基。

【0146】本文提供的作為實施方式B47的是如實施方式B1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-C(O)-。本文提供的作為實施方式B48的是如實施方式B47所述之化合物，其中L^2係正伸丁基。本文提供的作為實施方式B49的是如實施方式B47所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。

【0147】本文提供的作為實施方式B50的是如實施方式B1所述之化合物，其中R^4係C_{1-4}烷基或鹵素。本文提供的作為實施方式B51的是如實施方式B1所述之化合物，其中R^4係氟。

【0148】本文提供的作為實施方式C1的是一種具有式 (C-I) 的化合物：



(**C-I**)

或所述化合物的藥學上可接受的鹽，其中：

X係N、CH_2、O、S、S(O)、S(O)(NR^z)或$S(O)_2$；

Z係CH、CF、C-CN、C-OMe、C-Cl或N；

Q係CH或N；

n係0、1、2或3；

m係0、1、2或3；

p係0、1、2或3；

q係0、1、2或3；

每個R^x係羥基、鹵素、側氧基、氰基、-$N(R^z)_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、5-7員雜芳基、-T-R^y，或兩個R^x與相同碳原子或相鄰碳原子可以一起形成C_{3-7}環烷基、3-7員雜環烷基，其中C_{3-7}環烷基或3-7員雜環烷基各自進一步被0-3次出現的R^y取代，或兩個R^x可以一起形成橋接環，其中該橋選自以下之一：-C_{1-4}伸烷基、-C_{1-4}伸烷基-O-C_{1-4}伸烷基-、-O-、-S-或-C_{1-4}伸烷基-S-C_{1-4}伸烷基-，並且其中每個C_{1-4}伸烷基進一步被0-2次出現的R^y取代；

L係C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}伸烷基、-O-C_{1-6}伸烷基、-S-C_{1-6}伸烷基、NR^z、O或S，其中C_{1-6}伸烷基、-O-C_{1-6}伸烷基和-S-C_{1-6}伸烷基鏈各自被0-2次出現的R^2取代；

L^1係鍵、-$N(R^z)C(O)$-L^2、-C(O)-L^2- -OC(O)-L^2、-C(O)O-L^2、-OC(O)-O-L^2、-OC(S)-O-L^2、-O-L^2、-$N(R^z)C(O)O$-L^2、-OC(O)$N(R^z)$-L^2、-$N(R^z)$-L^2、-$S(O)_2$-L^2、

-S-L^2、-S(O)-L^2、C_{1-4}伸烷基-C(O)-L^2、C_{1-4}伸烷基-C(O)O-L^2、-C_{1-4}伸烷基-OC(O)O-L^2、-C_{1-4}伸烷基-OC(O)-L^2、-C_{1-4}伸烷基-O-L^2、-C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-L^2、-C_{1-4}伸烷基-S-L^2、-C_{1-4}伸烷基-S(O)-L^2、-O-5-6員雜芳基-L^2、-C_{1-4}伸烷基-5-6員雜芳基-L^2、-C_{1-4}羥基伸烷基-5-6員雜芳基-L^2或5-6員雜芳基-L^2；

L^2係C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸烷基-O-、C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}環伸烷基、C_{1-4}伸烷基-C_{3-7}環伸烷基、C_{1-4}鹵代伸烷基-C_{3-7}環伸烷基、C_{3-7}環伸烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{1-6}羥基伸烷基或C_{1-6}鹵代伸烷基；

R^1係不存在、被0-3次出現的R^5取代的羥基、芳基、雜芳基、C_{3-8}環烷基或雜環烷基；

R^2係鹵素、羥基、C_{1-4}烷基，或在相同或相鄰碳原子上的兩個R^2可以一起形成C_{3-7}環烷基；

A係被q次出現的R^6取代的芳基或雜芳基；

R^4係氫、羥基、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-7}環烷基或氰基；

每個R^5獨立地是鹵素、氰基、側氧基、-T-R^y、羥基、胺基或C_{1-4}烷基；

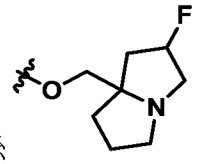
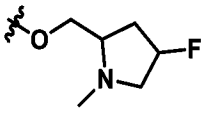
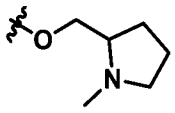
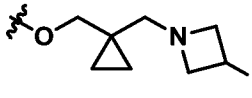
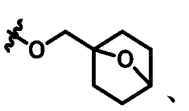
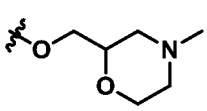
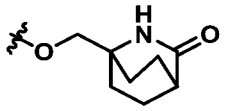
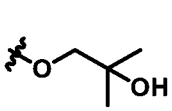
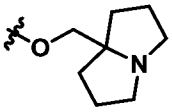
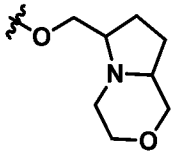
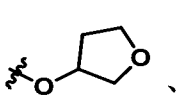
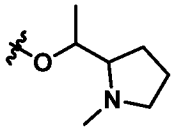
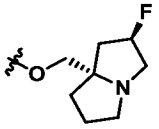
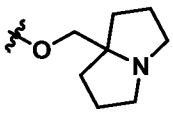
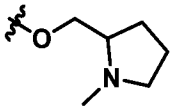
每個R^6獨立地是鹵素、羥基、氰基、-$N(R^z)_2$、-C(O)R^z、-C(O)OR^z、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、C_{2-4}炔基或C_{3-6}環烷基，或在相鄰碳原子上的兩個R^6一起形成C_{3-7}環烷基；

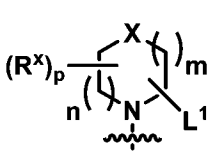
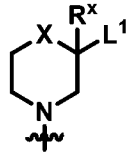
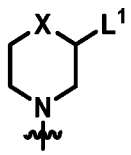
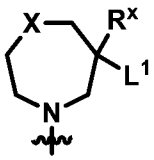
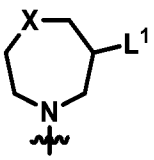
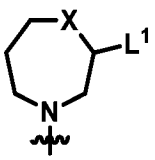
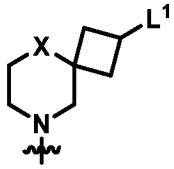
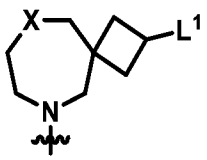
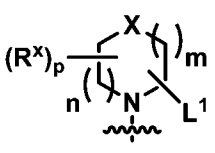
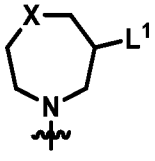
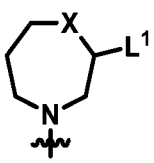
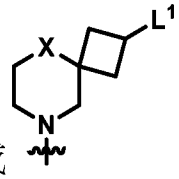
T係C_{1-4}伸烷基、-$S(O)_2$-、-C(O)-、-C_{1-4}伸烷基-C(O)-、C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-或-S-；

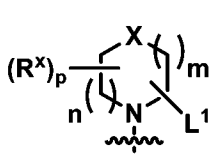
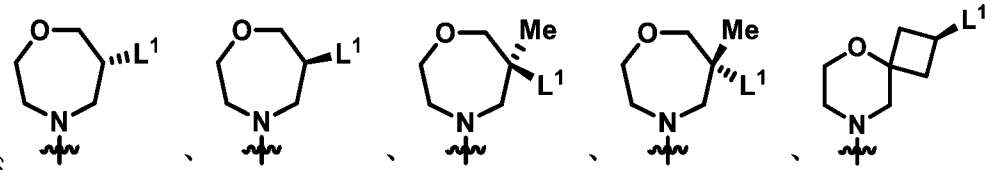
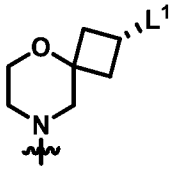
R^y係鹵素、側氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、羥基、氰基或-$N(R^z)_2$；並且

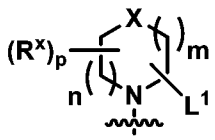
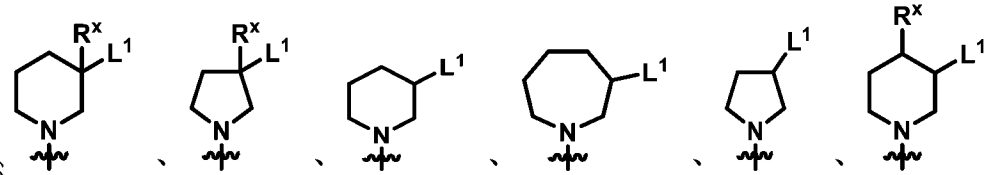
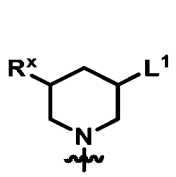
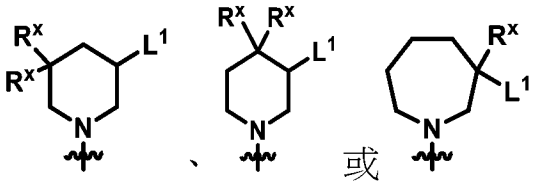
R^z係氫或C_{1-4}烷基。

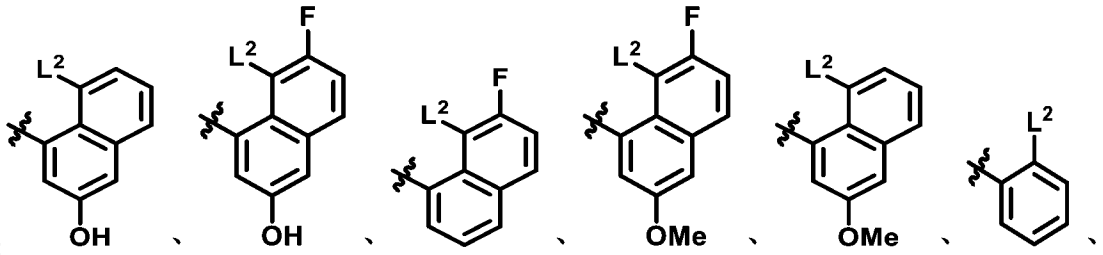
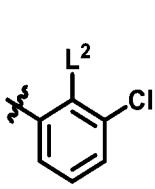
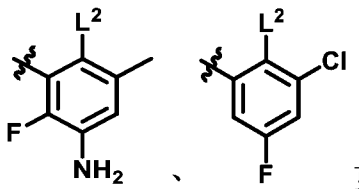
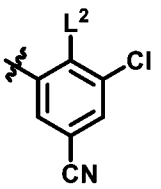
【0149】本文提供的作為實施方式C2的是如實施方式C1所述之化合物，其中Z係N且Q係CH。

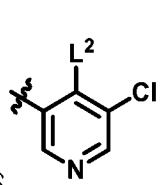
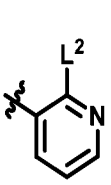
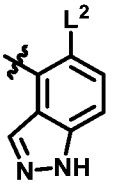
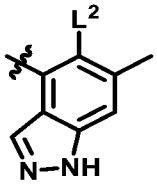
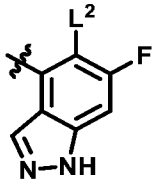
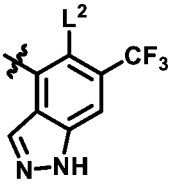
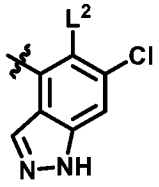
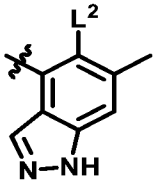
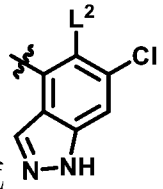
【0150】本文提供的作為實施方式C3的是如實施方式C2所述之化合物，其中L係被0-2次出現的R^2取代的-O-亞甲基-、-O-伸乙基-、-O-正伸丙基或-O-異伸戊基。本文提供的作為實施方式C4的是如實施方式C3所述之化合物，其中-L-R^1係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、甲氧基或甲基。本文提供的作為實施方式C5的是如實施方式C4所述之化合物，其中-L-R^1係  、  、  或  。

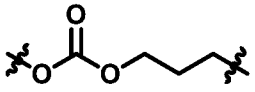
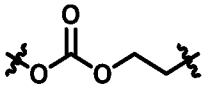
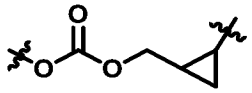
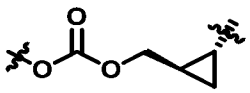
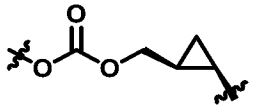
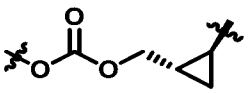
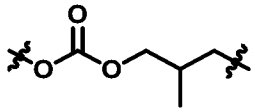
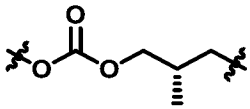
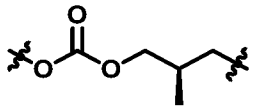
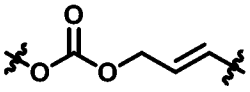
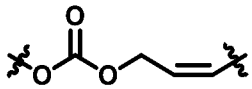
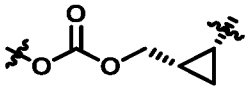
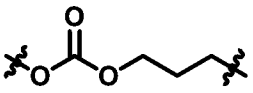
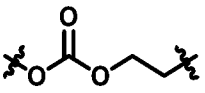
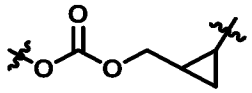
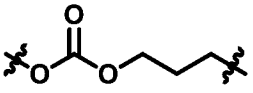
【0151】本文提供的作為實施方式C6的是如實施方式C1所述之化合物，其中n係1且m係1，或n係1且m係2，或n係2且m係1。本文提供的作為實施方式C7的是如實施方式C6所述之化合物，其中  係  、  、  、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式C8的是如實施方式C7所述之化合物，  係  、  或  。

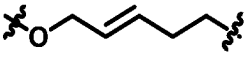
【0152】本文提供的作為實施方式C9的是如實施方式C1所述之化合物，X係O。本文提供的作為實施方式C10的是如實施方式C9所述之化合物，其中  係  或  。

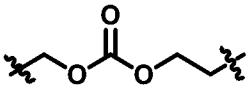
【0153】本文提供的作為實施方式C11的是如實施方式C1所述之化合物，其中X係CH_2。本文提供的作為實施方式C12的是如實施方式C11所述之化合物，其中n係0且m係1；n係1且m係0；n係1且m係1；n係1且m係2，或n係2且m係1。本文提供的作為實施方式C13的是如實施方式C12所述之化合物，其中  係  、  、  或。

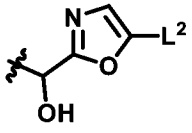
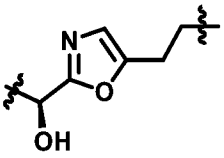
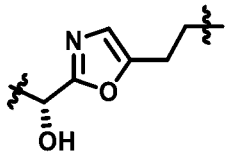
【0154】本文提供的作為實施方式C13的是如實施方式C1所述之化合物，其中A係芳基。本文提供的作為實施方式C14的是如實施方式C13所述之化合物，其中A-L^2係  、  、  或  。

【0155】本文提供的作為實施方式C15的是如實施方式C1所述之化合物，其中A係雜芳基。本文提供的作為實施方式C16的是如實施方式C15所述之化合物，其中A-L^{2}係  、  、  、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式C17的是如實施方式C16所述之化合物，其中A-L^{2}係  或  。

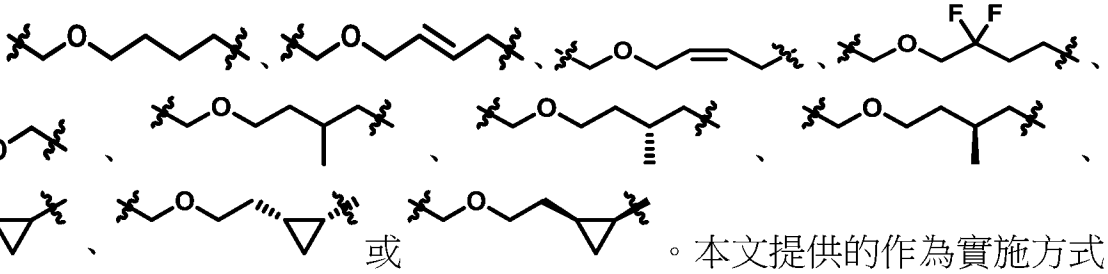
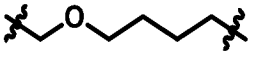
【0156】本文提供的作為實施方式C18的是如實施方式C1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-O-C(O)-O-L^2。本文提供的作為實施方式C19的是如實施方式C18所述之化合物，其中L^{2}係伸乙基、正伸丙基、2-甲基-正伸丙基、順式-2-伸丙烯基、反式-2-伸丙烯基或-CH_2-環伸丙基。本文提供的作為實施方式C20的是如實施方式C19所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式C21的是如實施方式C20所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  、  或  。本文提供的作為實施方式C22的是如實施方式C21所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。

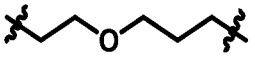
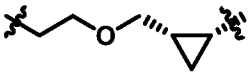
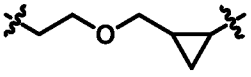
【0157】本文提供的作為實施方式C23的是如實施方式C1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-O-L^2。本文提供的作為實施方式C24的是如實施方式C23所述之化合物，其中L^2係正伸丁基、正伸戊基、順式-2-伸戊烯基或反式-2-伸戊烯基。本文提供的作為實施方式C25的是如實施方式C23所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  或  。本文提供的作為實施方式C26的是如實施方式C25所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。

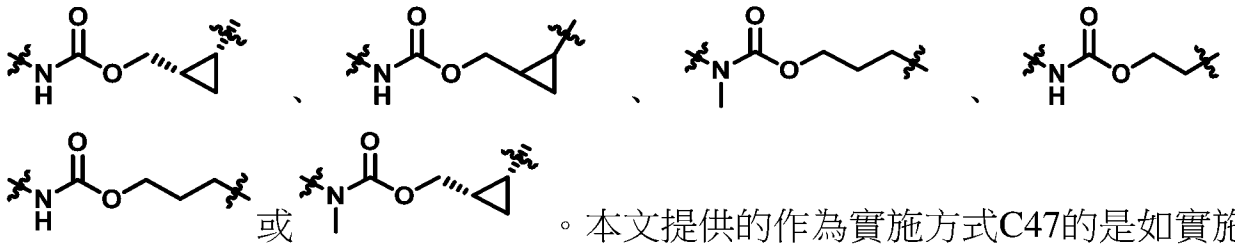
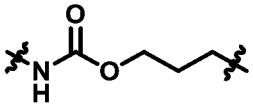
【0158】本文提供的作為實施方式C27的是如實施方式C1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}伸烷基-OC(O)O-L^2。本文提供的作為實施方式C28的是如實施方式C27所述之化合物，其中L^2係伸乙基。本文提供的作為實施方式C29的是如實施方式C27所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。

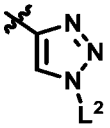
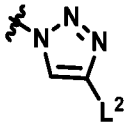
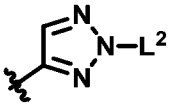
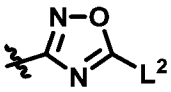
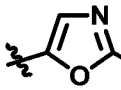
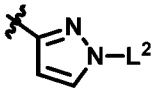
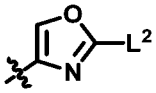
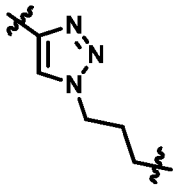
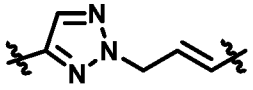
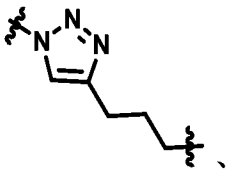
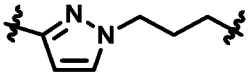
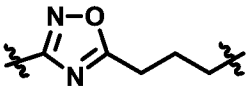
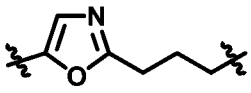
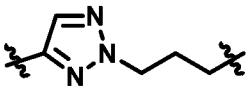
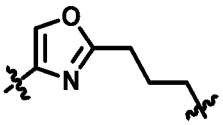
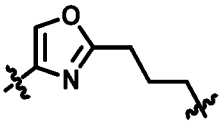
【0159】本文提供的作為實施方式C30的是如實施方式C1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}羥基伸烷基-5-6員雜芳基-L^2。本文提供的作為實施方式C31的是如實施方式C30所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。本文提供的作為實施方式C32的是如實施方式C31所述之化合物，其中L^2係伸乙基。本文提供的作為實施方式C33的是如實施方式C30所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  或  。

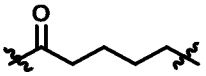
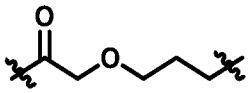
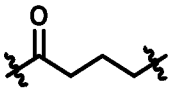
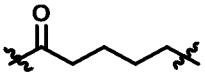
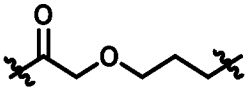
【0160】本文提供的作為實施方式C34的是如實施方式C1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}伸烷基-O-L^2。本文提供的作為實施方式C35的是如實施方式C34所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-亞甲基-O-L^2。本文提供的作為實施方式C36的

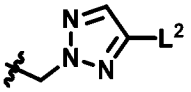
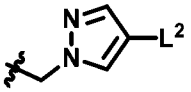
是如實施方式C35所述之化合物，其中L^2係正伸丁基、2,2-二氟-正伸丁基、反式-2-伸丁烯基、順式-2-伸丁烯基、3-甲基-正伸丁基、-伸乙基-環伸丙基-或伸乙基-O-亞甲基。本文提供的作為實施方式C37的是如實施方式C34所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  或。本文提供的作為實施方式C38的是如實施方式C37所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。

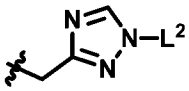
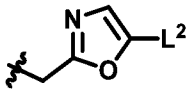
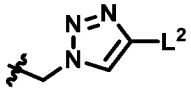
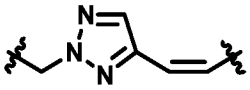
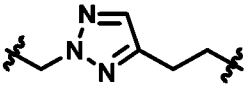
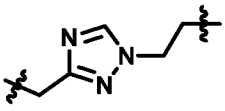
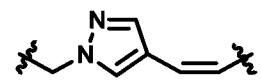
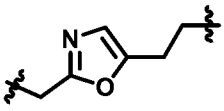
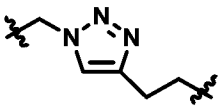
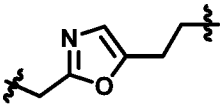
【0161】本文提供的作為實施方式C39的是如實施方式C1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係伸乙基-O-L^2。本文提供的作為實施方式C40的是如實施方式C39所述之化合物，其中L^2係伸乙基、正伸丙基或亞甲基環伸丙基。本文提供的作為實施方式C41的是如實施方式C39所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  、  或  。本文提供的作為實施方式C42的是如實施方式C41所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。

【0162】本文提供的作為實施方式C43的是如實施方式C1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-NR^z-C(O)-O-L^2。本文提供的作為實施方式C44的是如實施方式C43所述之化合物，其中R^z係氫或甲基。本文提供的作為實施方式C45的是如實施方式C44所述之化合物，其中L^2係正伸丙基、伸乙基、-CH_2-環伸丙基。本文提供的作為實施方式C46的是如實施方式C43所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  或。本文提供的作為實施方式C47的是如實施方式C46所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。

【0163】本文提供的作為實施方式C48的是如實施方式C1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係5-6員雜芳基。本文提供的作為實施方式C49的是如實施方式C48所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  、  、  、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式C50的是如實施方式C48所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  、  、  、  、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式C51的是如實施方式C50所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。

【0164】本文提供的作為實施方式C52的是如實施方式C1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-C(O)-。本文提供的作為實施方式C53的是如實施方式C52所述之化合物，其中L^2係正伸丙基、-亞甲基-O-正伸丙基或正伸丁基。本文提供的作為實施方式C54的是如實施方式C52所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  、  或  。本文提供的作為實施方式C55的是如實施方式C54所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  或  。

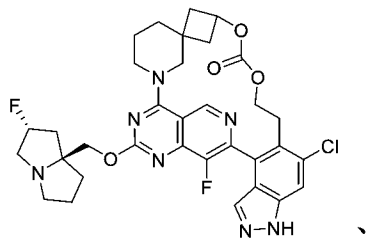
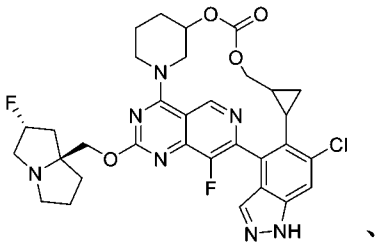
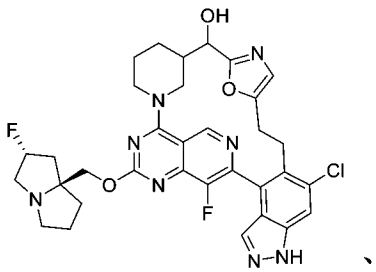
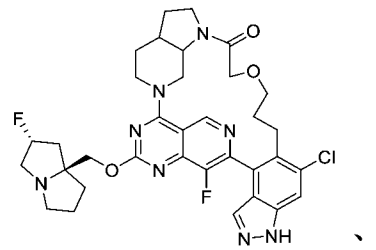
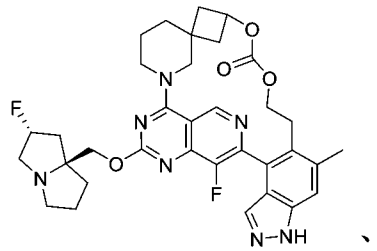
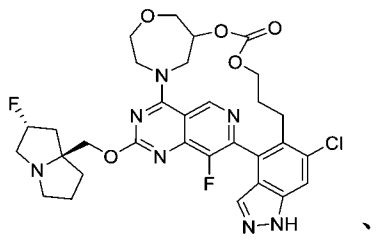
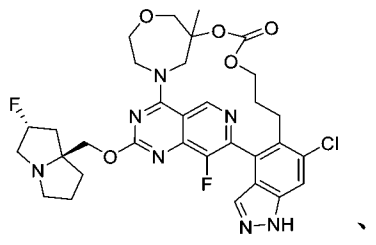
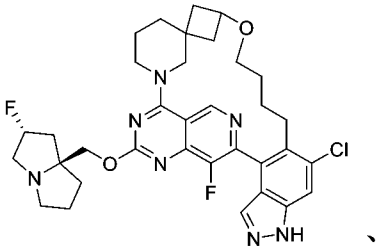
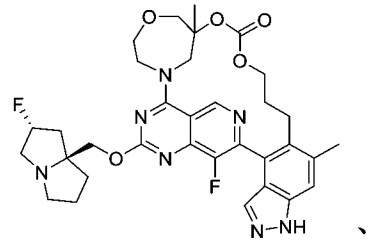
【0165】本文提供的作為實施方式C56的是如實施方式C1所述之化合物，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}伸烷基-5-6員雜芳基-L^2。本文提供的作為實施方式C57的是如實施方式C56所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  、  、

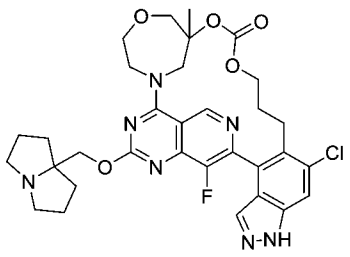
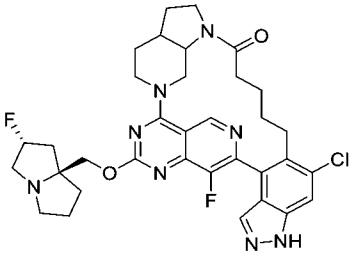
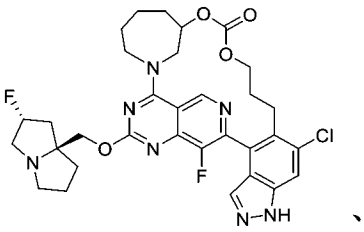
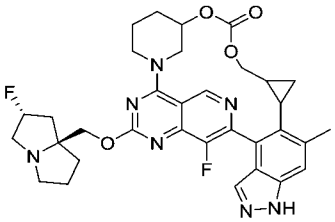
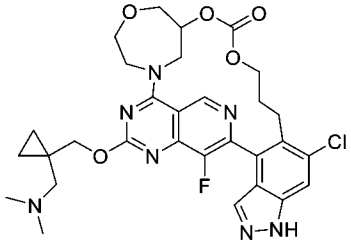
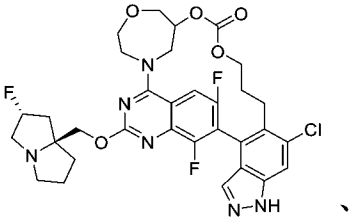
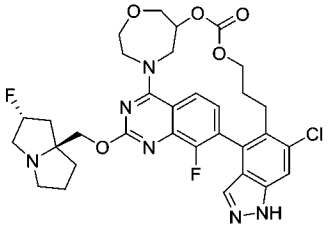
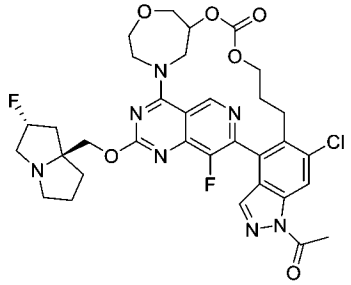
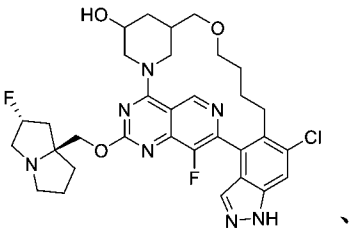
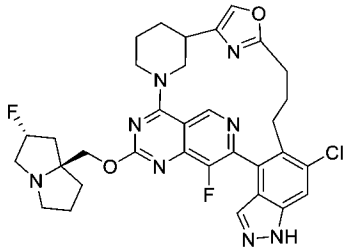
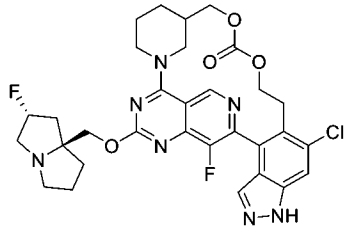
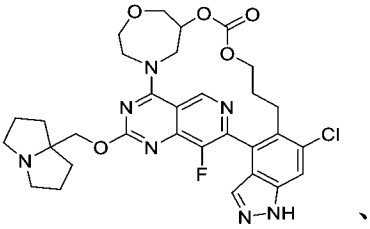
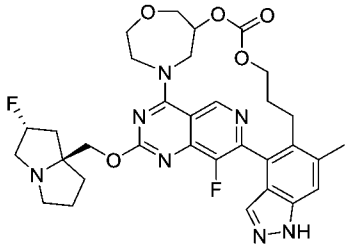
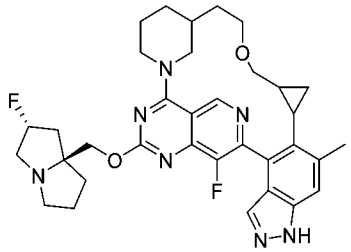
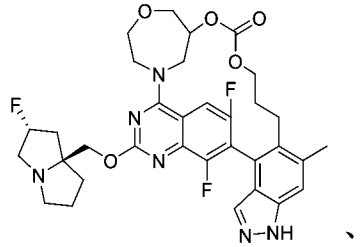
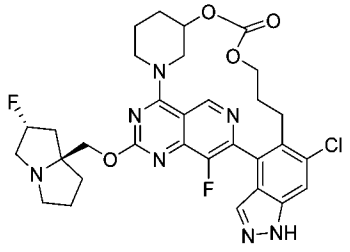
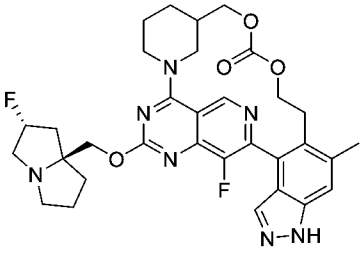
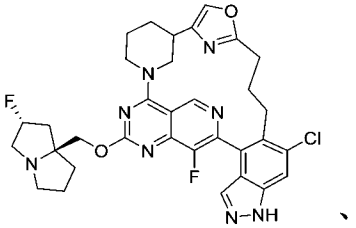
 、  或  。本文提供的作為實施方式C58的是如實施方式C56所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  、  、  、  、  或  。本文提供的作為實施方式C59的是如實施方式C58所述之化合物，其中-L^1-L^2-係  。

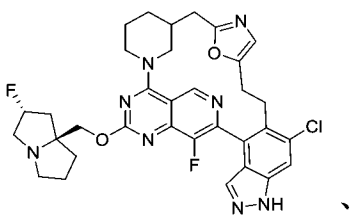
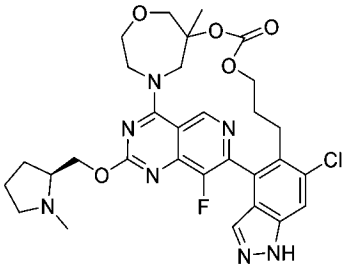
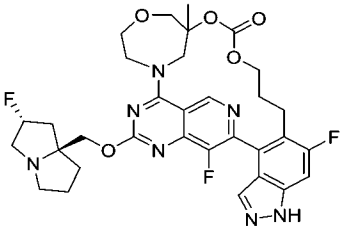
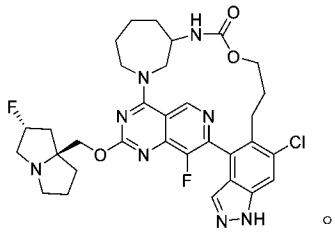
【0166】本文提供的作為實施方式C60的是如實施方式C1所述之化合物，其中R^4係C_{1-4}烷基或鹵素。本文提供的作為實施方式C61的是如實施方式C1所述之化合物，其中R^4係氟。

【0167】本文提供的作為實施方式C62的是如實施方式C1所述之化合物，其中該化合物選自表5的化合物：

[表5]

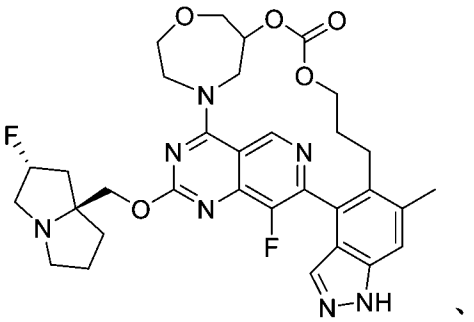
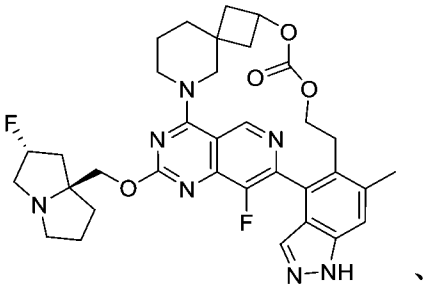
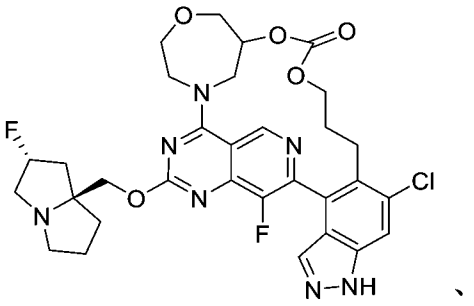
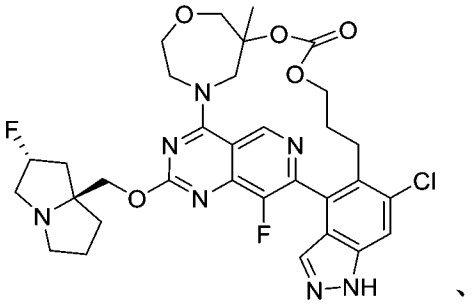
化合物	化合物	化合物
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、

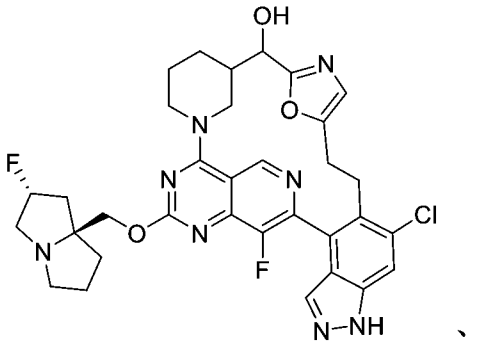
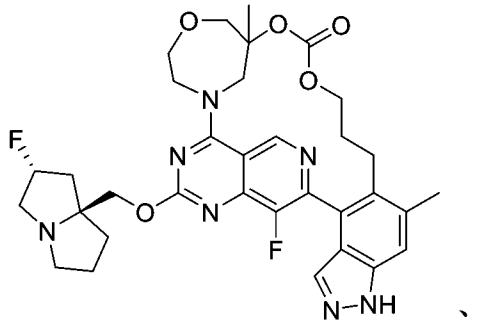
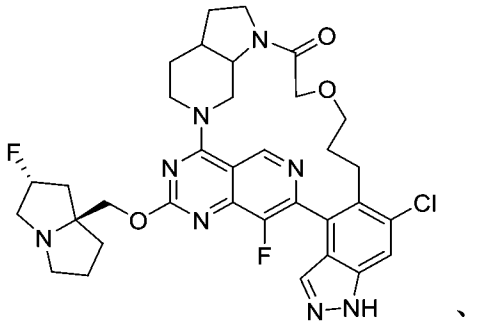
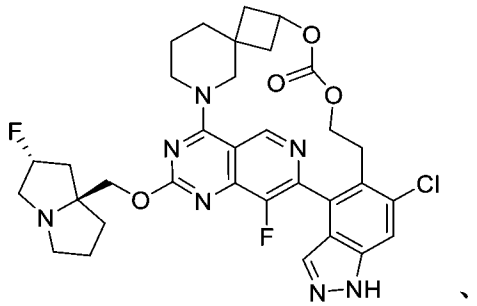
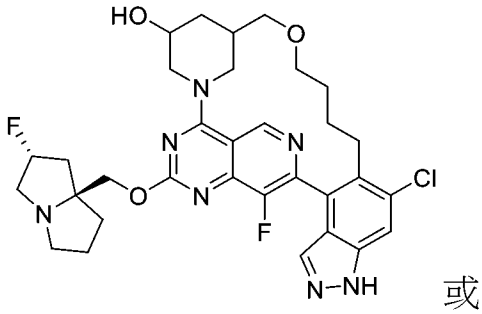
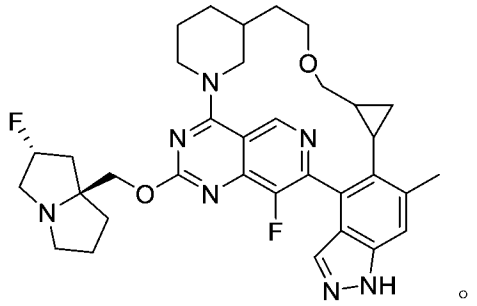
化合物	化合物	化合物
		
		
		
		
		
		

化合物	化合物	化合物
 、	 、	 或
 。		

【0168】本文提供的作為實施方式C63的是如實施方式C1所述之化合物，其中該化合物選自表6的化合物：

[表6]

化合物	化合物
 、	 、
 、	 、

化合物	化合物
 、	 、
 、	 、
 或	 。

【0169】 前述內容僅總結了本揭露的某些方面，並且不旨在也不應解釋為以任何方式限制本揭露。

配製物和投與途徑

【0170】 儘管有可能以所述用途單獨投與本文揭露的化合物，但是通常投與的化合物將作為活性成分存在於藥物組成物中。因此，在一個實施方式中，本文提供了藥物組成物，其包含與一種或多種藥學上可接受的賦形劑（例如稀釋劑、載劑、輔助劑等）以及其他活性成分（如果需要）組合的本文揭露的化合物。參見，例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy [雷明頓：藥劑科學與實踐], 第I卷和第II卷, 第二十二版, 由Loyd V. Allen Jr.編輯, Philadelphia, PA,

Pharmaceutical Press [費城，賓夕法尼亞州，藥物出版社], 2012；Pharmaceutical Dosage Forms [藥物劑型]（第1-3卷）, Liberman等人, 編輯., Marcel Dekker, New York, NY [馬塞爾·德克爾出版社，紐約，紐約州], 1992；Handbook of Pharmaceutical Excipients [藥物賦形劑手冊]（第3版）, 由Arthur H. Kibbe編輯, American Pharmaceutical Association, Washington [美國藥學會，華盛頓], 2000；Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms (Drug Discovery) [藥物配製物：劑型科學與技術（藥物發現）], 第一版, 由GD Tovey編輯, Royal Society of Chemistry [皇家化學學會], 2018。在一個實施方式中，藥物組成物包含治療有效量的本文揭露的化合物。

【0171】 可以藉由任何合適的途徑、以適合於這種途徑的藥物組成物的形式並且按對於預期治療有效的劑量來投與本文揭露的一種或多種化合物。可以按含有常規藥學上可接受的賦形劑的劑量單位配製物，例如經口、黏膜、局部、經皮、直腸、經肺、腸胃外、鼻內、血管內、靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、皮下、舌下、肌內、胸骨內、陰道內或藉由輸注技術投與本文提出的化合物和組成物。

【0172】 該藥物組成物可以處於以下形式：例如片劑、咀嚼片、小片、囊片、丸劑、珠、硬膠囊、軟膠囊、明膠膠囊、顆粒、粉劑、錠劑、貼劑、乳膏、凝膠、小袋、微針陣列、糖漿、調味糖漿、汁液、滴劑、可注射液、乳液、微乳液、軟膏、氣霧劑、水性懸浮液或油性懸浮液。該藥物組成物典型地以含有特定量的活性成分的劑量單位形式製備。

【0173】 本文提供的作為實施方式425的是一種藥物組成物，其包含如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或鹽、或其互變異構物、或所述化合物或所述互變異構物的藥學上可接受的鹽、以及藥學上可接受的賦形劑。

【0174】本文提供的作為實施方式426的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物、或其互變異構物、或所述化合物或所述互變異構物的藥學上可接受的鹽、或如實施方式423所述之藥物組成物，用於作為藥物使用。

使用方法

【0175】如本文中所討論的（參見標題為「定義」的章節），本文所述之化合物應被理解為包括任何前述物質的所有立體異構物、互變異構物或藥學上可接受的鹽或任何前述物質的溶劑化物。因此，本揭露中提供之方法和用途的範圍應被理解為還涵蓋採用所有這樣的形式之方法和用途。

【0176】本文提供的化合物除了可用於人治療外，還可用於獸醫治療伴侶動物、外來動物和農場動物，包括哺乳動物、齧齒類動物等。例如，可以用本文提供的化合物治療包括馬、狗和貓的動物。

【0177】在一個實施方式中，本揭露提供了使用本揭露的化合物或藥物組成物治療疾病病症之方法，該等疾病病症包括但不限於受累於KRAS G12D、G12V、G12A、G12S、G13D、Q61H、Q61L或G12C突變的病症（例如，癌症）。該等癌症類型係非小細胞肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、闌尾癌、子宮內膜癌、食道癌、原發灶不明癌、壺腹癌、胃癌、小腸癌、鼻竇癌、膽管癌或黑色素瘤。

【0178】KRAS G12D突變隨如下表所示的改變頻率發生（TCGA數據集）。例如，該表顯示32.4%的胰臟癌受試者患有癌症，其中一個或多個細胞表現KRAS G12D突變蛋白。因此，本文提供的與$KRAS^{G12D}$結合的化合物（參見下文標題為「生物學評價」的章節）可用於治療患有癌症的受試者，該等癌症包括但不限於下表中列出的癌症。

癌症類型	改變頻率
胰臟腺癌（PAAD）	32.4

結腸腺癌（COAD）	12.25
直腸腺癌（READ）	8.03
子宮體子宮內膜癌（UCEC）	6.04
肺腺癌（LUAD）	3.53
漿細胞瘤	2.92
胃腺癌（STAD）	2.27
膀胱尿路上皮癌（BLCA）	1.46
宮頸鱗狀癌（CESC）	1.38
腎腺癌	1.07
胸腺癌	0.81
髓性白血病（LAML）	0.69
肝細胞癌（LIHC）	0.55
多形性神經膠質母細胞瘤（GBM）	0.51
皮膚黑色素瘤（SKCM）	0.43
膀胱癌	0.4
前列腺腺癌（PRAD）	0.2
浸潤性乳腺癌（BRCA）	0.1

【0179】本文提供的作為實施方式427的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物，用於在治療癌症中使用。

【0180】本文提供的作為實施方式428的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物，用於在治療癌症中使用，其中一個或多個細胞表現KRAS G12D突變蛋白。

【0181】本文提供的作為實施方式429的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之

藥物組成物，用於在治療癌症中使用，其中一個或多個細胞表現KRAS G12V突變蛋白。

【0182】本文提供的作為實施方式430的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物，用於在治療癌症中使用，其中一個或多個細胞表現KRAS G12A突變蛋白。

【0183】本文提供的作為實施方式431的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物，用於在治療癌症中使用，其中一個或多個細胞表現KRAS G12S突變蛋白。

【0184】本文提供的作為實施方式432的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物，用於在治療癌症中使用，其中一個或多個細胞表現KRAS G13D突變蛋白。

【0185】本文提供的作為實施方式433的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物，用於在治療癌症中使用，其中一個或多個細胞表現KRAS Q61H突變蛋白。

【0186】本文提供的作為實施方式434的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物，用於在治療癌症中使用，其中一個或多個細胞表現KRAS Q61L突變蛋白。

【0187】本文提供的作為實施方式435的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之

藥物組成物，用於在治療癌症中使用，其中一個或多個細胞表現KRAS G12C突變蛋白。

【0188】本文提供的作為實施方式436的是如實施方式427-435中任一項所述使用的化合物或藥物組成物，其中該癌症係胰臟癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、混合癌症類型、肝膽管癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、生殖細胞癌、卵巢癌、胃腸神經內分泌癌、膀胱癌、骨髓化生不良/骨髓增生性腫瘤、頭頸癌、食管胃癌、軟組織肉瘤、間皮瘤、甲狀腺癌、白血病或黑色素瘤。

【0189】本文提供的作為實施方式437的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物在製備用於治療癌症的藥物中之用途。

【0190】本文提供的作為實施方式438的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物在製備用於治療癌症的藥物中之用途，其中一個或多個細胞表現KRAS G12D突變蛋白。

【0191】本文提供的作為實施方式439的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物在製備用於治療癌症的藥物中之用途，其中一個或多個細胞表現KRAS G12V突變蛋白。

【0192】本文提供的作為實施方式440的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物在製備用於治療癌症的藥物中之用途，其中一個或多個細胞表現KRAS G12A突變蛋白。

【0193】本文提供的作為實施方式441的是如實施方式1-424、B1-B51或

C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物在製備用於治療癌症的藥物中之用途，其中一個或多個細胞表現KRAS G12S突變蛋白。

【0194】本文提供的作為實施方式442的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物在製備用於治療癌症的藥物中之用途，其中一個或多個細胞表現KRAS G13D突變蛋白。

【0195】本文提供的作為實施方式443的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物在製備用於治療癌症的藥物中之用途，其中一個或多個細胞表現KRAS Q61H突變蛋白。

【0196】本文提供的作為實施方式444的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物在製備用於治療癌症的藥物中之用途，其中一個或多個細胞表現KRAS Q61L突變蛋白。

【0197】本文提供的作為實施方式445的是如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、或如實施方式425所述之藥物組成物在製備用於治療癌症的藥物中之用途，其中一個或多個細胞表現KRAS G12C突變蛋白。

【0198】本文提供的作為實施方式446的是如實施方式437-445中任一項所述之用途，其中該癌症係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、大腸直腸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、混合癌症類型、胰臟癌、肝膽管癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、生殖細胞癌、卵巢癌、胃腸神經內分泌癌、膀胱癌、骨髓化生不良/骨髓增生性腫瘤、頭頸癌、食管胃癌、軟組織肉瘤、間皮瘤、甲狀腺癌、白血病或黑色

素瘤。

【0199】本文提供的作為實施方式447的是一種治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0200】本文提供的作為實施方式448的是一種治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中一個或多個細胞表現KRAS G12D突變蛋白。

【0201】本文提供的作為實施方式449的是一種治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中一個或多個細胞表現KRAS G12V突變蛋白。

【0202】本文提供的作為實施方式450的是一種治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中一個或多個細胞表現KRAS G12A突變蛋白。

【0203】本文提供的作為實施方式451的是一種治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中一個或多個細胞表現KRAS G12S突變蛋白。

【0204】本文提供的作為實施方式452的是一種治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中一個或多個細胞表現KRAS G13D突變蛋白。

【0205】本文提供的作為實施方式453的是一種治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中一個或多個細胞表現KRAS Q61H突變蛋白。

【0206】本文提供的作為實施方式454的是一種治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中一個或多個細胞表現KRAS Q61L突變蛋白。

【0207】本文提供的作為實施方式455的是一種治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如實施方式1-424、B1-B51或C1-C63中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中一個或多個細胞表現KRAS G12C突變蛋白。

【0208】本文提供的作為實施方式456的是如實施方式447-455中任一項所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、大腸直腸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、混合癌症類型、胰臟癌、肝膽管癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、生殖細胞癌、卵巢癌、胃腸神經內分泌癌、膀胱癌、骨髓化生不良/骨髓增生性腫瘤、頭頸癌、食管胃癌、軟組織肉瘤、間皮瘤、甲狀腺癌、白血病或黑色素瘤。

【0209】本文提供的作為實施方式457的是如實施方式457-455中任一項所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、闌尾癌、子宮內膜癌、食道癌、原發灶不明癌、壺腹癌、胃癌、小腸癌、鼻竇癌、膽管癌或黑色素瘤。

【0210】本文提供的作為實施方式458的是如實施方式457所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【0211】本文提供的作為實施方式459的是如實施方式457所述之方法，其中該癌症係大腸直腸癌。

【0212】本文提供的作為實施方式460的是如實施方式457所述之方法，其中該癌症係胰臟癌。

組合療法

【0213】本揭露還提供了用於組合療法之方法，其中將已知可調節其他途徑或相同途徑的其他組分、或甚至靶標酶的重疊集合的藥劑與本揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽組合使用。在一方面，這種療法包括但不限於本揭露的一種或多種化合物與化學治療劑、治療性抗體和輻射治療的組合，以提供協同或累加的治療效果。參見，例如美國專利案號10,519,146 B2，2019年12月31日發佈；具體地，從第201欄（第37行）到第212欄（第46行）和第219欄（第64行）到第220欄（第39行）的部分，將其藉由引用併入本文。

【0214】本文提供的作為實施方式461的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係極光激酶A抑制劑、AKT抑制劑、精胺酸酶抑制劑、CDK4/6抑制劑、ErbB家族抑制劑、ERK抑制劑、FAK抑制劑、FGFR抑制劑、麩醯胺酸酶抑制劑、IGF-1R抑制劑、KIF18A抑制劑、MCL-1抑制劑、MEK抑制劑、mTOR抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PI3K抑制劑、Raf激酶抑制劑、SHP2抑制劑、SOS1抑制劑、Src激酶抑制劑、或一種或多種化學治療劑。

【0215】在一個實施方式中，第二化合物作為藥學上可接受的鹽投與。在另一個實施方式中，第二化合物作為包含第二化合物或其藥學上可接受的鹽和藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物投與。

極光激酶A抑制劑

【0216】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進

一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係極光激酶A抑制劑。

【0217】用於本文提供之方法的示例性極光激酶A抑制劑包括但不限於阿利色替（alisertib）、塞尼色替（cenisertib）、達那色替（danusertib）、托澤色替（tozasertib）、LY3295668（(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]吡啶-2-基]甲基]-2-甲基哌啶-4-甲酸）、ENMD-2076（6-(4-甲基哌啉-1-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-[(E)-2-苯基乙烯基]嘧啶-4-胺）、TAK-901（5-(3-乙基磺醯基苯基)-3,8-二甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-甲醯胺）、TT-00420（4-[9-(2-氯苯基)-6-甲基-2,4,5,8,12-五氮雜三環[8.4.0.03,7]十四-1(14),3,6,8,10,12-己烯-13-基]味啉）、AMG 900（N-[4-[3-(2-胺基嘧啶-4-基)吡啶-2-基]氧基苯基]-4-(4-甲基噻吩-2-基)酞啉-1-胺）、MLN8054（4-[[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呼-2-基]胺基]苯甲酸）、PF-03814735（N-[2-[(1R,8S)-4-[[4-(環丁基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]胺基]-11-氮雜三環[6.2.1.02,7]十一-2(7),3,5-三烯-11-基]-2-側氧基乙基]乙醯胺）、SNS-314（1-(3-氯苯基)-3-[5-[2-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)乙基]-1,3-噻唑-2-基]脲）、CYC116（4-甲基-5-[2-(4-味啉-4-基苯胺基)嘧啶-4-基]-1,3-噻唑-2-胺）、TAS-119、BI 811283、以及TTP607。

AKT抑制劑

【0218】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係AKT抑制劑。

【0219】用於本文提供之方法的示例性AKT抑制劑包括但不限於阿氟色替（afuresertib）、卡匹色替（capivasertib）、帕他色替（ipatasertib）、優普色替（uprosertib）、BAY1125976（2-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-b]嗒

咻-6-甲醯胺）、ARQ 092（3-[3-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-5-苯基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺）、MK2206（8-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-9-苯基-2H-[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,6]萘啶-3-酮）、SR13668（吲哚并[2,3-b]咔唑-2,10-二甲酸、5,7-二氫-6-甲氧基-, 2,10-二乙基酯）、ONC201（11-苄基-7-[(2-甲基苯基)甲基]-2,5,7,11-四氮雜三環[7.4.0.02,6]十三-1(9),5-二烯-8-酮）、ARQ 751（N-(3-胺基丙基)-N-[(1R)-1-(3-苯胺基-7-氯-4-側氧基喹唑啉-2-基)丁-3-炔基]-3-氯-2-氟苯甲醯胺）、RX-0201、以及LY2780301。

精胺酸酶抑制劑

【0220】 本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係精胺酸酶抑制劑。

【0221】 用於本文提供之方法的示例性精胺酸酶抑制劑包括但不限於努米達司他（numidargistat）和CB 280。

CDK4/6抑制劑

【0222】 本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係CDK4/6抑制劑。

【0223】 如本文所用，術語「CDK 4/6」係指週期蛋白依賴性激酶(「CDK」)4和6，它們係哺乳動物絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶的成員。

【0224】 如本文所用，術語「CDK 4/6抑制劑」係指能夠負調節或抑制CDK 4和/或6的全部或部分酶活性的化合物。

【0225】 用於本文提供之方法的示例性CDK 4/6抑制劑包括但不限於阿貝西利（abemaciclib）、帕博西利（palbociclib）、瑞博西利（ribociclib）、曲拉西利（trilaciclib）、以及PF-06873600（(吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮、6-(二氟甲基)-

8-[(1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基]-2-[[1-(甲基磺醯基)-4-哌啶基]胺基]）。

【0226】在一個實施方式中，CDK4/6抑制劑係帕博西利。

ErbB家族抑制劑

【0227】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係ErbB家族抑制劑。

【0228】如本文所用，術語「ErbB家族」係指哺乳動物跨膜蛋白酪胺酸激酶家族的成員，其包括：ErbB1（EGFR HER1）、ErbB2（HER2）、ErbB3（HER3）、以及ErbB4（HER4）。

【0229】如本文所用，術語「ErbB家族抑制劑」係指能夠負調節或抑制ErbB家族的至少一個成員的全部或部分活性的藥劑，例如化合物或抗體。一種或多種ErbB酪胺酸激酶的調節或抑制可藉由調節或抑制一種或多種ErbB家族成員的激酶酶活性或藉由阻斷ErbB家族成員的同源二聚化或異源二聚化來進行。

【0230】在一個實施方式中，ErbB家族抑制劑係EGFR抑制劑，例如抗EGFR抗體。用於本文提供之方法的示例性抗EGFR抗體包括但不限於紮蘆木單抗（zalutumumab）、尼妥組單抗（nimotuzumab）、馬妥珠單抗（matuzumab）、奈妥木單抗（necitumumab）、帕木單抗（panitumumab）、以及西妥昔單抗（cetuximab）。在一個實施方式中，抗EGFR抗體係西妥昔單抗。在一個實施方式中，抗EGFR抗體係帕木單抗。

【0231】在另一個實施方式中，ErbB家族抑制劑係HER2抑制劑，例如抗HER2抗體。用於本文提供之方法的示例性抗HER-2抗體包括但不限於珀妥珠單抗（pertuzumab）、曲妥珠單抗（trastuzumab）、以及恩美曲妥珠單抗（trastuzumab emtansine）。

【0232】在又一個實施方式中，ErbB家族抑制劑係HER3抑制劑，例如抗

HER3抗體，例如HMBD-001（蜂鳥生物科技公司（Hummingbird Bioscience））。

【0233】 在一個實施方式中，ErbB家族抑制劑係抗EGFR抗體和抗HER2抗體的組合。

【0234】 在一個實施方式中，ErbB家族抑制劑係不可逆抑制劑。用於本文提供之方法的示例性不可逆ErbB家族抑制劑包括但不限於阿法替尼（afatinib）、達可替尼（dacomitinib）、卡奈替尼（canertinib）、波齊替尼（poziotinib）、AV 412（(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-甲基-3-(4-甲基-1-哌啡基)-1-丁炔-1-基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯醯胺)）、PF 6274484（(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基]-2-丙烯醯胺）、以及HKI 357（(E)-N-[4-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯胺基]-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基]-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺）。

【0235】 在一個實施方式中，不可逆ErbB家族抑制劑係阿法替尼。在一個實施方式中，不可逆ErbB家族抑制劑係達可替尼。

【0236】 在一個實施方式中，ErbB家族抑制劑係可逆抑制劑。用於本文提供之方法的示例性可逆ErbB家族抑制劑包括但不限於厄洛替尼（erlotinib）、吉非替尼（gefitinib）、沙普替尼（sapitinib）、伐利替尼（varlitinib）、他索替尼（tarloxotinib）、TAK-285（N-(2-(4-((3-氯-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)胺基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)乙基)-3-羥基-3-甲基丁醯胺）、AEE788（(S)-6-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺）、BMS 599626（(3S)-3-味啉基甲基-[4-[[1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吲唑-5-基]胺基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-6-基]-胺基甲酸酯）、以及GW 583340（N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6-[2-[(2-甲基磺醯基乙基胺基)甲基]-1,3-噻唑-4-基]喹唑啉-4-胺）。

【0237】 在一個實施方式中，可逆ErbB家族抑制劑係沙普替尼。在一個實施方式中，可逆ErbB家族抑制劑係他索替尼。

ERK抑制劑

【0238】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係ERK抑制劑。

【0239】用於本文提供之方法的示例性ERK抑制劑包括但不限於烏利替尼（ulixertinib）、拉沃瑟替尼（ravoxertinib）、CC-90003（N-[2-[[2-[(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)胺基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]胺基]-5-甲基苯基]丙-2-烯醯胺）、LY3214996（6,6-二甲基-2-[2-[(2-甲基吡唑-3-基)胺基]嘧啶-4-基]-5-(2-味啉-4-基乙基)噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮）、KO-947（1,5,6,8-四氫-6-(苯基甲基)-3-(4-吡啶基)-7H-吡唑并[4,3-g]喹唑啉-7-酮）、ASTX029、LTT462、以及JSI-1187。

FAK抑制劑

【0240】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係FAK抑制劑。

【0241】用於本文提供之方法的示例性FAK抑制劑包括但不限於GSK2256098（2-[[5-氯-2-[(5-甲基-2-丙烷-2-基吡唑-3-基)胺基]吡啶-4-基]胺基]-N-甲氧基苯甲醯胺）、PF-00562271（N-甲基-N-[3-[[[2-[(2-側氧基-1,3-二氫吲哚-5-基)胺基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]胺基]甲基]吡啶-2-基]甲烷磺醯胺）、VS-4718（2-[[2-(2-甲氧基-4-味啉-4-基苯胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]胺基]-N-甲基苯甲醯胺）、以及APG-2449。

FGFR抑制劑

【0242】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係FGFR抑制劑。

【0243】用於本文提供之方法的示例性FGFR抑制劑包括但不限於福巴替尼（futibatinib）、培美替尼（pemigatinib）、ASP5878（2-[4-[[5-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]嘧啶-2-基]胺基]吡唑-1-基]乙醇）、AZD4547（N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-4-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌啉-1-基]苯甲醯胺）、debio 1347（[5-胺基-1-(2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)吡唑-4-基]-(1H-吲哚-2-基)甲酮）、INCB062079、H3B-6527（N-[2-[[6-[(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)胺基甲醯基-甲基胺基]嘧啶-4-基]胺基]-5-(4-乙基哌啉-1-基)苯基]丙-2-烯醯胺）、ICP-105、CPL304110、HMPL-453、以及HGS1036。

麩醯胺酸酶抑制劑

【0244】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係麩醯胺酸酶抑制劑。

【0245】用於本文提供之方法的示例性麩醯胺酸酶抑制劑包括但不限於替拉格司他（telaglenastat）、IPN60090、以及OP 330。

IGF-1R抑制劑

【0246】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係IGF-1R抑制劑。

【0247】用於本文提供之方法的示例性IGF-1R抑制劑包括但不限於西妥木單抗（cixutumumab）、達羅托組單抗（dalotuzumab）、林西替尼（linsitinib）、加尼妥單抗（ganitumab）、羅妥木單抗（robatumumab）、BMS-754807（(2S)-1-[4-[(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-2-基]-N-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲基吡咯啶-2-甲醯胺）、KW-2450（N-[5-[[4-(2-羥基乙醯基)哌啉-1-基]甲基]-2-[(E)-2-(1H-吲唑-3-基)乙烯基]苯基]-3-甲基噻吩-2-甲醯胺）、PL225B、

AVE1642、以及BIIB022。

KIF18A抑制劑

【0248】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係KIF18A抑制劑。

【0249】用於本文提供之方法的示例性KIF18A抑制劑包括但不限於US 2020/0239441、WO 2020/132649、WO 2020/132651、以及WO 2020/132653中揭露的抑制劑，它們各自藉由引用以其全文併入本文。

MCL-1抑制劑

【0250】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係MCL-1抑制劑。

【0251】用於本文提供之方法的示例性MEK抑制劑包括但不限於穆裡托克斯（murizatoclax）、塔波托克斯（tapotoclax）、AZD 5991（(3aR)-5-氯-2,11,12,24,27,29-六氫-2,3,24,33-四甲基-22H-9,4,8-(甲烯橋亞胺基甲炔橋（metheniminomethyno）)-14,20:26,23-二甲烯橋（dimetheno）-10H,20H-吡唑并[4,3-l][2,15,22,18,19]苯并氧雜二硫雜二氮雜環二十六烷-32-甲酸）、MIK 665（(αR)-α-[[(5S)-5-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基-1-哌啡基)乙氧基]苯基]-6-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]甲氧基]苯丙酸）、以及ABBV-467。

【0252】在一個實施方式中，MCL-1抑制劑係穆裡托克斯。在另一個實施方式中，MCL-1抑制劑係塔波托克斯。

MEK抑制劑

【0253】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進

一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係MEK抑制劑。

【0254】用於本文提供之方法的示例性MEK抑制劑包括但不限於曲莫替尼（trametinib）、考比替尼（cobimetinib）、司美替尼（selumetinib）、哌嗎色替（pimasertib）、瑞美替尼（refametinib）、PD-325901（N-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺）、AZD8330（2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-1,5-二甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺）、GDC-0623（5-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基乙氧基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醯胺）、RO4987655（3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-5-[(3-側氧基嗶咻烷-2-基)甲基]苯甲醯胺）、TAK-733（3-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7-二酮）、PD0325901（N-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺）、CI-1040（2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺）、PD318088（5-溴-N-(2,3-二羥基丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基胺基)苯甲醯胺）、PD98059（2-(2-胺基-3-甲氧基苯基)-4H-□克烯-4-酮）、PD334581（N-[5-[3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-4-味啉乙胺）、FCN-159、CS3006、HL-085、SHR 7390、以及WX-554。

【0255】在一個實施方式中，MEK抑制劑係曲莫替尼。

mTOR抑制劑

【0256】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係mTOR抑制劑。

【0257】用於本文提供之方法的示例性mTOR抑制劑包括但不限於依維莫司（everolimus）、雷帕黴素（rapamycin）、唑羅莫司（zotarolimus）（ABT-578）、利羅莫司（ridaforolimus）（地磷莫司（deforolimus）、MK-8669）、沙帕色替

（sapanisertib）、布帕利司（buparlisib）、匹替利司（pictilisib）、維妥色替（vistusertib）、達可利司（dactolisib）、Torin-1（1-(4-(4-丙醯基哌啡-1-基)-3-(三氟甲基)環己基)-9-(喹啉-3-基)苯并[h][1,6]□奈啶-2(1H)-酮）、GDC-0349（(S)-1-乙基-3-(4-(4-(3-甲基味啉代)-7-(氧雜環丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)脲）、以及VS-5584（SB2343、(5-(8-甲基-2-味啉-4-基-9-丙烷-2-基嘌呤-6-基)嘧啶-2-胺）。

【0258】在一個實施方式中，mTOR抑制劑係依維莫司。

PD-1抑制劑

【0259】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係PD-1抑制劑。

【0260】用於本文提供之方法的示例性PD-1抑制劑包括但不限於派姆單抗（pembrolizumab）、納武單抗（nivolumab）、西米普利單抗（cemiplimab）、斯巴達珠單抗（spartalizumab）（PDR001）、卡瑞利珠單抗（camrelizumab）（SHR1210）、信迪利單抗（sintilimab）（IBI308）、替雷利珠單抗（tislelizumab）（BGB-A317）、特瑞普利單抗（toripalimab）（JS 001）、多塔利單抗（dostarlimab）（TSR-042、WBP-285）、INCMGA00012（MGA012）、AMP-224、AMP-514、以及抗PD-1抗體（如US 10,640,504 B2（「抗PD-1抗體A」，第66欄第56行至第67欄第24行和第67欄第54-57行）中所述），將其藉由引用併入本文。

【0261】在一個實施方式中，PD-1抑制劑係派姆單抗。在另一個實施方式中，PD-1抑制劑係抗PD-1抗體A。

PD-L1抑制劑

【0262】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係PD-

L1抑制劑。

【0263】用於本文提供之方法的示例性PD-L1抑制劑包括但不限於阿特利珠單抗（atezolizumab）、阿維魯單抗（avelumab）、度伐魯單抗（durvalumab）、ZKAB001、TG-1501、SHR-1316、MSB2311、MDX-1105、KN035、IMC-001、HLX20、FAZ053、CS1001、CK-301、CBT-502、BGB-A333、BCD-135、以及A167。

【0264】在一個實施方式中，PD-L1抑制劑係阿特利珠單抗。

PI3K抑制劑

【0265】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係PI3K抑制劑。

【0266】用於本文提供之方法的示例性PI3K抑制劑包括但不限於艾代拉利司（idelalisib）、庫潘利司（copanlisib）、杜韋利司（duvelisib）、阿培利司（alpelisib）、他塞利司（taselisib）、哌立福新（perifosine）、布帕利司、厄布利司（umbralisib）、匹替利司、達可利司、沃克斯塔利司（voxtalisib）、索諾利司（sonolisib）、泰那利司（tenalisib）、塞拉貝利司（serabelisib）、阿卡利司（acalisib）、CUDC-907（N-羥基-2-[[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-味啉-4-基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]甲基-甲基胺基]嘧啶-5-甲醯胺）、ME-401（N-[2-甲基-1-[2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]丙烷-2-基]-4-(2-甲基磺醯基苯并咪唑-1-基)-6-味啉-4-基-1,3,5-三吩-2-胺）、IPI-549（2-胺基-N-[(1S)-1-[8-[2-(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基]-1-側氧基-2-苯基異喹啉-3-基]乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺）、SF1126（(2S)-2-[[(2S)-3-羧基-2-[[2-[[(2S)-5-(二胺基亞甲基胺基)-2-[[4-側氧基 -4-[[4- (4-側氧基 -8-苯基□克唏-2-基)味啉-4-鎓-4-基]甲氧基]丁醯基]胺基]戊醯基]胺基]乙醯基]胺基]丙醯基]胺基]-3-羥基丙酸酯）、XL147（N-[3-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基胺基)喹噁啉-2-基]-4-甲基苯磺醯胺）、GSK1059615（(5Z)-5-[(4-吡啶-4-基喹啉-6-基)亞甲基]-1,3-

四氫噻唑-2,4-二酮）、以及AMG 319（N-[(1S)-1-(7-氟-2-吡啶-2-基喹啉-3-基)乙基]-7H-嘌呤-6-胺）。

Raf激酶抑制劑

【0267】本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係Raf激酶抑制劑。

【0268】如本文所用，術語「RAF激酶」係指由三種同種型（C-Raf、B-Raf和A-Raf）組成的哺乳動物絲胺酸/蘇胺酸激酶的成員，並且包括每種同種型的同源二聚體以及同種型之間的異源二聚體（例如，C-Raf/B-Raf異源二聚體）。

【0269】如本文所用，術語「Raf激酶抑制劑」係指能夠負調節或抑制Raf家族激酶的一個或多個成員的全部或部分酶活性，或者能夠破壞Raf同源二聚體或異源二聚體形成抑制活性的化合物。

【0270】在一個實施方式中，Raf激酶抑制劑包括但不限於康奈非尼（encorafenib）、索拉非尼（sorafenib）、利法非尼（lifirafenib）、維莫非尼（vemurafenib）、達拉菲尼（dabrafenib）、PLX-8394（N-(3-(5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3a,7a-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺）、Raf-709（N-(2-甲基-5,-味啉代-6'-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)-[3,3'-聯吡啶]-5-基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺）、LXH254（N-(3-(2-(2-羥基乙氧基)-6- 味啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)異菸醯胺）、LY3009120（1-(3,3-二甲基丁基)-3-(2-氟-4-甲基-5-(7-甲基-2-(甲基胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)脲）、Tak-632（N-(7-氰基-6-(4-氟-3-(2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)苯氧基)苯并[d]噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺）、CEP-32496（1-(3-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)異噁唑-3-基)脲）、CCT196969（1-(3-(三級丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-((3-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啉-8-

基)氧基)苯基)脲）、以及RO5126766（N-[3-氟-4-[[4-甲基-2-側氧基-7-(2-嘧啶基氧基)-2H-1-苯并哌喃-3-基]甲基]-2-吡啶基]-N'-甲基-磺醯胺）。

【0271】 在一個實施方式中，Raf激酶抑制劑係康奈非尼。在一個實施方式中，Raf激酶抑制劑係索拉非尼。在一個實施方式中，Raf激酶抑制劑係利法非尼。

SHP2抑制劑

【0272】 本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係SHP2抑制劑。

【0273】 用於本文提供之方法的示例性SHP2抑制劑包括但不限於SHP-099（6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡啡-2-胺二鹽酸鹽）、RMC-4550（[3-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡啡-2-基]甲醇）、TNO155、(3S,4S)-8-[6-胺基-5-(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氫硫基吡啡-2-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺）、和沃西普羅他布（vociprotafib）（RMC-4630 - 革命醫藥公司（Revolution Medicine））。在一個實施方式中，用於本文提供之方法的SHP抑制劑係沃西普羅他布（革命醫藥公司）。

【0274】 在另一個實施方式中 ，用於本文提供之方法的示例性SHP2抑制劑包括但不限於3-[(1R,3R)-1-胺基-3-甲氧基-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-吡啡甲醇（CAS 2172651-08-8）、3-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-[(2,3-二氯苯基)硫代]-5-甲基-2-吡啡甲醇（CAS 2172652-13-8）、3-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(3-羥基-1-氮雜環丁烷基)-4-吡啶基]硫代]-5-甲基-2-吡啡甲醇（CAS 2172652-38-7）、以及6-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)硫代]-3-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基-2-吡啡甲醇（CAS 2172652-48-9）。

【0275】在另一個實施方式中，用於本文提供之方法的示例性SHP2抑制劑包括但不限於1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-4-甲基-4-哌啶胺（CAS 2240981-75-1）、(1R)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺（CAS 2240981-78-4）、(3S,4S)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺（CAS 2240982-45-8）、(3S,4S)-8-[7-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)硫代]吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺（CAS 2240982-57-2）、4-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-2-甲醇（CAS 2240982-69-6）、7-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)硫代]-4-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-2-甲醇（CAS 2240982-73-2）、以及(3S,4S)-8-[7-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)硫代]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺（CAS 2240982-77-6）。

【0276】在一個實施方式中，用於本文提供之方法的SHP抑制劑係(1R)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺（CAS 2240981-78-4）。

【0277】在另一個實施方式中，用於本文提供之方法的示例性SHP2抑制劑包括但不限於3-[(1R)-1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-羥基-2-吡啶甲醇（CAS 2238840-54-3）、3-[(1R)-1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-[(2,3-二氯苯基)硫代]-5-羥基-2-吡啶甲醇（CAS 2238840-56-5）、5-[(1R)-1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-2-(2,3-二氯苯基)-3-吡啶醇（CAS 2238840-58-7）、3-[(1R)-1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-吡啶甲醇（CAS 2238840-60-1）、(1R)-8-[6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3-吡啶基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺（CAS 2238840-62-3）、3-[(1R)-1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-[(2,3-二氯苯基)硫代]-5-

甲基-2-吡啶甲醇（CAS 2238840-63-4）、(1R)-8-[6-[(2,3-二氯苯基)硫代]-5-甲基-3-吡啶基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺（CAS 2238840-64-5）、5-(4-胺基-4-甲基-1-哌啶基)-2-[(2,3-二氯苯基)硫代]-3-吡啶醇（CAS 2238840-65-6）、5-[(1R)-1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-2-[(2,3-二氯苯基)硫代]-3-吡啶醇（CAS 2238840-66-7）、6-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)硫代]-3-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5-羥基-2-吡啶甲醇（CAS 2238840-67-8）、3-(4-胺基-4-甲基-1-哌啶基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-羥基-2-吡啶甲醇（CAS 2238840-68-9）、3-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-吡啶甲醇（CAS 2238840-69-0）、6-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)硫代]-3-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基-2-吡啶甲醇（CAS 2238840-70-3）、3-(4-胺基-4-甲基-1-哌啶基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-吡啶甲醇（CAS 2238840-71-4）、6-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)硫代]-3-(4-胺基-4-甲基-1-哌啶基)-2-吡啶甲醇（CAS 2238840-72-5）、5-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)硫代]-2-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基-3-吡啶甲醇（CAS 2238840-73-6）、2-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-3-吡啶甲醇（CAS 2238840-74-7）、3-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-羥基-2-吡啶甲醇（CAS 2238840-75-8）、以及2-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)氫硫基]-5-[(3S,4S)-4-胺基-3- 甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-6-(羥基甲基)吡啶-3-醇。

【0278】在一個實施方式中，用於本文提供之方法的SHP抑制劑係3-[(1R)-1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-[(2,3-二氯苯基)硫代]-5-羥基-2-吡啶甲醇（CAS 2238840-56-5）。

【0279】在一個實施方式中，用於本文提供之方法的SHP2抑制劑係US 10,590,090 B2、US 2020/017517 A1、US 2020/017511 A1或WO 2019/075265 A1

中揭露的抑制劑，它們各自藉由引用以其全文併入本文。

SOS1抑制劑

【0280】 本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係SOS1抑制劑。

【0281】 用於本文提供之方法的示例性SOS1抑制劑包括但不限於BI 3406（N-[(1R)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]-7-甲氧基-2-甲基-6-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]氧基喹唑啉-4-胺）和BI 1701963。

Src激酶抑制劑

【0282】 本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係Src激酶抑制劑。

【0283】 如本文所用，術語「Src激酶」係指哺乳動物非受體酪胺酸激酶家族的成員，其包括：Src、Yes、Fyn和Fgr（SrcA子家族）；Lck、Hck、Blk和Lyn（SrcB子家族）和Frk子家族。

【0284】 如本文所用，術語「Src激酶抑制劑」係指能夠負調節或抑制Src激酶的一個或多個成員的全部或部分酶活性的化合物。

【0285】 用於本文提供之方法的示例性Src激酶抑制劑包括但不限於達沙替尼（dasatinib）、帕納替尼（ponatinib）、凡德他尼（vandetanib）、波舒替尼（bosutinib）、沙拉替尼（saracatinib）、KX2-391（N-苄基-2-(5-(4-(2-味啉代乙氧基)苯基)吡啶-2-基)乙醯胺）、SU6656（(Z)-N,N-二甲基-2-側氧基-3-((4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-2-基)亞甲基)吲哚啉-5-磺醯胺）、PP 1（1-(三級丁基)-3-(對甲苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺）、WH-4-023（2,6-二甲基苯基(2,4-二甲氧基苯基)(2-((4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基甲酸酯）、以及KX-01（N-苄基-

2-(5-(4-(2-味啉代乙氧基)苯基)吡啶-2-基)乙醯胺）。

【0286】 在一個實施方式中，Src激酶抑制劑係達沙替尼。在一個實施方式中，Src激酶抑制劑係沙拉替尼。在一個實施方式中，Src激酶抑制劑係帕納替尼。在一個實施方式中，Src激酶抑制劑係凡德他尼。在一個實施方式中，Src激酶抑制劑係KX-01。

化學治療劑

【0287】 本文提供的是如實施方式447-460中任一項所述之方法，該方法進一步包括同時、分開或依次投與有效量的第二化合物，其中該第二化合物係一種或多種化學治療劑。

【0288】 用於本文提供之方法的示例性化學治療劑包括但不限於亞葉酸鈣（leucovorin calcium）（亞葉酸鈣（calcium folinate））、5-氟尿嘧啶、伊立替康、奧沙利鉑、順鉑、卡鉑、培美曲塞、多西紫杉醇、紫杉醇、吉西他濱、長春瑞濱、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、以及胺甲喋呤。

定義

【0289】 提供以下定義以幫助理解本揭露的範圍。

【0290】 除非另外指明，否則在本說明書和申請專利範圍中使用的表示成分的量、反應條件等的所有數字均應被理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。因此，除非指明相反情況，否則以下說明書和所附申請專利範圍中提出的數字參數係近似值，其可以根據在它們各自的測試測量中發現的標準差而變化。

【0291】 如本文所用，如果任何變數在化學式中出現多於一次，則其在每次出現時的定義獨立於其在每一次其他出現時的定義。如果化學結構和化學名稱衝突，則化學結構將確定化合物的身份。

立體異構物

【0292】 本揭露的化合物可以含有例如雙鍵、一個或多個不對稱碳原子、

和具有受阻旋轉的鍵，並且因此可以作為立體異構物如雙鍵異構物（即，幾何異構物（E/Z））、鏡像異構物、非鏡像異構物、和限制構形異構物存在。因此，除非明確確定了立體化學，否則本揭露的範圍應被理解為涵蓋所示化合物的所有可能的立體異構物，包括本文揭露的任何化學結構（全部或部分）的立體異構物純的形式（例如，幾何異構物純的、鏡像異構物純的、非鏡像異構物純的、和限制構形異構物純的）和立體異構物混合物（例如，幾何異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、和限制構形異構物的混合物，或前述任一種的混合物）。

【0293】 如果未用例如粗線或虛線指示結構或結構的一部分的立體化學，則該結構或結構的一部分應被解釋為涵蓋其所有立體異構物。如果用例如粗線或虛線指示結構或結構的一部分的立體化學，則該結構或結構的一部分應被解釋為僅涵蓋所示立體異構物。用波浪線繪製的鍵表示涵蓋兩種立體異構物。請勿將其與垂直於鍵繪製的表示基團與分子其餘部分的附接點的波浪線相混淆。

【0294】 如本文所用，術語「立體異構物」或「立體異構物純的」化合物係指化合物的一種立體異構物（例如，幾何異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物和限制構形異構物），其基本上不含該化合物的其他立體異構物。例如，具有一個手性中心的立體異構物純的化合物將基本上不含該化合物的鏡像鏡像異構物，並且具有兩個手性中心的立體異構物純的化合物將基本上不含該化合物的其他鏡像異構物或非鏡像異構物。典型的立體異構物純的化合物包含按重量計大於約80%的化合物的一種立體異構物和按重量計等於或小於約20%的化合物的其他立體異構物、按重量計大於約90%的化合物的一種立體異構物和按重量計等於或小於約10%的化合物的其他立體異構物、按重量計大於約95%的化合物的一種立體異構物和按重量計等於或小於約5%的化合物的其他立體異構物、或按重量計大於約97%的化合物的一種立體異構物和按重量計等於或小於約3%的化合物的其他立體異構物。

【0295】本揭露還涵蓋包含立體異構物純的形式的藥物組成物以及本文揭露的任何化合物的立體異構物純的形式之用途。此外，本揭露還涵蓋包含本文揭露的任何化合物的立體異構物混合物的藥物組成物以及所述藥物組成物或立體異構物混合物之用途。該等立體異構物或其混合物可以根據本領域熟知之方法和本文揭露之方法合成。可以使用標準技術（例如手性柱或手性拆分劑）來拆分立體異構物混合物。此外，本揭露涵蓋藥物組成物，該等藥物組成物包含本文揭露的任何化合物和本文揭露的一種或多種其他活性藥劑的混合物。參見，例如Jacques等人, Enantiomers, Racemates and Resolutions [鏡像異構物、外消旋物和拆分]（Wiley-Interscience [威利國際科學出版社], 紐約, 1981）；Wilen等人, *Tetrahedron* [四面體] 33:2725；Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds [碳化合物的立體化學]（McGraw-Hill [麥格勞希爾出版社], 紐約, 1962）；以及Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions [拆分劑和光學拆分的表], 第268頁（Eliel編輯, Univ. of Notre Dame Press [聖母大學出版社], 巴黎聖母院（Notre Dame）, 印第安那州, 1972）。

互變異構物

【0296】如熟悉該項技術者已知的，本文揭露的某些化合物可以以一種或多種互變異構物形式存在。因為一種化學結構僅可以用於代表一種互變異構物形式，所以為方便起見應理解為提及具有給定結構式的化合物包括具有所述結構式的其他互變異構物。因此，本揭露的範圍應被理解為涵蓋本文揭露的化合物的所有互變異構物形式。

同位素標記的化合物

【0297】此外，本揭露的範圍包括本文揭露的化合物的所有藥學上可接受的同位素標記的化合物，例如具有式I的化合物，其中一個或多個原子被具有相同原子數但原子質量或質量數不同於自然界通常發現的原子質量或質量數的原

子替代。適合包含在本文揭露的化合物中的同位素的實例包括氫的同位素，例如^{2}H和^{3}H；碳的同位素，例如^{11}C、^{13}C和^{14}C；氯的同位素，例如^{36}Cl；氟的同位素，例如^{18}F；碘的同位素，例如^{123}I和^{125}I；氮的同位素，例如^{13}N和^{15}N；氧的同位素，例如^{15}O、^{17}O和^{18}O；磷的同位素，例如^{32}P；和硫的同位素，例如^{35}S。某些同位素標記的具有式I的化合物（例如，摻入放射性同位素的那些化合物）可用於藥物和/或底物組織分佈研究。鑒於易於摻入以及即用的檢測方式，放射性同位素氚（^{3}H）和碳-14（^{14}C）特別可用於該目的。用同位素（例如氘，^{2}H或D）取代可以得到源自較高代謝穩定性的某些治療優勢（例如，延長的體內半衰期或降低的劑量要求），並且因此在一些情況下可以是有利的。例如，用正電子發射同位素（例如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N）取代可以用於正電子發射斷層掃描（PET）研究，以檢查靶佔有率。本文揭露的化合物中的同位素標記的化合物通常可以藉由熟悉該項技術者已知的常規技術，或藉由與所附一般合成方案和實例中描述的那些方法類似之方法，使用適當的同位素標記的試劑代替先前採用的未經標記的試劑來製備。

溶劑化物

【0298】 如上所討論，本文揭露的化合物及其立體異構物、互變異構物和同位素標記的形式或前述任一種的藥學上可接受的鹽可以以溶劑化或非溶劑化形式存在。

【0299】 如本文所用，術語「溶劑化物」係指包含如本文所述之化合物或其藥學上可接受的鹽以及化學計量用量或非化學計量用量的一種或多種藥學上可接受的溶劑分子的分子複合物。如果溶劑係水，則溶劑化物被稱為「水合物」。

【0300】 因此，本揭露的範圍應被理解為涵蓋本文揭露的化合物的所有溶劑及其立體異構物、互變異構物和同位素標記的形式或前述任一種的藥學上可接受的鹽。

其他定義

【0301】本章節將定義用於描述本文揭露的化合物、組成物和用途的範圍的另外的術語。

【0302】術語「芳基」係指環部分中具有6-20個碳原子的芳族烴基。典型地，芳基係具有6-20個碳原子的單環、雙環或三環芳基。此外，如本文所用，術語「芳基」係指芳族取代基，其可以是單個芳族環，或稠合在一起的多個芳族環。非限制性實例包括苯基、萘基或四氫萘基，其各自可以視需要被1-4個取代基取代，例如烷基、三氟甲基、環烷基、鹵素、羥基、烷氧基、醯基、烷基-C(O)-O-、芳基-O-、雜芳基-O-、胺基、硫醇、烷基-S-、芳基-S-- 硝基、氰基、羧基、烷基-O-C(O)--、胺基甲醯基、烷基-S(O)-、磺醯基、磺醯胺基、苯基、以及雜環烷基。

【0303】術語「烷基」係指含有指定數目的碳原子的飽和直鏈烴或飽和支鏈烴。例如，C_3烷基意指具有3個碳原子的烷基基團（例如，正丙基或異丙基）。例如，C_{1-6}烷基係指具有1至6個碳原子的烷基基團。在指示範圍的情況下，設想了該範圍的所有成員以及該範圍內的所有子組。例如，C_{1-6}烷基包括具有1、2、3、4、5、或6個碳原子（或前述的任何組合），以及指定範圍內的所有子組（例如，1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、2-3、2-4、2-5、2-6、3-4、3-5、3-6、4-5、4-6、或5-6個碳原子、或前述範圍的任何組合）的烷基基團。「C_{1-4}烷基」包括例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、或三級丁基。烷基基團的非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、正戊基和正己基。

【0304】術語伸烷基（例如，「C_{1-4}伸烷基」和「C_{1-6}伸烷基」）係指如本文定義的含有指定數目的碳原子（例如，1至4個、或1至6個碳原子）的直鏈或支鏈二價烷基基團。伸烷基的代表性實例包括但不限於亞甲基、伸乙基、正伸丙基、異伸丙基、正伸丁基、二級伸丁基、異伸丁基、三級伸丁基、正伸戊基、異伸戊

基、新伸戊基、正伸己基等。

【0305】術語「烯基」係指含有指定數目的碳原子並具有一個或多個碳-碳雙鍵的直鏈或支鏈烴。例如，C_3烯基意指具有3個碳原子的烯基基團（例如，1-丙烯基或2-丙烯基）。例如，C_{2-6}烯基係指具有2至6個碳原子的烯基基團。在指示範圍的情況下，設想了該範圍的所有成員以及該範圍內的所有子組。例如，C_{2-6}烯基包括具有2、3、4、5、或6個碳原子（或前述的任何組合），以及指定範圍內的所有子組（例如，2-3、2-4、2-5、2-6、3-4、3-5、3-6、4-5、4-6、或5-6個碳原子、或前述範圍的任何組合）的烯基基團。C_{2-4}烯基包括例如，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、或3-丁烯基。烯基基團的非限制性實例包括乙烯基（ethenyl、vinyl）、1-丙烯基、2-丙烯基（烯丙基）、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基和5-己烯基。

【0306】術語「炔基」係指含有指定數目的碳原子並具有一個或多個碳-碳三鍵的直鏈或支鏈烴。例如，C_3炔基意指具有3個碳原子的炔基基團。例如，C_{2-6}炔基係指具有2至6個碳原子的炔基基團。在指示範圍的情況下，設想了該範圍的所有成員以及該範圍內的所有子組。例如，C_{2-6}炔基包括具有2、3、4、5、或6個碳原子（或前述的任何組合），以及指定範圍內的所有子組（例如，2-3、2-4、2-5、2-6、3-4、3-5、3-6、4-5、4-6、或5-6個碳原子、或前述範圍的任何組合）的任何炔基基團。為了說明，C_{2-4}炔基包括例如，乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、或3-丁炔基。炔基基團的非限制性實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基。

【0307】術語「烷氧基（alkoxy和alkoxyl）」可互換並且是指—O-烷基基團，其中該烷基基團如本文別處所定義。例如，C_3烷氧基基團意指具有3個碳原

子的烷氧基基團（例如，$OCH_2CH_2CH_3$）。在指示範圍的情況下，設想了該範圍的所有成員以及該範圍內的所有子組。例如，C_{1-6}烷氧基包括具有2、3、4、5、或6個碳原子（或前述的任何組合），以及指定範圍內的所有子組（例如，2-3、2-4、2-5、2-6、3-4、3-5、3-6、4-5、4-6和5-6個碳原子、或前述的任何組合）的烷氧基基團。烷氧基基團的非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙基氧基（異丙氧基）、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基和三級丁氧基。

【0308】 術語「環烷基」係指含有指定數目的碳原子的飽和碳環分子。如本文所用，術語「C_{3-8}環烷基」或「C_{3-7}環烷基」係指飽和碳環分子，其中環狀框架具有3至8個碳或3至7個碳。C_{3-8}環烷基的代表性實例包括但不限於環丙基和環丁基。

【0309】 術語環伸烷基（例如，「C_{3-7}環伸烷基」）係指如本文定義的含有指定數目的碳原子（例如，3至7個碳原子）的飽和碳環二價基團。環伸烷基的代表性實例包括但不限於環伸丙基、環伸丁基、環伸戊基、環伸己基等。

【0310】 術語「氰基」係指—CN基團。

【0311】 如本文所用，作為化學基團的另一個術語前綴的術語「氘代」係指化學基團的修飾，其中一個或多個氫原子被氘（「D」或「^2H」）取代。例如，術語「C_{1-4}氘代烷基」係指如本文定義的C_{1-4}烷基，其中一個或多個氫原子被D取代。C_{1-4}氘代烷基的代表性實例包括但不限於$-CH_2D$、$-CHD_2$、$-CD_3$、$-CH_2CD_3$、$-CDHCD_3$、$-CD_2CD_3$、$-CH(CD_3)_2$、$-CD(CHD_2)_2$和$-CH(CH_2D)(CD_3)$。

【0312】 如本文所用，術語「鹵素」係指-F、-Cl、-Br或-I。

【0313】 如本文所用，作為化學基團的另一個術語前綴的術語「鹵代」係指化學基團的修飾，其中一個或多個氫原子被如本文定義的鹵素取代。鹵素在每次出現時係獨立選擇的。例如，如本文定義的術語「C_{1-4}鹵代烷基」係指C_{1-4}烷基，其中一個或多個氫原子被鹵素取代。C_{1-4}鹵代烷基的代表性實例包括但不限於-

CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CHFCl、-CH_2CF_3、-$CFHCF_3$、-CF_2CF_3、-$CH(CF_3)_2$、-$CF(CHF_2)_2$和-$CH(CH_2F)(CF_3)$。

【0314】術語「鹵代烷基」係指烷基基團，其中一個或多個氫原子被鹵素替代。鹵素在每次出現時係獨立選擇的。該術語包括例如，單鹵代烷基（例如，CH_2F、$CH(CH_2F)CH_3$）、二鹵代烷基（例如，CHF_2、$CH(CHF_2)CH_3$）、三鹵代烷基（例如，CF_3、$CH(CF_3)CH_3$）和多鹵代烷基（例如，$CF(CF_3)CH_3$）。鹵代烷基基團可以是或可以不是全鹵化的（例如全氟化的，例如$CF(CF_3)CF_3$）。例如，術語「$C_{1\text{-}4}$鹵代烷基」係指$C_{1\text{-}4}$烷基，其中一個或多個氫原子被鹵素取代。為了說明，$C_{1\text{-}4}$鹵代烷基包括例如，CH_2F、CHF_2、CF_3、CHFCl、CH_2CF_3、$CFHCF_3$、CF_2CF_3、$CH(CF_3)_2$、$CF(CHF_2)_2$、$CH(CH_2F)(CF_3)$、CH_2Cl、$CHCl_2$、CCl_3、CHFCl、CH_2CCl_3、$CClHCCl_3$、CCl_2CCl_3、$CH(CCl_3)_2$、$CCl(CHCl_2)_2$、$CH(CH_2Cl)CCl_3$和$CH_2CF(CH_3)_2$。

【0315】術語鹵代伸烷基係指二價鹵代烷基基團，其中一個或多個氫原子被鹵素替代（例如，「$C_{1\text{-}4}$鹵代伸烷基」和「$C_{1\text{-}6}$鹵代伸烷基」）。鹵代伸烷基的代表性實例包括但不限於-CHF-、-CF_2-、-CHCl-、-CH_2CF_2-、-CF_2CF_2-、-CHCl-、-CCl_2-、-CFCl-等。

【0316】術語「鹵代烷氧基（haloalkoxy和haloalkoxyl）」可互換並且是指烷氧基基團，其中一個或多個氫原子被鹵素替代。鹵素在每次出現時係獨立選擇的。該術語包括單鹵代烷氧基（例如，OCH_2F、$OCH(CH_2F)CH_3$）、二鹵代烷氧基（例如，$OCHF_2$、$OCH(CHF_2)CH_3$）、三鹵代烷氧基（例如，OCF_3、$OCH(CF_3)CH_3$）和多鹵代烷氧基（例如，$OCF(CF_3)CH_3$）。鹵代烷氧基基團可以是或可以不是全鹵化的（例如全氟化的，例如$OCF(CF_3)CF_3$）。例如，術語「$C_{1\text{-}4}$鹵代烷氧基」係指如本文定義的$C_{1\text{-}4}$烷氧基，其中一個或多個氫原子被鹵素取代。$C_{1\text{-}4}$鹵代烷氧基的代表性實例包括OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCHFCl、OCH_2CF_3、$OCFHCF_3$、

OCF_2CF_3、$OCH(CF_3)_2$、$OCF(CHF_2)_2$、$OCH(CH_2F)(CF_3)$、OCH_2Cl、$OCHCl_2$、OCF_3、OCHFCl、OCH_2CCl_3、$OCClHCCl_3$、$OCCl_2CCl_3$、$OCH(CCl_3)_2$、$OCCl(CHCl_2)_2$、$OCH(CH_2Cl)CCl_3$和$OCH_2CF(CH_3)_2$。

【0317】 如本文所用，術語「雜芳基」係指具有1至8個選自N、O和S的雜原子的5-20員單環或雙環或三環芳族環系統。在某些較佳的方面中，雜芳基係5-10員環系統（例如，5-7員單環、8-10員雙環或11-14員三環）或5-7員環系統。示例性單環雜芳基基團包括2-或3-噻吩基，2-或3-呋喃基，2-或3-吡咯基，2-、4-或5-咪唑基，3-、4-或5-吡唑基，2-、4-或5-噻唑基，3-、4-或5-異噻唑基，2-、4-或5-噁唑基，3-、4-或5-異噁唑基，3-或5-1,2,4-三唑基，4-或5-1,2,3-三唑基，四唑基，2-、3-或4-吡啶基，3-或4-嗒吡基，3-、4-或5-吡吡基，2-吡吡基，以及2-、4-和5-嘧啶基。示例性雙環雜芳基基團包括1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-異喹啉基，2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基，1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-異喹啉基，1-、2-、4-、5-、6-、7-或8-苯并咪唑基，以及1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基。

【0318】 術語「雜芳基」也指其中雜芳族環與一個或多個芳基、脂環族或雜環烷基環稠合的基團。

【0319】 如本文所用，術語「雜環烷基」係指飽和或不飽和的非芳族環或環系統，例如，其為4、5、6或7員單環系統，7、8、9、10、11或12員雙環系統，或10、11、12、13、14或15員三環系統，並且含有至少一個選自O、S和N的雜原子，其中N和S也可以視需要被氧化成各種氧化態。雜環基可以在雜原子或碳原子處附接。雜環烷基可以包括稠合或橋接環以及螺環。例如，具有總計5個原子和2個獨立地選自N、O和S的雜原子的雜環烷基基團係指具有3個碳原子和2個雜原子的環，其中該環的每個雜原子獨立地是N、O、或S。在指示範圍的情況下，設想了該範圍的所有成員以及該範圍內的所有子組。例如，具有總計5-7個環原子和1-3個獨立地選自N、O和S的雜原子的雜環烷基基團包括具有總計5、6或7個

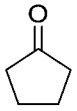
原子（或前述的任何組合），以及指定範圍內的所有子組（例如，總計5-6或6-7個環原子、或前述的任何組合）的環，其中該環中的1、2或3個原子係雜原子並且每個雜原子獨立地選自N、O和S。因此，具有總計5-7個環原子和1-3個獨立地選自N、O和S的雜原子的雜環烷基涵蓋含有例如，4個碳原子和1個雜原子、3個碳原子和2個雜原子、2個碳原子和3個雜原子、5個碳原子和1個雜原子、4個碳原子和2個雜原子、3個碳原子和3個雜原子、6個碳原子和1個雜原子、5個碳原子和2個雜原子、以及4個碳原子和3個雜原子的環，其中前述的每個雜原子獨立地選自N、O和S。雜環烷基基團的非限制性實例包括但不限於氮丙啶基、環氧乙烷基、硫雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡唑啶基、咪唑啶基、異噁唑啶基、噁唑啶基、異四氫噻唑基、四氫噻唑基、氧硫雜環戊烷基（oxathiolidinyl）、哌啶基、四氫哌喃基、四氫噻喃基、哌咔基、二噁烷基、二噻烷基、味啉基、硫代味啉基、氮雜環庚烷基、六氫-1*H*-吡咯咔基和1,4-二氮雜環庚烷基。

【0320】 術語「羥基（hydroxy和hydroxyl）」可互換並且是指—OH基團。

【0321】 術語「羥基烷基（hydroxyalkyl或hydroxylalkyl）」係指含有指定數目的碳原子、被一個或兩個羥基基團（代替氫）取代的飽和直鏈烷基或飽和支鏈烷基，條件係如果存在兩個羥基基團，則它們不位於相同碳原子上。羥基烷基的非限制性實例包括但不限於羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1-(羥基甲基)-2- 甲基丙基、2-羥基丁基、3-羥基丁基、4-羥基丁基、2,3-二羥基丙基、1-(羥基甲基)-2-羥基乙基、2,3-二羥基丁基、3,4-二羥基丁基等。

【0322】 術語「羥基伸烷基（hydroxyalkylene或hydroxylalkylene）」係指含有指定數目的碳原子、被一個或兩個羥基基團（代替氫）取代的飽和直鏈伸烷基或飽和支鏈伸烷基，條件係如果存在兩個羥基基團，則它們不位於相同碳原子上。羥基伸烷基的非限制性實例包括但不限於羥基亞甲基、2-羥基伸乙基、2-羥

基伸丙基、3-羥基伸丙基、1-(羥基甲基)-2- 甲基伸丙基、2-羥基伸丁基、3-羥基伸丁基、4-羥基伸丁基、2,3-二羥基伸丙基、1-(羥基甲基)-2-羥基伸乙基、2,3-二羥基伸丁基、3,4-二羥基伸丁基等。

【0323】 術語「側氧基」係指藉由雙鍵與另一個原子連接的取代基氧原子（例如，=O）。例如，環戊基環上的側氧基取代基可以描繪為：  。

【0324】 如本文所用，術語「藥學上可接受的」係指通常公認用於在受試者（特別是人）中使用。

【0325】 如本文所用，術語「藥學上可接受的鹽」係指藥學上可接受的並且具有母體化合物的所需藥理活性的化合物的鹽。這樣的鹽包括：(1) 用無機酸（例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等）形成的酸加成鹽；或用有機酸（例如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸等）形成的酸加成鹽；或 (2) 當母體化合物中存在的酸性質子被金屬離子（例如鹼金屬離子、鹼土離子、或鋁離子）替代時形成的鹽；或與有機鹼（例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺、二環己基胺等）配位形成的鹽。這樣的鹽的另外的實例可以在Berge等人, *J. Pharm.Sci.* [藥物科學雜誌] 66(1):1-19 (1977) 中發現。還參見Stahl等人, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use [藥用鹽：特性、選擇和用途], 第2次修訂版本 (2011)。

【0326】 如本文所用，術語「藥學上可接受的賦形劑」係指可以與本文揭露的化合物或鹽組合以製備藥物組成物或配製物的多種成分。典型地，賦形劑包括但不限於稀釋劑、著色劑、媒介物、抗黏劑、助流劑、崩散劑、調味劑、塗覆劑、黏合劑、甜味劑、潤滑劑、吸附劑、防腐劑等。

【0327】 如本文所用，術語「受試者」係指人和哺乳動物，包括但不限於

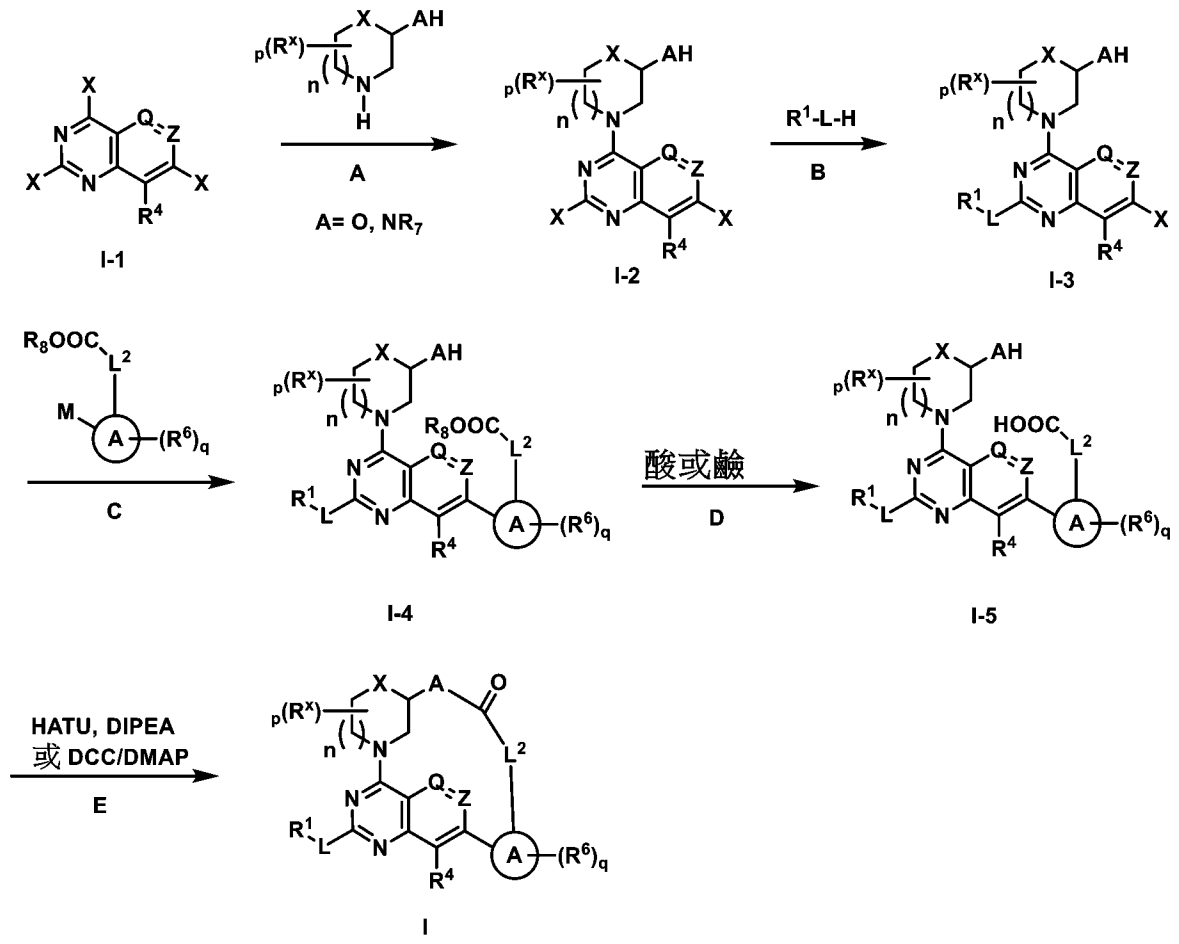
靈長類、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠和小鼠。在一個實施方式中，受試者係人。

【0328】 如本文所用，術語「治療有效量」係指本文揭露的化合物的量，該量將引起研究人員、獸醫、醫師或其他臨床醫生所尋求的組織、系統或受試者的生物學或醫學反應。

一般合成程序

【0329】 本文提供的化合物可以根據本章節和以下章節中所述之程序合成。如熟悉該項技術者所理解的，本文所述之合成方法僅是示例性的，並且本文揭露的化合物還可以利用替代性合成策略藉由備用途徑來合成。應當理解，本文提供的一般合成程序和具體實例僅是說明性的，而不應以任何方式解釋為限制本揭露的範圍。

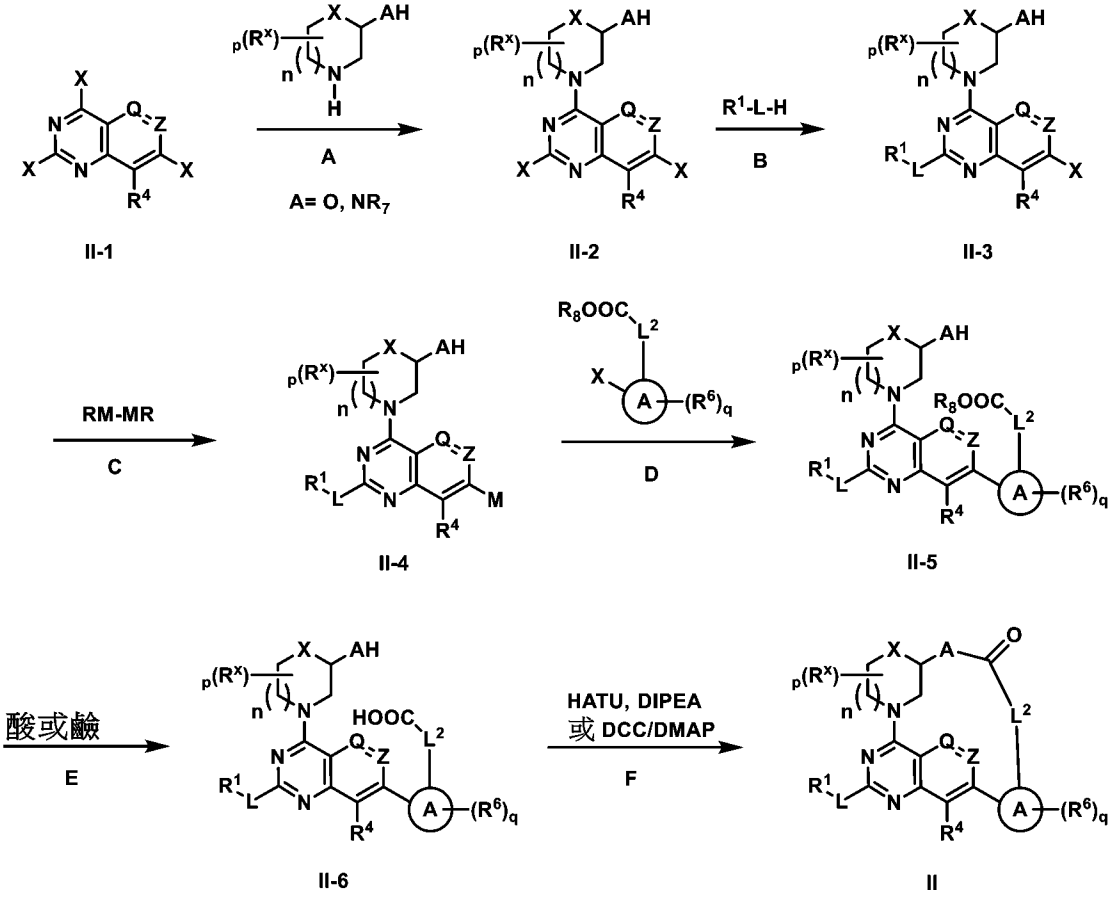
【0330】 通常，可以根據以下方案合成具有式I的化合物。除非另外說明，否則以下方案中使用的任何變數皆為針對式I定義的變數。所有起始材料皆為可商購的（例如，購自默克西格瑪奧德里奇公司（Merck Sigma-Aldrich Inc.）、氟化學公司（Fluorochem Ltd）和愛尼米公司（Enamine Ltd.））；或係本領域已知的並且可以使用普通技術藉由採用已知程序合成。起始材料還可以經由本文揭露的程序合成。對於本章節中討論的方案，合適的反應條件（例如溶劑、反應溫度和試劑）可以在本文提供的實例中找到。



方案I

【0331】 具有式 (**I**) 的化合物可以根據方案**I**製備。在步驟**A**中，化合物 (**I-1**) 與帶有醇或受保護的胺的視需要取代的環胺或脂族胺在溶劑（例如乙腈）中並且在鹼（例如胡寧氏鹼（Hunig's base））的存在下經歷S_NAr反應，以給出化合物 (**I-2**)。在步驟**B**中，化合物 (**I-2**) 與具有式R^1-L-H的親核試劑在溶劑（例如乙腈）中，在鹼（例如胡寧氏鹼）的存在下經歷S_NAr反應，以給出化合物 (**I-3**)。在步驟**C**中，化合物 (**I-3**) 與有機金屬試劑或硼酸（酯）（附接至芳基或雜芳基，帶有末端酯基）偶合，以給出化合物 (**I-4**)。該偶合反應在含或不含鹼（例如磷酸鉀）的情況下，在溶劑或溶劑混合物（例如THF和水）和催化劑（例如cataCXium A Pd G3）中進行。在步驟**D**中，化合物 (**I-4**) 被皂化，以給出化合物 (**I-5**)。該反應在溶劑（例如DCM）中的TFA中或在溶劑混合物（例如THF和水）中的LiOH中進行。在步驟**E**中，化合物 (**I-5**) 在例如HATU和DIPEA或DCC/DMAP的條件

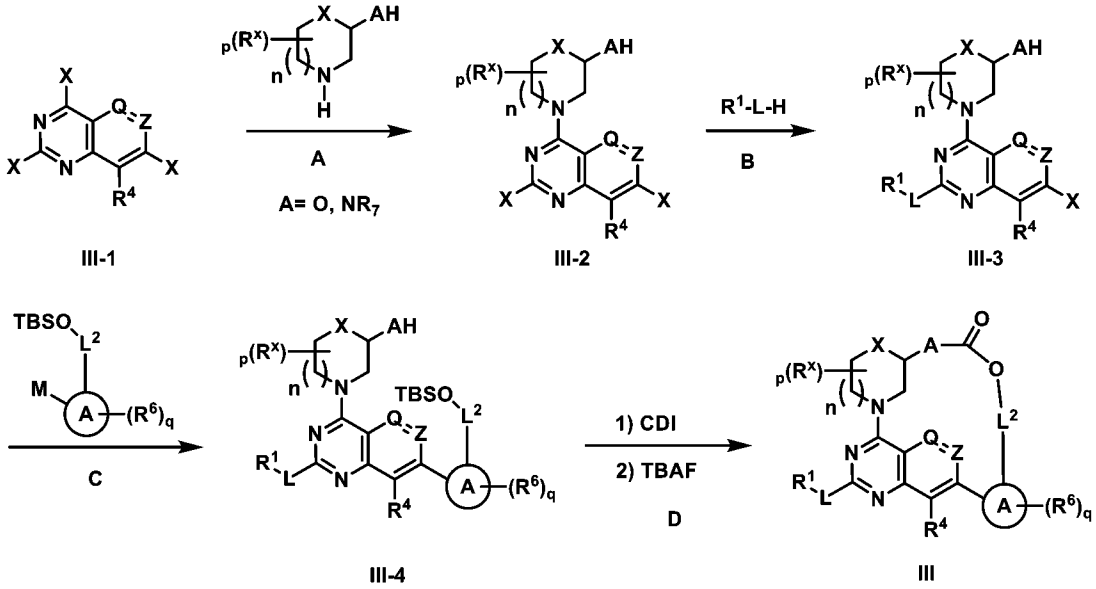
下，在溶劑（例如DMF或二氯甲烷）中被環化，以給出具有式 **(I)** 的化合物。



方案II

【0332】 具有式 **(II)** 的化合物也可以根據方案**II**製備。在步驟**A**中，化合物 **(II-1)** 與帶有醇或受保護的胺的視需要取代的環胺或脂族胺在溶劑（例如乙腈）中並且在鹼（例如胡寧氏鹼）的存在下經歷S_NAr反應，以給出化合物 **(II-2)**。在步驟**B**中，化合物 **(II-2)** 與具有式R^1-L-H的親核試劑在溶劑（例如乙腈）中，在鹼（例如胡寧氏鹼）的存在下經歷S_NAr反應，以給出化合物 **(II-3)**。在步驟**C**中，化合物 **(II-3)** 與有機金屬試劑（例如雙(三丁基錫)）偶合，以給出化合物 **(II-4)**。該偶合反應在含或不含添加劑（例如氯化鋰）的情況下，在溶劑（例如1,4-二噁吅）和催化劑（例如氯[(三環己基膦)-2-(2′-胺基聯苯基)]鈀(II)）中進行。在步驟**D**中，化合物 **(II-4)** 與有機金屬試劑或硼酸（酯）（附接至芳基或雜芳基，帶有末端酯基）偶合，以給出化合物 **(II-5)**。該偶合反應在含或不含鹼（例如磷酸鉀）

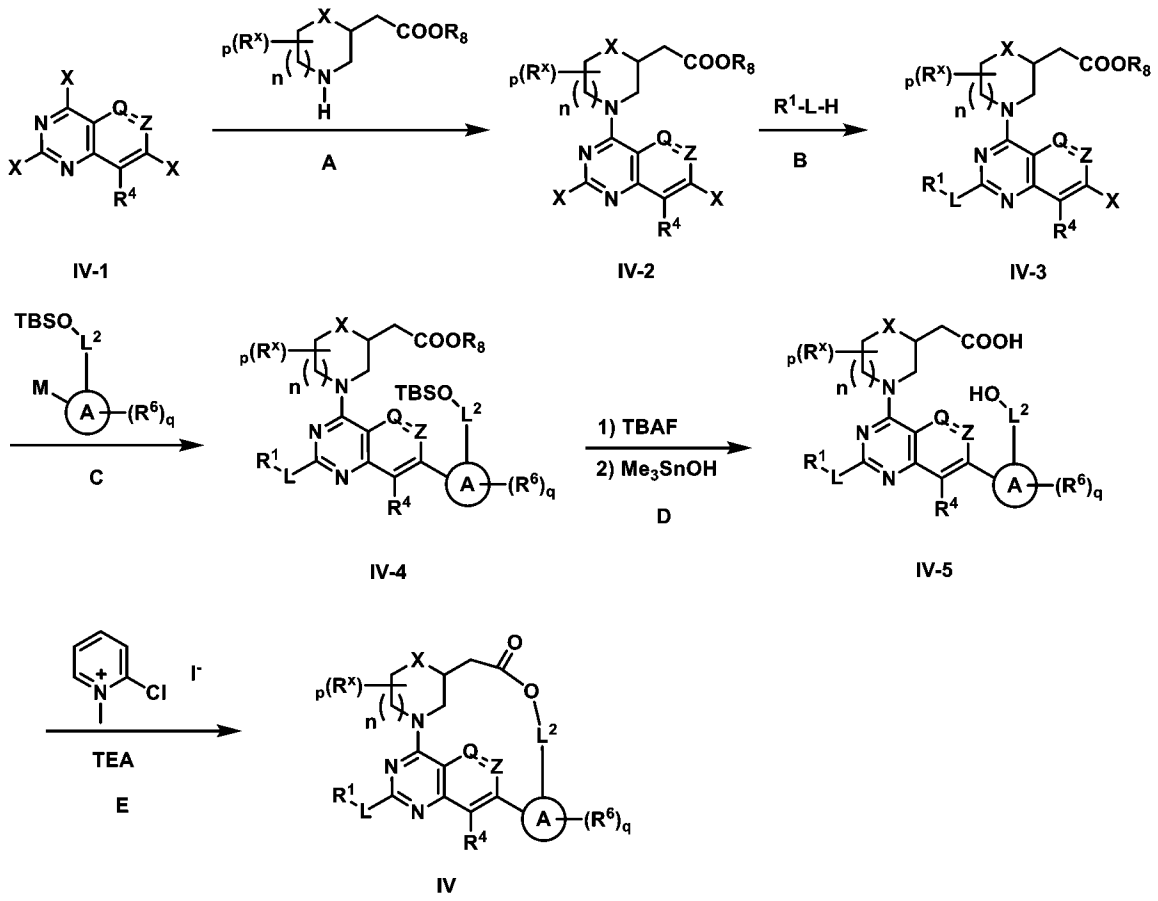
的情況下，在溶劑或溶劑混合物（例如THF和水）和催化劑（例如cataCXium A Pd G3）中進行。在步驟**E**中，化合物 (**II-5**) 被皂化，以給出化合物 (**II-6**)。該反應在溶劑（例如DCM）中的TFA中或在溶劑混合物（例如THF和水）中的LiOH中進行。在步驟**F**中，化合物 (**II-6**) 在例如HATU和DIPEA或DCC/DMAP的條件下，在溶劑（例如DMF或二氯甲烷）中被環化，以給出具有式 (**II**) 的化合物。



方案III

【0333】 具有式 (**III**) 的化合物也可以根據方案**III**製備。在步驟A中，化合物 (**III-1**) 與帶有醇或受保護的胺的視需要取代的環胺或脂族胺在溶劑（例如乙腈）中並且在鹼（例如胡寧氏鹼）的存在下經歷S_NAr反應，以給出化合物 (**III-2**)。在步驟**B**中，化合物 (**III-2**) 與具有式R^1-L-H的親核試劑在溶劑（例如乙腈）中，在鹼（例如胡寧氏鹼）的存在下經歷S_NAr反應，以給出化合物 (**III-3**)。在步驟**C**中，化合物 (**III-3**) 與有機金屬試劑或附接至帶有末端TBS保護的醇的芳基或雜芳基的硼酸（酯）偶合，以給出化合物 (**III-4**)。該偶合反應在含或不含鹼（例如磷酸鉀）的情況下，在溶劑或溶劑混合物（例如THF和水）和催化劑（例如cataCXium A Pd G3）中進行。在步驟**D**中，使化合物 (**III-4**) 與CDI反應，隨後在溶劑（例如THF）中用脫矽烷化試劑（例如TBAF）處理，以給出具有式 (**III**) 的

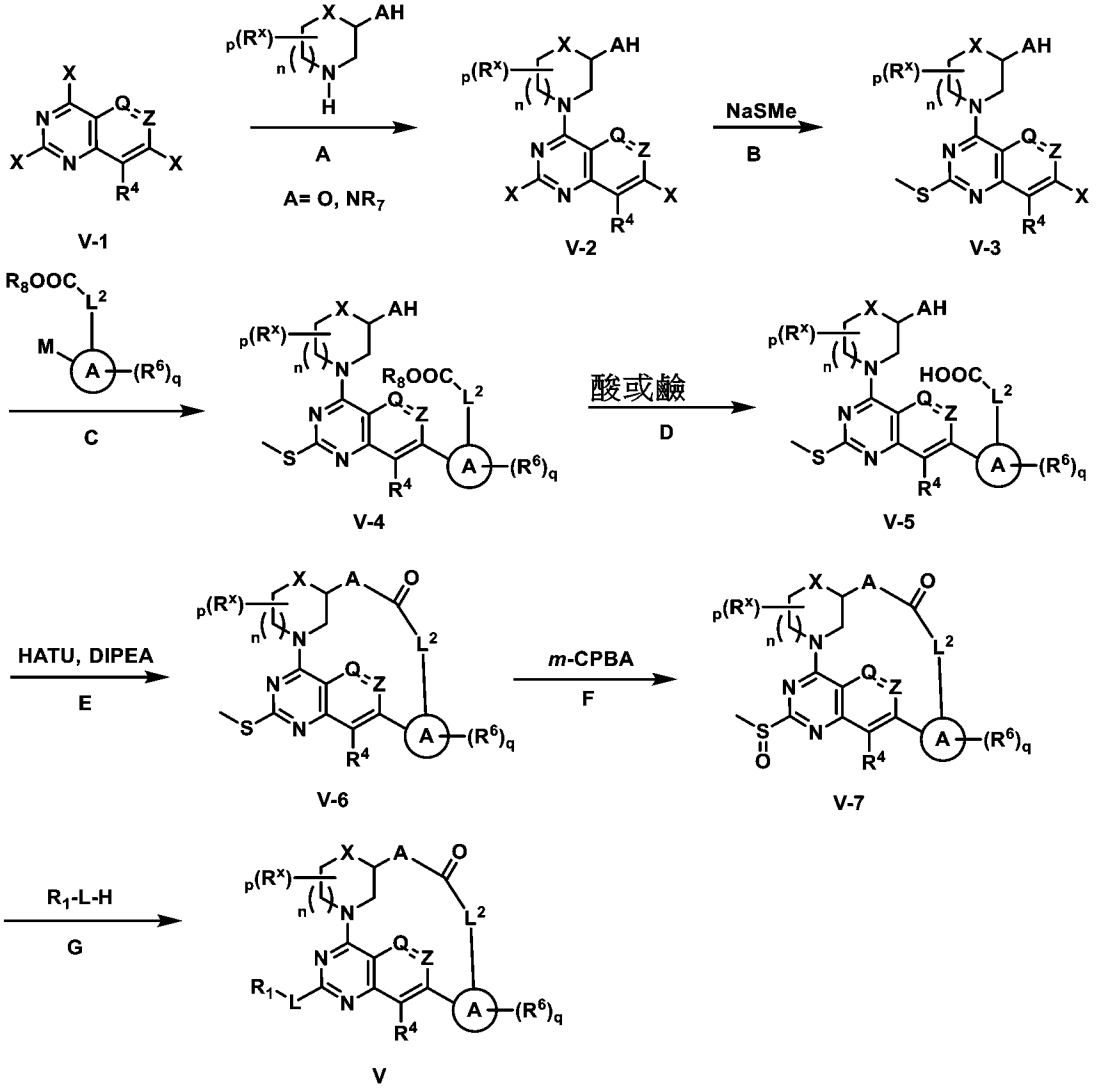
化合物。



方案IV

【0334】 具有式 (**IV**) 的化合物也可以根據方案**IV**製備。在步驟A中，化合物 (**IV-1**) 與帶有末端酯基的視需要取代的環胺或脂族胺在溶劑（例如乙腈）中並且在鹼（例如胡寧氏鹼）的存在下經歷S_NAr反應，以給出化合物 (**IV-2**)。在步驟**B**中，化合物 (**IV-2**) 與具有式R^1-L-H的親核試劑在溶劑（例如乙腈）中，在鹼（例如胡寧氏鹼）的存在下經歷S_NAr反應，以給出化合物 (**IV-3**)。在步驟**C**中，化合物 (**IV-3**) 與有機金屬試劑或附接至帶有末端TBS保護的醇的芳基或雜芳基的硼酸（酯）偶合，以給出化合物 (**IV-4**)。該偶合反應在含或不含鹼（例如磷酸鉀）的情況下，在溶劑或溶劑混合物（例如THF和水）和催化劑（例如cataCXium A Pd G3）中進行。在步驟**D**中，將化合物 (**IV-4**) 在溶劑（例如THF）中用脫矽烷化試劑（例如TBAF）處理，隨後使用試劑（例如Me_3SnOH）在溶劑（例如DCE）

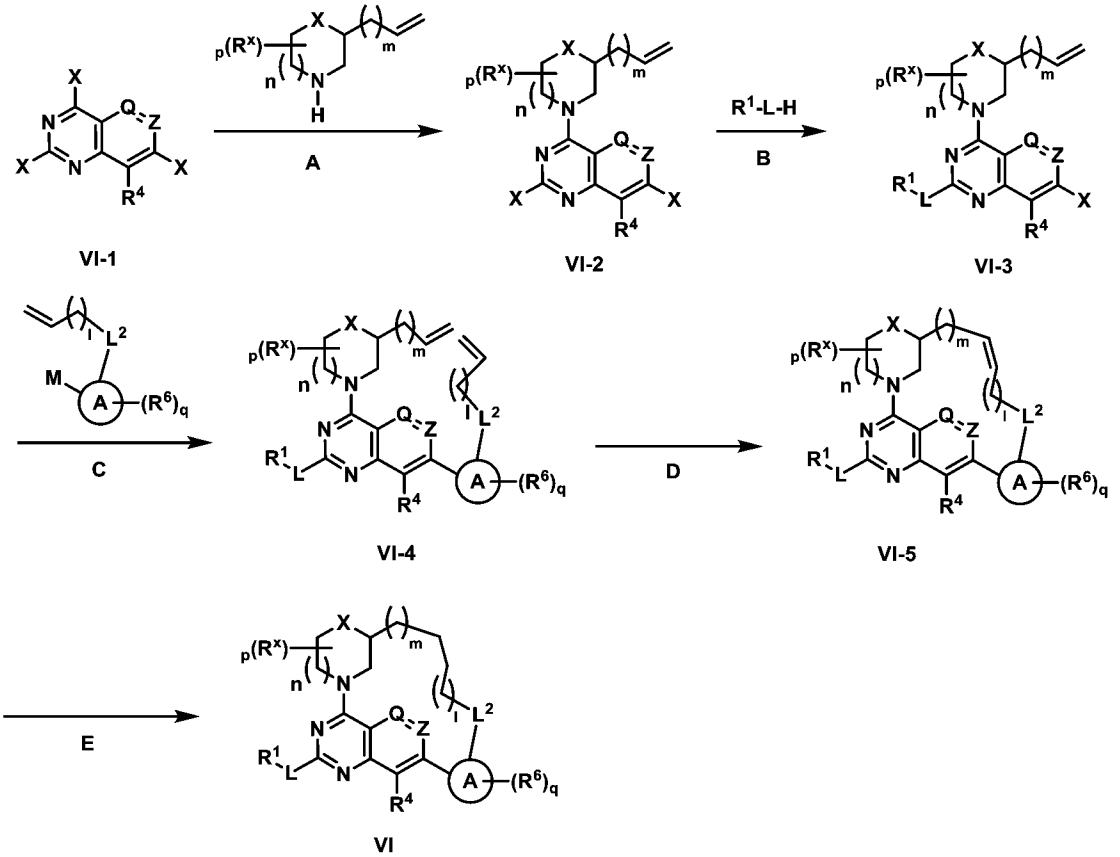
中皂化，以給出化合物 **(IV-5)**。在步驟**E**中，使用試劑（例如2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物）在溶劑（例如DCE）中，在鹼（例如TEA）的存在下將化合物 **(IV-5)** 環化，以給出具有式 **(IV)** 的化合物。



方案V

【0335】 具有式 **(V)** 的化合物也可以根據方案**V**製備。在步驟**A**中，化合物 **(V-1)** 與帶有醇或受保護的胺的視需要取代的環胺或脂族胺在溶劑（例如乙腈）中並且在鹼（例如胡寧氏鹼）的存在下經歷S_NAr反應，以給出化合物 **(V-2)**。在步驟**B**中，化合物 **(V-2)** 與親核試劑（例如甲硫醇鈉）在溶劑（例如THF）中經歷S_NAr反應，以給出化合物 **(V-3)**。在步驟**C**中，化合物 **(V-3)** 與有機金屬試劑或硼酸（酯）（附接至芳基或雜芳基，帶有末端酯基）偶合，以給出化合物 **(V-4)**。

該偶合反應在含或不含鹼（例如磷酸鉀）的情況下，在溶劑或溶劑混合物（例如THF和水）和催化劑（例如cataCXium A Pd G3）中進行。在步驟**D**中，化合物 (**V-4**) 被皂化，以給出化合物 (**V-5**)。該反應在溶劑（例如DCM）中的TFA中或在溶劑混合物（例如THF和水）中的LiOH中進行。在步驟**E**中，化合物 (**V-5**) 在例如HATU和DIPEA或DCC/DMAP的條件下，在溶劑（例如DMF或二氯甲烷）中被環化，以給出化合物 (**V-6**)。在步驟**F**中，使用試劑（例如*m*-CPBA）在溶劑（例如DCM）中將化合物 (**V-6**) 氧化，以給出化合物 (**V-7**)。在步驟**G**中，化合物 (**V-7**) 與具有式R^1-L-H的親核試劑在溶劑（例如乙腈）中並且在鹼（例如胡寧氏鹼）的存在下經歷S_NAr反應，以給出具有式 (**V**) 的化合物。



方案VI

【0336】 具有式 (**VI**) 的化合物也可以根據方案**VI**製備。在步驟A中，化合物 (**VI-1**) 與帶有末端烯烴的視需要取代的環胺或脂族胺在溶劑（例如乙腈）中並且在鹼（例如胡寧氏鹼）的存在下經歷S_NAr反應，以給出化合物 (**VI-2**)。在步

驟**B**中，化合物 (**VI-2**) 與具有式R^1-L-H的親核試劑在溶劑（例如乙腈）中，在鹼（例如胡寧氏鹼）的存在下經歷S_NAr反應，以給出化合物 (**VI-3**)。在步驟**C**中，化合物 (**VI-3**) 與有機金屬試劑或附接至帶有末端烯烴的芳基或雜芳基的硼酸（酯）偶合，以給出化合物 (**VI-4**)。該偶合反應在含或不含鹼（例如磷酸鉀）的情況下，在溶劑或溶劑混合物（例如THF和水）和催化劑（例如cataCXium A Pd G3）中進行。在步驟**D**中，化合物 (**VI-4**) 經歷閉環複分解，以給出化合物 (**VI-5**)。該反應使用Hoveyda-Grubbs第二代催化劑在溶劑（例如DCE）中並且在酸（例如TsOH）的存在下進行。在步驟**E**中，化合物 (**VI-5**) 在例如鈀碳的條件下，在氫氣氣氛中在溶劑（例如乙醇）中被氫化，以給出具有式 (**VI**) 的化合物。

實例

【0337】 本章節提供了具有式I的化合物的具體實例及其製備方法。

縮寫列表

[表7].

Ac	乙醯基
AcCl	乙醯氯
AcOH	乙酸
aq或aq.	水性
Bn	苄基
B_2pin_2	雙(皮那醇合)二硼
BOC或Boc	三級丁氧基羰基
BroP	溴代三(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽
cataCXium A Pd G3	甲磺酸[(二(1-金剛烷基)-正丁基膦)-2-(2′-胺基-1,1′-聯苯基)]鈀(II)
Cbz	苄氧基羰基

CbzCl	氯甲酸苄酯
CDI	羰基二咪唑
COD或cod	1,5-環辛二烯
CuTC	噻吩-2-甲酸銅(I)
DABCO	1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DHP	3,4-二氫-2*H*-哌喃
DIPEA	二異丙基乙胺
DMA	*N*,*N*-二甲基乙醯胺
DMAP	4-(*N*,*N*-二甲基胺基)吡啶
DMC	碳酸二甲酯
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺
DMI	1,3-二甲基-2-咪唑啶酮
DMSO	二甲基亞碸
Dppf、DPPF或dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
Dtbbpy	4,4’-二三級丁基-2,2’-二吡啶基
eq或eq.或equiv.	當量
ESI或ES	電灑電離
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
G	克
H或h	小時
HATU	*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽
HBpin	4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷

HMPA	六甲基磷醯胺
HOAc	乙酸
Hoyeda-Grubbs II 催化劑	(1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啶基)二氯(鄰異丙氧基苯基亞甲基)釕
HPLC	高壓液相層析法
IBX	2-碘醯基苯甲酸
iPr	異丙基
iPr_2NEt或DIPEA	*N*-乙基二異丙基胺（胡寧氏鹼）
KOAc	乙酸鉀
LC MS、LCMS、LC-MS或LC/MS	液相層析質譜法
LHMDS或LiHMDS	六甲基二矽基疊氮化鋰
m/z	質荷比
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分鐘
mL	毫升
MS	質譜
MTBE	甲基三級丁基醚
NaHMDS	六甲基二矽基疊氮化鈉
NFSI	N-氟苯磺醯亞胺
NIS	*N*-碘代琥珀醯亞胺
NMO	4-甲基味啉 4-氧化物
NMP	*N*-甲基-2-吡咯啶酮

NMR	核磁共振
PCy_3 Pd G2	氯[(三環己基膦)-2-(2′-胺基聯苯基)]鈀(II)
Pd(dppf)Cl_2·DCM, Pd(dppf)Cl_2	與二氯甲烷複合的[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)
Pd(dtbpf)Cl_2	[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)
Pd(PPh_3)$_4$	四(三苯基膦)鈀(0)
PEPPSI-IPr	[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯化鈀(II)
Ph	苯基
PhMe	甲苯
Pin	皮那醇合
Piv	新戊醯基
PivCl	新戊醯氯
PMB	4-甲氧基苄基
PPNCI	雙(三苯基正膦亞基)氯化銨
PTSA或*p*TsOH	對甲苯磺酸
Rbf	圓底燒瓶
RP-HPLC	反相高壓液相層析法
RT或rt或r.t.	室溫
sat.或satd.	飽和
SFC	超臨界流體層析法
TBACl	四正丁基氯化銨
TBAF	四正丁基氟化銨
TBDPS	三級丁基二苯基矽基
TBDPSCl	三級丁基二苯基氯矽烷
TBS	三級丁基二甲基矽基
TBSCl	三級丁基二甲基氯矽烷
tBu	三級丁基

TC	噻吩-2-甲酸酯
TEA或Et_3N	三乙胺
Tf	三氟甲基磺醯基
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TIPS	三異丙基矽基
TIPSCl	三異丙基氯矽烷
UV	紫外
XPhos	2-二環己基膦基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯基
XPhos Pd G2	氯(2-二環己基膦基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯基)[2-(2′-胺基-1,1′-聯苯基)]鈀(II)

一般分析和純化方法

【0338】本章節提供了用於製備本文提供的具體實例的一般分析和純化方法的說明。

【0339】**層析法：**除非另外指明，否則含粗產物的殘餘物藉由使粗材料或濃縮物穿過Biotage或ISCO牌矽膠柱（用快速二氧化矽（SiO_2）預填充的）並且用所指示的溶劑梯度將產物從柱上洗脫來純化。

【0340】**製備型HPLC方法：**在指示的情況下，將本文所述之化合物藉由反相HPLC，使用Waters FractionLynx或Gilson半製備型HPLC-MS系統，使用以下兩種HPLC柱之一純化：(a) Phenomenex Gemini柱（5微米，C18，150 x 30 mm）或 (b) Waters X-select CSH柱（5微米，C18，100 x 30 mm）。藉由該儀器進行的典型運行包括：以45 mL/min，用10分鐘內在水（0.1%甲酸）中的10%（v/v）至100% MeCN（0.1% v/v甲酸）的線性梯度進行洗脫；可以改變條件以實現最佳分離。

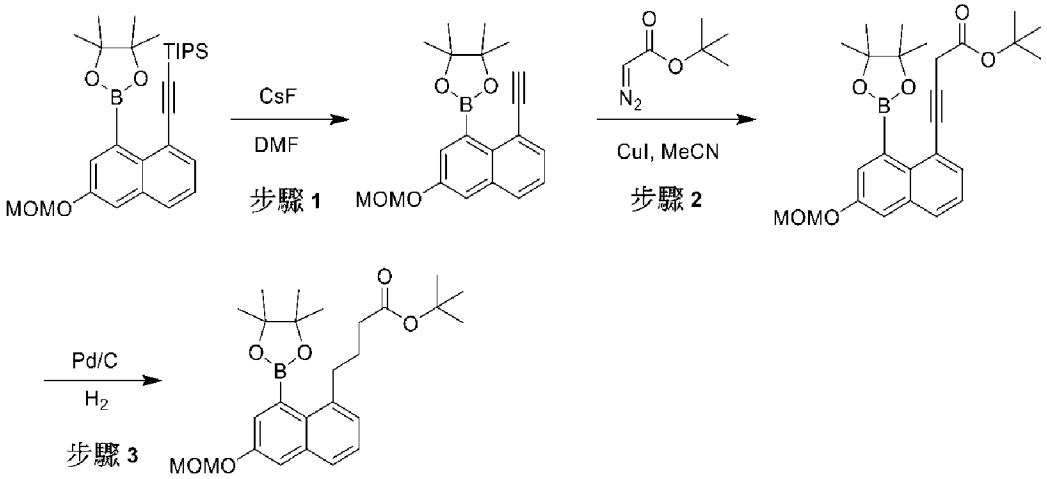
【0341】**質子NMR譜：**除非另外指明，否則所有^1H NMR譜皆為在Bruker

NMR儀器上以300、400或500 MHz收集的。使用內部溶劑峰作為參照，所有觀察到的質子均以四甲基矽烷（TMS）中的低磁場以百萬分率（ppm）報告。由於MeOD與D交換，或由於信號抑制，一些^{1}H信號可能丟失。

【0342】 質譜（MS）：除非另外指明，否則起始材料、中間體和/或示例性化合物的所有質譜數據均以具有[M+H]+分子離子的質量/電荷（m/z）報告。所報告的分子離子係利用Waters Acquity UPLC/MS系統藉由電灑檢測方法（通常稱為ESI MS）獲得的。如熟悉該項技術者所理解的，通常根據檢測到的同位素模式來報告具有同位素原子（例如溴等）的化合物。

中間體的製備

【0343】 中間體A：4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸三級丁基酯。



中間體 A

【0344】 步驟1. 2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷。向三異丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷（1.00 g，2.00 mmol，覽博網路公司（LabNetwork Inc.））在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（4.0 mL）中的混合物中添加氟化銫（4.61 g，30.3 mmol）並在室溫攪拌過夜。將水添加至反應混合物中並將水相用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將粗

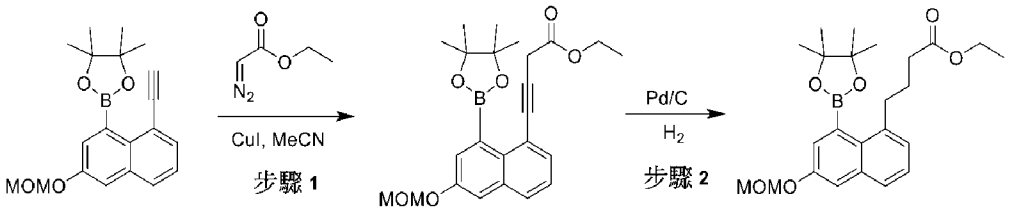
殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（0.60 g，1.77 mmol，88%產率）。*m/z* (ESI): 339.2 $(M+H)^+$。

【0345】 **步驟2. 4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁-3-炔酸三級丁基酯。**將2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（0.18 g，0.52 mmol）、碘化亞銅(I)（9.9 mg，0.05 mmol）溶解於乙腈（1.5 mL）中並滴加重氮乙酸三級丁酯（0.15 g，0.14 mL，1.04 mmol，西格瑪奧德里奇公司（Sigma-Aldrich Corporation））。將混合物在室溫攪拌5 h。添加水並將水層用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈透明油狀物的4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁-3-炔酸三級丁基酯（0.14 g，0.30 mmol，58%產率）。*m/z* (ESI): 397.0 $(M-t\text{-}Bu+H)^+$。

【0346】 **步驟3. 4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸三級丁基酯。**將4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁-3-炔酸三級丁基酯（0.11 g，0.24 mmol）溶解於乙酸乙酯（3.0 mL）中並添加5% Pd/C（52 mg，0.024 mmol，阿法埃莎公司（Alfa Aesar））。將混合物置於氫氣氣氛（15 psi）下並在室溫攪拌4 h。將反應混合物通過矽藻土過濾並將濾餅用EtOAc洗滌。將揮發物真空除去並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸三級丁基酯（94 mg，0.21 mmol，85%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.62 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 7.26 (d, *J*=6.7 Hz, 1 H), 5.30 - 5.31 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.18 - 3.27 (m, 2 H), 2.22 - 2.29

(m, 2 H), 2.04 - 2.12 (m, 2 H), 1.45 - 1.48 (m, 21 H)。

【0347】 中間體B：4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯。



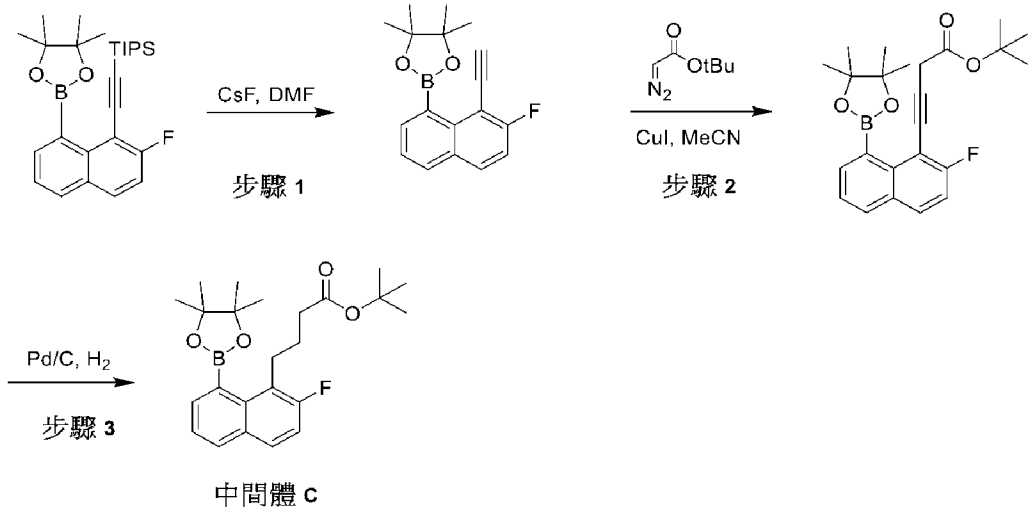
中間體 B

【0348】 步驟1. 4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁-3-炔酸乙基酯。將2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（1.00 g，2.96 mmol，**中間體A，步驟1**）、碘化亞銅(I)（0.08 g，0.44 mmol）溶解於乙腈（7.0 mL）中並添加在甲苯中的15%重氮乙酸乙酯（4.50 g，4.17 mL，5.91 mmol，西格瑪奧德里奇公司）溶液。將混合物在室溫攪拌3 h。添加飽和NH_4Cl並將水層用EtOAc萃取。將合併的有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。然後將混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈透明油狀物的4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁-3-炔酸乙基酯（1.10 g，2.59 mmol，88%產率）。*m/z* (ESI): 425.0 $(M+2H)^+$。

【0349】 步驟2. 4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯。將4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁-3-炔酸乙基酯（1.03 g，2.43 mmol）溶解於乙酸乙酯（25 mL）中並添加5% Pd/C（0.52 g，0.24 mmol，阿法埃莎公司）。將混合物置於氫氣氣氛（15 psi）下並在室溫攪拌4 h。將反應混合物通過矽藻土過濾並將濾餅用EtOAc洗滌。將揮發物真空除去並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.80 g，1.87 mmol，77%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.43 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 5.30 -- 5.31 (m, 2 H), 4.13 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.23 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.32 (d, *J*=7.7 Hz, 2 H), 2.12 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 1.46 (s, 12 H), 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)。

【0350】 中間體C：4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸三級丁基酯。



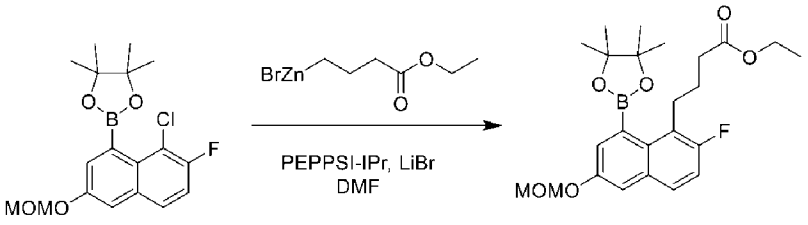
【0351】 步驟1. 2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷。將((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（2.00 g，4.42 mmol，覽博網路公司）和氟化銫（13.4 g，88 mmol）溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺（10 mL）中並將混合物在50°C攪拌3 h。添加水並將水相用EtOAc萃取。將合併的有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。然後將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（0.80 g，2.70 mmol，61%產率）。*m/z* (ESI): 297.2 $(M+H)^+$

【0352】 步驟2. 4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-

基)丁-3-炔酸三級丁基酯。將2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（0.86 g，2.90 mmol）溶解於乙腈（10 mL）中，添加重氮乙酸三級丁酯（0.83 mg，5.81 mmol，西格瑪奧德里奇公司），隨後添加碘化亞銅(I)（0.11 g，0.58 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h。添加飽和NH_4Cl和水並將水相用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-25% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁-3-炔酸三級丁基酯（0.52 g，1.27 mmol，44%產率）。*m/z* (ESI): 355.0 $(M\text{-}t\text{-}Bu+H)^+$

【0353】 **步驟3. 4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸三級丁基酯。**將4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁-3-炔酸三級丁基酯（0.52 g，1.27 mmol）溶解於乙酸乙酯（10 mL）中並添加5% Pd/C（0.27 g，0.13 mmol）。將混合物置於氫氣氣氛（15 psi）下並在室溫攪拌6 h。將反應混合物通過矽藻土過濾並將濾餅用EtOAc洗滌。將揮發物真空除去並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸三級丁基酯（0.25 g，0.60 mmol，48%產率）。*m/z* (ESI): 359.2 $(M\text{-}t\text{-}Bu+H)^+$。

【0354】 **中間體D：4-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯。**

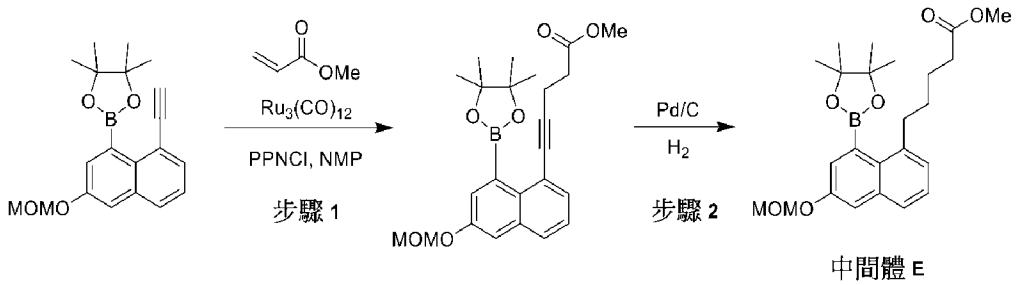


中間體 D

【0355】 在氮氣下，向100 mL圓底燒瓶中裝入2-(8-氯-7-氟-3-(甲氧基甲氧

基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（2.10 g，5.70 mmol，覽博網路公司）、PEPPSI-IPr催化劑（0.39 g，0.57 mmol，西格瑪奧德里奇公司）和無水DMF（45 mL）。添加溴化鋰（4 M在THF中，4.6 mL，18.4 mmol），隨後滴加(4-乙氧基-4-側氧基丁基)溴化鋅(II)（0.5 M溶液在THF中，23 mL，11.5 mmol，瑞克金屬公司（Rieke Metal））。將反應混合物在60°C攪拌5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水性NH_4Cl淬滅、用EtOAc萃取。將合併的有機物乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的5%-20%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的4-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯。*m/z* (ESI): 464.4 $(M+Na)^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.51 - 7.67 (m, 1 H), 7.35 - 7.47 (m, 2 H), 7.18 - 7.26 (m, 1 H), 5.11 - 5.31 (m, 2 H), 3.95 - 4.18 (m, 2 H), 3.44 - 3.60 (m, 3 H), 3.04 -- 3.34 (m, 2H), 2.14 - 2.31 (m, 2 H), 1.86 - 2.07 (m, 2 H), 1.41 - 1.53 (m, 12 H), 1.17 - 1.27 (m, 3 H)。

【0356】 中間體E：5-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)戊酸甲基酯。



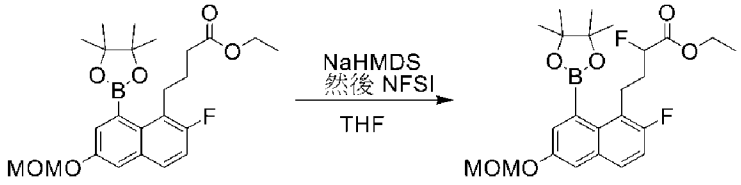
中間體 E

【0357】 步驟1. 5-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)戊-4-炔酸甲基酯。向小瓶中裝入雙(三苯基正膦亞基)氯化銨（0.22 g，0.39 mmol）、十二羰基三釕（39 mg，0.061 mmol）和NMP（0.7 mL）。將反應混合物用氬氣鼓泡（sparge）並在60°C攪拌。15分鐘後，將丙烯酸甲酯（0.63 mL，6.95 mmol）和2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧雜環戊硼烷（0.47 g，1.39 mmol，**中間體A，步驟1**）添加至混合物中。將反應在65°C攪拌。5天後，將反應混合物在水與乙酸乙酯之間分配；將有機層濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈淡黃色固體的5-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)戊-4-炔酸甲基酯（0.42 g，0.99 mmol，71%產率）。*m/z* (ESI): 425.2 $(M+H)^+$。

【0358】 **步驟-2：5-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)戊酸甲基酯。**將5-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)戊-4-炔酸甲基酯（0.84 g，1.98 mmol）在乙酸乙酯（10 mL）中的溶液轉移到氫化燒瓶中、用氬氣吹掃（flush）並添加5% Pd/C（0.42 g，0.20 mmol）。將混合物置於氫氣氣氛（20 psi）下並在室溫攪拌。2 h後，將反應混合物通過矽藻土過濾；將濾液濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的5-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)戊酸甲基酯（0.41 g，0.96 mmol，49%產率）。*m/z* (ESI): 450.1 $(M+Na)^+$。

【0359】 **中間體 F：2-氟-4-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯。**

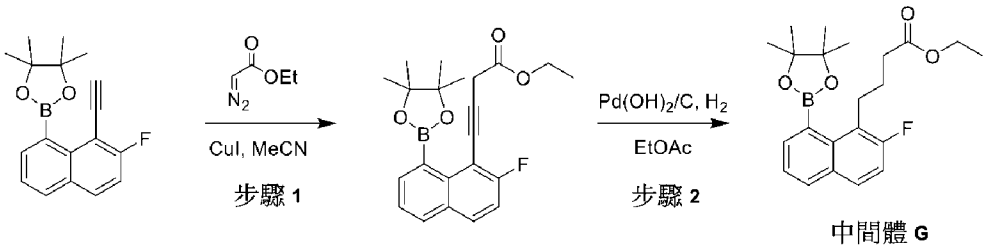


中間體 F

【0360】 向圓底燒瓶中裝入 NaHMDS（1 M 在 THF 中，0.32 mL，0.32 mmol）並將內容物冷卻至-78°C。將溶解於 1.0 mL THF 中的 4-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.12 g，0.27 mmol，**中間體 D**）滴加至溶液中。將反應混合物在-78°C 攪拌 30 分鐘，然後在

15 分鐘內緩慢添加溶解於 1.0 mL THF 中的 *N*-氟苯磺醯亞胺(0.10 g，0.32 mmol)。將混合物緩慢加溫至室溫並攪拌 16 h。然後將反應冷卻至-78°C 並添加 MeOH（3 mL）以淬滅反應。加溫至室溫後，將揮發物真空除去並將殘餘物藉由反相層析法純化，以提供 2-氟-4-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（40 mg，0.086 mmol，32%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.63 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.23 (t, *J*=9.2 Hz, 1 H), 5.28 - 5.31 (m, 2 H), 4.82 - 4.98 (m, 1 H), 4.22 (qd, *J*=7.1, 1.2 Hz, 2 H), 3.52 - 3.54 (m, 3 H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H), 2.24 - 2.31 (m, 1 H), 2.17 - 2.23 (m, 1 H), 1.46 (d, *J*=1.9 Hz, 12 H), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)。^{19}F NMR (377 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm -76.59 - -74.96 (m, 3 F), -117.11 (br s, 1 F), -192.09 - -191.74 (m, 1 F)。

【0361】 中間體G：4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯。



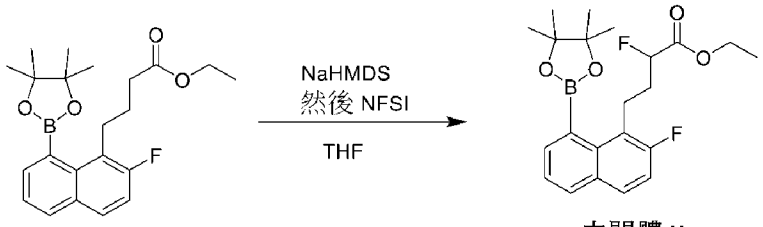
中間體 G

【0362】 步驟 1. 4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁-3-炔酸乙基酯。向小瓶中裝入在乙腈（15 mL）中的 2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（1.76 g，5.94 mmol，**中間體 C**，**步驟 1**）和碘化亞銅(I)（0.11 g，0.59 mmol）。緩慢添加重氮乙酸乙酯溶液（15%在甲苯中，6.1 mL，7.1 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌 16 h。將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液和水稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機物經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾並濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 25%-100% EtOAc 梯度洗脫）純化，以提供 4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)

丁-3-炔酸乙基酯（1.11 g，2.90 mmol，49%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.77 - 7.89 (m, 3 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 4.27 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 1.44 (s, 12 H), 1.32 - 1.37 (m, 3 H)。

【0363】 **步驟 2. 4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯。**向 250 mL 壓力管中裝入 4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁-3-炔酸乙基酯（1.00 g，2.62 mmol）、碳載氫氧化鈀（0.18 g，0.26 mmol）和乙酸乙酯（6.5 mL）。將系統用氮氣鼓泡，然後用 H_2（25 psi）加壓。將反應劇烈攪拌 2.5 h。將反應混合物經 SiO_2 過濾並將濾液濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 10%-100% EtOAc 梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的 4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.81 g，2.07 mmol，79%產率）。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.87 (dd, *J*=8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 2 H), 7.38 - 7.46 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 4.06 - 4.12 (m, 2 H), 3.29 (br d, *J*=2.5 Hz, 2 H), 2.21 - 2.30 (m, 2 H), 1.98 - 2.07 (m, 2 H), 1.47 (s, 12 H), 1.20 - 1.23 (m, 3 H)。

【0364】 **中間體 H：2-氟-4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯。**

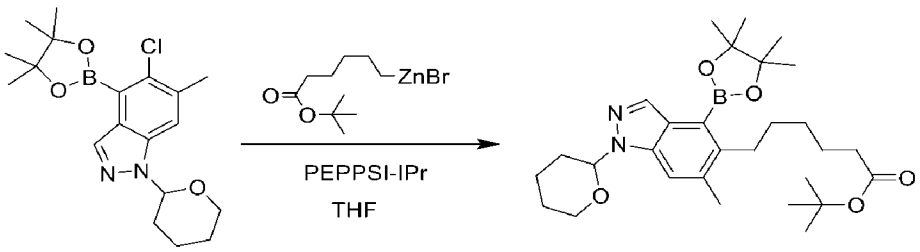


中間體 H

【0365】 向圓底燒瓶中裝入 NaHMDS（1 M 在 THF 中，1.55 mL，1.55 mmol）並將內容物冷卻至-78°C。然後將溶解於 1.0 mL THF 中的 4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.50 g，1.30 mmol，**中間體 G**）添加至溶液中。將反應混合物在-78°C 攪拌 30 分鐘，然後在 15 分鐘內緩慢

添加溶解於 THF（1 mL）中的 *N*-氟苯磺醯亞胺（0.57 g，1.81 mmol）。將混合物緩慢加溫至室溫並攪拌 16 h。然後將反應冷卻至-78°C 並添加 MeOH（3 mL）以淬滅反應。加溫至室溫後，將揮發物真空除去並將殘餘物藉由反相層析法純化，以提供 2-氟-4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.35 g，0.87 mmol，67%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 405.1。

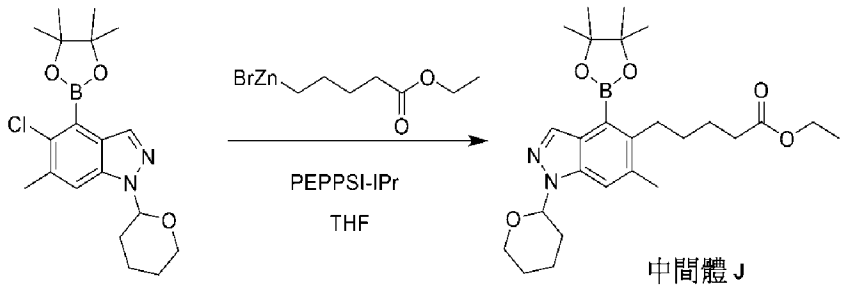
【0366】 **中間體I：6-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)己酸三級丁基酯。**



實例 I

【0367】 向100 mL RBF中裝入在四氫呋喃（26.5 mL）中的5-氯-6-甲基-1-四氫哌喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吲唑（1.00 g，2.65 mmol，先進化工公司（Advanced ChemBlocks Inc.））、PEPPSI-IPr催化劑（0.18 g，0.27 mmol，西格瑪奧德里奇公司）。添加6-三級丁氧基-6-側氧基己基溴化鋅（0.5 M THF、10.6 mL，5.3 mmol，瑞克金屬公司）。將反應在室溫攪拌16 h。然後將反應混合物用飽和氯化銨水溶液淬滅並用DCM萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-20% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供6-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)己酸三級丁基酯（0.60 g，1.18 mmol，44%產率）。*m/z* (ESI): 513.2 (M+H)+。

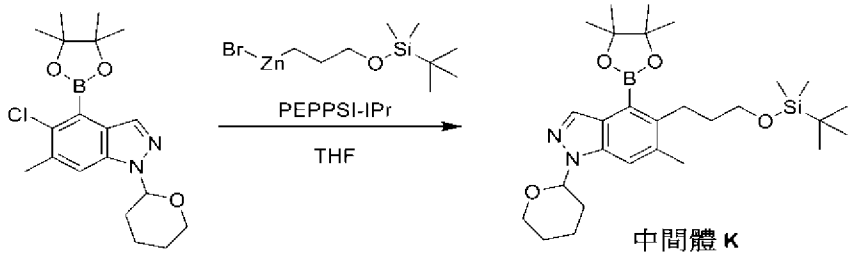
【0368】 **中間體J：5-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯。**



中間體 J

【0369】 向烘乾的圓底燒瓶中裝入5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（3.90 g，10.40 mmol，安貝德公司（Ambeed, Inc.））和四氫呋喃（52 mL）。添加5-乙氧基-5-側氧基戊基溴化鋅（0.5 M在THF中，52 mL，25.5 mmol）。向該攪拌溶液中添加PEPPSI-IPr催化劑（2.05 g，2.59 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌16 h。將反應用飽和氯化銨水溶液稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-25% EtOAc洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的5-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（1.21 g，2.57 mmol，25%產率）。*m/z* (ESI): 471.2 $(M+H)^+$。

【0370】 中間體K：5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。

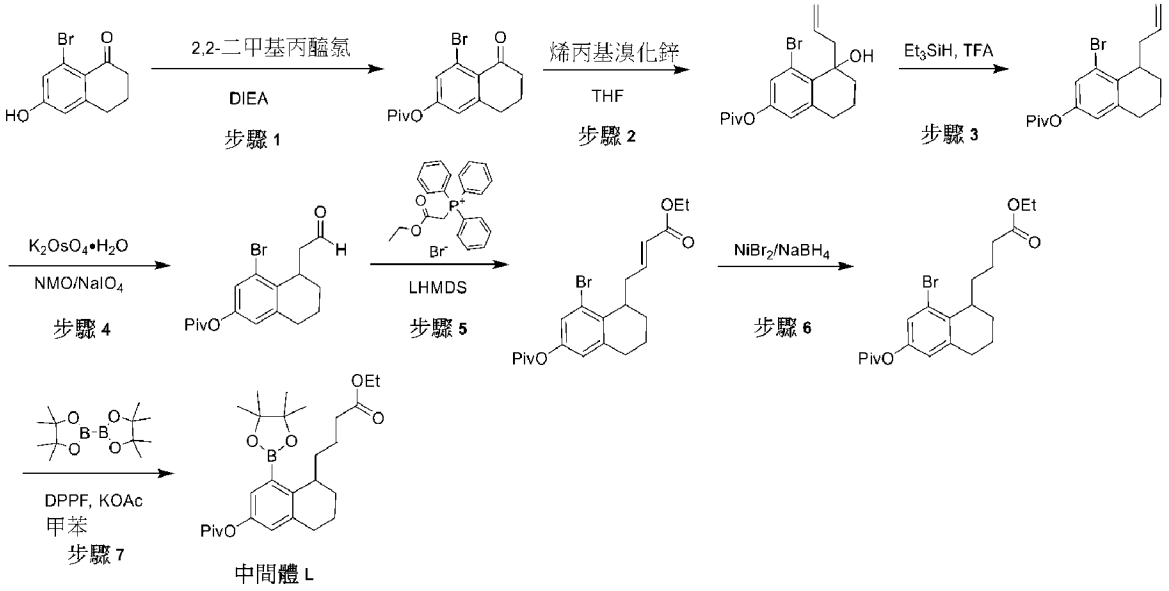


中間體 K

【0371】 向250 mL圓底燒瓶中裝入5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（5.00 g，13.30 mmol，安貝德公司）並將燒瓶裝載到氮氣箱中。然後添加PEPPSI-IPr（1.05 g，1.33 mmol，覽博網路公司），隨後添加THF（1.5 mL）。然後緩慢添加(3-((三級丁基二甲基

矽基)氧基)丙基)溴化鋅(II)（66.5 mL，33.2 mmol，瑞克金屬公司），同時旋轉燒瓶。然後將反應燒瓶從氮氣箱中取出並在氮氣下在室溫攪拌3 h。將反應藉由添加飽和NH_4Cl溶液淬滅並劇烈攪拌10分鐘。然後將混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗品依次藉由矽膠柱層析法（梯度為庚烷中的0-10% EtOAc）和反相層析法（梯度為水（0.1%甲酸）中的0-80% MeCN（0.1%甲酸））純化，以提供呈淺黃色油狀物的5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（1.24 g，2.40 mmol，18%產率）。m/z (ESI): 515.2 $(M+H)^+$。

【0372】 中間體L：4-(6-(新戊醯基氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯。



【0373】 步驟1. 新戊酸4-溴-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯。向250-mL圓底燒瓶中添加在2-MeTHF（104 mL）中的8-溴-6-羥基-萘滿-1-酮（5.00 g，20.70 mmol，藥石公司（PharmaBlock, Inc.））和DIEA（9.1 mL，51.8 mmol）。將混合物冷卻至0°C並緩慢添加2,2-二甲基-丙醯氯（2.88 g，23.9 mmol）。將反應在0°C攪拌1 h並用飽和NH_4Cl溶液稀釋並用EtOAc萃取。將有機萃取物用飽和NaCl溶液洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用已

烷中的0-50% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈棕色油狀物的新戊酸4-溴-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯（6.30 g，18 mmol，93%產率）。*m/z* (ESI): 324.8/326.8 $(M+H)^+$。

【0374】 **步驟2. 新戊酸5-烯丙基-4-溴-5-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯。**向250-mL圓底燒瓶中添加在THF（52 mL）中的新戊酸4-溴-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯（4.20 g，12.90 mmol）。將混合物冷卻至0°C並添加烯丙基溴化鋅（0.5 M在THF中，33.6 mL，16.7 mmol）。將反應攪拌1 h，然後用飽和NH_4Cl溶液稀釋並用EtOAc萃取。將有機萃取物濃縮並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用己烷中的0-50% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的新戊酸5-烯丙基-4-溴-5-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯（4.20 g，11.4 mmol，89%產率）。*m/z* (ESI): 388.8/390.8 $(M+Na)^+$。

【0375】 **步驟3. 新戊酸5-烯丙基-4-溴-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯。**向25-mL圓底燒瓶中添加在DCM（57 mL）中的新戊酸5-烯丙基-4-溴-5-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯（4.20 g，11.4 mmol）。將混合物冷卻至0°C並添加三乙基矽烷（3.99 g，34.3 mmol），隨後添加TFA（1.8 mL，23 mmol）。將反應在0°C至室溫攪拌3 h，然後用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的新戊酸5-烯丙基-4-溴-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯（3.00 g，8.54 mmol，75%產率）。*m/z* (ESI): 373.0/375.0 $(M+Na)^+$。

【0376】 **步驟4. 新戊酸4-溴-5-(2-側氧基乙基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯。**向25-mL圓底燒瓶中添加在丙酮（2.1 mL）和水（0.7 mL）中的新戊酸5-烯丙基-4-溴-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯（0.20 g，0.57 mmol）和4-甲基味啉 4-氧化物（0.10 g，0.85 mmol）。添加二氧化二氧鐵鉀二水合物（2.1 mg，5.7 μmol，奧克伍德產品公司（Oakwood Products, Inc.））並將反應混合物在室溫攪拌2 h。添加(偏)過碘酸鈉

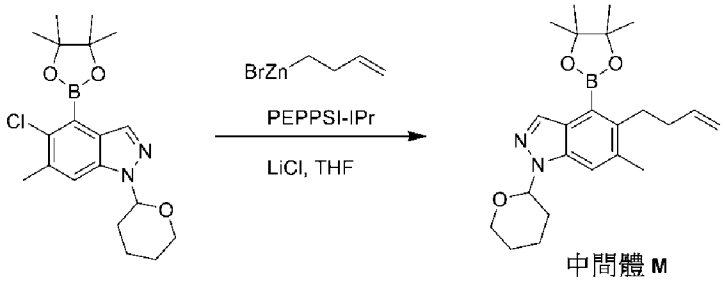
（0.24 g，1.14 mmol）並繼續再攪拌一小時。將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機萃取物用飽和NaCl溶液洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並真空濃縮。將粗材料藉由柱層析法（用庚烷中的0-45% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的新戊酸4-溴-5-(2-側氧基乙基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯（0.10 g，0.28 mmol，50%產率）。*m/z* (ESI): 374.8/376.8 $(M+Na)^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.85 (m, 1 H), 7.04 - 7.22 (m, 1 H), 6.57 - 6.89 (m, 1 H), 3.61 - 3.82 (m, 1 H), 2.76 - 2.98 (m, 3 H), 2.51 - 2.68 (m, 1 H), 1.70 - 1.94 (m, 4 H), 1.36 (s, 9 H)。

【0377】 **步驟5. (*E/Z*)-4-(8-溴-6-(新戊醯基氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁-2-烯酸乙基酯。**向25-mL圓底燒瓶中添加在THF（1.4 mL）中的(乙氧羰基甲基)三苯基溴化鏻（0.24 g，0.57 mmol）。將混合物冷卻至0°C並添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1 M在THF中，0.50 mL，0.5 mmol）。將反應混合物攪拌30分鐘，然後添加新戊酸4-溴-5-(2-側氧基乙基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯（0.10 g，0.28 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h。將粗材料藉由柱層析法（用庚烷中的0-25% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*E/Z*)-4-(8-溴-6-(新戊醯基氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁-2-烯酸乙基酯。*m/z* (ESI): 422.8/424.8 $(M+H)^+$。NMR指示為順式/反式（約1:2比率）異構物的混合物。

【0378】 **步驟6. 4-(8-溴-6-(新戊醯基氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯。**向25-mL圓底燒瓶中添加在THF（1.6 mL）和甲醇（1.6 mL）中的(*E/Z*)-4-(8-溴-6-(新戊醯基氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁-2-烯酸乙基酯（0.28 g，0.66 mmol）。將混合物冷卻至0°C並添加溴化錳(II)（0.17 g，0.79 mmol）。在0°C攪拌15 min後，添加硼氫化鈉（63 mg，1.65 mmol）。將混合物攪拌1 h並用水淬滅並用EtOAc萃取。將有機層分離、乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-45% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供4-(8-溴-6-(新戊醯基氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯。*m/z* (ESI): 446.8/448.8 $(M+Na)^+$。

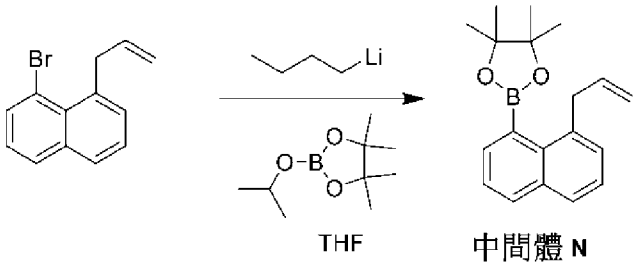
【0379】 **步驟7. 4-(6-(新戊醯基氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯。**向20-mL小瓶中添加在甲苯（2.9 mL）中的4-(8-溴-6-(新戊醯基氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯（0.25 g，0.59 mmol）、雙(皮那醇合)二硼（0.15 g，0.59 mmol）、乙酸鉀（0.17 g，1.76 mmol）和1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀（43 mg，0.059 mmol）。將反應混合物用氮氣吹掃（purge），然後在90°C攪拌3 h。冷卻至室溫後，將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-45% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供4-(6-(新戊醯基氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯（0.20 g，0.42 mmol，50%產率）。*m/z* (ESI): 473.1 $(M+H)^+$。

【0380】 **中間體M：5-(丁-3-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**



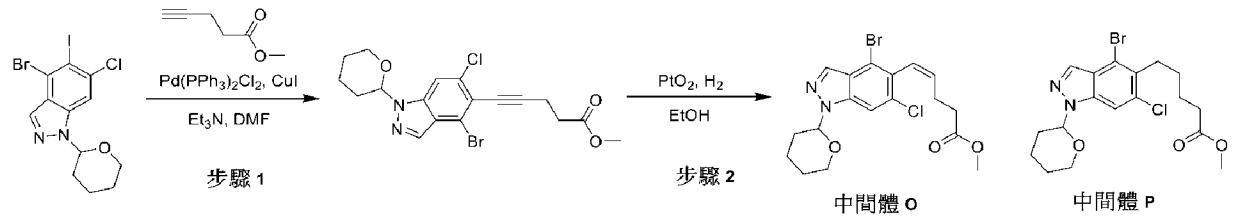
【0381】 向燒瓶中裝入5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（1.00 g，2.65 mmol，安貝德公司）和PEPPSI-IPr（0.42 g，0.53 mmol，覽博網路公司）。然後，隨後添加丁-3-烯-1-基溴化鋅(II)（0.5 M在THF中，10.6 mL，5.3 mmol）和LiCl（0.5 M在THF中，5.3 mL，2.6 mmol）。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後加熱至40°C持續16 h。完成後，將反應用水淬滅並用EtOAc萃取。將有機層濃縮並藉由反相層析法純化，以提供呈淡黃色固體的5-(丁-3-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（0.59 g，1.49 mmol，56%產率）。*m/z* (ESI): 397.2 $(M+H)^+$。

【0382】 **中間體N：2-(8-烯丙基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷。**



【0383】 向250 mL圓底燒瓶中裝入1-烯丙基-8-溴萘（2.33 g，9.43 mmol，組合塊公司（CombiBlocks））和乾THF（100 mL）。將混合物冷卻至-78°C並滴加n-BuLi（2.5 M在己烷中，4.9 mL，12.3 mmol）。將所得混合物在-78°C攪拌30 min。然後添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（2.6 mL，14.1 mmol，西格瑪奧德里奇公司）並將反應混合物在1 h內加溫至室溫。將反應混合物用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層乾燥並濃縮。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供2-(8-烯丙基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（2.70 g，9.18 mmol，97%產率），其被脫烯丙基雜質污染。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.92 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J*=6.7 Hz, 1 H), 7.37 - 7.48 (m, 3 H), 6.14 (ddt, *J*=16.9, 10.2, 6.7, 6.7 Hz, 1 H), 5.08 - 5.24 (m, 2 H), 3.97 (d, *J*=6.7 Hz, 2 H), 1.45 (s, 12 H)。

【0384】 **中間體O：(*Z*)-5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊-4-烯酸甲基酯和中間體P：5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯。**

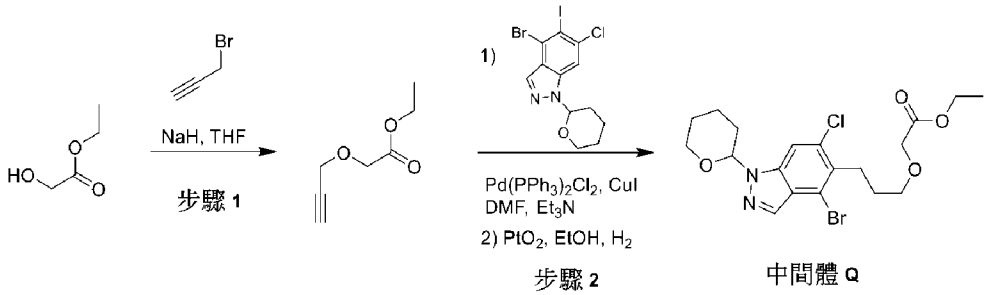


【0385】 **步驟1. 5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊-4-炔**

酸甲基酯。向40-mL小瓶中裝入戊-4-炔酸甲基酯（1.52 g，13.6 mmol）、4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（3.00 g，6.80 mmol，覽博網路公司）、三乙胺（9.5 mL，68 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（14 mL）。將該溶液用氮氣鼓泡20分鐘並添加碘化亞銅（39 mg，0.20 mmol）和雙(三苯基膦)二氯化鈀（0.24 g，0.34 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h，然後加熱至35°C持續6 h。將反應用飽和氯化銨水溶液稀釋並用EtOAc萃取。將水層用EtOAc萃取、用鹽水洗滌，並將有機物經硫酸鈉乾燥並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30% EtOAc洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊-4-炔酸甲基酯（2.23 g，5.24 mmol，77%產率）。

【0386】 **步驟2. (*Z*)-5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊-4-烯酸甲基酯和5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯。**向60 mL氫化反應器中裝入5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊-4-炔酸甲基酯（0.60 g，1.41 mmol）和氧化鉑(IV)（6.4 mg，0.028 mmol）。將反應器用氮氣吹掃，然後裝入EtOH（7 mL）。向反應容器中裝入氫氣（20 psi）並將反應在室溫攪拌18 h。完成後，將反應混合物用EtOAc稀釋、通過矽藻土過濾並將濾液濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*Z*)-5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊-4-烯酸甲基酯（0.22 g，0.51 mmol，36%產率，**中間體O**）。*m/z* (ESI): 427.8 $(M+H)^+$。還分離出5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯（0.28 g，0.65 mmol，46%產率，**中間體P**）。*m/z* (ESI): 429.0 $(M+H)^+$

【0387】 **中間體Q：2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸乙基酯。**



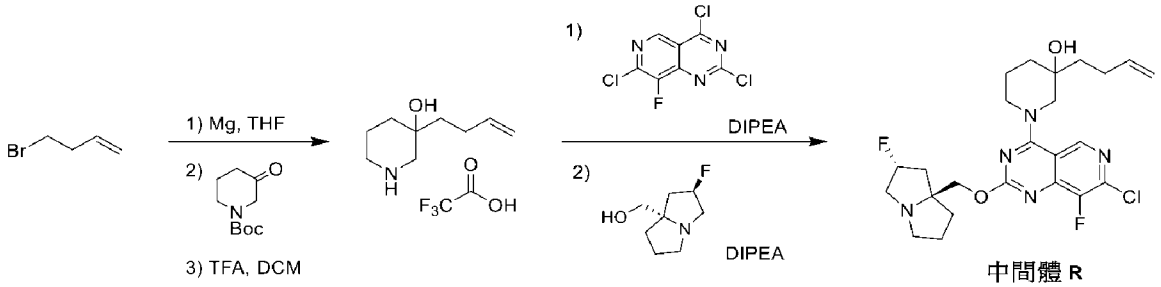
【0388】 **步驟1. 2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙酸乙基酯。**在氮氣下，向烘乾的3頸燒瓶中裝入乙醇酸乙酯（3.49 mL，33.6 mmol）和THF（96 mL）。分批添加氫化鈉（60%分散在礦物油中）（1.61 g，40.3 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌1 h。然後滴加炔丙基溴（5.0 mL，33.6 mmol）並將反應在室溫攪拌48 h。將混合物用飽和水性氯化銨稀釋並用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-20%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙酸乙基酯（1.90 g，13.40 mmol，40%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 4.34 (d, *J*=2.5 Hz, 2 H), 4.20 - 4.29 (m, 4 H), 2.49 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H), 1.32 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)。

【0389】 **步驟2. 2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸乙基酯**。向40 mL小瓶中裝入4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（2.00 g，4.53 mmol，覽博網路公司）、DMF（9.06 mL）和三乙胺（6.4 mL，45.3 mmol）。將該溶液用氮氣鼓泡並添加雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)（0.16 g，0.23 mmol）和碘化亞銅（26 mg，0.14 mmol）。將該溶液在35°C攪拌24 h。將反應混合物用飽和水性氯化銨稀釋並用EtOAc萃取。將有機物經硫酸鈉乾燥、濃縮並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc洗脫）純化，以提供呈橙色油狀物的2-((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙酸乙基酯（0.86 g，1.89 mmol，42%產率）。*m/z* (ESI): 455.0 $(M+H)^+$。

【0390】 向60 mL ChemGlass反應器管中裝入2-((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙酸乙基酯（0.86 g，1.89 mmol）和

氧化鉑(IV)（21 mg，0.094 mmol）。將該管用氮氣吹掃，然後裝入乙醇（9.5 mL）。向反應容器中裝入氫氣（30 psi）並在室溫攪拌 14 h。將反應混合物通過矽藻土過濾、用 EtOAc 洗滌。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-30% EtOAc 洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的 2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸乙基酯（0.26 g，0.57 mmol，30%產率）。*m/z* (ESI): 459.0 $(M+H)^+$。

【0391】 中間體 R. 3-(丁-3-烯-1-基)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇。

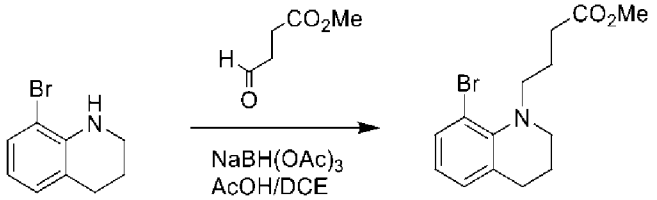


【0392】 步驟 1. 3-(丁-3-烯-1-基)哌啶-3-醇 2,2,2-三氟乙酸鹽。向 250-mL 圓底燒瓶中添加鎂屑（0.73 g，30.1 mmol）、THF（150 mL）和 4-溴丁-1-烯（4.07 g，30.1 mmol，組合塊公司）。將混合物加熱至 80°C。2 h 後，將混合物冷卻至 -78°C 並添加 3-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（3.00 g，15.1 mmol，組合塊公司）在 THF（10 mL）中的溶液。將混合物緩慢加溫至室溫。1 h 後，將混合物用飽和 NH_4Cl 淬滅、用 EtOAc 萃取並濃縮。將所得紅色油狀物溶解於 DCM（100 mL）中並添加 TFA（11.6 mL，151 mmol）。將混合物在 35°C 攪拌 16 h。完成後，將混合物濃縮並藉由反相層析法純化，以提供呈橙色油狀物的 3-(丁-3-烯-1-基)哌啶-3-醇 2,2,2-三氟乙酸鹽（1.24 g，4.61 mmol，31%產率）。*m/z* (ESI): 156.3 $(M+H)^+$。

【0393】 步驟 2. 3-(丁-3-烯-1-基)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-

吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇。向圓底燒瓶中添加在乙腈（30 mL）中的 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.20 g，4.75 mmol，愛尼米公司）。將混合物冷卻至 0°C 並添加在 MeCN（10 mL）中的 3-(丁-3-烯-1-基)哌啶-3-醇 2,2,2-三氟乙酸鹽（1.28 g，4.75 mmol），隨後添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（2.48 mL，14.3 mmol）。將混合物在 20 min 內加溫至室溫。添加((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（1.14 g，7.13 mmol，覽博網路公司）並將混合物加熱至 80°C 持續 16 h。冷卻至室溫後，將混合物濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-50%（3 : 1 EtOAc : EtOH，2% TEA）梯度洗脫）純化，以給出呈橙色固體的 3-(丁-3-烯-1-基)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.76 g，1.54 mmol，32%產率）。*m/z* (ESI): 494.2 $(M+H)^+$。

【0394】 **中間體S：4-(8-溴-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)丁酸甲基酯。**

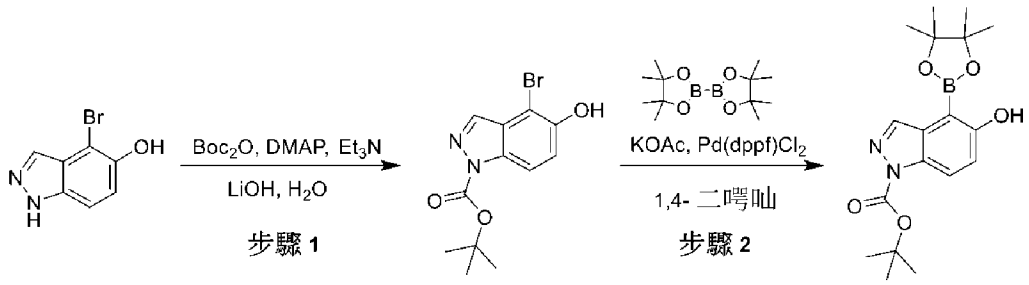


中間體 s

【0395】 將8-溴-1,2,3,4-四氫喹啉（1.25 mL，5.89 mmol，金藥科技有限責任公司（Aurum Pharmatech LLC））、4-側氧基丁酸甲基酯（1.37 g，11.8 mmol，組合塊公司）和乙酸（0.14 mL，2.36 mmol）在DCE（10 mL）中的溶液在室溫攪拌20 min。一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉（1.50 g，7.10 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌3.5 h，然後在50°C攪拌20 h。將粗混合物傾倒入冰冷的飽和碳酸鈉溶液中並用20% MeOH/DCM萃取。將合併的有機物經硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的4-(8-溴-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)丁酸甲基酯（0.64 g，2.03 mmol，

35%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 7.3-7.4 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H, *J*=1.0, 7.5 Hz), 6.75 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.0-3.0 (m, 2H), 2.79 (t, 2H, *J*=6.7 Hz), 2.42 (t, 2H, *J*=7.5 Hz), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H)。m/z (ESI): 312.2和314.2 $(M+H)^+$。

【0396】 中間體T：5-羥基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-1-甲酸三級丁基酯。

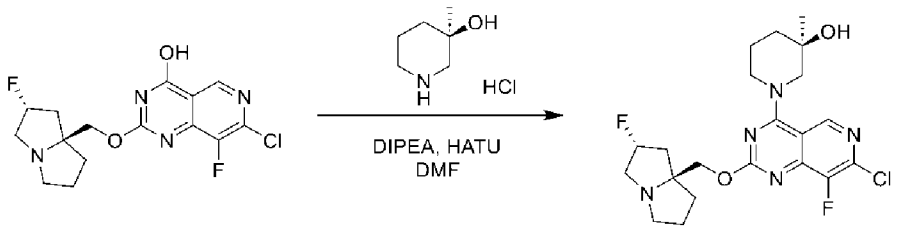


中間體 T

【0397】 步驟1：4-溴-5-羥基-1*H*-吲唑-1-甲酸三級丁基酯。向250-mL圓底燒瓶中添加在四氫呋喃（70 mL）中的4-溴-1*H*-吲唑-5-醇（6.30 g，29.6 mmol，愛尼米公司）和三乙胺（12.5 mL，89 mmol）。藉由注射器緩慢添加二碳酸二三級丁酯（14.2 g，65.1 mmol）在四氫呋喃（70 mL）中的溶液。添加完成後，添加4-二甲基胺基吡啶（0.18 g，1.48 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌1 h，然後冷卻至0°C。緩慢添加在水（30 mL）中的氫氧化鋰一水合物（7.45 g，177 mmol）。將反應混合物加溫至室溫並攪拌2天。將混合物在0°C用2 M HCl（90 mL）緩慢稀釋至約pH 6並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% [3：1 EtOAc：EtOH] 梯度洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的4-溴-5-羥基-1*H*-吲唑-1-甲酸三級丁基酯（3.80 g，12.10 mmol，41%產率）。*m/z* (ESI): 257.1 $(M-^tBu)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 - 10.84 (m, 1 H), 8.21 (d, *J*=0.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 1.65 (s, 9 H)。

【0398】 **步驟2：5-羥基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-1-甲酸三級丁基酯。**向20-mL小瓶中裝入在1,4-二噁烷（10 mL）中的4-溴-5-羥基-1*H*-吲唑-1-甲酸三級丁基酯（0.86 g，2.75 mmol）、乙酸鉀（0.54 mg，5.49 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（0.98 g，3.84 mmol）和Pd(dppf)Cl_2（0.16 g，0.22 mmol）。將反應混合物加熱至80°C持續6 h。將粗混合物冷卻至室溫並通過Whatman PTFE 0.45 μm過濾器過濾。將粗品不經進一步純化即直接用於下一步驟。

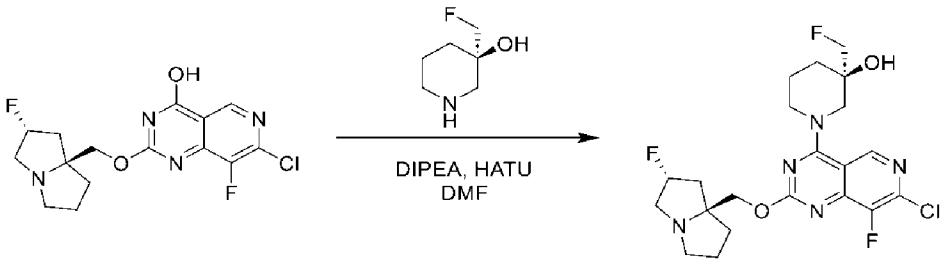
【0399】 **中間體U：(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇。**



中間體 U

【0400】 向100 mL圓底燒瓶中裝入在DMF（29 mL）中的7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（2.10 g，5.90 mmol，**中間體Z**）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（3.1 mL，18 mmol）。一次性添加HATU（3.36 g，8.8 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌30分鐘。然後添加(*R*)-3-甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽（0.98 g，6.5 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h。將混合物在乙酸乙酯與飽和氯化鈉水溶液之間分配。將水層用EtOAc萃取並將合併的有機物用鹽水洗滌、乾燥並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% 3 : 1（EtOAc : EtOH，含2%三乙胺）洗脫）純化，以提供呈棕色固體的(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇（2.60 g，5.80 mmol，98%產率）。*m/z* (ESI): 455.0 $(M+H)^+$。

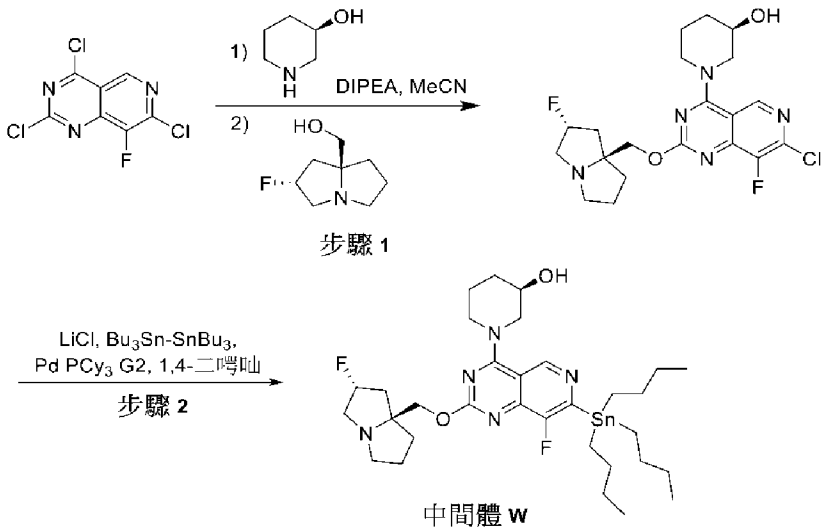
【0401】 **中間體V：(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇。**



中間體 v

【0402】 向100 mL圓底燒瓶中裝入在DMF（34 mL）中的7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（3.00 g，8.41 mmol，**中間體Z**）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（4.4 mL，25.2 mmol）。添加HATU（4.80 g，12.60 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌20分鐘。然後一次性添加(*R*)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇（1.23 g，9.25 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h。將混合物在乙酸乙酯與鹽水之間分配。將水層用EtOAc萃取並將合併的有機物用鹽水洗滌、乾燥並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% 3 : 1（EtOAc : EtOH，含2%三乙胺）洗脫）純化，以提供呈橙色固體的(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇（2.71 g，5.74 mmol，68%產率）。*m/z* (ESI): 472.0 $(M+H)^+$。

【0403】 **中間體W：(*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇。**

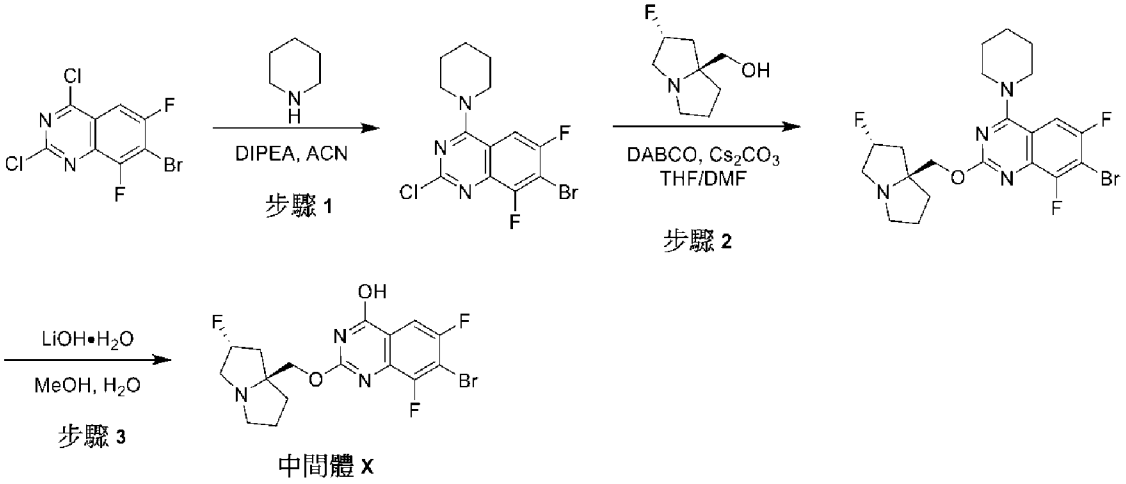


【0404】步驟 1. (*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇。在0°C，向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（2.00 g，7.92 mmol，愛尼米公司）在乙腈（22.5 mL）中的懸浮液中添加(3*R*)-哌啶-3-醇（0.80 g，7.92 mmol，組合塊公司）和DIPEA（6.9 mL，39.6 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌40 min。所需中間體(*R*)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇藉由LCMS（*m/z* (ESI): 317.2 $(M+H)^+$）觀察到。添加((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（2.27 g，14.3 mmol，BLD製藥技術公司（BLD Pharmatech））在乙腈（2 mL）中的溶液並將反應混合物在80°C攪拌16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-75%（3 : 1 EtOAc : EtOH，含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（2.45 g，5.57 mmol，70%產率）。*m/z* (ESI): 440.0 $(M+H)^+$。

【0405】步驟2. (*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇。向40 mL小瓶中裝入(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（1.00 g，2.27 mmol）、LiCl（0.48 g，11.4 mmol）和

1,4-二噁𠮿（8.5 mL）。將溶液藉由用氮氣鼓泡15 min脫氣。添加[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀三環己基膦（0.54 g，0.91 mmol）和雙(三丁基錫)（3.4 mL，6.82 mmol），並將反應密封並加熱至100°C持續15 h。冷卻至室溫後，將混合物通過矽藻土過濾並用EtOAc洗滌。將濾液濃縮並將粗材料藉由矽膠柱的柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1 EtOAc : EtOH，含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈黃色半固體的(*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.85 g，1.22 mmol，54%產率）。*m/z* (ESI): 696.0 $(M+H)^+$。

【0406】 中間體 X：7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-醇。



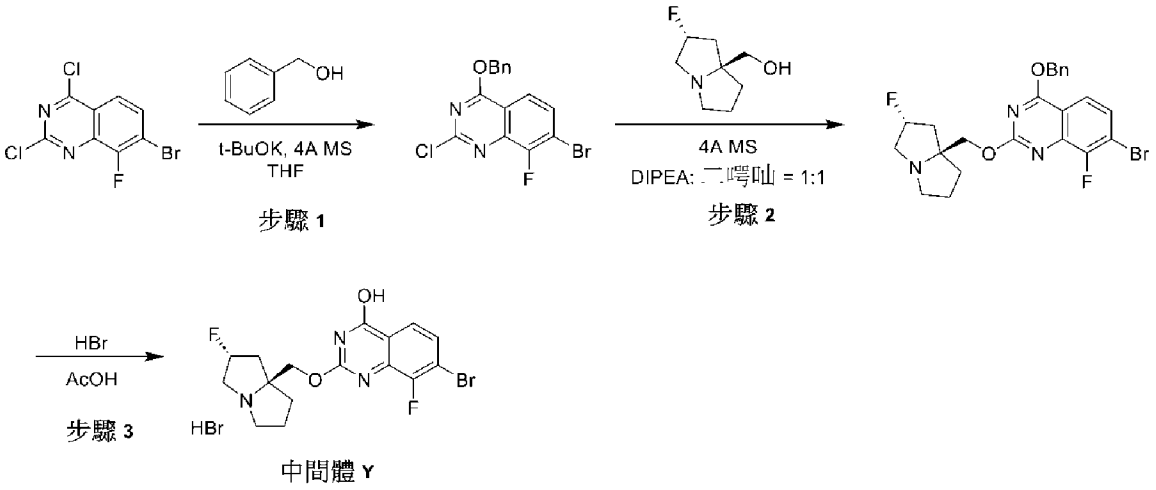
【0407】 步驟1. 7-溴-2-氯-6,8-二氟-4-(哌啶-1-基)喹唑啉。在0°C，向7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟喹唑啉（50.0 g，159 mmol）在乙腈（800 mL）中的0°C溶液中分批添加哌啶（15.8 mL，159 mmol）和DIPEA（55.6 mL，319 mmol）。將混合物在0°C攪拌30 min，然後在減壓下濃縮。將粗產物與石油醚（100 mL）在20°C一起研磨1 h。將懸浮液過濾並將濾餅用石油醚洗滌、真空乾燥，以給出呈黃色固體的7-溴-2-氯-6,8-二氟-4-(哌啶-1-基)喹唑啉（52.6 g，145 mmol，91%產率）。*m/z* (ESI): 362.1/364.1 $(M+H)^+$。

【0408】 **步驟2. 7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(哌啶-1-基)喹唑啉**。向7-溴-2-氯-6,8-二氟-4-(哌啶-1-基)喹唑啉（55.0 g，152 mmol）在THF（550 mL）和DMF（550 mL）中的溶液中依次添加((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（29.0 g，182 mmol，覽博網路公司）、Cs_2CO_3（59.3 g，182 mmol）和DABCO（5.10 g，45.5 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌10 h，然後用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將粗產物與MTBE（80 mL）在20°C一起研磨1 h。將懸浮液過濾並將濾餅用MTBE洗滌、真空乾燥，以給出呈白色固體的7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(哌啶-1-基)喹唑啉（41.3 g，85 mmol，56%產率）。*m/z* (ESI): 485.1/487.1 $(M+H)^+$。

【0409】 **步驟3. 7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-醇**。向7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(哌啶-1-基)喹唑啉（50.0 g，103 mmol）在甲醇（1 L）和水（500 mL）中的溶液中添加LiOH水合物（15.14 g，361 mmol）。將反應混合物在100°C攪拌10 h。以此規模再重複該程序三次。

【0410】 冷卻至室溫後，將反應混合物合併並在減壓下濃縮，然後將殘餘物用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗產物與石油醚和EtOAc的混合溶劑（1 : 1，200 mL）在室溫一起研磨30 min。將懸浮液過濾並將濾餅用石油醚和EtOAc的混合溶劑（1 : 1）洗滌、真空乾燥，以給出呈白色固體的7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-醇（150 g，358 mmol，87%產率）。*m/z* (ESI): 418.0/420.0 $(M+H)^+$。

【0411】 **中間體 Y :7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-醇氫溴酸鹽**。



【0412】 **步驟1. 4-(苄基氧基)-7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉**。將7-溴-2,4-二氯-8-氟喹唑啉（50.0 g，169 mmol）在四氫呋喃（2 L）中的溶液用4Å分子篩（30 g）處理，然後冷卻至-60°C。在-60°C滴加與*t*-BuOK（1 M在THF中，161 mL，161 mmol）預反應的苯基甲醇溶液（16.6 mL，161 mmol）。將混合物在-60°C攪拌2 h。以此規模再重複該程序三次。

【0413】 將反應混合物合併並傾倒入水中，然後用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗產物與石油醚（800 mL）在20°C一起研磨50 min。將懸浮液過濾並將濾餅用石油醚洗滌、真空乾燥，以給出呈黃色固體的4-(苄基氧基)-7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉（220 g，589 mmol，88%產率）。*m/z* (ESI): 367.1/369.1 $(M+H)^+$。

【0414】 **步驟2. 4-(苄基氧基)-7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉。**向4-(苄基氧基)-7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉（70 g，190 mmol）和4Å分子篩（30 g）在1,4-二噁烷（700 mL）中的溶液中依次添加((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（42.4 g，267 mmol）和DIPEA（700 mL）。將混合物在120°C攪拌12 h。以類似規模再重複該程序2次。

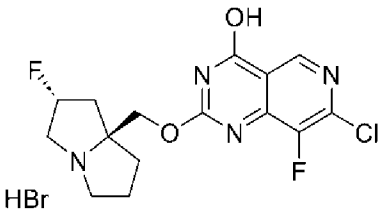
【0415】 冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒入水中並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗產物與MTBE（800 mL）在20°C

一起研磨30 min。將懸浮液過濾並將濾餅用MTBE洗滌、真空乾燥，以給出呈黃色固體的4-(苄基氧基)-7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉（115 g，235 mmol，41%產率）。*m/z* (ESI): 490.3/492.2 $(M+H)^+$。

【0416】 **步驟3. 7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-醇氫溴酸鹽。**將在33% HBr（在AcOH中，33%溶液，250 mL，71.4 mmol）中的4-(苄基氧基)-7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉（35.0 g，71.4 mmol）在室溫攪拌4 h。以類似規模再重複該程序2次。

【0417】 將反應混合物用EtOAc稀釋並將懸浮液過濾。將濾餅與EtOAc（100 mL）在室溫一起研磨20 min。將懸浮液過濾並將濾餅用EtOAc洗滌、真空乾燥，以給出呈白色固體的7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-醇氫溴酸鹽（105 g，219 mmol，HBr鹽）。*m/z* (ESI): 400.1/402.1 $(M+H)^+$。

【0418】 **中間體 Z :7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇氫溴酸鹽。**



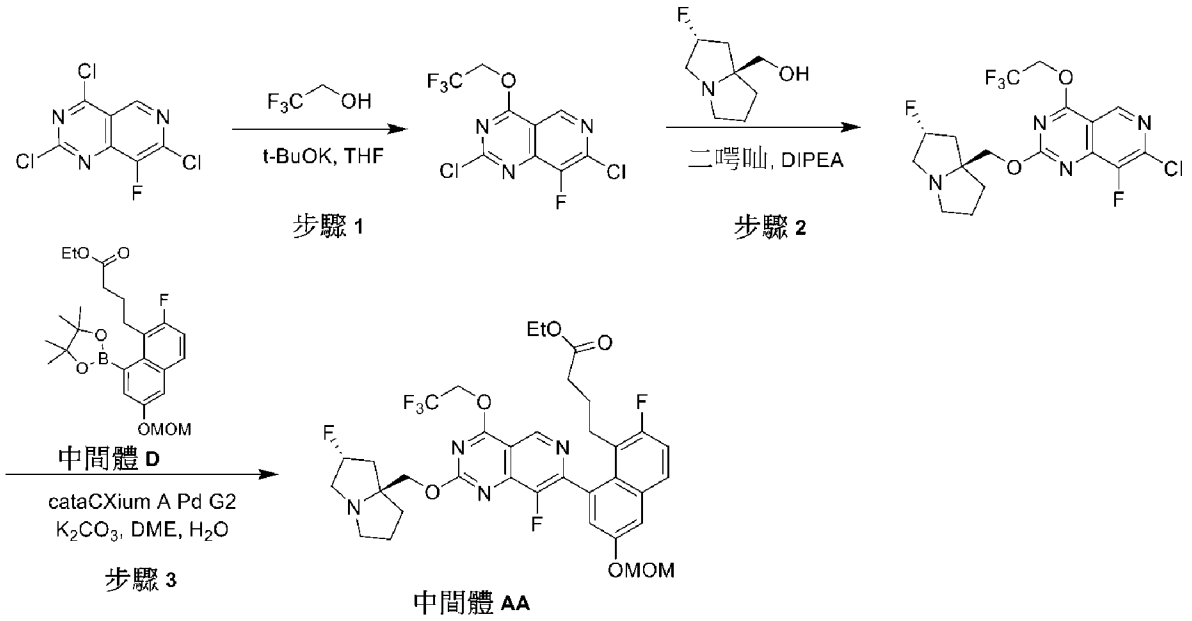
中間體 **Z**

【0419】 以與**中間體Y**類似的方式，在步驟1中使用2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（CAS編號：2454396-80-4，愛尼米公司）合成標題化合物。

m/z (ESI): 357.2 $(M+H)^+$。

【0420】 **中間體AA：4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧**

基)萘-1-基)丁酸乙基酯。



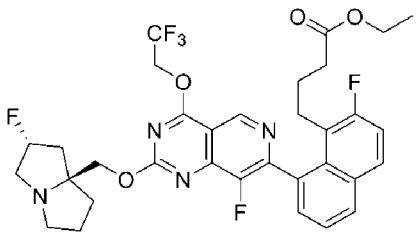
【0421】 **步驟1. 2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。**向冷卻至-60°C的2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（50.0 g，198 mmol，愛尼米公司）在四氫呋喃（750 mL）中的溶液中添加2,2,2-三氟乙烷-1-醇（18.82 g，188 mmol），隨後滴加*t*-BuOK（1 M在THF中，188 mL，188 mmol）。將混合物在-60°C攪拌2 h。將反應混合物在20°C藉由添加H_2O（1 L）淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物用石油醚（50 mL）洗滌、然後過濾。將濾餅在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體的2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（50 g，158 mmol，84%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.18 (s, 1 H), 5.06 - 5.12 (m, 2 H)。

【0422】 **步驟2. 7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。**向2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（28 g，89 mmol）在1,4-二噁烷（280 mL）中的溶液中依次添加((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（16.93 g，106 mmol）和DIPEA（46.4 mL，266 mmol）。然後將混合物在80°C攪拌10 h。將反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過

濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的5%-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（28 g，63.8 mmol，72%產率）。*m/z* (ESI): 439.1/441.1 $(M+H)^+$。

【0423】 步驟3. 4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯。將4-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（1.12 g，2.51 mmol，**中間體D**）、7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.00 g，2.28 mmol）、cataCXium A Pd G2（0.15 g，0.23 mmol）和Cs_2CO_3（1.86 g，5.70 mmol）在1,2-二甲氧基乙烷（10 mL）和水（2 mL）中的混合物脫氣並用氮氣吹掃。將反應混合物在100°C加熱1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的5%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.56 g，0.77 mmol，34%產率）。*m/z* (ESI): 725.3/723.2 $(M+H)^+$。

