



(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 201408669 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

-
- (21)申請案號：102127677 (22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 01 日
- (51)Int. Cl. : **C07D491/22 (2006.01)** **C07K5/08 (2006.01)**
 A61K31/438 (2006.01) **A61K31/4747(2006.01)**
 A61K38/06 (2006.01) **A61P31/14 (2006.01)**
- (30)優先權：2012/08/08 美國 61/680,889
 2012/12/19 美國 61/739,345
- (71)申請人：默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)
 美國
 默克加拿大公司(加拿大) MERCK CANADA INC. (CA)
 加拿大
- (72)發明人：貝拉 湯姆斯 BARA, THOMAS (US)；畢斯瓦斯 迪普席卡 BISWAS, DIPSHIKA (US)；布魯克尼爾 琳達 BROCKUNIER, LINDA (US)；契里亞 馬利亞潘 V CHELIAH, MARIAPPAN V. (US)；可藍迪亞 文斯 J COLANDREA, VINCE J. (US)；郭竹艷 GUO, ZHUYAN (US)；詹恩 查爾斯 JAYNE, CHARLES (US)；喬森 休伯特 JOSIEN, HUBERT (US)；馬坎托尼歐 凱倫 MARCANTONIO, KAREN (US)；繆守武 MIAO, SHOUWU (US)；尼蘭卡維 珊紹 NEELAMKAVIL, SANTHOSH (IN)；拉加戈帕蘭 穆拉里 RAJOGOPALAN, MURALI (US)；夏恩梅西 SHAH, UNMESH (IN)；維拉奎斯 法蘭希斯柯 VELAZQUEZ, FRANCISCO (US)；范卡拉曼 史瑞埃斯 VENKATRAMAN, SRIKANTH (IN)；巴特 沙旭 BHAT, SATHESH (US)；伯奈特 杜安 BURNETTE, DUANE (US)；契卡拉曼尼爾 山姆爾 CHACKALAMANNIL, SAMUEL (US)；陳 奧斯丁 CHEN, AUSTIN (US)；克拉斯比 馬汀 CLASBY, MARTIN (US)；韓永信 HAN, YONGXIN (CA)；皮圖 派翠克 PINTO, PATRICK (US)；席 顏 XIA, YAN (US)
- (74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 487 頁
-

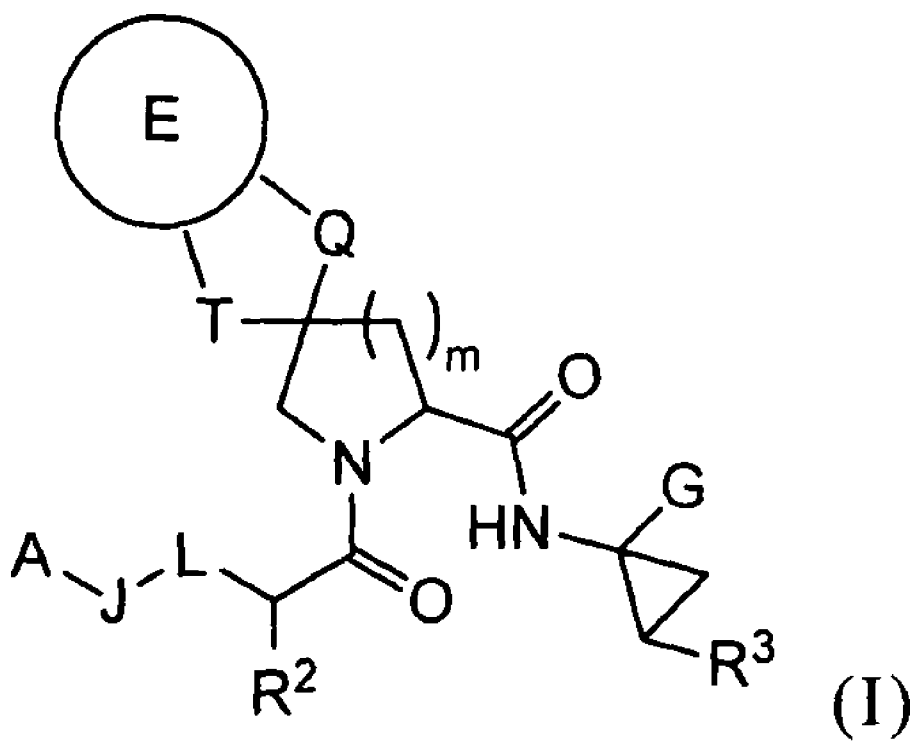
(54)名稱

H C V NS 3 蛋白酶抑制劑

HCV NS3 PROTEASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於含有螺環部分之 C 型肝炎病毒(HCV)NS3 蛋白酶抑制劑、該等化合物之用途及該等化合物之合成。





(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 201408669 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102127677

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D491/22 (2006.01)

C07K5/08 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/4747(2006.01)

A61K38/06 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/08/08 美國

61/680,889

2012/12/19 美國

61/739,345

(71)申請人：默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

默克加拿大公司(加拿大) MERCK CANADA INC. (CA)

加拿大

(72)發明人：貝拉 湯姆斯 BARA, THOMAS (US)；畢斯瓦斯 迪普席卡 BISWAS, DIPSHIKA

(US)；布魯克尼爾 琳達 BROCKUNIER, LINDA (US)；契里亞 馬利亞潘 V

CHELIAH, MARIAPPAN V. (US)；可藍迪亞 文斯 J COLANDREA, VINCE J.

(US)；郭竹艷 GUO, ZHUYAN (US)；詹恩 查爾斯 JAYNE, CHARLES (US)；喬

森 休伯特 JOSIEN, HUBERT (US)；馬坎托尼歐 凱倫 MARCANTONIO, KAREN

(US)；繆守武 MIAO, SHOUWU (US)；尼蘭卡維 珊紹 NEELAMKAVIL,

SANTHOSH (IN)；拉加戈帕蘭 穆拉里 RAJOGOPALAN, MURALI (US)；夏

恩梅西 SHAH, UNMESH (IN)；維拉奎斯 法蘭希斯柯 VELAZQUEZ, FRANCISCO

(US)；范卡拉曼 史瑞埃斯 VENKATRAMAN, SRIKANTH (IN)；巴特 沙旭

BHAT, SATHESH (US)；伯奈特 杜安 BURNETTE, DUANE (US)；契卡拉曼尼

爾 山姆爾 CHACKALAMANNIL, SAMUEL (US)；陳 奧斯丁 CHEN, AUSTIN

(US)；克拉斯比 馬汀 CLASBY, MARTIN (US)；韓永信 HAN, YONGXIN

(CA)；皮圖 派翠克 PINTO, PATRICK (US)；席 顏 XIA, YAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 487 頁

(54)名稱

H C V N S 3 蛋白酶抑制劑

HCV NS3 PROTEASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於含有螺環部分之 C 型肝炎病毒(HCV)NS3 蛋白酶抑制劑、該等化合物之用途及該等化合物之合成。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

HCV NS3蛋白酶抑制劑

HCV NS3 PROTEASE INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於含有螺環部分之C型肝炎病毒(HCV) NS3蛋白酶抑制劑、該等化合物之用途及該等化合物之合成。

【先前技術】

C型肝炎病毒(HCV)感染為一個重大的健康問題，其在大量感染個體中引起慢性肝病，諸如肝硬化及肝細胞癌。當前對HCV感染之治療包括使用單獨重組干擾素- α 或重組干擾素- α 與核苷類似物利巴韋林(ribavirin)組合之免疫療法。

若干病毒編碼酶為治療介入之假定目標，包括金屬蛋白酶(NS2-3)、絲胺酸蛋白酶(NS3，胺基酸殘基1-180)、解螺旋酶(NS3，全長)、NS3蛋白酶輔因子(NS4A)、膜蛋白(NS4B)、鋅金屬蛋白(NS5A)及RNA依賴性RNA聚合酶(NS5B)。

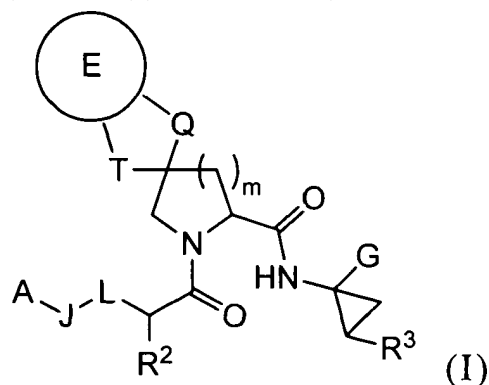
用於HCV感染之可能治療已論述於包括以下各參考文獻之不同參考文獻中：Balsano, *Mini Rev. Med. Chem.* 8(4):307-318, 2008；Rönn等人, *Current Topics in Medicinal Chemistry* 8:533-562, 2008；Sheldon等人, *Expert Opin. Investig. Drugs* 16(8):1171-1181, 2007；及De Francesco等人, *Antiviral Research* 58:1-16, 2003。

【發明內容】

本發明係關於式I或II之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。呈化合物或其醫藥學上可接受之鹽形式或作為醫藥組合物成分，此等化合

物適用於抑制HCV (C型肝炎病毒) NS3 (非結構3)蛋白酶，預防或治療HCV感染之一或多種症狀。作為醫藥組合物成分，此等化合物可為主要活性治療劑，且適當時，可與包括(但不限於)其他HCV抗病毒劑、抗感染劑、免疫調節劑、抗生素或疫苗之其他治療劑組合。

在第一態樣中，本發明係關於通式I之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A係選自由C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₁-C₈內部取代之烷基、C₂-C₈內部取代之烯基、C₂-C₈內部取代之炔基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₈內部取代之環烷基、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、芳基及7、8、9及10員雙環基團組成之群，其中

該A之Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、C₁-C₈內部取代之烷基、C₂-C₈內部取代之烯基、C₂-C₈內部取代之炔基、C₃-C₈內部取代之環烷基、芳基及雙環基團含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

各A之芳基獨立地選自由5及6員芳環以及7、8、9及10員雙環芳環組成之群，

該A經0、1、2、3或4個取代基R^A取代；

各R^A獨立地選自由H、F、Cl、Br、I、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基(NH₂)、苯基、萘基、C₃-C₈環烷基、

鹵基(C₁-C₆烷氧基)、-O(C₁-C₆烷基)、SH、S(C₁-C₆烷基)、NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-CONH₂、-SO₂NH₂、NO₂、CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂F、-SO₂(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆烷基)SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NHCOO(C₁-C₆烷基)、-NHCO(C₁-C₆烷基)、-NHCONH(C₁-C₆烷基)、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-O-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-S-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-S(O)₂-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、C₁-C₆內部取代之烷基、C₁-C₆內部取代之鹵烷基、C₁-C₆內部取代之烷基(NH₂)、C₃-C₈內部取代之環烷基、鹵基(C₁-C₆內部取代之烷氧基)、-O(C₁-C₆內部取代之烷基)、S(C₁-C₆內部取代之烷基)、-NH(C₁-C₆內部取代之烷基)、-N(C₁-C₆內部取代之烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆內部取代之烷基)、-SO₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-S(O)(C₁-C₆內部取代之烷基)、-(C₁-C₆內部取代之烷基)S(O)(C₁-C₆內部取代之烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-(C₁-C₆內部取代之烷基)S(O)₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-(C₁-C₆內部取代之烷基)N(C₁-C₆內部取代之烷基)SO₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-N(C₁-C₆內部取代之烷基)SO₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-SO₂N(C₁-C₆內部取代之烷基)₂、-(C₁-C₆內部取代之烷基)SO₂N(C₁-C₆內部取代之烷基)₂、-NHCOO(C₁-C₆內部取代之烷基)、-NHCO(C₁-C₆內部取代之烷基)、-NHCONH(C₁-C₆內部取代之烷基)、-CO₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-C(O)N(C₁-C₆內部取代之烷基)₂、-(C₀-C₅內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)、-(C₀-C₅內部取代之烷基)-O-(C₀-C₅內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)、-(C₀-C₅內部取代之烷基)-

S-(C₀-C₅內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)及-(C₀-C₅內部取代之烷基)-S(O)₂-(C₀-C₅內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)組成之群，其中

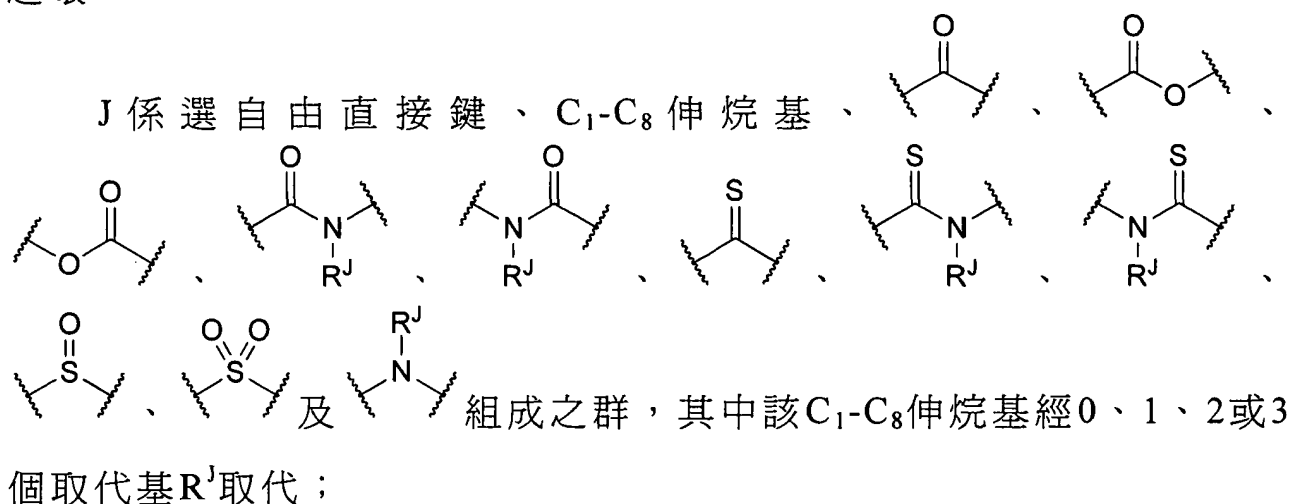
該R^A之C₁-C₆內部取代之烷基、C₁-C₆內部取代之鹵烷基、C₁-C₆內部取代之烷基(NH₂)、C₃-C₈內部取代之環烷基、鹵基(C₁-C₆內部取代之烷氧基)、-O(C₁-C₆內部取代之烷基)、S(C₁-C₆內部取代之烷基)、-NH(C₁-C₆內部取代之烷基)、-N(C₁-C₆內部取代之烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆內部取代之烷基)、-SO₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-S(O)(C₁-C₆內部取代之烷基)、-(C₁-C₆內部取代之烷基)S(O)(C₁-C₆內部取代之烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-(C₁-C₆內部取代之烷基)S(O)₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-(C₁-C₆內部取代之烷基)N(C₁-C₆內部取代之烷基)SO₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-N(C₁-C₆內部取代之烷基)SO₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-SO₂N(C₁-C₆內部取代之烷基)₂、-(C₁-C₆內部取代之烷基)SO₂N(C₁-C₆內部取代之烷基)₂、-NHCOO(C₁-C₆內部取代之烷基)、-NHCO(C₁-C₆內部取代之烷基)、-NHCONH(C₁-C₆內部取代之烷基)、-CO₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-C(O)N(C₁-C₆內部取代之烷基)₂、-(C₀-C₅內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)、-(C₀-C₅內部取代之烷基)-O-(C₀-C₅內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)、-(C₀-C₅內部取代之烷基)-S-(C₀-C₅內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)及-(C₀-C₅內部取代之烷基)-S(O)₂-(C₀-C₅內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

兩個R^A可連同其結合之原子一起形成具有3至15個環原子之環；

R^A及R²可連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子之環；

R^A及R¹或R⁴可連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子之環；

之環；



R^J 係選自由H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 內部取代之烷基、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、C₃-C₆ 環烷基、C₃-C₆ 內部取代之環烷基及芳基組成之群，其中

該R^J之Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、C₁-C₆ 內部取代之烷基、C₃-C₆ 內部取代之環烷基及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

各R^J之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該R^J經0、1、2、3或4個取代基R^A取代；

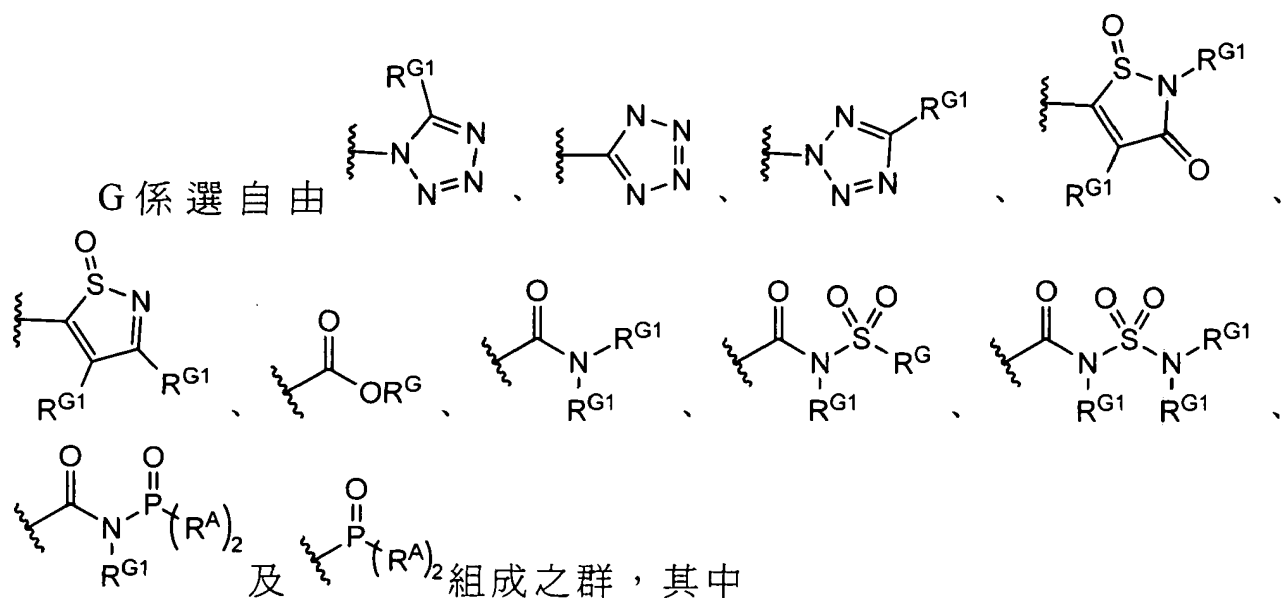
L 係選自由(CH₂)₀₋₄、N(R^L)及O組成之群；

各R^L獨立地選自由H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基(NH₂)、芳基、C₃-C₈ 環烷基、鹵基(C₁-C₆ 烷氧基)、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、C₁-C₆ 烷基(芳基)、C₁-C₆ 內部取代之烷基、C₁-C₆ 內部取代之鹵烷基、C₁-C₆ 內部取代之烷氧基、C₁-C₆ 內部取代之烷基(NH₂)、芳基、C₃-C₈ 內部取代之環烷基、鹵基(C₁-C₆ 內部取代之烷氧基)及C₁-C₆ 內部取代之烷基(芳基)組成之群，其中

該R^L之Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、C₁-C₆ 內部取代之烷基、C₁-C₆ 內部取代之鹵烷基、C₁-C₆ 內部取代之烷氧基、

C₁-C₆內部取代之烷基(NH₂)、芳基、C₃-C₈內部取代之環烷基、鹵基(C₁-C₆內部取代之烷氧基)及C₁-C₆內部取代之烷基(芳基)含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

各R^L之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，



R^G係選自由H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₃-C₆環烷基(C₁-C₅)烷基、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、芳基、芳基(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆內部取代之烷基、C₃-C₆內部取代之環烷基、內部取代之C₃-C₆環烷基(C₁-C₅)烷基及內部取代之芳基(C₁-C₄)烷基組成之群，其中

該R^G之Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、C₁-C₆內部取代之烷基、C₃-C₆內部取代之環烷基、內部取代之C₃-C₆環烷基(C₁-C₅)烷基、芳基及內部取代之芳基(C₁-C₄)烷基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

各R^G之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該R^G經0、1或2個獨立選擇之R^A取代基取代，

各R^{G1}獨立地選自由H、C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃及苯甲基組成之群，其中各R^{G1}獨立地經0至4個取代基R^A取代，

E

係選自由以下各環組成之群：

1) 芳基環，其中該芳基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點處連接於Q及T，

2) C₃-C₈環烷基環，其中該C₃-C₈環烷基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點處連接於Q及T，及

3) 雜環，其中該雜環系統在兩個獨立選擇之環原子之點處連接於Q及T，該兩個環原子為兩個碳環原子或一個碳環原子及一個氮環原子，且該雜環系統係選自由以下各環組成之群：

a) 具有1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環，

b) 具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的8、9或10員飽和或不飽和雙環，及

c) 具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的11至15員飽和或不飽和三環，

E

其中經1個取代基R¹及經0、1、2、3、4或5個獨立選擇之取代基R⁴取代；

R¹係選自由H、鹵素原子、-OH、C₁-C₉烷基、C₁-C₉烷氧基、C₁-C₉烷基-C₁-C₉烷氧基、-CN、-C(O)OH、-C(O)CH₃、-SR^A、-SO₂(C₁-C₉烷基)、C₃-C₈環烷基、C₁-C₉烷基-C₃-C₈環烷基、C₃-C₈環烷氧基、C₁-C₉烷基-C₃-C₈環烷氧基、C₁-C₉鹵烷基、-(C₀-C₃烷基)-O-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₃烷基)-S-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₃烷基)-S(O)₂-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-N(R^A)₂、C₁-C₉烷基-N(R^A)₂、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、C₁-C₉內部取代之烷基、C₁-C₉內部取代之烷氧基、C₁-C₉內部取代之烷基-C₁-C₉

內部取代之烷氧基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_9\text{內部取代之烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 內部取代之環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 內部取代之烷基- $\text{C}_3\text{-C}_8$ 內部取代之環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 內部取代之環烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_8$ 內部取代之環烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 內部取代之鹵烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{內部取代之烷基})\text{-O-}(\text{C}_0\text{-C}_3\text{內部取代之烷基})\text{-}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{內部取代之環烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{內部取代之烷基})\text{-S-}(\text{C}_0\text{-C}_3\text{內部取代之烷基})\text{-}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{內部取代之環烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{內部取代之烷基})\text{-S(O)}_2\text{-}(\text{C}_0\text{-C}_3\text{內部取代之烷基})\text{-}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{內部取代之環烷基})$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 內部取代之烷基- $\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、芳基、萘基、 $-\text{O-}$ 芳基及 $-\text{O-}$ 萘基組成之群；其中：

該 R^1 之 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 內部取代之烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 內部取代之烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 內部取代之烷基- $\text{C}_1\text{-C}_9$ 內部取代之烷氧基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_9\text{內部取代之烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 內部取代之環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 內部取代之烷基- $\text{C}_3\text{-C}_8$ 內部取代之環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 內部取代之環烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_8$ 內部取代之環烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 內部取代之鹵烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{內部取代之烷基})\text{-O-}(\text{C}_0\text{-C}_3\text{內部取代之烷基})\text{-}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{內部取代之環烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{內部取代之烷基})\text{-S-}(\text{C}_0\text{-C}_3\text{內部取代之烷基})\text{-}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{內部取代之環烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{內部取代之烷基})\text{-S(O)}_2\text{-}(\text{C}_0\text{-C}_3\text{內部取代之烷基})\text{-}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{內部取代之環烷基})$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 內部取代之烷基- $\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、芳基、萘基、 $-\text{O-}$ 芳基及 $-\text{O-}$ 萘基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^1 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該等 R^1 之基團經0至4個取代基 R^A 取代；

R^2 係選自由 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_9$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_9$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{Si}(\text{R}^A)_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)_2(\text{CH}_3)$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 內部取代之烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_9$ 內部取代之烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_9$ 內部取代之炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 內部取代之環烷基及芳基組成之群，其中

該 R^2 之 $\text{Si}(\text{R}^A)_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)_2(\text{CH}_3)$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 內部取代之 S

烷基、C₂-C₉內部取代之烯基、C₂-C₉內部取代之炔基、C₃-C₈內部取代之環烷基及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，且經由選自C及N之原子連接，

該R²之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該R²經0、1或2個獨立選擇之R^A取代基取代，

R³係選自由-CH₂CH₃、-CH=CH₂、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、-CH₂CH₂-(鍵結於R²之鍵)、-CH=CH-(鍵結於R²之鍵)及鍵結於R²之直接鍵組成之群，其中當R³係選自由-CH₂CH₂-(鍵結於R²之鍵)、-CH=CH-(鍵結於R²之鍵)及鍵結於R²之直接鍵組成之群時，R²及R³連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環；

T係選自由-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-(CH₂)_{q1}-、-(CH₂)_q-N(R^A)-(CH₂)_{q1}-、-(CH₂)_q-S-(CH₂)_{q1}-、-(CH₂)_q-C(O)-(CH₂)_{q1}-、-(CH₂)_q-S(O)-(CH₂)_{q1}-及-(CH₂)_q-S(O)₂-(CH₂)_{q1}-組成之群，其中q及q1各獨立地選自由0、1或2組成之群且各T經0、1或2個選自R^A之基團取代；

Q係選自由-(CR^A₂)_p-、-(CR^A₂)_p-CR^A=CR^A-(CR^A₂)_{p1}、-(CR^A₂)_p-O-(CR^A₂)_{p1}-、-(CR^A₂)_p-N(R^A)-(CR^A₂)_{p1}-、-(CR^A₂)_p-S-(CR^A₂)_{p1}-、-(CR^A₂)_p-S(O)-(CR^A₂)_{p1}-及-(CR^A₂)_p-S(O)₂-(CR^A₂)_{p1}-組成之群，其中p及p1獨立地選自0、1、2、3或4；

各R⁴獨立地選自由H、鹵素原子、-OR^A、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CN、-SR^A、-CO₂R^A、-C(O)N(R^A)₂、-OC(O)N(R^A)₂、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、-(C₀-C₃烷基)-O-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₃烷基)-S-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₃烷基)-S(O)₂-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-SO(R^A)、-SO₂(R^A)、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆內部取代之烷基、C₁-C₆內部取代之烷氧基、-(C₀-C₃內部取代之烷基)-O-(C₀-C₃內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷

基)、-(C₀-C₃內部取代之烷基)-S-(C₀-C₃內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)、-(C₀-C₃內部取代之烷基)-S(O)₂-(C₀-C₃內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)、C₃-C₈內部取代之環烷基及芳基組成之群，其中

該R⁴之C₁-C₆內部取代之烷基、C₁-C₆內部取代之烷氧基、-(C₀-C₃內部取代之烷基)-O-(C₀-C₃內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)、-(C₀-C₃內部取代之烷基)-S-(C₀-C₃內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)、-(C₀-C₃內部取代之烷基)-S(O)₂-(C₀-C₃內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)、C₃-C₈內部取代之環烷基及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

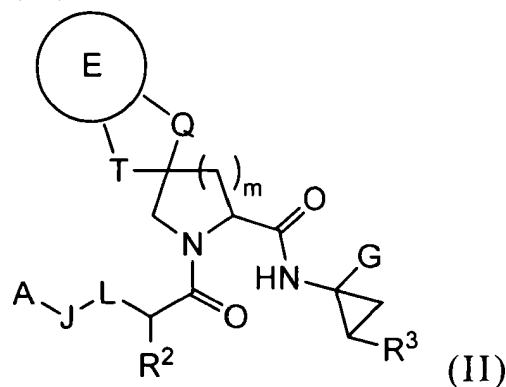
各R⁴之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該R⁴之C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈環烷基及芳基經0至4個取代基R^A取代；

兩個R⁴可連同其結合之原子一起形成環；且

m為0、1、2或3。

在第二態樣中，本發明係關於通式II之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A係選自由以下組成之群：

a) C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₆-C₈橋連環烷基或C₆-C₈橋連環烯基，

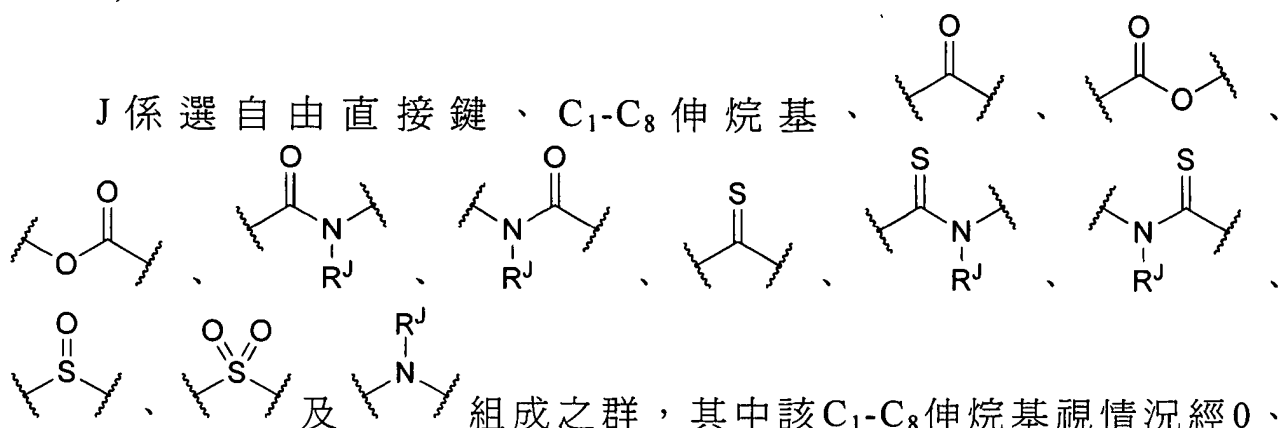
b) 經取代之 C_1-C_8 烷基、經取代之 C_2-C_8 烯基、經取代之 C_2-C_8 炔基、經取代之 C_3-C_8 環烷基、經取代之 C_6-C_8 橋連環烷基或經取代之 C_6-C_8 橋連環烯基，其各經0、1、2、3或4個獨立選擇之 R^A 及0或1個 R^B 取代，其限制條件為存在至少一個除H以外之 R^A 取代基，或 R^B 取代基；

c) C_1-C_8 鹵烷基、 C_3-C_8 鹵環烷基或經 R^B 取代之 C_1-C_8 鹵烷基，

d) 芳基，及

e) Het；

J 係選自由直接鍵、 C_1-C_8 伸烷基、

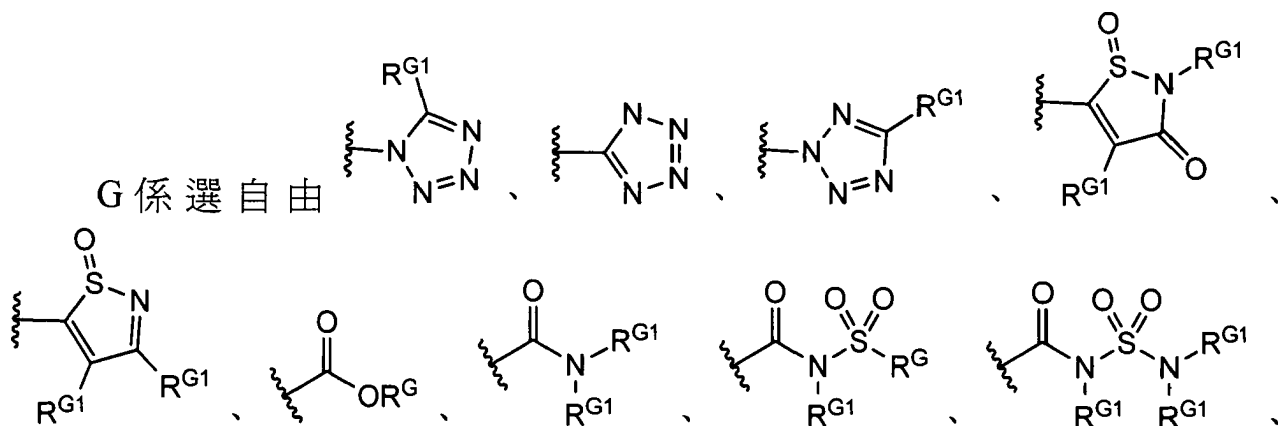


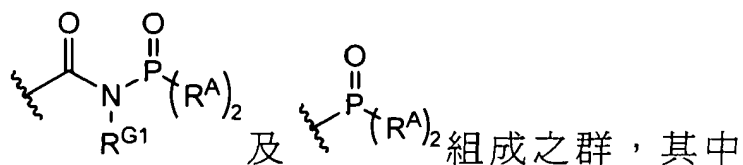
各 R^J 係選自由氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- R^B 、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-C_6 環烷基、芳基及Het組成之群；

L 係選自由 $(CH_2)_{0-4}$ 、 $N(R^L)$ 及O組成之群；

R^L 係選自由H及 C_1-C_3 烷基組成之群；

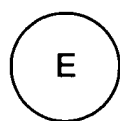
G 係選自由





R^G 係選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷基- C_1 - C_5 烷基、經 R^A 取代之 C_1 - C_6 烷基、經 R^A 取代之 C_3 - C_6 環烷基或經 R^A 取代之 C_3 - C_6 環烷基- C_1 - C_5 烷基組成之群；

各 R^{G1} 獨立地選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基及苯甲基組成之群；



係選自由以下各環組成之群：

1) 在兩個獨立選擇之碳環原子處連接於Q及T之芳基環，其中該芳基環為苯基或萘基，

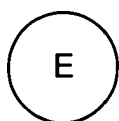
2) 在兩個獨立選擇之碳環原子處連接於Q及T之 C_3 - C_8 環烷基，及

3) 在兩個獨立選擇之環原子處連接於Q及T之雜環，該兩個環原子為兩個碳環原子或一個碳環原子及一個氮環原子，其中該雜環係選自由以下各環組成之群：

a)具有1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環，

b)具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的8、9或10員飽和或不飽和雙環，及

c)具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的11至15員飽和或不飽和三環，



其中進一步含有1個 R^1 取代基及0、1、2、3、4或5個獨立選擇之 R^4 取代基；

各 R^1 係選自由氫、鹵素、OH、 C_1 - C_9 烷基、 C_1 - C_6 烷基- R^B 、 C_1 - $C_{9,5}$

羥基烷基、 C_1-C_9 烷氧基、 C_1-C_9 烷基- C_1-C_9 烷氧基、CN、 $C(O)OH$ 、 $C(O)CH_3$ 、 SR^5 、 $SO_2(C_1-C_9$ 烷基)、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_9 烷基、 C_1-C_9 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_9 烷基-O- C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、 C_1-C_5 鹵烷氧基、 $-(C_0-C_3$ 烷基)-O-(C_0-C_3 烷基)-(C_3-C_8 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)-S-(C_0-C_3 烷基)-(C_3-C_8 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)-S(O) $_2$ -(C_0-C_3 烷基)-(C_3-C_8 環烷基)、 $N(R^5)_2$ 、 C_1-C_9 烷基- $N(R^5)_2$ 、芳基及Het組成之群；

R^2 係選自由 C_1-C_9 烷基、 C_2-C_9 烯基、 C_2-C_9 炔基、 C_3-C_8 環烷基、Het及芳基組成之群；

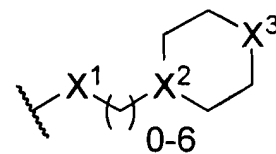
R^3 係選自由 C_1-C_9 烷基、 C_2-C_9 烯基及 C_2-C_9 炔基組成之群；

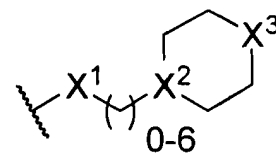
T係選自由O、 $(CH_2)_{q_2}$ 、NH、 SO_2 及S組成之群，其中 q_2 為0、1、2、3或4；

Q係選自由 $-(CR^{A_2})_p-$ 、 $-(CR^{A_2})_p-CR^A=CR^A-(CR^{A_2})_{p1}$ 、 $-(CR^{A_2})_p-O-(CR^{A_2})_{p1}-$ 、 $-(CR^{A_2})_p-N(R^A)-(CR^{A_2})_{p1}-$ 、 $-(CR^{A_2})_p-S-(CR^{A_2})_{p1}-$ 、 $-(CR^{A_2})_p-S(O)-(CR^{A_2})_{p1}-$ 及 $-(CR^{A_2})_p-S(O)_2-(CR^{A_2})_{p1}-$ 組成之群，其中p及p1獨立地選自0、1、2、3或4；

其限制條件為 $p + p_1 + q_2$ 等於0、1、2、3或4；

各 R^4 獨立地選自由以下各基團組成之群：氫、鹵素、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 C_1-C_6 烷基- R^B 、 C_1-C_6 鹵烷基- R^B 、 C_1-C_6 烷氧基- R^B 、 C_1-C_6 鹵烷氧基- R^B 、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_9 烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、O- C_1-C_6 羥基烷基、O- C_1-C_6 烷基- R^B 、CN、 SR^5 、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $OC(O)N(R^5)_2$ 、O-(C_1-C_6)烷基- OR^5 、O-(C_1-C_5 烷基)-O-(C_1-C_3 烷基)、O-(C_1-C_5 烷基)-O-(C_1-C_3 烷基)- R^B 、 $-(C_0-C_3$ 烷基)-O-(C_0-C_3 烷基)-(C_3-C_8 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)-S-(C_0-C_3 烷基)-(C_3-C_8 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)-S(O) $_2$ -(C_0-C_3 烷基)-



(C₃-C₈環烷基)、SO(R⁵)、SO₂(R⁵)、Het、芳基及 ，其中X¹為CH₂、NH、O或S；X²為CH或N；且X³為NH、N-R⁵、CH₂、CH-R⁵、O或S；

其限制條件為兩個R⁴基團可接合在一起形成亞甲二氧基；

各R⁵獨立地選自由以下各基團組成之群：氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基(NH₂)、C₆-C₈橋連環烷基、C₃-C₈環烷基及C₃-C₈鹵環烷基；

各芳基獨立地為視情況經1、2、3或4個R^C取代基取代之苯基或萘基；

各Het獨立地為(a)具有1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的4、5或6員飽和或不飽和單環；(b)具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的8、9或10員飽和或不飽和雙環；或(c)具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的11至15員飽和或不飽和三環；其限制條件為該Het視情況經1、2、3或4個R^C取代基取代；

各R^A獨立地選自由以下各基團組成之群：H、F、Cl、Br、I、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基(NH₂)、C₆-C₈橋連環烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈鹵環烷基、SH、S(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)₂、C(O)(C₁-C₆烷基)、C(O)(C₃-C₈環烷基)、CONH₂、SO₂NH₂、NO₂、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、OCHF₂、OCF₃、OCH₂F、SO₂(C₁-C₆烷基)、S(O)(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、SO₂(C₃-C₆環烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆烷

基) $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $\text{NHCOO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $\text{NHCONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-\text{O}-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-\text{S}-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 、芳基及Het；其限制條件為兩個存在於相鄰碳原子上之 R^A 基團可連同相鄰碳原子一起形成 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基；

各 R^B 獨立地為Het或芳基；

各 R^C 獨立地為氫、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基；

或者，關於A及 R^1 ，A為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基或 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基，其各經 R^{A1} 取代，且 R^{A1} 與 R^1 組合形成 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸烯基或 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸炔基，其各可經1或2個獨立選擇之 R^C 取代；

或者，關於A及 R^2 ，A為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基或 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基，其各經 R^{A1} 取代，且 R^{A1} 與 R^2 組合形成 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸烯基或 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸炔基，其各可經1或2個獨立選擇之 R^C 取代；

或者，關於 R^2 及 R^3 ， R^2 及 R^3 形成 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸烯基或 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸炔基，其各可經1或2個獨立選擇之 R^C 取代；且

m為0、1、2或3。

本發明亦包括含有本發明化合物之醫藥組合物及該等醫藥組合物之製備方法。本發明進一步包括治療或預防HCV感染之一或多種症狀之方法。

本發明之其他實施例、態樣及特徵進一步描述於隨後描述、實例及隨附申請專利範圍中或將自其顯而易見。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

對於第一態樣，其中該化合物為通式I之化合物：

在本發明之第一實施例中，化合物為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A係選自由C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、芳基及7、8、9及10員雙環基團組成之群，其中

該A之Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、芳基及雙環基團含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各A之芳基獨立地選自由5及6員芳環以及7、8、9及10員雙環芳環組成之群，


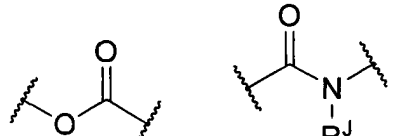
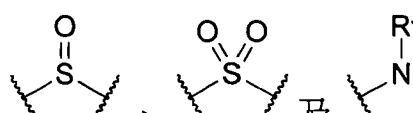
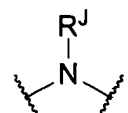
該A經0、1、2、3或4個取代基R^A取代；

各R^A獨立地選自由H、F、Cl、Br、I、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基(NH₂)、苯基、萘基、C₃-C₈環烷基、鹵基(C₁-C₆烷氧基)、-O(C₁-C₆烷基)、SH、S(C₁-C₆烷基)、NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-CONH₂、-SO₂NH₂、NO₂、CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂F、-SO₂(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆烷基)SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NHCOO(C₁-C₆烷基)、-NHCO(C₁-C₆烷基)、-NHCONH(C₁-C₆烷基)、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-O-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-S-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)及-(C₀-C₅烷基)-S(O)₂-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)組成之群，其中

兩個 R^A 可連同其結合之原子一起形成具有3至15個環原子之環；

R^A 及 R^2 可連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子之環；

R^A 及 R^1 或 R^4 可連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子之環；

J係選自由直接鍵、 C_1 - C_8 伸烷基、、、及組成之群，其中該 C_1 - C_8 伸烷基經0、1、2或3個取代基 R^J 取代；

R^J 係選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 C_3 - C_6 環烷基及芳基組成之群，其中

該 R^J 之 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^J 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

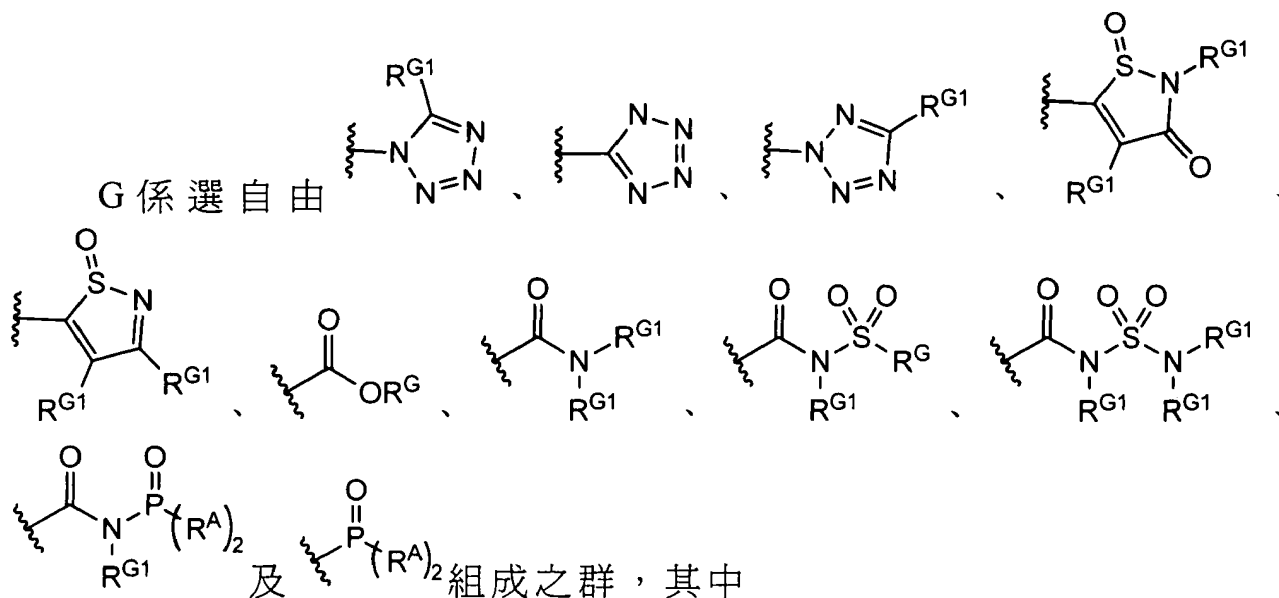
該 R^J 經0、1、2、3或4個取代基 R^A 取代；

L係選自由 $(CH_2)_{0-4}$ 、 $N(R^L)$ 及O組成之群；

各 R^L 獨立地選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基(NH_2)、芳基、 C_3 - C_8 環烷基、鹵基(C_1 - C_6 烷氧基)、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 及 C_1 - C_6 烷基(芳基)組成之群，其中

該 R^L 之 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 及 $Si(CH_3)_3$ 基團含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^L 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，



R^G 係選自由 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷基 (C_1 - C_5) 烷基、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、芳基及芳基 (C_1 - C_4) 烷基組成之群，其中

該 R^G 之 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 及芳基含有 0、1、2 或 3 個獨立地選自由 O、S 及 N 組成之群的雜原子，

各 R^G 之芳基獨立地選自由 5 及 6 員芳環組成之群，

該 R^G 經 0、1 或 2 個獨立選擇之 R^A 取代基取代，

各 R^{G1} 獨立地選自由 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 及苯甲基組成之群，其中各 R^{G1} 獨立地經 0 至 4 個取代基 R^A 取代，

E

係選自由以下各環組成之群：

1) 芳基環，其中該芳基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點處連接於 Q 及 T，

2) C_3 - C_8 環烷基環，其中該 C_3 - C_8 環烷基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點處連接於 Q 及 T，及

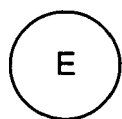
3) 雜環，其中該雜環系統在兩個獨立選擇之環原子之點處連接於 Q 及 T，該兩個環原子為兩個碳環原子或一個碳環原子及一個氮

環原子，且該雜環系統係選自由以下各環組成之群：

a) 具有1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環，

b) 具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的8、9或10員飽和或不飽和雙環，及

c) 具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的11至15員飽和或不飽和三環，



其中 E 經1個取代基 R^1 及經0、1、2、3、4或5個獨立選擇之取代基 R^4 取代；

R^1 係選自由H、鹵素原子、-OH、 C_1 - C_9 烷基、 C_1 - C_9 烷氧基、 C_1 - C_9 烷基- C_1 - C_9 烷氧基、-CN、-C(O)OH、-C(O)CH₃、-SR^A、-SO₂(C_1 - C_9 烷基)、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_9 烷基- C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 環烷氧基、 C_1 - C_9 烷基- C_3 - C_8 環烷氧基、 C_1 - C_9 鹵烷基、-(C_0 - C_3 烷基)-O-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)-S-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)-S(O)₂-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-N(R^A)₂、 C_1 - C_9 烷基-N(R^A)₂、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、芳基、萘基、-O-芳基及-O-萘基組成之群；其中：

該 R^1 之芳基、萘基、-O-芳基及-O-萘基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^1 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該等 R^1 之基團經0至4個取代基 R^A 取代；

R^2 係選自由 C_1 - C_9 烷基、 C_2 - C_9 烯基、 C_2 - C_9 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃及芳基組成之群，其中

該 R^2 之Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂及芳基含有0、1、2

或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，且經由選自C及N之原子連接，

該 R^2 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該 R^2 經0、1或2個獨立選擇之 R^A 取代基取代，

R^3 係選自由 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)_2(\text{CH}_3)$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (鍵結於 R^2 之鍵)、 $-\text{CH}=\text{CH}$ - (鍵結於 R^2 之鍵)及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群，其中當 R^3 係選自由 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (鍵結於 R^2 之鍵)、 $-\text{CH}=\text{CH}$ - (鍵結於 R^2 之鍵)及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群時， R^2 及 R^3 連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環；

T係選自由 $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-(\text{CH}_2)_{q1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{R}^A)-(\text{CH}_2)_{q1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{S}-(\text{CH}_2)_{q1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{q1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{q1}-$ 及 $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{q1}-$ 組成之群，其中q及q1各獨立地選自由0、1或2組成之群且各T經0、1或2個選自 R^A 之基團取代；

Q係選自由 $-(\text{CR}^A_2)_p-$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p\text{CR}^A=\text{CR}^A-(\text{CR}^A_2)_{p1}$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p\text{O}-(\text{CR}^A_2)_{p1}-$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p\text{N}(\text{R}^A)-(\text{CR}^A_2)_{p1}-$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p\text{S}-(\text{CR}^A_2)_{p1}-$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p\text{S}(\text{O})-(\text{CR}^A_2)_{p1}-$ 及 $-(\text{CR}^A_2)_p\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^A_2)_{p1}-$ 組成之群，其中p及p1獨立地選自0、1、2、3或4；

各 R^4 獨立地選自由H、鹵素原子、 $-\text{OR}^A$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^A$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)_2(\text{CH}_3)$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-(\text{C}_0$ - C_3 烷基)- O - $(\text{C}_0$ - C_3 烷基)- $(\text{C}_3$ - C_8 環烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_3 烷基)- S - $(\text{C}_0$ - C_3 烷基)- $(\text{C}_3$ - C_8 環烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_3 烷基)- $\text{S}(\text{O})_2$ - $(\text{C}_0$ - C_3 烷基)- $(\text{C}_3$ - C_8 環烷基)、 $-\text{SO}(\text{R}^A)$ 、 $-\text{SO}_2(\text{R}^A)$ 、 C_3 - C_8 環烷基及芳基組成之群，其中

該等 R^4 之芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各R⁴之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該R⁴之C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈環烷基及芳基經0至4個取代基R^A取代；

兩個R⁴可連同其結合之原子一起形成環；且

m為0、1、2或3。

在本發明之第二實施例中，化合物為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A係選自由C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、芳基及7、8、9及10員雙環基團組成之群，其中

該A之芳基及雙環基團含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各A之芳基獨立地選自由5及6員芳環以及7、8、9及10員雙環芳環組成之群，

該A經0、1、2、3或4個取代基R^A取代；

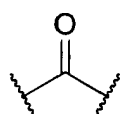
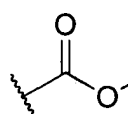
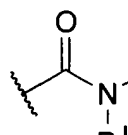
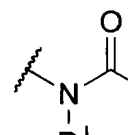
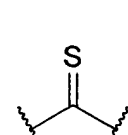
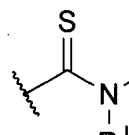
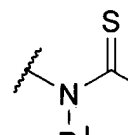
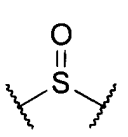
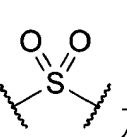
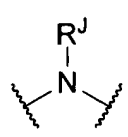
各R^A獨立地選自由H、F、Cl、Br、I、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基(NH₂)、苯基、萘基、C₃-C₈環烷基、鹵基(C₁-C₆烷氧基)、-O(C₁-C₆烷基)、SH、S(C₁-C₆烷基)、NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-CONH₂、-SO₂NH₂、NO₂、CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂F、-SO₂(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆烷基)SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NHCOO(C₁-C₆烷基)、-NHCO(C₁-C₆烷基)、-NHCONH(C₁-C₆烷基)、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-O-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-S-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈

環烷基)及 $-(C_0-C_5\text{烷基})-S(O)_2-(C_0-C_5\text{烷基})-(C_3-C_8\text{環烷基})$ 組成之群，其中

兩個 R^A 可連同其結合之原子一起形成具有3至15個環原子之環；

R^A 及 R^2 可連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子之環；

R^A 及 R^1 或 R^4 可連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子之環；

J係選自由直接鍵、 C_1-C_8 伸烷基、, , , , , , , , 及組成之群，其中該 C_1-C_8 伸烷基經0、1、2或3個取代基 R^J 取代；

R^J 係選自由H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基及芳基組成之群，其中該 R^J 之芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

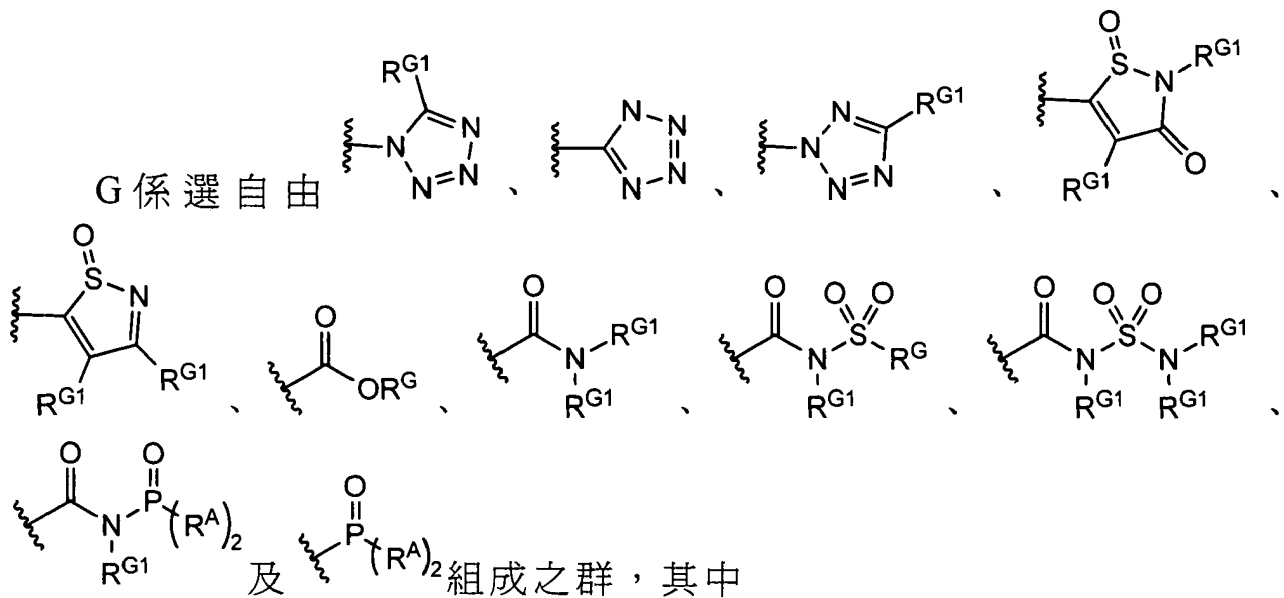
各 R^J 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該 R^J 經0、1、2、3或4個取代基 R^A 取代；

L係選自由 $(CH_2)_{0-4}$ 及 $N(R^L)$ 組成之群；

各 R^L 獨立地選自由H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基(NH_2)、芳基、 C_3-C_8 環烷基、鹵基(C_1-C_6 烷氧基)及 C_1-C_6 烷基(芳基)組成之群，其中

各 R^L 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，



R^G 係選自由 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷基 (C_1 - C_5) 烷基、芳基及芳基 (C_1 - C_4) 烷基組成之群，其中

該等 R^G 之芳基含有 0、1、2 或 3 個獨立地選自由 O、S 及 N 組成之群的雜原子，

各 R^G 之芳基獨立地選自由 5 及 6 員芳環組成之群，

該 R^G 經 0、1 或 2 個獨立選擇之 R^A 取代基取代，

各 R^{G1} 獨立地選自由 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基及苯甲基組成之群，其中各 R^{G1} 獨立地經 0 至 4 個取代基 R^A 取代，

E

係選自由以下各環組成之群：

1) 芳基環，其中該芳基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點處連接於 Q 及 T，

2) C_3 - C_8 環烷基環，其中該 C_3 - C_8 環烷基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點處連接於 Q 及 T，及

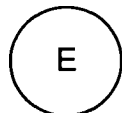
3) 雜環，其中該雜環系統在兩個獨立選擇之環原子之點處連接於 Q 及 T，該兩個環原子為兩個碳環原子或一個碳環原子及一個氮環原子，且該雜環系統係選自由以下各環組成之群：

a) 具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自由 N、O 及 S 組成之群之雜原

子環原子的5或6員飽和或不飽和單環，

b) 具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的8、9或10員飽和或不飽和雙環，及

c) 具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的11至15員飽和或不飽和三環，



其中 E 經1個取代基 R^1 及經0、1、2、3、4或5個獨立選擇之取代基 R^4 取代；

R^1 係選自由H、鹵素原子、-OH、 C_1 - C_9 烷基、 C_1 - C_9 烷氧基、 C_1 - C_9 烷基- C_1 - C_9 烷氧基、-CN、-C(O)OH、-C(O)CH₃、-SR^A、-SO₂(C_1 - C_9 烷基)、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_9 烷基- C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 環烷氧基、 C_1 - C_9 烷基- C_3 - C_8 環烷氧基、 C_1 - C_9 鹵烷基、-(C_0 - C_3 烷基)-O-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)-S-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)-S(O)₂-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-N(R^A)₂、 C_1 - C_9 烷基-N(R^A)₂、芳基、萘基、-O-芳基及-O-萘基組成之群；其中：

該 R^1 之芳基、萘基、-O-芳基及-O-萘基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^1 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該等 R^1 之基團經0至4個取代基 R^A 取代；

R^2 係選自由 C_1 - C_9 烷基、 C_2 - C_9 烯基、 C_2 - C_9 炔基、 C_3 - C_8 環烷基及芳基組成之群，其中

該等 R^2 之芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，且經由選自C及N之原子連接，

該 R^2 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該 R^2 經0、1或2個獨立選擇之 R^A 取代基取代，

R^3 係選自由-CH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH₂CH₂-(鍵結於 R^2 之鍵)、

CH=CH-(鍵結於R²之鍵)及鍵結於R²之直接鍵組成之群，其中當R³係選自由-CH₂CH₂-(鍵結於R²之鍵)、-CH=CH-(鍵結於R²之鍵)及鍵結於R²之直接鍵組成之群時，R²及R³連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環；

T係選自由-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-(CH₂)_{q1}-、-(CH₂)_q-N(R^A)-(CH₂)_{q1}-、-(CH₂)_q-S-(CH₂)_{q1}-、-(CH₂)_q-C(O)-(CH₂)_{q1}-、-(CH₂)_q-S(O)-(CH₂)_{q1}-及-(CH₂)_q-S(O)₂-(CH₂)_{q1}-組成之群，其中q及q1各獨立地選自由0、1或2組成之群且各T經0、1或2個選自R^A之基團取代；

Q係選自由-(CR^A₂)_p-、-(CR^A₂)_p-CR^A=CR^A-(CR^A₂)_{p1}、-(CR^A₂)_p-O-(CR^A₂)_{p1}-、-(CR^A₂)_p-N(R^A)-(CR^A₂)_{p1}-、-(CR^A₂)_p-S-(CR^A₂)_{p1}-、-(CR^A₂)_p-S(O)-(CR^A₂)_{p1}-及-(CR^A₂)_p-S(O)₂-(CR^A₂)_{p1}-組成之群，其中p及p1獨立地選自由0、1、2、3或4；

各R⁴獨立地選自由H、鹵素原子、-OR^A、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CN、-SR^A、-CO₂R^A、-C(O)N(R^A)₂、-OC(O)N(R^A)₂、-(C₀-C₃烷基)-O-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₃烷基)-S-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₃烷基)-S(O)₂-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-SO(R^A)、-SO₂(R^A)、C₃-C₈環烷基及芳基組成之群，其中

該等R⁴之芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各R⁴之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該R⁴之C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈環烷基及芳基經0至4個取代基R^A取代；

兩個R⁴可連同其結合之原子一起形成環；且

m為0、1、2或3。

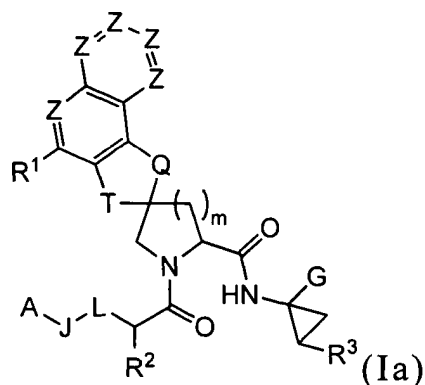
在本發明之第三實施例中，化合物為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^A及R²連同其結合之原子一起形成環，其中該R^A與

R^2 之鍵聯含有6至9個原子。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第二實施例中所提供。

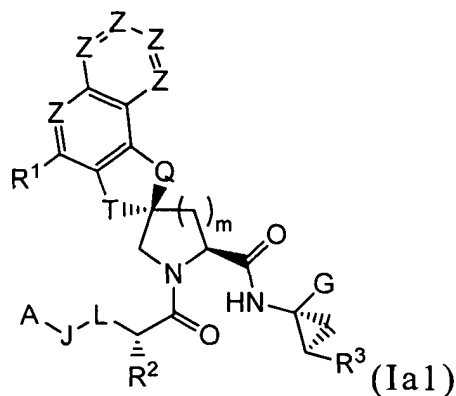
在本發明之第四實施例中，化合物為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中存在於A及 R^4 上之該 R^A 連同其結合之原子一起形成環，其中該 R^A 與 R^4 之鍵聯含有6至9個原子。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第三實施例中所提供。

在本發明之第五實施例中，化合物為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係選自由- CH_2CH_2 -（鍵結於 R^2 之鍵）、- $CH=CH$ -（鍵結於 R^2 之鍵）及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群，且其中 R^2 及 R^3 連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環。在此實施例之第一態樣中， R^A 及 R^1 連同其結合之原子一起形成環，其中該 R^A 與 R^1 之鍵聯含有6至9個原子；且 R^3 係選自由- CH_2CH_2 -（鍵結於 R^2 之鍵）、- $CH=CH$ -（鍵結於 R^2 之鍵）及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群，且其中 R^2 及 R^3 連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環。在此實施例之第二態樣中， R^A 及 R^4 連同其結合之原子一起形成環，其中該 R^A 與 R^4 之鍵聯含有6至9個原子；且 R^3 係選自由- CH_2CH_2 -（鍵結於 R^2 之鍵）、- $CH=CH$ -（鍵結於 R^2 之鍵）及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群，且其中 R^2 及 R^3 連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第四實施例中所提供。

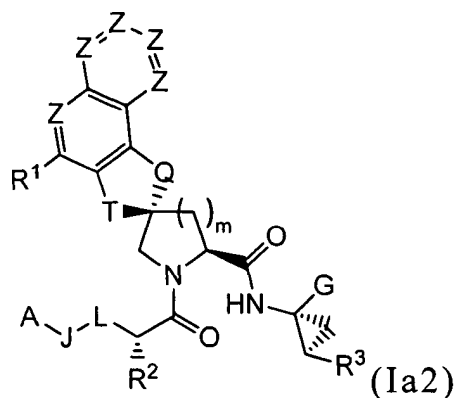
在本發明之第六實施例中，化合物為式Ia化合物：



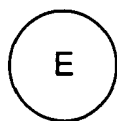
或其醫藥學上可接受之鹽，其中各Z獨立地選自由N及C(R⁴)組成之群。在此實施例之第一態樣中，式Ia化合物為式Ia1化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。在此實施例之第二態樣中，式Ia化合物為式Ia2化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。在此實施例之所有態樣中，所有基團均如以上通式中或第一至第五實施例中所提供。

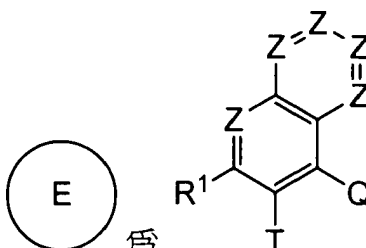


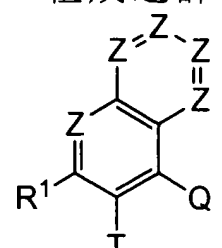
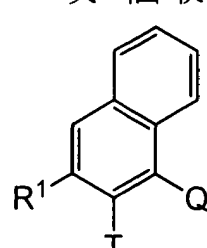
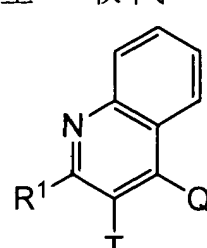
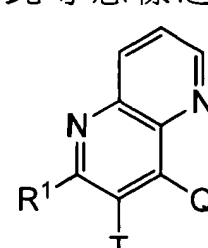
在本發明之第七實施例中， 係選自由以下各環組成之群：

1) 芳基環，其中該芳基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點處連接於Q及T；2) C₃-C₈環烷基環，其中該C₃-C₈環烷基環系統在兩個獨立選

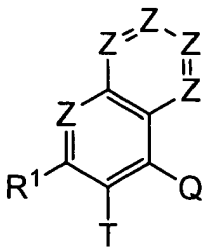
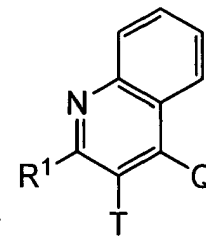
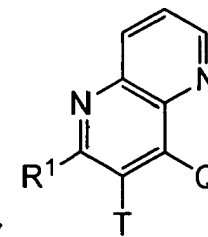
擇之碳環原子之點處連接於Q及T；及3)雜環，其中該雜環系統在兩個獨立選擇之環原子之點處連接於Q及T，該兩個環原子為兩個碳環原子或一個碳環原子及一個氮環原子，且該雜環系統係選自由以下各環組成之群：a)具有1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環，b)具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的8、9或10員飽和或不飽和雙環，及c)具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的11至15員飽和或不飽和三環，其中 $\textcircled{\text{E}}$ 經1個取代基 R^1 及經0、1、2、3、4或5個獨立選擇之取代基 R^4 取代。在此

實施例之態樣中， $\textcircled{\text{E}}$ 係選自由以下各環組成之群：雜環，其中該雜環系統在兩個獨立選擇之環原子之點處連接於Q及T，該等環原子為兩個碳環原子，且該雜環系統係選自由具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的8、9或10員飽和或不飽和雙環組成之群，其中 $\textcircled{\text{E}}$ 經1個取代基 R^1 及經0、1、2、3、4或5個獨立選擇之取代基 R^4 取代。

在此實施例之態樣中， $\textcircled{\text{E}}$ 為 ，其中各Z獨立地選自由N及CH組成之群，經0、1、2或3個取代基 R^4 取代。在此等態樣之

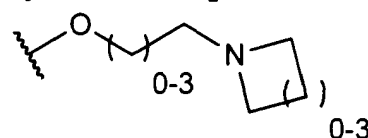
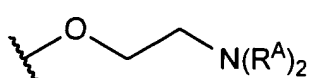
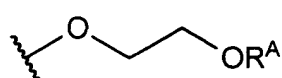
情況下，  係選自由 、 及 

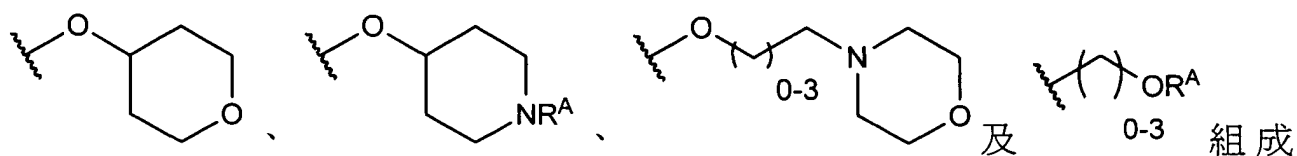
組成之群，經0、1、2或3個取代基 R^4 取代。在此等態樣之特定情況

下， 係選自由  及  組成之群，經0、1、2或3個取代基 R^4 取代。在此實施例中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第六實施例中所提供。

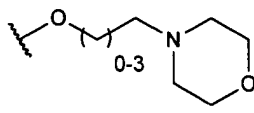
在本發明之第八實施例中，各 R^4 獨立地選自由H、鹵素原子、 $-OR^A$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CN$ 、 $-SR^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $C(O)N(R^A)_2$ 、 $-OC(O)N(R^A)_2$ 、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-O-(C_0-C_3\text{烷基})-(C_3-C_8\text{環烷基})$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-S-(C_0-C_3\text{烷基})-(C_3-C_8\text{環烷基})$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-S(O)_2-(C_0-C_3\text{烷基})-(C_3-C_8\text{環烷基})$ 、 $-SO(R^A)$ 、 $-SO_2(R^A)$ 、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_6 內部取代之烷基、 C_1-C_6 內部取代之烷氧基、 $-(C_0-C_3\text{內部取代之烷基})-O-(C_0-C_3\text{內部取代之烷基})-(C_3-C_8\text{內部取代之環烷基})$ 、 $-(C_0-C_3\text{內部取代之烷基})-S-(C_0-C_3\text{內部取代之烷基})-(C_3-C_8\text{內部取代之環烷基})$ 、 $-(C_0-C_3\text{內部取代之烷基})-S(O)_2-(C_0-C_3\text{內部取代之烷基})-(C_3-C_8\text{內部取代之環烷基})$ 、 C_3-C_8 內部取代之環烷基及芳基組成之群，其中該 R^4 之 C_1-C_6 內部取代之烷基、 C_1-C_6 內部取代之烷氧基、 $-(C_0-C_3\text{內部取代之烷基})-O-(C_0-C_3\text{內部取代之烷基})-(C_3-C_8\text{內部取代之環烷基})$ 、 $-(C_0-C_3\text{內部取代之烷基})-S-(C_0-C_3\text{內部取代之烷基})-(C_3-C_8\text{內部取代之環烷基})$ 、 $-(C_0-C_3\text{內部取代之烷基})-S(O)_2-(C_0-C_3\text{內部取代之烷基})-(C_3-C_8\text{內部取代之環烷基})$ 、 C_3-C_8 內部取代之環烷基及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，各 R^4 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，該 R^4 之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_8 環烷基及芳基經0至4個取代基 R^A 取代；兩個 R^4 可連同其結合之原子一起形成環。在此

實施例之態樣中，各 R^4 獨立地選自由H、鹵素原子、 $-OR^A$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CN$ 、 $-SR^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $-C(O)N(R^A)_2$ 、 $-OC(O)N(R^A)_2$ 、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $O-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S(O)_2-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-SO(R^A)$ 、 $-SO_2(R^A)$ 、 C_3-C_8 環烷基及芳基組成之群，其中該等 R^4 之芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，各 R^4 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，該 R^4 之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_8 環烷基及芳基經0至4個取代基 R^A 取代；兩個 R^4 可連同其結合之原子一起形成環。在此實施例之態樣中，各 R^4 獨立地選自由H、鹵素原子、 $-OR^A$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CN$ 、 $-SR^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $-C(O)N(R^A)_2$ 、 $-OC(O)N(R^A)_2$ 、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $O-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S(O)_2-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-SO(R^A)$ 、 $-SO_2(R^A)$ 、 C_3-C_8 環烷基及芳基組成之群，其中該等 R^4 之芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，各 R^4 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，該 R^4 之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_8 環烷基及芳基經0至4個取代基 R^A 取代；兩個 R^4 可連同其結合之原子一起形成環。在此實施例之特定態樣中，其中各 R^4 獨立地選自由H、F、Cl、Br、OH、CN、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基組成之群，經0、1、2或3個 R^A 取代。在此實施例之態樣中，各 R^4 獨立地選自由H、F、Cl、Br、OH、CN、 C_1-C_5 烷基、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、





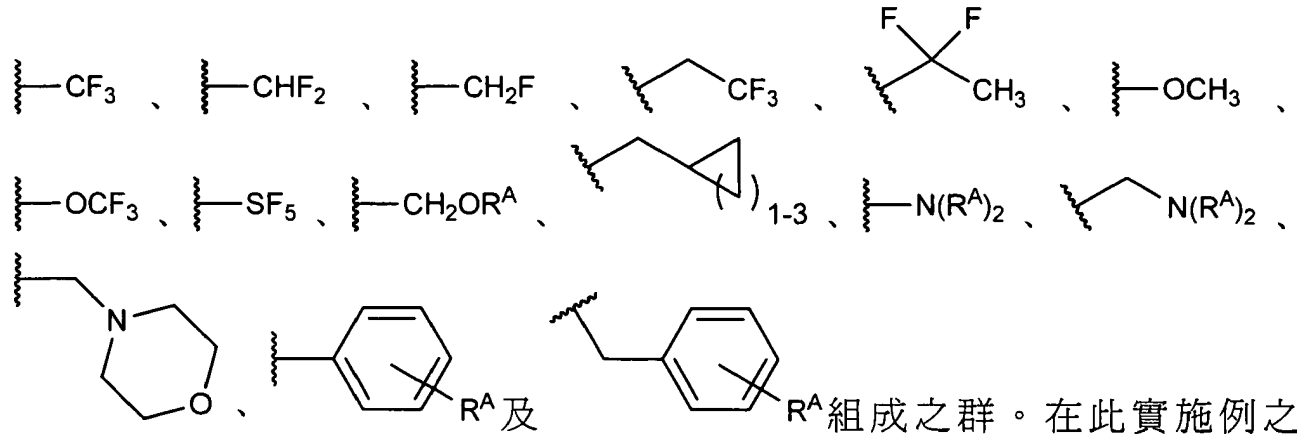
之群。在此實施例之額外態樣中，各 R^4 係選自由H、Cl、 OCH_3 、

OCF_3 及 組成之群。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第七實施例中所提供。

在本發明之第九實施例中， R^1 係選自由H、鹵素原子、 $-OH$ 、 C_1-C_9 烷基、 C_1-C_9 烷氧基、 C_1-C_9 烷基- C_1-C_9 烷氧基、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-SR^A$ 、 $-SO_2(C_1-C_9$ 烷基)、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_9 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷氧基、 C_1-C_9 烷基- C_3-C_8 環烷氧基、 C_1-C_9 鹵烷基、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $O-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S(O)_2-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-N(R^A)_2$ 、 C_1-C_9 烷基- $N(R^A)_2$ 、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 C_1-C_9 內部取代之烷基、 C_1-C_9 內部取代之烷氧基、 C_1-C_9 內部取代之烷基- C_1-C_9 內部取代之烷氧基、 $-SO_2(C_1-C_9$ 內部取代之烷基)、 C_3-C_8 內部取代之環烷基、 C_1-C_9 內部取代之烷基- C_3-C_8 內部取代之環烷基、 C_3-C_8 內部取代之環烷氧基、 C_1-C_9 烷基- C_3-C_8 內部取代之環烷氧基、 C_1-C_9 內部取代之鹵烷基、 $-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)- $O-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)- $(C_3-C_8$ 內部取代之環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)- $S-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)- $(C_3-C_8$ 內部取代之環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)- $S(O)_2-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)- $(C_3-C_8$ 內部取代之環烷基)、 C_1-C_9 內部取代之烷基- $N(R^A)_2$ 、芳基、萘基、 $-O$ -芳基及 $-O$ -萘基組成之群；其中該 R^1 之 C_1-C_9 內部取代之烷基、 C_1-C_9 內部取代之烷氧基、 C_1-C_9 內部取代之烷基- C_1-C_9 內部取代之烷氧基、 $-SO_2(C_1-C_9$ 內部取代之烷基)、 C_3-C_8 內部取代之環烷基、 C_1-C_9 內部取代之烷基- C_3-C_8 內部取代之環烷基、 C_3-C_8 內部取代之環烷氧基、 C_1-C_9 烷基- C_3-C_8 內

部取代之環烷氧基、 C_1-C_9 內部取代之鹵烷基、 $-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)- $O-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)- $(C_3-C_8$ 內部取代之環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)- $S-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)- $(C_3-C_8$ 內部取代之環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)- $S(O)_2-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)- $(C_3-C_8$ 內部取代之環烷基)、 C_1-C_9 內部取代之烷基- $N(R^A)_2$ 、芳基、萘基、 $-O$ -芳基及 $-O$ -萘基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，各 R^1 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，該等 R^1 之基團經0至4個取代基 R^A 取代。在此實施例之態樣中， R^1 係選自由H、鹵素原子、 $-OH$ 、 C_1-C_9 烷基、 C_1-C_9 烷氧基、 C_1-C_9 烷基- C_1-C_9 烷氧基、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-SR^A$ 、 $-SO_2(C_1-C_9$ 烷基)、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_9 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷氧基、 C_1-C_9 烷基- C_3-C_8 環烷氧基、 C_1-C_9 鹵烷基、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $O-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S(O)_2-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-N(R^A)_2$ 、 C_1-C_9 烷基- $N(R^A)_2$ 、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、芳基、萘基、 $-O$ -芳基及 $-O$ -萘基組成之群；其中該 R^1 之芳基、萘基、 $-O$ -芳基及 $-O$ -萘基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，各 R^1 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，該等 R^1 之基團經0至4個取代基 R^A 取代。在此實施例之態樣中， R^1 係選自由H、鹵素原子、 $-OH$ 、 C_1-C_9 烷基、 C_1-C_9 烷氧基、 C_1-C_9 烷基- C_1-C_9 烷氧基、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-SR^A$ 、 $-SO_2(C_1-C_9$ 烷基)、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_9 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷氧基、 C_1-C_9 烷基- C_3-C_8 環烷氧基、 C_1-C_9 鹵烷基、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $O-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S(O)_2-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-N(R^A)_2$ 、 C_1-C_9 烷基- $N(R^A)_2$ 、芳基、萘基、 $-O$ -芳基及 $-O$ -萘基組成之群；其中該 R^1 之芳基、萘基、 $-O$ -芳基及 $-O$ -萘基含有0、1、2或3個獨

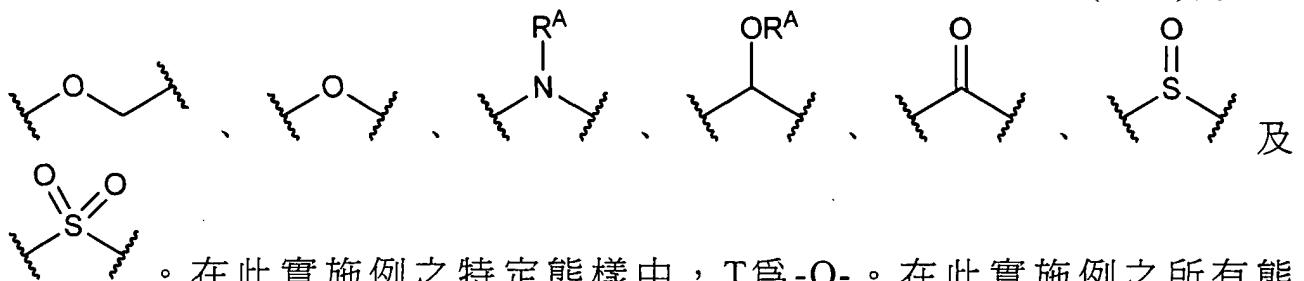
立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，各R¹之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，該等R¹之基團經0至4個取代基R^A取代。在此實施例之特定態樣中，R¹係選自由H、C₁-C₅烷基、C₃-C₆環烷基、



額外態樣中，R¹係選自由H、C₁-C₉烷基及芳基組成之群；其中該等R¹之芳基含有0或1個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，各R¹之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，該等R¹之基團經0至4個取代基R^A取代。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第八實施例中所提供。

在本發明之第十實施例中，T係選自由 $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---O---}$ 、 $\text{---}(\text{CH}_2)_{q1}\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---N}(\text{R}^A)\text{---}(\text{CH}_2)_{q1}\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---S---}(\text{CH}_2)_{q1}\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---C(O)---}(\text{CH}_2)_{q1}\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---S(O)---}(\text{CH}_2)_{q1}\text{---}$ 及 $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---S(O)}_2\text{---}(\text{CH}_2)_{q1}\text{---}$ 組成之群，


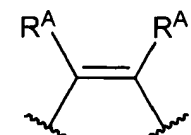
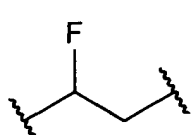
其中q及q₁各獨立地選自由0、1或2組成之群，且T經0、1或2個選自R^A之基團取代。在此實施例之態樣中，T係選自 $\text{---}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{---}$ 、

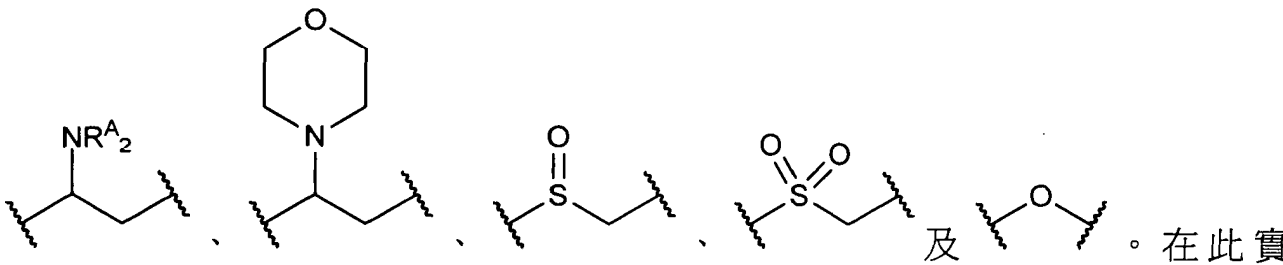
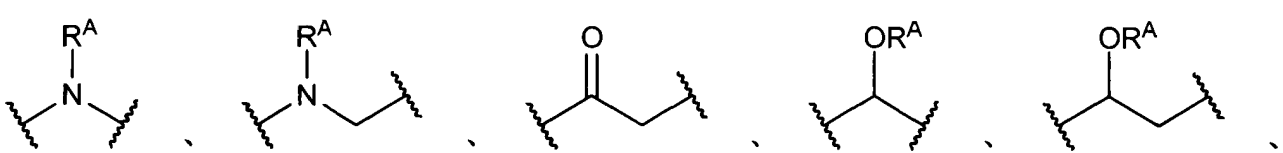
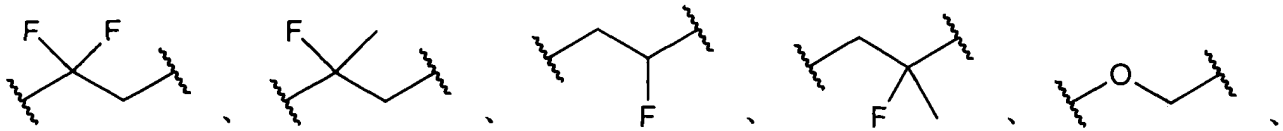


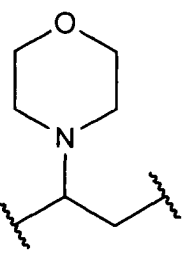
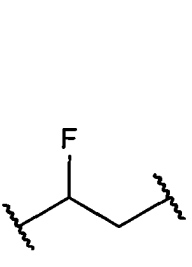
樣中，所有基團均如以上通式中或第一至第九實施例中所提供。

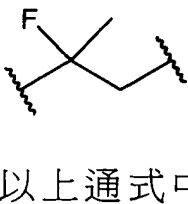
在本發明之第十一實施例中，Q係選自由 $\text{---}(\text{CR}^A_2)_p\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{CR}^A_2)_p\text{---CR}^A\text{=CR}^A\text{---}(\text{CR}^A_2)_{p1}\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{CR}^A_2)_p\text{---O---}(\text{CR}^A_2)_{p1}\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{CR}^A_2)_p\text{---N}(\text{R}^A)\text{---}(\text{CR}^A_2)_{p1}\text{---}$ 、

$(\text{CR}^{\text{A}})_p\text{-S-(CR}^{\text{A}})_p\text{-}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{A}})_p\text{-S(O)-(CR}^{\text{A}})_p\text{-}$ 及 $-(\text{CR}^{\text{A}})_p\text{-S(O)}_2\text{-(CR}^{\text{A}})_p\text{-}$ 組成之群，其中 p 及 p_1 獨立地選自 0、1、2、3 或 4。在此實施

例之態樣中， Q 係選自 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-}$ 、、、、

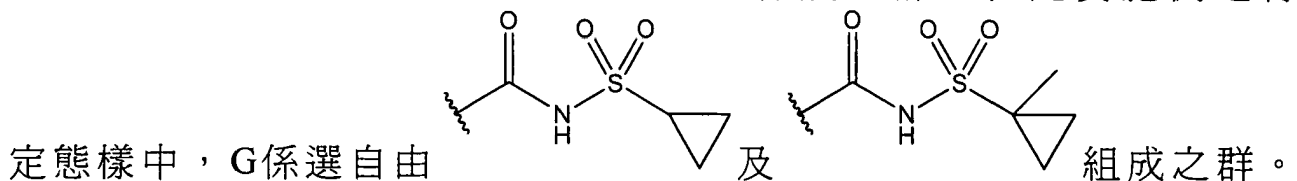
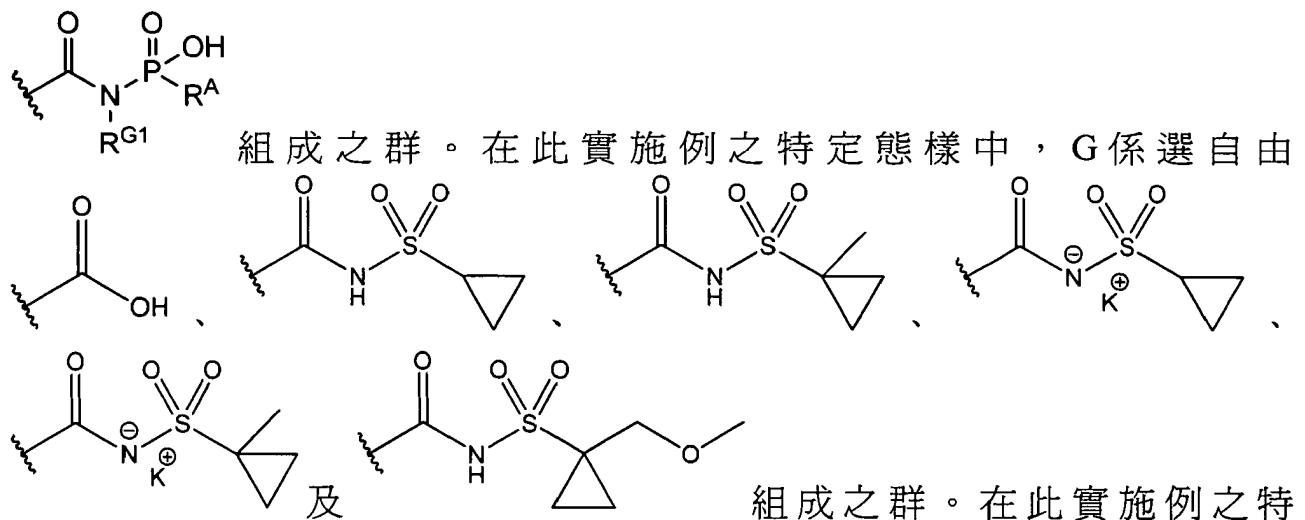
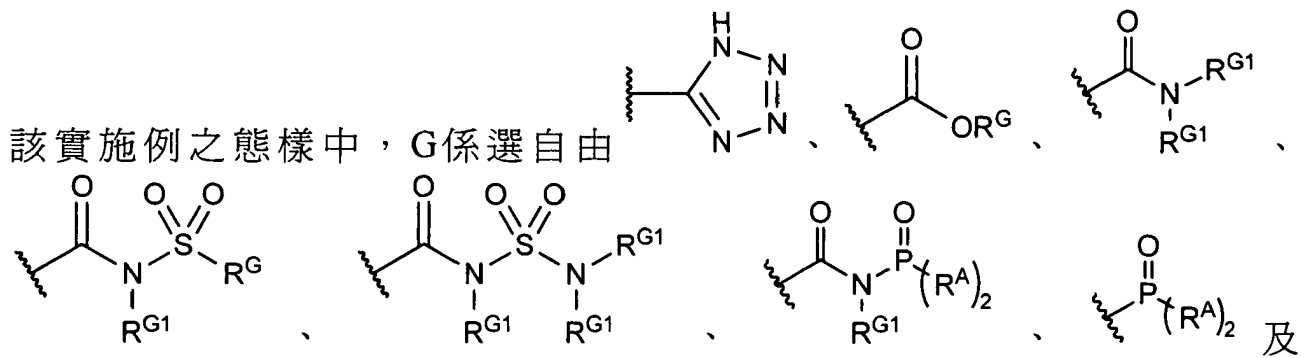
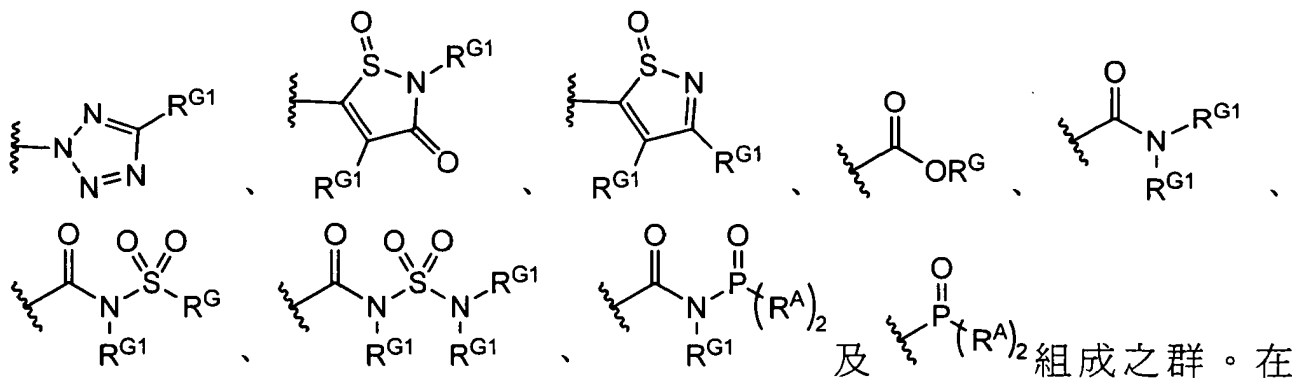


施例之特定態樣中， Q 係選自由 $-(\text{CH}_2)_2\text{-}$ 、、 及

 組成之群。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第十實施例中所提供。

在本發明之第十二實施例中， m 為 0、1、2 或 3。在此實施例之態樣中， m 為 1。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第十一實施例中所提供。

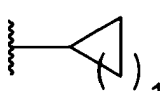
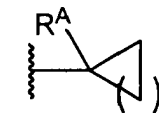
在本發明之第十三實施例中， G 係選自由 、、

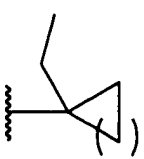
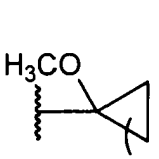
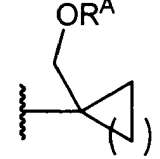
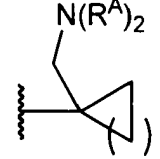
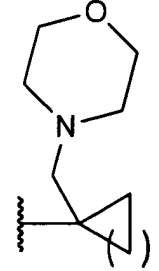
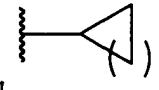



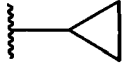


在甚至更特定實施例中，G為 。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第十二實施例中所提供。

在本發明之第十四實施例中， R^G 係選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷基(C_1 - C_5)烷基、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、

$\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、芳基、芳基($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之
 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 內部取代之環烷基、內部取代之 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基($\text{C}_1\text{-C}_5$)烷基
 及內部取代之芳基($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基組成之群，其中該 R^{G} 之 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})_3$ 、
 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})_2(\text{CH}_3)$ 、 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$
 內部取代之環烷基、內部取代之 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基($\text{C}_1\text{-C}_5$)烷基、芳基及內
 部取代之芳基($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及
 N組成之群的雜原子，各 R^{G} 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之
 群，該 R^{G} 經0、1或2個獨立選擇之 R^{A} 取代基取代。在此實施例之態樣
 中， R^{G} 係選自由H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基($\text{C}_1\text{-C}_5$)烷
 基、 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})_2(\text{CH}_3)$ 、 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、芳基及芳基
 ($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基組成之群，其中該 R^{G} 之 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})_2(\text{CH}_3)$ 、
 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S
 及N組成之群的雜原子，各 R^{G} 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之
 群，該 R^{G} 經0、1或2個獨立選擇之 R^{A} 取代基取代。在此實施例之態樣
 中， R^{G} 係選自由H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基($\text{C}_1\text{-C}_5$)烷
 基、芳基及芳基($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基組成之群，其中該等 R^{G} 之芳基含有0、
 1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，各 R^{G} 之芳基獨
 立地選自由5及6員芳環組成之群，該 R^{G} 經0、1或2個獨立選擇之 R^{A} 取

代基取代。 R^{G} 係選自由 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、₁₋₃、₁₋₅、

₁₋₃、₁₋₃、₁₋₃、₁₋₃及₁₋₃組成之
 群。在特定實施例中， R^{G} 係選自由₁₋₃及₁₋₅組成之群。5

在更特定實施例中， R^G 係選自由  及  組成之群。在更特定實施例中， R^G 為 。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第十三實施例中所提供。

在本發明之第十五實施例中，各 R^{G1} 獨立地選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 及苯甲基組成之群，其中各 R^{G1} 獨立地經0至4個取代基 R^A 取代。在此實施例之特定態樣中，各 R^{G1} 獨立地選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基及苯甲基組成之群，其中各 R^{G1} 獨立地經0至4個取代基 R^A 取代。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第十四實施例中所提供。

在本發明之第十六實施例中， R^2 係選自由 C_1 - C_9 烷基、 C_2 - C_9 烯基、 C_2 - C_9 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 C_1 - C_9 內部取代之烷基、 C_2 - C_9 內部取代之烯基、 C_2 - C_9 內部取代之炔基、 C_3 - C_8 內部取代之環烷基及芳基組成之群，其中該 R^2 之 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 C_1 - C_9 內部取代之烷基、 C_2 - C_9 內部取代之烯基、 C_2 - C_9 內部取代之炔基、 C_3 - C_8 內部取代之環烷基及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，且經由選自C及N之原子連接，該 R^2 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，該 R^2 經0、1或2個獨立選擇之 R^A 取代基取代。在該等實施例之態樣中， R^2 係選自由 C_1 - C_9 烷基、 C_2 - C_9 烯基、 C_2 - C_9 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 及芳基組成之群，其中該 R^2 之 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，且經由選自C及N之原子連接，該 R^2 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，該 R^2 經0、1或2個獨立選擇之 R^A 取代基取

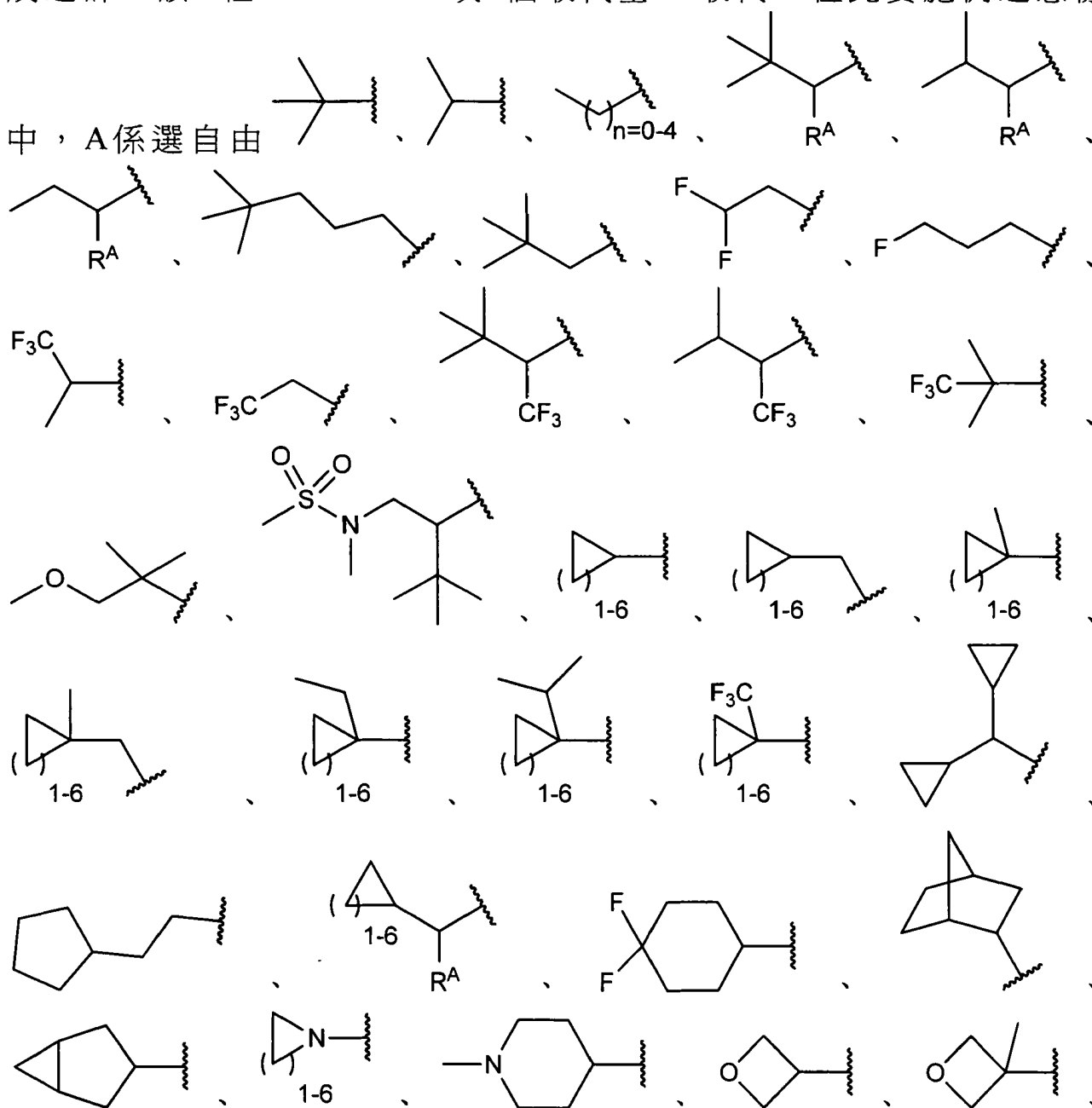
代。在此實施例之態樣中， R^2 係選自由 C_1 - C_9 烷基、 C_2 - C_9 烯基、 C_2 - C_9 炔基、 C_3 - C_8 環烷基及芳基組成之群，其中該等 R^2 之芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，且經由選自C及N之原子連接，該 R^2 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，該 R^2 經0、1或2個獨立選擇之 R^A 取代基取代。在特定實施例中， R^2 係選自由 C_4 - C_9 烷基組成之群。 R^2 為 C_5 烷基。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第十五實施例中所提供。

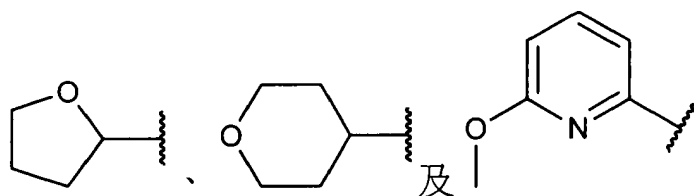
在本發明之第十七實施例中， R^3 係選自由 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2-$ (鍵結於 R^2 之鍵)、 $-CH=CH-$ (鍵結於 R^2 之鍵)及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群，其中當 R^3 係選自由 $-CH_2CH_2-$ (鍵結於 R^2 之鍵)、 $-CH=CH-$ (鍵結於 R^2 之鍵)及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群時， R^2 及 R^3 連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環。在該實施例之態樣中， R^3 係選自由 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2-$ (鍵結於 R^2 之鍵)、 $-CH=CH-$ (鍵結於 R^2 之鍵)及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群，其中當 R^3 係選自由 $-CH_2CH_2-$ (鍵結於 R^2 之鍵)、 $-CH=CH-$ (鍵結於 R^2 之鍵)及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群時， R^2 及 R^3 連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環。在此實施例之態樣中， R^3 係選自由 $-CH=CH-$ (鍵結於 R^2 之鍵)及 $-CH-CH-$ (鍵結於 R^2 之鍵)組成之群。在特定實施例中， R^3 為 $-CH=CH-$ (鍵結於 R^2 之鍵)，其中 R^2 及 R^3 形成含有1個雙鍵之巨環鍵聯。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第十六實施例中所提供。

在本發明之第十八實施例中，A係選自由 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 內部取代之烷基、 C_2 - C_8 內部取代之烯基、 C_2 - C_8 內部取代之炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 內部取代之環烷基、S

$\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})_2(\text{CH}_3)$ 、 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、芳基及7、8、9及10員雙環基團組成之群，其中該A之 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})_2(\text{CH}_3)$ 、 $\text{Si}(\text{R}^{\text{A}})(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 C_1 - C_8 內部取代之烷基、 C_2 - C_8 內部取代之烯基、 C_2 - C_8 內部取代之炔基、 C_3 - C_8 內部取代之環烷基、芳基及雙環基團含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，各A之芳基獨立地選自由5及6員芳環以及7、8、9及10員雙環芳環組成之群，該A經0、1、2、3或4個取代基 R^{A} 取代。在此實施例之態樣

● 中，A係選自由





組成之群。在此實施例之特定態

樣中，A係選自由C₁-C₈烷基及芳基組成之群，其中該等A之芳基含有0、1或2獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，各A之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，該A經0、1或2個取代基R^A取代。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第十七實施例中所提供。

在本發明之第十九實施例中，各R^A獨立地選自由H、F、Cl、Br、I、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基(NH₂)、苯基、萘基、C₃-C₈環烷基、鹵基(C₁-C₆烷氧基)、-O(C₁-C₆烷基)、SH、S(C₁-C₆烷基)、NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-CONH₂、-SO₂NH₂、NO₂、CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂F、-SO₂(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆烷基)SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NHCOO(C₁-C₆烷基)、-NHCO(C₁-C₆烷基)、-NHCONH(C₁-C₆烷基)、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-O-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-S-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-S(O)₂-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、C₁-C₆內部取代之烷基、C₁-C₆內部取代之鹵烷基、C₁-C₆內部取代之烷基(NH₂)、C₃-C₈內部取代之環烷基、鹵基(C₁-C₆內部取代之烷氧基)、-O(C₁-C₆內部取代之烷基)、S(C₁-C₆內部取代之烷基)、-NH(C₁-C₆內部取代之烷基)、-N(C₁-C₆內部取代之烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆內部取代之烷基)、-SO₂(C₁-C₆內部取代之烷基)、-

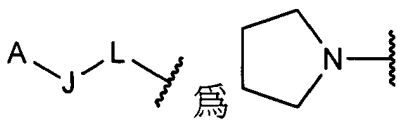
$S(O)(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $S(O)(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $S(O)_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $SO_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $SO_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $SO_2N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $SO_2N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $_2$ 、 $-NHCOO(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-NHCO(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-NHCONH(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-CO_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $_2$ 、 $-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)- $(C_3-C_8$ 內部取代之環烷基)、 $-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)- $O-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)- $(C_3-C_8$ 內部取代之環烷基)、 $-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)- $S-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)- $(C_3-C_8$ 內部取代之環烷基)及 $-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)- $S(O)_2-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)- $(C_3-C_8$ 內部取代之環烷基)組成之群，其中該 R^A 之 C_1-C_6 內部取代之烷基、 C_1-C_6 內部取代之鹵烷基、 C_1-C_6 內部取代之烷基(NH_2)、 C_3-C_8 內部取代之環烷基、鹵基(C_1-C_6 內部取代之烷氧基)、 $-O(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $S(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-NH(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-SO_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-S(O)(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $S(O)(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $S(O)_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $SO_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $SO_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $SO_2N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $_2$ 、 $-NHCOO(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-NHCO(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-NHCONH(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-CO_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基) $_2$ 、 $-(C_0-C_5$ 內部取代之烷

基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)、-(C₀-C₅內部取代之烷基)-O-(C₀-C₅內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)、-(C₀-C₅內部取代之烷基)-S-(C₀-C₅內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)及-(C₀-C₅內部取代之烷基)-S(O)₂-(C₀-C₅內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，兩個R^A可連同其結合之原子一起形成具有3至15個環原子之環。在此實施例之態樣中，各R^A獨立地選自由H、F、Cl、Br、I、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基(NH₂)、苯基、萘基、C₃-C₈環烷基、鹵基(C₁-C₆烷氧基)、-O(C₁-C₆烷基)、SH、S(C₁-C₆烷基)、NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-CONH₂、-SO₂NH₂、NO₂、CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂F、-SO₂(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆烷基)SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NHCOO(C₁-C₆烷基)、-NHCO(C₁-C₆烷基)、-NHCONH(C₁-C₆烷基)、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-O-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-S-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)及-(C₀-C₅烷基)-S(O)₂-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)組成之群，其中兩個R^A可連同其結合之原子一起形成具有3至15個環原子之環。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第十八實施例中所提供。

在本發明之第二十實施例中，L係選自由(CH₂)₀₋₄及N(R^L)組成之群。在該實施例之態樣中，L為NH。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第十九實施例中所提供。

在本發明之第二十一實施例中，各R^L獨立地選自由H、C₁-C₆烷

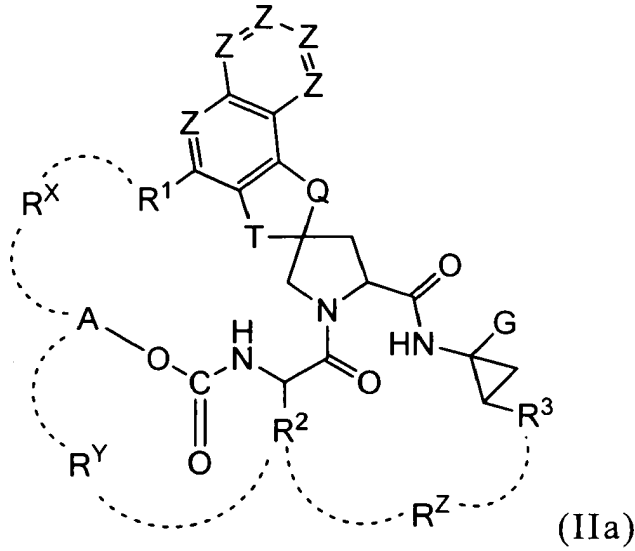
基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基(NH₂)、芳基、C₃-C₈環烷基、鹵基(C₁-C₆烷氧基)、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆內部取代之烷基、C₁-C₆內部取代之鹵烷基、C₁-C₆內部取代之烷氧基、C₁-C₆內部取代之烷基(NH₂)、芳基、C₃-C₈內部取代之環烷基、鹵基(C₁-C₆內部取代之烷氧基)及C₁-C₆內部取代之烷基(芳基)組成之群，其中該R^L之Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、C₁-C₆內部取代之烷基、C₁-C₆內部取代之鹵烷基、C₁-C₆內部取代之烷氧基、C₁-C₆內部取代之烷基(NH₂)、芳基、C₃-C₈內部取代之環烷基、鹵基(C₁-C₆內部取代之烷氧基)及C₁-C₆內部取代之烷基(芳基)含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，各R^L之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群。在該實施例之態樣中，各R^L獨立地選自由H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基(NH₂)、芳基、C₃-C₈環烷基、鹵基(C₁-C₆烷氧基)、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃及C₁-C₆烷基(芳基)組成之群，其中該R^L之Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂及Si(CH₃)₃基團含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，各R^L之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群。在此實施例之特定態樣中，各R^L獨立地選自由H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基(NH₂)、芳基、C₃-C₈環烷基、鹵基(C₁-C₆烷氧基)及C₁-C₆烷基(芳基)組成之群，其中各R^L之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第二十實施例中所提供。

在本發明之第二十二實施例中，。在此實施例之所有態樣中，所有其他基團均如以上通式中或第一至第二十一實施例中所提供。

在另一實施例中，對於式I化合物，變數 E 、A、J、L、G、T、Q、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^A 、 R^J 、 R^L 、 R^G 、 R^{G1} 及m之每一情況均彼此獨立地選擇。

對於第二態樣，其中該化合物為通式II之化合物：

在第一(1)實施例中，式II化合物為式IIa化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

各Z獨立地為N或C- R^4 ；

A係選自由以下各基團組成之群：

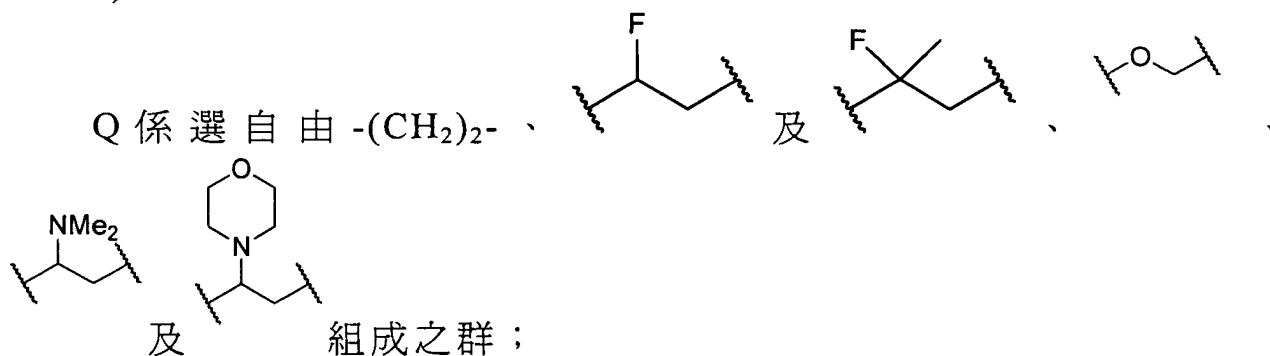
a) C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_8 橋連環烷基或 C_6 - C_8 橋連環烯基，

b) 經取代之 C_1 - C_8 烷基、經取代之 C_2 - C_8 烯基、經取代之 C_2 - C_8 炔基、經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代之 C_6 - C_8 橋連環烷基或經取代之 C_6 - C_8 橋連環烯基，其各經0、1、2、3或4個 R^A 及0或1個 R^B 取代，其限制條件為存在至少一個 R^A 或 R^B 取代基；

c) C_1 - C_8 鹵烷基、 C_3 - C_8 鹵環烷基或經 R^B 取代之 C_1 - C_8 鹵烷基，

d) 芳基，及

e) Het ;



T 係選自由 O、 $-(\text{CH}_2)_{q_2}-$ 、NH、 SO_2 及 S 組成之群，其中 q_2 為 1 或 2；



R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_6 烷基- R^B 、芳基或 Het；

R^2 係選自由 C_1 - C_9 烷基、 C_2 - C_9 烯基、 C_2 - C_9 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、Het 及芳基組成之群；

R^3 係選自由 C_1 - C_9 烷基、 C_2 - C_9 烯基及 C_2 - C_9 炔基組成之群；

各 R^4 獨立地選自由以下各基團組成之群：氫、鹵素、OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷基- R^B 、 C_1 - C_6 鹵烷基- R^B 、 C_1 - C_6 烷氧基- R^B 、 C_1 - C_6 鹵烷氧基- R^B 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 環烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基- C_1 - C_9 烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、O- C_1 - C_6 羥基烷基、O- C_1 - C_6 烷基- R^B 、CN、O-(C_1 - C_5 烷基)-O-(C_1 - C_3 烷基)、O-(C_1 - C_5 烷基)-O-(C_1 - C_3 烷基)- R^B 、-(C_0 - C_3 烷基)-O-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)-S-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)-

S(O) $_2$ -(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、Het、芳基及 ，其中

X^1 為 CH_2 、NH、O 或 S； X^2 為 CH 或 N；且 X^3 為 NH、N- R^5 、 CH_2 、CH- R^5 、O 或 S；

其限制條件為兩個 R^4 基團可接合在一起形成亞甲二氧基；

各 R^A 獨立地選自由以下各基團組成之群：F、Cl、Br、I、OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基(NH_2)、 C_6 - C_8 橋連環烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 鹵環烷基、SH、 $S(C_1$ - C_6 烷基)、 NH_2 、 $NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $C(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $C(O)(C_3$ - C_8 環烷基)、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $SO_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $S(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $SO_2(C_3$ - C_6 環烷基)、 $-(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-(C_1$ - C_6 烷基) $N(C_1$ - C_6 烷基) $SO_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $N(C_1$ - C_6 烷基) $SO_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $SO_2N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-(C_1$ - C_6 烷基) $SO_2N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $NHCOO(C_1$ - C_6 烷基)、 $NHCO(C_1$ - C_6 烷基)、 $NHCONH(C_1$ - C_6 烷基)、 $CO_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $C(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-(C_0$ - C_5 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、 $-(C_0$ - C_5 烷基)-O-(C_0 - C_5 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、 $-(C_0$ - C_5 烷基)-S-(C_0 - C_5 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、 $-(C_0$ - C_5 烷基)- $S(O)_2$ -(C_0 - C_5 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、芳基及Het；其限制條件為兩個存在於相鄰碳原子上之 R^A 基團可連同相鄰碳原子一起形成 C_3 - C_6 環烷基；

各 R^B 獨立地為苯基或具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環， R^B 可經1或2個獨立選擇之 R^C 取代；

各 R^C 獨立地為鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

各芳基獨立地為視情況經1或2獨立選擇之 R^C 取代之苯基；

各Het獨立地為具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的4、5或6員飽和或不飽和單環；其限制條件為該Het視情況經1或2個獨立選擇之 R^C 取代基取代；

R^X 若存在，則為 C_3 - C_8 伸烷基、 C_3 - C_8 伸烯基或 C_3 - C_8 伸炔基，在A5

與 R^1 之間形成，

R^Y 若存在，則為 C_3 - C_8 伸烷基、 C_3 - C_8 伸烯基、 C_3 - C_8 伸炔基，在A與 R^2 之間形成，

R^Z 若存在，則為 C_3 - C_8 伸烷基、 C_3 - C_8 伸烯基或 C_3 - C_8 伸炔基，在 R^2 與 R^3 之間形成，

其限制條件為以下任一者：(a) R^X 存在， R^Y 不存在且 R^Z 不存在；(b) R^Y 存在， R^X 不存在且 R^Z 不存在；(c) R^Z 存在， R^X 不存在且 R^Y 不存在；或(d) R^X 及 R^Z 存在，且 R^Y 不存在。

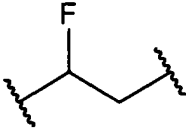
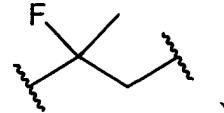
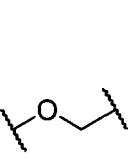
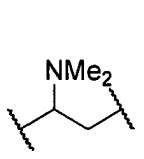
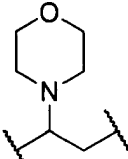
在第二(2)實施例中， R^X 存在， R^Y 不存在且 R^Z 不存在，且其他變數如第一實施例中所提供。

在第三(3)實施例中， R^Y 存在， R^X 不存在且 R^Z 不存在，且其他變數如第一實施例中所提供。

在第四(4)實施例中， R^Z 存在， R^X 不存在且 R^Y 不存在；且其他變數如第一實施例中所提供。

在第五(5)實施例中， R^X 及 R^Z 存在，且 R^Y 不存在且其他變數如第一實施例中所提供。

在第六(6)實施例中，T為O且其他變數如通式II或實施例1至5中之任一者中所提供。

在第七(7)實施例中，Q為 $-(CH_2)_2-$ 、、、、或；且其他變數如通式II或實施例1至6中之任一者中所提供。

在第八(8)實施例中，A係選自由以下各基團組成之群：

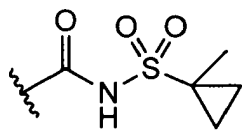
a) C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基或 C_6 - C_8 橋連環烷基，

b) 經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代之 C_3 - C_8 環烷基或經取代之 C_6 - C_8 橋連環烷基，其各含有0或1個 R^A 及0或1個 R^B ，其限制條件為存在至少一個 R^A 或 R^B 取代基；

c) 芳基；及

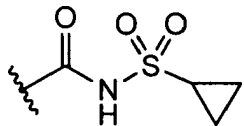
d) Het；且其他變數如通式II或實施例1至7中之任一者中所提供。

在第九(9)實施例中，G為



且其他變數如通式II或實施例1至8中之任一者中所提供。

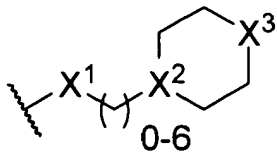
在第十(10)實施例中，G為



且其他變數如通式II或實施例1至8中之任一者中所提供。

在第十一(11)實施例中， R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CF_2 、 CH_3 、環丙基、芳基或Het；且其他變數如通式II或實施例1至10中之任一者中所提供。

在第十二(12)實施例中，各 R^4 獨立地選自由氫、F、Cl、OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 CF_3 、 CH_2-CF_3 、 CF_2-CH_3 、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷基- R^B 、 C_3 - C_8 環烷基、Het、芳基及



組成之群，其中 X^1 為 CH_2 、NH、O或S； X^2 為CH或N；且 X^3 為NH、 $N-R^5$ 、 CH_2 、 $CH-R^5$ 、O或S；且其他變數如通式II或實施例1至11中之任一者中所提供。

在第十三(13)實施例中，各芳基獨立地為視情況經1或2個獨立選

擇之 R^C 取代之苯基；且其他變數如通式II或實施例1至12中之任一者中所提供。

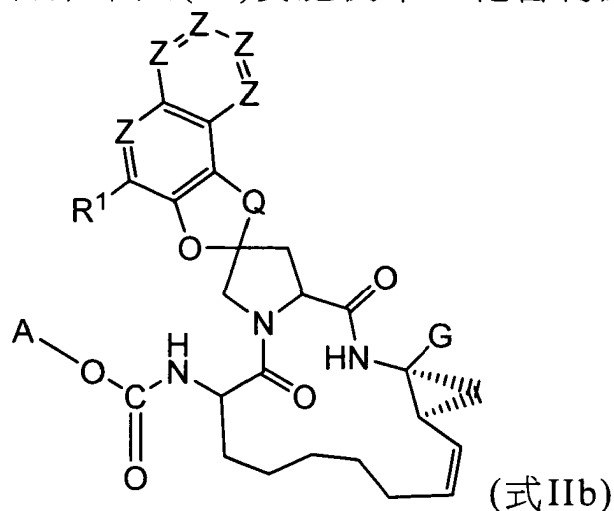
在第十四(14)實施例中，各Het獨立地為具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的4、5或6員飽和或不飽和單環；其限制條件為該Het視情況經1或2個獨立選擇之 R^C 取代；且其他變數如通式II或實施例1至13中之任一者中所提供。

在第十五(15)實施例中，各 R^A 獨立地選自由F、Cl、OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_8 鹵環烷基及 C_1 - C_6 鹵烷氧基組成之群；且其他變數如實施例1至14中之任一者中所提供。

在第十六(16)實施例中，各 R^B 獨立地為苯基或具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環， R^B 可經1或2個獨立選擇之 R^C 取代；且其他變數如通式II或實施例1至15中之任一者中所提供。

在第十七(17)實施例中，各 R^C 獨立地為鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基且其他變數如通式II或實施例1至16中之任一者中所提供。

在第十八(18)實施例中，化合物為式IIa化合物為式IIb化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中各Z獨立地為N或 $C-R^4$ ；

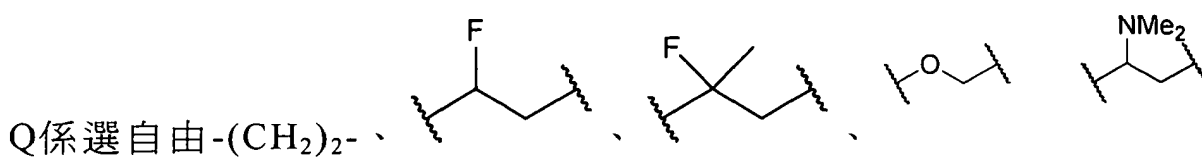
A係選自由以下各基團組成之群：

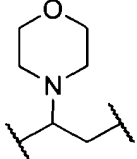
a) C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₆-C₈橋連環烷基，

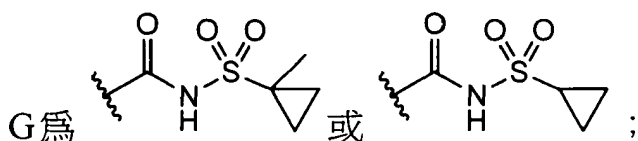
b) 經取代之C₁-C₆烷基、經取代之C₃-C₈環烷基或經取代之C₆-C₈橋連環烷基，其各含有0或1個R^A及0或1個R^B，其限制條件為存在至少一個R^A或R^B取代基；

c) 芳基；及

d) Het；

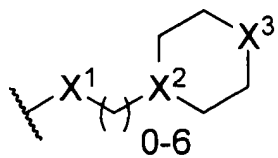


及

組成之群；



R¹ 為 氫、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₄鹵烷基、CF₃、CH₂CF₃、CF₂、CH₃、環丙基、芳基或Het；

各R⁴獨立地選自由以下各基團組成之群：氫、F、Cl、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₂鹵烷基、CF₃、CH₂-CF₃、CF₂-CH₃、CF₃、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₄鹵烷氧基、C₁-C₆烷基-R^B、C₃-C₈環烷基、Het、芳基及

，其中X¹為CH₂、NH、O或S；X²為CH或N；且X³為NH、N-R⁵、CH₂、CH-R⁵、O或S；

各芳基獨立地為視情況經1或2個獨立選擇之R^C取代之苯基，

各Het獨立地為具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的4、5或6員飽和或不飽和單環；其限制條件為該Het視情

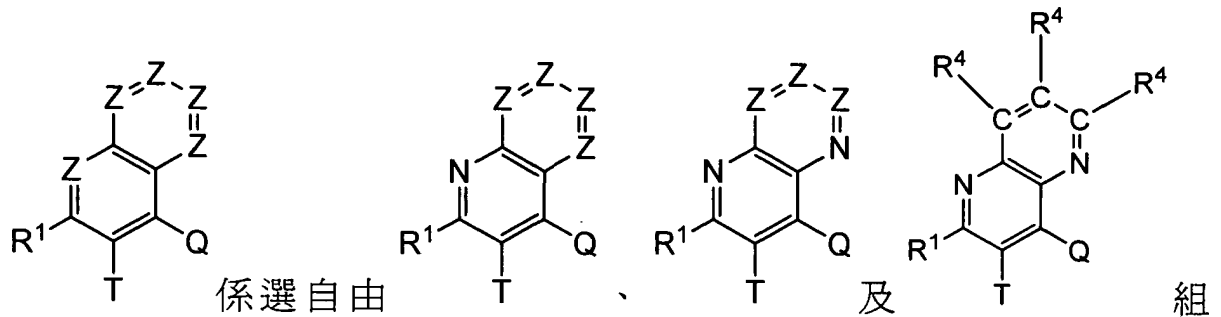
況經1或2個獨立選擇之 R^C 取代，

各 R^A 獨立地選自由以下各基團組成之群：F、Cl、OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_8 鹵環烷基及 C_1 - C_6 鹵烷氧基；

各 R^B 獨立地為苯基或具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環， R^B 可經1或2個獨立選擇之 R^C 取代；

各 R^C 獨立地為鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基。

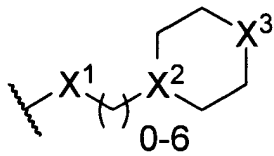
在第十九(19)實施例中，



成之群，

其中各Z獨立地為N或 $C-R^4$ ，

各 R^4 獨立地選自由以下各基團組成之群：氫、F、Cl、OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 CF_3 、 CH_2-CF_3 、 CF_2-CH_3 、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷基- R^B 、 C_3 - C_8 環烷基、Het、芳基及



，其中 X^1 為 CH_2 、NH、O或S； X^2 為CH或N；且 X^3 為NH、 $N-R^5$ 、 CH_2 、 $CH-R^5$ 、O或S；

各芳基獨立地為視情況經1或2個獨立選擇之 R^C 取代之苯基；

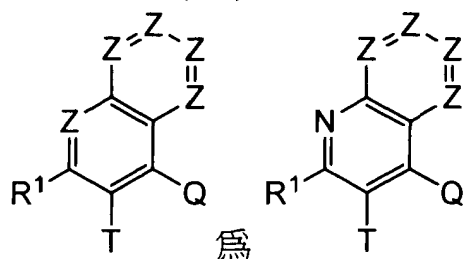
各Het獨立地為具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的4、5或6員飽和或不飽和單環；其限制條件為該Het視情況經1或2個獨立選擇之 R^C 取代；

各 R^A 獨立地選自由F、Cl、OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_8 鹵環烷基及 C_1 - C_6 鹵烷氧基組成之群；

各 R^B 獨立地為苯基或具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環，其中 R^B 可經1或2獨立選擇之 R^C 取代；且

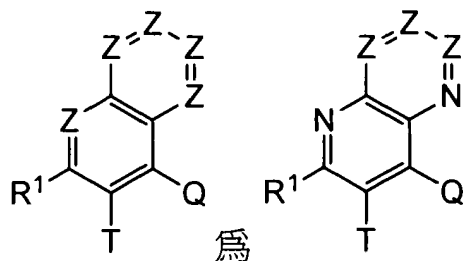
各 R^C 獨立地為鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；且其他變數如實施例1至18中之任一者中所提供。

在第二十(20)實施例中，



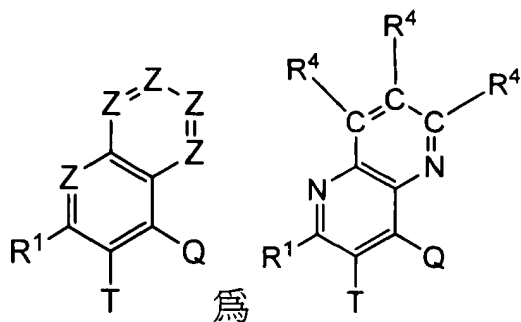
且其他變數如實施例1至19中之任一者中所提供。

在第二十一(21)實施例中，



且其他變數如實施例1至19中之任一者中所提供。

在第二十二(22)實施例中，



且其他變數如實施例1至19中之任一者中所提供。

提及前一實施例之一特定實施例進一步併有在該前一實施例中

所提及之所有可應用實施例。可應用實施例為與該特定實施例中指定之基團一致的彼等實施例。

在另一實施例中，對於式II化合物，變數 \textcircled{E} 、A、J、L、G、T、Q、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^A 、 R^J 、 R^L 、 R^G 、 R^{G1} 及m之每一情況均彼此獨立地選擇。

在本發明之另一實施例中，本發明之化合物係選自下文展示為I-1至I-527之實例1至527中所描繪之例示性物質及其醫藥學上可接受之鹽。在此實施例之特定態樣中，化合物係選自由I-5、I-6、I-12、I-13、I-16、I-33、I-50、I-63、I-66、I-94、I-124、I-161、I-189、I-359及I-509及其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

本發明之其他實施例包括以下：

(a) 包含有效量之式I或II之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

(b) (a)之醫藥組合物，其進一步包含選自由HCV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群的第二治療劑。

(c) (b)之醫藥組合物，其中該HCV抗病毒劑為選自由HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS4A抑制劑、HCV NS4B抑制劑、HCV NS5A抑制劑及HCV NS5B抑制劑組成之群的抗病毒劑。

(d) 醫藥組合，其為(i)式I或II之化合物及(ii)選自由HCV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群的第二治療劑；其中該式I或II之化合物及該第二治療劑各以使該組合有效抑制HCV NS3蛋白酶或治療HCV感染及/或降低HCV感染之可能性或症狀嚴重程度的量使用。

(e) (d)之組合，其中該HCV抗病毒劑為選自由HCV蛋白酶抑制劑及HCV NS5B聚合酶抑制劑組成之群的抗病毒劑。

(f) 一種抑制有需要之個體中之HCV NS3蛋白酶的方法，其包

含向該個體投與有效量之式I或II之化合物。

(g) 一種治療有需要之個體的HCV感染及/或降低HCV感染可能性或症狀嚴重程度的方法，其包含向該個體投與有效量之式I或II之化合物。

(h) (g)之方法，其中該式I或II之化合物與有效量之至少一種選自由HCV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群的第二治療劑組合投與。

(i) (h)之方法，其中該HCV抗病毒劑為選自由HCV蛋白酶抑制劑及HCV NS5B聚合酶抑制劑組成之群的抗病毒劑。

(j) 一種抑制有需要之個體中之HCV NS3蛋白酶的方法，其包含向該個體投與(a)、(b)或(c)之醫藥組合物或(d)或(e)之組合。

(k) 一種治療有需要之個體的HCV感染及/或降低HCV感染之可能性或症狀嚴重程度的方法，其包含向該個體投與(a)、(b)或(c)之醫藥組合物或(d)或(e)之組合。

本發明亦包括本發明之化合物，其(i)用於達成以下目的，(ii)作用於達成以下目的之藥物，或(iii)用於製備用於達成以下目的之藥物：(a)抑制HCV NS3蛋白酶；或(b)治療HCV感染及/或HCV感染之可能性或症狀嚴重程度。在此等用途中，本發明之化合物可視情況與一或多種選自HCV抗病毒劑、抗感染劑及免疫調節劑之第二治療劑組合使用。

本發明之其他實施例包括以上(a)-(k)中所述之醫藥組合物、組合及方法以及前段中所述之用途，其中用於其中之本發明化合物為上述化合物之實施例、態樣、類別、子類或特徵之一的化合物。在所有此等實施例中，化合物可視情況以醫藥學上可接受之鹽的形式使用，視情況而定。

在以上提供之化合物之實施例中，應瞭解各實施例可與一或多

個其他實施例組合，達至此類組合提供穩定化合物且與實施例之描述相符的程度。進一步瞭解，如以上(a)至(k)提供之組合物及方法的實施例理解為包括化合物之所有實施例，包括如由實施例之組合產生之該等實施例。

化合物可以包括具有一或多種以下屬性之形式的不同形式存在：鹽、水合物、溶劑合物、晶體結構及非晶結構。

本發明之特定實施例包括實例之化合物或根據其中之方法製備之化合物及其醫藥學上可接受之鹽以及其個別對映異構體及非對映異構體。

當任何變數(例如芳基、雜環、R等)在任何構成部分中出現一次以上時，其每次出現時之定義與所有其他出現時之定義無關。此外，只有當取代基或變數之組合產生穩定的化合物時，該等組合係可允許的。

除非另外指示或其出現之上下文中清楚表明，否則下文提供之以下定義適用。

如本文所用，術語「烷基」係指具有指定範圍內之碳原子數的任何直鏈或分支鏈烷基。術語「C₁₋₆」包括含有6、5、4、3、2或1個碳原子之烷基。因此，舉例而言，「C₁₋₆烷基」(或「C₁-C₆烷基」)係指所有己基烷基及戊基烷基異構體以及正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基、正丙基及異丙基、乙基及甲基。又例如，「C₁₋₄烷基」係指正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基、正丙基及異丙基、乙基及甲基。烷基可如指示來取代。

如本文所用，術語「烯基」係指具有指定範圍內之碳原子數且包括至少一個雙鍵的任何直鏈或分支鏈烷基。烯基可如指示來取代。

如本文所用，術語「炔基」係指具有指定範圍內之碳原子數且包括至少一個參鍵的任何直鏈或分支鏈烷基。炔基可如指示來取代。

如本文所用，術語「內部取代之烷基」係指含有至少一個碳原子且其中0、1、2或3個其他碳原子經獨立地選自由B、O、S及N組成之群之雜原子置換的任何烷基。術語「內部取代之烯基」及「內部取代之炔基」分別係指含有至少兩個碳原子且其中0、1、2或3個其他碳原子經獨立地選自由B、O、S及N組成之群之雜原子置換的烯基及炔基。舉例而言，「C₁₋₆內部取代之烷基」（或「C₁-C₆內部取代之烷基」）包括諸如 $-(\text{CH}_2)_4\text{BHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{BHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{BH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{BH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 之基團，以及具有其他內部取代之基團、分支鏈基團及含有較少碳原子之基團。內部取代之烷基、內部取代之烯基及內部取代之炔基可如指示來取代。

術語「伸烷基」係指具有指定範圍內之碳原子數的任何直鏈或分支鏈伸烷基(或者「烷二基」)。因此，舉例而言，「-C₁₋₆伸烷基」係指C₁至C₆直鏈或分支鏈伸烷基中之任一者。伸烷基之實例包括 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。伸烷基可如指示來取代。

術語「伸烯基」係指含有雙鍵且具有指定範圍內之碳原子數的任何直鏈或分支鏈伸烯基。術語「伸炔基」係指含有參鍵且具有指定範圍內之碳原子數的任何直鏈或分支鏈伸炔基。因此，舉例而言，「C₂₋₆伸烯基」係指C₂至C₆直鏈或分支鏈伸烯基中之任一者，且「C₂₋₆伸炔基」係指C₂至C₆直鏈或分支鏈伸炔基中之任一者。伸烯基及伸炔基可如指示來取代。

術語「環烷基」係指含有一個具有指定碳原子數之環的飽和

烴。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

術語「內部取代之環烷基」係指含有一個具有指定環原子數的環且其中0、1、2或3個碳環原子經獨立地選自由B、O、S及N組成之群之雜原子置換的飽和烴。

如本文所用，術語「烷氧基」在單獨或組合時包括烷基(烷氧基)或環烷基(環烷基烷氧基)連接於連接原子之氧基。術語「烷氧基」亦包括烷基醚基，其中術語「烷基」在以上定義，且「醚」意謂中間具有氧原子之兩個烷基。適合烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、甲氧基甲烷(亦稱為『二甲醚』)及甲氧基乙烷(亦稱為『乙基甲基醚』)。

如本文所用，「芳基」意欲意謂各環中具有至多7個成員之任何穩定單環或雙環碳環，其中至少一個環為芳族。該等芳基要素之實例包括苯基、萘基、四氫萘基、茚滿基或聯苯。

術語「橋連環烷基」係指含有指示數目之環烴及接合環烷基環之兩個非相鄰碳原子之C₃-C₅伸烯基鍵聯基團的環烷基。

術語「鹵基」或鹵素係指F、Cl、Br或I。較佳鹵素為F。

術語「鹵烷基」係指其中烷基氫原子中之一或多者經鹵素原子置換的烷基。在一個實施例中，鹵烷基具有1至6個碳原子。在另一實施例中，鹵烷基經1至3個F原子取代。鹵烷基之非限制性實例包括-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl及-CCl₃。術語「C₁-C₆鹵烷基」係指具有1至6個碳原子及至少鹵素原子之鹵烷基。

術語「鹵烷氧基」係指其中一或多個氫經鹵素置換之烷氧基。

術語「鹵環烷基」係指其中一或多個氫經鹵素置換之環烷基。

術語「羥基烷基」係指其中烷基氫原子中之一或多者經-OH基團置換的烷基。羥基烷基之非限制性實例包括-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH及-CH₂CH(OH)CH₃。

如本文所用，術語雜環 (heterocycle)、雜環基或雜環 (heterocyclic) 表示穩定4至7元單環或穩定8至11員雙環雜環，其為飽和或不飽和，且其由碳原子及一至四個選自由N、O及S組成之群之雜原子組成，且包括其中任何以上定義之雜環與苯環稠合之任何雙環基團。雜環可連接在任何雜原子或碳原子，產生穩定結構。術語雜環 (heterocycle) 或雜環 (heterocyclic) 包括雜芳基部分。在某些實施例中，雜環基為雜芳基。該等雜環要素之實例包括(但不限於)氮呋基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并呋咕基、苯并哌喃基、苯并硫哌喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、吡啶基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并硫哌喃基、二氫苯并硫哌喃基砜、1,3-二氧戊環基、呋喃基、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、異吡啶基、異噻啶基、異噻啶基、嗎啉基、哌啶基、噁二唑基、2-側氧基氮呋基、噁唑基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、噻吩基、噻吩基、噻吩基、吡咯啉基、吡咯基、噻啶基、噻啶基、噻啶基、四氫呋喃基、四氫異噻啶基、四氫噻啶基、噻嗎啶基、噻嗎啶基亞砜、噻唑基、噻唑基、噻吩并呋喃基、噻吩并噻吩基、三唑基及噻吩基。

術語「Het」係指(a)具有1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的4、5或6員飽和或不飽和單環；(b)具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的8、9或10員飽和或不飽和雙環；或(c)具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的11至15員飽和或不飽和三環。在一個實施例中，Het為雜芳基，在另一個實施例中，Het為雜烷基。Het可如指示來取代。

如本文所用，術語「雜芳基」係指包含5至14個環原子之芳族單環或多環系統，其中1至4個環原子獨立地為O、N或S且其餘環原子為碳原子。在一個實施例中，雜芳基具有5至10個環原子。在另一實施例中，雜芳基為單環且具有5或6個環原子。在另一個實施例中，雜芳基為雙環。雜芳基可視情況經一或多個可相同或不同且如下文定義之「環系統取代基」取代。在一實施例中，雜芳基之任何可用氮原子可視情況氧化成相應N-氧化物。術語「雜芳基」亦涵蓋如上定義之與苯環稠合之雜芳基。雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括N上經取代之吡啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、酞嗪基、羥基吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、苯并咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基及其類似基團，以及其所有異構形式。術語「雜芳基」亦指部分飽和雜芳基部分，諸如四氫異喹啉基、四氫喹啉基及其類似基團。在一個實施例中，雜芳基為5員雜芳基。在另一實施例中，雜芳基為6員雜芳基。在另一個實施例中，雜芳基包含與苯環稠合之5至6員雜芳基。除非另外指示，否則雜芳基未經取代。

術語「雜環烷基」係指包含3至約11個環原子之非芳族飽和單環或多環系統，其中1至4個環原子獨立地為O、S、N或Si且其餘環原子為碳原子。雜環烷基可經由環碳、環矽原子或環氮原子接合。在一個實施例中，雜環烷基為單環且具有3至約7個環原子。在另一個實施例中，雜環烷基為單環，具有約4至約7個環原子。在另一個實施例中，雜環烷基為雙環，且具有約7至約11個環原子。在另一實施例

中，雜環烷基為單環且具有5或6個環原子。在一個實施例中，雜環烷基為單環。在另一個實施例中，雜環烷基為雙環。雜環烷基之氮原子或硫原子可視情況氧化成相應N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。單環雜環烷基環之非限制性實例包括氧雜環丁烷基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、噻唑啉基、1,4-二噁烷基、四氫呋喃基、四氫噁吩基、 δ -內醯胺、 δ -內酯、矽雜環戊烷、矽雜吡咯啉。雜環烷基之實例包括氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、四氫呋喃基、咪唑啉基、吡咯啉-2-酮、哌啶-2-酮及硫嗎啉基。

在環方面提及「飽和」包括完全及部分飽和。因此，飽和環包括芳環及具有一或多個雙鍵之環。

經取代之部分為其中一或多個氫獨立地經另一化學取代基置換者。作為一非限制性實例，經取代之苯基包括2-氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟-苯基、2,4-氟-3-丙基苯基。作為另一非限制性實例，經取代之正辛基包括2,4-二甲基-5-乙基-辛基及3-環戊基辛基。此定義內包括經氧取代形成羰基(-CO-)之亞甲基(-CH₂-)。

除非另外說明，否則如本文中所用，當部分描述為「視情況經取代」時，其意謂該基團視情況具有一或多個經所指示取代基置換之氫原子。在一般實施例中，提供一至四個、一至三個、一或兩個非氫取代基。適合取代基包括(但不限於)鹵基、羥基、側氧基(例如經側氧基取代之環形-CH-為-C(O)-)、硝基、鹵烴基、烴基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、胺基、醯胺基、烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基、胺基烷基、醯基、羧基、羥基烷基、烷磺醯基、芳磺醯基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、芳烷基磺醯胺基、烷基羰基、醯氧基、氰基及脲基。本身未進一步取代(除非另外明確說明)之其他取代基為：

- (a) 鹵基、氰基、側氧基、羧基、甲醯基、硝基、胺基、甲脞

基、胍基及

(b) C_1 - C_6 烷基或烯基或芳基烷基亞胺基、胺甲醯基、疊氮基、甲醯胺基、巯基、羥基、羥基烷基、烷基芳基、芳基烷基、 C_1 - C_8 烷基、 SO_2CF_3 、 CF_3 、 SO_2Me 、 C_1 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基羰基、芳氧基羰基、 C_2 - C_8 醯基、 C_2 - C_8 醯基胺基、 C_1 - C_8 烷硫基、芳基烷硫基、芳硫基、 C_1 - C_8 烷基亞磺醯基、芳基烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、 C_1 - C_8 烷基磺醯基、芳基烷基磺醯基、芳基磺醯基、 C_0 - C_6 N-烷基胺甲醯基、 C_2 - C_{15} N,N-二烷基胺甲醯基、 C_3 - C_7 環烷基、芳醯基、芳氧基、芳基烷基醚、芳基、與環烷基或雜環或另一芳基環稠合之芳基、 C_3 - C_7 雜環或與環烷基、雜環基或芳基稠合或螺稠合(spiro-fused)之任何此等環，其中前述每一者進一步視情況經以上(a)中所列之一或多個部分取代。

本文描述之化合物可含有一或多個雙鍵，且可因此產生順式/反式異構體以及其他構型異構體。除非另外特別說明，否則本發明包括所有該等可能異構體以及該等異構體之混合物。

本發明之化合物可含有一或多個不對稱中心且可因此以外消旋體及外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構混合物及個別非對映異構體的形式存在。視分子上之各種取代基之性質而定，可存在其他不對稱中心。每一此類不對稱中心將獨立地產生兩種光學異構體，且意欲將混合物中且呈純或部分純之化合物形式之所有可能的光學異構體及非對映異構體包括於本發明之範圍內。本說明書中所述之化合物之未指定特定立體化學的任何化學式、結構或名稱意欲涵蓋任何及所有如上所述之現有異構體及其以任何比例形成之混合物。當指定立體化學時，本發明意欲涵蓋呈純形式或作為與其他異構體以任何比例形成之混合物之一部分的特定異構體。

可如此項技術中所知藉由適當修改本文揭示之方法來實現此等

非對映異構體的獨立合成或其層析分離。可藉由結晶產物或必要時以含有具有已知絕對組態之不對稱中心之試劑衍生之結晶中間物的x射線結晶學測定其絕對立體化學。必要時，化合物之外消旋混合物可經分離以便分離個別對映異構體。可藉由此項技術中熟知之方法進行分離，諸如使化合物之外消旋混合物與對映異構純之化合物偶合形成非對映異構混合物，接著藉由標準方法(諸如分步結晶或層析)分離個別非對映異構體。偶合反應通常使用對映異構純的酸或鹼形成鹽。接著可藉由分裂所添加之對掌性殘基來使非對映異構衍生物轉化為純對映異構體。化合物之外消旋混合物亦可直接藉由層析法，利用對掌性固定相分離，該等方法為此項技術中所熟知。或者，化合物之任何對映異構體可藉由立體選擇性合成，使用光學純起始物質或組態已知之試劑，藉由此項技術中熟知之方法來獲得。

如本說明書及所附申請專利範圍中所使用，除非內容另作明確規定，否則單數形式「一」及「該」包括多個指示物。因此，舉例而言，提及「引子」包括兩種或兩種以上此類引子。提及「胺基酸」包括一個以上此類胺基酸，依此類推。

術語「經取代」意謂指定原子上之一或多個氫經選自指示基團之基團置換，其限制條件為在現有情況下不超過指定原子之正常原子價，且該取代產成穩定化合物。只有當取代基及/或變數之組合產生穩定化合物時，該等組合係可允許的。「穩定化合物」或「穩定結構」意謂足夠穩固之化合物，其可自反應混合物中分離至有用之純度，並調配成有效治療劑。

術語「視情況經取代」意謂經特定基團、基或部分之可選取代。

關於化合物之術語「經純化」、「純化形式」或「經分離及純化之形式」係指自合成方法(例如自反應混合物中)或天然來源或其組合

中分離之後該化合物之物理狀態。因此，關於化合物之術語「經純化」、「純化形式」或「經分離及純化之形式」係指自本文所述或熟習此項技術者熟知之一或多種純化方法(例如層析、再結晶及其類似方法)獲得之後該化合物之物理狀態，其具有足夠純度從而可以本文所述或熟習此項技術者熟知之標準分析技術加以表徵。

本發明之化合物可以醫藥學上可接受之鹽的形式來投與。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指自醫藥學上可接受之無毒鹼或酸，包括無機或有機鹼及無機或有機酸製備之鹽。本發明之化合物可為單鹽、二鹽或三鹽，視該化合物之游離鹼形式中存在之酸官能基之數目而定。游離鹼及衍生自無機鹼之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似物。

呈固體形式之鹽可以一種以上晶體結構存在，且亦可呈水合物形式。衍生自醫藥學上可接受之有機無毒鹼的鹽包括以下各物之鹽：第一胺、第二胺及第三胺；包括天然產生的經取代之胺的經取代之胺；環狀胺；及鹼性離子交換樹脂，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基-嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海卓胺、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡萄糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、多元胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及其類似物。

當本發明之化合物為鹼性時，其對應之鹽宜自醫藥學上可接受之無毒酸，包括無機酸及有機酸來製備。該等酸包括乙酸、三氟乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、

磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及其類似物。應瞭解如本文所用之對本發明之化合物的提及意欲亦包括醫藥學上可接受之鹽。

在通式I或II之化合物中，原子可展示其天然同位素豐度，或一或多個原子可對具有相同原子序數，但原子質量或質量數不同於在自然界中主要發現之原子質量或質量數的特定同位素人工增濃。本發明意欲包括通式I或II之化合物之所有適合同位素變體。舉例而言，氫(H)之不同的同位素形式包括氕(^1H)、氘(^2H 或D)及氚(^3H)。氕為在自然界中發現之主要氫同位素。增濃氕可提供某些治療優勢，諸如延長活體內半衰期或減少劑量需求，或可提供適用作表徵生物樣品之標準物之化合物。通式I或II內同位素增濃之化合物可在不進行過度實驗下，藉由熟習此項技術者熟知之習知技術或藉由類似於本文中流程及實例中所描述方法之方法，使用適當同位素增濃之試劑及/或中間物來製備。可併入本發明化合物中之同位素實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

如本文所用，術語「組合物」意欲涵蓋包含指定成分之產物，且可提供預定量或比例，以及由指定量之指定成分的組合直接或間接產生的任何產物。關於醫藥組合物之該術語意欲涵蓋包含一或多種活性成分及包含惰性成分之視情況選用之載劑的產物，以及由該等成分之任何兩者或兩者以上組合、複合或聚集，或由將該等成分之一或多者解離，或由該等成分之一或多者進行其他類型之反應或相互作用直接或間接產生之任何產物。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地締合，且隨後必要時將產物成型為所需調配物來製備醫藥組合物。活性目標化合物以足以對疾病之病程或病狀產生所要作用之量包括於醫藥組合物中。

因此，本發明之醫藥組合物涵蓋由本發明之化合物與醫藥學上

可接受之載劑組合所製造之任何組合物。「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

本發明之醫藥組合物包含作為活性成分之本發明化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)、醫藥學上可接受之載劑及視情況選用之一或多種其他治療劑或佐劑。下文論述例示性其他治療劑。本發明之組合物包括適於經口、經直腸、局部及非經腸(包括皮下、肌肉內及靜脈內)投藥之組合物，儘管在任何既定情況下最合適之途徑將視特定主體及所投活性成分所針對之病狀的性質及嚴重程度而定。醫藥組合物宜以單位劑型呈現，且其可以藥劑學技術中熟知之任何方法製備。

術語「醫藥組合物」亦意欲涵蓋由一或多種醫藥活性劑構成之散裝組合物與個別劑量單元。一種以上活性劑可藉由例如本發明之化合物及選自本文所述之其他藥劑清單之其他藥劑連同任何醫藥學上非活性賦形劑來提供。散裝組合物及各個別劑量單元可含有固定量之一或多種醫藥活性劑。散裝組合物為尚未形成個別劑量單元之物質。一說明性劑量單元為口服劑量單元，諸如錠劑、丸劑及其類似物。同樣，亦希望本文所述之藉由投與本發明之醫藥組合物來治療患者之方法涵蓋投與前述散裝組合物及個別劑量單元。

亦應瞭解，某些本發明之化合物可以用於治療之游離形式或(合適時)作為其醫藥學上可接受之衍生物存在。根據本發明，醫藥學上可接受之衍生物包括(但不限於)醫藥學上可接受之鹽、酯、該等酯之鹽或任何其他加合物或衍生物，其在對需要之患者投藥後可直接或間接提供如本文另外所述之化合物或其代謝物或殘餘物。

一般而言，可藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地締合，且隨後必要時將產物成型為所需調配物來製備醫藥組合物。活性化合物(其為通式I或II之化合物)以足以對疾病之

病程或病狀產生所要作用之量包括於醫藥組合物中。因此，本發明之醫藥組合物涵蓋藉由摻合本發明化合物與醫藥學上可接受之載劑製得之任何組合物。

視例如經口或非經腸(包括靜脈內)投與所希望之製劑的形式而定，載劑可呈廣泛多種形式。因此，可將本發明之醫藥組合物作為各自含有預定量之活性成分的適用於經口投藥之離散單元呈現，諸如膠囊、扁囊劑或錠劑。另外，組合物可呈粉末、顆粒、溶液、於水性液體中之懸浮液、非水性液體、水包油型乳液或油包水型液體乳液形式呈現。除上述常用劑型以外，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可利用控制釋放構件及/或傳遞裝置投與。

欲供經口使用之醫藥組合物可根據此項技術中已知用於製造醫藥組合物之方法製備，且該等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑組成之群的試劑以提供醫藥學上精緻且可口之製劑。錠劑可含有活性成分與適於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未包覆包衣，或其可藉由已知技術包覆包衣以延遲胃腸道中之崩解及吸收且藉此提供較長時期之持續作用。

含有本發明組合物之錠劑可視情況在一或多種配合成分或佐劑下藉由擠壓或模製來製備。可藉由在適合機器中擠壓自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活性劑或分散劑混合的活性成分來製備擠壓錠劑。可藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑增濕之粉末狀化合物之混合物來製得模製錠劑。各錠劑較佳含有約0.1 mg至約500 mg活性成分且各扁囊劑或膠囊較佳含有約0.1 mg至約500 mg活性成分。

用於經口使用之組合物亦可以硬明膠膠囊形式呈現，其中活性成分與例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土之惰性固體稀釋劑混合，或該等組合物可以軟明膠膠囊形式提供，其中活性成分與水或例如花生油、液體石蠟或橄欖油之油性介質混合。

其他醫藥組合物包括水性懸浮液，其含有活性物質與適於製造水性懸浮液之賦形劑混合。另外，油性懸浮液可藉由使活性成分懸浮於例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油之植物油，或諸如液體石蠟之礦物油中來調配。油性懸浮液亦可含有各種賦形劑。本發明之醫藥組合物亦可呈水包油型乳液形式，其亦可含有諸如甜味劑及調味劑之賦形劑。

醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式，或呈無菌粉末形式以供臨時製備該等無菌可注射溶液或分散液。在所有情況下，最終可注射形式必須為無菌且就易注射性而言必須為有效流動的。醫藥組合物在製造及儲存條件下必須穩定；因此較佳應防止微生物(諸如細菌及真菌)之污染作用。

本發明之醫藥組合物可呈適於局部使用之形式，諸如氣霧劑、乳膏、軟膏、洗劑、粉劑或其類似物。另外，組合物可呈適於在經皮裝置中使用之形式。該等調配物可經由習知加工方法製備。舉例而言，乳膏或軟膏可藉由將親水性物質與水，連同約5重量%至約10重量%之化合物一起混合來製備，以產生具有所需稠度之乳膏或軟膏。

亦應瞭解，本發明之化合物及醫藥學上可接受之組合物可用於組合療法中，亦即化合物及醫藥學上可接受之組合物可在一或多種其他所要治療劑或醫學程序的同時、之前或之後投與。用於組合方案之療法(治療劑或程序)的特定組合應考慮所需治療劑及/或程序之相容性及欲達成之所需治療效果。亦應瞭解，所用療法可對相同病症達成所需效果(例如本發明之化合物可與用於治療相同病症之其他藥劑同時

投與)，或其可達成不同效果(例如控制任何不良影響)。如本文所用，通常投與以治療或預防特定疾病或病狀之其他治療劑稱為「適合所治療之疾病或病狀」。舉例而言，例示性其他治療劑包括(但不限於)：干擾素、聚乙二醇化干擾素、 α -干擾素、聚乙二醇化 α -干擾素、利巴韋林(ribavirin)、HCV NS5A抑制劑、HCV NS5B抑制劑及HCV NS4B抑制劑。其他適當治療劑或方法一般描述於The Merck Manual, 第17版, Mark H. Beers及Robert Berkow編, Merck Research Laboratories, 1999中。

存在於本發明組合物中之其他治療劑的量將僅為在包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中將一般投與的量。目前所揭示之組合物中其他治療劑之量較佳將在通常存在於包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量的約50%至100%範圍內。

因此，本發明另外提供任一種上述方法，其進一步包含向該患者投與有效治療該疾病或病症之量的至少一種其他治療劑，其中該(等)其他治療劑選自由已知可用於治療該疾病或病症之治療劑組成之組。

在此組合療法方法之一個實施例中，該(等)其他治療劑係選自由干擾素、聚乙二醇化干擾素、 α -干擾素、聚乙二醇化 α -干擾素、利巴韋林、HCV NS5A抑制劑、HCV NS5B抑制劑及HCV NS4B抑制劑組成之群。

術語「投與(administration of)」或「投與(administering)」化合物應理解為意謂向需要治療之個體提供呈可以治療有用形式及治療有用量引入個體體內之形式的本發明化合物。不同投藥途徑之實例包括以下一或多者：口服劑型，諸如錠劑、膠囊、糖漿、懸浮液及其類似物；可注射劑型，諸如IV、IM或IP及其類似物；經皮劑型，包括乳膏、凝膠、散劑或貼片；經頰劑型；吸入粉末、噴霧器、懸浮液及其5

類似物；及直腸栓劑。

術語「有效量」或「治療有效量」意謂本發明化合物足以抑制HCV複製之量。較佳地，量足以引起組織、系統、動物或人類之為研究人員、獸醫、醫師或其他臨床醫師所尋求的生物或醫學反應。

如本文所用，術語「治療(treatment)」或「治療(treating)」意謂任意投與本發明之化合物且包括(1)抑制經受或顯示疾病之病理或症狀之動物的疾病(亦即，阻止病理及/或症狀之進一步發展)，或(2)改善經受或顯示疾病之病理或症狀之動物的疾病(亦即，逆轉病理及/或症狀)。

含有本發明化合物之組合物宜以單位劑型提供，且可藉由製藥技術中之任何熟知方法製備。採用術語「單位劑型」意謂其中所有活性及非活性成分組合於適合系統中，從而患者或投與藥物至患者之人員可打開全部劑量含於其中之單獨容器或包裝而無需將來自兩個或兩個以上容器或包裝之任何組分混合在一起的單一劑量。單位劑型之典型實例為用於經口投藥之錠劑或膠囊、用於注射之單一劑量小瓶或用於直腸投藥之栓劑。單位劑型之此清單不欲以任何方式限制且僅代表單位劑型之典型實例。

含有本發明化合物之組合物宜以套組形式呈現，由此可作為活性或非活性成分、載劑、稀釋劑及其類似物之兩種或兩種以上組分與關於由患者或投與藥物至患者之人員製備實際劑型之說明書一起提供。該等套組可具有所有必要物質及其中含有之成分，或其可含有關於使用或製造須由患者或投與藥物至患者之人員獨立獲得之物質或組分的說明書。

當治療或改善本發明化合物指示用於之病症或疾病時，通常當本發明化合物以每公斤動物體重約0.1 mg至約100 mg之日劑量投與，較佳以單次日劑量給予或以每日2至6次分次劑量給予，或以持續釋放

形式給予時，獲得令人滿意之結果。總日劑量為每公斤體重約1.0 mg至約2000 mg，較佳約0.1 mg至約20 mg。在70 kg成人之情況下，總日劑量一般將為約7 mg至約1,400 mg。可調整此給藥方案以提供最佳治療反應。該等化合物可以每天1至4次，較佳每天一或兩次之方案投與。

可與載劑物質組合產生單一劑型之活性成分之量將視所治療主體及特定投藥模式而變化。舉例而言，意欲經口投與人類之調配物宜含有約0.005 mg至約2.5 g活性劑與適當且適宜量之載劑物質混配。單位劑型通常應含有介於約0.005 mg與約1000 mg之間的活性成分，通常含有0.005 mg、0.01 mg、0.05 mg、0.25 mg、1 mg、5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、800 mg或1000 mg，以每日一次、兩次或三次投與。

然而，應瞭解，用於任何特定患者之特定劑量及給藥頻率均可改變，且將視多種因素而定，包括所用特定化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、一般健康情況、性別、飲食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病狀之嚴重程度及經受治療之主體。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可經口、經直腸、非經腸、經腦池內、經陰道內、經腹膜內、局部(如由粉末、軟膏或滴劑)、經頰、作為經口或經鼻噴霧或其類似物向人及其他動物投與，此視待治療之感染的嚴重程度而定。在某些實施例中，本發明之化合物可以每天每公斤個體體重約0.01 mg至約50 mg且較佳每天每公斤個體體重約1 mg至約25 mg之劑量，一天經口或非經腸投與一或多次，以獲得所要治療作用。

已發現本發明之化合物及本發明之醫藥組合物抑制HCV NS3病毒蛋白酶。因此，本發明之一態樣為藉由投與有效量之本發明化合物

治療活體外HCV感染及哺乳動物的活體內HCV感染。術語「哺乳動物」包括人類以及其他動物，諸如狗、貓、馬、豬及牛。因此，應瞭解解除人類以外之哺乳動物之治療係指在非人類哺乳動物中與上述病狀相互關聯之臨床病狀之治療。

在另一個態樣中，本發明提供一種治療需要該治療之患者之疾病或病症的方法，該疾病或病症包括上列之彼等病症及病狀，其中該方法包含向該患者投與有效治療該疾病或病症之量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，或該前藥之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明進一步針對一種製造用於治療人類及動物之疾病或病症之藥物的方法，該疾病或病症包括上列彼等病症及病狀，該方法包含將本發明之化合物與一或多種其他治療劑、載劑或稀釋劑組合。

本發明之化合物(諸如以下揭示之化合物)可藉由適合方法轉變為醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，下文所述之實例之化合物可藉由用化學計量之量的氫氧化鉀或氫氧化鈉於乙腈中之1M溶液，接著真空濃縮而轉變為鉀或鈉鹽。或者，載有諸如胺之鹼性基團之實例化合物可藉由用化學計量之量的無機或有機酸處理轉變為酸式鹽。

雖然已參考本發明之某些特定實施例描述及說明本發明，但熟習此項技術者應瞭解，可在不偏離本發明之精神及範疇下對程序及方案做出各種改變、變化、修改、取代、刪除或添加。

本文在流程及實例中說明製備本發明化合物之若干種方法。提供以下實例以使得可更全面地瞭解本發明。

縮寫

¹ H NMR	質子核磁共振光譜學
atm	大氣壓
AcOH	乙酸
AlCl ₃	氯化鋁
aq	水溶液

BINAP	2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘
BnBr	苯甲基溴
BBr ₃	三溴化硼
BOC	第三丁氧羰基, Boc
BOC ₂ O	二-第三丁氧羰基
Boc-4-側氧基-PRO-OMe	Boc-4-側氧基-L-脯氨酸甲酯
Brosyl	4-溴苯磺醯基
Bu	丁基, C ₄ H ₉
Bu ₄ NI	碘化四正丁基銨
BzOH	苯甲酸
Ca(OH) ₂	氫氧化鈣
CHCl ₃	氯仿
CDCl ₃	氘化氯仿
CaCO ₃	碳酸鈣
CDI	羰基二咪唑
CO ₂	二氧化碳
Cs ₂ CO ₃	碳酸銫
Cu-I	碘化銅(I)
d	天
δ	δ (化學位移)
DBU	二氮雜雙環十一烷
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷(Dichloromethane), 二氯甲烷(methylene chloride)
DEOXOFLUOR	三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫, 氧基-DAST
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIBAL-H	氫化二異丁基鋁
DIPA	二異丙基胺
DIPEA、DIE	二異丙基乙胺(亨尼格鹼(Hunig's base))
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMP	戴斯馬丁高碘烷
EDC	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺
Et	乙基, C ₂ H ₅
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	公克
gt	基因型
h	小時
H ₂	氫氣或氛圍
HATU	(六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錄)
HCl	鹽酸
HBr	氫溴酸
HPLC	高效液相層析
Hz	赫茲
MHz	兆赫

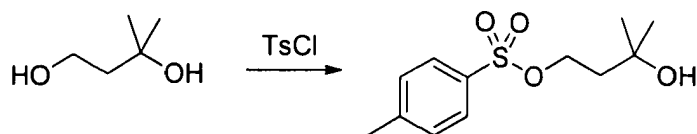
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
KOH	氫氧化鉀
KOtBu	第三丁醇鉀
L	公升
LC-MS	液相層析-質譜分析
LDA	二異丙基胺基鋰
LiCl	氯化鋰
LiOH·H ₂ O	氫氧化鋰單水合物
M	莫耳濃度
MCPBA、mCPBA	間氯過氧苯甲酸
Me	甲基, CH ₃
MeCN、CH ₃ CN	乙腈
MeMgBr	溴化甲基鎂
MeOH	甲醇, CH ₃ OH
MeSNa	甲烷硫醇鈉, 硫代甲醇鈉, CH ₃ SNa
MFSDA	2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯
mg	毫克
MgSO ₄	硫酸鎂
MHz	兆赫
min	分鐘
μl	微升
mL、ml	毫升
mmole	毫莫耳
MsCl	甲烷磺醯氯, 甲磺醯氯
N	當量濃度
N ₂	氮氣
NaBH ₄	硼氫化鈉
Na ₂ S ₂ O ₃	硫代硫酸鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
Na ₂ SO ₃	亞硫酸鈉
NaHSO ₃	亞硫酸氫鈉
NaBH ₄	硼氫化鈉
NaCO ₃	碳酸鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaKC ₄ H ₄ O ₆	酒石酸鉀鈉
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
NCS	N-氯代丁二醯亞胺
NH ₄ Cl	氯化銨
NiCl ₂ ·6H ₂ O	氯化鎳(II)六水合物
Pd(OAc) ₂	乙酸鈰
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	氯化肆三苯基磷鈰(0)
Pd(PPh ₃) ₄ 、Tetrakis	肆三苯基磷鈰(0)
Pd/C	鈰/碳
Ph	苯基
PMB	對甲氧基苯甲基
PMB-Cl	對甲氧基苯甲基氯

Pd ₂ (dba) ₃	參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
POBr ₃	溴氧化磷
PPh ₃	三苺磷
PPA	聚磷酸
RB	圓底
RT、rt	室溫，約25°C
SCF層析	超臨界流體層析，SCF
SeO ₂	二氧化硒
TBAF	氟化四丁基銨
TBDMS	第三丁基二甲基矽烷基
TBS-OTf	三氟甲磺酸第三丁基二甲基矽烷基酯
TBTU	四氟硼酸 <i>O</i> -(苺并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲錄
TEA、Et ₃ N	三乙胺，N(C ₂ H ₅) ₃
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
TsCl	甲苺磺醯氯(Toluene sulfonyl chloride)、甲苺磺醯氯(tosyl chloride)
詹氏催化劑(Zhan Catalyst)	二氯化1,3-雙(2,4,6-三甲基苺基)-4,5-二氫咪唑-2-亞基[2-異丙氧基]-5- <i>N,N</i> -二甲基胺基磺醯基)苺基]亞甲基鈦(II)
sat.	飽和
SeO ₂	二氧化硒
SiO ₂	二氧化矽
TMSCF ₃	(三氟甲基)三甲基矽烷
TBAF	氟化四丁基銨
×	係指方法重複次數(例如「洗滌3×

中間物

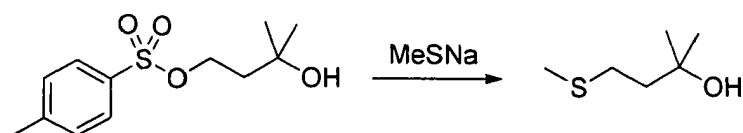
中間物1：碳酸2-甲基-4-(甲苺磺醯基)丁-2-基酯4-硝基苺酯

步驟1



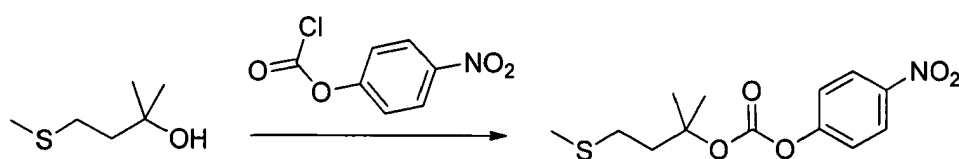
在0°C下經10分鐘向3-甲基-1,3-丁二醇(3.72 ml, 35 mmol)於吡啶(30 ml)中之溶液中緩慢添加含TsCl (6.67 g, 35.0 mmol)之吡啶(10 ml)，且使混合物升溫至室溫，隔夜。將混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份用半飽和鹽水(half brine)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀之產物(6.01 g, 67%產率)。

步驟2



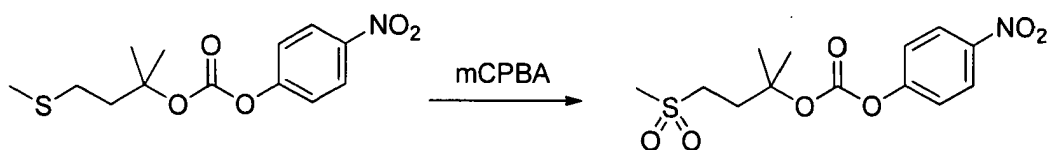
在室溫下向步驟1之產物(1.03 g, 4.00 mmol)於EtOH (10 ml)中之溶液中添加MeSNa (561 mg, 8.00 mmol), 且混合物升溫至50°C並攪拌72小時。在室溫下將混合物用水淬滅且用DCM萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到產物(510 mg, 95%產率)。

步驟3



在0°C下向步驟2之產物(510 mg, 3.80 mmol)及吡啶(0.32 ml, 3.99 mmol)於DCE (12 ml)中之溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯(766 mg, 3.80 mmol), 且混合物升溫至40°C並攪拌隔夜。在室溫下將最終混合物用DCM稀釋, 用1N HCl水溶液、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/DCM 85:15至30:70溶離)來純化, 得到產物(902 mg, 79%產率)。

步驟4

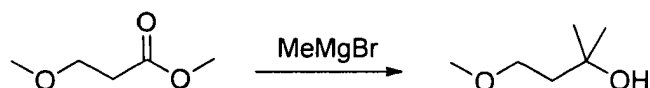


在0°C下向步驟3之產物(300 mg, 1.00 mmol)於DCM (20 ml)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(618 mg, 2.51 mmol), 且將混合物在0°C下攪拌1小時, 接著在室溫下攪拌15分鐘。將混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅且先後用DCM及EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至20:80溶離)來純化, 得到呈白色固體狀之碳酸2-甲基-4-(甲基磺醯基)丁-2-基酯4-硝基苯酯(305 mg, 92%產率)。¹H-NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.32-2.38 (m, 2H), 1.63 (s, 6H)。

