

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年12月29日(29.12.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/268051 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 498/22 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2022/100016
- (22) 国际申请日: 2022年6月21日(21.06.2022)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
202110687643.8 2021年6月21日(21.06.2021) CN
202110880105.0 2021年8月2日(02.08.2021) CN
202111073775.8 2021年9月14日(14.09.2021) CN
202111225928.6 2021年10月21日(21.10.2021) CN

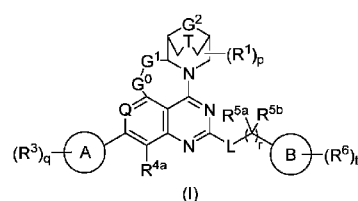
- (71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。
- (72) 发明人: 李心(LI, Xin); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。沈峰(SHEN, Feng); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。董怀德(DONG, Huaide); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。陈阳(CHEN, Yang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰(HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。陶维康(TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

- (74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼10层程伟(DavidW.Cheng), Beijing 100738 (CN)。
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: FUSED TETRACYCLIC COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF IN MEDICINE

(54) 发明名称: 稠合四环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present disclosure relates to a fused tetracyclic compound, a preparation method therefor and an application thereof in medicine. Specifically, the present disclosure relates to a fused tetracyclic compound as shown in general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the compound, and use thereof as a therapeutic agent, in particular use thereof in preparation of drugs for inhibiting KRAS G12D. The groups in general formula (I) are as defined in the description.

(57) 摘要: 本公开涉及稠合四环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本公开涉及一种通式(I)所示的稠合四环类化合物、其制备方法及含有该类化合物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途, 特别是其在制备用于抑制KRAS G12D的药物中的用途。其中通式(I)中各基团如说明书中所定义。

WO 2022/268051 A1

稠合四环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种稠合四环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本公开涉及通式(I)所示的稠合四环类化合物、其制备方法及含有该类化合物的药物组合物，以及其在制备用于抑制 KRAS G12D 的药物中的用途。

背景技术

RAS 是在肿瘤中突变率最高的致癌基因之一，约 30%的人类恶性肿瘤与 RAS 基因的突变有关。RAS 家族包括 KRAS, NRAS 和 HRAS, 其中 KRAS 突变最为常见, 约占 85%。KRAS 突变常见于实体瘤, 在人类三大致命性癌症—肺癌 (17%)、结直肠癌 (33%) 和胰腺癌 (61%) 中均存在高频突变。在 KRAS 的基因突变中, 97% 是第 12 号或者第 13 号氨基酸残基发生了突变, 其中 G12D 是一个重要突变。对欧美人群的数据分析显示: 在胰腺癌、结直肠癌及非小细胞肺癌中, G12D 突变分别占病人的 36%、12%和 4%。

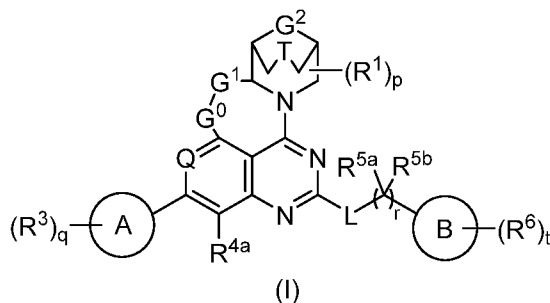
KRAS 被激活以后, 通过以 RAF-MEK-ERK, PI3K-AKT-mTOR 及 TIAM1-Rac 为代表的众多下游信号通路, 调控细胞增殖、存活、迁移及代谢等多个方面的功能。KRAS 基因突变后, 蛋白持续处于活化状态, 导致下游信号通路持续激活而促进肿瘤发生。

由于 KRAS 蛋白表面缺乏传统意义上的小分子结合位点, 并与鸟苷酸有着超高亲和力而极难被抑制, 长久以来被认为是不可成药的药物靶点。但基于 KRAS 异常激活在癌症进展中的重要性和普遍性, KRAS 一直并仍然是药物开发非常关注的靶点。目前除了 KRAS G12C 抑制剂以外, 仍缺乏对其他突变有效的 KRAS 抑制剂, 使得大部分 KRAS 突变的病人依然无药可治。G12D, 作为一个在多种肿瘤中广泛高表达的突变体, 开发针对它的抑制剂有着重要的临床意义。

目前已公开的相关专利申请有 WO2021041671A1、WO2020146613A1、WO2017172979A1、WO2020238791A1 和 WO2021000885A1 等。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



其中：

G^0 选自 O、S、S(O)、S(O)₂、 $CR^{G0a}R^{G0b}$ 和 NR^{G0c} ；

G^1 选自 $CR^{G1a}R^{G1b}$ 、 $CR^{G1a}R^{G1b}CR^{G1c}R^{G1d}$ 、C=O 和 $C(O)CR^{G1a}R^{G1b}$ ；

5 G^2 为 NR^d ；

T 为化学键或选自 CR^aR^b 、 NR^T 和 O；

Q 为 N 或 CR^{2a} ；

环 A 为芳基或杂芳基；

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

10 L 选自单键、O 和 NR^e ；

R^a 、 R^b 、 R^{G0a} 、 R^{G0b} 、 R^{G1a} 、 R^{G1b} 、 R^{G1c} 和 R^{G1d} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基和杂环基；或者， R^{G1a} 、 R^{G1b} 与相连的碳原子一起形成环烷基；或者， R^{G1c} 、 R^{G1d} 与相连的碳原子一起形成环烷基；

15 各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_u-NR^fR^g$ 、羟基和羟烷基；

R^{2a} 和 R^{4a} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_v-NR^hR^i$ 、羟基、羟烷基和环烷基；

20 各个 R^3 和 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_w-NR^jR^k$ 、 $-(CH_2)_{w1}-(O)_{z1}-C(O)NR^{j1}R^{k1}$ 、 $-(CH_2)_{w2}-(O)_{z2}-C(O)OR^{j2}$ 、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

25 R^{5a} 和 R^{5b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、羟基和羟烷基；或者

R^{5a} 、 R^{5b} 与所连的碳原子一起形成环烷基或杂环基，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和羟烷基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

30 R^{G0c} 、 R^T 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 、 R^{j1} 、 R^{k1} 和 R^{j2} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

u、v、w、w1 和 w2 相同或不同，且各自独立地选自 0、1、2 和 3；

z1 为 0 或 1；

z2 为 0 或 1；

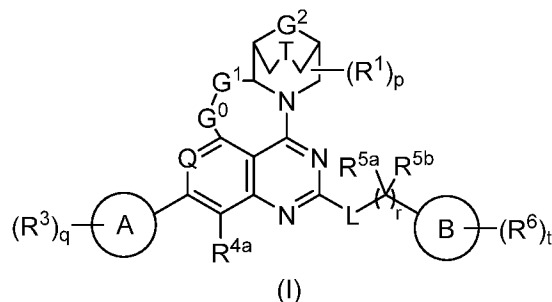
r 为 0、1、2 或 3；

5 p 为 0、1、2、3、4 或 5；

q 为 0、1、2、3、4 或 5；且

t 为 0、1、2、3、4 或 5。

本公开提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



10 其中：

G^0 选自 O、S、S(O)、S(O)₂、 $CR^{G0a}R^{G0b}$ 和 NR^{G0c} ；

G^1 选自 $CR^{G1a}R^{G1b}$ 、 $CR^{G1a}R^{G1b}CR^{G1c}R^{G1d}$ 、C=O 和 $C(O)CR^{G1a}R^{G1b}$ ；

G^2 为 NR^d ；

T 为化学键或选自 CR^aR^b 、 NR^T 和 O；

15 Q 为 N 或 CR^{2a} ；

环 A 为芳基或杂芳基；

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

L 选自单键、O 和 NR^e ；

20 R^a 、 R^b 、 R^{G0a} 、 R^{G0b} 、 R^{G1a} 、 R^{G1b} 、 R^{G1c} 和 R^{G1d} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基和杂环基；或者， R^{G1a} 、 R^{G1b} 与相连的碳原子一起形成环烷基；或者， R^{G1c} 、 R^{G1d} 与相连的碳原子一起形成环烷基；

各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_u-NR^fR^g$ 、羟基和羟烷基；

25 R^{2a} 和 R^{4a} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_v-NR^hR^i$ 、羟基、羟烷基和环烷基；

各个 R^3 和 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_w-NR^jR^k$ 、硝基、羟基、

30 羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{5a} 和 R^{5b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、

氰基、羟基和羟烷基；

R^{G0c} 、 R^T 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^l 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

5 u 、 v 和 w 相同或不同，且各自独立地选自0、1、2和3；

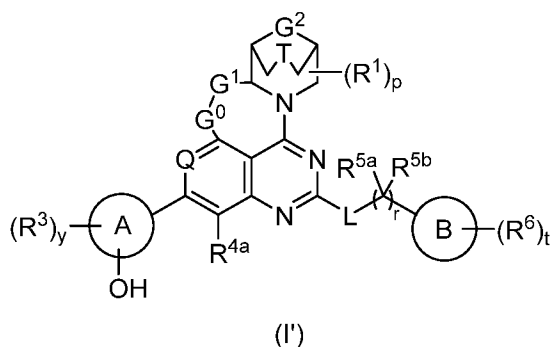
r 为0、1或2；

p 为0、1、2、3、4或5；

q 为0、1、2、3、4或5；且

t 为0、1、2、3、4或5。

10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(I')所示的化合物或其可药用的盐：

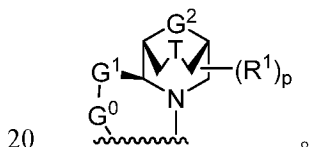
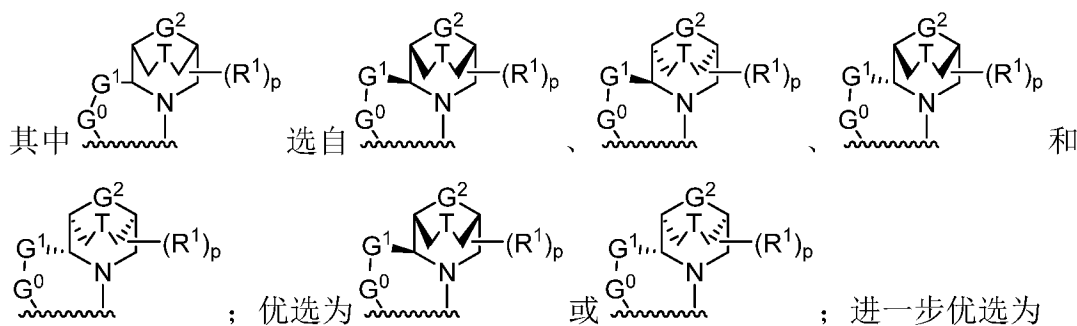


其中

y 为0、1、2、3或4；

15 环A、环B、 G^0 、 G^1 、 T 、 G^2 、 Q 、 L 、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 p 、 r 和 t 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(I')所示的化合物或其可药用的盐，



在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(I')所示的化合物或其可药用的盐，其中 G^0 选自O、 $CR^{G0a}R^{G0b}$ 和 NR^{G0c} ， R^{G0a} 和 R^{G0b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基， R^{G0c} 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；优选地， G^0

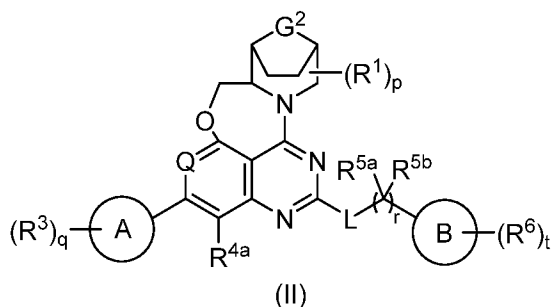
选自 O、CH₂ 和 NH；进一步优选地，G⁰ 为 O。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(I')所示的化合物或其可药用的盐，其中 G¹ 为 CR^{G1a}R^{G1b}、CR^{G1a}R^{G1b}CR^{G1c}R^{G1d} 或 C=O，R^{G1a}、R^{G1b}、R^{G1c} 和 R^{G1d} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基；优选地，G¹ 为 CH₂ 或 C=O；进一步优选地，G¹ 为 CH₂。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(I')所示的化合物或其可药用的盐，其中 -G⁰-G¹- 选自 -O-CH₂-、-NH-C(O)-、-NH-CH₂-、-CH₂-CH₂- 和 -O-CH₂-CH₂-；优选为 -O-CH₂- 或 -NH-C(O)-；进一步优选为 -O-CH₂-。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(I')所示的化合物或其可药用的盐，其中 T 为化学键。

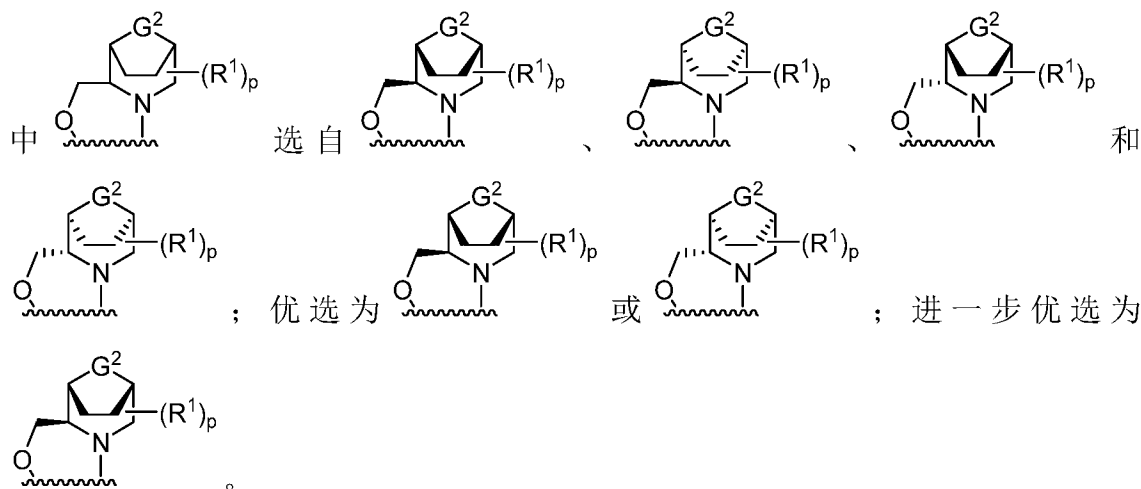
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：



其中

环 A、环 B、G²、Q、L、R¹、R³、R^{4a}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、p、q、r 和 t 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其



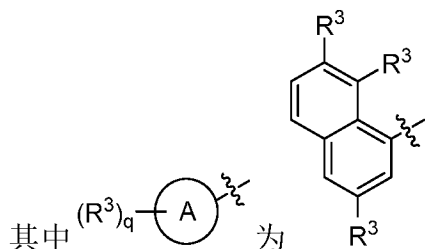
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 Q 为 N 或 CH；优选为 N。

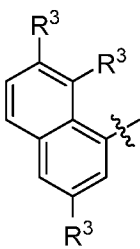
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{2a} 选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基；优选地，R^{2a} 为氢原

子或 C₁₋₆ 烷基；更优选地，R^{2a} 为氢原子。

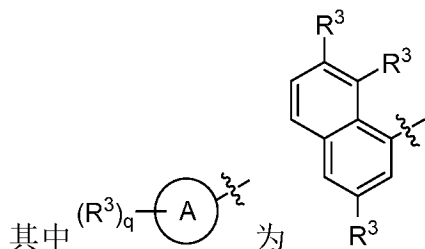
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 A 为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基；优选地，环 A 为苯基或萘基；进一步优选为萘基。

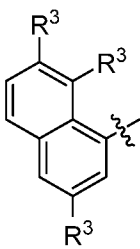
5 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，



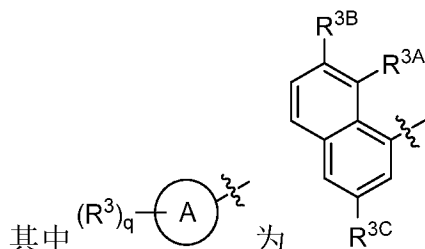
其中 (R³)_q-A 为 ，R³ 如通式(I)中所定义；优选地，各个 R³ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、羟基、C₁₋₆ 羟烷基和 3 至 8 元环烷基；进一步优选地，各个 R³ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、羟基和环丙基；更进
10 一步优选地，各个 R³ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和羟基。

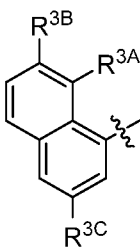
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，



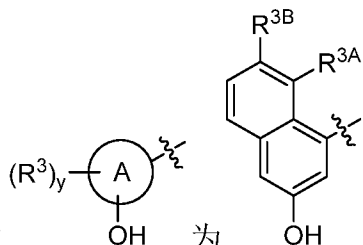
其中 (R³)_q-A 为 ，R³ 如通式(I)中所定义；优选地，各个 R³ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、羟基
15 和 3 至 8 元环烷基；进一步优选地，各个 R³ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、F、乙基、乙炔基和羟基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，



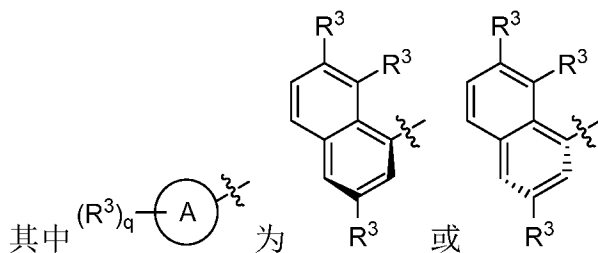
其中 (R³)_q-A 为 ，R^{3A}、R^{3B} 和 R^{3C} 相同或不同，且各自独立地选自
20 氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基和羟基；优选地，R^{3A} 选自卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₂₋₆ 炔基；R^{3B} 为氢原子或卤素；R^{3C} 为羟基；更优选地，R^{3A} 选自 F、乙基和乙炔基；R^{3B} 为氢原子或 F；R^{3C} 为羟基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I')所示的化合物或其可药用的盐，其