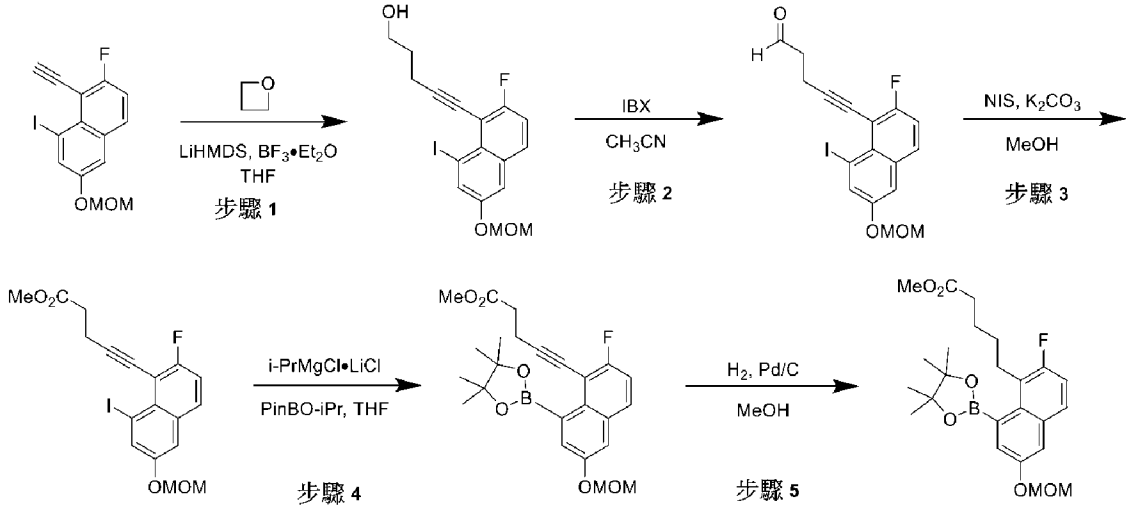
【0424】 中間體BB：4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-1-基)丁酸乙基酯。



中間體 **BB**

【0425】 以與**中間體AA**類似的方式，在**步驟3**中使用4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（**中間體G**）作為硼酸合成。*m/z* (ESI): 663.2 $(M+H)^+$。

【0426】 **中間體CC：5-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)戊酸甲基酯。**



中間體 **CC**

【0427】 **步驟1. 5-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)戊-4-炔-1-醇。**向1-乙炔基-2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘（5.5 g，15.4 mmol，覽博網路公司）在四氫呋喃（60 mL）中的溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰（1 M在THF中，46.5 mL，46.5 mmol）並將反應混合物在N_2下在-78°C攪拌30 min。添加BF_3OEt_2（3.0 mL，24 mmol），並在攪拌30 min後添加氧雜環丁烷（2.5 g，43 mmol）並將混合物在室溫攪拌2 h。將反應混合物藉由水性NH_4Cl淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-20% EtOAc洗脫）純化，以提供呈黃色固體的5-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲

氧基)萘-1-基)戊-4-炔-1-醇（1.80 g，4.40 mmol，28%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.56 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 2.62 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.70 -1.90 (m, 3 H)。

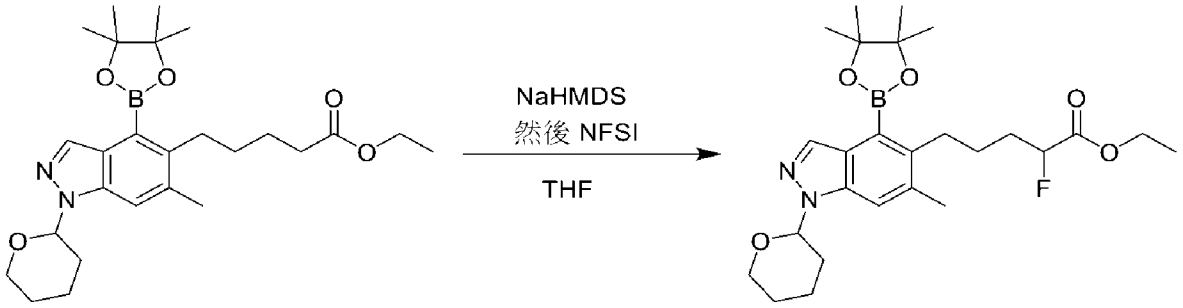
【0428】 **步驟2. 5-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)戊-4-炔醛。**向5-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)戊-4-炔-1-醇（1.70 g，4.10 mmol）在乙腈（20 mL）中的溶液中添加2-碘氧基苯甲酸（5.75 g，20.5 mmol）。將反應混合物在70°C攪拌0.5 h。添加水並將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-10% EtOAc洗脫）純化，以給出呈黃色固體的5-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)戊-4-炔醛（1.70 g，4.10 mmol，100%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 - 9.78 (m, 1 H), 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.80 - 7.90 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 2.80 - 2.91 (m, 4 H)。

【0429】 **步驟3. 5-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)戊-4-炔酸甲基酯。**向5-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)戊-4-炔醛（1.70 g，4.10 mmol）在甲醇（20 mL）中的溶液中添加K_2CO_3（1.43 g，10.3 mmol）和NIS（2.32 g，10.3 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h。將反應混合物藉由水淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-20% EtOAc洗脫）純化，以給出呈淡黃色固體的5-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)戊-4-炔酸甲基酯（1.70 g，3.10 mmol，75%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.03 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 6.3, 9.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 2.80 - 2.85 (m, 2 H), 2.70 - 2.76 (m, 2 H)。

【0430】 **步驟4. 5-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)戊-4-炔酸甲基酯。**在-78°C，向5-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)戊-4-炔酸甲基酯（1.40 g，3.20 mmol）在四氫呋喃（15 mL）中的溶液中滴加異丙基氯化鎂/氯化鋰（4.9 mL，6.3 mmol）。將反應混合物在-78°C攪拌0.5 h。然後添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（2.95 g，15.8 mmol）。將混合物在0°C攪拌1 h。將反應混合物在0°C藉由添加水性NH_4Cl淬滅，然後用EtOAc稀釋。將混合物用EtOAc萃取，並將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-10% EtOAc洗脫）純化，以給出呈黃色固體的5-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)戊-4-炔酸甲基酯（0.70 g，1.58 mmol，50%產率）。

【0431】 **步驟5. 5-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)戊酸甲基酯。**在氬氣下，向5-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)戊-4-炔酸甲基酯（0.70 g，1.58 mmol）在甲醇（10 mL）中的溶液中添加Pd/C（0.40 g，3.17 mmol）。將懸浮液脫氣並用H_2吹掃2次。將混合物在H_2（15 psi）下在室溫攪拌2 h。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-20% EtOAc洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的5-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)戊酸甲基酯（0.65 g，1.46 mmol，92%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (dd, J = 6.1, 8.9 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.02 - 3.11 (m, 2 H), 2.25 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.44 - 1.56 (m, 4 H), 1.38 (s, 12 H)。

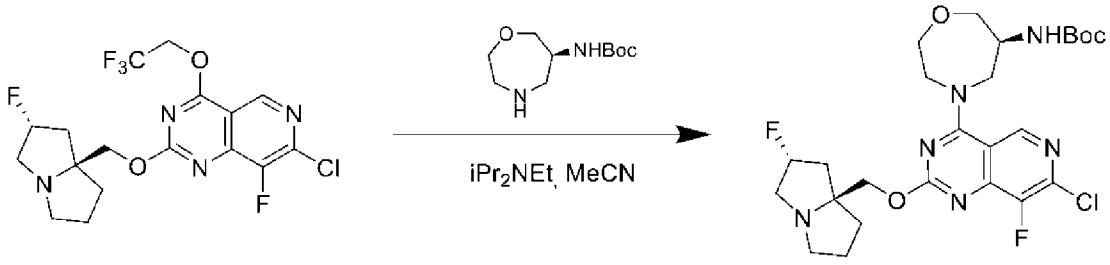
【0432】 **中間體 DD：2-氟-5-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯。**



中間體 **DD**

【0433】將 NaHMDS 的溶液（1 M 在 THF 中，2.5 mL，2.5 mmol）冷卻至-78°C。然後將溶解於 3 mL THF 中的 5-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（0.99 g，2.10 mmol，**中間體 J**）添加至溶液中。將溶液在-78°C 攪拌 30 min，然後在 15 min 內緩慢添加溶解於 2 mL THF 中的 NFSI（0.93 g，2.94 mmol）。將混合物緩慢加溫至室溫並攪拌 16 h。然後將反應冷卻至-78°C 並添加 MeOH（3 mL）。將揮發物真空除去並將殘餘物藉由反相柱層析法（10%-100% MeCN/H_2O + 0.1% TFA）純化，以產生 2-氟-5-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（0.49 g，0.99 mmol，47%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 489.2。

【0434】**中間體EE：((*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)胺基甲酸三級丁基酯。**

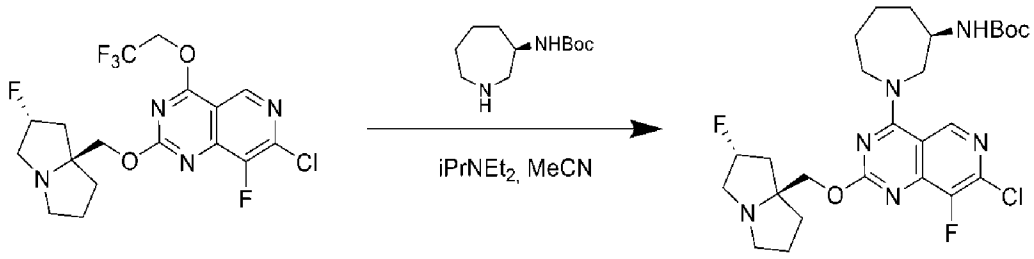


中間體 **EE**

【0435】向 40-mL 小瓶中裝入 7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（2.00 g，4.56 mmol，

中間體 AA，步驟 2）、(*S*)-(1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)胺基甲酸三級丁基酯（1.7 mL，9.12 mmol，愛尼米公司）、DIPEA（3.2 mL，18 mmol）和 *N*,*N*-二甲基甲醯胺（20 mL）。將反應在室溫攪拌 1 h。然後添加水和 DCM。將有機層分離、乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-85% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含 2%三乙胺）洗脫）純化，以產生((*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)胺基甲酸三級丁基酯（1.40 g，3.10 mmol，68%產率）。*m/z* (ESI): 456.0 $(M+H)^+$。

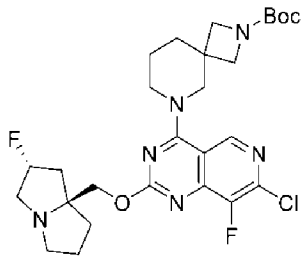
【0436】 **中間體FF：((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-3-基)胺基甲酸三級丁基酯。**



中間體 FF

【0437】 以與**中間體 EE** 類似的方式，使用(*R*)-氮雜環庚烷-3-基胺基甲酸三級丁基酯（CAS 編號：1354351-56-6，安貝德公司）合成。*m/z* (ESI): 553.0 $(M+H)^+$。

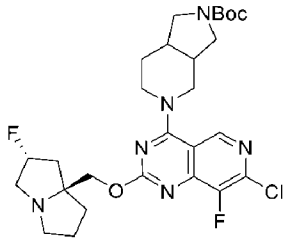
【0438】 **中間體 GG：6-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁基酯。**



中間體 GG

【0439】 以與**中間體 V** 類似的方式，使用 2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁基酯（CAS 編號：1086394-57-1，愛尼米公司）合成。*m/z* (ESI): 564.9 $(M+H)^+$。

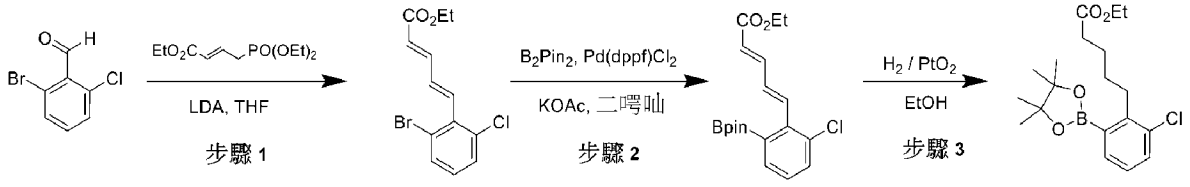
【0440】 中間體 HH：5-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)八氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-甲酸三級丁基酯。



中間體 HH

【0441】 以與**中間體 EE** 類似的方式，使用六氫-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2(3*H*)-甲酸三級丁基酯鹽酸鹽（CAS 編號：236406-56-7，eNovation 化學品有限責任公司（eNovation Chemicals LLC））合成。*m/z* (ESI): 565.0 $(M+H)^+$。

【0442】 中間體II：5-(2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)戊酸乙基酯。



中間體 II

【0443】 **步驟1. (2*E*,4*E*)-5-(2-溴-6-氯苯基)戊-2,4-二烯酸乙基酯。**在N_2下在-78°C，向LDA（2 M在THF中，8.8 mL，17.7 mmol）在THF（80 mL）中的溶液中添加在四氫呋喃（50 mL）中的(*E*)-4-(二乙氧基磷醯基)丁-2-烯酸乙基酯（4.79

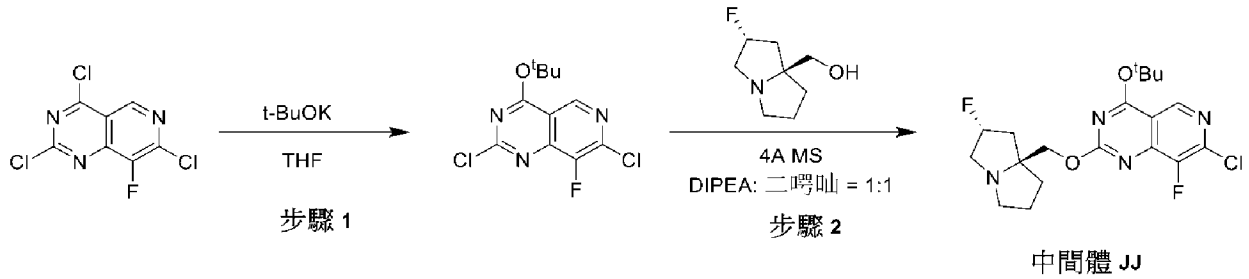
g，19.1 mmol）。將混合物在-78°C攪拌0.5 h，然後藉由注射器添加2-溴-6-氯苯甲醛（3.23 g，14.7 mmol）在THF（30 mL）中的溶液。將混合物在0°C攪拌2 h，然後用H_2O淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-100% EtOAc洗脫）純化，以給出呈黃色固體的(2*E*,4*E*)-5-(2-溴-6-氯苯基)戊-2,4-二烯酸乙基酯（3.93 g，12.5 mmol，85%產率）。^{1}H NMR ((400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.54 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 7.42 -7.50 (m, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.02 -7.10 (m, 1 H), 6.85 - 6.95 (m, 2 H), 6.05 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 4.20 - 4.30 (m, 2 H), 1.30 - 1.35 (t, *J*=7.20 Hz, 3 H)。*m/z* (ESI): 315/317 $(M+H)^+$。

【0444】 步驟2. (2*E*,4*E*)-5-(2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)戊-2,4-二烯酸乙基酯。向(2*E*,4*E*)-5-(2-溴-6-氯苯基)戊-2,4-二烯酸乙基酯（3.93 g，12.5 mmol）在1,4-二噁烷（40 mL）中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（9.49 g，37.4 mmol）、KOAc（4.28 g，43.6 mmol）和$Pd(dppf)Cl_2$（91 mg，0.13 mmol）。將混合物在120°C攪拌12 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的5%-20% EtOAc洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的(2*E*,4*E*)-5-(2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)戊-2,4-二烯酸乙基酯（2.36 g，10 mmol，83%產率）。*m/z* (ESI): 236.2 $(M-BPin)^+$。

【0445】 步驟3. 5-(2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)戊酸乙基酯。在氬氣下，向氧化鉑(IV)（0.19 g，0.83 mmol）在乙醇（30 mL）中的溶液中添加(2*E*,4*E*)-5-(2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)戊-2,4-二烯酸乙基酯（1.95 g，8.27 mmol）。將懸浮液用H_2吹掃，然後在H_2（15 psi）下在室溫攪拌2 h。將混合物通過矽藻土墊過濾並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的5%-20% EtOAc洗脫）純化，以給出

呈無色油狀物的5-(2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)戊酸乙基酯（0.78 g，3.3 mmol，40%產率）。*m/z* (ESI): 240.2 $(M\text{-}BPin)^+$。

【0446】 中間體 JJ：4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。

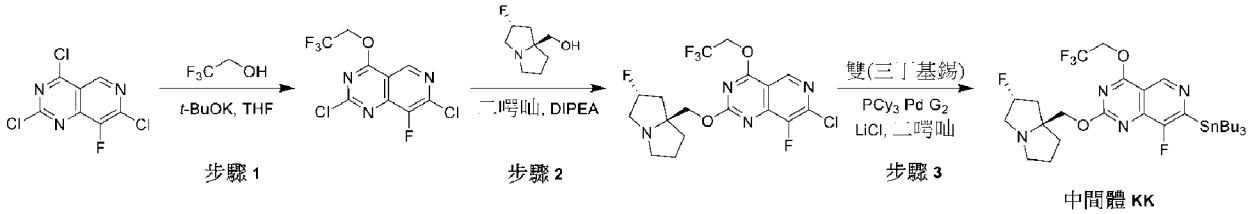


【0447】 步驟1. 在-60°C向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（50.0 g，198 mmol，愛尼米公司）在四氫呋喃（1.5 L）中的溶液中滴加*t*-BuOK（1 M在THF中，190 mL，190 mmol），並將反應混合物在-60°C攪拌2 h。將混合物用EtOAc和水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並將濾液在減壓下濃縮。將粗產物與石油醚在室溫一起研磨1 h。將懸浮液過濾並將濾餅在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體的4-(三級丁氧基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（30 g，103 mmol，54%產率）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 1.74 (s, 9 H)。

【0448】 步驟2. 4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。向4-(*三級丁氧基*)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（50.0 g，172 mmol）和4Å MS（10 g）在1,4-二噁烷（1 L）中的溶液中依次添加((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（30.2 g，190 mmol）和DIPEA（60.0 g，431 mmol）。然後將混合物在80°C攪拌5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用EtOAc和水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並將濾液在減壓下濃縮。將粗產物與MTBE在室溫一起研磨1 h。將懸浮液過濾並將濾餅在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體的4-(*三級丁氧基*)-

7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)yl)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（40 g，97 mmol，56%產率）。*m/z* (ESI): 413.2/415.2 $(M+H)^+$。

【0449】 中間體 KK：8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。



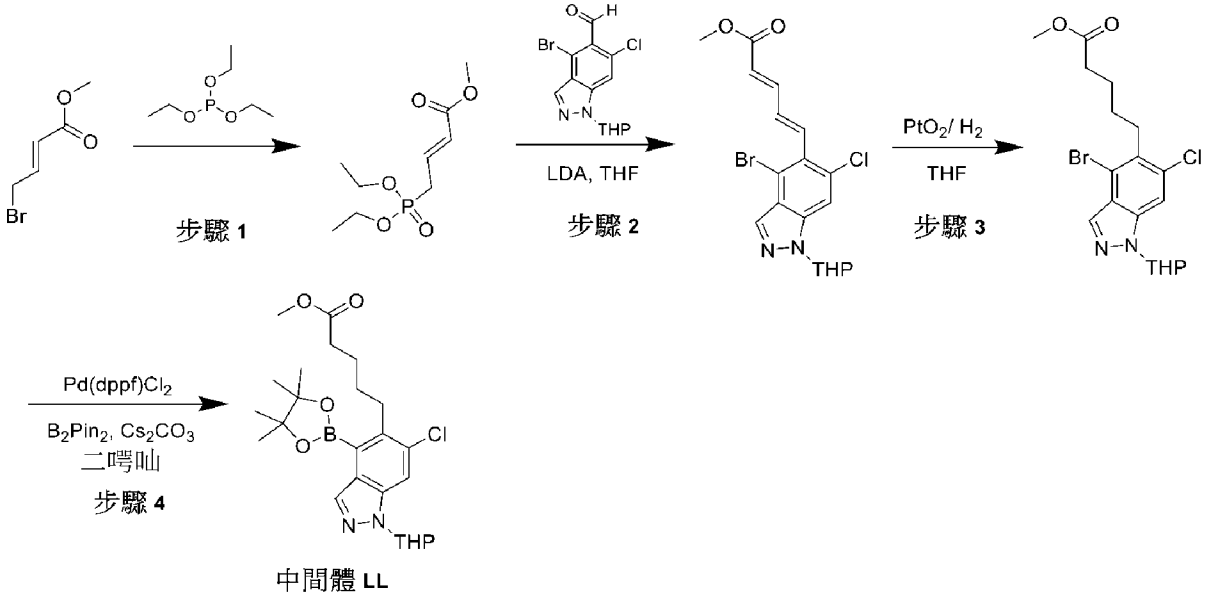
【0450】 步驟 1. 2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。在-60°C，向 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（40.0 g，158 mmol，愛尼米公司）在四氫呋喃（600 mL）中的溶液中滴加 2,2,2-三氟乙烷-1-醇（15.1 g，151 mmol）和 *t*-BuOK（1 M 在 THF 中，151 mL，151 mmol）的混合物。將反應混合物在-60°C 攪拌 2 h，然後用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並將濾液在減壓下濃縮。將粗產物與石油醚在室溫一起研磨 30 min。將懸浮液過濾並將濾餅在減壓下濃縮，以給出呈白色固體的 2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（46 g，145 mmol，96%產率）。

【0451】 步驟2. 7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。向2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（40 g，127 mmol）在1,4-二噁烷（400 mL）中的溶液中依次添加((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（24.2 g，152 mmol）和DIPEA（55.3 mL，316 mmol）。將反應混合物在65°C攪拌1.5 h。冷卻至室溫後，將混合物用水稀釋，然後用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將粗產物與混合溶劑（石油醚/EtOAc = 2/1）在室溫一起研磨3 h。將懸浮液過濾並將濾餅在減壓下濃縮，以給出呈白色固體的7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡

啶并[4,3-*d*]嘧啶（41 g，93.4 mmol，74%產率）。

【0452】 **步驟 3. 8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。**在 N_2 下，向 7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（10.0 g，22.8 mmol）在 1,4-二噁烷（200 mL）中的溶液中添加 PCy_3 Pd G2（5.38 g，9.12 mmol）和 LiCl（4.83 g，114 mmol），然後一次性添加雙(三正丁基錫)（39.7 g，68.4 mmol）。將混合物在氮氣下在 80°C 攪拌 12 h。將懸浮液過濾並將濾餅用 EtOAc 洗滌。將濾液用水稀釋、用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 0-100% EtOAc 梯度洗脫）純化。將粗產物與 DMSO 在室溫一起研磨 1 h。將懸浮液過濾並將濾餅在減壓下濃縮，以給出呈白色固體的 8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（2.68 g，3.87 mmol，17%產率）。*m/z* (ESI): 695.3/693.3 $(M+H)^+$。

【0453】 **中間體LL：5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯。**



【0454】 **步驟1. (*E*)-4-(二乙氧基磷醯基) 丁-2-烯酸甲基酯。**向3-L圓底燒瓶中裝入(*E*)-4-溴丁-2-烯酸甲基酯（150 g，838 mmol）。將內容物加熱至120°C並滴加亞磷酸三乙酯（167 g，1.00 mol）。將所得混合物在N_2氣氛下在120°C攪拌4 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將呈黃色油狀物的粗產物(*E*)-4-(二乙氧基磷醯基) 丁-2-烯酸甲基酯（150 g）不經進一步純化即用於下一步驟。

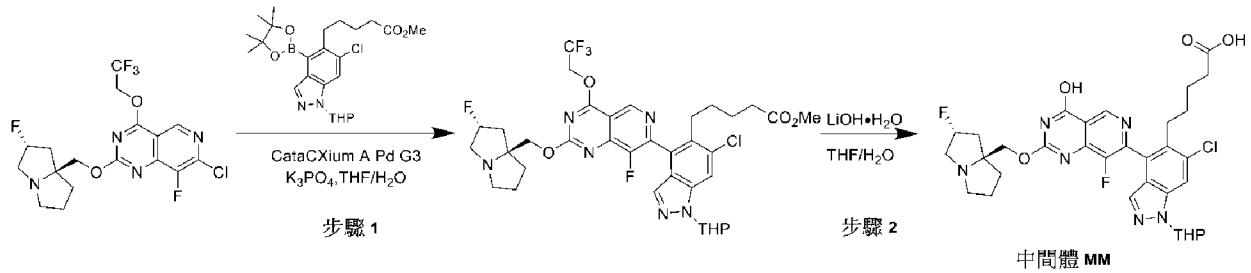
【0455】 **步驟2. (2*E*, 4*E*)-5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基) 戊-2、4-二烯酸甲基酯。**在N_2下在-78°C，向LDA（2 M在THF中，175 mL，350 mmol）在四氫呋喃（360 mL）中的溶液中滴加(*E*)-4-(二乙氧基磷醯基)丁-2-烯酸甲基酯（82.0 g，349 mmol）在四氫呋喃（600 mL）中的溶液。將反應混合物在-78°C攪拌30 min，然後在-78°C滴加4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-甲醛（100 g，291 mmol，**中間體ZZZ**）在四氫呋喃（600 mL）中的溶液。然後將混合物在0°C攪拌1.5 h。將混合物在0°C藉由添加水淬滅，然後用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈白色固體的(2*E*, 4*E*)-5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基) 戊-2,4-二烯酸甲基酯（91 g，214 mmol，73%產率）。

【0456】 **步驟 3. 5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯。**向氫化反應器中裝入在四氫呋喃（1.4 L）中的 PtO_2（7.47 g，32.9 mmol）。在氬氣下添加(2*E*, 4*E*)-5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基) 戊-2,4-二烯酸甲基酯（70 g，164 mmol），並將懸浮液脫氣並用 H_2 吹掃 3 次。將混合物在 H_2（15 psi）下在室溫氫化 72 h。將混合物通過矽藻土墊過濾並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 2%-100% EtOAc 梯度洗脫）純化，以給出呈白色固體的 5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-

基)戊酸甲基酯（37.5 g，87 mmol，53%產率）。*m/z* (ESI): 429.1/431.1 $(M+H)^+$。

【0457】 **步驟 4. 5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯。**在氮氣下，向 5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯（25 g，58.2 mmol）在 1,4-二噁烷（250 mL）中的溶液中添加雙(皮那醇合)二硼（44.3 g，175 mmol）和 Cs_2CO_3（56.9 g，175 mmol）。添加 $Pd(dppf)Cl_2$（4.26 g，5.82 mmol）並將反應混合物在 120°C 攪拌 2 h。將反應混合物用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 10%-35% EtOAc 梯度洗脫）純化，以給出呈白色固體的 5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯（12 g，25 mmol，43%產率）。*m/z* (ESI): 477.2 $(M+H)^+$。

【0458】 **中間體MM：5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸。**

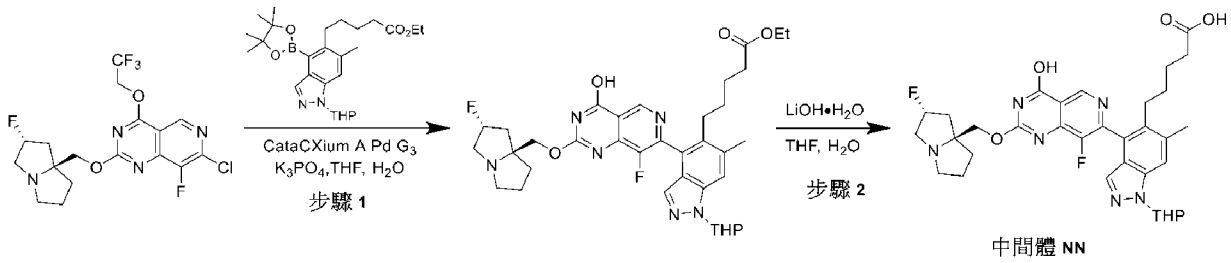


【0459】 **步驟1. 5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯。**在N_2下，向7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.50 g，1.14 mmol，**中間體AA**中的**步驟2**）和5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯（0.56 g，1.17 mmol，**中間體LL**）

在THF（8 mL）和水（1 mL）中的溶液中依次添加K_3PO_4（0.73 g，3.42 mmol）和CataCXium A Pd G3（83 mg，0.13 mmol）。然後將混合物在80°C攪拌3 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-50% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯（0.47 g，0.63 mmol，55%產率）。

【0460】 步驟 2. 5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸。向 5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯（0.47 g，0.62 mmol）在 THF（8 mL）和水（1.6 mL）中的溶液中添加 $LiOH·H_2O$（0.26 g，2.45 mmol）。將混合物在 60°C 攪拌 5 h。冷卻至室溫後，將反應用 1N HCl 調節至 pH 5，然後將混合物用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將粗產物與混合溶劑（EtOAc/EtOH = 5 : 1）在室溫一起研磨 30 min。將懸浮液過濾並將濾餅在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體的 5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸（0.15 g，0.23 mmol，37%產率）。*m/z* (ESI): 657.2/659.2 $(M+H)^+$。

【0461】 中間體 NN：5-(4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸。

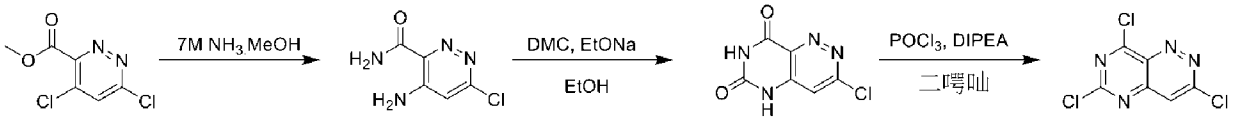


【0462】 **步驟 1. 5-(4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯**。在 N_2 下，向 7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（20 g，45.6 mmol，**中間體 AA，步驟 2**）和 5-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（23.6 g，50.1 mmol，**中間體 J**）在四氫呋喃（400 mL）和水（10 mL）中的溶液中添加 K_3PO_4（29.0 g，137 mmol）和 cataCXium A Pd G3（3.32 g，4.56 mmol）。將反應混合物在 80°C 攪拌 10 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 10%-100% EtOAc 梯度洗脫）純化，以給出呈黃色固體的 5-(4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（20 g，26.8 mmol，59%產率）。*m/z* (ESI): 747.4 $(M+H)^+$。

【0463】 **步驟 2. 5-(4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸**。向 5-(4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（11.0 g，14.7 mmol）在四氫呋喃（220 mL）和水（44 mL）中的溶液中添加 $LiOH·H_2O$（2.48 g，58.9 mmol）。將反應混合物在 60°C 攪拌 5

h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將水層使用 1 M HCl 中和至 pH 至 5 並將所得懸浮液過濾。將濾餅藉由 H_2O 洗滌並在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體的 5-(4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸（5.00 g，7.85 mmol，53%產率）。*m/z* (ESI): 637.4 $(M+H)^+$。

【0464】 **中間體 OO：3,6,8-三氯嘧啶并[5,4-*c*]嗒啉**。



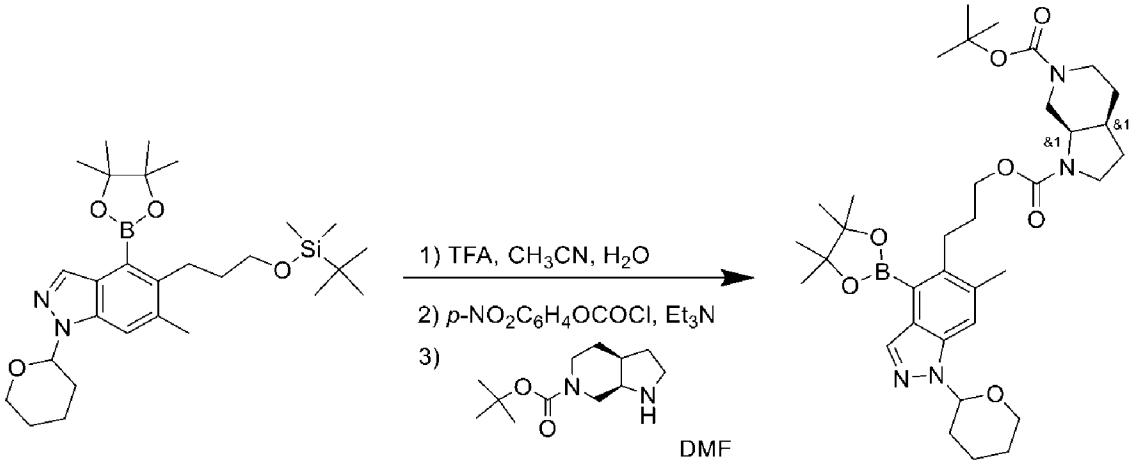
【0465】 **步驟1. 4-胺基-6-氯-嗒啉-3-甲醯胺。**將4,6-二氯嗒啉-3-甲酸甲基酯（50.0 g，242 mmol）在NH_3-MeOH（7 M，500 mL，14.5當量）中的溶液在2-L密封管中在100°C攪拌12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。將粗產物與混合溶劑（石油醚 : 乙酸乙酯 = 3 : 1）在室溫一起研磨1 h。將懸浮液過濾並將濾餅用石油醚洗滌、乾燥，以給出呈黃色固體的4-胺基-6-氯-嗒啉-3-甲醯胺（50 g，粗品）。*m/z* (ESI): 173.0/175.0 $(M+H)^+$。

【0466】 **步驟2. 3-氯-5*H*-嘧啶并[5,4-*c*]嗒啉-6,8-二酮**。向4-胺基-6-氯-嗒啉-3-甲醯胺（55.0 g，319 mmol）在EtOH（660 mL）中的混合物中添加碳酸二甲酯（143.5 g，1.59 mol）和EtONa（108 g，1.59 mol）。將反應混合物在80°C攪拌5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物藉由添加1M HCl調節至pH 6，以給出懸浮液。將其過濾並將濾餅在減壓下濃縮。將粗產物與EtOAc在室溫一起研磨1 h。然後將混合物過濾並將濾餅用EtOAc洗滌、乾燥，以給出呈黃色固體的3-氯-5*H*-嘧啶并[5,4-*c*]嗒啉-6,8-二酮（40.0 g，201 mmol，63%產率）。*m/z* (ESI): 196.9 $(M+H)^+$。

【0467】 **步驟3. 3,6,8-三氯嘧啶并[5,4-*c*]嗒啉**。向3-氯-5*H*-嘧啶并[5,4-*c*]嗒啉-6,8-二酮（34.5 g，174 mmol）在二噁烷（350 mL）中的混合物中滴加$POCl_3$（81

mL，869 mmol），隨後滴加DIPEA（91 mL，521 mmol）。將反應混合物在100°C攪拌3 h。冷卻後，將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈綠色固體的3,6,8-三氯嘧啶并[5,4-*c*]嗒啡（8.50 g，36.2 mmol，21%產率）。*m/z* (ESI): 337.0/339.0(用味啉淬滅，M+2味啉 + H)$^+$。

【0468】 **中間體PP：*rac*-(3a*S*,7a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1,6(2*H*)-二甲酸6-(三級丁基)1-(3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)酯。**

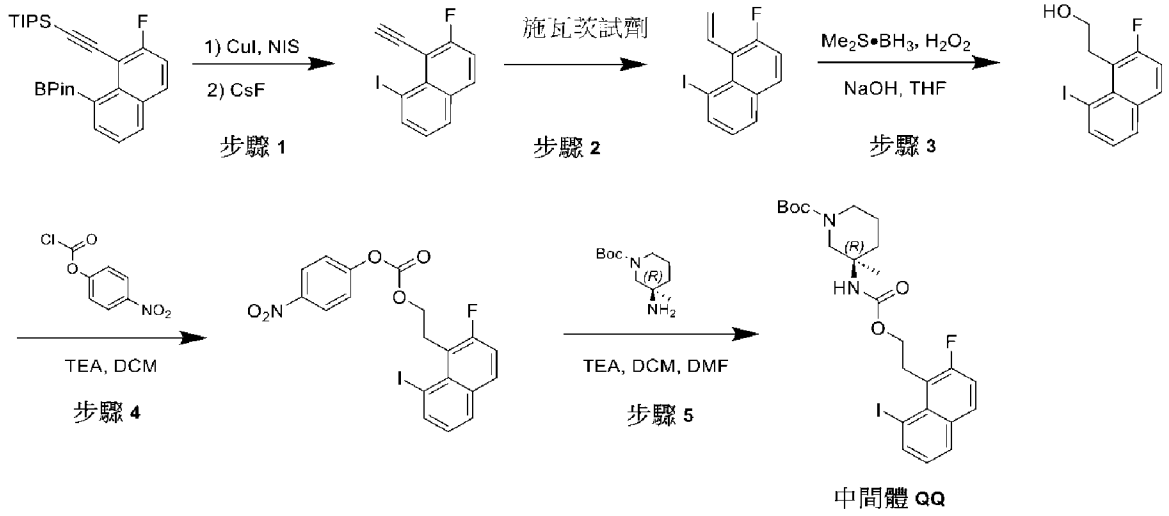


中間體 PP

【0469】 向100-mL圓底燒瓶中添加在水（5 mL）和2,2,2-三氟乙酸（0.1%在乙腈中）（22.5 mL，0.197 mmol）的混合物中的5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（0.33 g，0.65 mmol，**中間體K**）。將混合物在室溫攪拌1 h並在劇烈攪拌下立即用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅。將混合物在室溫再攪拌10 min，然後用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用飽和NaCl溶液洗滌、經Na_2SO_4乾燥並濃縮。向粗材料中添加二氯甲烷（3 mL），隨後添加三乙胺（0.17 mL，1.3 mmol）。將混合物冷卻至0°C並添加氯甲酸4-硝基苯酯（0.13 g，0.65 mmol），並將混合物在室溫攪拌2 h。添加在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.5 mL）中的*rac*-順式-

1,2,3,3a,4,5,7,7a-八氫吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（0.44 g，1.95 mmol，安琪醫藥科技有限公司（Angel Pharmatech Ltd.））並將混合物在40°C加溫1 h。冷卻至室溫後，將粗材料濃縮並藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈白色固體的*rac*-(3a*S*,7a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1,6(2*H*)-二甲酸6-(*三級丁基*)1-(3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)酯（0.27 g，0.42 mmol，64%產率）。m/z (ESI): 653.2 $(M+H)^+$。

【0470】 中間體QQ：(*R*)-3-(((2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙氧基)羰基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



【0471】 步驟1. 1-乙炔基-2-氟-8-碘萘。向((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（15.0 g，33.1 mmol，覽博網路公司）在DMF（200 mL）和甲苯（100 mL）中的溶液中添加CuI（9.47 g，49.7 mmol），隨後添加NIS（8.95 g，39.8 mmol）。將反應混合物在110°C攪拌4 h、冷卻至室溫、然後用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，以給出呈棕色固體的((2-氟-8-碘萘-1-基)乙炔基)三甲基矽烷（20 g），將其不經純化即用於下一步驟。向溶解於*N*,*N*-二甲基乙醯胺（100 mL）中的上述粗棕色固體中添加CsF（30.0 g，197 mmol）。將混合物在80°C攪

拌2 h，然後冷卻至室溫。添加水並將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用100%石油醚洗脫）純化，以提供呈黃色固體的1-乙炔基-2-氟-8-碘萘（5.90 g，19.9 mmol，45%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.35 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.03 - 8.12 (m, 2 H), 7.61 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 1.2 Hz, 1 H)。*m/z* (ESI): 296.6 $(M+H)^+$。

【0472】 **步驟 2. 2-氟-8-碘-1-乙烯基萘。**向雙(環戊二烯基)氯化鋯氫化物（5.23 g，20.3 mmol）在二氯甲烷（60 mL）中的懸浮液中滴加在二氯甲烷（2 mL）中的 1-乙炔基-2-氟-8-碘萘（3.00 g，10.1 mmol）並在 0°C 攪拌，然後將反應混合物在 15°C 攪拌 20 h。將反應用水淬滅並用 EtOAc 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、乾燥（Na_2SO_4）、過濾並濃縮。將反應重複兩次。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 100%石油醚洗脫）純化，以提供呈棕色固體的 2-氟-8-碘-1-乙烯基萘（3.53 g，11.8 mmol，58%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.00 - 8.05 (m, 2 H), 7.50 - 7.55 (m, 2 H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.73 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 5.40 - 5.50 (t, J = 17.6 Hz, 1 H)。*m/z* (ESI): 298.6 $(M+H)^+$。

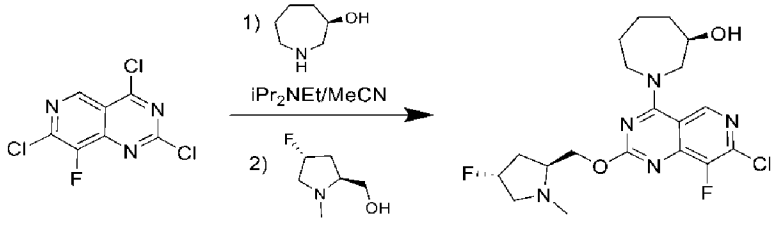
【0473】 **步驟 3. 2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙烷-1-醇。**在室溫，向 2-氟-8-碘-1-乙烯基萘（7.20 g，24.2 mmol）在 THF（60 mL）中的溶液中添加 BH_3-Me_2S（10 M 在 THF 溶液中，12.1 mL，121 mmol）。將混合物攪拌 12 h，然後用 H_2O_2（24.7 mL，242 mmol）和 NaOH（121 mL 的 1 M 溶液）處理。攪拌 12 h 後，將反應混合物用飽和 Na_2SO_3 稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 20%-50% EtOAc 洗脫）純化，以提供呈黃色固體的 2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙烷-1-醇（1.44 g，4.56 mmol，19%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.01 (d, J =

8.0 Hz, 1 H), 7.90 - 7.95 (m, 1 H), 7.49 (t, *J* = 9.20 Hz, 1 H), 7.13 (t, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 4.79 - 4.85 (m, 1 H), 3.76 - 3.67 (m, 4 H)。*m/z* (ESI): 316.6 $(M+H)^+$。

【0474】 **步驟 4.** (4-硝基苯基)碳酸 **2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙基酯**。在 0°C，向氯甲酸 4-硝基苯酯（0.61 g，3.04 mmol）和 2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙烷-1-醇（0.96 g，3.04 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的溶液中添加 TEA（0.85 mL，6.1 mmol）。將混合物在室溫攪拌 2 h，然後用 DCM 稀釋並用水洗滌。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 40%-80% EtOAc 洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的(4-硝基苯基)碳酸 2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙基酯（1.31 g，1.97 mmol，65%產率）。*m/z* (ESI): 481.5 $(M+H)^+$。

【0475】 **步驟 5. (*R*)-3-(((2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙氧基)羰基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向(4-硝基苯基)碳酸 2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙基酯（1.31 g，1.97 mmol）和(*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.16 g，5.4 mmol）在二氯甲烷（15 mL）和 *N,N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的溶液中添加 TEA（1.3 mL，9.33 mmol）。將混合物在 80°C 攪拌 12 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 50%-80% EtOAc 洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*R*)-3-(((2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙氧基)羰基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.38 g，2.48 mmol，91%產率）。*m/z* (ESI): 579.0 $(M+Na)^+$。

【0476】 **中間體RR：(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-3-醇。**

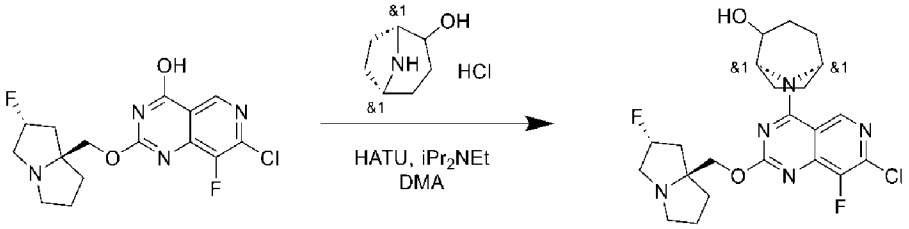


中間體 RR

【0477】 向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.50 g，1.98 mmol，愛尼米

公司）在乙腈（8 mL）中的0°C懸浮液中添加(3*R*)-氮雜環庚烷-3-醇（0.23 g，1.98 mmol，藥石公司）和DIPEA（1.7 mL，9.9 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌15分鐘。單獨地，將[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇（0.48 mL，3.6 mmol，斯諾瓦托公司（Synnovator, Inc.））在乙腈（2 mL）中的溶液經無水硫酸鎂乾燥。將混合物在室溫攪拌15分鐘，然後通過矽藻土過濾以除去硫酸鎂。添加含有[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇的溶液的濾液並將反應混合物在80°C攪拌16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-75% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-3-醇（0.48 g，1.10 mmol，57%產率）。*m/z* (ESI): 428.1 $(M+H)^+$。

【0478】 **中間體SS：(1*R*,2*S*,5*S*)-8-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-醇和(1*S*,2*R*,5*R*)-8-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-醇。**

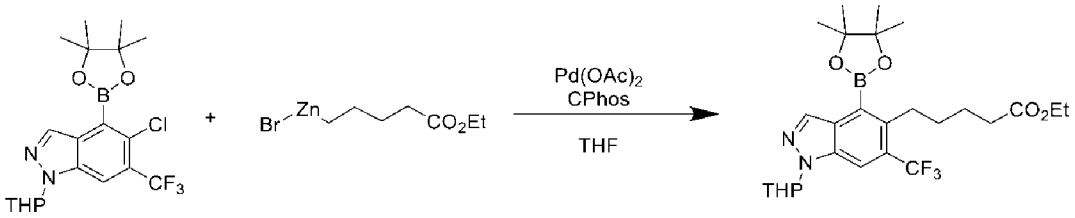


中間體 ss

【0479】 向40-mL小瓶中裝入7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（0.20 g，0.56 mmol，**中間體Z**）、1,1'-二甲基三乙胺（0.39 mL，2.2 mmol）和*N*,*N*-二甲基乙醯胺（5.5 mL）。將溶液在室溫攪拌10 min，然後添加HATU（0.26 g，0.67 mmol）。攪拌50 min後，添加外型-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-醇鹽酸鹽（0.12 g，0.73 mmol，藥石公司）並將反應

混合物在室溫攪拌1 h。將混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-80% 3：1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺）洗脫）純化，以提供呈黃色固體的(1*R*,2*S*,5*S*)-8-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-醇和(1*S*,2*R*,5*R*)-8-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-醇（0.15 g，0.33 mmol，58%產率）。*m/z* (ESI): 466.0 $(M+H)^+$。

【0480】 中間體TT：5-(1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯。

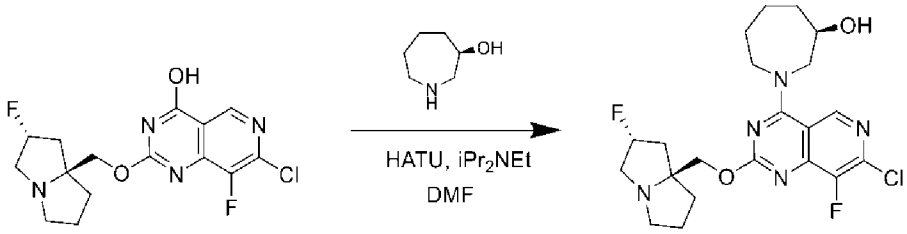


中間體 TT

【0481】 向小瓶中裝入乙酸鈀(II)（52 mg，0.23 mmol）、CPhos（0.20 g，0.46 mmol，斯特雷姆化學公司（Strem Chemicals））和5-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑（1.00 g，2.32 mmol，藥石公司）。滴加5-乙氧基-5-側氧基戊基溴化鋅（0.5 M在THF中，14 mL，7 mmol，瑞克金屬公司），同時劇烈攪拌，並將混合物在室溫攪拌3 h。將反應用半飽和水性氯化銨淬滅。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機相用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料溶解於MeOH（2 mL）中並注入C18柱（50 g）（用5%-80%（0.1%甲酸MeCN）/（0.1%甲酸水）梯度洗脫）中。將所需級分在減壓下濃縮，以提供呈橙色油狀物的5-(1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（0.33 g，0.63 mmol，27%產率）。

【0482】 中間體UU：(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-

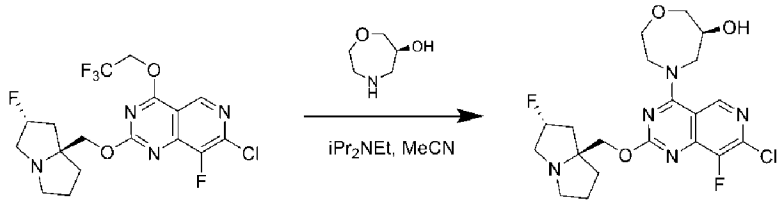
7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-3-醇。



中間體 uu

【0483】 以與**中間體 V** 類似的方式，使用(3*R*)-氮雜環庚烷-3-醇（CAS 編號：1573085-99-0，藥石公司）合成標題化合物。*m/z* (ESI): 454.0 $(M+H)^+$。

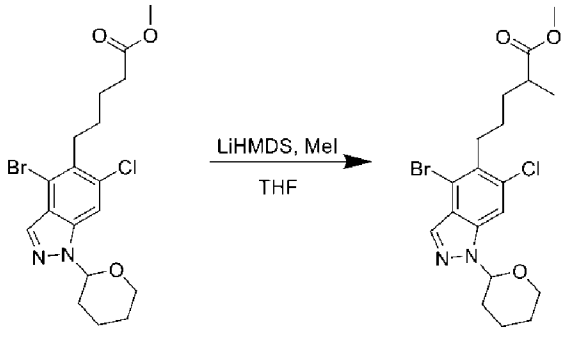
【0484】 **中間體VV：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**



中間體 vv

【0485】 以與**中間體 EE** 類似的方式，使用(*S*)-[1,4]氧氮雜環庚烷-6-醇（CAS 編號：1373232-31-5，傑達維藥物實驗室公司（J&W Pharmlab））合成標題化合物。*m/z* (ESI): 456.0 $(M+H)^+$。

【0486】 **中間體WW：5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-甲基戊酸甲基酯。**

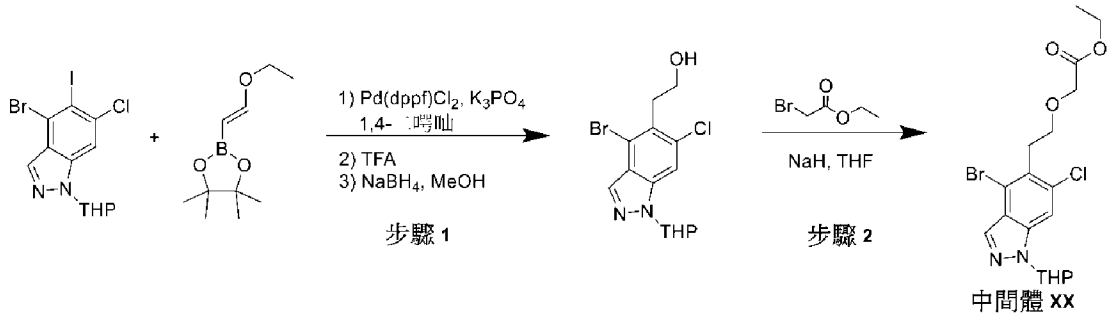


中間體 ww

【0487】 向烘乾的圓底燒瓶中裝入在四氫呋喃（9 mL）中的5-(4-溴-6-氯-1-

(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯（0.80 g，1.90 mmol，**中間體P**）。將內容物冷卻至-78°C並滴加LiHMDS（1 M在THF中，2.0 mL，2.0 mmol）。將反應混合物在-78°C攪拌15 min，然後添加碘甲烷（0.14 mL，2.2 mmol）並將反應在-78°C攪拌1 h。加溫後，將反應用飽和水性氯化銨稀釋並用EtOAc萃取。將有機物乾燥（Na_2SO_4）並濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-35% EtOAc洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-甲基戊酸甲基酯（0.15 g，0.33 mmol，18%產率）。*m/z* (ESI): 443.0 $(M+H)^+$。

【0488】 中間體XX：2-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙酸乙基酯。



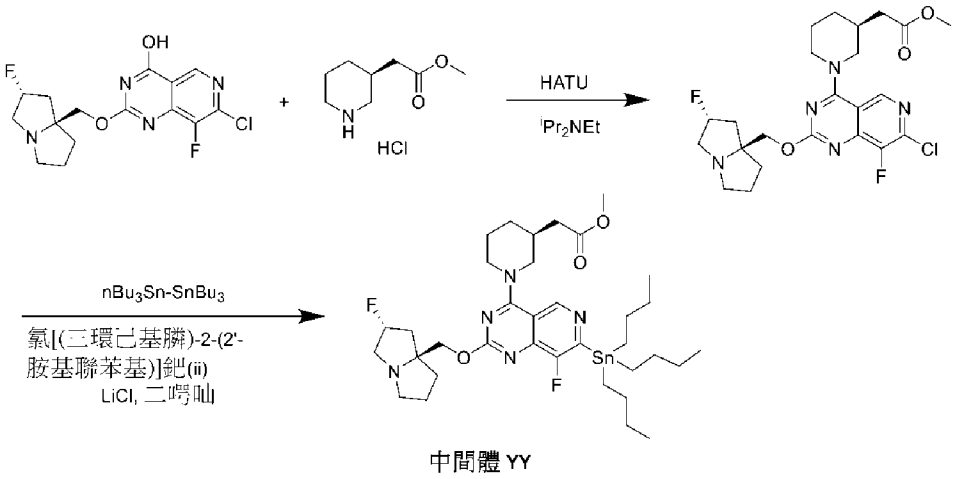
【0489】 步驟 1. 2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇。向小瓶中裝入(*E*)-1-乙氧基乙烯-2-硼酸皮那醇酯（2.02 g，10.2 mmol，金藥科技有限責任公司）、4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（3.00 g，6.80 mmol，覽博網路公司）、磷酸三鉀（5.05 g，23.8 mmol）、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀（0.50 g，0.68 mmol）、水（4 mL）和 1,4-二噁烷（19 mL）。將反應混合物加熱至 100°C 持續 1.5 h。冷卻至室溫後，將粗材料用 EtOAc 和飽和水性碳酸氫鈉稀釋。將水層用 EtOAc 萃取，並將合併的有機物乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。然後將該粗產物用 1,4-二噁烷（18 mL）和水（1 mL）稀釋並向其中滴加三氟乙酸（7.8 mL，102 mmol）。將反應混合物在 40°C 攪拌 6 h。冷卻至室溫

後，將反應混合物濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%（3：1 EtOAc：EtOH + 2%三乙胺）洗脫）純化，以提供呈不純的棕色油狀物的 2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙醛（2.40 g，6.71 mmol，99%產率），將其用三乙胺處理並過濾以中和其餘的 TFA。*m/z* (ESI): 357.0 $(M+H)^+$。

【0490】向 250 mL 圓底燒瓶中裝入上述醛（2.40 g，6.71 mmol）和乙醇（70 mL）。將反應混合物冷卻至 0°C 並分批添加硼氫化鈉（0.53 g，14 mmol）。將溶液加溫至室溫並攪拌 30 min。然後藉由添加甲醇、水和飽和水性氯化銨將反應小心地淬滅。將所得溶液用 EtOAc 萃取。將合併的有機物乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將殘餘物藉由使用 50 g C18 柱的反相層析法（用水 + 0.1% TFA 中的 0-100%乙腈 + 0.1% TFA 洗脫）純化，以給出 2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（0.20 g，0.56 mmol，8%產率）。*m/z* (ESI): 359.0 $(M+H)^+$。

【0491】**步驟 2. 2-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙酸乙基酯。**向烘乾的 100 mL 圓底燒瓶中裝入在四氫呋喃（9.5 mL）中的 2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（0.34 g，0.95 mmol）。將內容物冷卻至 0°C 並添加氫化鈉（60%分散在礦物油中）（0.12 g，3.0 mmol）。將反應混合物在 0°C 攪拌 20 min，然後滴加溴乙酸乙酯（0.42 mL，3.8 mmol），並將反應加溫至室溫並攪拌 4.5 h。將反應混合物藉由添加飽和水性氯化銨小心地淬滅，然後用 EtOAc 萃取。將合併的有機物乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-40% EtOAc 洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的 2-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙酸乙基酯（0.20 g，0.45 mmol，48%產率）。*m/z* (ESI): 445.8 $(M+H)^+$。

【0492】**中間體 YY：2-((*S*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸甲基酯。**



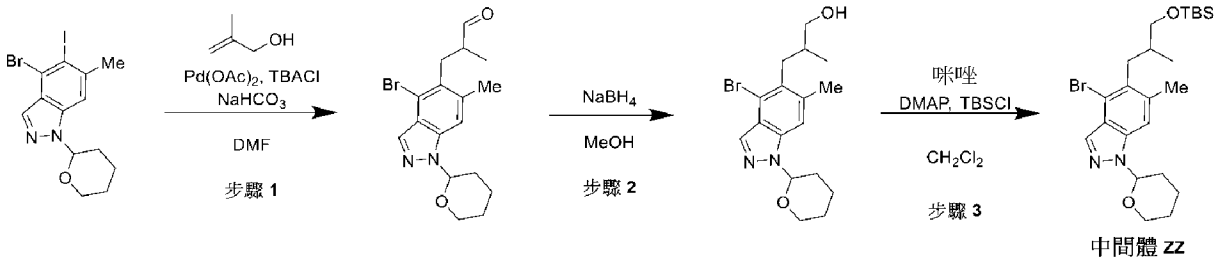
中間體 YY

【0493】 步驟1. 2-((*S*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸甲基酯。向250 mL圓底燒瓶中裝入在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（45 mL）中的7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（4.00 g，11 mmol，**中間體Z**）、*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（7.8 mL，45 mmol）和HATU（6.39 g，16.8 mmol）。將溶液在室溫攪拌10 min，然後添加2-[(3*S*)-哌啶-3-基]乙酸甲基酯鹽酸鹽（2.82 g，14.6 mmol，愛尼米公司）。將反應混合物在室溫攪拌16 h並用飽和NH_4Cl稀釋且用EtOAc萃取。將有機萃取物用飽和NaCl洗滌、經$MgSO_4$乾燥並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱的柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc/EtOH（3：1）（含1% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈橙色固體的2-((*S*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸甲基酯（5.00 g，10 mmol，90%產率）。m/z (ESI): 496.0 $(M+H)^+$。

【0494】 步驟2. 2-((*S*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸甲基酯。向40-mL小瓶中添加在1,4-二噁烷（8 mL）中的2-((*S*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸甲基酯（0.80 g，1.6 mmol）和氯化鋰（0.34 g，8.07 mmol）。將反應混合物用氮氣鼓泡15 min，然後添加1,1,1,2,2,2-六丁基-二錫烷（2.5 mL，4.8 mmol）和氯[(三環

己基膦)-2-(2'-胺基聯苯基)]鈀(II)（0.38 g，0.65 mmol）。將反應混合物在100°C攪拌16 h。冷卻至室溫後，將反應在減壓下濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-75% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈透明油狀物的2-((*S*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸甲基酯（0.60 g，0.80 mmol，50%產率）。*m/z* (ESI): 751.8 $(M+H)^+$。

【0495】 中間體 ZZ：4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。



中間體 ZZ

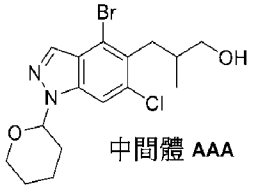
【0496】 步驟1. 3-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-甲基丙醛。向40 mL小瓶中裝入4-溴-5-碘-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.50 g，3.56 mmol，先進化工公司）、碳酸氫鈉（0.75 g，8.91 mmol）、TBACl（0.99 g，3.56 mmol）和乙酸鈀(II)（40 mg，0.18 mmol）。將小瓶用氮氣吹掃，然後添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺（7 mL）和甲代烯丙基醇（0.45 mL，5.3 mmol，組合塊公司）並將反應混合物在65°C攪拌2天。冷卻至室溫後，將反應用10%水性LiCl和EtOAc稀釋。分離各層，並使用10%水性LiCl再次洗滌有機層。將有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-35% EtOAc洗脫）純化，以給出呈透明油狀物的3-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-甲基丙醛（0.99 g，2.7 mmol，76%產率）。*m/z* (ESI): 365.1/367.0 $(M+H)^+$。

【0497】 步驟2. 3-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-甲

基丙烷-1-醇。將3-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-甲基丙醛（0.99 g，2.70 mmol）在甲醇（27 mL）中的溶液冷卻至0°C，然後添加硼氫化鈉（0.13 g，3.38 mmol）。將反應在0°C攪拌15 min，然後藉由添加飽和水性氯化銨淬滅。將混合物用EtOAc稀釋並加溫至室溫。分離各層，並將水層用EtOAc萃取。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的3-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-甲基丙烷-1-醇（0.90 g，2.40 mmol，91%產率）。*m/z* (ESI): 367.0/368.95 $(M+H)^+$。

【0498】 **步驟3. 4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑**。將3-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-甲基丙烷-1-醇（0.9 g，2.4 mmol）、三級丁基二甲基氯矽烷（0.44 g，2.94 mmol）、咪唑（0.42 g，6.12 mmol）和DMAP（30 mg，0.25 mmol）在二氯甲烷（16 mL）中的混合物在室溫攪拌16 h。然後將反應藉由添加飽和水性碳酸氫鈉淬滅並將水層用CH_2Cl_2萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗產物藉由柱層析法（用0-20% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以得到呈無色油狀物的4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.20 g，2.40 mmol，99%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 481.0/483.0 $(M+H)^+$。

【0499】 **中間體AAA：3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-甲基丙烷-1-醇。**

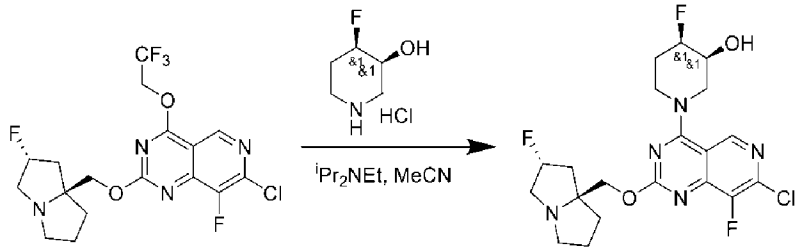


中間體 AAA

【0500】 以與**中間體ZZ**類似的方式，在步驟1中使用4-溴-6-氯-5-碘-1-(四

氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（覽博網路公司）製備該化合物。*m/z* (ESI): 408.8/410.8 $(M+Na)^+$。

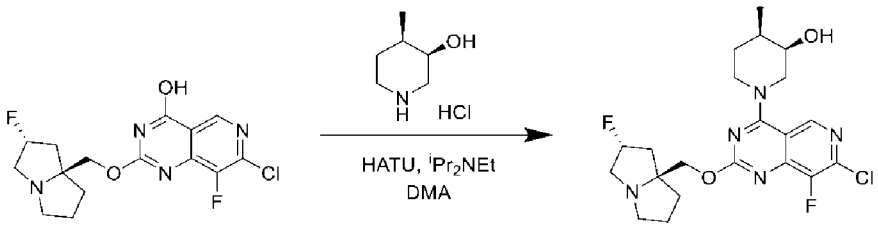
【0501】 中間體BBB：*rac*-(3*S*,4*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-4-氟哌啶-3-醇。



中間體 BBB

【0502】 向小瓶中裝入7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.75 g，1.71 mmol，**中間體AA，步驟2**）、*rel*-(3*R*,4*S*)-4-氟哌啶-3-醇鹽酸鹽（0.29 g，1.88 mmol，先進化工公司）和乙腈（7 mL）。添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（1.0 mL，6.0 mmol）並將反應加熱至50°C持續5 h。冷卻至室溫後，將反應濃縮並將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-75% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈橙色固體的*rac*-(3*S*,4*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-4-氟哌啶-3-醇（0.57 g，1.24 mmol，72%產率）。*m/z* (ESI): 458.0 $(M+H)^+$。

【0503】 中間體CCC：(3*R*,4*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-4-甲基哌啶-3-醇。

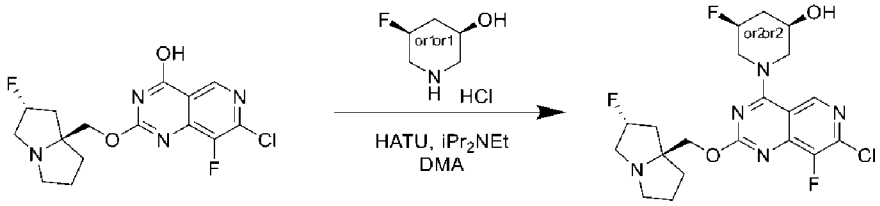


中間體 CCC

【0504】 向40 mL小瓶中裝入7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-

7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（0.28 g，0.77 mmol，**中間體Z**）、1,1'-二甲基三乙胺（0.67 mL，3.9 mmol）和*N*,*N*-二甲基乙醯胺（5 mL）。將溶液在室溫攪拌10 min，然後添加HATU（0.35 g，0.93 mmol）。50 min後，添加(3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽（0.15 g，1.00 mmol，愛尼米公司）並將反應在室溫攪拌16 h。將反應混合物用CH_2Cl_2稀釋並將有機層用水洗滌、乾燥（Na_2SO_4）、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-75% EtOAc/EtOH 3 : 1共混物（含2%三乙胺作為添加劑）洗脫）純化，以提供呈橙色固體的(3*R*,4*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-4-甲基哌啶-3-醇（0.18 g，0.39 mmol，50%產率）。*m/z* (ESI): 454.0 $(M+H)^+$。

【0505】 中間體DDD：*rac*-(3*R*,5*S*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-5-氟哌啶-3-醇。

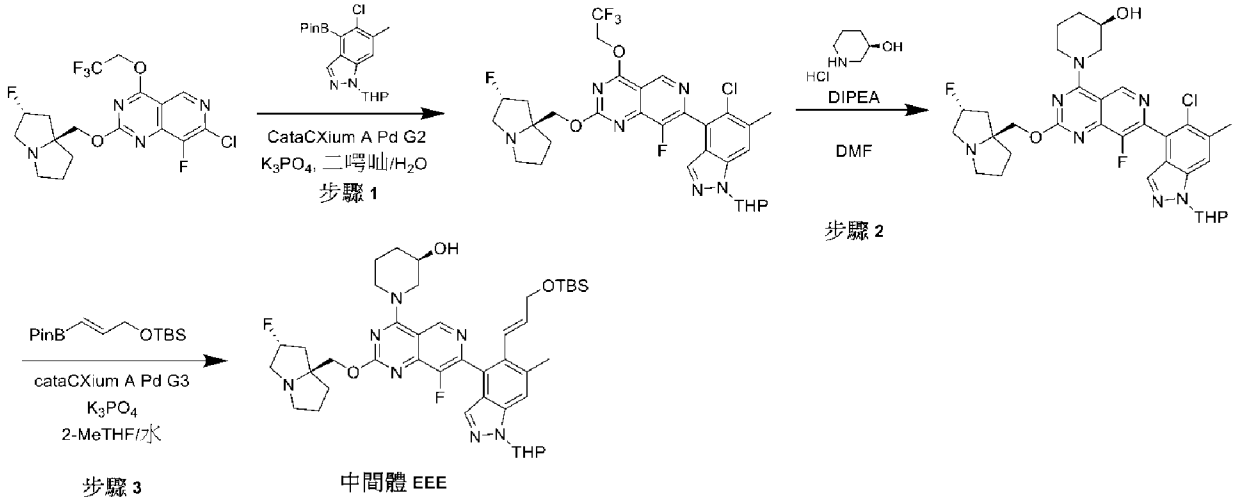


中間體 **DDD**

【0506】 向40 mL小瓶中裝入7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（0.20 g，0.56 mmol，**中間體Z**）、1,1'-二甲基三乙胺（0.39 mL，2.2 mmol）和*N*,*N*-二甲基乙醯胺（5.5 mL）。將溶液在室溫攪拌10 min，然後添加HATU（0.26 g，0.67 mmol）。50 min後，添加*rel*-(3*R*,5*S*)-5-氟哌啶-3-醇鹽酸鹽（0.11 g，0.73 mmol，AK科學公司（AK scientific））並將反應混合物在室溫攪拌16 h。將反應用CH_2Cl_2稀釋，並將有機層用水洗滌、乾燥（Na_2SO_4）、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-80% EtOAc/EtOH 3 : 1共混物（含2%三乙胺添加劑）洗脫）純化，以提供呈黃色固體的*rac*-(3*R*,5*S*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)

吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-5-氟哌啶-3-醇（89 mg，0.20 mmol，35%產率）。*m/z* (ESI): 458.0 $(M+H)^+$。

【0507】 中間體EEE：(3*R*)-1-(7-(5-((*E*)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇。



【0508】 步驟1. 7-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。在N_2下，向7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（8.50 g，19.4 mmol，**中間體AA，步驟2**）在1,4-二噁烷（170 mL）和水（21 mL）中的溶液中添加5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（8.76 g，23.3 mmol，安貝德公司）、K_3PO_4（18.9 g，58.1 mmol）和cataCXium A Pd G2（1.30 g，1.90 mmol）。然後將混合物在100°C攪拌5 h。冷卻至室溫後，將混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的30%-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈黃色固體的7-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三

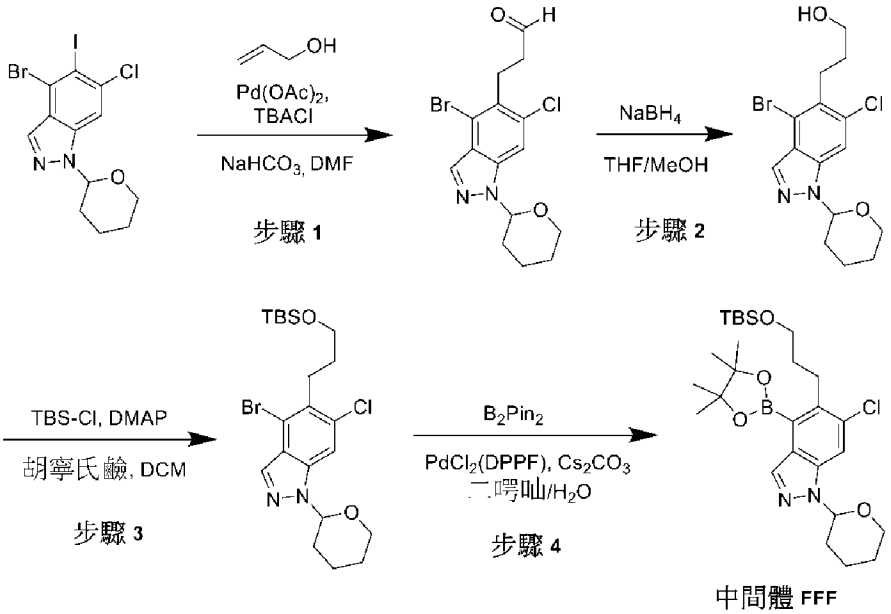
氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(5 g，7.67 mmol，39%產率)。*m/z* (ESI): 653.2 $(M+H)^+$。

【0509】 **步驟2. (3*R*)-1-(7-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇**。向小瓶中裝入7-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.50 g，0.77 mmol）、(*R*)-哌啶-3-醇鹽酸鹽（0.11 g，0.77 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2.5 mL)。滴加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺(0.3 mL，1.7 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌3 h、用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機相用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗材料溶解於MeOH(2 mL)中並注入預填充的C18柱(50 g)(用10 min內5%-100%(0.1%甲酸MeCN)/(0.1%甲酸水)梯度洗脫)中。將所需級分用飽和水性碳酸氫鈉鹼化、用DCM萃取。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以提供呈灰白色固體的(3*R*)-1-(7-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.30 g，0.46 mmol，60%產率）。*m/z* (ESI): 653.8 $(M+H)^+$。

【0510】 **步驟3. (3*R*)-1-(7-(5-((*E*)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇**。向小瓶中裝入(3*R*)-1-(7-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.30 g，0.46 mmol）、(*E*)-三級丁基二甲基((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)烯丙基)氧基)矽烷（0.68 g，2.29 mmol，愛尼米公司）、cataCXium A Pd G3（50 mg，0.069 mmol）、磷酸三鉀（0.34 g，1.61 mmol）、水（0.8 mL）和2-甲基四氫呋喃(3.8 mL)。將反應混合物加熱至100°C持續3 h、冷卻、用水稀釋並用DCM

萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料溶解於最少量的MeOH中並注入預填充的C18柱（50 g）（用20 min內5%-80%（0.1%甲酸MeCN）/（0.1%甲酸水）梯度洗脫）中。將所需級分用飽和水性碳酸氫鈉鹼化、用DCM萃取、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以提供呈灰白色固體的(3*R*)-1-(7-(5-((*E*)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（58 mg，0.073 mmol，16%產率）。*m/z* (ESI): 789.9 $(M+H)^+$。

【0511】 中間體FFF：5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。



【0512】 步驟1. 3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙醛。向40 mL小瓶中裝入4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（3.00 g，6.80 mmol，覽博網路公司）、碳酸氫鈉（1.43 g，17.0 mmol）、TBACl（1.95 g，6.82 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（14 mL）。將溶液藉由氮氣鼓泡（bubble）10 min脫氣。然後在50°C添加乙酸鈀(II)（77 mg，0.34 mmol）和烯丙基醇（0.7 mL，10 mmol）。將反應混合物在50°C攪拌18 h。冷卻至室溫後，將反應用飽和水性氯化

銨稀釋並用EtOAc萃取。將有機層用飽和水性氯化鈉洗滌、經硫酸鈉乾燥並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% 3 : 1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈淡橙色油狀物的3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙醛（2.12 g，5.70 mmol，84%產率）。*m/z* (ESI): 371.0 $(M+H)^+$。

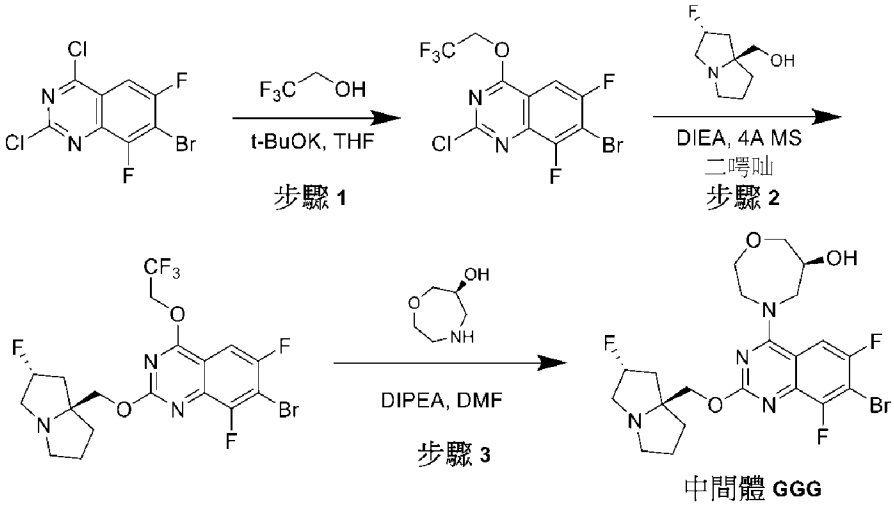
【0513】 **步驟2：3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇。**向100-mL圓底燒瓶中添加在四氫呋喃（5 mL）/甲醇（5 mL）中的3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙醛（1.06 g，2.86 mmol）。將反應混合物冷卻至0°C。然後緩慢分批添加硼氫化鈉（0.11 g，2.86 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌30 min，然後用飽和NH_4Cl緩慢淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並在減壓下濃縮。獲得呈淡黃色油狀物的3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（1.03 g，2.76 mmol，97%產率），其不經進一步純化。*m/z* (ESI): 289.0 $(M-THP+H)^+$。

【0514】 **步驟3：4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。**在0°C，向在40 mL小瓶中的3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（1.03 g，2.76 mmol）和1,1'-二甲基三乙胺（0.53 mL，3.0 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷（0.46 g，3.03 mmol）和4-(二甲基胺基)吡啶（34 mg，0.28 mmol）。在0°C攪拌2 h後，將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30% 3 : 1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.12 g，2.3 mmol，83%產率）。*m/z* (ESI): 487.1 $(M+H)^+$。

【0515】 **步驟4. 5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**在N_2下，向4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲

唑（3.4 g，7.0 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（8.85 g，34.8 mmol）在1,4-二噁烷（80 mL）和水（10 mL）中的溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$（0.51 g，0.7 mmol）和Cs_2CO_3（6.81 g，20.9 mmol）。將反應混合物在120°C加熱5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的10%-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（3.3 g，6.2 mmol，88%產率）。*m/z* (ESI): 535.3/537.2 $(M+H)^+$。

【0516】 中間體GGG：(*S*)-4-(7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



【0517】 步驟1. 7-溴-2-氯-6, 8-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉。在-60°C，向7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟喹唑啉（20.0 g，63.7 mmol）在四氫呋喃（300 mL）中的溶液中滴加2,2,2-三氟乙烷-1-醇（6.06 g，60.5 mmol）和*t*-BuOK（1 M在THF中，60.5 mL，60.5 mmol）的混合物。將混合物在-60°C攪拌2 h，然後藉由添加水淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗產物與石油醚在室溫一起研磨30 min。將懸浮液過濾並將濾餅在減壓下濃

縮，以給出呈黃色固體的7-溴-2-氯-6, 8-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉（17 g，45 mmol，74%產率）。

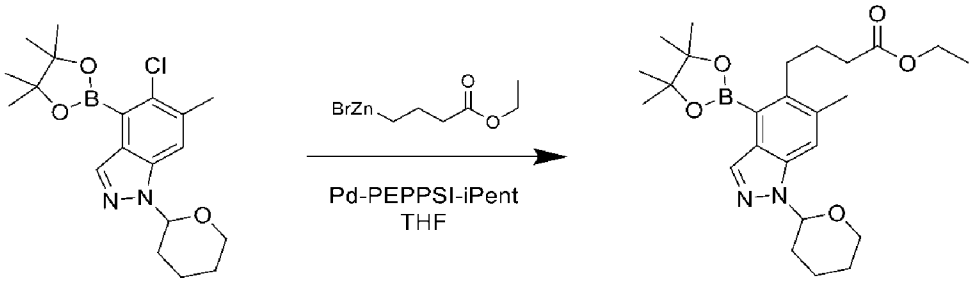
【0518】 **步驟2. 7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉。**將7-溴-2-氯-6,8-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉（5.00 g，13.2 mmol）、((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（2.53 g，15.9 mmol）、DIPEA（6.9 mL，40 mmol）、4Å MS（5 g）在1,4-二噁烷（70 mL）中的混合物在氮氣下在100°C攪拌12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾並在減壓下濃縮。將混合物藉由添加水稀釋，然後用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的10%-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈白色固體的7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2- 三氟乙氧基)喹唑啉（1.50 g，3.00 mmol，23%產率）。

m/z (ESI): 500.0/502.1 $(M+H)^+$。

【0519】 **步驟3. (*S*)-4-(7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**向40-mL小瓶中裝入(*S*)-[1,4]氧氮雜環庚烷-6-醇（0.94 g，8.0 mmol，傑達維藥物實驗室公司）、7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉（2.00 g，4.00 mmol）、*N*,*N*-二異丙基乙胺（2.8 mL，16 mmol）和DMF（20 mL）。將反應在100°C攪拌24 h。添加水和DCM。將有機層分離、乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-80% 3：1 EtOAc/EtOH（含2% Et_3N）梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色固體的(*S*)-4-(7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（1.00 g，1.90 mmol，48%產率）。*m/z* (ESI): 517.1 $(M+H)^+$。

【0520】 **中間體HHH：4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基**

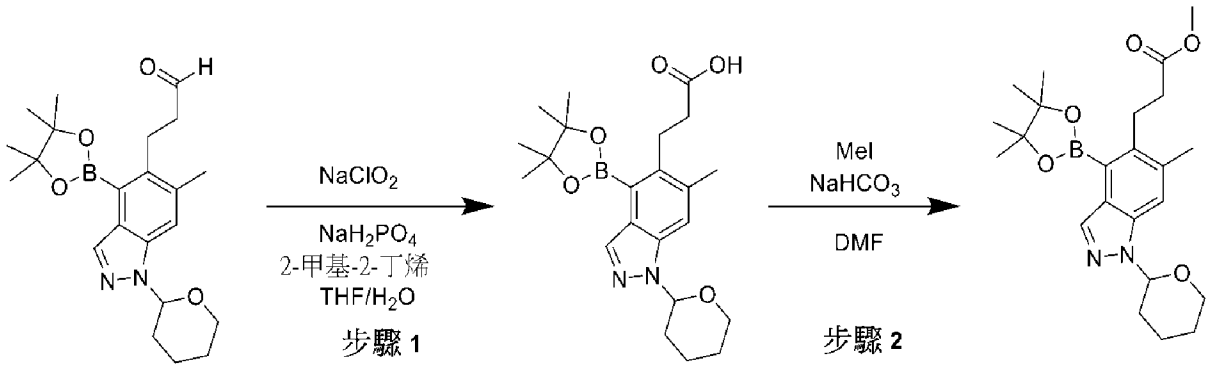
-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁酸乙基酯。



中間體 **HHH**

【0521】 在氮氣下，向烘乾的圓底燒瓶中添加在四氫呋喃（3 mL）中的5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（1.50 g，4.00 mmol，安貝德公司）和Pd-PEPPSI-IPENT催化劑（0.32 g，0.4 mmol）。向該攪拌溶液中添加4-乙氧基-4-側氧基丁基溴化鋅（0.5 M在THF中，17.5 mL，8.75 mmol，瑞克金屬公司）並將反應在室溫攪拌1 h。將反應用飽和NH_4Cl稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% 3：1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁酸乙基酯（1.80 g，3.90 mmol，98%產率）。m/z (ESI): 457.0 $(M+H)^+$。

【0522】 **中間體III：3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙酸甲基酯。**



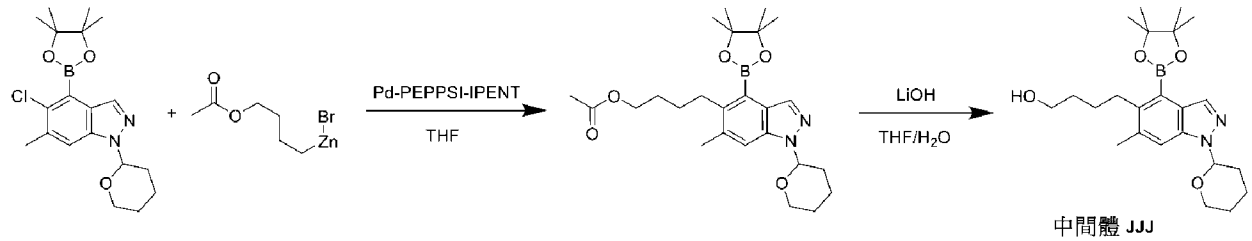
中間體 III

【0523】 **步驟1. 3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-**

二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙酸。向含有在四氫呋喃（0.5 mL）/*三級丁醇*（1 mL）中的3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙醛（0.28 g，0.69 mmol，**中間體FFF，步驟1**）的10-mL小瓶中添加2-甲基-2-丁烯（0.24 mL，2.2 mmol）。製備亞氯酸鈉（0.25 g，2.2 mmol）和磷酸二氫鈉一水合物（0.96 g，6.9 mmol）在水（5 mL）中的溶液並在0°C緩慢添加至先前的混合物中。15 min後，將反應用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並在減壓下濃縮。獲得呈黃色油狀物的粗製3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙酸並直接用於下一步驟。*m/z* (ESI): 415.0 $(M+H)^+$。

【0524】 步驟2. 3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙酸甲基酯。向20-mL小瓶中添加在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（3.5 mL）中的3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙酸（0.29 g，0.69 mmol）。然後添加碳酸氫鈉（0.18 g，2.08 mmol），隨後添加碘甲烷（65 μL，1.0 mmol）。將反應攪拌18 h，然後用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% 3:1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙酸甲基酯（0.11 g，0.25 mmol，37%產率）。*m/z* (ESI): 429.1 $(M+H)^+$。

【0525】 中間體JJJ：4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇。

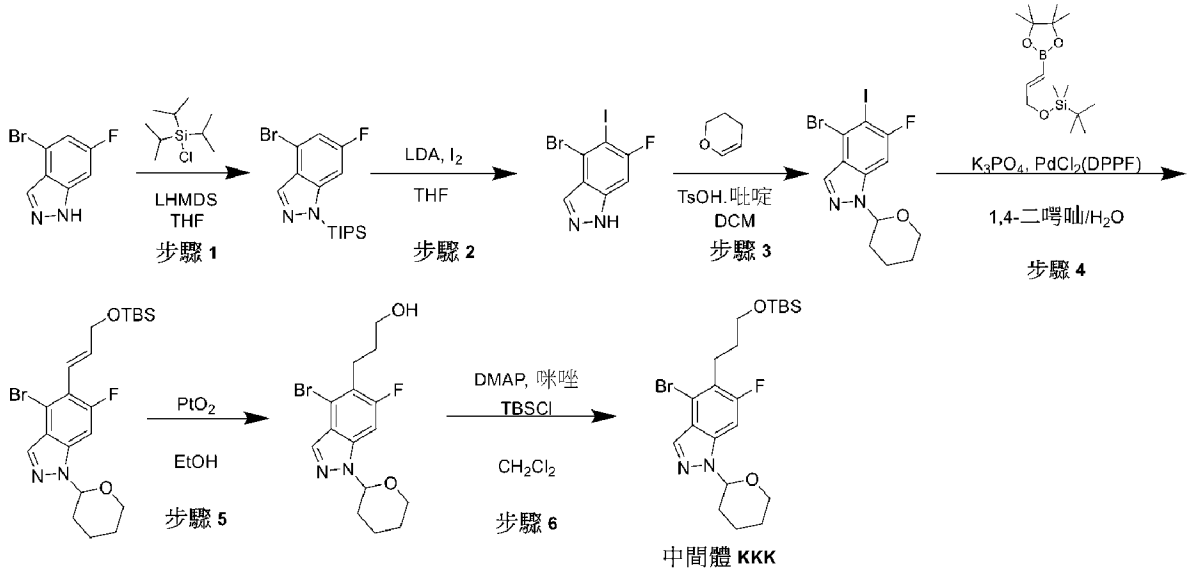


【0526】 **步驟1.** 乙酸**4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯**。向40-mL小瓶中裝入5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（1.02 g，2.71 mmol，安貝德公司）、Pd-PEPPSI-IPENT（0.32 g，0.41 mmol，覽博網路公司）和四氫呋喃（7 mL）。將混合物用氮氣吹掃5 min，然後添加4-乙醯氧基丁基溴化鋅（0.5 M在四氫呋喃中，12 mL，6 mmol，瑞克金屬公司）。將混合物在氮氣下在55°C加熱16 h。冷卻至室溫後，將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-75% 3 : 1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的乙酸4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（1.20 g，2.63 mmol，97%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.34 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 5.70 (dd, *J*=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 4.14 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H), 3.95 - 4.07 (m, 1 H), 3.66 - 3.89 (m, 1 H), 2.92 - 3.17 (m, 2 H), 2.53 - 2.65 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.13 - 2.25 (m, 1 H), 2.03 - 2.09 (m, 4 H), 1.64 - 1.86 (m, 6 H), 1.58 - 1.63 (m, 1 H), 1.43 (s, 12 H)。

【0527】 **步驟 2. 4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇。**將氫氧化鋰一水合物（0.11 g，2.6 mmol）添加至乙酸 4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（0.60 g，1.30 mmol）在四氫呋喃（3.3 mL）和水（3.3 mL）中的溶液中。將反應混合物在室溫攪拌 3 h，然後用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機物乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100% 3 : 1 EtOAc/EtOH 梯度洗脫）純化，以給出呈無

色油狀物的 4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（0.53 g，1.30 mmol，97%產率）。*m/z* (ESI): 415.0 $(M+H)^+$。

【0528】 中間體KKK：4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。



【0529】 步驟1. 4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1*H*-吲唑。在氮氣下在-78°C，將4-溴-6-氟-1*H*-吲唑（15.0 g，69.8 mmol）在四氫呋喃（400 mL）中的溶液添加至LiHMDS（1 M在THF中，84 mL，84 mmol）中。將混合物在-78°C攪拌1 h。滴加TIPSCl（17.5 mL，84 mmol），將反應混合物在-78°C攪拌0.5 h，然後緩慢加溫至室溫並再攪拌3.5 h。將反應在0°C藉由添加飽和NH_4Cl淬滅，然後用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-20% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈白色固體的4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1*H*-吲唑（17 g，46 mmol，66%）。

【0530】 步驟 2. 4-溴-6-氟-5-碘-1*H*-吲唑。在氮氣下在-78°C，將 4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1*H*-吲唑（20.0 g，53.9 mmol）在四氫呋喃（300 mL）中的溶液添加至 LDA（2 M 在 THF 中，67.5 mL，135 mmol）中。將混合物在-78°C 攪

拌 1 h，然後添加在四氫呋喃（100 mL）中的 I_2（27.3 g，108 mmol），並將混合物加溫至室溫並攪拌 12 h。將反應混合物藉由添加水性 NH_4Cl、水淬滅，然後用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 5%-20% EtOAc 梯度洗脫）純化，以提供呈棕色固體的 4-溴-6-氟-5-碘-1*H*-吲唑（17 g，50 mmol，93%）。

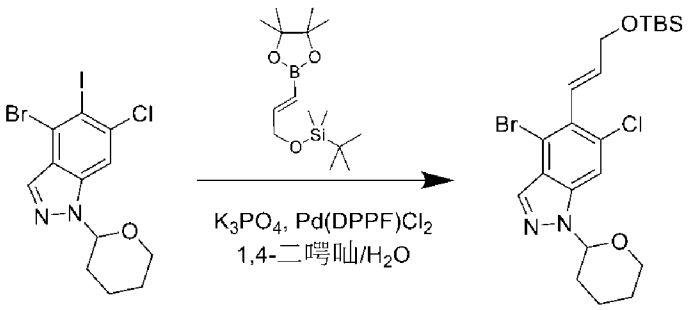
【0531】 **步驟 3. 4-溴-6-氟-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。**在氮氣下，向 4-溴-6-氟-5-碘-1*H*-吲唑（5.00 g，14.7 mmol）在二氯甲烷（50 mL）中的溶液中添加 DHP（4.0 mL，44 mmol）和 4-甲基苯磺酸吡啶鹽水合物（0.20 g，0.73 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 2 h 並用水稀釋且用 DCM 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將粗產物與 10：1 石油醚/EtOAc 在室溫一起研磨 30 min。將混合物過濾並將濾餅在減壓下濃縮，以給出呈白色固體的 4-溴-6-氟-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑(5.00 g，11.8 mmol，80%產率）。

【0532】 **步驟4. (*E*)-4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-烯-1-基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。**向小瓶中裝入4-溴-6-氟-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.53 g，1.25 mmol）、三級丁基二甲基([(2*E*)-3-(四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)丙-2-烯-1-基]氧基)矽烷（0.47 g，1.57 mmol，愛尼米公司）、磷酸三鉀（0.93 g，4.38 mmol）、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀（69 mg，0.094 mmol）、水（1.0 mL）和1,4-二噁烷（5.0 mL）。將反應混合物用氮氣鼓泡，然後加熱至100°C持續1.5 h。冷卻至室溫後，將反應在減壓下濃縮並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-10% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的(*E*)-4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-烯-1-基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.36 g，0.76 mmol，61%產率）。*m/z* (ESI): 469.0/471.0 $(M+H)^+$。

【0533】 **步驟5. 3-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇。**向60-mL氫化反應器中裝入(*E*)-4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-烯-1-基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.35 g，0.75 mmol）和氧化鉑(IV)（17 mg，0.075 mmol）。將反應器用氮氣吹掃，然後裝入乙醇（7.5 mL）。向反應容器中裝入氫氣至10 psi並使其排氣。再次向反應容器中裝入氫氣至30 psi、密封並在室溫攪拌16 h。將反應混合物通過矽藻土過濾並用EtOAc洗滌。將濾液濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc洗脫）純化，以提供呈透明油狀物的3-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（51 mg，0.14 mmol，19%產率）。*m/z* (ESI): 357.0/359.0 $(M+H)^+$。

【0534】 **步驟6. 4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。**將3-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（51 mg，0.14 mmol）、三級丁基二甲基氯矽烷（26 mg，0.17 mmol）、咪唑（24 mg，0.36 mmol）和DMAP（1.7 mg，0.014 mmol）在二氯甲烷（1.5 mL）中的混合物在室溫攪拌2 h。然後將反應藉由添加飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將混合物進一步用二氯甲烷稀釋並分離各層。將水層用DCM萃取，並將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗油狀物藉由矽膠柱層析法(用庚烷中的0-10% EtOAc梯度洗脫）純化，以得到呈無色油狀物的4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑(64 mg，0.14 mmol，95%產率)。*m/z* (ESI, +ve離子): 471.0/473.0 $(M+H)^+$。

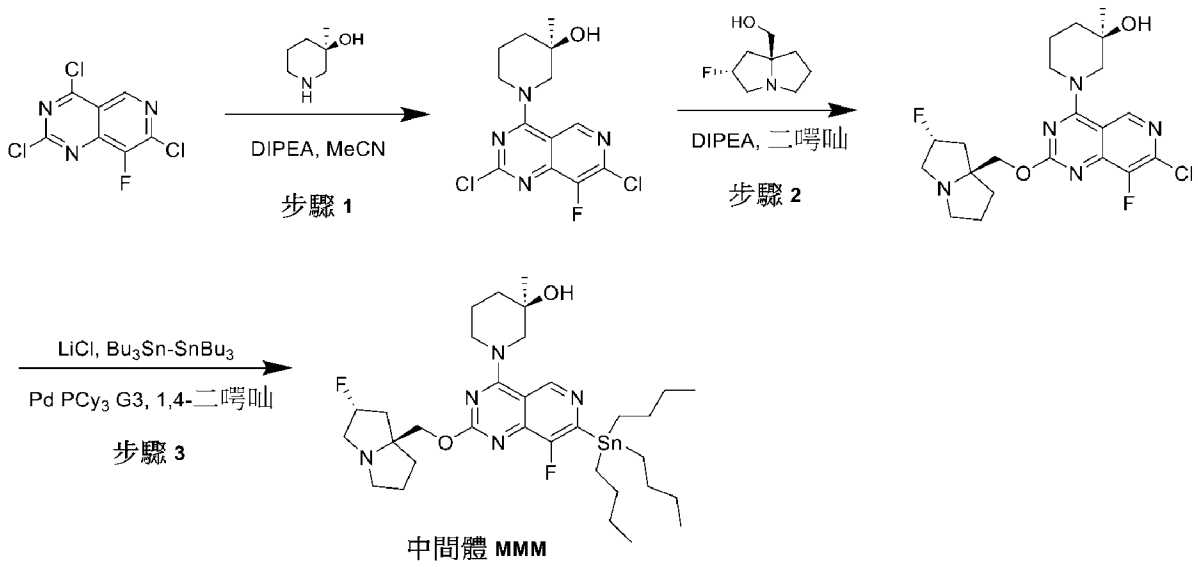
【0535】 **中間體LLL：(*E*)-4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-烯-1-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。**



中間體 LLL

【0536】向小瓶中裝入4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.00 g，2.27 mmol，覽博網路公司）、三級丁基二甲基([(2*E*)-3-(四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)丙-2-烯-1-基]氧基)矽烷(0.85 mL，2.8 mmol，愛尼米公司)、磷酸三鉀（1.68 g，7.93 mmol）、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀（0.12 g，0.17 mmol）、水（1.9 mL）和脫氣的1,4-二噁烷（9.4 mL）。將反應混合物用氮氣鼓泡，然後加熱至100°C持續3 h。冷卻至室溫後，將反應在減壓下濃縮並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-10% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈透明油狀物的(*E*)-4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-烯-1-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑(0.77 g，1.59 mmol，70%產率)。*m/z* (ESI): 485.0/487.0 $(M+H)^+$。

【0537】中間體MMM：(*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇。



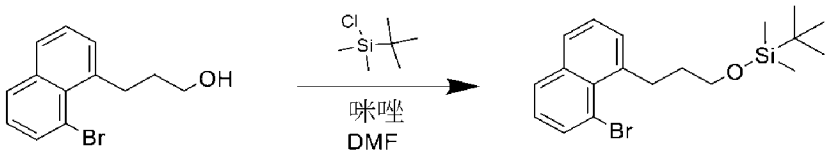
【0538】 **步驟1. (*R*)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇。**向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（25 g，99 mmol，愛尼米公司）在乙腈（500 mL）中的混合物中添加DIPEA（86 mL，495 mmol）和(*R*)-3-甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽（15 g，99 mmol）。將混合物在N_2下在0°C攪拌0.5 h。將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法（用2%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脫）純化，以給出呈黃色固體的(*R*)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇（28 g，85 mmol，85%產率）。

【0539】 **步驟2. (*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟六氫-1*H*-吡咯啉-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇。**向(*R*)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇（20 g，60 mmol）在1,4-二噁吡（300 mL）中的溶液中添加DIPEA（20 g，151 mmol）和((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（14 g，85 mmol）。將所得混合物在N_2下在100°C攪拌12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用10%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脫）純化，以給出(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟六氫-1*H*-吡咯啉-7a-基)

甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇（14 g，31 mmol，51%產率）。*m/z* (ESI): 454.2, 456.2 $(M+H)^+$。

【0540】 **步驟3. (*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇。**向含有(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇（14 g，31 mmol）在1,4-二噁烷（210 mL）中的溶液的500 mL三頸瓶中添加氯[(三環己基膦)-2-(2′-胺基聯苯基)]鈀(II)（7.3 g，12 mmol）和LiCl（6.5 g，154 mmol）。在N_2下滴加雙(三丁基錫)（54 g，93 mmol）。將混合物在N_2下在100°C攪拌12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的10%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的(*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇（9.10 g，13.0 mmol，42%產率）。*m/z* (ESI): 710.3 $(M+H)^+$。

【0541】 **中間體NNN：(3-(8-溴萘-1-基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷。**

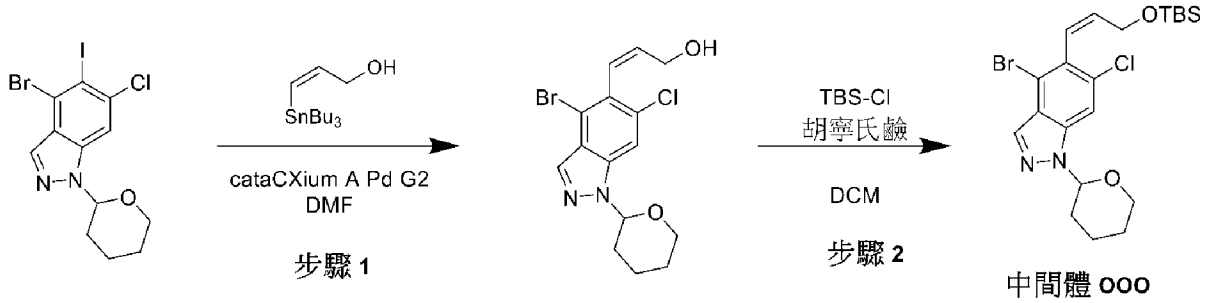


中間體 NNN

【0542】 向40-mL小瓶中裝入咪唑（0.77 g，11 mmol）、(1,1-二甲基乙基)二甲基氯矽烷（0.68 g，4.5 mmol）、3-(8-溴萘-1-基)丙烷-1-醇（1.00 g，3.80 mmol，愛尼米公司）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（4 mL）。將反應混合物在室溫攪拌16 h。將水和DCM添加至混合物中，並將有機層分離、乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-85% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺添加劑）梯度洗脫）純化，以產生(3-(8-溴萘-1-基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷（1.10 g，

2.90 mmol，75%產率）。*m/z* (ESI): 379.1 $(M+H)^+$。

【0543】 中間體OOO：(*Z*)-4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-烯-1-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。

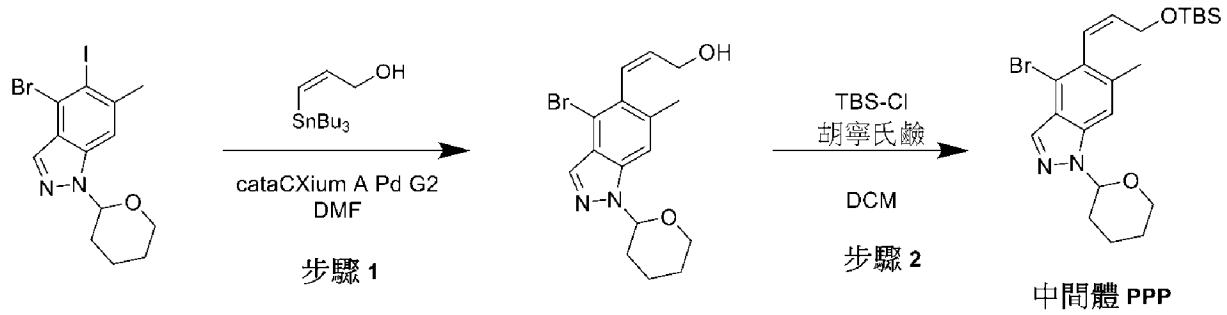


【0544】 步驟1. (*Z*)-3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-烯-1-醇。向小瓶中裝入cataCXium A Pd G2（0.17 g，0.23 mmol）、4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（2.00 g，4.53 mmol，覽博網路公司）、(*Z*)-3-(三丁基甲錫烷基)丙-2-烯-1-醇（2.0 mL，5.8 mmol，合成公司（Synthonix Inc.））和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（8 mL）。將反應混合物加熱至100°C持續1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% 3：1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈橙色油狀物的(*Z*)-3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-烯-1-醇（1.19 g，3.19 mmol，70%產率）。*m/z* (ESI): 371.2 $(M+H)^+$。

【0545】 步驟2. (*Z*)-4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-烯-1-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。向20-mL小瓶中裝入(*Z*)-3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-烯-1-醇（1.10 g，3.00 mmol）、1,1'-二甲基三乙胺（0.63 mL，3.5 mmol）和二氯甲烷（10 mL）。在0°C添加三級丁基二甲基氯矽烷（0.54 g，3.58 mmol）和1,1'-二甲基三乙胺（0.63 mL，3.6 mmol）並將反應混合物在0°C攪拌3 h。將反應用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層經$MgSO_4$乾燥並在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%

3 : 1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的(*Z*)-4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-烯-1-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.20 g，2.50 mmol，84%產率）。*m/z* (ESI): 485.2 $(M+H)^+$。

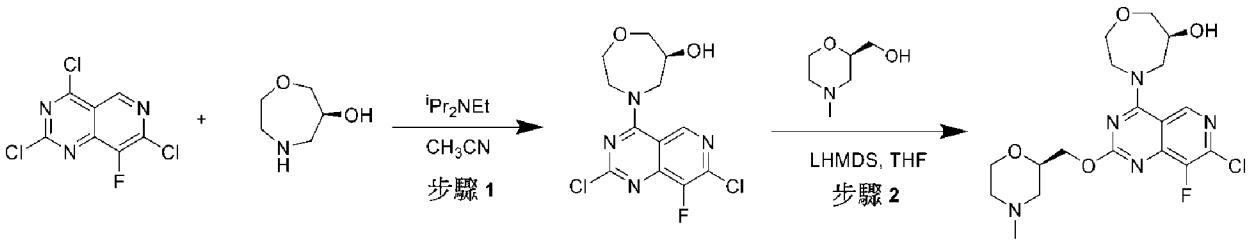
【0546】 中間體PPP：(*Z*)-4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。



中間體 PPP

【0547】 使用4-溴-5-碘-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（先進化工公司），與**中間體OOO**類似地合成。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 6.34 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H), 6.01 (dd, *J*=11.2, 5.6 Hz, 1 H), 5.68 (dd, *J*=9.3, 2.7 Hz, 1 H), 3.97 - 4.08 (m, 3 H), 3.69 - 3.83 (m, 1 H), 2.50 - 2.62 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 2.05 - 2.12 (m, 1 H), 1.73 - 1.81 (m, 2 H), 1.63 - 1.71 (m, 1 H), 0.84 (s, 9 H), 0.01 (s, 3 H), -0.03 (s, 3 H)。*m/z* (ESI): 465.3 $(M+H)^+$。

【0548】 中間體QQQ：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*R*)-4-甲基味啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



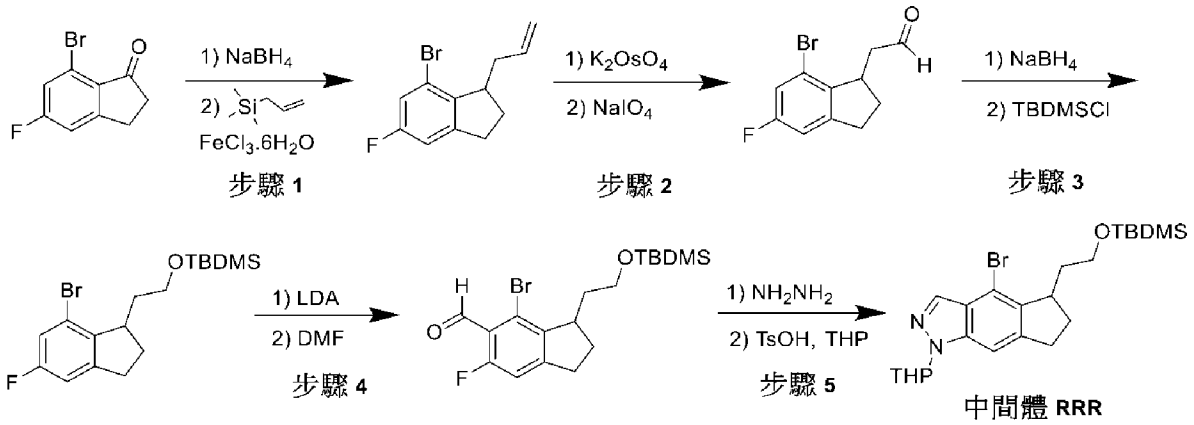
中間體 QQQ

【0549】 步驟 1. (*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。向 40-mL 小瓶中裝入在乙腈（26 mL）中的 DIPEA（4.1 mL，23 mmol）和 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.96 g，7.76 mmol，愛尼米公司）。將混

合物冷卻至 0°C 並緩慢添加(*S*)-[1,4]氧氮雜環庚烷-6-醇（1.0 mL，8.5 mmol，傑達維藥物實驗室公司）。將反應混合物在 0°C 攪拌 1 h，然後在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100% 3 : 1 EtOAc/EtOH 梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色固體的(*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（1.90 g，5.70 mmol，74%產率）。*m/z* (ESI, +ve 離子): 333.1 $(M+H)^+$。

【0550】 **步驟2. (*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*R*)-4-甲基味啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**向20-mL小瓶中添加在四氫呋喃（7 mL）中的(*R*)-(4-甲基味啉-2-基)甲醇（0.83 g，6.3 mmol）。將反應混合物冷卻至0°C並滴加雙(三甲基矽基)醯胺鋰（1 M在THF中，7.0 mL，7.0 mmol）。在0°C攪拌10 min後，添加(*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.70 g，2.10 mmol）在四氫呋喃（2 mL）中的懸浮液。將反應混合物加溫至室溫並攪拌4 h。將反應用飽和NH_4Cl和水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗材料溶解於DMSO（2.5 mL）中並藉由使用C18柱的反相柱層析法（用10 min內5%-100% CH_3CN中的0.1%甲酸/H_2O中的0.1%甲酸梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*R*)-4-甲基味啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.24 g，0.55 mmol，26%產率）。*m/z* (ESI): 428.2 $(M+H)^+$。

【0551】 **中間體 RRR：4-溴-5-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊[*f*]吲唑。**



【0552】 **步驟1. 1-烯丙基-7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚。**在0°C，向7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮（6.00 g，26.2 mmol，愛尼米公司）在甲醇（20 mL）中的溶液中分批添加硼氫化鈉（1.19 g，31.4 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌4 h，然後藉由緩慢添加水稀釋。將混合物濃縮，並將殘餘物用水處理並用EtOAc萃取。將有機層乾燥（Na_2SO_4）並濃縮，以得到粗製7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇（6.00 g，26.0 mmol，99%產率）。將溶解於二氯甲烷（20 mL）中的粗材料用氯化鐵(III)六水合物（0.35 g，1.30 mmol）和烯丙基三甲基矽烷（7.4 mL，65 mmol）處理。將反應混合物在室溫攪拌12 h並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60% 3 : 1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以得到1-烯丙基-7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚（5.90 g，23 mmol，89%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.07 (dd, *J* = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 5.87 - 5.76 (m, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 2H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, 氯仿-*d*) δ -115.07 (s)。

【0553】 **步驟2. 2-(7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)乙醛。**向1-烯丙基-7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚（4.00 g，15.7 mmol）和鐵酸鉀(VI)二水合物（0.58 g，1.57 mmol）在丙酮（20 mL）和水（4 mL）中的溶液中添加4-甲基味啉 4-氧化物（6.43 g，54.9 mmol）。將反應混合物在氮氣下攪拌2 h，然後藉由添加固體亞硫酸鈉淬

滅並在室溫攪拌10 min。將內容物部分真空濃縮並用EtOAc和鹽水溶液稀釋。將水層用EtOAc萃取並將合併的有機物乾燥（Na_2SO_4）並濃縮，以得到粗製3-(7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)丙烷-1,2-二醇。將溶解於THF（80 mL）中的粗材料用偏碘酸鈉（8.38 g，39.2 mmol）處理，隨後添加水（15 mL）。將所得反應混合物在氮氣下攪拌4 h、用EtOAc/庚烷（1 : 1）的混合物稀釋。將混合物通過矽藻土墊過濾，並將濾液用飽和水性$NaHCO_3$處理並用EtOAc萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌、然後經$MgSO_4$乾燥、過濾並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-80% 3 : 1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以得到2-(7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)乙醛（3.39 g，13.2 mmol，84%產率）。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.85 (dd, *J* = 1.0, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.90 (td, *J* = 1.0, 8.3 Hz, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.58 (ddd, *J* = 2.3, 10.5, 17.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 1.94 (tdd, J = 1.8, 8.0, 13.2 Hz, 1H)。^{19}F NMR (471 MHz, 氯仿-*d*) δ -114.03 (s)。

【0554】 **步驟3. (2-(7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)乙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷。**在0°C，向2-(7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)乙醛（2.40 g，9.33 mmol）在甲醇（15 mL）中的溶液中分批添加四氫硼酸鈉（0.42 g，11.2 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h、藉由緩慢添加水稀釋並濃縮。將殘餘物在水與EtOAc之間分配。將有機物乾燥（Na_2SO_4）並濃縮，以得到粗製2-(7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)乙烷-1-醇。在0°C，將溶解於DMF（5 mL）中的粗材料用1*H*-咪唑（0.76 g，11.2 mmol）和(1,1-二甲基乙基)二甲基氯矽烷（1.41 g，9.33 mmol）處理。將反應混合物在室溫攪拌2 h、用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機萃取物乾燥（Na_2SO_4）、濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc梯度洗脫）純化，以得到(2-(7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)乙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷（3.12 g，8.36 mmol，90%產率）。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.06 (dd,

J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 1.1, 8.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H)。

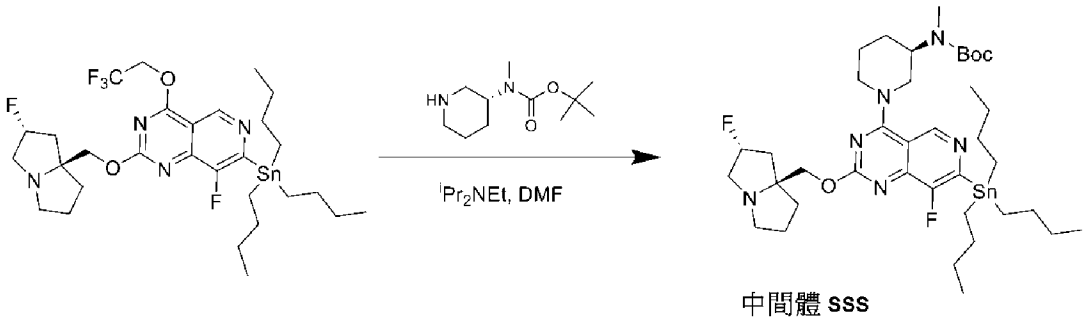
【0555】 **步驟4. 4-溴-3-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-6-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-5-甲醛。**在-78°C，向(2-(7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)乙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷（3.12 g，8.36 mmol）在四氫呋喃（15 mL）中的溶液中滴加LDA（1 M在四氫呋喃/己烷中，11.6 mL，11.6 mmol）。在-78°C攪拌30 min後，添加DMF（0.9 mL，11.6 mmol）並將所得溶液在-78°C再攪拌30 min，然後用飽和NH_4Cl溶液淬滅並加溫至室溫。將反應混合物用EtOAc萃取，並將合併的有機層乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc梯度洗脫）純化，以得到4-溴-3-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-6-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-5-甲醛（3.05 g，7.6 mmol，92%產率）。*m/z* (ESI): 401.0/403.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.36 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.45 (br t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.10 (d, J = 2.3 Hz, 6H)。^{19}F NMR (376 MHz, 氯仿-*d*) δ -117.11 (s, 1F)。

【0556】 **步驟5. 4-溴-5-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊[*f*]吲唑。**將4-溴-3-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-6-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-5-甲醛（1.00 g，2.49 mmol）和肼（0.24 mL，7.5 mmol）在1,2-二甲氧基乙烷（3 mL）中的混合物在微波中在75°C加熱18 h。冷卻至室溫後，將反應混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-80% 3 : 1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以得到4-溴-5-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-1,5,6,7-四氫環戊[*f*]吲唑（0.43 g，1.1 mmol，44%產率）。*m/z* (ESI): 395.0/397.0 $(M+H)^+$。

【0557】 將4-溴-5-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-1,5,6,7-四氫環戊

[*f*]吲唑（0.90 g，2.28 mmol）、3,4-二氫-2*H*-哌喃（0.29 mL，3.4 mmol）和4-甲基苯磺酸水合物（43 mg，0.23 mmol）在二氯甲烷（8 mL）中的混合物在室溫攪拌18 h。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅並用EtOAc萃取。將有機層乾燥（Na_2SO_4）、濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc梯度洗脫）純化，以得到4-溴-5-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊[*f*]吲唑（0.98 g，2.0 mmol，90%產率）。*m/z* (ESI): 479.0/481.0 $(M+H)^+$。

【0558】 中間體SSS：((*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)(甲基)胺基甲酸三級丁基酯。

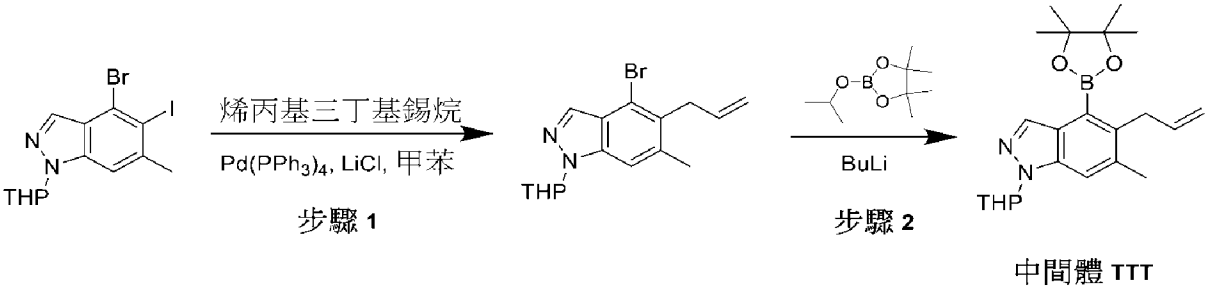


中間體 SSS

【0559】 將 8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.50 g，0.72 mmol，**中間體 KK**）、(*R*)-3-*N*-Boc-3-(甲基胺基)哌啶（0.31 g，1.44 mmol）和 DIPEA（0.5 mL，2.9 mmol）在 *N*,*N*-二甲基甲醯胺（4 mL）中的混合物在室溫攪拌 16 h，然後在 50°C 加熱 3 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將有機層乾燥（Na_2SO_4）、濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 0-50%（3:1 EtOAc/EtOH，含 2% Et_3N）/庚烷梯度洗脫）純化，以得到呈無色黏稠固體的((*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)(甲基)胺基甲酸三級丁基酯（0.41 g，0.51

mmol，70%產率）。*m/z* (ESI, +ve 離子): 807.2 $(M+H)^+$。

【0560】 中間體TTT：5-烯丙基-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。

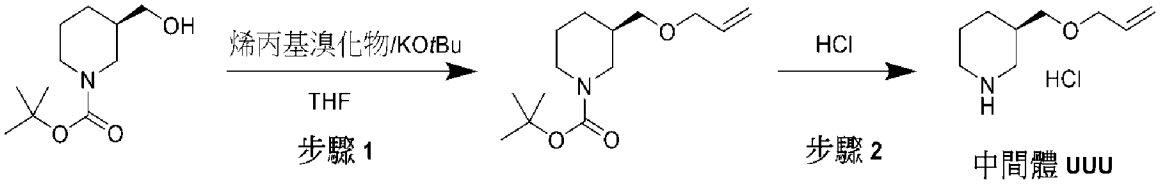


【0561】 步驟1. 5-烯丙基-4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。向20-mL小瓶中裝入在甲苯（2.5 mL）中的4-溴-5-碘-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.26 g，0.62 mmol，先進化工公司）、烯丙基三丁基錫烷（0.21 mL，0.68 mmol）、氯化鋰（0.13 g，3.09 mmol）和四三苯基膦（71 mg，0.062 mmol）。將反應混合物在90°C攪拌16 h。冷卻至室溫後，將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含1% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的5-烯丙基-4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.24 g，0.72 mmol）。*m/z* (ESI): 334.9/337.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.93 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 5.87 - 6.12 (m, 1 H), 5.72 - 5.83 (m, 1 H), 4.99 - 5.09 (m, 1 H), 4.84 - 4.92 (m, 1 H), 3.98 - 4.12 (m, 1 H), 3.78 - 3.90 (m, 1 H), 3.62 - 3.76 (m, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.94 - 2.22 (m, 2 H), 1.59 - 1.89 (m, 4 H)。

【0562】 步驟 2. 5-烯丙基-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。將溶解於 THF（23 mL）中的 5-烯丙基-4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.90 g，5.70 mmol）冷卻至-78°C。滴加丁基鋰（2.5 M 在己烷中，2.7 mL，6.8 mmol）並將反應混合物在-78°C 攪拌 10 min。然後滴加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（1.5 mL，7.4 mmol）並將反應混合物在-78°C 攪拌 1 h。添加水並將混合物加溫至室溫，並將

水相用 EtOAc 萃取。將合併的有機相經 Na_2SO_4 乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-55% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含 1% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的 5-烯丙基-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（1.80 g，4.70 mmol，83%產率）。*m/z* (ESI): 383.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ ppm 8.25 (s, 1 H), 7.51 - 7.64 (m, 1 H), 5.90 - 6.07 (m, 1H), 5.63 - 5.80 (m, 1 H), 4.91 - 5.01 (m, 1 H), 4.81 - 4.86 (m, 1 H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 3.74 - 3.90 (m, 3 H), 2.42 - 2.52 (m, 5 H), 2.08 - 2.19 (m, 1 H), 1.98 - 2.07 (m, 1 H), 1.62 - 1.94 (m, 2 H), 1.42 (s, 12 H)。

【0563】 **中間體UUU：(*R*)-3-((烯丙基氧基)甲基)哌啶鹽酸鹽。**

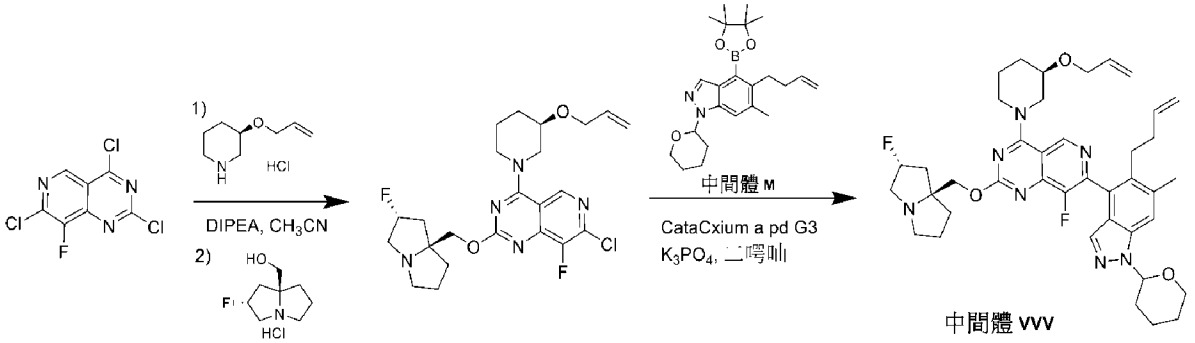


【0564】 **步驟1. (*R*)-3-((烯丙基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向100-mL圓底燒瓶中裝入在THF（12 mL）中的(*R*)-3-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.50 g，2.30 mmol，安貝德公司）。將溶液冷卻至0°C並添加三級丁醇鉀溶液（1 M在THF中，3.3 mL，3.3 mmol）。將反應混合物攪拌10 min，然後添加烯丙基溴化物（0.4 mL，4.6 mmol）。將反應在室溫攪拌2 h，然後用飽和NH_4Cl稀釋並用EtOAc萃取。將有機萃取物用飽和NaCl洗滌並經$MgSO_4$乾燥、過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含1% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*R*)-3-((烯丙基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。*m/z* (ESI): 278.2 $(M+Na)^+$。

【0565】 **步驟 2. (*R*)-3-((烯丙基氧基)甲基)哌啶鹽酸鹽。**將來自**步驟 1** 的(*R*)-3-((烯丙基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯溶解於 10 mL 1,4-二噁烷中。向

溶液中添加 HCl（4 M 在 1,4-二噁烷中，5.8 mL，23 mmol）。將混合物在室溫攪拌 2 h。將溶液完全濃縮，以給出呈白色油狀物的(*R*)-3-((烯丙基氧基)甲基)哌啶鹽酸鹽（0.41 g，2.1 mmol，92%產率）。*m/z* (ESI): 156.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ ppm 5.81 - 6.06 (m, 1 H), 5.28 (dd, *J*=17.2, 1.7 Hz, 1 H), 5.18 (dd, *J*=10.5, 1.8 Hz, 1 H), 3.99 (dq, *J*=5.5, 1.3 Hz, 2 H), 3.34 - 3.50 (m, 1 H), 3.34 - 3.57 (m, 1 H), 3.34 - 3.49 (m, 4 H), 2.93 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H), 2.72 - 2.83 (m, 1 H), 2.03 - 2.23 (m, 1 H), 1.92 - 2.02 (m, 1 H), 1.68 - 1.91 (m, 2 H), 1.23 - 1.53 (m, 1 H)。

【0566】 中間體 VVV：4-((*R*)-3-(烯丙基氧基)哌啶-1-基)-7-(5-(丁-3-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。

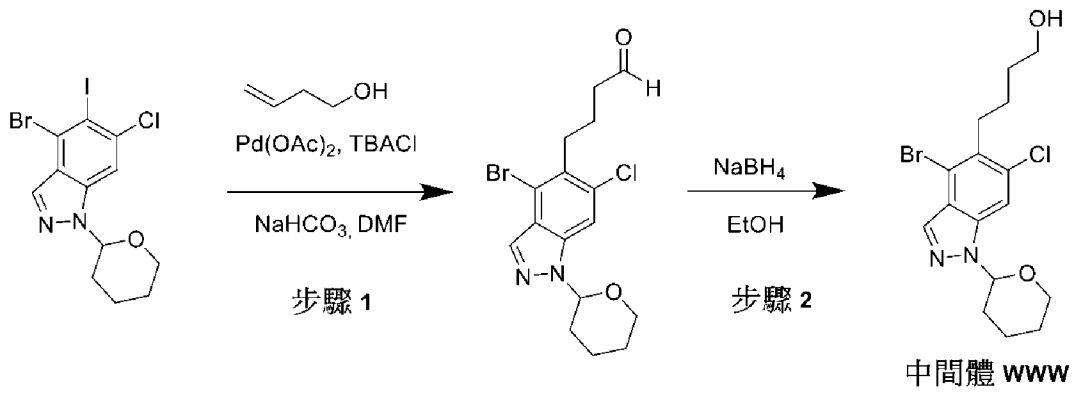


【0567】 步驟1. 4-((*R*)-3-(烯丙基氧基)哌啶-1-基)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。在0°C，向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.10 g，4.36 mmol，愛尼米公司）在乙腈（18 mL）中的攪拌溶液中添加(*R*)-3-(烯丙基氧基)哌啶鹽酸鹽（0.85 g，4.8 mmol），隨後添加胡寧氏鹼（3.8 mL，22 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌0.5 h，然後添加((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇鹽酸鹽（0.85，4.4 mmol）。將反應混合物在80°C攪拌18 h。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-50%（在DCM中的20% MeOH）/DCM梯度洗脫）純化，以得到呈黃色固體的4-((*R*)-3-(烯丙基氧基)哌啶-1-基)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯

咁-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.22 g，2.54 mmol，58%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 480.0 $(M+H)^+$。

【0568】 **步驟2. 4-((*R*)-3-(烯丙基氧基)哌啶-1-基)-7-(5-(丁-3-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯咁-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。**向小瓶中裝入在1,4-二噁烷（6 mL）和水（0.6 mL）中的4-((*R*)-3-(烯丙基氧基)哌啶-1-基)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯咁-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.59 g，1.24 mmol）、5-(丁-3-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（0.64 g，1.61 mmol，**中間體M**）、cataCXium A Pd G3（90 mg，0.12 mmol）和磷酸三鉀水合物（0.86 g，3.71 mmol）。將反應混合物用氮氣吹掃並在80°C攪拌3.5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-80%（3 : 1 EtOAc/EtOH，含2% Et_3N）梯度洗脫）純化，以得到呈黃色固體的4-((*R*)-3-(烯丙基氧基)哌啶-1-基)-7-(5-(丁-3-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯咁-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.59 g，0.83 mmol，67%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 714.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.33 - 9.37 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 5.80 - 5.93 (m, 2 H), 5.63 - 5.74 (m, 1 H), 5.34 - 5.57 (m, 1 H), 5.06 - 5.24 (m, 2 H), 4.83 - 4.92 (m, 2 H), 4.67 - 4.80 (m, 2 H), 4.27 - 4.46 (m, 2 H), 3.91 - 4.13 (m, 6 H), 3.76 - 3.89 (m, 4 H), 3.35 - 3.52 (m, 1 H), 2.78 - 2.89 (m, 1 H), 2.54 - 2.76 (m, 6 H), 2.33 - 2.53 (m, 4 H), 2.10 - 2.27 (m, 4 H), 1.95 - 2.10 (m, 3 H), 1.65 - 1.91 (m, 4 H), 1.44 - 1.54 (m, 1 H)。

【0569】 **中間體WWW：4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇。**

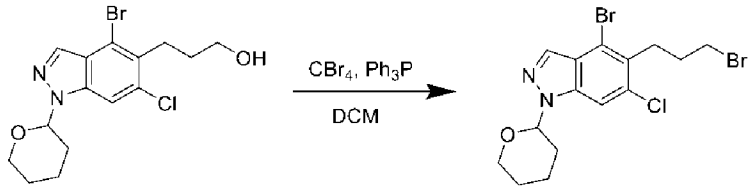


【0570】 **步驟1. 4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛。**在N_2下，向4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（25.0 g，56.6 mmol，覽博網路公司）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（300 mL）中的溶液中添加$NaHCO_3$（11.9 g，142 mmol）和TBACl（14.8 g，56.6 mmol）。然後將混合物在室溫攪拌15 min，然後在N_2下添加丁-3-烯-1-醇（8.17 g，113 mmol）和$Pd(OAc)_2$（1.27 g，5.66 mmol）。將混合物在N_2下在80°C攪拌12 h。將殘餘物用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的5%-10%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛（15 g，39 mmol，70%產率）。*m/z* (ESI): 385.1/ 387.1 $(M+H)^+$。

【0571】 **步驟2. 4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇。**在0°C，向4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛（15 g，39 mmol）在EtOH（300 mL）中的溶液中分批添加$NaBH_4$（4.41 g，117 mmol）。將混合物在室溫攪拌2 h，然後藉由添加飽和NH_4Cl和H_2O淬滅。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的5%-10%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（11 g，28 mmol，73%產率）。*m/z* (ESI): 387.0/ 389.0 $(M+H)^+$。

【0572】 **中間體 XXX：4-溴-5-(3-溴丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-**

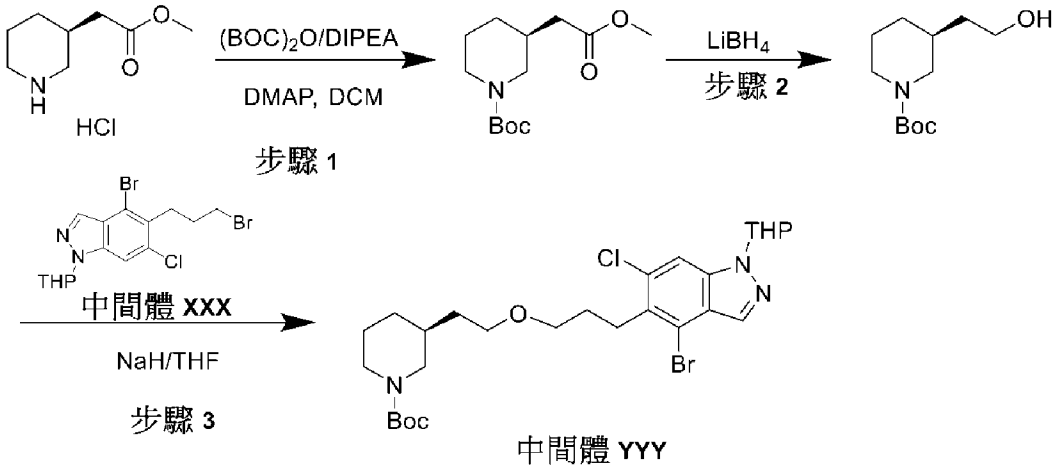
吲唑。



中間體 **XXX**

【0573】 向 40 mL 小瓶中裝入在二氯甲烷（8 mL）中的三苯基膦（1.25 g，4.78 mmol）。添加四溴化碳（1.65 g，4.98 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌 10 分鐘。然後添加 3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（0.74 g，2.0 mmol，**中間體 FFF，步驟 2**）。將反應在室溫攪拌 16 h，然後過濾並將濾液真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-45%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的 4-溴-5-(3-溴丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.46 g，1.10 mmol，53%產率）。*m/z* (ESI): 434.7 $(M+H)^+$。

【0574】 **中間體YYY：(3*S*)-3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**



中間體 **YYY**

【0575】 **步驟 1. (*S*)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。** 向 250 mL 圓底燒瓶中裝入在 DCM（23 mL）中的 2-[(3*S*)-哌啶-3-基]乙酸甲基酯鹽酸鹽（1.42 g，7.33 mmol，愛尼米公司）、*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（3.9 mL，23 mmol）和 DMAP（0.35 g，2.82 mmol）。將溶液在室溫攪拌 10 min，然後添

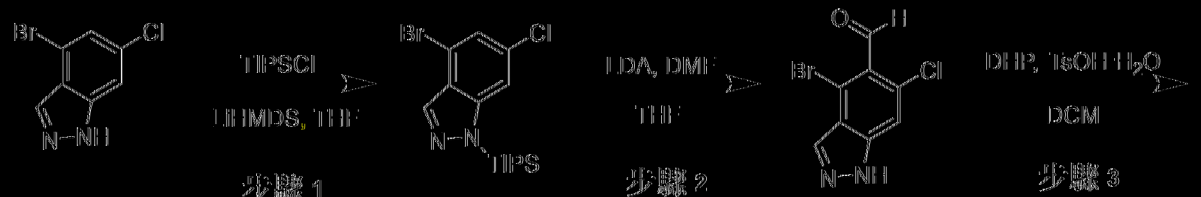
加二碳酸二三級丁酯（1.85 g，8.46 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 16 h，然後用飽和 NH_4Cl 稀釋並用 EtOAc 萃取。將有機萃取物用飽和 NaCl 洗滌、經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-80% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含 1% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*S*)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.30 g，5.10 mmol，90%產率）。*m/z* (ESI): 280.0 $(M+Na)^+$。

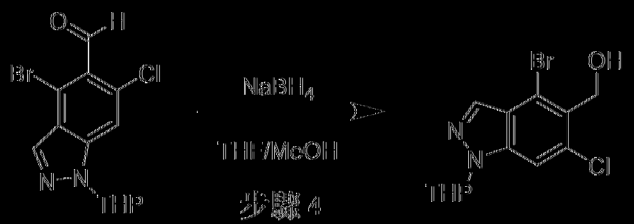
【0576】 **步驟 2. (*S*)-3-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向 250 mL 圓底燒瓶中裝入在 MeOH（1 mL）和 DCM（10 mL）中的(*S*)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.70 g，2.72 mmol）。緩慢添加硼氫化鋰（2 M 溶液在 THF 中，4.1 mL，8.2 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 16 h，然後用飽和 NH_4Cl 稀釋並用 EtOAc 萃取。將有機萃取物用飽和 NaCl 洗滌、經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-80% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含 1% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*S*)-3-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.52 g，2.3 mmol，83%產率）。*m/z* (ESI): 252.0 $(M+Na)^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ ppm 4.35 (s, 1 H), 3.65 - 3.84 (m, 2 H), 3.39 - 3.51 (m, 2 H), 2.68 - 2.90 (m, 1 H), 1.70 - 1.81 (m, 1 H), 1.45 - 1.62 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H), 1.23 - 1.36 (m, 3 H), 1.01 - 1.15 (m, 1 H)。

【0577】 **步驟 3. (3*S*)-3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向烘乾的 40 mL 小瓶中裝入在 THF（9 mL）中的(*S*)-3-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.39 g，1.68 mmol）。添加氫化鈉（60%分散在礦物油中）（0.12 g，2.90 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌 15 min。向其中裝入在 THF（4.5 mL）中的 4-溴-5-(3-溴丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.49 g，1.10 mmol，**中間體 XXX**）。將反應混合物在 55°C 攪拌 16 h。冷卻至室溫後，將反應濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用

庚烷中的0-60% EtOAc洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的(3*S*)-3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.30 g，0.51 mmol，46%產率）。*m/z* (ESI): 606.0/608.0 (M+Na)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm 7.97 (s, 1 H), 7.60 - 7.77 (m, 1 H), 5.53 - 5.74 (m, 1 H), 3.68 - 4.07 (m, 4 H), 3.44 - 3.59 (m, 4 H), 3.00 - 3.23 (m, 2 H), 2.74 - 2.88 (m, 1 H), 2.42 - 2.59 (m, 2 H), 2.10 - 2.21 (m, 2 H), 1.61 - 1.94 (m, 8 H), 1.58 (s, 6 H), 1.47 (s, 10 H), 1.08 - 1.20 (m, 1 H)。

[0578] 中間體*ZZZL*：(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)甲醇。





中間體*ZZZ*

[0579] 步驟1. 4-溴-6-氯-1-(三異丙基矽基)-1*H*-吲唑。在氮氣下在-78°C，向4-溴-6-氯-1*H*-吲唑（50 g，216 mmol）在四氫呋喃（500 mL）中的溶液中滴加LiHMDS（1 M在THF中，259 mL，259 mmol）。將反應混合物攪拌1 h。然後在N_2下在-78°C滴加TIPSCl（55 mL，259 mmol）。將反應混合物在-78°C攪拌0.5 h，然後在室溫攪拌3.5 h。將反應混合物在0°C傾倒入水中並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈黃色固體的4-溴-6-氯-1-(三異丙基矽基)-1*H*-吲唑（50 g，60%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm

8.20 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 1.71 - 1.80 (m, 3 H), 1.13 - 1.17 (d, *J*=1.6 Hz, 6 H)。

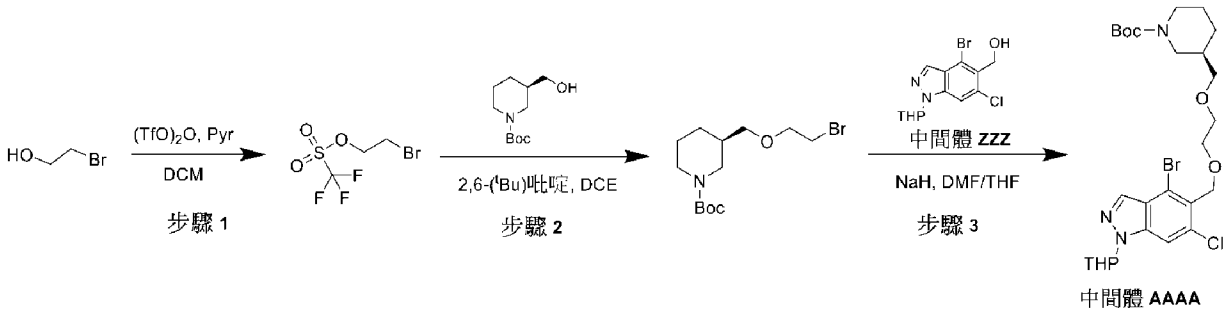
【0580】 **步驟2. 4-溴-6-氯-1*H*-吲唑-5-甲醛。**在-78°C，向4-溴-6-氯-1-(三異丙基矽基)-1*H*-吲唑（50 g，129 mmol）在四氫呋喃（500 mL）中的溶液中滴加LDA（2 M在THF中，97 mL，194 mmol）。將反應混合物在N_2下在-78°C攪拌1 h。然後在N_2下，將DMF（50 mL，645 mmol）在四氫呋喃（50 mL）中的溶液滴加至上述混合物中。將反應混合物在-78°C攪拌0.5 h，然後在0°C攪拌2.5 h。將反應混合物在0°C藉由添加飽和NH_4Cl淬滅，然後用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物與混合溶劑（石油醚/EtOAc = 15 : 1）在室溫一起研磨1 h。將懸浮液過濾，並將濾餅用30 : 1石油醚/EtOAc洗滌並在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體的4-溴-6-氯-1*H*-吲唑-5-甲醛（30 g，116 mmol，90%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13.87 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H)。

【0581】 **步驟3. 4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-甲醛。**向4-溴-6-氯-1*H*-吲唑-5-甲醛（50 g，193 mmol）在二氯甲烷（700 mL）中的溶液中添加DHP（53 mL，578 mmol）和$TsOH{\cdot}H_2O$（6.64 g，38.5 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h，然後用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物與混合溶劑（石油醚/EtOAc = 30 : 1）在室溫一起研磨1 h。將懸浮液過濾，並將濾餅用石油醚洗滌並在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體的4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-甲醛（50 g，75%產率）。

【0582】 **步驟 4. (4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)甲醇。**在氮氣下在 0°C，向在圓底燒瓶中的 4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-甲醛（2.50 g，7.30 mmol）在 THF（23 mL）和甲醇（35 mL）中的攪拌懸浮液中分批添加硼氫化鈉（0.28 g，7.3 mmol）。攪拌 30 min 後，將反應混合物用飽

和 NH_4Cl 淬滅、在 EtOAc 與水之間分配。將有機物經 $MgSO_4$ 乾燥、然後在減壓下濃縮，以提供呈淺黃色固體的(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)甲醇（2.30 g，6.60 mmol，91%產率）。*m/z* (ESI): 344.8 $(M+H)^+$。

【0583】 中間體AAAA：(3*R*)-3-((2-((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)甲氧基)乙氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



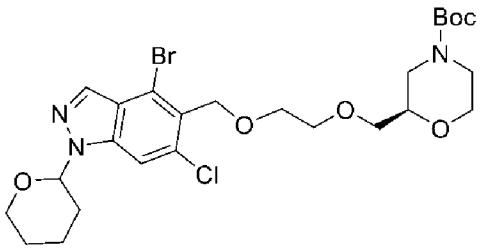
【0584】 步驟 1. 三氟甲磺酸 2-溴乙基酯。在氮氣下在 0°C，以不超過 8°C 的內部溫度的速率向 2-溴乙醇（2.00 g，16 mmol）和吡啶（1.5 mL，19 mmol）在 DCM（16 mL）中的攪拌溶液中滴加三氟甲磺酸酐溶液（1 M 在 DCM 中，17.5 mL，17.5 mmol）。30 min 後，將反應用乙酸乙酯稀釋並用 1 M HCl 洗滌，隨後用 10%飽和碳酸氫鈉和飽和 NaCl 洗滌。將有機層經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾、然後在減壓下濃縮，以提供呈黃色油狀物的三氟甲磺酸 2-溴乙基酯（2.70 g，10 mmol，65%產率）。^1H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 4.76 (t, 2H, *J*=6.4 Hz), 3.63 (t, 2H, *J*=6.4 Hz)。

【0585】 步驟 2. (*R*)-3-((2-溴乙氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。將在 40 mL 小瓶中的(*R*)-1-Boc-3-羥基甲基哌啶（1.00 g，4.60 mmol）、三氟甲磺酸 2-溴乙基酯（1.80 g，7.00 mmol）、2,6-二-*三級丁基*吡啶（4.40 g，23 mmol）在 1,2-二氯乙烷（6 mL）中的攪拌溶液加熱至 60°C 持續 12 h。添加 DMSO（5 mL），並將混合物在減壓下濃縮。將粗材料藉由 C-18 柱（用 5%-100%水/MeCN（含 0.1%甲酸）梯度洗脫）純化。首先將收集的級分濃縮，然後在 EtOAc 與飽和 $NaHCO_3$ 之間分配。然後將水層進一步用 EtOAc 萃取，並將合併的有機物用鹽水

洗滌、經 $MgSO_4$ 乾燥、然後在減壓下濃縮，以提供呈無色油狀物的(*R*)-3-((2-溴乙氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.10 g，3.50 mmol，75%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 3.9-4.1 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.47 (t, 2H, *J*=6.3 Hz), 3.38 (dd, 2H, *J*=2.6, 6.2 Hz), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 1H), 1.4-1.5 (m, 11H), 1.2-1.3 (m, 1H)。

【0586】 **步驟3. (3*R*)-3-((2-((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)甲氧基)乙氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**在0°C，向(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)甲醇（1.80 g，5.10 mmol，**中間體ZZZ**）在DMF（17 mL）中的攪拌溶液中一次性添加氫化鈉（60%分散在礦物油中）（0.61 g，15 mmol）。30 min後，添加(*R*)-3-((2-溴乙氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.10 g，3.40 mmol）在THF（10 mL）中的溶液並除去冷卻浴。將反應混合物在室溫攪拌15 h，然後冷卻至0°C並用飽和NH_4Cl和水淬滅。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、然後濃縮。將粗材料藉由C-18柱（用5%-100%水/MeCN（含0.1%甲酸）梯度洗脫）純化。首先將收集的級分濃縮，然後在EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間分配。然後將水層進一步用EtOAc萃取，並將合併的有機物用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、然後在減壓下濃縮，以提供呈無色薄膜的(3*R*)-3-((2-((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)甲氧基)乙氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.45 g，0.77 mmol，22%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 8.0-8.0 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.67 (dd, 1H, *J*=2.7, 8.8 Hz), 4.96 (s, 2H), 3.9-4.1 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.6--3.7 (m, 2H), 3.35 (d, 2H, *J*=5.9 Hz), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.3-1.4 (m, 5H)。

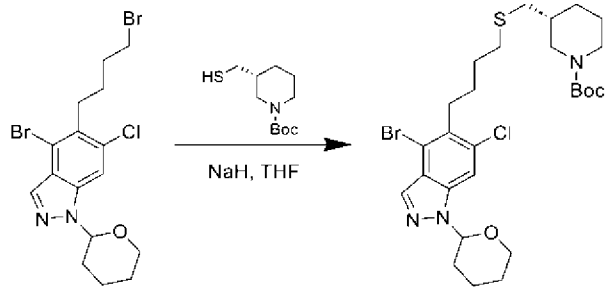
【0587】 **中間體 BBBB：(2*R*)-2-((2-((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)甲氧基)乙氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。**



中間體 **BBBB**

【0588】 使用與**中間體 AAAA** 類似之方法，在**步驟 2** 中使用(*R*)-2-(羥基甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（安貝德公司）合成化合物。*m/z* (ESI): 589.2 $(M+H)^+$。

【0589】 **中間體CCCC：(3*R*)-3-(((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基)硫代)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**

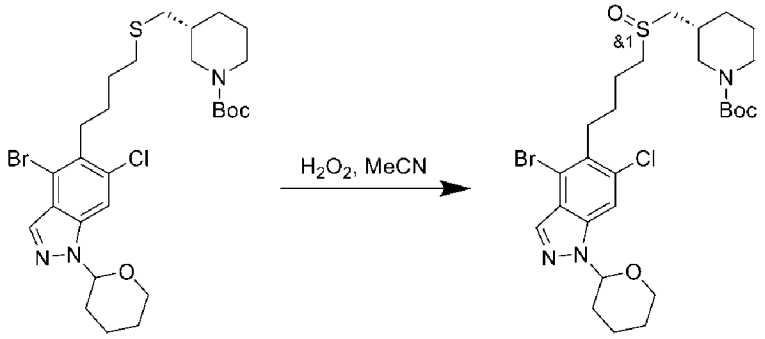


中間體 **cccc**

【0590】 向用氮氣吹掃的40 mL小瓶中裝入(3*R*)-3-(氫硫基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.1 mL，4.9 mmol）和四氫呋喃（25 mL）。向其中添加氫化鈉（60%分散在礦物油中）（0.23 g，5.7 mmol）並將反應攪拌10 min。添加在四氫呋喃（5 mL）中的4-溴-5-(4-溴丁基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.99 g，4.42 mmol，**實例135**中的**步驟1**）。將反應混合物在室溫攪拌48 h。將反應用飽和水性氯化銨小心地淬滅、過濾、濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速柱層析法（用庚烷中的0-25% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的(3*R*)-3-(((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基)硫代)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.52 g，2.53 mmol，57%產率）。*m/z* (ESI): 500.0 $(M-Boc+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.91 - 8.06 (m, 1 H), 7.54 - 7.75 (m, 1 H), 5.55 - 5.70 (m, 1 H), 3.93 - 4.10 (m, 2 H), 3.69 - 3.91 (m, 2 H), 3.07 (br t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 2.78 - 2.88 (m, 1 H), 2.43 - 2.62 (m, 5 H), 2.04 - 2.26 (m, 2 H), 1.88 - 2.00 (m, 1 H), 1.62 - 1.83

(m, 10 H), 1.48 (s, 9 H), 1.22 - 1.34 (m, 2 H)。

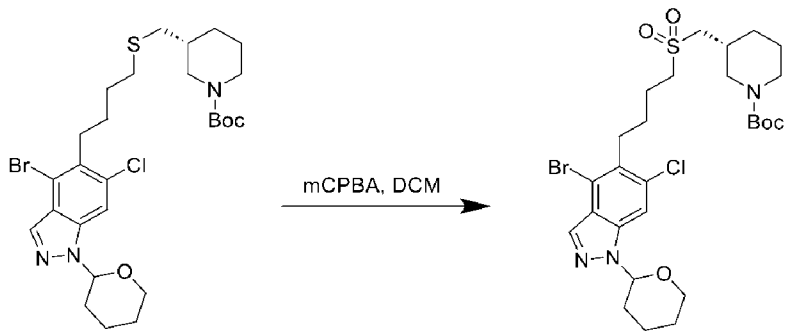
【0591】 中間體DDDD：(3*R*)-3-(((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基)亞磺醯基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



中間體 DDDD

【0592】 向40 mL小瓶中裝入(3*R*)-3-(((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基)硫代)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.0 g，1.7 mmol，**中間體CCCC**）、乙腈（3.5 mL）和過氧化氫（30%、33.4 mL，33.3 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌4.5 h，然後用飽和水性硫代硫酸鈉稀釋並用DCM萃取。將有機物經硫酸鈉乾燥並濃縮，以給出呈白色固體的(3*R*)-3-(((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基)亞磺醯基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.97 g，1.6 mmol，94%產率）。*m/z* (ESI): 616.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.92 - 8.01 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 5.60 - 5.70 (m, 1 H), 3.71 - 4.15 (m, 1 H), 3.69 - 4.06 (m, 3 H), 2.93 - 3.19 (m, 4 H), 2.71 - 2.90 (m, 1 H), 2.68 - 2.87 (m, 2 H), 2.48 - 2.66 (m, 1 H), 2.39 - 2.69 (m, 1 H), 2.26 - 2.92 (m, 1 H), 2.04 - 2.23 (m, 4 H), 1.94 - 2.02 (m, 2 H), 1.60 - 1.89 (m, 7 H), 1.42 - 1.48 (m, 9 H)。

【0593】 中間體EEEE：(3*R*)-3-(((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基)磺醯基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。

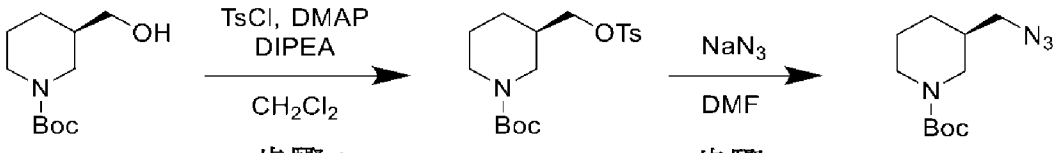


中間體 EEEE

【0594】 向20 mL小瓶中裝入(3*R*)-3-(((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基)硫代)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.40 g，0.67 mmol）和二氯甲烷（7 mL）。向其中謹慎地添加3-氯苯-1-過氧化碳酸（carboperoxoic acid）（0.37 g，1.66 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌1 h，然後用DCM和硫代硫酸鈉的溶液稀釋。在用二氯甲烷進一步萃取水層之前，用過氧化物測試條檢查過氧化物。將合併的有機物濃縮並將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以給出呈白色固體的(3*R*)-3-(((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基)磺醯基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.39 g，0.62 mmol，93%產率）。

m/z (ESI): 532.0 (M-Boc+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.89 - 8.02 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 5.60 - 5.72 (m, 1 H), 3.87 - 4.07 (m, 2 H), 3.60 - 3.84 (m, 2 H), 2.85 - 3.16 (m, 8 H), 2.26 - 2.55 (m, 2 H), 2.02 - 2.19 (m, 6 H), 1.64 - 1.80 (m, 6 H), 1.49 (s, 10 H)。

【0595】 中間體FFFF：(*R*)-3-(疊氮基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



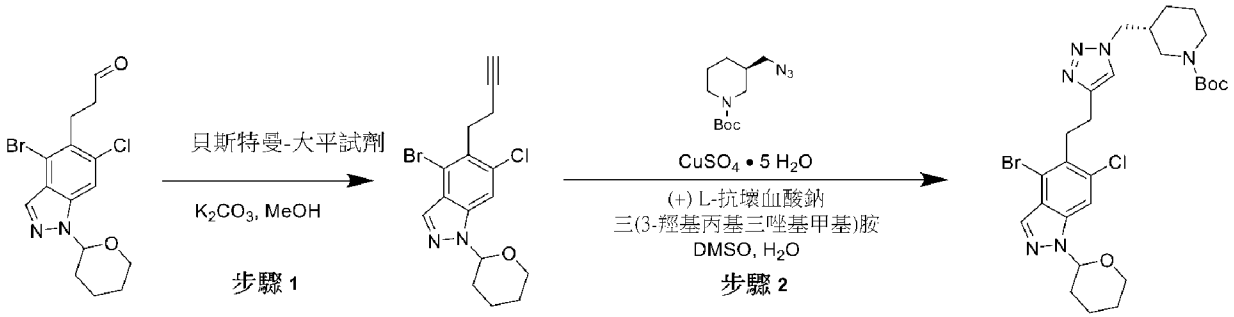
步驟 1　　步驟 2　　中間體 FFFF

【0596】 步驟1. (*R*)-3-((甲苯磺醯基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。將對甲苯磺醯氯（3.90 g，20.4 mmol）添加至(*R*)-3-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基

酯（2.00 g，9.30 mmol，安貝德公司）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（3.6 mL，28 mmol）在二氯甲烷（23 mL）中的溶液中。添加4-(*N*,*N*-二甲基胺基)-吡啶（0.11 g，0.93 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌16 h。將反應用飽和水性$NaHCO_3$淬滅並用DCM萃取。將有機物乾燥並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（用庚烷中的0-75% 3 : 1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的(*R*)-3-((甲苯磺醯基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（3.00 g，8.10 mmol，87%產率）。

【0597】 **步驟2. (*R*)-3-(疊氮基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**將疊氮化鈉（0.26 g，4.10 mmol）添加至(*R*)-3-((甲苯磺醯基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.00 g，2.71 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（14 mL）中的溶液中。將反應混合物加熱至65°C持續2 h。冷卻至室溫後，將反應用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機層用水、然後鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並將EtOAc溶液不經進一步純化即用於下一步驟。*m/z* (ESI): 185.1 $(M+H-tBu)^+$。

【0598】 **中間體GGGG：(3*R*)-3-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**



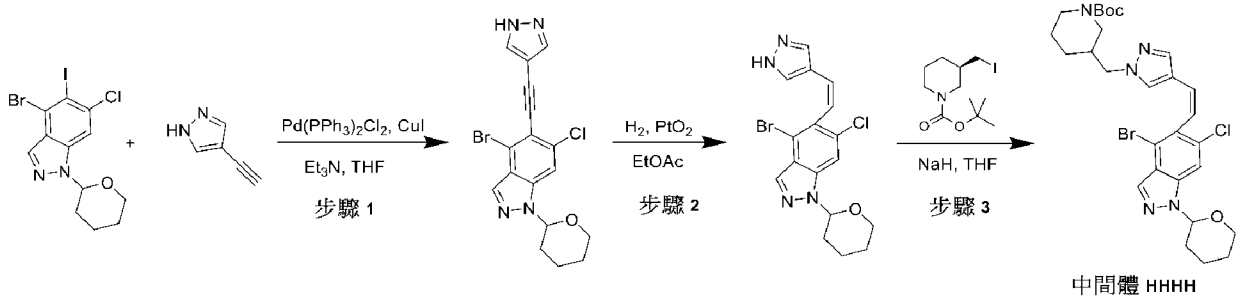
中間體 GGGG

【0599】 **步驟1. 4-溴-5-(丁-3-炔-1-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。**將(1-重氮-2-側氧基丙基)膦酸二甲基酯（10 wt%在MeCN中，11.9 mL，6.20 mmol）添加至3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙醛（1.54 g，4.13 mmol，**實例74**中的**步驟1**）和碳酸鉀（1.14 g，8.26 mmol）在甲醇（10 mL）中的懸浮液中並在室溫攪拌4 h。將反應用DCM稀釋、用飽和水性$NaHCO_3$洗滌。

將有機物乾燥（Na_2SO_4）、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-75% 3 : 1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的4-溴-5-(丁-3-炔-1-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.17 g，3.18 mmol，77%產率）。*m/z* (ESI): 367.1 $(M+H)^+$。

【0600】 步驟2. (3*R*)-3-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。將硫酸銅(II)五水合物（45 mg，0.18 mmol）和三(3-羥基丙基三唑基甲基)胺（78 mg，0.18 mmol，安貝德公司）溶解於1 : 1 DMSO/H_2O（1.4 mL）中並攪拌30分鐘。將溶液添加至4-溴-5-(丁-3-炔-1-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.33 g，0.90 mmol）和(+)-L-抗壞血酸鈉（0.16 g，0.81 mmol）在DMSO（1 mL）中的混合物中，然後添加在DMSO（1 mL）中的(*R*)-3-(疊氮基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.32 g，1.35 mmol，**中間體FFFF**）。將反應混合物加熱至40°C持續45 min。將反應冷卻，然後用飽和水性NH_4Cl稀釋並用EtOAc萃取。將有機物乾燥（Na_2SO_4）、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% 3 : 1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的(3*R*)-3-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.50 g，0.82 mmol，92%產率）。*m/z* (ESI): 607.2 $(M+H)^+$。

【0601】 中間體HHHH：(*Z*)-3-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烯基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



【0602】 步驟1. 5-((1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-

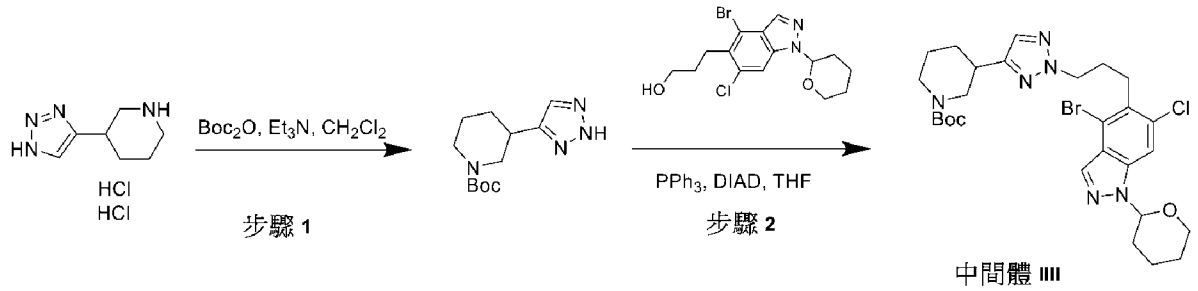
基)-1*H*-吲唑。向20-mL微波反應容器中裝入在THF（10 mL）中的4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.90 g，4.30 mmol，覽博網路公司）、4-乙炔基-1*H*-吡唑（0.40 g，4.30 mmol，愛尼米公司）、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)（0.23 g，0.32 mmol）和碘化亞銅(I)（61 mg，0.32 mmol）。在氮氣下添加三乙胺（3.0 mL，21 mmol）並將所得混合物用氮氣吹掃5 min，然後將容器密封並在70°C輻照4 h。冷卻至室溫後，將粗混合物直接上至矽膠預柱上並藉由矽膠柱層析法（用0-5% MeOH/DCM梯度洗脫）純化，以給出呈灰白色固體的5-((1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.50 g，1.23 mmol，29%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 10.18 (br s, 1H), 8.00 (d, 1H, *J*=0.6 Hz), 7.88 (br s, 2H), 7.71 (d, 1H, *J*=0.8 Hz), 5.67 (dd, 1H, *J*=2.6, 8.9 Hz), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 3H)。*m/z* (ESI): 405.0/407.0 $(M+H)^+$。

【0603】 步驟2. (*Z*)-5-(2-(1*H*-吡唑-4-基)乙烯基)-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑 將5-((1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.50 g，1.23 mmol）和氧化鉑(IV)（0.11 g，0.50 mmol）在乙酸乙酯（50 mL）中的混合物在35 psi下氫化18 h。將固體濾出並將濾液真空濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-3% MeOH/DCM梯度洗脫）純化，以給出呈灰白色固體的(*Z*)-5-(2-(1*H*-吡唑-4-基)乙烯基)-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.46 g，1.13 mmol，92%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.73 (d, 1H, *J*=11.5 Hz), 6.37 (d, 1H, *J*=11.7 Hz), 5.7-5.8 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.6-1.9 (m, 4H)。*m/z* (ESI): 407.0/409.0 $(M+H)^+$。

【0604】 步驟3. (*Z*)-3-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烯基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。在氮氣下，向(*Z*)-5-(2-

(1*H*-吡唑-4-基)乙烯基)-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.46 g，1.13 mmol）在THF（11 mL）中的攪拌溶液中添加氫化鈉（60%分散在礦物油中）（0.20 g，5.1 mmol）。5 min後，添加(3*R*)-1-Boc-3-(碘甲基)哌啶（1.21 g，3.7 mmol）並將所得混合物在0°C攪拌20 min，然後在室溫攪拌8天。將揮發物除去並將粗品藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc洗脫）純化，以給出呈白色固體的(*Z*)-3-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烯基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.24 g，0.40 mmol，35%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.9-7.1 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, *J*=11.7 Hz), 6.29 (d, 1H, *J*=11.5 Hz), 5.68 (br s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.6-3.9 (m, 5H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.4-2.7 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.6-1.9 (m, 4H), 1.58 (br d, 2H, *J*=9.6 Hz), 1.42 (s, 9H), 1.05 (q, 1H, *J*=10.0 Hz)。*m/z* (ESI): 603.8/605.8 $(M+H)^+$。

【0605】 中間體IIII：3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。

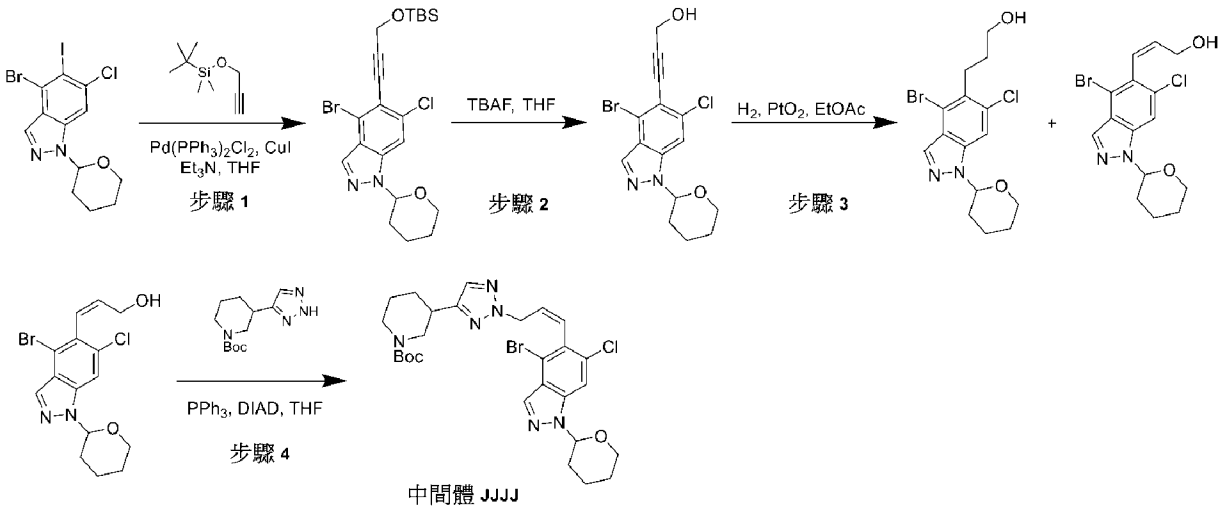


【0606】 步驟1. 3-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。在0°C，向3-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶二鹽酸鹽（0.96 g，4.26 mmol，愛尼米公司）和三乙胺（3.0 mL，21.3 mmol）在DCM（6 mL）中的攪拌溶液中添加二碳酸二三級丁酯（0.93 g，4.26 mmol）在DCM（4 mL）中的溶液。將所得混合物在0°C攪拌30 min並在室溫攪拌48 h。將粗材料藉由矽膠柱層析法(用0-55%(20% MeOH/DCM，含1% TEA）/DCM洗脫）純化，以給出呈無色薄膜的3-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶

-1-甲酸三級丁基酯（1.16 g，4.6 mmol，100%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 7.57 (s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 2.9-3.2 (m, 3H), 2.14 (br d, 1H, *J*=9.7 Hz), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。*m/z* (ESI): 275.0 $(M+Na)^+$。

【0607】 步驟2. 3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（0.49 g，1.31 mmol，**中間體FFF，步驟2**）和3-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.33 g，1.31 mmol）在THF（7 mL）中的冰冷的攪拌溶液中一次性添加三苯基膦（0.45 mg，1.71 mmol），隨後在氮氣氣氛下藉由注射器緩慢添加在THF（2 mL）中的(*E*)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙基酯（0.35 g，1.71 mmol）。將所得混合物在0°C攪拌30 min並在室溫攪拌1.5 h。將揮發物除去並將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的5%-40% EtOAc洗脫）純化，以給出呈白色固體的3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.55 g，0.91 mmol，69%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 7.94 (d, 1H, *J*=0.6 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.64 (dd, 1H, *J*=2.7, 9.0 Hz), 4.51 (t, 2H, *J*=6.9 Hz), 4.1-4.3 (m, 1H), 3.99 (br d, 2H, *J*=11.7 Hz), 3.7-3.8 (m, 1H), 2.8-3.1 (m, 5H), 2.4-2.6 (m, 1H), 2.0-2.3 (m, 5H), 1.7-1.8 (m, 5H), 1.48 (s, 10H)。*m/z* (ESI): 628.8/630.8 $(M+Na)^+$。

【0608】 中間體JJJJ：(*Z*)-3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)烯丙基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



【0609】 步驟1. 4-溴-5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙-1-炔-1-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。在氮氣下，向4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（5.00 g，11.3 mmol，覽博網路公司）、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)（0.60 g，0.85 mmol）、碘化亞銅(I)（0.16 g，0.85 mmol）、三乙胺（8.0 mL，57 mmol）在THF（25 mL）中的攪拌溶液中添加炔丙基醇（0.8 mL，13.6 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌2 h。添加*三級丁基*二甲基(2-丙炔基氧基)矽烷（2.8 mL，13.6 mmol），並將混合物在50°C加熱48 h。將揮發物真空除去並將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc洗脫）純化，以給出呈橙色油狀物的4-溴-5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙-1-炔-1-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（3.50 g，7.20 mmol，64%產率）。*m/z* (ESI): 483.0/485.0 $(M+H)^+$。

【0610】 步驟2. 3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-炔-1-醇。向4-溴-5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙-1-炔-1-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（3.70 g，7.65 mmol）在THF（30 mL）中的攪拌溶液中通過注射器緩慢添加四丁基氟化銨溶液（1 M在四氫呋喃中，22.9 mL，22.9 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌16 h。將揮發物真空除去並將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-90% 3 : 1 EtOAc/EtOH洗脫）純化，以給出呈無色薄膜的3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-炔-1-醇（1.37 g，3.71 mmol，

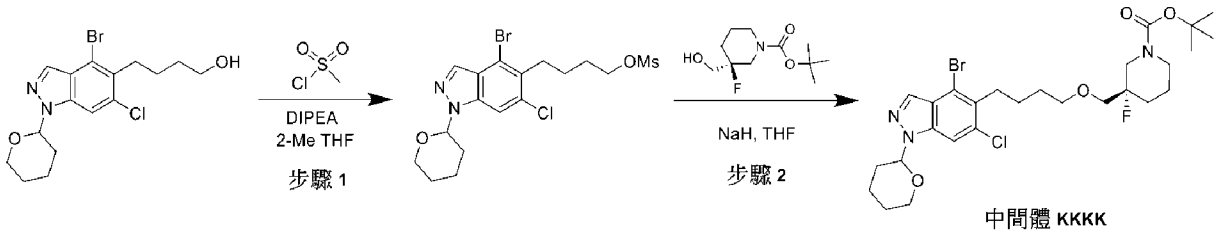
49%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 7.99 (d, 1H, *J*=0.6 Hz), 7.68 (d, 1H, *J*=0.8 Hz), 5.66 (dd, 1H, *J*=2.7, 8.8 Hz), 4.63 (s, 2H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 4H)。*m/z* (ESI): 369.0/370.8 $(M+H)^+$。

【0611】 **步驟3. (*Z*)-3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-烯-1-醇。**將3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-炔-1-醇（1.38 g，3.73 mmol）和氧化鉑(IV)（0.17 g，0.75 mmol）在乙酸乙酯（50 mL）中的混合物在18 psi下（初始壓力，結束於15 psi）氫化30 min。將固體濾出並將濾液真空濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用DCM中的0-3% MeOH洗脫）純化，以給出呈灰白色固體的(*Z*)-3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-烯-1-醇（0.95 g，2.60 mmol，69%產率）。*m/z* (ESI): 371.0/373.0 $(M+H)^+$。

【0612】 **步驟4. (*Z*)-3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)烯丙基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向(*Z*)-3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-烯-1-醇（0.36 g，0.97 mmol）和3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.24 g，0.97 mmol，來自**中間體IIII**中的**步驟1**）在THF（5 mL）中的冰冷的攪拌溶液中添加三苯基膦（0.33 g，1.26 mmol），隨後在氮氣氣氛下藉由注射器緩慢添加(*E*)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙基酯（0.26 g，1.26 mmol）。將所得混合物在0°C攪拌30 min並在室溫攪拌1 h。將揮發物真空除去並將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc洗脫）純化，以給出呈白色固體的(*Z*)-3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)烯丙基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.36 g，0.59 mmol，61%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.59 (d, 1H, *J*=11.3 Hz), 6.27 (td, 1H, *J*=6.5, 11.3 Hz), 5.67 (dd, 1H, *J*=2.6, 8.9 Hz), 4.89 (dd, 2H, *J*=1.7, 6.5 Hz), 4.1-4.3 (m, 1H), 3.9-4.1 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 2.8-3.1 (m, 3H), 2.4-2.6 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 3H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.46 (s, 9H)。*m/z* (ESI): 626.8/628.8

$(M+Na)^+$。

【0613】 中間體KKKK：(3*S*)-3-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁基酯。

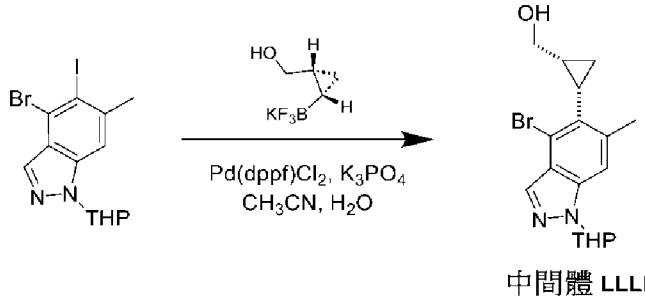


【0614】 步驟 1. 甲磺酸 4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯。向 4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（0.50 g，1.30 mmol，**中間體 WWW**）和 DIEA（0.45 mL，2.6 mmol）在 2-甲基四氫呋喃（6.5 mL）中的溶液中添加甲磺醯氯（0.17 mL，2.1 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 1.5 h。將反應混合物在 EtOAc 與飽和水性碳酸氫鈉之間分配。將有機層分離、乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100% EtOAc 洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的甲磺酸 4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（0.63 g，1.3 mmol，100%產率）。

【0615】 步驟2. (3*S*)-3-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向(3*S*)-3-氟-3-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.30 g，1.29 mmol）在四氫呋喃（8.5 mL）中的0°C溶液中添加氫化鈉（60%分散在礦物油中）（62 mg，1.60 mmol）。將反應在0°C攪拌10 min，然後添加甲磺酸4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（0.40 g，0.86 mmol）在四氫呋喃（2 mL）中的溶液。將反應在60°C攪拌6 h。將反應用飽和水性氯化銨淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮並將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(3*S*)-3-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.32 g，0.52 mmol，61%產率）。*m/z* (ESI): 623.8/625.8

$(M+Na)^+$。

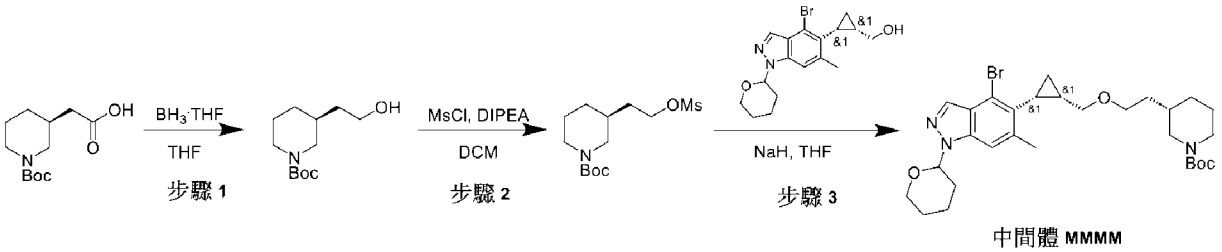
【0616】 中間體LLLL：*rac*-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲醇。



中間體 LLLL

【0617】 在氮氣下，向4-溴-5-碘-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（45 g，107 mmol，先進化工公司）在乙腈（1 L）和水（250 mL）中的溶液中依次添加三氟((1*S*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)硼酸鉀（38.0 g，214 mmol，覽博網路公司）、K_3PO_4（113 g，534 mmol）和$Pd(dppf)Cl_2$（15.64 g，21.37 mmol）。然後將混合物在80°C攪拌12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的10%-35% EtOAc洗脫）純化，以給出呈黃色固體的*rac*-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲醇（12.9 g，35.6 mmol，33%產率）。*m/z* (ESI): 365.0/367.0 $(M+H)^+$。

【0618】 中間體MMMM：(3*S*)-3-(2-(((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



中間體 MMMM

【0619】 步驟 1. (*S*)-3-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。在氮氣下，向250-mL 圓底燒瓶中裝入在四氫呋喃（16 mL）中的(*S*)-2-(1-(三級丁氧基羰基)哌

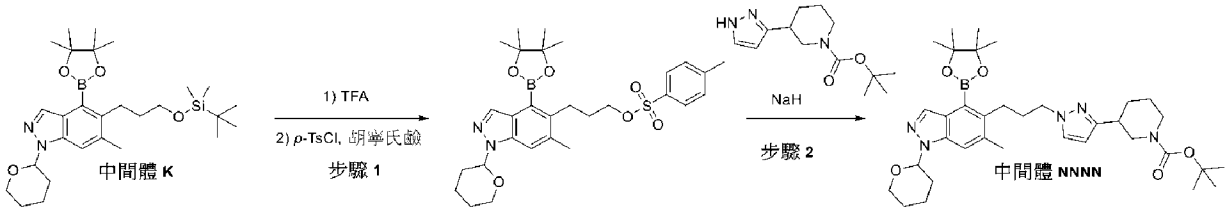
啶-3-基)乙酸（2.00 g，8.22 mmol）。在 0°C，緩慢添加(四氫-1*H*-呋喃-1-鎓-1-基)三氫硼酸鹽（1 M 在 THF 中，16.5 mL，16.5 mmol）。將反應在 0°C 攪拌並緩慢達到室溫持續 18 h。緩慢添加 MeOH 並繼續攪拌 2 h。將溶劑在減壓下除去並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%（3 : 1 EtOAc/EtOH，含 2% Et_3N）梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*S*)-3-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.89 g，8.22 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI, +ve 離子): 130.3 $(M+H-Boc)^+$。

【0620】 **步驟2. (*S*)-3-(2-((甲基磺醯基)氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向小瓶中添加在二氯甲烷（3 mL）中的(*S*)-3-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.30 g，1.31 mmol）和DIPEA（0.29 mL，1.7 mmol）。在0°C緩慢添加甲磺醯氯（0.11 mL，1.4 mmol）並將所得混合物在室溫攪拌1 h。將反應混合物用水稀釋並用DCM萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1 EtOAc/EtOH，含2% Et_3N）梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的(*S*)-3-(2-((甲基磺醯基)氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.40 g，1.31 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 208.2 $(M+H-Boc)^+$。

【0621】 **步驟3. (3*S*)-3-(2-(((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向小瓶中裝入在四氫呋喃（3.0 mL）中的*rac*-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲醇（0.43 g，1.19 mmol，**中間體LLLL**）。添加氫化鈉（60%分散在礦物油中）（56 mg，1.40 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌15 min。向其中添加(*S*)-3-(2-((甲基磺醯基)氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.33 g，1.08 mmol）的四氫呋喃（0.5 mL）溶液。然後將反應在50°C攪拌16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用飽和NH_4Cl淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%

（3 : 1 EtOAc/EtOH，含2% Et_3N）梯度洗脫）純化，以得到(3*S*)-3-(2-(((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯(0.37 g，0.64 mmol，59%產率)。*m/z* (ESI, +ve離子): 576.0 $(M+H)^+$。

【0622】 中間體NNNN：*rac*-3-(1-(3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1*H*-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。

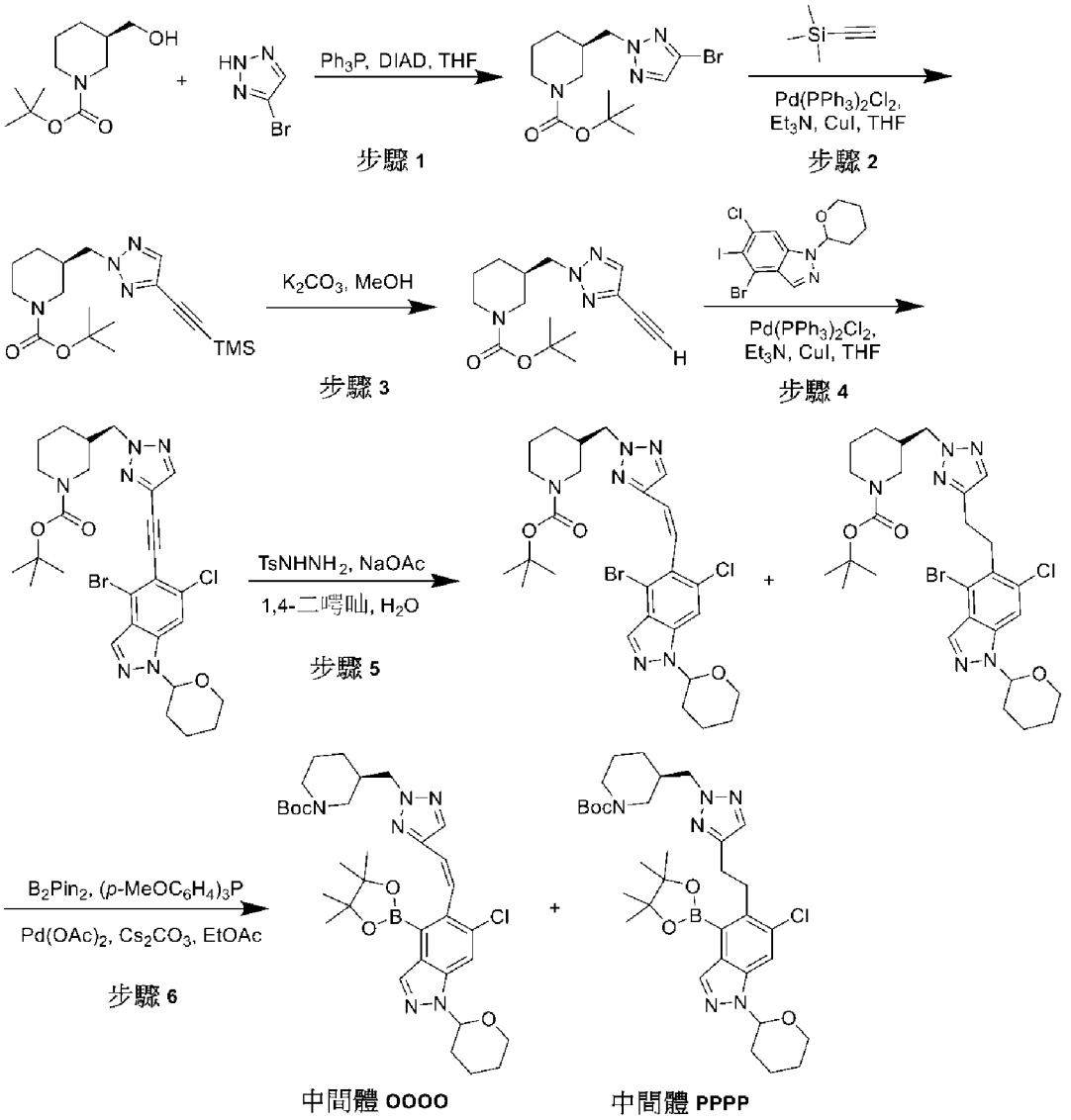


【0623】 步驟1. 4-甲基苯磺酸3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基酯。向250-mL圓底燒瓶中添加在2,2,2-三氟乙酸（0.1%在乙腈中，90 mL，0.79 mmol）中的5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（**中間體K**，0.97 g，1.9 mmol）。添加水（10 mL）並將反應混合物在室溫攪拌1 h，然後用飽和水性$NaHCO_3$和鹽水淬滅。將混合物用EtOAc萃取並將有機物經Na_2SO_4乾燥、濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷（20 mL）中，並依次添加三乙胺（1.1 mL，7.5 mmol）、4-甲基苯磺醯氯（1.08 g，5.65 mmol）和*N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺（46 mg，0.38 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌20 h。然後將反應混合物用水淬滅並將水層用CH_2Cl_2萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60% EtOAc洗脫）純化，以提供呈橙色油狀物的4-甲基苯磺酸3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基酯（0.66 g，1.20 mmol，63%產率）。*m/z* (ESI): 555.0 $(M+H)^+$。

【0624】 步驟2. *rac*-3-(1-(3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1*H*-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向8-mL小瓶中添加氫化鈉（60%分散在礦物油中）（54 mg，1.40 mmol）。在氮氣氣氛下在0°C，添加四氫呋喃（1.5 mL），隨後添加在四氫呋喃（1.5 mL）中的*rac*-3-(1*H*-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.18 g，0.72 mmol，愛尼米公司）。將混合物在0°C攪拌5 min，然後在0°C添加在四氫呋喃（1.5 mL）中的4-甲基苯磺酸3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基酯（0.37 g，0.67 mmol）。將混合物在N_2氣氛下在室溫攪拌22 h。將混合物藉由依次添加MeOH和飽和NH_4Cl溶液淬滅。將混合物完全濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60% EtOAc洗脫）純化，以得到呈無色油狀物的*rac*-3-(1-(3-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1*H*-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.31 g，0.48 mmol，72%產率）。*m/z* (ESI): 634.2 $(M+H)^+$。

【0625】 中間體OOOO和PPPP：(3*R*)-3-((4-((*Z*)-2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烯基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯和(3*R*)-3-((4-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



【0626】 步驟1. (*R*)-3-((4-溴-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向40-mL小瓶中添加在四氫呋喃（11 mL）中的(*E*)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙基酯（1.23 g，6.10 mmol）。依次添加三苯基膦（1.59 g，6.06 mmol）、(*R*)-3-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.19 g，5.51 mmol，安貝德公司）和4-溴-2*H*-1,2,3-三唑（0.82 g，5.51 mmol，安貝德公司）。將反應混合物在室溫攪拌3 h。將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*R*)-3-((4-溴-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.45 g，4.20 mmol，76%產率）。*m/z* (ESI): 366.7 $(M+Na)^+$

【0627】 步驟2. (*R*)-3-((4-((三甲基矽基)乙炔基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)

哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向20-mL微波小瓶中添加在甲苯（8.5 mL）中的(*R*)-3-((4-溴-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.45 g，4.20 mmol）、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)（0.22 g，0.32 mmol）和碘化亞銅(I)（60 mg，0.32 mmol）。將所得混合物用氮氣吹掃5 min，然後添加三乙胺（3.0 mL，21 mmol），隨後添加(三甲基矽基)乙炔（0.9 mL，6.3 mmol）。將混合物在微波中在85°C輻照4 h。冷卻至室溫後，將混合物濃縮並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用己烷中的0-40% EtOAc洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的(*R*)-3-((4-((三甲基矽基)乙炔基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.50 g，4.20 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI): 384.9 $(M+Na)^+$。

【0628】**步驟3. (*R*)-3-((4-乙炔基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**將(*R*)-3-((4-((三甲基矽基)乙炔基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.50 g，4.20 mmol）和碳酸鉀（2.90 g，21 mmol）在甲醇（23 mL）中的混合物在氮氣下在室溫攪拌1 h。將沈澱物濾出並將濾液真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*R*)-3-((4-乙炔基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.20 g，3.5 mmol，84%產率）。*m/z* (ESI): 313.0 $(M+Na)^+$。

【0629】**步驟4. (3*S*)-3-((4-((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙炔基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向40-mL微波小瓶中添加4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.44 g，3.27 mmol，覽博網路公司）、(*R*)-3-((4-乙炔基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.95 g，3.3 mmol）和碘化亞銅(I)（47 mg，0.25 mmol）。在氮氣下添加THF（6.5 mL），隨後添加三乙胺（2.3 mL，16 mmol）。將所得混合物用氮氣吹掃10 min並在微波中在65°C輻照15 h。冷卻至室溫後，將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（用DCM中的0-70% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(3*S*)-3-((4-

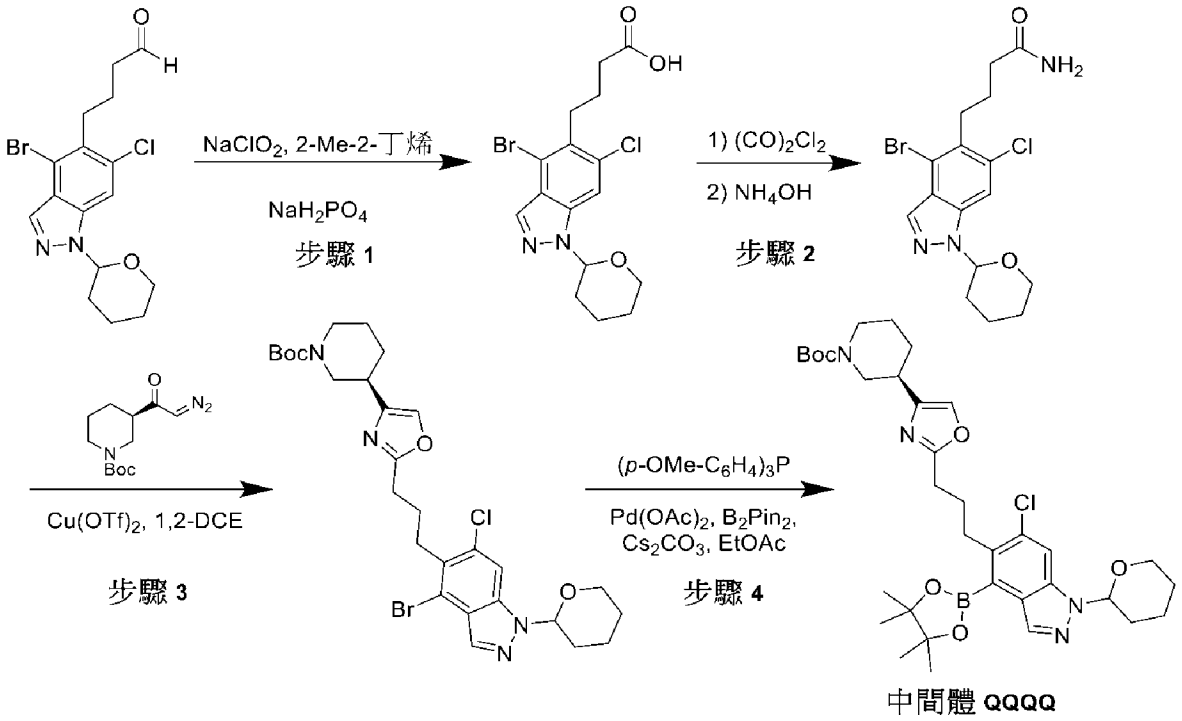
((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙炔基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.88 g，1.50 mmol，45%產率）。*m/z* (ESI): 546.5 (M-^{t}Bu+H)$^{+}$。

【0630】 **步驟5. (3*S*)-3-((4-((*Z*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烯基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯和(3*S*)-3-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向40-mL小瓶中添加在1,4-二噁烷（8 mL）中的(3*S*)-3-((4-((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙炔基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.47 g，0.78 mmol），添加對甲苯磺醯肼（2.90 g，15.6 mmol）並將混合物用氮氣脫氣10 min。將混合物在85°C攪拌，然後在8 h內藉由注射泵添加在水（8 mL）中的乙酸鈉（1.28 g，15.6 mmol）。將反應混合物在85°C再攪拌7 h。冷卻至室溫後，將混合物用飽和NaCl溶液稀釋並用EtOAc萃取。將有機層合併、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(3*S*)-3-((4-((Z)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烯基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯和(3*S*)-3-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯的9：1混合物（0.47 g，0.78 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI): 626.7, 628.7 (M+Na)$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.40 - 1.47 (m, 12 H) 1.65 (br d, *J*=11.82 Hz, 3 H) 1.80 (br s, 2 H) 2.30 (s, 4 H) 2.88 (s, 2 H) 3.80 (br s, 3 H) 4.23 (t, *J*=6.32 Hz, 2 H) 5.69 - 5.73 (m, 1 H) 6.63 (d, *J*=11.61 Hz, 1 H) 6.93 (d, *J*=11.60 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

【0631】 **步驟6. (3*R*)-3-((4-((*Z*)-2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烯基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲**

基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯和(3*R*)-3-((4-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向小瓶中裝入三(4-甲氧基苯基)膦（27 mg，0.078 mmol）、乙酸鈀（8.7 mg，0.039 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（0.24 g，0.93 mmol）、碳酸銫（0.38 g，1.16 mmol）、以及(3*S*)-3-((4-((*Z*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烯基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯和(3*S*)-3-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯的9 : 1混合物（0.47 g，0.78 mmol）和乙酸乙酯（1.5 mL）。將反應混合物用N_2鼓泡並加熱至80°C持續2.5 h。冷卻至室溫後，將混合物過濾並將殘餘物濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用DCM中的0-40% EtOAc洗脫）純化，以提供呈白色泡沫的(3*R*)-3-((4-((*Z*)-2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烯基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（**中間體OOOO**）和(3*R*)-3-((4-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（**中間體PPPP**）的9 : 1混合物（0.28 g，0.43 mmol，55%產率）。*m/z* (ESI): 652.7/654.7 $(M+H)^+$。

【0632】中間體QQQQ：(3*R*)-3-(2-(3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



【0633】 **步驟1. 4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁酸。**向40 mL小瓶中裝入在THF和三級丁醇（9 mL）中的4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛（0.61 g，1.60 mmol，**中間體WWW，步驟1**）。在0°C向其中添加在水（18 mL）中的2-甲基-2-丁烯（0.18 mL，1.6 mmol）和亞氯酸鈉（0.60 g，6.60 mmol）以及無水磷酸二氫鈉（0.19 g，1.60 mmol）。將反應混合物加溫至室溫並攪拌1 h。將反應混合物濃縮並溶於MeOH中且直接注入C18柱上（用5-100%乙腈 + 0.1% 甲酸/（水 + 0.1%甲酸）洗脫），以給出呈白色固體的4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁酸（0.38 g，0.95 mmol，60%產率）。*m/z* (ESI): 401.8 $(M+H)^+$。

【0634】 **步驟2. 4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醯胺。**向40 mL小瓶中裝入4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁酸（1.57 g，3.91 mmol），向其中滴加二氯甲烷（20 mL）、*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.03 mL，0.39 mmol）和草醯氯（2.3 mL，4.7 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌1.5 h。滴加水性氫氧化銨溶液（7.4 mL，59 mmol）。將反應混合物攪拌2.5 h並濃縮。

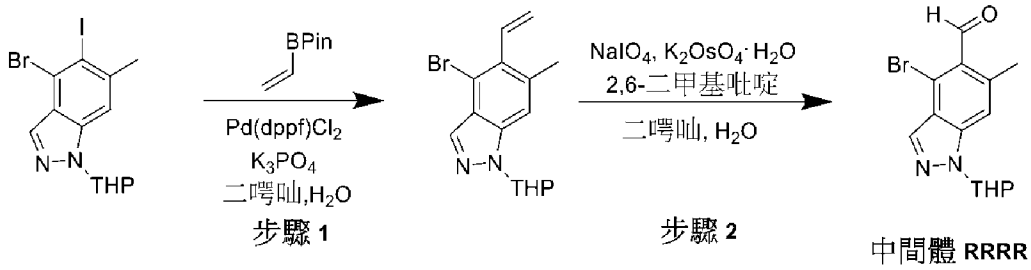
將殘餘物藉由使用C18柱的反相柱層析法（用5%-100%乙腈 + 0.1% 甲酸/（水 + 0.1%甲酸）洗脫）純化，以給出4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醯胺（0.40 g，1.00 mmol，26%產率）。*m/z* (ESI): 423.9 $(M+Na)^+$。

【0635】 **步驟3. (3*R*)-3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向20 mL小瓶中裝入4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醯胺（0.26 g，0.64 mmol）、三氟甲磺酸銅(II)（46 mg，0.13 mmol）、(3*R*)-3-(2-重氮乙醯基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.19 g，0.77 mmol，BenchChem公司）和1,2-二氯乙烷（6.5 mL）。將反應置於預熱的85°C熱板上並攪拌19 h。將反應同時重複4次併合並所有5次反應、過濾並濃縮。將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-80% 3 : 1 EtOAc/EtOH + 2%三乙胺洗脫），隨後藉由使用C18柱的反相柱層析法（用水 + 0.1%甲酸中的5%-100%乙腈 + 0.1%甲酸洗脫）純化，以給出呈黃色固體的(3*R*)-3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（98 mg，0.16 mmol，5%產率）。*m/z* (ESI): 607.9 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.94 - 8.05 (m, 1 H), 7.62 - 7.73 (m, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 5.61 - 5.76 (m, 1 H), 3.95 - 4.09 (m, 2 H), 3.71 - 3.91 (m, 2 H), 3.10 - 3.19 (m, 3 H), 2.90 - 3.06 (m, 3 H), 2.68 - 2.82 (m, 1 H), 2.42 - 2.57 (m, 1 H), 1.97 - 2.23 (m, 6 H), 1.41 - 1.52 (m, 12 H), 1.21 - 1.37 (m, 2 H)。

【0636】 **步驟4. (3*R*)-3-(2-(3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向20 mL小瓶中裝入(3*R*)-3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（96 mg，0.16 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（48 mg，0.19 mmol）、三(4-甲氧基苯基)膦（5.6 mg，0.016 mmol）、乙酸鈀（1.8 mg，7.90 μmol）、碳酸

銫（77 mg，0.24 mmol）和乙酸乙酯（1.5 mL）。將反應混合物用氮氣鼓泡，然後加熱至80°C持續3.5 h。冷卻至室溫後，將反應用乙酸乙酯稀釋、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-70% EtOAc洗脫）純化，以給出呈黃色固體的(3*R*)-3-(2-(3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯(44 mg，0.067 mmol，43%產率）。*m/z* (ESI): 655.0 $(M+H)^+$。

【0637】 中間體RRRR：4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-甲醛。

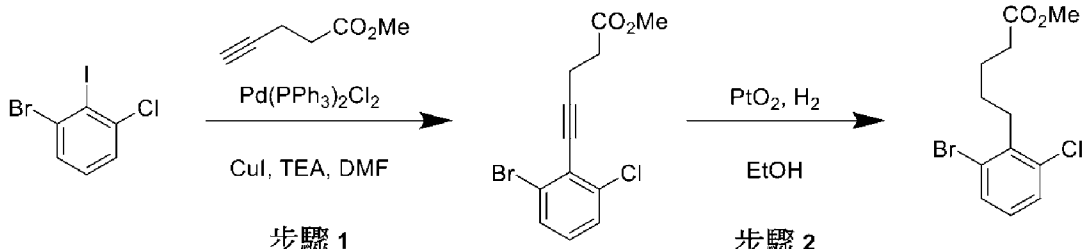


【0638】 步驟1. 4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-乙烯基-1*H*-吲唑。在N_2下，向4-溴-5-碘-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（40 g，95 mmol）在二噁烷（1 L）和水（125 mL）中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（14.6 g，95 mmol）、K_3PO_4（70.5 g，332 mmol）和$Pd(dppf)Cl_2$（6.95 g，9.5 mmol）。將所得混合物在氮氣下在100°C攪拌12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的10%-20% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-乙烯基-1*H*-吲唑（20 g，62 mmol，65%產率）。

【0639】 步驟2. 4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-甲醛。在室溫，向4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-乙烯基-1*H*-吲唑（30 g，93 mmol）、2,6-二甲基吡啶（20.0 g，187 mmol）、K_2OsO_4（3.74 g，9.34 mmol）在1,4-二噁

吡（830 mL）和水（200 mL）中的混合物中分批添加$NaIO_4$（60.0 g，280 mmol）。將反應混合物在50°C攪拌4 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的10%-20% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈白色固體的4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-甲醛（17 g，53 mmol，56%產率）。*m/z* (ESI): 322.9/325.0 $(M+H)^+$。

【0640】 **中間體SSSS：5-(2-溴-6-氯苯基)戊酸甲基酯。**

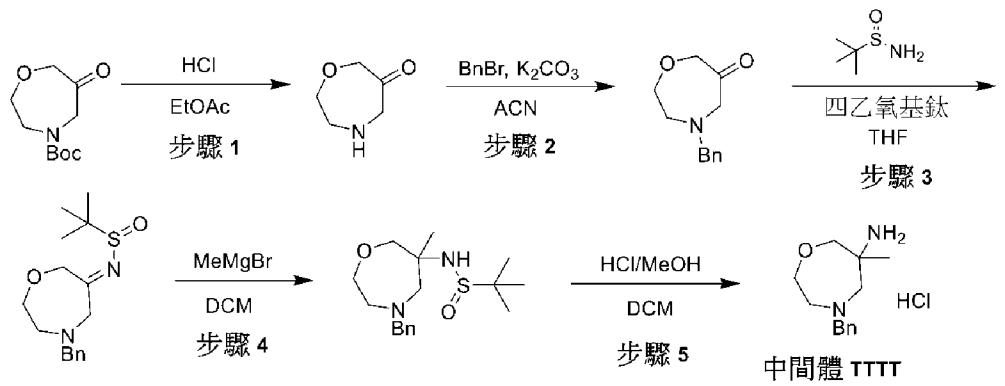


【0641】 **步驟1. 5-(2-溴-6-氯苯基)戊-4-炔酸甲基酯。**向小瓶中裝入1-溴-3-氯-2-碘苯（1.00 g，3.15 mmol，合成公司）、戊-4-炔酸甲基酯（1.1 mL，9.5 mmol，安貝德公司）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（6.5 mL），然後用氮氣脫氣15 min。添加雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)（111 mg，0.16 mmol）、三乙胺（4.4 mL，31.5 mmol）和碘化亞銅（18 mg，0.095 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌90 h，然後用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機相用0.5 N HCl、水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗材料溶解於DMSO（2 mL）中並注入C18柱（用20 min內5%-100%（0.1%甲酸MeCN）/（0.1%甲酸水）梯度洗脫）中。將所需級分鹼化、用EtOAc萃取並在減壓下濃縮，以提供呈橙色油狀物的5-(2-溴-6-氯苯基)戊-4-炔酸甲基酯（626 mg，2.08 mmol，66%產率）。*m/z* (ESI): 301.0/303.0 $(M+H)^+$。

【0642】 **步驟2. 5-(2-溴-6-氯苯基)戊酸甲基酯。**向250-mL反應器管中裝入5-(2-溴-6-氯苯基)戊-4-炔酸甲基酯（0.63 g，2.07 mmol）和氧化鉑(IV)（47 mg，0.21 mmol）。將容器用氮氣吹掃，然後裝入乙醇（10 mL）。將容器用氫氣加壓

至40 psi、密封並在室溫攪拌16 h。將反應排氣，然後通過矽藻土塞過濾。將濾餅用EtOAc漂洗並將有機相濃縮，以提供呈黃色油狀物的5-(2-溴-6-氯苯基)戊酸甲基酯（0.59 g，1.93 mmol，93%產率）。*m/z* (ESI): 644.8/646.8 $(M+Na)^+$。

【0643】 中間體TTTT：4-苄基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-胺鹽酸鹽。



【0644】 步驟 1. 1,4-氧氮雜環庚烷-6-酮鹽酸鹽。將 6-側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（6.50 g，30.2 mmol）在 HCl/EtOAc（4 M，40 mL，160 mmol）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃。將混合物在室溫攪拌 1 h，然後在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體的 1,4-氧氮雜環庚烷-6-酮鹽酸鹽（4 g，粗品）。

【0645】 步驟2. 4-苄基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-酮。向1,4-氧氮雜環庚烷-6-酮鹽酸鹽（3.8 g，25 mmol）、K_2CO_3（6.93 g，50.1 mmol）在乙腈（20 mL）中的混合物中添加(溴甲基)苯（5.14 g，30.1 mmol）。將反應混合物用N_2吹掃，然後在40°C攪拌2 h。將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的5%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的4-苄基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-酮（3.8 g，18.5 mmol，74%產率）。

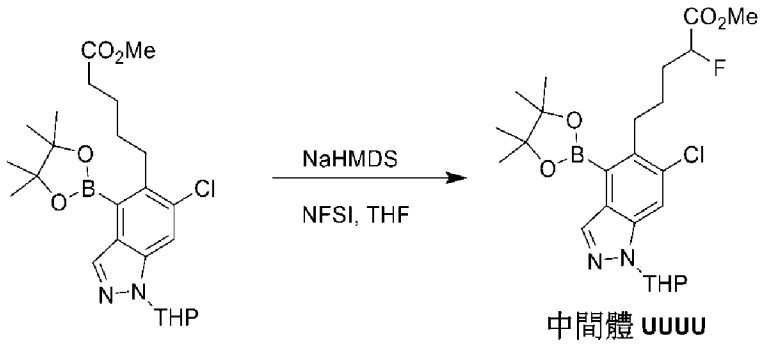
【0646】 步驟3. (*Z*)-*N*-(4-苄基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。將4-苄基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-酮（2.00 g，9.74 mmol）、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（1.42 g，11.7 mmol）、四乙氧基鈦（4.45 g，19.5 mmol）在四氫呋喃（40 mL）中的混合物脫氣並用N_2吹掃。將混合物在室溫攪拌10 h並藉由添加水

淬滅。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的10%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的(*Z*)-*N*-(4-苄基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（1.50 g，4.86 mmol，50%產率）。

【0647】 **步驟4. *N*-(4-苄基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**。在0°C，向(*Z*)-*N*-(4-苄基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（1.50 g，4.86 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的溶液中緩慢添加MeMgBr（3 M在DCM中，9.7 mL，29.1 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌12 h，然後藉由添加水淬滅並用二氯甲烷萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠製備型TLC（用石油醚中的50%乙酸乙酯洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的*N*-(4-苄基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（0.78 g，2.4 mmol，49%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.31 - 7.34 (m, 5 H), 4.24 (s, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 3.57 - 3.79 (m, 5 H), 2.80 - 2.87 (m, 1 H), 2.68 (s, 2 H), 2.50 - 2.55 (m, 1 H), 1.15 (s, 3 H), 1.11 (s, 9 H)。

【0648】 **步驟5. 4-苄基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-胺鹽酸鹽**。向*N*-(4-苄基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（0.10 g，0.31 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的混合物中添加HCl（4 M在MeOH中，2.5 mL，10 mmol）並用N_2吹掃。將反應混合物在室溫攪拌12 h並在減壓下濃縮，以給出呈白色固體的4-苄基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-胺鹽酸鹽（50 mg，0.23 mmol，74%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7.73 (s, 2 H), 7.52 (t, *J*=5.2 Hz, 3 H), 4.55 - 4.65 (m, 1 H), 4.40 - 4.50 (m, 1 H), 4.05 - 4.25 (m, 2 H), 3.90 - 4.00 (m, 1 H), 3.85 - 3.90 (m, 1 H), 3.55 - 3.75 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.18 (s, 1 H), 1.16 (s, 1 H)。

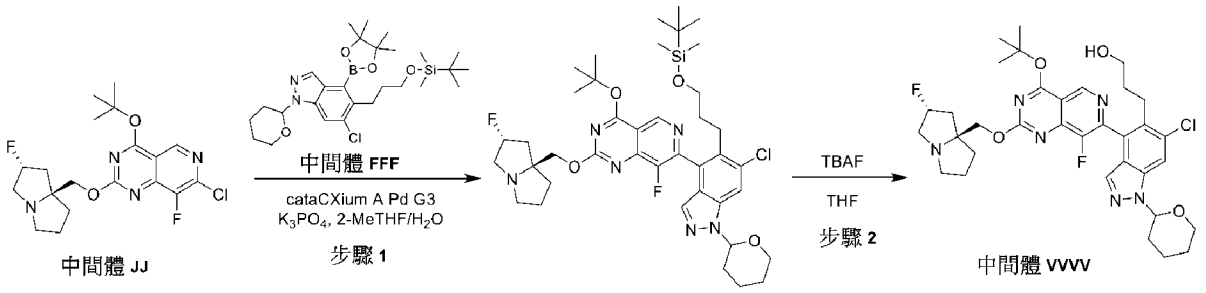
【0649】 **中間體UUUU：5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-氟戊酸甲基酯。**