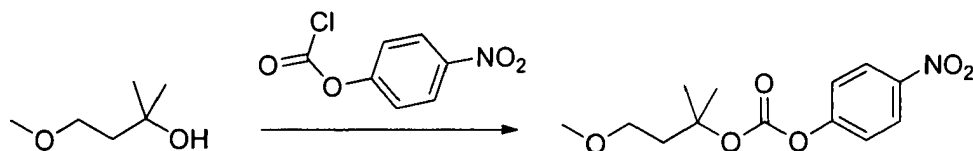
中間物2：碳酸4-甲氧基-2-甲基丁-2-基酯4-硝基苯酯

步驟1



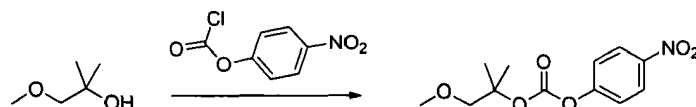
在0°C下向3N MeMgBr於Et₂O (41.7 ml, 125 mmol)及碘化鋰(1.34 g, 10.00 mmol)中之溶液中添加含3-甲氧基丙酸甲酯(5.85 ml, 50 mmol)之Et₂O (40 ml)，且使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。將混合物緩慢傾倒至冰中，接著用飽和NH₄Cl水溶液稀釋且用Et₂O萃取。合併之有機溶離份用飽和NaHCO₃水溶液、水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在0.12 atm及35°C下真空濃縮，得到呈無色油狀之產物(1.46 g, 25%產率)。

步驟2



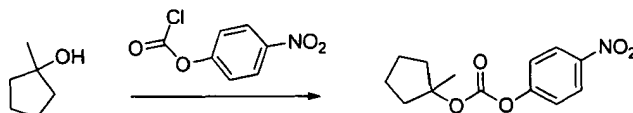
在0°C下向步驟1之產物(1.46 g, 12.3 mmol)及吡啶(1.05 ml, 13.0 mmol)於DCM (40 ml)中之溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯(2.49 g, 12.3 mmol)，且使混合物升溫至室溫並攪拌72小時。將最終混合物在室溫下用DCM稀釋，用1N HCl水溶液、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至70:30，接著己烷/DCM 80:20至DCM溶離)來純化，得到碳酸4-甲氧基-2-甲基丁-2-基酯4-硝基苯酯(982 mg, 28%產率)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H)。

中間物3：碳酸1-甲氧基-2-甲基丙-2-基酯4-硝基苯酯



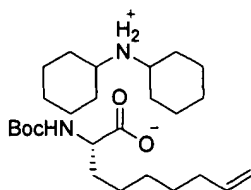
根據與上文關於中間物2步驟2所述之條件類似的條件，將1-甲氧基-2-甲基-2-丙醇(3.50 ml, 30 mmol)用氯甲酸4-硝基苯酯處理，在藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至70:30溶離)進行純化後得到呈無色油狀之碳酸1-甲氧基-2-甲基丙-2-基酯4-硝基苯酯(7.02 g, 87%產率)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)。

● 中間物4：碳酸甲氧基-2-甲基丁-2-基酯4-硝基苯酯



根據與中間物2步驟2中所述之條件類似的條件，將1-甲基環戊醇(0.60 ml, 6.00 mmol)用氯甲酸4-硝基苯酯處理，在藉由矽膠管柱層析(用己烷/DCM 85:15至DCM溶離)進行純化後，得到呈無色油狀之碳酸甲氧基-2-甲基丁-2-基酯4-硝基苯酯(1.03 g, 65%產率)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 1.65-1.85 (m, 6H), 1.67 (s, 3H)。

● 中間物5：(2S)-2-[(第三丁氧羰基)胺基]壬-8-烯酸N-環己基環己胺鎩鹽

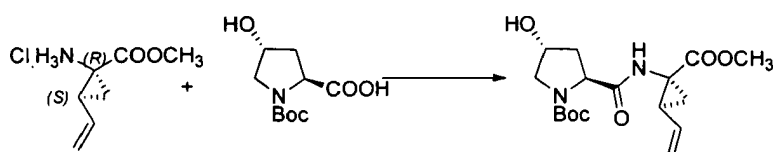


中間物5係自SYNTH TECH獲得，且中間物5可藉由已知之公開程序，諸如Anne-Marie FAUCHER等人，「*Synthesis of BILN 2061, an HCV NS3 Protease Inhibitor with Proven Antiviral Effect in Humans,*」6(17) ORG. LETT. 2901-2904 (2004)中所揭示之程序合成。二環己基

胺鹽可藉由用HCl水溶液處理及用EtOAc (3×)萃取混合物容易地轉變成游離酸。隨後，將有機層用HCl水溶液及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。

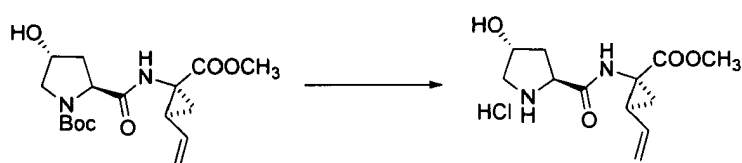
中間物6：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧羰基)胺基)-2-羥基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并(cyclopropa)[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-14a-甲酸甲酯

步驟1



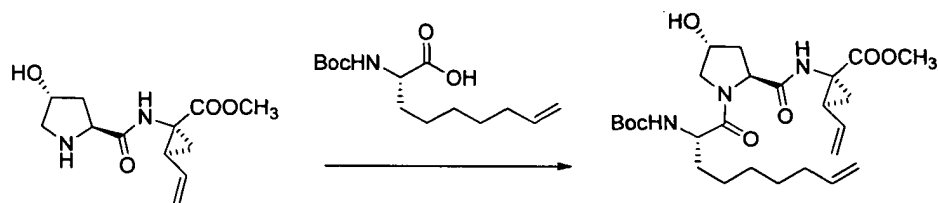
將EDC (8.08 g, 42.2 mmol)及吡啶(5.25 ml, 64.9 mmol)添加至攪拌之胺基酯鹽酸鹽(6.05 g, 34.1 mmol)與羧酸(7.5 g, 32.4 mmol)於MeCN (75 ml)中之室溫混合物中，且將所得混合物在室溫下攪拌24小時。反應結束後，在減壓下濃縮混合物。將殘餘物用EtOAc (100 ml)稀釋且用半飽和鹽水(100 ml)淬滅，且接著用EtOAc (3×75 ml)萃取。將合併之有機溶離份乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。獲得呈黃色泡沫狀之產物醯胺(10.5 g, 91%)且直接用於步驟2。

步驟2



將4 N HCl之二噁烷溶液(254 ml, 1016 mmol)添加至攪拌之步驟1之醯胺(12.0 g, 33.9 mmol)於DCM (24.0 ml)中之室溫混合物中，且混合物在室溫下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到褐色固體(10.5 g, 約95 wt%純度, 99%)。產物(95 wt%-藉由¹H NMR, 含有痕量吡啶)未經進一步純化直接用於下一步。

步驟3

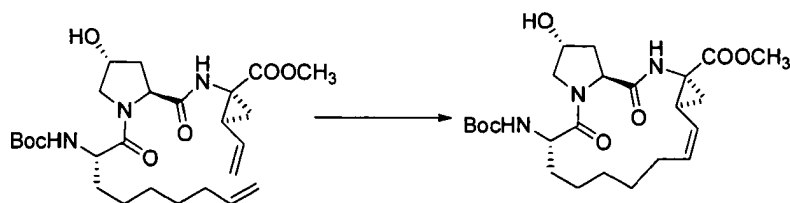


向 1L RB 燒瓶饋入 DCM (163 ml)、步驟 2 之產物 (7.10 g, 22.7 mmol) 及亨尼格鹼 (3.77 ml, 21.6 mmol) 且接著在室溫下攪拌 30 分鐘。此溶液稱為「溶液 A」。

在 N₂ 吹掃下分別向 500 mL 燒瓶饋入 DCM (213 ml)、(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)壬-8-烯酸 (6.16 g, 22.7 mmol)、TBTU (8.00 g, 24.9 mmol) 及亨尼格鹼 (3.97 ml, 22.7 mmol) 且接著在室溫下攪拌 30 分鐘。此溶液稱為「溶液 B」。

經 15 分鐘將溶液 B 經由套管添加至溶液 A 中。所得溶液在室溫下在 N₂ 吹掃下攪拌 24 小時。將反應物用 0.5 N HCl (350 ml) 淬滅，接著用 DCM (100 ml) 萃取。將合併之有機層先後用飽和 NaHCO₃ (250 ml)、水 (2×250 ml) 及鹽水 (100 ml) 洗滌。有機層經 MgSO₄ 乾燥，接著濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析 (ISCO 220 公克)，用 80-100% EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈無色泡沫狀之產物雙烯烴 (9.90 g, 86%)。

步驟 4

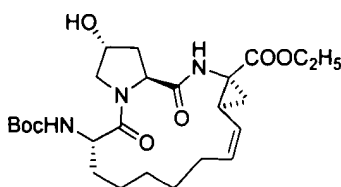


將格拉布-霍維達第一代催化劑 (Grubbs-Hoveyda 1st generation catalyst) (0.592 g, 0.985 mmol) 一次性添加至三頸 5 L 燒瓶 (裝備有冷凝器及熱電偶) 中攪拌之 DCM (2000 ml) 與步驟 3 之雙烯烴產物 (10.0 g, 19.7 mmol) 之室溫混合物中，該燒瓶已藉由用鼓泡 30 分鐘來脫氣。將燒瓶真空淨化且用 N₂ 回填。接著混合物在 40°C 下加熱 40 小時 (藉由 TLC 監測) 直至結束。濃縮粗反應混合物。褐色殘餘物藉由矽膠

管柱層析(ISCO 220 g)，用50-100% EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈褐色泡沫狀之(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧羰基)胺基)-2-羥基-5,16-二側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-14a-甲酸甲酯(7.05 g，74%)。

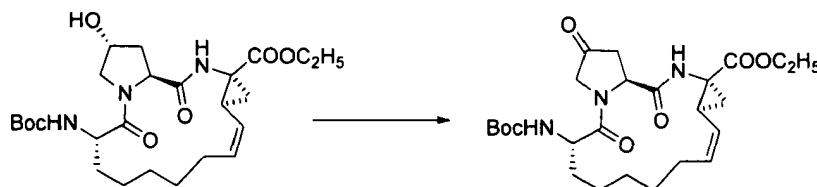
中間物7：(6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-6-[(第三丁氧羰基)胺基]-2,5,16-三側氧基-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-十四氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-14a(5H)-甲酸乙酯

步驟1



產物醇使用關於中間物6合成所述之類似程序合成，但使用乙酯代替甲酯。

步驟2

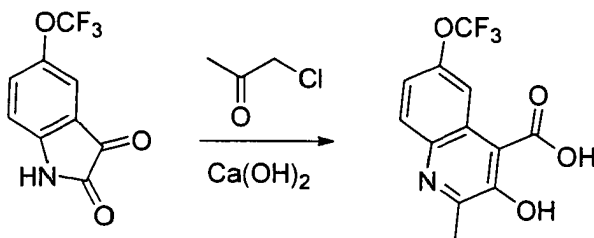


使步驟1之醇產物之溶液(6.00 g，12.16 mmol)溶解於DCM (60 ml)中且用戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin reagent) (5.42 g，12.4 mmol)處理。所得溶液在室溫下老化1小時，直至HPLC顯示起始物質完全轉變成產物。將反應混合物用半飽和NaHCO₃ (120 mL)淬滅並攪拌30分鐘。反應混合物轉移至分液漏斗中，且水層用50 mL DCM萃取一次，且接著合併之有機層用10% Na₂S₂O₃ (100 mL) (2×)及鹽水洗滌。合併之有機層濃縮，且粗混合物藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)來純化，得到中間物7巨環酮。

實例

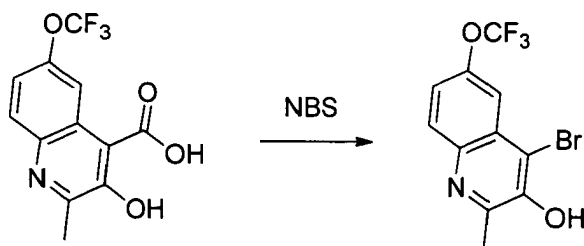
實例1：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-1)

步驟1



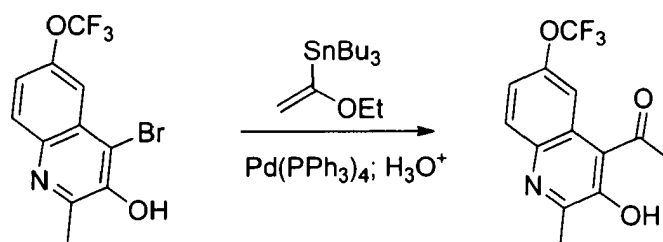
將Ca(OH)₂ (38.5 g, 519 mmol)及5-(三氟甲氧基)靛紅(40 g, 173 mmol)於水(150 ml)中之溶液在80°C下加熱1小時。移除加熱浴，接著緩慢添加氯丙酮(34.5 ml, 433 mmol)。接著將反應物在80°C下再加熱5小時，接著冷卻至室溫且用1N HCl水溶液淬滅，直至pH=2。固體經燒結盤過濾，用水洗滌且在50°C下在高真空下乾燥隔夜，得到呈微黃色固體狀之產物中間物(47.0 g, 95%產率)。

步驟2



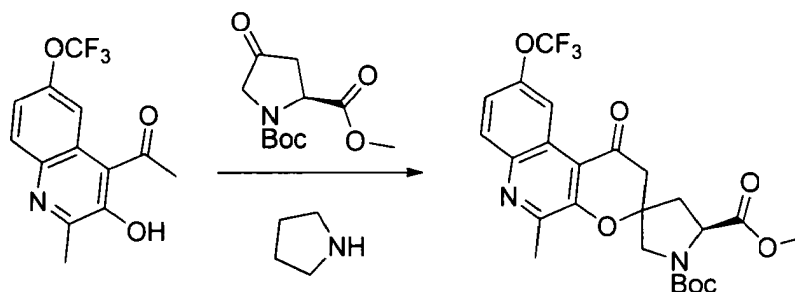
在室溫下向來自步驟1之產物(40 g, 139 mmol)於THF (1000 ml)中之溶液中添加NBS (29.7 g, 167 mmol)，且將混合物攪拌4小時。將混合物用飽和鹽水淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用DCM/EtOAc 99:1至60:40溶離)來純化，得到呈紅色固體狀之產物中間物(25.0 g, 56%產率)。

步驟3



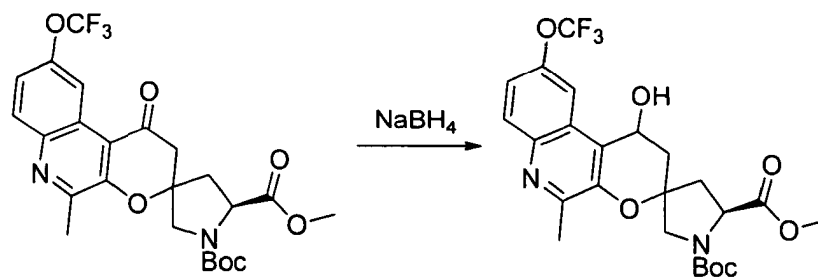
向來自步驟2之產物(20.0 g, 62.1 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (7.18 g, 6.21 mmol)於二噁烷(240 ml)中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(52.4 ml, 155 mmol)且混合物升溫至110°C並攪拌3小時。反應物冷卻至室溫，用1N HCl水溶液(240 ml)稀釋並攪拌90分鐘。接著將混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用飽和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至60:40溶離)來純化，得到呈黃色固體狀之產物中間物(3.40 g, 19%)。

步驟4



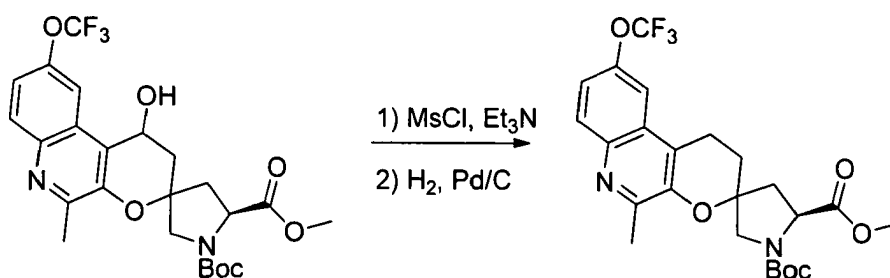
先後向來自步驟3之產物(2.0 g, 7.01 mmol)於MeOH (30 ml)中之溶液中添加N-Boc-4-側氧基-L-脯胺酸甲酯(3.41 g, 14.02 mmol)、吡咯啉(0.58 ml, 7.01 mmol)及分子篩(4 A粉末, 2.0 g)，且混合物在微波中在105°C下加熱30分鐘。冷卻混合物經燒結盤過濾，用MeOH洗滌，且接著濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至EtOAc溶離)來純化，得到呈非對映異構體混合物形式之產物中間物(2.73 g, 76%產率)。

步驟5



在0°C下向來自步驟4之產物(2.20 g, 4.31 mmol)於THF (20 ml)及MeOH (20 ml)中之溶液中添加NaBH₄ (196 mg, 5.17 mmol), 且攪拌混合物30分鐘。在0°C下將混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到呈非對映異構體混合物形式之產物中間物(2.20 g, 100%產率)。

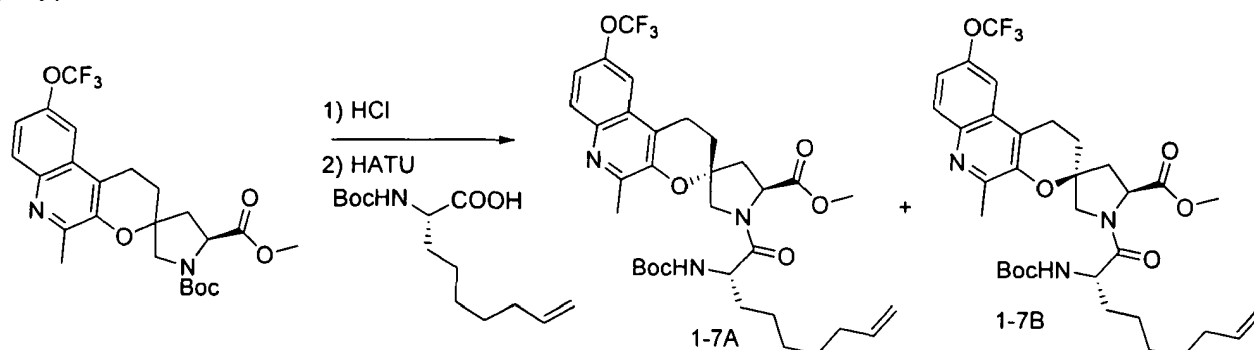
步驟6



在0°C下先後向來自步驟5之產物(2.20 g, 4.29 mmol)於DCM (40 ml)中之溶液中添加TEA (2.094 ml, 15.03 mmol)及MsCl (0.67 ml, 8.59 mmol), 且使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。接著在0°C下添加更多TEA (0.60 ml, 4.29 mmol)及MsCl (0.16 ml, 2.14 mmol), 且使反應物升溫至室溫並攪拌2小時。將混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅且用DCM萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至EtOAc溶離)來純化, 得到呈黃色油狀之粗氬代中間物(2.20 g, 97%產率)。在室溫下向此粗氬代中間物(2.20 g, 4.15 mmol)於EtOAc (90 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (0.440 g, 0.415 mmol)且使混合物在1 atm及室溫下氬化3小時。混合物經矽藻土(CELITE)過濾, 用EtOAc及MeOH洗滌。殘餘物藉由

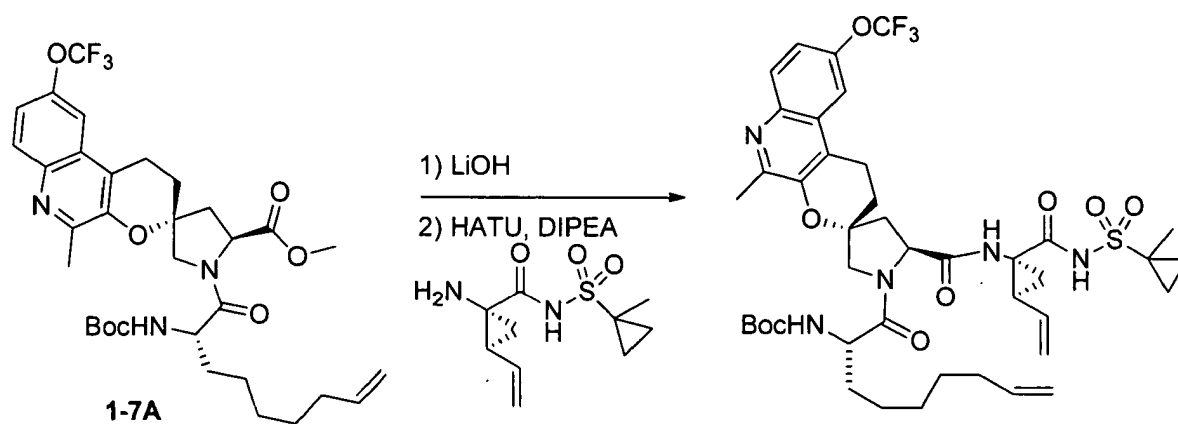
矽膠管柱層析(用DCM/MeOH 99:1至80:20溶離)來純化，得到呈非對映異構體混合物形式之產物中間物(1.89 g，92%產率)。

步驟7



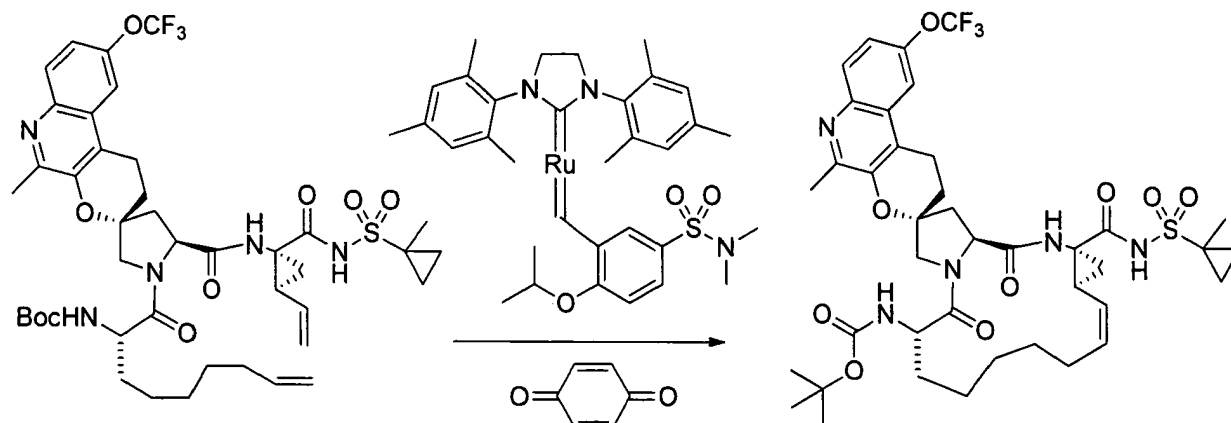
將來自步驟6之產物(1.10 g，2.22 mmol)用4N HCl之二噁烷溶液(22.2 ml，89 mmol)稀釋，且將混合物在室溫下攪拌2小時，接著真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之脫除保護基之胺(1.00 g，100%產率)。在室溫下向呈鹽酸鹽形式之此脫除保護基之胺(1.00 g，2.22 mmol)、(S)-2-(第三丁氧羰基胺基)壬-8-烯酸(1.71 g，3.78 mmol)及HATU (1.44 g，3.78 mmol)於DMF (20 ml)中之溶液中添加DIPEA (1.72 ml，10.1 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應物進一步用DMF (5 ml)、DCM (20 ml)稀釋，用DIPEA (0.40 ml，2.3 mmol)處理且在室溫下攪拌隔夜。最終混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至EtOAc溶離)來純化，以溶離次序先後得到非對映異構體1-7A (660 mg，40%產率)及非對映異構體1-7B (520 mg，32%產率)。

步驟8



在室溫下向來自步驟7之非對映異構體1-7A (660 mg, 1.02 mmol) 於THF (12 ml)、MeOH (12.00 ml)及水(8 ml)中之溶液中添加LiOH·H₂O (73.0 mg, 3.05 mmol), 且混合物升溫至50°C並攪拌2小時。將MeOH及THF真空濃縮, 接著用0.5M HCl水溶液稀釋混合物, 直至pH=2且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到粗酸中間物(640 mg, 99%產率)。在室溫下先後向此粗酸中間物(640 mg, 1.01 mmol)及(1*R*,2*S*)-1-氨基-*N*-(1-甲基環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺(369 mg, 1.51 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液中添加HATU (574 mg, 1.51 mmol)及DIPEA (0.514 ml, 3.02 mmol), 且在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至EtOAc溶離)來純化, 得到產物中間物(770 mg, 79%產率)。

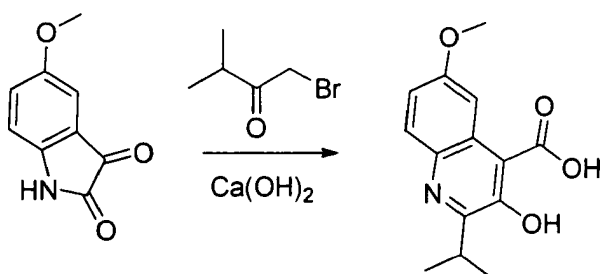
步驟9



使來自步驟8之產物(300 mg, 0.348 mmol)、二氯化1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氫咪唑-2-亞基[2-(異丙氧基)-5-(*N,N*-二甲基胺基磺醯基)苯基]亞甲基鈦(II) (63.8 mg, 0.087 mmol)及1,4-苯醌(11.29 mg, 0.104 mmol)於DCE (150 ml)中之溶液脫氣，放在N₂下，接著升溫至70°C並攪拌4小時。在室溫下將混合物用正丁基乙烯基醚(1 ml)淬滅且濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至EtOAc溶離)來純化，得到I-1 (205 mg, 71%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.10 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.71 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.69 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.00-3.17 (m, 2H), 2.48-2.62 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.23-2.44 (m, 4H), 1.72-1.93 (m, 5H), 1.23-1.57 (m, 8H), 1.46 (m, 3H), 1.29 (s, 9H), 0.80 (br s, 2H); LC-MS (M⁺) C₄₀H₅₀F₃N₅O₉S之計算值 833.9 實驗值833.6。

實例2：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-異丙基-9'-甲氧基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-2)

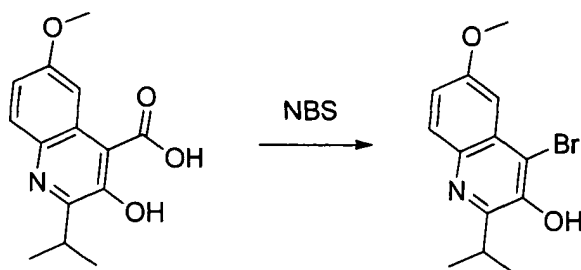
步驟1



5-甲氧基靛紅(18 g, 102 mmol)及Ca(OH)₂ (22.6 g, 305 mmol)於水(300 ml)中之混合物升溫至80°C並攪拌1小時。接著在60°C下緩慢添加1-溴-3-甲基丁-2-酮(33.5 g, 203 mmol)，且反應物升溫至80°C並攪

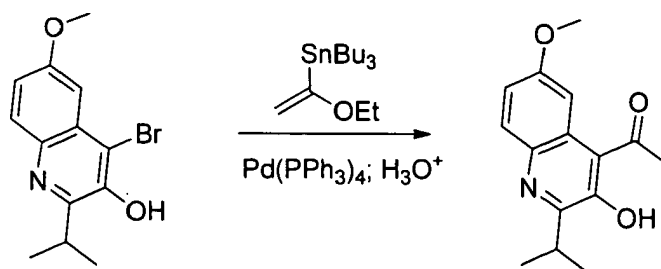
拌2小時。混合物冷卻至室溫，接著用1M HCl水溶液稀釋，直至pH=2，過濾，用水沖洗，接著在高真空下在95°C下乾燥隔夜，得到呈黃色固體狀之產物(20.41 g，77%產率)。

步驟2



在室溫下向來自步驟1之產物(20.4 g，78 mmol)於THF (250 ml)中之懸浮液中逐份添加NBS (15.29 g，86 mmol)，且混合物攪拌45分鐘。在室溫下將混合物用5% Na₂S₂O₃水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。使殘餘物溶解於DCM (100 ml)中且過濾，得到第一批。濾液真空濃縮，接著藉由矽膠管柱層析(用己烷/DCM 80:20至DCM/EtOAc 95:5溶離)來純化，得到第二批。合併兩批，得到中間產物(20.6 g，89%產率)。

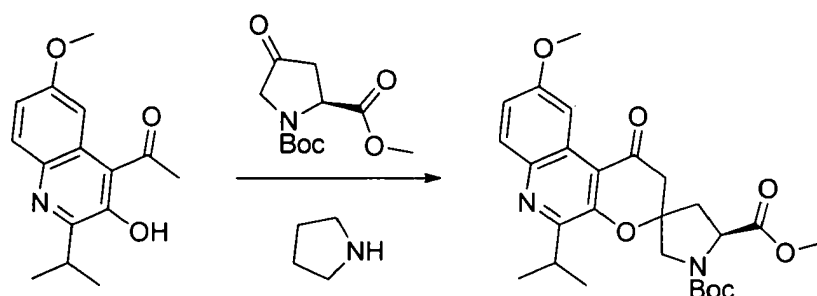
步驟3



在室溫下向來自步驟2之產物(20.6 g，69.5 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (4.01 g，3.47 mmol)於二噁烷(300 ml)中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(46.9 ml，139 mmol)，且混合物升溫至回流並攪拌隔夜。在室溫下將混合物用1 N HCl水溶液淬滅並攪拌90分鐘。接著將反應物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷

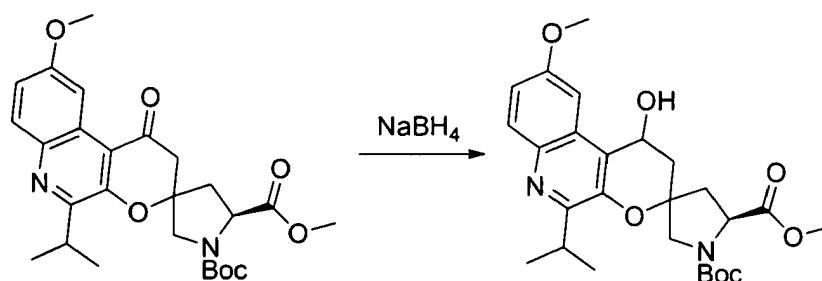
/EtOAc 99:1至50:50溶離)來純化，得到呈黃色固體狀之中間產物(10.53 g，59%產率)。

步驟4



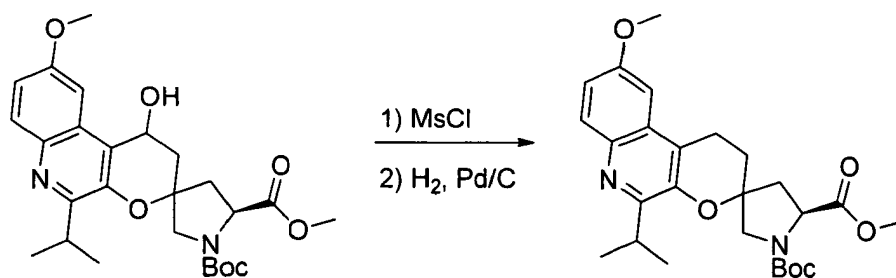
將密封管中具有分子篩(4 Å粉末，8 g)的來自步驟3之產物(4.30 g，16.6 mmol)、*N*-Boc-4-側氧基-L-脯氨酸甲酯(8.07 g，33.2 mmol)及吡咯啉(1.33 ml，16.6 mmol)於MeOH (60 ml)中之溶液在微波反應器中在105°C下加熱90分鐘。混合物冷卻，經矽藻土過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至30:70溶離)來純化，得到呈非對映異構體混合物形式之一批中間產物(10.53 g)。

步驟5



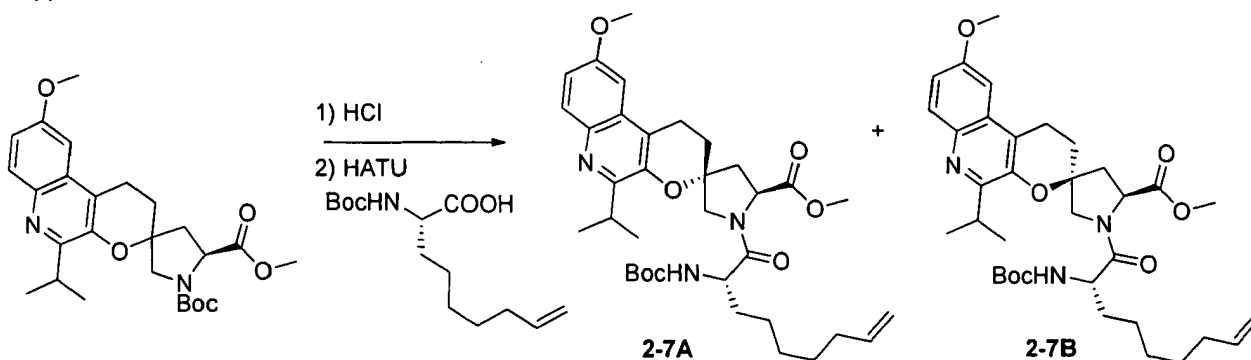
在0°C下向來自步驟4之產物(5.26 g，10.9 mmol)於THF (40 ml)及MeOH (40 ml)中之溶液中添加NaBH₄ (0.616 g，16.3 mmol)，且使混合物升溫至室溫並攪拌1小時。在室溫下將混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份先後用飽和鹽水及水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈非對映異構體混合物形式之中間產物(5.27 g，100%產率)。

步驟6



在0°C下先後向來自步驟5之中間產物(5.27 g, 10.83 mmol)於DCM (100 ml)中之溶液中添加TEA (5.28 ml, 37.9 mmol)及MsCl (1.69 ml, 21.7 mmol), 且使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。將最終混合物用EtOAc稀釋, 用飽和NaHCO₃水溶液洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到呈黃色泡沫狀之粗氫代中間物(5.82 g)。使此粗氫代中間物(5.82 g, 11.5 mmol)及10% Pd/C (1.05 g, 0.99 mmol)於EtOAc (100 ml)中之混合物在1 atm下氫化3小時。混合物經矽藻土過濾, 用DCM及MeOH洗滌, 接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用DCM/MeOH 99:1至90:10溶離)來純化, 得到呈非對映異構體混合物形式之中間產物(5.27 g, 97%產率)。

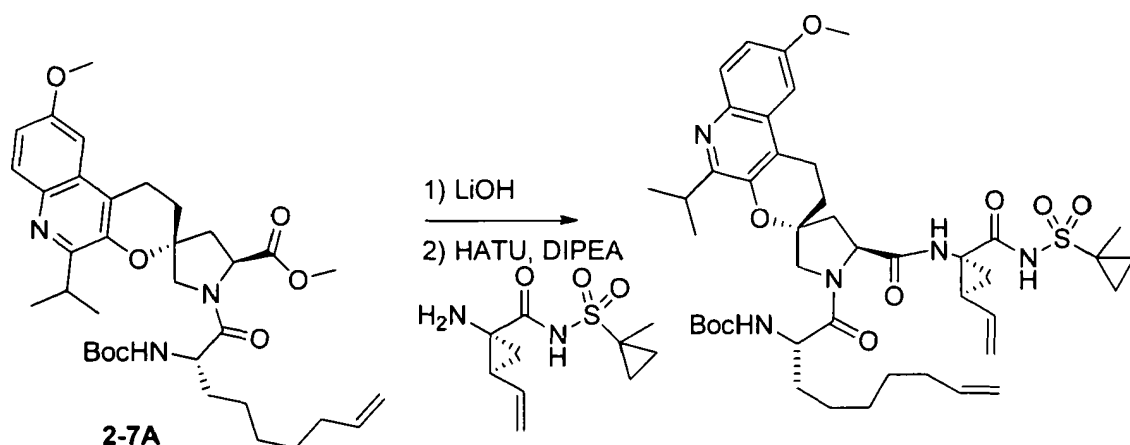
步驟7



將來自步驟6之中間產物(5.27 g, 11.2 mmol)用4N HCl之二噁烷溶液(60 ml, 240 mmol)稀釋, 且混合物在室溫下攪拌2小時。混合物真空濃縮, 得到呈鹽酸鹽形式之脫除保護基之胺(5.06 g, 100%產率)。在室溫下先後向呈鹽酸鹽形式之此脫除保護基之胺(1.20 g, 2.95 mmol)及(S)-2-(第三丁氧羰基胺基)壬-8-烯酸(1.12 g, 4.13 mmol)於DMF (25 ml)中之溶液中添加HATU (1.57 g, 4.13 mmol)及DIPEA

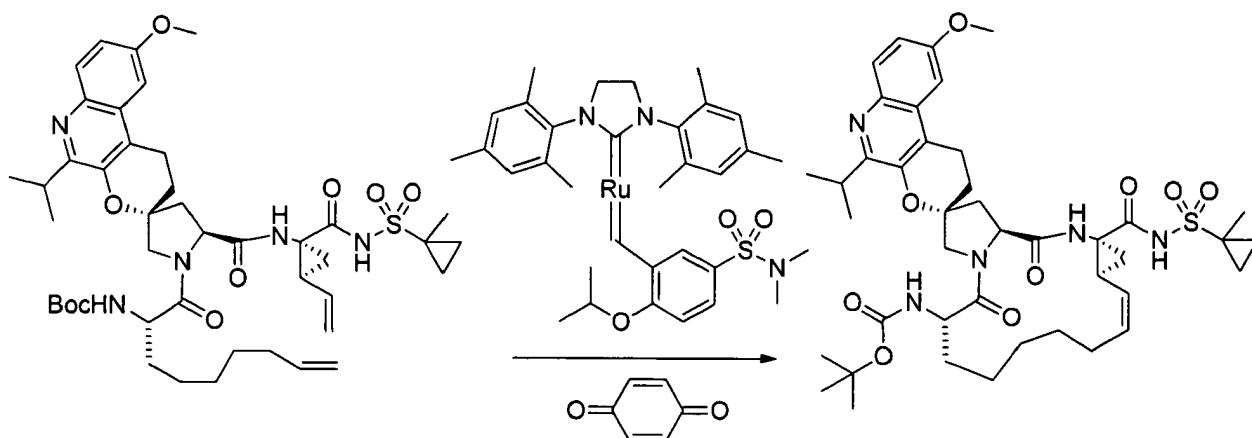
(2.01 ml, 11.8 mmol), 且混合物攪拌1小時。接著添加更多含DIPEA (0.5 ml)之DCM (15 ml), 且在室溫下攪拌反應物隔夜。將最終混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至30:70溶離)來純化, 以溶離次序先後得到非對映異構體2-7A (662 mg, 36%產率)及非對映異構體2-7B (397 mg, 22%產率)。

步驟8



在室溫下向來自步驟7之非對映異構體2-7A (662 mg, 1.06 mmol) 於THF (30 ml)、MeOH (30 ml)及水(20 ml)中之溶液中添加LiOH·H₂O (134 mg, 3.18 mmol), 且混合物升溫至50°C並攪拌2小時。真空濃縮MeOH及THF, 接著將混合物用0.5M HCl水溶液稀釋, 直至pH=2且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到粗酸中間物(570 mg, 88%產率)。在室溫下先後向此粗酸中間物(570 mg, 0.935 mmol)及(1*R*,2*S*)-1-胺基-*N*-(1-甲基環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺(297 mg, 1.22 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液中添加HATU (462 mg, 1.22 mmol)及DIPEA (0.49 ml, 2.80 mmol), 且在室溫下攪拌混合物48小時。將最終混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(己烷/EtOAc 99:1至EtOAc)來純化, 得到中間產物(660 mg, 84%產率)。

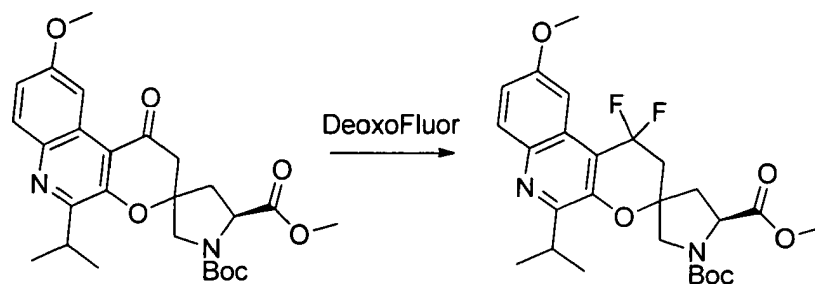
步驟9



將來自步驟8之中間產物(660 mg, 0.789 mmol)、二氯化1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氫咪唑-2-亞基[2-(異丙氧基)-5-(*N,N*-二甲基胺基磺醯基)苯基]亞甲基鈦(II)(145 mg, 0.197 mmol)及1,4-苯醌(25.6 mg, 0.237 mmol)於DCE (300 ml)中之溶液脫氣，放在 N_2 下，接著升溫至75°C並攪拌5小時。將混合物在室溫下用正丁基乙烯基醚(1 ml)淬滅且濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至EtOAc溶離)來純化，得到I-2 (550 mg, 86%產率)。 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.10 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 5.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.36 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.00-3.12 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.21-2.40 (m, 4H), 1.72-2.06 (m, 8H), 1.10-1.55 (m, 11H), 1.47 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 0.80 (br s, 2H); LC-MS (M^+) $C_{42}H_{57}NO_9S$ 之計算值 808.0 實驗值 808.2。

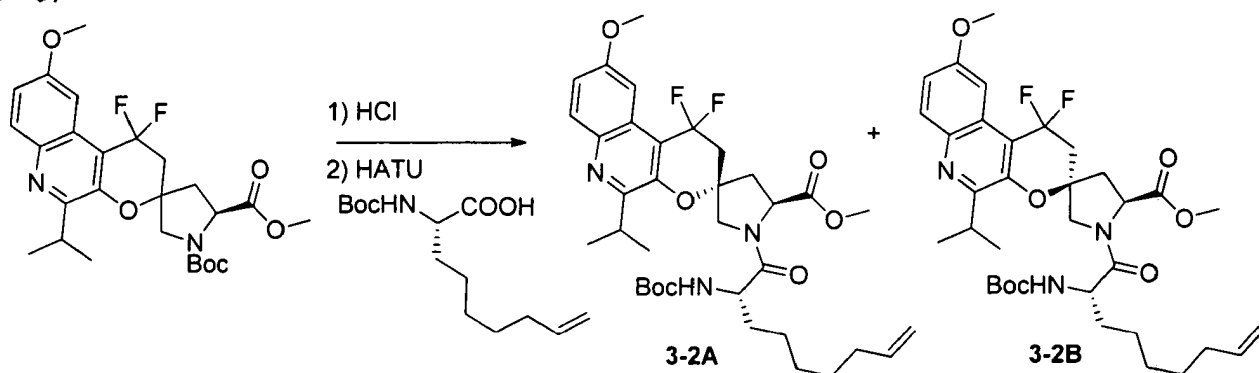
實例3：(2*S*,6*S*,13*aS*,14*aR*,16*aS*,*Z*)-1',1'-二氟-5'-異丙基-9'-甲氧基-14*a*-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-十六氫-1*H*-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-*a*][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-*c*]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-3)

步驟1



先後向實例2步驟4之中間產物(1.41 g, 2.91 mmol)於DCM (10 ml)中之溶液中添加DEOXOFLUOR (2.68 ml, 14.5 mmol)及EtOH (0.017 ml, 0.29 mmol), 且混合物升溫至40°C並攪拌隔夜。添加更多DEOXOFLUOR (1.10 ml, 5.95 mmol)及EtOH (0.017 ml, 0.29 mmol)且反應物在50°C下攪拌48小時。將混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液及DCM中, 攪拌60分鐘, 且用DCM及EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至30:70溶離)來純化, 得到呈非對映異構體混合物形式之中間產物(462 mg, 31%產率)。

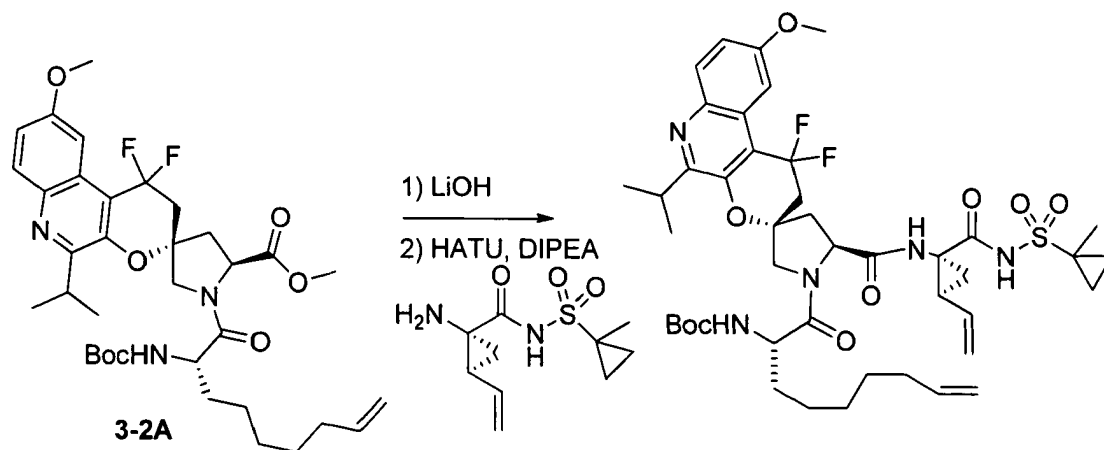
步驟2



將來自步驟1之中間產物(462 mg, 0.912 mmol)用4N HCl之二噁烷溶液(10 ml, 40.0 mmol)稀釋, 且在室溫下攪拌混合物2小時。混合物真空濃縮, 得到呈鹽酸鹽形式之脫除保護基之胺(449 mg, 100%產率)。在室溫下先後向呈鹽酸鹽形式之此脫除保護基之胺(449 mg, 1.01 mmol)及(S)-2-(第三丁氧羰基胺基)壬-8-烯酸(344 mg, 1.27 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液中添加HATU (482 mg, 1.267 mmol)及

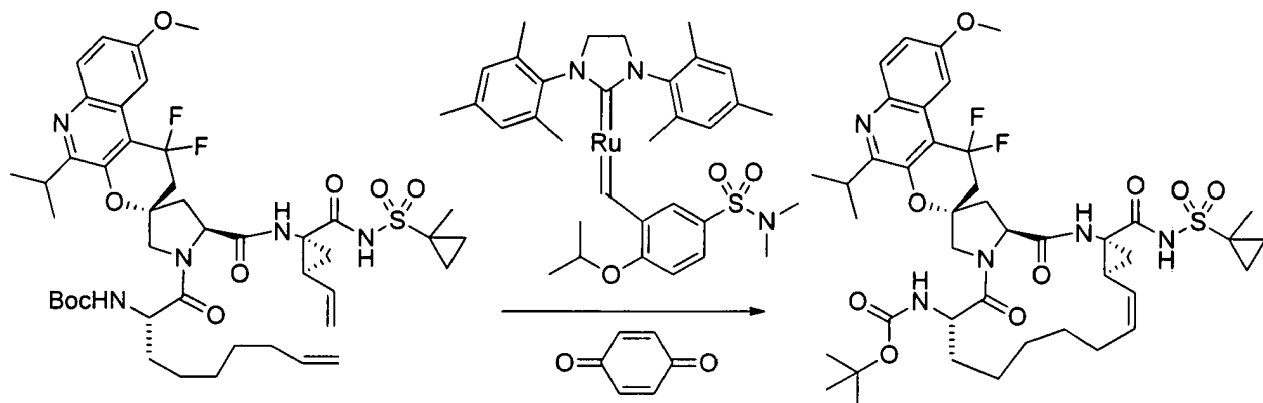
DIPEA (0.69 ml, 4.06 mmol)與DCM (5 ml)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至40:60溶離)來純化，以溶離次序先後得到非對映異構體3-2A (418 mg)及非對映異構體3-2B (328 mg)。

步驟3



在室溫下向來自步驟2之非對映異構體3-2A (418 mg, 0.63 mmol)於THF (10 ml)、MeOH (10 ml)及水(7 ml)中之溶液中添加LiOH·H₂O (80 mg, 1.90 mmol)，且混合物升溫至50°C並攪拌2小時。真空濃縮MeOH及THF，接著將混合物用0.5M HCl水溶液稀釋，直至pH=2，且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥過濾且真空濃縮，得到粗酸中間物(386 mg, 94%產率)。在室溫下先後向此粗酸中間物(267 mg, 0.413 mmol)及(1*R*,2*S*)-1-胺基-*N*-(1-甲基環丙基磺醯基)-2-乙炔基環丙烷甲醯胺(121 mg, 0.496 mmol)於DMF (7 ml)中之溶液中添加HATU (189 mg, 0.496 mmol)及DIPEA (0.21 ml, 1.24 mmol)，且攪拌混合物隔夜。將混合物在室溫下用水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至30:70溶離)來純化，得到中間產物(289 mg, 80%產率)。

步驟4

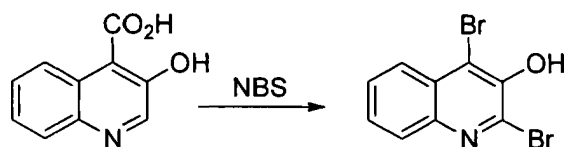


在室溫下使來自步驟3之中間產物(289 mg, 0.331 mmol)、1,4-苯醌(10.75 mg, 0.099 mmol)及二氯化1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氫咪唑-2-亞基[2-(異丙氧基)-5-(*N,N*-二甲基胺基磺醯基)苯基]亞甲基鈦(II)(60.8 mg, 0.083 mmol)於DCE (120 ml)中之溶液脫氣，放在 N_2 下，接著升溫至 $75^\circ C$ 並攪拌3小時。將反應物在室溫下用乙基乙烯基醚(1 ml)淬滅，真空濃縮，接著藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至30:70溶離)來純化，得到I-3 (256 mg, 92%產率)。 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.94-5.05 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.44-2.58 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.72-1.94 (m, 4H), 1.60-1.67 (m, 3H), 1.16-1.50 (m, 12H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 0.81 (br s, 2H); LC-MS (M^+) $C_{42}H_{55}F_2N_5O_9S$ 之計算值 844.0 實驗值 844.2。

實例4：(2*R*,6*S*,13*aS*,14*aR*,16*aS*,*Z*)-14*a*-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-十六氫-1*H*-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-*a*][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-*c*]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-4)

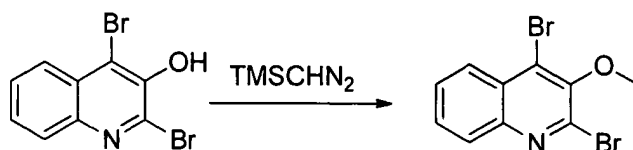
步驟1

5



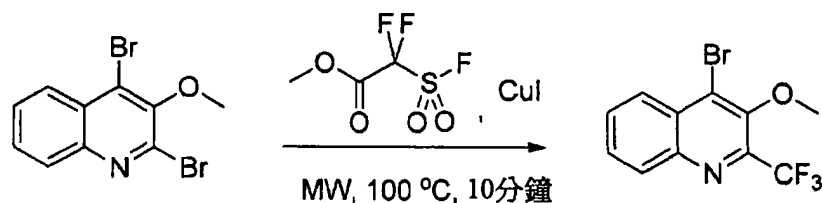
將3-羥基喹啉-4-甲酸(10 g, 52.9 mmol)於THF (320 ml)中之溶液用NBS (17.88 g, 100 mmol)處理且在室溫下攪拌2.5小時。接著將反應混合物用EtOAc萃取且先後用水及Na₂S₂O₃水溶液洗滌。合併之有機層用Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到中間產物。

步驟2



在0°C下向步驟1之粗產物(18.5 g, 61.1 mmol)於MeOH (40 ml)中之溶液中添加甲苯(200 ml)及(三甲基矽烷基)重氮甲烷(TMSCHN₂; 61.1 ml, 122 mmol)且攪拌。反應混合物升溫至室溫並攪拌30分鐘。粗LC-MS顯示起始物質全部消耗。AcOH (3 ml)添加至反應混合物中，直至停止起泡。蒸發有機物，且使粗殘餘物溶於甲苯中且蒸發，得到呈褐色固體狀之粗產物，其藉由矽膠管柱層析，使用(0-5)% EtOAc-己烷作為移動相來純化，得到純中間產物(12 g, 37.9 mmol, 62.0%產率)。

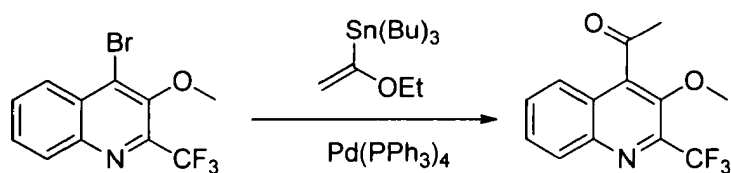
步驟3



先後向步驟2之產物(6 g, 18.93 mmol)於DMF (32 ml)中之溶液中添加Cu-I (1.803 g, 9.46 mmol)及MFSDA (7.22 ml, 56.8 mmol)。接著將反應混合物在微波中在100°C下在高吸光度下加熱30分鐘。將反應物用EtOAc稀釋且用鹽水及水洗滌。有機物用Na₂SO₄乾燥，濃縮且用40%己烷/EtOAc純化，得到中間產物(2.72 g, 8.89 mmol, 46.9%產

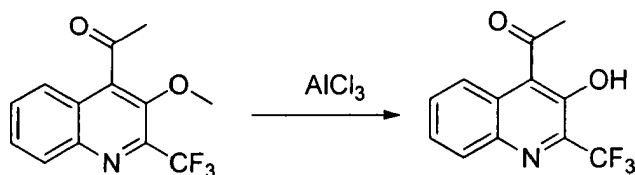
率)。

步驟4



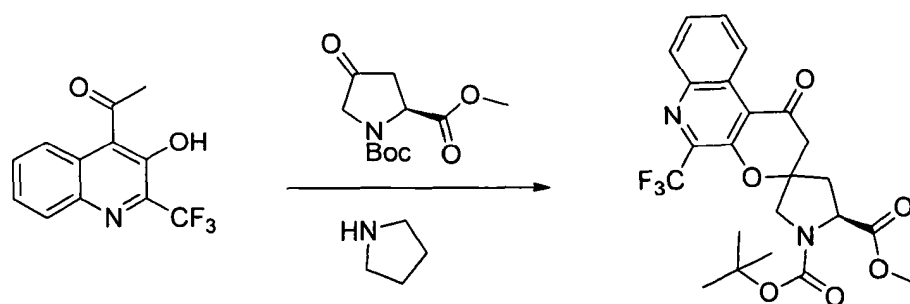
步驟3之產物(2.72 g, 8.89 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(6.00 ml, 17.77 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (0.513 g, 0.444 mmol)於二噁烷(40 ml)中之混合物在回流下加熱隔夜。反應混合物冷卻至室溫，添加約10 ml 1N HCl且在室溫下攪拌90分鐘。接著將反應混合物用水稀釋，用DCM萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且用0-15% EtOAc-己烷溶離進行層析，得到產物(1.3 g, 4.83 mmol, 54.3%產率)。

步驟5



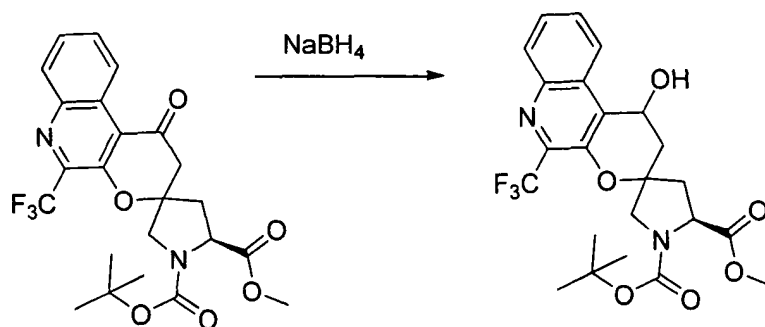
在0°C下向步驟5之產物(1.3 g, 4.83 mmol)於DCM (50 ml)中之溶液中一次性快速地添加AlCl₃ (5.79 g, 43.5 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。將反應混合物用若歇耳鹽(Rochelle's salt)之飽和溶液(水溶液)淬滅，且在室溫下攪拌兩相反應混合物1小時。分離有機相，且水層用DCM萃取3次。接著將合併之有機層用水及鹽水洗滌，過濾，且濃縮。接著殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至60:40溶離)來純化，得到產物(310 mg, 1.215 mmol, 25.2%產率)。

步驟6



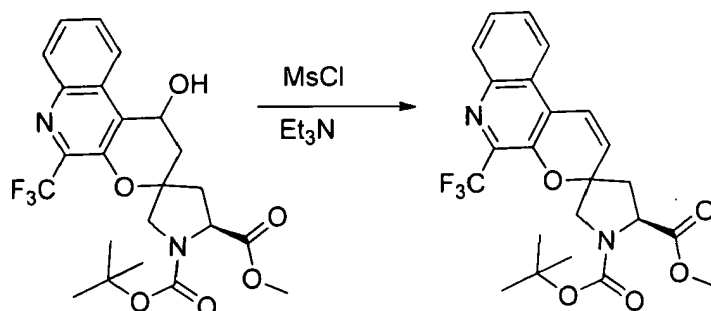
向微波小瓶中步驟5之產物(0.310 g, 1.215 mmol)於MeOH (4 ml)中之溶液中添加*N*-Boc-4-側氧基-L-脯氨酸甲酯(0.591 g, 2.430 mmol)及吡咯啉(0.039 ml, 0.486 mmol)。接著向其中添加分子篩(4A珠粒)，且在BIOTOPE INITIATOR微波反應器中在極高吸光度下將反應物加熱至105°C並攪拌30分鐘。反應物冷卻至室溫，且濾去分子篩。溶劑在減壓下蒸發。粗橙色油狀物藉由管柱層析，使用矽膠管柱，在ANA-LOGIX上，用己烷/丙酮(0-50%)經30分鐘之過程溶離來純化，得到呈非對映異構體混合物形式之產物(565 mg, 1.176 mmol, 97%產率)。

步驟7



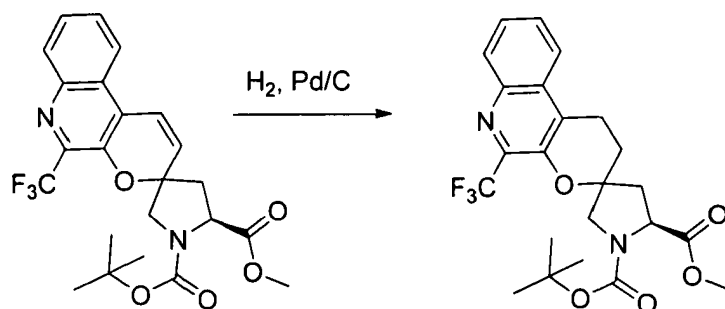
使步驟6之產物(565 mg, 1.176 mmol)之溶液溶於THF (10 ml)與MeOH (10 ml)之混合物中。混合物冷卻至0°C並攪拌15分鐘。接著將NaBH₄ (57.8 mg, 1.529 mmol)添加至反應物中，且在0°C下攪拌混合物30分鐘。接著在室溫下攪拌反應物1小時。將溶劑用EtOAc稀釋且在室溫下用NH₄Cl水溶液淬滅。將有機溶離份用1M NaOH、鹽水、水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。粗黃色固體產物(567 mg, 1.175 mmol, 100%產率)用於下一步。

步驟8



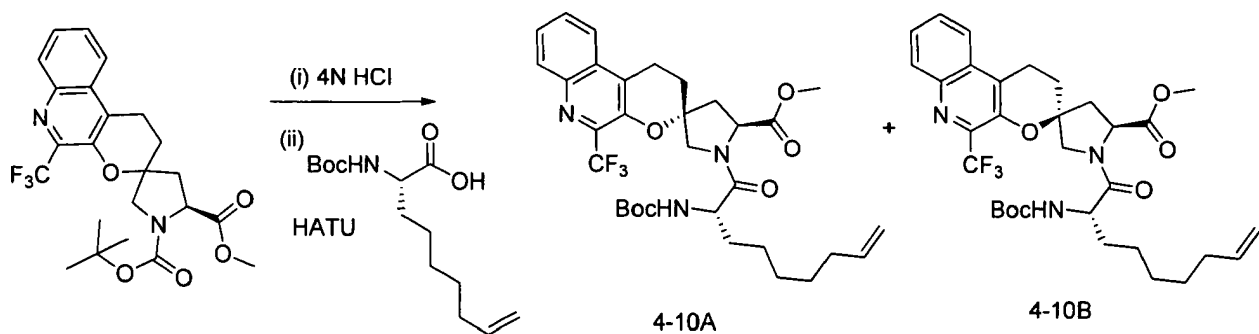
將步驟7之產物(567 mg, 1.175 mmol)及TEA (0.490 ml, 3.53 mmol)添加至DCM (6 ml)中。接著將MsCl (0.136 ml, 1.763 mmol)添加至溶液中且在N₂下攪拌隔夜。接著將反應物用飽和NH₄Cl淬滅，且混合物用DCM (3×10 mL)萃取。將合併之有機溶離份用水洗滌且乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑，得到產物(282 mg, 0.607 mmol, 51.7%產率)。

步驟9



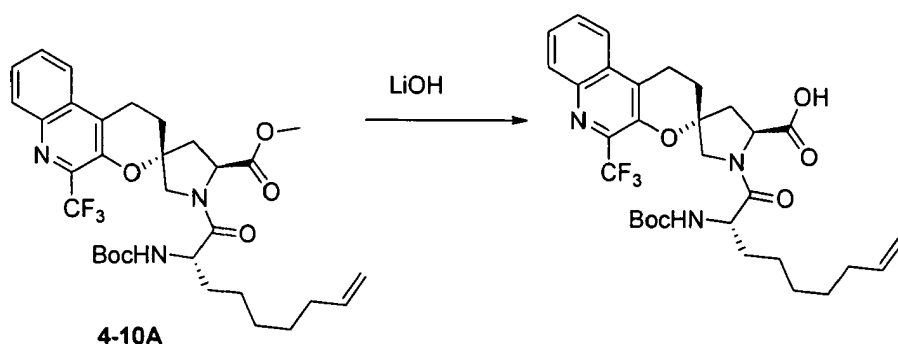
將步驟8之產物(282 mg, 0.607 mmol)添加至攪拌、冷卻之EtOAc室溫溶液(8 ml)中。添加Pd/C (36 mg, 0.034 mmol)且在排空及用H₂回填後，附接至H₂填充之氣球，在室溫下攪拌反應物30分鐘。將反應混合物用DCM (15 mL)稀釋，且懸浮液經由矽藻土墊過濾。將不溶物進一步用DCM洗滌，且真空濃縮濾液，得到產物(280 mg, 0.600 mmol, 99%產率)。

步驟10



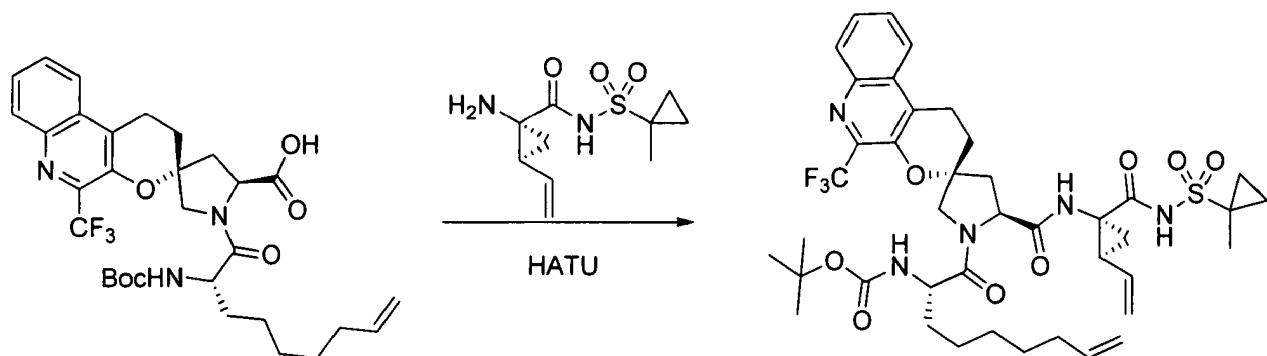
在室溫下將步驟9之產物(280 mg, 0.600 mmol)於4N HCl之二噁烷溶液(30 ml)中之溶液攪拌1小時，與甲苯一起蒸發2次，與乙醚一起蒸發2次，得到胺鹽酸鹽(230 mg, 0.571 mmol, 95%產率)且原樣用於下一步。在室溫下攪拌胺鹽(230 mg, 0.571 mmol)、(S)-2-(第三丁氧羰基)壬-8-烯酸(388 mg, 0.857 mmol)、HATU (326 mg, 0.857 mmol)及TEA (0.239 ml, 1.713 mmol)於DMF (7 ml)中之漿狀物隔夜。將反應混合物用水稀釋，且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且用0-50-100% EtOAc-己烷進行層析，得到產物4-10A (156 mg, 0.252 mmol, 44.1%產率)及4-10B (45 mg, 0.073 mmol, 12.72%產率)。

步驟11



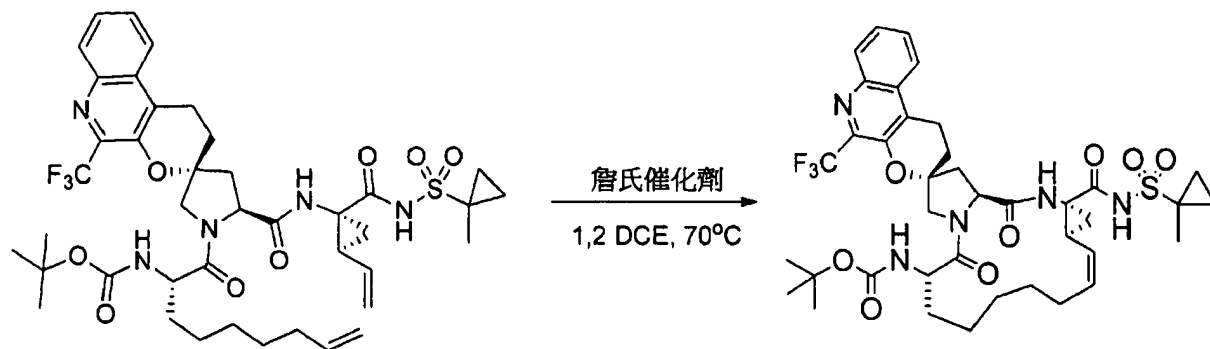
在60°C下攪拌4-10A (156 mg, 0.252 mmol)及LiOH·H₂O (42.3 mg, 1.007 mmol)於THF (1 ml)、MeOH (1 ml)及水(0.7 ml)中之混合物1小時。接著反應物冷卻，用水稀釋，用1N HCl酸化，用EtOAc萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，得到粗酸產物(130 mg, 0.215 mmol, 85%產率)。

步驟12



向步驟11之產物(130 mg, 0.215 mmol)、(1*R*,2*S*)-1-胺基-*N*-(1-甲基環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺(79 mg, 0.322 mmol)及HATU (122 mg, 0.322 mmol)於DMF (2.5 ml)中之攪拌溶液中添加TEA (0.09 ml, 0.64 mmol)且攪拌。在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物用Et₂O (20 mL)稀釋，用水(15 ml)洗滌，且用Et₂O (20 ml)反萃取。合併之有機物乾燥(Na₂SO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。粗黃色油狀物藉由管柱層析，用己烷/EtOAc (0%至95%)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之產物(82 mg, 0.099 mmol, 45.9%產率)。

步驟13

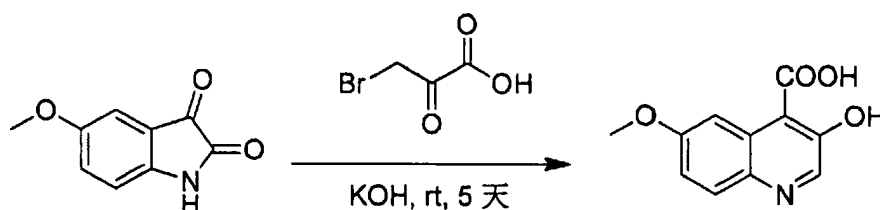


將步驟12之產物(86 mg, 0.103 mmol)、詹氏催化劑(Zhan's catalyst) (18.96 mg, 0.026 mmol)及1,4-苯醌(3.35 mg, 0.031 mmol)於DCE (35 ml)中之溶液在保持在約75°C下之油浴中攪拌。在反應混合物冷卻至室溫且藉由添加丁基乙烯基醚(0.5 ml)淬滅後，真空移除揮發性物質，且所得深綠色/褐色殘餘物直接藉由管柱30%丙酮/己烷(ANALOGIX)純化，得到I-4 (61 mg, 0.076 mmol, 73.4%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.86-7.83

(m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 6.68 (br s, 1H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 2H), 4.60 (dd, $J = 10.0\text{ Hz}, 7\text{ Hz}$, 1H), 4.44 (d, $J = 13.0\text{ Hz}$, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 11\text{ Hz}$, 1H), 3.32-3.15 (m, 2H), 2.58-2.33 (m, 6H), 1.95-1.76 (m, 4H), 1.6-0.8 (m, 23H)。MS $m/e = 804.2\text{ (MH}^+)$ 。

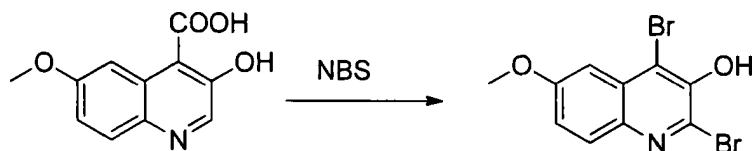
實例5：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-甲氧基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-5)

步驟1



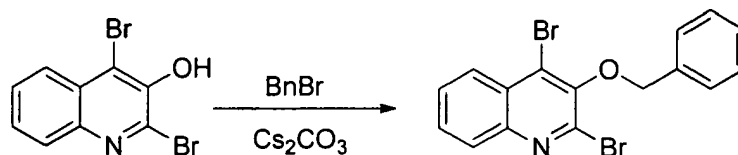
將5-甲氧基吲哚啉-2,3-二酮(15 g, 85 mmol)於水(150 ml)中之溶液用KOH (38.0 g, 677 mmol)處理且在80°C下加熱，直至其完全溶解。反應混合物冷卻且用溴丙酮酸(18.94 g, 113 mmol)處理且在室溫下攪拌5天。將反應混合物用NaHSO₃ (3.0 g)處理且用濃HCl緩慢酸化。將析出之固體產物(9.8 g, 44.7 mmol, 52.8%產率)過濾，用水徹底洗滌，在烘箱中在70°C下在真空下乾燥隔夜且用於下一步。

步驟2



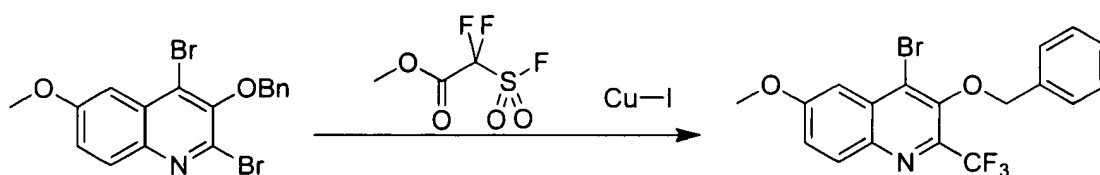
將步驟1之產物(5 g, 22.81 mmol)於THF (200 ml)中之溶液用NBS (8.94 g, 50.2 mmol)處理且在室溫下攪拌2.5小時。將溶液用EtOAc萃取且用水及Na₂S₂O₃水溶液洗滌。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，得到產物(3 g, 9.01 mmol, 39.5%產率)。

步驟3



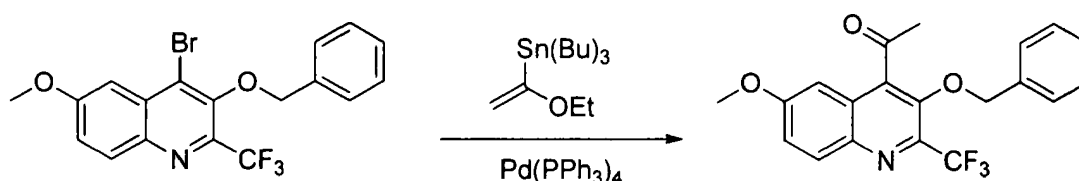
向N₂排空燒瓶中溶於DMF (25 ml)中之步驟2之產物(3 g, 9.01 mmol)中添加BnBr (1.393 ml, 11.71 mmol)及Cs₂CO₃ (5.87 g, 18.02 mmol)。攪拌反應物2小時。反應混合物添加至含有NaHCO₃水溶液之分液漏斗中。將反應產物用EtOAc萃取。合併之有機溶離份乾燥(Na₂SO₄)且過濾，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用超過10管柱體積之己烷中0%至30% EtOAc溶離來純化，得到純產物(1.48 g, 38.8%產率)。

步驟4



先後向含步驟3之產物(1.48 g, 3.50 mmol)之DMF (32 ml)中添加Cu-I (0.333 g, 1.749 mmol)及2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(MFSDA) (1.335 ml, 10.49 mmol)。溶液在微波中在100°C下在高吸光度下加熱30分鐘。將溶液用EtOAc稀釋且用鹽水及水洗滌。接著溶液用Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由層析，用0-50%己烷/DCM溶離來純化，得到產物(0.48 g, 1.164 mmol, 33.3%產率)。

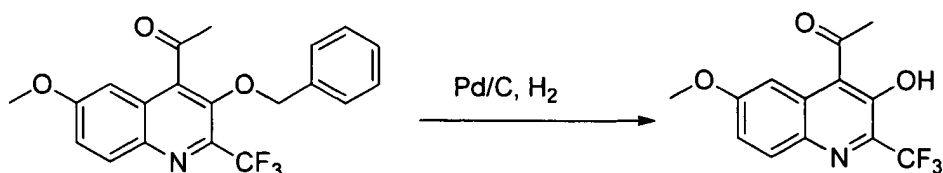
步驟5



將步驟4之產物(0.48 g, 1.164 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(0.787 ml, 2.329 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (0.067 g, 0.058 mmol)於二噁烷(5 ml)中之混合物在回流下加熱隔夜(油浴溫度：119°C)。反應混合

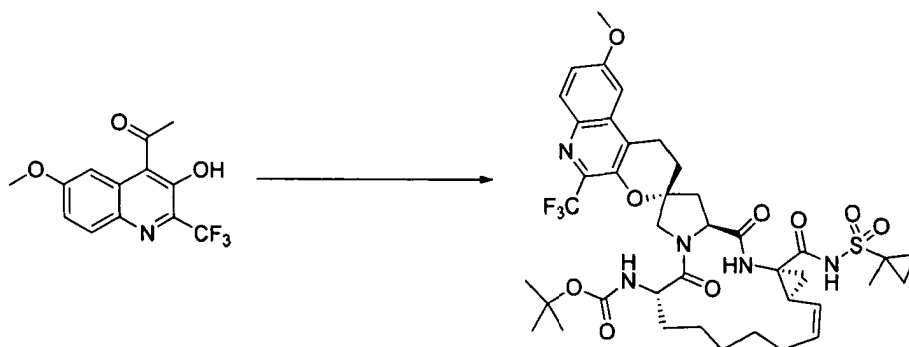
物冷卻，添加約10 ml 1N HCl，且在室溫下攪拌反應混合物。將反應混合物用水稀釋，用DCM萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且用0-15% EtOAc-己烷進行層析，得到產物(336 mg, 0.895 mmol, 77%產率)。

步驟6



向活化Pd/C (33.3 mg, 0.313 mmol)中添加含步驟5之產物(336 mg, 0.895 mmol)之THF (4 ml)。附接H₂氣球，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物經由矽藻土過濾且用MeOH洗滌，得到受未反應起始物質污染之產物(225 mg, 0.789 mmol, 88%產率)。

步驟7-14

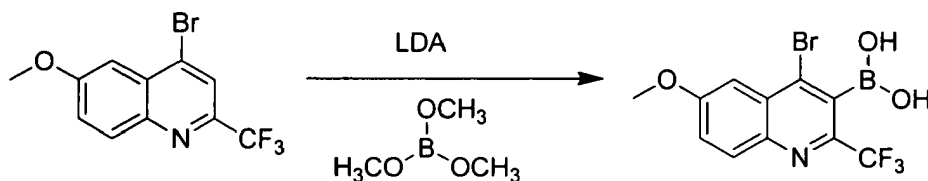


酮在與實例4 (步驟6至13)中所用相同之條件下處理，得到I-5。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.11 (s, 1H), 8.01-7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.18 (d, J = 8.7Hz, 1H), 4.99 (t, J= 10.0 Hz, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.43 (d, J= 11.0 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.71 (d, J = 11.0Hz, 1H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 4H), 1.92-0.8 (m, 27H)。 ¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -70.14。 MS m/e = 834.2 (MH⁺)。

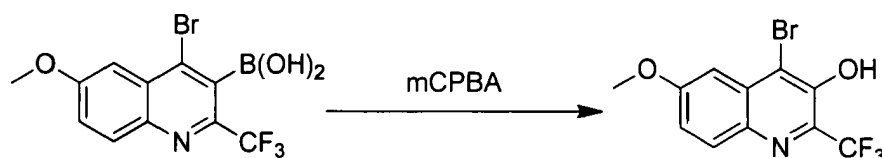
製備實例5之化合物(I-5)之替代程序

步驟1



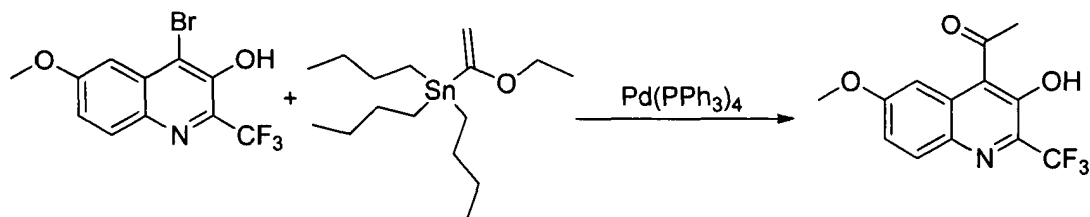
在 -20°C 下將DIPA (7.16 ml, 50.6 mmol)於35mL THF中之溶液用正丁基鋰(19.60 ml, 49.0 mmol)處理且在 -20°C 下攪拌20分鐘並在 0°C 下攪拌10分鐘。反應混合物冷卻至 -78°C (30分鐘)且用含2-三氟甲基-4-溴-6-甲氧基喹啉(5.0 g, 16.34 mmol)之THF (20.00 mL)逐滴處理。在 -78°C 下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物用硼酸三甲酯(14.57 ml, 131 mmol)處理並在 -78°C 下攪拌3小時。反應混合物之顏色經3小時自褐色變成極深綠色(幾乎黑色)至綠色至淡綠色至黃色。將反應混合物用1N HCl淬滅，直至系統為酸性。將水溶液用EtOAc (2×)萃取，合併之有機層用水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，真空濃縮，得到產物(5.3 g, 93%)且用於下一步。MS $m/e = 350.0$ (MH^+)。

步驟2



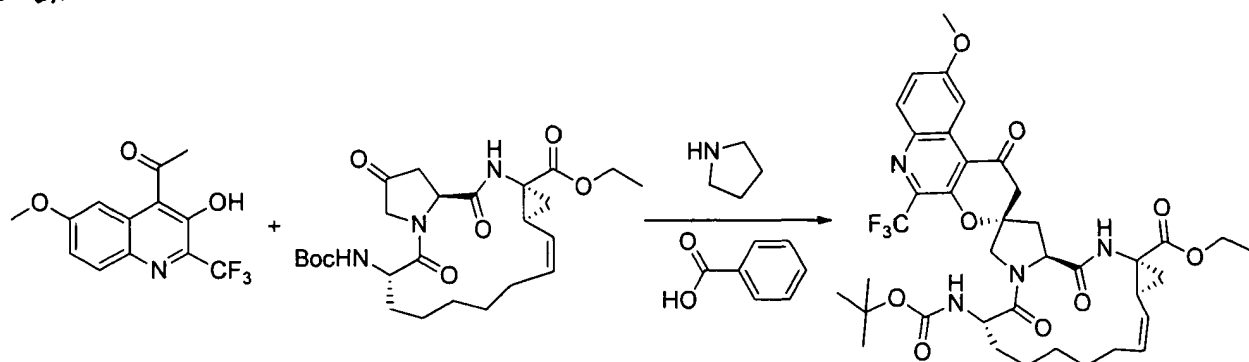
向溶於MeCN (5 ml)中之來自步驟1之產物(1 g, 2.8 mmol)中添加mCPBA (0.773 g, 3.36 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。在添加mCPBA後反應混合物幾乎均一且接著變成漿狀物。1小時後LC-MS顯示形成約10%產物且剩餘為起始物質。添加固體 NaHCO_3 (0.282 g, 3.36 mmol)至混合物中，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。攪拌隔夜後LC-MS顯示形成約90%產物且起始物質極少。添加 NaHSO_3 (2.040 ml, 1.961 mmol)至混合物中並攪拌1分鐘。將所得固體過濾且用1:1 ACN/ H_2O 洗滌，真空乾燥，得到產物(453 mg, 1.406 mmol, 50.2%產率)，其用於下一步。MS $m/e = 322, 324$ (MH^+)。

步驟3



將來自步驟2之產物(4.42 g, 13.72 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(9.27 ml, 27.4 mmol)及Tetrakis(1.586 g, 1.372 mmol)於二噁烷(46.5 ml)中之混合物在119°C下在回流下加熱隔夜。接著反應混合物冷卻至室溫，且添加約35 mL 1N HCl，且在室溫下攪拌反應混合物約30分鐘。LC-MS指示乙烯基醚水解。將反應混合物用水稀釋，用EtOAc萃取3次，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。獲得大量固體。將20 ml 10% DCM/己烷添加至固體中，過濾，得到黃色固體，其為所需產物(2.79 g, 9.78 mmol, 71.3%產率)。MS m/e = 286.1 (MH⁺)。

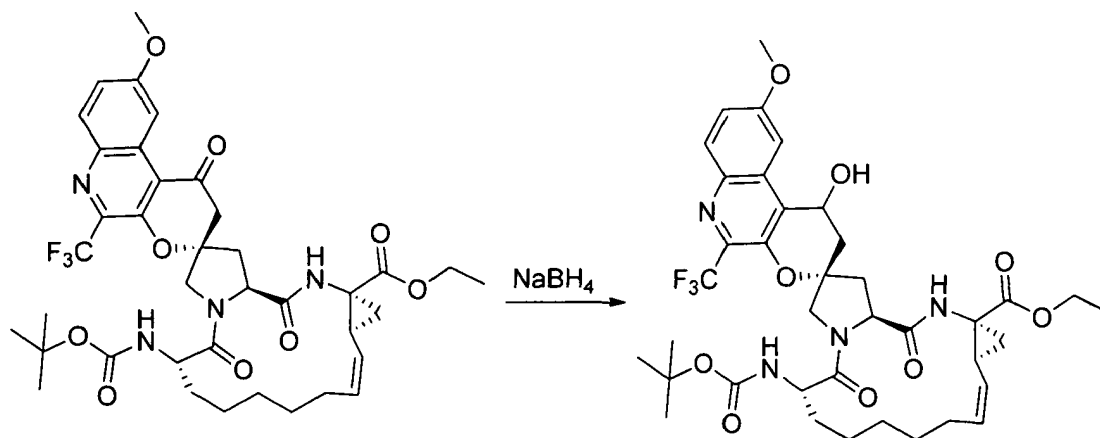
步驟4



將來自步驟3之產物(5.25 g, 18.41 mmol)、巨環酮(10 g, 20.34 mmol)、苯甲酸(4.5 g, 36.8 mmol)、吡咯啉(0.61 mL, 7.36 mmol)及粉末狀4A分子篩(1.7g)添加於無水2-丙醇(108 mL)中。反應混合物用N₂淨化且加熱至75°C，保持20小時。LC-MS顯示起始喹啉完全消耗。反應混合物冷卻且經由最少量之矽藻土過濾，且濾餅用MeOH及CH₂Cl₂充分洗滌。將洗滌物真空濃縮且藉由矽膠管柱層析，使用0-100% EtOAc/己烷之梯度來純化。管柱純化後之其他雜質藉由用丙酮

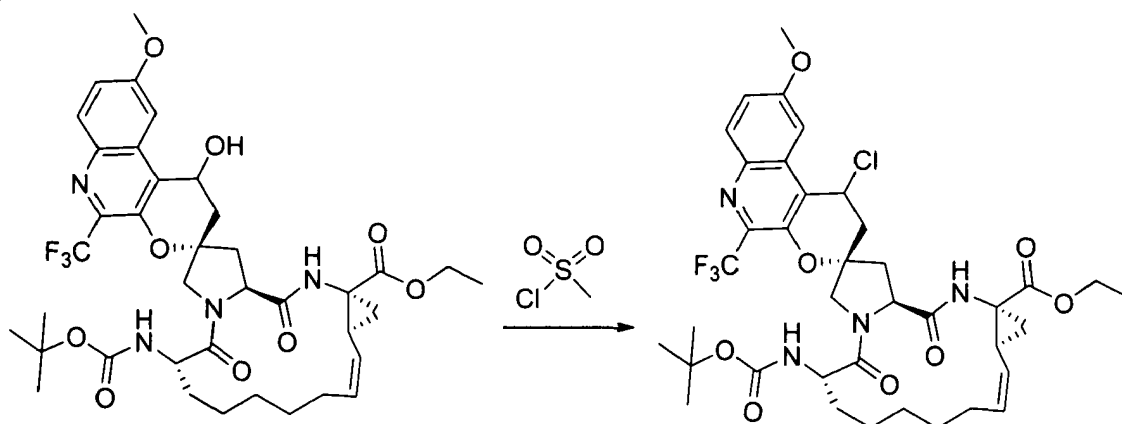
濕磨產物來移除。將固體藉由過濾收集且真空乾燥，得到呈自由流動之棕褐色固體狀之產物(7.0 g, 50%產率)。MS $m/e = 759.3$ (MH^+)。

步驟5



使來自步驟4之酮(5 g, 6.59 mmol)溶解於MeOH (50 ml)/THF (17 ml)中且在 N_2 下冷卻至 $0^\circ C$ 。接著添加 $NaBH_4$ (0.374 g, 9.88 mmol)，且攪拌混合物15分鐘。結束後，將反應物用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅且用EtOAc稀釋。將水層用EtOAc (3 \times)萃取，且合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且真空濃縮，得到產物(5.01 g, 100%)。MS $m/e = 761.3$ (MH^+)。

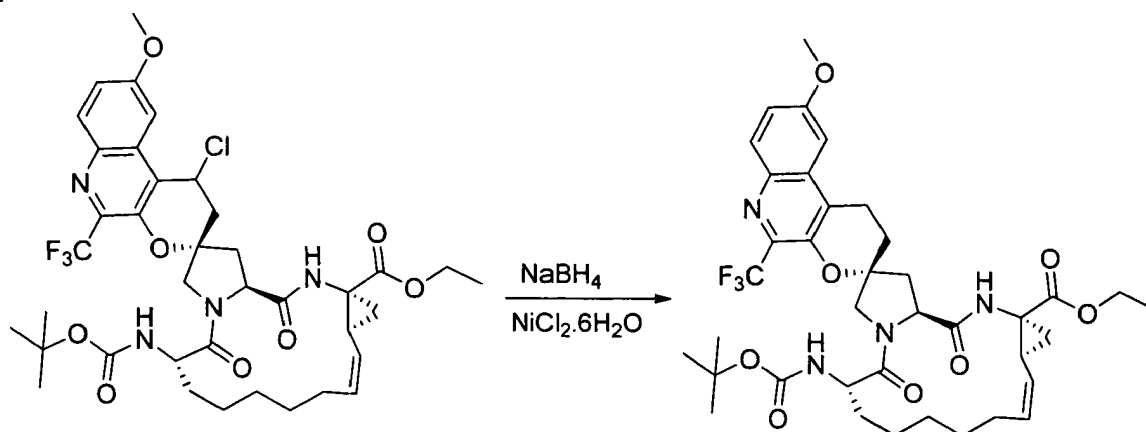
步驟6



使來自步驟5之醇(5.01 g, 6.59 mmol)懸浮於DCM (65 ml)中且在 N_2 下冷卻至 $0^\circ C$ 。15分鐘後，添加MsCl (1.284 ml, 16.48 mmol)，且在 $0^\circ C$ 下攪拌反應混合物15分鐘。添加TEA (2.76 ml, 19.77 mmol)且使所得混合物升溫至周圍溫度，隔夜。LC-MS指示僅約20% 轉變成

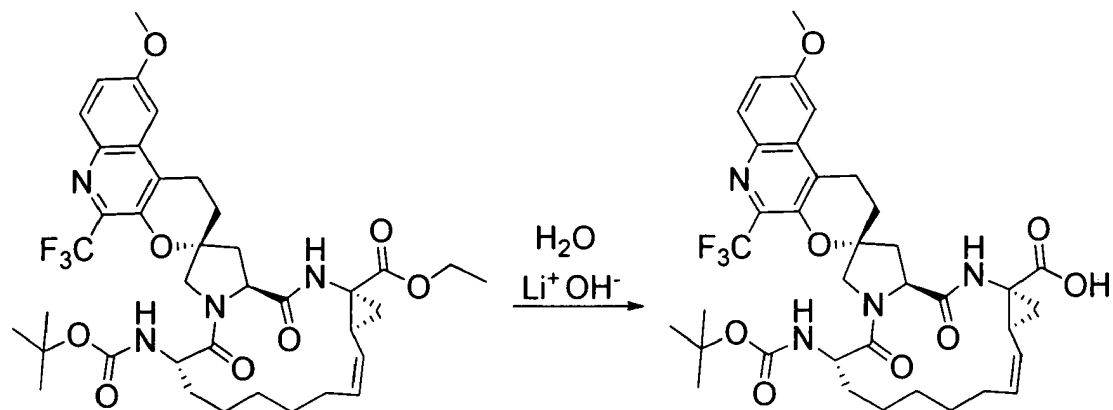
氯化物，因此反應混合物冷卻至0°C，且添加額外的MsCl (1.284 ml，16.48 mmol)及3當量TEA (2.76 ml，19.77 mmol)。LC-MS顯示反應結束。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和NaHCO₃溶液(2×)及鹽水洗滌。反應混合物經MgSO₄乾燥，真空濃縮，且藉由管柱層析(ISCO系統，50% EtOAc/己烷)來純化，得到產物(3.9 g，5.00 mmol，76%產率)。MS m/e = 779.3 (MH⁺)。

步驟7



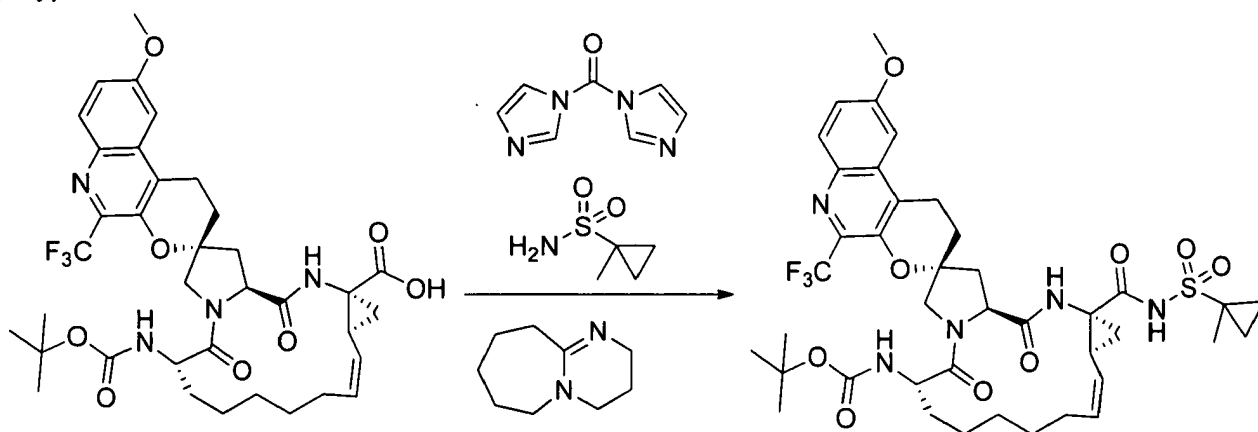
使來自步驟6之氯化物(3.9 g，5.00 mmol)懸浮於MeOH中，且添加NiCl₂·6H₂O (3.57 g，15.01 mmol)。該Ni催化劑使反應混合物完全溶解(淡綠色)。接著混合物冷卻至-78°C，且一次性添加NaBH₄ (0.473 g，12.51 mmol)。在-78°C下攪拌該淡綠色溶液1小時後，取等分試樣且淬滅於HCl-CH₃CN中，供用於LC-MS。LC-MS顯示結束。反應混合物藉由將冷混合物倒入飽和NaHCO₃ (水)溶液(200 mL)與EtOAc (100 mL)之攪拌混合物中來淬滅。將混合物用EtOAc稀釋，且水層用EtOAc (3×)萃取。將合併之有機萃取物用飽和NaHCO₃溶液(3×)及鹽水(1×)洗滌。溶液經MgSO₄乾燥，過濾，且真空濃縮，得到產物(3.5 g，4.70 mmol，94%產率)。MS m/e = 745.4 (MH⁺)。

步驟8



使來自步驟7之酯(3.5 g, 4.70 mmol)懸浮於MeOH (20 mL)/THF (72 mL)中，且添加LiOH·H₂O (1.18 g, 28.2 mmol)。將黃色溶液加熱至60°C。1.5小時後LC-MS顯示水解結束，因此用1N HCl將溶液酸化至pH 2。用EtOAc及H₂O稀釋反應混合物。分離各層，且用EtOAc萃取水層。將有機層合併且用鹽水(4×)洗滌，確保最後的鹽水洗滌物非酸性。溶液經MgSO₄乾燥，真空濃縮，且與甲苯(4×)共沸。所得白色固體置於高真空下且乾燥，得到產物(3.37 g, 4.70 mmol, 100%產率)。MS m/e = 717.4 (MH⁺)。

步驟9

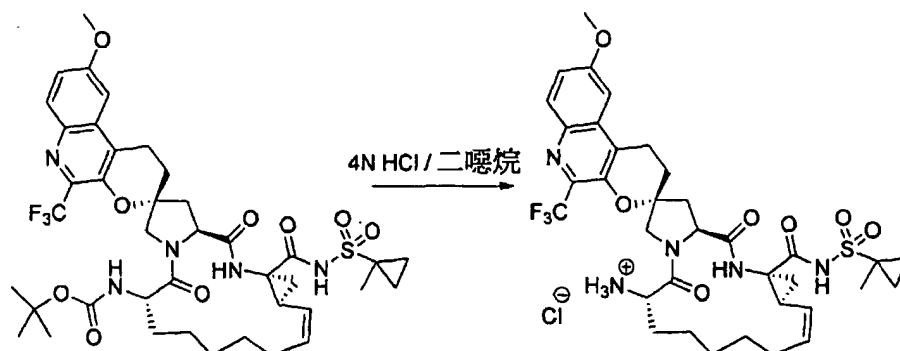


將來自步驟8之產物(3.37 g, 4.70 mmol)及CDI (1.32 g, 8.14 mmol)於THF (64 ml)中之溶液在保持在70°C下之油浴中攪拌3小時，接著冷卻至室溫。向其中添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(1.589 g, 11.75 mmol)及DBU (11.75 ml, 11.75 mmol)之THF溶液(1M)，且將混合物在保持在50°C下之油浴中攪拌隔夜。LC-MS指示主要峰為所需產物。將

反應混合物用EtOAc (200 ml)稀釋，用NH₄Cl水溶液(2×50 ml)、鹽水、水(2×50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物首先藉由30% EtOAc/DCM來純化，且接著乾淨溶離份用10分鐘0-30% EtOAc/己烷至20分鐘30%己烷/EtOAc，經20分鐘30-75% EtOAc/己烷進一步純化(用矽膠乾燥負載)，得到I-5 (2.2 g, 2.64 mmol, 56.1%產率)。MS m/e = 834.4 (MH⁺)。

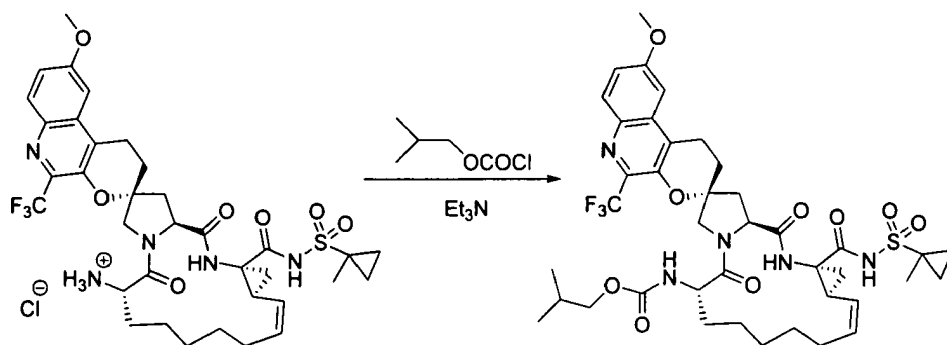
實例6：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a, 15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸異丁酯(I-6)

步驟1



向I-5 (70 mg, 0.080 mmol)於DCM (1 ml)中之溶液中添加4M HCl之二噁烷溶液(0.020 ml, 0.080 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。接著揮發性物質真空移除，得到呈白色固體狀之粗產物(62 mg, 0.080 mmol, 100%產率)。MS m/e = 734.2 (MH⁺)。此物質未經進一步純化即用於下一步。

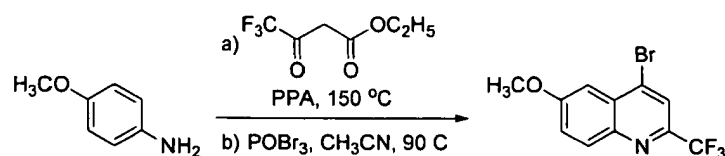
步驟2



將步驟1之產物(35 mg, 0.045 mmol)、TEA (0.019 ml, 0.136 mmol)及羧甲酸異丁酯(0.012 ml, 0.091 mmol)於DCM (2 ml)中之溶液在室溫下攪拌1小時。接著將反應物用NH₄Cl淬滅且用DCM萃取。有機物用水、鹽水洗滌2次且經Na₂SO₄乾燥。接著將其過濾，濃縮且用0-40%丙酮-己烷進行層析，得到I-6 (25 mg, 0.030 mmol, 66%)。MS $m/e = 834.2$ (MH⁺)。¹H NMR δ (ppm)(CHCl₃-d): 10.17 (1 H, s), 8.03 (1 H, d, J = 9.21 Hz), 7.33-7.28 (2 H, m), 7.04 (1 H, d, J = 2.66 Hz), 6.89 (1 H, s), 5.74 (1 H, q, J = 8.88 Hz), 5.28 (1 H, d, J = 8.78 Hz), 5.03 (1 H, t, J = 9.45 Hz), 4.65 (1 H, dd, J = 9.65, 7.08 Hz), 4.55 (1 H, d, J = 11.06 Hz), 4.22 (1 H, t, J = 9.47 Hz), 3.99 (3 H, s), 3.70 (1 H, d, J = 10.94 Hz), 3.65-3.55 (2 H, m), 3.24-3.19 (1 H, m), 3.15 (1 H, t, J = 8.26 Hz), 2.60 (2 H, dd, J = 13.53, 7.08 Hz), 2.49-2.33 (5 H, m), 2.20 (1 H, s), 1.94 (1 H, t, J = 7.11 Hz), 1.89-1.72 (4 H, m), 1.42-1.25 (7 H, m), 0.93-0.78 (10 H, m)。

實例7：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9'-(2-嗎啉基乙氧基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-7)

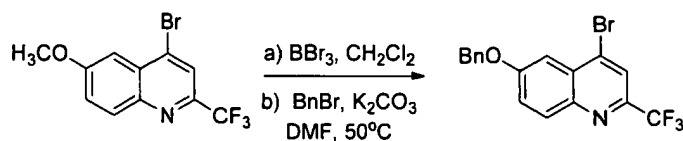
步驟1



將三氟-3-氧雜-丁酸酯(14.95 g, 81 mmol)及PPA (72 ml)之溶液在100°C下加熱且接著用對甲氧基苯胺(10 g, 81 mmol)逐份處理。反應混合物進一步加熱至150°C並在150°C下攪拌2小時。冷卻至室溫後，反應混合物傾倒至含有冰水之燒杯中。攪拌20分鐘後，混合物過濾，且所得固體用水(約3L)洗滌。所得微粉色-紫色固體真空乾燥，得到6-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉-4-醇(11.58 g, 47.6 mmol, 58.6%產率)，其未經純化即使用。

向以上製備之6-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉-4-醇(11.55 g, 47.5 mmol)於MeCN (50 ml)中之溶液中添加POBr₃ (16.34 g, 57.0 mmol)，且在90°C下攪拌反應物2小時。達至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至飽和NaHCO₃水溶液中且用EtOAc (200 mL×2)萃取。將水性溶離份用EtOAc反萃取一次，且接著合併之有機溶離份用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在減壓下濃縮，得到13.6 g粗物質。藉由管柱層析(己烷中0-10% EtOAc)來純化，得到中間物(12.9 g, 42.1 mmol, 89%產率)。

步驟2

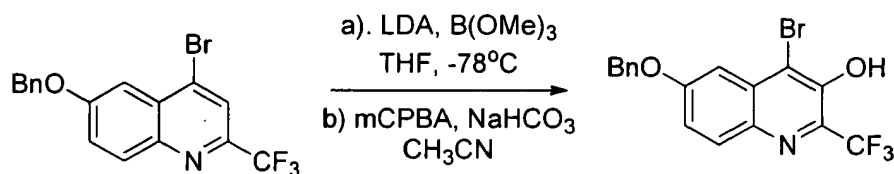


在0°C下向步驟1之產物(12.9 g, 42.1 mmol)於DCM (281 ml)中之溶液中添加BBr₃ (8.12 ml, 84 mmol)，且將反應物在0°C下攪拌1小時並接著在室溫下攪拌1小時。TLC (己烷中20% EtOAc)指示起始物質完全消耗。將反應物小心地傾倒至飽和NaHCO₃冰冷溶液上。將NaHCO₃層用EtOAc (600 mL)萃取，且有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析(己烷中0-20% EtOAc)來純

化，得到4-溴-2-(三氟甲基)喹啉-6-醇(11.65 g，39.9 mmol，95%產率)。

先後向4-溴-2-(三氟甲基)喹啉-6-醇(11.6 g，39.7 mmol)於DMF (200 ml)中之溶液中添加K₂CO₃ (8.23 g，59.6 mmol)及苯甲基溴(5.91 ml，49.6 mmol)。將反應物在N₂下在50°C下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析(己烷中0-5% EtOAc)來純化，得到呈白色固體狀之產物中間物(12.0 g，31.4 mmol，79%產率)。

步驟3

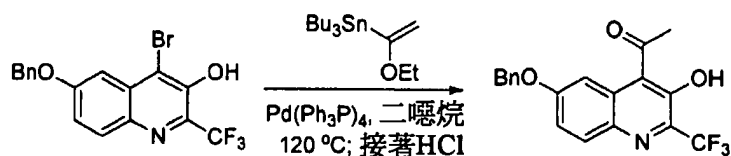


在N₂下在-20°C下向DIPA (13.76 ml，97 mmol)於THF (70 ml)中之溶液中添加nBuLi (37.7 ml，94 mmol)，且將溶液在-20°C下攪拌20分鐘並在0°C下攪拌10分鐘。反應混合物冷卻至-78°C且用含步驟2之產物(12.00 g，31.4 mmol)之THF (40.0 ml)逐滴處理(15-20分鐘)並在-78°C下攪拌1.5小時。接著將反應混合物用硼酸三甲酯(28.0 ml，251 mmol)處理並在-78°C下再攪拌3小時。在此階段LC-MS指示起始物質完全消耗，形成具有所需質量之峰。在-78°C下將反應混合物用1N HCl小心淬滅，直至酸性。將水溶液用EtOAc (2×)萃取，且合併之有機層用水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮，得到(6-(苯甲氧基)-4-溴-2-(三氟甲基)喹啉-3-基)硼酸(13.8 g，32.4 mmol，103%產率)，其未經純化即使用。

使(6-(苯甲氧基)-4-溴-2-(三氟甲基)喹啉-3-基)硼酸(13.8 g，32.4 mmol)溶於MeCN (70 ml)中，且先後向此混合物中添加mCPBA (8.94

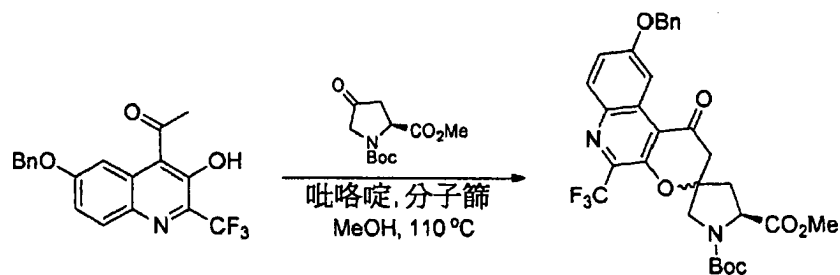
g, 38.9 mmol)及NaHCO₃ (3.27 g, 38.9 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜，在此階段LC-MS指示起始物質完全消耗。添加NaHSO₃ (23.60 ml, 22.68 mmol)於70mL水中之溶液，且攪拌反應物10-15分鐘，隨後濾出固體且用40 mL MeCN洗滌一次並接著用水洗滌若干次。將固體收集且真空乾燥，得到呈白色固體狀之產物(9.0 g, 22.60 mmol, 69.8%產率)。

步驟4



用N₂淨化後將步驟3之產物(9.0 g, 22.60 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(15.27 ml, 45.2 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (2.61 g, 2.260 mmol)於二噁烷(75 ml)中之混合物在120°C下加熱5分鐘。在起始物質完全消耗後，反應物冷卻至室溫且用約130 mL 1M HCl水溶液淬滅。將反應物在室溫下攪拌隔夜且接著用EtOAc萃取。合併之有機溶離份用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。藉由管柱層析(己烷中0-30% EtOAc)來純化，得到步驟4之產物(6.9 g, 19.10 mmol, 84%產率)。

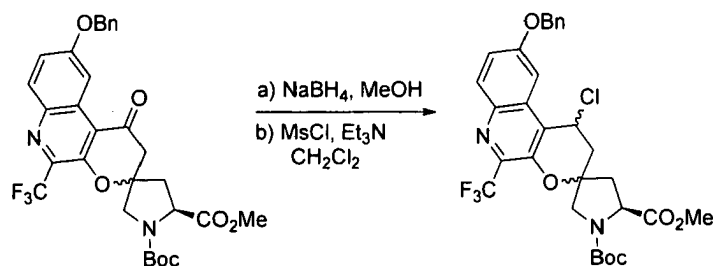
步驟5



將步驟4之產物(6.9 g, 19.10 mmol)、市售(S)-4-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(9.29 g, 38.2 mmol)及吡咯啉(0.610 ml, 7.64 mmol)組合於微波小瓶中之MeOH (40 ml)中。將分子篩(4A珠粒, 6-7片)添加至反應混合物，且所得混合物在BIOTAGE INITIATOR微波反應器中在105°C下加熱30分鐘。冷卻至室溫後，過濾反應物，

且用MeOH洗滌殘餘物。濃縮濾液，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(己烷中0-60% EtOAc)來純化，得到呈兩種非對映異構體之混合物形式的步驟5之產物(8.8 g, 15.00 mmol, 79%產率)，該兩種非對映異構體在此階段未分離。

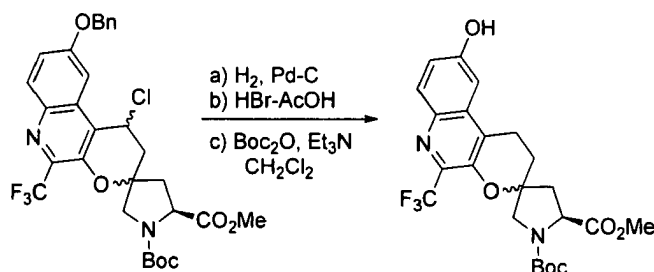
步驟6



步驟5之產物(2.28 g)於MeOH (40.0 mL)中之溶液冷卻至0°C且用NaBH₄ (0.57 g, 15.0 mmol)處理。在0°C下攪拌1小時後，將反應物用NaHCO₃水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下濃縮，得到相應羥基化合物(8.73 g, 14.83 mmol, 99%產率)，其未經進一步純化即使用。

在0°C下先後向以上製備之羥基化合物(8.73 g, 14.83 mmol)於CH₂Cl₂ (124 ml)中之溶液中添加TEA (5.17 ml, 37.1 mmol)及MsCl (2.296 ml, 29.7 mmol)。使反應物升溫至室溫並攪拌隔夜。將反應物用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，且濃縮，得到步驟6之產物，產率定量，其未經純化即進一步使用。

步驟7



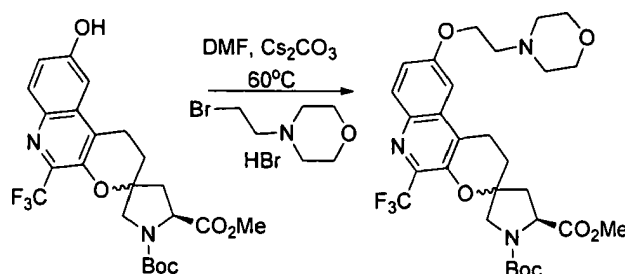
向步驟6之產物(9.60 g, 15.82 mmol)於EtOAc (600 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (1.515 g, 1.423 mmol)，且使反應物在氣球氛圍下氫

化30分鐘，在此階段LC-MS指示完全轉變成去氫產物(未觀測到脫苯甲基)。反應物經由矽藻土過濾，且用EtOAc洗滌濾餅。在減壓下移除溶劑後，所得橙色固體藉由管柱層析(220 g管柱，己烷中0-60% EtOAc)來純化，得到相應去氫產物(5'S)-9-(苯甲氧基)-5-(三氟甲基)-1,2-二氫螺[哌喃并[2,3-c]喹啉-3,3'-吡咯啶]-1',5'-二甲酸1'-第三丁酯5'-甲酯(6.56 g, 11.46 mmol, 72.4%產率)。

將(5'S)-9-(苯甲氧基)-5-(三氟甲基)-1,2-二氫螺[哌喃并[2,3-c]喹啉-3,3'-吡咯啶]-1',5'-二甲酸1'-第三丁酯5'-甲酯(2 g, 3.49 mmol)及HBr於冰醋酸(20 mL, 177 mmol)中之溶液在室溫下攪拌4小時。在減壓下移除溶劑後，殘餘物與甲苯共沸3次且接著真空乾燥，接著使用粗物質。

向含來自以上之粗物質的DCM (34.5 ml)中添加TEA (0.626 ml, 4.49 mmol)，且在室溫下攪拌反應物15分鐘，在此期間獲得均一溶液。添加BOC₂O (1.203 ml, 5.18 mmol)，且在室溫下在N₂下攪拌反應物1小時。將反應物用飽和NH₄Cl水溶液處理且用DCM萃取。將有機溶離份用飽和NH₄Cl水溶液、水及鹽水洗滌且接著乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮，得到褐色油狀殘餘物。藉由管柱層析(己烷中0-60%丙酮)來純化，得到步驟7之產物(0.95 g, 1.969 mmol, 57.0%產率)。

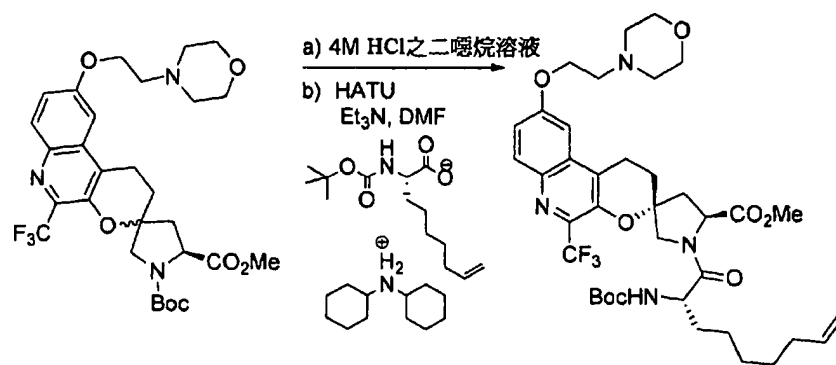
步驟8



將步驟7之產物(440 mg, 0.912 mmol)、4-(2-溴乙基)嗎啉HBr鹽(502 mg, 1.824 mmol)及Cs₂CO₃ (891 mg, 2.74 mmol)於DMF (9120μl)中之懸浮液在55°C下攪拌2小時。達至室溫後，將反應物用EtOAc稀

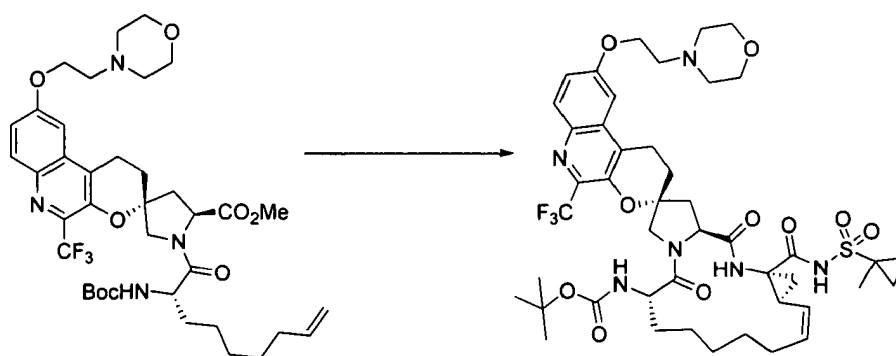
釋且用水洗滌。有機溶離份用水及鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析(己烷中0-60%丙酮)來純化，得到呈非對映異構體混合物形式之步驟8之產物(470 mg, 0.789 mmol, 87%產率)。

步驟9



將步驟8之產物(470 mg, 0.789 mmol)及4M HCl之二噁烷溶液(3 mL, 36.5 mmol)的溶液在室溫下攪拌2小時。在減壓下移除揮發性物質，且殘餘物與甲苯共沸3次。使由此獲得之固體溶於DMF (7.90 mL)中且在室溫下在 N_2 下先後用TEA (0.451 mL, 3.24 mmol)、(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)壬-8-烯酸二環己基銨(715 mg, 1.579 mmol)及HATU (600 mg, 1.579 mmol)處理。在室溫下攪拌反應物隔夜且接著用EtOAc稀釋並用水及鹽水洗滌。有機溶離份乾燥(MgSO_4)，濃縮且藉由矽膠管柱層析(DCM中0-50-80%丙酮)來純化，得到步驟9之產物(385 mg, 0.514 mmol, 65.1%產率)及其對映異構體。

步驟10

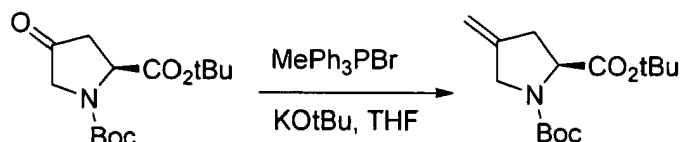


步驟9之產物使用如實例1步驟8及9中所述之程序轉變成I-7。

實例8：((2'R,6'S,13a'S,14a'R,16a'S,Z)-9-甲氧基-14a'-(((1-甲基環丙

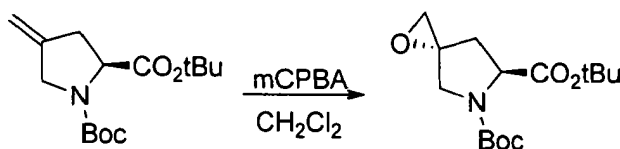
基) 磺醯基) 胺甲醯基)-5',16'-二側氧基-5-(三氟甲基)-3',5',6',7',8',9',10',11',13a',14',14a',15',16',16a'-十四氫-1'H,2H-螺[[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-c]喹啉-3,2'-環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快]-6'-基)胺基甲酸第三丁酯(I-8)

步驟1



在0°C下在N₂下向溴化甲基三苯基磷(16.90 g, 47.3 mmol)於THF (315 ml)中之懸浮液中一次性添加1.7M KOtBu之THF溶液(24.12 ml, 41.0 mmol)。添加後，將反應物自冰浴移除且在室溫下攪拌30分鐘。接著懸浮液冷卻至0°C，且經5分鐘逐滴添加市售(S)-4-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸二第三丁酯(9 g, 31.5 mmol)於20ml THF中之溶液。將反應物在0°C下攪拌1小時且接著在室溫下攪拌3小時。TLC (己烷中10% EtOAc; CMA染色)顯示起始物質完全轉變成極性較低之點。將反應物添加至NH₄Cl飽和水溶液中且接著用EtOAc萃取。合併之有機物乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮，得到黃色油狀物，其藉由矽膠管柱層析，在ISCO (REDISEP 120 g, 己烷中0-20% EtOAc)上純化，得到呈無色油狀之步驟1之產物(7.75 g, 27.4 mmol, 87%產率)。

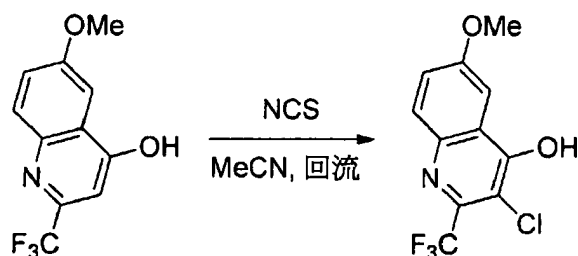
步驟2



在0°C下向步驟1之產物(7.75 g, 27.4 mmol)於CH₂Cl₂ (91 ml)中之溶液中添加mCPBA (15.32 g, 68.4 mmol)。將反應物在0°C下攪拌，同時升溫至室溫。2小時後TLC (己烷中10% EtOAc)顯示兩個極性更大之點及一些未反應之起始物質。將反應物用10% Na₂SO₃水溶液淬滅，攪拌15分鐘且接著用EtOAc萃取。用飽和NaHCO₃水溶液及水洗

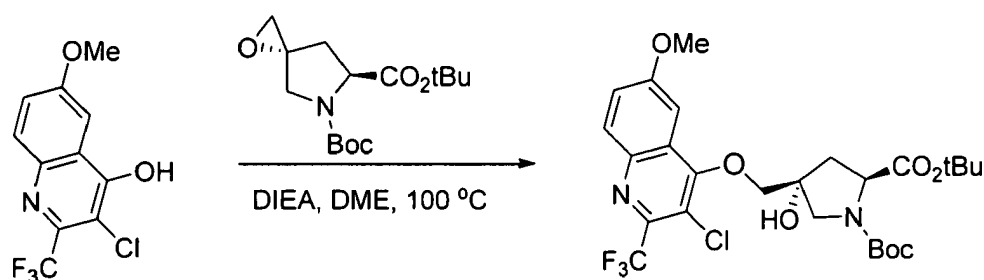
滌有機溶離份。將 Na_2SO_3 及 NaHCO_3 水溶液溶離份合併且用EtOAc萃取一次。將合併之有機物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)且濃縮，得到殘餘物，其藉由矽膠層析(ISCO, 220 g REDISEP管柱，己烷中0-50% EtOAc)來純化，得到呈非極性非對映異構體形式之步驟2之產物(2.63 g, 32%產率)。

步驟3



向裝備有回流冷凝器之1L RB燒瓶中放入6-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉-4-醇(10 g, 41.1 mmol)及MeCN (400 ml) [0.15M濃度]。將此混合物用NCS (6.04 g, 45.2 mmol)處理，且在80°C下攪拌反應物1小時。溶劑在減壓下移除，且使殘餘物溶解於MeCN中且過濾。將固體先後用乙醚及DCM洗滌且真空乾燥，得到步驟3之產物(3-氯-6-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉-4-醇, 5.0 g)。

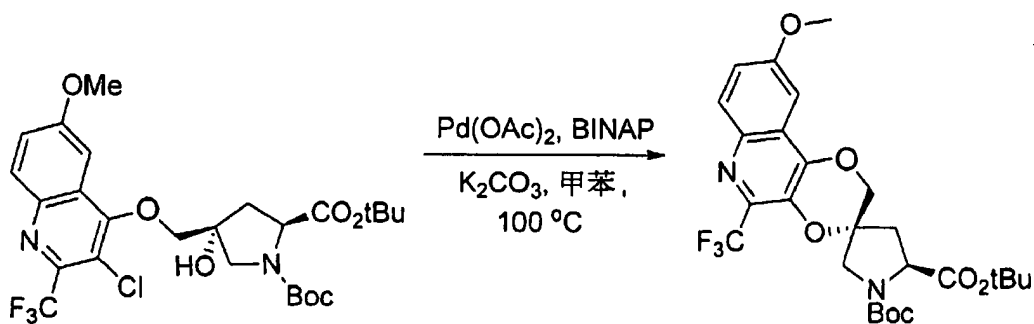
步驟4



在室溫下向步驟2之產物(1.37 g, 4.58 mmol)於DME (45.8 ml)中之溶液中添加步驟3之產物(1.525 g, 5.49 mmol)及DIEA (4.00 ml, 22.88 mmol)。使燒瓶脫氣 (真空/ N_2 -3次)且接著在100°C下在 N_2 下攪拌週末。揮發性物質在減壓下移除，且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(80 g REDISEP管柱, 0-40% EtOAc/己烷)來純化，得到步驟4之產物

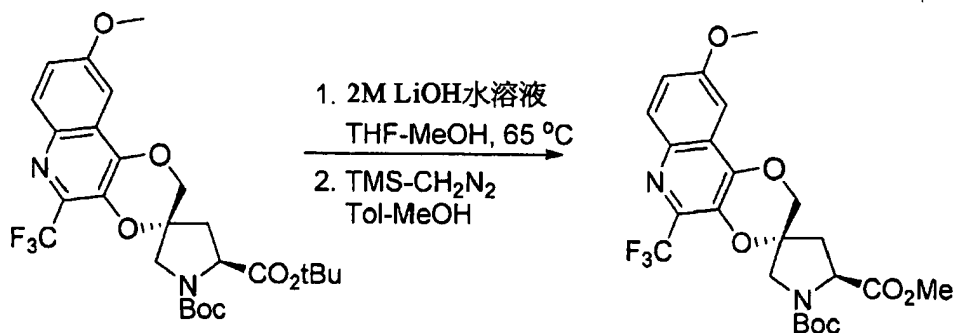
(2.3 g, 3.99 mmol, 87%產率)。

步驟5



使步驟4之產物(3.21 g, 5.56 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.187 g, 0.835 mmol)、BINAP (0.624 g, 1.001 mmol)及K₂CO₃ (1.153 g, 8.35 mmol)於甲苯(27.8 ml)中之溶液脫氣(N₂/真空) 5分鐘且接著在N₂下在105°C下(使用回流冷凝器)攪拌16小時。達至室溫後，反應物用EtOAc稀釋，且濾出不溶物。濾液在減壓下濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(ISCO, 120 g REDISEP管柱，己烷中0-40% EtOAc)來純化，得到步驟5之產物(2.08 g, 3.85 mmol, 69.2%產率)。

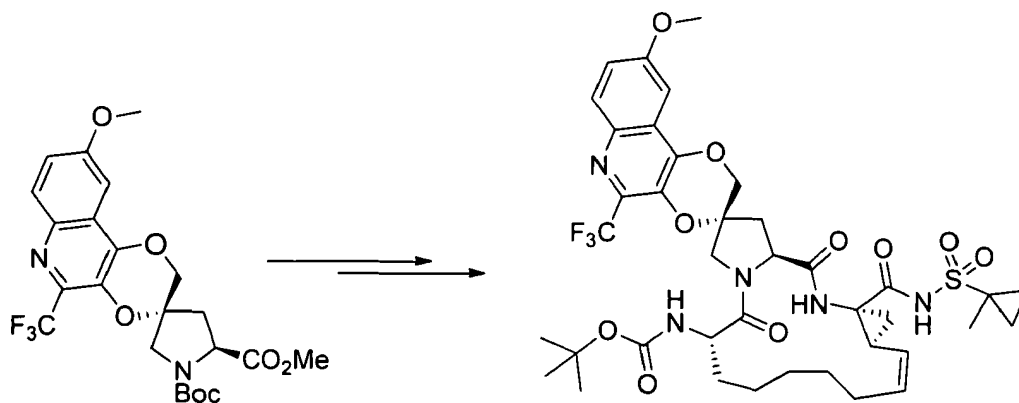
步驟6



向步驟5之產物(2.85 g, 5.27 mmol)於THF (26.4 ml)與MeOH (26.4 ml)之混合物中之溶液中添加2M LiOH水溶液(26.4 ml, 52.7 mmol)，且在65°C下攪拌反應物90分鐘。使反應物達至室溫且用2M HCl水溶液淬滅，直至約pH 3，且用DCM稀釋。將有機層分離，用鹽水洗滌且接著過濾(MgSO₄)且濃縮，得到(3R,5'S)-1'-(第三丁氧羰基)-9-甲氧基-5-(三氟甲基)-2H-螺[[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-c]喹啉-3,3'-吡咯啉]-5'-甲酸，其未經純化即使用。

在室溫下向(3R,5'S)-1'-(第三丁氧羰基)-9-甲氧基-5-(三氟甲基)-2H-螺[[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-c]喹啉-3,3'-吡咯啉]-5'-甲酸(2.55 g, 5.26 mmol)於甲苯(80 ml)及MeOH (20.00 ml)中之溶液中添加2M (三甲基矽烷基)重氮甲烷之己烷溶液(5.26 ml, 10.53 mmol)。攪拌10分鐘後，在減壓下移除揮發性物質，得到步驟6之產物(2.5 g, 5.02 mmol, 95%產率)，其未經純化即使用。

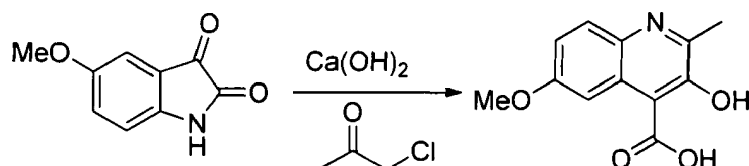
步驟7



I-8藉由使用實例7步驟9-10中所述之程序，自步驟6之產物製備。

實例9： [(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯(I-9)

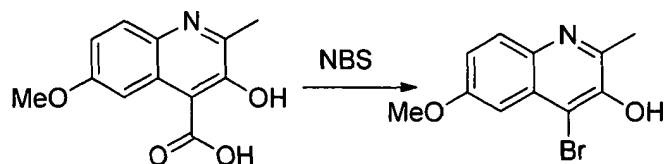
步驟1



將5-甲氧基靛紅(15 g, 85 mmol)及Ca(OH)₂ (18.82 g, 254 mmol)於水(600 ml)中之懸浮液在保持在80°C下之油浴中攪拌1小時，添加氯丙酮(10.81 ml, 169 mmol)，且將稠漿狀物在80°C下再攪拌4小時。混

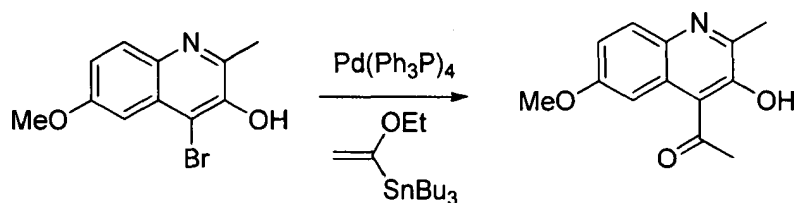
合物冷卻至室溫，用濃HCl酸化，且過濾固體，用水及最終用乙醚洗滌若干次。固體在真空烘箱中乾燥，得到17.7g呈固體狀之步驟1之產物。MS $m/e = 234.2$ (MH^+)。

步驟2



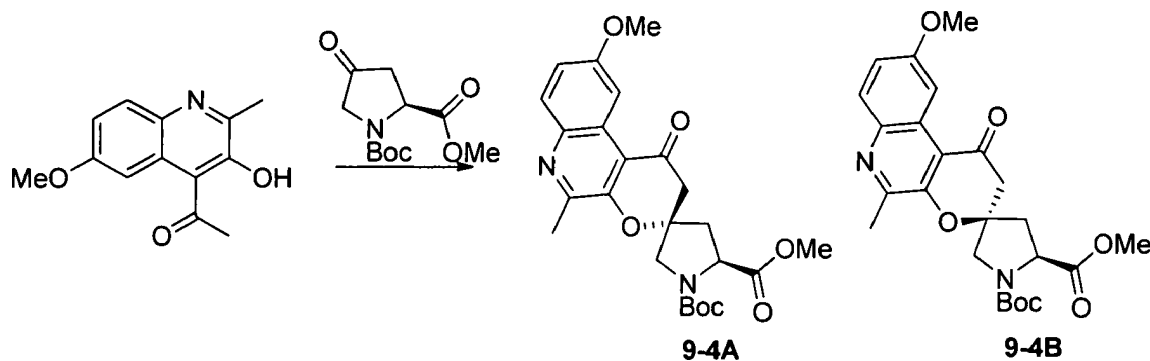
在室溫下經30分鐘之時間向步驟1之產物(17.6 g, 75 mmol)於DMF (300 ml)中之懸浮液中逐份添加NBS (13.43 g, 75 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。將反應混合物用 $Na_2S_2O_3$ 水溶液稀釋且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且乾燥，得到固體。將保留於水相中之沈澱過濾且在真空烘箱中乾燥。將兩種固體合併且溶於約200 ml 1:1 MeOH-DCM中，且向其中添加約60g矽膠。溶劑蒸發至乾且所吸附之粗產物用0-30-100% EtOAc-DCM溶離進行層析，得到13.02 g呈黃色固體狀之步驟2之產物。MS $m/e = 270.0$ (MH^+)。

步驟3



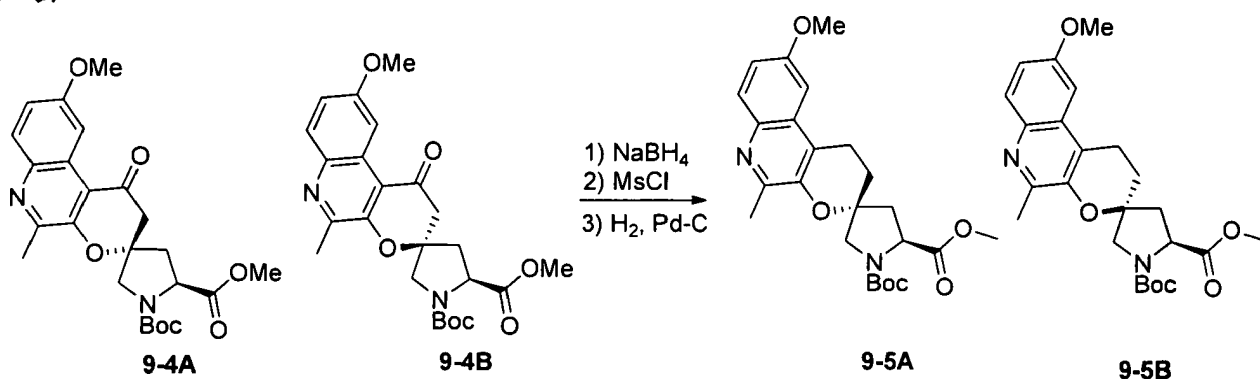
將步驟2之產物(13.0 g, 48.5 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(23.39 ml, 69.2 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (2.80 g, 2.424 mmol)於二噁烷(200 ml)中之混合物在回流下加熱隔夜。溶液冷卻至室溫並與50 ml 1N HCl一起攪拌1.5小時。將反應混合物用 $NaHCO_3$ 水溶液稀釋且用DCM萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，濃縮且用0-40-100% EtOAc-己烷進行層析，得到7.19 g呈固體狀之步驟3之產物。MS $m/e = 232.0$ (MH^+)。

步驟4



將密封管中Boc-4-側氧基-Pro-OMe (15.13 g, 62.2 mmol)、步驟3之產物(7.19 g, 31.1 mmol)及吡咯啉(1.029 ml, 12.44 mmol)於MeOH (200 ml)及3A分子篩(約25 g, 4-8目)中之混合物在保持在100°C下之油浴中攪拌1小時。懸浮液經由矽藻土墊過濾，濃縮且用0-40-100% EtOAc-己烷進行層析，得到4.28g 9-4A及2.87g 9-4B。9-4A之MS $m/e = 457.0$ (MH⁺)。9-4B之MS $m/e = 457.0$ (MH⁺)。

步驟5



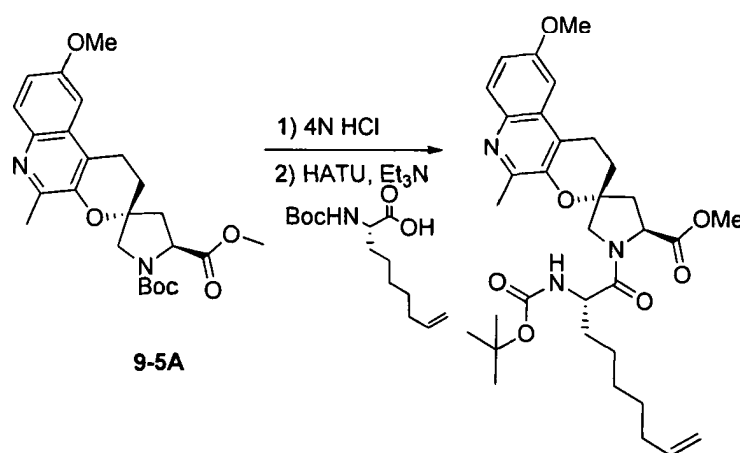
在0°C下向9-4A及9-4B (3.2 g, 7.01 mmol)於THF (20 ml)及MeOH (20 ml)中之溶液中添加NaBH₄ (0.265 g, 7.01 mmol)並在0°C下攪拌10分鐘。其藉由先後添加丙酮及NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且蒸發至乾，得到粗醇，其按原樣使用。

在0°C下先後向以上產物(3.21 g, 7.01 mmol)於DCM (40 ml)中之溶液中添加Et₃N (2.93 ml, 21.03 mmol)及MsCl (1.093 ml, 14.02 mmol)。混合物攪拌隔夜，同時使其升溫至室溫。將反應混合物用₅

EtOAc稀釋，用NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌2次，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，得到粗產物，其按原樣使用。

將以上產物(3343 mg, 7.01 mmol)及10% Pd-C (600 mg)於EtOAc (60 ml)中之懸浮液在H₂氣球下攪拌3小時。懸浮液經由矽藻土墊過濾，用MeOH及EtOAc洗滌。將濾液用NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且用0-40-100% EtOAc-己烷進行層析，得到1.64 g呈固體狀之9-5A及9-5B。MS m/e = 443.2 (MH⁺)。

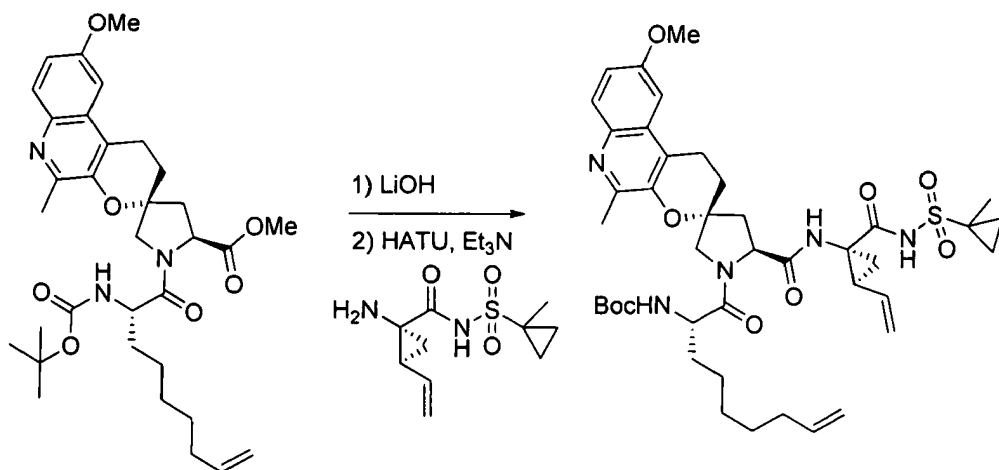
步驟6



將9-5A (1.60 g, 3.62 mmol)於4N HCl二噁烷(20 ml)及MeOH (5 ml)中之溶液在室溫下攪拌2小時。溶劑與甲苯一起共蒸發2次且與乙醚一起共蒸發2次，得到呈鹽酸鹽形式之胺，其原樣使用。MS m/e = 343.2 (MH⁺)。

在室溫下先後向以上產物(1.371 g, 3.62 mmol)及(S)-2-(第三丁氧羰基氨基)壬-8-烯酸-二環己基胺鹽(2.458 g, 5.43 mmol)於DMF (40 ml)中之漿狀物中添加HATU (2.065 g, 5.43 mmol)及TEA (1.514 ml, 10.86 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，接著用水稀釋且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且用0-50-100% EtOAc-己烷進行層析，得到1.57 g呈固體狀之步驟6之產物。MS m/e = 596.2 (MH⁺)。

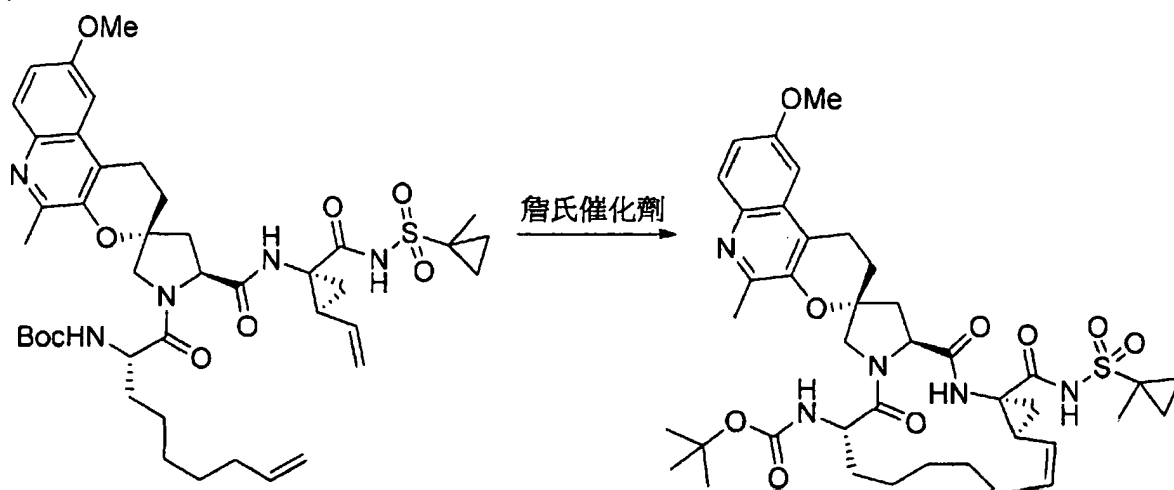
步驟7



將步驟6之產物(1.55 g, 2.60 mmol)及LiOH·H₂O (0.437 g, 10.41 mmol)於THF (10 ml)、MeOH (10.00 ml)及水(10.00 ml)中之溶液在保持在60°C下之油浴中攪拌1.5小時。溶液用水稀釋，用1N HCl酸化且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，得到粗酸，其原樣使用。MS m/e = 582.2 (MH⁺)。

將以上酸(1.512 g, 2.60 mmol)、(1R,2S)-1-胺基-N-(1-甲基環丙基磺醯基)-2-乙炔基環丙烷甲醯胺甲苯磺酸鹽(1.624 g, 3.90 mmol)、HATU (1.483 g, 3.90 mmol)及TEA (1.087 ml, 7.80 mmol)於DMF (20 ml)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且用0-30-100%丙酮-己烷進行層析，得到2.14 g呈固體狀之步驟7之產物。MS m/e = 808.4 (MH⁺)。

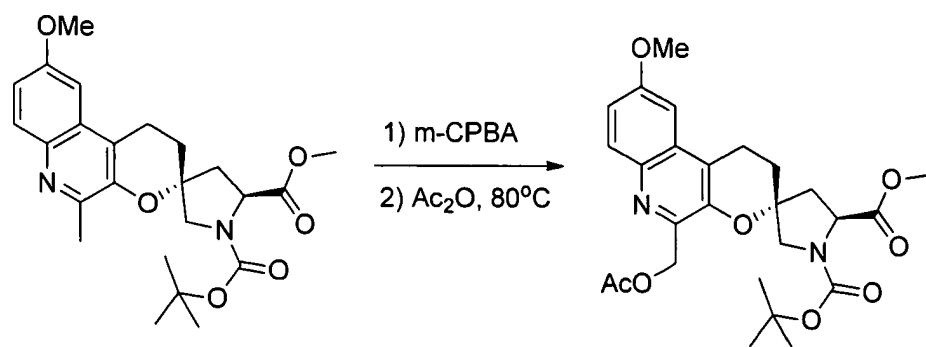
步驟8



使步驟7之產物(1.07 g, 1.324 mmol)、二氯化1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氫咪唑-2-亞基[2-(異丙氧基)-5-(*N,N*-二甲基胺基磺醯基)苯基]亞甲基鈦(II)(0.243 g, 0.331 mmol)及1,4-苯醌(0.043 g, 0.397 mmol)於DCE (600 ml)中之溶液在真空下脫氣且用氬氣填充。將混合物在保持在75°C(浴溫)下之油浴中攪拌4小時，接著與0.5 ml正丁基乙烯基醚一起攪拌30分鐘。溶劑蒸發至乾，且殘餘物用0-40-100%丙酮-己烷進行層析，得到800 mg呈固體狀之I-9。¹H-NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) 10.56 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 838 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.72-5.66 (m, 1H), 4.99 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 10.2, 6.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.60-2.26 (m, 3H), 2.08-2.04 (m), 1.93-1.86 (m), 1.73 (dd, *J* = 5.5, 8.1 Hz, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.46-1.26 (m), 0.89-0.820 (m)。MS *m/e* = 780.2 (MH⁺)。

實例 10： ((2*R*,6*S*,13*aS*,14*aR*,16*aS*,*Z*)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-十六氫-1*H*-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-*a*][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-*c*]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-10)

步驟1

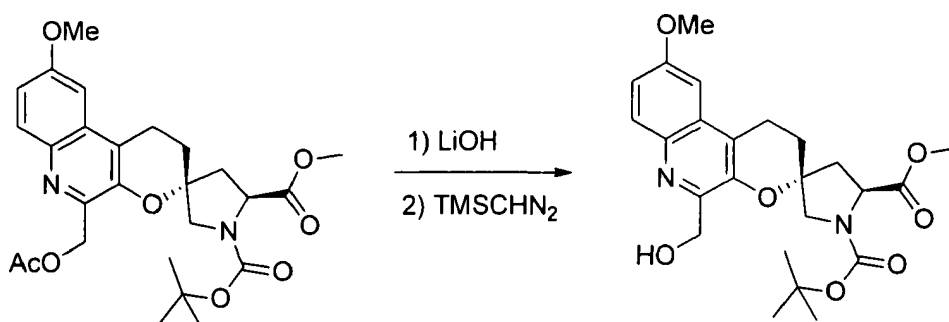


在室溫下向中間物9-5A (實例9步驟5之產物) (6.6 g, 14.92 mmol)

於DCM (100 ml)中之溶液中添加MCPBA (6.69 g, 29.8 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應混合物用 K_2CO_3 水溶液及 $Na_2S_2O_3$ 水溶液稀釋。DCM濃縮至約三分之一體積，且漿狀物用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且蒸發至乾，得到6.74 g呈泡沫狀之N-氧化物中間物。LC-MS $m/e = 459.2$ (MH^+)。粗產物原樣使用。

將粗N-氧化物(6.74 g, 14.70 mmol)於乙酸酐(100 ml, 14.70 mmol)中之溶液在保持在 $80^\circ C$ (浴溫)下之油浴中攪拌。攪拌總共1.5小時後，反應混合物冷卻至室溫，接著傾倒至冰冷水中。將漿狀物用EtOAc萃取3次，且合併之有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，濃縮且藉由層析，用0-50% EtOAc-己烷溶離來純化，得到5.2 g呈固體狀之步驟1之產物：LC-MS $m/e = 501.2$ (MH^+)。

步驟2

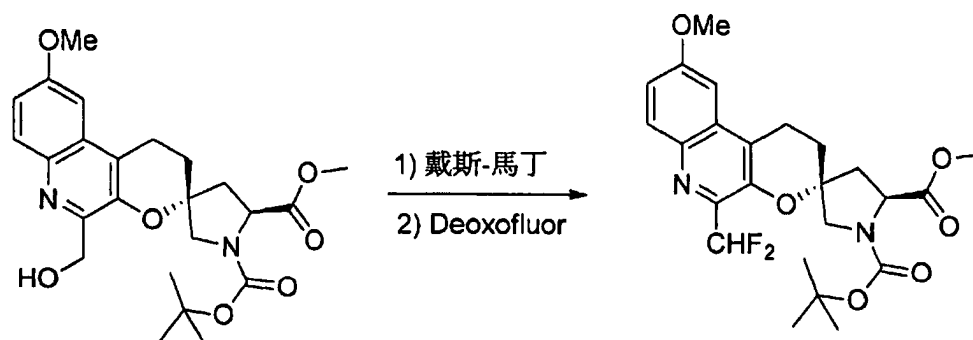


在 $0^\circ C$ 下攪拌步驟1之產物(5.2 g, 10.39 mmol)及 $LiOH \cdot H_2O$ (0.785 g, 18.70 mmol)於THF (30 ml)、MeOH (30.0 ml)及水(30.0 ml)中之溶液。混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌2小時且在室溫下攪拌1小時，接著再添加300 mg $LiOH \cdot H_2O$ (約0.7當量)。在室溫下又攪拌1小時後，將反應混合物用水稀釋且用1N HCl酸化至約pH 3。將混合物用EtOAc萃取3次，合併之有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且蒸發至乾，得到4.98 g其中乙酸酯與甲酯均水解之產物。LC-MS $m/e = 445.2$ (MH^+)。

在室溫下向酸(1.9 g, 4.27 mmol)於甲苯(20 ml)及MeOH (5 ml)中

之溶液中添加2M三甲基矽烷基重氮甲烷之己烷溶液(4.27 ml, 8.55 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，蒸發至乾，且殘餘物藉由層析，用0-60% EtOAc-己烷溶離來純化，得到1.56 g呈固體狀之步驟2之產物。LC-MS $m/e = 459.2$ (MH^+)。

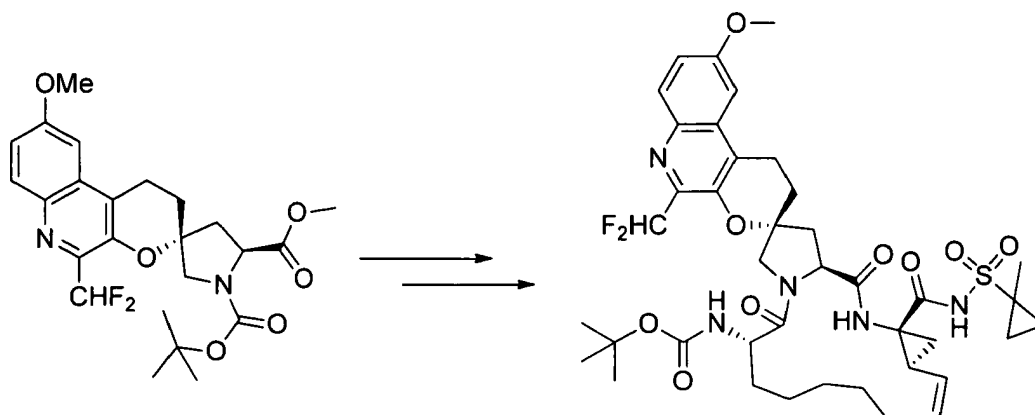
步驟3



室溫下將步驟2之產物(1.56 g, 3.40 mmol)及戴斯馬丁高碘烷(Dess Martin periodinane) (2.165 g, 5.10 mmol)於DCM (30 ml)中之溶液在攪拌1小時，接著先後用乙醚及NaHCO₃水溶液與Na₂S₂O₃水溶液稀釋。攪拌混合物10分鐘，且分離有機層。水相用EtOAc萃取2次，且合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾。產物藉由層析，用0-60% EtOAc-己烷溶離來純化，得到1.45 g呈固體狀之醛中間物。LC-MS $m/e = 475.2$ (MNa^+)。

先後向醛(1.45 g, 3.18 mmol)於DCM (30 ml)中之溶液中添加三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(1.757 ml, 9.53 mmol)及EtOH (0.037 ml, 0.635 mmol)，且混合物在回流下加熱隔夜。LC-MS指示少量未反應之起始物質。向反應混合物中添加另外1當量DEOXOFLUOR，且反應物在回流下再加熱4小時。反應混合物冷卻至室溫，與NaHCO₃水溶液一起攪拌，且分離有機層。將水相用EtOAc萃取2次，且合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾。粗產物藉由層析，用0-60% EtOAc-己烷溶離來純化，得到1.21 g步驟3之產物。LC-MS $m/e = 501.2$ ($M+Na$)⁺。

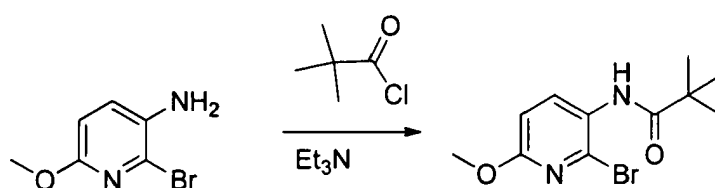
步驟4



步驟3之產物使用與自步驟5之產物製備實例9類似之程序轉變成 I-10。LC-MS $m/e = 816.4$ (MH⁺)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 8.49 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.96 (1H, t, $J = 54.6$ Hz), 6.01 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.69 (1H, q, $J = 8.9$ Hz), 5.00 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 4.67 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.10 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.00 (3H, s), 3.84 (1H, d, $J = 11.2$), 3.76 (3H, s), 3.40 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.3-3.20 (2H, m), 2.82 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.62-2.41 (m), 2.33 (1H, t, $J = 11.6$ Hz), 2.21-2.20 (1H, m), 2.14-2.04 (m), 1.90-1.86 (2H, m), 1.74-1.71 (2H, m), 1.65-1.55 (2H, m), 1.49-1.41 (m), 1.37-1.27 (m), 1.13-1.09 (m)。

實例11：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2'-甲氧基-6'-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-3,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3-c][1,5]噁啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-11)

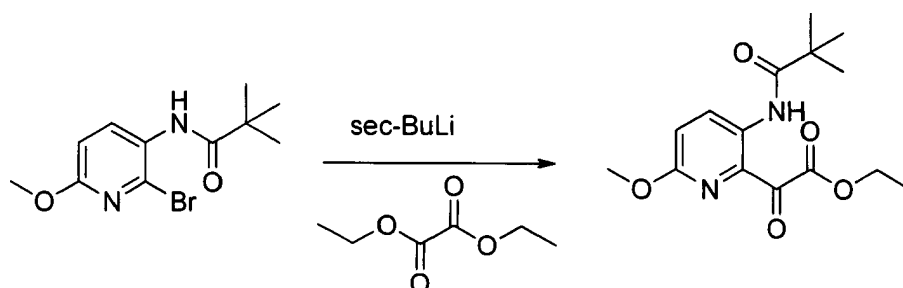
步驟1



在0°C下先後向3-胺基-2-溴-6-甲氧基吡啶(10.0 g, 49.3 mmol)於5

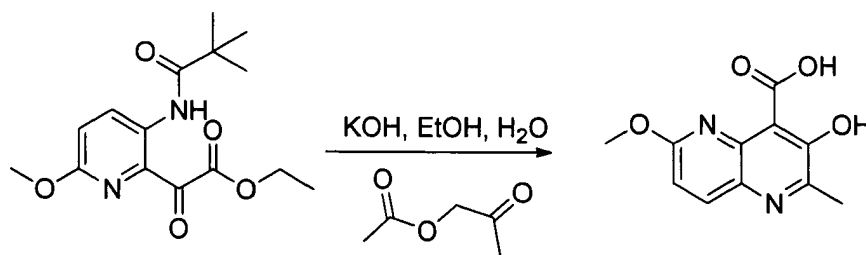
DCM (200 ml)中之溶液中添加TEA (11.0 ml, 79 mmol)及特戊醯氨 (6.67 ml, 54.2 mmol), 且使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。在室溫下將混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用DCM萃取。合併之有機溶離份用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至20:80溶離)來純化, 得到呈白色固體狀之步驟1之產物(13.3 g, 94%產率)。

步驟2



在-78°C下經15分鐘向步驟1之產物(13.9 g, 48.3 mmol)於THF (175 ml)中之溶液中添加1.4N第二丁基鋰之己烷溶液(83 ml, 116 mmol)。在-78°C下30分鐘後使混合物升溫至0°C並在0°C下攪拌90分鐘。接著在-78°C下乙二酸二乙酯(7.87 ml, 57.9 mmol)添加至反應物, 且使反應物緩慢升溫至室溫, 隔夜。將混合物在室溫下傾倒至飽和NH₄Cl水溶液中且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/DCM 80:20至DCM溶離)來純化, 得到呈黃色油狀之步驟2之產物(6.99 g, 47%產率)。

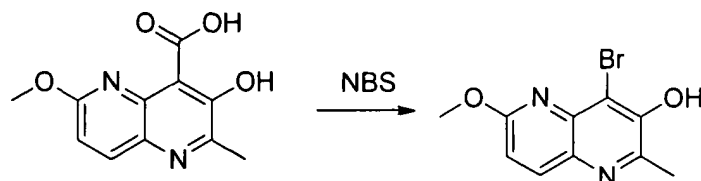
步驟3



在室溫下向步驟2之產物(10.5 g, 34.1 mmol)於EtOH (70 ml)及水

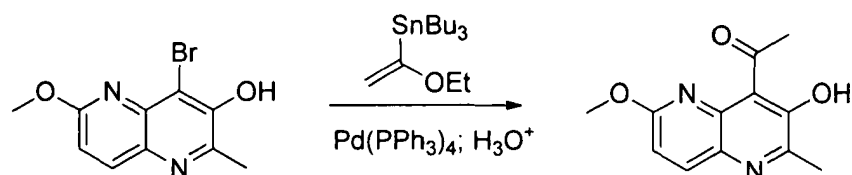
(70 ml)中之溶液中添加6N KOH (79 ml, 477 mmol), 且混合物升溫至90°C並攪拌1小時。接著在90°C下經3分鐘添加乙醯氧基-2-丙酮(4.05 ml, 37.5 mmol), 且攪拌反應物1小時。操作重複2次。混合物自EtOH濃縮, 接著在0°C下用1N HCl水溶液緩慢淬滅, 直至約pH 4, 接著過濾且真空乾燥, 得到步驟3之產物(4.81 g, 60%產率)。

步驟4



在0°C下向步驟3之產物(5.20 g, 22.2 mmol)於THF (100 ml)中之溶液中添加NBS (3.36 g, 18.9 mmol)於THF (10 ml)中之溶液, 且將混合物在0°C下攪拌1小時, 接著在室溫下攪拌30分鐘。將混合物用50%鹽水淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至40:60溶離)來純化, 得到步驟4之產物(5.50 g, 81%產率)。

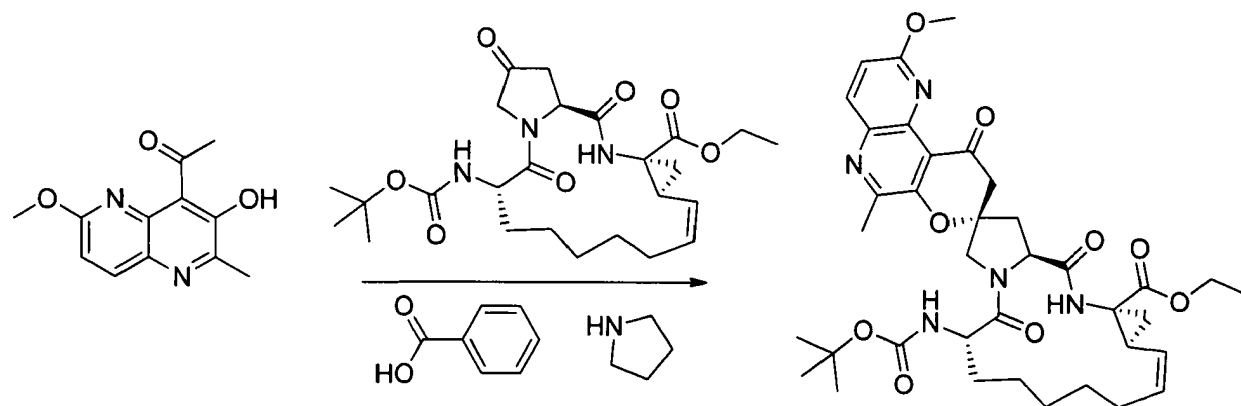
步驟5



向密封管中步驟4之產物(5.40 g, 20.1 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (0) (1.62 g, 1.40 mmol)於1,4-二噁烷(55 ml)中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(17.0 ml, 50.2 mmol), 且混合物升溫至110°C並攪拌3小時。添加更多Pd(PPh₃)₄ (400 mg)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(6 ml), 且在110°C下又攪拌反應物4小時。在0°C下將最終混合物用1N HCl水溶液(60 ml)淬滅, 接著在室溫下攪拌60分鐘。將混合物在室溫下用飽和NaHCO₃水溶液(100 ml)中和且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用

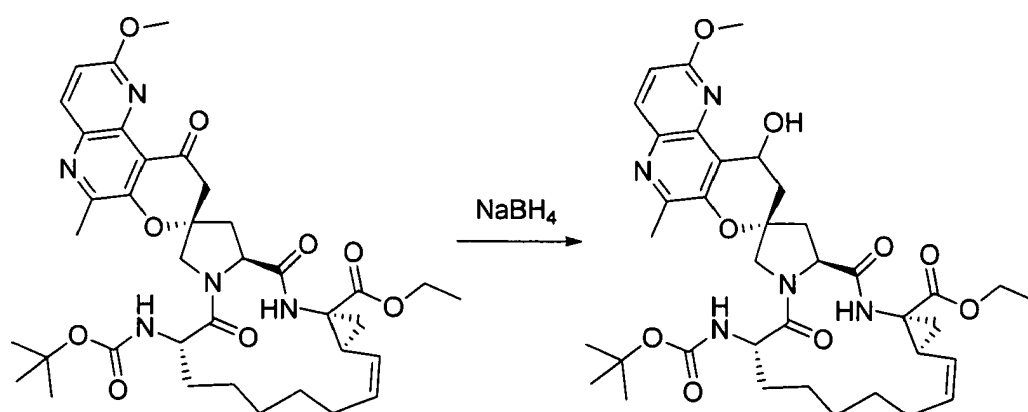
己烷/EtOAc 99:1至60:40溶離)來純化，得到呈黃色固體狀之步驟5之產物(2.64 g，純度70%)。

步驟6



向步驟5之產物(500 mg，2.15 mmol)、巨環酮(1.058 g，2.153 mmol)及苯甲酸(263 mg，2.15 mmol)於MeOH (15 ml)中之溶液中添加吡咯啉(0.069 ml，0.861 mmol)及4A分子篩(1.0 g)，且混合物升溫至55°C並攪拌72小時。在室溫下將混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至EtOAc溶離)來純化，以溶離次序先後得到步驟6之產物(820 mg，54%產率)及起始中間物(100 mg)。

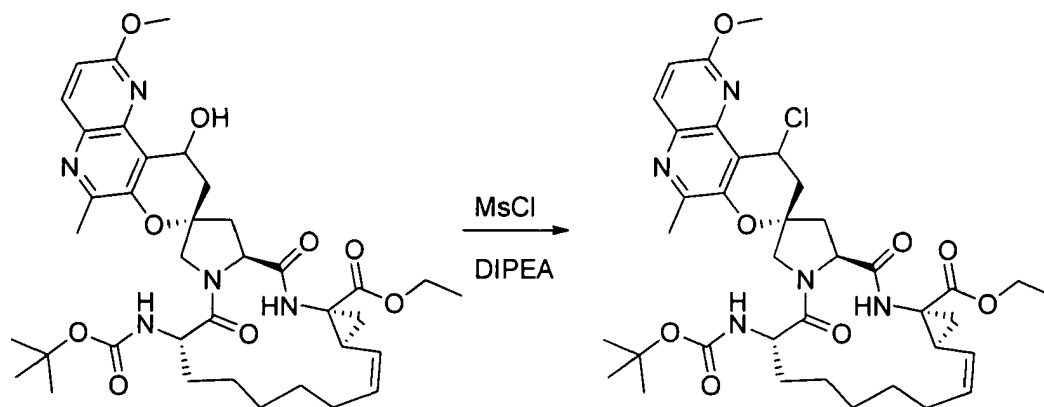
步驟7



在0°C下向步驟6之產物(540 mg，0.765 mmol)於THF (6 ml)及MeOH (6 ml)中之溶液中添加NaBH₄ (34.7 mg，0.918 mmol)，且混合物攪拌45分鐘。在0°C下將混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc

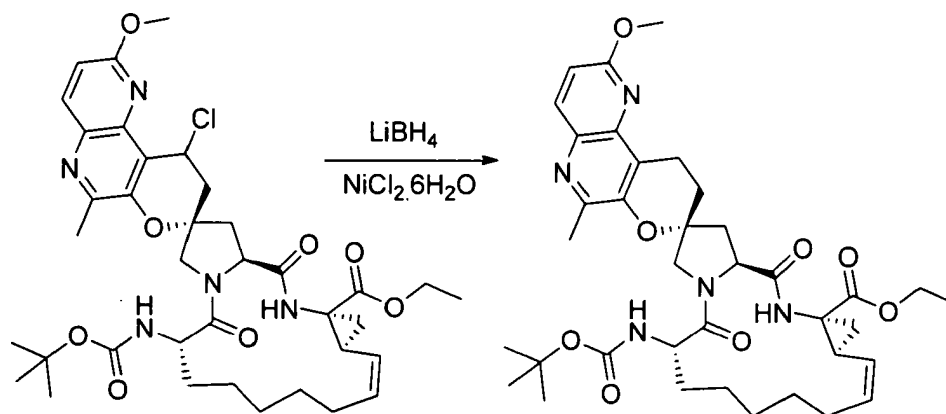
萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/ EtOAc 99:1至 EtOAc 溶離)來純化，得到步驟7之產物(460 mg, 85%產率)。

步驟8



先後向步驟7之產物(460 mg, 0.650 mmol)於DCM (15 ml)中之溶液中添加DIPEA (0.45 ml, 2.60 mmol)及MsCl (0.101 ml, 1.300 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。在室溫下將混合物用 NH_4Cl 水溶液淬滅且用DCM萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。將殘餘物(650 mg)於DMF (5 ml)中之溶液用LiCl (100 mg, 2.36 mmol)處理，且混合物攪拌1小時。將混合物用90%鹽水稀釋且用 EtOAc 萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/ EtOAc 99:1至 EtOAc 溶離)來純化，得到步驟8之產物(398 mg, 80%純度)。

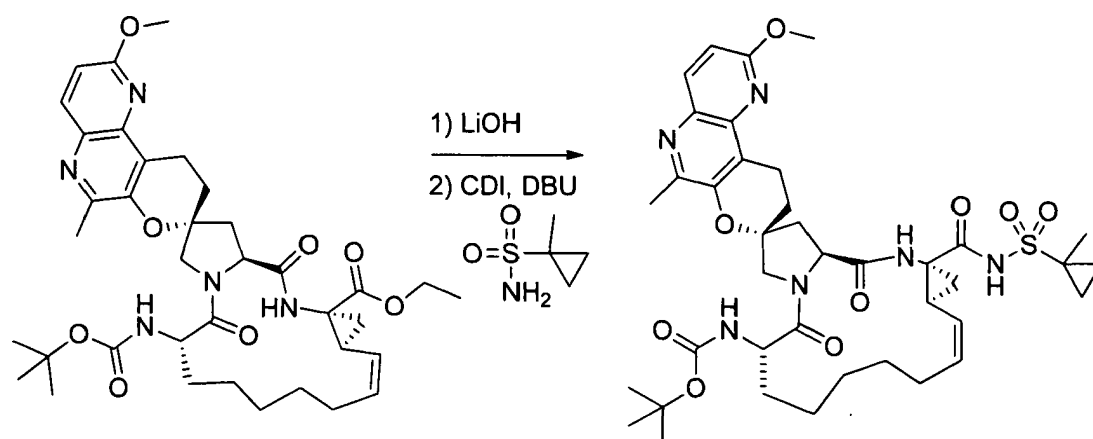
步驟9



在 -78°C 下先後向步驟8之產物(420 mg, 0.579 mmol)於MeOH (285

ml)中之溶液中添加NiCl₂·6H₂O (124 mg, 0.521 mmol)及2N LiBH₄之THF溶液(0.867 ml, 1.74 mmol), 且在-78°C下攪拌反應物10分鐘, 接著使其經1小時升溫至0°C。在0°C下將反應物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至20:80溶離)來純化, 得到步驟9之產物(210 mg, 52%產率)。

步驟10

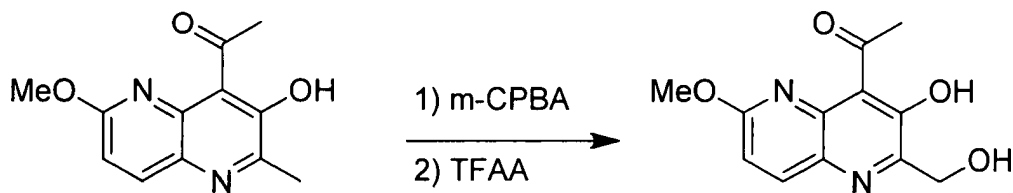


向步驟9之產物(210 mg, 0.304 mmol)於THF (3 ml)、MeOH (3)及水(2.5 ml)中之溶液中添加LiOH·H₂O (21.8 mg, 0.911 mmol), 且在50°C下攪拌反應物4小時。在室溫下將混合物用冰冷0.3M HCl水溶液淬滅, 直至約pH 3, 且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到中間物酸(190 mg, 94%產率)。向此中間物酸(190 mg, 0.286 mmol)於THF (12 ml)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(139 mg, 0.859 mmol), 且混合物升溫至70°C並攪拌4小時。接著在室溫下添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(193 mg, 1.431 mmol)及DBU (0.216 ml, 1.431 mmol), 且反應物升溫至50°C並攪拌8小時。在室溫下將混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至EtOAc溶離)來純化, 得到I-11 (130 mg, 58%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz,