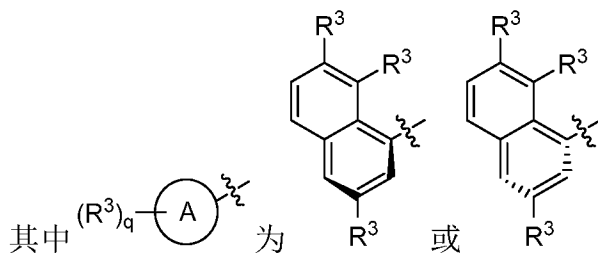
中 $(R^3)_y$ 为 OH 为 OH ， R^{3A} 和 R^{3B} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基；优选地， R^{3A} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 炔基； R^{3B} 为氢原子或卤素；更优选地， R^{3A} 选自 F、乙基和乙炔基； R^{3B} 选自氢原子或 F。

5 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，



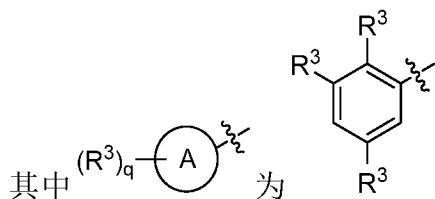
其中 $(R^3)_q$ 为 R^3 或 R^3 ， R^3 如通式(I)中所定义；优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基和 3 至 8 元环烷基；进一步优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基和环丙基；更进一步优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和羟基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，



其中 $(R^3)_q$ 为 R^3 或 R^3 ， R^3 如通式(I)中所定义；优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基和 3 至 8 元环烷基；进一步优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、F、乙基、乙炔基和羟基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，



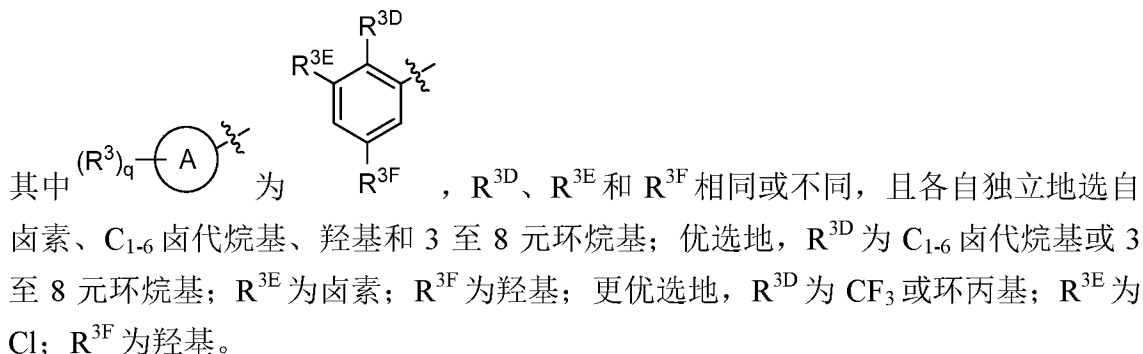
其中 $(R^3)_q$ 为 R^3 ， R^3 如通式(I)中所定义；优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基和 3 至 8 元环烷基；进一步优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自

独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、羟基和环丙基；更进一步优选地，各个R³相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、环丙基和羟基。

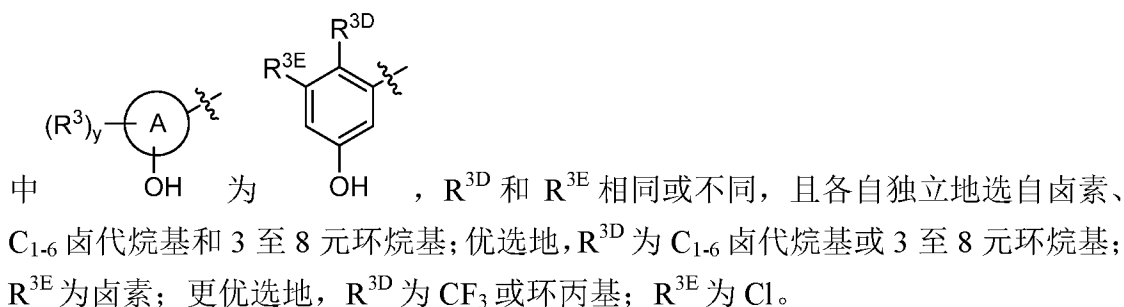
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，



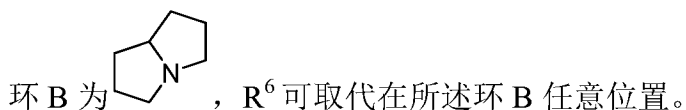
10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，



15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I')所示的化合物或其可药用的盐，其

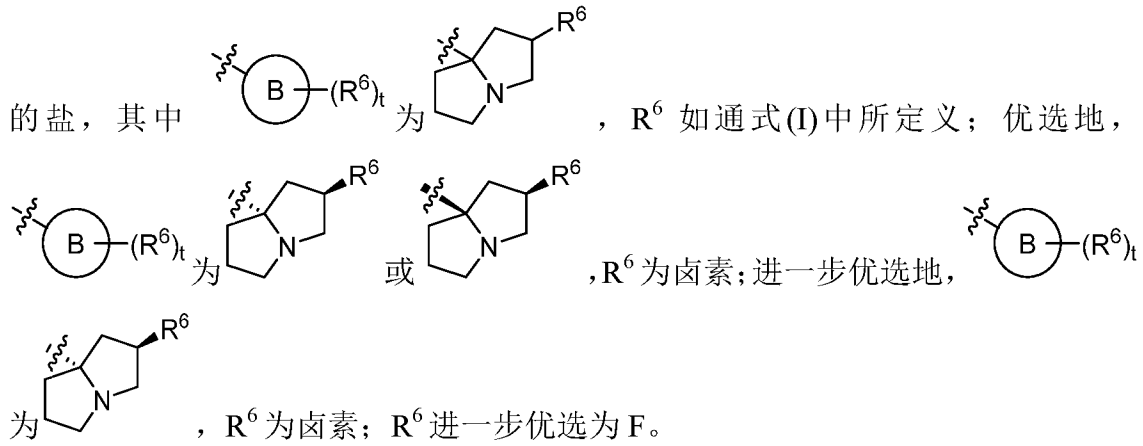


20 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中环B为7至10元稠杂环基，R⁶可取代在所述环B任意位置；优选地，

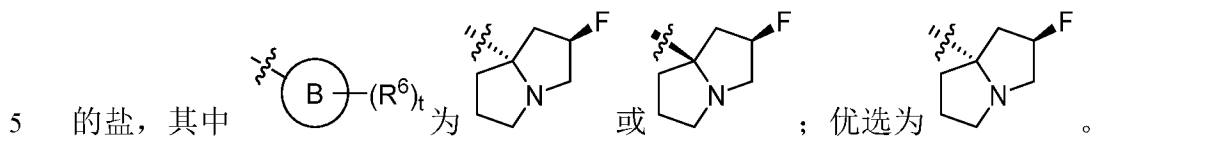


在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中环B为3至8元杂环基。

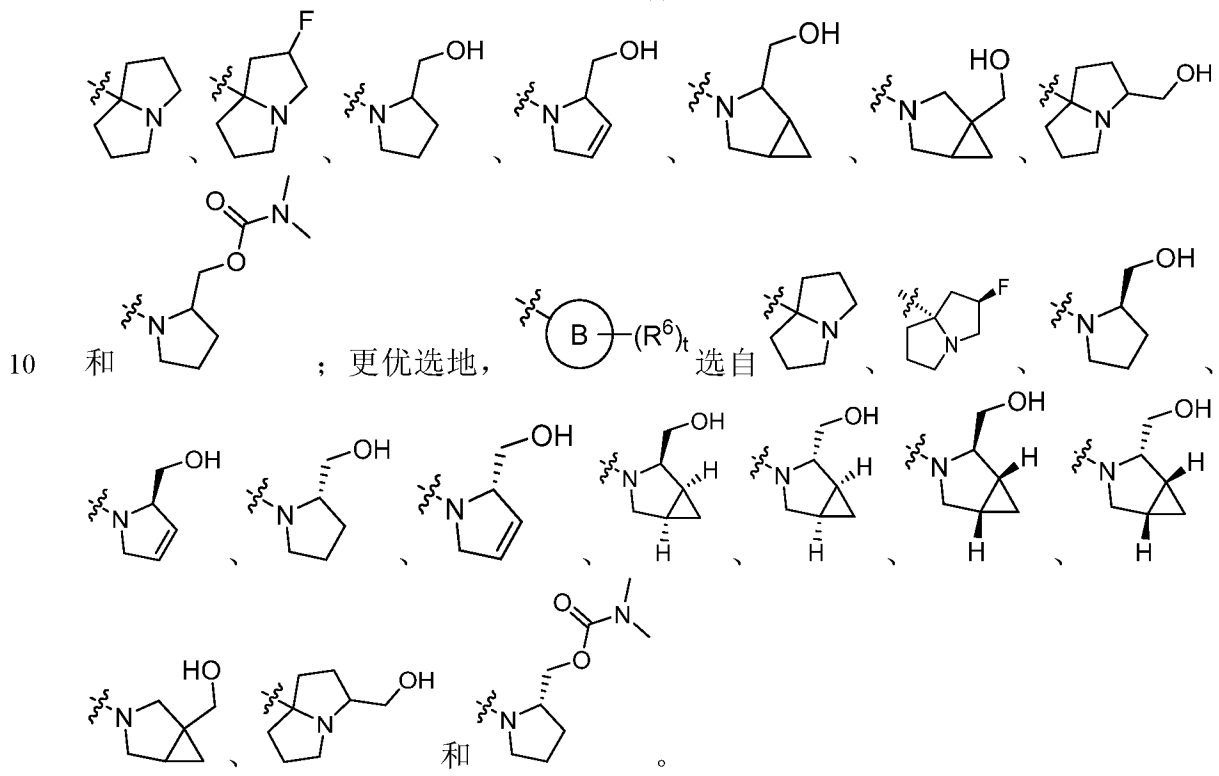
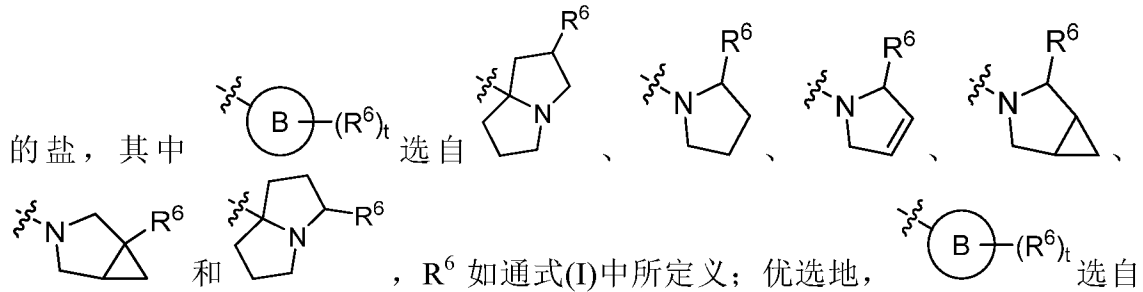
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用



在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用



在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用



在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{4a} 选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基；优选为氢原子或卤

素；更优选为氢原子或 F。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^d 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；优选地， R^d 为氢原子。

5 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G^2 为 NH。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L 选自 CH_2 、NH 和 O；优选为 O。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^e 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；优选地， R^e 为氢原子。

10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_u-NR^fR^g$ 、羟基和 C_{1-6} 羟烷基， R^f 和 R^g 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基，u 为 0 或 1；优选地，各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；进一步优选地， R^1 为氢原子。

15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_w-NR^jR^k$ 、羟基和 C_{1-6} 羟烷基， R^j 和 R^k 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基，w 为 0 或 1；优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基和 3 至 8 元环烷基；进一步优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基和环丙基；更进一步优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和羟基。

25 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基和 3 至 8 元环烷基；进一步优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、F、乙基、乙炔基和羟基；或者选自 Cl、羟基、 CF_3 和环丙基。

30 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{5a} 和 R^{5b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基和 C_{1-6} 羟烷基；优选地， R^{5a} 和 R^{5b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、羟基和 C_{1-6} 羟烷基；进一步优选地， R^{5a} 和 R^{5b} 为氢原子。

35 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{5a} 和 R^{5b} 为氢原子；或者 R^{5a} 、 R^{5b} 与所连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基；优选地， R^{5a} 和 R^{5b} 为氢原子；或者 R^{5a} 、 R^{5b} 与所连的碳原子一起形成环

丙基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_w-NR^jR^k$ 、羟基和 C_{1-6} 羟烷基， R^j 和 R^k 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基， w 为 0 或 1；
5 优选地，各个 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；进一步优选为氢或卤素；更优选为 F。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 羟烷基和
10 $-CH_2-O-C(O)NR^{j1}R^{k1}$ ， R^{j1} 和 R^{k1} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基；
优选地，各个 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、F、羟甲基和 $-CH_2-O-C(O)N(CH_3)_2$ 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{j1} 为 C_{1-6} 烷基，优选为甲基。

15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{k1} 为 C_{1-6} 烷基，优选为甲基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 r 为 0 或 1，优选为 1。

20 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 r 为 1 或 3。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 p 为 0 或 1，优选为 1。在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')
或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 $(R^1)_p$ 为不存在。

25 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 q 为 2 或 3，优选为 2。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I')所示的化合物或其可药用的盐，其中 y 为 1 或 2，优选为 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 t 为 1 或 2，优选为 1。

30 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 u 为 0 或 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 v 为 0 或 1。

35 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 w 为 0 或 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用

的盐, 其中 w_1 为 0 或 1。

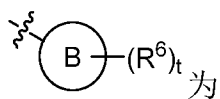
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(I')或(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 w_2 为 0 或 1。

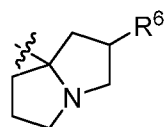
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其中环 A 为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基; 环 B 为 7 至 10 元稠杂环基, R^6 可取代在所述环 B 任意位置; G^2 为 NH; Q 为 N 或 CH; L 为 O; p 为 1; R^1 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基; q 为 2 或 3; 各个 R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基和 3 至 8 元环烷基; R^{4a} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基; r 为 0 或 1; R^{5a} 和 R^{5b} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、羟基和 C_{1-6} 羟烷基; t 为 1; R^6 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其中环 A 为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基; 环 B 为 3 至 8 元杂环基; G^2 为 NH; Q 为 N 或 CH; L 为 O; $(R^1)_p$ 为不存在; q 为 2 或 3; 各个 R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基和 3 至 8 元环烷基; R^{4a} 为氢原子或卤素; r 为 1 或 3; R^{5a} 和 R^{5b} 为氢原子; 或者 R^{5a} 、 R^{5b} 与所连的碳原子一起形成环丙基; t 为 1; R^6 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 羟烷基和 $-CH_2-O-C(O)NR^{j1}R^{k1}$, R^{j1} 和 R^{k1} 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其

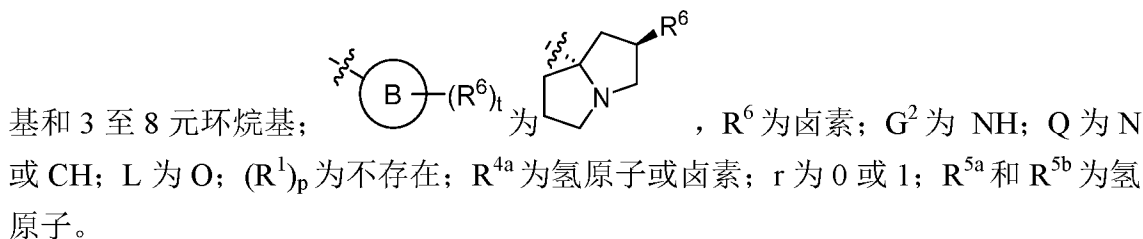
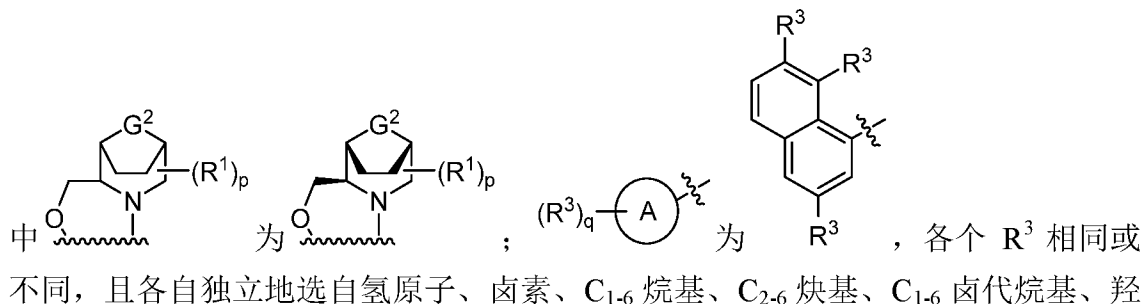
中 $(R^3)_q$ -A 为  , 各个 R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤

素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基和 3 至 8 元环烷基;  为



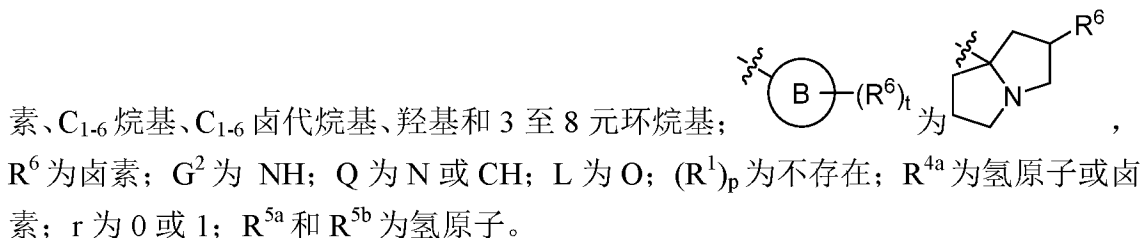
, R^6 为卤素; G^2 为 NH; Q 为 N 或 CH; L 为 O; $(R^1)_p$ 为不存在; R^{4a} 为氢原子或卤素; r 为 0 或 1; R^{5a} 和 R^{5b} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其



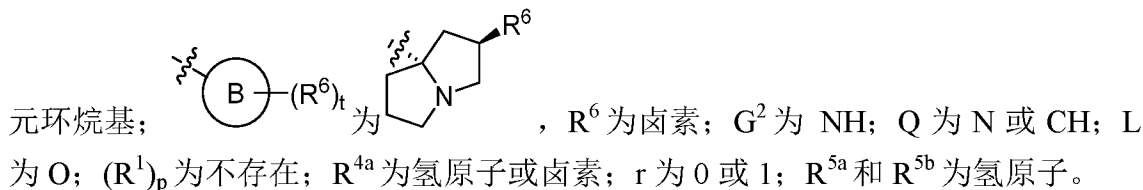
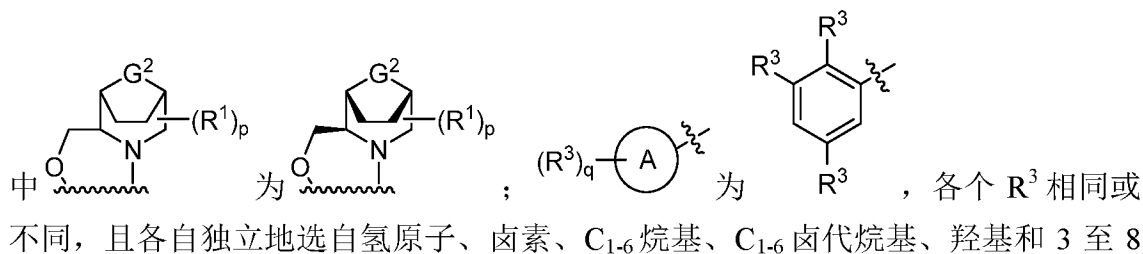
5

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其



10

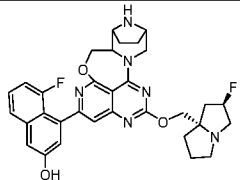
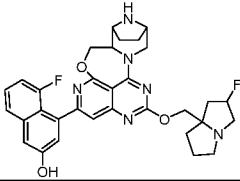
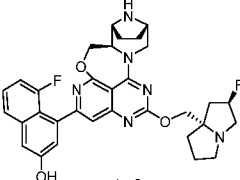
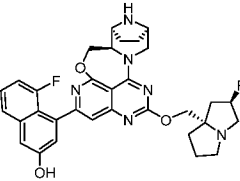
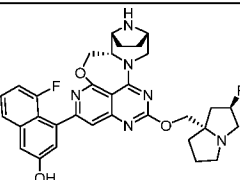
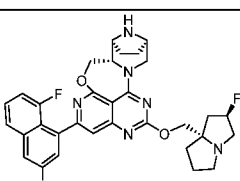
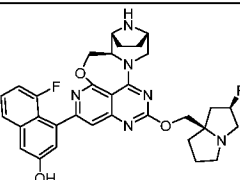
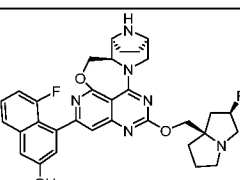
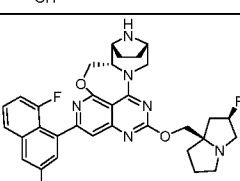
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其

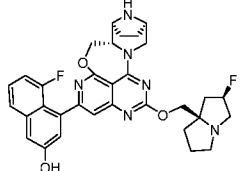
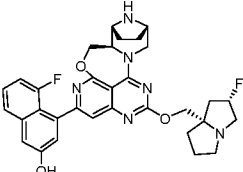
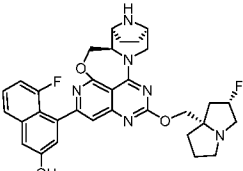
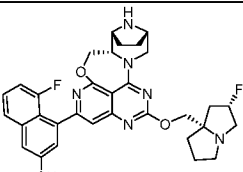
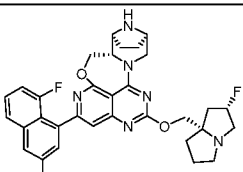
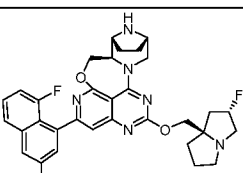
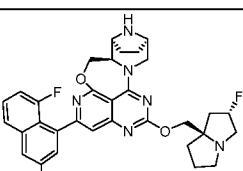
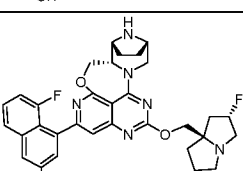
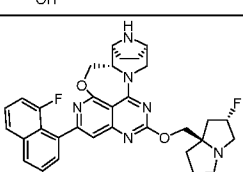


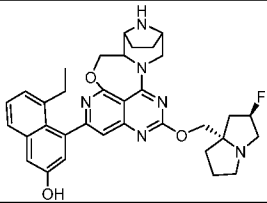
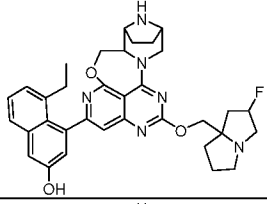
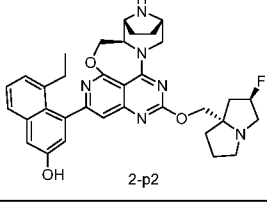
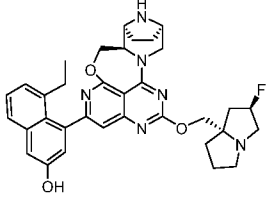
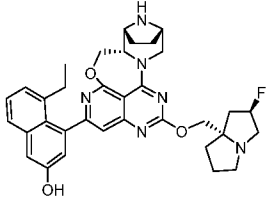
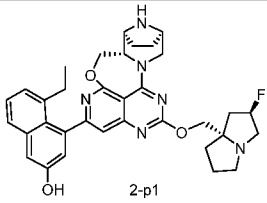
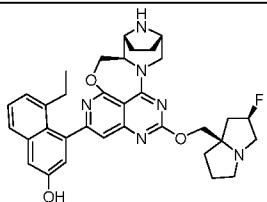
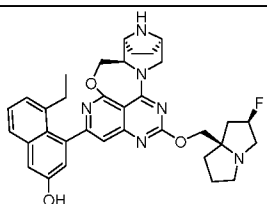
15

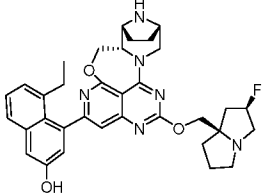
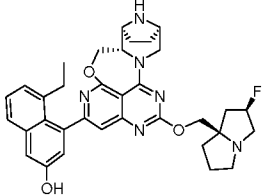
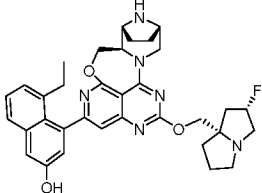
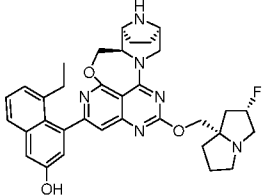
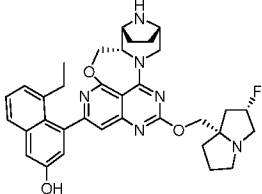
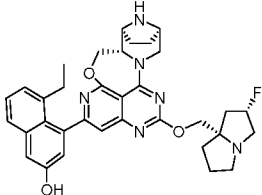
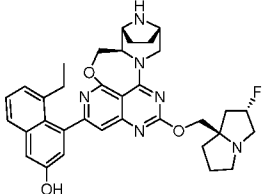
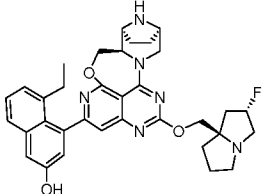
表 A 本公开的典型化合物包括但不限于:

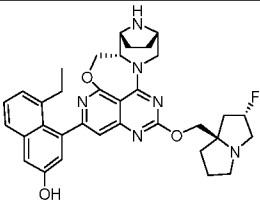
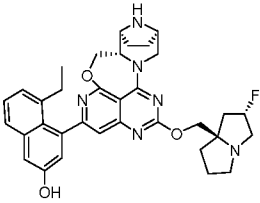
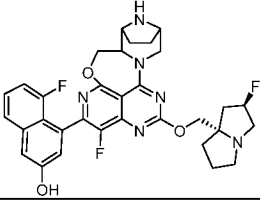
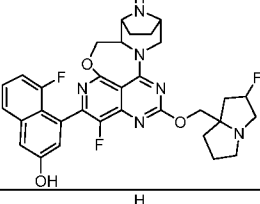
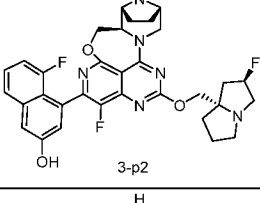
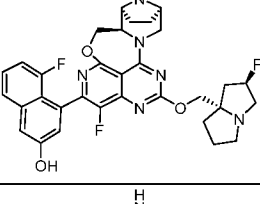
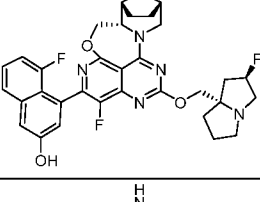
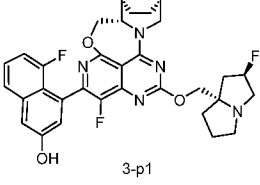
化合物编号	化合物结构	命名

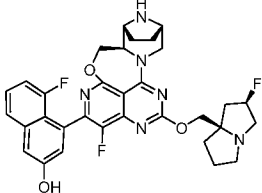
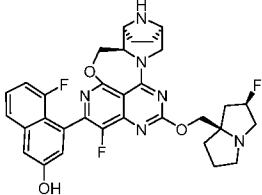
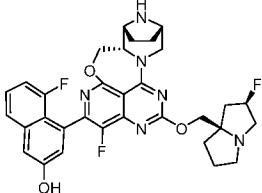
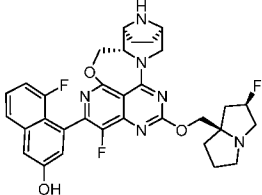
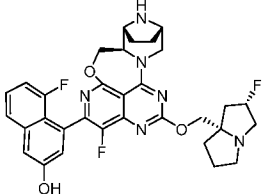
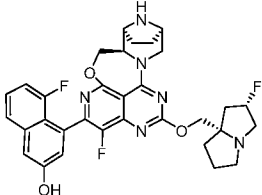
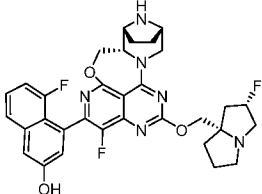
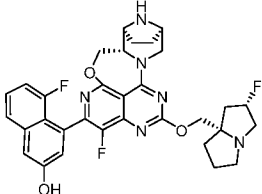
		5-氟-4-(12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-(12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
1-p2		5-氟-4-(((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 1-p2
		5-氟-4-(((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-(((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
1-p1		5-氟-4-(((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 1-p1
		5-氟-4-(((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-(((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-(((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

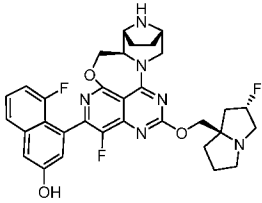
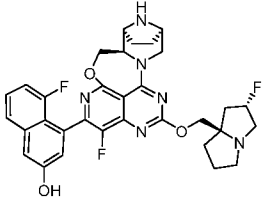
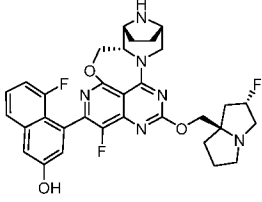
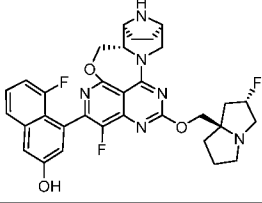
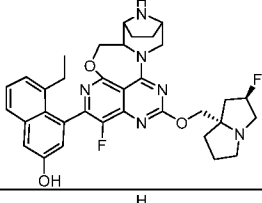
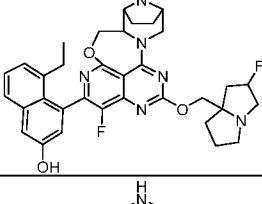
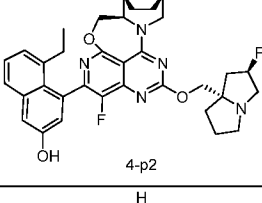
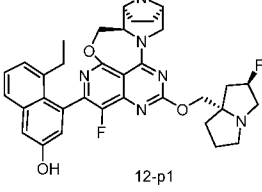
		5-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

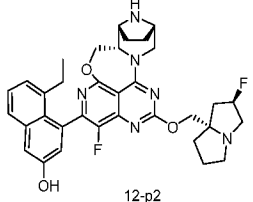
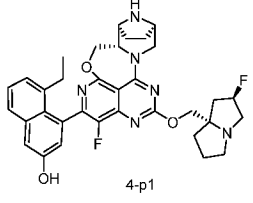
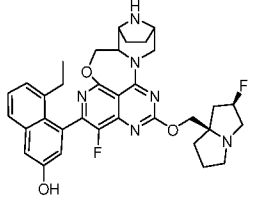
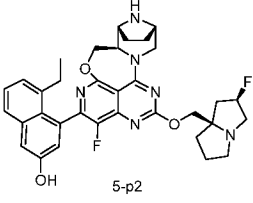
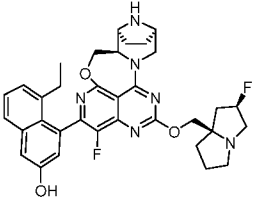
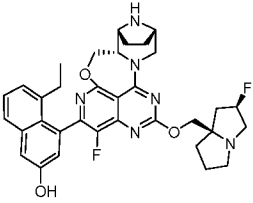
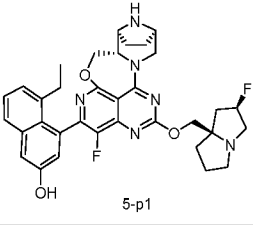
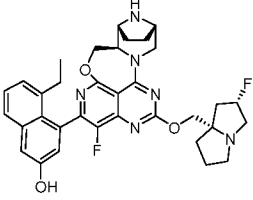
		5-乙基-4-((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
2-p2		5-乙基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 2-p2
		5-乙基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
2-p1		5-乙基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 2-p1
		5-乙基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

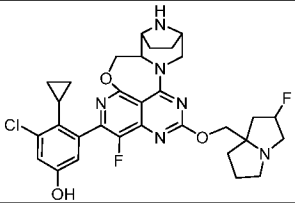
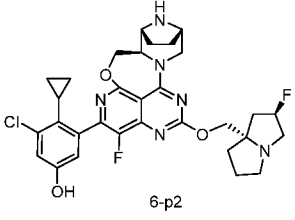
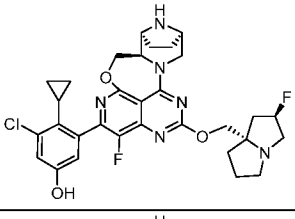
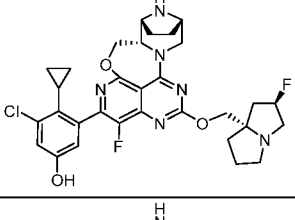
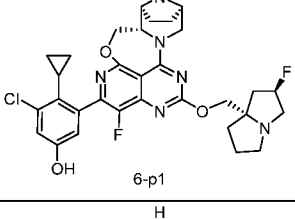
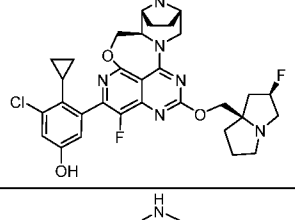
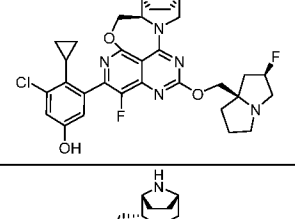
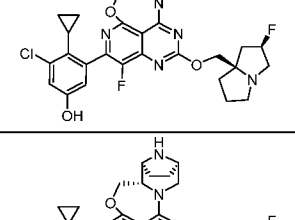
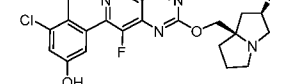
		5-乙基-4-((5a <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7a <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5a <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>R</i> ,7a <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5a <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5a <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