中間體 UUUU

【0650】在 N_2 下在-78°C，向 5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯（**中間體 LL**，25 g，52.4 mmol）在四氫呋喃（200 mL）中的溶液中滴加 NaHMDS（1 M 在 THF 中，115 mL，115 mmol）。將溶液在 N_2 下在-78°C 攪拌 1 h。然後在-78°C 在 15 分鐘內將 NFSI（28.9 g，92 mmol）在四氫呋喃（200 mL）中的溶液滴加到上述混合物中。將混合物在-78°C 攪拌 2 h。將反應混合物在室溫藉由添加水淬滅並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法(用石油醚中的 1%-20%乙酸乙酯洗脫)，隨後藉由 MPLC（中性條件；柱：固定相：15 μm Luna C18，70 mm ID x 310 mm 長度 (720G)，溶劑系統：A：H_2O；B：ACN，梯度（B 的百分比）：60%-80%）純化，以給出呈黃色油狀物的 5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-氟戊酸甲基酯（15.6 g，31.6 mmol，65%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.36 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 5.66 (dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, 1 H), 4.90 - 5.05 (m, 1 H), 3.97 - 4.02 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.67 - 3.77 (m, 1 H), 3.15 - 3.24 (m, 2 H), 2.47 - 2.56 (m, 1 H), 2.10 - 2.16 (m, 1 H), 1.96 - 2.06 (m, 3 H), 1.66 - 1.79 (m, 5 H), 1.41 (s, 12 H)。*m/z* (ESI): 495.2/497.2 $(M+H)^+$。

【0651】中間體VVVV：3-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇。

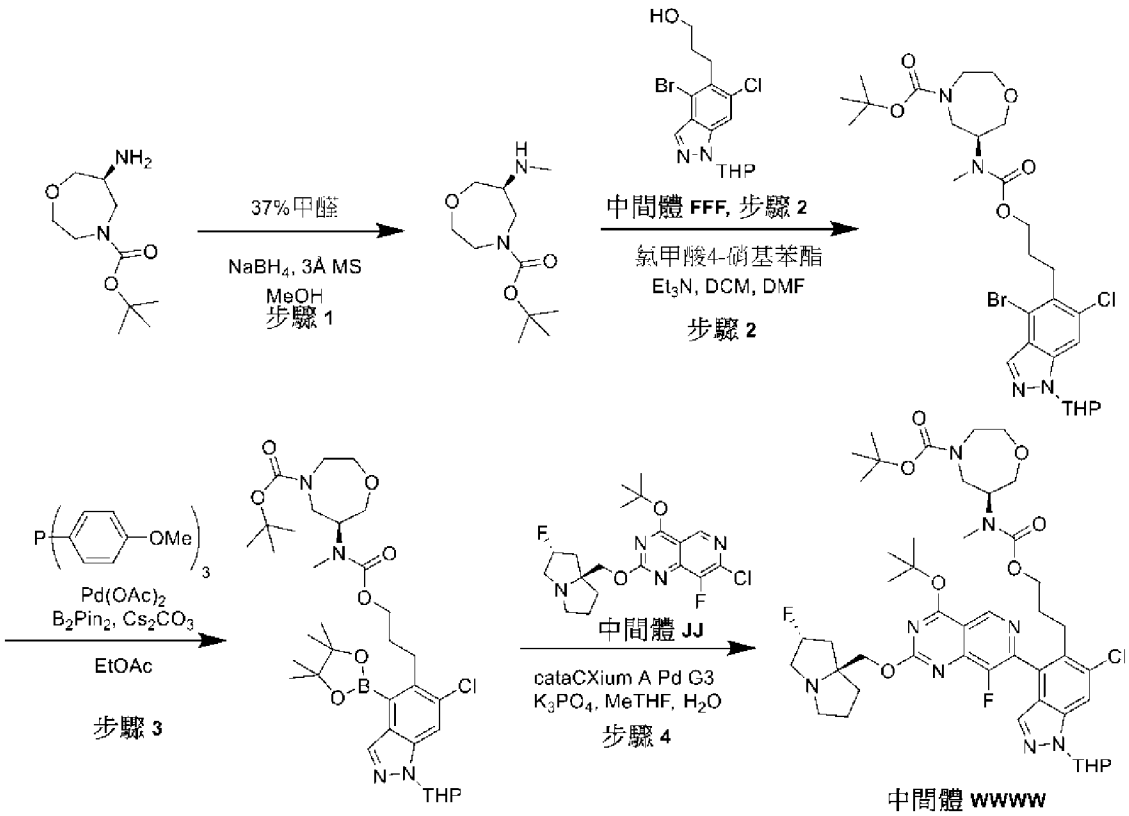


【0652】**步驟1. 4-(*三級丁氧基*)-7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。**向小瓶中裝入磷酸三鉀（0.54 g，2.54 mmol）、cataCXium A Pd G3（93 mg，0.13 mmol）、5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（0.45 g，0.85 mmol，**中間體FFF**）、4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.35 g，0.85 mmol，**中間體JJ**）、水（0.5 mL）和2-甲基四氫呋喃（4.5 mL）。將反應混合物加熱至80°C持續1.5 h。冷卻至室溫後，將粗材料藉由矽膠柱層析法（用0-80%（2% Et_3N 3 : 1 EtOAc : EtOH）/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色薄膜的4-(*三級丁氧基*)-7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.40 g，0.51 mmol，60%產率）。*m/z* (ESI): 785.3 $(M+H)^+$。

【0653】**步驟2. 3-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇。**向壓力釋放小瓶中添加在四氫呋喃（5 mL）中的4-(*三級丁氧基*)-7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.40 g，0.51 mmol）。然後添加四丁基氟化銨溶液（1.0 M在THF中，0.77 mL，0.77 mmol）並將反應在室溫攪拌16 h。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用

庚烷中的0-100% [3 : 1 EtOAc : EtOH]，含2% Et_3N梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的3-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（0.18 g，0.27 mmol，53%產率）。*m/z* (ESI): 671.3 $(M+H)^+$。

【0654】 **中間體WWWW：(6*S*)-6-((3-(4-(4-(三級丁氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)(甲基)胺基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**



【0655】 **步驟1. (*S*)-6-(甲基胺基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**將(*S*)-4-Boc-6-胺基-[1,4]氧氮雜環庚烷（1.00 g，4.62 mmol，傑達維藥物實驗室公司）添加至甲醛（37%溶液）（0.44 mL，4.39 mmol）在MeOH（20 mL）中的溶液中，其含有3Å MS。將混合物在室溫攪拌72 h。添加硼氫化鈉（0.28 g，7.4 mmol）並將混合物攪拌30 min。將反應藉由添加1 N NaOH淬滅並用DCM萃取。將有機

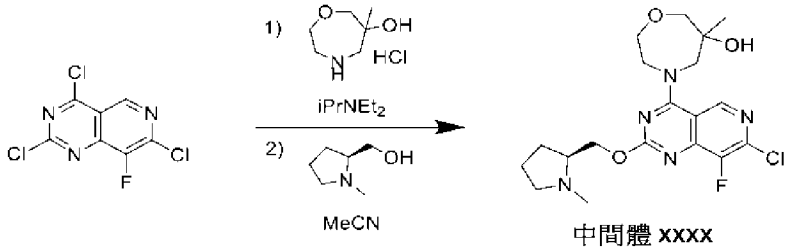
萃取物用飽和NaCl洗滌並經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。*m/z* (ESI): 231.2 $(M+H)^+$。

【0656】 **步驟2. (6*S*)-6-(((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**在0°C，向3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（0.30 g，0.80 mmol，**中間體FFF，步驟2**）和三乙胺（0.21 mL，1.46 mmol）在DCM（2.5 mL）中的攪拌溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯（0.19 g，0.95 mmol）。將反應混合物加溫至室溫並攪拌1 h。向反應中添加DMF和(*S*)-6-(甲基胺基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.46 g，2.01 mmol）並將反應在40°C攪拌2 h。將反應混合物在水與乙酸乙酯之間分配。將有機層分離、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc洗脫）純化，以得到呈無色油狀物的(6*S*)-6-(((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.30 g，0.48 mmol，65%產率）。*m/z* (ESI): 651.0 $(M+Na)^+$。

【0657】 **步驟3. (6*S*)-6-(((3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**向小瓶中裝入三(4-甲氧基苯基)膦（20 mg，0.056 mmol）、乙酸鈀（6 mg，0.028 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（0.17 g，0.68 mmol）、碳酸銫（0.28 g，0.85 mmol）、(6*S*)-6-(((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.36 mg，0.56 mmol）和乙酸乙酯（2.5 mL）。將反應混合物用N_2鼓泡並加熱至80°C持續6 h。冷卻至室溫後，將反應混合物通過注射器過濾器，將濾液濃縮並將粗品不經進一步純化即直接用於下一步驟。*m/z* (ESI): 677.3 $(M+H)^+$。

【0658】 **步驟4. (6*S*)-6-(((3-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**向小瓶中裝入磷酸三鉀（0.36 g，1.67 mmol）、cataCXium A Pd G3（61 mg，0.084 mmol）、(6*S*)-6-(((3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.38 g，0.56 mmol）、4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.23 g，0.56 mmol，**中間體JJ**）、水（0.2 mL）和2-甲基四氫呋喃（2 mL）。將反應混合物加熱至80°C持續2 h。冷卻至室溫後，將混合物用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用0-80%（3 : 1 EtOAc : EtOH，含2% Et_3N）/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的(6*S*)-6-(((3-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.19 g，0.21 mmol，37%產率）。*m/z* (ESI): 927.4 $(M+H)^+$。

【0659】 **中間體XXXX：4-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**

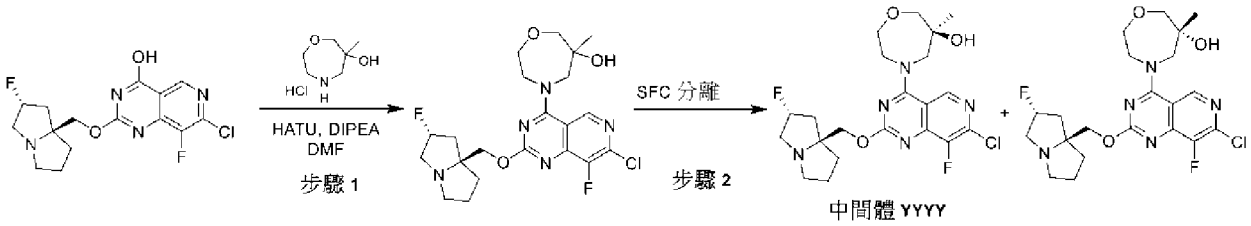


中間體 XXXX

【0660】 以與**中間體 W** 的**步驟 1** 類似的方式，使用 6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽（CAS 編號：1823315-50-9，安貝德公司）和(2*S*)-1-甲基-2-吡咯

啶甲醇（CAS 編號：34381-71-0，西格瑪奧德里奇公司）合成。產率：80%。*m/z* (ESI): 426.0 $(M+H)^+$。

【0661】 中間體YYYY：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



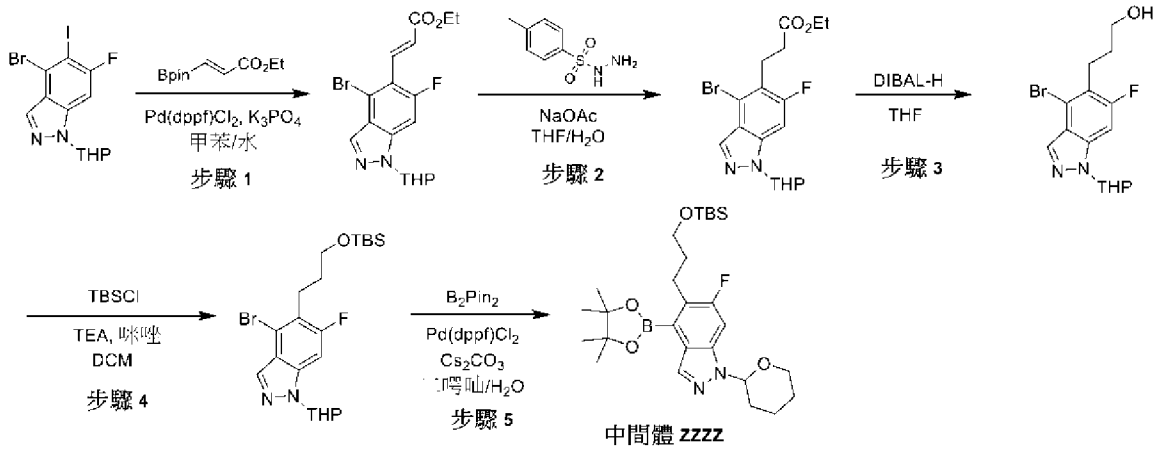
【0662】 步驟1. 4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。向7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（20.0 g，56.1 mmol，**中間體Z**）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（300 mL）中的溶液中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（36.2 g，280 mmol）和HATU（32.0 g，84 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌15 min。然後添加6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽（9.40 g，56.1 mmol）。將混合物在室溫攪拌10 h。四個批次平行進行。將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗產物藉由反相MPLC（梯度H_2O 30%-60% 30 min至60%-60% 30 min）純化，以給出呈黃色固體的4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（58 g，123 mmol，55%產率）。*m/z* (ESI): 470.0 $(M+H)^+$。

【0663】 步驟2. (*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。將4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（87.0 g，185 mmol）藉由SFC（條件：0.1%$NH_3.H_2O$ IPA，開始B 35%，結束B 35%，梯度時間（min）4.5 100%B保持時間（min）流

速（mL/min）200 進樣10 HPLC 96）分離，以給出峰1作為呈棕色固體的(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（28.9 g，61.6 mmol，33%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.31 (s, 1H), 5.20 - 5.34 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.33 - 4.35 (m, 1H), 4.15 - 4.22 (m, 2H), 3.98 - 4.14 (m, 3H), 3.90 - 3.94 (m, 1H), 3.70 - 3.75 (m, 1H), 3.52 - 3.54 (m, 2H), 3.08 - 3.09 (m, 2H), 3.01 - 3.07 (m, 1H), 2.75 - 2.80 (m, 1H), 2.20 - 2.24 (m, 1H), 1.98 - 2.11 (m, 2H), 1.76 - 1.85 (m, 3H), 1.13 (s, 3H)。^{19}F NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm -136.84 (s), -172.13 (s)。*m/z* (ESI): 470.1 $(M+H)^+$。

【0664】 還獲得峰2作為呈棕色固體的(*R*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（26.9 g，57.3 mmol，31%產率）。

【0665】 中間體ZZZZ：5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。



【0666】 步驟1. (*E*)-3-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5基)丙烯酸乙基酯。向4-溴-6-氟-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（10.0 g，23.5 mmol）在甲苯（300 mL）和水（30 mL）中的溶液中依次添加K_3PO_4（14.9 g，70.6 mmol）、(*E*)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)丙烯酸乙基酯（6.91 g，30.6 mmol）和Pd(dppf)Cl_2（1.72 g，2.35 mmol）。然後將混合物在N_2下在100°C攪拌

12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的2%-5%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈白色固體的(*E*)-3-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5基)丙烯酸乙基酯（4.83 g，12.2 mmol，52%產率）。*m/z* (ESI): 397.1/399.1 $(M+H)^+$。

【0667】 **步驟 2. 3-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙酸乙基酯**。向(*E*)-3-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5 基)丙烯酸乙基酯（9.00 g，22.7 mmol）在四氫呋喃（180 mL）和水（180 mL）中的溶液中依次添加 NaOAc（7.43 g，91.0 mmol）和 4-甲基苯磺醯肼（12.7 g，68.0 mmol）。將混合物在 80°C 攪拌 12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 2%-10%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈棕色油狀物的 3-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙酸乙基酯（8.68 g，21.75 mmol，96%產率）。

【0668】 **步驟3. 3-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇**。在0°C，向3-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙酸乙基酯（9.0 g，22.5 mmol）在四氫呋喃（90 mL）中的溶液中滴加DIBAL-H（1 M在THF中，67.6 mL，67.6 mmol）。將所得混合物在0°C攪拌2 h。將反應混合物藉由添加水淬滅，然後用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的3%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈棕色油狀物的3-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（7.71 g，21.6 mmol，96%產率）。

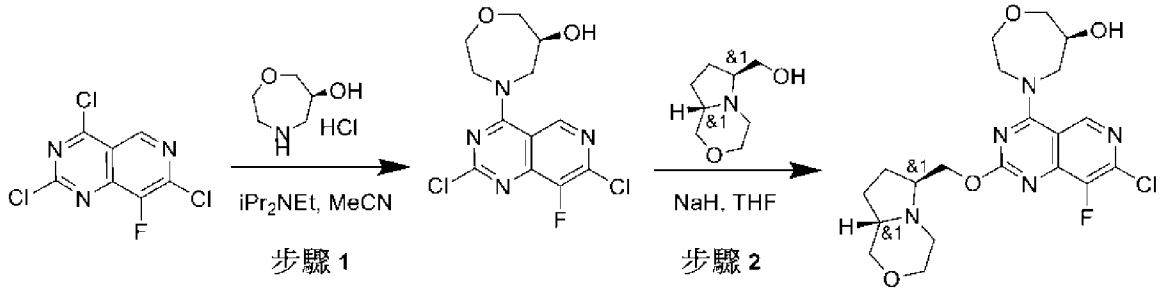
【0669】 **步驟4. 4-溴-5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑**。向3-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙

烷-1-醇（10.0 g，28.0 mmol）在二氯甲烷（200 mL）中的溶液中依次添加TBS-Cl（6.33 g，42.0 mmol）、咪唑（3.81 g，56.0 mmol）和TEA（5.5 mL，39 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌12 h。將反應混合物用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-2%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，得到呈棕色油狀物的4-溴-5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（12.17 g，25.83 mmol，93%產率）。

【0670】 **步驟5. 5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**在N_2下，向4-溴-5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（7.00 g，14.9 mmol）在1,4-二噁烷（70 mL）中的溶液中添加在水（7 mL）中的雙(皮那醇合)二硼（18.9 g，74.2 mmol）和Cs_2CO_3（14.5 g，44.5 mmol）。然後在N_2下一次性添加$Pd(dppf)Cl_2$（1.09 g，1.49 mmol）。然後將混合物在120°C攪拌5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗產物藉由反相MPLC（0.1% $NH_3•H_2O$）純化，以給出呈棕色油狀物的5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（7.00 g，13.5 mmol，90%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.48 - 2.25 (m, 1H), 1.70 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.60 (m, 3H), 1.59 - 1.57 (m, 2H), 1.36 (s, 12H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。^{19}F NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm -118.79 (s)。*m/z* (ESI): 519.4 $(M+H)^+$。

【0671】 **中間體BA：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-**

***c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**

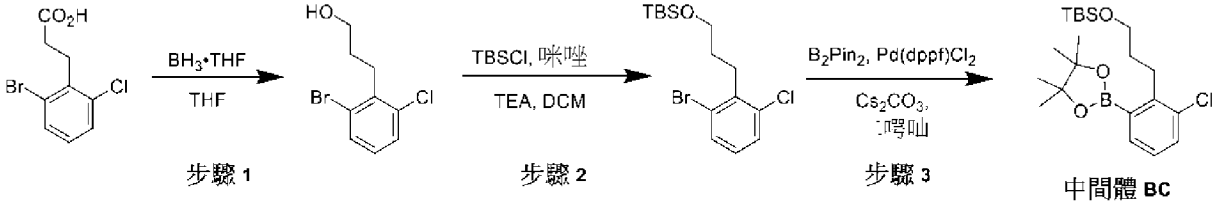


【0672】 **步驟1. (*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**向100-mL圓底燒瓶中添加在乙腈（40 mL）中的2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（2.00 g，7.92 mmol，愛尼米公司）、(*S*)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽（1.28 g，8.32 mmol）。將混合物冷卻至0°C，然後添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（5.5 mL，31.7 mmol）。將反應混合物攪拌15 min，同時加溫至室溫。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-80% EtOAc洗脫）純化，以產生(*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（1.01 g，3.03 mmol，38%產率）。*m/z* (ESI): 333.0 $(M+H)^+$。

【0673】 **步驟2. (*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇**。向40-mL小瓶中添加在四氫呋喃（14 mL）中的[順式-3,4,6,7,8,8a-六氫-1h-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基]甲醇（0.47 g，2.97 mmol，斯諾瓦托公司）。將混合物冷卻至0°C，添加氫化鈉（60%在礦物油中、0.12 g，2.97 mmol）。將反應混合物攪拌15 min，同時加溫。然後添加(*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.90 g，2.7 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌1 h。將反應藉由添加飽和NH_4Cl淬滅並濃縮。將混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-75% 3：1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以產生(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-

6-醇（0.42 g，0.93 mmol，35%產率）。*m/z* (ESI): 454.0 $(M+H)^+$。

【0674】 **中間體BC：*三級丁基*(3-(2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙氧基)二甲基矽烷。**



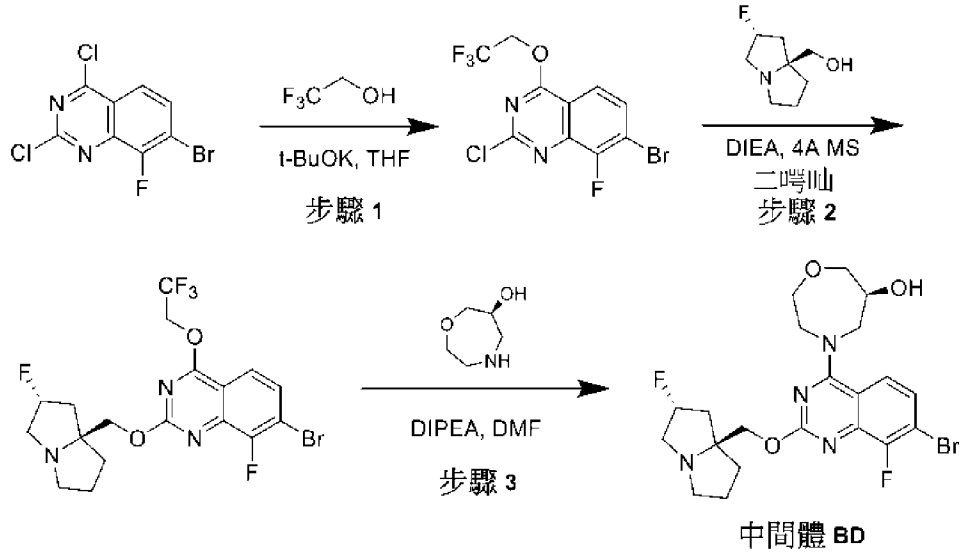
【0675】 **步驟 1. 3-(2-溴-6-氯苯基)丙烷-1-醇**。在 0°C，向 3-(2-溴-6-氯苯基)丙酸（8.00 g，30.4 mmol）在四氫呋喃（80 mL）中的混合物中滴加 BH_3•THF（42.5 mL 1 M 溶液，42.5 mmol）。將反應混合物在 0°C 攪拌 2 h，然後在 0°C 藉由添加 20 mL MeOH 淬滅。將反應混合物在 0°C 攪拌 0.5 h。隨後在室溫攪拌 0.5 h，然後用 H_2O 稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 1%-33%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的 3-(2-溴-6-氯苯基)丙烷-1-醇（6.60 g，26 mmol，87%產率）。*m/z* (ESI): 250.2/252.2 $(M+H)^+$。

【0676】 **步驟 2. (3-(2-溴-6-氯苯基)丙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷**。在 0°C，向 3-(2-溴-6-氯苯基)丙烷-1-醇（6.6 g，26 mmol）和 1*H*-咪唑（3.60 g，52.9 mmol）在二氯甲烷（70 mL）中的混合物中添加 TBSCl（5.98 g，39.7 mmol）和 TEA（5.2 mL，37 mmol）。在 0°C 攪拌 1 h 後，將反應混合物用 H_2O 稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 0.5%-1%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以得到呈黃色油狀物的(3-(2-溴-6-氯苯基)丙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷（7.50 g，20.6 mmol，78%產率）。*m/z* (ESI): 364.2/366.2 $(M+H)^+$。

【0677】 **步驟3. *三級丁基*(3-(2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙氧基)二甲基矽烷**。向(3-(2-溴-6-氯苯基)丙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽

烷（1.00 g，2.75 mmol）、Cs_2CO_3（2.69 g，8.25 mmol）和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（3.49 g，13.7 mmol）在1,4-二噁烷（80 mL）中的混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$（0.20 g，0.28 mmol）。將反應混合物在120°C攪拌4 h。冷卻至室溫後，將反應用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-10%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的*三級丁基* (3-(2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙氧基)二甲基矽烷（1.00 g，2.43 mmol，89%產率）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7.66 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.11 (t, *J*=7.6 Hz 1 H), 3.73 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H), 3.03 - 3.17 (m, 2 H), 1.72 - 1.83 (m, 2 H), 1.35 (s, 12 H), 0.92 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H)。*m/z* (ESI): 284.3 $(M+H)^+$。

【0678】 中間體BD：(*S*)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



【0679】 步驟 1. 7-溴-2-氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉。在 N_2 下在-65°C，向 7-溴-2,4-二氯-8-氟喹唑啉（10.0 g，33.8 mmol）在四氫呋喃（150 mL）中的溶液中緩慢添加 2,2,2-三氟乙烷-1-醇（3.21 g，32.1 mmol）和 *t*-BuOK（1 M 在 THF 中，32.1 mL，32.1 mmol）的混合溶液。將混合物在-65°C 攪拌 3 h。加

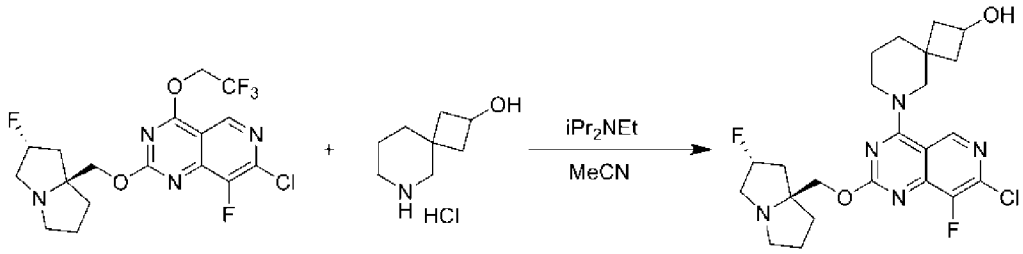
溫至室溫後，將殘餘物用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物與石油醚在 25°C 一起研磨 60 min。將懸浮液過濾並將濾餅在減壓下濃縮，以給出呈白色固體的 7-溴-2-氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉（9.50 g，26.5 mmol，78%產率）。

【0680】 **步驟2. 7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉**。向7-溴-2-氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉（10.0 g，27.8 mmol）在1,4-二噁烷（75 mL）中的溶液中添加((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（6.20 g，38.9 mmol）、DIPEA（75 mL，83 mmol）和4A MS（0.5 g）。將混合物在120°C攪拌10 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-10%乙酸乙酯梯度洗脫）純化。將粗產物藉由與MTBE（20 mL）在室溫一起研磨1 h進一步純化。將懸浮液過濾並將濾餅在減壓下濃縮，以給出呈白色固體的7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉（5.10 g，10.6 mmol，38%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 7.71 - 7.78 (m, 2H), 5.22 - 5.36 (m, 3H), 4.09 - 4.21 (m, 2H), 3.03 - 3.12 (m, 3H), 2.83 - 2.99 (m, 1H), 1.95 - 2.15 (m, 3H), 1.79 - 1.86 (m, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm -72.10 (s, 3F), -119.82 (s, 1F), -172.17 (s, 1F)。*m/z* (ESI): 482.1/484.0 $(M+H)^+$。

【0681】 **步驟3. (*S*)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇**。向40-mL小瓶中裝入*N*,*N*-二異丙基乙胺（4.4 mL，25 mmol）、(*S*)-[1,4]氧氮雜環庚烷-6-醇（1.33 g，11.4 mmol，傑達維藥物實驗室公司）、7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉（3.05 g，6.32 mmol）和DMF（20 mL）。將反應在100°C攪拌24 h。添加水和DCM。將有機層分離、經Na_2SO_4乾燥、過濾並

濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-80% 3 : 1 EtOAc : EtOH，含2% Et_3N梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色固體的(*S*)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（1.30 g，2.60 mmol，41%產率）。*m/z* (ESI): 499.1 $(M+H)^+$。

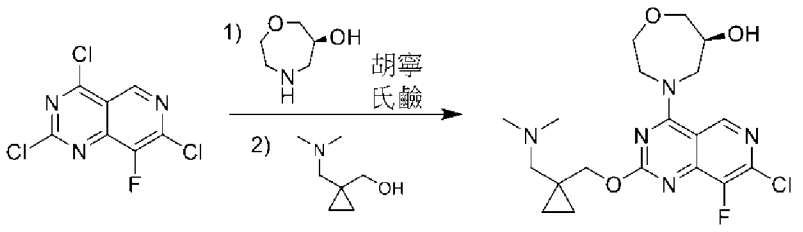
【0682】 中間體BE：6-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。



中間體 BE

【0683】 向20 mL小瓶中裝入7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.50 g，1.14 mmol，**中間體AA**的**步驟2**）、*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.78 mL，4.56 mmol）和乙腈（4.5 mL）。向其中添加6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇鹽酸鹽（0.20 g，1.14 mmol，安貝德公司）並將反應混合物在50°C攪拌1 h。冷卻至室溫後，將混合物濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-85% 3 : 1 EtOAc : EtOH，含2%三乙胺梯度洗脫）純化，以給出呈白色固體的6-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇（0.33 g，0.69 mmol，60%產率）。*m/z* (ESI): 480.0 $(M+H)^+$。

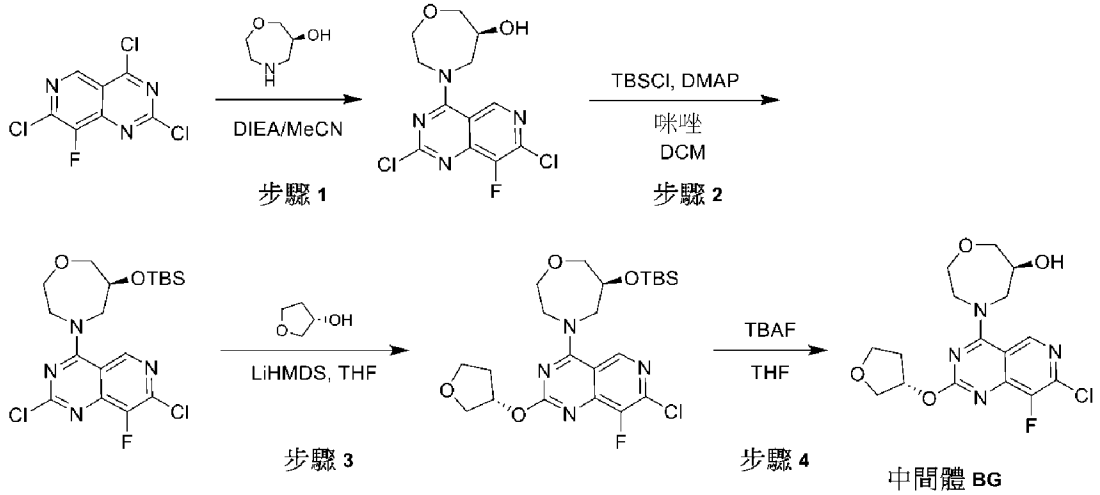
【0684】 中間體BF：(*S*)-4-(2-氯-7-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



中間體 BF

【0685】 向20 mL小瓶中裝入2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.75 g，2.97 mmol，愛尼米公司）、*N*,*N*-二異丙基乙胺（2.0 mL，11.9 mmol）和乙腈（15 mL）。將內容物冷卻至0°C並添加(*S*)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.35 g，2.97 mmol）。將混合物在室溫攪拌15 min，然後添加(1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲醇（0.38 mL，3.0 mmol）並將反應加熱至80°C持續16 h。冷卻至室溫後，將反應濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-85% 3：1 EtOAc：EtOH +2%三乙胺洗脫），隨後藉由使用C18柱的反相柱層析法（用水＋0.1%甲酸中的5%-100%乙腈＋0.1%甲酸洗脫）純化，以給出呈白色固體的(*S*)-4-(2-氯-7-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.17 g，0.4 mmol，13%產率）。*m/z* (ESI): 426.0 $(M+H)^+$。

【0686】 中間體BG：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



中間體 BG

【0687】 步驟1. (*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.96 g，7.76 mmol，愛尼米公

司）在乙腈（8 mL）中的攪拌溶液中添加(*S*)-[1,4]氧氮雜環庚烷-6-醇（1.00 g，8.54 mmol，傑達維藥物實驗室公司）和DIEA（4.1 mL，23.3 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌1 h。將粗反應混合物濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-70%（3 : 1 EtOAc/EtOH + 2% TEA）梯度洗脫）純化，以產生呈淡黃色固體的(*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（1.9 g，5.70 mmol，74%產率）。*m/z* (ESI): 333.1 $(M+H)^+$。

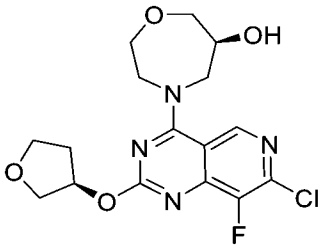
【0688】 **步驟2. (*S*)-6-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷。**將(*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（1.2 g，3.6 mmol）、TBSCl（0.65 g，4.32 mmol）、咪唑（0.61 g，9.01 mmol）和DMAP（0.044 mg，0.36 mmol）在二氯甲烷（18 mL）中的混合物在室溫攪拌16 h。然後將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅。分離各層，並將水層用DCM萃取。將合併的有機層用Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用0-20% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以得到呈無色油狀物的(*S*)-6-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷（0.95 g，2.12 mmol，59%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 447.0 $(M+H)^+$。

【0689】 **步驟3. (*S*)-6-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷**。在0°C，向(*S*)-3-羥基四氫呋喃（0.19 g，2.12 mmol）在四氫呋喃（3.5 mL）中的攪拌溶液中滴加雙(三甲基矽基)醯胺鋰（1 M在THF中，2.2 mL，2.2 mmol）。10 min後，添加(*S*)-6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷（0.48 g，1.06 mmol）在四氫呋喃（2 mL）中的懸浮液。將反應混合物加溫至室溫過夜。將揮發物在減壓下除去並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60%（3 : 1 EtOAc : EtOH + 2% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色

油狀物的(*S*)-6-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷（0.53 g，1.06 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 499.0 $(M+H)^+$。

【0690】 **步驟 4. (*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**向(*S*)-6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷（0.53 g，1.06 mmol）在四氫呋喃（5.3 mL）中的溶液中添加 TBAF（1 M 在 THF 中，1.6 mL，1.6 mmol）。將反應在室溫攪拌 2 h。將反應混合物在 EtOAc 與半飽和水性碳酸氫鈉之間分配。將有機層乾燥（Na_2SO_4）、濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%（3 : 1 EtOAc : EtOH + 2% TEA）梯度洗脫）純化，以提供(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.32 g，0.82 mmol，78%產率）。*m/z* (ESI): 385.0 $(M+H)^+$。

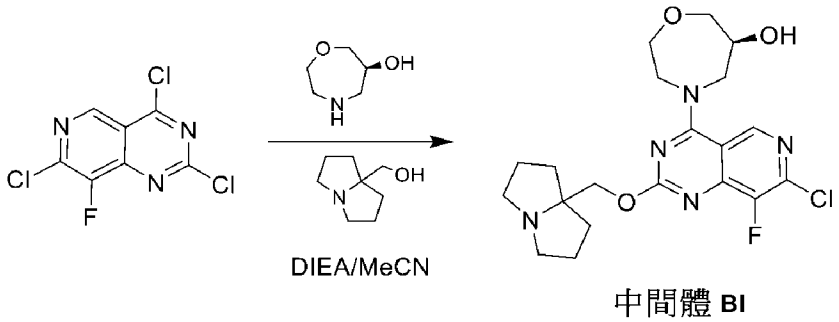
【0691】 **中間體BH：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*R*)-四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**



【0692】 以與**中間體BG**類似的方式，在**步驟3**中使用(*R*)-3-羥基四氫呋喃（CAS編號：86087-24-3，AA塊有限責任公司（AA Blocks LLC））製備化合物，以提供(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*R*)-四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。*m/z* (ESI): 385.0 $(M+H)^+$。

【0693】 **中間體 BI：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧**

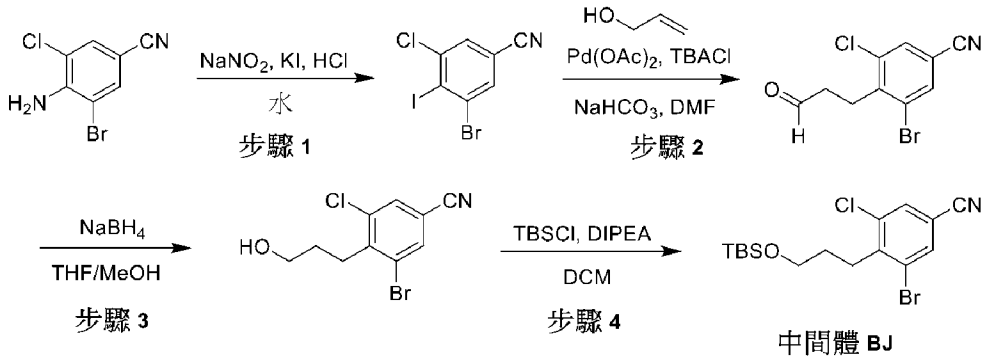
基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



中間體 **BI**

【0694】 向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.50 g，1.98 mmol，愛尼米公司）在乙腈（8 mL）中的攪拌溶液中添加(*S*)-[1,4]氧氮雜環庚烷-6-醇（0.23 g，1.98 mmol，傑達維藥物實驗室公司）和DIEA（1.7 mL，9.9 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌90 min。然後向反應中添加六氫-1*H*-吡咯啉-7a-基甲醇（0.50 g，3.57 mmol，組合塊公司），並將混合物在80°C攪拌8 h。冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-70%（3：1 EtOAc：EtOH + 2% TEA）梯度洗脫）純化，以產生呈黃色固體的(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.62 g，1.41 mmol，71%產率）。*m/z* (ESI): 437.9 $(M+H)^+$。

【0695】 **中間體BJ：3-溴-4-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-5-氯苯甲腈。**



中間體 **BJ**

【0696】 **步驟1. 3-溴-5-氯-4-碘苯甲腈。**向500-mL圓底燒瓶中裝入4-胺基-3-溴-5-氯苯甲腈（8.00 g，34.6 mmol，奧克伍德公司）、水（40 mL）和鹽酸, 37%（8.1 mL，97 mmol）。將反應混合物冷卻至0°C並滴加亞硝酸鈉（2.62 g，38.0

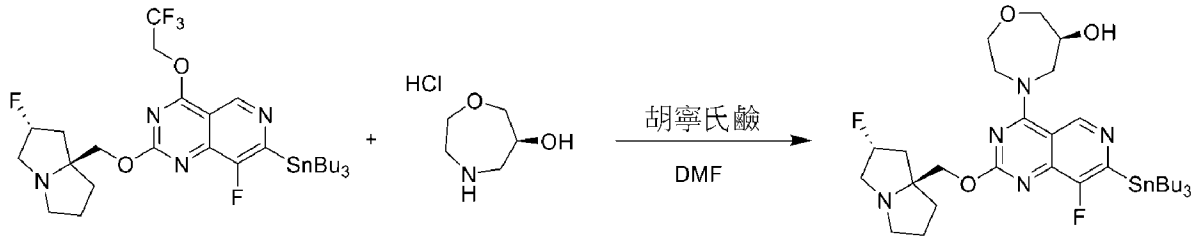
mmol）在水（2 mL）中的溶液，然後將反應混合物在0°C攪拌10 min。然後滴加碘化鉀（6.88 g，41.5 mmol）在水（2 mL）中的溶液，並將所得漿液從冷卻浴中除去並加溫至室溫且攪拌4 h。將反應藉由緩慢添加飽和水性硫代硫酸鈉（10%）淬滅並將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30%（3 : 1 EtOAc : EtOH）梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色蓬鬆固體的3-溴-5-氯-4-碘苯甲腈（4.34 g，12.7 mmol，37%產率）。

【0697】 **步驟2. 3-溴-5-氯-4-(3-側氧基丙基)苯甲腈。**向20-mL小瓶中裝入3-溴-5-氯-4-碘苯甲腈（2.1 g，6.1 mmol）、碳酸氫鈉（1.29 g，15.3 mmol）、四丁基氯化銨（1.71 g，6.13 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（12 mL）。將該反應混合物用氮氣鼓泡，然後在50°C添加乙酸鈀(II)（69 mg，0.31 mmol）和烯丙基醇（0.63 mL，9.2 mmol）。將反應在50°C加熱18 h。冷卻至室溫後，將反應用飽和水性氯化銨和水稀釋。將水層用EtOAc萃取，並將有機物用飽和水性氯化鈉洗滌、經硫酸鈉乾燥並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% [3 : 1 EtOAc : EtOH] 梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色固體的3-溴-5-氯-4-(3-側氧基丙基)苯甲腈（1.2 g，4.4 mmol，72%產率）。

【0698】 **步驟3. 3-溴-5-氯-4-(3-羥基丙基)苯甲腈。**向150-mL圓底燒瓶中添加在四氫呋喃（12 mL）/甲醇（12 mL）中的3-溴-5-氯-4-(3-側氧基丙基)苯甲腈（2.24 g，8.22 mmol）。將反應混合物冷卻至0°C。然後一次性添加硼氫化鈉（0.311 g，8.22 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌15 min並用飽和NH_4Cl緩慢淬滅且用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（用庚烷中的0-100% [3 : 1 EtOAc : EtOH] 梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色固體的3-溴-5-氯-4-(3-羥基丙基)苯甲腈（1.57 g，5.72 mmol，70%產率）。

【0699】 **步驟4. 3-溴-4-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-5-氯苯甲腈。**在0°C，向在100-mL圓底燒瓶中的3-溴-5-氯-4-(3-羥基丙基)苯甲腈（1.57 g，5.72 mmol）和胡寧氏鹼（1.1 mL，6.3 mmol）在二氯甲烷（20 mL）中的攪拌溶液中添加*三級丁基*二甲基氯矽烷（0.95 g，6.29 mmol）和4-(二甲基胺基)吡啶（35 mg，0.29 mmol）。將反應加溫至室溫。1 h後，將反應在減壓下濃縮並將粗材料藉由矽膠層析法（用庚烷中的0-40% [3 : 1 EtOAc : EtOH] 梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的3-溴-4-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-5-氯苯甲腈（2.03 g，5.22 mmol，91%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 7.75 (d, 1H, *J*=1.5 Hz), 7.61 (d, 1H, *J*=1.7 Hz), 3.74 (t, 2H, *J*=6.1 Hz), 3.0-3.1 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。^{13}C NMR (氯仿-*d*, 101 MHz) δ 146.0, 135.8, 134.4, 131.8, 125.9, 116.2, 112.1, 62.5, 31.9, 31.5, 30.8, 25.9, 22.7, 18.3, 14.1, -5.3。

【0700】 **中間體BK：(*S*)-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**

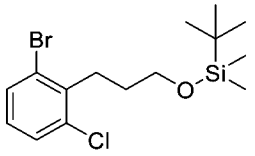


中間體 KK　　中間體 BK

【0701】 向螺旋蓋小瓶中裝入8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（4.00 g，5.77 mmol，**中間體KK**）、(*S*)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽（1.06 g，6.92 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（29 mL）。滴加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（5.0 mL，28.8 mmol）並將反應混合物加熱至40°C持續3 h。將粗材料用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機相用水性LiCl、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（用0-50%（3 : 1 EtOAc : EtOH中的2% TEA）

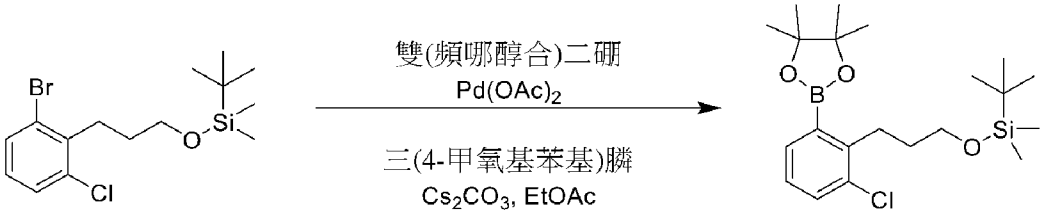
/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的(*S*)-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.30 g，0.42 mmol，7%產率）。*m/z* (ESI): 711.9 $(M+H)^+$。

【0702】 **中間體BL：(3-(2-溴-6-氯苯基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷。**



【0703】 該化合物係根據**中間體BJ**，**步驟2-4**中描述的程序製備的。

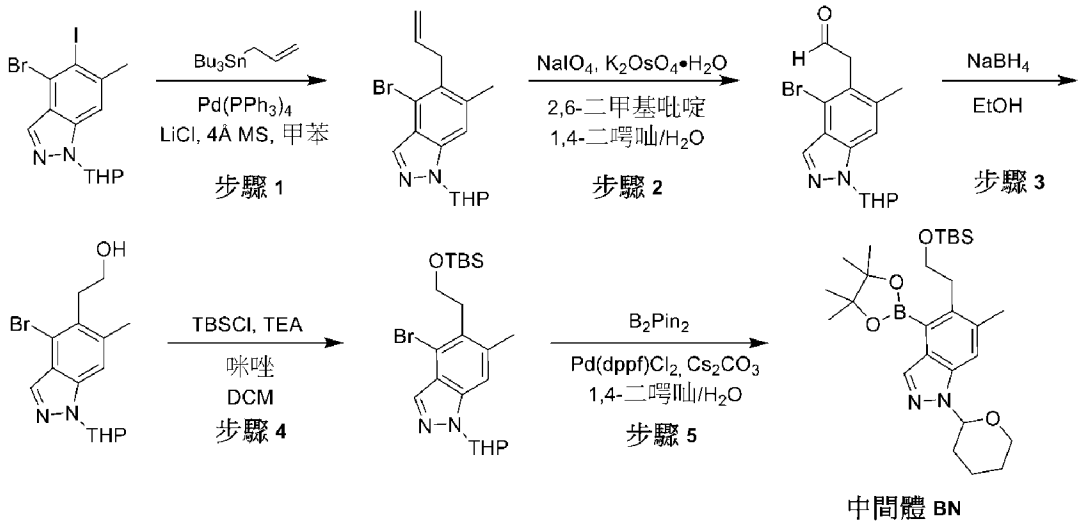
【0704】 **中間體BM：*三級丁基*(3-(2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙氧基)二甲基矽烷。**



中間體 BM

【0705】 向6-mL小瓶中添加在乙酸乙酯（1.5 mL）中的碳酸銫（443 mg，1.36 mmol）、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（0.35 g，1.36 mmol）和(3-(2-溴-6-氯苯基)丙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷（0.33 g，0.91 mmol，**中間體BL**）。將反應用N_2鼓泡並添加$Pd(OAc)_2$（20 mg，0.091 mmol）和三(4-甲氧基苯基)膦（35 mg，0.10 mmol）。將小瓶在氮氣下密封並將反應混合物加熱至80°C持續1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物通過矽藻土墊過濾、用EtOAc漂洗。將濾液濃縮並將殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。

【0706】 **中間體BN：5-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**



【0707】步驟1. 5-烯丙基-4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。在N_2下，向4-溴-5-碘-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（120 g，285 mmol）在甲苯（1.2 L）中的溶液中添加4Å MS（40 g，285 mmol）、LiCl（59.8 g，1.43 mol）和$Pd(PPh_3)_4$（32.9 g，28.5 mmol）。然後在N_2下一次性添加烯丙基三丁基錫烷（132 g，399 mmol）。將混合物在110°C攪拌12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機物經Na_2SO_4乾燥、過濾並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的5-烯丙基-4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（80 g，250 mmol，87%產率）。

【0708】步驟2. 2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙醛。向5-烯丙基-4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（40.0 g，119 mmol）在1,4-二噁烷（800 mL）和水（400 mL）中的溶液中添加$K_2OsO_4•H_2O$（1.98 g，5.97 mmol）和2,6-二甲基吡啶（38.4 g，358 mmol），然後添加過碘酸鈉（77.0 g，358 mmol）並將反應在室溫攪拌2 h。將反應混合物在0°C藉由添加飽和Na_2SO_3淬滅1 h。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機物經Na_2SO_4乾燥、過濾並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的2-(4-溴-6-甲基-1-(四

氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙醛（27.5 g，82 mmol，69%產率）。

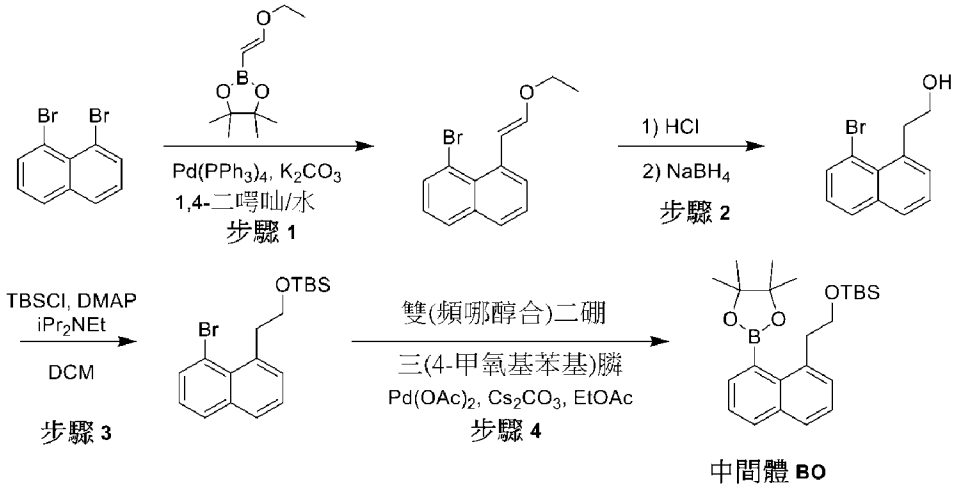
【0709】 **步驟3. 2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇。**在0°C，向2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙醛（40.0 g，119 mmol）在乙醇（800 mL）中的溶液中分批添加四氫硼酸鈉（13.5 g，356 mmol）。然後將反應在N_2下在室溫攪拌2 h。將反應混合物在0°C藉由添加飽和NH_4Cl（1 L）淬滅。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機物經Na_2SO_4乾燥、過濾並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（36.2 g，107 mmol，90%產率）。*m/z* (ESI): 339.0/341.0 $(M+H)^+$。

【0710】 **步驟4. 4-溴-5-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。**在0°C向2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（40.0 g，118 mmol）在二氯甲烷（800 mL）中的混合物中分批添加咪唑（16.1 g，236 mmol）和*三級丁基*氯二甲基矽烷（26.7 g，177 mmol），然後在N_2下滴加TEA（23.0 mL，165 mmol）。將混合物在室溫攪拌4 h。將殘餘物用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的4-溴-5-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（52 g，115 mmol，97%產率）。

【0711】 **步驟5. 5-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**在N_2下，向4-溴-5-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（40 g，88 mmol）在1,4-二噁烷（800 mL）和水（100 mL）中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（112 g，441 mmol）、

Cs_2CO_3（119 mL，265 mmol）和$Pd(dppf)Cl_2$（6.45 g，8.82 mmol）。將混合物在N_2下在120°C攪拌2 h。冷卻至室溫後，將殘餘物用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由反相MPLC純化，以給出呈無色油狀物的5-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（27.18 g，54 mmol，62%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.67-5.70 (m, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 3H), 3.25-3.29 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 2H), 1.66-1.67 (m, 1H), 1.41 (s, 12H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。*m/z* (ESI): 501.3/502.3 $(M+H)^+$。

【0712】 中間體BO：*三級丁基*二甲基(2-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙氧基)矽烷。



【0713】 步驟1. (*E*)-1-溴-8-(2-乙氧基乙烯基)萘。向小瓶中裝入(*E*)-1-乙氧基乙烯-2-硼酸皮那醇酯（0.83 g，4.20 mmol，組合塊公司）、1,8-二溴萘（1.00 g，3.50 mmol）、碳酸鉀（1.45 g，10.5 mmol）、$Pd(PPh_3)_4$（0.20 g，0.18 mmol）和脫氣的1,4-二噁烷（12 mL）/水（1.7 mL），然後加熱至90°C持續18 h。冷卻至室溫後，將反應用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$

乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法純化（用己烷中的0-5% EtOAc梯度洗脫），以提供呈淡黃色油狀物的(*E*)-1-溴-8-(2-乙氧基乙烯基)萘（0.750 g，2.71 mmol，26%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.83 (dd, *J*=7.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.79 (dd, *J*=8.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.73 (t, *J*=4.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.13 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H), 6.56 (d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 4.04 (q, *J*=7.0 Hz, 2 H), 1.41 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H)。

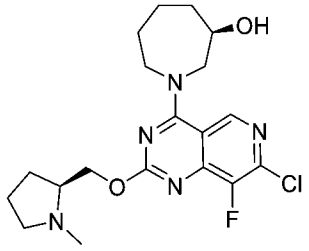
【0714】 **步驟2. 2-(8-溴萘-1-基)乙烷-1-醇。**向100-mL燒瓶中裝入在四氫呋喃（5 mL）中的(*E*)-1-溴-8-(2-乙氧基乙烯基)萘（0.75 g，2.71 mmol）。添加鹽酸，37%（1 mL）並將反應混合物在室溫攪拌1 h。將反應用飽和水性$NaHCO_3$稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗混合物溶解於四氫呋喃（5 mL）/甲醇（5 mL）中並冷卻至0°C。添加硼氫化鈉（0.15 g，4.06 mmol），並將反應攪拌1 h、然後用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% [3 : 1 EtOAc : EtOH] 梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的2-(8-溴萘-1-基)乙烷-1-醇（0.51 g，2.04 mmol，75%產率）。*m/z* (ESI): 251.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.87 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.83 (dd, *J*=8.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.79 (dd, *J*=7.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 2 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 4.04 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H), 3.84 - 3.91 (m, 2 H), 1.44 (br s, 1 H)。

【0715】 **步驟3. (2-(8-溴萘-1-基)乙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷。**在0°C，向在40-mL小瓶中的2-(8-溴萘-1-基)乙烷-1-醇（0.51 g，2.04 mmol）和1,1'-二甲基三乙胺（0.39 mL，2.24 mmol）在二氯甲烷（7 mL）中的攪拌溶液中添加*三級丁基*二甲基氯矽烷（0.34 g，2.24 mmol）和4-(二甲基胺基)吡啶（25 mg，0.20 mmol）。將反應混合物在0°C至室溫攪拌4 h。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30% [3 : 1 EtOAc : EtOH] 梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的(2-(8-溴萘-1-

基)乙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷（0.66 mg，1.79 mmol，88%產率）。*m/z* (ESI): 233.0 $(M+H-OTBS)^+$。

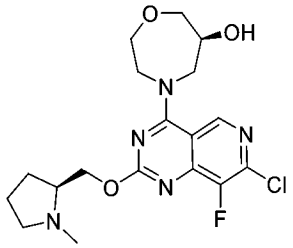
【0716】 **步驟4. *三級丁基*二甲基(2-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙氧基)矽烷。**向40 mL小瓶中裝入在乙酸乙酯（1.8 mL）中的碳酸銫（0.88 g，2.69 mmol）、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（0.55 g，2.15 mmol）和(2-(8-溴萘-1-基)乙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷（0.66 g，1.79 mmol）。將反應用N_2吹掃5分鐘。向其中添加$Pd(OAc)_2$（40 mg，0.18 mmol）和三(4-甲氧基苯基)膦（70 mg，0.20 mmol）。將小瓶在N_2下密封並將反應混合物加熱至80°C持續3 h。冷卻至室溫後，將反應混合物通過矽藻土墊過濾並用EtOAc漂洗。將濾液藉由矽膠層析法（用庚烷中的0-50% [3 : 1 EtOAc : EtOH] 梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的*三級丁基*二甲基(2-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙氧基)矽烷（0.64 g，1.55 mmol，87%產率）。*m/z* (ESI): 413.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.86 (dd, *J*=8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J*=7.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=6.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.34 - 7.46 (m, 3 H), 3.96 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 3.45 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 1.47 (s, 12 H), 0.88 (s, 9 H), 0.01 -0.02 (s, 6 H)。

【0717】 **中間體BP：(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-3-醇。**



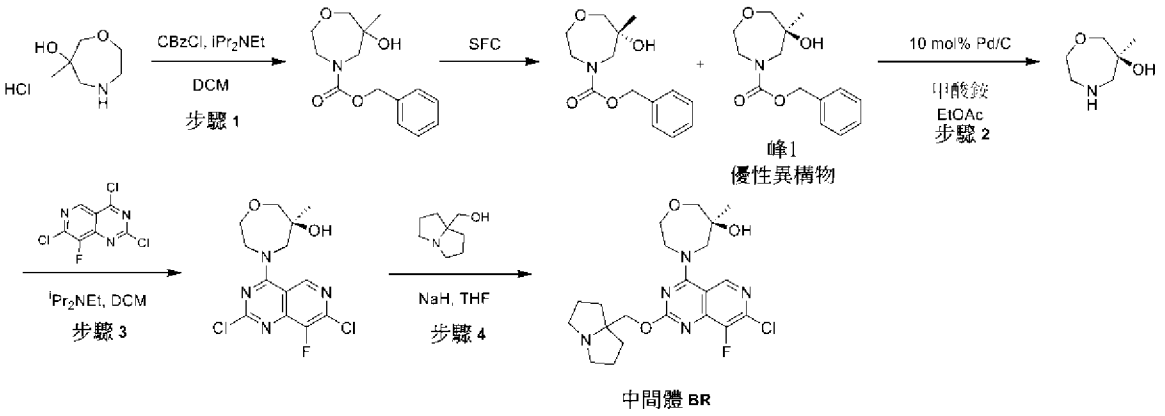
【0718】 以與**中間體_UU**類似的方式，最後在程序中添加(2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶甲醇（CAS編號：34381-71-0，西格瑪奧德里奇公司）製備化合物。*m/z* (ESI): 410.0 $(M+H)^+$。

【0719】 **中間體BQ：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**



【0720】 以與**中間體_BI**類似的方式，最後在程序中添加(2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶甲醇（CAS編號：34381-71-0，西格瑪奧德里奇公司）製備化合物。*m/z* (ESI): 412.0 $(M+H)^+$。

【0721】 **中間體BR：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**



【0722】 **步驟 1. (*S*)-6-羥基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸苄基酯。**在氮氣下在 0°C，向 500-mL 圓底燒瓶中裝入在二氯甲烷（200 mL）中的 6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽（10.0 g，59.7 mmol，安貝德公司）和 *N*,*N*-二異丙基乙胺（22.9 mL，131 mmol）。滴加氯甲酸苄酯（8.9 mL，63 mmol）並將混合物在 0°C 至室溫攪拌 2 h。將反應用飽和水性氯化銨淬滅並用 DCM 萃取。將有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-50% EtOAc 梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的產物。將反應混合物藉由 SFC（使用 ChiralPak IF，3 x 25 cm，5 μm 柱，流動相為 20% iPrOH、

含 0.2% DEA，並使用 160 mL/min 的流速）純化，以生成 7.13 g 峰 1（ee 為 99%）作為(*S*)-6-羥基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸苄基酯和 7.26 g 峰 2（ee 為 99%）作為(*R*)-6-羥基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸苄基酯。*m/z* (ESI): 266.2 $(M+H)^+$。

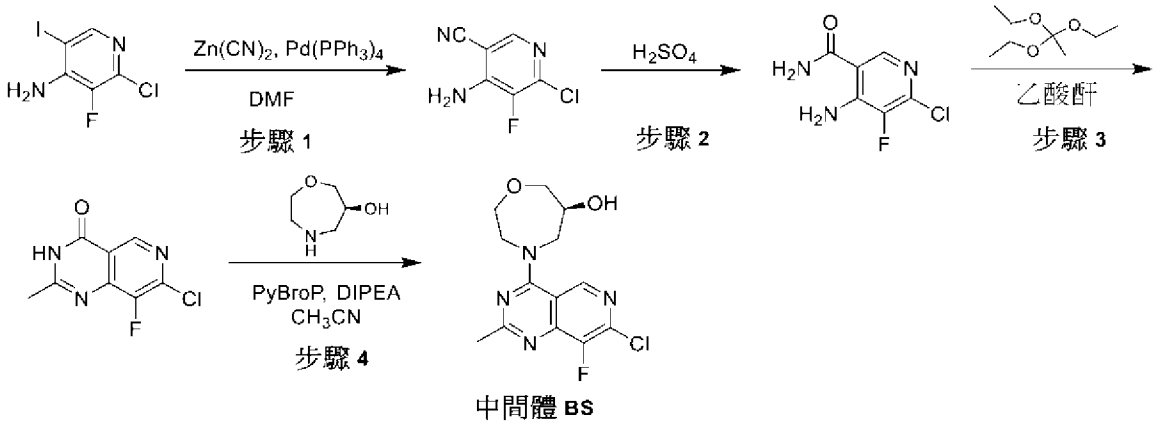
【0723】 **步驟 2. (*S*)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**將(*S*)-6-羥基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸苄基酯（6.00 g，22.6 mmol）、甲酸銨（7.13 g，113 mmol）和鈀（5%在活性碳上，4.81 g，2.26 mmol）在乙酸乙酯（56 mL）中的混合物在室溫攪拌 3 h。將混合物通過矽藻土墊過濾、用 EtOAc : EtOH（3 : 1）洗滌。將濾液濃縮，以產生(*S*)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（2.68 g，20.4 mmol，90%產率）。*m/z* (ESI): 132.1 $(M+H)^+$。

【0724】 **步驟 3. (*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**在-78°C，向 20 ml 小瓶中裝入在 DCM（4 mL）中的 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.93 g，7.62 mmol，愛尼米公司）、(*S*)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（1.00 g，7.62 mmol）、1,1'-二甲基三乙胺（7.6 mL，31 mmol）。攪拌 5 min 後，將反應加溫至室溫、然後用水和鹽水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 5%-10% 3 : 1 EtOAc : EtOH 梯度洗脫）純化，以得到呈白色固體的(*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（1.57 g，4.53 mmol，59%產率）。m/z (ESI): 347.1 $(M + H)^+$。

【0725】 **步驟4. (*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**向20 ml小瓶中裝入在四氫呋喃（15 mL）中的(四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（0.70 g，4.98 mmol，組合塊公司）。將反應混合物冷卻至0°C並添加氫化鈉（60%在油中，0.2 g，5 mmol）。將反應在0°C攪拌10 min。然後添加(*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-

6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（1.57 g，4.53 mmol）並將反應混合物在0°C攪拌1 h。將混合物用水小心地淬滅並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法（用DCM中的5%-10% MeOH（含10% 2 M NH_3）梯度洗脫）純化，以得到呈黃色固體的(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.57 g，1.26 mmol，28%產率）。*m/z* (ESI): 452.1 $(M+H)^+$。

【0726】 中間體BS：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



【0727】 步驟1. 4-胺基-6-氯-5-氟煙腈。將2-氯-3-氟-5-碘吡啶-4-胺（3.00 g，11.0 mmol）、氰化鋅（3.88 g，33.0 mmol）和$Pd(PPh_3)_4$（0.64 g，0.55 mmol）在DMF（45 mL）中的混合物用氮氣鼓泡並將反應在100°C攪拌2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水和EtOAc稀釋。將沈澱物濾出，並將有機層分離、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，以給出呈白色固體的4-胺基-6-氯-5-氟煙腈（2.2 g，粗品），將其直接用於下一步驟。*m/z* (ESI, +ve離子): 172.2 $(M+H)^+$。

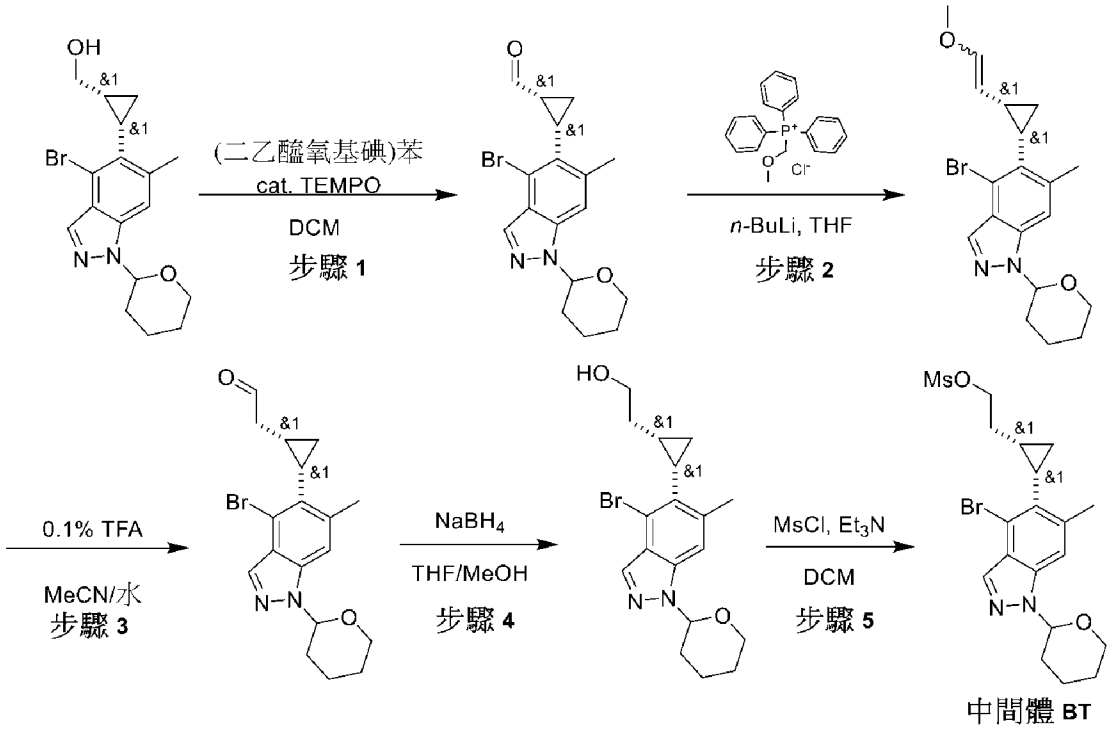
【0728】 步驟2. 4-胺基-6-氯-5-氟菸醯胺。將4-胺基-6-氯-5-氟煙腈（1.89 g，11.0 mmol）溶解於硫酸（5.8 mL，110 mmol）中並將反應混合物在60°C攪拌2 h。冷卻至室溫後，將混合物緩慢傾倒入冰水中並用10 M NaOH水溶液中和。將水相用EtOAc萃取，並將合併的有機相經Na_2SO_4乾燥並濃縮，以產生呈白色固體的4-

胺基-6-氯-5-氟菸醯胺（2.04 g，10.8 mmol，98%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 190.2 $(M+H)^+$。

【0729】 **步驟3. 7-氯-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮。**將4-胺基-6-氯-5-氟菸醯胺（0.94 g，4.96 mmol）懸浮於乙酸酐（3 mL）和1,1,1-三乙氧基乙烷（6.0 mL，37 mmol）中。將反應混合物在微波中在135°C輻照10 h。將黃色沈澱物藉由過濾收集並用庚烷洗滌。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% 3：1 EtOAc：EtOH，含2% Et_3N梯度洗脫）純化，以得到呈黃色固體的7-氯-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮（0.77 g，3.6 mmol，73%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 214.0 $(M+H)^+$。

【0730】 **步驟4.(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**向7-氯-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮（0.21 g，1.00 mmol）和三吡咯啶基溴化鏻六氟磷酸鹽（0.70 g，1.50 mmol）在乙腈（4 mL）中的攪拌溶液中添加(*S*)-[1,4]氧氮雜環庚烷-6-醇（0.18 mL，1.5 mmol）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.87 mL，4.99 mmol）在乙腈（3 mL）中的溶液。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將反應混合物濃縮，以產生(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇，將其直接用於以下步驟。*m/z* (ESI, +ve離子): 313.0 $(M+H)^+$。

【0731】 **中間體BT：*rac*-甲磺酸2-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)乙基酯。**



【0732】 **步驟1. *rac*-(1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙烷-1-甲醛。**向*rac*-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲醇（3.82 g，10.44 mmol，**中間體LLLL**）和(二乙醯氧基碘)苯（4.04 g，12.5 mmol）在二氯甲烷（35 mL）中的攪拌溶液中添加藉由昇華純化的TEMPO（0.16 g，1.04 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌72 h。將粗材料藉由矽膠層析法（用庚烷中的0-100% [3 : 1 EtOAc : EtOH] 梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的*rac*-(1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙烷-1-甲醛（3.60 g，9.90 mmol，95%產率）。*m/z* (ESI): 363.1 $(M+H)^+$。

【0733】 **步驟2. *rac*-4-溴-5-((1*R*,2*S*)-2-(2-甲氧基乙烯基)環丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。**在氮氣下在烘乾的250-mL圓底燒瓶中，將(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻（5.52 g，16.1 mmol）和四氫呋喃（41 mL）的懸浮液冷卻至0°C，然後緩慢添加（1滴/秒）正丁基鋰（1.6 M在己烷中，10.3 mL，16.5 mmol）並將反應在0°C攪拌。20 min後，滴加*rac*-(1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙烷-1-甲醛（3.00 g，8.26 mmol）在四氫呋喃（5 mL）中

的溶液並將反應在0°C至室溫攪拌18 h。將反應藉由添加飽和水性氯化銨和水淬滅。分離各層，並將水層用EtOAc萃取。將有機層合併、用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（用庚烷中的0-50% [3 : 1 EtOAc : EtOH] 梯度洗脫）純化，以提供*rac*-4-溴-5-((1*R*,2*S*)-2-((*E*)-2-甲氧基乙烯基)環丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑和*rac*-4-溴-5-((1*R*,2*S*)-2-((*Z*)-2-甲氧基乙烯基)環丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑的約1 : 1(*E*)/(*Z*)混合物（1.51 g，3.86 mmol，47%產率）。*m/z* (ESI): 391.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.97 (s, 2 H), 7.30 - 7.34 (m, 2 H), 6.39 (d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 5.81 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H), 5.65 (dt, *J*=9.2, 3.0 Hz, 2 H), 4.00 - 4.07 (m, 2 H), 3.89 - 3.99 (m, 1 H), 3.75 (td, *J*=11.0, 2.7 Hz, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.46 (dt, *J*=10.1, 6.0 Hz, 1 H), 3.26 (d, *J*=2.3 Hz, 3 H), 2.50 - 2.59 (m, 9 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 2.03 - 2.19 (m, 6 H), 1.88 - 1.96 (m, 1 H), 1.49 - 1.82 (m, 10 H)。

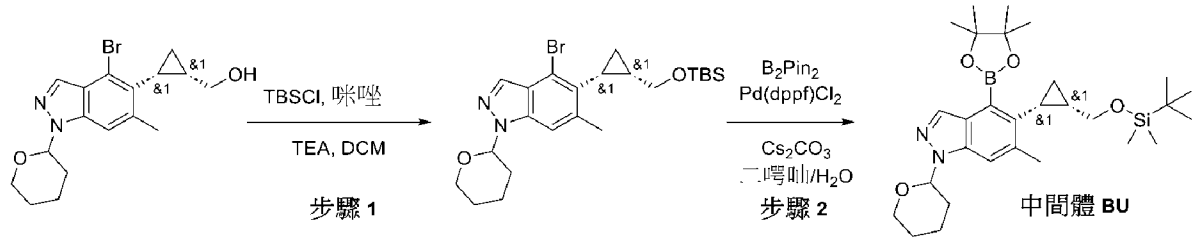
【0734】 **步驟3. *rac*-2-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)乙醛。**向20-mL小瓶中添加在乙腈（含0.1% TFA）（15 mL）/水（含0.1% TFA）（7.5 mL）中的*rac*-4-溴-5-((1*R*,2*S*)-2-((*E*)-2-甲氧基乙烯基)環丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.50 g，3.83 mmol）。將反應混合物在55°C攪拌12 h，將反應用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% [3 : 1 EtOAc : EtOH] 梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的*rac*-2-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)乙醛（0.80 g，2.12 mmol，55%產率）。*m/z* (ESI): 377.1 $(M+H)^+$。

【0735】 **步驟4. *rac*-2-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)乙烷-1-醇。**向100-mL圓底燒瓶中添加在四氫呋喃（5 mL）/甲醇（5 mL）中的*rac*-2-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-

基)環丙基)乙醛（0.80 g，2.12 mmol）。將反應混合物冷卻至0°C。分批緩慢添加硼氫化鈉（96 mg，2.54 mmol）。將反應在0°C攪拌1 h，然後藉由緩慢添加飽和NH_4Cl淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮，以給出呈無色油狀物的*rac*-2-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)乙烷-1-醇（0.80 g，2.10 mmol，99%產率），其不經進一步純化。*m/z* (ESI, +ve離子): 379.0 $(M+H)^+$。

【0736】 **步驟5. *rac*-甲磺酸2-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)乙基酯。**向40-mL泄壓小瓶中添加在二氯甲烷（4 mL）中的*rac*-2-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)乙烷-1-醇（0.41 g，1.07 mmol）和三乙胺（0.18 mL，1.3 mmol）。在0°C緩慢添加甲磺醯氯（0.10 mL，1.3 mmol）並將所得混合物在0°C攪拌1 h。將反應混合物用水稀釋並用DCM萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以給出獲得呈淡黃色油狀物的*rac*-甲磺酸2-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)乙基酯（0.48 g，1.04 mmol，97%產率），其不經進一步純化。*m/z* (ESI): 457.1 $(M+H)^+$。

【0737】 **中間體BU：*rac*-5-((1*S*, 2*R*)-2-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**



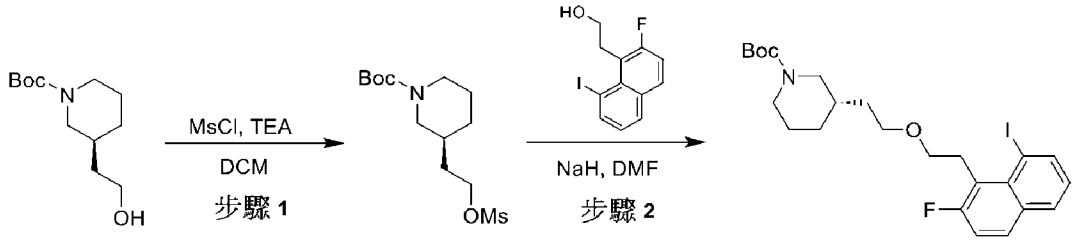
【0738】 **步驟1. 4-溴-5-((1*R*, 2*S*)-2-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。**在 0°C，向((1*S*,2*R*)-2-(4-溴-6-甲基-

1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲醇（50.00 g，137 mmol）在二氯甲烷（1-L）中的溶液中依次添加*三級丁基*氯二甲基矽烷（30.9 g，205 mmol）、TEA（26.7 mL，192 mmol）和咪唑（18.6 g，274 mmol）。將混合物在室溫攪拌12 h。將殘餘物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 1%-50%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的 4-溴-5-((1*R*, 2*S*)-2-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（61.90 g，129 mmol，95%產率）。

【0739】 **步驟2. *rac*-5-((1*S*, 2*R*)-2-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**在N_2下，向4-溴-5-((1*R*, 2*S*)-2-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（40 g，83 mmol）在1,4-二噁烷（800 mL）中的溶液中添加在水（50 mL）中的4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（127 g，500 mmol）和Cs_2CO_3（82 g，250 mmol）。然後在N_2下一次性添加Pd(dppf)Cl_2（6.10 g，8.34 mmol）。然後將混合物在120°C攪拌2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-10%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈棕色油狀物的*rac*-5-((1*S*, 2*R*)-2-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（29.0 g，55.1 mmol，66%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.74 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.22-2.24 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.47-1.57 (m, 2H) 1.41 (s, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.15-1.17 (m, 1H),

0.74 (s, 9H), 0.62-0.72 (m, 1H), -0.2-(-0.18) (m, 6H)。*m/z* (ESI): 527.4/528.4 $(M+H)^+$。

【0740】 中間體BV：(*S*)-3-(2-(2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



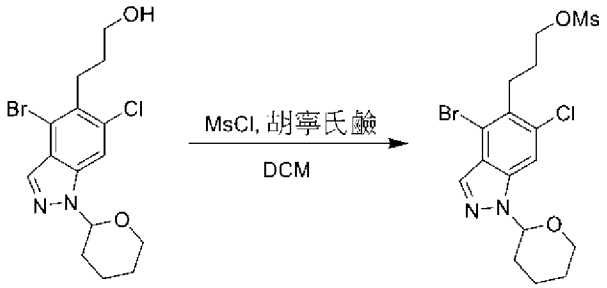
中間體 **BV**

【0741】 步驟1. (*S*)-3-(2-((甲基磺醯基)氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。在0°C向(*S*)-3-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.00 g，8.72 mmol，愛尼米公司）在二氯甲烷（20 mL）中的溶液中添加TEA（3.6 mL，26.2 mmol），隨後添加甲磺醯氯（2.65 g，23.1 mmol）。將所得混合物在0°C攪拌5 h，然後用水處理並用DCM萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-5% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的(*S*)-3-(2-((甲基磺醯基)氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.20 g，7.16 mmol，82%產率）。*m/z* (ESI): 308.1 $(M+H)^+$。

【0742】 步驟2. (*S*)-3-(2-(2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。在0°C，向2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙烷-1-醇（**中間體QQ**，**步驟3**，0.2 g，0.63 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（5 mL）中的溶液中添加NaH（60 wt%在礦物油中，89 mg，2.2 mmol）。在室溫攪拌1 h後，將混合物用(*S*)-3-(2-((甲基磺醯基)氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.41 g，1.33 mmol）處理，然後在室溫攪拌2 h。將反應混合物在冰浴中冷卻並藉由添加飽和NH_4Cl溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-5% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的(*S*)-3-(2-(2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.12 g，0.22 mmol，34%

產率）。*m/z* (ESI): 528.1 $(M+H)^+$。

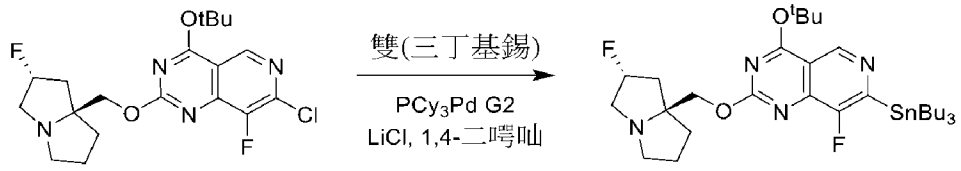
【0743】 中間體BW：甲磺酸3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基酯。



中間體 **BW**

【0744】 向40-mL泄壓小瓶中裝入在二氯甲烷（5 mL）中的3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（0.97 g，2.61 mmol，**中間體FFF，步驟2**）和1,1'-二甲基三乙胺（0.59 mL，3.4 mmol）。然後在0°C緩慢添加甲磺醯氯（0.22 mL，2.9 mmol）並將所得混合物在0°C攪拌1.5 h。將反應混合物用水稀釋並用DCM萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以給出呈橙色油狀物的甲磺酸3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基酯（1.18 g，2.61 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI): 451.1 $(M+H)^+$。

【0745】 中間體BX：4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。

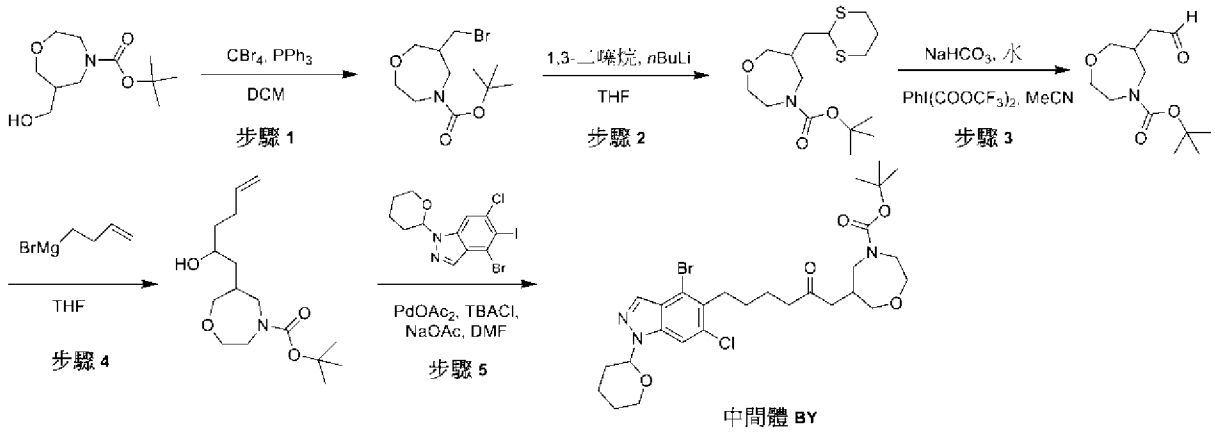


中間體 **BX**

【0746】 向4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（34 g，82 mmol，**中間體JJ**）在1,4-二噁烷（680 mL）中的溶液中添加PCy_3 Pd G2（19.5 g，32.9 mmol）和LiCl（17.5 g，412 mmol），然後在N_2下一次性添加雙(三丁基錫)（177 g，305 mmol）。將混合

物在N_2下在80°C攪拌36 h。冷卻至室溫後，將反應過濾，並將濾液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-7%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（29.8 g，44.7 mmol，54%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.21 (s, 1H), 5.21-5.36 (m, 1H), 4.20-4.29 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.05-2.30 (m, 3H), 1.80-2.05 (m, 4H), 1.34-1.60 (m, 9H), 1.20-1.32 (m, 18H), 0.86-0.93 (m, 9H)。*m/z* (ESI): 667.4/669.4 $(M+H)^+$。

【0747】 中間體BY：6-(6-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基己基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。



【0748】 步驟1. 6-(溴甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。向150 mL燒瓶中裝入6-(羥基甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（3.50 g，15.1 mmol，藥石公司）、三苯基膦（7.94 g，30.3 mmol）和二氯甲烷（56 mL）。將混合物冷卻至0°C並滴加在二氯甲烷（19 mL）中的四溴化碳（10.0 g，30.3 mmol）。將混合物在室溫攪拌4 h。將揮發物在減壓下除去，以給出黃色黏稠油狀物，將其藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-80% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供6-(溴甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（4.45 g，15.1 mmol，100%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) *δ* ppm 3.57 - 3.82 (m, 6 H), 3.32 - 3.48 (m, 4 H), 2.36 - 2.49

(m, 1 H), 1.50 (br d, *J*=8.2 Hz, 9 H)。

【0749】 **步驟2. 6-((1,3-二噻吩-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**向乾燥的50 mL燒瓶中裝入1,3-二噻吩（0.83 g，6.90 mmol，組合塊公司）和四氫呋喃（21 mL）。將混合物冷卻至-20°C並滴加正丁基鋰（2.5 M在己烷中，2.70 mL，6.75 mmol）。將混合物在-20°C攪拌2 h。將混合物冷卻至-78°C並添加在THF（2 mL）中的6-(溴甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（1.44 g，4.93 mmol）。在-78°C攪拌2.5 h後，將反應藉由添加飽和氯化銨水溶液淬滅並將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機相用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的6-((1,3-二噻吩-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（1.30 g，3.92 mmol，80%產率）。*m/z* (ESI): 356.2 $(M+Na)^+$。

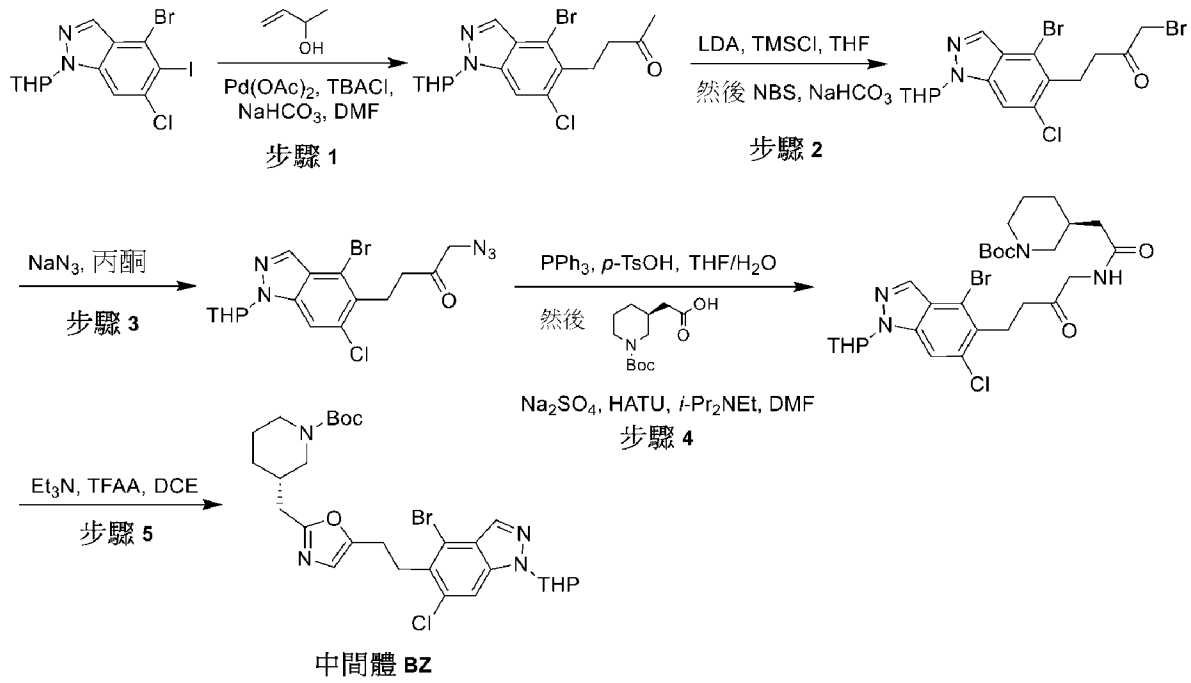
【0750】 **步驟3. 6-(2-側氧基乙基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**向小瓶中裝入6-((1,3-二噻吩-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.30 g，0.90 mmol）、乙腈（1.6 mL）和水（180 μL）。添加碳酸氫鈉（0.23 g，2.70 mmol）並將反應冷卻至0°C。添加苯基-l3-碘二基雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（0.87 g，2.02 mmol）並將反應混合物在0°C攪拌1.5 h。將反應用飽和硫代硫酸鈉水溶液淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供以產生呈無色油狀物的6-(2-側氧基乙基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（70 mg，0.29 mmol，32%產率）。m/z (ESI): 266.2 $(M+Na)^+$。

【0751】 **步驟4. 6-(2-羥基己-5-烯-1-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**向20 mL小瓶中裝入在四氫呋喃（1.5 mL）中的6-(2-側氧基乙基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（70 mg，0.29 mmol）並將混合物冷卻至0°C。滴加丁-3-烯-1-基溴化鎂（1.2 mL，0.58 mmol）。10分鐘後，將反應傾倒入飽和氯化銨

水溶液中並用EtOAc萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈無色液體的6-(2-羥基己-5-烯-1-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（85 mg，0.30 mmol，98%產率）。*m/z* (ESI): 322.2 $(M+Na)^+$。

【0752】 **步驟5. 6-(6-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基己基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**向5 mL小瓶中裝入6-(2-羥基己-5-烯-1-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（85 mg，0.30 mmol）、4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.16 g，0.36 mmol，藥石公司）、碳酸氫鈉（62 mg，0.74 mmol）、四丁基氯化銨（78 mg，0.30 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.6 mL）。將溶液脫氣10分鐘，然後在65°C加熱。添加乙酸鈀(II)（3.3 mg，0.015 mmol）。將反應混合物在65°C加熱15 h。冷卻至室溫後，將反應用乙酸乙酯和飽和水性氯化銨稀釋。將水層用乙酸乙酯萃取，並將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的6-(6-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基己基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（81 mg，0.14 mmol，46%產率）。m/z (ESI): 634.2 $(M+Na)^+$。

【0753】 **中間體BZ：(3*S*)-3-((5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**



【0754】步驟1. 4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮。向40 mL小瓶中裝入4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（2.04 g，4.62 mmol，藥石公司）、碳酸氫鈉（0.97 g，11.6 mmol）、TBACl（1.28 g，4.62 mmol）、乙酸鈀(II)（52 mg，0.23 mmol）、3-丁烯-2-醇（0.6 mL，6.9 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（10 mL）。將反應混合物在65°C加熱68 h。冷卻至室溫後，將反應用飽和水性氯化銨稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水洗滌、經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈白色固體的4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮（1.42 g，3.68 mmol，80%產率）。*m/z* (ESI): 406.9/408.9 $(M+Na)^+$。

【0755】步驟2. 1-溴-4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮。向250-mL圓底燒瓶中裝入在無水四氫呋喃（35 mL）中的二異丙基醯胺鋰（1 M溶液在THF/己烷中，4.1 mL，4.1 mmol）。將混合物冷卻至78°C並在氮氣下滴加在8 mL無水THF中的4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮（1.33 g，3.45 mmol）。將反應混合物在-78°C攪拌30分鐘。然後在-78°C滴加氯三甲基矽烷（0.70 mL，5.5 mmol）。將反應混合物在-78°C再攪拌30分鐘。

添加飽和$NaHCO_3$溶液，並將混合物加溫至室溫。添加EtOAc，分離各層，並將有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗產物稀釋在無水THF（10 mL）中並冷卻至0°C。然後添加碳酸氫鈉（0.44 g，5.17 mmol）和*N*-溴琥珀醯亞胺（0.61 g，3.45 mmol）並將混合物在室溫攪拌15 h。將反應混合物過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色黏性油狀物的1-溴-4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮（1.16 g，2.50 mmol，72%產率）。m/z (ESI): 462.8/464.8/466.8 $(M+H)^+$。

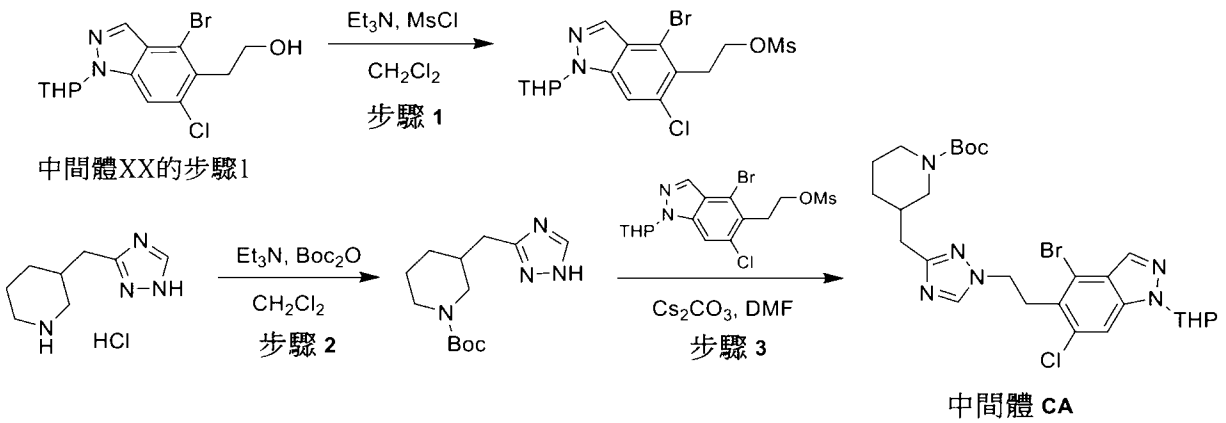
【0756】 **步驟3. 1-疊氮基-4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮。**向40-mL小瓶中添加在丙酮（10 mL）中的1-溴-4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮（1.16 g，2.50 mmol）。然後添加疊氮化鈉（0.21 g，3.25 mmol），並將混合物在室溫攪拌2 h。將反應混合物經矽藻土過濾、濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的1-疊氮基-4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮（0.70 g，1.64 mmol，66%產率）。m/z (ESI): 448.0/450.0 $(M+Na)^+$。

【0757】 **步驟4. (3*S*)-3-(2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向40-mL小瓶中依次裝入1-疊氮基-4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮（0.68 g，1.58 mmol）、水（0.43 mL）、四氫呋喃（13 mL）和三苯基膦（0.44 g，1.66 mmol）以及對甲苯磺酸一水合物（0.30 g，1.58 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌6 h。依次添加無水硫酸鈉（1.70 g，11.9 mmol）、*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.6 mL）、(*S*)-(1-Boc-哌啶基)乙酸（0.46 g，1.90 mmol）、HATU（1.20 g，3.16 mmol）和二異丙基乙胺（1.38 mL，7.91 mmol）。將混合物在室溫攪拌18 h。添加水，並將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用二氯甲烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供

呈灰白色固體的(3*S*)-3-(2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.31 g，2.09 mmol，粗品）。m/z (ESI): 625.1/627.1 $(M+H)^+$。

【0758】 **步驟5. (3*S*)-3-((5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向40-mL小瓶中裝入在1,2-二氯乙烷（20 mL）中的(3*S*)-3-(2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.97 g，1.55 mmol）、三乙胺（5.18 mL，37.2 mmol）。將混合物冷卻至0°C，滴加三氟乙酸酐（2.15 mL，15.5 mmol）並將混合物在0°C攪拌1.5 h。將混合物在0°C藉由緩慢添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅。分離各相並將水相藉由DCM萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥並過濾且濃縮。將粗材料藉由使用C18柱的反相HPLC（用0-100% CH_3CN（0.1% FA）/水（0.1% FA）洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的(3*S*)-3-((5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（84 mg，0.14 mmol，9%產率）。*m/z* (ESI): 607.1/609.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.89 (dt, *J* = 13.1, 3.9 Hz, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 4H), 1.91 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.65 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 9H)。

【0759】 **中間體CA :3-((1-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**



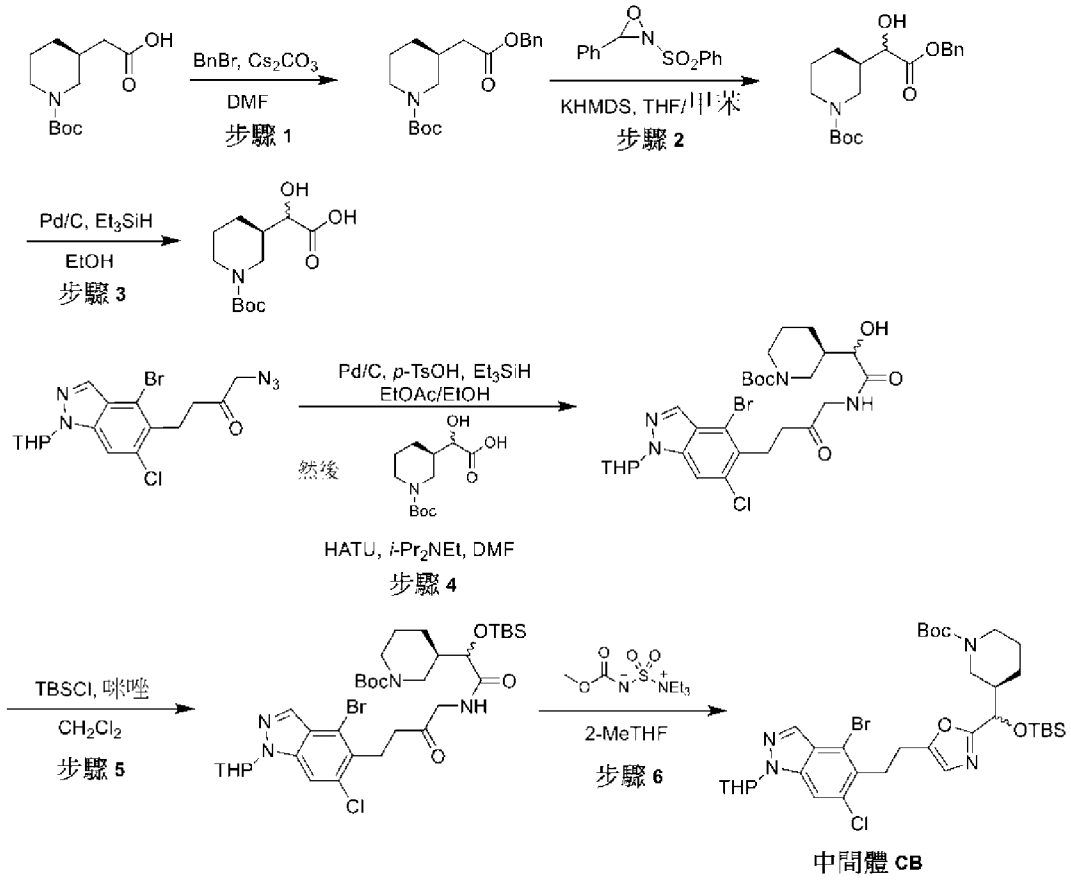
【0760】 **步驟1. 甲磺酸2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基酯。**向40-mL小瓶中添加在二氯甲烷（2 mL）中的2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（0.26 g，0.72 mmol，**中間體XX的步驟1**）和三乙胺（0.20 mL，1.4 mmol）。滴加在二氯甲烷（2 mL）中的甲磺醯氯（0.12 g，1.08 mmol），並將所得混合物在室溫攪拌1 h。將反應用水淬滅並用CH_2Cl_2萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc洗脫）純化，以提供呈淺黃色油狀物的甲磺酸2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基酯（0.31 g，0.71 mmol，98%產率）。m/z (ESI): 436.9/438.9 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.68 (dd, *J*=2.7, 8.9 Hz, 1H), 4.45 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 4.02 (br d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.58 (t, 2H, *J*=7.5 Hz), 3.00 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 3H)。

【0761】 **步驟2. 3-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**在0°C，向3-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶鹽酸鹽（0.63 g，3.10 mmol，安琪醫藥科技有限公司）和三乙胺（2.2 mL，15.5 mmol）在DCM（8 mL）中的攪拌懸浮液中添加二碳酸二三級丁酯（0.47 g，2.17 mmol）。將所得混合物在0°C攪拌30 min並加溫至室溫且攪拌4 h。將混合物用水洗滌，將有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，以提供呈黃色油狀物的3-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁

基酯（0.75 g，2.80 mmol，90%產率）。*m/z* (ESI): 267.2 $(M+H)^+$。

【0762】 **步驟3. 3-((1-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向8-mL小瓶中裝入在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中的3-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.21 g，0.78 mmol）、甲磺酸2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基酯（0.31 g，0.71 mmol）。添加碳酸銫（0.46 g，1.42 mmol），並將混合物在氮氣氣氛下且在50°C攪拌65 h。冷卻至室溫後，將混合物經矽藻土過濾，並將濾液濃縮並藉由使用C18柱的層析法（用0-100% CH_3CN（含0.1%甲酸）/水（含0.1%甲酸）洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的3-((1-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.26 g，0.43 mmol，60%產率）。*m/z* (ESI): 607.1/609.1 $(M+H)^+$

【0763】 **中間體CB：(3*R*)-3-((5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**



【0764】**步驟1. (*S*)-3-(2-(苄基氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向40 mL小瓶中裝入(*S*)-(1-Boc-哌啶基)乙酸（4.00 g，16.4 mmol，組合塊公司）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（20 mL）。將溶液冷卻至0°C並添加碳酸銫（5.62 g，17.3 mmol），並將反應混合物在0°C攪拌1 h。然後添加(溴甲基)苯（2.95 g，17.3 mmol，奧克伍德化學公司），並將混合物在0°C再攪拌30分鐘，然後加溫至室溫並攪拌24 h。添加水並將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機層用Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*S*)-3-(2-(苄基氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（4.75 g，14.3 mmol，87%產率）。m/z (ESI): 356.2 $(M+Na)^+$。

【0765】**步驟2. (3*R*)-3-(2-(苄基氧基)-1-羥基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**在氮氣下，向250-mL圓底燒瓶中添加四氫呋喃（16 mL）。將小瓶冷卻至-78°C並添加雙(三甲基矽基)醯胺鉀溶液（0.5 M在甲苯中，37.0 mL，18.5

mmol）。在-78°C滴加(*S*)-3-(2-(苄基氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（4.75 g，14.3 mmol）在四氫呋喃（16 mL）中的溶液並將混合物在-78°C攪拌10 min。然後添加在四氫呋喃（16 mL）中的3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-氧氮雜環丙烷（4.84 g，18.5 mmol，合成公司）並將混合物在-78°C攪拌1 h。將混合物藉由添加飽和NH_4Cl溶液淬滅並加溫至0°C。將混合物在EtOAc與飽和NaCl溶液之間分配。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈白色固體的(3*R*)-3-(2-(苄基氧基)-1-羥基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（4.06 g，11.6 mmol，82%產率）。m/z (ESI): 372.1 $(M+Na)^+$。

【0766】 **步驟3. 2-((*R*)-1-(*三級丁氧基*羰基)哌啶-3-基)-2-羥基乙酸。**向250-mL圓底燒瓶中裝入活性碳上的鈀（0.41 g，3.81 mmol）。將燒瓶用N_2回填並添加在乙醇（16 mL）中的(3*R*)-3-(2-(苄基氧基)-1-羥基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.90 g，5.44 mmol）。然後在30分鐘內藉由注射泵滴加3-乙基-3-矽戊烷（4.0 mL，25 mmol）。然後將反應混合物在室溫攪拌30 min。然後將所得混合物經矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中並用飽和$NaHCO_3$溶液處理。將水層藉由1 M $KHSO_4$溶液酸化至pH 2並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，以提供呈無色黏性油狀物的2-((*R*)-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-3-基)-2-羥基乙酸（0.96 g，3.70 mmol，68%產率）。*m/z* (ESI): 282.1 $(M+Na)^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 4.03 - 4.11 (m, 1 H), 3.19 - 3.89 (m, 4 H), 2.88 - 3.16 (m, 1 H), 1.82 - 2.03 (m, 2 H), 1.62 - 1.81 (m, 3 H), 1.50 (s, 9 H)。

【0767】 **步驟4. (3*R*)-3-(2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-1-羥基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向含有在乙酸乙酯（20 mL）和乙醇（20 mL）中的1-疊氮基-4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮（2.08 g，4.87 mmol，**中間體BZ**中的**步驟3**）的

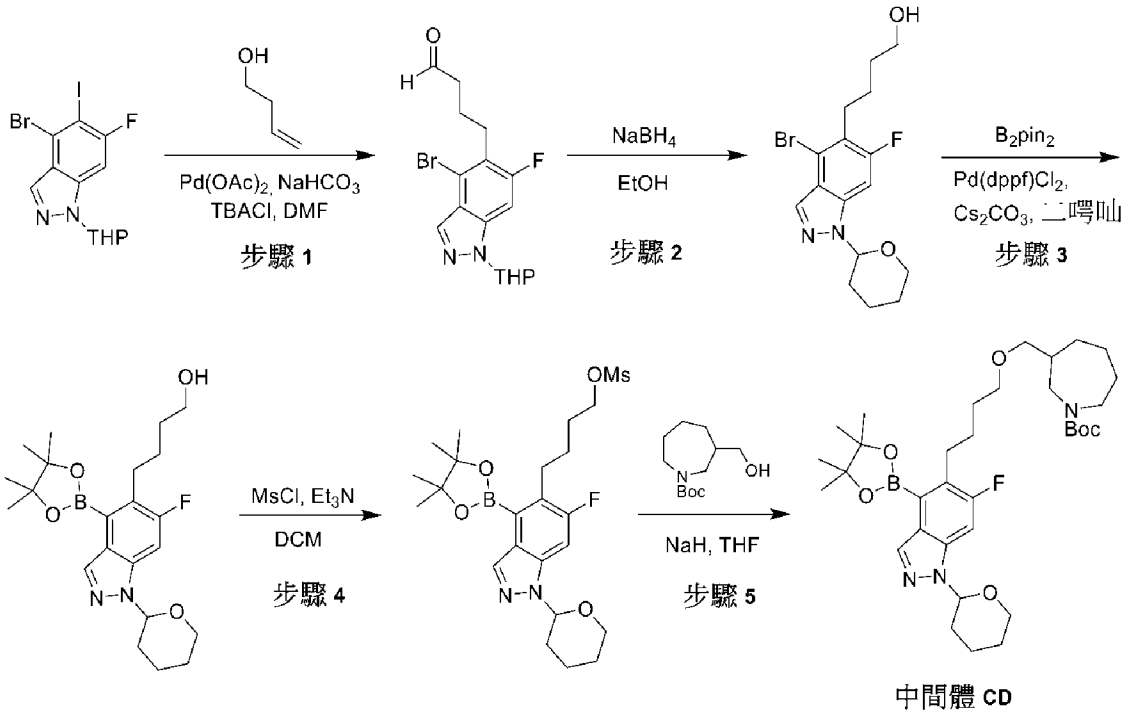
250-mL圓底燒瓶中添加活性碳上的鈀（0.36 g，3.41 mmol）。在氮氣氣氛下，在30分鐘內藉由注射泵滴加3-乙基-3-矽戊烷（3.6 mL，22.4 mmol），並將混合物在室溫再攪拌30分鐘。將所得混合物經矽藻土過濾並將揮發物蒸發。將殘餘物溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺（10 mL）中。依次添加2-((*R*)-1-(*三級丁氧基*羰基)哌啶-3-基)-2-羥基乙酸（1.39 g，5.36 mmol）、HATU（2.41 g，6.34 mmol）和二異丙基乙胺（4.3 mL，24.4 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h、濃縮，並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(3*R*)-3-(2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-1-羥基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.01 g，3.13 mmol，64%產率）。m/z (ESI): 662.8/664.9 $(M+H)^+$。

【0768】 **步驟5. (3*R*)-3-(2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向100-mL圓底燒瓶中添加在二氯甲烷（20 mL）中的(3*R*)-3-(2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-1-羥基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.01 g，3.13 mmol）。在0°C依次添加咪唑（0.38 g，5.64 mmol）和(1,1-二甲基乙基)二甲基氯矽烷（0.85 g，5.64 mmol）並將混合物在室溫攪拌90 h。將所得混合物過濾、濃縮，並將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈白色泡沫的(3*R*)-3-(2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.64 g，2.17 mmol，69%產率）。m/z (ESI): 755.2/757.3 $(M+H)^+$。

【0769】 **步驟6. (3*R*)-3-((5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向40-mL小瓶中添加在2-甲基四氫呋喃（16 mL）中的(3*R*)-3-(2-((4-(4-溴-6-氯-1-

(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.64 g，2.17 mmol）和伯吉斯試劑（2.07 g，8.67 mmol，組合塊公司）。將混合物用N_2吹掃，然後在75°C加熱3 h。冷卻至室溫後，添加水以淬滅反應並將混合物藉由EtOAc萃取。將合併的有機層用Na_2SO_4乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(3*R*)-3-((5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.30 g，1.76 mmol，81%產率）。m/z (ESI): 737.1/739.2 $(M+H)^+$。

【0770】 中間體CD：3-((4-(6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。



【0771】 步驟1. 4-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛。

在N_2下，向4-溴-6-氟-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（48 g，113 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（600 mL）中的溶液中添加$NaHCO_3$（28.5 g，339 mmol）和

TBACl（29.6 g，113 mmol）。然後在N_2下一次性添加丁-3-烯-1-醇（16.3 g，226 mmol）和$Pd(OAc)_2$（2.54 g，11.3 mmol）。將混合物在N_2下在80°C攪拌12 h。將殘餘物用H_2O稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的5%-50%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的4-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛（32.0 g，86.9 mmol，74%產率）。

【0772】 **步驟2. 4-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇。**在0°C，向4-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛（37.5 g，102 mmol）在乙醇（600 mL）中的溶液中分批添加$NaBH_4$（11.5 g，305 mmol）。然後將混合物在室溫攪拌2 h。將反應混合物藉由添加飽和NH_4Cl溶液淬滅，然後用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的33%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供獲得呈黃色油狀物的4-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（37.5 g，101 mmol，99%產率）。*m/z* (ESI): 371.1/373.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 9.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.85 (m, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 1H), 3.38 - 3.42 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.31 - 2.45 (m, 1H), 2.00 - 2.02 (m, 1H), 1.97 - 1.99 (m, 1H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 1.45 - 1.49 (m, 4H), 1.41 - 1.45 (m, 2H)。^{19}F NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -113.65 (s)。

【0773】 **步驟3. 4-(6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇。**在N_2下，向4-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（5.00 g，13.5 mmol）在1,4-二噁烷（150 mL）中的溶液中添加在水（5 mL）中的雙(皮那醇合)二硼（20.52 g，81 mmol）和Cs_2CO_3（13.16 g，40.4 mmol）。然後在N_2下一次性添加$Pd(dppf)Cl_2$（0.99 g，

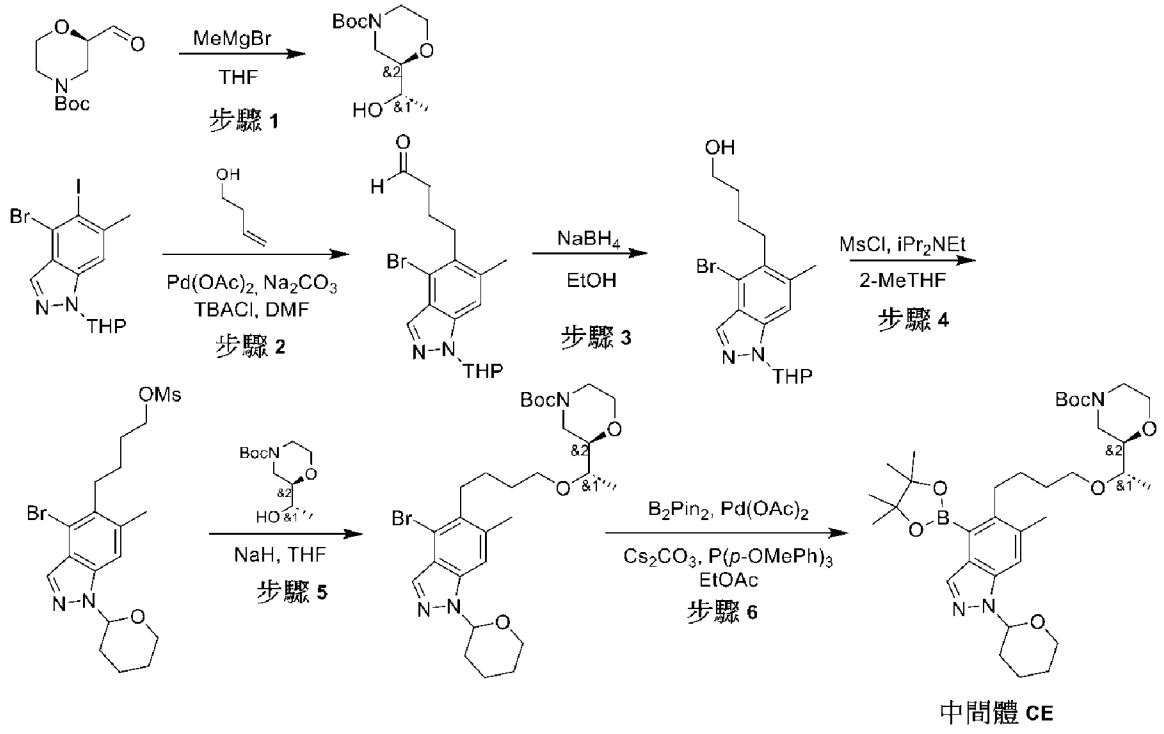
1.35 mmol）。將反應混合物在N_2下在120°C攪拌2 h。冷卻至室溫後，將殘餘物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-10%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈棕色油狀物的4-(6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（2.3 g，5.5 mmol，41%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl*$_3$) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J*=9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 3H), 1.67-1.65 (m, 5H), 1.42 (s, 12H)。^{19}F NMR (400 MHz, *CDCl*$_3$) δ ppm -118.45 (s)。*m/z* (ESI): 419.3 $(M+H)^+$。

【0774】 **步驟4.甲磺酸4-(6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯。**向40 mL小瓶中裝入4-(6-氟-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（0.40 g，0.96 mmol）、二氯甲烷（6.5 mL）和三乙胺（0.2 mL，1.4 mmol）。向其中滴加甲磺醯氯（89 μL，1.15 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h。完成後，將反應用水稀釋並濃縮。將粗混合物藉由矽膠快速柱層析法（用庚烷中的0-85%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的甲磺酸4-(6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（0.23 g，0.46 mmol，48%產率）。*m/z* (ESI): 497.0 $(M+H)^+$。

【0775】 **步驟5. 3-((4-(6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。**向20 mL小瓶中裝入3-(羥基甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（0.37 g，1.61 mmol）、四氫呋喃（4.0 mL）和氫化鈉（60%在礦物油中，64.5 mg，1.61 mmol）。將反應在室溫攪拌15 min。然後添加甲磺酸4-(6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（0.40 g，0.81 mmol）的四氫呋喃（4.0 mL）溶液。將反應混合物加溫至50°C持續4 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用飽和氯化銨小心地淬滅並濃縮。將粗油狀物藉由矽膠快速柱層析法（用庚烷中的0-75%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的3-((4-(6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（0.28 g，0.45 mmol，56%產率）。*m/z* (ESI): 630.2 $(M+H)^+$。

【0776】 中間體CE：*2*-1-(4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。



【0777】 步驟1. 2-(1-羥基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。向烘乾的40 mL小瓶中裝入(*R*)-2-甲醯基味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.50 g，2.32 mmol）和四氫呋喃（23 mL）。將內容物冷卻至-78°C並滴加甲基溴化鎂（3 M在THF中，0.85 mL，2.56 mmol）。在3 h內將反應混合物加溫至0°C。添加飽和水性氯化銨，並將混合

物攪拌並加溫至室溫。添加硫酸鈉，並將粗混合物通過另一硫酸鈉墊過濾並濃縮。將該材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-65%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的2-(1-羥基乙基)味啉-4-甲酸*三級丁基*酯（0.28 g，1.21 mmol，52%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 3.80 - 4.20 (m, 3 H), 3.65 - 3.72 (m, 1 H), 3.50 - 3.63 (m, 1 H), 2.65 - 2.99 (m, 2 H), 1.90 - 2.48 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.25 - 1.19 (m, 3 H)。

【0778】 **步驟 2. 4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛。**在 N_2 下，向 4-溴-5-碘-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（50 g，119 mmol）在 *N*,*N*-二甲基甲醯胺（600 mL）中的溶液中添加 Na_2CO_3（31.5 g，297 mmol）和 TBACl（31.0 g，119 mmol）。然後將混合物在 15°C 攪拌 15 min。然後在 N_2 下添加丁-3-烯-1-醇（13.75 g，185.6 mmol）和 $Pd(OAc)_2$（1.33 g，5.94 mmol），將混合物在 80°C 攪拌 5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物藉由添加水淬滅並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮，以給出呈黃色油狀物的 4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛（45 g，90%純度）。

【0779】 **步驟3. 4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇。**在0°C，向4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛（30 g，82 mmol）在乙醇（600 mL）中的溶液中分批添加$NaBH_4$（9.32 g，246 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h，然後藉由添加飽和NH_4Cl淬滅，然後用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的10%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（30 g，81.97 mmol，99%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.63-5.67 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 2H), 2.92-2.96

(m, 2H), 2.52(s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 4H), 1.50-1.64 (m, 6H)。*m/z* (ESI): 367.0/369.0 $(M+H)^+$。

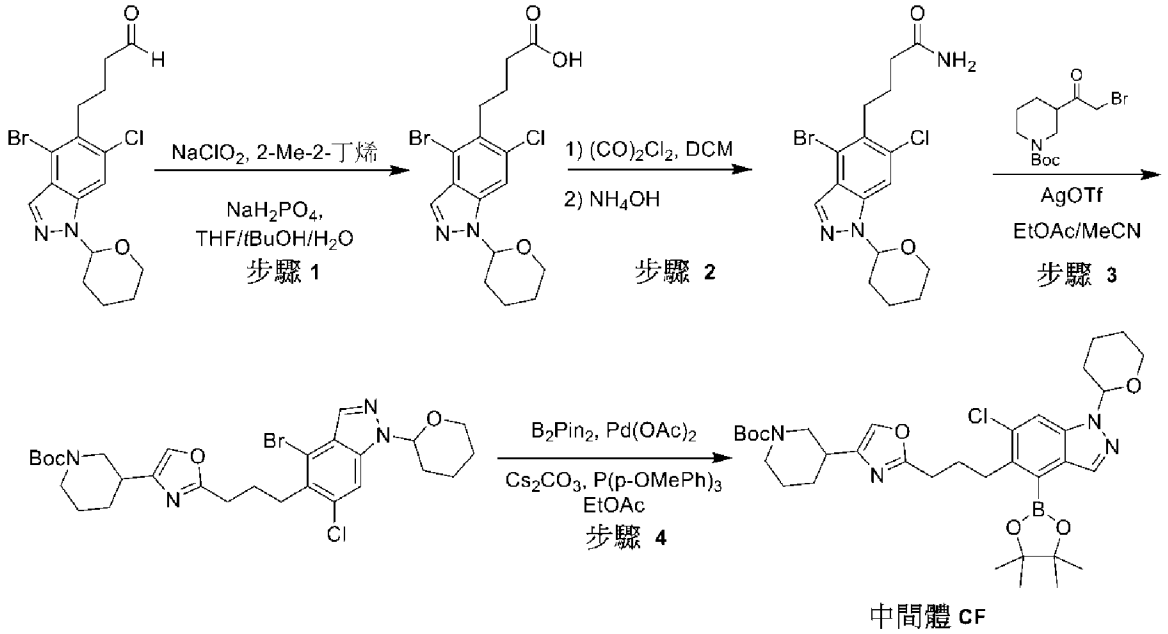
【0780】 **步驟4.甲磺酸4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯**。向4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（0.5 g，1.29 mmol）和DIPEA（0.45 mL，2.58 mmol）在2-甲基四氫呋喃（6.5 mL）中的溶液中添加甲磺醯氯（0.17 mL，2.1 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h。將反應混合物在乙酸乙酯與飽和水性碳酸氫鈉之間分配；將有機層用Na_2SO_4乾燥並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的甲磺酸4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（0.62 g，1.34 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI): 464.0 $(M+H)^+$。

【0781】 **步驟5. 2-(1-(4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯**。在氮氣下，向烘乾的40 mL小瓶中裝入2-(1-羥基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.43 mg，1.86 mmol）、四氫呋喃（8.5 mL）和氫化鈉（60%在油中，0.12 g，2.97 mmol）。將內容物在室溫攪拌10分鐘，然後添加甲磺酸4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（1.24 g，2.79 mmol）的四氫呋喃（4 mL）溶液。將反應混合物在50°C攪拌48 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用飽和水性氯化銨小心地淬滅，將固體過濾並將濾液濃縮。將粗油狀物藉由矽膠快速柱層析法（用庚烷中的0-35%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的2-(1-(4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.42 g，0.73 mmol，39%產率）。*m/z* (ESI): 580.0 $(M+H)^+$。

【0782】 **步驟6. 2-1-(4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)乙基)味啉-4-甲酸*三級丁基*酯**。向20 mL小瓶中裝入2-(1-(4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-

基)丁氧基)乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.42 g，0.73 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（0.22 g，0.88 mmol）、三(4-甲氧基苯基)膦（26 mg，0.073 mmol）、乙酸鈀（8.2 mg，0.037 mmol）、碳酸銫（0.36 g，1.10 mmol）和乙酸乙酯（3.0 mL）。將反應混合物用氮氣鼓泡，然後加熱至80°C持續1.5 h。冷卻至室溫後，將混合物用乙酸乙酯稀釋、過濾並濃縮，以給出粗製2-1-(4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.44 g，0.70 mmol，96%產率），將其不經進一步純化即使用。*m/z* (ESI): 572.0 (M+Na-皮那醇)$^+$。

【0783】 中間體CF：3-(2-(3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



【0784】 步驟1. 4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁酸。向40 mL小瓶中裝入4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛（0.61 g，1.58 mmol，**中間體WWW中的步驟2**）、（9 mL）和三級丁醇（9 mL）。向其中添加2-甲基-2-丁烯（0.18 mL，1.58 mmol），然後在0°C添加在水（18 mL）中的亞氯酸鈉（0.60 g，6.6 mmol）和無水磷酸二氫鈉（0.19 g，1.58 mmol）。將

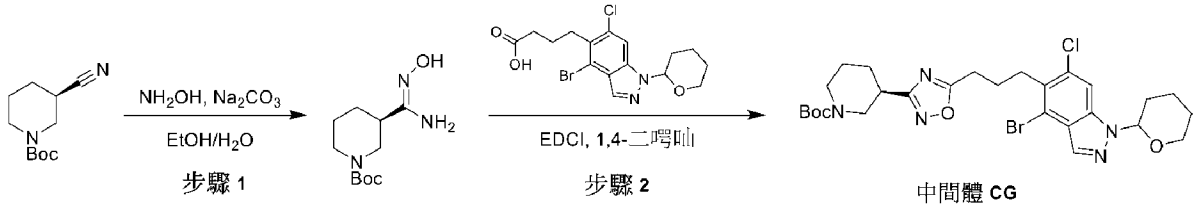
反應混合物加溫至室溫持續1 h，然後濃縮並溶解於MeOH中。將粗品注入C18柱中並用水 + 0.1%甲酸中的5%-100%乙腈 + 0.1%甲酸洗脫，以給出凍乾後呈白色固體的4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁酸（0.38 g，0.95 mmol，60%產率）。*m/z* (ESI): 401.8 $(M+H)^+$。

【0785】**步驟2. 4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醯胺。**向40 mL小瓶中裝入在二氯甲烷（20 mL）中的4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁酸（1.57 g，3.91 mmol）。添加DMF（30 μL、0.39 mmol），隨後滴加草醯氯（2.3 mL，4.7 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌1.5 h。完成後，滴加氫氧化銨（8 N，7.4 mL，58.6 mmol）。將反應攪拌2.5 h。完成後，將混合物在減壓下濃縮並藉由使用C18柱的反相柱層析法（用水 + 0.1%甲酸中的5%-100%乙腈 +0.1%甲酸洗脫）純化，以給出4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醯胺（0.40 g，1.00 mmol，26%產率）。*m/z* (ESI): 423.9 $(M+Na)^+$。

【0786】**步驟3. 3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向20 mL小瓶中裝入3-(2-溴乙醯基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.20 g，0.65 mmol，愛尼米公司）、4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醯胺（0.31 g，0.78 mmol）、乙酸乙酯（1.6 mL）/乙腈（1.6 mL）和三氟甲磺酸銀（0.34 g，1.31 mmol）。將反應混合物加熱至70°C持續24 h。冷卻至室溫後，添加三乙胺（0.37 mL，2.6 mmol）、4-(*N*,*N*-二甲基胺基)-吡啶（8.0 mg，0.065 mmol）和二碳酸二三級丁酯（0.43 g，1.96 mmol）。將反應在室溫攪拌1.5 h。將沈澱物過濾並將濾液濃縮。將殘餘物藉由C18柱反相柱層析法（用水 + 0.1%甲酸中的5%-100%乙腈 + 0.1%甲酸洗脫）純化，以給出呈黃色固體的3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.18 g，0.30 mmol，45%產率）。*m/z* (ESI): 607.0 $(M+H)^+$。

【0787】 **步驟4. 3-(2-(3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向20 mL小瓶中裝入3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.18 g，0.29 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（0.13 g，0.52 mmol）、三(4-甲氧基苯基)膦（20 mg，0.058 mmol）、乙酸鈀（6.5 mg，0.029 mmol）、碳酸銫（0.19 g，0.58 mmol）和乙酸乙酯（2.9 mL）。將內容物用氮氣鼓泡，然後加熱至80°C持續3.5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋、過濾並將濾液濃縮。將粗材料藉由矽膠快速柱層析法（用庚烷中的0-70%乙酸乙酯洗脫）純化，以給出呈黃色固體的3-(2-(3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯(70 mg，0.11 mmol，37%產率）。*m/z* (ESI): 655.2 $(M+H)^+$。

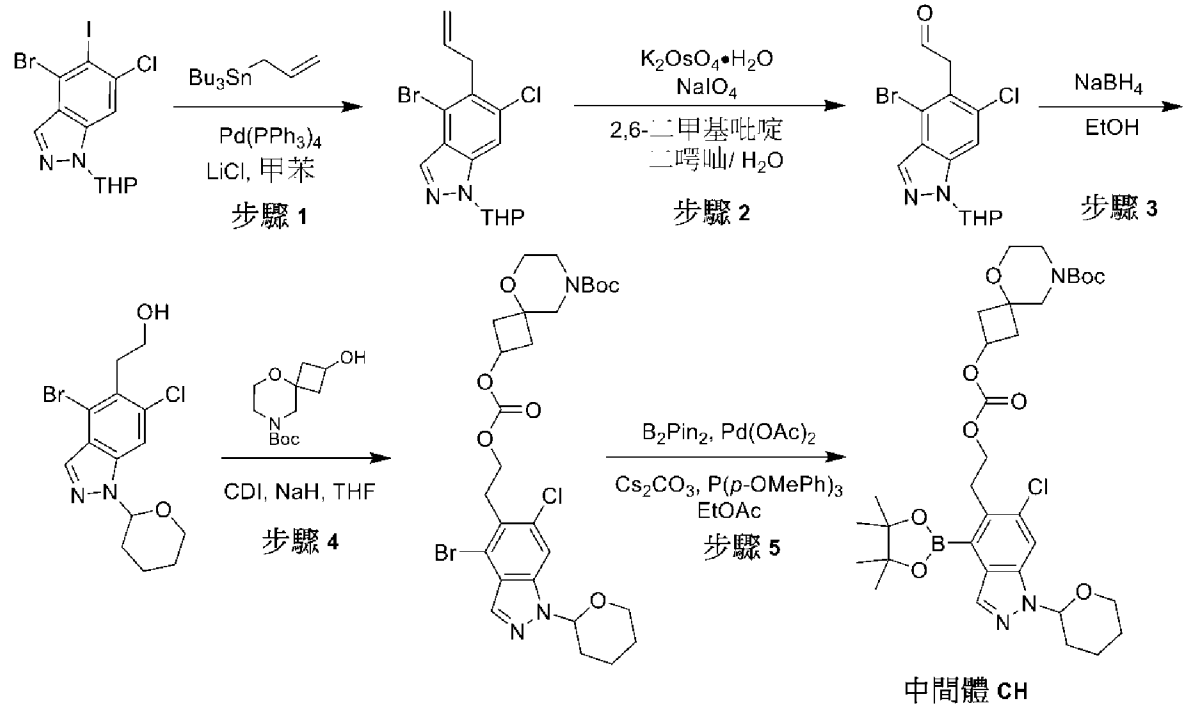
【0788】 **中間體CG：(3*R*)-3-(5-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**



【0789】 **步驟1. (*R*,*E*)-3-(*N*'-羥基甲脒基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向40 mL小瓶中裝入碳酸鈉（1.01 g，9.51 mmol）、(3*R*)-3-氰基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.0 g，4.76 mmol）、羥基胺鹽酸鹽（1.32 g，19.0 mmol）、乙醇（18 mL）和水（12 mL）。將反應混合物加熱至80°C持續4 h。冷卻至室溫後，將混合物濃縮並將殘餘物用飽和水性氯化鈉稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機物經Na_2SO_4乾燥、濃縮，以給出呈白色固體的(*R*,*E*)-3-(*N*'-羥基甲脒基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.83 g，3.41 mmol，72%產率）。*m/z* (ESI): 244.2 $(M+H)^+$。

【0790】 **步驟2. (3*R*)-3-(5-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向40 mL小瓶中裝入(*R*,*E*)-3-(*N*'-羥基甲脒基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.60 g，2.47 mmol）、4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁酸（0.99 g，2.47 mmol，**中間體CF**中的**步驟1**）和1,4-二噁烷（25 mL）。向該攪拌溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽（0.52 g，2.71 mmol）並將反應混合物加熱至100°C持續18 h。冷卻至室溫後，將混合物濃縮、用乙酸乙酯稀釋、然後用水性0.1 M乙酸洗滌、隨後用飽和水性碳酸氫鈉洗滌。將有機物經Na_2SO_4乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由使用C18柱的反相柱層析法（用水 + 0.1%甲酸中的5%-100%乙腈 + 0.1%甲酸洗脫）純化，以給出呈白色固體的(3*R*)-3-(5-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.70 g，1.15 mmol，47%產率）。*m/z* (ESI): 607.0 $(M+H)^+$。

【0791】 **中間體CH：2-(((2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯。**



【0792】 **步驟 1. 5-烯丙基-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑**。向 4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（100 g，227 mmol）在甲苯（1 L）中的溶液中添加烯丙基三丁基錫烷（83.0 g，249 mmol）和 LiCl（48.0 g，1.13 mol），然後在 N_2 下一次性添加 $Pd(PPh_3)_4$（26.2 g，22.65 mmol）。將混合物在 110°C 攪拌 12 h。5 個反應平行進行。冷卻至室溫後，將反應過濾並將濾液藉由添加水淬滅，然後用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 1%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈黃色固體的 5-烯丙基-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（450 g，TLC 純度為 80%）。

【0793】 **步驟2. 2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙醛。** 在N_2下，向5-烯丙基-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（30 g，84 mmol）在1,4-二噁烷（600 mL）和水（200 mL）中的溶液中添加K_2OsO_4（0.56 g，1.69 mmol）和2,6-二甲基吡啶（18.1 g，169 mmol）以及過碘酸鈉（72.2 g，337 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h。15個反應平行進行。將混合物在水與乙酸乙酯（1-L）之間分配。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機層用飽和$Na_2S_2O_3$洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙醛（210 g，587 mmol，46%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.77 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 5.66-5.69 (m, 1 H), 4.24 (s, 2H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.11-2.15 (m, 2H), 1.75-1.94 (m, 3 H)。

【0794】 **步驟3. 2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇**。在N_2下在0°C，向2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙醛（50 g，140 mmol）在乙醇（500 mL）中的溶液中分批添加$NaBH_4$（15.87 g，419 mmol）。

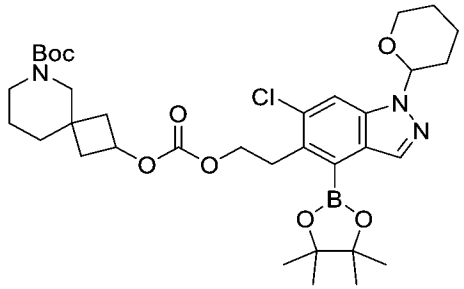
然後將混合物在室溫攪拌2 h。四個反應平行進行。將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈白色固體的2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（167 g，464 mmol，84%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.63-5.66 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 3 H), 1.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H)。*m/z* (ESI): 358.9/360.9 $(M+H)^+$。

【0795】 **步驟4. 2-(((2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯。**向2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（1.20 g，3.34 mmol）在四氫呋喃（6.5 mL）中的攪拌溶液中添加羰基二咪唑（0.81 g，5.00 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌30 min。在0°C，向2-羥基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯（1.62 g，6.67 mmol）在四氫呋喃（10 mL）中的單獨溶液中添加氫化鈉（60%在礦物油中，0.40 g，10.0 mmol）。將所得混合物在0°C攪拌30 min，然後添加上述混合物，並將所得混合物在0°C攪拌40 min。將反應混合物藉由緩慢添加飽和水性氯化銨淬滅並將反應加溫至室溫。分離各層，並將水層用DCM萃取，並將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相層析法（用在水（0.1%甲酸）中的10%-100% MeCN（0.1%甲酸）梯度洗脫）純化，以得到呈淡黃色油狀物的2-(((2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯（1.86 g，2.96 mmol，89%產率）。*m/z* (ESI): 628.0 $(M+H)^+$。

【0796】 **步驟5. 2-(((2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)-5-氧雜-8-氮雜螺**

[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯。向20 mL小瓶中裝入雙(皮那醇合)二硼（1.13 g，4.44 mmol）、碳酸銫（1.73 g，5.32 mmol）、2-(((2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯（1.86 g，2.96 mmol）、乙酸鈀（66 mg，0.30 mmol）、三(4-甲氧基苯基)膦（0.21 g，0.59 mmol）和乙酸乙酯（6 mL）。將內容物藉由用氮氣鼓泡10分鐘脫氣。將反應混合物置於預熱的（80°C）熱板上並攪拌2 h。冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc和飽和水性氯化銨稀釋。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機物經硫酸鈉乾燥並濃縮。將粗油狀物藉由矽膠快速柱層析法（用庚烷中的0-70%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出與2-(((2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯混合的呈無色油狀物的2-(((2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯（1.85 g，2.74 mmol，93%產率）。*m/z* (ESI): 676.2 $(M+H)^+$。

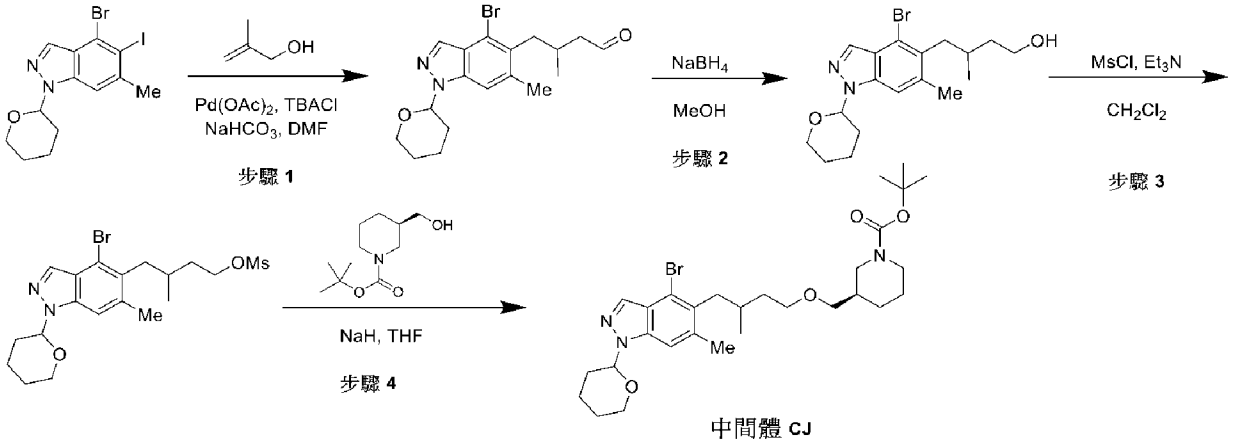
【0797】 中間體CI：2-(((2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。



【0798】 以與**中間體CH**類似的方式，在**步驟4**中使用6-Boc-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷（CAS編號：1419101-54-4，組合塊公司）製備該化合物。*m/z* (ESI): 673.2 $(M+H)^+$。

【0799】 中間體CJ：(3*R*)-3-((4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲

唑-5-基)-3-甲基丁氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



【0800】步驟1. 4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基丁醛。向40 mL小瓶中裝入4-溴-5-碘-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.50 g，3.56 mmol，先進化工公司）、碳酸氫鈉（0.75 g，8.91 mmol）、TBACl（0.99 g，3.56 mmol）和乙酸鈀(II)（40 mg，0.18 mmol）。將小瓶用氮氣吹掃並添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺（7 mL）和3-甲基-3-丁烯-1-醇（0.55 mL，5.34 mmol），並將反應在65°C攪拌。攪拌2天後，將反應冷卻至室溫並用10%水性LiCl和乙酸乙酯稀釋。分離各層，並使用10%水性LiCl再次洗滌有機層。將有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-35%乙酸乙酯洗脫）純化，以給出呈透明油狀物的4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基丁醛（0.96 g，2.52 mmol，71%產率）。*m/z* (ESI): 379.0/381.0 $(M+H)^+$。

【0801】步驟2. 4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基丁烷-1-醇。將4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基丁醛（0.96 g，2.52 mmol）在甲醇（25 mL）中的溶液冷卻至0°C，然後添加硼氫化鈉（0.12 g，3.15 mmol）並將反應在0°C攪拌15 min。將反應藉由添加飽和水性氯化銨淬滅並加溫至室溫。將混合物用EtOAc萃取，並將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃

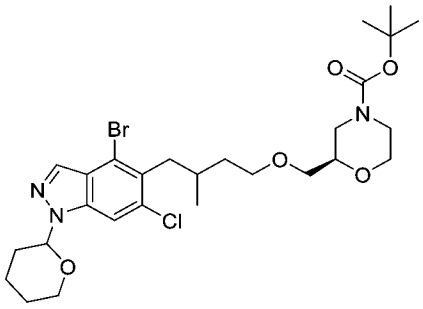
-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基丁烷-1-醇（0.82 g，2.14 mmol，85%產率）。*m/z* (ESI): 380.9/383.1 $(M+H)^+$。

【0802】 **步驟3.** 甲磺酸**4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基丁基酯**。向4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基丁烷-1-醇（0.60 g，1.58 mmol）在二氯甲烷（8 mL）中的0°C溶液中添加三乙胺（0.33 mL，2.38 mmol）和甲磺醯氯（0.15 mL，1.9 mmol）。在4 h內將反應混合物緩慢加溫至室溫並攪拌。然後將反應重新冷卻至0°C並用飽和水性碳酸氫鈉淬滅。分離各層，將水層用DCM萃取，然後將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。然後將油狀物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的甲磺酸4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基丁基酯（0.71 g，1.54 mmol，97%產率）。*m/z* (ESI): 459.0/461.0 $(M+H)^+$。

【0803】 **步驟4. (3*R*)-3-((4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基丁氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯**。向(*R*)-1-Boc-3-(羥基甲基)哌啶（0.47 g，2.18 mmol，組合塊公司）在四氫呋喃（7.5 mL）中的0°C溶液中添加氫化鈉（60%在礦物油中，87 mg，2.18 mmol）。攪拌30 min後，添加甲磺酸4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基丁基酯（0.50 g，1.09 mmol）的四氫呋喃（3.5 mL）溶液並將反應在0°C攪拌10 min，然後加溫至50°C並攪拌16 h。添加另外0.5當量的(*R*)-1-Boc-3-(羥基甲基)哌啶和0.5當量的NaH並將反應在50°C繼續再攪拌5 h。將反應冷卻至0°C並添加飽和水性氯化銨。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40%乙酸乙酯洗脫）純化，以給出呈透明油狀物的(3*R*)-3-((4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基丁氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.41 g，0.71 mmol，65%產率）。*m/z* (ESI): 599.9/601.9

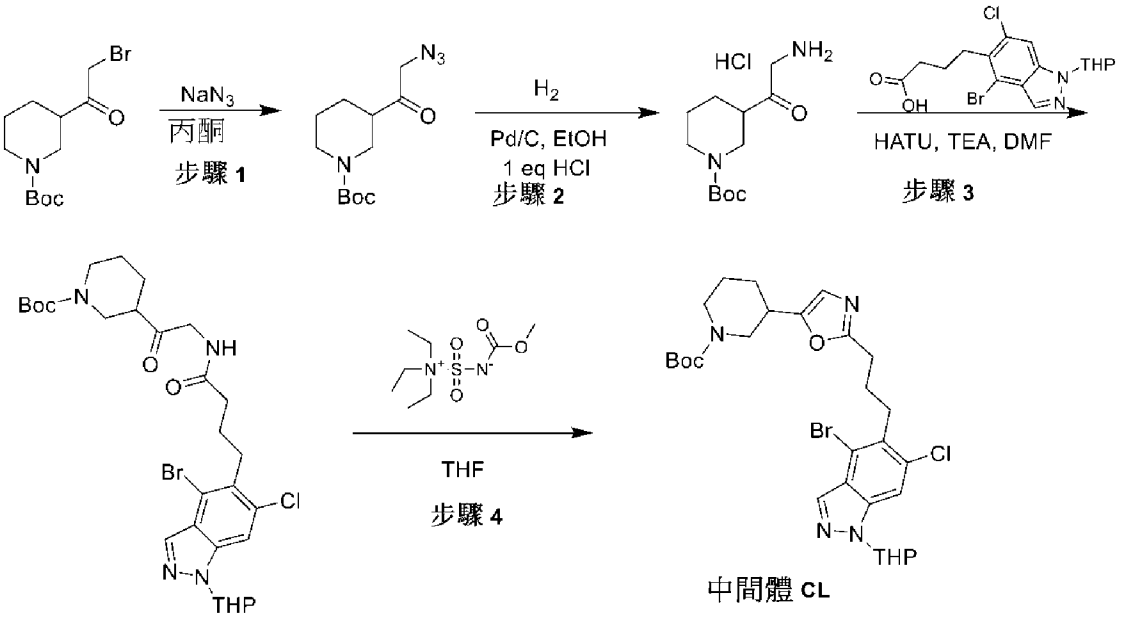
$(M+Na)^+$。

【0804】 中間體CK：(2*R*)-2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。



【0805】 以與**中間體CJ**類似的方式，在**步驟1**中使用4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（CAS編號：2791273-88-4，覽博網路公司）並在**步驟4**中使用(*R*)-2-(羥基甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（CAS編號：135065-71-3，組合塊公司）製備該化合物。*m/z* (ESI): 599.9/601.9 $(M+Na)^+$。

【0806】 中間體CL：3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



【0807】 步驟1. 3-(2-疊氮基乙醯基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向20-mL小瓶中裝入3-(2-溴乙醯基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.50 g，1.64 mmol，愛尼米公司）、丙酮（7 mL）和疊氮化鈉（0.14 g，2.1 mmol）。將混合物在室溫攪拌16 h。將沈

澱物濾出並用丙酮洗滌。將濾液真空濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的3-(2-疊氮基乙醯基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.35 g，80%產率）。*m/z* (ESI): 291.1 $(M+Na)^+$。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 4.0-4.1 (m, 3H), 3.82 (br s, 1H), 3.10 (dd, 1H, *J*=9.4, 13.6 Hz), 2.92 (br s, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.5-1.5 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

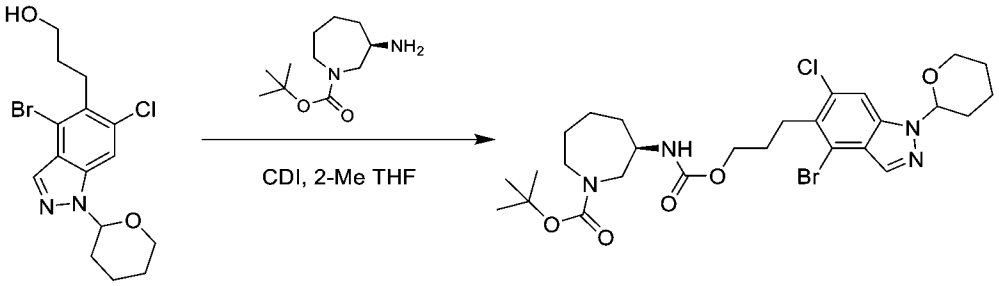
【0808】 **步驟2. 3-甘胺醯基哌啶-1-甲酸三級丁基酯鹽酸鹽。**將3-(2-疊氮基乙醯基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.33 g，1.22 mmol）、乙醇（30 mL）、Pd/C，10 wt%（0.37 g，0.35 mmol）和HCl, 1,4-二噁烷中的4 M溶液（0.3 mL，1.2 mmol）的混合物在H_2（18 psi）下在室溫氫化1 h。將反應混合物通過矽藻土墊過濾並用EtOAc : EtOH（3 : 1）的混合溶液洗滌。將濾液真空濃縮，以提供呈灰白色固體的3-甘胺醯基哌啶-1-甲酸三級丁基酯鹽酸鹽（0.34 g，100%產率）。*m/z* (ESI): 243.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 4.0-4.1 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 2.9-3.3 (m, 3H), 2.7-2.7 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0809】 **步驟3. 3-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醯基)甘胺醯基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**將4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁酸（0.58 g，1.44 mmol，**中間體CF中的步驟1**）、3-甘胺醯基哌啶-1-甲酸三級丁基酯鹽酸鹽（0.34 g，1.22 mmol）、DMF（10 mL）、HATU（0.60 g，1.58 mmol）和DIPEA（0.64 mL，3.65 mmol）的混合物在室溫攪拌13 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，將有機層分離、用水和鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc : EtOH（3 : 1）梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的3-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醯基)甘胺醯基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.53 g，70%產率）。*m/z* (ESI):

524.9/526.9 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 8.0-8.0 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 4.12 (d, 2H, *J*=7.9 Hz), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.13 (br s, 1H), 3.1-3.2 (m, 3H), 2.96 (br d, 1H, *J*=8.2 Hz), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.41 (br d, 3H, *J*=15.5 Hz), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 3H), 1.44 (s, 9H)。

【0810】 **步驟4. 3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯**。將在40 mL小瓶中的3-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醯基)甘胺醯基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.48 g，0.77 mmol）、伯吉斯試劑（0.55 g，2.29 mmol，組合塊公司）在2-甲基四氫呋喃（20 mL）中的混合物用氬氣吹掃，然後在75°C加熱1.5 h。冷卻至室溫後，將混合物濃縮並將粗品藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.34 g，0.56 mmol，73%產率）。*m/z* (ESI): 607.0/608.9 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (氯仿-*d, 400 MHz*) δ 7.95 (d, 1H, *J*=0.8 Hz), 7.63 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.63 (dd, 1H, *J*=2.7, 9.0 Hz), 3.99 (br d, 1H, *J*=10.2 Hz), 3.92 (br d, 1H, *J*=13.6 Hz), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.1-3.1 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 5H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 6H), 1.6-1.8 (m, 5H), 1.46 (s, 10H)。

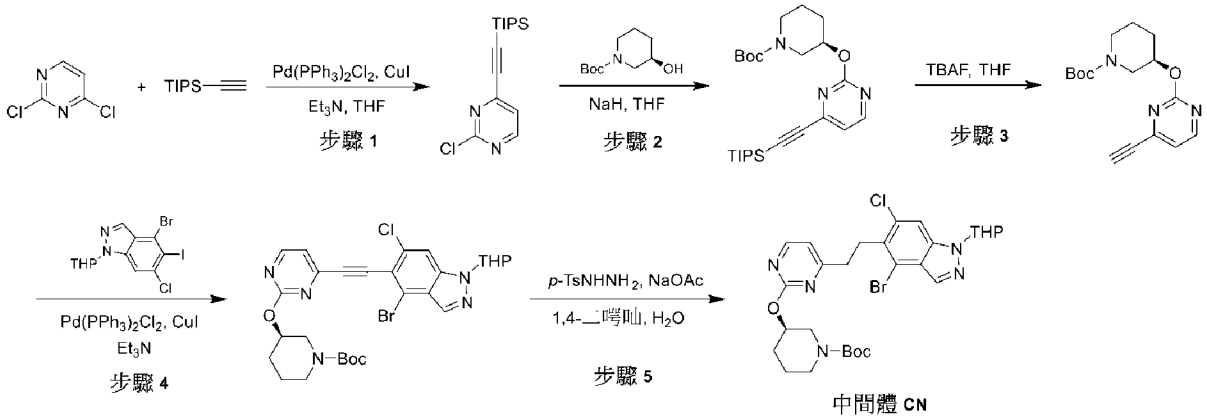
【0811】 **中間體CM：(3*R*)-3-(((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。**



【0812】 向3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇

（0.42 g，1.13 mmol，**中間體FFF，步驟2**）在2-甲基四氫呋喃（6 mL）中的攪拌溶液中添加1,1'-羰基二咪唑（0.46 g，2.83 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌20 min。然後添加(3*R*)-3-胺基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（0.49 g，2.26 mmol，合成公司）。將反應混合物在80°C攪拌16 h。冷卻至室溫後，將混合物用飽和水性$NaHCO_3$處理並用EtOAc稀釋。將合併的有機萃取物經$MgSO_4$乾燥、過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% 3 : 1 EtOAc : EtOH（含MeOH中的10% NH_3）梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的(3*R*)-3-(((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（0.69 g，1.12 mmol，99%產率）。^{1}H NMR (*DMSO-d*$_6$, 400 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.88 (dd, 1H, *J*=2.4, 9.7 Hz), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 3H), 3.17 (d, 1H, *J*=5.4 Hz), 2.9-3.1 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.68 (br d, 4H, *J*=9.6 Hz), 1.6-1.6 (m, 2H), 1.4-1.4 (m, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H)。*m/z* (ESI): 613.3 $(M+H)^+$。

【0813】 中間體CN：(3*R*)-3-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



【0814】 步驟1. 2-氯-4-((三異丙基矽基)乙炔基)嘧啶。向250-mL圓底燒瓶中裝入在四氫呋喃（24 mL）中的2,4-二氯嘧啶（2.00 g，13.4 mmol，安貝德公

司）、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)（0.71 g，1.01 mmol）和碘化亞銅(I)（0.19 g，1.01 mmol）。將所得混合物用氮氣吹掃5 min，然後添加三乙胺（9.4 mL，67 mmol），隨後添加乙炔基三異丙基矽烷（2.69 g，14.8 mmol）。將反應混合物在65°C加熱3 h。冷卻至室溫後，將混合物通過矽藻土過濾並將濾液濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-20% EtOAc洗脫）純化，以提供呈橙黃色油狀物的2-氯-4-((三異丙基矽基)乙炔基)嘧啶（3.88 g，13.2 mmol，98%產率）。*m/z* (ESI): 295.0 $(M+H)^+$

【0815】 **步驟2. (*R*)-3-((4-((三異丙基矽基)乙炔基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**在氮氣下，向250-mL圓底燒瓶中懸浮在THF（12 mL）中的氫化鈉（60%在礦物油中，0.49 g，12.2 mmol）。將混合物冷卻至0°C並添加在四氫呋喃（12 mL）中的(*R*)-3-羥基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.25 g，11.2 mmol），隨後在0°C添加在四氫呋喃（12 mL）中的2-氯-4-((三異丙基矽基)乙炔基)嘧啶（3.00 g，10.2 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌1 h並在0°C藉由依次添加異丙醇、MeOH和飽和NH_4Cl溶液淬滅。添加飽和NaCl溶液，並將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈淺黃色油狀物的(*R*)-3-((4-((三異丙基矽基)乙炔基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（4.47 g，9.72 mmol，96%產率）。m/z (ESI): 460.2 $(M+H)^+$

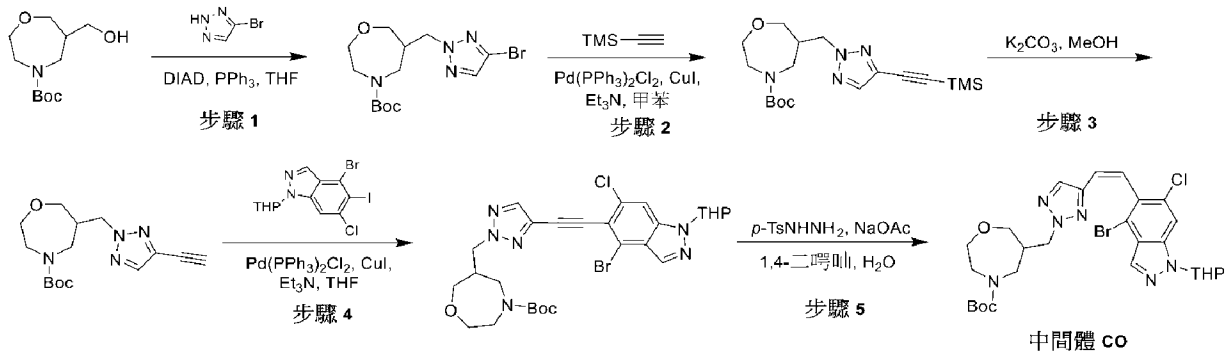
【0816】 **步驟3. (*R*)-3-((4-乙炔基嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**在0°C，向(*R*)-3-((4-((三異丙基矽基)乙炔基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（4.47 g，9.72 mmol）在THF（19 mL）中的溶液中滴加四丁基氟化銨（1 M在THF中，10.7 mL，10.7 mmol）。將混合物在0°C攪拌15 min，然後添加飽和NaCl溶液，並將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈白

色固體的(*R*)-3-((4-乙炔基嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.02 g，3.36 mmol，35%產率）。*m/z* (ESI): 325.9 $(M+Na)^+$。

【0817】**步驟4. (3R)-3-((4-((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙炔基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯**。向微波小瓶中裝入4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.73 g，1.65 mmol，藥石公司）、(*R*)-3-((4-乙炔基嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.50 g，1.65 mmol）、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)（0.12 g，0.17 mmol）和三乙胺（14.0 mL，100 mmol）。將所得混合物用氮氣吹掃10 min，然後添加碘化亞銅(I)（16 mg，0.082 mmol）。將小瓶加蓋並在65°C微波輻照15 h。冷卻至室溫後，將所得混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的(3*R*)-3-((4-((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙炔基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.25 g，0.40 mmol，24%產率）。*m/z* (ESI): 615.6 $(M+H)^+$。

【0818】**步驟5. (3*R*)-3-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯**。向40-mL小瓶中裝入在1,4-二噁烷（4.0 mL）中的(3*R*)-3-((4-((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙炔基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.25 g，0.40 mmol）。添加對甲苯磺醯肼（1.49 g，8.01 mmol）並將混合物藉由N_2脫氣10 min，然後加熱至85°C。在惰性氣氛下，在8 h內藉由注射泵添加在水中的乙酸鈉（0.66 g，8.01 mmol）。冷卻至室溫後，將反應混合物用飽和NaCl溶液稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法(用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫)純化，以提供呈無色油狀物的(3*R*)-3-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯(0.25 g，0.40 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI): 619.6 $(M+H)^+$。

【0819】 中間體CO：(*Z*)-6-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烯基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。



【0820】 步驟1. 6-((4-溴-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。向40-mL小瓶中裝入在四氫呋喃（6 mL）中的(*E*)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙基酯（0.33 g，1.65 mmol）。依次添加三苯基膦（0.43 g，1.65 mmol）、6-(羥基甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.35 g，1.50 mmol，化學空間公司（Chemspace Inc.））和5-溴-1*H*-1,2,3-三唑（0.22 g，1.5 mmol，安貝德公司）。將反應混合物在室溫攪拌3 h。將所得混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的6-((4-溴-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.56 g，1.56 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI): 382.8/384.8 $(M+Na)^+$

【0821】 步驟2. 6-((4-((三甲基矽基)乙炔基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。向5-mL微波小瓶中裝入在甲苯（3 mL）中的6-((4-溴-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.54 g，1.50 mmol）、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)（79 mg，0.11 mmol）和碘化亞銅(I)（21 mg，0.11 mmol）。將所得混合物用氮氣吹掃5 min，然後添加三乙胺（1.1 mL，7.5 mmol），隨後添加(三甲基矽基)乙炔（0.32 mL，2.3 mmol）。將反應混合物在85°C輻照4 h。冷卻至室溫後，將混合物濃縮並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用

己烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的6-((4-((三甲基矽基)乙炔基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.41 g，1.09 mmol，73%產率）。*m/z* (ESI): 378.9 $(M+H)^+$

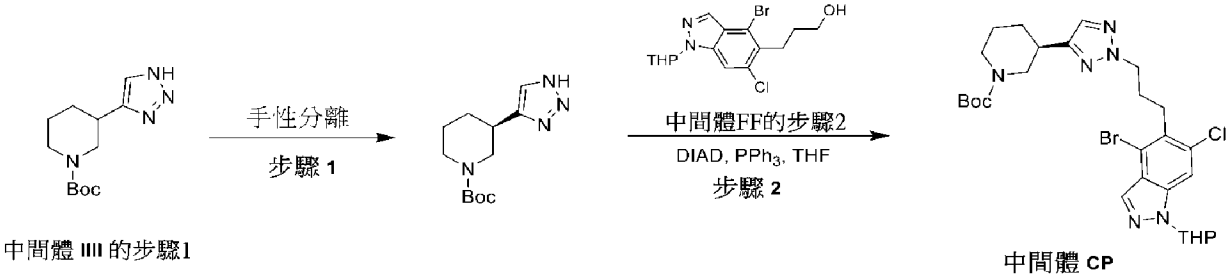
【0822】 **步驟3. 6-((4-乙炔基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**向40-mL小瓶中裝入6-((4-((三甲基矽基)乙炔基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.41 g，1.09 mmol）和碳酸鉀（0.75 g，5.46 mmol）在甲醇（6 mL）中的混合物。將反應混合物在氮氣下在室溫攪拌30 min並用EtOAc稀釋且通過矽藻土過濾。將濾液濃縮，並將殘餘物用EtOAc稀釋並用飽和NH_4Cl溶液洗滌。將有機層經Na_2SO_4乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的6-((4-乙炔基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.25 g，0.82 mmol，75%產率）。*m/z* (ESI): 328.9 (M+Na)

【0823】 **步驟4. 6-((4-((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙炔基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**向5-mL微波小瓶中裝入4-溴-6-氯-5-碘-1-(噁吡-2-基)-1*H*-吲唑（0.36 g，0.82 mmol，藥石公司）、6-((4-乙炔基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.25 g，0.82 mmol）、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)（43 mg，0.061 mmol）和碘化亞銅(I)（12 mg，0.061 mmol）。在氮氣下添加THF（1.6 mL），隨後添加三乙胺（0.57 mL，4.1 mmol）。將所得混合物用氮氣吹掃10 min並在65°C微波輻照24 h。冷卻至室溫後，將混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈橙色油狀物的6-((4-((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙炔基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.21 g，0.33 mmol，41%產率）。*m/z* (ESI): 562.6, 564.6 $(M-^tBu+H)^+$

【0824】 **步驟5. (*Z*)-6-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-**

基)乙烯基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。向40-mL小瓶中裝入在1,4-二噁咄（3 mL）中的6-((4-((4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙炔基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.21 g，0.33 mmol）。添加對甲苯磺醯肼（1.24 g，6.65 mmol），並將混合物藉由N_2脫氣10 min，然後加熱至85°C。在8 h內藉由注射泵添加在水（3 mL）中的乙酸鈉（0.55 g，6.65 mmol）。將混合物在85°C再攪拌7 h。冷卻至室溫後，將混合物用飽和NaCl溶液稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈白色泡沫的(*Z*)-6-((4-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烯基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.15 g，0.24 mmol，71%產率）。*m/z* (ESI): 620.9/622.9 $(M+H)^+$。

【0825】 中間體CP：(3*R*)-3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



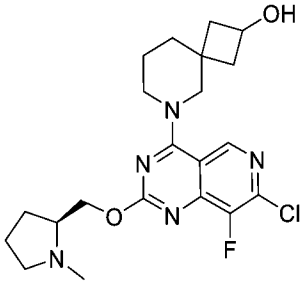
中間體 IIII 的步驟1　　中間體 CP

【0826】 步驟1. (*R*)-3-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。將3-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸*三級丁基*酯（12.5 g，**中間體IIII的步驟1**）藉由SFC（使用ChiralPak AD，2 x 25 cm，5 μm柱，流動相為15% MeOH、含0.2% DEA，使用80 mL/min的流速）分離，以提供(*R*)-3-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（4.97 g）（ee為 > 99%）。*m/z* (ESI): 253.1 $(M+H)^+$。

【0827】 步驟2. (3*R*)-3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向40-mL小瓶中裝入在四

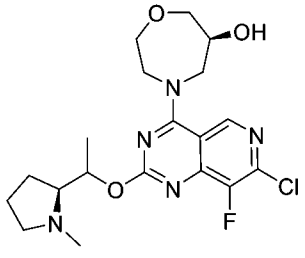
氫呋喃（8 mL）中的(*E*)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙基酯（0.71 g，3.50 mmol，奧克伍德產品公司）。添加在四氫呋喃（8 mL）中的三苯基膦（0.92 g，3.50 mmol）、3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（1.19 g，3.18 mmol，**中間體FF**的**步驟2**），隨後添加在四氫呋喃（8 mL）中的(*R*)-3-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.84 g，3.34 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌30 min、濃縮並藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(3*R*)-3-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.48 g，2.43 mmol，76%產率）。*m/z* (ESI): 629.2/631.2 $(M+Na)^+$。

【0828】 **中間體CQ：(*S*)-6-(7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。**



【0829】 以與**中間體BE**類似的方式，最後在程序中使用(2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶甲醇（CAS編號：34381-71-0，西格瑪奧德里奇公司）製備該化合物。*m/z* (ESI): 436.0 $(M+H)^+$。

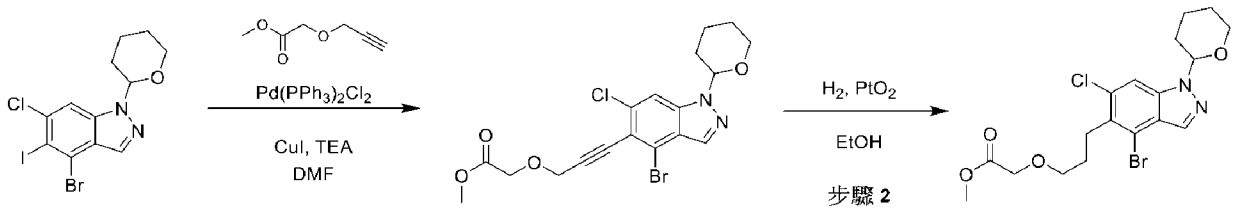
【0830】 **中間體CR：(6*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(1-((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**



【0831】 以與**中間體_BI**類似的方式，最後在程序中添加1-[(2*S*)-1-甲基吡

咯啶-2-基]乙烷-1-醇（CAS編號：228857-49-6，愛尼米公司）製備化合物。*m/z* (ESI): 426.0 $(M+H)^+$。

【0832】 **中間體CS：2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸甲基酯。**

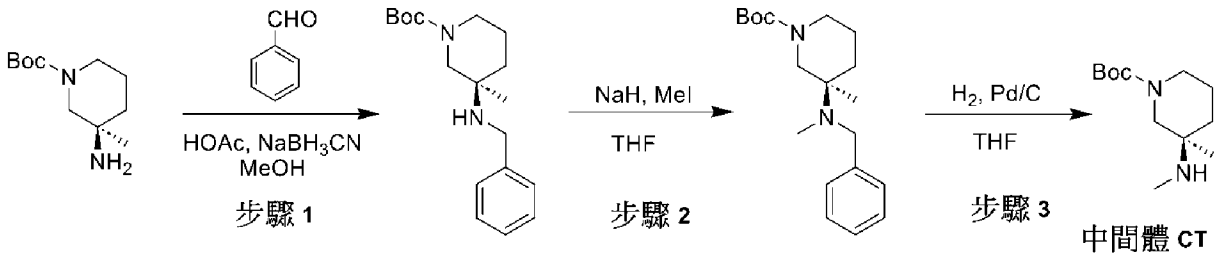


【0833】 **步驟 1. 2-((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙酸甲基酯。**向小瓶中裝入 4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（2.50 g，5.66 mmol，覽博網路公司）、2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙酸甲基酯（1.67 g，13.0 mmol，愛尼米公司）和 *N*,*N*-二甲基甲醯胺（11 mL）。將內容物用氮氣脫氣 15 min，然後添加雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)（0.20 g，0.28 mmol）和碘化亞銅（32 mg，0.17 mmol），然後將混合物加熱至 50°C 持續 6 h。冷卻至室溫後，將反應用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機相用 0.5 N HCl、水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-30%（3 : 1 EtOAc : EtOH）梯度洗脫）純化，以提供呈橙色油狀物的 2-((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙酸甲基酯（1.50 g，3.40 mmol，60%產率）。m/z (ESI): 462.9/464.8 $(M+Na)^+$。

【0834】 **步驟2. 2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸甲基酯。**向250-mL ChemGlass反應器管中裝入2-((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙酸甲基酯（0.53 g，1.20 mmol）和氧化鉑(IV)（27 mg，0.12 mmol）。將容器用氮氣吹掃，然後裝入乙醇（6 mL）。將容器用氫氣加壓至25 psi、密封並攪拌4 h。將反應通過矽藻土塞過濾、用EtOAc

洗滌並將有機相濃縮，以提供呈橙色油狀物的2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸甲基酯（0.51 g，1.15 mmol，96%產率），將其不經純化用於下一步驟。m/z (ESI): 445.0/447.0 $(M+H)^+$。

【0835】 中間體CT：(*R*)-3-甲基-3-(甲基胺基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



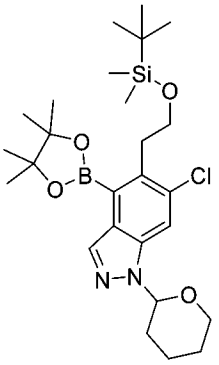
【0836】 步驟1. (*R*)-3-(苄基胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁基酯。將(*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.00 g，4.67 mmol）在甲醇（20 mL）中的溶液用苯甲醛（0.59 g，5.60 mmol）和HOAc（28 mg，0.47 mmol）處理、攪拌30 min、然後用$NaBH_3CN$（0.44 g，7.0 mmol）分小份處理。將所得混合物攪拌2 h，然後用水處理並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的2%-10%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*R*)-3-(苄基胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.18 g，3.88 mmol，83%產率）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 - 7.38 (m, 4 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 3.64 - 3.77 (m, 4 H), 2.97 - 3.11 (m, 2 H), 1.69 - 1.72 (m, 2 H), 1.46 - 1.67 (m, 12 H), 1.14 (s, 3 H)。*m/z* (ESI): 305.1 $(M+H)^+$。

【0837】 步驟2. (*R*)-3-(苄基(甲基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁基酯。在0°C，向(*R*)-3-(苄基胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.04 g，6.69 mmol）在四氫呋喃（10 mL）中的溶液中添加NaH（0.48 g，60 wt.%在礦物油中，12.1 mmol）。將混合物在0°C攪拌30 min，然後用MeI（1.7 mL，26.8 mmol）處理。將所得混合物在50°C攪拌12 h，然後用冰浴冷卻，然後用飽和NH_4Cl溶液處理並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽

膠柱層析法（用石油醚中的10%-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以得到呈無色油狀物的(*R*)-3-(苄基(甲基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.10 g），將其用作粗材料。*m/z* (ESI): 319.1 $(M+H)^+$。

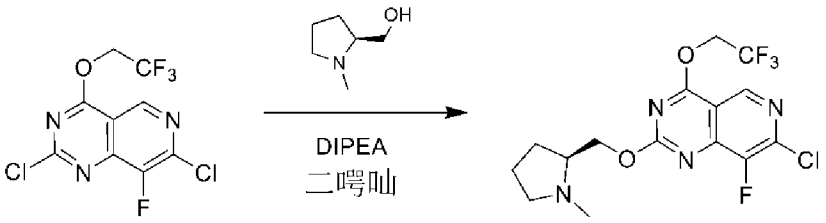
【0838】 **步驟3. (*R*)-3-甲基-3-(甲基胺基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**在Ar氣氛下，向(*R*)-3-(苄基(甲基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.10 g，0.31 mmol）在四氫呋喃（3 mL）中的溶液中添加Pd/C（0.10 mg，10 wt%）。將懸浮液脫氣並用H_2吹掃3次。將混合物在H_2（15 psi）下在室溫攪拌12 h，然後通過矽藻土墊過濾並將濾餅用乙酸乙酯漂洗。將濾液在減壓下濃縮，以給出呈無色油狀物的(*R*)-3-甲基-3-(甲基胺基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（80 mg），將其用作粗材料。*m/z* (ESI): 228.9 $(M+H)^+$。

【0839】 **中間體CU：5-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**



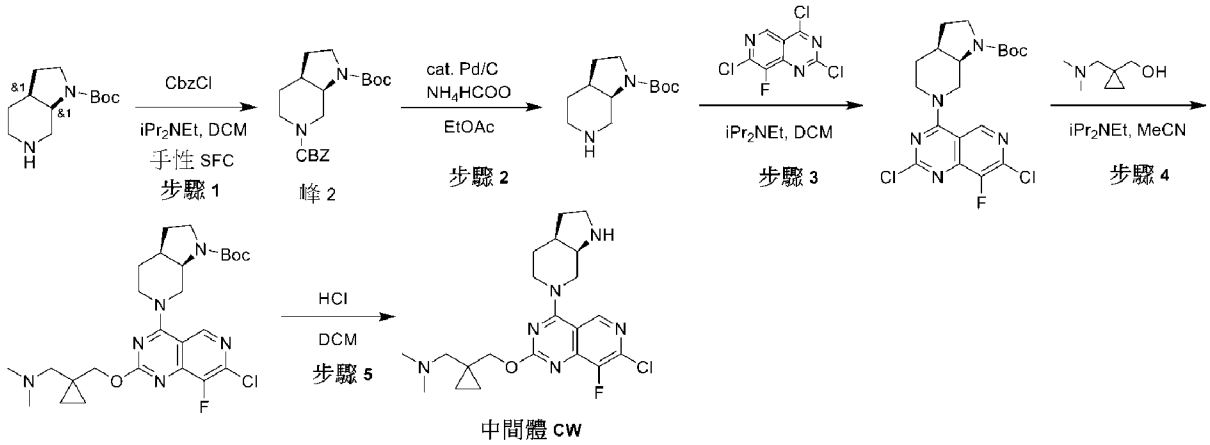
以與**中間體BN**類似的方式，在**步驟1**中使用4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（CAS編號：2791273-88-4，覽博網路公司），並在**步驟2**中使用四氧化鋨的三級丁醇溶液（CAS編號：20816-12-0，賽默飛世爾公司（Thermo Fisher））製備化合物。*m/z* (ESI): 521.2 $(M+H)^+$。

【0840】 **中間體CV :(*S*)-7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。**



【0841】 向2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（30 g，95 mmol，**中間體AA**中的**步驟1**）在1,4-二噁烷（600 mL）中的溶液中添加(*R*)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇（14.2 g，123 mmol），隨後在N_2下滴加DIPEA（30.7 g，237 mmol）。將混合物在室溫攪拌3 h，然後用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗產物與甲基三級丁基醚一起研磨1 h。將混合物過濾並將濾餅用甲基三級丁基醚洗滌、乾燥，以給出呈黃色固體的(*S*)-7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（20.5 g，52.0 mmol，54%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, *氯仿-d*) δ ppm 9.00 (s, 1 H), 5.00 - 5.10 (m, 2 H), 4.61 - 4.63 (m, 1 H), 4.49 - 4.53 (m, 1 H), 3.14 - 3.16 (m, 1 H), 2.65 - 2.80 (s, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.32 - 2.34 (m, 1 H), 2.07 - 2.08 (m, 1 H), 1.79 - 1.88 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, *氯仿-d*) δ ppm -73.38 (s, 3 F), -133.74 (s, 1 F)。

【0842】 **中間體CW：1-(1-(((7-氯-8-氟-4-((3a*R*,7a*R*)-八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)環丙基)-N,N-二甲基甲胺。**



【0843】 **步驟 1. (3a*S*,7a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1,6(2*H*)-二甲酸 6-**

苄基 1-(*三級丁基*)酯。向小瓶中裝入 *rac*-(3a*R*,7a*S*)-八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-甲酸三級丁基酯（10.0 g，44.2 mmol，金藥科技有限責任公司）、TEA（9.3 mL，66.3 mmol）和二氯甲烷（88 mL）。將內容物冷卻至 0°C，然後滴加 Cbz-Cl（7.6 mL，53.0 mmol），然後將反應在 0°C 攪拌 20 min、然後在室溫攪拌 3 h。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-50%（3：1 EtOAc/EtOH，含 2% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的粗產物。將樣本藉由 SFC（使用 ChiralPak IG，3 x 25 cm，5 μm 柱，流動相為 20% EtOH，使用 160 mL/min 的流速）純化，以生成 7.05 g 峰 1（ee 為 99%）和 6.82 g 峰 2（ee 為 99%）作為(3a*S*,7a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1,6(2*H*)-二甲酸 6-苄基 1-(*三級丁基*)酯。藉由 SFC（使用 ChiralPak IG 柱，具有 20% EtOH）確定峰歸屬。*m/z* (ESI): 361.2 $(M+H)^+$。

【0844】 步驟2. (3a*S*,7a*R*)-八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-甲酸三級丁基酯。將(3a*S*,7a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1,6(2*H*)-二甲酸6-苄基 1-(*三級丁基*)酯（6.82 g，18.9 mmol）、甲酸銨（5.97 g，95 mmol）和鈀（10%在活性碳上、50%水濕膏）（2.01 g，1.89 mmol）在乙酸乙酯（47 mL）中的混合物在室溫攪拌3 h。將反應混合物通過矽藻土墊過濾、用EtOAc/EtOH（3 : 1）洗滌並濃縮，以提供呈淡黃色油狀物的(3a*S*,7a*R*)-八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-甲酸三級丁基酯（4.1 g，18 mmol，96%產率）。*m/z* (ESI): 227.2 $(M+H)^+$。

【0845】 步驟3. (3a*S*,7a*R*)-6-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)八氫-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁基酯。向20 ml小瓶中裝入在DCM（30 ml）中的2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶（2.23 g，8.84 mmol，愛尼米公司）、(3a*S*,7a*R*)-八氫-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁基酯（2.00 g，8.84 mmol）。將內容物冷卻至-78°C並滴加1,1'-二甲基三乙胺（8.8 mL，35 mmol）。將反應混合物在-78°C攪拌15 min，然後加溫至室溫並用水和鹽水稀釋。將水層用CH_2Cl_2萃取，並將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法

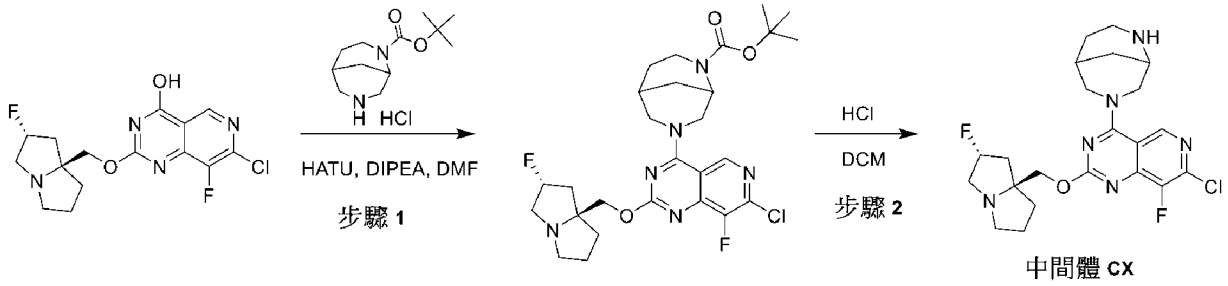
（用庚烷中的5%-10%（3：1 EtOAc/EtOH，含2% TEA）梯度洗脫），以提供呈白色固體的(3a*S*,7a*R*)-6-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)八氫-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁基酯（3.4 g，7.7 mmol，87%產率）。*m/z* (ESI): 442.0 $[M + H]^+$。

【0846】 步驟4. (3a*S*,7a*R*)-6-(7-氯-2-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)八氫-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁基酯。將雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1 M在四氫呋喃中，4.9 mL，4.9 mmol）添加至冷卻至0°C的(1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基)甲醇（0.42 mL，3.3 mmol）在四氫呋喃（13 mL）中的溶液中並將內容物在0°C攪拌5 min。添加(3a*S*,7a*R*)-6-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)八氫-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁基酯（1.20 g，2.70 mmol）在四氫呋喃（10 mL）中的溶液，並將反應混合物在0°C攪拌10 min並加溫至室溫且攪拌6 h。將反應藉由添加水淬滅並用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱的柱層析法（用庚烷中的60%-100%（3：1 EtOAc/EtOH，含2% NH_4OH）梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色固體的(3a*S*,7a*R*)-6-(7-氯-2-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)八氫-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁基酯（1.4 g，2.7 mmol，98%產率）。*m/z* (ESI): 535.0 $(M+H)^+$。

【0847】 步驟5. 1-(1-(((7-氯-8-氟-4-((3a*R*,7a*R*)-八氫-6*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)環丙基)-*N*,*N*-二甲基甲胺。向圓底燒瓶中裝入(3a*S*,7a*R*)-6-(7-氯-2-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)八氫-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁基酯（1.4 g，2.7 mmol）和二氯甲烷（13 mL）。滴加氯化氫（4 M在二噁烷中，6.7 mL，26.8 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h，然後在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物用飽和碳酸氫鈉處理並用EtOAc萃取。將有機層乾燥（Na_2SO_4）、過濾並濃縮，以提供呈棕

褐色殘餘物的1-(1-(((7-氯-8-氟-4-((3a*R*,7a*R*)-八氫-6*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)環丙基)-*N*,*N*-二甲基甲胺（0.24 g，0.56 mmol，21%產率）。*m/z* (ESI): 435.1 $(M+H)^+$。

【0848】 中間體CX：4-(2,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。

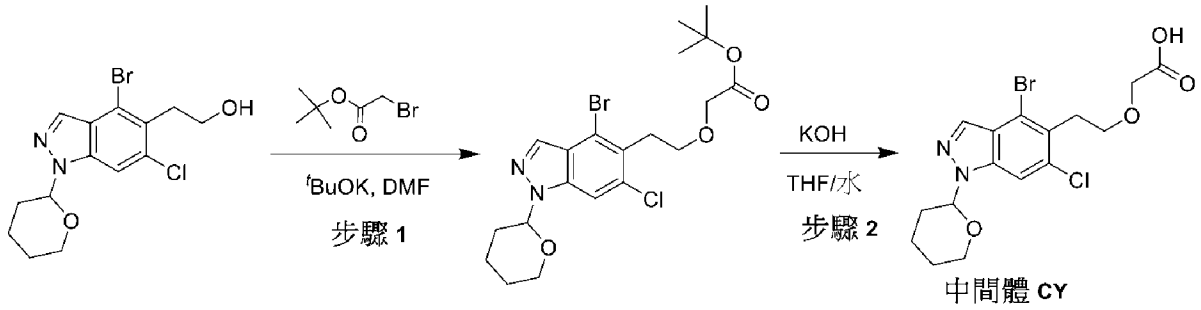


【0849】 步驟1. 7-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-2-甲酸三級丁基酯。向250 mL圓底燒瓶中裝入DIPEA（1.61 mL，9.26 mmol）、7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇二氫溴酸鹽（0.60 g，1.16 mmol，**中間體Z**）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（4 mL）。將混合物在室溫攪拌15 min，然後添加HATU（0.53 g，1.39 mmol）並繼續攪拌15 min。添加2,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-2-甲酸三級丁基酯鹽酸鹽（0.46 g，1.74 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌18 h。添加水並將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的7-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-2-甲酸三級丁基酯（0.65 g，1.20 mmol，99%產率）。*m/z* (ESI): 565.0 $(M+H)^+$。

【0850】 步驟 2. 4-(2,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。將溶解於DCM（4 mL）中的 7-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧

基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-2-甲酸三級丁基酯（0.65 g，1.20 mmol）滴加二噁烷中的 4 M HCl（2.9 mL，11.6 mmol）處理。將反應混合物在室溫攪拌 18 h，然後用飽和 $NaHCO_3$ 中和並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥並真空濃縮，以產生呈黃色固體的 4-(2,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（0.37 g，0.8 mmol，69%產率）。*m/z* (ESI): 465.1 $(M+H)^+$。

【0851】 中間體CY：2-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙酸。

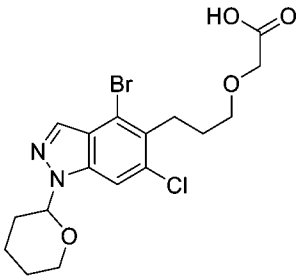


【0852】 步驟1. 2-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙酸*三級丁基*酯。在0°C，向小瓶中裝入2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（3.00 g，8.34 mmol，**中間體XX的步驟1**）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（20 mL）。然後添加三級丁醇鉀（1.87 g，16.7 mmol），隨後在0°C添加溴乙酸三級丁酯（4.9 mL，25 mmol）。將冰浴除去並將反應混合物在室溫攪拌15 min。將反應用飽和NH_4Cl稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由二氧化矽柱層析法（用庚烷中的0-45% 3：1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的2-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙酸*三級丁基*酯（2.10 g，4.40 mmol，53%產率）。*m/z* (ESI): 473.2 $(M+H)^+$。

【0853】 步驟2. 2-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙酸。向150-mL圓底燒瓶中添加在乙醇（4.5 mL）中的2-(2-(4-溴-6-氯-1-(四

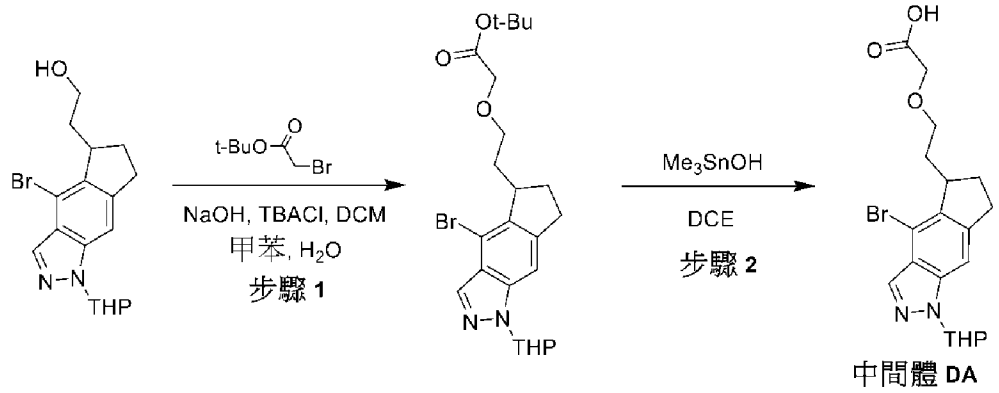
氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙酸*三級丁基*酯（2.1 g，4.43 mmol）。添加氫氧化鉀（2.48 g，44.3 mmol）在水（4.5 mL）中的溶液並將反應混合物在室溫攪拌5 h。將反應用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機層丟棄，然後將水層用2 N HCl酸化至pH 1並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮，以給出呈白色固體的2-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-*1H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙酸（1.60 g，3.80 mmol，86%產率）。*m/z* (ESI): 417.0 $(M+H)^+$。

【0854】 **中間體CZ：2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸。**



【0855】 以與**中間體CY**類似的方式，使用3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（**中間體FFF，步驟2**）製備該化合物。*m/z* (ESI): 431.1 $(M+H)^+$。

【0856】 **中間體DA：2-(2-(4-溴-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊[f]吲唑-5-基)乙氧基)乙酸。**

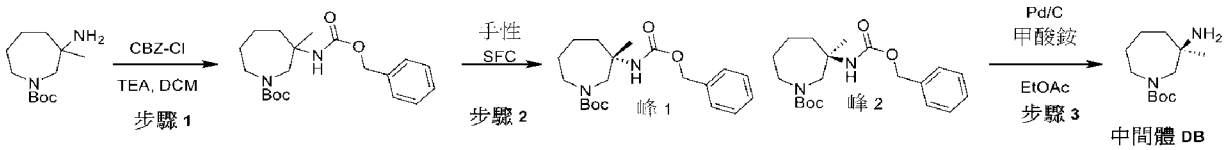


【0857】 **步驟1. 2-(2-(4-溴-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊[f]吲唑-5-基)乙氧基)乙酸*三級丁基*酯。**將2-(4-溴-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊

[f]吲唑-5-基)乙烷-1-醇（1.00 g，2.74 mmol）和TBACl（0.23 g，0.82 mmol）在二氯甲烷（5 mL）和甲苯（5 mL）中的混合物在0°C攪拌。然後在0°C向混合物中添加NaOH（10 mL，10 mmol）和2-溴乙酸*三級丁基*酯（1.60 g，8.21 mmol）。將反應混合物加溫至室溫並攪拌6 h。將反應混合物用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-20% EtOac梯度洗脫）純化，以給出2-(2-(4-溴-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊[f]吲唑-5-基)乙氧基)乙酸*三級丁基*酯（1.20 g，2.50 mmol，91%產率）。

【0858】 步驟 2. 2-(2-(4-溴-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊[f]吲唑-5-基)乙氧基)乙酸。將 2-(2-(4-溴-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊 [f]吲唑-5-基)乙氧基)乙酸*三級丁基*酯（1.20 g，2.50 mmol）和三甲基錫醇（3.60 g，20 mmol）在 DCE（12 mL）中的混合物在 80°C 攪拌 1 h。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮，以給出 2-(2-(4-溴-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊[f]吲唑-5-基)乙氧基)乙酸（2 g 粗產物），將其直接用於以下步驟。

【0859】 中間體DB：(*R*)-3-胺基-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。



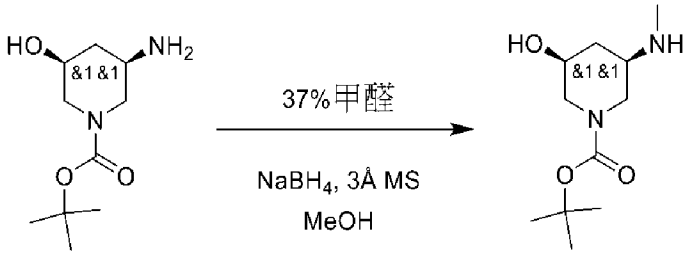
【0860】 步驟1. 3-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。向小瓶中裝入3-胺基-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（5.00 g，21.9 mmol，藥石公司）、TEA（4.6 mL，33 mmol）和二氯甲烷（44 mL），然後冷卻至0°C。滴加CBz-Cl（3.8 mL，26 mmol）並將反應混合物在0°C攪拌20 min，然後加溫至室溫持續3 h。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30% 3：1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的3-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（5.39 g，14.9 mmol，68%產率）。*m/z* (ESI):

385.2 $(M+Na)^+$。

【0861】 **步驟2. (*R*)-3-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯**。將3-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（5.39 g）藉由SFC（使用ChiralPak IG，3 x 25 cm，5 μm柱，流動相為20% iPrOH、含0.2% DEA，使用160 mL/min的流速）純化，以生成2.29 g(*S*)-3-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（峰1）（ee為99%）和2.27 g(*R*)-3-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（峰2）（ee為99%）。藉由SFC（使用ChiralPak IG柱，具有15% iPrOH和0.2% DEA）確定峰歸屬。峰1的化學純度：> 99%。峰2的化學純度：> 99%。繼續使用峰2。

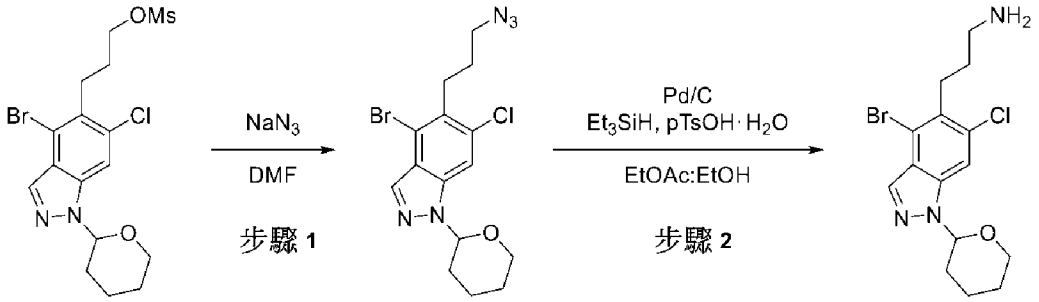
【0862】 **步驟3. (*R*)-3-胺基-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。**向250-mL圓底燒瓶中裝入在乙酸乙酯（20 mL）中的(*R*)-3-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（2.13 g，5.88 mmol）、甲酸銨（1.85 g，29.4 mmol）和鈀碳（0.94 g，0.88 mmol）。將反應混合物在40°C攪拌1 h。冷卻至室溫後，將反應通過矽藻土塞過濾並用EtOAc洗滌。將濾液濃縮，以得到呈無色油狀物的(*R*)-3-胺基-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（1.30 g，5.70 mmol，97%產率）。*m/z* (ESI): 229.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 3.54 (br d, 2H, J=14.2 Hz), 3.0-3.4 (m, 3H), 1.78 (br s, 2H), 1.5-1.6 (m, 5H), 1.47 (s, 9H), 1.12 (br s, 3H)。

【0863】 **中間體DC：Rac-(3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(甲基胺基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯**。



【0864】將 *rac-順式*-3-胺基-5-羥基-哌啶-1-甲酸*三級丁基*酯（1.00 g，4.62 mmol，傑達維藥物實驗室公司）添加至甲醛（37%溶液）（0.44 mL，4.4 mmol）在甲醇（23 mL）中的溶液中，其含有 3Å MS。將混合物在室溫攪拌 72 h。添加硼氫化鈉（0.28 g，7.4 mmol）並將混合物攪拌 30 min。將反應藉由添加 1N NaOH 淬滅並用 DCM 萃取。將有機萃取物用飽和 NaCl 洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮，以給出 *rac*-(3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(甲基胺基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.02 g，4.43 mmol，96%產率）。*m/z* (ESI): 231.1 $(M+H)^+$。

【0865】**中間體DE：3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-胺。**



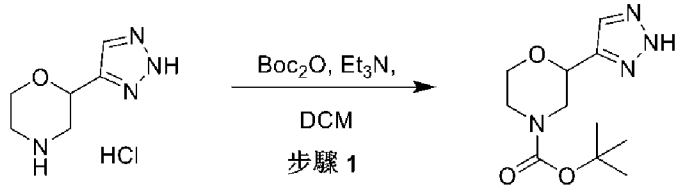
中間體 **BW** 中間體 **DE**

【0866】**步驟 1. 5-(3-疊氮基丙基)-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。**向 40-mL 小瓶中添加在 *N,N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中的甲磺酸 3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基酯（0.49 g，1.08 mmol，**中間體 BW**）和疊氮化鈉（0.18 g，2.70 mmol）。將所得混合物加熱至 60°C 持續 4 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以給出 5-(3-疊氮基丙基)-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.40 g，1.01 mmol，94%產率）。*m/z* (ESI): 397.9 $(M+H)^+$。

【0867】**步驟2. 3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-胺。**向含有在EtOAc（3.7 mL）和EtOH（3.77 mL）中的5-(3-疊氮基丙基)-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.38 g，0.96 mmol）的小瓶中添加活性碳上

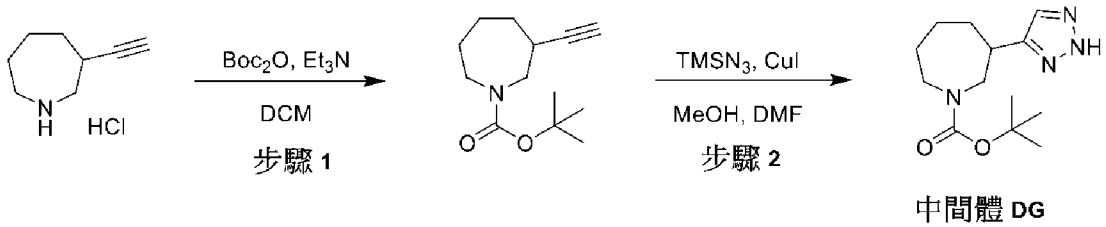
的鈀（72 mg，0.67 mmol）。在氮氣氣氛下，在10分鐘內滴加3-乙基-3-矽戊烷（0.70 mL，4.4 mmol）。將混合物在室溫再攪拌1.5 h。將混合物經矽藻土過濾並將揮發物蒸發，以得到3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-胺（0.27 g，0.73 mmol，76%產率）。*m/z* (ESI): 372.0 (M+H)+。

【0868】 中間體DF：2-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。



【0869】 在0°C，向2-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)味啉鹽酸鹽（2.5 g，13 mmol，愛尼米公司）和三乙胺（9.2 mL，66 mmol）在DCM（20 mL）中的攪拌懸浮液中添加二碳酸二三級丁酯（2.72 g，12.5 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌30 min，然後在室溫攪拌18 h。將所得混合物用水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-100%（3 : 1 EtOAc/EtOH，含2% Et_3N）/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的2-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（1.71 g，6.72 mmol，51%產率）。*m/z* (ESI): 255.1 $(M+H)^+$。

【0870】 中間體DG：3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。



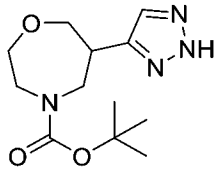
中間體 DG

【0871】 **步驟1. 3-乙炔基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。**在0°C，向3-乙炔基氮雜環庚烷鹽酸鹽（2.50 g，15.7 mmol，愛尼米公司）和三乙胺（11 mL，78 mmol）在DCM（20 mL）中的攪拌懸浮液中添加二碳酸二三級丁酯（3.76 g，17.2 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌30 min，然後在室溫攪拌4 h。將混合物用水洗

滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，以提供呈棕色油狀物的3-乙炔基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（3.16 g，14.2 mmol，90%產率）。*m/z* (ESI): 168.1 $(M-^tBu+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 3.66 - 4.08 (m, 2 H), 2.98 - 3.12 (m, 2 H), 2.70 - 2.90 (m, 1 H), 2.06 - 2.14 (m, 1 H), 1.72 - 1.89 (m, 3 H), 1.61 - 1.72 (m, 2 H), 1.47 - 1.52 (m, 10 H)。

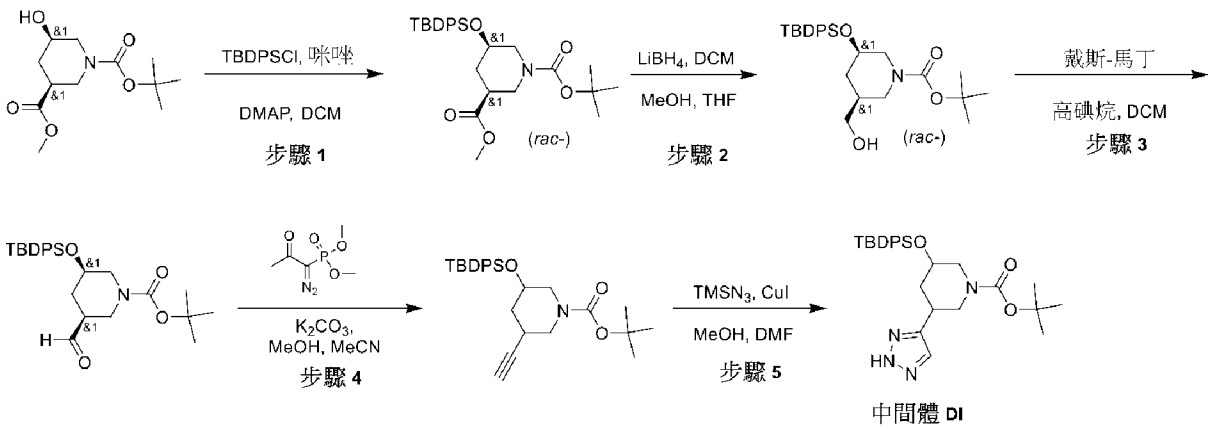
【0872】 **步驟2. 3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。**向40-mL小瓶中添加在*N,N*-二甲基甲醯胺（4 mL）和甲醇（1 mL）中的碘化亞銅(I)（43 mg，0.22 mmol）、3-乙炔基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（1.00 g，4.50 mmol）和疊氮基三甲基矽烷（0.77 g，6.7 mmol，愛尼米公司）。將混合物用N_2鼓泡10 min，然後在100°C加熱3 h。冷卻至室溫後，將混合物用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用0-100%（3 : 1 EtOAc/EtOH，含2% Et_3N）/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈棕色油狀物的3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（1.03 g，3.87 mmol，86%產率）。*m/z* (ESI): 267.2 $(M+H)^+$。

【0873】 **中間體DH：6-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**



【0874】 使用與**中間體DG**類似的方式，在**步驟1**中使用6-乙炔基六氫-1,4-氧氮呼（CAS編號：2836742-97-1，愛尼米公司）製備標題化合物。*m/z* (ESI): 269.2 $(M+H)^+$。

【0875】 **中間體DI：3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**



【0876】 **步驟1. *rac*-(3*R*,5*S*)-5-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)哌啶-1,3-二甲酸1-(*三級丁基*)3-甲基酯。**向250-mL圓底燒瓶中裝入(3*S*,5*R*)-rel-5-羥基哌啶-1,3-二甲酸1-*三級丁基* 3-甲基酯（1.00 g，3.86 mmol，藥石公司）、咪唑（0.656 g，9.64 mmol）、二氯甲烷（40 mL）和4-(N,N-二甲基胺基)-吡啶（0.047 g，0.39 mmol）。向該混合物中添加*三級丁基*(氯)二苯基-矽烷（1.2 mL，4.6 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌18 h。將反應用飽和水性碳酸氫鈉稀釋並用DCM萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-50%乙酸乙酯/庚烷梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的*rac*-(3*R*,5*S*)-5-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)哌啶-1,3-二甲酸1-(*三級丁基*)3-甲基酯（1.86 g，3.74 mmol，97%產率）。*m/z* (ESI): 520.1 $(M+Na)^+$。

【0877】 **步驟2. *rac*-(3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向250-mL圓底燒瓶中添加在DCM（14 mL）和甲醇（1.4 mL）中的*rac*-(3*R*,5*S*)-5-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)哌啶-1,3-二甲酸1-(*三級丁基*)3-甲基酯（1.86 g，3.74 mmol）。將反應混合物冷卻至0°C並添加硼氫化鋰（在四氫呋喃中的2 M溶液，5.6 mL，11.2 mmol）並將混合物在0°C攪拌3 h。將反應混合物用飽和NH_4Cl溶液淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用0-100%乙酸乙酯/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的*rac*-(3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-(羥基

甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.74 g，3.70 mmol，99%產率）。*m/z* (ESI): 492.1 $(M+Na)^+$。

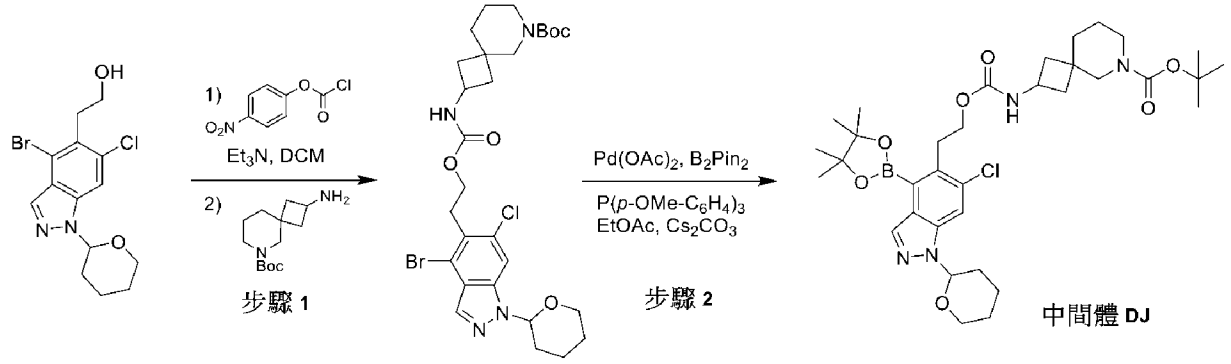
【0878】 **步驟3. *rac*-(3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向40-mL小瓶中添加在二氯甲烷（15 mL）中的*rac*-(3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.74 g，3.7 mmol）。將混合物冷卻至0°C並添加戴斯-馬丁高碘烷（3.46 g，8.14 mmol）。將反應混合物加溫至室溫並攪拌4 h。將反應混合物濃縮並將殘餘物在EtOAc與飽和碳酸氫鈉溶液和硫代硫酸鈉溶液的混合物之間分配。將水相用EtOAc萃取，並將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用0-50%乙酸乙酯/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈無色黏性油狀物的*rac*-(3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.45 g，3.10 mmol，84%產率）。*m/z* (ESI): 490.1 $(M+Na)^+$。

【0879】 **步驟4. 3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-乙炔基哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**在0°C，向40-mL小瓶中裝入在甲醇（16 mL）中的(1-偶氮丙酮基)膦酸二甲基酯（10%在乙腈中）（9.1 mL，3.7 mmol）、碳酸鉀（0.86 g，6.20 mmol）、*rac*-(3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.45 g，3.10 mmol）。將反應混合物加溫至室溫並攪拌4 h。將混合物用EtOAc稀釋、通過矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-100%乙酸乙酯/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-乙炔基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.14 g，2.46 mmol，79%產率）。*m/z* (ESI): 486.1 $(M+Na)^+$。

【0880】 **步驟5. 3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向40-mL小瓶中添加在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（4 mL）和甲醇（1 mL）中的碘化亞銅(I)（0.023 g，0.12 mmol）、3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧

基)-5-乙炔基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.14 g，2.46 mmol）和疊氮基三甲基矽烷（0.43 g，3.7 mmol，愛尼米公司）。將混合物用N_2鼓泡10 min並在100°C加熱2 h。冷卻至室溫後，添加水並將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用0-100%（3 : 1 EtOAc/EtOH，含2% Et_3N）/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈黃色泡沫的3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.97 g，1.91 mmol，78%產率）。*m/z* (ESI): 507.1 $(M+H)^+$。

【0881】 中間體DJ：2-(((2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。

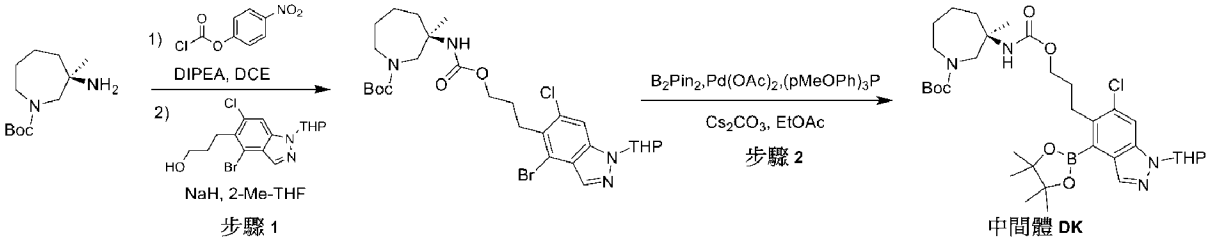


【0882】 步驟 1. 2-(((2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)胺基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。在 0°C，向 2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（0.60 g，1.67 mmol，**中間體 CH，步驟 3**）和三乙胺（1.2 mL，8.3 mmol）在二氯甲烷（9.5 mL）中的攪拌溶液中添加氯甲酸 4-硝基苯酯（0.44 g，2.17 mmol）。將反應混合物加溫至室溫並攪拌 45 min。然後添加在 DMF（2 mL）中的 2-胺基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（0.80 g，3.34 mmol）並將反應在 40°C 攪拌 1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-60%（3 : 1 EtOAc : EtOH，

含 2% Et_3N）洗脫）純化，以提供 2-(((2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)胺基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（1.00 g，1.60 mmol，96%產率）。*m/z* (ESI): 525.0 $(M\text{-}Boc+H)^+$。

【0883】 步驟 2. 2-(((2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)胺基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。向 40 mL 小瓶中裝入三(4-甲氧基苯基)膦（66 mg，0.19 mmol）、乙酸鈀（21 mg，0.094 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（0.57 g，2.26 mmol）、碳酸銫（0.92 g，2.83 mmol）、2-(((2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)胺基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（1.18 g，1.89 mmol）和 EtOAc（4 mL）。將反應混合物用氮氣鼓泡，然後加熱至 80°C 持續 3 h。冷卻至室溫後，將反應過濾並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-20% 3 : 1（EtOAc/EtOH，含 2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的 2-(((2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)胺基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（1.07 g，1.59 mmol，84%產率）。*m/z* (ESI): 673.0 $(M+H)^+$。

【0884】 中間體DK：(3*R*)-3-(((3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。



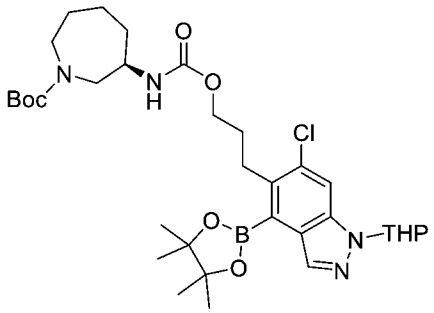
【0885】 步驟1. (3*R*)-3-(((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-

基)丙氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。向100-mL圓底燒瓶中添加在1,2-二氯乙烷（7 mL）中的(*R*)-3-胺基-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（0.32 g，1.38 mmol，**中間體DB**）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.2 mL，1.4 mmol）。將混合物在室溫攪拌5 min，將氯甲酸4-硝基苯酯（0.31 g，1.5 mmol）緩慢添加至混合物中。將反應混合物在室溫攪拌30 min。將粗材料藉由矽膠柱的柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(*R*)-3-甲基-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。向單獨的100-mL圓底燒瓶中裝入在2-甲基四氫呋喃（7 mL）中的3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（0.567 g，1.52 mmol，**中間體FFF，步驟2**）。將混合物冷卻至0°C並添加氫化鈉（60%分散在礦物油中，83 mg，2.1 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌30 min。將該混合物轉移到20-mL可重新密封的小瓶中，然後將先前製備的活化胺基甲酸酯中間體緩慢添加至混合物中。將反應混合物攪拌並在80°C加熱16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用EtOAc和飽和水性$NaHCO_3$稀釋。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機萃取物乾燥（$MgSO_4$）、過濾並真空濃縮。將粗材料藉由使用C18柱的反相層析法（用水（0.1%甲酸作為改性劑）中的5%-95% MeCN梯度洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的(3*R*)-3-(((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（0.40 g，0.64 mmol，46%產率）。*m/z* (ESI): 529.3 $(M+H-BOC)^+$。