1H), 6.90-6.95 (m, 3H), 5.72 (m, 1H), 4.95-5.10 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.41 (d, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.30-2.65 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.72-2.00 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 8H), 1.44 (m, 3H), 1.27 (s, 9H), 0.80 (br s, 2H); LC-MS (M^+) $C_{39}H_{52}N_6O_9S$ 之計算值: 780.9 實驗值 781.2 ($M+H$)⁺。

實例 12 : ((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6'-(二氟甲基)-2'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-3,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3-c][1,5]噻啶]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-12)

步驟1

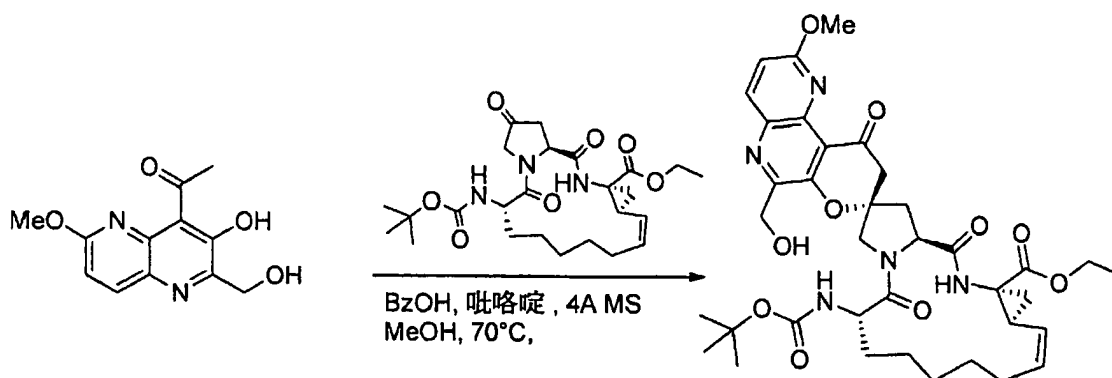


在室溫下將1-(3-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,5-噻啶-4-基)乙酮(實例11步驟5之產物; 10 g, 43.1 mmol)、mCPBA (12.55 g, 56.0 mmol)於DCM (200 ml)中之混合物攪拌3天。將稠漿狀物與NaHCO₃水溶液及Na₂S₂O₃水溶液一起攪拌。溶劑緩緩自水性漿狀物蒸發, 且所得固體過濾, 先後用水及乙醚洗滌且在真空中乾燥隔夜, 得到6.8 g呈固體狀之N-氧化物中間物。

向含有以上固體(6.3 g, 25.4 mmol)之燒瓶中添加三氟乙酸酐(100 ml, 708 mmol), 且混合物在回流下加熱。置於室溫下隔夜後, 混合物再在回流下加熱1小時。反應混合物蒸發至乾。使殘餘物溶於最少之MeOH中且用NaHCO₃水溶液稀釋。將漿狀物過濾且用水洗滌。使固體懸浮於約100 ml 1:1 MeOH-DCM中, 且向其中添加約30 g矽

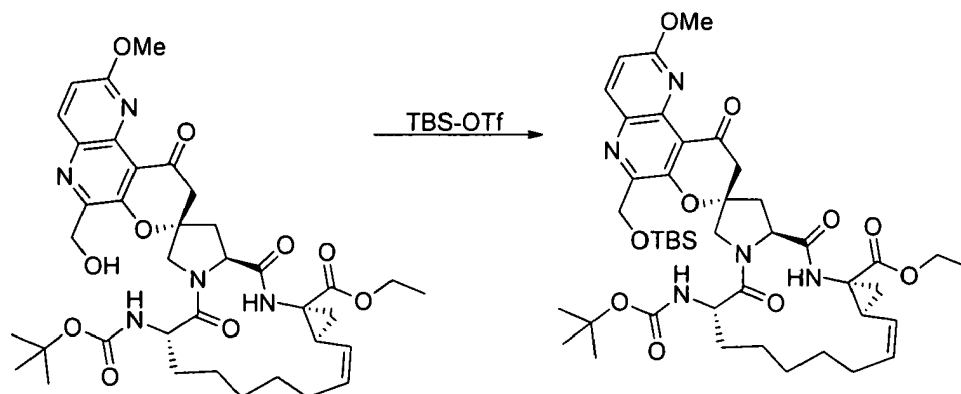
膠。溶劑蒸發至乾，且吸附之粗產物藉由層析，用0-3%-5% MeOH-DCM溶離來純化，得到3.35 g呈深色固體狀之產物。LC-MS $m/e = 249.16$ (MH^+)。

步驟2



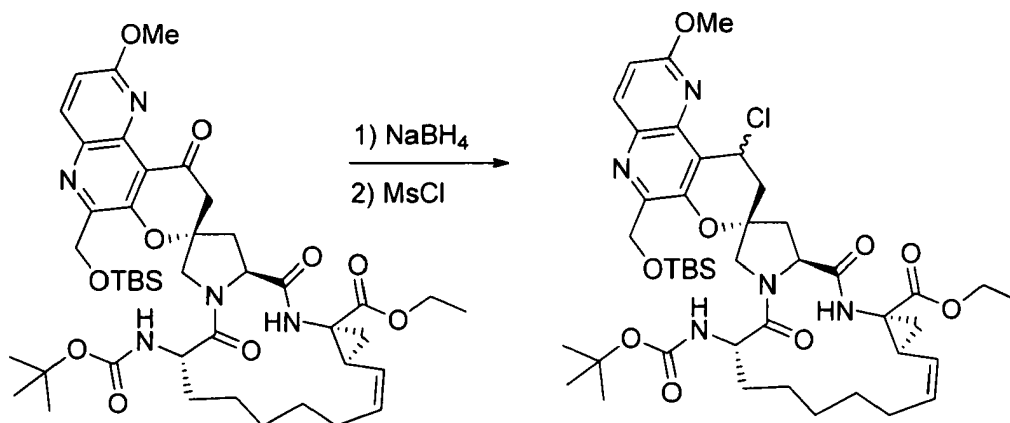
將密封管中步驟1之產物 (500 mg, 2.014 mmol)、(6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧羰基)胺基)-2,5,16-三側氧基-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-14a-甲酸乙酯(990 mg, 2.014 mmol)、吡咯啉 (0.080 ml, 1.007 mmol)、苯甲酸(246 mg, 2.014 mmol)、4A分子篩 (約1 g)於MeOH (10 ml)中之混合物在保持在約70°C(浴溫)下之油浴中攪拌隔夜。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用MeOH沖洗。將濾液濃縮且傾倒至NaHCO₃水溶液中。將漿狀物用EtOAc萃取3次，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾。粗產物藉由層析，用丙酮-己烷溶離來純化，得到340 mg呈固體狀之產物。質譜 m/e 觀測值 = 722.36 ($M+H$)⁺。

步驟3



在 0°C 下先後向步驟2之產物(860 mg, 1.191 mmol)於DCM (10 ml)中之溶液中添加 Et_3N (0.332 ml, 2.383 mmol)及TBS-OTf (0.356 ml, 1.549 mmol), 且在 0°C 下攪拌混合物。2小時後, 再添加0.3當量TBS-OTf。混合物又攪拌30分鐘, 接著用 NaHCO_3 水溶液稀釋。將漿狀物用EtOAc萃取3次, 合併之有機層用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾且蒸發至乾。粗產物藉由層析, 用0-30%丙酮-己烷溶離來純化, 得到570 mg呈固體狀之步驟3之產物。LC-MS $m/e = 836.38 (\text{MH}^+)$ 。

步驟4

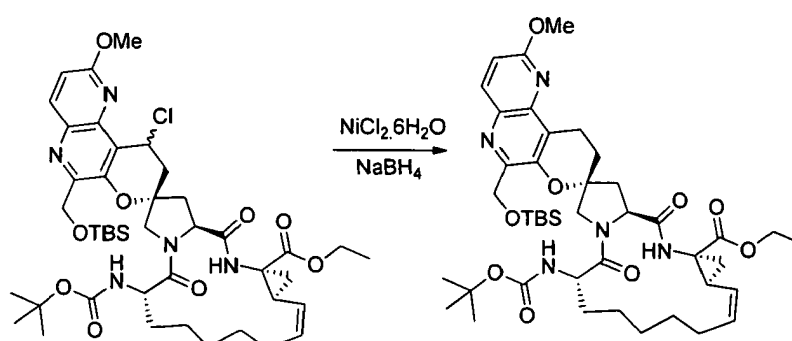


在 0°C 下向步驟3之產物(550 mg, 0.658 mmol)於MeOH (4 ml)及THF (1 ml)中之溶液中添加 NaBH_4 (24.89 mg, 0.658 mmol)。將混合物攪拌10分鐘, 接著藉由先後添加丙酮及 NH_4Cl 水溶液淬滅。將漿狀物用EtOAc萃取3次, 且合併之有機層用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾且蒸發至乾, 得到粗醇, 其按原樣使用。

在 0°C 下先後向醇(551 mg, 0.658 mmol)於DCM (7 ml)中之溶液中添加 Et_3N (0.275 ml, 1.974 mmol)及MsCl (0.103 ml, 1.316 mmol)且

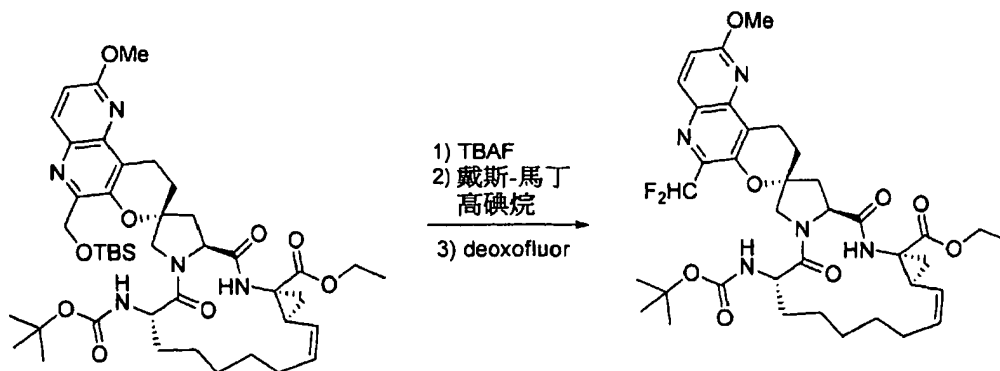
攪拌混合物隔夜，同時使其升溫至室溫。因為LC-MS指示未反應之起始物質，所以反應物再冷卻至0°C，且先後添加TEA (0.275 ml, 1.974 mmol)及MsCl (0.103 ml, 1.316 mmol)並攪拌隔夜。將混合物用EtOAc稀釋，用NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌2次，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，得到粗產物。粗產物藉由層析，用0-30%丙酮-己烷溶離來純化，得到328 mg呈泡沫狀之步驟4之產物。LC-MS m/e = 856.35 (M+H)⁺。

步驟5



在室溫下將步驟4之產物(320 mg, 0.374 mmol)及NiCl₂·6H₂O (266 mg, 1.121 mmol)於MeOH (5 ml)中之混合物攪拌，直至固體溶解，得到透明溶液(約10分鐘)。溶液冷卻至-78°C，且一次性添加NaBH₄ (21.20 mg, 0.560 mmol)，且將混合物在-78°C下攪拌1小時，接著添加另一部分NaBH₄ (21.20 mg, 0.560 mmol)。在-78°C下將混合物再攪拌1小時，接著藉由添加NH₄Cl水溶液淬滅且升溫至室溫。將漿狀物用EtOAc萃取3次，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾。粗產物藉由層析，用0-40%丙酮-己烷(24 g REDISEP濾筒)溶離來純化，得到128 mg呈固體狀之步驟5之產物。LC-MS m/e = 822.51 (M+H)⁺。

步驟6

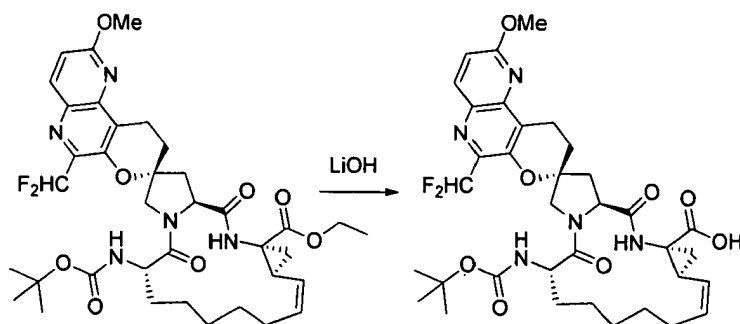


向步驟5之產物(128 mg, 0.156 mmol)於THF (2 ml)中之溶液中添加1M TBAF (0.311 ml, 0.311 mmol)之THF溶液，且在室溫下攪拌混合物2小時。將反應混合物用EtOAc稀釋，用NH₄Cl水溶液、鹽水洗滌2次，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾。殘餘物藉由層析，用0-40%丙酮-己烷(4 g REDISEP濾筒)溶離來純化，得到98 mg呈固體狀之醇中間物。LC-MS m/e = 708.37 (MH⁺)。

在室溫下將以上產物(98 mg, 0.138 mmol)及戴斯-馬丁高碘烷(88 mg, 0.208 mmol)於DCM (2 ml)中之溶液攪拌1小時。將反應混合物用Na₂S₂O₃水溶液及NaHCO₃水溶液稀釋，攪拌幾分鐘，接著用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，得到醛中間物，其按原樣使用。

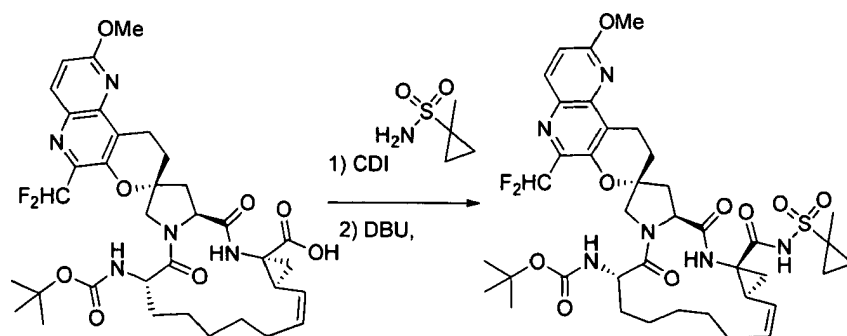
先後向密封管中醛(98 mg, 0.139 mmol)於DCM (2 ml)中之溶液中添加DEOXOFLUOR (0.102 ml, 0.555 mmol)及EtOH (1.621 μl, 0.028 mmol)，且在保持在40°C下之油浴中攪拌混合物隔夜。將混合物用EtOAc稀釋，用NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌2次，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾。殘餘物藉由層析(4 g REDISEP濾筒)，用0-40%丙酮-己烷溶離來純化，得到64 mg呈白色固體狀之步驟6之產物。LC-MS m/e = 728.42 (MH⁺)。

步驟7



將步驟6之產物(64 mg, 0.088 mmol)、LiOH·H₂O (14.76 mg, 0.352 mmol)於THF (0.5 ml)、MeOH (0.5 ml)及水(0.5 ml)中之溶液在保持在60°C下之油浴中攪拌1小時，接著冷卻至室溫。反應混合物用水稀釋，用1N HCl酸化至約pH 2且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，得到61 mg呈固體狀之步驟7之產物。LC-MS m/e = 644.31 (M+H)⁺。

步驟8

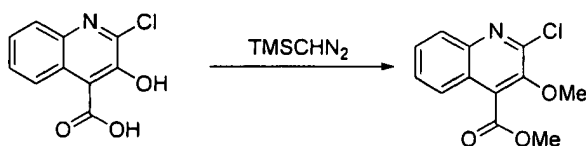


將步驟7之產物(40 mg, 0.057 mmol)及CDI (18.54 mg, 0.114 mmol)於THF (2 ml)中之混合物在保持在70°C下之油浴中攪拌2小時，接著冷卻至室溫。先後向其中添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(23.18 mg, 0.171 mmol)及DBU (0.026 ml, 0.171 mmol)，且在50°C下攪拌混合物3小時。接著反應混合物置於室溫下隔夜。將反應混合物用水稀釋，用1N HCl酸化且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾。粗產物藉由層析(4 g REDISEP濾筒)，用0-40%丙酮-己烷溶離來純化，得到38 mg呈固體狀之I-12。LC-MS m/e = 817.46 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 8.17 (1 H, d, J = 9.03 Hz), 7.07 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J = 9.02 Hz), 6.85

(1 H, t, $J = 54.04$ Hz), 5.71 (1 H, q, $J = 8.98$ Hz), 5.09-4.98 (2 H, m), 4.70-4.63 (1 H, m), 4.60 (6 H, s), 4.43 (1 H, d, $J = 11.01$ Hz), 4.19-4.13 (1 H, m), 4.08 (3 H, m), 3.73 (1 H, d, $J = 10.98$ Hz), 3.31-3.27 (2 H, m), 2.57 (2 H, dd, $J = 13.60, 7.19$ Hz), 2.41 (1 H, dd, $J = 13.48, 9.62$ Hz), 2.36-2.25 (3 H, m), 2.17 (1 H, s), 1.94-1.71 (4 H, m), 1.38-1.19 (m), 0.90-0.78 (m)。

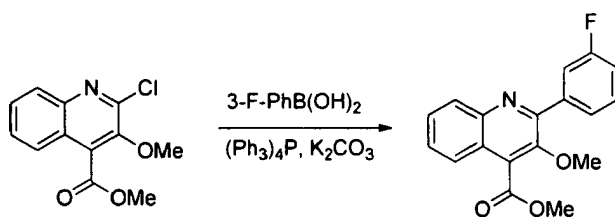
實例 13：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-(3-氟苯基)-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-13)

步驟1



向含 2-氯-3-羥基-4-喹啉甲酸 (5 g, 22.36 mmol) 之甲苯 (93 mL)/MeOH (19 mL) 中逐滴添加 TMS-重氮甲烷 (33.5 ml, 67.1 mmol)。發生劇烈鼓泡，且混合物開始升溫。使用冰浴冷卻反應，直至添加結束。15 分鐘後，藉由 LC-MS，反應結束。接著逐滴添加 AcOH，直至停止起泡。混合物蒸發至乾，產生殘餘物，其藉由矽膠管柱層析，用 EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈無色液體狀之步驟 1 之產物 (5.21 g, 20.70 mmol, 93% 產率)。MS $m/e = 252$ (MH^+)。

步驟2

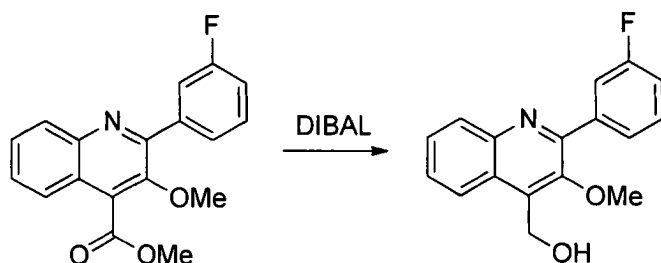


將密封管中步驟 1 之產物 (2 g, 7.95 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (459 mg, 5

0.05 當量)、3-氟苯基硼酸(1.67 g, 11.92 mmol, 1.5 當量)及 K_2CO_3 (4.39 g, 31.8 mmol)於甲苯(20 ml)、EtOH (10 ml)及水(5 ml)中之溶液用氬氣鼓泡，且將混合物在保持在約 $100^\circ C$ (浴溫)下之油浴中攪拌6小時。將反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，濃縮且蒸發至乾。

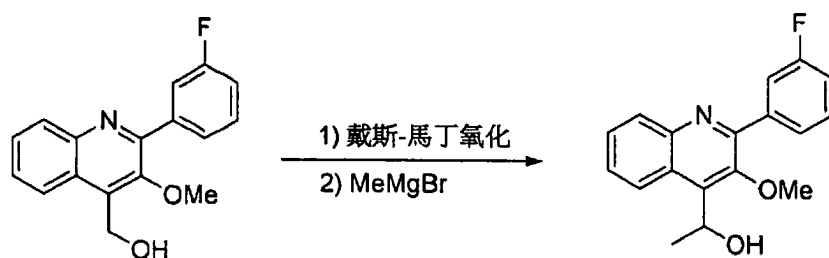
殘餘物藉由矽膠管柱層析，用100%己烷至己烷中15% EtOAc溶離來純化，得到2.3 g呈樹脂狀之步驟2之產物。MS $m/e = 312.2$ (MH^+)。

步驟3



在 $-78^\circ C$ 下向步驟2之產物(3.95 g, 12.69 mmol)於40 ml DCM中之溶液中緩慢添加1M DIBAL-H (30.5 ml, 30.5 mmol)之甲苯溶液，接著移除冷卻浴。在室溫下攪拌2.5小時後，反應混合物藉由添加飽和酒石酸鉀鈉溶液淬滅，用力攪拌10分鐘，添加一部分鹽水，且有機層分離。將水相用EtOAc萃取2次，合併之有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮，得到3.96 g粗產物，其未經任何純化即用於下一步。MS: $m/e = 284.2$ (MH^+)。

步驟4

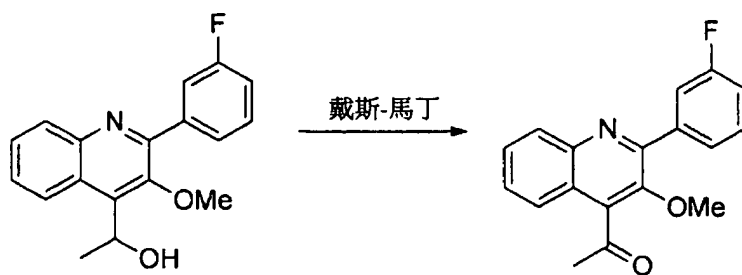


在室溫向步驟3之產物(3.60 g, 12.69 mmol)及 $NaHCO_3$ (3.20 g,

38.1 mmol)於60 ml DCM中之懸浮液中添加一份戴斯-馬丁高碘烷(8.07 g, 19.04 mmol), 且在室溫攪拌混合物。1小時於30% EtOAc-己烷中之TLC指示一些未反應之起始醇。向混合物中添加另1當量戴斯-馬丁試劑, 且在室溫繼續攪拌。再攪拌30分鐘後TLC指示反應完全。反應混合物用乙醚及Na₂S₂O₃水溶液稀釋並用力攪拌10分鐘, 且分離各層。水相用乙醚萃取2次。合併之有機層用鹽水洗, 經MgSO₄乾燥, 過濾且濃縮, 得到粗醛。

在0°C向上述產物(3.57 g, 12.69 mmol)於60 ml THF中之溶液(溶液呈現混濁)中緩慢添加3M MeMgBr之乙醚溶液(8.46 ml, 25.4 mmol)。在0°C攪拌混合物。攪拌1小時後, 添加另外0.5當量MeMgBr, 且繼續攪拌。反應混合物用NH₄Cl水溶液淬滅, 用EtOAc萃取3次, 合併之有機層用鹽水洗, 經MgSO₄乾燥, 得到粗產物。粗產物用100%己烷至30% EtOAc-己烷層析, 得到2.21 g呈固體之步驟4之產物。MS m/e = 298.2 (MH⁺)。

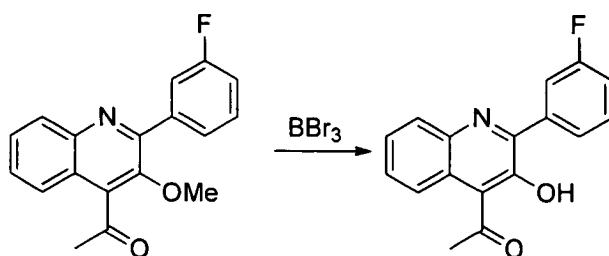
步驟5



在室溫向步驟4之產物、NaHCO₃ (3.27 g, 38.9 mmol)於DCM (50 ml)中之混合物中添加戴斯-馬丁高碘烷(8.25 g, 19.44 mmol), 且在室溫攪拌混合物隔夜。隔夜反應後TLC指示反應完全。反應混合物用Na₂S₂O₃水溶液稀釋並用力攪拌約10分鐘, 且分離DCM層。水相用乙醚萃取3次, 且合併之有機層用NaHCO₃水溶液及然後用鹽水洗, 經MgSO₄乾燥, 過濾, 濃縮, 且藉由層析用0-10% EtOAc-己烷溶離純化, 得到2.75 g呈黃色結晶固體之步驟5之產物。MS m/e = 296.2₅

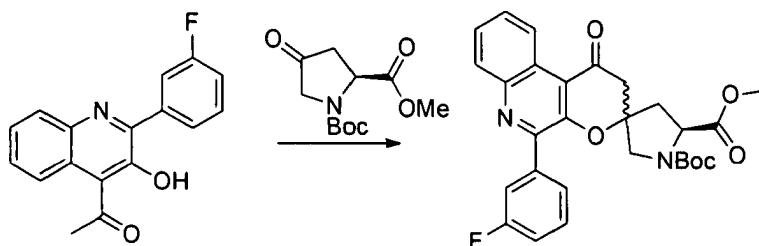
(MH⁺)。

步驟6



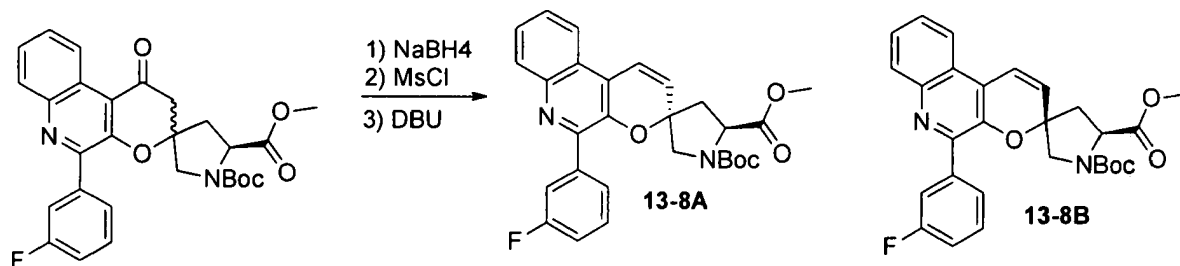
在0°C下向步驟5之產物(2.75 g, 9.31 mmol)於DCM (50 ml)中之溶液中添加BBr₃ (3.52 ml, 37.2 mmol), 且在室溫下攪拌混合物。1小時之LC-MS指示反應結束。溶液在冰浴中冷卻且藉由添加水小心淬滅, 且分離有機層。將水相用DCM萃取3次, 合併之有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾, 濃縮且藉由層析, 用己烷中0-10% EtOAc溶離來純化, 得到1.56 g呈黃色固體狀之步驟6之產物。MS m/e = 282.2 (MH⁺)。

步驟7



將密封管中步驟6之產物(1.55 g, 5.51 mmol)、Boc-4-側氧基-PRO-OMe (2.68 g, 11.02 mmol)、吡咯啉(0.182 ml, 2.204 mmol)及3A分子篩(4 g, 4-8目)於MeOH (40 ml)中之混合物在保持在100°C下之油浴中攪拌8小時。混合物冷卻至室溫, 經由矽藻土墊過濾且蒸發至乾。所得粗產物藉由層析, 用己烷中0-30% EtOAc溶離來純化, 得到2.2 g呈非對映異構體混合物形式之步驟7之產物。MS m/e = 507.2 (MH⁺)。

步驟8

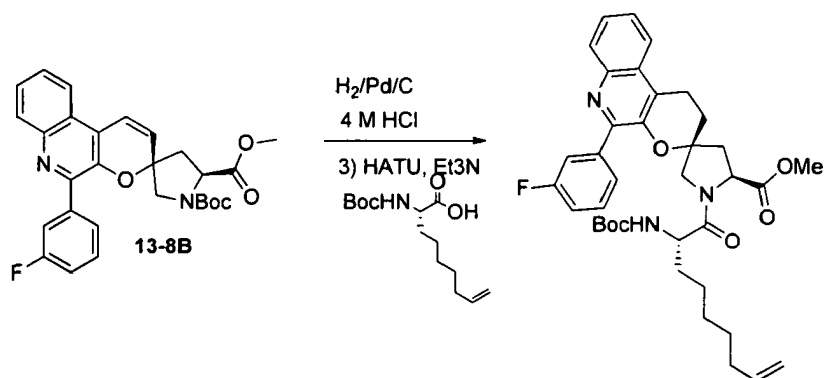


在室溫下向步驟7之產物(2.2 g, 4.34 mmol)於MeOH (10 ml)及THF (10 ml)中之溶液中添加NaBH₄ (0.493 g, 13.03 mmol)，且在室溫下攪拌混合物45分鐘。將反應混合物傾倒至NH₄Cl水溶液中且用EtOAc萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，得到2.25 g粗醇。

在0°C下向以上醇(1.8 g, 3.54 mmol)於20 ml DCM中之溶液中添加Et₃N (1.973 ml, 14.16 mmol)及MsCl (0.552 ml, 7.08 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌1小時，接著在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用EtOAc稀釋，用NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌2次，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，得到甲磺酸鹽與氯化物之混合物。

在室溫下向以上產物於DCM (20 ml)中之溶液中添加DBU (1.067 ml, 7.08 mmol)，且在室溫下攪拌混合物36小時。將反應混合物用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌2次，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且藉由層析，用0-30-40% EtOAc-己烷溶離來純化，得到315 mg 13-8A及698 mg 13-8B。13-8A之MS m/e = 491.0 (MH⁺)。13-8B之MS m/e = 491.0 (MH⁺)。

步驟9

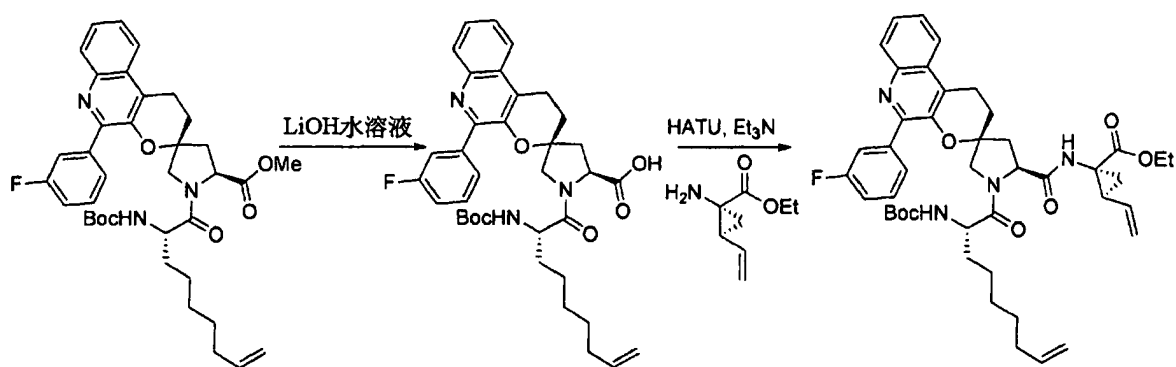


在H₂氣球下將13-8B (730 mg, 1.488 mmol)及10% Pd-C (140 mg)於EtOAc (10 ml)中之懸浮液攪拌隔夜。懸浮液經由矽藻土墊過濾且蒸發至乾。殘餘物用0-40% EtOAc-己烷進行層析，得到630 mg還原產物。

在室溫下將以上產物(630 mg, 1.279 mmol)於10 ml 4N HCl/二噁烷與2 ml MeOH中之溶液攪拌3小時，溶劑蒸發至乾，且殘餘物與甲苯及乙醚共蒸發，得到呈鹽酸鹽形式之粗胺。

在室溫下向以上產物(502 mg, 1.279 mmol)、(S)-2-(第三丁氧羰基胺基)壬-8-烯酸-二環己基胺鹽(868 mg, 1.919 mmol)及DIPEA (0.670 ml, 3.84 mmol)於DMF (3 ml)中之混合物中添加HATU (729 mg, 1.919 mmol)，且在室溫下攪拌混合物。攪拌隔夜後，將反應混合物用EtOAc稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌2次，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且用0-50% EtOAc-己烷進行層析，得到650 mg步驟9之產物。MS m/e = 646.4(MH⁺)。

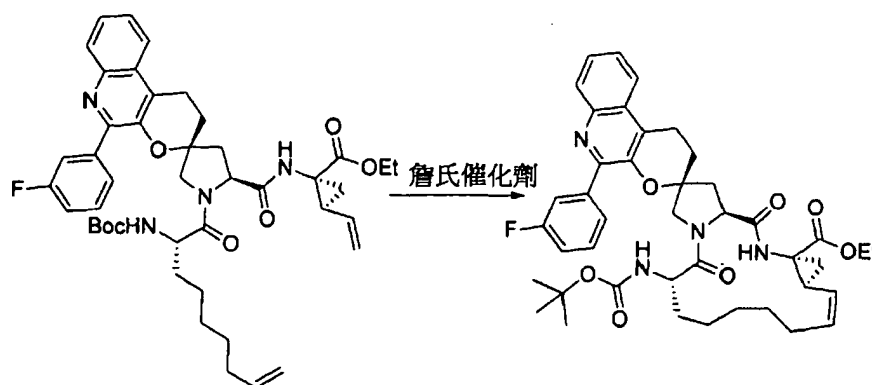
步驟10



將裝備有冷凝器之RB燒瓶中步驟9之產物(650 mg, 1.007 mmol)及LiOH·H₂O (169 mg, 4.03 mmol)於THF (3 ml)、MeOH (3 ml)及水(3 ml)中之溶液在保持在60°C下之油浴中攪拌。1小時之TLC指示反應結束。將反應混合物用水稀釋，用1N HCl酸化，且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，得到610 mg酸中間物。

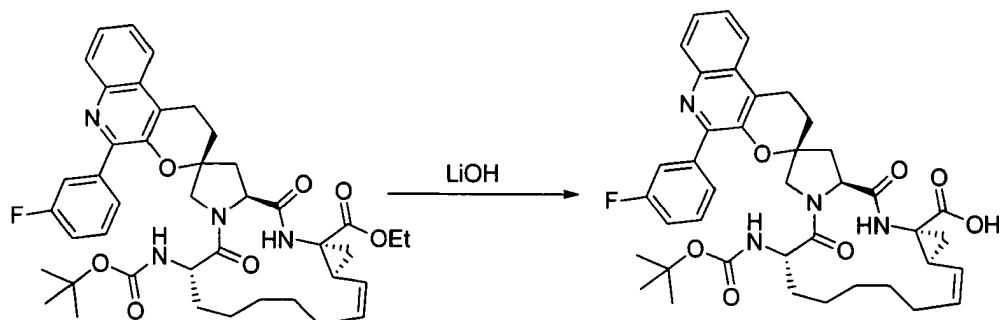
在室溫下先後向酸中間物(610 mg, 0.966 mmol)及(1*R*,2*S*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯-鹽酸鹽(278 mg, 1.448 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液中添加DIPEA (0.675 ml, 3.86 mmol)及HATU (551 mg, 1.448 mmol), 且在室溫下攪拌混合物2天。將反應混合物用EtOAc稀釋, 先後用水及鹽水洗滌2次。其經MgSO₄乾燥, 過濾, 濃縮且用0-60% EtOAc-己烷進行層析, 得到630 mg呈樹脂狀之步驟10之產物。MS *m/e* = 769.4 (MH⁺)。

步驟11



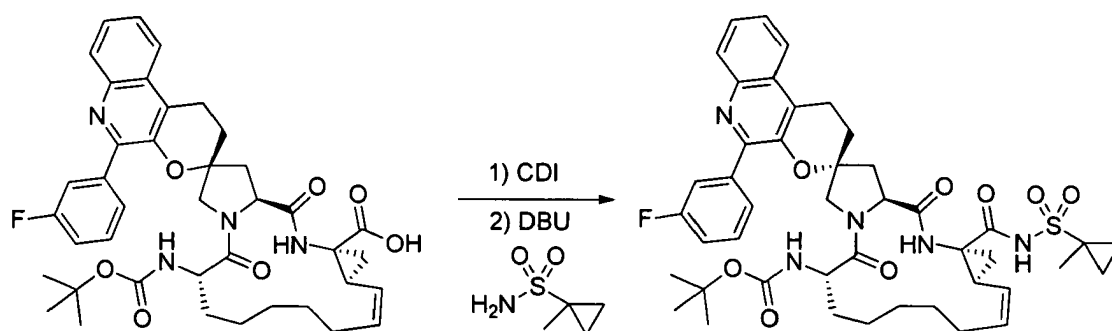
在室溫下先後向步驟10之產物(220 mg, 0.286 mmol)於DCE (100 ml)中之溶液中添加二氯化1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氫咪唑-2-亞基[2-(異丙氧基)-5-(*N,N*-二甲基胺基磺醯基)苯基]亞甲基鈺(II) (52.5 mg, 0.072 mmol)及對苯醌(9.28 mg, 0.086 mmol)。反應燒瓶裝備有冷凝器, 在真空下脫氣並在保持在65°C下之油浴中攪拌3小時。向反應混合物中添加0.5 ml正丁基-乙烯基醚; 溶劑蒸發至乾且用0-60% EtOAc-己烷進行層析, 得到123 mg呈樹脂狀之步驟11之產物。MS *m/e* = 741.4 (MH⁺)。

步驟12



將RB燒瓶中步驟11之產物(570 mg, 0.769 mmol)及LiOH·H₂O (129 mg, 3.08 mmol)於THF (2 ml)、MeOH (2 ml)及水(2 ml)中之溶液在保持在60°C下之油浴中攪拌1小時，傾倒至水中，用1N HCl酸化且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且蒸發至乾，得到480 mg呈固體狀之步驟12之產物。MS m/e = 713.4 (MH⁺)。

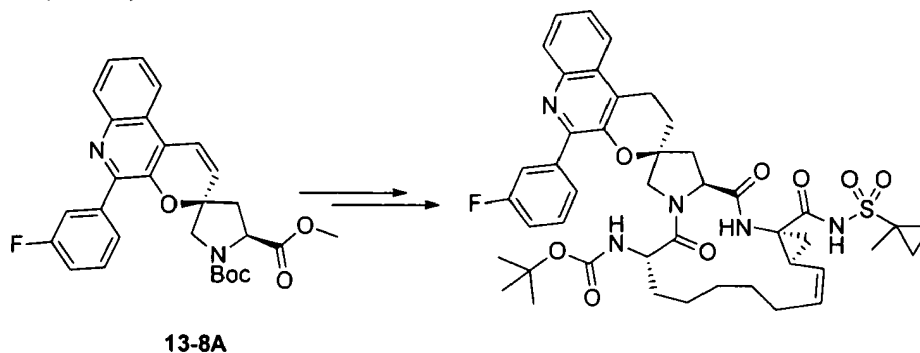
步驟13



將步驟12之產物(340 mg, 0.477 mmol)及CDI (155 mg, 0.954 mmol)於THF (5 ml)中之溶液在回流下加熱2小時。溶液冷卻至室溫，先後添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(258 mg, 1.908 mmol)及DBU (0.288 ml, 1.908 mmol)，且在50°C下攪拌混合物10小時，接著置於在室溫下2天。向反應混合物中添加幾滴AcOH且用EtOAc稀釋。溶液用水、鹽水洗滌3次，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且用100%己烷至5% MeOH-DCM進行層析，得到390 mg呈泡沫狀之I-13。¹H-NMR (400MHz, 丙酮-d₆) 8.01-7.95 (m, 2H), 7.82 (dt, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.38 (dt, J = 6.1, 8.1 Hz, 1H), 7.16 (ddt, J = 1.0, 2.7, 8.7 Hz, 1H), 6.0 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.72-5.65

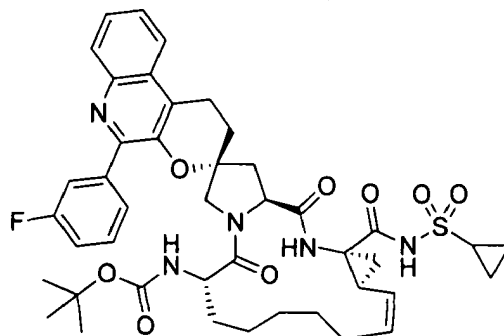
(m, 1H), 5.0 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 2H), 4.19 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.40-3.26 (m, 3H), 2.61-2.49 (m, 5H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.08-2.04 (m), 1.96-1.86 (m), 1.71 (dd, J = 5.5, 8.0 Hz, 1H), 1.64-1.20 (m), 1.05 (s, 9H), 0.89-0.82 (m)。MS m/e = 830.4 (MH⁺)。

實例 14： (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-(3-氟苯基)-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-14)



I-14使用與自實例13步驟9-13之程序製備I-13類似之程序製備。
MS m/e = 830.4 (MH⁺)。

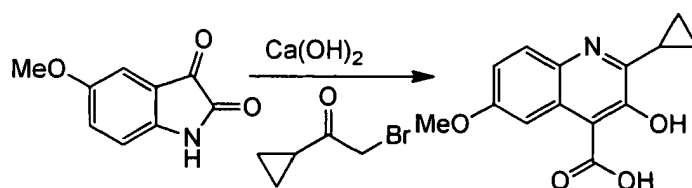
實例 15： (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-5'-(3-氟苯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-15)



I-15使用與實例13步驟13類似之程序，自實例13步驟12之產物及環丙烷磺醯胺製備。MS $m/e = 816.4 (MH^+)$ 。

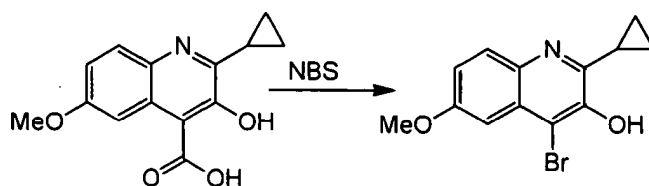
實例16：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-16)

步驟1



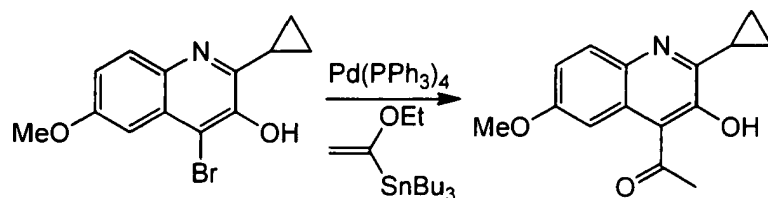
將5-甲氧基靛紅(10 g, 56.4 mmol)及 $Ca(OH)_2$ (12.55 g, 169 mmol)於水(150 ml)中之混合物在保持在 $80^\circ C$ 下之油浴中攪拌1小時，接著經由冷凝器添加2-溴-1-環丙基乙-1-酮(18.40 g, 113 mmol)，同時仍在油浴中攪拌反應混合物。將漿狀物攪拌4小時，用水稀釋且用濃HCl酸化。將沈澱過濾，用水、乙醚洗滌且在真空烘箱中乾燥隔夜，得到10.54 g呈黃色固體狀之步驟1之產物。MS $m/e = 260.2 (MH^+)$ 。

步驟2



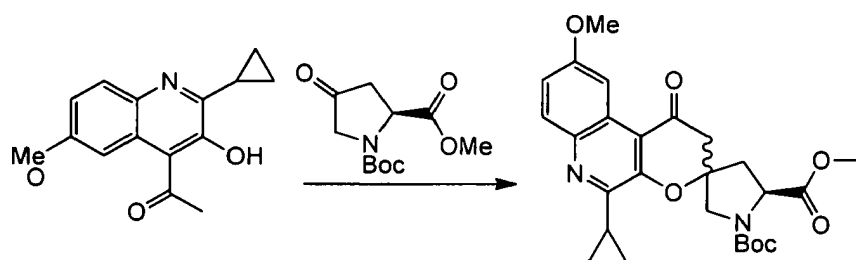
在室溫下將步驟1之產物(10.5 g, 40.5 mmol)及NBS (7.93 g, 44.6 mmol)於THF (150 ml)中之混合物攪拌1小時。反應混合物用 $Na_2S_2O_3$ 水溶液稀釋且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，濃縮且用100%己烷至100% DCM進行層析，得到9.0 g呈黃色固體狀之步驟2之產物。MS $m/e = 296 (MH^+)$ 。

步驟3



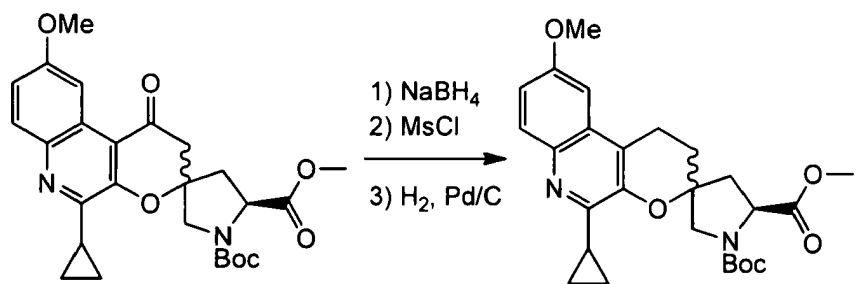
將步驟2之產物(9 g, 30.6 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(20 ml, 59.2 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (1.768 g, 1.530 mmol)於二噁烷(170 ml)中之混合物在回流下加熱隔夜。反應混合物冷卻至室溫，添加約200 ml 1N HCl，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。將溶液用水稀釋且用DCM萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且用0-10% EtOAc-己烷進行層析，得到5.74 g呈固體狀之步驟3之產物。MS m/e = 258.2 (MH⁺)。

步驟4



將密封管中步驟3之產物(3.5 g, 13.60 mmol)、Boc-4-側氧基-Pro-OMe (6.62 g, 27.2 mmol)、吡咯啉(0.450 ml, 5.44 mmol)及3A分子篩(約15 g, 4-8目)於MeOH (70 ml)中之混合物在保持在100°C下之油浴中攪拌2小時。混合物經由矽藻土墊過濾，用MeOH沖洗，濃縮且用0-30% EtOAc-己烷進行層析，得到3.31 g呈非對映異構體混合物形式之步驟4之產物。MS m/e = 483.2(MH⁺)。

步驟5



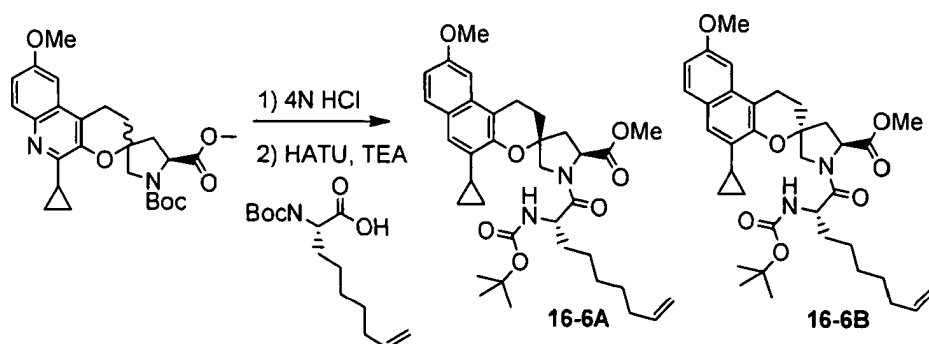
向步驟4之產物(3.3 g, 6.84 mmol)於THF (15 ml)及MeOH (15.00

ml)中之溶液中添加NaBH₄ (0.776 g, 20.52 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌45分鐘，傾倒至NH₄Cl水溶液中且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，得到2.95 g呈非對映異構體混合物形式之粗醇。

在0°C下向以上醇(2.97 g, 6.13 mmol)於DCM (40 ml)中之溶液中添加TEA (3.42 ml, 24.52 mmol)及MsCl (0.955 ml, 12.26 mmol)。溶液在0°C下攪拌1小時，接著在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用乙醚稀釋，用水、NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌2次。其經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，得到粗氯化物中間物，其按原樣使用。

以上產物與活性碳一起在EtOAc中攪拌約15分鐘，經由矽藻土墊過濾，濃縮且立即用於此反應。將以上產物(3.08 g, 6.13 mmol)及10% Pd/C (500 mg)於EtOAc (50 ml)中之懸浮液在H₂氣球下攪拌3小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾，用MeOH及EtOAc沖洗。將濾液用NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌2次，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且用0-50% EtOAc-己烷進行層析，得到1.72g呈樹脂狀之步驟5之產物。MS m/e = 469.2 (MH⁺)。

步驟6

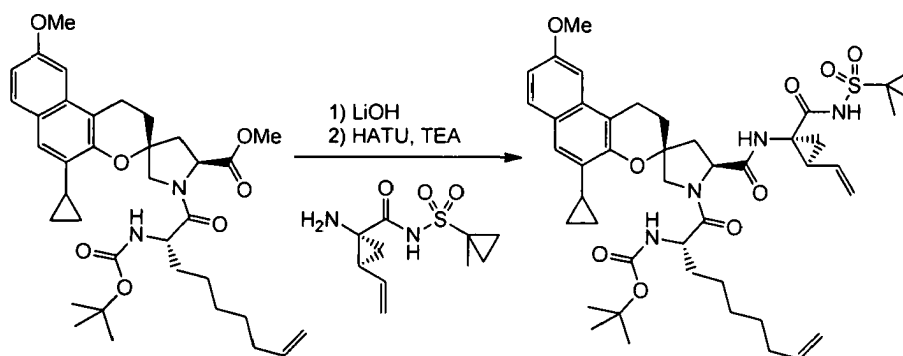


在室溫下將步驟5之產物(1.65 g, 3.52 mmol)於4N HCl之二噁烷溶液(30 ml)中之溶液攪拌1小時，與甲苯一起共蒸發2次且與乙醚一起共蒸發2次，得到呈鹽酸鹽形式之粗胺，其按原樣使用。

將以上產物(1425 mg, 3.52 mmol)、(S)-2-(第三丁氧羰基氨基)

壬-8-烯酸-二環己基胺鹽(2390 mg, 5.28 mmol)、HATU (2008 mg, 5.28 mmol)及TEA (1.472 ml, 10.56 mmol)於DMF (40 ml)中之漿狀物在室溫下攪拌2天。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且用0-50-100% EtOAc-己烷進行層析，得到980 mg 16-6A及700 mg 16-6B。16-6A之MS m/e = 621.8 (MH⁺)。16-6B之MS m/e = 621.8 (MH⁺)。

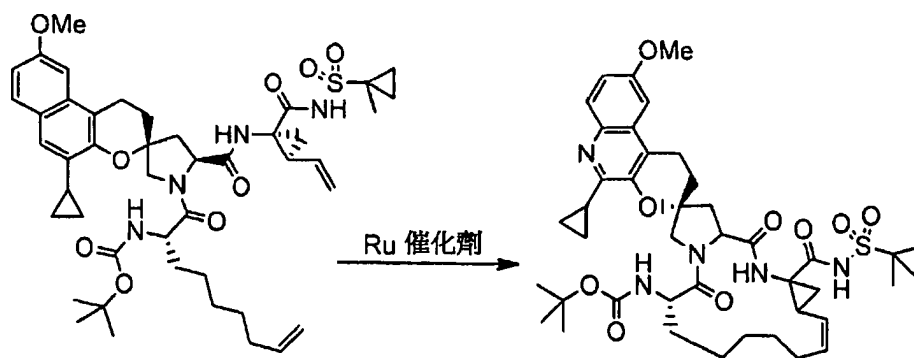
步驟7



將16-6A (960 mg, 1.544 mmol)及LiOH·H₂O (259 mg, 6.18 mmol)於THF (5 ml)、MeOH (5.00 ml)及水(5.00 ml)中之溶液在保持在60°C下之油浴中攪拌1小時。反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，用1N HCl酸化且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且與甲苯一起蒸發，得到酸。

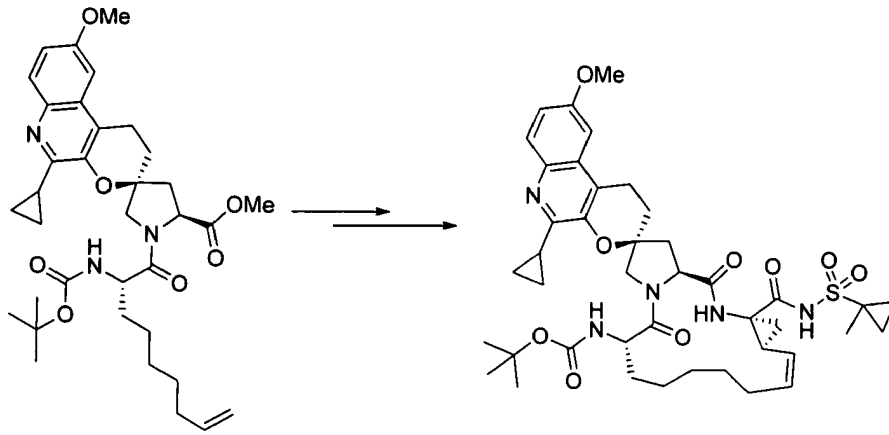
將以上酸(930 mg, 1.530 mmol)、(1R,2S)-1-胺基-N-(1-甲基環丙基磺醯基)-2-乙炔基環丙烷甲醯胺(561 mg, 2.295 mmol)、HATU (873 mg, 2.295 mmol)及TEA (0.640 ml, 4.59 mmol)於DMF (15 ml)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且用0-30% 丙酮-己烷進行層析，得到1.24 g步驟7之產物。MS m/e = 833.6 (MH⁺)。

步驟8



使步驟7之產物(1.24 g, 1.487 mmol)、詹氏催化劑(0.273 g, 0.372 mmol)及1,4-苯醌(0.048 g, 0.446 mmol)於DCE (600 ml)中之溶液在真空下脫氣且在氬氣氛圍下填充。將混合物在保持在75°C下之油浴中攪拌4小時。向反應混合物中添加1 mL正丁基乙烯基醚且在室溫下攪拌30分鐘。溶劑蒸發至乾，且殘餘物用0-30%丙酮-己烷進行層析，得到990 mg呈固體狀之化合物I-16。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.09 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H), 5.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.43-2.19 (m), 1.86-1.82 (m), 1.74-1.67 (m), 1.40 (s, 9H), 1.42-1.10 (m), 0.89-0.74 (m)。MS m/e = 805.6 (MH⁺)。

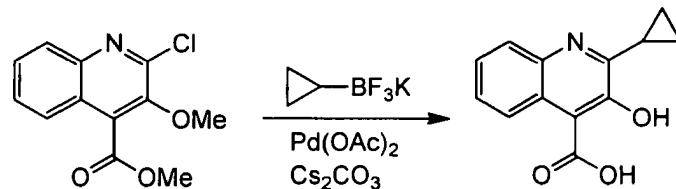
實例17：(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-17)



中間物16-6B (實例16步驟6之產物)使用與實例16步驟7-8類似之程序轉變成I-17。MS $m/e = 806.4$ (MH^+)。

實例 18：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-環丙基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-18)

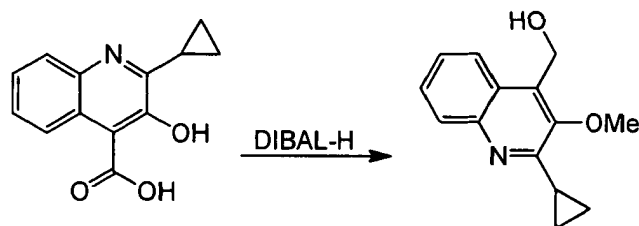
步驟1



向具有攪拌棒之壓力容器中添加 Cs_2CO_3 (7.77 g, 23.84 mmol)、乙酸鈣(II) (0.089 g, 0.397 mmol)、二(1-金剛烷基)-正丁基膦(以CATACXIUM A獲得, 0.285 g, 0.795 mmol)、四氟硼酸環丙基鉀(1.764 g, 11.92 mmol)及實例13步驟1之產物(2 g, 7.95 mmol)於甲苯(28.9 ml)及水(2.89 ml)中之溶液。用氫氣鼓泡約2分鐘後, 密封容器且加熱至 $100^\circ C$ 。16小時後, 混合物冷卻, 添加水(100 ml), 且混合物用EtOAc (3×75 ml)萃取。將合併之有機溶離份用鹽水(1×75 mL)洗滌, 用 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾, 且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析, 用EtOAc/己烷溶離來純化, 得到呈琥珀色油狀之步驟1之產

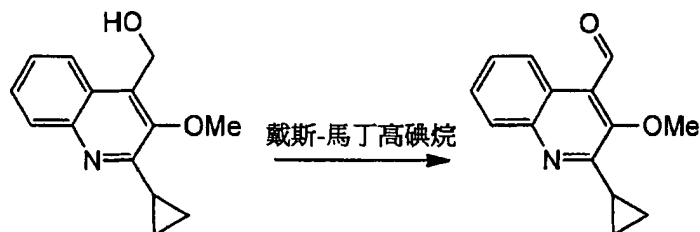
物(1.9 g, 7.38 mmol, 93%產率)。MS m/e = 258 (MH⁺)。

步驟2



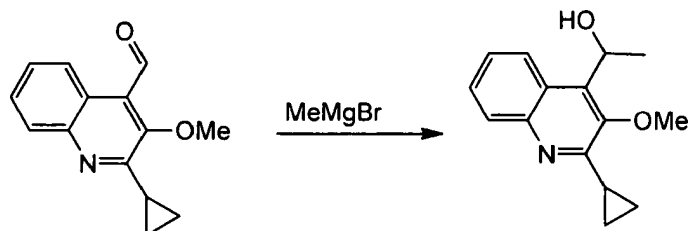
將DIBAL-H (15.55 ml, 46.6 mmol)添加至步驟1之產物(4 g, 15.55 mmol)於DCM (78 mL)中之攪拌、-78°C冷卻混合物中，且混合物在N₂下攪拌3小時。將反應混合物用酒石酸鉀鈉水溶液淬滅，同時用力攪拌。分離各相且水相用EtOAc (3×)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，產生步驟2之產物(3.31 g, 14.44 mmol, 93%產率)。MS m/e = 230 (MH⁺)。

步驟3



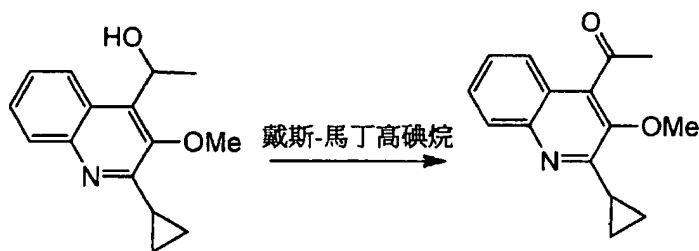
將NaHCO₃ (1.21 g, 14.4 mmol)及戴斯-馬丁高碘烷(12.25 g, 28.9 mmol)添加至含步驟2之產物(3.31 g, 14.44 mmol)之DCM (72.2 ml)，且在N₂下攪拌混合物隔夜。當反應結束(藉由LC-MS)時，反應混合物傾倒至Na₂S₂O₃水溶液及1N NaOH水溶液上且用DCM萃取(3×)。將合併之萃取物用鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，產生殘餘物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到3.38 g呈黃色油狀之步驟3之產物。MS m/e = 228 (MH⁺)。

步驟4



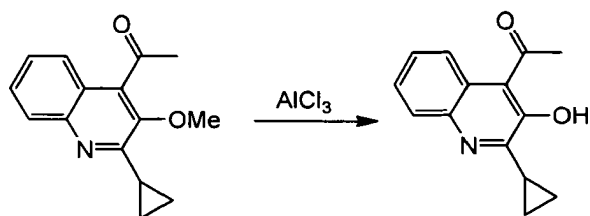
將 MeMgBr (9.92 ml, 29.7 mmol) 添加至步驟3之產物(3.38 g, 14.87 mmol)於THF中之攪拌、冷卻(-10°C)混合物中，且在N₂下攪拌混合物約90分鐘。反應混合物用NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc (3×)萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾，產生步驟4之產物(3.82 g, 15.70 mmol, 106%產率)。MS m/e = 244 (MH⁺)。

步驟5



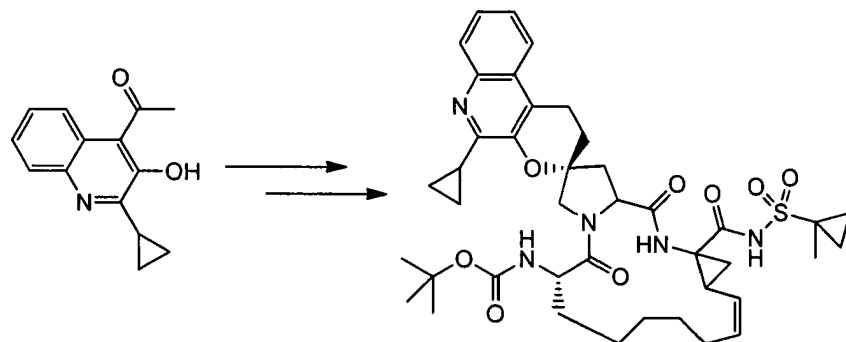
將NaHCO₃ (2.67 g, 31.7 mmol)及戴斯馬丁高碘烷(13.46 g, 31.7 mmol)添加至步驟4之產物(3.86 g, 15.87 mmol)於DCM中之攪拌混合物中，且在N₂下攪拌混合物隔夜。將反應混合物先後傾倒至Na₂S₂O₃水溶液及1N NaOH水溶液上，形成厚重白色沈澱。厚重乳液與少量透明水相分離，且白色糊狀混合物真空過濾，且濾液(兩相)分配。濾液之水性部分與早先收集之水相組合且用DCM (3×)萃取。合併之有機相用MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾。獲得4.48 g橙色油狀物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈淡琥珀色油狀之步驟5之產物(2.87 g, 11.89 mmol, 75.0%產率)。MS m/e = 242 (MH⁺)。

步驟6



將 AlCl_3 (15.64 g, 117 mmol) 添加至步驟5之產物 (2.83 g, 11.73 mmol) 於 DCM (58.6 ml) 中之攪拌、 -10°C 冷卻溶液中，且混合物在 N_2 下攪拌且升溫至室溫。攪拌隔夜後，反應混合物冷卻至 -10°C ，接著用酒石酸鉀鈉水溶液淬滅。分離各層，且水相用 EtOAc (3 \times) 萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發至乾，產生步驟6之產物 (2.56 g, 11.26 mmol, 96% 產率)。

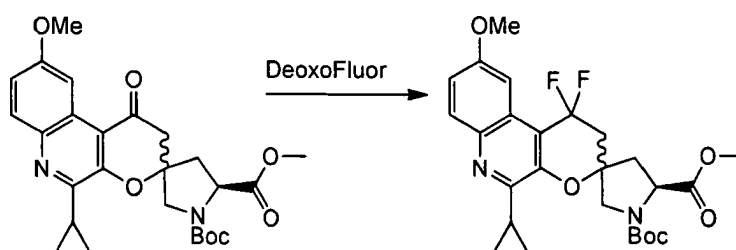
步驟7



步驟6之產物使用與實例16步驟4-8類似之程序轉變成 I-18。MS $m/e = 776$ (MH^+)。

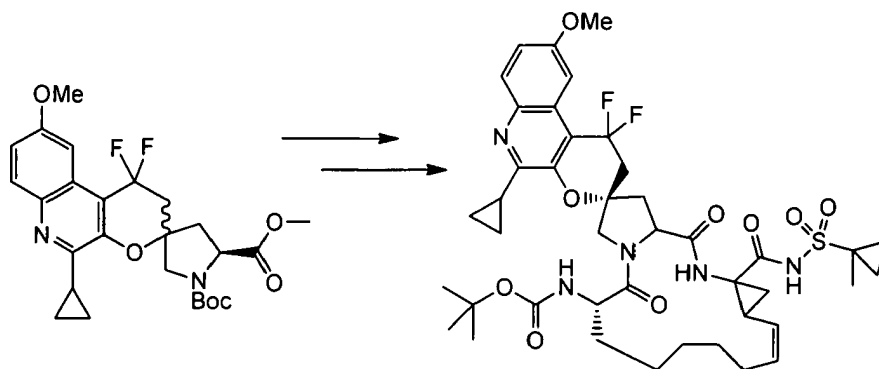
實例19：(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-環丙基-1',1'-二氟-9'-甲氧基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯 (I-19)

步驟1



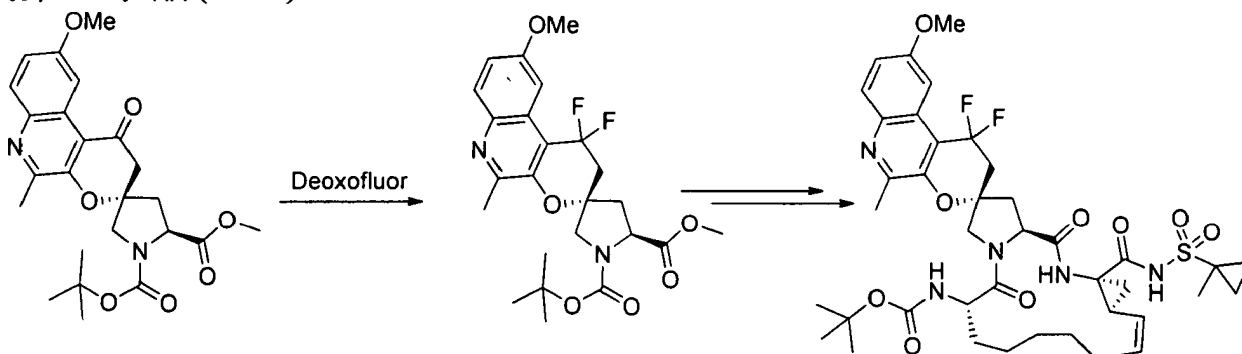
在室溫下先後向實例16步驟4之產物(3 g, 6.22 mmol)於DCM (30 ml)中之溶液中添加DEOXOFLUOR (5.73 ml, 31.1 mmol)及EtOH (0.109 ml, 1.865 mmol), 且混合物在回流下加熱隔夜。LC-MS指示大部分未反應之起始物質。向反應混合物中添加另外10當量DEOXOFLUOR及0.3當量EtOH, 且繼續反應。繼續在回流下反應3天。將反應混合物緩慢傾倒至NaHCO₃水溶液中且用DCM萃取3次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾, 濃縮且用0-30-40% EtOAc-己烷進行層析, 得到1.08 g呈固體狀之步驟1之產物。MS $m/e = 505.2 (MH^+)$ 。

步驟2



步驟1之產物使用與實例16步驟6-8類似之程序轉變成I-19。

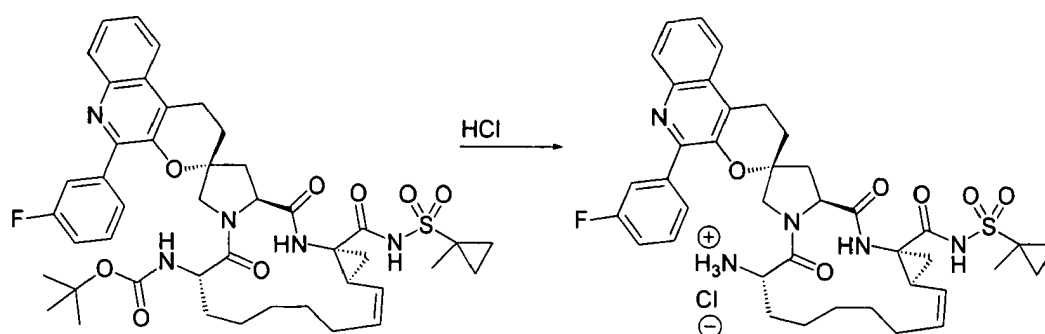
實例20：(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-1',1'-二氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-20)



中間物9-4A (實例9步驟4之產物)使用與實例19類似之程序轉變成 I-20。MS m/e = 806.4 (MH⁺)。

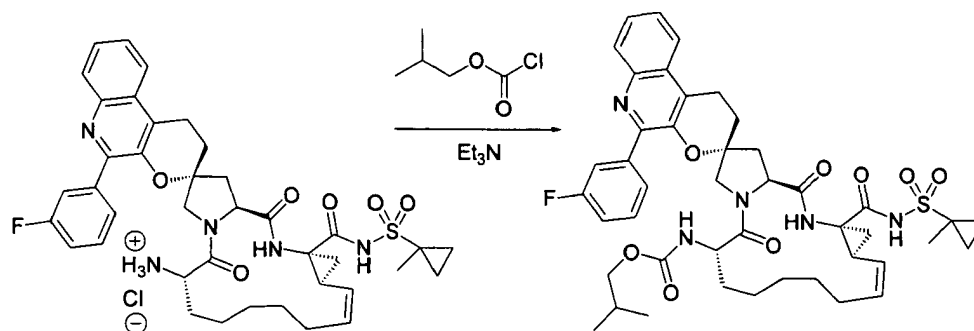
實例21：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-(3-氟苯基)-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸異丁酯(I-21)

步驟1



向含有I-13 (200 mg, 0.241 mmol)之燒瓶中添加4 ml 4N HCl/二噁烷溶液及1 ml MeOH，且在室溫下攪拌混合物2小時。溶劑與甲苯一起共蒸發2次且與乙醚一起共蒸發2次，得到180 mg呈鹽酸鹽形式之步驟1之產物。MS m/e = 730.2 (MH⁺)。

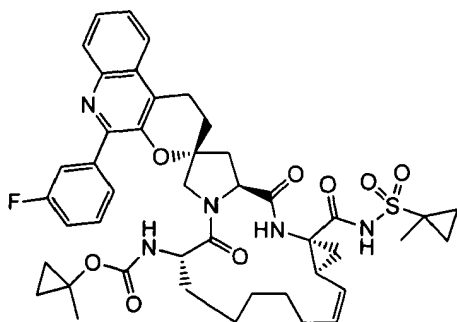
步驟2



將步驟1之產物(50 mg, 0.069 mmol)、異丁酸氯(0.018 ml, 0.137 mmol)及TEA (0.038 ml, 0.274 mmol)於DCM (1 ml)中之混合物在室溫下攪拌2小時，接著用EtOAc稀釋。溶液用水、鹽水洗滌2次，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且藉由製備型TLC，用5% MeOH-DCM溶

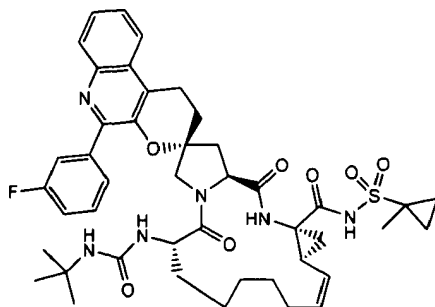
離來純化，得到28 mg I-21。MS $m/e = 830.4$ (MH^+)。

實例22：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-(3-氟苯基)-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸1-甲基環丙酯(I-22)



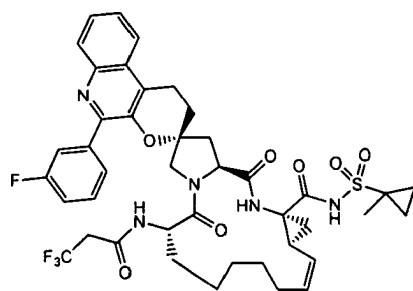
在室溫下將實例21步驟1之產物(20 mg, 0.026 mmol)、碳酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯1-甲基環丙酯(8.35 mg, 0.039 mmol)及 Et_3N (10.91 μl , 0.078 mmol)於DCM (1 ml)中之混合物攪拌4小時，接著用EtOAc稀釋。溶液用水、鹽水洗滌2次，濃縮且藉由製備型TLC，用5% MeOH-DCM溶離來純化，得到15 mg I-22。MS $m/e = 828.4$ (MH^+)。

實例23：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(3-第三丁基脲基)-5'-(3-氟苯基)-N-(1-甲基環丙基磺醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a-甲醯胺(I-23)



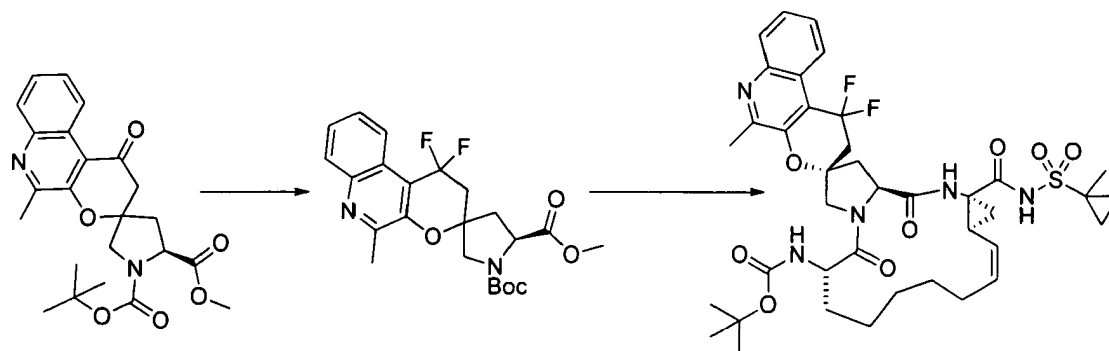
在室溫下向實例21步驟1之產物(32.2 mg, 0.042 mmol)於DCM (2 ml)中之溶液中添加Et₃N (0.029 ml, 0.210 mmol)及異氰酸第三丁酯(12.49 mg, 0.126 mmol), 且在室溫下攪拌混合物3.5小時。向反應混合物中添加幾滴AcOH, 接著用EtOAc稀釋。溶液用水、鹽水洗滌3次, 經MgSO₄乾燥, 過濾, 濃縮且用100%己烷至5% MeOH-DCM進行層析, 得到34 mg I-23。MS m/e = 829.4 (MH⁺)。

實例24：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-(3-氟苯基)-N-(1-甲基環丙基磺醯基)-5,16-二側氧基-6-(3,3,3-三氟丙醯胺基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a-甲醯胺(I-24)



將實例21步驟1之產物(20 mg, 0.026 mmol)、3,3,3-三氟丙醯胺(5.38 μl, 0.052 mmol)及Et₃N (10.91 μl, 0.078 mmol)於DCM (1 ml)中之混合物在室溫下攪拌4小時。溶液用EtOAc稀釋, 用水、鹽水洗滌2次, 濃縮且藉由製備型TLC, 用5% MeOH-DCM溶離來純化, 得到8 mg I-24。MS m/e = 840.2 (MH⁺)。

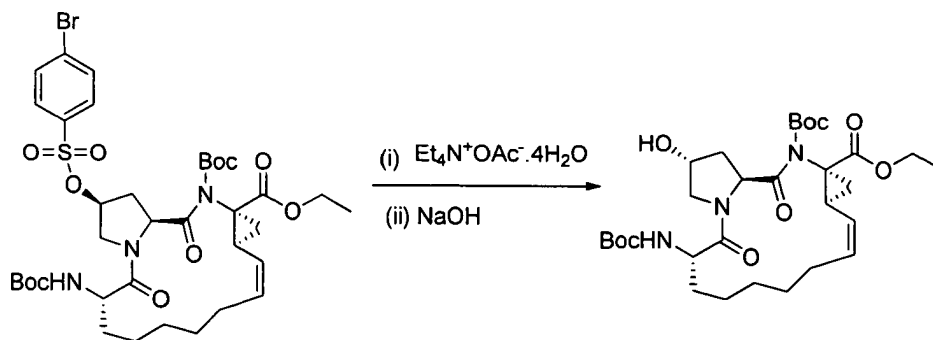
實例25：(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-1',1'-二氟-5'-甲基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-25)



將含(5'S)-5-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-1'H-螺[哌喃并[2,3-c]喹啉-3,3'-吡咯啶]-1',5'-二甲酸1'-第三丁酯5'-甲酯(180 mg, 0.422 mmol)之DCM (3 ml)用DEOXOFLUOR (0.233 ml, 1.266 mmol)於DCM (1 ml)及EtOH (0.084 mmol, 4.9 μ L)中之溶液處理且在50°C下加熱。添加另外1.8當量氧基-DAST及0.2當量EtOH並再攪拌5小時。結束後，將溶液傾倒至飽和NaHCO₃中且在CO₂停止放出後，用DCM萃取且乾燥。粗反應混合物藉由管柱層析，用50%己烷/EtOAc來純化，得到呈非對映異構體混合物形式之中間物(50 mg, 0.111 mmol, 26.4%產率)。此中間物用與實例4 (步驟10-13)類似之條件處理，得到I-25。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.11 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.66 Hz, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.02 (br s, 1H), 5.73-5.67 (m, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.57 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.90-0.80 (m, 36H)。MS m/e = 786.4 (MH⁺)。

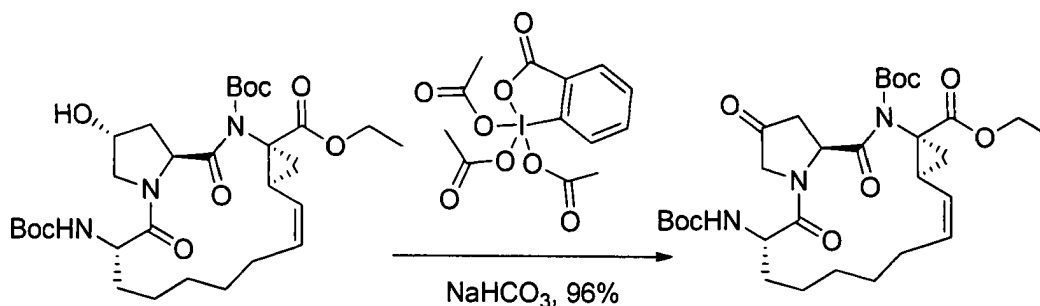
實例26：(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-5'-甲基-5,16-二側氧基-3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-26)

步驟1



使乙酸四乙銨四水合物(1.29 g, 4.92 mmol)溶於苯(20 ml)中，裝備有迪恩-斯托克分水器(Dean-Stark trap)且加熱至回流，隔夜。將(2*S*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-2-[[4-溴苯基]磺醯基]氧基}-6-[(第三丁氧羰基)胺基]-5,16-二側氧基-2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,16,16*a*-十二氫環丙并[e]吡咯并[1,2-*a*][1,4]二氮雜環十五快-14*a*,15(1*H*,5*H*)-二甲酸15-第三丁酯14*a*-乙酯(2.0 g, 2.461 mmol)於苯(20 ml)中之溶液添加至乙酸四乙銨溶液之混合物中，且所得溶液回流1.5小時。反應混合物冷卻至室溫，且形成固體，將其過濾。濾液蒸發至乾，且使殘餘物溶解於MeOH (7 ml)中且冷卻至0°C。將1N NaOH溶液(6 ml)緩慢添加至混合物中，且所得混合物在0°C下攪拌2小時。將反應混合物用2N HCl (水溶液)中和且用DCM萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮，藉由矽膠管柱層析，使用(0-75%) EtOAc-己烷作為移動相來純化，且分離出呈白色固體狀之步驟1之產物。

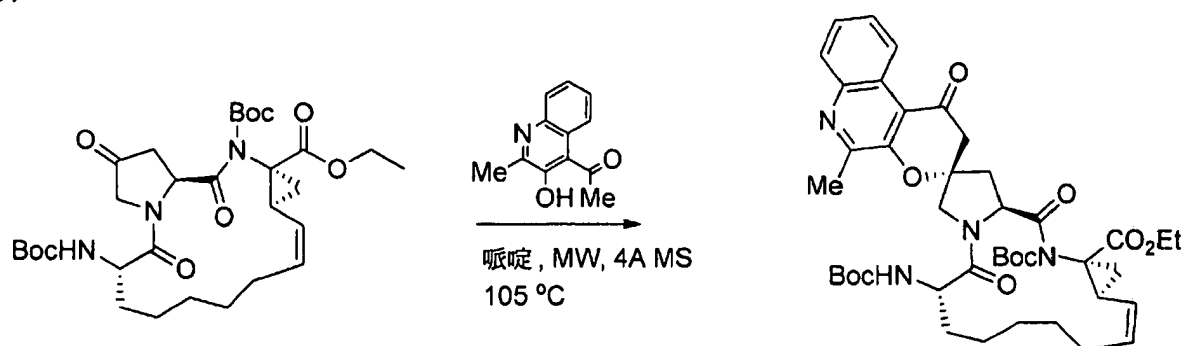
步驟2



在0°C下向步驟1之產物(0.76 g, 1.28 mmol)及NaHCO₃ (0.108 g, 1.28 mmol)於DCM (10 ml)中之懸浮液中一次性快速地添加DMP (1.5 當量, Aldrich)。將所得懸浮液在室溫下攪拌1小時。LC-MS顯示僅有

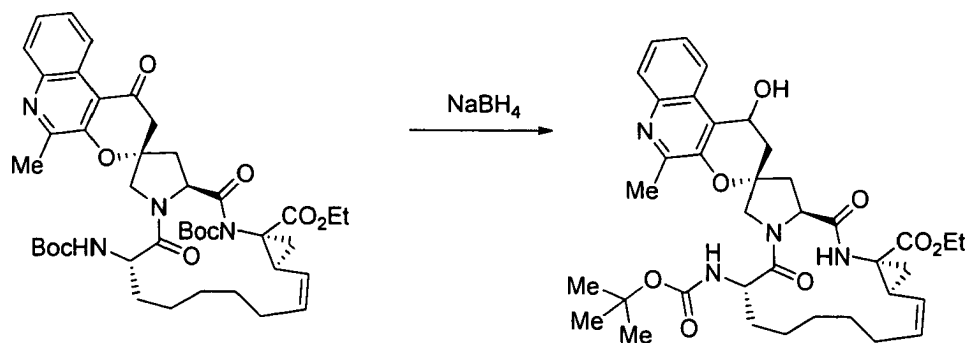
起始醇。在0°C下添加第二1.5當量之DMP (2.17 g, 5.12 mmol)且在室溫下攪拌1.0小時。LC-MS顯示產物形成。3.0小時後，LC-MS顯示3:2比率之起始物質:產物。向其中添加更多DMP (1當量)且在室溫下攪拌隔夜。接著將粗反應混合物用乙醚稀釋且用1N NaOH水溶液淬滅。接著水層用乙醚反萃取。將合併之有機層用1N HCl、水、鹽水洗滌且用Na₂SO₄乾燥，過濾，且真空濃縮濾液，得到呈白色泡沫狀之步驟2之產物(0.728 g, 96%)。

步驟3



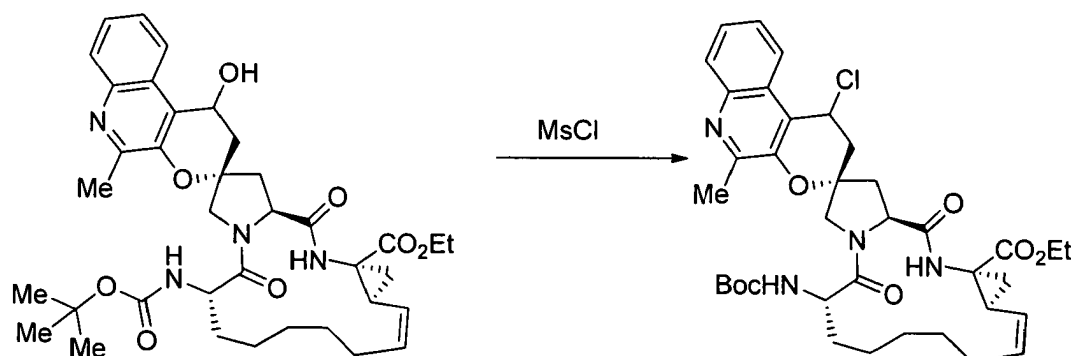
將步驟2之產物(272 mg, 0.460 mmol)、2-甲基-3-羥基-4-醯基喹啉(143 mg, 0.713 mmol)及吡啶(0.027 ml, 0.276 mmol)組合於微波小瓶中MeOH (4 ml)中。接著向其中添加分子篩(250 mg, 4A, 粉末)，且將混合物在105°C下在高吸光度下加熱30分鐘。不溶物經由過濾移除，且不溶物用乙醚進一步沖洗。接著將合併之有機萃取物用水、1N NaOH水溶液(2×)及鹽水進一步洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濾液真空濃縮。藉助於矽膠管柱層析(ANALOGIX)，使用己烷:EtOAc (2:1)來純化，得到步驟3之產物(52 mg, 0.067 mmol, 14.60%產率)。¹H NMR指示非對映異構體之5:1混合物，所示產物為主要異構體。

步驟4



向步驟3之主要產物(50 mg, 0.065 mmol)於MeOH (4 ml)中之溶液中一次性快速地添加NaBH₄ (4.88 mg, 0.129 mmol)。接著在室溫下攪拌所得混合物1.5小時。接著移除揮發性物質，且所得混合物分配於EtOAc與1N NaOH水溶液之間。將有機層分離且用10% HCl水溶液、1 N NaOH水溶液、水及鹽水進一步洗滌。此經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濾液真空濃縮，得到步驟4之產物(0.05 g, 100%)。

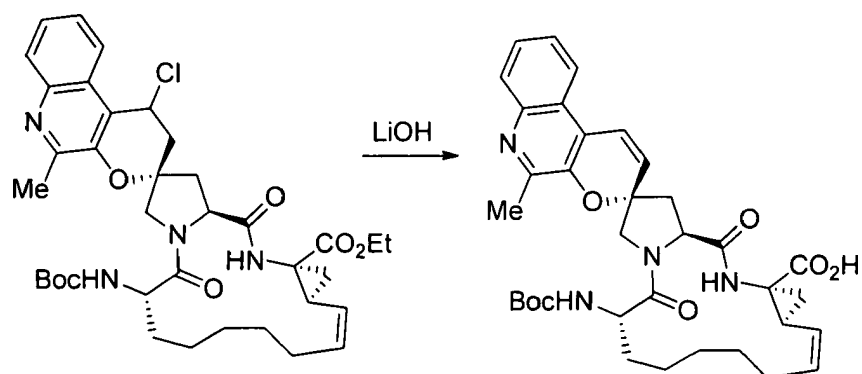
步驟5



向含步驟4之產物(140 mg, 0.180 mmol)之CH₂Cl₂ (4 ml)添加亨尼格鹼(0.094 ml, 0.541 mmol)。接著逐滴添加MsCl (0.021 ml, 0.270 mmol)至反應混合物。接著其在室溫下攪拌隔夜。取出少量等分試樣且藉由LC-MS分析顯示形成所需產物，但亦有未反應之醇。因此，添加另外0.04 mL MsCl及0.2 mL亨尼格鹼，且將混合物再攪拌6小時。所得紅色溶液之LC-MS顯示不再有醇。因此，真空移除揮發性物質，且殘餘物分配於乙醚與水之間。分離水層且用乙醚反萃取。合併之有機萃取物用1N NaOH水溶液、水及鹽水進一步洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且真空濃縮濾液，得到黏性油。藉助於管柱層析(RS-24, 9:1

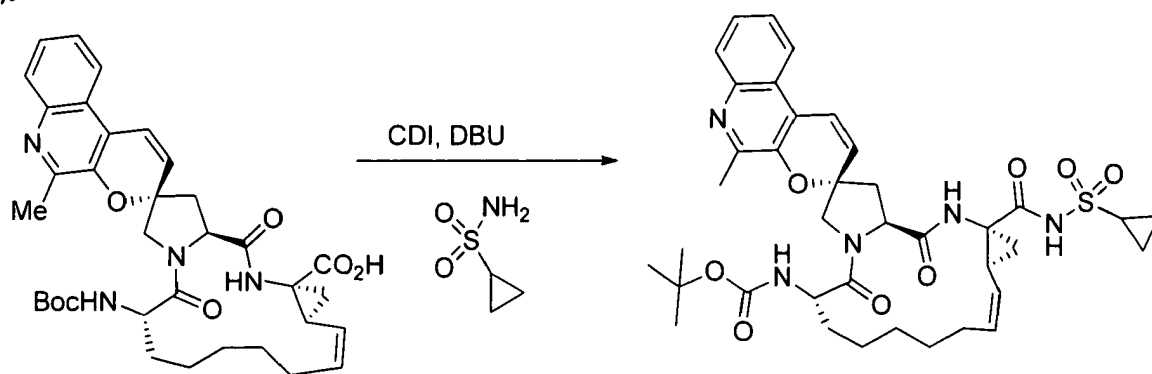
己烷:EtOAc, 2分鐘至25分鐘 → 7:3 EtOAc:己烷, 5分鐘)來純化, 得到呈白色泡沫狀之所需產物(105 mg, 0.132 mmol, 73.3%產率)。

步驟6



向步驟5之產物(70 mg, 0.101 mmol)於THF (2 ml)及MeOH (1 ml)中之溶液中添加LiOH (0.252 ml, 0.503 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌15小時。真空移除揮發性物質, 且將所得殘餘物用0.45 mL 1N HCl水溶液淬滅且用EtOAc及水稀釋。將水層分離且用EtOAc反萃取。接著將合併之有機萃取物進一步用水及鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且真空濃縮濾液, 得到粗產物(57 mg, 0.090 mmol, 90%產率)。

步驟7

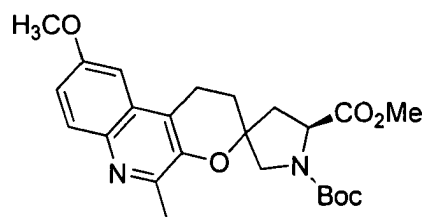


將步驟6之產物(57 mg, 0.090 mmol)溶於密封管THF (1.5 ml)中。向反應混合物中添加CDI (29.3 mg, 0.181 mmol), 且反應物加熱至55°C, 保持4小時。接著, 先後向其中添加環丙基磺醯胺(43.8 mg, 0.361 mmol)及DBU (0.054 ml, 0.361 mmol)。將反應物再封住, 攪拌, 且加熱至55°C, 隔夜。將反應物用NH₄Cl淬滅且用DCM萃取兩次。用10% MeOH/DCM進行製備型TLC純化, 得到I-26 (49 mg, 5

0.067 mmol, 73.9%產率)。MS $m/e = 734.3$ (MH^+)。

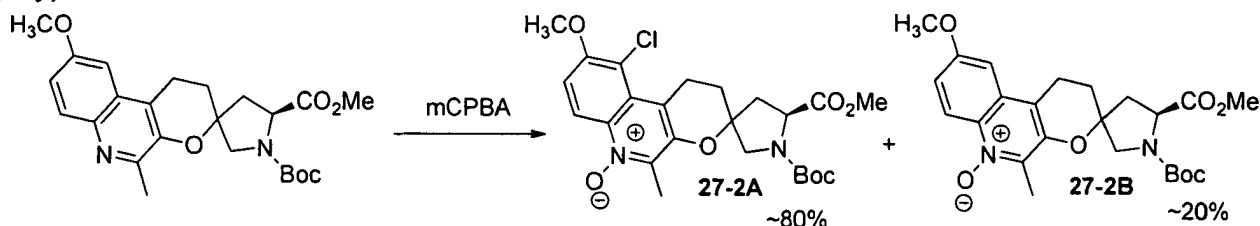
實例 27：(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-10'-氯-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基胺基甲酸第三丁酯(I-27)

步驟1



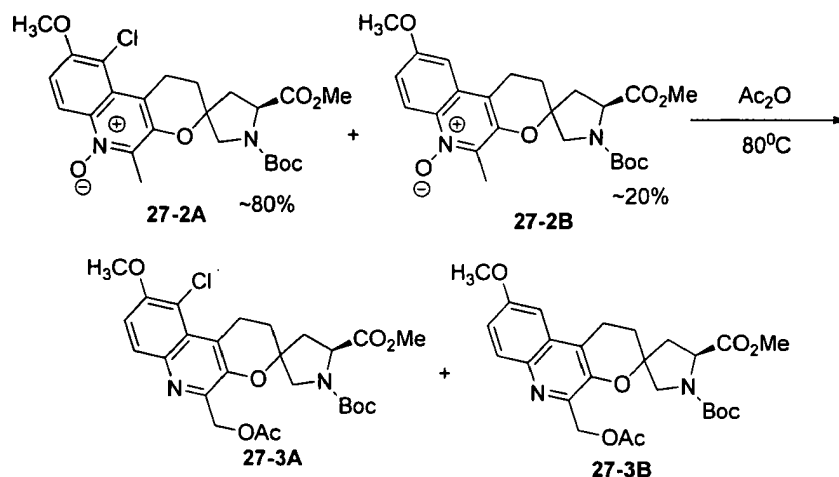
合成步驟1之產物之程序與合成實例9步驟4之產物之程序相同。

步驟2



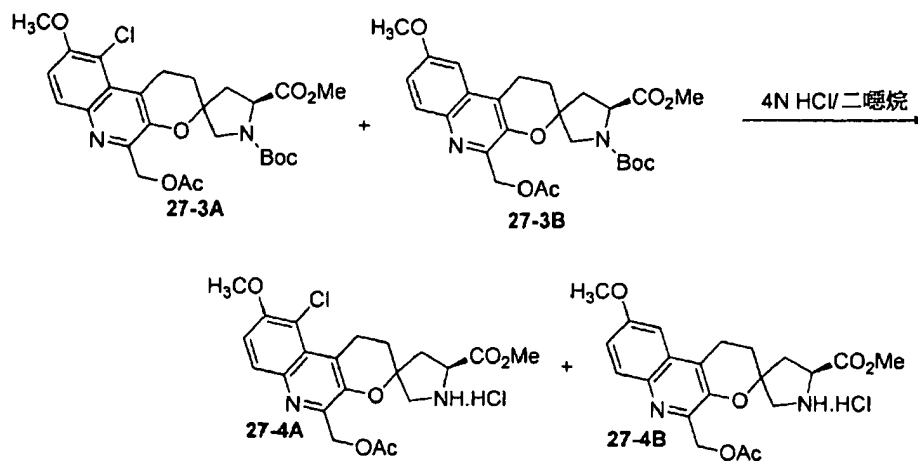
使步驟1之產物(0.68 g, 1.537 mmol)溶於氯仿(25 ml)中且冷卻至 0°C 。添加MCPBA (0.69 g, 3.07 mmol)至混合物中，且將所得混合物在室溫下攪拌約6小時。添加EtOAc (約25 ml)，且將混合物用 NaHCO_3 水溶液(飽和)洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下蒸發溶劑，得到產物，其為化合物27-2A (藉由LC-MS約80%)與化合物27-2B (藉由LC-MS約20%)之混合物(0.67 g, 1.368 mmol, 89%產率)，且用於以下。

步驟3



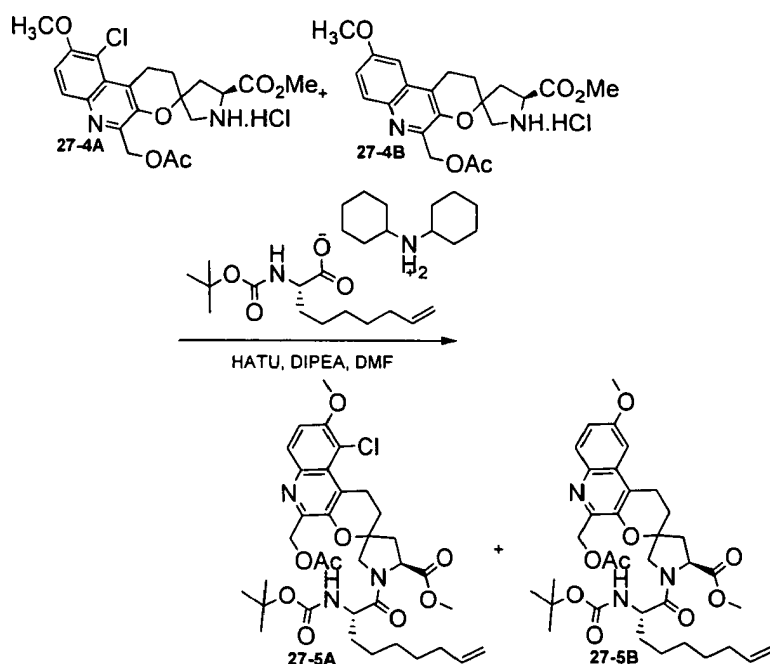
使中間物27-2A與27-2B之混合物(0.62 g, 1.258 mmol)溶於乙酸酐(11.87 ml, 126 mmol)中且在80°C下加熱2小時。濃縮反應混合物以移除乙酸酐。使殘餘物溶於EtOAc中，用NaHCO₃水溶液(飽和)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析，用(0-80)% EtOAc-DCM溶離來純化，且分離出呈黃色油狀之產物，化合物27-3A與27-3B之混合物(0.33 g, 0.62 mmol, 49%)。

步驟4



將中間物27-3A及27-3B (0.31 g, 0.619 mmol)於4N HCl之二噁烷溶液(10 ml)中之溶液在室溫下攪拌1小時。將反應混合物蒸發至乾以移除過量酸，與甲苯(2×)共蒸發，接著與Et₂O (2×)共蒸發，得到產物(0.26 g, 0.619 mmol, 96%產率)，其為化合物27-4A與27-4B之混合物，且原樣使用。

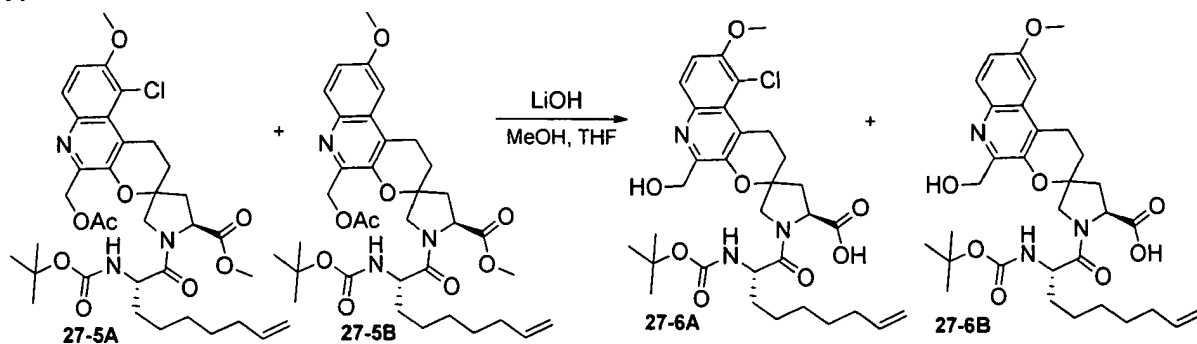
步驟5



在室溫下向化合物27-4A及27-4B (0.25 g, 0.53 mmol)、HATU (0.30 g, 0.53 mmol)及(S)-2-(第三丁氧羰基氨基)壬-8-烯酸(0.36 g, 0.79 mmol)之DMF (7 ml)溶液中添加DIPEA (0.28 ml, 1.59 mmol), 且在室溫下攪拌所得黃色溶液隔夜。

粗反應混合物之LC-MS顯示起始物質完全消耗。混合物冷卻, 用Et₂O稀釋, 用水(2×)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下蒸發溶劑。粗黃色油狀物藉由管柱層析, 使用矽膠(RS-40)管柱, 在ANALOGIX上, 用(0-40)% EtOAc-DCM溶離來純化, 且獲得呈混合物形式之產物化合物27-5A及27-5B (0.21 g, 0.31 mmol, 57.5%)。

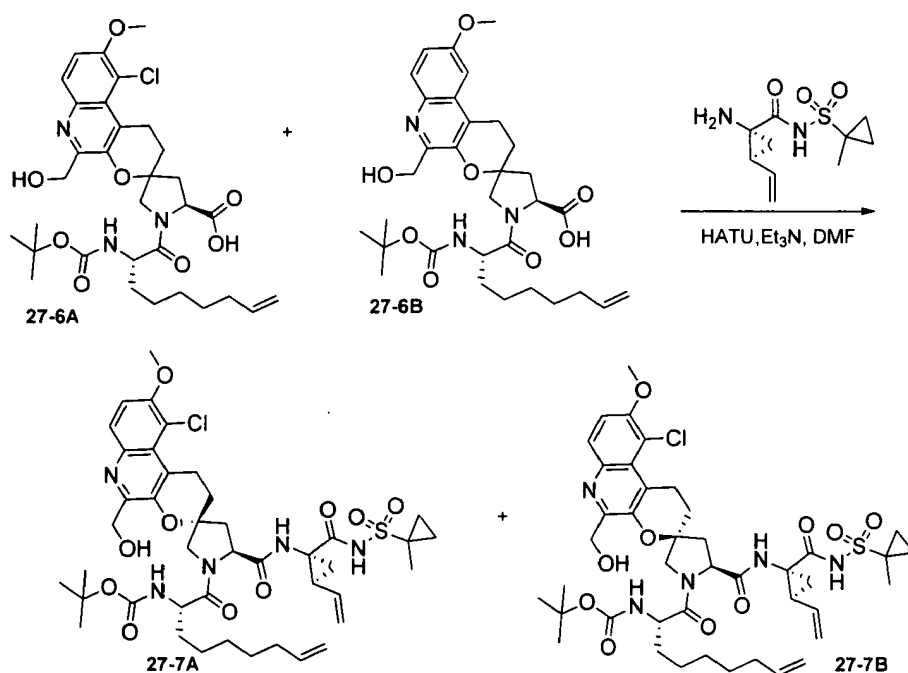
步驟6



使中間物27-5A及27-5B (0.21 g, 0.31 mmol)溶於THF (2.5 ml)/MeOH (2.5 ml)中, 且LiOH (2M水溶液, 0.763 ml, 1.526 mmol)添

加至混合物中，且混合物在60°C下加熱1小時。LC-MS顯示起始物質完全轉變。將1M HCl (水溶液) (0.320 ml)添加至反應混合物中，且反應混合物用水(20 ml)稀釋。將混合物用EtOAc (2×)萃取。合併之有機溶離份經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。乾燥塊狀物與甲苯共蒸發且接著與Et₂O共蒸發，得到產物(0.173 g, 0.27 mmol, 90%)，其為化合物27-6A與27-6B之混合物。

步驟7

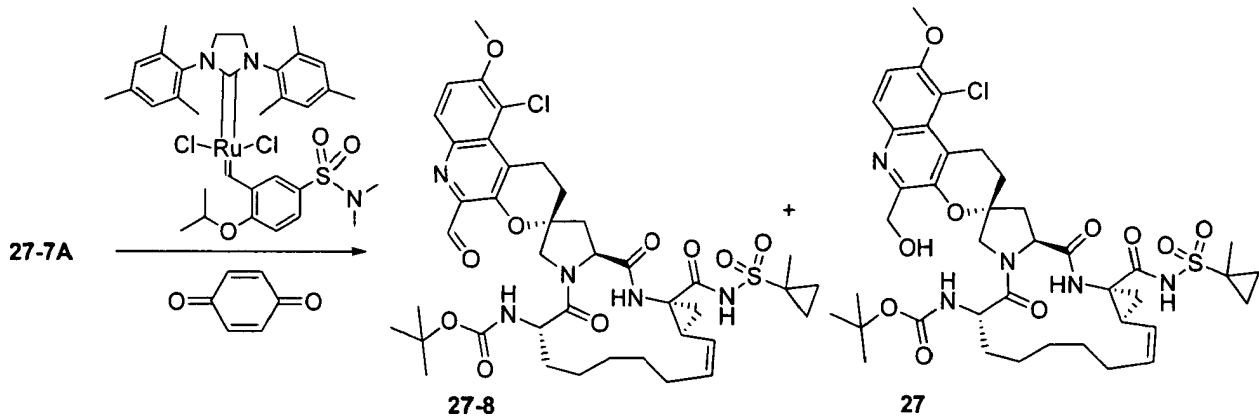


在室溫下向中間物 27-6A 與 27-6B 之混合物 (0.173 g, 0.27 mmol)、HATU (0.17 g, 0.41 mmol)及(1*R*,2*S*)-1-胺基-*N*-(1-甲基環丙基磺醯基)-2-乙炔基環丙烷甲醯胺(0.10 g, 0.41 mmol)於DMF (5 ml)中之攪拌溶液中添加TEA (0.11 ml, 0.82 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。

粗反應混合物之LC-MS顯示起始物質完全消耗。將混合物用Et₂O稀釋，用水(2×)洗滌，且水層用Et₂O反萃取。合併之有機物經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。粗黃色油狀物藉由製備型TLC，使用40%丙酮-60%己烷作為移動相來純化，且分離出產物，其為化合物27-7A (0.08 g, 0.09 mmol, 34.1%)及化合物27-7B (0.06 g, 5

0.07 mmol, 25.5%)。非對映異構體氯代化合物之兩種異構體未分離出，因為其為次要產物且量極少。

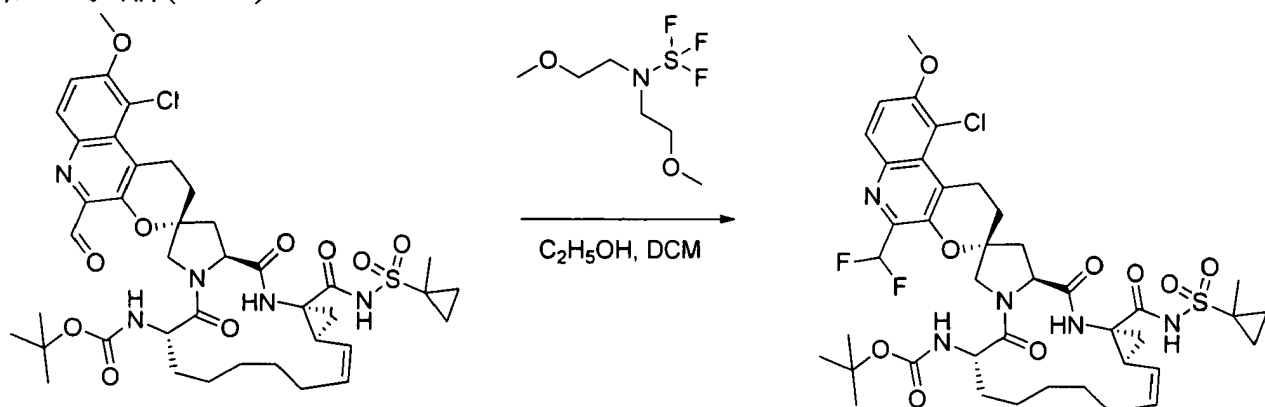
步驟8



將化合物 27-7A (0.08 g, 0.09 mmol)、詹氏催化劑(0.017 g, 0.023 mmol)及對苯醌(3.02 mg, 0.028 mmol)添加至DCE (47 ml)之攪拌、室溫溶液中。添加冷凝器，且反應物加熱至65°C，保持3小時。粗反應混合物冷卻至室溫且藉由添加丁基乙烯基醚(0.5 ml)淬滅。接著真空移除揮發性物質，且所得深綠色/褐色殘餘物直接藉助於製備型TLC，使用40%丙酮-己烷作為移動相來純化，得到呈白色固體狀之產物。產物為兩種化合物之混合物，其使用矽膠管柱層析(RS 12g)，使用(0-75)% EtOAc-DCM作為移動相進一步純化，且分離出產物，27-8A (0.01 g, 0.012 mmol, 12.95%)及化合物I-27 (0.01 g, 0.012 mmol, 12.92%, $M+H^+ = 831$)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.12 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, 9.6 Hz), 6.99 (s, 1H), 5.75-5.69 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 2H), 4.75-4.60 (m, 3H) 4.48-4.38 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), C₄₀H₅₂ClN₅O₁₀S之精確質量計算值 = 829.31, LC-MS (M+H)⁺ = 830.6。

實例 28：[(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-10'-氯-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-[(1-甲基環丙基)磺酰基]胺甲酰基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-十六氫螺[環丙并[e]吡咯

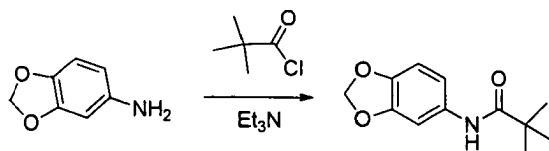
并[1,2-*a*][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-*c*]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯(I-28)



在室溫下將中間物27-8A (實例27步驟8；0.01 g，0.012 mmol)於CH₂Cl₂ (1 ml)中之溶液用DEOXOFLUOR (4.45 μl，0.024 mmol)於CH₂Cl₂ (0.25 ml)中之溶液處理並攪拌2小時。LC-MS顯示19%產物及74%起始物質。添加另外5當量DEOXOFLUOR及0.2當量EtOH並在室溫下攪拌30分鐘。LC-MS顯示產物峰增加。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加飽和NaHCO₃溶液(水溶液)至混合物中，且在CO₂停止放出後，用DCM萃取且合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥。產物藉由製備型TLC，使用45% EtOAc-55% DCM作為移動相來純化且分離出產物，I-28 (0.002 g，0.002 mmol，16.6%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.1 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.40 (d, 1H, 9.6 Hz), 7.03-6.76 (m, 2H), 5.76-5.69 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.48 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.45-2.21 (m, 4H)。C₄₀H₅₀ClF₂N₅O₉S之精確質量計算值= 849.3, LC-MS (M+H)⁺ = 850.2。

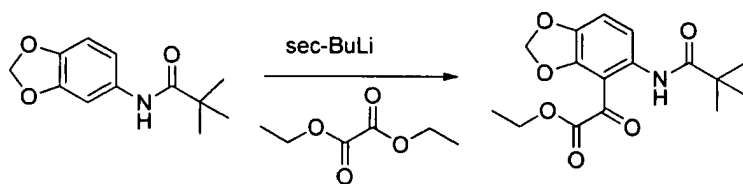
實例29：(2'*R*,6'*S*,13a'*S*,14a'*R*,16a'*S*,*Z*)-7-環丙基-14a'-(1-甲基環丙基磺醯基胺基甲醯基)-5',16'-二側氧基-3',5',6',7',8',9',10,10',11,11',13a',14',14a',15',16',16a'-十六氫-1'*H*-螺[[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-*f*]哌喃并[2,3-*c*]喹啉-9,2'-環丙并[*e*]吡咯并[1,2-*a*][1,4]二氮雜環十五快]-6'-基胺基甲酸第三丁酯(I-29)

步驟1



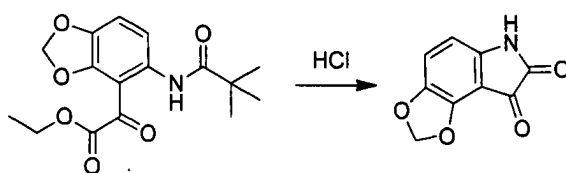
在0°C下先後向3,4-(亞甲基二氧基)苯胺(16.24 g, 118 mmol)於DCM (180 ml)中之溶液中添加TEA (24.8 ml, 178 mmol)及特戊醯氯(14.6 ml, 118 mmol)，且使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。在室溫下將混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用DCM萃取。將合併之有機溶離份先後用飽和NaHCO₃水溶液洗滌及鹽水，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至30:70溶離)來純化，得到呈淡褐色固體狀之步驟1之產物(18.31 g, 70%產率)。

步驟2



在-78°C下向步驟1之產物(15.0 g, 67.8 mmol)於THF (300 ml)中之溶液中緩慢添加第二丁基鋰(107 ml, 149 mmol)，且使混合物升溫至0°C並攪拌2小時。接著在-78°C下添加含乙酸二乙酯(12.9 g, 88 mmol)之THF (15 ml)且使反應物升溫至室溫並攪拌1小時。在室溫下將混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用DCM及EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用飽和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至60:40溶離)來純化，得到呈黃色固體狀之步驟2之產物(11.8 g, 54%產率)。

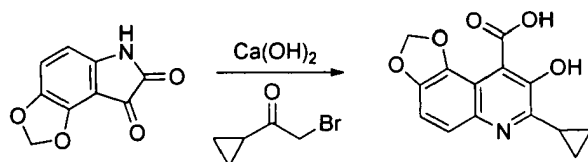
步驟3



向步驟2之產物(14.0 g, 43.6 mmol)於DME (60 ml)中之溶液中添

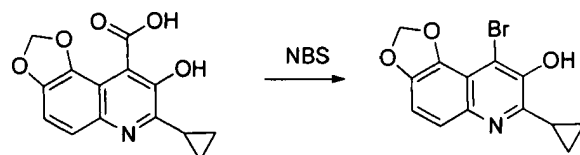
加12N HCl (50 ml, 43.6 mmol)，且混合物升溫至80°C並攪拌6小時。混合物冷卻至室溫，用水稀釋，自DME濃縮，接著經冰冷卻隔夜。將固體過濾且真空乾燥，得到步驟3之產物(6.40 g, 77%產率)。

步驟4



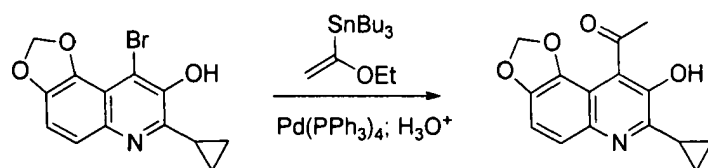
向步驟3之產物(6.40 g, 33.5 mmol)於水(150 ml)中之溶液中添加Ca(OH)₂ (7.44 g, 100 mmol)，且混合物升溫至80°C並攪拌1小時。接著在室溫下添加2-溴-1-環丙基乙-1-酮(13.10 g, 80 mmol)且反應物升溫至80°C並攪拌3.5小時。混合物冷卻至0°C，緩慢添加冰冷10% HCl，且反應物置於冰上30分鐘，接著將固體過濾且真空乾燥，得到步驟4之產物(7.87 g, 86%產率)。

步驟5



在0°C下向步驟4之產物(7.87 g, 28.8 mmol)於THF (240 ml)中之溶液中緩慢添加NBS (4.87 g, 27.4 mmol)於THF (24 ml)中之溶液，且在0°C下攪拌混合物1小時，接著在室溫下攪拌9分鐘。將混合物傾倒至飽和鹽水中且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用DCM/EtOAc 99:1至80:20溶離)來純化，得到步驟5之產物(3.26 g, 37%產率)。

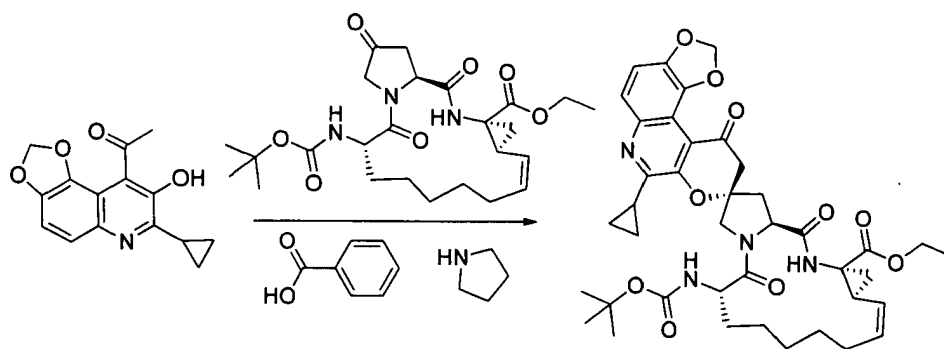
步驟6



向步驟5之產物(2.60 g, 8.44 mmol)及Pd(PPh₃) (975 mg, 0.844

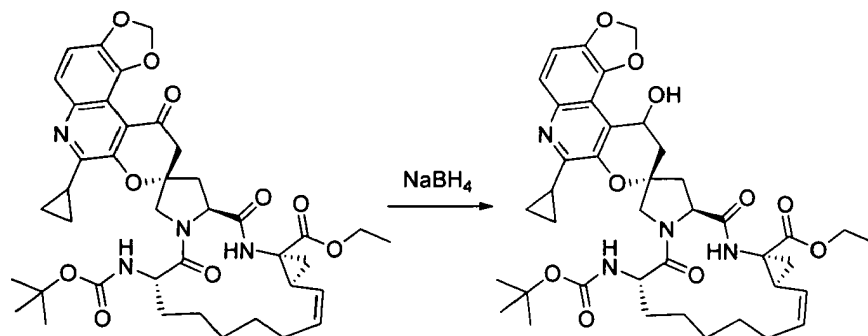
mmol)於1,4-二噁烷(32 ml)中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙基)錫(7.12 ml, 21.1 mmol), 且混合物升溫至110°C並攪拌2小時。添加更多Pd(PPh₃)₄ (150mg)及三丁基(1-乙氧基乙基)錫(2 ml), 且在110°C下又攪拌反應物9小時。最終在室溫下將混合物用1N HCl水溶液(1 ml)淬滅並攪拌1.5小時。將混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液中且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用飽和鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至60:40溶離)來純化, 得到呈黃色固體狀之步驟6之產物(1.36 g, 59%產率)。

步驟7



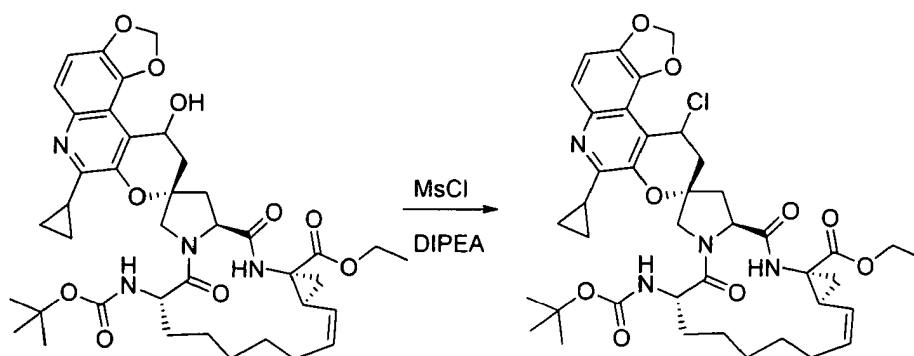
向步驟6之產物(293 mg, 1.080 mmol)、巨環酮(531 mg, 1.080 mmol)及苯甲酸(132 mg, 1.080 mmol)於 MeOH (9 ml)中之溶液中添加吡咯啉(0.0345 ml, 0.432 mmol)及4A分子篩(600 mg), 且混合物升溫至60°C並攪拌72小時。在室溫下將混合物用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用飽和鹽水及水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至EtOAc溶離)來純化, 以溶離次序先後得到呈黃色固體狀之步驟7之產物(360 mg, 45%產率)及起始物質步驟6之產物(60 mg)。

步驟8



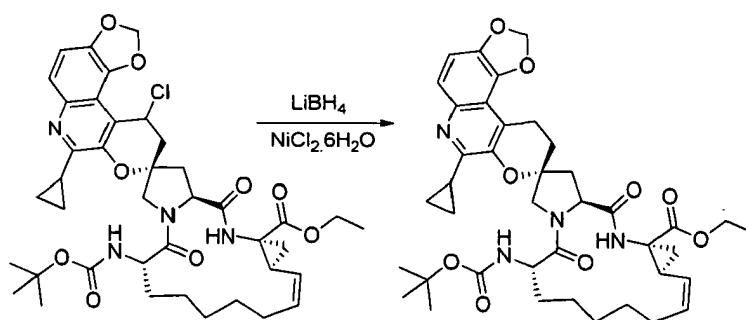
在 0°C 下向步驟7之產物(330 mg, 0.443 mmol)於THF (3 ml)及MeOH (3 ml)中之溶液中添加 NaBH_4 (20.1 mg, 0.532 mmol), 且攪拌混合物45分鐘。在 0°C 下將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用飽和鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到步驟8之產物(330 mg, 100%產率)。

步驟9



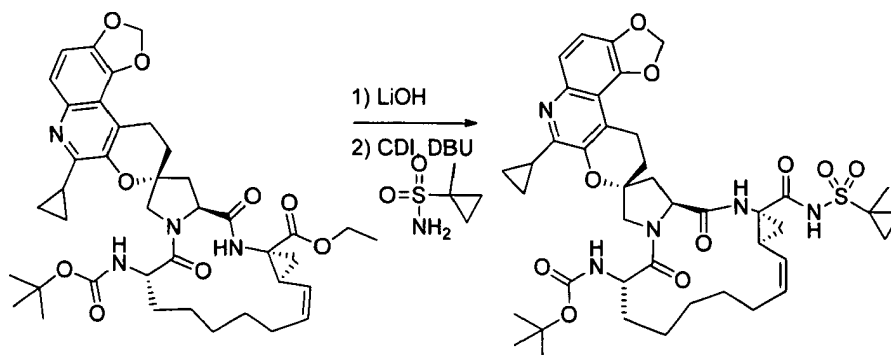
先後向步驟8之產物(330 mg, 0.442 mmol)於DCM (10 ml)中之溶液中添加DIPEA (0.231 ml, 1.326 mmol)及MsCl (0.055 ml, 0.707 mmol), 且攪拌混合物2小時。添加更多DIPEA (0.231 ml, 1.326 mmol)及MsCl (0.055 ml, 0.707 mmol), 且又攪拌反應物2小時。接著先後添加LiCl (56.2 mg, 1.326 mmol)及DMF (1.0 ml), 且攪拌反應物隔夜。在室溫下將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用飽和鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到呈粗物質形式之粗步驟9之產物(340 mg)。

步驟10



在 -78°C 下先後向粗步驟9之產物(340 mg, 0.444 mmol)於MeOH (20 ml)中之溶液中添加 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (106 mg, 0.444 mmol)及 LiBH_4 (0.44 ml, 0.889 mmol)且攪拌混合物1小時。在 -78°C 下添加更多 LiBH_4 (0.44 ml, 0.889 mmol), 且攪拌反應物1小時, 且接著升溫至 0°C , 保持30分鐘。在 0°C 下將最終混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至60:40溶離)來純化, 得到呈白色固體狀之步驟10之產物(130 mg, 40%產率)。

步驟11

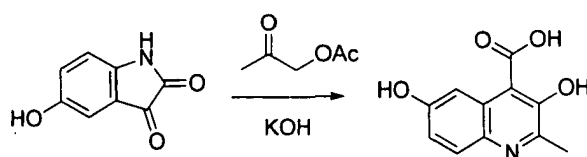


向步驟10之產物(120 mg, 0.164 mmol)於THF (3.5 ml)、MeOH (3.5 ml)及水(2.5 ml)中之溶液中添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (34.5 mg, 0.821 mmol), 且混合物升溫至 50°C 並攪拌5小時。在室溫下將混合物用冰冷0.2N HCl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到中間物酸(120 mg, 100%產率)。向此中間物酸(120 mg, 0.171 mmol)於THF (6 ml)中之溶液中添加羰基二咪唑 (55.4 mg, 0.341 mmol), 且混合物升溫至 70°C 並用力攪拌4小時。添加更多羰基二咪唑(20 mg), 且在 70°C 下攪拌反應物1小時。接著在室

溫下先後添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(92 mg, 0.683 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.103 ml, 0.683 mmol), 且反應物升溫至50°C並攪拌9小時。在室溫下將混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至50:50)溶離來純化, 得到呈白色固體狀之I-29 (70 mg, 50%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.71 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 3H), 4.27 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 1.70-1.95 (m, 4H), 1.20-1.65 (m, 8H), 1.47 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 0.77-0.92 (m, 6H); LC-MS (M⁺) C₄₂H₅₃N₅O₁₀S之計算值: 819.3 實驗值 820.0。

實例30 : ((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-9'-(2,2,2-三氟乙氧基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-30)

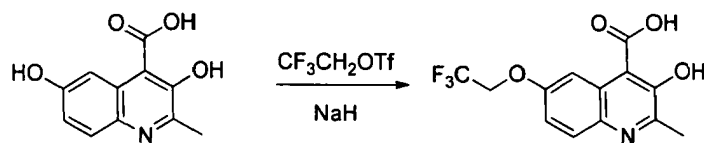
步驟1



5-羥基靛紅(9.38 g, 57.5 mmol)及KOH 6N (96 ml, 575 mmol)於水(80 ml)中之混合物升溫至85°C並攪拌2小時。接著添加乙醯氧基-2-丙酮(6.21 ml, 57.5 mmol) 3次(總共3當量), 每次在93°C下, 接著在93°C下攪拌1小時。粗物質自EtOH濃縮, 接著在室溫下用1N HCl水溶液緩慢淬滅, 直至約pH 2, 在冰浴中冷卻15分鐘。將析出之固體過

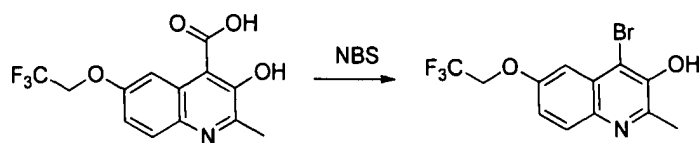
濾，用水沖洗且在高真空下乾燥，得到步驟1之產物(6.09 g，48%產率)。

步驟2



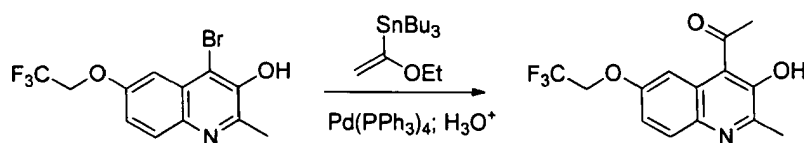
在0°C下先後向步驟1之產物(3.20 g，14.6 mmol)於DMF (35 ml)中之溶液中逐份添加60%於己烷中之氫化鈉(1.17 g，29.2 mmol)及DMSO (5 ml)，且攪拌混合物30分鐘。接著在0°C下添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(2.42 ml，16.8 mmol)，且使反應物升溫至室溫並攪拌3小時。將混合物在0°C下用1N HCl淬滅，直至約pH 2，用水稀釋，接著過濾，用水沖洗。將產物在80°C下在高真空下乾燥隔夜，得到呈黃色固體狀之步驟2之產物(4.55 g)。

步驟3



在室溫下向步驟2之產物(4.95 g，16.4 mmol)於THF (50 ml)中之溶液中添加NBS (3.51 g，19.7 mmol)，且混合物攪拌3小時。在室溫下將混合物用飽和鹽水淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。使反應物溶解於DCM中，且過濾固體，得到第一批所需化合物。濾液真空濃縮且藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至30:70溶離)來純化。將所得純化物質與來自第一批之固體一起收集，得到步驟3之產物(2.91 g，53%產率)。

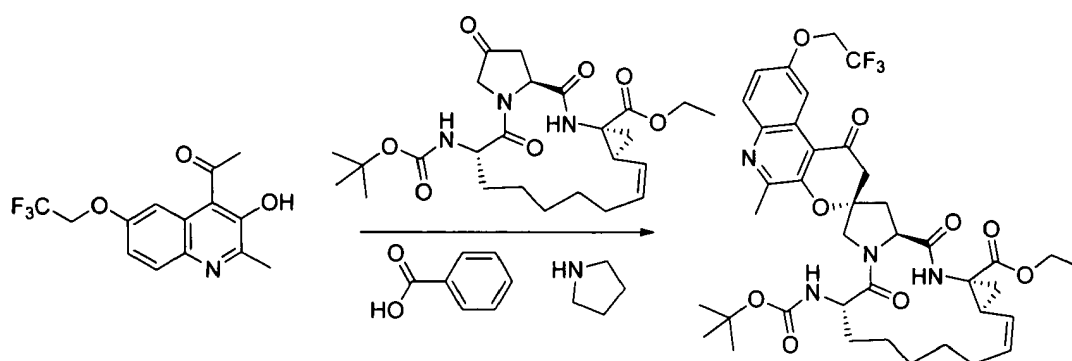
步驟4



在室溫下向步驟3之產物(3.21 g，9.55 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (1.10

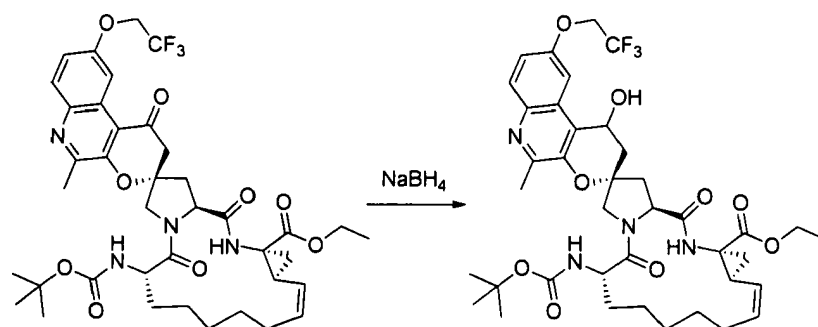
g, 0.955 mmol)於二噁烷(40 ml)中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(7.42 ml, 21.97 mmol), 且混合物升溫至110°C並攪拌隔夜。在室溫下將混合物用1N HCl水溶液淬滅並攪拌90分鐘。將反應物用飽和NaHCO₃水溶液稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至EtOAc溶離)來純化, 得到呈褐色固體狀之步驟4之產物(1.29 g, 45%產率)。

步驟5



在室溫下向步驟4之產物(500 mg, 1.67 mmol)及巨環酮(821 mg, 1.671 mmol)及苯甲酸(204 mg, 1.67 mmol)於MeOH (15 ml)中之溶液中添加吡咯啉(0.053 ml, 0.668 mmol)及4A分子篩(約1 g), 且混合物升溫至55°C並攪拌72小時。在室溫下將混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至EtOAc溶離)來純化, 得到呈黃色泡沫狀之步驟5之產物(875 mg, 68%產率)。

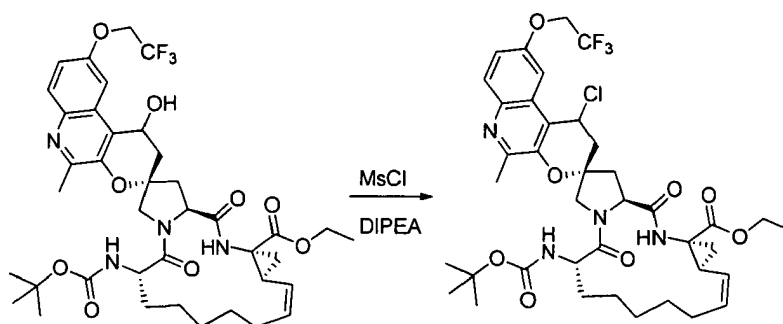
步驟6



在0°C下向步驟5之產物(875 mg, 1.13 mmol)於THF (6 ml)及5

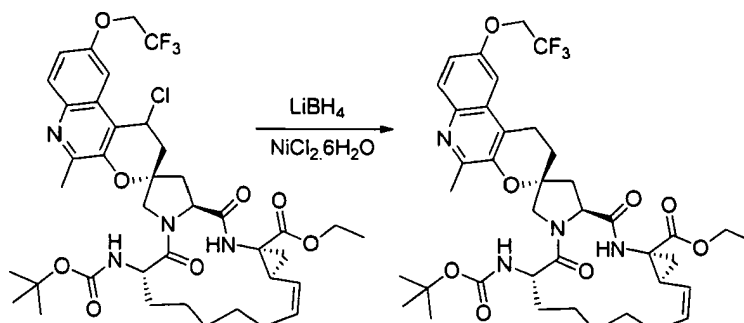
MeOH (6 ml)中之溶液中添加 NaBH_4 (51.4 mg, 1.36 mmol), 且攪拌混合物45分鐘。在室溫下將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到步驟6之產物(880 mg, 100%產率)。

步驟7



在 -10°C 下先後向步驟6之產物(880 mg, 1.14 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(1.388 mg, 0.011 mmol)於DCM (25 ml)中之溶液中緩慢添加DIPEA (0.593 ml, 3.41 mmol)及MsCl (0.142 ml, 1.82 mmol), 且使混合物經30分鐘升溫至室溫, 接著攪拌3小時。接著添加更多DIPEA (0.3 ml)及MsCl (0.070 ml), 且再攪拌反應物5小時。將最終混合物在室溫下用EtOAc及飽和 NH_4Cl 水溶液稀釋, 用EtOAc萃取, 用鹽水洗滌, 接著經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到粗步驟7之產物(980 mg)。

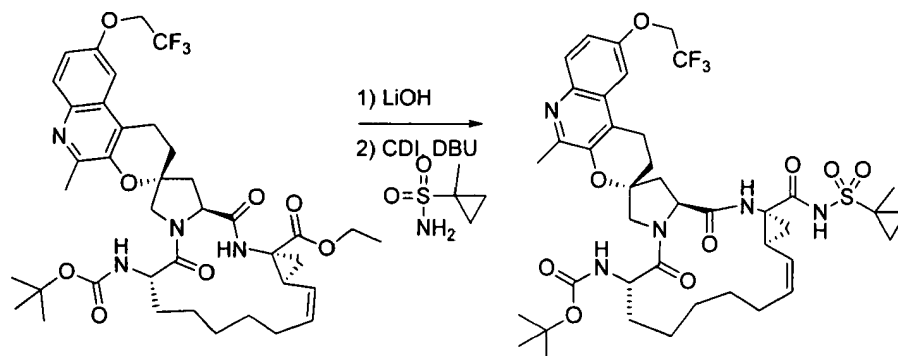
步驟8



在 -78°C 下先後向步驟7之產物(660 mg, 0.832 mmol)於MeOH (25 ml)中之溶液中添加 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (198 mg, 0.832 mmol)及2N LiBH_4 之THF溶液(1.66 ml, 3.33 mmol)。攪拌反應物15分鐘, 接著在 -78°C 下

用飽和NaHCO₃水溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至20:80溶離)來純化，得到步驟8之產物(309 mg，49%產率)。

步驟9

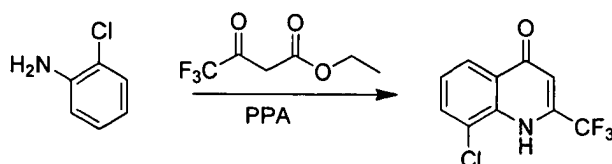


在室溫下向步驟8之產物(361 mg，0.476 mmol)於THF (10 ml)、MeOH (10 ml)及水(7 ml)中之溶液中添加LiOH·H₂O (59.9 mg，1.427 mmol)且混合物升溫至55°C並攪拌6小時。在室溫下將混合物用冰冷0.2N HCl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到中間物酸(325 mg，93%產率)。在室溫下向此中間物酸(325 mg，0.445 mmol)於THF (12 ml)中之溶液中添加羰基二咪唑(144 mg，0.889 mmol)，且混合物升溫至70°C並攪拌4小時。接著在室溫下添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(240 mg，1.779 mmol)及DBU (0.268 ml，1.779 mmol)，且反應物升溫至50°C並攪拌3小時。在室溫下將混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至20:80溶離)來純化，得到呈無色泡沫狀之I-30 (295 mg，78%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.10 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.71 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 4H), 4.17 (m, 1H), 3.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 4H), 1.65-1.95 (m, 5H), 1.20-1.50 (m, 5)

8H), 1.46 (m, 3H), 1.30 (s, 9H), 0.80 (br s, 2H)。

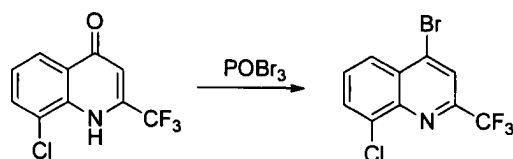
實例31：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-7'-氯-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-31)

步驟1



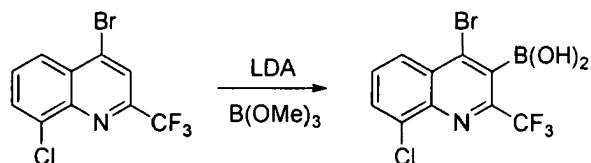
在100°C下向聚磷酸(70 g)之充分攪拌溶液中逐滴添加4,4,4-三氟乙醯乙酸乙酯(19.6 ml, 133 mmol)，且攪拌混合物15分鐘。在100°C下接著逐滴添加2-氯苯胺(14 ml, 133 mmol)，且反應物升溫至150°C並攪拌3小時。將漿狀物在室溫下緩慢傾倒於冰冷水上，接著在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物，且使固體溶解於DCM/MeOH 1:1中，濃縮至約20 ml，接著傾倒至己烷(700 ml)中。將所得固體過濾，用己烷沖洗，且真空乾燥，得到步驟1之產物(21.35 g, 65%產率)。

步驟2



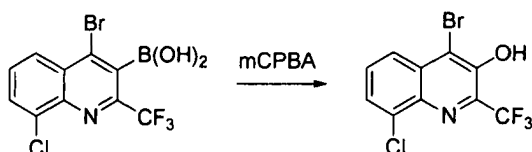
在室溫下向步驟1之產物(10 g, 40.4 mmol)於MeCN (250 ml)中之溶液中添加氧溴化磷(13.32 g, 46.4 mmol)，且混合物升溫至回流並攪拌90分鐘。在室溫下將混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液中且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至50:50溶離)來純化，得到呈白色固體狀之步驟2之產物(12.5 g, 100%產率)。

步驟3



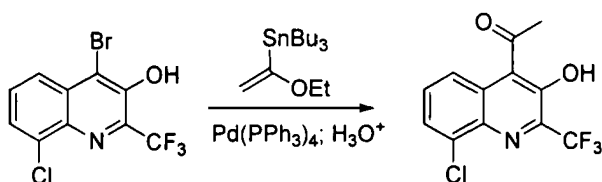
在 -30°C 下向DIPA (4.06 ml, 28.7 mmol)於THF (25 ml)中之溶液中添加2.5N正丁基鋰之己烷溶液(11.04 ml, 27.6 mmol), 且混合物升溫至 0°C 並攪拌10分鐘。接著在 -78°C 下添加含步驟2之產物(7.14 g, 23.00 mmol)之THF (20 ml), 且攪拌反應物90分鐘。接著在 -78°C 下添加硼酸三甲酯(3.85 ml, 34.5 mmol), 且攪拌反應物3小時。在 -78°C 下將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至20:80溶離)來純化, 得到步驟3之產物(5.47 g, 67%產率)以及1.73 g起始物質。

步驟4



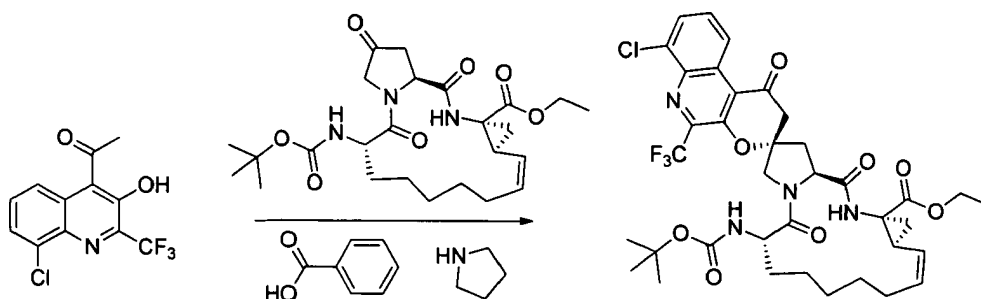
向步驟3之產物(4.58 g, 12.9 mmol)中添加0.103N mCPBA之DCM溶液(144 ml, 14.9 mmol), 且攪拌反應物隔夜。將反應物用EtOAc稀釋, 傾倒至2:1飽和 NH_4Cl 水溶液/5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液中, 且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用飽和 NH_4Cl 水溶液洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至50:50溶離)來純化, 得到呈黃色固體狀之步驟4之產物(3.27 g, 77%產率)。

步驟5



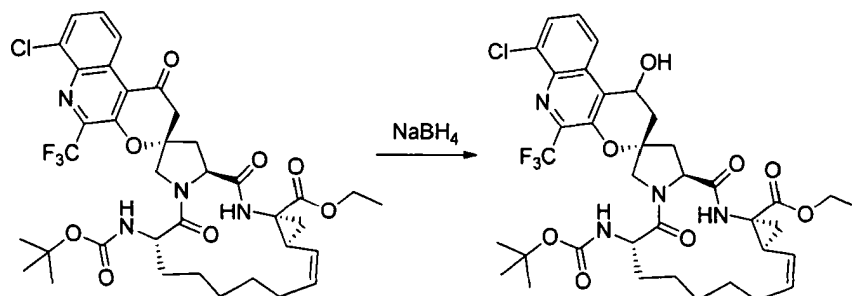
在室溫下向步驟4之產物(6.13 g, 18.8 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (1.085 g, 0.939 mmol)於二噁烷(85 ml)中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(12.7 ml, 37.6 mmol), 且混合物升溫至110°C並攪拌隔夜。在室溫下將混合物用1N HCl水溶液(60 ml)淬滅並攪拌3小時。混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至50:50溶離)來純化, 得到呈黃色固體狀之步驟5之產物(4.37 g, 80%產率)。

步驟6



在室溫下向步驟5之產物(450 mg, 1.554 mmol)、巨環酮(764 mg, 1.554 mmol)及苯甲酸(190 mg, 1.554 mmol)於MeOH (12 ml)中之溶液中添加吡咯啉(0.050 ml, 0.621 mmol)及4A分子篩(約1 g), 且混合物升溫至60°C並攪拌72小時。在室溫下將混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至40:60溶離)來純化, 得到呈黃色泡沫狀之步驟6之產物(799 mg, 67%產率)。

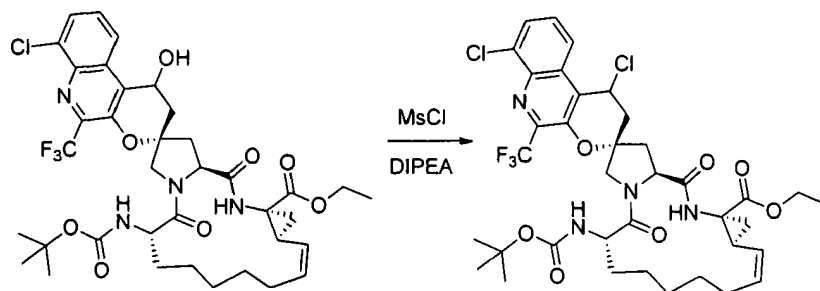
步驟7



在0°C下向步驟6之產物(799 mg, 1.05 mmol)於THF (6 ml)及

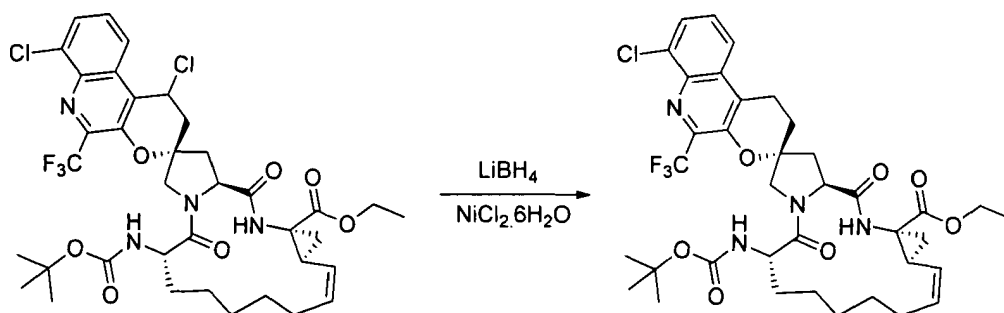
MeOH (6 ml)中之溶液中添加 NaBH_4 (47.5 mg, 1.26 mmol), 且攪拌混合物1小時。在 0°C 下將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到呈黃色泡沫狀之步驟7之產物(810 mg, 100%產率)。

步驟8



在 0°C 下先後向步驟7之產物(222 mg, 0.290 mmol)於DCM (6 ml)中之溶液中添加MsCl (0.045 ml, 0.580 mmol)及DIPEA (0.202 ml, 1.16 mmol), 且使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。添加更多MsCl (0.020 ml)及DIPEA (0.070 ml), 且攪拌混合物6小時。在室溫下將混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(ISCO 24 g, 用己烷/EtOAc 99:1至30:70溶離)來純化, 得到步驟8之產物(139 mg, 61%產率)。

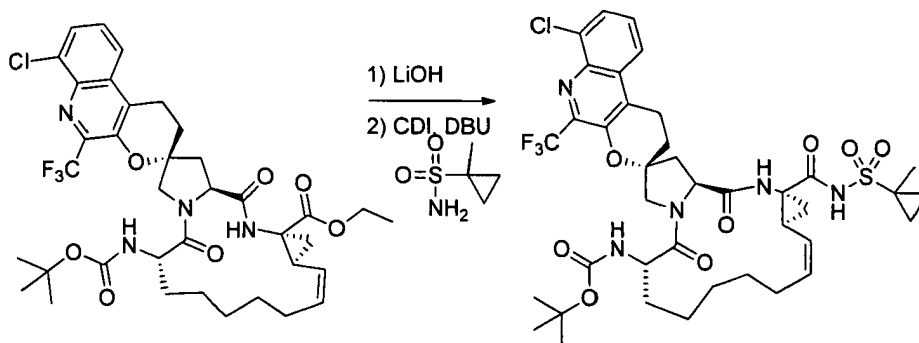
步驟9



在 -78°C 下先後向步驟8之產物(139 mg, 0.177 mmol)於MeOH (9 ml)中之溶液中添加 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (39.2 mg, 0.165 mmol)及2N LiBH_4 之THF溶液(0.266 ml, 0.532 mmol)。使反應物經1小時升溫至 0°C , 接著在此溫度下攪拌15分鐘。在 0°C 下將混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅

且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至20:80溶離)來純化，得到步驟9之產物(65.6 mg, 49%產率)。

步驟10

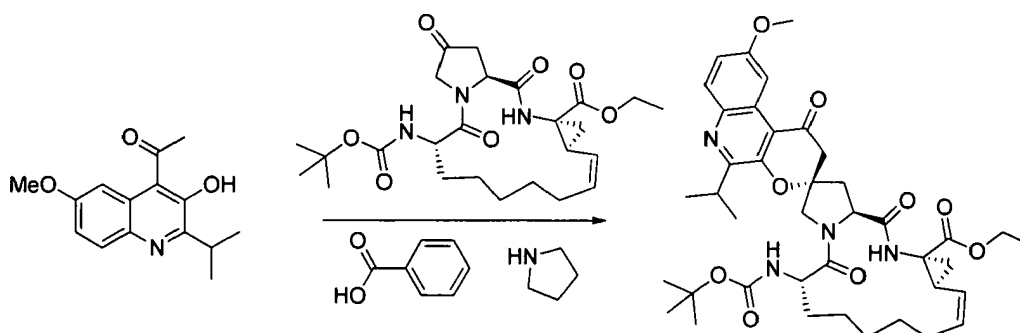


在室溫下向步驟9之產物(65.6 mg, 0.088 mmol)於THF (1.2 ml)、MeOH (1.2 ml)及水(3 ml)中之溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (11.0 mg, 0.263 mmol)，且在 40°C 下攪拌混合物隔夜。混合物真空濃縮，接著在室溫下用冰冷0.2N HCl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮，得到中間物酸(63.4 mg, 100%產率)。在室溫下向此中間物酸(63.4 mg, 0.088 mmol)於THF (2.5 ml)中之溶液中添加羰基二咪唑(28.5 mg, 0.176 mmol)，且混合物升溫至 70°C 並攪拌5小時。接著在室溫下添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(47.5 mg, 0.352 mmol)及DBU (0.053 ml, 0.352 mmol)，且反應物升溫至 50°C 並攪拌8小時。在室溫下將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物先後藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至EtOAc溶離)及矽膠上製備型TLC(用己烷/丙酮 6:4溶離)來純化，得到呈白色固體狀之I-31 (7.8 mg, 11%產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.11 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.95-5.07 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.70 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.15-3.35 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 2H), 2.25-2.40

(m, 4H), 1.65-1.95 (m, 5H), 1.20-1.50 (m, 8H), 1.48 (m, 3H), 1.25 (s, 9H), 0.82 (br s, 2H); LC-MS (M^+) $C_{39}H_{47}ClF_3N_5O_8S$ 之計算值 837.3
實驗值 782.0 ($M+H-tBu$)⁺。

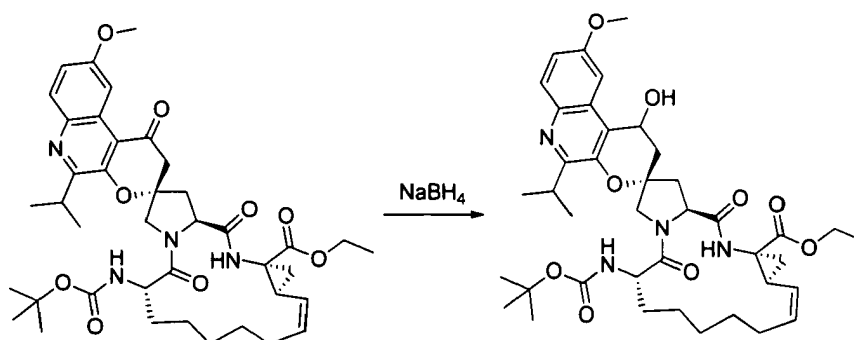
實例 32 : ((1'R,2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-1'-氟-5'-異丙基-9'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-32)

步驟1



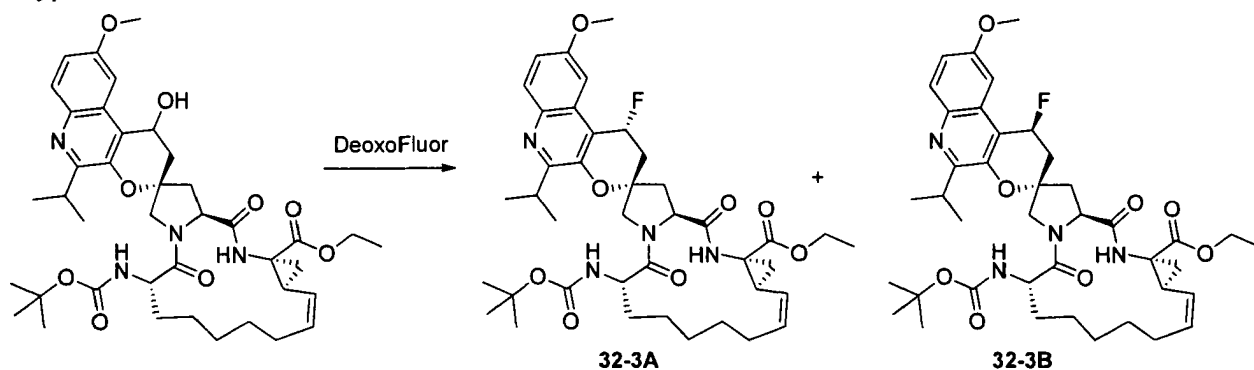
在室溫下向實例2步驟3之產物(325 mg, 1.25 mmol)、巨環酮(616 mg, 1.25 mmol)及苯甲酸(153 mg, 1.25 mmol)於MeOH (10 ml)中之溶液中添加吡咯啉(0.040 ml, 0.50 mmol)及分子篩(4A, 約1 g), 且混合物升溫至60°C並攪拌72小時。在室溫下將混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至40:60溶離)來純化, 得到呈黃色泡沫狀之步驟1之產物(686 mg, 75%產率)。

步驟2



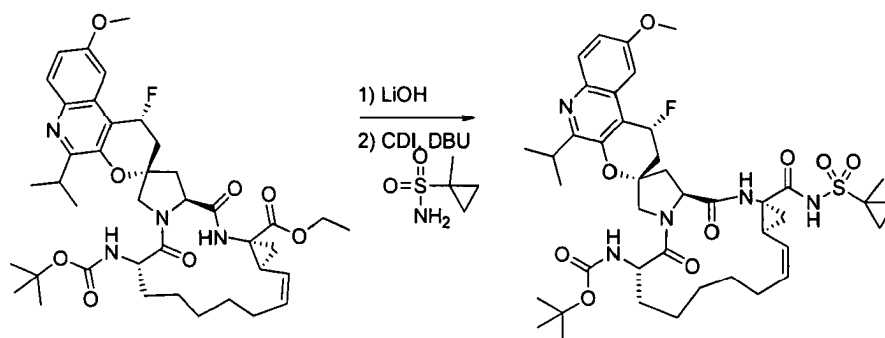
在0°C下向步驟1之產物(686 mg, 0.94 mmol)於THF (5 ml)及MeOH (5 ml)中之溶液中添加NaBH₄ (42.5 mg, 1.12 mmol), 且攪拌混合物1小時。在0°C下將混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到呈黃色泡沫狀之步驟2之產物(671 mg, 98%產率)。

步驟3



在0°C下向步驟2之產物(671 mg, 0.91 mmol)於DCM (9 ml)中之溶液中添加DEOXOFLUOR (0.20 ml, 1.10 mmol)及EtOH (0.005 ml), 且使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。在室溫下將混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至50:50溶離)來純化, 以溶離次序先後得到中間物32-3A (301 mg, 45%產率)及中間物32-3B (241 mg, 36%產率)。

步驟4

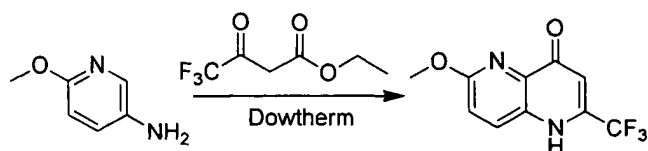


在室溫下向來自步驟3之中間物32-3A (301 mg, 0.408 mmol)於THF (5 ml)、MeOH (5 ml)及水(3 ml)中之溶液中添加LiOH·H₂O (51.4

mg, 1.23 mmol), 且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加更多LiOH·H₂O (15mg), 且在室溫下再攪拌反應物2小時。將混合物真空濃縮, 接著在室溫下用冰冷0.2N HCl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到中間物酸(263 mg, 91% 產率)。在室溫下向此中間物酸(263 mg, 0.371 mmol)於THF (10 ml)中之溶液中添加羰基二咪唑(120 mg, 0.742 mmol), 且混合物升溫至70°C並攪拌6小時。接著在室溫下添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(201 mg, 1.48 mmol)及DBU (0.22 ml, 1.48 mmol), 且反應物升溫至50°C並攪拌8小時。在室溫下將混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/丙酮99:1至50:50溶離)來純化, 得到呈白色固體狀之I-32 (231 mg, 75%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.13 及6.00 (br s, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.99 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.50-2.75 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.72-1.95 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.20-1.50 (m, 8H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.80 (br s, 2H); LC-MS (M⁺) C₄₂H₅₆FN₅O₉S之計算值 825.38 實驗值 826.2 [M+H]⁺。

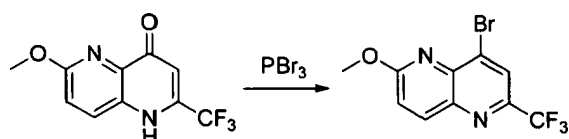
實例 33 : ((2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-10'-氟-2'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-6'-(三氟甲基)-3,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3-c][1,5]噻啶]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-33)

步驟1



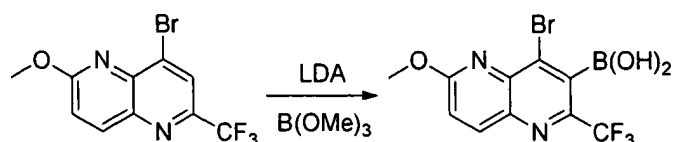
在室溫下向 5-氨基-2-甲氧基吡啶 (25 g, 201 mmol) 於 DOWTHERM (250 ml) 中之溶液中添加 4,4,4-三氟乙醯乙酸乙酯 (32.6 ml, 222 mmol)，且混合物升溫至回流 (250°C) 並攪拌 7 小時。使混合物冷卻至室溫隔夜，接著經燒結盤過濾，用己烷沖洗，得到粗固體。濾液溶液藉由矽膠管柱層析，用己烷溶離來純化，以移除 DOWTHERM。接著粗固體添加至相同管柱，接著經由己烷至己烷/EtOAc 10:90 溶離來純化，得到步驟 1 之產物 (18.3 g, 37%)。

步驟 2



在 0°C 下向步驟 1 之產物 (13.2 g, 54.1 mmol) 於 DMF (100 ml) 中之溶液中緩慢添加 PBr₃ (6.10 ml, 64.9 mmol)，且混合物經 1 小時升溫至 40°C，接著在此溫度下攪拌隔夜。在 0°C 下將混合物用水 (50 ml) 淬滅，且緩慢添加 NaHCO₃，直至約 pH 7。混合物經燒結盤過濾，用水沖洗且所得固體真空乾燥，得到呈白色固體狀之步驟 2 之產物 (12.7 g, 77%)。

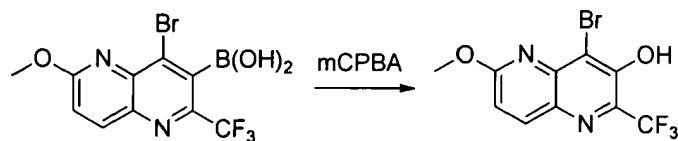
步驟 3



在 -78°C 下經 30 分鐘向步驟 2 之產物 (15.9 g, 51.8 mmol) 於 THF (200 ml) 中之溶液中緩慢添加 1.8M LDA 之己烷溶液 (115 ml, 207 mmol)，且在 -78°C 下攪拌混合物 2 小時。添加硼酸三甲酯 (46.3 ml, 414 mmol)，且在 -78°C 下攪拌反應物 2 小時，接著使升溫至室溫，隔夜。在 0°C 下將最終混合物傾倒在冰冷 1N HCl 水溶液 (200 ml) 上且用

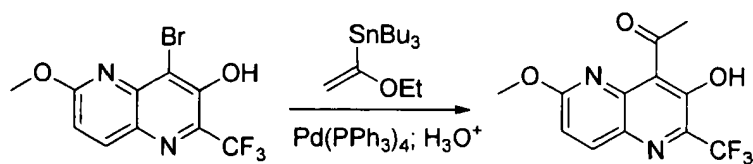
EtOAc萃取。將合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗步驟3之產物(22.7 g)。

步驟4



在室溫下向粗步驟3之產物(18.2 g, 51.8 mmol)於MeCN (400 ml)中之溶液中添加70% mCPBA (13.40 g, 78 mmol)，且攪拌混合物15分鐘。接著在室溫下添加固體NaHCO₃ (6.53 g, 78 mmol)，且攪拌反應物隔夜。將混合物在室溫下用水(200 ml)淬滅，用NaHSO₃ (3.77 g, 36.2 mmol)處理且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗物質1。用濃HCl將合併之水層緩慢酸化至pH=4-5，用EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗物質2。粗物質1與2合併且藉由矽膠管柱層析(用己烷/EtOAc 99:1至己烷/EtOAc 20:80，接著DCM至DCM/EtOAc 50:50溶離)來純化。將純化之溶離份用EtOAc稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液/鹽水1:1洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到步驟4之產物(8.7 g, 51%)。

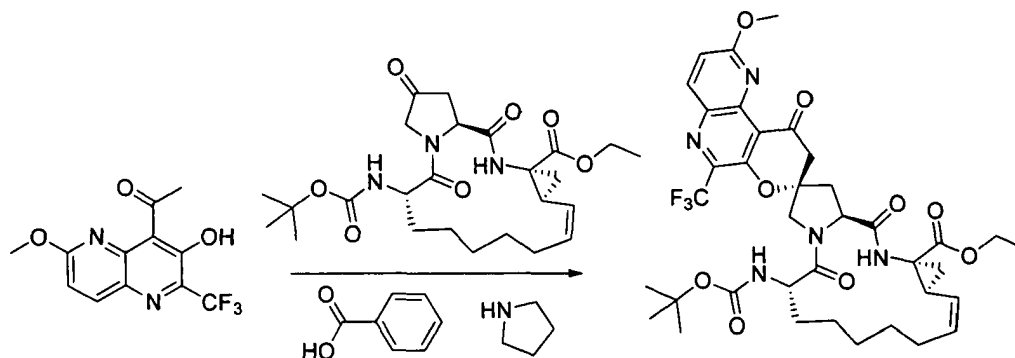
步驟5



在室溫下向步驟4之產物(3.30 g, 10.2 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (1.18 g, 1.02 mmol)於1,4-二噁烷(30 ml)中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(10.4 ml, 30.6 mmol)，且混合物升溫至110°C並攪拌隔夜。在0°C下將混合物用1N HCl水溶液(100 ml)淬滅且在室溫下攪拌1小時。混合物用飽和NaHCO₃水溶液中中和，直至約pH 7且用EtOAc萃取。合

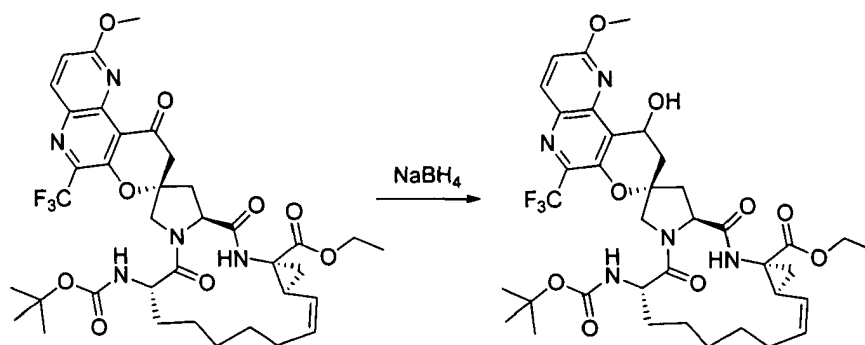
併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷至己烷/ EtOAc 50:50溶離)來純化，得到步驟5之產物(2.07 g, 71%)。

步驟6



在室溫下向步驟5之產物(520 mg, 1.82 mmol)、巨環酮(893 mg, 1.82 mmol)及苯甲酸(222 mg, 1.82 mmol)於 MeOH (12 ml)中之溶液中添加吡咯啉(0.145 ml, 1.82 mmol)及分子篩(4A, 約1 g)，且混合物升溫至 65°C 並攪拌48小時。在室溫下將混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅且用 EtOAc 萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/ EtOAc 99:1至 EtOAc 溶離)來純化，以溶離次序先後得到起始物質(131 mg)及粗步驟6之產物(664 mg, 48%產率)。

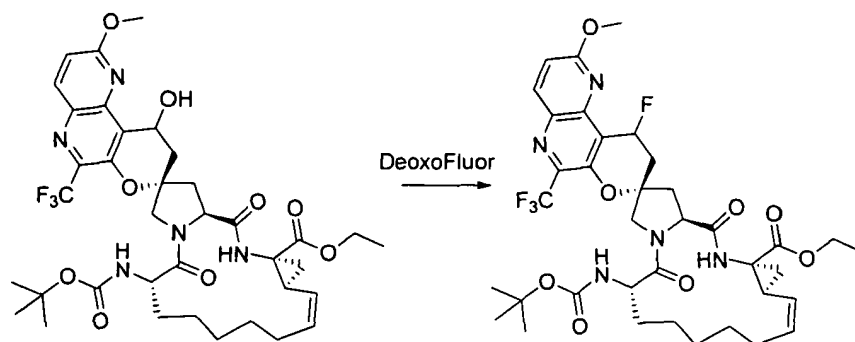
步驟7



在 0°C 下向來自步驟6之粗產物(664 mg, 0.87 mmol)於 THF (5 ml)及 MeOH (5 ml)中之溶液中添加 NaBH_4 (39.7 mg, 1.05 mmol)，且攪拌混合物1小時。在 0°C 下將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅且用 EtOAc

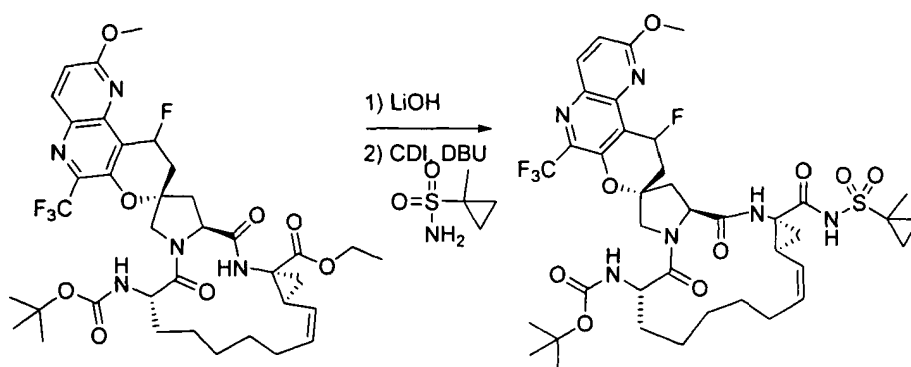
萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/ EtOAc 99:1至 EtOAc 溶離)來純化，得到呈黃色泡沫狀之步驟7之產物(228 mg, 34%產率)。

步驟8



在 0°C 下向步驟7之產物(228 mg, 0.299 mmol)於DCM (4 ml)中之溶液中添加DEOXOFLUOR (0.066 ml, 0.359 mmol)及 EtOH (0.005 ml)，且使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。在室溫下將混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅且用 EtOAc 萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/ EtOAc 99:1至 EtOAc 溶離)來純化，得到在苯甲基氟呈非對映異構體之約1:1混合物形式的步驟8之產物(66.9 mg, 29%產率)。

步驟9

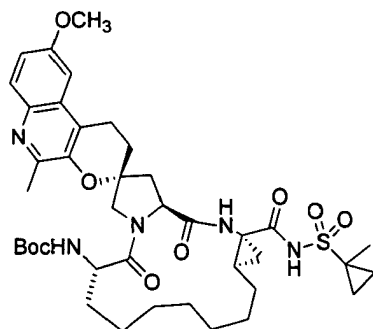


向步驟8之產物(66.9 mg, 0.088 mmol)於THF (1.2 ml)、 MeOH (1.2 ml)及水(0.7 ml)中之溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (18.38 mg, 0.438 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物真空濃縮，接著在室溫下用冰冷0.2N HCl 水溶液淬滅且用 EtOAc 萃取。合併之有機溶離份經

Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到中間物酸(68.5 mg)。

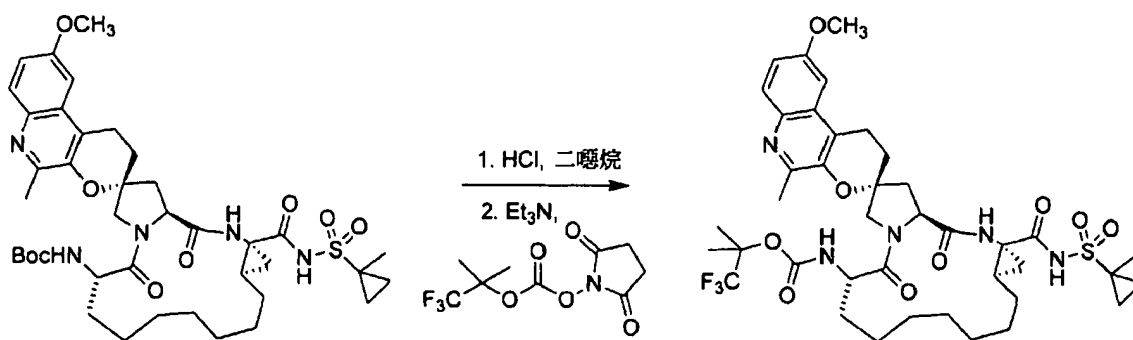
在室溫下向此中間物酸(68.5 mg, 0.093 mmol)於THF (2.5 ml)中之溶液中添加羰基二咪唑(30.2 mg, 0.186 mmol)，且混合物升溫至70°C並攪拌6小時。接著在室溫下添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(50.3 mg, 0.372 mmol)及DBU (0.056 ml, 0.372 mmol)，且反應物升溫至45°C並攪拌隔夜。在室溫下將混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用己烷/丙酮99:1至50:50溶離)來純化，得到在苯甲基氟呈非對映異構體之約1:1混合物形式的I-33 (33.9 mg, 43%產率)，呈無色油狀。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.15及10.07 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.55及6.43 (br d, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.45-4.65 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.90及3.74 (d, 1H), 2.25-2.75 (m, 5H), 1.60-1.95 (m, 6H), 1.15-1.55 (m, 8H), 1.57 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.80 (br s, 2H); LC-MS (M⁺) C₃₉H₄₈F₄N₆O₉S之計算值 852.31 實驗值 853.2。