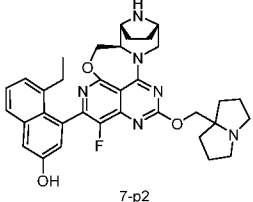
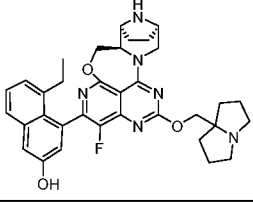
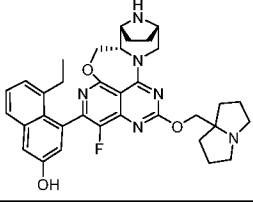
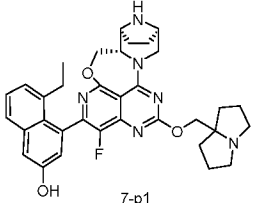
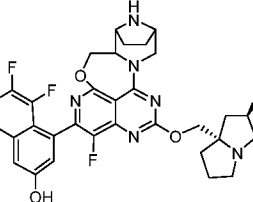
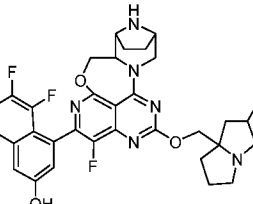
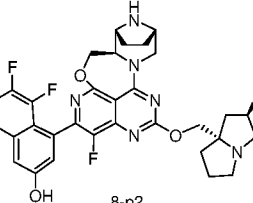
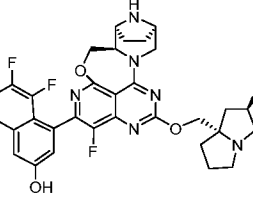
		5-乙基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-(1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-(1-氟-12-((2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
3-p2		5-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 3-p2
		5-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
3-p1		5-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 3-p1

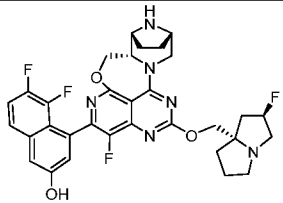
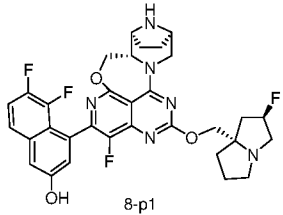
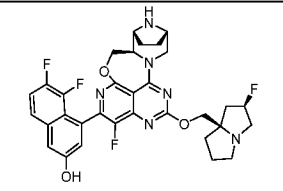
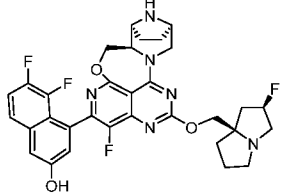
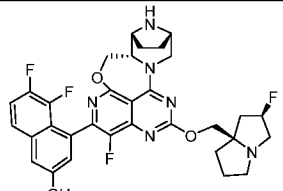
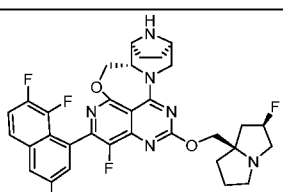
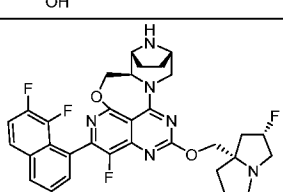
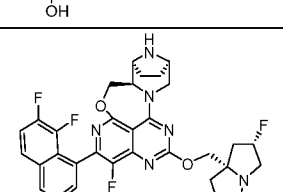
	<p>5-氟-4-((5aR,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-氟-4-((5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-氟-4-((5aR,6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-氟-4-((5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>

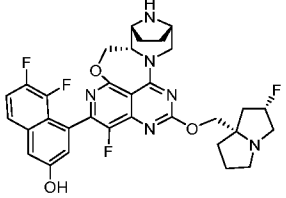
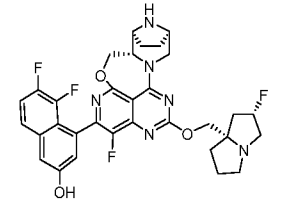
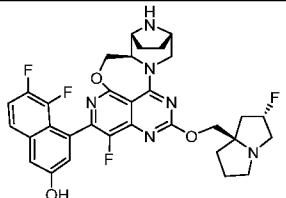
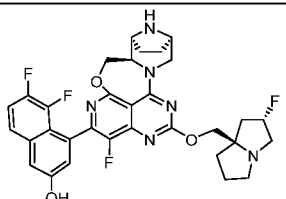
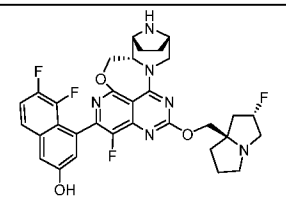
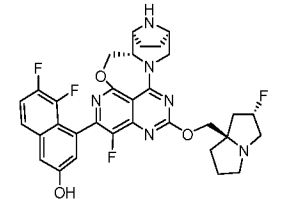
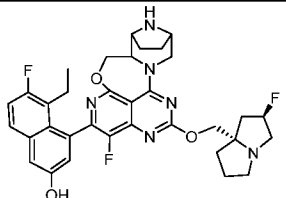
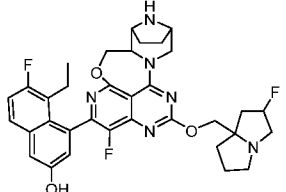
		5-氟-4-((5aR,6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-((5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-(1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-(1-氟-12-((2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
4-p2		5-乙基-4-((5aR,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚 4-p2
12-p1		5-乙基-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚 12-p1

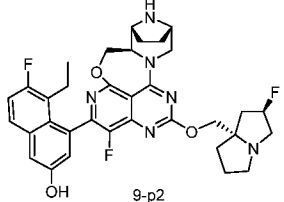
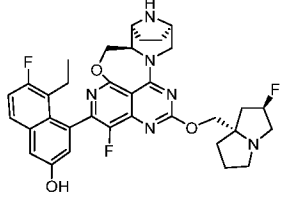
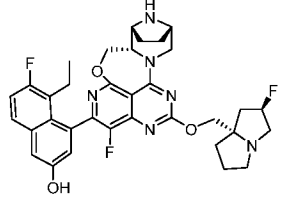
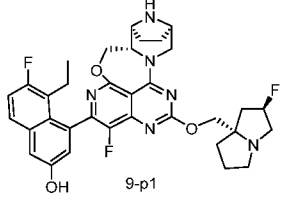
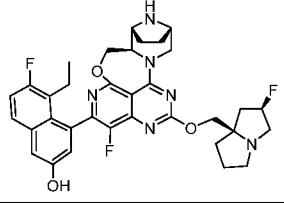
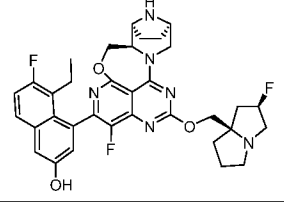
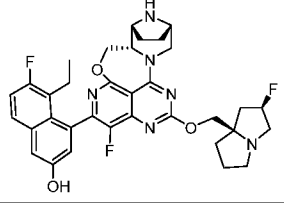
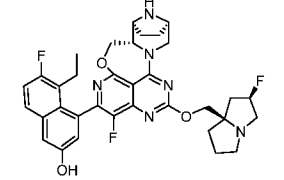
12-p2		5-乙基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 12-p2
4-p1		5-乙基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 4-p1
		5-乙基-4-(1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
5-p2		5-乙基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 5-p2
		5-乙基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
5-p1		5-乙基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 5-p1
		5-乙基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

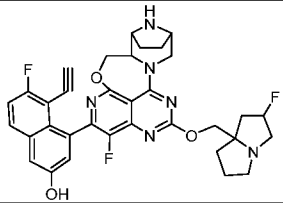
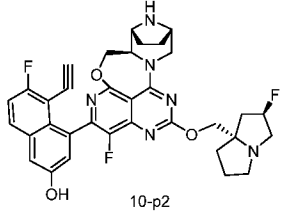
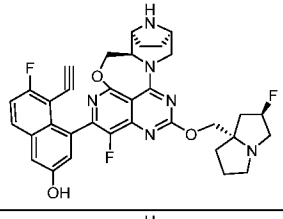
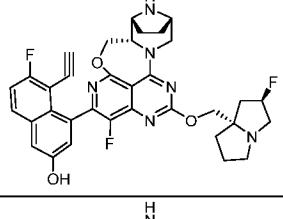
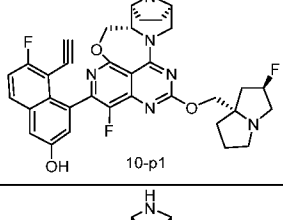
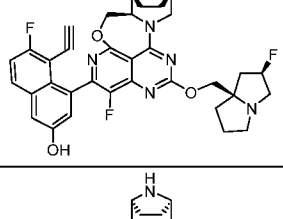
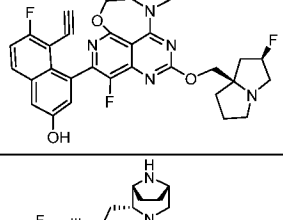
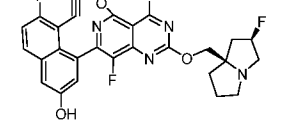
		3-氯-4-环丙基-5-(1-氟-12-(2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)苯酚
6-p2		3-氯-4-环丙基-5-(((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)苯酚 6-p2
		3-氯-4-环丙基-5-(((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)苯酚
		3-氯-4-环丙基-5-(((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)苯酚
6-p1		3-氯-4-环丙基-5-(((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)苯酚 6-p1
		3-氯-4-环丙基-5-(((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)苯酚
		3-氯-4-环丙基-5-(((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)苯酚
		3-氯-4-环丙基-5-(((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)苯酚
		3-氯-4-环丙基-5-(((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)苯酚

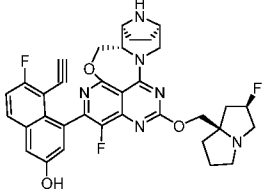
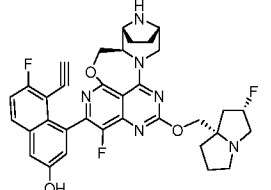
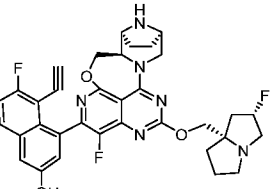
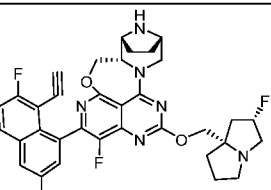
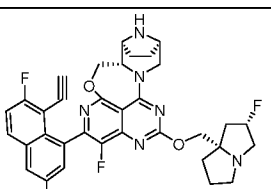
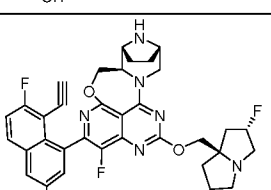
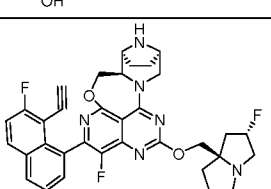
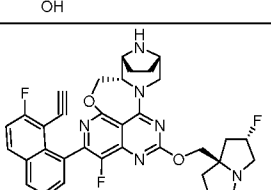
7-p2	 <p style="text-align: center;">7-p2</p>	5-乙基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 7-p2
		5-乙基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
7-p1	 <p style="text-align: center;">7-p1</p>	5-乙基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 7-p1
		5,6-二氟-4-(1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5,6-二氟-4-(1-氟-12-((2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
8-p2	 <p style="text-align: center;">8-p2</p>	5,6-二氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 8-p2
		5,6-二氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

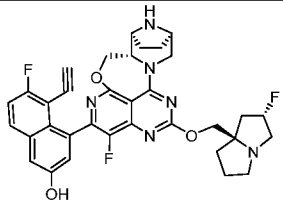
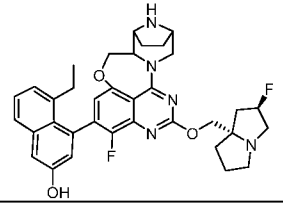
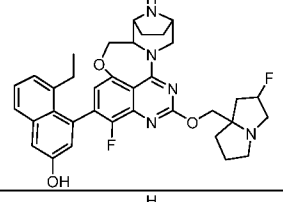
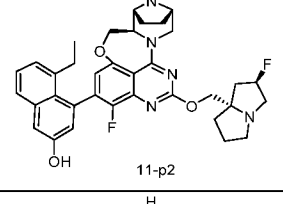
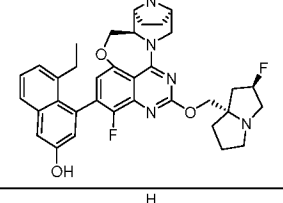
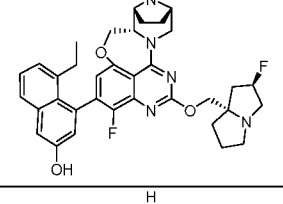
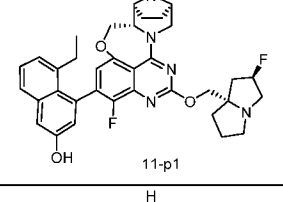
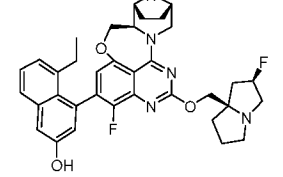
		5,6-二氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
8-p1		5,6-二氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 8-p1
		5,6-二氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5,6-二氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5,6-二氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5,6-二氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5,6-二氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5,6-二氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

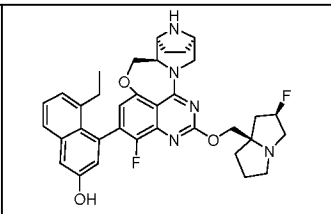
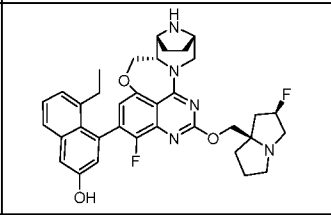
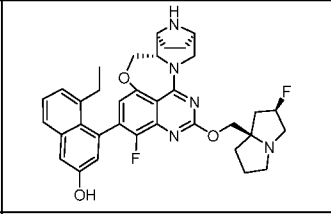
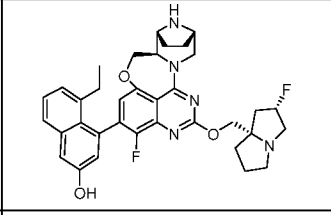
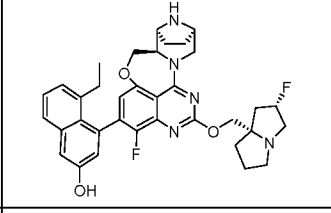
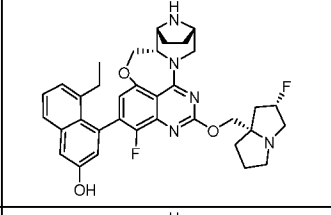
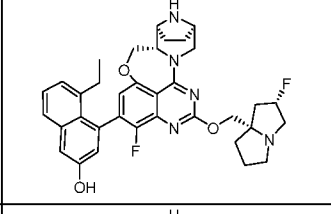
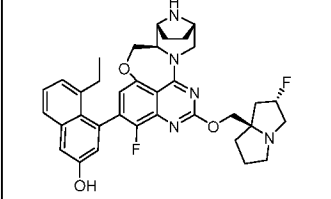
		5,6-二氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5,6-二氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5,6-二氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5,6-二氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5,6-二氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5,6-二氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-(1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-(1-氟-12-((2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

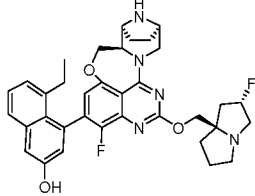
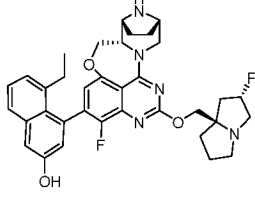
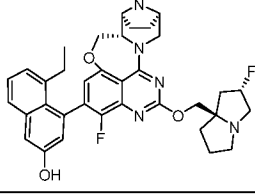
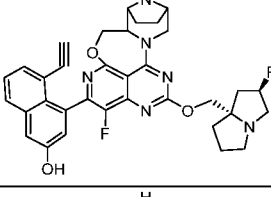
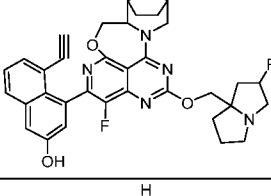
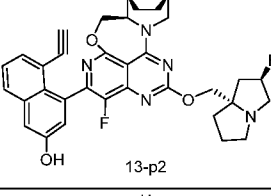
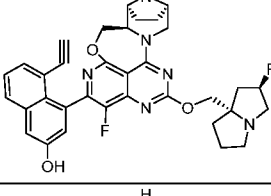
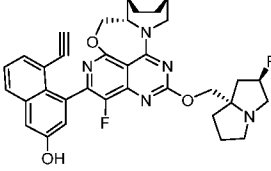
9-p2		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> R,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> S)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 9-p2
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> R,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> S)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> S,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> S)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
9-p1		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> S,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> S)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 9-p1
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> R,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> R)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> R,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> R)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> S,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> R)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> S,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> R)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

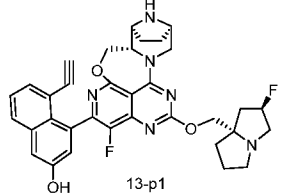
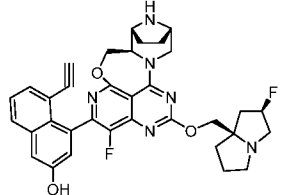
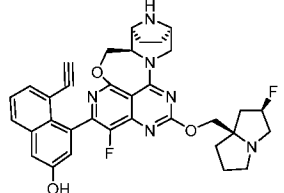
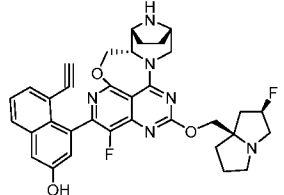
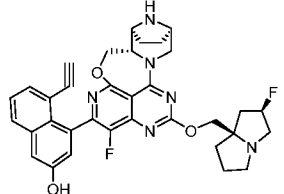
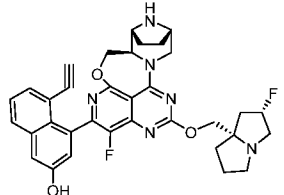
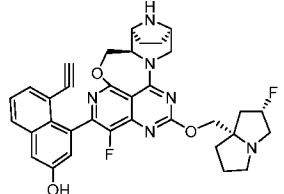
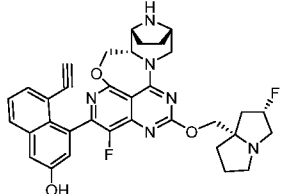
		5-乙炔基-6-氟-4-(1-氟-12-((2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
10-p2		5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 10-p2
		5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
10-p1		5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 10-p1
		5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