【0886】 **步驟2. (3*R*)-3-(((3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。**向小瓶中裝入在乙酸乙酯（16 mL）中的(3*R*)-3-(((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（0.39 g，0.63 mmol）、雙(皮那醇合)二硼（0.47 g，1.9 mmol）、碳酸銫（0.61 g，1.9 mmol）、乙酸鈀(II)（28 mg，0.12 mmol）和三(4-甲氧基苯

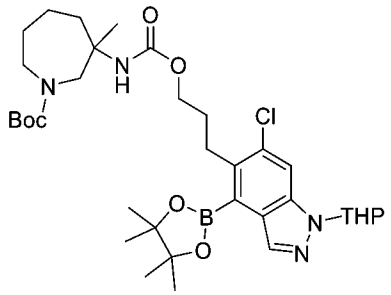
基)膦（88 mg，0.25 mmol）。將混合物用氬氣鼓泡5 min，然後密封小瓶。將反應混合物在80°C攪拌2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物通過矽藻土墊過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60%（3 : 1 EtOAc : EtOH，含2% Et_3N）洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(3*R*)-3-(((3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（0.4 g，0.6 mmol，95%產率）。*m/z* (ESI): 655.4 $(M+H)^+$。

【0887】 **中間體DL：(3*R*)-3-(((3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。**



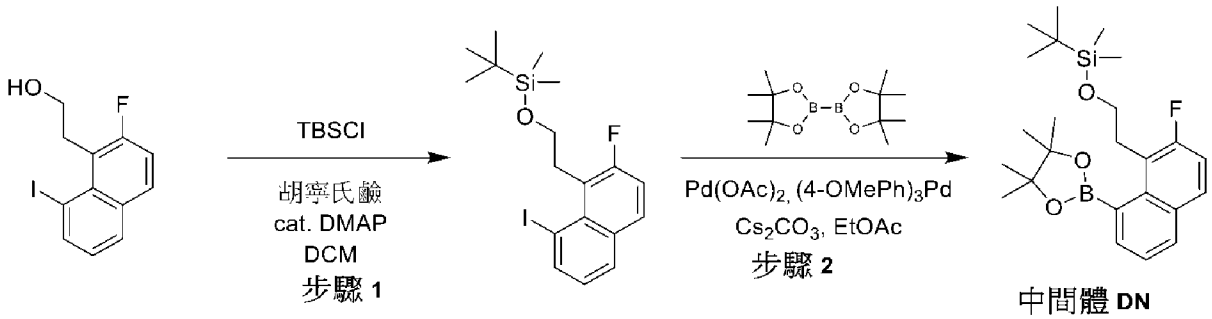
【0888】 以與**中間體Shon1**類似的方式，在**步驟1**中使用(R)-3-胺基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1032684-85-7，組合塊公司）製備標題化合物。*m/z* (ESI): 649.7 $(M+Na)^+$。

【0889】 **中間體DM：3-(((3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)胺基)-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。**



【0890】 以與**中間體DK**類似的方式，在**步驟1**中使用(R)-3-胺基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1032684-85-7，組合塊公司）製備標題化合物。*m/z* (ESI): 655.4 $(M+Na)^+$。

【0891】 **中間體DN：*三級丁基*(2-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙氧基)二甲基矽烷。**



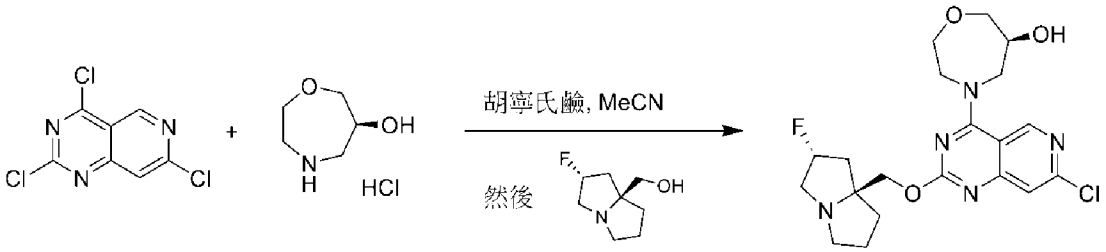
中間體 **DN**

【0892】 **步驟1. *三級丁基*(2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙氧基)二甲基矽烷**。在0°C，向在小瓶中的2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙烷-1-醇（0.50 g，1.57 mmol，**中間體QQ中的步驟3**）和1,1'-二甲基三乙胺（0.30 mL，1.7 mmol）在二氯甲烷（2.5 mL）中的攪拌溶液中添加*三級丁基*二甲基氯矽烷（0.26 g，1.73 mmol）和4-(二甲基胺基)吡啶（9.6 mg，0.079 mmol）。將反應混合物加溫至室溫並攪拌1.5 h。將反應在減壓下濃縮並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30% 3 : 1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈橙色油狀物的*三級丁基*(2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙氧基)二甲基矽烷（0.71 g，1.66 mmol，100%產率）。

【0893】 **步驟2. *三級丁基*(2-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙氧基)二甲基矽烷。**向小瓶中添加在乙酸乙酯（2.5 mL）中的碳酸銫（0.80 g，2.44 mmol）、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（0.83 g，3.25 mmol,）和*三級丁基*(2-(2-氟-8-碘萘-1-基)乙氧基)二甲基矽烷(0.70 g，1.63 mmol)。將反應用N_2吹掃5分鐘。向其中添加$Pd(OAc)_2$（37 mg，0.16 mmol）和三(4-甲氧基苯基)膦（63 mg，0.18 mmol）。將小瓶在N_2下密封並將反應混合物加熱至80°C

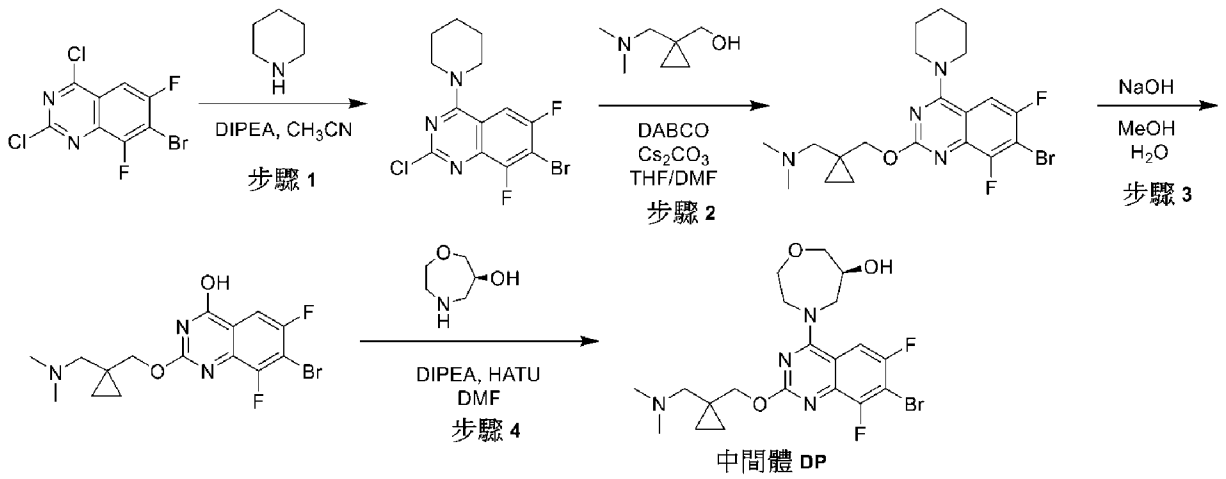
持續1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物通過矽藻土過濾並用EtOAc洗滌。濃縮濾液後，將粗材料藉由矽膠柱的柱層析法（用庚烷中的0-50% 3：1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的*三級丁基*(2-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙氧基)二甲基矽烷（0.62 g，1.43 mmol，88%產率）和*三級丁基*(2-(2-氟萘-1-基)乙氧基)二甲基矽烷的1：1混合物。將不可分離的混合物用於下一步驟。*m/z* (ESI): 431.2 $(M+H)^+$。

【0894】 中間體DO：(*S*)-4-(7-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



【0895】 向40-mL小瓶中添加在乙腈（11 mL）中的2,4,7-三氯吡啶并[4,3-d]嘧啶（1.02 g，4.33 mmol，eNovation化學品有限責任公司）和1,1'-二甲基三乙胺（3.4 mL，19 mmol）。將混合物冷卻至0°C，然後添加(*S*)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽（0.67 g，4.3 mmol）。將反應在0°C攪拌45 min，然後添加((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（1.73 g，10.8 mmol，藥石公司）並將反應混合物在80°C加熱18 h。冷卻至室溫後，將溶劑在減壓下除去，並將粗材料溶解於DMSO（5 mL）中並藉由使用C18柱的反相柱層析法（用0-25% CH_3CN中的0.1%甲酸/H_2O中的0.1%甲酸梯度洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的(*S*)-4-(7-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.7 g，1.6 mmol，37%產率）。*m/z* (ESI): 438.2 $(M+H)^+$。

【0896】 中間體DP：(*S*)-4-(7-溴-2-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



【0897】 **步驟1. 7-溴-2-氯-6,8-二氟-4-(哌啶-1-基)喹唑啉。**向7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟喹唑啉（50.0 g，159 mmol）在乙腈（800 mL）中的溶液中添加哌啶（15.8 mL，159 mmol），隨後在N_2下在0°C滴加DIPEA（55.6 mL，319 mmol）。將混合物在0°C攪拌0.5 h，然後用H_2O稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗產物與石油醚一起研磨12 h。將懸浮液過濾並將濾餅用石油醚洗滌、乾燥，以給出呈白色固體的7-溴-2-氯-6,8-二氟-4-(哌啶-1-基)喹唑啉（53.0 g，147 mmol，92%產率）。*m/z* (ESI): 364.1/362.1 $(M+H)^+$。

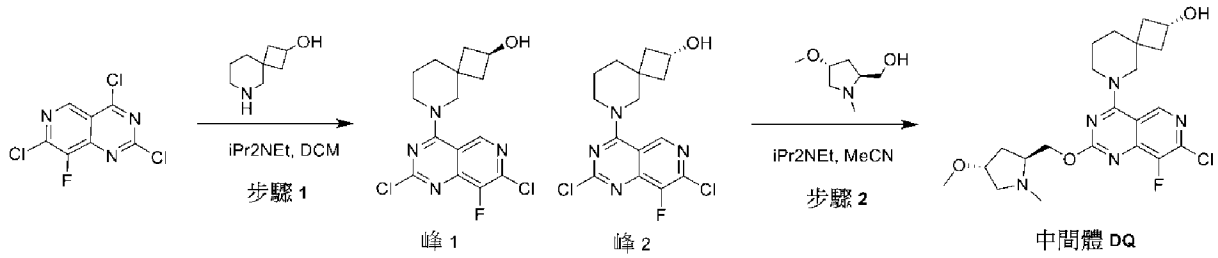
【0898】 **步驟2. 1-(1-(((7-溴-6,8-二氟-4-(哌啶-1-基)喹唑啉-2-基)氧基)甲基)環丙基)-N,N-二甲基甲胺。**在N_2下，向7-溴-2-氯-6,8-二氟-4-(哌啶-1-基)喹唑啉（30 g，83 mmol）在四氫呋喃（300 mL）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（300 mL）中的溶液中依次添加Cs_2CO_3（32 g，99 mmol）、DABCO（2.78 g，24.8 mmol）和(1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲醇（15.0 g，116 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌12 h，然後用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，然後與EtOAc/MeOH（6 : 1）的混合溶劑在室溫一起研磨12 h。將懸浮液過濾並將濾餅用EtOAc/MeOH（6 : 1）的混合溶劑洗滌、乾燥，以給出呈白色固體的1-(1-(((7-溴-6,8-二氟-4-(哌啶-1-基)喹唑啉-2-基)氧基)甲基)環丙基)-N,N-二甲基甲胺（20.0 g粗品）。*m/z* (ESI): 457.1/ 455.1 $(M+H)^+$。

【0899】 **步驟3. 7-溴-2-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-4-醇**。向1-(1-(((7-溴-6,8-二氟-4-(哌啶-1-基)喹唑啉-2-基)氧基)甲基)環丙基)-N,N-二甲基甲胺（20.0 g，43.9 mmol）在甲醇（800 mL）和水（400 mL）中的溶液中添加NaOH（8.78 g，220 mmol）。將混合物在100°C攪拌12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮。然後將殘餘物用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將濾液濃縮。將殘餘物與DCM/MeOH/THF（10 : 1 : 1）的混合溶劑在室溫純化、一起研磨12 hr。將懸浮液過濾並將濾餅用DCM/MeOH/THF（10 : 1 : 1）的混合溶劑洗滌、乾燥，以給出呈白色固體的7-溴-2-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-4-醇（10.4 g，27.0 mmol，2步產率32%）。^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$, 25°C) δ ppm 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 2.67 (s, 2 H), 2.47 (s, 6 H), 0.74 (s, 2 H), 0.58 (s, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz , *DMSO-d*$_6$) δ ppm -113.21 (s), -116.40 (s)。

【0900】 **步驟 4. (*S*)-4-(7-溴-2-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**在 0°C，將 HATU（1.76 g，4.64 mmol）添加至(*S*)-[1,4]氧氮雜環庚烷-6-醇（0.543 g，4.64 mmol）、7-溴-2-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-4-醇（1.50 g，3.86 mmol）和 *N*,*N*-二異丙基乙胺（2.7 mL，15.5 mmol）在 DMF（13 mL）中的溶液中。將非均相反應加溫至 80°C 並攪拌 16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，然後用水和 EtOAc 稀釋。將有機萃取物用 1 M LiCl、然後飽和 NaCl 洗滌，並經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含 2% Et_3N）梯度洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的(*S*)-4-(7-溴-2-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（900 mg，1.85 mmol，48%產率）。*m/z* (ESI): 487.1 $(M+H)^+$。

【0901】 **中間體DQ：6-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-**

基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。

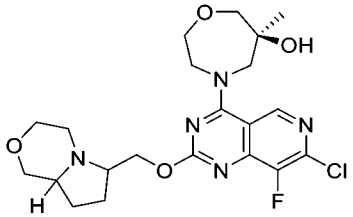


【0902】 **步驟1：6-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。**在-78°C，向20 ml小瓶中裝入在DCM（125 ml）中的2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶（9.48 g，37.5 mmol，愛尼米公司）、6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇（5.30 g，37.5 mmol）和1,1'-二甲基三乙胺（37.5 mL，150 mmol）。將反應混合物在78°C攪拌15 min，然後加溫至室溫並用水和鹽水稀釋，將水層用CH_2Cl_2萃取，並將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的5%-10% 3 : 1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以得到呈白色固體的6-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇（12.5 g，34.9 mmol，93%產率）。將樣本藉由SFC（使用Chiralcel OD，3 x 25 cm，5 μm柱，流動相為60% MeOH，使用100 mL/min的流速）純化，以生成3.97 g峰1（ee為> 99%）和4.44 g峰2（ee為98.8%）。藉由SFC（使用Chiralcel OD柱，具有60% MeOH）確定峰歸屬。*m/z* (ESI): 357.0 $(M+H)^+$。

【0903】 **步驟2：6-(7-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。**向20 mL小瓶中裝入在乙腈（14 mL）中的6-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇（0.50 g，1.4 mmol，峰2）、((2*S*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇（0.24 g，1.68 mmol，愛尼米公司）和1,1'-二甲基三乙胺（0.73 mL，4.2 mmol）。將反應混合物在80°C攪拌1 h。冷卻至室溫後，將反應用水小心地淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠快速柱層析法

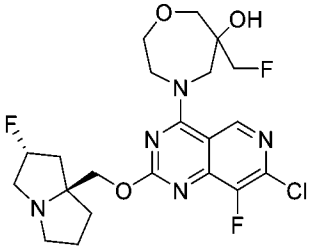
（用庚烷中的5%-100% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含10% Et_3N）梯度洗脫）純化，以得到呈黃色固體的6-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。*m/z* (ESI): 466.0 $(M+H)^+$。

【0904】 中間體DR：(6S)-4-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



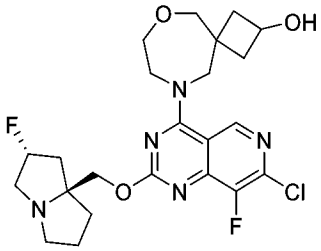
【0905】 以與**中間體BR**類似的方式，在**步驟4**中使用[順式-3,4,6,7,8,8a-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基]甲醇（斯諾瓦托公司）製備該化合物。*m/z* (ESI): 468.1 $(M+H)^+$。

【0906】 中間體DS：4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-(氟甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



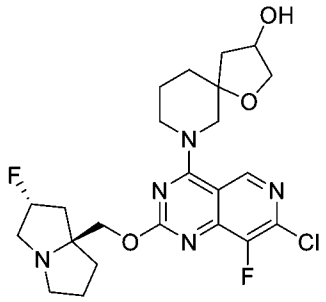
【0907】 以與**中間體EE**類似的方式，使用6-(氟甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽（eNovation公司）製備標題化合物。*m/z* (ESI): 488.0 $(M+H)^+$。

【0908】 中間體DT：9-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-氧雜-9-氮雜螺[3.6]癸烷-2-醇。



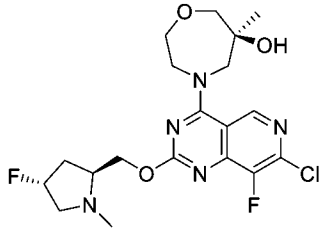
【0909】 以與**中間體EE**類似的方式，使用6-氧雜-9-氮雜螺[3.6]癸烷-2-醇鹽酸鹽（愛尼米公司）製備標題化合物。*m/z* (ESI): 496.0 $(M+H)^+$。

【0910】 **中間體DU：7-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1-氧雜-7-氮雜螺[4.5]癸烷-3-醇。**



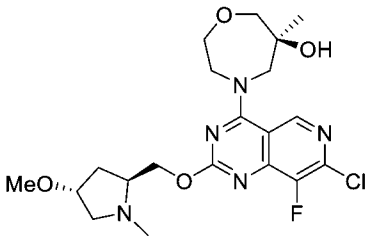
【0911】 以與**中間體EE**類似的方式，使用1-氧雜-7-氮雜螺[4.5]癸烷-3-醇鹽酸鹽（藉由HCl介導的3-羥基-1-氧雜-7-氮雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸三級丁基酯（來自AA塊有限責任公司）的Boc-去保護製備）製備標題化合物。*m/z* (ESI): 496.0 $(M+H)^+$。

【0912】 **中間體DV：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**



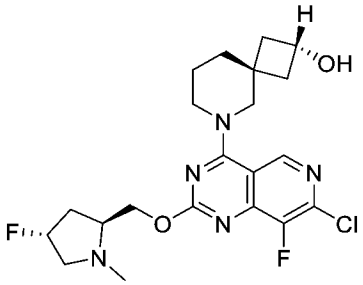
【0913】 以與**中間體BR**類似的方式，在**步驟4**中使用((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇（CAS編號2206737-78-0，亞斯塔科技公司（AstaTech））製備該化合物。*m/z* (ESI): 444.0 $(M+H)^+$。

【0914】 **中間體DW：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**



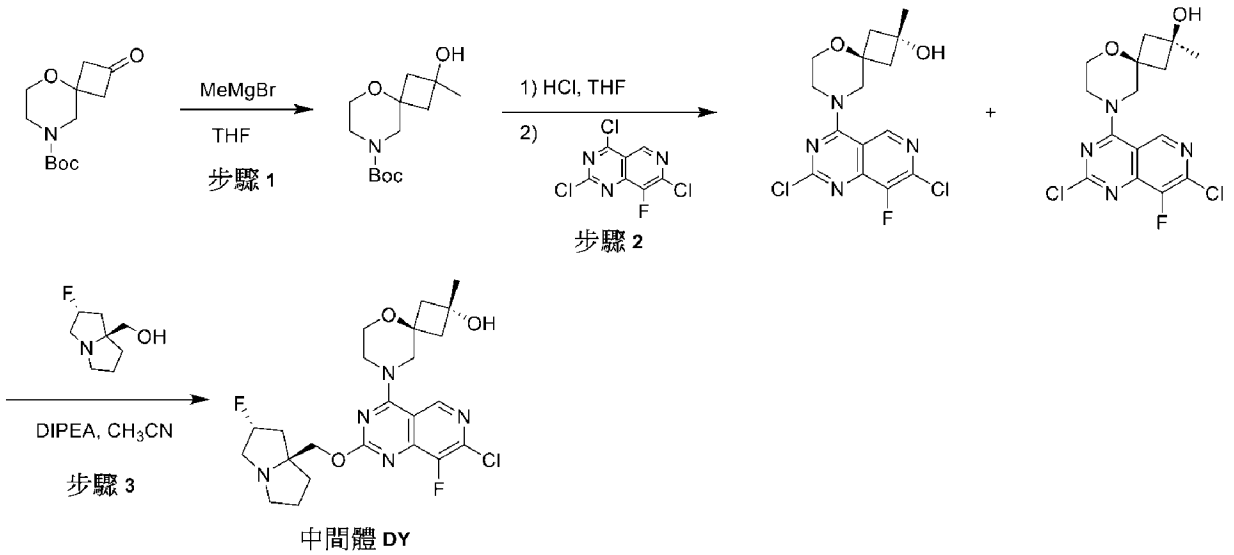
【0915】 以與**中間體BR**類似的方式，在**步驟4**中使用((2*S*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇（CAS編號1842337-34-1，先進化工公司）製備該化合物。*m/z* (ESI): 456.0 $(M+H)^+$。

【0916】 **中間體DX：(2*R*,4*S*)-6-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。**



【0917】 以與**中間體DQ**類似的方式，在**步驟4**中使用((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇（CAS編號2206737-78-0，亞斯塔科技公司）製備該化合物。*m/z* (ESI): 454.0 $(M+H)^+$。

【0918】 **中間體DY：(2*S*,4*R*)-8-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2-甲基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。**



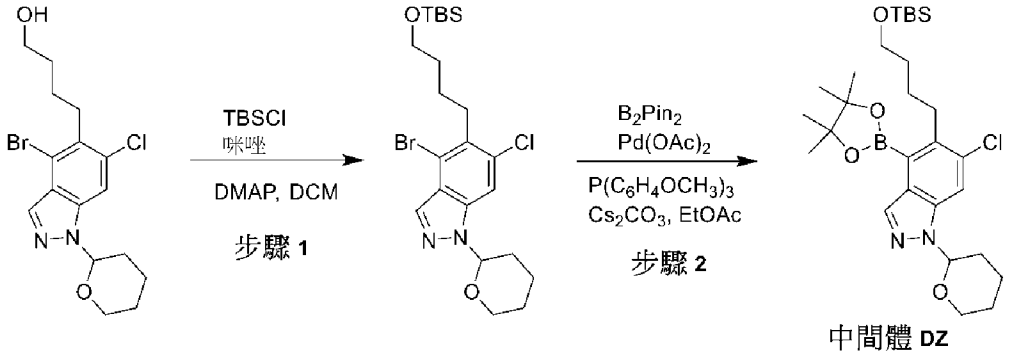
【0919】 步驟 1. 2-羥基-2-甲基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯。向 2-側氧基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯(0.50 g，2.07 mmol，藥石公司）在 THF（10 mL）中的-78°C 溶液中滴加甲基溴化鎂在二乙醚中的 1 M 溶液（3.1 mL，3.1 mmol）。將反應在-78°C 攪拌。1 h 後，將反應用飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥（Na_2SO_4）、過濾並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的 2-羥基-2-甲基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯（0.62 g，2.4 mmol，> 100%產率）。m/z (ESI): 280.1 $(M+Na)^+$。

【0920】 步驟 2. (2*R*,4*R*)-8-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2-甲基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇和(2*S*,4*S*)-8-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2-甲基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。向 2-羥基-2-甲基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯（0.62 g，2.4 mmol）在 THF（12 mL）中的溶液中添加 HCl 在二噁烷中的 4 M 溶液（3.0 mL，12 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 30 分鐘，然後濃縮。將殘餘物重新溶解於乙腈（12 mL）中並冷卻至 0°C，然後添加 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶（0.67 g，2.7 mmol，愛尼米公司）和 DIPEA（1.3 mL，7.2 mmol）並將反應在 0°C 攪拌 30 min。將反應在水與乙酸乙

酯之間分配，並將有機層乾燥（Na_2SO_4）、過濾並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供(2*R*,4*R*)-8-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2-甲基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇（0.42 g，1.1 mmol，46%產率）和(2*S*,4*S*)-8-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇（0.25 g，0.66 mmol，27%產率）。*m/z* (ESI): 372.8 $(M+H)^+$, 373.0 $(M+H)^+$。

【0921】 步驟 3. (2*S*,4*R*)-8-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2-甲基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。向(2*S*,4*S*)-8-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2-甲基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇（0.25 g，0.66 mmol）和 DIPEA（0.29 mL，1.6 mmol）在乙腈（1.5 mL）中的懸浮液中添加((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（0.13 mg，0.79 mmol）。將反應混合物在 80°C 攪拌 16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮並將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%（3 : 1 乙酸乙酯/乙醇，含 2% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈灰白色粉末的(2*S*,4*R*)-8-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2-甲基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇（0.15 mg，0.3 mmol，46%產率）。*m/z* (ESI): 496.0 $(M+H)^+$。

【0922】 中間體DZ：5-(4-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丁基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。



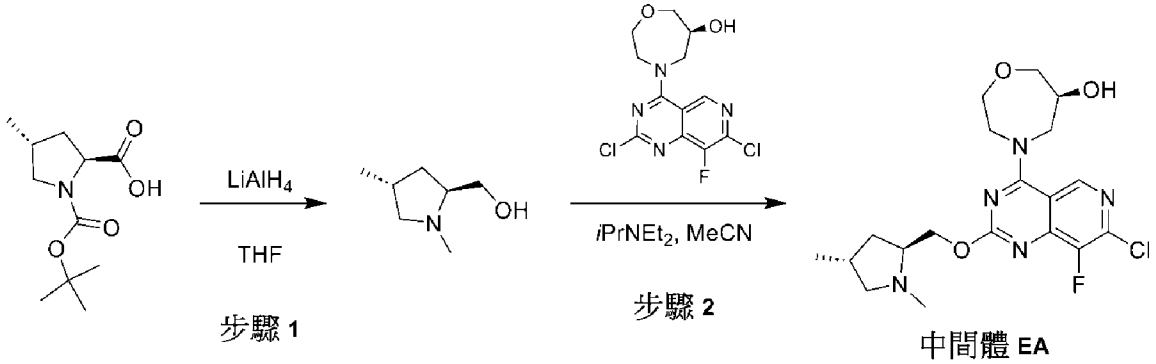
中間體 DZ

【0923】 **步驟1. 4-溴-5-(4-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丁基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。**向圓底燒瓶中裝入4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（10.0 g，25.8 mmol，**中間體WWW**）、*三級丁基*氯二甲基矽烷（4.67 g，31.0 mmol）、咪唑（4.39 g，64.5 mmol）、*N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺（0.32 g，2.6 mmol）和二氯甲烷（130 mL）。將反應混合物在室溫攪拌6 h。將粗材料藉由矽膠柱的柱層析法（用0-20% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的4-溴-5-(4-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丁基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（12.1 g，24.1 mmol，93%產率）。*m/z* (ESI): 387.0/388.9 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85 (s, 9 H) 1.18 (t, *J*=7.11 Hz, 1 H) 1.25 (br s, 1 H) 1.59 (br s, 6 H) 1.71 (br d, *J*=7.32 Hz, 1 H) 1.93 - 2.06 (m, 4 H) 2.30 - 2.49 (m, 2 H) 2.97 - 3.02 (m, 2 H) 3.29 (s, 1 H) 3.62 - 3.63 (m, 1 H) 3.72 - 3.82 (m, 1 H) 3.83 - 3.90 (m, 1 H) 4.04 (q, *J*=7.25 Hz, 1 H) 5.84 - 5.90 (m, 1 H) 7.98 - 8.01 (m, 1 H) 8.04 - 8.07 (m, 1 H)。

【0924】 **步驟2. 5-(4-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丁基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**向小瓶中裝入三(4-甲氧基苯基)膦（0.22 g，0.57 mmol）、乙酸鈀（0.11 g，0.48 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（1.46 g，5.74 mmol）、碳酸銫（2.34 g，7.17 mmol）、4-溴-5-(4-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丁基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（2.4 g，4.8 mmol）和乙酸乙酯（10 mL）。將反應混合物用N_2鼓泡並加熱至80°C持續2 h。冷卻至室溫後，將混合物通過矽藻土過濾並在減壓下濃縮，以得到5-(4-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丁基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑，將其直接用於下一步驟。*m/z* (ESI): 549.3 $(M+H)^+$。

【0925】 **中間體EA：(*S*)-4-(7-氯-2-(((2*S*,4*R*)-1,4-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧**

基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。

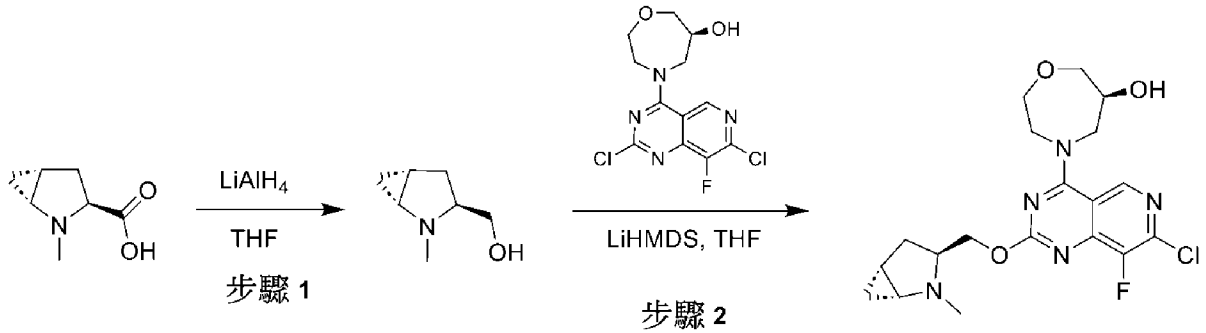


【0926】 **步驟1. ((2*S*,4*R*)-1,4-二甲基吡咯啶-2-基)甲醇。**向(2*S*,4*R*)-1-[(三級丁氧基)羰基]-4-甲基吡咯啶-2-甲酸（0.50 g，2.20 mmol，藥石公司）在四氫呋喃（11 mL）中的攪拌溶液中添加氫化鋁鋰溶液（1 M在四氫呋喃中，11 mL，11 mmol）。然後將混合物加熱至70°C持續16 h。冷卻至-10°C後，將硫酸鈉十水合物（3.5 g，11 mmol）緩慢添加至混合物中。將反應攪拌直至形成凝膠，然後在室溫攪拌15 min。然後使溶液通過矽藻土墊並用EtOAc洗脫。將濾液在減壓下濃縮，以得到呈淡黃色油狀物的((2*S*,4*R*)-1,4-二甲基吡咯啶-2-基)甲醇（0.29 g，2.3 mmol，100%產率）。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 3.5-3.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.1-2.3 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.03 (d, 3H, *J*=6.7 Hz)。

【0927】 **步驟2. (*S*)-4-(7-氯-2-(((2*S*,4*R*)-1,4-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇**。向(*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.27 g，0.80 mmol，**中間體QQQ**中的**步驟1**）和((2*S*,4*R*)-1,4-二甲基吡咯啶-2-基)甲醇（0.15 g，1.19 mmol）在乙腈（4 mL）中的攪拌溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.41 mL，2.40 mmol）。然後將反應置於預熱的鋁塊中並在80°C加熱3 h。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60% 3：1 EtOAc：EtOH混合物（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色固體的(*S*)-4-(7-氯-2-(((2*S*,4*R*)-1,4-二

甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.19 g，0.45 mmol，57%產率）。*m/z* (ESI): 426.0 $(M+H)^+$。

【0928】 中間體EB：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((1*R*,3*S*,5*R*)-2-甲基-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。

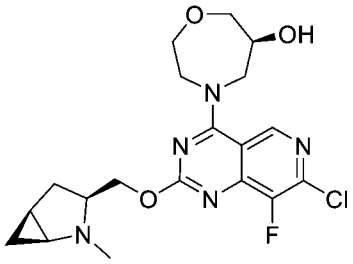


【0929】 步驟1. ((1*R*,3*S*,5*R*)-2-甲基-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲醇。以與**中間體EA中的步驟1**類似的方式，使用(1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*三級丁氧基*羰基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸（先進化工公司，CAS編號：197142-34-0）製備化合物。^{1}H NMR (甲醇-*d*4, 400 MHz) δ 3.5-3.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.1-2.1 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.4-1.5 (m, 1H), 0.7-0.7 (m, 1H), 0.1-0.2 (m, 1H)

【0930】 步驟2. (*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((1*R*,3*S*,5*R*)-2-甲基-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。向小瓶中裝入((1*R*,3*S*,5*R*)-2-甲基-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲醇（0.26 g，2.01 mmol）和四氫呋喃（8 mL）。將內容物冷卻至0°C並滴加LiHMDS（1 M在THF中，2.4 mL，2.4 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌15 min，然後添加(*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.54 g，1.61 mmol，**中間體QQQ中的步驟1**）在THF（4 mL）中的溶液。在室溫攪拌7 h後，將反應用飽和水性氯化銨小心地淬滅並將水層用DCM萃取。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60% 3：1 EtOAc：EtOH（含2%

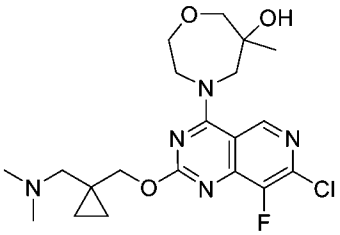
三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((1*R*,3*S*,5*R*)-2-甲基-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（78 mg，0.18 mmol，11%產率）。*m/z* (ESI): 424.0 $(M+H)^+$。

【0931】 中間體EC：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((1*S*,3*S*,5*S*)-2-甲基-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



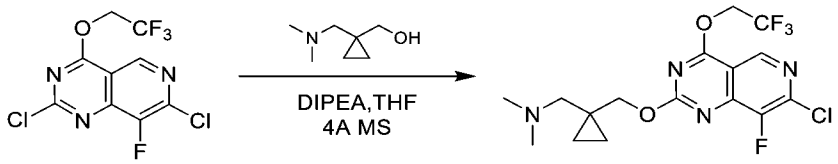
【0932】 以與**中間體EB**類似的方式，在**步驟1**中使用((1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(三級丁氧基)羰基]-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸（藥石公司，CAS編號：197142-36-2），然後在**步驟**2中使用所得的((1*S*,3*S*,5*S*)-2-甲基-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲醇製備化合物。*m/z* (ESI): 424.0 $(M+H)^+$。

【0933】 中間體ED：4-(2-氯-7-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



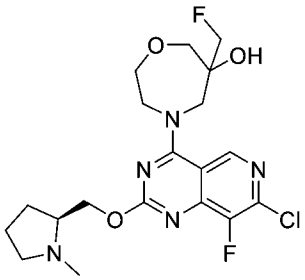
【0934】 以與**中間體W**中的**步驟1**類似的方式，使用6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽（CAS編號：1823315-50-9，組合塊公司），然後使用(1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基)甲醇（CAS編號：39943-41-4，安貝德公司）製備標題化合物。*m/z* (ESI): 444.0 $(M+H)^+$。

【0935】 中間體EF：1-(1-(((7-氯-8-氟-4-(三氟甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)環丙基)-*N*,*N*-二甲基甲胺。



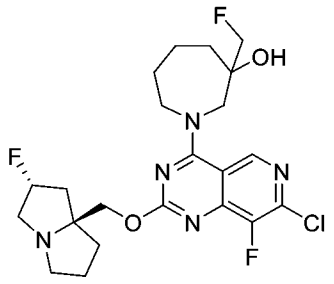
【0936】 在N_2下在-40°C，向2,7-二氯-8-氟-4-(三氟甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（30 g，99 mmol）和4Å分子篩（4 g）在四氫呋喃（600 mL）中的溶液中依次添加(1-((二甲基胺基）甲基)環丙基)甲醇（11.6 g，89.0 mmol，安貝德公司）和DIPEA（52.0 mL，298 mmol）。然後將混合物在-40°C攪拌2 h。將反應混合物用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由反相MPLC（0.1% NH_4HCO_3；50%-75% 35 min；75%-75% 35 min）純化，以給出呈黃色固體的1-(1-(((7-氯-8-氟-4-(三氟甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)環丙基)-*N*,*N*-二甲基甲胺（17.4 g，42.6 mmol，47%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 8.98 (s, 1H), 5.30 - 5.35 (m, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 2.23 (s, 2 H), 2.16 (s, 6 H), 0.69 (s, 2 H), 0.45 (s, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm -71.92 (s, 3F), -135.66 (s, 1F)。*m/z* (ESI): 409.1, 411.1 $(M+H)^+$。

【0937】 中間體EG：4-(7-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-(氟甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



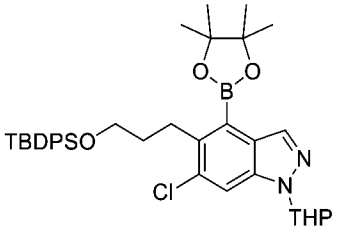
【0938】 以與**中間體W**中的**步驟1**類似的方式，使用6-(氟甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽（eNovation公司），然後使用(*S*)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇（CAS編號：34381-71-0，安貝德公司）製備標題化合物。*m/z* (ESI): 444.0 $(M+H)^+$。

【0939】 中間體EH：1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-(氟甲基)氮雜環庚烷-3-醇。



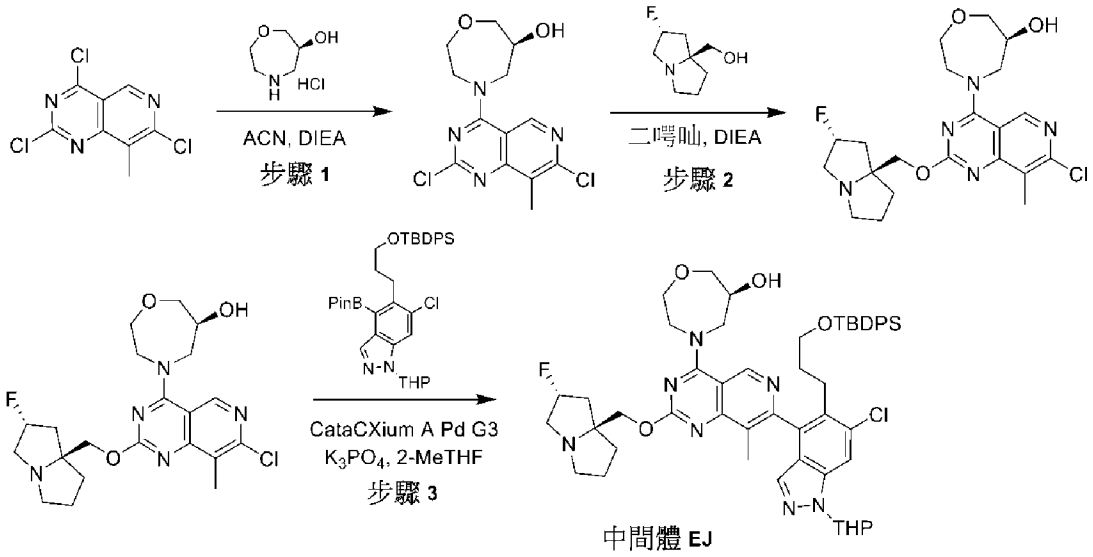
【0940】 以與**中間體W**中的**步驟1**類似的方式，使用6-(氟甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽（eNovation公司）製備標題化合物。*m/z* (ESI): 486.0 $(M+H)^+$。

【0941】 **中間體EI：5-(3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**



【0942】 以與**中間體FFF**類似的方式，在**步驟3**中使用在DCM和THF中的*三級丁基*(氯)二苯基矽烷（CAS編號：58479-61-1，奧德里奇公司）和咪唑製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.33 (s, 1 H), 7.71 - 7.74 (m, 5 H), 7.38 - 7.42 (m, 6 H), 5.66 (dd, *J* =8.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.99 - 4.02 (m, 1 H), 3.74 - 3.83 (m, 3 H), 3.19 - 3.23 (m, 2 H), 2.48 - 2.56 (m, 1 H), 2.14 - 2.17 (m, 1 H), 2.03-2.05 (m, 1 H), 1.86 - 1.90 (m, 2 H), 1.73 - 1.76 (m, 2 H), 1.68 (s, 1 H), 1.34 (s, 12 H), 1.09 (s, 9 H)。*m/z* (ESI): 659.3/660.3/661.3 $(M+H)^+$。

【0943】 **中間體EJ：(6*S*)-4-(7-(5-(3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**



【0944】 步驟1：(*S*)-4-(2, 7-二氯-8-甲基吡啶并 [4, 3-d] 嘧啶-4-基)-1, 4-氧氮雜環庚烷-6-醇。在0°C，向2,4,7-三氯-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶（1.00 g，4.02 mmol，覽博網路公司，無錫藥明康得公司）在乙腈（10 mL）中的溶液中添加在乙腈（10 mL）中的(*S*)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽（0.62 g，4.02 mmol）和DIPEA（3.5 mL，20 mmol）。然後將混合物在N_2下在0°C攪拌2 h，然後用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物與石油醚一起研磨、過濾並乾燥，以提供(*S*)-4-(2, 7-二氯-8-甲基吡啶并 [4, 3-*d*] 嘧啶-4-基)-1, 4-氧氮雜環庚烷-6-醇（1.20 g，3.70 mmol，91%產率）。*m/z* (ESI): 329.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 4.41-4.51 (m, 1H), 4.24-4.39 (m, 2H), 3.91-4.11 (m, 4H), 3.82-3.94 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.73-3.76 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)。

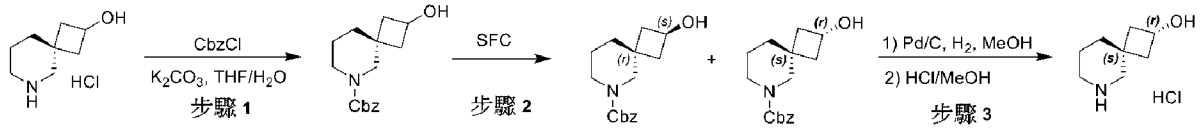
【0945】 步驟2：(*S*)-4-(7-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。向(*S*)-4-(2,7-二氯-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（1.00 g，3.04 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的溶液中依次添加DIPEA（10 mL，57.3 mmol）和((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（1.45 g，9.11 mmol）。將反應混

合物在N_2氣氛下在120°C攪拌12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由C18柱製備型HPLC（用CH_3CN（0.05% NH_3H_2O +10 mM NH_4HCO_3）中的25%-55% H_2O（0.05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3）梯度洗脫）純化，以提供(*S*)-4-(7-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.29 g，0.64 mmol，21%產率）。*m/z* (ESI): 452.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (氯仿-*d,* 400 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 5.18-5.39 (m, 1H), 4.24-4.41 (m, 4H), 4.17 (d, *J* = 10.51 Hz, 1H), 3.87-3.97 (m, 4H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.23-3.34 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.93-3.03 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 4H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ -172.94 (s, 1F)。

【0946】 **步驟 3：(6*S*)-4-(7-(5-(3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇**。向(*S*)-4-(7-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.19 g，0.42 mmol）在 2-甲基四氫呋喃（5 mL）和水（0.5 mL）中的溶液中依次添加 K_3PO_4（0.29 g，1.3 mmol）、cataCXium Pd G3（92 mg，0.13 mmol）和 5-(3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（0.42 g，0.63 mmol）。然後將混合物在 N_2 氣氛下在 110°C 攪拌 3 h。冷卻至室溫後，將反應混合物與另一批（0.1 g 規模）合併、並用鹽水處理且用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 0-50%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供(6*S*)-4-(7-(5-(3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟

四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.40 g，0.42 mmol，66%產率）。*m/z* (ESI): 475.2 $(M/2+H)^+$。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 9.18-9.22 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.27-7.41 (m, 8H), 5.61-5.78 (m, 1H), 5.18-5.43 (m, 1H), 4.32-4.45 (m, 2H), 4.17-4.30 (m, 3H), 4.12-4.15(m, 1H), 3.96-4.05 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 3H), 3.70-3.82 (m, 2H), 3.51-3.64 (m, 3H), 3.19-3.40 (m, 3H), 2.99-3.09 (m, 1H), 2.79-2.94 (m, 1H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H), 2.22 (s, 4H), 2.11-2.21 (m, 3H), 1.93-2.04 (m, 5H), 1.66-1.69 (m, 1H), 0.92-1.00 (m, 2H), 0.80-0.91 (m, 9H), 0.62-0.72 (m, 1H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ -172.96 (s, 1F)。

【0947】 中間體 EK：(2*R*,4*S*)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。



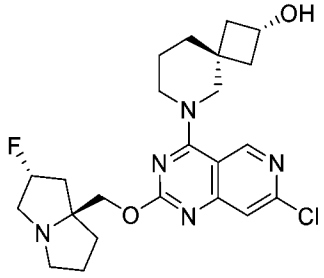
【0948】 步驟1. 2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸苄基酯。在0°C，向6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇鹽酸鹽（50.0 g，281 mmol，覽博網路公司）和K_2CO_3（78.0 g，563 mmol）在四氫呋喃（500 mL）和水（500 mL）中的溶液中滴加Cbz-Cl（44.2 mL，310 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌12 h。將反應與另外8批（50 g規模）合併、用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的5%-30% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸苄基酯（550 g，2.00 mol，79%產率）。

【0949】 步驟2. 將2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸苄基酯（550 g）藉由SFC（柱：DAICEL CHIRALCEL OZ，25 cm x 5 cm，10 μm；流動相：25% EtOH

（H_2O中的0.1% NH_3）；流速：200 g/min）分離，以給出峰1，呈黃色油狀物的(2*S*,4*R*)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸苄基酯（270 g，981 mmol，49%產率），和峰2，呈黃色油狀物的(2*R*,4*S*)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸苄基酯（92 g，334 mmol，167%產率）。

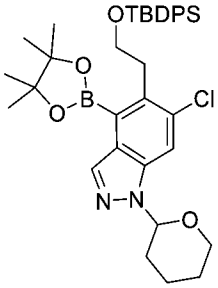
【0950】 **步驟3. (2*R*,4*S*)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇鹽酸鹽。**在氬氣氣氛下，向(2*R*,4*S*)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸苄基酯（45.0 g，163 mmol）在MeOH中的溶液中添加Pd/C（10%，5 g，4.7 mmol）。將混合物在H_2（45 psi）下在40°C攪拌12 h。將MeOH/HCl（100 mL，400 mmol）添加至反應混合物中並繼續攪拌0.5 h。將反應與另外兩批（45 g規模、2 g規模）合併、通過矽藻土墊過濾。將濾液在減壓下濃縮，以給出(2*R*,4*S*)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇鹽酸鹽（60.0 g，33.8 mmol，100%產率）。^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm 9.00 (s, 2H), 4.00-4.15 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 4H), 2.00-2.11 (m, 2H), 1.49-1.76 (m, 6H)。

【0951】 **中間體 EL：(2*S*,4*S*)-6-(7-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。**



【0952】 以與**中間體DO**類似的方式，在**步驟1**中使用(2*R*,4*S*)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇鹽酸鹽（**中間體EK**）製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.95 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.10-5.37 (m, 1H), 4.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.18-3.31 (m, 2H), 3.17 (s, 1H),2.80-3.00 (m, 1H), 2.11-2.35 (m, 6H), 1.70-2.10 (m, 9H)。*m/z* (ESI): 462.2 $(M+H)^+$。

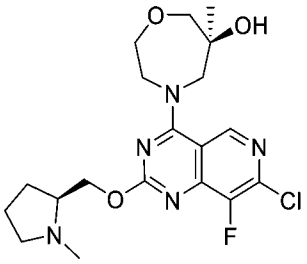
【0953】 **中間體EM：5-(2-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)乙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**



【0954】 以與**中間體FFF**類似的方式，在**步驟3中**使用2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（**中間體XX的步驟1**）以及在DCM和THF中的*三級丁基*(氯)二苯基矽烷（CAS編號：58479-61-1，奧德里奇公司）和咪唑製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.33 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.58-7.66 (m, 4 H), 7.30-7.40 (m, 6 H), 5.62-5.66 (m, 1 H), 3.86-3.99 (m, 1 H), 3.82-3.84 (m, 2 H), 3.72-3.74 (m, 1 H), 3.54-3.58 (m, 2 H), 2.46-2.55 (m, 1 H), 2.08-2.16 (m, 1 H), 1.98-2.06 (m, 1 H), 1.62-1.80 (m, 3 H), 1.37 (s, 12 H), 1.03 (s, 9 H)。

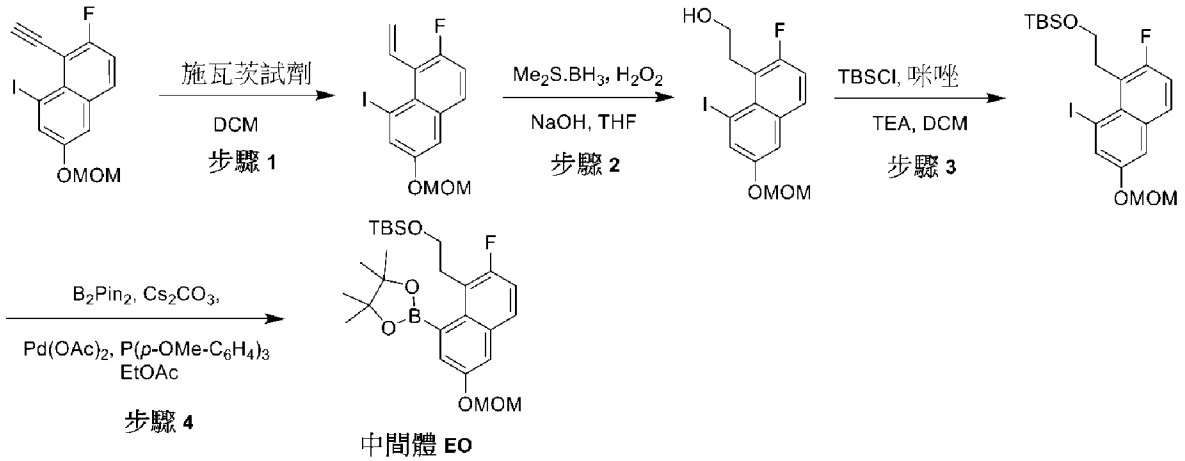
m/z (ESI): 645.3/647.3 $(M+H)^+$。

【0955】 **中間體EN：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基）吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**



【0956】 以與**中間體EA**類似的方式，在**步驟2**中使用(*S*)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.09 (s, 1H), 4.51-4.64 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.37-4.45 (m, 2H), 3.87-4.02 (m, 2H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.16 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 2H), 1.77-1.94 (m, 4H), 1.32 (s, 3H)。

【0957】 **中間體EO：*三級丁基*(2-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙氧基)二甲基矽烷。**



【0958】 **步驟1. 2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)-1-乙烯基萘。**在0°C在黑暗中，向施瓦茨試劑（14.5 g，56.2 mmol）在二氯甲烷（100 mL）中的溶液中添加1-乙炔基-2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘（10 g，28.1 mmol，覽博網路公司）。將反應混合物在室溫在黑暗中攪拌2 h、用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-6% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)-1-乙烯基萘（4.5 g，12.6 mmol，45%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 7.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.23 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.55-5.58 (m, 1H), 5.33-5.38 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.35(s, 3H)。

【0959】 **步驟 2. 2-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙烷-1-醇。**在 0°C，向 2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)-1-乙烯基萘（2.0 g，5.58 mmol）在四氫呋喃（10 mL）中的溶液中添加 $BH_3.Me_2S$（2.8 mL，28 mmol）。將混合物脫氣並用 N_2 吹掃三次，然後加溫至室溫並攪拌 12 h。將混合物冷卻至 0°C，添加 1N NaOH 溶液（28 mL，28 mmol），隨後滴加 H_2O_2（3.15 mL，30.8 mmol）。將反應混合物返回至室溫並攪拌 6 h。將混合物冷卻至 0°C、用飽和 Na_2SO_3 處理並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾、濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析

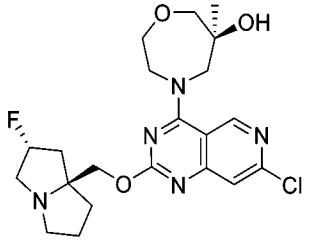
法（用石油醚中的 30%-100% EtOAc 梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的 2-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙烷-1-醇（0.55 g，1.46 mmol，26%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.03 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.46-7.56 (m, 1H), 7.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J=9.6 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 3.77-3.87 (m, 2 H), 3.43 (s, 3H)。

【0960】 **步驟3. *三級丁基*(2-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙氧基)二甲基矽烷。**在N_2下在0°C，向2-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙烷-1-醇（0.55 g，1.46 mmol）和TEA（0.41 mL，2.9 mmol）在二氯甲烷（15 mL）中的溶液中添加咪唑（0.20 g，2.9 mmol）和TBS-Cl（0.33 g，2.2 mmol）。然後將混合物在室溫攪拌3 h。將反應與另一批（3 g規模）合併、用H_2O稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的5%-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的*三級丁基*(2-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙氧基)二甲基矽烷（3.4 g，6.9 mmol，74%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.11 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.40 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.18-7.27 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.84-3.96 (m, 4 H), 3.52 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

【0961】 **步驟4：*三級丁基*(2-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙氧基)二甲基矽烷。**將*三級丁基*(2-(2-氟-8-碘-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙氧基）二甲基矽烷（0.50 g，1.02 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（0.39 g，1.53 mmol）、Cs_2CO_3（0.66 g，2.04 mmol）和P(4-OMe-C_6H_4)$_3$（36 mg，0.10 mmol）在乙酸乙酯（5 mL）中的混合物脫氣並用N_2吹掃。添加$Pd(OAc)_2$（23 mg，0.10 mmol）並將反應混合物在80°C攪拌2 h。將反應與另一批（2.5 g規模）合併、用H_2O稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘

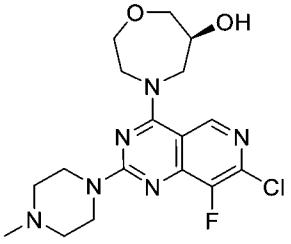
餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的5%-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的*三級丁基*(2-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙氧基)二甲基矽烷（2.70 g，5.50 mmol，90%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.44-7.52 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.08 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.70 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 2H), 1.35 (s, 12H), 0.74 (s, 9H), -0.14 (s, 6H)。

【0962】 **中間體EP：(*S*)-4-(7-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**



【0963】 以與**中間體DO**類似的方式，在**步驟1**中使用(*S*)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（**中間體BR**中的**步驟2**）製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.20 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.20-5.40 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.84-3.99 (m, 2H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.15-3.40 (m, 3H), 2.90-3.10 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.84-1.99 (m, 4H), 1.32 (s, 3H)。*m/z* (ESI): 452.2 $(M+H)^+$。

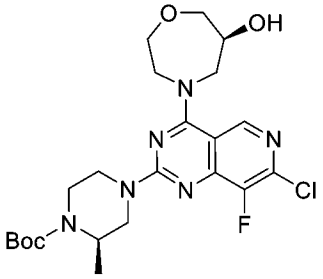
【0964】 **中間體EQ：(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(4-甲基哌啉-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。**



【0965】 以與**中間體BA**類似的方式，在**步驟2**中使用1-甲基哌啉製備標題

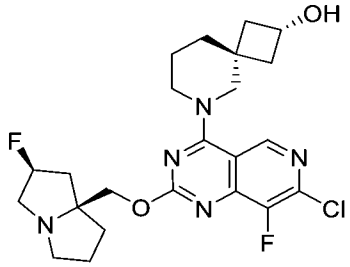
化合物。*m/z* (ESI): 397.2 $(M+H)^+$。

【0966】 中間體ER：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-4-((*S*)-6-羥基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯。



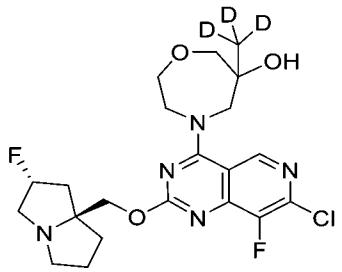
【0967】 以與**中間體BA**類似的方式，在**步驟2**中使用(R)-2-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯製備標題化合物。*m/z* (ESI): 497.2 $(M+H)^+$。

【0968】 中間體ES：(2*S*,4*S*)-6-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。



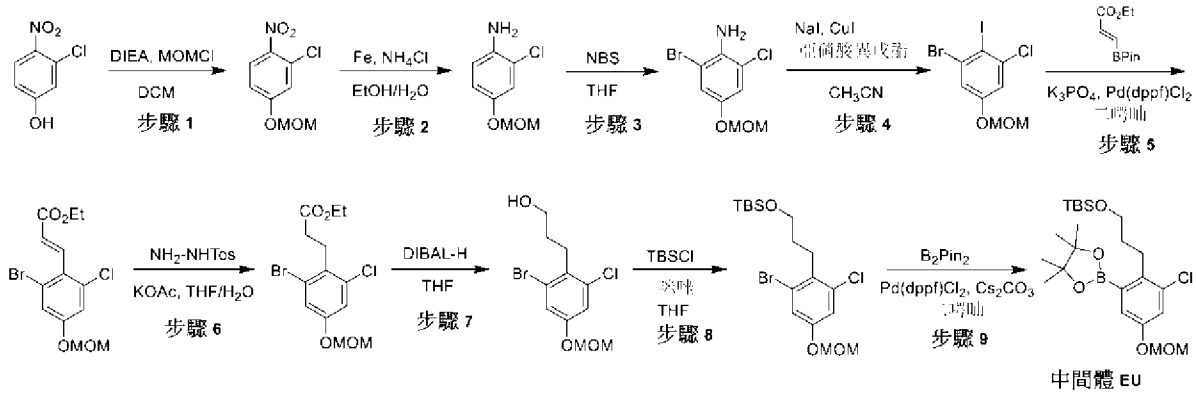
【0969】 以與**中間體W**中的**步驟1**類似的方式，使用(2*R*,4*S*)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇鹽酸鹽（**中間體EK**），然後使用((2*S*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（覽博網路公司）製備標題化合物。*m/z* (ESI): 502.3 $(M+Na)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.77 (s, 1H), 5.26-5.32 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 10.27 Hz, 1H), 4.24-4.35 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.54 (m, *J* = 19.56, 12.59 Hz, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 2.74-2.91 (m, 1H), 2.60-2.71 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 4H), 1.83-2.00 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 6H)。

【0970】 中間體ET：4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-(甲基-d3)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



【0971】 以與**中間體U**類似的方式，使用6-(甲基-*d*3)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽製備標題化合物。^{1}H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 9.08 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.23-5.38 (m, 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.38-4.49 (m, 1H), 4.23-4.39 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 3H)。

【0972】 **中間體EU：*三級丁基*(3-(2-氯-4-(甲氧基甲氧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙氧基)二甲基矽烷。**



【0973】 **步驟1. 2-氯-4-(甲氧基甲氧基)-1-硝基苯。**向3-氯-4-硝基苯酚（40.0 g，230 mmol）在二氯甲烷（500 mL）中的溶液中添加DIPEA（81.0 mL，461 mmol）。將混合物冷卻至0°C，然後滴加MOM-Cl（21.0 mL，277 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌1 h、與另一批（10 g）合併、然後藉由H_2O淬滅並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，以給出呈黃色油狀物的2-氯-4-(甲氧基甲氧基)-1-硝基苯（57.8 g，266 mmol，92%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3), 7.98 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H),

5.24 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)。

【0974】 **步驟 2：2-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯胺。**向 2-氯-4-(甲氧基甲氧基)-1-硝基苯（25.0 g，115 mmol）在乙醇（200 mL）和水（100 mL）中的溶液中添加氯化銨（61.5 g，1.15 mol）。將反應混合物加熱至 50°C 並分批添加鐵粉（32.1 g，574 mmol）。將混合物在 50°C 攪拌 1 h。冷卻至室溫後，將反應與另一批（25 g）合併、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物用 H_2O 稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮，以給出呈黃色油狀物的 2-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯胺（40.0 g，213 mmol，93%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3), 7.03 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.72 (d, J = 20.0Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)。

【0975】 **步驟3：2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯胺。**向2-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯胺（20.0 g，107 mmol）在四氫呋喃（200 mL）中的溶液中分批添加NBS（20.9 g，117 mmol）。然後將混合物在0°C攪拌1 h。將反應與另一批（15 g）合併、用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的10%-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯胺（27.0 g，101 mmol，54%產率）。

【0976】 **步驟4：1-溴-3-氯-2-碘-5-(甲氧基甲氧基)苯。**將CuI（53.6 g，281 mmol）、NaI（42.2 g，281 mmol）和2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯胺（25 g，94 mmol）在乙腈（400 mL）中的溶液在50°C攪拌30 min。然後在50°C向該溶液中添加亞硝酸異戊酯（50.5 mL，375 mmol）。將所得混合物在50°C攪拌1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-10% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的1-溴-3-氯-2-碘-5-(甲氧基甲氧基)苯（28.0 g，74.2 mmol，79%產率）。^{1}H NMR (400 MHz,

氯仿-d) δ ppm 7.28 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.8Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.47 (s, 3H)。

【0977】 **步驟5：(*E*)-3-(2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙烯酸乙基酯。**在N_2下，向1-溴-3-氯-2-碘-5-(甲氧基甲氧基)苯（9.00 g，23.9 mmol）和(*E*)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)丙烯酸乙基酯（5.93 g，26.2 mmol）在1,4-二噁烷（270 mL）中的溶液中添加K_3PO_4（10.1 g，47.7 mmol）和Pd(dppf)Cl_2（1.75 g，2.39 mmol）。將混合物在110°C攪拌12 h。冷卻至室溫後，將反應與另外2批（總共30 g）合併、用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以給出呈黃色油狀物的(*E*)-3-(2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙烯酸乙基酯（30.0 g，22.3 mmol，28%產率）。

【0978】 **步驟6：3-(2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙酸乙基酯。**向(*E*)-3-(2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙烯酸乙基酯（2.40 g，6.86 mmol）在四氫呋喃（30 mL）和水（30 mL）中的溶液中添加KOAc（2.69 g，27.5 mmol）和NH_2-NHTos（5.11 g，27.5 mmol）。將反應混合物在70°C攪拌12 h。冷卻至室溫後，將反應與另外2批（2.4 g規模）合併。將反應混合物用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的3-(2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙酸乙基酯（4.60 g，13.1 mmol，64%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.20 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.8Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.15-4.22 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 2H), 1.28 (t, J=6.8Hz, 3H)。

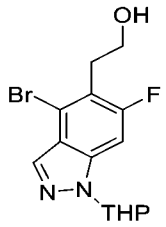
【0979】 **步驟7：3-(2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙烷-1-醇。**在-78°C，向3-(2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙酸乙基酯（2.00 g，5.69 mmol）在四氫呋喃（20 mL）中的溶液中滴加DIBAL-H（1 M在THF中，17.0 mL，17.0 mmol）。

添加後，將混合物在室溫攪拌1 h。將混合物緩慢傾倒入冰水中，然後用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，以給出呈黃色油狀物的3-(2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙烷-1-醇（1.60 g，5.00 mmol，88%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.20 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.8Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.64 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.95-3.01 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H)。

【0980】 **步驟8：(3-(2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷。**在N_2下，向3-(2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙烷-1-醇（1.50 g，4.85 mmol）在四氫呋喃（30 mL）中的溶液中添加咪唑（0.99 g，14.5 mmol）和TBS-Cl（2.19 g，14.5 mmol）。然後將混合物在室溫攪拌1 h。將反應混合物用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，以給出呈無色油狀物的(3-(2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷（1.70 g，4.00 mmol，83%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm.7.19 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.63 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

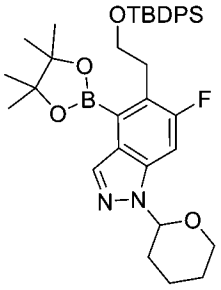
【0981】 **步驟9：*三級丁基*(3-(2-氯-4-(甲氧基甲氧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙氧基)二甲基矽烷。**在N_2下，向(3-(2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷（0.90 g，2.12 mmol）和B_2Pin_2（0.81 g，3.19 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）中的溶液中添加Cs_2CO_3（1.38 g，4.25 mmol）和Pd(dppf)Cl_2（0.16 g，0.21 mmol）。然後將混合物在120°C攪拌2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的*三級丁基*(3-(2-氯-4-(甲氧基甲氧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙氧基)二甲基矽烷（0.50 g，1.06 mmol，50%產率）。

【0982】 **中間體EV：2-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇。**



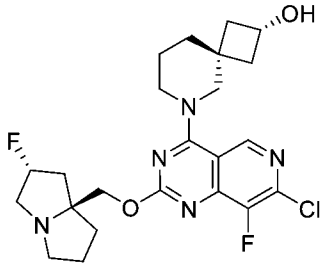
【0983】 以與**中間體CH**類似的方式，在**步驟1**中使用4-溴-6-氟-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑製備標題化合物。

【0984】 **中間體EW：5-(2-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)乙基)-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**



【0985】 以與**中間體FFF**類似的方式，在**步驟3**中使用2-(4-溴-6-氟-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（**中間體EV**）以及在DCM和THF中的三*級丁基*(氯)二苯基矽烷（CAS編號：58479-61-1，奧德里奇公司）和咪唑製備標題化合物。

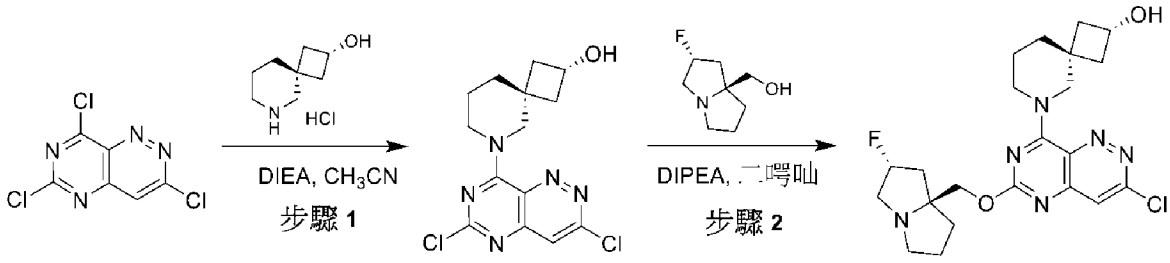
【0986】 **中間體EX：(2*S*,4*S*)-6-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。**



【0987】 以與**中間體U**類似的方式，使用(2*R*,4*S*)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇鹽酸鹽（**中間體EK**）製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90

(s, 1 H), 5.34 (d, J=54.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.15-4.32 (m, 2H), 4.02-4.11 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.09-3.19 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.12-2.27 (m, 2 H), 2.00-2.10 (m, 3H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.52-1.60 (m, 2H)。

【0988】 **中間體EY：(2*S*,4*s*)-6-(3-氯-6-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)嘧啶并[5,4-c]嗒啉-8-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。**



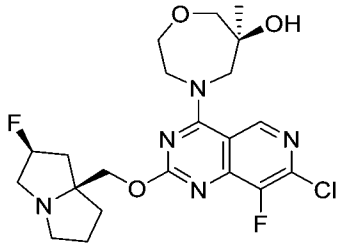
中間體 EY

【0989】 **步驟 1. (2*R*,4*S*)- 6-(3,6-二氯嘧啶并[5,4-c]嗒啉-8-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。**向 3,6,8-三氯嘧啶并[5,4-c]嗒啉（2.00 g，8.50 mmol，**中間體 OO**）在乙腈（40 mL）中的溶液中添加在乙腈（12 mL）中的(2*R*,4*S*)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇鹽酸鹽（1.36 g，7.64 mmol，**中間體 EK**）和 DIPEA（4.5 mL，26 mmol）。將混合物在-78°C 攪拌 1 hr。加溫至室溫後，將反應混合物用 H_2O 稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮，以給出呈黃色固體的 6-(3,6-二氯嘧啶并[5,4-c]嗒啉-8-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇（1.6 g，粗品）。*m/z* (ESI): 340.1 $(M+H)^+$。

【0990】 **步驟2. (2*S*,4*S*)-6-(3-氯-6-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)嘧啶并[5,4-c]嗒啉-8-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇。**將(2*R*,4*S*)-6-(3,6-二氯嘧啶并[5,4-c]嗒啉-8-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇（1.40 g，4.12 mmol）、((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（1.31 g，8.23 mmol）和DIPEA（1.0 mL，5.7 mmol）在1,4-二噁烷（1 mL）中的混合物脫氣並用N_2吹掃。將反應混合物在110°C攪拌12 hr。冷卻至室溫後，將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的5%-

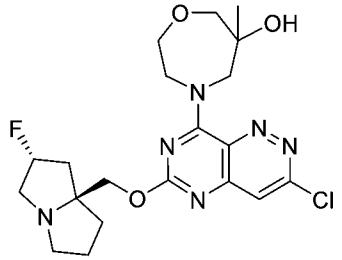
100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的***(2S,4S)***-6-(3-氯-6-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)嘧啶并[5,4-c]嗒啉-8-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-醇（1.6 g，3.5 mmol，84%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.17-5.38 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.50-4.81 (m, 2H), 3.89-4.24 (m, 6H), 2.97-3.18 (m, 3H), 2.77-2.89 (m, 1H), 1.94-2.09 (m, 5H), 1.62-1.90 (m, 9H)。

【0991】 中間體EZ：(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



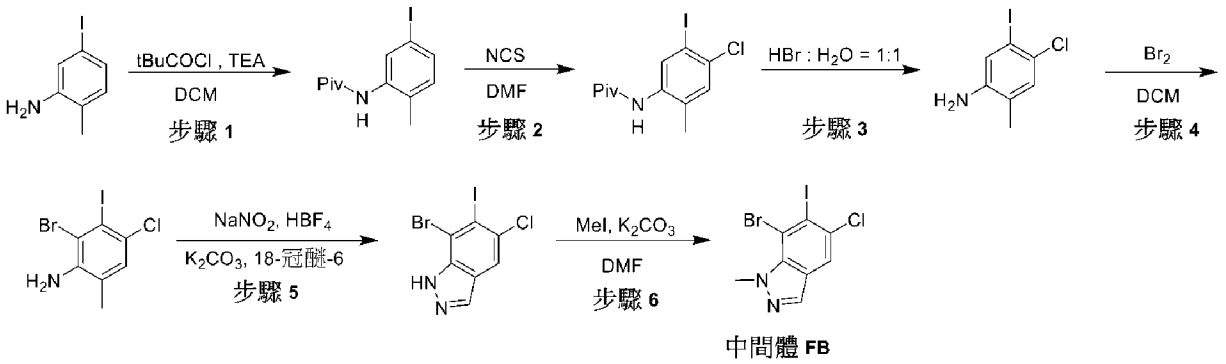
【0992】 以與**中間體 U** 類似的方式，使用((2*S*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇製備標題化合物。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 5.20-5.35 (m, 1H), 4.56-4.65 (m, 1H), 4.41-4.55 (m, 3H), 3.90-4.12 (m, 2H), 3.51-3.84 (m, 5H), 2.55-3.04 (m, 3H), 1.75-2.29 (m, 5H), 1.51-1.66 (m, 4H), 1.33-1.39 (m, 3H)。*m/z* (ESI): 470.3 $(M+H)^+$。

【0993】 中間體FA：4-(3-氯-6-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶并[5,4-c]嗒啉-8-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。



【0994】 以與**中間體EY**類似的方式，在**步驟1中**使用6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽製備標題化合物。

【0995】 中間體FB：7-溴-5-氯-6-碘-1-甲基-1*H*-吲唑。



【0996】 **步驟1：*N*-(5-碘-2-甲基苯基)棕櫚醯胺。**向5-碘-2-甲基苯胺（50.0 g，215 mmol）在二氯甲烷（600 mL）中的溶液中依次添加TEA（35.9 mL，257 mmol）和新戊醯氯（28.9 mL，236 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h，然後用H_2O稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體的*N*-(5-碘-2-甲基苯基)棕櫚醯胺（200 g，98%產率）。

【0997】 **步驟 2. *N*-(4-氯-5-碘-2-甲基苯基)棕櫚醯胺。**向 *N*-(5-碘-2-甲基苯基)棕櫚醯胺（50.0 g，158 mmol）在 *N*,*N*-二甲基甲醯胺（500 mL）中的溶液中添加 NCS（27.4 g，205 mmol）。然後將混合物在 80°C 攪拌 12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用 H_2O 稀釋並過濾。將濾液濃縮，以給出呈白色固體的 *N*-(4-氯-5-碘-2-甲基苯基)棕櫚醯胺（270 g，粗品）。

【0998】 **步驟3：4-氯-5-碘-2-甲基苯胺。**向*N*-(4-氯-5-碘-2-甲基苯基)棕櫚醯胺（25.0 g，71.1 mmol）在1,4-二噁烷（300 mL）中的溶液中添加HBr（300 mL 33% wt，1.82 mol）。將反應混合物在110°C攪拌12 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用H_2O稀釋、藉由飽和Na_2CO_3調節至pH = 7、然後萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由MPLC純化，以給出呈灰色固體的4-氯-5-碘-2-甲基苯胺（61.0 g，228 mmol，61%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 7.13 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)。*m/z* (ESI): 267.9 $(M+H)^+$。

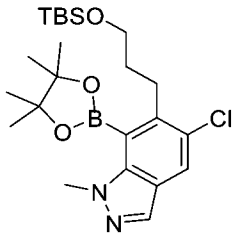
【0999】 **步驟4：2-溴-4-氯-3-碘-6-甲基苯胺。**在0°C，向4-氯-5-碘-2-甲基苯

胺（20.0 g，74.8 mmol）在二氯甲烷（200 mL）中的溶液中滴加在二氯甲烷（20 mL）中的Br_2（3.9 mL，75 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌0.5 h、與另外2批（20 g規模）合併、然後用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機物經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-10% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的2-溴-4-氯-3-碘-6-甲基苯胺（55.0 g，159 mmol，70%產率）。*m/z* (ESI): 347.8 $(M+H)^+$。

【1000】 **步驟5：7-溴-5-氯-6-碘-1*H*-吲唑。**在0°C，向2-溴-4-氯-3-碘-6-甲基苯胺（10.0 g，28.9 mmol）在四氟-l5-硼烷（63.4 g，289 mmol）中的溶液中滴加亞硝酸鈉（2.99 g，43.3 mmol）在水（5 mL）中的水溶液。將所得混合物在0°C攪拌1 h、然後加溫至室溫並攪拌1 h。將沈澱物藉由過濾收集，將固體溶解於氯仿（200 mL）中、然後用18-冠醚-6（0.738 g，2.79 mmol）和KOAc（8.22 g，84 mmol）依次處理。然後將混合物在35°C攪拌1 h。將反應與四個10 g規模和一個5 g規模合併、用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體的7-溴-5-氯-6- 碘-1*H*-吲唑（50 g，140 mmol，88%產率）。

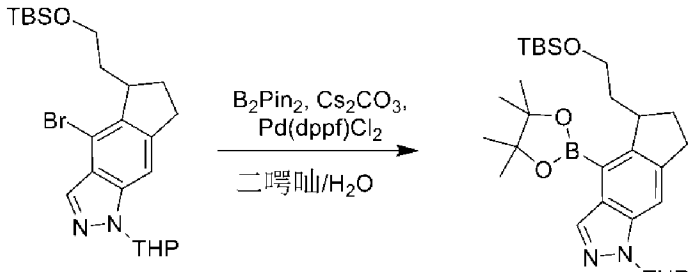
【1001】 **步驟6. 7-溴-5-氯-6-碘-1-甲基-1*H*-吲唑。**向7-溴-5-氯-6-碘-1H-吲唑（10 g，28 mmol）和K_2CO_3（7.7 g，56 mmol）在*N,N*-二甲基甲醯胺（20 mL）中的溶液中添加MeI（7.0 mL，0.11 mol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h、然後用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-5% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供獲得呈黃色固體的7-溴-5-氯-6-碘-1-甲基-1*H*-吲唑（21 g，56 mmol，40%產率）。

【1002】 **中間體FC：6-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-5-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑。**



【1003】 以與**中間體FFF**類似的方式，在**步驟1**中使用7-溴-5-氯-6-碘-1-甲基-1*H*-吲唑製備標題化合物。

【1004】 中間體FD：5-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊[f]吲唑。

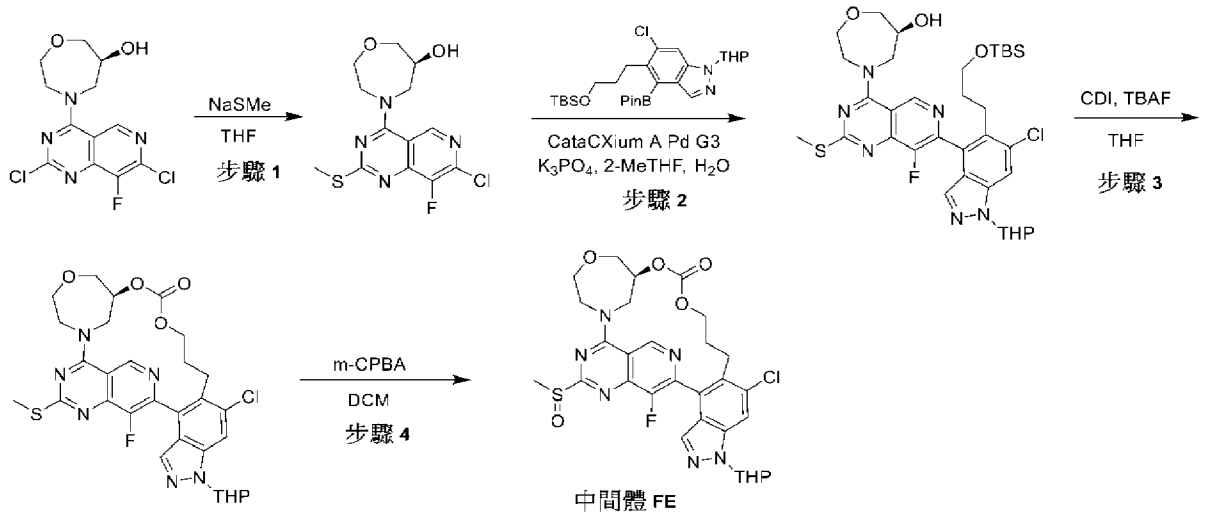


中間體 RRR

【1005】 將4-溴-5-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊[f]吲唑（2.00 g，4.20 mmol，**中間體RRR**）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（5.30 g，21 mmol）、Cs_2CO_3（3.40 g，10 mmol）和Pd(dppf)Cl_2（0.31 g，0.42 mmol）在1,4-二噁烷（8 mL）和水（1 mL）中的混合物脫氣並用N_2吹掃。將反應混合物在120°C攪拌1 h。冷卻至室溫後，將反應與另一批（2 g規模）合併、用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗產物藉由反相MPLC純化，以提供呈黃色油狀物的5-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,5,6,7-四氫環戊[f]吲唑（2.70 g，5.10 mmol，61%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.67-5.74 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 3H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.06-3.17 (m , 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 3H), 1.60-1.85 (m,

7H), 1.39 (d, J=1.6 Hz, 12H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

【1006】 中間體FE：(16*S*)-36-氯-28-氟-22-(甲基亞磺醯基)-31-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-31*H*-7,9-二氧雜-1(4,6)-氧氮雜環庚烷雜（oxazepana）-2(4,7)-吡啶并[4,3-d]嘧啶雜-3(4,5)-吲唑雜環九藩-8-酮。



【1007】 步驟 1. (*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。在 0°C，向(*S*)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（5.50 g，16.5 mmol，*中間體 QQQ* 中的**步驟 1**）在四氫呋喃（35 mL）中的溶液中滴加 NaSMe（6.65 g，19.0 mmol）。添加後，將混合物在 25°C 攪拌 1 h，將反應混合物藉由添加水淬滅並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體的(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（5.3 g，15.37 mmol，93%產率）。*m/z* (ESI): 345.0 $(M+H)^+$。

【1008】 步驟 2. (6*S*)-4-(7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。將 5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（9.98 g，18.7 mmol，**中間體 FFF**）、(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-

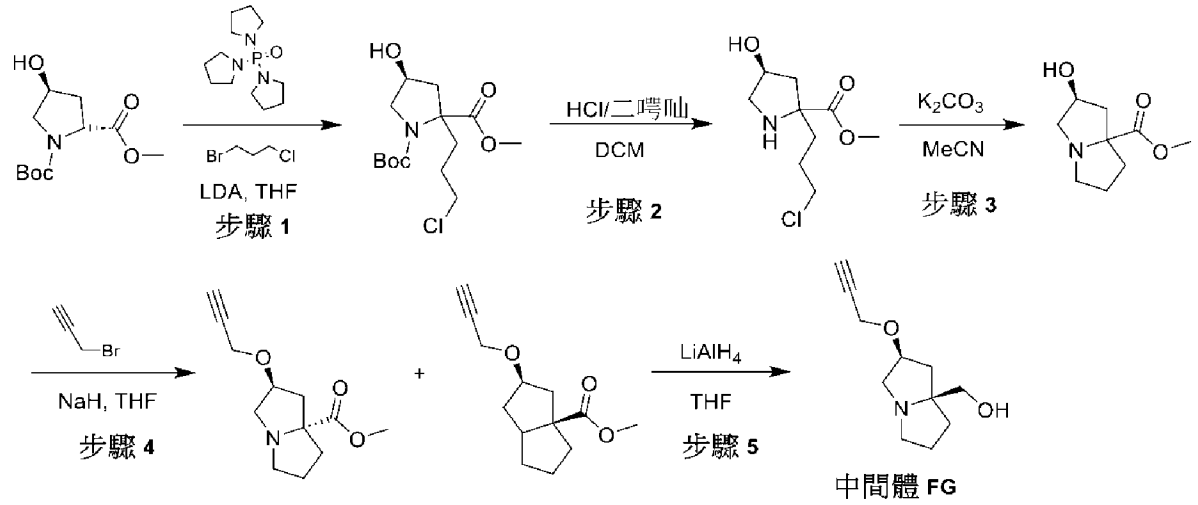
1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（5.30 g，15.4 mmol）、K_3PO_4（9.90 g，46.6 mmol）和cataCXiumA Pd G3（2.26 g，3.11 mmol）在2-甲基四氫呋喃（60 mL）和水（12 mL）中的混合物脫氣並用N_2吹掃3次，然後將混合物在110°C攪拌5 h。將反應混合物與另一批（1 g規模）合併、用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用DCM中的10%-100%甲醇梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的(6*S*)-4-(7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（10.7 g，82%產率）。*m/z* (ESI): 717.0 $(M+H)^+$。

【1009】步驟3. (16*S*)-36-氯-28-氟-22-(甲硫基)-31-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-31*H*-7,9-二氧雜-1(4,6)-氧氮雜環庚烷雜-2(4,7)-吡啶并[4,3-d]嘧啶雜-3(4,5)-吲唑雜環九藩-8-酮。向(6*S*)-4-(7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（3.00 g，4.18 mmol）在四氫呋喃（15 mL）中的溶液中添加CDI（3.39 g，20.9 mmol）並用N_2吹掃3次。然後將混合物在45°C攪拌5 h。冷卻至室溫後，添加TBAF（6.3 mL，6.3 mmol，1 M在THF中）並將混合物用四氫呋喃（180 mL）稀釋並在45°C攪拌5 h。將反應與另外2批（3 g規模）合併並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的1%-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的(16*S*)-36-氯-28-氟-22-(甲硫基)-31-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-31*H*-7,9-二氧雜-1(4,6)-氧氮雜環庚烷雜-2(4,7)-吡啶并[4,3-d]嘧啶雜-3(4,5)-吲唑雜環九藩-8-酮（3.00 g，4.80 mmol，38%產率）。*m/z* (ESI): 629.0 $(M+H)^+$。

【1010】步驟4. (16*S*)-36-氯-28-氟-22-(甲基亞磺醯基)-31-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-31*H*-7,9-二氧雜-1(4,6)-氧氮雜環庚烷雜-2(4,7)-吡啶并[4,3-d]嘧啶雜-3(4,5)-吲唑雜環九藩-8-酮。在0°C，向(16*S*)-36-氯-28-氟-22-(甲硫基)-31-(四氫-2*H*-哌喃

-2-基)-31*H*-7,9-二氧雜-1(4,6)-氧氮雜環庚烷雜-2(4,7)-吡啶并[4,3-d]嘧啶雜-3(4,5)-吲唑雜環九藩-8-酮（1.50 g，2.40 mmol）在二氯甲烷（15 mL）中的溶液中添加*m*-CPBA（0.53 g，2.6 mmol）。將混合物在0°C攪拌1 h、與另一批（1.5 g規模）合併並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的30%-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供獲得呈黃色固體的(16*S*)-36-氯-28-氟-22-(甲基亞磺醯基)-31-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-31*H*-7,9-二氧雜-1(4,6)-氧氮雜環庚烷雜-2(4,7)-吡啶并[4,3-d]嘧啶雜-3(4,5)-吲唑雜環九藩-8-酮（2.2 g，72%產率）。*m/z* (ESI): 645.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.68-5.80 (m, 1H), 5.49 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.93-5.10 (m, 2H), 4.11-4.27 (m, 3H), 3.92-4.10 (m, 2H), 3.68-3.85 (m, 3H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.97-3.10 (m, 4H), 2.46-2.71 (m, 2H), 2.06-2.23 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 3H)。^{19}F NMR (氯仿-d, 376 MHz) δ ppm -134.99 (s, 1F)。

【1011】 中間體FG：((2*S*, 7a*S*)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇。



【1012】 步驟 1. (4*S*)-2-(3-氯丙基)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(*三級丁基*)2-甲基酯。在-65°C，向 LDA（673 mL，1.35 mol，1 M 在 THF 中）在四氫呋

喃（610 mL）中的溶液中添加在四氫呋喃（160 mL）中的三(吡咯啶-1-基)氧化膦（219 g，852 mmol）和(2*R*,4*S*)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(*三級丁基*)2-甲基酯（110 g，448 mmol，安貝德公司）。將混合物在-65°C 攪拌 10 min，然後在 0°C 攪拌 1 h。在-65°C 將 1-溴-3-氯丙烷（134 g，852 mmol）添加至上述混合物中並將混合物在室溫攪拌 2 h。將反應混合物與另一批（90 g 規模）合併、藉由添加 NH_4Cl 淬滅並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 50%-100% EtOAc 梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的(4*S*)-2-(3-氯丙基)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(*三級丁基*)2-甲基酯（208 g，647 mmol，79%產率）。

【1013】 **步驟 2. (4*S*)-2-(3-氯丙基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸酯鹽酸鹽。**向(4*S*)-2-(3-氯丙基)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(*三級丁基*)2-甲基酯（50.0 g，155 mmol）在二氯甲烷（360 mL）中的溶液中添加在二噁烷中的鹽酸（4.0 M，252 mL，1.01 mol）。然後將混合物在室溫攪拌 2 h，然後在減壓下濃縮，以給出(4*S*)-2-(3-氯丙基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲基酯鹽酸鹽（40.0 g，180 mmol，99%產率）。

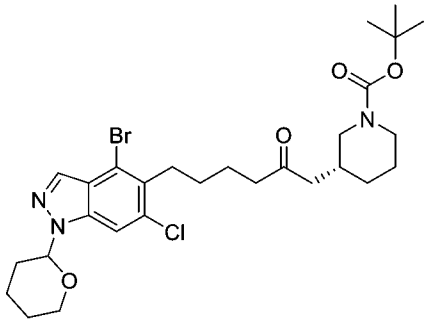
【1014】 **步驟 3. (2*S*)-2-羥基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸酯。**向(4*S*)-2-(3-氯丙基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲基酯鹽酸鹽（40.0 g，180 mmol）在乙腈（280 mL）中的溶液中添加 K_2CO_3（100 g，722 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 12 h，然後過濾。將濾液真空濃縮，以提供呈棕色油狀物的(2*S*)-2-羥基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸甲基酯（22.0 g，119 mmol，66%產率）。

【1015】 **步驟 4：(2*S*,7a*R*)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸甲基酯。**在 0°C，向(2*S*)-2-羥基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸甲基酯（22.0 g，119 mmol）在四氫呋喃（130 mL）中的溶液中分批添加 NaH（60%在油中，6.18 g，154 mmol）。將反應混合物在 0°C 攪拌 0.5 h，然後添加 3-溴丙-1-炔（17.0 g，143 mmol），然後將混合物加溫至室溫並攪拌 1 h。將反應混合物與另外 3 批（20

g 規模）合併並過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的 10%-100% EtOAc 梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的(2*S*,7a*R*)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸甲基酯（10 g，44 mmol，13%產率）和呈黃色油狀物的(2*S*,7a*S*)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸甲基酯（3.30 g，14 mmol，4%產率）。

【1016】 **步驟5. ((2*S*, 7a*S*)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇。**在0°C，向$LiAlH_4$（3.1 mL，7.8 mmol）在四氫呋喃（10 mL）中的混合物中滴加在四氫呋喃（7 mL）中的(2*S*,7a*S*)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸甲基酯（1.75 g，7.84 mmol）。將混合物加溫至室溫並攪拌1 h。將反應混合物與另外3批（1.55 g規模）合併、用水和15% NaOH溶液淬滅。將混合物過濾並將濾液真空濃縮，以提供呈黃色油狀物的((2*S*, 7a*S*)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（2.5 g，12 mmol，87%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 4.29-4.33 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.07-3.28 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.75-2.91 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 5H), 1.51-1.64 (m, 1H)。

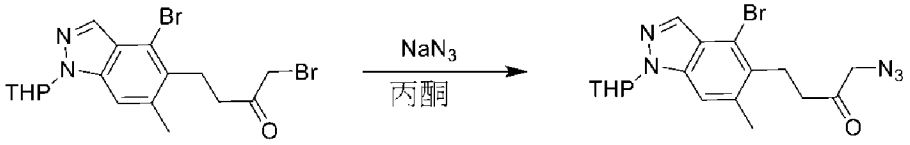
【1017】 **中間體FH：(3R)-3-(6-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)-2-側氧基己基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**



【1018】 與**中間體BY**類似，在**步驟1中**使用(S)-3-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：143900-43-0，金藥科技有限責任公司）製備該化合物。

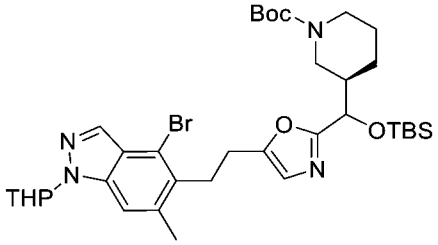
m/z (ESI): 497.8 $(M+H)^+$。

【1019】 中間體FI：1-疊氮基-4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮。



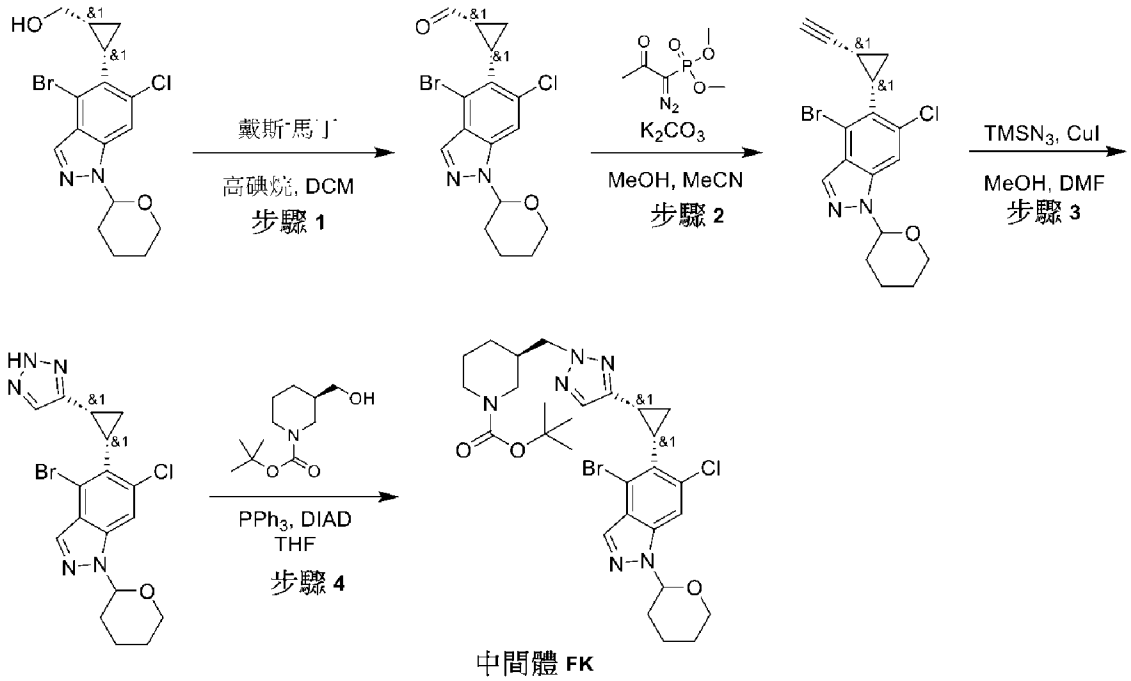
【1020】 以與**中間體BX**類似的方式，在**步驟1中**使用4-溴-5-碘-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吲唑製備1-溴-4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮。^{1}H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 7.94 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 5.64-5.67 (m, 1 H), 4.00-4.03 (m, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.65-3.75 (m, 1 H), 3.16-3.23 (m, 2 H), 2.87-2.91 (m, 2 H), 2.51-2.52 (m, 3 H), 1.95-2.30 (m, 3 H), 1.65-1.78 (m, 3 H)。*m/z* (ESI): 445.0, 443.0, 447.0 $(M+H)^+$。然後以與**中間體BX**中的**步驟3**類似的方式製備標題化合物。

【1021】 中間體FJ：(3*R*)-3-((5-(2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



【1022】 以與**中間體CB**類似的方式，在步驟4中使用1-疊氮基-4-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮製備標題化合物。

【1023】 中間體FK：(3*R*)-3-((4-((1*R*,2*S*)-*rel*-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



中間體 FK

【1024】 **步驟1. *rel*-(1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙烷-1-甲醛。**向250-mL圓底燒瓶中裝入在二氯甲烷（30 mL）中的*rac*-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲醇（1.12 g，2.89 mmol，**實例46**中的**步驟2**）。將混合物冷卻至0°C並分批添加戴斯-馬丁高碘烷（1.41 g，3.33 mmol）。將混合物加溫至室溫並攪拌1 h。除去溶劑，並將混合物在EtOAc與飽和碳酸氫鈉溶液和硫代硫酸鈉溶液的混合物之間分配。將水相用EtOAc萃取，並將合併的有機層乾燥（Na_2SO_4）、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-50% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體*的rel*-(1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙烷-1-甲醛(1.10 g，2.87 mmol，99%產率）。*m/z* (ESI): 382.9, 385.0 $(M+H)^+$。

【1025】 **步驟2. *rel*-4-溴-6-氯-5-((1*S*,2*R*)-2-乙炔基環丙基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。**向含有碳酸鉀（0.79 g，5.73 mmol）和*rel*-(1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙烷-1-甲醛（1.10 g，2.87 mmol）在甲醇（20 mL）中的懸浮液的40-mL小瓶中裝入(1-重氮-2-側氧基丙基)膦酸二甲基酯（10%在乙腈中）（10.5 mL，4.30 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h。

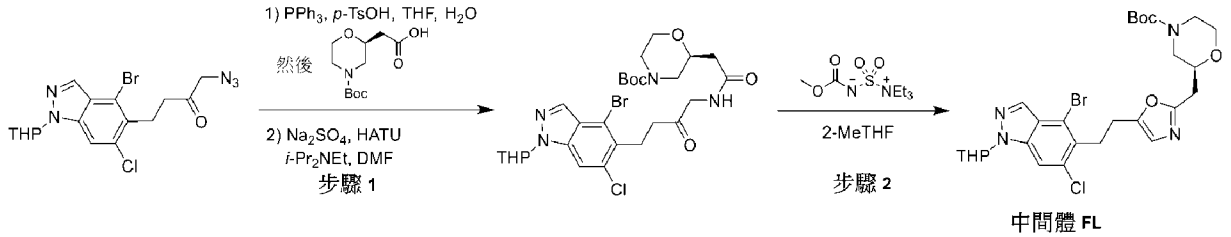
蒸發溶劑，並將混合物在EtOAc與鹽水（50 mL）之間分配。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用0-50% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的*rel*-4-溴-6-氯-5-((1*S*,2*R*)-2-乙炔基環丙基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.00 g，2.64 mmol，92%產率）。*m/z* (ESI): 379.1, 381.1 $(M+H)^+$。

【1026】 步驟3. *rel*-5-((1*S*,2*R*)-2-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)環丙基)-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。向40-mL小瓶中添加在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（8 mL）和甲醇（2 mL）中的碘化亞銅(I)（25 mg，0.13 mmol）、*rel*-4-溴-6-氯-5-((1*S*,2*R*)-2-乙炔基環丙基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（1.00 g，2.64 mmol）和疊氮基三甲基矽烷（0.52 mL，4.0 mmol）。將混合物用N_2鼓泡10 min，然後在100°C加熱65 h。冷卻至室溫後，添加水並將混合物用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用0-100%（3：1 EtOAc/EtOH，含2% Et_3N）/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈灰白色泡沫的*rel*-5-((1*S*,2*R*)-2-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)環丙基)-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.84 g，1.98 mmol，75%產率）。*m/z* (ESI): 422.0, 424.0 $(M+H)^+$。

【1027】 步驟4. (3*R*)-3-((4-((1R,2S)-*rel*-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向40-mL小瓶中添加在四氫呋喃（10 mL）中的*rel*-5-((1*S*,2*R*)-2-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)環丙基)-4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.98 g，2.31 mmol）。然後添加三苯基膦（0.67 g，2.54 mmol）和(3*R*)-3-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.55 g，2.54 mmol）。將混合物冷卻至0°C並滴加偶氮二甲酸二異丙酯（0.51 mL，2.5 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h，然後濃縮並藉由矽膠柱層析法（用0-50% EtOAc/庚烷梯度洗脫）直接純化，以提供呈無色黏性油狀物的(3*R*)-3-((4-((1*R*,2*S*)-*rel*-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)-2*H*-

1,2,3-三唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.31 g，2.11 mmol，91%產率）。*m/z* (ESI): 619.1, 621.1 $(M+H)^+$。

【1028】 中間體FL：(2*S*)-2-((5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)甲基)味啉-4-甲酸酯。

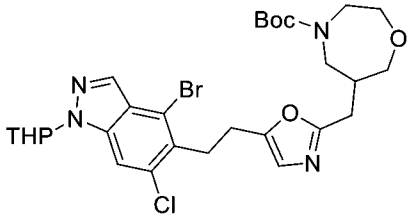


【1029】 步驟1. (5*S*)-5-(2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1,3-噁唑烷-3-甲酸三級丁基酯。向含有水（0.13 mL，7.0 mmol）的40-mL小瓶中依次添加四氫呋喃（4 mL）、1-疊氮基-4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-2-酮（**中間體BZ**中的**步驟3**，0.20 g，0.469 mmol）、三苯基膦（0.13 g，0.49 mmol）和對甲苯磺酸一水合物（0.11 g，0.56 mmol）。將混合物在室溫攪拌7 h。添加另外的水（0.13 mL，7.0 mmol），並將混合物在室溫攪拌17 h。依次添加無水硫酸鈉（0.50 g，3.52 mmol）、*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）、HATU（0.36 g，0.94 mmol）、(*S*)-2-(4-(*三級丁氧基*羰基)味啉-2-基)乙酸（0.14 g，0.56 mmol，安貝德公司）和二異丙基乙胺（0.82 mL，4.7 mmol），並將混合物在室溫攪拌3 h。將反應混合物濃縮，並將殘餘物過濾並藉由使用C18柱的反相層析法（用0-100% CH_3CN（含0.1%甲酸）/水（含0.1%甲酸）梯度洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的(5*S*)-5-(2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1,3-噁唑烷-3-甲酸三級丁基酯（0.23 g，0.36 mmol，76%產率）。*m/z* (ESI): 627.1, 629.1 $(M+H)^+$。

【1030】 步驟2. (2*S*)-2-((5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)甲基)味啉-4-甲酸酯。向40-mL小瓶中添加在2-甲基四氫呋喃

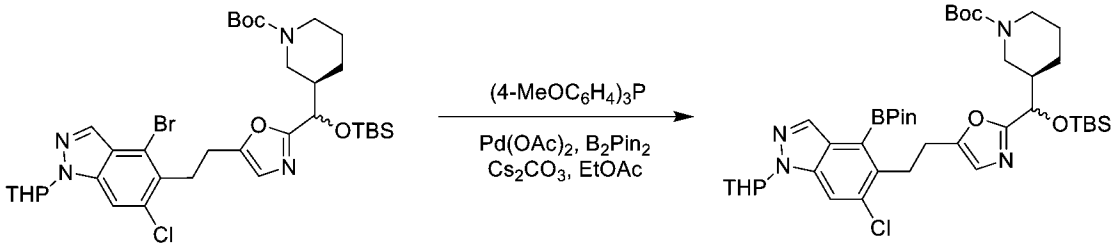
（8 mL）中的(5*S*)-5-(2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-2-側氧基乙基)-1,3-噁唏烷-3-甲酸三級丁基酯（0.23 g，0.36 mmol）和伯吉斯試劑（0.26 g，1.08 mmol）。將混合物用N_2吹掃，然後在75°C加熱1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用飽和NaCl溶液淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層乾燥（Na_2SO_4）、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-100% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(2*S*)-2-((5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.17 g，0.27 mmol，76%產率）。*m/z* (ESI): 609.2, 611.2 $(M+H)^+$。

【1031】 中間體FM：6-((5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。



【1032】 以與**中間體FL**類似的方式，在**步驟1_2**中使用2-(1-(*三級丁氧基*羰基)氮雜環庚烷-3-基)乙酸（CAS編號：79839-29-5，愛尼米公司）製備標題化合物。*m/z* (ESI): 623.2, 625.2 $(M+H)^+$。

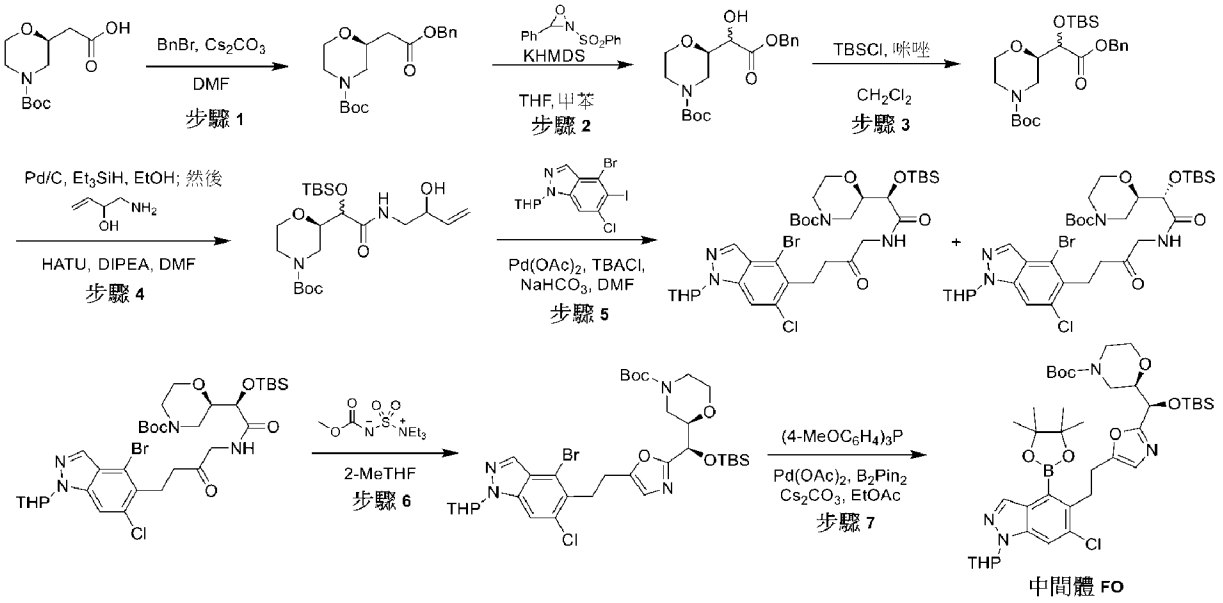
【1033】 中間體FN：(3*R*)-3-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)(5-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



【1034】 向40-mL小瓶中裝入三(4-甲氧基苯基)膦（0.11 g，0.32 mmol）、乙酸鈀（60 mg，0.27 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊

硼烷)（1.02 g，4.02 mmol）、碳酸銫（1.75 g，5.36 mmol）、(3*R*)-3-((5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（**中間體CB**，1.98 g，2.68 mmol）和EtOAc（8 mL）。將內容物用N_2鼓泡並加熱至80°C持續1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物經矽藻土過濾並將濾液濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱的柱層析法（用0-100% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈無色黏性油狀物的(3*R*)-3-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)(5-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.03 g，1.31 mmol，49%產率）。*m/z* (ESI): 785.4 $(M+H)^+$。

【1035】 中間體FO：(2*R*)-2-((1*R*)-(5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。



【1036】 步驟1. (*S*)-2-(2-(苄基氧基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。向40 mL小瓶中裝入(*S*)-2-(4-(*三級丁氧基*羰基)味啉-2-基)乙酸（5.00 g，20.4 mmol，安貝德公司）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（20 mL）。將溶液冷卻至0°C並添加碳酸銫（6.97 g，21.4 mmol）。將混合物在室溫攪拌1 h，添加(溴甲基)苯（3.66

g，21.4 mmol），並將混合物在0°C再攪拌30分鐘。將混合物加溫至室溫並攪拌24 h、用EtOAc稀釋、然後通過矽藻土過濾。將所得混合物依次用水和鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，以提供呈白色固體的(*S*)-2-(2-(苄基氧基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（7.00 g，21.0 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI): 358.1 $(M+Na)^+$。

【1037】 步驟2. (2*R*)-2-(2-(苄基氧基)-1-羥基-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。在氮氣氣氛下，向250-mL圓底燒瓶中添加四氫呋喃（8 mL）。將小瓶冷卻至-78°C並添加雙(三甲基矽基)醯胺鉀（甲苯中的0.5 M溶液，25.3 mL，12.6 mmol）。在-78°C滴加(*S*)-2-(2-(苄基氧基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（3.53 g，10.5 mmol）在四氫呋喃（8 mL）中的溶液並將混合物在-78°C攪拌10 min。然後添加在四氫呋喃（8 mL）中的3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-氧氮雜環丙烷（3.16 g，12.1 mmol，合成公司）並將混合物在-78°C再攪拌30 min。將混合物藉由添加飽和NH_4Cl溶液淬滅並加溫至室溫。將混合物在EtOAc與飽和NaCl溶液之間分配。將有機層乾燥（Na2SO4）、過濾並濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-50% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(2*R*)-2-(2-(苄基氧基)-1-羥基-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（3.16 g，8.99 mmol，85%產率）。*m/z* (ESI): 374.2 $(M+Na)^+$。

【1038】 步驟3. (2*R*)-2-(2-(苄基氧基)-1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。向250-mL圓底燒瓶中添加在無水二氯甲烷（30 mL）中的(2*R*)-2-(2-(苄基氧基)-1-羥基-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（6.31 g，18.0 mmol）。在0°C依次添加咪唑（1.83 g，26.9 mmol）和*三級丁基*二甲基氯矽烷（3.31 g，21.6 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h。將所得混合物經矽藻土過濾、濃縮並藉由矽膠柱層析法（用0-50% EtOAc/庚烷梯度洗脫）直接純化，以提供呈無色油狀物的(2*R*)-2-(2-(苄基氧基)-1-((*三級丁基*二甲基矽

基)氧基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（6.21 g，13.3 mmol，74%產率）。*m/z* (ESI): 488.1 $(M+Na)^+$。

【1039】 **步驟4. (2*R*)-2-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-((2-羥基丁-3-烯-1-基)胺基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。**向250-mL圓底燒瓶中添加活性碳上的鈀（0.58 g，5.4 mmol）。在氮氣下，添加在乙醇（30 mL）中的(2*R*)-2-(2-(苄基氧基)-1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（3.60 g，7.70 mmol）。然後在2 h內藉由注射泵添加3-乙基-3-矽戊烷（4.0 mL，25 mmol）。將所得混合物經矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺（10 mL）中並用HATU（3.23 g，8.50 mmol）、1-胺基-3-丁烯-2-醇（0.67 mL，7.7 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（3.0 g，23 mmol）依次處理。將反應混合物在室溫攪拌30 min，然後將其藉由添加水淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-100% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈無色黏性油狀物的(2*R*)-2-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-((2-羥基丁-3-烯-1-基)胺基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（2.34 g，5.26 mmol，68%產率）。*m/z* (ESI): 445.3 $(M+H)^+$。

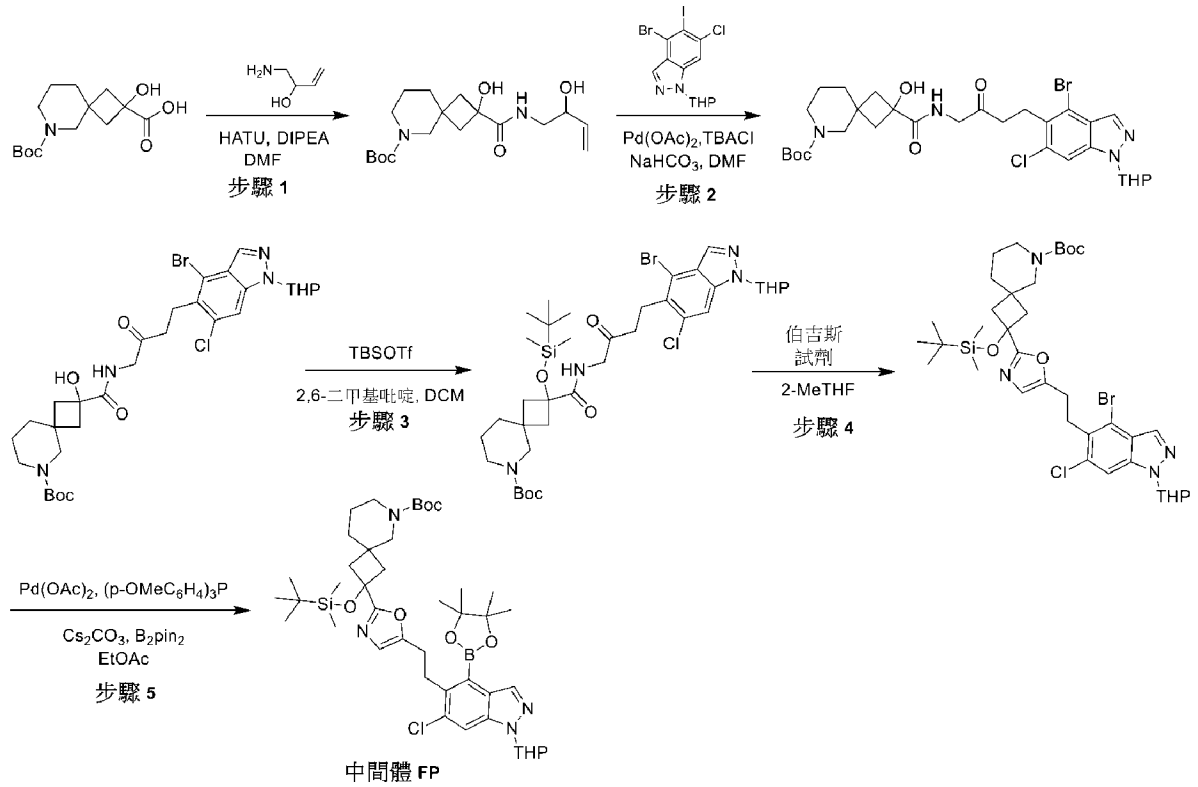
【1040】 **步驟5. (2*R*)-2-((1*R*)-2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。**向40-mL小瓶中裝入4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1H-吲唑（2.33 g，5.28 mmol，藥石公司）、碳酸氫鈉（1.11 g，13.2 mmol）、TBACl（1.47 g，5.28 mmol）、乙酸鈀(II)（59 mg，0.26 mmol）、(2*R*)-2-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-((2-羥基丁-3-烯-1-基)胺基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（2.35 g，5.28 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（12 mL）。將反應混合物在65°C加熱24 h，同時暴露於空氣中。冷卻至室溫後，將混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、然後鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。

將粗材料藉由矽膠柱層析法（用0-80% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈白色泡沫的極性較小的非鏡像異構物(2*R*)-2-((1*R*)-2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（1.17 g，1.54 mmol，29%產率）。*m/z* (ESI): 778.9, 780.9 $(M+Na)^+$。

【1041】 還分離出呈白色泡沫的極性較大的非鏡像異構物(2*R*)-2-((1*S*)-2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.93 g，1.23 mmol，23%產率）。*m/z* (ESI): 778.9, 781.0 $(M+Na)^+$。

【1042】 步驟6. (2*R*)-2-((1*R*)-(5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。向40-mL小瓶中添加在2-甲基四氫呋喃（12 mL）中的(2*R*)-2-((1*S*)-2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基)-1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基乙基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（1.17 g，1.54 mmol）和伯吉斯試劑（1.47 g，6.17 mmol）。將反應混合物用N_2吹掃，然後在75°C加熱3 h。冷卻至室溫後，將混合物用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-50% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈白色泡沫的(2*R*)-2-((1*R*)-(5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.80 g，1.08 mmol，70%產率）。*m/z* (ESI): 738.9, 740.9 $(M+H)^+$。

【1043】 中間體 FP：2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-(5-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。



【1044】步驟 1. 2-羥基-2-((2-羥基丁-3-烯-1-基)胺基甲醯基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。向 20 mL 小瓶中依次裝入 6-[(*三級丁氧基*)羰基]-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸、非鏡像異構物混合物（1.50 g，5.26 mmol，愛尼米公司）、*N*,*N*-二甲基甲醯胺（11 mL）、HATU（2.20 g，5.80 mmol）、1-胺基-3-丁烯-2-醇（0.48 mL，5.5 mmol）和 1,1'-二甲基三乙胺（2.8 mL，15.8 mmol）。將混合物在室溫攪拌 16 h，然後藉由添加飽和水性氯化銨淬滅並用 EtOAc 萃取。將有機層合併、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 25%-100% 3 : 1 EtOAc/EtOH 梯度洗脫）純化，以提供呈黃色黏性油狀物的 2-羥基-2-((2-羥基丁-3-烯-1-基)胺基甲醯基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（1.48 g，4.17 mmol，79%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 5.73 - 6.21 (m, 1 H), 5.09 - 5.52 (m, 2 H), 4.23 - 4.58 (m, 1 H), 3.55 - 3.71 (m, 1 H), 3.21 - 3.53 (m, 5 H), 2.42 - 2.49 (m, 1 H), 1.85 - 1.93 (m, 1 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 1.61 - 1.65 (m, 1 H), 1.45 - 1.57 (m, 12 H)。

【1045】步驟 2. 2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-

側氧基丁基)胺基甲醯基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。向 20 mL 小瓶中裝入 2-羥基-2-((2-羥基丁-3-烯-1-基)胺基甲醯基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（1.48 g，4.17 mmol）、4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（2.21 g，5.00 mmol，藥石公司）、碳酸氫鈉（0.88 g，10.4 mmol）、四丁基氯化銨（1.2 mL，4.2 mmol）和 *N*,*N*-二甲基甲醯胺（8.5 mL）。將溶液脫氣 3 min，然後置於 65°C 的熱板上並添加乙酸鈀(II)（47 mg，0.21 mmol）。將反應在 65°C 加熱 17 h。冷卻至室溫後，將反應用乙酸乙酯和飽和水性氯化銨稀釋。將水相用乙酸乙酯萃取，並將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出 2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基甲醯基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（1.19 g，1.78 mmol，43%產率）。*m/z* (ESI): 688.2 $(M+Na)^+$。

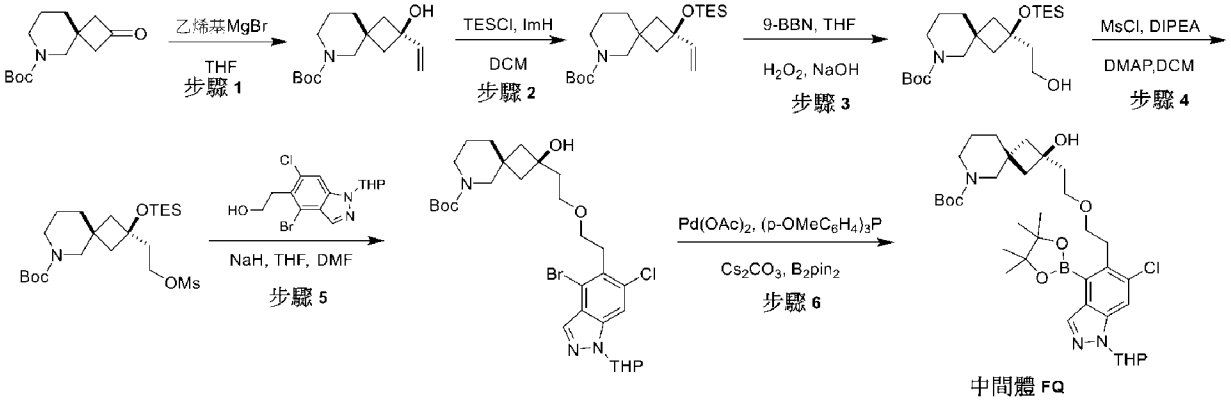
【1046】**步驟 3. 2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基甲醯基)-2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。**向 40 mL 小瓶中裝入在二氯甲烷（9 mL）中的 2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基甲醯基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（1.19 g，1.78 mmol）和 2,6-二甲基吡啶（0.42 mL，3.6 mmol）。將混合物冷卻至 0°C 並添加三氟甲磺酸*三級丁基*二甲基矽基酯（0.61 mL，2.7 mmol）。將反應混合物加溫至室溫並攪拌 2 h。將混合物用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的 2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基甲醯基)-2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（0.934 g，1.19 mmol，67%產率）。*m/z* (ESI): 682.9 $(M+H)^+$。

【1047】 **步驟 4. 2-(5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)-2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。**向 40-mL 小瓶中添加在 2-甲基四氫呋喃（10 mL）中的 2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2-側氧基丁基)胺基甲醯基)-2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（0.934 g，1.19 mmol）和伯吉斯試劑（1.14 g，4.78 mmol）。將混合物用 N_2 吹掃，然後在 75°C 加熱 2 h。冷卻至室溫後，將混合物用水淬滅並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈黃色泡沫的 2-(5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)-2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（0.70 g，0.91 mmol，76%產率）。*m/z* (ESI): 764.9 $(M+H)^+$。

【1048】 **步驟 5. 2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-(5-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。**向 40-mL 小瓶中裝入三(4-甲氧基苯基)膦（39 mg，0.11 mmol）、乙酸鈀（20 mg，0.091 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（0.35 g，1.37 mmol）、碳酸銫（0.59 g，1.80 mmol）、2-(5-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)-2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（0.70 g，0.91 mmol）和乙酸乙酯（3.5 mL）。將內容物用氮氣鼓泡 3 min，然後加熱至 80°C 持續 1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物經矽藻土過濾並將濾液濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈白色泡沫的 2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-(5-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（0.35 g，0.43 mmol，47%產

率）。*m/z* (ESI): 811.4 $(M+H)^+$。

【1049】 中間體FQ：2-(2-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。



【1050】 步驟 1. (2*S*,4*R*)-2-羥基-2-乙烯基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。向 250 mL 圓底燒瓶中裝入在四氫呋喃（350 mL）中的 2-側氧基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（18.0 g，75.0 mmol，藥石公司）並冷卻至 0°C。添加乙烯基溴化鎂（THF 中的 0.7 M 溶液，114 mL，80 mmol）並將反應在室溫攪拌 1 h。將反應用飽和氯化銨水溶液淬滅並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-80%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以產生呈無色油狀物的(2*R*,4*S*)-2-羥基-2-乙烯基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（4.82 g，18.0 mmol，24%產率），^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 5.99 - 6.20 (m, 1 H), 4.94 - 5.34 (m, 2 H), 3.47 - 3.58 (m, 2 H), 3.29 - 3.40 (m, 2 H), 2.01 (s, 4 H), 1.55 - 1.57 (m, 1 H), 1.45 - 1.52 (m, 13 H)和呈黃色油狀物的(2*S*,4*R*)-2-羥基-2-乙烯基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（5.25 g，19.7 mmol，26%產率），^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 6.14 (dd, *J*=17.2, 10.6 Hz, 1 H), 5.07 - 5.39 (m, 2 H), 3.20 - 3.39 (m, 4 H), 2.14 - 2.32 (m, 2 H), 1.84 - 1.94 (m, 2 H), 1.65 1.80 (m, 3 H), 1.45 - 1.52 (m, 11 H)。非鏡像異構物已藉由 NOESY NMR

光譜法測定。

【1051】 步驟 2. (2*S*,4*R*)-2-((三乙基矽基)氧基)-2-乙烯基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。向 100 mL 圓底燒瓶中裝入在二氯甲烷（100 mL）中的(2*s*,4*r*)-2-羥基-2-乙烯基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（5.25 g，19.7 mmol）、咪唑（3.48 g，51.1 mmol）。將混合物冷卻至 0°C 並添加氯三乙基矽烷（4.3 mL，25.5 mmol）。將混合物加溫至室溫並攪拌 30 分鐘。添加水並將水相用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的（0-50%乙酸乙酯，0.1% Et_3N 作為添加劑）梯度洗脫）純化，以產生呈無色油狀物的(2*S*,4*R*)-2-((三乙基矽基)氧基)-2-乙烯基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（7.40 g，19.4 mmol，99%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 5.97 - 6.27 (m, 1 H), 5.21 - 5.46 (m, 1 H), 5.04 - 5.21 (m, 1 H), 3.20 - 3.36 (m, 4 H), 2.15 - 2.42 (m, 2 H), 1.83 - 2.04 (m, 2 H), 1.60 - 1.75 (m, 2 H), 1.46 - 1.57 (m, 11 H), 0.94 - 1.05 (m, 8 H), 0.57 - 0.65 (m, 6 H)。

【1052】 步驟 3. (2*S*,4*R*)-2-(2-羥基乙基)-2-((三乙基矽基)氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。在氮氣下，向 150 mL 燒瓶中裝入在四氫呋喃（100 mL）中的(2*s*,4*r*)-2-((三乙基矽基)氧基)-2-乙烯基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（7.40 g，19.4 mmol）。將內容物冷卻至 0°C 並緩慢添加 9-硼雙環[3.3.1]壬烷（80 mL，40 mmol）。將反應混合物加溫至室溫並攪拌 5 h。將混合物再次冷卻至 0°C 並添加 3 N NaOH（42 mL，14 mmol）和過氧化氫（12.9 mL，126 mmol）。將混合物加溫至室溫並攪拌 3 h。將有機層分離並將水層用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的(2*S*,4*R*)-2-(2-羥基乙基)-2-((三乙基矽基)氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（6.23 g，15.6 mmol，80%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 3.77 - 3.97 (m, 2 H),

3.20 - 3.40 (m, 4 H), 2.53 - 2.70 (m, 1 H), 2.10 - 2.22 (m, 2 H), 1.85 - 2.00 (m, 4 H), 1.61 - 1.68 (m, 2 H), 1.43 - 1.53 (m, 11 H), 0.92 - 1.02 (m, 9 H), 0.59 - 0.71 (m, 6 H)。

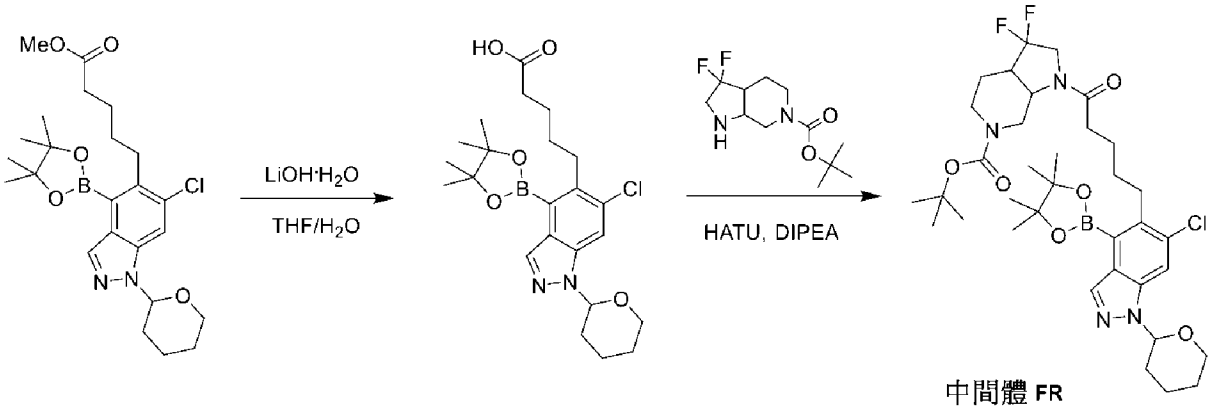
【1053】 **步驟 4. (2*S*,4*R*)-2-(2-((甲基磺醯基)氧基)乙基)-2-((三乙基矽基)氧基)-5-氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸三級丁基酯。**向 100-mL 圓底燒瓶中裝入在二氯甲烷（80 mL）中的(2*S*,4*R*)-2-(2-羥基乙基)-2-((三乙基矽基)氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（6.23 g，15.6 mmol）和三乙胺（6.5 mL，47 mmol）。依次添加甲磺醯氯（2.4 mL，31 mmol）和 *N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺（0.38 g，3.11 mmol）。在室溫攪拌 2 h 後，將混合物用水淬滅並用 CH_2Cl_2 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的(2*s*,4*r*)-2-(2-((甲基磺醯基)氧基)乙基)-2-((三乙基矽基)氧基)-5-氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸三級丁基酯（6.66 g，13.9 mmol，90%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 4.47 - 4.24 (m, 2H), 3.40 - 3.26 (m, 4H), 3.06 - 2.96 (m, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 4H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 11H), 1.02 - 0.94 (m, 9H), 0.72 - 0.52 (m, 6H)。

【1054】 **步驟 5. (2*S*,4*R*)-2-(2-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。**向 100 mL 圓底燒瓶中裝入 2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（5.08 g，14.1 mmol，**中間體 XX** 的**步驟 1**）、四氫呋喃（20 mL）和 *N*,*N*-二甲基甲醯胺（7 mL）。添加氫化鈉（60 wt%在礦物油中，0.28 g，7.08 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌 30 min。添加在 THF（5 mL）中的(2*S*,4*R*)-2-(2-((甲基磺醯基)氧基)乙基)-2-((三乙基矽基)氧基)-5-氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸三級丁基酯（1.69 g，3.54 mmol）並將反應混合物加溫至 50°C 持續 72 h。將混合物用水小心地淬滅並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀

物的(2*S*,4*R*)-2-(2-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯(0.68 g，1.08 mmol，31%產率)。*m/z* (ESI): 648.0 $(M+Na)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.92 - 8.09 (m, 1 H), 7.65 - 7.76 (m, 1 H), 5.58 - 5.74 (m, 1 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 3.64 - 3.80 (m, 5 H), 3.27 - 3.44 (m, 4 H), 3.21 - 3.26 (m, 2 H), 2.42 - 2.55 (m, 1 H), 2.08 - 2.23 (m, 2 H), 1.90 - 2.04 (m, 4 H), 1.65 - 1.85 (m, 7 H), 1.42 - 1.53 (m, 11 H)。

【1055】 步驟 6. 2-(2-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。向 40-mL 小瓶中裝入三(4-甲氧基苯基)膦（46 mg，0.13 mmol）、乙酸鈀（24 mg，0.11 mmol）、雙(皮那醇合)二硼（0.41 g，1.62 mmol）、碳酸銫（0.71 g，2.16 mmol）、(2*S*,4*R*)-2-(2-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（0.68 g，1.08 mmol）和乙酸乙酯（4 mL）。然後將反應混合物用 N_2 鼓泡 3 min 並加熱至 80°C 持續 1 h。冷卻至室溫後，將混合物通過矽藻土墊過濾並將濾液藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈白色泡沫的 2-(2-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)乙基)-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（0.49 g，0.722 mmol，67%產率，純度：63%）。*m/z* (ESI): 674.4 $(M+H)^+$。

【1056】 中間體FR：1-(5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)-3,3-二氟八氫-6*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁基酯。



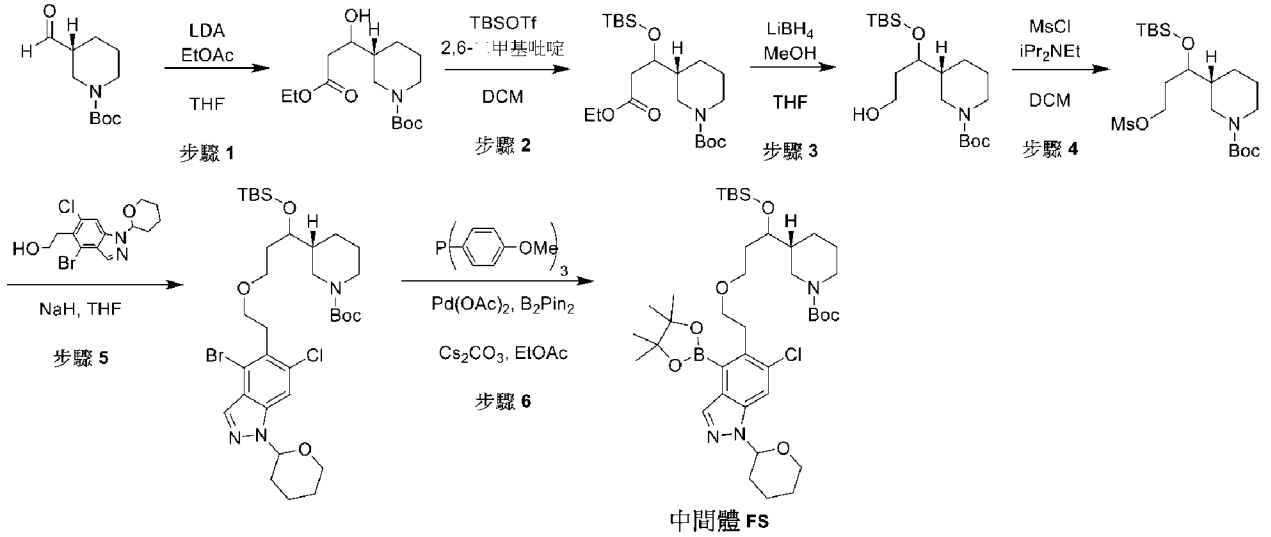
中間體 FR

【1057】 **步驟1. 5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-5-基)戊酸。**向4 mL小瓶中添加在四氫呋喃(1.9 mL）和水（1.9 mL）中的5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯（0.53 g，1.12 mmol，**中間體LL**）。添加氫氧化鋰一水合物（94 mg，2.2 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌16 h。將反應混合物用1 N HCl中和至pH 7。將水相用EtOAc萃取，並將合併的有機相用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以提供呈白色泡沫的5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸（0.29 g，0.64 mmol，57%產率）。*m/z* (ESI): 463.0 $(M+H)^+$。

【1058】 **步驟2. 1-(5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)-3,3-二氟八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯。**向小瓶中裝入5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸（0.29 g，0.64 mmol）、3,3-二氟-八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（0.17 g，0.64 mmol，斯諾瓦托公司）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.1 mL）。添加HATU（0.27 g，0.70 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌10 min。然後滴加1,1'-二甲基三乙胺（0.56 mL，3.2 mmol）。將反應在室溫攪拌1 h，然後用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機相用水性LiCl、鹽水洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱

層析法（用己烷中的0-60% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈透明油狀物的1-(5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)-3,3-二氟八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（0.32 g，0.45 mmol，71%產率）。*m/z* (ESI): 707.0 $(M+H)^+$。

【1059】 中間體FS：(3*R*)-3-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-3-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



中間體 **FS**

【1060】 步驟1. (3*R*)-3-(3-乙氧基-1-羥基-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。將乙酸乙酯（2.0 mL，20.6 mmol）滴加至冷卻至-78°C的LDA（1.0 M在THF/己烷中，18.8 mL，18.8 mmo）在THF（26 mL）中的溶液中。將混合物攪拌30分鐘。滴加(*R*)-3-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.0 g，9.38 mmol）在THF（5 mL）中的溶液並在-78°C攪拌30 min。將反應緩慢加溫至室溫，並將混合物藉由小心添加飽和水性NH_4Cl淬滅並用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮，並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的(3*R*)-3-(3-乙氧基-1-羥基-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.40 g，8.00 mmol，85%產率）。*m/z* (ESI): 202.2 $(M+H-Boc)^+$。

【1061】 步驟2. (3*R*)-3-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-3-乙氧基-3-側氧基

丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。將三氟甲磺酸*三級丁基*二甲基矽基酯（2.3 mL，8.8 mmol）添加至冷卻至0°C的(3*R*)-3-(3-乙氧基-1-羥基-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.4 g，8.0 mmol）和2,6-二甲基吡啶（1.1 mL，9.6 mmol）在DCM（26 mL）中的溶液中。將反應混合物攪拌1 h，然後用飽和NH_4Cl稀釋並用DCM萃取。將有機萃取物用飽和NaCl洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（用庚烷中的0-75% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(3*R*)-3-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.29 g，5.51 mmol，69%產率）。*m/z* (ESI): 416.3 $(M+H)^+$。

【1062】步驟3. (3*R*)-3-(1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-3-羥基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。將硼氫化鋰溶液（2.0 M在THF中，7.7 mL，15.4 mmol）緩慢添加至冷卻至0°C的(3*R*)-3-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（3.20 g，7.70 mmol）在THF（51 mL）中的溶液中。添加甲醇（3.1 mL，77 mmol）並將混合物加溫至室溫並攪拌5 min，然後加熱至50°C持續2 h。添加額外的1.0當量在THF中的2 M LiBH4並將反應攪拌1 h。將反應藉由小心添加水淬滅並用EtOAc萃取。將有機萃取物用飽和NaCl洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的(3*R*)-3-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-3-羥基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.20 g，3.20 mmol，42%產率）。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 3.95 - 4.30 (m, 2 H), 3.62 - 3.91 (m, 3 H), 2.29 - 2.74 (m, 2 H), 1.88 - 2.05 (m, 1 H), 1.60 - 1.88 (m, 5 H), 1.48 (s, 10 H), 1.31 - 1.38 (m, 2 H), 0.94 (s, 8 H), 0.08 - 0.15 (m, 6 H)。*m/z* (ESI): 374.3 $(M+H)^+$。

【1063】步驟4. (3*R*)-3-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向40-mL小瓶中添加在DCM（2 mL）中的(3*R*)-3-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-3-羥基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.21 g，

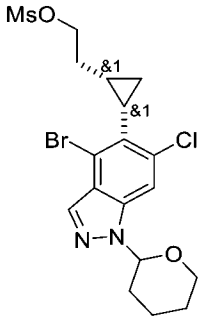
0.56 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.13 mL，0.73 mmol）。然後在0°C添加甲磺醯氯（50 μL，0.62 mmol），並將所得混合物加溫至室溫並攪拌30 min。將反應混合物用水稀釋並用DCM萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc洗脫）純化，以得到呈淡黃色油狀物的(3*R*)-3-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.24 g，0.53 mmol，95%產率）。*m/z* (ESI): 396.2 $(M+H-tBu)^+$。

【1064】**步驟5. (3*R*)-3-(3-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)-1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向40-mL小瓶中裝入2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（0.33 g，0.90 mmol）和THF（1.5 mL），然後冷卻至0°C。添加氫化鈉（38 mg，60%在礦物油中，0.95 mmol），然後將反應加溫至室溫並攪拌30 min。添加(3*R*)-3-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.23 g，0.52 mmol）在THF（1.0 mL）中的溶液並將反應在50°C攪拌16 h。冷卻後，將反應用MeOH小心地淬滅並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以得到呈無色油狀物的(3*R*)-3-(3-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)-1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.25 g，0.35 mmol，68%產率）。*m/z* (ESI): 714.3 $(M+H)^+$。

【1065】**步驟6. (3*R*)-3-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-3-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向螺旋蓋小瓶中裝入三(4-甲氧基苯基)膦（18 mg，0.050 mmol）、乙酸鈀（5.0 mg，0.023 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（98 mg，0.39 mmol）、碳酸銫（0.16 g，0.48 mmol）、(3*R*)-3-(3-(2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)-1-((*三級丁*

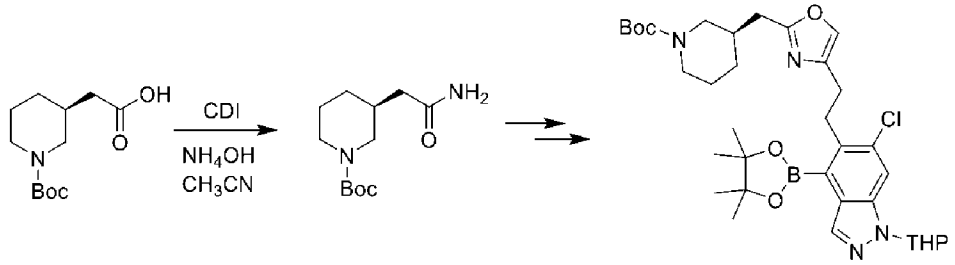
基二甲基矽基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.23 g，0.32 mmol）和乙酸乙酯（2 mL），然後用N_2鼓泡並加熱至80°C持續1 h。將粗反應通過矽藻土過濾並用EtOAc洗滌。將濾液濃縮並不經進一步純化即用於下一步驟。*m/z* (ESI): 762.4 $(M+H)^+$。

【1066】 中間體FU：*rac*-甲磺酸2-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)乙基酯。



【1067】 以與**中間體BT**類似的方式，在**步驟1中**使用*rac*-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲醇（**實例46，步驟2**）製備該化合物。*m/z* (ESI): 476.8 $(M+H)^+$。

【1068】 中間體FV：(3*R*)-3-((4-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



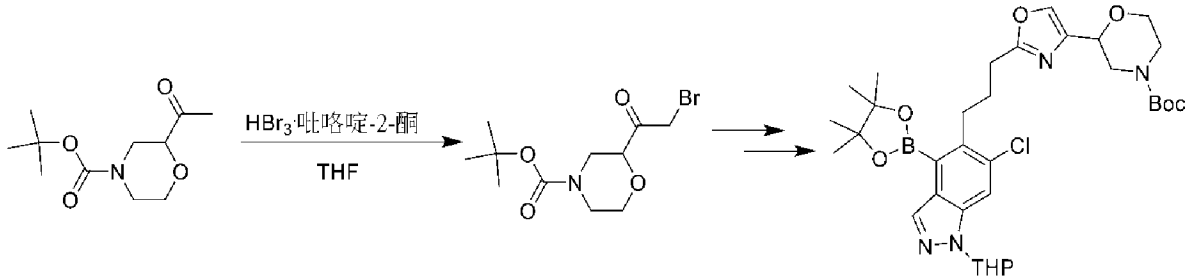
中間體 FV

【1069】 步驟 1. (*R*)-3-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向100 mL 圓底燒瓶中添加在乙腈（30 mL）中的(*S*)-(1-Boc-哌啶基)乙酸（1.07 g，4.39 mmol）、CDI（1.42 g，8.77 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 16 h。然後滴加氫氧化銨（16.7 mL，132 mmol）。將反應在室溫攪拌 3 h、用 EtOAc 和飽

和 NH_4Cl 稀釋。將水層用 EtOAc 萃取，並將有機相用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 0-100% 3 : 1 EtOAc/EtOH 庚烷梯度洗脫）、隨後藉由反相 ISCO（MeCN（含 0.1% TFA）中的 10%-100%水）純化，然後用 Na_2CO_3 中和，以提供呈無色油狀物的(*R*)-3-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.86 g，3.50 mmol，81%產率）。MS: *m/z* (ESI): 243.25 $(M+H)^+$。^1H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 3.8-4.0 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 1H), 2.12 (tt, 2H, *J*=7.1, 14.8 Hz), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.45 (s, 11H)。

【1070】 **步驟2和3：(3*R*)-3-((4-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)噁唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**以與**中間體CF**類似的方式，在**步驟3中**使用(*R*)-3-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯和1-溴-4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)丁烷-2-酮（**中間體BZ**中的**步驟2**）製備該化合物。*m/z* (ESI): 655.2 $(M+H)^+$。

【1071】 **中間體FW：2-(2-(3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。**



中間體 **FW**

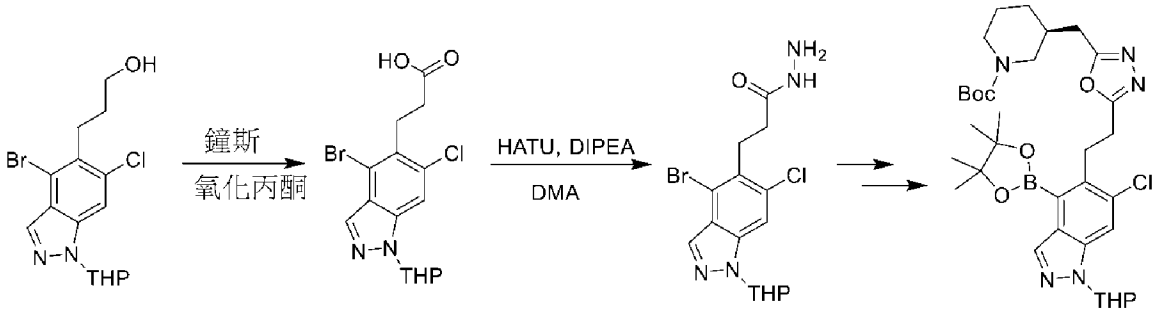
【1072】 **步驟 1. 2-(2-溴乙醯基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。**向 40-mL 小瓶中裝入在四氫呋喃（15 mL）中的 2-乙醯基味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.567 g，2.47 mmol，愛尼米公司）、吡咯啶酮氫三溴化物（1.23 g，2.47 mmol，組合塊公司）。

將該反應混合物在室溫攪拌，然後在 65°C 加熱 10 min。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾並將濾液真空濃縮。將粗品藉由矽膠上的矽膠層析法（用庚烷中的 0-50%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的 2-(2-溴乙醯基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.48 g，1.60 mmol，63%產率）。*m/z* (ESI): 329.9/331.9 $(M+Na)^+$。

【1073】 步驟2和3.2-(2-(3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。

【1074】 以與**中間體CF**類似的方式，在**步驟3中**使用2-(2-溴乙醯基)味啉-4-甲酸三級丁基酯製備該化合物。*m/z* (ESI): 657.2 $(M+H)^+$。

【1075】 中間體FX：(3*S*)-3-((5-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。



中間體 FX

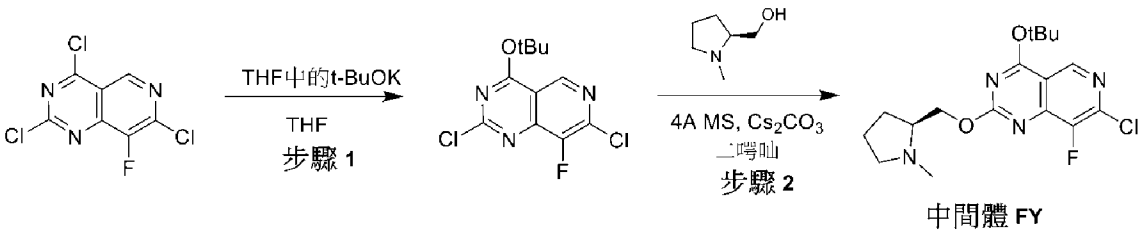
【1076】 步驟 1. 3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙酸。在 0°C，向 3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（4.30 g，11.5 mmol，**中間體 FFF，步驟 2**）在丙酮（115 mL）中的溶液中滴加三氧化鉻的硫酸溶液（7.0 mL，15 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 16 h。添加固體硫代硫酸鈉並將溶液攪拌 10 min、過濾並將濾液真空濃縮，以提供呈灰白色固體的 3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙酸（4.40 g，11.0 mmol，99%產率）。*m/z* (ESI): 387.0/389.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm

12.1-12.5 (m, 1H), 8.0-8.1 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.88 (dd, 1H, *J*=2.4, 9.4 Hz), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 1H), 1.5-1.6 (m, 2H)。

【1077】 **步驟2. 3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙醯肼**。向3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙酸（1.02 g，2.63 mmol）在乙腈（8 mL）和*N*,*N*-二甲基乙醯胺（2 mL）中的溶液中添加DIPEA（0.5 mL）和HATU（1.26 g，3.32 mmol）。將混合物在室溫攪拌20 min。然後將溶液滴加至在冰浴中冷卻的肼（0.19 mL，6.1 mmol）和DIPEA（0.5 mL）在MeCN（10 mL）中的溶液中。將反應混合物用EtOAc和飽和NH_4Cl稀釋。將有機相用水和鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% 3:1 EtOAc/EtOH梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙醯肼（0.62 g，1.50 mmol，58%）。*m/z* (ESI): 423/425 $(M+Na)^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 9.06 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.9-5.9 (m, 1H), 4.19 (br s, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.5-1.6 (m, 2H)。

【1078】 **步驟3和4. (3*S*)-3-((5-(2-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**以與**中間體CL**類似的方式，在**步驟3中**使用3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙醯肼製備該化合物。*m/z* (ESI): 656.4 $(M+H)^+$。

【1079】 **中間體FY：(*S*)-4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。**

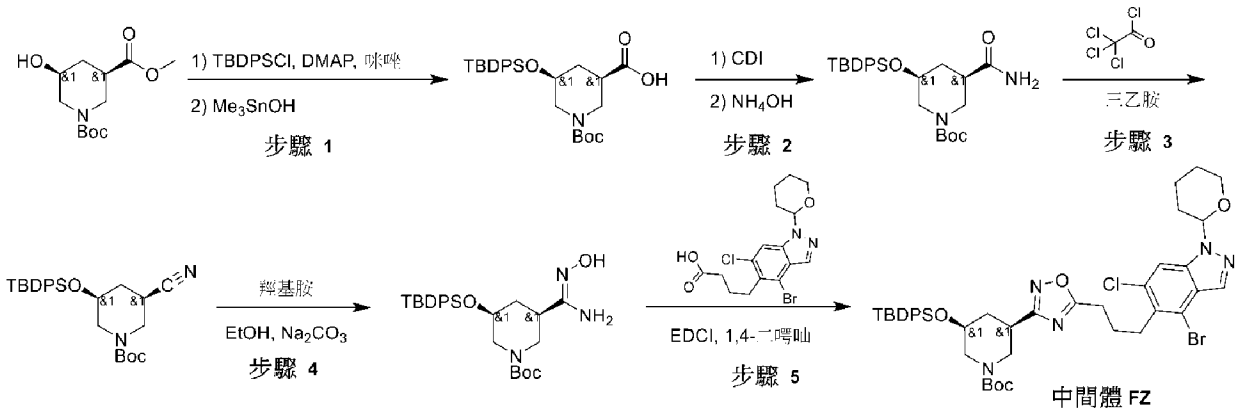


【1080】 **步驟1. 4-(*三級丁氧基*)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶**。在-60°C，向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶（50.0 g，198 mmol，愛尼米公司）在四氫呋喃（1.5 L）中的溶液中添加*t*-BuOK在THF中的溶液（1 M，190 mL，190 mmol）。將混合物在-60°C攪拌2 h，然後在0°C用EtOAc和水緩慢稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗產物與石油醚一起研磨2 h。將固體藉由過濾收集、乾燥，以給出呈黃色固體的4-(*三級丁氧基*)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（40.0 g，138 mmol，70%產率）。

【1081】 **步驟2. (*S*)-4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶**。向4-(*三級丁氧基*)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶（14.0 g，48.3 mmol）和4Å MS（2.5 g）在1,4-二噁烷（280 mL）中的溶液中依次添加(*S*)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇（8.34 g，72.4 mmol）和Cs_2CO_3（39.3 g，121 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌10 h，然後在0°C用EtOAc和水緩慢稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗產物與MTBE一起研磨2 h。將固體藉由過濾收集、乾燥，得到呈白色固體的(*S*)-4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（7.89 g，21.4 mmol，44%產率）。*m/z* (ESI): 369.1, 371.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 8.86 (s, 1 H), 4.50 - 4.58 (m, 1 H), 4.40 - 4.45 (m, 1 H), 3.07 - 3.28 (m, 1 H), 2.73 - 2.89 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.28 - 2.45 (m, 1 H), 2.04 - 2.19 (m, 1 H), 1.78 - 1.93 (m, 3 H), 1.76 (s, 9 H)。^{19}F NMR (376 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm -135.34 (s, 1 F)。

【1082】 **中間體FZ：*rac*-(3*R*,5*S*)-3-(5-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)哌啶-1-甲**

酸三級丁基酯。



【1083】 **步驟1. *rac*-(3*R*,5*S*)-1-(*三級丁氧基*羰基)-5-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)哌啶-3-甲酸。**向500 mL圓底燒瓶中裝入(3*S*,5*R*)-*rel*-5-羥基哌啶-1,3-二甲酸1-*三級丁基*3-甲基酯（4.00 g，15.4 mmol）、咪唑（2.63 g，38.6 mmol）、二氯甲烷（155 mL）和4-(*N*,*N*-二甲基胺基)-吡啶（0.19 g，1.54 mmol）。添加*三級丁基*(氯)二苯基-矽烷（4.75 mL，18.5 mmol）並將反應在室溫攪拌18 h。將反應用飽和水性碳酸氫鈉稀釋並用DCM萃取。將DCM層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50%乙酸乙酯洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的*rac*-(3*R*,5*S*)-5-((三級丁基二苯基矽基)氧基)哌啶-1,3-二甲酸1-(*三級丁基*)3-甲基酯（7.00 g，14.1 mmol，91%產率）。*m/z* (ESI): 520.0 $(M+Na)^+$。

【1084】 向500 mL圓底燒瓶中裝入*rac*-(3*R*,5*S*)-5-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)哌啶-1,3-二甲酸1-(*三級丁基*)3-甲基酯（7.00 g，14.1 mmol）、三甲基氫氧化錫（10.2 g，56.3 mmol）和1,2-二氯乙烷（140 mL）。將反應混合物加熱至70°C持續16 h。冷卻至室溫後，將反應過濾並將濾液濃縮，以給出呈無色半固體的*rac*-(3*R*,5*S*)-1-(*三級丁氧基*羰基)-5-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)哌啶-3-甲酸（6.80 g，14.0 mol，100%產率）。*m/z* (ESI): 506.1 $(M+Na)^+$。

【1085】 **步驟2. *rac*-(3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-胺基甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向40 mL小瓶中添加*rac*-(3*R*,5*S*)-1-(*三級丁氧基*羰基)-5-

((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)哌啶-3-甲酸（1.00 g，2.10 mmol）、二氯甲烷（8.5 mL）和CDI（0.67 g，4.13 mmol）。將反應混合物攪拌1.5 h，然後添加氫氧化銨（2.3 mL，41 mmol）並將反應在室溫再攪拌1 h。將沈澱物過濾並將濾液濃縮。將殘餘物藉由使用C18柱的反相柱層析法（用5%-100%乙腈（含0.1%甲酸）/水（含0.1%甲酸）洗脫）純化，以給出呈白色固體的*rac*-(*3R,5S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-胺基甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.41 g，0.86 mmol，42%產率）。*m/z* (ESI): 506.1 $(M+Na)^+$。

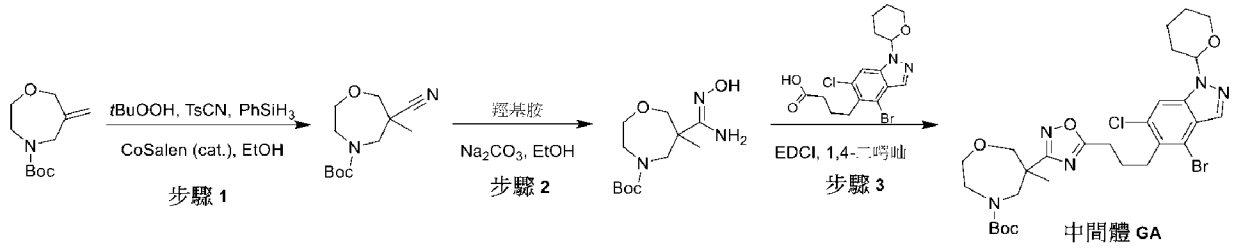
【1086】 **步驟3. (3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-氰基哌啶-1-甲酸酯。**向250 mL圓底燒瓶中裝入*rac*-(*3R,5S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-胺基甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（3.10 g，6.40 mmol）、二氯甲烷（56 mL）和三乙胺（1.8 mL，12.8 mmol）。將內容物冷卻至0°C並滴加2,2,2-三氯乙醯氯（1.4 mL，12.8 mmol）。將反應混合物加溫至室溫並攪拌1 h。然後用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將合併的有機物經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50%乙酸乙酯洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的*rac*-(3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-氰基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.90 g，6.20 mmol，97%產率）。*m/z* (ESI): 487.0 $(M+Na)^+$。

【1087】 **步驟4. *rac*-(3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-((*Z*)-*N*'-羥基甲脒基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向250 mL圓底燒瓶中裝入碳酸鈉（1.32 g，12.5 mmol）、*rac*-(3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-氰基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.90 g，6.20 mmol）、羥基胺HCl（1.74 g，25 mmol）、乙醇（24 mL）和水（16 mL）。將反應混合物加熱至80°C持續10 h。冷卻至室溫後，將反應濃縮、用飽和水性氯化鈉稀釋並用乙酸乙酯和二氯甲烷萃取。將有機物經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出呈白色固體的*rac*-(3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-((*Z*)-*N*'-羥基甲脒基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（3.00 g，6.00 mmol，97%產率）。

m/z (ESI): 498.1 $(M+H)^+$。

【1088】 **步驟5. *rac*-(3*R*,5*S*)-3-(5-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向250 mL圓底燒瓶中裝入*rac*-(3*R*,5*S*)-3-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)-5-((*Z*)-*N*'-羥基甲脒基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（3.00 g，6.00 mmol）、4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁酸（2.42 g，6.03 mmol，**中間體CF**中的**步驟1**）和1,4-二噁烷（40 mL）。向該攪拌溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽（1.27 g，6.63 mmol），並將反應密封並加熱至100°C持續20 h。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮並用乙酸乙酯稀釋。將溶液用水性0.1 M乙酸洗滌，隨後用飽和水性碳酸氫鈉洗滌。將有機物乾燥（Na_2SO_4）、過濾並濃縮，並將殘餘物藉由使用C18柱的反相柱層析法(用5%-100%乙腈(含0.1%甲酸）/水（含0.1%甲酸）洗脫）純化，以給出呈無色半固體的*rac*-(3*R*,5*S*)-3-(5-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.60 g，3.10 mmol，51%產率）。*m/z* (ESI): 884.7 $(M+Na)^+$。

【1089】 **中間體GA：6-(5-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**



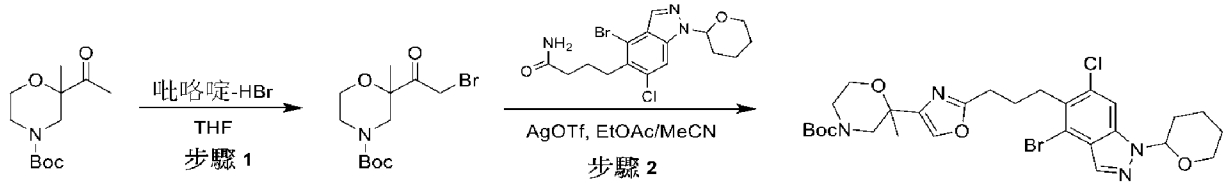
【1090】 **步驟1. 6-氰基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**向20 mL小瓶中裝入(*S*,*S*)-(+)-*N*,*N*'-雙(3,5-二-*三級丁基*亞水楊基)-1,2-環己烷二胺基鈷(II)（7.2 mg，0.012 mmol）、(*R*,*R*)-(-)-*N*,*N*'-雙(3,5-二-*三級丁基*亞水楊基)-1,2-環

已烷二胺基鈷(II)（7.2 mg，0.012 mmol）和乙醇（4 mL）。將內容物攪拌2分鐘，然後添加6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.25 g，1.19 mmol）的乙醇（4 mL）溶液。向其中依次添加甲苯磺醯氰（0.32 g，1.79 mmol）、1,1-二甲基乙基氫過氧化物（65.0 µL，0.36 mmol）和苯基矽烷（0.15 µL，1.2 mmol）。將反應在室溫攪拌3 h。將反應以0.76 g重複，並將粗材料合併並藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的6-氰基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.94 g，3.9 mmol，83%產率）。*m/z* (ESI): 263.2 $(M+Na)^+$。

【1091】 步驟2. (*Z*)-6-(N'-羥基甲脒基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。以與**中間體FZ**中的**步驟4**類似的方式製備標題化合物。*m/z* (ESI): 274.2 $(M+H)^+$。

【1092】 步驟3. 6-(5-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。以與**中間體FZ**中的**步驟5**類似的方式製備標題化合物。*m/z* (ESI): 639.8 $(M+H)^+$。

【1093】 中間體GB：2-(2-(3-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)-2-甲基味啉-4-甲酸三級丁基酯。



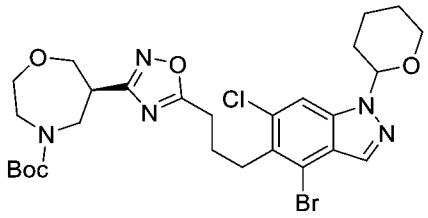
中間體 GB

【1094】 步驟1. 2-(2-溴乙醯基)-2-甲基味啉-4-甲酸三級丁基酯。向20 mL小瓶中裝入2-乙醯基-2-甲基味啉-4-甲酸三級丁基酯（1.00 g，4.11 mmol）、四氫呋喃（20 mL）和吡咯啶酮氫三溴化物（2.24 g，4.52 mmol）。將反應混合物在70°C攪拌15 min。冷卻至室溫後，將沈澱物濾出並將濾液濃縮。將粗品藉由矽膠柱層

析法（用庚烷中的0-50%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的2-(2-溴乙醯基)-2-甲基味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.46 g，1.4 mmol，35%產率）。*m/z* (ESI): 622.0 (M-Boc+H)$^+$。

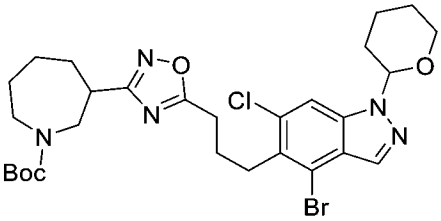
【1095】 **步驟2. 2-(2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)噁唑-4-基)-2-甲基味啉-4-甲酸三級丁基酯。**以與**中間體CF中的步驟3**類似的方式，使用4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醯胺製備標題化合物。*m/z* (ESI): 622.9 (M+H)$^+$。

【1096】 **中間體GC：(6*R*)-(5-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**



【1097】 以與**中間體FZ中的步驟4和5**類似的方式，使用6-氰基-1,4 氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1823484-09-8，化學薩特爾公司（ChemSuttle））製備標題化合物。*m/z* (ESI): 624.0 (M+H)$^+$。

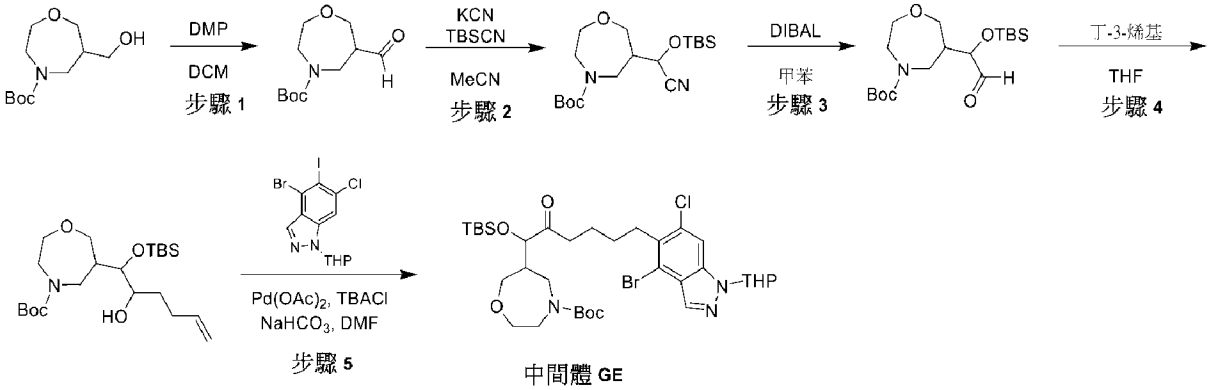
【1098】 **中間體GD：3-(5-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。**



【1099】 以與**中間體FZ中的步驟4和5**類似的方式，使用3-氰基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1784386-41-9，關鍵有機物公司（Key Organics））製備標題化合物。*m/z* (ESI): 622.0 (M+H)$^+$。

【1100】 **中間體GE：6-(6-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-**

基)-1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-側氧基己基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。



【1101】 步驟 1. 6-甲醯基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。向 150 mL 燒瓶中裝入在二氯甲烷（50 mL）中的 6-(羥基甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（1.50 g，6.49 mmol，藥石公司）和戴斯-馬丁高碘烷（3.58 g，8.43 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 2 h，然後用硫代硫酸鈉淬滅並用 DCM 萃取。將有機相經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-80%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的 6-甲醯基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（1.00 g，4.40 mmol，67%產率）。

【1102】 步驟 2. 6-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)(氰基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。在氮氣下，向三級丁基二甲基矽烷甲腈（0.83 g，5.89 mmol）和氰基鉀（85 mg，1.31 mmol）在乙腈（22 mL）中的溶液中添加 6-甲醯基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.50 g，2.18 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 4 h。添加飽和碳酸氫鈉溶液並將水層用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以產生呈黃色油狀物的 6-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)(氰基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.68 g，1.80 mmol，84%產率）。*m/z* (ESI): 393.3 $(M+Na)^+$

【1103】 **步驟 3. 6-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基乙基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**向 150 mL 圓底燒瓶中裝入 6-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)(氰基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.68 g，1.8 mmol）和甲苯（46 mL）。將內容物冷卻至-78°C 並滴加二異丁基氫化鋁（1 M 在甲苯中，2.3 mL，2.3 mmol），並將混合物在-78°C 攪拌 4 h。然後將混合物緩慢加溫至-10°C 並用甲醇淬滅。然後將混合物加溫至室溫並添加羅謝爾鹽的飽和溶液，並劇烈攪拌直至分離各相。將水相用 EtOAc 萃取，並將合併的有機相經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以產生呈無色油狀物的、含有 35%起始材料的（由 NMR 測定）6-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基乙基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.34 g，0.91 mmol，50%產率）。*m/z* (ESI): 696.2 $(M+Na)^+$

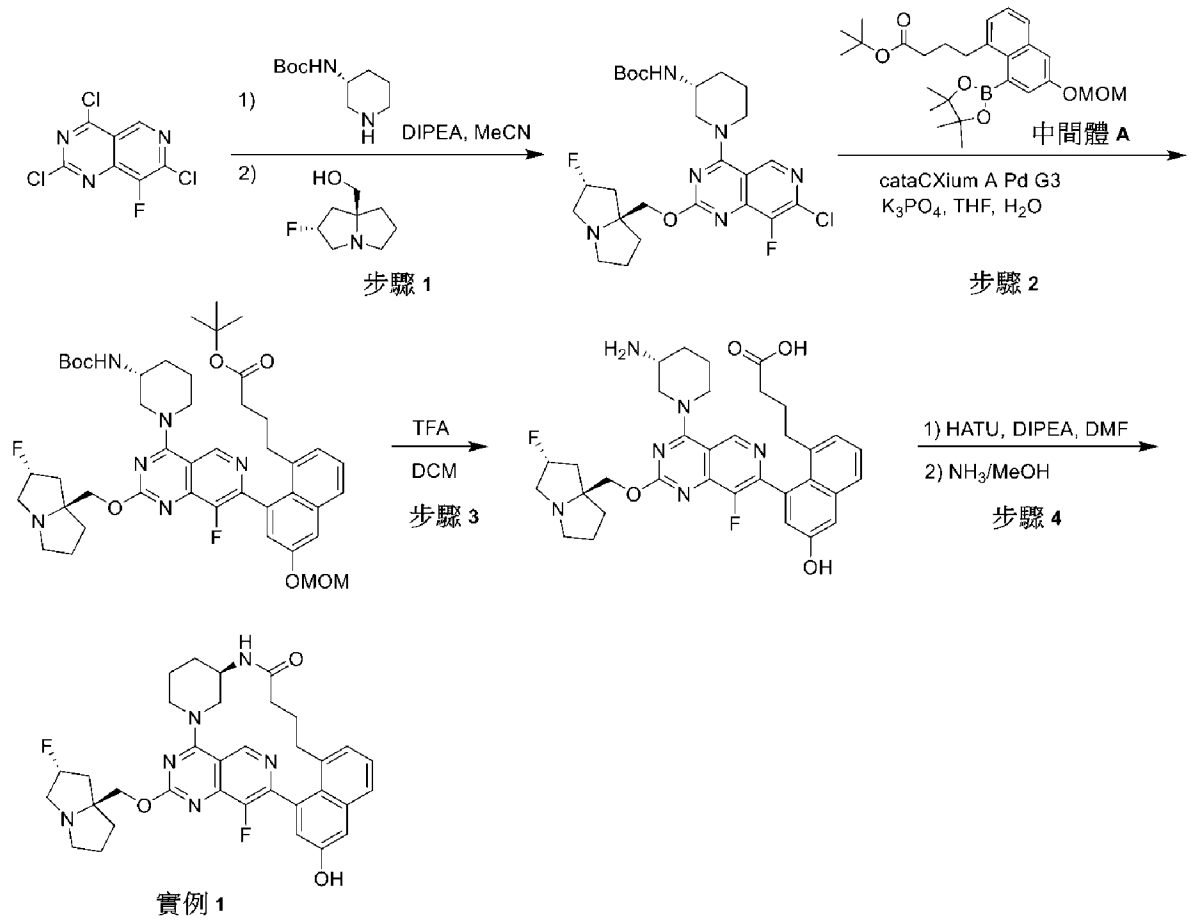
【1104】 **步驟 4. 6-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-羥基己-5-烯-1-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**向 20 mL 小瓶中裝入在四氫呋喃（2 mL）中的 6-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基乙基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.34 g，0.59 mmol，粗品）並冷卻至 0°C。滴加丁-3-烯-1-基溴化鎂（0.5 M 在 THF 中，3.6 mL，1.8 mmol）並將混合物在 0°C 攪拌 30 min。將反應藉由滴加飽和氯化銨水溶液淬滅，然後用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以產生呈無色油狀物的 6-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-羥基己-5-烯-1-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.17 g，0.40 mmol，67%產率）。*m/z* (ESI): 452.2 $(M+Na)^+$。

【1105】 **步驟 5. 6-(6-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基己基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯。**向 5 mL 小瓶中裝入 6-(1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-羥基己-5-烯-1-基)-

1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.17 g，0.40 mmol）、4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)- 1*H*-吲唑（0.22 g，0.49 mmol，藥石公司）、碳酸氫鈉（86 mg，1.0 mmol）、四丁基氯化銨（0.11 mL，0.41 mmol）和 *N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.8 mL）。將溶液用 N_2 脫氣 3 min，然後置於 65°C 的熱板上。添加乙酸鈀（4.6 mg，0.02 mmol）並將反應混合物在 65°C 加熱 15 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯和飽和水性氯化銨稀釋。將水層用乙酸乙酯萃取，並將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-40%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的 6-(6-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-1-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)-2-側氧基己基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（0.13 g，0.18 mmol，44%產率）。*m/z* (ESI): 764.1 $(M+Na)^+$。

實例的製備

【1106】 (15*R*)-31- 氟 -8-(((2*R*,7a*S*)-2- 氟四氫 -1*H*- 吡咯并 [1,2-*a*] 吡咯 -7a(5*H*)- 基) 甲氧基)-27- 羥基 -3,7,9,11,16- 五氮雜六環 [19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例1）。



【1107】步驟1：((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯。在0°C，向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.00 g，3.96 mmol，愛尼米公司）和DIPEA（2.8 mL，15.8 mmol）在乙腈（10 mL）中的混合物中添加(*R*)-哌啶-3-基胺基甲酸三級丁基酯（0.79 g，3.96 mmol，安貝德公司）。將反應混合物在相同溫度攪拌1 h。然後添加((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（0.63 g，3.96 mmol，BLD製藥技術公司）並將所得混合物在80°C攪拌16 h。然後將飽和NH_4Cl溶液添加至反應混合物中並將水相用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc/EtOH（3：1）梯度洗脫）純化，以提供((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（1.30 g，2.41 mmol，61%產率）。*m/z* (ESI): 539.0

$(M+H)^+$。

【1108】 步驟2：4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸三級丁基酯。將4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸三級丁基酯（76 mg，0.17 mmol，**中間體A**）、磷酸鉀一水合物（96 mg，0.42 mmol）、cataCXium A Pd G3（20 mg，0.03 mmol，西格瑪奧德里奇公司）和((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（75 mg，0.14 mmol）溶解於四氫呋喃（1.2 mL）和水（0.12 mL）中並脫氣5 min。然後將混合物加熱至80°C持續1 h。冷卻至室溫後，將水添加至反應混合物中並將水層用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc/EtOH（3 : 1），含2% Et_3N梯度洗脫）純化，以提供4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸三級丁基酯（0.11 g，0.13 mmol，92%產率）。*m/z* (ESI): 833.4 $(M+H)^+$。

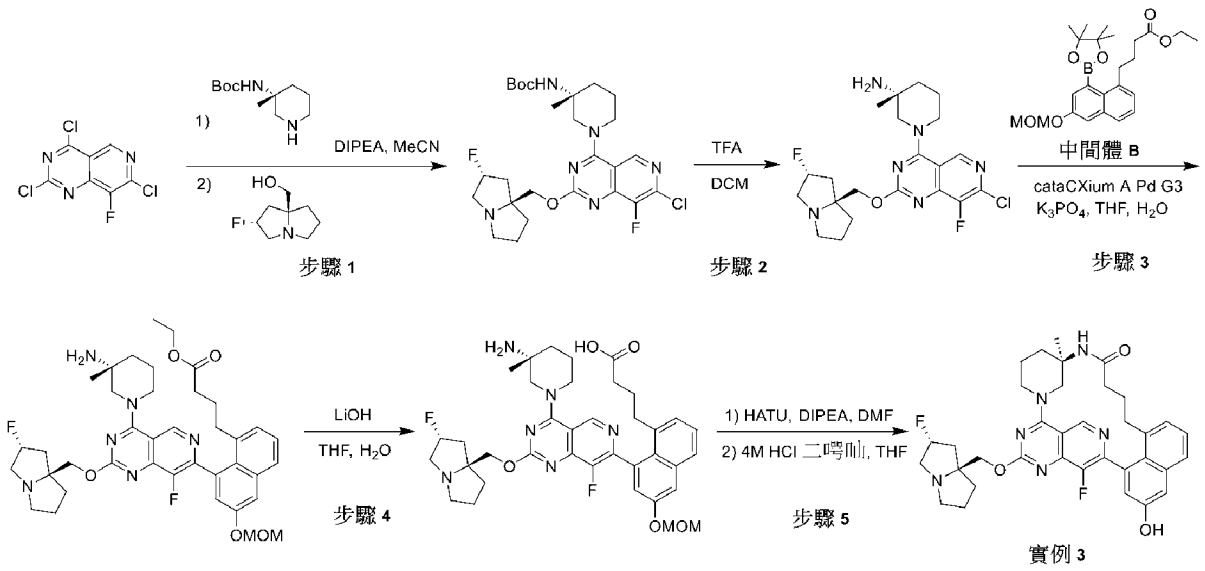
【1109】 步驟3：4-(8-(4-((*R*)-3-胺基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-羥基萘-1-基)丁酸。向4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸三級丁基酯（0.10 g，0.12 mmol）在二氯甲烷（1.2 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（0.23 mL，3.00 mmol）並將混合物在室溫攪拌4 h。將揮發物真空除去並將混合物藉由反相柱層析法（用H_2O中的5%-100% MeCN（含0.1% TFA）梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色油狀物的4-(8-(4-((*R*)-3-胺基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-

2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-羥基萘-1-基)丁酸的TFA鹽（63 mg，0.10 mmol，83%產率）。*m/z* (ESI): 633.2 $(M+H)^+$。

【1110】步驟4：(15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。將4-(8-(4-((*R*)-3-胺基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-羥基萘-1-基)丁酸（51 mg，0.08 mmol）、HATU（61 mg，0.16 mmol）和DIPEA（0.06 mL，0.32 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（9 mL）中的混合物在室溫攪拌1 h。添加在甲醇中的2 N氨（0.2 mL，0.40 mmol）並將反應混合物攪拌10 min。添加水並將所得水相用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並真空濃縮。將混合物藉由反相HPLC純化，以提供呈灰白色固體的(15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（5 mg，5.93 μmol，7%產率）。*m/z* (ESI): 615.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.15 (s, 1 H), 7.75 (br d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.37 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J*=2.7 Hz, 2 H), 5.53 - 5.71 (m, 1 H), 5.17 - 5.26 (m, 1 H), 5.07 (br d, *J*=12.4 Hz, 1 H), 4.74 - 4.81 (m, 1 H), 4.61 - 4.68 (m, 1 H), 3.99 - 4.13 (m, 1 H), 3.90 - 3.99 (m, 4 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 2.69 - 2.82 (m, 1 H), 2.63 - 2.69 (m, 1 H), 2.34 - 2.49 (m, 4 H), 2.15 (br s, 3 H), 1.90 - 2.03 (m, 2 H), 1.74 - 1.83 (m, 3 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例1**的立體化學。

【1111】(15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環

[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例3）。



【1112】步驟 1. ((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯。在0°C向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.00 g，3.96 mmol，愛尼米公司）和DIPEA（2.8 mL，15.8 mmol）在乙腈（10 mL）中的混合物中添加*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（0.85 g，3.96 mmol，藥石公司），並將反應混合物在相同溫度攪拌1 h。添加((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（0.63 g，3.96 mmol，BLD製藥技術公司）並將所得混合物在80°C攪拌16 h。然後添加飽和NH_4Cl溶液並將水相用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc/EtOH（3 : 1）梯度洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（1.30 g，2.35 mmol，59%產率）。*m/z* (ESI): 553.0 $(M+H)^+$。

【1113】步驟 2. (*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-

7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-胺。在0°C，向((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（0.50 g，0.90 mmol）在DCM（1.5 mL）中的溶液中添加TFA（1.7 mL，22.6 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌1 h。將揮發物真空除去，以提供呈油狀物的粗製(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-胺。*m/z* (ESI): 453.2 $(M+H)^+$。

【1114】 步驟3. 4-(8-(4-((*R*)-3-胺基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯。將(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-胺（0.10 g，0.22 mmol）溶解於四氫呋喃（2.0 mL）中，添加cataCXium A Pd G3（32 mg，0.044 mmol，西格瑪奧德里奇公司）、磷酸鉀（0.14 g，0.66 mmol，西格瑪奧德里奇公司）和4-(6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.11 g，0.27 mmol，**中間體B**），隨後添加水（0.20 mL）並將混合物脫氣10分鐘。然後將混合物加熱至80°C持續2 h。冷卻至室溫後，將揮發物真空除去並將殘餘物藉由柱層析法（庚烷中的0 - 100% EtOAc：EtOH（3：1），含2% NEt_3至100% MeOH）純化，以產生4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.13 g，0.18 mmol，79%產率）。*m/z* (ESI): 719.2 $(M+H)^+$。

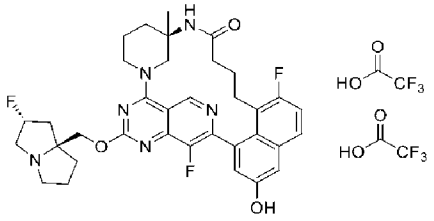
【1115】 步驟4.4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸。將4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫

-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.13 g，0.18 mmol）溶解於四氫呋喃（1.2 mL）和水（0.4 mL）中，添加氫氧化鋰一水合物（22 mg，0.53 mmol）。將混合物加熱至40°C持續4 h。冷卻至室溫後，將混合物藉由反相層析法純化，以產生呈油狀物的4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸的TFA鹽（79 mg，0.11 mmol，65%產率）。*m/z* (ESI): 691.3 $(M+H)^+$。

【1116】步驟5.(15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。向溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺（13 mL）中的4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸（79 mg，0.11 mmol）中添加HATU（87 mg，0.23 mmol）和DIPEA（0.08 mL，0.46 mmol）。將混合物在室溫攪拌30 min。添加水並將水相用EtOAc萃取。將合併的有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將殘餘物重新溶解於THF（2 mL）中並添加4 M HCl/二噁烷（3 mL）。將所得混合物攪拌3 h。將揮發物真空除去並將粗殘餘物藉由反相HPLC純化，以提供(15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（24 mg，0.03 mmol，25%產率）。*m/z* (ESI): 629.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.23 - 9.24 (m, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 7.62 - 7.66 (m, 1 H), 7.15 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H), 5.80 (br d, *J*=13.5 Hz, 1 H), 5.53 - 5.67 (m, 1 H), 5.13 (br d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 4.71 - 4.75 (m, 1 H), 4.62 - 4.67 (m, 1 H),

3.98 - 4.09 (m, 1 H), 3.90 (br s, 3 H), 3.69 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 3.45 - 3.53 (m, 1 H), 3.15 - 3.21 (m, 1 H), 2.74 (s, 1 H), 2.66 (s, 1 H), 2.29 - 2.48 (m, 5 H), 2.15 - 2.23 (m, 1 H), 2.03 - 2.11 (m, 2 H), 1.82 - 1.92 (m, 2 H), 1.69 (br s, 5 H), 1.54 - 1.61 (m, 1 H), 1.43 (s, 3 H)。^{19}F NMR (471 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.32 (br s), -142.09 - -141.96 (m), -174.19 - -174.04 (m)。

【1117】 (15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例4）



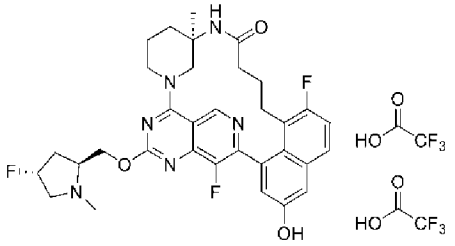
實例 4

【1118】 以與實例3類似的方式，在步驟1中使用*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺，在步驟3中使用**中間體D**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯製備標題化合物。

m/z (ESI): 647.0 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J*=9.1, 5.7 Hz, 1 H), 7.31 (s, 2 H), 7.21 - 7.26 (m, 2 H), 5.87 - 5.94 (m, 1 H), 5.51 - 5.66 (m, 1 H), 5.12 (br d, *J*=11.7 Hz, 1 H), 4.60 - 4.73 (m, 2 H), 3.92 - 4.05 (m, 1 H), 3.83 - 3.92 (m, 2 H), 3.67 (d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 3.43 - 3.50 (m, 1 H), 3.19 (td, *J*=12.4, 2.0 Hz, 1 H), 2.69 - 2.77 (m, 1 H), 2.65 (s, 2 H), 2.31 - 2.45 (m, 3 H), 2.21 - 2.29 (m, 1 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 1.81 - 1.90 (m, 2 H), 1.76 - 1.81 (m, 1 H), 1.68 - 1.74 (m, 1 H), 1.59 - 1.67 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H)。

【1119】 (15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-

27-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例5）。

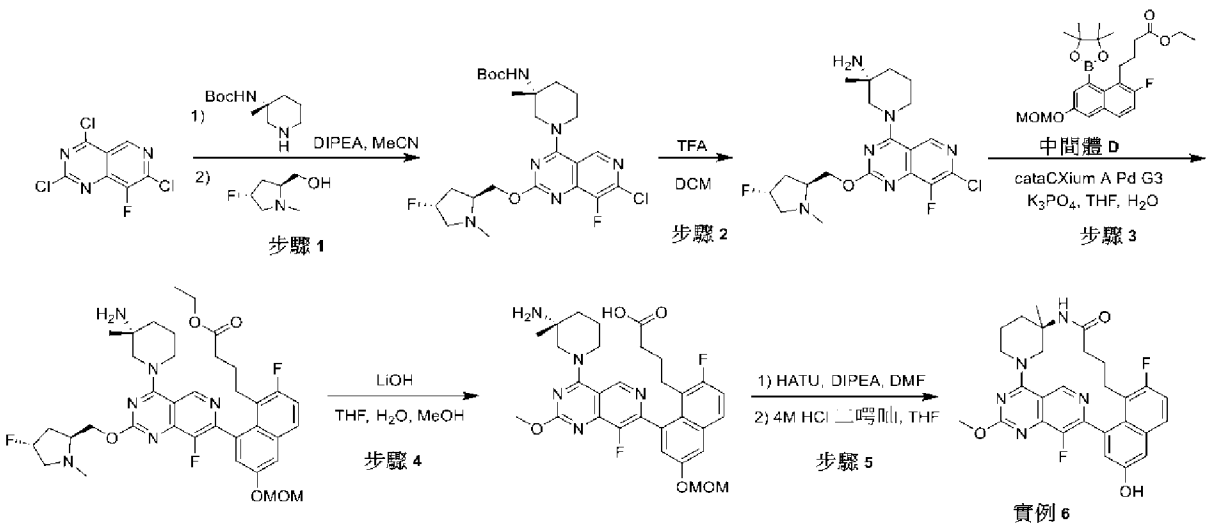


實例 5

【1120】 以與**實例3**類似的方式，在步驟1中使用*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺和((2*R*,7a*S*)-2-氟六氫-1*H*-吡咯-7a-基)甲醇的[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇，並在步驟3中使用**中間體D**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯合成標題化合物。

m/z (ESI): 620.9 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.99, 5.64 Hz, 1 H), 7.31 (s, 2 H), 7.23 (s, 2 H), 5.90 (br d, *J*=14.00 Hz, 1 H), 5.38 - 5.63 (m, 1 H), 5.11 (br d, *J*=11.91 Hz, 1 H), 4.93 (dd, *J*=12.96, 2.09 Hz, 1 H), 4.75 (br dd, *J*=13.17, 5.64 Hz, 2 H), 4.27 (br s, 1 H), 3.64 - 3.73 (m, 2 H), 3.14 - 3.20 (m, 3 H), 3.11 - 3.26 (m, 1 H), 2.64 - 2.74 (m, 2 H), 2.32 - 2.56 (m, 1 H), 2.25 (br t, *J*=13.90 Hz, 1 H), 1.99 - 2.08 (m, 2 H), 1.75 - 1.90 (m, 4 H), 1.59 - 1.72 (m, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.23 - 1.31 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.40 (s), -118.82 (s), -141.23 (br s), -174.56 - -173.89 (m)。

【1121】 **(15*R*)-22,31-二氟-27-羥基-8-甲氧基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例6）。**



【1122】 步驟1：((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯。在0°C，向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.50 g，1.98 mmol，愛尼米公司）和DIEA（1.0 mL，5.94 mmol）在乙腈（6.5 mL）中的混合物中添加*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（0.42 g，1.98 mmol，藥石公司）。將反應混合物在0°C攪拌1 h。然後添加[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇（0.32 g，2.38 mmol，斯諾瓦托公司）並將所得混合物在80°C攪拌16 h。將反應混合物濃縮並將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1 EtOAc/EtOH + 2% TEA）梯度洗脫）純化，以產生呈灰白色固體的((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（0.69 g，1.32 mmol，67%產率）。*m/z* (ESI): 527.2 $(M+H)^+$。

【1123】 步驟2：(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-胺。在0°C向((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（0.20 g，0.38 mmol）在DCM（2.0 mL）中的溶液中添加TFA（0.59 mL，7.59 mmol），並將反應混合物在室溫攪拌30分鐘。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液中和並用DCM萃取。將有機層真空濃縮，以給出(*R*)-1-(7-

氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-胺，將其直接用於以下步驟。*m/z* (ESI): 427.0 $(M+H)^+$。

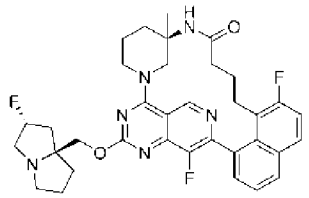
【1124】 步驟3：4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯。向(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-胺（0.16 g，0.38 mmol）和4-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.19 g，0.42 mmol，**中間體D**）在四氫呋喃（1.7 mL）和水（0.17 mL）中的懸浮液中添加磷酸鉀（0.32 g，1.52 mmol）和cataCXium A Pd G3（28 mg，0.038 mmol）。將反應混合物用氬氣鼓泡並在70°C攪拌2 h。將反應混合物在水與乙酸乙酯之間分配，將有機層濃縮並將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1乙酸乙酯/乙醇，含2% TEA）洗脫）純化，以提供4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.18 g，0.25 mmol，兩步產率65%）。*m/z* (ESI): 711.2 $(M+H)^+$。

【1125】 步驟4：(*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸。向4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.18 g，0.25 mmol）在四氫呋喃（1.2 mL）、甲醇（1 mL）和水（0.4 mL）的溶劑混合物中的溶液中添加氫氧化鋰一水合物（31 mg，0.74 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h。然後將反應用二噁烷中的4 N HCl淬滅（0.18 mL，0.72 mmol）並濃縮至乾燥，以產生(*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸，將其直接用於以下步驟。*m/z* (ESI): 582.2

$(M+H)^+$。

【1126】步驟5：(15*R*)-22,31-二氟-27-羥基-8-甲氧基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。向(*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸（0.17 g，0.25 mmol）在*N,N*-二甲基甲醯胺（30 mL）中的溶液中添加HATU（0.19 g，0.49 mmol），隨後滴加DIPEA（0.22 mL，1.23 mmol）。將反應在室溫攪拌30 min。添加水，並將水相用EtOAc萃取並將有機相濃縮。將殘餘物重新溶解於乙腈（2 mL）中並添加二噁烷（2 mL）中的4 N HCl。30 min後，將揮發物真空除去並將粗品藉由反相HPLC純化，以提供呈白色固體的(15*R*)-22,31-二氟-27-羥基-8-甲氧基-15-甲基-3,7,9,11,16五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（9 mg，0.012 mmol，5%產率）。*m/z* (ESI): 520.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.41 (s, 1 H), 7.71 (dd, *J*=8.88, 5.75 Hz, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 7.23 - 7.33 (m, 2 H), 5.92 (br d, *J*=13.59 Hz, 1 H), 5.21 (br d, *J*=11.71 Hz, 1 H), 4.19 (s, 3 H), 3.78 (d, *J*=13.80 Hz, 1 H), 3.10 - 3.25 (m, 1 H), 2.66 - 2.70 (m, 1 H), 2.19 - 2.28 (m, 1 H), 2.02 - 2.11 (m, 2 H), 1.77 - 1.96 (m, 6 H), 1.65 - 1.72 (m, 2 H), 1.40 (s, 3 H), 1.29 (br d, *J*=13.38 Hz, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.38 (s, 18 F), -118.26 (s, 1 F), -140.41 (s, 1 F)。

【1127】(15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例7）。

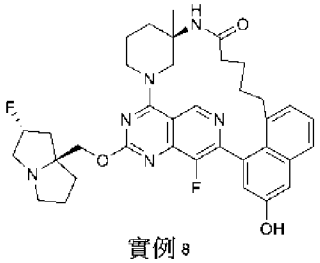


實例 7

【1128】 以與**實例1**類似的方式，在步驟1中使用*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺，並在步驟2中使用**中間體C**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯製備標題化合物。

m/z (ESI): $(M+H)^+$ 631.2。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 8.04 (dd, *J*=8.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.92 (dd, *J*=8.9, 5.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J*=6.4 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J*=8.0, 7.1 Hz, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 2 H), 5.86 (br d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 5.27 - 5.42 (m, 1 H), 5.06 (br d, *J*=12.2 Hz, 1 H), 4.37 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H), 4.24 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H), 3.63 (d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 3.35 - 3.40 (m, 1 H), 3.24 - 3.30 (m, 1 H), 3.15 (td, *J*=12.6, 2.1 Hz, 1 H), 3.08 (br d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 2.74 - 2.82 (m, 1 H), 2.35 (br s, 3 H), 2.18 (br s, 1 H), 2.05 (s, 4 H), 1.86 - 1.99 (m, 2 H), 1.77 - 1.86 (m, 3 H), 1.64 - 1.71 (m, 2 H), 1.36 - 1.40 (m, 3 H)。^{19}F NMR (471 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.35 - -77.29 (m), -114.25 - -114.20 (m), -141.67 (br s), -174.16 - -174.09 (m)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例7**的立體化學。

【1129】 **(15*R*)-32-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[20.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~26,30~]三十二-1(29),2(32),3,5,7,9,22,24,26(30),27-十烯-17-酮 (2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例8）。**

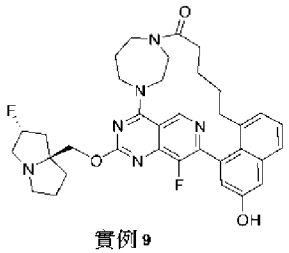


實例 8

【1130】 以與**實例3**類似的方式，在步驟1中使用*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺，並在步驟3中使用**中間體E**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯製備標題化合物。

m/z (ESI): 643.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.20 - 9.38 (m, 1 H), 7.61 - 7.76 (m, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.31 - 7.33 (m, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.13 - 7.16 (m, 1 H), 5.82 - 5.92 (m, 1 H), 5.53 - 5.72 (m, 1 H), 5.03 - 5.17 (m, 2 H), 4.60 - 4.75 (m, 1 H), 3.85 - 4.16 (m, 3 H), 3.62 - 3.73 (m, 1 H), 3.42 - 3.56 (m, 1 H), 3.11 - 3.25 (m, 1 H), 2.61 - 2.76 (m, 3 H), 2.29 - 2.51 (m, 4 H), 2.04 - 2.27 (m, 2 H), 1.67 - 1.99 (m, 5 H), 1.54 - 1.67 (m, 2 H), 1.34 - 1.52 (m, 4 H), 1.08 - 1.31 (m, 1 H), 0.68 - 0.97 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.18 (br s), -138.83 (s), -174.15 (s)。

【1131】 **32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-13-羥基-1,3,5,9,25-五氮雜六環[23.3.2.1~6,10~.1~11,15~.0~2,7~.0~19,31~]三十二-2,4,6(32),7,9,11(31),12,14,16,18-十烯-24-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例9）。**



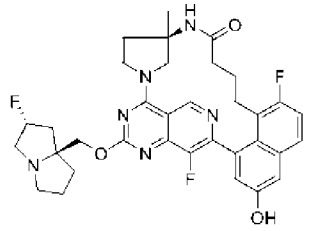
實例9

【1132】 以與實例3類似的方式，在步驟1中使用1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：112275-50-0，奧克伍德化學公司），並在步驟3中使用**中間體E**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯合成標題化合物。

m/z (ESI): 629.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.32 (s, 1 H), 7.65 (d, *J*=8.15 Hz, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 7.12 - 7.25 (m, 2 H), 6.58 - 6.59 (m, 1

H), 5.47 - 5.72 (m, 1 H), 5.09 (br d, *J*=13.38 Hz, 1 H), 4.84 - 4.96 (m, 1 H), 4.61 - 4.76 (m, 2 H), 4.47 (br d, *J*=13.59 Hz, 1 H), 4.07 - 4.26 (m, 3 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 3.84 - 3.96 (m, 2 H), 3.61 - 3.76 (m, 1 H), 3.42 - 3.59 (m, 2 H), 2.90 - 2.99 (m, 1 H), 2.56 - 2.82 (m, 2 H), 2.26 - 2.52 (m, 4 H), 1.95 - 2.22 (m, 7 H), 1.76 (br d, *J*=14.21 Hz, 1 H), 1.51 - 1.67 (m, 2 H), 1.27 - 1.45 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.26 (br s), -139.92 (d, *J*=9.54 Hz), -174.01 (s)。

【1133】 (14*R*)-21,30-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-26-羥基-14-甲基-3,7,9,11,15-五氮雜六環[18.7.1.1~2,6~.1~11,14~.0~5,10~.0~24,28~]三十-1(27),2(30),3,5,7,9,20,22,24(28),25-十烯-16-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（實例10）。

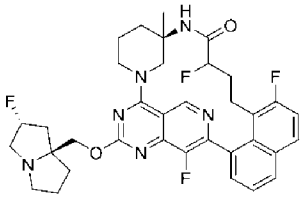


實例 10

【1134】 以與**實例3**類似的方式，在步驟1中使用(*R*)-(3-甲基吡咯啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：167888-15-5，安貝德公司），並在步驟3中使用**中間體D**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯合成標題化合物。

m/z (ESI): (M+H)$^+$ 633.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.21 (s, 1 H), 7.70 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.31 - 7.35 (m, 2 H), 7.23 (t, *J*=9.7 Hz, 1 H), 5.51 - 5.67 (m, 1 H), 5.40 - 5.48 (m, 1 H), 4.96 - 5.04 (m, 1 H), 4.72 - 4.77 (m, 1 H), 4.63 - 4.69 (m, 1 H), 3.96 - 4.09 (m, 1 H), 3.88 - 3.95 (m, 2 H), 3.55 - 3.64 (m, 2 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 2.66 - 2.81 (m, 1 H), 2.57 - 2.65 (m, 1 H), 2.34 - 2.44 (m, 3 H), 1.92 - 2.22 (m, 7 H), 1.71 - 1.79 (m, 1 H), 1.53 - 1.56 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.25 (s), -117.52 - -117.12 (m), -142.80 - -142.49 (m), -174.13 (s)。

【1135】 **(15*R*,18*R*)-18,22,31-三氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮和(15*R*,18*S*)-18,22,31-三氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例 11）。**



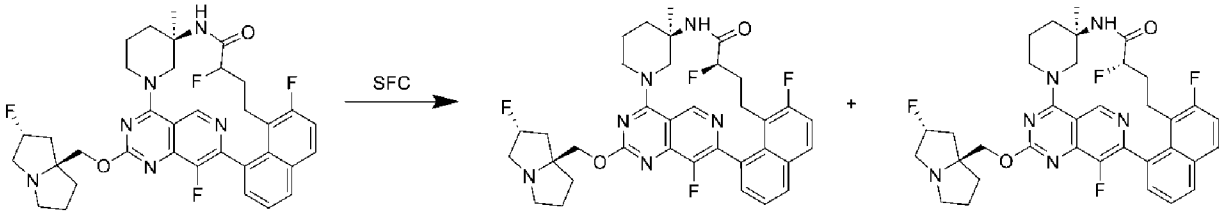
實例 11

【1136】 以與**實例3**類似的方式，在步驟1中使用*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺，並在步驟3中使用**中間體H**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯製備標題化合物。

m/z (ESI): $(M+H)^+$ 648.8。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.34 (d, *J*=10.9 Hz, 1 H), 8.01 - 8.21 (m, 2 H), 7.94 - 8.00 (m, 1 H), 7.55 - 7.84 (m, 3 H), 7.33 - 7.54 (m, 2 H), 5.72 - 5.92 (m, 1 H), 5.49 - 5.67 (m, 1 H), 5.04 - 5.13 (m, 1 H), 4.57 - 4.74 (m, 3 H), 4.30 - 4.48 (m, 1 H), 3.84 - 4.07 (m, 4 H), 3.70 - 3.76 (m, 1 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 3.17 - 3.26 (m, 1 H), 2.70 - 2.80 (m, 1 H), 2.59 - 2.65 (m, 2 H), 2.33 - 2.46 (m, 3 H), 2.10 - 2.22 (m, 2 H), 2.01 - 2.07 (m, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.41 - 1.45 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.25 (s), -115.06 (s), -141.40 (s), -174.11 (s), -183.56 (s)。

【1137】 **(15*R*,18*R*)-18,22,31-三氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環**

[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（實例2）和(15*R*,18*S*)-18,22,31-三氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（實例12）。

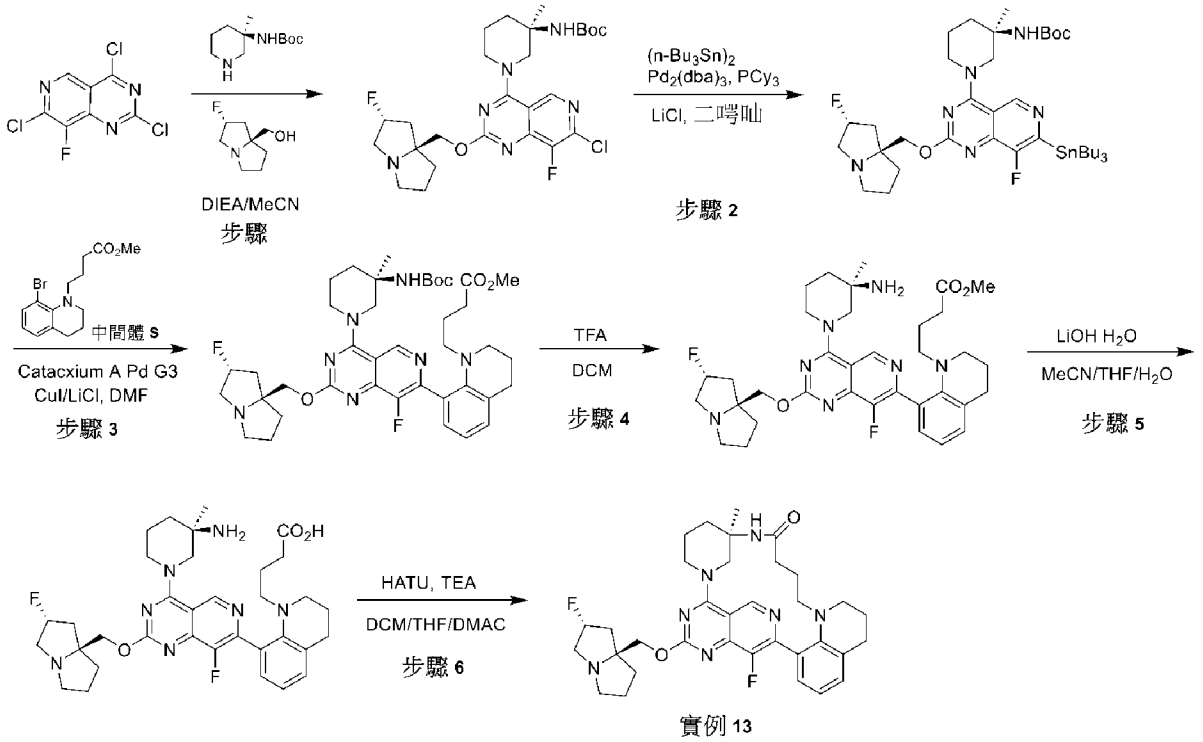


實例 2　　實例 12

【1138】將來自**實例11**的材料（55 mg）藉由SFC（使用Daicel Chiralpak IG柱（250 mm x 30 mm，10 mm），流動相（A：CO_2，且B：EtOH（0.1% NH_4OH），梯度：50% B等度洗脫模式），流速為65 mL/min，監測波長為220 nm和254 nm，柱溫為40°C，系統背壓為100巴）分離。第一洗脫液係獲得的呈灰白色固體的**實例2**（8.2 mg，0.013 mmol）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.24 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.68 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 7.59-7.61 (t, 1 H), 7.31-7.35 (t, 1 H), 5.71 (d, *J*=14.4 Hz, 1 H), 5.27 (d, *J*=53.2 Hz, 1 H), 5.01 (d, *J*=28 Hz, 1 H), 4.34-4.44 (m, 1 H), 4.15-4.30 (m, 2 H), 3.68 (d, *J*=14.4 Hz, 1 H), 3.19-3.22 (m, 4 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 2.60-2.80 (m, 2 H), 2.05-2.30 (m, 5 H), 1.80-2.00 (m, 5 H), 1.65 (d, *J*=20 Hz, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.29-1.32 (m, 1 H)。第二洗脫液係獲得的呈灰白色固體的**實例12**（39 mg，0.061 mmol）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.25 (s, 1 H), 8.01 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 7.92-7.93 (m, 1H), 7.66 (d, *J*=6.4 Hz, 1 H), 7.58-7.60 (t, 1 H), 7.31-7.36 (t, 1 H), 5.81 (d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 5.26 (d, *J*=56.0 Hz, 1 H), 5.00 (d, *J*=12 Hz, 1 H), 4.55-4.70 (m, 1 H), 4.15-4.31 (m, 2H), 3.67 (d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 3.19-3.22 (m, 4 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 2.50-2.70 (m, 2 H), 1.82-2.16 (m, 10 H),

1.65 (d, *J*=20 Hz, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.21-1.23 (m, 1 H)。*m/z* (ESI): 649.3 $(M+H)^+$。

【1139】(15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-3,7,9,11,16,21-六氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,25,27-八烯-17-酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例13）。



【1140】步驟1. ((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯。向冷卻至0°C的2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（2.00 g，7.92 mmol，愛尼米公司）和DIEA（4.10 g，5.53 mL，31.7 mmol）在乙腈（25 mL）中的攪拌溶液中添加*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（1.70 g，7.92 mmol，藥石公司）。將反應在0°C攪拌20 min，然後添加((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（2.48 g，12.7 mmol，藥石公司）。將所得混合物在75°C加熱16 h。將揮發物除去並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用DCM中的0-60%（20% MeOH/DCM，含1% TEA）洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的((*R*)-1-(7-氯-8-氟

-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（3.11 g，5.62 mmol，71%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ ppm 8.78 (s, 1H), 5.1-5.5 (m, 2H), 4.63 (br d, 1H, *J*=13.2 Hz), 4.2-4.4 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.2-2.5 (m, 4H), 1.8-2.1 (m, 4H), 1.71 (qd, 1H, *J*=3.8, 17.9 Hz), 1.4-1.6 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ ppm -134.76 (br s), -174.1--174.0 (m), -173.04 (br d, *J*=7.8 Hz)。*m/z* (ESI): 553.0 $(M+1)^+$。

【1141】**步驟 2. ((*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯。**將在 10-mL 微波容器中的((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（0.90 g，1.63 mmol）、三（二亞苄基丙酮)-二鈀(0)（0.22 g，0.24 mmol）、三環己基膦（0.14 g，0.49 mmol）和氯化鋰（0.35 g，8.14 mmol）在 1,4-二噁烷（12 mL）中的混合物用氮氣吹掃 10 min，然後藉由注射器引入雙(三丁基錫)（2.5 mL，4.9 mmol）。將容器密封並進行微波輻照（在 120°C 4.5 h）。冷卻至室溫後，將粗混合物藉由矽膠柱層析法（用 DCM 中的 0-20%（20% MeOH/DCM，含 1% TEA）洗脫）純化，以提供呈無色薄膜的((*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（1.00 g，1.24 mmol，76%產率）。m/z (ESI): 809.4 $(M+H)^+$。

【1142】**步驟3. 4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)丁酸甲基酯。**向20-mL微波反應容器中放入 cataCXium A Pd G3（0.16 g，0.22 mmol）、碘化亞銅(I)（0.11 g，0.56 mmol）和

氯化鋰（95 mg，2.24 mmol），隨後放入((*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（1.04 g，1.29 mmol）和4-(8-溴-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)丁酸甲基酯（0.35 g，1.12 mmol，**中間體S**）在DMF（12 mL）中的溶液。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後將容器密封並進行微波輻照（在84°C 16 h）。將粗品藉由矽膠柱層析法（用DCM中的0-20%（20% MeOH/DCM，含1% TEA）洗脫）純化，以提供4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)丁酸甲基酯，將其不經進一步純化即進行下一步驟。*m/z* (ESI): 750.0 $(M+H)^+$。