實例34：((2R,6S,13aR,14aR,16aS)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,12,13,13a,14,14a,15,16,16a-十八氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-34)



在H₂氣球下攪拌I-9 (260 mg, 0.333 mmol)、10% Pd/C (26 mg)於EtOAc (6 ml)中之懸浮液。4小時之LC-MS指示無產物形成。混合物經由矽藻土墊過濾，蒸發至乾且再次與60 mg 10% Pd/C一起在5 ml MeOH中在H₂氣球下攪拌5小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾且蒸發至乾。粗產物先後藉由SFC層析及矽膠層析，用0-40-100%丙酮-己烷溶離來純化，得到54 mg I-34。LC-MS: m/e = 782.2 (MH⁺)。

實例35： ((2R,6S,13aR,14aR,16aS)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,12,13,13a,14,14a,15,16,16a-十八氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯(I-35)



I-34使用與實例20類似之程序轉變成I-35。LC-MS: m/e = 836.2 (MH⁺)。

實例36： ((1'R,2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-乙基-1'-氟-9'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸新戊酯(I-36)

步驟1



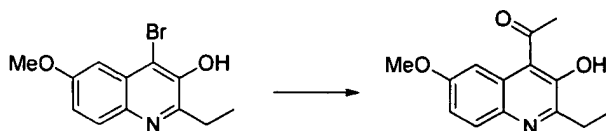
將5-甲氧基靛紅(7 g)於150 ml水中之溶液用Ca(OH)₂ (6.65 g)處理且在80°C下加熱1小時。將反應混合物用2-溴丁酮(11.93 g)處理並在80°C下攪拌6小時。反應混合物冷卻至室溫且用濃HCl酸化，直至水層變成酸性。沈澱固體過濾，大範圍乾燥，得到呈白色固體狀之步驟1之產物(7.4 g, 76%)。

步驟2



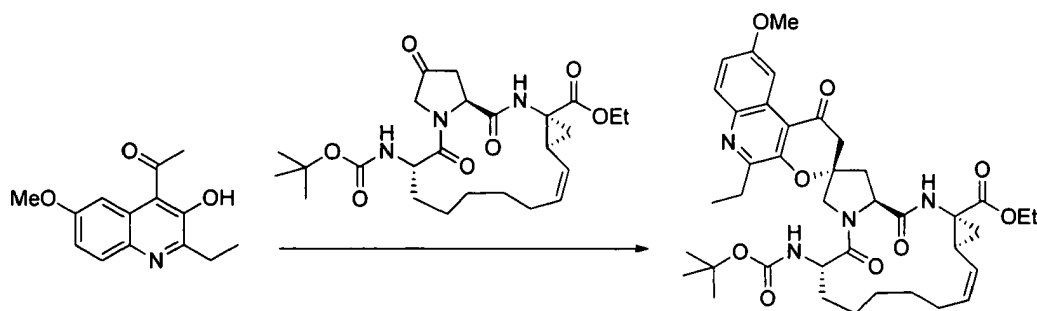
在室溫下將步驟1之產物(6.08 g, 24.59 mmol)於THF (60 ml)中之溶液用NBS (4.38 g, 24.59 mmol)處理並攪拌1小時。TLC用45% EtOAc/己烷進行。溶劑藉由蒸發移除，添加EtOAc，且將所得溶液用水及鹽水洗滌，且移除溶劑，得到5.99 g粗褐色固體。用25% EtOAc/己烷進行TLC後，粗固體在ANALOGIX上，使用120 g REDISEP管柱，用0-60% EtOAc/己烷溶離來純化。分離出4.93 g呈淡褐色固體狀之步驟2之產物(71%)。

步驟3



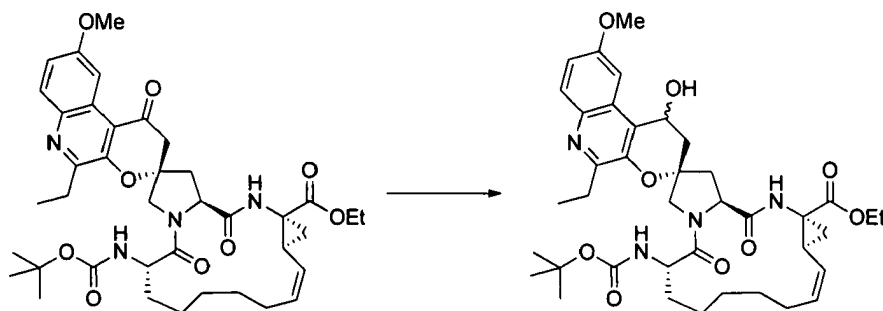
將步驟2之產物(4.92 g, 17.44 mmol)於二噁烷(98 ml)中之溶液用三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(11.78 ml, 34.9 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.224 g, 1.744 mmol)處理且在油浴中在115°C在N₂氛圍下加熱3小時。反應混合物冷卻且用HCl水溶液(1M, 100 ml)處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用125ml飽和NaHCO₃鹼化且萃取於EtOAc中。用5% EtOAc/DCM進行TLC後，粗固體在ANALOGIX上，使用220 g REDISEP管柱，用0-15% EtOAc/DCM溶離來純化。分離出3.69 g呈淺綠色黃色固體狀之步驟3之產物(86%)。

步驟4



向反應管饋入苯甲酸(149 mg, 1.221 mmol)、步驟3之產物(329 mg, 1.343 mmol)及分子篩(600 mg)。將管密封，且添加(6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-6-[(第三丁氧羰基)胺基]-2,5,16-三側氧基-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-十四氫環丙并[e]吡咯并[1,2-*a*][1,4]二氮雜環十五快-14*a*(5*H*)-甲酸乙酯(600 mg, 1.221 mmol)於MeOH (4882 μ l)中之溶液，接著添加吡咯啉(40.8 μ l, 0.488 mmol)。混合物攪拌(油溫在55°C下)隔夜。TLC (DCM中40% EtOAc)顯示剩下少量起始物質。混合物用DCM (50 ml)稀釋，且固體藉由過濾來移除。濾液在旋轉蒸發儀(ROTAVAP)中濃縮，且使殘餘物溶於EtOAc (100 ml)中。有機層用半飽和NaHCO₃ (20 ml)及鹽水(20 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮。殘餘物在gold cap REDISEP (120 g)矽膠管柱(梯度：DCM中0-40% EtOAc)上純化，得到呈白色粉末狀之步驟4之產物(470 mg, 0.654 mmol, 53.6%產率)。

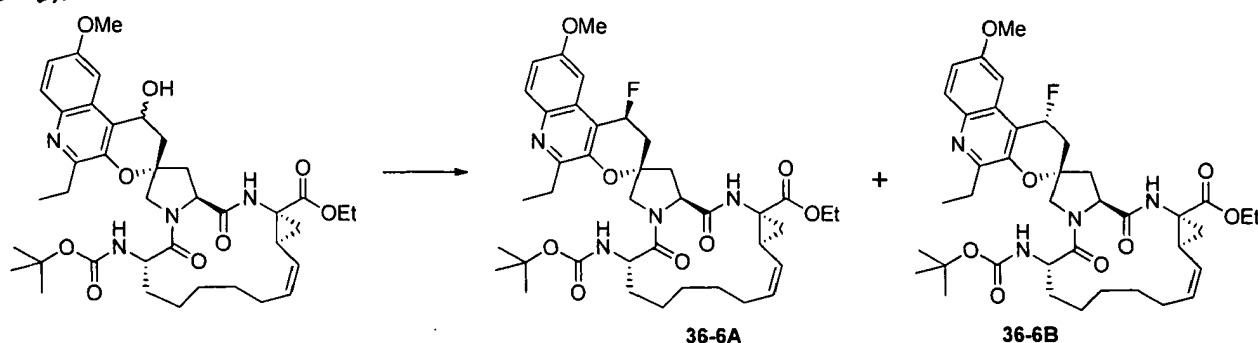
步驟5



向RB燒瓶中饋入步驟4之產物(450 mg, 0.626 mmol)於無水THF (4695 μ l)及MeOH (1565 μ l)中之溶液。混合物在冰水浴中冷卻且用

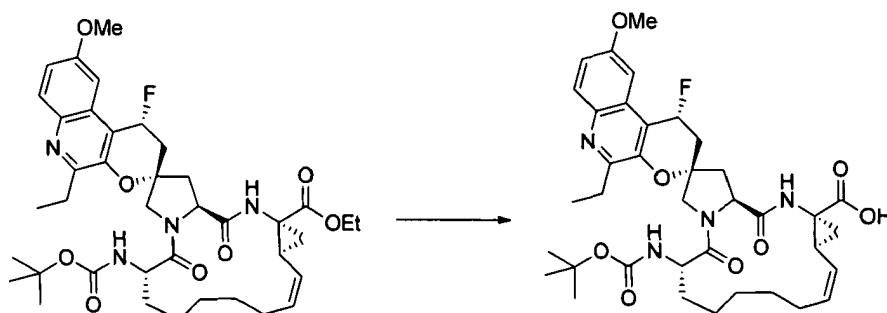
NaBH₄ (26.1 mg, 0.689 mmol)處理。30分鐘後，TLC顯完全反應。在0℃下反應物藉由添加飽和NH₄Cl水溶液(5 ml)淬滅並攪拌15分鐘。將混合物用EtOAc (50 ml)及水(5 ml)稀釋。分離後，將有機層用半飽和NaHCO₃水溶液(10 ml)及鹽水(10 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮，得到呈白色粉末狀之粗步驟5之產物(455 mg, 0.631 mmol, 101%產率)。粗物質原樣使用。

步驟6



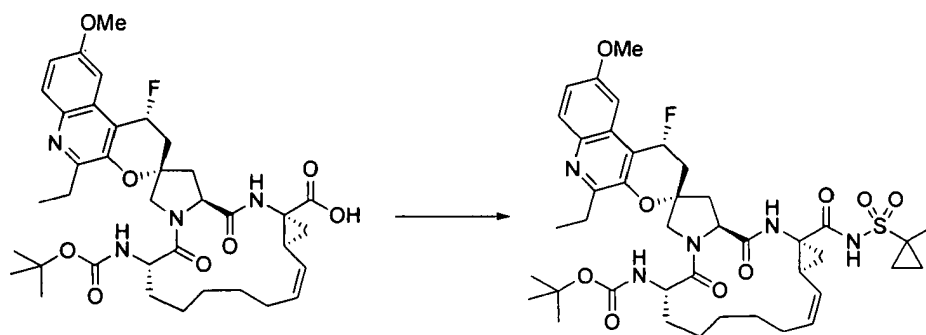
向RB燒瓶饋入步驟5之非對映異構醇產物(360 mg, 0.499 mmol)於無水DCM (9988 μl)中之溶液。溶液在冰水浴中冷卻且用DEOXOFLUOR (184 μl, 0.999 mmol)處理。LC-MS及TLC顯示1小時後無起始物質。反應物藉由小心添加飽和NaHCO₃水溶液(15 ml)淬滅。產物萃取於EtOAc (50 ml)中。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在ROTAVAP中濃縮。殘餘物在gold cap REDISEP (40 g)矽膠管柱(梯度：DCM中0至60% EtOAc)上純化，得到相應非對映異構產物。36-6B極性較小(110 mg, 0.152 mmol, 30.5%產率)；36-6A極性較大(140 mg, 0.194 mmol, 38.8%產率)。

步驟7



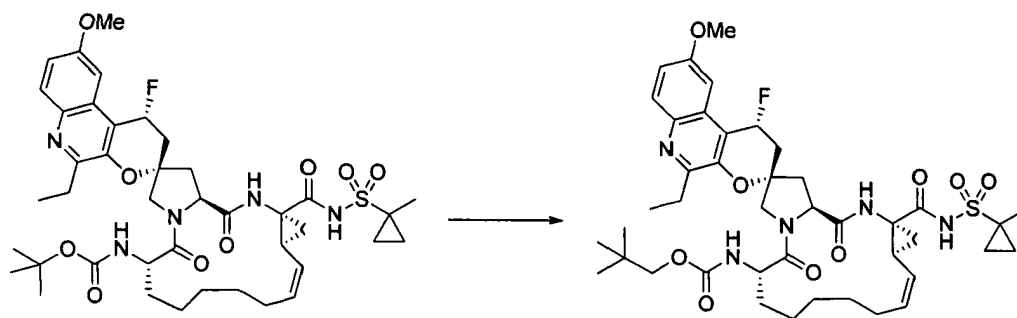
向RB燒瓶饋入乙酯36-6B (140 mg, 0.194 mmol)及LiOH·H₂O (40.6 mg, 0.968 mmol)。添加THF (3 ml)、MeOH (1 ml)及水(1 ml)，且加熱混合物(油溫在40°C下)且藉由LC-MS監測。4小時後，反應物藉由添加0.5M HCl水溶液(10 ml)淬滅。產物萃取於EtOAc (2×20 ml)中。將合併之有機層用鹽水(5 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮，得到呈白色粉末狀之粗步驟7之產物(133 mg, 0.191 mmol, 99%產率)。產物與無水甲苯(3×5 ml)共沸且未經進一步純化即使用。

步驟8



向反應管中饋入CDI (56.0 mg, 0.345 mmol)且密封。藉由注射器添加步驟7之甲酸產物(120 mg, 0.173 mmol)於無水THF (1727 μl)中之溶液。管加熱(油溫在75°C下) 3小時。冷卻至室溫後，接連添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(70.0 mg, 0.518 mmol)於無水THF (1 ml)及DBU (77 μl, 0.518 mmol)中之溶液。將管加熱(油溫在55°C下)隔夜。LC-MS顯示剩下極少起始物質。將混合物用EtOAc (20 ml)稀釋且用飽和NH₄Cl水溶液(2×5 ml)及鹽水(5 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮。殘餘物在gold cap REDISEP (24 g)矽膠管柱(梯度：己烷中0至40%丙酮)上純化，得到呈白色粉末狀之步驟8之產物(94 mg, 0.116 mmol, 67.0%產率)。

步驟9

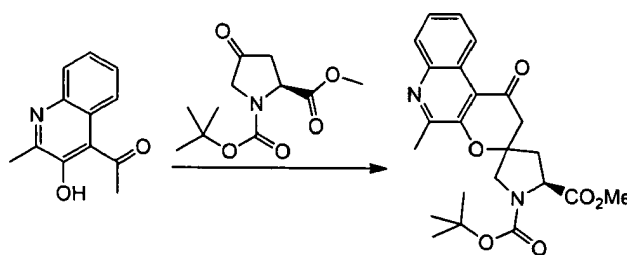


使N-Boc保護之步驟8之產物(87 mg, 0.107 mmol)溶於4M二噁烷之HCl溶液(5 ml, 20.00 mmol)中。攪拌反應混合物且藉由LC-MS監測。2小時後，不再剩有起始物質。混合物濃縮至乾，得到呈白色粉末狀之粗胺鹽酸鹽(81 mg, 0.108 mmol, 101%產率)。未進行進一步純化。

向RB燒瓶中饋入胺鹽酸鹽(80 mg, 0.107 mmol)於無水DCM (2 ml)中之溶液且在冰水浴中冷卻，接著添加氯甲酸新戊酯(0.032 ml, 0.214 mmol)及DIPEA (0.074 ml, 0.428 mmol)。攪拌混合物且藉由LC-MS監測。2小時後，不再剩有起始物質。溶液在gold cap REDISEP (12 g)矽膠管柱(梯度：己烷中0至40%丙酮)上純化，得到呈白色粉末狀之I-36 (75 mg, 0.091 mmol, 85%產率)。

實例37：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-(羥基甲基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-37)

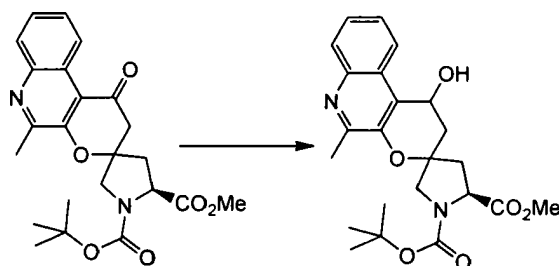
步驟1



添加溶於MeOH (4970 μ l)中之N-Boc-4-側氧基-L-脯胺酸甲酯

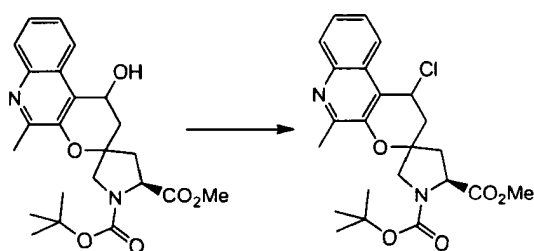
(1209 mg, 4.97 mmol)及1-(3-羥基-2-甲基喹啉-4-基)乙酮(500 mg, 2.485 mmol)、吡咯啉(82 μ l, 0.994 mmol)、3A篩，且將混合物在105°C下在微波中在高吸光度下加熱35分鐘。混合物冷卻至室溫且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈黃色油狀之步驟1之產物(1.07 g, 75%產率)。

步驟2



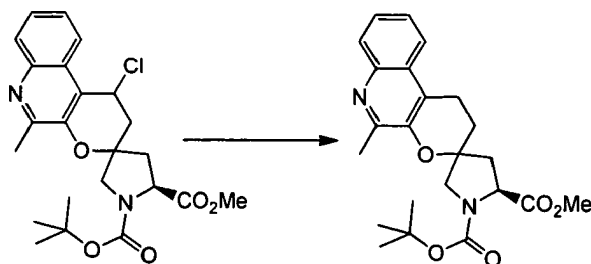
使步驟1之產物(800 mg, 1.876 mmol)溶於MeOH (9379 μ l)/THF (9379 μ l)中，冷卻至0°C，添加NaBH₄ (71.0 mg, 1.876 mmol)，且混合物攪拌15分鐘。將混合物濃縮，殘餘物溶解於EtOAc (100 ml)中，且混合物用NH₄Cl水溶液(飽和，3×30 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑，得到步驟2之產物(700 mg, 1.634 mmol, 87%產率)。

步驟3



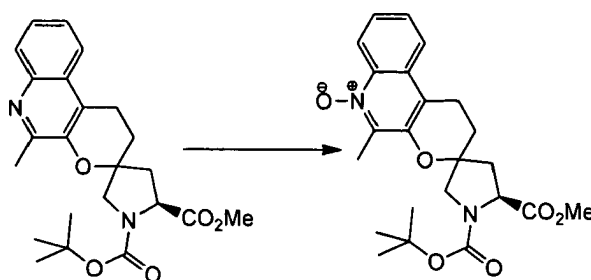
使步驟2之產物(700 mg, 1.634 mmol)溶於DCM (10.900 ml)、TEA (0.911 ml, 6.53 mmol)中，接著添加MsCl (0.255 ml, 3.27 mmol)。混合物攪拌隔夜。添加EtOAc (100 ml)，且將混合物用NH₄Cl水溶液(飽和，2×50 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑，得到呈黃色油狀之步驟3之產物(730 mg, 1.633 mmol, 100%產率)。

步驟4



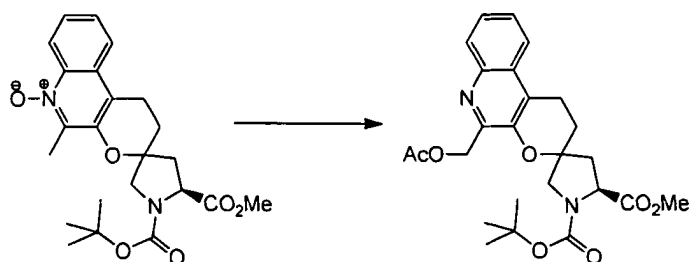
使步驟3之產物(730 mg, 1.633 mmol)溶於EtOAc (16.300 ml)中，添加10% Pd/C (174 mg, 0.163 mmol)，且混合物置於H₂氛圍(1 atm)下並攪拌1小時。固體藉由過濾移除，添加額外EtOAc (100 ml)至濾液中，且將混合物用NaHCO₃水溶液(飽和，2×50 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈無色泡沫狀之步驟4之產物(510 mg, 1.236 mmol, 76%產率)。

步驟5



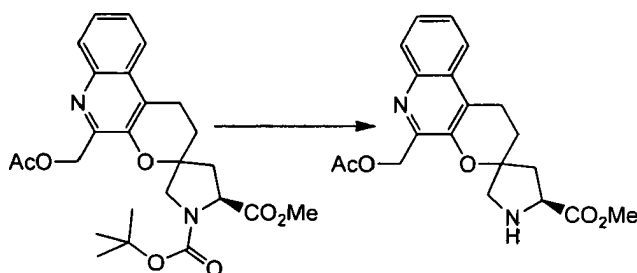
使步驟4之產物(100 mg, 0.242 mmol)溶於氯仿(1.212 mL)中，添加mCPBA (109 mg, 0.485 mmol)，且混合物攪拌隔夜。添加EtOAc (50 ml)，且將混合物用NaHCO₃水溶液(飽和，3×30 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑，得到步驟5之產物(以粗物質用於下一步)。

步驟6



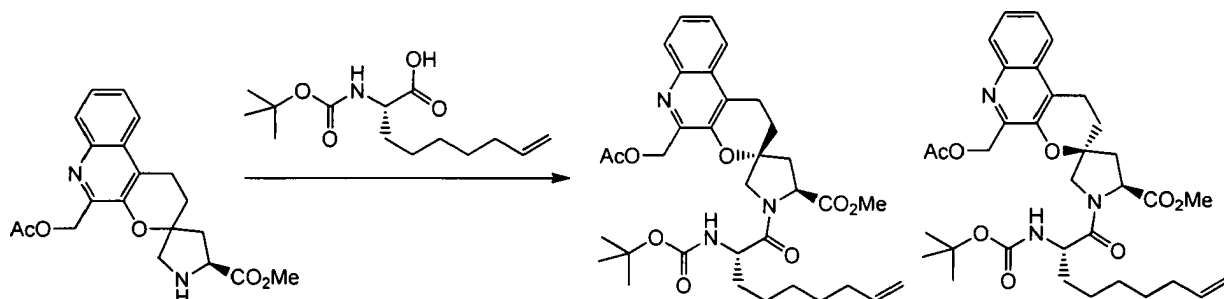
使步驟5之產物(100 mg, 0.233 mmol)溶於乙酸酐(2202 μ l, 23.34 mmol)中，在80°C下加熱2小時，接著濃縮混合物。殘餘物溶於EtOAc中，用NaHCO₃ (飽和)洗滌，乾燥(MgSO₄)，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈無色油狀之步驟6之產物(80 mg, 0.170 mmol, 72.9%產率)。

步驟7



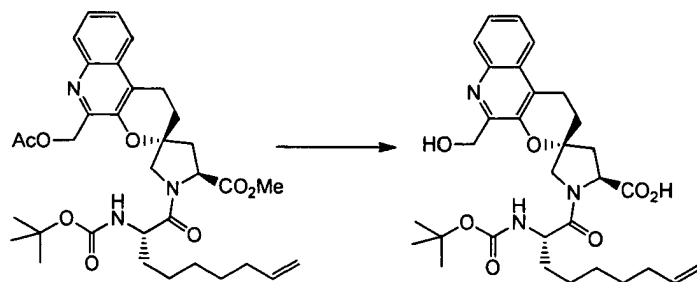
使步驟6之產物(80 mg, 0.170 mmol)溶於HCl之二噁烷溶液(2125 μ l, 8.50 mmol)中，攪拌1小時。濃縮混合物，得到步驟7之產物(以粗物質用於下一步)。

步驟8



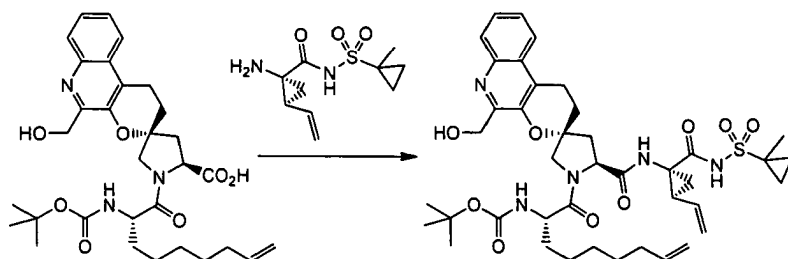
使步驟7之產物(154 mg, 0.340 mmol)溶於DMF (1701 μ l)中，添加(S)-2-(第三丁氧羰基氨基)壬-8-烯酸二環己基胺鹽(69.2 mg, 0.170 mmol)、DIPEA (119 μ l, 0.680 mmol)及HATU (129 mg, 0.340 mmol)，且混合物攪拌隔夜。添加Et₂O (100 ml)，且將混合物用NH₄Cl水溶液(飽和，3×30 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，以溶離次序得到呈無色油狀之產物37-8A (41 mg, 0.066 mmol, 38.6%產率)及產物37-8B (15 mg, 0.024 mmol, 14.14%產率)。

步驟9



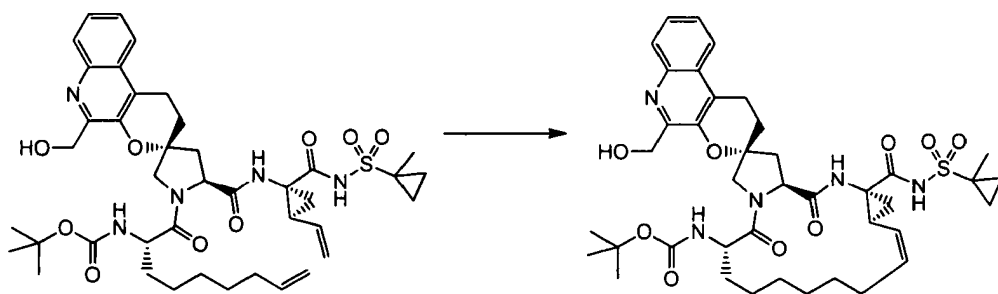
使步驟8之產物 37-8A (41 mg, 0.066 mmol) 溶於 THF (506 μ l)/MeOH (506 μ l) 中，向其中添加 LiOH (164 μ l, 0.329 mmol)，且將混合物在 60°C 下加熱 1 小時，混合物冷卻至室溫且酸化至 pH 4，將混合物用 EtOAc (2 \times 10 mL) 萃取。合併之有機溶離份乾燥 (MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑，得到步驟9之產物 (36 mg, 0.063 mmol, 96% 產率)。

步驟10



使步驟9之產物 (36 mg, 0.063 mmol) 溶於 DMF (2114 μ l) 中，添加 (1R,2S)-1-胺基-N-(1-甲基環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺 (46.5 mg, 0.190 mmol)、DIPEA (22.15 μ l, 0.127 mmol) 及 HATU (48.2 mg, 0.127 mmol)，且混合物攪拌隔夜。添加 EtOAc (50 ml)，且將混合物用 NH₄Cl 水溶液 (飽和, 2 \times 25 mL) 洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。粗產物藉由矽膠管柱層析，用 EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈無色油狀之步驟10之產物 (23 mg, 0.029 mmol, 45.7% 產率)。

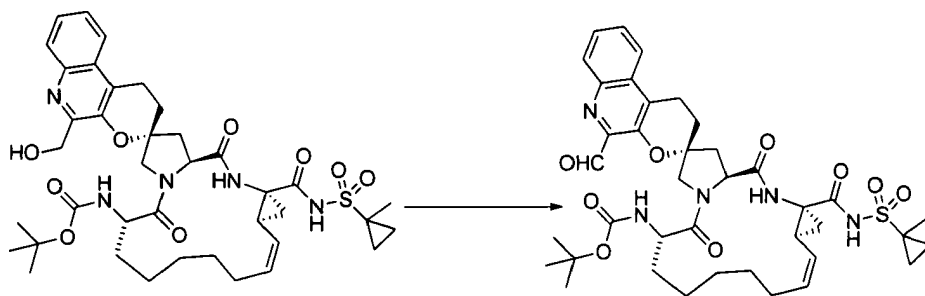
步驟11



使步驟10之產物(23 mg, 0.029 mmol)溶於DCE (14.500 ml)中，添加詹氏催化劑(5.31 mg, 7.24 μ mol)及1,4-苯醌(0.939 mg, 8.69 μ mol)，將混合物在65 $^{\circ}$ C下加熱2小時。混合物冷卻至室溫；添加丁基烯基醚，且30分鐘後，將混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到I-37 (10 mg, 0.013 mmol, 45.1%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.83-5.68 (m, 3H), 5.43-5.32 (m, 2H), 5.03-5.49 (m, 5H), 4.75 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 4H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.6-0.8包含剩餘峰之多重峰。MS: m/e = 766.2 (100) (MH⁺)。

實例38：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5'-(嗎啉基甲基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-38)

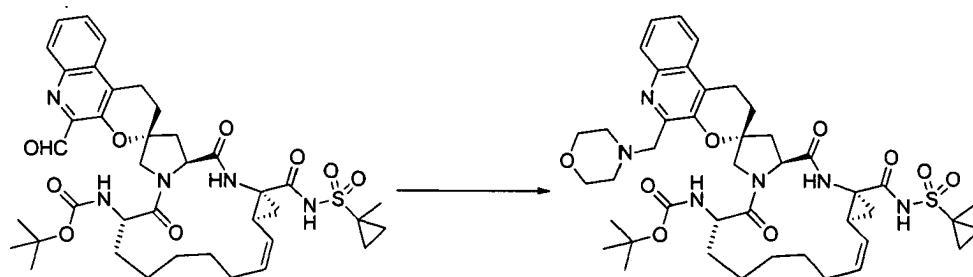
步驟1



使I-37 (80 mg, 0.104 mmol)溶於DCM (1045 μ l)中，冷卻至0 $^{\circ}$ C，

先後添加NaHCO₃ (8.77 mg, 0.104 mmol)及戴斯-馬丁高碘烷(89 mg, 0.209 mmol)。將混合物攪拌1小時，添加NaHCO₃水溶液(20 ml)，且混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機溶離份乾燥(MgSO₄)，過濾且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈黃色油狀之步驟1之產物(30 mg, 0.039 mmol, 37.6%產率)。

步驟2

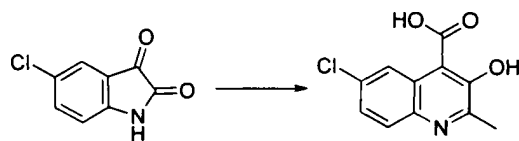


使步驟1之產物(30 mg, 0.039 mmol)溶於DCE (785 μl)中，添加嗎啉(13.69 μl, 0.157 mmol)，且混合物冷卻至0°C。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(33.3 mg, 0.157 mmol)，且混合物攪拌隔夜。添加NaHCO₃水溶液(20 ml)，且將混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機溶離份乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/MeOH溶離來純化，得到呈無色固體狀之I-38 (5 mg, 5.99 μmol, 15.25%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.8-7.76 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 5.72 (q, j + 10.5 hz, 1H), 5.07-4.97 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.40 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.90 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.76-3.59 (m, 7H), 3.54 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.61-2.24及1.6-0.8包含剩餘峰之多重峰。MS: m/e = 835 (100) (MH⁺)。

實例39：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-氮-5'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡

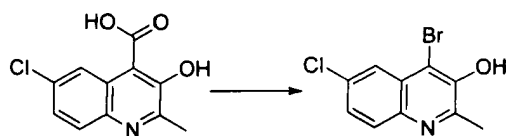
咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-39)

步驟1



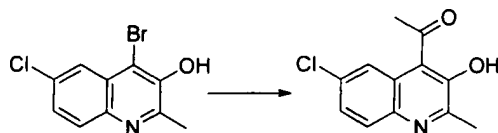
使5-氯靛紅(25 g, 138 mmol)懸浮於水(344 ml)中，添加Ca(OH)₂ (30.6 g, 413 mmol)，且將混合物在80°C下加熱1小時。緩慢添加氯丙酮(27.4 ml, 344 mmol)，且將混合物在80°C下攪拌1.5小時。混合物冷卻至0°C，添加AcOH (47.3 ml, 826 mmol)，且所得固體藉由過濾收集，用水(2×200 ml)洗滌，得到呈黃色固體狀之步驟1之產物(32 g, 135 mmol, 98%產率)。

步驟2



使步驟1之產物(5 g, 21.04 mmol)懸浮於THF (105 ml)中，添加NBS (3.74 g, 21.04 mmol)，且攪拌混合物30分鐘。混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用DCM (100 ml)濕磨，且固體藉由過濾收集，得到步驟2之產物(3.682 g, 13.51 mmol, 64.2%產率)。

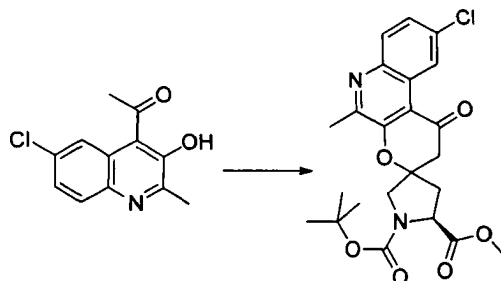
步驟3



使步驟2之產物(3.682 g, 13.51 mmol)溶於二噁烷(54.0 ml)中，添加三丁基(1-乙氧基乙基)錫(9.12 ml, 27.0 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (0.781 g, 0.676 mmol)，且將混合物在密封管中在107°C下加熱隔夜。冷卻至室溫後，添加1N HCl (54 ml)，且攪拌混合物30分鐘。添加NaHCO₃水溶液，且將混合物用EtOAc (6×150 mL)萃取。合併之有機溶離份乾

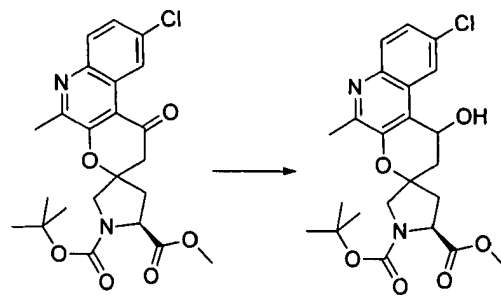
燥(MgSO_4)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈黃色固體狀之步驟3之產物(2.38 g, 10.10 mmol, 74.7%產率)。

步驟4



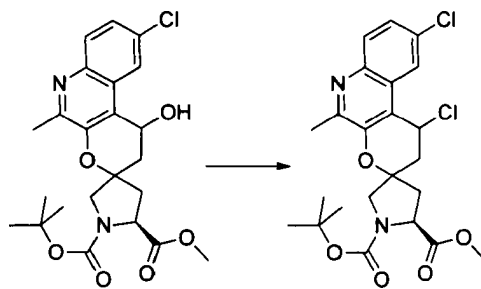
使步驟3之產物(2.38 g, 10.10 mmol)溶於MeOH (67.3 ml)中，先後添加*N*-Boc-4-側氧基-L-脯氨酸甲酯(4.91 g, 20.20 mmol)及吡咯啉(0.334 ml, 4.04 mmol)。將混合物在 105°C 下加熱1小時。混合物冷卻至室溫且乾燥負載至矽膠上。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈黃色固體狀之步驟4之產物(3.78 g, 8.20 mmol, 81%產率)。

步驟5



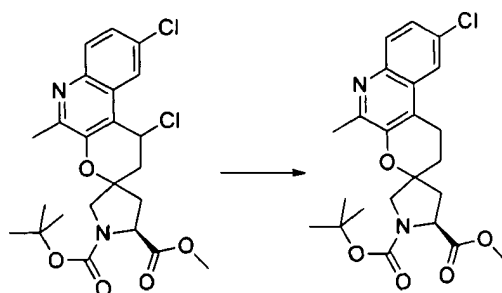
使步驟4之產物(3.78 g, 8.20 mmol)溶於THF (27.3 ml)/MeOH (27.3 ml)中且冷卻至 0°C 。添加 NaBH_4 (0.310 g, 8.20 mmol)，且攪拌混合物30分鐘。將混合物在減壓下濃縮，且溶解於EtOAc/ NaHCO_3 (飽和，各300 ml)中。將水層用EtOAc (300 ml)萃取。合併之有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑，得到步驟5之產物(3.8 g, 8.21 mmol, 100%產率)，其以粗物質用於下一步。

步驟6



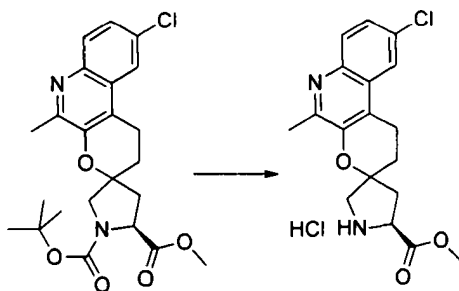
使步驟5之產物(3.8 g, 8.21 mmol)溶於DCM (54.7 ml)中，冷卻至0°C，先後添加TEA (4.58 ml, 32.8 mmol)及MsCl (1.279 ml, 16.42 mmol)，且混合物攪拌隔夜。添加DCM (200 ml)，且將混合物用NH₄Cl水溶液(飽和，2×100 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈黃色泡沫狀之步驟6之產物(3.22 g, 6.69 mmol, 81%產率)。

步驟7



使步驟6之產物(1.56 g, 3.24 mmol)溶於EtOAc (32.4 ml)中，添加10% Pd/C (0.345 g, 0.324 mmol)，且將混合物在1 atm H₂下攪拌25分鐘。催化劑藉由過濾(用MeOH洗滌)移除，且濾液在減壓下濃縮，得到步驟7之產物(1.45 g, 3.24 mmol, 100%產率)。

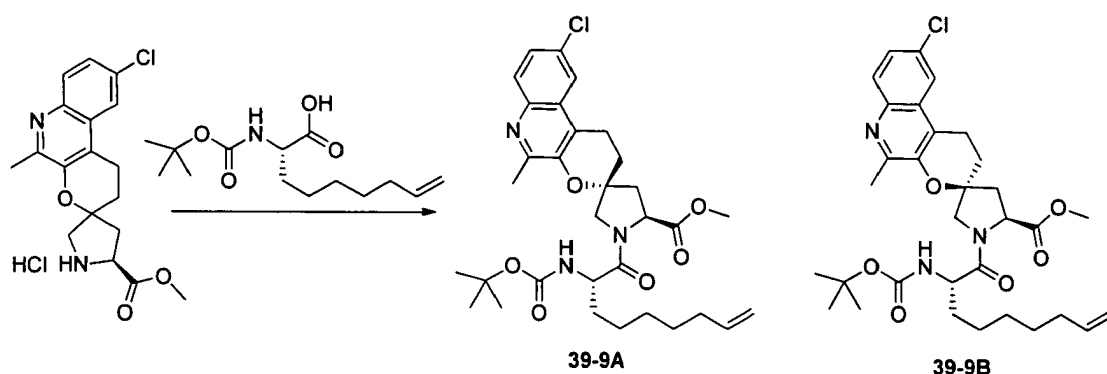
步驟8



使步驟7之產物(2.91 g, 6.51 mmol)溶於HCl (4M二噁烷溶液)

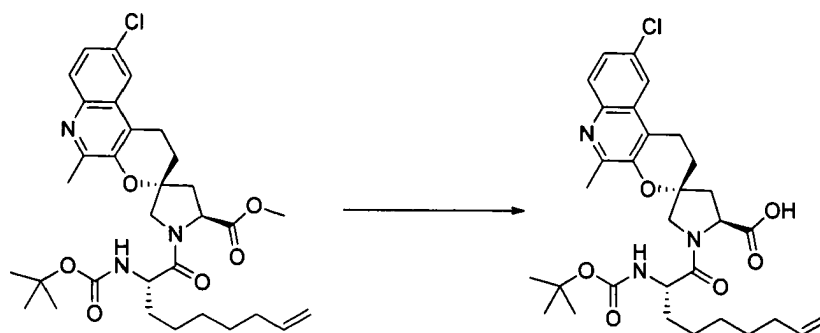
(65.1 ml, 260 mmol)中並攪拌2小時。混合物在減壓下濃縮，得到步驟8之產物(2.258 g, 6.51 mmol, 100%產率)。

步驟9



使步驟8之產物(2.258 g, 6.51 mmol)溶於DMF (65.1 ml)中，添加(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)壬-8-烯酸二環己基胺鹽(4.42 g, 9.77 mmol)、DIPEA (5.69 ml, 32.6 mmol)及HATU (3.71 g, 9.77 mmol)，攪拌隔夜。添加EtOAc (500 ml)，且將混合物用NH₄Cl水溶液(飽和，2×200 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物溶於乙醚(400 ml)中，用水(200 ml)洗滌，乾燥(MgSO₄)，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，以溶離次序得到(混合溶離份進行再層析後)呈黃色油狀之化合物39-9A (1.4 g, 2.333 mmol, 35.8%產率)及化合物39-9B (0.8 g, 1.333 mmol, 20.47%產率)。

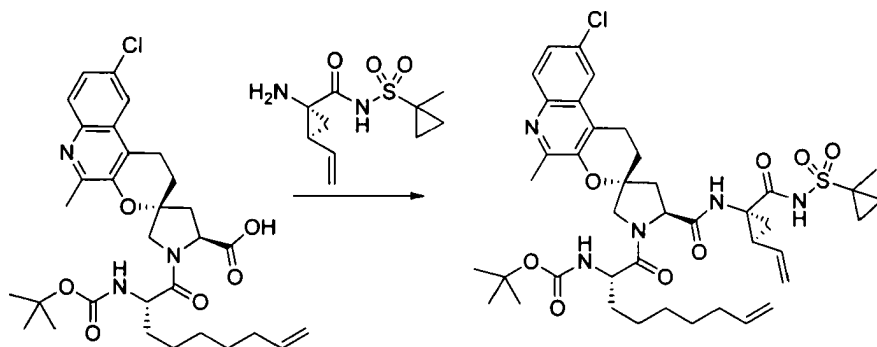
步驟10



使化合物39-9A (1.4 g, 2.333 mmol)溶於THF (7.78 ml)/MeOH (7.78 ml)中，添加LiOH (5.83 ml, 11.66 mmol)，且將混合物在60°C下

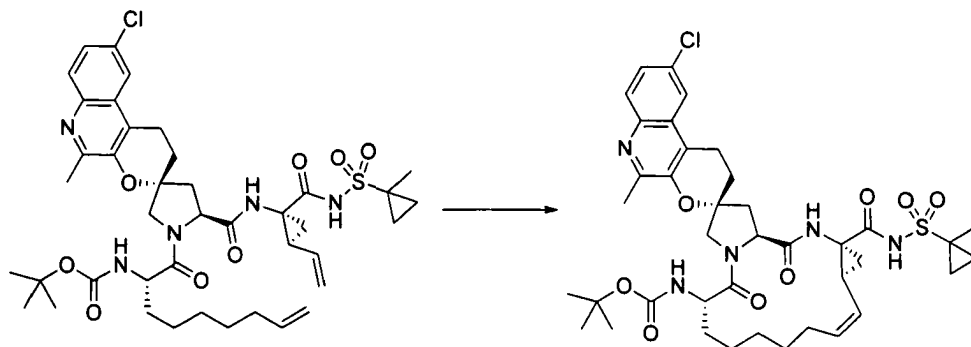
加熱30分鐘。混合物冷卻至室溫，添加水(50 ml)，且用1N HCl將混合物酸化至pH = 5，將混合物用EtOAc (2×100 mL)萃取。將合併之有機溶離份用水(1×50 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑，得到步驟10之產物(1.367 g，2.332 mmol，100%產率)。

步驟11



使步驟10之產物(1.367 g，2.332 mmol)溶於DMF (23.32 ml)中，添加(1R,2S)-1-胺基-N-(1-甲基環丙基磺醯基)-2-乙炔基環丙烷甲醯胺(0.855 g，3.50 mmol)、DIPEA (0.815 ml，4.66 mmol)及HATU (1.330 g，3.50 mmol)，攪拌隔夜。添加NH₄Cl水溶液(50 ml)，且將混合物用Et₂O (3×50 mL)萃取。將合併之有機溶離份用水(1×50 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。粗產物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈無色泡沫狀之步驟11之產物(1.337 g，1.646 mmol，70.6%產率)。

步驟12

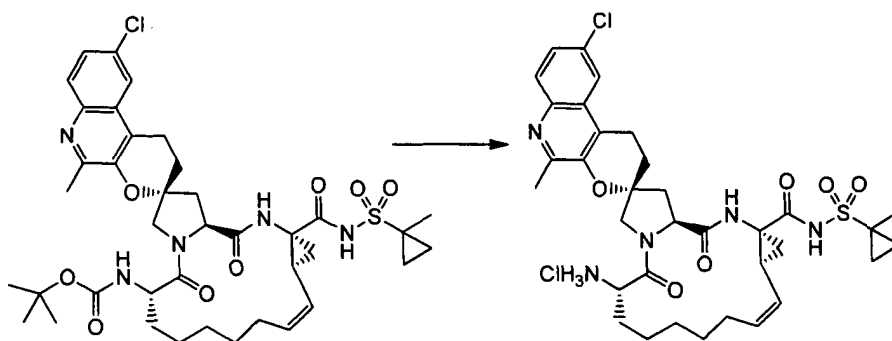


使步驟11之產物(700 mg，0.862 mmol)溶於DCE (359.00 mL)中，添加詹氏催化劑(158 mg，0.215 mmol)及1,4-苯醌(27.9 mg，0.258

mmol)，且將混合物在75°C下加熱30分鐘，此時TLC顯示完全轉變。混合物冷卻至室溫，添加丁基乙烯基醚，且將混合物攪拌30分鐘，接著混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈橙色泡沫狀之I-39 (484 mg, 0.617 mmol, 71.6%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.72 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 5.29 (m, 3H), 5.01 (t, J = 8.33, 1H), 4.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.17-4.08 (1H, m), 3.68 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 3H), 2.61-2.24及1.6-0.8包含剩餘峰之多重峰。MS: m/e = 784.2 (100) (MH⁺)。

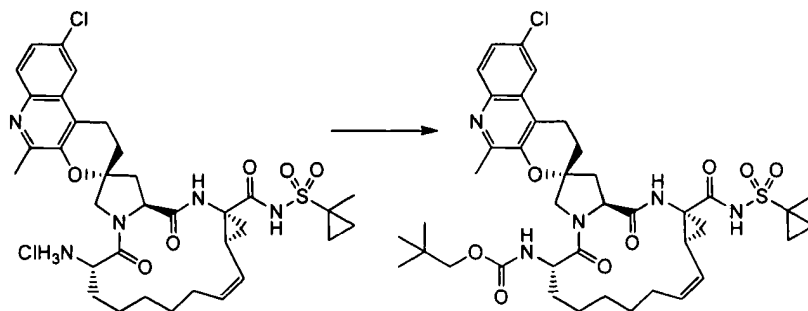
實例40：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-氯-5'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸新戊酯(I-40)

步驟1



使I-39 (440 mg, 0.561 mmol)溶於DCM (5.61 mL)中，添加HCl (4M二噁烷溶液，4.91 mL, 19.63 mmol)，且攪拌混合物1小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈米色固體狀之步驟1之產物(420 mg, 0.583 mmol, 104%產率)。

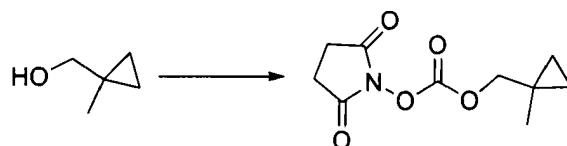
步驟2



使來自步驟1之產物(50 mg, 0.069 mmol)懸浮於DCM (694 μ l)中，冷卻至0°C，添加氯甲酸新戊酯(20.90 mg, 0.139 mmol)及TEA (29.0 μ l, 0.208 mmol)，且混合物在室溫下攪拌1小時。TLC顯示完全轉變，且混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈無色固體狀之I-40 (36 mg, 0.045 mmol, 65.0%產率)。MS: $m/e = 798.3$ (100) (MH^+)。

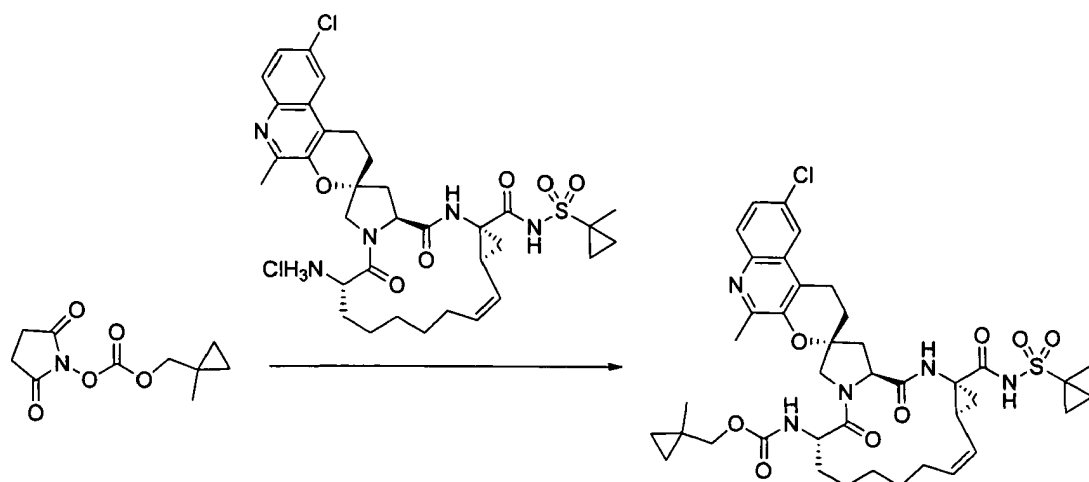
實例41：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-氯-5'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯(I-41)

步驟1



使1-甲基環丙烷甲醇(1.127 ml, 11.61 mmol)溶於MeCN (38.7 ml)中，先後添加碳酸N,N'-二丁二醯亞胺基酯(3.87 g, 15.09 mmol)及TEA (4.85 ml, 34.8 mmol)，且混合物攪拌隔夜。混合物濃縮至三分之一體積，且接著用NaHCO₃水溶液(50 ml)處理。5分鐘後，將溶液用EtOAc (3×50 ml)萃取，乾燥(MgSO₄)，且濃縮，得到步驟1之產物(2.73 g, 12.02 mmol, 103%產率)。

步驟2



使步驟1之產物(34.7 mg, 0.153 mmol)及實例40步驟1之產物(50 mg, 0.069 mmol)溶於DCM (694 μ l)中且冷卻至0 $^{\circ}$ C。添加TEA (29.0 μ l, 0.208 mmol)，且混合物攪拌1小時。TLC顯示完全轉變，且混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷溶離來純化，得到呈無色油狀之I-41 (40 mg, 0.050 mmol, 72.4%產率)。MS: $m/e = 796.2 (100) (MH^+)$ 。

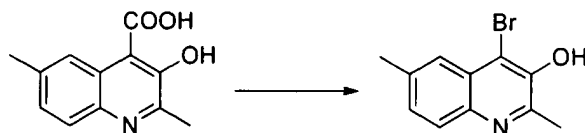
實例42：(1aR,3aS,3'R,9S,16aS,Z)-5',9'-二甲基-1a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-3,8-二側氧基-1a,1',2,2',3,3a,4,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-5,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-9-基胺基甲酸第三丁酯(I-42)

步驟1



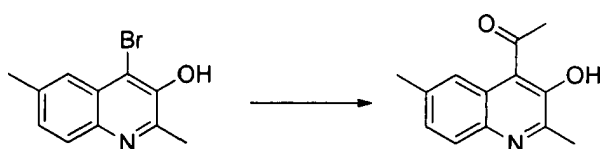
將5-甲基靛紅(10.00 g, 62.1 mmol)於水(150 mL)中之溶液用Ca(OH)₂ (13.8 g, 186 mmol)處理且在80 $^{\circ}$ C下加熱1小時。接著將反應混合物用氯丙酮(14.35 g, 12.37 mL)處理且又加熱6小時。其冷卻至室溫且用HCl水溶液酸化。將析出之固體過濾，乾燥且原樣使用(產量12.3 g)。

步驟2



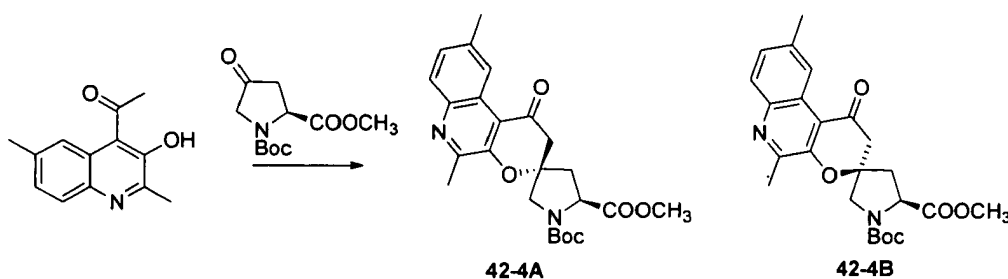
將步驟1之產物(7.00 g, 32.2 mmol)於THF (75 mL)中之懸浮液用NBS (7.17 g, 40.3 mmol)處理且在室溫下攪拌4小時。將反應混合物用EtOAc (600 mL)稀釋且用水(2×300 mL)洗滌。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)來純化，得到步驟2之溴化物產物(3.5 g, 43%)。

步驟3



在N₂下將步驟2之溴化物產物(3.3 g, 13.09 mmol)於無水二噁烷(50.0 mL)中之溶液用三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(8.84 mL, 9.45 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.5 g, 1.3 mmol)處理且在回流下加熱4小時。反應混合物冷卻至室溫且與HCl水溶液(1M, 20 mL)反應且在室溫下攪拌45分鐘。其用飽和NaHCO₃水溶液中中和且萃取於EtOAc中。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析來純化，得到步驟3之所需酮產物(1.4 g, 50%)。

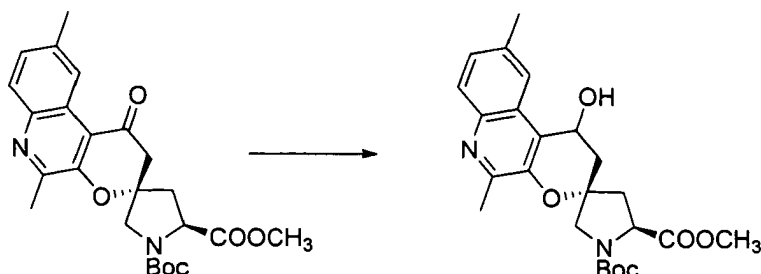
步驟4



將步驟3之酮產物(700 mg, 3.25 mmol)及4-側氧基-脯胺酸(1.5 g, 6.50 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液用粉末狀4A分子篩(2.5 g)及吡咯啉(136 μL, 1.62 mmol)處理且在微波中在105°C下加熱30分鐘。

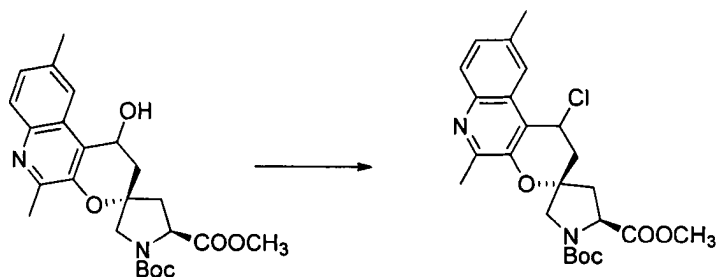
反應混合物冷卻至室溫。重新類似規模反應，且將粗反應物合併。合併之反應混合物過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)來純化，得到兩種對映異構體42-4A (1.3 g)及42-4B (730 mg)。

步驟5



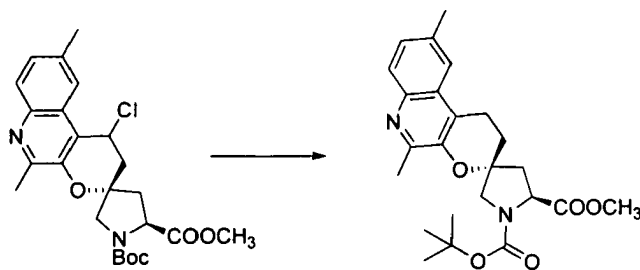
酮42-4A (1.30 g, 2.95 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液冷卻至0°C且用NaBH₄ (112 mg, 2.95 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘且用飽和NaHCO₃水溶液淬滅。將反應混合物用EtOAc (450 mL)萃取。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由層析(SiO₂, EtOAc/己烷)來純化，得到呈對映異構體混合物形式的無色泡沫狀之步驟5之還原醇產物(1 g, 77%)。

步驟6



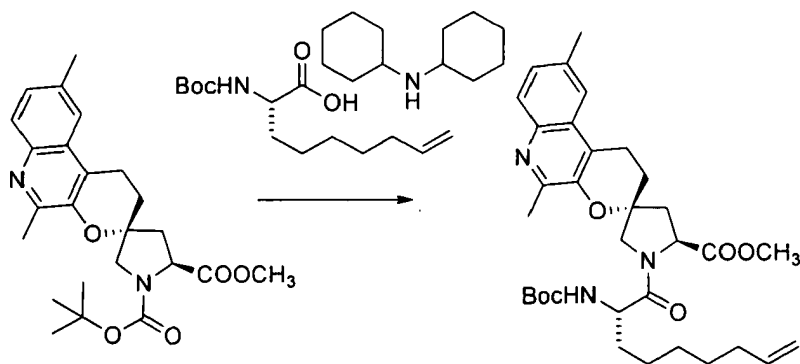
在0°C下將步驟5之產物(1.00 g, 2.26 mmol)於DCM (20.0 mL)中之溶液用TEA (0.813 mL)及MsCl (0.352 mL)處理並攪拌隔夜，此時冰浴緩慢升溫至室溫。將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液稀釋，且反應物混合物用EtOAc (300 mL)萃取。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且未經進一步純化即用於下一步(1.1 g)。

步驟7



將步驟6之產物(1.1 g, 2.4 mmol)於EtOAc (40 mL)中之溶液用Pd/C (10% wt)處理且在H₂下使用氣球壓氫化。將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時且經由矽藻土過濾。濾液真空濃縮且藉由矽膠層析(CH₂Cl₂/MeOH)來純化，得到步驟7之還原產物(1.0 g, 98%)。

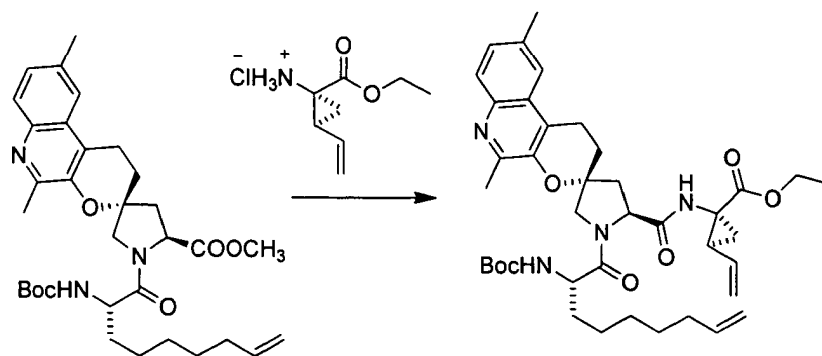
步驟8



將步驟7之產物(1.00 g, 2.35 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液用三氟乙酸(20 mL)處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物真空濃縮。使殘餘物溶於無水二噁烷(20 mL)中且真空濃縮。將殘餘物用乙醚處理，此時胺鹽沈澱，將其過濾，乾燥且原樣使用。

將(2*S*)-2-((第三丁氧羰基)胺基)壬-8-烯酸(1.165 g, 2.57 mmol)、胺鹽(1.3 g, 2.34 mmol)、HATU (1.34 g, 3.51 mmol)於DMF及DCM (各20 mL)中之溶液用亨尼格鹼(1.2 g, 1.6 mL, 9.36 mmol)處理且在室溫下攪拌12小時。將反應混合物用EtOAc (300 mL)稀釋且用水及飽和NaHCO₃水溶液洗滌。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮，且藉由矽膠層析來純化，得到呈無色泡沫狀之步驟8之產物(1.1 g, 81%)。

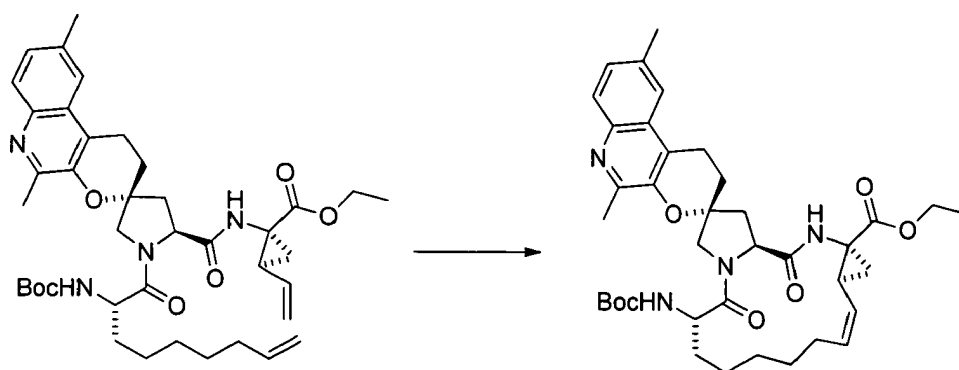
步驟9



將步驟8之產物(1.10 g, 1.897 mmol)於MeOH (8.00 mL)、水(4.00 mL)及THF (15 mL)中之溶液用LiOH水溶液(2M, 2.85 mL)處理且在60°C下加熱1小時。反應混合物冷卻至室溫且用HCl水溶液(1M, 5 mL)酸化且萃取於EtOAc (250 mL)中。合併之有機層乾燥(MgSO₄), 過濾, 真空濃縮且原樣使用。

將酸(1.10 g, 1.95 mmol)於DMF及DCM (各5.00 mL)中之溶液用氯化(1R,2S)-1-(乙氧基羰基)-2-乙炔基環丙胺鎊鹽(745 mg, 3.89 mmol)、HATU (1.1 g, 2.92 mmol)及亨尼格鹼(1.70 mL, 9.71 mmol)處理且在室溫下攪拌12小時。將反應混合物用NaHCO₃水溶液稀釋且萃取於EtOAc中。合併之有機層乾燥(MgSO₄), 過濾, 真空濃縮且藉由層析(SiO₂, EtOAc/己烷)來純化, 得到呈無色泡沫狀之步驟9之偶合產物(1.00 g, 73%)。

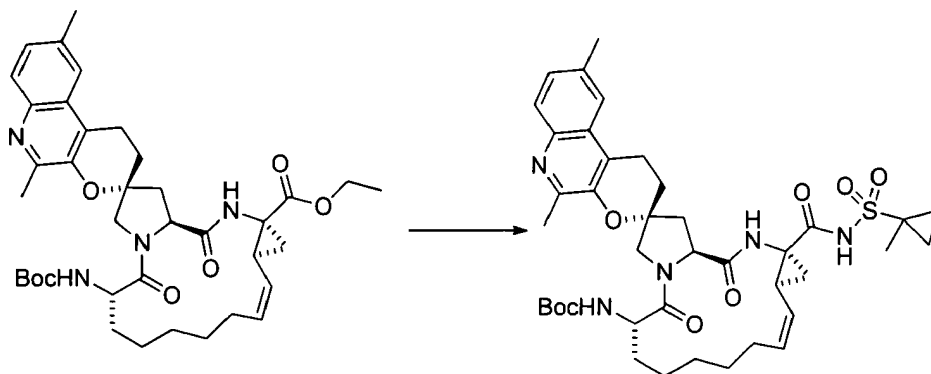
步驟10



使步驟9之二烯產物(1.00 g, 1.42 mmol)於DCE (400 mL)中之溶液脫氣且用詹氏催化劑(261 mg, 0.356 mmol)、苯醌(0.427 mmol, 46mg)處理且在65°C下加熱3小時。藉由TLC追蹤起始物質之消失。如

藉由TLC指示起始物質完全消耗時，將反應混合物用甲基乙烯基醚 (1.00 mL) 淬滅，真空濃縮且藉由矽膠層析(己烷、EtOAc)來純化，得到步驟10之環化產物(963 mg, 68%)。

步驟11

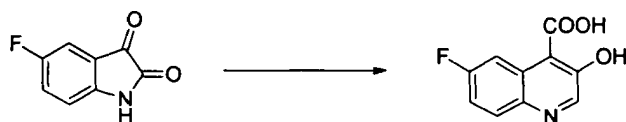


將步驟10之環化產物(650 mg, 0.963 mmol)於MeOH (8.00 mL)、水(5.0 mL)及THF (8.0 mL)中之溶液用LiOH水溶液(2.5 mL, 2M, 4.82 mmol)處理且在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用HCl水溶液稀釋以使其為酸性且萃取於EtOAc (250 mL)中。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且原樣使用。

將酸(100 mg, 0.155 mmol)於THF (3 mL)中之溶液用羰基二咪唑(50 mg, 0.31 mmol)處理且在70°C下加熱2小時。反應混合物冷卻至室溫且用甲基環丙基磺醯胺(42 mg)及DBU (46 μl)處理且在50°C下加熱。將反應物在50°C下加熱4小時且再次用相同量之甲基環丙基磺醯胺及DBU處理。將反應混合物在室溫下攪拌24小時且真空濃縮且藉由矽膠層析來純化，得到呈無色固體狀之I-42 (89 mg)。

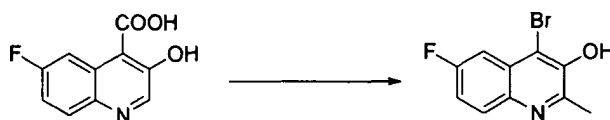
實例 43： (1aR,3aS,3'R,9S,16aS,Z)-9'-氟-5'-甲基-1a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-3,8-二側氧基-1a,1',2,2',3,3a,4,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-5,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-9-基胺基甲酸第三丁酯(I-43)

步驟1



將 5-氟靛紅 (10.1 g, 61.2 mmol) 於水 (150 ml) 中之漿狀物用 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (13.60 g, 184 mmol) 處理且在 80°C 下加熱 1 小時。接著將漿狀物用氯丙酮 (12.18 ml, 153 mmol) 處理，當漿狀物停止攪拌時，形成混凝土樣塊狀物。用刮刀打碎塊狀物，且添加更多水 (約 200 ml)。其進一步在相同溫度下又加熱 6 小時。反應混合物冷卻至室溫且用 HCl 水溶液 (250 ml, 1N) 酸化。析出之固體過濾，用水洗滌且真空乾燥，得到呈淺黃色固體狀之步驟 1 之產物 (11.8 g, 87%)，其未經進一步純化即用於下一步。

步驟 2



在室溫下將步驟 1 之產物 (5.9 g, 26.6 mmol) 於 DMF (100 ml) 中之溶液用 NBS (5.68 g, 31.9 mmol) 處理並攪拌 16 小時。反應混合物用 EtOAc 稀釋，且有機層用水及鹽水洗滌。有機層真空濃縮，得到褐色固體 (6 g)。粗混合物直接吸附於矽膠上且進行層析純化 (EtOAc/己烷)，得到呈淺黃色固體狀之步驟 2 之產物 (1.05 g)。

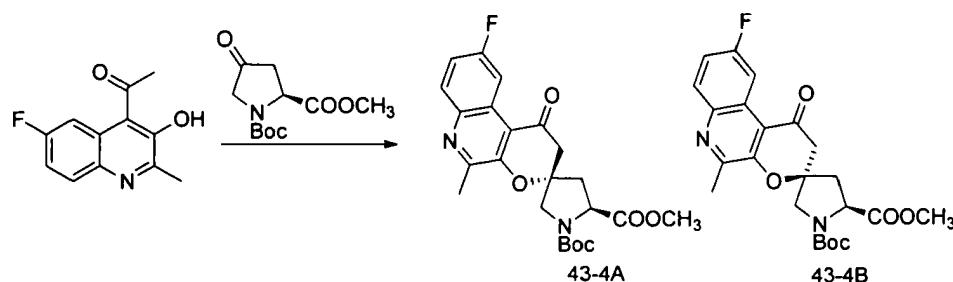
步驟 3



將步驟 2 之產物 (2.4 g, 9.37 mmol) 於二噁烷 (48 mL) 中之溶液用三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫 (6.33 mL, 18.74 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.658 g, 0.937 mmol) 處理且在 N_2 氛圍下在油浴中在 115°C 下加熱 3 小時。反應混合物冷卻至室溫，用 HCl 水溶液 (1M, 48 mL) 處理且在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物用飽和 NaHCO_3 溶液鹼化且萃取於 EtOAc 中。合

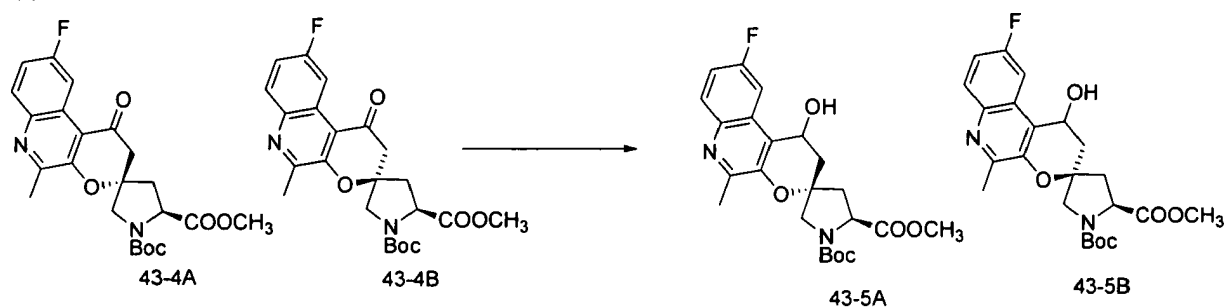
併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析(丙酮/己烷.0-25%)來純化，分離出呈淺黃色固體狀之步驟3之酮產物(1.49 g)。

步驟4



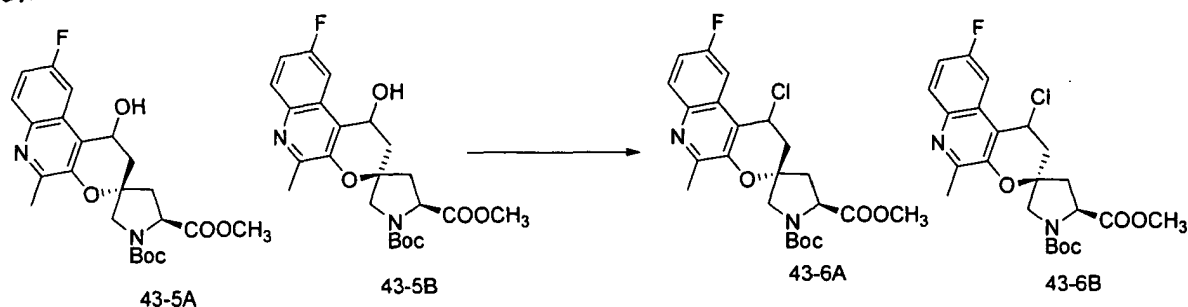
在微波管中將步驟3之產物(693 mg, 3.16 mmol)於MeOH (14 ml)中之溶液用(2S)-4-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁基-2-甲酯(1.54 g, 6.32 mmol)及吡咯啉(0.261 ml, 3.16 mmol)處理。接著向其中添加粉末狀4A分子篩693 mg，且將反應物在微波反應器中加熱至105°C，保持35分鐘。TLC分析(30% EtOAc/己烷)指示起始物質完全消耗且形成兩種新的產物，對應於43-4A及43-4B。反應重複3次，且將粗物質(7.0 g)合併且藉由矽膠層析來純化，得到43-4A與43-4B之不可分離混合物 (3.22 g, 76%)。

步驟5



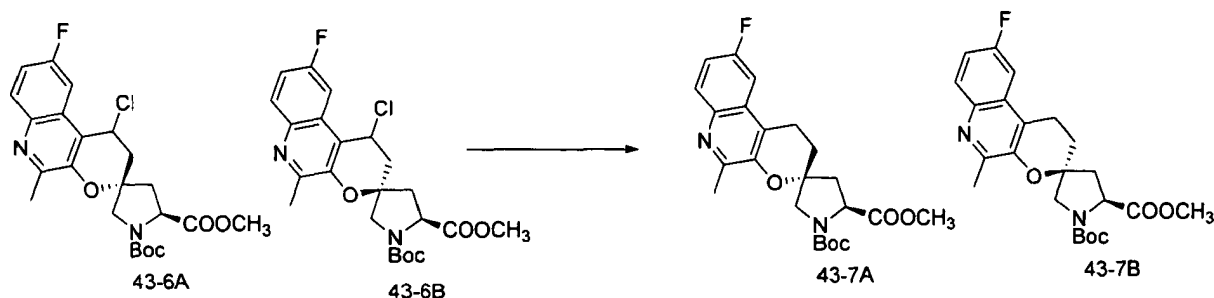
43-4A及43-4B (1.96 g, 4.40 mmol)於MeOH (40 ml)中之溶液冷卻至0°C且用NaBH₄ (166 mg, 4.40 mmol)處理1分鐘並在0°C下攪拌30分鐘。TLC (50% EtOAc/己烷)指示起始物質完全消耗。攪拌反應物共45分鐘且用飽和NaHCO₃水溶液淬滅。將其用EtOAc萃取，合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)來純化，得到呈無色泡沫狀之43-5A及43-5B (1.77g)。

步驟6



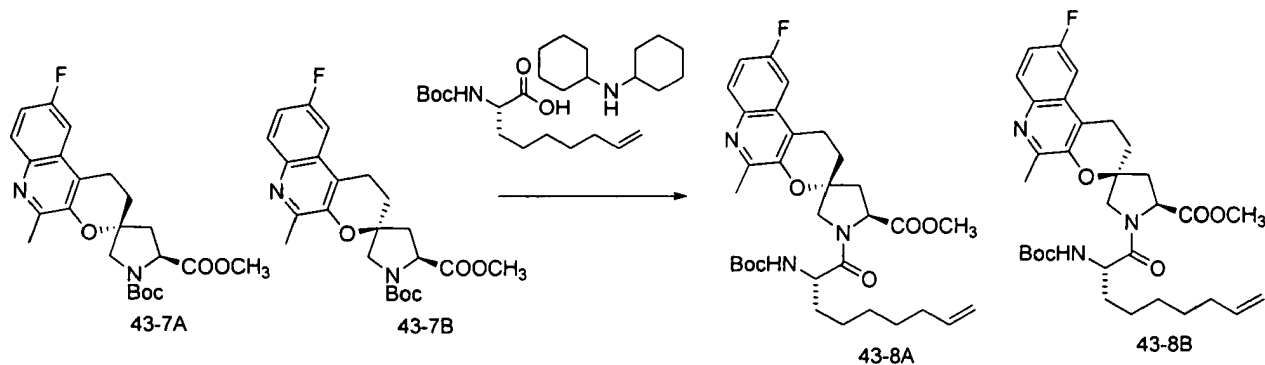
43-5A及43-5B (1.77 g, 3.95 mmol)於DCM (35 ml)中之溶液在冰浴中冷卻且先後用Et₃N (1.652 ml, 11.85 mmol)及MsCl (0.616 ml, 7.90 mmol)處理。使反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌隔夜。使用50% EtOAc/己烷之TLC指示起始物質完全消耗。將反應混合物用EtOAc稀釋且用飽和NaHCO₃水溶液、水、鹽水洗滌且經由無水Na₂SO₄過濾。濾液濃縮至乾且藉由矽膠層析來純化，得到呈淺黃色固體狀之氯化物43-6A及43-6B (1.74 g, 95%)。

步驟7



將43-6A及43-6B (1.74 g, 3.74 mmol)於EtOAc (35 mL)中之溶液用Pd/C (10%, 199 mg)處理且在氣球壓下氫化。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將其用MeOH稀釋以溶解所形成之沈澱且過濾。將濾餅用過量MeOH洗滌，且真空濃縮濾液，得到呈無色固體狀之還原產物43-7A及43-7B (1.75 g)。

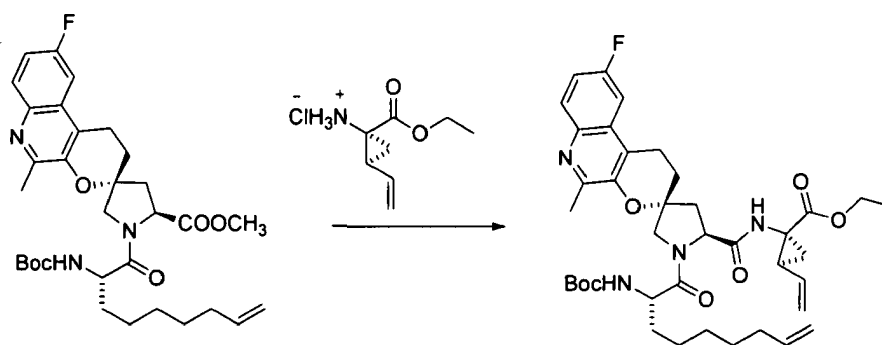
步驟8



在室溫下將43-7A及43-7B (1.74 g, 4.04 mmol)於4M HCl之二噁烷溶液(5 ml)中之溶液攪拌1.25小時。反應混合物真空濃縮，得到呈橙色固體狀之胺鹽(1.61 g)，其未經進一步純化即用於下一反應。

將胺鹽(1.61 g, 4.87 mmol)於DCM (16 ml)及DMF (16 ml)中之溶液用DIPEA (2.55 ml, 14.62 mmol)、(S)-2-(第三丁氧羰基氨基)壬-8-烯酸二環己基銨(2.65 g, 5.85 mmol)及HATU (2.25 g, 5.85 mmol)處理且在室溫下攪拌16小時。將反應混合物用EtOAc (300 mL)稀釋且用水及飽和NaHCO₃水溶液洗滌。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮，且藉由化矽膠層析來純化，以分離兩種非對映異構體43-8A及43-8B，產生呈無色泡沫狀之所需非對映異構體43-8A (1.42 g)。

步驟9

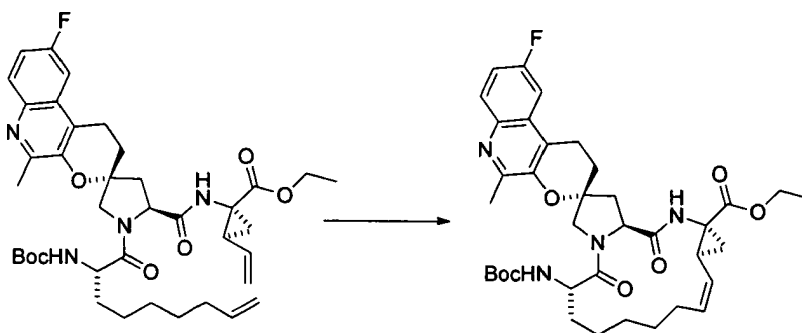


將43-8A (1.42 g, 2.43 mmol)於MeOH (11 ml)及THF (16.50 ml)中之溶液用2M LiOH水溶液(3.64 ml, 7.28 mmol)處理且在60-65°C下加熱1小時。TLC分析(50% EtOAc/己烷)指示所有起始物質均消耗。反應混合物用1N HCl (8.0 mL)酸化且用EtOAc萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌且經由Na₂SO₄過濾。濾液真空濃縮，得到呈淺黃色泡沫狀之

甲酸(1.46 g)。

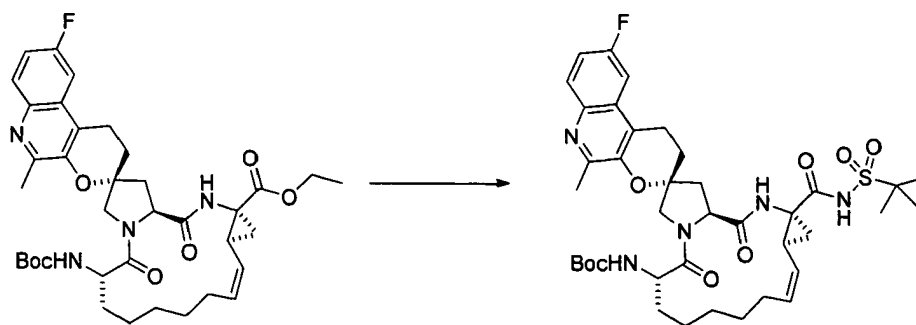
將酸(1.39 g, 2.43 mmol)於DMF (14 ml)及DCM (14 ml)中之溶液用DIPEA (2.33 ml, 13.35 mmol)、HATU (1.20 g, 3.16 mmol)、氯化(1R,2S)-1-(乙氧基羰基)-2-乙炔基環丙胺鎊鹽(0.93 g, 4.86 mmol)處理且在室溫下攪拌15小時。反應混合物真空濃縮且用EtOAc稀釋。合併之有機層用水、0.5N HCl水溶液、鹽水洗滌且經由無水Na₂SO₄過濾。濾液真空濃縮且藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)來純化，得到呈無色固體狀之步驟9之產物(1.6 g)。

步驟10



使步驟9之產物(800 mg, 1.132 mmol)於DCE (400 ml)中之溶液脫氣，用詹氏催化劑(208 mg, 0.283 mmol)、苯醌(36.7 mg, 0.340 mmol)處理且在75°C下加熱4小時。藉由TLC (60% EtOAc/己烷)追蹤起始物質消失。在起始物質完全消耗時，反應混合物冷卻至室溫且用甲基乙炔基醚淬滅並攪拌10分鐘。反應混合物真空濃縮且藉由矽膠層析來純化，得到呈棕褐色固體狀之步驟10之產物(357 mg, 47%)。

步驟11



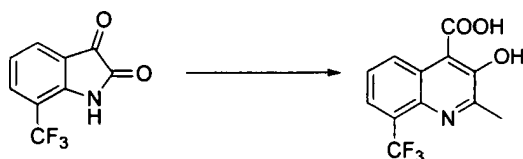
步驟10之產物(357 mg, 0.526 mmol)於MeOH (2.0 ml)及THF

(3.00 ml)中之溶液冷卻至0°C且用2M LiOH水溶液(1.32 ml, 2.63 mmol)處理。使反應物升溫至室溫並攪拌隔夜。使用60% EtOAc/己烷之TLC分析指示所有起始物質均消耗。將反應混合物用1N HCl水溶液(4.00 mL)酸化且濃縮至乾。粗混合物原樣使用。

將酸(0.342 g, 0.526 mmol)於THF (7 mL)中之溶液用羰基二咪唑(0.171 g, 1.052 mmol)處理且在密封管中在70°C下加熱2小時。反應混合物冷卻至室溫且用1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(0.284 g, 2.104 mmol)及DBU (0.315 mL, 2.104 mmol)處理並在50°C下進一步加熱12小時。反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。將有機層用0.5M HCl水溶液、水、鹽水洗滌且經由無水Na₂SO₄過濾。過濾之EtOAc層真空濃縮，且殘餘物藉由兩次矽膠層析，使用EtOAc/己烷及EtOAc/DCM來純化，得到呈無色固體狀之I-43。

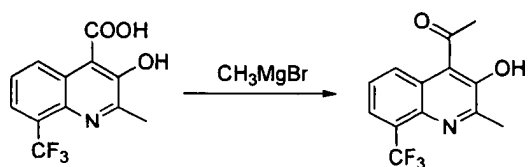
實例44：(1aR,3aS,3'R,9S,16aS,Z)-5'-甲基-1a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-3,8-二側氧基-7'-(三氟甲基)-1a,1',2,2',3,3a,4,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-5,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-9-基胺基甲酸第三丁酯(I-44)

步驟1



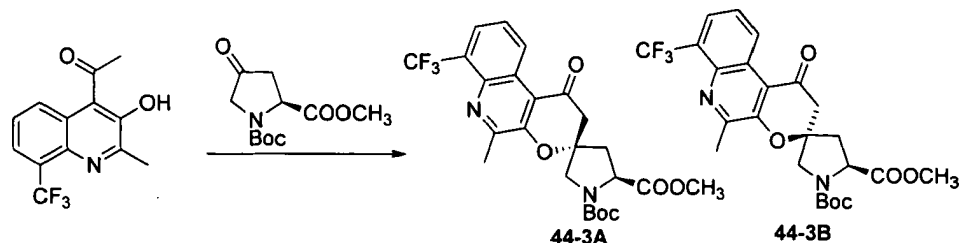
將7-三氟靛紅於水中之漿狀物用Ca(OH)₂處理且在80°C下加熱1小時。接著將反應物用氯丙酮處理且在80°C下進一步加熱6小時。反應混合物冷卻至室溫且用HCl水溶液(250 ml, 1N)酸化。將析出之固體過濾，用水洗滌且真空乾燥，得到步驟1之產物。

步驟2



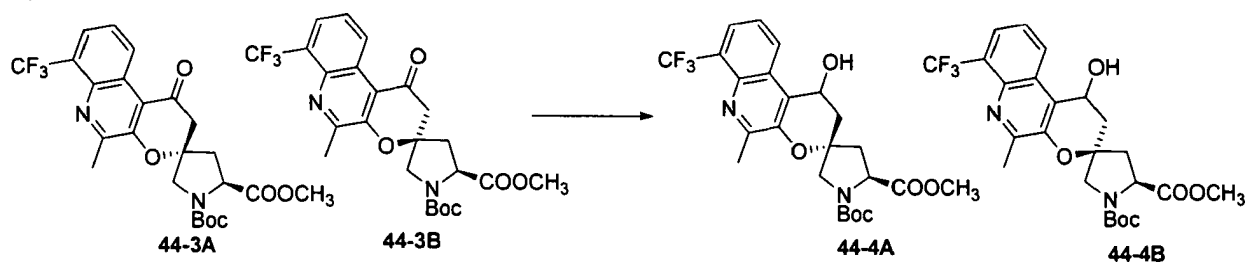
將步驟1之產物於無水THF中之溶液用TEA及MeMgBr之乙醚溶液處理。將反應混合物加熱4小時且冷卻至0°C且用MeOH及NH₄Cl水溶液淬滅。反應混合物用HCl水溶液稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析來純化，得到呈淺黃色固體狀之步驟2之產物。

步驟3



在密封管中將步驟2之產物(1.11 g, 4.12 mmol)於MeOH (22 ml)中之溶液用(2S)-4-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁基-2-甲酯(2.01 g, 8.25 mmol)及吡咯啉(0.341 ml, 4.12 mmol)處理。向其中添加分子篩(1.11 g, 4A粉末)，且在密封管中反應物加熱至105°C並攪拌12小時。反應物冷卻至室溫，且TLC分析(EtOAc/己烷2:3)指示起始物質完全消耗。反應混合物過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析(己烷, EtOAc)來純化，得到呈不可分離混合物形式之濃縮產物44-3A及44-3B (2.5 g, 76%)。

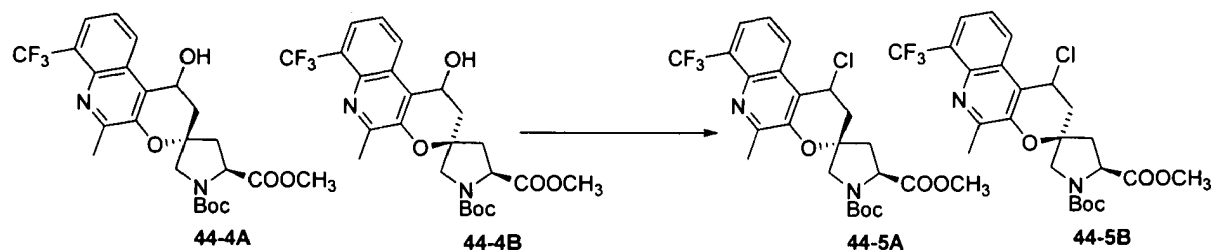
步驟4



44-3A及44-3B (2.24 g, 4.53 mmol)於MeOH (40 ml)中之溶液冷卻至0°C且用NaBH₄ (0.686 g, 18.12 mmol)處理10分鐘並在0°C下攪拌45

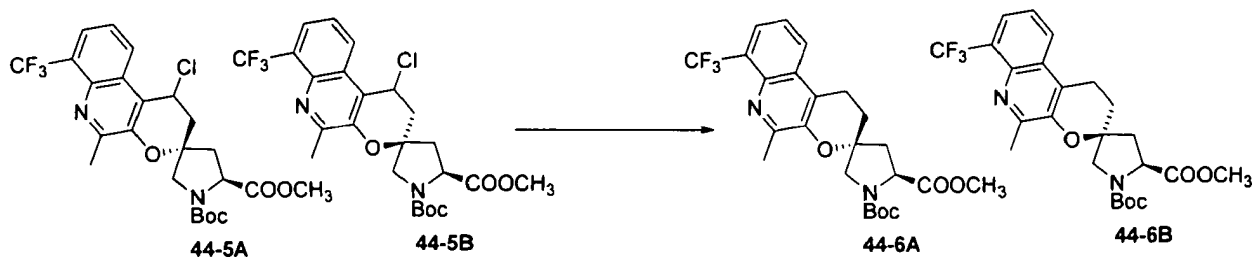
分鐘。使反應物升溫至室溫並又攪拌30分鐘。TLC分析(EtOAc/己烷 3:2)指示起始物質完全消耗。反應混合物真空濃縮，且殘餘物溶於EtOAc中。將有機層用0.5M NaOH溶液(2×)、水及鹽水洗滌。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析來純化，得到還原醇44-4A及44-4B (1.47 g, 65%)。

步驟5



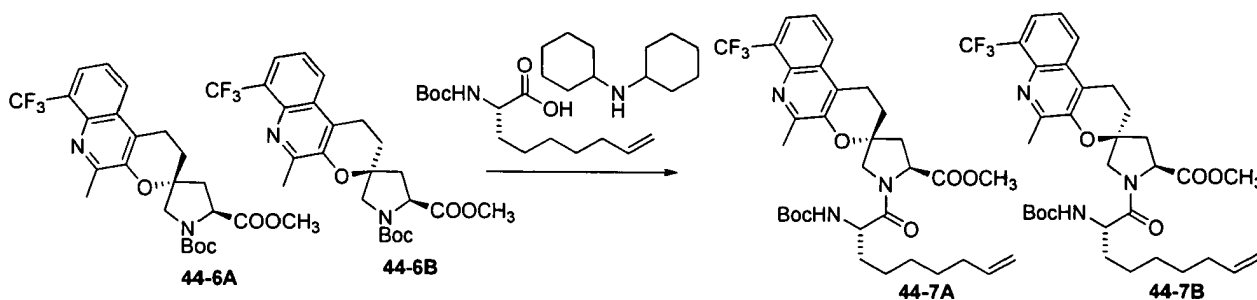
將醇44-4A及44-4B (1.25 g, 2.52 mmol)於DCM (25 ml)中之溶液先後用Et₃N (0.877 ml, 6.29 mmol)及MsCl (0.392 ml, 5.04 mmol)處理且在室溫下攪拌5小時。使用TLC (EtOAc/己烷, 35%)分析反應混合物指示起始物質完全消耗。將反應混合物用EtOAc稀釋且用飽和NaHCO₃水溶液、水、鹽水洗滌且經由無水Na₂SO₄過濾。濾液真空濃縮且殘餘物藉由矽膠層析來純化，得到呈淺黃色固體狀之44-5A及44-5B (1.74 g, 95%)。

步驟6



將氯化物44-5A及44-5B (970 mg, 1.89 mmol)於EtOAc (20 mL)中之溶液用Pd/C (10%, 100 mg)處理且在氣球壓下在室溫下氫化4小時。如藉由TLC (EtOAc/己烷35%)指示反應結束時，將反應混合物過濾，且真空濃縮濾液，得到呈灰白色泡沫狀之44-6A及44-6B (850 mg)。

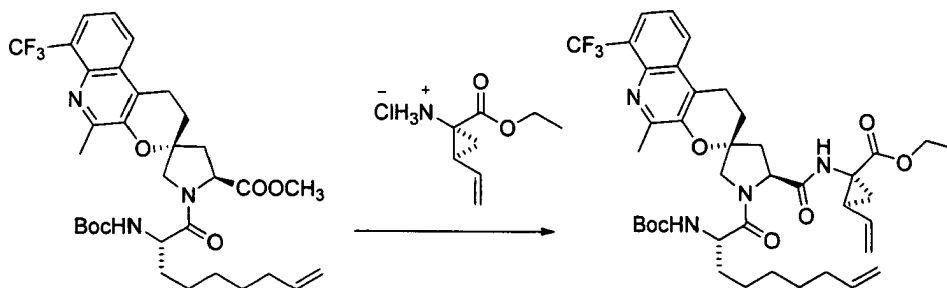
步驟7



化合物44-6A及44-6B (950 mg, 1.977 mmol)於DCM (3.05 ml)中之溶液冷卻至0°C且用三氟乙酸(3.05 ml, 39.5 mmol)處理且使升溫至室溫。攪拌反應物1小時，此時TLC (EtOAc/己烷45%)指示起始物質完全消耗。反應混合物真空濃縮，且先後用甲苯及二噁烷驅趕過量TFA，得到1.6 g淺褐黃色油狀物。使混合物溶於EtOAc中且先後用飽和NaHCO₃及50%水/飽和NaHCO₃、鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。EtOAc層過濾，且真空濃縮濾液，得到脫除保護基之胺，其未經進一步純化即用於下一反應。

將胺鹽(730 mg, 1.92 mmol)於DCM (10 ml)及DMF (10 ml)中之溶液用DIPEA (1.00 ml, 5.76 mmol)、(S)-2-(第三丁氧羰基胺基)壬-8-烯酸二環己基銨(1.04 g, 2.30 mmol)及HATU (876 mg, 2.30 mmol)處理且在室溫下攪拌15小時。將反應混合物用EtOAc (300 mL)稀釋且用水及NaHCO₃水溶洗滌液。合併之有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾，真空濃縮，且藉由矽膠層析來純化，以分離兩種非對映異構體44-7A及44-7B，產生呈無色泡沫狀之所需非對映異構體44-7A (426 mg, 47%)。

步驟8

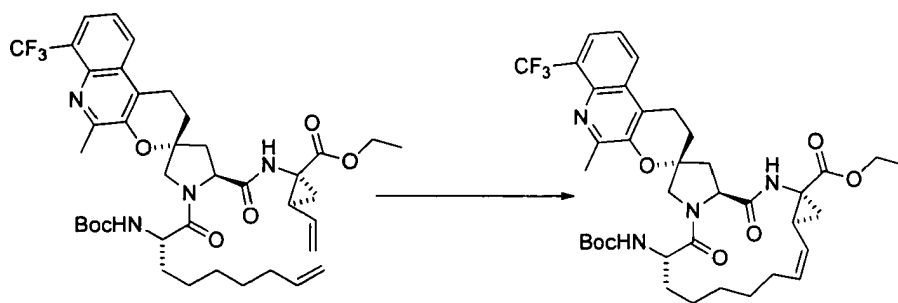


將44-7A (423 mg, 0.668 mmol)於MeOH (3.38 ml)及THF (5.07

ml)中之溶液用2M LiOH水溶液(1.00 ml, 2.00 mmol)處理且加熱至60-65°C, 保持1小時。將反應混合物用1N HCl (2.0 mL)酸化且用EtOAc萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌且經由Na₂SO₄過濾。濾液真空濃縮, 得到呈淡黃褐色固體狀之甲酸(406 mg)。

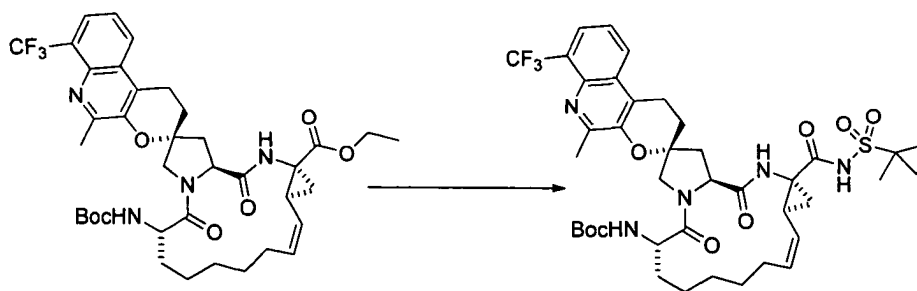
將酸(403 mg, 0.650 mmol)於DMF (4 ml)及DCM (4 ml)中之溶液用亨尼格鹼(0.510 ml, 2.93 mmol)、HATU (321 mg, 0.845 mmol)、氯化(1R,2S)-1-(乙氧基羰基)-2-乙烯基環丙胺鎊鹽(249 mg, 1.301 mmol)處理且在室溫下攪拌24小時。反應混合物真空濃縮且用EtOAc稀釋。將合併之有機層用水、0.5N HCl水溶液、鹽水洗滌且經由無水Na₂SO₄過濾。濾液真空濃縮且藉由矽膠層析來純化, 得到呈無色固體狀之步驟8之產物(444 mg)。

步驟9



使步驟8之產物(433 mg, 0.572 mmol)於DCE (170 ml)中之溶液脫氣, 用詹氏催化劑(105 mg, 0.143 mmol)、苯醌(18.6 mg, 0.172 mmol)處理且在65°C下加熱3小時。藉由TLC (60% EtOAc/己烷)追蹤起始物質之消失。在起始物質完全消耗時, 反應混合物冷卻至室溫且用甲基乙烯基醚淬滅。反應混合物真空濃縮且藉由矽膠層析來純化, 得到呈褐色固體狀之步驟9之產物(208 mg, 50%)。

步驟10

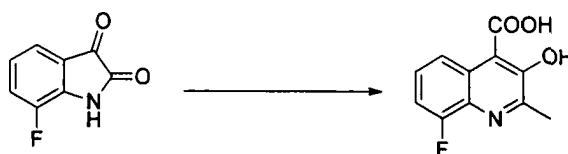


步驟9之產物(205 mg, 0.281 mmol)於MeOH (1.6 ml)及THF (2.4 ml)中之溶液冷卻至0°C且用2M LiOH水溶液(0.703 ml, 1.406 mmol)處理。使反應物升溫至室溫並攪拌隔夜。使用60% EtOAc/己烷之TLC分析指示所有起始物質均消耗。將反應混合物用0.5N HCl水溶液(3.00 mL)酸化且萃取於EtOAc中。合併之有機層乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈褐色固體狀之粗酸(201 mg)。

將酸(75 mg, 0.107 mmol)於THF (2 mL)中之溶液用羰基二咪唑(34.7 mg, 0.214 mmol)處理且在70°C下加熱2小時。反應混合物冷卻至室溫且用1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(57.9 mg, 0.428 mmol)及DBU(0.064 mL, 0.428 mmol)處理且在50°C下加熱12小時。反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。將有機層分離且用0.5M HCl、水、鹽水洗滌且經由無水Na₂SO₄過濾。過濾之EtOAc層真空濃縮且藉由矽膠，使用EtOAc/己烷來純化，得到呈無色固體狀之I-44 (60 mg)。

實例 45： (1aR,3aS,3'R,9S,16aS,Z)-7'-氟-5'-甲基-1a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-3,8-二側氧基-1a,1',2,2',3,3a,4,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-5,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-9-基胺基甲酸第三丁酯(I-45)

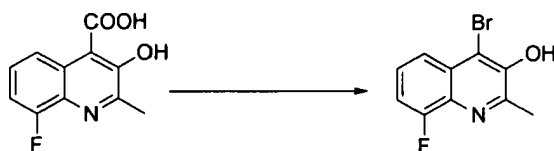
步驟1



將7-氟靛紅於水中之漿狀物用Ca(OH)₂處理且在80°C下加熱1小

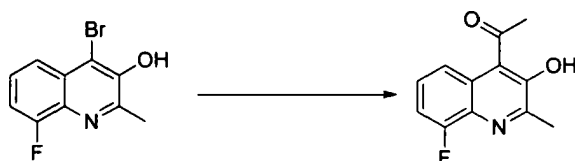
時。接著將反應物用氯丙酮處理且在80°C下進一步加熱6小時。反應混合物冷卻至室溫且用HCl水溶液(250 ml, 1N)酸化。將析出之固體過濾，用水洗滌且真空乾燥，得到步驟1之產物。

步驟2



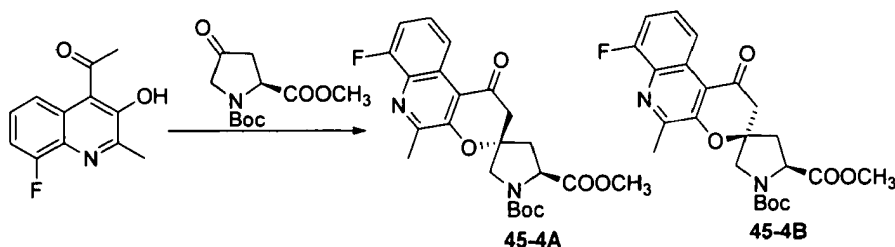
將步驟1之產物(7.00 g, 31.6 mmol)於THF (100 mL)中之懸浮液用NBS (6.76 g, 38.0 mmol)處理且在室溫下攪拌16小時。將反應混合物用EtOAc稀釋且用水洗滌。合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)來純化，得到呈微褐黃色固體狀之步驟2之產物(4.5 g, 56%)。

步驟3



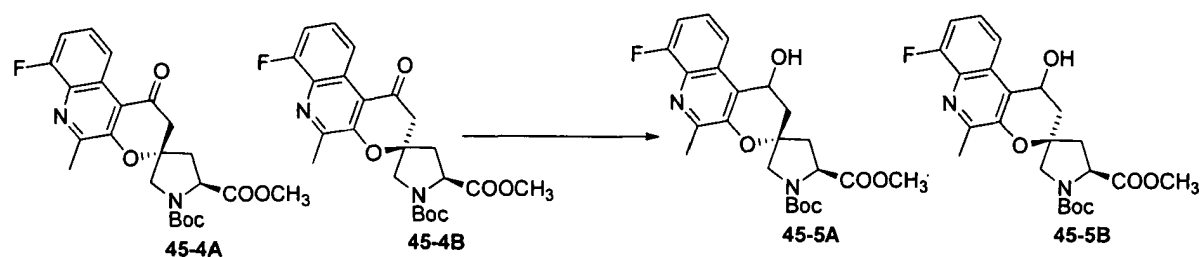
將步驟2之產物(2.00 g, 7.81 mmol)於無水二噁烷(40.0 mL)中之溶液用三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(5.28 mL, 15.62 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.548 g, 0.78 mmol)處理且在回流下加熱4小時。反應混合物冷卻至室溫且與1M HCl水溶液(40 mL)反應且在室溫下攪拌45分鐘。將反應混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液中中和且萃取於EtOAc中。合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析來純化，得到所需步驟3之產物(755 mg, 44%)。

步驟4



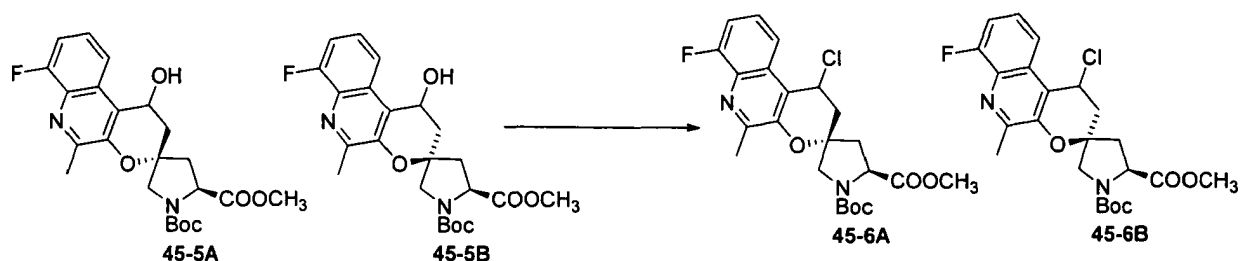
在密封管中將步驟3之產物(750 mg, 3.42 mmol)於MeOH (15 ml)中之溶液用(S)-4-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(1.66 g, 6.84 mmol)及吡咯啉(0.283 ml, 3.42 mmol)處理。向其中添加分子篩(750 mg, 4A粉末), 且在密封管中將反應物加熱至105°C並攪拌12小時。反應物冷卻至室溫, 且TLC分析(EtOAc/己烷30%)指示起始物質完全消耗。反應混合物過濾, 真空濃縮且藉由矽膠層析(己烷/EtOAc)來純化, 得到呈不可分離混合物形式之濃縮產物45-4A及45-4B (1.08 g, 71%)。

步驟5



酮45-4A及45-4B (1.08 g, 2.42 mmol)於MeOH (20 ml)中之溶液冷卻至0°C且用NaBH₄ (92 mg, 2.42 mmol)處理1分鐘並在0°C下攪拌30分鐘。TLC分析(EtOAc/己烷1:1)指示起始物質完全消耗。將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅, 真空濃縮, 且殘餘物溶於EtOAc中。將有機層用水及鹽水洗滌。合併之有機層乾燥, 過濾, 真空濃縮且藉由矽膠層析來純化, 得到還原醇45-5A及45-5B (878 mg, 81%)。

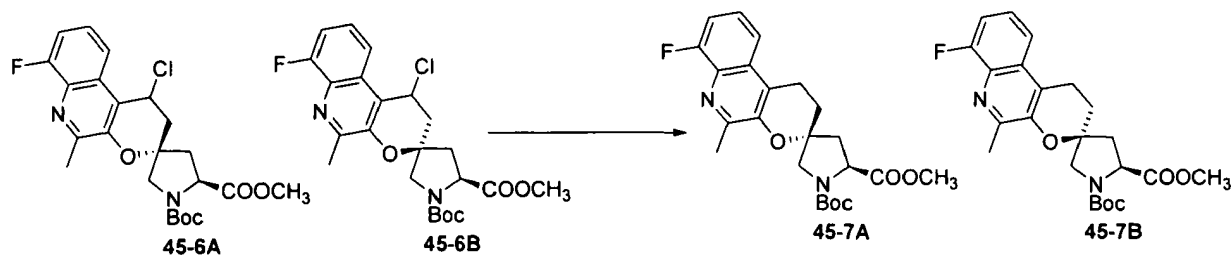
步驟6



將45-5A及45-5B (875 mg, 1.96 mmol)於DCM (17 ml)中之溶液先後用Et₃N (0.82 ml, 5.88 mmol)及MsCl (0.305 ml, 3.92 mmol)處理且在室溫下攪拌5小時。使用TLC (EtOAc/己烷, 50%)分析反應混合物

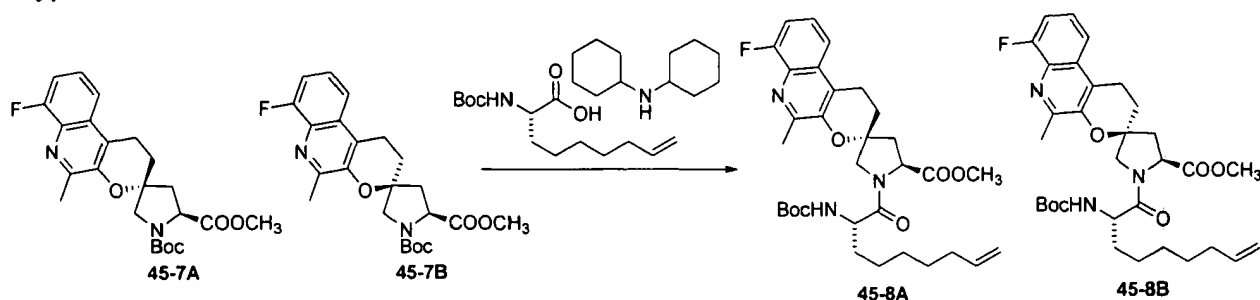
指示起始物質完全消耗。將反應混合物用 EtOAc 稀釋且用飽和 NaHCO₃ 水溶液、水、鹽水洗滌且經由無水 Na₂SO₄ 過濾。濾液真空濃縮且殘餘物藉由矽膠層析來純化，產生呈淺黃色固體狀之 45-6A 及 45-6B (752 mg, 83%)。

步驟7



將氯化物 45-6A 及 45-6B (749 mg, 1.61 mmol) 於 EtOAc (15 mL) 中之溶液用 Pd/C (10% 86mg) 處理且在氣球壓下在室溫下氫化 4 小時。如藉由 TLC (EtOAc/己烷 50%) 指示反應結束時，將反應混合物用 MeOH 稀釋，過濾，且真空濃縮濾液，得到呈黃橙色固體狀之 45-7A 及 45-7B (709 mg)。

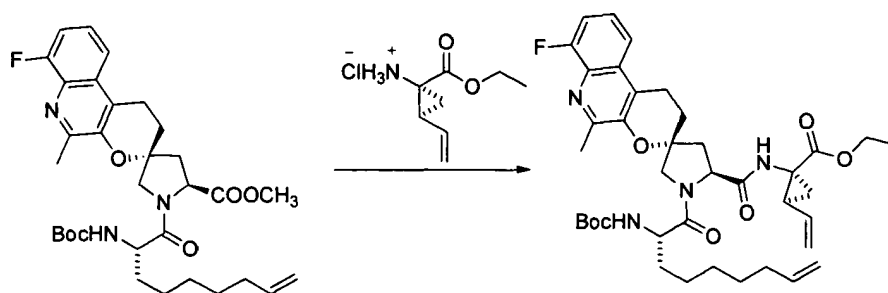
步驟8



化合物 45-7A 及 45-7B (943 mg, 2.19 mmol) 於 DCM (3.38 ml) 中之溶液冷卻至 0°C 且用三氟乙酸 (3.38 ml, 43.8 mmol) 處理且使其升溫至室溫。攪拌反應物 1 小時，此時 TLC (EtOAc/己烷 50%) 指示起始物質完全消耗。反應混合物真空濃縮。使混合物溶於 EtOAc 中且先後用飽和 NaHCO₃ 溶液及 50% 水/飽和 NaHCO₃、鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。將反應混合物過濾，且真空濃縮濾液，得到脫除保護基之胺 (694 mg)，其未經進一步純化即用於下一反應。

將胺(691 mg, 2.10 mmol)於DCM (7 ml)及DMF (7 ml)中之溶液用亨尼格鹼(1.1 ml, 6.28 mmol)、(S)-2-(第三丁氧羰基胺基)壬-8-烯酸二環己基銨(1.14 g, 2.51 mmol)及HATU (954 mg, 2.51 mmol)處理且在室溫下攪拌20小時。將反應混合物用EtOAc (300 mL)稀釋且用水及NaHCO₃水溶液洗滌。合併之有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾，真空濃縮，且藉由矽膠層析來純化，以分離兩種非對映異構體45-8A及45-8B，產生呈無色泡沫狀之所需非對映異構體45-8A (505 mg, 41%)。

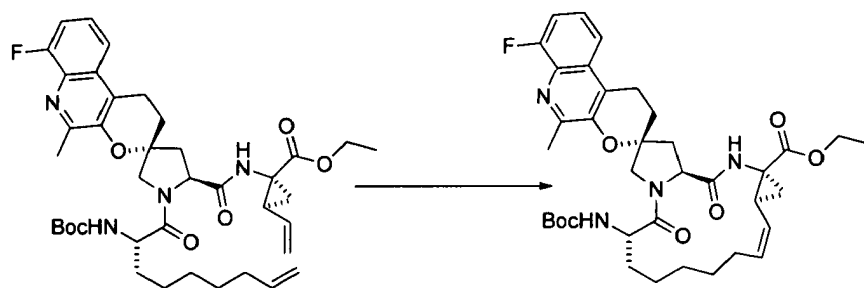
步驟9



將45-8A (503 mg, 0.862 mmol)於MeOH (3.5 ml)及THF (5.25 ml)中之溶液用2M LiOH水溶液(1.30 ml, 2.59 mmol)處理且在60-65°C下加熱，保持1小時。反應混合物用1N HCl (3.0 mL)酸化且用EtOAc萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌且經由Na₂SO₄過濾。濾液真空濃縮，得到呈白色泡沫狀之甲酸(491 mg)。

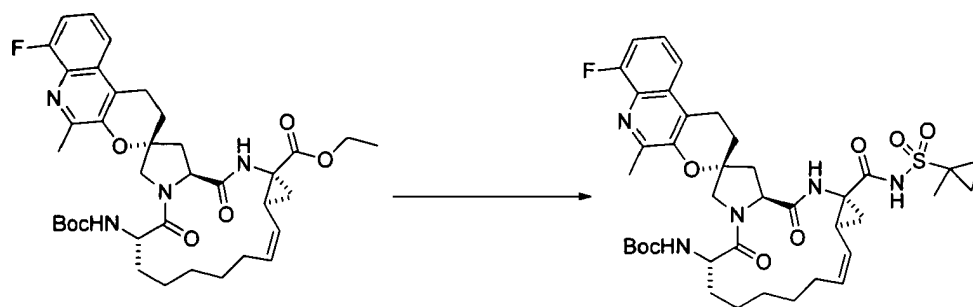
將酸(484 mg, 0.850 mmol)於DMF (4 ml)及DCM (4 ml)中之溶液用亨尼格鹼(0.666 ml, 3.82 mmol)、HATU (420 mg, 1.11 mmol)、氯化(1R,2S)-1-(乙氧基羰基)-2-乙炔基環丙胺鎊鹽(326 mg, 1.70 mmol)處理且在室溫下攪拌15小時。反應混合物真空濃縮且用EtOAc稀釋。將合併之有機層用水、0.5N HCl水溶液、鹽水洗滌且經由無水Na₂SO₄過濾。濾液真空濃縮且藉由矽膠層析來純化，得到呈無色固體狀之步驟9之產物(580 mg)。

步驟10



使步驟9之產物(577 mg, 0.816 mmol)於DCE (180 ml)中之溶液脫氣，用詹氏催化劑(150 mg, 0.204 mmol)、苯醌(26.5 mg, 0.245 mmol)處理且在65°C下加熱1小時。藉由TLC (60% EtOAc/己烷)追蹤起始物質之消失。在起始物質完全消耗時，反應混合物冷卻至室溫且用甲基乙烯基醚(2.0 mL)淬滅。反應混合物真空濃縮且藉由矽膠層析來純化，得到呈褐色固體狀之步驟10之產物(263 mg, 48%)。

步驟11



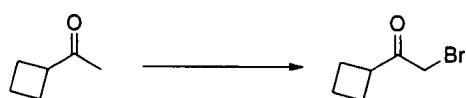
步驟10之產物(262 mg, 0.386 mmol)於MeOH (2.0 ml)及THF (3.0 ml)中之溶液冷卻至0°C且用2M LiOH水溶液(0.965 ml, 1.93 mmol)處理。使反應物升溫至室溫並攪拌22小時。使用60% EtOAc/己烷之TLC分析指示所有起始物質均消耗。將反應混合物用0.5N HCl水溶液(3.00 mL)酸化且萃取於EtOAc中。合併之有機層乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈微灰褐色固體狀之粗酸(229 mg)。

將酸(100 mg, 0.154 mmol)於THF (2 mL)中之溶液用羰基二咪唑(49.8 mg, 0.307 mmol)處理且在70°C下加熱2小時。反應混合物冷卻至室溫且用1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(83 mg, 0.615 mmol)及DBU (92 µl, 0.615 mmol)處理且在50°C下加熱12小時。反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。將有機層分離且用0.5M HCl、水、鹽水洗滌且經由

無水Na₂SO₄過濾。過濾之EtOAc層真空濃縮且藉由矽膠，使用EtOAc/己烷來純化，得到I-45 (134 mg)。

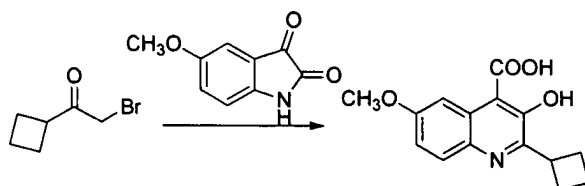
實例 46： (1aR,3aS,3'R,9S,16aS,Z)-5'-環丁基-9'-甲氧基-1a-(1-甲基環丙基磺醯基胺甲醯基)-3,8-二側氧基-1a,1',2,2',3,3a,4,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-5,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-9-基胺基甲酸第三丁酯(I-46)

步驟1



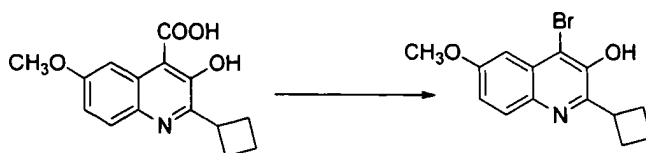
在0°C下將1-環丁基乙酮(5.0 g, 50.1 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液用溴(10.0 g, 62.6 mmol)處理並在室溫下攪拌1小時。反應混合物萃取於乙醚(150 mL)中，用Na₂S₂O₃水溶液洗滌。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且在減壓下蒸餾，得到呈無色油狀之步驟1之產物(5.6 g, 51%)，其靜置時變成褐色。

步驟2



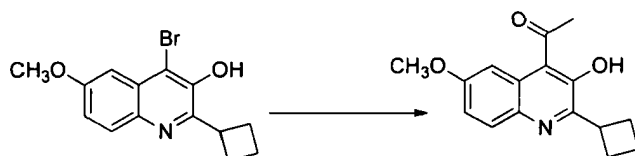
將5-甲氧基-1H-吲哚-2,3-二酮(2.5 g, 14.11 mmol)於水(20.0 mL)中之溶液用Ca(OH)₂ (3.14 g, 42.3 mmol)處理且在80°C下加熱1小時。反應混合物用步驟1之產物(5.00 g, 28.2 mmol)處理且在回流下又加熱8小時。反應混合物冷卻且用HCl水溶液處理以沈澱步驟2之所需產物(3.86 g, 99%)，其經過濾且未經進一步純化即使用。

步驟3



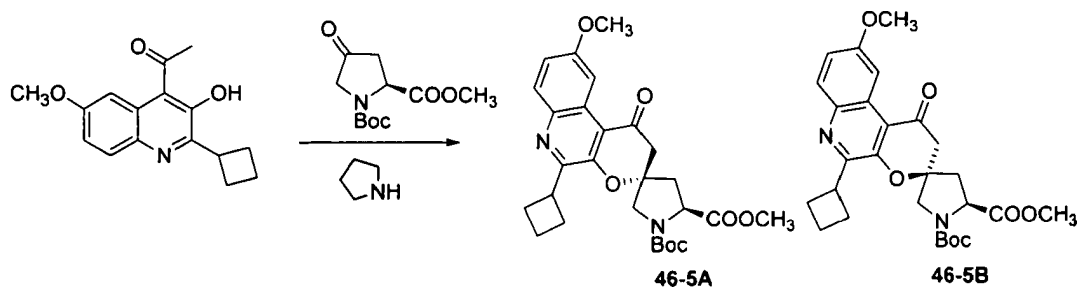
將步驟2之產物(3.8 g, 13.9 mmol)於THF (40 mL)及二噁烷(50 mL)中之懸浮液用NBS (3.13 g, 13.90 mmol)處理且在室溫下攪拌1小時。將反應混合物用EtOAc (300 mL)稀釋且用水洗滌。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)來純化，得到步驟3之產物(1.7 g, 40%)。

步驟4



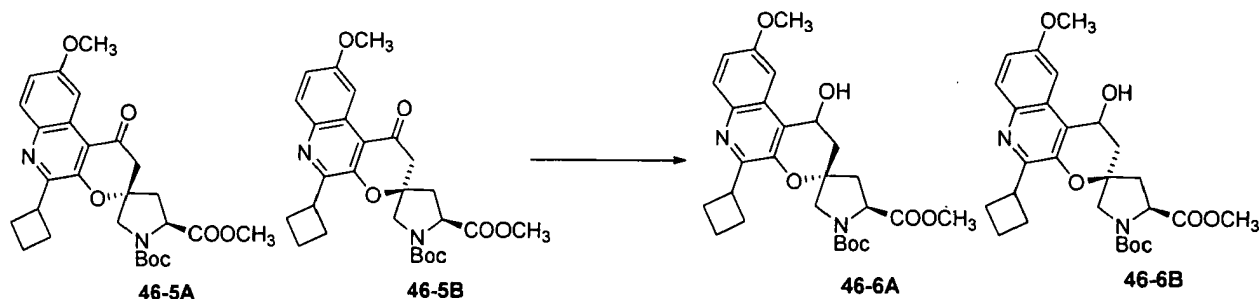
將步驟3之產物(1.6 g, 5.19 mmol)於無水二噁烷(30.0 mL)中之溶液用三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(4.51 g, 12.98 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.342 g, 0.779 mmol)處理且在回流下加熱4小時。反應混合物冷卻至室溫且與HCl水溶液(30 mL)反應且在室溫下攪拌45分鐘。將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液中和且萃取於EtOAc中。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析來純化，得到所需步驟4之產物(800 mg, 57%)。

步驟5



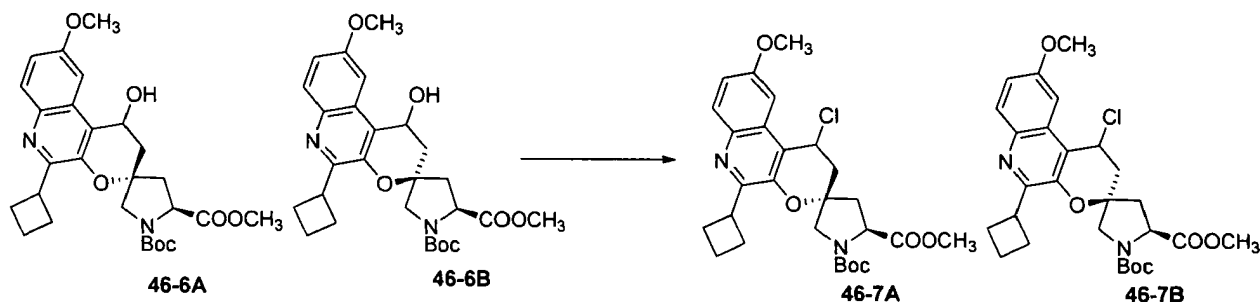
將步驟4之產物(800 mg, 2.95 mmol)及Boc-4-側氧基-脯氨酸甲酯(1.44 g, 5.90 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液用粉末狀4A分子篩(2.0 g)及吡咯啉(120 μl, 1.17 mmol)處理且在微波中在105°C下加熱30分鐘。反應混合物冷卻至室溫。反應混合物過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析，使用EtOAc/己烷來純化，得到呈非對映異構體不可分離混合物形式之環化產物46-5A及46-5B(總產量, 674 mg)。

步驟6



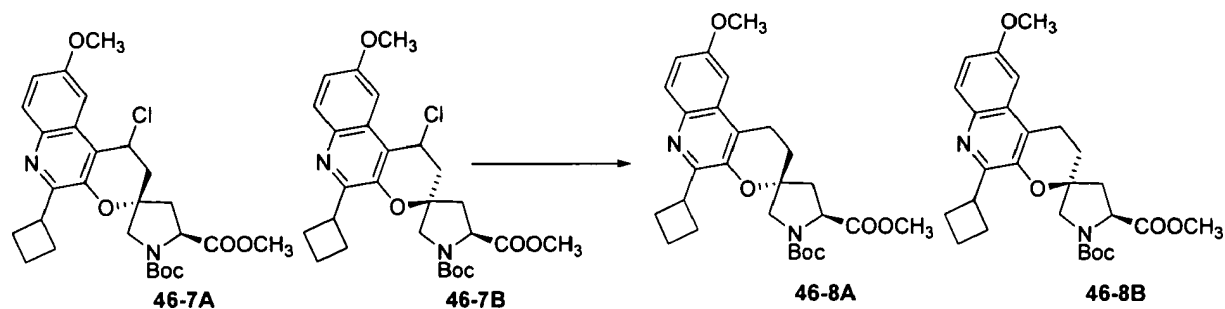
使46-5A及46-5B (674 mg, 1.36 mmol)之溶液溶於MeOH (10 mL)中且冷卻至0°C。向此混合物中添加NaBH₄ (51.4 mg, 1.36 mmol)並在0°C下攪拌20分鐘。將反應混合物用NaHCO₃水溶液稀釋且萃取於EtOAc (250 mL)中。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由矽膠層析，使用EtOAc/己烷來純化，得到呈混合物形式之還原產物46-6A及46-6B (556 mg, 82%)。

步驟7



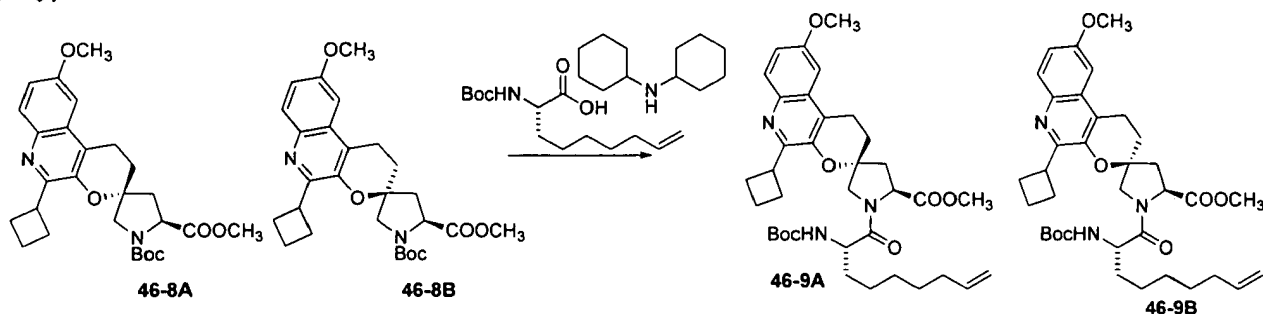
46-6A及46-6B (556 mg, 1.12 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液冷卻至0°C且用Et₃N (0.403 mL, 282 mg)及MsCl (0.267 mL, 255mg)處理並攪拌隔夜，此時冰浴緩慢升溫至室溫。移除冰浴，且反應物混合物在室溫下攪拌。將反應混合物用NaHCO₃水溶液淬滅，且萃取於EtOAc中。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，且真空濃縮。含有46-7A及46-7B之殘餘物原樣使用(粗物質產量610 mg)。

步驟8



46-7A及46-7B (粗610 mg)之溶液溶於EtOAc (25 mL)中且用Pd/C (10%, 126 mg)處理且在1 atm下氫化0.5小時。如藉由TLC指示反應結束時，反應混合物經由矽藻土塞過濾。將固體濾餅用DCM洗滌且真空濃縮。粗混合物藉由矽膠層析(DCM、MeOH)來純化，得到還原產物46-8A及46-8B (580 mg)。

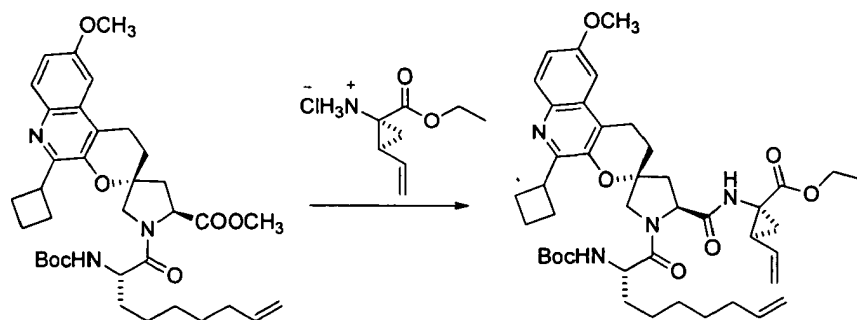
步驟9



將Boc保護之化合物46-8A及46-8B (600 g, 1.24 mmol)於4M HCl之二噁烷溶液(15 mL)中之溶液在室溫下攪拌1小時。反應混合物真空濃縮。所得殘餘物未經進一步純化即使用。

將酸(773 mg, 1.71 mmol)、胺鹽(550 mg, 1.31 mmol)、HATU (749 mg, 1.97 mmol)於DMF及DCM (各5 mL)中之溶液用亨尼格鹼(679 mg, 5.25 mmol)處理且在室溫下攪拌12小時。將反應混合物用EtOAc (250 mL)稀釋且用水及NaHCO₃水溶液洗滌。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮，且藉由矽膠層析來純化，以分離呈無色泡沫狀之兩種對映異構體46-9A (400 mg)及46-9B (201 mg)。

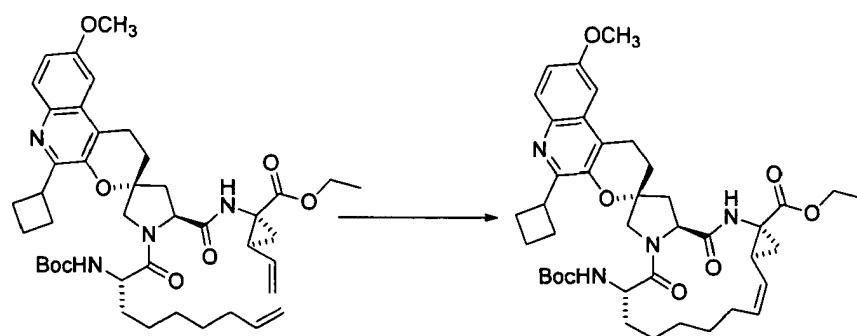
步驟10



將46-9A (400 mg, 0.629 mmol)於MeOH、水及THF (各5.0mL)中之溶液用LiOH處理並在70°C下攪拌1小時。將反應混合物用HCl水溶液(1M)酸化且萃取於EtOAc (250 mL)中。有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且原樣使用。

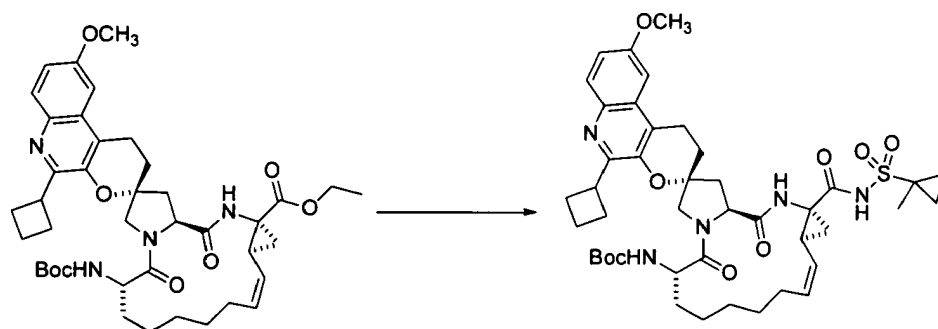
將酸(300 g, 0.482 mmol)於DMF及DCM (各5.00 mL)中之溶液用胺鹽(139 mg, 0.724 mmol)、HATU (275 mg, 0.724 mmol)及亨尼格鹼(249 mg, 1.93 mmol)處理且在室溫下攪拌12小時。將反應混合物用NaHCO₃水溶液稀釋且萃取於EtOAc中。合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由層析(SiO₂, EtOAc/己烷)來純化，得到呈無色泡沫狀之步驟10之偶合產物(340 mg, 93%)。

步驟11



使步驟10之產物(340 mg, 0.45 mmol)於DCE (100 mL)中之溶液脫氣且用詹氏催化劑(82 mg, 0.112 mmol)及苯醌(14.5 mg, 0.134 mmol)處理且在70°C下加熱2.2小時。藉由TLC追蹤起始物質之消失。在如藉由TLC指示起始物質完全消耗時，將反應混合物用甲基乙烯基醚(1.00 mL)淬滅，真空濃縮且藉由矽膠層析(己烷、EtOAc)來純化，得到步驟11之產物環化產物(233 mg, 72%)。

步驟12

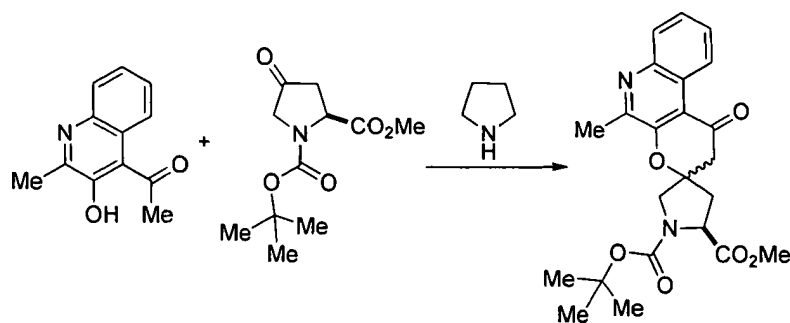


將步驟11之產物(230 mg, 0.315 mmol)於MeOH (3.0 ml)、THF (3.0 ml)及水(3.00 mL)中之溶液用LiOH (38 mg, 1.57 mmol)處理。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。TLC分析(EtOAc/己烷, 60%)指示所有起始物質均消耗。將反應混合物用1M HCl (2.00 mL)酸化且萃取於EtOAc中。合併之有機層乾燥(MgSO₄), 過濾且真空濃縮, 得到粗酸(313 mg)。

將酸(220 mg, 0.313 mmol)於THF (4 mL)中之溶液用羰基二咪唑(102 mg, 0.626 mmol)處理且在70°C下加熱2小時。反應混合物冷卻至室溫且用1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(169 mg, 1.25 mmol)及DBU (191 mg, 1.25 mmol)處理且在70°C下加熱12小時。反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋且用1 mL AcOH處理。將有機層分離且用水、鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄)且過濾。過濾之EtOAc層真空濃縮且藉由矽膠, 使用EtOAc/己烷來純化, 得到I-46 (213 mg, 68%)。

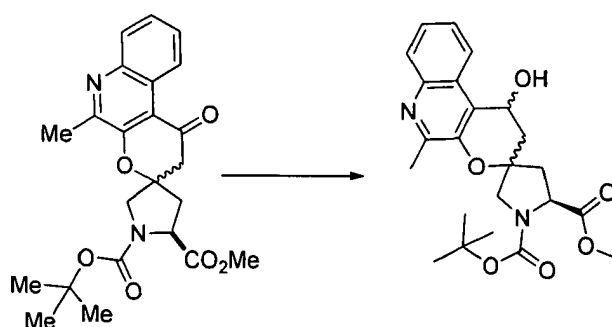
實例47: ((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-5'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-47)

步驟1



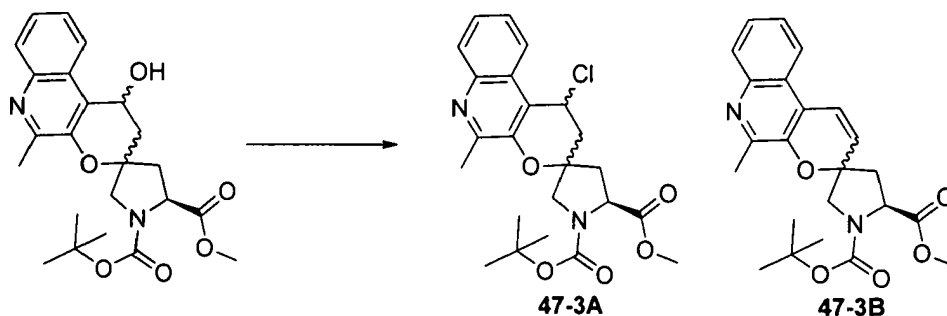
將Boc- γ -酮基-L-脯氨酸甲酯(9.67 g, 39.8 mmol)、2-甲基-3-羥基-4-醯基喹啉(5 g, 24.85 mmol)及吡咯啉(0.822 ml, 9.94 mmol)組合於密封管中MeOH (62.1 ml)中。向其中添加乾燥分子篩，且將混合物在105°C下加熱60分鐘。混合物過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/異己烷(0-80%)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之步驟1之產物的混合物(10.22 g, 23.96 mmol, 96%產率)。

步驟2



使步驟1之產物(10.22 g, 23.96 mmol)溶於THF (59.9 ml)及MeOH (59.9 ml)中。混合物冷卻至0°C。逐份添加NaBH₄ (0.92 g, 24.32 mmol)，且在0°C下攪拌混合物15分鐘。接著反應物在室溫下攪拌1小時。在0°C下將混合物用NH₄Cl水溶液(100 ml)及EtOAc (200 ml)淬滅並攪拌30分鐘。將水層分離且用EtOAc (100 ml)萃取。合併之有機溶離份用鹽水(50 ml)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/DCM (0-80%)溶離來純化，得到呈灰白色固體狀之。步驟2之產物(13.07 g, 27.8 mmol, 116%產率)。

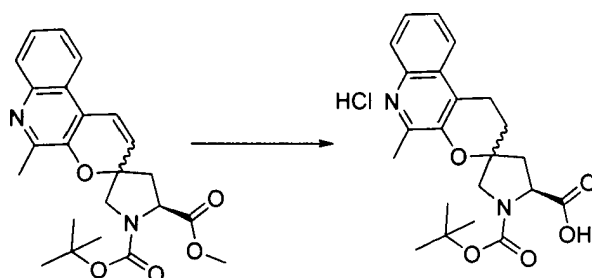
步驟3



在室溫下將MsCl (3.54 ml, 45.8 mmol)添加至步驟2之產物(13.07 g, 30.5 mmol)及TEA (8.48 ml, 61.0 mmol)於DCM (200 ml)中之混合物中，且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。

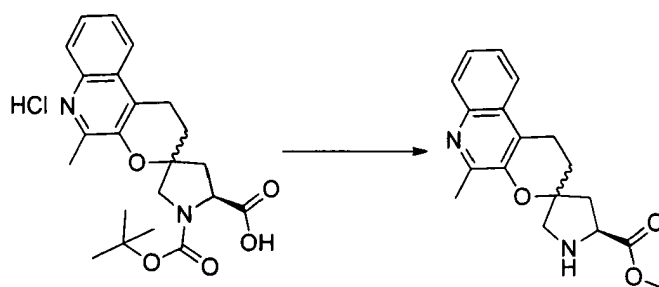
添加NH₄Cl水溶液(飽和, 100 mL)，且將混合物用DCM (100 mL)萃取。有機溶離份分離，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷(0%至100%)溶離來純化，得到呈淡黃色固體狀之化合物47-3A (8.37 g, 18.73 mmol, 61.4%產率)以及少量47-3B。

步驟4



將化合物47-3B (8.37 g, 18.73 mmol)於EtOAc (187 ml)中之溶液在室溫下在H₂氣球下在Pd/C (0.997 g, 0.936 mmol)上氫化隔夜。混合物過濾。將不溶物用EtOAc及MeOH洗滌。在減壓下蒸發濾液，得到呈黃色固體狀之步驟4之產物(8.19 g, 18.24 mmol, 97%產率)。

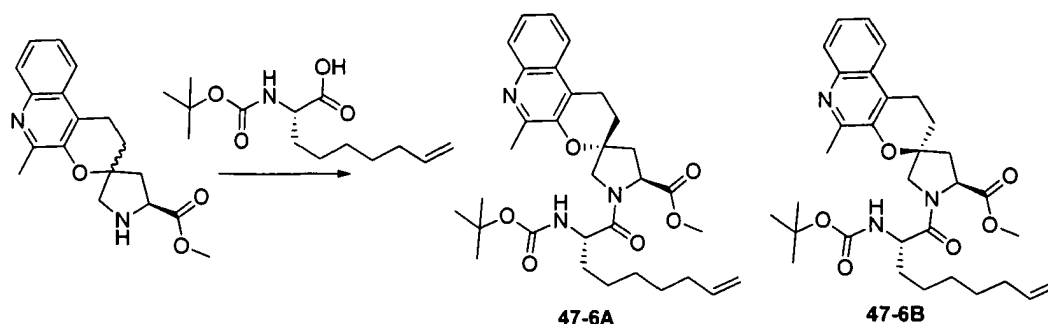
步驟5



在室溫下將TFA (61.2 mL, 794 mmol)添加至步驟4之產物(8.19

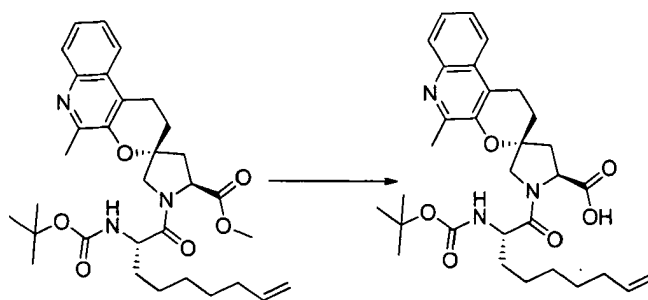
g, 19.86 mmol)於DCM (120 mL)中之溶液中並攪拌2小時。濃縮溶液。將殘餘物用DCM稀釋且用NaHCO₃水溶液洗滌。將水層分離且用DCM萃取。將有機層合併，乾燥(MgSO₄)，過濾且在減壓下蒸發溶劑，得到呈黃色泡沫狀之步驟5之產物(5.4 g, 17.29 mmol, 87%產率)。

步驟6



使步驟5之產物(5.4 g, 17.29 mmol)、(S)-2-(第三丁氧羰基胺基)壬-8-烯酸之二己基胺鹽(11.74 g, 25.9 mmol)及HATU (13.15 g, 34.6 mmol)溶於DMF (200 ml)中。向此溶液中添加DIEA (5.71 ml, 34.6 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將混合物用水稀釋且用Et₂O萃取。將合併之有機物用鹽水(250 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/異己烷(0-100%)溶離來純化，先後得到呈灰白色泡沫狀之第一化合物47-6A (3.44 g, 6.08 mmol, 35.2%產率)及呈棕褐色泡沫狀之化合物47-6B (3.18 g, 5.62 mmol, 32.5%產率)。

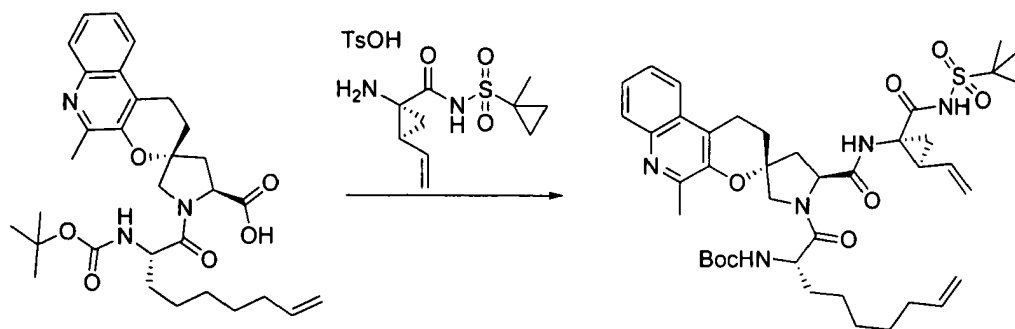
步驟7



使化合物47-6A (1.71 g, 3.02 mmol)溶於THF (15.00 mL)及MeOH

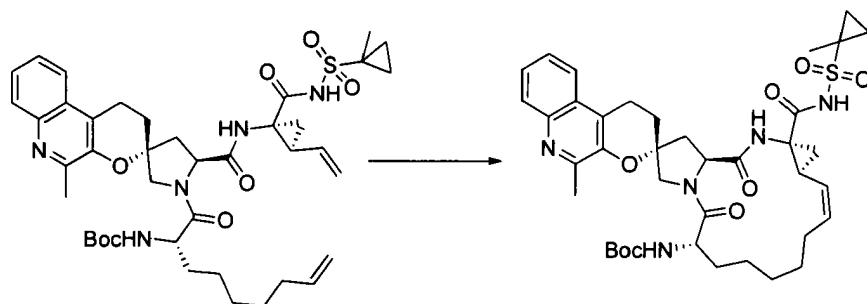
(15 mL)中。添加NaOH (10%水溶液, 15 mL, 41.3 mmol)且在室溫下攪拌2.5小時。將混合物用鹽水稀釋, 用10% HCl (15.01 ml)酸化至pH 3-5, 且用EtOAc萃取。水層用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾, 且濃縮, 得到步驟7之產物(1.68 g)。

步驟8



在室溫下將步驟7之產物(1.68 g, 3.05 mmol)、苯磺酸(1R,2S)-1-胺基-N-(1-甲基環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲醯胺4-甲酯(1.903 g, 4.57 mmol)、HATU (1.853 g, 4.87 mmol)及TEA (1.698 ml, 12.18 mmol)於DMF (30.5 ml)中之混合物攪拌4小時。將混合物用EtOAc (300 ml)稀釋, 用水及鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾, 且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析, 用MeOH-DCM 0-6%溶離來純化, 得到呈灰白色泡沫狀之步驟8之產物(2.36 g, 3.03 mmol, 100%產率)。

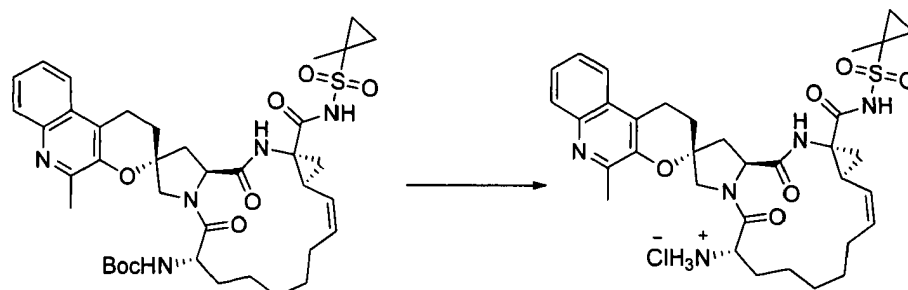
步驟9



將步驟8之產物(0.99 g, 1.273 mmol)、詹氏催化劑(0.196 g, 0.267 mmol)及對苯醌(0.055 g, 0.509 mmol)於DCE (509 ml)中之溶液在65°C下加熱7小時。溶液冷卻至室溫, 用丁基乙基基醚(5 mL)淬滅並攪拌15分鐘, 接著其用NH₄Cl水溶液(飽和)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過

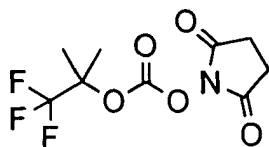
濾，且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0-60%丙酮/己烷溶離來純化，得到呈褐色樹脂狀之步驟9之產物(600 mg, 0.800 mmol, 62.9% 產率)。LC-MS MH^+ : 750。

步驟10



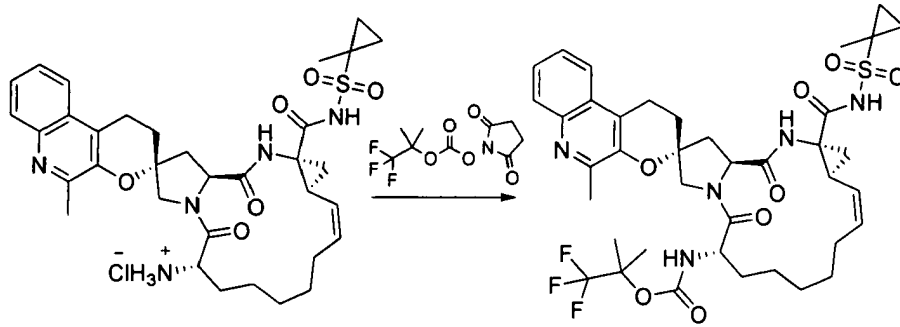
向含有步驟9之產物(600 mg, 0.800 mmol)之燒瓶中添加含HCl之二噁烷(20 ml, 80 mmol)，且混合物在室溫下攪拌1.5小時。混合物用100 ml己烷濕磨且使其靜置。將澄清溶劑傾析。殘餘物與甲苯一起蒸發3次，得到呈棕褐色固體狀之粗步驟10之產物(627 mg, 0.914 mmol, 114%產率)。此物質未經進一步純化即用於下一步反應。

步驟11



向2-三氟甲基-2-丙醇(1.84 g, 14.36 mmol)及碳酸N,N'-二丁二醯亞胺基酯(5.52 g, 21.55 mmol)於MeCN (71.8 ml)中之混合物中添加TEA (6.01 ml, 43.1 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌隔夜。將溶液用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，乾燥，且蒸發至乾，得到呈棕褐色固體狀之步驟11之產物(2.17 g, 8.06 mmol, 56.1%產率)。

步驟12

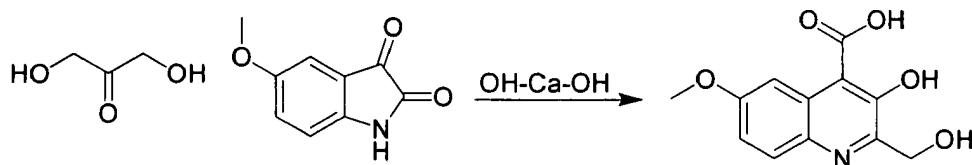


向步驟10之產物(59 mg, 0.086 mmol)及步驟11之產物(93 mg, 0.344 mmol)於DCM (1.5 ml)中之懸浮液中添加TEA (0.060 ml, 0.430 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將其用DCM稀釋，用NH₄Cl水溶液洗滌，濃縮，且藉由製備型TLC，使用5% MeOH/DCM分離，得到呈白色固體狀之I-47 (24.7 mg, 35.7%)。LC-MS MH⁺: 804。

藉由用酸氯化物及磺醯氯處理，類似方案用於製備呈醯胺及磺醯胺形式的步驟10之產物之衍生物。或者，可使用標準肽偶合劑，使步驟10之產物與酸偶合，得到醯胺。類似地，用TEA及異氰酸酯處理胺鹽允許形成脲，該等脲可以類似方式純化。

實例 48： ((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸新戊酯(I-48)

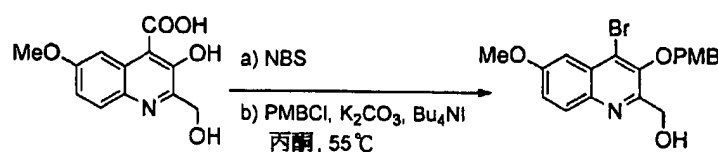
步驟1



向含5-甲氧基靛紅(30 g, 169 mmol)之水(1000 ml)中添加Ca(OH)₂ (37.6 g, 508 mmol)，且將混合物加熱至80°C，同時在N₂下攪拌1小時。接著添加1,3-二羥基丙酮(30.5 g, 339 mmol)，且將混合物再攪拌3小時。使混合物冷卻至約50°C後，添加80 ml濃HCl水溶液，且混合

物攪拌隔夜。混合物在冷凍機中冷卻至接近0°C，接著藉由真空過濾收集固體。固體在真空烘箱中在70°C下乾燥7小時，接著在室溫下2天。獲得呈微紅褐色固體狀之步驟1之產物(41.15 g, 165 mmol, 98%產率)。

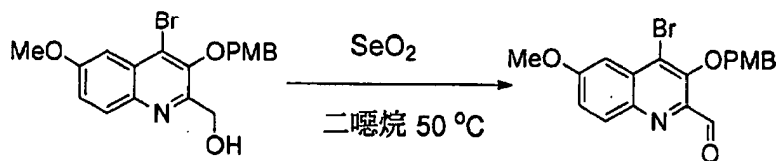
步驟2



將NBS (23.40 g, 131 mmol)經1.5小時逐份添加至步驟1之產物(32.77 g, 131 mmol)於THF中之攪拌、冷卻-10°C混合物中。混合物在N₂下在-10°C下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至Na₂S₂O₃水溶液上且用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物用鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾。粗產物乾燥負載至矽膠上且純化成兩批(EtOAc/己烷，0-60%)。獲得17.9 g溴化物(47.9%產率)。

溴化物之產物(10.79 g, 38 mmol)、K₂CO₃ (15.75 g, 114 mmol)及Bu₄NI (4.21 g, 11.39 mmol)在丙酮(108 mL)中形成漿狀物。添加PMB-Cl (6.21 mL, 45.6 mmol)，且將混合物在55°C下加熱1小時。接著反應物冷卻，傾倒至水(100 mL)及EtOAc (400 mL)中，且分離各層。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮成橙色固體。物質在矽膠上，使用己烷中0-30% EtOAc之梯度來純化，得到11.5 g步驟2之產物，75%產率。

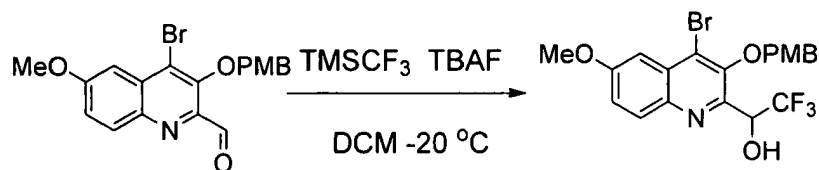
步驟3



使步驟2之產物(6.0 g, 14.84 mmol)溶於二噁烷(95 mL)中，添加SeO₂ (1.65 g, 14.84 mmol)，且將漿狀物加熱至50°C，保持1小時。冷

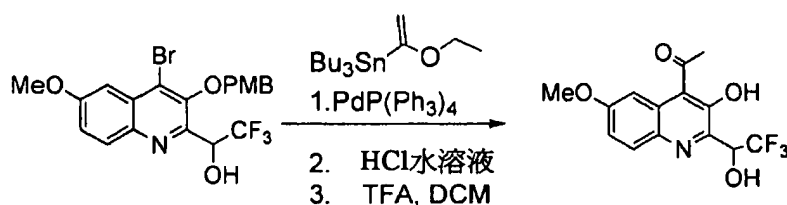
卻後，將無機固體濾出且用EtOAc洗滌。濾液濃縮，產生5.0 g純步驟3之產物，84%產率。

步驟4



向步驟3之產物(3.2 g, 7.95 mmol)於DCM (60 mL)中之溶液中添加CsF (1.2 g, 19.5 mmol)及分子篩(1 g, 4A)。混合物冷卻至 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 且老化20分鐘。添加 TMSCF_3 (4.0 mL, 7.95 mmol, 2.0M THF溶液)，且觀測到無反應後，同時逐滴添加額外的 TMSCF_3 (2.0 mL, 4.0 mmol, 2.0M THF溶液)及TBAF (4.0 mL, 4.0 mmol, 1.0M THF溶液)，導致完全轉變成產物。混合物升溫至室溫且過濾，用DCM洗滌。將濾液用飽和 NH_4Cl 洗滌且在矽膠上，使用己烷中0-40% EtOAc之梯度純化，得到3.3 g所需步驟4之產物，88%產率。

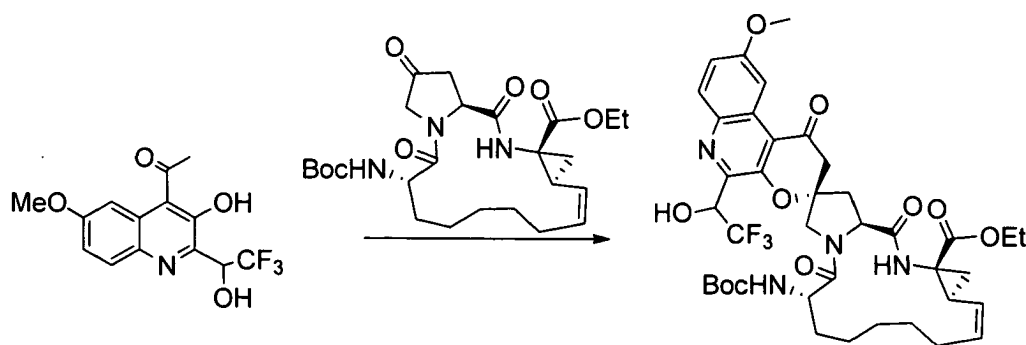
步驟5



含有步驟4之產物(2.8 g, 593 μmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(4.28 g, 11.86 mmol)於二噁烷(56 mL)中之溶液的燒瓶抽空3次，且用 N_2 回填以移除氧。添加 $\text{Pd(P(Ph)}_3)_4$ (685 mg, 0.593 mmol)，且重複脫氣順序。反應物在 $105\text{ }^\circ\text{C}$ 下加熱16小時，導致完全轉變成烯醇中間物。接著反應物冷卻至室溫且用HCl水溶液(20 mL, 2N)老化4小時以暴露烯酮。接著將混合物傾倒至飽和 NaHCO_3 (50 mL)及EtOAc (50 mL)中，水相分離，且有機物用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且濃縮成油狀物，其含有PMB-與des-PMB產物。錫試劑藉由二氧化矽管柱，使

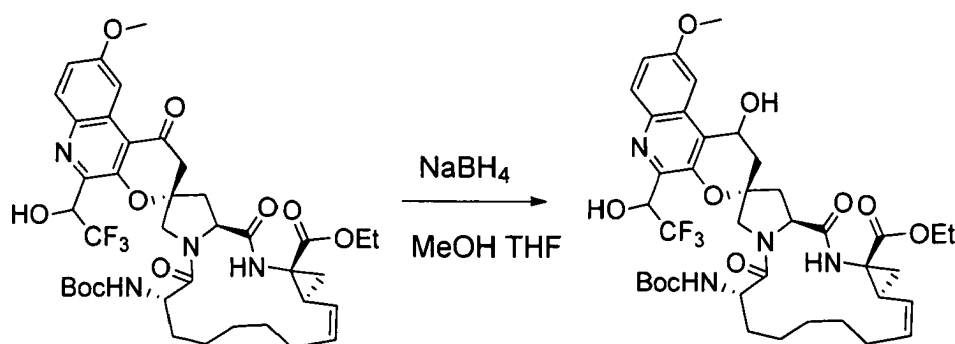
用己烷中0-25% EtOAc移除，且所得固體在DCM中形成漿狀物且用TFA (0.914 mL, 11.86 mmol)老化1小時。用DCM清洗3次後，添加NaHCO₃以獲得約pH 5。有機物經MgSO₄乾燥且藉由二氧化矽管柱，使用己烷中0-40% EtOAc來純化，得到1.2 g步驟5之產物，64%產率。

步驟6



將步驟5之產物 (1.2 g, 3.81 mmol)、巨環酮 (1.87 g, 3.81 mmol)、苯甲酸 (0.456 g, 3.81 mmol)、吡咯啉 (160 μl, 1.90 mmol) 及分子篩 (1.7 g, 4A) 組合於MeOH (24 mL) 中且加熱至70°C，保持19小時。混合物經SOLKA FLOC過濾且用MeOH洗滌。濾液濃縮，溶於EtOAc中，先後用NaHCO₃及鹽水洗滌，且濃縮成褐色泡沫，其在二氧化矽上，使用己烷中10-80% EtOAc來純化，得到1.24 g步驟6之產物，41%產率。

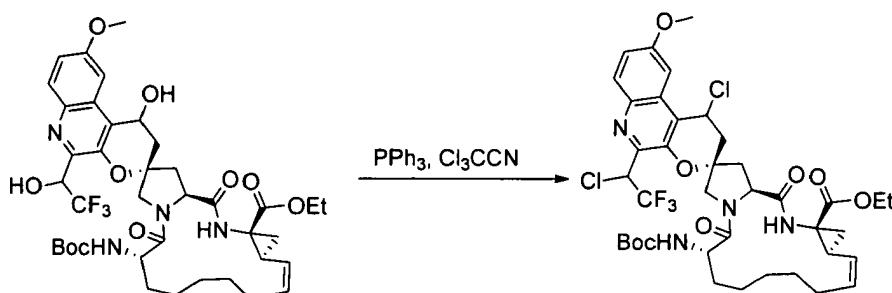
步驟7



使步驟6之產物 (1.24 g, 1.57 mmol) 溶於THF (10 mL) 及MeOH (5 mL) 中且冷卻至0°C。經3分鐘逐份添加NaBH₄ (65 mg, 1.73 mmol)，實現劇烈氣體放出。15分鐘後，測得反應結束且緩慢添加飽和NH₄Cl

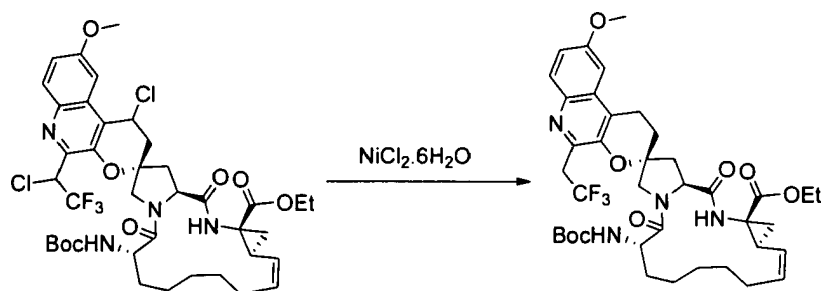
(10 mL)。5分鐘老化後，將反應物傾倒至EtOAc (40 mL)及水(10 mL)中。有機層經MgSO₄乾燥且濃縮成1.21 g步驟7之產物，97%產率。

步驟8



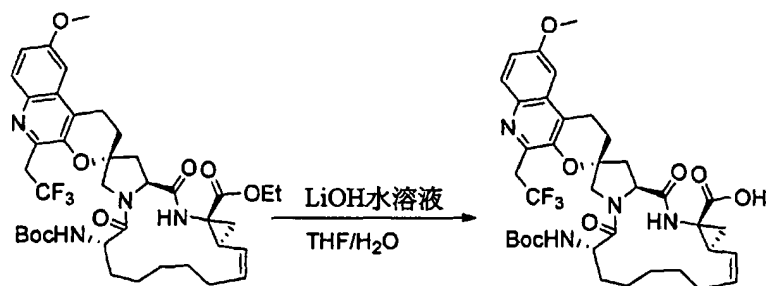
先後向步驟7之產物(1.21 g, 1.53 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中逐份添加Cl₃CCN (0.54 mL, 5.35 mmol)及PPh₃ (1.40 g, 5.35 mmol)，放熱至30°C。將所得混合物在60°C下加熱若干小時。冷卻後，混合物過濾且用THF洗滌。濾液濃縮且藉由矽膠層析，使用5-60% EtOAc/己烷來純化，得到600 mg步驟8之產物，47%產率。

步驟9



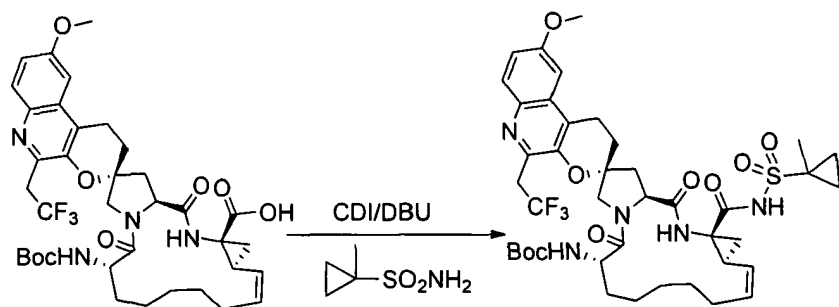
使步驟8之產物(600 mg, 0.725 mmol)溶於MeOH (12 mL)中且用表面下N₂淨化來脫氣15分鐘。添加NiCl₂·6H₂O (517 mg, 2.17 mmol)，且在其溶解後，反應物冷卻至-78°C。添加NaBH₄ (110 mg, 2.90 mmol)，且混合物攪拌1小時。用NaHCO₃淬滅後，將反應物傾倒至EtOAc及水中，添加鹽水以使乳液澄清。分離各層，且將水層用EtOAc萃取一次。合併之有機物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮成520 mg固體，其在二氧化矽上，用5-60% EtOAc/己烷來純化，得到330 mg步驟9之產物，60%產率。

步驟10



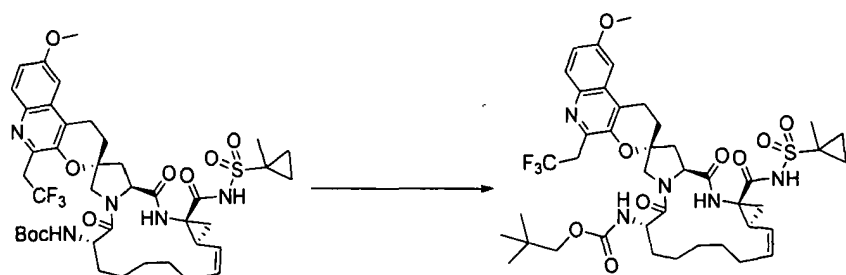
將步驟9之產物(330 mg, 0.435 mmol)於THF (3 mL)、MeOH (1.5 mL)及水(1.5 mL)中之溶液用LiOH處理且在45°C下加熱1小時，且接著冷卻，並用HCl (0.8 mL, 2N)酸化至pH 4且傾倒至EtOAc及水中。將水層用EtOAc萃取，且合併之有機物用鹽水洗滌兩次，經MgSO₄乾燥且與甲苯共沸，得到280 mg步驟10之產物，88%產率。

步驟11



將步驟10之產物(220 mg, 0.301 mmol)及CDI (98 mg, 0.602 mmol)於THF (2 mL)中之溶液在70°C下加熱2小時。接著添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(122 mg, 0.903 mmol)及DBU (136 μ l, 0.903 mmol)，且反應物在50°C下老化45分鐘。反應物冷卻且傾倒至EtOAc及NH₄Cl中。分離各層，且有機物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，濃縮且在二氧化矽上，用0-10% MeOH/DCM純化，得到200 mg步驟11之產物，78%產率。

步驟12

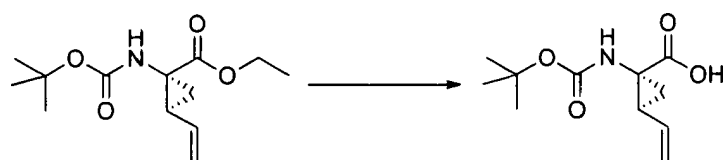


將步驟11之產物(192 mg, 0.226 mmol)在HCl之二噁烷溶液(5 mL, 20 mmol, 4N)中攪拌45分鐘, 此時移除溶劑且將固體真空乾燥, 得到178 mg脫除保護基之胺鹽, 100%產率。

含胺鹽(42 mg, 0.054 mmol)之DCM (1 mL)冷卻至0°C, 且先後添加氯甲酸新戊酯(16 µl, 0.107 mmol)及DiPEA (28 µl, 0.161 mmol)。攪拌反應物20分鐘且接著直接在二氧化矽管柱上, 用己烷中0-60%丙酮之梯度純化, 得到24 mg I-48, 52%產率。質譜質量觀測值862.71 (M+1) ¹H NMR δ (ppm)(丙酮-d₆): 10.58 (1 H, s), 8.52 (1 H, s), 7.86 (1 H, d, J = 8.93 Hz), 7.24 (2 H, s), 6.37 (1 H, s), 5.71 (1 H, d, J = 10.05 Hz), 5.02 (1 H, t, J = 9.21 Hz), 4.74 (1 H, m), 4.53 (1 H, d, J = 10.80 Hz), 4.14 (1 H, m), 3.99 (4 H, m), 3.95-3.79 (2 H, m), 3.69-3.63 (2 H, m), 3.60-3.51 (2 H, m), 3.29-3.14 (3 H, m), 2.84-2.81 (8 H, m), 2.65-2.61 (bm), 2.57-2.52 (m), 2.43-2.34 (bm), 2.11 (bm), 1.89 (3 H, bs), 1.74-1.22 (bm), 0.87 (12 H, m)。

實例49：((2R,6S,13AS,14AR,16AS,Z)-9'-甲氧基-14a-(((1-(甲氧基甲基)環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13A,14,14A,15,16,16A-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-A][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-49)

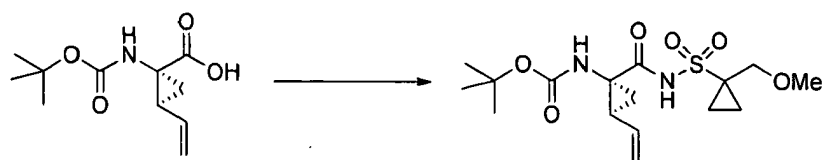
步驟1



經10分鐘之時間向(1R,2S)-1-((第三丁氧羰基)胺基)-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯(3.0 g, 11.76 mmol)之THF溶液(58.8 mL)中添加LiOH·H₂O (2.465 g, 58.8 mmol)於水(58.8 mL)中之溶液。將所得混合物在