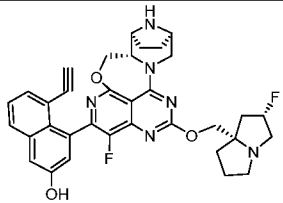
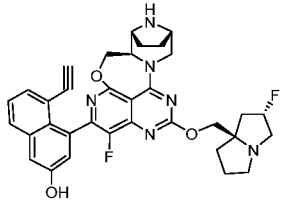
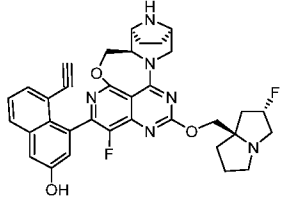
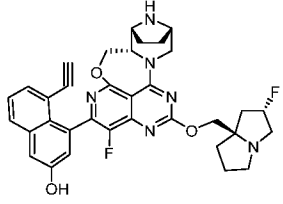
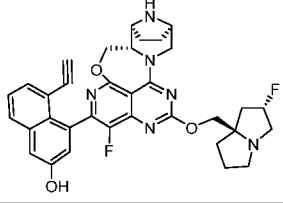
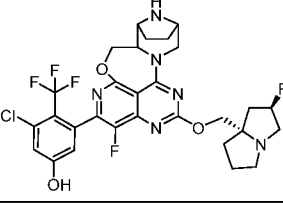
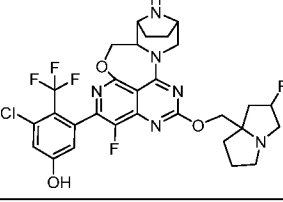
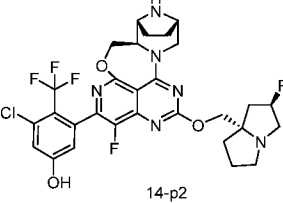
	5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>a</i> S,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

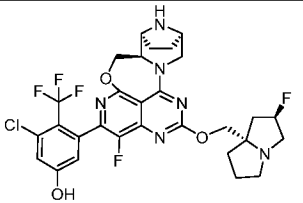
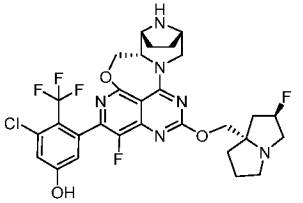
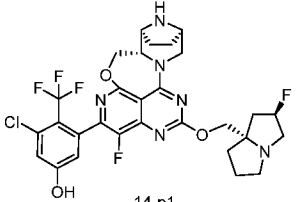
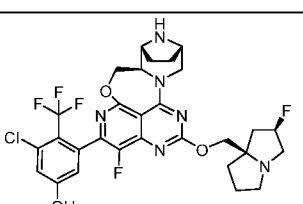
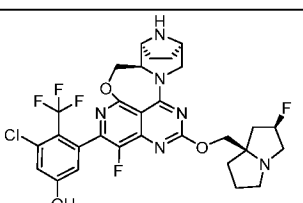
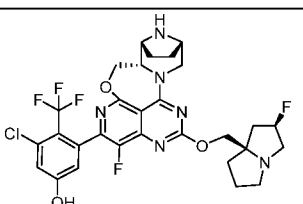
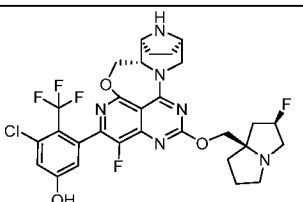
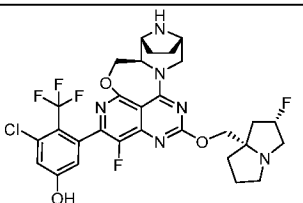
		5-乙炔基-6-氟-4-((5 <i>a</i> S,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>a</i> R)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-(1-氟-13-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> S)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7- <i>de</i>]喹啉-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-(1-氟-13-(2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7- <i>de</i>]喹啉-2-基)萘-2-酚
11-p2		5-乙基-4-((5 <i>a</i> R,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-13-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> S)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7- <i>de</i>]喹啉-2-基)萘-2-酚 11-p2
		5-乙基-4-((5 <i>a</i> R,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-13-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> S)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7- <i>de</i>]喹啉-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5 <i>a</i> S,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-13-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> S)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7- <i>de</i>]喹啉-2-基)萘-2-酚
11-p1		5-乙基-4-((5 <i>a</i> S,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-13-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> S)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7- <i>de</i>]喹啉-2-基)萘-2-酚 11-p1
		5-乙基-4-((5 <i>a</i> R,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-13-(((2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> R)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7- <i>de</i>]喹啉-2-基)萘-2-酚

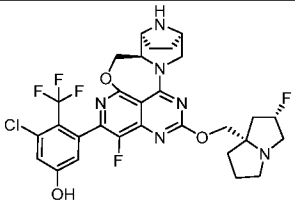
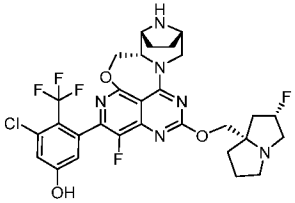
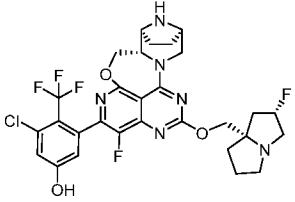
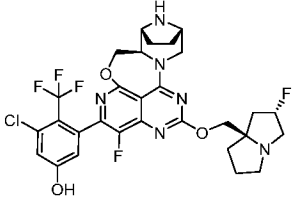
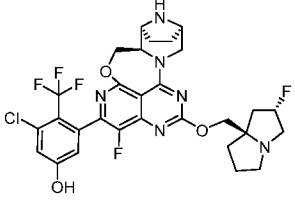
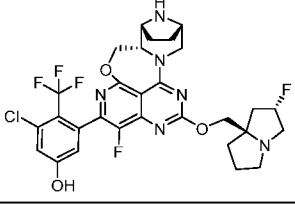
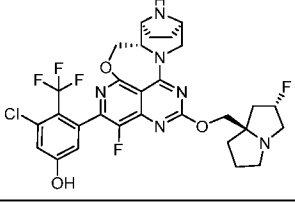
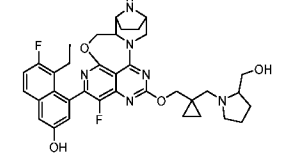
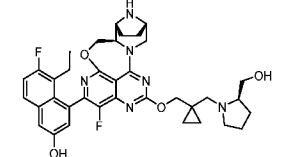
	<p>5-乙基-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-13-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氮桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]啉啉-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-乙基-4-((5aS,6R,9S)-1-氟-13-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氮桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]啉啉-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-乙基-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-13-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氮桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]啉啉-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-乙基-4-((5aR,6R,9S)-1-氟-13-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氮桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]啉啉-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-乙基-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-13-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氮桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]啉啉-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-乙基-4-((5aS,6R,9S)-1-氟-13-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氮桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]啉啉-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-乙基-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-13-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氮桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]啉啉-2-基)萘-2-酚</p>
	<p>5-乙基-4-((5aR,6R,9S)-1-氟-13-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氮桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]啉啉-2-基)萘-2-酚</p>

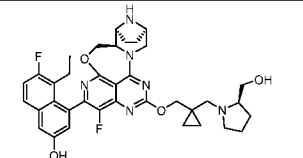
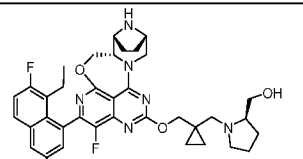
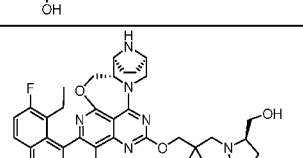
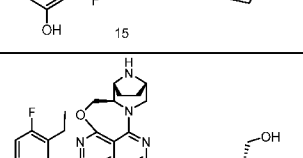
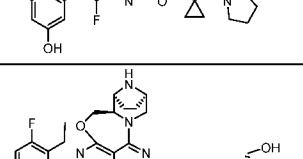
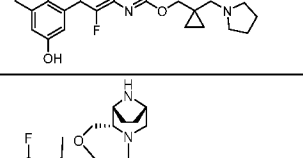
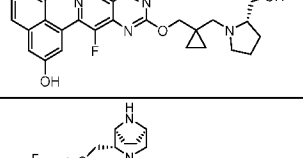
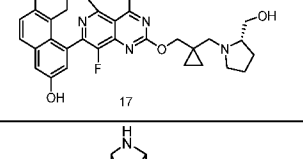
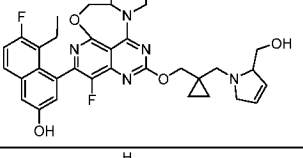
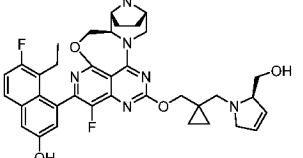
		5-乙基-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-13-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氮桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]啉啉-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5aS,6R,9S)-1-氟-13-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氮桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]啉啉-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-13-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氮桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]啉啉-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-(1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-(1-氟-12-((2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
13-p2		5-乙炔基-4-((5aR,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚 13-p2
		5-乙炔基-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-((5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚

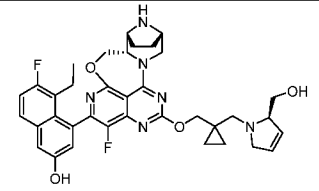
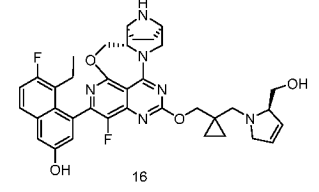
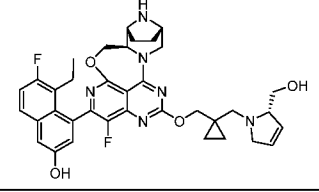
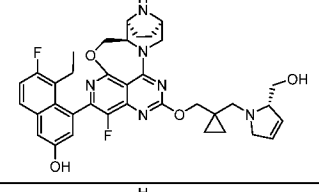
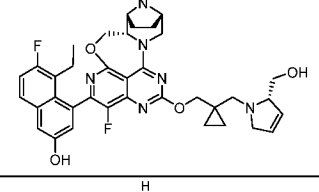
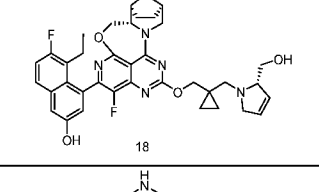
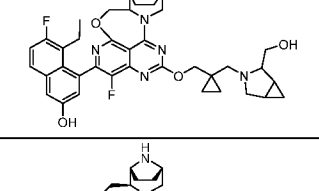
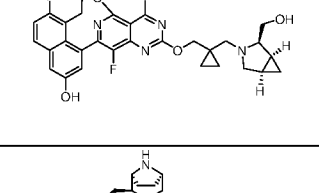
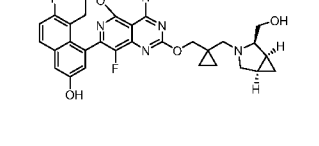
13-p1		5-乙炔基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 13-p1
		5-乙炔基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

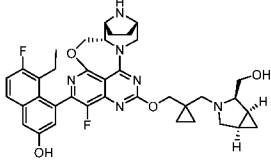
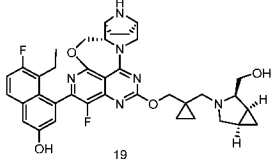
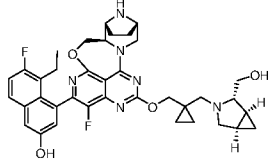
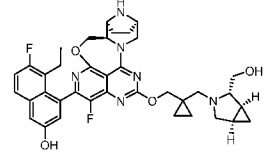
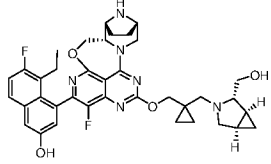
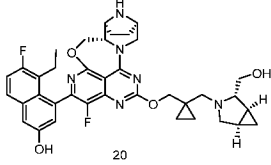
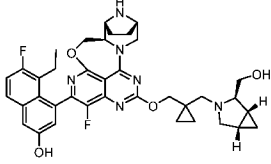
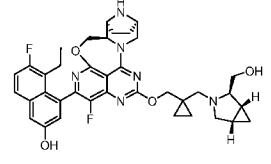
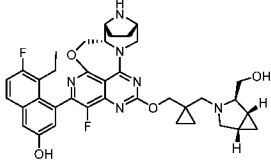
		5-乙炔基-4-((5a <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-((5a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-((5a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-((5a <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙炔基-4-((5a <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		3-氯-5-(1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
		3-氯-5-(1-氟-12-((2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
14-p2		3-氯-5-((5a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚 14-p2

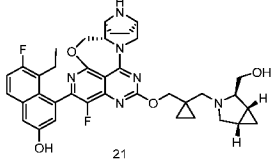
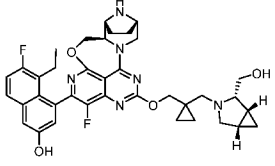
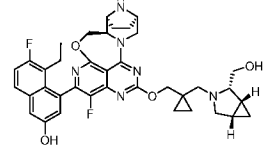
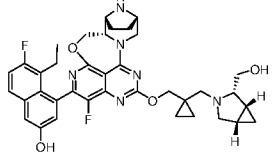
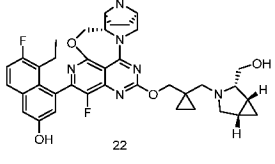
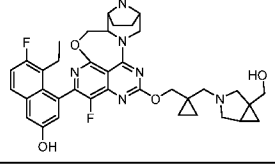
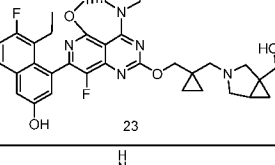
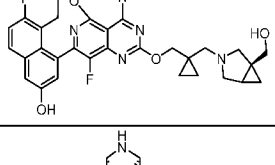
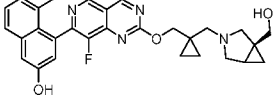
		3-氯-5-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
		3-氯-5-((5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
14-p1	 14-p1	3-氯-5-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚 14-p1
		3-氯-5-((5aR,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
		3-氯-5-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
		3-氯-5-((5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
		3-氯-5-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
		3-氯-5-((5aR,6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚

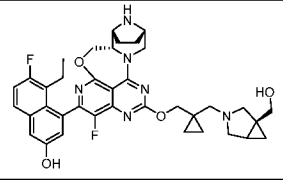
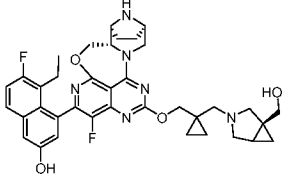
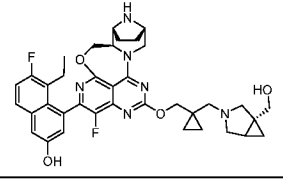
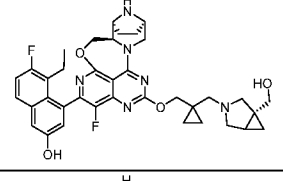
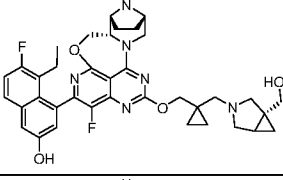
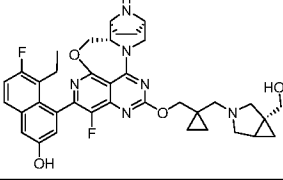
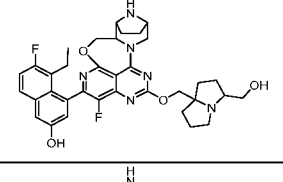
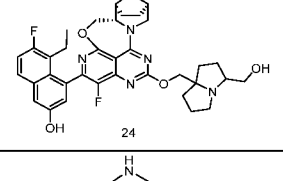
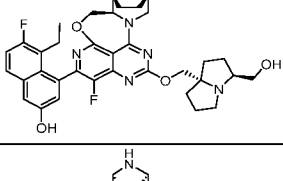
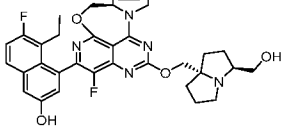
	3-氯-5-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
	3-氯-5-((5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
	3-氯-5-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
	3-氯-5-((5aR,6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
	3-氯-5-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
	3-氯-5-((5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
	3-氯-5-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹并[1,8-ab]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚
	5-乙基-6-氟-4-(1-氟-12-((1-((2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙基-6-氟-4-((5aR,6R,9S)-1-氟-12-((1-(((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚

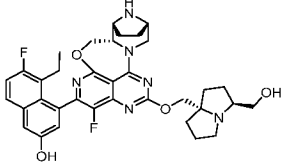
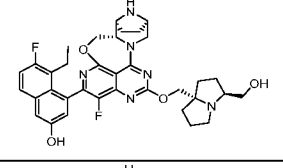
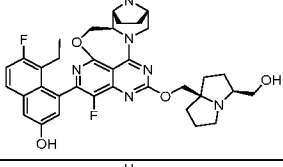
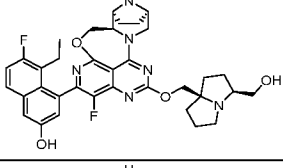
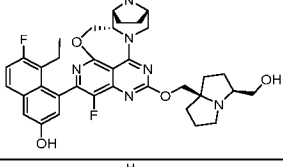
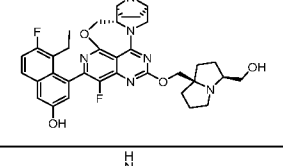
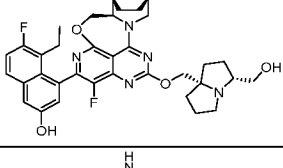
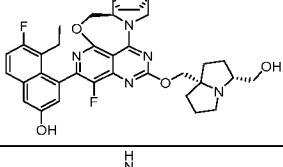
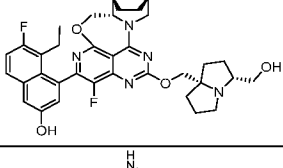
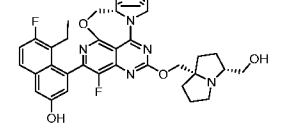
		5-乙基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5aS,6R,9S)-1-氟-12-((1-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
15		5-乙基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚 15
		5-乙基-6-氟-4-((5aR,6R,9S)-1-氟-12-((1-((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5aS,6R,9S)-1-氟-12-((1-((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
17		5-乙基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚 17
		5-乙基-6-氟-4-(1-氟-12-((1-((2-(羟甲基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5aR,6R,9S)-1-氟-12-((1-((R)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-((R)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚

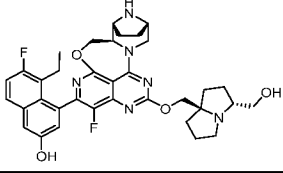
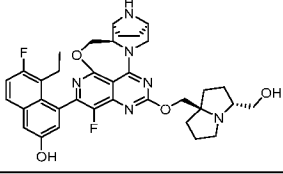
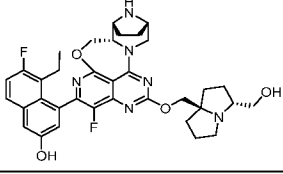
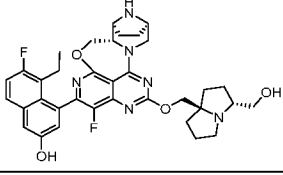
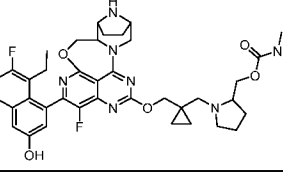
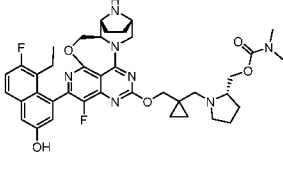
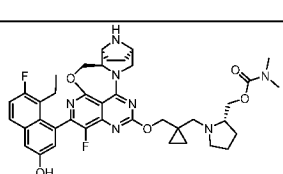
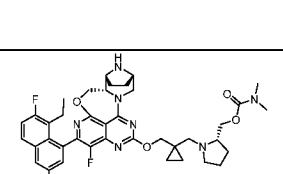
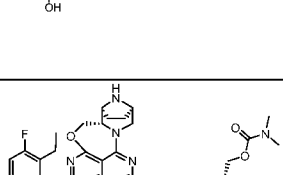
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((<i>R</i>)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
16		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((<i>R</i>)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 16
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((<i>S</i>)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((<i>S</i>)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((<i>S</i>)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
18		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((<i>S</i>)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 18
		5-乙基-6-氟-4-(1-氟-12-((1-((2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>a</i> <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
19		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 19
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
20		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 20
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

21		<p>5-乙基-6-氟-4-((5<i>aS</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>,5<i>S</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 21</p>
		<p>5-乙基-6-氟-4-((5<i>aR</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>S</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>
		<p>5-乙基-6-氟-4-((5<i>aR</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>S</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>
		<p>5-乙基-6-氟-4-((5<i>aS</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>S</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>
22		<p>5-乙基-6-氟-4-((5<i>aS</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>S</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 22</p>
		<p>5-乙基-6-氟-4-(1-氟-12-((1-((1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>
23		<p>5-乙基-6-氟-4-((5<i>aS</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-12-((1-((1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 23</p>
		<p>5-乙基-6-氟-4-((5<i>aR</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((1<i>S</i>)-1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>
		<p>5-乙基-6-氟-4-((5<i>aR</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((1<i>S</i>)-1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚</p>

		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>S</i>)-1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>S</i>)-1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>R</i>)-1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>R</i>)-1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>R</i>)-1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((1-(((1 <i>R</i>)-1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-(1-氟-12-((3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
24		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-((3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚 24
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((3 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((3 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

	5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((3 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((3 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((3 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((3 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((3 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((3 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((3 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((3 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((3 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
	5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((3 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚

		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((3 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((3 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-12-(((3 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		5-乙基-6-氟-4-((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-12-(((3 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-3-(羟甲基)四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-2-基)萘-2-酚
		(1-((1-(((2-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-12-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基 二甲基氨基甲酸酯
		((<i>S</i>)-1-((1-(((5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-12-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基 二甲基氨基甲酸酯
		((<i>S</i>)-1-((1-(((5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-12-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基 二甲基氨基甲酸酯
		((<i>S</i>)-1-((1-(((5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-12-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基 二甲基氨基甲酸酯
25		((<i>S</i>)-1-((1-(((5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-12-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基 二甲基氨基甲酸酯 25

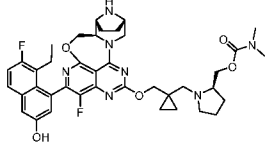
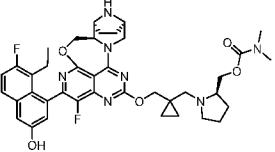
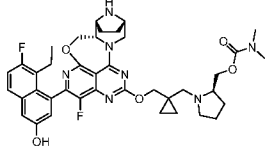
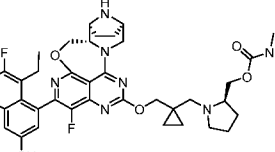
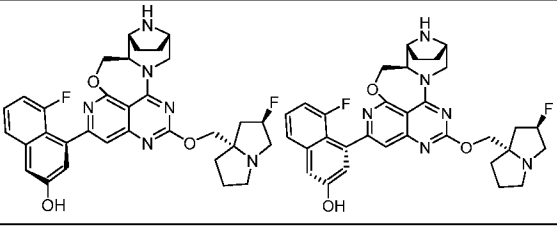
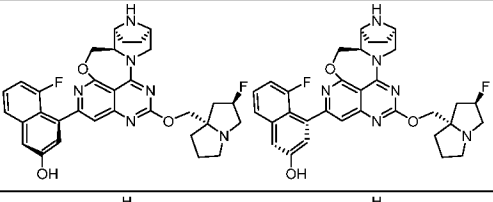
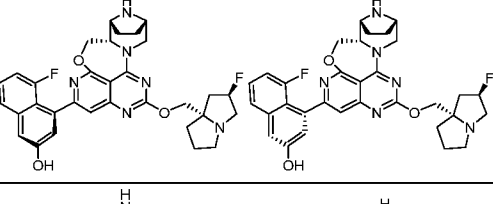
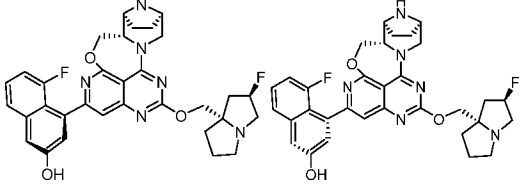
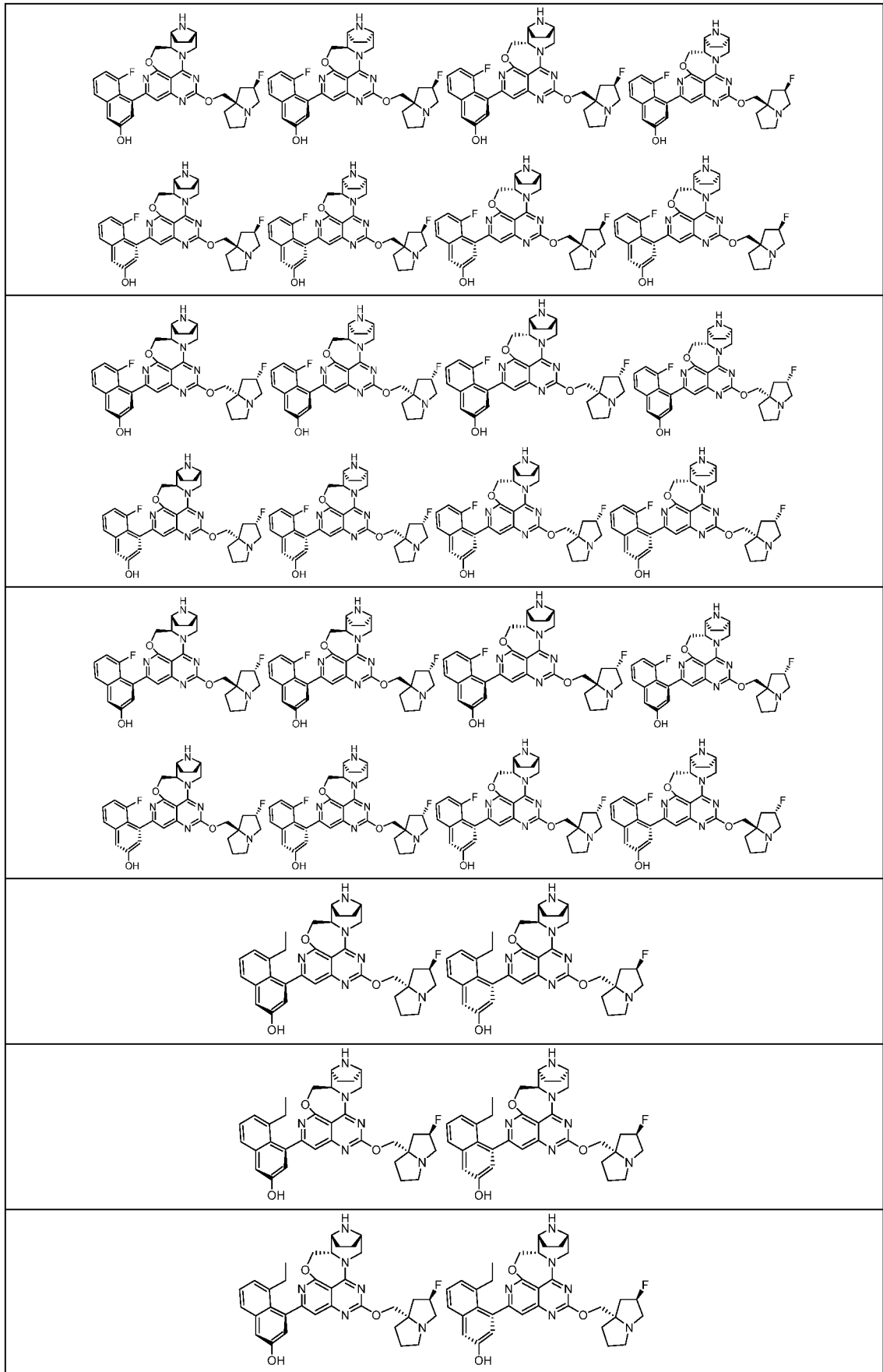
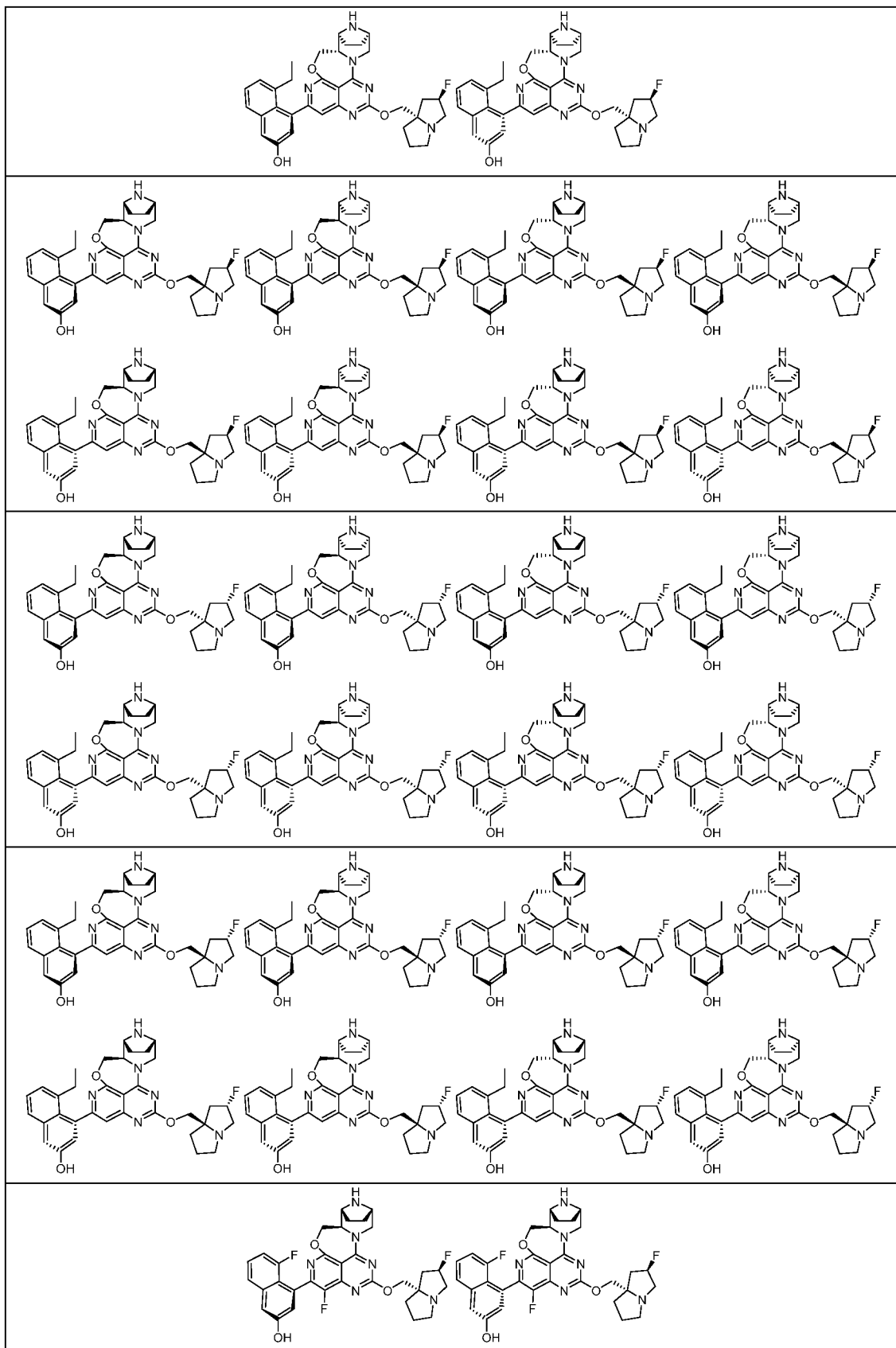
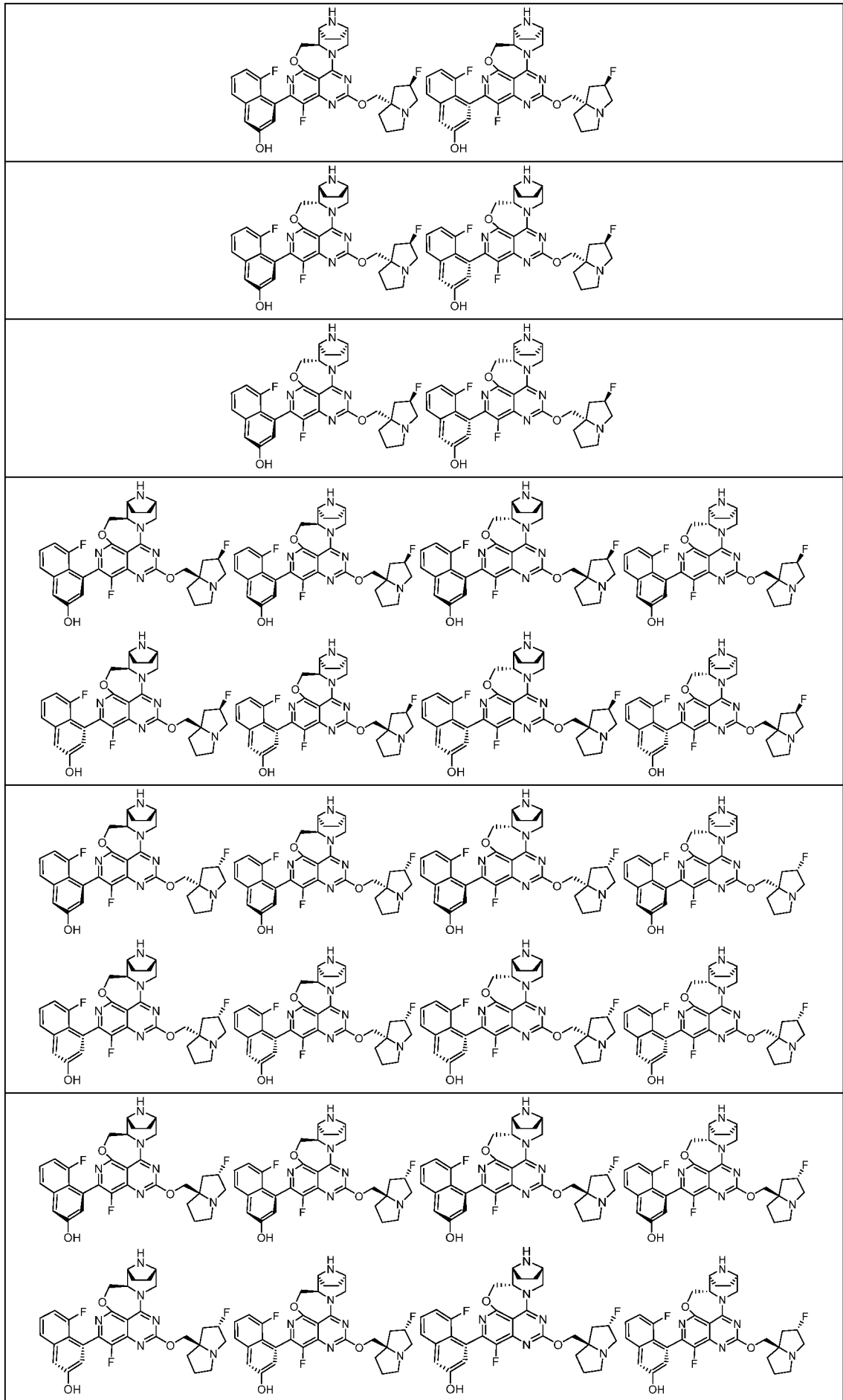
	((R)-1-((1-(((5aR,6R,9S)-2-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-12-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基二甲基氨基甲酸酯
	((R)-1-((1-(((5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-12-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基二甲基氨基甲酸酯
	((R)-1-((1-(((5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-12-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基二甲基氨基甲酸酯
	((R)-1-((1-(((5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-12-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基二甲基氨基甲酸酯