【1143】 步驟4. 4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)丁酸甲基酯。向4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)丁酸甲基酯（0.50 g，0.67 mmol）在DCM（10 mL）中的攪拌溶液中添加2,2,2-三氟乙酸（8.0 mL，0.67 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將揮發物除去，並將殘餘物溶解於DCM中並使其通過覆蓋有碳酸鈉層的矽膠預柱且藉由矽膠柱層析法（用DCM中的0-20%（20% MeOH/DCM，含1% TEA）洗脫）純化，以給出呈無色薄膜的4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)丁酸甲基酯，將其不經進一步純化即進行下一步驟。*m/z* (ESI): 650.2 $(M+H)^+$。

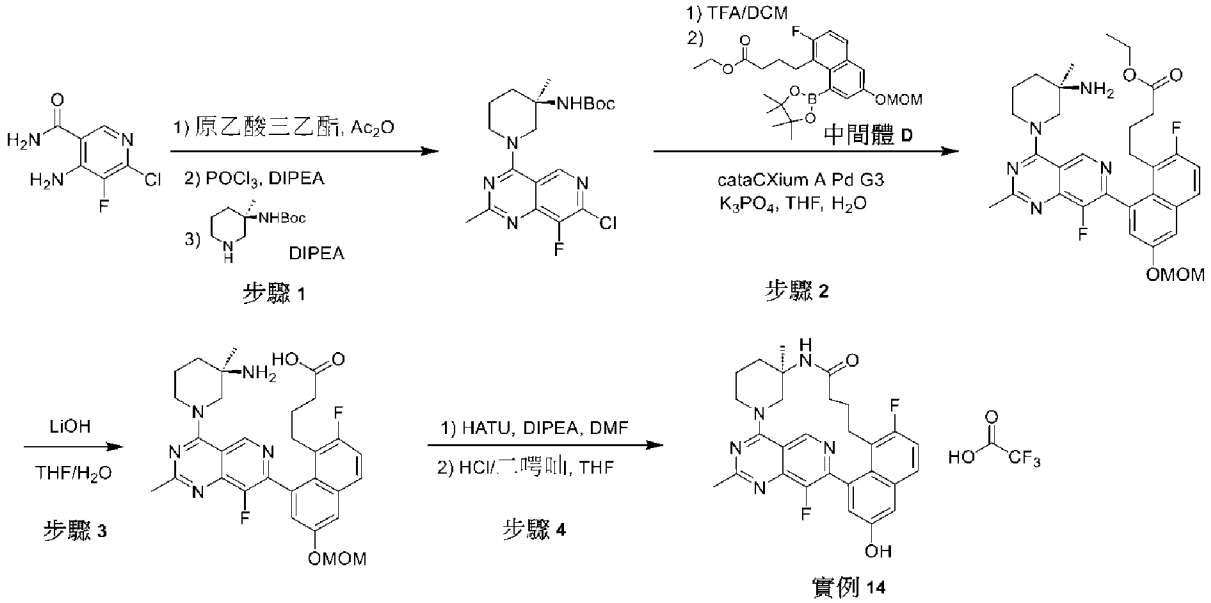
【1144】 步驟5. 4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氫喹啉-

1(2*H*)-基)丁酸。將4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)丁酸甲基酯（0.35 g，0.54 mmol）和過量的氫氧化鋰一水合物在乙腈（10 mL）、THF（5 mL）和水（5 mL）中的混合物在50°C攪拌40 min。冷卻至室溫後，將揮發物真空除去並將殘餘物與甲苯共沸，以給出呈灰白色固體的粗製4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)丁酸，將其不經純化即用於下一步驟。*m/z* (ESI): 636.0 $(M+H)^+$。

【1145】步驟6. (15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-3,7,9,11,16,21-六氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,25,27-八烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。向4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基)丁酸（75 mg，0.12 mmol）在DCM（100 mL）、THF（20 mL）和*N*,*N*-二甲基乙醯胺（2 mL）的混合溶劑中的攪拌懸浮液/溶液中添加過量的HATU，隨後添加TEA（3 mL，22 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌0.5 h。將揮發物除去並將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用DCM中的0-20%（20% MeOH/DCM，含1% TEA）洗脫），隨後藉由反相HPLC純化，以提供呈淡黃色固體的(15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-3,7,9,11,16,21-六氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,25,27-八烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（24 mg，0.039 mmol，33%產率）。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, *J*=7.5 Hz), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 1H), 5.81 (br d, 1H, *J*=14.0 Hz), 5.5-5.7 (m, 1H), 5.07 (br d, 1H, *J*=12.3 Hz), 4.7-4.7 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 1H), 3.8-4.1 (m, 3H), 3.62 (d,

1H, *J*=14.0 Hz), 3.47 (dt, 1H, *J*=5.7, 10.7 Hz), 3.1-3.3 (m, 3H), 2.93 (br t, 2H, *J*=6.6 Hz), 2.5-2.8 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 3H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.6-2.0 (m, 9H), 1.30 (s, 3H), 0.87 (br d, 1H, *J*=3.3 Hz)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ -139.32 (br s, 1F), -174.12 (s, 1F)。m/z (ESI): 618.0 (M+H)+。

【1146】(15*R*)-22,31-二氟-27-羥基-8,15-二甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（實例 14）。



【1147】步驟 1. (*R*)-(1-(7-氯-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯。將 4-胺基-6-氯-5-氟菸醯胺（0.10 g，0.53 mmol）懸浮於乙酸酐（1.0 mL）中，添加原乙酸三乙酯（1.9 mL，10.6 mmol）並將混合物在微波反應器中在 135°C 攪拌 10 h。冷卻至室溫後，將混合物藉由反相 HPLC 純化，以提供 7-氯-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮（33 mg，0.15 mmol，29%產率），將其重懸於 MeCN（1.0 mL）中並添加 DIPEA（0.1 mL，0.58 mmol）。將反應混合物冷卻至 0°C，滴加三氯氧磷（0.05 mL，0.48 mmol），並將混合物加熱至 80°C 持續 1 h。將揮發物真空除去，將殘餘物與甲苯共蒸發並重懸於 MeCN（1.0 mL）中。添加 DIPEA（0.1 mL，0.58 mmol）和 *N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶

-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（0.11 g，0.53 mmol）並將混合物在室溫攪拌 1 h。將揮發物真空除去並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-100%（EtOAc：EtOH 3：1 + 2% NEt_3）梯度洗脫）純化，以提供(*R*)-(1-(7-氯-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（50 mg，0.12 mmol，23%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 410.0。

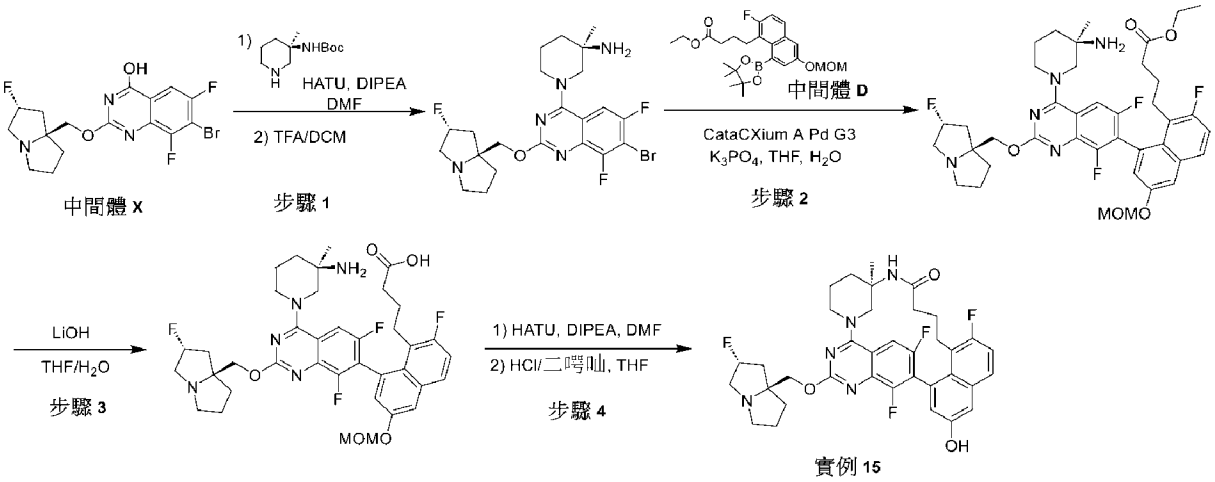
【1148】 步驟 2. (*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯 將(*R*)-(1-(7-氯-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（50 mg，0.12 mmol）溶解於 DCM（1 mL）中並添加 TFA（0.3 mL）。將混合物在室溫攪拌 3 h，添加飽和 $NaHCO_3$（20 mL）並將水相用 DCM 萃取（2x20 mL）。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並將揮發物真空除去。將所得的(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-胺、cataCXium A Pd G3（18 mg，0.024 mmol，西格瑪奧德里奇公司）、磷酸（鉀）（78 mg，0.37 mmol，組合塊公司）和 4-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（82 mg，0.18 mmol，**中間體 D**）溶解於水（0.12 mL）/THF（1.2 mL）中並脫氣 10 分鐘。然後將混合物加熱至 80°C 持續 1.5 h。將揮發物真空除去並將粗材料藉由反相柱層析法（10% - 100% MeCN/H_2O + 0.1% TFA）純化，以產生(*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（70 mg，0.12 mmol，97%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 594.0。

【1149】 步驟 3. (*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸 將(*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（60 mg，0.10 mmol）溶解於水（0.3 mL）/THF（0.8 mL）中並在

40°C 攪拌 3 h。添加 1 M 水性鹽酸（0.5 mL，0.5 mmol）以將溶液的 pH 調節至 3-4。將混合物藉由反相柱層析法純化，以產生(*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸（18 mg，0.03 mmol，32%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 566.0。

【1150】步驟 4. (15*R*)-22,31-二氟-27-羥基-8,15-二甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽。將(*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸（18 mg，0.03 mmol）和 HATU（24 mg，0.06 mmol）溶解於 DMF（8 mL）中並攪拌 10 min。滴加 DIPEA（0.03 mL，0.16 mmol）並將混合物在室溫攪拌 1 h。將反應藉由添加水和飽和 NaCl 水溶液淬滅，並將水相用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將殘餘物藉由反相 HPLC 純化，以提供(13*R*)-28,37-二氟-33-(甲氧基甲氧基)-13,22-二甲基-8-氮雜-2(4,7)-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶雜-1(1,3)-哌啶雜-3(1,8)-萘雜環八藩-7-酮，將其溶解於 THF（1 mL）中並用 4 M HCl/二噁烷（1 mL）處理。將混合物在室溫攪拌 3 h，將揮發物真空除去並將殘餘物藉由反相 HPLC 純化，以提供(15*R*)-22,31-二氟-27-羥基-8,15-二甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（5.5 mg，0.008 mmol，28%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 503.8。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.49 (s, 1 H), 7.72 (dd, *J*=9.0, 5.6 Hz, 1 H), 7.36 (br d, *J*=6.5 Hz, 4 H), 5.94 - 6.05 (m, 1 H), 5.42 (br d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 3.84 (d, *J*=13.8 Hz, 1 H), 2.69 (s, 2 H), 2.59 - 2.86 (m, 1 H), 2.13 - 2.24 (m, 1 H), 2.04 - 2.12 (m, 1 H), 1.84 - 1.98 (m, 5 H), 1.66 - 1.76 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.26 - 1.35 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.09 (br s), -118.15 (s), -141.01 (s)。

【1151】 (15*R*)-3,22,31-三氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-7,9,11,16-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例15）。



【1152】 步驟1. (*R*)-1-(7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-胺。將7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-醇（0.25 g，0.60 mmol，**中間體X**）溶解於DMF（3 mL）中，並添加HATU（0.27 g，0.72 mmol）和DIPEA（0.31 mL，1.79 mmol）。將混合物在室溫攪拌10 min並添加*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（0.19 g，0.90 mmol）。在室溫攪拌4 h後，添加水並將水層用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（EtOAc : EtOH 3 : 1 + 2% NEt_3）梯度洗脫）純化，以提供((*R*)-1-(7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（0.24 g，0.40 mmol，65%產率），將其重新溶解於DCM（5 mL）中並用TFA（2.0 mL）處理。將混合物在室溫攪拌2 h、用飽和$NaHCO_3$溶液中和並用DCM萃取。將揮發物真空除去，以提供(*R*)-1-(7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-

7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-胺(0.20 g，0.39 mmol，65%產率)。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 514.0。

【1153】步驟2：4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯：將4-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯(0.19 g，0.43 mmol，**中間體D**)、(*R*)-1-(7-溴-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啶-3-胺(0.20 g，0.39 mmol)、磷酸鉀(0.25 g，1.17 mmol)和cataCXium A Pd G3(57 mg，0.08 mmol)溶解於水(0.2 mL)/四氫呋喃(2.0 mL)中並脫氣10 min。然後將混合物在80°C攪拌6 h。然後將揮發物真空除去並將殘餘物藉由反相柱層析法純化，以提供4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯(0.11 g，0.15 mmol，38%產率)。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 754.2。

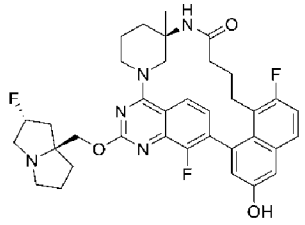
【1154】步驟3：4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸。將4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯(0.11 g，0.15 mmol)溶解於水(0.3 mL)、甲醇(0.3 mL)和四氫呋喃(0.9 mL)中。添加氫氧化鋰一水合物(37 mg，0.88 mmol)。將混合物在40°C攪拌3 h，然後添加1 N鹽酸(0.88 mL，0.88 mmol)並將揮發物真空除去。將混合物藉由反相HPLC純化，以提供4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸(74 mg，0.10 mmol，69%產率)。*m/z*

(ESI): $(M+H)^+$ 726.2。

【1155】 步驟4. (15*R*)-3,22,31-三氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-7,9,11,16-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。將4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-6,8-二氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸（71 mg，0.10 mmol）和HATU（74 mg，0.2 mmol）溶解於DMF（20 mL）中。滴加DIPEA（0.09 mL，0.50 mmol），並將混合物在室溫攪拌90 min。添加水和鹽水並將水相用EtOAc萃取。將合併的有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用DCM中的0-100%（20% MeOH/DCM + 2% NEt_3）梯度洗脫）純化，以提供(13*R*)-26,28,37-三氟-22-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-33-(甲氧基甲氧基)-13-甲基-8-氮雜-2(4,7)-喹唑啉雜-1(1,3)-哌啶雜-3(1,8)-萘雜環八藩-7-酮，將其重新溶解於THF（1 mL）中並用4 M HCl/二噁烷（1 mL）處理。將混合物在室溫攪拌4 h，將揮發物真空除去並將殘餘物藉由反相HPLC純化，以提供(15*R*)-3,22,31-三氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-7,9,11,16-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（12 mg，0.013 mmol，14%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 664.2。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.89 - 7.94 (m, 1 H), 7.69 (dd, *J*=9.0, 5.8 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 7.11 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 5.81 (br d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 5.50 - 5.63 (m, 1 H), 5.04 (br d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 4.59 - 4.70 (m, 2 H), 3.87 (br dd, *J*=16.7, 2.5 Hz, 3 H), 3.57 (d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 3.14 (br d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 2.82 - 2.91 (m, 1 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H), 2.57 - 2.63 (m, 1 H), 2.43 - 2.52 (m, 1 H), 2.34 (br s, 3

H), 1.97 - 2.17 (m, 3 H), 1.74 - 1.89 (m, 3 H), 1.59 - 1.70 (m, 2 H), 1.38 - 1.41 (m, 3 H)。^{19}F NMR (471 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.33 (br s), -119.46 - -119.25 (m), -127.64 - -127.48 (m), -174.36 - -174.18 (m)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例15**的立體化學。

【1156】 **(15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-7,9,11,16-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例16）。**



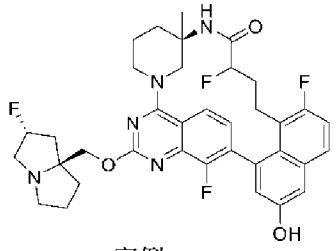
實例 16

【1157】 以與**實例15**類似的方式，在步驟1中使用**中間體Y**和*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺，並在步驟2中使用**中間體D**作為鈴木偶合中的硼酸酯合成標題化合物。

m/z (ESI): (M+H)$^+$ 646.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.08 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=9.0, 5.7 Hz, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.26 (s, 3 H), 7.12 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 5.81 - 5.89 (m, 1 H), 5.48 - 5.65 (m, 1 H), 5.03 - 5.10 (m, 1 H), 4.61 - 4.74 (m, 2 H), 3.86 (br d, *J*=6.0 Hz, 3 H), 3.61 (d, *J*=14.1 Hz, 1 H), 3.40 - 3.49 (m, 1 H), 3.14 - 3.23 (m, 1 H), 2.59 - 2.82 (m, 3 H), 2.30 - 2.44 (m, 4 H), 1.96 - 2.17 (m, 3 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.57 - 1.66 (m, 1 H), 1.37 - 1.41 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.24 (s), -119.39 (br d, *J*=6.9 Hz), -132.06 - -131.84 (m), -174.34 (s)。

【1158】 **(15*R*,18*R*)-18,22,31-三氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]**

吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-7,9,11,16-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮和(15*R*,18*S*)-18,22,31-三氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-7,9,11,16-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（實例17）。



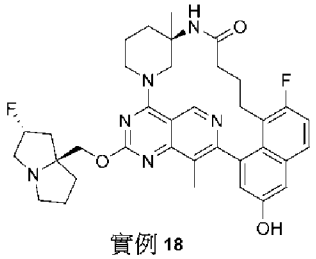
實例 17

【1159】以與**實例15**類似的方式，在步驟1中使用**中間體Y**和*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺，並在步驟2中使用**中間體F**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯合成標題化合物。

m/z (ESI): $(M+H)^+$ 664.2。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.08 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.63 - 7.73 (m, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J*=4.3, 2.6 Hz, 1 H), 5.67 - 5.84 (m, 1 H), 5.48 - 5.65 (m, 1 H), 4.97 - 5.05 (m, 1 H), 4.64 - 4.71 (m, 2 H), 3.87 - 4.01 (m, 2 H), 3.82 - 3.87 (m, 2 H), 3.63 - 3.70 (m, 1 H), 3.39 - 3.62 (m, 2 H), 3.13 - 3.29 (m, 2 H), 2.70 - 2.80 (m, 1 H), 2.51 - 2.69 (m, 5 H), 2.31 - 2.42 (m, 4 H), 2.02 - 2.17 (m, 5 H), 1.41 - 1.44 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.24 (br s, 1 F), -120.09 - -118.59 (m, 1 F), -132.48 - -131.85 (m), -174.61 - -174.13 (m), -182.49 - -182.17 (m), -187.10 - -186.75 (m)。

【1160】**(15*R*)-22-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15,31-二甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),**

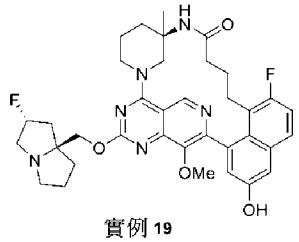
26-十烯-17-酮（實例18）。



實例 18

【1161】 以與**實例3**類似的方式，在步驟1中使用2,4,7-三氯-8-甲基-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（CAS編號：2454396-72-4，藥石公司）和*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺，並在步驟3中使用**中間體D**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯合成標題化合物。*m/z* (ESI): 643.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, *J*=5.7, 8.9 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 5.91 (br d, 1H, *J*=14.4 Hz), 5.5-5.7 (m, 1H), 5.24 (br d, 1H, *J*=12.3 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 3H), 3.67 (d, 1H, *J*=14.0 Hz), 3.47 (dt, 1H, *J*=6.2, 10.6 Hz), 3.17 (br t, 1H, *J*=12.2 Hz), 2.5-2.8 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 3H), 2.0-2.3 (m, 3H), 1.7-2.0 (m, 8H), 1.6-1.6 (m, 1H), 1.2-1.4 (m, 4H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ -117.25 (s), -174.27 (s)。

【1162】 (15*R*)-22-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-31-甲氧基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（實例19）。

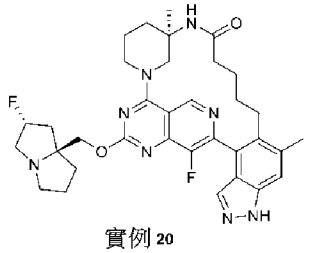


實例 19

【1163】 以與**實例3**類似的方式，在步驟1中使用2,4,7-三氯-8-甲氧基-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（CAS編號：2454491-03-1，藥石公司）和*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]

胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺，並在步驟3中使用**中間體D**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯合成標題化合物。*m/z* (ESI): 659.0 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.37 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, *J*=5.7, 8.9 Hz), 7.36 (dd, 2H, *J*=2.5, 16.1 Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 5.91 (br d, 1H, *J*=14.0 Hz), 5.5-5.7 (m, 1H), 5.18 (br d, 1H, *J*=12.8 Hz), 4.6-4.7 (m, 3H), 3.8-4.0 (m, 3H), 3.68 (d, 1H, *J*=14.0 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.5-2.8 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 3H), 1.7-2.2 (m, 8H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.37 (s, 4H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 377 MHz) δ -118.05 (s), -174.37 (s)。

【1164】(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,17-二甲基-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例20）。

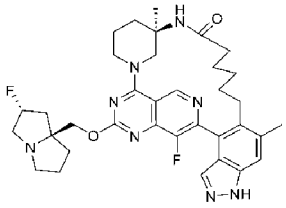


實例 20

【1165】 以與**實例3**類似的方式，在步驟1中使用*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺，並在步驟3中使用**中間體J**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯合成標題化合物。*m/z* (ESI): 631.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.63 - 5.71 (m, 1 H), 5.52 (br s, 1 H), 5.13 (br d, *J*=12.12 Hz, 1 H), 4.66 - 4.78 (m, 2 H), 3.80 - 4.11 (m, 4 H), 3.65 (d, *J*=14.00 Hz, 1 H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 3.14 - 3.23 (m, 1 H), 2.59 - 2.74 (m, 4 H), 2.56 (s, 3 H), 2.33 - 2.52 (m, 5 H), 2.16 - 2.27 (m, 1 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 1.67 - 1.95 (m, 4 H), 1.42 - 1.64 (m, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.28 -

1.35 (m, 1 H), 1.19 (br dd, *J*=15.89, 10.87 Hz, 1 H), 1.03 - 1.11 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.21 (s), -141.35 (s), -174.05 (s)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例20**的立體化學。

【1166】 (18*R*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,18-二甲基-5,6,17,22,24,26,30-七氮雜六環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮（實例21）。

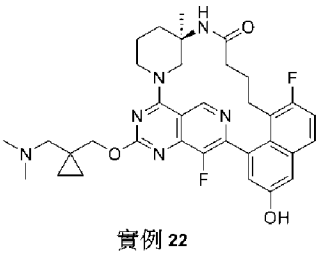


實例 21

【1167】 以與**實例1**類似的方式，在步驟1中使用*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺，在步驟2中使用**中間體I**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯合成標題化合物。*m/z* (ESI): 645.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.20 - 9.38 (m, 1 H), 7.61 - 7.76 (m, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.31 - 7.33 (m, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.13 - 7.16 (m, 1 H), 5.82 - 5.92 (m, 1 H), 5.53 - 5.72 (m, 1 H), 5.03 - 5.17 (m, 2 H), 4.60 - 4.75 (m, 1 H), 3.85 - 4.16 (m, 3 H), 3.62 - 3.73 (m, 1 H), 3.42 - 3.56 (m, 1 H), 3.11 - 3.25 (m, 1 H), 2.61 - 2.76 (m, 3 H), 2.29 - 2.51 (m, 4 H), 2.04 - 2.27 (m, 2 H), 1.67 - 1.99 (m, 5 H), 1.54 - 1.67 (m, 2 H), 1.34 - 1.52 (m, 4 H), 1.08 - 1.31 (m, 1 H), 0.68 - 0.97 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.18 (br s), -139.11 (s), -173.96 (s)。

【1168】 (15*R*)-8-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-22,31-二氟-27-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三

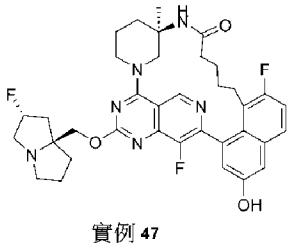
十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例22）。



實例 22

【1169】 以與**實例3**類似的方式，在步驟1中使用*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺和(1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基)甲醇（CAS編號39943-41-4，先進化工公司），並在步驟3中使用**中間體D**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯合成標題化合物。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 616.9。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.31 (s, 1 H), 7.70 (dd, *J*=8.9, 5.8 Hz, 1 H), 7.31 - 7.33 (m, 2 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 5.85 - 5.92 (m, 1 H), 5.03 - 5.09 (m, 1 H), 4.37 - 4.50 (m, 2 H), 3.67 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 3.36 - 3.40 (m, 1 H), 3.24 - 3.29 (m, 1 H), 3.14 - 3.22 (m, 1 H), 2.96 (s, 6 H), 2.65 - 2.76 (m, 1 H), 2.21 - 2.31 (m, 1 H), 1.99 - 2.09 (m, 2 H), 1.78 - 1.91 (m, 3 H), 1.59 - 1.74 (m, 2 H), 1.38 (s, 3 H), 1.19 - 1.30 (m, 1 H), 0.88 - 1.00 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.15 (s), -118.99 - -118.71 (m), -141.86 - -141.83 (m)。

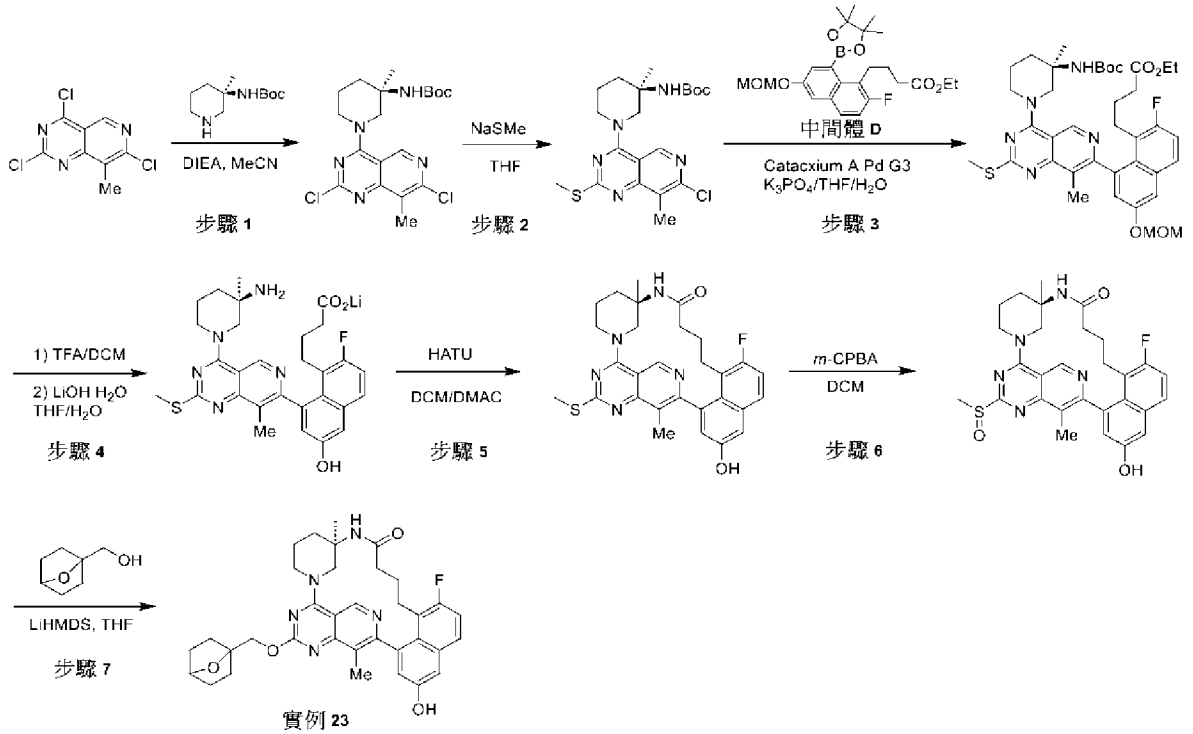
【1170】 **(15*R*)-23,32-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[20.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~26,30~]三十二-1(30),2(32),3,5,7,9,22,24,26,28-十烯-17-酮（實例47）。**



實例 47

【1171】 以與**實例15**類似的方式，在步驟2中使用**中間體CC**作為硼酸合成標題化合物。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 661.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.89 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 7.75 (dd, *J* = 6.0, 9.1 Hz, 1 H), 7.20 - 7.39 (m, 3 H), 7.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 5.52 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 5.13 - 5.41 (m, 1 H), 4.78 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.11 - 4.18 (m, 1 H), 4.04 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.52 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 3.00 - 3.15 (m, 4 H), 2.78 - 2.89 (m, 1 H), 2.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 2.08 - 2.18 (m, 2 H), 2.98 - 2.07 (m, 2 H), 1.81 - 1.89 (m, 2 H), 1.75 - 1.81 (m, 2 H), 1.64 - 1.73 (m, 2 H), 1.52 - 1.59 (m, 1 H), 1.40 - 1.49 (m, 1 H), 1.31 - 1.37 (m, 1 H), 1.30 (s, 3 H), 1.19 - 1.27 (m, 1 H), 0.90 -1.05 (m, 1 H), 0.68 - 0.82 (m, 1 H)。

【1172】 **(15*R*)-22-氟-27-羥基-15,31-二甲基-8-((1*r*,4*r*)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-1-基甲氧基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（實例23）**



【1173】 **步驟 1. (*R*)-(1-(2,7-二氯-8-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯。**向 2,4,7-三氯-8-甲基-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（3.00 g，

12.1 mmol，藥石公司）和 DIEA（8.4 mL，48.3 mmol）在乙腈（40 mL）中的冰冷的攪拌溶液中一次性添加 *N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（2.59 g，12.1 mmol，藥石公司）。將反應在 0°C 攪拌 20 min。將揮發物真空除去並將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 MeOH/DCM 洗脫）純化，以給出呈灰白色固體的(*R*)-(1-(2,7-二氯-8-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（4.50 g，10 mmol，87%產率）。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 8.94 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.70 (br d, 1H, *J*=13.4 Hz), 4.29 (br d, 1H, *J*=12.8 Hz), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.35 (d, 1H, *J*=13.4 Hz), 2.64 (s, 3H), 2.46 (br d, 1H, *J*=13.6 Hz), 1.8-2.0 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 1H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

【1174】 **步驟2. (*R*)-(1-(7-氯-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯。**向(*R*)-(1-(2,7-二氯-8-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（1.80 g，4.22 mmol）在THF（12 mL）中的攪拌溶液中一次性添加甲硫醇鈉（0.39 g，5.49 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌20 h。將揮發物真空除去並將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用EtOAc/庚烷洗脫）純化，以給出幾乎定量產率的呈灰白色固體的(*R*)-(1-(7-氯-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯。*m/z* (ESI): 438.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ 8.83 (s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 4.53 (br d, 1H, *J*=13.4 Hz), 4.20 (br d, 1H, *J*=12.8 Hz), 3.58 (ddd, 1H, *J*=3.1, 11.3, 12.9 Hz), 3.20 (d, 1H, *J*=13.6 Hz), 2.5-2.6 (m, 7H), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.48 (dt, 1H, *J*=4.1, 12.9 Hz), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

【1175】 **步驟3. (*R*)-4-(8-(4-(3-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯。**向20-mL微波反應容器中裝入(*R*)-(1-(7-氯-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（0.65 g，1.48 mmol）、4-(2-

氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.73 g，1.63 mmol，**中間體D**）、cataCXium A Pd G3（0.22 g，0.30 mmol）和磷酸三鉀（0.95 g，4.45 mmol），隨後裝入THF（15 mL）和水（1.5 mL）。將所得混合物用氮氣吹掃10 min，然後密封並在微波下在80°C輻照2.5 h。將揮發物除去並將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用EtOAc/庚烷洗脫）純化，以給出呈紅色油狀物的(*R*)-4-(8-(4-(3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.82 g，1.14 mmol，77%產率）。*m/z* (ESI): 722.0 $(M+H)^+$。

【1176】步驟4. (*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-氟-6-羥基萘-1-基)丁酸。向(*R*)-4-(8-(4-(3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（1.64 g，2.27 mmol）在DCM（15 mL）中的攪拌溶液中添加氯化氫（二噁烷中的4 N溶液，5.7 mL，22.8 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌1 h。將揮發物真空除去，以給出粗製(*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-羥基萘-1-基)丁酸乙基酯作為HCl鹽。*m/z* (ESI): 577.8 $(M+H)^+$。

【1177】將（1.31 g，2.27 mmol）（HCl鹽，假定最後一步中的定量產率）和氫氧化鋰一水合物（0.48 g，11.4 mmol）在THF（30 mL）和水（20 mL）中的混合物在室溫攪拌16 h。將THF真空除去並將殘餘物凍乾，以給出呈灰白色固體的粗製(*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-羥基萘-1-基)丁酸。*m/z* (ESI): 550.0 $(M+H)^+$。

【1178】步驟5. (15*R*)-22-氟-27-羥基-15,31-二甲基-8-(甲硫基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮。向(*R*)-4-(8-(4-(3-胺基-3-甲基哌啶

-1-基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟-6-羥基萘-1-基)丁酸（0.64 g，1.16 mmol）在DCM（200 mL）、*N*,*N*-二甲基乙醯胺（4 mL）和DMF（2 mL）中的攪拌混合物中添加HATU（0.70 g，1.86 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌4 h。添加二甲胺（2.0 M在THF中，3.8 mL，7.6 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌5 h。將揮發物除去並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用MeOH/DCM洗脫），隨後藉由製備型反相HPLC純化，以提供凍乾後呈灰白色固體的(15*R*)-22-氟-27-羥基-15,31-二甲基-8-(甲硫基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（0.19 g，0.37 mmol，32%產率）作為TFA鹽。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.54 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, *J*=5.6, 9.0 Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.3-7.3 (m, 2H), 5.82 (br d, 1H, *J*=13.8 Hz), 5.29 (br d, 1H, *J*=11.7 Hz), 3.67 (d, 1H, *J*=14.2 Hz), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.6-2.0 (m, 9H), 1.35 (s, 3H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ -117.14 (s, 1F)。*m/z* (ESI): 532.0 $(M+H)^+$。

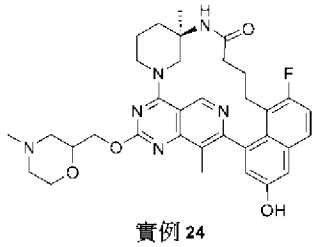
【1179】步驟6. (15R)-22-氟-27-羥基-15,31-二甲基-8-(甲基亞磺醯基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮。向(15*R*)-22-氟-27-羥基-15,31-二甲基-8-(甲硫基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（32 mg，0.06 mmol）在DCM（3 mL）中的冰冷的攪拌溶液中一次性添加3-氯過氧苯甲酸（14 mg，0.06 mmol）。將所得混合物在0°C攪拌1.5 h。將粗混合物藉由柱層析法（用MeOH/DCM洗脫）純化，以給出呈白色固體的粗製(15*R*)-22-氟-27-羥基-15,31-二甲基-8-(甲基亞磺醯基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（23 mg），其被相應的碸污染。*m/z*

(ESI): 548.0 $(M+H)^+$。

【1180】步驟7. (15*R*)-22-氟-27-羥基-15,31-二甲基-8-((1*r*,4r)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-1-基甲氧基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮。在氮氣下，向(7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-1-基)甲醇（23 μL，0.18 mmol，愛尼米公司）在THF（3 mL）中的冰冷的攪拌溶液中添加1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷鋰鹽（THF中的1 M溶液，0.18 mL，0.18 mmol）。將所得混合物在0°C攪拌10 min，然後添加不純的(15*R*)-22-氟-27-羥基-15,31-二甲基-8-(甲基亞磺醯基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（20 mg，0.037 mmol）在THF（3 mL）中的溶液。將所得混合物在0°C攪拌30 min。將粗混合物藉由柱層析法（用MeOH/DCM洗脫）純化，以給出粗產物，將其藉由反相HPLC純化，以提供呈白色固體的(15*R*)-22-氟-27-羥基-15,31-二甲基-8-((1r,4r)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-1-基甲氧基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（12 mg，0.02 mmol，54%產率）。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.53 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, *J*=5.6, 9.0 Hz), 7.4-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 2H), 5.86 (br d, 1H, *J*=14.0 Hz), 5.24 (br d, 1H, *J*=12.1 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.58 (t, 1H, *J*=4.9 Hz), 3.67 (d, 1H, *J*=14.2 Hz), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 1.9-2.2 (m, 3H), 1.6-1.9 (m, 16H), 1.36 (s, 3H), 1.2-1.3 (m, 1H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ -117.22 (s)。*m/z* (ESI): 612.0 $(M+H)^+$。

【1181】(15*R*)-22-氟-27-羥基-15,31-二甲基-8-(((2*R*)-4-甲基-2-味啉基)甲氧基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮和(15*R*)-22-氟-27-羥基-15,31-二甲基-8-(((2*S*)-4-甲基-2-味啉基)甲氧基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環

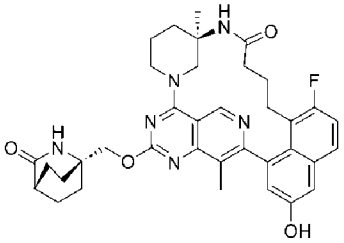
[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（實例 24）。



實例 24

【1182】 以與**實例3**類似的方式，在步驟1中使用*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺和4-甲基-2-味啉甲醇（CAS編號：40987-46-0，安貝德公司），並在步驟3中使用**中間體D**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯合成標題化合物。*m/z* (ESI): 615.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.59 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, *J*=5.6, 9.1 Hz), 7.40 (d, 2H, *J*=2.5 Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 5.86 (br d, 1H, *J*=14.3 Hz), 5.21 (br d, 1H, *J*=12.4 Hz), 4.5-4.7 (m, 2H), 4.1-4.3 (m, 2H), 3.87 (br t, 1H, *J*=12.4 Hz), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 7H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.2-1.3 (m, 1H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ -117.16 (br s)。

【1183】 (15*R*)-22-氟-27-羥基-15,31-二甲基-8-(((1s,4s)-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-1-基)甲氧基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（實例 25）。

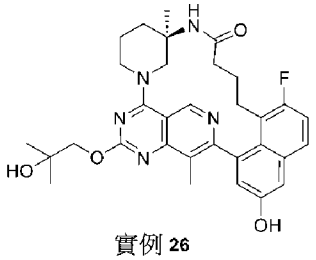


實例 25

【1184】 以與**實例3**類似的方式，在步驟1中使用*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]

胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1169762-18-8，藥石公司）作為胺和1-(羥基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-酮（CAS編號：1334412-35-9，安貝德公司），並在步驟3中使用**中間體D**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯合成標題化合物。*m/z* (ESI): 639.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.59 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, *J*=5.7, 9.0 Hz), 7.4-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 2H), 5.87 (br d, 1H, *J*=14.7 Hz), 5.25 (br d, 1H, *J*=13.1 Hz), 4.5-4.6 (m, 3H), 3.68 (d, 1H, *J*=14.1 Hz), 3.2-3.2 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.49 (br s, 1H), 2.0-2.2 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.8-1.9 (m, 11H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.2-1.4 (m, 6H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 377 MHz) δ -117.03 (s)。

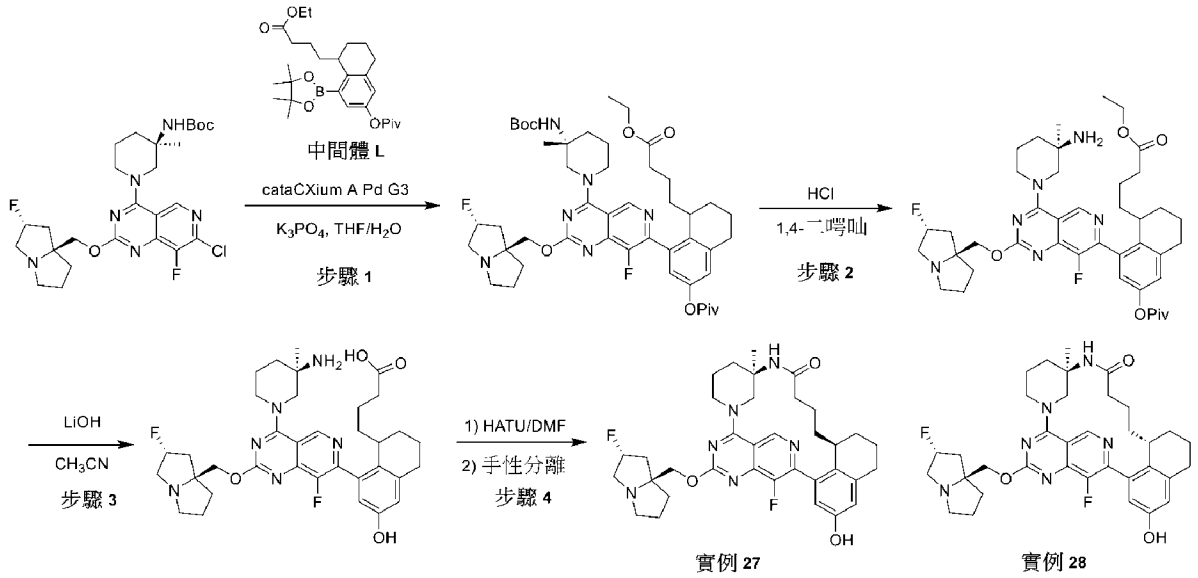
【1185】(15*R*)-22-氟-27-羥基-8-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-15,31-二甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（實例 26）。



實例 26

【1186】以與**實例3**類似的方式，在步驟1中使用*N*-[(3*R*)-3-甲基哌啶-3-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：558-43-0，藥石公司）作為胺和2-甲基丙烷-1,2-二醇（CAS編號：1334412-35-9，安貝德公司），並在步驟3中使用**中間體D**作為鈴木偶合反應中的硼酸酯合成標題化合物。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, *J*=5.6, 9.1 Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 5.85 (br d, 1H, *J*=14.1 Hz), 5.24 (br d, 1H, *J*=12.0 Hz), 4.3-4.4 (m, 2H), 3.68 (d, 1H, *J*=14.3 Hz), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.0-2.3 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.8-1.9 (m, 3H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.2-1.4 (m, 9H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ -117.17 (s, 1F)。*m/z* (ESI): 574.0 $(M+H)^+$。

【1187】**(15*R*,21*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,25,27-八烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（實例27）**和**(15*R*,21*S*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,25,27-八烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（實例28）。**



【1188】**步驟1. 4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-(新戊醯基氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯**。向20-mL小瓶中添加在四氫呋喃（2.0 mL）和水（0.2 mL）中的((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（0.19 g，0.34 mmol）、4-(6-(新戊醯基氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯（0.16 g，0.34 mmol，**中間體L**）、磷酸鉀（0.21 g，1.10 mmol）和cataCXium A Pd G3（25 mg，0.034 mmol）。將反應混合物在75°C攪拌3 h、冷卻至室溫並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法

（用庚烷中的0-100%（3 : 1 EtOAc/EtOH，含1% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(新戊醯基氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯（0.20 g，0.23 mmol，69%產率）。*m/z* (ESI): 862.9 $(M+H)^+$。

【1189】 **步驟2. 4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(新戊醯基氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯。**向50-mL圓底燒瓶中添加在1,4-二噁烷（1.2 mL）中的4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(新戊醯基氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯（0.20 g，0.23 mmol）。添加在1,4-二噁烷中的HCl（4 M，1.1 mL，4.4 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌3 h。將混合物用飽和$NaHCO_3$溶液稀釋並用EtOAc萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並真空濃縮，以給出呈灰白色固體的粗製4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(新戊醯基氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯。*m/z* (ESI): 763.0 $(M+H)^+$。

【1190】 **步驟3. 4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸二鹽酸鹽。**向20-mL小瓶中添加在乙腈（0.9 mL）和水（0.3 mL）中的4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(新戊醯基氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸乙基酯（90 mg，0.12 mmol）和氫氧化鋰（14 mg，0.59 mmol）。將反應混合物在40°C攪拌2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸（34 μL，0.59 mmol）

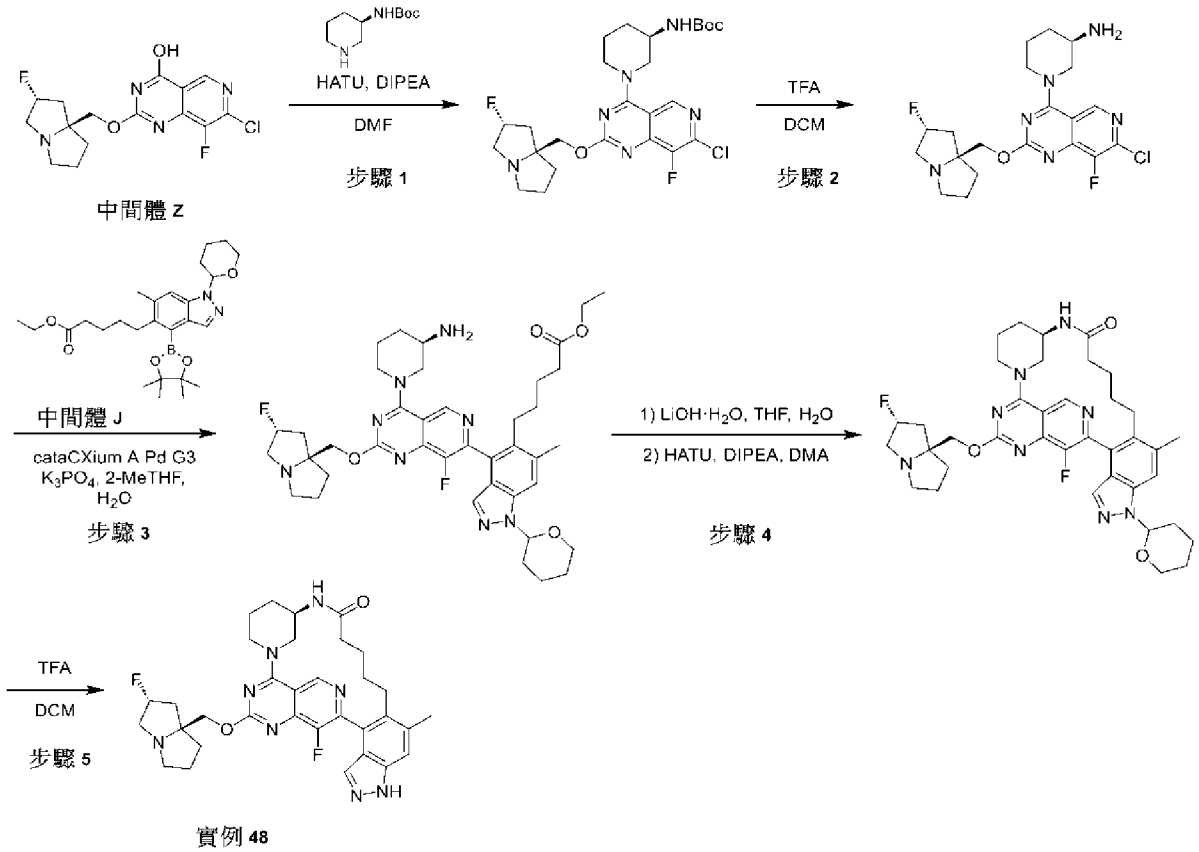
淬滅並濃縮。將粗材料藉由反相柱層析法純化，然後用1 N HCl處理並凍乾，以給出呈黃色固體的4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸二鹽酸鹽（60 mg，0.083 mmol，70%產率）。*m/z* (ESI): 651.0 $(M+H)^+$。

【1191】步驟4. (15*R*,21*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,25,27-八烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（實例27）和**(15*R*,21*S*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,25,27-八烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽。**將4-(8-(4-((*R*)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)丁酸鹽酸鹽（53 mg，0.077 mmol）溶解於DMF（22 mL）中並添加HATU（44 mg，0.12 mmol）。將反應混合物攪拌10 min，然後滴加DIPEA（0.51 mL，0.54 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌1 h，然後用1 mL MeOH中的2 M氨處理並攪拌1 h。添加水和飽和水性NaCl並將水相用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以給出(15*R*,21*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,25,27-八烯-17-酮2,2,2-三氟乙酸鹽（12 mg，**實例27**）作為第一洗脫峰。*m/z* (ESI): 633.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.24 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.85 - 6.90 (m, 1 H), 6.65 - 6.69 (m, 1 H), 5.73 - 5.84 (m, 1 H), 5.51 - 5.68 (m, 1 H), 5.07 - 5.21 (m, 1 H), 4.58 - 4.77 (m, 3 H), 3.79 - 4.15 (m, 4 H), 3.56 - 3.68 (m, 1 H), 3.40 - 3.53 (m, 1 H), 3.05 -

3.20 (m, 1 H), 2.72 - 2.82 (m, 3 H), 2.54 - 2.68 (m, 2 H), 2.31 - 2.51 (m, 4 H), 2.13 - 2.25 (m, 1 H), 1.94 - 2.06 (m, 1 H), 1.61 - 1.92 (m, 8 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H), 1.20 - 1.42 (m, 4 H)。

【1192】還分離出(15*R*,21*S*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,25,27-八烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（15 mg，**實例28**）作為第二洗脫峰。*m/z* (ESI): 633.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.14 - 9.21 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.73 - 6.79 (m, 1 H), 6.65 - 6.71 (m, 1 H), 5.50 - 5.68 (m, 2 H), 4.96 - 5.06 (m, 1 H), 4.60 - 4.74 (m, 3 H), 3.79 - 4.02 (m, 4 H), 3.57 - 3.68 (m, 1 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 3.13 - 3.30 (m, 1 H),2.71 - 2.86 (m, 3 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 2.32 - 2.50 (m, 4 H), 1.97 - 2.28 (m, 4 H), 1.62 - 1.96 (m, 8 H), 1.36 (s, 4 H)。

【1193】(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（實例48）



實例 48

【1194】步驟 1. ((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯。向圓底燒瓶中裝入HATU（3.20 g，8.41 mmol）、7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（2.00 g，5.61 mmol，**中間體Z**）和DIPEA（4.9 mL，28 mmol）。將內容物溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺（28 mL）中並在室溫攪拌10 min。添加(*R*)-3-Boc-胺基哌啶（1.35 g，6.73 mmol）並將混合物在室溫攪拌過夜。將反應用EtOAc稀釋並用水洗滌。將有機層分離並用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥並濃縮。將混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% 3：1 EtOAc：EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以產生((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（2.40 g，4.50 mmol，79%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 539.0。

【1195】步驟 2. (*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-

7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-胺。在 0°C 向((*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（2.40 g，4.50 mmol）在 DCM（14 mL）中的溶液中添加 TFA（4.0 mL，53 mmol），並將混合物在室溫攪拌 4 h。添加 $NaHCO_3$ 的飽和溶液以中和溶液，並將水層用 DCM 萃取兩次。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾，並將揮發物真空除去，以產生呈微黃色泡沫的(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-胺（0.83 g，1.90 mmol，42%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 439.0。

【1196】 步驟3. 5-(4-(4-((*R*)-3-胺基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯。向小瓶中裝入(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-胺（0.61 g，1.40 mmol）、磷酸鉀（0.89 mg，4.10 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.20 g，0.28 mmol）、5-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（0.85 g，1.80 mmol，**中間體J**）。添加水（0.6 mL）和2-甲基四氫呋喃（6.5 mL）並將反應混合物加熱至80°C持續3 h。將揮發物真空除去並將粗材料藉由反相柱層析法（10%-100% MeCN/H_2O + 0.1% TFA）純化。將含有產物的級分用水性碳酸氫鈉中和、用DCM萃取，以得到5-(4-(4-((*R*)-3-胺基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（0.66 g，0.88 mmol，63%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 747.2。

【1197】 步驟4. (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-(*N*-四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九

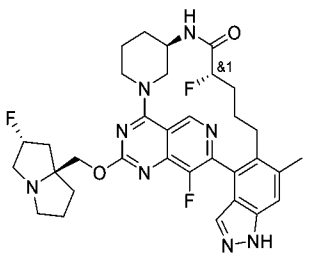
烯-15-酮。向40 mL小瓶中裝入在四氫呋喃（3.5 mL）和水（3.5 mL）中的5-(4-(4-((*R*)-3-胺基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（0.66 g，0.88 mmol）。然後添加氫氧化鋰一水合物（74 mg，1.8 mmol），並將混合物加熱至45°C持續90 min。完成後，將反應冷卻至室溫並藉由滴加2 M鹽酸（0.9 mL，1.8 mmol）淬滅。將揮發物真空除去並將粗材料藉由反相柱層析法（10%-100% MeCN/H_2O + 0.1%甲酸）純化。將所需級分濃縮並與甲苯共沸三次，以得到呈淡黃色固體的5-(4-(4-((*R*)-3-胺基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸（0.42 g，0.59 mmol，67%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 719.2。

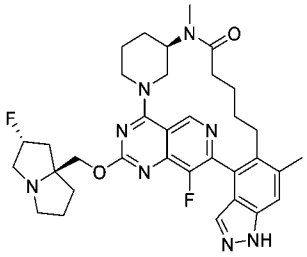
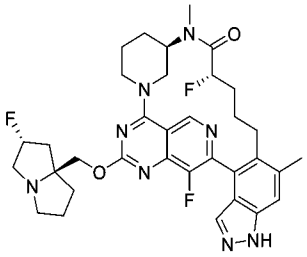
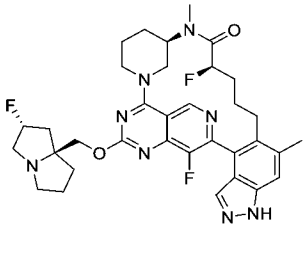
【1198】向 5-(4-(4-((*R*)-3-胺基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸（0.42 g，0.59 mmol）在 DMA（125 mL）中的溶液中添加 HATU（0.33 g，0.88 mmol）。將混合物攪拌 5 min，然後滴加 DIPEA（0.41 mL，2.3 mmol）。將混合物在室溫攪拌 90 min，然後添加水和鹽水。將水層用 EtOAc 萃取，並將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將混合物藉由反相柱層析法（10%-90% MeCN/H_2O + 0.1% TFA）純化，以產生(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-(*N*-四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（91 mg，0.13 mmol，22%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 701.2。

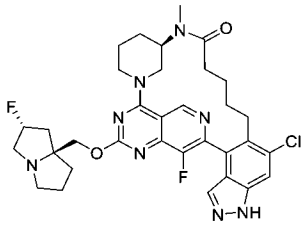
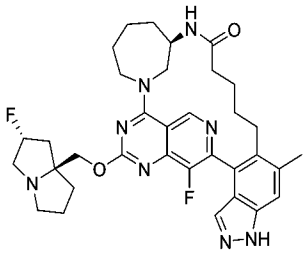
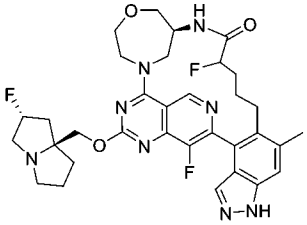
【1199】步驟 5. (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環

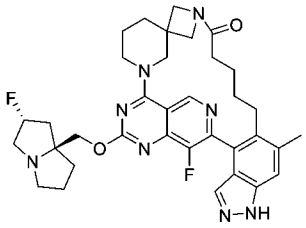
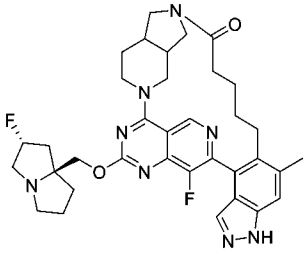
[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽。向(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-(*N*-四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（30 mg，0.043 mmol）在 DCM（0.5 mL）中的溶液中添加 TFA（0.1 mL，1.3 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 2 h，然後在 0°C 用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層濃縮並將粗產物藉由反相製備型 HPLC 純化，以提供呈白色粉末的(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（5.6 mg，7.7 μmol，18%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 617.2。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.19 - 9.27 (m, 1 H), 7.72 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.50 - 7.60 (m, 1 H), 5.52 - 5.74 (m, 1 H), 5.05 - 5.23 (m, 2 H), 4.57 - 4.71 (m, 2 H), 3.98 - 4.15 (m, 1 H), 3.91 (br s, 4 H), 3.45 - 3.54 (m, 1 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 2.63 - 2.85 (m, 2 H), 2.56 (s, 8 H), 1.94 - 2.24 (m, 5 H), 1.57 - 1.81 (m, 4 H), 0.85 - 1.54 (m, 7 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -78.51 - -76.05 (m), -142.98 - -141.85 (m), -174.04 - -173.96 (m)。

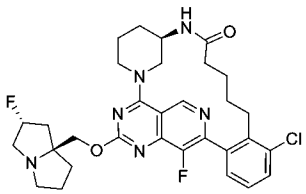
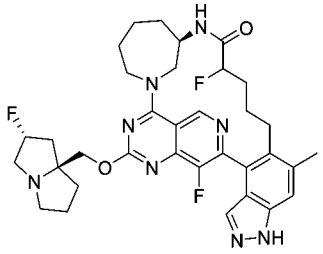
[表8]：另外的實例49至59、159至161和267至269。以與實例48類似的方式製備。

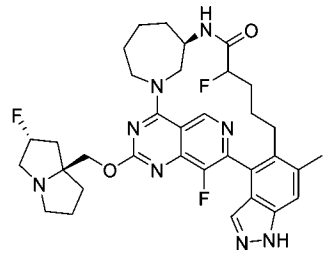
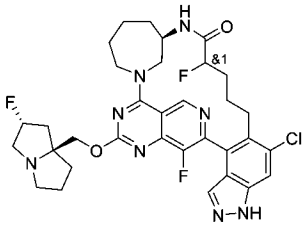
實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
49	 (17*R*)-14,30-二氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟3. 中間體 DD**	

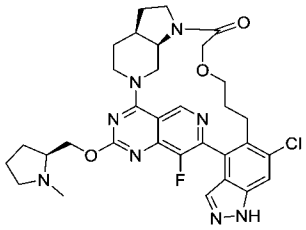
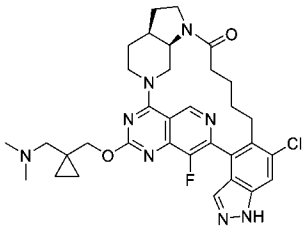
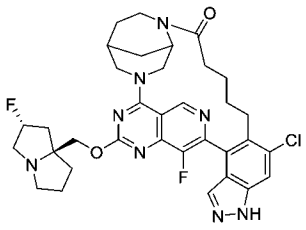
實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
	咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮			
50	 (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,16-二甲基-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1.** (*R*)-甲基(哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：309962-67-2，組合塊公司）	在**步驟 5** 中將反應加熱至 30°C。
51	 (14*S*,17*R*)-14,30-二氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,16-二甲基-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮		**步驟1.** (*R*)-甲基(哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：309962-67-2，組合塊公司） **步驟3：中間體 DD**	在**步驟 5** 後藉由 SFC 進行手性分離。詳情包括以下。
52			**步驟1.** (*R*)-甲基(哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：	在**步驟 5** 後藉由 SFC 進行手性分離。詳情包

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
	(14*R*,17*R*)-14,30-二氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,16-二甲基-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮		309962-67-2，組合塊公司） **步驟3：中間體DD**	括以下。
53	 (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-甲基-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	N/A	**步驟1.** (*R*)-甲基(哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：309962-67-2，組合塊公司） **步驟3：中間體P**	
54	 (26*R*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	游離鹼	**步驟2. 中間體FF**	**步驟1：**未進行。
55		雙(2,2,2-三氟乙	**步驟1. 中間體Z**，*N*-[(6*S*)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-	**步驟 4 (2)：**((1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
	(23*R*,26*S*)-23,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-28-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮和(23*S*,26*S*)-23,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-28-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	酸鹽)	基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：2306247-11-8，金藥科技有限責任公司）。**步驟3. 中間體DD**	唑-1-基)氧基)三(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽(v)（CAS：56602-33-6，安貝德公司）代替HATU
56	 32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-甲基-3,13,14,19,23,25,27-七氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-4-酮	游離鹼	**步驟2. 中間體GG**	**步驟1**：未進行。
57	 (18*R*,19*R*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,16,22,24,26,30-七氮雜七環	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟 2. 中間體HH**	**步驟1**：未進行。

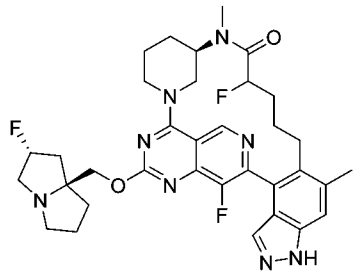
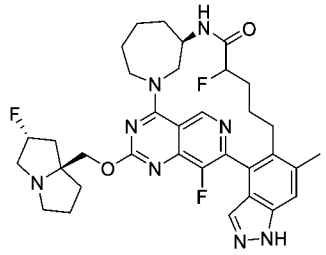
實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
	[25.3.1.1~16,19~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-15-酮和(18*S*,19*S*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,16,22,24,26,30-七氮雜七環[25.3.1.1~16,19~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-15-酮			
59	 (23*R*)-15-氯-28-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,22-五氮雜五環[21.3.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,16~]二十八-2,4,6,8,10(28),11,13,15-八烯-21-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟3. 中間體II**	**步驟 5.**未進行
159	 (26*R*)-23,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮 異構物1		**步驟1.** 六亞甲基亞胺（**CAS編號：111-49-9，西格瑪奧德里奇公司**） **步驟3. 中間體DD**	在**步驟 5** 後藉由 SFC 進行手性分離。詳情包括以下。

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
160	 (26*R*)-23,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮 異構物2		**步驟1.** 六亞甲基亞胺（**CAS編號：111-49-9，西格瑪奧德里奇公司**） **步驟3. 中間體DD**	在**步驟 5** 後藉由 SFC 進行手性分離。詳情包括以下。
161	 (23*R*,26*R*)-18-氯-23,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮和(23*S*,26*R*)-18-氯-23,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟1.** 六亞甲基亞胺（CAS編號：111-49-9，西格瑪奧德里奇公司） **步驟3. 中間體UUUU**	

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
267	 (29*S*,33*R*)-18-氯-34-氟-4-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-23-氧雜-1,3,5,9,14,15,26-七氮雜七環[24.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~29,33~]三十四-2,4,6(34),7,9,11,13,16,18-九烯-25-酮	三氟乙酸鹽	**步驟1. 中間體CV**和(*3aS*,*7aR*)-八氫-*1H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：949559-11-9，藥石公司）	
268	 (28*S*,32*R*)-18-氯-4-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-33-氟-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3：中間體CW**和**中間體LL**	
269	 (19*R*,21*S*)-9-氯-32-氟-26-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,16,23,25,27,31-七氮雜七環[26.3.1.1~19,23~.0~2,10~.0~3,7~.0~16,21~.0~24,29~]三十三-1(32),2,4,7,9,24,26,28,30-九烯-15-酮、(19*S*,21*R*)-9-氯-32-氟-26-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟3：中間體CX**和**中間體LL**	

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
	氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,16,23,25,27,31-七氮雜七環[26.3.1.1~19,23~.0~2,10~.0~3,7~.0~16,21~.0~24,29~]三十三-1(32),2,4,7,9,24,26,28,30-九烯-15-酮			

[表9].手性SFC分離的條件。

分離	SFC條件	峰與實例編號
	柱：ChiralPak IC（2 x 25 cm，5 µm） 流動相：70% 1 : 1 ACN : MeOH，含0.2% TEA 流速：80 mL/min。 產率：使用90 mg樣本以生成16.6 mg峰1（ee為99%）和37.8 mg峰2（ee為95%）。	峰1： **實例51** 峰2： **實例52**
	柱：(*S*,*S*) Whelk-0（2 x 15 cm，5 µm） 流動相：50% MeOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用50 mg樣本以生成23 mg峰1（ee為99%）和20 mg峰2（ee為99%）。	峰1： **實例159** 峰2： **實例160**

[表10].實例49至59、159至161和267至269的分析數據。

實例編號	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR和^{19}F NMR
49	635.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.17 - 9.28 (m, 1 H), 7.74 - 7.96 (m, 1 H), 7.49 - 7.63 (m, 2 H), 5.53 - 5.72 (m, 1 H), 5.10 - 5.27 (m, 2 H), 4.52 - 4.76 (m, 3 H), 4.09 (dt, *J*=13.8, 3.6 Hz, 1 H), 3.84 - 4.05 (m, 5 H), 3.43 - 3.57 (m, 1 H), 3.22 - 3.31 (m, 1 H), 2.72 - 2.91 (m, 2 H), 2.32 - 2.70 (m, 9

實例編號	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR和^{19}F NMR
		H), 2.07 - 2.24 (m, 3 H), 1.72 - 1.92 (m, 3 H), 0.78 - 1.67 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.35 (s), -142.64 - -141.83 (m), -174.14 - -173.79 (m), -186.10 - -185.54 (m), -186.91 - -186.35 (m)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例 49**的立體化學。
50	631.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.39 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.51 - 5.72 (m, 1 H), 5.21 (br d, *J*=14.2 Hz, 1 H), 4.94 (br d, *J*=13.4 Hz, 2 H), 4.67 - 4.78 (m, 3 H), 4.18 (br s, 1 H), 4.03 - 4.24 (m, 1 H), 3.84 - 4.01 (m, 3 H), 3.44 --3.55 (m, 1 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 2.97 - 3.27 (m, 1 H), 2.92 (s, 1 H), 2.60 - 2.83 (m, 3 H), 2.34 - 2.60 (m, 9 H), 2.13 - 2.27 (m, 2 H), 1.91 - 2.11 (m, 2 H), 1.82 (br d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 1.67 - 1.76 (m, 1 H), 1.58 (br s, 1 H), 1.38 - 1.53 (m, 2 H), 1.23 (br d, *J*=7.9 Hz, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.56 - -76.95 (m), -140.63 (s), -142.60 (s), -174.78 - -173.58 (m)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例 50**的立體化學。
51	649.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.04 - 9.27 (m, 1 H), 7.71 - 7.87 (m, 1 H), 7.51 (d, *J*=6.1 Hz, 1 H), 5.24 - 5.44 (m, 1 H), 5.12 (br d, *J*=14.4 Hz, 1 H), 4.85 - 4.96 (m, 2 H), 4.51 - 4.70 (m, 1 H), 4.27 - 4.44 (m, 2 H), 3.82 - 4.03 (m, 1 H), 3.65 - 3.78 (m, 1 H), 3.35 - 3.39 (m, 2 H), 3.12 - 3.29 (m, 4 H), 3.01 - 3.10 (m, 1 H), 2.94 (s, 1 H), 2.64 - 2.82 (m, 3 H), 2.56 (d, *J*=7.7 Hz, 3 H), 2.12 - 2.44 (m, 5 H), 1.99 - 2.07 (m, 3 H), 1.88 - 1.99 (m, 2 H), 1.68 - 1.86 (m, 2 H), 1.44 - 1.66 (m, 2 H), 1.28 - 1.34 (m, 2 H), 0.63 - 1.19 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -76.93 (s), -139.67 (s), -142.52 (s), -173.69 (d, *J*=32.1 Hz), -185.47 (s)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例 51**的立體化學。
52	649.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.07 - 9.19 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.22 - 5.45 (m, 2 H), 5.14 (br d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 4.96 (br dd,

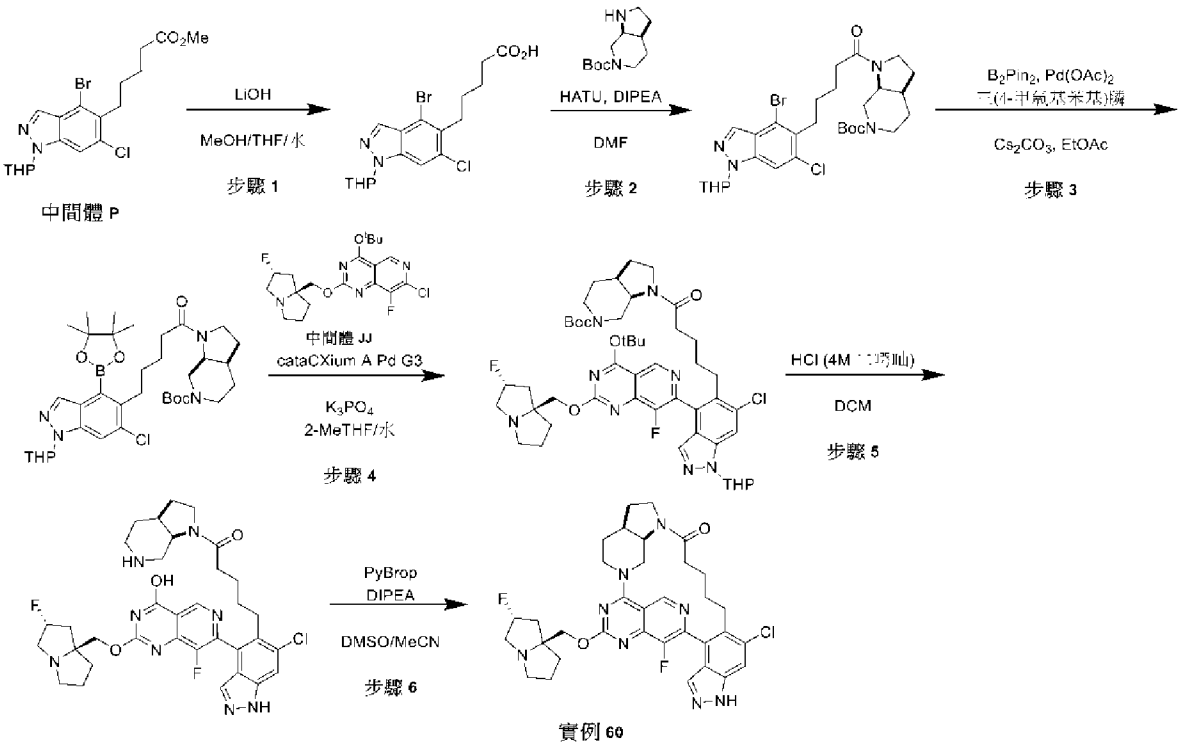
實例編號	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR和^{19}F NMR
		J=11.3, 1.9 Hz, 2 H), 4.53 - 4.71 (m, 1 H), 4.14 - 4.45 (m, 3 H), 3.86 - 4.00 (m, 1 H), 3.49 - 3.69 (m, 1 H), 3.37 (s, 2 H), 3.17 - 3.27 (m, 3 H), 2.99 - 3.10 (m, 1 H), 2.74 - 2.87 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.49 - 2.62 (m, 5 H), 2.26 - 2.41 (m, 1 H), 2.20 - 2.40 (m, 6 H), 1.97 - 2.19 (m, 6 H), 1.77 - 1.97 (m, 4 H), 1.51 - 1.67 (m, 4 H), 1.31 (br s, 6 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -76.94 (s), -141.69 (s), -173.76 (s), -173.82 (s), -173.85 (s)。藉由 X 射線晶體學分析證實了**實例 52** 的立體化學。
53	651.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.15 (s, 1 H) 7.80 (s, 2 H) 5.32 - 5.61 (m, 1 H) 4.91 - 5.23 (m, 1 H) 4.47 - 4.63 (m, 2 H) 4.11 - 4.21 (m, 1 H) 3.37 - 3.91 (m, 5 H) 2.91 (s, 3 H) 2.53 (s, 5 H) 1.96 - 2.36 (m, 8 H) 1.19 - 1.83 (m, 6 H) 0.79 - 0.96 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -73.92 (s) -75.80 (s) -140.55 (s) -142.19 (s) -173.89 (s) -173.94 (s)。
54	631.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.12 - 9.35 (m, 1 H), 7.65 - 7.76 (m, 1 H), 7.45 - 7.58 (m, 1 H), 7.10 - 7.21 (m, 1 H), 5.12 - 5.44 (m, 2 H), 4.59 - 4.71 (m, 1 H), 4.35 (br d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.89 - 4.02 (m, 1 H), 3.65 - 3.79 (m, 1 H), 3.35 - 3.40 (m, 2 H), 3.24 - 3.28 (m, 1 H), 3.00 - 3.12 (m, 1 H), 2.55 (s, 4 H), 2.40 - 2.50 (m, 1 H), 2.20 - 2.39 (m, 3 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 1.85 - 2.08 (m, 6 H), 1.74 - 1.84 (m, 1 H), 1.49 - 1.71 (m, 4 H), 1.23 - 1.48 (m, 3 H)。
55	651.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.39 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H), 7.68 - 7.85 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 6.92 - 7.11 (m, 1 H), 5.51 - 5.70 (m, 1 H), 5.30 - 5.46 (m, 1 H), 4.63 - 4.77 (m, 3 H), 4.38 - 4.50 (m, 1 H), 3.87 - 4.11 (m, 7 H), 3.69 - 3.82 (m, 2 H), 3.45 - 3.54 (m, 1 H), 2.72 - 2.92 (m, 3 H), 2.55 - 2.60 (m, 3 H), 2.34 - 2.53 (m, 4 H), 2.12 - 2.26 (m, 1 H), 1.56 - 1.73 (m, 1 H), 1.27 - 1.53 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.45 (s), -141.95 (s), -174.18 - -173.91 (m), -192.37 - -186.40 (m)。

實例編號	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR和^{19}F NMR
56	642.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 7.61 - 7.77 (m, 1 H), 7.44 - 7.59 (m, 1 H), 5.31 - 5.64 (m, 1 H), 5.00 - 5.15 (m, 1 H), 4.86 - 4.98 (m, 1 H), 4.43 - 4.63 (m, 2 H), 3.86 - 3.98 (m, 1 H), 3.47 - 3.75 (m, 6 H), 3.15 - 3.28 (m, 2 H), 2.86 - 2.97 (m, 1 H), 2.56 (s, 7 H), 2.27 - 2.35 (m, 1 H), 2.12 - 2.25 (m, 2 H), 1.97 - 2.12 (m, 2 H), 1.74 - 1.94 (m, 3 H), 1.42 - 1.74 (m, 4 H), 1.19 - 1.32 (m, 1 H), 1.04 - 1.18 (m, 1 H)。
57	643.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.14 - 9.40 (m, 1 H), 7.65 - 7.87 (m, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 1 H), 5.44 - 5.72 (m, 2 H), 4.85 - 5.08 (m, 3 H), 4.24 - 4.75 (m, 1 H), 3.37 (br s, 10 H), 2.53 (s, 10 H), 2.29 - 2.44 (m, 3 H), 1.85 - 2.25 (m, 5 H), 1.11 - 1.51 (m, 4 H)。
58	617.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.37 - 9.44 (m, 1 H), 7.73 - 7.83 (m, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 5.73 - 5.81 (m, 1 H), 5.48 - 5.70 (m, 1 H), 4.64 - 4.78 (m, 2 H), 3.87 - 4.15 (m, 3 H), 3.51 (d, *J*=5.6 Hz, 4 H), 3.09 - 3.24 (m, 2 H), 2.57 - 2.79 (m, 5 H), 2.33 - 2.52 (m, 4 H), 2.12 - 2.31 (m, 1 H), 1.72 - 1.86 (m, 1 H), 1.45 - 1.58 (m, 3 H), 1.06 - 1.17 (m, 3 H), 0.87 - 0.95 (m, 1 H), 0.64 - 0.79 (m, 2 H)。
59	597.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.02 (s, 1 H), 7.46 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 5.36 (d, *J*=21.60 Hz, 1 H), 4.95 - 5.10 (m, 3 H), 4.25 - 4.35 (m, 1 H), 4.15 - 4.20 (m, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.25 - 3.30 (m, 3 H), 2.95 - 3.10 (m, 2 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.35 - 2.45 (m, 1 H), 2.15 - 2.30 (m, 3 H), 1.80 - 2.05 (m, 6 H), 1.60 - 1.75 (m, 2 H), 1.40 - 1.50 (m, 1 H), 1.00 - 1.30 (m, 4 H)。
159	649.4	1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.28 (s, 1 H), 7.79 (br d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 5.34 (br s, 1 H), 5.25 (br s, 1 H), 5.15 (br d, *J*=16.3 Hz, 1 H), 4.53 - 4.57 (m, 1 H), 4.02 - 4.19 (m, 3 H), 3.92 - 3.99 (m, 1 H), 3.77 (br dd, *J*=16.5, 3.9 Hz, 1 H), 3.19 - 3.25 (m, 1 H), 3.06 -

實例編號	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR和^{19}F NMR
		3.13 (m, 1 H), 3.04 (br s, 1 H), 2.76 - 2.87 (m, 1 H), 2.29 (br t, *J*=7.2 Hz, 1 H), 2.07 - 2.19 (m, 3 H), 1.96 - 2.05 (m, 2 H), 1.71 - 1.90 (m, 6 H), 1.45 - 1.62 (m, 3 H), 1.21 - 1.40 (m, 7 H)。
160	649.4	1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.57 (br d, *J*=6.2 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 5.34 (br s, 1 H), 5.25 (br s, 1 H), 5.10 (br d, *J*=16.6 Hz, 1 H), 4.61 (br d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 4.48 - 4.54 (m, 1 H), 4.16 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 4.06 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H), 3.80 (br d, *J*=12.9 Hz, 1 H), 3.31 - 3.34 (m, 1 H), 3.06 - 3.13 (m, 2 H), 3.04 (br s, 1 H), 2.78 - 2.87 (m, 1 H), 1.99 - 2.18 (m, 5 H), 1.73 - 1.91 (m, 7 H), 1.50 - 1.58 (m, 4 H), 1.30 - 1.47 (m, 2 H), 0.98 - 1.06 (m, 1 H)。
161	669.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.20 - 9.42 (m, 1 H), 7.80 - 7.90 (m, 1 H), 7.70 - 7.79 (m, 1 H), 5.22 - 5.46 (m, 2 H), 4.61 - 4.81 (m, 1 H), 4.38 - 4.45 (m, 1 H), 4.27 - 4.38 (m, 1 H), 4.00 - 4.16 (m, 1 H), 3.78 - 3.96 (m, 1 H), 3.37 - 3.43 (m, 1 H), 3.24 - 3.30 (m, 1 H), 3.04 - 3.20 (m, 2 H), 2.46 - 2.75 (m, 1 H), 2.24 - 2.45 (m, 3 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 2.05 (s, 7 H), 1.61 - 1.81 (m, 4 H), 1.15 - 1.56 (m, 3 H)。
267	635.05	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 5.89 (br d, 1H, J=14.7 Hz), 4.7-4.8 (m, 2H), 4.6-4.7 (m, 1H), 3.94 (br dd, 1H, J=2.3, 14.7 Hz), 3.79 (br d, 1H, J=5.4 Hz), 3.70 (d, 1H, J=15.1 Hz), 3.55 (br s, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.38 (d, 1H, J=15.1 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 2.9-3.1 (m, 3H), 2.91 (s, 4H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 6H), 1.62 (br dd, 1H, J=5.8, 12.4 Hz), 1.40 (br dd, 1H, J=4.1, 8.9 Hz)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 377 MHz) δ -76.83 (s), -140.77 (s)。
268	633.1	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.2-9.3 (m, 1H), 7.8-7.8 (m, 2H), 5.5-5.6 (m, 1H), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 2H), 3.4-3.4 (m, 2H), 3.0-3.0 (m, 6H), 2.8-2.9 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H),

實例編號	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR和^{19}F NMR
		1.9-2.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 3H), 1.4-1.5 (m, 3H), 1.2-1.3 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 2H), 0.9-0.9 (m, 2H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ -77.3 (m), -143.03 (s)。
269	663.0	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.21 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 5.5-5.7 (m, 2H), 5.15 (br d, 1H, *J*=14.0 Hz), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.39 (br s, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 4H), 3.4-3.5 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 3H), 2.36 (br dd, 4H, *J*=6.0, 11.0 Hz), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.5-1.5 (m, 1H), 1.4-1.5 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 1H), 1.14 (br d, 1H, *J*=2.9 Hz)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ -78.50 (s, 9F), -143.88 (d, 1F, *J*=13.0 Hz), -175.3 (m, 1F)。

【1200】 (28*R*,32*S*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮和(28*S*,32*R*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮（實例60）。



【1201】 步驟1. 5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯。向小瓶中裝入5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸甲基酯（2.25 g，5.24 mmol，**中間體P**）、甲醇（4.0 mL）、四氫呋喃（8.5 mL）和水（8.5 mL）。添加氫氧化鋰水合物（0.88 g，21 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌30 min。將反應混合物用1 N HCl和飽和水性碳酸氫鈉中和至pH = 7。將水相用EtOAc萃取，並將合併的有機相用鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以提供呈透明淡黃色油狀物的5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸（2.2 g，5.3 mmol，100%產率），將其直接用於下一步驟。*m/z* (ESI): 414.9/416.8 $(M+H)^+$。

【1202】 步驟2. *rac*-(3a*R*,7a*R*)-1-(5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯。向小瓶中裝入*rac*-(3a*R*,7a*R*)-八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（1.14 g，5.05 mmol，安琪醫藥科技有限公司）、5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸（2.10 g，5.05 mmol）、HATU（2.11 g，5.56 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（15

mL）。將反應混合物在室溫攪拌10 min，然後滴加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（4.4 mL，25 mmol）。將反應在室溫攪拌5 min，然後用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機相用水性LiCl、鹽水洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並濃縮。將粗材料溶解於DMSO（2.0 mL）中並注入C18柱（100 g）（用20 min內5%-100%（0.1%甲酸MeCN）/（0.1%甲酸水）梯度洗脫）中。將所需級分使用水性碳酸氫鈉鹼化、用EtOAc萃取。將有機層乾燥（Na_2SO_4）並在減壓下濃縮，以提供呈白色泡沫的*rac*-(3a*R*,7a*R*)-1-(5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（2.35 g，3.77 mmol，75%產率）。*m/z* (ESI): 644.8/646.8 $(M+Na)^+$。

【1203】 步驟3. *rac*-(3a*R*,7a*R*)-1-(5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯。向小瓶中裝入*rac*-(3a*R*,7a*R*)-1-(5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（0.15 g，0.24 mmol）、三(4-甲氧基苯基)膦（8.5 mg，0.024 mmol，安貝德公司）、乙酸鈀（2.7 mg，0.012 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（73 mg，0.29 mmol）、碳酸銫（0.12 g，0.36 mmol）和乙酸乙酯（0.5 mL）。將反應混合物用N_2鼓泡並加熱至80°C持續3 h。冷卻至室溫後，使反應混合物通過注射器過濾器並用EtOAc洗滌。將濾液濃縮並直接用於下一步驟。*m/z* (ESI): 571.0 $(M-Boc+H)^+$。

【1204】 步驟4. (3a*R*,7a*R*)-1-(5-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁基酯和(3a*S*,7a*S*)-1-(5-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑

-5-基)戊醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯。向小瓶中裝入*rac*-(3a*R*,7a*R*)-1-(5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（0.60 g，1.45 mmol）、4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.95 g，1.45 mmol，**中間體JJ**）、磷酸三鉀（0.92 g，4.3 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.11 g，0.15 mmol）、水（0.2 mL）和2-甲基四氫呋喃（2.2 mL）。將反應混合物加熱至80°C持續1 h。冷卻至室溫後，將反應用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、乾燥（Na_2SO_4）、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用0-60% 3：1 EtOAc/EtOH，含2%三乙胺/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的(3a*R*,7a*R*)-1-(5-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯和(3a*S*,7a*S*)-1-(5-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（0.50 g，0.54 mmol，37%產率）。*m/z* (ESI): 920.8 $(M+H)^+$。

【1205】步驟5. 5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1*H*-吲唑-5-基)-1-((3a*S*,7a*R*)-八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)戊烷-1-酮和5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1*H*-吲唑-5-基)-1-((3a*R*,7a*S*)-八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)戊烷-1-酮。向小瓶中裝入(3a*R*,7a*R*)-1-(5-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)八

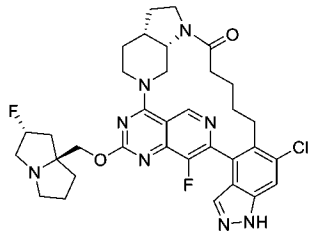
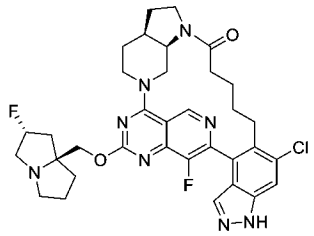
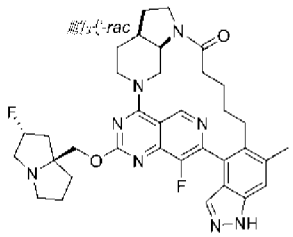
氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯和(3a*S*,7a*S*)-1-(5-(4-(4-(三級丁氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（0.50 g，0.54 mmol）和二氯甲烷（5.5 mL）。添加氯化氫（1,4-二噁烷中的4 N溶液，6.8 mL，27 mmol）並將反應混合物在室溫劇烈攪拌30 min，然後在減壓下濃縮。將粗產物溶解於MeOH中並通過5 g SCX柱用另外的MeOH洗滌來洗脫。將SCX柱乾燥，然後用2.0 M氨MeOH洗脫，以提供呈白色固體的5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1*H*-吲唑-5-基)-1-((3a*S*,7a*R*)-八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)戊烷-1-酮和5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1*H*-吲唑-5-基)-1-((3a*R*,7a*S*)-八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)戊烷-1-酮，將其直接用於下一步驟。*m/z* (ESI): 681.0 $(M+H)^+$。

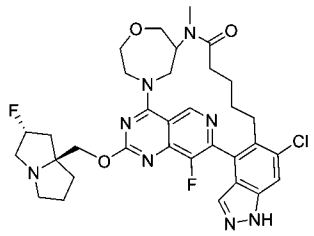
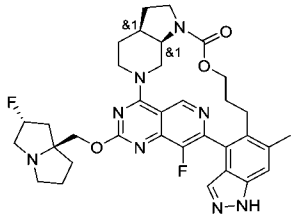
【1206】**步驟6. (28*R*,32*S*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮和(28*S*,32*R*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮。**向小瓶中裝入三吡咯啶基溴化鏻六氟磷酸鹽（0.30 g，0.65 mmol）、乙腈（100 mL）和胡寧氏鹼（0.5 mL，2.7 mmol）。在15 min內滴加5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1*H*-吲唑-5-基)-1-((3a*S*,7a*R*)-八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)戊烷-1-酮和5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-

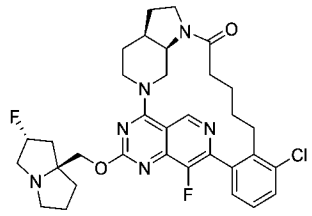
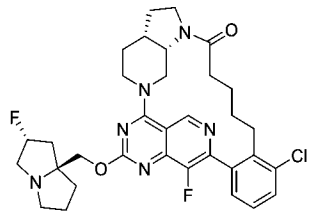
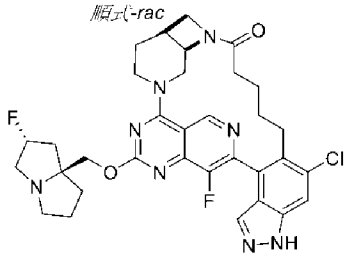
4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1*H*-吲唑-5-基)-1-((3a*R*,7a*S*)-八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)戊烷-1-酮在二甲基亞碸（6.8 mL）中的溶液，然後將反應在室溫再攪拌3.5 h。將反應用水稀釋並將MeCN在減壓下除去。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機相用水、鹽水洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用3 : 1 EtOAc/EtOH，含2%三乙胺/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈棕褐色固體的(28*R*,32*S*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基）甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮和(28*S*,32*R*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮（0.15 g，0.23 mmol，42%產率）。*m/z* (ESI): 662.8 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.73 - 9.48 (m, 3 H) 5.27 - 5.58 (m, 2 H) 4.90 - 5.01 (m, 1 H) 4.34 - 4.48 (m, 1 H) 3.82 - 3.97 (m, 1 H) 3.43 - 3.65 (m, 1 H) 3.38 - 3.42 (m, 1 H) 3.08 - 3.20 (m, 1 H) 2.80 - 2.87 (m, 1 H) 2.42 - 2.52 (m, 1 H) 2.23 - 2.38 (m, 2 H) 2.16 - 2.20 (m, 1 H) 2.04 - 2.13 (m, 2 H) 1.82 - 2.01 (m, 4 H) 1.55 - 1.67 (m, 2 H) 1.41 - 1.54 (m, 4 H) 1.34 - 1.38 (m, 2 H) 1.10 - 1.29 (m, 5 H) 0.89 - 0.94 (m, 1 H) 1H未觀察到；^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.27 (s) -142.29 (s) -173.70 (s) -173.80 (s)。

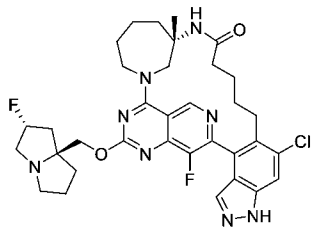
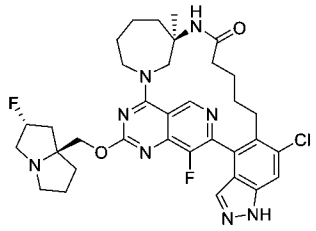
[表11].實例61至64、75、162至168和270至279的分析數據。

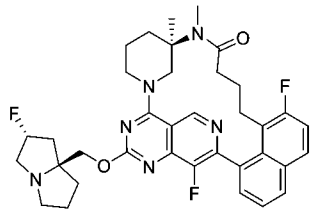
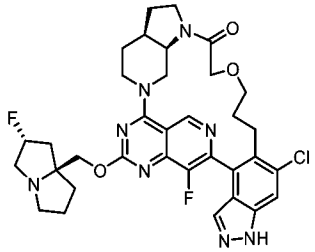
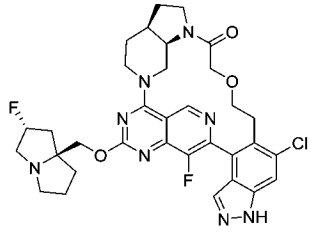
實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化

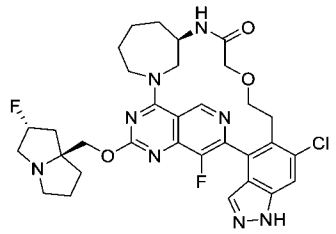
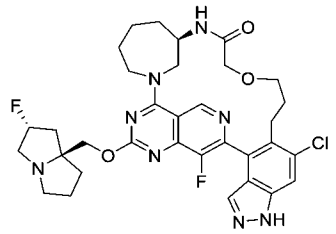
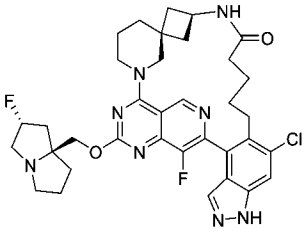
61	 (28*R*,32*S*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7aS)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮			在**步驟6**後進行手性分離。詳情包括以下。
62	 (28*S*,32*R*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮			在**步驟6**後進行手性分離。詳情包括以下。
63	 (28*R*,32*S*)-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮 和 (28*S*,32*R*)-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并	TFA	**步驟1. 中間體J**	

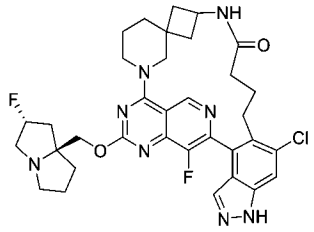
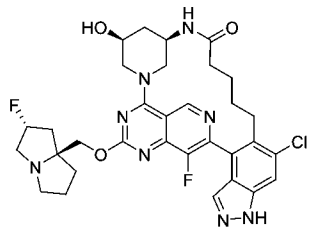
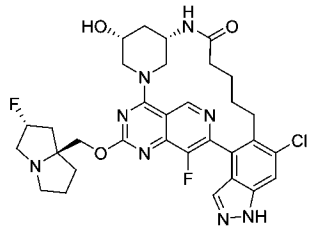
	[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮			
64	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-25-甲基-28-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮和(26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-25-甲基-28-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	TFA	**步驟2.** 6-(甲基胺基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1374243-36-3，愛尼米公司） **步驟4.中間體KK**	**步驟3**：未進行。 **步驟4**：使用DMF中的CuI、LiCl代替K_3PO_4
75	 (28*S*,32*R*)-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-23-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮	**2,2,2-三氟乙酸鹽**	**步驟3. 中間體PP**	**步驟1和2**未進行。

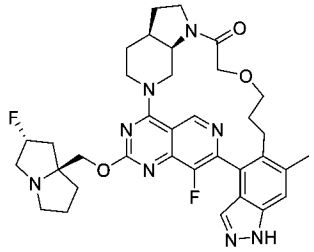
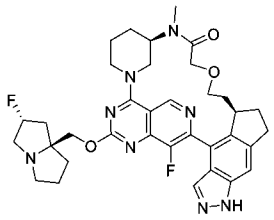
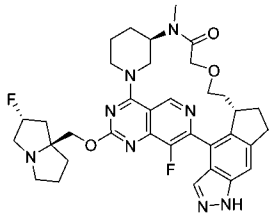
162	 (25*S*,29*R*)-15-氯-30-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,22-五氮雜六環[20.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,16~.0~25,29~]三十-2,4,6,8,10(30),11,13,15-八烯-21-酮		**步驟1. 中間體SSSS**	在**步驟6**後進行手性分離。詳情包括以下。
163	 (25*R*,29*S*)-15-氯-30-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,22-五氮雜六環[20.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,16~.0~25,29~]三十-2,4,6,8,10(30),11,13,15-八烯-21-酮		**步驟1. 中間體SSSS**	在**步驟6**後進行手性分離。詳情包括以下。
164	順式-rac  (27*R*,31*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.4.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~27,31~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮、(27*S*,31*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.4.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~27,31~		**步驟2.** *rac*-(1*R*,6*S*)-3,8-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷-3-甲酸三級丁基酯（CAS編號：2007925-05-3，愛尼米公司）	

	]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮			
165	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-26-甲基-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟2**：3-胺基-3-甲基-氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1513512-18-9，安琪醫藥科技有限公司）	**步驟1**未進行。 **步驟5**.使用TFA/DCM。 **步驟6**. 使用溴代三(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽。 在合成後進行手性分離。詳情包括以下。
166	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-26-甲基-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟2**：3-胺基-3-甲基-氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1513512-18-9，安琪醫藥科技有限公司）	**步驟1**未進行。 **步驟5**.使用TFA/DCM。 **步驟6**.使用溴代三(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽。 在合成後進行手性分離。詳情包括以下。

167	 (15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,16-二甲基-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,21,23,25,27-十烯-17-酮		**步驟2. 中間體G**和**中間體CT**	**步驟3**未進行。
168	 (29*S*,33*R*)-18-氯-34-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23-氧雜-1,3,5,9,14,15,26-七氮雜七環[24.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~29,33~]三十四-2,4,6,8,10(34),11,13,16,18-九烯-25-酮		**步驟1. 中間體CS**	
270	 (28*S*,32*R*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-22-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮	六氟磷酸鹽	**步驟2. 中間體CY**和(*3aR*,*7aR*)-八氫-6*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1821737-93-2）	**步驟6.** 使用HATU，隨後使用MeOH中的二甲胺代替PyBrOP。

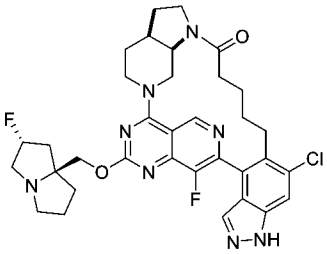
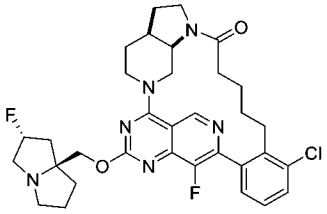
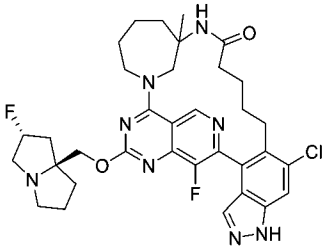
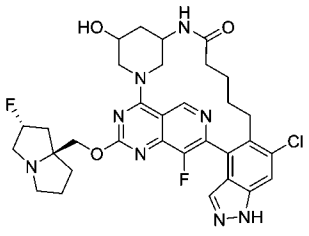
271	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-22-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟2. 中間體CY**和(3*R*)-3-胺基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1032684-85-7，合成公司）	
272	 (27*R*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-23-氧雜-1,3,5,9,14,15,26-七氮雜六環[25.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-25-酮		**步驟2. 中間體CZ**和(3*R*)-3-胺基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1032684-85-7，合成公司）	**步驟6.** 使用HATU，隨後使用MeOH中的二甲胺代替PyBrOP。
273	 (1*S*,3*R*)-11-氯-33-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,14,15,20,24,26,28-七氮雜七環[26.3.1.1~1,3~.1~19,23~.0~10,18~.0~13,17~.0~22,27~]三十四-10,12,15,17,19(33),20,22,24,26-九烯-5-酮		**步驟2.** 2-胺基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1363381-69-4，eNovation公司）	

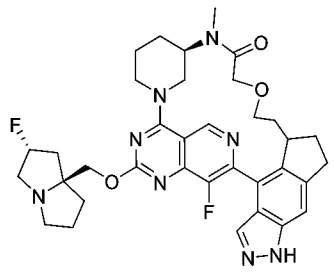
274	 (1*R*,3*S*)-10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,13,14,19,23,25,27-七氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮、(1*S*,3*R*)-10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,13,14,19,23,25,27-七氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮		**步驟2.** 2-胺基-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1363381-69-4，eNovation公司）和**中間體CF（步驟1）**	
275	 (17*R*,19*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-19-羥基-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮		**步驟2.** *rac*-順式-3-胺基-5-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1923165-22-3，傑達維藥物實驗室公司）	**步驟6.**使用BroP代替PyBrop。在**步驟6**後進行手性分離。詳情包括以下。
276	 (17*S*,19*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-19-羥基-		**步驟2.** *rac*-順式-3-胺基-5-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS編	**步驟6.**使用BroP代替PyBrop。在**步驟6**後進行手性分

	5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮		號：1923165-22-3）	離。詳情包括以下。
277	 (29*S*,33*R*)-34-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-23-氧雜-1,3,5,9,14,15,26-七氮雜七環[24.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~29,33~]三十四-2,4,6,8,10(34),11,13,16,18-九烯-25-酮		**步驟2. 中間體CS**和(*3aR*,*7aR*)-八氫-6*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1821737-93-2）	**步驟6.**使用BroP代替PyBrop。
278	 (15*R*,22*R*)-34-氟-8-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-16-甲基-19-氧雜-3,7,9,11,16,28,29-七氮雜七環[20.9.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,32~.0~27,31~]三十四-1(31),2(34),3,5,7,9,25(32),26,29-九烯-17-酮		**步驟2. 中間體DA**和(*R*)-3-(甲基胺基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：203941-94-0）	在**步驟6**後進行手性分離。詳情包括以下。
279	 (15*R*,22*S*)-34-氟-8-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-16-甲基-19-氧雜-3,7,9,11,16,28,29-七氮雜七環[20.9.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,32~.0~27,31~		**步驟2. 中間體DA**和(*R*)-3-(甲基胺基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：203941-94-	在**步驟6**後進行手性分離。詳情包括以下。

	]三十四-1(31),2(34),3,5,7,9,25(32),26,29-九烯-17-酮		0）	

[表12].手性SFC分離的條件。

分離	SFC條件	峰與實例編號
	柱：ChiralPak AD（2 x 25 cm，5 μm） 流動相：45% iPrOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用150 mg樣本以生成71 mg峰1（ee為99%）和55 mg峰2（ee為99%）。	峰1： **實例 61** 峰2： **實例 62**
	柱：Chiralcel OD（2 x 25 cm，5 μm）， 流動相：35% MeOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用50 mg樣本以生成20 mg峰1（ee為95%）和15 mg峰2（ee為98%）。	峰1： **實例162** 峰2： **實例163**
	柱：(S,S) Whelk-0（2 x 15 cm，5 μm）， 流動相：45% MeOH，含0.2% DEA 流速：100 mL/min。 產率：使用200 mg樣本以生成84 mg峰1（ee為99%）和86 mg峰2（ee為99%）。	峰1： **實例165** 峰2： **實例166**
	柱：Chiralcel OD（2 x 15 cm，5 μm）， 流動相：15% MeOH，含0.2% DEA 流速：110 mL/min。 產率：使用200 mg樣本以生成80 mg峰1（ee為99.5%）和73 mg峰2（ee為98.7%）。	峰1： **實例276** 峰2： **實例275**

	柱：Daicel Chiralpak AD（3 x 15 cm，10 μm） 流動相：54% IPA 產率：使用100 mg樣本以生成21 mg峰1（ee為99%）和22 mg峰2（ee為99.9%）。	峰1： **實例279** 峰2： **實例278**

[表13].實例61至64、75、162至168和270至279的分析數據。

實例編號	**MS** *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	**^{1} NMR**
61	663.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.11 - 9.59 (m, 1 H) 7.68 - 7.90 (m, 2 H) 5.17 - 5.37 (m, 2 H) 4.46 - 4.82 (m, 1 H) 4.05 - 4.22 (m, 2 H) 3.74 - 3.97 (m, 3 H) 3.07 - 3.23 (m, 2 H) 2.79 - 2.88 (m, 1 H) 2.60 - 2.75 (m, 1 H) 1.97 - 2.35 (m, 6 H) 1.78 (br d, *J*=5.14 Hz, 7 H) 1.41 (br d, *J*=3.23 Hz, 6 H) 1.18 - 1.33 (m, 3 H)。
62	663.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.12 - 9.55 (m, 1 H) 7.64 - 7.93 (m, 2 H) 5.23 - 5.62 (m, 2 H) 4.30 - 4.61 (m, 2 H) 3.81 - 4.02 (m, 2 H) 3.40 - 3.61 (m, 4 H) 3.11 - 3.23 (m, 1 H) 2.62 - 2.92 (m, 3 H) 2.19 - 2.53 (m, 6 H) 1.82 - 2.16 (m, 7 H) 1.10 - 1.63 (m, 7 H); ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -144.57 - -140.22 (m) -173.82 (s)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例62**的立體化學。
63	643.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.25 (s, 1 H) 7.63 - 7.73 (m, 1 H) 7.53 (s, 2 H) 5.52 - 5.71 (m, 2 H) 4.92 - 5.02 (m, 1 H) 4.64 - 4.72 (m, 2 H) 3.89 - 3.99 (m, 5 H) 3.46 - 3.55 (m, 2 H) 3.39 - 3.44 (m, 1 H) 2.81 - 2.90 (m, 1 H) 2.65 - 2.79 (m, 3 H) 2.32 - 2.50 (m, 6 H) 2.16 - 2.26 (m, 3 H) 1.98 - 2.04 (m, 1 H) 1.81 - 1.92 (m, 2 H) 1.56 - 1.68 (m, 2 H) 1.45 (br s, 3 H) 1.13 - 1.27 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.37 (s) -144.68 - -141.41 (m) -174.11 (s)。

64	667.0	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.67 - 9.82 (m, 1 H), 7.69 - 7.87 (m, 2 H), 5.47 - 5.74 (m, 1 H), 4.92 - 5.06 (m, 1 H), 4.74 (br s, 2 H), 4.16 - 4.29 (m, 1 H), 3.96 (br s, 6 H), 3.65 - 3.77 (m, 1 H), 3.41 - 3.62 (m, 2 H), 2.93 (s, 2 H), 2.57 - 2.85 (m, 3 H), 2.30 - 2.54 (m, 4 H), 2.12 - 2.29 (m, 2 H), 1.84 - 2.11 (m, 2 H), 1.69 - 1.83 (m, 1 H), 1.21 - 1.58 (m, 2 H)。^{19}F NMR (471 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.37 (s), -140.96 (s), -174.24 - -173.94 (m)。
75	644.7	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 1.41 - 1.53 (m, 1 H) 1.61 (br d, *J*=11.20 Hz, 1 H) 1.76 - 2.05 (m, 7 H) 2.20 (br d, *J*=14.72 Hz, 1 H) 2.25 - 2.49 (m, 5 H) 2.55 (s, 3 H) 2.57 - 2.85 (m, 5 H) 3.21 - 3.28 (m, 1 H) 3.37 - 3.54 (m, 3 H) 3.54 - 3.74 (m, 1 H) 3.80 - 3.98 (m, 5 H) 4.02 - 4.16 (m, 1 H) 4.62 - 4.76 (m, 2 H) 5.42 (br d, *J*=13.68 Hz, 1 H) 5.64 (br d, *J*=3.94 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.75 (br s, 1 H) 9.32 (s, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -174.11 (d, *J*=16.48 Hz) -144.35 (d, *J*=7.80 Hz) -142.29 (br d, *J*=23.40 Hz)。
162	623.0	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 - 9.51 (m, 1 H) 7.18 - 7.65 (m, 4 H) 4.97 - 5.46 (m, 2 H) 4.42 - 4.77 (m, 1 H) 3.95 - 4.29 (m, 2 H) 3.72 - 3.85 (m, 1 H) 3.33 (br dd, *J*=10.12, 4.40 Hz, 4 H) 3.01 - 3.21 (m, 1 H) 2.79 - 2.97 (m, 1 H) 2.58 - 2.69 (m, 1 H) 1.96 - 2.30 (m, 4 H) 1.60 - 1.91 (m, 7 H) 1.24 (br s, 7 H) 0.82 - 1.10 (m, 1 H)。
163	623.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.01 - 9.54 (m, 1 H) 7.34 - 7.61 (m, 4 H) 4.94 - 5.43 (m, 3 H) 4.63 - 4.83 (m, 1 H) 3.89 - 4.30 (m, 3 H) 3.73 - 3.84 (m, 1 H) 3.36 (br s, 3 H) 2.52 - 2.70 (m, 1 H) 2.05 - 2.36 (m, 3 H) 1.63 - 1.91 (m, 7 H) 1.33 - 1.60 (m, 7 H) 0.81 - 1.20 (m, 3 H)。
164	649.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.21 - 9.35 (m, 1 H) 7.70 - 7.96 (m, 2 H) 5.29 - 5.50 (m, 1 H) 4.90 - 5.11 (m, 1 H) 4.37 - 4.66 (m, 3 H) 3.50 (br s, 6 H) 2.69 - 3.25 (m, 4 H) 1.78 - 2.56 (m, 11 H) 0.79 - 1.67 (m, 6 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.61 - -140.80 (m) -174.41 - -173.31 (m)。
165	665.2	1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.55 (br d, *J*=16.1 Hz, 1 H), 5.33 (br s, 1 H), 5.23 (br s, 1

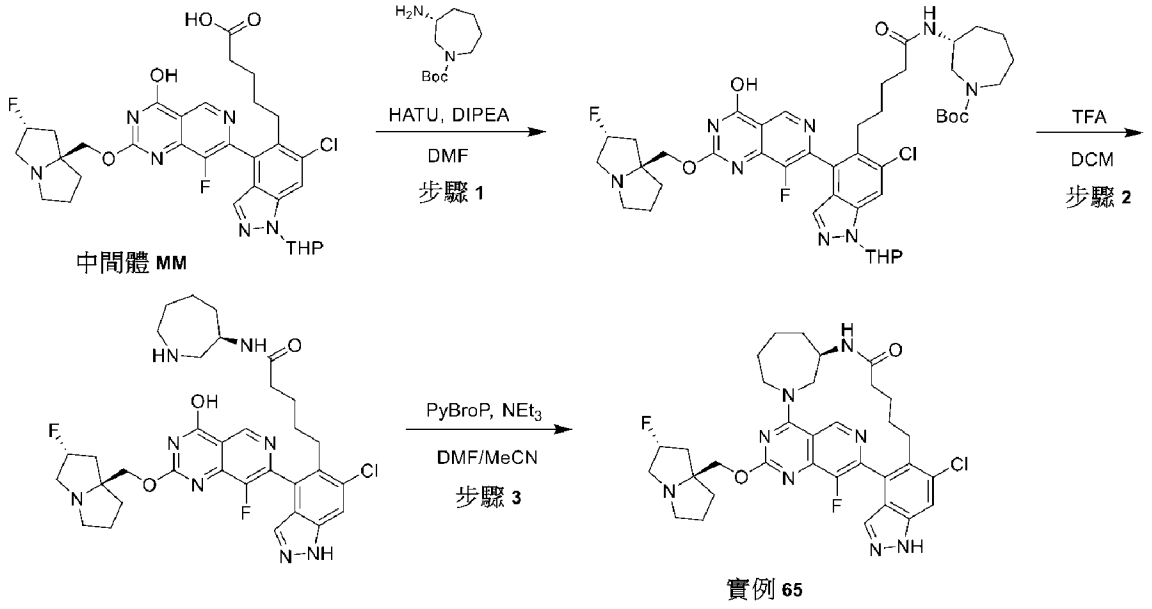
		H), 4.47 (br dd, *J*=12.7, 3.9 Hz, 1 H), 4.15 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H), 4.05 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H), 3.28 - 3.37 (m, 1 H), 3.16 - 3.26 (m, 1 H), 3.01 - 3.13 (m, 2 H), 2.83 (td, *J*=9.3, 5.4 Hz, 2 H), 2.36 - 2.40 (m, 1 H), 2.14 - 2.20 (m, 1 H), 2.11 - 2.13 (m, 1 H), 1.96 - 2.08 (m, 2 H), 1.73 - 1.90 (m, 4 H), 1.67 - 1.72 (m, 1 H), 1.49 - 1.64 (m, 4 H), 1.31 - 1.40 (m, 2 H), 1.29 (s, 4 H), 1.09 - 1.20 (m, 1 H), 0.94 - 1.05 (m, 2 H)。
166	665.2	1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.55 (br d, *J*=16.1 Hz, 1 H), 5.33 (br s, 1 H), 5.24 (br s, 1 H), 4.46 (br dd, *J*=12.6, 4.1 Hz, 1 H), 4.15 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 4.06 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H), 3.32 - 3.40 (m, 1 H), 3.16 - 3.26 (m, 1 H), 3.03 - 3.12 (m, 3 H), 2.81 - 2.87 (m, 2 H), 2.34 - 2.41 (m, 1 H), 2.05 - 2.22 (m, 3 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H), 1.68 - 1.91 (m, 6 H), 1.50 - 1.63 (m, 4 H), 1.30 - 1.39 (2 H, 1.29 (s, 3 H), 1.05 - 1.19 (m, 1 H), 0.94 - 1.04 (m, 2 H)。
167	645.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm, 9.10 (s, 1 H), 7.94 - 7.96 (m, 1 H), 7.81 - 7.82 (m, 1 H), 7.79 - 7.80 (m, 1 H), 7.53 - 7.55 (m, 1 H), 7.26 - 7.27 (m, 1 H), 6.20 (d, *J*=14.4 Hz, 1 H), 5.29 (d, *J*=53.6 Hz, 1 H), 5.03 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 4.17- 4.33 (m, 2 H), 3.20 - 3.34 (m, 3 H), 3.02 - 3.03 (m, 2 H), 2.75 - 2.91 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.22 - 2.30 (m, 6 H), 1.76 - 2.21 (m, 4 H), 1.55 - 1.72 (m, 4 H), 1.49 - 1.55 (m, 1 H), 1.45 - 1.46 (m, 3 H), 1.09 - 1.10 (m, 1 H)。
168	679.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.08 - 9.30 (m, 1 H) 7.65 - 7.84 (m, 2 H) 5.81 - 5.97 (m, 1 H) 5.24 - 5.54 (m, 1 H) 4.46 (s, 2 H) 3.70 - 3.99 (m, 3 H) 3.36 - 3.57 (m, 5 H) 3.01 - 3.28 (m, 5 H) 2.84 - 2.96 (m, 1 H) 2.59 - 2.73 (m, 1 H) 1.82 - 2.50 (m, 12 H) 1.60 - 1.72 (m, 1 H) 1.38 - 1.51 (m, 1 H) 1H未觀察到；^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.34 - -140.35 (m) -174.42 - -173.25 (m)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例168**的立體化學。
270	665.2	^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ ppm, 9.24 (s, 1H), 7.8-7.8 (m, 2H), 5.61 (br d, 1H, J=14.6 Hz), 5.3-5.5 (m, 1H), 4.8-5.0 (m, 1H), 4.53 (d, 1H, J=11.3 Hz), 4.4-4.5 (m, 1H), 4.03 (d, 1H, J=16.5 Hz), 3.9-3.9 (m, 3H), 3.4-3.7 (m, 6H),

		3.00 (ddd, 1H, J=5.9, 9.9, 13.3 Hz), 2.77 (dt, 1H, J=6.3, 10.2 Hz), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.4-2.6 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 3H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.93 (ddd, 1H, J=3.7, 7.1, 14.3 Hz), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 1H)。^{19}F NMR (甲醇-d4, 376 MHz) δ -73.84 (s), -75.72 (s), -142.31 (s), -173.89 (s)。
271	653.2	^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J=0.8 Hz), 7.79 (d, 1H, J=0.8 Hz), 5.3-5.5 (m, 2H), 4.86 (br dd, 1H, J=4.6, 13.4 Hz), 4.47 (d, 1H, J=11.1 Hz), 4.4-4.4 (m, 1H), 4.17 (td, 1H, J=5.5, 10.7 Hz), 3.90 (br d, 1H, J=16.9 Hz), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.60 (d, 1H, J=14.6 Hz), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.16 (dt, 1H, J=5.9, 9.7 Hz), 2.9-3.0 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 4H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.22 (br d, 1H, J=13.2 Hz)。^{19}F NMR (甲醇-d4, 376 MHz) δ -142.78 (s), -173.80 (s)。
272	667.15	^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 5.36 (br d, 2H, J=16.9 Hz), 4.88 (br dd, 1H, J=3.7, 13.3 Hz), 4.4-4.5 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.20 (td, 1H, J=5.4, 10.9 Hz), 4.00 (br dd, 1H, J=5.6, 16.9 Hz), 3.79 (d, 1H, J=14.4 Hz), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 4H), 3.1-3.3 (m, 4H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 3H), 2.10 (br dd, 2H, J=6.3, 10.9 Hz), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 3H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.61 (q, 1H, J=11.4 Hz), 1.33 (s, 1H)。^{19}F NMR (甲醇-d4, 376 MHz) δ -139.60 (s), -173.77 (s)。
273	676.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 7.81 (s, 2 H) 5.24 - 5.47 (m, 1 H) 4.85 - 4.97 (m, 1 H) 4.24 - 4.49 (m, 2 H) 3.75 - 3.91 (m, 2 H) 3.35 (br s, 2 H) 3.04 - 3.24 (m, 3 H) 2.52 - 2.71 (m, 1 H) 1.07 - 1.53 (m, 1 H) 1.01 - 2.48 (m, 21 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -140.41 (s) -173.77 (s)。
274	663.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.04 - 9.39 (m, 1 H) 7.56 - 7.88 (m, 2 H) 5.48 - 5.70 (m, 1 H) 4.89 - 5.23 (m, 1 H) 3.68 - 4.10 (m, 5 H) 3.45 - 3.56 (m,

		1 H) 3.02 - 3.31 (m, 2 H) 2.55 - 2.79 (m, 2 H) 2.27 - 2.51 (m, 4 H) 1.55 - 2.25 (m, 14 H) 1.25 - 1.36 (m, 1 H) 1.01 - 1.17 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -76.48 - -72.93 (m) -142.64 - -141.32 (m) -174.13 (d, *J*=44.21 Hz)。
275	653.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.15 - 9.27 (m, 1 H) 7.74 - 7.86 (m, 2 H) 5.53 - 5.62 (m, 1 H) 5.22 - 5.42 (m, 1 H) 5.10 - 5.18 (m, 1 H) 4.44 - 4.54 (m, 1 H) 4.16 - 4.30 (m, 2 H) 4.02 - 4.12 (m, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 3.18 - 3.27 (m, 2 H) 2.96 - 3.05 (m, 1 H) 2.75 - 2.87 (m, 1 H) 2.43 - 2.54 (m, 1 H) 2.13 - 2.38 (m, 4 H) 1.84 - 2.03 (m, 5 H) 1.47 - 1.64 (m, 2 H) 1.22 - 1.37 (m, 4 H) 1.07 - 1.19 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -143.71 - -140.25 (m) -177.96 - -171.24 (m)。
276	653.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.13 - 9.31 (m, 1 H) 7.73 - 7.86 (m, 2 H) 5.51 - 5.67 (m, 1 H) 5.22 - 5.45 (m, 1 H) 5.08 - 5.19 (m, 1 H) 4.45 - 4.55 (m, 1 H) 4.18 - 4.33 (m, 2 H) 4.06 - 4.15 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 1 H) 3.28 (br s, 1 H) 3.15 - 3.21 (m, 1 H) 3.01 - 3.08 (m, 1 H) 2.78 - 2.87 (m, 1 H) 2.32 - 2.54 (m, 2 H) 2.10 - 2.27 (m, 3 H) 1.98 - 2.07 (m, 3 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 1.59 - 1.68 (m, 1 H) 1.45 - 1.56 (m, 1 H) 1.25 - 1.37 (m, 4 H) 1.06 - 1.18 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.87 (s) -173.13 (s)。
277	659.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.16 - 9.29 (m, 1 H) 7.43 - 7.67 (m, 2 H) 5.88 - 6.03 (m, 1 H) 5.42 - 5.61 (m, 1 H) 4.52 - 4.68 (m, 4 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 3.80 - 3.85 (m, 1 H) 3.68 - 3.78 (m, 4 H) 3.40 - 3.46 (m, 1 H) 3.36 - 3.39 (m, 2 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.06 - 3.17 (m, 2 H) 2.87 - 3.00 (m, 1 H) 2.71 - 2.79 (m, 1 H) 2.62 - 2.66 (m, 1 H) 2.57 (d, J=0.63 Hz, 4 H) 2.45 - 2.51 (m, 1 H) 2.24 - 2.42 (m, 4 H) 2.07 - 2.17 (m, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 3 H) 1.59 - 1.74 (m, 1 H) 1.37 - 1.50 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -75.94 - -73.62 (m) -141.34 - -140.93 (m) -174.10 - -173.98 (m)。
278	659.3	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.10-9.21 (m, 1H), 7.65-8.01 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.31 (d, *J*=54.4 Hz, 1H), 4.48-4.60 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 1H),

		4.26- 4.31 (m, 1H), 3.89-4.01 (m, 1H), 3.65-3.85 (m, 2H), 3.37-3.61 (m, 2H), 3.10-3.29 (m, 7H), 3.00-3.08 (m, 3H), 2.86-2.89 (m, 2H), 2.21-2.39 (m, 4H), 2.09-2.20 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 3H), 1.86-1.96 (m, 3H), 1.31-1.41 (m, 2H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 400 MHz -d_4) δ ppm -143.10(s), -173.77 (s)。
279	659.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.16 (s, 1H), 7.79 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.58-5.64 (m, 1H), 5.42-5.61 (m, 1H), 4.96 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.52-4.66 (m, 3H), 3.94-4.03 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 2H), 3.60-3.66 (m, 2H), 3.31-3.56 (m, 4H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.57-2.73 (m, 1H), 2.48-2.54 (m, 2H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 3H), 2.01-2.16 (m, 2H), 1.60-1.84 (m, 5H)。

【1207】 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例65）



【1208】 步驟1. (3*R*)-3-(5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯。向40-mL小瓶中裝入HATU

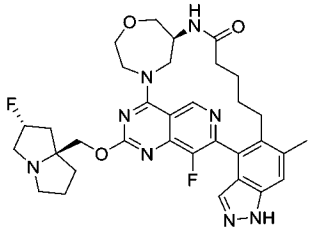
（99 mg，0.26 mmol）、1,1'-二甲基三乙胺（0.13 mL，0.74 mmol）、(3*R*)-3-胺基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（53 mg，0.25 mmol，合成公司）、5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸（0.16 g，0.25 mmol，**中間體MM**）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.2 mL）。將反應混合物在室溫攪拌1 h並用水淬滅。將混合物用DCM萃取，並將有機層乾燥（Na_2SO_4）、在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（首先用庚烷中的0- 85% 3：1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫（無產物洗脫），然後用甲醇洗脫）純化，以產生(3*R*)-3-(5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯，將其直接用於以下步驟。m/z (ESI): 853.2 $(M+H)^+$。

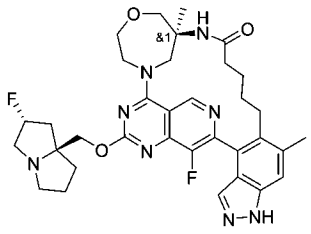
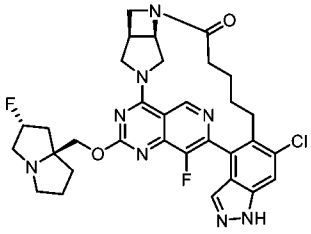
【1209】 **步驟2. *N*-((*R*)-氮雜環庚烷-3-基)-5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊烷醯胺** 。將(3*R*)-3-(5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊醯胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯溶解於DCM（1.5 mL）中並用三氟乙酸（1.2 mL）處理。將反應混合物在室溫攪拌1 h、濃縮，並將粗混合物藉由反相層析法純化。收集級分並使其通過SCX柱（用甲醇中的2%氨洗脫），以產生*N*-((*R*)-氮雜環庚烷-3-基)-5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊烷醯胺（0.13 g，0.20 mmol，兩步產率79%）。m/z (ESI): 669.2 $(M+H)^+$。

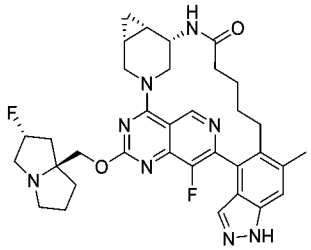
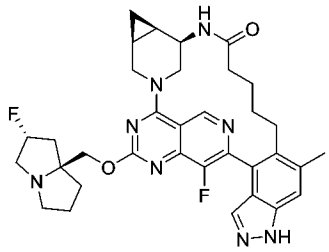
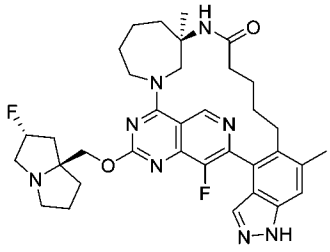
【1210】 **步驟3. (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯**

-24-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。向100 mL RBF中裝入三吡咯啶基溴化鏻六氟磷酸鹽（0.24 g，0.52 mmol）、乙腈（18 mL）、*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.13 mL，1.04 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（3.5 mL）。向其中裝入*N*-((*R*)-氮雜環庚烷-3-基)-5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊烷醯胺（0.23 g，0.35 mmol）在DMF（25 mL）中的溶液。將該反應混合物在室溫攪拌1 h。將揮發物在減壓下除去並將粗產物藉由反相HPLC純化，以產生凍乾後呈白色固體的(26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（32 mg，0.036 mmol，11%產率）。*m/z* (ESI): 651.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.28 - 9.41 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 5.46 - 5.70 (m, 1 H), 5.31 - 5.44 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.35 - 4.47 (m, 1 H), 3.82 - 4.08 (m, 7 H), 3.59 - 3.77 (m, 2 H), 3.42 - 3.54 (m, 1 H), 2.31 - 2.81 (m, 11 H), 2.13 - 2.26 (m, 1 H), 1.95 (br d, *J*=17.3 Hz, 1 H), 1.30 - 1.64 (m, 4 H), 1.15 - 1.28 (m, 1 H)。

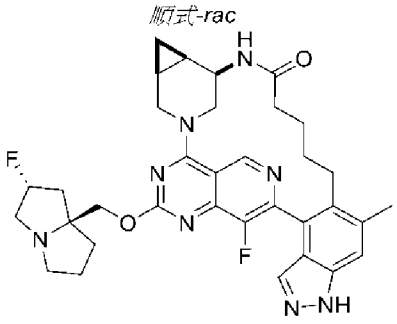
[表14]：另外的實例66至67、169至171和280。以與實例65類似的方式製備。

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
66	 (26*S*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-28-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** **中間體NN**和(*S*)-4-Boc-6-胺基-[1,4]氧氮雜環庚烷（CAS編號：	

	[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮		1932377-93-9，傑達維藥物實驗室公司）	
67	 (26*R*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18,26-二甲基-28-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮和(26*S*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18,26-二甲基-28-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體NN**和6-胺基-6-甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸*三級丁基*酯（CAS編號：2306265-25-6，藥石公司）	
169	 (18*S*,19*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜七環[24.3.1.1~18,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~16,19~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮		**步驟1.** (1*R*,5*R*)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚烷-3-甲酸三級丁基酯鹽酸鹽（CAS編號：2306246-64-8，eNovation公司）	在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。

170	 (26*S*,27*S*,29*R*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~27,29~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟1. 中間體NN**	在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
171	 (26*R*,27*R*,29*S*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~27,29~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟1. 中間體NN**	在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
280	 (26*R*)-32-氟-4-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-18,26-二甲基-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	六氟磷酸鹽	**步驟1. 中間體NN**和**中間體DB**	

[表15].手性SFC分離的條件。

分離	SFC條件	峰與實例編號
	柱：Chiralcel OV（2 x 25 cm，5 μm），流動相：55% MeOH，含0.2% DEA 流速：70 mL/min。 產率：使用15 mg樣本以生成6 mg峰1（ee為98.8%）和6 mg峰2（ee為98%）。	峰1： **實例170** 峰2： **實例171**

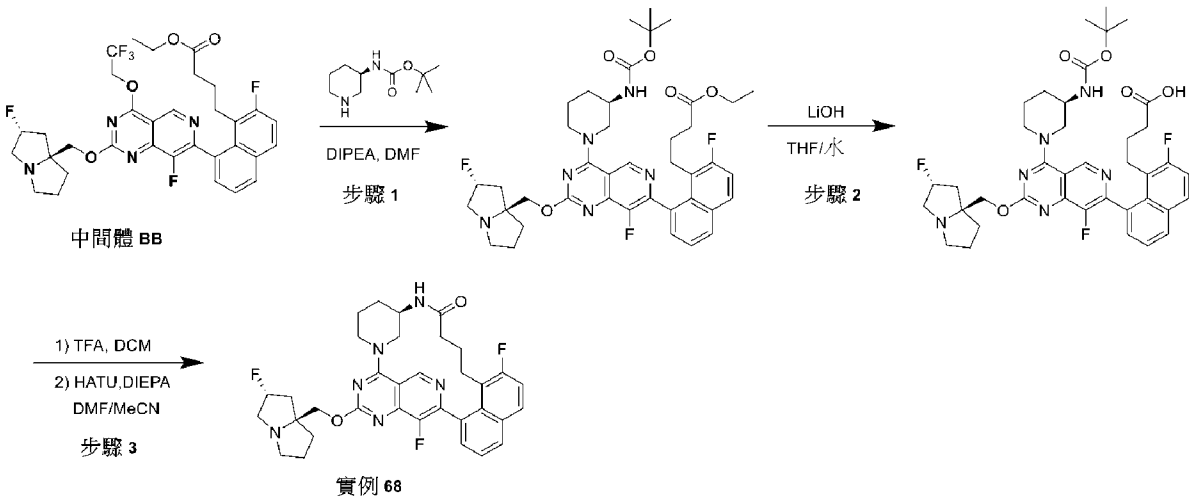
[表16].實例66至67、169至171和280的分析數據。

化合物編號	**MS** *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	**^{1}H NMR**
66	633.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.28 - 9.41 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 5.46 - 5.70 (m, 1 H), 5.31 - 5.44 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.35 - 4.47 (m, 1 H), 3.82 - 4.08 (m, 7 H), 3.59 - 3.77 (m, 2 H), 3.42 - 3.54 (m, 1 H), 2.31 - 2.81 (m, 11 H), 2.13 - 2.26 (m, 1 H), 1.95 (br d, *J*=17.3 Hz, 1 H), 1.30 - 1.64 (m, 4 H), 1.15 - 1.28 (m, 1 H)。
67	647.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.24 - 9.40 (m, 1 H), 7.61 - 7.68 (m, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 1 H), 5.68 - 5.75 (m, 1 H), 5.47 - 5.67 (m, 1 H), 4.70 (s, 3 H), 4.29 - 4.41 (m, 1 H), 3.82 - 4.11 (m, 5 H), 3.58 - 3.75 (m, 3 H), 3.42 - 3.53 (m, 2 H), 3.17 (br d, *J*=3.6 Hz, 1 H), 2.53 - 2.81 (m, 7 H), 2.32 - 2.50 (m, 4 H), 2.01 - 2.29 (m, 2 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 1.43 - 1.57 (m, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.10 - 1.33 (m, 2 H)。
169	635.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.30 - 9.49 (m, 1 H), 7.69 - 8.01 (m, 2 H), 5.44 - 5.69 (m, 1 H), 5.22 - 5.38 (m, 1 H), 4.71 - 5.03

		(m, 2 H), 4.53 - 4.70 (m, 2 H), 4.04 - 4.09 (m, 1 H), 3.79 - 3.87 (m, 1 H), 3.65 - 3.72 (m, 2 H), 2.89 - 3.13 (m, 3 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H), 2.26 - 2.39 (m, 2 H), 2.12 - 2.24 (m, 2 H), 1.95 (s, 6 H), 1.24 - 1.41 (m, 2 H), 1.01 - 1.17 (m, 2 H), 0.50 - 0.85 (m, 1 H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -77.18 - -65.45 (m) -142.54 - -140.59 (m) -174.03 - -171.68 (m)。
170	629.4	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (s, 1 H) 7.36 - 7.66 (m, 2 H) 6.94 - 7.17 (m, 1 H) 5.15 - 5.39 (m, 2 H) 4.74 - 4.86 (m, 1 H) 4.02 - 4.17 (m, 3 H) 3.36 - 3.62 (m, 2 H) 3.31 - 3.35 (m, 1 H) 3.01 - 3.14 (m, 2 H) 2.80 - 2.88 (m, 1 H) 2.46 (s, 1 H) 2.17 - 2.26 (m, 1 H) 2.07 - 2.15 (m, 2 H) 1.99 - 2.05 (m, 1 H) 1.73 - 1.92 (m, 4 H) 1.49 - 1.58 (m, 1 H) 1.34 - 1.43 (m, 1 H) 1.15 (br s, 5 H) 0.96 - 1.08 (m, 2 H) 0.42 - 0.53 (m, 2 H)。
171	629.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (s, 1 H) 7.45 (s, 3 H) 5.25 (s, 3 H) 3.90 - 4.30 (m, 3 H) 3.38 - 3.61 (m, 2 H) 3.30 - 3.36 (m, 1 H) 2.99 - 3.16 (m, 2 H) 2.80 - 2.91 (m, 1 H) 2.46 (s, 1 H) 2.18 - 2.26 (m, 1 H) 1.99 - 2.16 (m, 3 H) 1.84 - 1.91 (m, 1 H) 1.71 - 1.83 (m, 3 H) 1.50 - 1.58 (m, 1 H) 1.33 - 1.42 (m, 1 H) 0.98 - 1.30 (m, 7 H) 0.43 - 0.52 (m, 2 H)。
280	645.4	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.27 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=1.0 Hz), 7.51 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.78 (br d, 1H, J=16.1 Hz), 5.4-5.6 (m, 1H), 4.7-4.7 (m, 3H), 4.6-4.6 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.6-2.6 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.46 (br dd, 1H, J=6.8, 14.3 Hz), 2.3-2.4 (m, 4H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 3H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.1-1.3 (m, 2H)。^{19}F NMR (甲醇-d4,

		376 MHz) δ -73.61 (s), -75.49 (s), -142.73 (s), -174.10 (s)。

【1211】 (15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽。（實例68）



【1212】 步驟1. 4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟萘-1-基)丁酸乙基酯。向20-mL小瓶中裝入4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.35 g，0.53 mmol，**中間體BB**）、(*R*)-3-Boc-胺基哌啶（0.16 g，0.80 mmol）和DMF（2.5 mL）。添加1,1'-二甲基三乙胺（0.28 mL，1.6 mmol）並將反應混合物在60°C攪拌1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水和飽和水性NH_4Cl處理。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60%（3：1 EtOAc/EtOH，含1.5% Et_3N）洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟萘-1-基)丁酸乙基酯（0.31 g，0.40

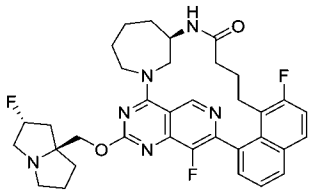
mmol，76%產率）。*m/z* (ESI): 763.3 $(M+H)^+$。

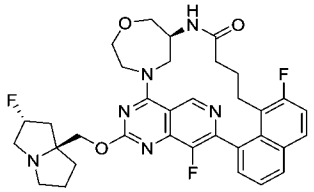
【1213】 步驟2. 4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟萘-1-基)丁酸。向50-mL RBF中裝入在乙腈（3 mL）和水（1 mL）中的4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟萘-1-基)丁酸乙基酯（0.31 g，0.40 mmol）。添加氫氧化鋰一水合物（59 mg，1.40 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌16 h。將反應用冰乙酸（82 μL，1.4 mmol）中和並完全濃縮。將殘餘物藉由C18柱（用15 min內5%-100%（0.1%甲酸MeCN）/（0.1%甲酸水）梯度洗脫）純化。將所需級分凍乾，以提供呈灰白色固體的4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟萘-1-基)丁酸（0.15 g，0.20 mmol，50%產率）。*m/z* (ESI): 735.2 $(M+H)^+$。

【1214】 步驟3. (15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽。將4-(8-(4-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)胺基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟萘-1-基)丁酸（0.15 g，0.20 mmol）溶解於1 mL DCM中。添加TFA（0.5 mL）並將反應混合物在室溫攪拌2 h。將混合物完全濃縮、溶解於CH_3CN（0.5 mL）中並用氯化氫溶液（4.0 M在二噁烷中，0.05 mL，0.2 mmol）處理。將內容物濃縮，並將殘餘物溶解於水（0.5 mL）中並用1 N HCl（0.2 mL）處理。將溶液凍乾，以給出呈棕褐色固體的4-(8-(4-((R)-3-胺基哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟萘-1-基)丁酸二鹽酸鹽。

【1215】將上述固體溶解於DMF（34 mL）中並添加HATU（48 mg，0.13 mmol）。將反應混合物攪拌10 min，滴加1,1'-二甲基三乙胺（0.1 mL，0.59 mmol）並將混合物攪拌30 min。將反應混合物用鹽水處理。將水相用EtOAc萃取，並將合併的有機層乾燥（Na_2SO_4）、濃縮。將殘餘物藉由反相製備型HPLC（使用Phenomenex Gemini柱，10微米，C18，110 Å，150 x 30 mm，CH_3CN/H_2O中的0.1% TFA，梯度：15 min內5%-95%）純化，以提供呈灰白色固體的(15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（43 mg，0.059 mmol，30%產率）。*m/z* (ESI): 617.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=7.73 Hz, 1 H), 7.96 (dd, *J*=8.88, 6.17 Hz, 1 H), 7.56 - 7.71 (m, 3 H), 7.37 (t, *J*=9.62 Hz, 1 H), 5.50 - 5.71 (m, 1 H), 5.31 (br d, *J*=14.00 Hz, 1 H), 5.08 (br d, *J*=13.59 Hz, 1 H), 4.60 - 4.77 (m, 2 H), 3.84 - 4.11 (m, 6 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 2.57 - 2.72 (m, 2 H), 2.29 - 2.53 (m, 5 H), 2.06 - 2.23 (m, 4 H), 1.70 - 1.85 (m, 3 H), 1.53 - 1.68 (m, 1 H), 1.20 - 1.44 (m, 1 H)。

[表17]：另外的實例69至70。以與實例68類似的方式製備。

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
69	 (16*R*)-23,32-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3,7,9,11,17-五氮雜六環	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1.** (*R*)-氮雜環庚烷-3-基胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：1354351-56-6，組合塊公司）	

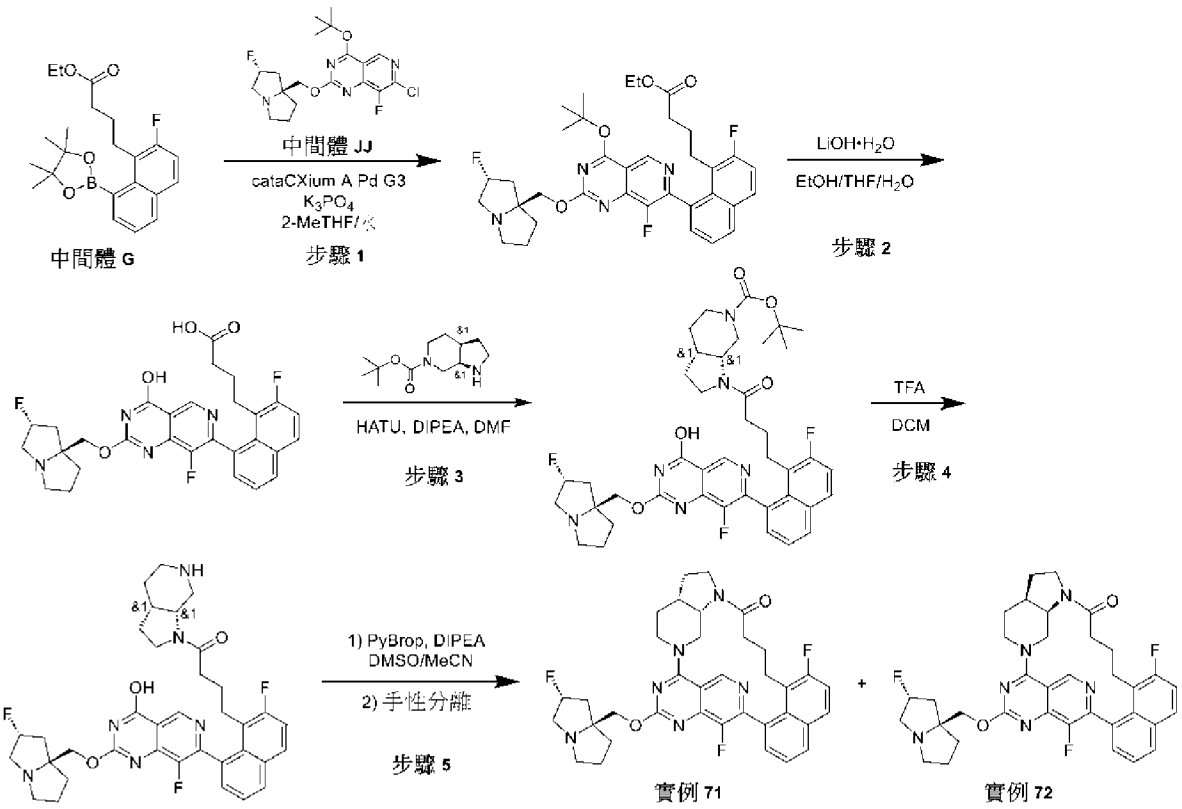
	[20.7.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~26,30~]三十二-1(29),2(32),3,5,7,9,22,24,26(30),27-十烯-18-酮			
70	 (16*S*)-23,32-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14-氧雜-3,7,9,11,17-五氮雜六環[20.7.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~26,30~]三十二-1(29),2(32),3,5,7,9,22,24,26(30),27-十烯-18-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1.** *N*-[(6*S*)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基]胺基甲酸三級丁基酯（CAS編號：2306247-11-8，金藥科技有限責任公司）	

[表18].實例69至70的分析數據。

化合物編號	**MS** *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	**^{1}H NMR**
69	631.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.35 (s, 1 H), 8.08 (dd, *J*=8.15, 1.05 Hz, 1 H), 7.97 (dd, *J*=8.99, 6.06 Hz, 1 H), 7.52 - 7.64 (m, 1 H), 7.48 (d, *J*=6.90 Hz, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 1 H), 5.56 - 5.71 (m, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 4.63 - 4.77 (m, 3 H), 3.77 - 4.13 (m, 5 H), 3.34 - 3.55 (m, 3 H), 3.05 - 3.06 (m, 1 H), 2.56 - 2.85 (m, 3 H), 2.12 - 2.50 (m, 8 H), 1.91 - 2.12 (m, 3 H), 1.57 - 1.90 (m, 5 H), 1.39 - 1.57 (m, 2 H)。
70	633.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.35 (s, 1 H), 8.05 - 8.13 (m, 1 H), 7.98 (dd, *J*=9.02, 6.12 Hz, 1 H), 7.68 (br d, *J*=5.80 Hz, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.39 (t, *J*=9.54 Hz, 1 H), 5.52 - 5.70 (m, 1 H), 5.45 (br d, *J*=14.72 Hz, 1 H), 4.64 - 4.78 (m, 3 H), 4.48 (td, *J*=11.09, 5.39 Hz, 1 H), 3.82 - 4.10 (m, 7 H), 3.66 - 3.81 (m, 2 H), 3.45 - 3.54 (m, 1 H), 2.71 - 2.82 (m, 1 H), 2.58 - 2.68 (m, 1 H), 2.10 - 2.50 (m, 6 H), 1.50 - 1.75 (m, 2 H), 1.38 - 1.49 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -74.03 (s), -75.91 (s), -76.94 (s), -115.02

		(s), -139.93 (s), -174.09 (s)。

【1216】**(27*R*,31*S*)-18,33-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,24-五氮雜七環[22.5.2.1~6,10~.1~11,15~.0~2,7~.0~19,32~.0~27,31~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,15(32),16,18-十烯-23-酮（實例71）**和**(27*S*,31*R*)-18,33-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,24-五氮雜七環[22.5.2.1~6,10~.1~11,15~.0~2,7~.0~19,32~.0~27,31~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,15(32),16,18-十烯-23-酮（實例72）。**



【1217】**步驟 1. 4-(8-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟萘-1-基)丁酸乙基酯。**向小瓶中裝入4-(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（1.68 g，4.36 mmol，**中間體 G**）、4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.50 g，3.63 mmol，**中間**

體 JJ）、磷酸鉀（2.31 g，10.9 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.27 g，0.36 mmol）、水（1.7 mL）和 2-甲基四氫呋喃（17 mL）。將反應混合物加熱至 80°C 持續 1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮並藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-85% EtOAc/EtOH（3 : 1），含 2% Et_3N 梯度洗脫）純化，以提供 4-(8-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟萘-1-基)丁酸乙基酯（2.30 g，3.60 mmol，99%產率）。m/z (ESI): 637.2 $(M+H)^+$。

【1218】 步驟 2. 4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-1-基)丁酸。向小瓶中裝入在四氫呋喃（5.8 mL）和水（5.8 mL）中的 4-(8-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氟萘-1-基)丁酸乙基酯（2.30 g，3.60 mmol）。添加氫氧化鋰一水合物（0.76 g，18.1 mmol）並將混合物在室溫攪拌 2 h。將揮發物真空除去並將粗材料藉由反相柱層析法（用 10%-100%乙腈（含 0.1%甲酸）/水（含 0.1%甲酸）梯度洗脫）純化，以得到 4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-1-基)丁酸（0.92 g，1.70 mmol，46%產率）。m/z (ESI): 553.0 $(M+H)^+$。

【1219】 步驟 3. 1-(4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-1-基)丁醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯。向小瓶中裝入4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-1-基)丁酸（0.92 g，1.66 mmol）、*rac-順式*-1,2,3,3a,4,5,7,7a-八氫吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（0.45 g，1.99 mmol，安琪醫藥科技有限公司）、HATU（0.92 g，2.41 mmol）、DIPEA（0.87 mL，4.98 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（8.5 mL）。將反應在室溫攪拌1.5 h。將粗材料藉由反相柱層析法（用10%-100%乙腈（含0.1%甲

酸）/水（含0.1%甲酸）梯度洗脫）純化，以產生1-(4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-1-基)丁醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（1.20 g，1.60 mmol，95%產率）。m/z (ESI): 761.2 $(M+H)^+$。

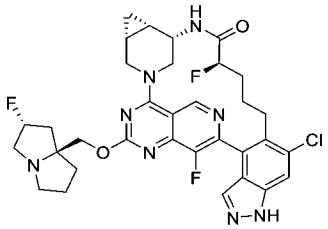
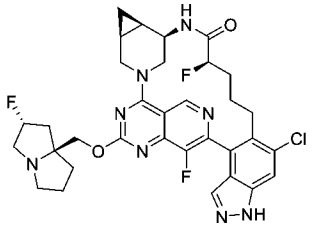
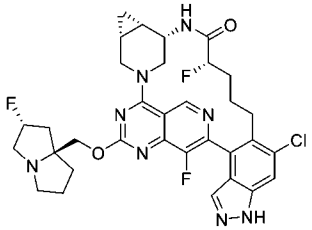
【1220】步驟4. 4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-1-基)-1-(八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丁烷-1-酮。向小瓶中裝入在二氯甲烷（5 mL）中的1-(4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-1-基)丁醯基)八氫-6*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-6-甲酸三級丁基酯（1.20 g，1.60 mmol）。添加三氟乙酸（3.7 mL，48 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌30 min，然後濃縮。將粗材料藉由反相柱層析法（用5%-80%乙腈（含0.1%甲酸）/水（含0.1%甲酸）梯度洗脫）純化。將粗產物溶解於MeOH中並通過10 g SCX柱用另外的MeOH洗滌來洗脫。將SCX柱乾燥，然後用2.0 M氨MeOH洗脫，以給出4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-1-基)-1-(八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丁烷-1-酮（0.65 g，0.99 mmol，63%產率）。*m/z* (ESI): 661.0 $(M+H)^+$。

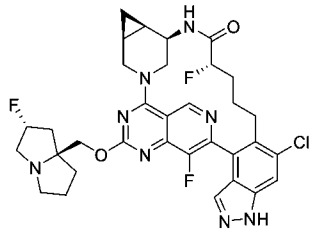
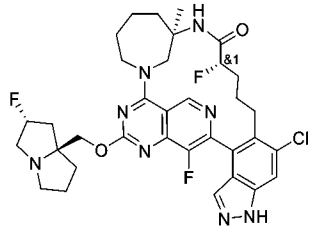
【1221】步驟5. (27*R*,31*S*)-18,33-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,24五氮雜七環[22.5.2.1~6,10~.1~11,15~.0~2,7~.0~19,32~.0~27,31~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,15(32),16,18-十烯-23-酮（實例71）和(27*S*,31*R*)-18,33-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,24-五氮雜七環[22.5.2.1~6,10~.1~11,15~.0~2,7~.0~19,32~.0~27,31~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,15(32),16,18-十烯-23-酮（實例72）。向小瓶中裝入在乙腈（185 mL）中的三吡咯啶基溴化鏻六氟磷酸鹽（0.69 g，1.48 mmol）和DIPEA（0.86 mL，4.9 mmol）。

在50 min內藉由注射泵添加4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-1-基)-1-(八氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丁烷-1-酮（0.65 g，0.98 mmol）在二甲基亞碸（12 mL）中的溶液，然後將反應在室溫攪拌24 h。將反應濃縮並藉由反相柱層析法（用10%-100%乙腈（含0.1%三氟乙酸）/水（含0.1%三氟乙酸）梯度洗脫）純化。然後進行手性SFC分離（使用Chiralcel OJ（2 x 25 cm，5 μm）柱，使用25% MeOH、含0.2%二乙胺作為流動相和90 mL/min的流速）。使用200 mg樣本以生成48 mg峰1（ee為98.4%）作為(27*R*,31*S*)-18,33-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,24五氮雜七環[22.5.2.1~6,10~.1~11,15~.0~2,7~.0~19,32~.0~27,31~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,15(32),16,18-十烯-23-酮（**實例71**）：*m/z* (ESI): 643.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 1 H), 8.09 - 8.15 (m, 1 H), 7.99 - 8.06 (m, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 2 H), 7.43 - 7.58 (m, 1 H), 5.61 (br d, *J*=15.1 Hz, 1 H), 5.18 - 5.40 (m, 1 H), 4.68 (br d, *J*=12.2 Hz, 1 H), 4.05 - 4.26 (m, 2 H), 3.83 (br dd, *J*=15.0, 2.1 Hz, 1 H), 3.70 (br d, *J*=5.9 Hz, 1 H), 3.00 - 3.19 (m, 3 H), 2.79 - 2.88 (m, 2 H), 2.22 - 2.31 (m, 1 H), 1.96 - 2.15 (m, 4 H), 1.36 - 1.92 (m, 12 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -173.62 (s), -140.77 (s), -113.80 (s) 和47 mg峰2（ee為99%）作為(27*S*,31*R*)-18,33-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,24-五氮雜七環[22.5.2.1~6,10~.1~11,15~.0~2,7~.0~19,32~.0~27,31~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,15(32),16,18-十烯-23-酮（**實例72**）：*m/z* (ESI): 643.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 1 H), 8.09 - 8.15 (m, 1 H), 8.00 - 8.06 (m, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 2 H), 7.43 - 7.58 (m, 1 H), 5.61 (br d, *J*=15.1 Hz, 1 H), 5.18 - 5.38 (m, 1 H), 4.68 (br d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 4.04 - 4.23 (m, 2 H), 3.77 - 3.89 (m, 1 H), 3.71 (br d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 2.98 - 3.20 (m, 3 H), 2.78 - 2.88 (m, 2 H), 2.16 - 2.31 (m, 1

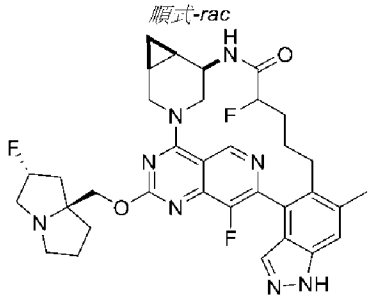
H), 2.01 - 2.16 (m, 3 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 1.36 - 1.91 (m, 12 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -173.72 (s), -140.79 (s), -113.78 (s)。

[表19]：另外的實例172至175和281。以與實例71和72類似的方式製備。

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
172	 (23*R*,26*S*,27*S*,29*R*)-18-氯-23,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~27,29~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	N/A	**步驟1. 中間體UUUU**	**步驟4.**使用二噁烷中的4 N HCl代替TFA/DCM。在**步驟5**後進行手性分離。詳情包括以下。
173	 (23*R*,26*R*,27*R*,29*S*)-18-氯-23,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~27,29~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	N/A	**步驟1. 中間體UUUU**	**步驟4.**使用二噁烷中的4 N HCl代替TFA/DCM。在**步驟5**後進行手性分離。詳情包括以下。
174	 (23*S*,26*S*,27*S*,29*R*)-18-氯-23,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧	N/A	**步驟1. 中間體UUUU**	**步驟4.**使用二噁烷中的4 N HCl代替TFA/DCM。在**步驟5**後進

	基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~27,29~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮			行手性分離。詳情包括以下。
175	 (23*S*,26*R*,27*R*,29*S*)-18-氯-23,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~27,29~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	N/A	**步驟1. 中間體UUUU**	**步驟4.**使用二噁唍中的4 N HCl代替TFA/DCM。在**步驟5**後進行手性分離。詳情包括以下。
281	 (23*RS*,26*R*)-18-氯-23,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-26-甲基-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	甲酸鹽	**步驟1. 中間體UUUU** **步驟3. 中間體DB**	**步驟5.**使用二噁唍中的4 N HCl代替TFA/DCM。

[表20].手性SFC分離的條件。

分離	SFC條件	峰與實例編號
 順式-rac	柱：Chiralcel OD（2 x 25 cm，5 μm），流動相：40% MeOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用115 mg樣本以生成22 mg峰1（ee為99%）、22 mg峰2（ee為	峰1：**實例172** 峰2：**實例173** 峰3：**實例174**

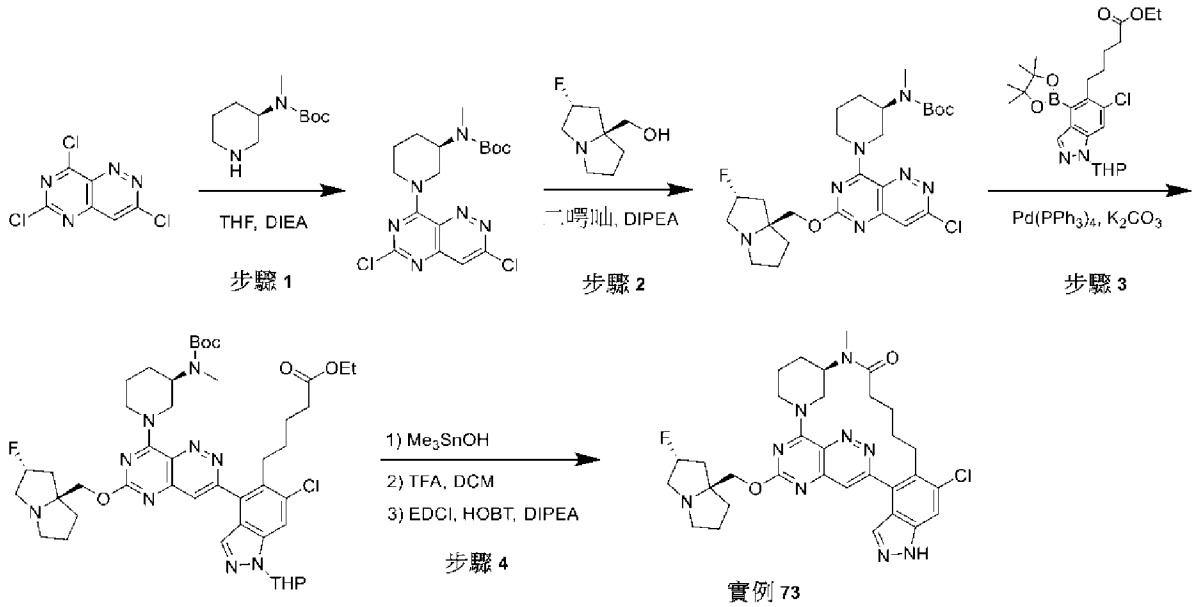
	98%）、19 mg峰3（ee為98%）和22 mg峰4（ee為98%）。	峰4： **實例175**

[表21].實例172至175和281的分析數據。

化合物編號	**MS** *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	**^{1}H NMR**
172	667.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 7.45 - 7.84 (m, 3 H) 5.23 - 5.42 (m, 2 H) 4.64 - 4.75 (m, 1 H) 4.34 - 4.51 (m, 1 H) 4.15 - 4.29 (m, 2 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.36 - 3.50 (m, 1 H) 2.89 - 3.07 (m, 3 H) 2.27 - 2.40 (m, 1 H) 1.97 - 2.05 (m, 1 H) 1.42 - 1.57 (m, 2 H) 1.27 (br s, 5 H) 1.16 (t, *J*=7.34 Hz, 4 H) 0.74 - 0.90 (m, 2 H) 0.35 - 0.59 (m, 2 H)。
173	667.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 7.69 - 7.95 (m, 2 H) 7.05 - 7.25 (m, 1 H) 5.17 - 5.38 (m, 2 H) 4.66 - 4.84 (m, 1 H) 4.38 - 4.60 (m, 1 H) 3.99 - 4.25 (m, 3 H) 3.35 - 3.73 (m, 2 H) 2.87 - 3.20 (m, 2 H) 2.34 - 2.45 (m, 1 H) 1.74 - 2.20 (m, 6 H) 1.45 - 1.54 (m, 1 H) 1.23 - 1.35 (m, 3 H) 0.97 - 1.19 (m, 3 H) 0.35 - 0.77 (m, 3 H)。
174	667.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 - 9.25 (m, 1 H) 7.34 - 8.00 (m, 3 H) 5.15 - 5.43 (m, 2 H) 3.88 -4.78 (m, 5 H) 3.37 - 3.71 (m, 2 H) 2.82 - 3.16 (m, 2 H) 2.28 - 2.45 (m, 1 H) 1.73 - 2.21 (m, 6 H) 1.42 - 1.55 (m, 2 H) 1.20 - 1.35 (m, 4 H) 1.02 - 1.15 (m, 1 H) 0.71 - 0.83 (m, 1 H) 0.40 (br d, *J*=5.58 Hz, 2 H)。
175	667.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 6.85 - 7.96 (m, 3 H) 5.17 - 5.43 (m, 2 H) 4.41 - 4.79 (m, 2 H) 3.98 - 4.29 (m, 3 H) 3.62 - 3.73 (m, 1 H) 3.33 - 3.50 (m, 1 H) 2.81 - 3.20 (m, 2 H) 2.37 - 2.46 (m, 1 H) 1.97 - 2.19 (m, 3 H) 1.73 - 1.93 (m, 3 H) 1.45 - 1.56 (m, 1 H) 1.30 (br d, *J*=2.05 Hz, 3

		H) 0.96 - 1.20 (m, 3 H) 0.42 - 0.78 (m, 3 H)。
281	682.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ ppm 9.27 - 9.35 (m, 1 H), 7.63 - 7.86 (m, 2 H), 5.73 - 5.89 (m, 1 H), 5.25 - 5.52 (m, 1 H), 4.63 - 4.75 (m, 1 H), 4.37 - 4.60 (m, 2 H), 3.38 - 3.78 (m, 5 H), 3.05 - 3.29 (m, 3 H), 2.51 - 2.67 (m, 1 H), 2.28 - 2.50 (m, 3 H), 1.27 - 2.28 (m, 20 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*4) δ ppm -142.49 - -141.36 (m, 1 F), -174.57 - -173.44 (m, 1 F), -188.99 - -185.43 (m, 1 F)。

【1222】 (17*R*)-9-氯-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-甲基-5,6,16,21,23,25,28,29-八氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（實例73）。



【1223】 步驟1. (*R*)-(1-(3,6-二氯嘧啶并[5,4-*c*]嗒吡-8-基)哌啶-3-基)(甲基)胺基甲酸三級丁基酯。在-78°C向3,6,8-三氯嘧啶并[5,4-*c*]嗒吡（3.20 g，13.6 mmol，**中間體OO**）在THF（40 mL）中的溶液中添加DIPEA（7.1 mL，41 mmol），隨後添加(*R*)-甲基(哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁基酯（2.00 g，9.50 mmol）。將混合物在-78°C攪拌1 h，然後用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗

滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的30%-50% EtOAc洗脫）純化，以給出呈棕色固體的(*R*)-(1-(3,6-二氯嘧啶并[5,4-*c*]嗒啡-8-基)哌啶-3-基)(甲基)胺基甲酸三級丁基酯（4.00 g，9.70 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI): 414.0 $(M+H)^+$。

【1224】 **步驟2. ((*R*)-1-(3-氯-6-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)嘧啶并[5,4-*c*]嗒啡-8-基)哌啶-3-基)(甲基)胺基甲酸三級丁基酯。**向(*R*)-(1-(3,6-二氯嘧啶并[5,4-*c*]嗒啡-8-基)哌啶-3-基)(甲基)胺基甲酸三級丁基酯（4.00 g，9.70 mmol）在1,4-二噁咄（20 mL）中的溶液中添加DIPEA（6.7 mL，39 mmol），隨後添加((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲醇（2.20 g，13.6 mmol，法瑪科公司（Pharmacore））。將混合物在120°C攪拌12 h，然後冷卻至室溫、用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚中的30%-50% EtOAc洗脫）純化，以得到呈棕色固體的((*R*)-1-(3-氯-6-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)嘧啶并[5,4-*c*]嗒啡-8-基)哌啶-3-基)(甲基)胺基甲酸三級丁基酯（3.20 g，6.00 mmol，62%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (s, 1 H), 5.87 - 6.21 (m, 1 H), 5.26 (d, *J*=56.00 Hz, 1 H), 4.85 - 5.14 (m, 1 H), 3.78 - 4.24 (m, 4 H), 2.93 - 3.14 (m, 4 H), 2.74 - 2.87 (m, 5 H), 1.59 - 2.07 (m, 9 H), 1.30 - 1.50 (m, 9 H)。*m/z* (ESI): 536.5 $(M+H)^+$。

【1225】 **步驟 3. 5-(4-(8-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-6-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)嘧啶并[5,4-*c*]嗒啡-3-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯。**將 5-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（0.23 g，0.47 mmol，**中間體 LL**）、((*R*)-1-(3-氯-6-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)嘧啶并[5,4-*c*]嗒啡-8-基)哌啶-3-基)(甲基)胺基甲酸三級丁

基酯（0.21 g，0.39 mmol）、$Pd(PPh_3)_4$（45 mg，0.04 mmol）和 K_2CO_3（0.11 g，0.78 mmol）在甲苯（2 mL）、水（0.3 mL）和 EtOH（1 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃。將反應混合物在氮氣下在 100°C 加熱 12 h。冷卻至室溫後，將混合物用 H_2O 稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用 EtOAc 中的 5%-10% EtOH 洗脫）純化，以給出呈黃色固體的 5-(4-(8-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-6-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)嘧啶并[5,4-*c*]嗒啉-3-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（0.22 g，0.23 mmol，58%產率）。*m/z* (ESI): 864.5 $(M+H)^+$。

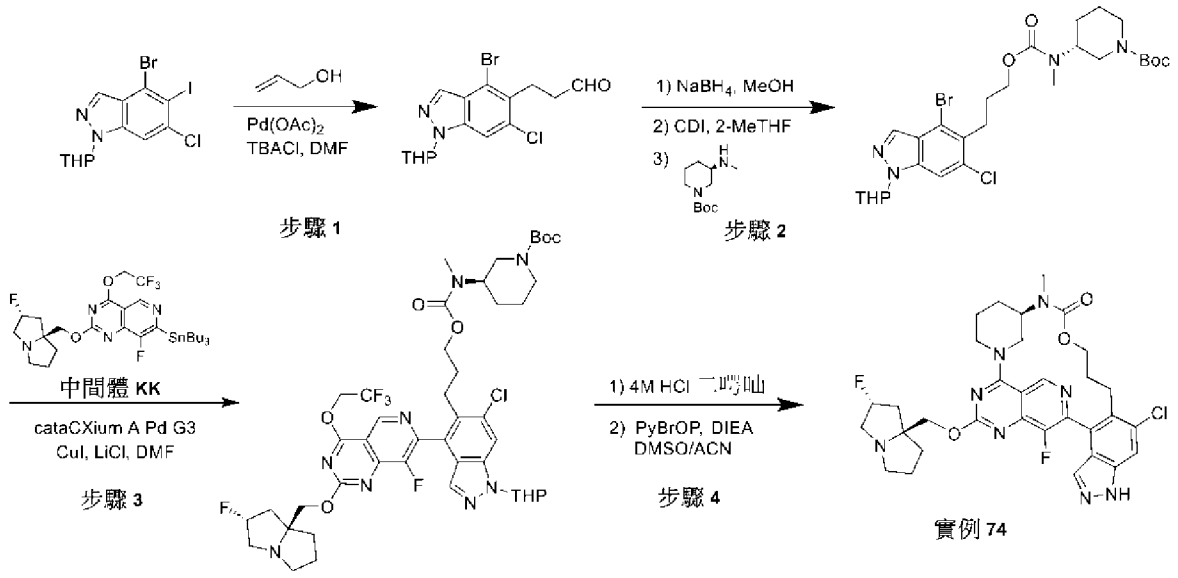
【1226】步驟 4. (17*R*)-9-氯-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基）甲氧基)-16-甲基-5,6,16,21,23,25,28,29-八氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮。向 5-(4-(8-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-6-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)嘧啶并[5,4-*c*]嗒啉-3-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（0.22 g，0.23 mmol）在 1,2-二氯乙烷（2 mL）中的溶液中添加三甲基錫醇（0.30 g，1.65 mmol）。將混合物在 100°C 攪拌 18 h，然後在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體的 5-(4-(8-((*R*)-3-((*三級丁氧基*羰基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-6-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)嘧啶并[5,4-*c*]嗒啉-3-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸，將其不經純化即用於下一步驟。*m/z* (ESI): 836.5 $(M+H)^+$。

【1227】將上述粗酸（0.30 g，0.31 mmol）溶解於 DCM（2 mL）中並用 TFA（0.5 mL，6.5 mmol）處理。在室溫攪拌 5 h 後，將反應混合物濃縮並將殘餘物與甲苯共蒸發，以給出呈黃色固體的 5-(6-氯-4-(6-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-8-((*R*)-3-(甲基胺基)哌啶-1-基)嘧啶并[5,4-*c*]嗒啉-3-基)-

1*H*-吲唑-5-基)戊酸，將其不經純化即用於下一步驟。*m/z* (ESI): 652.3 $(M+H)^+$。

【1228】將上述粗酸溶解於 DCM（30 mL）中，然後用 HOBt（0.16 g，1.20 mmol）、EDCI（0.22 g，1.20 mmol）和 DIPEA（0.54 mL，3.1 mmol）處理。在室溫攪拌 36 h 後，將反應混合物濃縮，並將殘餘物用水處理並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由使用 C18 100 x 30 mm x 10 mm 柱的製備型 HPLC（用水（10 mM NH_4HCO_3）/CH_3CN 洗脫）純化，以得到呈灰白色固體的(17*R*)-9-氯-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-甲基-5,6,16,21,23,25,28,29-八氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（37 mg，0.046 mmol，20%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.37 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 6.37 (d, *J*=12.00 Hz, 1 H), 5.29 (d, *J*=54.00 Hz, 1 H), 5.00 - 5.05 (m, 1 H), 4.10 - 4.15 (m, 2 H), 3.80 - 3.92 (m, 1 H), 3.61- 3.72 (m, 1 H), 3.00 - 3.20 (m, 4 H), 2.72 - 2.92 (m, 4 H), 2.18 - 2.30 (m, 1 H), 1.94 - 2.18 (m, 7 H), 1.52 - 1.89 (m, 9 H), 1.02 - 1.29 (m, 1 H)。*m/z* (ESI): 634.3 $(M+H)^+$。

【1229】(17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-甲基-14-氧雜-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（實例74）。



【1230】 步驟1. 3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙醛。將4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（3.00 g，6.80 mmol，覽博網路公司）、碳酸氫鈉（1.43 g，17 mmol）和四丁基氯化銨（1.89 g，6.80 mmol）在DMF（14 mL）中的懸浮液用氮氣脫氣10 min。向其中添加乙酸鈀(II)（76 mg，0.34 mmol）和烯丙基醇（0.69 mL，10 mmol）。將反應混合物在50°C攪拌16 h、冷卻並用飽和水性氯化銨稀釋且用EtOAc萃取。將水層用EtOAc萃取，並將有機層用飽和水性氯化鈉洗滌、乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-35% EtOAc洗脫）純化，以提供呈黃色固體的3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙醛（2.10 g，5.60 mmol，83%產率）。*m/z* (ESI): 371.0 $(M+H)^+$。

【1231】 步驟2. (3*R*)-3-(((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙醛（2.10 g，5.70 mmol）在甲醇（56 mL）和二氯甲烷（5 mL）中的溶液中添加硼氫化鈉（0.24 g，6.20 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌10 min，然後藉由添加飽和水性氯化銨小心地淬滅。將混合物濃縮、用二氯甲烷稀釋並通過硫酸鈉塞過濾。將濾液濃縮，以產生白色固體。

【1232】將上述中間體（0.20 g，0.54 mmol）溶解於2-甲基四氫呋喃（3 mL）中並添加1,1'-羰基二咪唑（0.10 g，0.64 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌。1 h後，反應完成約70%，添加另一部分的1,1'-羰基二咪唑（52 mg，0.32 mmol）並將反應再攪拌一小時，添加(*R*)-1-*N*-Boc-3-甲基胺基哌啶（0.57 g，2.68 mmol，組合塊公司）並將反應在80°C攪拌16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物在水與EtOAc之間分配。將有機層乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1乙酸乙酯/乙醇，含2% TEA）洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的(3*R*)-3-(((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.37 g，0.60 mmol，定量產率）。*m/z* (ESI): 512.8 $(M\text{-}Boc)^+$。

【1233】**步驟3. (3*R*)-3-(((3-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯** 向(3*R*)-3-(((3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.33 g，0.54 mmol）和8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.74 g，1.10 mmol，**中間體KK**）在DMF（3.5 mL）中的溶液中添加氯化鋰（45 mg，1.10 mmol）、碘化亞銅(I)（51 mg，0.27 mmol）和cataCXium A Pd G3（78 mg，0.11 mmol）。將反應用氬氣鼓泡、加蓋並在100°C攪拌1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物在水與EtOAc之間分配。將有機層乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1乙酸乙酯/乙醇 + 2% TEA）洗脫）純化，以提供呈淡黃色粉末的(3*R*)-3-(((3-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸

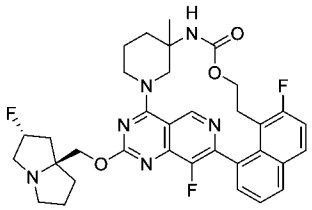
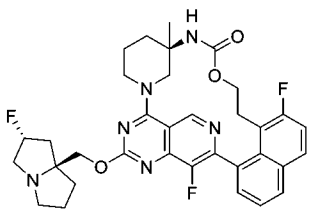
三級丁基酯（0.22 g，0.24 mmol，44%產率）。*m/z* (ESI): 937.2 $(M+H)^+$。

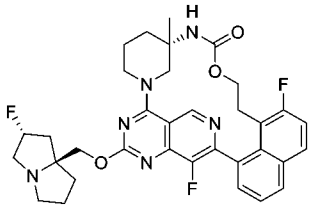
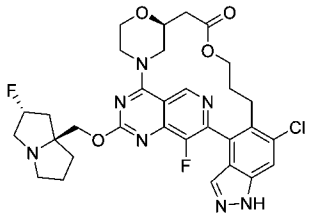
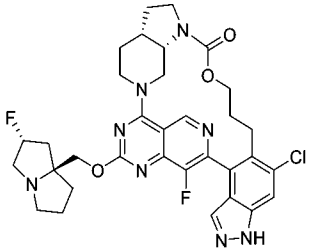
【1234】步驟4. (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-甲基-14-氧雜-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮。向(3*R*)-3-(((3-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)羰基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.22 g，0.24 mmol）在1,4-二噁𠮿（1.5 mL）中的懸浮液中添加HCl在二噁𠮿中的4 M溶液（3 mL，12 mmol）。將反應在室溫攪拌2 h、濃縮，並將殘餘物重新溶解於甲醇中並載入到SCX柱上。將柱用甲醇洗滌，並將所需中間體用甲醇中的1 M DIEA洗脫。將洗脫液濃縮成灰白色固體。

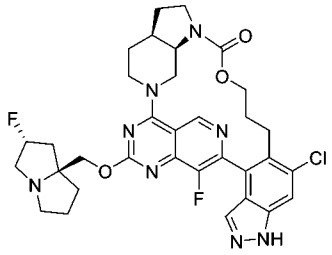
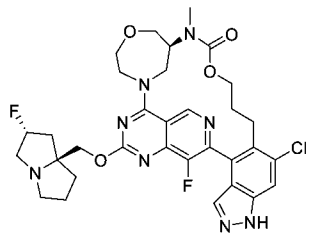
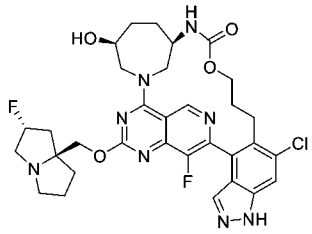
【1235】將上述固體重新溶解於二甲基亞碸（3.5 mL）中並滴加至三吡咯啶基溴化鏻六氟磷酸鹽（0.15 g，0.31 mmol）和DIEA（0.11 mL，0.63 mmol）在乙腈（17 mL）中的溶液中。將反應混合物在室溫攪拌16 h，然後濃縮至約5 mL並載入到SCX柱上。將柱用甲醇洗滌，並將粗產物用甲醇中的2 M氨洗脫。將洗脫液濃縮，並將殘餘物藉由反相HPLC（用（水/0.1% TFA）中的10%-60%（ACN/0.1% TFA）洗脫）純化。將含有產物的級分合併並凍乾，以提供呈白色粉末的(17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-甲基-14-氧雜-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（26 mg，0.03 mmol，14%產率）。*m/z* (ESI): 653.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 7.83 (dd, *J*=9.0, 1.0 Hz, 2 H), 5.53 - 5.70 (m, 1 H), 5.21 - 5.31 (m, 1 H), 5.00 - 5.10 (m, 1 H), 4.65 - 4.80 (m, 3 H), 3.85 - 4.08 (m, 6 H), 3.59 - 3.64 (m, 1 H), 3.47 - 3.56 (m, 2 H), 3.34 - 3.38 (m, 1 H), 2.98 (ddd, *J*=13.7, 8.2,

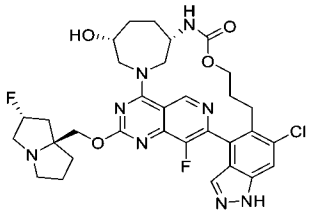
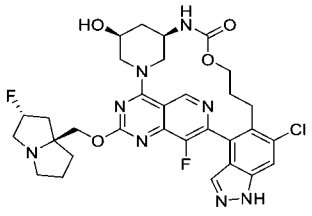
5.3 Hz, 1 H), 2.90 (s, 1 H), 2.52 - 2.82 (m, 4 H), 2.42 - 2.47 (m, 1 H), 2.34 - 2.41 (m, 4 H), 2.18 - 2.26 (m, 2 H), 2.03 (br d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 1.74 - 1.90 (m, 3 H)。^{19}F NMR (471 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.32 (s), -142.26 (s), -174.14 (s)。

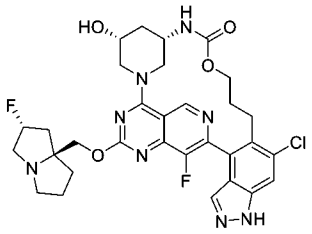
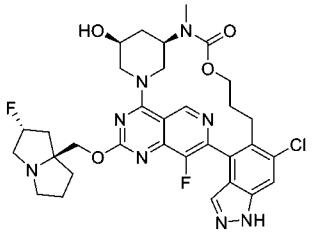
[表22]：另外的實例76至79、176至178和282至302。以與實例74類似的方式製備。

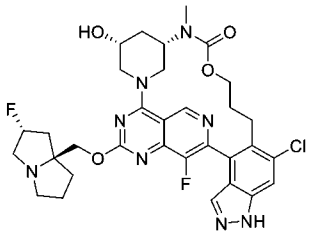
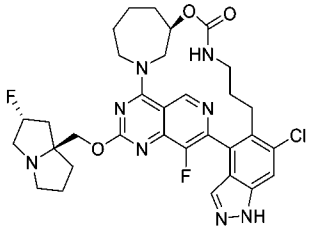
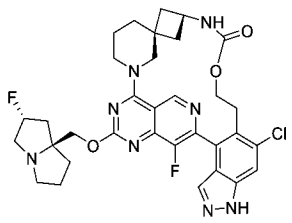
實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
76	 (15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-18-氧雜-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,21,23,25,27-十烯-17-酮和(15*S*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-18-氧雜-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,21,23,25,27-十烯-17-酮		**步驟3. 中間體QQ**	**步驟1和2**未進行。
77	 (15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-18-氧雜-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三		**步驟3. 中間體QQ**	**步驟1和2**未進行。 在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。

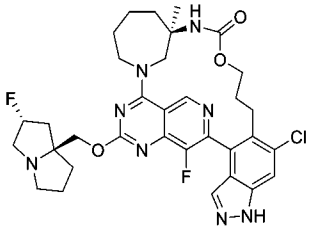
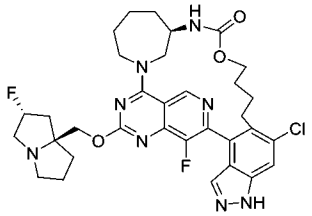
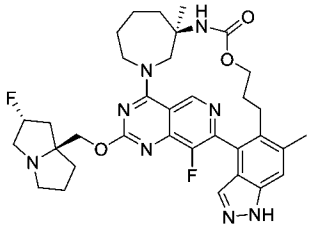
	十一-1(29),2(31),3,5,7,9,21,23,25,27-十烯-17-酮			
78	 (15*S*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-18-氧雜-3,7,9,11,16-五氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,21,23,25,27-十烯-17-酮		**步驟3. 中間體QQ**	**步驟1和2**：未進行 在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。
79	 (17*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮		**步驟2.** (*S*)-2-(4-(*三級丁氧基*羰基)味啉-2-基)乙酸（CAS編號：1257850-82-0，安貝德公司）	**步驟2.** 使用DCC、DMAP、DCM。
176	 (28*R*,32*S*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九	雙(2,2,2-三氟乙酸)鹽	**步驟2. 中間體VVVV** **步驟2_3.** 順式-1,2,3,3a,4,5,7,7a-八氫吡咯并[2,3-*c*]吡啶 -6-甲酸三級丁基酯（CAS編號：	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.** 使用三乙胺和氯甲酸4-硝基苯酯（CAS編號：7693-46-1）。 **步驟3**未進行。

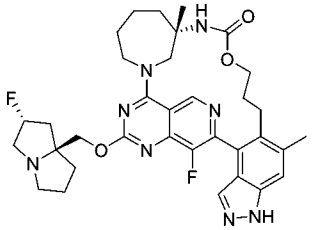
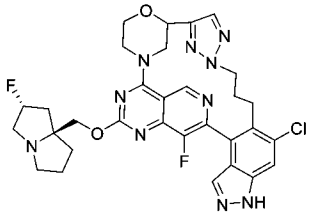
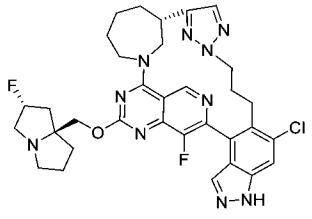
	烯-24-酮		1286755-20-1）	
177	 (28*S*,32*R*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟2. 中間體VVVV** **步驟2_3.** 順式-1,2,3,3a,4,5,7,7a-八氫吡咯并[2,3-*c*]吡啶 -6-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1286755-20-1）	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用三乙胺和氯甲酸4-硝基苯酯（CAS編號：7693-46-1，阿克羅斯有機物公司（Acros Organics））。 **步驟3**未進行。
178	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-25-甲基-23,28-二氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟4.中間體WWWW**	**步驟1-3**未進行。
282	 (26*R*,29*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-29-羥基-23-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟2. 中間體VVVV** **步驟2_3.** *rac*-(3*S*,6*R*)-3-胺基-6-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯鹽酸鹽（CAS編號：	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用三乙胺和氯甲酸4-硝基苯酯（CAS編號：7693-46-1，阿克羅斯有機物公司）。 **步驟3**未進行。

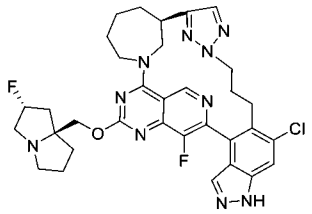
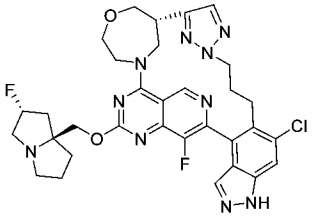
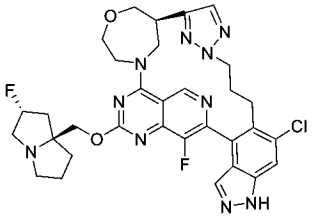
			2247101-92-2，愛尼米公司）	**步驟4_2.** 使用BroP。在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。
283	 (26*S*,29*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-29-羥基-23-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟2. 中間體VVVV** **步驟2_3.** *rac*-(3*S*,6*R*)-3-胺基-6-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯鹽酸鹽（CAS編號：2247101-92-2）	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用三乙胺和氯甲酸4-硝基苯酯（CAS編號：7693-46-1）。 **步驟3**未進行。 **步驟4_2.** 使用BroP。在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。
284	 (17*R*,19*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-19-羥基-14-氧雜-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮		**步驟2. 中間體VVVV** **步驟2_3.** 順式-3-胺基-5-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1923165-22-3）	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用三乙胺和氯甲酸4-硝基苯酯（CAS編號：7693-46-1）。 **步驟3**未進行。 **步驟4_2.** 使用BroP。在**步驟4**後進行手

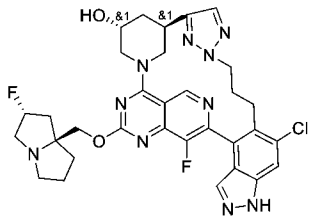
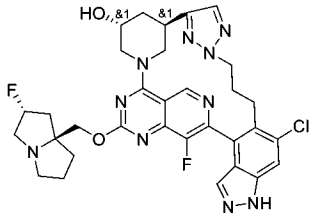
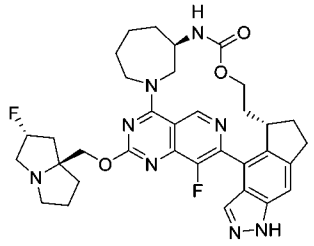
				性分離。詳情包括以下。
285	 (17*S*,19*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-19-羥基-14-氧雜-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮		**步驟2. 中間體VVVV** **步驟2_3.** 順式-3-胺基-5-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1923165-22-3）	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用三乙胺和氯甲酸4-硝基苯酯（CAS編號：7693-46-1）。 **步驟3**未進行。 **步驟4_2.** 使用BroP。 在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。
286	 (17*R*,19*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-19-羥基-16-甲基-14-氧雜-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮		**步驟2. 中間體VVVV** **步驟2_3. 中間體DC**	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用三乙胺和氯甲酸4-硝基苯酯（CAS編號：7693-46-1）。 **步驟3**未進行。 **步驟4_2.** 使用BroP。 在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。

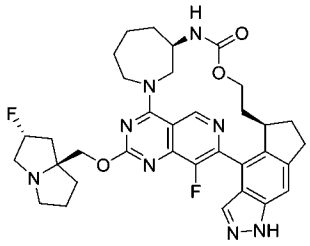
287	 (17*S*,19*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-19-羥基-16-甲基-14-氧雜-5,6,16,21,23,25,29-七氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮		**步驟2. 中間體VVVV** **步驟2_3.中間體DC**	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用三乙胺和氯甲酸4-硝基苯酯（CAS編號：7693-46-1，阿克羅斯有機物公司）。 **步驟3**未進行。 **步驟4_2.** 使用BroP。 在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。
288	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-25-氧雜-1,3,5,9,14,15,23-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟2.** (3*R*)-3-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸*三級丁基*酯（CAS編號：1493733-00-8） **步驟2_3.中間體DE** **步驟3.** **中間體BX**	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用三乙胺和氯甲酸4-硝基苯酯（CAS編號：7693-46-1，阿克羅斯有機物公司）。 **步驟4_2.** 使用BroP。
289	 10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-氧雜-	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體DJ**	**步驟1-2**未進行。 **步驟4.**使用BroP代替PyBrOP。

	4,13,14,19,23,25,27-七氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮			
290	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-26-甲基-23-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟3. 中間體DK**和**中間體JJ**	**步驟1-2**未進行。 **步驟4.**使用BroP代替PyBrOP。
291	 (27*R*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-24-氧雜-1,3,5,9,14,15,26-七氮雜六環[25.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十三-2,4,6(33),7,9,11,13,16,18-九烯-25-酮		**步驟3. 中間體DL**和**中間體JJ**	**步驟1-2**未進行。 **步驟4.**使用BroP代替PyBrOP。
292	 (26*R*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18,26-二甲		**步驟3. 中間體DM**和**中間體JJ**	**步驟1-2**未進行。 **步驟4.**使用BroP代替PyBrOP。 在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。

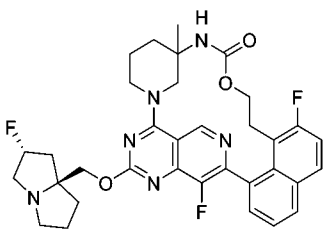
	基-23-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮			
293	 (26*S*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18,26-二甲基-23-氧雜-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟3. 中間體DM**和**中間體JJ**	**步驟1-2**未進行。 **步驟4.**使用BroP代替PyBrOP。在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。
294	 9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-19-氧雜-5,6,14,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,15,17(33),23,25,27,29-十一烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟2_2.中間體VVVV**和**中間體DF**	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用THF中的PPh_3、DIAD代替DCM：DMF（5：1）中的CDI。
295	 (1*S*)-10-氯-33-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,13,14,19,23,25,27,34-九氮雜七環[25.4.1.1~2,5~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟2_2.中間體VVVV**和**中間體DG**	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用THF中的PPh_3、DIAD代替DCM：DMF（5：1）中的CDI。

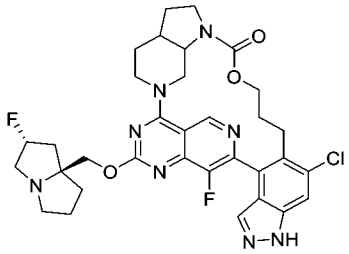
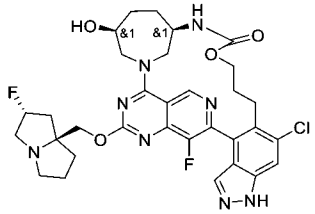
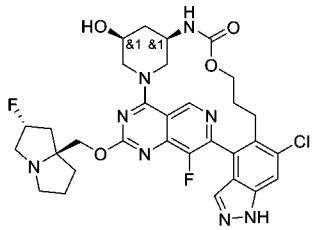
	21,26~]三十四- 2(34),3,9,11,14,16,18(33),19,21,23,25-十一烯			
296	 (1*R*)-10-氯-33-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,13,14,19,23,25,27,34-九氮雜七環[25.4.1.1~2,5~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十四- 2(34),3,9,11,14,16,18(33),19,21,23,25-十一烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟2_2.中間體VVVV** 和**中間體DG**	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用THF中的PPh_3、DIAD代替DCM：DMF（5：1）中的CDI。
297	 (1*S*)-10-氯-33-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-30-氧雜-4,5,13,14,19,23,25,27,34-九氮雜七環[25.4.1.1~2,5~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十四- 2(34),3,9,11,14,16,18(33),19,21,23,25-十一烯		**步驟2_2.中間體VVVV**和**中間體DH**	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用THF中的PPh_3、DIAD代替DCM：DMF（5：1）中的CDI。
298	 (1*R*)-10-氯-33-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-30-氧雜-4,5,13,14,19,23,25,27,34-九氮雜七環[25.4.1.1~2,5~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~		**步驟2_2.中間體VVVV**和**中間體DH**	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用THF中的PPh_3、DIAD代替DCM：DMF（5：1）中的CDI。

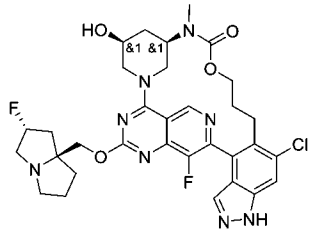
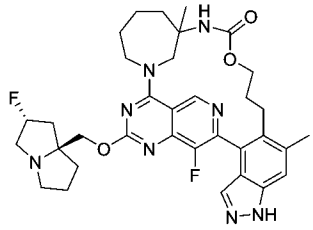
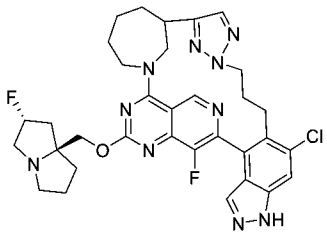
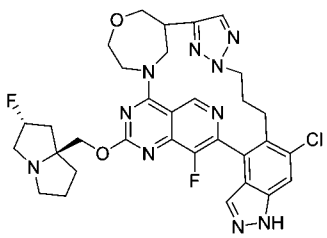
	21,26~]三十四- 2(34),3,9,11,14,16,18(33),19,21,23,25-十一烯			
299	 (18*R*,20*R*)-*rel*-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,14,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三- 1(31),2,4,7,9,15,17(33),23,25,27,29-十一烯-20-醇		**步驟2_2.中間體VVVV和中間體DI**	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用THF中的PPh_3、DIAD代替DCM：DMF（5：1）中的CDI。 **步驟5.**使用THF和CH_3CN中的TMAF。
300	 (18*R*,20*S*)-*rel*-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,14,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三- 1(31),2,4,7,9,15,17(33),23,25,27,29-十一烯-20-醇		**步驟2_2.中間體VVVV和中間體DI**	**步驟2_1未進行。** **步驟2_2.**使用THF中的PPh_3、DIAD代替DCM：DMF（5：1）中的CDI。 **步驟5.**使用THF和CH_3CN中的TMAF。
301	 (16R,22S)-34-氟-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-19-氧		**步驟2_2.**2-(7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)乙烷-1-醇（**中間體RRR的步驟**	在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。

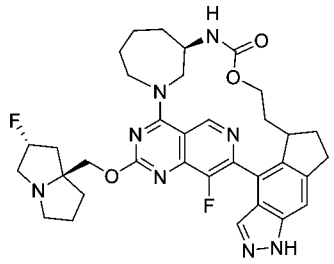
	雜-3,7,9,11,17,28,29-七氮雜七環[20.9.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~25,32~.0~27,31~]三十四-1(31),2(34),3,5,7,9,25(32),26,29-九烯-18-酮		**3_1**） **步驟2_3.** 使用(*R*)-3-胺基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1032684-85-7，組合塊公司）。	
302	 (16R,22R)-34-氟-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-19-氧雜-3,7,9,11,17,28,29-七氮雜七環[20.9.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~25,32~.0~27,31~]三十四-1(31),2(34),3,5,7,9,25(32),26,29-九烯-18-酮		**步驟2_2.**2-(7-溴-5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)乙烷-1-醇（**中間體RRR的步驟3_1**） **步驟2_3.** 使用(*R*)-3-胺基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1032684-85-7，組合塊公司）。	在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。

[表23].手性SFC分離的條件。

分離	SFC條件	峰與實例編號
	柱：ChiralPak IG-3（4.6 x 50 cm，3 μm） 流動相：在MeOH中的EtOH，含0.2%（7 M）NH_3 流速：4 mL/min。	峰1： **實例 77** 峰2： **實例 78**

	產率：使用50 mg樣本以生成23 mg峰1（ee為99%）和14 mg峰2（ee為99%）。	
	柱：Chiralcel OX（21 x 250 mm，5 μm） 流動相：50% MeOH，含0.2% TEA 流速：80 mL/min 產率：使用63 mg樣本以生成11.1 mg峰1（ee為> 96%）和12.2 mg峰2（ee為> 96%）。	峰1： **實例177** 峰2： **實例176**
	柱：(S,S) Whelk-0（2 x 15 cm，5 μm） 流動相：50% MeOH w/ 0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用90 mg樣本以生成27 mg峰1（ee為99%）和26.3 mg峰2（ee為98%）。	峰1： **實例283** 峰1： **實例282**
	柱：ChiralPak IC（2 x 25 cm，5 μm） 流動相：55% MeOH w/ 0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用99 mg樣本以生成27.3 mg峰1（ee為99%）和20.5 mg峰2（ee為99%）。	峰1： **實例285** 峰1： **實例284**

	柱：(S,S) Whelk-0（2 x 25 cm，5 μm） 流動相：50% MeOH w/ 0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用55 mg樣本以生成9.9 mg峰1（ee為99%）和9.2 mg峰2（ee為98%）。	峰1： **實例286** 峰1： **實例287**
	柱：(S,S) Whelk-0，2 x 15 cm，5 μm柱，流動相：50% MeOH，含0.2% DEA 流速：120 mL/min。 產率：使用11 mg樣本以生成4 mg峰1（ee為> 99%）和4 mg峰2（ee為99%）。	峰1/2： **實例292** 峰2： **實例293**
	柱：Chiralcel OD（2 x 15 cm，5 μm） 流動相：40% MeOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用15 mg樣本以生成3 mg峰1（ee為> 99%）和4 mg峰2（ee為99%）。	**峰1：** **實例295** **峰2：** **實例296**
	柱：Chiralcel OD（2 x 15 cm，5 μm） 流動相：40% MeOH，含0.2% DEA 流速：120 mL/min。	峰1： **實例297** 峰2： **實例**

	產率：使用72 mg樣本以生成31 mg峰1（ee為> 99%）和31 mg峰2（ee為98.9%）。	**2**98
	柱：Daicel Chiralcel OD（3 x 25 cm，10 μm） 流動相：EtOH（0.1%$NH_3 \cdot H_2O$） 產率：19 mg峰1（ee為100%）和18 mg峰2（ee為100%）。	峰1：**實例302** 峰2：**實例301**

[表24].實例76至79、176至178和282至302的分析數據。

化合物編號	**MS** *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	**^{1}H NMR**
76	633.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 7.99 - 8.20 (m, 2 H), 7.57 - 7.84 (m, 2 H), 7.48 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 6.40 - 6.71 (m, 1 H), 5.07 - 5.42 (m, 2 H), 4.79 - 5.00 (m, 1 H), 4.03 - 4.23 (m, 2 H), 3.80 - 3.86 (m, 1 H), 3.46 - 3.61 (m, 2 H), 3.09 - 3.22 (m, 2 H), 2.96 - 3.03 (m, 2 H), 2.82 - 2.89 (m, 1 H), 2.16 - 2.36 (m, 2 H), 1.95 - 2.15 (m, 4 H), 1.76 - 1.92 (m, 4 H), 1.55 -1.72 (m, 1 H), 1.53 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 1.26 (s, 3 H)。
77	633.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 8.07 (dd, *J* = 6.4, 8.9 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 1 H), 7.45 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.47 - 6.72 (m, 1 H), 5.15 - 5.39 (m, 2 H), 4.85 - 4.90 (m, 1 H), 4.20 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.06 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 3.78 - 3.93 (m, 1 H), 3.49 - 3.60 (m, 2 H), 3.09 - 3.21 (m, 2 H), 2.95 - 3.04 (m, 2 H), 2.82 - 2.89 (m, 1 H), 2.11 - 2.28 (m, 2 H), 1.98 - 2.10 (m, 4 H), 1.76 - 1.92 (m, 4 H), 1.65 - 1.75 (m, 1 H), 1.45 -i 1.55 (m, 1 H), 1.26 (s, 3 H)。

78	633.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.63 - 7.80 (m, 2 H), 7.46 (t, J = 9.40 Hz, 1 H), 6.42 - 6.62 (s, 1 H), 5.14 - 5.41 (m, 2 H), 4.83 - 5.01 (m, 1 H), 4.04 - 4.23 (m, 2 H), 3.78 - 3.96 (m, 1 H), 3.48 - 3.63 (m, 2 H), 3.09 - 3.22 (m, 2 H), 2.92 - 3.06 (m, 2 H), 2.82 - 2.91 (m, 1 H), 2.11 - 2.30 (m, 2 H), 2.00 - 2.10 (m, 4 H), 1.76 - 1.92 (m, 4 H), 1.66 - 1.74 (m, 1 H), 1.45 - 1.55 (m, 1 H), 1.27 (s, 3 H)。
79	640.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.24 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H), 5.45 - 5.66 (m, 1 H), 4.88 - 5.15 (m, 2 H), 4.72 (br d, J=12.1 Hz, 2 H), 4.59 - 4.68 (m, 1 H), 4.20 - 4.38 (m, 2 H), 4.06 - 4.17 (m, 1 H), 3.94 - 4.04 (m, 1 H), 3.77 - 3.93 (m, 5 H), 3.70 (br s, 1 H), 3.52 (br d, J=3.8 Hz, 1 H), 2.83 (s, 1 H), 2.65 (s, 1 H), 2.51 - 2.61 (m, 1 H), 2.27 - 2.46 (m, 5 H), 2.21 (br dd, J=16.4, 11.6 Hz, 2 H), 1.67 - 1.81 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.22 (s), -174.02 (s)。
176	665.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.35 - 8.60 (m, 1 H), 6.86 - 7.23 (m, 2 H), 4.36 - 4.66 (m, 2 H), 4.03 - 4.27 (m, 1 H), 3.43 - 3.63 (m, 2 H), 3.30 (br d, J=2.3 Hz, 1 H), 2.92 - 3.12 (m, 2 H), 2.77 - 2.89 (m, 1 H), 2.64 - 2.76 (m, 1 H), 2.36 - 2.49 (m, 4 H), 2.18 - 2.35 (m, 2 H), 2.04 - 2.17 (m, 1 H), 1.86 (br d, J=7.1 Hz, 2 H), 1.63 - 1.77 (m, 1 H), 1.29 - 1.61 (m, 4 H), 1.17 - 1.26 (m, 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 3 H), 0.96 - 1.04 (m, 1 H), 0.80 - 0.92 (m, 1 H), 0.68 (br d, J=3.6 Hz, 1 H)。^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376 MHz) δ -144.75, -174.42。
177	665.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.16 - 9.36 (m, 1 H), 7.75 - 8.01 (m, 2 H), 5.23 - 5.46 (m, 2 H), 4.92 - 5.07 (m, 1 H), 4.25 - 4.40 (m, 2 H), 4.05 - 4.15 (m, 1 H), 3.77 - 3.93 (m, 2 H), 3.56 - 3.69 (m, 1 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 3.20 - 3.27 (m, 2 H), 3.00 - 3.13 (m, 2 H), 2.87 - 2.99 (m, 1 H), 2.61 - 2.75 (m, 2 H), 2.52 (br dd, J=6.9, 2.7 Hz, 1 H), 2.32 - 2.41 (m, 1 H), 2.21 - 2.30 (m, 2 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 1.94 - 2.07 (m, 4 H), 1.89 - 1.92 (m, 1

		H), 1.75 - 1.89 (m, 2 H), 1.60 - 1.74 (m, 1 H), 1.43 - 1.53 (m, 1 H), 1.30 - 1.38 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -143.95, -173.71。
178	669.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.31 (br s, 1 H), 9.33 - 9.74 (m, 1 H), 7.67 - 7.98 (m, 2 H), 5.14 - 5.42 (m, 1 H), 4.90 (br dd, *J*=15.6, 5.5 Hz, 1 H), 4.57 - 4.71 (m, 1 H), 4.28 - 4.42 (m, 1 H), 3.99 - 4.25 (m, 4 H), 3.72 - 3.99 (m, 4 H), 3.44 - 3.66 (m, 2 H), 3.04 - 3.19 (m, 3 H), 2.76 - 2.93 (m, 4 H), 2.60 - 2.72 (m, 1 H), 2.25 - 2.39 (m, 1 H), 2.08 - 2.19 (m, 2 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 1.65 - 1.95 (m, 5 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -141.73, -172.14。
282	669.0	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ ppm 9.37 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 5.23 - 5.45 (m, 2 H), 4.59 (br d, J=15.0 Hz, 1 H), 4.40 (d, J=10.9 Hz, 1 H), 4.29 (d, J=10.7 Hz, 1 H), 4.18 (br d, J=3.8 Hz, 1 H), 3.89 - 3.97 (m, 1 H), 3.73 - 3.81 (m, 1 H), 3.63 - 3.72 (m, 2 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 3.19 - 3.30 (m, 2 H), 3.03 - 3.12 (m, 1 H), 2.89 - 3.01 (m, 1 H), 2.58 - 2.69 (m, 1 H), 2.28 - 2.45 (m, 1 H), 2.07 - 2.26 (m, 2 H), 1.97 - 2.06 (m, 2 H), 1.89 - 1.97 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 4 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 1.31 (br s, 3 H), 0.85 - 0.97 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*4) δ ppm -141.52 (s), -173.33 (s)。
283	669.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d$_4$) δ 9.38 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.47 - 5.22 (m, 2H), 4.61 (br d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.24 (m, 2H), 4.18 (br d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.93 (dt, *J* = 11.0, 5.3 Hz, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 1H), 2.37 - 2.12 (m, 3H), 2.02 (br dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 4H), 1.88 - 1.79 (m, 5H), 1.79 - 1.62 (m, 4H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d4) δ ppm -141.52 (s), -173.54 (s)。
284	655.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.34 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.63 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.46 - 5.29 (m, 2H), 5.23 - 5.13 (m, 2H), 4.60 - 4.51 (m, 5H), 4.23 (br s, 2H), 4.08 - 3.80 (m, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 2H),

		2.92 - 2.74 (m, 1H), 2.58 - 2.06 (m, 9H), 1.99 - 1.82 (m, 4H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d4) δ ppm -141.94 (br s), -173.82 (s)。
285	655.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ 9.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.74 - 5.59 (m, 1H), 5.46 - 5.26 (m, 2H), 5.16 (br d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.59 (br d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 3H), 3.99 - 3.78 (m, 2H), 3.63 - 3.46 (m, 2H), 3.18 - 3.00 (m, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.45 - 1.80 (m, 12H), 1.67 (br dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 2H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*4) δ ppm -141.90 (s), -173.12 (s)。
286	668.8	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 2H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 3.15 - 3.02 (m, 3H), 2.96 - 2.81 (m, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.51 - 2.48 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 4H), 1.87 - 1.71 (m, 5H)。
287	668.8	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9.33 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.42 - 5.21 (m, 2H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.31 - 4.03 (m, 3H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.23 - 1.71 (m, 11H), 1.44 - 1.37 (m, 2H)。
288	653.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ 9.42 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.73 - 5.50 (m, 2H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 4.14 - 3.81 (m, 4H), 3.67 - 3.39 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 3H), 2.52 - 2.32 (m, 6H), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.54 (m, 6H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm -77.35 (br s), -141.97 (s), -174.07 (s)。
289	665.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ 9.28 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.71 - 5.50 (m, 1H), 5.25 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.93 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 3H), 4.57 (dt, *J* = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.79 (m, 5H), 3.73 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.59 (br t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 2.75 (br dd, *J* = 19.8, 4.5 Hz, 2H), 2.69 - 2.57

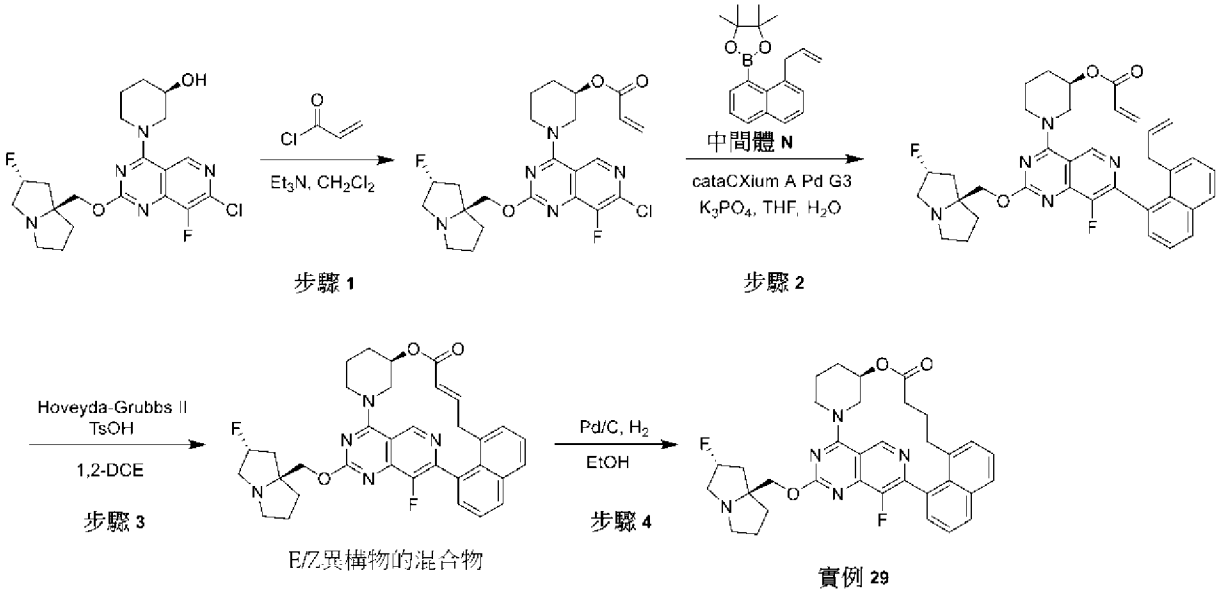
		(m, 2H), 2.52 - 2.32 (m, 4H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 4H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*4) δ ppm -77.43 (s), -142.97 (br d, J=19.9 Hz), -174.15 - -173.98 (m)。
290	667.2	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 500 MHz) δ 9.32 (s, 1H), 7.82 (d, 2H, *J*=2.6 Hz), 5.66 (br d, 1H, *J*=16.5 Hz), 5.2-5.4 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.1-2.4 (m, 4H), 1.8-2.1 (m, 8H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.2-1.4 (m, 5H)。2H未觀察到。
291	667.2	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.43 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H), 5.3-5.4 (m, 1H), 4.50 (br d, 4H, *J*=11.5 Hz), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 1H), 2.35 (br d, 2H, *J*=14.2 Hz), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 1.73 (br d, 2H, *J*=9.8 Hz), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 4H)。
292	647.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.97 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.52 (br d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.52 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.24 - 3.08 (m, 4H), 3.04 (br s, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.22 - 1.96 (m, 5H), 1.92 - 1.66 (m, 8H), 1.45 (br s, 3H), 1.27 (s, 5H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -142.53 (s, 1F), -172.10 - -172.41 (m, 1F)。
293	647.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.97 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.52 (br d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.53 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 2H), 3.70 (dt, *J* = 11.0, 5.3 Hz, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.25 - 3.04 (m, 6H), 2.87 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.26 - 1.99 (m, 5H), 1.92 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 5H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.34 - 1.16 (m, 5H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -142.46 - -142.54 (m, 1F), -172.10 (br s, 1F)。