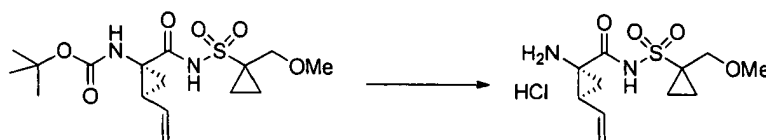
65°C下加熱16小時，接著濃縮至其一半體積，且將pH值用1M HCl (水溶液)調節至2-3。將混合物用DCM (3×100 mL)萃取且合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾，且真空濃縮，得到2.7 g步驟1之產物，其未經進一步純化即使用。

步驟2



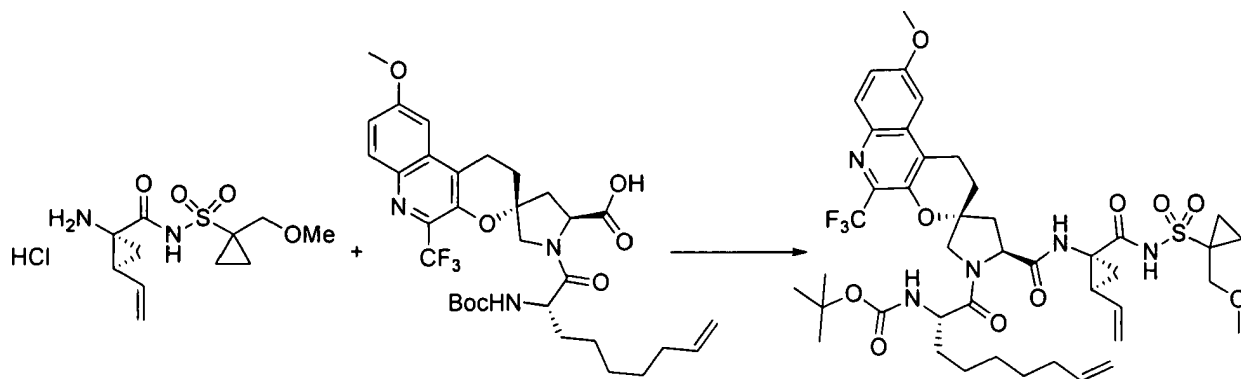
向來自步驟1之產物之THF溶液(22 mL)中添加N,N'-羰基二咪唑(1.070 g, 6.60 mmol)，且所得混合物在85°C下加熱2小時。混合物冷卻至周圍溫度，且先後添加1-(甲氧基甲基)環丙烷-1-磺醯胺(1.454 g, 8.80 mmol)之THF溶液(11 mL)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.316 mL, 8.80 mmol)。將所得混合物在75°C下加熱16小時，接著添加1M (水溶液) HCl (10 mL)及H₂O (50 mL)。將產物用EtOAc (200 mL)萃取，且將有機萃取物接連用1M HCl/H₂O (1:2, 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，使用0-30% EtOAc/CH₂Cl₂之梯度作為溶離劑來純化，得到1.13 g步驟2之指示產物。

步驟3



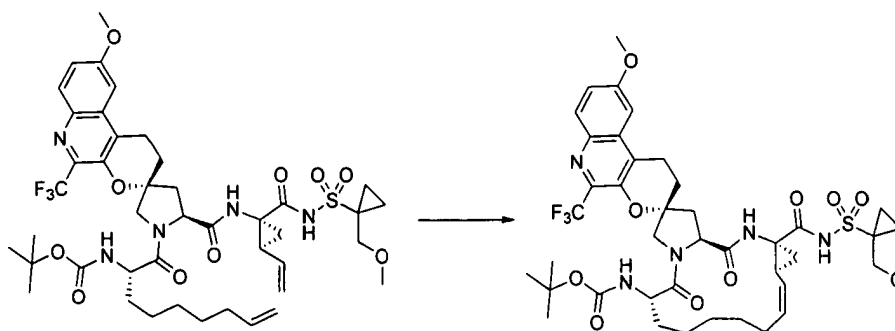
向來自步驟2之產物(1.1 g, 2.94 mmol)中添加4M HCl之二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)，且攪拌所得混合物1小時。混合物真空濃縮，得到920 mg步驟3之產物，其未經進一步純化即使用。

步驟4



向類似於實例4步驟11之產物(805 mg, 1.266 mmol)獲得之酸的DMF溶液(10 mL)中添加來自步驟3之產物(590 mg, 1.9 mmol)、HATU(722 mg, 1.9 mmol)及TEA(0.53 mL, 3.8 mmol)。將所得混合物在周圍溫度下攪拌14小時，用EtOAc稀釋，且有機層接連用H₂O(3×)及鹽水(1×)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，使用0-100% EtOAc/己烷作為溶離劑之梯度來純化，得到1.123 g步驟4之產物。*m/z* = 892.4 (M+H)。

步驟5

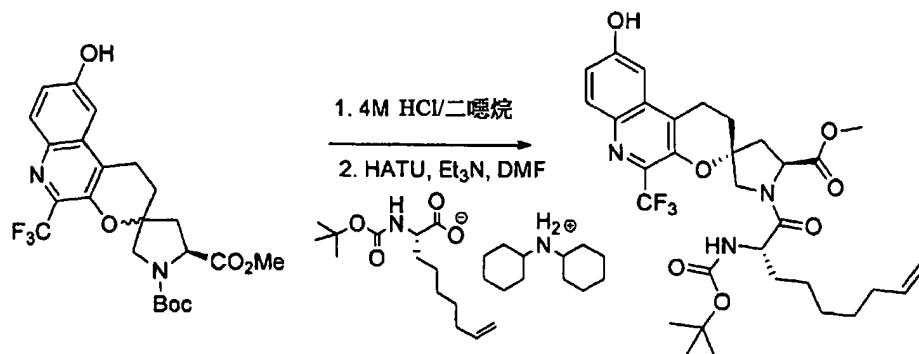


向來自步驟4之產物(1.123 g, 1.259 mmol)之DCE溶液(434 mL)中添加1,4-苯醌(40.8 mg, 0.378 mmol)及詹氏催化劑(231 mg, 0.315 mmol)。將混合物抽空/用N₂清洗5次且在75°C下在N₂流下加熱3.5小時，接著在80°C下30分鐘。混合物冷卻至周圍溫度且藉由添加0.4 mL丁基烯基醚淬滅。在周圍溫度下攪拌20分鐘後，混合物真空濃縮且藉由矽膠管柱層析，使用0-50%丙酮/己烷之梯度作為溶離劑來純化。產物藉由SFC層析進一步純化，得到359 mg I-49。¹H NMR δ (ppm)(CHCl₃-d): 10.08 (1 H, br s), 8.04 (1 H, d, *J* = 9.22 Hz), 7.36-7.26

(1 H, m), 7.04 (1 H, s), 6.85 (1 H, s), 5.74 (1 H, d, $J = 10.07$ Hz), 5.21 (1 H, d, $J = 8.44$ Hz), 5.06 (1 H, s), 4.64 (1 H, s), 4.44 (1 H, d, $J = 10.88$ Hz), 4.25 (1 H, s), 4.00 (3 H, s), 3.76 (2 H, t, $J = 13.86$ Hz), 3.71-3.61 (1 H, m), 3.36 (3 H, s), 3.26-3.10 (2 H, m), 2.57 (2 H, t, $J = 9.09$ Hz), 2.48 (1 H, t, $J = 11.62$ Hz), 2.38 (2 H, m), 1.96-1.83 (4 H, m), 1.77 (1 H, d, $J = 11.98$ Hz), 1.68 (1 H, m), 1.61-1.43 (4 H, m), 1.30 (12 H, s), 1.08 (2 H, s), 0.93-0.83 (2 H, m)。 $m/z = 864.4$ (M+H)。

實例 50：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-9'-(3-嗎啉基丙氧基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-50)

步驟1

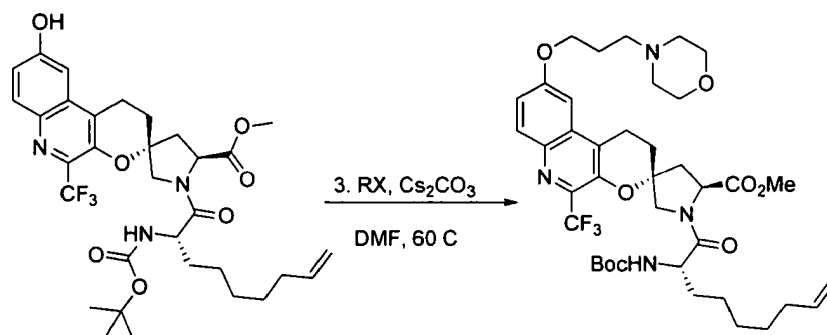


將實例7步驟7之產物(520 mg, 1.078 mmol)及4M HCl之二噁烷溶液(4 mL, 16.00 mmol)之溶液在室溫下攪拌2小時。揮發性物質在減壓下移除，且將殘餘物與甲苯共沸3次。由此獲得之固體未經純化即使用。

將由此獲得之固體溶於DMF (10.75 mL)中且在室溫下先後用TEA (0.451 mL, 3.24 mmol)、(S)-2-(第三丁氧羰基胺基)壬-8-烯酸二環己基銨(973 mg, 2.149 mmol)及HATU (817 mg, 2.149 mmol)處理。在室溫下攪拌反應物2小時，在此階段LC-MS顯示起始物質完全消耗。將

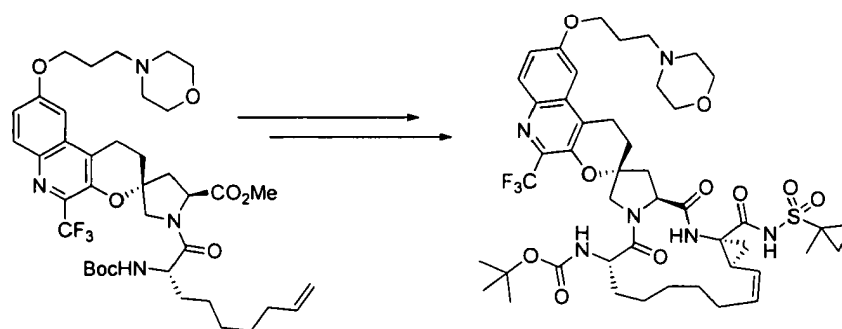
反應物用NaHCO₃水溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機物乾燥(MgSO₄)，濃縮且藉由矽膠管柱層析(己烷中0-60-100% EtOAc)來純化，得到所指示之步驟1之產物及其非對映異構體。

步驟2



步驟2之產物藉由實例7步驟8中所述之程序自步驟1之產物製備，其中4-(2-溴乙基)嗎啉HBr鹽用4-(3-氯丙基)嗎啉鹽酸鹽替代。

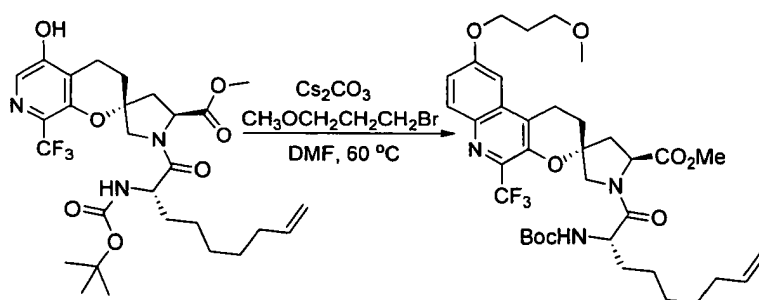
步驟3



步驟2之產物藉由實例7步驟9-11中所述之程序轉變成I-50。

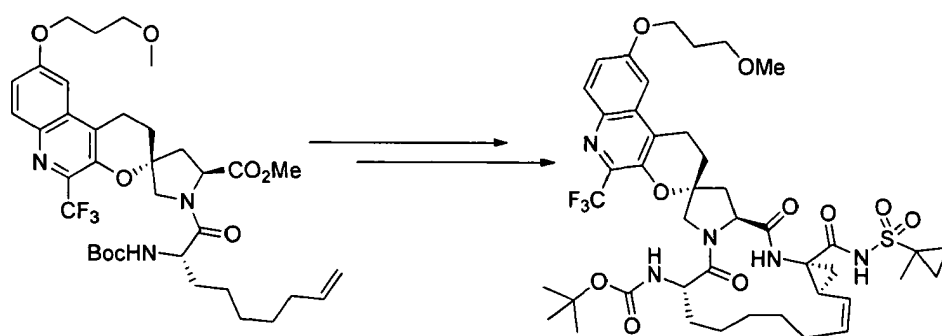
實例51：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-(3-甲氧基丙氧基)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-51)

步驟1



步驟1之產物係藉由實例50步驟2中所述之程序，自實例50步驟1之產物製備，其中4-(3-氯丙基)嗎啶鹽酸鹽用1-溴-3-甲氧基丙烷替代。

步驟2

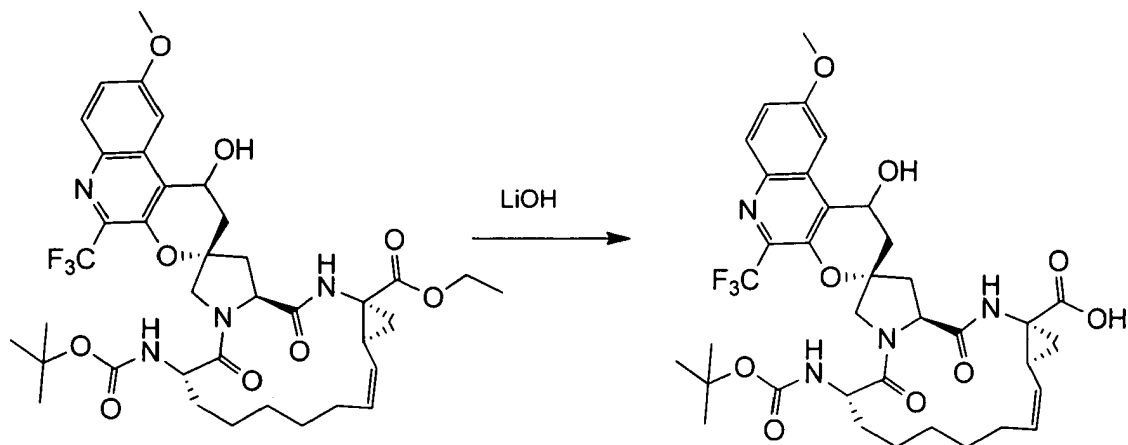


步驟1之產物使用實例7步驟9-11中所述之程序轉變成I-51。

實例52：((1'R,2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-1'-((((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)氧基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-52)；及

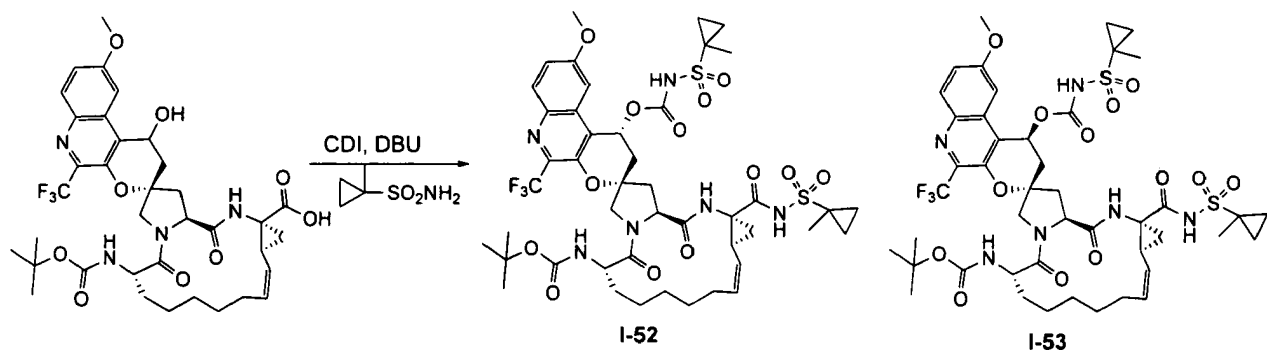
實例53：((1'R,2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-1'-((((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)氧基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-53)

步驟1



在室溫下向實例5替代程序步驟5之產物(380 mg, 0.499 mmol)於THF (4.5 ml)、MeOH (2.0 ml)及H₂O (2.0 ml)中之溶液中添加LiOH (72 mg, 3.0 mmol)。其在室溫下攪拌5.5小時。LC-MS顯示水解完成。反應混合物冷卻至0°C，且用1N HCl酸化至pH = 2~3，且用EtOAc (30 ml)稀釋。分離各層且水層再用EtOAc (15 ml×2)萃取。將有機層合併且用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈白色固體狀之(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧羰基)胺基)-1'-羥基-9'-甲氧基-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a-甲酸(步驟1之產物)。將產物與甲苯(2×10 ml)共沸且保持在真空下隔夜。此產物未經進一步純化即用於下一步。*m/z* = 733.3 (M+1)。

步驟2



將步驟1之產物(380 mg, 0.519 mmol)及CDI (160 mg, 0.985

mmol)於THF (4.5 ml)中之溶液在70°C下之油浴中攪拌3小時，接著冷卻至室溫。向此反應混合物中添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(175 mg, 1.296 mmol)及DBU之THF溶液(1M) (1.296 ml, 1.296 mmol)，且將混合物在油浴中在46°C下攪拌2.2小時。LC-MS指示主要為所需產物。將反應混合物用EtOAc (40 ml)稀釋，用NH₄Cl水溶液 (2×6 ml)、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(40 g, gold管柱)，用200 ml 100%己烷至40%丙酮之梯度溶離來純化，得到實例52及53之化合物的混合物，其藉由Gilson (管柱為C18, 19×150 mm；用MeCN/水+ 0.1%甲酸(梯度為40% MeCN至100% MeCN)溶離)分離。冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之I-52及I-53。

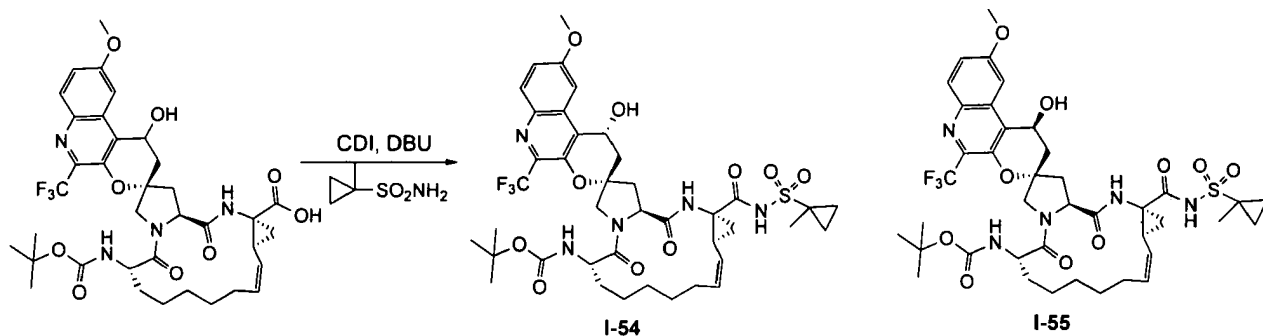
實例52：¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 10.01 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, J = 9.25 Hz), 7.30 (1 H, s), 7.09 (1 H, s), 6.90 (1 H, s), 6.49 (1 H, s), 5.73 (1 H, q, J = 8.85 Hz), 5.15 (1 H, s), 5.00 (1 H, t, J = 9.39 Hz), 4.62 (1 H, d, J = 11.10 Hz), 4.49 (1 H, s), 4.32 (1 H, s), 3.96 (3 H, s), 3.87 (1 H, d, J = 11.65 Hz), 2.66 (3 H, d, J = 14.80 Hz), 2.47 (2 H, d, J = 15.75 Hz), 2.34 (1 H, t, J = 12.26 Hz), 2.17 (2 H, d, J = 19.79 Hz), 1.86 (2 H, s), 1.81 (1 H, s), 1.71 (1 H, s), 1.41 (11 H, s), 1.38-1.24 (9 H, m), 0.86 (4 H, s), 0.61 (1 H, s), 0.40 (1 H, s)。m/z = 1011.2 [M+1]。

實例53：¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 10.22 (1 H, s), 8.95 (1 H, s), 8.05 (1 H, t, J = 9.20 Hz), 7.37-7.27 (2 H, m), 7.08 (1 H, s), 7.03 (1 H, s), 6.65 (1 H, s), 5.75 (1 H, q, J = 8.87 Hz), 5.16 (1 H, d, J = 8.85 Hz), 5.07 (1 H, t, J = 9.37 Hz), 4.69 (1 H, t, J = 8.07 Hz), 4.52 (1 H, d, J = 12.45 Hz), 4.24 (1 H, t, J = 10.01 Hz), 3.98 (3 H, s), 3.83 (1 H, d, J = 12.29 Hz), 2.75-2.66 (3 H, m), 2.70-2.54 (3 H, m), 2.49 (1 H, q, J = 8.83 Hz), 1.98 (1 H, t, J = 7.01 Hz), 1.89 (1 H, s), 1.85 (3 H, d, J = 12.90 Hz), 1.27 (4 H, d, J = 15.05 Hz), 1.06 (9 H, s), 1.01 (1 H, s), 0.96-0.75

(4 H, m)。 $m/z = 1011.2 [M+1]$ 。

實例 54：[(1'*R*,2*S*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-1'-羥基-9'-甲氧基-14*a*-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-*a*][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-*c*]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯(I-54)；及

實例 55：[(1'*S*,2*S*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-1'-羥基-9'-甲氧基-14*a*-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-*a*][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-*c*]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯(I-55)



將實例 52 及 53 步驟 1 之產物 (250 mg, 0.341 mmol) 及 CDI (83 mg, 0.512 mmol) 於 THF (4.5 ml) 中之溶液在保持在 70°C 下之油浴中攪拌 3 小時，接著冷卻至室溫。向其中添加 1-甲基環丙烷-1-磺醯胺 (92 mg, 0.682 mmol) 及 DBU 之 THF 溶液 (1M) (0.853 ml, 0.853 mmol)，且混合物在保持在 46°C 下之油浴中攪拌 2.2 小時。將反應混合物用 EtOAc (40 ml) 稀釋，用 NH₄Cl 水溶液 (2×4 ml)、鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析 (40 g, gold 管柱，乾燥負載)，用 400 ml 100% 己烷至 60% 丙酮之梯度溶離來純化，得到 I-54 與 I-55 之混合物以及雙磺醯胺之混合物。I-54 與 I-55 之混合物藉由 HPLC (C18, 19×150 mm；用 MeCN/水 + 0.1% 甲酸 (50% MeCN 至 100% MeCN

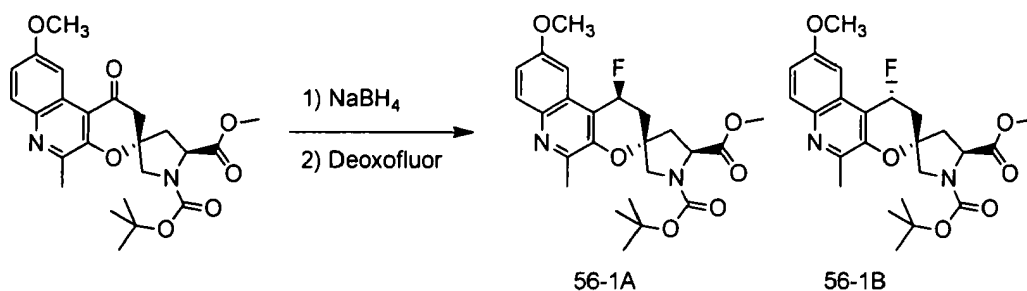
之梯度)溶離)分離。

實例54：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.31-10.18 (1 H, m), 8.04 (1 H, d, J = 9.20 Hz), 7.38 (1 H, s), 7.32 (2 H, t, J = 10.07 Hz), 5.71 (1 H, d, J = 9.91 Hz), 5.37 (1 H, s), 5.23 (1 H, d, J = 8.49 Hz), 4.98 (1 H, t, J = 9.48 Hz), 4.50 (2 H, d, J = 11.01 Hz), 4.36 (1 H, s), 4.15 (1 H, q, J = 7.20 Hz), 4.01 (3 H, s), 3.89-3.76 (1 H, m), 2.72 (2 H, s), 2.57 (6 H, s), 2.51-2.37 (4 H, m), 2.07 (1 H, s), 1.93-1.82 (3 H, m), 1.72 (1 H, d, J = 11.63 Hz), 1.41-1.22 (6 H, m), 1.03 (1 H, s), 0.80 (2 H, s), 0.10 (1 H, s)。*m/z* = 850.3 [M+1]。

實例55：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.23 (1 H, s), 8.03 (1 H, d, J = 9.16 Hz), 7.30 (3 H, d, J = 4.81 Hz), 7.09 (1 H, s), 5.76 (1 H, q, J = 8.88 Hz), 5.40 (1 H, s), 5.34 (1 H, d, J = 8.56 Hz), 5.05 (1 H, t, J = 9.36 Hz), 4.70 (1 H, t, J = 8.17 Hz), 4.56 (1 H, d, J = 12.07 Hz), 4.24-4.11 (2 H, m), 3.98 (3 H, s), 3.86 (1 H, d, J = 12.06 Hz), 2.79 (4 H, s), 2.69-2.54 (4 H, m), 2.50 (2 H, s), 2.37 (1 H, q, J = 8.64 Hz), 2.08 (1 H, s), 1.95 (1 H, t, J = 6.99 Hz), 1.91-1.81 (4 H, m), 1.37 (2 H, s), 1.38-1.26 (8 H, m), 1.21 (9 H, s), 0.98-0.81 (4 H, m), 0.10 (1 H, s)。*m/z* = 850.3 [M+1]。

實例56：((1'R,2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-1'-氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-56)

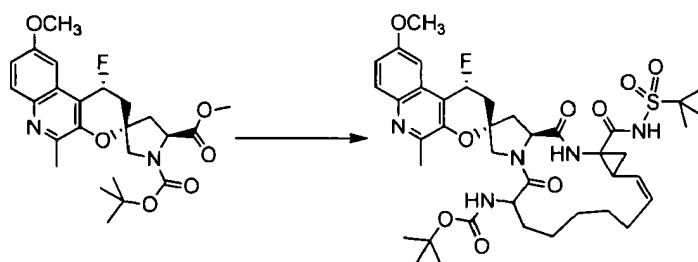
步驟1



在 0°C 下向藉由實例9步驟1-4製備之化合物9-4A (1.5 g, 3.29 mmol)於MeOH (10 ml)及THF (10 ml)中之溶液中添加 NaBH_4 (0.124 g, 3.29 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌10分鐘，接著藉由添加 NH_4Cl 水溶液淬滅。將漿狀物用EtOAc萃取3次，且合併之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發至乾，得到非對映異構醇之混合物。將粗產物與甲苯共沸且原樣使用。

在 0°C 下向粗混合物(1508 mg, 3.29 mmol)於DCM (20 ml)中之溶液中添加DEOXOFLUOR (0.607 ml, 3.29 mmol)。移除冰浴，且混合物在室溫下攪拌2.5小時。將反應混合物與 NaHCO_3 水溶液一起攪拌，且有機層分離。水相用DCM萃取2次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾，濃縮且藉由層析，用0-40% EtOAc-己烷溶離來純化，得到560 mg 56-1A及450mg 56-1B。56-1A之LC-MS $m/e = 461.2$ (MH⁺)。56-1B之LC-MS $m/e = 461.2$ (MH⁺)。

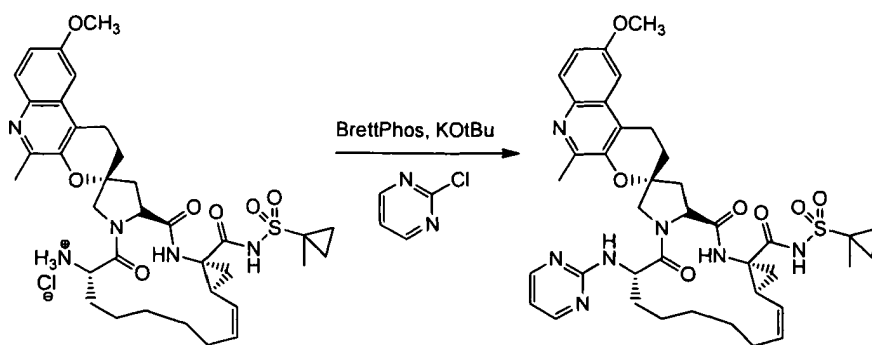
步驟2



化合物56-1B使用與實例9之程序類似之程序轉變成I-56。 ^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) 10.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.72 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.00 (t, $J = 9.2$

Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.94-2.55 (m), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.22 (m), 2.07-1.88 (m), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.61-1.30 (m), 0.87 (m, 2H)。MS $m/e = 798.2$ (MH^+)。

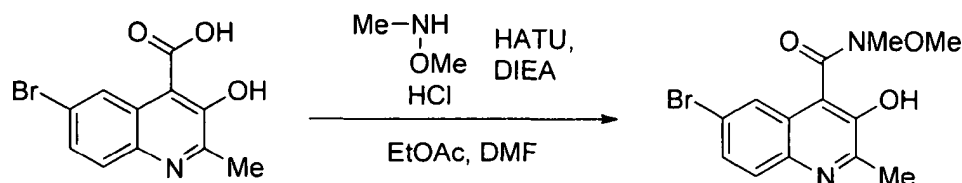
實例 57： (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-甲氧基-5'-甲基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-5,16-二側氧基-6-(嘓啶-2-基胺基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a-甲醯胺 (I-57)



向氯化(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-胺鎊鹽(藉由用 4M HCl 之二噁烷溶液處理 I-9 達 30 分鐘且真空濃縮獲得；50 mg, 0.070 mmol) 於二噁烷 (500 μ l) 中之溶液中添加氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺基乙基)苯基]鈣(II) (BrettPhos 吡啶預催化劑, 11.15 mg, 0.014 mmol)、第三丁醇鈉 (18.78 mg, 0.195 mmol) 及 2-氯喹啉 (16 mg, 0.144 mmol), 且將混合物加熱至 80°C, 同時在 N_2 下攪拌隔夜。反應混合物過濾, 接著藉由逆相製備型 HPLC (C-18), 用乙腈/水 + 0.1% 甲酸溶離來純化, 得到呈灰白色固體狀之 I-57 (7.4 mg, 9.76 μ mol, 13.99% 產率)。

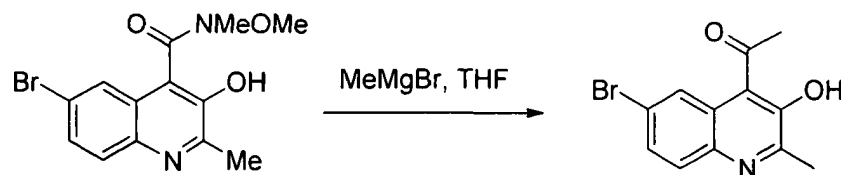
實例58：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-羥基-5'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-58)

步驟1



在室溫下向6-溴-3-羥基-2-甲基喹啉-4-甲酸(5.27 g, 18.68 mmol)；使用實例1合成之步驟1中所述之程序，自5-溴吲哚啉-2,3-二酮製備)、N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(2.369 g, 24.29 mmol)及亨尼格鹼(6.04 g, 46.7 mmol)於EtOAc (72 ml)及DMF (8.00 ml)中之混合物中添加HATU (10.66 g, 28.0 mmol)。將反應物加熱至50°C並攪拌16小時。LC-MS指示完全轉變成具有所需質量之產物。將反應物用水淬滅且用EtOAc萃取若干次。將有機物用水及鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。藉由矽膠管柱層析(ISCO 220g管柱，己烷中0-30%丙酮)純化，得到呈黃色固體狀之所需化合物(4.25 g, 13.07 mmol, 70.0%產率)。

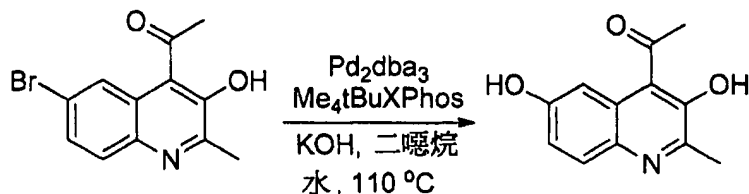
步驟2



在0°C下向自步驟1獲得之產物(4.2 g, 12.92 mmol)於THF (120 ml)中之溶液中添加MeMgBr (12.92 ml, 38.8 mmol; 3M乙醚溶液)，且使其逐漸達至室溫後攪拌反應物隔夜。LC-MS指示約75%轉變成所需產物。反應物冷卻至0°C後，添加1.0當量MeMgBr；2小時後無變化。將反應物用飽和NH₄Cl水溶液小心淬滅且用EtOAc萃取。合併之

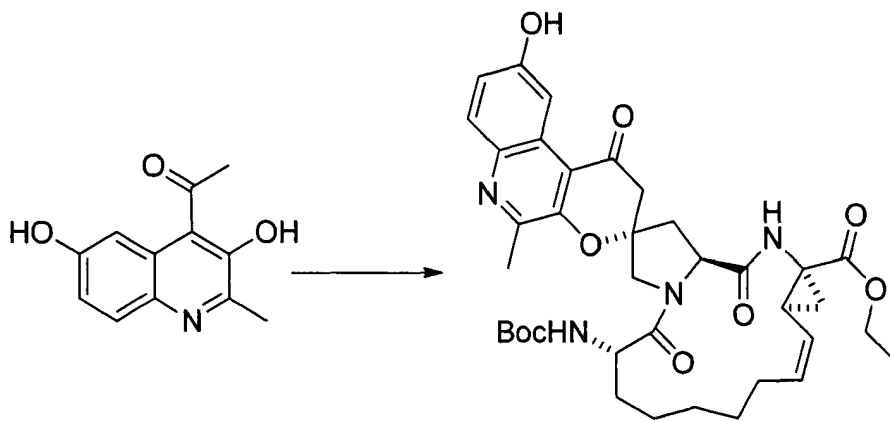
有機溶離份乾燥(MgSO₄)，過濾，真空濃縮且藉由管柱層析(己烷中0-50% EtOAc)來純化，得到呈黃色固體狀之1-(6-溴-3-羥基-2-甲基喹啉-4-基)乙酮(2.5 g，8.92 mmol，69.1%產率)。

步驟3



在密封管中置放1-(6-溴-3-羥基-2-甲基喹啉-4-基)乙酮(2.0 g，7.14 mmol，自步驟2獲得)、KOH (1.202 g，21.42 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.327 g，0.357 mmol)、Me₄tBuXPhos [CAS: 857356-94-6；雙(1,1-二甲基乙基[3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-肆(1-甲基乙基)[1,1'-聯苯]-2-基]膦)](0.343 g，0.714 mmol)、二噁烷(20 ml)及脫氣水(20 ml)。將反應物在110°C下加熱2小時，在此階段LC-MS指示完全轉變成所需產物。冷卻至室溫後，反應轉移至燒杯中且用1N HCl小心酸化，攪拌5分鐘且接著藉由添加固體NaHCO₃ (觀測到冒泡-緩慢添加為關鍵)小心鹼化。接著混合物用EtOAc萃取若干次，直至所有產物均於有機溶離份中。將合併之有機物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析(己烷中0-40%丙酮)來純化，得到步驟3之產物(1.0 g，64.5%產率)。

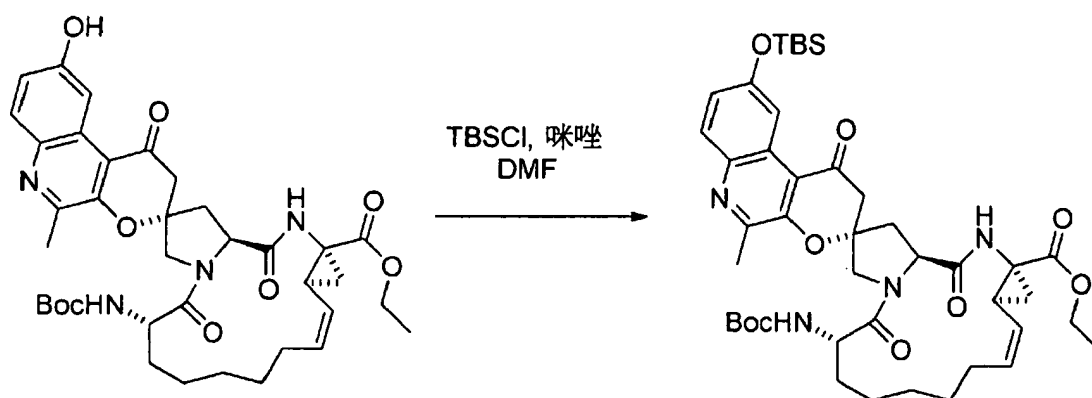
步驟4



步驟4之產物使用實例30步驟5中所述之程序，自步驟3之產物製

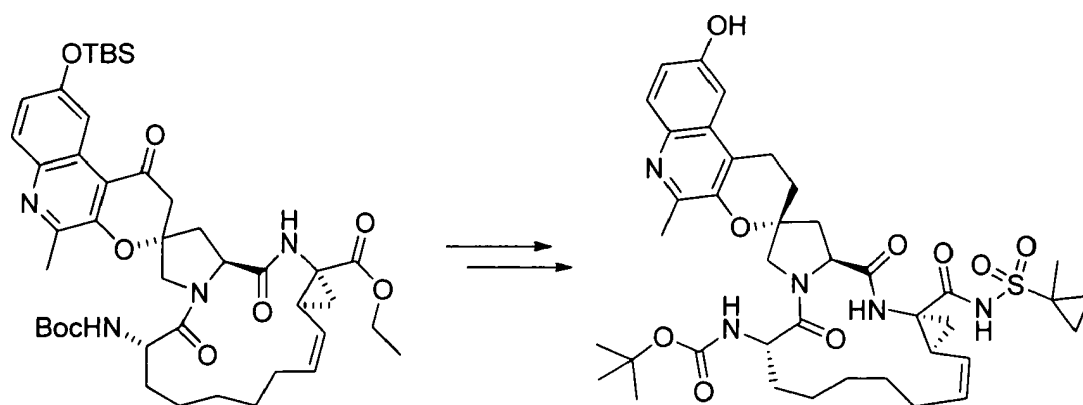
備。

步驟5



先後向步驟4之產物(230 mg, 0.333 mmol)於DMF (3330 μ l)中之溶液中添加咪唑(68.0 mg, 0.999 mmol)及第三丁基二甲基矽烷(100 mg, 0.666 mmol)。將反應物在 N_2 下在室溫下攪拌隔夜且接著用EtOAc稀釋並用水及鹽水洗滌。合併之有機溶離份乾燥($MgSO_4$)，濃縮且藉由管柱層析(己烷中0-100% EtOAc)來純化，得到步驟5之產物(250 mg, 0.311 mmol, 93%產率)。

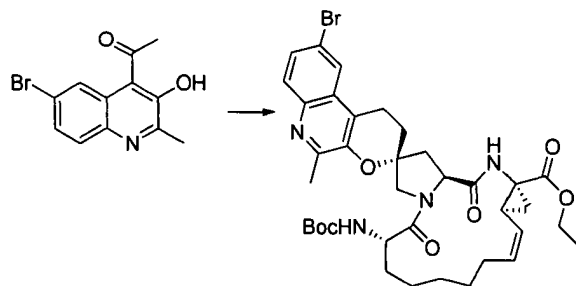
步驟6



步驟5之產物使用實例30步驟6-9中所述之程序轉變成I-58。

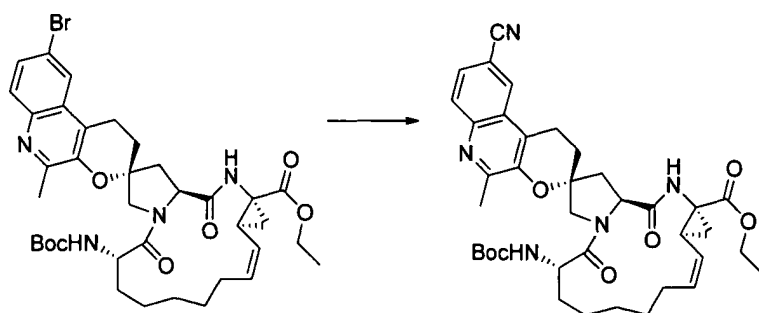
實例59：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-氨基-5'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-59)

步驟1



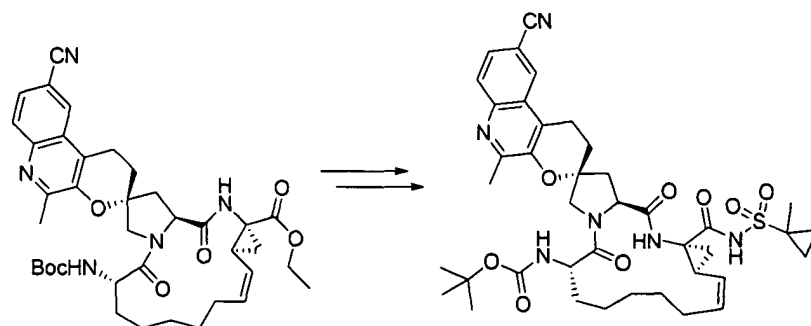
步驟1之產物使用實例30步驟5-8中所述之程序，自*i*-(6-溴-3-羥基-2-甲基喹啉-4-基)乙酮製備。

步驟2



先後向步驟1之產物(47 mg, 0.064 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加氰化鋅(9.70 mg, 0.083 mmol)及Pd(Ph₃P)₄ (11.01 mg, 9.53 μmol)。反應物在100°C下攪拌16小時，冷卻至室溫且接著用EtOAc稀釋並用水及鹽水洗滌。合併之有機溶離份乾燥(MgSO₄)，濃縮且藉由管柱層析(己烷中0-100% EtOAc)來純化，得到步驟2之產物(37 mg, 0.054 mmol, 85%產率)。

步驟3

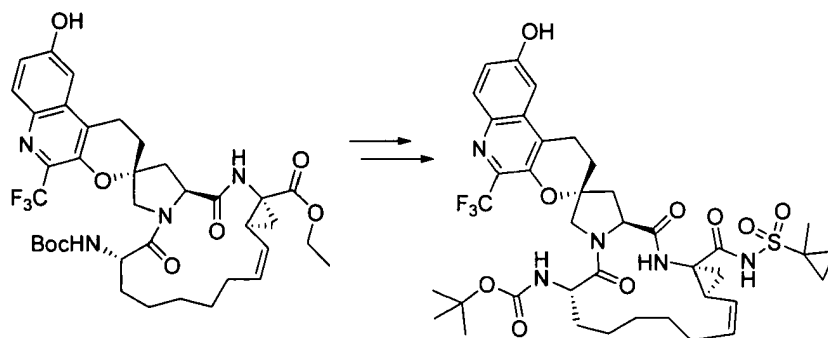


步驟2之產物使用實例30步驟9中所述之程序轉變成I-59。

實例60：((2*R*,6*S*,13*aS*,14*aR*,16*aS*,*Z*)-9'-(2-羥基乙氧基)-14*a*-(((1-甲基

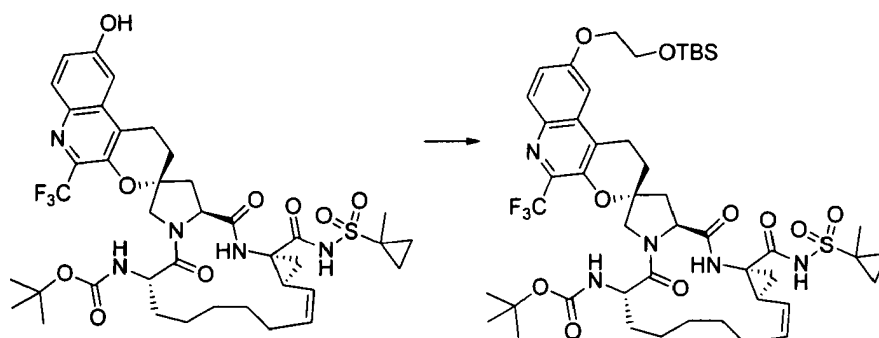
環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-60)

步驟1



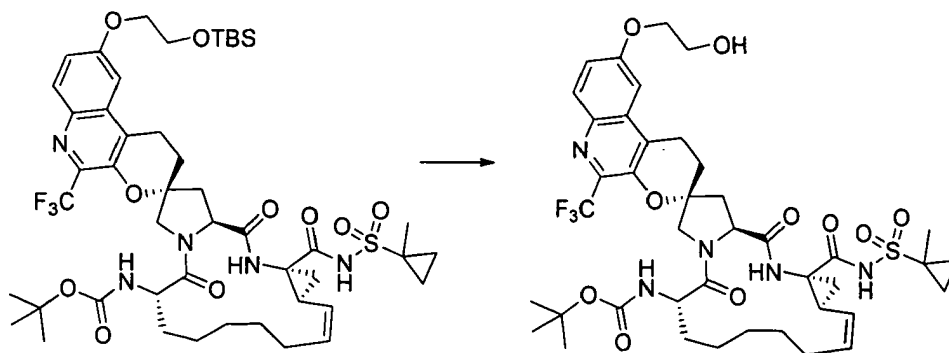
實例50步驟1之產物藉由使用實例30步驟9中所述之程序轉變成步驟1之產物。

步驟2



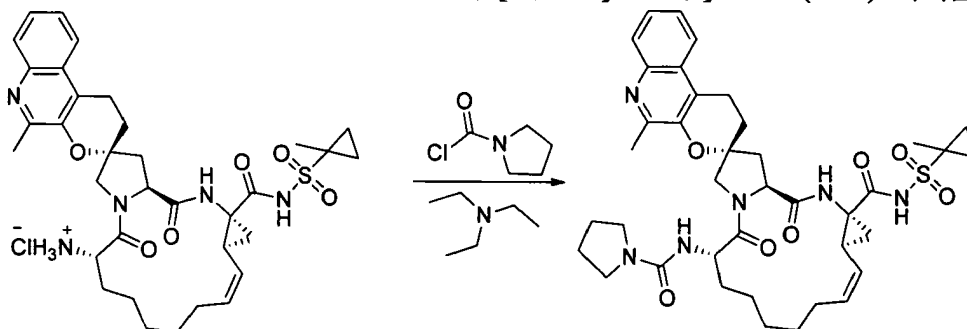
在室溫下先後向步驟1之產物(205 mg, 0.250 mmol)於DMF (2.500 mL)中之溶液中添加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(90 mg, 0.375 mmol)及Cs₂CO₃ (163 mg, 0.500 mmol)。反應物在65°C下攪拌8小時且接著使其冷卻至室溫。用EtOAc稀釋後，將反應物用水及鹽水洗滌。有機溶離份乾燥(Na₂SO₄)，過濾，濃縮且純化(ISCO, 24 g矽膠管柱，己烷中0-60% EtOAc)，得到步驟2之產物(180 mg, 0.184 mmol, 73.6%產率)。

步驟3



在室溫下向步驟2之產物(175 mg, 0.179 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加TBAF (0.53 mL, 0.537 mmol)。在N₂氛圍下攪拌反應物1小時，在此階段LC-MS指示完全轉變成所需產物。將反應物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc洗滌。有機溶離份合併，乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮，得到油狀殘餘物，其藉由矽膠層析(24 g REDISEP管柱，己烷中0-80%丙酮)來純化，得到呈白色固體狀之I-60 (145 mg, 0.168 mmol, 94%產率)。

實例61：(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-5'-甲基-*N*-[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-[(吡咯啉-1-基羰基)胺基]-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-*a*][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-*c*]喹啉]-14*a*(5*H*)-甲醯胺(I-61)



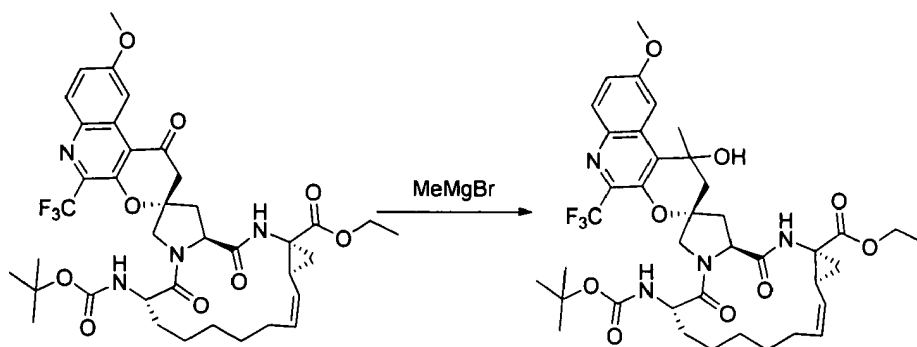
向實例47步驟10之產物(11 mg, 0.016 mmol)於DCM (0.5 ml)中之懸浮液中添加Et₃N (0.011 ml, 0.080 mmol)及1-吡咯啉羰基氯(5.31 μl, 0.048 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。其用DCM稀釋，用NH₄Cl水溶液洗滌，濃縮且藉由製備型薄層層析，用5% MeOH/DCM分離，得到呈白色固體狀之I-61 (10 mg, 0.013 mmol, 84%產率)。LC-MS MH⁺: 747。

實例 62 : ((2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-甲氧基-1'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-62) ;

實例 63 : ((1'R,2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-1'-氟-9'-甲氧基-1'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-63) ; 及

實例 64 : ((1'S,2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-1'-氟-9'-甲氧基-1'-甲基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-64)

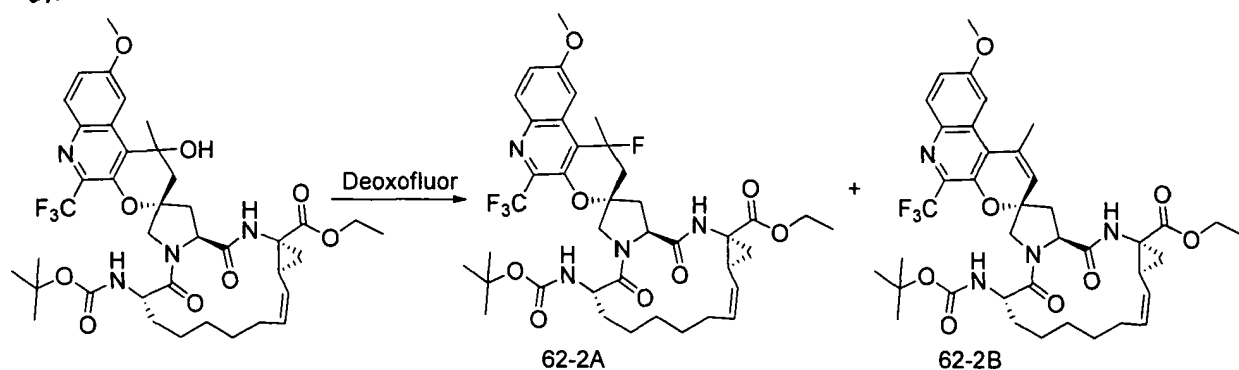
步驟1



在-25°C下向(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧羰基)胺基)-9'-甲氧基-1',5,16-三側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a-甲酸乙酯(2923 mg, 3.85 mmol)於THF(26 ml)中之溶液中添加1.4M MeMgBr

之THF溶液(11.01 ml, 15.41 mmol)並在-25°C下攪拌20分鐘。TLC及LC-MS指示主要為產物(約50%)及起始物質。接著將反應物用1N HCl淬滅至pH=5-6 (約12 ml 1N HCl), 且用EtOAc (40 ml)稀釋。分離各層, 且水層再用EtOAc (25ml×2)萃取。將有機層合併且用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾, 且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(120 g, gold管柱), 用400 ml 100%己烷至35%丙酮之梯度溶離來純化, 得到 1430 mg 起始物質及 1130 mg 呈淡黃色固體狀之(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧羰基)胺基)-1'-羥基-9'-甲氧基-1'-甲基-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a-甲酸乙酯。m/z= 775.4 (M+1)

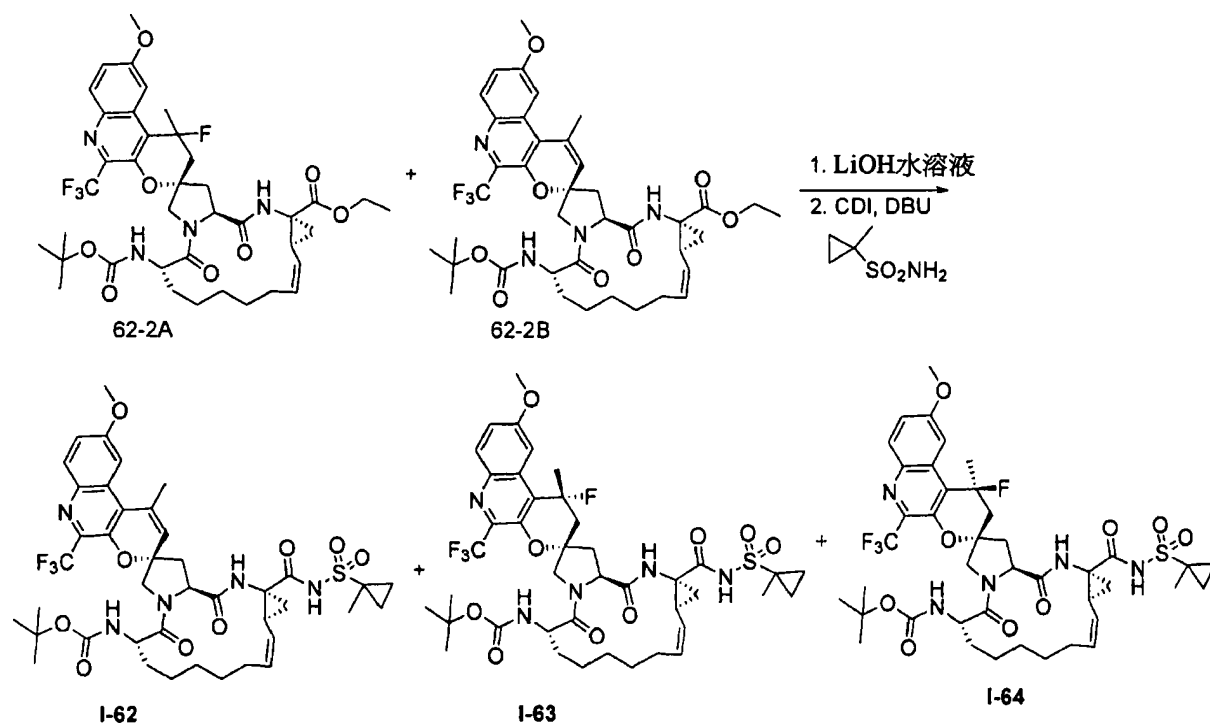
步驟2



在0°C下向步驟1之產物(731 mg, 0.143 mmol)於DCM (18 ml)中之溶液中添加DEOXOFLUOR (0.209 ml, 1.132 mmol)及EtOH (0.013 ml), 且混合物在0°C下攪拌30分鐘。將反應物用NaHCO₃水溶液 (15 ml)淬滅。分離各層, 且水層再用DCM (3×30 ml)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥, 過濾, 在減壓下蒸發至乾。殘餘物藉由管柱層析, 使用矽膠管柱(80 g, gold管柱), 用400 ml 100%己烷至60% EtOAc之梯度溶離來純化, 得到呈白色固體狀之(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧羰基)胺基)-1'-氟-9'-甲氧基-1'-甲基-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲

基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a-甲酸乙酯($m/z=777.3$ (M+1))與(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧羰基)胺基)-9'-甲氧基-1'-甲基-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a-甲酸乙酯($m/z=757.3$ (M+1))之混合物(LC-MS指示關於62-2A/62-2B之比率 = 4/1)。

步驟3



使62-2A與62-2B之反應混合物(275 mg, 約80% 62-2A及20% 62-2B)懸浮於THF (4.5 ml)、MeOH (1.5 ml)及H₂O (1.1 ml)中且添加LiOH (56.0 mg, 2.336 mmol)。其在室溫下攪拌7.5小時。LC-MS顯示水解結束。在0°C下其用1N HCl溶液(約1.9 ml 1N HCl)酸化至pH = 2~3, 且用EtOAc (30 ml)稀釋。分離各層, 且水層再用EtOAc (30 ml×1)萃取。將有機層合併且用鹽水(4×6 ml)洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾, 且真空濃縮。濃縮層與甲苯共沸(2×)且保持在真空下隔夜, 得到256 mg₅

酸之混合物，其未經純化即使用。

(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧羰基)胺基)-1'-氟-9'-甲氧基-1'-甲基-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a-甲酸及(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-((第三丁氧羰基)胺基)-9'-甲氧基-1'-甲基-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十四氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a-甲酸(269mg)、CDI (114 mg, 0.704 mmol)於THF (4.5 ml)中之反應混合物在油浴中在70°C下攪拌3小時，接著其冷卻至室溫。向其中反應混合物添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(95 mg, 0.704 mmol)及DBU之THF溶液(1M) (0.932 ml, 0.932 mmol)，且混合物在油浴中在46°C下攪拌2.2小時。將反應混合物用EtOAc (40 ml)稀釋，用NH₄Cl水溶液(2×4 ml)、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(40 g, gold管柱)，用200 ml 100%己烷至40%丙酮之梯度溶離來純化，得到氟化物之混合物，其藉由超臨界流體層析分離，產生：

實例62：¹H NMR δ (ppm)(CHCl₃): 10.13 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, J = 9.23 Hz), 7.49 (1 H, s), 7.37-7.26 (2 H, m), 6.95 (1 H, s), 5.91 (1 H, s), 5.75 (1 H, q, J = 8.80 Hz), 5.24 (1 H, s), 5.04 (1 H, t, J = 9.29 Hz), 4.61 (2 H, t, J = 13.23 Hz), 4.21 (1 H, s), 3.99 (3 H, s), 3.64 (1 H, d, J = 11.38 Hz), 2.80 (1 H, d, J = 12.09 Hz), 2.61 (1 H, s), 2.55 (3 H, s), 2.48 (1 H, d, J = 12.05 Hz), 2.39 (1 H, q, J = 8.72 Hz), 1.94 (3 H, s), 1.91-1.73 (4 H, m), 1.41 (1 H, s), 1.30 (18 H, d, J = 13.55 Hz), 1.18 (1 H, s), 1.12 (3 H, s), 0.95-0.80 (5 H, m)。m/z = 846.3 (M+1)。

實例63：¹H NMR δ (ppm)(CHCl₃): 10.01 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, J = 9.18 Hz), 7.60 (1 H, s), 7.35 (1 H, d, J = 9.21 Hz), 7.30 (1 H, s), 6.85

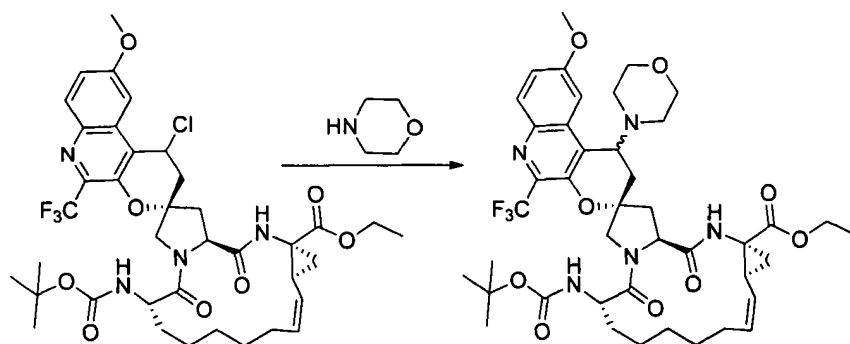
(1 H, s), 5.72 (1 H, q, $J = 8.82$ Hz), 5.30 (1 H, d, $J = 8.60$ Hz), 5.00 (1 H, t, $J = 9.35$ Hz), 4.62 (1 H, d, $J = 10.99$ Hz), 4.47 (1 H, t, $J = 8.33$ Hz), 4.35 (1 H, t, $J = 9.61$ Hz), 4.01 (3 H, s), 3.85 (1 H, d, $J = 11.10$ Hz), 2.82 (1 H, dd, $J = 21.99, 14.86$ Hz), 2.66 (1 H, s), 2.66-2.55 (3 H, m), 2.55-2.40 (1 H, m), 2.37 (1 H, q, $J = 8.72$ Hz), 2.08 (1 H, s), 2.08-1.98 (2 H, m), 1.93-1.82 (4 H, m), 1.83-1.73 (4 H, m), 1.39 (9 H, s), 1.33 (5 H, s), 1.29 (3 H, s), 0.96-0.77 (4 H, m) $\circ m/z = 866.2 [M+1]$ \circ

實例64：¹H NMR δ (ppm)(CHCl₃): 10.17 (1 H, s), 8.11-8.02 (1 H, m), 7.60 (1 H, s), 7.38-7.26 (2 H, m), 7.05 (1 H, s), 5.75 (1 H, q, $J = 8.88$ Hz), 5.08-5.00 (2 H, m), 4.68 (1 H, t, $J = 8.43$ Hz), 4.62-4.39 (4 H, m), 4.01 (4 H, s), 3.72 (1 H, d, $J = 11.84$ Hz), 2.84-2.51 (6 H, m), 2.41-2.29 (1 H, m), 2.13-1.98 (4 H, m), 1.95 (2 H, t, $J = 7.37$ Hz), 1.91-1.69 (7 H, m), 1.38 (3 H, d, $J = 18.32$ Hz), 1.31 (9 H, s), 1.24 (1 H, d, $J = 7.55$ Hz), 1.19 (9 H, s), 0.96-0.83 (6 H, m) $\circ m/z = 866.2 [M+1]$ \circ

實例65：((1'S,2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-1'-嗎啉基-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-65)；及

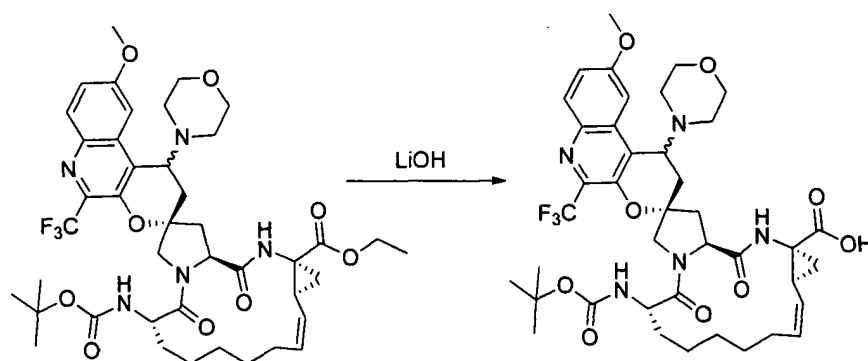
實例66：((1'R,2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-1'-嗎啉基-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-66)

步驟1



將(2*S*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-6-[(第三丁氧羰基)胺基]-1'-氯-9'-甲氧基-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-*a*][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-*c*]喹啉]-14*a*(5*H*)-甲酸乙酯(176 mg, 0.226 mmol)及碘化鈉(67.7 mg, 0.452 mmol)於1.00 ml嗎啉中之反應混合物在微波小瓶中在室溫下攪拌24小時。LC-MS指示反應幾乎結束。其在減壓下蒸發以移除過量嗎啉，用EtOAc (15 ml)及水(5 ml)稀釋。分離各層，且水層再用EtOAc (15ml×2)萃取。將有機層合併且用鹽水(3 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(24 g, gold管柱，乾燥負載)，用300 ml 100%己烷至40% EtOAc之梯度溶離來純化，得到呈淡黃色固體狀之步驟1之產物($m/z=830.3$ (M+1))。

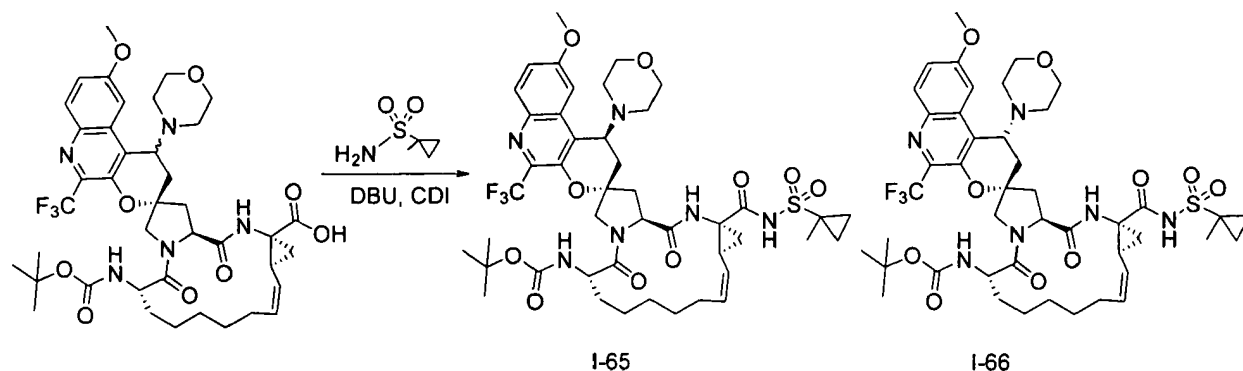
步驟2



在室溫向步驟1之產物(110 mg, 0.133 mmol)於THF (2.0 ml)、MeOH (1.0 ml)及H₂O (0.7 ml)中之反應混合物添加LiOH (38.1 mg, 1.591 mmol)。其在室溫攪拌5.5小時。LC-MS顯示水解完全。在0°C其用1N HCl溶液(約1.2 ml之1N HCl)酸化至pH = 2~3，且用EtOAc (30

ml)稀釋。分離各層，且水層再用EtOAc (10 ml×1)萃取。有機層合併且用鹽水(4×3 ml)洗，經MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下蒸發。所得濃縮物與甲苯共沸(2×)且保持在真空下隔夜，得到104 mg呈白色固體之步驟2之產物($m/z=802.08$ (M+1))，其未經進一步純化即使用。

步驟3



步驟2之產物(98 mg, 0.122 mmol)及CDI (41.6 mg, 0.257 mmol)於THF (2.0 ml)中之溶液在保持70°C之油浴中攪拌3小時，接著冷卻至室溫。向此反應混合物中添加1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(49.6 mg, 0.367 mmol)及於THF中之DBU(1M) (0.428 ml, 0.428 mmol)，且混合物在保持50°C之油浴中攪拌2.5小時。LC-MS指示反應幾乎完成。反應混合物用EtOAc (30 ml)稀釋，用NH₄Cl水溶液(2×4 ml)、鹽水洗，經MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(12 g, gold管柱，乾燥負載)，用200 ml 100%己烷至45%丙酮/己烷之梯度溶離純化，得到呈白色固體之((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-1'-嗎啉基-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯($m/z=919.80$ (M+1))。

((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-9'-甲氧基-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-1'-嗎啉基-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a]

[1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯之異構體混合物用50% MeOH (0.2%二乙基胺)/CO₂，70 ml/min，100 巴(bar)，在IC管柱(30×250 mm)上分離且純化，得到I-65及I-66。

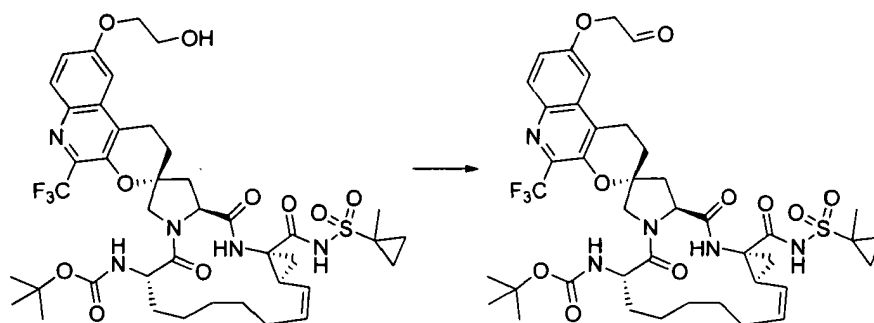
實例65：¹H NMR δ (ppm)(CHCl₃): ¹H NMR δ (ppm)(CHCl₃-d):
 10.10 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, J = 9.14 Hz), 7.83 (1 H, s), 7.35-7.27 (3 H, m), 6.97 (1 H, s), 5.73 (1 H, q, J = 8.87 Hz), 5.28 (1 H, d, J = 8.96 Hz), 5.01 (1 H, t, J = 9.31 Hz), 4.78 (1 H, d, J = 11.39 Hz), 4.63 (1 H, s), 4.54-4.44 (2 H, m), 4.35 (1 H, t, J = 10.01 Hz), 4.02 (4 H, s), 3.90 (1 H, t, J = 11.39 Hz), 3.73 (4 H, s), 3.68 (4 H, s), 3.51 (1 H, q, J = 7.12 Hz), 3.44 (1 H, q, J = 7.13 Hz), 3.08-3.00 (3 H, m), 2.70-2.33 (12 H, m), 2.28 (1 H, dd, J = 13.77, 5.73 Hz), 1.95-1.81 (5 H, m), 1.76 (7 H, t, J = 22.15 Hz), 1.33 (12 H, s), 1.32-1.20 (7 H, m), 0.99 (1 H, d, J = 6.65 Hz), 0.94-0.75 (7 H, m), 0.09 (1 H, s)。m/z = 919.70 [M+1]。

實例66：¹H NMR δ (ppm)(CHCl₃): ¹H NMR δ (ppm)(CHCl₃-d):
 10.10 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, J = 9.14 Hz), 7.83 (1 H, s), 7.35-7.27 (3 H, m), 6.97 (1 H, s), 5.73 (1 H, q, J = 8.87 Hz), 5.28 (1 H, d, J = 8.96 Hz), 5.01 (1 H, t, J = 9.31 Hz), 4.78 (1 H, d, J = 11.39 Hz), 4.63 (1 H, s), 4.54-4.44 (2 H, m), 4.35 (1 H, t, J = 10.01 Hz), 4.02 (4 H, s), 3.90 (1 H, t, J = 11.39 Hz), 3.73 (4 H, s), 3.68 (4 H, s), 3.51 (1 H, q, J = 7.12 Hz), 3.44 (1 H, q, J = 7.13 Hz), 3.08-3.00 (3 H, m), 2.70-2.33 (12 H, m), 2.28 (1 H, dd, J = 13.77, 5.73 Hz), 1.95-1.81 (5 H, m), 1.76 (7 H, t, J = 22.15 Hz), 1.33 (12 H, s), 1.32-1.20 (7 H, m), 0.99 (1 H, d, J = 6.65 Hz), 0.94-0.75 (7 H, m), 0.09 (1 H, s)。m/z = 919.70 [M+1]。

實例67：((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-甲基環丙基)磺醯基)胺甲醯基)-5,16-二側氧基-9'-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-5'-(三氟甲基)-1',2',3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫-1H-螺[環丙并[e]吡

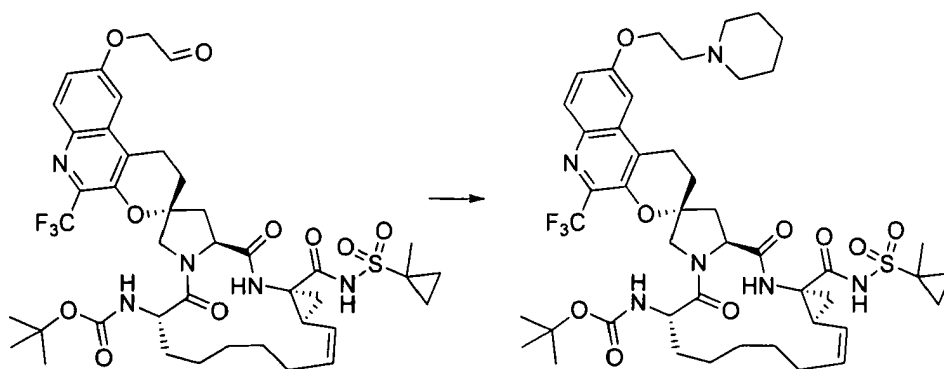
咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基)胺基甲酸第三丁酯(I-67)

步驟1



在室溫下向實例 60 之化合物(145 mg, 0.168 mmol)於 CH_2Cl_2 (3.357 mL) 中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(85 mg, 0.201 mmol)。攪拌反應物 2 小時，在此階段 LC-MS 指示起始物質完全消耗(藉由 LC-MS 觀測到對應於產物二水合物之質量的新峰)。將反應物用 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液及飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅並在室溫下攪拌 15 分鐘。分離有機物溶離份後，水層用 CH_2Cl_2 洗滌兩次。將合併之有機溶離份先後用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。有機溶離份乾燥(Na_2SO_4)，過濾，濃縮，得到呈白色固體狀之步驟 1 之產物(142 mg, 0.165 mmol, 98% 產率)，其未經純化即使用。

步驟2



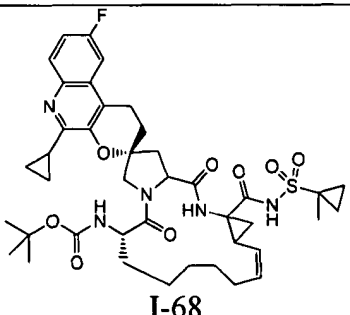
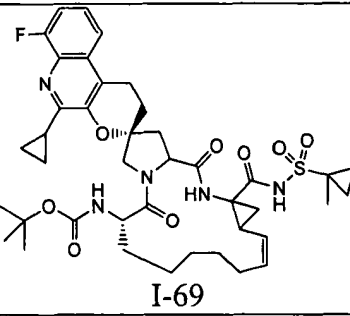
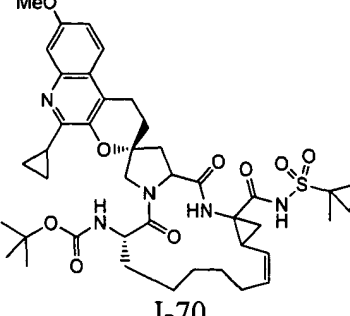
在室溫下向步驟 1 之產物(50 mg, 0.058 mmol)於 DCE (2.5 mL) 中之溶液中添加哌啶(0.029 mL, 0.290 mmol)。攪拌反應物 15 分鐘且接著在室溫下先後用 0.05 mL AcOH 及三乙醯氧基硼氫化鈉(24.59 mg,

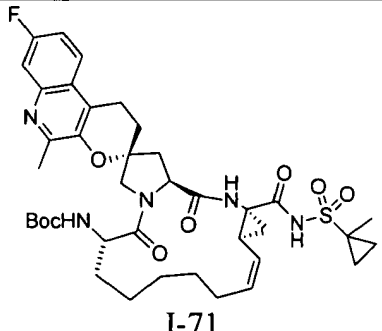
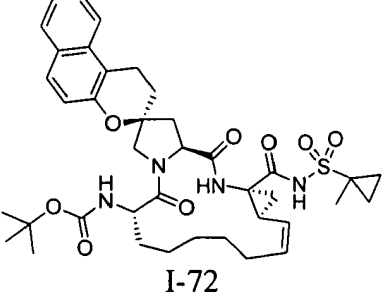
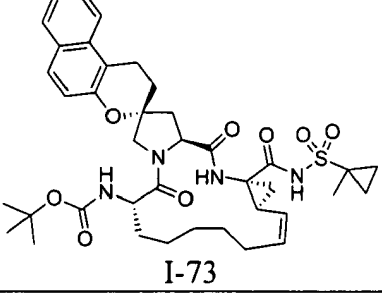
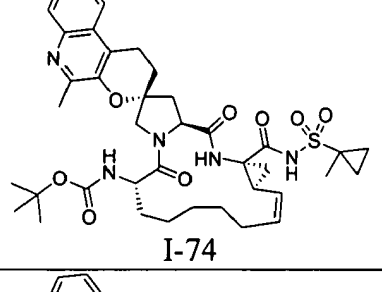
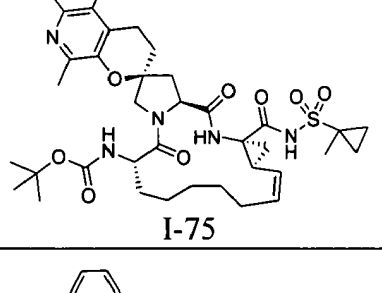
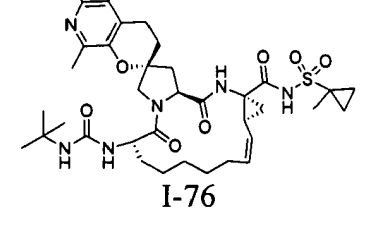
0.116 mmol)處理。在室溫下攪拌反應物16小時且接著用CH₂Cl₂稀釋且先後用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌兩次。有機溶離份乾燥(Na₂SO₄)，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(己烷中0-60-100%丙酮)來純化，得到I-67 (20 mg, 0.021 mmol, 37.0%產率)。

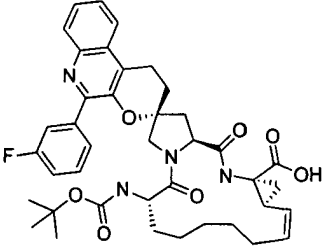
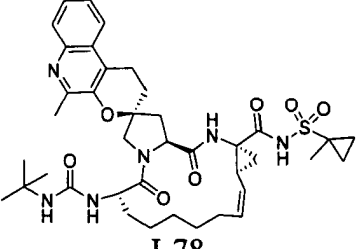
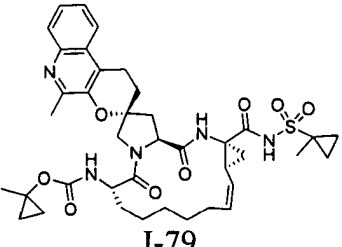
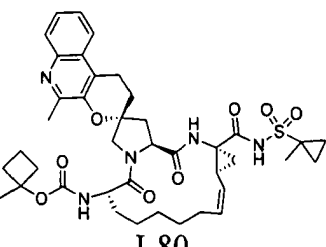
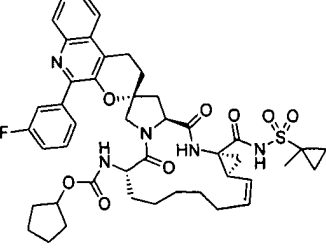
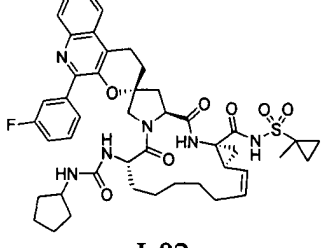
實例68-526

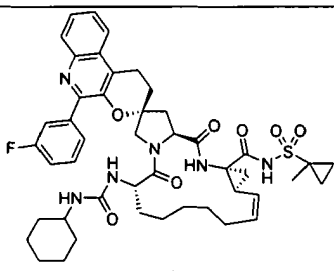
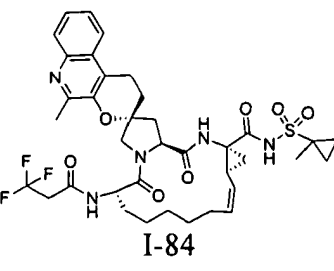
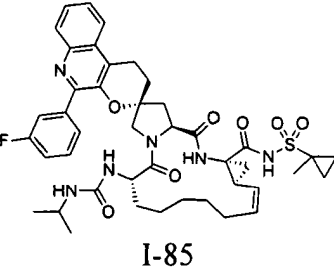
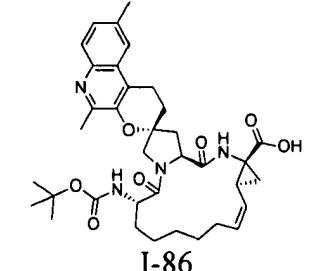
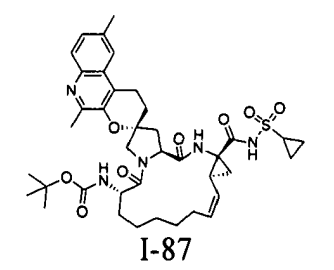
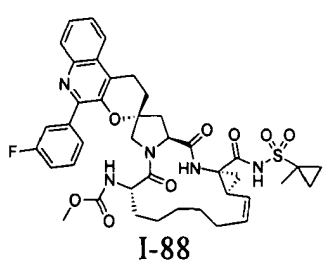
表1說明其他HCV蛋白酶抑制劑。提及「程序」指示描述用以產生化合物之一般程序的實例。程序按需要進行修改。藉由使用適當程序或程序之組合及適當中間物，製備如下表1中所示之實例68-526之化合物。自外消旋中間物製備之所有化合物均在巨環化合物形成後或最後一步後使用逆相或正相管柱層析與所得非對映異構體分離。

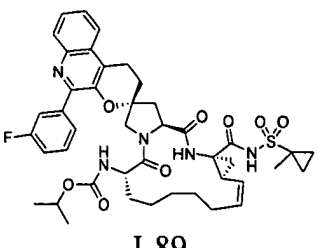
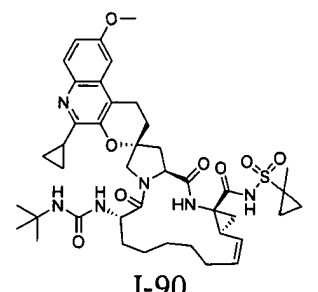
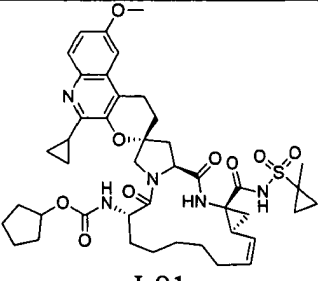
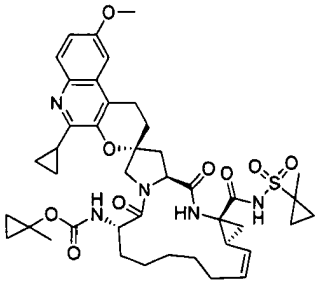
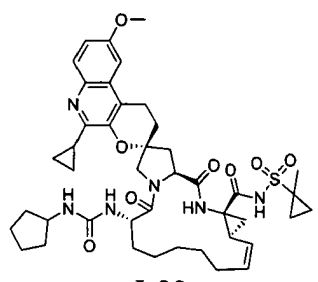
表1：實例68-526之化合物

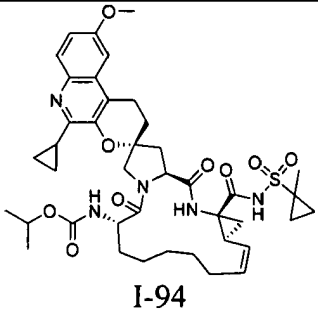
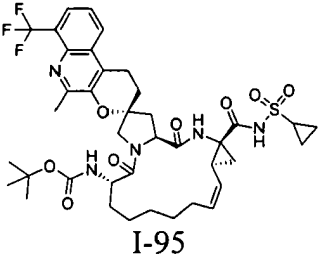
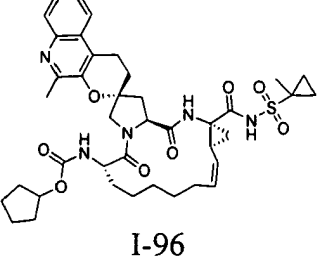
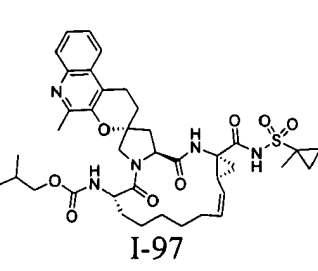
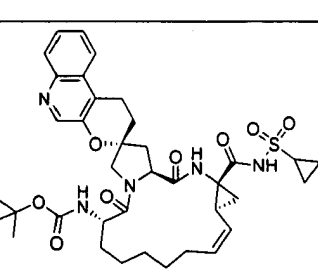
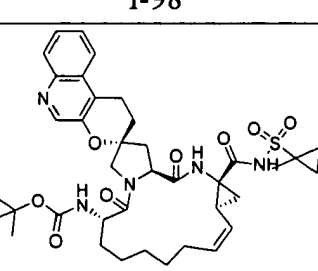
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
68		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i>)-5'-環丙基-9'-氟-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	1, 35	794
69		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i>)-5'-環丙基-7'-氟-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	1,35	794
70		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	16	806

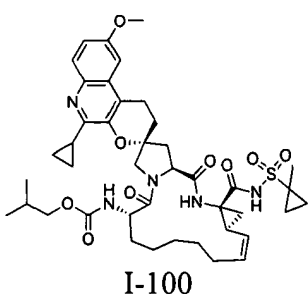
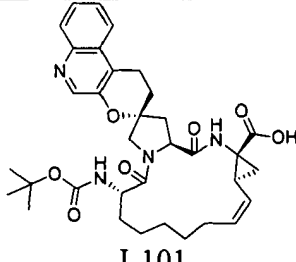
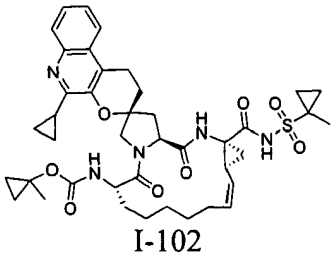
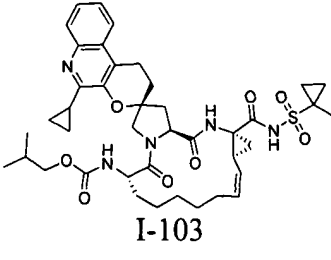
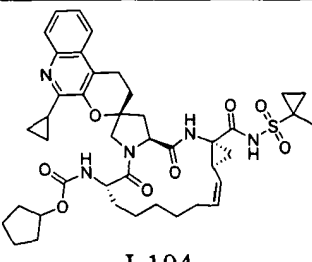
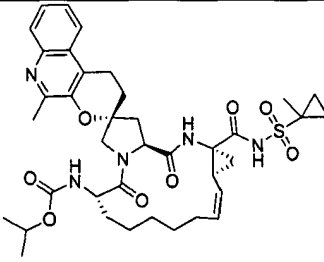
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
71		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8'-氟-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	9	768.2
72		[(3 <i>S</i> ,6' <i>S</i> ,12' <i>Z</i> ,13 <i>a'S</i> ,14 <i>a'R</i> ,16 <i>a'S</i>)-14 <i>a'</i> -{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5',16'-二側氧基-1,1',2,5',6',7',8',9',10',11',13 <i>a'</i> ,14',14 <i>a'</i> ,15',16',16 <i>a'</i> -十六氫螺[苯并[<i>f</i>]吡啶-3,2'-環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快]-6'-基]胺基甲酸第三丁酯	9	773.2
73		[(3 <i>R</i> ,6' <i>S</i> ,12' <i>Z</i> ,13 <i>a'S</i> ,14 <i>a'R</i> ,16 <i>a'S</i>)-14 <i>a'</i> -{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5',16'-二側氧基-1,1',2,5',6',7',8',9',10',11',13 <i>a'</i> ,14',14 <i>a'</i> ,15',16',16 <i>a'</i> -十六氫螺[苯并[<i>f</i>]吡啶-3,2'-環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快]-6'-基]胺基甲酸第三丁酯	9	773.2
74		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	47	750.3
75		[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	47	750.3
76		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(第三丁基胺甲醯基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	749.2

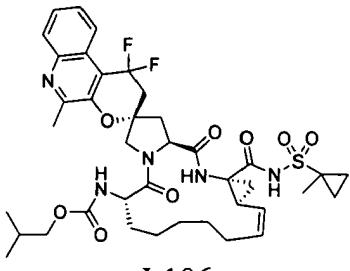
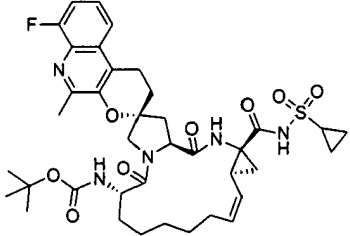
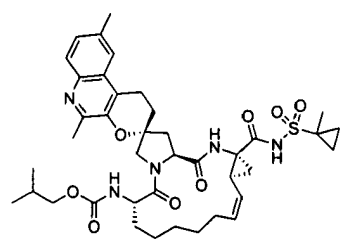
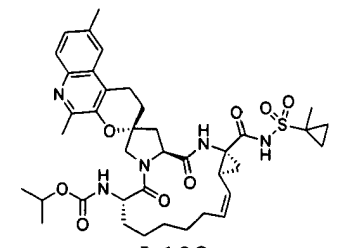
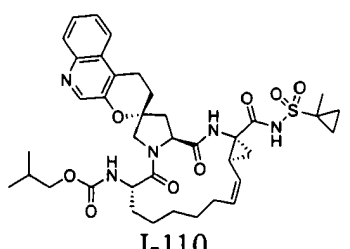
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
77	 I-77	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(第三丁氧羰基)胺基]-5'-(3-氟苯基)-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲酸	13	713.4
78	 I-78	(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(第三丁基胺甲醯基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	23	749.4
79	 I-79	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	47	748.4
80	 I-80	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	35	762.4
81	 I-81	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(3-氟苯基)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	13	842.4
82	 I-82	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(環戊基胺甲醯基)胺基]-5'-(3-氟苯基)- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	13	841.2

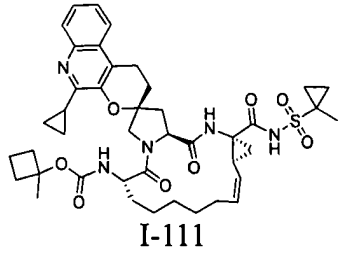
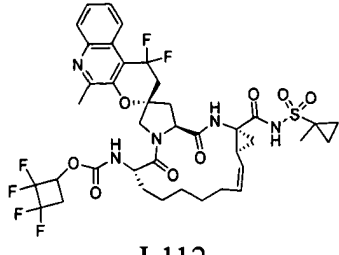
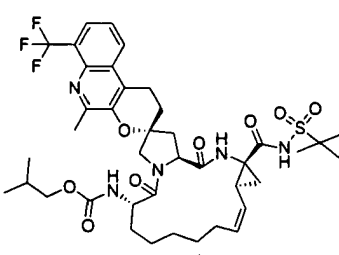
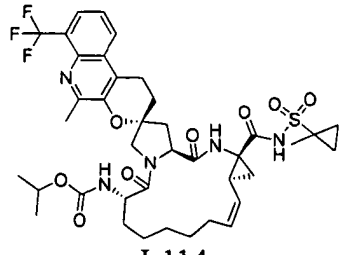
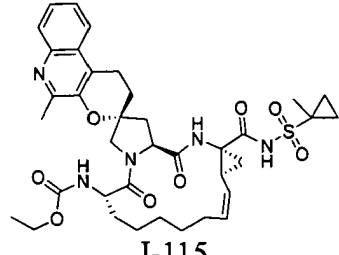
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
83	 I-83	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(環己基胺甲醯基)胺基]-5'-(3-氟苯基)- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	13	855.2
84	 I-84	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-[(3,3,3-三氟丙醯基)胺基]-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	24	760.4
85	 I-85	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(3-氟苯基)- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-[(丙-2-基胺甲醯基)胺基]-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	13	815.2
86	 I-86	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(第三丁氧羰基)胺基]-5',9'-二甲基-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲酸	42	--
87	 I-87	{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-14 <i>a</i> -[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]-5',9'-二甲基-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸第三丁酯	42	--
88	 I-88	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(3-氟苯基)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸甲酯	13	788.4

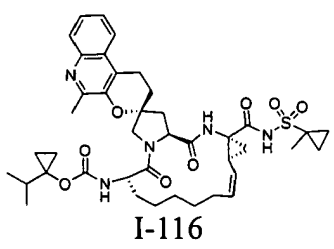
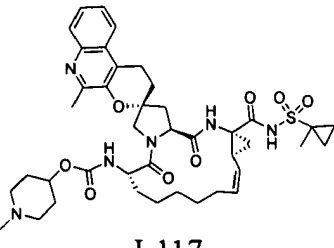
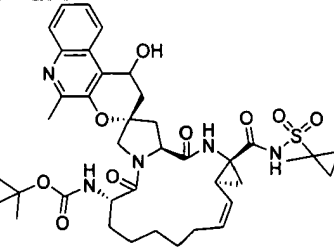
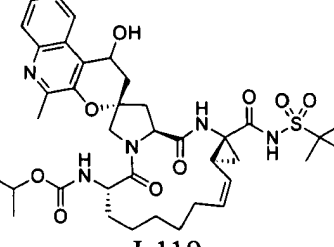
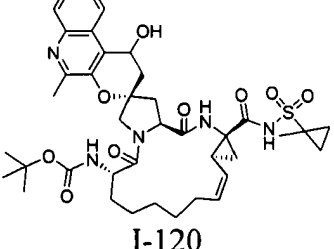
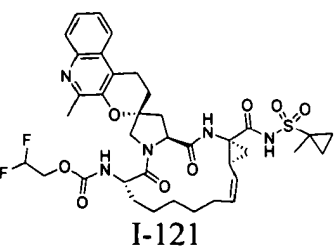
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
89	 I-89	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(3-氟苯基)-14a-[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	13	817.2
90	 I-90	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(第三丁基胺甲醯基)胺基]-5'-環丙基-9'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	16	805.4
91	 I-91	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14a-[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	16	--
92	 I-92	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14a-[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	16	804.4
93	 I-93	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(環戊基胺甲醯基)胺基]-5'-環丙基-9'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	16	817.4

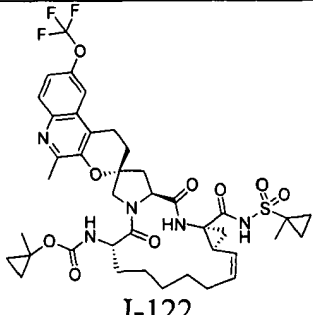
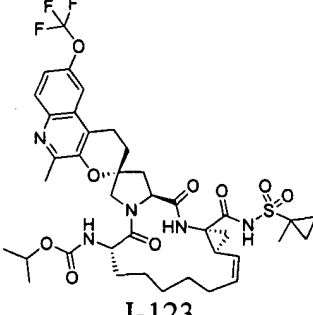
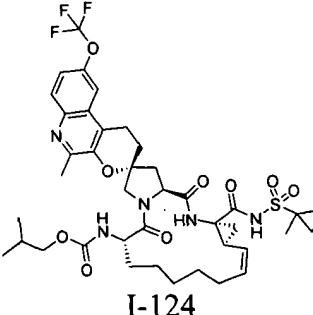
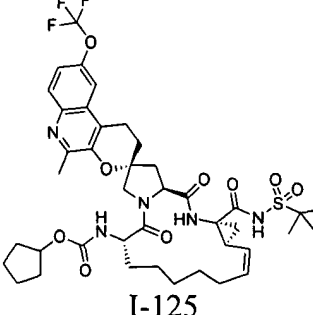
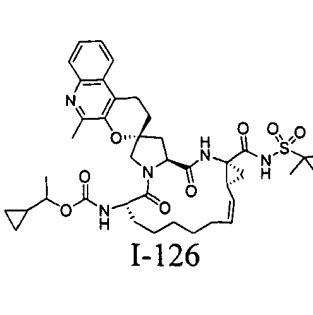
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
94		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14a-[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	16, 528	792.4
95		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-14a-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]-5'-甲基-5,16-二側氧基-7'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	44	804.2
96		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	47	761.8
97		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	47	750.4
98		{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-14a-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸第三丁酯	9	--
99		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-14a-[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	9	--

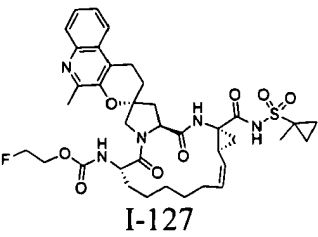
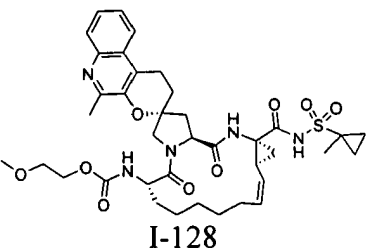
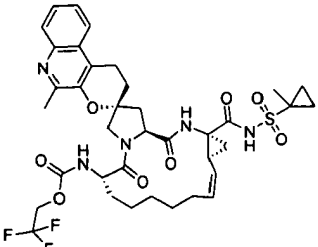
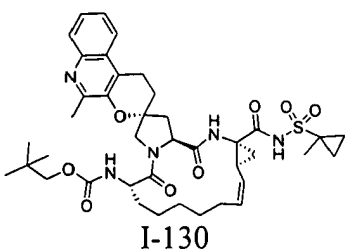
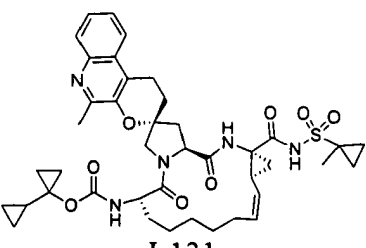
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
100	 I-100	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	16	806.2
101	 I-101	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(第三丁氧羰基)胺基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲酸	9	--
102	 I-102	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	47	773.8
103	 I-103	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	47	775.6
104	 I-104	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	4	787.8
105	 I-105	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	1, 6	736.2

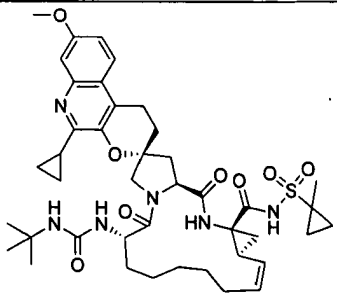
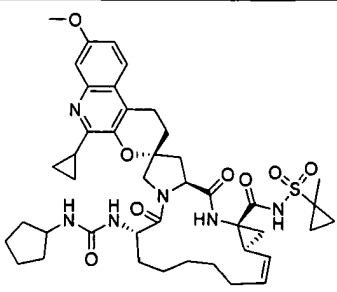
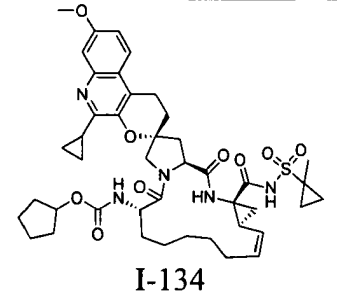
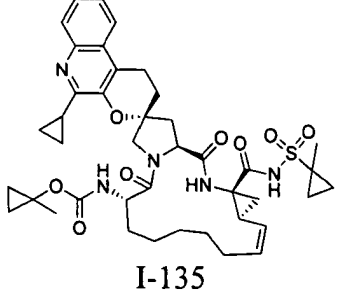
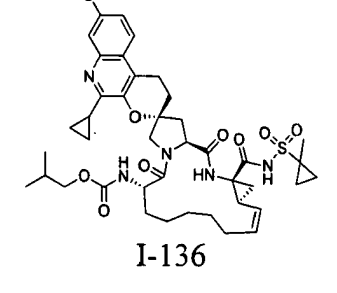
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
106	 I-106	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二氟-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	19, 21	786.2
107	 I-107	{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-14a-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]-7'-氟-5'-甲基-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	45	753.8
108	 I-108	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5',9'-二甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	42	--
109	 I-109	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5',9'-二甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	42	--
110	 I-110	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	9	

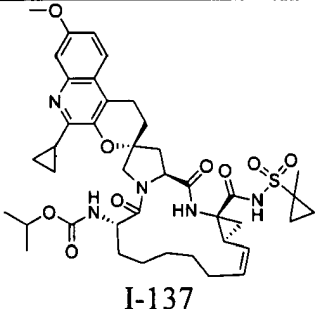
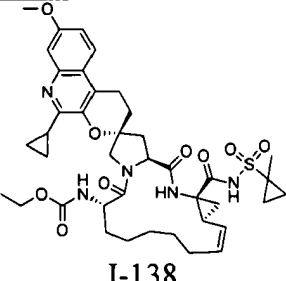
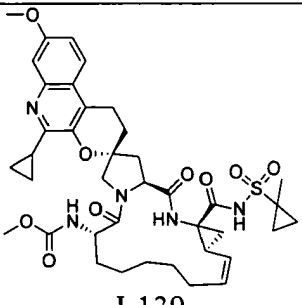
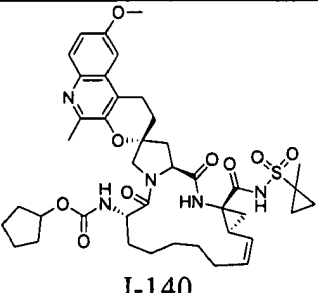
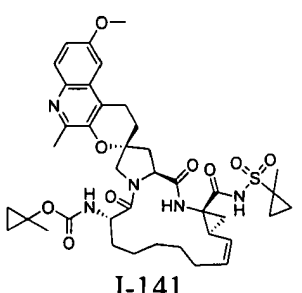
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
111	 I-111	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-14a-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	47	787.8
112	 I-112	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二氟-5'-甲基-14a-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2,3,3-四氟環丁酯	19, 35	856.2
113	 I-113	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-7'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	44	818.2
114	 I-114	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-7'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	44	804.2
115	 I-115	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸乙酯	1, 35	722.4

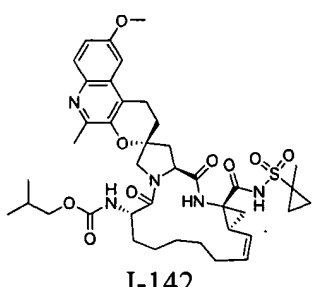
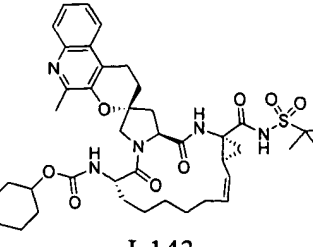
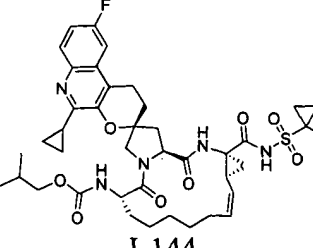
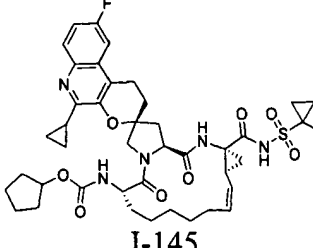
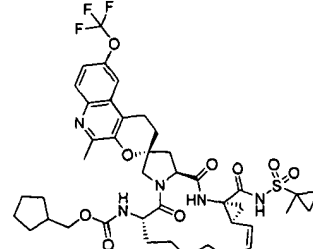
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
116	 I-116	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-(丙-2-基)環丙酯	1, 35	776.4
117	 I-117	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基哌啶-4-基酯	1, 35	790.8
118	 I-118	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-羥基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	9	--
119	 I-119	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-羥基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	9	--
120	 I-120	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-羥基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	9	--
121	 I-121	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二氟乙酯	1, 35	757.7

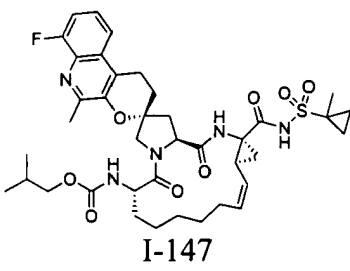
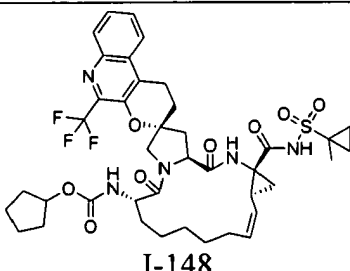
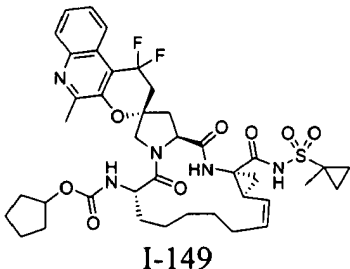
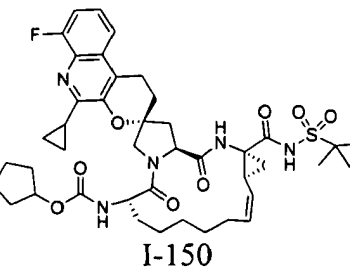
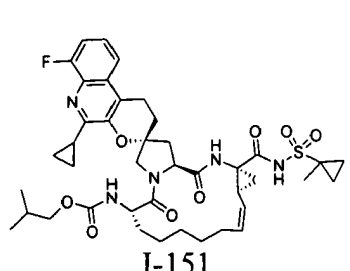
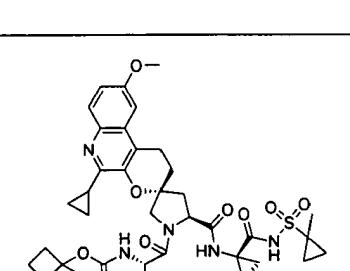
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
122	 I-122	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	1	832.2
123	 I-123	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	1	820.2
124	 I-124	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	1, 528	834.2
125	 I-125	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	1	846.2
126	 I-126	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-環丙基乙酯	1, 35	761.7

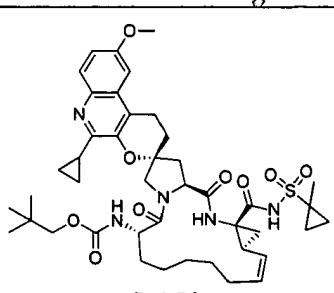
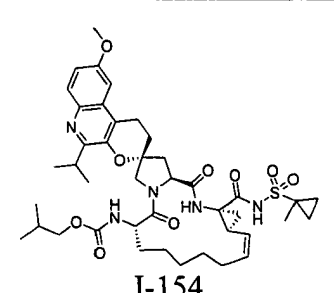
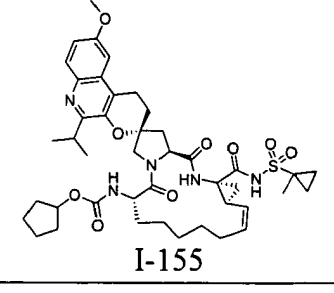
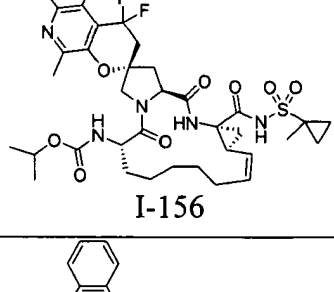
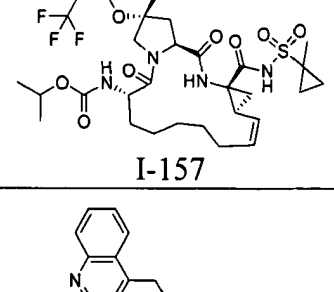
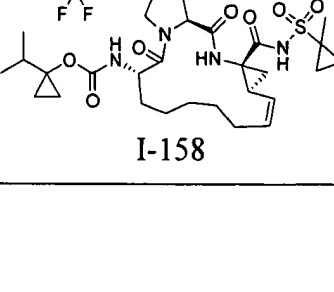
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
127	 I-127	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-氟乙酯	1, 35	739.7
128	 I-128	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲氧基乙酯	1, 35	751.8
129	 I-129	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2,2-三氟乙酯	1, 6	776.2
130	 I-130	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	1, 35	763.8
131	 I-131	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1'-雙(環丙基)-1-基酯	1, 35	773.7

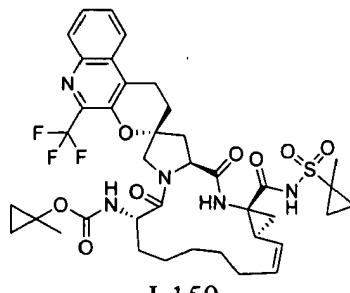
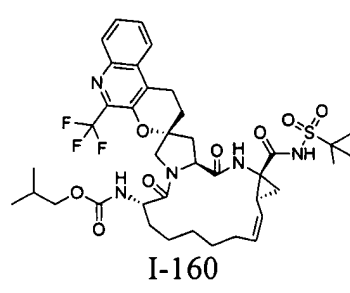
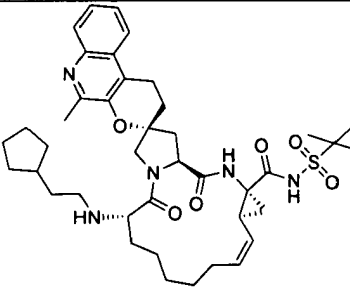
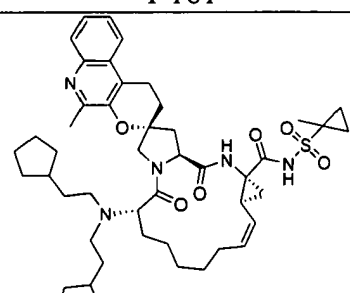
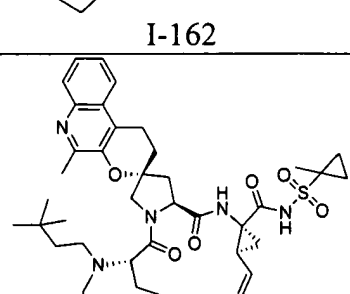
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
132	 <p>I-132</p>	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(第三丁基胺甲醯基)胺基]-5'-環丙基-8'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	16	805.2
133	 <p>I-133</p>	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(環戊基胺甲醯基)胺基]-5'-環丙基-8'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	16	817.2
134	 <p>I-134</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	16	818.4 (K+鹽)
135	 <p>I-135</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	16	804.4 (K+鹽)
136	 <p>I-136</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	16	806.2 (K+鹽)

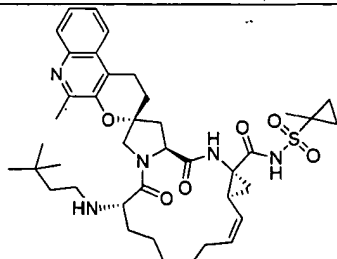
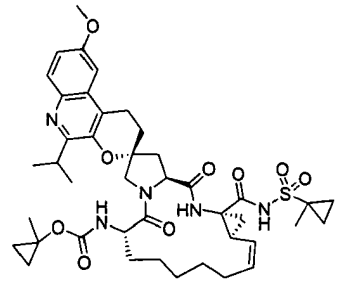
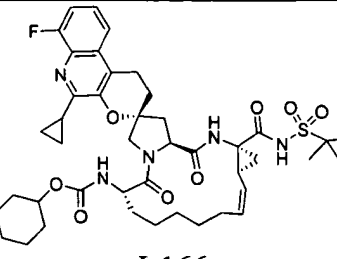
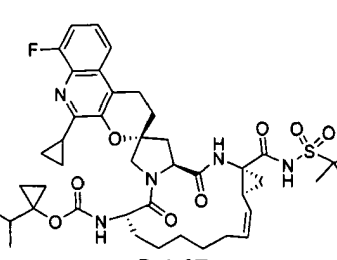
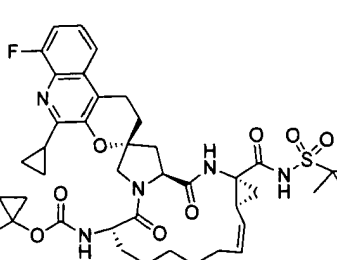
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
137	 I-137	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	16	791.6
138	 I-138	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸乙酯	16	777.7
139	 I-139	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸甲酯	16	763.7
140	 I-140	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	9	792.2 (K+鹽)
141	 I-141	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	9	778.2

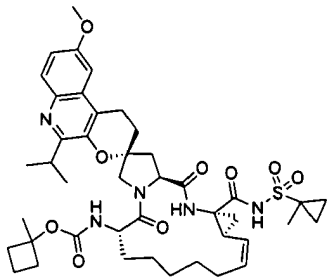
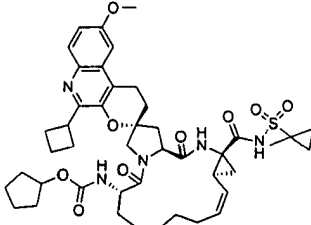
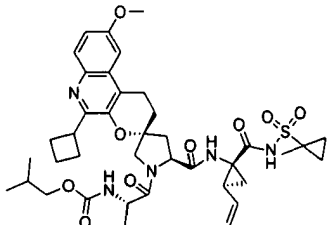
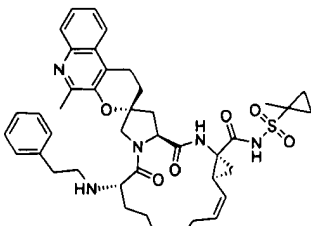
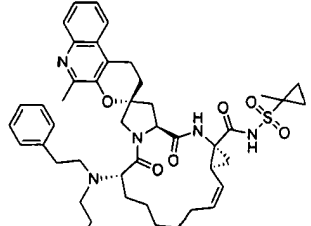
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
142	 I-142	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]啞啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	9	780.2
143	 I-143	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]啞啉]-6-基]胺基甲酸環己酯	1, 35	776.6 (K+鹽)
144	 I-144	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-氟-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]啞啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	16	793.7
145	 I-145	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-氟-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]啞啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	16	805.7
146	 I-146	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]啞啉]-6-基]胺基甲酸環戊基甲酯	1	860.2

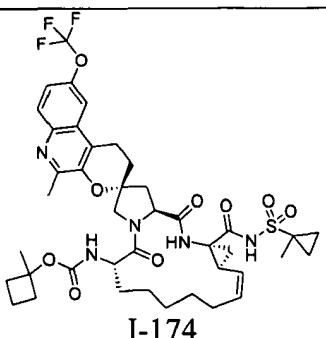
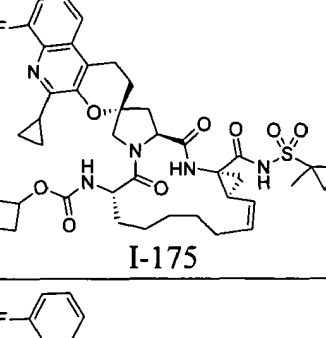
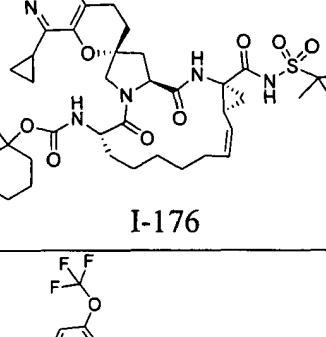
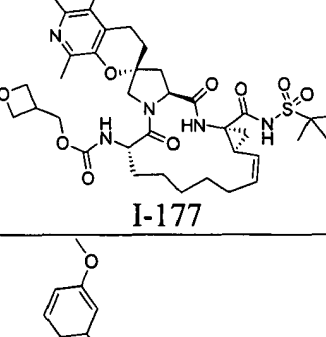
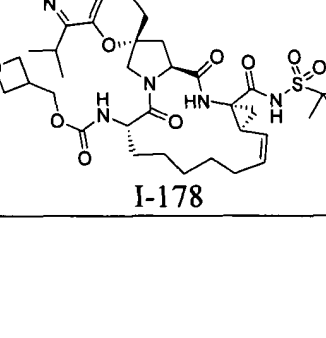
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
147	 I-147	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-7'-氟-5'-甲基-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	45	768.2
148	 I-148	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	4, 35	816.6 (K+鹽)
149	 I-149	[(2S,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-1',1'-二氟-5'-甲基-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	20, 35	798.6
150	 I-150	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-5'-環丙基-7'-氟-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	1, 35	805.6
151	 I-151	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-5'-環丙基-7'-氟-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	1, 35	794.4 (K+鹽)
152	 I-152	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	16	817.6 (K+鹽)

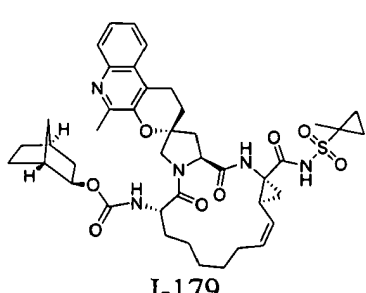
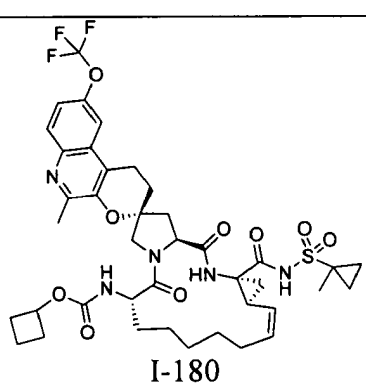
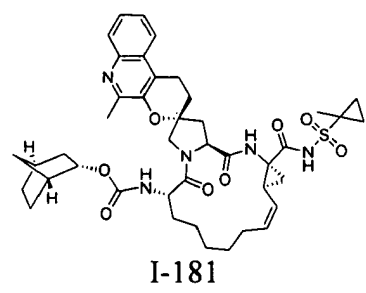
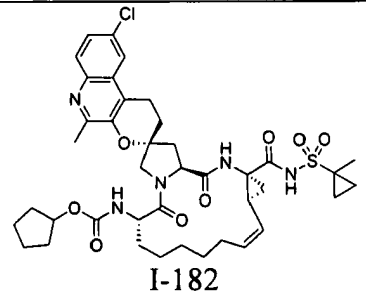
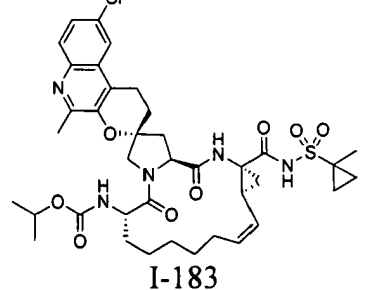
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
153	 I-153	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	16	819.6 (K+鹽)
154	 I-154	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-9'-甲氧基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	2	808.2
155	 I-155	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-9'-甲氧基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	2	820.2
156	 I-156	[(2S,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-1',1'-二氟-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	20, 35	772.6
157	 I-157	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	4, 35	790.4
158	 I-158	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-(丙-2-基)環丙酯	4, 35	830.4

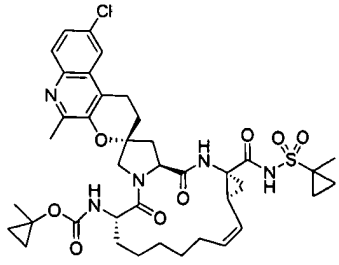
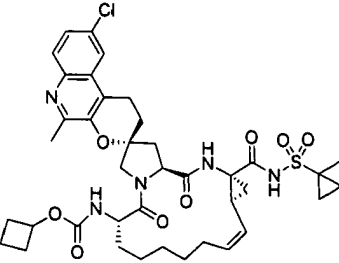
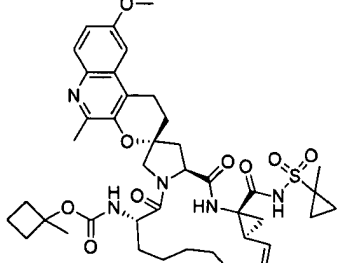
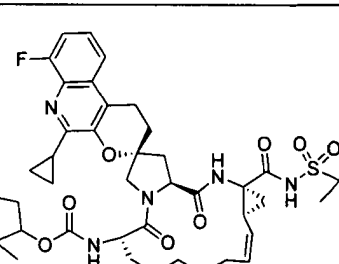
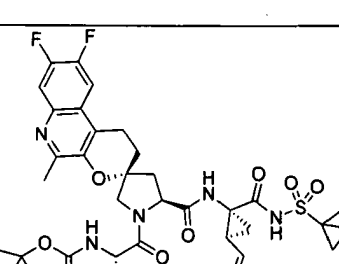
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
159	 I-159	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	4, 35	802.4
160	 I-160	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	4, 35	804.4 (K+鹽)
161	 I-161	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(2-環戊基乙基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
162	 I-162	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[雙(2-環戊基乙基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
163	 I-163	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[雙(3,3-二甲基丁基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--

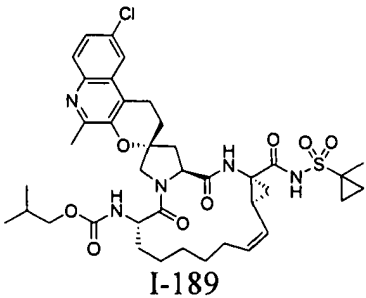
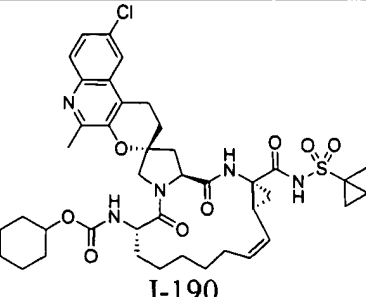
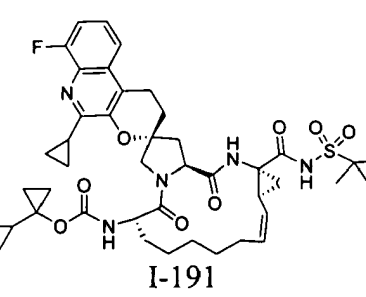
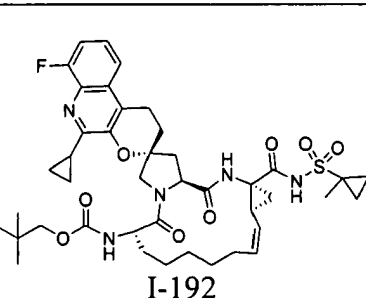
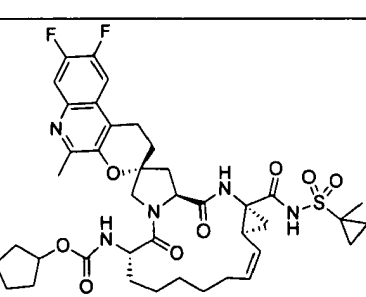
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
164	 I-164	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
165	 I-165	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	2	806.2
166	 I-166	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-7'-氟-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環己酯	1, 35	820.4
167	 I-167	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-7'-氟-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-(丙-2-基)環丙酯	1, 35	820.4
168	 I-168	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-7'-氟-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	1, 35	792.4

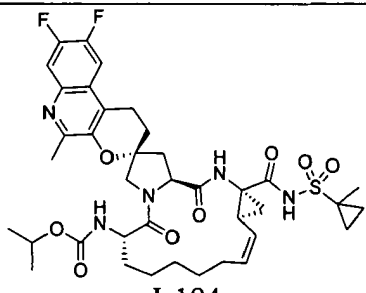
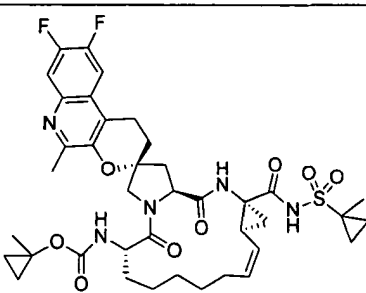
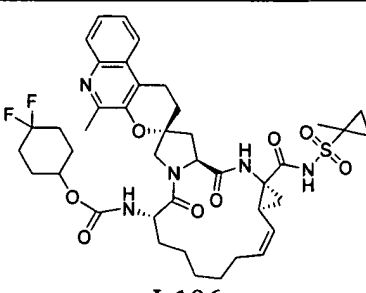
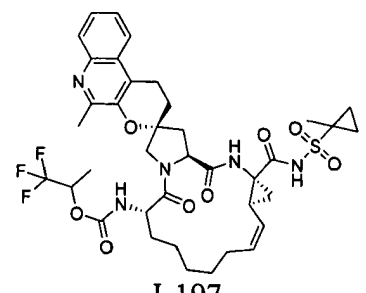
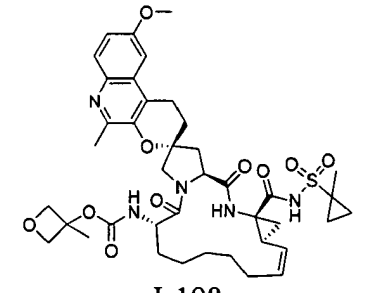
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
169	 I-169	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	2	820.2
170	 I-170	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丁基-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	46	--
171	 I-171	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丁基-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	46	--
172	 I-172	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-[(2-苯基乙基)胺基]-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
173	 I-173	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[雙(2-苯基乙基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--

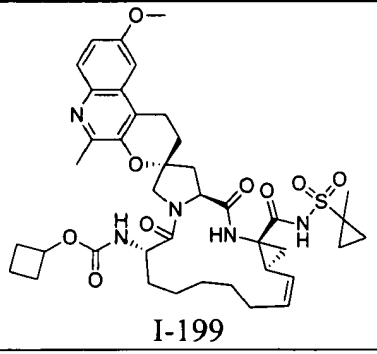
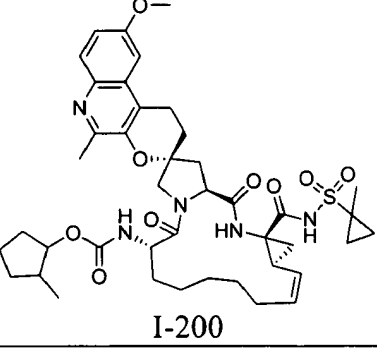
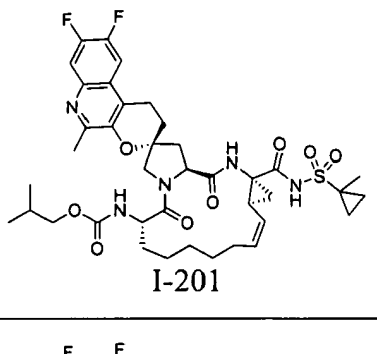
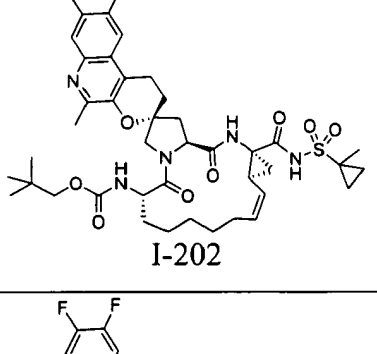
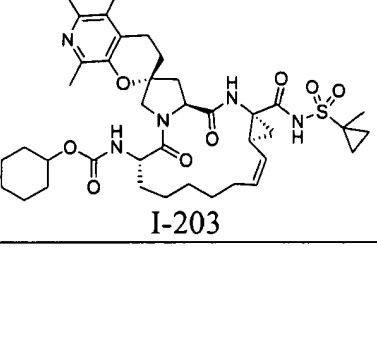
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
174	 I-174	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	1	846.2
175	 I-175	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-7'-氟-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丁酯	1, 35	792.4
176	 I-176	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-7'-氟-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環己酯	1, 35	834.4
177	 I-177	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸氧雜環丁烷-3-基甲酯	1	848.2
178	 I-178	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸氧雜環丁烷-3-基甲酯	2	822.2

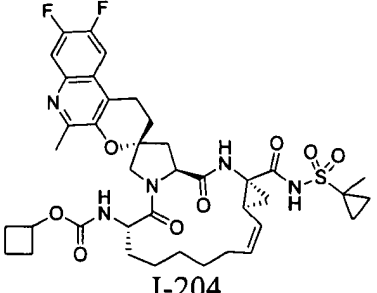
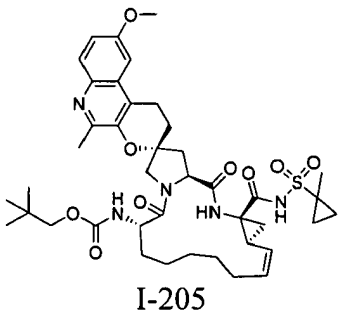
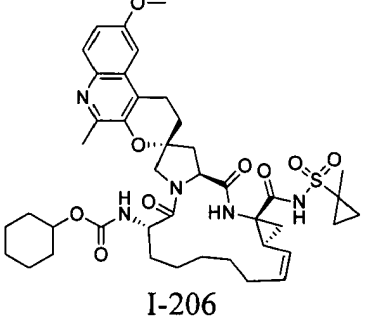
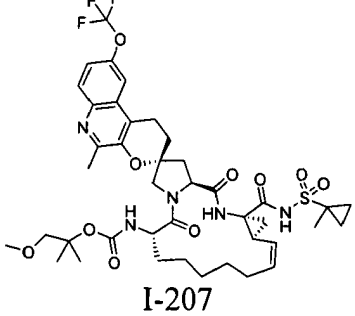
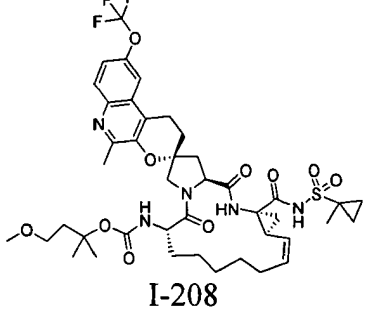
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
179		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-雙環[2.2.1]庚-2-基酯	47	--
180		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丁酯	1	832.2
181		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-雙環[2.2.1]庚-2-基酯	47	--
182		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	39	796.3 (K+鹽)
183		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	39	770.2 (K+鹽)

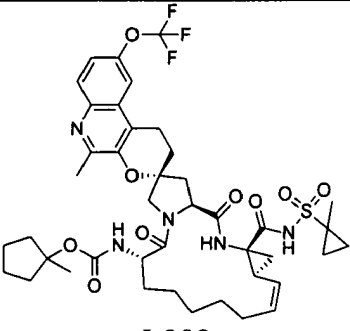
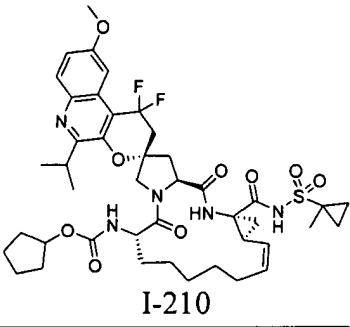
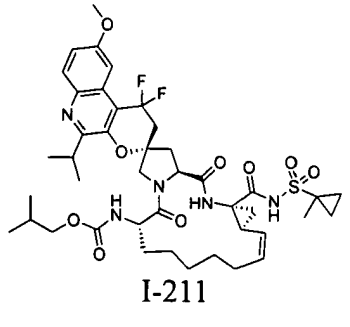
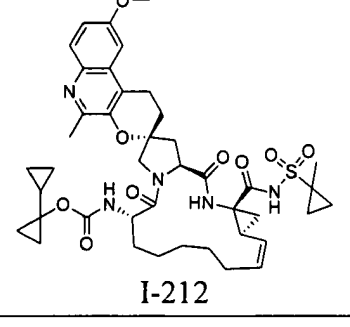
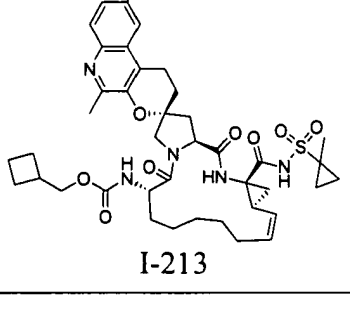
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
184	 I-184	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	39	782.2 (K+鹽)
185	 I-185	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丁酯	39	782.2 (K+鹽)
186	 I-186	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	9	792.4 (K+鹽)
187	 I-187	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-7'-氟-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基環戊酯	1, 35	834
188	 I-188	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二氟-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	43	786.2

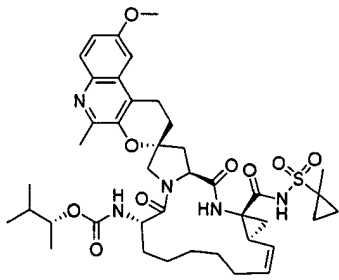
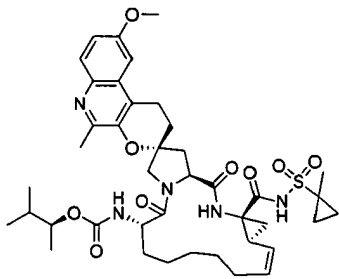
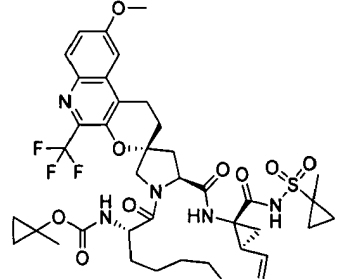
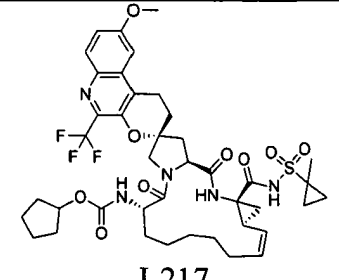
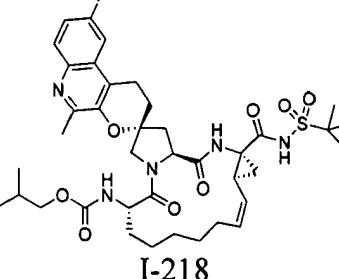
實例 編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
189	 I-189	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'- 甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺 甲醯基]-5,16-二側氧基- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙 酯	39, 528	784.2 (K+鹽)
190	 I-190	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'- 甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺 甲醯基]-5,16-二側氧基- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸環己酯	39	810.2 (K+鹽)
191	 I-191	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙 基-7'-氟-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基] 胺甲醯基]-5,16-二側氧基- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1'-雙(環 丙基)-1-基酯	1, 35	818
192	 I-192	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙 基-7'-氟-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基] 胺甲醯基]-5,16-二側氧基- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基 丙酯	45	808
193	 I-193	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二 氟-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯 基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	43	799.2 (K+鹽)

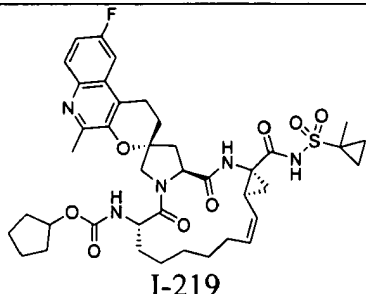
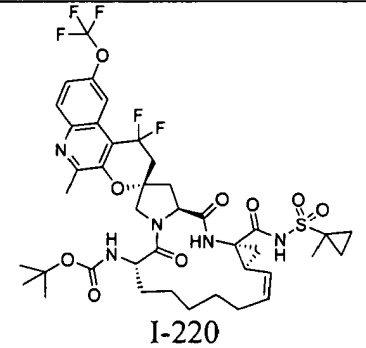
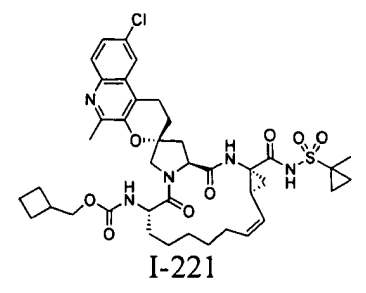
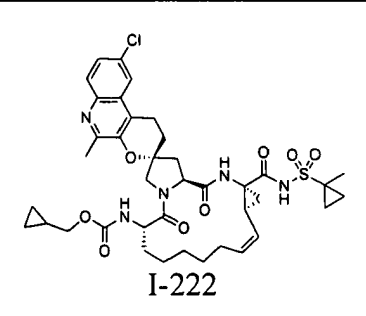
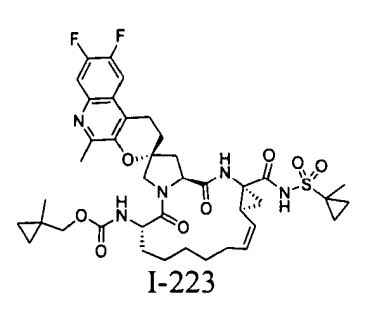
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
194	 I-194	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二氟-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	43	772.2 (K+鹽)
195	 I-195	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二氟-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	43	784.2 (K+鹽)
196	 I-196	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸4,4-二氟環己酯	47	--
197	 I-197	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟丙-2-基酯	47	--
198	 I-198	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸3-甲氧基雜環丁烷-3-基酯	9	794.2

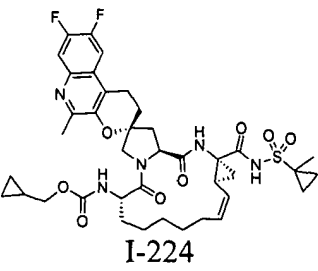
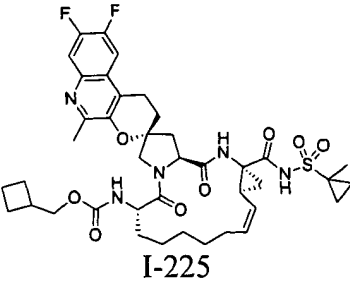
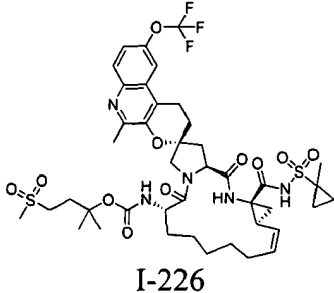
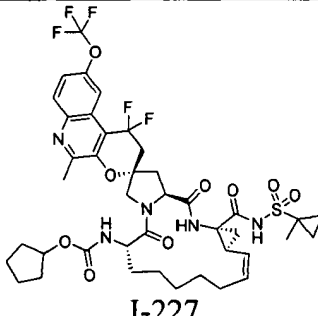
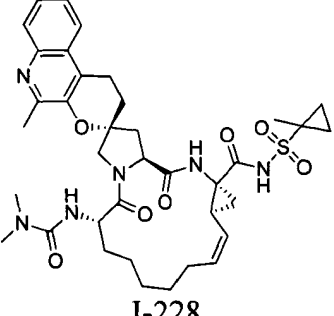
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
199		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丁酯	9	778.2 (K+鹽)
200		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基環戊酯	9	806.2 (K+鹽)
201		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二氟-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	43	786.2 (K+鹽)
202		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二氟-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	43	800.2 (K+鹽)
203		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二氟-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環己酯	43	812.2 (K+鹽)

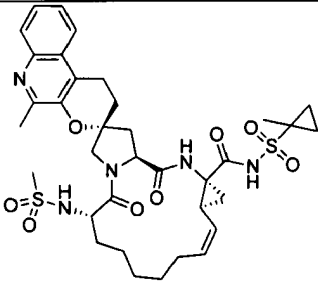
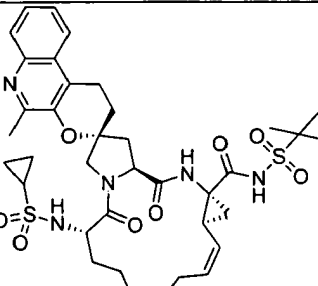
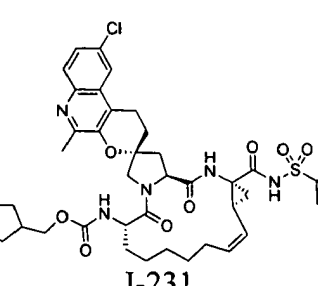
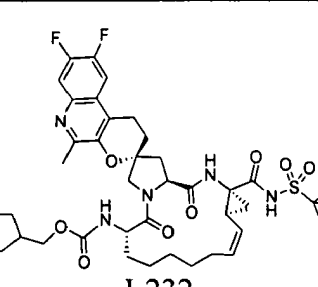
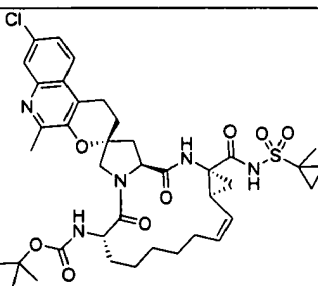
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
204	 I-204	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二氟-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磷醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丁酯	43	784.2 (K+鹽)
205	 I-205	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磷醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	9	794.2 (K+鹽)
206	 I-206	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磷醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環己酯	9	806.2 (K+鹽)
207	 I-207	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磷醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲氧基-2-甲基丙-2-基酯	1	864.2
208	 I-208	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磷醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸4-甲氧基-2-甲基丁-2-基酯	1	878.2

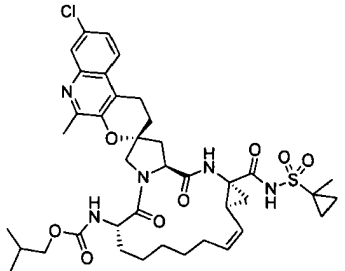
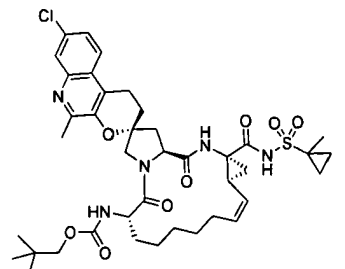
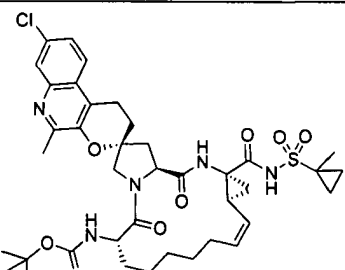
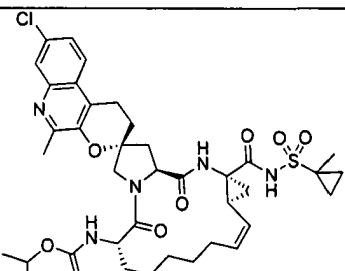
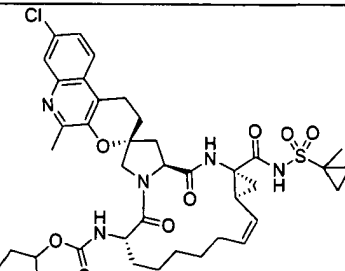
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
209	 I-209	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環戊酯	1	860.2
210	 I-210	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	3	856.2
211	 I-211	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	3	844.2
212	 I-212	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1'-雙(環丙基)-1-基酯	9	804.2 (K+鹽)
213	 I-213	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丁基甲酯	9	792.2 (K+鹽)

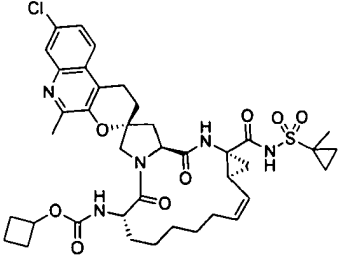
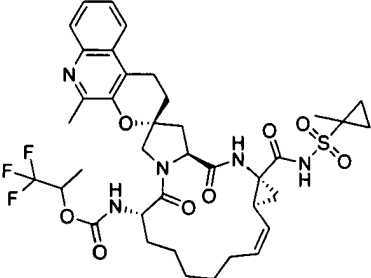
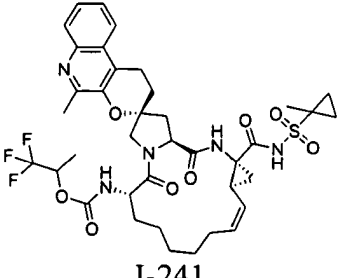
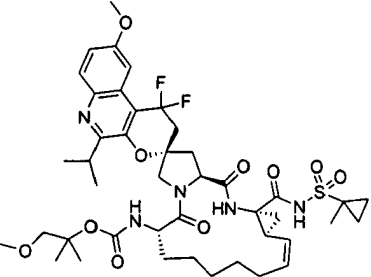
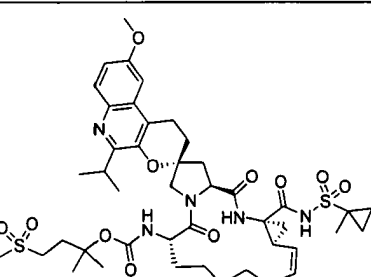
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
214	 I-214	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>R</i>)-3-甲基丁-2-基酯	9	794.2 (K+鹽)
215	 I-215	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	9	794.2 (K+鹽)
216	 I-216	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	5, 35	832.2
217	 I-217	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	5, 35	846.3
218	 I-218	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氟-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	43	768.2

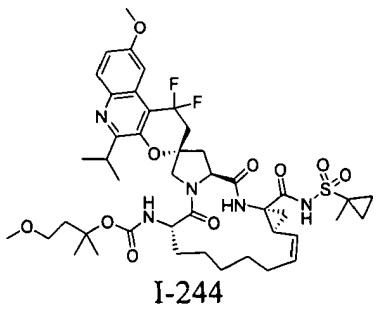
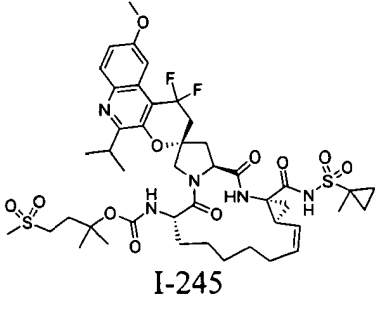
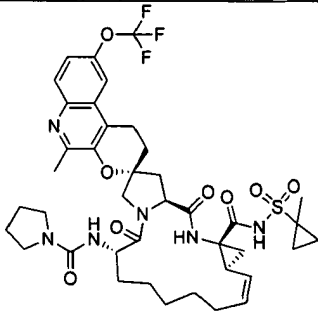
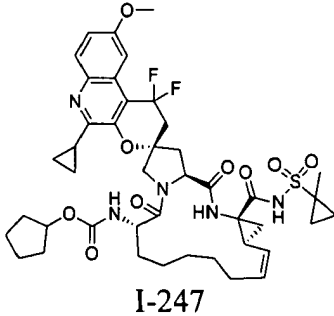
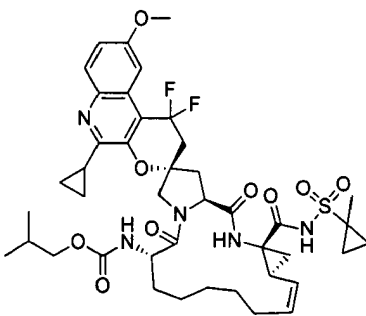
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
219		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氟-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	43	780.2
220		[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二氟-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	1	870.2
221		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丁基甲酯	39	796.2
222		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丙基甲酯	39	782.2 (K+鹽)
223		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二氟-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯	43	798.2

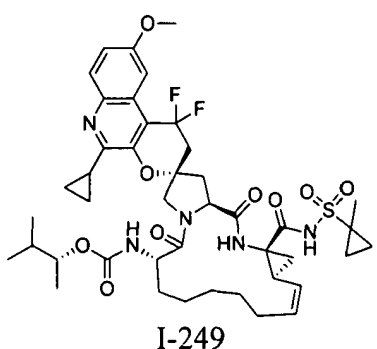
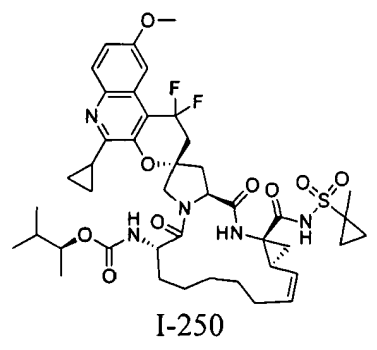
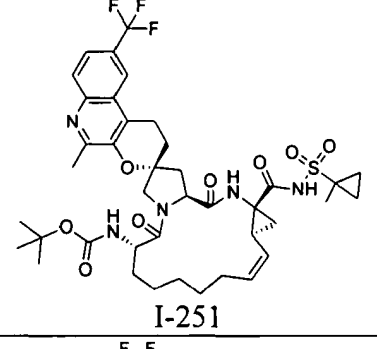
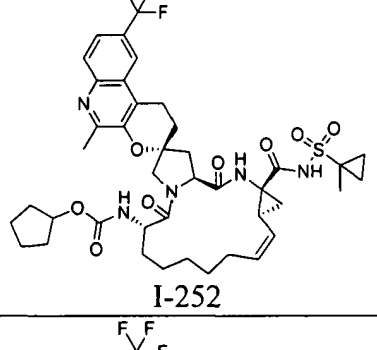
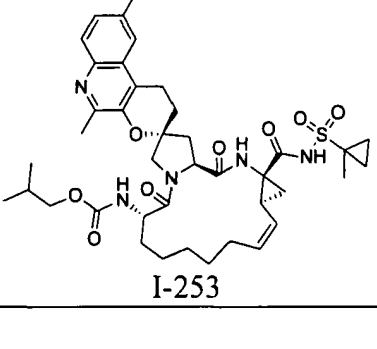
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
224	 I-224	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二氟-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丙基甲酯	43	784.2
225	 I-225	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二氟-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丁基甲酯	43	798.2
226	 I-226	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基-4-(甲基磺醯基)丁-2-基酯	1	926.2 (K+鹽)
227	 I-227	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二氟-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	1	882.2 (K+鹽)
228	 I-228	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(二甲胺甲醯基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	61	--

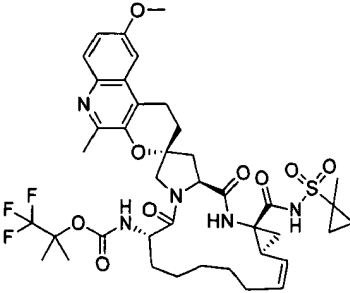
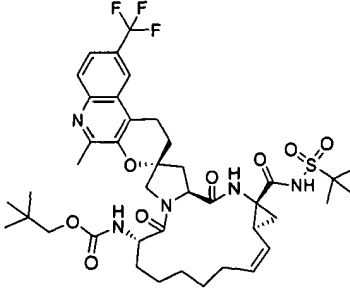
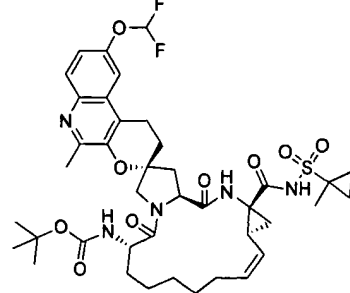
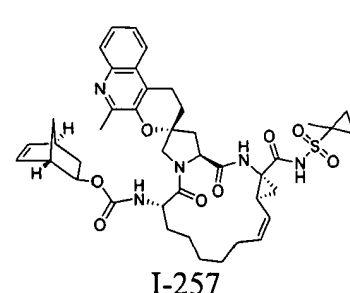
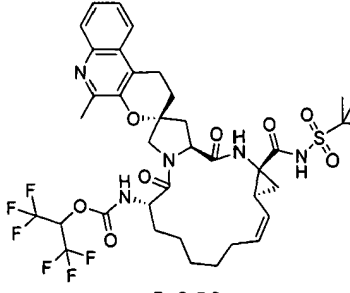
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
229	 I-229	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-6-[(甲基磺醯基)胺基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	--
230	 I-230	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(環丙基磺醯基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	--
231	 I-231	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊基甲酯	39	810.2
232	 I-232	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二氟-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊基甲酯	43	812.2
233	 I-233	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8'-氯-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	39	784.2

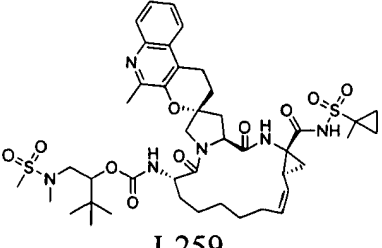
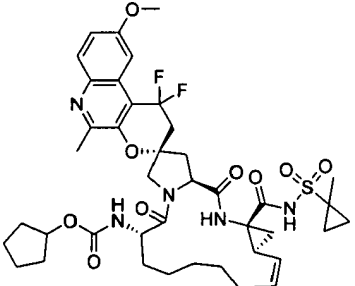
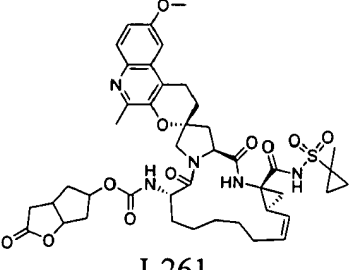
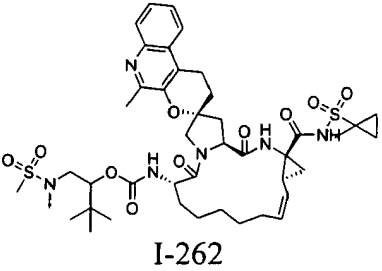
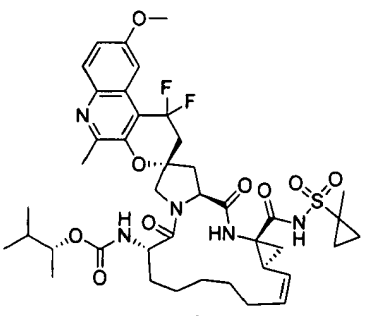
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
234	 <p>I-234</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8'-氯-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	39	784.2 (K+鹽)
235	 <p>I-235</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8'-氯-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	39	798.2 (K+鹽)
236	 <p>I-236</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8'-氯-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	39	782.2 (K+鹽)
237	 <p>I-237</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8'-氯-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	39	770.2
238	 <p>I-238</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8'-氯-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	39	796.2

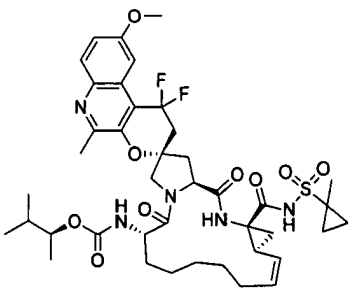
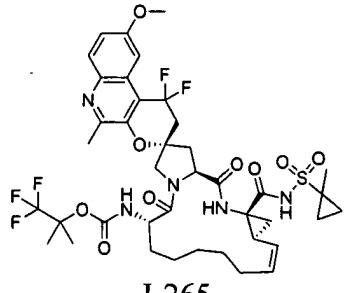
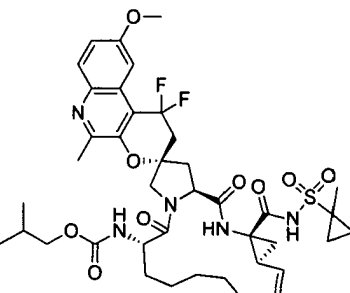
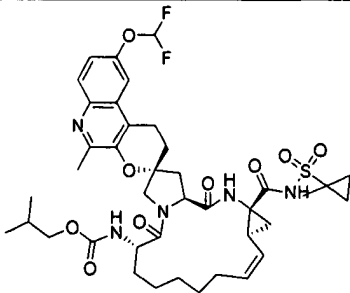
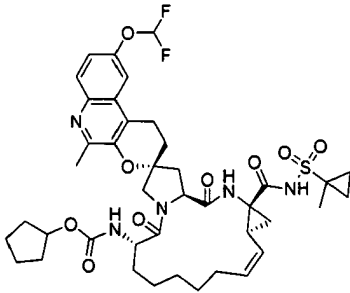
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
239	 I-239	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8'-氯-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丁酯	39	782.2
240	 I-240	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟丙-2-基酯	47	--
241	 I-241	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟丙-2-基酯	47	--
242	 I-242	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二氟-9'-甲氧基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲氧基-2-甲基丙-2-基酯	3	874.2
243	 I-243	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基-4-(甲基磺醯基)丁-2-基酯	2	900.2 (K+鹽)

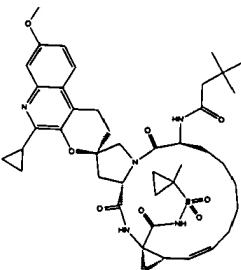
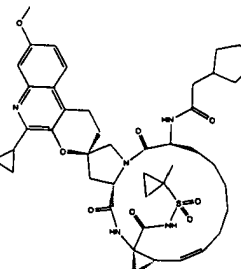
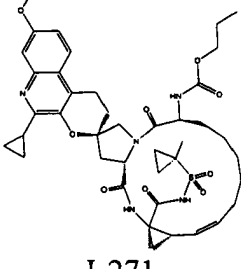
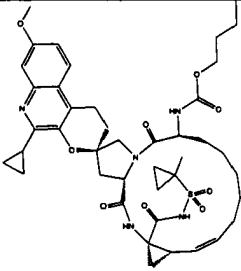
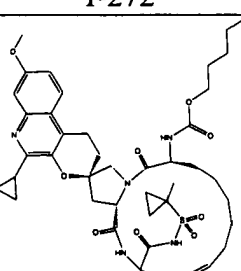
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
244	 I-244	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二氟-9'-甲氧基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸4-甲氧基-2-甲基丁-2-基酯	2	888.2
245	 I-245	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二氟-9'-甲氧基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基-4-(甲基磺醯基)丁-2-基酯	2	936.2 (K+鹽)
246	 I-246	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-(吡咯啉-1-基羰基)胺基]-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	1	830.7
247	 I-247	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-1',1'-二氟-9'-甲氧基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	19	854.2
248	 I-248	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-1',1'-二氟-9'-甲氧基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	19	842.2 (K+鹽)

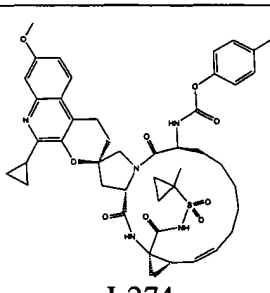
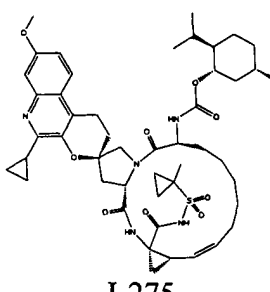
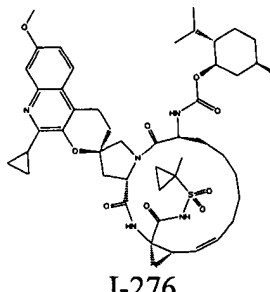
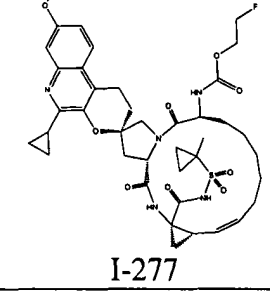
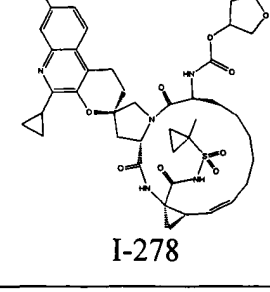
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
249	 I-249	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-1',1'-二氟-9'-甲氧基-14a-[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>R</i>)-3-甲基丁-2-基酯	19	856.2 (K+鹽)
250	 I-250	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-1',1'-二氟-9'-甲氧基-14a-[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	19	856.2
251	 I-251	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	44	--
252	 I-252	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	44	--
253	 I-253	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	44	--

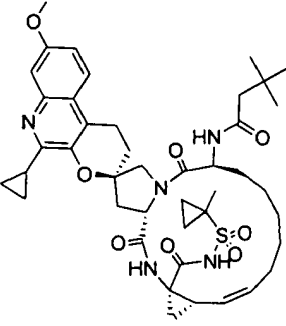
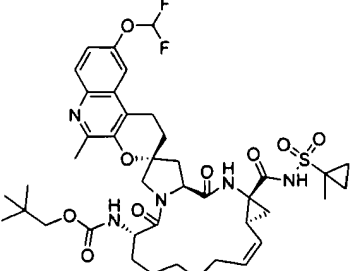
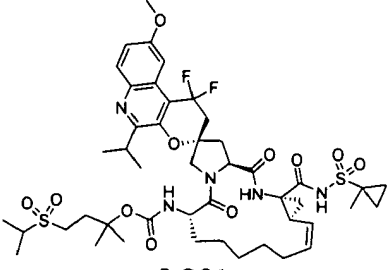
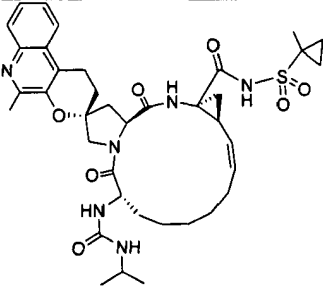
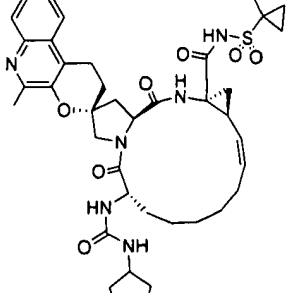
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
254	 I-254	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	9	834.2 (K+鹽)
255	 I-255	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	44	--
256	 I-256	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(二氟甲氧基)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	1	--
257	 I-257	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基酯	47	--
258	 I-258	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基酯	47	--

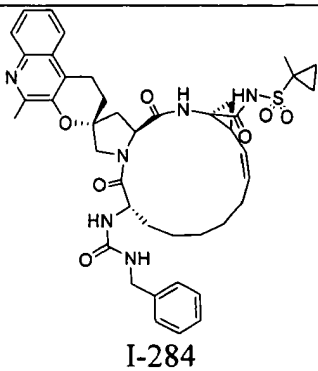
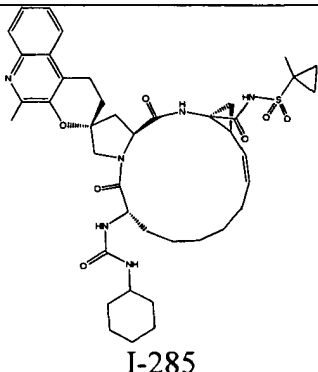
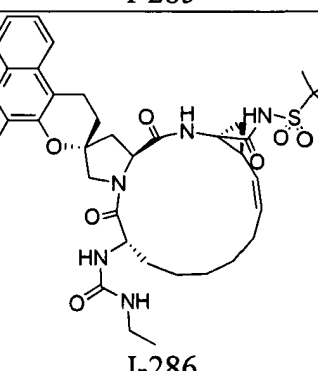
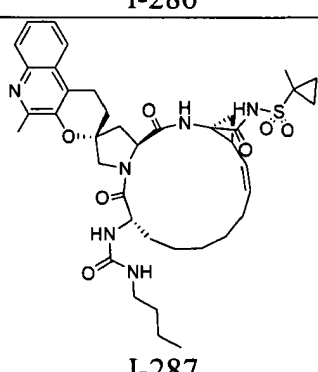
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
259	 I-259	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸3,3-二甲基-1-[甲基(甲基磺醯基)胺基]丁-2-基酯	1, 35	885.4
260	 I-260	[(2S,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-1',1'-二氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	20	828.2
261	 I-261	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-側氧基六氫-2H-環戊二烯并[b]呋喃-5-基酯	9	848.2
262	 I-262	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸3,3-二甲基-1-[甲基(甲基磺醯基)胺基]丁-2-基酯	1, 35	885.4
263	 I-263	[(2S,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-1',1'-二氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2R)-3-甲基丁-2-基酯	20	830.2 (K+鹽)

實例 編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
264	 I-264	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二 氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環 丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧 基- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲 基丁-2-基酯	20	830.2 (K+鹽)
265	 I-265	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二 氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環 丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧 基- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟- 2-甲基丙-2-基酯	20	870.2 (K+鹽)
266	 I-266	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二 氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環 丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧 基- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙 酯	20	816.2 (K+鹽)
267	 I-267	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(二氟 甲氧基)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基) 磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙 酯	44	--
268	 I-268	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(二氟 甲氧基)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基) 磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	1	--

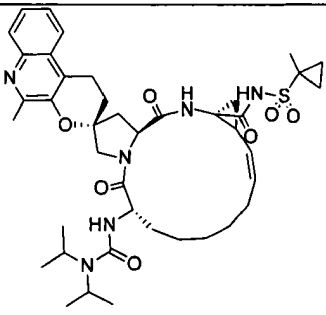
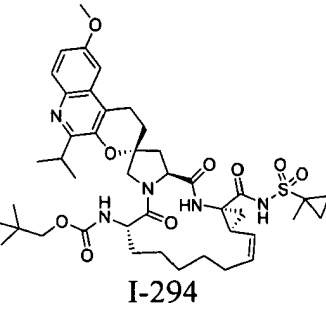
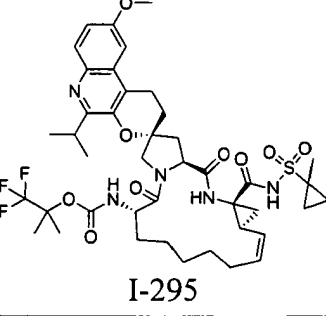
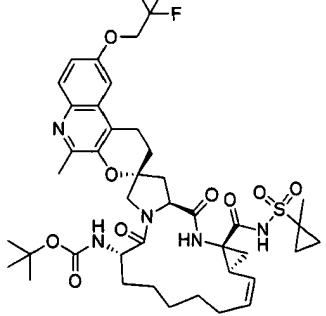
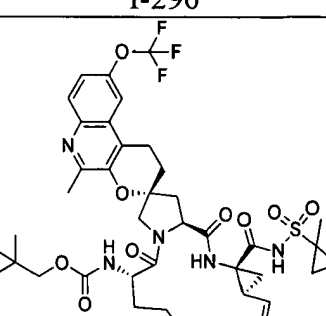
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
269	 I-269	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-6-[(3,3-二甲基丁醯基)胺基]-8'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	9	804.61 (HCOOH 鹽)
270	 I-270	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(環戊基乙醯基)胺基]-5'-環丙基-8'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	9	--
271	 I-271	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙酯	9	792.55 (HCOOH 鹽)
272	 I-272	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丁酯	9	806.56 (HCOOH 鹽)
273	 I-273	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸戊酯	9	820.58 (HCOOH 鹽)

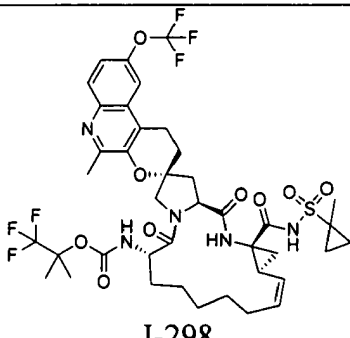
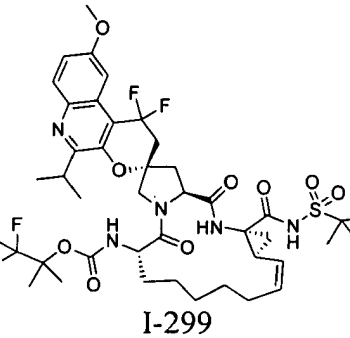
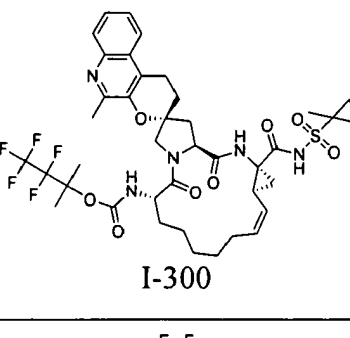
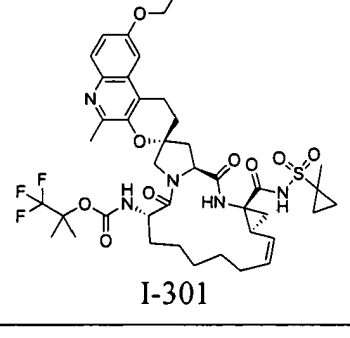
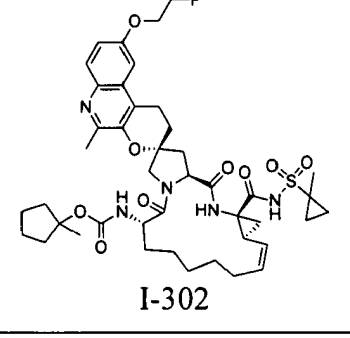
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
274	 I-274	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸4-甲基苯酯	9	840.59 (HCOOH 鹽)
275	 I-275	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-甲基-2-(丙-2-基)環己酯	9	888.67 (HCOOH 鹽)
276	 I-276	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-甲基-2-(丙-2-基)環己酯	9	888.7 (HCOOH 鹽)
277	 I-277	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-氟乙酯	9	796.51 (HCOOH 鹽)
278	 I-278	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-8'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸四氫呋喃-3-基酯	9	820.53 (HCOOH 鹽)