294	649.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.24 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 5.48 - 5.72 (m, 1 H), 5.17 - 5.22 (m, 1 H), 5.15 (br d, *J*=4.35 Hz, 1 H), 5.06 (br d, *J*=14.31 Hz, 1 H), 4.64 - 4.76 (m, 2 H), 4.55 (dd, *J*=14.62, 4.46 Hz, 1 H), 4.14 - 4.34 (m, 3 H), 3.99 - 4.10 (m, 2 H), 3.94 (br d, *J*=17.62 Hz, 3 H), 3.68 (br s, 1 H), 3.50 (br s, 1 H), 2.83 (s, 1 H), 2.58 - 2.72 (m, 3 H), 2.32 - 2.54 (m, 2 H), 2.12 - 2.30 (m, 2 H), 1.74 - 1.91 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -143.86 - -143.69 (m), -175.54 - -175.46 (m)。
295	661.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.14 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 5.23 - 5.53 (m, 1 H), 4.76 (br dd, *J*=13.4, 5.1 Hz, 1 H), 4.29 - 4.43 (m, 3 H), 4.16 - 4.25 (m, 2 H), 3.36 - 3.42 (m, 1 H), 3.21 - 3.30 (m, 3 H), 2.94 - 3.08 (m, 2 H), 2.35 - 2.53 (m, 3 H), 2.27 - 2.34 (m, 1 H), 1.96 - 2.25 (m, 10 H), 1.86 - 1.94 (m, 1 H), 1.82 (br d, *J*=11.8 Hz, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 1 H), 1.22 - 1.38 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.89 (s), -173.60 (s)。
296	661.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.14 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 5.20 - 5.53 (m, 3 H), 4.75 (br dd, *J*=12.4, 3.5 Hz, 1 H), 4.27 - 4.44 (m, 3 H), 4.17 - 4.26 (m, 2 H), 3.36 - 3.41 (m, 1 H), 3.19 - 3.28 (m, 2 H), 2.96 - 3.08 (m, 2 H), 2.33 - 2.52 (m, 3 H), 2.11 - 2.31 (m, 6 H), 1.89 - 2.09 (m, 5 H), 1.77 (s, 1 H), 1.58 - 1.70 (m, 1 H), 1.31 (br s, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.89 (s), -173.60 (s)。
297	663.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 5.34 (br s, 1 H), 5.21 - 5.27 (m, 2 H), 4.59 (br dd, J=13.8, 4.3 Hz, 1 H), 4.26 - 4.35 (m, 2 H), 4.07 - 4.20 (m, 5 H), 4.00 (dd, J=11.4, 5.0 Hz, 1 H), 3.62 - 3.75 (m, 2 H), 3.44 (q, J=5.0 Hz, 1 H), 3.31 - 3.36 (m, 1 H), 3.01 - 3.18 (m, 3 H), 2.81 - 2.88 (m, 1 H), 2.71 - 2.77 (m, 1 H), 2.13 - 2.20 (m, 1 H), 1.99 - 2.13 (m, 3 H), 1.77 - 1.96 (m, 5 H)。
298	663.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.72 (s,

		1 H), 6.92 (s, 1 H), 5.34 (br s, 1 H), 5.21 - 5.27 (m, 2 H), 4.59 (br dd, J=13.7, 4.2 Hz, 1 H), 4.25 - 4.35 (m, 2 H), 4.10 - 4.20 (m, 5 H), 3.99 (dd, J=11.5, 4.9 Hz, 1 H), 3.62 - 3.75 (m, 2 H), 3.42 - 3.46 (m, 1 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 3.01 - 3.14 (m, 2 H), 2.81 - 2.87 (m, 1 H), 2.71 - 2.77 (m, 1 H), 2.33 - 2.40 (m, 1 H), 2.15 - 2.19 (m, 1 H), 2.07 - 2.13 (m, 1 H), 1.98 - 2.05 (m, 1 H), 1.77 - 1.96 (m, 5 H)。
299	663.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.14 (d, *J*=2.09 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 6.91 (d, *J*=17.14 Hz, 1 H), 5.49 - 5.73 (m, 1 H), 5.11 - 5.20 (m, 1 H), 4.93 (br d, *J*=14.63 Hz, 1 H), 4.75 - 4.80 (m, 1 H), 4.65 - 4.74 (m, 2 H), 4.24 (br d, *J*=5.23 Hz, 2 H), 4.13 (br dd, *J*=14.21, 3.14 Hz, 1 H), 3.89 - 3.99 (m, 3 H), 3.45 - 3.60 (m, 3 H), 3.05 - 3.16 (m, 1 H), 2.58 - 2.88 (m, 5 H), 2.27 - 2.56 (m, 5 H), 2.01 - 2.26 (m, 3 H), 1.66 - 1.96 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -144.18 (s), -144.34 (s), -175.63 (s), -175.70 (s)。
300	663.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.12 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.54 (d, *J*=4.81 Hz, 1 H), 5.52 - 5.74 (m, 1 H), 5.49 (br d, *J*=14.63 Hz, 1 H), 5.08 (br dd, *J*=13.38, 5.43 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J*=1.46 Hz, 1 H), 4.58 - 4.72 (m, 1 H), 4.29 - 4.38 (m, 2 H), 4.07 - 4.29 (m, 3 H), 3.87 - 4.05 (m, 3 H), 3.42 - 3.63 (m, 4 H), 2.65 - 2.85 (m, 2 H), 2.51 - 2.63 (m, 2 H), 2.34 - 2.47 (m, 4 H), 2.08 - 2.27 (m, 2 H), 2.03 (br d, *J*=14.00 Hz, 1 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 1.04 (s, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.84 - -142.79 (m), -143.11 (s), -174.07 (s), -174.26 (s)。
301	645.4	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.28 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.15-5.48 (m, 2H), 4.70 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.25-4.41 (m, 2H), 4.08-4.18 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.94-3.09 (m, 2H), 2.09-2.43 (m, 6H), 1.88-2.07 (m, 7H), 1.51-1.84 (m, 4H), 1.09-1.39 (m, 3H)。
302	645.4	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.36 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.35-5.50 (m, 2H), 4.55-4.70 (m, 1H), 4.38-4.51 (m, 3H), 3.66-3.83

		(m, 3H), 3.41-3.60 (m, 4H), 3.13-3.25 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.38-2.57 (m, 4H), 2.22-2.37 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 3H), 1.40-4.50 (m, 1H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 2H), 0.86-0.98 (m, 1H)。

【1236】(15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例29）。



【1237】步驟1. (*R*)-丙烯酸1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基酯。在0°C，將(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.10 g，0.23 mmol，**中間體W**，**步驟1**）和三乙胺（48 µL，0.34 mmol）在二氯甲烷（1.0 mL）中的混合物用2-丙烯醯氯（22 µL，0.27 mmol）處理。將反應混合物加溫至室溫並攪拌4.5 h。將混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-75%（3 : 1 EtOAc : EtOH，含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的(*R*)-丙烯酸1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基酯（71 mg，0.14 mmol，63%產率）。*m/z* (ESI): 494.0

$(M+H)^+$。

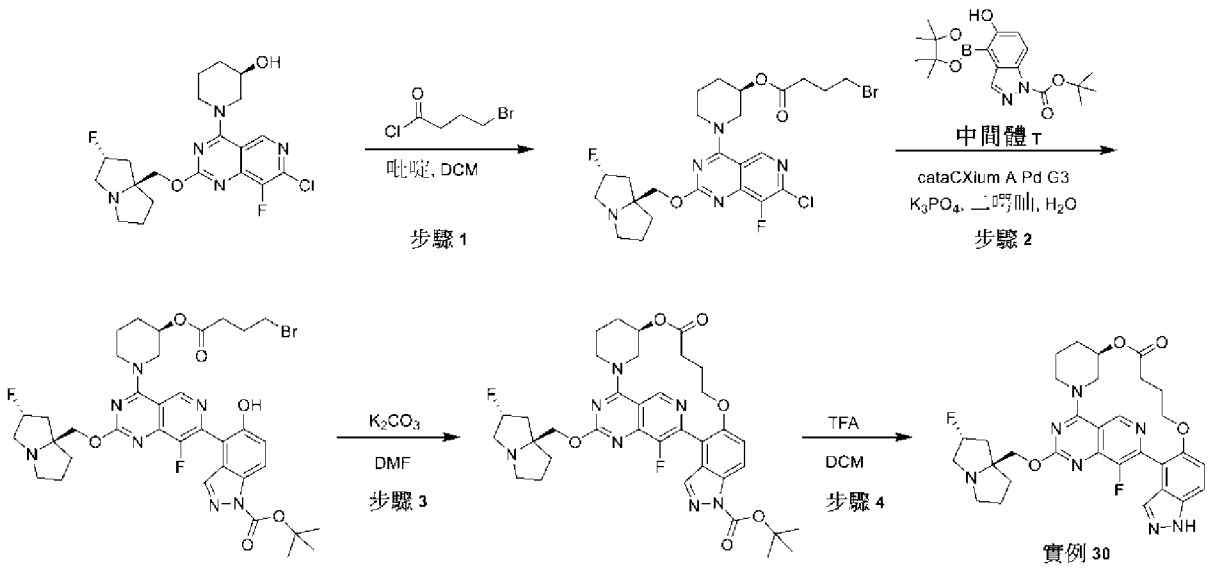
【1238】 **步驟2. (*R*)-丙烯酸1-(7-(8-烯丙基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基酯**。向小瓶中裝入(*R*)-丙烯酸1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基酯（60 mg，0.12 mmol）、2-(8-烯丙基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（72 mg，0.24 mmol，**中間體N**）、磷酸鉀（52 mg，0.24 mmol）和cataCXium A Pd G3（14 mg，0.02 mmol）。將小瓶用氮氣吹掃，然後將反應物懸浮於脫氣的四氫呋喃（1.1 mL）和水（0.11 mL）中。然後將反應混合物密封並加熱至75°C持續3 h。冷卻至室溫後，將反應混合物真空濃縮。將粗材料藉由反相柱層析法純化，以提供呈灰白色固體的(*R*)-丙烯酸1-(7-(8-烯丙基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基酯（18.5 mg，0.03 mmol，24%產率）。*m/z* (ESI): 626.4 $(M+H)^+$。

【1239】 **步驟3. (13*R*,*E*)-28-氟-22-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-8-氧雜-2(4,7)-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶雜-1(1,3)-哌啶雜-3(1,8)-萘雜環八藩-5-烯-7-酮**。將(*R*)-丙烯酸1-(7-(8-烯丙基萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基酯（18.5 mg，0.03 mmol）和PTSA（11 mg，0.06 mmol，西格瑪奧德里奇公司）溶解於1,2-二氯乙烷（14.8 mL）中並脫氣10 min。添加(1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啶基)二氯(鄰異丙氧基苯基亞甲基)釕（5.6 mg，8.87 μmol，西格瑪奧德里奇公司）並將混合物在80°C加熱5 h。將揮發物真空除去並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60% 3 : 1（EtOAc : EtOH混合物，含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的(13*R*,*E*)-28-氟-22-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-8-氧雜-2(4,7)-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶雜-1(1,3)-哌啶雜-3(1,8)-萘雜環八藩-5-烯-

7-酮（6.8 mg，0.01 mmol，38%產率，被*Z*異構物污染）。*m/z* (ESI): 598.0 $(M+H)^+$。

【1240】步驟4. (15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽) 將(13*R*,*E*)-28-氟-22-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-8-氧雜-2(4,7)-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶雜-1(1,3)-哌啶雜-3(1,8)-萘雜環八藩-5-烯-7-酮（6.8 mg，0.01 mmol）和5% Pd/C（7.3 mg，3.41 μmol）在乙醇（0.23 mL）中的混合物用氫氣吹掃三次並在45 psi氫氣氣氛下在室溫攪拌16 h。將反應混合物通過矽藻土塞過濾，並將該塞用EtOAc洗滌。將濾液在減壓下濃縮並將殘餘物藉由反相HPLC純化，以提供呈白色固體的(15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（1.7 mg，2.02 μmol，18%產率）。*m/z* (ESI): 600.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 8.05 - 8.13 (m, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 1 H) 7.60 - 7.71 (m, 2 H) 7.42 - 7.53 (m, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 1 H) 5.51 - 5.71 (m, 1 H) 5.08 - 5.28 (m, 2 H) 4.91 - 4.99 (m, 1 H) 4.62 - 4.78 (m, 2 H) 3.81 - 4.16 (m, 4 H) 3.44 - 3.56 (m, 1 H) 2.32 - 2.86 (m, 6 H) 2.03 - 2.26 (m, 3 H) 1.95 (s, 7 H) 1.45 - 1.58 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.33 (br s), -140.92 (s), -174.14 (s)。

【1241】(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（實例30）。



【1242】步驟1. (*R*)-4-溴丁酸1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基酯。在N_2下在0°C，向(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.60 g，1.36 mmol，**中間體W**，**步驟1**）和吡啶（0.17 mL，2.05 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的混合物中添加4-溴丁醯氯（0.28 mL，1.5 mmol）。將反應混合物緩慢加溫至室溫持續15 min。將所得混合物用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料不經進一步純化即直接用於下一步驟。

【1243】步驟2. 4-(4-((*R*)-3-((4-溴丁醯基)氧基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-羥基-1*H*-吲唑-1-甲酸三級丁基酯。向20-mL小瓶中裝入在1,4-二㗁烷（8.0 mL）/水（0.8 mL）中的(*R*)-4-溴丁酸1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基酯（1.32 g，2.24 mmol）、(1-(*三級丁氧基*羰基)-5-羥基-1*H*-吲唑-4-基)硼酸酯（0.93 g，3.36 mmol，**中間體T**）和磷酸三鉀（1.43 g，6.72 mmol）。然後將小瓶用氬氣鼓泡並添加cataCXium A Pd G3（0.16 g，0.22 mmol）。將小瓶密封並將反應混合物在80°C加熱1 h。冷卻

至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1 EtOAc : EtOH，含2% Et_3N）梯度洗脫）純化，以提供呈不純的棕色固體的4-(4-((*R*)-3-((4-溴丁醯基)氧基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-羥基-1*H*-吲唑-1-甲酸三級丁基酯（0.28 g，0.35 mmol，16%產率）。*m/z* (ESI): 787.2 $(M+H)^+$。

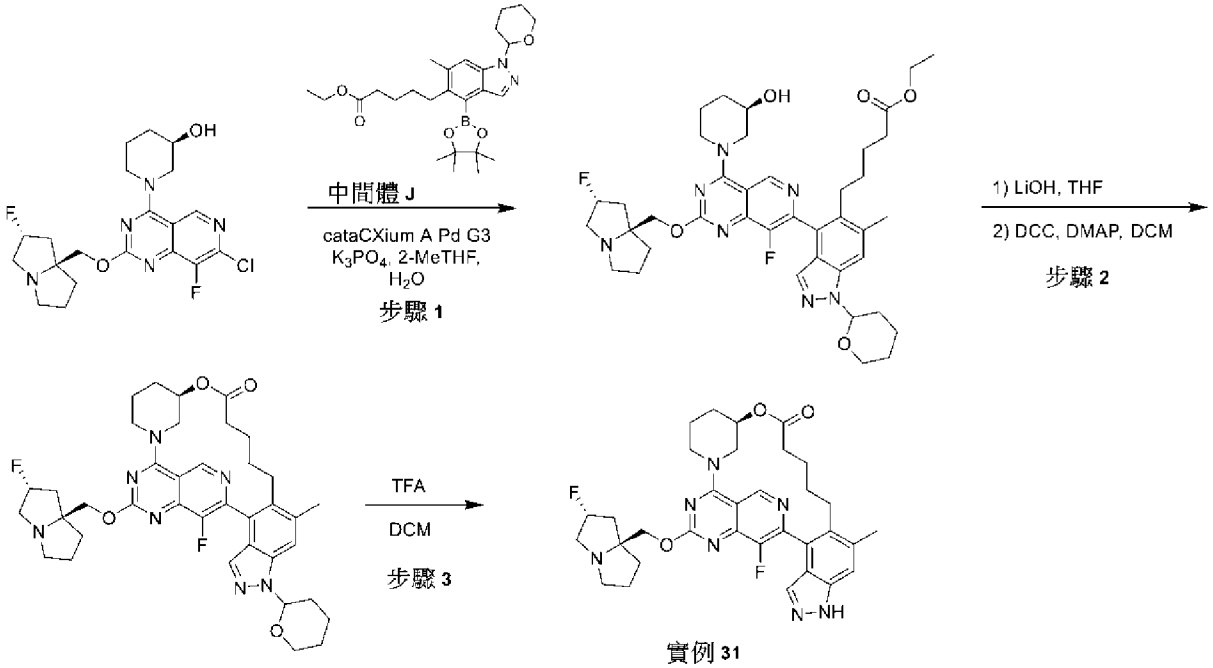
【1244】 步驟3. *N*-(三級丁氧基-羰基)-(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮。向100-mL圓底燒瓶中添加在DMF（20 mL）中的4-(4-((*R*)-3-((4-溴丁醯基)氧基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-羥基-1*H*-吲唑-1-甲酸三級丁基酯（0.28 g，0.35 mmol）、碳酸鉀（0.19 g，1.40 mmol）。將小瓶密封並將內容物在室溫攪拌3 h。將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料藉由反相柱層析法純化，以提供呈淡黃色固體的*N*-(*三級丁氧基*-羰基)-(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（60 mg，0.085 mmol，24%產率）。*m/z* (ESI): 706.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.20 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 5.21 - 5.25 (m, 1 H), 5.37 (br s, 1 H), 4.74 - 4.87 (m, 3 H), 4.19 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 4.11 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 3.88 - 4.01 (m, 2 H), 3.63 (br t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 3.17 - 3.24 (m, 1 H), 3.11 (br d, *J*=13.0 Hz, 2 H), 3.04 (br s, 1 H), 2.79 - 2.90 (m, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 2.09 (br d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 1.95 - 2.05 (m, 3 H), 1.83 - 1.91

(m, 2 H), 1.75 - 1.83 (m, 2 H), 1.68 (s, 9 H), 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.32 - 1.49 (m, 2 H), 0.98 (dt, *J*=18.6, 7.6 Hz, 1 H。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -139.20 (s), -172.05 (s)。

【1245】步驟4. (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮。向裝有*N*-(*三級丁氧基*-羰基)-(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（60 mg，0.085 mmol）的100-mL圓底燒瓶中添加二氯甲烷（2 mL）並將反應混合物冷卻至0°C。滴加三氟乙酸（1 mL）並將反應混合物在攪拌下升至室溫。1 h後，將反應混合物用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由反相柱層析法純化，以提供呈白色固體的(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（31 mg，0.051 mmol，60%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 606.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.21 (br s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 5.41 (br s, 1 H), 4.75 - 4.88 (m, 3 H), 4.11 - 4.31 (m, 2 H), 3.86 - 3.99 (m, 2 H), 3.47 - 3.58 (m, 1 H), 3.14 - 3.25 (m, 4 H), 2.92 (br s, 1 H), 2.18 - 2.34 (m, 1 H), 2.15 (br s, 1 H), 1.81 - 2.09 (m, 7 H), 1.70 (br d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 1.59 (br d, *J*=11.9 Hz, 1 H), 1.40 (br s, 2 H), 0.93 - 1.05 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -139.62 (s), -172.17 (s)。

【1246】(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-

7a(5*H*)-基）甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例31）。



實例 31

【1247】 步驟1. 5-(4-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯。 向20 mL小瓶中裝入(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.15 g，0.34 mmol，**中間體W**，**步驟1**）、5-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（0.24 g，0.51 mmol，**中間體J**）、K_3PO_4（0.29 g，1.36 mmol）、2-甲基四氫呋喃（1.5 mL）和水（0.15 mL）。將溶液用氮氣鼓泡10 min，然後添加乙酸鈀（15 mg，0.068 mmol）、(*S*)-(-)-2-(二苯基膦基)-2-甲氧基-1-,1-聯萘基（32 mg，0.068 mmol）和(*R*)-(+)-2-(二苯基膦基)-2'-甲氧基-1,1'-聯萘基（32 mg，0.068 mmol）。將反應加蓋並在80°C加熱16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1 EtOAc : EtOH，含2%三乙胺）洗脫）純化，

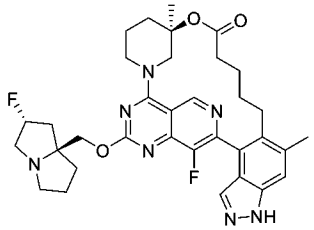
以提供呈黃色油狀物的5-(4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（0.20 g，0.27 mmol，80%產率）。*m/z* (ESI): 748.2 $(M+H)^+$。

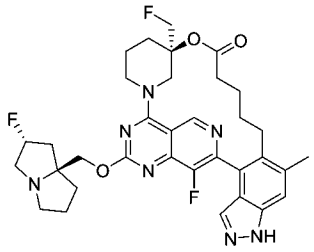
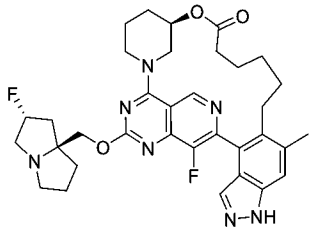
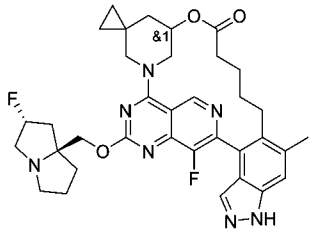
【1248】 步驟2. *N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮。向20 mL小瓶中裝入5-(4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊酸乙基酯（0.20 g，0.27 mmol）、四氫呋喃（2.0 mL）、乙腈（67 μL）和水（0.67 mL）。添加氫氧化鋰一水合物（23 mg，0.55 mmol），並將反應混合物加熱至40°C並劇烈攪拌3.5 h。然後將該溶液濃縮並溶於DCM（11 mL）中。添加二異丙基乙胺（0.22 mL，1.25 mmol）和4-(二甲基胺基)吡啶（18 mg，0.15 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h。完成後，將反應過濾、濃縮，並將粗材料藉由反相層析法純化，以提供呈黃色油狀物的*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（36 mg，0.051 mmol，18%產率）。*m/z* (ESI): 702.6 $(M+H)^+$。

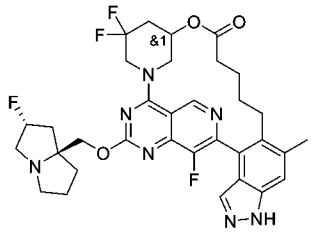
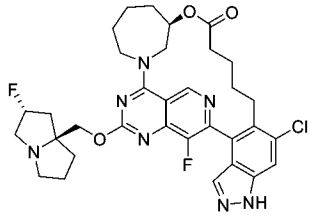
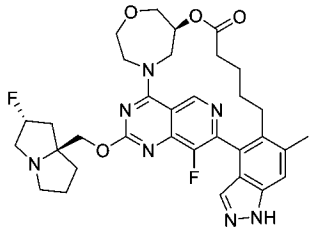
【1249】 步驟3. (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。向20 mL小瓶中裝入在二氯甲烷（0.5 mL）中的*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-

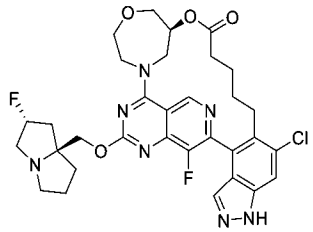
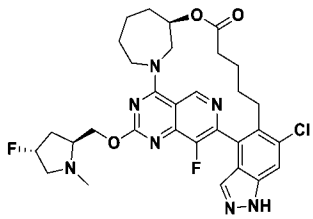
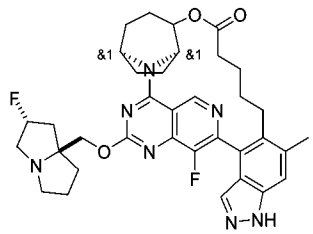
7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（38 mg，0.054 mmol）。添加三氟乙酸（83 μL，1.08 mmol）並將反應在室溫攪拌1.5 h。將混合物濃縮並將粗材料藉由反相製備型HPLC純化，以提供呈白色固體的(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（9.1 mg，10.8 μmol，20%產率）。*m/z* (ESI): 618.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.24 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.56 - 5.70 (m, 1 H), 5.05 - 5.15 (m, 2 H), 4.84 - 5.00 (m, 1 H), 4.64 - 4.73 (m, 2 H), 3.86 - 4.12 (m, 4 H), 3.46 - 3.55 (m, 1 H), 3.22 - 3.31 (m, 1 H), 2.61 - 2.85 (m, 2 H), 2.35 - 2.60 (m, 8 H), 2.14 - 2.27 (m, 1 H), 1.99 - 2.14 (m, 3 H), 1.81 - 1.98 (m, 1 H), 1.61 - 1.80 (m, 1 H), 1.41 - 1.58 (m, 1 H), 1.25 - 1.41 (m, 2 H), 0.98 - 1.21 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.41 (s), -141.92 (s), -174.1 - -173.9 (m)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例31**的立體化學。

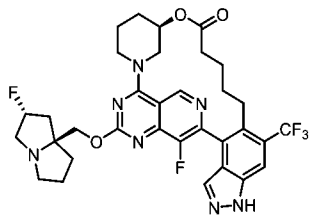
[表25]：另外的實例32至34和80至87。以與實例31類似的方式製備。

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
32	 (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,17-二甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體U**	

	[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮			
33	 (17*R*)-30-氟-17-(氟甲基)-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體V**	
34	 (18*R*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-17-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜六環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1. 中間體I**	**步驟2.** 使用TFA/DCM
80	 (17'*R*)-30'-氟-24'-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9'-甲基-16'-氧雜-5',6',21',23',25',29'-六氮雜螺[環丙烷-1,19'-六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三		**預步驟1**：中間體**Z**，(3*R*)-5-氮雜螺[2.5]辛烷-7-醇鹽酸鹽（CAS編號：2248351-69-9，愛尼米公司）	

	十一烷]-1'(30'),2',4',7',9',22',24',26',28'-九烯-15'-酮			
81	 (17*S*)-19,19,30-三氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮和(17*R*)-19,19,30-三氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮		**預步驟1**：中間體**Z**，3,3-二氟-5-羥基哌啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1258638-32-2，愛尼米公司）	
82	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-25-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體UU**和**中間體LL**	
83	 (26*S*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體VV**	

	并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-25,28-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮			
84	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-25,28-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體LL和中間體VV**	
85	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-25-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體RR和中間體LL**	**步驟2 (2)**：2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物（CAS編號：14338-32-0，安貝德公司），TEA，在DCE中
86	 (17*R*,20*R*,23*S*)-33-氟-27-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1.** (1*R*,2*S*,5*S*)-8-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-	

	1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,24,26,28,32-六氮雜七環[27.3.1.0~2,10~.0~3,7~.0~17,23~.0~20,24~.0~25,30~]三十三-1(33),2,4,7,9,25,27,29,31-九烯-15-酮和(17*S*,20*S*,23*R*)-33-氟-27-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,24,26,28,32-六氮雜七環[27.3.1.0~2,10~.0~3,7~.0~17,23~.0~20,24~.0~25,30~]三十三-1(33),2,4,7,9,25,27,29,31-九烯-15-酮（外消旋）		氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-醇和**中間體SS**	
87	 (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-(三氟甲基)-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮		**步驟1. 中間體TT**	**步驟2.** C_6F_5COCl、Et_3N、甲苯

[表26].實例32至34和80至87的分析數據。

化合物編號	**MS** *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	**^{1}H和^{19}F NMR**
32	632.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.33 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.61 - 5.55 (m, 2 H), 5.19 (br d, *J*=12.3 Hz, 1 H), 4.75 - 4.66 (m, 2 H), 4.04 - 4.11 (m, 1 H), 3.82 - 4.01 (m, 3H), 3.45 - 3.54 (m, 1 H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 3H),

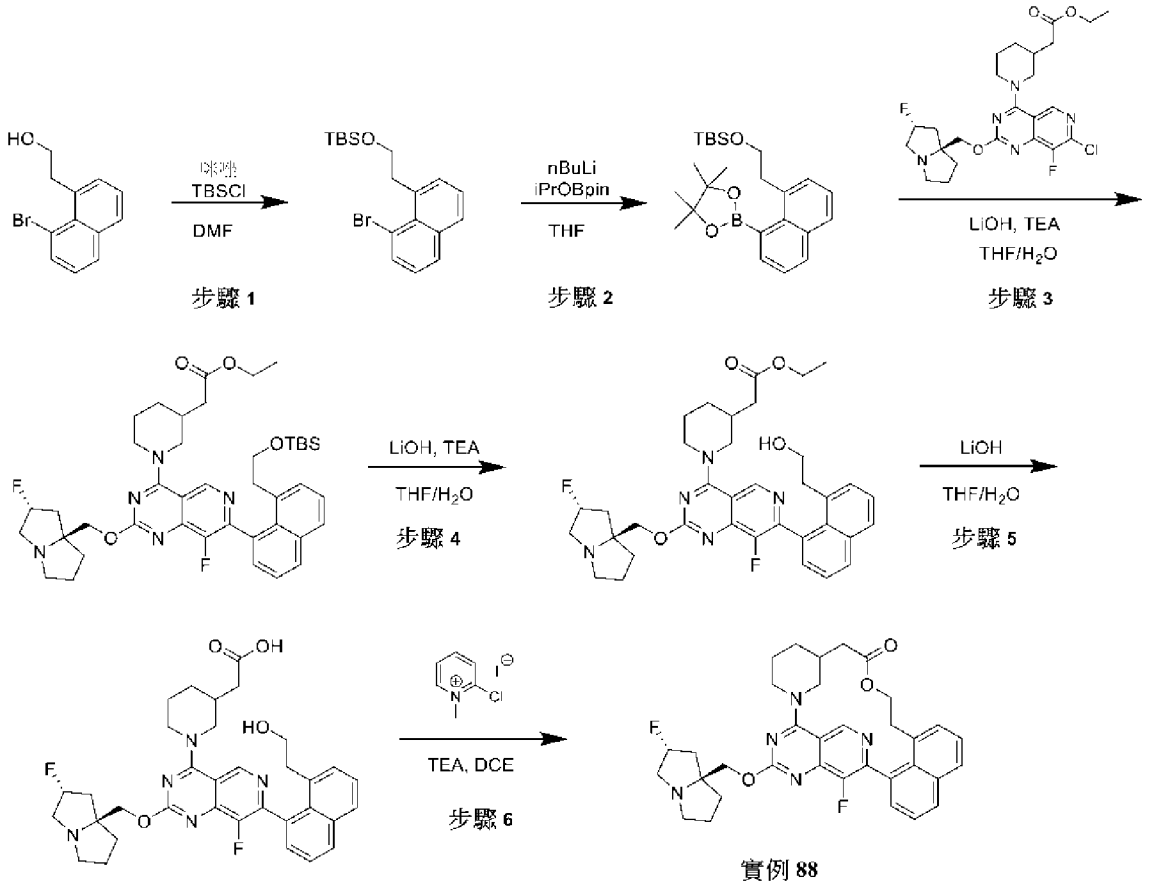
		2.56 (s, 3H), 2.30 - 2.52 (m, 5 H), 2.14 - 2.27 (m, 1 H), 1.89 - 2.13 (m, 2 H), 1.76 - 1.89 (m, 2 H), 1.70 (br d, *J*=11.3 Hz, 2 H), 1.55 (s, 3 H), 1.26 - 1.53 (m, 4 H), 0.98 - 1.24 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.47 (s), -141.59 (s), -174.10 - -173.90 (m)。
33	650.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.67 (br s, 1 H), 5.50 - 5.60 (m, 2 H), 5.19 (br d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 4.85 - 4.93 (m, 1 H), 4.67 - 4.80 (m, 3 H), 3.86 - 4.11 (m, 4 H), 3.43 - 3.60 (m, 1 H), 3.17 - 3.31 (m, 1 H), 2.54 - 2.74 (m, 6 H), 2.32 - 2.53 (m, 4 H), 2.21 (br d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 1.92 - 2.13 (m, 4 H), 1.71 - 1.83 (m, 1 H), 1.46 (br dd, *J*=14.0, 10.0 Hz, 2 H), 1.37 (br s, 2 H), 1.31 (br s, 1 H), 1.07 - 1.26 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.41 (s), -141.43 (s), -174.08 (td, *J*=35.8, 18.6 Hz), -232.37 (s)。
34	632.4	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.31 (s, 1 H), 7.51 - 7.67 (m, 2 H), 5.51 - 5.73 (m, 1 H), 5.06 - 5.14 (m, 2 H), 4.84 - 5.00 (m, 1 H), 4.64 - 4.73 (m, 2 H), 4.05 - 4.20 (m, 1 H) 3.85 - 4.00 (m, 3 H), 3.50 (s, 1 H), 3.22 - 3.31 (m, 1 H), 2.32 - 2.93 (m, 10 H), 1.69 - 2.15 (m, 6 H), 1.11 - 1.64 (m, 7 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.04 (s), -139.81 (s), -174.11 (s, 1 F)。
80	644.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.16 - 9.28 (m, 1 H), 7.65 - 7.79 (m, 1 H), 7.46 - 7.60 (m, 1 H), 5.16 - 5.41 (m, 2 H), 5.02 - 5.08 (m, 1 H), 4.66 - 4.73 (m, 1 H), 4.66 - 4.73 (m, 1H), 4.18 - 4.37 (m, 2 H), 4.07 - 4.17 (m, 1 H), 3.92 - 4.01 (m, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 2.99 - 3.08 (m, 1 H), 2.44 - 2.60 (m, 6 H), 2.24 - 2.34 (m, 1 H), 2.07 - 2.13 (m, 1 H), 1.87 - 2.03 (m, 4 H), 1.58 - 1.70 (m, 1 H), 1.48 - 1.55 (m, 1 H), 1.08 - 1.25 (m, 5 H), 0.93 - 0.91 (m, 1 H), 0.53 - 0.61 (m, 1 H), 0.44 -

		0.51 (m, 1 H), 0.24 - 0.33 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -80.13 - -75.45 (m), -141.68 (s)。
81	654.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.19 - 9.36 (m, 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 1 H), 5.66 - 5.82 (m, 1 H), 5.33 - 5.58 (m, 1 H), 5.11 - 5.27 (m, 2 H), 4.34 - 4.61 (m, 2 H), 3.99 - 4.07 (m, 1 H), 3.47 - 3.67 (m, 4 H), 3.15 - 3.26 (m, 1 H), 2.48 - 2.63 (m, 5 H), 2.00 - 2.49 (m, 10 H), 1.48 - 1.72 (m, 2 H), 1.31 - 1.44 (m, 1 H), 1.12 - 1.21 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -101.93 - -95.56 (m), -142.27 - -141.05 (m), -174.72 - -173.20 (m)。
82	651.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.26 - 9.43 (m, 1 H), 7.67 - 7.92 (m, 2 H), 5.36 - 5.67 (m, 2 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 4.73 (br d, *J*=6.7 Hz, 3 H), 3.76 - 4.10 (m, 4 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 3.29 - 3.34 (m, 1 H), 2.92 - 3.06 (m, 1 H), 2.54 - 2.84 (m, 2 H), 2.36 (br s, 5 H), 2.11 - 2.27 (m, 1 H), 1.79 - 2.03 (m, 3 H), 1.51 - 1.73 (m, 5 H), 1.25 - 1.47 (m, 2 H), 1.01 - 1.23 (m, 1 H)。
83	634.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.52 - 5.73 (m, 1 H), 5.35 - 5.47 (m, 1 H), 4.97 - 5.09 (m, 1 H), 4.72 (d, *J*=2.7 Hz, 3 H), 4.32 - 4.43 (m, 1 H), 3.85 - 4.11 (m, 6 H), 3.57 - 3.72 (m, 2 H), 3.45 - 3.56 (m, 1 H), 2.61 - 2.86 (m, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.30 - 2.53 (m, 4 H), 2.14 - 2.26 (m, 1 H), 1.91 - 2.07 (m, 1 H), 1.09 - 1.63 (m, 5 H)。
84	654.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.35 - 9.45 (m, 1 H), 7.80 - 7.89 (m, 1 H), 7.68 - 7.78 (m, 1 H), 5.52 - 5.72 (m, 1 H), 5.37 - 5.49 (m, 1 H), 4.99 - 5.09 (m, 1 H), 4.69 - 4.75 (m, 2 H), 4.30 - 4.42 (m, 1 H), 3.90 - 4.08 (m, 6 H), 3.56 - 3.69 (m, 2 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 2.94 - 3.03 (m, 1 H), 2.59 - 2.85 (m, 2 H), 2.35

		- 2.53 (m, 4 H), 2.16 - 2.29 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 1.47 - 1.66 (m, 3 H), 1.36 - 1.45 (m, 1 H), 1.25 - 1.35 (m, 1 H), 1.05 - 1.17 (m, 1 H)。
85	625.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.38 (s, 1 H) 7.79 - 7.86 (m, 1 H) 7.68 - 7.76 (m, 1 H) 5.40 - 5.63 (m, 2 H) 4.96 - 5.13 (m, 2 H) 4.72 - 4.76 (m, 1 H) 3.98 - 4.40 (m, 2 H) 3.80 - 3.91 (m, 1 H) 3.63 - 3.78 (m, 1 H) 3.36 - 3.52 (m, 2 H) 3.21 (s, 3 H) 2.91 - 3.03 (m, 1 H) 2.64 - 2.81 (m, 1 H) 2.35 - 2.60 (m, 3 H) 1.84 - 2.04 (m, 3 H) 1.53 - 1.72 (m, 5 H) 1.24 - 1.45 (m, 2 H) 1.05 - 1.20 (m, 1 H)。
86	644.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.24 - 9.31 (m, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.47 - 7.59 (m, 1 H), 5.52 - 5.73 (m, 1 H), 5.20 - 5.52 (m, 2 H), 4.64 - 4.76 (m, 2 H), 3.84 - 4.15 (m, 3 H), 3.45 - 3.56 (m, 1 H), 2.48 - 2.89 (m, 8 H), 2.33 - 2.47 (m, 5 H), 1.88 - 2.32 (m, 6 H), 1.46 - 1.68 (m, 4 H), 1.12 - 1.29 (m, 2 H), 0.86 - 1.02 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.38 (s), -141.82 (d, *J*=12.1 Hz), -174.10 - -173.94 (m)。
87	671.8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.87 - 7.98 (m, 1 H) 5.26 - 5.46 (m, 1 H) 4.90 - 5.12 (m, 3 H) 4.27 - 4.46 (m, 2 H) 3.95 - 4.07 (m, 1 H) 3.62 - 3.69 (m, 1 H) 3.27 (br s, 2 H) 3.03 - 3.13 (m, 1 H) 2.61 - 2.70 (m, 2 H) 2.10 (br s, 5 H) 1.83 - 2.06 (m, 5 H) 1.64 - 1.76 (m, 2 H) 1.50 - 1.62 (m, 2 H) 1.03 - 1.19 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -60.29 (s) -141.40 (s) -174.17 - -173.32 (m)。

【1250**】(15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮、(15*S*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-**

7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮（實例88）。



【1251】步驟1. (2-(8-溴萘-1-基)乙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷。向40-mL小瓶中裝入咪唑（1.38 g，20.3 mmol）、(1,1-二甲基乙基)二甲基氯矽烷（1.22 g，8.12 mmol）、2-(8-溴萘-1-基)乙醇（1.7 g，6.8 mmol，無錫藥明康得公司）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（7.5 mL）。將反應混合物在室溫攪拌16 h。將水和DCM添加至混合物中，並將有機層分離、乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-85% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺添加劑）梯度洗脫）純化，以產生(2-(8-溴萘-1-基)乙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷（1.12 g，3.07 mmol，45%產率）。

【1252】步驟 2. *三級丁基*二甲基(2-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼

烷-2-基)萘-1-基)乙氧基)矽烷。將(2-(8-溴萘-1-基)乙氧基)(*三級丁基*)二甲基矽烷（0.74 g，2.0 mmol）溶解於四氫呋喃（13.5 mL）中並冷卻至-78°C。滴加正丁基鋰（1.6 M 在己烷中，1.2 mL，3.1 mmol）並將混合物在-78°C 攪拌 10 min。然後滴加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（0.75 mL，3.7 mmol）並將混合物在-78°C 攪拌 10 min。添加飽和水性 NH_4Cl，將混合物加溫至室溫並將水層用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將殘餘物藉由柱層析法（庚烷中的 0-5% EtOAc）純化，以產生呈白色固體的*三級丁基*二甲基(2-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙氧基)矽烷（0.61 g，1.50 mmol，73%產率）。*m/z* (ESI): 413.2 $(M+H)^+$。

【1253】**步驟3. 2-(1-(7-(8-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯。**向8-mL小瓶中裝入*三級丁基*二甲基(2-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙氧基)矽烷（0.18 g，0.44 mmol）、2-(1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯（0.15 g，0.29 mmol，**實例39**的**步驟1**）、磷酸（鉀）（0.25 g，1.12 mmol）、cataCXium A Pd G3（43 mg，0.059 mmol）、四氫呋喃（1.4 mL）和水（140 μL）。將反應在80°C攪拌1 h。冷卻至室溫後，將粗混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-85% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺添加劑）梯度洗脫）純化，以產生2-(1-(7-(8-(2-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯（0.15 g，0.20 mmol，69%產率）。*m/z* (ESI): 760.2 $(M+H)^+$。

【1254】**步驟4. 2-(1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(8-(2-羥基乙基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯。**向40 mL小瓶中裝入四丁基氟化銨（1 N在THF中，0.51 mL，0.51 mmol）和2-(1-

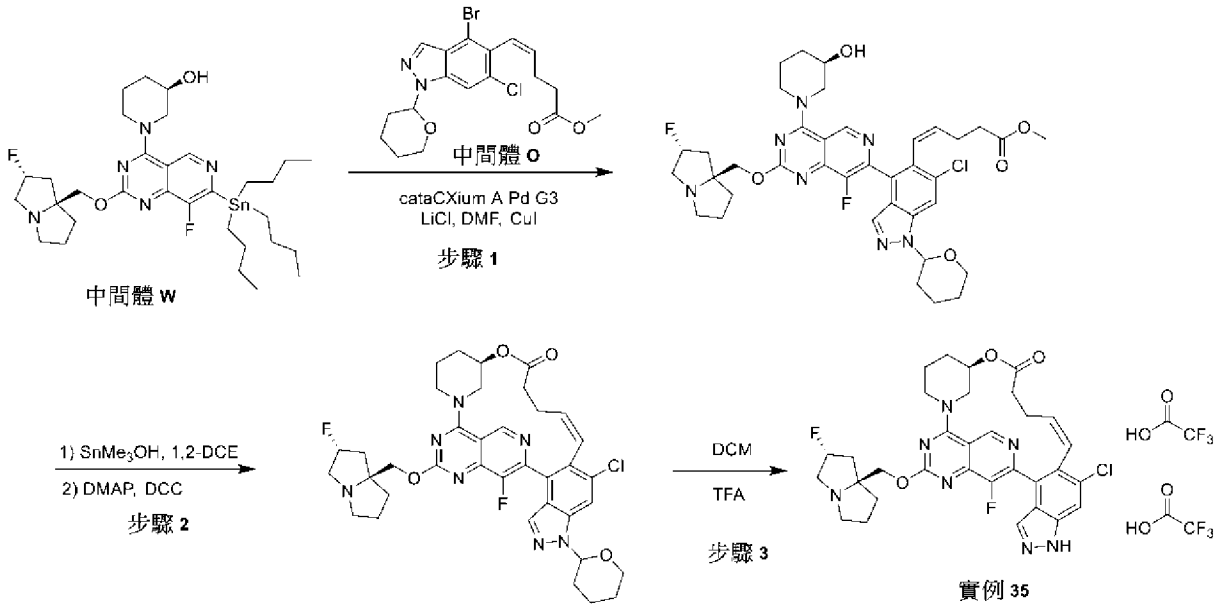
(7-(8-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯（154 mg，0.20 mmol）。然後將固體用四氫呋喃（2 mL）溶解並將反應在40°C攪拌2 h。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-85% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以產生2-(1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(8-(2-羥基乙基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯（93 mg，0.14 mmol，71%產率）。*m/z* (ESI): 646.0 $(M+H)^+$。

【1255】 **步驟5. 2-(1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(8-(2-羥基乙基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸。**將2-(1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(8-(2-羥基乙基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯（93 mg，0.14 mmol）在氫氧化鋰一水合物（60 mg，1.4 mmol）的存在下、在水（0.35 mL）和THF（0.35 mL）的混合物中、在40°C攪拌1 h。添加*N*,*N*-二乙基-乙胺鹽酸鹽（0.20 g，1.44 mmol）以淬滅反應。將粗產物藉由使用甲酸作為改性劑的反相層析法純化，以產生呈灰白色固體的2-(1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(8-(2-羥基乙基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸（32 mg，0.052 mmol，36%產率）。*m/z* (ESI): 618.2 $(M+H)^+$。

【1256】 **步驟6. (15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮、(15*S*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮。**將2-(1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧

基)-7-(8-(2-羥基乙基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸（32 mg，0.052 mmol）溶解於DCE（15 mL）中，添加2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物（79 mg，0.31 mmol，安貝德公司）和三乙胺（0.073 mL，0.52 mmol）並將混合物在50°C攪拌1 h。將揮發物真空除去並將粗產物藉由反相HPLC（10%-90% MeCN/H_2O + 0.1% TFA）純化，以產生呈白色固體的(15*R*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮、(15*S*)-31-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（31 mg，0.043 mmol，84%產率）。*m/z* (ESI): 600.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.15 - 9.27 (m, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 1 H), 7.93 - 7.99 (m, 1 H), 7.66 (s, 2 H), 7.46 - 7.55 (m, 1 H), 7.29 - 7.45 (m, 1 H), 5.48 - 5.72 (m, 1 H), 4.86 - 5.24 (m, 2 H), 4.64 - 4.79 (m, 2 H), 3.84 - 4.34 (m, 5 H), 3.41 - 3.54 (m, 1 H), 3.20 - 3.31 (m, 1 H), 2.32 - 2.87 (m, 7 H), 2.17 - 2.28 (m, 1 H), 2.08 (br d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 1.46 - 2.04 (m, 5 H)。

【1257】(11*Z*,17*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,11,22,24,26,28-十烯-15-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例35）。



【1258】步驟 1. (*Z*)-5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊-4-烯酸甲基酯。向小瓶中裝入(*Z*)-5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊-4-烯酸甲基酯（0.22 g，0.51 mmol，**中間體O**）、(*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.53 g，0.76 mmol，**中間體W**）、cataCXium A Pd G3（37 mg，0.05 mmol）、碘化亞銅(I)（48 mg，0.25 mmol）、氯化鋰（43 mg，1.01 mmol）和脫氣的DMF（3.4 mL）。將反應混合物加熱至100°C持續7 h。冷卻至室溫後，將反應混合物藉由反相柱層析法純化。將所需級分用飽和水性碳酸氫鈉鹼化並用EtOAc萃取。將合併的有機相在減壓下濃縮，以提供呈棕褐色固體的(*Z*)-5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊-4-烯酸甲基酯（0.18 g，0.24 mmol，47%產率）（異構物的混合物）。*m/z* (ESI): 752.0 $(M+H)^+$。

【1259】步驟 2. *N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(11*Z*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-氧雜-

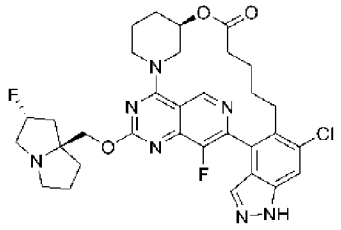
5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,11,22,24,26,28-十烯-15-酮。向20 mL小瓶中裝入(*Z*)-5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊-4-烯酸甲基酯（0.18 g，0.24 mmol）、三甲基氫氧化錫（0.43 g，2.39 mmol）和1,2-二氯乙烷（1.2 mL）。將溶液加熱至70°C持續18 h。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾並用DCM漂洗。將粗材料藉由反相柱層析法（用水（含0.1%甲酸）中的5%-50%乙腈洗脫）純化，以提供呈白色固體的(*Z*)-5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊-4-烯酸甲酸鹽（84 mg，0.11 mmol，45%產率）。*m/z* (ESI): 738.2 $(M+H)^+$。

【1260】向40 mL小瓶中裝入(*Z*)-5-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)戊-4-烯酸（80 mg，0.11 mmol）、*N*,*N*'-二環己基碳化二亞胺（0.10 g，0.49 mmol）、DMAP（60 mg，0.49 mmol）和二氯甲烷（11 mL）。將反應混合物在室溫攪拌4.5 h。將混合物真空濃縮並將粗材料藉由反相柱層析法純化，以提供呈黃色固體的*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(11*Z*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,11,22,24,26,28-十烯-15-酮（63 mg，0.087 mmol，80%產率）作為所需產物和二聚體的混合物。*m/z* (ESI): 720.2 $(M+H)^+$。

【1261】**步驟3. (11*Z*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,11,22,24,26,28-十**

烯-15-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。向20 mL小瓶中裝入*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(11*Z*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,11,22,24,26,28-十烯-15-酮（63 mg，0.087 mmol）和DCM（0.8 mL）。添加三氟乙酸（0.13 mL，1.74 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌90 min。將反應冷卻至0°C並用三乙胺（3 mL）稀釋。將混合物濃縮並將粗材料藉由反相製備型HPLC純化，以提供呈淡黃色固體的(11*Z*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,11,22,24,26,28-十烯-15-酮（15 mg，0.017 mmol，19%產率）。*m/z* (ESI): 635.8 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.33 (s, 1 H), 8.13 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H),6.56 (br d, *J*=11.9 Hz, 1 H), 5.69 - 5.56 (m, 1H), 5.38 (td, *J*=12.1, 2.5 Hz, 1 H), 5.06 - 5.19 (m, 2 H), 4.95 (br s, 1 H), 4.76 (br d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 4.66 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 3.87 - 4.11 (m, 5 H), 3.43 - 3.58 (m, 1 H), 3.20 - 3.31 (m, 1 H), 2.55 - 2.76 (m, 2 H), 2.33 - 2.48 (m, 3 H), 2.17 - 2.31 (m, 2 H), 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 1.68 - 1.92 (m, 4 H), 1.59 (q, *J*=12.8 Hz, 1 H), 1.22 - 1.45 (m, 1 H), 0.45 - 0.55 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.31 (s), -137.90 (s), -173.90 - -174.10 (m)。

【1262】(17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例36）。

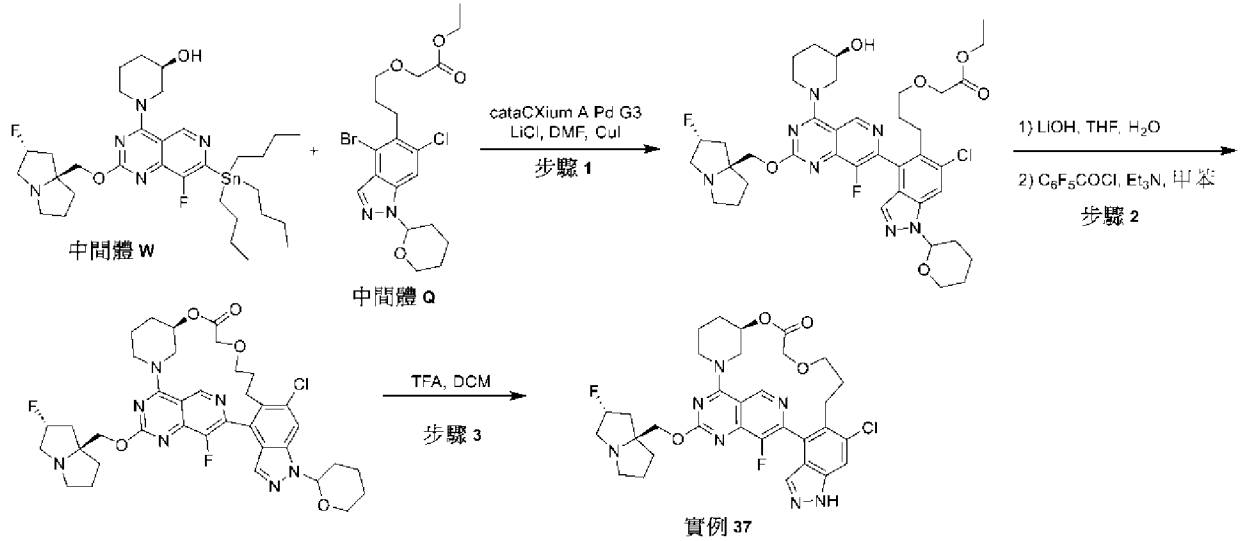


實例 36

【1263】以與**實例35**類似的方式，在步驟1中使用戊酸5-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)酯（**中間體P**）合成標題化合物。

m/z (ESI): 638.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 5.56 - 5.69 (m, 1 H), 5.10 (br t, *J*=13.4 Hz, 2 H), 4.98 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.66 - 4.73 (m, 1 H), 3.88 - 4.11 (m, 4 H), 3.51 (td, *J*=10.7, 6.0 Hz, 1 H), 3.23 - 3.31 (m, 1 H), 2.59 - 2.85 (m, 3 H), 2.32 - 2.52 (m, 4 H), 2.21 (br d, *J*=6.5 Hz, 1 H), 2.00 - 2.13 (m, 3 H), 1.88 (br d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 1.69 - 1.80 (m, 1 H), 1.46 - 1.69 (m, 2 H), 1.31 (s, 1 H), 1.02 - 1.24 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.29 (s, 6 F), -141.76 (s, 1 F), -175.71 - -172.59 (m, 1 F)。

【1264】**(18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜六環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例37）。**



實例 37

【1265】**步驟1. 2-(3-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸乙基酯。**向小瓶中裝入(*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.59 g，0.85 mmol，**中間體W**）、2-(3-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸乙基酯（0.26 g，0.57 mmol，**中間體Q**）、cataCXium A Pd G3（83 mg，0.11 mmol）、碘化亞銅(I)（54 mg，0.28 mmol）和脫氣的*N,N*-二甲基甲醯胺（3.8 mL）。將反應混合物加熱至100°C持續16 h。冷卻至室溫後，將混合物藉由反相柱層析法（用10 min內5%-80%（0.1%甲酸MeCN）/（0.1%甲酸水）梯度洗脫）純化。將所需級分用飽和水性碳酸氫鈉鹼化並用EtOAc萃取。將合併的有機物在減壓下濃縮，以提供呈棕褐色固體的2-(3-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸乙基酯（0.18 g，0.24 mmol，41%產率）。*m/z* (ESI): 784.2 $(M+H)^+$。

【1266】**步驟2. *N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜六環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮。**向40 mL小瓶中裝入在THF（2.1 mL）和水（2.1 mL）中的2-(3-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸乙基酯（0.43 g，0.55 mmol）。然後添加氫氧化鋰一水合物（46 mg，1.1 mmol）並將混合物加熱至45°C持續25 min。冷卻至室溫後，將反應混合物藉由滴加2 N水性鹽酸（0.55 mL，1.1 mmol）淬滅。然後將該溶液用二氯甲烷萃取。然後將合併的有機層經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮，以得到呈黃

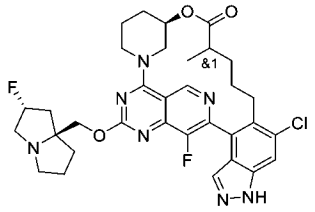
色固體的2-(3-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸（0.38 g，0.5 mmol，91%產率）。*m/z* (ESI): 756.2 $(M+H)^+$。

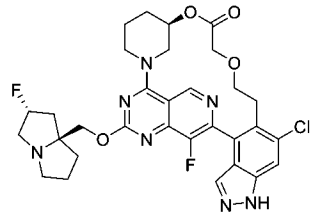
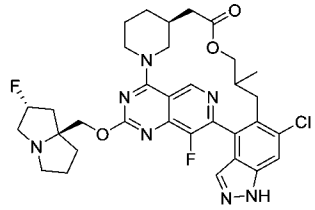
【1267】向250 mL圓底燒瓶中裝入2-(3-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙氧基)乙酸（0.13 g，0.18 mmol）、甲苯（35 mL）和三乙胺（50 μL，0.35 mmol）。將反應混合物加熱至90°C並添加五氟苯甲醯氯（49 μL，0.21 mmol，安貝德公司）。將反應在90°C加熱16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮並將殘餘物藉由反相層析法（用水（含0.1% TFA）中的0-100%乙腈（含0.1% TFA）洗脫）純化，以提供呈黃色固體的*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜六環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮（55 mg，0.075 mmol，42%產率）。*m/z* (ESI): 738.2 $(M+H)^+$。

【1268】**步驟3. (18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜六環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)**。向20 mL小瓶中裝入*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜六環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮（55 mg，0.075 mmol）和DCM（0.75 mL）。添加三氟乙酸（0.12 mL，1.49 mmol），將反應混合物在室溫攪拌2 h，然後加溫至30°C持續45 min。冷卻至室溫後，將混合物濃縮並藉由反相HPLC純化，以提供呈白色固體的(18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-

7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜六環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（27 mg，0.031 mmol，41%產率）。*m/z* (ESI): 654.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.24 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 5.67 - 5.54 (m, 1 H), 5.24 (br d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 5.00 (br d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 4.85 - 4.94 (m, 1 H), 4.69 - 4.79 (m, 3 H), 4.07 (d, *J*=14.4 Hz, 2 H), 3.86 - 4.02 (m, 3 H), 3.63 (d, *J*=15.3 Hz, 1 H), 3.45 - 3.56 (m, 2 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 3.16 (d, *J*=15.5 Hz, 1 H), 2.87 - 2.96 (m, 1 H), 2.58 - 2.83 (m, 3 H), 2.33 - 2.50 (m, 3 H), 2.03 - 2.26 (m, 3 H), 1.97 (br d, *J*=11.3 Hz, 1 H), 1.79 - 1.90 (m, 1 H), 1.72 (br d, *J*=11.5 Hz, 1 H), 1.43 (dt, *J*=13.8, 10.0 Hz, 1 H), 1.31 (s, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -80.56 - 76.05 (m), -141.86 - -139.09 (m), -174.12 (br s)。

[表27]：另外的實例89至91。以與實例37類似的方式製備。

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
89	 (14*R*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮和(14*S*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環	**雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)**	**步驟1. 中間體WW**	

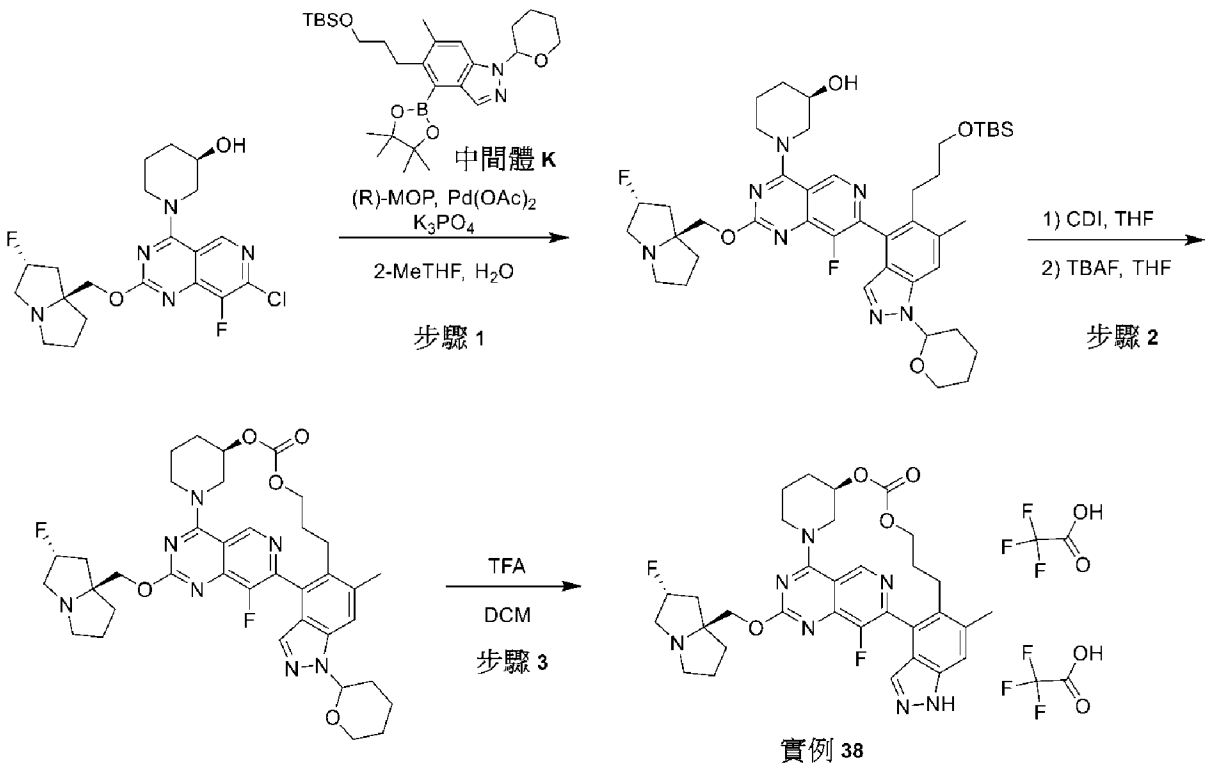
	[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮			
90	 (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-13,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體XX**	
91	 (12*R*,17*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮和(12*S*,17*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體YY和中間體AAA**	

[表28].實例89至91的分析數據。

化合物編號	**MS** *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	**^{1}H和^{19}F NMR**

89	640.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.26 - 9.38 (m, 1 H), 7.77 - 7.93 (m, 2 H), 5.53 - 5.73 (m, 1 H), 5.03 - 5.15 (m, 3 H), 4.63 - 4.78 (m, 2 H), 4.00 - 4.13 (m, 2 H), 3.88 - 3.97 (m, 3 H), 3.37 - 3.56 (m, 3 H), 3.06 - 3.17 (m, 2 H), 3.02 - 3.21 (m, 2 H), 2.83 - 2.97 (m, 1 H), 2.64 - 2.78 (m, 2 H), 2.34 - 2.52 (m, 3 H), 2.17 - 2.27 (m, 1 H), 1.99 - 2.12 (m, 2 H), 1.83 - 1.91 (m, 1 H), 1.69 - 1.78 (m, 1 H), 1.25 - 1.42 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -78.46 - -76.91 (m), -142.61 - -141.26 (m), -174.29 - -175.41 (m)。
90	640.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.26 - 9.38 (m, 1 H), 7.77 - 7.93 (m, 2 H), 5.53 - 5.73 (m, 1 H), 5.03 - 5.15 (m, 3 H), 4.63 - 4.78 (m, 2 H), 4.00 - 4.13 (m, 2 H), 3.88 - 3.97 (m, 3 H), 3.37 - 3.56 (m, 3 H), 3.06 - 3.17 (m, 2 H), 3.02 - 3.21 (m, 2 H), 2.83 - 2.97 (m, 1 H), 2.64 - 2.78 (m, 2 H), 2.34 - 2.52 (m, 3 H), 2.17 - 2.27 (m, 1 H), 1.99 - 2.12 (m, 2 H), 1.83 - 1.91 (m, 1 H), 1.69 - 1.78 (m, 1 H), 1.25 - 1.42 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -78.46 - -76.91 (m, 6 F), -142.61 - -141.26 (m, 1 F), -174.29 - -175.41 (m, 1 F)。
91	651.8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.12 - 9.34 (m, 1 H), 7.76 - 7.99 (m, 2 H), 5.51 - 5.79 (m, 1 H), 5.13 - 5.29 (m, 1 H), 4.85 - 4.95 (m, 1 H), 4.60 - 4.72 (m, 2 H), 3.82 - 4.16 (m, 4H), 3.61 - 3.73 (m, 1 H), 3.42 - 3.56 (m, 1 H), 3.13 - 3.29 (m, 2 H), 2.53 - 2.85 (m, 4 H), 2.29 - 2.51 (m, 4 H), 2.01 - 2.25 (m, 4 H), 1.59 - 1.90 (m, 4 H), 0.94 (br d, *J*=7.1 Hz, 3 H)。

【1269**】 (17*R*)-30- 氟 -24-(((2*R*,7a*S*)-2- 氟四氫 -1*H*- 吡咯并 [1,2-a] 吡咯 -7a(5*H*)- 基) 甲氧基)-9- 甲基 -14,16- 二氧雜 -5,6,21,23,25,29- 六氮雜六環 [24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一 -1(30),2,4,7,9,22,24,26,28- 九烯 -15- 酮雙 (2,2,2- 三氟乙酸鹽) （實例38）。**



【1270】 步驟1. (3*R*)-1-(7-(5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇。 向20 mL小瓶中裝入(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.15 g，0.34 mmol）、5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（0.26 g，0.51 mmol，**中間體K**）、磷酸鉀（0.18 g，0.85 mmol）、(*R*)-(+)-2-(二苯基膦基)-2'-甲氧基-1,1'-聯萘基（64 mg，0.14 mmol）和乙酸鈀(II)（15 mg，0.068 mmol）。將小瓶用氮氣吹掃，然後將反應物懸浮於脫氣的2-甲基四氫呋喃（2.7 mL）和水（0.7 mL）中。然後將反應密封並加熱至80°C持續3.5 h。冷卻至室溫後，將反應濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-70% 3：1 EtOAc：EtOH混合物（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色固體的(3*R*)-1-(7-(5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡

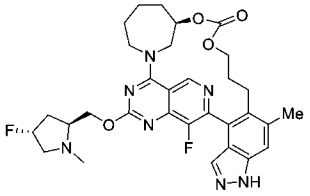
啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.24 g，0.3 mmol，89%產率）。*m/z* (ESI): 792.2 $(M+H)^+$。

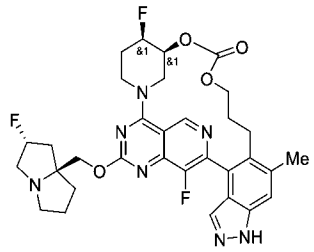
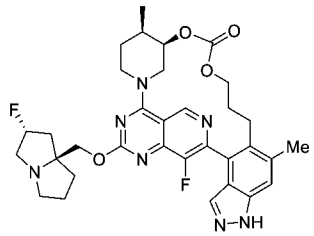
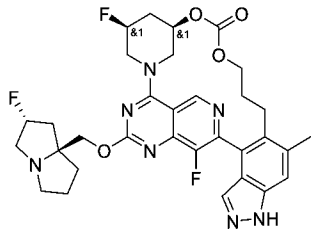
【1271】步驟2. *N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮。向40 mL小瓶中裝入(3*R*)-1-(7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.10 g，0.13 mmol）和1,1'-羰基二咪唑（51 mg，0.32 mmol）。將固體用四氫呋喃（1.3 mL）溶解並將反應在室溫攪拌16 h。將反應混合物用THF（15 mL）稀釋並添加四丁基氟化銨（1 M在THF中，0.32 mL，0.32 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌6 h、濃縮，並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-80% 3：1 EtOAc：EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（51 mg，0.072 mmol，57%產率）。m/z (ESI): 704.2 (M+H)+。

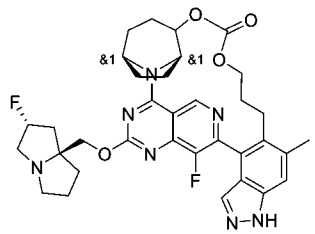
【1272】步驟3. (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。將*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（51 mg，0.072 mmol）溶解於DCM（3 mL）

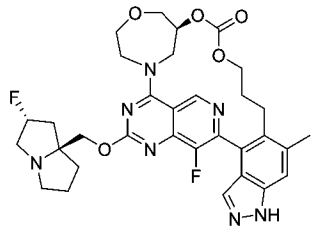
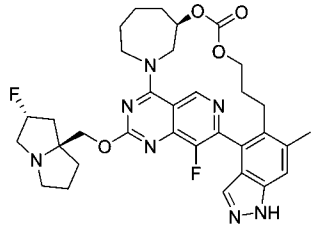
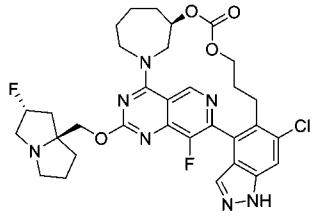
中並添加1,1,1-三氟乙酸（0.43 mL，3.8 mmol）。在室溫攪拌1.5 h後，將反應濃縮並將殘餘物藉由反相HPLC純化，以提供呈白色固體的(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（35 mg，0.042 mmol，33%產率）。*m/z* (ESI): 620.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 1.52 - 1.65 (m, 2 H) 1.67 - 1.75 (m, 1 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 1.99 - 2.14 (m, 2 H) 2.16 - 2.27 (m, 1 H) 2.33 - 2.50 (m, 3 H) 2.56 (s, 5 H) 2.61 - 2.90 (m, 2 H) 3.24 - 3.32 (m, 1 H) 3.45 - 3.57 (m, 1 H) 3.63 - 3.71 (m, 1 H) 3.85 - 4.15 (m, 4 H) 4.20 - 4.30 (m, 1 H) 4.65 - 4.78 (m, 2 H) 4.90 - 4.97 (m, 1 H) 5.06 - 5.18 (m, 2 H) 5.50 - 5.69 (m, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H) 9.30 (s, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.43 (s), -142.00 (s), -174.08 (s)。

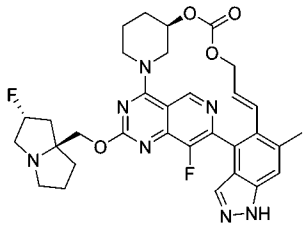
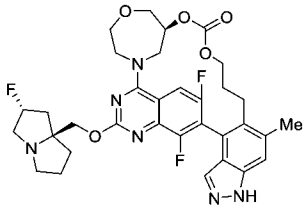
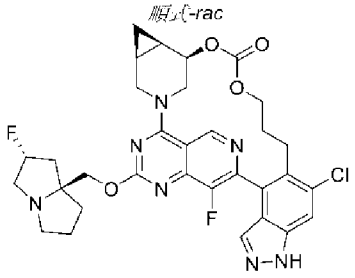
[表29]：另外的實例92至98、100至102、179至212和303至368。以與實例38類似的方式製備。

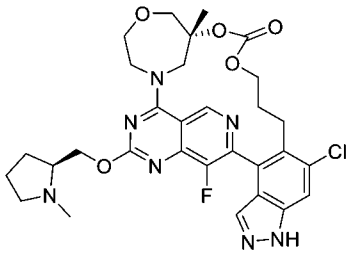
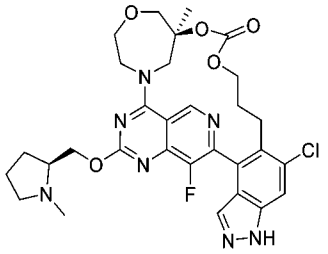
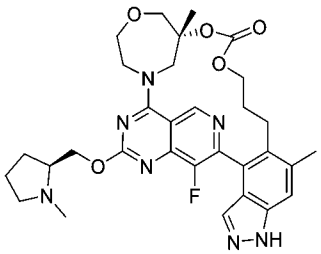
實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
92	 (26*R*)-32-氟-4-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-18-甲基-23,25-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體RR**	**步驟1**：使用(*S*)-(-)-2-(二苯基膦基)-2-甲氧基-1-,1-聯萘基(s)-mop代替(*R*)-MOP

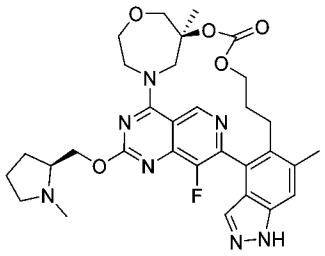
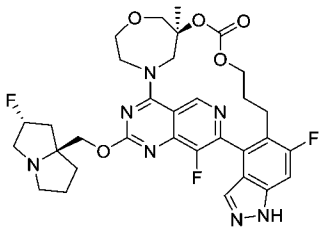
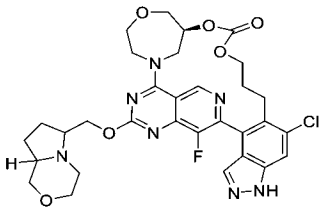
93	 (17*R*,18*S*)-18,30-二氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮和(17*S*,18*R*)-18,30-二氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（外消旋）	(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** **中間體BBB**	
94	 (17*R*,18*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,18-二甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** **中間體CCC**	
95	 (17*R*,19*S*)-19,30-二氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1：** **中間體DDD**	

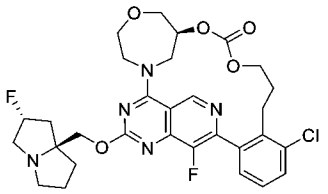
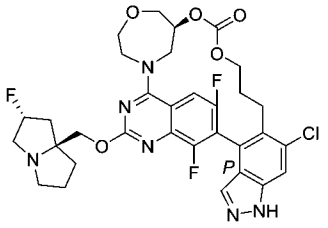
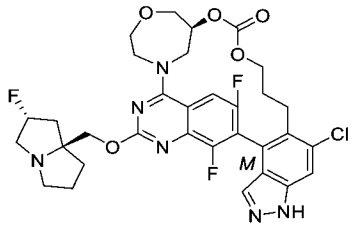
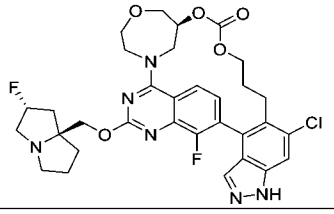
	1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮和(17*S*,19*R*)-19,30-二氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（外消旋）			
96	 (17*R*,20*R*,23*S*)-33-氟-27-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,24,26,28,32-六氮雜七環[27.3.1.0~2,10~.0~3,7~.0~17,23~.0~20,24~.0~25,30~]三十三-1(33),2,4,7,9,25,27,29,31-九烯-15-酮和(17*S*,20*S*,23*R*)-33-氟-27-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,24,26,28,32-六氮雜七環[27.3.1.0~2,10~.0~3,7~.0~17,23~.0~20,24~.0~25,30~]三十三-1(33),2,4,7,9,25,27,29,31-九烯-15-酮（外消旋）	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** (1*R*,2*S*,5*S*)-8-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-醇和**中間體SS**	
97		雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體VV**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-

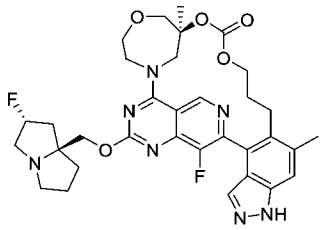
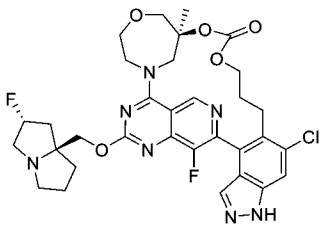
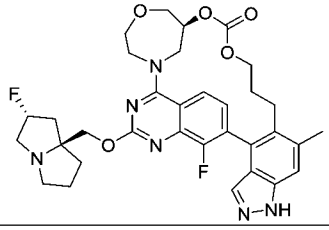
	 (26*S*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮			MOP/Pd(OAc)$_2$。溶劑係THF代替2-MeTHF。
98	 (26*R*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-23,25-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體UU**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。溶劑係THF代替2-MeTHF。
100	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體UU和中間體FFF**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。溶劑係THF代替2-MeTHF。

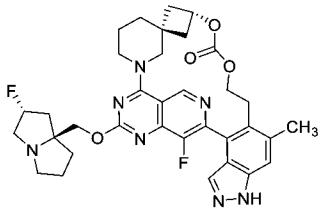
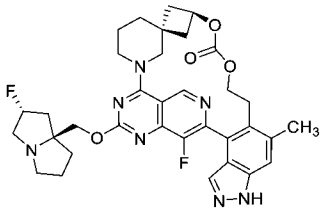
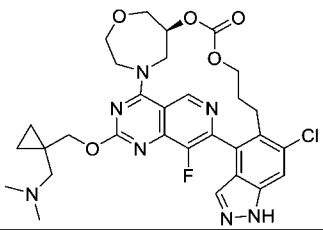
101	 (11*E*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,11,22,24,26,28-十烯-15-酮		**步驟2. 中間體EEE**	**步驟1未進行。**
102	 (26*S*)-9,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,14,15-五氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1. 中間體GGG**	
179	 (26*R*,27*R*,29*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜七環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~27,29~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮、(26*S*,27*S*,29*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧		**步驟1.** 藉由5-羥基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1412905-37-3，傑達維藥物實驗室公司）的HCl去保護，隨後使用**中間體AA**	

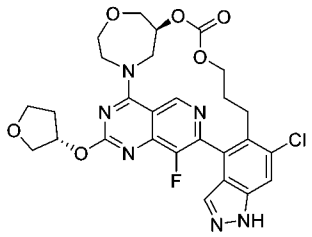
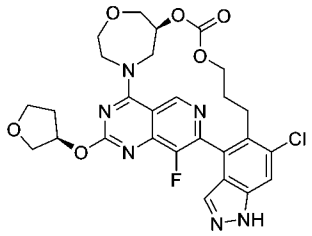
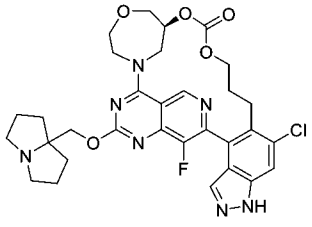
	基)-23,25-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜七環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~27,29~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮		**的步驟2**進行SNAr製備起始材料	
180	 (26*R*)-18-氯-32-氟-26-甲基-4-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟1**：中間體**XXXX**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
181	 (26*S*)-18-氯-32-氟-26-甲基-4-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟1**：中間體**XXXX**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
182	 (26*R*)-32-氟-18,26-二甲基-4-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環		**步驟1**：中間體**XXXX**和中間體**K**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 在**步驟3**後進行手性分

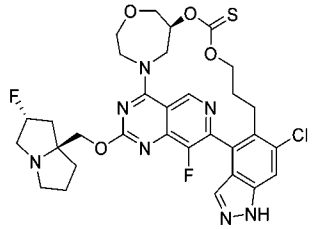
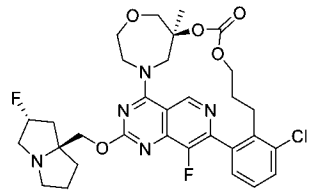
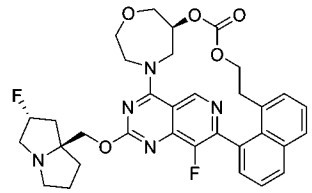
	[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮			離。詳情包括以下。
183	 (26*S*)-32-氟-18,26-二甲基-4-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮		**步驟1**：中間體**XXXX**和中間體**K**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
184	 (26*S*)-18,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-26-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	步驟1：中間體**YYYY**和中間體**ZZZZ**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
185	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1**：中間體**BA**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。

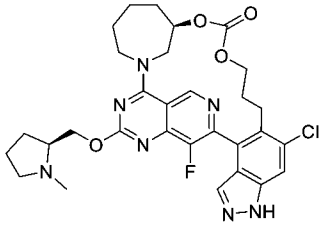
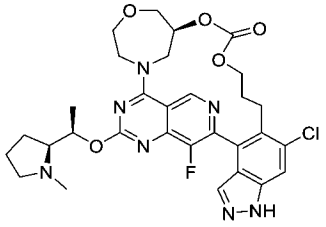
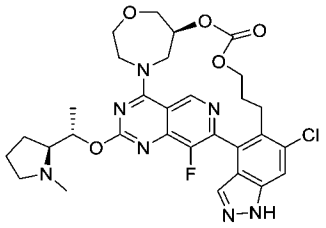
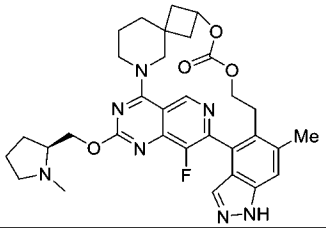
186	 (23*S*)-15-氯-29-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-20,22,25-三氧雜-1,3,5,9-四氮雜五環[21.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,16~]二十九-2,4,6,8,10(29),11,13,15-八烯-21-酮		**步驟1.** 中間體**VV**和中間體**BC**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟3**未進行。
187	 *p*-(26*S*)-18-氯-9,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,14,15-五氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** 中間體**GGG**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用(*S*)-(-)-2-(二苯基膦基)-2-甲氧基-1-,1-聯萘基(*S*)-MOP和(*R*)-MOP的1：1混合物。
188	 *m*-(26S)-18-氯-9,32-二氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,14,15-五氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** 中間體**GGG**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用(*S*)-(-)-2-(二苯基膦基)-2-甲氧基-1-,1-聯萘基(*S*)-MOP和(*R*)-MOP的1：1混合物。
189		雙(2,2,2-三氟乙	**步驟1.** 中間體**BD**和中間體**FFF**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替

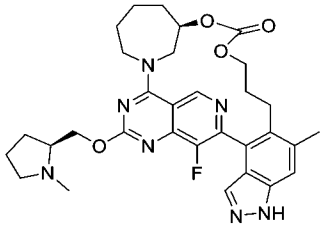
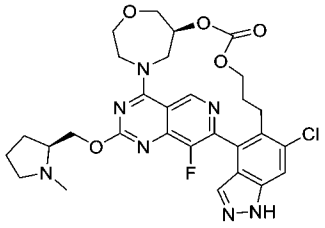
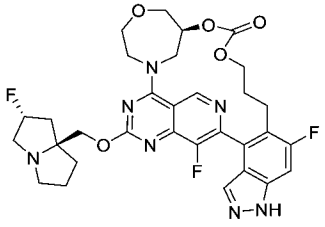
	(26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,14,15-五氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	酸鹽)		(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。 **步驟2_1.** 溫度係40°C代替室溫
190	 (26*S*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18,26-二甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	甲酸鹽	**步驟1.** **中間體YYYY**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。 **步驟2_1.**溶劑係MeTHF代替THF，溫度係50°C
191	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-26-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** **中間體YYYY**和**中間體FFF**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。
192		雙(2,2,2-三氟乙	**步驟1.** **中間體BD**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替

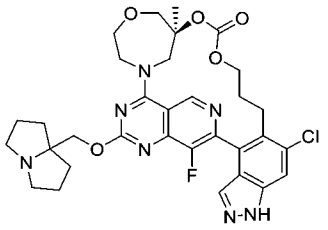
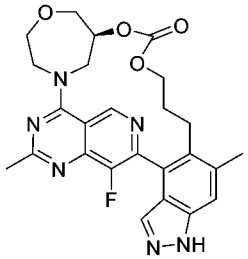
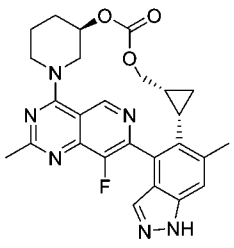
	(26*S*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,14,15-五氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	酸鹽)		(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。 **步驟2_1.**溫度係40°C代替室溫
193	 (1*R*,3*S*)-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-甲基-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	NA	**步驟1. 中間體BE和中間體BN**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。
194	 (1*S*,3*R*)-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-甲基-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	NA	**步驟1. 中間體BE和中間體BN**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。
195		NA	**步驟1. 中間體FFF和中間體BF**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替

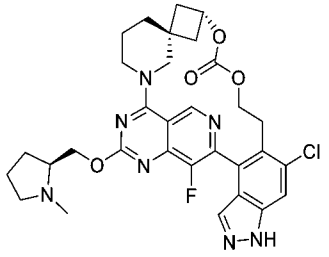
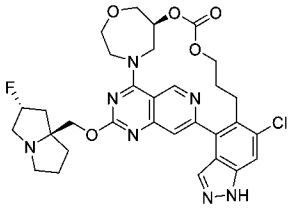
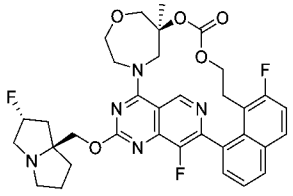
	(26*S*)-18-氯-4-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-32-氟-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮			(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。
196	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-((3*S*)-四氫-3-呋喃基氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1. 中間體BG和中間體FFF**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。
197	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-((3*R*)-四氫-3-呋喃基氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1. 中間體BH和中間體FFF**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。
198	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(四氫-1H-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1. 中間體BI和中間體FFF**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。

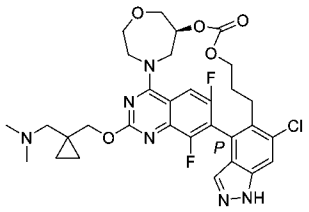
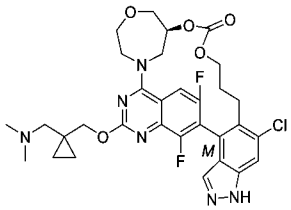
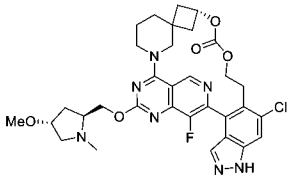
	二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮			
199	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-硫酮	NA	**步驟1. 中間體VV和中間體FFF**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3。 **步驟2.** 使用1,1'-硫代羰基二咪唑添加TBAF之前將反應加熱至40°C。
200	 (23*S*)-15-氯-29-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23-甲基-20,22,25-三氧雜-1,3,5,9-四氮雜五環[21.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,16~]二十九-2,4,6,8,10(29),11,13,15-八烯-21-酮	NA	**步驟1. 中間體YYYY和中間體BM**	**步驟3**未進行。
201	 (16*S*)-32-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,17,19-三氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[20.7.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~26,30~]三十二-1(29),2(32),3,5,7,9,22,24,26(30),27-十烯-18-酮	NA	**步驟1. 中間體BO和中間體VV**	**步驟3**未進行。

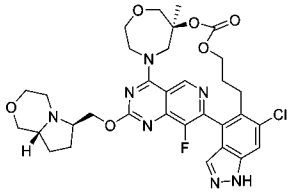
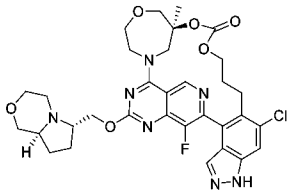
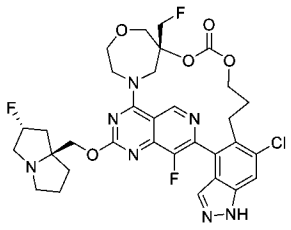
202	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-23,25-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1：中間體BP**和**中間體FFF**	**步驟1.** 使用(*S*)-MOP代替(*R*)-MOP。
203	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-((1*R*)-1-((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)乙氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1：中間體CR**和**中間體FFF**	**步驟1.** 使用(*S*)-MOP代替(*R*)-MOP。在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。
204	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-((1*S*)-1-((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)乙氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1：中間體CR**和**中間體FFF**	**步驟1.** 使用(*S*)-MOP代替(*R*)-MOP。在**步驟4**後進行手性分離。詳情包括以下。
205		雙(2,2,2-三氟乙	**步驟1：中間體BN**和**中間體CQ**	**步驟1.** 使用(*S*)-MOP代替(*R*)-MOP。

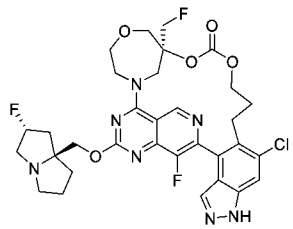
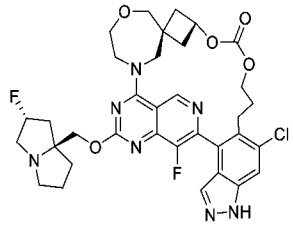
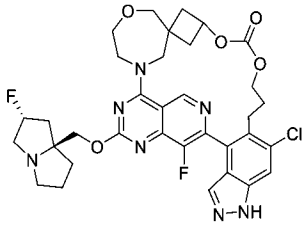
	(1*R*,3*S*)-32-氟-10-甲基-24-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	酸鹽)		
206	 (26*R*)-32-氟-18-甲基-4-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-23,25-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1：中間體BP**和**中間體K**	**步驟1.** 使用(*S*)-MOP代替(*R*)-MOP。
207	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1：中間體BQ**和**中間體FFF**	**步驟1.** 使用(*S*)-MOP代替(*R*)-MOP。
208	 (26*S*)-18,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三	NA	**步驟1. 中間體ZZZZ**和**中間體VV**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。

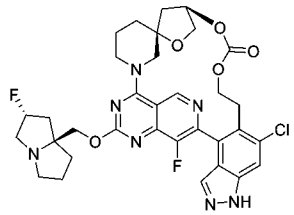
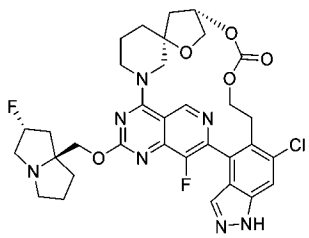
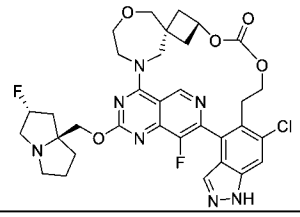
	氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮			
209	 (26*S*)-18-氯-32-氟-26-甲基-4-(四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1：中間體BR和中間體FFF**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。
210	 (*26S*)-32-氟-4,18-二甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1. 中間體BS**	**步驟1：**使用THF/水中的cataCXium A Pd G3、K_3PO_4代替2-MeTHF/水中的(*R*)-MOP、Pd(OAc)$_2$、K_3PO_4
211	 (*11S,13R,18R*)-31-氟-9,25-二甲基-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1. 中間體BS和中間體BU**	**步驟1：**使用THF/水中的cataCXium A Pd G3、K_3PO_4代替2-MeTHF/水中

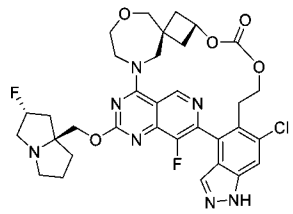
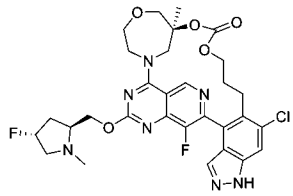
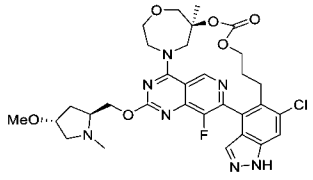
	28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮			的(*R*)-MOP、$Pd(OAc)_2$、K_3PO_4
212	 (1*S*,3*R*)-10-氯-32-氟-24-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1：中間體CU和中間體CQ，峰2**	
303	 (26*S*)-18-氯-4-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1. 中間體DO**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/$Pd(OAc)_2$。溶劑係THF代替2-MeTHF。
304	 (16*S*)-23,32-二氟-8-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-16-甲基-14,17,19-三氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[20.7.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~26,30~]三十	NA	**步驟1. 中間體YYYY和中間體DN**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/$Pd(OAc)_2$。溶劑係THF代替2-

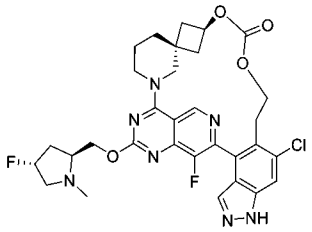
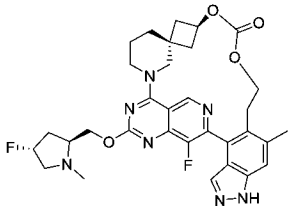
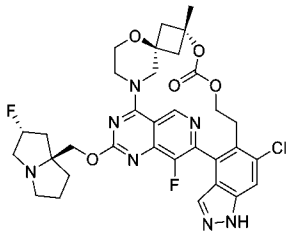
	二-1(30),2(32),3,5,7,9,22,24,26,28-十烯-18-酮			MeTHF。
305	 *p*-(26*S*)-18-氯-4-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-9,32-二氟-23,25,28-三氧雜-1,3,5,14,15-五氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** **中間體DP**和**中間體FFF**	**步驟1**：使用(*S*)-(-)-2-(二苯基膦基)-2-甲氧基-1-,1-聯萘基(*S*)-MOP和(*R*)-MOP的1 : 1混合物。
306	 *m*-(26*S*)-18-氯-4-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-9,32-二氟-23,25,28-三氧雜-1,3,5,14,15-五氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** **中間體DP**和**中間體FFF**	**步驟1**：使用(*S*)-(-)-2-(二苯基膦基)-2-甲氧基-1-,1-聯萘基(*S*)-MOP和(*R*)-MOP的1 : 1混合物。
307	 (1*R*,3*S*)-10-氯-32-氟-24-(((2*S*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮、(1*S*,3*R*)-10-氯-32-氟-24-(((2*S*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環	三2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1：中間體CU**和**中間體DQ**	

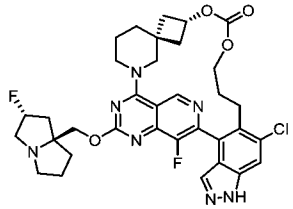
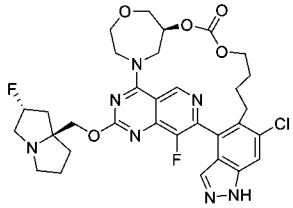
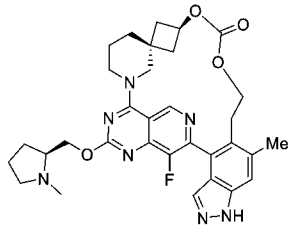
	[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮			
308	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基甲氧基)-26-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1：中間體FFF**和**中間體DR**	**步驟1.** 使用(*S*)-MOP代替(*R*)-MOP。
309	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基甲氧基)-26-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1：中間體FFF**和**中間體DR**	
310	 (26*R*)-18-氯-32-氟-26-(氟甲基)-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1：中間體FFF**和**中間體DS**	在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。

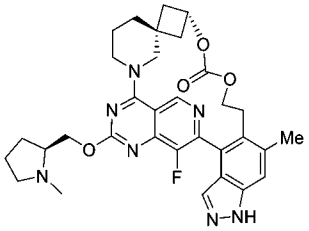
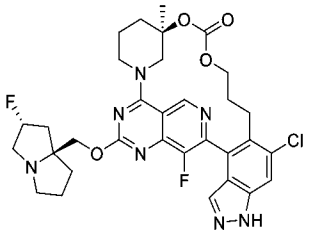
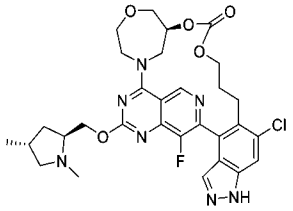
311	 (26*S*)-18-氯-32-氟-26-(氟甲基)-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1：中間體FFF和中間體DS**	在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
312	 (1*S*,3*S*)-11-氯-34-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,6,31-三氧雜-14,15,20,24,26,28-六氮雜七環[26.4.1.1~1,3~.1~19,23~.0~10,18~.0~13,17~.0~22,27~]三十五-10,12,15,17,19(34),20,22,24,26-九烯-5-酮	NA	**步驟1：中間體FFF和中間體DT**	**步驟1**：使用cataXCium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/MOP **步驟3**：使用甲酸改性劑進行FCC
313	 (1*S*,3*S*)-11-氯-34-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,6,31-三氧雜-14,15,20,24,26,28-六氮雜七環[26.4.1.1~1,3~.1~19,23~.0~10,18~.0~13,17~.0~22,27~]三十五-10,12,15,17,19(34),20,22,24,26-九烯-5-酮和	NA	**步驟1：中間體FFF和中間體DT**	**步驟1**：使用cataXCium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/MOP **步驟3**：使用甲酸改性劑進行FCC

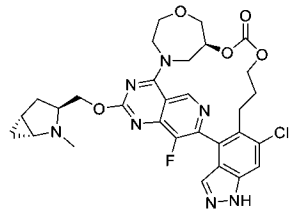
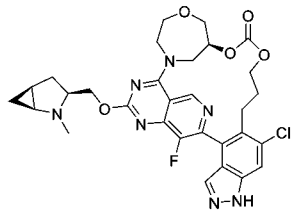
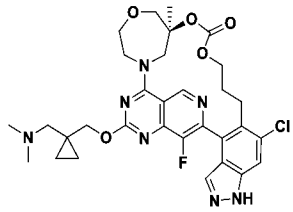
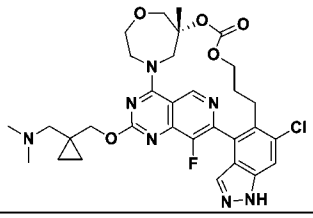
	(1*R*,3*R*)-11-氯-34-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,6,31-三氧雜-14,15,20,24,26,28-六氮雜七環[26.4.1.1~1,3~.1~19,23~.0~10,18~.0~13,17~.0~22,27~]三十五-10,12,15,17,19(34),20,22,24,26-九烯-5-酮			
314	 (1*R*,4*R*)-11-氯-33-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-2,5,7-三氧雜-14,15,20,24,26,28-六氮雜七環[26.3.1.1~1,4~.1~19,23~.0~10,18~.0~13,17~.0~22,27~]三十四-10,12,15,17,19(33),20,22,24,26-九烯-6-酮	NA	**步驟1. 中間體DU**和**中間體CU**	**步驟1**：使用cataXCium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/MOP在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
315	 (1*S*,4*S*)-11-氯-33-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-2,5,7-三氧雜-14,15,20,24,26,28-六氮雜七環[26.3.1.1~1,4~.1~19,23~.0~10,18~.0~13,17~.0~22,27~]三十四-10,12,15,17,19(33),20,22,24,26-九烯-6-酮	NA	**步驟1. 中間體DU**和**中間體CU**	**步驟1**：使用cataXCium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/MOP在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
316		NA	**步驟1. 中間體DT**和**中間體CU**	**步驟1**：使用cataXCium A Pd G3代替

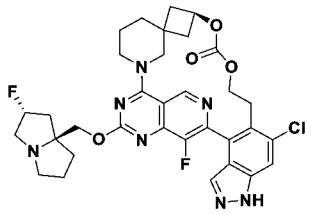
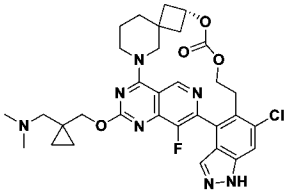
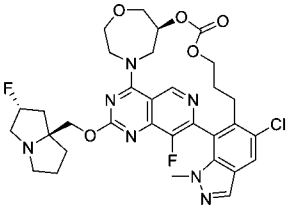
	(1*R*,3*R*)-10-氯-33-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5**H**)-基)甲氧基)-4,6,30-三氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.4.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十四-9,11,14,16,18(33),19,21,23,25-九烯-5-酮			Pd(OAc)$_2$/MOP **步驟3**：使用甲酸改性劑進行FCC
317	 (1*S*,3*S*)-10-氯-33-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,6,30-三氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.4.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十四-9,11,14,16,18(33),19,21,23,25-九烯-5-酮	NA	**步驟1. 中間體DT和中間體CU**	**步驟1**：使用cataXCium A Pd G3代替Pd(OAc)$_2$/MOP **步驟3**：使用甲酸改性劑進行FCC
318	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-26-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1. 中間體DV和中間體FFF**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$
319	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-26-甲基-23,25,28-三氧雜-	NA	**步驟1. 中間體DW和中間體FFF**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc

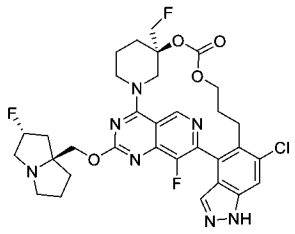
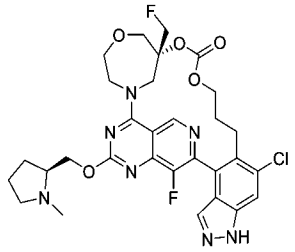
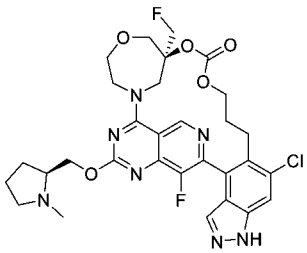
	1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮			)2
320	 (1*S*,3*R*)-10-氯-32-氟-24-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	NA	**步驟1：中間體CU**和**中間體DX**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)2
321	 (1*S*,3*R*)-32-氟-24-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-10-甲基-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	NA	**步驟1：中間體BN**和**中間體DX**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)2
322	 (1*S*,3*S*)-10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-3-甲基-4,6,30-三氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環	NA	**步驟1：中間體CU**和**中間體DY**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)2

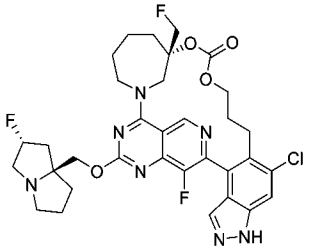
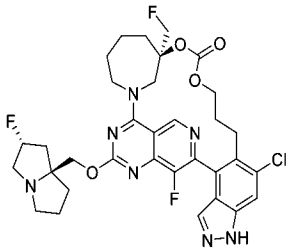
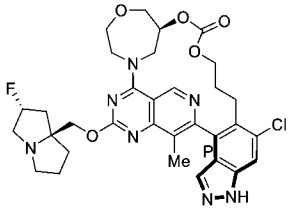
	[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮			
323	 (1*R*,3*S*)-11-氯-33-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,6-二氧雜-14,15,20,24,26,28-六氮雜七環[26.3.1.1~1,3~.1~19,23~.0~10,18~.0~13,17~.0~22,27~]三十四-10,12,15,17,19(33),20,22,24,26-九烯-5-酮	NA	**步驟1. 中間體DQ和中間體FFF**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$
324	 (27*S*)-18-氯-33-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-24,26,29-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[25.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-25-酮	NA	**步驟1. 中間體VV和中間體DZ**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$
325	 (1*R*,3*S*)-32-氟-10-甲基-24-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,	NA	**步驟1：中間體BN和中間體CQ**	

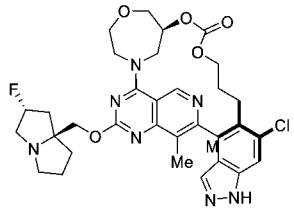
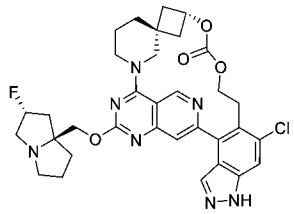
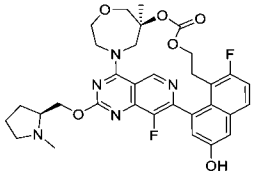
	26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮			
326	 (1*S*,3*R*)-32-氟-10-甲基-24-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	NA	**步驟1：中間體BN**和**中間體CQ**	
327	 (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	NA	**步驟1：中間體FFF**和**中間體U**	**步驟1：**使用(*S*)-(-)-2-(二苯基膦基)-2-甲氧基-1-,1-聯萘基(*S*)-mop
328	 (26*S*)-18-氯-4-(((2*S*,4*R*)-1,4-二甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-32-氟-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟1：中間體FFF**和**中間體EA**	**步驟1：**使用(*S*)-(-)-2-(二苯基膦基)-2-甲氧基-1-,1-聯萘基(*S*)-mop

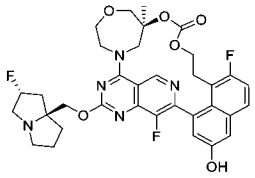
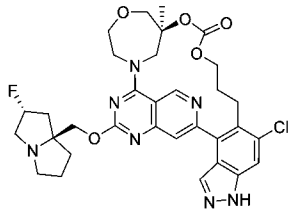
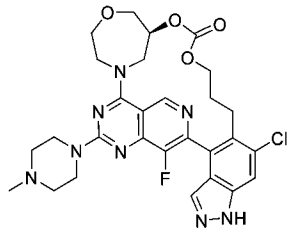
329	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((1*R*,3*S*,5*R*)-2-甲基-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1：中間體FFF**和**中間體EB**	**步驟1：**使用甲烷磺酸基(二金剛烷基-正丁基膦基)-2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(ii)
330	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((1*S*,3*S*,5*S*)-2-甲基-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1：中間體FFF**和**中間體EC**	**步驟1：**使用甲烷磺酸基(二金剛烷基-正丁基膦基)-2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(ii)
331	 (26*S*)-18-氯-4-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-32-氟-26-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1.中間體ED**和**中間體FFF**	**步驟1.**使用cataCXium A Pd G3。在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
332		NA	**步驟1.中間體ED**和**中間體FFF**	使用cataCXium A Pd G3。

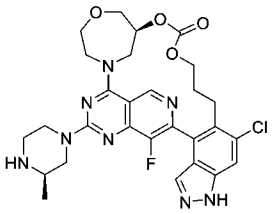
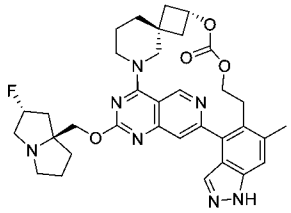
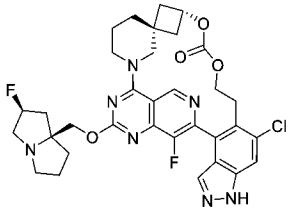
	(26*R*)-18-氯-4-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-32-氟-26-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮			在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
333	 (1*R*,3*S*)-10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	雙(三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體BE**和**中間體CU**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。
334	 (1*S*,3*R*)-10-氯-24-((1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)甲氧基)-32-氟-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	三氟乙酸鹽	**步驟1. 中間體EF**和**中間體CU**	**步驟1.** 使用cataCXium A Pd G3代替(*R*)-MOP/Pd(OAc)$_2$。
335	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7aS)-2-氟四氫-1*H*-吡	甲酸鹽	**步驟1. 中間體FC**和**中間體VV**	

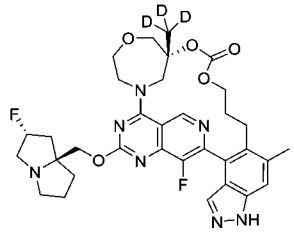
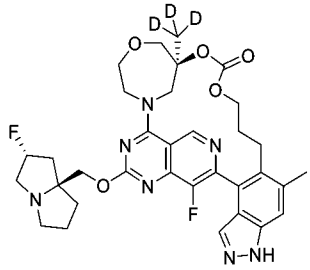
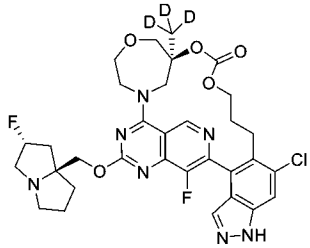
	咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-13-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,13,14-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,14,16,18-九烯-24-酮			
336	 (17*R*)-9-氯-30-氟-17-(氟甲基)-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	NA	**步驟1：中間體V和中間體FFF**	對樣本進行另外的SFC純化（使用HILIC，21.2 x 100 mm，5 um柱，流動相為甲醇、含0.2% DEA，且流速為80 mL/min。
337	 (26*R*)-18-氯-32-氟-26-(氟甲基)-4-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1：中間體EG和中間體FFF**	在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
338		NA	**步驟1：中間體EG和中間體FFF**	在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。

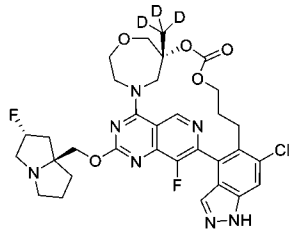
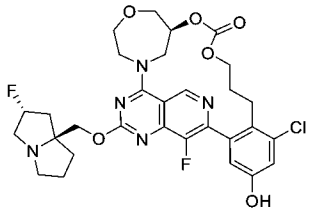
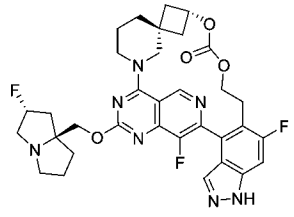
	(26*S*)-18-氯-32-氟-26-(氟甲基)-4-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮			
339	 (26*S*)-18-氯-32-氟-26-(氟甲基)-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1：中間體EH和中間體FFF**	在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
340	 (26*R*)-18-氯-32-氟-26-(氟甲基)-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1：中間體EH和中間體FFF**	在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
341	 (26*S*)-18-氯-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-32-甲基-	NA	**步驟2：中間體EJ**	**步驟1**未進行。 在**步驟3**後進行製備型TLC分離。

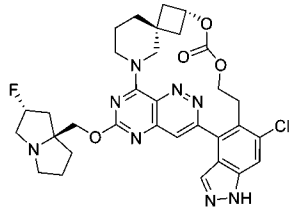
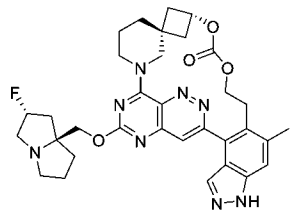
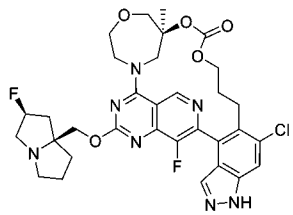
	23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮			
342	 (26S)-18-氯-4-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-32-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟2：中間體EJ**	**步驟1**未進行。 在**步驟3**後進行製備型TLC分離。
343	 (1*R*,3*S*)-10-氯-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	NA	**步驟1：中間體EL**和**中間體EM**	**步驟1**：使用$Pd(Ph_3P)_4$代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。
344	 (16*S*)-23,32-二氟-28-羥基-16-甲基-8-(((2*S*)-1-甲基-2-吡咯啶基)甲氧基)-14,17,19-三氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[20.7.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~26,30~]三十二-1(30),2(32),3,5,7,9,22,24,26,28-十烯-18-酮	NA	**步驟1：中間體EN**和**中間體EO**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係80°C代替室

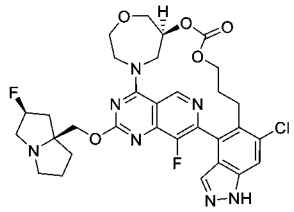
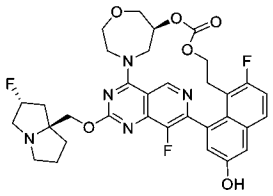
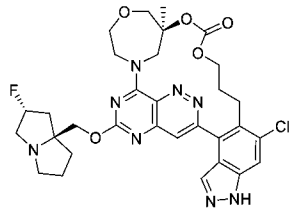
				溫
345	 (16S)-23,32-二氟-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-28-羥基-16-甲基-14,17,19-三氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[20.7.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~26,30~]三十二-1(30),2(32),3,5,7,9,22,24,26,28-十烯-18-酮		**步驟1**：中間體**YYYY**和中間體**EO**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係45°C代替室溫
346	 (26*S*)-18-氯-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-26-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1**：中間體**EP**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係60°C-70°C代替室溫
347	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(4-甲基-1-哌啉基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1**：中間體**EQ**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係45°C代替室溫

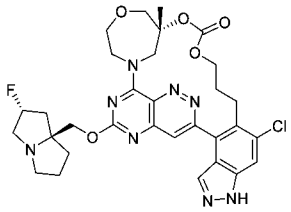
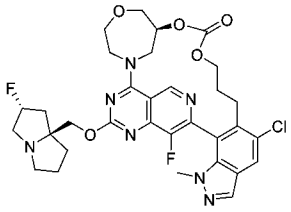
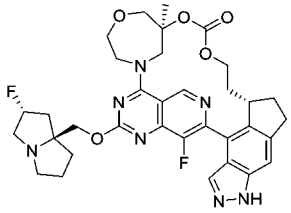
348	 (26S)-18-氯-32-氟-4-((3*R*)-3-甲基-1-哌啉基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1**：中間體**ER**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係45°C代替室溫
349	 (1*R*,3*S*)-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-甲基-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	NA	**步驟1**：中間體**EL**和中間體**BN**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係20°C-40°C代替室溫
350	 (1*R*,3*S*)-10-氯-32-氟-24-(((2*S*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	NA	**步驟1**：中間體**ES**和中間體**EM**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係45°C代替室溫

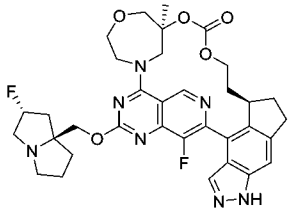
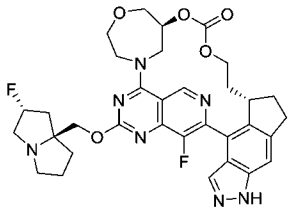
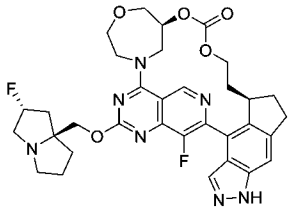
351	 (26*R*)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-26-(~2~H_3_)甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1**：中間體**ET**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3。 **步驟2** 溫度係45°C。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
352	 (26S)-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-26-(~2~H_3_)甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1**：中間體**ET**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3。 **步驟2** 溫度係45°C-60°C。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
353	 (26S)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-26-(~2~H_3_)甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環	NA	**步驟1**：中間體**ET**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3。 **步驟2** 溫度係45°C-60°C。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包

	[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮			括以下。
354	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-26-(~2~H_3_)甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1**：中間體**ET**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3。 **步驟2** 溫度係45°C-60°C。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
355	 (23*S*)-15-氯-29-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-13-羥基-20,22,25-三氧雜-1,3,5,9-四氮雜五環[21.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,16~]二十九-2,4,6,8,10(29),11,13,15-八烯-21-酮	NA	**步驟1. 中間體VV**和中間體**EU**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係25°C-40°C代替室溫
356	 (1*R*,3*S*)-10,32-二氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-	NA	**步驟1. 中間體EX**和中間體**EW**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係20°C-60°C代替室溫

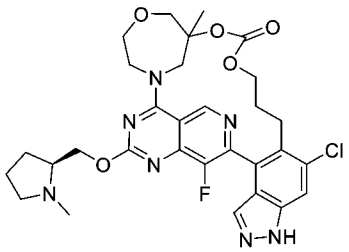
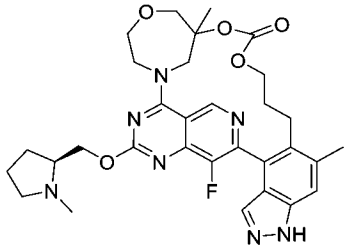
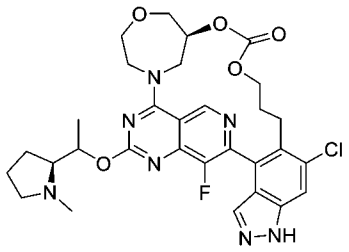
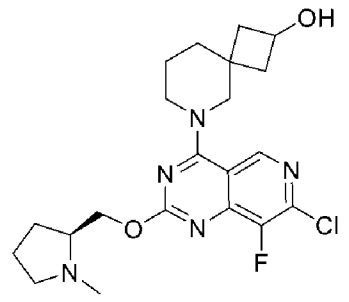
	5-酮			
357	 (1*R*,3*S*)-10-氯-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,20,23,25,27-七氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	NA	**步驟1**：中間體**EY**和中間體**EM**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係45°C-60°C代替室溫
358	 (1*R*,3*S*)-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-甲基-4,6-二氧雜-13,14,19,20,23,25,27-七氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	NA	**步驟1**：中間體**EY**和中間體**BN**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係45°C-60°C代替室溫
359	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-26-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1**：中間體**EZ**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係45°C-60°C代替室溫

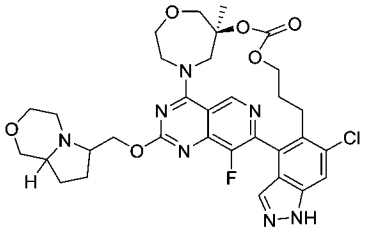
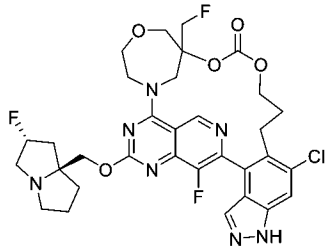
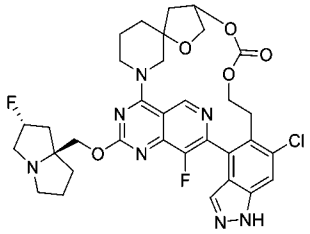
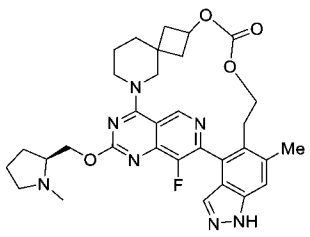
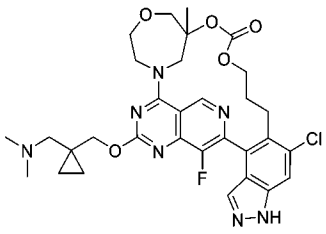
360	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1**：中間體**EZ**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係45°C代替室溫
361	 (16*S*)-23,32-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-羥基-14,17,19-三氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[20.7.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~26,30~]三十二-1(30),2(32),3,5,7,9,22,24,26,28-十烯-18-酮	NA	**步驟1. 中間體VV**和中間體**EO**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 **步驟2** 溫度係25°C-60°C代替室溫
362	 (26*R*)-18-氯-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-26-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,8,9,14,15-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1**：中間體**FA**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3。 **步驟2** 溫度係45°C-60°C。在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。

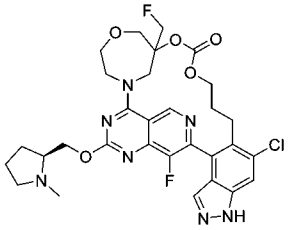
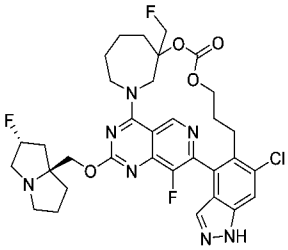
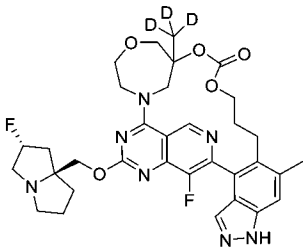
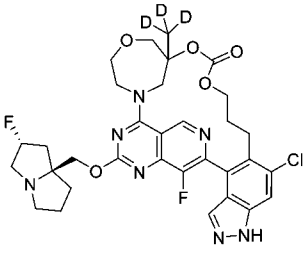
363	 (26*S*)-18-氯-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-26-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,8,9,14,15-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1**：中間體**FA**和中間體**FFF**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3。 **步驟2** 溫度係45°C-60°C。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
364	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-13-甲基-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,13,14-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,14,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟1. 中間體VV**和**中間體FC**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3。 **步驟2** 溫度係80°C。 **步驟3**未進行。
365	 (16*S*,22*S*)-34-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-甲基-14,17,19-三氧雜-3,7,9,11,28,29-六氮雜七環[20.9.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~25,32~.0~27,31~]三十四-1(31),2(34),3,5,7,9,25(32),26,29-九烯-18-酮	NA	**步驟1**：中間體**YYYY**和中間體**FD**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3。 **步驟2** 溫度係25°C-80°C。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。

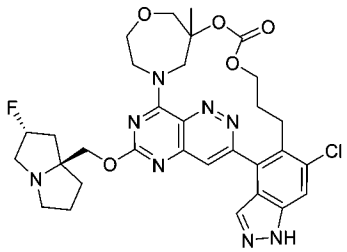
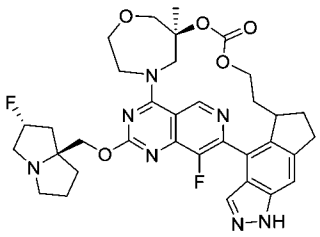
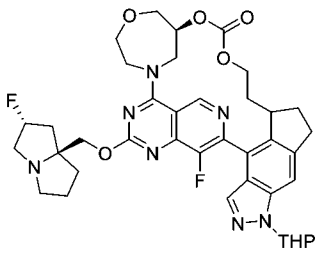
366	 (16*S*,22*R*)-34-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-甲基-14,17,19-三氧雜-3,7,9,11,28,29-六氮雜七環[20.9.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~25,32~.0~27,31~]三十四-1(31),2(34),3,5,7,9,25(32),26,29-九烯-18-酮	NA	**步驟1**：中間體**YYYY**和中間體**FD**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3。 **步驟2** 溫度係25°C-80°C。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
367	 (16*S*,22*S*)-34-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,17,19-三氧雜-3,7,9,11,28,29-六氮雜七環[20.9.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~25,32~.0~27,31~]三十四-1(31),2(34),3,5,7,9,25(32),26,29-九烯-18-酮	NA	**步驟1. 中間體VV**和**中間體FD**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。
368	 (16*S*,22*R*)-34-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,17,19-三氧雜-3,7,9,11,28,29-六氮雜七環[20.9.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~25,32~.0~27,31~]三十四-1(31),2(34),3,5,7,9,25(32),26,29-九烯-18-酮	NA	**步驟1. 中間體VV**和**中間體FD**	**步驟1**：使用cataCXium A Pd G3代替$Pd(OAc)_2$/(*R*)-MOP。 在**步驟3**後進行手性分離。詳情包括以下。

[表30].手性SFC分離的條件。

分離	SFC條件	峰與實例編號
	柱：Chiralcel OD（2 x 15 cm，5 µm） 流動相：35% MeOH，含0.2% DEA 流速：120 mL/min。 產率：使用300 mg樣本以生成106 mg峰1（ee為99%）和102 mg峰2（ee為99%）。	峰1： **實例180** 峰2： **實例181**
	柱：Chiralcel OD（2 x 15 cm，5 µm） 流動相：35% MeOH，含0.2% DEA 流速：120 mL/min。 產率：使用250 mg樣本以生成65 mg峰1（ee為99%）和75 mg峰2（ee為99%）。	峰1： **實例182** 峰2： **實例183**
	柱：ChiralPak IE，2 x 15 cm，5 µm 流動相：55% MeOH，含0.2% DEA 流速：65 mL/min。 產率：使用289.7 mg樣本以生成140 mg峰1（ee為99%）和37 mg峰2（ee為92%）。	峰1： **實例203** 峰2： **實例204**
 中間體 **CQ**	柱：Chiralcel OX，2 x 15 cm，5 µm 流動相：40% iPrOH w/ 0.2% DEA 流速：120 mL/min。 產率：使用700 mg樣本以生成273.6 mg峰1（ee為99%）和330.3 mg峰2（ee為99%）。使用分離的中間體**CQ**（峰2）以產生實例**212**。	峰1： 峰2： **實例212**

	柱：(S,S) Whelk-0，2 x 25 cm，5 μm 流動相：55% EtOH，含0.2% DEA 流速：70 mL/min。 產率：使用700 mg樣本以生成16 mg峰1（ee為> 99%）和15 mg峰2（ee為98%）。	峰1： **實例308** 峰2： **實例309**
	柱：Chiralcel OD，2 x 25 cm，5 μm 流動相：40% MeOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用25 mg樣本以生成8 mg峰1（ee為> 99%）和9 mg峰2（ee為> 99%）。	峰1： **實例310** 峰2： **實例311**
	柱：Chiralcel OD，2 x 25 cm，5 μm 流動相：40% MeOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用80 mg樣本以生成32 mg峰1（ee為> 99%）和30 mg峰2（ee為98%）。	峰1： **實例314** 峰2： **實例315**
	柱：(S,S) Whelk-0，2 x 25 cm，5 μm 流動相：55% EtOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用58 mg樣本以生成29 mg峰1（ee為99%）和25 mg峰2（ee為94.5%）。	峰1/2： **實例325** 峰2： **實例326**
	柱：(S,S) Whelk-0，2 x 25 cm，5 μm 流動相：45% EtOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用485 mg樣本以生成60 mg峰	峰1/2： **實例332** 峰2：

	1（ee為> 99%）和65 mg峰2（ee為> 99%）。	**實例331**
	柱：Chiralcel OD，2 x 25 cm，5 µm 流動相：40% MeOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用221 mg樣本以生成70 mg峰1（ee為99%）和69 mg峰2（ee為99%）。	峰1： **實例337** 峰2： **實例338**
	柱：(S,S) Whelk-0，2 x 25 cm，5 µm 流動相：45% MeOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用221 mg樣本以生成46 mg峰1（ee為99%）和37 mg峰2（ee為99%）。	峰1： **實例339** 峰2： **實例340**
	柱：Daicel Chiralcel OD，3 x 25 cm，10 µm 流動相：47% IPA（0.1% NH_3H_2O） 流速：75 mL/min 產率：使用500 mg樣本以生成mg峰1（ee為100%）和mg峰2（ee為97%）。	峰1： **實例352** 峰2： **實例351**
	柱：Daicel Chiralcel OD，3 x 25 cm，10 µm 流動相：50% IPA（0.1% NH_3H_2O） 流速：70 g/min 產率：使用330 mg樣本以生成91 mg 1（ee為%）和72 mg峰2（ee為%）。	峰1： **實例354** 峰2： **實例355**

	柱：Daicel Chiralcel OD，3 x 25 cm，10 μm 流動相：50% IPA（0.1% NH_3H_2O） 流速：80 g/min 產率：使用60 mg樣本以生成34 mg峰1（ee為100%）和10 mg峰2（ee為95%）。	峰1： **實例363** 峰2： **實例362**
	柱：Daicel Chiralpak AD，3 x 25 cm，10 μm 流動相：50% IPA（0.1%NH_3H_2O） 產率：使用 140 mg 樣本以生成 49 mg 峰 1（ee 為 100%）和 56 mg 峰 2（ee 為 99%）。	峰1： **實例366** 峰2： **實例365**
	柱：Chiralpak AD，3 x 25 cm，3 μm 流動相：IPA（0.2%NH_3，7M 在 MeOH 中） 產率：26.4 mg峰1（ee為100%）和52.4 mg峰2（ee為99%）。	峰1： **實例368** 峰2： **實例367**

[表31].實例92至98、100至102、179至212和303至368的分析數據。

化合物編號	**MS** *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	**^{1}H和^{19}F NMR**
92	608.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.39 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 5.41 - 5.60 (m, 2 H), 4.86 - 5.06 (m, 2 H), 4.81 - 4.85 (m, 1 H), 4.71 - 4.77 (m, 1 H), 4.25 - 4.36 (m, 1 H), 4.02 - 4.19 (m, 1 H), 3.85 - 4.00 (m, 2 H), 3.60 - 3.82 (m, 2 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.77 - 2.88 (m, 1 H), 2.59 (s, 5 H), 2.30 - 2.56 (m, 2 H), 2.01 - 2.16 (m, 1 H), 1.82 - 1.97 (m, 2 H), 1.42 - 1.82 (m, 4 H)。^{19}F NMR

		(376 MHz, 甲醇- *d4*) δ ppm -77.38 (s), -142.04 (br s), -174.12 (br s)。
93	637.8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- *d4*) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.52 - 5.76 (m, 1 H), 4.91 - 5.26 (m, 4 H), 4.68 - 4.82 (m, 2 H), 4.29 - 4.39 (m, 1 H), 3.89 - 4.15 (m, 4 H), 3.66 - 3.76 (m, 1 H), 3.46 - 3.57 (m, 1 H), 3.17 - 3.31 (m, 1 H), 2.62 - 2.89 (m, 2 H), 2.56 (s, 4 H), 2.29 - 2.48 (m, 4 H), 2.06 - 2.29 (m, 3 H), 1.41 - 1.67 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- *d4*) δ ppm -77.26 (s), -141.72 (d, *J*=31.2 Hz), -174.11 (d, *J*=26.9 Hz), -186.03 (d, *J*=18.2 Hz)。
94	634.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- *d4*) δ ppm 9.32 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 5.49 - 5.73 (m, 1 H) 5.07 - 5.20 (m, 2 H) 4.79 - 4.83 (m, 1 H) 4.62 - 4.79 (m, 2 H) 4.21 - 4.36 (m, 1 H) 3.83 - 4.13 (m, 4 H) 3.62 - 3.76 (m, 1 H) 3.44 - 3.54 (m, 1 H) 3.23 - 3.31 (m, 1 H) 2.60 - 2.86 (m, 2 H) 2.56 (s, 5 H) 2.32 - 2.46 (m, 3 H) 2.12 - 2.25 (m, 2 H) 1.64 - 1.79 (m, 2 H) 1.49 - 1.64 (m, 2 H) 0.90 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- *d4*) δ ppm -77.48 (s), -141.88 (s), -174.10 (s)。
95	638.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- *d4*) δ ppm 9.37 (s, 1 H), 7.75 (d, *J*=0.6 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.74 - 5.92 (m, 1 H), 5.48 - 5.70 (m, 1 H), 5.27 - 5.37 (m, 1 H), 4.97 - 5.12 (m, 2 H), 4.60 - 4.73 (m, 1 H), 4.17 - 4.32 (m, 1 H), 3.88 - 4.14 (m, 4 H), 3.64 - 3.75 (m, 1 H), 3.45 - 3.61 (m, 2 H), 2.54 - 2.73 (m, 7 H), 2.42 - 2.53 (m, 2 H), 2.31 - 2.41 (m, 3 H), 2.23 - 2.31 (m, 1 H), 2.12 - 2.22 (m, 1 H), 1.62 - 1.77 (m, 2 H)。^{19}F NMR (377 MHz, 甲醇- *d4*) δ ppm -77.28 (s), -142.16 (d, *J*=41.6 Hz), -174.08 (d, *J*=26.9 Hz), -182.32 - -182.03 (m)。
96	646.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- *d4*) δ ppm 9.35 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 5.27 - 5.71 (m, 3 H), 4.63 - 4.78 (m, 2 H), 3.83 - 4.14 (m, 4 H), 3.62 - 3.75 (m, 1 H), 3.44 - 3.58 (m, 1 H), 2.57 (s, 18 H),

		1.53 - 1.78 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -77.47 (s), -141.95 - -141.85 (m), -174.11 - -173.99 (m)。
97	636.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.30 - 9.51 (m, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 1 H), 5.47 - 5.69 (m, 2 H), 4.91 - 4.99 (m, 1 H), 4.81 - 4.85 (m, 1 H), 4.68 - 4.74 (m, 2 H), 4.22 - 4.35 (m, 1 H), 3.84 - 4.16 (m, 7 H), 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 3.55 - 3.68 (m, 1 H), 3.41 - 3.54 (m, 2 H), 2.53 - 2.88 (m, 7 H), 2.28 - 2.49 (m, 3 H), 2.11 - 2.26 (m, 1 H), 1.79 - 1.92 (m, 1 H), 1.66 - 1.78 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.32 (s), -142.29 - -141.32 (m), -174.94 - -173.41 (m)。
98	634.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.31 - 9.46 (m, 1 H), 7.63 - 7.72 (m, 1 H), 7.51 - 7.60 (m, 1 H), 5.48 - 5.68 (m, 2 H), 4.86 - 4.94 (m, 1 H), 4.75 - 4.79 (m, 1 H), 4.67 - 4.77 (m, 2 H), 3.84 - 4.11 (m, 5 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 3.45 - 3.56 (m, 1 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 2.54 - 2.87 (m, 7 H), 2.29 - 2.49 (m, 4 H), 2.13 - 2.27 (m, 1 H), 2.02 - 2.12 (m, 1 H), 1.82 - 1.98 (m, 2 H), 1.56 - 1.81 (m, 3 H), 1.45 - 1.55 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.41 (s), -142.57 - -141.59 (m), -174.80 - -173.55 (m)。
100	654.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.40 (s, 1 H), 7.82 - 7.89 (m, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 1 H), 5.50 - 5.68 (m, 2 H), 4.86 - 4.94 (m, 1 H), 4.76 - 4.79 (m, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 3.75 - 4.12 (m, 6 H), 3.44 - 3.57 (m, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 1 H), 2.98 - 3.10 (m, 1 H), 2.55 - 2.85 (m, 3 H), 2.30 - 2.48 (m, 4 H), 2.15 - 2.28 (m, 1 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 1.85 - 1.97 (m, 3 H), 1.43 - 1.76 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.34 - -77.21 (m), -141.99 - -141.90 (m), -174.11 - -174.05 (m)。
101	618.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.09 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 6.76 - 6.85 (m, 1 H) 5.17 - 5.43 (m, 2 H) 4.90 - 5.05 (m, 2 H)

		4.67 - 4.76 (m, 1 H) 4.38 - 4.45 (m, 1 H) 4.25 - 4.32 (m, 1 H) 4.00 - 4.16 (m, 3 H) 3.34 - 3.40 (m, 1 H) 3.23 - 3.31 (m, 3 H) 3.02 - 3.10 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.28 - 2.36 (m, 1 H) 2.04 - 2.10 (m, 2 H) 1.90 - 1.98 (m, 2 H) 1.62 - 1.69 (m, 1 H) 1.35 (br d, *J*=8.57 Hz, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.96 (s) -173.67 (s)。
102	655.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.66 - 13.47 (m, 1 H), 10.73 (br d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 8.08 (br d, *J*=10.2 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.49 - 5.73 (m, 1 H), 5.26 (br d, *J*=17.1 Hz, 1 H), 4.82 - 4.89 (m, 1 H), 4.64 (d, *J*=11.9 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H), 4.49 (br dd, *J*=13.7, 3.7 Hz, 1 H), 4.27 (td, *J*=11.3, 4.3 Hz, 1 H), 3.95 - 4.05 (m, 3 H), 3.77 - 3.93 (m, 4 H), 3.68 - 3.76 (m, 2 H), 3.47 - 3.57 (m, 1 H), 3.22 - 3.38 (m, 2 H), 2.60 - 2.71 (m, 2 H), 2.55 - 2.59 (m, 1 H), 2.31 - 2.49 (m, 3 H), 2.13 - 2.27 (m, 2 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 1.70 - 1.86 (m, 1 H), 1.40 - 1.54 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74.08 (s), -116.66 (s), -124.60 (s), -172.69 (s)。
179	652.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 7.82 (s, 2 H) 5.52 - 5.62 (m, 1 H) 5.26 - 5.47 (m, 1 H) 5.05 - 5.20 (m, 2 H) 4.27 - 4.53 (m, 2 H) 3.99 - 4.14 (m, 1 H) 3.69 - 3.84 (m, 2 H) 3.54 - 3.64 (m, 1 H) 3.36 (br s, 3 H) 3.07 - 3.16 (m, 1 H) 2.86 - 3.00 (m, 1 H) 1.74 - 2.60 (m, 9 H) 1.30 - 1.55 (m, 2 H) 0.62 - 0.75 (m, 1 H) 0.26 - 0.42 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.70 (s) -173.80 (d, *J*=26.00 Hz)。
180	626.2	1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.40 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 5.66 (br d, *J*=17.5 Hz, 1 H), 4.59 (br d, *J*=12.9 Hz, 1 H), 4.45 (dd, *J*=10.8, 4.9 Hz, 1 H), 4.23 (dd, *J*=10.8, 6.4 Hz, 1 H), 4.07 - 4.15 (m, 1 H), 3.98 - 4.06 (m, 1 H), 3.77 (br d, *J*=17.5 Hz, 1 H), 3.51 - 3.67 (m, 4 H), 3.31 - 3.33 (m, 1 H), 3.06 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H), 2.93 - 2.99 (m, 1 H), 2.89 (ddd, *J*=13.9, 5.1, 4.9 Hz, 1 H), 2.36 -

		2.39 (m, 2 H), 2.21 (q, *J*=8.8 Hz, 1 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.73 - 1.82 (m, 2 H), 1.60 - 1.71 (m, 3 H), 1.49 (s, 3 H)。
181	626.2	1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.40 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 5.67 (br d, *J*=17.5 Hz, 1 H), 4.59 (br d, *J*=13.1 Hz, 1 H), 4.45 (dd, *J*=10.9, 5.0 Hz, 1 H), 4.26 (dd, *J*=10.7, 6.3 Hz, 1 H), 4.12 (td, *J*=12.0, 2.7 Hz, 1 H), 3.99 - 4.05 (m, 1 H), 3.77 (d, *J*=17.5 Hz, 1 H), 3.62 - 3.67 (m, 2 H), 3.58 - 3.60 (m, 1 H), 3.51 - 3.57 (m, 1 H), 3.33 (br s, 1 H), 3.06 (d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 2.87 - 2.98 (m, 2 H), 2.36 (s, 2 H), 2.15 - 2.25 (m, 1 H), 1.90 - 2.00 (m, 1 H), 1.74 - 1.82 (m, 2 H), 1.61 - 1.72 (m, 3 H), 1.49 (s, 3 H)。
182	606.2	1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 5.67 (br d, *J*=17.5 Hz, 1 H), 4.58 (br d, *J*=12.9 Hz, 1 H), 4.45 (dd, *J*=10.7, 5.0 Hz, 1 H), 4.22 (dd, *J*=10.7, 6.3 Hz, 1 H), 4.12 (td, *J*=11.9, 2.6 Hz, 1 H), 3.99 - 4.05 (m, 1 H), 3.66 - 3.80 (m, 2 H), 3.58 - 3.63 (m, 2 H), 3.50 - 3.57 (m, 1 H), 3.28 - 3.35 (m, 1 H), 3.07 (br d, *J*=12.3 Hz, 1 H), 2.93 - 2.98 (m, 1 H), 2.70 (ddd, *J*=13.9, 5.4, 5.2 Hz, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.20 (q, *J*=8.7 Hz, 1 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.60 - 1.76 (m, 5 H), 1.49 (s, 3 H)。
183	606.2	1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.39 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 5.67 (br d, *J*=17.5 Hz, 1 H), 4.58 (br d, *J*=13.1 Hz, 1 H), 4.45 (dd, *J*=10.8, 4.9 Hz, 1 H), 4.25 (dd, *J*=10.7,6.3 Hz, 1 H), 4.13 (td, *J*=12.0, 2.6 Hz, 1 H), 4.02 (dd, *J*=12.0, 4.1 Hz, 1 H), 3.67 - 3.80 (m, 2 H), 3.58 - 3.64 (m, 2 H), 3.50 - 3.57 (m, 1 H), 3.31 (s, 1 H), 3.07 (br d, *J*=12.3 Hz, 1 H), 2.93 - 2.97 (m, 1 H), 2.71 (ddd, *J*=13.9, 5.4, 5.2 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.20 (q, *J*=8.8 Hz, 1 H), 1.92 - 1.99 (m, 1 H), 1.61 - 1.76 (m, 5 H), 1.49 (s, 3 H)。
184	654.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.44 (s, 1 H), 7.78 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 1 H), 5.78 - 5.88 (m, 1 H), 5.51 - 5.71 (m, 1 H),

		4.76 - 4.83 (m, 1 H), 4.66 - 4.76 (m, 2 H), 4.21 - 4.31 (m, 1 H), 3.87 - 4.12 (m, 4 H), 3.79 - 3.87 (m, 1 H), 3.58 - 3.74 (m, 4 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 3.16 - 3.24 (m, 1 H), 2.91 - 3.01 (m, 1 H), 2.69 - 2.87 (m, 1 H), 2.56 - 2.68 (m, 1 H), 2.32 - 2.49 (m, 4 H), 2.12 - 2.28 (m, 1 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H)。
185	654.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.37 - 9.53 (m, 1 H), 7.83 - 7.91 (m, 1 H), 7.69 - 7.81 (m, 1 H), 5.47 - 5.59 (m, 1 H), 4.92 - 5.00 (m, 1 H), 4.63 - 4.83 (m, 2 H), 4.20 - 4.37 (m, 2 H), 3.71 - 4.18 (m, 11 H), 3.51 - 3.68 (m, 3 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 2.98 - 3.08 (m, 1 H), 2.47 - 2.68 (m, 2 H), 2.07 - 2.30 (m, 3 H), 1.82 - 1.94 (m, 2 H)。
186	616.5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ ppm 9.17 (s, 1 H), 7.50 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz 1 H), 7.42 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.33 (t, *J*=7.0 Hz, 1 H), 5.17 - 5.43 (m, 2 H), 4.75 - 5.02 (m, 1 H), 4.79 (d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 4.25 - 4.39 (m, 2 H), 4.09 - 4.23 (m, 3 H), 3.70 - 3.93 (m, 3 H), 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 3.15 - 3.23 (m, 3 H), 2.95 - 3.09 (m, 1 H), 2.51 - 2.62 (m, 1 H), 2.14 - 2.42 (m, 3 H), 1.92 - 2.10 (m, 3 H), 1.75 - 1.92 (m, 3 H), 1.19 - 1.32 (m, 1 H)。
187	673.1	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 7.99 (dd, *J*=10.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 5.70 - 5.51 (m, 1 H), 5.41 (br d, *J*=17.0 Hz, 1 H), 4.95 - 4.89 (m, 1 H), 4.74 - 4.62 (m, 3 H), 4.35 (td, *J*=11.7, 4.3 Hz, 1 H), 4.12 - 4.02 (m, 3 H), 4.01 - 3.89 (m, 4 H), 3.84 - 3.75 (m, 1 H), 3.65 - 3.46 (m, 2 H), 3.37 (br d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 3.04 - 2.94 (m, 1 H), 2.85 - 2.68 (m, 1 H), 2.68 - 2.56 (m, 2 H), 2.49 - 2.32 (m, 3 H), 2.29 - 2.10 (m, 1 H), 1.97 - 1.84 (m, 1 H), 1.69 - 1.82(m, 1 H)。 ^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ ppm -77.38, -116.94, -125.88, -174.24。
188	673.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.19 - 13.88 (m, 1 H), 10.60 - 10.88 (m, 1 H), 8.17 - 8.33 (m, 1 H), 7.90 (d, *J*=10.8 Hz, 2 H), 5.51

		- 5.67 (m, 1 H), 4.55 - 4.65 (m, 3 H), 4.25 - 4.32 (m, 1 H), 3.91 - 4.04 (m, 3 H), 3.84 - 3.90 (m, 2 H), 3.71 - 3.83 (m, 4 H), 3.25 - 3.35 (m, 1 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.52 - 2.63 (m, 1 H), 2.30 - 2.43 (m, 3 H), 2.12 - 2.26 (m, 3 H), 1.95 - 2.09 (m, 2 H), 1.62 - 1.75 (m, 1 H)。^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376 MHz) δ ppm -74.33, -115.78, -125.33, -173.00。
189	655.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.13 - 13.64 (m, 1 H), 10.72 (br d, *J*=4.1 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.74 (d, *J*=0.6 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J*=8.5, 6.6 Hz, 1 H), 5.48 - 5.76 (m, 1 H), 5.28 (br d, *J*=17.2 Hz, 1 H), 4.80 (br s, 1 H), 4.63 - 4.73 (m, 1 H), 4.54 (d, *J*=11.8 Hz, 1 H), 4.49 (br dd, *J*=13.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.25 (td, *J*=11.5, 4.1 Hz, 1 H), 3.96 - 4.04 (m, 2 H), 3.92 (br d, *J*=14.5 Hz, 2 H), 3.75 - 3.86 (m, 2 H), 3.66 - 3.75 (m, 2 H), 3.48 - 3.60 (m, 1 H), 3.28 - 3.38 (m, 1 H), 3.23 (dd, *J*=13.2, 7.2 Hz, 1 H), 2.78 - 2.90 (m, 1 H), 2.61 - 2.70 (m, 1 H), 2.52 - 2.57 (m, 1 H), 2.32 - 2.41 (m, 1 H), 2.13 - 2.27 (m, 2 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 1.74 - 1.87 (m, 1 H), 1.52 - 1.67 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74.29, -129.42, -172.74。
190	650.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.03 (br s, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 5.68 (br d, *J*=16.8 Hz, 1 H), 5.17 - 5.45 (m, 1 H), 4.58 (br d, *J*=12.6 Hz, 1 H), 4.08 - 4.22 (m, 3 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 3.65 - 3.83 (m, 2 H), 3.48 - 3.64 (m, 3 H), 2.98 - 3.16 (m, 4 H), 2.80 - 2.90 (m, 1 H), 2.71 (dt, *J*=13.7, 4.8 Hz, 1 H), 2.55 (s, 1 H), 2.50 (br s, 3 H), 2.30 - 2.43 (m, 1 H), 1.99 - 2.27 (m, 3 H), 1.58 - 1.92 (m, 5 H), 1.50 (s, 3 H)。^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376 MHz) δ ppm -141.68, -172.08。
191	669.8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.44 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 5.84 (d, *J*=17.3 Hz, 1 H), 5.49 - 5.70 (m, 1 H), 4.69 - 4.75

		(m, 2 H), 4.25 (td, *J*=12.1, 3.0 Hz, 1 H), 4.02 - 4.14 (m, 2 H), 3.76 - 4.00 (m, 5 H), 3.58 - 3.73 (m, 3 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 3.21 (d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 3.04 (ddd, *J*=14.1, 5.1, 5.0 Hz, 1 H), 2.50 - 2.88 (m, 3 H), 2.33 - 2.48 (m, 3 H), 2.16 - 2.25 (m, 1 H), 1.85 - 1.96 (m, 2 H), 1.60 (s, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.34 (s), -141.87 (s), -174.1 (s)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例191**的立體化學。
192	656.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.80 - 13.40 (m, 1 H), 10.57 - 10.94 (m, 1 H), 8.06 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.24 (dd, *J*=8.6, 6.9 Hz, 1 H), 5.48 - 5.74 (m, 1 H), 5.28 (br d, *J*=16.7 Hz, 1 H), 4.80 (br t, *J*=5.4 Hz, 1 H), 4.66 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H), 4.48 (br dd, *J*=13.4, 3.1 Hz, 1 H), 4.26 (td, *J*=11.4, 4.1 Hz, 2 H), 3.96 - 4.04 (m, 3 H), 3.91 (br d, *J*=14.4 Hz, 2 H), 3.77 - 3.86 (m, 3 H), 3.64 - 3.70 (m, 1 H), 3.47 - 3.57 (m, 1 H), 3.28 - 3.37 (m, 1 H), 3.24 (dd, *J*=13.3, 7.2 Hz, 1 H), 2.56 - 2.70 (m, 2 H), 2.32-- 2.45 (m, 3 H), 2.12 - 2.25 (m, 2 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 1.67 - 1.82 (m, 1 H), 1.38 - 1.54 (m, 1 H)。^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376 MHz) δ ppm -74.24, -129.65, -172.78。
193	646.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.23 - 9.33 (m, 1 H), 7.57 - 7.74 (m, 2 H), 5.45 - 5.71 (m, 1 H), 4.90 - 5.17 (m, 2 H), 4.61 - 4.77 (m, 4 H), 3.70 - 4.12 (m, 6 H), 3.49 - 3.58 (m, 1 H), 3.15 - 3.29 (m, 3 H), 2.60 - 2.83 (m, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.20 - 2.48 (m, 5 H), 1.97 - 2.05 (m, 1 H), 1.79 - 1.93 (m, 2 H), 1.72 - 1.78 (m, 3 H), 1.31 - 1.40 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.34 (s), -143.15 - -143.19 (m), -174.22 - -174.03 (m)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例193**的立體化學。
194	646.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.36 - 9.65 (m, 1 H), 7.80 - 7.95 (m, 1 H), 7.53 - 7.66 (m, 1 H), 5.41 - 5.80 (m, 1 H), 4.98 - 5.23 (m, 2

		H), 4.61 - 4.77 (m, 1 H), 4.59 - 4.75 (m, 2 H), 4.39 - 4.47 (m, 1 H), 4.26 - 4.36 (m, 1 H), 3.90 - 4.20 (m, 4 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 1 H), 2.83 - 2.93 (m, 1 H), 2.60 - 2.81 (m, 2 H), 2.50 - 2.54 (m, 3 H), 2.32 - 2.48 (m, 3 H), 2.08 - 2.28 (m, 2 H), 1.81 - 1.93 (m, 2 H), 1.62 - 1.79 (m, 3 H), 1.32 - 1.49 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -78.20 - -76.93 (m), -141.68 (s), -175.12 - -173.74 (m)。
195	626.95	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.35 - 9.58 (m, 1 H), 7.87 (br s, 2 H), 5.52 (br d, *J*=16.9 Hz, 1 H), 4.93 - 4.99 (m, 1 H), 4.69 - 4.82 (m, 1 H), 4.40 - 4.54 (m, 2 H), 4.18 - 4.32 (m, 1 H), 3.94 - 4.16 (m, 3 H), 3.73 - 3.91 (m, 2 H), 3.54 - 3.69 (m, 1 H), 3.42 - 3.50 (m, 2 H), 3.11 - 3.27 (m, 2 H), 3.04 (s, 6 H), 2.57 - 2.69 (m, 1 H), 1.82 - 1.94 (m, 2 H), 1.69 (br d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 1.28 - 1.51 (m, 2 H), 0.98 - 1.07 (m, 3 H), 0.86 - 0.96 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -79.21 - -75.97 (m), -144.16 - -141.23 (m)。
196	585.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.41 - 9.49 (m, 1 H), 7.82 (d, *J*=19.6 Hz, 2 H), 5.77 - 5.84 (m, 1 H), 5.53 (br d, *J*=16.9 Hz, 1 H), 4.93 - 5.03 (m, 1 H), 4.82 - 4.91 (m, 1 H), 4.00 - 4.26 (m, 7 H), 3.77 - 3.97 (m, 3 H), 3.63 (ddd, *J*=14.0, 11.1, 5.4 Hz, 1 H), 3.42 (dd, *J*=13.5, 7.2 Hz, 1 H), 3.04 (dt, *J*=14.0, 5.3 Hz, 1 H), 2.58 - 2.70 (m, 1 H), 2.33 - 2.46 (m, 1 H), 2.22 - 2.32 (m, 1 H), 1.80 - 1.99 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.60 (s), -141.24 - -141.16 (s)。
197	585.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.40 - 9.49 (m, 1 H), 7.82 (d, *J*=18.8 Hz, 2 H), 5.79 (td, *J*=4.1, 2.2 Hz, 1 H), 5.54 (br d, *J*=17.1 Hz, 1 H), 4.94 - 5.02 (m, 1 H), 4.85 (br dd, *J*=13.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.18 - 4.29 (m, 1 H), 4.00 - 4.18 (m, 6 H), 3.94 (td, *J*=8.3, 4.5 Hz, 1 H), 3.75 - 3.89 (m, 2 H), 3.65 (ddd, *J*=13.7, 11.4, 5.3 Hz, 1 H), 3.44 (dd,

		J=13.3, 7.2 Hz, 1 H), 3.04 (dt, *J*=14.0, 5.4 Hz, 1 H), 2.64 (dt, *J*=14.1, 7.2 Hz, 1 H), 2.26 - 2.47 (m, 2 H), 1.81 - 1.97 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm -77.62 (s), -141.18 (s)。
198	638.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm 9.40- 9.51 (m, 1 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 5.52 (br d, *J*=17.3 Hz, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 4.83 (br d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 4.62 - 4.75 (m, 2 H), 4.28 (td, *J*=11.7, 4.5 Hz, 1 H), 3.98 - 4.16 (m, 3 H), 3.84 - 3.94 (m, 1 H), 3.68 - 3.84 (m, 3 H), 3.62 (ddd, *J*=13.9, 11.1, 5.5 Hz, 1 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 3.03 (dt, *J*=14.0, 5.5 Hz, 1 H), 2.56 - 2.71 (m, 1 H), 2.08 - 2.46 (m, 8 H), 1.83 - 1.96 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm -77.18 (s), -141.66 (s)。
199	672.1	^{1}H NMR (甲醇-d$_4$, 400 MHz) δ 9.36 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.66 (br d, 1H, *J*=17.3 Hz), 5.5-5.6 (m, 1H), 5.3-5.5 (m, 1H), 4.84 (br dd, 1H, *J*=3.3, 14.0 Hz), 4.45 (d, 2H, *J*=7.1 Hz), 4.24 (dt, 1H, *J*=3.8, 11.8 Hz), 4.0-4.2 (m, 5H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 3H), 3.39 (dd, 1H, *J*=7.7, 13.2 Hz), 3.19 (dt, 1H, *J*=5.6, 9.8 Hz), 3.04 (td, 1H, *J*=5.6, 14.1 Hz), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 3H)。^{19}F NMR (甲醇-*d*$_4$, 376 MHz) δ ppm -141.40 (s), -173.82 (s)。
200	630.2	^{1}H NMR (甲醇-*d*$_4$, 400 MHz) δ ppm 9.27 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H, *J*=2.1, 7.1 Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 5.75 (d, 1H, *J*=17.1 Hz), 5.2-5.4 (m, 1H), 4.72 (dd, 1H, *J*=2.1, 13.6 Hz), 4.30 (q, 2H, *J*=10.7 Hz), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H, *J*=4.2, 12.3 Hz), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.55 (ddd, 1H, *J*=4.4, 12.2, 13.5 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.02 (dt, 1H, *J*=5.9, 9.4 Hz), 2.94 (td, 1H, *J*=5.5, 13.7 Hz), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 3H), 1.56 (s, 3H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ ppm -139.44 (s), -173.3 (s)。

201	618.25	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.13 (s, 1 H), 8.00 (dd, *J*=8.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.83 - 7.91 (m, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.42 (dd, *J*=8.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.24 - 7.27 (m, 1 H), 5.46 (br d, *J*=16.7 Hz, 1 H), 5.18 - 5.37 (m, 1 H), 4.91 (br t, *J*=6.7 Hz, 1 H), 4.76 (dd, *J*=13.8, 2.7 Hz, 1 H), 4.12 - 4.30 (m, 6 H), 3.96 - 4.08 (m, 1 H), 3.82 (dd, *J*=16.8, 2.2 Hz, 1 H), 3.46 (dd, *J*=13.4, 7.3 Hz, 1 H), 3.33 - 3.42 (m, 1 H), 3.20 - 3.30 (m, 2 H), 3.11 - 3.18 (m, 1 H), 2.83 - 3.02 (m, 3 H), 2.26 (br d, *J*=4.4 Hz, 1 H), 2.13 - 2.22 (m, 2 H), 1.86 - 2.00 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm -136.20 (s), -173.07 (s)。
202	610.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.40 (s, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 7.70 - 7.78 (m, 1 H), 5.45 - 5.61 (m, 1 H), 4.92 - 4.99 (m, 1 H), 4.90 - 4.92 (m, 1 H), 4.77 - 4.84 (m, 1 H), 4.65 - 4.74 (m, 1 H), 3.72 - 4.00 (m, 5 H), 3.36 - 3.41 (m, 1 H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 3.00 - 3.09 (m, 1 H), 2.60 - 2.71 (m, 1 H), 2.29 - 2.51 (m, 2 H), 2.20 - 2.29 (m, 1 H), 2.04 - 2.20 (m, 3 H), 1.84 - 1.96 (m, 3 H), 1.56 - 1.77 (m, 2 H), 1.42 - 1.56 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.38 (s), -141.87 (s)
203	625.9	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.44 (s, 1 H), 7.85 (d, *J*=0.9 Hz, 1 H), 7.73 - 7.80 (m, 1 H), 5.47 - 5.58 (m, 1 H), 5.33 - 5.44 (m, 1 H), 4.93 - 5.00 (m, 1 H), 4.72 - 4.81 (m, 1 H), 4.21 - 4.32 (m, 1 H), 3.99 - 4.18 (m, 3 H), 3.77 - 3.92 (m, 3 H), 3.67 - 3.74 (m, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 1 H), 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 3.26 - 3.31 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.96 - 3.09 (m, 1 H), 2.58 - 2.70 (m, 1 H), 2.39 - 2.50 (m, 1 H), 2.18 - 2.29 (m, 1 H), 2.06 - 2.19 (m, 1 H), 1.96 - 2.05 (m, 1 H), 1.81 - 1.95 (m, 2 H), 1.59 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H)。^{19}F NMR (471 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.37 (br s), -141.51 (br s)。
204	625.9	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.46 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H),

		7.7-7.8 (m, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 5.5-5.6 (m, 1H), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.9-1.9 (m, 2H), 1.53 (d, 3H, *J*=6.4 Hz)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.20 (s), -142.02 (s)。
205	602.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.67 - 7.91 (m, 1 H), 7.54 - 7.66 (m, 1 H), 4.90 - 5.20 (m, 3 H), 4.60 - 4.81 (m, 2 H), 3.86 - 4.48 (m, 2 H), 3.64 - 3.86 (m, 2 H), 3.12 (br s, 6 H), 2.67 - 2.97 (m, 1 H), 2.34 - 2.58 (m, 4 H), 1.93 - 2.30 (m, 4 H), 1.60 - 1.91 (m, 5 H), 1.23 - 1.53 (m, 1 H), 0.96 - 1.12 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.30 (s), -141.82 - -141.31 (m), -143.28 - -142.72 (m)。
206	590.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.39 (s, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 1 H), 7.52 - 7.60 (m, 1 H), 5.46 - 5.57 (m, 1 H), 4.89 - 4.98 (m, 2 H), 4.76 - 4.83 (m, 1 H), 4.65 - 4.75 (m, 1 H), 3.82 - 3.99 (m, 3 H), 3.71 - 3.82 (m, 2 H), 3.35 - 3.42 (m, 1 H), 3.22 - 3.30 (m, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 2.77 - 2.88 (m, 1 H), 2.59 (s, 4 H), 2.30 - 2.49 (m, 2 H), 2.19 - 2.30 (m, 1 H), 2.04 - 2.19 (m, 3 H), 1.82 - 1.96 (m, 2 H), 1.56 - 1.82 (m, 3 H), 1.41 - 1.56 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.44 (s), -141.80 (s)。
207	612.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.44 (s, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 1 H), 7.72 - 7.80 (m, 1 H), 5.46 - 5.57 (m, 1 H), 4.92 - 5.02 (m, 2 H), 4.81 - 4.85 (m, 1 H), 4.62 - 4.72 (m, 1 H), 4.22 - 4.36 (m, 1 H), 3.98 - 4.18 (m, 3 H), 3.84 - 3.99 (m, 2 H), 3.73 - 3.84 (m, 2 H), 3.54 - 3.69 (m, 1 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H), 3.24 - 3.30 (m, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 2.96 - 3.07 (m, 1 H), 2.54 - 2.70 (m, 1 H), 2.35 - 2.50 (m, 1 H), 2.07 - 2.35 (m, 3 H), 1.80 - 1.95 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ

		ppm -77.31 (s), -141.60 (s)。
208	639.8	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.35 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, *J*=10.2 Hz), 5.45 (br d, 1H, *J*=16.9 Hz), 5.2-5.4 (m, 1H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.76 (br d, 2H, *J*=11.7 Hz), 4.2-4.4 (m, 3H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.8-3.8 (m, 1H), 3.7-3.7 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 2.4-2.6 (m, 1H), 2.1-2.4 (m, 3H), 1.7-2.0 (m, 5H)。
209	652.0	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.50 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 5.90 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.73-4.81 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.18 (br d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.86-3.94 (m, 2H), 3.74-3.82 (m, 4H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.27 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.42 (dt, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 2H), 2.36 (br s, 5H), 2.15-2.24 (m, 3H), 1.93-2.07 (m, 3H), 1.67 (s, 3H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ ppm -77.36--77.31 (m), -141.81--141.74 ppm (m)。
210	493.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.65 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 5.65 (br, d, *J*=16.6 Hz, 1 H), 5.13 (dd, *J*=13.6, 4.9 Hz, 1 H), 4.97 (br s, 1 H), 4.86 - 4.91 (m, 1 H), 4.03 - 4.22 (m, 4 H), 3.75 - 3.91 (m, 3 H), 3.63 (dd, *J*=13.8, 5.7 Hz, 1 H), 2.90 (dt, *J*=14.3, 5.5 Hz, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 2.57 - 2.65 (m, 4 H), 1.85 - 1.96 (m, 1 H), 1.68 - 1.78 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.44 - -77.35 (m), -140.70 - -140.68 (m)。
211	489.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.56 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 5.41 (br d, *J*=11.5 Hz, 1 H), 5.22 (br d, *J*=14.2 Hz, 1 H), 4.90 - 5.05 (m, 1 H), 4.22 (d, *J*=15.3 Hz, 1 H), 3.84 (d, *J*=11.1 Hz, 1 H), 3.45 - 3.53 (m, 1 H), 3.07 (dd, *J*=11.2, 8.3 Hz, 1 H), 2.79 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.45 (br dd, *J*=8.9, 3.7 Hz, 1 H), 2.05 - 2.17 (m, 1 H), 1.81 - 2.00 (m, 3 H), 1.58 (td, *J*=9.6, 4.8 Hz, 1 H), 1.28 (dd,

		J=10.0, 7.7 Hz, 1 H), 0.17 - 0.23 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.27 - -77.22 (m), -136.91 - -136.85 (m)。
212	622.0	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 7.91 (d, *J*=0.91 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 4.89 - 4.96 (m, 2 H), 4.77 - 4.82 (m, 1 H), 4.65 - 4.74 (m, 2 H), 3.69 - 3.99 (m, 4 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.17 - 3.30 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 2.70 - 2.81 (m, 1 H), 2.37 - 2.51 (m, 1 H), 2.18 - 2.30 (m, 2 H), 2.07 - 2.18 (m, 2 H), 1.97 - 2.06 (m, 1 H), 1.83 - 1.91 (m, 1 H), 1.70 - 1.80 (m, 4 H), 0.98 - 1.12 (m, 1 H)。1H未觀察到。^{19}F NMR (471 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.42 (br s) -142.93 (br s)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例212**的立體化學。
303	638.2	^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ ppm 9.55 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J=0.8 Hz), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.4-5.6 (m, 2H), 4.8-5.0 (m, 1H), 4.74 (br d, 1H, J=3.8 Hz), 4.60 (s, 2H), 4.26 (dt, 1H, J=4.3, 11.7 Hz), 4.1-4.1 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H)。^{19}F NMR (甲醇-d4, 376 MHz) δ ppm -76.84 (s), -173.98 (s)。
304	650.2	^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H, J=1.3, 8.2 Hz), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.6-7.6 (m, 1H), 7.5-7.5 (m, 1H), 7.40 (t, 1H, J=9.2 Hz), 5.77 (d, 1H, J=17.1 Hz), 5.2-5.4 (m, 1H), 4.70 (dd, 1H, J=2.7, 13.8 Hz), 4.3-4.4 (m, 3H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.9-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.0-2.0 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ ppm -115.17 (s), -138.39 (s), -173.65 (s)。

305	643.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.42 (br d, *J*=11.4 Hz, 1 H), 9.22 - 9.39 (m, 1 H), 8.12 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 5.26 (br d, *J*=17.0 Hz, 1 H), 4.84 (br t, *J*=4.8 Hz, 1 H), 4.42 - 4.52 (m, 1 H), 4.39 (d, *J*=11.8 Hz, 1 H), 4.20 - 4.30 (m, 1 H), 4.16 (d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 3.96 - 4.06 (m, 2 H), 3.83 - 3.92 (m, 3 H), 3.76 - 3.78 (m, 1 H), 3.49 (br d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 3.16 - 3.30 (m, 3 H), 2.88 (t, *J*=5.4 Hz, 6 H), 2.40 - 2.47 (m, 1 H), 1.77 - 1.92 (m, 1 H), 1.52 - 1.68 (m, 1 H), 0.75 - 0.91 (m, 3 H)。^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376 MHz) δ ppm -74.23, -117.70, -124.76。
306	643.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.79 - 13.74 (m, 1 H), 9.05 - 9.42 (m, 1 H), 8.13 - 8.30 (m, 1 H), 7.76 - 8.03 (m, 1 H), 4.25 - 4.40 (m, 5 H), 3.92 - 4.06 (m, 4 H), 3.74 - 3.81 (m, 3 H), 3.17 - 3.30 (m, 2 H), 2.87 (d, *J*=4.8 Hz, 6 H), 2.64 - 2.71 (m, 1 H), 2.32 - 2.35 (m, 2 H), 1.59 - 1.72 (m, 1 H), 0.85 - 0.92 (m, 2 H), 0.75 - 0.82 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74.00, -125.44, -171.58。
307	652.3	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.27 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.0-5.1 (m, 1H), 4.86 (br s, 3H), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.2-4.2 (m, 1H), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.40 (d, 4H, *J*=3.1 Hz), 3.2-3.2 (m, 1H), 3.15 (br s, 3H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 2.0-2.0 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.74 (br dd, 4H, *J*=4.9, 10.8 Hz), 1.0-1.1 (m, 1H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ ppm -77.4 (m), -143.1 (m)。
308	667.9	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 9.33 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, *J*=9.0 Hz), 5.77 (d, 1H, *J*=17.3 Hz), 4.54 (dd, 1H, *J*=6.3, 11.1 Hz), 4.41 (dd, 1H, *J*=4.8, 11.1 Hz), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.7-3.7 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 3H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 3H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.4-1.5 (m, 2H)。

309	667.9	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.34 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.78 (d, 1H, *J*=17.1 Hz), 4.54 (dd, 1H, *J*=6.5, 11.1 Hz), 4.41 (dd, 1H, *J*=4.9, 11.2 Hz), 4.26 (s, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.7-3.7 (m, 3H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.1-3.1 (m, 1H), 3.0-3.0 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 3H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.6-1.6 (m, 3H), 1.5-1.6 (m, 1H)。
310	688.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.44 (s, 1 H) 7.60 - 7.96 (m, 2 H) 5.47 - 5.70 (m, 1 H) 5.18 - 5.42 (m, 1 H) 4.80 - 5.09 (m, 1 H) 4.46 - 4.66 (m, 2 H) 4.14 (br d, *J*=11.74 Hz, 4 H) 3.67 - 3.93 (m, 4 H) 3.45 - 3.58 (m, 1 H) 3.31 - 3.36 (m, 1 H) 3.03 (s, 5 H) 2.35 - 2.44 (m, 1 H) 2.11 (br s, 3 H) 1.72 - 1.90 (m, 5 H)。
311	688.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.44 (s, 1 H) 7.85 (s, 2 H) 5.52 - 5.68 (m, 1 H) 5.16 - 5.43 (m, 1 H) 4.83 - 5.10 (m, 1 H) 4.44 - 4.67 (m, 2 H) 3.99 - 4.23 (m, 4 H) 3.77 - 3.91 (m, 2 H) 3.72 (br s, 2 H) 3.46 - 3.56 (m, 1 H) 3.31 - 3.38 (m, 1 H) 2.80 - 3.12 (m, 5 H) 2.32 - 2.45 (m, 1 H) 2.01 - 2.20 (m, 3 H) 1.80 (br d, *J*=12.18 Hz, 5 H)。
312	696.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.31 (s, 1 H) 7.60 - 7.93 (m, 2 H) 5.45 - 5.69 (m, 1 H) 5.04 - 5.24 (m, 1 H) 4.80 - 4.84 (m, 1 H) 4.60 - 4.75 (m, 2 H) 4.45 - 4.53 (m, 1 H) 3.76 - 4.23 (m, 10 H) 3.59 - 3.67 (m, 1 H) 3.38 - 3.47 (m, 1 H) 3.04 - 3.15 (m, 1 H) 2.79 - 2.88 (m, 1 H) 2.49 - 2.77 (m, 2 H) 2.10 - 2.44 (m, 6 H) 1.86 - 1.99 (m, 1 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H) 1.49 - 1.60 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.53 - -140.38 (m) -174.78 - -173.21 (m)。
313	696.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.26 (s, 1 H) 7.46 - 7.94 (m, 2 H) 5.05 - 5.50 (m, 2 H) 4.80 - 4.87 (m, 2 H) 4.26 - 4.69 (m, 4 H) 3.76 - 4.22 (m, 6 H) 3.37 - 3.72 (m, 3 H) 3.03 - 3.19 (m, 2 H) 2.68 - 2.90 (m, 1 H) 1.84 - 2.48 (m, 9 H) 1.50 - 1.81 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376

		MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.21 - -138.80 (m) -173.76 (d, *J*=13.01 Hz)。
314	688.2	1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 7.87 (s, 2 H) 5.21 - 5.38 (m, 1 H) 4.72 - 5.08 (m, 1 H) 4.48 - 4.64 (m, 1 H) 4.20 - 4.44 (m, 1 H) 3.98 - 4.19 (m, 3 H) 3.65 - 3.91 (m, 3 H) 3.32 - 3.46 (m, 1 H) 3.03 (br s, 2 H) 2.69 - 2.89 (m, 1 H) 1.99 - 2.18 (m, 3 H) 1.74 - 1.93 (m, 7 H) 1.47 - 1.68 (m, 2 H)。
315	688.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.22 (s, 1 H) 7.66 - 7.96 (m, 2 H) 5.21 - 5.39 (m, 1 H) 4.89 - 5.11 (m, 1 H) 4.31 - 4.81 (m, 2 H) 3.64 - 4.25 (m, 6 H) 3.31 - 3.46 (m, 2 H) 3.08 - 3.20 (m, 1 H) 2.69 - 2.88 (m, 1 H) 1.99 - 2.19 (m, 3 H) 1.72 - 1.91 (m, 7 H) 1.45 - 1.69 (m, 2 H)。
316	682.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.58 - 9.68 (m, 1 H) 7.84 - 7.97 (m, 2 H) 5.26 - 5.45 (m, 2 H) 4.39 (s, 5 H) 4.13 - 4.24 (m, 2 H) 3.87 - 3.94 (m, 1 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 3.59 - 3.73 (m, 2 H) 3.37 - 3.55 (m, 4 H) 3.06 - 3.18 (m, 1 H) 2.76 - 2.85 (m, 1 H) 2.06 - 2.48 (m, 7 H) 1.85 - 2.02 (m, 2 H) 1.49 - 1.58 (m, 1 H) 1.31 - 1.41 (m, 1 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.54 (d, *J*=4.33 Hz) -173.78 (d, *J*=19.94 Hz)。
317	682.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.40 (s, 1 H) 7.79 - 7.92 (m, 2 H) 5.35 - 5.58 (m, 2 H) 4.64 - 4.74 (m, 2 H) 4.26 - 4.58 (m, 6 H) 3.82 - 4.10 (m, 5 H) 3.44 - 3.50 (m, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 2.78 - 2.92 (m, 1 H) 2.21 (br dd, *J*=14.21, 6.90 Hz, 10 H) 1.84 - 1.93 (m, 1 H) 1.14 - 1.25 (m, 1 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.87 - -142.16 (m) -174.23 - -173.61 (m)。
318	643.9	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 7.82 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 5.79 (d, J=17.3 Hz, 1 H), 5.08 - 5.28 (m, 1 H), 4.75 (br d, J=13.8 Hz, 1 H), 4.56 (t, J=5.0 Hz, 2 H), 4.29 (br d, J=2.9 Hz, 1 H),

		4.03 - 4.11 (m, 1 H), 3.75 - 3.83 (m, 2 H), 3.65 - 3.72 (m, 2 H), 3.45 - 3.62 (m, 2 H), 3.13 - 3.21 (m, 2 H), 3.03 (br d, J=14.0 Hz, 1 H), 2.58 - 2.74 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.21 - 2.35 (m, 1 H), 2.03 (s, 1 H), 1.90 (br dd, J=8.3, 4.3 Hz, 2 H), 1.58 (s, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, MeOH-d_4) δ ppm -141.39 (s), -171.89 (s)
319	655.9	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 9.35 (s, 1 H), 7.83 (s, 2 H), 5.79 (d, J=17.3 Hz, 1 H), 4.74 (br dd, J=13.7, 2.0 Hz, 1 H), 4.53 (dd, J=5.2, 2.1 Hz, 2 H), 4.29 (br d, J=2.9 Hz, 1 H), 4.06 (dd, J=12.3, 4.2 Hz, 1 H), 3.94 - 4.01 (m, 1 H), 3.74 - 3.82 (m, 2 H), 3.63 - 3.72 (m, 3 H), 3.51 - 3.63 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 3.33 (t, J=1.7 Hz, 2 H), 3.17 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 2.96 - 3.06 (m, 2 H), 2.54 - 2.63 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.39 (dd, J=10.5, 5.2 Hz, 1 H), 1.85 - 2.08 (m, 4 H), 1.58 (s, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, MeOH-d_4) δ ppm -141.33 (s)。
320	639.8	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 9.22 (s, 1 H), 7.86 (d, J=17.8 Hz, 2 H), 5.23 - 5.31 (m, 1 H), 5.09 - 5.20 (m, 1 H), 5.03 (br d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.90 (br d, J=12.8 Hz, 1 H), 4.68 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 4.47 - 4.62 (m, 2 H), 3.73 - 3.92 (m, 2 H), 3.39 - 3.61 (m, 2 H), 3.10 - 3.24 (m, 2 H), 2.72 - 2.84 (m, 1 H), 2.57 (s, 4 H), 2.24 - 2.39 (m, 1 H), 2.18 (s, 1 H), 1.92 - 2.12 (m, 2 H), 1.66 - 1.91 (m, 5 H), 1.05 (dd, J=14.0, 5.0 Hz, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, MeOH-d_4) δ ppm -142.65 (d, J=3.5 Hz), -171.83 (d, J=42.5 Hz)。
321	619.9	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 9.22 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 5.23 - 5.30 (m, 1 H), 5.13 (br s, 1 H), 5.07 (br d, J=13.6 Hz, 1 H), 4.90 (br d, J=12.8 Hz, 1 H), 4.69 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 4.46 - 4.62 (m, 2 H), 3.79 (br d, J=11.7 Hz, 2 H), 3.44 - 3.61 (m, 1 H), 3.11 - 3.29 (m, 3 H), 2.61 - 2.83 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.52 (d, J=0.6 Hz, 3 H), 2.24 - 2.40 (m, 1 H), 2.14 - 2.23 (m, 1 H), 2.03 (s, 2 H), 1.77 (br d, J=6.9 Hz, 5 H), 1.02 - 1.11 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz,

		MeOH-d_4) δ ppm -142.72 (d, J=4.3 Hz), -171.82 (d, J=41.6 Hz)。
322	681.85	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.19 (s, 1 H) 7.85 (m, 2 H) 5.23 - 5.44 (m, 1 H) 4.72 - 4.77 (m, 1 H) 4.30 - 4.39 (m, 3 H) 3.98 (br d, *J*=14.00 Hz, 1 H) 3.81 - 3.83 (m, 1 H) 3.39 - 3.57 (m, 3 H) 3.28 (br d, *J*=4.60 Hz, 1 H) 3.04 - 3.13 (m, 2 H) 2.82 - 2.93 (m, 1 H) 2.39 (br s, 1 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 1.85 - 2.23 (m, 10 H) 1.44 (s, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.69 (s), -173.73 (s)。
323	680.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 1.24 - 1.42 (m, 1 H) 1.67 - 2.62 (m, 16 H) 2.82 - 2.92 (m, 1 H) 3.28 (br d, *J*=5.64 Hz, 2 H) 3.49 - 3.71 (m, 3 H) 3.88 - 4.00 (m, 2 H) 4.19 - 4.29 (m, 1 H) 4.42 - 4.59 (m, 2 H) 4.82 - 4.89 (m, 2 H) 4.92 - 5.04 (m, 1 H) 5.24 - 5.57 (m, 1 H) 7.59 - 7.90 (m, 2 H) 9.16 - 9.35 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -174.16 - -173.51 (m) -139.92 - -139.33 (m)。
324	670.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 1.36 (br dd, *J*=11.18, 5.75 Hz, 2 H) 1.64 (br dd, *J*=10.35, 4.91 Hz, 2 H) 1.90 - 2.05 (m, 1 H) 2.07 - 2.17 (m, 2 H) 2.18 - 2.56 (m, 3 H) 2.67 - 2.84 (m, 1 H) 3.02 - 3.24 (m, 2 H) 3.36 - 3.64 (m, 5 H) 3.73 - 3.84 (m, 1 H) 3.98 - 4.24 (m, 4 H) 4.34 (td, *J*=11.50, 4.39 Hz, 1 H) 4.40 - 4.56 (m, 2 H) 4.73 (br s, 1 H) 5.08 (br s, 1 H) 5.29 - 5.51 (m, 2 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 9.41 - 9.48 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -174.51 - -173.26 (m, 1 F) -140.75 - -138.39 (m)。
325	602.1	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.46 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.0-5.2 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 2H), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.9-3.0 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.1 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 5H), 1.6-1.8 (m, 3H), 1.4-1.5 (m, 1H), 1.3-1.4 (m, 1H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ ppm -76.93 (s), -141.27 (d, *J*=8.7 Hz)
326	602.1	^{1}H NMR. (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.2-9.3 (m, 1H), 7.7-7.8 (m,

		1H), 7.6-7.6 (m, 1H), 4.9-5.1 (m, 3H), 4.5-4.7 (m, 3H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 3H), 2.79 (s, 5H), 2.52 (d, 3H, *J*=0.6 Hz), 2.2-2.3 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 4H), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 4H), 1.0-1.1 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ ppm -76.93 (s), -142.88 (br s)。
327	654.2	1H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 9.4-9.4 (m, 1H), 7.9-7.9 (m, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 5.2-5.4 (m, 2H), 5.0-5.0 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 3H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 6H), 1.6-1.6 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.2-1.3 (m, 1H)。
328	625.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.44 (s, 1 H) 7.82 - 7.87 (m, 1 H) 7.74 - 7.80 (m, 1 H) 5.47 - 5.57 (m, 1 H) 4.88 - 4.99 (m, 2 H) 4.62 - 4.71 (m, 1 H) 4.23 - 4.34 (m, 1 H) 3.96 - 4.17 (m, 4 H) 3.84 - 3.93 (m, 1 H) 3.76 - 3.84 (m, 2 H) 3.55 - 3.66 (m, 1 H) 3.40 - 3.48 (m, 1 H) 3.09 - 3.19 (m, 3 H) 2.99 - 3.08 (m, 1 H) 2.88 - 2.99 (m, 1 H) 2.46 - 2.71 (m, 2 H) 2.22 - 2.36 (m, 1 H) 2.01 - 2.16 (m, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.17 - 1.27 (m, 3 H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ ppm -77.22 (s), -141.59 (br s)。
329	623.8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.45 (s, 1 H) 7.81 - 7.89 (m, 1 H) 7.70 - 7.81 (m, 1 H) 5.46 - 5.56 (m, 1 H) 4.84 - 5.07 (m, 3 H) 4.61 - 4.71 (m, 1 H) 4.19 - 4.34 (m, 1 H) 3.97 - 4.16 (m, 3 H) 3.83 - 3.95 (m, 1 H) 3.75 - 3.83 (m, 1 H) 3.53 - 3.72 (m, 3 H) 3.39 - 3.53 (m, 1 H) 3.18 (s, 3 H) 2.92 - 3.08 (m, 1 H) 2.67 (s, 1 H) 2.30 - 2.53 (m, 2 H) 1.93 - 2.04 (m, 1 H) 1.82 - 1.93 (m, 2 H) 1.24 - 1.37 (m, 1 H) 0.89 - 1.07 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.42 (s) - 141.69 (s)
330	623.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.44 (s, 1 H) 7.82 - 7.87 (m, 1

		H) 7.76 - 7.80 (m, 1 H) 5.46 - 5.57 (m, 1 H) 4.93 - 4.98 (m, 1 H) 4.71 - .4.81 (m, 2 H) 4.53 - 4.62 (m, 1 H) 4.39 - 4.49 (m, 1 H) 4.21 - 4.35 (m, 1 H) 3.98 - 4.18 (m, 3 H) 3.74 - 3.93 (m, 2 H) 3.56 - 3.67 (m, 1 H) 3.36 - 3.49 (m, 2 H) example 383.23 (s, 3 H) 2.97 - 3.07 (m, 1 H) 2.77 - 2.88 (m, 1 H) 2.57 - 2.66 (m, 1 H) 2.02 - 2.20 (m, 2 H) 1.79 - 1.95 (m, 2 H) 1.11 - 1.30 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.31 (s) -141.61 - -141.53(m)。
331	640.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.34 - 9.37 (m, 1 H), 7.66 - 7.99 (m, 1 H), 7.63 - 7.87 (m, 1 H), 5.63 - 5.88 (m, 1 H), 4.21 - 4.58 (m, 3 H), 3.93 - 4.14 (m, 1 H), 3.39 - 3.84 (m, 5 H), 3.10 (s, 2 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 2.30 - 2.34 (m, 6 H), 1.89 - 1.96 (m, 1 H), 1.52 - 1.63 (m, 3 H), 1.30 - 1.40 (m, 4 H), 0.68 - 0.79 (m, 2 H), 0.52 - 0.59 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.53 (s)。
332	640.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.34 - 9.36 (m, 1 H), 7.67 - 7.88 (m, 2 H), 5.73 - 5.86 (m, 1 H), 4.48 - 4.55 (m, 1 H), 4.26 - 4.35 (m, 2 H), 4.02 - 4.12 (m, 1 H), 3.47 - 3.83 (m, 5H), 3.11 - 3.25 (m, 2 H), 2.93 - 3.09 (m, 1 H), 2.55 - 2.63 (m, 2 H), 2.31 - 2.36 (m, 6 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 1.57 - 1.62 (m, 3 H), 1.30 - 1.39 (m, 4 H), 0.51 - 0.62 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.53 (s)。
333	666.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.46 - 9.59 (m, 1 H), 7.81 - 8.11 (m, 2 H), 5.52 - 5.76 (m, 1 H), 5.00 - 5.19 (m, 2 H), 4.57 - 4.84 (m, 2 H), 4.17 - 4.45 (m, 3 H), 3.91 - 4.11 (m, 3 H), 3.62 - 3.75 (m, 1 H), 3.36 - 3.56 (m, 3 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 2.77 - 2.94 (m, 1 H), 2.10 - 2.74 (m, 6 H), 1.82 - 1.92 (m, 2 H), 1.60 - 1.77 (m, 3 H), 1.30 - 1.49 (m, 4 H)。^{19}F NMR (377 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -81.34 - -75.04 (m, 6 F), -142.22 - -141.73 (m), -174.43 - -173.94 (m)。
334	636.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.23 - 9.32 (m, 1 H), 7.71 (s, 2 H), 4.86 - 5.11 (m, 2 H), 4.65 - 4.73 (m, 1 H), 4.38 - 4.53 (m, 2 H),

		3.75 - 3.93 (m, 2 H), 3.42 - 3.52 (m, 2 H), 3.26 (br d, *J*=13.6 Hz, 2 H), 2.95 - 3.07 (m, 6 H), 2.71 - 2.81 (m, 1 H), 2.14 - 2.28 (m, 1 H), 1.96 - 2.09 (m, 1 H), 1.84 - 1.92 (m, 1 H), 1.65 - 1.82 (m, 4 H), 1.24 - 1.39 (m, 1 H), 0.96 - 1.11 (m, 3 H), 0.82 - 0.94 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.42 (s), -143.60 (s)。
335	670.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.40 - 9.48 (m, 1 H), 7.96 - 8.08 (m, 2 H), 5.46 - 5.54 (m, 1 H), 5.31 (br d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 5.14 - 5.14 (m, 1 H), 4.95 - 5.01 (m, 1 H), 4.24 - 4.37 (m, 3 H), 4.00 - 4.19 (m, 4 H), 3.72 - 3.83 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.40 - 3.45 (m, 1 H), 2.94 - 3.27 (m, 4 H), 2.08 - 2.63 (m, 4 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.88 - 1.94 (m, 2 H), 1.32 - 1.39 (m, 4H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -139.28 - -138.71 (m, 1 F), -173.77 - -173.63 (m, 1 F)。
336	672.0	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.39 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 5.33 (br s, 1 H), 5.22 - 5.27 (m, 2 H), 5.01 (br d, J=13.1 Hz, 1 H), 4.96 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 4.88 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 4.79 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 4.71 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 4.18 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 4.07 (d, J=10.4Hz, 1 H), 3.84 - 3.90 (m, 2 H), 3.69 - 3.73 (m, 1 H), 3.32 - 3.36 (m, 1 H), 3.05 - 3.19 (m, 2 H),3.01 - 3.05 (m, 1 H), 2.81 - 2.86 (m, 1 H), 2.66 - 2.72 (m, 1 H), 2.05 - 2.13 (m, 1 H), 1.93 - 2.03 (m, 2 H), 1.84 - 1.87 (m, 1 H), 1.66 - 1.82 (m, 6 H), 1.32 - 1.39 (m, 1 H)。
338	644.0	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.44 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 5.57 (br d, *J*=17.6 Hz, 1 H), 5.01 (br d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 4.93 (br d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 4.53 - 4.63 (m, 2 H), 4.44 - 4.51 (m, 2 H), 4.26 (dd, *J*=10.7, 6.3 Hz, 1 H), 4.14 (td, *J*=12.1, 2.6 Hz, 1 H), 4.01 - 4.07 (m, 1 H), 3.87 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 3.79 (br d, *J*=17.8 Hz, 1 H), 3.66 - 3.75 (m, 2 H), 3.46 - 3.57 (m, 1 H), 3.37 - 3.40 (m, 1 H), 2.87 - 2.99 (m, 3 H), 2.37 - 2.42 (m, 1 H), 2.36 (s, 2 H), 2.17 - 2.22 (m, 1

		H), 1.90 - 2.01 (m, 1 H), 1.81 (tdd, *J*=14.7, 14.7, 5.6, 5.5 Hz, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 3 H)。
339	686.0	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 5.56 (br d, *J*=17.8 Hz, 1 H), 5.34 (br s, 1 H), 5.25 (br s, 1 H), 5.00 (br d, *J*=9.4 Hz, 1 H), 4.92 (br d, *J*=10.1 Hz, 1 H), 4.58 (br d, *J*=10.6 Hz, 2 H), 4.51 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H), 4.22 (br d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 4.11 (br d, *J*=9.4 Hz, 1 H), 3.65 - 3.72 (m, 2 H), 3.58 - 3.64 (m, 1 H), 3.31 - 3.32 (m, 2 H), 3.20 - 3.25 (m, 1 H), 2.88 - 2.94 (m, 1 H), 2.21 - 2.31 (m, 1 H), 2.12 - 2.18 (m, 1 H), 2.09 (br s, 1 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 1.73 - 1.89 (m, 7 H), 1.51 - 1.61 (m, 1 H), 1.21 - 1.32 (m, 1 H), 1.07 - 1.18 (m, 2 H), 0.83 - 0.88 (m, 1 H)。
340	686.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 5.56 (br d, *J*=17.6 Hz, 1 H), 5.33 - 5.24 (d, 1 H), 5.00 - 4.92 (dd, 1 H), 4.58 (m, 2 H), 4.10 - 4.18 (m, 2 H), 3.58 - 3.74 (m, 3 H), 3.30 - 3.33 (m, 3 H), 3.03 - 3.12 (m, 2 H), 2.91 (dt, *J*=14.0, 4.9 Hz, 1 H), 2.80 - 2.86 (m, 1 H), 1.96 - 2.13 (m, 5 H), 1.73 - 1.88 (m, 7 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.19 - 1.31 (m, 1H), 1.07 - 1.14 (m, 1 H)。
341	652.3	^{1}H NMR (氯仿-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.29 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 17.01 Hz, 1H), 5.24-5.40 (m, 1H), 4.88-4.98 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 13.26 Hz, 1H), 4.20-4.35 (m, 3H), 4.10-4.17 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 1H), 3.87-3.92(m, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.15-3.40 (m, 5H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 4.63 Hz, 3H), 1.87 (d, *J* = 3.00 Hz, 2H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.63-1.65 (m, 1H), 1.35-1.45 (m, 1H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ -173.03 (s)。
342	652.3	^{1}H NMR (氯仿-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.38 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.23-5.40 (m, 1H), 4.68-4.96 (m, 1H), 4.37-4.51(m, 2H), 4.27-4.31(m, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 3.92-4.05 (m, 2H), 3.85-

		3.91(m, 1H), 3.51-3.67 (m, 2H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.94-2.07 (m, 5H), 1.60-1.84 (m, 6H), 0.94-0.99 (m, 1H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ ppm -173.15 (s)。
343	648.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.32 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.72-7.99 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.13-5.47 (m, 1H), 4.48-4.97 (m, 4H), 4.02-4.24 (m, 2H), 3.65-3.92 (m, 2H), 2.95-3.24 (m, 6H), 2.79-2.90 (m, 1H), 1.95-2.22 (m, 5H), 1.74-1.89 (m, 4H), 1.58-1.71 (m, 5H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -73.45 (s)。
344	622.3	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.14 (s, 1H), 7.58-7.68 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 3H), 5.77 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J=12.0 Hz, 2H), 4.43-4.56 (m, 1H), 4.13-4.30 (m, 2H), 3.97-4.12 (m, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.63 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.31-3.43 (m, 3H), 3.19-3.30 (m, 2H), 2.94-3.10 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.39 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 1H), 1.20-1.30 (m, 2H)。^{19}F NMR (氯仿-d, 377 MHz) δ ppm -118.19 (s), -135.45 (s)。
345	666.3	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.10 (s, 1H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 5.76 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J=53.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.18-4.37 (m, 4H), 4.12-4.17 (m, 1H), 3.97-4.07 (m, 1H), 3.69- 3.83 (m, 2H), 3.62 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.26-3.43 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 2H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.17-2.49 (m, 4H), 1.86-2.13 (m, 5H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 1H)。^{19}F NMR (氯仿-d, 376 MHz) δ ppm -172.21 (s), -135.34 (s), -118.44 (s)。
346	652.3	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.46 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.20-5.40 (m, 1H), 4.86 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.69-4.80 (m, 1H), 4.21-4.39 (m, 3H), 3.99-4.00 (m, 1H), 3.80-3.91 (m, 1H), 3.56-3.73 (m, 4H), 3.15-3.45 (m, 6H), 2.98-3.00 (m, 1H), 2.75-2.93 (m, 3H), 2.13-2.34 (m, 4H), 1.85-2.03 (m, 6H), 1.22-1.30

		(m, 1H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ ppm -172.91 (s)。
347	597.2	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.03 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.32 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.89-5.95 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.14-4.22 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.81-3.87 (m, 3H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.18-3.25 (m, 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.58 (s, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.85-1.91 (m, 3H)。
348	597.2	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H),7.69 (s, 1H), 5.33 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* =7.2 Hz, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 3H), 3.87-3.80 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 3H), 3.07-2.95 (m, 3H), 2.89 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 1.89 (t, *J* =12.4 Hz, 3H), 1.29-1.24 (m, 4H)。
349	628.3	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.36 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.24-5.43 (m, 1H), 4.69-4.72 (m, 1H), 4.25-4.43 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.25-3.42 (m, 2H), 3.00-3.22 (m, 4H), 2.79-2.91 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.23-2.40 (m, 4H), 1.92-2.12 (m, 7H), 1.30 (s, 1H), 1.22-1.28 (m, 4H)。^{19}F NMR (376 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm -173.01 (s)。
350	666.3	^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ ppm 9.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.25-5.43 (m, 1H), 4.88-5.10 (m, 2H), 4.81 (t, *J* = 11.38, 4.25 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 6.57 Hz, 1H), 4.23-4.52 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 10.57 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 13.13 Hz, 1H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.14-3.32 (m, 1H), 2.89-3.07 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.62-2.75 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 8.13 Hz, 2H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.96-1.90(m, 3H), 1.74-1.83 (m, 3H), 1.59-1.66 (m, 3H)。
351	653.4	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.26 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.79 (d, J=17.2 Hz, 1H), 5.21-5.42 (m, 1H), 4.76 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.23-4.37 (m, 2H), 4.16 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.03-4.10 (m,

		1H), 3.83 (t, J=10.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.60 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 1H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 2H), 1.82-1.98 (m, 5H)。^{19}F NMR (377 MHz, 氯仿-d_4) δ ppm -139.33 (s), -173.23 (s)。
352	653.4	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.26 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.79 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.21-5.42 (m, 1H), 4.76 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.23-4.33 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 1H), 3.83 (t, J=10.6 Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.60 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.37-3.53 (m, 2H), 3.24-3.35 (m, 1H), 3.17 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.20-2.38 (m, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 3H)。^{19}F NMR (377 MHz, 氯仿-d_6) δ ppm -75.52 (s), -139.28 (s)。
353	673.3	^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ ppm 10.58 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.78 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.20-5.40 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.20-4.35 (m, 3H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.55-3.72 (m, 3H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.13-3.33 (m, 3H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.13-2.38 (m, 3H), 1.96-2.06 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 3H)。^{19}F NMR (氯仿-d_4, 376 MHz) δ -139.00 (s), -172.96 (s)。
354	673.3	^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ ppm 10.62 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.78 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.22-5.40 (m, 1H), 4.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.18-4.39 (m, 3H), 4.02-4.08 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.55-3.72 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.20-3.33 (m, 2H), 3.15 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.96-3.08 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.13-2.38 (m, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 3H)。^{19}F NMR (氯仿-d_4, 376 MHz) δ -139.02 (s), -173.09 (s)。
355	632.3	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.12 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.0Hz,

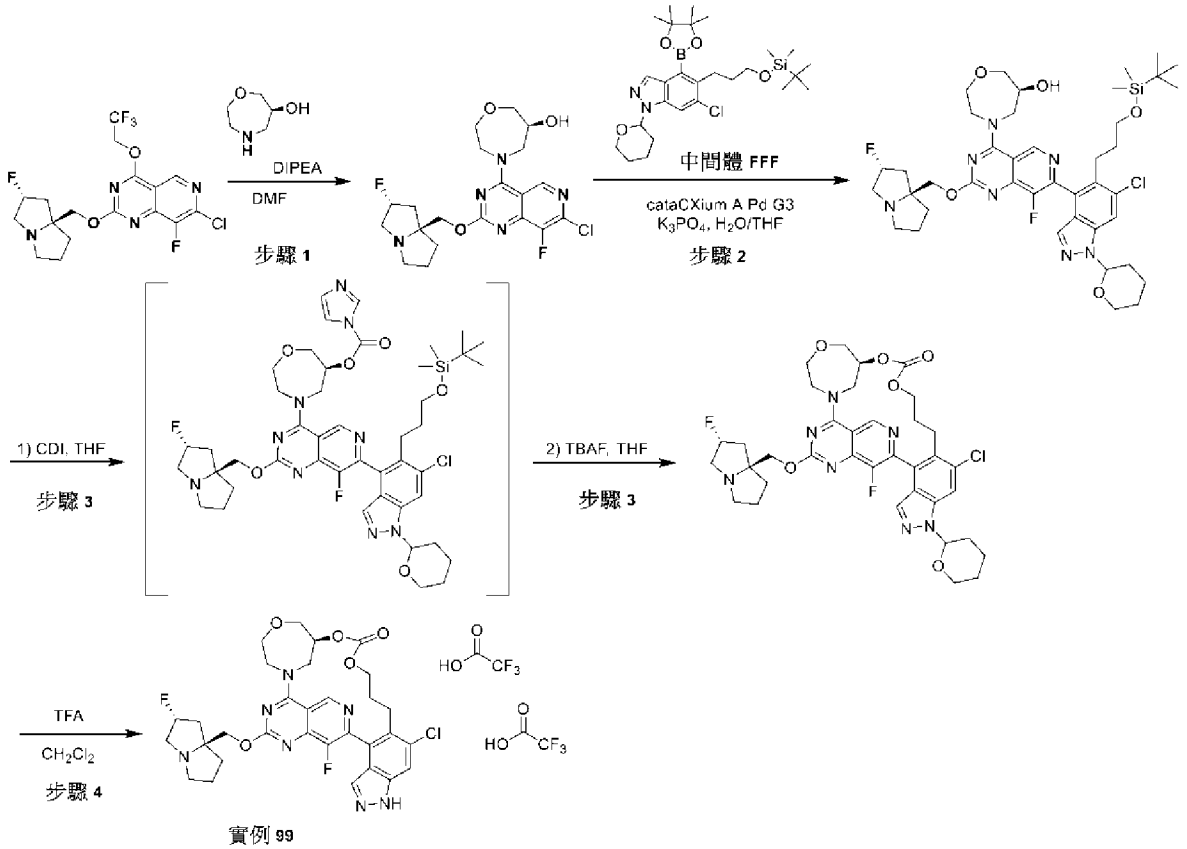
		1H), 6.85 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.27-5.44 (m, 2H), 4.88 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.79 (d, J = 1.6Hz, 1H), 4.41-4.52 (m, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.10-4.22 (m, 3H), 3.82-3.91 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.29-3.42 (m, 2H), 3.06-3.23 (m, 2H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.24-2.43 (m, 4H), 1.99-2.15 (m, 4H), 1.75-1.89 (m, 2H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ ppm -138.44 (s), -172.39 (s)。
356	650.3	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.32 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.31 (d, J=56.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.93 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.71 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.19-4.42 (m, 2H), 3.58 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.26 (d, J=14.8 Hz, 2H), 3.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.70-2.83 (m, 1H), 2.18-2.42 (m, 4H), 2.08-2.15 (m, 1H), 1.87-2.06 (m, 5H), 1.46-1.89 (m, 7H), 1.01-1.09 (m, 1H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ ppm -116.18 (s), -141.03 (s), -173.13 (s)。
357	649.3	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.72 (m, 2H), 7.59 (s, 1H) ,5.22-5.39 (m, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.26-3.38 (m, 2H), 3.16-3.25 (m, 2H), 2.90-3.08 (m, 2H), 2.06-2.37 (m, 6H), 1.80-2.04 (m, 7H), 1.74 (s, 2H), 1.18-1.31 (m, 4H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ ppm-173.08 (s)。
358	629.3	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.59 (s, 1H) ,7.49 (s, 1H), 5.22-5.40 (m, 1H), 4.75-4.85 (m 1H), 4.09-4.41 (m, 3H), 3.17-3.48 (m, 4H), 2.83-3.09 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.09-2.41 (m, 7H), 1.87-2.05 (m, 6H), 1.26 (s, 3H), 0.82-0.93 (m, 1H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 377 MHz) δ ppm -173.12 (s)。
359	670.3	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 13.34 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.26-5.47 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.98-4.29 (m, 4H), 3.77 (d, *J* = 17.2

		Hz, 1H), 3.48-3.68 (m, 4H), 3.07 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.83-3.00 (m, 3H), 2.27-2.47 (m, 2H), 1.61-2.00 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.23 (s, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -141.63 (s), -172.41 (s)。
360	656.2	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 13.34 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.27-5.46 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 4.07-4.16 (m, 2H), 3.89-4.04 (m, 3H), 3.63-3.78 (m, 2H), 3.47-3.59 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 2.74-3.00 (m, 3H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 1H), 1.63-1.98 (m, 7H)。^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376 MHz) δ -141.43 (s), -172.35 (s)。
361	652.2	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.04 (s, 1H), 7.47-7.58 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 5.16-5.50 (m, 2H), 4.87-5.02 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.06-4.30 (m, 7H), 3.66-3.91 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.26-3.38 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 1H), 2.31-2.50 (m, 2H), 2.17-2.29 (m, 1H), 1.95-2.12 (m, 3H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.13-1.42 (m, 2H)。^{19}F NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ ppm -118.34 (s), -135.11 (s), -172.10 (s)。
362	633.3	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.71 (s, 2H), 7.55-7.63 (m, 2H), 5.21-5.40 (m, 1H), 5.17 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.44 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.17-4.32 (m, 2H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.93-4.06 (m, 1H), 3.71-3.82 (m, 2H), 3.56 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.26-3.40 (m, 3H), 3.21 (s, 1H), 2.97-3.08 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.36-2.52 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 1.89-2.06 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.20-1.29 (m, 2H)。^{19}F NMR (377 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm -173.07 (s)。
363	633.3	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.72 (s, 2H), 7.57-7.65 (m, 2H), 5.15-5.39 (m, 2H), 4.45 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.96-4.07 (m, 1H), 3.71-3.80 (m, 2H), 3.56 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.37 (d, J=12.4 Hz, 2H), 3.24-3.35 (m, 2H), 3.18 (d,

		J=9.2 Hz, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.20-1.29 (m, 2H)。^{19}F NMR (377 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm -173.18 (s)。
364	670.2	^{1}H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz) δ ppm 9.27 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.20-5.50 (m, 3H), 4.90-5.08 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 24.0Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 12.0Hz, 3H), 4.04-4.09 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 3H), 3.17 (d, *J* = 12.0Hz, 1H), 2-2.90-3.01 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.24-2.30 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 1.87 (d, *J* = 56.0Hz, 2H), 0.83-0.91 (m, 4H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ -136.06 (s), -173.31 (s)。
365	662.3	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.23 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.74 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.22-5.40 (s, 1H), 4.71 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.21-4.38 (m, 3H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.53-3.76 (m, 4H), 3.25-3.48 (m, 4H), 3.12-3.24 (m, 3H), 2.93-3.08 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.12-2.33 (m, 3H), 1.82-2.03 (m, 5H), 1.67-1.80 (m, 3H), 1.60-1.64 (m, 1 H), 1.46-1.55 (m, 1H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ ppm -140.17 (s), -172.94 (s)。
366	662.3	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*, 400 MHz) δ ppm 9.89-10.50 (m, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.46-5.56 (m, 1H), 5.28 (d, *J*=54.4 Hz, 1H), 4.89 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 4.22-4.38 (m, 2H), 4.09-4.20 (m, 3H), 3.95-4.07 (m, 2H), 3.62-3.86 (m, 3H), 3.27-3.45 (m, 4H), 2.95-3.18 (m, 3H), 2.14-2.46 (m, 4H), 1.88-2.04 (m, 3H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 4H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ ppm -138.76(s), -172.96 (s)。
367	648.2	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 10.10 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.25-5.47 (m, 2H), 4.91 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.34-4.52 (m, 1H), 4.11-4.28 (m, 3H), 3.77-3.96

		(m, 2H), 3.67 (t, J=11.2 Hz, 1H), 3.26-3.49 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.96-3.11 (m, 2H), 2.20-2.48 (m, 4H), 1.97-2.16 (m, 3H), 1.81-1.96 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 3H)。
368	648.2	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 10.10 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.24-5.50 (m, 2H), 5.11 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.80-4.98 (m, 1H), 4.41-4.51 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 3H), 3.96-4.02 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 3H), 3.25-3.47 (m, 4H), 2.98-3.21 (m, 3H), 2.23-2.50 (m, 4H), 2.04-2.15 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.11-1.29 (m, 2 H)。

【1273】 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮（實例 99）。



【1274】 步驟1. (*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-

基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇。向40-mL小瓶中裝入DIPEA（3.2 mL，18.2 mmol）、(*S*)-[1,4]氧氮雜環庚烷-6-醇（1.1 mL，9.12 mmol，傑達維藥物實驗室公司）、7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（2.00 g，4.56 mmol，**中間體AA中的步驟2**）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（20 mL）。將反應混合物在室溫攪拌1 h。添加水和DCM。將有機層分離、經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-85% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺）洗脫）純化，以產生(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（1.40 g，3.07 mmol，67%產率）。*m/z* (ESI): 456.0 $(M+H)^+$。

【1275】 **步驟2. (6*S*)-4-(7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇**。向40 mL小瓶中裝入(*S*)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.40 g，0.88 mmol）、5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（0.70 g，1.32 mmol，**中間體FFF**）、磷酸鉀（0.75 g，3.51 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.13 g，0.18 mmol）。將小瓶用氮氣吹掃，然後將反應物懸浮於脫氣的四氫呋喃（7.5 mL）和水（1.5 mL）中。然後將小瓶密封並將反應混合物加熱至80°C持續2 h。冷卻至室溫後，將粗混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-85% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以產生(6*S*)-4-(7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.49 g，0.59 mmol，68%產率）。

m/z (ESI): 828.2 $(M+H)^+$。

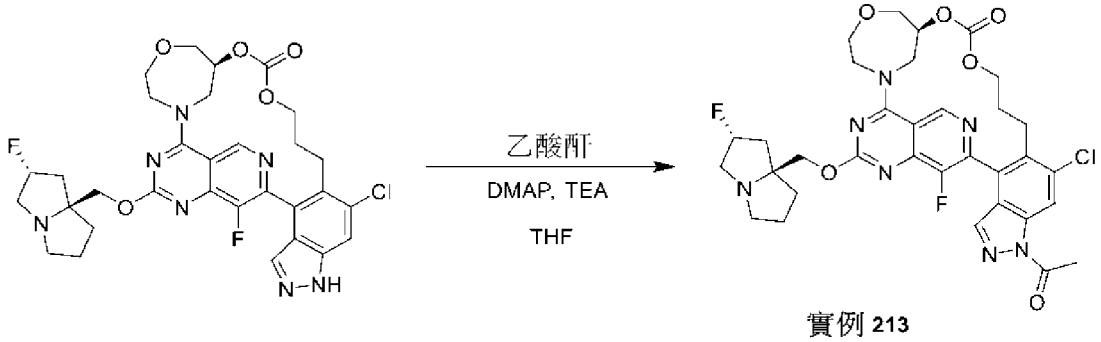
【1276】 **步驟3. (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]-三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮。** 向40 mL小瓶中裝入(6*S*)-4-(7-(5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-醇（0.49 g，0.59 mmol）和1,1'-羰基二咪唑（0.24 g，1.49 mmol）以及四氫呋喃（6 mL）。將反應混合物在40°C攪拌直至觀察到完全轉變為1*H*-咪唑-1-甲酸(6*S*)-4-(7-(5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基酯。*m/z* (ESI): 922.8 $(M+H)^+$。