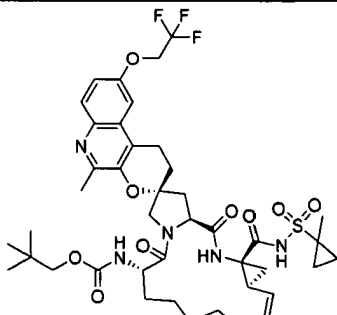
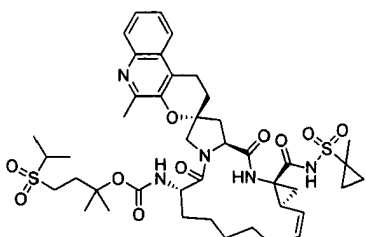
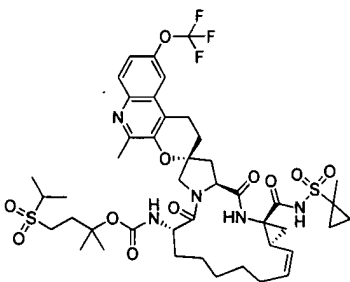
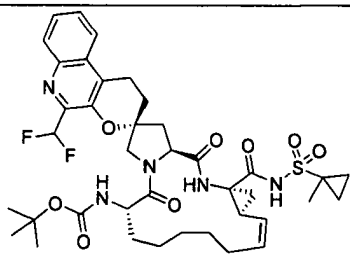
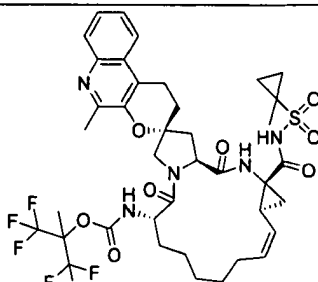
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
279		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-6-[(3,3-二甲基丁醯基)胺基]-8'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	9	820.59 (HCOOH 鹽)
280		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(二氟甲氧基)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	1	--
281		[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基-4-(丙-2-基磺醯基)丁-2-基酯	2	963.6
282		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-[(丙-2-基胺甲醯基)胺基]-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	735.47 (HCOOH 鹽)
283		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(環戊基胺甲醯基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	761.51 (HCOOH 鹽)

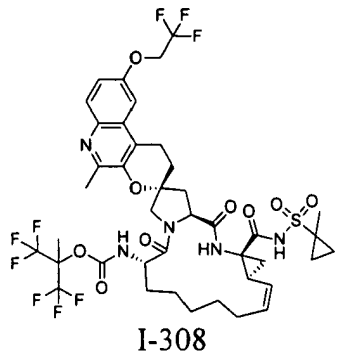
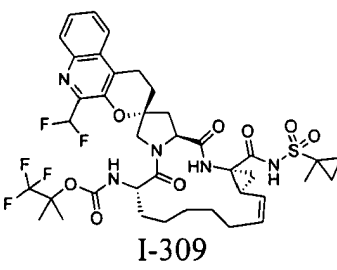
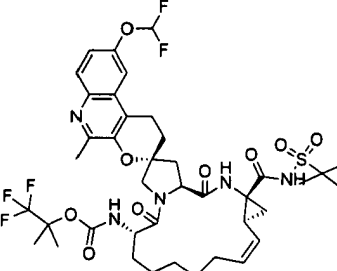
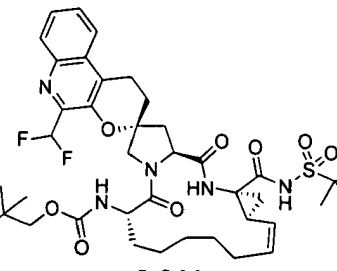
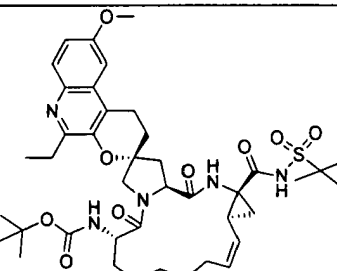
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
284	 <p>I-284</p>	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(苯甲基胺甲醯基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	783.47 (HCOOH 鹽)
285	 <p>I-285</p>	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(環己基胺甲醯基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	775.5 (HCOOH 鹽)
286	 <p>I-286</p>	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	721.43
287	 <p>I-287</p>	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(丁基胺甲醯基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	749.48 (HCOOH 鹽)

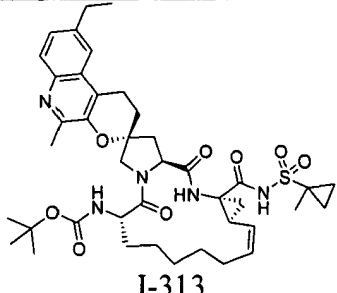
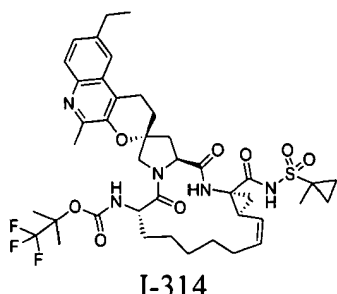
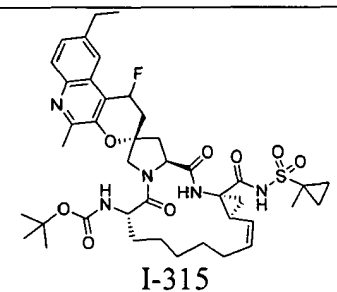
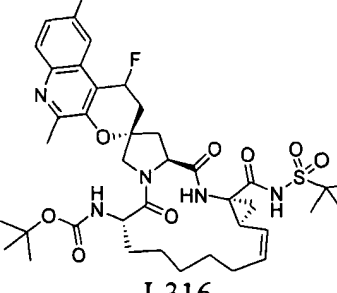
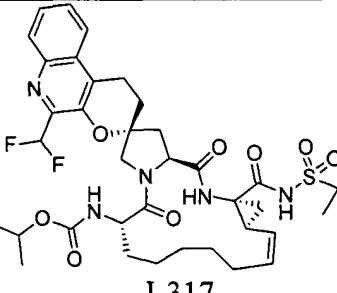
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
288	<p>I-288</p>	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-[[2-苯基乙基]胺甲醯基]胺基]-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	797.51 (HCOOH 鹽)
289	<p>I-289</p>	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(二乙基胺甲醯基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	61	49.5 (HCOOH 鹽)
290	<p>I-290</p>	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-[(哌啶-1-基)胺基]-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	61	761.51 (HCOOH 鹽)
291	<p>I-291</p>	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-6-[(嗎啉-4-基)胺基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	61	763.47 (HCOOH 鹽)
292	<p>I-292</p>	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-6-[[甲基(苯基)胺甲醯基]胺基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五炔-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	61	783.46 (HCOOH 鹽)

實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
293		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[[二(丙-2-基)胺甲醯基]胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	61	777.51 (HCOOH 鹽)
294		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	2	821.8
295		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	2	861.7
296		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	30	847.7
297		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	1	847.8

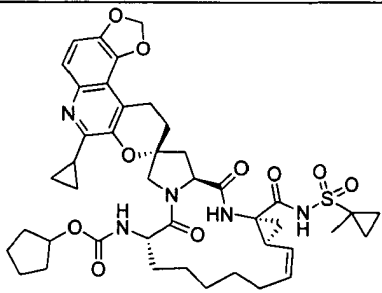
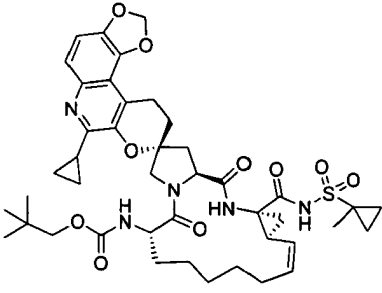
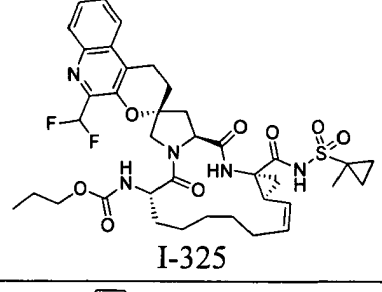
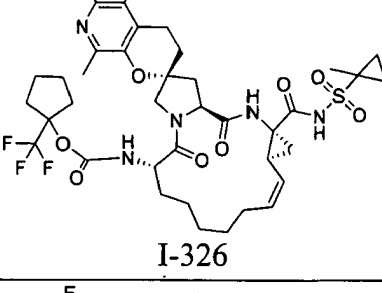
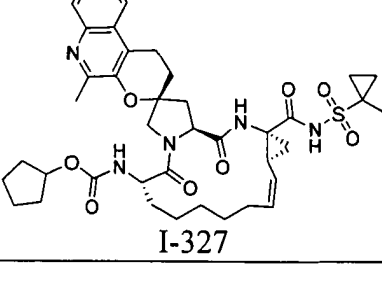
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
298	 I-298	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	1	887.6
299	 I-299	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',1'-二氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	2	897.6 (K+鹽)
300	 I-300	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸3,3,4,4,4-五氟-2-甲基丁-2-基酯	47	--
301	 I-301	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	30	901.6
302	 I-302	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環戊基酯	30	873.6

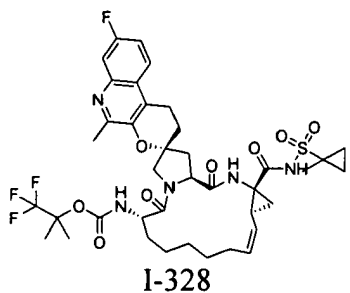
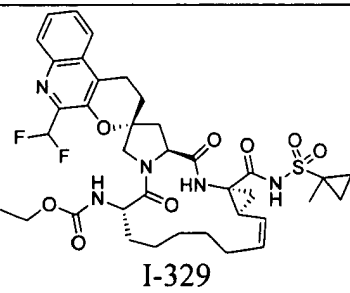
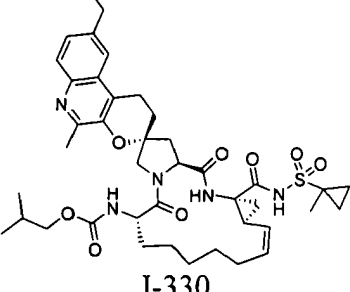
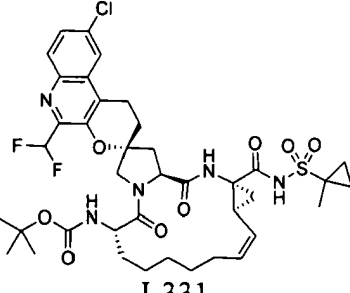
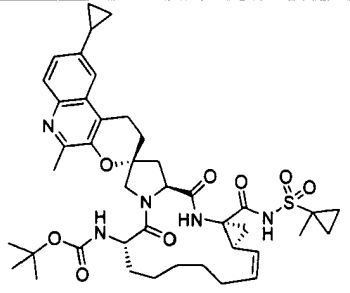
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
303	 <p>I-303</p>	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>,12<i>Z</i>,13<i>aS</i>,14<i>aR</i>,16<i>aS</i>)-5'-甲基-14<i>a</i>-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13<i>a</i>,14,14<i>a</i>,15,16,16<i>a</i>-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-<i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-<i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯</p>	30	861.7
304	 <p>I-304</p>	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>,12<i>Z</i>,13<i>aS</i>,14<i>aR</i>,16<i>aS</i>)-5'-甲基-14<i>a</i>-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13<i>a</i>,14,14<i>a</i>,15,16,16<i>a</i>-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-<i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-<i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基-4-(丙-2-基磺醯基)丁-2-基酯</p>	47	869.7
305	 <p>I-305</p>	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>,12<i>Z</i>,13<i>aS</i>,14<i>aR</i>,16<i>aS</i>)-5'-甲基-14<i>a</i>-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(三氟甲氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13<i>a</i>,14,14<i>a</i>,15,16,16<i>a</i>-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-<i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-<i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基-4-(丙-2-基磺醯基)丁-2-基酯</p>	1	954.6
306	 <p>I-306</p>	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>,12<i>Z</i>,13<i>aS</i>,14<i>aR</i>,16<i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-14<i>a</i>-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13<i>a</i>,14,14<i>a</i>,15,16,16<i>a</i>-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-<i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-<i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯</p>	10	786.2
307	 <p>I-307</p>	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>,12<i>Z</i>,13<i>aS</i>,14<i>aR</i>,16<i>aS</i>)-5'-甲基-14<i>a</i>-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13<i>a</i>,14,14<i>a</i>,15,16,16<i>a</i>-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-<i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-<i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基丙-2-基酯</p>	47	--

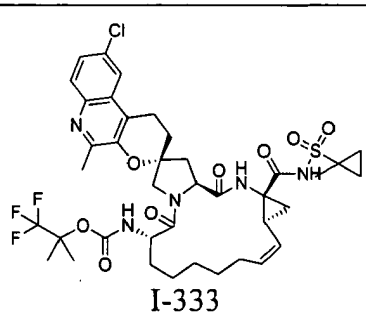
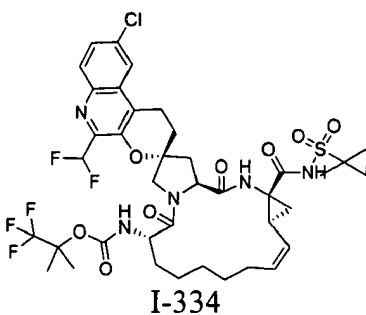
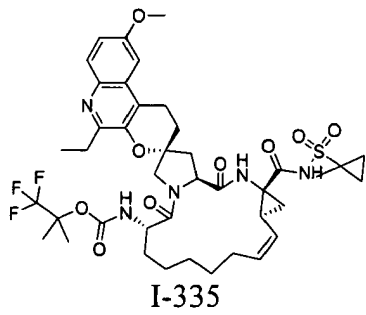
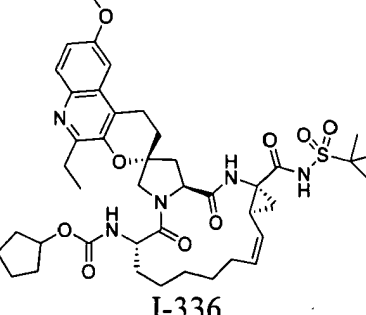
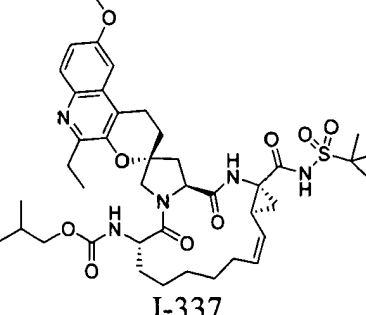
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
308	 I-308	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-9'-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基丙-2-基酯	30	955.5
309	 I-309	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	10, 35	840
310	 I-310	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(二氟甲氧基)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	1	--
311	 I-311	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	10, 35	800.2
312	 I-312	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	9	--

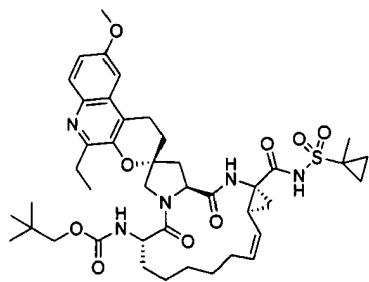
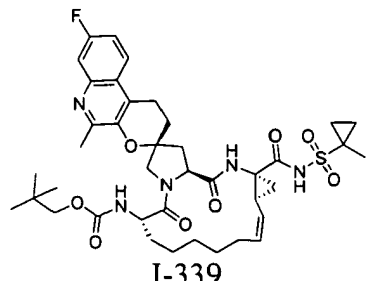
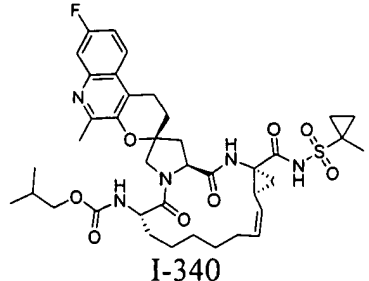
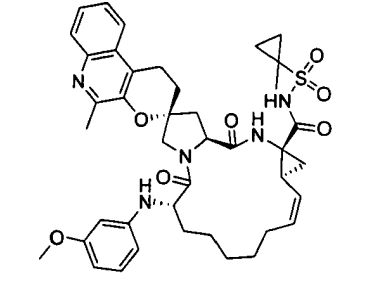
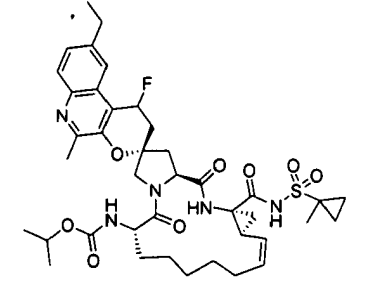
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
313	 I-313	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-乙基-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	30	778.2
314	 I-314	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-乙基-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	30	832.2
315	 I-315	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-乙基-1'-氟-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	32	796.2
316	 I-316	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-乙基-1'-氟-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	32	796.2
317	 I-317	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	10, 35	772.1

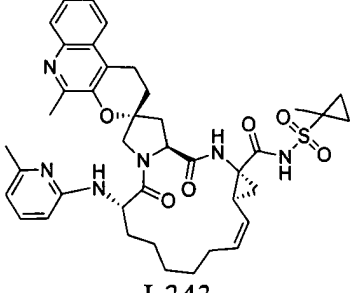
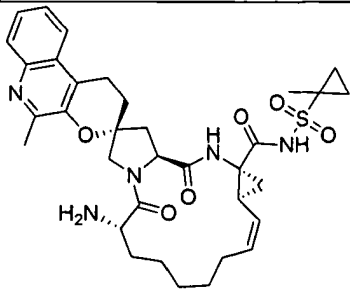
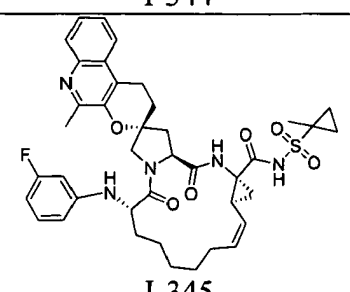
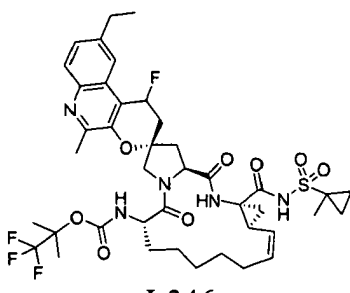
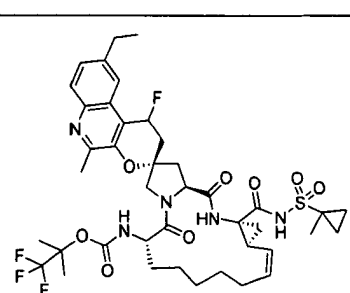
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
318	<p>I-318</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-2'-甲氧基-6'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3- <i>c</i>][1,5]吡啶]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	11	835.2
319	<p>I-319</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-9-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	44	--
320	<p>I-320</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2,3,3-四氟環丁基酯	47	--
321	<p>I-321</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2,3,3-四氟環丁基酯	47	--
322	<p>I-322</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-7'-環丙基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,10,10',11,11',13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,9'-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5- <i>f</i>]哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	29	873.6

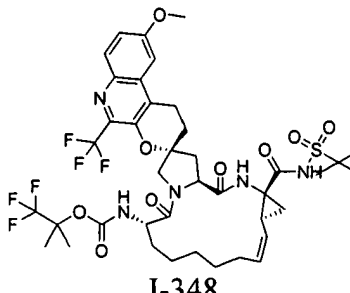
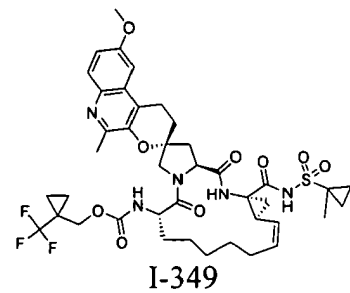
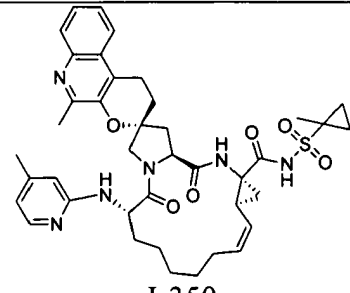
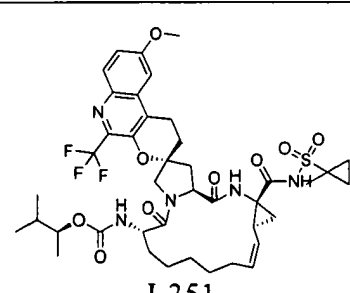
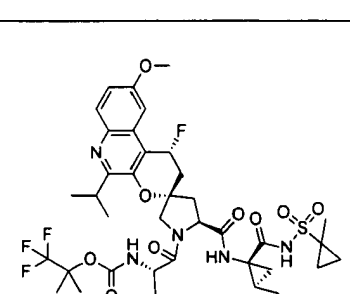
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
323	 I-323	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-7'-環丙基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,10,10',11,11',13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,9'-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5- <i>f</i>]哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	29	831.7
324	 I-324	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-7'-環丙基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,10,10',11,11',13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,9'-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5- <i>f</i>]哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	29	833.6
325	 I-325	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙酯	10, 35	772.2
326	 I-326	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-(三氟甲基)環戊酯	47	--
327	 I-327	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8'-氟-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	43	780.2 (K+鹽)

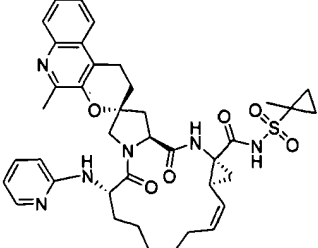
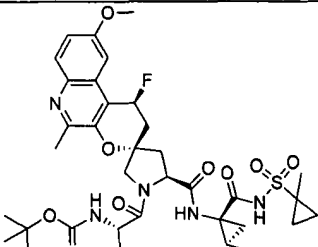
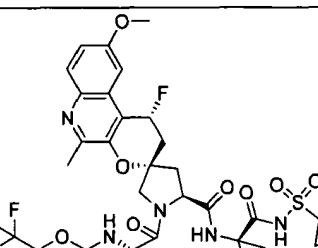
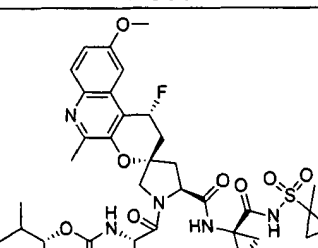
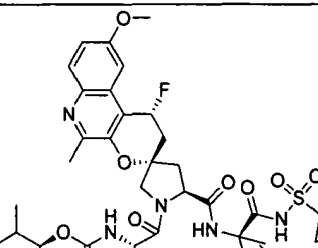
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
328		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8'-氟-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	43	--
329		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸乙酯	10, 35	758.2
330		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-乙基-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	30	778.2
331		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'-(二氟甲基)-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	10	764
332		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-環丙基-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	1	790.2

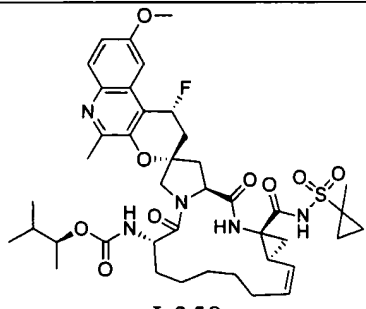
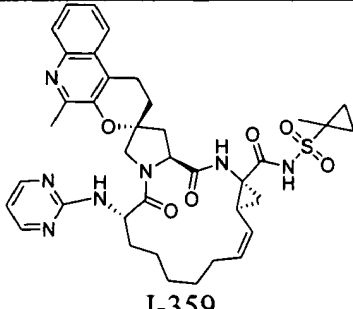
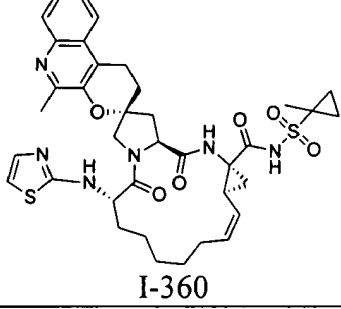
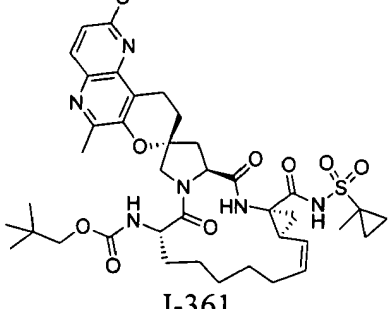
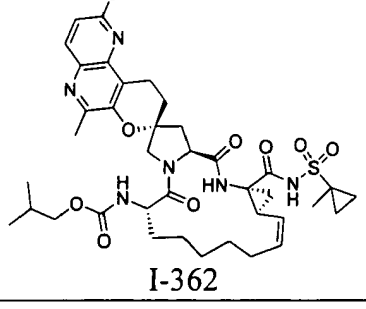
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
333	 I-333	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	39	838
334	 I-334	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'-(二氟甲基)-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	10	874.2
335	 I-335	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	9	--
336	 I-336	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	9	--
337	 I-337	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	9	--

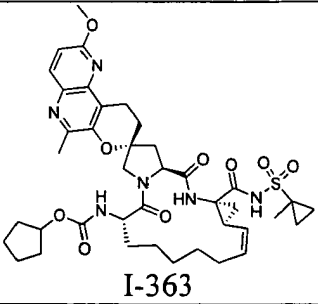
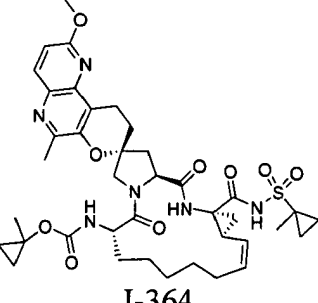
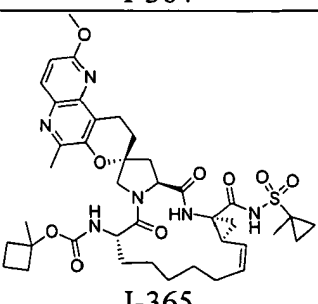
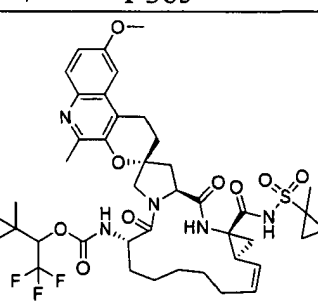
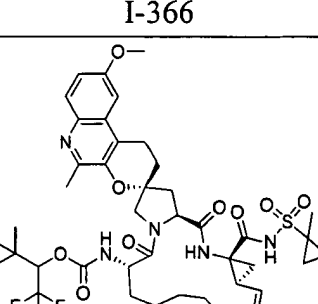
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
338	 I-338	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基-14a-[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	9	808.38
339	 I-339	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8'-氟-5'-甲基-14a-[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	43	782.2
340	 I-340	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8'-氟-5'-甲基-14a-[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	48	768.1
341	 I-341	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(3-甲氧基苯基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
342	 I-342	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-乙基-1'-氟-5'-甲基-14a-[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	32	--

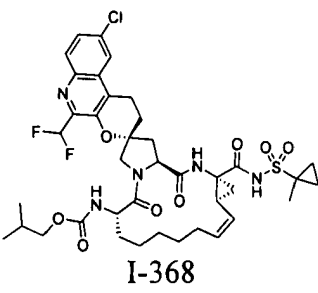
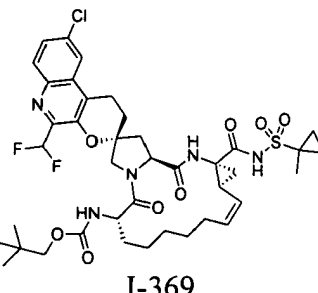
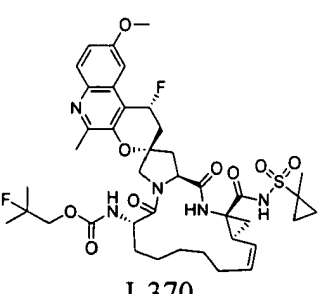
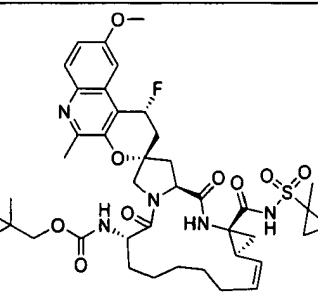
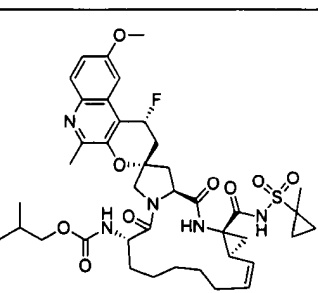
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
343		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-6-[(6-甲基吡啶-2-基)胺基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
344		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-胺基-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	--
345		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(3-氟苯基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
346		[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-乙基-1'-氟-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	32	850.1
347		[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-乙基-1'-氟-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	32	850.1

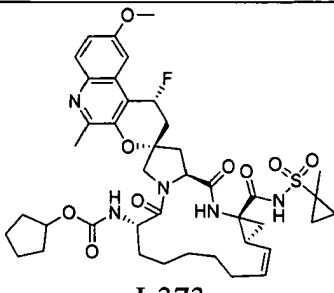
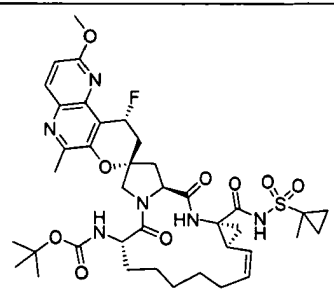
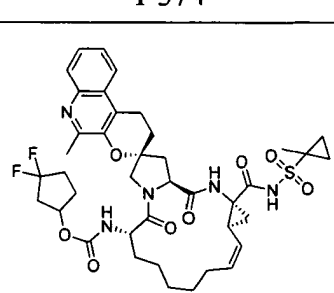
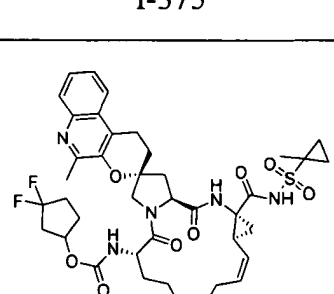
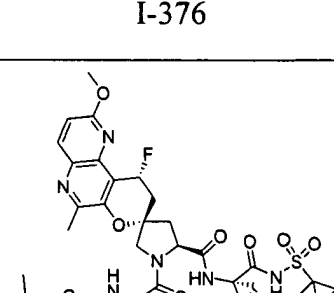
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
348	 I-348	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	5, 35	888 (K+鹽)
349	 I-349	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸[1-(三氟甲基)環丙基]甲酯	9	846 (K+鹽)
350	 I-350	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-6-[(4-甲基吡啶-2-基)胺基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
351	 I-351	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	5, 35	848.2 (K+鹽)
352	 I-352	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	2, 56	880.2 (K+鹽)

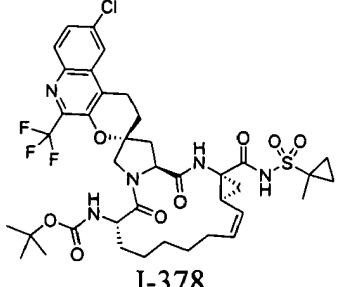
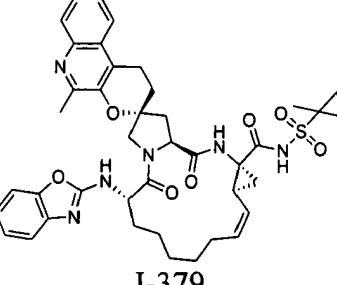
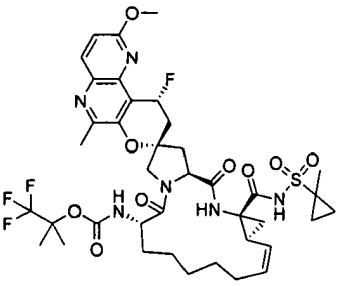
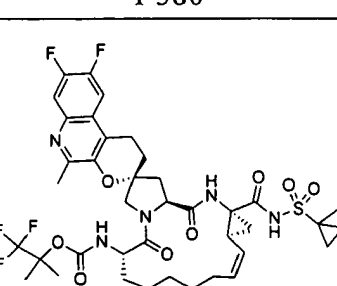
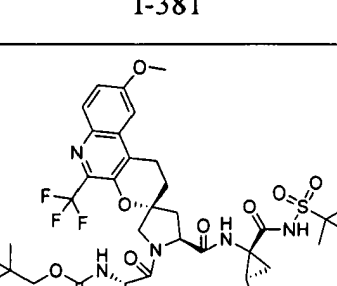
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
353	 <p>I-353</p>	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-(吡啶-2-基胺基)-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
354	 <p>I-354</p>	[(1' <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	56	798.2
355	 <p>I-355</p>	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	56	853.2 (K+鹽)
356	 <p>I-356</p>	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>R</i>)-3-甲基丁-2-基酯	56	812.2 (K+鹽)
357	 <p>I-357</p>	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	56	812.2 (K+鹽)

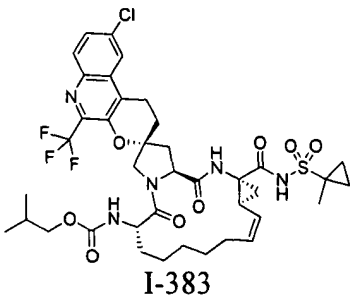
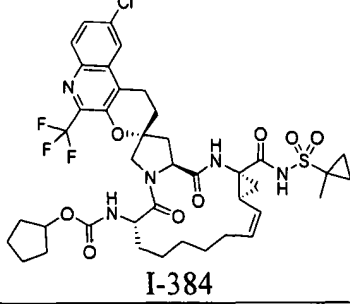
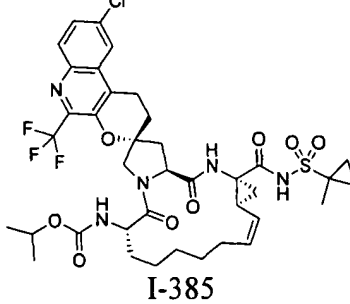
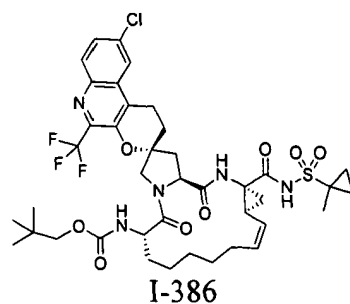
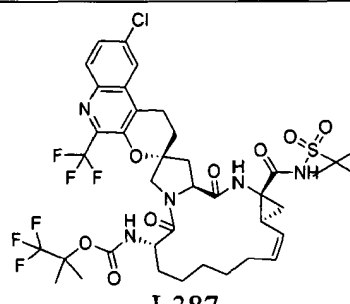
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
358	 I-358	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	57	--
359	 I-359	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-(嘧啶-2-基胺基)-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	56, 528	--
360	 I-360	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-(1,3-噻唑-2-基胺基)-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
361	 I-361	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-2'-甲氧基-6'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3- <i>c</i>][1,5]噻啶]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	11	795.2
362	 I-362	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-2'-甲氧基-6'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3- <i>c</i>][1,5]噻啶]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	11	781.2

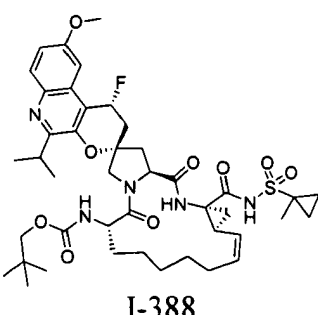
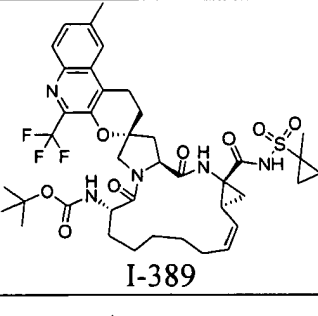
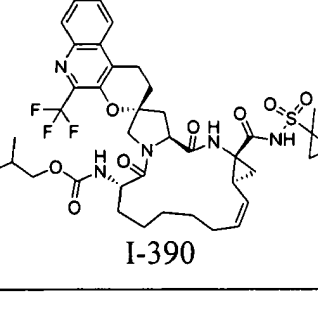
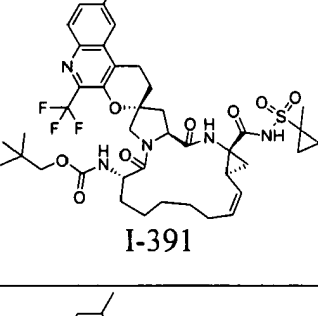
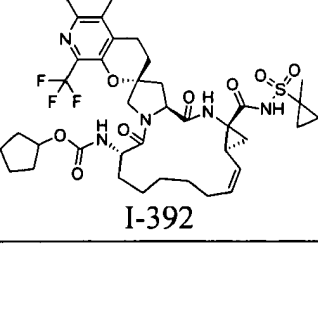
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
363	 <p>I-363</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-2'-甲氧基-6'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3- <i>c</i>][1,5]啉啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	11	793.2
364	 <p>I-364</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-2'-甲氧基-6'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3- <i>c</i>][1,5]啉啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丙酯	11	779.2
365	 <p>I-365</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-2'-甲氧基-6'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3- <i>c</i>][1,5]啉啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	11	793.2
366	 <p>I-366</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯	9	862
367	 <p>I-367</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基酯	9	862.2

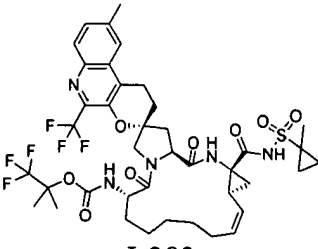
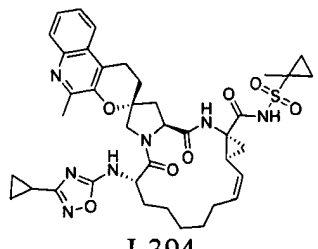
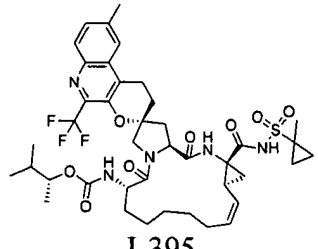
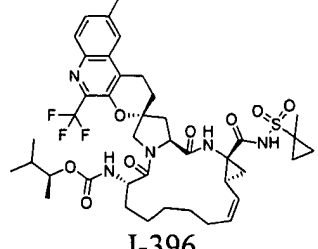
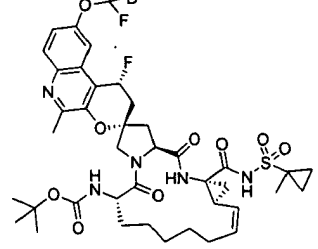
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
368	 I-368	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'-(二氟甲基)-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	10	820
369	 I-369	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-5'-(二氟甲基)-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	10	834
370	 I-370	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-氟-2-甲基丙酯	56	816 (K+鹽)
371	 I-371	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	56	812.2 (K+鹽)
372	 I-372	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	56	798.2 (K+鹽)

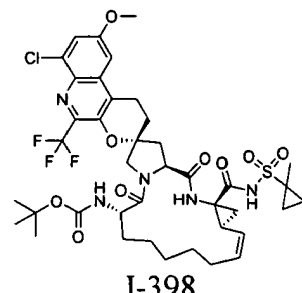
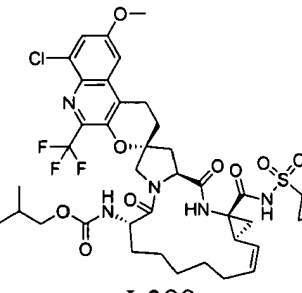
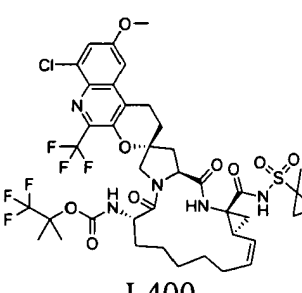
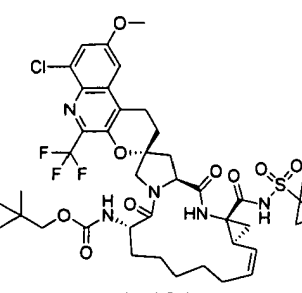
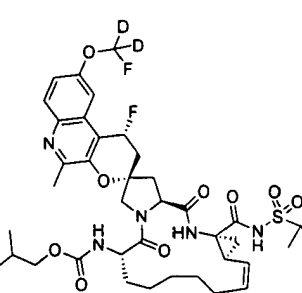
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
373	 I-373	[(1'R,2S,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-1'-氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	56	810.2 (K+鹽)
374	 I-374	[(2S,6S,10'R,12Z,13aS,14aR,16aS)-10'-氟-2'-甲氧基-6'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3-c][1,5]噁啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	33	799.2
375	 I-375	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸3,3-二氟環戊酯	47	--
376	 I-376	[(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸3,3-二氟環戊酯	47	--
377	 I-377	[(2S,6S,10'R,12Z,13aS,14aR,16aS)-10'-氟-2'-甲氧基-6'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3-c][1,5]噁啶]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	33	813.2

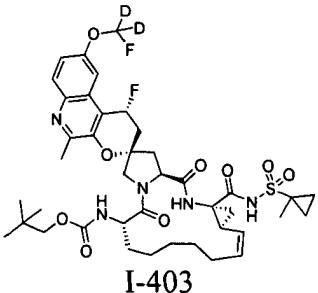
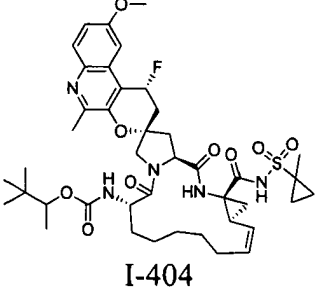
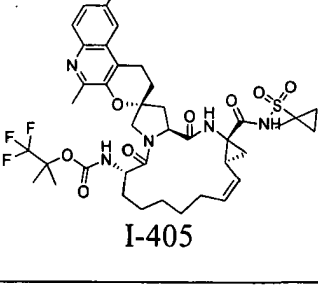
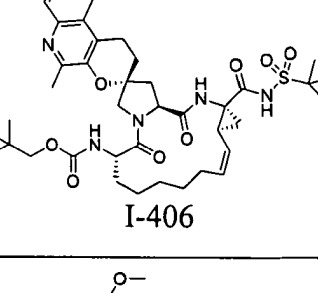
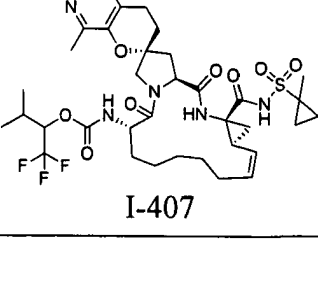
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
378	 I-378	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-14a-[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	5	782
379	 I-379	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-(1,3-苯并噁唑-2-基胺基)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
380	 I-380	[(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,10' <i>R</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-10'-氟-2'-甲氧基-6'-甲基-14 <i>a</i> -[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3- <i>c</i>][1,5]噁啶]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	33	853.2 (K+鹽)
381	 I-381	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-8',9'-二氟-5'-甲基-14 <i>a</i> -[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	44	840
382	 I-382	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -[[1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	5, 35	848 (K+鹽)

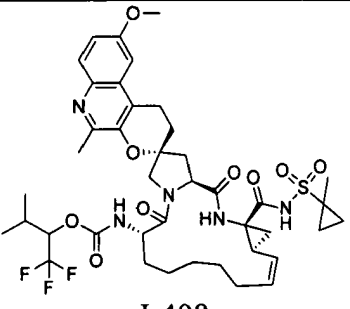
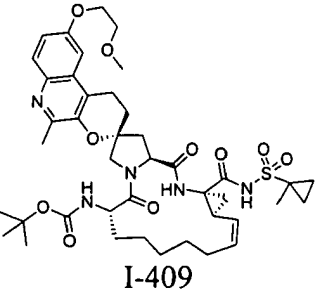
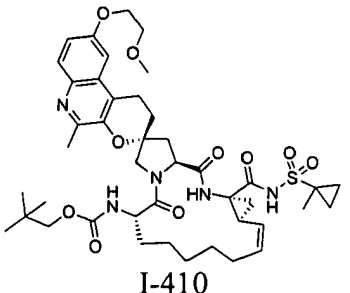
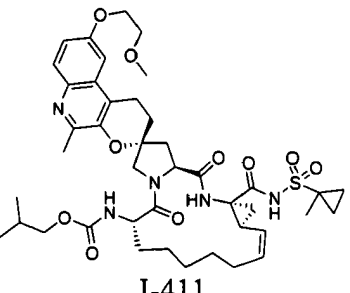
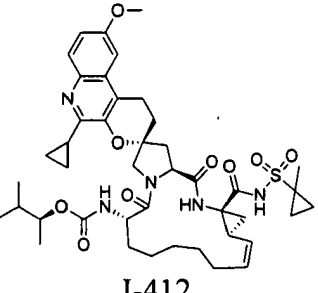
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
383	 I-383	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-14a- {[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}- 5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙 酯	5	839
384	 I-384	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-14a- {[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}- 5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	5	850
385	 I-385	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-14a- {[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}- 5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	5	824
386	 I-386	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-14a- {[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}- 5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲 基丙 酯	5	852
387	 I-387	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氯-14a- {[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}- 5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)- 1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16, 16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并 [2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟- 2-甲基丙-2-基酯	5	891.8

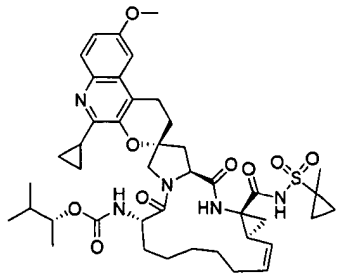
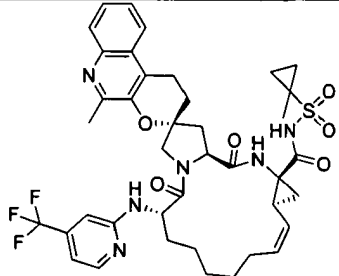
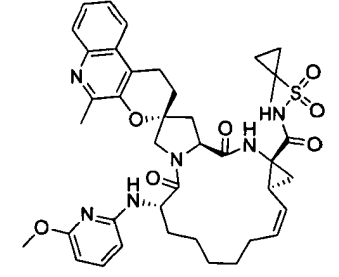
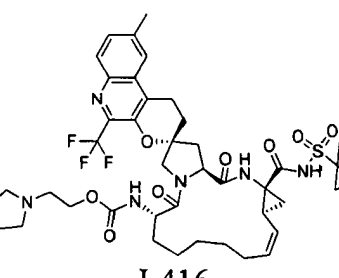
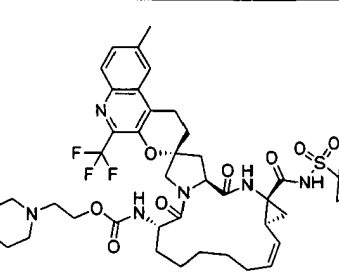
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
388	 I-388	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	32	840.2
389	 I-389	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	31	841.1
390	 I-390	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	31	818.2
391	 I-391	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	31	832.2
392	 I-392	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環戊酯	31	830.2

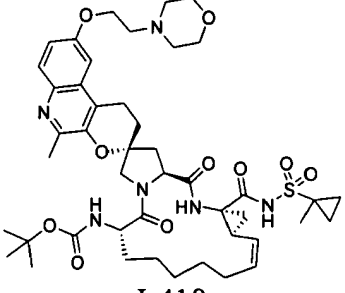
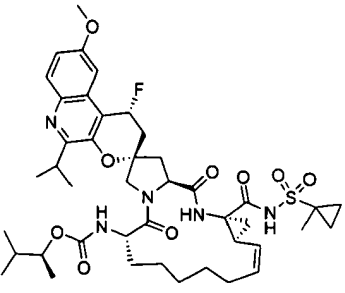
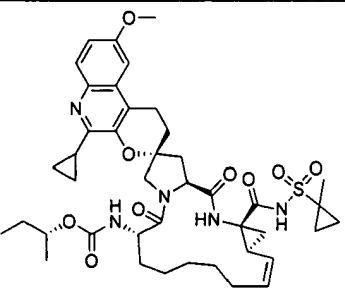
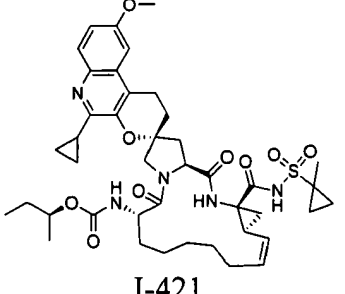
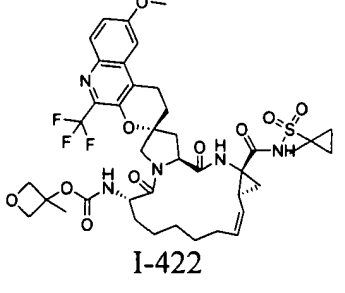
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
393	 I-393	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	31	872.1
394	 I-394	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
395	 I-395	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>R</i>)-3-甲基丁-2-基酯	31	832.2
396	 I-396	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	31	832.2
397	 I-397	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-{[氟(² H ₂)甲基]氧基}-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	58, 7, 50, 32	818.2

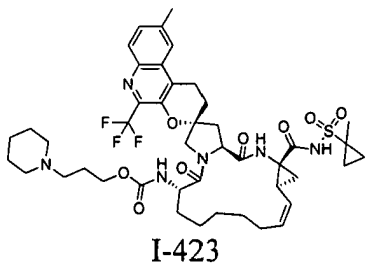
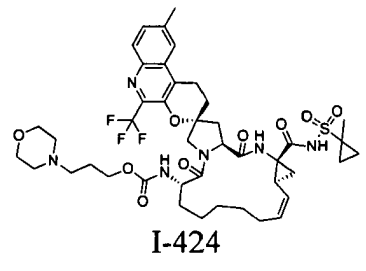
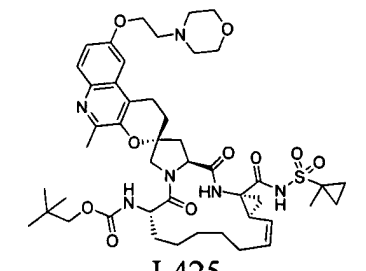
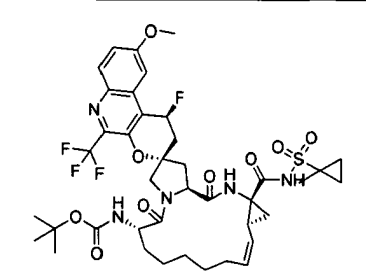
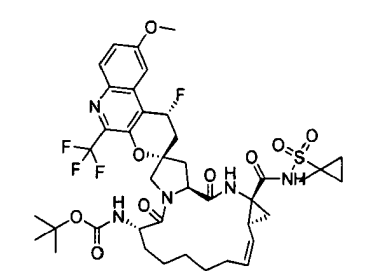
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
398	 I-398	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-7'-氯-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	6	812
399	 I-399	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-7'-氯-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	6	868
400	 I-400	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-7'-氯-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	6	922
401	 I-401	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-7'-氯-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	6	882
402	 I-402	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-[[[氟(² H ₂)甲基]氧基]-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	56, 7, 50, 32	818.2 (K+鹽)

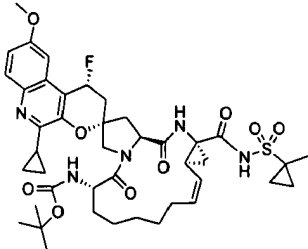
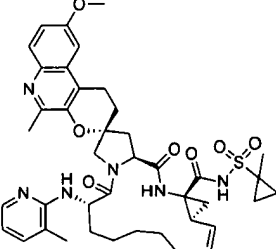
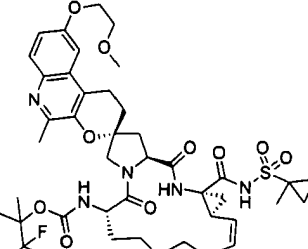
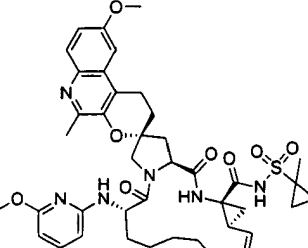
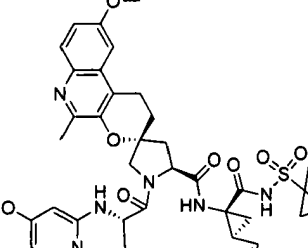
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
403		[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-{[氟(² H ₂)甲基]氧基}-5'-甲基-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	58, 7, 50, 32	832.2 (K+鹽)
404		[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸3,3-二甲基丁-2-基酯		826.2
405		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氟-5'-甲基-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	43	--
406		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-氟-5'-甲基-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	43	--
407		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-基酯	9	848 (K+鹽)

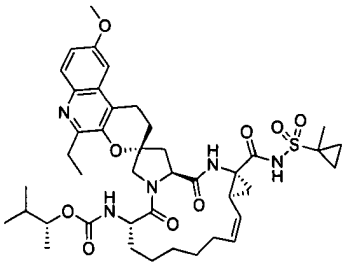
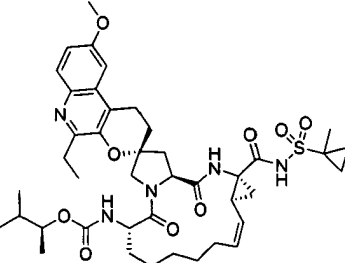
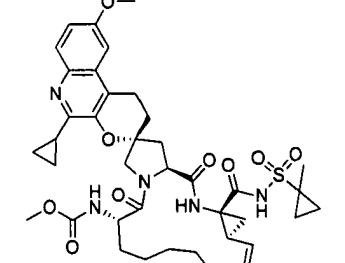
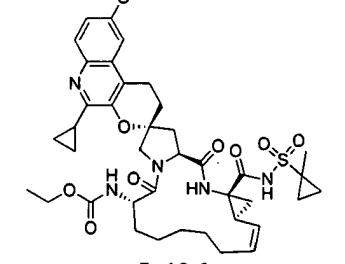
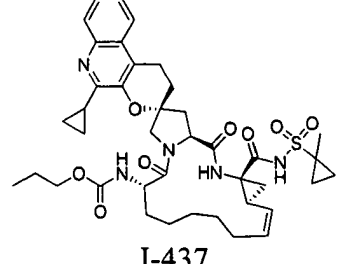
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
408	 I-408	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-基酯	9	848 (K+鹽)
409	 I-409	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(2-甲氧基乙氧基)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	1, 7, 50, 51	824.2
410	 I-410	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(2-甲氧基乙氧基)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	1, 7, 50, 51, 6	838.2
411	 I-411	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(2-甲氧基乙氧基)-5'-甲基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	1, 7, 50, 51, 6	824.2
412	 I-412	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	16	820.2 (K+鹽)

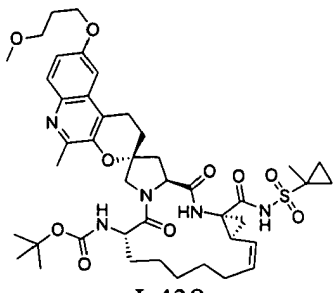
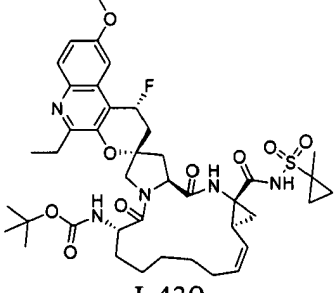
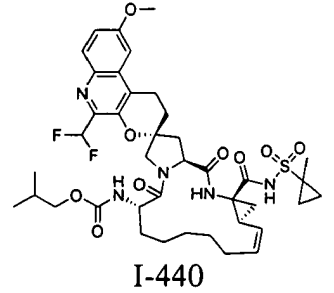
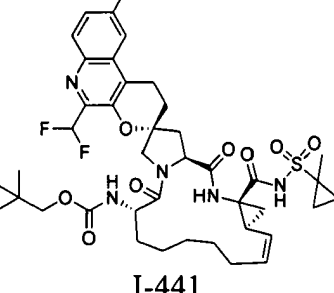
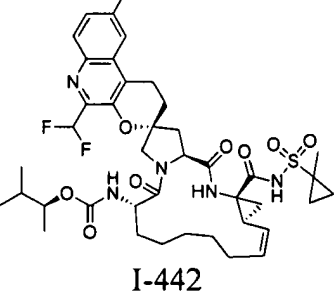
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
413	 I-413	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>R</i>)-3-甲基丁-2-基酯	16	820.2 (K+鹽)
414	 I-414	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺基}-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
415	 I-415	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(6-甲氧基吡啶-2-基)胺基]-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	--
416	 I-416	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲基-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-(吡咯啶-1-基)乙酯	31	859.2
417	 I-417	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲基-14a-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-(哌啶-1-基)乙酯	31	873.2

實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
418	 I-418	{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-9'-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸第三丁酯	58, 50	879.3
419	 I-419	[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,6' <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(丙-2-基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	3	840.2 (K+鹽)
420	 I-420	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸(2 <i>R</i>)-丁-2-基酯	16	806.2 (K+鹽)
421	 I-421	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸(2 <i>S</i>)-丁-2-基酯	16	0
422	 I-422	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸3-甲基氧雜環丁烷-3-基酯	5, 35	848.2 (K+鹽)

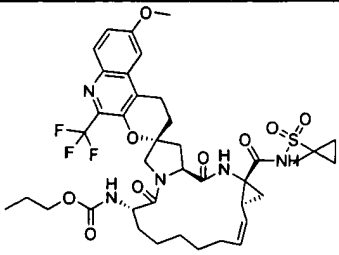
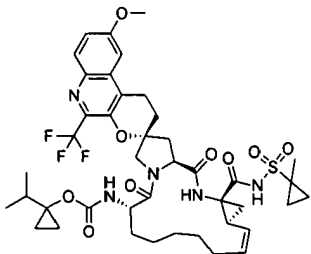
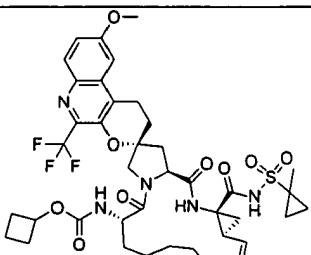
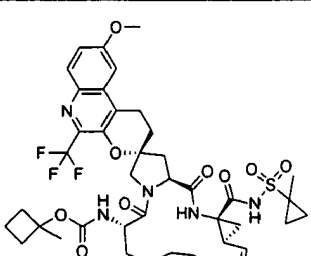
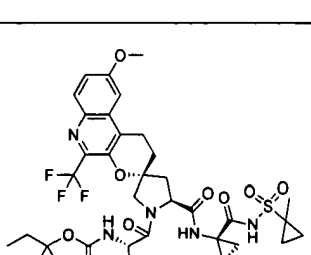
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
423	 I-423	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸3-(吡啶-1-基)丙酯	31	887.2
424	 I-424	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸3-(嗎啉-4-基)丙酯	31	889.2
425	 I-425	{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基}-9'-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	58, 50	893.2
426	 I-426	[(1' <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	32	874.4
427	 I-427	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	32	852.29

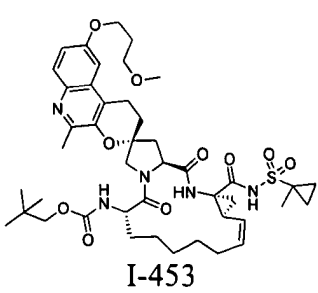
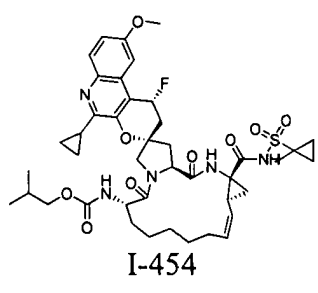
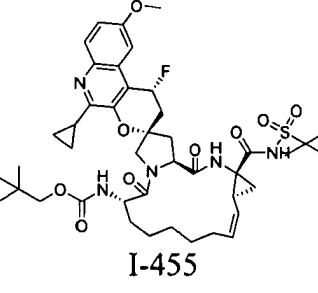
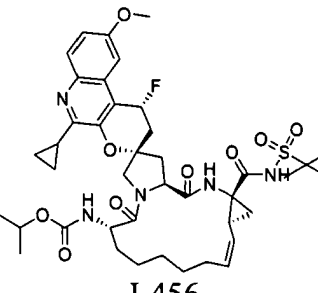
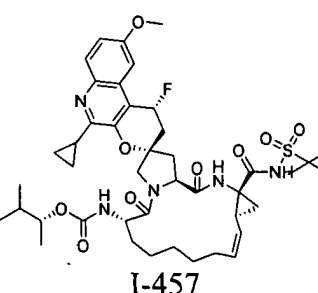
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
428	 I-428	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-1'-氟-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	32	824.2
429	 I-429	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基-N-[(1-甲基環丙基)磺醯基]-6-[(3-甲基吡啶-2-基)胺基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a(5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	771.2
430	 I-430	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(2-甲氧基乙氧基)-5'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-6-基]胺基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯	1, 7, 50, 51, 35	878.1
431	 I-431	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-6-[(6-甲氧基吡啶-2-基)胺基]-5'-甲基-N-[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a(5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	787.2
432	 I-432	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-6-[(4-甲氧基吡啶-2-基)胺基]-5'-甲基-N-[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3-c]喹啉]-14a(5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	787.2

實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
433	 I-433	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>R</i>)-3-甲基丁-2-基酯	2, 31	808.4
434	 I-434	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	2, 31	808.2
435	 I-435	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸甲酯	17	764.2 (K+鹽)
436	 I-436	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸乙酯	17	778.2 (K+鹽)
437	 I-437	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙酯	17	792.2 (K+鹽)

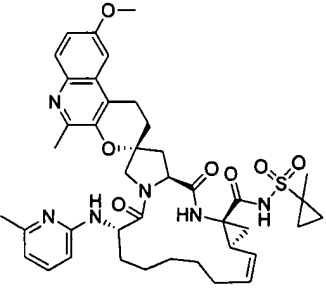
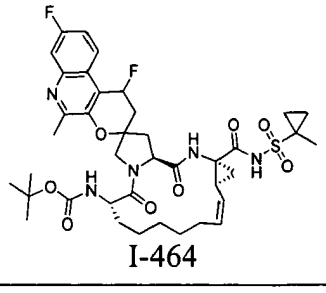
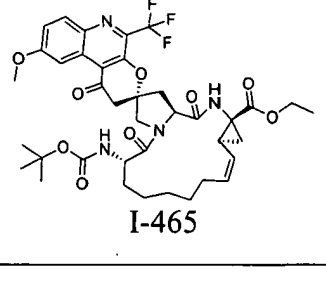
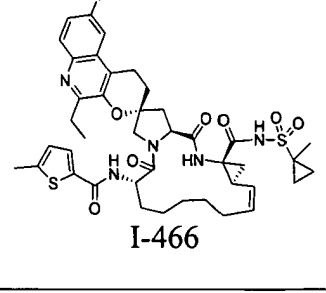
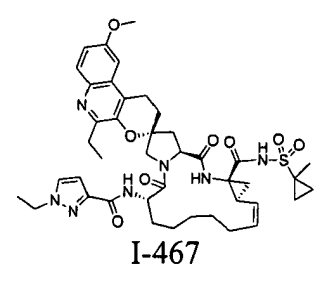
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
438	 I-438	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(3-甲氧基丙氧基)-5'-甲基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	1, 7, 50, 51	838.4
439	 I-439	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-1'-氟-9'-甲氧基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	36	812.2
440	 I-440	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	10	816.2 (K+鹽)
441	 I-441	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	10	
442	 I-442	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	10	830.2 (K+鹽)

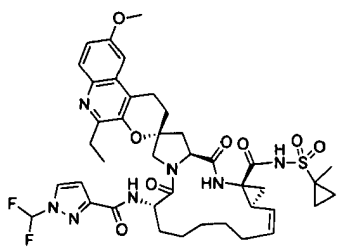
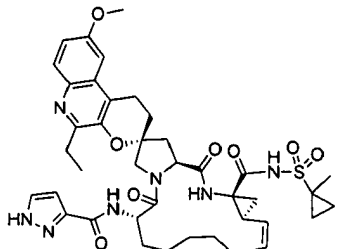
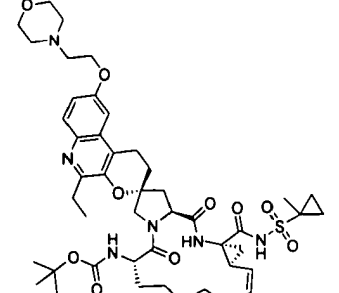
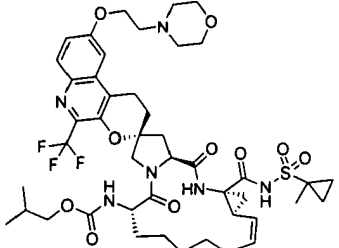
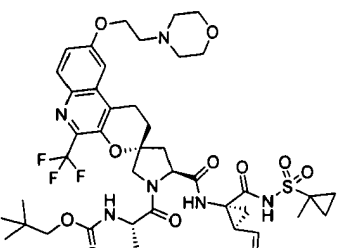
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
443	<p>I-443</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>R</i>)-3-甲基丁-2-基酯	10	830.2 (K+鹽)
444	<p>I-444</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-丁-2-基酯	10	816.2 (K+鹽)
445	<p>I-445</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>R</i>)-丁-2-基酯	10	816.2 (K+鹽)
446	<p>I-446</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	10	802.2
447	<p>I-447</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	5, 35	820.8

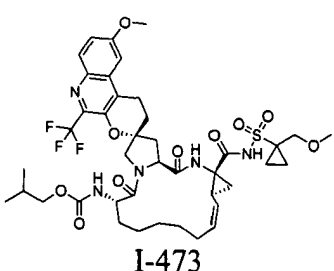
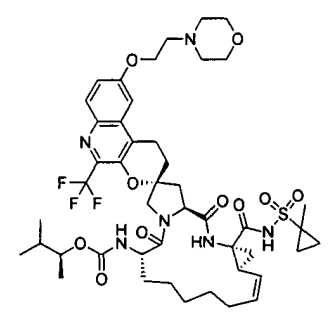
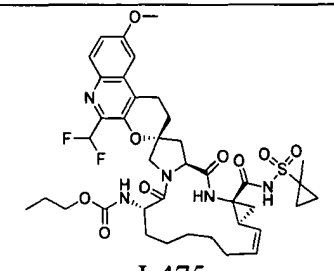
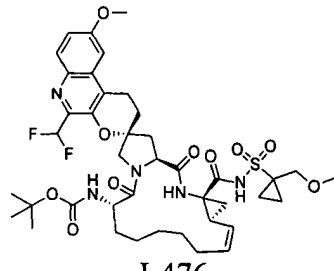
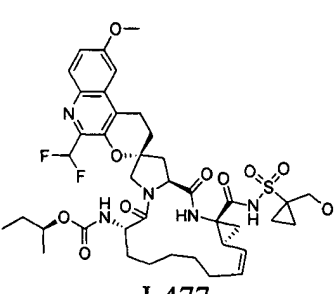
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
448		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙酯	5, 35	820.3
449		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-(丙-2-基)環丙酯	5, 35	860.34
450		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丁酯	5, 35	832.3
451		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	5, 35	846.5
452		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-乙基環丙酯	5, 35	846.6

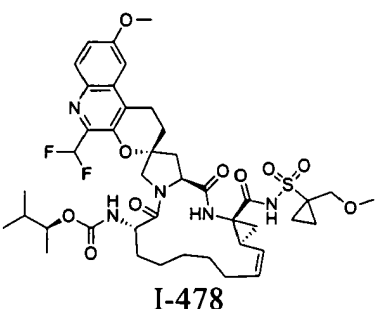
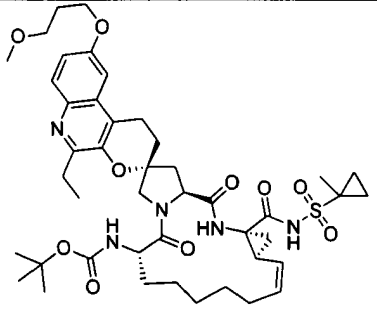
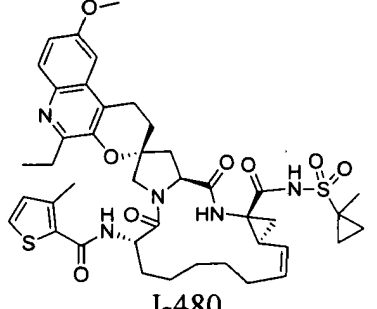
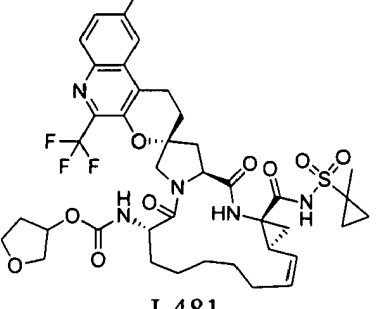
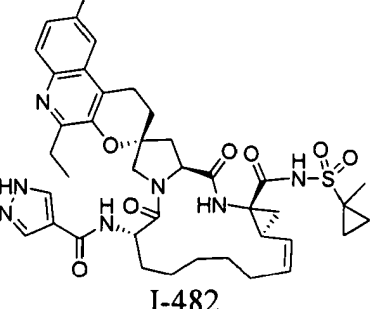
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
453	 I-453	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(3-甲氧基丙氧基)-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	1, 7, 50, 51, 6	852.4
454	 I-454	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-1'-氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	17	824.2 (K+鹽)
455	 I-455	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-1'-氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	17	838.2 (K+鹽)
456	 I-456	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-1'-氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙-2-基酯	17	810.2 (K+鹽)
457	 I-457	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-環丙基-1'-氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>R</i>)-3-甲基丁-2-基酯	17	838.2 (K+鹽)

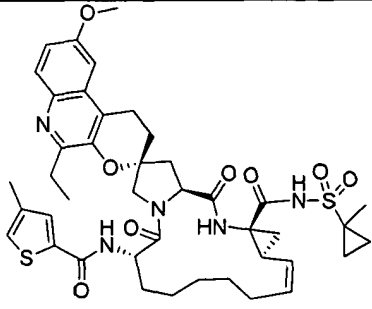
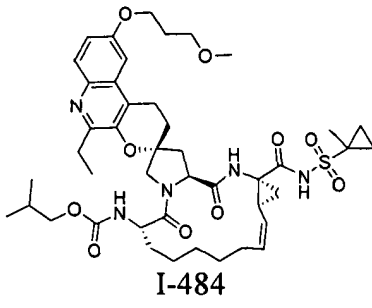
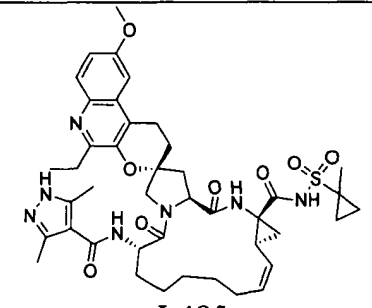
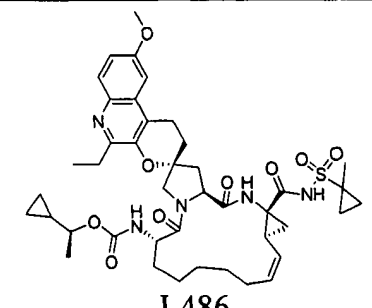
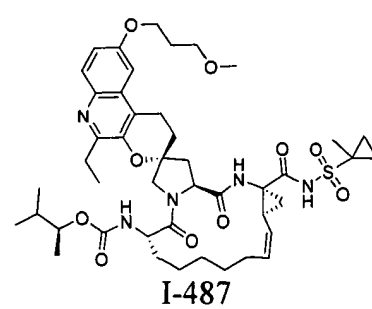
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
458	<p>I-458</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(氟甲氧基)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	7	852.4
459	<p>I-459</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>R</i>)-丁-2-基酯	5, 35	834.8 (K+鹽)
460	<p>I-460</p>	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-丁-2-基酯	5, 35	834.8 (K+鹽)
461	<p>I-461</p>	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	3, 35	852.26
462	<p>I-462</p>	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-氟-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	5, 35	866

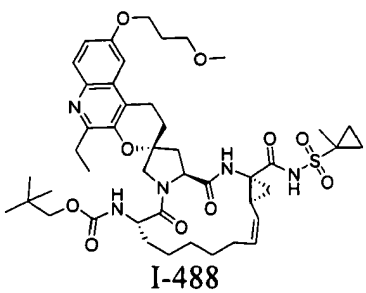
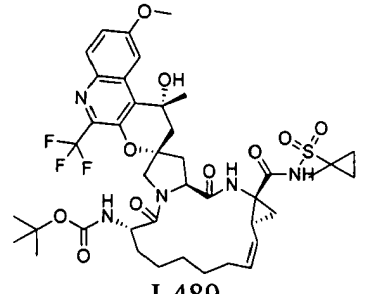
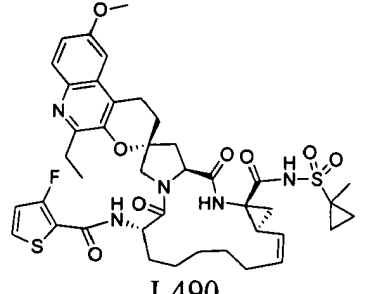
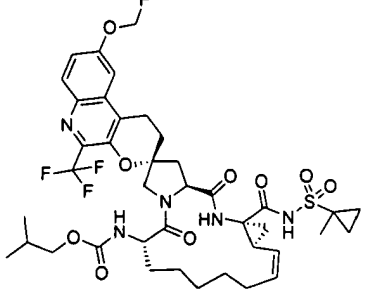
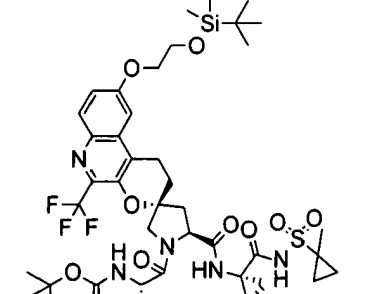
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
463	 I-463	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-5'-甲基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磷醯基]-6-[(6-甲基吡啶-2-基)胺基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	57	771.3
464	 I-464	[(6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1',8'-二氟-5'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磷醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	25	786.2
465	 I-465	(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(第三丁氧羰基)胺基]-9'-甲氧基-1',5,16-三側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲酸乙酯	5	--
466	 I-466	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磷醯基]-6-[[5-甲基噻吩-2-基]羰基]胺基}-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	818.35
467	 I-467	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-6-[[1-乙基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]羰基]胺基}-9'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磷醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	816.34

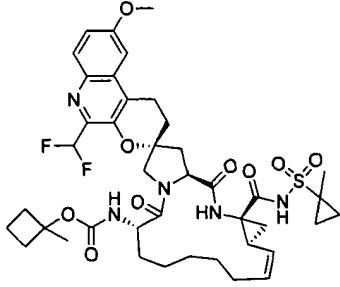
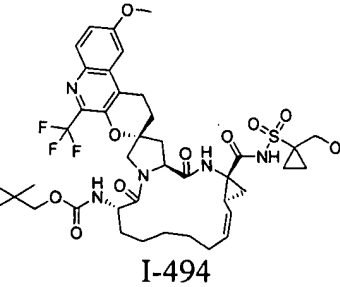
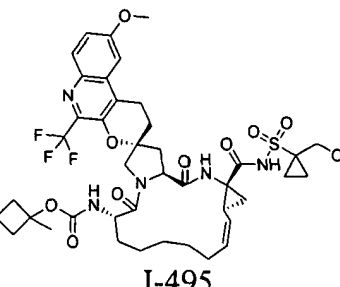
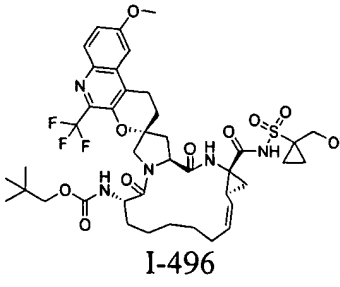
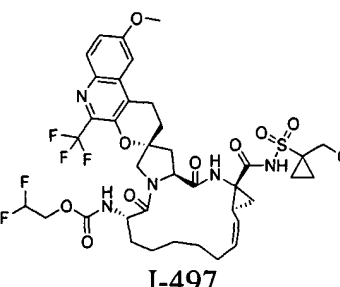
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
468	 I-468	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-({[1-(二氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]羰基}胺基)-5'-乙基-9'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	838.03
469	 I-469	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-[(1 <i>H</i> -吡唑-3-基羰基)胺基]-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	788.06
470	 I-470	{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-9'-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	56, 30, 51	893.29
471	 I-471	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-9'-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	7	933.59 (鹽酸鹽)
472	 I-472	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-9'-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	7	947.42 (鹽酸鹽)

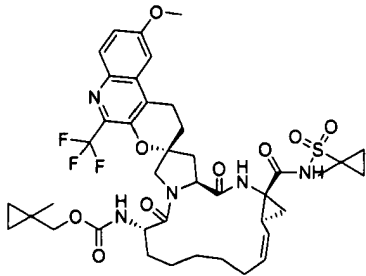
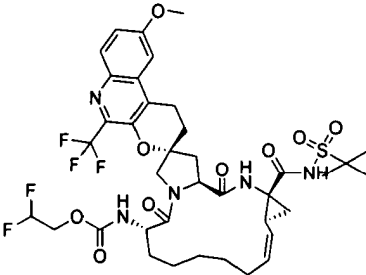
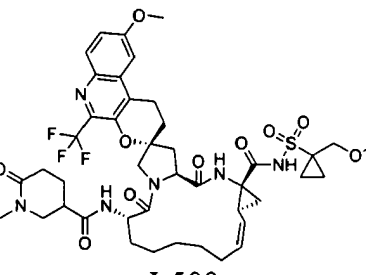
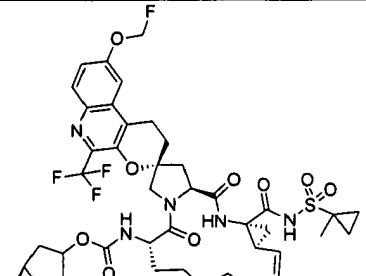
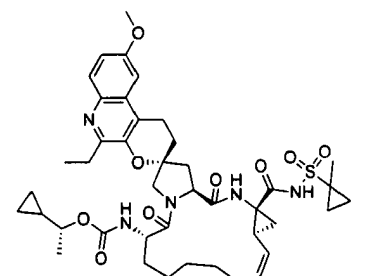
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
473	 I-473	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-({[1-(甲氧基甲基)環丙基]磺醯基}胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	47, 6	864.3
474	 I-474	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-14a-({[1-(甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-9'-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	7	947.48
475	 I-475	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-({[1-(甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸丙酯	10	802.41 (K+鹽)
476	 I-476	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-({[1-(甲氧基甲基)環丙基]磺醯基}胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	10	846.33
477	 I-477	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-({[1-(甲氧基甲基)環丙基]磺醯基}胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-丁-2-基酯	10	846.38 (K+鹽)

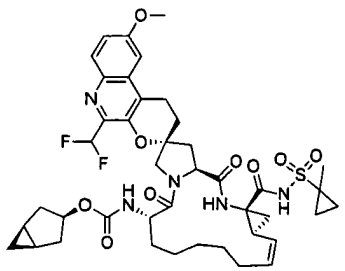
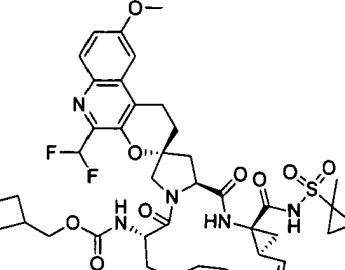
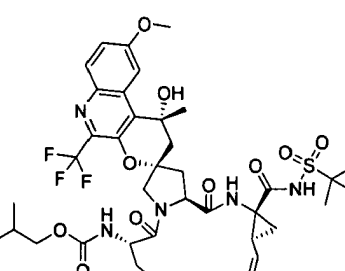
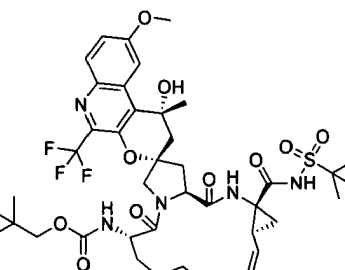
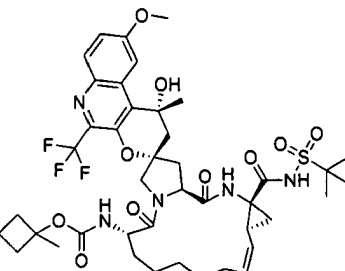
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
478	 I-478	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'- <i>(</i> 二氟甲基)-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[1-(甲氧基甲基)環丙基]磺醯基}胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	10	860.38
479	 I-479	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'- <i>(</i> 3-甲氧基丙氧基)-14 <i>a</i> -{[1-(甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基)-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	56, 30, 51	852.25
480	 I-480	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-6-{[(3-甲基噻吩-2-基)羰基]胺基}-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	818.27
481	 I-481	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基)-5,16-二側氧基-5'- <i>(</i> 三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸四氫呋喃-3-基酯	5, 35	848.27 (K+鹽)
482	 I-482	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-6-[(1 <i>H</i> -吡啶-4-基羰基)胺基]-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	788.24

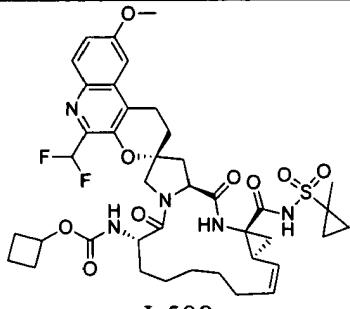
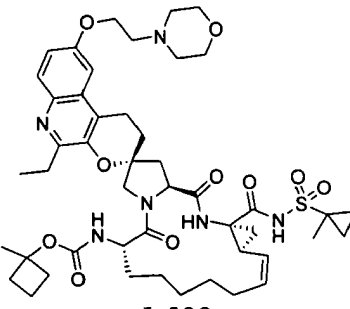
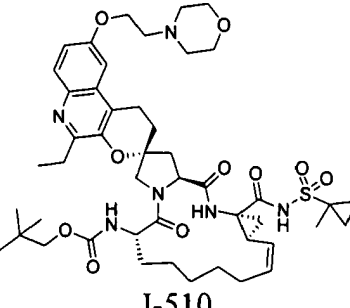
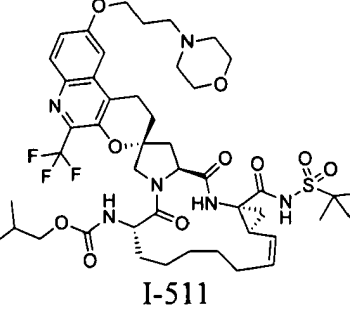
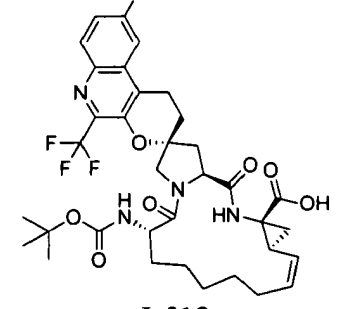
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
483		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-6-[[4-甲基噻吩-2-基]羰基]胺基}-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	818.27
484		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-(3-甲氧基丙氧基)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	56, 30, 51, 6	852.5 (K+鹽)
485		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[[3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]羰基]胺基}-5'-乙基-9'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	2, 47	816.4
486		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1 <i>S</i>)-1-環丙基乙酯	2, 47	806.4
487		[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-(3-甲氧基丙氧基)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	56, 30, 51, 35	866.5 (K+鹽)

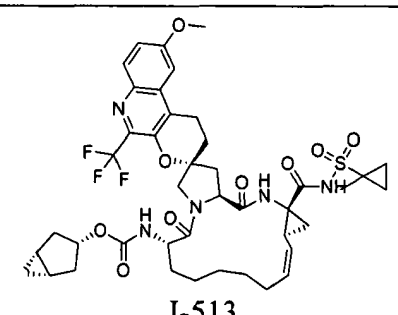
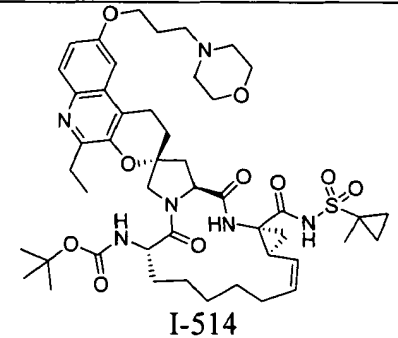
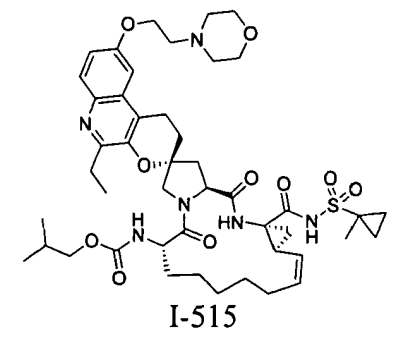
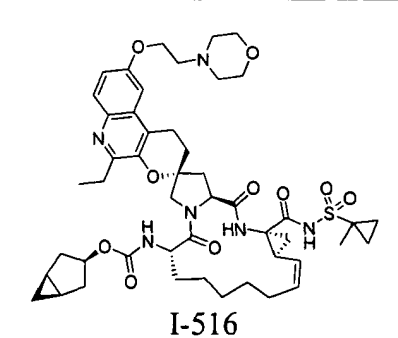
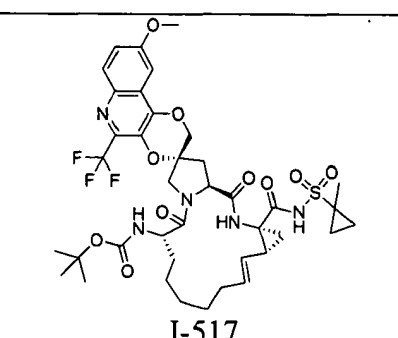
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
488	 I-488	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-(3-甲氧基丙氧基)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	56, 30, 51, 6	866.5 (K+鹽)
489	 I-489	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-羥基-9'-甲氧基-1'-甲基-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	62	865.3
490	 I-490	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-6-{[(3-氟噻吩-2-基)羰基]胺基}-9'-甲氧基- <i>N</i> -[(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	47	822.23
491	 I-491	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(氟甲氧基)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	7, 50, 6	852.4 (K+鹽)
492	 I-492	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙氧基)-14 <i>a</i> -{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯		0

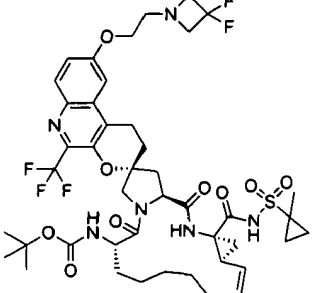
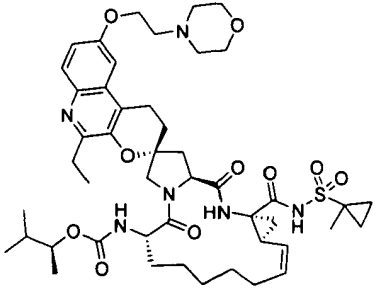
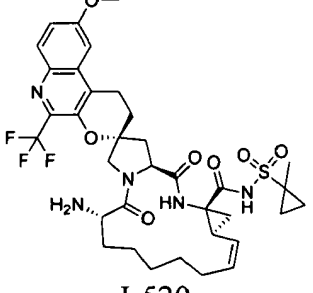
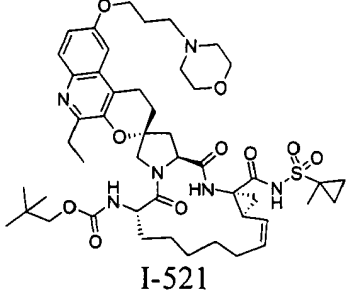
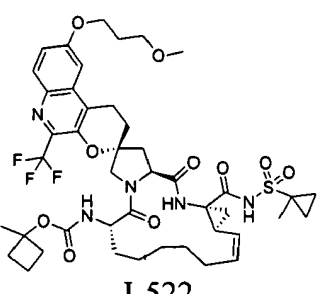
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
493	 I-493	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-{{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	10	828.33 (K+鹽)
494	 I-494	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-{{[1-(甲氧基甲基)環丙基]磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯	49, 41	876.4
495	 I-495	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-{{[1-(甲氧基甲基)環丙基]磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	49, 41	876.4
496	 I-496	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-{{[1-(甲氧基甲基)環丙基]磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	49, 41	878.4
497	 I-497	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-{{[1-(甲氧基甲基)環丙基]磺醯基}胺甲醯基}-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二氟乙酯	49, 41	872.3

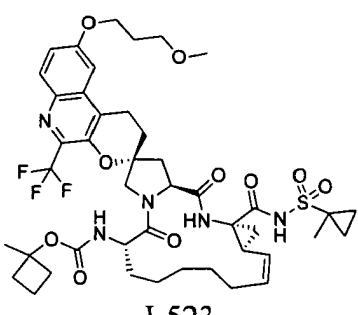
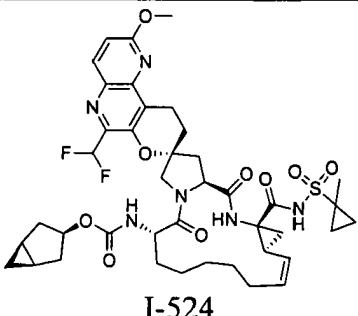
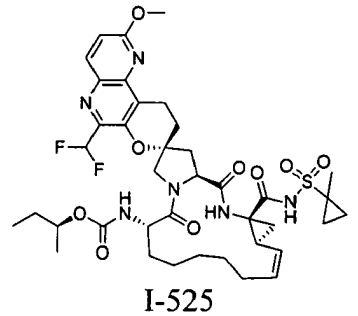
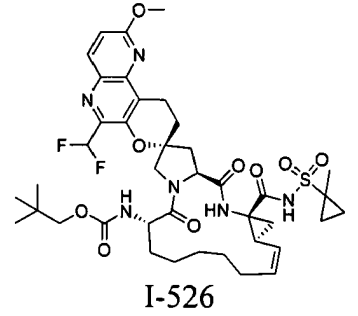
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
498	 I-498	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1-甲基環丙基)甲酯	5, 41	846.3 (K+鹽)
499	 I-499	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二氟乙酯	5, 41	842.3 (K+鹽)
500	 I-500	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基- <i>N</i> -[[[1-(甲氧基甲基)環丙基]磺醯基]-6-[[[(1-甲基-6-側氧基哌啶-3-基)羰基]胺基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	49	903.3
501	 I-501	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(氟甲氧基)-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-雙環[3.1.0]己-3-基酯	7, 50, 35	876.28 (K+鹽)
502	 I-502	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1 <i>R</i>)-1-環丙基乙酯	47	806.4

實例 編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
503	 I-503	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-雙環[3.1.0]己-3-基酯	10	840.28 (K+鹽)
504	 I-504	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丁基甲酯	10	828.29 (K+鹽)
505	 I-505	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-羥基-9'-甲氧基-1'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	62,	865.2
506	 I-506	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-羥基-9'-甲氧基-1'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	62	879.3
507	 I-507	[(1' <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-1'-羥基-9'-甲氧基-1'-甲基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	62	876.2

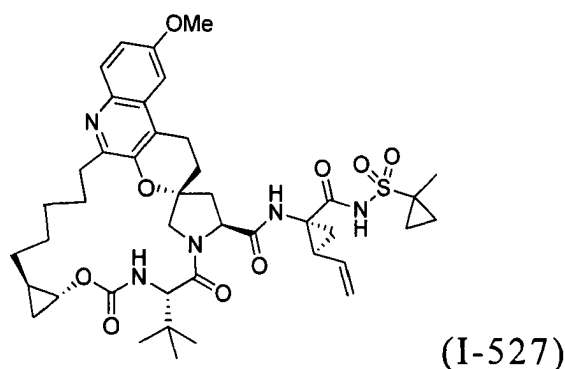
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
508	 I-508	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-(二氟甲基)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸環丁酯	10	814.31 (K+鹽)
509	 I-509	{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-9'-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸1-甲基環丁酯	56, 30, 51, 528	905.36 (K+鹽)
510	 I-510	{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-9'-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	56, 30, 51, 6	907.58 (K+鹽)
511	 I-511	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-9'-[3-(嗎啉-4-基)丙氧基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	7, 50	947.32
512	 I-512	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-[(第三丁氧羰基)胺基]-9'-甲氧基-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲酸	5	--

實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
513	 I-513	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-雙環[3.1.0]己-3-基酯	5, 41	858.3
514	 I-514	{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-9'-[3-(嗎啉-4-基)丙氧基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	56, 30, 51, 6	907.4
515	 I-515	{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-9'-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸2-甲基丙酯	56, 30, 51, 6	893.39 (鹽酸鹽)
516	 I-516	{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-9'-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-雙環[3.1.0]己-3-基酯	56, 30, 51, 6	917.46 (鹽酸鹽)
517	 I-517	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>E</i> ,13 <i>aR</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	8	--

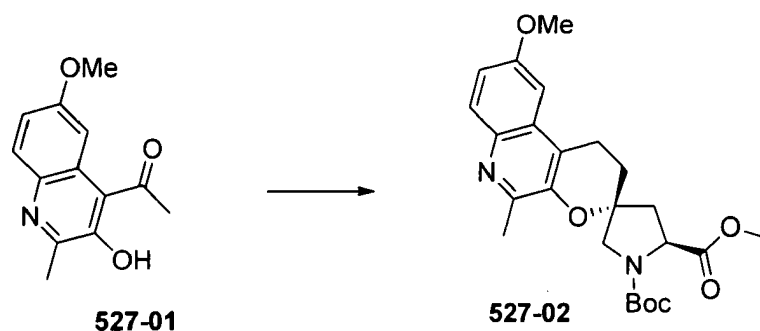
實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
518	 I-518	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-[2-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]-14a-[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸第三丁酯	67	939.4
519	 I-519	{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-14 <i>a</i> -[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-9'-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸(2 <i>S</i>)-3-甲基丁-2-基酯	56, 30, 51, 35	907.6 (鹽酸鹽)
520	 I-520	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6-胺基-9'-甲氧基- <i>N</i> -[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -十四氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-14 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-甲醯胺	6	--
521	 I-521	{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-5'-乙基-14 <i>a</i> -[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-9'-[3-(嗎啉-4-基)丙氧基]-5,16-二側氧基-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基}胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	56, 30, 51, 35	921.68 (鹽酸鹽)
522	 I-522	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'--(3-甲氧基丙氧基)-14 <i>a</i> -[[1-(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	51	904.4 (K+鹽)

實例編號	結構	名稱	程序	LR-MS (M+H)
523	 I-523	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-9'-(3-甲氧基丙氧基)-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-5'-(三氟甲基)-1,1',2',5,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,3'-哌喃并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-6-基]胺基甲酸1-甲基環丁酯	51	892.38 (K+鹽)
524	 I-524	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6'-(二氟甲基)-2'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3- <i>c</i>][1,5]喹啉]-6-基]胺基甲酸(1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-雙環[3.1.0]己-3-基酯	12	841.45
525	 I-525	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6'-(二氟甲基)-2'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3- <i>c</i>][1,5]喹啉]-6-基]胺基甲酸(2 <i>S</i>)-丁-2-基酯	12	817.46
526	 I-526	[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i>)-6'-(二氟甲基)-2'-甲氧基-14a-[[[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]-5,16-二側氧基-1,5,6,7,8,9,9',10,10',11,13 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> -十六氫螺[環丙并[e]吡咯并[1,2- <i>a</i>][1,4]二氮雜環十五快-2,8'-哌喃并[2,3- <i>c</i>][1,5]喹啉]-6-基]胺基甲酸2,2-二甲基丙酯	12	831.46

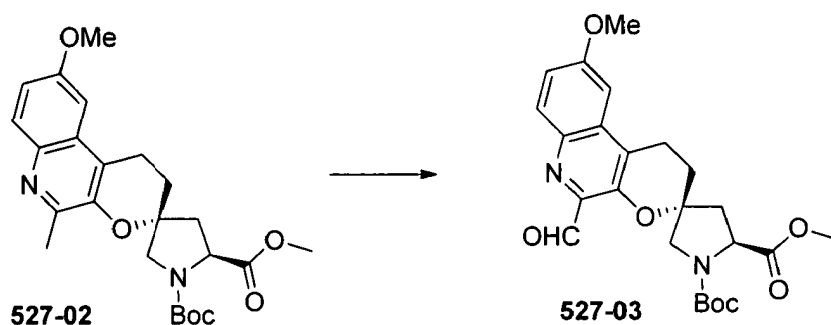
實例 527 :



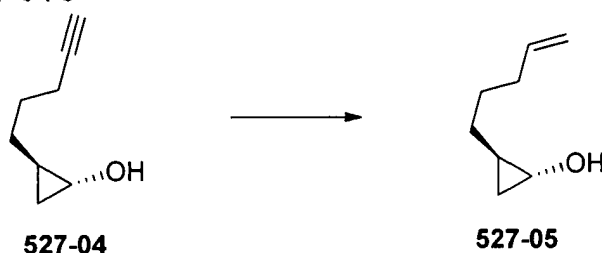
實驗程序 :



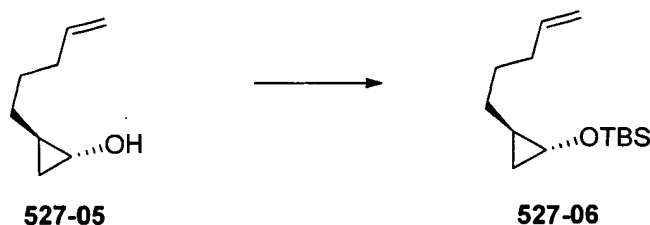
2-甲基-3-羥基-4-乙醯基-6-甲氧基喹啉(**527-01**)根據先前描述之程序合成操作，得到所需螺環中間物**527-02**。



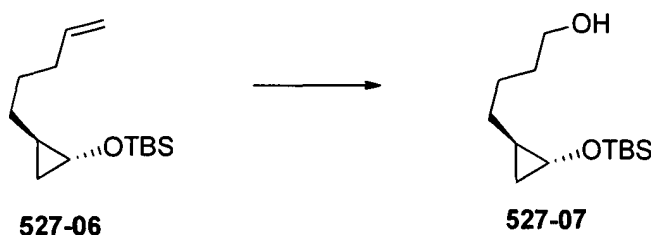
2-甲基喹啉中間物**527-02**使用先前描述之程序合成操作，得到所需2-甲醯基喹啉中間物**527-03**。



將(1R,2R)-2-(戊-4-炔-1-基)環丙醇(**527-04**) (2 g, 16.11 mmol)於甲醇(64.4 ml)中之溶液用喹啉(1.908 ml, 16.11 mmol)及林德拉催化劑(Lindlar catalyst) (0.428 g, 0.201 mmol)處理。混合物在室溫(氣球壓)下氫化。2小時後，TLC顯示完全反應。固體藉由過濾來移除且濾液在旋轉蒸發儀中幾乎濃縮至乾。殘餘物溶於乙醚(100 mL)中且用1M HCl水溶液(2×25 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮。殘餘物吸附於矽膠上且在gold cap Redisep (80 g)矽膠管柱上，使用二氯甲烷溶離管柱來純化。獲得呈無色油狀之產物**527-05** (740 mg, 5.75 mmol, 35.7%產率)。

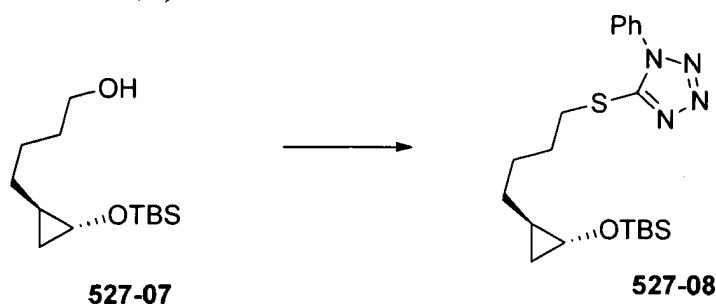


向圓底燒瓶饋入醇**527-05** (470 mg, 3.72 mmol)於無水2-甲基-THF (1.49 ml)中之溶液。溶液在冰水浴中冷卻且用2,6-二甲基吡啶 (1084 μ l, 9.31 mmol)、咪唑(63.4 mg, 0.931 mmol)及三氟甲烷磺酸第三丁基二甲基矽烷酯(898 μ l, 3.91 mmol)處理。10分鐘後移除冷卻浴且在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物用乙醚(50 mL)稀釋。將有機層用1M HCl水溶液(2 \times 20 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮，得到呈無色油狀之粗產物**527-06** (920 mg, 3.83 mmol, 103%產率)。未進行進一步純化。

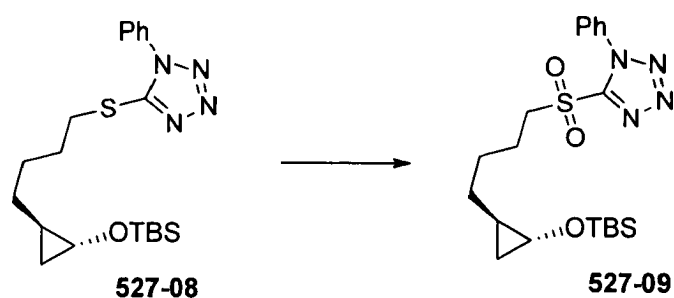


向圓底燒瓶饋入烯烴**527-06** (900 mg, 3.74 mmol)於丙酮(1.87 ml)及水(1.87 ml)中之溶液。先後添加更多丙酮(18.7 mL)及鐵酸(VI)鉀二水合物(69.0 mg, 0.187 mmol)。5分鐘後，添加過碘酸鈉(4003 mg, 18.71 mmol)。稠漿狀物在5分鐘後形成且繼續攪拌3小時。TLC (己烷中20%乙酸乙酯)顯示不再有烯烴剩餘。固體藉由過濾來移除。將濾餅用丙酮(20 mL)洗滌。濾液在冰水浴中冷卻。緩慢添加5%硫代硫酸鈉水溶液(40 mL)。繼續攪拌10分鐘。將混合物用乙酸乙酯(2 \times 20 mL)萃取。合併之有機萃取物用5%硫代硫酸鈉水溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且幾乎濃縮至乾。剩餘丙酮與甲苯(2 \times 10 mL)共蒸發，得到呈無色油狀之粗醛中間物，其未經進一步

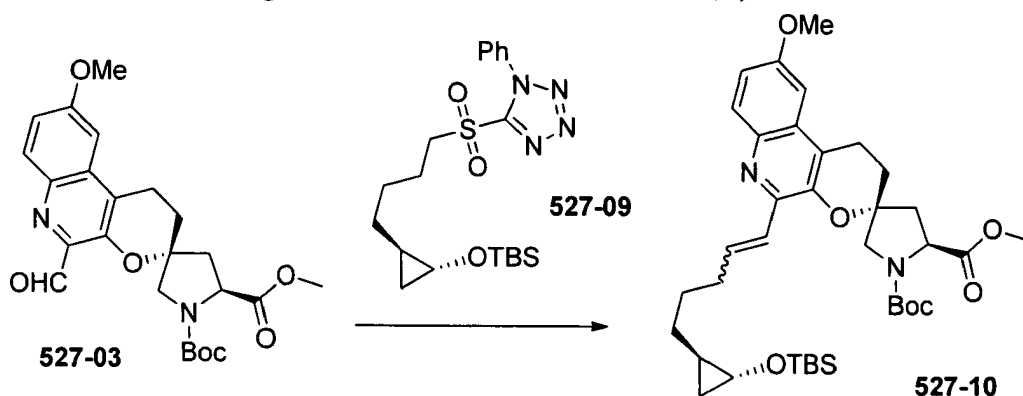
純化即使用。醛中間物溶於2-甲基-THF (20 mL)及甲醇(2 mL)中。溶液在冰水浴中冷卻且用硼氫化鈉(212 mg, 5.61 mmol)處理。繼續攪拌30分鐘。將混合物用飽和氯化銨水溶液(20 mL)處理並攪拌10分鐘。添加水(20 mL)且混合物用乙酸乙酯(50 mL)萃取。水層用1M HCl水溶液(pH 1)酸化且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮。殘餘物吸附於矽膠上且在gold cap Redisep (80 g)矽膠管柱(梯度：己烷中0至100%乙酸乙酯)上純化，得到呈無色油狀之產物**527-07** (570 mg, 2.332 mmol, 62.3%產率)。



向圓底燒瓶饋入醇**527-07** (0.57 g, 2.332 mmol)、三苯基膦(0.917 g, 3.50 mmol)及1-苯基-1h-四唑-5-硫醇(0.499 g, 2.80 mmol)。在0°C下添加無水2-甲基THF (23.32 ml)，接著緩慢添加DIAD (0.5270 ml, 3.50 mmol)。混合物逐漸升溫至室溫並攪拌3小時。將混合物用乙酸乙酯(80 mL)稀釋且用半飽和碳酸氫鈉(2×25 mL)、水(25 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮。殘餘物吸附於矽膠上且在gold cap Redisep (120 g)矽膠管柱(梯度：己烷中0至30%乙酸乙酯)上純化，得到呈無色油狀之產物**527-08** (830 mg, 2.051 mmol, 88%產率)。

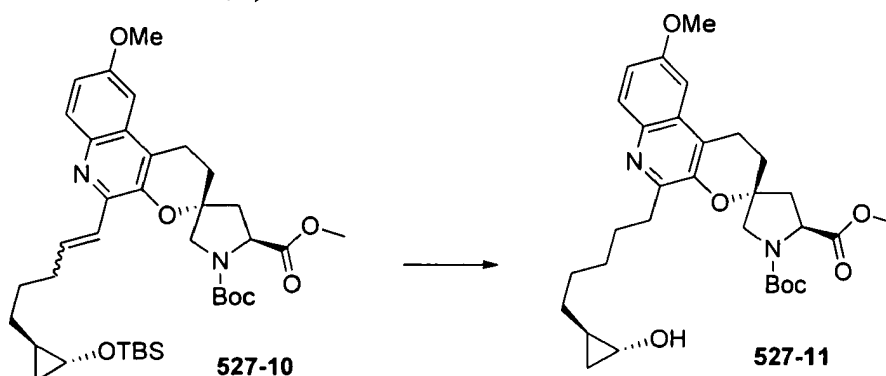


向圓底燒瓶饋入硫化物**527-08** (0.825 g, 2.039 mmol)於 CH_2Cl_2 (20.39 ml)中之溶液。溶液在冰水浴中冷卻且用75% *m*-CPBA (1.876 g, 8.16 mmol)處理。10分鐘後移除冷卻浴且混合物在室溫下攪拌。6小時後，LCMS顯示完全轉變。反應混合物冷卻且用10%硫代硫酸鈉水溶液(20 mL)淬滅，攪拌5分鐘，接著添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)。混合物攪拌5分鐘且用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取。將合併之有機層用10%碳酸鉀水溶液(2×15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮。殘餘物吸附於矽膠上且在Redisep (80 g)矽膠管柱(梯度：己烷中0至25%乙酸乙酯)上純化，得到無色油狀產物**527-09** (810 mg, 1.855 mmol, 91%產率)。

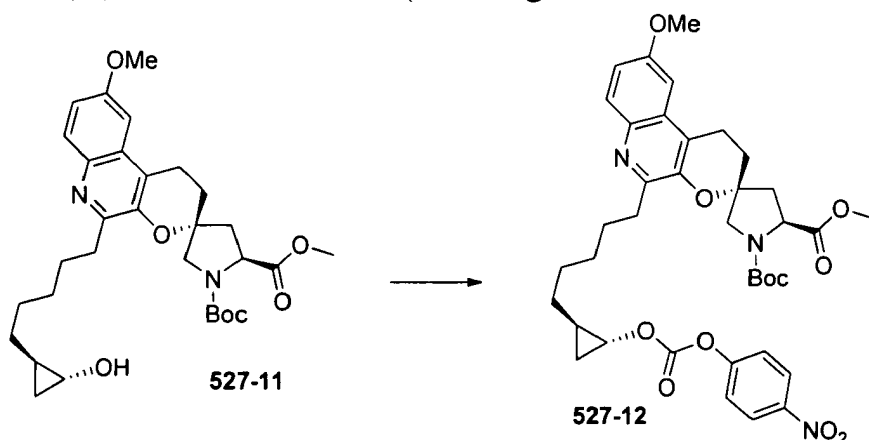


磺**527-09** (800 mg, 1.831 mmol)於無水2-甲基-THF (6104 μl)中之溶液在丙酮-乾冰浴中冷卻且用1M六甲基二矽烷胺基鋰(1831 μl , 1.831 mmol)處理。所得黃色溶液攪拌45分鐘，接著添加含醛**527-03** (697 mg, 1.526 mmol)之無水2-甲基THF (1 mL)。混合物逐漸升溫至室溫並攪拌隔夜。反應物藉由添加水(5 mL)淬滅並攪拌5分鐘。添加1M HCl水溶液(1 mL)且產物萃取於乙酸乙酯(20 mL)中。分離後，將

有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮。殘餘物吸附於矽膠上且在Redisep (12 g)矽膠管柱(梯度：己烷中0至70%乙酸乙酯)上純化，得到呈無色油狀之產物**527-10** (610 mg，0.915 mmol，59.9%產率)。

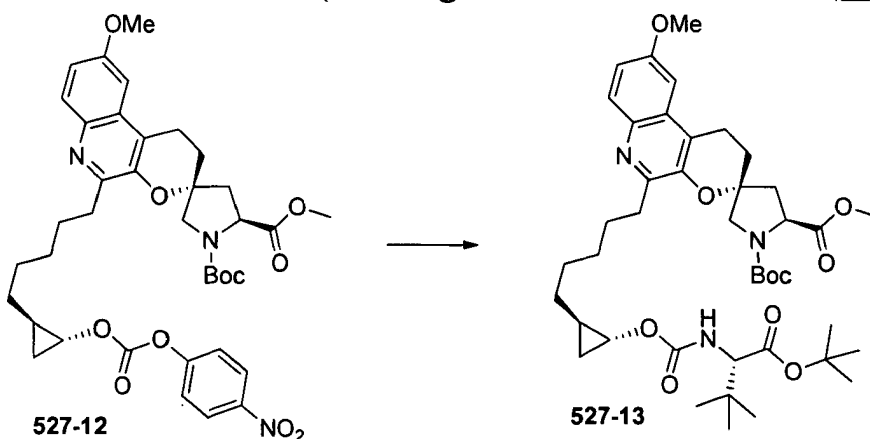


向圓底燒瓶饋入**527-10** (0.57 g，0.855 mmol)於2-甲基-THF (8.55 ml)中之溶液。添加10%鈀/碳(30 mg，0.028 mmol)且混合物在室溫下(氣球壓)氫化。3小時後，LCMS顯示雙鍵完全氫化。固體藉由過濾(矽藻土)來移除且在室溫下濾液用1M TBAF (1.709 ml，1.709 mmol)處理。1小時之LCMS顯示不再存在矽烷基醚。將混合物用乙酸乙酯(80 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮。殘餘物吸附於矽膠上且在gold cap Redisep (80 g)矽膠管柱(梯度：己烷中0至60%丙酮)上純化，得到呈無色泡沫狀之產物**527-11** (420 mg，0.757 mmol，89%產率)。

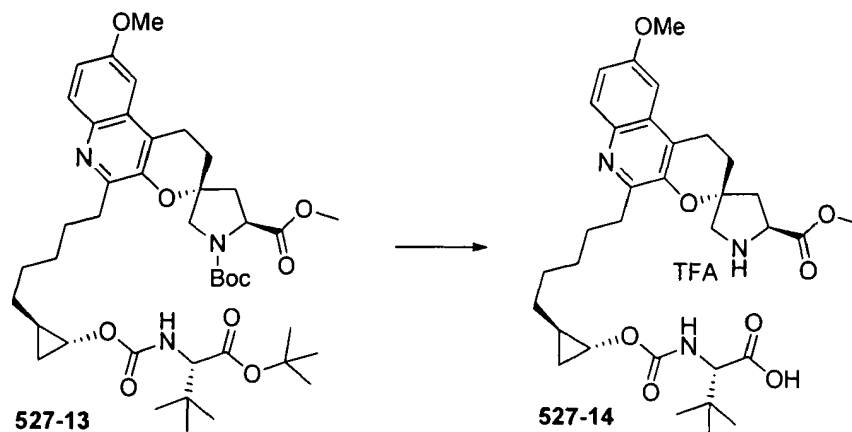


向反應管中饋入**527-11** (0.42 g，0.757 mmol)及氫甲酸4-硝基苯酯(0.382 g，1.893 mmol)。添加乙腈(3.03 ml)以溶解固體，接著添加₅

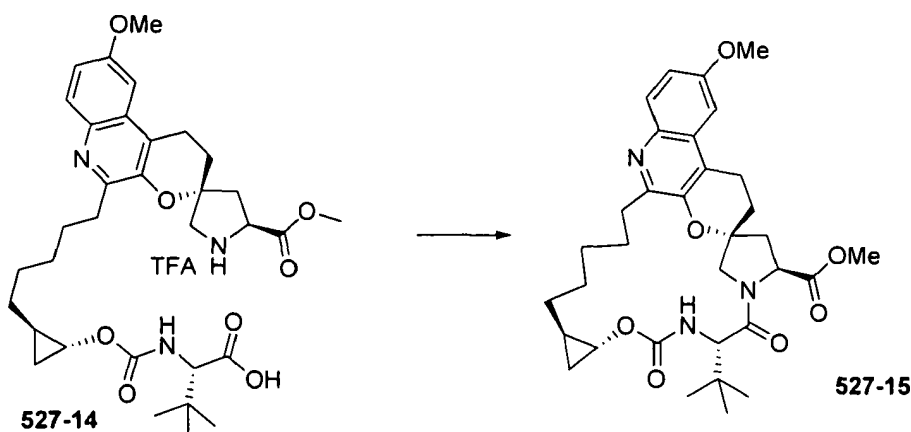
吡啶(0.306 ml, 3.79 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物，直至不再有起始物質剩餘。2小時後LCMS顯示不再有起始物質剩餘。將混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋且用0.5M HCl水溶液(2×30 mL)洗滌。將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮。殘餘物吸附於矽膠上且在gold cap Redisep (80 g)矽膠管柱(梯度：己烷中0至60%乙酸乙酯)上純化，得到呈無色泡沫狀之產物**527-12** (469 mg, 0.652 mmol, 86%產率)。



向圓底燒瓶饋入混合之碳酸酯**527-12** (230 mg, 0.320 mmol)與胺鹽酸鹽(S)-2-胺基-3,3-二甲基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(107 mg, 0.479 mmol)。使混合物溶於無水乙腈(3195 μ l)中，接著添加亨尼格鹼(223 μ l, 1.278 mmol)。混合物攪拌隔夜。添加DMAP (7.81 mg, 0.064 mmol)於THF (0.3 mL)中之溶液且混合物攪拌隔夜。LCMS顯示約20%起始物質剩餘且混合物保持在5 $^{\circ}$ C下過週末。LCMS顯示約7%起始物質剩餘。將混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用0.5M HCl (5 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮。殘餘物吸附於矽膠上且在gold cap Redisep (40 g)矽膠管柱(梯度：己烷中0至50%丙酮)上純化，得到呈無色泡沫狀之產物**527-13** (185 mg, 0.241 mmol, 75%產率)。

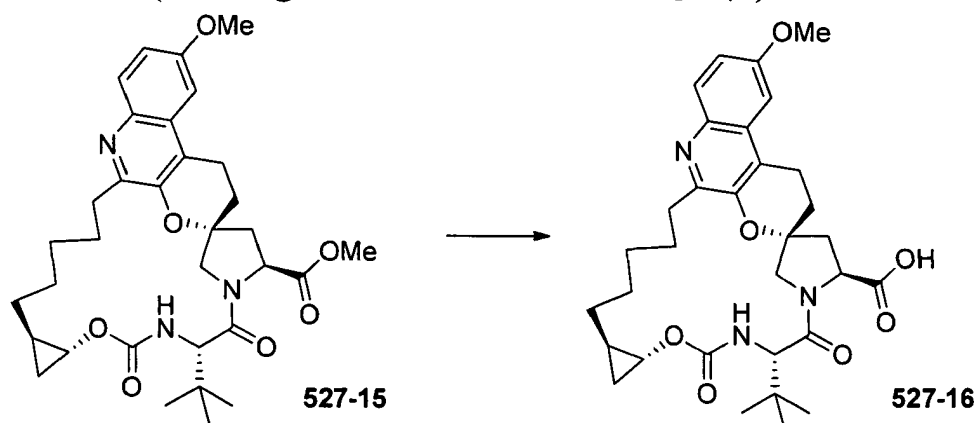


使中間物**527-13** (0.18 g, 0.234 mmol)溶於 CH_2Cl_2 (3 ml)中且用TFA (3 mL)處理。所得溶液在室溫下攪拌，直至N-Boc及第三丁基酯部分完全脫除保護基。4小時後，LCMS顯示完全反應。混合物在旋轉蒸發儀中濃縮，得到呈微黃色油狀之產物**527-14** (175 mg, 0.241 mmol, 103%產率)。產物與甲苯(2×3 mL)共沸乾燥。未進行進一步純化。

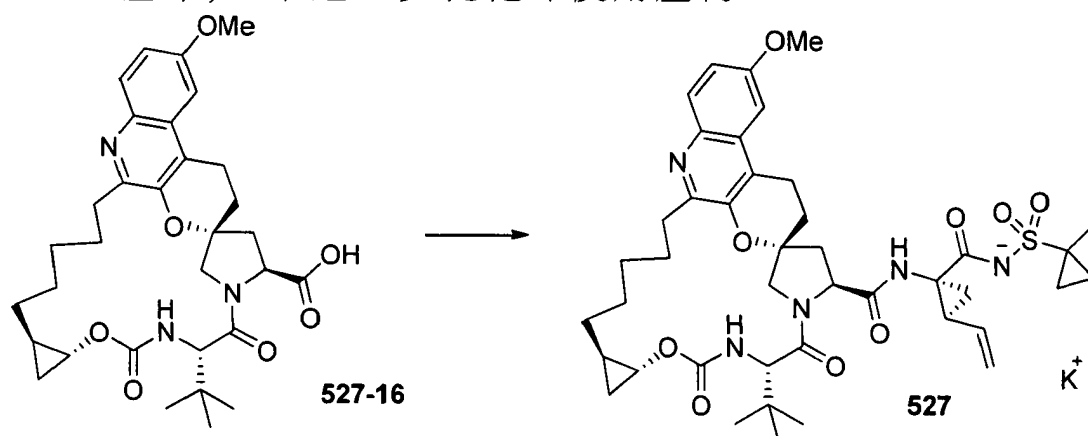


向圓底燒瓶饋入HATU (0.178 g, 0.4527 mmol)及無水DMF (2.342 ml)。所得溶液在冰水浴中冷卻且添加亨尼格鹼 (0.205 ml, 1.171 mmol)，接著經15分鐘(注射泵)緩慢添加胺基酸**527-14** (0.17 g, 0.234 mmol)於無水DMF (7.03 ml)中之溶液。攪拌反應物隔夜(溫度自0至 25°C)。反應混合物在旋轉蒸發儀中(高真空泵)幾乎濃縮至乾且將殘餘物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。混合物用0.5M HCl水溶液(5 mL)、半飽和碳酸氫鈉(2×5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮。殘餘物吸附於矽膠上且在gold cap Redisep

(40 g)矽膠管柱(梯度：己烷中0至50%丙酮)上純化，得到呈白色粉末狀之產物**527-15** (124 mg, 0.209 mmol, 89%產率)。



向圓底燒瓶饋入甲酯**527-15** (120 mg, 0.202 mmol)及氫氧化鋰 (24.20 mg, 1.011 mmol)。添加2-甲基-THF (3 ml)、MeOH (0.5 ml)及水(0.5 ml)且混合物在室溫下攪拌。3小時之LCMS顯示完全反應。反應物用二氯甲烷(10 mL)及水(10 ml)處理。添加1M HCl水溶液，直至酸性pH (約1.5 mL)。分離各層。將水層用二氯甲烷(10 mL)及乙酸乙酯(10 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色粉末狀之產物**527-16** (111 mg, 0.191 mmol, 95%產率)。未進一步純化即使用產物。



向圓底燒瓶饋入酸**527-16** (40 mg, 0.069 mmol)、(1R,2S)-1-胺基-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)-2-乙炔基環丙烷甲醯胺4-甲基苯磺酸鹽 (57.5 mg, 0.138 mmol)及HATU (52.5 mg, 0.138 mmol)。使混合物溶於無水DMF (0.5 ml)中，接著添加亨尼格鹼(60.3 μ l, 0.345 mmol)。

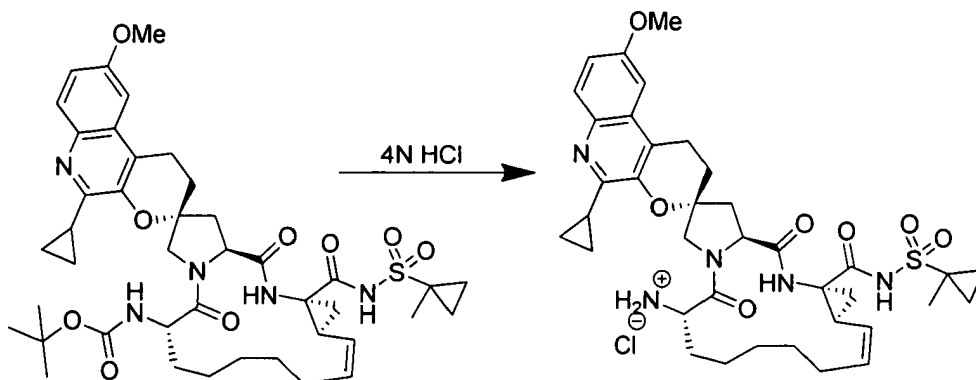
混合物攪拌隔夜。DMF在旋轉蒸發儀中使用高真空移除且將殘餘物用乙酸乙酯(15 mL)處理。有機層用0.5M HCl水溶液(3 mL)、半飽和碳酸氫鈉(2×3 mL)及鹽水(3 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀中濃縮。殘餘物吸附於矽膠上且在gold cap Redisep (12 g)矽膠管柱(梯度：己烷中0至60%丙酮)上純化，得到呈白色粉末狀之產物527 (45 mg, 0.056 mmol, 81%產率)。使產物527 (45 mg, 0.056 mmol, 81%產率)溶於乙腈(3 mL)中且在冰水浴中冷卻。添加0.5M氫氧化鉀溶液(112 μ l, 0.56 mmol)且混合物攪拌5分鐘。混合物在旋轉蒸發儀中濃縮至乾且真空乾燥，得到呈白色粉末狀之527之鉀鹽(47.3 mg, 0.056 mmol, 81%產率)。

實例528：其他合成

以下提供合成不同化合物之其他實例。此等實例進一步說明可用於本文所述之化合物的不同合成技術。

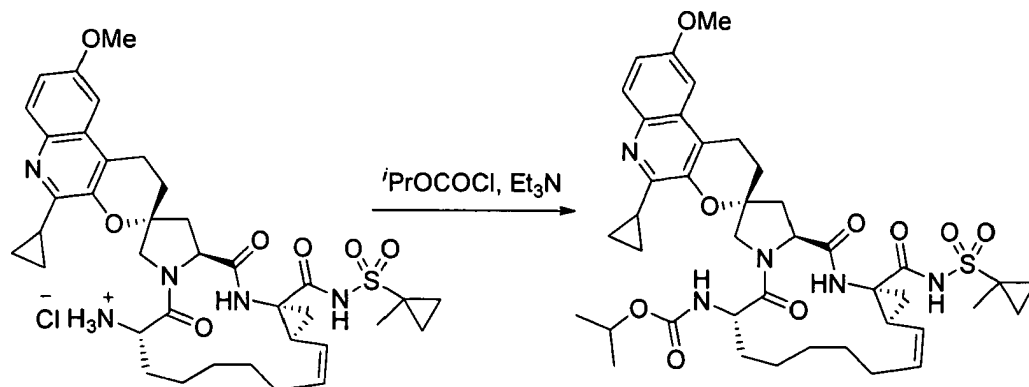
合成I-94

步驟1



將I-16 (200 mg, 0.248 mmol)於3 ml 4 N HCl之二噁烷溶液中之溶液在室溫下攪拌2小時，且濃縮。殘餘物與甲苯一起蒸發兩次且與乙醚一起蒸發兩次，得到呈鹽酸鹽形式之粗步驟1之產物。MS $m/e = 706.4$ (MH^+)。

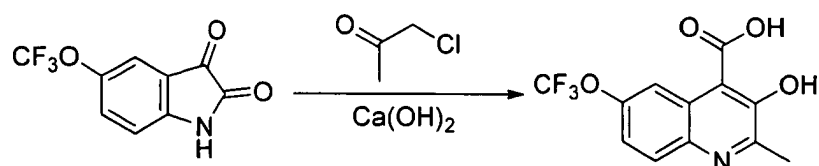
步驟2



將步驟1之產物(20 mg, 0.027 mmol)、Et₃N (0.011 ml, 0.081 mmol)及氯甲酸異丙酯(7.40 μl, 0.054 mmol)於1 mL二氯甲烷中之溶液在室溫下攪拌2小時，用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌2次，濃縮且藉由製備型TLC，用5% MeOH-DCM溶離來純化，得到I-94 MS m/e = 792.4 (MH⁺)。

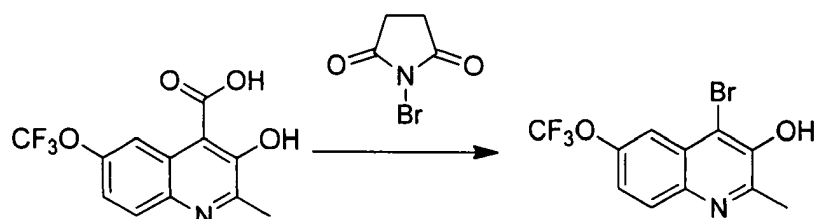
合成I-124

步驟1



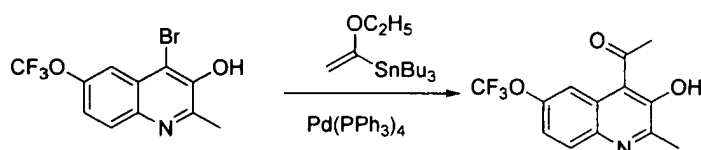
在室溫下向Ca(OH)₂ (38.5 g, 519 mmol)與5-三氟靛紅(40 g, 173 mmol)之混合物中添加水(150 ml)且使混合物升溫至80°C並攪拌1小時。其自浴移除且接著小心添加氯丙酮(34.5 ml, 433 mmol)(大量放熱)且反應物置於室溫下一會兒，接著使其升溫至80°C並攪拌5小時。添加1N HCl，調節pH = 2。析出之固體過濾且經室內真空乾燥。其在50°C下在真空泵下乾燥若干小時，直至無水存在，產生步驟1之產物(產率95%)。

步驟2



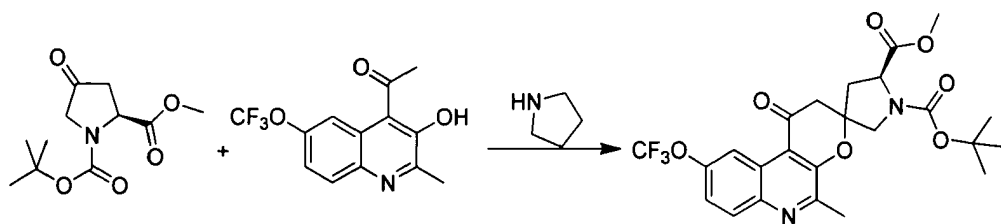
將含步驟1之產物(40 g, 139 mmol)之THF (1000 ml)在室溫下用NBS (29.7 g, 167 mmol)處理且混合物攪拌4小時。混合物在室溫下用飽和鹽水淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥，過濾，且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析若干次(Isco 330 g, 用CH₂Cl₂/EtOAc溶離)來純化，得到呈紅色固體狀之溴化物，組合產率為56%。

步驟3



在室溫下向含步驟2之產物(20 g, 62.1 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (7.18 g, 6.21 mmol)之二噁烷(240 ml)中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(52.4 ml, 155 mmol)且使混合物升溫至110°C並攪拌3小時。將混合物用240 ml 1N HCl處理並在室溫下攪拌90分鐘。在室溫下將混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份用飽和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗混合物溶於己烷中且用乙腈洗滌。己烷層真空濃縮且粗殘餘物藉由矽膠層析兩次來純化，得到3.4 g呈黃色固體狀之步驟3之產物。

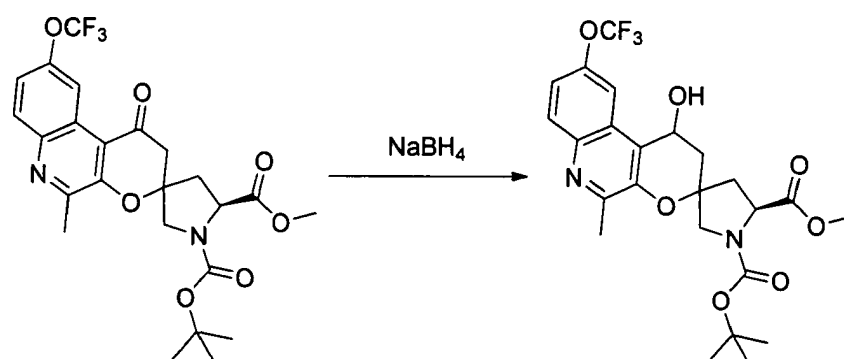
步驟4



在室溫下先後向步驟3之酮(2.0 g, 7.01 mmol)於MeOH (30 ml)中之溶液中添加BOC-4-側氧基-Pro-OMe (3.41 g, 14.02 mmol)、吡咯啉(0.580 ml, 7.01 mmol)及分子篩(4A粉末, 2.0 g)且使用微波-高吸光度使混合物升溫至105°C並攪拌30分鐘。混合物過濾，用MeOH洗滌濾餅。濾液真空濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析(Isco 120 g, 用己烷₅

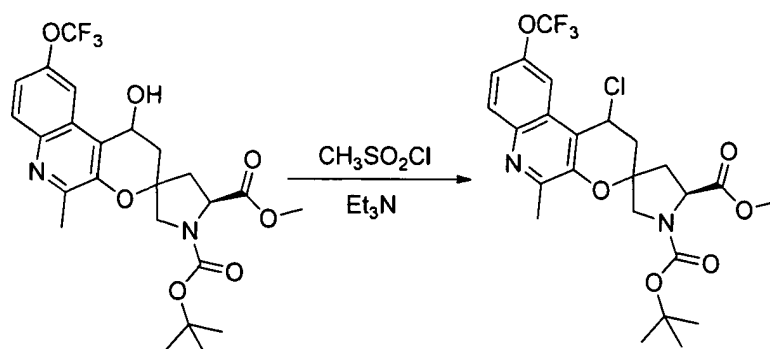
/EtOAc溶離)來純化，得到2.73 g呈黃色固體狀之呈非對映異構體混合物形式的步驟4之產物(76%)。

步驟5



在0°C下向來自步驟4之非對映異構產物(2.2 g, 4.31 mmol)於THF (20 ml)及MeOH (20 ml)中之溶液中添加NaBH₄ (0.196 g, 5.17 mmol)並在該溫度下攪拌30分鐘。在起始物質完全消耗後，將混合物在0°C下用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到無色固體，100%產率。

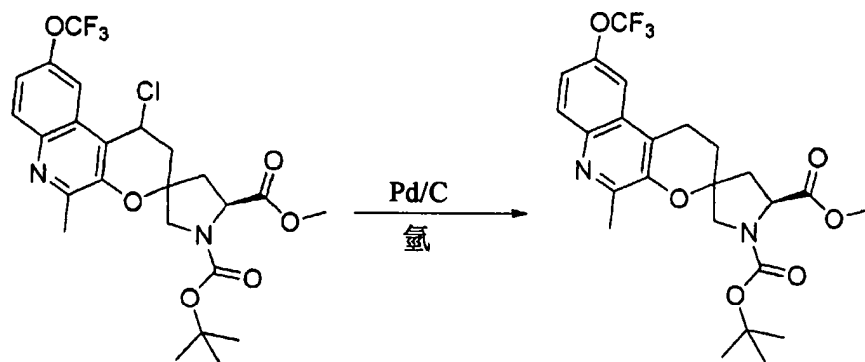
步驟6



在0°C下先後向步驟6之產物(2.2 g, 4.29 mmol)於CH₂Cl₂ (40 ml)中之溶液中添加Et₃N (2.094 ml, 15.03 mmol)及CH₃SO₂Cl (0.667 ml, 8.59 mmol)且使混合物升溫至室溫攪拌隔夜。用LCMS分析反應混合物指示存在未反應之起始物質。其冷卻至0°C且添加額外Et₃N (1當量, 0.6 ml, 4.29 mmol)及CH₃SO₂Cl (0.5當量, 2.14 mmol, 0.16 ml)且在室溫下攪拌反應物2小時。在室溫下將反應混合物用飽和碳酸氫

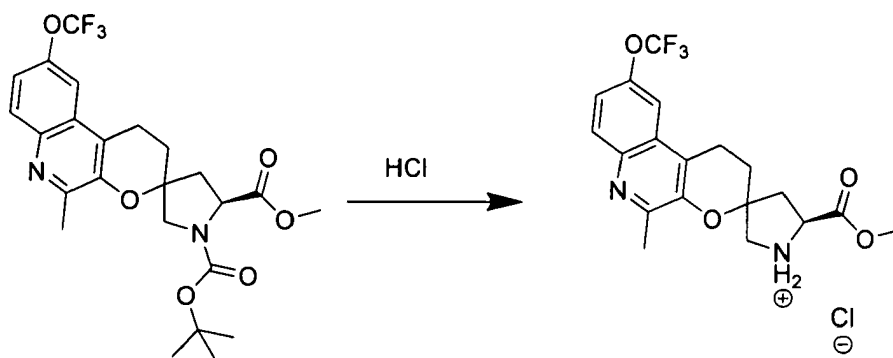
鈉水溶液淬滅且用 CH_2Cl_2 萃取。合併之有機溶離份經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Isco 120 g，用己烷/EtOAc溶離)來純化，得到呈黃色油狀之氯化物(2.2 g，90%)。

步驟7



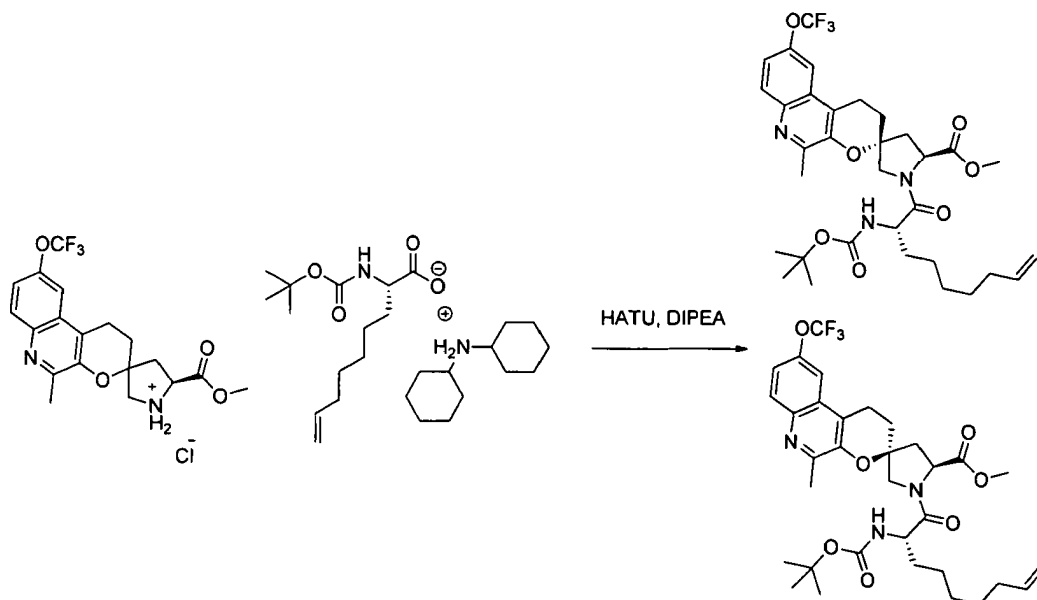
在室溫下向步驟6之產物(2.44 g，4.60 mmol)於EtOAc (100 ml)中之溶液中添加5%鈀/碳(0.489 g，0.460 mmol)且在室溫下使混合物脫氣並用氫氣球回填並攪拌3小時。在如藉由TLC及LC-MS指示起始物質完全消耗時，混合物經矽藻土過濾，用EtOAc及MeOH洗滌濾餅。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Isco 120 g，用MeOH/DCM溶離)來純化，得到呈黃色泡沫狀之還原產物，92%產率。

步驟8



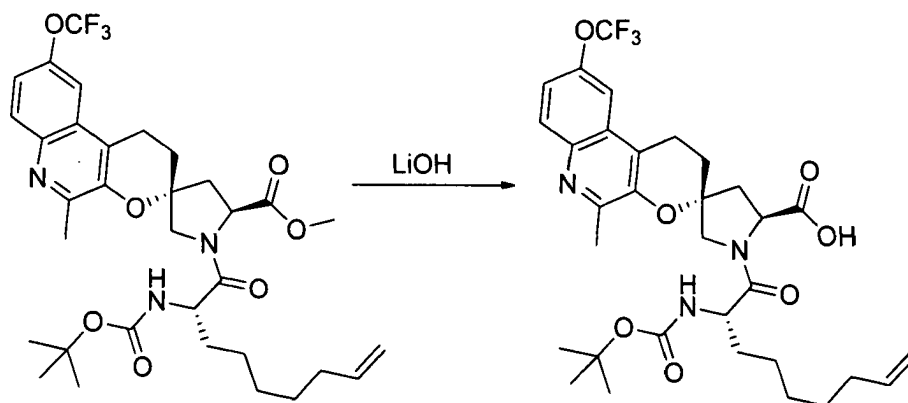
在室溫下向步驟7之產物之溶液(1.1 g，2.216 mmol)中添加4 N HCl之二噁烷溶液(22.16 ml，89 mmol)且混合物攪拌2小時。反應混合物濃縮。粗混合物與甲苯共蒸發3-4次，直至所有溶劑乾燥(產率 = 100%)。

步驟9



在室溫下向步驟8之產物(1.0 g, 2.52 mmol)、酸鹽(1.713 g, 3.78 mmol)及HATU (1.439 g, 3.78 mmol)於DMF (20 ml)中之溶液中添加DIPEA (1.716 ml, 10.09 mmol)且混合物在室溫下攪拌隔夜。反應物混濁且不均質。添加額外5 ml DMF、20 ml DCM及0.4 ml亨尼格鹼且在室溫下攪拌隔夜。將混合物在室溫下用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析經由緩慢梯度(Isco 120 g, 用己烷/EtOAc溶離)來純化，得到40%及32%的偶合產物之兩種對映異構體。

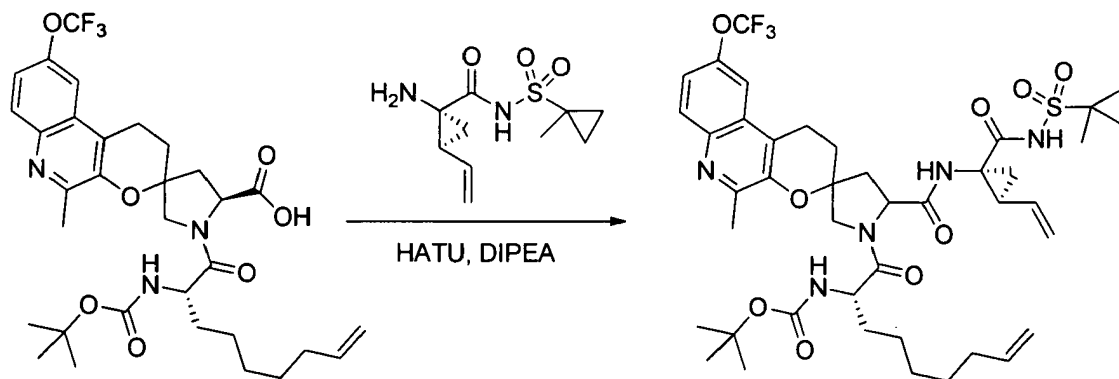
步驟10



在室溫下向來自步驟9之非極性非對映異構體(660 mg, 1.016 mmol)於THF (12 ml)、MeOH (12.00 ml)及H₂O (8 ml)中之溶液中添加LiOH (73.0 mg, 3.05 mmol)且使混合物升溫至50°C並攪拌2小時。反

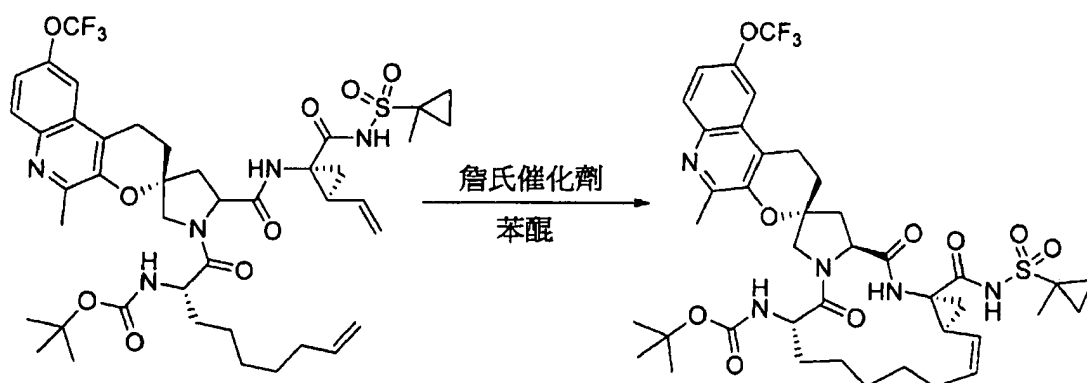
應混合物之LCMS指示起始物質完全消耗。在室溫下藉由濃縮MeOH及THF淬滅混合物，接著添加0.5 M HCl水溶液，直至pH=2。大部分水溶液接著用EtOAc萃取若干次。合併之有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗物質原樣用於下一步(產率= 99%)

步驟11



在室溫下先後向步驟10之產物(640 mg, 1.007 mmol)及胺(369 mg, 1.510 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液中添加HATU (574 mg, 1.510 mmol)及亨尼格鹼(0.514 ml, 3.02 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Isco 80 g, 用己烷/EtOAc溶離)來純化，依序得到產物，89%產率。

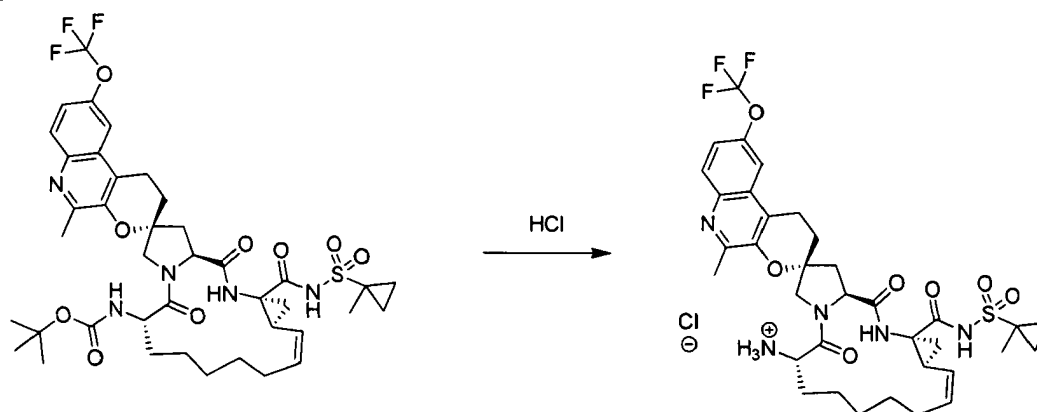
步驟11



使步驟10之產物(300 mg, 0.348 mmol)、二氯化1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氫咪唑-2-亞基[2-(異丙氧基)-5-(n,n-二甲基胺基磺醯基)苯基]亞甲基鈦(ii)(63.8 mg, 0.087 mmol)及1,4-苯醌(11.29 mg, 0.104

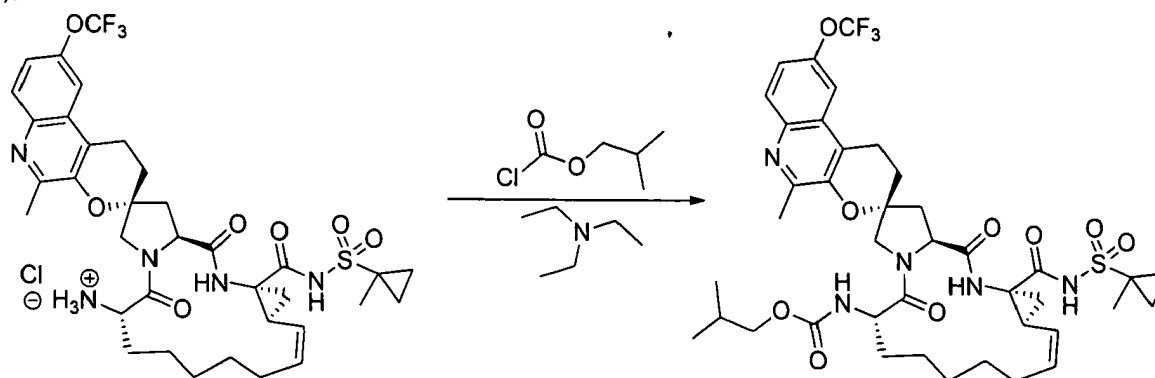
mmol)於DCE (150 ml)中之溶液中在室溫下脫氣，放在氮氣下，接著升溫至70°C並攪拌3小時。LCMS指示約10%起始物質剩餘，在70°C下再攪拌1小時。將混合物在室溫下用1 ml丁基乙烯基醚淬滅且濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Isco 40 g，用己烷/EtOAc溶離)來純化，以溶離次序得到含有10%未環化起始物質之產物。將其用51 mg詹氏催化劑及10 mg 1,4-苯醌處理且加熱至70°C，保持2小時。LCMS指示所有起始物質均消耗。將混合物在室溫下1 ml丁基乙烯基醚淬滅且濃縮至乾。殘餘物與0316331-0051-02 (約80 mg其他物質)組合且藉由矽膠管柱層析(Isco 80 g，用己烷/EtOAc溶離)來純化，得到產物，71%。

步驟12



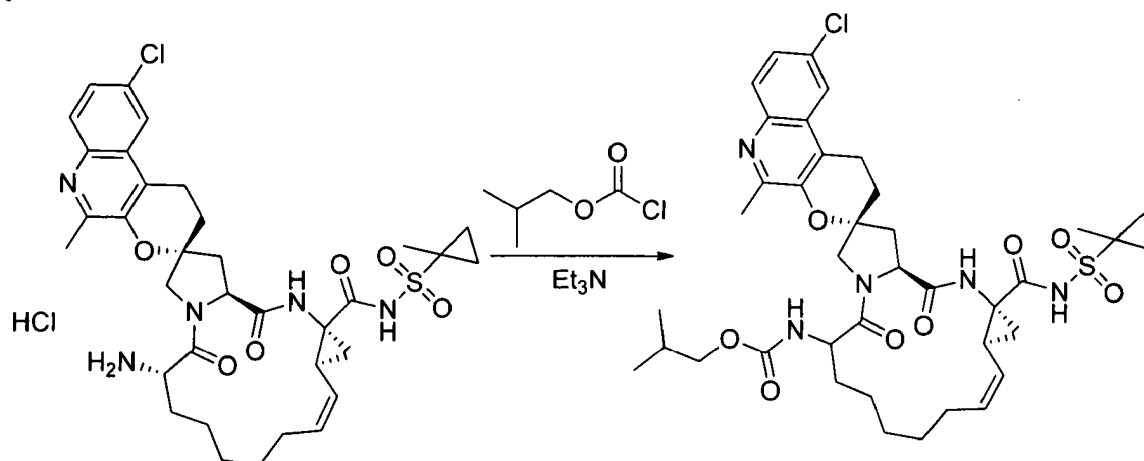
將步驟11之產物(200 mg，0.240 mmol)於4M HCl之二噁烷溶液(10 ml，40.0 mmol)中之溶液在室溫下攪拌2小時。LCMS指示起始物質完全消耗。反應混合物濃縮至乾，得到胺鹽，100%。

步驟13



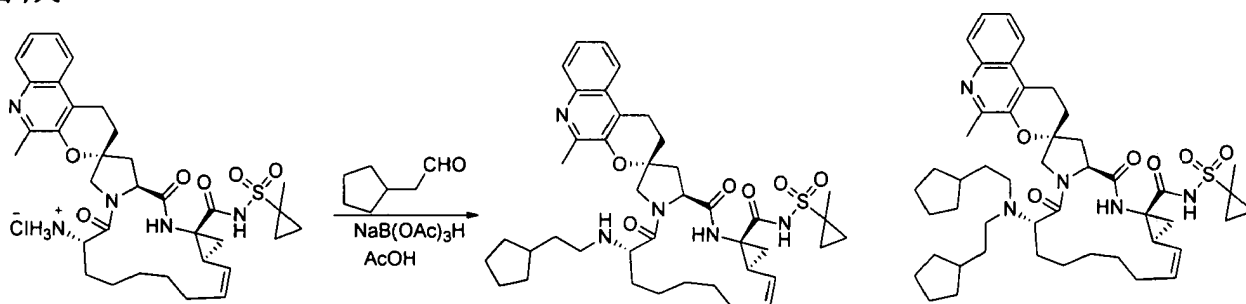
在室溫下先後向步驟12之產物(15 mg, 0.019 mmol)於DCM (2 ml)中之溶液中添加三乙基胺(10.86 μ l, 0.078 mmol)及氯甲酸異丁酯(5.07 μ l, 0.039 mmol)且混合物在氮氣下攪拌1小時。LCMS指示反應完成。將混合物在室溫下用水淬滅且用CH₂Cl₂萃取並經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Isco 4 g, 用CH₂Cl₂/MeOH溶離)來純化，得到黃色固體，48%產率。

合成I-189



實例40步驟1之產物根據實例40步驟2中之程序轉變成I-189，其中氯甲酸新戊酯用氯甲酸異丁酯替代。

合成I-161

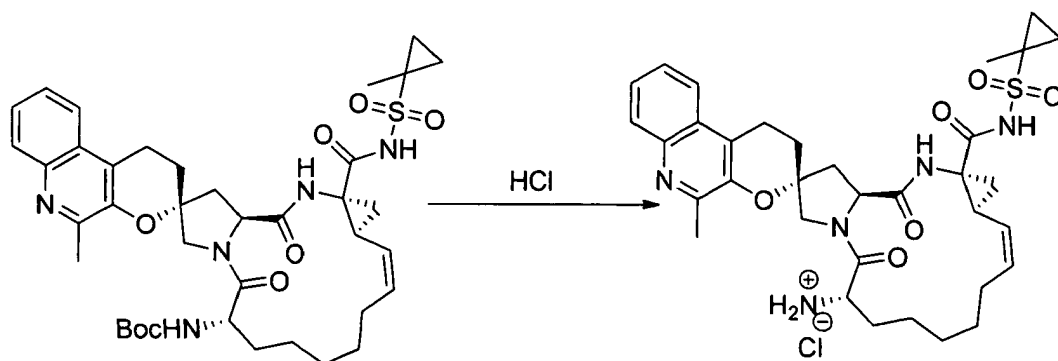


向實例47步驟10之產物(33 mg, 0.048 mmol)於DCE (1202 μ l)中之溶液中添加環戊基乙醛(16.18 mg, 0.144 mmol) (3滴)且混合物冷卻至0°C。添加AcOH (2.75 μ l, 0.048 mmol) (1滴)及NaB(OAc)₃H (40 mg, 0.189 mmol)且混合物在0°C下攪拌幾分鐘且在室溫下攪拌18小時。反應混合物用碳酸氫鈉水溶液(2 ml)處理並在室溫下攪拌1小時。

將其用二氯甲烷萃取。合併之有機溶離份合併且在減壓下蒸發溶劑。粗混合物藉由製備型TLC，用5% MeOH/DCM溶離來純化，得到呈白色固體狀之I-161 (12.5 mg, 0.017 mmol, 34.8%產率)及呈白色固體狀之I-162 (14.2 mg, 0.017 mmol, 35.1%產率)。

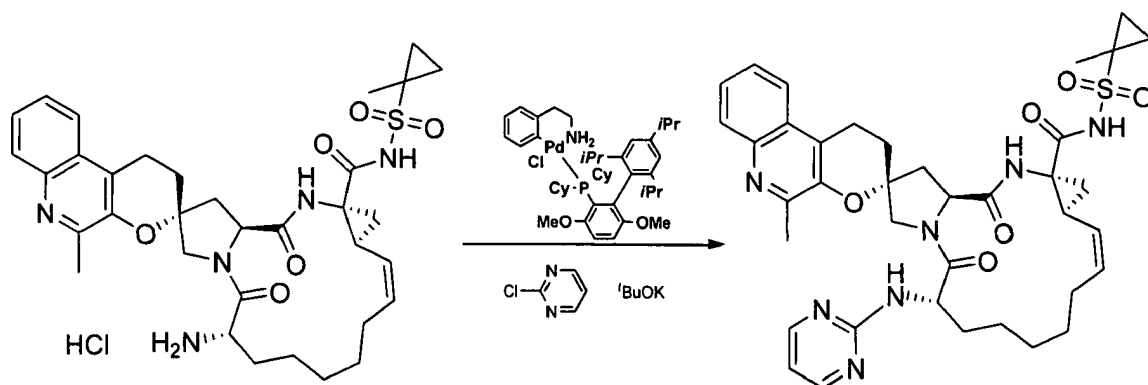
合成I-359

步驟1



向含有實例47步驟9之產物(1280 mg, 1.707 mmol)的燒瓶中添加4N HCl之二噁烷溶液(40 mL, 160 mmol)且混合物在室溫下攪拌2小時。沈澱用300 ml己烷濕磨且傾析澄清層。此重複兩次且所得殘餘物先後與二氯甲烷及己烷一起蒸發(3次)，得到呈棕褐色固體狀之步驟1之產物(1.21 g, 1.763 mmol, 103%產率)。MS m/e = 650.2 (MH⁺)。

步驟2

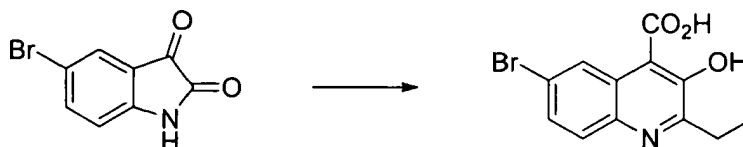


在微波小瓶中將步驟1之產物(22 mg, 0.032 mmol)與第三丁醇鉀(9.24 mg, 0.096 mmol)組合，接著添加二噁烷(214 μ l)、2-氨基嘧啶(25.7 mg, 0.224 mmol)及BrettPhos吡啶預催化劑(2.56 mg, 3.21 μ mol)。接著此混合物用氮氣淨化且密封。將此混合物在80°C下加熱2

小時。混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，用氯化銨水溶液(飽和)洗滌，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠薄層層析，用CH₂Cl₂/MeOH 95/5溶離來純化，得到呈白色固體狀之I-359 (5.0 mg, 6.87 μmol, 21.43%產率)。MS m/e = 728.3 (MH⁺)。

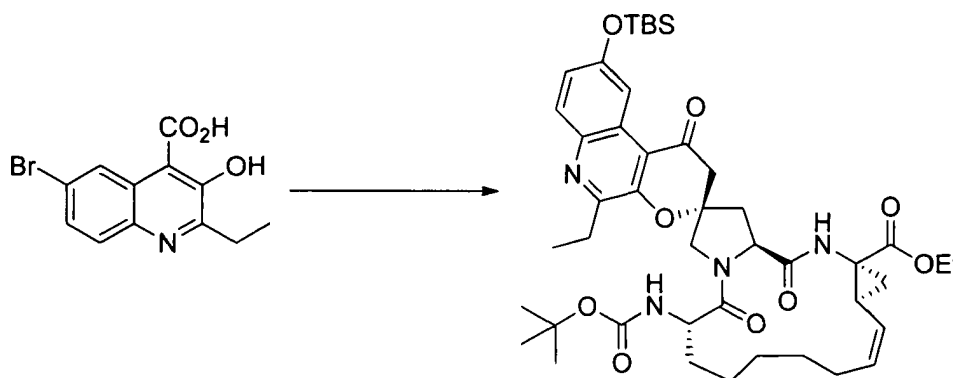
合成 I-509

步驟1



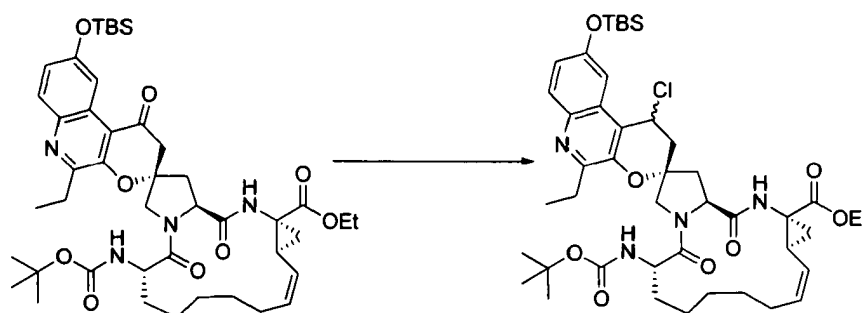
5-溴吲哚啉-2,3-二酮使用關於實例1步驟1合成所述之程序轉變成6-溴-2-乙基-3-羥基喹啉-4-甲酸。

步驟2



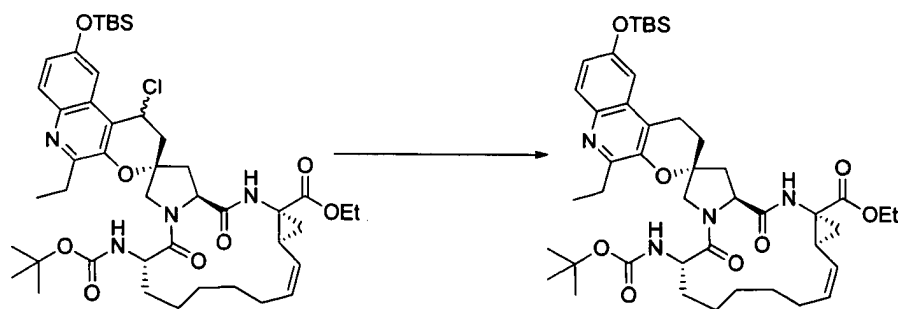
步驟1之產物使用關於合成實例58步驟3-6所述之程序轉變成巨環酮。

步驟3



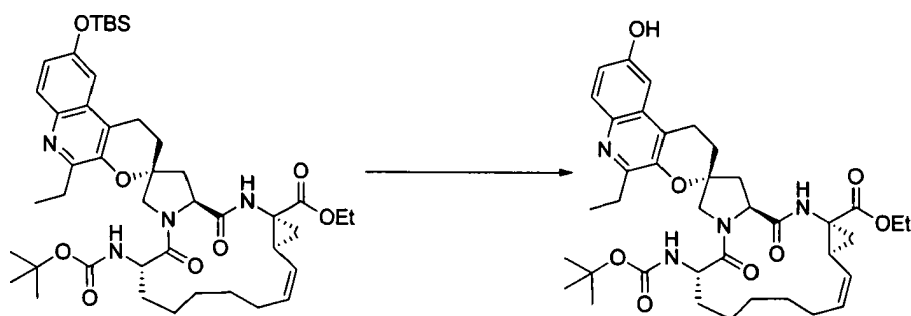
步驟2之產物如關於合成實例30步驟6-7所述轉變成氯化物。

步驟4



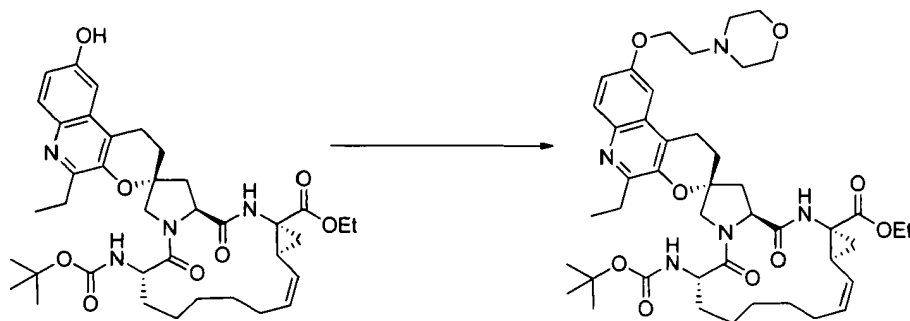
先後向步驟3之產物(1.2 g, 1.429 mmol)於THF (9.53 ml)及MeOH (20 ml)中之溶液中添加Et₃N (0.571 ml, 4.29 mmol)及林德拉催化劑 (Pd/CaCO₃; 0.12 g, 0.59 mmol)。反應物(1 atm, H₂氣球)在室溫下氫化2小時，在此階段LCMS指示未完全轉變。再添加0.12 g林德拉催化劑且在H₂氣球下再攪拌反應物6小時。反應物經由矽藻土過濾，用二氯甲烷沖洗，且濃縮。粗黃色固體藉由管柱層析(0-100%乙酸乙酯-己烷)來純化，得到呈白色固體狀之去氯產物(800 mg, 0.994 mmol, 69.5%產率)。

步驟5



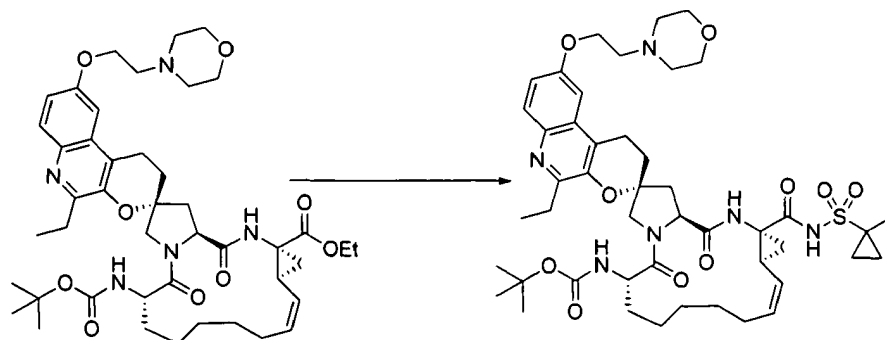
在室溫下向步驟4之產物(1.4 g, 1.739 mmol)於THF (17 ml)中之溶液中添加TBAF (1M THF溶液; 3.48 ml, 3.48 mmol)。攪拌1.5小時後，將反應物用水淬滅且用乙酸乙酯(×3)萃取。有機物合併，用硫酸鈉乾燥，且濃縮。粗殘餘物藉由管柱層析(0-50%丙酮-己烷)來純化，得到呈白色固體狀之脫除保護基之巨環(1.1 g, 1.592 mmol, 92%產率)。

步驟6



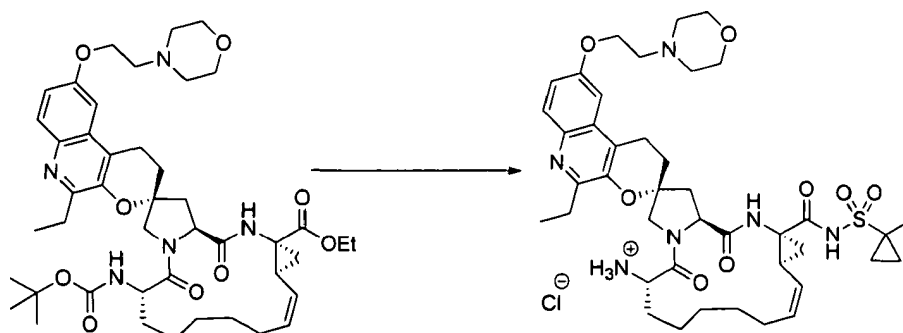
將脫除保護基之巨環(0.50 g, 0.724 mmol)、4-(2-溴乙基)嗎啉氫溴酸鹽及Cs₂CO₃於DMF (14.5 ml)中之混合物在60°C下攪拌4小時。反應物用2M LiCl水溶液淬滅且用乙酸乙酯(×3)萃取。將有機物合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由管柱層析(CH₂Cl₂中之0-5% MeOH)來純化，得到呈白色固體狀之烷基化產物(450 mg, 0.560 mmol, 77% 產率)。

步驟7



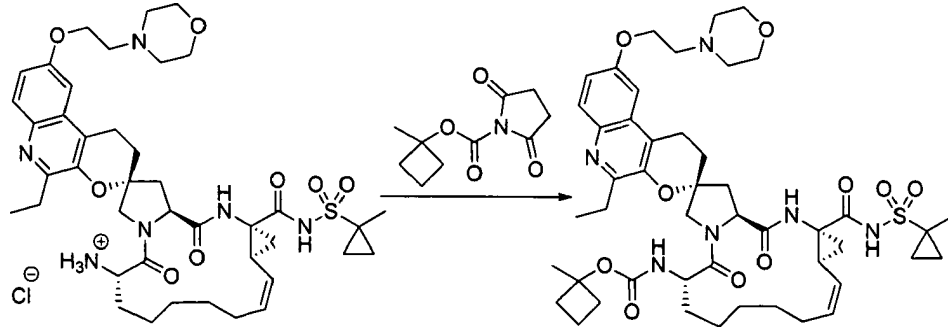
步驟6之產物使用關於實例12步驟8之合成所述之程序轉變成醯基磺醯胺產物。

步驟8



步驟7之產物使用關於實例47步驟10之合成所述之程序，使用4 M HCl之二噁烷溶液轉變成胺鹽。

步驟9



來自步驟8之胺鹽藉由根據關於實例47步驟12之合成所述之程序轉變成實例I-509。

實例529：例示性化合物之HCV NS3抑制活性

可使用此項技術中熟知之技術，評估本文所述之化合物的不同活性，諸如抑制HCV NS3活性、HCV複製子活性及HCV複製活性之能力(參見例如Steven S. Carroll等人, *Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by 2'-Modified Nucleoside Analogs*, 278(14) J. BIOLOGICAL CHEMISTRY 11979 (2003))。

量測化合物之抑制效能(基因型1b複製子EC50 (nM))

使用HCV複製子系統量測化合物所達成之抑制。使用編碼不同HCV基因型或突變之若干不同複製子。此外，使用複製子分析之不同格式，包括不同量測方式及不同塗鋪格式，來量測效能。參見Jan M. Vrolijk等人, *A replicons-based bioassay for the measurement of interferons in patients with chronic hepatitis C*, 110 J. VIROLOGICAL METHODS 201 (2003)；Steven S. Carroll等人, *Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by 2'-Modified Nucleoside Analogs*, 278(14) J. BIOLOGICAL CHEMISTRY 11979 (2003)。然而，所有此等測定之根本原理為共同的，且在下文概述。

使用穩定的具有編碼新黴素磷酸轉移酶之複製子之細胞株，因此所有細胞株在分析之前均維持在G418選擇下。在一些情況下，細

胞株編碼螢光素酶:Neo^r融合物且可直接藉由測定RNA複本數或間接經由量測螢光素酶活性來分析。

為起始分析，將複製子細胞在一系列測試化合物稀釋液存在下在G418缺乏下進行塗鋪。通常，分析係在96孔盤格式中以手工操作進行，或在384孔盤中以自動化分析進行。將複製子細胞及化合物培育24-48小時，視分析而定。在分析結束時，洗滌細胞，使其不含培養基及化合物，然後使其溶解。為直接定量，藉由³²P-探針雜交及保護，或在基於TaqMan之分析中量測RNA含量，且相對於細胞親環蛋白A RNA含量校正。在一些情況下，使用習知螢光素酶分析來量測螢光素酶活性。在所有狀況下，藉由將數據與四參數擬合函數擬合，以DMSO對照之百分比來計算EC50測定值。

量測針對基因型1b、針對A156T突變體及針對基因型3a之NS3/4A抑制活性(Ki)

用於量測抑制活性之一個分析為如下文以及Mao等人, *Anal. Biochem.* 373:1-8, 2008及國際專利申請公開案WO 2006/102087中所述之HCV NS3蛋白酶時差式螢光(TRF)分析。NS3蛋白酶分析可例如在最終體積為20 μ l之分析緩衝液中進行，該分析緩衝液含有50 mM HEPES pH 7.5、150 mM NaCl、15%甘油、0.15% TRITON X-100、10 mM DTT及0.1% PEG 8000。NS3及NS4A蛋白酶與DMSO中各種濃度之抑制劑一起預先培育30分鐘。反應藉由添加TRF肽受質(最終濃度25 nM)起始。NS3介導之受質水解在室溫下進行2.5小時。使用Pherastar Plus盤讀取器(BMG)或Envision (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences)在340 nm下激發且在615 nm下發射情況下，使用針對鎔螢光探針最佳化之適當延遲時間，來偵測產物螢光。選擇不同酶形式之測試濃度，以產生10-30之信號背景比(S/B)。對數據使用標準四參數擬合來獲得IC₅₀值。使用下式自IC₅₀值獲得K_i值，

$$IC_{50} = K_i (1 + [S] / K_M), \quad \text{等式(1)},$$

其中[S]為反應中受質肽之濃度且 K_M 為米氏常數(Michaelis constant)。參見P. Gallinari等人, 38 BIOCHEM. 5620-32(1999); P. Gallinari等人, 72 J. VIROL. 6758-69 (1998); M. Taliani等人, 240 ANAL. BIOCHEM. 60-67 (1996); Mao等人, *Analytical Biochemistry* 373: 1-8, 2008。

針對基因型1b在0.2 nM之濃度下, 針對A156T突變株在0.4 nM之濃度下, 且針對基因型3a在0.025 nM之濃度下進行上述分析。

表2提供根據以上程序獲得之所列例示性化合物的抑制數據。

表2：實例化合物之抑制活性數據

實例編號	EC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-3] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b A156T] (nM)
1	1.47	0.013	--	--
2	1.187	0.012	--	--
3	2.898	0.004	--	--
4	0.813	0.009	--	--
5	1.362	0.015	--	--
6	1.226	0.016	0.53	0.5908
7	0.4335	0.020	--	--
8	--	0.011	--	--
9	--	0.006 (K ⁺ 鹽)	--	--
10	1.113 (K ⁺ 鹽)	0.013 (K ⁺ 鹽)	--	--
11	2.705	0.007	--	--
12	--	0.007	--	--
13	4.23	--	--	--
14	6.5	--	--	--
15	9.36	--	--	--
16	0.69	0.009	--	--
17	--	--	--	--
18	0.77	--	--	--
19	1.984 (K ⁺ 鹽)	0.018 (K ⁺ 鹽)	--	--
20	1.777 (K ⁺ 鹽)	0.009 (K ⁺ 鹽)	--	--
21	0.81	--	--	--
22	4.14	--	--	--
23	9.13	--	--	--
24	5.92	--	--	--
25	1.11	0.016	--	--
26	1.34	0.013	--	--
27	10.61	0.011	--	--
28	14.72	0.016	--	--

實例 編號	EC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-3] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b A156T] (nM)
29	0.608	0.021	--	--
30	2.546	0.009	--	--
31	1.56	0.020	--	--
32	--	0.024	--	--
33	1.651	0.042	--	--
34	1.79	0.013	--	--
35	1.69	0.016	--	--
36	1.202	0.009	--	--
37	11.29	0.036	--	--
38	22.1	0.058	--	--
39	0.59	0.004	--	--
40	5.329 (K ⁺ 鹽)	0.005 (K ⁺ 鹽)	--	--
41	16.16 (K ⁺ 鹽)	0.007 (K ⁺ 鹽)	--	--
42	2.59	0.008	--	--
43	1.249	0.005	--	--
44	1.60	0.104	--	--
45	1.098	0.011	--	--
46	0.4 (K ⁺ 鹽)	0.020 (K ⁺ 鹽)	--	--
47	3.719	0.011	--	--
48	1.10	0.006	--	--
49	9.131	0.014	--	--
50	0.2836	0.010	0.09646	0.07863
51	0.2456 (K ⁺ 鹽)	0.011 (K ⁺ 鹽)	--	--
52	1.774	0.004	--	--
53	15.91	0.056	--	--
54	1.182	0.012	--	--
55	0.5775	0.007	--	--
56	1.661 (K ⁺ 鹽)	0.008 (K ⁺ 鹽)	--	--
57	9.226	0.137	--	--
58	47.6	0.006	--	--
59	3.45	0.019	--	--
60	1.23	0.009	--	--
61	12.19	0.015	--	--
62	0.26	0.016	--	--
63	0.2455	0.007	--	--
64	--	0.046	--	--
65	0.148	0.011	--	--
66	0.148	0.011	--	--
67	--	0.021	--	--
68	0.98	0.016	--	--
69	0.82 (K ⁺ 鹽)	0.012 (K ⁺ 鹽)	--	--
70	1.39 (K ⁺ 鹽)	0.028 (K ⁺ 鹽)	--	--
71	0.628 (K ⁺ 鹽)	0.023 (K ⁺ 鹽)	--	--
72	24.2	0.665	--	--
73	1.71	0.12	--	--
74	2.48	0.008	0.5718	0.1239
75	7.36	0.022	--	--

實例 編號	EC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-3] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b A156T] (nM)
76	11.87	--	--	--
77	>100	--	--	--
78	85	--	--	3.112
79	1.687	--	--	0.1514
80	1.47	--	--	--
81	1.33	--	--	--
82	4.25	--	--	--
83	3.71	--	--	--
84	7.79	--	--	--
85	1.314	0.013	--	--
86	>100	--	--	--
87	5.87	0.01	--	--
88	0.582	0.202	--	--
89	2.85	--	--	--
90	1.15	0.006	--	--
91	0.46	0.009	--	--
92	0.44	0.01	--	--
93	3.40	0.007	--	--
94	0.61	0.003	--	--
95	5.24	0.993	--	--
96	0.796	0.01	--	--
97	1.94	0.016	--	--
98	9.72	0.057	--	--
99	4.53	0.033	--	--
100	2.079	0.011	--	--
101	>100	38.22	--	--
102	1.58	0.004	--	--
103	1.51	0.012	--	--
104	1.39	0.013	--	--
105	1.423	0.013	--	--
106	3.21	0.048	--	--
107	3.485	0.014	--	--
108	1.23	0.007	--	--
109	0.944	0.011	--	--
110	47.71	0.806	--	--
111	0.685	0.011	--	--
112	32.04	0.226	--	--
113	3.954	0.298	--	--
114	3.53	0.308	--	--
115	6.86	0.017	--	--
116	0.312	0.008	--	--
117	-	0.056	--	--
118	47.3	0.027	--	--
119	~78.5	0.031	--	--
120	19.03	0.032	--	--
121	6.46	0.025	--	--
122	1.98	0.019	--	--
123	2.07	0.017	--	--

實例 編號	EC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-3] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b A156T] (nM)
124	2.49	0.016	--	--
125	3.71	0.016	--	--
126	2.61	0.029	--	--
127	0.394	0.031	--	--
128	2.011	0.044	--	--
129	2.11	0.011	--	--
130	1.934	0.01	--	--
131	1.282	0.003	--	--
132	1.412	0.002	--	--
133	17.36	0.007	--	--
134	2.84 (K+鹽)	0.014 (K+鹽)	--	--
135	2.818 (K+鹽)	0.037 (K+鹽)	--	--
136	2.122 (K+鹽)	0.019 (K+鹽)	--	--
137	1.707	0.025	--	--
138	2.507	0.043	--	--
139	8.09	0.127	--	--
140	1.027 (K+鹽)	0.004 (K+鹽)	--	--
141	1.47	0.003	--	--
142	1.14	0.004	--	--
143	1.18 (K+鹽)	0.009 (K+鹽)	--	--
144	1.024	0.007	--	--
145	1.161	0.006	--	--
146	11.79	0.03	--	--
147	1.051	0.01	--	--
148	0.195 (K+鹽)	0.011 (K+鹽)	--	--
149	0.195	0.022	--	--
150	0.195	0.013	--	--
151	1.774 (K+鹽)	0.014 (K+鹽)	--	--
152	0.7287 (K+鹽)	0.014 (K+鹽)	--	--
153	1.863 (K+鹽)	0.014 (K+鹽)	--	--
154	1.002	0.014	--	--
155	1.174	0.015	--	--
156	--	--	--	--
157	1.715	0.020	--	--
158	1.174	0.020	--	--
159	1.188	0.013	--	--
160	1.822 (K+鹽)	0.026 (K+鹽)	--	--
161	3.021	0.138	--	--
162	71.97	6.380	--	--
163	>100	6.211	--	--
164	2.713	0.132	--	--
165	1.389	0.005	--	--
166	2.399	0.019	--	--
167	1.877	0.020	--	--
168	3.733	0.013	--	--
169	1.531	0.019	--	--
170	2.648	0.013	--	--

實例 編號	EC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-3] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b A156T] (nM)
171	1.619	0.013	--	--
172	7.987	0.240	--	--
173	>100	6.266	--	--
174	2.331	0.007	--	--
175	1.671	0.028	--	--
176	2.258	0.026	--	--
177	21.92	0.011	--	--
178	11.07	0.007	--	--
179	0.2	0.012	--	--
180	1.715	0.012	--	--
181	0.39	0.017	--	--
182	1.7 (K+鹽)	0.009 (K+鹽)	--	--
183	1.626 (K+鹽)	0.008 (K+鹽)	--	--
184	4.225 (K+鹽)	0.004 (K+鹽)	--	--
185	4.139 (K+鹽)	0.005 (K+鹽)	--	--
186	--	0.009 (K+鹽)	--	--
187	8.333	0.023	--	--
188	3.848	0.006	--	--
189	6.415 (K+鹽)	0.002 (K+鹽)	0.394 (K+鹽)	0.062 (K+鹽)
190	13.15 (K+鹽)	0.009 (K+鹽)	--	--
191	3.587	0.012	--	--
192	9.609	0.019	--	--
193	31.06 (K+鹽)	0.007 (K+鹽)	--	--
194	8.284 (K+鹽)	0.007 (K+鹽)	0.9943 (K+鹽)	0.05409 (K+鹽)
195	8.668 (K+鹽)	0.010 (K+鹽)	1.729 (K+鹽)	0.1342 (K+鹽)
196	5.525	0.003	--	--
197	9.868	0.004	--	--
198	9.186	0.006	0.5611	0.1036
199	1.001 (K+鹽)	0.003 (K+鹽)	0.287 (K+鹽)	0.04619 (K+鹽)
200	0.3688 (K+鹽)	0.005 (K+鹽)	--	--
201	0.9099 (K+鹽)	0.007 (K+鹽)	--	--
202	1.43 (K+鹽)	0.009 (K+鹽)	--	--
203	--	0.015 (K+鹽)	--	--
204	--	0.015 (K+鹽)	--	--
205	0.6473 (K+鹽)	0.005 (K+鹽)	--	--
206	0.8082 (K+鹽)	0.005 (K+鹽)	--	--
207	1.081	0.007	--	--
208	2.047	0.009	--	--
209	--	0.030	--	--
210	2.376	0.008	--	--
211	3.543	0.006	--	--
212	--	0.003 (K+鹽)	--	--
213	--	0.004 (K+鹽)	--	--
214	--	0.005 (K+鹽)	--	--
215	--	0.005 (K+鹽)	--	--

實例 編號	EC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-3] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b A156T] (nM)
216	6.43	0.013	--	--
217	10.35	0.024	--	--
218	2.154	0.005	--	--
219	1.196	0.004	--	--
220	--	0.033	--	--
221	11.57	0.008	--	--
222	4.777 (K+鹽)	0.009 (K+鹽)	--	--
223	11.05	0.013	--	--
224	6.728	0.019	--	--
225	12.54	0.031	--	--
226	17.98 (K+鹽)	0.021 (K+鹽)	--	--
227	28.43 (K+鹽)	0.043 (K+鹽)	--	--
228	6.627	0.025	--	--
229	14.64	0.122	--	--
230	57.83	0.265	--	--
231	4.773	0.024	--	--
232	12.91	0.085	--	--
233	1.511	0.051	--	--
234	4.48 (K+鹽)	0.025 (K+鹽)	--	--
235	4.308 (K+鹽)	0.027 (K+鹽)	--	--
236	7.237 (K+鹽)	0.056 (K+鹽)	--	--
237	5.721	0.040	--	--
238	7.722	0.020	--	--
239	5.164	0.068	--	--
240	2.646	0.010	--	--
241	2.895	0.012	--	--
242	3.376	0.022	--	--
243	43.04 (K+鹽)	0.012 (K+鹽)	--	--
244	2.889	0.008	--	--
245	13.41 (K+鹽)	0.025 (K+鹽)	--	--
246	17.38	0.004	--	--
247	--	0.013	--	--
248	14.74 (K+鹽)	0.026 (K+鹽)	--	--
249	14.6 (K+鹽)	0.020 (K+鹽)	--	--
250	6.498	0.024	--	--
251	14.32	0.021	--	--
252	44.36	0.010	--	--
253	--	0.014	--	--
254	1.578 (K+鹽)	0.010 (K+鹽)	--	--
255	50.9	0.015	2.863	0.6788
256	3.075	0.005	--	--
257	3.253	0.018	--	--
258	717	0.022	--	--
259	24.02	0.007	--	--
260	5.224	0.006	--	--
261	192.5	0.008	--	--
262	38.9	0.037	--	--

實例 編號	EC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-3] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b A156T] (nM)
263	5.296 (K+鹽)	0.007 (K+鹽)	--	--
264	4.298 (K+鹽)	0.013 (K+鹽)	--	--
265	3.349 (K+鹽)	0.007 (K+鹽)	--	--
266	4.473 (K+鹽)	0.014 (K+鹽)	2.101 (K+鹽)	0.3836 (K+鹽)
267	3.563 (K+鹽)	0.006 (K+鹽)	--	--
268	4.032 (K+鹽)	0.003 (K+鹽)	--	--
269	11.91 (HCOOH鹽)	0.337 (HCOOH鹽)	--	--
270	24.25 (HCOOH鹽)	0.044 (HCOOH鹽)	--	--
271	5.898 (HCOOH鹽)	0.031 (HCOOH鹽)	--	--
272	11.19 (HCOOH鹽)	0.116 (HCOOH鹽)	--	--
273	163.4 (HCOOH鹽)	1.128 (HCOOH鹽)	--	--
274	28.28 (HCOOH鹽)	0.832 (HCOOH鹽)	--	--
275	39.46 (HCOOH鹽)	11.340 (HCOOH鹽)	--	--
276	103.6 (HCOOH鹽)	3.970 (HCOOH鹽)	--	--
277	81.62 (HCOOH鹽)	1.050 (HCOOH鹽)	--	--
278	12.45 (HCOOH鹽)	0.027 (HCOOH鹽)	--	--
279	22.27 (HCOOH鹽)	0.051 (HCOOH鹽)	--	--
280	2.844	0.005	--	--
281	10.75	0.060	--	--
282	43.63 (HCOOH鹽)	0.018 (HCOOH鹽)	--	--
283	19.01 (HCOOH鹽)	0.012 (HCOOH鹽)	--	--
284	58.74 (HCOOH鹽)	0.038 (HCOOH鹽)	--	--
285	10.26 (HCOOH鹽)	0.002 (HCOOH鹽)	--	--
286	118.6	0.015	--	--
287	23.04 (HCOOH鹽)	0.013 (HCOOH鹽)	--	--
288	614.1 (HCOOH鹽)	0.131 (HCOOH鹽)	--	--
289	6.998 (HCOOH鹽)	0.023 (HCOOH鹽)	--	--
290	7.018 (HCOOH鹽)	0.017 (HCOOH鹽)	--	--
291	84.56 (HCOOH鹽)	0.032 (HCOOH鹽)	--	--
292	27.41 (HCOOH鹽)	0.077 (HCOOH鹽)	--	--
293	4.873 (HCOOH鹽)	0.021 (HCOOH鹽)	--	--
294	4.245	0.016	--	--
295	2.364	0.024	--	--
296	2.546	0.009	--	--
297	6.059	0.009	--	--
298	6.313	0.017	--	--
299	6.37 (K+鹽)	0.020 (K+鹽)	--	--
300	3.118	0.021	--	--
301	3.464	0.013	--	--
302	4.189	0.006	--	--
303	5.793	0.012	--	--
304	99.6	0.027	--	--
305	35.16	0.029	--	--
306	1.87	0.015	--	--
307	1080	0.019	--	--

實例編號	EC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-3] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b A156T] (nM)
308	416	0.006	--	--
309	1.94	0.010	--	--
310	5.655 (K+鹽)	0.008 (K+鹽)	--	--
311	1.23	0.008	--	--
312	3.56	0.009	--	--
313	2.87	0.016	--	--
314	8.74	0.013	--	--
315	294	1.294	--	--
316	2.63	0.008	--	--
317	3.25	0.023	--	--
318	4.99	0.013	--	--
319	17.8 (K+鹽)	0.044 (K+鹽)	--	--
320	4.44	0.013	--	--
321	7.16	0.030	--	--
322	6.92	0.073	--	--
323	11.36	0.012	--	--
324	3.62	0.022	--	--
325	3.23	0.013	--	--
326	1.11	0.023	--	--
327	3.61 (K+鹽)	0.026 (K+鹽)	--	--
328	47 (K+鹽)	0.348 (K+鹽)	--	--
329	12.2	0.032	--	--
330	3.58	0.016	--	--
331	6.715	0.010	--	--
332	2.69	0.017	--	--
333	10.27	0.010	--	--
334	5.59	0.019	--	--
335	2.603	0.017	--	--
336	3.455	0.008	--	--
337	2.37	0.009	--	--
338	1.533	0.009	--	--
339	1.92	0.019	--	--
340	3.23	0.030	--	--
341	1.04	0.172	--	--
342	--	--	--	--
343	5.86	0.050	--	--
344	662	0.685	--	--
345	6.59	0.428	--	--
346	4.23	0.012	--	--
347	3060	0.981	--	--
348	9.23 (K+鹽)	0.046 (K+鹽)	--	--
349	4.55 (K+鹽)	0.012 (K+鹽)	--	--
350	2.84	0.035	--	--
351	2.195 (K+鹽)	0.029 (K+鹽)	--	--
352	1.448 (K+鹽)	0.042 (K+鹽)	--	--
353	39.5	0.111	--	--
354	103	0.169	--	--

實例 編號	EC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-3] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b A156T] (nM)
355	3.77 (K+鹽)	0.020 (K+鹽)	--	--
356	3.73 (K+鹽)	0.012 (K+鹽)	--	--
357	2.91 (K+鹽)	0.010 (K+鹽)	--	--
358	42.8 (K+鹽)	0.172 (K+鹽)	--	--
359	205	0.400	--	--
360	140	0.143	--	--
361	4.43	0.012	0.4333	0.2409
362	4.07	0.008	--	--
363	8.16	0.011	--	--
364	5.46	0.012	--	--
365	4.93	0.020	--	--
366	6.46	0.023	--	--
367	3.61	0.030	--	--
368	9.68	0.017	--	--
369	15.1	0.018	1.18	1.155
370	8.56 (K+鹽)	0.009 (K+鹽)	0.149 (K+鹽)	0.037 (K+鹽)
371	1.27 (K+鹽)	0.015 (K+鹽)	--	--
372	2.12 (K+鹽)	0.010 (K+鹽)	--	--
373	2.67 (K+鹽)	0.011 (K+鹽)	--	--
374	2.29	0.012	--	--
375	6.38	0.018	--	--
376	2.69	0.013	--	--
377	2.52	0.018	--	--
378	3.59	0.020	--	--
379	1.36	0.104	--	--
380	5.62 (K+鹽)	0.021 (K+鹽)	--	--
381	6.74	0.040	--	--
382	3.61 (K+鹽)	0.028 (K+鹽)	1.09 (K+鹽)	2.339 (K+鹽)
383	38.3	0.024	--	--
384	19.8	0.023	--	--
385	6.79	0.017	--	--
386	49.6	0.029	--	--
387	20.1	0.038	--	--
388	1.31	0.028	--	--
389	2.609	0.011	--	--
390	15.5	0.015	--	--
391	--	0.026	--	--
392	--	0.014	--	--
393	--	0.026	--	--
394	--	0.057	--	--
395	--	0.014	--	--
396	--	0.009	--	--
397	--	0.006	--	--
398	--	0.025	2.347	0.4965
399	--	0.027	6.454	1.452
400	--	0.052	--	--
401	--	0.057	--	--

實例 編號	EC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-3] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b A156T] (nM)
402	2.27 (K+鹽)	0.011 (K+鹽)	--	--
403	1.92 (K+鹽)	0.013 (K+鹽)	--	--
404	1.23	0.018	--	--
405	0.813	0.021	--	--
406	1	0.013	--	--
407	1.5 (K+鹽)	0.019 (K+鹽)	--	--
408	1.23 (K+鹽)	0.023 (K+鹽)	--	--
409	4.73	0.020	--	--
410	3.1	0.011	--	--
411	5.77	0.064	--	--
412	1.423 (K+鹽)	0.038 (K+鹽)	--	--
413	2.53 (K+鹽)	0.021 (K+鹽)	--	--
414	5.16	0.047	--	--
415	16.3	0.118	--	--
416	272	0.164	--	--
417	45.3	0.094	--	--
418	6.24	0.008	--	--
419	1.75 (K+鹽)	0.038 (K+鹽)	--	--
420	1.251 (K+鹽)	0.011 (K+鹽)	--	--
421	1.72	0.024	--	--
422	3.143 (K+鹽)	0.008 (K+鹽)	--	--
423	18.97	0.048	--	--
424	15.05	0.033	--	--
425	3.292	0.024	--	--
426	21.36	0.603	--	--
427	1.462	0.015	--	--
428	2.213	0.020	--	--
429	4.278	0.194	--	--
430	5.041	0.026	--	--
431	9.124	0.209	--	--
432	7.496	0.091	--	--
433	2.167	0.012	--	--
434	1.777	0.012	--	--
435	3.08 (K+鹽)	0.069 (K+鹽)	--	--
436	1.177 (K+鹽)	0.029 (K+鹽)	--	--
437	1.001 (K+鹽)	0.016 (K+鹽)	--	--
438	3.496	0.023	--	--
439	1.549	0.009	--	--
440	1.984 (K+鹽)	0.016 (K+鹽)	--	--
441	1.53 (K+鹽)	0.016 (K+鹽)	--	--
442	1.675 (K+鹽)	0.024 (K+鹽)	--	--
443	1.792 (K+鹽)	0.025 (K+鹽)	--	--
444	1.31 (K+鹽)	0.014 (K+鹽)	--	--
445	1.141 (K+鹽)	0.014 (K+鹽)	--	--
446	1.165	0.013	--	--
447	1.37	0.019	--	--

實例 編號	EC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-3] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b A156T] (nM)
448	2.689	0.006	--	--
449	1.387	0.007	--	--
450	1.694	0.019	--	--
451	1.857	0.006	0.5042	0.3382
452	2.401	0.030	--	--
453	1.78	0.017	--	--
454	1.379 (K+鹽)	0.024 (K+鹽)	--	--
455	1.549 (K+鹽)	0.040 (K+鹽)	--	--
456	1.412 (K+鹽)	0.021 (K+鹽)	--	--
457	1.168 (K+鹽)	0.068 (K+鹽)	--	--
458	1.426	0.015	--	--
459	4.404 (K+鹽)	0.049 (K+鹽)	2.31 (K+鹽)	2.649 (K+鹽)
460	2.993 (K+鹽)	0.034 (K+鹽)	1.777 (K+鹽)	2.74 (K+鹽)
461	3.29	0.029	0.6239	0.4347
462	5.752	0.036	--	--
463	2.156	0.057	--	--
464	14.97	1.030	--	--
465	--	--	--	--
466	1.622	0.041	--	--
467	4.705	0.028	--	--
468	7.154	0.031	--	--
469	48.78	0.016	--	--
470	5.743	0.011	--	--
471	3.06 (HCl鹽)	0.021 (HCl鹽)	--	--
472	3.433 (HCl鹽)	0.020 (HCl鹽)	--	--
473	2.269	0.031	--	--
474	1.728	0.033	--	--
475	2.392 (K+鹽)	0.005 (K+鹽)	--	--
476	4.349	0.012	--	--
477	5.051 (K+鹽)	0.019 (K+鹽)	--	--
478	5.799	0.016	--	--
479	1.049	0.005	--	--
480	0.2661	0.006	--	--
481	1.306 (K+鹽)	0.006 (K+鹽)	0.225 (K+鹽)	0.436 (K+鹽)
482	68.57	0.008	0.4178	0.101
483	0.4378	0.008	0.6668	0.09686
484	0.3568 (K+鹽)	0.003 (K+鹽)	0.628 (K+鹽)	0.1642 (K+鹽)
485	0.3059	0.005	--	--
486	15.23	0.010	--	--
487	0.3426 (K+鹽)	0.005 (K+鹽)	--	--
488	0.4121 (K+鹽)	0.004 (K+鹽)	0.4857 (K+鹽)	0.1361 (K+鹽)
489	4.22	0.016	--	--
490	0.4639	0.017	--	--
491	2.526 (K+鹽)	0.003 (K+鹽)	--	--
492	1.391	0.044	--	--
493	0.2834 (K+鹽)	0.003 (K+鹽)	--	--

實例編號	EC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b] (nM)	IC ₅₀ [gt-3] (nM)	IC ₅₀ [gt-1b A156T] (nM)
494	1.73	0.018	--	--
495	1.448	0.007	--	--
496	6.931	0.027	--	--
497	1.938	0.014	--	--
498	0.6073 (K+鹽)	0.009 (K+鹽)	--	--
499	0.4332 (K+鹽)	0.004 (K+鹽)	--	--
500	435.3	0.014	--	--
501	3.704 (K+鹽)	0.004 (K+鹽)	0.2058 (K+鹽)	0.6 (K+鹽)
502	0.2899	0.004	0.4801	0.1212
503	--	0.007 (K+鹽)	--	--
504	--	0.010 (K+鹽)	--	--
505	--	0.016	--	--
506	--	0.015	--	--
507	--	0.025	4.448	2.367
508	--	0.004 (K+鹽)	--	--
509	--	0.006 (K+鹽)	--	--
510	--	0.004 (K+鹽)	--	--
511	0.7818	0.008	0.2582	0.2349
512	--	--	--	--
513	1.418	0.010	--	--
514	0.6677	0.012	0.2242	0.06813
515	0.5035 (HCl鹽)	0.005 (HCl鹽)	0.292 (HCl鹽)	0.05752 (HCl鹽)
516	1.094 (HCl鹽)	0.010 (HCl鹽)	--	--
517	8.869	11.220	--	--
518	0.7263	0.012	--	--
519	0.5413 (HCl鹽)	0.009 (HCl鹽)	--	--
520	--	--	--	--
521	--	0.004 (HCl鹽)	--	--
522	--	0.005 (K+鹽)	0.3113 (K+鹽)	0.2806 (K+鹽)
523	--	0.009 (K+鹽)	--	--
524	--	0.003	0.1092	0.182
525	1.156	0.004	--	--
526	2.591	0.005	--	--
527		0.026	0.679	

應瞭解，上文所論述之各種特徵及功能以及其他特徵及功能或其替代情形可理想地組合至許多其他不同系統或應用中。此外，其中各種目前未預見或未預期之替代物、修改、變化或改善可隨後藉由熟習此項技術者進行，其亦意欲涵蓋於以下申請專利範圍中。

【符號說明】

無

發明摘要

※ 申請案號： 102/127677

※ 申請日： 102.8.1

C07D 491/22 (2006.01)

※IPC 分類： C07K 5/08 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/4747 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

【發明名稱】

HCV NS3蛋白酶抑制劑

HCV NS3 PROTEASE INHIBITORS

【中文】

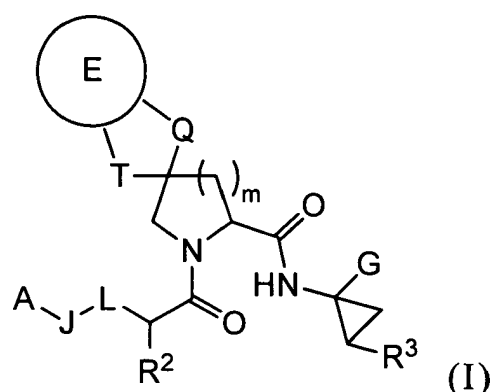
○ 本發明係關於含有螺環部分之C型肝炎病毒(HCV) NS3蛋白酶抑制劑、該等化合物之用途及該等化合物之合成。

【英文】

The present invention relates to hepatitis C virus (HCV) NS3 protease inhibitors containing a spirocyclic moiety, uses of such compounds, and synthesis of such compounds.

申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A係選自由C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₁-C₈內部取代之烷基、C₂-C₈內部取代之烯基、C₂-C₈內部取代之炔基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₈內部取代之環烷基、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、芳基及7、8、9及10員雙環基團組成之群，其中

該A之Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、C₁-C₈內部取代之烷基、C₂-C₈內部取代之烯基、C₂-C₈內部取代之炔基、C₃-C₈內部取代之環烷基、芳基及雙環基團含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

各A之芳基獨立地選自由5及6員芳環以及7、8、9及10員雙環芳環組成之群，

該A經0、1、2、3或4個取代基R^A取代；

各R^A獨立地選自由H、F、Cl、Br、I、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基(NH₂)、苯基、萘基、C₃-C₈環烷基、鹵基(C₁-C₆烷氧基)、-O(C₁-C₆烷基)、SH、S(C₁-C₆烷基)、NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆

烷基)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 NO_2 、 CN 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHCOO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHCONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-\text{O}-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-\text{S}-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基(NH_2)、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 內部取代之環烷基、鹵基($\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷氧基)、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基) $\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基) $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基) $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基) $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基) $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基) $_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基) $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基) $_2$ 、 $-\text{NHCOO}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-\text{NHCONH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 內部取代之烷基) $_2$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_5$ 內部取代之烷基) $-(\text{C}_3\text{-C}_8$ 內部取代之環

烷基)、 $-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)-O-(C_0-C_5 內部取代之烷基)-(C_3-C_8 內部取代之環烷基)、 $-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)-S-(C_0-C_5 內部取代之烷基)-(C_3-C_8 內部取代之環烷基)及 $-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)-S(O)₂-(C_0-C_5 內部取代之烷基)-(C_3-C_8 內部取代之環烷基)組成之群，其中

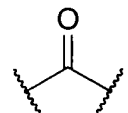
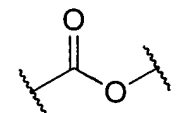
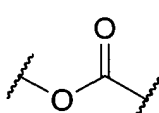
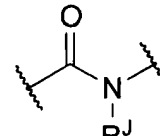
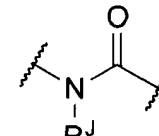
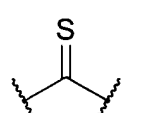
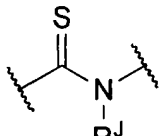
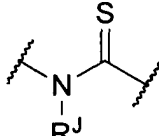
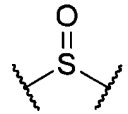
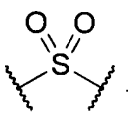
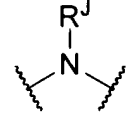
該R^A之 C_1-C_6 內部取代之烷基、 C_1-C_6 內部取代之鹵烷基、 C_1-C_6 內部取代之烷基(NH₂)、 C_3-C_8 內部取代之環烷基、鹵基(C_1-C_6 內部取代之烷氧基)、 $-O(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、S(C_1-C_6 內部取代之烷基)、 $-NH(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)₂、 $-C(O)(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-SO_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-S(O)(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)S(O)(C_1-C_6 內部取代之烷基)、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)S(O)₂(C_1-C_6 內部取代之烷基)、 $-(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)N(C_1-C_6 內部取代之烷基)SO₂(C_1-C_6 內部取代之烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)SO₂(C_1-C_6 內部取代之烷基)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)₂、 $-(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)SO₂N(C_1-C_6 內部取代之烷基)₂、 $-NHCOO(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-NHCO(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-NHCONH(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-CO_2(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 內部取代之烷基)₂、 $-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)-(C_3-C_8 內部取代之環烷基)、 $-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)-O-(C_0-C_5 內部取代之烷基)-(C_3-C_8 內部取代之環烷基)、 $-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)-S-(C_0-C_5 內部取代之烷基)-(C_3-C_8 內部取代之環烷基)及 $-(C_0-C_5$ 內部取代之烷基)-S(O)₂-(C_0-C_5 內部取代之烷基)-(C_3-C_8 內部取代之環烷基)含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S

及N組成之群的雜原子，

兩個 R^A 可連同其結合之原子一起形成具有3至15個環原子之環；

R^A 及 R^2 可連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子之環；

R^A 及 R^1 或 R^4 可連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子之環；

J係選自由直接鍵、 C_1 - C_8 伸烷基、、、、、、、、、、及組成之群，其中該 C_1 - C_8 伸烷基經0、1、2或3個取代基 R^J 取代；

R^J 係選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 內部取代之烷基、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 內部取代之環烷基及芳基組成之群，其中

該 R^J 之 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 C_1 - C_6 內部取代之烷基、 C_3 - C_6 內部取代之環烷基及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^J 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該 R^J 經0、1、2、3或4個取代基 R^A 取代；

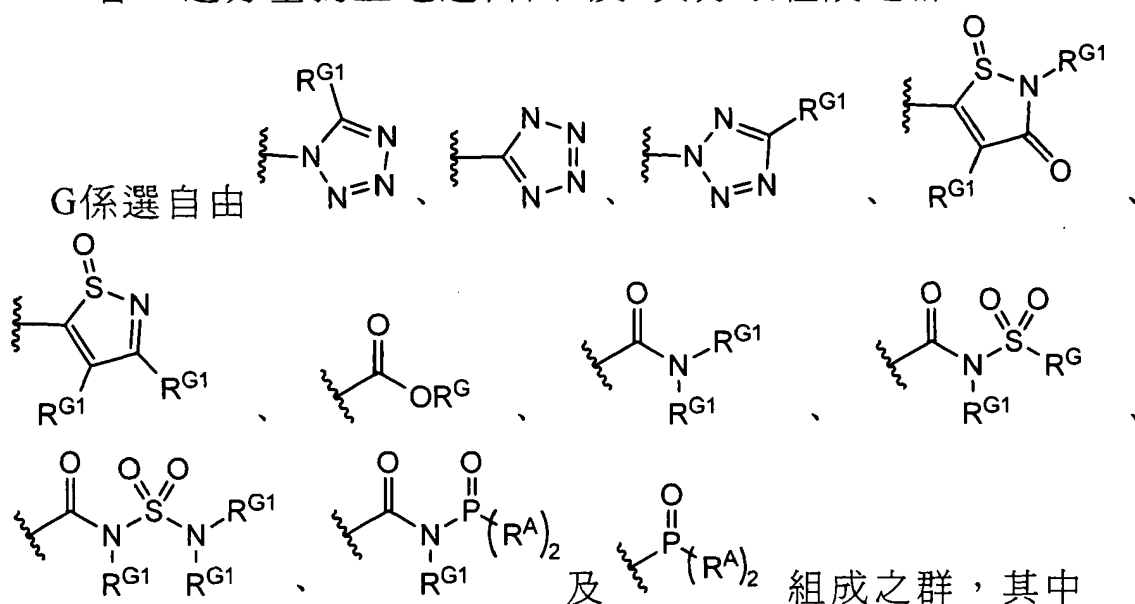
L係選自由 $(CH_2)_{0-4}$ 、 $N(R^L)$ 及O組成之群；

各 R^L 獨立地選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧

基、 C_1 - C_6 烷基(NH_2)、芳基、 C_3 - C_8 環烷基、鹵基(C_1 - C_6 烷氧基)、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 內部取代之烷基、 C_1 - C_6 內部取代之鹵烷基、 C_1 - C_6 內部取代之烷氧基、 C_1 - C_6 內部取代之烷基(NH_2)、芳基、 C_3 - C_8 內部取代之環烷基、鹵基(C_1 - C_6 內部取代之烷氧基)及 C_1 - C_6 內部取代之烷基(芳基)組成之群，其中

該 R^L 之 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 C_1 - C_6 內部取代之烷基、 C_1 - C_6 內部取代之鹵烷基、 C_1 - C_6 內部取代之烷氧基、 C_1 - C_6 內部取代之烷基(NH_2)、芳基、 C_3 - C_8 內部取代之環烷基、鹵基(C_1 - C_6 內部取代之烷氧基)及 C_1 - C_6 內部取代之烷基(芳基)含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^L 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，



R^G 係選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷基(C_1 - C_5)烷基、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、芳基、芳基(C_1 - C_4)烷基、 C_1 - C_6 內部取代之烷基、 C_3 - C_6 內部取代之環烷基、內部取代之 C_3 - C_6 環烷基(C_1 - C_5)烷基及內部取代之芳基(C_1 - C_4)烷基組成之群，其中

該 R^G 之 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 C_1-C_6 內部取代之烷基、 C_3-C_6 內部取代之環烷基、內部取代之 C_3-C_6 環烷基 (C_1-C_5) 烷基、芳基及內部取代之芳基 (C_1-C_4) 烷基含有 0、1、2 或 3 個獨立地選自由 B、O、S 及 N 組成之群的雜原子，

各 R^G 之芳基獨立地選自由 5 及 6 員芳環組成之群，

該 R^G 經 0、1 或 2 個獨立選擇之 R^A 取代基取代，

各 R^{G1} 獨立地選自由 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 環烷基、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 及苯甲基組成之群，其中各 R^{G1} 獨立地經 0 至 4 個取代基 R^A 取代，

E

係選自由以下組成之群：

1) 芳基環，其中該芳基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點連接於 Q 及 T，

2) C_3-C_8 環烷基環，其中該 C_3-C_8 環烷基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點連接於 Q 及 T，及

3) 雜環，其中該雜環系統在兩個獨立選擇之環原子之點連接於 Q 及 T，該兩個環原子為兩個碳環原子或一個碳環原子及一個氮環原子，且該雜環系統係選自由以下組成之群：

a) 具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自由 N、O 及 S 組成之群之雜原子環原子的 5 或 6 員飽和或不飽和單環，

b) 具有 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自由 N、O 及 S 組成之群之雜原子環原子的 8、9 或 10 員飽和或不飽和雙環，及

c) 具有 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自由 N、O 及 S 組成之群之雜原子環原子的 11 至 15 員飽和或不飽和三環，

(E)

其中 經1個取代基 R^1 及經0、1、2、3、4或5個獨立選擇之取代基 R^4 取代；

R^1 係選自由H、鹵素原子、-OH、 C_1 - C_9 烷基、 C_1 - C_9 烷氧基、 C_1 - C_9 烷基- C_1 - C_9 烷氧基、-CN、-C(O)OH、-C(O)CH₃、-SR^A、-SO₂(C_1 - C_9 烷基)、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_9 烷基- C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 環烷氧基、 C_1 - C_9 烷基- C_3 - C_8 環烷氧基、 C_1 - C_9 鹵烷基、-(C_0 - C_3 烷基)-O-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)-S-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)-S(O)₂-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-N(R^A)₂、 C_1 - C_9 烷基-N(R^A)₂、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、 C_1 - C_9 內部取代之烷基、 C_1 - C_9 內部取代之烷氧基、 C_1 - C_9 內部取代之烷基- C_1 - C_9 內部取代之烷氧基、-SO₂(C_1 - C_9 內部取代之烷基)、 C_3 - C_8 內部取代之環烷基、 C_1 - C_9 內部取代之烷基- C_3 - C_8 內部取代之環烷基、 C_3 - C_8 內部取代之環烷氧基、 C_1 - C_9 烷基- C_3 - C_8 內部取代之環烷氧基、 C_1 - C_9 內部取代之鹵烷基、-(C_0 - C_3 內部取代之烷基)-O-(C_0 - C_3 內部取代之烷基)-(C_3 - C_8 內部取代之環烷基)、-(C_0 - C_3 內部取代之烷基)-S-(C_0 - C_3 內部取代之烷基)-(C_3 - C_8 內部取代之環烷基)、-(C_0 - C_3 內部取代之烷基)-S(O)₂-(C_0 - C_3 內部取代之烷基)-(C_3 - C_8 內部取代之環烷基)、 C_1 - C_9 內部取代之烷基-N(R^A)₂、芳基、萘基、-O-芳基及-O-萘基組成之群；其中：

該 R^1 之 C_1 - C_9 內部取代之烷基、 C_1 - C_9 內部取代之烷氧基、 C_1 - C_9 內部取代之烷基- C_1 - C_9 內部取代之烷氧基、-SO₂(C_1 - C_9 內部取代之烷基)、 C_3 - C_8 內部取代之環烷基、 C_1 - C_9 內部取代之烷基- C_3 - C_8 內部取代之環烷基、 C_3 - C_8 內部取代之環烷氧基、 C_1 - C_9 烷基- C_3 - C_8 內部取代之環烷氧基、 C_1 - C_9 內部取

代之鹵烷基、 $-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)-O-(C_0-C_3 內部取代之烷基)-(C_3-C_8 內部取代之環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)-S-(C_0-C_3 內部取代之烷基)-(C_3-C_8 內部取代之環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 內部取代之烷基)-S(O)₂-(C_0-C_3 內部取代之烷基)-(C_3-C_8 內部取代之環烷基)、 C_1-C_9 內部取代之烷基-N(R^A)₂、芳基、萘基、-O-芳基及-O-萘基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

各R¹之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該等R¹之基團經0至4個取代基R^A取代；

R²係選自由 C_1-C_9 烷基、 C_2-C_9 烯基、 C_2-C_9 炔基、 C_3-C_8 環烷基、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、 C_1-C_9 內部取代之烷基、 C_2-C_9 內部取代之烯基、 C_2-C_9 內部取代之炔基、 C_3-C_8 內部取代之環烷基及芳基組成之群，其中

該R²之Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、 C_1-C_9 內部取代之烷基、 C_2-C_9 內部取代之烯基、 C_2-C_9 內部取代之炔基、 C_3-C_8 內部取代之環烷基及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，且經由選自C及N之原子連接，

該R²之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該R²經0、1或2個獨立選擇之R^A取代基取代，

R³係選自由-CH₂CH₃、-CH=CH₂、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、-CH₂CH₂-(鍵結於R²)、-CH=CH-(鍵結於R²)及鍵結於R²之直接鍵組成之群，其中當R³係選自由-CH₂CH₂-(鍵結於R²)、-CH=CH-(鍵結於R²)及鍵結於R²之直接鍵組成之群時，R²及R³連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的

環；

T 係選自由 $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-(\text{CH}_2)_{q1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^A)-(\text{CH}_2)_{q1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{S}-(\text{CH}_2)_{q1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{q1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{S}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{q1}-$ 及 $-(\text{CH}_2)_q-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{q1}-$ 組成之群，其中 q 及 $q1$ 各獨立地選自由 0、1 或 2 組成之群且各 T 經 0、1 或 2 個選自 R^A 之基團取代；

Q 係選自由 $-(\text{CR}^A_2)_p-$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p-\text{CR}^A=\text{CR}^A-(\text{CR}^A_2)_{p1}-$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p-\text{O}-(\text{CR}^A_2)_{p1}-$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p-\text{N}(\text{R}^A)-(\text{CR}^A_2)_{p1}-$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p-\text{S}-(\text{CR}^A_2)_{p1}-$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p-\text{S}(\text{O})-(\text{CR}^A_2)_{p1}-$ 及 $-(\text{CR}^A_2)_p-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^A_2)_{p1}-$ 組成之群，其中 p 及 $p1$ 獨立地選自 0、1、2、3 或 4；

各 R^4 獨立地選自由 H、鹵素原子、 $-\text{OR}^A$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^A$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)_2(\text{CH}_3)$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-(\text{C}_0$ - C_3 烷基)- $\text{O}-(\text{C}_0$ - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_3 烷基)- $\text{S}-(\text{C}_0$ - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_3 烷基)- $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_0$ - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、 $-\text{SO}(\text{R}^A)$ 、 $-\text{SO}_2(\text{R}^A)$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_6 內部取代之烷基、 C_1 - C_6 內部取代之烷氧基、 $-(\text{C}_0$ - C_3 內部取代之烷基)- $\text{O}-(\text{C}_0$ - C_3 內部取代之烷基)-(C_3 - C_8 內部取代之環烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_3 內部取代之烷基)- $\text{S}-(\text{C}_0$ - C_3 內部取代之烷基)-(C_3 - C_8 內部取代之環烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_3 內部取代之烷基)- $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_0$ - C_3 內部取代之烷基)-(C_3 - C_8 內部取代之環烷基)、 C_3 - C_8 內部取代之環烷基及芳基組成之群，其中

該 R^4 之 C_1 - C_6 內部取代之烷基、 C_1 - C_6 內部取代之烷氧基、 $-(\text{C}_0$ - C_3 內部取代之烷基)- $\text{O}-(\text{C}_0$ - C_3 內部取代之烷基)-(C_3 - C_8 內部取代之環烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_3 內部取代之烷基)- $\text{S}-(\text{C}_0$ - C_3 內部取代之烷基)-(C_3 - C_8 內部取代之環烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_3 內部

取代之烷基)-S(O)₂-(C₀-C₃內部取代之烷基)-(C₃-C₈內部取代之環烷基)、C₃-C₈內部取代之環烷基及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

各R⁴之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該R⁴之C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈環烷基及芳基經0至4個取代基R^A取代；

兩個R⁴可連同其結合之原子一起形成環；及

m為0、1、2或3。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A係選自由C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、芳基及7、8、9及10員雙環基團組成之群，其中

該A之Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、芳基及雙環基團含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各A之芳基獨立地選自由5及6員芳環以及7、8、9及10員雙環芳環組成之群，

該A經0、1、2、3或4個取代基R^A取代；

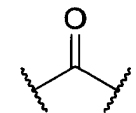
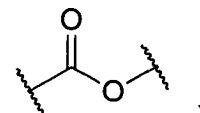
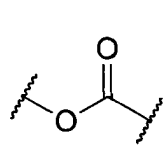
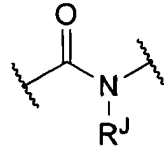
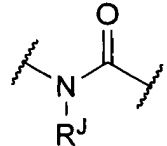
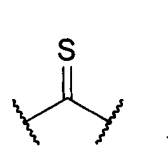
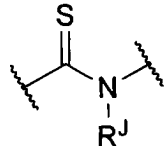
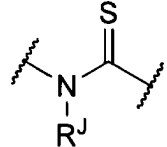
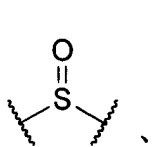
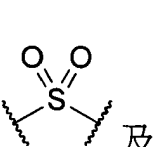
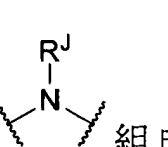
各R^A獨立地選自由H、F、Cl、Br、I、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基(NH₂)、苯基、萘基、C₃-C₈環烷基、鹵基(C₁-C₆烷氧基)、-O(C₁-C₆烷基)、SH、S(C₁-C₆烷基)、NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-CONH₂、-SO₂NH₂、NO₂、CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂F、-SO₂(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷

基)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHCOO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHCONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-\text{O}-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-\text{S}-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 及 $-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_0\text{-C}_5\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{環烷基})$ 組成之群，其中

兩個 R^A 可連同其結合之原子一起形成具有3至15個環原子之環；

R^A 及 R^2 可連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子之環；

R^A 及 R^1 或 R^4 可連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子之環；

J係選自由直接鍵、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 伸烷基、、、、、、、、、、及組成之群，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 伸烷基經0、1、2或3個取代基 R^J 取代；

R^J 係選自由H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{Si}(\text{R}^A)_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)_2(\text{CH}_3)$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基及芳基組成之群，其中

該 R^J 之 $\text{Si}(\text{R}^A)_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)_2(\text{CH}_3)$ 、 $\text{Si}(\text{R}^A)(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^J 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

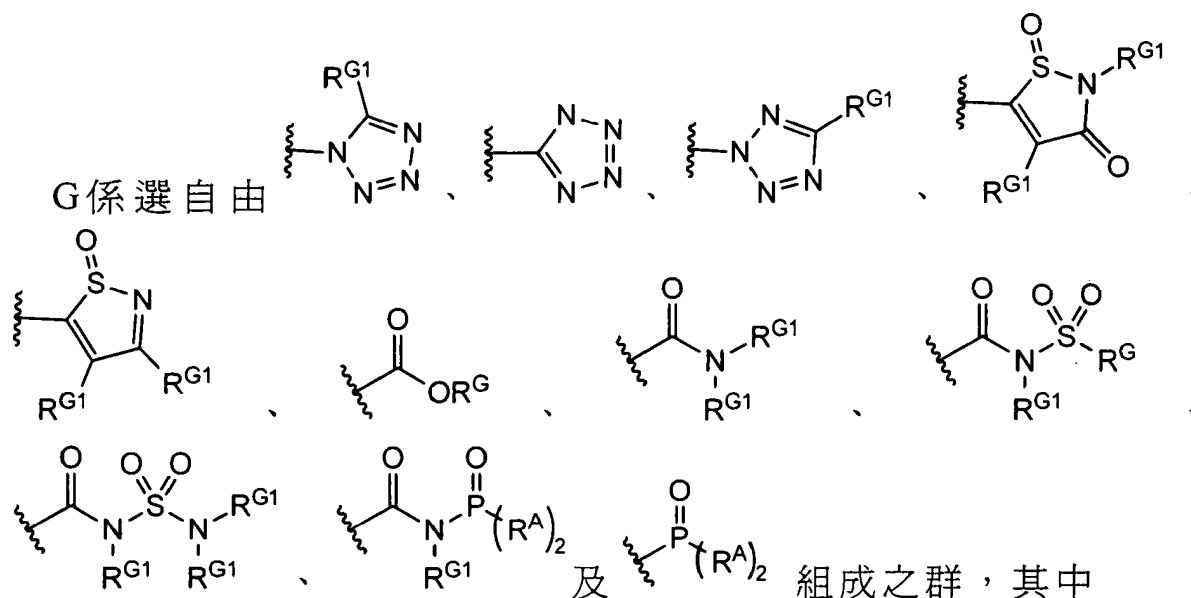
該 R^J 經0、1、2、3或4個取代基 R^A 取代；

L係選自由 $(CH_2)_{0-4}$ 及 $N(R^L)$ 組成之群；

各 R^L 獨立地選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基(NH_2)、芳基、 C_3 - C_8 環烷基、鹵基(C_1 - C_6 烷氧基)、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 及 C_1 - C_6 烷基(芳基)組成之群，其中

該 R^L 之 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 及 $Si(CH_3)_3$ 基團含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^L 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，



R^G 係選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷基(C_1 - C_5)烷基、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、芳基及芳基(C_1 - C_4)烷基組成之群，其中

該 R^G 之 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^G 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該 R^G 經0、1或2個獨立選擇之 R^A 取代基取代，

各 R^{G1} 獨立地選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 及苯甲基組成之群，其中各 R^{G1} 獨立地經0至4個取代基 R^A 取代，

(E)

係選自由以下組成之群：

1) 芳基環，其中該芳基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點連接於Q及T，

2) C_3 - C_8 環烷基環，其中該 C_3 - C_8 環烷基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點連接於Q及T，及

3) 雜環，其中該雜環系統在兩個獨立選擇之環原子之點連接於Q及T，該兩個環原子為兩個碳環原子或一個碳環原子及一個氮環原子，且該雜環系統係選自由以下組成之群：

a) 具有1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環，

b) 具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的8、9或10員飽和或不飽和雙環，及

c) 具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的11至15員飽和或不飽和三環，

(E)

其中經1個取代基 R^1 及經0、1、2、3、4或5個獨立選擇之取代基 R^4 取代；

R^1 係選自由H、鹵素原子、-OH、 C_1 - C_9 烷基、 C_1 - C_9 烷氧基、 C_1 - C_9 烷基- C_1 - C_9 烷氧基、-CN、-C(O)OH、-C(O)CH₃、-SR^A、-SO₂(C_1 - C_9 烷基)、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_9 烷基- C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 環烷氧基、 C_1 - C_9 烷基- C_3 - C_8 環烷氧基、 C_1 - C_9 鹵烷基、-(C_0 - C_3 烷基)-O-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)-S-(C_0 - C_3 烷基)-

(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₃烷基)-S(O)₂-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-N(R^A)₂、C₁-C₉烷基-N(R^A)₂、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、芳基、萘基、-O-芳基及-O-萘基組成之群；其中：

該R¹之芳基、萘基、-O-芳基及-O-萘基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各R¹之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該等R¹之基團經0至4個取代基R^A取代；

R²係選自由C₁-C₉烷基、C₂-C₉烯基、C₂-C₉炔基、C₃-C₈環烷基、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃及芳基組成之群，其中

該R²之Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂及芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，且經由選自C及N之原子連接，

該R²之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該R²經0、1或2個獨立選擇之R^A取代基取代，

R³係選自由-CH₂CH₃、-CH=CH₂、Si(R^A)₃、Si(R^A)₂(CH₃)、Si(R^A)(CH₃)₂、Si(CH₃)₃、-CH₂CH₂-(鍵結於R²)、-CH=CH-(鍵結於R²)及鍵結於R²之直接鍵組成之群，其中當R³係選自由-CH₂CH₂-(鍵結於R²)、-CH=CH-(鍵結於R²)及鍵結於R²之直接鍵組成之群時，R²及R³連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環；

T係選自由-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-(CH₂)_{q1}-、-(CH₂)_q-N(R^A)-(CH₂)_{q1}-、-(CH₂)_q-S-(CH₂)_{q1}-、-(CH₂)_q-C(O)-(CH₂)_{q1}-、-(CH₂)_q-S(O)-(CH₂)_{q1}-及-(CH₂)_q-S(O)₂-(CH₂)_{q1}-組成之群，其中q及q1各獨立地選自由0、1或2組成之群且T經0、1或2個選自R^A之基團取

代；

Q係選自由 $-(CR^A_2)_p-$ 、 $-(CR^A_2)_p-CR^A=CR^A-(CR^A_2)_{p1}$ 、 $-(CR^A_2)_p-O-(CR^A_2)_{p1}-$ 、 $-(CR^A_2)_p-N(R^A)-(CR^A_2)_{p1}-$ 、 $-(CR^A_2)_p-S-(CR^A_2)_{p1}-$ 、 $-(CR^A_2)_p-S(O)-(CR^A_2)_{p1}-$ 及 $-(CR^A_2)_p-S(O)_2-(CR^A_2)_{p1}-$ 組成之群，其中p及p1獨立地選自0、1、2、3或4；

各 R^4 獨立地選自由H、鹵素原子、 $-OR^A$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CN$ 、 $-SR^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $-C(O)N(R^A)_2$ 、 $-OC(O)N(R^A)_2$ 、 $Si(R^A)_3$ 、 $Si(R^A)_2(CH_3)$ 、 $Si(R^A)(CH_3)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $O-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S(O)_2-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-SO(R^A)$ 、 $-SO_2(R^A)$ 、 C_3-C_8 環烷基及芳基組成之群，其中

該等 R^4 之芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^4 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該 R^4 之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_8 環烷基及芳基經0至4個取代基 R^A 取代；

兩個 R^4 可連同其結合之原子一起形成環；及

m為0、1、2或3。

3. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A係選自由 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_3-C_8 環烷基、芳基及7、8、9及10員雙環基團組成之群，其中

該A之芳基及雙環基團含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各A之芳基獨立地選自由5及6員芳環以及7、8、9及10員雙環芳環組成之群，

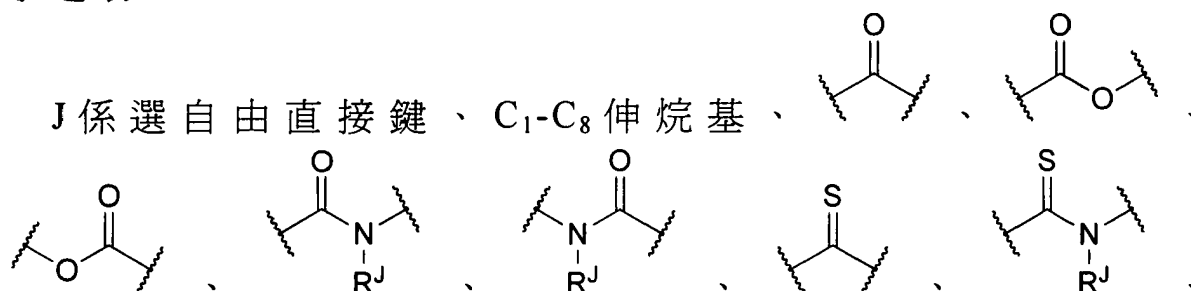
該A經0、1、2、3或4個取代基 R^A 取代；

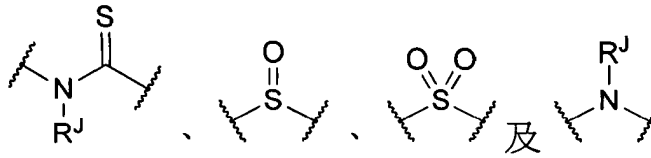
各 R^A 獨立地選自由H、F、Cl、Br、I、OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基(NH_2)、苯基、萘基、 C_3 - C_8 環烷基、鹵基(C_1 - C_6 烷氧基)、 $-O(C_1$ - C_6 烷基)、SH、 $S(C_1$ - C_6 烷基)、 NH_2 、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-C(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 NO_2 、CN、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-SO_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-S(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-S(O)_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-(C_1$ - C_6 烷基) $N(C_1$ - C_6 烷基) $SO_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $SO_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-SO_2N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-(C_1$ - C_6 烷基) $SO_2N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHCOO(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHCO(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHCONH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-CO_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-C(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-(C_0$ - C_5 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、 $-(C_0$ - C_5 烷基)- O -(C_0 - C_5 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、 $-(C_0$ - C_5 烷基)- S -(C_0 - C_5 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)及 $-(C_0$ - C_5 烷基)- $S(O)_2$ -(C_0 - C_5 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)組成之群，其中

兩個 R^A 可連同其結合之原子一起形成具有3至15個環原子之環；

R^A 及 R^2 可連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子之環；

R^A 及 R^1 或 R^4 可連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子之環；




 組成之群，其中該C₁-C₈伸烷基經0、1、2或3個取代基R^J取代；

R^J係選自由H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基及芳基組成之群，其中

該R^J之芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由B、O、S及N組成之群的雜原子，

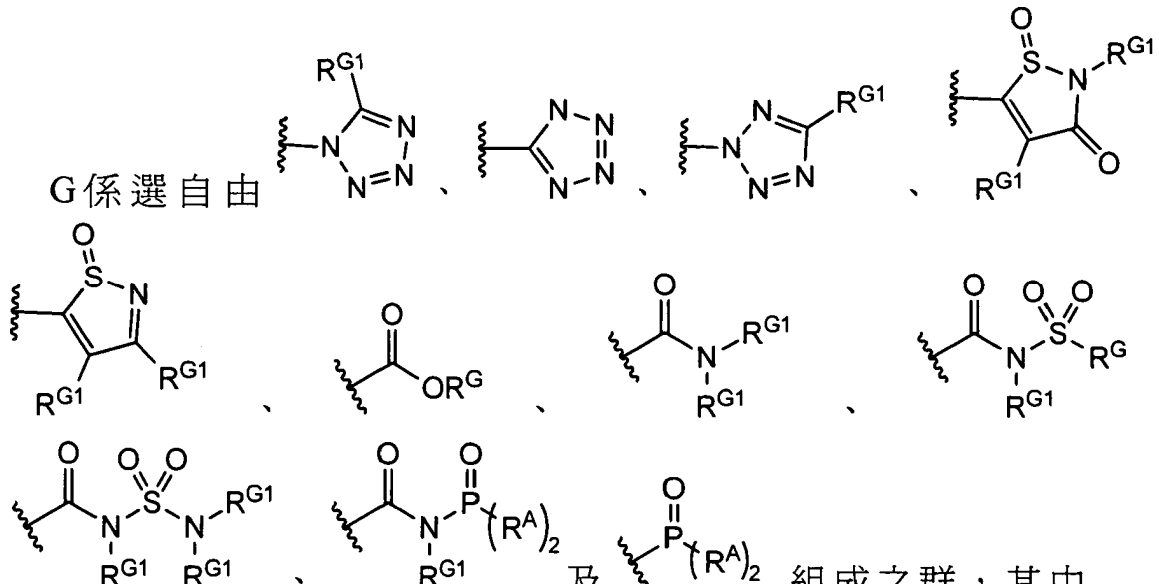
各R^J之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該R^J經0、1、2、3或4個取代基R^A取代；

L係選自由(CH₂)₀₋₄及N(R^L)組成之群；

各R^L獨立地選自由H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基(NH₂)、芳基、C₃-C₈環烷基、鹵基(C₁-C₆烷氧基)及C₁-C₆烷基(芳基)組成之群，其中

各R^L之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

G係選自由
 
 組成之群，其中

R^G係選自由H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₃-C₆環烷基(C₁-C₅)烷基、芳基及芳基(C₁-C₄)烷基組成之群，其中

該等R^G之芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N

組成之群的雜原子，

各 R^G 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該 R^G 經0、1或2個獨立選擇之 R^A 取代基取代，

各 R^{G1} 獨立地選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基及苯甲基組成之群，其中各 R^{G1} 獨立地經0至4個取代基 R^A 取代，

(E)

係選自由以下組成之群：

1) 芳基環，其中該芳基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點連接於Q及T，

2) C_3 - C_8 環烷基環，其中該 C_3 - C_8 環烷基環系統在兩個獨立選擇之碳環原子之點連接於Q及T，及

3) 雜環，其中該雜環系統在兩個獨立選擇之環原子之點連接於Q及T，該兩個環原子為兩個碳環原子或一個碳環原子及一個氮環原子，且該雜環系統係選自由以下組成之群：

a) 具有1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環，

b) 具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的8、9或10員飽和或不飽和雙環，及

c) 具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的11至15員飽和或不飽和三環，

(E)

其中經1個取代基 R^1 及經0、1、2、3、4或5個獨立選擇之取代基 R^4 取代；

R^1 係選自由H、鹵素原子、-OH、 C_1 - C_9 烷基、 C_1 - C_9 烷氧基、 C_1 - C_9 烷基- C_1 - C_9 烷氧基、-CN、-C(O)OH、-C(O)CH₃、-SR^A、-SO₂(C_1 - C_9 烷基)、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_9 烷基- C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8

環烷氧基、 C_1-C_9 烷基- C_3-C_8 環烷氧基、 C_1-C_9 鹵烷基、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $O-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S(O)_2-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-N(R^A)_2$ 、 C_1-C_9 烷基- $N(R^A)_2$ 、芳基、萘基、 $-O$ -芳基及 $-O$ -萘基組成之群；其中：

該 R^1 之芳基、萘基、 $-O$ -芳基及 $-O$ -萘基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^1 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該等 R^1 之基團經0至4個取代基 R^A 取代；

R^2 係選自由 C_1-C_9 烷基、 C_2-C_9 烯基、 C_2-C_9 炔基、 C_3-C_8 環烷基及芳基組成之群，其中

該等 R^2 之芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，且經由選自C及N之原子連接，

該 R^2 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該 R^2 經0、1或2個獨立選擇之 R^A 取代基取代，

R^3 係選自由 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2-$ (鍵結於 R^2)、 $-CH=CH-$ (鍵結於 R^2)及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群，其中當 R^3 係選自由 $-CH_2CH_2-$ (鍵結於 R^2)、 $-CH=CH-$ (鍵結於 R^2)及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群時， R^2 及 R^3 連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環；

T係選自由 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-O-(CH_2)_{q1}-$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^A)-(CH_2)_{q1}-$ 、 $-(CH_2)_q-S-(CH_2)_{q1}-$ 、 $-(CH_2)_q-C(O)-(CH_2)_{q1}-$ 、 $-(CH_2)_q-S(O)-(CH_2)_{q1}-$ 及 $-(CH_2)_q-S(O)_2-(CH_2)_{q1}-$ 組成之群，其中q及q1各獨立地選自由0、1或2組成之群且T經0、1或2個選自 R^A 之基團取代；

Q係選自由 $-(CR^A_2)_p-$ 、 $-(CR^A_2)_p-CR^A=CR^A-(CR^A_2)_{p1}$ 、 $-(CR^A_2)_p-O-(CR^A_2)_{p1}$ 、 $-(CR^A_2)_p-N(R^A)-(CR^A_2)_{p1}$ 、 $-(CR^A_2)_p-S-(CR^A_2)_{p1}$ 、 $(CR^A_2)_p-S(O)-(CR^A_2)_{p1}$ 及 $-(CR^A_2)_p-S(O)_2-(CR^A_2)_{p1}$ 組成之群，其中p及p1獨立地選自0、1、2、3或4；

各 R^4 獨立地選自由H、鹵素原子、 $-OR^A$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CN$ 、 $-SR^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $-C(O)N(R^A)_2$ 、 $-OC(O)N(R^A)_2$ 、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $O-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-(C_0-C_3$ 烷基)- $S(O)_2-(C_0-C_3$ 烷基)- $(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-SO(R^A)$ 、 $-SO_2(R^A)$ 、 C_3-C_8 環烷基及芳基組成之群，其中

該等 R^4 之芳基含有0、1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

各 R^4 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

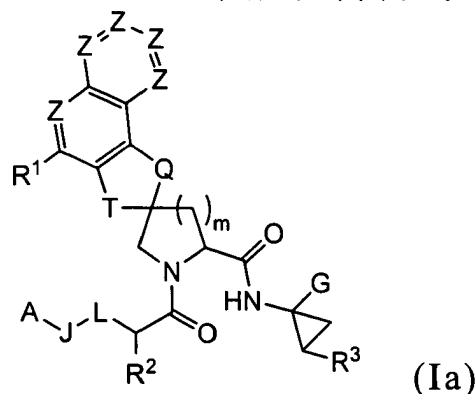
該 R^4 之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_8 環烷基及芳基經0至4個取代基 R^A 取代；

兩個 R^4 可連同其結合之原子一起形成環；及

m為0、1、2或3。

4. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^A 及 R^2 連同其結合之原子一起形成環，其中該 R^A 與 R^2 之鍵聯含有6至9個原子。
5. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^A 及 R^1 連同其結合之原子一起形成環，其中該 R^A 與 R^1 之鍵聯含有6至9個原子。
6. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^A 及 R^4 連同其結合之原子一起形成環，其中該 R^A 與 R^4 之鍵聯含有6至9個原子。

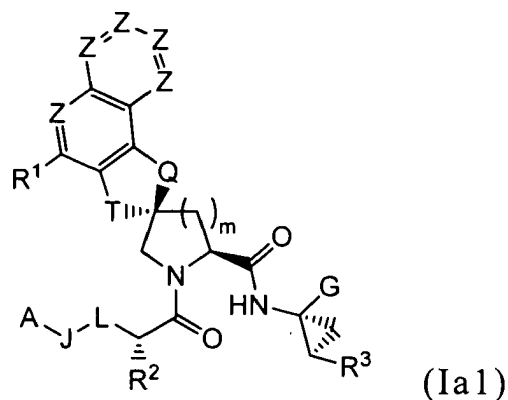
7. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係選自由 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (鍵結於 R^2)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (鍵結於 R^2)及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群，且其中 R^2 及 R^3 連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環。
8. 如請求項1或2之化合物，其中 R^A 及 R^1 連同其結合之原子一起形成環，其中該 R^A 與 R^1 之鍵聯含有6至9個原子；且 R^3 係選自由 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (鍵結於 R^2)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (鍵結於 R^2)及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群，且其中 R^2 及 R^3 連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環。
9. 如請求項1或2之化合物，其中 R^A 及 R^4 連同其結合之原子一起形成環，其中該 R^A 與 R^4 之鍵聯含有6至9個原子；且 R^3 係選自由 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (鍵結於 R^2)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (鍵結於 R^2)及鍵結於 R^2 之直接鍵組成之群，且其中 R^2 及 R^3 連同其結合之原子一起形成具有16至21個環原子且含有0、1、2或3個雙鍵及0、1、2或3個參鍵的環。
10. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物為式Ia化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

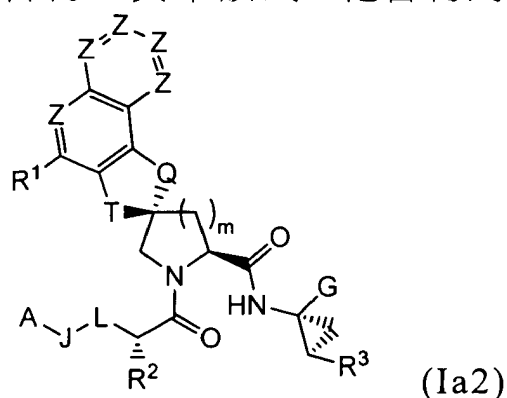
各Z獨立地選自由N及C(R^4)組成之群。

11. 如請求項10之化合物，其中該式Ia化合物為式Ia1化合物：



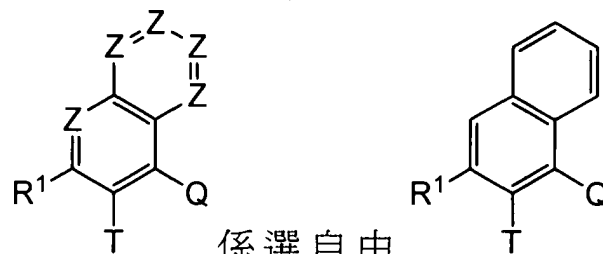
或其醫藥學上可接受之鹽。

12. 如請求項10之化合物，其中該式Ia化合物為式Ia2化合物：

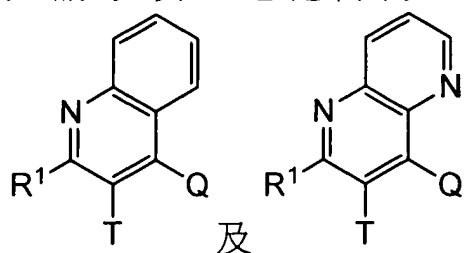


或其醫藥學上可接受之鹽。

13. 如請求項10之化合物，其中各Z獨立地選自N及CH。



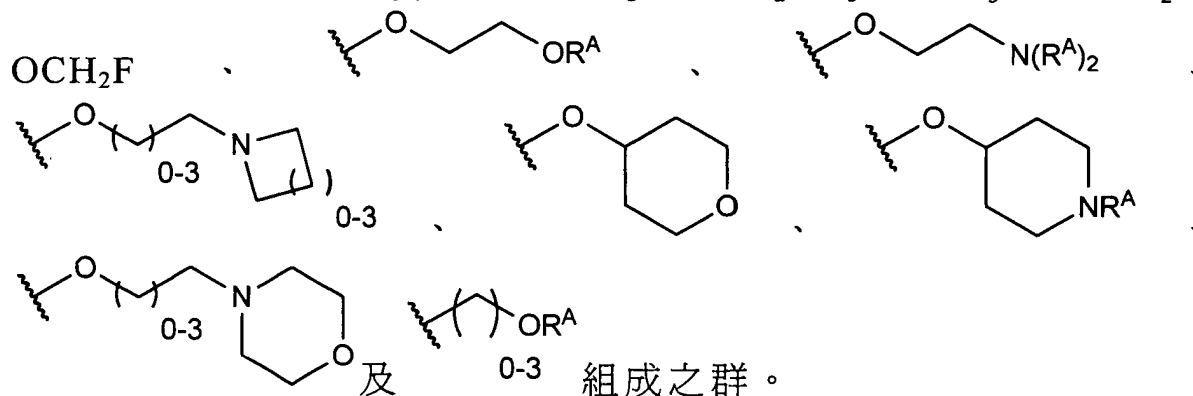
14. 如請求項10之化合物，其中



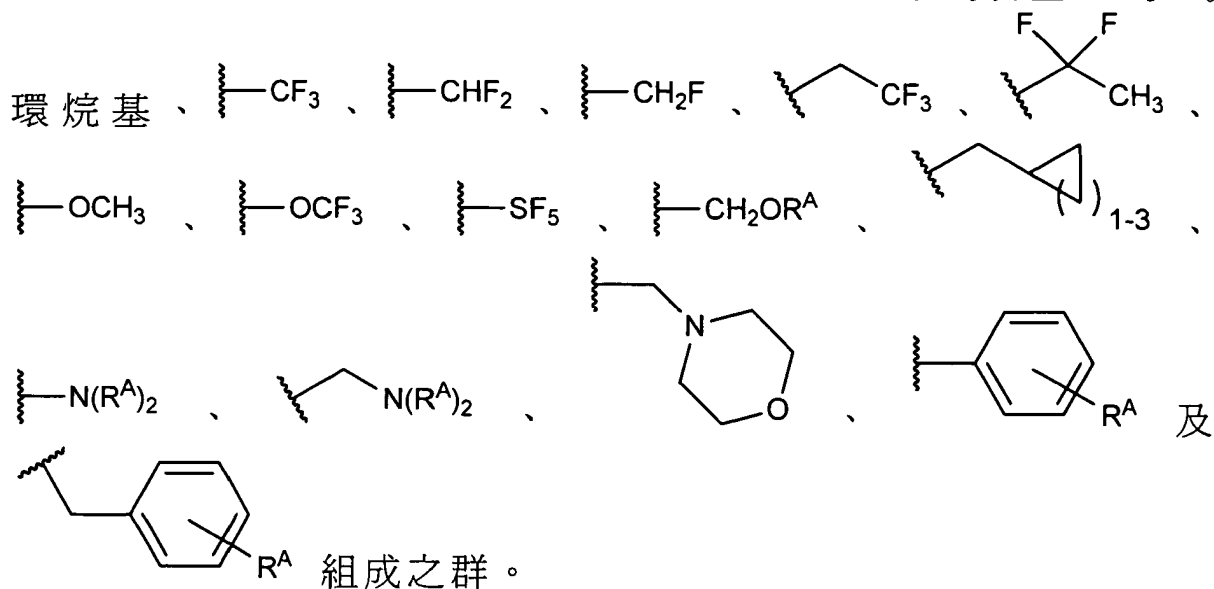
組成之群，經0、1、2或3個取代基 R^4 取代。

15. 如請求項1或2之化合物，其中各 R^4 獨立地選自由H、F、Cl、Br、OH、CN、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基組成之群，經0、1、2或3個 R^A 取代。

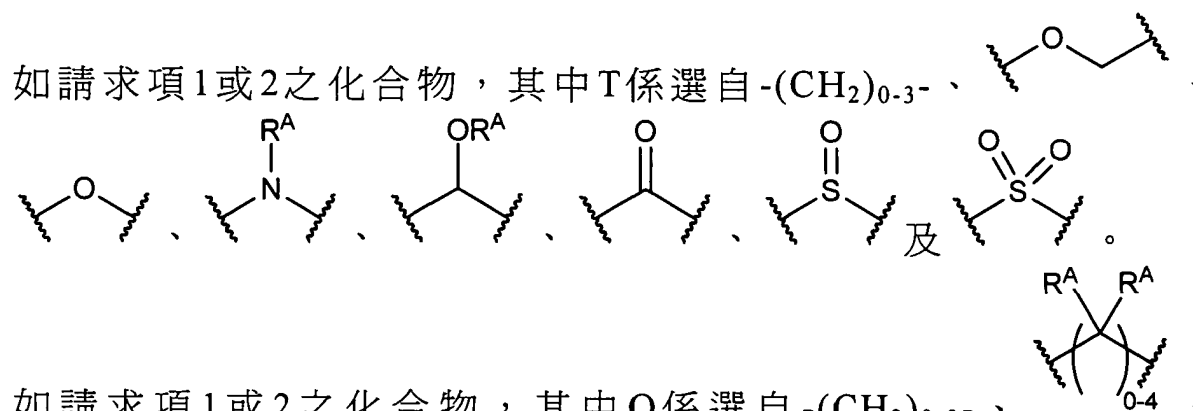
16. 如請求項1或2之化合物，其中各 R^4 獨立地選自由H、F、Cl、Br、OH、CN、 C_1 - C_5 烷基、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、



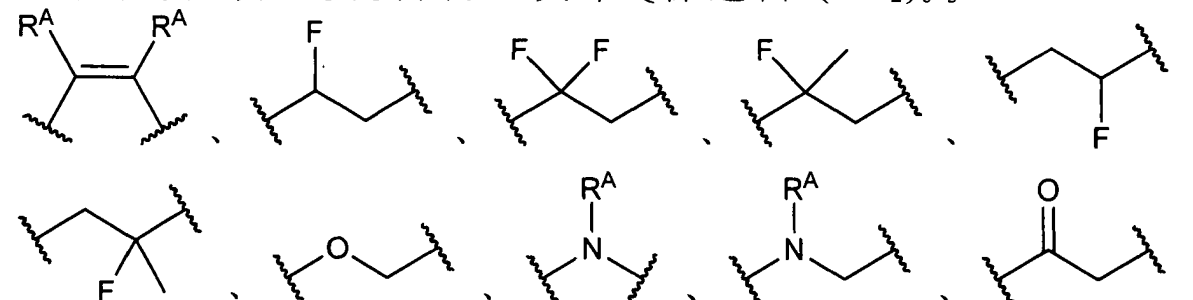
17. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 係選自由H、 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_6

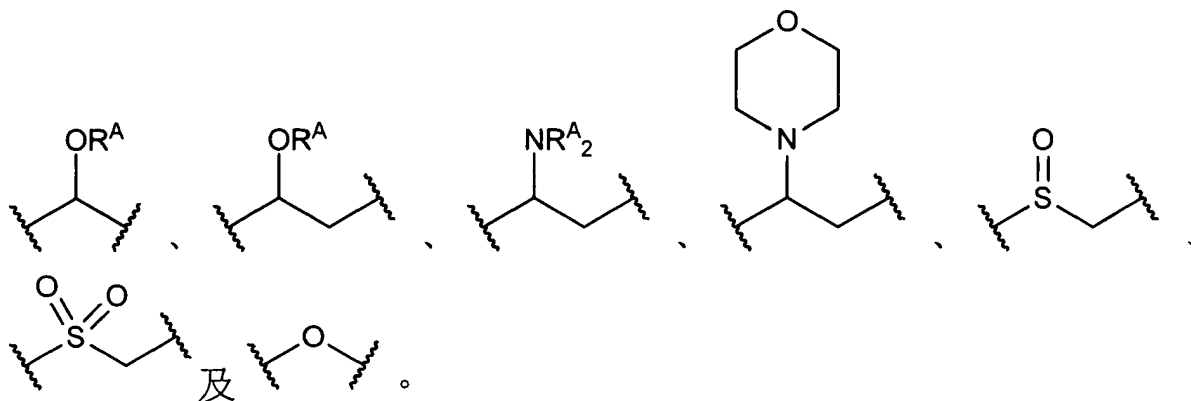


18. 如請求項1或2之化合物，其中T係選自 $-(CH_2)_{0-3}-$ 、

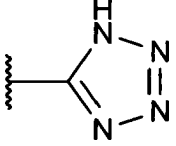
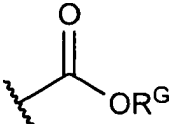


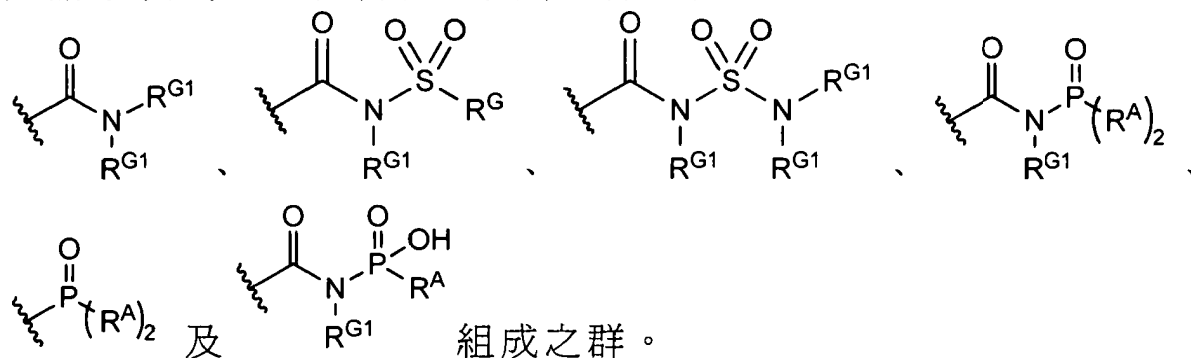
19. 如請求項1或2之化合物，其中Q係選自 $-(CH_2)_{0-3}-$ 、

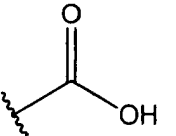


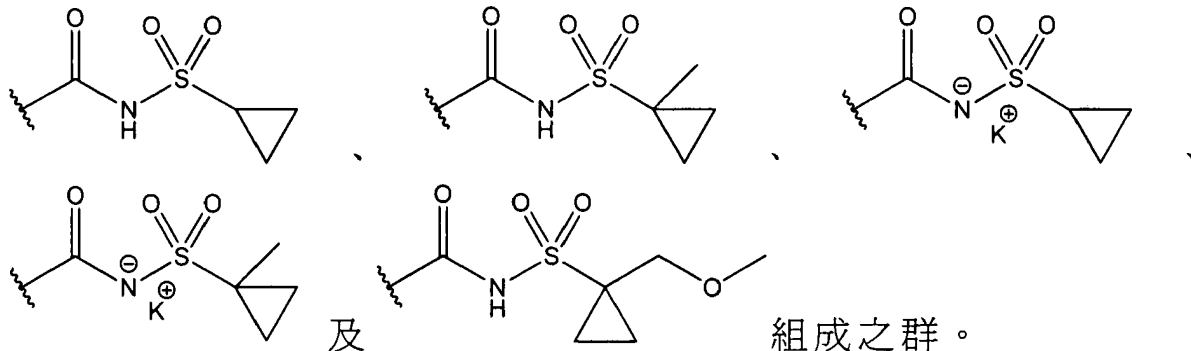


20. 如請求項1或2之化合物，其中m為1。

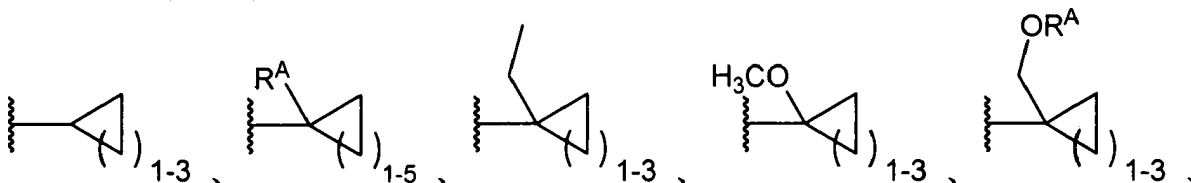
21. 如請求項1或2之化合物，其中G係選自由 、、

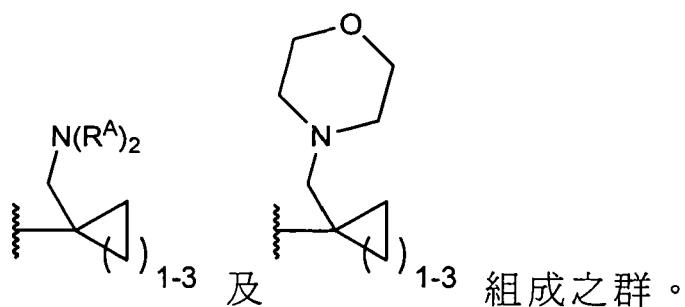


22. 如請求項1或2之化合物，其中G係選自由 、



23. 如請求項1或2之化合物，其中R^G係選自由C₁-C₅烷基、

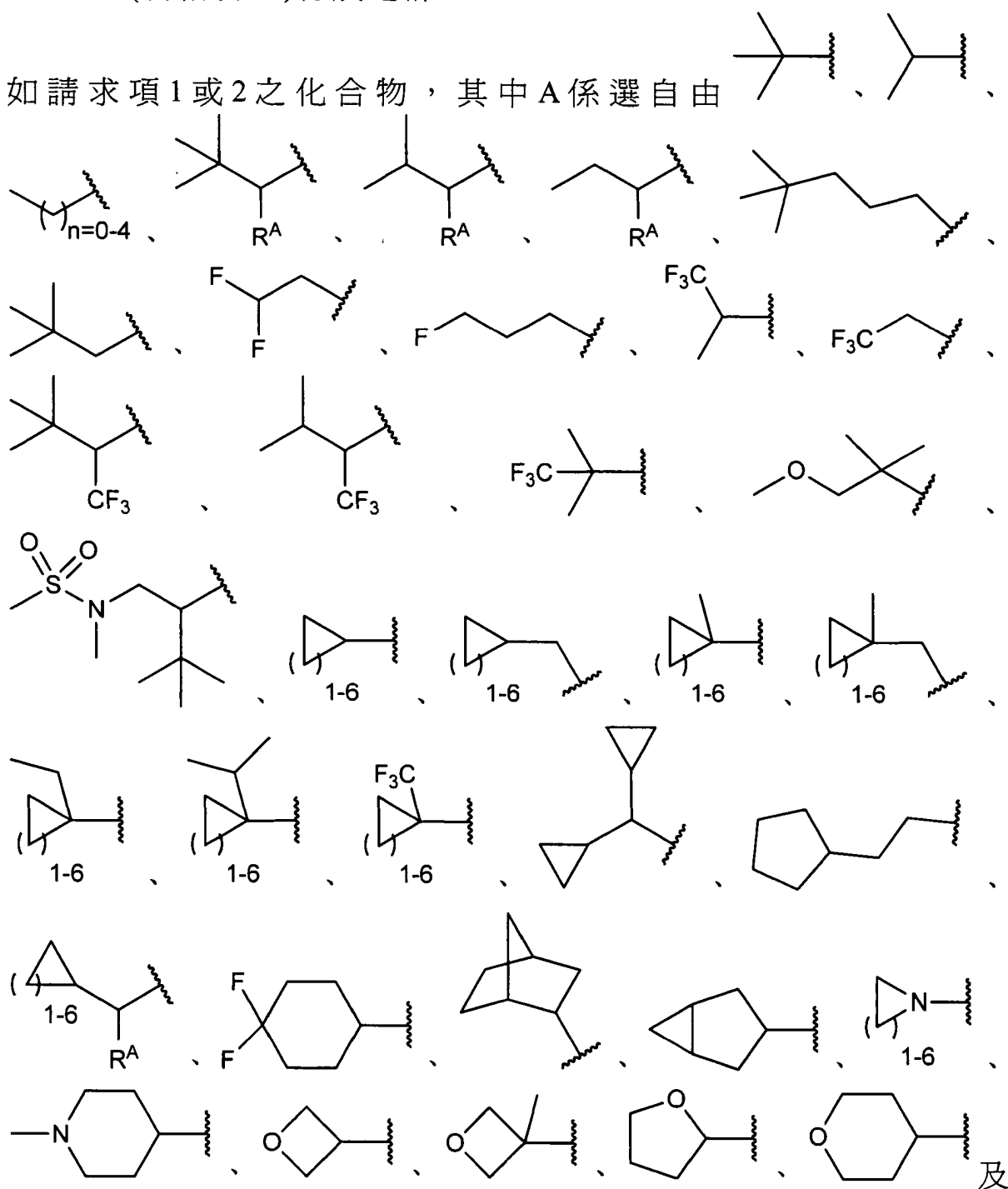


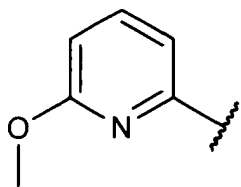


24. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 係選自由 C_4 - C_9 烷基組成之群。

25. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 係選自由 $-CH=CH-$ (鍵結於 R^2)及 $-CH-CH-$ (鍵結於 R^2)組成之群。

26. 如請求項1或2之化合物，其中A係選自由





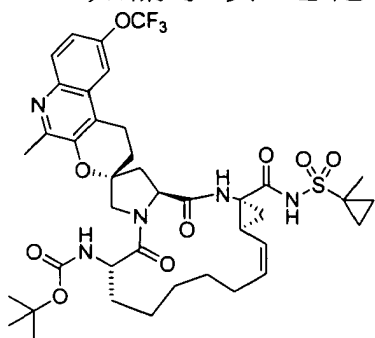
組成之群。

27. 如請求項1或2之化合物，其中

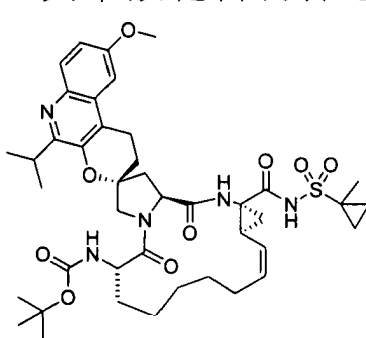


為

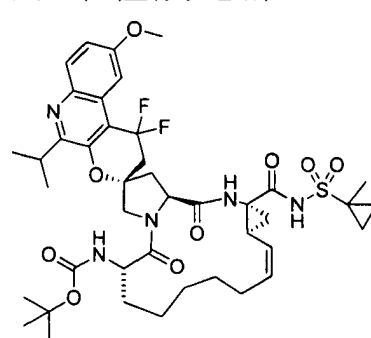
28. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：



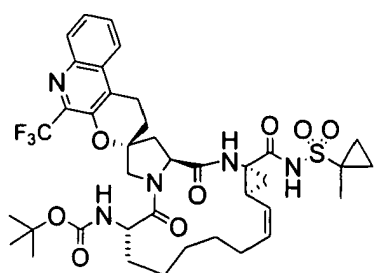
I-1



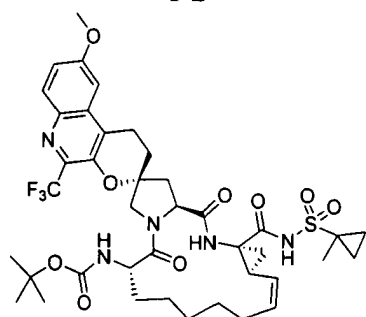
I-2



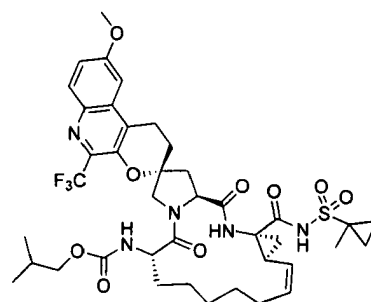
I-3



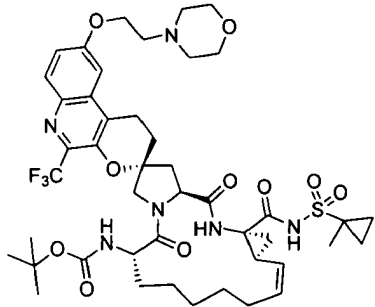
I-4



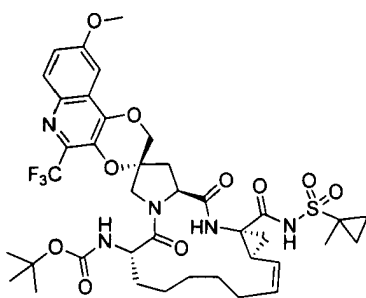
I-5



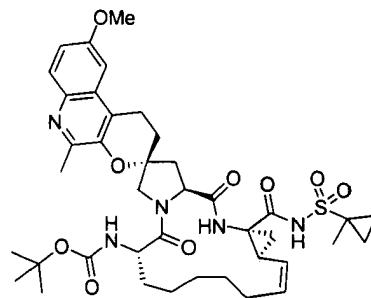
I-6



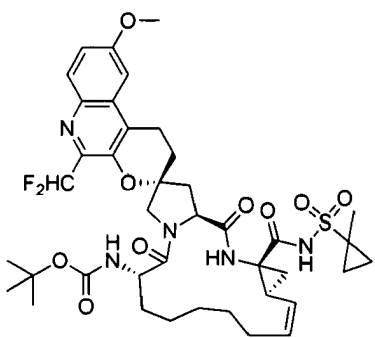
I-7



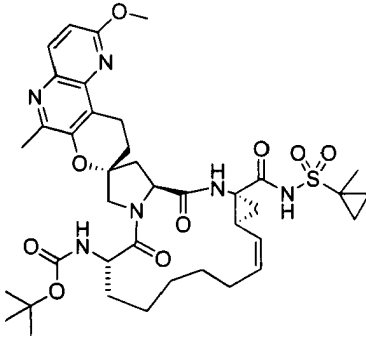
I-8



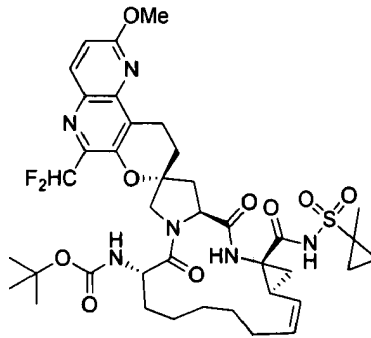
I-9



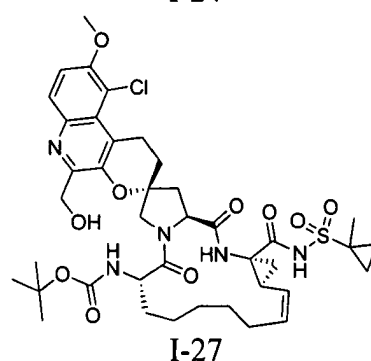
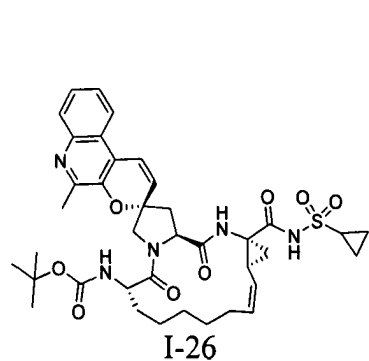
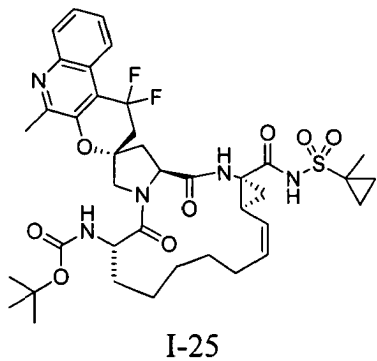
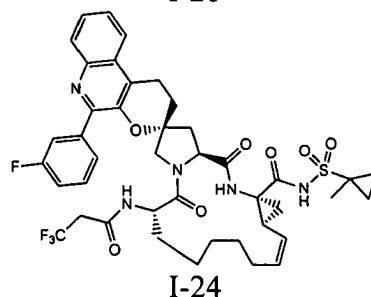
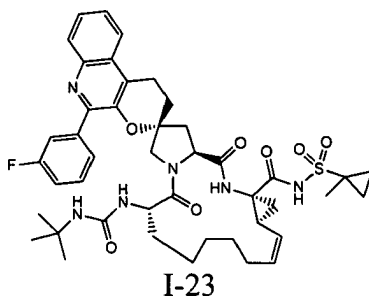
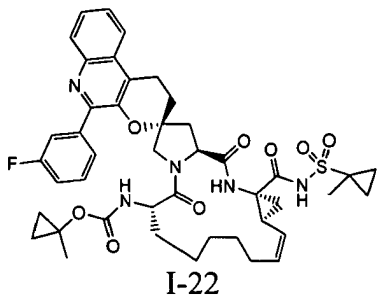
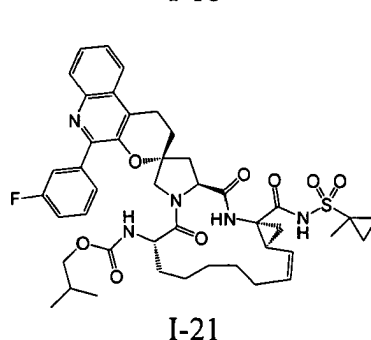
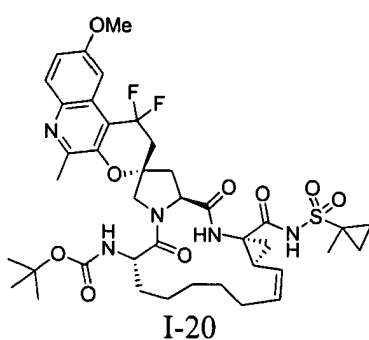
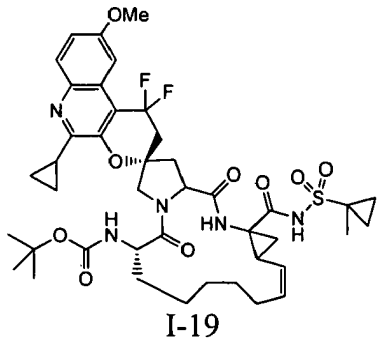
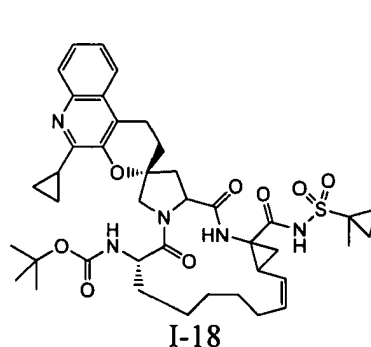
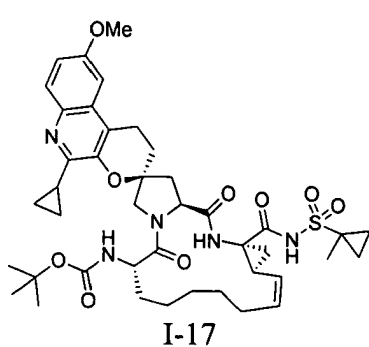
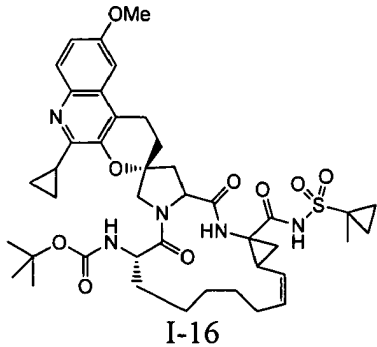
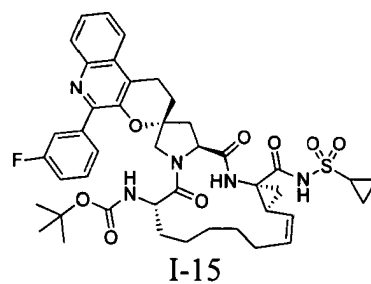
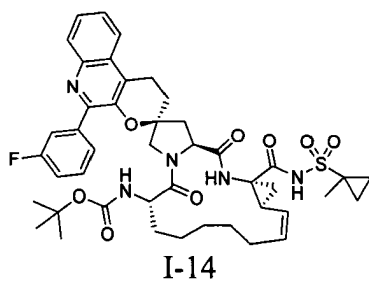
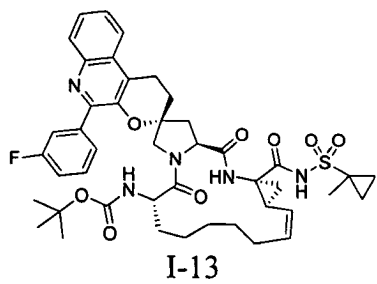
I-10

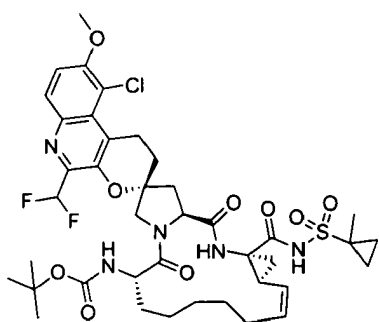


I-11

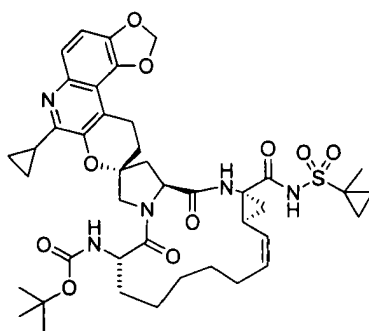


I-12

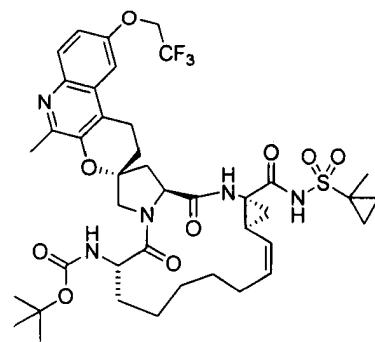




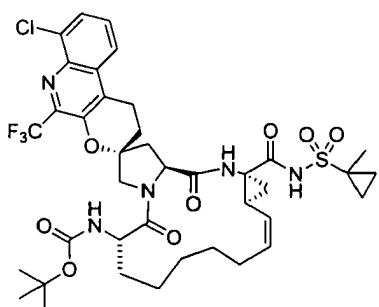
I-28



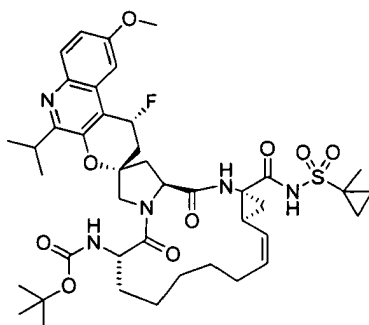
I-29



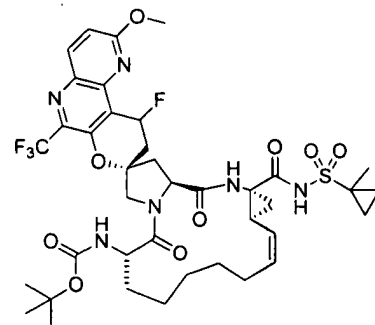
I-30



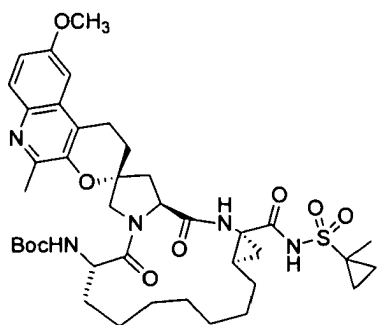
I-31



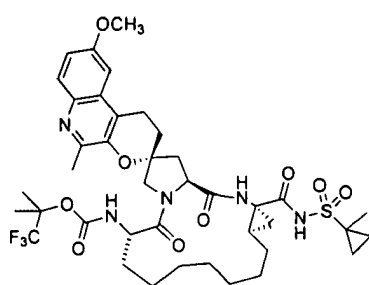
I-32



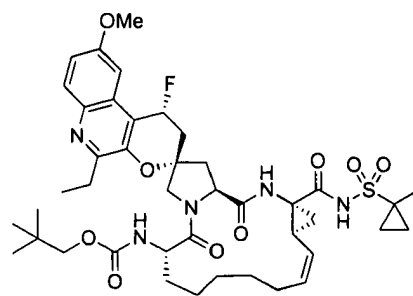
I-33



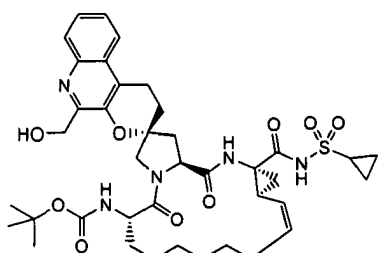
I-34



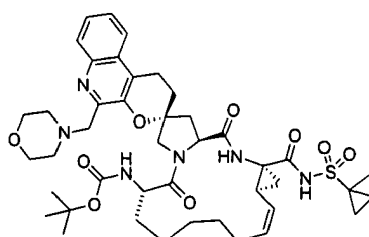
I-35



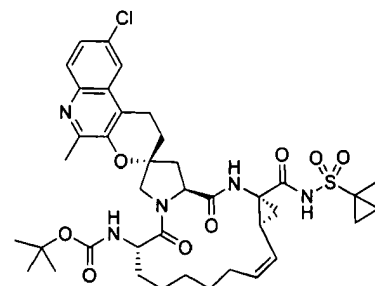
I-36



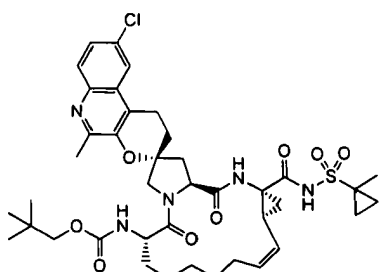
I-37



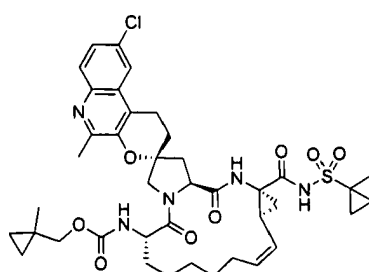
I-38



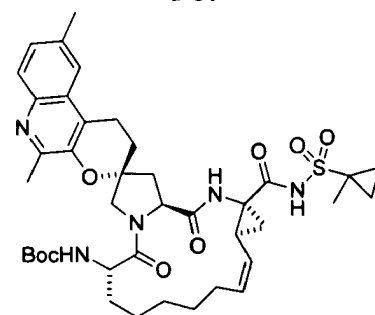
I-39



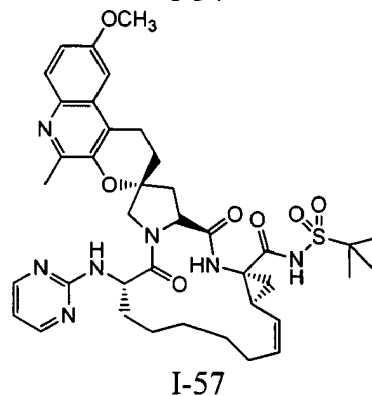
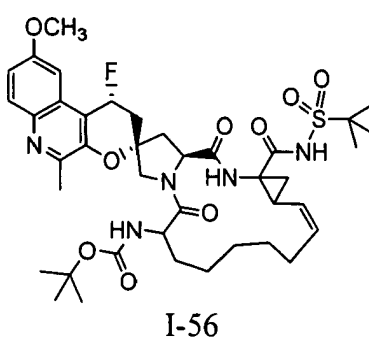
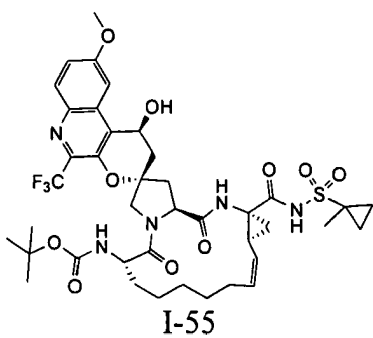
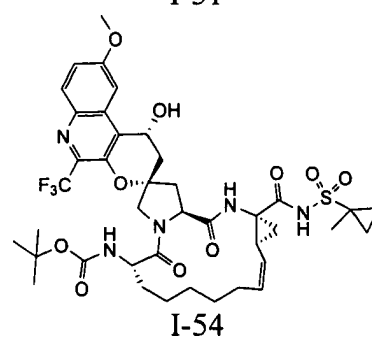
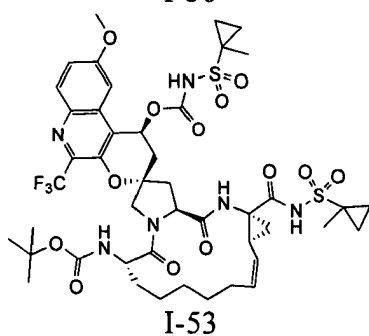
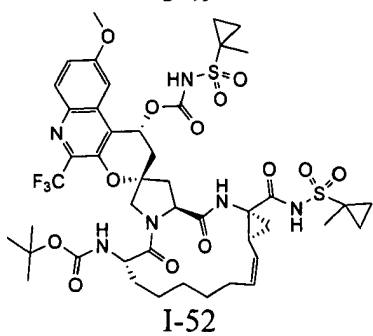
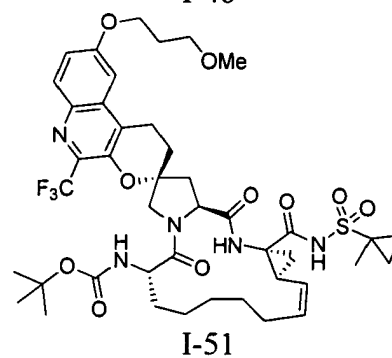
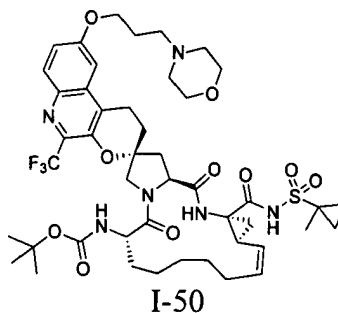
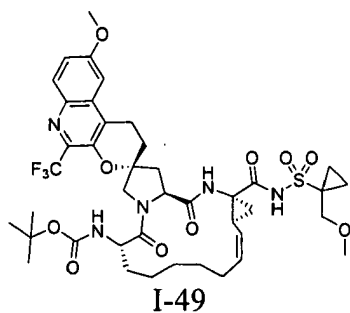
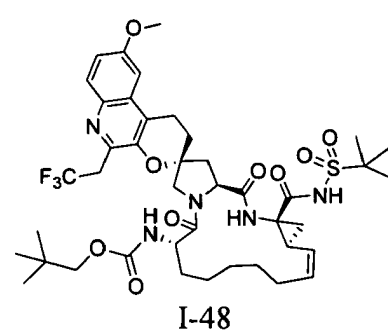
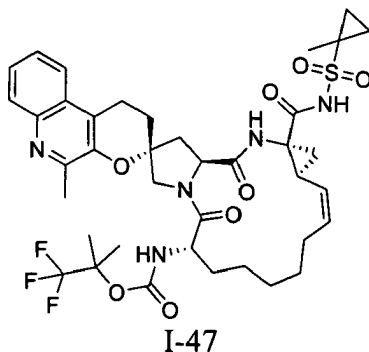
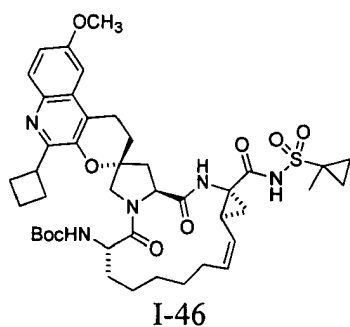
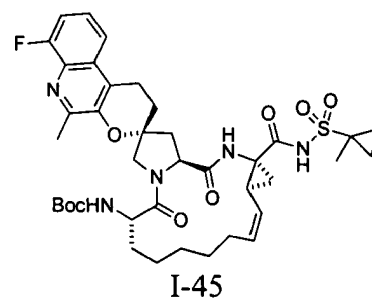
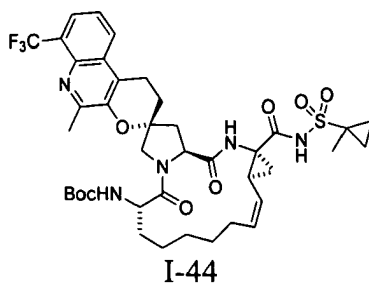
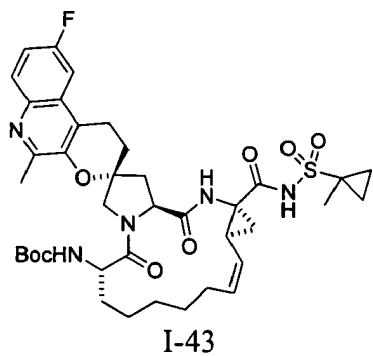
I-40

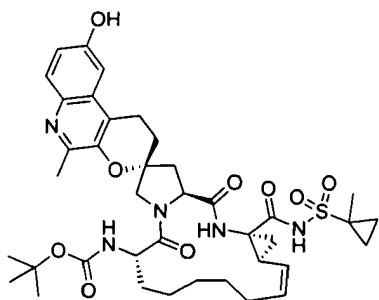


I-41

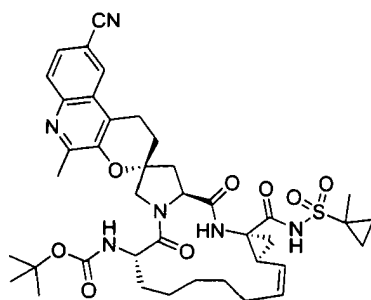


I-42

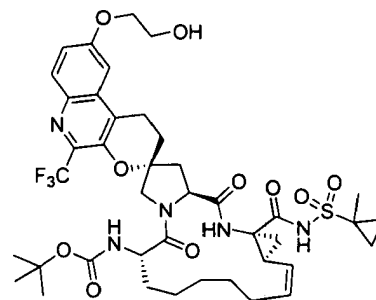




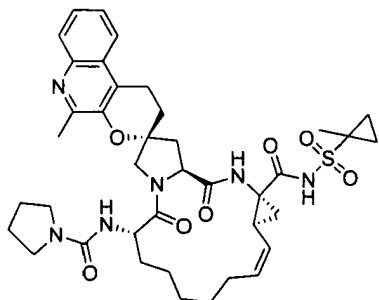
I-58



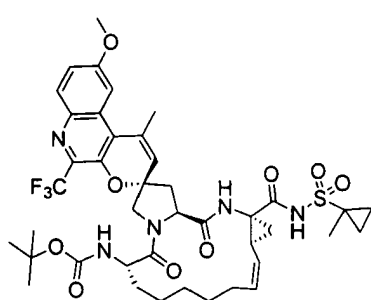
I-59



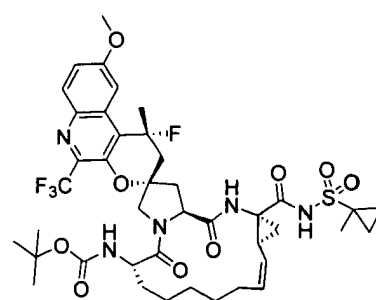
I-60



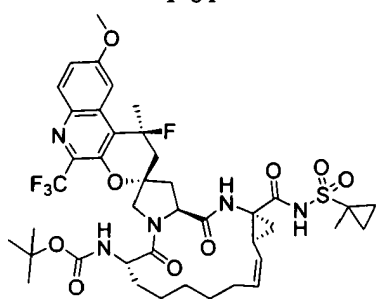
I-61



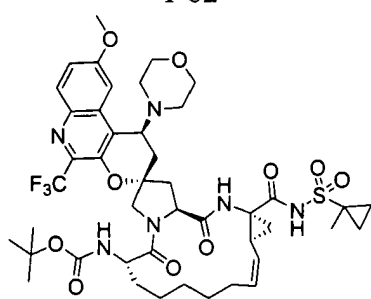
I-62



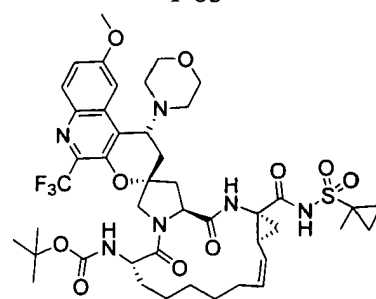
I-63



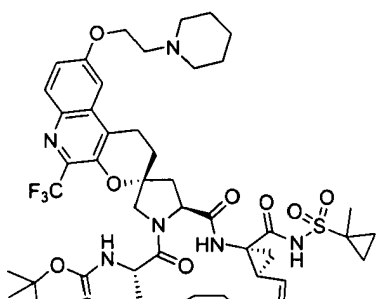
I-64



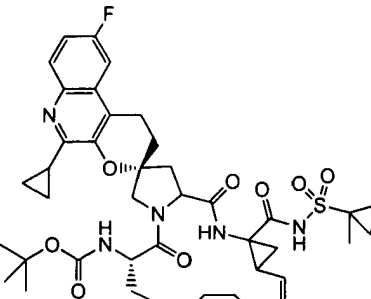
I-65



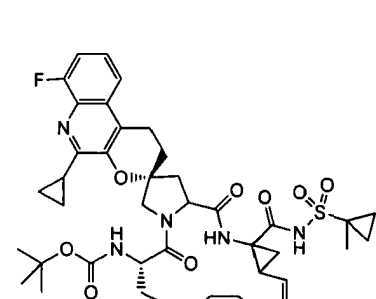
I-66



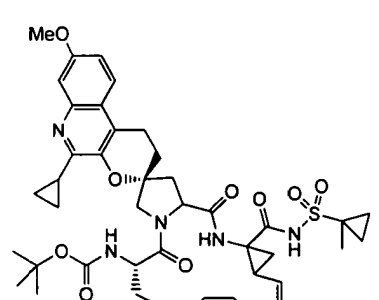
I-67



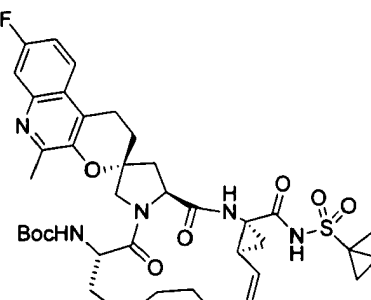
I-68



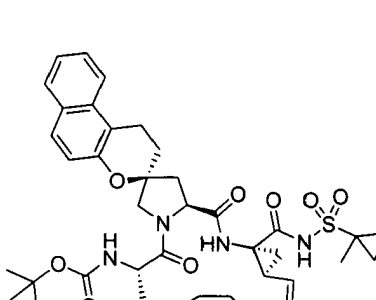
I-69



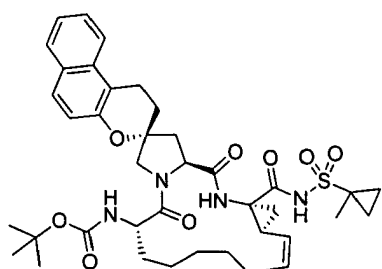
I-70



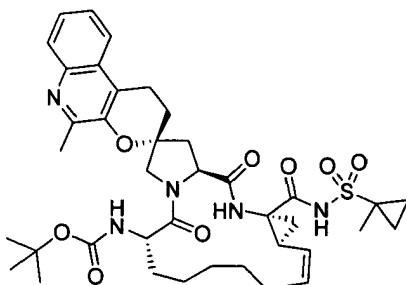
I-71



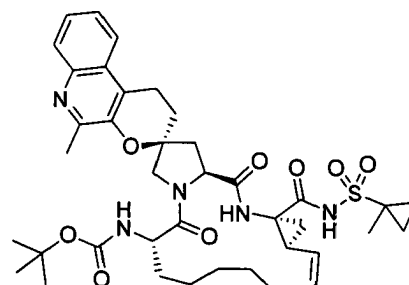
I-72



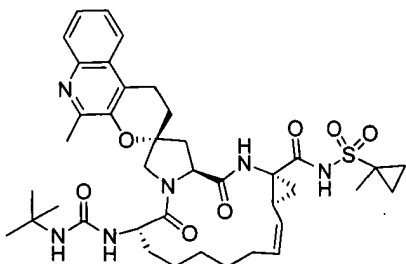
I-73



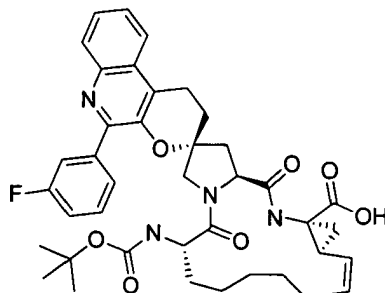
I-74



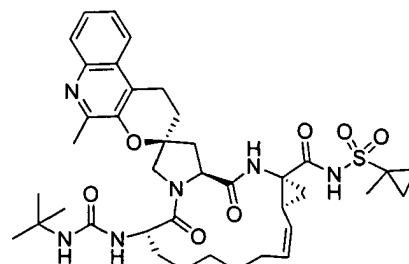
I-75



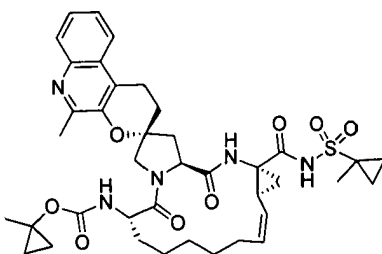
I-76



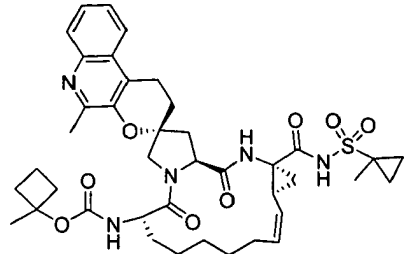
I-77



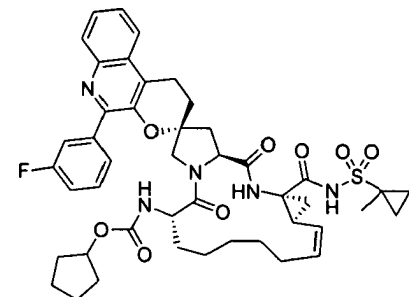
I-78



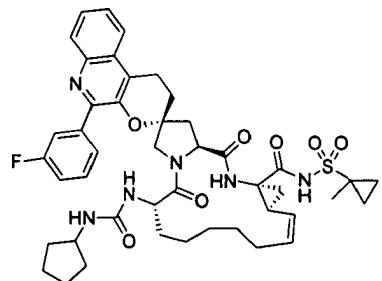
I-79



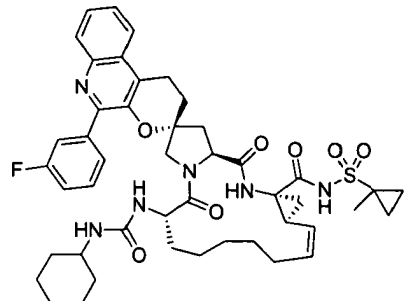
I-80



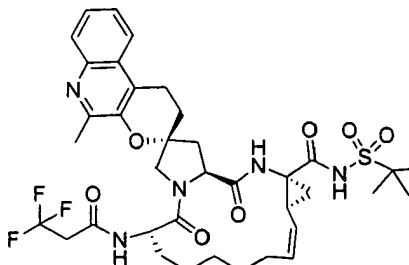
I-81



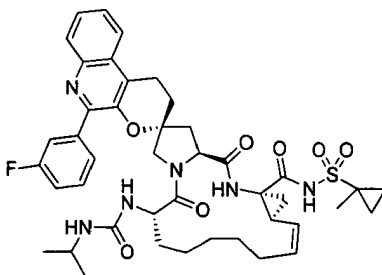
I-82



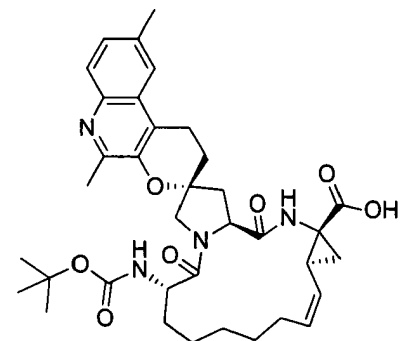
I-83



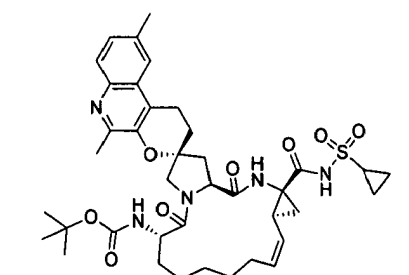
I-84



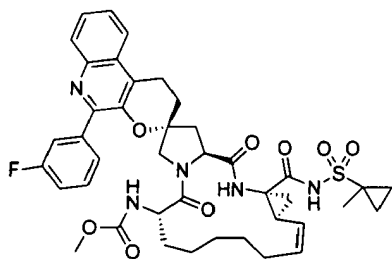
I-85



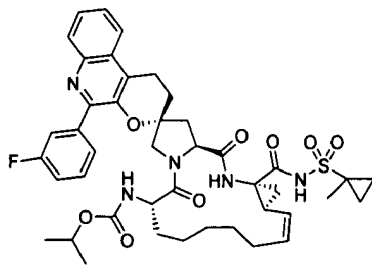
I-86



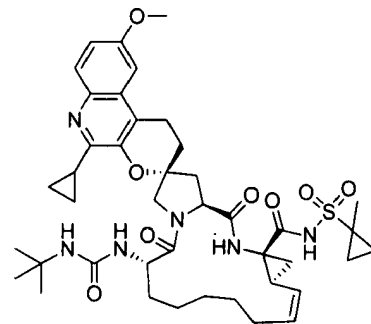
I-87



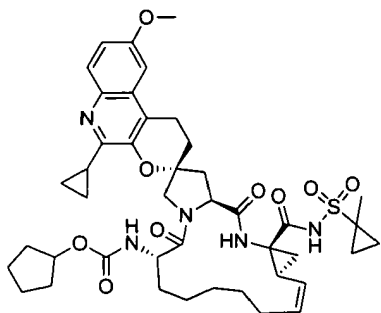
I-88



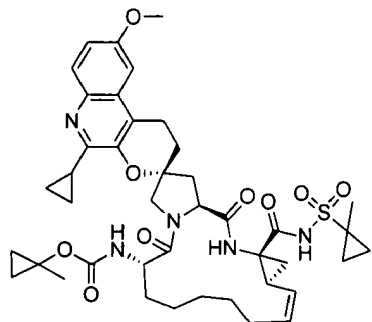
I-89



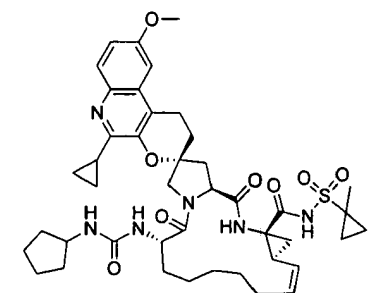
I-90



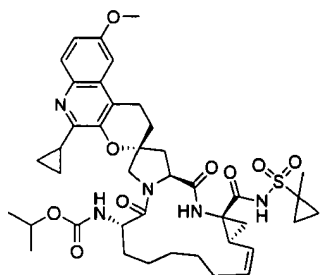
I-91



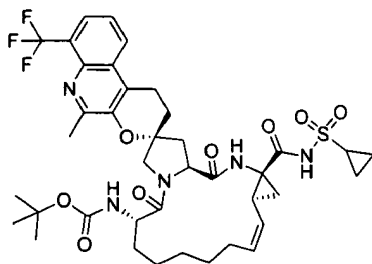
I-92



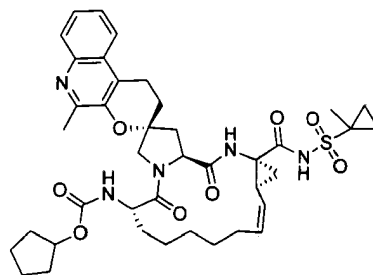
I-93



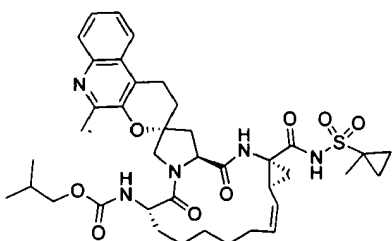
I-94



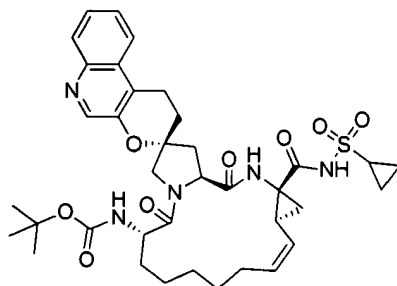
I-95



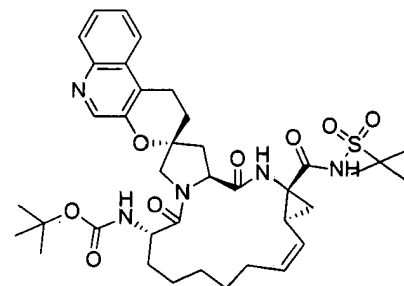
I-96



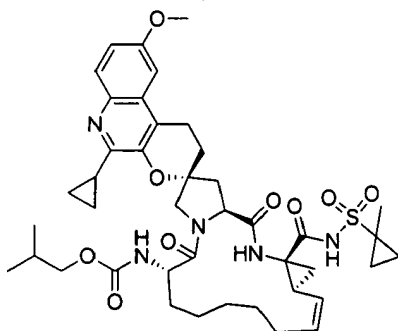
I-97



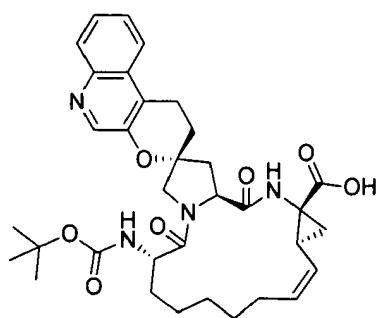
I-98



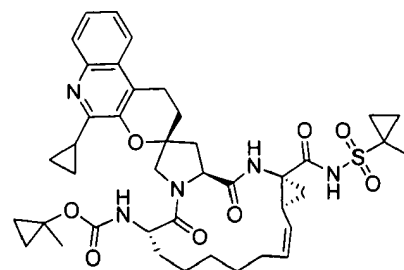
I-99



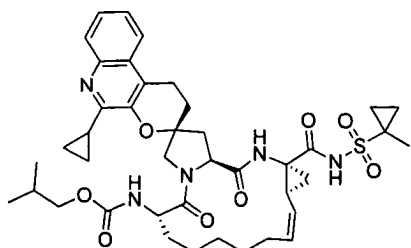
I-100



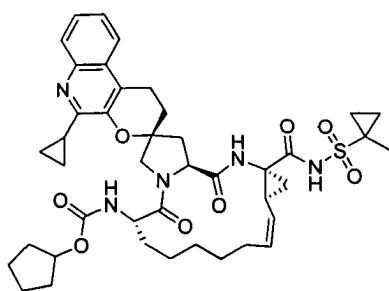
I-101



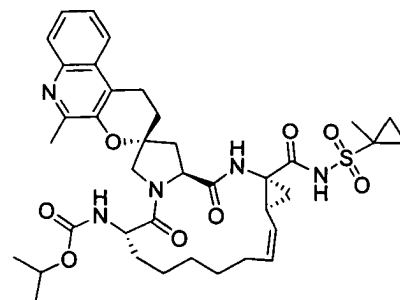
I-102



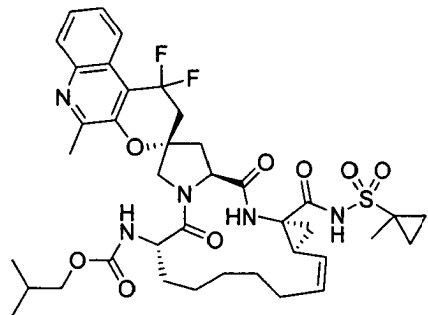
I-103



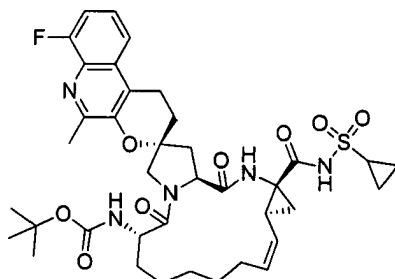
I-104



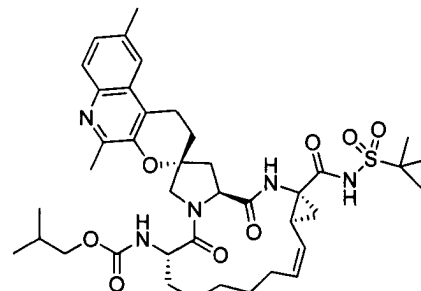
I-105



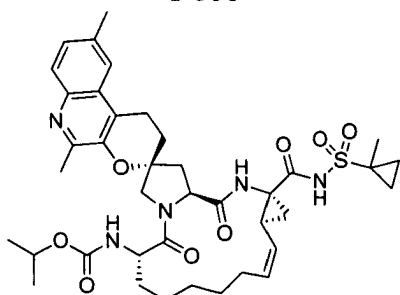
I-106



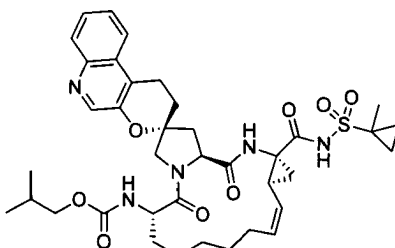
I-107



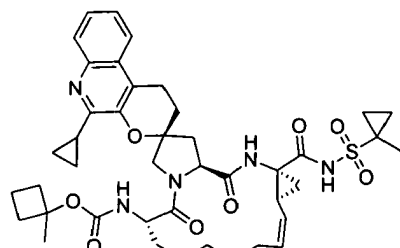
I-108



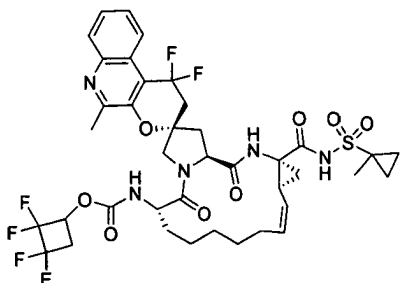
I-109



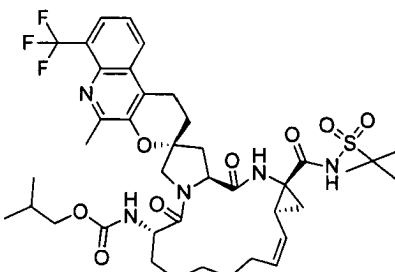
I-110



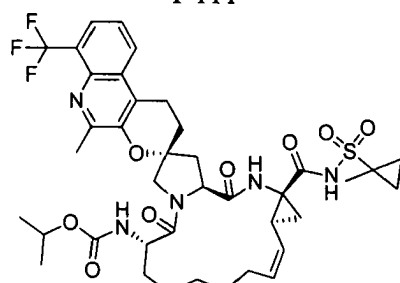
I-111



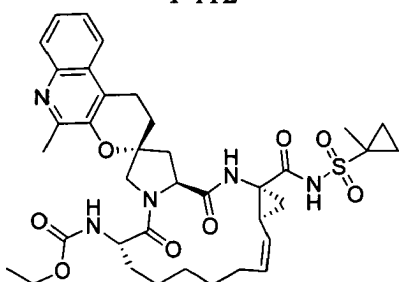
I-112



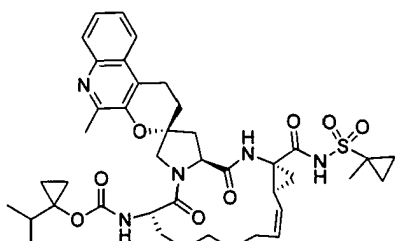
I-113



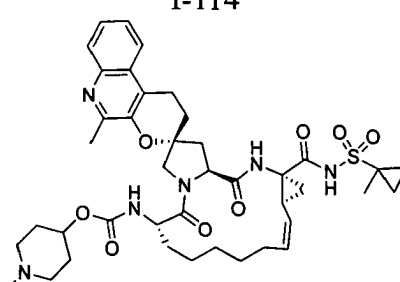
I-114



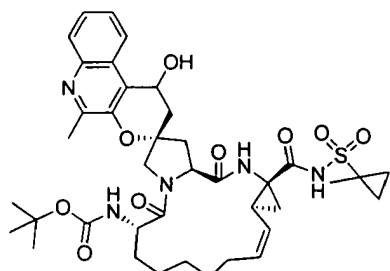
I-115



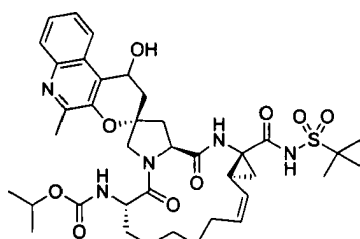
I-116



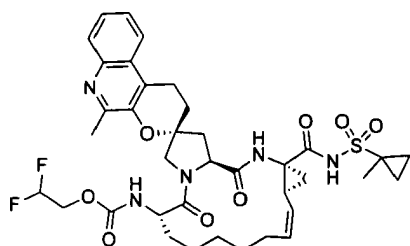
I-117



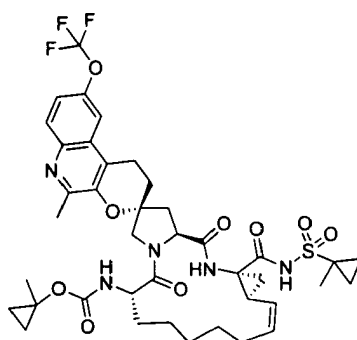
I-118/I-120



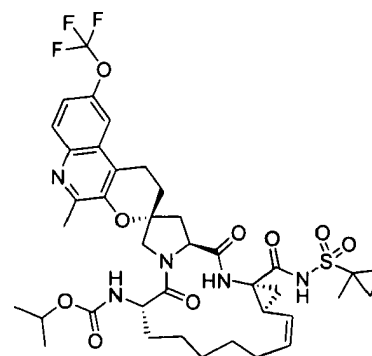
I-119



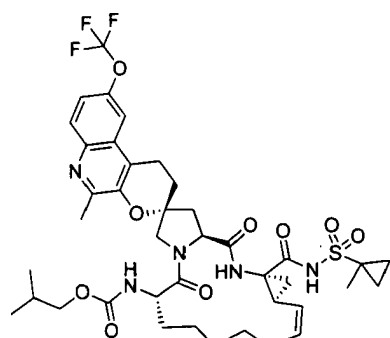
I-121



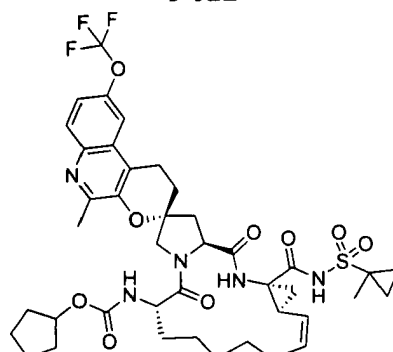
I-122



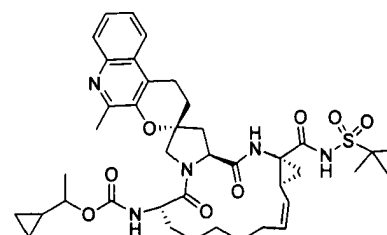
I-123



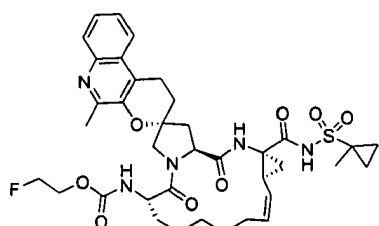
I-124



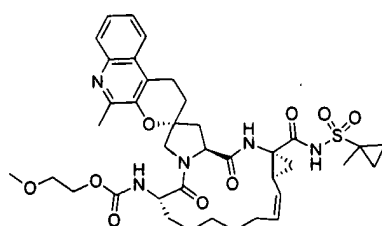
I-125



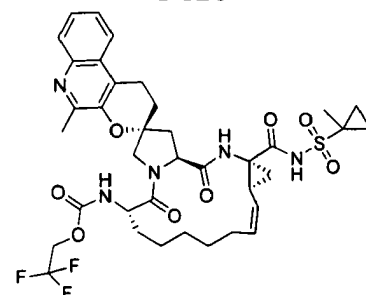
I-126



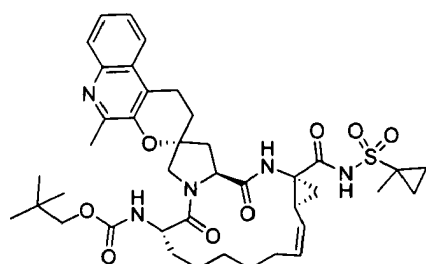
I-127



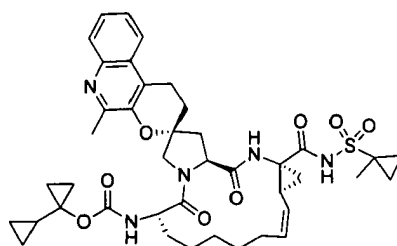
I-128



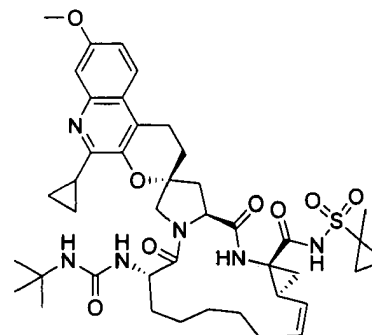
I-129



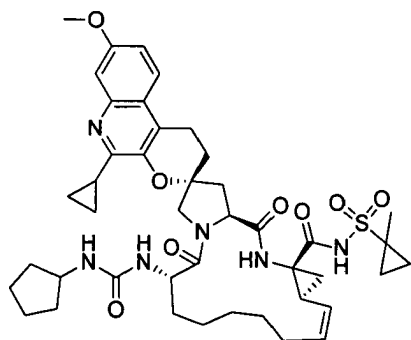
I-130



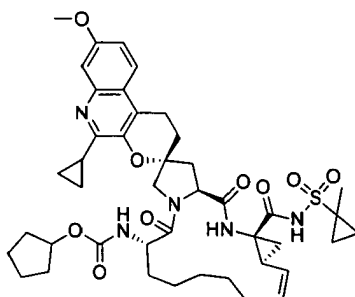
I-131



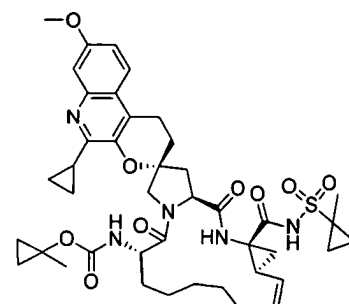
I-132



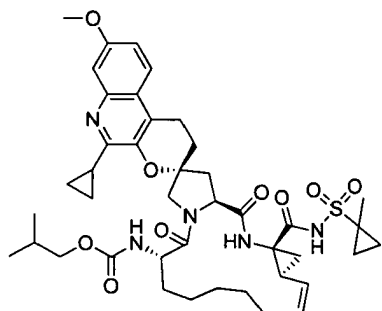
I-133



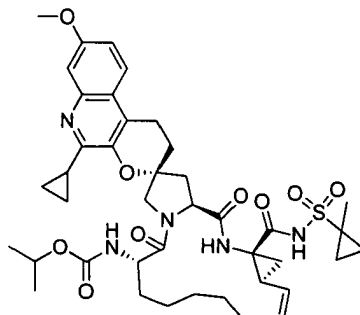
I-134



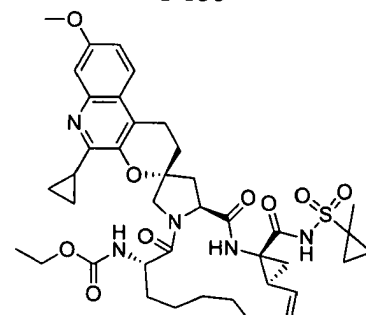
I-135



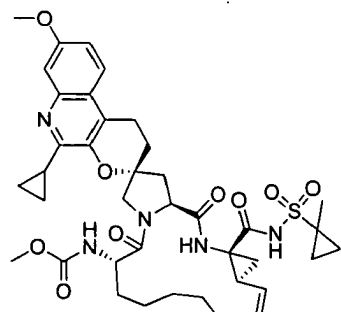
I-136



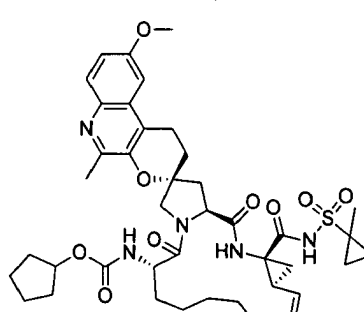
I-137



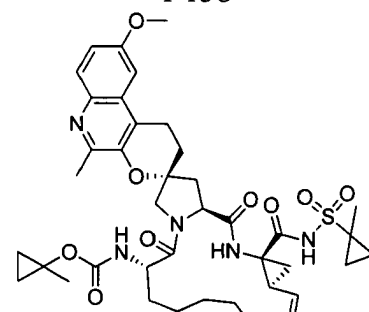
I-138



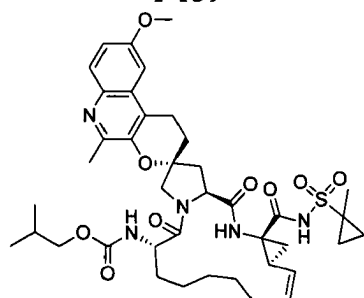
I-139



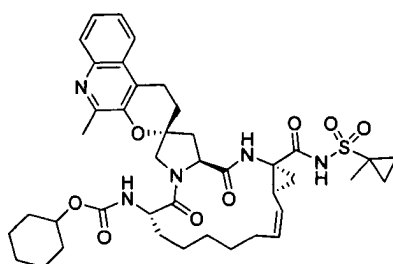
I-140



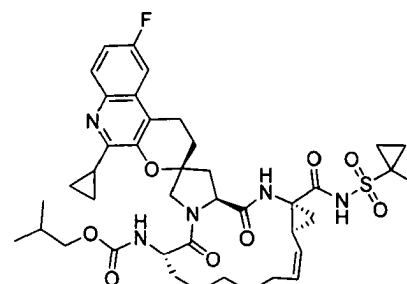
I-141



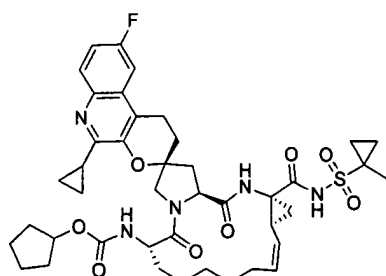
I-142



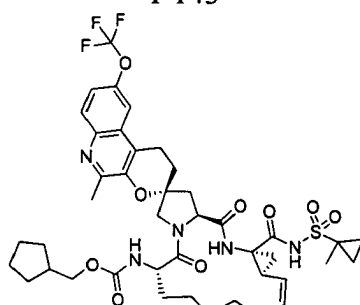
I-143



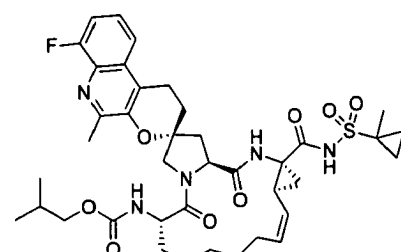
I-144



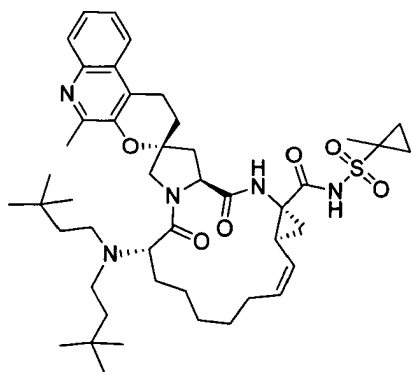
I-145



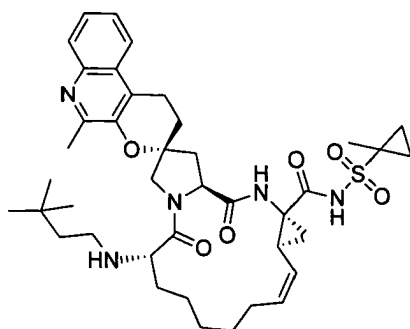
I-146



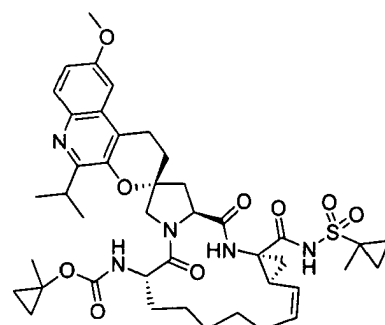
I-147



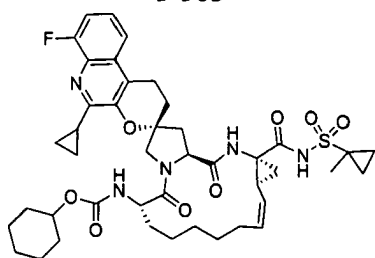
I-163



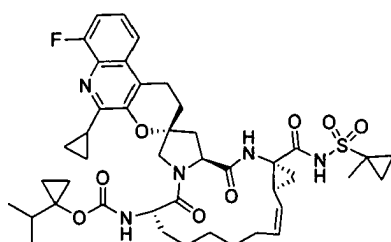
I-164



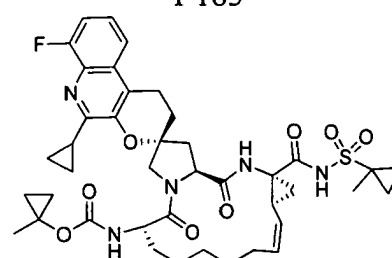
I-165



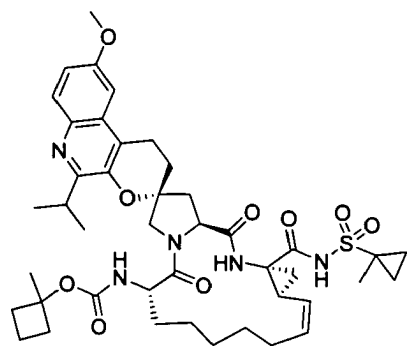
I-166



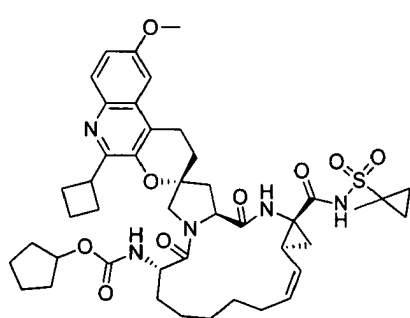
I-167



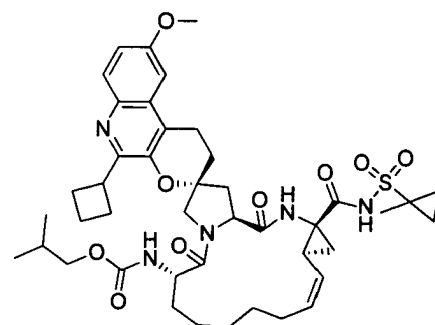
I-168



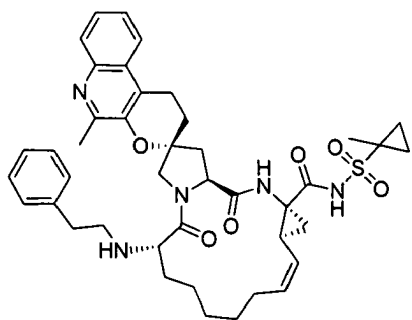
I-169



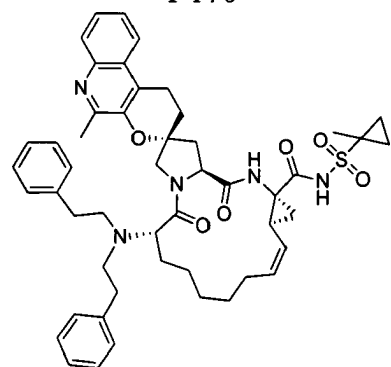
I-170



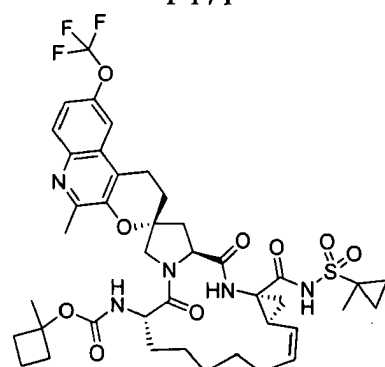
I-171



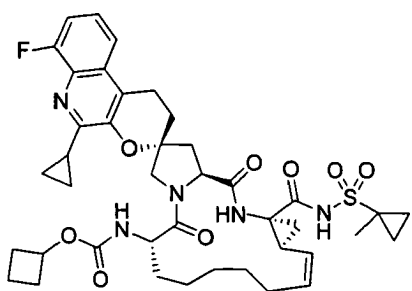
I-172



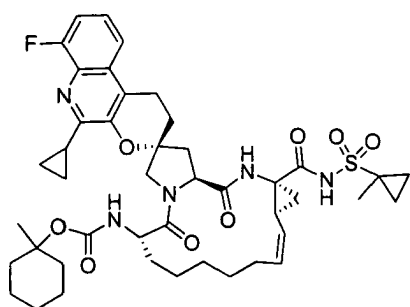
I-173



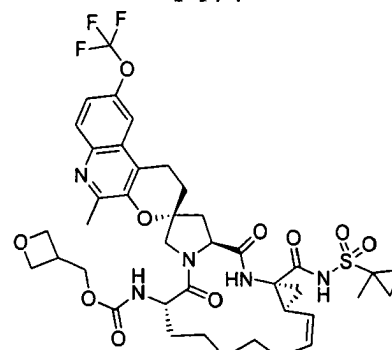
I-174



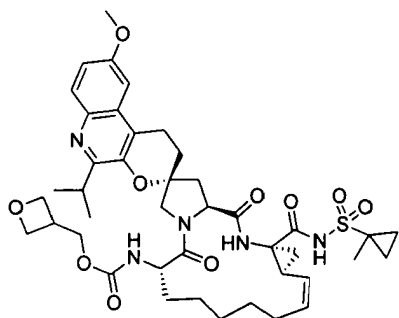
I-175



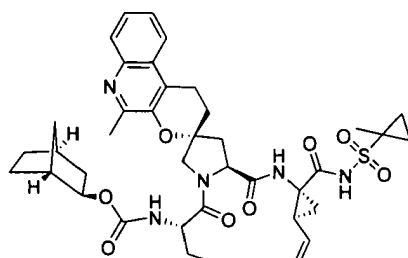
I-176



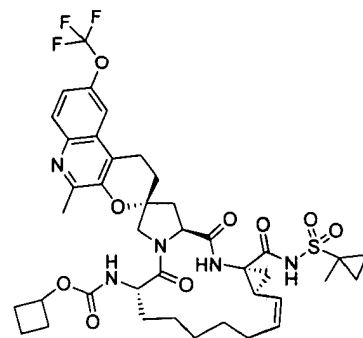
I-177



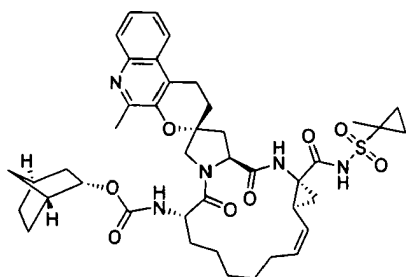
I-178



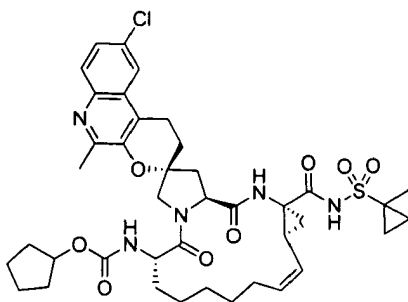
I-179



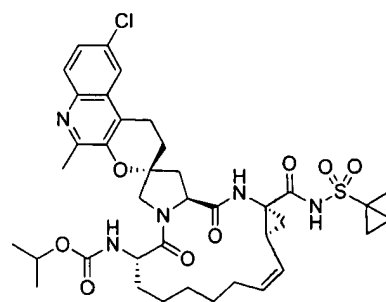
I-180



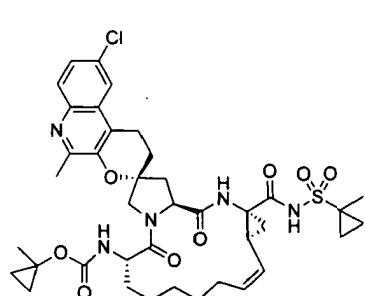
I-181



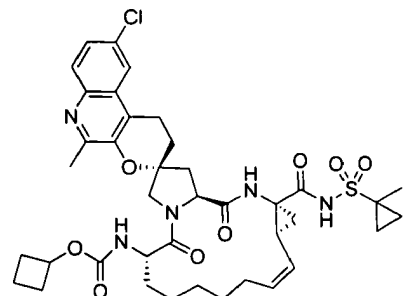
I-182



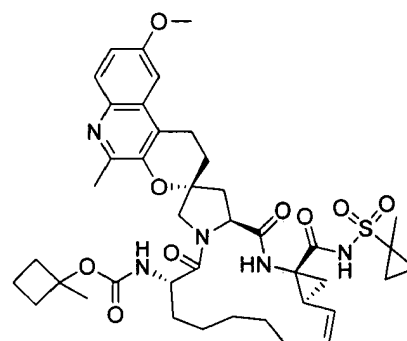
I-183



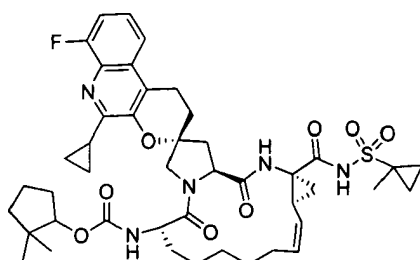
I-184



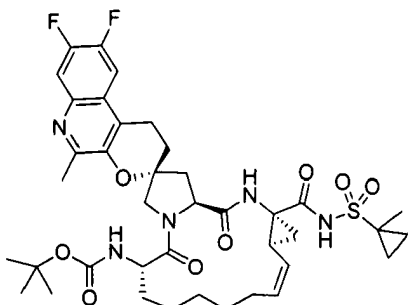
I-185



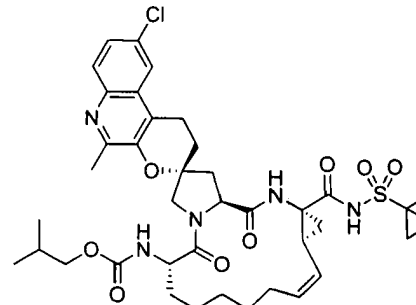
I-186



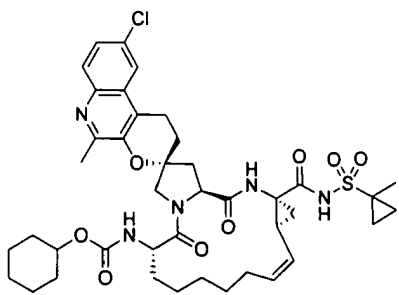
I-187



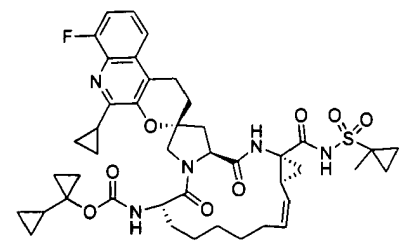
I-188



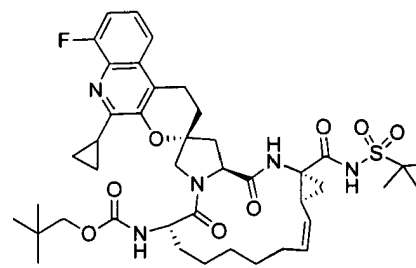
I-189



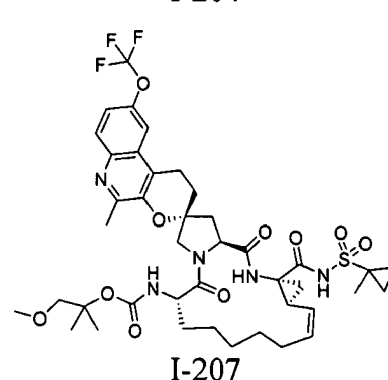
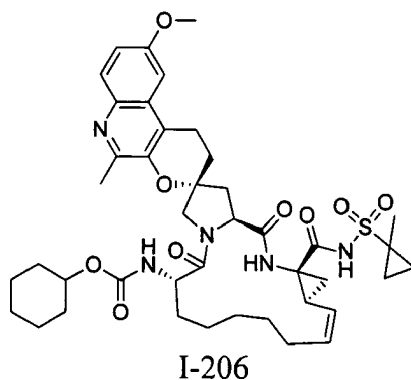
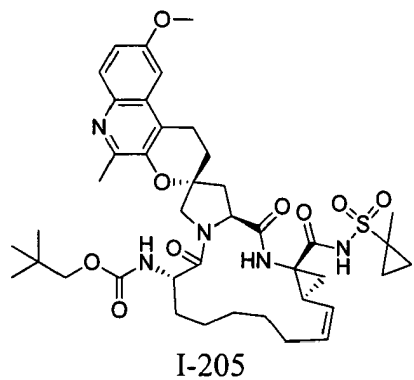
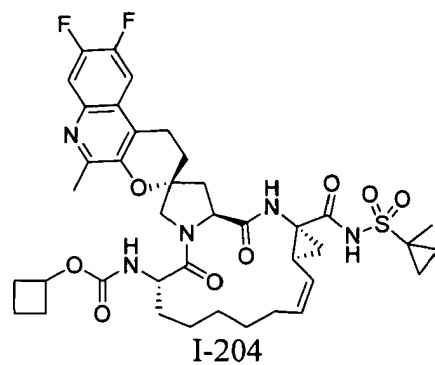
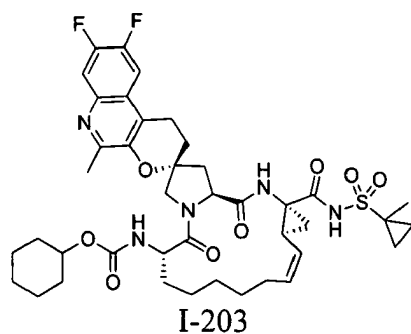
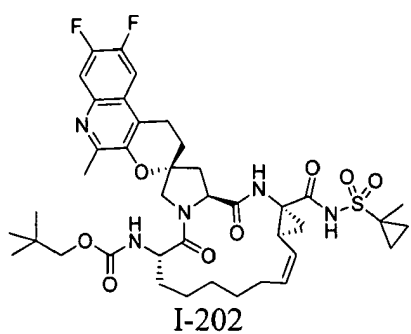
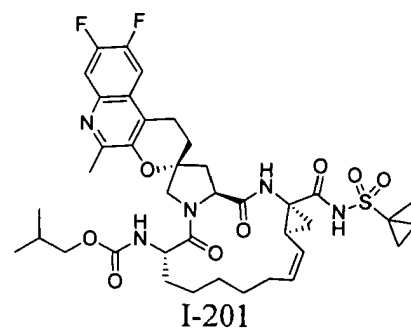
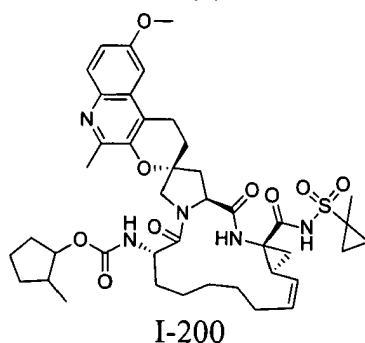
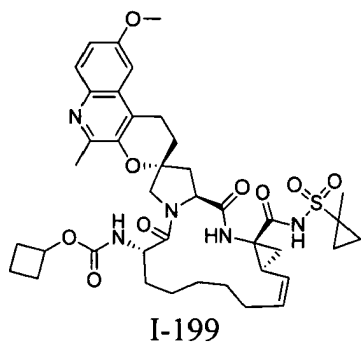
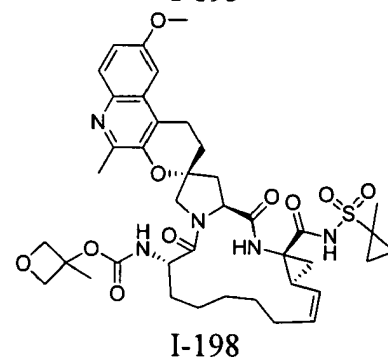
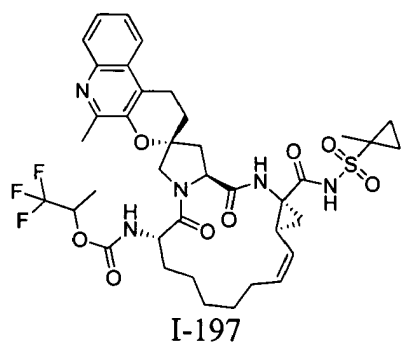
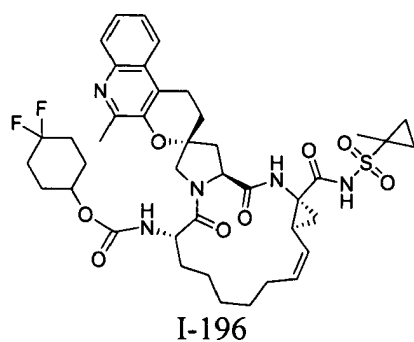
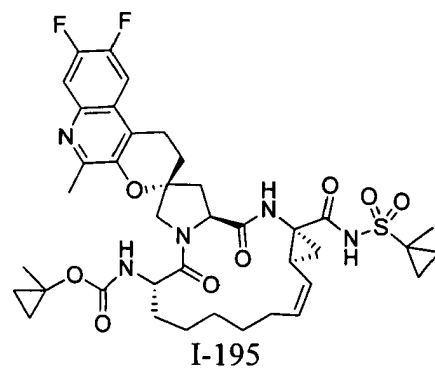
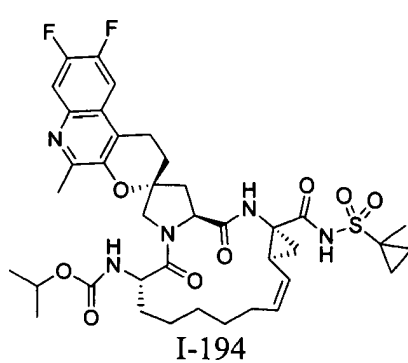
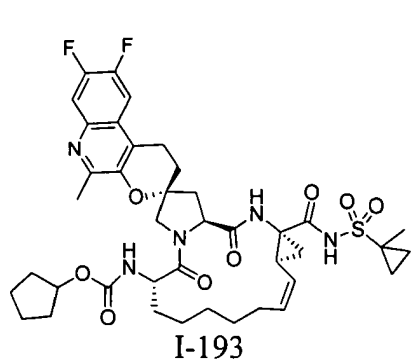
I-190