【1277】 然後將混合物用 THF（15 mL）稀釋並添加四丁基氟化銨（1.0 M 在 THF 中，1.5 mL，1.5 mmol），並將反應混合物在 40°C 攪拌直至完成。然後將反應在減壓下濃縮並將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-85% 3：1 EtOAc：EtOH（含 2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以產生(26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]-三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮（0.32 g，0.43 mmol，72%產率）。*m/z* (ESI): 740.8 $(M+H)^+$。

【1278】 **步驟 4. (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮。** 將溶解於 DCM（2.1 mL）中的(26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-

1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]-三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮（0.32 g，0.43 mmol）用三氟乙酸（2.1 mL）處理並將反應混合物在室溫攪拌 1 h。將揮發物在減壓下除去並將粗產物藉由反相層析法純化，以產生呈白色固體的(26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（0.14 g，0.16 mmol，36%產率）。*m/z* (ESI): 655.9 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.37 - 9.54 (m, 1 H), 7.82 - 7.89 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 5.47 - 5.70 (m, 2 H), 4.91 - 4.98 (m, 1 H), 4.80 - 4.85 (m, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 4.22 - 4.34 (m, 1 H), 3.84 - 4.16 (m, 7 H), 3.74 - 3.83 (m, 1 H), 3.55 - 3.67 (m, 1 H), 3.41 - 3.55 (m, 2 H), 2.96 - 3.07 (m, 1 H), 2.55 - 2.84 (m, 3 H), 2.29 - 2.49 (m, 3 H), 2.12 - 2.27 (m, 1 H), 1.80 - 1.93 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.32 (TFA), -141.67 (s), -174.08 (s)。藉由 X 射線晶體學分析證實了**實例 99** 的立體化學。

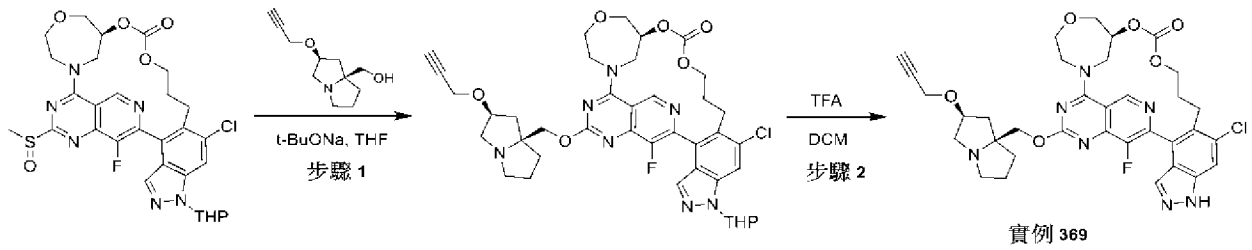
【1279】 (26*S*)-15-乙醯基-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮（實例213）。



實例 213

【1280】向小瓶中裝入(26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮（0.10 g，0.15 mmol）、DMAP（3.7 mg，0.03 mmol）、三乙胺（47 μL，0.34 mmol）和四氫呋喃（1.5 mL）。然後滴加乙酸酐（29 μL，0.30 mmol）並將反應混合物在 0°C 至室溫攪拌過夜。將反應用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的 0-70%（3 : 1 EtOAc/EtOH + 2% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的(26*S*)-15-乙醯基-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮（55 mg，0.079 mmol，52%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.37 - 9.43 (m, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.02 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 5.47 (d, *J*=16.9 Hz, 1 H), 5.22 - 5.41 (m, 1 H), 4.91 - 5.00 (m, 1 H), 4.22 - 4.39 (m, 3 H), 4.01 (dd, *J*=17.1, 2.9 Hz, 1 H), 3.76 - 3.88 (m, 2 H), 3.57 (ddd, *J*=13.7, 11.3, 4.9 Hz, 1 H), 3.35 - 3.40 (m, 1 H), 3.14 - 3.30 (m, 3 H), 2.98 - 3.11 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.70 (dt, *J*=14.4, 7.1 Hz, 1 H), 2.11 - 2.41 (m, 3 H), 1.98 - 2.08 (m, 3 H), 1.81 - 1.94 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.01 - -140.94 (m), -173.66 (s)。*m/z* (ESI): 697.9 $(M+H)^+$。

【1281】(26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*,7a*S*)-2-(2-丙炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15 六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮（實例369）。



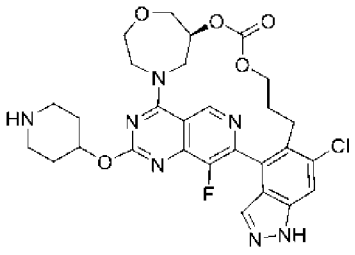
實例 369

【1282】**步驟1. (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*,7a*S*)-2-(2-丙炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)- *N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15 六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮。**將((2*S*, 7a*S*)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（0.24 g，1.24 mmol，**中間體FG**）在四氫呋喃（20 mL）中的溶液脫氣、用氮氣吹掃並將溶液冷卻至-65°C。然後添加*t*-BuONa（2 M在THF中，0.31 mL，0.62 mmol）並將混合物在-65°C攪拌20 min。添加(16*S*)-36-氯-28-氟-22-(甲基亞磺醯基)-31-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-31*H*-7,9-二氧雜-1(4,6)-氧氮雜環庚烷雜-2(4,7)-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶雜-3(4,5)-吲唑雜環九藩-8-酮（0.20 g，0.31 mmol，**中間體FE**），並將混合物在-65°C攪拌40 min。將反應混合物過濾，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC矽膠板（用DCM中的16%乙醇洗脫）純化，以提供呈黃色固體的(26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*,7a*S*)-2-(2-丙炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)- *N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15 六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮（0.13 g）。*m/z* (ESI): 776.0 $(M+H)^+$。

【1283】**步驟2. (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*,7a*S*)-2-(2-丙炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15 六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮。**在0°C，向(26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*,7a*S*)-2-(2-丙炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-23,25,28-三氧

雜-1,3,5,9,14,15 六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮（0.10 g，0.13 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的溶液中滴加TFA（1.0 mL，13 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌2 h。將反應與另一批（30 mg規模）合併並用水性$NaHCO_3$鹼化至pH=7-8且用DCM萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC矽膠板（用DCM中的16%乙醇洗脫）純化，以提供呈黃色固體的(26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*S*,7a*S*)-2-(2-丙炔-1-基氧基)四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮（60 mg，52%產率）。*m/z* (ESI): 692.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.24 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.89-4.99 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.39-4.49 (m, 2H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.09-4.22 (m, 5H), 3.74-3.93 (m, 3H), 3.31-3.45 (m, 2H), 3.13-3.30 (m, 2H), 2.95-3.09 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 2.64-2.77 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.84-1.99 (m, 6H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ ppm -138.51 (s)。

【1284】(26*S*)-18-氯-32-氟-4-((1-甲基-4-哌啶基)氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-24-酮三氟乙酸鹽（實例370）。

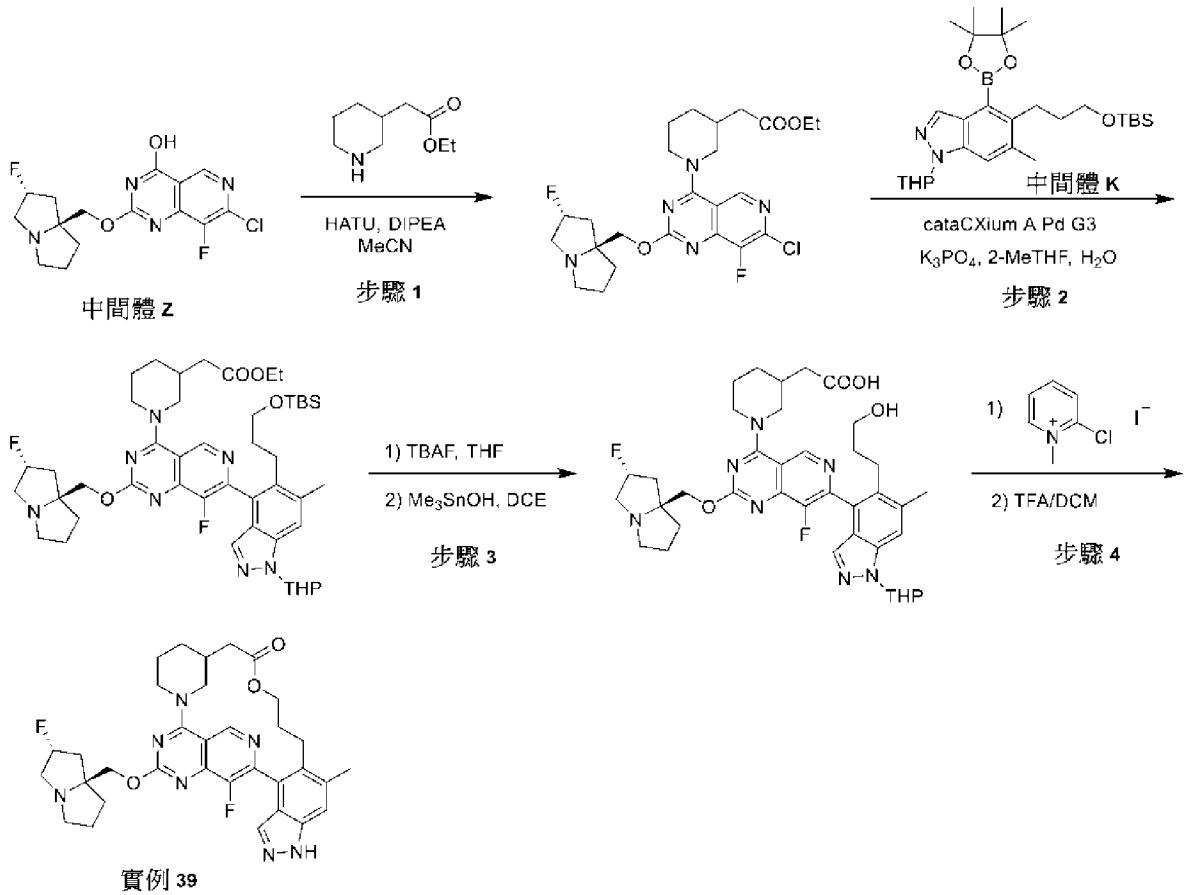


實例 370

【1285】以與實例 **369** 類似的方式，在**步驟 1** 中使用 1-甲基哌啶-4-醇（CAS 編號：106-52-5，奧德里奇公司）製備標題化合物。*m/z* (ESI): 612.2 $(M+H)^+$。^{1}H

NMR (氯仿-*d*, 400 MHz,) δ ppm 9.27 (s, 1H), 7.64-7.87 (m, 2H), 5.33-5.53 (m, 2H), 4.91-5.03 (m, 1H), 4.75 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.08-4.27 (m, 3H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.37-3.53 (m, 1H), 3.16-3.25 (m, 1H), 2.84-3.16 (m, 5H), 2.54-2.75 (m, 4H), 2.25-2.40 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.80-1.95 (m, 2H)。^{19}F NMR (氯仿-d, 376 MHz) δ ppm -75.55 (s), -138.62 (s)。

【1286】(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮和(17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（實例39）。



【1287】**步驟1. 2-(1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯。**向7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（2.00 g，5.60 mmol，**中間體Z**）和DIPEA（2.0 mL，11.2 mmol）在乙腈（22 mL）中的溶液中添加HATU（2.35 g，6.17 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌15 min並添加2-(哌啶-3-基)-乙酸乙基酯（1.10 mL，6.17 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h並在水與乙酸乙酯之間分配。將有機層分離、乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1乙酸乙酯/乙醇，含2% TEA）洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的2-(1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯（0.72 g，1.41 mmol，25%產率）。*m/z* (ESI): 510.0 $(M+H)^+$。

【1288】**步驟2. 2-(1-(7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯。**向2-(1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯（0.10 g，0.20 mmol）和5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（0.10 g，0.20 mmol，**中間體K**）在2-甲基四氫呋喃（1.8 mL）和水（0.18 mL）中的懸浮液中添加磷酸鉀（0.10 g，0.49 mmol）和cataCXium A Pd G3（29 mg，0.039 mmol）。將反應混合物用氬氣鼓泡並在80°C攪拌16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物在水與EtOAc之間分配。將有機層分離、乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1乙酸乙酯/乙醇，含2% TEA）洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的2-(1-(7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-

2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯（0.12 g，0.14 mmol，72%產率）。*m/z* (ESI): 862.0 $(M+H)^+$。

【1289】**步驟3. 2-(1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(5-(3-羥基丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸。**向冷卻至0°C的2-(1-(7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸乙基酯（0.12 g，0.14 mmol）在四氫呋喃（14 mL）中的溶液中添加TBAF（1 M在THF中，0.32 mL，0.32 mmol）。將反應緩慢加溫至室溫並攪拌4 h。將反應混合物用飽和氯化銨水溶液淬滅並用EtOAc萃取。將有機層分離、乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1乙酸乙酯/乙醇，含2% TEA）洗脫）純化，以提供單去保護的中間體。

【1290】向上述材料在1,2-二氯乙烷（1.0 mL）中的溶液中添加三甲基氫氧化錫（0.19 g，1.07 mmol，AA塊有限責任公司）。將反應混合物在70°C攪拌9 h、冷卻至室溫、用DCM稀釋並通過矽膠墊（9 : 1 DCM/甲醇作為洗脫液）以除去錫殘餘物。將濾液濃縮，以提供呈棕褐色固體的2-(1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(5-(3-羥基丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸（65 mg，0.09 mmol，84%產率）。*m/z* (ESI): 720.0 $(M+H)^+$。

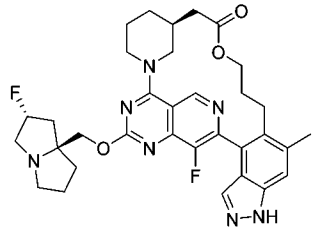
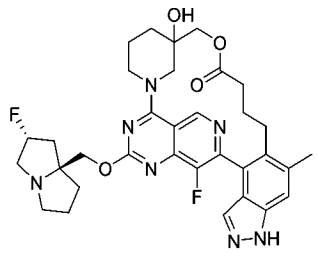
【1291】**步驟4.(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮和(17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環**

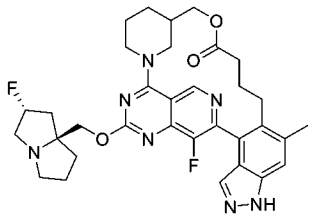
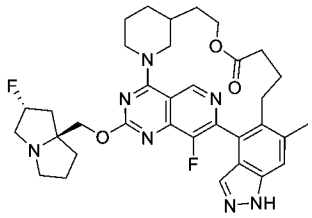
[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮。向2-(1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(5-(3-羥基丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸（33 mg，0.046 mmol）在1,2-二氯乙烷（1.1 mL）中的溶液中添加三乙胺（64 μL，0.46 mmol）和2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物（70 mg，0.28 mmol）。將反應混合物在60°C攪拌16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物在水與DCM之間分配。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3：1乙酸乙酯/乙醇 + 2% TEA）洗脫）純化，以提供呈棕色油狀物的*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮和*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮的混合物（19 mg，0.027 mmol）。

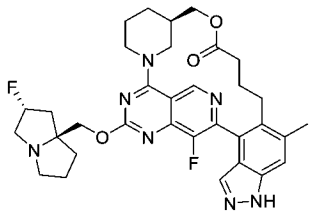
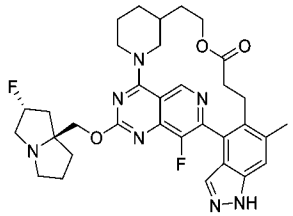
【1292】向溶解於DCM（0.5 mL）中的上述材料的溶液中添加TFA（63 μL，0.81 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h、在水與DCM之間分配。將有機層分離、乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3：1乙酸乙酯/乙醇，含2% TEA）洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮和(17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮（6.0 mg，9.71 μmol，36%產率）。*m/z* (ESI): 618.0 $(M+H)^+$。^1H NMR

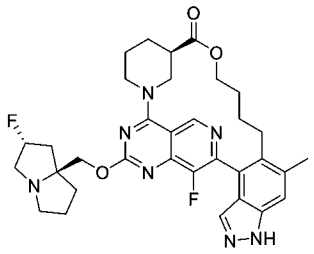
(400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.14 (s, 1 H), 9.11 - 9.17 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.17 - 5.42 (m, 1 H), 4.21 - 4.42 (m, 2 H), 3.98 (br d, *J*=13.38 Hz, 1 H), 3.57 - 3.71 (m, 1 H), 3.17 - 3.28 (m, 4 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 2.50 - 2.61 (m, 4 H), 2.35 - 2.41 (m, 1 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H), 1.93 (s, 4 H), 1.63 - 1.86 (m, 6 H), 1.10 - 1.21 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.94 (s), -173.64 (s)。

[表32]：另外的實例40和103至108。以與實例39類似的方式製備。

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
40	 (17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	NA	**步驟1.** (*S*)-2-(哌啶-3-基)乙酸乙基酯鹽酸鹽（CAS編號：2365423-82-8，傑達維藥物實驗室公司）	
103	 (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-羥基-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮和(17*S*)-	NA	**步驟1.** 3-(羥基甲基)哌啶-3-醇鹽酸鹽（先進化工公司） **步驟2. 中間體HHH**	

	30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-羥基-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮			
104	 (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮和(17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮	NA	**步驟1.** 3-(羥基甲基)哌啶（安貝德公司） **步驟2. 中間體HHH**	**步驟4 (1)：** 1.3 eq 2,3,4,5,6-五氟苯甲醯氯（安貝德公司）和3 eq三乙胺（西格瑪奧德里奇公司），90°C，18 h，在甲苯 : MeCN 10 : 1中
105	 (18*R*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜六環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-14-酮和(18*S*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-	NA	**步驟1.** 2-(3-哌啶基)乙醇HCl（組合塊公司） **步驟2. 中間體HHH**	**步驟2：**在鈴木偶合之前對第一個中間體進行TBS保護。 **步驟4 (1)：** 1.3 eq 2,3,4,5,6-五氟苯甲醯氯和3 eq三乙胺（西

	5,6,22,24,26,30-六氮雜六環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-14-酮			格瑪奧德里奇公司），90°C，18 h，在甲苯 : MeCN 10 : 1中
106	 (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮	NA	**步驟1**：(*R*)-哌啶-3-基甲醇鹽酸鹽（組合塊公司） **步驟2. 中間體HHH**	**步驟4 (1)**：1.3 eq 2,3,4,5,6-五氟苯甲醯氯和3 eq三乙胺（西格瑪奧德里奇公司），90°C，18 h，在甲苯 : MeCN 10 : 1中
107	 (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-13-酮和(17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-13-酮	NA	**步驟1**：2-(3-哌啶基)乙醇HCl（組合塊公司） **步驟2. 中間體III**	**步驟2**：在鈴木偶合之前對第一個中間體進行TBS保護。 **步驟4 (1)**：1.3 eq 2,3,4,5,6-五氟苯甲醯氯和3 eq三乙胺，90°C，3 h，在甲苯 : MeCN 10 : 1中

108	 (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-16-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** (*R*)-哌啶甲酸3-甲基酯（CAS編號164323-85-7，組合塊公司） **步驟2. 中間體JJJ**	**步驟3.** (1) 未進行 (2) LiOH、THF/水 **步驟4 (1)：** 1.3 eq 2,3,4,5,6-五氟苯甲醯氯和3 eq三乙胺，90°C，1.5 h，在甲苯 : MeCN 10 : 1中

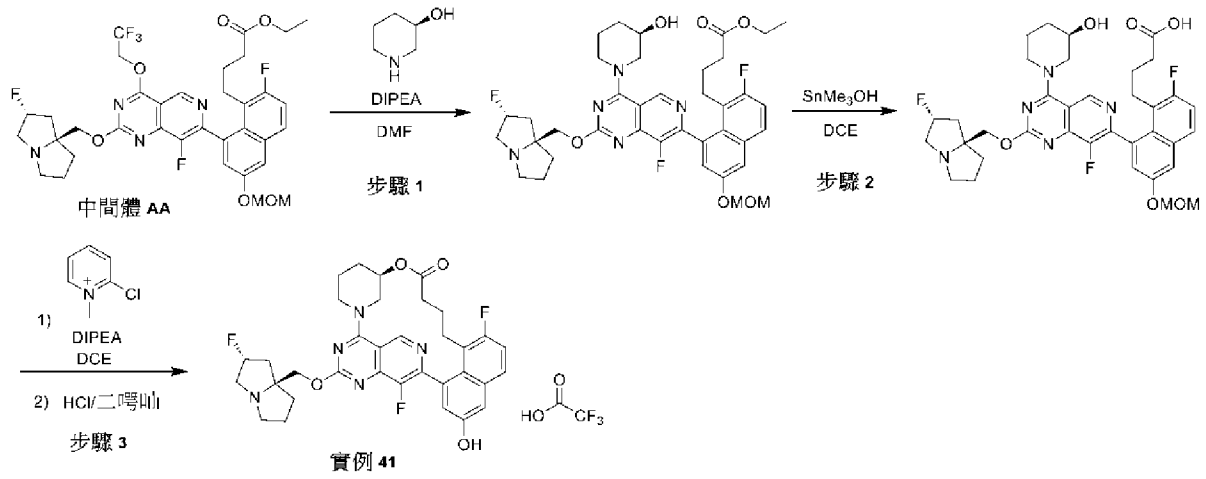
[表33].實例40和103至108的分析數據。

化合物編號	**MS** *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	**^{1}H NMR**
40	618.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.13 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.20 - 5.44 (m, 1 H), 5.09 (br d, *J*=12.75 Hz, 1 H), 4.76 (br s, 1 H), 4.40 (d, *J*=10.66 Hz, 1 H), 4.28 (d, *J*=10.66 Hz, 1 H), 4.13 (br s, 1 H), 3.97 (br d, *J*=13.59 Hz, 1 H), 3.65 (br s, 1 H), 3.13 - 3.22 (m, 2 H), 3.05 (br d, *J*=5.43 Hz, 1 H), 2.68 (s, 1 H) 2.48 - 2.63 (m, 4 H), 2.12 - 2.44 (m, 5 H), 1.89 - 2.10 (m, 5 H), 1.58 - 1.83 (m, 6 H), 1.30 (t, *J*=7.32 Hz, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.90 (s), -173.62 (s)。

103	634.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.31 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 5.27 - 5.48 (m, 1 H), 4.93 - 5.06 (m, 2 H), 4.31 - 4.48 (m, 2 H), 3.51 - 3.61 (m, 2 H), 3.34 - 3.51 (m, 4 H), 3.08 - 3.23 (m, 2 H), 2.86 (br s, 1 H), 2.56 - 2.63 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.28 - 2.50 (m, 2 H), 2.20 (br d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 2.01 - 2.14 (m, 3 H), 1.84 - 2.00 (m, 5 H), 1.70 - 1.84 (m, 2 H), 1.30 - 1.43 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -141.24 (d, *J*=10.4 Hz), -173.78 (d, *J*=7.8 Hz)。
104	618.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.30 - 5.49 (m, 1 H), 5.03 (br d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 4.90 (br d, *J*=14.2 Hz, 1 H), 4.35 - 4.51 (m, 2 H), 3.93 (br d, *J*=13.8 Hz, 1 H), 3.39 - 3.62 (m, 5 H), 3.21 - 3.29 (m, 1 H), 3.12 - 3.21 (m, 1 H), 2.82 (s, 1 H), 2.57 - 2.68 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.28 - 2.51 (m, 2 H), 2.19 - 2.28 (m, 1 H), 1.93 - 2.18 (m, 7 H), 1.77 - 1.90 (m, 2 H), 1.73 (br d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 1.65 (br d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 1.30 - 1.44 (m, 1 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.60 (br d, *J*=19.1 Hz), -173.81 (d, *J*=6.1 Hz)。
105	632.4	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.91 - 9.28 (m, 1 H), 7.68 (br s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 5.20 - 5.52 (m, 1 H), 4.80 - 5.01 (m, 1 H), 4.30 - 4.54 (m, 3 H), 4.05 - 4.18 (m, 1 H), 3.82 - 4.03 (m, 1 H), 3.33 - 3.53 (m, 3 H), 3.06 - 3.25 (m, 2 H), 2.76 - 2.99 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.39 - 2.50 (m, 1 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 3 H), 2.02 - 2.13 (m, 3 H), 1.89 - 2.01 (m, 3 H), 1.83 (br s, 3 H), 1.59 - 1.75 (m, 2 H), 1.34 - 1.58 (m, 3 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.11 (br d, *J*=43.4 Hz), -173.76 (br s)。

106	618.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.26 - 5.48 (m, 1 H), 5.01 (br d, *J*=12.3 Hz, 1 H), 4.88 (br d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 4.47 (d, *J*=11.1 Hz, 1 H), 4.33 - 4.41 (m, 1 H), 3.90 (br d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 3.35 - 3.57 (m, 5 H), 3.23 (br t, *J*=12.5 Hz, 1 H), 3.10 - 3.19 (m, 1 H), 2.83 (dt, *J*=14.3, 5.1 Hz, 1 H), 2.56 - 2.70 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.46 - 2.52 (m, 1 H), 2.18 - 2.44 (m, 3 H), 1.93 - 2.15 (m, 7 H), 1.78 - 1.89 (m, 2 H), 1.72 (br d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 1.64 (br d, *J*=13.0 Hz, 1 H), 1.31 - 1.43 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.54 (s, 1 F), -173.78 (s, 1 F)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例106**的立體化學。
107	618.4	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.15 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 5.26 - 5.49 (m, 1 H), 4.89 - 4.98 (m, 1 H), 4.30 - 4.49 (m, 2 H), 4.07 - 4.20 (m, 1 H), 3.85 (br t, *J*=10.9 Hz, 1 H), 3.34 - 3.52 (m, 3 H), 3.12 (td, *J*=9.7, 6.1 Hz, 1 H), 2.89 - 3.02 (m, 1 H), 2.59 - 2.73 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.41 - 2.51 (m, 1 H), 2.26 - 2.39 (m, 3 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 2.02 - 2.13 (m, 3 H), 1.90 - 2.00 (m, 2 H), 1.83 (br s, 3 H), 1.51 - 1.66 (m, 2 H), 1.33 - 1.48 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -144.30 (br s), -173.79 (s)。
108	618.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.50 - 5.81 (m, 1 H), 5.19 - 5.33 (m, 1 H), 4.94 - 5.08 (m, 1 H), 4.62 - 4.78 (m, 2 H), 3.78 - 4.21 (m, 5 H), 3.45 - 3.59 (m, 1 H), 3.18 - 3.30 (m, 1 H), 2.85 - 3.03 (m, 1 H), 2.56 (s, 14 H), 1.81 - 1.96 (m, 1 H), 1.62 - 1.75 (m, 1 H), 1.30 - 1.54 (m, 3 H), 0.98 - 1.18 (m, 1 H)。

【1293**】 (15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-16-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（實例41）**



【1294】 **步驟1. 4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯。**將4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.26 g，0.36 mmol，**中間體AA**）溶解於DMF（1.5 mL）中並添加(3*R*)-哌啶-3-醇（55 mg，0.54 mmol）和DIPEA（0.19 mL，1.1 mmol）。將混合物在60°C攪拌1 h、冷卻至室溫並用水和飽和水性NH_4Cl處理。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾，並將揮發物真空除去。將混合物藉由柱層析法（用庚烷中的0-100%（3：1 EtOAc/EtOH，含2% Et_3N）洗脫）純化，以提供4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.22 g，0.30 mmol，84%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 724.2。

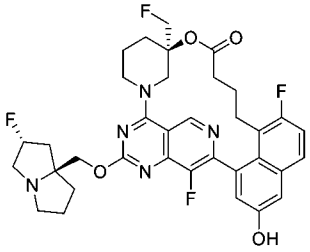
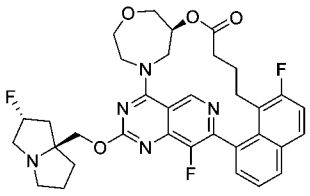
【1295】 **步驟2：4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸。**將4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.22 g，0.30 mmol）溶解於DCE（5.0 mL）中並添加三甲基氫氧化錫（0.55 g，3.04 mmol）。將混合物在70°C攪拌20 h。然後將混合物過濾並藉由反

相柱層析法（用0-100% MeCN/H_2O + 0.1% TFA洗脫）純化，以提供4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸（0.10 g，0.15 mmol，49%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 696.0。

【1296】步驟3. (15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-16-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽。將4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸（0.10 g，0.14 mmol）與甲苯共蒸發。將殘餘物溶解於DCE（15 mL）中並添加2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物（0.22 g，0.86 mmol）和TEA（0.2 mL，1.44 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌5 min，然後加熱至60°C持續16 h。將揮發物真空除去並將殘餘物藉由柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1 EtOAc : EtOH + 2% Et_3N）洗脫）純化，以提供(15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-(甲氧基甲氧基)-16-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮，將其重新溶解於THF（1.5 mL）中並用二噁烷中的4 M HCl（0.5 mL，2 mmol）處理。將反應混合物在室溫攪拌2 h，將揮發物真空除去並將混合物藉由反相製備型HPLC純化，以提供(15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-16-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽（45 mg，0.06 mmol，42%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 634.0。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 7.73 (dd, *J*=9.1, 6.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 2

H), 5.53 - 5.70 (m, 1 H), 5.08 - 5.17 (m, 2 H), 5.00 - 5.04 (m, 1 H), 4.65 - 4.77 (m, 2 H), 3.87 - 4.11 (m, 4 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 3.29 (br s, 1 H), 2.69 - 2.85 (m, 1 H), 2.61 - 2.69 (m, 1 H), 2.49 - 2.59 (m, 1 H), 2.32 - 2.49 (m, 4 H), 2.20 - 2.31 (m, 2 H), 2.02 - 2.14 (m, 2 H), 1.88 - 1.94 (m, 1 H), 1.71 - 1.79 (m, 1 H), 1.43 - 1.57 (m, 1 H), 1.30 - 1.40 (m, 1 H), 1.14 (ddd, *J*=16.0, 8.6, 4.1 Hz, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.33 (s), -118.96 (s), -138.99 (s), -174.16 - -174.00 (m)。

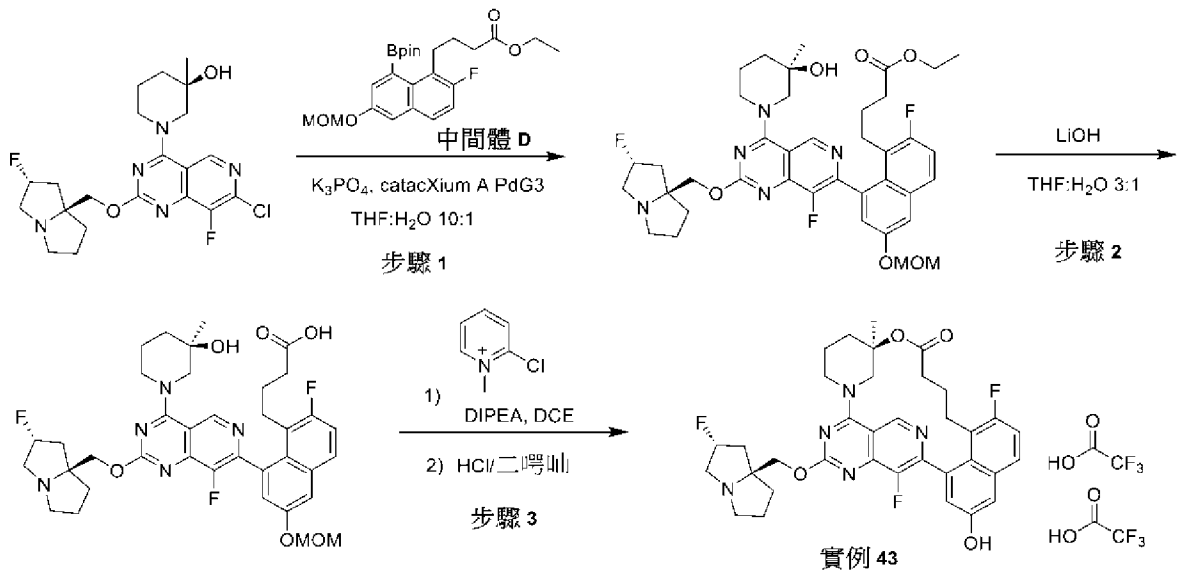
[表34]：另外的實例42和109。以與實例41類似的方式製備。

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
42	 (15*R*)-22,31-二氟-15-(氟甲基)-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-16-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** (*R*)-3-(氟甲基)哌啶-3-醇（覽博網路公司）	
109	 (16*S*)-23,32-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,17-二氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[20.7.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~26,30~]三十二-1(29),2(32),3,5,7,9,22,24,26(30),27-十烯-18-酮	NA	**步驟1. 中間體BB**和(*S*)-[1,4]氧氮雜環庚烷-6-醇	

[表35].實例42和109的分析數據。

化合物編號	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR
42	666.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.40 (s, 1 H), 7.72 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.25 (t, *J*=9.5 Hz, 1 H), 5.54 - 5.71 (m, 1 H), 5.48 (br d, *J*=14.6 Hz, 1 H), 5.25 (br d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 4.90 - 5.07 (m, 1 H), 4.72 (d, *J*=19.2 Hz, 2 H), 4.48 - 4.65 (m, 1 H), 3.94 - 4.11 (m, 2 H), 3.90 (br d, *J*=15.0 Hz, 2 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 1 H), 2.69 - 2.85 (m, 1 H), 2.58 - 2.68 (m, 1 H), 2.43 - 2.50 (m, 1 H), 2.35 - 2.42 (m, 2 H), 2.30 (br d, *J*=11.7 Hz, 2 H), 2.21 (br s, 2 H), 2.04 - 2.14 (m, 1 H), 1.86 - 1.97 (m, 2 H), 1.74 - 1.82 (m, 1 H), 1.46 - 1.59 (m, 1 H), 1.18 - 1.39 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.35 (s), -118.90 (s), -139.58 (s), -174.08 (s), -234.02 (s)。
109	634.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.37 (s, 1 H), 8.05 - 8.21 (m, 1 H), 7.93 - 8.05 (m, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 1 H), 7.46 - 7.55 (m, 1 H), 7.31 - 7.44 (m, 1 H), 5.02 - 5.76 (m, 2 H), 4.69 - 4.78 (m, 2 H), 4.32 - 4.47 (m, 1 H), 3.85 - 4.14 (m, 4 H), 3.58 - 3.77 (m, 1 H), 3.41 - 3.57 (m, 1 H), 3.06 - 3.26 (m, 1 H), 2.13 - 2.88 (m, 7 H), 0.96 - 1.79 (m, 2 H)。

【1297】(15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-16-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例43）。



【1298】 **步驟1：4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯。**將(*R*)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇（0.50 g，1.10 mmol，**中間體U**）、4-(2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.54 g，1.21 mmol，**中間體D**）、磷酸鉀水合物（0.76 g，3.3 mmol）和cataCXium A Pd G3（0.16 g，0.22 mmol）溶解於THF（5.0 mL）和水（0.5 mL）中並脫氣10 min。然後將混合物加熱至80°C持續4 h。將揮發物真空除去並將粗材料藉由柱層析法（用庚烷中的0-100%（3：1 EtOAc：EtOH + 2% Et_3N）洗脫）純化，以提供4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯(0.59 g，0.80 mmol，73%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 738.2。

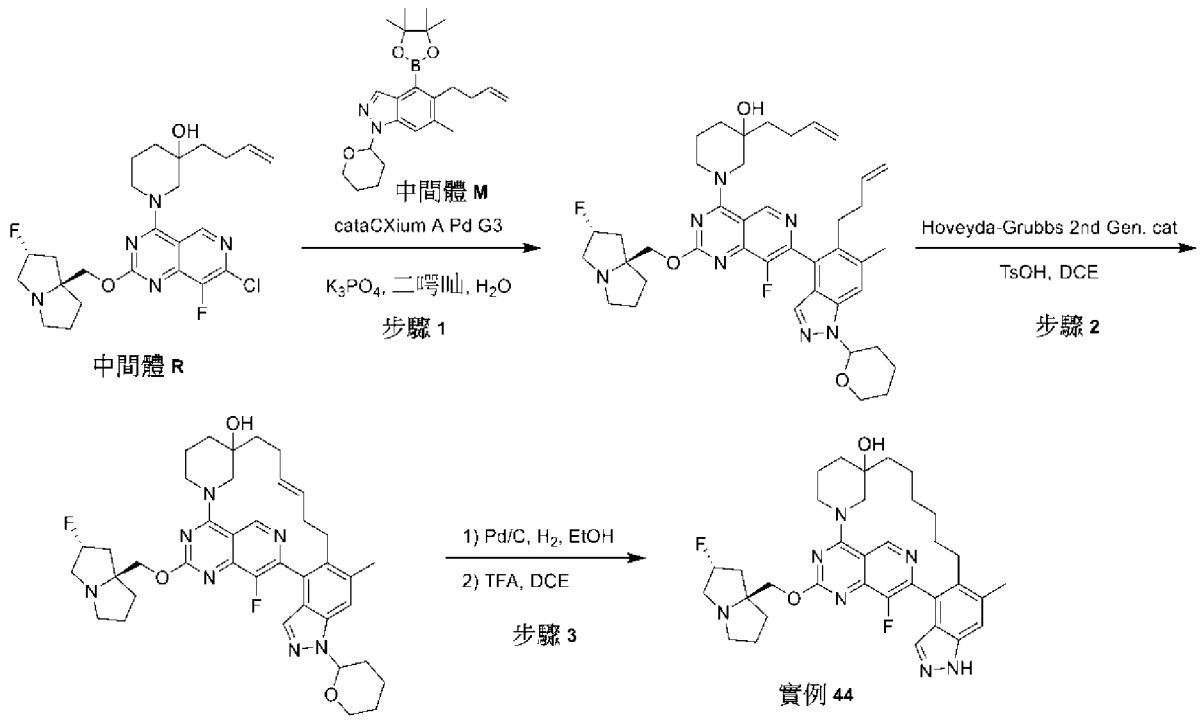
【1299】 **步驟2：4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸。**將4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-

基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸乙基酯（0.59 g，0.80 mmol）、氫氧化鋰一水合物（0.17 g，4.0 mmol）溶解於THF（3.0 mL）和水（1.0 mL）中。將反應混合物加熱至40°C持續4 h。緩慢添加1 N水性鹽酸（4.0 mL，4.0 mmol）並將殘餘物藉由反相製備型HPLC純化，以提供4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸（0.27 g，0.38 mmol，48%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 710.3。

【1300】 步驟3. (15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-16-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。將4-(2-氟-8-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)丁酸（0.27 g，0.38 mmol）溶解於DCE（30 mL）中，添加2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物（0.48 g，1.86 mmol）和TEA（0.44 mL，3.10 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌5 min，然後加熱至60°C持續16 h。將揮發物真空除去並將殘餘物藉由柱層析法（用庚烷中的0-100%（3：1 EtOAc：EtOH + 2% Et_3N）洗脫）純化，以提供(15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-(甲氧基甲氧基)-15-甲基-16-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23, 25(29),26-十烯-17-酮（65 mg，0.09 mmol，30%產率），將其重新溶解於THF（1.5 mL）中並用4 M HCl/二噁烷（0.5 mL，0.5 mmol）處理。將反應混合物在室溫攪拌2 h，將揮發物真空除去並將混合物藉由反相製備型HPLC純化，以提供(15*R*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-27-羥基-15-甲基-16-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環

[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(28),2(31),3,5,7,9,21,23,25(29),26-十烯-17-酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（40 mg，0.05 mmol，15%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 648.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 7.72 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.25 (t, *J*=9.6 Hz, 1 H), 5.48 - 5.69 (m, 2 H), 5.23 (br d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 4.65 - 4.77 (m, 2 H), 3.88 - 4.11 (m, 3 H), 3.80 (d, *J*=14.8 Hz, 1 H), 3.49 (td, *J*=10.7, 6.0 Hz, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 1 H), 2.67 (s, 2 H), 2.31 - 2.49 (m, 5 H), 2.06 - 2.26 (m, 3 H), 1.68 - 1.92 (m, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.26 - 1.49 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.39 (s), -118.63 (s), -140.02 - -139.99 (m), -174.09 (s)。

【1301】(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-17-醇和(17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-17-醇 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例44）



【1302】 **步驟1. 3-(丁-3-烯-1-基)-1-(7-(5-(丁-3-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇。**向小瓶中添加3-(丁-3-烯-1-基)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.10 g，0.20 mmol，**中間體R**）、5-(丁-3-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（0.12 g，0.30 mmol，**中間體M**）、K_3PO_4（0.14 g，0.61 mmol）、cataCXium A Pd G3（15 mg，0.02 mmol）和二噁烷（2 mL）、水（0.2 mL）。將小瓶用氮氣吹掃10 min、密封並加熱至80°C持續4 h。冷卻至室溫後，將混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100%（3 : 1 EtOAc : EtOH）洗脫）純化，以給出3-(丁-3-烯-1-基)-1-(7-(5-(丁-3-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.14 g，0.19 mmol，93%產率）。*m/z* (ESI): 728.4 $(M+H)^+$。

【1303】 **步驟2. (*E*)-28-氟-22-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-甲基-11-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-11*H*-2(7,4)-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶雜-**

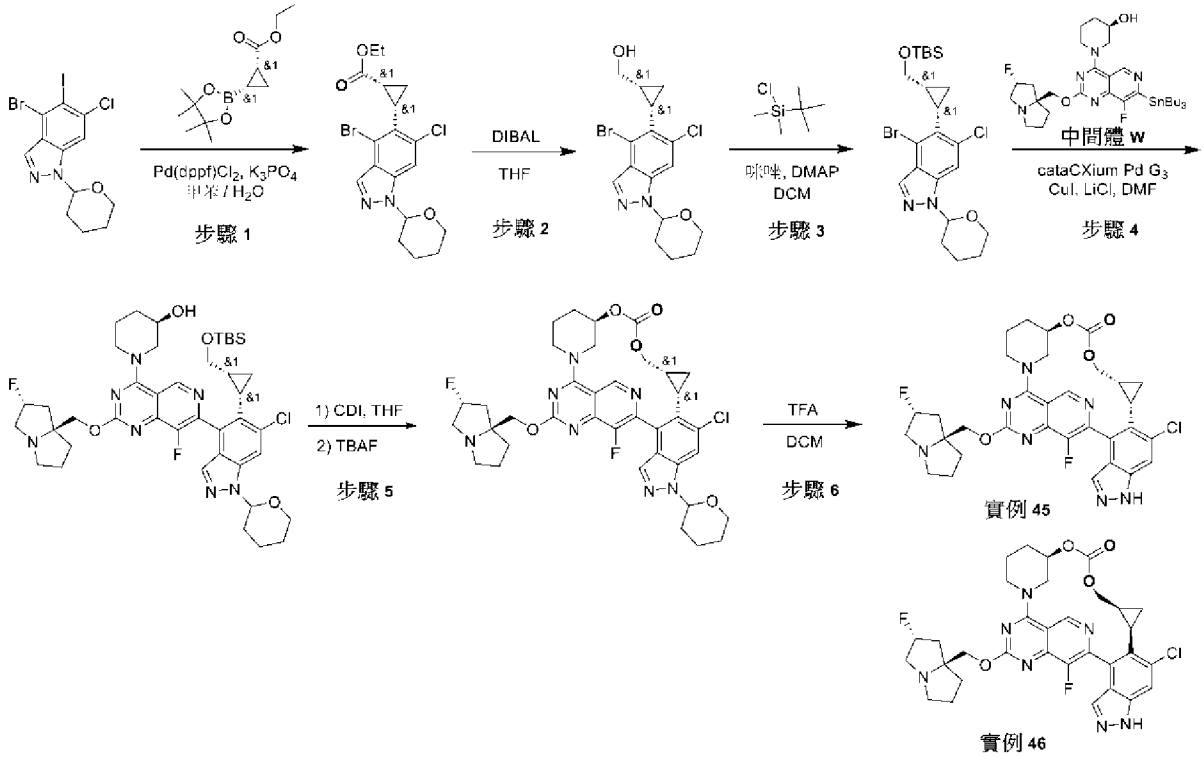
1(4,5)-吲唑雜-3(1,3)-哌啶雜環九藩-6-烯-33-醇。向圓底燒瓶中添加3-(丁-3-烯-1-基)-1-(7-(5-(丁-3-烯-1-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啪-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.12 g，0.16 mmol）、TsOH（36 mg，0.19 mmol）和DCE（100 mL）。將燒瓶用氮氣吹掃10 min，然後添加Hoveyda-Grubbs第二代催化劑（20 mg，0.032 mmol）。將反應加熱至80°C持續18 h。完成後，將反應冷卻至室溫並用氮氣吹掃15 min。然後將混合物濃縮並藉由反相層析法純化，以給出呈棕色油狀物的(*E*)-28-氟-22-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-甲基-11-(四氫-2H-哌喃-2-基)-11*H*-2(7,4)-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶雜-1(4,5)-吲唑雜-3(1,3)-哌啶雜環九藩-6-烯-33-醇（79 mg，0.11 mmol，71%產率）。

【1304】步驟3. (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-17-醇和(17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-17-醇 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。向小瓶中添加在 EtOH（2 mL）中的(*E*)-28-氟-22-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16-甲基-11-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-11*H*-2(7,4)-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶雜-1(4,5)-吲唑雜-3(1,3)-哌啶雜環九藩-6-烯-33-醇（79 mg，0.11 mmol），隨後添加 Pd/C（2.4 mg，0.023 mmol）。將小瓶置於氫化容器中、用 N_2 吹掃 10 min、然後在 40 psi H_2 下氫化 16 h。將混合物用 EtOAc 稀釋、通過矽藻土/矽膠塞並用 3 : 1 EtOAc : EtOAH（含 2% TEA）漂洗，以給出呈黃色油狀物的 *N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環

[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-17-醇和 *N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-17-醇的粗混合物。將油狀物重新溶解於 DCE（3 mL）中並添加 TFA（0.44 mL，5.64 mmol）。將混合物在室溫攪拌 30 min。完成後，將混合物濃縮至乾燥並藉由反相層析法純化，以給出呈白色固體的(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-17-醇和(17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-17-醇 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（15 mg，0.018 mmol，16%產率）。*m/z* (ESI): 618.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ ppm 9.39 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 5.53 - 5.69 (m, 1 H), 5.08 (br d, *J*=13.4 Hz, 1 H), 4.71 (dd, *J*=14.9, 11.8 Hz, 2 H), 3.93 (br d, *J*=16.3 Hz, 3 H), 3.45 - 3.63 (m, 3 H), 3.13 - 3.24 (m, 1 H), 2.34 - 2.59 (m, 10 H), 1.76 - 1.90 (m, 4 H), 1.23 - 1.49 (m, 4 H), 1.00 - 1.18 (m, 3 H), 0.88 (br s, 2 H), 0.39 - 0.63 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4): δ ppm -77.34 (s), -141.92 (br d, *J*=12.1 Hz), -174.17 - -173.79 (m)。

【1305】 (11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例 45）和 (11*R*,13*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-

基）甲氧基)-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例 46）。



【1306】步驟1. *rac*-(1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙烷-1-甲酸乙基酯。向小瓶中裝入在甲苯（5 mL）和水（1 mL）中的4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.75 g，1.70 mmol，覽博網路公司）、*rac*-(1*R*,2*S*)-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)環丙烷-1-甲酸乙基酯（0.49 mL，2.04 mmol，愛尼米公司）、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀（0.12 g，0.17 mmol）、磷酸三鉀（1.26 g，5.95 mmol）。將反應混合物用氮氣吹掃並在100°C加熱16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-60% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的*rac*-(1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙烷-1-甲酸乙基酯（0.24 g，0.56 mmol，33%產率）。*m/z* (ESI): 448.8 $(M+Na)^+$。

【1307】步驟2. *rac*-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-

5-基)環丙基)甲醇。在-78°C，向*rac*-(1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙烷-1-甲酸乙基酯（0.95 g，2.23 mmol）在四氫呋喃（6 mL）中的攪拌溶液中緩慢添加二異丁基氫化鋁溶液（1.0 M在DCM中，5.6 mL，5.6 mmol）。將所得混合物加溫至室溫並再攪拌30 min。將反應混合物緩慢傾倒入冰浴中的羅謝爾鹽水溶液中並用EtOAc萃取。將合併的有機層乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-60% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以得到呈白色固體的*rac*-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲醇（0.69 g，1.78 mmol，80%產率）。*m/z* (ESI): 384.8 $(M+H)^+$。

【1308】 **步驟3. *rac*-4-溴-5-((1*R*,2*S*)-2-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑**。將*rac*-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲醇（0.19 g，0.49 mmol）、*三級丁基*二甲基氯矽烷（89 mg，0.59 mmol）、咪唑（83 mg，1.23 mmol）和DMAP（6.0 mg，0.049 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的混合物在室溫攪拌1 h。將反應混合物藉由矽膠柱層析法（用0-20% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈無色黏稠油狀物的*rac*-4-溴-5-((1*R*,2*S*)-2-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.23 g，0.46 mmol，94%產率）。*m/z* (ESI): 498.9 $(M+H)^+$。

【1309】 **步驟4.*rac*-(3*R*)-1-((7*S*)-7-(5-((1*R*,2*S*)-2-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇**。在小瓶中，將(*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.48 g，0.69 mmol，**中間體W**）、*rac*-4-溴-5-((1*R*,2*S*)-2-(((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.23 g，0.46 mmol）、cataCXium A Pd G3（67 mg，0.092

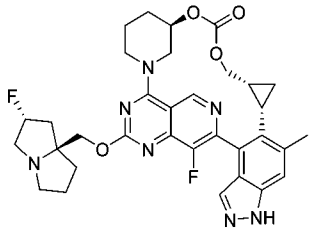
mmol）、碘化亞銅(I)（44 mg，0.23 mmol）和氯化鋰（39 mg，0.92 mmol）在DMF（3 mL）中的懸浮液用氮氣吹掃並在100°C加熱2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-80%（3 : 1 EtOAc/EtOH，含2% Et_3N）梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的*rac*-(3*R*)-1-((7*S*)-7-(5-((1*R*,2*S*)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.17 g，0.21 mmol，45%產率）。*m/z* (ESI): 823.8 $(M+H)^+$。

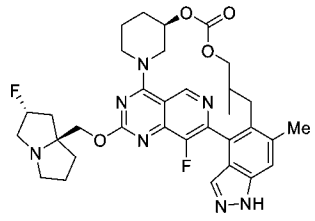
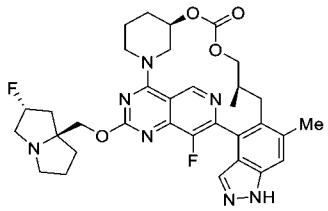
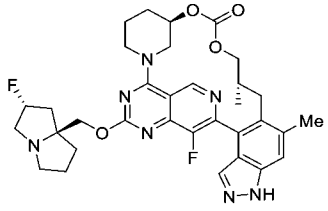
【1310】步驟5. *rac*-(11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮。向*rac*-(3*R*)-1-((7*S*)-7-(5-((1*S*,2*R*)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（80 mg，0.097 mmol）在四氫呋喃（1 mL）中的攪拌溶液中添加1,1'-羰基二咪唑（39 mg，0.24 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h，然後用THF（10 mL）稀釋並用四丁基氟化銨（0.24 mL，0.24 mmol）處理。將所得混合物在室溫攪拌5 h。將反應混合物濃縮並藉由製備型HPLC，隨後藉由矽膠柱層析法（用DCM中的0-50%（DCM中的20% MeOH）梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的*rac*-(11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮（16 mg，0.022 mmol，22%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 735.9 $(M+H)^+$。

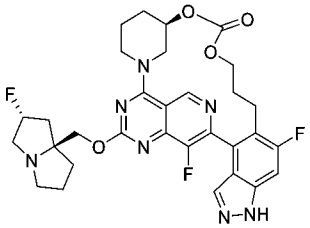
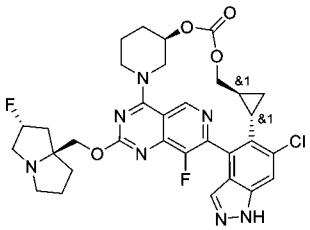
【1311】步驟 6.(11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例 45）和((11*R*,13*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例 46）。向 *rac*-(11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮（16 mg，0.022 mmol）在二氯甲烷（0.5 mL）中的攪拌溶液中添加三氟乙酸（40 μL，0.54 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌 2 h。將反應混合物濃縮並將殘餘物藉由反相製備型 HPLC 純化，得到呈白色固體的(11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。*m/z* (ESI): 652.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.37 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 5.53 - 5.74 (m, 1 H), 5.10 - 5.22 (m, 2 H), 4.85 - 4.88 (m, 1 H), 4.74 - 4.78 (m, 1 H), 4.64 - 4.72 (m, 1 H), 3.92 - 4.12 (m, 4 H), 3.79 (d, *J*=10.9 Hz, 1 H), 3.50 (br dd, *J*=10.2, 5.4 Hz, 1 H), 3.06 (dd, *J*=11.1, 8.2 Hz, 1 H), 2.60 - 2.87 (m, 2 H), 2.30 - 2.49 (m, 5 H), 2.17 - 2.25 (m, 1 H), 2.02 - 2.11 (m, 2 H), 1.86 - 1.98 (m, 1 H), 1.58 - 1.71 (m, 2 H), 1.23 (br dd, *J*=9.8, 7.5 Hz, 1 H), 0.32 (br d, *J*=7.3 Hz, 1 H)。

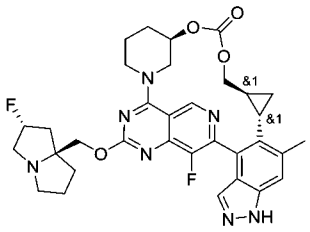
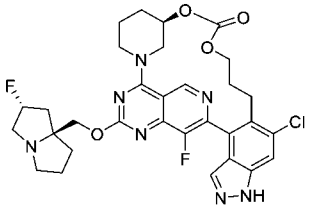
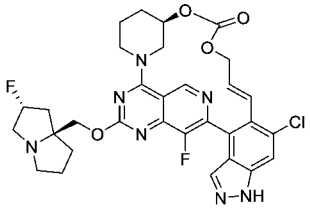
【1312】還分離出呈白色固體的((11*R*,13*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。*m/z* (ESI): 652.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.20 - 9.38 (m, 1 H), 7.76 - 7.84 (m, 1 H), 5.51 - 5.72 (m, 1 H), 4.84 - 5.09 (m, 3 H), 4.66 - 4.79 (m, 2 H), 4.34 - 4.43 (m, 1 H), 3.87 - 4.12 (m, 4 H), 3.72 - 3.83 (m, 1 H), 3.35 - 3.60 (m, 2 H), 3.03 (dd, *J*=12.3, 10.0 Hz, 1 H), 2.54 - 2.86 (m, 2 H), 2.30 - 2.50 (m, 3 H), 2.01 - 2.29 (m, 4 H), 1.84 - 1.98 (m, 1 H), 1.53 - 1.75 (m, 1 H), 1.09 - 1.22 (m, 1 H), 0.89 (dt, *J*=9.2, 5.3 Hz, 1 H), 0.68 - 0.74 (m, 1 H)。藉由 X 射線晶體學分析證實了**實例 45** 的立體化學。

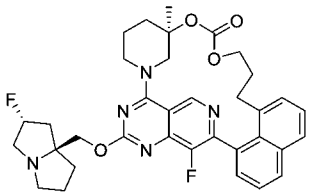
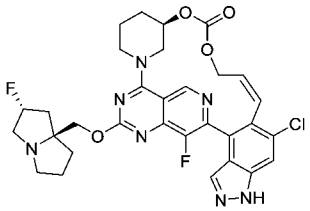
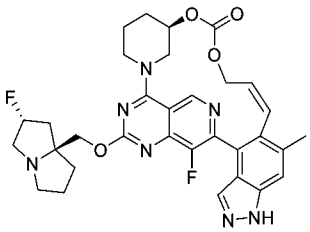
[表36]：另外的實例110至116、121至125、214至216和371。以與實例46類似的方式製備。

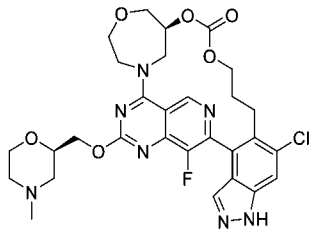
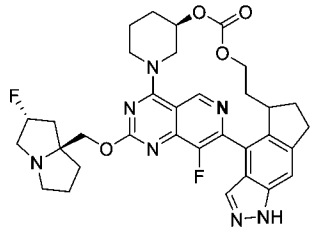
實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
110	 (11*S*,13*R*,18*R*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** 4-溴-5-碘-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（先進化工公司）	

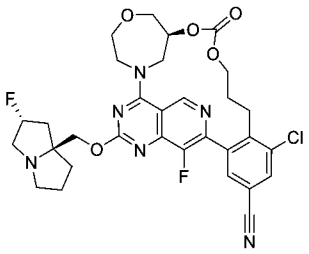
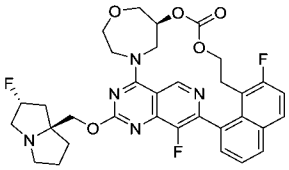
111	 (12*R*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,12-二甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮和(12*S*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,12-二甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟4.中間體ZZ**	**步驟1-3**未進行。
214	 (12*R*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,12-二甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	NA	**步驟4.中間體ZZ**	**步驟1-3**未進行。在**步驟6**後進行手性分離。詳情包括以下。
215	 (12*S*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,12-二甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環	NA	**步驟4.中間體ZZ**	**步驟1-3**未進行。在**步驟6**後進行手性分離。詳情包括以

	[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮			下。
112	 (17*R*)-9,30-二氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟4.** **中間體KKK**	**步驟1-3**未進行。
113	 (11*R*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮和(11*S*,13*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮（外消旋）	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** *rac*-(1*R*,2*R*)-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)環丙烷-1-甲酸乙基酯（CAS編號：2135443-03-5）	

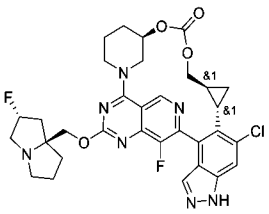
114	 (11*R*,13*R*,18*R*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮和(11*S*,13*S*,18*R*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15,17-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮（外消旋）	(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** 4-溴-6-甲基-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（CAS編號：2791273-76-0）和*rac*-(1*R*,2*R*)-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)環丙烷-1-甲酸乙基酯（CAS編號：2135443-03-5）	
115	 (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟4：中間體FFF**	**步驟1-3**未進行。
116	 (11*E*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟4：中間體LLL**	**步驟1-3**未進行。

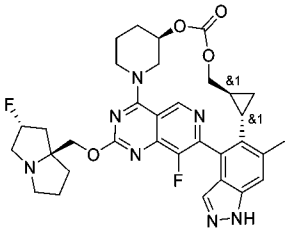
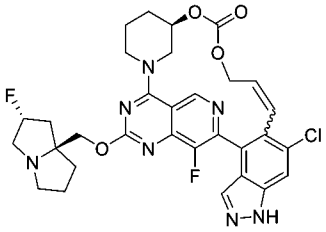
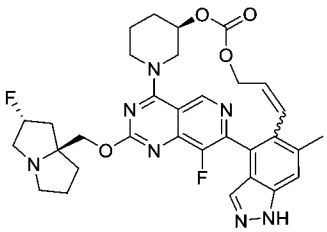
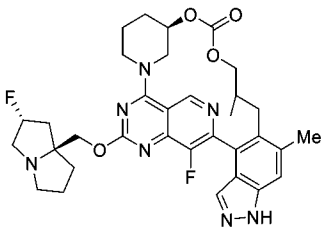
	吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,11,22,24,26,28-十烯-15-酮			
121	 (15*R*)-32-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-甲基-16,18-二氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[20.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~26,30~]三十二-1(29),2(32),3,5,7,9,22,24,26(30),27-十烯-17-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟4.中間體MMM和中間體NNN**	**步驟1-3**未進行。
122	 (11*Z*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,11,22,24,26,28-十烯-15-酮	NA	**步驟4.中間體OOO**	**步驟1-3**未進行。
123	 (11*Z*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-14,16-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環	NA	**步驟4.中間體PPP**	**步驟1-3**未進行。

	[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,11,22,24,26,28-十烯-15-酮			
124	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*)-4-甲基-2-味啉基)甲氧基)-23,25,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟4.中間體FFF和中間體QQQ**	**步驟1-3**未進行。 **步驟4：**使用2-Me THF/水中的K_3PO_4代替DMF中的CuI、LiCl
125	 (15*R*,21*R*)-33-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16,18-二氧雜-3,7,9,11,27,28 六氮雜七環[19.9.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~24,31~.0~26,30~]三十三-1(30),2(33),3,5,7,9,24(31),25,28-九烯-17-酮和(15*R*,21*S*)-33-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16,18-二氧雜-3,7,9,11,27,28-六氮雜七環[19.9.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~24,31~.0~26,30~]三十三-1(30),2(33),3,5,7,9,24(31),25,28-九烯-17-酮	NA	**步驟4.中間體RRR**	**步驟1-3**未進行。

216	 (23*S*)-15-氯-29-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-21-側氧基-20,22,25-三氧雜-1,3,5,9-四氮雜五環[21.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,16~]二十九-2,4,6,8,10(29),11,13,15-八烯-13-甲腈	NA	**步驟4.中間體BK**和**中間體BJ**	**步驟1-3**未進行。
371	 (16*S*)-23,32-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,17,19-三氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[20.7.1.1~2,6~.1~11,16~.0~5,10~.0~26,30~]三十二-1(30),2(32),3,5,7,9,22,24,26,28-十烯-18-酮		**步驟4.中間體BK**和**中間體DN**的**步驟1**	**步驟1-3**和**6**未進行。

[表37].手性SFC分離的條件。

分離	條件	*m/z* (ESI, +ve離子)$^+$	最終產物
	柱：Chiralcel OD，2 x 25 cm，5 μm柱，流動相：40% MeOH，含0.2% TEA 流速：80 mL/min。 產率：使用57 mg樣本以生成18 mg峰1（ee為99%）和20 mg峰2（ee為99%）。	652.2	峰1：**117** 峰2：**118**

	柱：Chiralcel OD，2 x 25 cm，5 μm柱 流動相：30% MeOH，含0.2% TEA 流速：80 mL/min。 產率：使用19.7 mg樣本以生成6 mg峰1（ee為99%）和7 mg峰2（ee為99%）。	632.2	峰1： **119** 峰2： **120**
	柱：Chiralcel OD，21 x 150 mm，5 μm柱 流動相：50%甲醇，含0.2%三乙胺，流速：125 mL/min。 產率：使用12 mg樣本以生成4 mg峰1（ee為>99%）和3 mg峰2（ee為>96%）。	638.2	峰1： **116** 峰2： **122**
	柱：(*R*,*R*) Whelk-O1，21 x 250 mm，5 μm柱， 流動相：50%甲醇，含0.2%三乙胺，流速：80 mL/min。 產率：使用20 mg樣本以生成9 mg峰1（ee為>96%）和7 mg峰2（ee為>90%）。	618.2	峰2： **123**
	柱：Chiralcel OD，2 x 15 cm，5 μm柱 流動相：40% MeOH，含0.2% TEA 流速：100 mL/min。 產率：使用11.4 mg樣本以生成3 mg峰1（ee為99%）和3 mg峰2（ee為99%）。		峰1： **實例 214** 峰2： **實例 215**

[表38].實例110至116、121至125、214至216和371的分析數據。

化合物編號	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H和^{19}F NMR
110	632.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.35 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 5.49 - 5.74 (m, 1 H), 5.14 (br t, *J*=16.6 Hz, 2 H), 4.83

		- 4.90 (m, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.64 - 4.71 (m, 1 H), 3.87 - 4.11 (m, 4 H), 3.78 (d, *J*=11.1 Hz, 1 H), 3.45 - 3.57 (m, 1 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 3.11 (dd, *J*=11.1, 7.9 Hz, 1 H), 2.56 - 2.90 (m, 5 H), 2.33 - 2.48 (m, 4 H), 2.13 - 2.25 (m, 1 H), 2.00 - 2.13 (m, 2 H), 1.86 - 1.99 (m, 1 H), 1.68 (br d, *J*=9.4 Hz, 1 H), 1.54 (td, *J*=9.6, 4.8 Hz, 1 H), 1.14 - 1.23 (m, 1 H), 0.14 - 0.21 (m, 1 H)。
111	634.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm 9.21 - 9.35 (m, 1 H), 7.67 - 7.82 (m, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 1 H), 5.50 - 5.73 (m, 1 H), 4.90 - 5.28 (m, 3 H), 4.72 - 4.77 (m, 2 H), 4.61 - 4.74 (m, 1 H), 3.76 - 4.32 (m, 5 H), 3.50 (br s, 2 H), 2.61 - 2.91 (m, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.28 - 2.50 (m, 4 H), 2.14 - 2.28 (m, 1 H), 1.85 - 2.14 (m, 3 H), 1.65 - 1.79 (m, 1 H), 1.35 - 1.55 (m, 1 H), 0.71 - 0.93 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm -77.40 (s), -142.03 (s), -174.16 - -174.02 (m)。
214	634.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- *d*$_4$) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 7.74 - 7.82 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.20 - 5.46 (m, 1 H), 4.89 - 5.06 (m, 3 H), 4.38 - 4.49 (m, 1 H), 4.14 - 4.35 (m, 2 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 3.45 - 3.53 (m, 1 H), 3.20 - 3.27 (m, 2 H), 3.11 - 3.19 (m, 1 H), 3.01 - 3.11 (m, 1 H), 2.60 - 2.69 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.28 - 2.50 (m, 3 H), 2.15 - 2.29 (m, 2 H), 2.01 - 2.10 (m, 4 H), 1.86 - 1.98 (m, 2 H), 1.61 - 1.69 (m, 1 H), 1.43 - 1.52 (m, 1 H), 0.72 - 0.81 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- *d*$_4$) δ ppm -76.98 - -76.87 (m), -141.58 (s), -173.64 (s)。
215	634.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm 9.17 - 9.31 (m, 1 H), 7.77 - 7.86 (m, 1 H), 7.46 - 7.64 (m, 1 H), 5.25 - 5.48 (m, 1 H), 5.09 - 5.25 (m, 2 H), 4.83 - 4.96 (m, 1 H), 4.24 - 4.50 (m, 2 H), 3.79 - 4.09 (m, 2 H), 3.50 - 3.61 (m, 1 H), 3.34 - 3.46 (m, 2 H), 3.02 - 3.13 (m, 1 H), 2.65 - 2.77 (m, 1 H), 2.56 (s, 4 H), 2.29 - 2.48

		(m, 2 H), 2.15 - 2.29 (m, 2 H), 1.99 - 2.12 (m, 3 H), 1.86 - 1.99 (m, 3 H), 1.51 - 1.77 (m, 3 H), 0.83 - 0.91 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -140.86 (br d, J=6.1 Hz), -153.18 - -152.96 (m), -173.67 (s)。
112	624.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.32 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.37 - 7.48 (m, 1 H), 5.43 - 5.73 (m, 1 H), 4.90 - 5.21 (m, 3 H), 4.63 - 4.76 (m, 2 H), 3.84 - 4.13 (m, 5 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.44 - 3.57 (m, 1 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 2.55 - 2.91 (m, 3 H), 2.32 - 2.51 (m, 4 H), 1.90 - 2.28 (m, 4 H), 1.58 - 1.81 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.29 (s), -120.17 (s), -142.12 (s), -174.09 (s)。
113	651.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.21 - 9.36 (m, 1 H), 7.59 - 7.85 (m, 2 H), 5.50 - 5.72 (m, 1 H), 4.93 (br s, 3 H), 4.66 - 4.77 (m, 2 H), 3.67 - 4.47 (m, 6 H), 3.45 - 3.58 (m, 1 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 2.96 - 3.12 (m, 1 H), 2.55 - 2.89 (m, 2 H), 2.34 - 2.51 (m, 3 H), 2.01 - 2.30 (m, 4 H), 1.62 - 1.99 (m, 2 H), 1.06 - 1.20 (m, 1 H), 0.65 - 1.04 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.32 (s), -141.09 (d, J=179.5 Hz), -174.26 - -173.99 (m)。
114	631.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.21 - 9.35 (m, 1 H), 7.49 - 7.74 (m, 2 H), 5.51 - 5.73 (m, 1 H), 4.87 - 5.25 (m, 3 H), 4.65 - 4.78 (m, 2 H), 3.70 - 4.47 (m, 6 H), 3.45 - 3.59 (m, 1 H), 3.36 - 3.44 (m, 1 H), 2.66 (s, 5 H), 2.33 - 2.52 (m, 3 H), 2.02 - 2.30 (m, 4 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 1.61 - 1.77 (m, 1 H), 1.03 - 1.22 (m, 1 H), 0.74 - 0.96 (m, 1 H), 0.52 - 0.71 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.34 (s), -141.48 (s), -174.15 (s)。
115	640.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.33 (s, 1 H), 7.88 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.77 - 7.86 (m, 1 H), 5.46 - 5.74 (m, 1 H), 5.07 - 5.20 (m, 2 H), 4.91 - 4.97 (m, 1 H), 4.62 - 4.81 (m, 2 H), 4.13 - 4.26 (m, 1

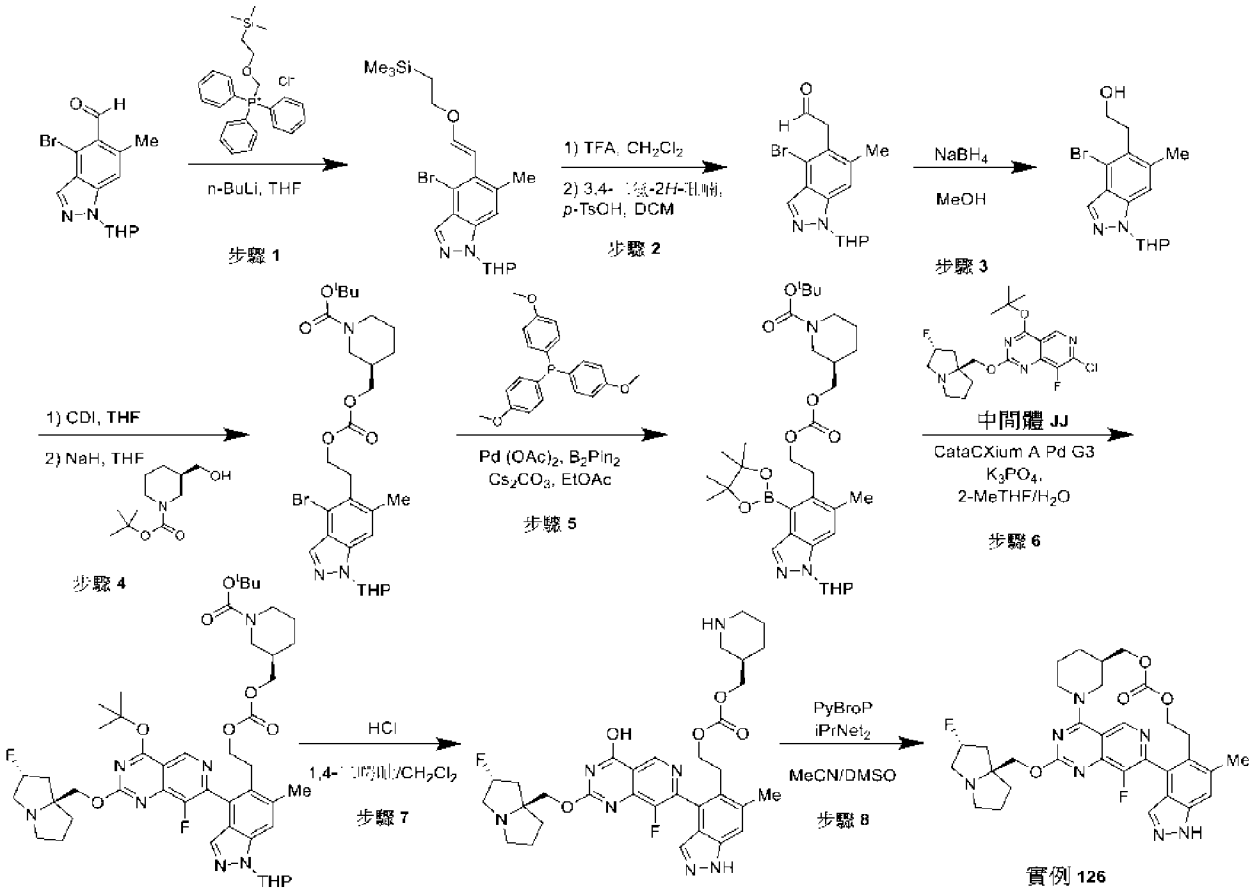
		H), 3.87 - 4.10 (m, 4 H), 3.62 - 3.77 (m, 1 H), 3.44 - 3.56 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.52 - 2.65 (m, 2 H), 2.31 - 2.48 (m, 3 H), 2.16 - 2.27 (m, 1 H), 1.97 - 2.15 (m, 2 H), 1.88 - 1.97 (m, 1 H), 1.54 - 1.76 (m, 3 H)。^{19}F NMR (377 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.36 (s), -142.04 (s), -174.14 (s)。
116	637.8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.17 - 9.23 (m, 1 H) 7.90 - 7.97 (m, 1 H) 7.79 - 7.84 (m, 1 H) 6.78 - 6.86 (m, 1 H) 5.51 - 5.73 (m, 1 H) 5.18 - 5.30 (m, 1 H) 4.92 - 5.11 (m, 2 H) 4.82 - 4.86 (m, 1 H) 4.65 - 4.78 (m, 3 H) 4.00 - 4.15 (m, 3 H) 3.84 - 3.99 (m, 3 H) 3.44 - 3.57 (m, 1 H) 2.68 - 2.85 (m, 1 H) 2.67 (s, 1 H) 2.33 - 2.50 (m, 3 H) 2.00 - 2.28 (m, 3 H) 1.92 - 1.99 (m, 1 H) 1.64 - 1.75 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.32 (s), -142.34 (s), -174.12 (s)。
117	562.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.10 - 13.37 (m, 1 H) 9.25 (s, 1 H) 7.74 - 7.81 (m, 1 H) 7.69 - 7.75 (m, 1 H) 5.19 - 5.36 (m, 1 H) 4.62 - 4.85 (m, 3 H) 4.13 - 4.26 (m, 2 H) 3.92 - 4.10 (m, 2 H) 3.31 - 3.40 (m, 2 H) 2.97 - 3.16 (m, 3 H) 2.77 - 2.85 (m, 1 H) 1.97 - 2.19 (m, 6 H) 1.73 - 1.88 (m, 4 H) 1.50 - 1.60 (m, 1 H) 0.89 - 0.99 (m, 1 H) 0.78 - 0.85 (m, 1 H) 0.53 - 0.61 (m, 1 H)。
118	562.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.30 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 5.19 - 5.39 (m, 1 H) 4.96 - 5.06 (m, 1 H) 4.82 (br s, 2 H) 4.04 - 4.27 (m, 2 H) 3.89 - 4.02 (m, 2 H) 3.57 - 3.72 (m, 1 H) 3.31 - 3.34 (m, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 1 H) 2.78 - 3.17 (m, 1 H) 1.74 - 2.22 (m, 9 H) 1.54 - 1.61 (m, 1 H) 0.90 - 1.02 (m, 2 H) 0.67 - 0.74 (m, 1 H)。
119	632.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.95 - 13.01 (m, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 1 H), 5.22 - 5.42 (m, 1 H), 4.93 - 5.10 (m, 1 H), 4.79 - 4.90 (m, 2 H), 4.05 - 4.23 (m, 2 H),

		3.91 - 4.01 (m, 2 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 3.29 - 3.36 (m, 1 H), 3.18 - 3.28 (m, 1 H), 2.98 - 3.16 (m, 1 H), 2.81 - 2.91 (m, 1 H), 1.73 - 2.25 (m, 11 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.20 - 1.30 (m, 1 H), 0.91 - 1.00 (m, 1 H), 0.77 - 0.88 (m, 1 H), 0.53 - 0.63 (m, 1 H)。
120	632.2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 5.20 - 5.36 (m, 1 H), 4.78 (br s, 3 H), 4.15 - 4.26 (m, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 3.31 - 3.39 (m, 1 H), 2.99 - 3.13 (m, 3 H), 2.79 - 2.86 (m, 1 H), 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 1.97 - 2.05 (m, 5 H), 1.71 - 1.89 (m, 4 H), 1.41 - 1.62 (m, 2 H), 1.24 (br s, 3 H), 0.88 - 0.95 (m, 1 H), 0.64 - 0.76 (m, 1 H), 0.38 - 0.49 (m, 1 H)。
121	630.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.32 (s, 1 H), 8.04 - 8.15 (m, 1 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 7.60 (s, 2 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H), 5.48 - 5.74 (m, 1 H), 5.28 - 5.37 (m, 1 H), 4.94 - 5.05 (m, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 4.09 - 4.20 (m, 1 H), 3.82 - 4.07 (m, 5 H), 3.48 (br dd, *J*=5.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.21 - 3.31 (m, 1 H), 2.29 - 2.84 (m, 8 H), 2.06 - 2.28 (m, 3 H), 1.79 - 1.95 (m, 2 H), 1.60 - 1.75 (m, 2 H), 1.57 (s, 3 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.48 - -77.36 (m), -140.05 - -139.98 (m), -174.15 - -174.11 (m)。
122	638.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 8.15 (d, *J*=0.6 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 6.80 (br d, *J*=11.7 Hz, 1 H), 5.60 (td, *J*=11.8, 3.4 Hz, 1 H), 5.21 - 5.43 (m, 1 H), 5.00 - 5.18 (m, 2 H), 4.38 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 4.23 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 3.86 - 3.97 (m, 2 H), 3.17 - 3.28 (m, 4 H), 3.03 (td, *J*=9.5, 5.7 Hz, 1 H), 2.30 - 2.43 (m, 1 H), 2.11 - 2.30 (m, 3 H), 1.98 - 2.10 (m, 4 H), 1.84 - 1.96 (m, 2 H), 1.63 (br d, *J*=9.0 Hz, 1 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -137.92 (s), -173.63 (s)。
123	618.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.25 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 6.79 (br d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 5.35 - 5.61 (m, 2 H), 5.04

		- 5.19 (m, 2 H), 4.51 - 4.61 (m, 1 H), 4.42 (br d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 4.00 - 4.04 (m, 1 H), 3.89 - 3.99 (m, 2 H), 3.10 - 3.29 (m, 4 H), 2.46 - 2.51 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.16 - 2.31 (m, 3 H), 2.05 - 2.11 (m, 8 H), 1.64 - 1.68 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm -138.34 (s), -173.66 (s)。
124	628.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm 9.37 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.76 - 7.79 (m, 1 H), 5.46 (br d, *J*=17.1 Hz, 1 H), 4.88 - 4.97 (m, 1 H), 4.73 (br d, *J*=3.6 Hz, 1 H), 4.60 - 4.69 (m, 1 H), 4.56 (dd, *J*=11.7, 4.8 Hz, 1 H), 4.18 - 4.32 (m, 1 H), 4.09 - 4.15 (m, 2 H), 3.96 - 4.06 (m, 2 H), 3.82 - 3.89 (m, 1 H), 3.73 - 3.82 (m, 2 H), 3.48 - 3.64 (m, 2 H), 3.42 (br d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 3.33 - 3.38 (m, 1 H), 3.18 - 3.25 (m, 1 H), 2.95 - 3.05 (m, 1 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 1.83 - 1.92 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm -76.93 (s), -141.31 (s)。
125	632.4	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 9.49 - 9.26 (m, 1H), 7.96 - 7.74 (m, 1H), 7.56 - 7.35 (m, 1H), 5.68 - 5.41 (m, 1H), 5.06 - 4.77 (m, 3H), 4.74 - 4.36 (m, 2H), 4.32 - 3.97 (m, 2H), 3.89 - 3.54 (m, 2H), 3.30 (s, 5H), 3.25 - 2.87 (m, 3H), 2.23 - 1.98 (m, 4H), 1.93 - 1.72 (m, 4H), 1.70 - 1.40 (m, 3H), 1.32 - 1.07 (m, 1H), 0.71 - 0.55 (m, 1H)。
216	641.2	^{1}H NMR (甲醇- *d*$_4$, 400 MHz) δ 9.34 (s, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H), 7.86 (d, 1H, *J*=1.7 Hz), 5.2-5.5 (m, 2H), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.6-4.8 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 2H), 4.1-4.3 (m, 1H), 4.07 (dt, 2H, *J*=5.2, 13.1 Hz), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.55 (ddd, 1H, *J*=5.1, 11.4, 13.8 Hz), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.3-3.3 (m, 1H), 3.08 (br d, 1H, *J*=5.6 Hz), 2.8-3.0 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 2H)。^{19}F NMR (甲醇- *d*$_4$, 376 MHz) δ -141.31 (s), -173.75 (s)。藉

		由 X 射線晶體學分析證實了**實例 216** 的立體化學。
371	636.3	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.12 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.27-5.44 (m, 2H), 4.88 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.79 (d, J = 1.6Hz, 1H), 4.41-4.52 (m, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.10-4.22 (m, 3H), 3.82-3.91 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.29-3.42 (m, 2H), 3.06-3.23 (m, 2H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.24-2.43 (m, 4H), 1.99-2.15 (m, 4H), 1.75-1.89 (m, 2H)。^{19}F NMR (氯仿-*d*, 376 MHz) δ ppm -138.44 (s), -172.39 (s)。

【1313】 (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-13,15-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例126）。



【1314】 步驟1. (*E*)-4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-(2-(2-(三甲基矽

基)乙氧基)乙烯基)-1*H*-吲唑。將(三甲基矽基)乙氧基甲基三苯基氯化鏻（2.65 g，6.19 mmol，安貝德公司）在四氫呋喃（20 mL）中的懸浮液冷卻至0°C，添加*正丁基*鋰（2.5 M在己烷中，2.6 mL，6.4 mmol）並將反應0°C攪拌40 min。然後滴加4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-甲醛（1.00 g，3.09 mmol，**中間體RRRR**）在四氫呋喃（10 mL）中的溶液，並將反應在0°C攪拌15 min，然後加溫至室溫並再攪拌2.5 h。將反應藉由添加飽和水性氯化銨淬滅。將水層用CH_2Cl_2萃取，並將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-15% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈透明油狀物的(*E*)-4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-(2-(2-(三甲基矽基)乙氧基)乙烯基)-1*H*-吲唑（1.30 g，3.00 mmol，96%產率）。m/z (ESI): 436.9/439.0 $(M+H)^+$。

【1315】步驟2. 2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙醛。向(*E*)-4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5-(2-(2-(三甲基矽基)乙氧基)乙烯基)-1*H*-吲唑（1.20 g，2.70 mmol）在二氯甲烷（12 mL）中的攪拌溶液中添加三氟乙酸（1.7 mL）並將反應在室溫攪拌1 h。將反應在減壓下濃縮並將殘餘物在EtOAc與飽和水性碳酸氫鈉之間分配。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。然後將粗油狀物溶解於二氯甲烷（12 mL）中並添加對甲苯磺酸一水合物（26 mg，0.13 mmol）和3,4-二氫-2*H*-哌喃（0.75 mL，8.1 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌16 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-30% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈透明油狀物的2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙醛（0.45 g，1.30 mmol，50%產率）。*m/z* (ESI): 337.1/339.1 $(M+H)^+$。

【1316】步驟3. 2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇。將2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙醛（0.45 g，1.30 mmol）在甲醇（13 mL）中的溶液冷卻至0°C，然後添加硼氫化鈉（63 mg，1.7

mmol）。將反應混合物在室溫攪拌30 min，然後藉由添加飽和水性氯化銨淬滅。將水層用EtOAc萃取，並將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（0.35 g，1.00 mmol，78%產率）。*m/z* (ESI): 339.0/341.0 $(M+H)^+$。

【1317】 **步驟4. (3*R*)-3-((((2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇（0.18 g，0.52 mmol）在四氫呋喃（1 mL）中的攪拌溶液中添加1,1'-羰基二咪唑（0.13 g，0.77 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌。在單獨的小瓶中，將(*R*)-1-Boc-3-(羥基甲基)哌啶（0.22 g，1.03 mmol）在四氫呋喃（1.5 mL）中的溶液冷卻至0°C並添加氫化鈉（60%分散在礦物油中）（62 mg，1.5 mmol）。將所得混合物在0°C攪拌30 min。將2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙烷-1-醇在THF中的溶液添加至含有(*R*)-1-Boc-3-(羥基甲基)哌啶的溶液中並將混合物在0°C攪拌30 min。將反應混合物藉由緩慢添加飽和水性氯化銨淬滅並加溫至室溫。將水層用CH_2Cl_2萃取，並將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用0-40% EtOAc/庚烷梯度洗脫），然後藉由反相層析法（使用的梯度為水（0.1%甲酸）中的10%-100% MeCN（0.1%甲酸））依次純化，以得到呈淡黃色油狀物的(3*R*)-3-((((2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.30 g，0.50 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 479.95/481.0 $(M+H-t\text{Bu})^+$。

【1318】 **步驟5. (3*R*)-3-((((2-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向小瓶中裝入(3*R*)-3-((((2-(4-溴-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-

1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.26 g，0.45 mmol）、三(4-甲氧基苯基)膦（16 mg，0.045 mmol）、乙酸鈀（5.1 mg，0.023 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（0.14 g，0.55 mmol，安貝德公司）、碳酸銫（0.22 g，0.68 mmol）和乙酸乙酯（1 mL）。將反應混合物用氮氣鼓泡並加熱至80°C持續1 h。冷卻至室溫後，將混合物通過矽藻土過濾並將濾液在減壓下濃縮。將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-40% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈透明油狀物的(3*R*)-3-((((2-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.23 g，0.37 mmol，81%產率）。*m/z* (ESI): 628.2 $(M+H)^+$。

【1319】 **步驟6. (3*R*)-3-((((2-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向20 mL小瓶中裝入4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.15 g，0.36 mmol，**中間體JJ**）、cataCXium A Pd G3（40 mg，0.054 mmol）、磷酸鉀（0.23 g，1.09 mmol）和(3*R*)-3-((((2-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.27 g，0.44 mmol）。將小瓶用氮氣吹掃，然後將反應物懸浮於脫氣的2-甲基四氫呋喃（3.5 mL）和水（0.35 mL）中。將反應混合物加熱至80°C持續2.5 h。冷卻至室溫後，將反應在減壓下濃縮並將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% 3：1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色固體的(3*R*)-3-((((2-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)哌啶-

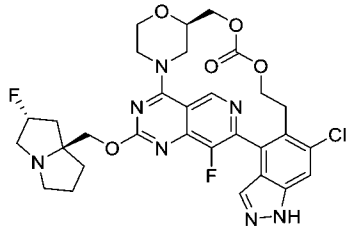
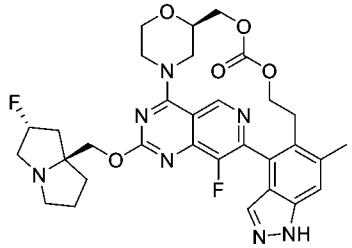
1-甲酸三級丁基酯（0.21 g，0.24 mmol，67%產率）。*m/z* (ESI): 878.2 (M+H)$^+$。

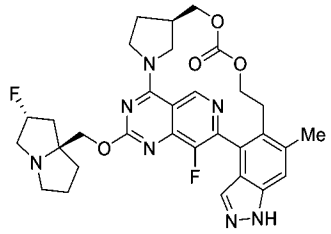
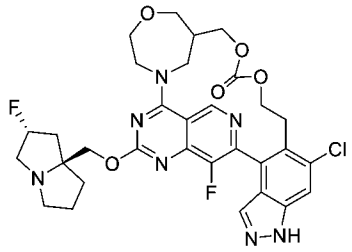
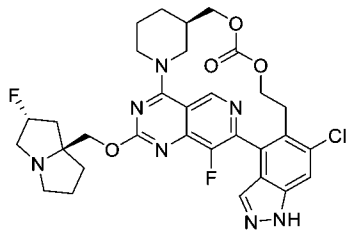
【1320】 步驟7.(((*R*)-哌啶-3-基)甲基)碳酸2-(4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1*H*-吲唑-5-基)乙基酯 向小瓶中裝入(3*R*)-3-((((2-(4-(4-(三級丁氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.21 g，0.24 mmol）和二氯甲烷（5 mL）。添加氯化氫（1,4-二噁烷中的4 N溶液，1.5 mL，6.0 mmol），然後將反應在室溫劇烈攪拌3.5 h。將反應在減壓下濃縮，並將粗產物溶解於MeOH中並通過PL-HCO_3管洗脫（用MeOH吹掃），以提供呈橙色玻璃物的(((*R*)-哌啶-3-基)甲基)碳酸2-(4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1*H*-吲唑-5-基)乙基酯（0.16 g，0.25 mmol，100%產率，80%純度）。*m/z* (ESI): 637.9 (M+H)$^+$。

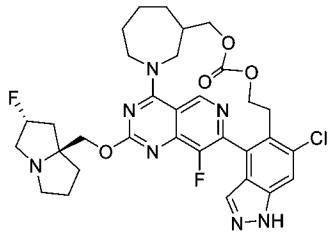
【1321】 步驟8. (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-13,15-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。 向裝備齊全的小瓶中裝入在乙腈（23 mL）中的三吡咯啶基溴化鏻六氟磷酸鹽（72 mg，0.15 mmol）、DIPEA（0.11 mL，0.64 mmol）。在 30 min 內藉由注射泵添加(((*R*)-哌啶-3-基)甲基)碳酸 2-(4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1*H*-吲唑-5-基)乙基酯（82 mg，0.13 mmol）在二甲基亞碸（2.5 mL）中的溶液，然後將反應在室溫攪拌 48 h。將反應混合物在減壓下濃縮，然後將粗材料藉由反相 HPLC（使用的梯度為 15 min 內水（0.1% TFA）中的 10%-100% MeCN（0.1% TFA））純化，以提供呈白色固體的(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-13,15-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六

環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（21 mg，0.025 mmol，20%產率）。*m/z* (ESI): 620.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.33 (s, 1 H), 7.80 - 7.86 (m, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 5.47 - 5.72 (m, 1 H), 4.98 - 5.10 (m, 2 H), 4.63 - 4.76 (m, 2 H), 4.51 - 4.60 (m, 1 H), 3.85 - 4.09 (m, 4 H), 3.66 - 3.81 (m, 2 H), 3.45 - 3.56 (m, 1 H), 3.36 - 3.41 (m, 1 H), 3.26 - 3.30 (m, 1 H), 3.05 - 3.24 (m, 2 H), 2.57 - 2.87 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.32 - 2.49 (m, 3 H), 1.97 - 2.27 (m, 3 H), 1.76 - 1.95 (m, 1 H), 1.63 - 1.76 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.38 (s), -142.63 (s), -174.11 (s)。

[表39]：另外的實例217至222。以與實例126類似的方式製備。

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
217	 (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-13,15,18-三氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體ZZZ，步驟2。步驟4-2.** (*R*)-2-羥基甲基吡咯啉-4-甲酸三級丁基酯（CAS編號：135065-71-3）	
218	 (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-13,15,18-三	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟4-2.**(*R*)-2-羥基甲基吡咯啉-4-甲酸三級丁基酯（CAS編號：135065-71-3）	

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
	氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮			
219	 (17*R*)-29-氟-23-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-13,15-二氧雜-5,6,20,22,24,28-六氮雜六環[23.3.1.1~17,20~.0~2,10~.0~3,7~.0~21,26~]三十-1(29),2,4,7,9,21,23,25,27-九烯-14-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟4-2**：(*R*)-3-羥基甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS：138108-72-2，組合塊公司）	
220	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-22,24,28-三氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-23-酮	NA	**步驟1. 中間體ZZZ，步驟2 步驟4-2.** 6-(羥基甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（CAS：1063734-19-9）	
221	 (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯	三(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體ZZZ，步驟2**	

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
	并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-13,15-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮			
222	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-22,24-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-23-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1. 中間體ZZZ，步驟2。步驟4.** 3-(羥基甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS：876147-43-2）	

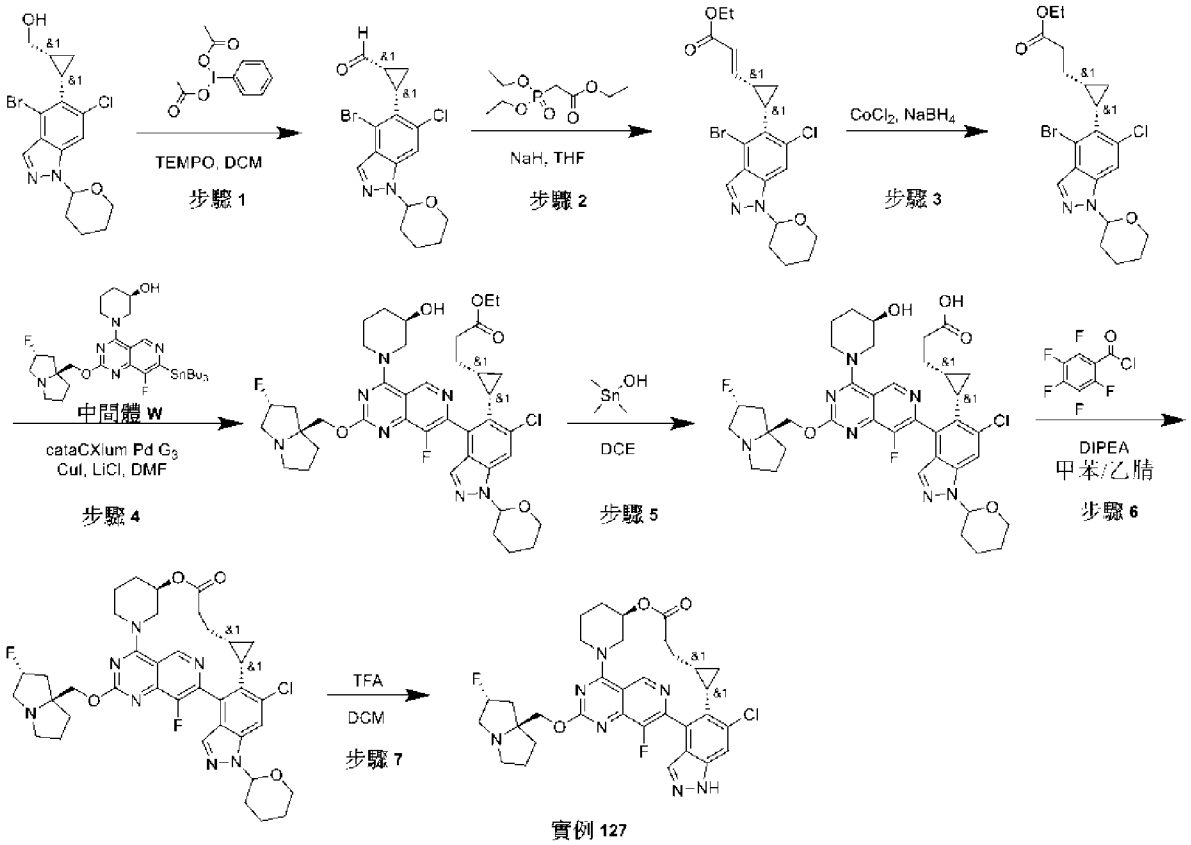
[表40].實例217至222的分析數據。

化合物編號	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR
217	642.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.33 (s, 1 H), 7.82 - 8.01 (m, 2 H), 5.50 - 5.74 (m, 1 H), 5.00 (br d, *J*=12.3 Hz, 1 H), 4.83 (br s, 1 H), 4.66 - 4.76 (m, 2 H), 4.49 (br d, *J*=11.5 Hz, 1 H), 4.26 (dd, *J*=14.5, 3.4 Hz, 1 H), 3.90 - 4.08 (m, 5 H), 3.79 - 3.89 (m, 2 H), 3.70 - 3.79 (m, 2 H), 3.59 - 3.69 (m, 1 H), 3.47 - 3.56 (m, 1 H), 3.37 - 3.44 (m, 1 H), 3.05 - 3.19 (m, 1 H), 2.55 - 2.90 (m, 2 H), 2.32 - 2.50 (m, 3 H), 2.16 - 2.28 (m, 1 H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ ppm -77.35, -142.08, -174.11。

化合物編號	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR
218	622.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.31 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 5.52 - 5.71 (m, 1 H), 5.00 (br d, *J*=13.0 Hz, 1 H), 4.83 (br d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 4.65 - 4.72 (m, 1 H), 4.38 - 4.51 (m, 1 H), 4.26 (dd, *J*=14.6, 3.8 Hz, 1 H), 4.04 - 4.20 (m, 1 H), 3.89 - 4.03 (m, 5 H), 3.72 - 3.89 (m, 4 H), 3.62 (td, *J*=12.5, 3.7 Hz, 1 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 3.04 - 3.24 (m, 2 H), 2.56 - 2.91 (m, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.31 - 2.49 (m, 3 H), 2.14 - 2.29 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.20, -142.10, -174.10。
219	606.0	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.13 (s, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 1H), 5.5-5.7 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.6-2.9 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.3-2.5 (m, 4H), 2.1-2.3 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.32 (s), -142.18 (s), -174.15 (s)。
220	656.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.37 (s, 1 H), 7.82 - 7.90 (m, 2 H), 5.17 - 5.42 (m, 2 H), 4.53 - 4.66 (m, 2 H), 4.39 - 4.50 (m, 1 H), 4.23 - 4.37 (m, 2 H), 3.93 - 4.02 (m, 1 H), 3.66 - 3.89 (m, 6 H), 3.35 - 3.52 (m, 1 H), 3.17 - 3.30 (m, 4 H), 2.98 - 3.16 (m, 2 H), 2.19 - 2.41 (m, 2 H), 2.09 - 2.19 (m, 2 H), 1.96 - 2.07 (m, 2 H), 1.79 - 1.96 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -142.64 (d, *J*=4.3 Hz), -173.65 (d, *J*=48.5 Hz)。

化合物編號	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR
221	639.8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 7.91 - 7.97 (m, 1 H), 7.85 - 7.91 (m, 1 H), 5.53 - 5.74 (m, 1 H), 5.00 - 5.13 (m, 2 H), 4.63 - 4.77 (m, 2 H), 4.51 - 4.61 (m, 1 H), 3.79 - 4.14 (m, 6 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H), 3.48 - 3.56 (m, 1 H), 3.39 - 3.46 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H), 2.57 - 2.90 (m, 2 H), 2.33 - 2.53 (m, 3 H), 2.03 - 2.26 (m, 3 H), 1.78 - 1.92 (m, 1 H), 1.64 - 1.78 (m, 2 H), 1.30 - 1.35 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -75.71 - -73.56 (m), -77.38 (s), -142.54 (s), -174.11 (s)。
222	654.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 9.34 - 9.47 (m, 1 H), 7.89 (s, 2 H), 5.49 - 5.74 (m, 1 H), 4.93 - 5.07 (m, 1 H), 4.51 - 4.81 (m, 4 H), 3.81 - 4.19 (m, 6 H), 3.37 - 3.63 (m, 4 H), 2.55 - 2.99 (m, 3 H), 2.34 - 2.53 (m, 3 H), 2.12 - 2.24 (m, 2 H), 1.85 - 2.07 (m, 2 H), 1.56 - 1.83 (m, 2 H), 1.09 - 1.47 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -77.36 (s), -143.58 - -143.27 (m), -174.12 (br d, *J*=14.7 Hz)。

【1322】(11*R*,13*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮、(11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮（實例127）。



【1323】**步驟1. *rac*-(1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙烷-1-甲醛。**向*rac*-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)甲醇（0.22 g，0.58 mmol，**實例46**中的**步驟2**）和(二乙醯氧基碘)苯（0.22 g，0.69 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的攪拌溶液中添加tempo（藉由昇華純化，9.0 mg，0.058 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌2 h。將混合物藉由矽膠柱層析法（用0-40% EtOAc/庚烷洗脫）純化，以得到呈白色固體的*rac*-(1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙烷-1-甲醛（0.19 g，0.49 mmol，84%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 404.8 $(M+Na)^+$。

【1324】**步驟2. *rac*-(*E*)-3-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)丙烯酸乙基酯。**在0°C，向膦醯基乙酸三乙酯（0.12 mL，0.59 mmol）在四氫呋喃（2 mL）中的攪拌溶液中緩慢添加氫化鈉（60%在礦物油中，23 mg，0.59 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌0.5 h，添加在四氫呋喃（2 mL）中的*rac*-(1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙烷-

1-甲醛（0.19 g，0.49 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌0.5 h，然後用水淬滅並用EtOAc萃取。將有機層乾燥（Na_2SO_4）並濃縮，並將殘餘物藉由柱層析法（用0-30% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以得到呈無色黏稠油狀物的*rac*-(*E*)-3-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)丙烯酸乙基酯（0.21 g，0.45 mmol，93%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 474.8 $(M+Na)^+$。

【1325】 **步驟3. *rac*-3-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)丙酸乙基酯。**將*rac*-(*E*)-3-((1*R*,2*R*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)丙烯酸乙基酯（198 mg，0.47 mmol）和氯化鈷(II)（11 mg，0.087 mmol）在甲醇（4 mL）中的混合物在室溫攪拌0.5 h。向該混合物中緩慢添加在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中的硼氫化鈉（66 mg，1.7 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌0.5 h。將反應混合物傾倒入冰水中並用DCM萃取。將有機層乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將殘餘物藉由柱層析法（用0-20% EtOAc/庚烷梯度洗脫）純化，以得到呈白色固體的*rac*-3-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)丙酸乙基酯（0.14 g，0.30 mmol，69%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 477.1 $(M+Na)^+$。

【1326】 **步驟4. *rac*-3-((1*R*,2*S*)-2-(6-氯-4-((*S*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)丙酸乙基酯。**在小瓶中，將(*R*)-1-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇（0.32 g，0.45 mmol，**中間體W**）、*rac*-3-((1*R*,2*S*)-2-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)丙酸乙基酯（0.14 g，0.30 mmol）、cataCXium A Pd G3（44 mg，0.061 mmol）、碘化亞銅(I)（29 mg，0.15 mmol）和氯化鋰（26 mg，0.61 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（3 mL）中的懸浮液用氮氣吹掃並在100°C加熱2 h。將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。

將有機層乾燥（Na_2SO_4）、濃縮。將殘餘物藉由柱層析法（用0-80% 3：1（EtOAc/EtOH，含2% Et_3N）/庚烷梯度洗脫）純化，以得到呈黃色黏稠固體的*rac*-3-((1*R*,2*S*)-2-(6-氯-4-((*S*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)丙酸乙基酯（0.15 g，0.19 mmol，61%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 780.3 $(M+H)^+$。

【1327】步驟5.*rac*-3-((1*R*,2*S*)-2-(6-氯-4-((*S*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)丙酸。向*rac*-3-((1*R*,2*S*)-2-(6-氯-4-((*S*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)丙酸乙基酯（0.15 g，0.19 mmol）在1,2-二氯乙烷（2 mL）中的溶液中添加三甲基氫氧化錫（0.34 g，1.87 mmol）。將所得混合物在70°C攪拌過夜。將沈澱物濾出並用DCM洗滌。將濾液濃縮並藉由反相C18柱（用CH_3CN（0.1%甲酸）/水（0.1%甲酸）洗脫）純化，以得到呈白色固體的*rac*-3-((1*R*,2*S*)-2-(6-氯-4-((*S*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)丙酸（66 mg，0.088 mmol，47%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 752.4 $(M+H)^+$。

【1328】步驟6.*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(11*R*,13*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮和*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環

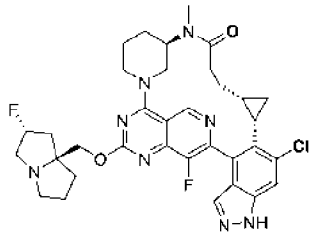
[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮。將*rac*-3-((1*R*,2*S*)-2-(6-氯-4-((*S*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)環丙基)丙酸（66 mg，0.088 mmol）和胡寧氏鹼（38 μL、0.22 mmol）在乙腈（4 mL）和甲苯（40 mL）中的混合物加熱至90°C並攪拌30 min。向該混合物中緩慢添加2,3,4,5,6-五氟苯甲醯氯（15 μL，0.11 mmol）。將所得混合物在90°C攪拌4 h。將反應濃縮並藉由反相HPLC純化，以得到呈白色固體的*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(11*R*,13*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮和*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮（28 mg，0.038 mmol，44%產率）。*m/z* (ESI, +ve離子): 734.0 $(M+H)^+$。

【1329】步驟7. (11*R*,13*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮、(11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮。向*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(11*R*,13*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-氧

雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮和*N*-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-(11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮（28 mg，0.038 mmol）在二氯甲烷（1 mL）中的攪拌溶液中添加三氟乙酸（71 μL，0.95 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌2 h。將反應混合物濃縮並藉由反相HPLC純化，以得到呈白色固體的(11*R*,13*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮、(11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.25 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 5.53 - 5.75 (m, 1 H), 5.22 (br d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 5.11 (br s, 1 H), 4.85 - 4.97 (m, 1 H), 4.73 - 4.78 (m, 1 H), 4.66 - 4.72 (m, 1 H), 3.88 - 4.12 (m, 4 H), 3.35 - 3.55 (m, 1 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 2.57 - 2.91 (m, 2 H), 2.33 - 2.50 (m, 3 H), 2.21 (br dd, *J*=5.9, 3.3 Hz, 1 H), 1.95 - 2.16 (m, 4 H), 1.87 (br d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 1.70 - 1.80 (m, 1 H), 1.47 - 1.56 (m, 2 H), 0.68 - 0.77 (m, 1 H), 0.27 - 0.42 (m, 2 H), -0.45 - -0.36 (m, 1 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 649.9 $(M+H)^+$。

【1330】(11*S*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-17-甲基-5,6,17,22,24,26,30-七氮雜七環

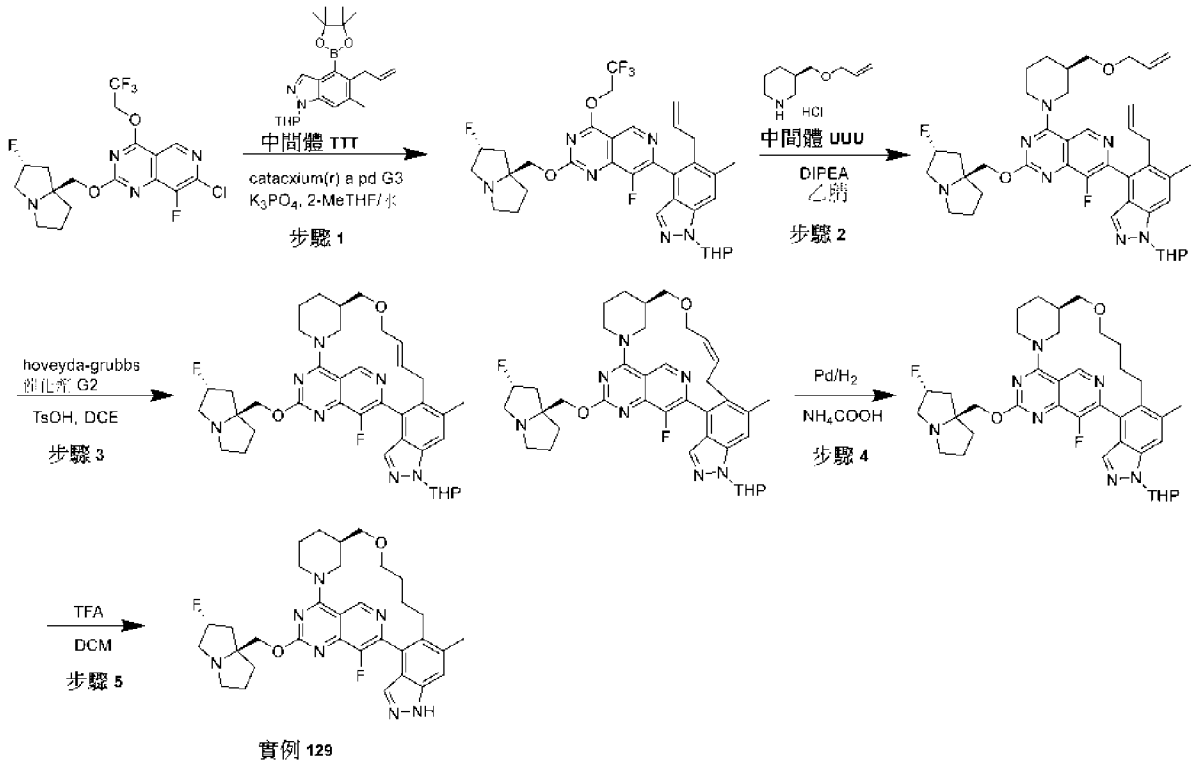
[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~] 三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯-16-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例128）



實例 128

【1331】以與上述類似的方式，在**步驟4**中使用**中間體SSS**合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.24 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 5.49 - 5.75 (m, 1 H), 4.94 (br d, *J*=13.0 Hz, 1 H), 4.70 - 4.76 (m, 2 H), 4.62 (br d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 3.89 - 4.10 (m, 4 H), 3.43 - 3.57 (m, 1 H), 3.23 - 3.29 (m, 1 H), 3.11 - 3.21 (m, 1 H), 2.74 - 2.79 (m, 3 H), 2.58 - 2.71 (m, 2 H), 2.36 - 2.52 (m, 3 H), 2.10 - 2.28 (m, 4 H), 1.85 - 2.01 (m, 4 H), 1.44 - 1.52 (m, 1 H), 0.62 - 0.72 (m, 1 H), 0.36 - 0.43 (m, 1 H), -0.01 - 0.13 (m, 1 H), -0.55 - -0.45 (m, 1 H). *m/z* (ESI, +ve離子): 662.8 $(M+H)^+$。

【1332】**(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例129）**。



【1333】 步驟1. 7-(5-烯丙基-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。在氮氣下，向小瓶中裝入7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.05 g，2.39 mmol，**中間體AA，步驟2**）、5-烯丙基-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（1.00 g，2.63 mmol，**中間體TTT**）、三磷酸鉀（1.52 g，7.18 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.17 g，0.24 mmol）、2-甲基四氫呋喃（11 mL）和水（1.1 mL）。將反應混合物加熱至80°C持續2 h。冷卻至室溫後，將反應濃縮並將粗材料藉由矽膠柱的柱層析法（用庚烷中的0-80% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含1% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈棕褐色油狀物的7-(5-烯丙基-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.38 g，2.1 mmol，88%產率）。*m/z* (ESI): 659.0 $(M+H)^+$。

【1334】 步驟2. 7-(5-烯丙基-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-

4-((*R*)-3-((烯丙基氧基)甲基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。向20-mL圓底燒瓶中裝入在乙腈（3 mL）中的7-(5-烯丙基-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.49 g，0.74 mmol）、(*R*)-3-((烯丙基氧基)甲基)哌啶鹽酸鹽（0.36 g，1.86 mmol，**中間體UUU**）和DIPEA（0.65 mL，3.7 mmol）。將反應混合物在60°C攪拌3 h。冷卻至室溫後，將反應混合物完全濃縮並將粗材料注入C18柱（50 g）（用15 min內5%-100%（0.1%甲酸MeCN）/（0.1%甲酸水）梯度洗脫）中。將所需級分用飽和水性碳酸氫鈉鹼化並用EtOAc萃取。將合併的有機相在減壓下濃縮，以提供呈灰白色固體的7-(5-烯丙基-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-4-((*R*)-3-((烯丙基氧基)甲基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.40 g，0.56 mmol，75%產率）。*m/z* (ESI): 714.0 $(M+H)^+$。

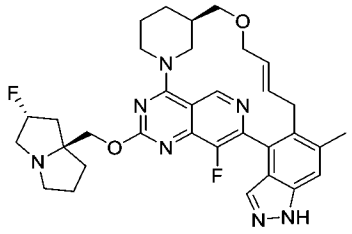
【1335】**步驟3. (12*E*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-(*N*-四氫-2*H*-哌喃-2-基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,12,22,24,26,28-十烯**和**(12*Z*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-(*N*-四氫-2*H*-哌喃-2-基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,12,22,24,26,28-十烯。**向500-mL圓底燒瓶中添加在1,2-二氯乙烷（227 mL）中的7-(5-烯丙基-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-4-((*R*)-3-((烯丙基氧基)甲基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.34 g，0.48 mmol）和TsOH（0.11 g，0.57 mmol）。將反應混合物用N_2吹掃，然後添加Hoveyda-Grubbs第二代催化劑（0.12 g，0.19

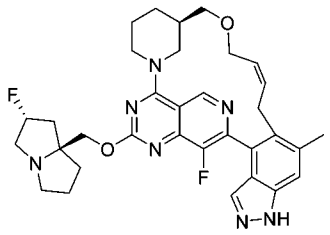
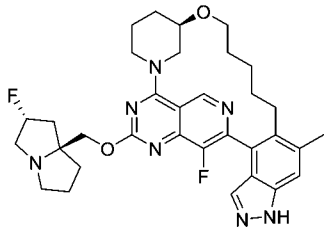
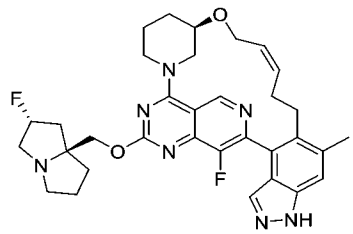
mmol）。將反應混合物在氮氣下在80°C攪拌6 h。冷卻至室溫後，將混合物完全濃縮並將粗材料藉由矽膠柱層析法（用DCM中的0-20% 2M NH_3·MeOH梯度洗脫）純化，以提供呈白色固體的(12*E*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-(*N*-四氫-2*H*-哌喃-2-基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,12,22,24,26,28-十烯和(12*Z*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-(*N*-四氫-2*H*-哌喃-2-基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,12,22,24,26,28-十烯的混合物（68 mg，0.099 mmol，21%產率）。*m/z* (ESI): 686.0 $(M+H)^+$。

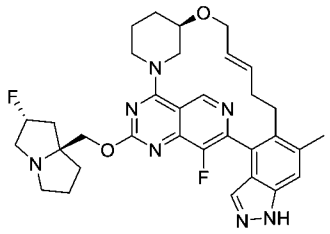
【1336】 步驟4.(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-(*N*-四氫-2*H*-哌喃-2-基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,12,22,24,26,28-九烯。 向8-mL小瓶中添加在EtOH（0.3 mL）中的(12*E*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-(*N*-四氫-2*H*-哌喃-2-基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,12,22,24,26,28-十烯和(12*Z*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-(*N*-四氫-2*H*-哌喃-2-基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,12,22,24,26,28-十烯（20 mg，0.029 mmol）、甲酸銨（18 mg，0.29 mmol）、活性碳上的鈀（3.1 mg，2.9 μmol）。將反應在50°C攪拌16 h。冷卻至室溫後，將催化劑通過矽藻土墊過濾，並將濾液濃縮、用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機萃取物用飽和NaCl洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並真空濃縮，以給出粗材料。*m/z* (ESI): 688.0 $(M+H)^+$。

【1337】 **步驟5. (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。**將溶解於 1 mL DCE 中的來自上一步驟的材料用 0.5 mL TFA 處理。將反應混合物在室溫攪拌 1 h、濃縮，並將產物藉由反相製備型 HPLC 純化，以給出呈白色固體的(17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。*m/z* (ESI): 604.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ ppm 9.26 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 5.49 - 5.80 (m, 1 H), 4.94 - 5.14 (m, 2 H), 4.60 - 4.80 (m, 2 H), 3.86 - 4.17 (m, 4 H), 3.42 - 3.61 (m, 1 H), 3.22 - 3.31 (m, 1 H), 2.97 - 3.14 (m, 2 H), 2.55 (s, 12 H), 2.14 - 2.26 (m, 1 H), 1.73 - 2.10 (m, 3 H), 1.63 - 1.73 (m, 2 H), 1.12 - 1.55 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4): δ ppm -77.24 (s), -143.34 (s), -174.06 (s)。藉由 X 射線晶體學分析證實了**實例 129** 的立體化學。

[表41]：另外的實例130至134。以與實例129類似的方式製備。

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
130	 (12*E*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)		**步驟4**未進行。

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
	1(30),2,4,7,9,12,22,24,26,28-十烯			
131	 (12*Z*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,12,22,24,26,28-十烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)		**步驟4**未進行。
132	 (17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體VVV**	**步驟1和2**未進行。
133	 (13*Z*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體VVV**	**步驟1、2和4**未進行。

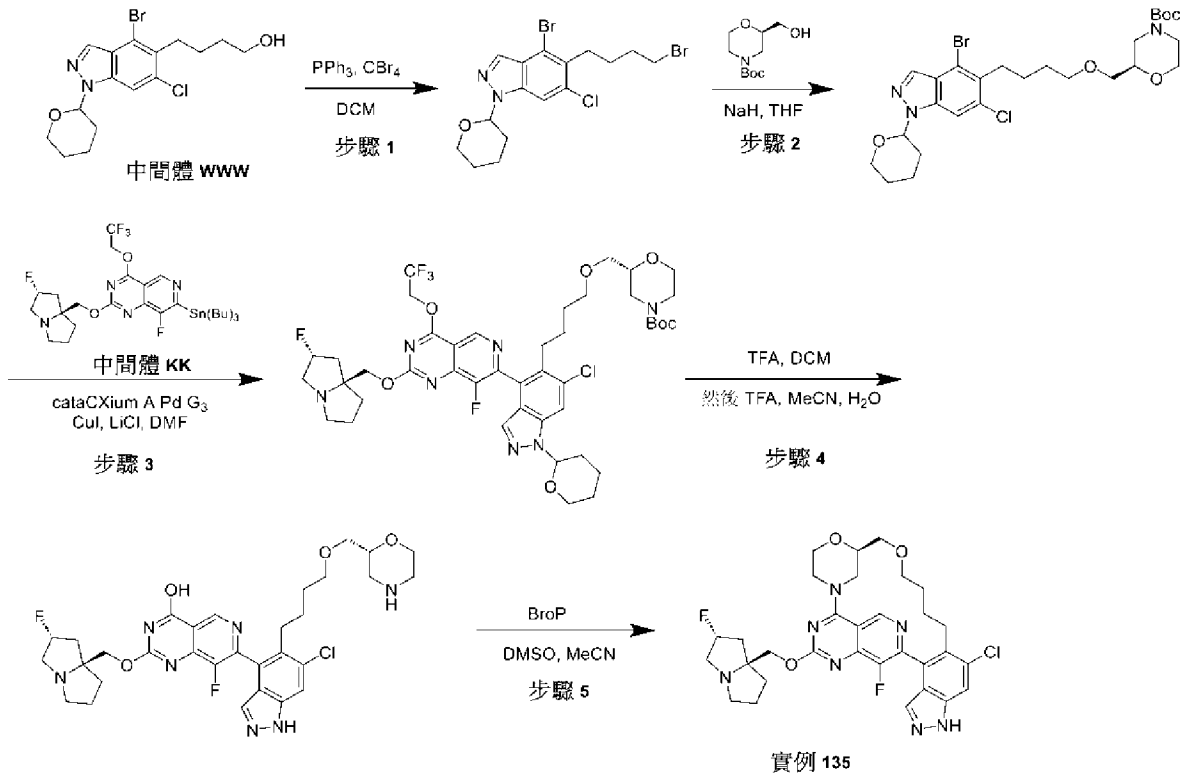
實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
	[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,13,22,24,26,28-十烯			
134	 (13*E*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,13,22,24,26,28-十烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體VVV**	**步驟1、2和4**未進行。

[表 42].實例 130 至 134 的分析數據。

化合物編號	**MS** *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	**^{1}H NMR**
130	602.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.22 (s, 1 H), 7.58 - 7.62 (m, 2 H), 5.52 - 5.78 (m, 1 H), 5.23 - 5.36 (m, 1 H), 4.99 - 5.19 (m, 3 H), 4.59 - 4.77 (m, 2 H), 3.83 - 4.14 (m, 4 H), 3.68 - 3.79 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 2 H), 3.41 - 3.54 (m, 1 H), 3.12 - 3.31 (m, 3 H), 2.89 - 3.06 (m, 2 H), 2.54 (s, 6 H), 2.30 - 2.47 (m, 3 H), 2.16 - 2.27 (m, 1 H), 1.82 - 2.13 (m, 3 H), 1.57 - 1.74 (m, 2 H)。
131	602.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.28 (s, 1 H), 7.53 - 7.83 (m, 2 H), 5.50 - 5.76 (m, 1 H), 5.02 - 5.40 (m, 4 H), 4.56 - 4.78 (m, 2 H), 3.78 - 4.25 (m, 4 H), 3.36 - 3.64 (m, 4 H), 3.13 - 3.31(m, 2 H), 2.91 -- 3.10 (m, 1 H), 2.50 - 2.87 (m, 6 H), 2.32 - 2.50 (m, 3 H), 2.12 - 2.27 (m, 1 H), 1.97 - 2.10 (m, 2 H), 1.76 - 1.93 (m, 1 H), 1.57 - 1.72 (m, 2 H)。

132	604.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.33 (s, 1 H), 7.78 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.52 - 5.74 (m, 1 H), 4.98 - 5.09 (m, 2 H), 4.73 - 4.78 (m, 1 H), 4.66 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H), 3.85 - 4.12 (m, 4 H), 3.35 - 3.54 (m, 3 H), 3.23 - 3.31 (m, 1 H), 2.96 - 3.03 (m, 1 H), 2.83 - 2.91 (m, 1 H), 2.56 - 2.81 (m, 6 H), 2.34 - 2.47 (m, 3 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 2.04 - 2.14 (m, 1 H), 1.83 - 1.96 (m, 2 H), 1.58 - 1.64 (m, 1 H), 1.39 - 1.49 (m, 1 H), 1.04 - 1.22 (m, 3 H), 0.89 - 0.99 (m, 1 H), 0.40 - 0.50 (m, 1 H)。
133	602.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.29 - 9.38 (m, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 5.53 - 5.72 (m, 1 H), 4.95 - 5.19 (m, 4 H), 4.58 - 4.74 (m, 2 H), 3.90 - 4.12 (m, 4 H), 3.63 (dd, *J*=12.0, 8.0 Hz, 1 H), 3.45 - 3.57 (m, 2 H), 3.14 - 3.31 (m, 1 H), 3.04 (dt, *J*=14.2, 6.0 Hz, 1 H), 2.50 - 2.70 (m, 6 H), 2.33 - 2.47 (m, 4 H), 2.16 - 2.25 (m, 1 H), 1.85 - 2.14 (m, 5 H), 1.59 - 1.78 (m, 1 H)。
134	602.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.33 - 9.39 (m, 1 H), 7.84 - 7.87 (m, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H), 5.51 - 5.73 (m, 1 H), 5.22 - 5.30 (m, 1 H), 4.95 - 5.20 (m, 3 H), 4.70 - 4.76 (m, 1 H), 4.62 - 4.70 (m, 1 H), 3.85 - 4.10 (m, 4 H), 3.46 - 3.64 (m, 3 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 3.15 - 3.31 (m, 1 H), 2.90 - 3.07 (m, 1 H), 2.54 - 2.85 (m, 5 H), 2.32 - 2.49 (m, 4 H), 2.14 - 2.26 (m, 1 H), 1.99 - 2.11 (m, 1 H), 1.81 - 1.97 (m, 3 H), 1.63 (br d, *J*=12.3 Hz, 1 H), 1.39 - 1.55 (m, 1 H)。

【1338】 (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯三氟乙酸鹽（實例135）。



【1339】步驟 1. 4-溴-5-(4-溴丁基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑。向三苯基膦（2.44 g，9.29 mmol）在二氯甲烷（40 mL）中的溶液中添加四溴化碳（3.59 g，10.8 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 10 min，然後添加 4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（3 g，7.74 mmol，**中間體 WWW**）。將反應混合物攪拌 1.5 h。將溶液過濾並將濾液濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠快速柱層析法（用庚烷中的 0-20% EtOAc 洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的 4-溴-5-(4-溴丁基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（3.15 g，6.99 mmol，90%產率）。*m/z* (ESI): 448.8 $(M+H)^+$。

【1340】步驟2. (2*R*)-2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。向(*R*)-2-(羥基甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.32 g，1.47 mmol）在四氫呋喃（9 mL）中的溶液中添加氫化鈉（60%分散在礦物油中）（85 mg，2.13 mmol）。10 min後，添加4-溴-5-(4-溴丁基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.60 g，1.33 mmol）在四氫呋喃（4.5 mL）中的溶液。將反應在50°C攪拌48 h。冷卻至室溫後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅，

然後用EtOAc萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠快速柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的(2*R*)-2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.36 g，0.62 mmol，46%產率）。*m/z* (ESI): 486.0 $(M\text{-Boc+H})^+$。

【1341】 步驟 3. (2*R*)-2-((4-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯 向小瓶中裝入(2*R*)-2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.36 g，0.62 mmol）、cataCXium A Pd G3（90 mg，0.12 mmol）、碘化亞銅（59 mg，0.31 mmol）、氯化鋰（52 mg，1.20 mmol）、8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(三丁基甲錫烷基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.86 g，1.24 mmol，**中間體 KK**）和脫氣的 *N*,*N*-二甲基甲醯胺（6.2 mL）。將反應混合物加熱至 100°C 持續 3 h。冷卻至室溫後，將反應混合物藉由反相柱層析法（10%-100%（$MeCN/H_2O$ + 0.1%甲酸））純化。將所需級分用飽和水性碳酸氫鈉鹼化並用 EtOAc 萃取。將合併的有機相濃縮，以提供(2*R*)-2-((4-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.21 g，0.23 mmol，37%產率）。*m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 910.7。

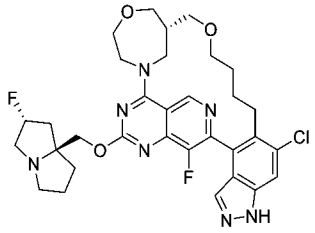
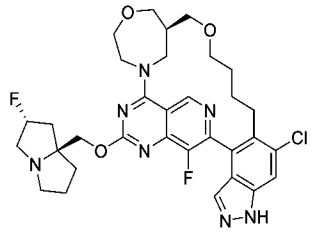
【1342】 步驟 4. 7-(6-氯-5-(4-(((*R*)-味啉-2-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇。 向 20 mL 燒瓶中裝入在二氯甲烷（2.5 mL）中的(2*R*)-2-((4-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸

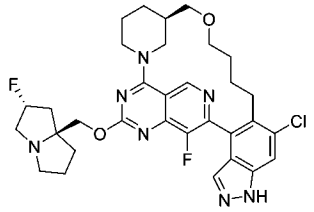
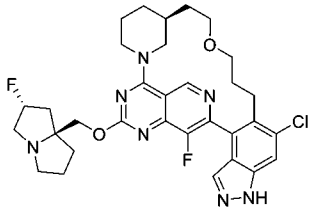
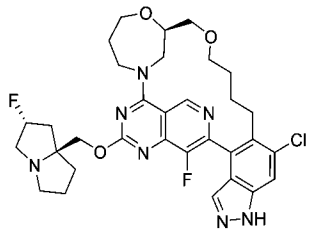
三級丁基酯（0.21 g，0.23 mmol）。添加 TFA（0.9 mL，12 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌 30 min。將混合物濃縮，並將殘餘物用乙腈（2.5 mL）和水（2.5 mL）稀釋並用 TFA（0.9 mL，12 mmol）再次處理。然後將反應混合物在室溫攪拌 40 min。將內容物濃縮並將粗材料藉由反相快速柱層析法(5%-80% MeCN/H_2O + 0.1%甲酸）純化，以給出呈黃色固體的 7-(6-氯-5-(4-(((*R*)-味啉-2-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（95 mg，0.15 mmol，64%產率）。*m/z* (ESI): 643.9 $(M+H)^+$。

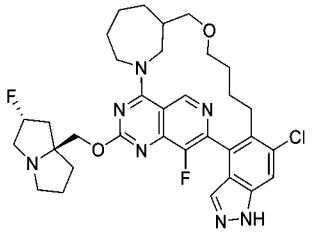
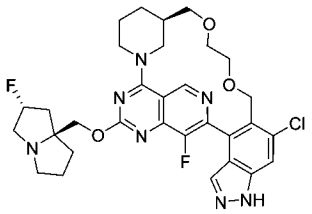
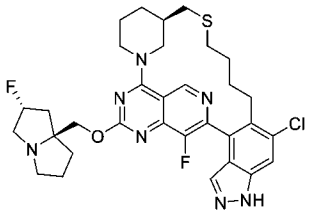
【1343】步驟5.(17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯 2,2,2-三氟乙酸鹽。向小瓶中裝入在乙腈（30 mL）中的溴代三(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽（86 mg，0.22 mmol）、DIPEA（0.13 mL，0.74 mmol）。在40 min內藉由注射泵添加7-(6-氯-5-(4-(((*R*)-味啉-2-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（95 mg，0.15 mmol）在二甲基亞碸（2 mL）中的溶液，然後將反應在室溫攪拌16 h。將反應濃縮並將殘餘物藉由反相製備型HPLC純化，以得到呈白色固體的(17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯 2,2,2-三氟乙酸鹽（43 mg，0.058 mmol，39%產率）。m/z (ESI): 625.9 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.26 - 9.33 (m, 1 H), 7.83 - 7.90 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 5.52 - 5.72 (m, 1 H), 4.84 - 5.04 (m, 2 H), 4.63 - 4.76 (m, 3 H), 4.20 (dd, *J*=13.9, 3.9 Hz, 1 H), 3.88 - 4.12 (m, 4 H), 3.74 - 3.85 (m, 2 H), 3.46 - 3.65 (m, 3 H), 3.23 (br dd, *J*=9.1, 3.9 Hz, 1 H), 3.04 - 3.16 (m, 1 H), 2.93 - 3.03 (m, 1 H), 2.78 - 2.92

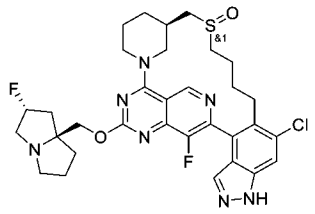
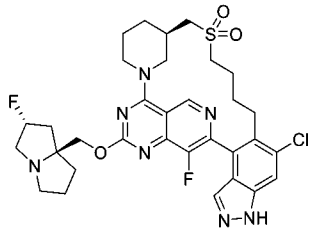
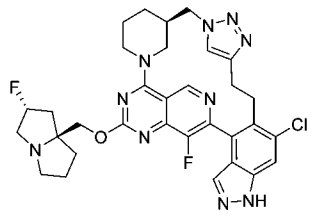
(m, 2 H), 2.54 - 2.75 (m, 3 H), 2.33 - 2.51 (m, 4 H), 2.14 (s, 1 H), 1.22 - 1.50 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -73.94 (s), -75.82 (s), -77.31 (s), -143.02 (s), -174.08 (s)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例135**的立體化學。

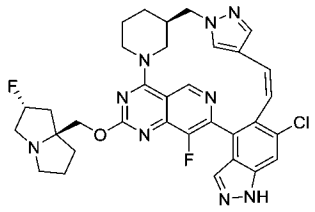
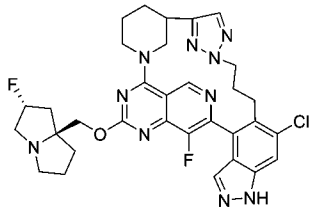
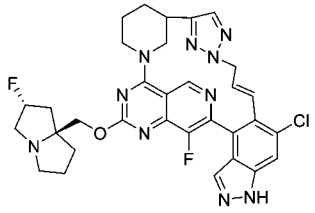
[表43]：另外的實例136至149、223至234和372至384。以與實例135類似的方式製備。

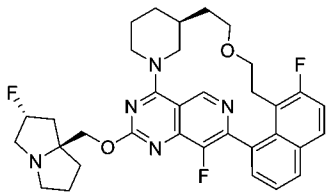
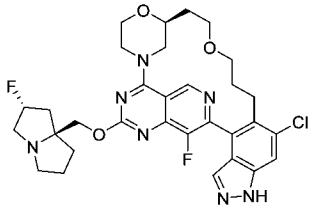
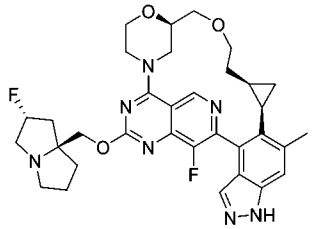
實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
136	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-24,28-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯	NA	**步驟2.** 6-(羥基甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1063734-19-9，AA塊有限責任公司）	在**步驟 5** 中藉由 SFC 進行手性分離。詳情包括以下。
137	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-24,28-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯	NA	**步驟2**：6-(羥基甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1063734-19-9，AA塊有限責任公司）	在**步驟 5** 中藉由 SFC 進行手性分離。詳情包括以下。

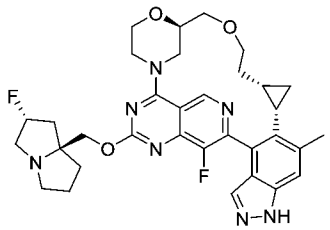
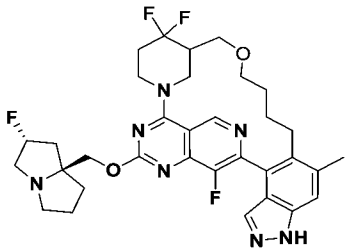
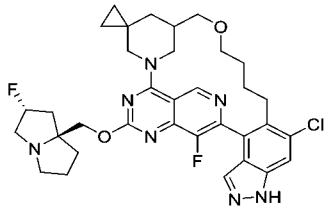
138	 (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟2**：(*R*)-3-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：140695-85-8，安貝德公司）	
139	 (17*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體YYY**	**步驟1和2**未進行。
140	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-24,27-二氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** (2*R*)-2-(羥基甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁基酯（CAS編號：911223-23-9）	

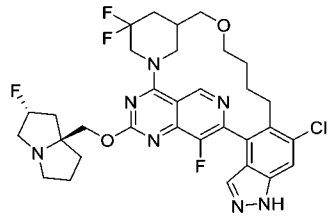
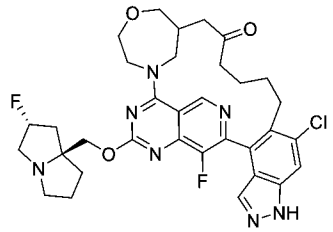
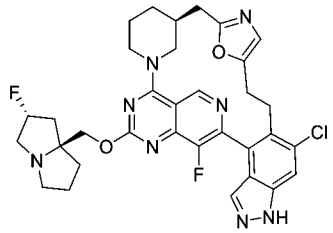
141	 (26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-24-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟1.** 3-(羥基甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯 - 97%（CAS：876147-43-2）	
142	 (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12,15-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟3. 中間體AAAA**	**步驟1和2**未進行。 **步驟4**.未進行第二次CH_3CN中的TFA的去保護。 **步驟5.** Cs_2CO_3、DMF（0.01 M）、90°C
143	 (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-硫雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體CCCC**	**步驟1和2**未進行。

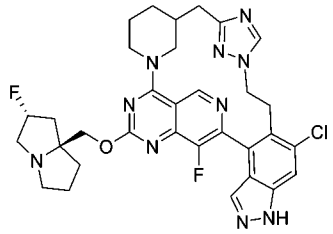
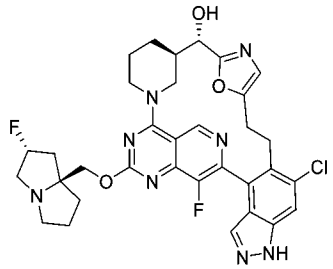
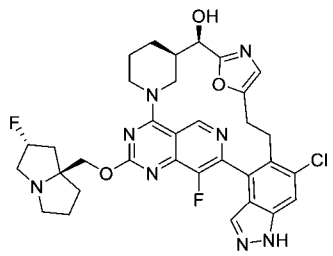
	—-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯			
144	 (15*R*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-硫雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯 15-氧化物	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體DDDD**	**步驟1和2**未進行。
145	 (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-硫雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯 15,15-二氧化物	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟3. 中間體EEEE**	**步驟1和2**未進行。
146	 (18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,14,15,16,22,24,26,30-九氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,13(33),14,23,25,27,29-十一烯	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟3. 中間體GGGG**	**步驟1和2**未進行。

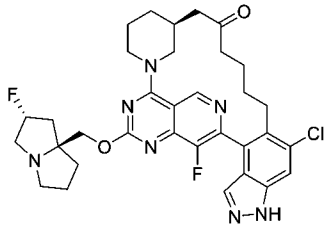
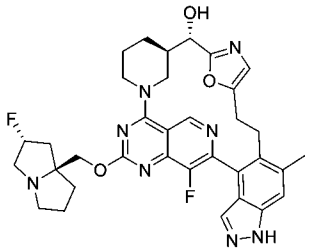
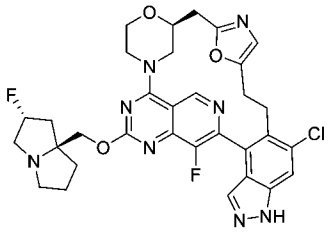
147	 (11*Z*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,15,16,22,24,26,30-八氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,11,13(33),14,23,25,27,29-十二烯	NA	**步驟3. 中間體HHHH**	**步驟1和2**未進行。
148	 9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,14,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,15,17(33),23,25,27,29-十一烯	NA	**步驟3. 中間體IIII**	**步驟1和2**未進行。 **步驟4**.未進行第二次CH_3CN中的TFA的去保護。 **步驟5.**Cs_2CO_3、DMF（0.01 M）、90°C
149	 (11*E*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,14,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,2	NA	**步驟3. 中間體JJJJ**	**步驟1和2**未進行。 **步驟4**.未進行第二次CH_3CN中的TFA的去保護。

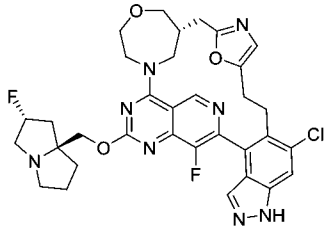
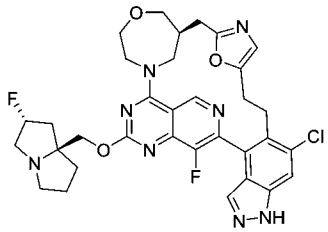
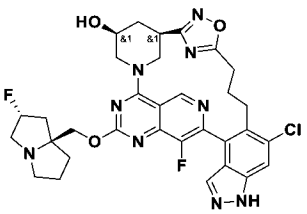
	8~]三十三-1(31),2,4,7,9,11,15,17(33),23,25,27,29-十二烯			**步驟5.** Cs_2CO_3、DMF（0.01 M）、90°C
223	 (15*S*)-22,31-二氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-氧雜-3,7,9,11-四氮雜六環[19.7.1.1~2,6~.1~11,15~.0~5,10~.0~25,29~]三十一-1(29),2(31),3,5,7,9,21,23,25,27-十烯	NA	**步驟3. 中間體BV**	**步驟1和2**未進行。 **步驟3.** 使用$Pd(P^tBu_3)$、二噁烷、110°C **步驟4.**使用二噁烷中的1M HCl
224	 (17*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-14,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	NA	**步驟2.** 1,1-(2*S*)-2-(2-羥基乙基)-4-味啉甲酸二甲基乙基酯和**中間體BW**	**步驟1未進行。**
225	 (11*R*,13*R*,18*R*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16,19-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環	NA	**步驟2. 中間體BT**	**步驟1未進行。** 在**步驟5**後進行手性分離。詳情包括以下。

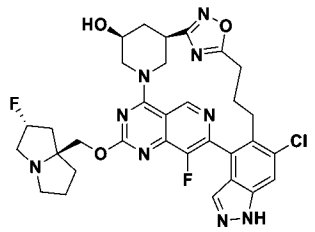
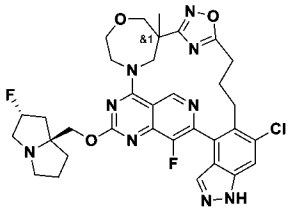
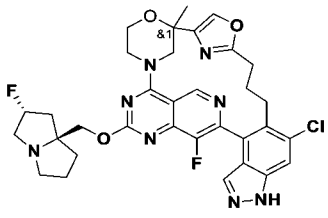
	[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯			
226	 (11*S*,13*S*,18*R*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-16,19-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯	NA	**步驟2. 中間體BT**	**步驟1未進行。** 在**步驟5**後進行手性分離。詳情包括以下。
227	 (17*R*)-18,18,30-三氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟2.** 4,4-二氟-3-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號1303973-24-1，愛尼米公司）	**步驟1**未進行。
228	 (17'*R*)-9'-氯-30'-氟-24'-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15'-氧雜-5',6',21',23',25',29'-六氮雜螺[環丙烷-1,19'-六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一烷]-1'(30'),2',4',7',9',22',24',26',28'-九烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟2.** {5-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基}甲醇鹽酸鹽（CAS編號：2751614-72-7，愛尼米公司）	**步驟1**未進行。

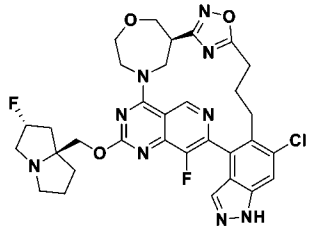
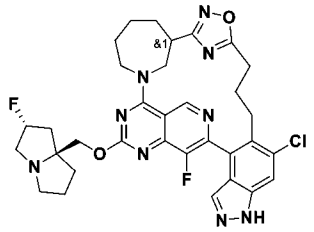
229	 (17*S*)-9-氯-19,19,30-三氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟2.** 3,3-二氟-5-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1262412-64-5，愛尼米公司）	**步驟1**未進行。
230	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮和(26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體BX**和**中間體BY**	**步驟1-2**未進行。
231	 (18*S*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-33-氧雜-	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體BX**和**中間體BZ**	**步驟1-2**未進行。 **步驟4**.使用二噁烷中的4 M HCl代

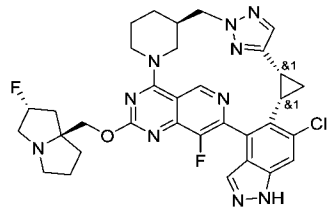
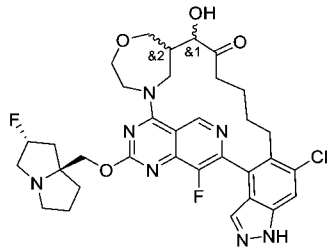
	5,6,15,22,24,26,30-七氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,13,15,23,25,27,29-十一烯			替TFA
232	 9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,13,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14,16(33),23,25,27,29-十一烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體BX**和**中間體CA**	**步驟1-2**未進行。 **步驟4**.使用二噁烷中的4 M HCl代替TFA
233	 (17*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-33-氧雜-5,6,15,22,24,26,30-七氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,13,15,23,25,27,29-十一烯-17-醇		**步驟3. 中間體BX**和**中間體CB**	**步驟1-2**未進行。 **步驟4**.使用二噁烷中的4 M HCl。 **步驟6.**在0°C添加TBAF、THF。
234	 (17*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體BX**和**CB**	**步驟1-2**未進行。 **步驟4**.使用二噁烷中的4 M HCl代

	吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-33-氧雜-5,6,15,22,24,26,30-七氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,13,15,23,25,27,29-十一烯-17-醇			替TFA。**步驟6.**在0°C添加TBAF、THF。
372	 (17*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-酮	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體BX**和**中間體FH**	
373	 (17S,18R)-31-氟-25-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-9-甲基-33-氧雜-5,6,15,22,24,26,30-七氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,13,15,23,25,27,29-十一烯-17-醇	三氟乙酸鹽	**步驟3. 中間體BX**和**中間體FJ**	
374		NA	**步驟3. 中間體BX**和**中間體FL**	**步驟4.**使用DCM中的4 M HCl代替

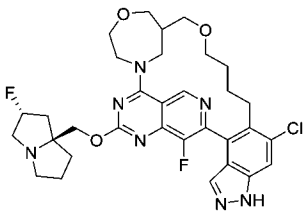
	(18*S*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-19,33-二氧雜-5,6,15,22,24,26,30-七氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,13,15,23,25,27,29-十一烯			TFA。
375	 (27*R*)-18-氯-34-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-29,33-二氧雜-1,3,5,9,14,15,24-七氮雜七環[25.4.1.1~6,10~.1~22,25~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十四-2,4,6,8,10(34),11,13,16,18,22,24-十一烯	NA	**步驟3. 中間體BX**和**中間體FM**	**步驟4.**使用DCM中的4 M HCl代替TFA。
376	 (27*S*)-18-氯-34-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-29,33-二氧雜-1,3,5,9,14,15,24-七氮雜七環[25.4.1.1~6,10~.1~22,25~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十四-2,4,6,8,10(34),11,13,16,18,22,24-十一烯	NA	**步驟3. 中間體BX**和**中間體FM**	**步驟4.**使用DCM中的4 M HCl代替TFA。
377		NA	**步驟6.中間體FZ**和**中間體BX**	**步驟1 - 5**未進行。 **步驟6.**使用

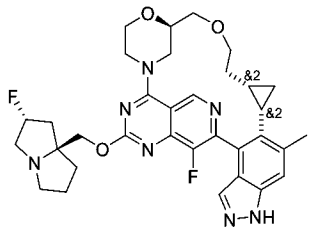
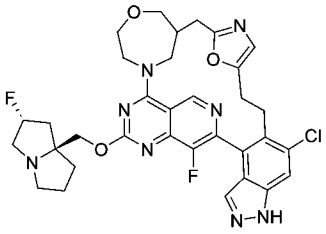
	(rac-18*R*,20*S*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,16,22,24,26,30,33-八氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14(33),16,23,25,27,29-十一烯-20-醇			DMF中的CuI、LiCl。在**步驟8**後使用TMAF。
378	 (18*R*,20*S*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,16,22,24,26,30,33-八氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14(33),16,23,25,27,29-十一烯-20-醇	NA	**步驟6.中間體FZ**和**中間體BX**	**步驟1 - 5**未進行。**步驟6.**使用DMF中的CuI、LiCl。在**步驟8**後使用TMAF。
379	 (1*RS*)-10-氯-33-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-甲基-4,30-二氧雜-3,13,14,19,23,25,27,34-八氮雜七環[25.4.1.1~2,5~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十四-2,5(34),9,11,14,16,18(33),19,21,23,25-十一烯	甲酸鹽	**步驟6.中間體GA**和**中間體BX**	**步驟1 - 5**未進行。
380		雙(三氟乙酸鹽)	**步驟6.中間體GB**和**中間體BX**	**步驟1 - 5**未進行。

	(18*RS*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-甲基-15,19-二氧雜-5,6,22,24,26,30,33-七氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14(33),16,23,25,27,29-十一烯			
381	 (1*R*)-10-氯-33-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,30-二氧雜-3,13,14,19,23,25,27,34-八氮雜七環[25.4.1.1~2,5~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十四-2,5(34),9,11,14,16,18(33),19,21,23,25-十一烯	甲酸鹽	**步驟6.中間體GC和中間體BX**	**步驟1 - 5**未進行。
382	 (1*RS*)-10-氯-33-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-氧雜-3,13,14,19,23,25,27,34-八氮雜七環[25.4.1.1~2,5~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十四-2,5(34),9,11,14,16,18(33),19,21,23,25-十一烯	NA	**步驟6.中間體GD和中間體BX**	**步驟1 - 5**未進行。

383	 (11*R*,13*S*,19*R*)-*rel*-9-氯-32-氟-26-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,16,17,23,25,27,31,34-九氮雜八環[26.3.1.1~14,17~.1~19,23~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~24,29~]三十四-1(32),2,4,7,9,14(34),15,24,26,28,30-十一烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體BX**和**中間體FK**	**步驟4.**使用DCM中的4 M HCl代替TFA。
384	 (25R,26S)-18-氯-32-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-25-羥基-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟6.中間體GE** 和**中間體BX**	**步驟1 - 5**未進行。

[表44]. 手性SFC分離的條件。

分離	條件	最終產物
	柱：Chiralcel OD（21 x 250 mm，5 μm） 流動相：40% MeOH，含0.2% DEA 流速：100 mL/min。 產率：使用46.6 mg樣本以生成15.0 mg峰1（ee為>99%）和14.9 mg峰2（ee為>99%）。	峰1：**實例136** 峰2：**實例137**

	柱：(*S,S*) Whelk-0，2 x 15 cm，5 μm 流動相：50% MeOH，含0.2% DEA 流速：100 mL/min。 產率：使用22 mg樣本以生成10 mg峰1（ee為> 99%）和6 mg峰2（ee為> 99%）。	峰1： **實例226** 峰2： **實例225**
	柱：(*S,S*) Whelk-0（2 x 15 cm，5 μm） 流動相：45% MeOH，含0.2% DEA 流速：110 mL/min。 產率：使用42 mg樣本以生成13 mg峰1（ee為> 99%）和13 mg峰2（ee為> 99%）。	**峰1：** **實例375** **峰2：** **實例376**

[表45].實例136至149、223至234和372至384的分析數據。

化合物編號	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H和^{19}F NMR
136	640.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm 9.31 - 9.37 (m, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 5.35 - 5.42 (m, 1 H), 5.19 - 5.29 (m, 2 H), 4.53 - 4.62 (m, 1 H), 4.23 (br d, *J*=2.7 Hz, 3 H), 3.94 - 4.02 (m, 1 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 3.68 - 3.80 (m, 2 H), 3.47 - 3.64 (m, 1 H), 3.12 - 3.27 (m, 7 H), 2.91 - 3.06 (m, 4 H), 2.63 (t, *J*=10.5 Hz, 1 H), 2.41 - 2.54 (m, 2 H), 2.12 - 2.37 (m, 3 H), 1.84 - 2.07 (m, 4 H), 1.55 - 1.66 (m, 1 H), 1.29 - 1.51 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm -142.75 (s), -173.74 (s)。
137	640.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm 9.30 - 9.40 (m, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 5.18 - 5.47 (m, 2 H), 4.52 - 4.65 (m, 2 H), 4.19 - 4.44 (m, 3 H), 3.70 - 4.03 (m, 4 H), 3.43 - 3.65 (m, 1 H), 2.87 - 3.21 (m, 9 H), 2.17 - 2.70 (m, 6 H), 1.83 - 2.09 (m, 5 H), 1.54 - 1.66 (m, 1 H), 1.26 - 1.48 (m, 5 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ ppm -142.75 (s), -173.65 (s)。

138	624.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.23 - 9.33 (m, 1 H), 7.84 (d, *J*=16.1 Hz, 2 H), 5.51 - 5.75 (m, 1 H), 5.03 (br d, *J*=13.4 Hz, 2 H), 4.60 - 4.76 (m, 2 H), 3.84 - 4.16 (m, 4 H), 3.46 - 3.57 (m, 1 H), 3.29 (br s, 1 H), 2.97 - 3.13 (m, 2 H), 2.77 - 2.96 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.40 (br s, 5 H), 2.12 - 2.26 (m, 1 H), 1.95 (s, 2 H), 1.67 (br s, 4 H), 1.31 (br s, 6 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.48 - -77.21 (m), -143.24 (br s), -174.20 - -173.90 (m)。
139	624.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.18 (s, 1 H), 7.72 - 7.95 (m, 2 H), 5.46 - 5.77 (m, 1 H), 4.84 - 5.18 (m, 2 H), 4.57 - 4.76 (m, 2 H), 3.80 - 4.10 (m, 4 H), 3.35 - 3.57 (m, 3 H), 3.06 - 3.28(m, 3 H), 2.58 - 2.84 (m, 3 H), 2.28 - 2.49 (m, 3 H), 1.94 - 2.25 (m, 2 H), 1.58 - 1.91 (m, 6 H), 1.13 - 1.53 (m, 3 H)。
140	640.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.19 - 9.41 (m, 1 H), 7.69 - 7.88 (m, 1 H), 5.48 - 5.75 (m, 1 H), 4.92 - 5.12 (m, 1 H), 4.74 (br d, *J*=5.0 Hz, 2 H), 4.54 - 4.79 (m, 1 H), 3.78 - 4.22 (m, 7 H), 3.44 - 3.62 (m, 2 H), 3.05 - 3.29 (m, 2 H), 2.78 - 3.04 (m, 1 H), 2.61 - 2.74 (m, 2 H), 2.61 - 2.76 (m, 3 H), 2.17 - 2.57 (m, 7 H), 1.86 - 1.97 (m, 1 H), 1.57 - 1.69 (m, 1 H), 1.10 - 1.52 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -79.17 - -76.17 (m), -145.50 - -142.80 (m), -174.31 - -173.71 (m)。
141	638.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.18 - 9.46 (m, 1 H), 7.80 (d, *J*=14.6 Hz, 2 H), 5.51 - 5.70 (m, 1 H), 4.94 - 5.11 (m, 1 H), 4.65 - 4.79 (m, 2 H), 3.79 - 4.12 (m, 4 H), 3.36 - 3.63 (m, 2H), 2.79 - 3.27 (m, 4 H), 1.95 - 2.79 (m, 12 H), 1.12 - 1.92 (m, 10 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -80.41 - -72.46 (m), -146.03 - -142.79 (m), -175.45 - -173.10 (m)。
142	625.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.38 (br s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.81 - 7.83 (m, 1 H), 5.18 - 5.38 (m, 1 H),

		4.82 (d, *J*=13.68 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J*=13.27 Hz, 1 H), 4.65 (d, *J*=12.65 Hz, 1 H), 4.52 - 4.62 (m, 1 H), 4.13 - 4.18 (m, 1 H), 4.06 (d, *J*=10.37 Hz, 1 H), 3.75 (d, *J*=13.48 Hz, 1 H), 2.98 - 3.23 (m, 8 H), 2.79 - 2.87 (m, 1 H), 2.32 - 2.44 (m, 3 H), 2.11 - 2.22 (m, 1 H), 1.98 - 2.08 (m, 3 H), 1.84 - 1.90 (m, 2 H), 1.75 - 1.81 (m, 2 H), 1.48 - 1.58 (m, 2 H)。^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -172.11 (s), -143.47 (s), -73.40 (s)。
143	640.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.29 - 9.51 (m, 1 H), 7.58 - 7.90 (m, 2 H), 5.50 - 5.78 (m, 1 H), 4.85 - 5.46 (m, 2 H), 4.59 - 4.77 (m, 3 H), 3.64 - 4.14 (m, 4 H), 3.47 - 3.57 (m, 1H), 3.16 - 3.31 (m, 1 H), 2.32 - 2.92 (m, 9 H), 2.05 - 2.31 (m, 3 H), 1.82 - 1.97 (m, 3 H), 1.66 - 1.76 (m, 1 H), 1.17 - 1.60 (m, 6 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -79.53 - -72.17 (m,), -145.14 - -141.61 (m), -175.45 - -173.39 (m)。
144	656.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.12 - 9.44 (m, 1 H), 7.67 - 7.89 (m, 2 H), 5.43 - 5.77 (m, 1 H), 4.96 - 5.07 (m, 1 H), 4.55 - 4.77 (m, 2 H), 3.75 - 4.16 (m, 4 H), 3.42 - 3.66 (m, 2 H), 3.14 - 3.30 (m, 1 H), 2.60 - 2.97 (m, 6 H), 2.21 - 2.53 (m, 6 H), 1.53 - 2.08 (m, 10 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -78.16 - -72.79 (m), -143.58 - -140.89 (m), -174.94 - -172.55 (m)。
145	672.7	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.19 - 9.28 (m, 1 H), 7.82 - 7.88 (m, 1 H), 7.74 - 7.82 (m, 1 H), 5.28 - 5.48 (m, 1 H), 4.95 - 5.16 (m, 1 H), 4.29 - 4.49 (m, 2 H), 3.41 - 3.65 (m, 2 H), 3.05 - 3.26 (m, 3 H), 2.80 - 2.94 (m, 3 H), 2.56 - 2.69 (m, 2 H), 1.52 - 2.49 (m, 19 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -78.49 - -76.18 (m), -143.20 - -140.69 (m), -174.37 - -173.14 (m)。
146	647.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.18 - 13.50 (m, 1 H), 10.35 - 10.86 (m, 1 H), 8.57 - 9.00 (m, 1 H), 7.87 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 5.44 -

		5.71 (m, 1 H), 4.56 - 4.85 (m, 2 H), 4.28 -- 4.47 (m, 1 H), 4.12 - 4.22 (m, 2 H), 3.86 (br d, *J*=14.9 Hz, 4 H), 3.27 - 3.45 (m, 2 H), 3.07 - 3.24 (m, 2 H), 2.89 (br d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 2.31 - 2.36 (m, 2 H), 2.01 - 2.22 (m, 6 H), 1.86 - 1.98 (m, 2 H), 1.66 - 1.79 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74.14 (s), -142.28 (s), -173.02 (s)。
147	643.8	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, *J*=0.8 Hz), 8.07 (d, 1H, *J*=1.0 Hz), 7.89 (d, 1H, *J*=1.0 Hz), 7.86 (d, 1H, *J*=0.8 Hz), 7.20 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.5-6.5 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.39 (br d, 1H, *J*=3.5 Hz), 5.25 (br d, 2H, *J*=6.2 Hz), 4.68 (br s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.3-4.4 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.8-3.9 (m, 7H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.36 (s, 7H), 3.2-3.3 (m, 14H), 3.02 (br dd, 4H, *J*=5.5, 8.6 Hz), 2.35 (br d, 1H, *J*=4.6 Hz), 2.1-2.3 (m, 11H), 1.9-2.1 (m, 17H), 1.7-1.8 (m, 5H), 1.30 (br s, 3H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 377 MHz) δ -138.2 -138.1 (m), -140.6--140.5 (m), -173.66 (s), -173.78 (s)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例147**的立體化學。
148	646.8	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.11 (d, 1H, *J*=1.9 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, *J*=13.2 Hz), 5.4-5.8 (m, 1H), 5.1-5.2 (m, 1H), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.2-4.3 (m, 3H), 3.8-4.1 (m, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.6-2.9 (m, 4H), 2.1-2.5 (m, 6H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 1H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ -142.95 (d, *J*=65.9 Hz), -174.22 (d, *J*=29.5 Hz)。
149	644.8	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.12 (d, 1H, *J*=1.9 Hz), 7.83 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.19 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 6.93 (dd, 1H, *J*=3.1, 15.9 Hz), 5.6-5.7 (m, 1H), 5.5-5.6 (m, 1H), 5.3-5.4 (m, 1H), 5.1-5.1 (m, 1H), 4.98 (br d, 1H, *J*=12.5 Hz), 4.8-4.9 (m, 3H), 4.5-4.7 (m, 2H), 4.28 (br d, 1H, *J*=14.2 Hz), 3.8-4.1 (m, 4H), 3.4-3.5 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 3H), 2.2-2.2 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H)。^{19}F NMR (甲醇-

		d_4, 376 MHz) δ -142.95 (d, *J*=65.9 Hz), -174.22 (d, *J*=29.5 Hz)。
223	604.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.07 -8.09 (m, 1 H), 7.96 - 7.99 (m, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.36 (t, *J*=9.6 Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 5.34 (d, *J*=54.4 Hz, 1 H), 5.09 (d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 4.92 - 4.95 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.55 - 3.57 (m, 1 H), 3.45 - 3.46 (m, 1 H), 3.37 - 3.38 (m, 2 H), 3.28 - 3.29 (m, 3 H), 3.07 - 3.10 (m, 1 H), 2.85 - 2.94 (m, 1 H), 2.25 - 2.35 (m, 2 H), 2.16 - 2.19 (m, 1 H), 2.05 - 2.09 (m, 1 H), 1.75 - 1.85 (m, 3 H), 1.55 - 1.73 (m, 4 H), 1.42 - 1.54 (m, 2 H), 1.26 - 1.31 (m, 1 H)。
224	**625.9**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.32 (br s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 7.91 - 8.01 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 5.26 - 5.51 (m, 1 H), 4.72 (br t, *J*=12.4 Hz, 2 H), 4.16 - 4.52 (m, 3 H), 3.93 (br d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 1 H), 3.62 (br d, *J*=10.9 Hz, 1 H), 3.21 - 3.46 (m, 8 H), 3.06 (br t, -=8.6 Hz, 1 H), 2.54 - 2.67 (m, 1 H), 2.09 - 2.38 (m, 3 H), 1.82 - 2.00 (m, 4 H), 1.66 - 1.80 (m, 1 H), 1.45 --1.62 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -144.08 (m, 1 F), -172.36 (s, 1 F)。
225	**618.3**	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 5.18 - 5.41 (m, 1 H), 4.78 (br d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 4.60 - 4.61 (m, 1 H), 4.59 (br d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 4.18 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 4.03 - 4.12 (m, 2 H), 3.64 - 3.81 (m, 3 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 3.25 - 3.34 (m, 1 H), 3.00 - 3.13 (m, 2 H), 2.78 - 2.88 (m, 2 H), 2.04 - 2.20 (m, 3 H), 1.91 - 2.03 (m, 2 H), 1.73 - 1.89 (m, 3 H), 1.37 - 1.52 (m, 1 H), 1.27 - 1.30 (m, 1 H), 1.20 - 1.28 (m, 2 H), 0.86 (t, *J*=7.0 Hz, 1 H), 0.50 - 0.58 (m, 1 H), 0.34 - 0.46 (m, 1 H), 0.03 - 0.08 (m, 1 H), -0.19 - -0.13 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -141.36 (s, 1 F), -172.18 (s, 1 F)。
226	**618.3**	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 5.21 - 5.34 (m, 1 H), 4.61 (br d, *J*=13.1 Hz, 1 H), 4.53

		(br d, *J*=14.2 Hz, 1 H), 4.14 - 4.18 (m, 1 H), 4.08 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H), 3.78 - 3.88 (m, 2 H), 3.66 - 3.78 (m, 1 H), 3.43 - 3.54 (m, 2 H), 3.30 - 3.41 (m, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 3.15 - 3.26 (m, 1 H), 2.98 - 3.13 (m, 3 H), 2.78 - 2.86 (m, 2 H), 1.98 - 2.19 (m, 4 H), 1.73 - 1.94 (m, 5 H), 1.13 (td, *J*=8.6, 4.0 Hz, 1 H), 0.53 - 0.59 (m, 1 H), 0.05 - 0.19 (m, 2 H), -0.06 - 0.01 (m, 1 H), -0.61 (br t, *J*=12.1 Hz, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -141.36 (s, 1 F), -172.18 (s, 1 F)。
227	659.8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.32 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.47 - 5.81 (m, 1 H), 4.99 - 5.14 (m, 2 H), 4.60 - 4.80 (m, 2 H), 3.82 - 4.17 (m, 4 H), 3.37 - 3.61 (m, 2 H), 3.23 - 3.31 (m, 1 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 2.25 - 2.80 (m, 13 H), 2.03 - 2.30 (m, 3 H), 1.13 - 1.53 (m, 4 H)。
228	649.8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.31 (s, 1 H), 7.82 - 7.84 (m, 2 H), 5.45 - 5.77 (m, 1 H), 5.10 - 5.21 (m, 1 H), 4.46 - 4.76 (m, 3 H), 3.83 - 4.20 (m, 4 H), 3.56 - 3.67 (m, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 1 H), 2.29 - 3.19 (m, 13 H), 2.06 - 2.23 (m, 2 H), 1.26 - 1.54 (m, 4 H), 0.90 - 1.08 (m, 2 H), 0.50 - 0.65 (m, 1 H), 0.22 - 0.38 (m, 2 H)。
229	659.8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 7.83 (s, 2 H), 5.55 - 5.65 (m, 2 H), 5.03 - 5.27 (m, 1 H), 4.65 - 4.75 (m, 2 H), 3.80 - 4.20 (m, 4 H), 3.42 - 3.71 (m, 2 H), 3.10 - 3.21 (m, 1 H), 2.98 - 3.09 (m, 1 H), 2.57 - 2.96 (m, 4 H), 2.00 - 2.53 (m, 9 H), 1.17 - 1.52 (m, 4 H)。
230	652.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.67 - 7.75 (m, 1 H), 5.46 - 5.80 (m, 1 H), 5.06 - 5.29 (m, 1 H), 4.61 - 4.79 (m, 3 H), 4.28 - 4.50 (m, 1 H), 3.76 - 4.11 (m, 7 H), 3.47 - 3.65 (m, 3 H), 2.82 - 3.00 (m, 1 H), 2.60 - 2.78 (m, 2 H), 2.29 - 2.51 (m, 6 H), 2.10 - 2.24 (m, 2 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 1.20 - 1.69 (m, 6 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.36 (s), -146.18 - -138.77 (m), -174.12 (s)。

231	647.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.42 (s, 1 H), 9.15 (s, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 7.87 (s, 4 H), 7.85 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.53 (s, 2 H), 5.51 - 5.72 (m, 4 H), 4.95 - 5.08 (m, 4 H), 4.64 - 4.84 (m, 7 H), 3.87 - 4.12 (m, 14 H), 3.36 - 3.66 (m, 8 H), 3.29 (br s, 5 H), 3.01 - 3.11 (m, 2 H), 2.55 - 2.83 (m, 14 H), 2.29 - 2.54 (m, 15 H), 2.11 - 2.28 (m, 6 H), 1.87 - 2.05 (m, 7 H), 1.74 - 1.84 (m, 2 H)。100 H's/35 H's (光譜/結構)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -144.08 (s), -145.13 (s), -175.36 (s)。標題化合物在^{1}H NMR和^{19}F NMR中顯示出兩組信號，比率為約1 : 2。積分值（integration）係基於次要阻轉異構物。
232	647.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.90 - 7.93 (m, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 5.93 (br d, *J*=13.27 Hz, 1 H), 5.52 - 5.71 (m, 2 H), 4.99 - 5.08 (m, 2 H), 4.68 - 4.80 (m, 4 H), 4.42 - 4.63 (m, 3 H), 4.29 (br s, 2 H), 3.86 - 4.13 (m, 8 H), 3.36 - 3.55 (m, 7 H), 3.15 (br s, 1 H), 2.66 - 2.87 (m, 3 H), 2.59 - 2.64 (m, 2 H), 2.33 - 2.57 (m, 11 H), 2.14 - 2.26 (m, 3 H), 1.88 - 2.08 (m, 5 H), 1.63 - 1.87 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -144.25 (br s), -144.97 (s), -175.12 (d, *J*=5.20 Hz), -175.20 (d, *J*=5.20 Hz)。
233	663.2	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.95 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 5.24 - 5.38 (m, 1 H), 4.38 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H), 4.25 - 4.36 (m, 1 H), 4.23 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H), 3.94 - 4.01 (m, 1 H), 3.91 (d, *J*=11.16 Hz, 1 H), 3.14 - 3.29 (m, 5 H), 2.95 - 3.09 (m, 3 H), 2.76 - 2.87 (m, 2 H), 2.39 - 2.47 (m, 1 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 2.26 (br s, 4 H), 1.99 (br dd, *J*=11.42, 6.49 Hz, 4 H), 1.84 - 1.95 (m, 2 H), 1.63 - 1.77 (m, 1 H)。^{19}F NMR (471 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.10 (s), -173.67 (s)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例233**的立體化學。
234	663.2	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.42 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 7.93

		(s, 1 H), 7.85 (s, 4 H), 6.83 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 5.50 - 5.68 (m, 1 H), 4.99 - 5.08 (m, 2 H), 4.75 - 4.82 (m, 5 H), 4.73 (s, 1 H), 4.65 - 4.69 (m, 3 H), 4.61 (s, 1 H), 3.97 - 4.10 (m, 6 H), 3.92 (br d, *J*=15.96 Hz, 4 H), 3.44 - 3.52 (m, 4 H), 3.26 - 3.31 (m, 3 H), 3.04 - 3.19 (m, 11 H), 2.59 - 2.68 (m, 5 H), 2.47 (br d, *J*=9.86 Hz, 1 H), 2.33 - 2.43 (m, 8 H), 2.19 (br dd, *J*=10.25, 5.58 Hz, 3 H), 2.04 - 2.10 (m, 3 H), 1.94 - 2.02 (m, 5 H), 1.86 - 1.91 (m, 2 H), 1.67 - 1.74 (m, 6 H)。^{19}F NMR (471 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -143.91 (br s), -144.19 (br s), -174.11 (br s), -174.16 (br s)。
372	636.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.15 (s, 1 H), 7.80 (s, 2 H), 5.41 - 5.82 (m, 1 H), 4.97 - 5.18 (m, 1 H), 4.61 - 4.78 (m, 3 H), 3.87 - 4.16 (m, 5 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 3.13 - 3.26 (m, 1 H), 2.56 - 2.93 (m, 3 H), 2.34 - 2.53 (m, 5 H), 1.99 - 2.31 (m, 6 H), 1.46 - 1.92 (m, 6 H), 1.26 (s, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ -77.08 (s), -141.99 (s), -174.05 (s)。
373	643.3	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 8.9-9.1 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.2-5.4 (m, 1H), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.39 (d, 1H, *J*=10.7 Hz), 4.25 (d, 1H, *J*=10.7 Hz), 3.9-4.0 (m, 2H), 2.9-3.3 (m, 6H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.1-2.4 (m, 6H), 1.9-2.1 (m, 6H)。
374	649.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.35 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 5.22 - 5.49 (m, 4 H), 4.97 (br s, 1 H), 4.94 (br s, 1 H), 4.65 - 4.75 (m, 1 H), 4.36 - 4.46 (m, 2 H), 4.23 - 4.35 (m, 6 H), 4.00 - 4.19 (m, 4 H), 3.82 - 3.93 (m, 3 H), 3.49 - 3.66 (m, 4 H), 3.35 - 3.37 (m, 1 H), 3.29 (d, *J*=2.90 Hz, 1 H), 3.20 (br s, 3 H), 3.25 (br s, 2 H), 2.96 - 3.06 (m, 7 H), 2.94 (s, 1 H), 2.90 - 2.92 (m, 1 H), 2.88 (d, *J*=2.28 Hz, 1 H), 2.79 - 2.81 (m, 1 H), 2.78 - 2.96 (m, 1 H), 2.74 (br d, *J*=7.05 Hz,

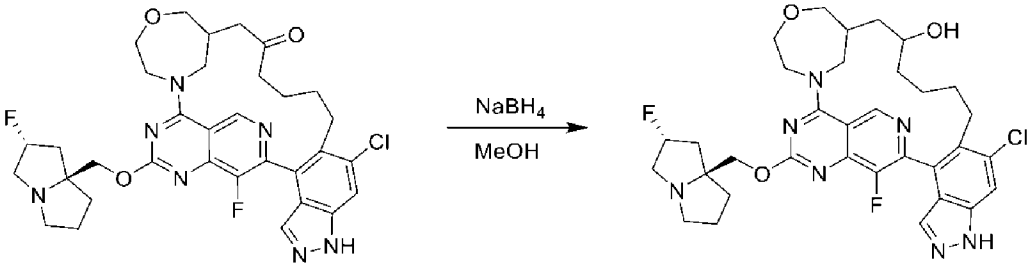
		1 H), 2.53 - 2.78 (m, 1 H), 2.32 - 2.51 (m, 2 H), 2.20 - 2.32 (m, 3 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 1.96 - 2.09 (m, 7 H), 1.92 (br d, *J*=6.22 Hz, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.26 (s), -143.11 (s), -173.67 (s), -173.68 (s)。
375	663.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 5.23 - 5.41 (m, 2 H), 4.42 - 4.61 (m, 2 H), 4.30 - 4.37 (m, 1 H), 4.23 - 4.29 (m, 1 H), 4.03 - 4.11 (m, 1 H), 3.82 - 3.94 (m, 2 H), 3.68 - 3.81 (m, 2 H), 3.36 - 3.44 (m, 1 H), 3.19 - 3.29 (m, 3 H), 2.87 - 3.10 (m, 3 H), 2.67 - 2.78 (m, 1 H), 2.50 - 2.59 (m, 2 H), 2.22 - 2.40 (m, 2 H), 2.11 - 2.20 (m, 2 H), 1.86 - 2.05 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.38 (s), -173.73 (s)。
376	663.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.98 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 5.23 - 5.42 (m, 2 H), 4.42 - 4.61 (m, 2 H), 4.26 - 4.35 (m, 2 H), 4.07 (br d, *J*=11.20 Hz, 1 H), 3.69 - 3.93 (m, 4 H), 3.37 - 3.45 (m, 1 H), 3.17 - 3.26 (m, 3 H), 2.87 - 3.06 (m, 3 H), 2.66 - 2.78 (m, 1 H), 2.48 - 2.60 (m, 2 H), 2.12 - 2.37 (m, 4 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 1.82 - 1.94 (m, 1 H), 1.31 (s, 1 H), 1.22 (s, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.38 (s), -173.62 (s)。
377	664.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ ppm 9.14 - 9.29 (m, 1 H), 7.68 - 7.89 (m, 2 H), 5.22 - 5.54 (m, 3 H), 4.47 - 4.59 (m, 1 H), 4.12 - 4.42 (m, 3 H), 3.39 - 3.62 (m, 5 H), 3.09 - 3.20 (m, 1 H), 2.76 - 2.89 (m, 3 H), 2.63 - 2.71 (m, 1 H), 1.84 - 2.52 (m, 10 H), 1.57 - 1.72 (m, 1 H), 1.31 - 1.41 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*4) δ ppm -142.41 - -140.47 (m), -174.71 - -173.10 (m)。
378	664.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.10 - 9.31 (m, 1 H), 7.68 - 7.91 (m, 2 H), 5.09 - 5.52 (m, 3 H), 4.05 - 4.64 (m, 4 H), 3.40 - 3.61 (m, 5 H), 3.20 (br d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 2.65 - 2.89 (m, 4 H), 1.89 - 2.50 (m, 9

		H), 1.52 - 1.72 (m, 1 H), 1.28 - 1.40 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.20 - -141.46 (m), -174.26 - -173.42 (m)。
379	678.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.16 - 9.30 (m, 1 H), 7.79 - 7.88 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 5.22 - 5.49 (m, 2 H), 4.67 - 4.75 (m, 1 H), 4.25 - 4.49 (m, 3 H), 4.12 - 4.24 (m, 1 H), 4.00 - 4.10 (m, 1 H), 3.85 - 3.97 (m, 2 H), 3.58 - 3.72 (m, 1 H), 3.36 - 3.53 (m, 3 H), 3.02 - 3.19 (m, 2 H), 2.68 - 2.89 (m, 2 H), 1.93 - 2.60 (m, 9 H), 1.36 - 1.42 (m, 3 H), 1.27 - 1.35 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.93 - -140.44 (m), -174.35 - -173.40 (m)。
380	663.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.32 - 9.38 (m, 1 H), 7.79 - 7.89 (m, 2 H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H), 5.50 - 5.71 (m, 1 H), 5.25 - 5.33 (m, 1 H), 5.05 - 5.13 (m, 1 H), 4.59 - 4.72 (m, 2 H), 3.84 - 4.21 (m, 7 H), 3.44 - 3.62 (m, 2 H), 2.93 - 3.10 (m, 1 H), 2.33 - 2.81 (m, 9 H), 2.15 - 2.24 (m, 1 H), 1.74 - 1.86 (m, 1 H), 1.40 - 1.53 (m, 4 H), 1.32 - 1.36 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.96 - -76.90 (m), -143.38 - -141.79 (m), -175.21 - -173.80 (m)。
381	664.8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.16 - 9.29 (m, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 5.15 - 5.45 (m, 2 H), 4.64 - 4.77 (m, 1 H), 4.13 - 4.43 (m, 6 H), 3.78 - 3.93 (m, 1 H), 3.54 - 3.73 (m, 2 H), 3.15 - 3.29 (m, 3 H), 2.95 - 3.10 (m, 2 H), 2.81 - 2.92 (m, 1 H), 2.63 - 2.79 (m, 2 H), 2.46 - 2.58 (m, 1 H), 2.10 - 2.42 (m, 3 H), 1.97 - 1.97 (m, 1 H), 1.91 - 2.07 (m, 4 H), 1.09 - 1.10 (m, 1 H), 1.05 - 1.21 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.22 - -139.70 (m), -174.36 - -172.35 (m)。
382	662.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.15 - 9.25 (m, 1 H), 8.43 - 8.63 (m, 1 H), 7.75 - 7.85 (m, 1 H), 7.59 - 7.76 (m, 1 H), 5.26 - 5.55 (m, 2 H), 4.33 - 4.49 (m, 2 H), 4.14 - 4.31 (m, 1 H), 3.36 - 3.52 (m, 3 H), 3.02 - 3.21 (m, 2 H), 2.67 - 2.91 (m, 2 H), 1.77 - 2.56 (m, 15 H), 1.27 -

		1.41 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.86 - -140.27 (m), -175.37 - -173.14 (m)。
383	659.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.80 (s, 2 H), 8.72 (s, 1 H), 8.17 (s, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.94 (s, 2 H), 6.49 (s, 2 H), 6.19 (s, 1 H), 5.51 - 5.76 (m, 2 H), 5.06 - 5.13 (m, 2 H), 4.81 (s, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.71 (d, *J*=4.56 Hz, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.66 - 4.82 (m, 1 H), 3.91 - 4.17 (m, 19 H), 3.48 - 3.58 (m, 5 H), 3.37 (br s, 1 H), 2.56 - 2.83 (m, 15 H), 2.32 - 2.52 (m, 10 H), 1.98 - 2.30 (m, 5 H), 1.74 - 1.94 (m, 7 H), 1.32 (br s, 3 H), 0.74 - 0.87 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.31 (s), -142.04 (s), -175.38 (s), -175.41 (s)。
384	667.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.05 - 9.27 (m, 1 H), 7.61 - 7.85 (m, 2 H), 5.20 - 5.44 (m, 1 H), 4.84 - 5.00 (m, 1 H), 4.47 - 4.64 (m, 1 H), 4.12 - 4.46 (m, 3 H), 3.68 - 4.10 (m, 5 H), 3.41 - 3.64 (m, 1 H), 3.14 - 3.29 (m, 3 H), 2.89 - 3.07 (m, 2 H), 1.83 - 2.61 (m, 10 H), 1.19 - 1.82 (m, 6 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -144.54 - -139.31 (m), -175.32 - -171.39 (m)。

【1344】(24*R*,26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-醇、(24*R*,26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-醇、(24*S*,26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-醇和(24*S*,26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-

7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-醇（實例235）

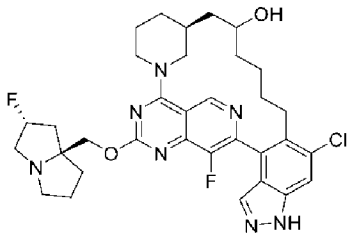


實例 235

【1345】向2 mL小瓶中裝入(26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮和(26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮（實例**230**，6 mg，6.82 μmol）以及甲醇（0.35 mL）。添加硼氫化鈉（10.0 mg，0.27 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌1 h。將混合物用幾滴水淬滅並將大部分甲醇在減壓下蒸發。將殘餘物藉由反相HPLC（用水（0.1% TFA作為添加劑）中的9%-95% MeCN（0.1% TFA作為添加劑）洗脫）純化，以提供凍乾後呈白色固體的(24*R*,26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-醇、(24*R*,26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-醇、(24*S*,26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-

7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-醇和(24*S*,26*S*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-28-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-醇（2.5 mg，2.8 μmol，42%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.34 - 9.70 (m, 1 H), 7.64 - 7.88 (m, 2 H), 5.47 - 5.74 (m, 1 H), 5.00 - 5.23 (m, 1 H), 4.56 - 4.78 (m, 3 H), 3.36 - 4.41 (m, 11 H), 1.89 - 3.25 (m, 9 H), 0.32 - 1.87 (m, 8 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -78.10 - -77.22 (m), -141.99 - -141.45 (m), -174.33 - -173.84 (m)。*m/z* (ESI): 655.0 $(M+H)^+$。

【1346】 (15*R*,17*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-醇 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)和(15*S*,17*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-15-醇 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例385）。

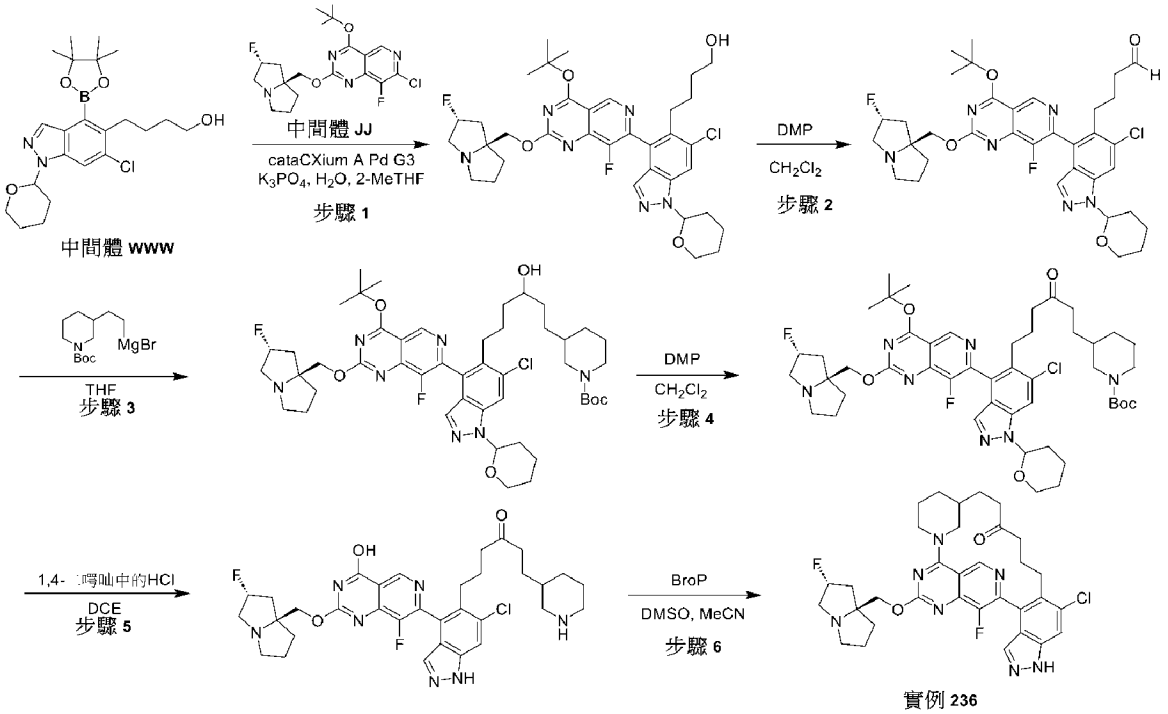


實例 385

【1347】 與**實例 235** 類似，使用**實例 372** 作為起始材料製備該化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.34 - 9.39 (m, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 9.12 - 9.41 (m, 1 H), 7.81 (d, J=4.1 Hz, 2 H), 5.41 - 5.80 (m, 1 H), 4.91 - 5.03 (m, 2 H), 4.72 (d, J=16.2

Hz, 2 H), 3.85 - 4.16 (m, 4 H), 3.37 - 3.68 (m, 3 H), 3.16 - 3.29 (m, 1 H), 2.58 - 2.93 (m, 3 H), 2.31 - 2.54 (m, 3 H), 2.15 - 2.29 (m, 2 H), 1.33 - 1.92 (m, 10 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.21 (s), -142.77 - -141.92 (m), -174.08 (s)。*m/z* (ESI): 638.0 $(M+H)^+$。

【1348】(17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮和(17*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮（實例236）。



【1349】步驟1. 4-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇。在氮氣氣氛下，向小瓶中裝入4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(0.30 g，0.72

mmol，**中間體JJ**）、4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（0.26 g，0.60 mmol，**中間體WWW**）、cataCXium A Pd G3（43.6 mg，0.060 mmol）、三磷酸鉀（0.38 g，1.79 mmol）、2-甲基四氫呋喃（2.7 mL）和水（0.27 mL）。將混合物加熱至65°C持續4 h。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾並將濾液濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠快速柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的4-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（0.24 g，0.35 mmol，58%產率）。*m/z* (ESI): 685.0 $(M+H)^+$。

【1350】**步驟2. 4-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛。**向螺旋蓋小瓶中裝入在DCM（1.8 mL）中的4-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（0.24 g，0.35 mmol）。添加戴斯-馬丁高碘烷（0.26 g，0.61 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌18 h。將反應混合物用飽和$NaHCO_3$稀釋並用EtOAc萃取。將有機萃取物用飽和NaCl洗滌、經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法(用庚烷中的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOAc（含1% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的4-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛（0.20 g，0.29 mmol，84%產率）。*m/z* (ESI): 682.8 $(M+H)^+$。

【1351】**步驟3. 3-(6-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-羥基己基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向50-mL圓底燒瓶中添加在

THF（1.5 mL）中的4-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁醛（0.20 g，0.293 mmol）。在-78°C將(2-(1-(*三級丁氧基*羰基)哌啶-3-基)乙基)溴化鎂（THF中的0.5 M溶液，2.3 mL，1.15 mmol）添加至溶液中，並將反應混合物在該溫度攪拌2 h。除去冷浴，並將反應混合物用飽和$NaHCO_3$溶液稀釋並用EtOAc萃取。將有機萃取物用飽和NaCl洗滌，並經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH（含1% TEA）梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的3-(6-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-羥基己基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.10 g，0.11 mmol，38%產率）。*m/z* (ESI): 895.9 $(M+H)^+$。

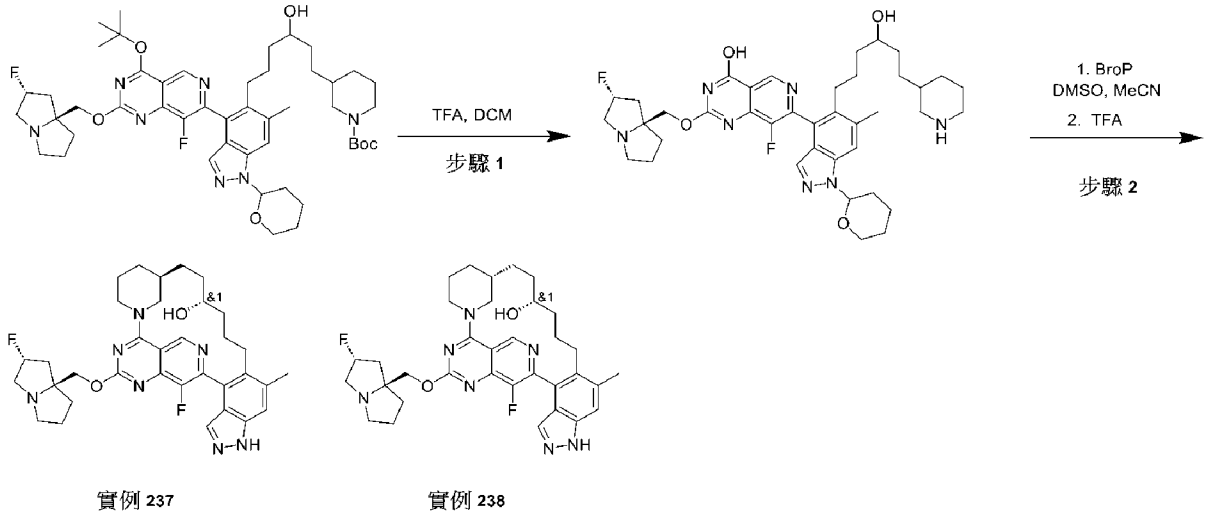
【1352】**步驟4.3-(6-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-側氧基己基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯**。向小瓶中裝入在DCM（1.1 mL）中的3-(6-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-羥基己基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（100 mg，0.11 mmol）。添加戴斯-馬丁高碘烷（71 mg，0.17 mmol），並將混合物在室溫攪拌16 h，然後用飽和$NaHCO_3$稀釋並用EtOAc萃取。將有機萃取物用飽和NaCl洗滌，並經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用DCM中的0-20%甲醇梯度洗脫）純化，以提供呈黃色固體的3-(6-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-側氧基己基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（70 mg，0.078 mmol，70%產率）。*m/z* (ESI): 894.0 $(M+H)^+$。

【1353】**步驟5.6-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1*H*-吲唑-5-基)-1-(哌啶-3-基)己烷-3-酮。**向25-mL圓底燒瓶中添加在DCE（1.6 mL）中的3-(6-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-側氧基己基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（70 mg，0.078 mmol）和氯化氫溶液（4 M在二噁烷中，0.98 mL，3.92 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2 h、完全濃縮，並將粗品藉由使用C18柱的反相層析法（用5%-100%（0.1%甲酸MeCN）/（0.1%甲酸水）梯度洗脫）純化，以在凍乾並藉由使用SCX柱使胺游離鹼化後給出6-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1*H*-吲唑-5-基)-1-(哌啶-3-基)己烷-3-酮。*m/z* (ESI): 653.8 $(M+H)^+$。

【1354】**步驟6.(17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮和(17*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮。**向100-mL圓底燒瓶中裝入在乙腈（3.2 mL）和二甲基亞碸（0.65 mL）中的6-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1*H*-吲唑-5-基)-1-(哌啶-3-基)己烷-3-酮（25 mg，0.038 mmol）和胡寧氏鹼（47 μL，0.27 mmol）。添加三吡咯啶基溴化鏻六氟磷酸鹽（29 mg，0.061 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌2 h。將溶液完全濃縮並將粗材料藉由反相HPLC純化，以給出呈白色固體的(17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十

一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮和(17*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-酮（11 mg，0.013 mmol，33%產率）。*m/z* (ESI): 635.8 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 7.81 - 7.95 (m, 2 H), 5.50 - 5.77 (m, 1 H), 5.04 - 5.15 (m, 1 H), 4.62 - 4.81 (m, 3 H), 3.82 - 4.16 (m, 4 H), 3.38 - 3.58 (m, 2 H), 3.20 - 3.31 (m, 1 H), 2.56 - 2.87 (m, 5 H), 2.13 - 2.52 (m, 8 H), 1.59 - 2.10 (m, 9 H), 1.39 - 1.57 (m, 2 H), 0.99 - 1.33 (m, 2 H)。

【1355】(14*R*,17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-醇和(14*S*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-醇（實例237和238）。



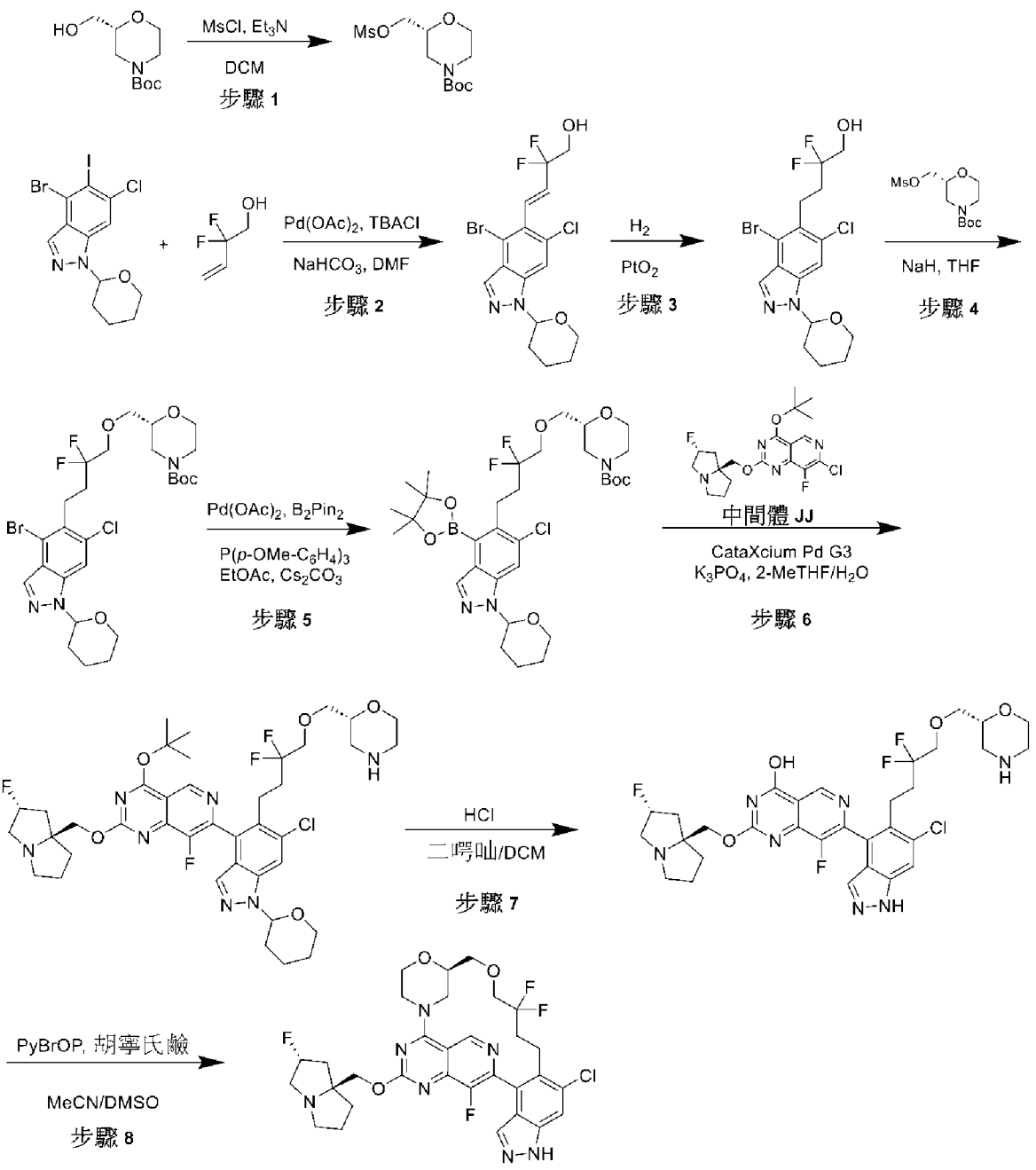
【1356】步驟1. 8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(5-(4-羥基-6-(哌啶-3-基)己基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-

基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇。向25-mL圓底燒瓶中添加在DCM（0.75 mL）中的3-(6-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-3-羥基己基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（**實例230中的步驟3**，0.11 g，0.12 mmol）。在0°C，添加TFA（0.47 mL，6.10 mmol）並將反應混合物攪拌1 h。將反應混合物用5 N水性氫氧化鈉（1.1 mL，5.5 mmol）淬滅並用DCM萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。將粗品通過反相C18柱（用（0.1%甲酸水）中的5%-100%（0.1%甲酸MeCN）梯度洗脫）純化，以在凍乾並通過SCX柱轉化為游離胺後提供8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(5-(4-羥基-6-(哌啶-3-基)己基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（25 mg，0.035 mmol，29%產率）。*m/z* (ESI): 719.9 $(M+H)^+$。

【1357】步驟2. (14*R*,17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-醇和(14*S*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-醇。向100-mL圓底燒瓶中裝入在乙腈（2.9 mL）和二甲基亞碸（0.6 mL）中的8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(5-(4-羥基-6-(哌啶-3-基)己基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（25 mg，0.035 mmol）、乙腈（2.9 mL）和胡寧氏鹼（42 µL，0.24 mmol）。添加三吡咯啶基溴化鏻六氟磷酸鹽（26 mg，0.056 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌3 h。將粗混合物藉由反相C18柱（用（0.1%甲酸水）中的5%-100%（0.1%甲酸MeCN）梯度洗脫）純化，以給出所需產物以及氧化膦。將材料溶解於1 mL DCE

中並用0.5 mL TFA處理。在室溫攪拌2 h後，將溶液完全濃縮並將材料藉由製備型HPLC純化，得到具有相同質量的(14*R*,17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-醇（峰#1：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.49 - 5.78 (m, 1 H), 5.04 - 5.14 (m, 1 H), 4.60 - 4.80 (m, 2 H), 3.83 - 4.20 (m, 4 H), 3.50 - 3.56 (m, 1 H), 3.11- 3.29 (m, 1 H), 2.31 - 2.93 (m, 11 H), 2.00 - 2.27 (m, 2 H), 1.80 - 1.98 (m, 2 H), 1.20 - 1.78 (m, 8 H), 0.78 - 1.05 (m, 3 H), 0.43 - 0.69 (m, 1 H)）和(14*S*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-14-醇（峰#2：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.17 - 9.38 (m, 1 H), 7.67 - 7.88 (m, 1 H), 7.38 - 7.61 (m, 1 H), 5.41 - 5.79 (m, 1 H), 4.95 - 5.10 (m, 2 H), 4.59 - 4.83 (m, 2 H), 3.81 - 4.15 (m, 5 H), 3.41 - 3.58 (m, 2 H), 3.15 - 3.27 (m, 1 H), 2.90 - 3.06 (m, 1 H), 2.51 - 2.85 (m, 9 H), 2.31 - 2.43 (m, 3 H), 2.11 - 2.25 (m, 2 H), 1.92 - 2.08 (m, 2 H), 1.61 - 1.89 (m, 4 H), 0.91 - 1.58 (m, 8 H)）。*m/z* (ESI): 618.0 $(M+H)^+$。隨機分配手性中心。

【1358】 (17*R*)-9-氯-13,13,30-三氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯（實例150）。



實例 150

【1359】 步驟1. (*R*)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。

向40 mL小瓶中裝入在二氯甲烷（30 mL）中的(*R*)-*N*-Boc-2-羥基甲基味啉（1.00 g，4.60 mmol）和三乙胺（0.97 mL，6.9 mmol）。滴加。滴加甲磺醯氯（0.43 mL，5.5 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌1.5 h。將反應完全濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-70% EtOAc洗脫）純化，以給出呈灰黃色油狀物的(*R*)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.84 g，2.8 mmol，62%產率）。*m/z* (ESI): 196.1 $(M\text{-}Boc+H)^+$。

【1360】 **步驟2. (*E*)-4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁-3-烯-1-醇**。向20 mL小瓶中添加4-溴-6-氯-5-碘-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑（0.52 g，1.19 mmol，覽博網路公司）、四丁基氯化銨（0.33 mL，1.19 mmol）、碳酸氫鈉（0.25 g，2.97 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（6 mL）。將溶液藉由用氮氣鼓泡15 min脫氣，然後添加乙酸鈀（53 mg，0.24 mmol）。將反應混合物置於預熱的塊上並向其中滴加2,2-二氟丁-3-烯-1-醇（0.14 mL，1.3 mmol）。將反應混合物加熱35 min、冷卻至室溫、然後用飽和水性氯化鈉稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機物用飽和水性氯化鈉洗滌、乾燥（Na_2SO_4）並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-55% EtOAc洗脫）純化，以給出呈黃色固體的(*E*)-4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁-3-烯-1-醇（0.23 g，0.55 mmol，46%產率）。*m/z* (ESI): 422.0 $(M+H)^+$。

【1361】 **步驟3. 4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁烷-1-醇**。向60 mL ChemGlass反應器中裝入(*E*)-4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁-3-烯-1-醇（0.23 g，0.55 mmol）和氧化鉑（12 mg，0.055 mmol）。將其用氮氣吹掃，然後添加乙醇（20 mL）。將反應用氫氣（50 psi）加壓並在室溫攪拌3 h。將溶液通過矽藻土過濾並將濾液濃縮。將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-45% EtOAc洗脫）純化，以給出呈白色固體的4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁烷-1-醇（0.10 g，0.24 mmol，44%產率）。*m/z* (ESI): 423.8 $(M+H)^+$。

【1362】 **步驟4. (2*R*)-2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯**。向20 mL小瓶中裝入在四氫呋喃（0.25 mL）中的4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁烷-1-醇（0.14 g，0.33 mmol）。添加氫化鈉（60%分散在礦物油中）（21 mg，0.53 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌15 min。向其中添加(*R*)-2-(((甲基磺醯基)

氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.19 g，0.66 mmol）。將反應在65°C加熱72 h。冷卻至室溫後，將混合物用飽和水性氯化銨稀釋並濃縮。將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-60% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的(2*R*)-2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.14 g，0.23 mmol，70%產率）。*m/z* (ESI): 522.8 (M-Boc+H)$^+$。

【1363】 步驟5. (2*R*)-2-((4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。向4 mL小瓶中裝入(2*R*)-2-((4-(4-溴-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.14 g，0.23 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（70 mg，0.27 mmol）、三(4-甲氧基苯基)膦（8 mg，0.023 mmol）、乙酸鈀（2.6 mg，0.011 mmol）、碳酸銫（0.11 g，0.34 mmol）和EtOAc（1 mL）。將反應混合物用氮氣鼓泡，然後加熱至80°C持續3.5 h。冷卻至室溫後，將反應用乙酸乙酯稀釋、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱的柱層析法（用庚烷中的0-70% EtOAc梯度洗脫）純化，以給出(2*R*)-2-((4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（60 mg，0.09 mmol，39%產率）。*m/z* (ESI): 670.0 (M+H)$^+$。

【1364】 步驟6. (2*R*)-2-((4-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯。向小瓶中裝入(2*R*)-2-((4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（60 mg，0.09 mmol）、4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)

甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（44 mg，0.11 mmol，**中間體JJ**）、磷酸三鉀（57 mg，0.27 mmol）、cataCXium A Pd G3（13 mg，0.018 mmol）、水（80 μL）和2-甲基四氫呋喃（0.8 mL）。將反應混合物在80°C加熱1.5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-65% 3 : 1 EtOAc/EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的(2*R*)-2-((4-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（44 mg，0.048 mmol，53%產率）。*m/z* (ESI): 920.8 $(M+H)^+$。

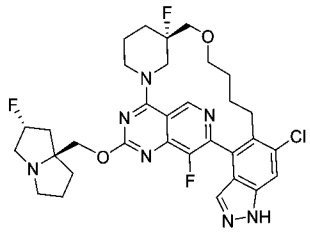
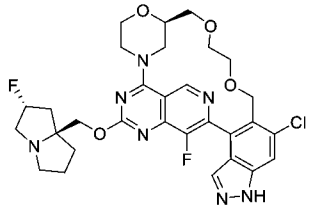
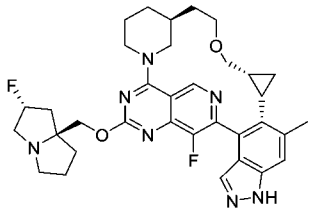
【1365】 步驟7. 7-(6-氯-5-(3,3-二氟-4-(((*R*)-味啉-2-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇。向小瓶中裝入(2*R*)-2-((4-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)-2,2-二氟丁氧基)甲基)味啉-4-甲酸三級丁基酯（0.31 g，0.36 mmol）和二氯甲烷（3.5 mL），然後超音波處理直至所有固體溶解。添加氯化氫（1,4-二噁烷中的4 N溶液，4.4 mL，17.6 mmol），然後將漿液劇烈攪拌35 min。將反應濃縮至乾燥，並將粗產物溶解於MeOH中並使其通過5 g Bond Elut SCX柱且進行MeOH洗滌。然後將SCX柱用MeOH中的2 M氨洗脫，以提供呈黃色固體的7-(6-氯-5-(3,3-二氟-4-(((*R*)-味啉-2-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（0.18 g，0.29 mmol，81%產率）。*m/z* (ESI): 681.0 $(M+H)^+$。

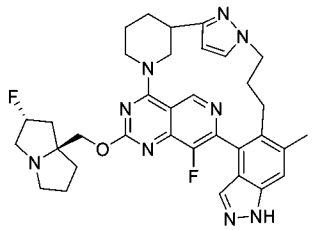
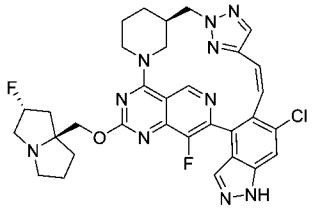
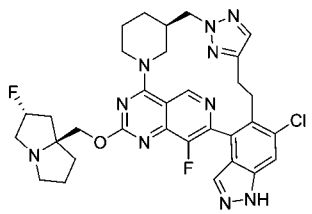
【1366】 步驟8. (17*R*)-9-氯-13,13,30-三氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29 六氮雜六環