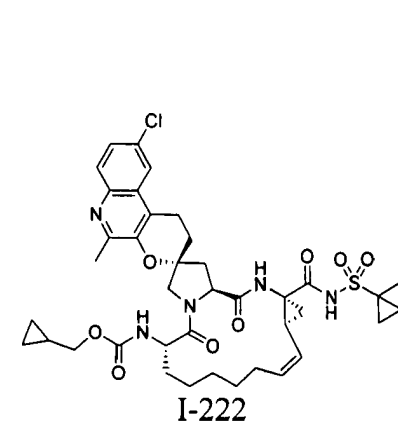
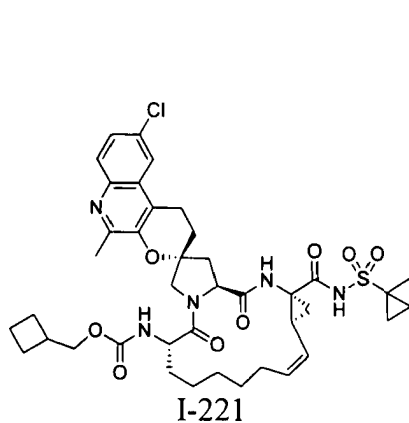
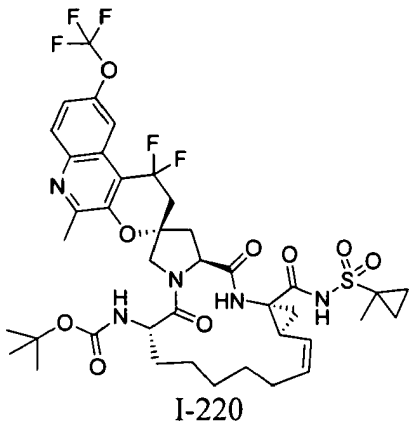
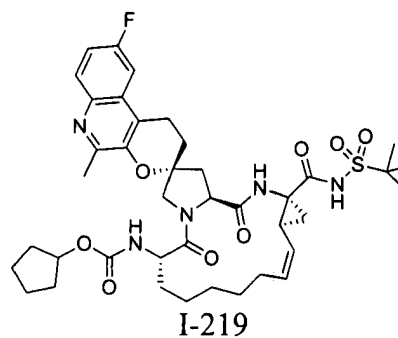
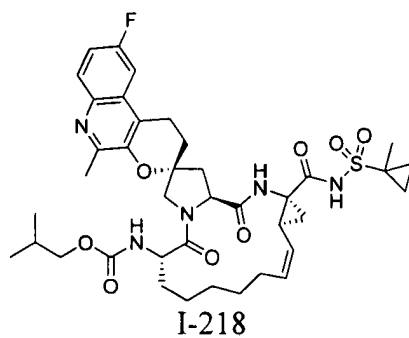
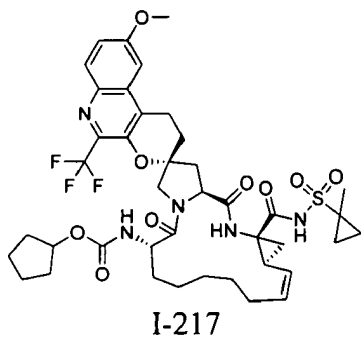
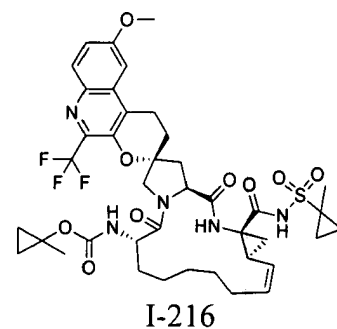
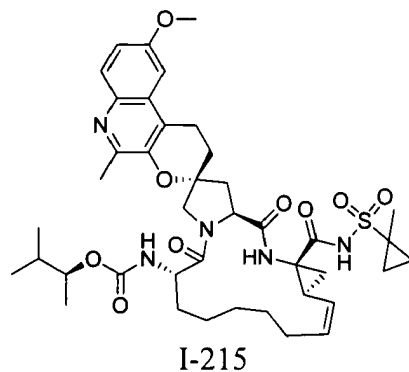
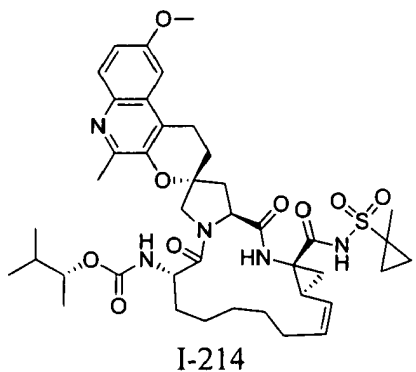
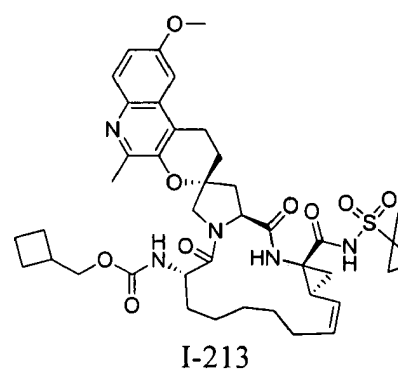
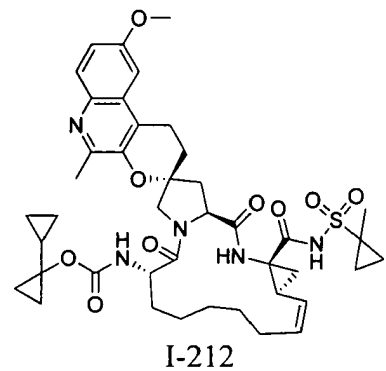
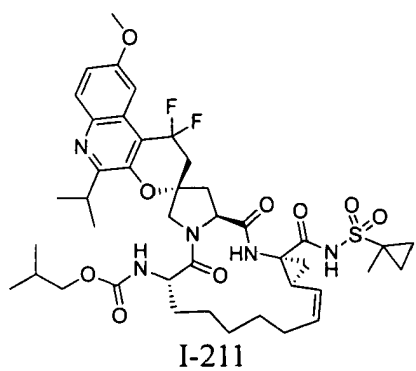
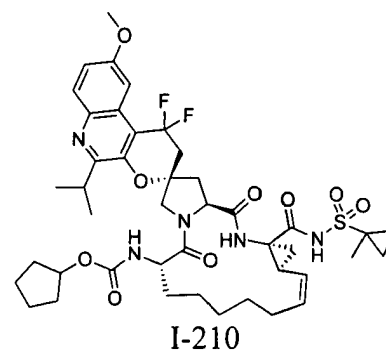
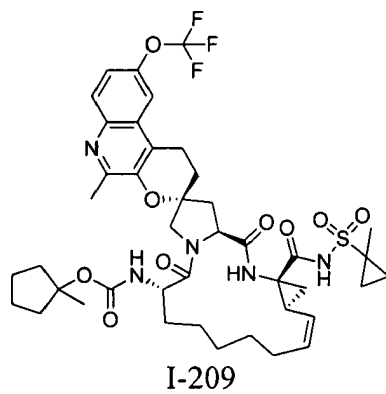
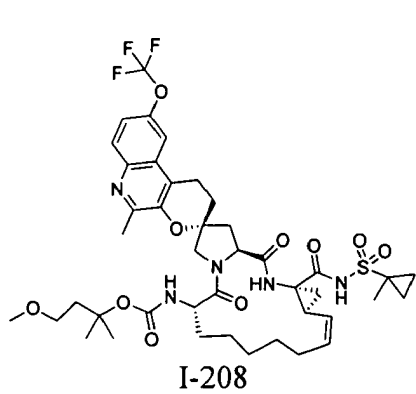


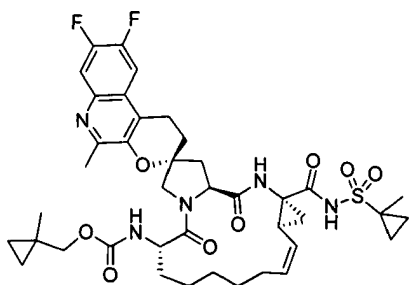
I-191



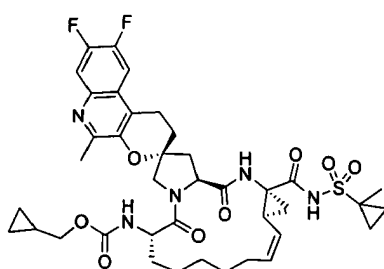
I-192



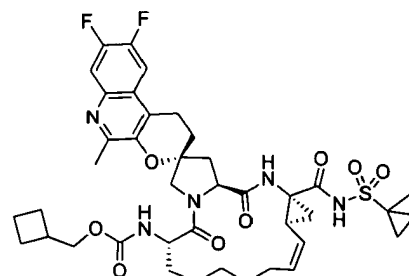




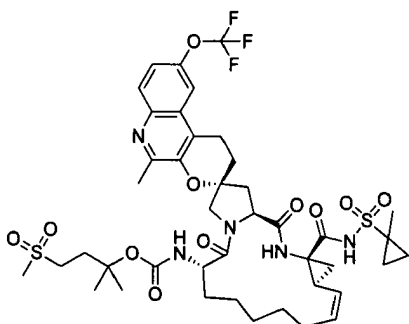
I-223



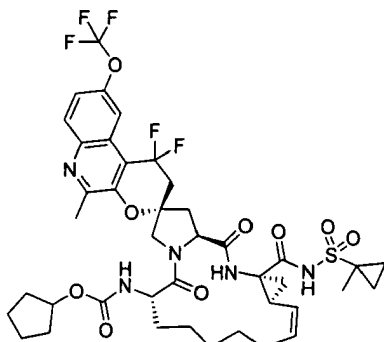
I-224



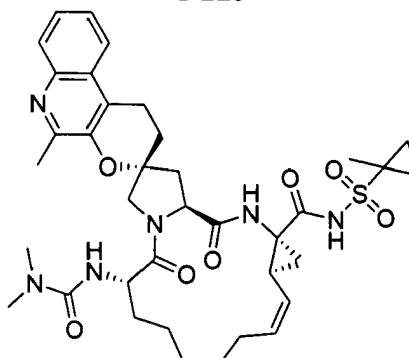
I-225



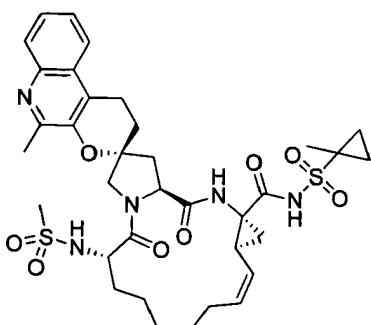
I-226



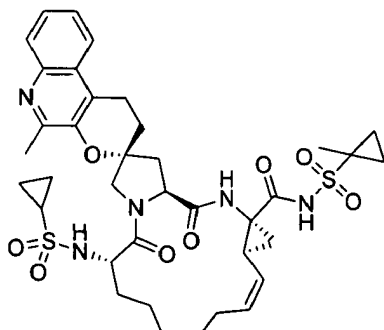
I-227



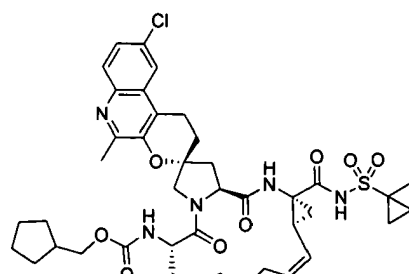
I-228



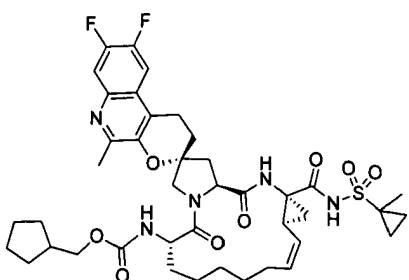
I-229



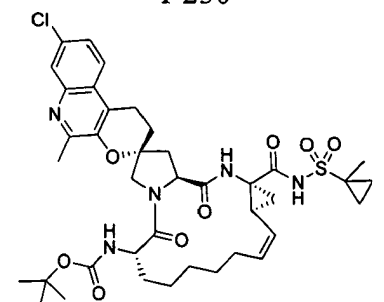
I-230



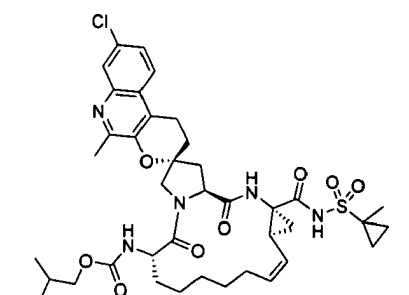
I-231



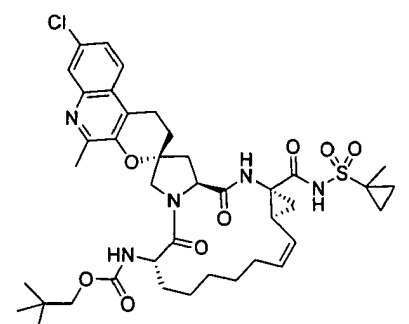
I-232



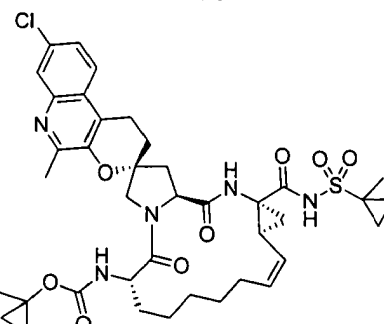
I-233



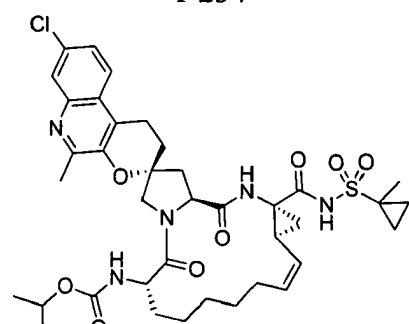
I-234



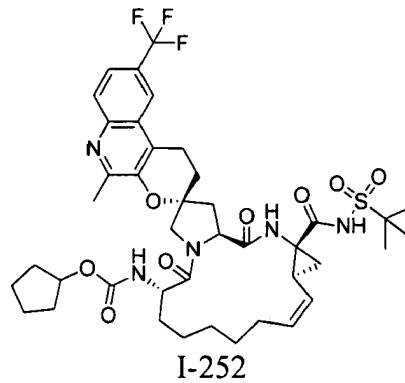
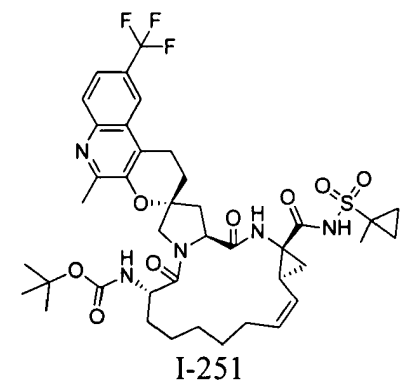
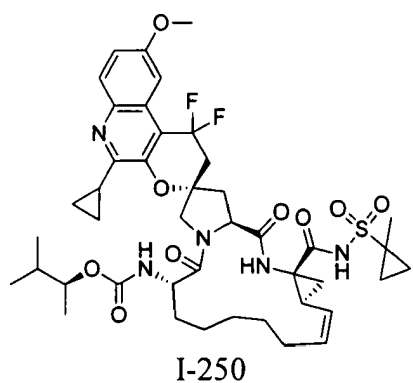
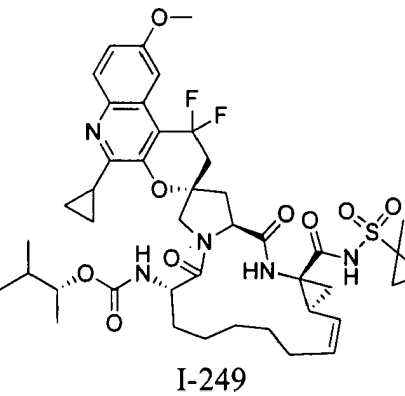
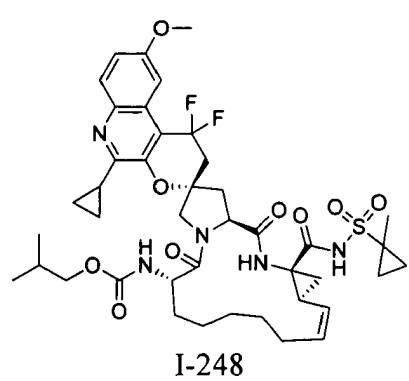
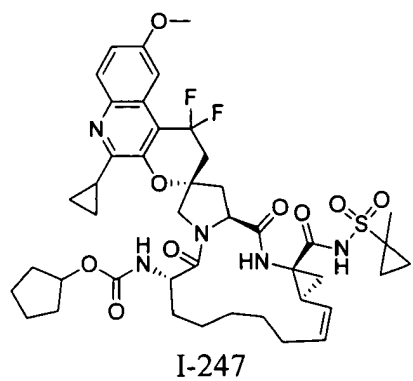
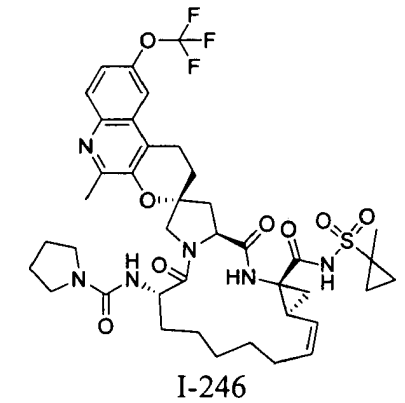
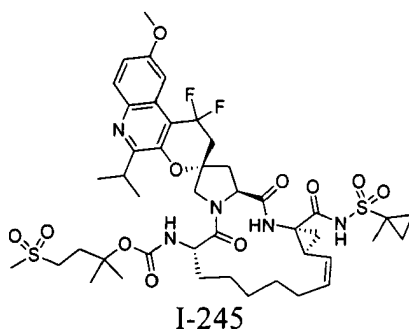
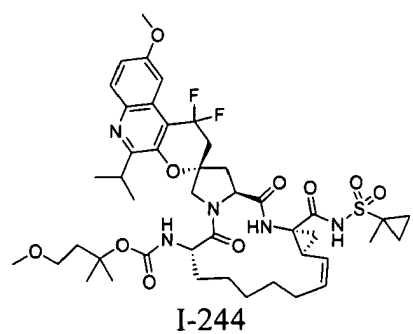
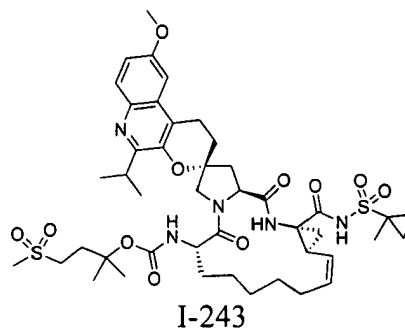
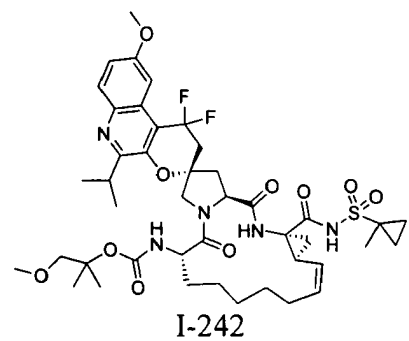
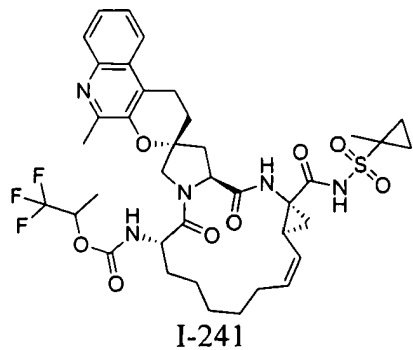
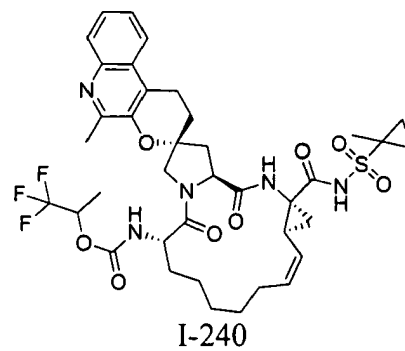
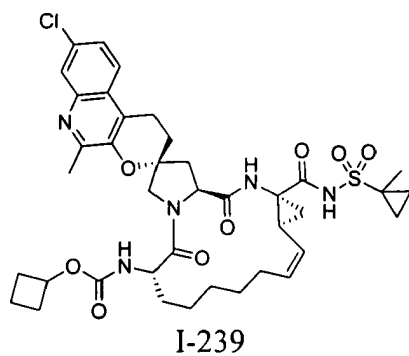
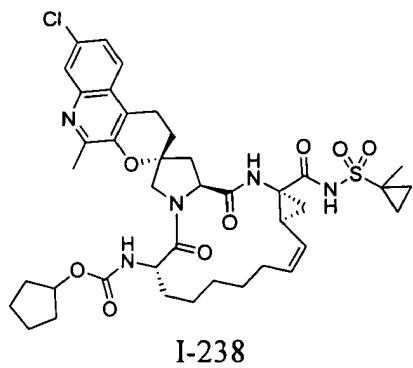
I-235

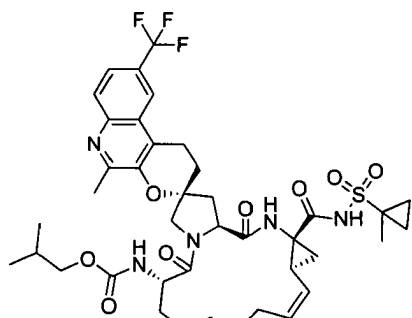


I-236

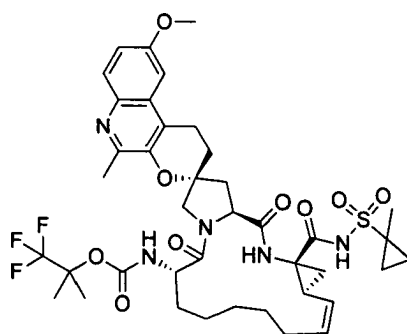


I-237

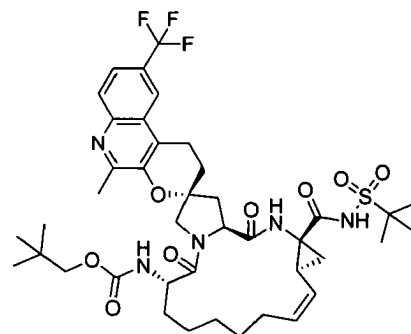




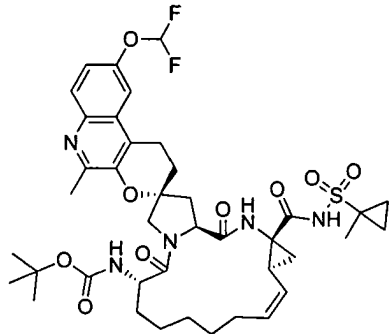
I-253



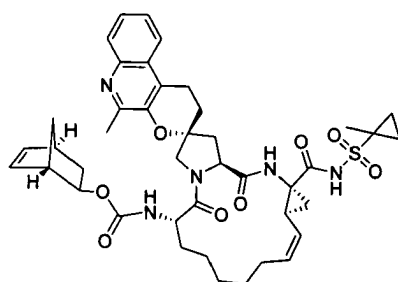
I-254



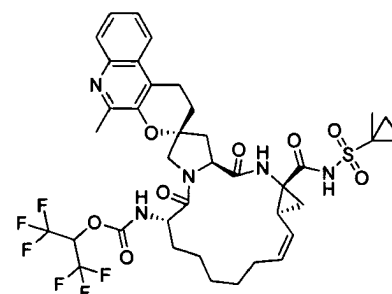
I-255



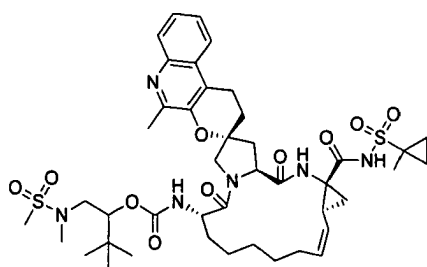
I-256



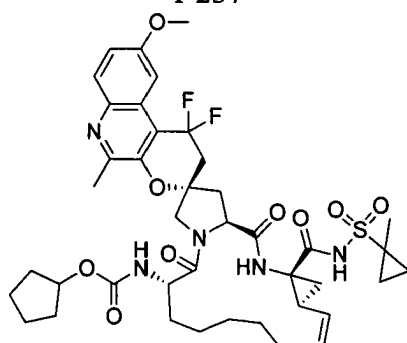
I-257



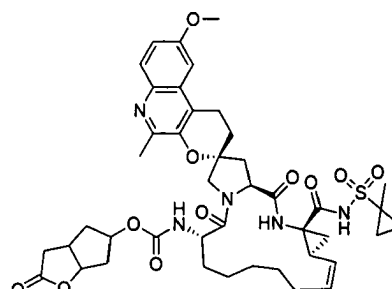
I-258



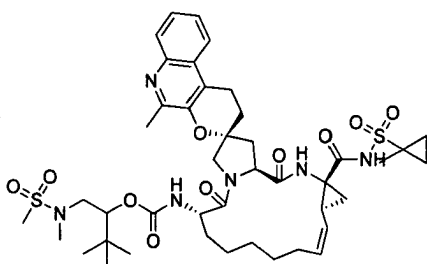
I-259



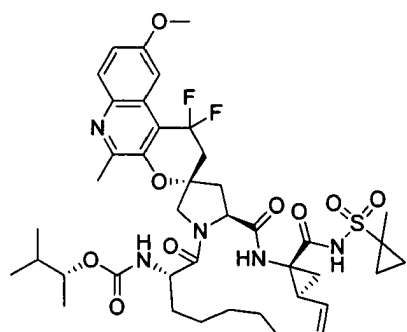
I-260



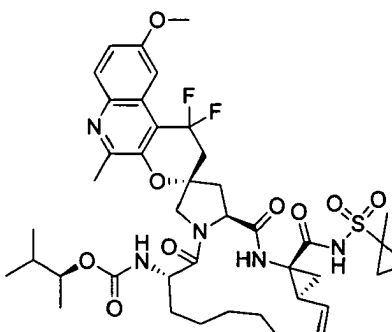
I-261



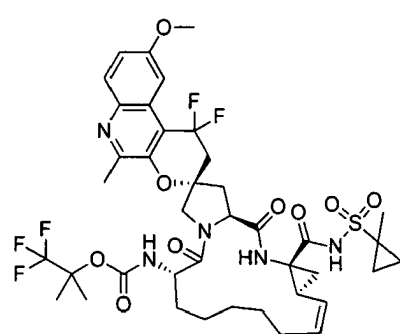
I-262



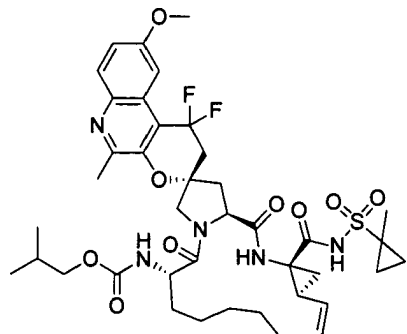
I-263



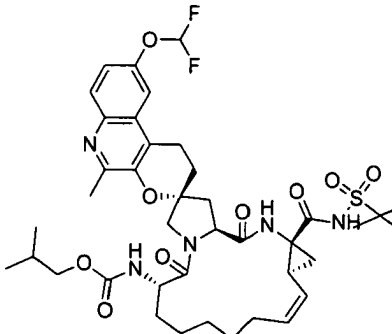
I-264



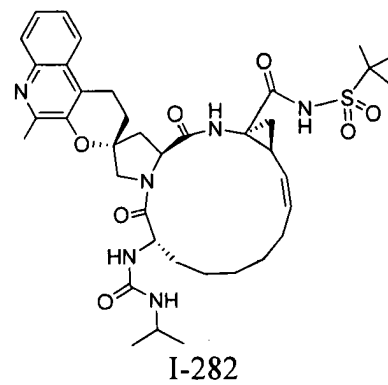
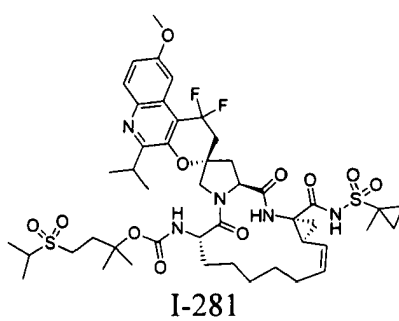
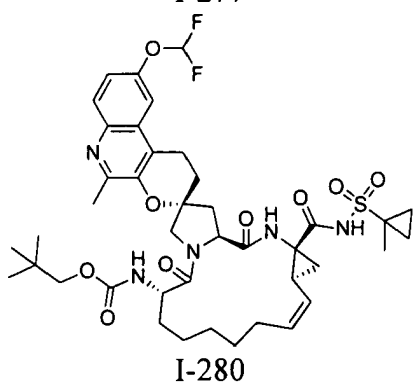
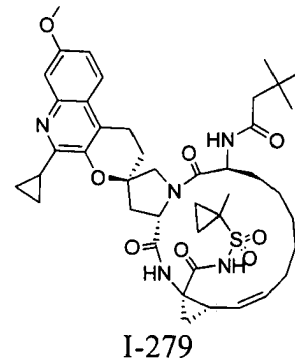
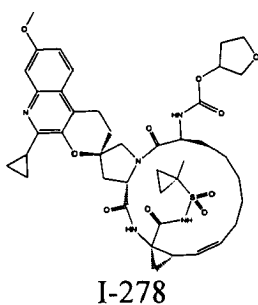
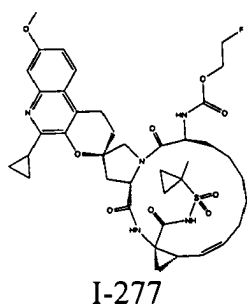
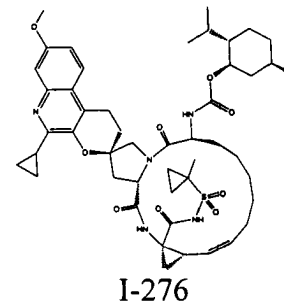
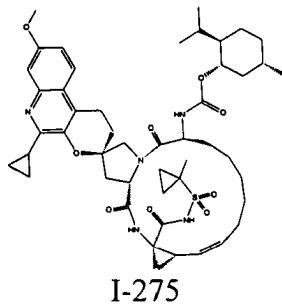
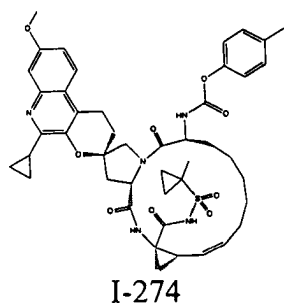
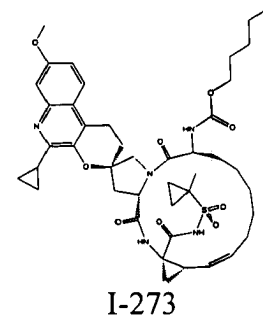
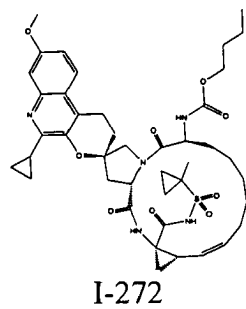
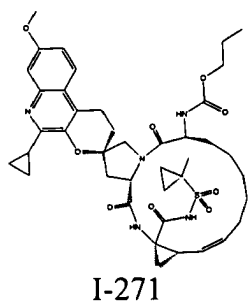
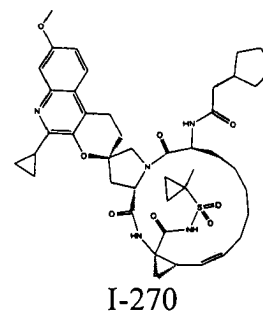
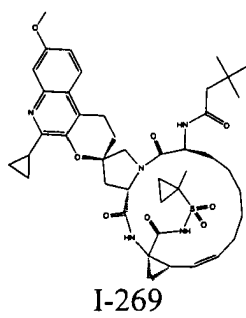
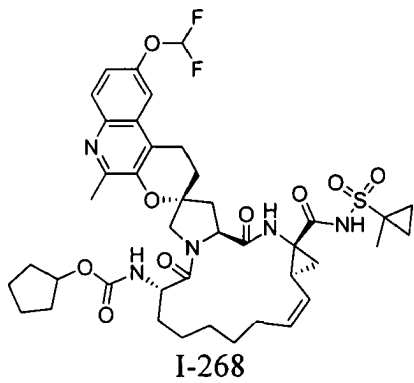
I-265

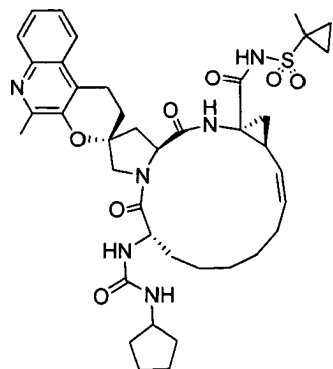


I-266

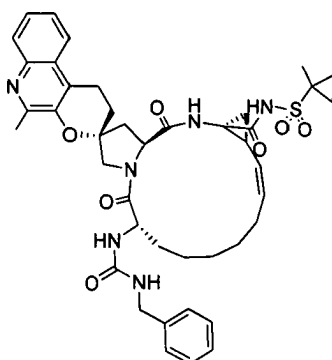


I-267

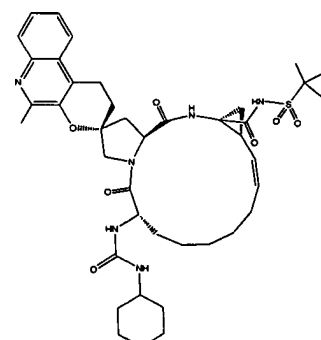




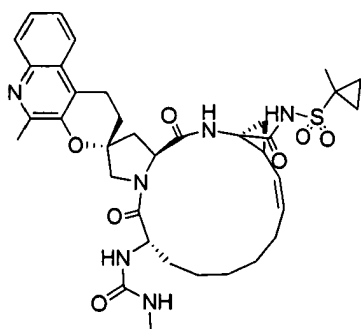
I-283



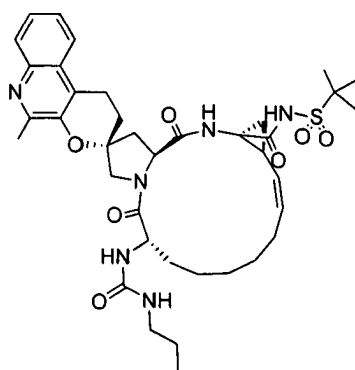
I-284



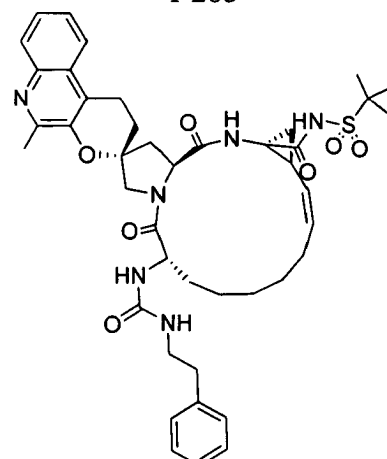
I-285



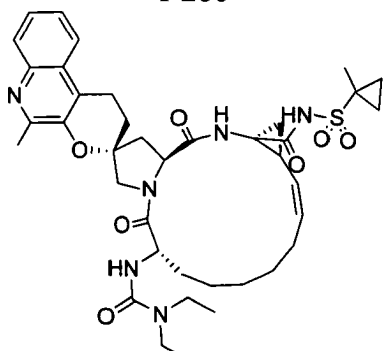
I-286



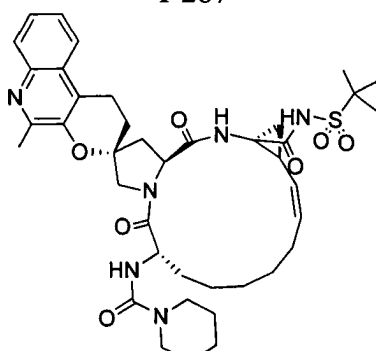
I-287



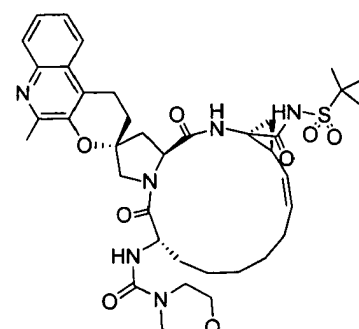
I-288



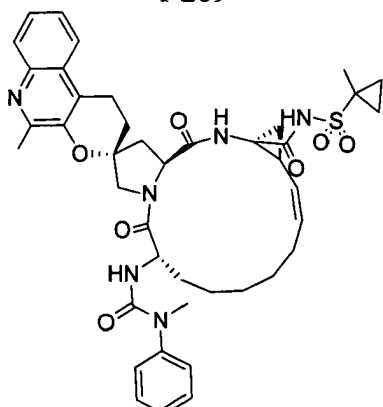
I-289



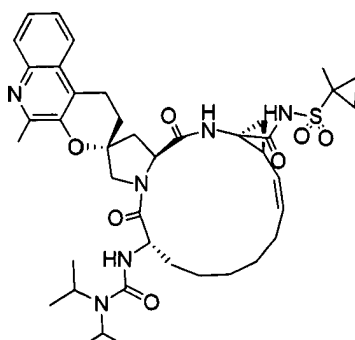
I-290



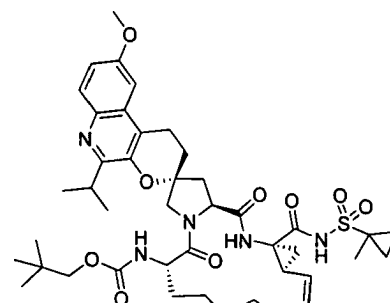
I-291



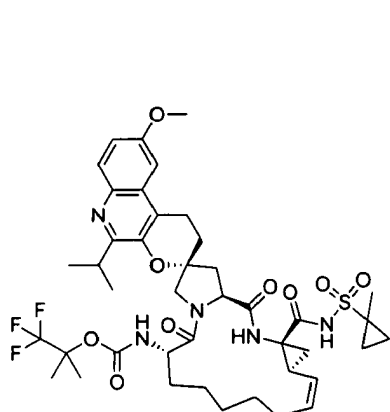
I-292



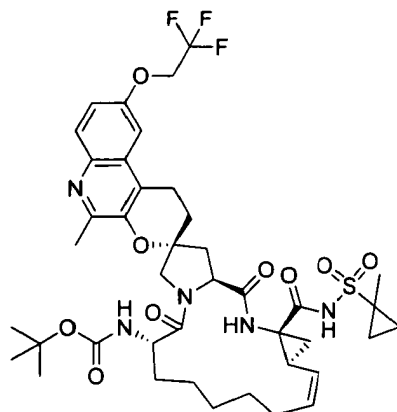
I-293



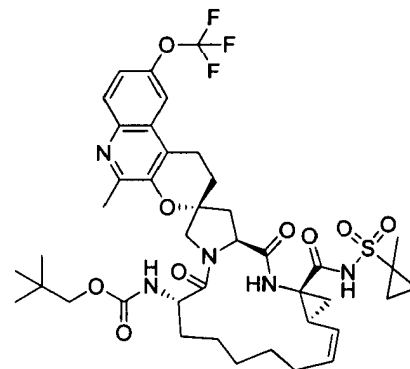
I-294



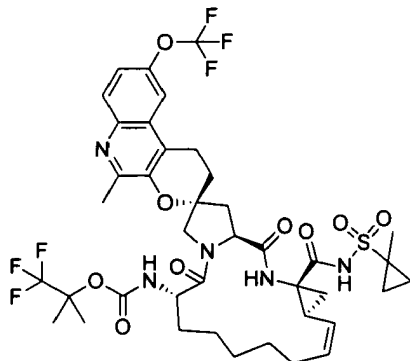
I-295



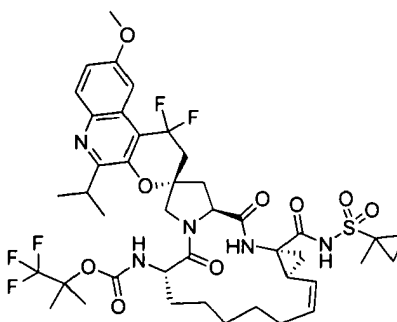
I-296



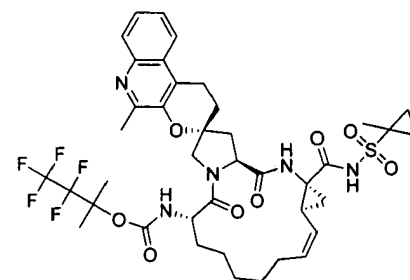
I-297



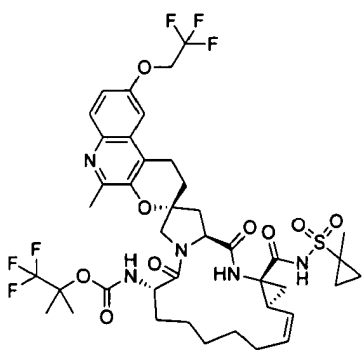
I-298



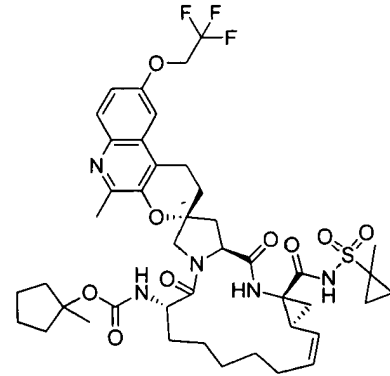
I-299



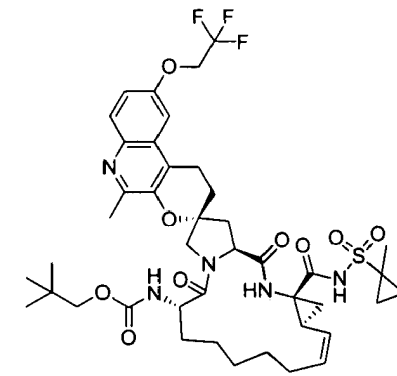
I-300



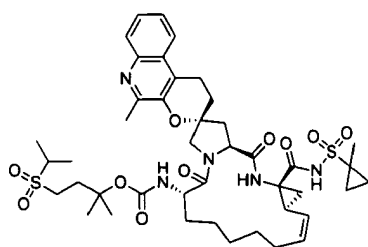
I-301



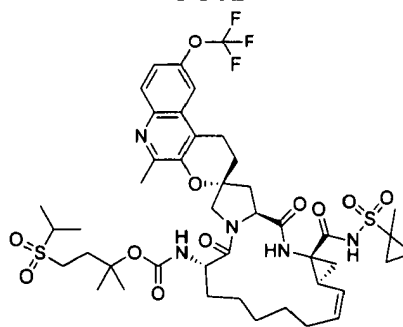
I-302



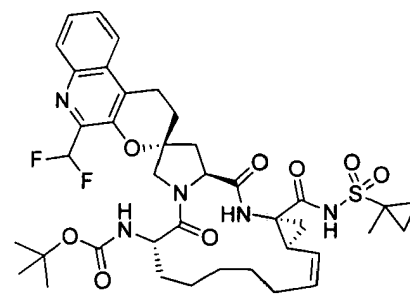
I-303



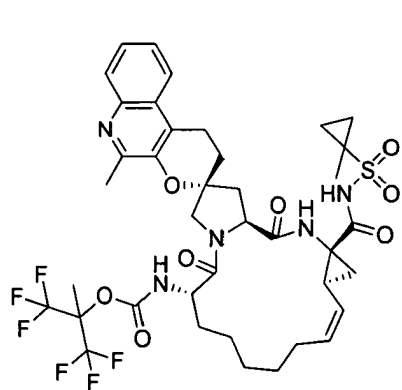
I-304



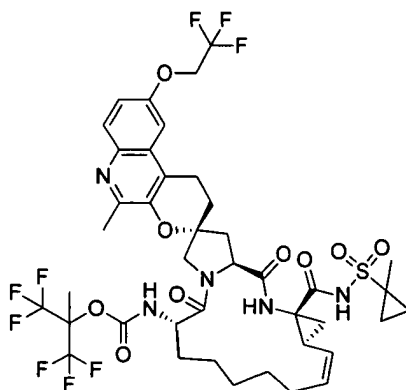
I-305



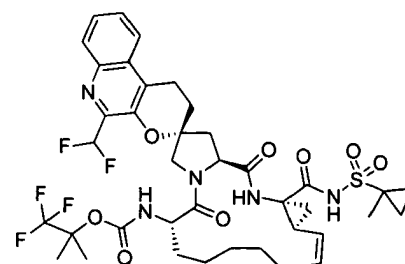
I-306



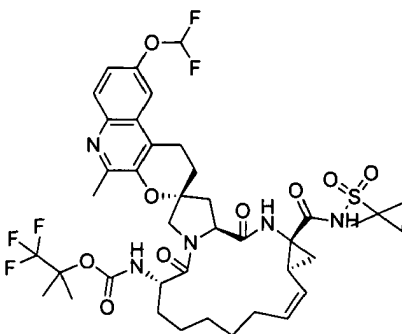
I-307



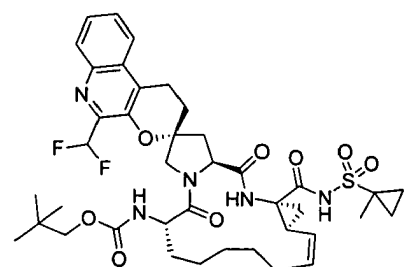
I-308



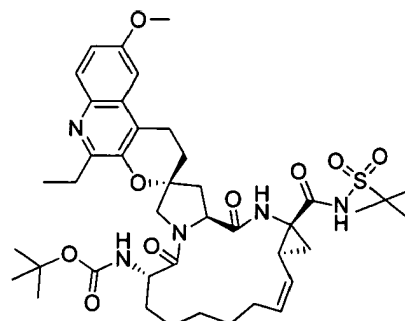
I-309



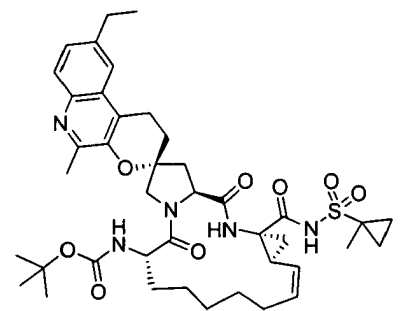
I-310



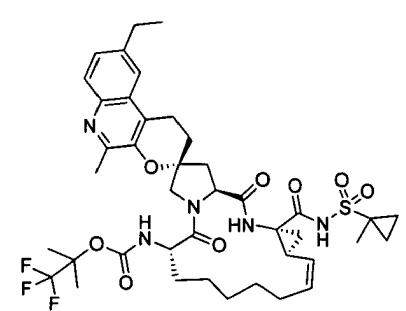
I-311



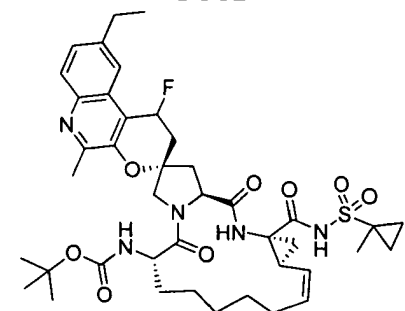
I-312



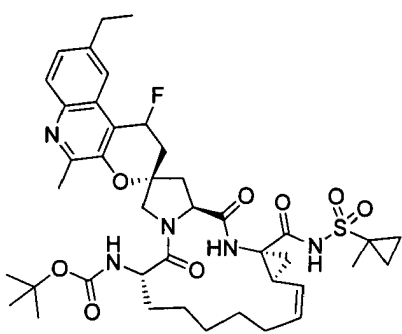
I-313



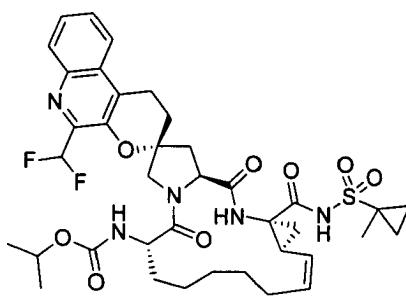
I-314



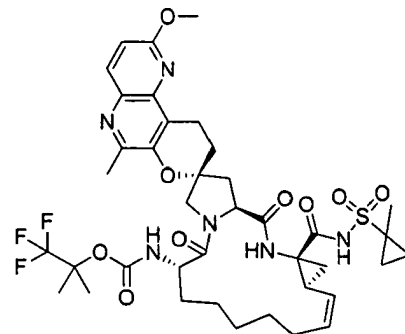
I-315



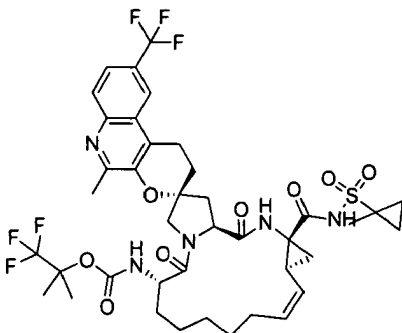
I-316



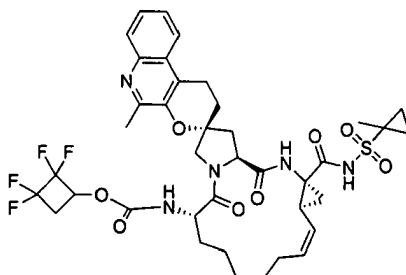
I-317



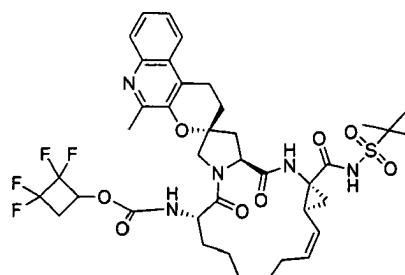
I-318



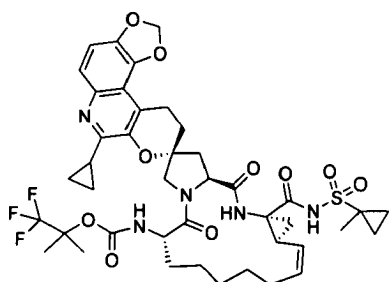
I-319



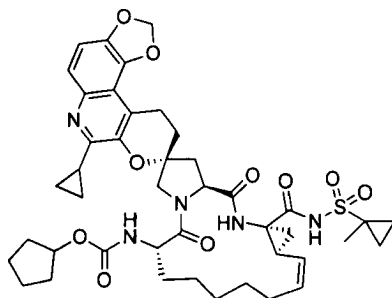
I-320



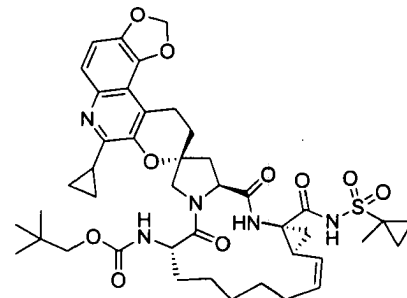
I-321



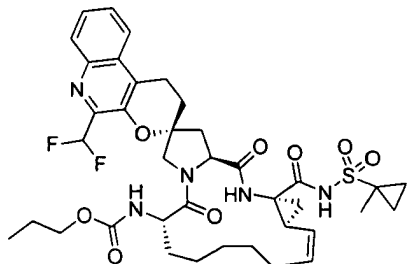
I-322



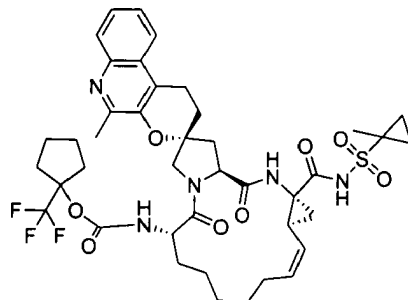
I-323



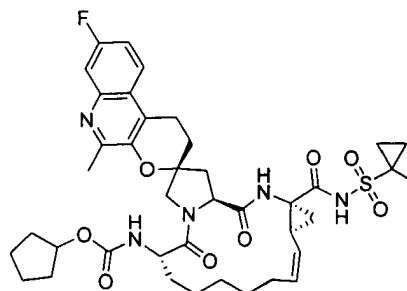
I-324



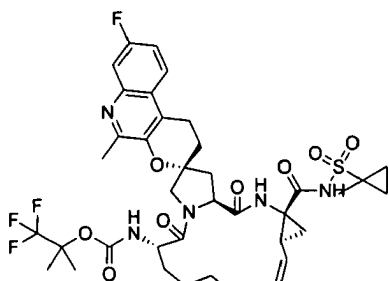
I-325



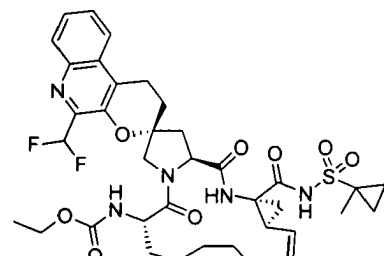
I-326



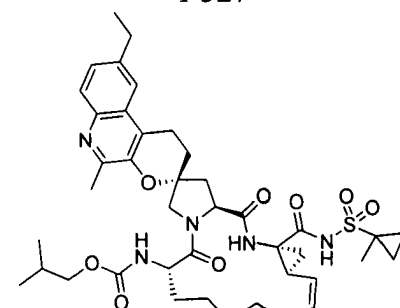
I-327



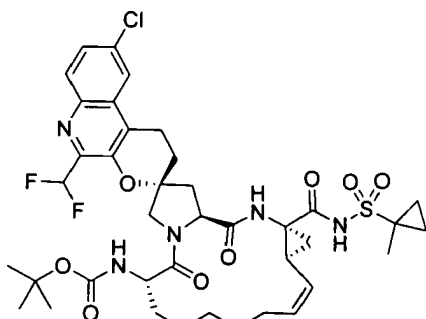
I-328



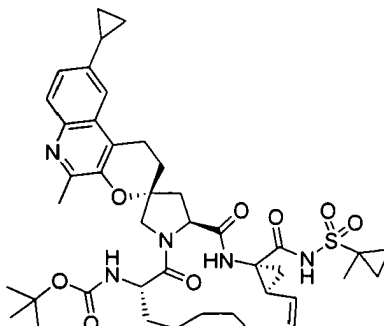
I-329



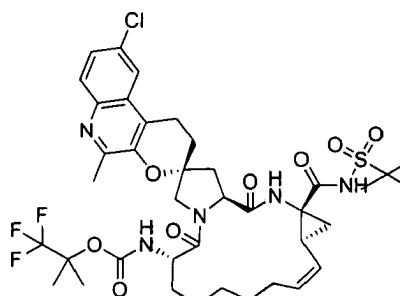
I-330



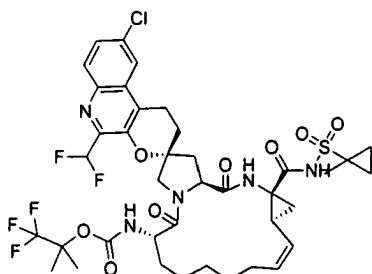
I-331



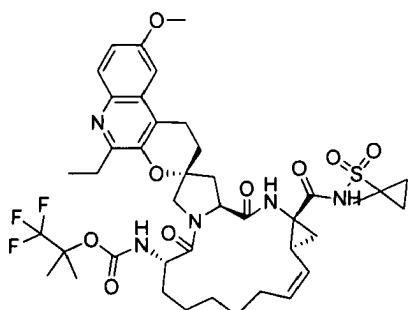
I-332



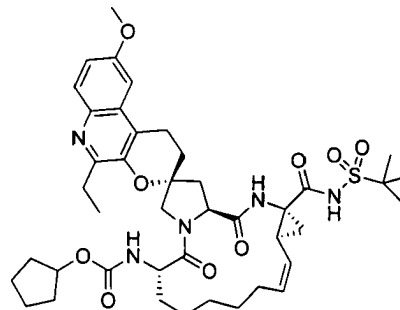
I-333



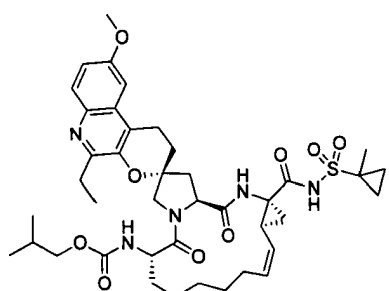
I-334



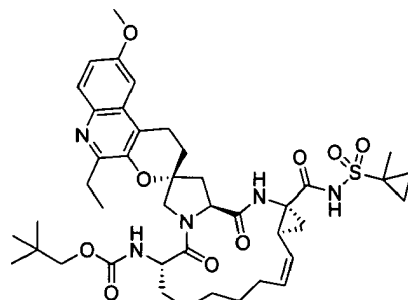
I-335



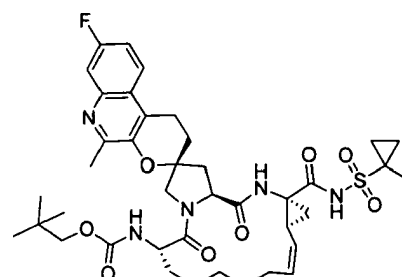
I-336



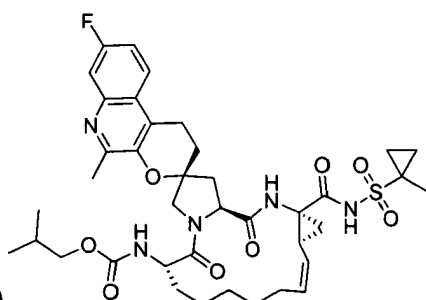
I-337



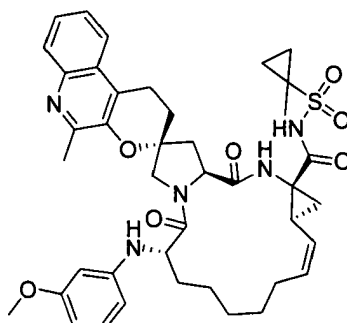
I-338



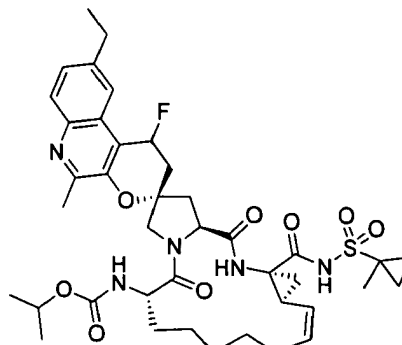
I-339



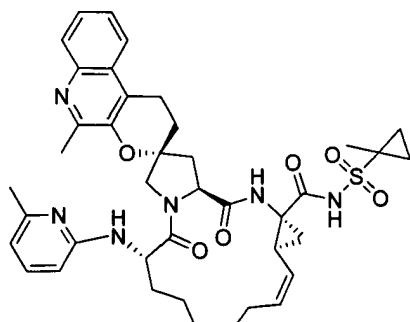
I-340



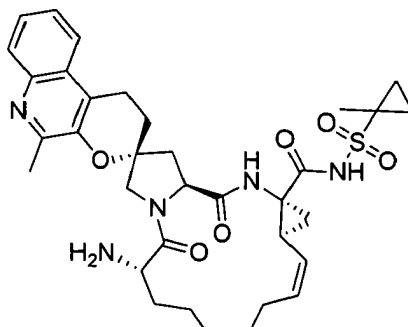
I-341



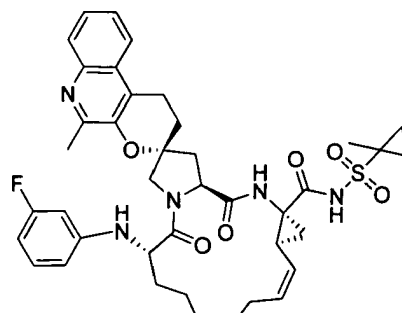
I-342



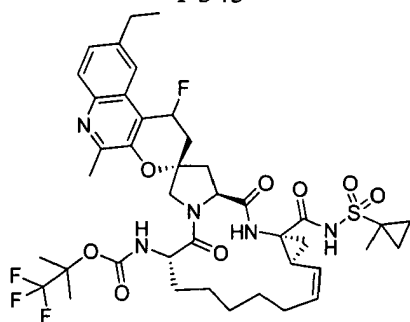
I-343



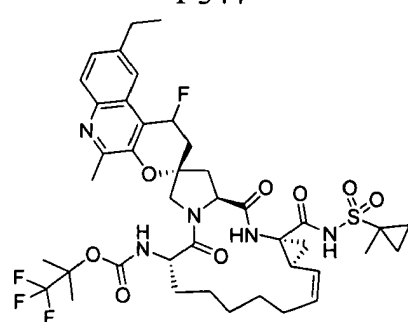
I-344



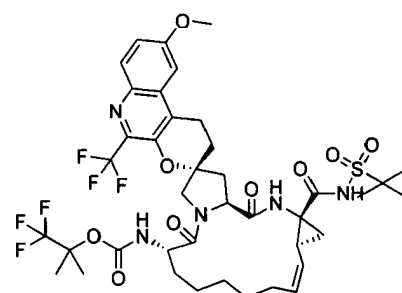
I-345



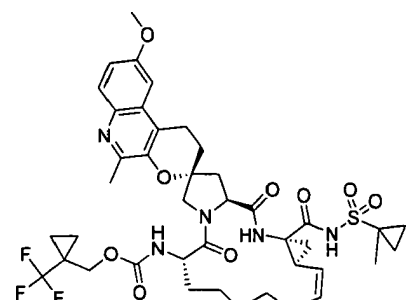
I-346



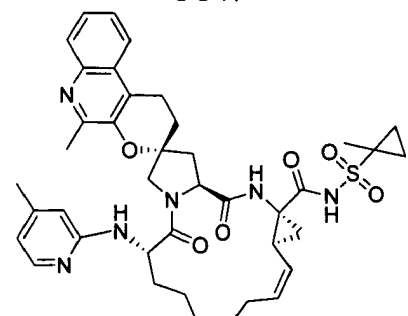
I-347



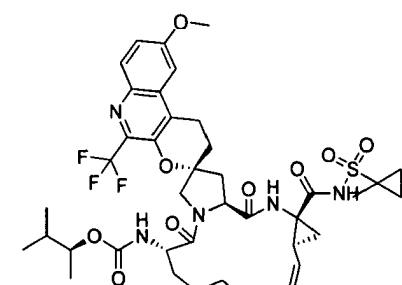
I-348



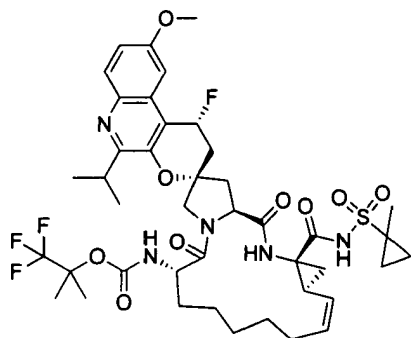
I-349



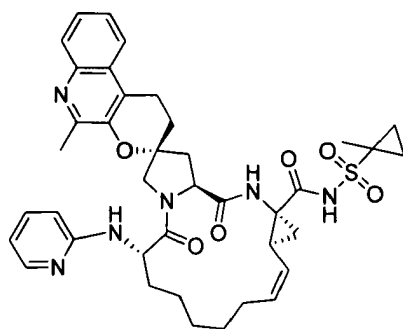
I-350



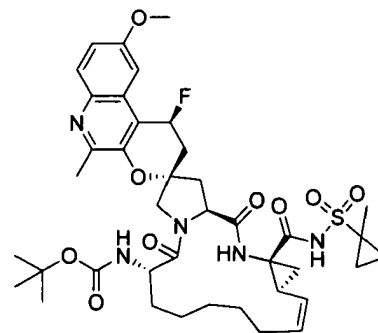
I-351



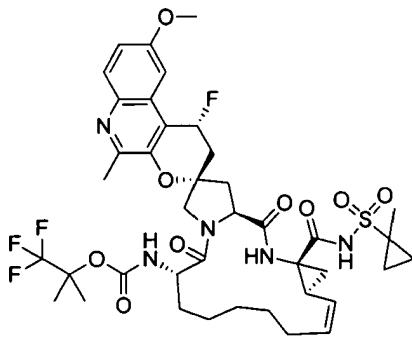
I-352



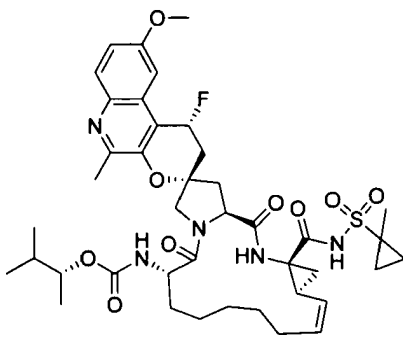
I-353



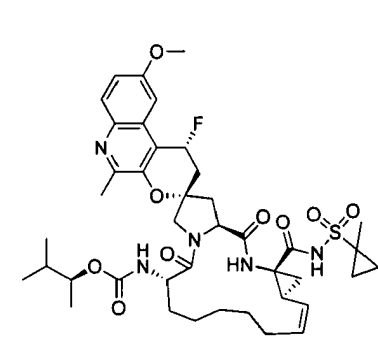
I-354



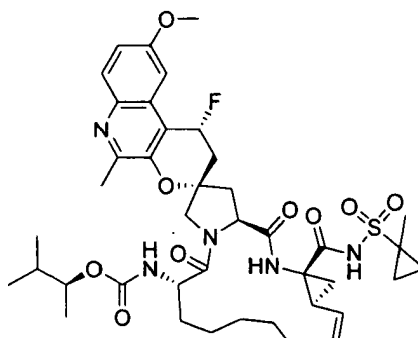
I-355



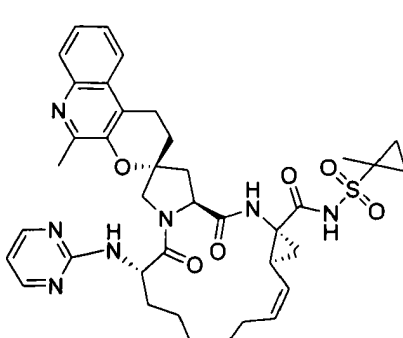
I-356



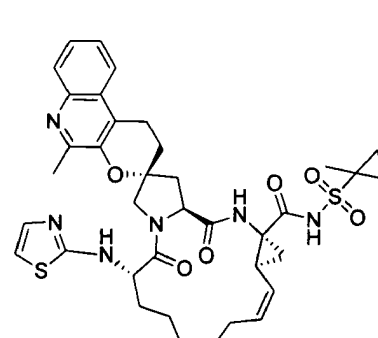
I-357



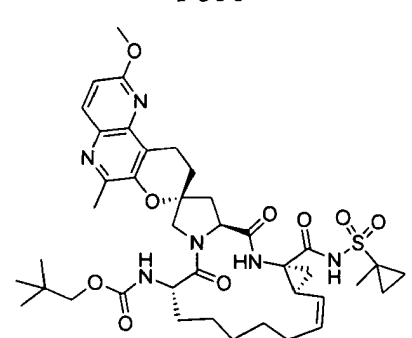
I-358



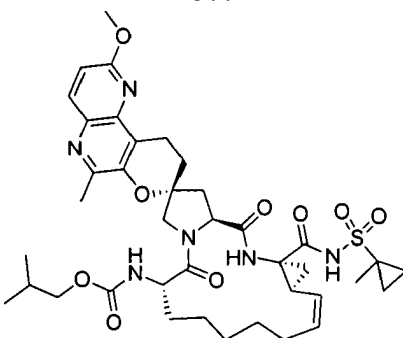
I-359



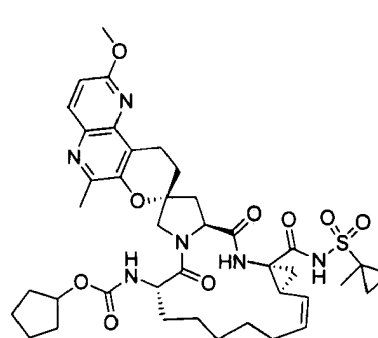
I-360



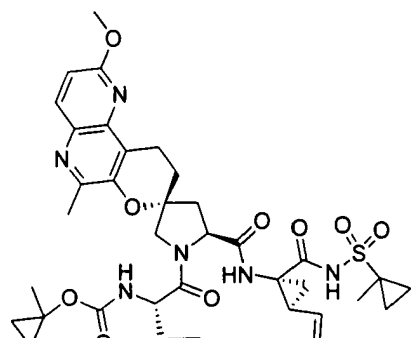
I-361



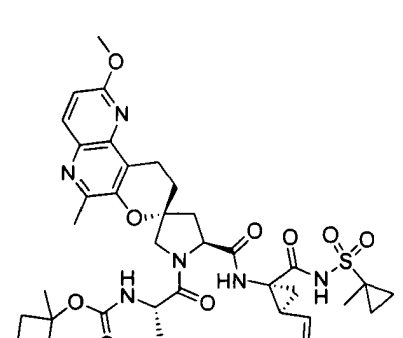
I-362



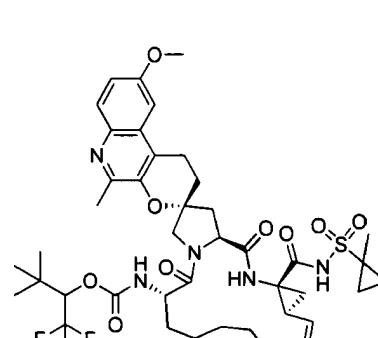
I-363



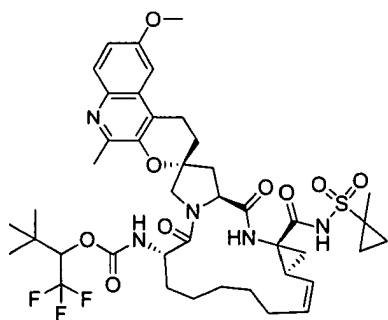
I-364



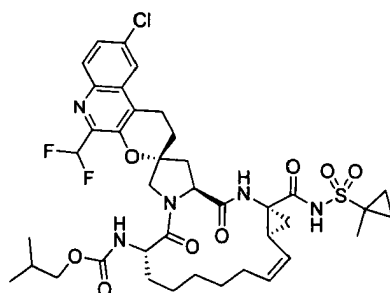
I-365



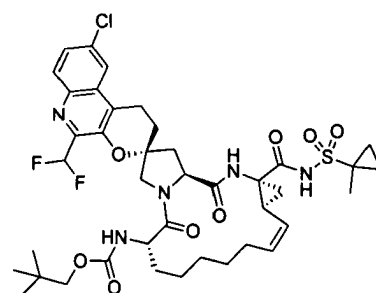
I-366



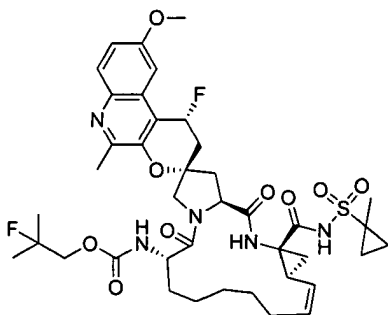
I-367



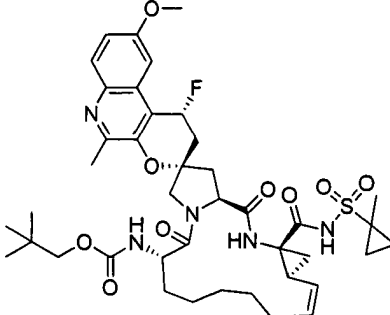
I-368



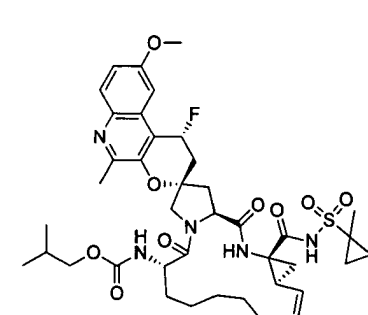
I-369



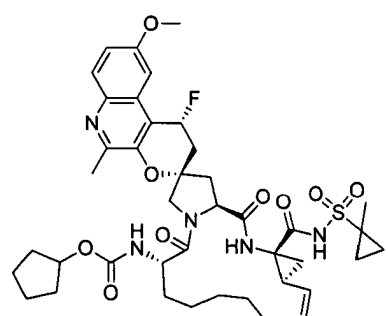
I-370



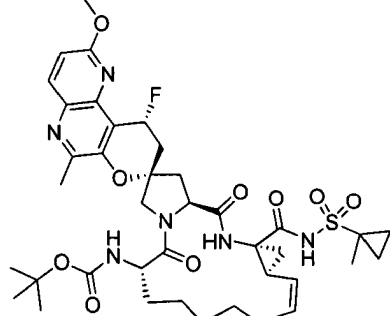
I-371



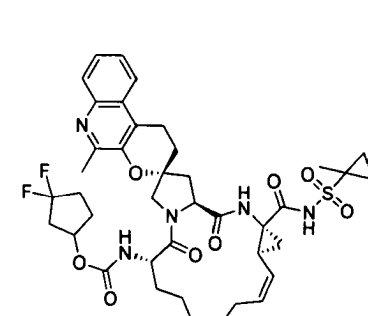
I-372



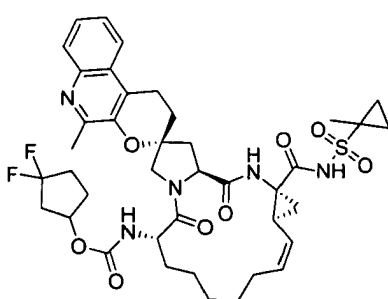
I-373



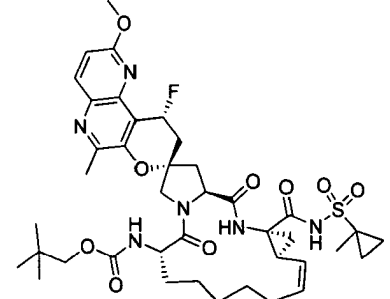
I-374



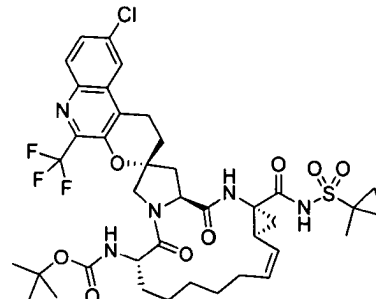
I-375



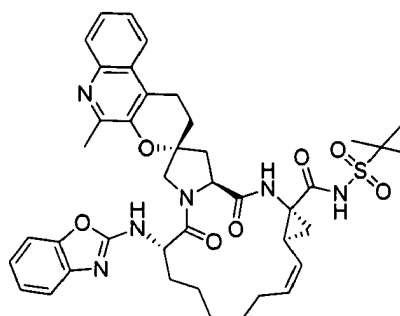
I-376



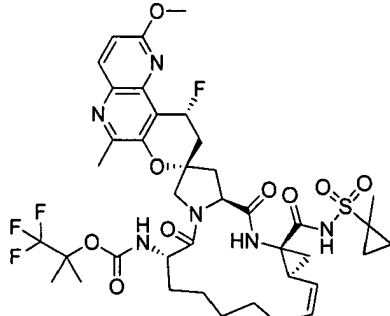
I-377



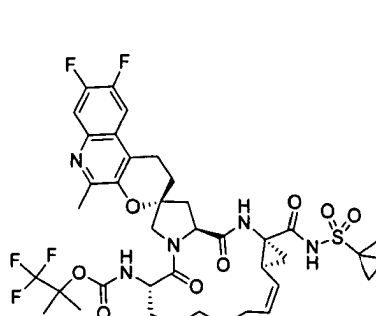
I-378



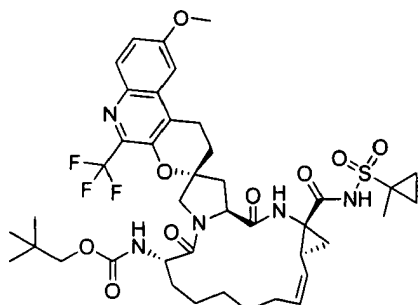
I-379



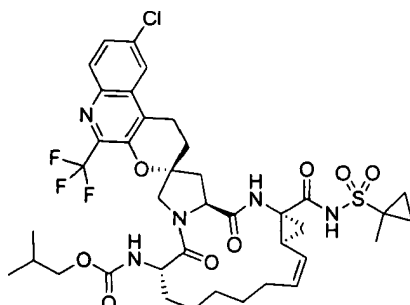
I-380



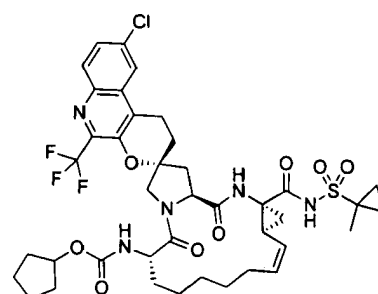
I-381



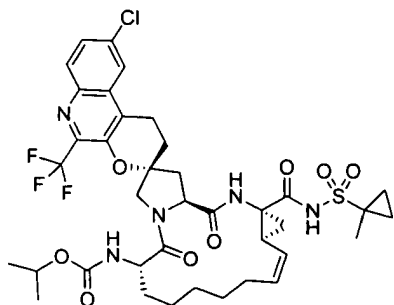
I-382



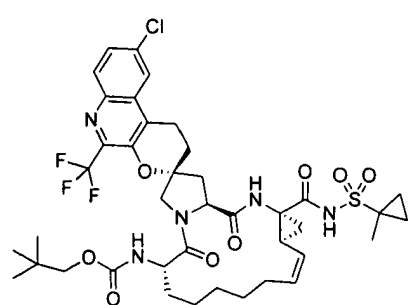
I-383



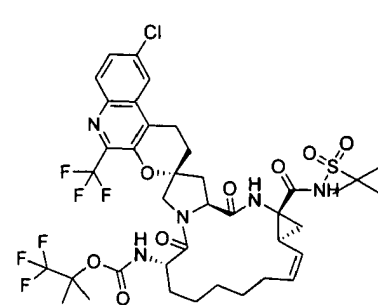
I-384



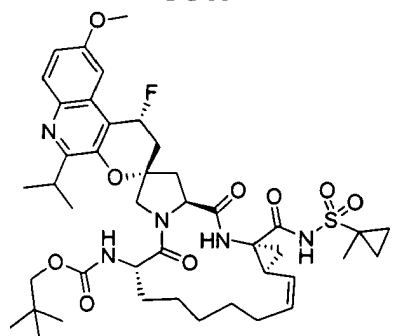
I-385



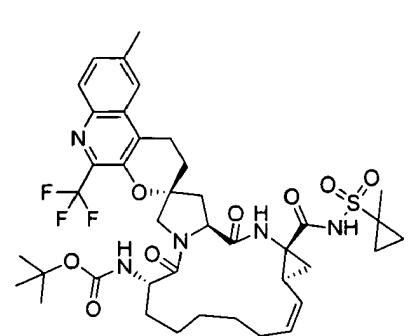
I-386



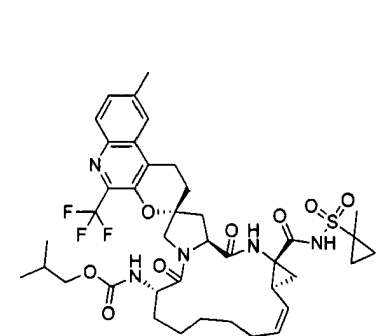
I-387



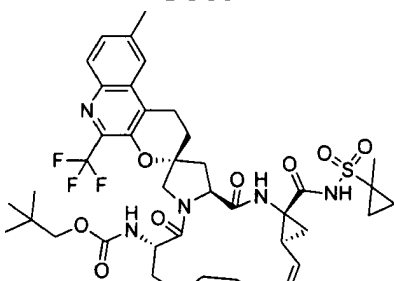
I-388



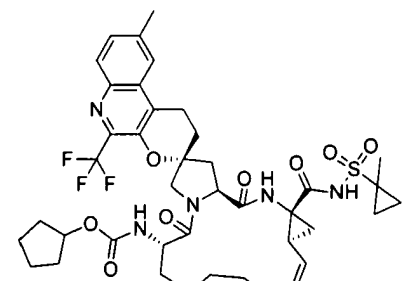
I-389



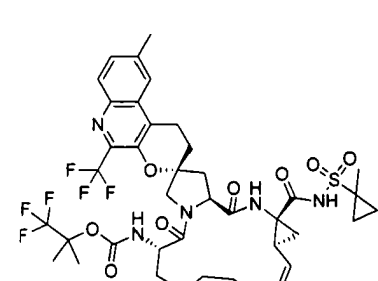
I-390



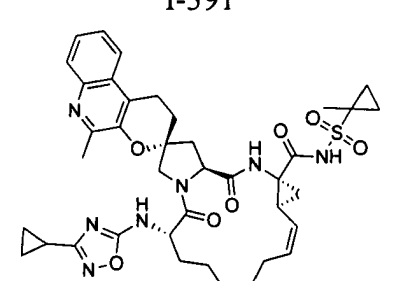
I-391



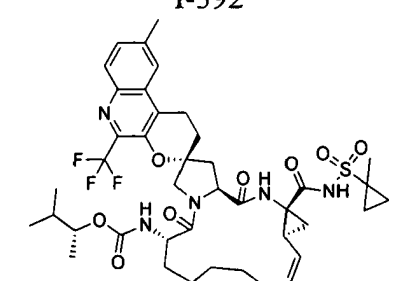
I-392



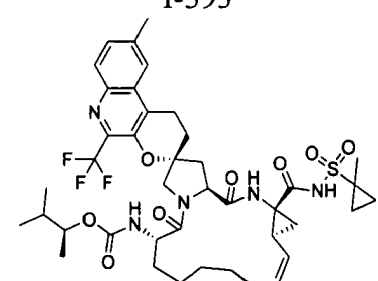
I-393



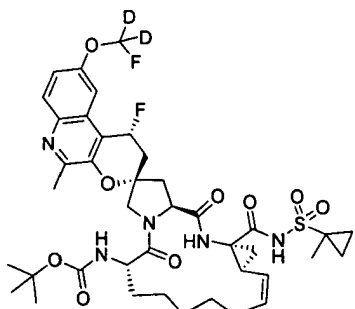
I-394



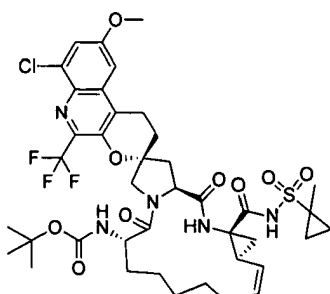
I-395



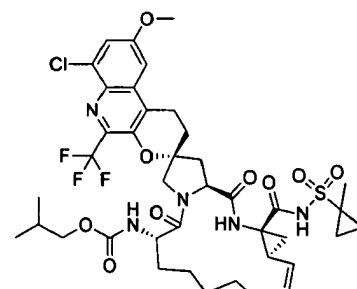
I-396



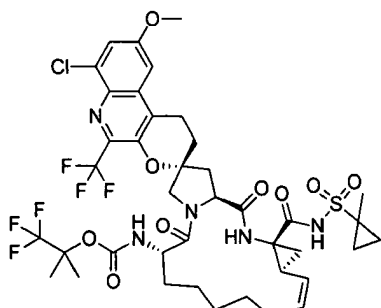
I-397



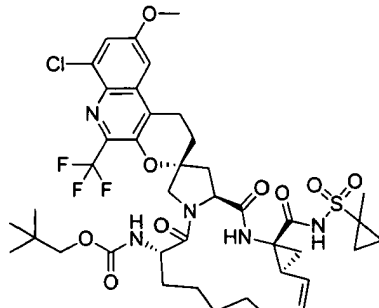
I-398



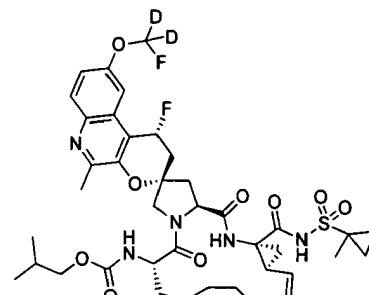
I-399



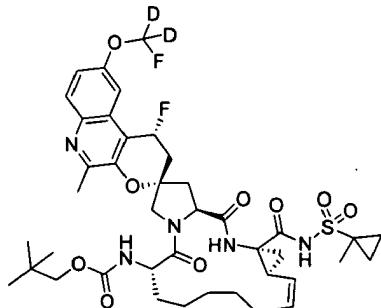
I-400



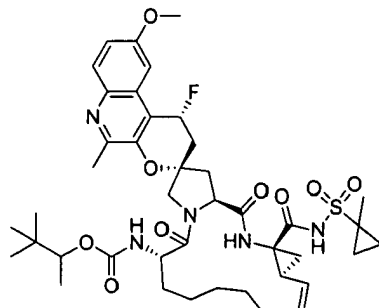
I-401



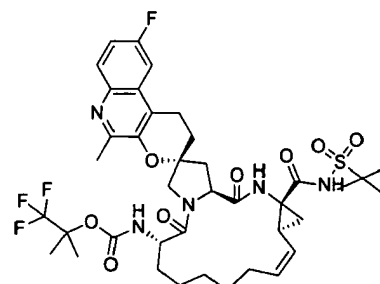
I-402



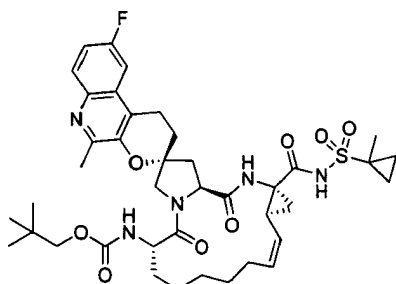
I-403



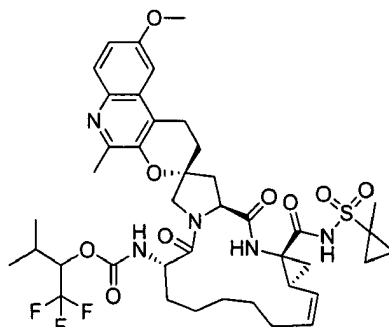
I-404



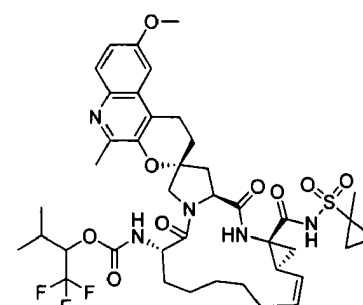
I-405



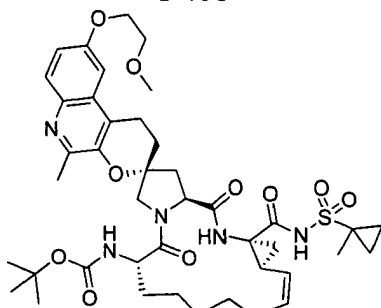
I-406



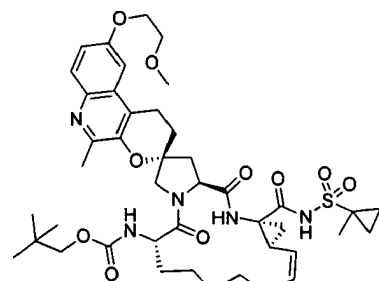
I-407



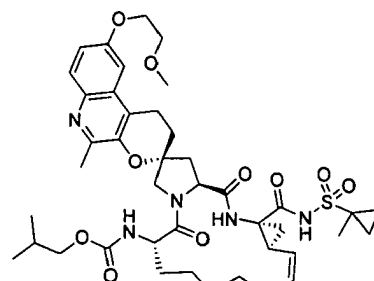
I-408



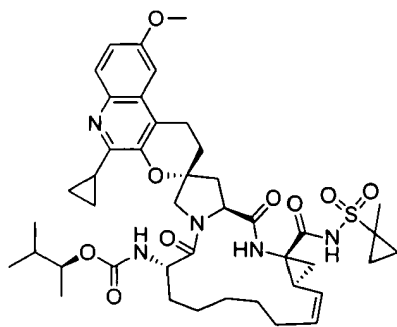
I-409



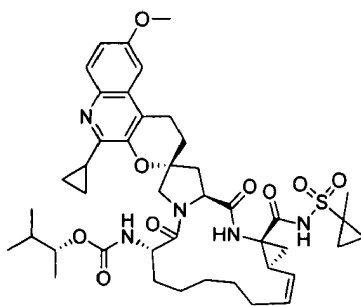
I-410



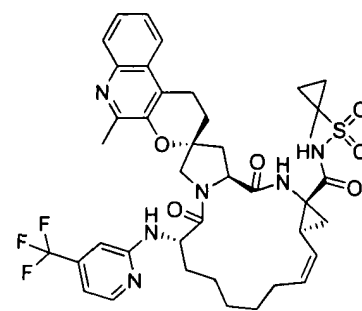
I-411



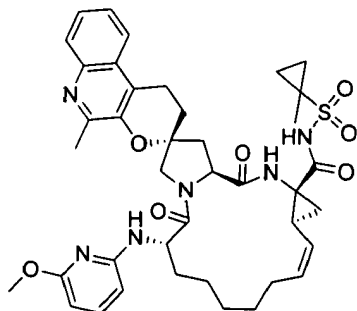
I-412



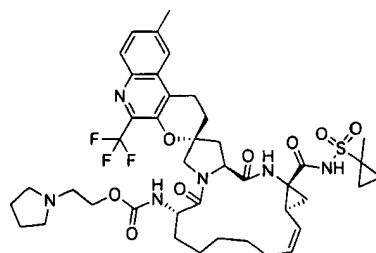
I-413



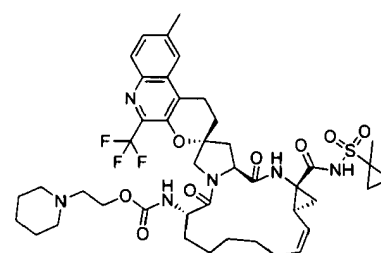
I-414



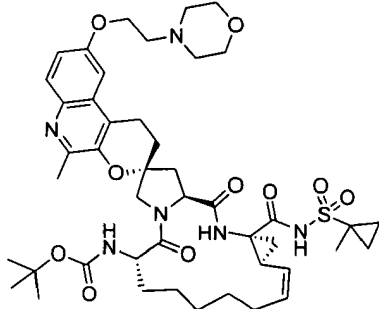
I-415



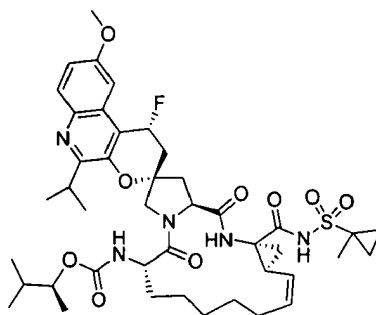
I-416



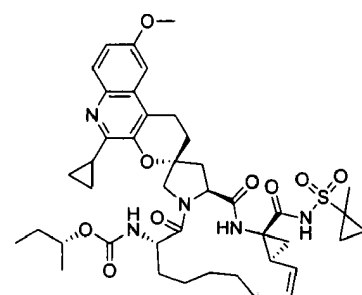
I-417



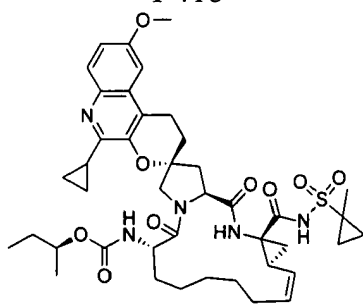
I-418



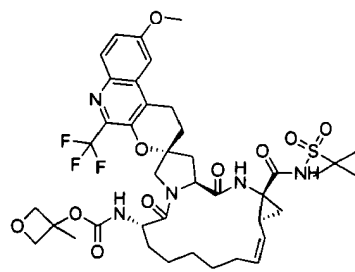
I-419



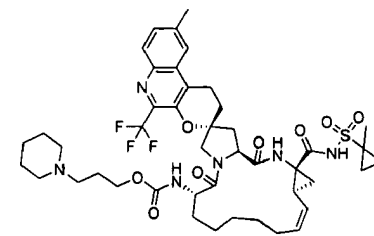
I-420



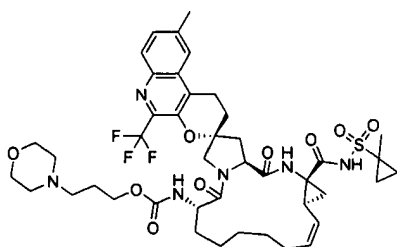
I-421



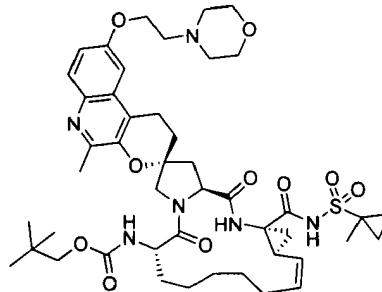
I-422



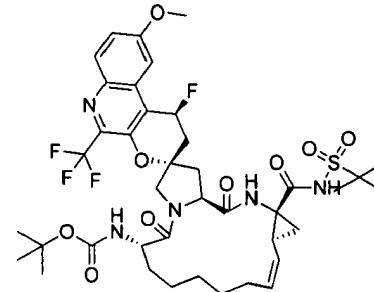
I-423



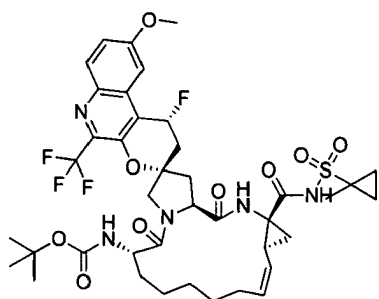
I-424



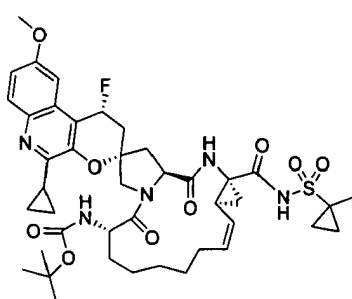
I-425



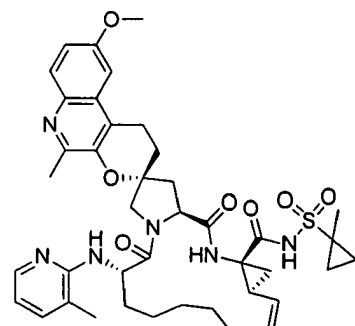
I-426



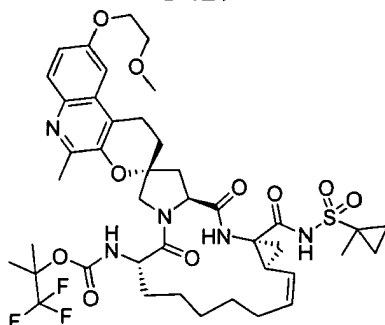
I-427



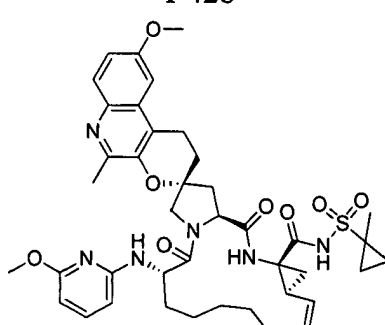
I-428



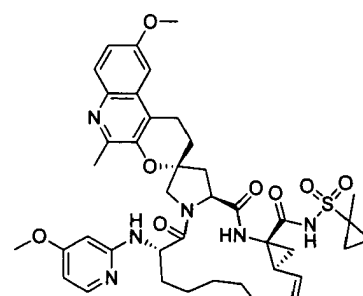
I-429



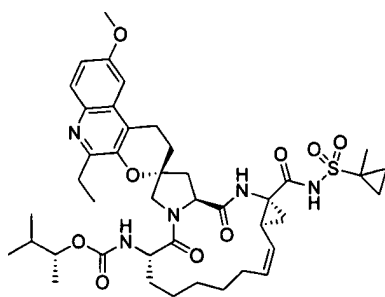
I-430



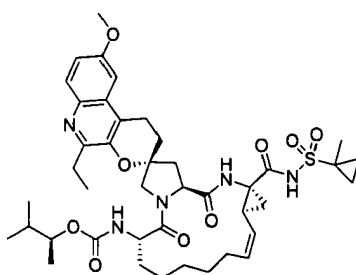
I-431



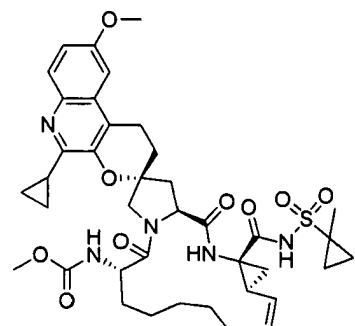
I-432



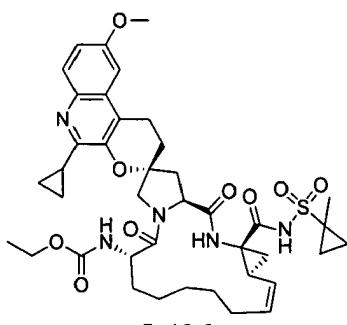
I-433



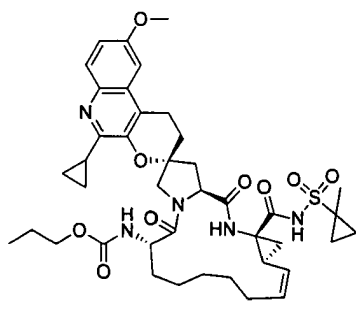
I-434



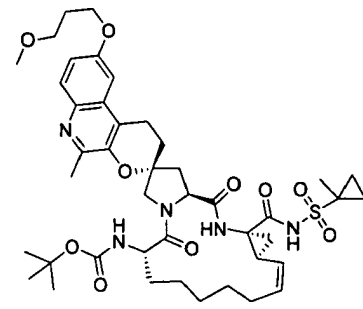
I-435



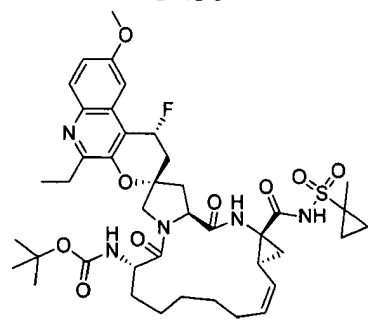
I-436



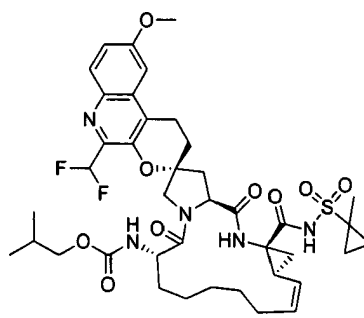
I-437



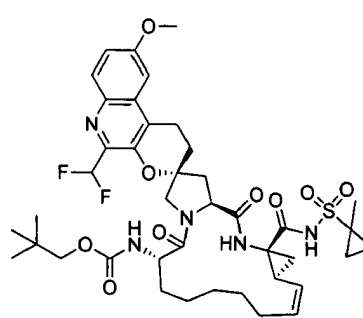
I-438



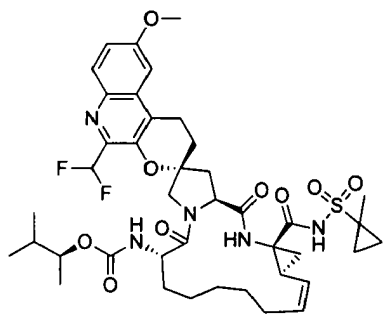
I-439



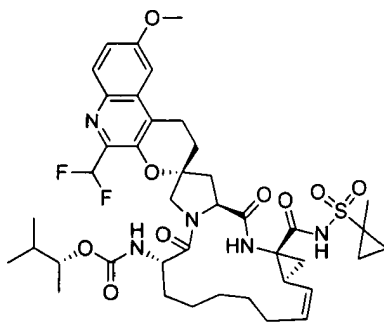
I-440



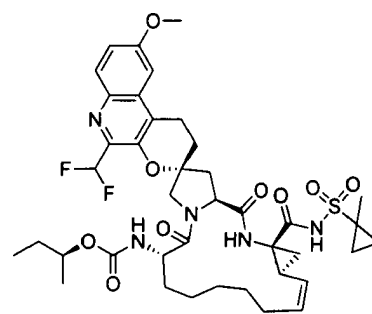
I-441



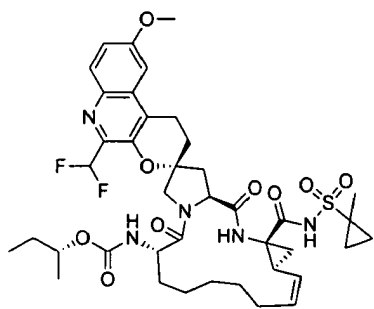
I-442



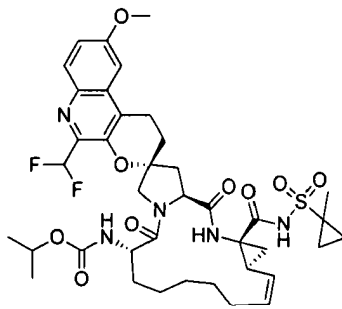
I-443



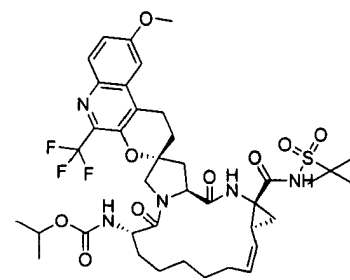
I-444



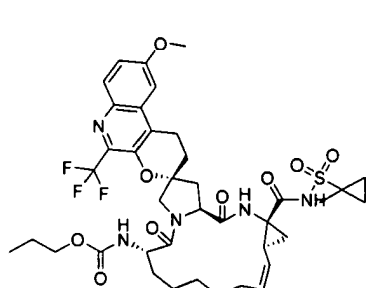
I-445



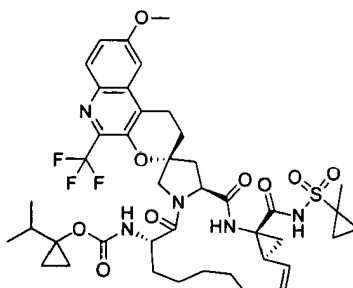
I-446



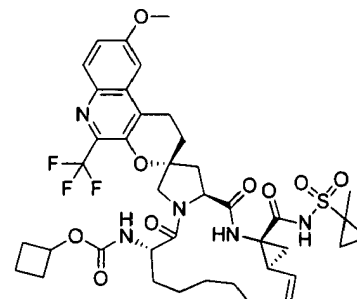
I-447



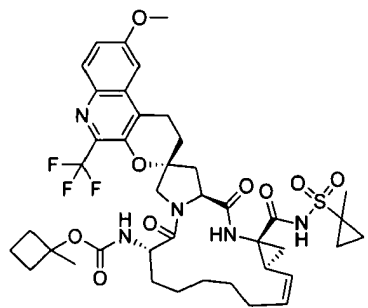
I-448



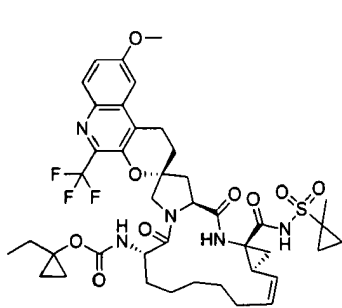
I-449



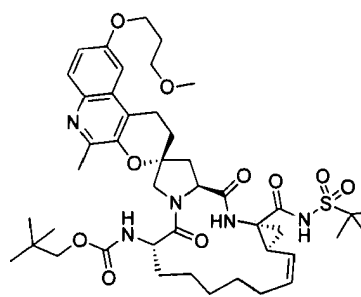
I-450



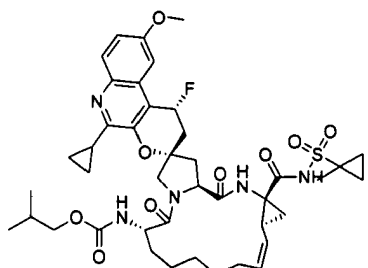
I-451



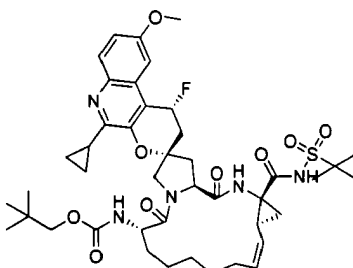
I-452



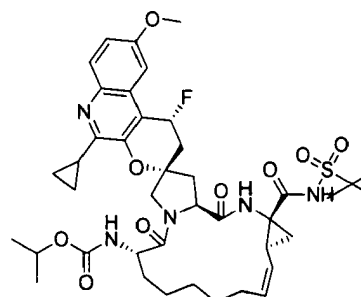
I-453



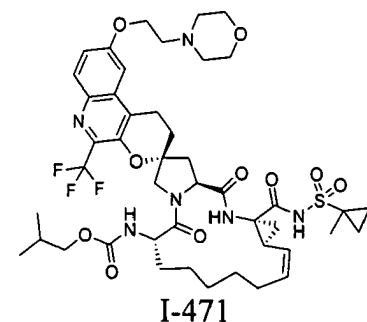
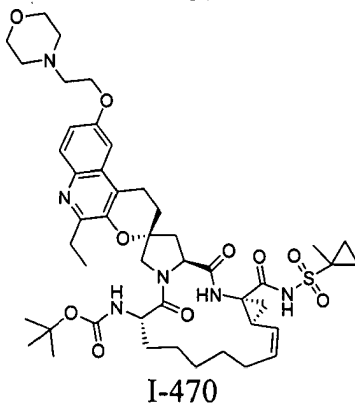
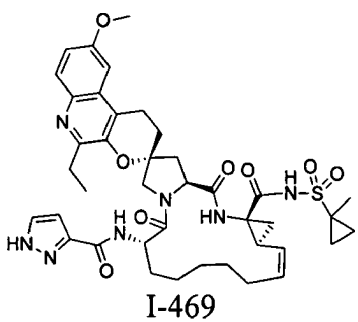
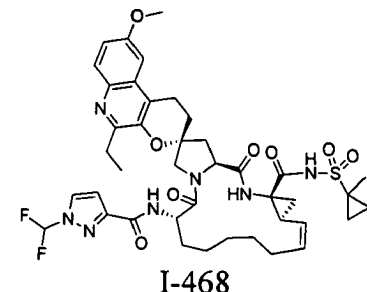
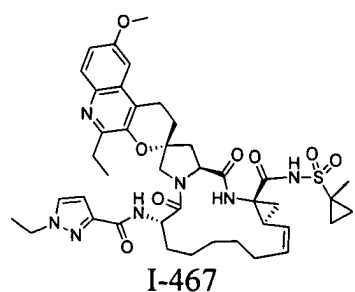
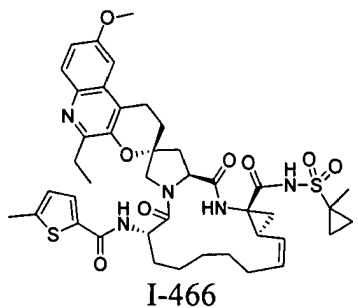
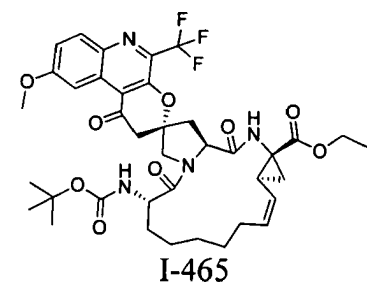
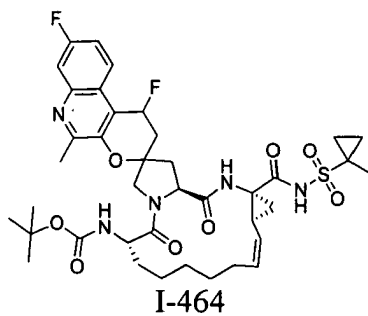
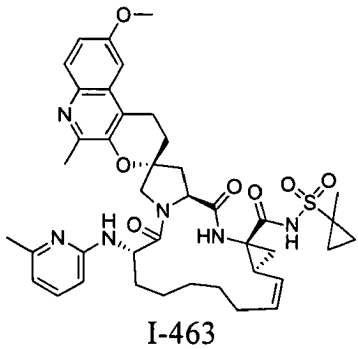
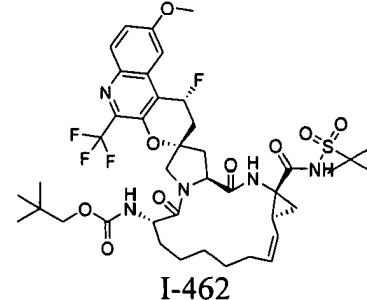
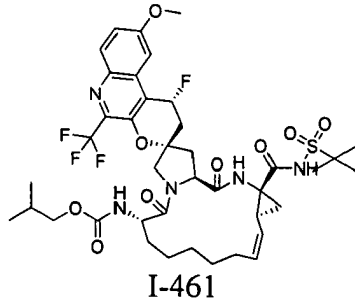
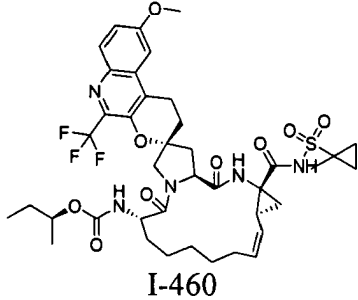
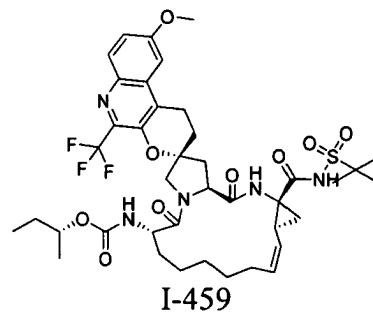
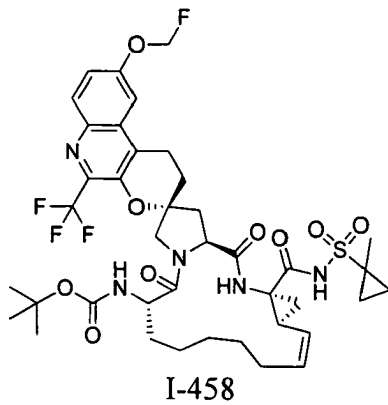
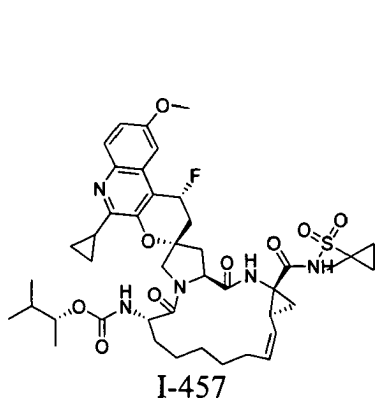
I-454

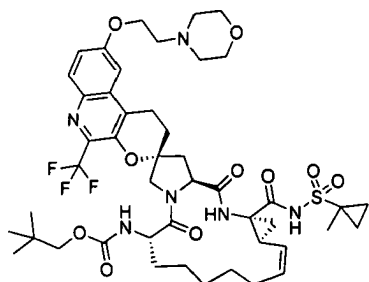


I-455

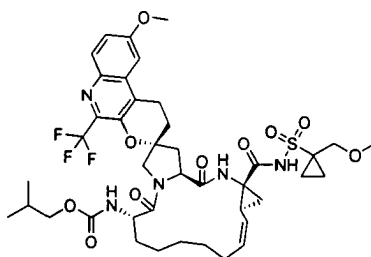


I-456

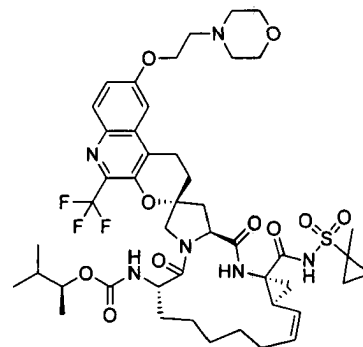




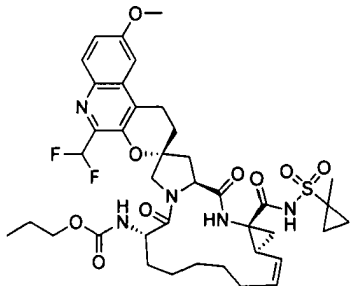
I-472



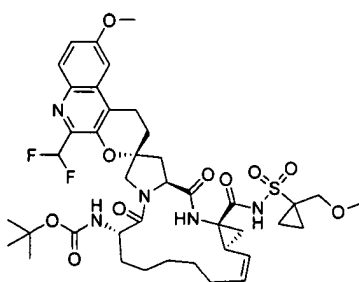
I-473



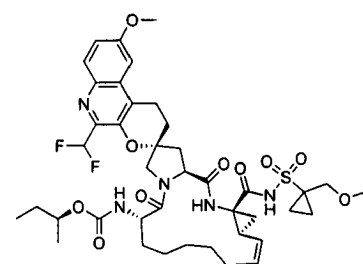
I-474



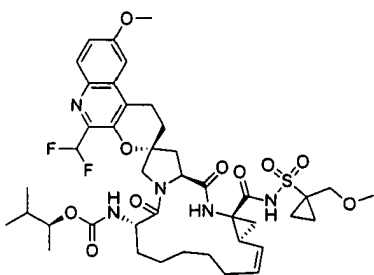
I-475



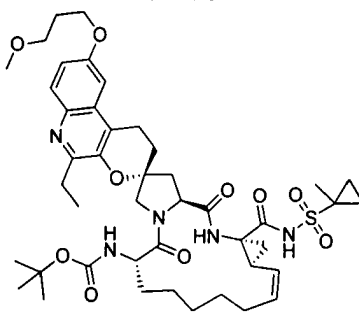
I-476



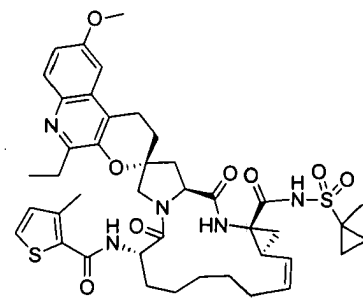
I-477



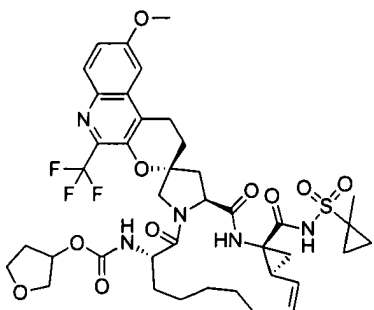
I-478



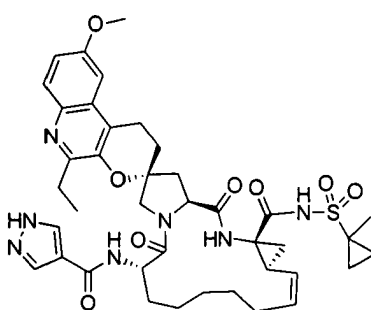
I-479



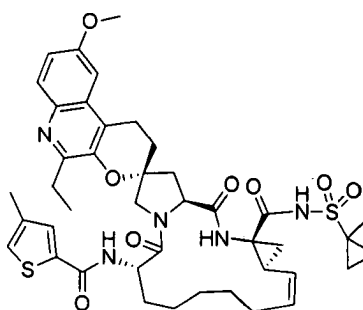
I-480



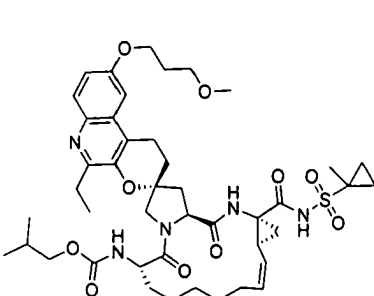
I-481



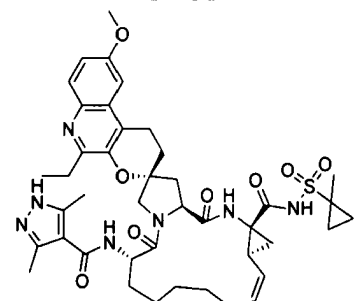
I-482



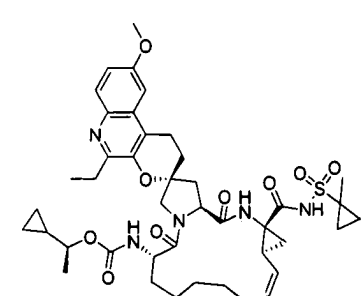
I-483



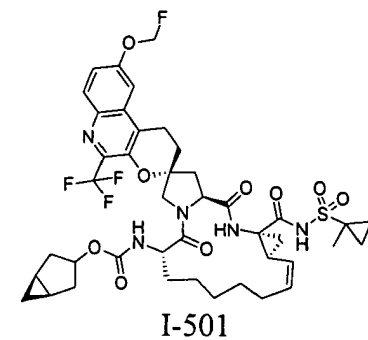
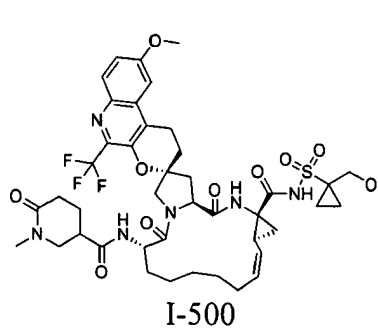
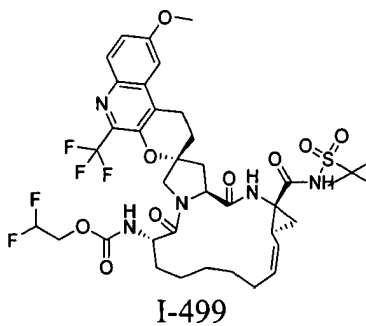
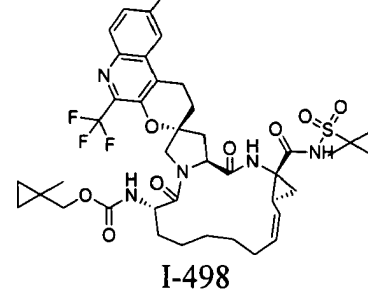
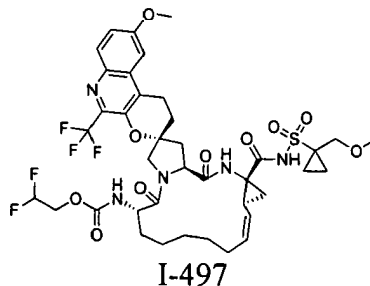
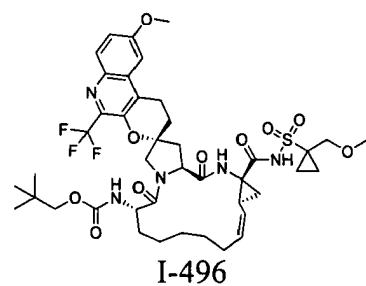
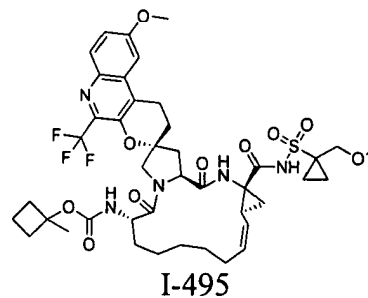
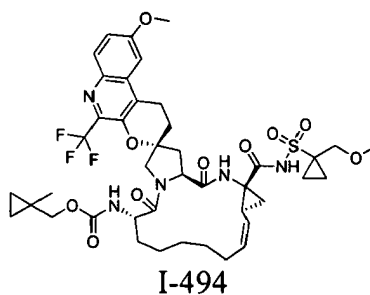
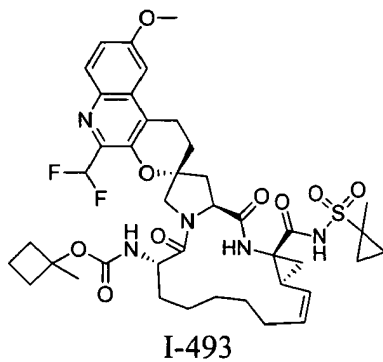
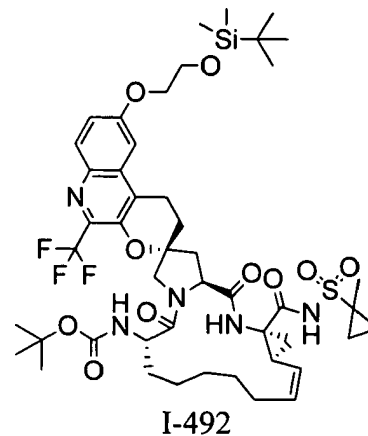
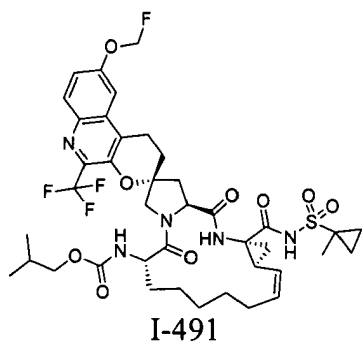
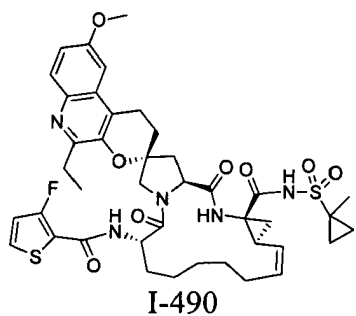
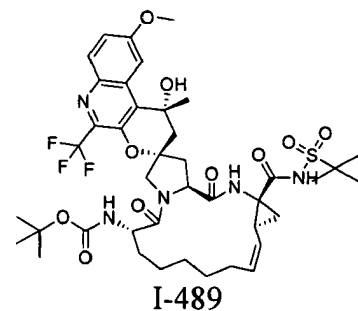
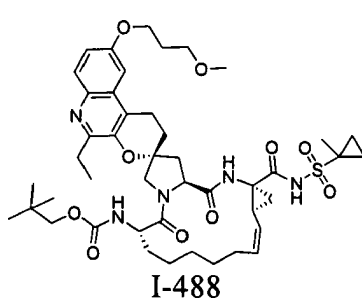
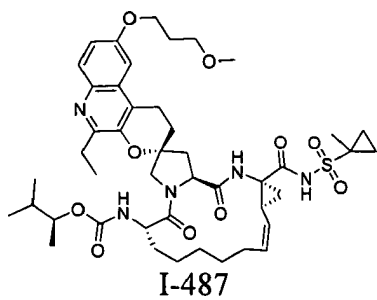
I-484

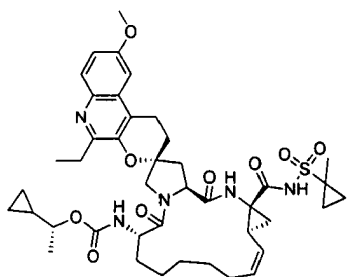


I-485

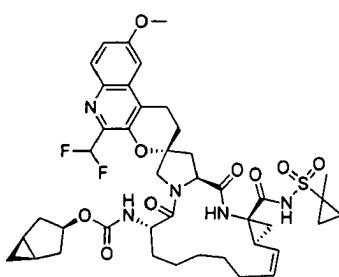


I-486

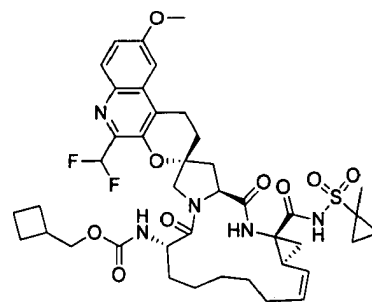




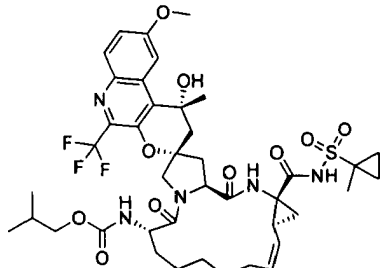
I-502



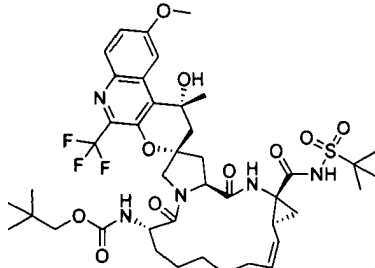
I-503



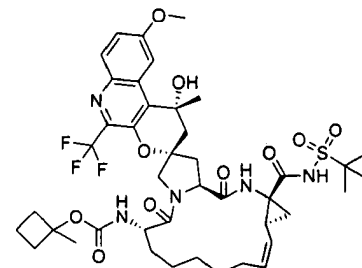
I-504



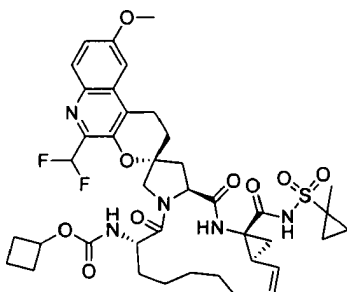
I-505



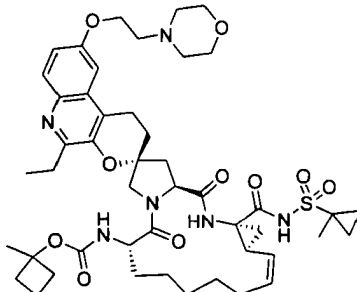
I-506



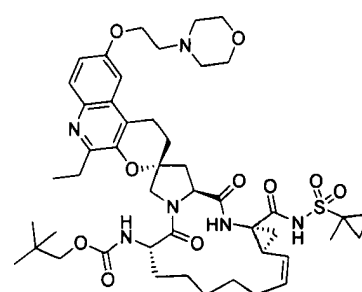
I-507



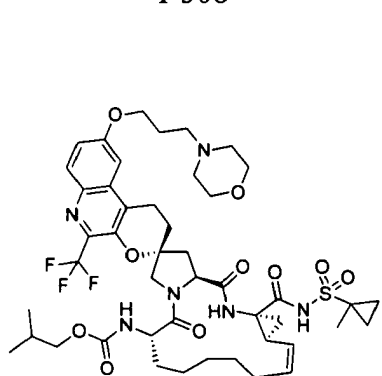
I-508



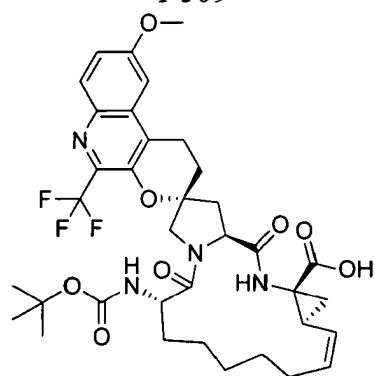
I-509



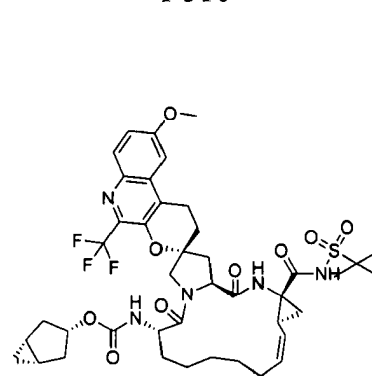
I-510



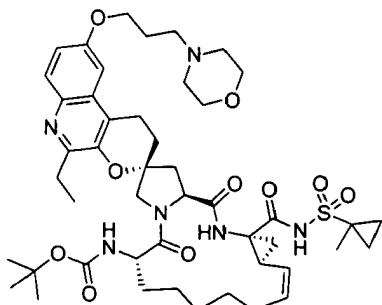
I-511



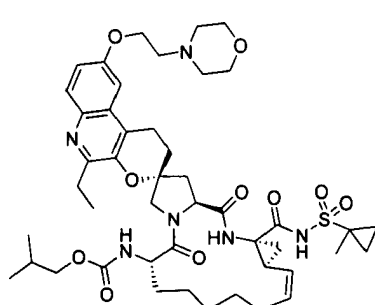
I-512



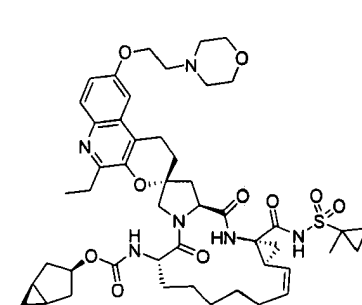
I-513



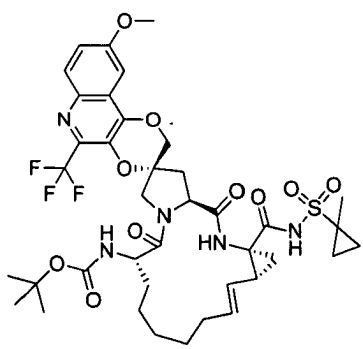
I-514



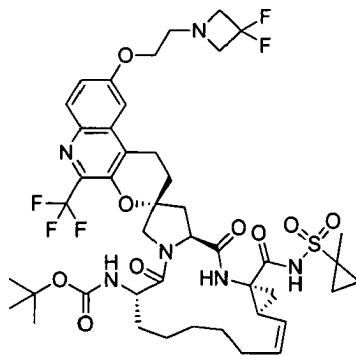
I-515



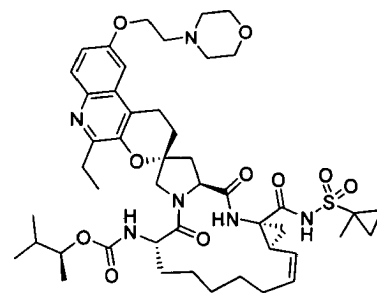
I-516



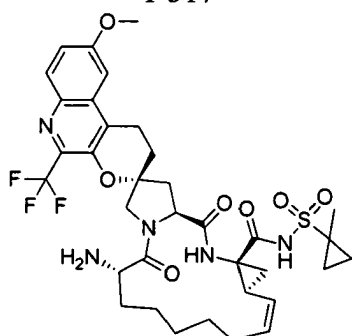
I-517



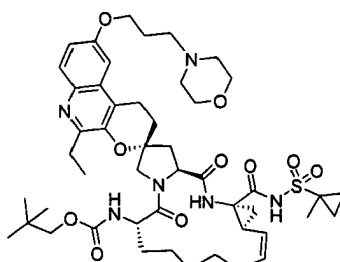
I-518



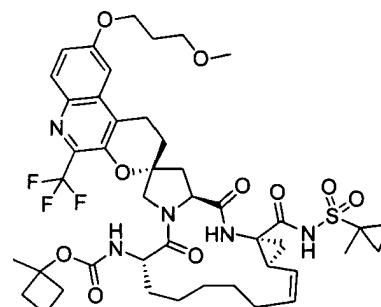
I-519



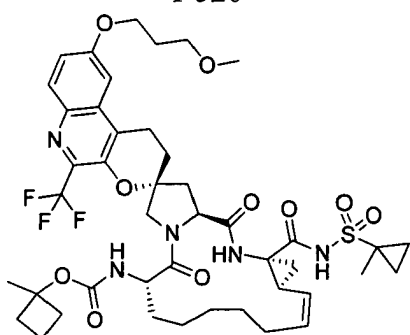
I-520



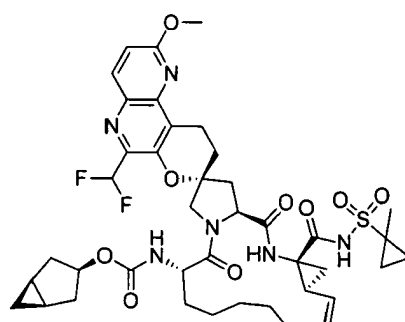
I-521



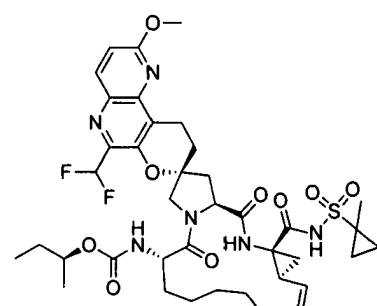
I-522



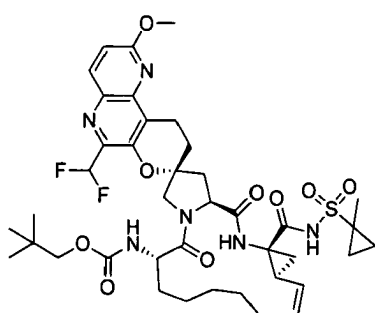
I-523



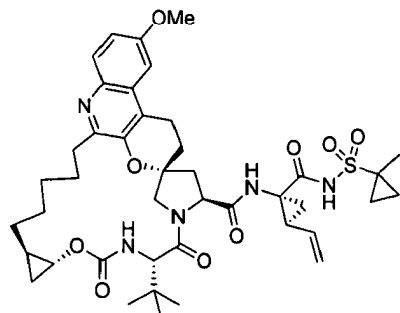
I-524



I-525



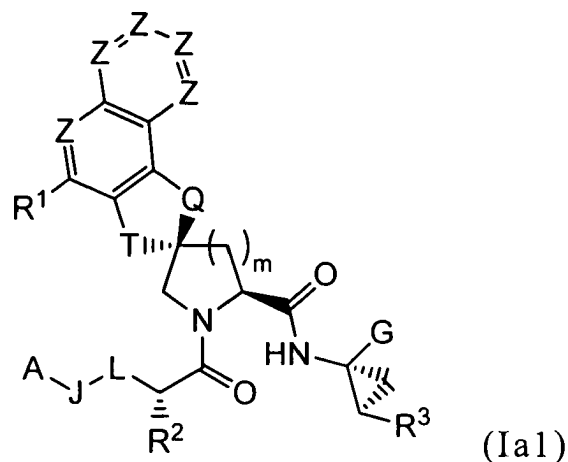
I-526



I-527

及其醫藥學上可接受之鹽。

29. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物為式Ia1化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

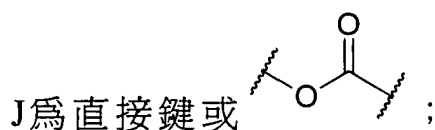
A係選自由C₁-C₈烷基及芳基組成之群，其中

該等A之芳基含有0、1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

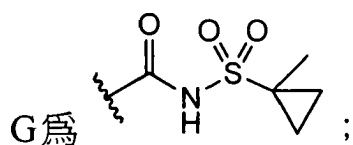
各A之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該A經0、1或2個取代基R^A取代；

各R^A獨立地選自由H、F、C₁-C₃烷基及C₃-C₆環烷基組成之群；



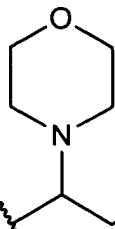
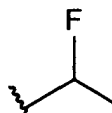
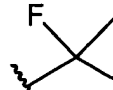
L為NH；

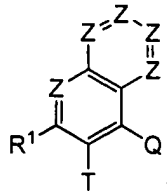
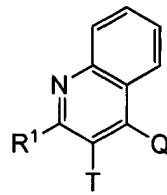
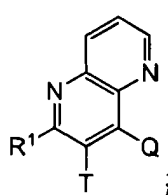


R²為C₅烷基；

R³為-CH=CH-(鍵結於R²)，其中R²及R³形成含有1個雙鍵之巨環鍵聯；

T為-O-；

Q係選自由 $-(CH_2)_2-$ 、、 及  組成之群；

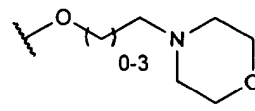
 係選自由  及  組成之群，經1個 R^4 取代基取代；

R^1 係選自由H、 C_1 - C_9 烷基及芳基組成之群；其中：

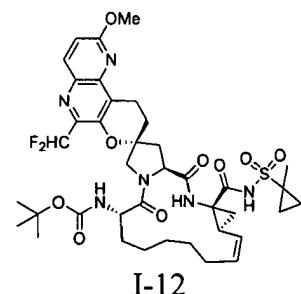
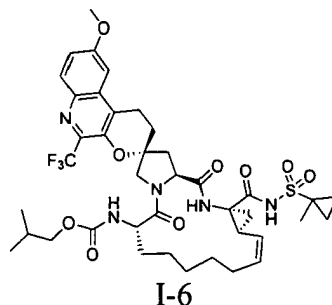
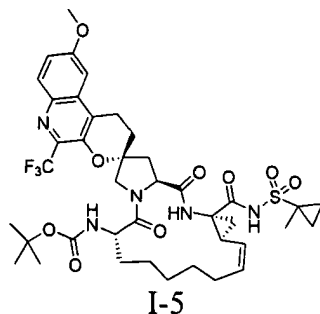
該等 R^1 之芳基含有0或1個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，

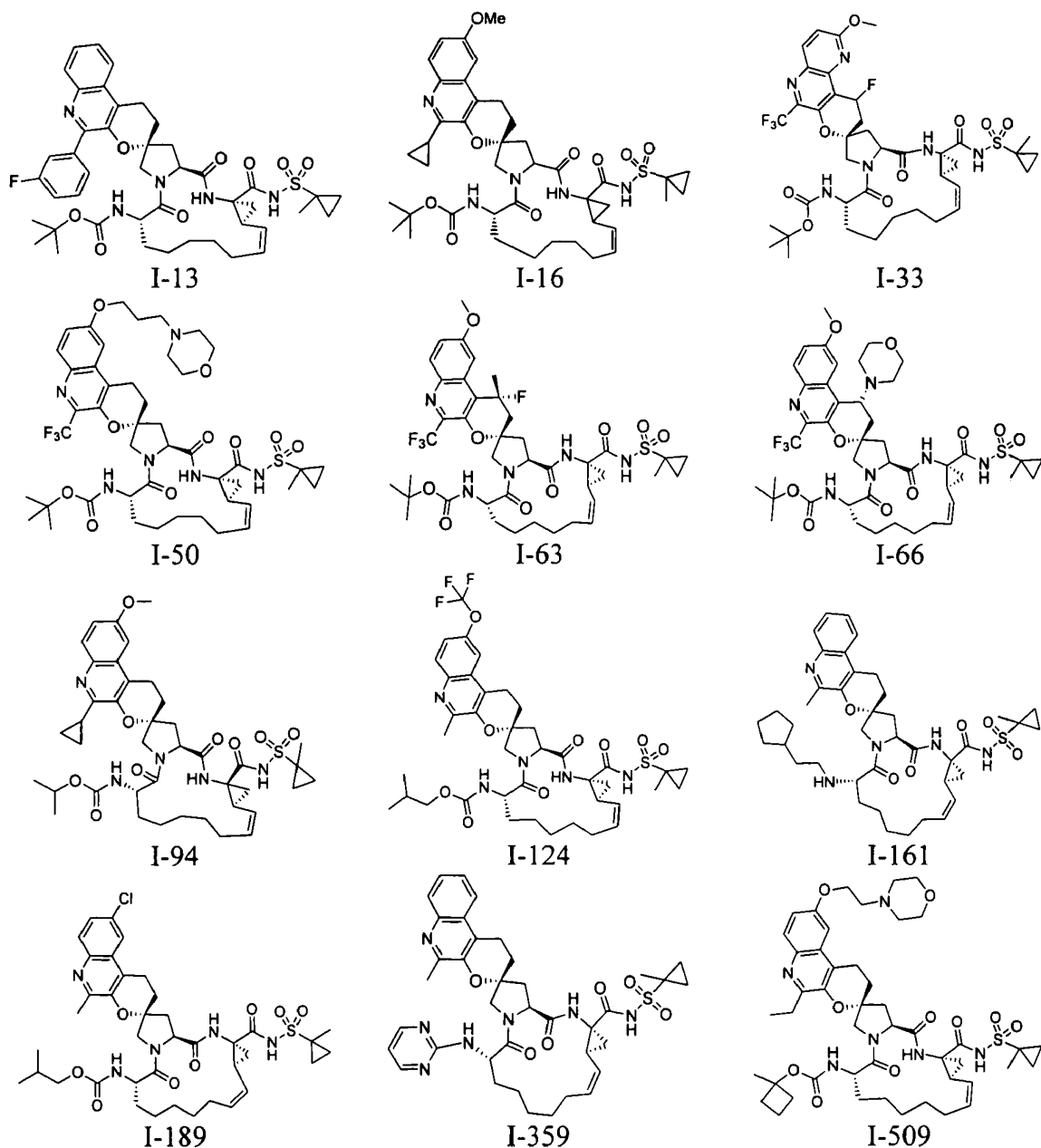
各 R^1 之芳基獨立地選自由5及6員芳環組成之群，

該等 R^1 之基團經0至4個取代基 R^A 取代；

各 R^4 係選自由H、Cl、 OCH_3 、 OCF_3 及  組成之群；及
 m 為1。

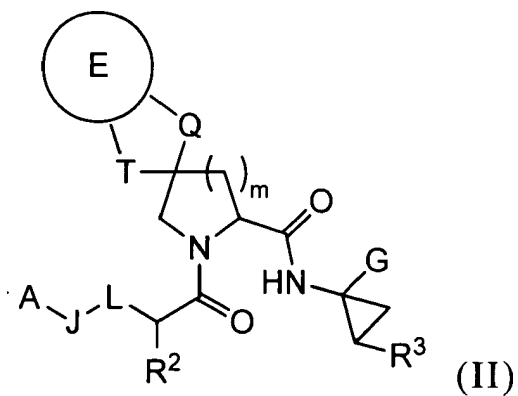
30. 如請求項29之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：





或其醫藥學上可接受之鹽。

31. 一種式II化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A係選自由以下組成之群：

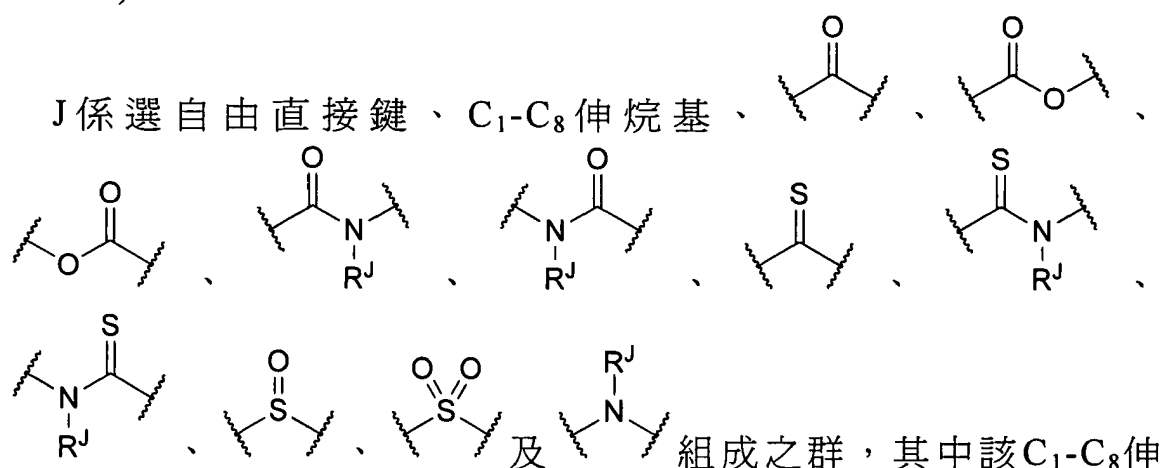
a) C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_6 - C_8 橋連環烷基或 C_6 - C_8 橋連環烯基，

b) 經取代之 C_1 - C_8 烷基、經取代之 C_2 - C_8 烯基、經取代之 C_2 - C_8 炔基、經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代之 C_6 - C_8 橋連環烷基或經取代之 C_6 - C_8 橋連環烯基，各經0、1、2、3或4個獨立選擇之 R^A 及0或1個 R^B 取代，限制條件為存在至少一個H以外的 R^A 取代基，或 R^B 取代基；

c) C_1 - C_8 鹵烷基、 C_3 - C_8 鹵環烷基或經 R^B 取代之 C_1 - C_8 鹵烷基，

d) 芳基及

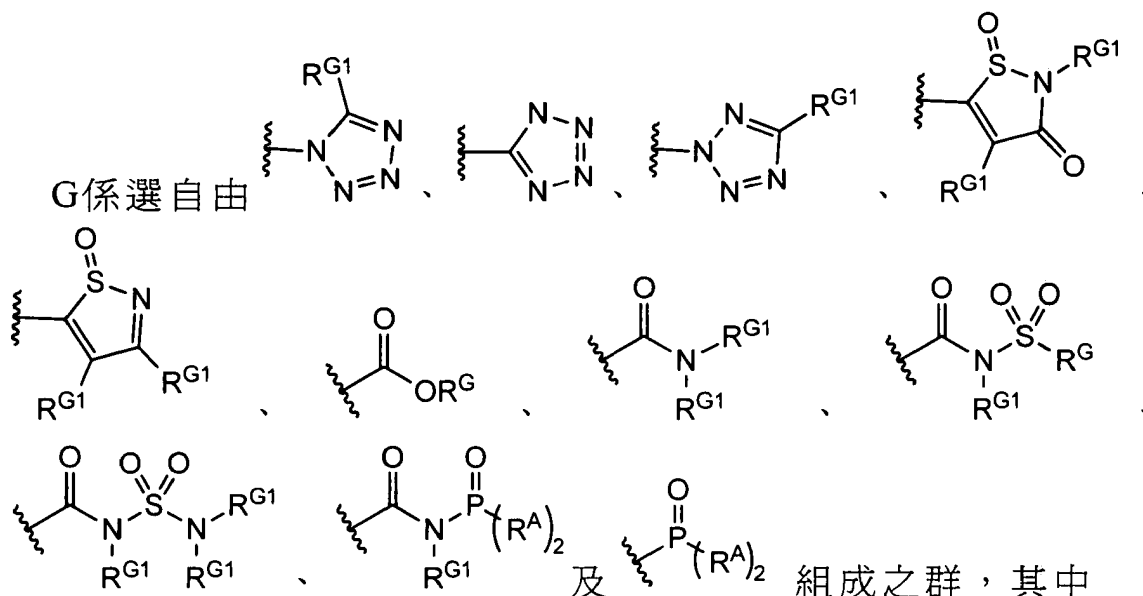
e) Het；



各 R^J 係選自由氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基- R^B 、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷基- C_3 - C_6 環烷基、芳基及Het組成之群；

L係選自由 $(CH_2)_{0-4}$ 、 $N(R^L)$ 及O組成之群；

R^L 係選自由H及 C_1 - C_3 烷基組成之群；



R^G 係選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷基- C_1 - C_5 烷基、經 R^A 取代之 C_1 - C_6 烷基、經 R^A 取代之 C_3 - C_6 環烷基或經 R^A 取代之 C_3 - C_6 環烷基- C_1 - C_5 烷基組成之群；

各 R^{G1} 獨立地選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基及苯甲基組成之群；

(E)

係選自由以下組成之群：

1) 在兩個獨立選擇之碳環原子連接於Q及T之芳基環，其中該芳基環為苯基或萘基，

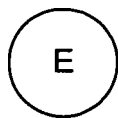
2) 在兩個獨立選擇之碳環原子連接於Q及T之 C_3 - C_8 環烷基，及

3) 在兩個獨立選擇之環原子連接於Q及T之雜環，該兩個環原子為兩個碳環原子或一個碳環原子及一個氮環原子，其中該雜環係選自由以下組成之群：

a)具有1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環，

b)具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的8、9或10員飽和或不飽和雙環，及

c)具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的11至15員飽和或不飽和三環，



其中 E 進一步含有1個 R^1 取代基及0、1、2、3、4或5個獨立選擇之 R^4 取代基；

各 R^1 係選自由氫、鹵素、OH、 C_1 - C_9 烷基、 C_1 - C_6 烷基- R^B 、 C_1 - C_9 羥基烷基、 C_1 - C_9 烷氧基、 C_1 - C_9 烷基- C_1 - C_9 烷氧基、CN、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 SR^5 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_9 烷基)、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 環烷基- C_1 - C_9 烷基、 C_1 - C_9 烷基- C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_9 烷基-O- C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_5 鹵烷氧基、-(C_0 - C_3 烷基)-O-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)-S-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)- $\text{S}(\text{O})_2$ -(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、 $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 C_1 - C_9 烷基- $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、芳基及Het組成之群；

R^2 係選自由 C_1 - C_9 烷基、 C_2 - C_9 烯基、 C_2 - C_9 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、Het及芳基組成之群；

R^3 係選自由 C_1 - C_9 烷基、 C_2 - C_9 烯基及 C_2 - C_9 炔基組成之群；

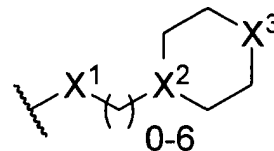
T係選自由O、 $(\text{CH}_2)_{q_2}$ 、NH、 SO_2 及S組成之群，其中 q_2 為0、1、2、3或4；

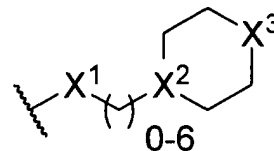
Q係選自由 $-(\text{CR}^A_2)_p-$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p-\text{CR}^A=\text{CR}^A-(\text{CR}^A_2)_{p1}$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p-\text{O}-(\text{CR}^A_2)_{p1}$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p-\text{N}(\text{R}^A)-(\text{CR}^A_2)_{p1}$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p-\text{S}-(\text{CR}^A_2)_{p1}$ 、 $-(\text{CR}^A_2)_p-\text{S}(\text{O})-(\text{CR}^A_2)_{p1}$ 及 $-(\text{CR}^A_2)_p-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^A_2)_{p1}$ 組成之群，其中p及p1獨立地選自0、1、2、3或4；

限制條件為 $p + p_1 + q_2$ 等於0、1、2、3或4；

各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷基- R^B 、 C_1 - C_6 鹵烷基- R^B 、 C_1 - C_6 烷氧基- R^B 、 C_1 - C_6 鹵烷氧基- R^B 、

C₃-C₈環烷基、C₃-C₈環烷基-C₁-C₉烷基、C₁-C₆羥基烷基、O-C₁-C₆羥基烷基、O-C₁-C₆烷基-R^B、CN、SR⁵、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OC(O)N(R⁵)₂、O-(C₁-C₆)烷基-OR⁵、O-(C₁-C₅烷基)-O-(C₁-C₃烷基)、O-(C₁-C₅烷基)-O-(C₁-C₃烷基)-R^B、-(C₀-C₃烷基)-O-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₃烷基)-S-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₃烷基)-S(O)₂-(C₀-C₃烷基)-(C₃-C₈環



烷基)、SO(R⁵)、SO₂(R⁵)、Het、芳基及 ，其中 X¹ 為 CH₂、NH、O 或 S；X² 為 CH 或 N；且 X³ 為 NH、N-R⁵、CH₂、CH-R⁵、O 或 S；

限制條件為兩個R⁴基團可接合在一起形成亞甲二氧基；

各R⁵獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基(NH₂)、C₆-C₈橋連環烷基、C₃-C₈環烷基及C₃-C₈鹵環烷基；

各芳基獨立地為視情況經1、2、3或4個R^C取代基取代之苯基或萘基；

各Het獨立地為(a)具有1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的4、5或6員飽和或不飽和單環；(b)具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的8、9或10員飽和或不飽和雙環；或(c)具有1、2、3、4或5個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的11至15員飽和或不飽和三環；限制條件為該Het視情況經1、2、3或4個R^C取代基取代；

各R^A獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、I、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基

(NH₂)、C₆-C₈橋連環烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈鹵環烷基、SH、S(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)₂、C(O)(C₁-C₆烷基)、C(O)(C₃-C₈環烷基)、CONH₂、SO₂NH₂、NO₂、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、OCHF₂、OCF₃、OCH₂F、SO₂(C₁-C₆烷基)、S(O)(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、SO₂(C₃-C₆環烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)SO₂(C₁-C₆烷基)、SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆烷基)SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、NHCOO(C₁-C₆烷基)、NHCO(C₁-C₆烷基)、NHCONH(C₁-C₆烷基)、CO₂(C₁-C₆烷基)、C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-O-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-S-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、-(C₀-C₅烷基)-S(O)₂-(C₀-C₅烷基)-(C₃-C₈環烷基)、芳基及Het；限制條件為兩個存在於相鄰碳原子上之R^A基團可連同該等相鄰碳原子一起形成C₃-C₆環烷基；

各R^B獨立地為Het或芳基；

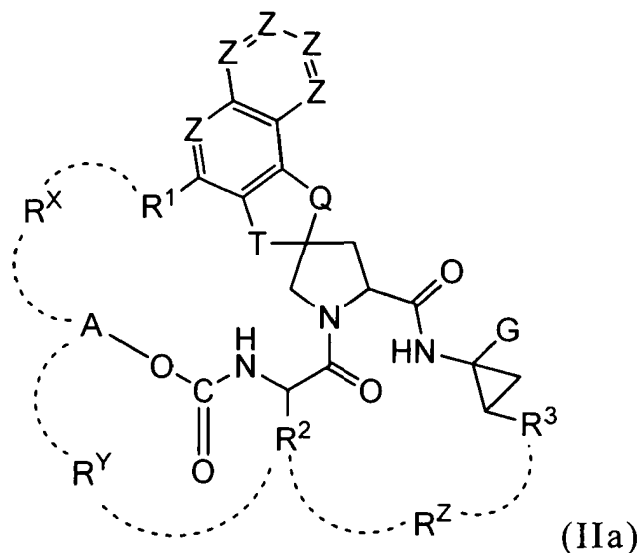
各R^C獨立地為氫、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基或C₁-C₆鹵烷基；

或者，關於A及R¹，A為C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基或C₃-C₈環烷基，各經R^{A1}取代，且R^{A1}與R¹組合形成C₃-C₈伸烷基、C₃-C₈伸烯基或C₃-C₈伸炔基，各可經1或2個獨立選擇之R^C取代；

或者，關於A及R²，A為C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基或C₃-C₈環烷基，各經R^{A1}取代，且R^{A1}與R²組合形成C₃-C₈伸烷基、C₃-C₈伸烯基或C₃-C₈伸炔基，各可經1或2個獨立選擇之R^C取代；

或者，關於 R^2 及 R^3 ， R^2 及 R^3 形成 C_3 - C_8 伸烷基、 C_3 - C_8 伸烯基或 C_3 - C_8 伸炔基，各可經1或2個獨立選擇之 R^C 取代；及
 m 為0、1、2或3。

32. 如請求項31之化合物，其中該式II化合物為式IIa化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

各 Z 獨立地為 N 或 $C-R^4$ ；

A 係選自由以下組成之群：

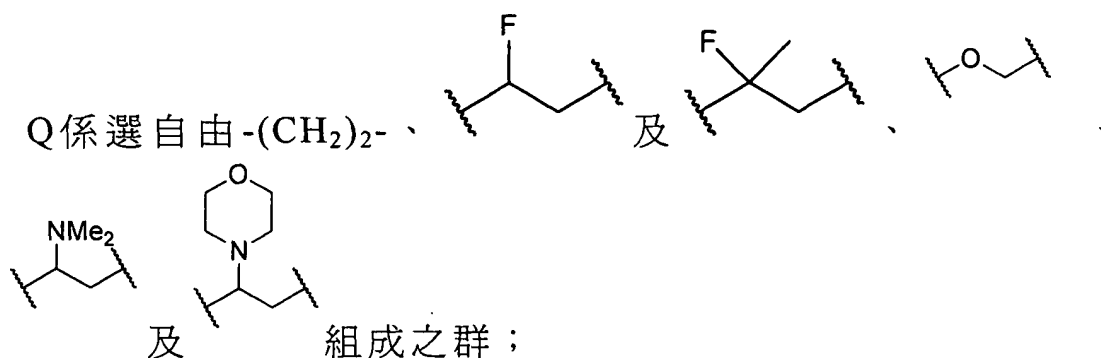
a) C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_8 橋連環烷基或 C_6 - C_8 橋連環烯基，

b) 經取代之 C_1 - C_8 烷基、經取代之 C_2 - C_8 烯基、經取代之 C_2 - C_8 炔基、經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代之 C_6 - C_8 橋連環烷基或經取代之 C_6 - C_8 橋連環烯基，各經0、1、2、3或4個 R^A 及0或1個 R^B 取代，限制條件為存在至少一個 R^A 或 R^B 取代基，

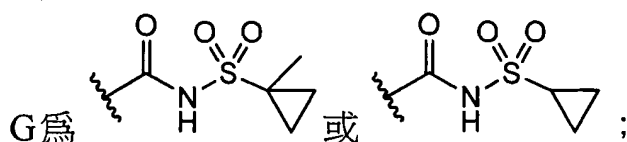
c) C_1 - C_8 鹵烷基、 C_3 - C_8 鹵環烷基或經 R^B 取代之 C_1 - C_8 鹵烷基，

d) 芳基及

e) Het ;



T係選自由 O、 $-(\text{CH}_2)_{q_2}-$ 、NH、 SO_2 及 S 組成之群，其中 q_2 為 1 或 2；

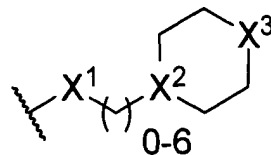


R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_6 烷基- R^B 、芳基或 Het；

R^2 係選自由 C_1 - C_9 烷基、 C_2 - C_9 烯基、 C_2 - C_9 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、Het 及 芳基 組成之群；

R^3 係選自由 C_1 - C_9 烷基、 C_2 - C_9 烯基 及 C_2 - C_9 炔基 組成之群；

各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷基- R^B 、 C_1 - C_6 鹵烷基- R^B 、 C_1 - C_6 烷氧基- R^B 、 C_1 - C_6 鹵烷氧基- R^B 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 環烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基- C_1 - C_9 烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、O- C_1 - C_6 羥基烷基、O- C_1 - C_6 烷基- R^B 、CN、O-(C_1 - C_5 烷基)-O-(C_1 - C_3 烷基)、O-(C_1 - C_5 烷基)-O-(C_1 - C_3 烷基)- R^B 、-(C_0 - C_3 烷基)-O-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)-S-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、-(C_0 - C_3 烷基)-S(O)₂-(C_0 - C_3 烷基)-(C_3 - C_8 環烷基)、Het、芳基及



，其中 X^1 為

CH_2 、 NH 、 O 或 S ； X^2 為 CH 或 N ；且 X^3 為 NH 、 N-R^5 、 CH_2 、 CH-R^5 、 O 或 S ；

限制條件為兩個 R^4 基團可接合在一起形成亞甲二氧基；

各 R^A 獨立地選自由以下組成之群： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基(NH_2)、 C_6 - C_8 橋連環烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 鹵環烷基、 SH 、 $\text{S}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_3$ - C_8 環烷基)、 CONH_2 、 SO_2NH_2 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCHF_2 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $\text{S}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $\text{SO}_2(\text{C}_3$ - C_6 環烷基)、 $-(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $\text{NHCOO}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $\text{NHCO}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $\text{NHCONH}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-(\text{C}_0$ - C_5 烷基)- $(\text{C}_3$ - C_8 環烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_5 烷基)- $\text{O}-(\text{C}_0$ - C_5 烷基)- $(\text{C}_3$ - C_8 環烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_5 烷基)- $\text{S}-(\text{C}_0$ - C_5 烷基)- $(\text{C}_3$ - C_8 環烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_5 烷基)- $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_0$ - C_5 烷基)- $(\text{C}_3$ - C_8 環烷基)、芳基及 Het ；限制條件為兩個存在於相鄰碳原子上之 R^A 基團可連同該等相鄰碳原子一起形成 C_3 - C_6 環烷基；

各 R^B 獨立地為苯基或具有1或2個獨立地選自由 N 、 O 及 S 組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環， R^B 可經1或2個獨立選擇之 R^C 取代；

各 R^C 獨立地為鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

各芳基獨立地為視情況經1或2個獨立選擇之 R^C 取代之苯₅

基；

各Het獨立地為具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的4、5或6員飽和或不飽和單環；限制條件為該Het視情況經1或2個獨立選擇之R^C取代基取代；

R^X若存在，則為C₃-C₈伸烷基、C₃-C₈伸烯基或C₃-C₈伸炔基，在A與R¹之間形成，

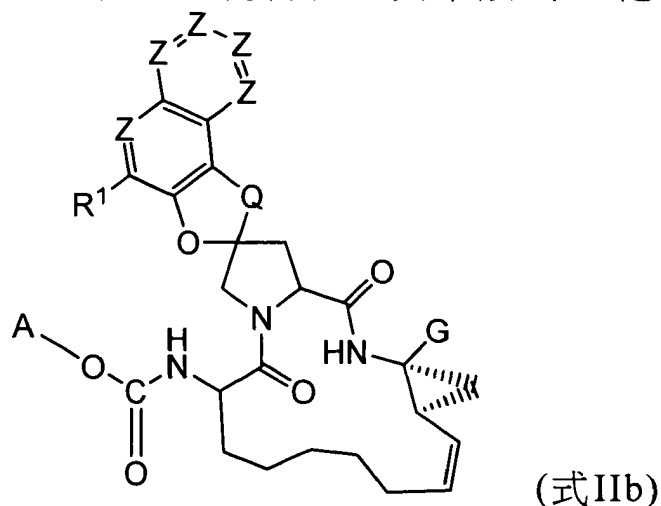
R^Y若存在，則為C₃-C₈伸烷基、C₃-C₈伸烯基、C₃-C₈伸炔基，在A與R²之間形成，

R^Z若存在，則為C₃-C₈伸烷基、C₃-C₈伸烯基或C₃-C₈伸炔基，在R²與R³之間形成，

限制條件為(a) R^X存在，R^Y不存在且R^Z不存在；(b) R^Y存在，R^X不存在且R^Z不存在；(c) R^Z存在，R^X不存在且R^Y不存在；或(d) R^X及R^Z存在，且R^Y不存在。

33. 如請求項32之化合物，其中T為O。

34. 如請求項33之化合物，其中該式IIa化合物為式IIb化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

各Z獨立地為N或C-R⁴；

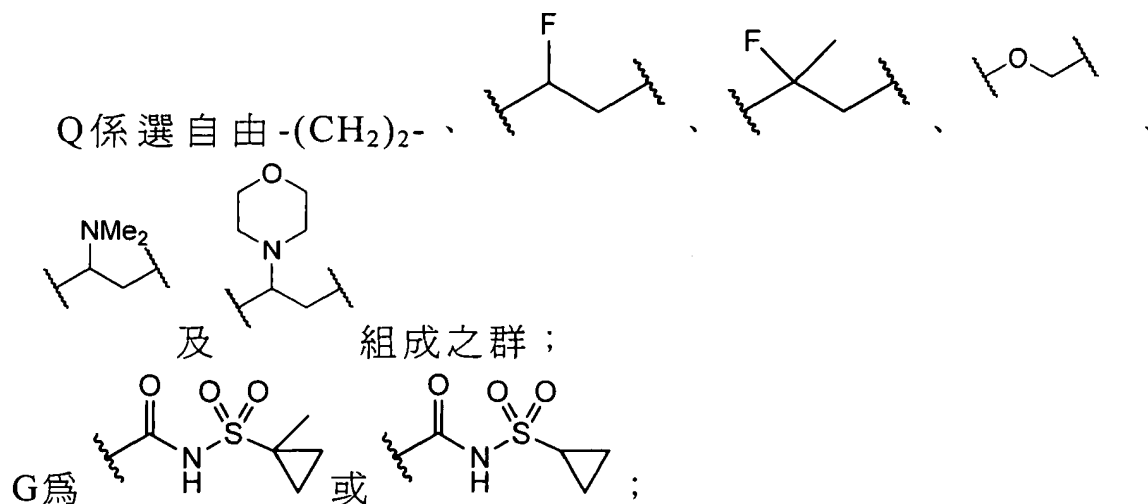
A係選自由以下組成之群：

a) C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或C₆-C₈橋連環烷基，

b) 經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代之 C_3-C_8 環烷基或經取代之 C_6-C_8 橋連環烷基，各含有0或1個 R^A 及0或1個 R^B ，限制條件為存在至少一個 R^A 或 R^B 取代基；

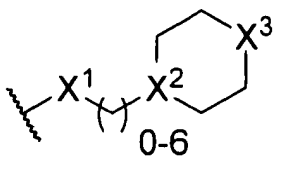
c) 芳基；及

d) Het；



R^1 為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CF_2 、 CH_3 、環丙基、芳基或Het；

各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：氫、F、Cl、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、 CF_3 、 CH_2-CF_3 、 CF_2-CH_3 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷氧基、 C_1-C_6 烷基- R^B 、 C_3-C_8 環烷基、Het、芳

基及 ，其中 X^1 為 CH_2 、NH、O或S； X^2 為CH或N；且 X^3 為NH、N- R^5 、 CH_2 、CH- R^5 、O或S；

各芳基獨立地為視情況經1或2個獨立選擇之 R^C 取代之苯基；

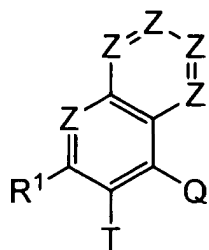
各Het獨立地為具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的4、5或6員飽和或不飽和單環；限制條件為該Het視情況經1或2個獨立選擇之 R^C 取代；

各 R^A 獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_8 鹵環烷基及 C_1-C_6 鹵烷氧基；

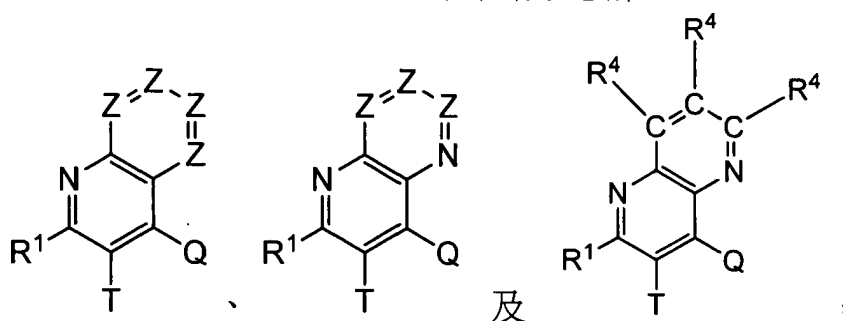
各 R^B 獨立地為苯基或具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環， R^B 可經1或2個獨立選擇之 R^C 取代；及

各 R^C 獨立地為鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。

35. 如請求項32、33或34中任一項之化合物，其中

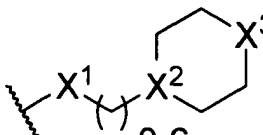


係選自由以下組成之群：



其中各 Z 獨立地為N或 $C-R^4$ ，

各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：氫、F、Cl、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、 CF_3 、 CH_2-CF_3 、 CF_2-CH_3 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷氧基、 C_1-C_6 烷基- R^B 、 C_3-C_8 環烷基、Het、芳

基及 ，其中 X^1 為 CH_2 、NH、O或S； X^2 為CH或N；且 X^3 為NH、N- R^5 、 CH_2 、CH- R^5 、O或S；

各芳基獨立地為視情況經1或2個獨立選擇之 R^C 取代之苯

基；

各Het獨立地為具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的4、5或6員飽和或不飽和單環；限制條件為該Het視情況經1或2個獨立選擇之R^C取代；

各R^A獨立地選自由F、Cl、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈鹵環烷基及C₁-C₆鹵烷氧基組成之群；

各R^B獨立地為苯基或具有1或2個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子環原子的5或6員飽和或不飽和單環，其中R^B可經1或2個獨立選擇之R^C取代；及

各R^C獨立地為鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基或C₁-C₆鹵烷基。

36. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至35中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
37. 如請求項36之醫藥組合物，其進一步包含選自由HCV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群的第二治療劑。
38. 如請求項37之醫藥組合物，其進一步包含選自由HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS4A抑制劑、HCV NS4B抑制劑、HCV NS5A抑制劑及HCV NS5B抑制劑組成之群的第二治療劑。
39. 一種如請求項1至35中任一項之化合物的用途，其係用於製備供有需要之個體抑制HCV NS3蛋白酶活性或治療HCV感染的藥物。
40. 一種如請求項1至35中任一項之化合物的用途，其係用於有需要之個體抑制HCV NS3蛋白酶活性或治療HCV感染。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