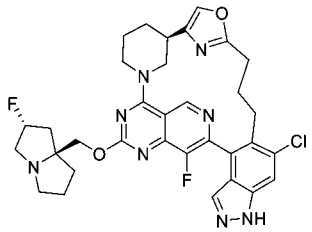
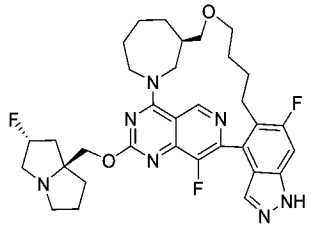
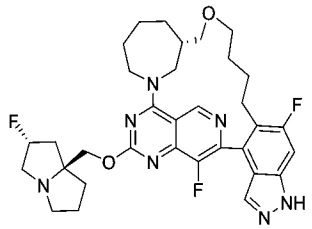
[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯二甲酸鹽。向40 mL小瓶中裝入7-(6-氯-5-(3,3-二氟-4-(((*R*)-味啉-2-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（31 mg，0.046 mmol）、乙腈（4 mL）、二甲基亞碸（0.8 mL）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（18 μL，0.14 mmol）。向其中添加溴代三(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽（28 mg，0.073 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌1.5 h，然後濃縮。將殘餘物藉由反相製備型HPLC（使用的梯度為水（含0.1% TFA）中的5%-90%乙腈（含0.1% TFA）），隨後藉由使用C18柱的反相層析法（用水（含0.1%甲酸）中的5%-75%乙腈（含0.1%甲酸）洗脫）純化，以提供呈白色固體的(17*R*)-9-氯-13,13,30-三氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯二甲酸鹽（12 mg，0.016 mmol，35%產率）。*m/z* (ESI): 662.8 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 9.16 - 9.27 (m, 1 H), 8.54 (s, 2 H), 7.82 - 8.00 (m, 2 H), 4.88 - 5.85 (m, 3 H), 4.28 - 4.49 (m, 2 H), 4.14 - 4.26 (m, 1 H), 3.76 - 4.00 (m, 4 H), 3.51 - 3.63 (m, 2 H), 3.07 - 3.17 (m, 3 H), 2.19 - 2.49 (m, 5 H), 1.93 - 2.14 (m, 5 H), 1.55 - 1.86 (m, 4 H), 1.49 - 1.51 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -101.10 - -102.20 (m), -110.5 - -111.7 (m), -142.94 (s), -174.93 - -172.52 (m)。

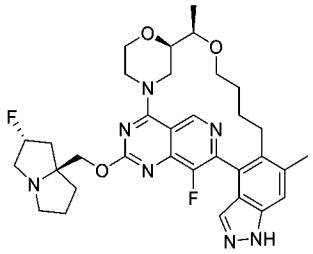
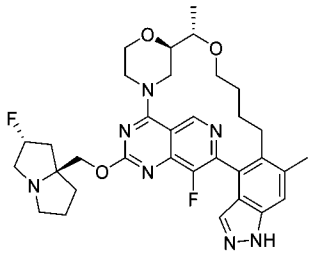
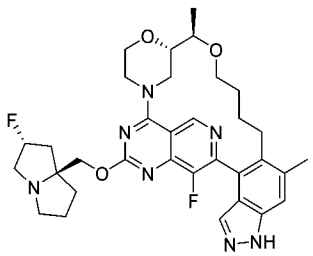
[表46]：另外的實例151至157、239至259和386至397。以與實例150類似的方式製備。

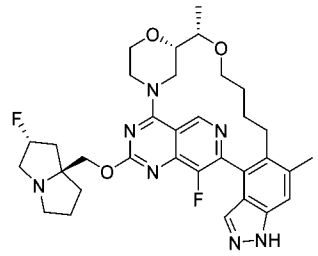
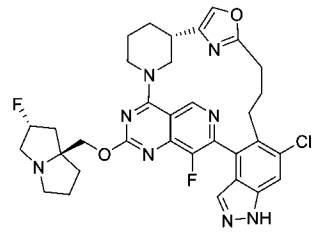
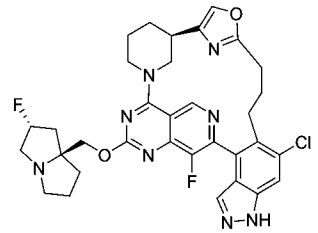
實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化

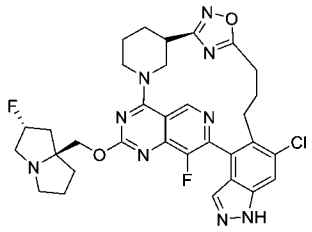
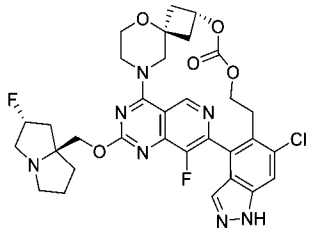
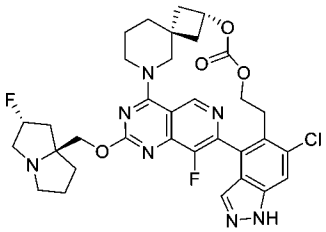
151	 (17*S*)-9-氯-17,30-二氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	NA	**步驟5.中間體KKKK**	**步驟1 - 4**未進行。
152	 (17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12,15,18-三氧雜-5,6,21,23,25,29 六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	甲酸鹽	**步驟5.中間體AAAA** **步驟6.中間體AA，步驟2**	**步驟1 - 4**未進行。 **步驟5.** KOAc、$Pd(dppf)_2$、二噁烷、100°C。 **步驟7.** TFA、DCM **步驟8.** Cs_2CO_3、DMF（0.01 M）、90°C
153	 (11*S*,13*R*,18*S*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環	NA	**步驟4.中間體MMMM**	**步驟1 - 4**未進行。 **步驟6.** TFA/DCM

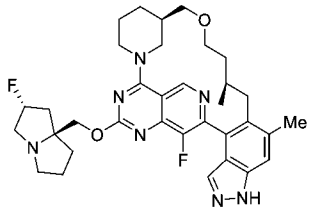
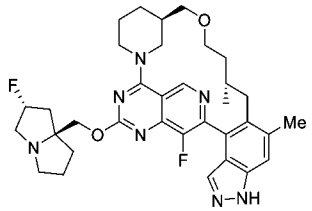
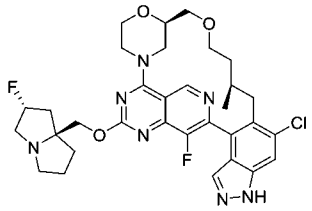
	[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯			
154	 (18*S*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,14,22,24,26,30,33-八氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,15,17(33),23,25,27,29-十一烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟6.中間體NNNN和中間體AA，步驟2**	**步驟1 - 5**未進行。 **步驟7.** TFA、DCM然後TFA、CH_3CN/H_2O
155	 (11*Z*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,15,16,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,11,13(33),14,23,25,27,29-十二烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟6.中間體OOOO和中間體AA，步驟2**	**步驟1 - 5**未進行。
156	 (18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,15,16,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,	NA	**步驟6.中間體PPPP和中間體AA，步驟2**	**步驟1 - 5**未進行。

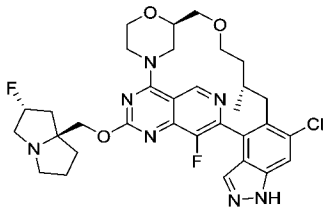
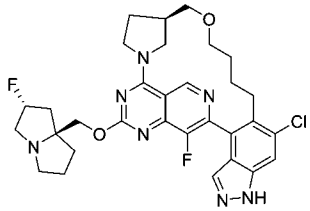
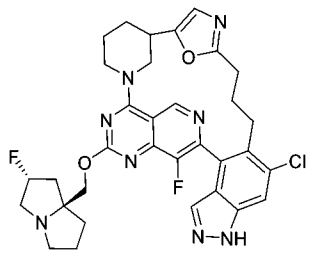
	28~]三十三-1(31),2,4,7,9,13(33),14,23,25,27,29-十一烯			
157	 (18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,22,24,26,30,33-七氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14(33),16,23,25,27,29-十一烯	NA	**步驟6.中間體QQQQ**	**步驟1 - 5**未進行。
239	 (26*R*)-18,32-二氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-24-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯	NA	**步驟6.中間體CD**	**步驟1 - 5**未進行。 在**步驟8**後進行手性分離。詳情包括以下。
240	 (26*S*)-18,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-24-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十	NA	**步驟6.中間體CD**	**步驟1 - 5**未進行。 在**步驟8**後進行手性分離。詳情包括以下。

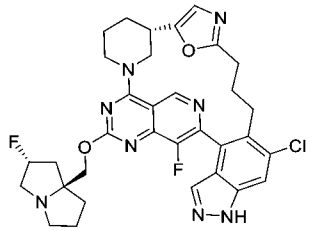
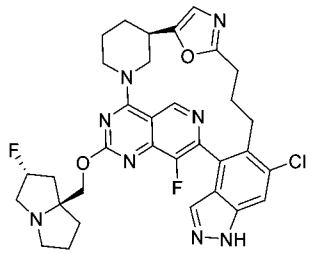
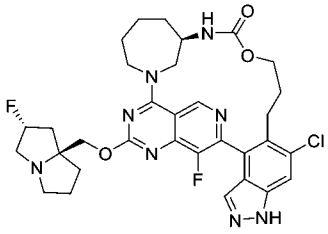
	二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯			
241	 (16*R*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,16-二甲基-15,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	NA	**步驟6.中間體CE**	**步驟1 - 5**未進行。 在**步驟8**後進行手性分離。詳情包括以下。
242	 (16*S*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,16-二甲基-15,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	NA	**步驟6.中間體CE**	**步驟1 - 5**未進行。 在**步驟8**後進行手性分離。詳情包括以下。
243	 (16*R*,17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,16-二甲基-15,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	NA	**步驟6.中間體CE**	**步驟1 - 5**未進行。 在**步驟8**後進行手性分離。詳情包括以下。

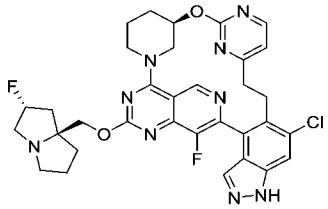
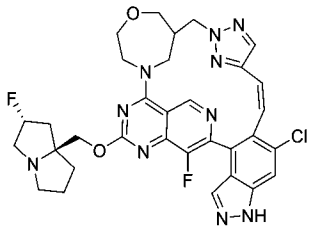
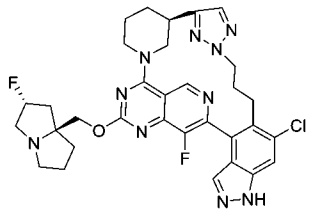
244	 (16S,17*S*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,16-二甲基-15,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	NA	**步驟6.中間體CE**	**步驟1 - 5**未進行。 在**步驟8**後進行手性分離。詳情包括以下。
245	 (18*S*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,22,24,26,30,33-七氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14(33),16,23,25,27,29-十一烯	NA	**步驟6.中間體CF**	**步驟1 - 5**未進行。 在**步驟8**後進行手性分離。詳情包括以下。
246	 (18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,22,24,26,30,33-七氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14(33),16,23,25,27,29-十一烯	NA	**步驟6.中間體CF**	**步驟1 - 5**未進行。 在**步驟8**後進行手性分離。詳情包括以下。

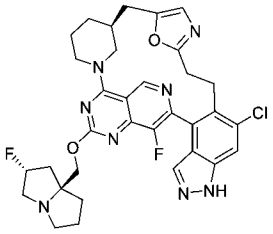
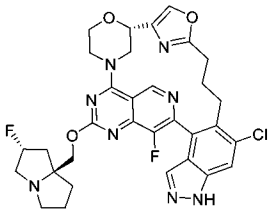
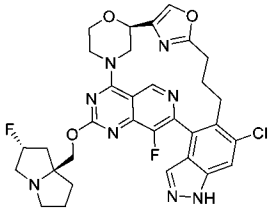
247	 (18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,16,22,24,26,30,33-八氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14(33),16,23,25,27,29-十一烯	NA	**步驟6.中間體CG**和**中間體BX**	**步驟1 - 5**未進行。 **步驟6.**使用DMF中的CuI、LiCl代替2-Me THF/水中的K_3PO_4
248	 (1*R*,3*R*)-10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,6,30-三氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-5-酮	NA	**步驟6.中間體CH**	**步驟1 - 5**未進行。
249	 (1*S*,3*R*)-10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,6-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-	NA	**步驟6.中間體CI**	**步驟1 - 5**未進行。

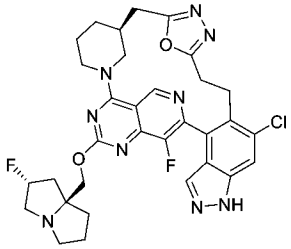
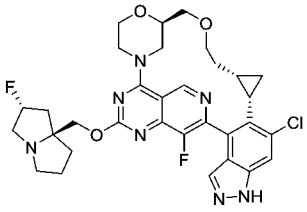
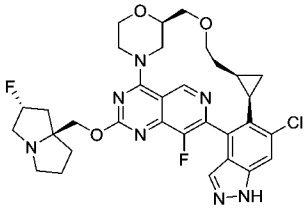
	5-酮			
250	 (12*R*,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,12-二甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟5.中間體CJ**	**步驟1 - 4**未進行。
251	 (12S,17*R*)-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9,12-二甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟5.中間體CJ**	**步驟1 - 4**未進行。
252	 (12*R*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-15,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	NA	**步驟5.中間體CK**	**步驟1 - 4**未進行。

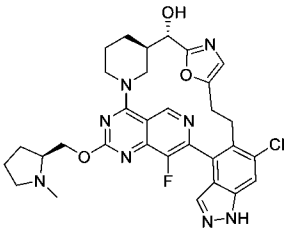
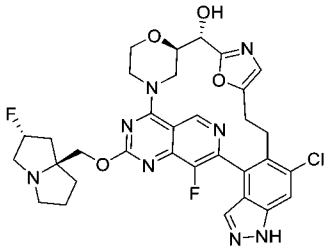
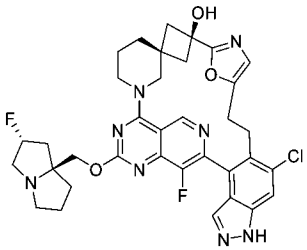
253	 (12*S*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-15,18-二氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯	NA	**步驟5.中間體CK**	**步驟1 - 4**未進行。
254	 (17*R*)-9-氯-29-氟-23-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,20,22,24,28-六氮雜六環[23.3.1.1~17,20~.0~2,10~.0~3,7~.0~21,26~]三十-1(29),2,4,7,9,21,23,25,27-九烯	2,2,2-三氟乙酸鹽	**步驟 4**.(*R*)-1-Boc-3-羥基甲基吡咯啶（CAS 編號：138108-72-2）和**中間體WWW**	**步驟1 - 3**未進行。
255	 (18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-33-氧雜-5,6,15,22,24,26,30-七氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14,16,23,25,27,29-十一烯、(18*S*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-33-氧雜-5,6,15,22,24,26,30-七氮雜七環	NA	**步驟 5.中間體CL**	**步驟1 - 4**未進行。

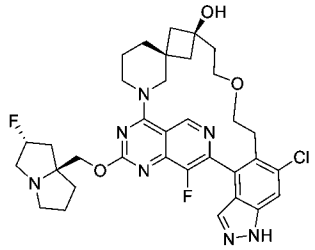
	[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14,16,23,25,27,29-十一烯			
386	 (18*S*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-33-氧雜-5,6,15,22,24,26,30-七氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14,16,23,25,27,29-十一烯	NA	**步驟 5.中間體 CL**	**步驟1 - 4**未進行。 在**步驟8**後進行手性分離。詳情包括以下。
387	 (18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-33-氧雜-5,6,15,22,24,26,30-七氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14,16,23,25,27,29-十一烯	NA	**步驟 5.中間體 CL**	**步驟1 - 4**未進行。 在**步驟8**後進行手性分離。詳情包括以下。
256	 (26*R*)-18-氯-32-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-23-氧雜-	NA	**步驟 5.中間體 CM**	**步驟1 - 4**未進行。

	1,3,5,9,14,15,25-七氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6(32),7,9,11,13,16,18-九烯-24-酮			
257	 (19*R*)-9-氯-32-氟-26-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-18-氧雜-5,6,16,23,25,27,31,34-八氮雜七環[26.3.1.1~13,17~.1~19,23~.0~2,10~.0~3,7~.0~24,29~]三十四-1(32),2,4,7,9,13(34),14,16,24,26,28,30-十二烯	NA	**步驟 5.中間體 CN**	**步驟1 - 4**未進行。
258	 (20*Z*)-18-氯-34-氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-29-氧雜-1,3,5,9,14,15,24,25,33-九氮雜七環[25.4.1.1~6,10~.1~22,25~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十四-2,4,6,8,10(34),11,13,16,18,20,22(33),23-十二烯	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟 5.中間體 CO**	**步驟1 - 4**未進行。
259	 (18*R*)-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,14,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環	NA	**步驟 5.中間體 CP**	**步驟1 - 4**未進行。

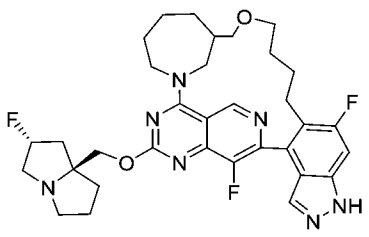
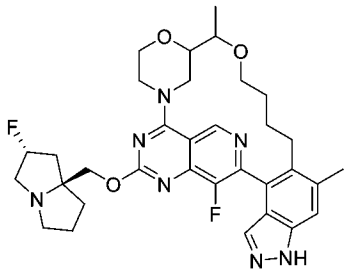
	[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,15,17(33),23,25,27,29-十一烯			
388	 (18*S*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,22,24,26,30,33-七氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,13,16(33),23,25,27,29-十一烯		**步驟 6.中間體 FV**	
389	 (18*S*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,19-二氧雜-5,6,22,24,26,30,33-七氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14(33),16,23,25,27,29-十一烯		**步驟 6.中間體 FW**	
390	 (18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15,19-二氧雜-5,6,22,24,26,30,33-七氮雜七環		**步驟 6.中間體 FW**	

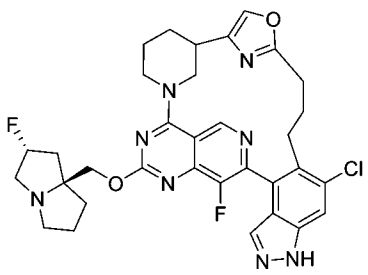
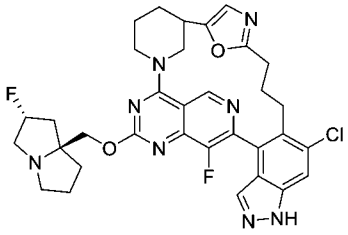
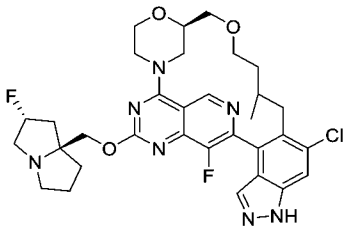
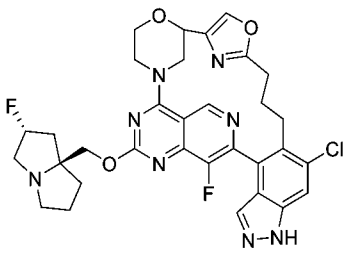
	[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,14(33),16,23,25,27,29-十一烯			
391	 (18*S*)-9-氯-31-氟-25-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-33-氧雜-5,6,14,15,22,24,26,30-八氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,13,15,23,25,27,29-十一烯	三氟乙酸鹽	**步驟 6.中間體 FX**	
392	 (11*S*,13*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-16,19-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯	NA	**步驟 4.中間體 FU** 和(*R*)-2-(羥基甲基)吡咯烷-4-甲酸三級丁基酯（CAS 編號：135065-71-3）	在**步驟8**後進行手性分離。詳情包括以下。
393	 (11*R*,13*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-	NA	**步驟 4.中間體 FU** 和(*R*)-2-(羥基甲基)吡咯烷-4-甲酸三級丁基酯（CAS 編號：	在**步驟8**後進行手性分離。詳情包括以下。

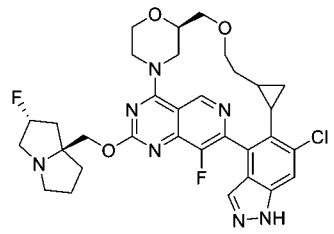
	16,19-二氧雜-5,6,22,24,26,30-六氮雜七環[25.3.1.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~11,13~.0~23,28~]三十二-1(31),2,4,7,9,23,25,27,29-九烯		135065-71-3）	
394	 (17*S*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-33-氧雜-5,6,15,22,24,26,30-七氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,13,15,23,25,27,29-十一烯-17-醇	NA	**步驟 2.** 中間體 **FY** 和中間體 **FN**	
395	 (17*R*,18*R*)-9-氯-31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-19,33-二氧雜-5,6,15,22,24,26,30-七氮雜七環[25.3.1.1~13,16~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,13,15,23,25,27,29-十一烯-17-醇	NA	**步驟 6.**中間體 **FO**	
396		雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟 6.**中間體 **FP**	

	(1*S*,3*R*)-11-氯-33-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-34-氧雜-5,14,15,20,24,26,28-七氮雜八環[26.3.1.1~1,3~.1~4,7~.1~19,23~.0~10,18~.0~13,17~.0~22,27~]三十五-4,6,10,12,15,17,19(33),20,22,24,26-十一烯-3-醇			
397	 (1*S*,3*R*)-10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-3-醇	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟 6.中間體 FQ**	

[表47]. 手性SFC分離的條件。

分離	條件	最終產物
	柱：Chiralcel OD（21 x 250 mm，5 µm） 流動相：20% MeOH，含0.2% TEA 流速：150 mL/min。 產率：使用38 mg樣本以生成9 mg峰1（ee為> 96%）和14 mg峰2（ee為> 90%）。	峰1： **實例 239** 峰2： **實例 240**
	柱：Chiralcel OD（21 x 250 mm，5 µm） 流動相：35% 1 : 1 MeCN : MeOH，含0.2% TEA，在水中 流速：80 mL/min。	峰1： **實例 241** 峰2： **實例 242**

	產率：使用55 mg樣本以生成13 mg峰1（de為99%）、7 mg峰2（de為91%）、9 mg峰3（de為90%）和8 mg峰4（de為99%）。	峰3： **實例 243** 峰4： **實例 244**
	柱：Chiralcel OJ（2 x 25 cm，5 µm） 流動相：15% MeOH，含0.2%三乙胺 流速：80 mL/min。 產率：使用27 mg樣本以生成3 mg峰1（ee為> 99%）和8 mg峰2（ee為> 99%）。	峰1： **實例 245** 峰2： **實例 246**
	柱：Chiralcel OD，2 x 25 cm，5 µm 流動相：40% MeOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用20 mg樣本以生成8 mg峰1（ee為99%）和5 mg峰2（ee為99%）。	峰1： **實例 386** 峰2： **實例 387**
	柱：Chiralcel OD，2 x 15 cm，5 µm柱 流動相：40% MeOH，含0.2% DEA 流速：75 mL/min。 產率：使用67 mg樣本以生成13 mg峰1（ee為> 99%）和15 mg峰2（ee為> 99%）。	峰1： **實例 252** 峰2： **實例 253**
	柱：Chiralcel OD，2 x 25 cm，5 µm 流動相：15% MeOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min 產率：使用20 mg樣本以生成3 mg峰1（ee為> 99%）和4 mg峰2（ee為> 99%）。	峰1： **實例 389** 峰2： **實例**

		390
	柱：(S,S) Whelk-0（2 x 15 cm，5 μm） 流動相：50% MeOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用32 mg樣本以生成5 mg峰1（ee為99%）和3 mg峰2（ee為99%）。	峰1： **實例** **393** 峰2： **實例** **392**

[表48].實例151至157、239至259和386至397的分析數據。

化合物編號	**MS** *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	**^{1}H和^{19}F NMR**
151	642.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 7.77 - 7.92 (m, 2 H), 5.49 - 5.73 (m, 1 H), 5.08 - 5.28 (m, 1 H), 4.84 - 5.03 (m, 1 H), 4.62 - 4.75 (m, 2 H), 3.94 (br d, *J*=17.14 Hz, 3 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 3.50 (br d, *J*=1.46 Hz, 1 H), 3.11 - 3.29 (m, 5 H), 2.92 - 3.10 (m, 2 H), 2.59 - 2.75 (m, 2 H), 2.32 - 2.55 (m, 4 H), 2.12 - 2.28 (m, 1 H), 1.93 - 2.08 (m, 2 H), 1.83 - 1.92 (m, 4 H), 1.21 - 1.42 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.03 (s) -143.29 - -142.16 (m) -150.90 (s) -174.59 - -173.71 (m)。
152	627.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.38 (br s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1 H), 5.18 - 5.40 (m, 1 H), 4.67 (d, *J*=13.8 Hz, 2 H), 4.54 - 4.68 (m, 2 H), 4.18 (d, *J*=10.2 Hz, 1 H), 4.04 - 4.14 (m, 2 H), 3.73 (br s, 3 H), 3.36 - 3.52 (m, 3 H), 2.98 - 3.15 (m, 5 H), 2.75 - 2.92 (m, 2 H), 1.95 - 2.24 (m, 4 H), 1.68 - 1.93 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -172.13 (s), -143.04 (s)。
153	616.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.07 - 9.16 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.22 - 5.44 (m, 1 H), 4.94 - 5.06 (m, 2 H), 4.18 - 4.46 (m,

		2 H), 3.80 - 3.93 (m, 1 H), 3.12 - 3.28 (m, 4 H), 2.82 - 3.07 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.43 - 2.57 (m, 1 H), 2.08 - 2.43 (m, 4 H), 1.84 - 2.06 (m, 5 H), 1.54 - 1.71 (m, 3 H), 1.18 - 1.44 (m, 4 H), 0.83 - 1.06 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -173.65 (s), -140.30 (s)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例153**的立體化學。
154	626.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 1.54 - 1.75 (m, 1 H) 1.79 - 1.92 (m, 1 H) 1.99 - 2.06 (m, 1 H) 2.17 - 2.29 (m, 2 H) 2.34 - 2.50 (m, 6 H), 2.59 (s, 4 H) 2.61 - 2.70 (m, 2 H) 3.09 - 3.21 (m, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 1 H) 3.48 - 3.52 (m, 1 H) 3.86 - 4.04 (m, 6 H) 4.21 - 4.28 (m, 1 H) 4.61 - 4.69 (m, 1 H) 4.70 - 4.78 (m, 2 H) 5.00 (br d, *J*=14.10 Hz, 1 H) 5.10 (br d, *J*=13.27 Hz, 1 H) 5.50 - 5.67 (m, 1 H) 5.68 - 5.72 (m, 1 H) 7.15 (dd, *J*=3.63, 2.18 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 9.08 (d, *J*=1.66 Hz, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -174.15 (d, *J*=5.20 Hz) -143.36 (d, *J*=51.15 Hz)。
155	644.7	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 1.52 - 1.57 (m, 1 H) 1.62 - 1.72 (m, 2 H) 1.78 - 1.91 (m, 6 H) 1.94 - 2.08 (m, 8 H) 2.14 - 2.25 (m, 6 H) 2.32 - 2.50 (m, 11 H) 2.60 - 2.70 (m, 4 H) 2.75 - 2.88 (m, 4 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.35 - 3.40 (m, 2 H) 3.46 - 3.54 (m, 4 H) 3.81 - 4.17 (m, 13 H) 4.64 - 4.78 (m, 9 H) 5.11 (br d, *J*=12.46 Hz, 1 H) 5.53 - 5.61 (m, 2 H) 5.62 - 5.72 (m, 2 H) 6.34 (d, *J*=12.98 Hz, 2 H) 6.37 (d, *J*=12.72 Hz, 1 H) 6.78 (dd, *J*=12.78, 1.36 Hz, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 6.86 (d, *J*=13.36 Hz, 2 H) 6.91 (s, 2 H) 7.92 (d, *J*=0.78 Hz, 2 H) 7.94 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.18 (s, 2 H) 8.74 (s, 1 H) 8.82 (s, 2 H)。^{19}F NMR (471 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -175.33 (br s) -175.27 (br s) -142.35 (br s) -140.12 (br s)。
156	647.2	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.82 (br d, 1H, *J*=4.3 Hz), 7.50 (d, 1H, *J*=5.7 Hz), 5.3-5.3 (m, 1H), 5.24 (br s, 1H), 4.2-4.2 (m, 2H), 4.1-4.2 (m, 2H), 4.00 (br d,

		1H, *J*=13.6 Hz), 3.90 (br t, 1H, *J*=13.2 Hz), 3.74 (br d, 1H, *J*=11.9 Hz), 3.0-3.1 (m, 3H), 2.90 (br d, 1H, *J*=9.4 Hz), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.74 (br d, 1H, *J*=13.8 Hz), 2.1-2.1 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 3H), 1.97 (br d, 1H, *J*=6.3 Hz), 1.8-1.9 (m, 6H), 1.70 (br d, 1H, *J*=14.1 Hz), 1.5-1.6 (m, 1H)。^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376 MHz) δ -177.22 (s), -148.19 (s)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例156**的立體化學。
157	648.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.05 - 9.16 (m, 1 H), 7.82 (d, *J*=17.6 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 5.19 - 5.44 (m, 1 H), 5.01 (br d, *J*=13.2 Hz, 2 H), 4.09 - 4.38 (m, 3 H), 3.28 (br s, 1 H), 3.16 - 3.21 (m, 1 H), 2.98 - 3.08 (m, 2 H), 2.48 - 2.85 (m, 4 H), 2.14 - 2.39 (m, 5 H), 1.84 - 2.09 (m, 6 H), 1.73 - 1.82 (m, 1 H), 1.30 - 1.53 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -143.17 - -139.98 (m), -174.84 - -172.51 (m)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例157**的立體化學。
239	622.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.04 - 9.38 (m, 1 H), 7.64 - 8.01 (m, 1 H), 7.32 - 7.53 (m, 1 H), 5.19 - 5.45 (m, 1 H), 4.24 - 4.41 (m, 2 H), 2.95 - 3.31 (m, 7 H), 2.42 - 2.94 (m, 3 H), 2.10 - 2.41 (m, 5 H), 1.87 - 2.07 (m, 5 H), 1.51 - 1.84 (m, 4 H), 0.57 - 1.45 (m, 8 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -121.48 - -118.24 (m), -146.11 - -142.22 (m), -176.57 - -172.68 (m)。
240	622.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.14 - 9.34 (m, 1 H), 7.70 - 7.90 (m, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 5.16 - 5.43 (m, 1 H), 4.26 - 4.37 (m, 2 H), 2.85 - 3.32 (m, 10 H), 1.71 - 2.75 (m, 10 H), 1.28 - 1.71 (m, 6 H), 0.43 - 1.25 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -119.24 (s), -145.14 - -142.22 (m), -174.95 - -172.36 (m)。
241	620.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.17 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 5.26 - 5.42 (m, 1 H), 4.81 - 4.91 (m, 2 H), 4.67 - 4.75 (m, 1 H), 4.29 - 4.39 (m, 3 H), 4.09 - 4.22 (m, 2 H), 3.75 - 4.00 (m, 3 H), 3.36 - 3.62 (m, 3 H), 2.95 - 3.27 (m, 6 H), 2.41 - 2.53 (m, 4 H), 2.19 -2.39 (m,

		5 H), 1.57 - 1.66 (m, 3 H), 1.05 - 1.13 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -146.85 - -141.45 (m), -176.11 - -172.06 (m)。
242	620.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.17 - 9.32 (m, 1 H), 7.74 - 7.94 (m, 1 H), 7.43 - 7.66 (m, 1 H), 5.18 - 5.42 (m, 1 H), 4.88 - 5.04 (m, 2 H), 4.19 - 4.37 (m, 2 H), 4.00 - 4.15 (m, 1 H), 3.70 - 3.90 (m, 2 H), 3.50 - 3.59 (m, 1 H), 3.19 - 3.27 (m, 4 H), 2.98 - 3.07 (m, 2 H), 2.68 -2.76 (m, 1 H), 2.51 - 2.57 (m, 3 H), 2.29 - 2.47 (m, 2 H), 1.90 - 2.27 (m, 7 H), 1.24 - 1.45 (m, 5 H), 1.05 - 1.10 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -144.15 - -141.00 (m), -175.21 - -172.51 (m)。
243	620.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.06 - 9.31 (m, 1 H), 7.63 - 7.95 (m, 1 H), 7.32 - 7.59 (m, 1 H), 5.16 - 5.44 (m, 1 H), 4.82 - 4.88 (m, 1 H), 4.67 - 4.75 (m, 1 H), 4.21 - 4.44 (m, 2 H), 3.73 - 3.99 (m, 3 H), 3.40 - 3.56 (m, 2 H), 3.01 - 3.31 (m, 6 H), 2.42 - 2.56 (m, 4 H), 1.83 - 2.41 (m, 8 H), 1.51 - 1.65 (m, 1 H), 1.20 - 1.46 (m, 4 H), 1.04 - 1.13 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -143.44 (s), -173.64 (s)。
244	620.1	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.21 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 5.17 - 5.43 (m, 1 H), 4.87 - 5.02 (m, 2 H), 4.20 - 4.37 (m, 2 H), 4.20 - 4.42 (m, 2 H), 4.05 - 4.15 (m, 1 H), 3.67 - 3.89 (m, 2 H), 3.49 - 3.65 (m, 1 H), 3.18 - 3.27 (m, 4 H), 2.96 - 3.07 (m, 2 H), 2.66 -2.74 (m, 1 H), 2.47 - 2.56 (m, 3 H), 1.99 - 2.44 (m, 7 H), 1.24 - 1.47 (m, 5 H), 1.07 (d, *J*=5.9 Hz, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -144.60 - -141.00 (m), -176.56 - -170.26 (m)。
245	647.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 9.12 (s, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 5.24 - 5.46 (m, 1 H), 4.96 - 5.05 (m, 2 H), 4.39 - 4.49 (m, 1 H), 4.09 - 4.29 (m, 2 H), 3.37 - 3.44 (m, 1 H), 3.02 - 3.28 (m, 3 H), 2.77 - 2.89 (m, 1 H), 1.70 - 2.73 (m, 15 H), 1.31 - 1.52 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -142.25 - -141.53 (m), -173.83 - -172.93 (m)。

246	647.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ ppm 9.05 - 9.16 (m, 1 H), 7.82 (d, *J*=17.6 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 5.19 - 5.44 (m, 1 H), 5.01 (br d, *J*=13.2 Hz, 2 H), 4.09 - 4.38 (m, 3 H), 3.28 (br s, 1 H), 3.16 - 3.21 (m, 1 H), 2.98 - 3.08 (m, 2 H), 2.48 - 2.85 (m, 4 H), 2.14 - 2.39 (m, 5 H), 1.84 - 2.09 (m, 6 H), 1.73 - 1.82 (m, 1 H), 1.30 - 1.53 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*4) δ ppm -143.17 - -139.98 (m), -174.84 - -172.51 (m)。
247	648.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 9.05 - 9.19 (m, 1 H), 7.74 - 7.88 (m, 2 H), 5.09 - 5.44 (m, 3 H), 4.13 - 4.44 (m, 3 H), 3.13 - 3.26 (m, 4 H), 2.96 - 3.07 (m, 1 H), 2.68 - 2.88 (m, 5 H), 2.37 - 2.54 (m, 1 H), 2.32 - 2.32 (m, 1 H), 2.15 - 2.33 (m, 3 H), 1.90 - 2.08 (m, 4 H), 1.67 - 1.79 (m, 1 H), 1.49 - 1.62 (m, 1 H), 1.30 - 1.37 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -142.73 - -140.79 (m), -173.74 - -172.45 (m)。
248	668.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 9.17 - 9.26 (m, 1 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H), 7.78 - 7.86 (m, 1 H), 5.22 - 5.45 (m, 1 H), 4.83 - 4.89 (m, 2 H), 4.74 (s, 1 H), 4.24 - 4.39 (m, 2 H), 4.02 (br d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 3.76 - 3.91 (m, 3 H), 3.44 - 3.61 (m, 2 H), 2.94 - 3.31 (m, 3 H), 2.93 - 3.30 (m, 1 H), 2.63 - 2.75 (m, 1 H), 2.18 - 2.49 (m, 4 H), 1.85 - 2.16 (m, 5 H), 1.30 - 1.38 (m, 2 H), 0.89 - 0.99 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -145.79 - -140.93 (m), -174.95 - -172.36 (m)。
249	665.95	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.10 - 9.30 (m, 1 H), 7.83 - 8.03 (m, 2 H), 5.18 - 5.44 (m, 1 H), 4.99 - 5.09 (m, 1 H), 4.61 - 4.81 (m, 2 H), 4.20 - 4.40 (m, 2 H), 3.43 - 3.92 (m, 10 H), 3.18 - 3.27 (m, 2 H), 2.98 - 3.10 (m, 1 H), 2.66 - 2.83 (m, 1 H), 2.13 - 2.37 (m, 4 H), 1.99 - 2.04 (m, 2 H), 1.67 - 1.94 (m, 6 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -143.83 - -140.91 (m), -176.30 - -173.05 (m)。藉由 X 射線晶體學分析證實了**實例 249** 的立體化學。
250	618.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.24 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.55

		(s, 1 H), 5.51 - 5.71 (m, 1 H), 4.94 - 5.03 (m, 2 H), 4.62 - 4.78 (m, 2 H), 3.84 - 4.13 (m, 4 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 2.98 - 3.12 (m, 2 H), 2.60 - 2.87 (m, 4 H), 2.56 (s, 8 H), 2.13 - 2.27 (m, 1 H), 1.94 - 2.09 (m, 2 H), 1.80 - 1.93 (m, 1 H), 1.59 - 1.71 (m, 2 H), 1.17 - 1.42 (m, 3 H), 0.72 - 0.81 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -77.32 (s), -143.45 (s), -174.07 (s)。
251	618.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 7.74 - 7.79 (m, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 1 H), 5.46 - 5.71 (m, 1 H), 4.95 - 5.18 (m, 2 H), 4.60 - 4.77 (m, 2 H), 3.82 - 4.12 (m, 4 H), 3.47 - 3.57 (m, 1 H), 3.25 - 3.31 (m, 2 H), 3.10 - 3.19 (m, 1 H), 2.94 - 3.10 (m, 2 H), 2.77 - 2.94 (m, 1 H), 2.55 (s, 5 H), 2.32 - 2.53 (m, 4 H), 2.14 - 2.26 (m, 1 H), 1.96 - 2.12 (m, 2 H), 1.79 - 1.93 (m, 1 H), 1.57 - 1.73 (m, 2 H), 1.21 - 1.45 (m, 2 H), 0.60 - 0.80 (m, 1 H), 0.53 (d, *J*=6.7 Hz, 2 H), 0.45 - 0.60 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -77.32 (s), -141.12 (s), -143.45 (s), -174.07 (s)。
252	639.8	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 9.2-9.3 (m, 1H), 7.6-7.9 (m, 2H), 6.5-7.3 (m, 1H), 5.2-5.4 (m, 1H), 4.6-4.8 (m, 2H), 4.0-4.2 (m, 3H), 3.7-3.9 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 5H), 2.7-2.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 4H), 1.8-1.9 (m, 3H), 1.1-1.3 (m, 4H), 0.4-0.5 (m, 3H)。
253	639.8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.17 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 5.20 - 5.40 (m, 1 H), 4.88 (br d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 4.22 - 4.37 (m, 2 H), 4.08 - 4.16 (m, 1 H), 3.90 - 4.00 (m, 1 H), 3.69 - 3.78 (m, 2 H), 3.54 (td, *J*=12.4, 3.6 Hz, 1 H), 2.87 - 3.27 (m, 7 H), 2.50 - 2.74 (m, 3 H), 1.83 - 2.39 (m, 6 H), 1.18 - 1.37 (m, 4 H), 1.15 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.53 (s, 1 F), -173.69 (s, 1 F)。
254	610.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.21 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.75 - 7.80 (m, 1 H), 5.47 - 5.72 (m, 1 H), 4.61 - 4.78 (m, 4 H), 3.76 - 4.11 (m,

		5 H), 3.44 - 3.55 (m, 2 H), 3.17 (br dd, *J*=9.3, 4.3 Hz, 1 H), 2.12 - 2.82 (m, 12 H), 1.40 - 1.55 (m, 2 H), 1.26 - 1.31 (m, 1 H), 1.02 - 1.25 (m, 2 H)。33 H's / 35 H's (光譜 / 結構) ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.24 (s), -144.22 (m), -174.04 (m)。
255	647.1	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.1-9.2 (m, 1H), 7.8-8.5 (m, 2H), 6.37 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 5.2-5.5 (m, 1H), 4.9-5.1 (m, 2H), 4.1-4.4 (m, 3H), 3.0-3.3 (m, 7H), 2.9-3.0 (m, 1H), 2.0-2.6 (m, 12H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.5-1.6 (m, 1H)。兩組峰，32H / 33H。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ -147.6--138.2 (m), -175.0--172.2 (m)。
386	647.05	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 13.30 (s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 7.81 (d, 2H, *J*=6.6 Hz), 6.30 (s, 1H), 5.2-5.5 (m, 1H), 4.7-5.2 (m, 4H), 4.2-4.3 (m, 2H), 4.1-4.2 (m, 3H), 3.3-3.3 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 1H), 2.79 (ddd, 1H, *J*=5.2, 8.5, 13.9 Hz), 2.3-2.4 (m, 3H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.92 (br d, 2H, *J*=13.6 Hz), 1.7-1.8 (m, 3H), 1.4-1.5 (m, 5H)
387	647.05	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 13.29 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.2-5.4 (m, 1H), 4.8-5.0 (m, 3H), 4.0-4.3 (m, 4H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.8-2.8 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 5H), 1.4-1.6 (m, 2H)。
256	653.2	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 13.29 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, *J*=6.2 Hz), 5.3-5.4 (m, 1H), 5.2-5.3 (m, 1H), 4.55 (br dd, 1H, *J*=4.4, 12.7 Hz), 4.19 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.6-3.6 (m, 1H), 3.48 (ddd, 2H, *J*=2.5, 7.6, 10.6 Hz), 3.0-3.2 (m, 4H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 3H), 1.7-1.9 (m, 7H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.2-1.3 (m, 1H), 1.12 (s, 3H)。
257	660.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 6.21 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.2-5.3 (m, 2H), 4.45 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J*=10.6 Hz, 1H),

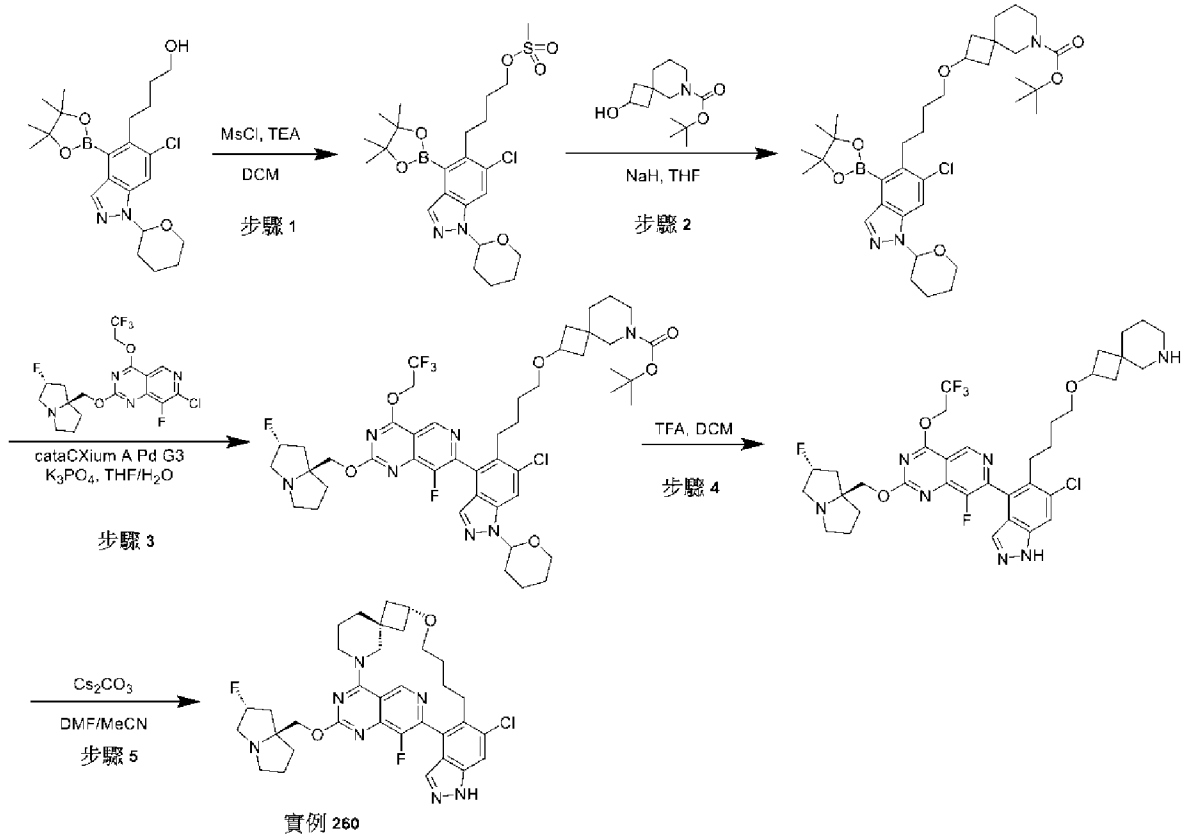
		4.02 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 1H), 2.8-2.8 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.3-2.3 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 8H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.23 (s), -175.27 (s)。
258	661.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.7-8.8 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.2-6.3 (m, 1H), 5.5-5.7 (m, 1H), 4.6-4.8 (m, 3H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 3H), 3.9-4.0 (m, 9H), 3.4-3.5 (m, 4H), 2.6-2.6 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 1H), 2.42 (br s, 1H), 2.3-2.4 (m, 3H), 1.8-2.1 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.6--142.5 (m), -175.5--175.4 (m)。
259	647.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.0-9.1 (m, 1H), 7.81 (d, *J*=1.9 Hz, 2H), 7.0-7.0 (m, 1H), 5.2-5.4 (m, 1H), 5.1-5.2 (m, 1H), 4.94 (br d, *J*=14.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.2-4.3 (m, 4H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.1-2.4 (m, 6H), 1.7-2.1 (m, 7H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.20 (s), -173.72 (s)。
388	647.05	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 8.9-9.3 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 1H), 5.93 (br d, 1H, *J*=13.5 Hz), 5.2-5.4 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.2-4.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 2.8-3.1 (m, 3H), 2.1-2.7 (m, 9H), 1.6-2.0 (m, 9H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 377 MHz) δ -143.55 (s), -173.70 (d, *J*=4.3 Hz)。
389	649.15	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (s, 1 H), 7.41 (d, 1H, *J*=1.3 Hz), 5.2-5.4 (m, 1H), 5.0-5.1 (m, 2H), 4.81 (br d, 1H, *J*=4.4 Hz), 4.42 (dd, 1H, *J*=4.5, 14.3 Hz), 4.2-4.3 (m, 3H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.60 (ddd, 1H, *J*=3.8, 10.3, 13.5 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 1.8-2.4 (m, 8H), 1.4-1.5 (m, 1H)。
390	649.15	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.18 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, *J*=1.0 Hz), 5.2-5.4 (m, 1H), 5.0-5.1 (m, 2H), 4.81 (br

		d, 1H, *J*=4.4 Hz), 4.2-4.4 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 3H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.6-2.9 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.1-2.4 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 3H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ -141.79 (s), -173.71 (s)。
391	648.25	^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.0-9.4 (m, 1H), 7.92 (br d, 1H, *J*=19.9 Hz), 7.84 (br d, 1H, *J*=4.2 Hz), 4.9-5.4 (m, 2H), 4.2-4.7 (m, 3H), 3.98 (br d, 1H, *J*=14.4 Hz), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 5H), 2.9-3.1 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.0-2.5 (m, 6H), 1.6-2.0 (m, 5H)。
392	638.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.45 - 5.22 (m, 1H), 4.96 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.48 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 3H), 3.11 - 2.94 (m, 2H), 2.44 - 2.22 (m, 4H), 2.11 - 1.88 (m, 5H), 1.49 (td, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 3H), 0.97 - 0.90 (m, 1H), 0.79 - 0.56 (m, 2H), 0.37 - 0.25 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -139.16 (s), -173.69 (s)。
393	638.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.49 - 5.21 (m, 2H), 5.04 - 4.87 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 3.66 - 3.47 (m, 4H), 3.28 - 3.12 (m, 5H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.42 - 2.11 (m, 5H), 2.08 - 1.86 (m, 5H), 1.44 - 1.25 (m, 2H), 0.74 - 0.59 (m, 1H), 0.40 - 0.30 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -140.68 (s), -173.74 (s)。
394	619.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.97 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 4.60 (dd, *J*=11.08, 5.85 Hz, 1 H), 4.46 (dd, *J*=10.97, 5.54 Hz, 1 H), 3.99 (dd, *J*=14.63, 3.34 Hz, 1 H), 3.93 (d, *J*=11.50 Hz, 1 H), 3.37 - 3.46 (m, 2 H), 3.11 (dd, *J*=9.72, 4.08 Hz, 1 H), 3.00 - 3.06 (m, 1 H), 2.79 - 2.89 (m, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.43 - 2.47 (m, 1 H), 2.39 (q, *J*=9.06 Hz, 2 H), 2.27 - 2.32 (m, 1 H), 2.11 - 2.17 (m, 1 H), 2.00 (br dd, *J*=8.99, 6.48 Hz, 2 H), 1.81 - 1.91 (m, 4 H), 1.71 - 1.81

		(m, 2 H)。
395	665.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.39 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 5.33 (br s, 1 H), 5.21 - 5.24 (m, 1 H), 4.77 (br d, *J*=13.62 Hz, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.17 - 4.25 (m, 2 H), 4.11 - 4.17 (m, 1 H), 4.07 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 3.69 - 3.76 (m, 1 H), 3.54 (br d, *J*=9.86 Hz, 1 H), 3.42 (br d, *J*=10.12 Hz, 1 H), 3.09 (br d, *J*=10.25 Hz, 2 H), 3.02 (s, 1 H), 2.91 - 2.98 (m, 1 H), 2.80 - 2.88 (m, 3 H), 2.12 (br d, *J*=4.02 Hz, 1 H), 2.07 (br d, *J*=10.12 Hz, 1 H), 1.99 - 2.04 (m, 1 H), 1.83 - 1.91 (m, 2 H), 1.73 - 1.82 (m, 3 H)。^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -143.19 (s), -172.10 (s)。
396	688.9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.20 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.71 - 5.47 (m, 1H), 5.02 - 4.97 (m, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 4.14 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.76 (m, 4H), 3.49 (br t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.23 - 3.14 (m, J = 7.9 Hz, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.94 - 2.49 (m, 5H), 2.48 - 2.34 (m, 4H), 2.31 - 1.97 (m, 4H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ -144.25 (d, J = 6.9 Hz), -175.51 (d, J = 32.9 Hz)。
397	666.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.53 - 9.10 (m, 1H), 8.16 - 7.46 (m, 2H), 5.83 - 5.43 (m, 1H), 5.10 - 4.95 (m, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 2H), 4.15 - 3.84 (m, 3H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.44 (m, 2H), 3.25 - 3.05 (m, 3H), 2.99 - 2.12 (m, 9H), 2.07 - 1.17 (m, 11H)。1H未觀察到。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ -77.21 (s, 6F), -141.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1F), -174.02 (s, 1F)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例153**的立體化學。

【1367】(1*S*,3*R*)-10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-

9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（實例 260）。



【1368】步驟1. 甲磺酸4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯。向40 mL小瓶中裝入4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（1.16 g，2.67 mmol）、二氯甲烷（15 mL）和三乙胺（0.75 mL，5.34 mmol）。向該小瓶中滴加甲磺醯氯（0.31 mL，4.0 mmol）。將反應在室溫攪拌3 h。將粗混合物藉由矽膠快速柱層析法（用庚烷中的0-85%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的甲磺酸4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（0.80 g，1.56 mmol，58%產率）。*m/z* (ESI): 513.2 $(M+H)^+$。

【1369】步驟2. 2-(4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。向40 mL小瓶中裝入6-Boc-2-羥基-6-氮雜螺[3.5]壬烷（0.75 g，3.11 mmol，

組合塊公司）、四氫呋喃（4.0 mL）和氫化鈉（60%在礦物油中，124 mg，3.11 mmol）。將其在室溫攪拌15分鐘，然後添加甲磺酸4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（0.80 g，1.56 mmol）的四氫呋喃（4.0 mL）溶液。將溶液加溫至50°C持續4 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用飽和氯化銨小心地淬滅並濃縮。將粗油狀物藉由矽膠快速柱層析法（用庚烷中的0-75%乙酸乙酯洗脫）純化，以給出呈黃色油狀物的2-(4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（0.75 g，1.14 mmol，73%產率）。*m/z* (ESI): 658.2 $(M+H)^+$。

【1370】步驟3. 2-(4-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯。向40-mL小瓶中裝入磷酸（鉀）（0.97 g，4.56 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.17 g，0.23 mmol）、2-(4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（0.90 g，1.37 mmol）、7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7aS)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.50 g，1.14 mmol）、四氫呋喃（5.0 mL）和水（0.5 mL）。將反應混合物在80°C攪拌3 h。冷卻至室溫後，將粗混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-85% 3 : 1 EtOAc : EtOH（含2%三乙胺）梯度洗脫）純化，以產生2-(4-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（0.93 g，0.99 mmol，87%產率）。*m/z* (ESI): 934.2 $(M+H)^+$。

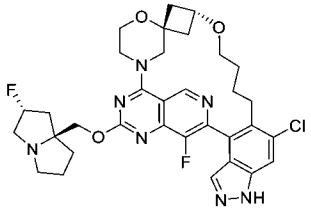
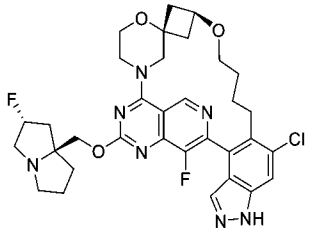
【1371】步驟4. 7-(5-(4-((6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)氧基)丁基)-6-氯-1*H*-吲唑

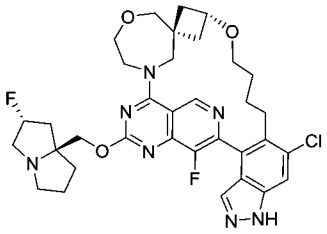
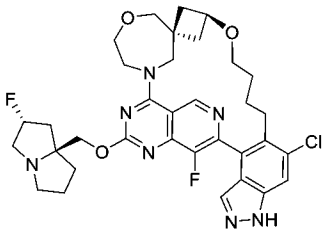
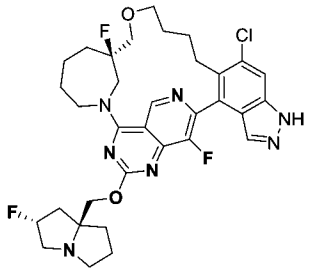
-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。向 2-(4-(6-氯-4-(8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)-6-氮雜螺[3.5]壬烷-6-甲酸三級丁基酯（0.93 g，0.99 mmol）在二氯甲烷（5.0 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（5.0 mL）。將反應混合物在室溫攪拌 1 h。將揮發物在減壓下除去並將粗產物藉由反相層析法純化，以產生 0.26 g 7-(5-(4-((6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)氧基)丁基)-6-氯-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶作為 TFA 鹽，將其不經進一步純化用於後續步驟。*m/z* (ESI): 750.2 $(M+H)^+$。

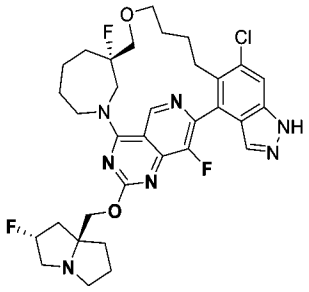
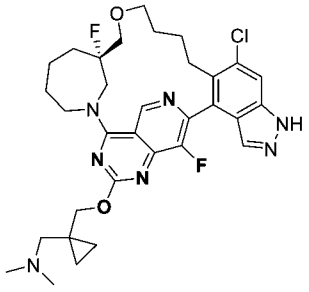
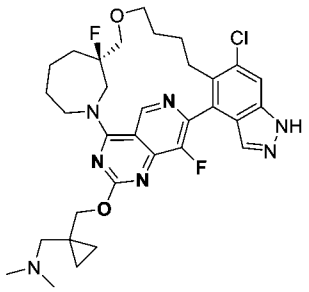
【1372】步驟5. (1*S*,3*R*)-10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。將7-(5-(4-((6-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)氧基)丁基)-6-氯-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.26 g，0.34 mmol）和碳酸銫（0.56 g，1.71 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（3.3 mL）和乙腈（65 mL）中的懸浮液加熱至80°C並攪拌1 h。將揮發物在減壓下除去並將粗產物藉由反相HPLC純化，以產生凍乾後呈灰白色固體的(1*S*,3*R*)-10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯 雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)（16 mg，0.018 mmol，5%產率）。*m/z* (ESI): 650.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.18 -

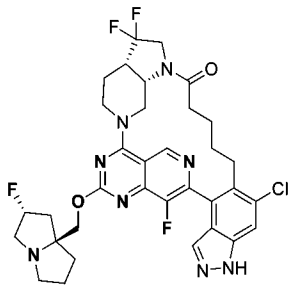
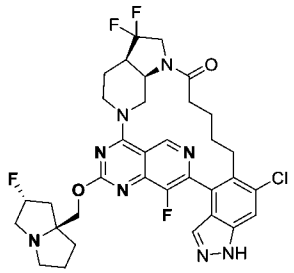
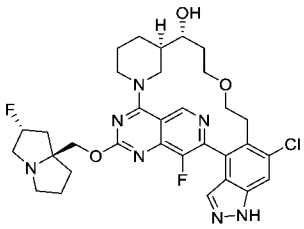
9.36 (m, 1 H), 7.81 - 7.86 (m, 1 H), 7.72 - 7.79 (m, 1 H), 5.47 - 5.75 (m, 1 H), 5.03 - 5.13 (m, 1 H), 4.89 - 5.01 (m, 1 H), 4.62 - 4.75 (m, 2 H), 3.88 - 4.12 (m, 3 H), 3.73 - 3.87 (m, 2 H), 3.44 - 3.57 (m, 1 H), 3.12 - 3.24 (m, 1 H), 2.93 - 3.03 (m, 1 H), 2.76 - 2.86 (m, 2 H), 2.56 - 2.75 (m, 2 H), 2.33 - 2.51 (m, 4 H), 2.15 - 2.30 (m, 1 H), 2.04 - 2.14 (m, 1 H), 1.58 - 1.80 (m, 7 H), 1.33 - 1.53 (m, 3 H), 1.01 - 1.13 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.29 (s), -142.58 - -142.49 (m), -174.14 - -173.98 (m)。藉由X射線晶體學分析證實了**實例260**的立體化學。

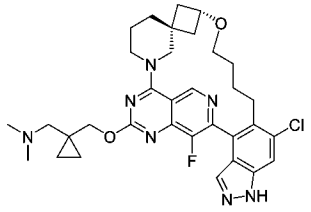
[表49]：另外的實例261至264和398至405。以與實例260類似的方式製備。

實例編號	結構和名稱	鹽形式	試劑	方法變化
261	 (1*S*,3*S*)-10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,30-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯	NA	**步驟2.** 2-羥基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯（CAS編號：2309427-24-3）	在**步驟5**後進行非手性分離。詳情包括以下。
262	 (1*R*,3*R*)-10-氯-32-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,30-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~	NA	**步驟2.** 2-羥基-5-氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷-8-甲酸三級丁基酯（CAS編號：2309427-24-3）	在**步驟5**後進行非手性分離。詳情包括以下。

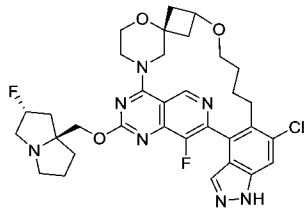
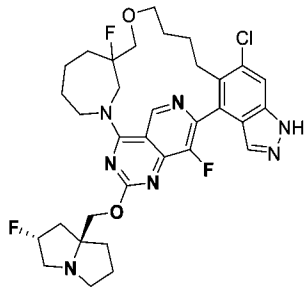
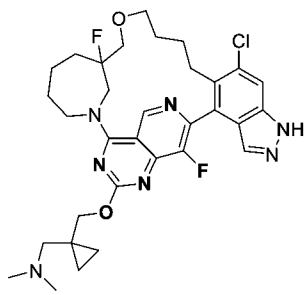
	]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯			
263	 (1*S*,3*S*)-10-氯-33-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,30-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.4.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十四-9,11,14,16,18(33),19,21,23,25-九烯	三氟乙酸鹽	**步驟2.** 2-羥基-6-氧雜-9-氮雜螺[3.6]癸烷-9-甲酸三級丁基酯（CAS編號：2803863-99-0）	
264	 (1*R*,3*R*)-10-氯-33-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,30-二氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.4.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十四-9,11,14,16,18(33),19,21,23,25-九烯	三氟乙酸鹽	**步驟2.** 2-羥基-6-氧雜-9-氮雜螺[3.6]癸烷-9-甲酸三級丁基酯（CAS編號：2803863-99-0）	
398	 (26*R*)-18-氯-26,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-24-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯	NA	**步驟2.** 3-氟-3-(羥基甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1784405-24-8）	在**步驟5**後進行手性分離。詳情包括以下。

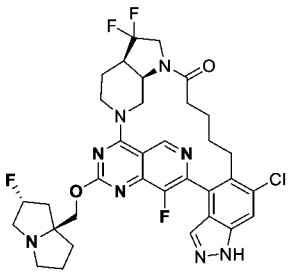
399	 (26*S*)-18-氯-26,32-二氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-24-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯	NA	**步驟2.** 3-氟-3-(羥基甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1784405-24-8）	在**步驟5**後進行手性分離。詳情包括以下。
400	 1-(1-((((26*R*)-18-氯-26,32-二氟-24-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-4-基)氧基)甲基)環丙基)-*N*,*N*-二甲基甲胺	NA	**步驟2.** 3-氟-3-(羥基甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1784405-24-8） **步驟3. 中間體EF**	在**步驟5**後進行手性分離。詳情包括以下。
401	 1-(1-((((26*S*)-18-氯-26,32-二氟-24-氧雜-1,3,5,9,14,15-六氮雜六環[24.4.1.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~]三十二-2,4,6,8,10(32),11,13,16,18-九烯-4-基)氧基)甲基)環	NA	**步驟2.** 3-氟-3-(羥基甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁基酯（CAS編號：1784405-24-8） **步驟3. 中間體EF**	在**步驟5**後進行手性分離。詳情包括以下。

	丙基)-*N*,*N*-二甲基甲胺			
402	 (28*S*,32*S*)-18-氯-27,27,33-三氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟3. 中間體FR**	在**步驟5**後進行手性分離。詳情包括以下。
403	 (28*R*,32*R*)-18-氯-27,27,33-三氟-4-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,3,5,9,14,15,25-七氮雜七環[23.5.2.1~6,10~.0~2,7~.0~11,19~.0~12,16~.0~28,32~]三十三-2,4,6,8,10(33),11,13,16,18-九烯-24-酮	NA	**步驟3. 中間體FR**	在**步驟5**後進行手性分離。詳情包括以下。
404	 (16*R*,17*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-13-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-16-醇	三氟乙酸鹽	**步驟3. 中間體FS**	在步驟5後使用二噁烷中的4 N HCl以除去TBS保護基團

405	 1-(1-((((1*S*,3*R*)-10-氯-32-氟-4-氧雜-13,14,19,23,25,27-六氮雜七環[25.3.1.1~1,3~.1~18,22~.0~9,17~.0~12,16~.0~21,26~]三十三-9,11,14,16,18(32),19,21,23,25-九烯-24-基)氧基)甲基)環丙基)-*N*,*N*-二甲基甲胺	雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)	**步驟3. 中間體EF**	在**步驟5**後進行手性分離。詳情包括以下。

[表50]. 手性/非手性分離的條件。

分離	條件	最終產物
	柱：XBridge C18（19 x 100 mm，5 µm） 流動相：水（含0.1% NH_4OH）中的40%-80% CH_3CN（含0.1% NH_4OH） 流速：80 mL/min。 產率：使用50 mg樣本以生成5 mg峰1（ee為> 98%）和3 mg峰2（ee為> 99%）。	峰1： **實例 261** 峰2： **實例 262**
	柱：(S,S) Whelk-0（2 x 25 cm，5 µm） 流動相：35% MeOH，含0.2% DEA 流速：90 mL/min。 產率：使用34 mg樣本以生成5 mg峰1（ee為> 99%）和6 mg峰2（ee為91%）。	峰1： **實例399** 峰2： **實例398**
	柱：ChiralPak AD（2 x 25 cm，5 µm） 流動相：35% iPrOH，含0.2% DEA 流速：80 mL/min。 產率：使用26 mg樣本以生成5 mg峰1（ee為> 99%）和5 mg峰2（ee為88%）。	峰1： **實例401** 峰2： **實例400**

	柱：Chiralel OD（2 x 15 cm，5 μm） 流動相：45% iPrOH，含0.2% DEA 流速：100 mL/min。 產率：使用22 mg樣本以生成5 mg峰1（ee為91%）和5 mg峰2（ee為> 99%）。	峰1： **實例402** 峰2： **實例403**

[表51].實例261至264和398至405的分析數據。

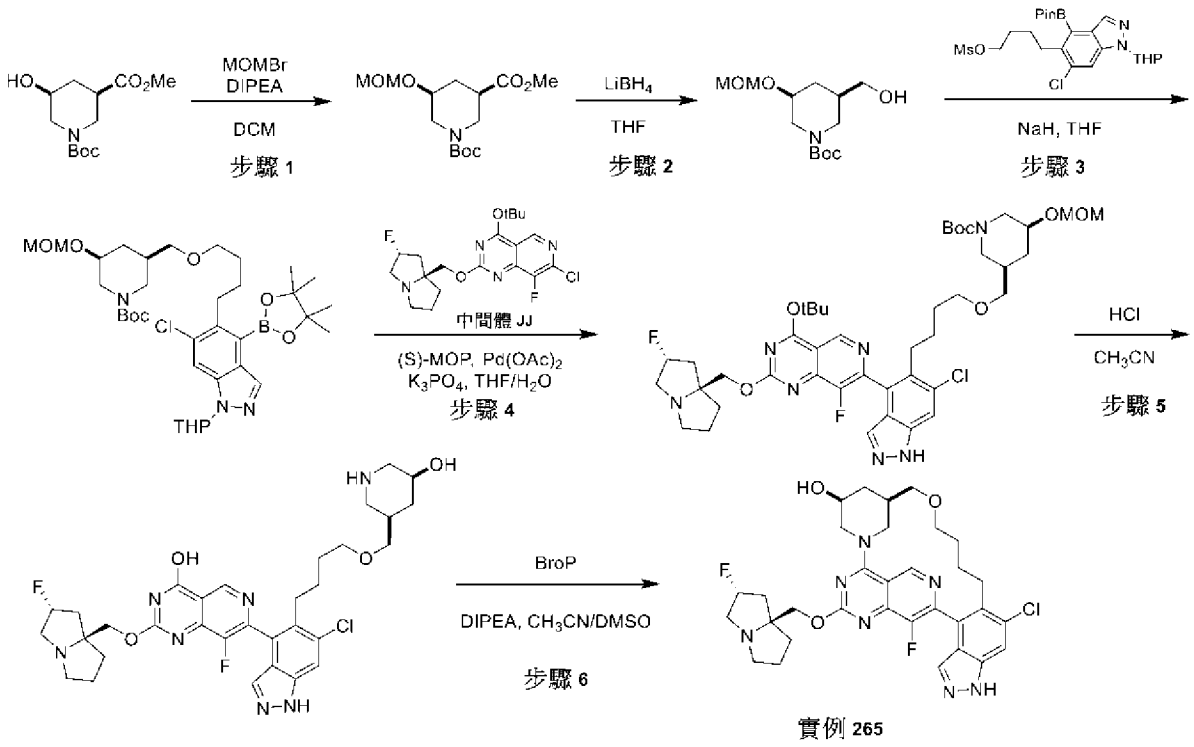
化合物編號	**MS** *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	**^{1}H和^{19}F NMR**
261	652.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.20 (s, 1 H), 7.74 - 7.87 (m, 2 H), 5.18 - 5.43 (m, 1 H), 4.82 - 4.91 (m, 4 H), 4.57 - 4.57 (m, 1 H), 4.21 - 4.40 (m, 2 H), 3.97 (br d, *J*=12.96 Hz, 1 H), 3.79 - 3.90 (m, 3 H), 3.39 - 3.56 (m, 1 H), 3.11 - 3.29 (m, 3 H), 2.90 - 3.09 (m, 2 H), 2.74 - 2.86 (m, 2 H), 2.10 - 2.48 (m, 5 H), 1.87 - 2.09 (m, 4 H), 1.82 (br dd, *J*=12.65, 6.17 Hz, 1 H), 1.56 - 1.73 (m, 1 H), 1.33 - 1.51 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -141.92 (d, *J*=1.73 Hz), -173.71 (d, *J*=8.67 Hz)。
262	652.2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.15 - 9.24 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 5.16 - 5.44 (m, 1 H), 4.51 (br s, 2 H), 4.20 - 4.39 (m, 2 H), 3.92 - 4.18 (m, 3 H), 3.83 (br s, 1 H), 3.58 - 3.77 (m, 2 H), 3.40 - 3.48 (m, 1 H), 3.12 - 3.28 (m, 5 H), 2.91 - 3.11 (m, 3 H), 2.19 - 2.46 (m, 4 H), 2.08 - 2.19 (m, 1 H), 1.94 - 2.08 (m, 2 H), 1.71 - 1.94 (m, 3 H), 1.54 - 1.71 (m, 3 H), 1.48 (br d, *J*=5.85 Hz, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -139.48 - -138.33 (m), -174.45 - -173.31 (m)。
263	666.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.50 (s, 1 H), 7.66 - 7.86 (m, 2 H), 5.46 - 5.71 (m, 1 H), 5.26 (br d, *J*=14.84 Hz, 1 H), 4.62 - 4.75 (m, 3 H), 4.28 - 4.48 (m, 2 H), 3.86 - 4.00 (m, 6 H), 3.75 - 3.85 (m, 3 H), 3.57 - 3.75 (m, 4 H), 3.09 - 3.20 (m, 2 H), 3.05 (br dd, *J*=5.23, 4.60 Hz, 1 H),

		2.90 (ddd, *J*=13.74, 10.09, 3.97 Hz, 1 H), 2.53 - 2.82 (m, 3 H), 2.32 - 2.48 (m, 5 H), 2.12 - 2.28 (m, 2 H), 1.92 - 2.10 (m, 3 H), 1.75 (br d, *J*=12.54 Hz, 2 H), 1.27 - 1.68 (m, 7 H), 1.06 (br d, *J*=13.17 Hz, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.08 (s), -142.46 (d, *J*=19.08 Hz), -174.08 (br d, *J*=32.07 Hz)。
264	666.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.61 (s, 1 H), 7.78 - 7.88 (m, 2 H), 7.73 - 7.77 (m, 1 H), 5.45 - 5.75 (m, 1 H), 5.07 - 5.30 (m, 2 H), 4.61 - 4.76 (m, 6 H), 3.83 - 4.02 (m, 13 H), 3.67 - 3.79 (m, 6 H), 3.43 - 3.61 (m, 4 H), 3.00 - 3.13 (m, 2 H), 2.83 - 2.96 (m, 2 H), 2.55 - 2.83 (m, 3 H), 2.29 - 2.55 (m, 5 H), 1.98 - 2.29 (m, 2 H), 1.70 - 1.87 (m, 2 H), 1.53 - 1.68 (m, 3 H), 1.35 - 1.53 (m, 4 H), 1.17 - 1.35 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -76.99 (br s), -140.77 (d, *J*=13.87 Hz), -174.08 (br d, *J*=37.28 Hz)。
398	655.9	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.41 (s, 1 H), 7.70 - 7.91 (m, 2 H), 5.12 - 5.41 (m, 2 H), 4.40 (br d, *J*=11.74 Hz, 1 H), 4.02 - 4.23 (m, 3 H), 3.71 (br t, *J*=13.86 Hz, 1 H), 3.40 - 3.56 (m, 1 H), 3.31 - 3.40 (m, 3 H), 3.15 - 3.24 (m, 1 H), 2.99 - 3.12 (m, 3 H), 2.79 - 2.89 (m, 2 H), 2.02 - 2.19 (m, 4 H), 1.97 - 2.02 (m, 1 H), 1.69 - 1.94 (m, 7 H), 1.45 - 1.64 (m, 4 H), 1.29 - 1.42 (m, 3 H), 1.24 (br s, 3 H)。
399	655.9	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.41 (s, 1 H), 7.67 - 7.89 (m, 2 H), 5.11 - 5.29 (m, 2 H), 4.40 (br d, *J*=11.15 Hz, 1 H), 4.02 - 4.24 (m, 2 H), 3.71 (br t, *J*=14.16 Hz, 1 H), 3.41 - 3.58 (m, 1 H), 3.32 - 3.37 (m, 1 H), 3.20 (br t, *J*=10.27 Hz, 1 H), 3.00 - 3.12 (m, 4 H), 2.74 - 2.92 (m, 2 H), 2.12 - 2.13 (m, 1 H), 1.96 - 2.13 (m, 3 H), 1.72 - 1.94 (m, 7 H), 1.50 - 1.68 (m, 1 H), 1.44 - 1.66 (m, 3 H), 1.29 - 1.43 (m, 3 H), 1.14 - 1.29 (m, 3 H)。
400	626.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 7.80 (br d, *J*=5.43 Hz,

		2 H), 5.33 - 5.50 (m, 1 H), 5.18 - 5.36 (m, 1 H), 4.30 - 4.67 (m, 3 H), 4.02 - 4.18 (m, 1 H), 3.71 - 3.87 (m, 1 H), 3.43 - 3.56 (m, 2 H), 3.21 - 3.30 (m, 2 H), 3.10 - 3.20 (m, 1 H), 2.95 - 3.07 (m, 1 H), 2.54 - 2.80 (m, 3 H), 2.15 - 2.34 (m, 1 H), 1.86 - 2.05 (m, 3 H), 1.38 - 1.80 (m, 7 H), 1.29 - 1.37 (m, 2 H), 1.18 (d, *J*=6.27 Hz, 1 H), 0.78 (br s, 2 H), 0.61 (br s, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -143.06 (br d, *J*= 4.33 Hz), -153.09 (br d, *J*= 4.33 Hz)。
401	626.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 7.80 (br d, *J*=5.43 Hz, 2 H), 5.17 - 5.36 (m, 1 H), 4.53 - 4.69 (m, 1 H), 4.44 - 4.53 (m, 1 H), 4.29 - 4.44 (m, 1 H), 4.04 - 4.19 (m, 1 H), 3.69 - 3.88 (m, 1 H), 3.46 - 3.53 (m, 1 H), 3.15 (dt, *J*=3.19, 1.65 Hz, 2 H), 2.93 - 3.06 (m, 1 H), 2.53 - 2.78 (m, 2 H), 2.36 - 2.45 (m, 6 H), 2.17 - 2.33 (m, 1 H), 1.85 - 2.05 (m, 2 H), 1.38 - 1.79 (m, 6 H), 1.25 - 1.36 (m, 3 H), 1.24 (s, 1 H), 1.18 (d, *J*=6.27 Hz, 1 H), 0.77 (br s, 2 H), 0.60 (br s, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -143.05 (br d, *J*= 2.60 Hz), -153.09 (br s)。
402	699.0	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.53 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 7.79 (s, 2 H), 5.19 - 5.46 (m, 2 H), 4.54 - 4.75 (m, 1 H), 4.05 - 4.26 (m, 2 H), 3.88 - 4.00 (m, 2 H), 3.66 - 3.88 (m, 1 H), 3.31 - 3.37 (m, 1 H), 3.01 - 3.15 (m, 1 H), 2.79 - 3.01 (m, 1 H), 2.64 - 2.79 (m, 1 H), 1.94 - 2.34 (m, 6 H), 1.73 - 1.94 (m, 5 H), 1.73 - 1.90 (m, 1 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.33 - 1.46 (m, 2 H), 0.98 - 1.22 (m, 1 H), 0.95 - 1.33 (m, 2 H), 0.77 - 0.93 (m, 1 H)。
403	699.0	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.53 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 7.79 (s, 2 H), 5.19 - 5.46 (m, 2 H), 4.54 - 4.75 (m, 1 H), 4.05 - 4.26 (m, 2 H), 3.88 - 4.00 (m, 2 H), 3.66 - 3.88 (m, 1 H), 3.31 - 3.37 (m, 1 H), 3.01 - 3.15 (m, 1 H), 2.79 - 3.01 (m, 1 H), 2.64 - 2.79 (m, 1 H), 1.94 - 2.34 (m, 6 H), 1.73 - 1.88 (m, 5 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.33 - 1.46 (m, 2 H), 1.32 (br d, *J*=6.75 Hz, 1 H), 1.02 - 1.31 (m, 2 H), 0.77 - 0.93 (m, 1 H)。

404	604.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.06 - 13.63 (m, 1 H), 10.66 (br d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 9.39 - 9.51 (m, 1 H), 7.87 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H), 5.41 - 5.75 (m, 1 H), 4.53 - 4.99 (m, 5 H), 3.84 - 3.97 (m, 3 H), 3.19 - 3.36 (m, 6 H), 2.79 - 3.04 (m, 2 H), 2.43 (br d, *J*=9.6 Hz, 2 H), 2.31 - 2.38 (m, 2 H), 1.97 - 2.28 (m, 5 H), 1.61 - 1.73 (m, 2 H), 1.45 - 1.57 (m, 2 H), 1.22 - 1.36 (m, 1 H), 0.94 - 1.10 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74.11, -141.44, -172.87。
405	620.0	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.21 - 9.33 (m, 1 H), 7.83 - 7.84 (m, 1 H), 7.75 - 7.77 (m, 1 H), 5.02 - 5.13 (m, 1 H), 4.88 - 4.98 (m, 1 H), 4.42 - 4.56 (m, 2 H), 3.72 - 3.87 (m, 2 H), 3.38 - 3.48 (m, 1 H), 3.25 - 3.31 (m, 1 H), 3.13 - 3.22 (m, 1 H), 3.02 (s, 7 H), 2.81 (br s, 2 H), 2.37 - 2.51 (m, 1 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 1.59 - 1.82 (m, 7 H), 1.45 (br s, 3 H), 1.06 - 1.14 (m, 1 H), 0.96 - 1.04 (m, 2 H), 0.84 - 0.95 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.49 - -77.39 (m, 6 F), -143.06 - -142.98 (m, 1 F)。

【1373】 (17*R*,19*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-19-醇 2,2,2-三氟乙酸鹽和(17*S*,19*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-19-醇 2,2,2-三氟乙酸鹽（實例265）



【1374】 **步驟1. *rac*-(3*R*,5*S*)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1,3-二甲酸1-(*三級丁基*)3-甲基酯。**向小瓶中裝入*rac*-(3*R*,5*S*)-5-羥基哌啶-1,3-二甲酸1-(*三級丁基*)3-甲基酯（1.0 g，3.9 mmol，eNovation公司）、*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（2.0 mL，11.6 mmol）和二氯甲烷（13 mL）。將反應混合物用冰水浴冷卻至0°C。緩慢添加溴(甲氧基)甲烷（0.63 mL，7.7 mmol）並將反應混合物在0°C攪拌5 h。將反應用飽和水性碳酸氫鈉小心地淬滅。將有機相分離並將水相用DCM萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以提供呈橙色油狀物的*rac*-(3*R*,5*S*)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1,3-二甲酸1-(*三級丁基*)3-甲基酯（1.00 g，3.30 mmol，100%產率）。*m/z* (ESI): 326.2 $(M+Na)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 4.68 (s, 2 H) 4.02 - 4.44 (m, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.48 - 3.61 (m, 1 H) 3.38 (s, 3 H) 2.30 - 2.82 (m, 4 H) 1.50 - 1.63 (m, 1 H) 1.46 (s, 9 H)。

【1375】 **步驟2. *rac*-(3*R*,5*S*)-3-(羥基甲基)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向小瓶中裝入*rac*-(3*R*,5*S*)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1,3-二甲酸1-(*三級丁基*)3-甲基酯（1.0 g，3.3 mmol）和四氫呋喃（11 mL），然後用冰水浴冷卻至0°C。

添加硼氫化鋰（2.0 M在THF中，3.6 mL，7.2 mmol），並將反應混合物攪拌並加溫至室溫持續30 min。將反應混合物用飽和水性氯化銨小心地淬滅。分離各相，然後將水相用EtOAc萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以提供呈淡黃色油狀物的*rac*-(3*R*,5*S*)-3-(羥基甲基)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.92 g，3.3 mmol，100%）。*m/z* (ESI): 298.2 $(M+Na)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 4.70 (d, *J*=3.76 Hz, 2 H) 3.86 - 4.40 (m, 2 H) 3.50 - 3.68 (m, 3 H) 3.40 (s, 3 H) 2.49 - 3.07 (m, 2 H) 2.06 - 2.17 (m, 1 H) 1.75 - 1.88 (m, 1 H) 1.48 (s, 9 H) 1.25 - 1.37 (m, 1 H)。

【1376】 **步驟3. *rac*-(3*R*,5*S*)-3-((4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向小瓶中裝入*rac*-(3*R*,5*S*)-3-(羥基甲基)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.15 g，7.8 mmol）、氫化鈉（60 wt%在礦物油中，0.31 g，7.8 mmol）和四氫呋喃（20 mL）。將混合物在室溫攪拌15 min，然後添加甲磺酸4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（**實例260的步驟1**，2.00 g，3.90 mmol）在THF（5.0 mL）中的溶液。將反應混合物加熱至50°C持續3 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用飽和水性氯化銨小心地淬滅。分離各相，然後將水層用EtOAc萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠柱層析法（用0-50%（3 : 1 EtOAc/EtOH，含2% TEA）/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈無色油狀物的*rac*-(3*R*,5*S*)-3-((4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（2.3 g，3.3 mmol，85%產率）。*m/z* (ESI): 692.2 $(M+H)^+$。

【1377】 **步驟4. (3*R*,5*S*)-3-((4-(4-(4-(三級丁氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四**

氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯和(3*S*,5*R*)-3-((4-(4-(4-(三級丁氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。向小瓶中裝入磷酸三鉀（1.3 g，6.1 mmol）、(*S*)-(-)-2-(二苯基膦基)-2-甲氧基-1-,1-聯萘基(*S*)-MOP（0.46 g，1.0 mmol）、乙酸鈀（0.11 mg，0.5 mmol）、*rac*-(3*R*,5*S*)-3-((4-(6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.7 g，2.4 mmol）、4-(三級丁氧基)-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（1.0 g，2.4 mmol，**中間體JJ**）、水（2.2 mL）和2-甲基四氫呋喃（22 mL）。將反應混合物加熱至80°C持續1.5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用0-80%（3：1 EtOAc/EtOH，含2% TEA）/庚烷梯度洗脫）純化，以提供呈淡黃色泡沫的(3*R*,5*S*)-3-((4-(4-(4-(三級丁氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯和(3*S*,5*R*)-3-((4-(4-(4-(三級丁氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.50 g，0.53 mmol，21%產率）。*m/z* (ESI): 942.2 $(M+H)^+$。

【1378】步驟5. 7-(6-氯-5-(4-(((3*R*,5*S*)-5-羥基哌啶-3-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇和7-(6-氯-5-(4-(((3*S*,5*R*)-5-羥基哌啶-3-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑

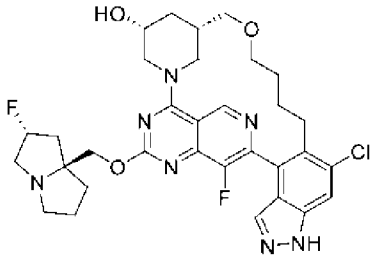
-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇。向圓底燒瓶中裝入(3*R*,5*S*)-3-((4-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯和(3*S*,5*R*)-3-((4-(4-(4-(三級丁氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)-5-(甲氧基甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.50 g，0.53 mmol）以及乙腈（5.5 mL），然後超音波處理直至所有物質溶解。添加氯化氫（1,4-二噁烷中的4 N溶液，2.7 mL，10.8 mmol），隨後添加5 mL異丙醇。將反應混合物在室溫攪拌2 h並濃縮至乾燥，以提供呈淡黃色固體的7-(6-氯-5-(4-(((3*R*,5*S*)-5-羥基哌啶-3-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇和7-(6-氯-5-(4-(((3*S*,5*R*)-5-羥基哌啶-3-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇。*m/z* (ESI): 671.0 $(M+H)^+$。

【1379】步驟6. (17*R*,19*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-19-醇 2,2,2-三氟乙酸鹽和(17*S*,19*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-19-醇 2,2,2-三氟乙酸鹽。向小瓶中裝入7-(6-氯-5-(4-(((3*R*,5*S*)-5-羥基哌啶-3-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇和7-(6-氯-5-(4-(((3*S*,5*R*)-5-羥基哌啶-3-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶

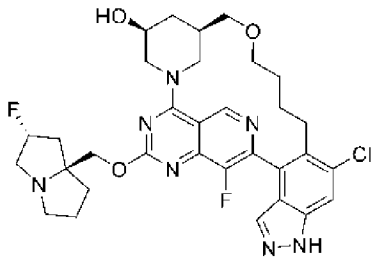
并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（0.35 g，0.53 mmol）、二甲基亞碸（12 mL）、乙腈（100 mL）和DIPEA（0.9 mL，5.3 mmol）。一次性添加溴代三(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽（1.0 g，2.7 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌5 min。將沈澱物濾出並將濾液在減壓下濃縮。將粗材料（在DMSO中）注入C18柱（220 g）（用20 min內5%-60%（0.1% TFA MeCN）/（0.1% TFA水）梯度洗脫）中。將所需級分凍乾，以提供呈白色固體的(17*R*,19*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-19-醇 2,2,2-三氟乙酸鹽和(17*S*,19*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-19-醇 2,2,2-三氟乙酸鹽（85 mg，0.13 mmol，25%產率）。*m/z* (ESI): 639.9 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.30 (s, 1 H) 7.82 (s, 2 H) 5.48 - 5.73 (m, 1 H) 5.05 - 5.42 (m, 2 H) 4.83 - 4.90 (m, 1 H) 4.56 - 4.68 (m, 1 H) 3.82 - 4.22 (m, 5 H) 3.38 - 3.56 (m, 2 H) 3.03 - 3.18 (m, 3 H) 2.33 - 2.93 (m, 8 H) 2.09 - 2.29 (m, 2 H) 1.98 - 2.04 (m, 1 H) 1.68 - 1.76 (m, 1 H) 1.25 - 1.51 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.29 (s, 1 F) -77.33 (s, 1 F) -143.62 (s, 1 F) -143.67 (s, 1 F) -174.01 (s, 1 F) -174.02 (s, 1 F)。

【1380】 (17*S*,19*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-19-醇（實例406）和(17*R*,19*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-

19-醇（實例407）。



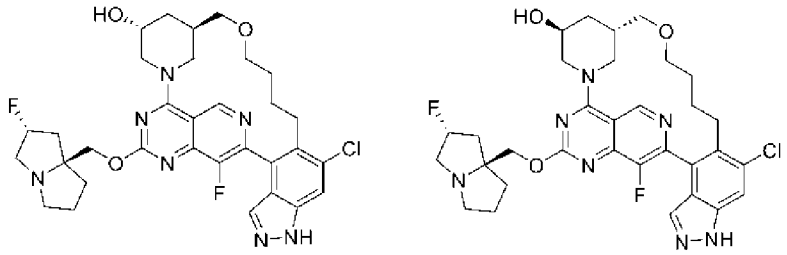
實例 406



實例 407

【1381】將來自實例**265**的材料藉由SFC（使用Chiralcel OD，2 x 25 cm，5 μm柱，流動相為35% MeOH、含0.2% DEA，流速為70 mL/min）純化，以生成14.5 mg峰1（ee為> 99%）作為(17*S*,19*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-19-醇 ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.07 - 9.32 (m, 1 H) 7.70 - 7.94 (m, 2 H), 4.90 - 5.44 (m, 3 H), 4.11 - 4.50 (m, 3 H), 3.77 - 3.89 (m, 1 H), 3.36 - 3.43 (m, 1 H), 2.93 - 3.28 (m, 7 H), 2.81 - 2.92 (m, 1 H), 1.85 - 2.62 (m, 10 H), 1.65 - 1.76 (m, 1 H), 1.27 - 1.49 (m, 4 H)。2H未觀察到。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -143.02 (s) -173.60 (s)。*m/z* (ESI): 640.2 $(M+H)^+$和24.0 mg峰2（ee為> 99%）作為(17*R*,19*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-19-醇 ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.07 - 9.32 (m, 1 H), 7.70 - 7.94 (m, 2 H), 4.90 - 5.44 (m, 3 H), 4.11 - 4.50 (m, 3 H), 3.77 - 3.89 (m, 1 H), 3.36 - 3.43 (m, 1 H), 2.93 - 3.28 (m, 7 H), 2.81 - 2.92 (m, 1 H), 1.85 - 2.62 (m, 10 H), 1.65 - 1.76 (m, 1 H), 1.27 - 1.49 (m, 4 H)。2H未觀察到。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -143.02 (s) -173.60 (s)。*m/z* (ESI): 640.2 $(M+H)^+$。藉由X射線晶體學分析證實了**實例407**的立體化學。

【1382】**(17*S*,19*S*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-19-醇 2,2,2-三氟乙酸鹽和(17*R*,19*R*)-9-氯-30-氟-24-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯-19-醇 2,2,2-三氟乙酸鹽（實例408）。**

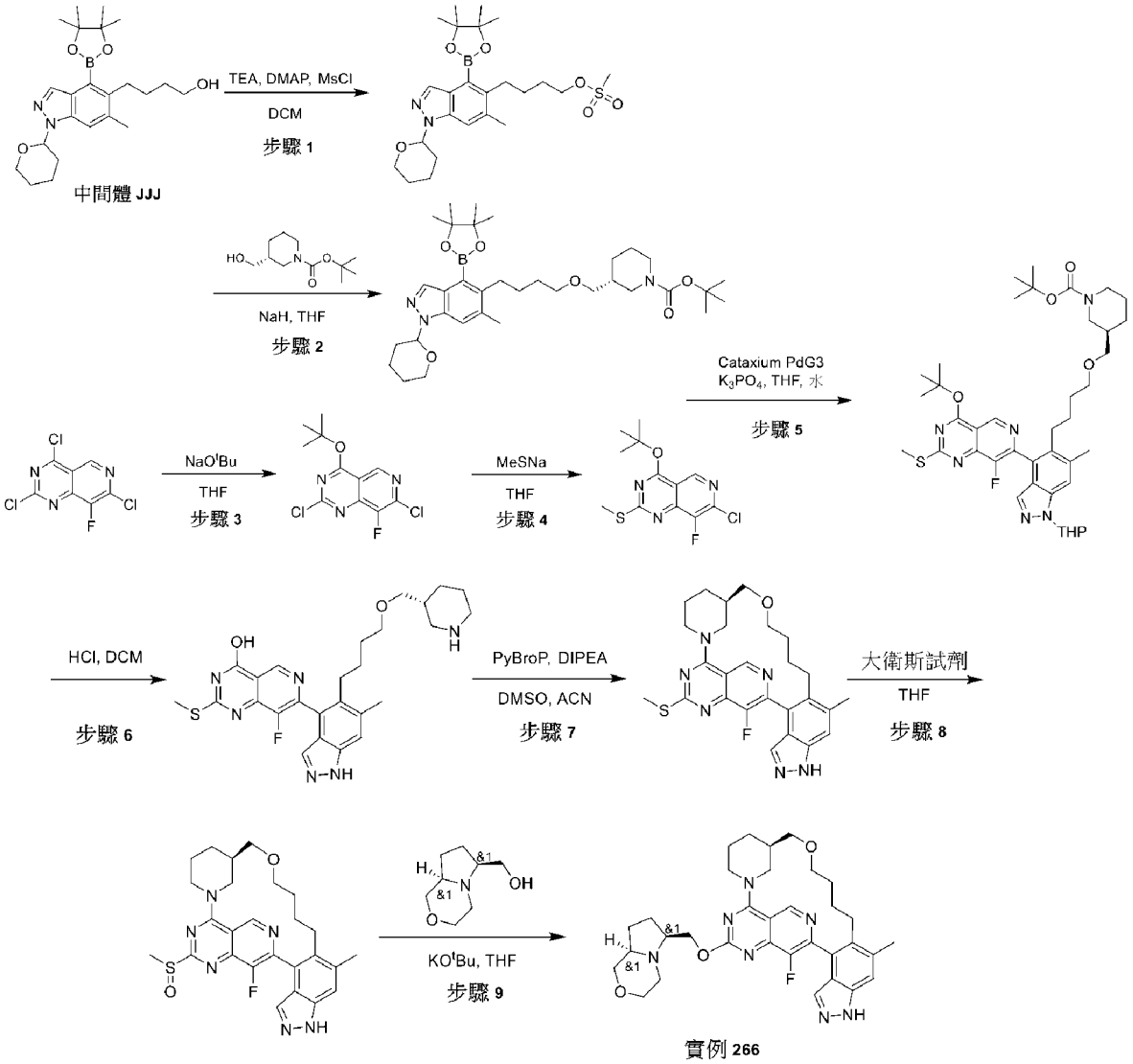


實例 408

【1383】以與**實例 265** 類似的方式，使用 *rel*-(3*R*,5*R*)-5-羥基哌啶-1,3-二甲酸 1-(*三級丁基*)3-甲基酯（CAS 編號：1638765-16-8，藥石公司）製備該化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.33 (s, 1 H), 7.93 - 8.04 (m, 1 H), 7.78 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 5.51 - 5.75 (m, 1 H), 5.36 - 5.47 (m, 1 H), 5.04 - 5.21 (m, 1 H), 4.88 - 5.04 (m, 2 H), 4.48 - 4.68 (m, 1 H), 3.75 - 4.19 (m, 5 H), 3.36 -3.52 (m, 6 H), 3.06 - 3.24 (m, 1 H), 2.25 - 2.94 (m, 9 H), 1.75 - 2.05 (m, 5 H), 1.30 - 1.70 (m, 3 H), 0.80 - 1.12 (m, 1 H), 0.37 - 0.71 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -77.09 (s), -143.55 - -143.64 (m), -173.87 - -174.11 (m)。*m/z* (ESI): 640.3 $(M+H)^+$。

【1384】**(17*R*)-30-氟-24-((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯和(17*R*)-30-氟-24-((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三**

十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯（實例266）。



【1385】 步驟1. 甲磺酸4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯。向40-mL小瓶中添加在二氯甲烷（5 mL）中的4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁烷-1-醇（0.59 mg，1.43 mmol，**中間體JJJ**）和三乙胺（0.6 mL，4.3 mmol）。依次添加甲磺醯氯（0.22 mL，2.9 mmol）和*N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺（35 mg，0.29 mmol）。在室溫攪拌1.5 h後，添加更多的MsCl（0.1 mL，1.3 mmol）和三乙胺（0.2 mL，1.4 mmol）並將反應再攪拌3 h。將混合物用水淬滅，將有機層分離並將水層用二氯甲烷萃取。將合併的有機層經硫酸

鈉乾燥並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈淺色無色油狀物的甲磺酸4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（0.40 g，0.81 mmol，57%產率）。*m/z* (ESI): 493.3 $(M+H)^+$。

【1386】 **步驟2. (3*R*)-3-((4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**向4 mL小瓶中裝入(*R*)-3-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.35 g，1.62 mmol，組合塊公司）、四氫呋喃（4 mL）和氫化鈉（60 wt%在礦物油中，64.7 mg，1.62 mmol）。將混合物在室溫攪拌30分鐘。添加在THF（4 mL）中的甲磺酸4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁基酯（0.40 g，0.81 mmol）。將混合物加溫至50°C持續5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用飽和水性氯化銨小心地淬滅並濃縮。將粗油狀物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-75%乙酸乙酯梯度洗脫）純化，以給出呈無色油狀物的(3*R*)-3-((4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.28 g，0.46 mmol，56%產率）。*m/z* (ESI): 612.4 $(M+H)^+$。

【1387】 **步驟3. 4-(三級丁氧基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。**將2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（5.15 g，20.4 mmol，愛尼米公司）與甲苯在旋轉蒸發器上共沸乾燥。在氮氣氣氛下添加THF（30 mL）。將混合物冷卻至-78°C並添加(三級丁氧基)鈉（2 M在THF中，11.2 mL，22.4 mmol）。將反應混合物在-78°C攪拌。30分鐘後，將混合物在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-50% EtOAc梯度洗脫）純化，以提供呈米色固體的4-(*三級丁氧基*)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（4.88 g，16.8 mmol，82%產率）。*m/z* (ESI): 234.0 $(M-tBu+2H)^+$。

【1388】 **步驟4. 4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。**向100 mL圓底燒瓶中裝入4-(*三級丁氧基*)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.45 g，5.00 mmol）、四氫呋喃（50 mL）並冷卻至0°C。添加甲硫醇鈉（0.41 g，5.25 mmol），並將混合物加溫至室溫並攪拌。5 h後，將混合物用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0 - 60% EtOAc梯度洗脫）純化，以產生呈黃色固體的4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.0 g，3.30 mmol，66%產率）。*m/z* (ESI): 244.5 $(M\text{-}tBu+2H)^+$。

【1389】 **步驟5. (3*R*)-3-((4-(4-(4-(三級丁氧基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯。**將(3*R*)-3-((4-(6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.28 g，0.45 mmol）、4-(*三級丁氧基*)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.25 g，0.70 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.068 g，0.093 mmol）和磷酸三鉀（0.30 g，1.40 mmol）在四氫呋喃（3 mL）和水（1.5 mL）中的混合物在小瓶中在80°C加熱3 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋並用DCM萃取。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% EtOAc梯度洗脫）純化，以得到(3*R*)-3-((4-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（0.19 g，0.25 mmol，56%產率）。*m/z* (ESI): 751.4 $(M+H)^+$。

【1390】 **步驟6. 8-氟-7-(6-甲基-5-(4-(((*R*)-哌啶-3-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇。**向小瓶中裝入(3*R*)-3-((4-(4-(4-(*三級丁氧基*)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-

1*H*-吲唑-5-基)丁氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯（1.00 g，1.33 mmol）和二氯甲烷（13 mL）。將混合物藉由超音波處理進行溶解。添加1,4-二噁烷中的HCl（4 M，16.6 mL，66.6 mmol）並將漿液劇烈攪拌20 h。將混合物在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH中並通過SCX柱洗脫（用MeOH吹掃並用MeOH中的2 M氨洗脫），以提供呈黃色固體的8-氟-7-(6-甲基-5-(4-(((*R*)-哌啶-3-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（0.54 g，1.05 mmol，79%產率）。*m/z* (ESI): 511.2 $(M+H)^+$。

【1391】步驟7. (17*R*)-30-氟-24-(甲硫基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯。向圓底燒瓶中裝入在乙腈（200 mL）中的三吡咯啶基溴化鏻六氟磷酸鹽（0.59 g，1.26 mmol）、胡寧氏鹼（0.92 mL，5.26 mmol）。滴加8-氟-7-(6-甲基-5-(4-(((*R*)-哌啶-3-基)甲氧基)丁基)-1*H*-吲唑-4-基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（0.54 g，1.05 mmol）在二甲基亞碸（13 mL）中的溶液，然後將反應在室溫攪拌24 h。添加更多的三吡咯啶基溴化鏻六氟磷酸鹽（0.12 g，0.26 mmol）並將反應在室溫進一步攪拌4 h。添加水並將乙腈蒸發。將水相用EtOAc萃取，並將有機層合併、經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。然後將粗混合物藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的10%-70% 3：1 EtOAc：EtOH梯度洗脫）純化，以產生呈白色固體的(17*R*)-30-氟-24-(甲硫基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯（0.14 g，0.29 mmol，28%產率）。*m/z* (ESI): 492.2 $(M+H)^+$。

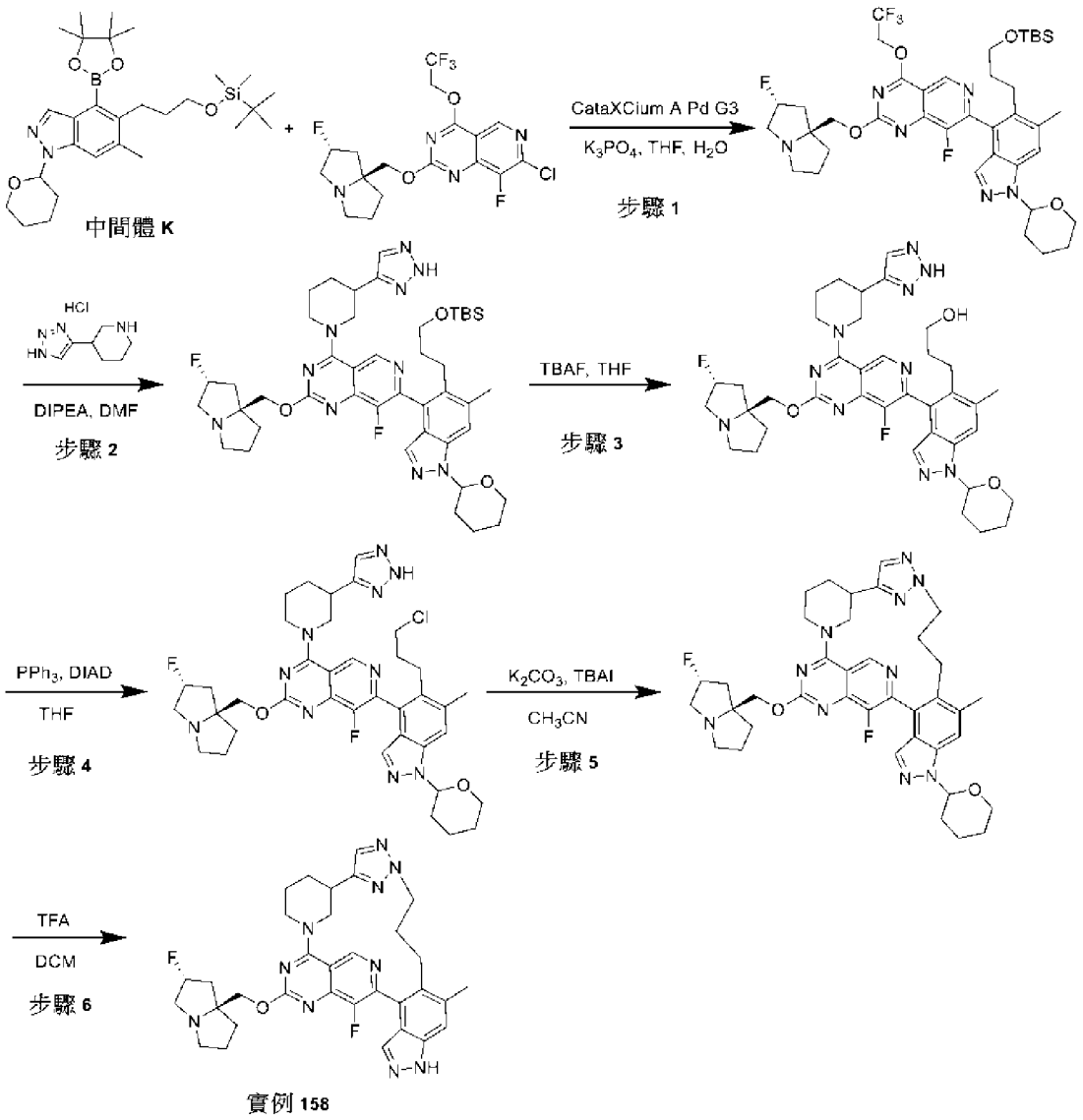
【1392】步驟8. (17*R*)-30-氟-24-(甲基亞磺醯基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯向小瓶中添加在四氫呋喃（4.5 mL）中的(17*R*)-30-

氟-24-(甲硫基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯（0.22 g，0.44 mmol）。添加3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-氧氮雜環丙烷（0.17 g，0.66 mmol）並將反應混合物在室溫攪拌3 h。添加更多的3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-氧氮雜環丙烷（0.12 g，0.44 mmol）並將反應混合物進一步攪拌3.5 h。將粗品藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的10%-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH梯度洗脫）純化，以產生呈白色至微黃色固體的(17*R*)-30-氟-24-(甲基亞磺醯基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯（0.15 g，0.29 mmol，66%產率）。*m/z* (ESI): 509.2 $(M+H)^+$。

【1393】**步驟9. (17*R*)-30-氟-24-((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯和(17*R*)-30-氟-24-((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯。**向小瓶中裝入[順式-3,4,6,7,8,8a-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基]甲醇（28 mg，0.18 mmol，藥石公司）和四氫呋喃（1.0 mL）。將混合物冷卻至-78°C並滴加三級丁醇鉀溶液（1.0 M在THF中，0.18 mL，0.18 mmol）。將溶液攪拌10 min。滴加在四氫呋喃（1.5 mL）中的(17*R*)-30-氟-24-(甲基亞磺醯基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯（70 mg，0.14 mmol）。將混合物再攪拌15 min，並將反應用飽和碳酸氫鈉水溶液、水淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機物經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（用庚烷中的0-100% 3 : 1 EtOAc/EtOAH（含1%三乙胺）

梯度洗脫），隨後藉由C18反相柱（梯度為0-100% MeCN中的0.1% TFA/水中的0.1% TFA）純化，以給出凍乾後呈白色固體的(17*R*)-30-氟-24-((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯和(17*R*)-30-氟-24-((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基甲氧基)-9-甲基-15-氧雜-5,6,21,23,25,29-六氮雜六環[24.3.1.1~17,21~.0~2,10~.0~3,7~.0~22,27~]三十一-1(30),2,4,7,9,22,24,26,28-九烯（28 mg，0.047 mmol，34%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.18 (s, 1 H), 8.40 - 8.68 (m, 1 H), 7.70 - 8.00 (m, 1 H), 7.41 - 7.61 (m, 1 H), 4.93 - 5.11 (m, 2 H), 4.32 - 4.71 (m, 2 H), 3.60 - 3.95 (m, 5 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 2.93 - 3.32 (m, 7 H), 2.67 (br t, *J*=10.2 Hz, 1 H), 2.44 - 2.59 (m, 5 H), 2.15 - 2.36 (m, 1 H), 1.02 - 2.10 (m, 12 H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm -142.94 (d, *J*=9.5 Hz, 1 F)。*m/z* (ESI): 602.4 $(M+H)^+$。

【1394】**31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,14,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,15,17(33),23,25,27,29-十一烯（實例158）**



【1395】步驟1. 7-(5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶 向10-mL微波小瓶中裝入在THF（4.5 mL）和水（0.5 mL）中的7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.45 g，1.03 mmol，**中間體AA，步驟2**）、5-(3-((*三級丁基*二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吲唑（0.53 g，1.03 mmol，**中間體K**）、磷酸鉀（0.65 g，3.08 mmol）、cataCXium A Pd G3（0.15 g，0.21 mmol）。將反應混合物用氮氣吹掃10 min，然後在微波中在80°C輻照1.5 h。冷

卻至室溫後，將粗混合物藉由矽膠柱層析法（用DCM中的6%-20% MeOH洗脫）直接純化，以給出呈無色薄膜的7-(5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.25 g，0.32 mmol，31%產率）。*m/z* (ESI): 791.2 $(M+H)^+$。

【1396】步驟2. 4-(3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-7-(5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。向7-(5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.25 g，0.32 mmol）和3-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶鹽酸鹽（0.12 g，0.62 mmol，愛尼米公司）在MeCN（5 mL）中的混合物中添加1,1'-二甲基三乙胺（0.12 mL，0.7 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌16 h，然後在45°C沙浴中攪拌2.5 h。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（用DCM中的1%-20% MeOH洗脫）直接純化，以給出呈白色固體的4-(3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-7-(5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（50 mg，0.06 mmol，19%產率）。*m/z* (ESI): 843.2 $(M+H)^+$。

【1397】步驟3. 3-(4-(4-(3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇。向4-(3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-7-(5-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（0.11 g，0.13 mmol）在THF（5 mL）中的攪拌溶液中添加四丁基

氟化銨溶液（1 M在四氫呋喃中，0.4 mL，0.4 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌16 h。將揮發物真空除去並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用DCM中的2%-20% MeOH洗脫）純化，以給出呈白色固體的粗製3-(4-(4-(3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（0.14 g，被四丁基銨鹽污染）。將材料不經進一步純化即使用。*m/z* (ESI): 729.2 $(M+H)^+$。

【1398】**步驟4. 4-(3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-7-(5-(3-氯丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。**向3-(4-(4-(3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-5-基)丙烷-1-醇（0.14 g，0.19 mmol）和三苯基膦（71 mg，0.27 mmol）在THF（50 mL）中的攪拌懸浮液中緩慢添加(*E*)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙基酯（54 mg，0.27 mmol）在THF（1 mL）中的溶液。將所得混合物在室溫攪拌16 h。將揮發物真空除去並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用DCM中的2%-20% MeOH洗脫）純化，以給出呈白色固體的4-(3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-7-(5-(3-氯丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（85 mg，0.11 mmol，59%產率）。*m/z* (ESI): 747.0 $(M+H)^+$。

【1399】**步驟5. 31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-6-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5,6,14,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,15,17(33),23,25,27,29-十一烯。**將在20-mL微波反應容器中的4-(3-(2*H*-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-7-(5-(3-氯丙基)-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并

[4,3-*d*]嘧啶（85 mg，0.11 mmol）、碳酸鉀（0.16 g，1.14 mmol）和四丁基碘化銨（21 mg，0.057 mmol）在MeCN（16 mL）中的混合物在85°C輻照2 h，隨後在80°C輻照1 h。冷卻至室溫後，將揮發物真空除去並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用DCM中的2%-20%（20% MeOH/DCM，含1% TEA）洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-6-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5,6,14,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,15,17(33),23,25,27,29-十一烯（25 mg，0.035 mmol，31%產率）。*m/z* (ESI): 711.2 $(M+H)^+$。

【1400】步驟6. 31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,14,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,15,17(33),23,25,27,29-十一烯 向31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-6-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-5,6,14,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~]三十三-1(31),2,4,7,9,15,17(33),23,25,27,29-十一烯（20 mg，0.028 mmol）在DCM（3 mL）中的攪拌溶液中添加2,2,2-三氟乙酸（2.5 mL，33 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌6.5 h。將揮發物除去並將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用DCM中的6%-20%（20% MeOH/DCM，含1% TEA）洗脫），隨後藉由製備型反相HPLC（Gemini™ Prep C18，10 μm柱；Phenomenex，托倫斯，加利福尼亞州；水中的10%-95% MeCN梯度洗脫，其中兩種溶劑均含有0.1% TFA）純化，以給出呈白色固體的31-氟-25-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-5,6,14,15,22,24,26,30,33-九氮雜七環

[25.3.1.1~14,17~.1~18,22~.0~2,10~.0~3,7~.0~23,28~] 三十三-1(31),2,4,7,9,15,17(33),23,25,27,29-十一烯（8 mg，0.013 mmol，46%產率）作為TFA鹽。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm 9.09 (d, 1H, *J*=1.9 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, *J*=13.6 Hz), 5.4-5.7 (m, 1H), 5.13 (br d, 1H, *J*=12.5 Hz), 4.98 (br d, 1H, *J*=14.2 Hz), 4.6-4.8 (m, 3H), 4.2-4.3 (m, 3H), 3.8-4.1 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.0-2.9 (m, 13H), 1.6-1.9 (m, 3H)。^{19}F NMR (甲醇-d_4, 376 MHz) δ ppm -142.92 (d, *J*=71.1 Hz), -174.24 (d, *J*=33.8 Hz)。*m/z* (ESI): 627.2 $(M+H)^+$。

【1401】將所有以TFA或其他酸式鹽為例的化合物用飽和$NaHCO_3$溶液中和並用DCM萃取以生成游離鹼。或者，將上述鹽溶解於MeOH中並通過SCX柱用另外的MeOH洗滌來洗脫。將SCX柱乾燥，然後用2.0 M氨MeOH洗脫，以提供游離鹼。

生物學評價

【1402】在本章節中提供的是本文提供的具體實例的生物學評價。

KRAS G12D TR-FRET測定

【1403】在DMSO中以劑量反應滴定製備目標化合物，並且藉由Labcyte Echo添加80 nL至384孔板（珀金埃爾默公司（Perkin Elmer）6008280）的每個孔中。將His標記的KRAS G12D蛋白（美商安進公司（Amgen））在測定緩衝液（20 mM HEPES pH 7.4、10 mM $MgCl_2$、50 mM NaCl、0.1% BSA、0.01%吐溫-20、10 μM GDP）中稀釋至20 nM，並且將2 uL添加至384孔板的合適的孔中。將板在室溫孵育30分鐘。將生物素化的KRPep-2d底物（美商安進公司）在測定緩衝液中稀釋至20 nM，並且將2 μL添加至所有孔中，並且在室溫孵育1小時。在測定緩衝液中製備檢測試劑（0.4 nM LANCE Eu-W1024抗6xHis（珀金埃爾默公司AD0401）、5 nM鏈黴親和素-d2（浠思公司（Cisbio）610SADLA）），然後將4 μL添加至板中，並且在室溫孵育1小時。使用珀金埃爾默公司EnVision（ex：320

nm，em1：665 nm，em2：615 nm）讀取板，並且使用em1/em2數據，使用4參數邏輯模型生成曲線擬合，以計算IC_{50}值。

KRAS G12D偶合核苷酸交換測定

【1404】將經純化的含有G12D和C118A胺基酸取代以及*N*末端His標籤的GDP結合KRAS蛋白（aa 1-169）與化合物劑量反應滴定液一起在測定緩衝液（25 mM HEPES pH 7.4、10 mM $MgCl_2$以及0.01% Triton X-100）中預孵育2小時。化合物預孵育後，將經純化的SOS蛋白（aa 564-1049）和GTP（羅氏公司（Roche）10106399001）添加至測定孔中並且再孵育30 min。為了確定對SOS介導的核苷酸交換的抑制程度，將經純化的GST標記的cRAF（aa 1-149）、鑭螯合劑AlphaLISA受體珠粒（珀金埃爾默公司AL108R）以及AlphaScreen麩胱甘肽 供體珠粒（珀金埃爾默公司6765302）添加至測定孔中並孵育10分鐘。然後在珀金埃爾默公司EnVision多標記讀取器上，使用AlphaScreen®技術讀取測定盤，並使用4參數邏輯模型分析數據以計算IC_{50}值。

磷酸ERK1/2 MSD測定

【1405】在含有10%胎牛血清（賽默飛世爾科技公司16000044）及1x青黴素-鏈黴素-麩醯胺酸（賽默飛世爾科技公司10378016）的RPMI 1640培養基（賽默飛世爾科技公司11875093）中培養AsPC-1（ATCC® CRL-1682™）細胞。在化合物處理前十六小時，將AsPC-1細胞以25,000個細胞/孔的密度接種於96孔細胞培養板中，並且在37°C、5% CO_2下孵育。將化合物劑量反應滴定液在生長培養基中稀釋，將其添加至細胞培養板的合適的孔中，然後在37°C、5% CO_2下孵育2小時。在化合物處理後，用不含Ca^{2+}或Mg^{2+}的冰冷杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水（賽默飛世爾科技公司14190144）洗滌細胞，然後將其在含有蛋白酶抑制劑（羅氏公司4693132001）及磷酸酶抑制劑（羅氏公司4906837001）的RIPA緩衝液（50 mM 三-HCl pH 7.5、1% Igepal、0.5%去氧膽酸鈉、150 mM NaCl及0.5%十二烷基

硫酸鈉）中裂解。根據製造商的方案，使用磷酸ERK1/2全細胞裂解物套組（kit）（美莎帝公司（Meso Scale Discovery）K151DWD）測定化合物處理的裂解物中ERK1/2的磷酸化情況。在美莎帝公司Sector Imager 6000上讀取測定板，並使用4參數邏輯模型分析數據以計算IC_{50}值。

AsPC-1和SW620 CTG測定方案

【1406】將AsPC-1（人胰臟腺癌；ATCC CRL-1682）或SW620（人結腸腺癌；ATCC CCL-227）細胞在含有10%胎牛血清和1x青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸的RPMI 1640培養基中培養。將細胞以3.33E+04個細胞/mL的密度接種在384孔板中，並在37°C、5% CO_2下孵育過夜。將系列稀釋的化合物或DMSO添加至細胞中，並將板在37°C、5% CO_2下孵育72 h。根據製造商的方案，使用CellTiter-Glo®發光細胞活力測定套組（普羅麥格公司（Promega））測量細胞活力。將處理過的樣本的發光信號相對於DMSO對照歸一化，並使用4參數邏輯模型分析數據以計算IC_{50}值。

MIA PaCa-2 CTG測定方案

【1407】將MIA PaCa-2（人胰臟腺癌；ATCC CRL-1420）細胞在含有10%胎牛血清和1x青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸的RPMI 1640培養基中培養。將細胞以1.67E+04個細胞/mL的密度接種在384孔板中，並在37°C、5% CO_2下孵育過夜。將系列稀釋的化合物或DMSO添加至細胞中，並將板在37°C、5% CO_2下孵育72 h。根據製造商的方案，使用CellTiter-Glo®發光細胞活力測定套組（普羅麥格公司）測量細胞活力。將處理過的樣本的發光信號相對於DMSO對照歸一化，並使用4參數邏輯模型分析數據以計算IC_{50}值。

[表52]：實例的生物化學及細胞活性。

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
1	0.005	0.004	0.196	1.93 | NT | NT
2	0.050	0.024	1.400	4.11 | NT | NT
3	0.001	0.0001	0.023	0.285 | 0.075 | NT
4	0.004	0.002	0.003	0.014 | 0.005 | 0.007
5	0.001	0.001	0.023	0.471 | 0.062 | NT
6	0.154	0.125	NT	NT
7	0.015	0.015	0.26	NT
8	0.008	0.006	0.06	NT | NT | 0.579
9	0.302	0.292	NT	NT
10	0.004	0.002	0.084	0.574 | 0.157 | NT
11	0.012	0.008	0.155	1.05 | NT | NT
12	0.006	0.003	0.052	0.49 | NT | 0.427
13	0.238	0.342	NT	NT
14	0.344	0.296	NT	NT
15	0.004	0.003	0.019	0.141 | NT | 0.08
16	0.006	0.005	0.092	1.2 | NT | NT
17	0.011	0.007	0.046	0.405 | NT | NT
18	0.006	0.003	0.012	0.082 | 0.029 | 0.032
19	0.007	0.005	1.86	5.0 | NT | NT
20	0.02	0.022	0.823	2.22 | NT | NT
21	0.043	0.043	NT	NT
22	0.003	0.001	0.005	0.108 | 0.01 | NT
23	0.16	0.111	NT	NT
24	0.02	0.018	1.14	NT
25	0.01	0.007	NT	NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
26	0.124	0.109	NT	NT
27	0.007	0.005	0.18	0.661| NT | NT
28	0.068	0.048	NT	NT
29	0.443	0.513	NT	NT
30	0.119	0.141	1.46	NT
31	0.007	0.005	0.033	NT | 0.17 | 0.133
32	0.005	0.003	0.043	0.422 | NT | NT
33	0.006	0.004	0.077 |	0.809 | NT | NT
34	0.22	0.177	NT	NT
35	0.001	0.001	0.019	0.277 | 0.09 | NT
36	0.003	0.001	0.008	0.111 | NT | NT
37	0.005	0.004	0.058	NT
38	0.002	0.002	0.02	0.443 | NT | 0.076
39	0.012	0.008	0.016	0.191 | NT | NT
40	0.005	0.003	0.008	0.09 | NT | NT
41	0.003	0.002	0.003	0.047 | NT | NT
42	0.004	0.002	0.038	0.414 | NT | NT
43	0.004	0.002	0.013	0.092 | NT | NT
44	0.16	0.266	NT	NT
45	0.002	0.001	0.001	0.05 | 0.01 | 0.01
46	0.012	0.01	NT	NT
47	0.004	0.002	0.036	0.35 | 0.20 | NT
48	0.014	0.013	0.931	NT
49	0.007	0.005	0.116	NT
50	0.007	0.004	0.169	NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
51	0.010	0.005	0.356	NT
52	0.019	0.012	0.403	NT
53	0.008	0.004	0.074	0.48 | NT | 0.15
54	0.006	0.003	0.135	1.64 | NT | NT
55	0.019	0.014	1.380	NT
56	0.020	0.011	2.320	NT
57	0.221	0.194	NT	NT
58	0.349	0.368	NT	NT
59	0.651	0.481	NT	NT
60	0.013	0.006	0.012	NT
61	0.079	0.034	0.070	NT
62	0.003	0.002	0.004	0.07 | NT | 0.01
63	0.009	0.002	0.059	0.46 | NT | NT
64	0.098	0.081	NT	NT
65	0.006	0.002	0.024	0.32 | 0.16 | 0.052
66	0.034	0.026	4.700	NT
67	0.046	0.034	1.660	NT
68	0.033	0.016	0.931	NT
69	0.030	0.020	1.140	NT
70	0.277	0.274	NT	NT
71	0.306	0.119	NT	NT
72	0.003	0.001	0.016	0.23 | 0.20 | NT
73	0.029	0.020	2.070	NT
74	0.003	0.002	0.016	NT
75	0.020	0.013	0.213	NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
76	0.015	0.009	0.820	1.71 | NT | NT
77	0.014	0.007	0.745	2.14 | NT | NT
78	3.810	2.100	NT	NT
79	0.004	0.003	0.004	0.06 | NT | NT
80	0.055	0.047	NT	NT
81	0.279	0.212	NT	NT
82	0.002	0.001	0.002	0.04 | 0.01 | NT
83	0.004	0.003	0.015	0.16 | 0.04 | NT
84	0.002	0.001	0.004	0.05 | 0.02 | NT
85	0.005	0.004	0.058	0.48 | 0.40 | NT
86	0.061	0.057	NT	NT
87	0.024	0.023	0.421	NT
88	0.019	0.011	1.585	NT
89	0.039	0.013	NT	NT
90	0.012	0.011	0.167	NT
91	0.004	0.002	0.027	0.28 | NT | NT
92	0.013	0.011	0.317	NT
93	0.014	0.005	0.180	1.25 | NT | NT
94	0.010	0.006	0.222	1.00 | NT | NT
95	0.038	0.036	2.460	NT
96	0.067	0.054	1.380	NT
97	0.002	0.001	0.009	0.08 | 0.02 | 0.0208
98	0.004	0.002	0.017	0.14 | 0.05 |
99	0.003	0.002	0.002	0.03 | 0.001 | 0.01
100	0.002	0.001	0.004	0.06 | NT | 0.01

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
101	0.093	0.070	1.340	NT
102	0.003	0.002	0.010	0.09 | NT | 0.0226
103	0.031	0.032	1.990	NT
104	0.007	0.002	0.038	0.86 | 0.30 | NT
105	0.014	0.008	0.245	1.94 | NT | NT
106	0.004	0.001	0.029	0.27 | NT | NT
107	0.070	0.042	NT	NT
108	0.024	0.014	0.386	NT
109	0.180	0.196	NT	NT
110	0.003	0.002	0.004	0.08 | 0.02 | 0.01
111	0.015	0.011	0.187	NT
112	0.005	0.003	0.048	0.36 | NT | 0.137
113	0.010	0.003	0.109	1.18 | NT | NT
114	0.019	0.012	0.346	NT
115	0.003	0.001	0.010	0.06 | 0.06 | 0.0274
116	0.017	0.012	0.270	NT
117	0.569	0.413	NT	NT
118	0.007	0.004	0.110	0.63 | NT | NT
119	2.12	1.86	NT	NT
120	0.010	0.008	0.229	NT
121	0.508	0.422	NT	NT
122	0.005	0.003	0.008	0.25 | 0.10 | NT
123	0.008	0.004	0.104	0.65 | NT| NT
124	0.020	0.015	0.479	NT
125	0.009	0.005	0.066	0.41 | NT | NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
126	0.002	0.001	0.010	0.16 | 0.06 | NT
127	0.004	0.003	0.013	0.23 | 0.12 | NT
128	0.068	0.046	0.248	1.26 | NT | NT
129	0.004	0.002	0.020	0.17 | 0.09 | 0.0674
130	0.005	0.002	0.032	0.23 | NT | NT
131	0.006	0.003	0.041	0.37 | 0.23 | NT
132	0.070	0.067	NT	NT
133	0.241	0.240	NT	NT
134	0.056	0.059	NT	NT
135	0.003	0.002	0.017	0.25 | NT | 0.0551
136	0.007	0.003	0.077	0.67 | NT | NT
137	0.004	0.002	0.047	0.42 | NT | 0.0967
138	0.004	0.002	0.013	5.00 | NT | NT
139	0.006	0.003	0.114	0.91 | NT | NT
140	0.005	0.004	0.083	0.65 | 0.10 | NT
141	0.002	0.001	0.006	0.12 | 0.02 | 0.0202
142	0.017	0.015	0.247	NT
143	0.003	0.002	0.109	0.98 | 0.48 | NT
144	0.146	0.079	NT	NT
145	0.068	0.063	4.670	5.00 | NT | NT
146	0.077	0.065	NT	NT
147	0.016	0.013	0.298	NT
148	0.007	0.005	0.042	0.46 | NT | 0.165
149	0.060	0.034	0.033	0.47 | NT | 0.154
150	0.033	0.017	0.306	NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
151	0.004	0.002	0.013	0.20 | 0.07 | 0.0387
152	0.071	0.056	NT	NT
153	0.003	0.003	0.009	0.21 | NT | 0.0325
154	0.002	0.004	0.252	3.36 | 0.23 | NT
155	0.006	0.005	0.052	0.72 | NT | 0.302
156	0.012	0.003	0.110	0.72 | NT | 0.367
157	0.002	0.001	0.007	0.06 | NT | NT
158	0.020	0.006	0.278	NT
159	0.006	0.005	0.0796	NT
160	0.004	0.003	0.0718	0.587 | 0.420 | NT
161	0.006	0.004	0.0198	0.225 | NT | NT
162	0.037	0.020	1.8300	NT
163	2.840	1.570	NT	NT
164	0.010	0.007	0.2360	3.100 | NT | NT
165	12.700	4.430	NT	NT
166	0.005	0.003	0.0162	0.068 | 0.090 | NT
167	0.044	0.020	1.5900	5.000 | NT | NT
168	0.003	0.001	0.0013	0.010 | NT | 0.003
169	0.616	0.339	NT	NT
170	2.490	1.540	NT	NT
171	0.006	0.004	0.1060	1.090 | NT | NT
172	1.770	1.030	NT	NT
173	1.570	1.110	NT	NT
174	0.005	0.003	0.0535	NT
175	0.005	0.004	0.0277	0.123 | NT | NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
176	0.287	0.179	NT	NT
177	0.003	0.003	0.0163	0.178 | 0.100 | 0.039
178	0.079	0.044	NT	NT
179	0.009	0.005	0.0788	NT
180	1.510	0.689	NT	NT
181	0.006	0.003	0.0188	NT | 0.010 | 0.008
182	7.570	3.620	NT	NT
183	0.008	0.004	0.0493	0.164 | 0.050 | 0.044
184	0.004	0.002	0.0118	0.120 | NT | NT
185	0.006	0.005	0.0120	0.038 | 0.033 | NT
186	0.012	0.009	0.2000	1.950 | NT | NT
187	0.004	0.002	0.0046	0.076 | 0.015 | NT
188	0.071	0.044	NT	NT
189	0.003	0.002	0.0049	0.115 | 0.024 | NT
190	0.004	0.002	0.0045	0.005 | 0.004 | 0.004
191	0.003	0.002	0.0019	0.008 | 0.001 | 0.002
192	0.004	0.002	0.0218	0.375 | 0.067 | NT
193	0.049	0.024	0.0239	0.060 | NT | NT
194	0.005	0.003	0.0013	0.006 | 0.007 | 0.004
195	0.004	0.002	0.0060	0.067 | 0.031 | 0.050
196	0.167	0.214	NT	NT
197	0.090	0.105	NT	NT
198	0.002	0.001	0.0081	0.108 | 0.016 | 0.014
199	0.004	0.003	0.0157	0.046 | NT | 0.022
200	0.010	0.004	0.2620	NT | 0.320 | NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
201	0.009	0.008	0.171	NT
202	0.006	0.003	0.0411	0.494 | 0.113 | NT
203	0.017	0.008	0.1710	NT
204	0.034	0.016	0.4290	NT
205	0.011	0.006	0.0361	NT
206	0.014	0.009	0.2110	2.230 | NT | NT
207	0.004	0.002	0.0147	0.196 | NT | 0.058
208	0.003	0.002	0.0207	0.262 | 0.038 | NT
209	0.005	0.003	0.0039	0.003 | NT | 0.003
210	0.435	0.431	NT	NT
211	0.617	0.268	NT	NT
212	0.004	0.003	0.0053	0.079 | 0.024 | 0.02
213	0.046	0.015	0.0049	0.005 | NT | NT
214	0.022	0.018	0.4960	NT
215	0.015	0.012	0.1080	NT
216	0.074	0.055	NT	NT
217	0.004	0.002	0.0230	0.455 | 0.049 | NT
218	0.004	0.003	0.0278	NT
219	0.019	0.010	0.3690	NT
220	0.006	0.003	0.0589	0.816 | 0.064 | NT
221	0.004	0.001	0.0071	0.209 | NT | 0.075
222	0.003	0.002	0.0094	0.287 | 0.052 | NT
223	0.642	0.343	NT	NT
224	0.063	0.039	NT	NT
225	9.62	4.77	NT	NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
226	0.007	0.005	0.0778	0.412 | 0.130 | NT
227	0.035	0.012	0.6110	3.910 | NT | NT
228	0.012	0.008	0.1810	0.487 | NT | NT
229	0.027	0.012	0.3420	NT
230	0.012	0.009	0.0951	0.174 | NT | NT
231	0.006	0.004	0.0116	0.029 | 0.042 | NT
232	0.031	0.018	1.3450	NT
233	0.004	0.003	0.0010	0.002 | NT | 0.001
234	0.077	0.009	NT	NT
235	0.240	0.125	NT	NT
236	0.055	0.019	0.9500	NT
237	0.019	0.010	0.2790	5.000 | NT | NT
238	0.045	0.024	0.8610	5.000 | NT | NT
239	0.006	0.005	0.0829	0.527 | NT | NT
240	0.003	0.002	0.0219	0.230 | 0.140 | 0.080
241	1.290	1.410	NT	NT
242	1.140	1.050	NT	NT
243	4.480	4.070	NT	NT
244	0.027	0.030	NT	NT
245	0.583	0.344	NT	NT
246	0.002	0.002	0.0101	0.112 | 0.082 | NT
247	0.009	0.005	0.0312	0.446 | NT | NT
248	0.004	0.002	0.0078	0.013 | 0.007 | NT
249	0.004	0.001	0.0007	0.005 | 0.002 | 0.003
250	0.013	0.006	0.1280	1.060 | NT | NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
251	0.015	0.008	0.3810	NT
252	0.028	0.017	0.9260	NT
253	0.009	0.006	0.0678	1.200 | NT | NT
254	0.019	0.012	0.5450	3.970 | NT | NT
255	0.010	0.009	0.0775	NT
256	0.004	0.005	0.0094	0.229 | NT | NT
257	0.262	0.178	NT	NT
258	0.013	0.006	0.0829	0.996 | NT | NT
259	0.004	0.003	0.0253	0.215 | 0.126 | NT
260	0.004	0.002	0.0032	0.040 | 0.026 | 0.008
261	0.006	0.005	0.0402	0.270 | 0.028 | NT
262	3.265	2.420	NT	NT
263	0.006	0.004	0.0424	NT
264	0.038	0.024	0.3685	NT
265	0.003	0.002	0.005	0.03 | 0.07 | NT
266	0.014	0.006	0.1810	2.080 | NT | NT
267	0.004	0.002	0.0335	0.080 | 0.121 | NT
268	0.007	0.004	0.246	1.350 | NT | NT
269	0.016	0.011	0.25	0.606 | NT | NT
270	0.007	0.002	0.123	0.606 | 0.675 | NT
271	0.013	0.002	0.5	NT
272	0.011	0.003	0.25	1.760 | NT | NT
273	0.003	0.002	1.1	5.000 | NT | NT
274	0.032	0.016	1.78	5.000 | NT | NT
275	0.006	0.003	0.0531	0.778 | NT | NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
276	0.498	0.153	NT	NT
277	0.003	0.002	0.011	0.088 | 0.060 | NT
278	19.3	5.9	NT	NT
279	0.333	0.071	NT	NT
280	0.01	0.003	0.099	0.475 | NT | NT
281	0.005	0.002	0.0079	0.104 | 0.090 | NT
282	0.007	0.003	0.133	1.190 | NT | NT
283	3.27	1	10	NT
284	0.005	0.002	0.0413	0.788 | NT | NT
285	1.91	0.61	NT	NT
286	0.081	0.015	1.25	NT
287	1.23	0.376	NT	NT
288	0.007	0.002	0.102	0.427 | NT | NT
289	0.01	0.006	0.11	0.613 | NT | NT
290	0.004	0.002	0.0031	0.036 | 0.032 | NT
291	0.026	0.005	1.23	NT
292	0.004	0.002	0.0171	0.178 | NT | NT
293	50	16.4	NT	NT
294	0.02	0.009	0.0551	NT
295	2.25	1.08	NT	NT
296	0.004	0.004	0.0126	0.150 | 0.053 | NT
297	8.07	5.98	NT	NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
298	0.007	0.003	0.0913	0.592 | NT | NT
299	0.03	0.021	0.467	5.000 | NT | NT
300	0.01	0.005	0.0232	0.281 | NT | NT
301	0.005	0.003	0.0605	0.954 | NT | NT
302	1.27	0.831	NT	NT
303	0.004	0.002	0.01	0.155 | 0.075 | NT
304	0.015	0.004	0.103	NT | 0.380 | NT
305	0.004	0.003	0.0177	0.061 | 0.134 | NT
306	0.695	0.45	NT	NT
307	0.004	0.002	0.012	0.134 | 0.062 | NT
308	0.006	0.003	0.0163	0.022 | NT | NT
309	0.01	0.004	0.0716	0.153 | NT | NT
310	2.265	1.488	NT	NT
311	0.005	0.003	0.0042	0.036 | 0.007 | 0.006
312	0.004	0.002	0.342	1.080 | NT | NT
313	0.019	0.011	0.462	1.210 | NT | NT
314	0.021	0.011	0.59	NT
315	0.003	0.002	0.0208	0.023 | NT | NT
316	0.004	0.003	0.0067	0.054 | 0.013 | 0.010
317	0.05	0.035	NT	NT
318	0.005	0.003	0.0351	0.183 | 0.033 | NT
319	0.006	0.003	0.0267	0.134 | NT | NT
320	0.004	0.003	0.0138	0.137 | 0.080 | NT
321	0.005	0.002	0.025	0.186 | 0.162 | NT
322	0.366	0.156	0.589	

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
323	0.005	0.002	0.0305	0.318 | NT | NT
324	0.061	0.042	NT	NT
325	0.099	0.065	NT	NT
326	0.004	0.002	0.0168	0.114 | NT | 0.066
327	0.004	0.002	0.0084	0.013 | NT | 0.024
328	0.005	0.003	0.029	0.050 | NT | NT
329	0.014	0.007	0.206	0.402 | 0.530 | NT
330	0.004	0.002	0.02	0.128 | 0.054 | NT
331	0.005	0.003	0.0154	0.115 | NT | NT
332	3.24	2.11	NT	NT
333	0.314	0.127	NT	NT
334	0.002	0.001	0.008	0.117 | NT| 0.031
335	0.044	0.009	1.26	NT
336	0.003	0.003	0.012	0.031 | NT | 0.049
337	2.44	0.79	NT	NT
338	0.007	0.002	0.0415	0.268 | 0.035 | NT
339	1.35	0.501	0.826	NT
340	0.004	0.001	0.0025	0.042 | 0.017 | NT
341	0.01	0.006	0.0655	0.889 | NT | NT
342	0.047	0.023	0.332	3.060 | NT | NT
343	0.022	0.013	0.0452	0.953 | NT | NT
344	0.008	0.003	0.0057	0.156 | NT | NT
345	0.003	0.001	0.0007	0.016 | NT | NT
346	0.005	0.002	0.0134	0.297 | NT | NT
347	0.027	0.007	0.2	NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
348	0.013	0.004	0.298	2.225 | NT | NT
349	0.005	0.002	0.0304	0.645 | NT | NT
350	0.006	0.003	0.0581	0.545 | NT | NT
351	0.464	0.149	NT	NT
352	0.006	0.002	0.0082	0.103 | NT | NT
353	0.003	0.001	0.0019	0.022 | 0.003 | NT
354	1.59	0.531	NT	NT
355	0.002	0.001	0.0052	0.082 | NT | NT
356	0.004	0.003	0.0082	0.094 | NT | NT
357	0.014	0.01	0.234	1.970 | NT | NT
358	0.024	0.016	0.384	NT
359	0.012	0.004	0.101	0.410 | 0.107 | NT
360	0.01	0.003	0.118	0.457 | 0.344 | NT
361	0.003	0.001	0.0004	0.007 | 0.005 |
362	0.008	0.005	0.133	1.450 | NT | NT
363	20.2	5.63	NT	NT
364	0.102	0.02	NT	NT
365	0.003	0.001	0.0067	0.141 | 0.011 | NT
366	0.938	0.631	NT	NT
367	0.004	0.002	0.0092	0.139 | 0.026 | NT
368	1.23	0.783	NT	NT
369	0.013	0.008	0.363	5.000 | NT | NT
370	0.036	0.018	0.708	NT
371	0.008	0.004	0.239	NT
372	0.003	0.002	0.0044	0.017 | 0.020 | NT

實例編號	KRAS G12D 結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D 偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1 細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖 CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
373	0.007	0.003	0.007	0.021 | 0.005 | NT
374	0.005	0.004	0.0327	0.127 | NT | NT
375	0.027	0.015	0.673	3.120 | NT | NT
376	0.016	0.011	0.35	2.060 | NT | NT
377	0.005	0.002	0.0099	0.125 | NT | NT
378	0.034	0.015	0.0477	0.782 | NT | NT
379	0.009	0.003	0.0853	0.404 | NT | NT
380	0.155	0.029	1.69	NT
381	0.005	0.001	0.0104	NT | 0.012 | NT
382	0.005	0.003	0.0168	1.480 | NT | NT
383	0.013	0.008	0.0754	NT
384	0.01	0.006	0.0223	0.109 | NT | NT
385	0.031	0.016	0.137	0.211 | NT | NT
386	3.73	1.81	NT	NT
387	0.008	0.004	0.0663	NT
388	0.013	0.005	0.264	NT
389	3.96	1.021	NT	NT
390	0.005	0.003	0.0095	0.074 | NT | NT
391	0.004	0.002	0.0363	0.265 | 0.183 | NT
392	0.006	0.004	0.0315	0.291 | NT | NT
393	1.81	1.17	NT	NT
394	0.005	0.002	0.003	0.058 | 0.010 | NT
395	1.17	0.198	NT	NT
396	0.007	0.003	0.0012	0.002 | NT | NT
397	0.004	0.002	0.0014	0.012 | 0.003 | NT

實例編號	KRAS G12D結合IC_{50}（μM）	KRAS G12D偶合交換IC_{50}（μM）	2 h p-ERK（AsPC-1細胞），IC_{50}（μM）	G12D/C/V細胞增殖CTG（72 h）AsPC-1 | Mia PaCa-2 | SW620（μM）
398	0.004	0.002	0.0268	0.035 | 0.170 | NT
399	0.004	0.002	0.0259	0.044 | 0.105 | NT
400	0.015	0.008	0.371	0.817 | NT | NT
401	0.005	0.003	0.289	0.386 | NT | NT
402	0.097	0.046	NT	NT
403	0.003	0.002	0.18	0.639 | NT | NT
404	0.01	0.006	0.236	1.570 | NT | NT
405	0.005	0.004	0.0412	0.174 | NT | NT
406	0.021	0.004	0.261	1.940 | NT | NT
407	0.006	0.001	0.0025	0.049 | NT | NT
408	0.024	0.018	0.0524	NT

NT：未測試。

腫瘤藥效學測定

【1408】在PANC 04.03荷瘤小鼠中評估了抑制劑的藥效學作用。將與基質膠（BD生物科學公司（BD Bioscience））混合的PANC 04.03腫瘤細胞（5.0E+06個細胞）皮下注射到雌性無胸腺裸鼠的脅腹中。當平均腫瘤大小達到約300-600 mm^3（n = 3/組）時，小鼠接受單次口服劑量的媒介物或抑制劑（100 mg/kg）並在2小時後收穫。收集腫瘤樣本，速凍，並藉由用cryoPREP®乾式衝擊器（科瓦裡斯公司（Covaris））粉碎進行處理以進行分析。將粉碎的樣本重懸於含有蛋白酶和磷酸酶抑制劑的RIPA裂解緩衝劑中並均質化。根據製造商的方案，使用磷酸ERK1/2和總ERK1/2全細胞裂解物套組（美莎帝公司）分析澄清的裂解物。對於給定的樣本，將磷酸ERK1/2信號相對於總ERK1/2信號歸一化，並相對於媒介物組計算p-ERK的抑制百分比。數據在下**表53**中示出。

[表53]：腫瘤藥效學測定數據

實例編號	濃度（mg/kg）	p-ERK（抑制%）2 hr.
7	100	21
15	100	0
97	100	85
99	100	91
166	100	63
168	100	65
181	100	65
190	100	86
191	100	91
194	100	88
209	100	63
212	100	85
233	100	23
248	100	85
249	100	90
265	100	83

【符號說明】

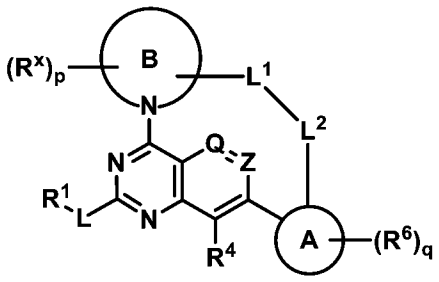
【1409】無

【生物材料寄存】

【1410】無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式 (I') 的化合物：



(I')

或所述化合物的藥學上可接受的鹽，其中：

Z係C-H、C-鹵素、C-CN、C-C_{1-4}烷基、C-C_{1-4}鹵代烷基、C-C_{1-4}烷氧基、C-C_{1-4}鹵代烷氧基、C-C_{3-7}環烷基或N；

Q係CH、C-鹵素、C-C_{1-4}烷基、C-C_{1-4}鹵代烷基或N；

B係具有0-3個獨立地選自O、S和N的另外的環雜原子的4-15員雜環烷基；

p係0、1、2或3；

q係0、1、2或3；

每個R^x獨立地是羥基、鹵素、側氧基、氰基、-$N(R^z)_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}氘代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、C_{1-4}羥基烷基、5-7員雜芳基、-$S(O)_2$-C_{1-4}烷基、-$S(O)_2N(R^z)_2$、-$C(O)R^z$、-$C(O)OR^z$、-$C(O)N(R^z)_2$、-C_{1-4}伸烷基-$C(O)$-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}伸烷基-$C(O)N(R^z)_2$、C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-C_{1-4}烷基、或-S-C_{1-4}烷基；

L係鍵、C_{1-6}伸烷基、-O-C_{1-6}伸烷基、-S-C_{1-6}伸烷基、NR^z、O或S，其中C_{1-6}伸烷基、-O-C_{1-6}伸烷基和-S-C_{1-6}伸烷基鏈各自被0-2次出現的R^2取代；

-L^1-L^2-係-L^2-、-$N(R^z)C(O)$-L^2-、-$C(O)$-L^2-、-$OC(O)$-L^2-、-$C(O)O$-L^2-、-$OC(O)$-O-L^2-、-$OC(S)$-O-L^2-、-O-L^2-、-$N(R^z)C(O)O$-L^2-、-$OC(O)N(R^z)$-L^2-、-$N(R^z)$-L^2-、-$S(O)_2$-L^2-、-S-L^2-、-$S(O)$-L^2-、C_{1-4}伸烷基-$C(O)$-L^2-、C_{1-4}伸烷基-$C(O)O$-L^2-、-C_{1-4}伸烷基-

OC(O)O-L^2、-C_{1-4}伸烷基-OC(O)-L^2、-C_{1-4}伸烷基-O-L^2、-C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-L^2、-C_{1-4}伸烷基-S-L^2、-C_{1-4}伸烷基-S(O)-L^2、-O-5-6員雜芳基-L^2、-C_{1-4}伸烷基-5-6員雜芳基-L^2、-C_{1-4}羥基伸烷基-5-6員雜芳基-L^2或5-6員雜芳基-L^2；

L^2係C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸烷基-O-、C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}環伸烷基、C_{1-4}伸烷基-C_{3-7}環伸烷基、C_{1-4}鹵代伸烷基-C_{3-7}環伸烷基、C_{3-7}環伸烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{1-6}羥基伸烷基或C_{1-6}鹵代伸烷基；

R^1係氫、羥基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-8}環烷基或4-15員雜環烷基，其中芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基各自被0-3次出現的R^5取代；

R^2係鹵素、羥基、C_{1-4}烷基，或在相同或相鄰碳原子上的兩個R^2可以一起形成C_{3-7}環烷基；

A係C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基並且被q次出現的R^6取代；

R^4係氫、羥基、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-7}環烷基或氰基；

每個R^5獨立地是鹵素、氰基、側氧基、-T-R^y、羥基、-$N(R^z)_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基或-O-C_{2-4}炔基；

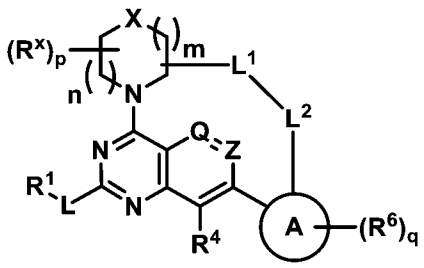
每個R^6獨立地是鹵素、羥基、氰基、-$N(R^z)_2$、-$C(O)R^z$、-$C(O)OR^z$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、C_{2-4}炔基或C_{3-6}環烷基，或在相鄰碳原子上的兩個R^6一起形成C_{3-7}環烷基；

T係C_{1-4}伸烷基、-$S(O)_2$-、-C(O)-、-C_{1-4}伸烷基-C(O)-、C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-或-S-；

R^y係鹵素、側氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、羥基、氰基或-$N(R^z)_2$；並且

每個R^z係氫或C_{1-4}烷基。

【請求項2】 如請求項1所述之化合物或鹽，其中該化合物係具有式 (**I**) 的化合物：



(I)

或所述化合物的藥學上可接受的鹽，其中：

X係N、CH_2、O、S、S(O)、S(O)(NR^z)或$S(O)_2$；

Z係C-H、C-鹵素、C-CN、C-C_{1-4}烷基、C-C_{1-4}鹵代烷基、C-C_{1-4}烷氧基、C-C_{1-4}鹵代烷氧基、C-C_{3-7}環烷基或N；

Q係CH、C-鹵素、C-C_{1-4}烷基、C-C_{1-4}鹵代烷基或N；

n係0、1、2或3；

m係0、1、2或3；

p係0、1、2或3；

q係0、1、2或3；

每個R^x係羥基、鹵素、側氧基、氰基、-N(R^z)$_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}氘代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、5-7員雜芳基、-T-R^y，或兩個R^x與相同碳原子或相鄰碳原子可以一起形成C_{3-7}環烷基、3-7員雜環烷基，其中C_{3-7}環烷基或3-7員雜環烷基各自進一步被0-3次出現的R^y取代，或兩個R^x可以一起形成橋接環，其中該橋選自以下之一：-C_{1-4}伸烷基、-C_{1-4}伸烷基-O-C_{1-4}伸烷基-、-O-、-S-或-C_{1-4}伸烷基-S-C_{1-4}伸烷基-，並且其中每個C_{1-4}伸烷基進一步被0-2次出現的R^y取代；

L係鍵、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}伸烷基、-O-C_{1-6}伸烷基、-S-C_{1-6}伸烷基、NR^z、O或S，其中C_{1-6}伸烷基、-O-C_{1-6}伸烷基和-S-C_{1-6}伸烷基鏈各自被0-2次出現的R^2取代；

-L^1-L^2-係-L^2、-$N(R^z)C(O)$-L^2、-$C(O)$-L^2-、-$OC(O)$-L^2、-$C(O)O$-L^2、-$OC(O)$-O-L^2、-$OC(S)$-O-L^2、-O-L^2、-$N(R^z)C(O)O$-L^2、-$OC(O)N(R^z)$-L^2、-$N(R^z)$-L^2、-$S(O)_2$-L^2、-S-L^2、-$S(O)$-L^2、C_{1-4}伸烷基-$C(O)$-L^2、C_{1-4}伸烷基-$C(O)O$-L^2、-C_{1-4}伸烷基-$OC(O)O$-L^2、-C_{1-4}伸烷基-$OC(O)$-L^2、-C_{1-4}伸烷基-O-L^2、-C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-L^2、-C_{1-4}伸烷基-S-L^2、-C_{1-4}伸烷基-$S(O)$-L^2、-O-5-6員雜芳基-L^2、-C_{1-4}伸烷基-5-6員雜芳基-L^2、-C_{1-4}羥基伸烷基-5-6員雜芳基-L^2或5-6員雜芳基-L^2；

L^2係C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸烷基-O-、C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}環伸烷基、C_{1-4}伸烷基-C_{3-7}環伸烷基、C_{1-4}鹵代伸烷基-C_{3-7}環伸烷基、C_{3-7}環伸烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{1-6}羥基伸烷基或C_{1-6}鹵代伸烷基；

R^1係氫、羥基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-8}環烷基或4-15員雜環烷基，其中芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基各自被0-3次出現的R^5取代；

R^2係鹵素、羥基、C_{1-4}烷基，或在相同或相鄰碳原子上的兩個R^2可以一起形成C_{3-7}環烷基；

A係C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基並且被q次出現的R^6取代；

R^4係氫、羥基、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-7}環烷基或氰基；

每個R^5獨立地是鹵素、氰基、側氧基、-T-R^y、羥基、-$N(R^z)_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基或-O-C_{2-4}炔基；

每個R^6獨立地是鹵素、羥基、氰基、-$N(R^z)_2$、-$C(O)R^z$、-$C(O)OR^z$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、C_{2-4}炔基或C_{3-6}環烷基，或在相鄰碳原子上的兩個R^6一起形成C_{3-7}環烷基；

T係C_{1-4}伸烷基、-$S(O)_2$-、-$C(O)$-、-C_{1-4}伸烷基-$C(O)$-、C_{1-4}伸烷基-$S(O)_2$-或-S-；

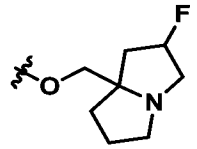
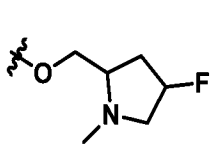
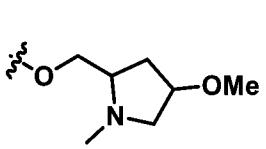
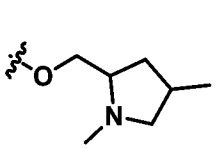
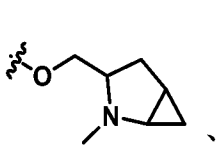
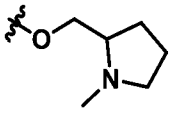
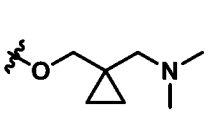
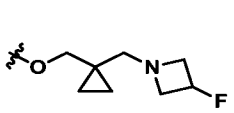
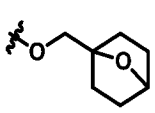
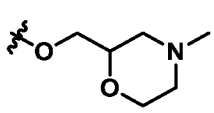
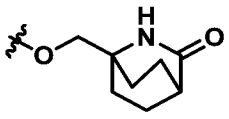
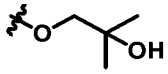
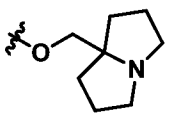
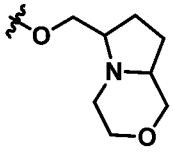
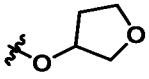
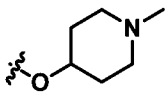
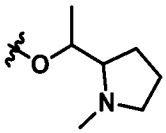
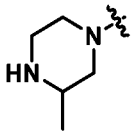
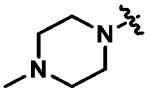
R^y係鹵素、側氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、羥基、氰基或-$N(R^z)_2$；並且

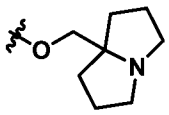
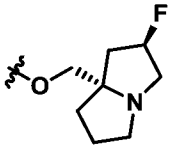
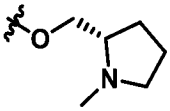
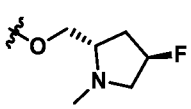
每個R^z係氫或C_{1-4}烷基。

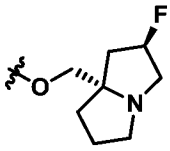
【請求項3】 如請求項2所述之化合物或鹽，其中Z係N且Q係CH，或Z係C-F且Q係CH。

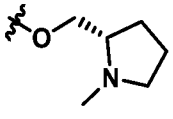
【請求項4】 如請求項2所述之化合物或鹽，其中L係-O-亞甲基-、-O-伸乙基-、-O-正伸丙基或-O-異伸戊基並且L被0-2次出現的R^2取代。

【請求項5】 如請求項2所述之化合物或鹽，其中-L-R^1係

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、甲氧基或甲基。

【請求項6】 如請求項5所述之化合物或鹽，其中-L-R^1係  、  、  或  。

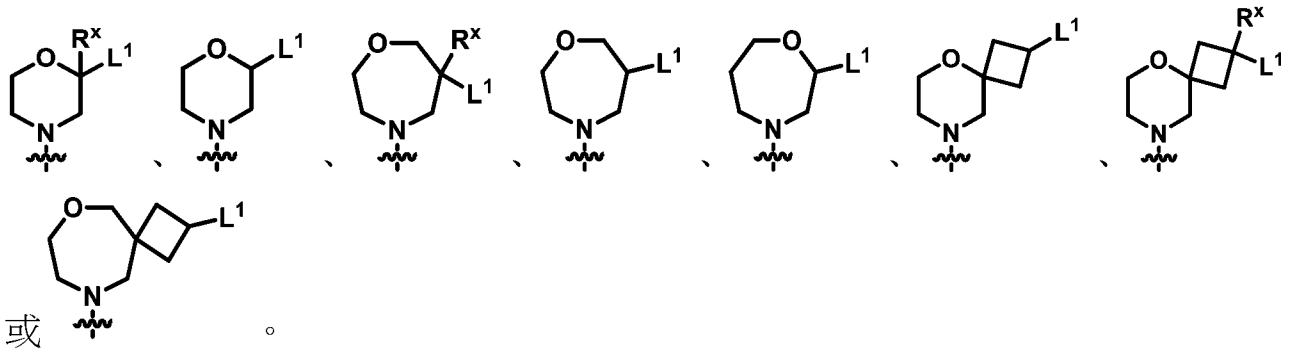
【請求項7】 如請求項6所述之化合物或鹽，其中-L-R^1係  。

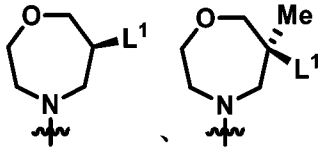
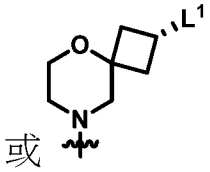
【請求項8】 如請求項6所述之化合物或鹽，其中-L-R^1係  。

【請求項9】 如請求項2-8中任一項所述之化合物或鹽，其中n係1且m係1，或n係1且m係2，或n係2且m係1。

【請求項10】 如請求項9所述之化合物或鹽，其中X係O。

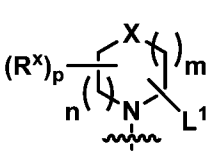
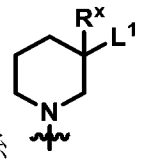
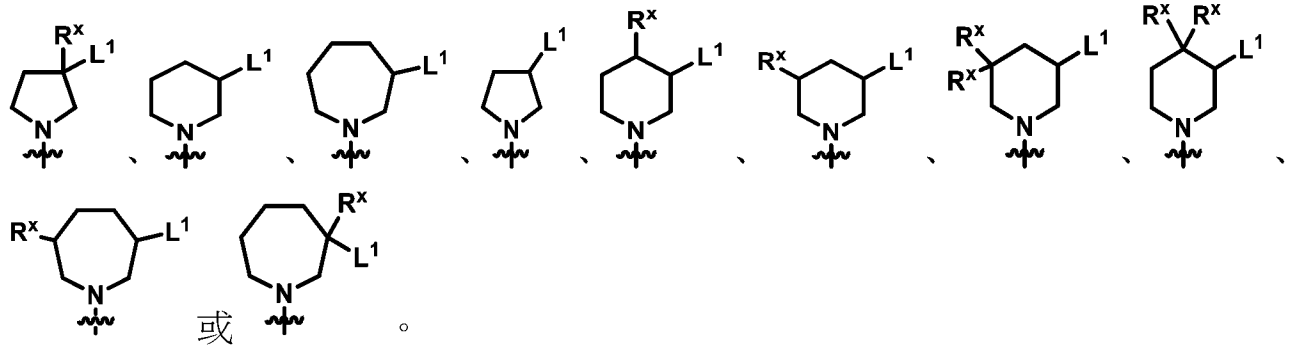
【請求項11】 如請求項1-10中任一項所述之化合物或鹽，其中B-L^1係

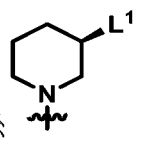
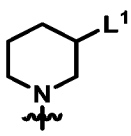
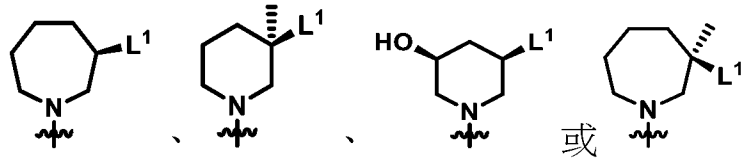

或 。

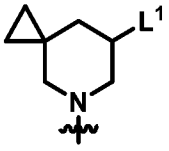
【請求項12】如請求項11所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  、 
或 。

【請求項13】 如請求項2-9中任一項所述之化合物或鹽，其中X係CH_2。

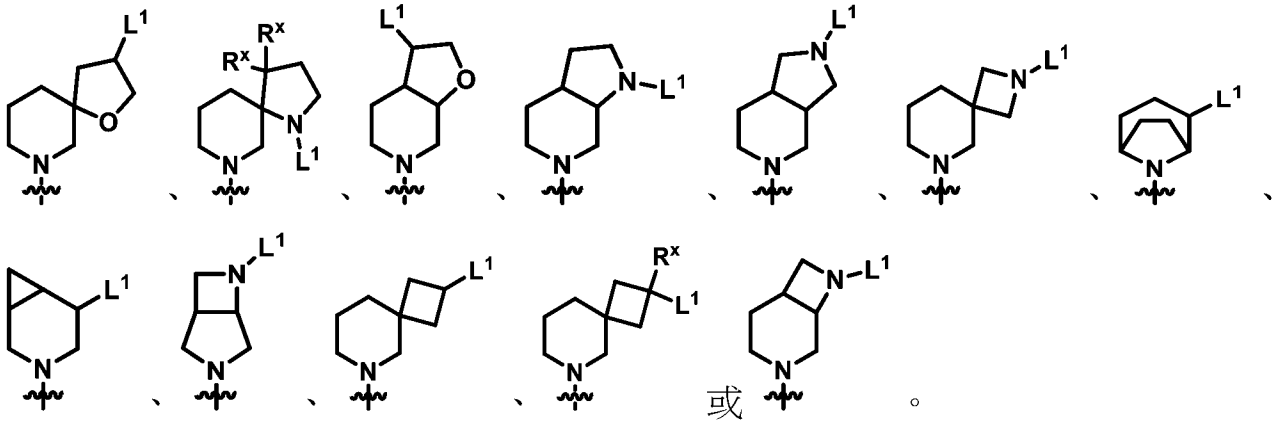
【請求項14】如請求項13所述之化合物或鹽，其中n係0且m係1；n係1且m係0；n係1且m係1；n係1且m係2，或n係2且m係1。

【請求項15】如請求項14所述之化合物或鹽，其中  係  、

或 。

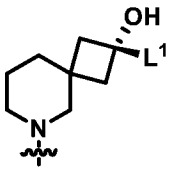
【請求項16】如請求項15所述之化合物或鹽，其中B-L^1係  、  、

或 。



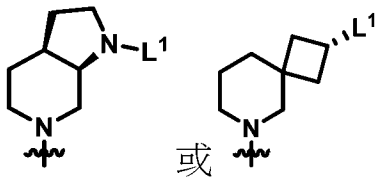
【請求項17】 如請求項1所述之化合物或鹽，其中B-L^1係 、



或 。

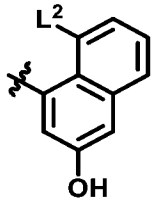


【請求項18】 如請求項17所述之化合物或鹽，其中B-L^1係 、

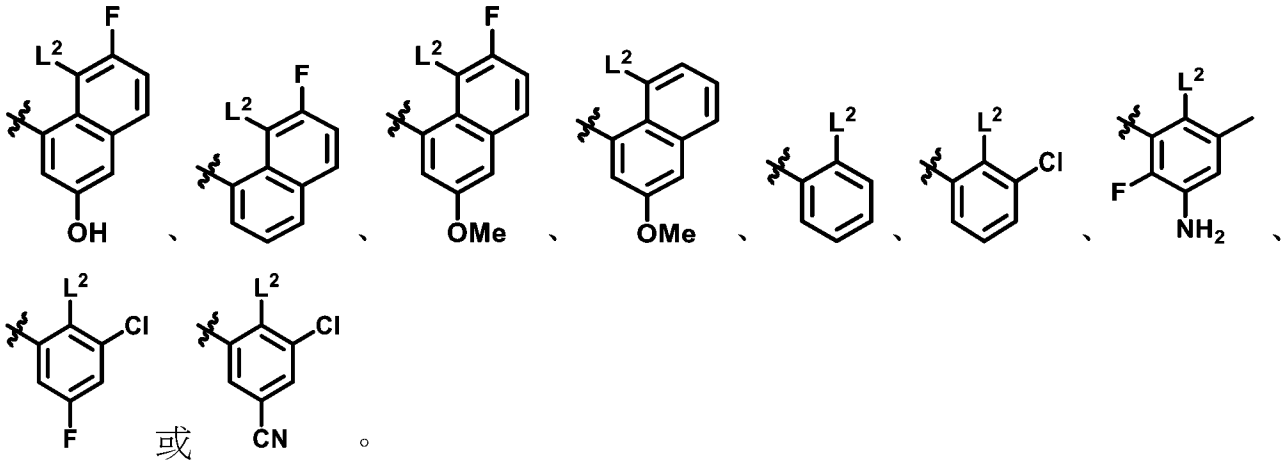


或 。

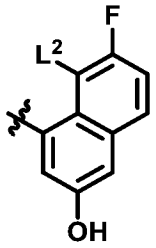
【請求項19】如請求項1-17中任一項所述之化合物或鹽，其中A係C_{6-10}芳基。



【請求項20】 如請求項19所述之化合物或鹽，其中A-L^2係 、

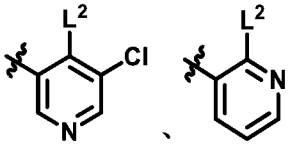


或 。

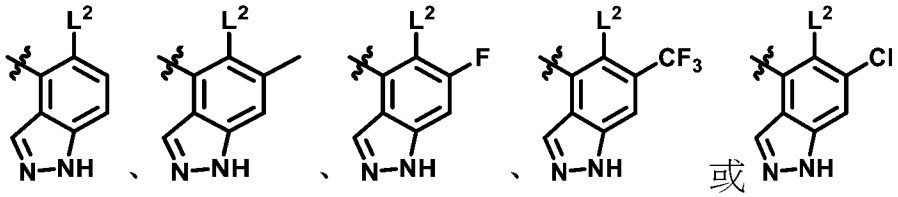


【請求項21】 如請求項20所述之化合物或鹽，其中A-L^2係 。

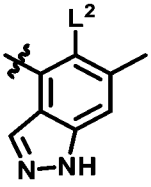
【請求項22】 如請求項1-18中任一項所述之化合物或鹽，其中A-L^2係5-10員雜芳基。



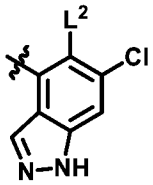
【請求項23】如請求項22所述之化合物或鹽，其中A-L^2係 、 、



或 。



【請求項24】 如請求項23所述之化合物或鹽，其中A-L^2係 或

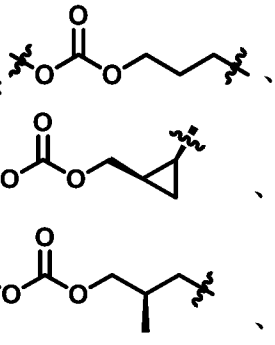


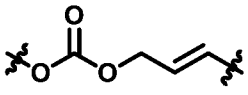
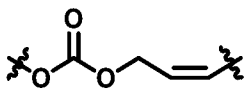
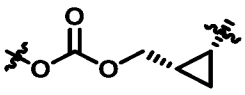
。

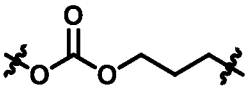
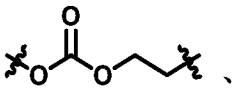
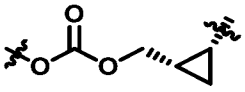
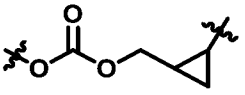
【請求項25】 如請求項1-24中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-O-C(O)-O-L^2。

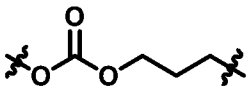
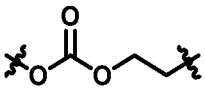
【請求項26】 如請求項25所述之化合物或鹽，其中L^2係伸乙基、正伸丙基、2-甲基-正伸丙基、順式-2-伸丙烯基、反式-2-伸丙烯基或-CH_2-環伸丙基。

【請求項27】如請求項26所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係

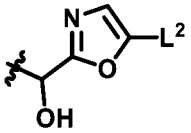


 、  或  。

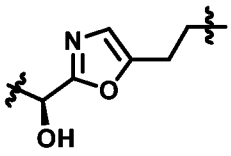
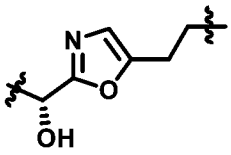
【請求項28】如請求項27所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  或  。

【請求項29】如請求項28所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  或  。

【請求項30】如請求項1-24中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}羥基伸烷基-5-6員雜芳基-L^2。

【請求項31】如請求項30所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

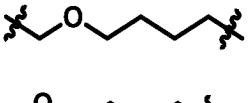
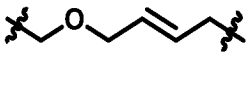
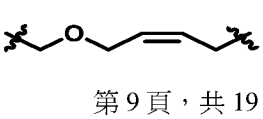
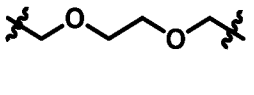
【請求項32】如請求項31所述之化合物或鹽，其中L^2係伸乙基。

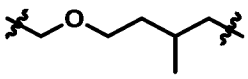
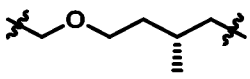
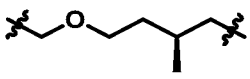
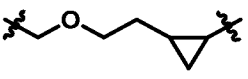
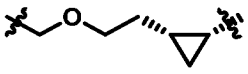
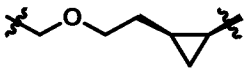
【請求項33】如請求項32所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  或  。

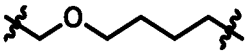
【請求項34】如請求項1-24中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C_{1-4}伸烷基-O-L^2。

【請求項35】如請求項34所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-亞甲基-O-L^2。

【請求項36】如請求項35所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丁基、2,2-二氟-正伸丁基、反式-2-伸丁烯基、順式-2-伸丁烯基、3-甲基-正伸丁基、-伸乙基-環伸丙基-或伸乙基-O-亞甲基。

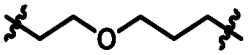
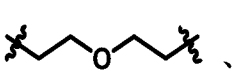
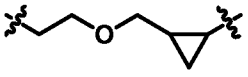
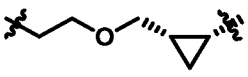
【請求項37】如請求項36所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  、  、  、

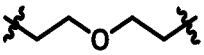
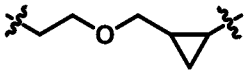
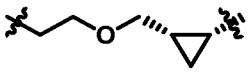
 、  、  、  、  或  。

【請求項38】如請求項37所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

【請求項39】 如請求項34所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係伸乙基-O-L^2。

【請求項40】如請求項39所述之化合物或鹽，其中L^2係伸乙基、正伸丙基或亞甲基-環伸丙基。

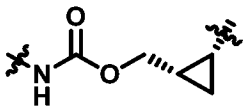
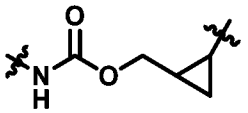
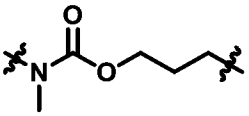
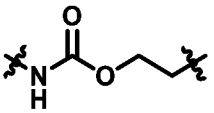
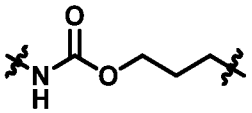
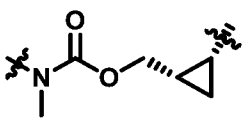
【請求項41】如請求項40所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  或  。

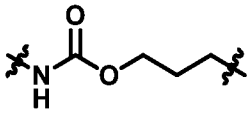
【請求項42】 如請求項41所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  或  。

【請求項43】如請求項1-24中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-NR^z-C(O)-O-L^2。

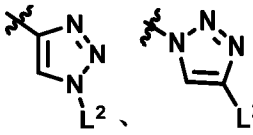
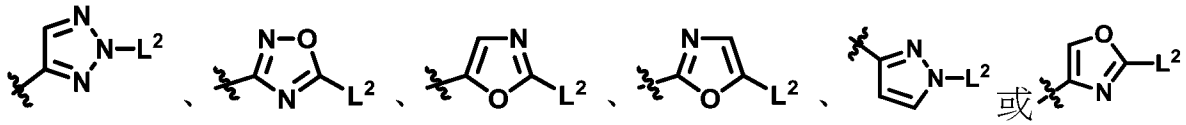
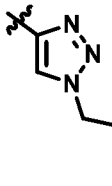
【請求項44】 如請求項43所述之化合物或鹽，其中R^z係氫或甲基。

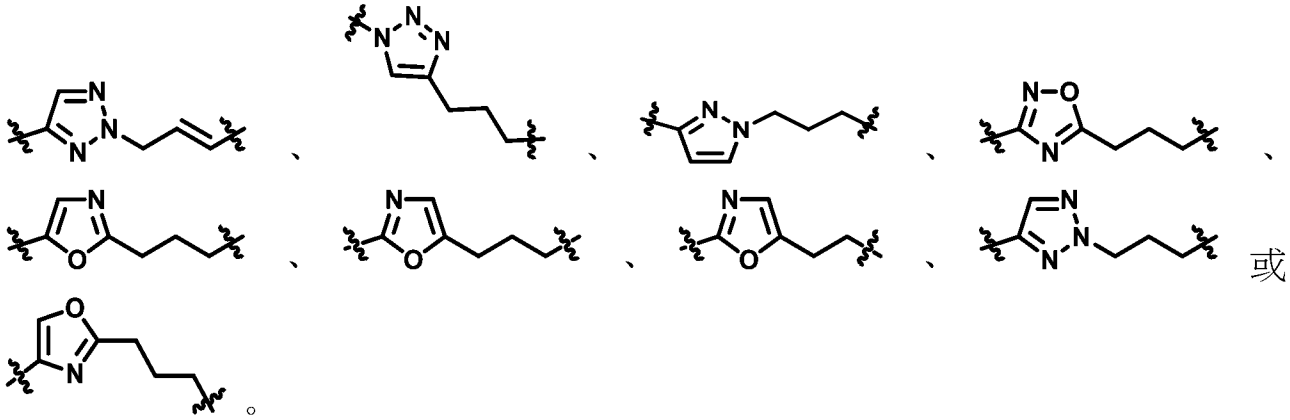
【請求項45】如請求項43或44所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丙基、伸乙基、-CH_2-環伸丙基。

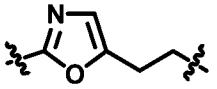
【請求項46】如請求項45所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  、  、  、  或  。

【請求項47】如請求項46所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

【請求項48】如請求項1-24中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係5-6員雜芳基。

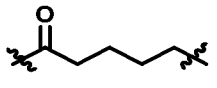
【請求項49】如請求項48所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  或  。

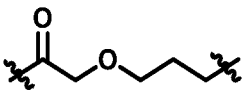
【請求項50】 如請求項49所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係、  或。

【請求項51】 如請求項50所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

【請求項52】 如請求項1-24中任一項所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係-C(O)-。

【請求項53】 如請求項52所述之化合物或鹽，其中L^2係正伸丙基、-亞甲基-O-正伸丙基或正伸丁基。

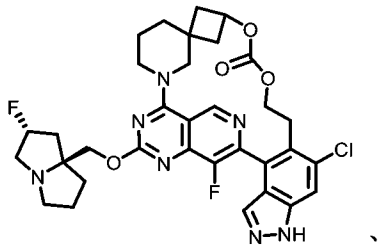
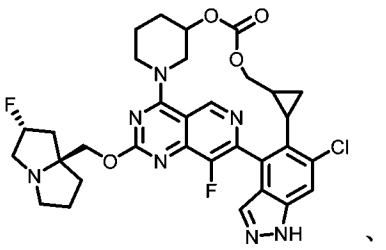
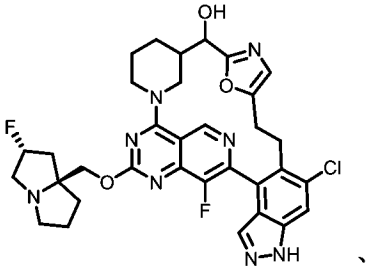
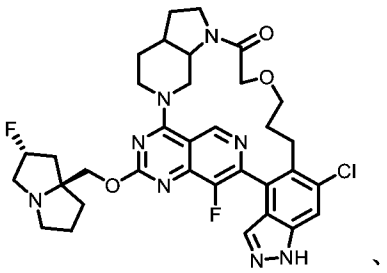
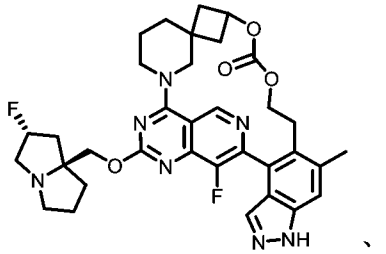
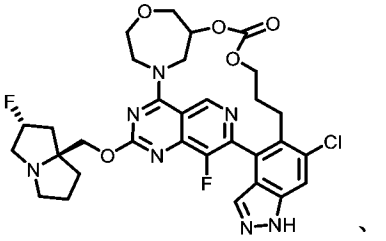
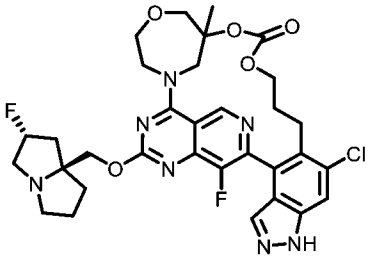
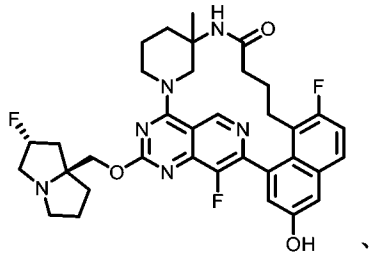
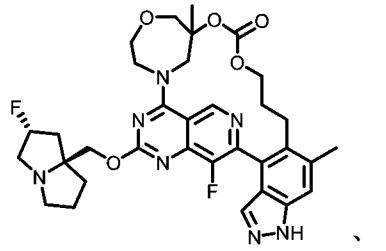
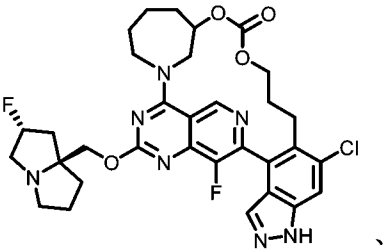
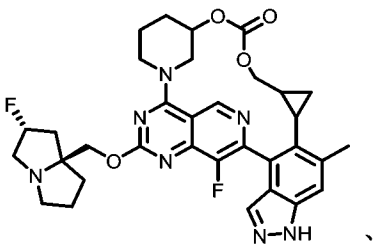
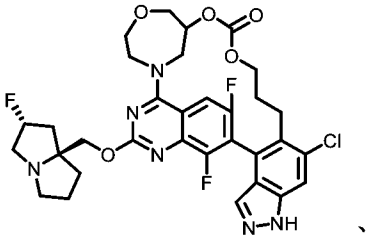
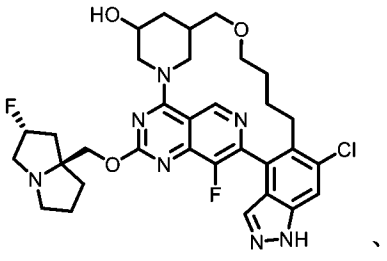
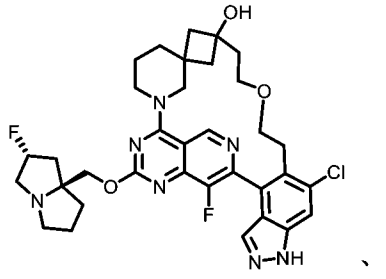
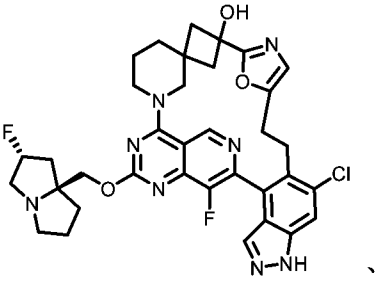
【請求項54】 如請求項53所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  、  或。

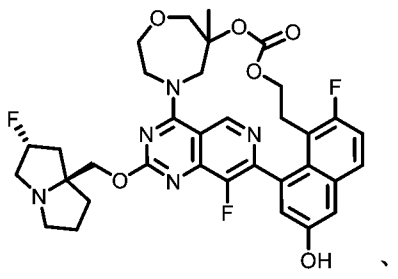
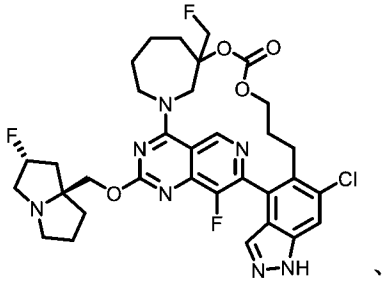
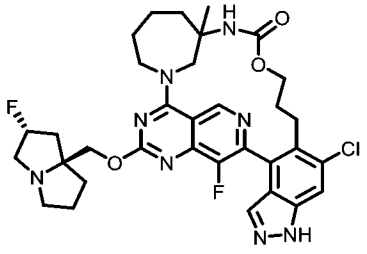
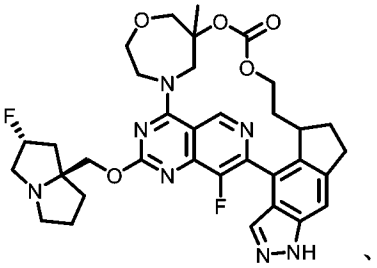
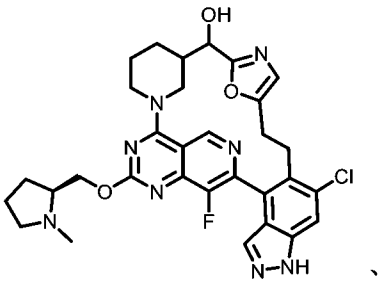
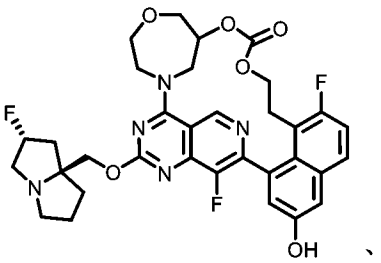
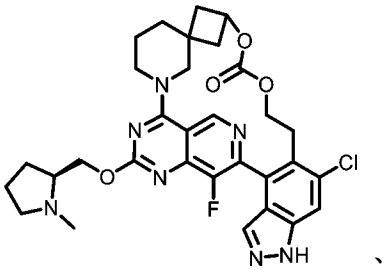
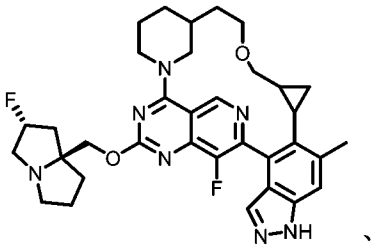
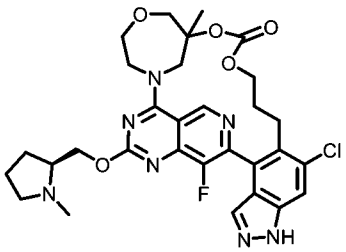
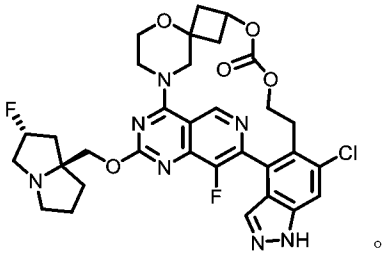
【請求項55】如請求項54所述之化合物或鹽，其中-L^1-L^2-係  。

【請求項56】 如請求項1-55中任一項所述之化合物或鹽，其中R^4係C_{1-4}烷基或鹵素。

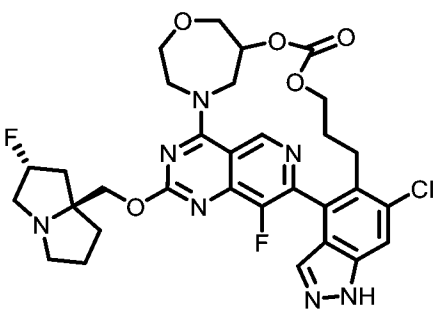
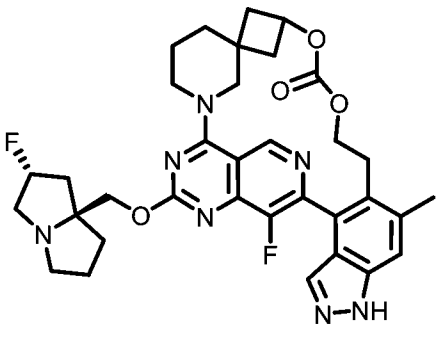
【請求項57】 如請求項56所述之化合物或鹽，其中R^4係氟。

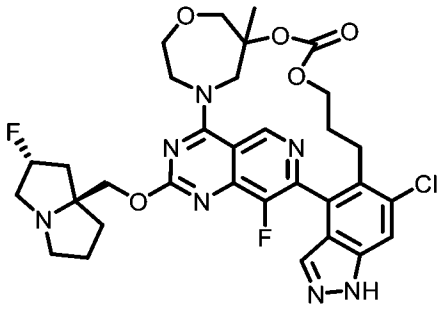
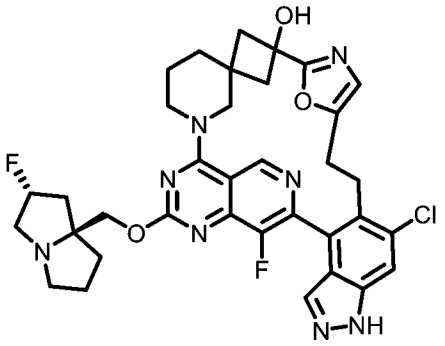
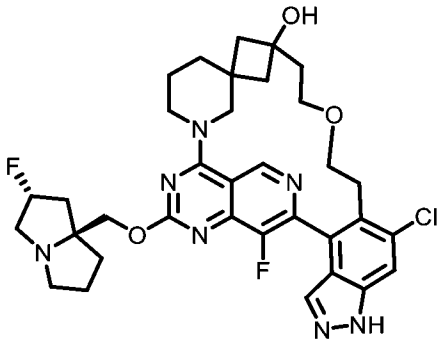
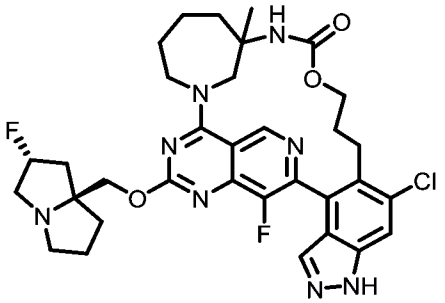
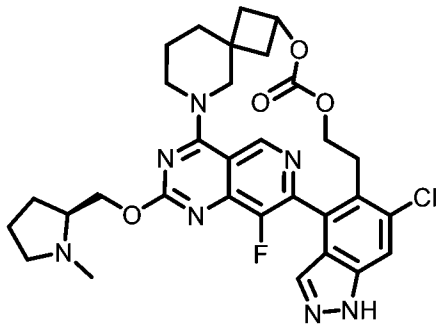
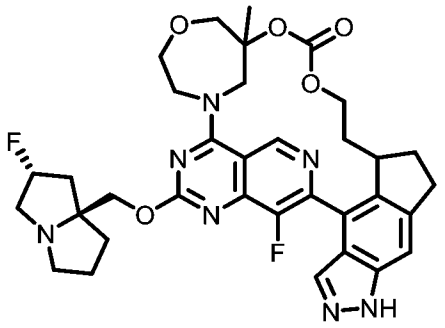
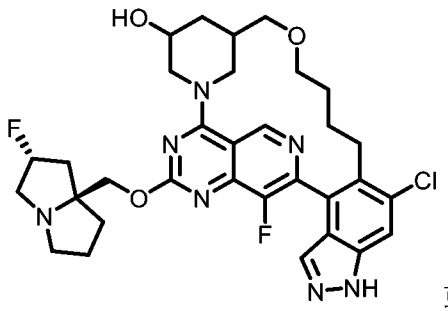
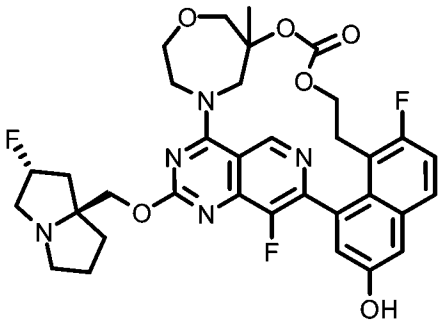
【請求項58】 如請求項1或2所述之化合物或鹽，其中該化合物係：

化合物	化合物	化合物
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、

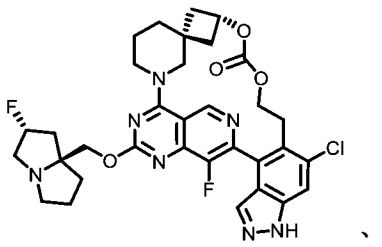
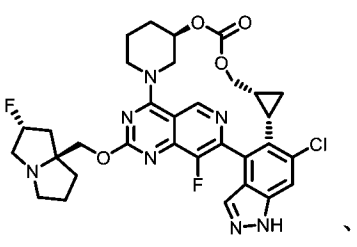
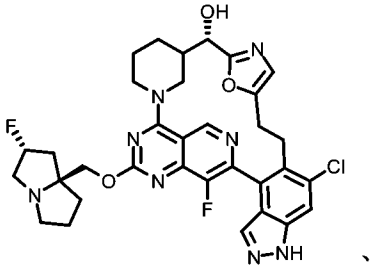
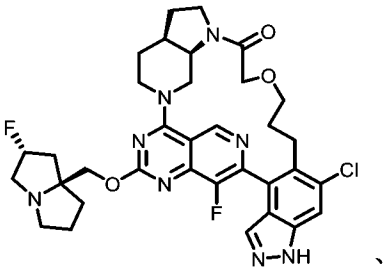
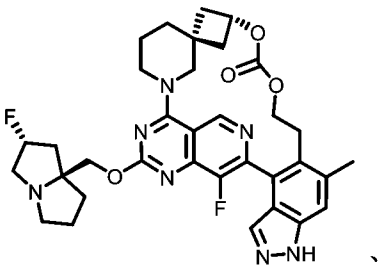
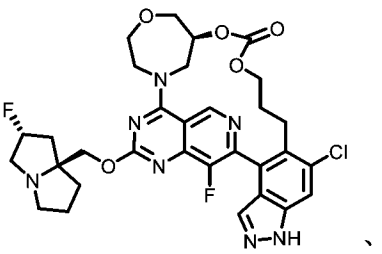
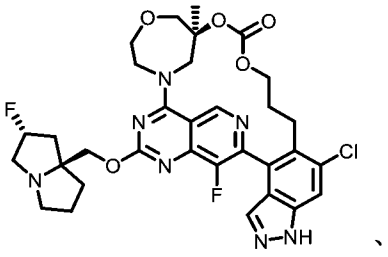
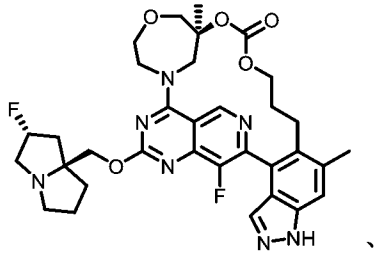
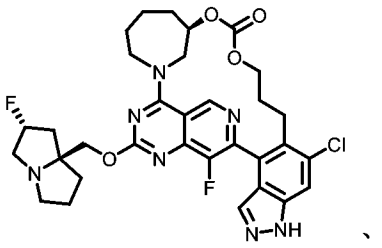
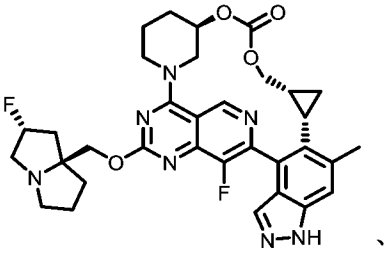
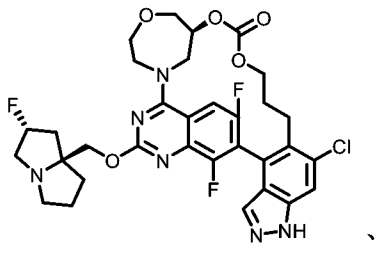
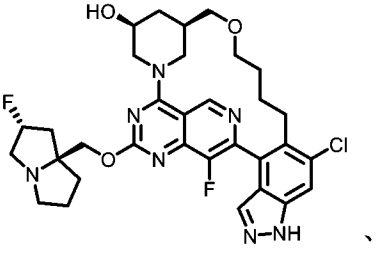
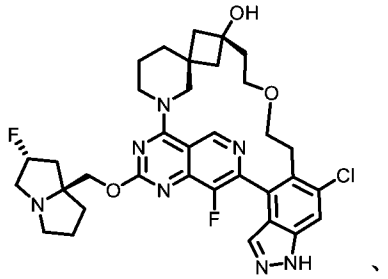
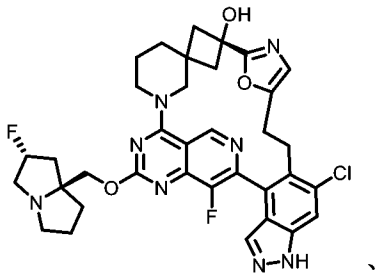
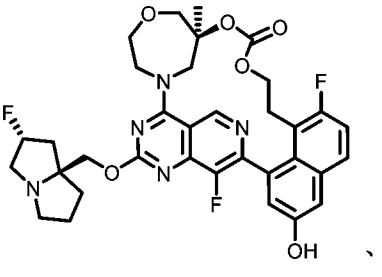
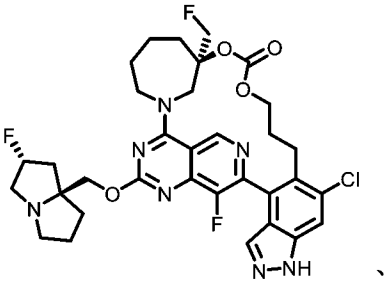
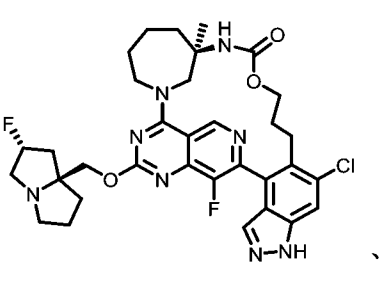
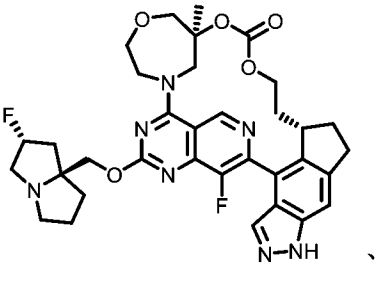
化合物	化合物	化合物
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 或
 。		

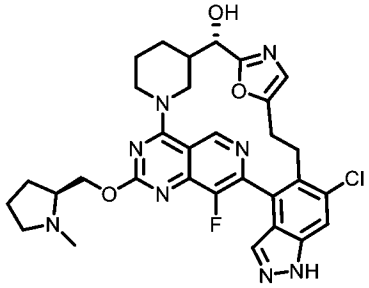
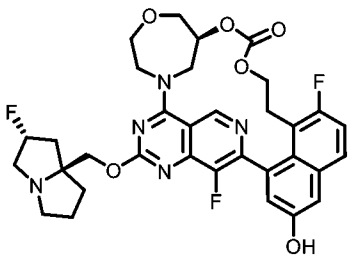
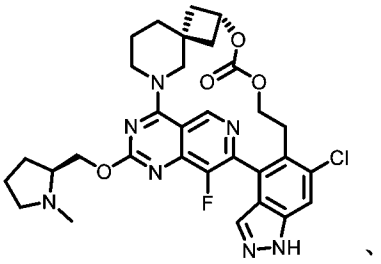
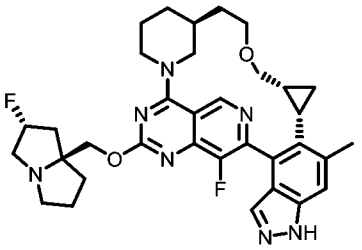
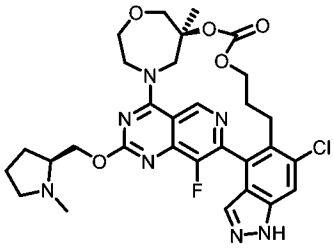
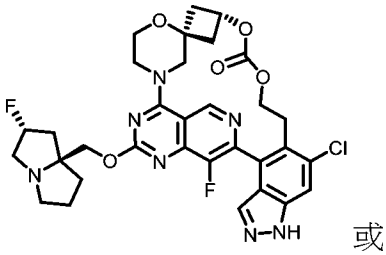
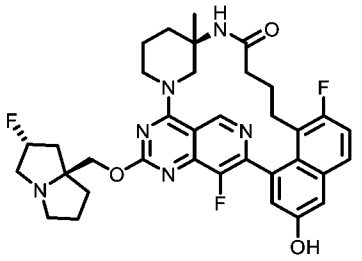
【請求項59】 如請求項1或2所述之化合物或鹽，其中該化合物係：

化合物	化合物
 、	 、

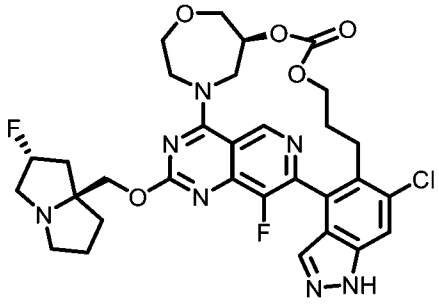
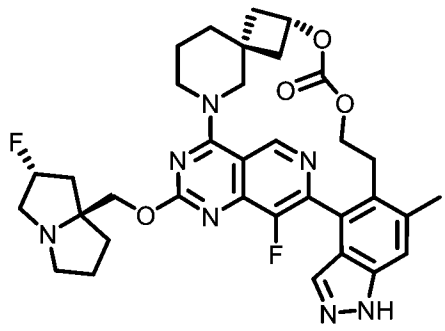
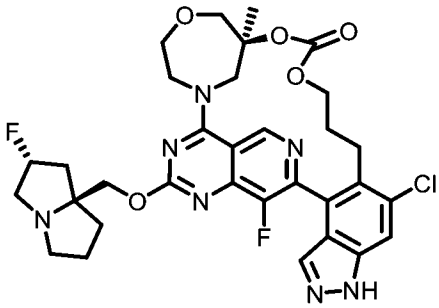
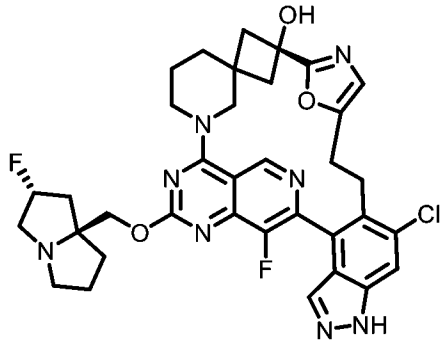
化合物	化合物
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 或	 。

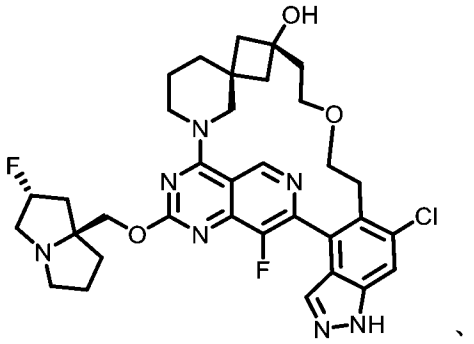
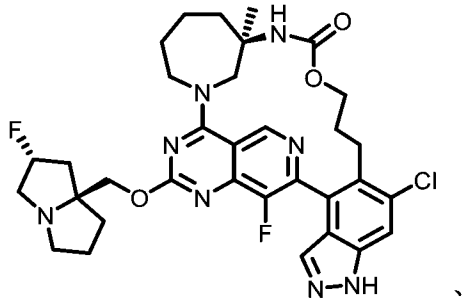
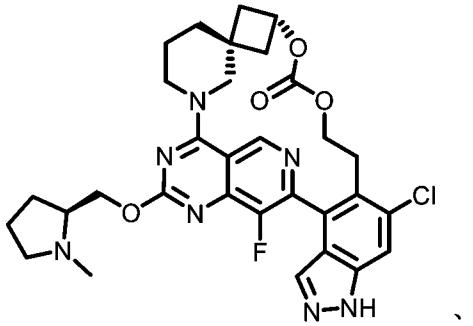
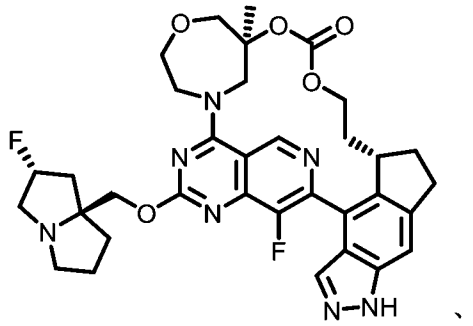
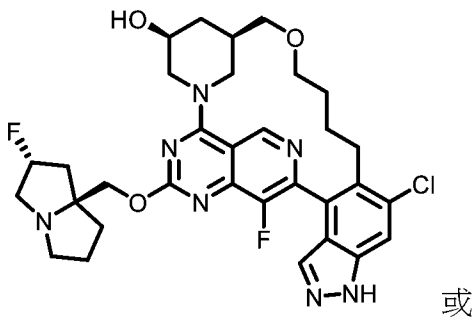
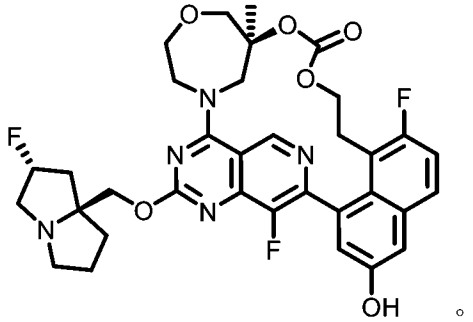
【請求項60】 如請求項1或2所述之化合物或鹽，其中該化合物係：

化合物	化合物	化合物
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、

化合物	化合物	化合物
 、	 、	 、
 、	 、	 或
 。		

【請求項61】 如請求項1或2所述之化合物或鹽，其中該化合物係：

化合物	化合物
 、	 、
 、	 、

化合物	化合物
 、	 、
 、	 、
 或	 。

【請求項62】一種藥物組成物，其包含如請求項1-61中任一項所述之化合物或鹽、以及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項63】如請求項1-61中任一項所述之化合物或鹽、或如請求項62所述之藥物組成物，用於作為藥物使用。

【請求項64】如請求項1-61中任一項所述之化合物或鹽、或如請求項62所述之藥物組成物，用於在治療癌症中使用。

【請求項65】如請求項1-61中任一項所述之化合物或鹽、或如請求項62所述之藥物組成物，用於在治療癌症中使用，其中該癌症的一個或多個細胞表現KRAS G12D突變蛋白。

【請求項66】如請求項64或65所述使用的化合物、鹽或藥物組成物，其中該癌症係胰臟癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、混合癌症類型、肝膽管癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、生殖細胞癌、卵巢癌、胃腸神經內分泌癌、膀胱癌、骨髓化生不良/骨髓增生性腫瘤、頭頸癌、食管胃癌、軟組織肉瘤、間皮瘤、甲狀腺癌、白血病或黑色素瘤。

【請求項67】如請求項1-61中任一項所述之化合物或鹽、或如請求項62所述之藥物組成物在製備用於治療癌症的藥物中之用途。

【請求項68】如請求項1-61中任一項所述之化合物或鹽、或如請求項62所述之藥物組成物在製備用於治療癌症的藥物中之用途，其中該癌症的一個或多個細胞表現KRAS G12D突變蛋白。

【請求項69】如請求項67或68所述之用途，其中該癌症係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、大腸直腸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、混合癌症類型、胰臟癌、肝膽管癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、生殖細胞癌、卵巢癌、胃腸神經內分泌癌、膀胱癌、骨髓化生不良/骨髓增生性腫瘤、頭頸癌、食道胃癌、軟組織肉瘤、間皮瘤、甲狀腺癌、白血病或黑色素瘤。

【請求項70】一種治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如請求項1-61中任一項所述之化合物或鹽、或如請求項62所述之藥物組成物。

【請求項71】一種治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如請求項1-61中任一項所述之化合物或鹽、或如請求項62所述之藥物組成物，其中該癌症的一個或多個細胞表現KRAS G12D突變蛋白。

【請求項72】如請求項70或71所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、大腸直腸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、混合癌症類型、胰臟癌、肝膽管癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、生殖細胞癌、卵巢癌、胃腸神經內分泌

癌、膀胱癌、骨髓化生不良/骨髓增生性腫瘤、頭頸癌、食道胃癌、軟組織肉瘤、間皮瘤、甲狀腺癌、白血病或黑色素瘤。

【請求項73】如請求項70或71所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、闌尾癌、子宮內膜癌、食道癌、原發灶不明癌、壺腹癌、胃癌、小腸癌、鼻竇癌、膽管癌或黑色素瘤。

【請求項74】如請求項73所述之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【請求項75】如請求項73所述之方法，其中該癌症係大腸直腸癌。

【請求項76】如請求項73所述之方法，其中該癌症係胰臟癌。

【請求項77】如請求項70-76中任一項所述之方法，其中該受試者患有癌症，經確定在投與該化合物、鹽或組成物之前該癌症具有一個或多個表現該KRAS G12D突變蛋白的細胞。