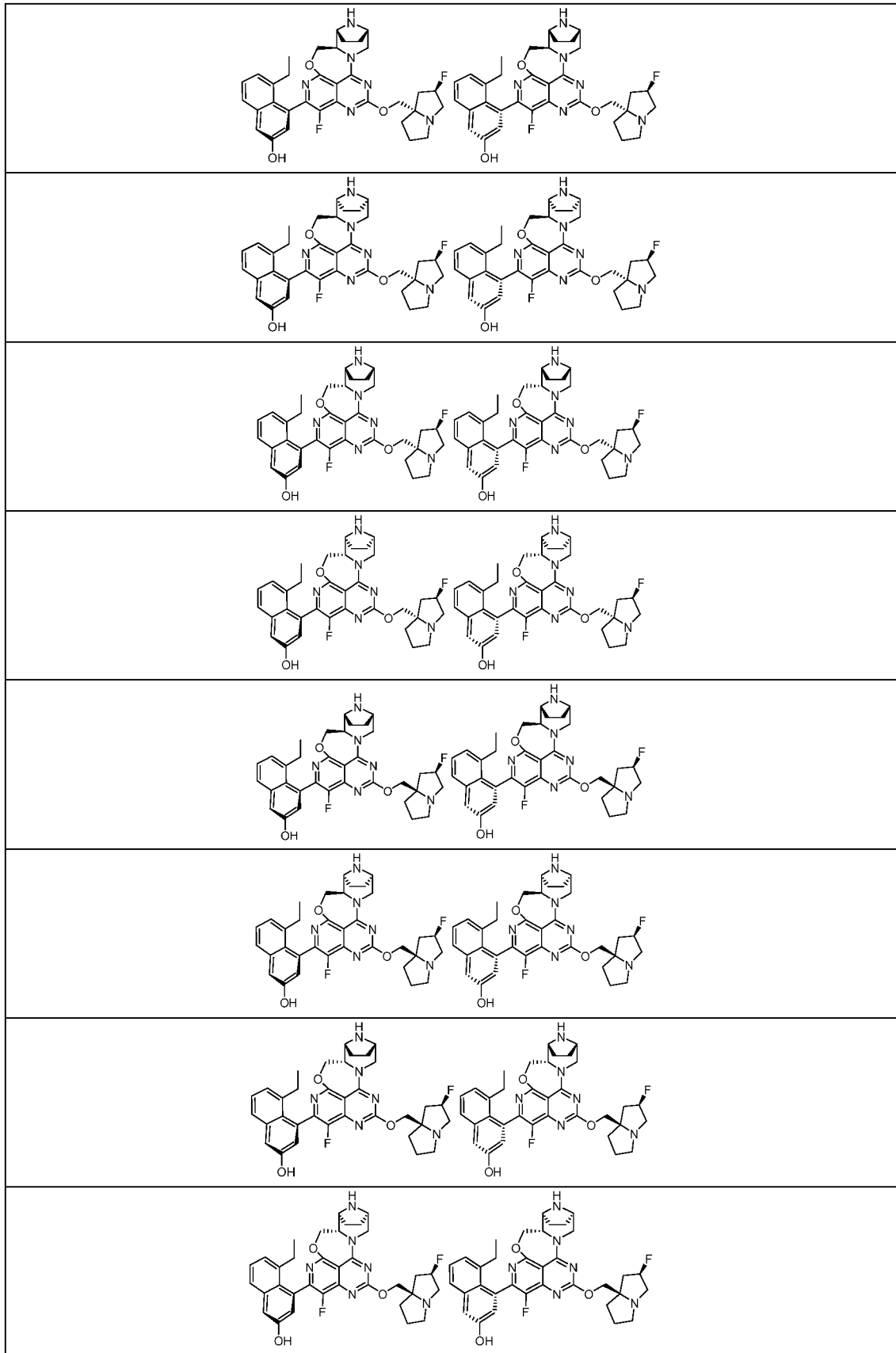
表 B 本公开的典型化合物包括但不限于:

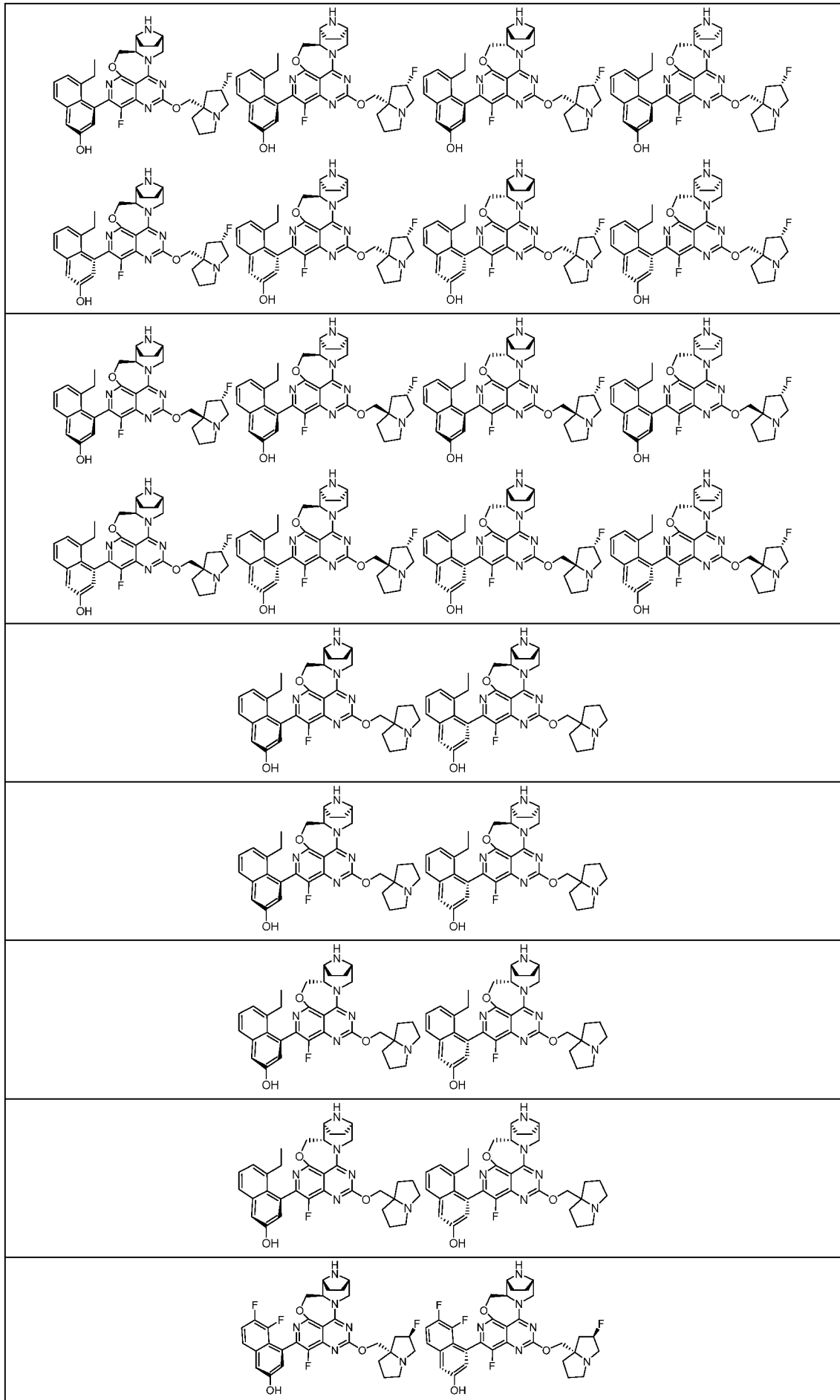
化合物结构与命名





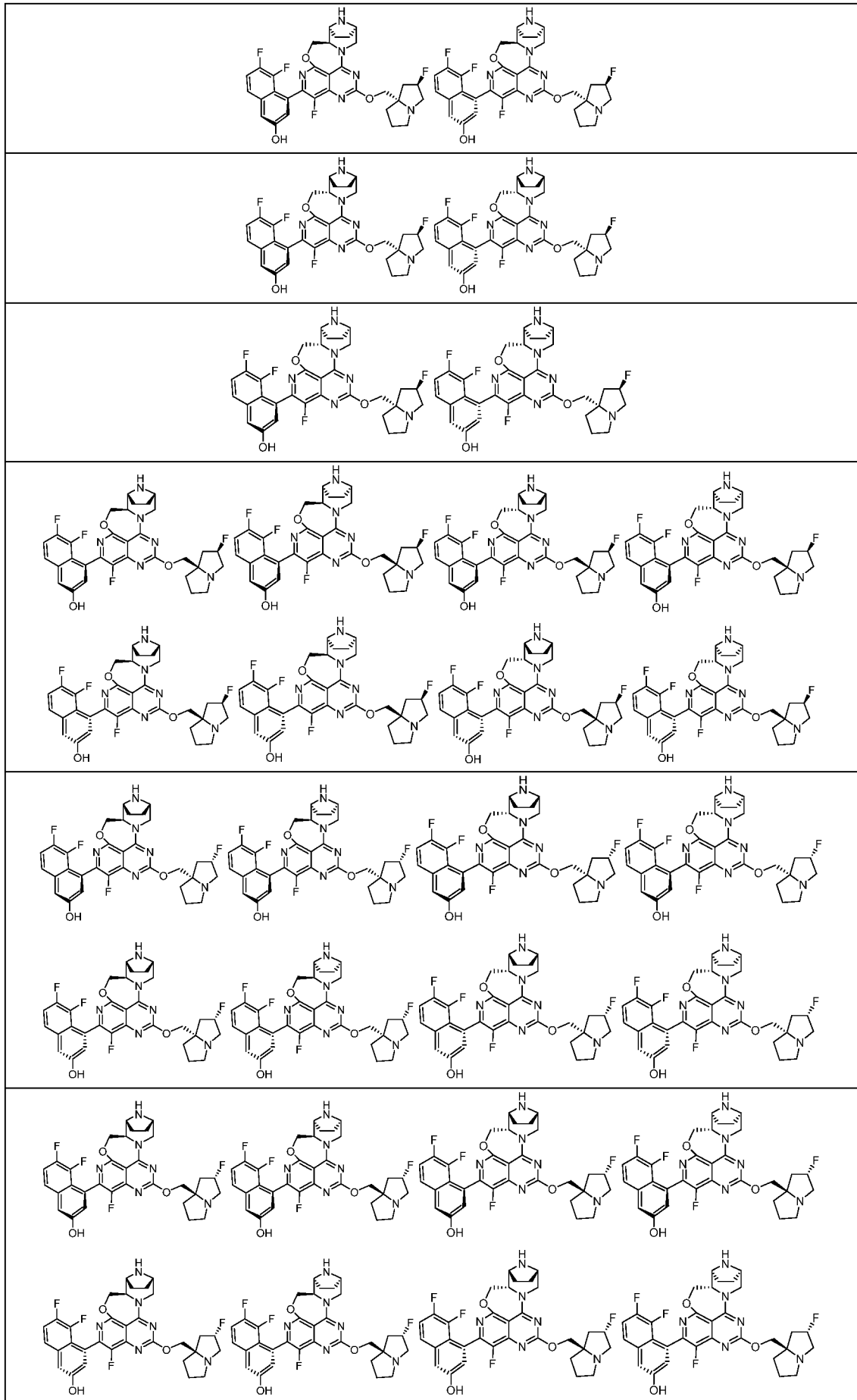


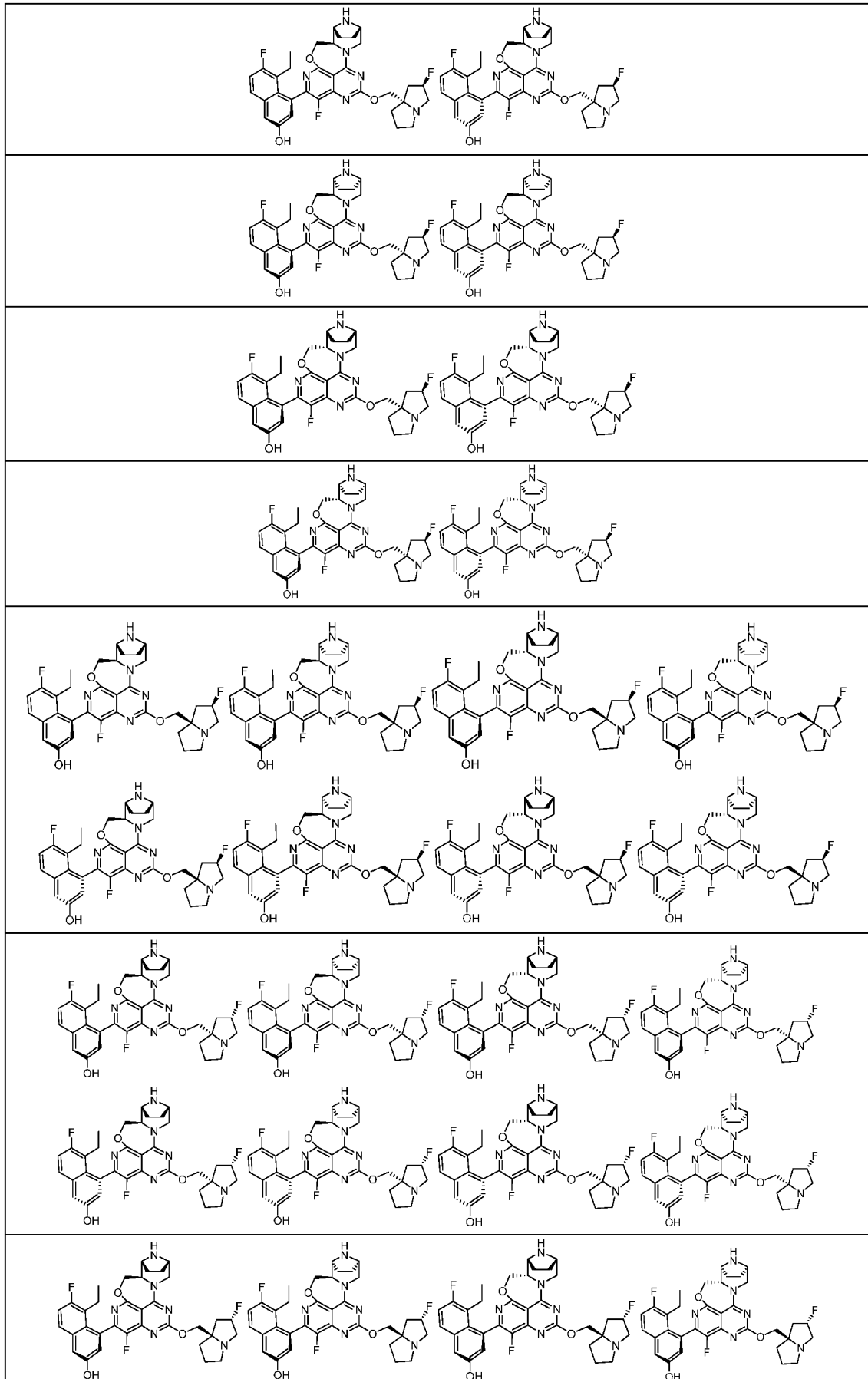


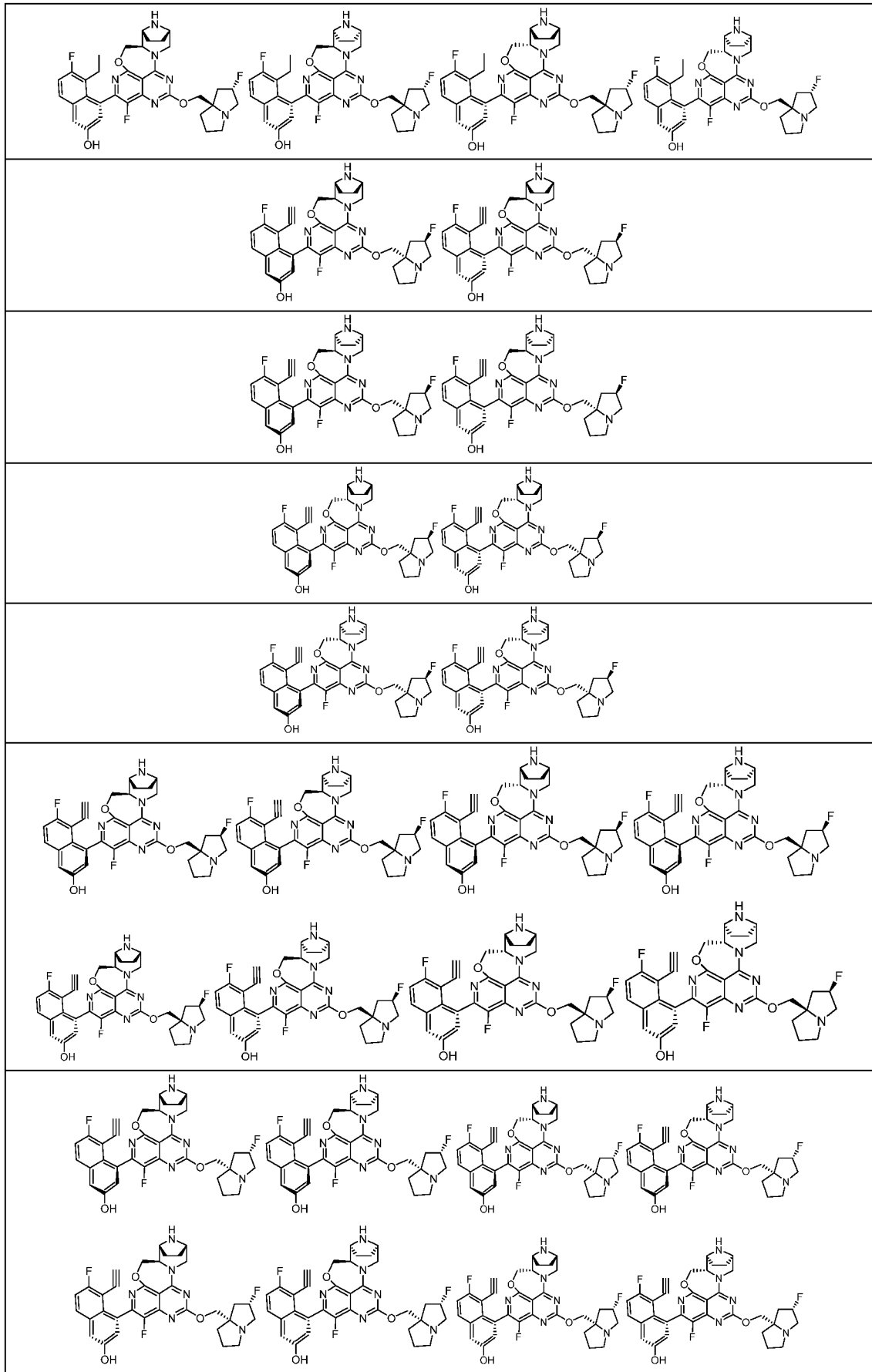


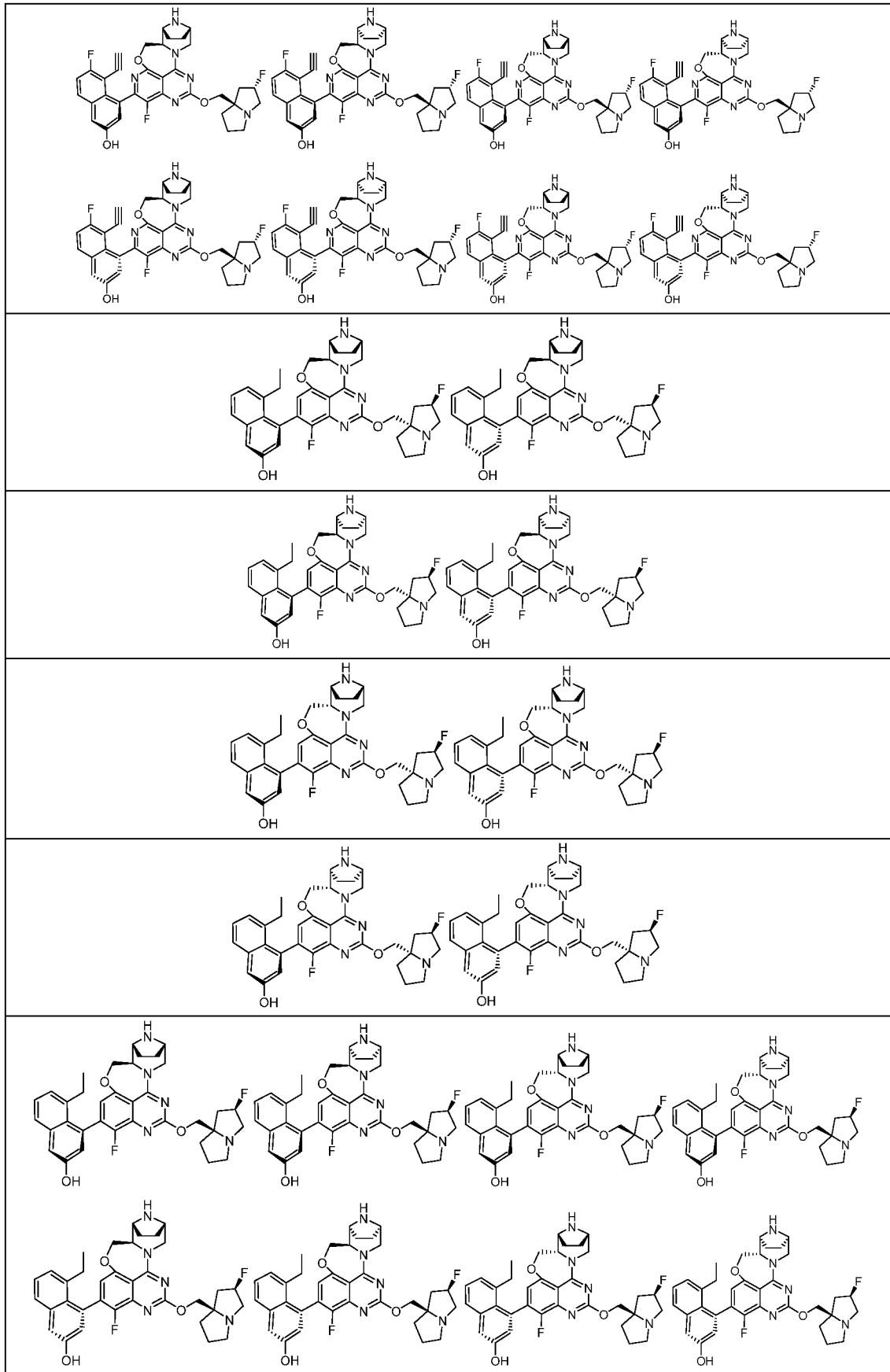


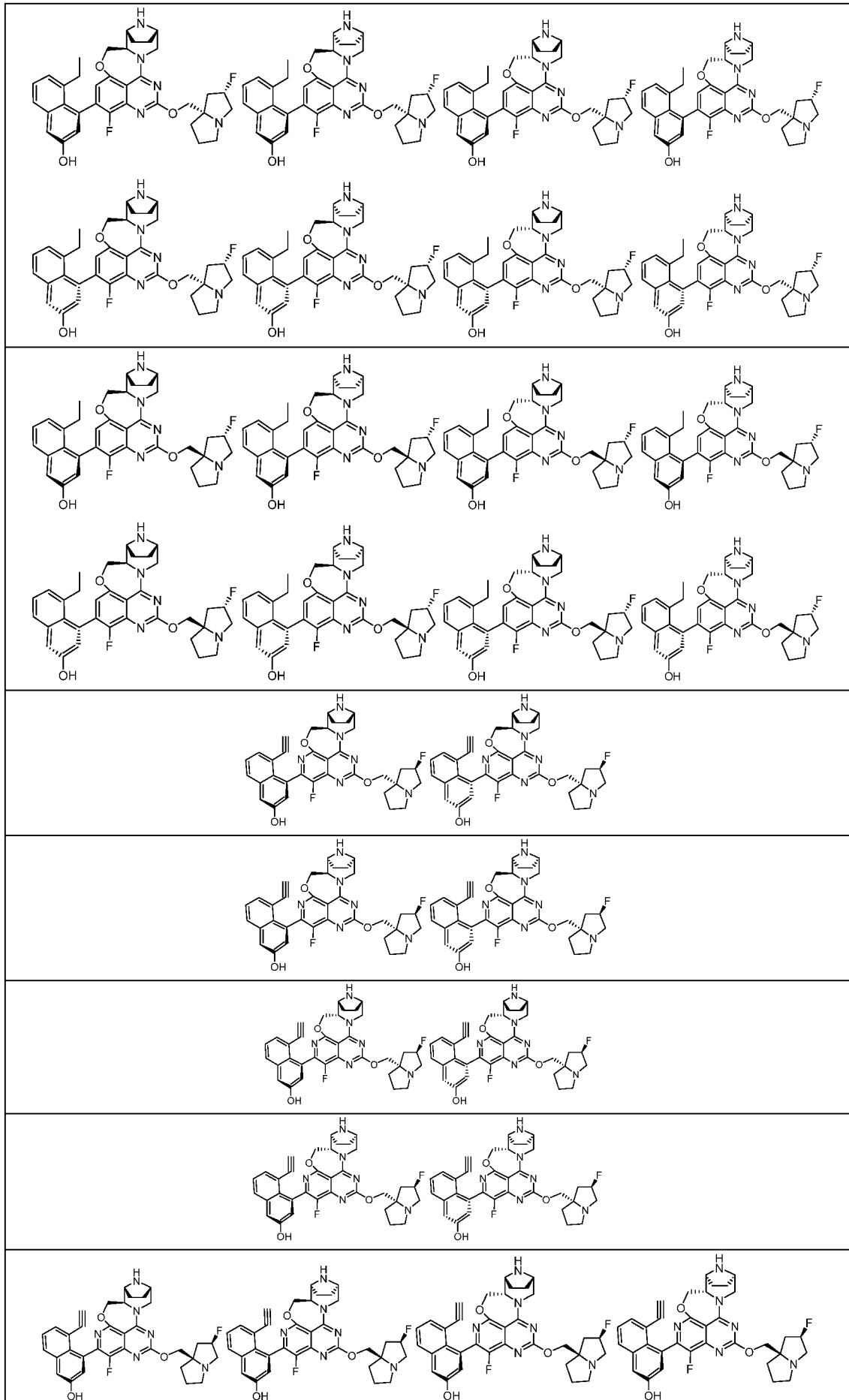


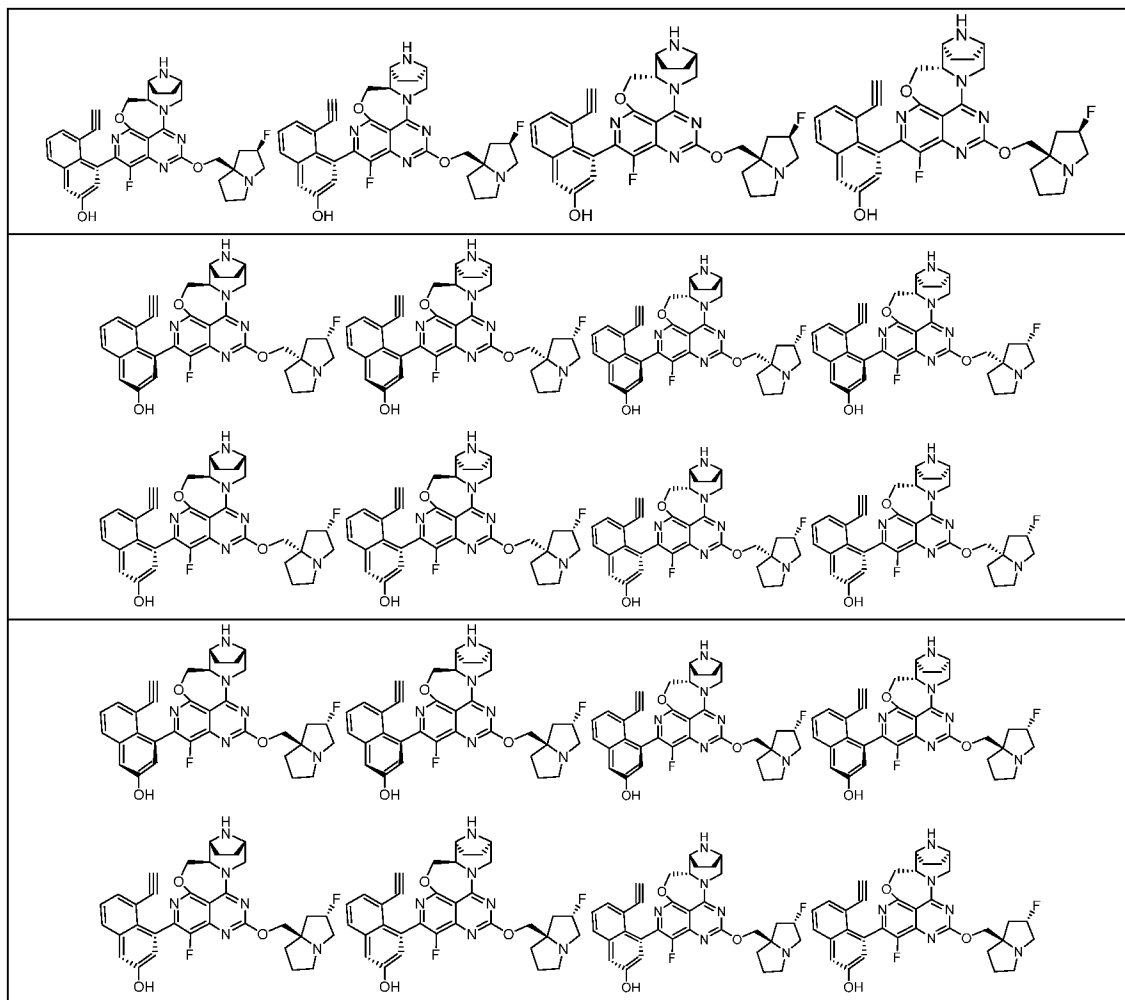




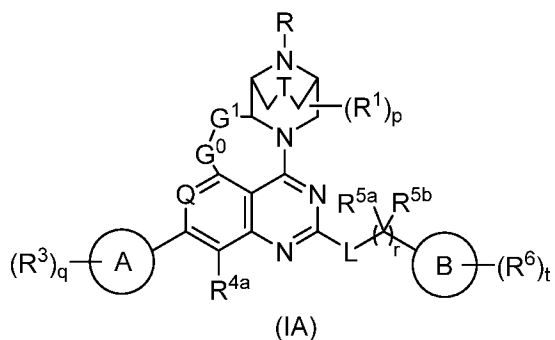








本公开的另一方面涉及通式(IA)所示的化合物或其盐，

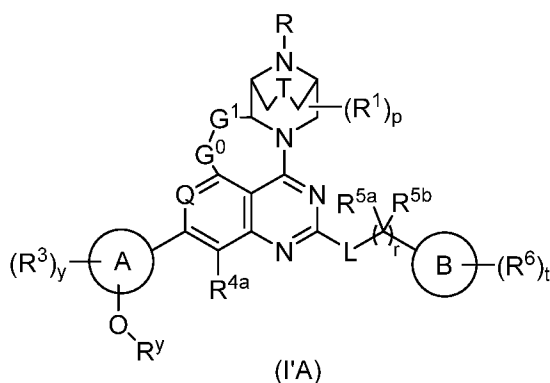


其中，

R 为氨基保护基；优选为 Boc；

- 5 G^0 、 G^1 、T、环 A、环 B、Q、L、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、p、q、r 和 t 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IA)所示的化合物或其盐，



其中,

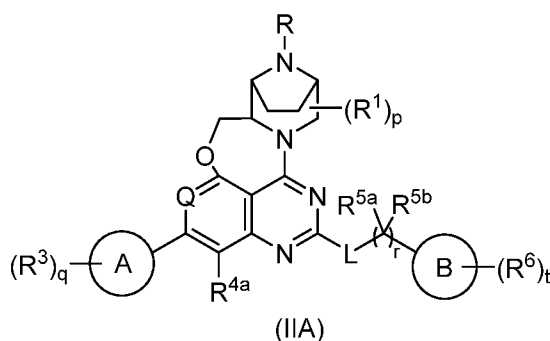
R 为氨基保护基; 优选为 Boc;

R^y 为羟基保护基; 优选为 MOM;

5 y 为 0、1、2、3 或 4;

G⁰、G¹、T、环 A、环 B、Q、L、R¹、R³、R^{4a}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、p、r 和 t 如通式(I')中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIA)所示的化合物或其盐,



10

其中,

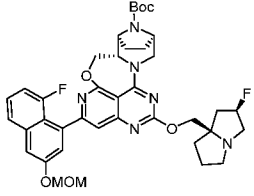
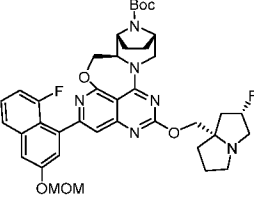
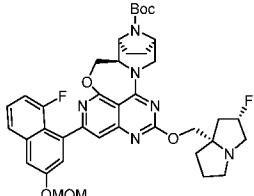
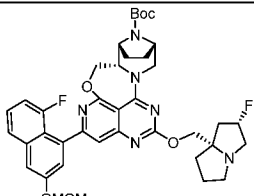
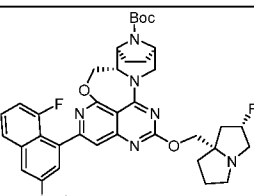
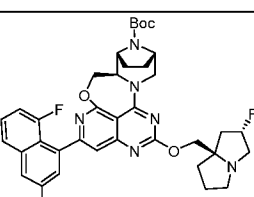
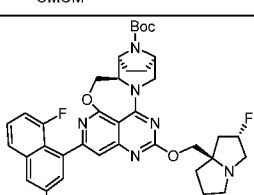
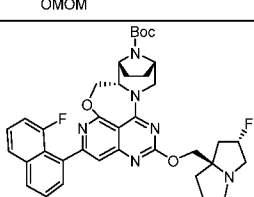
R 为氨基保护基; 优选为 Boc;

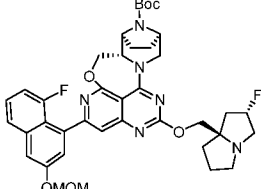
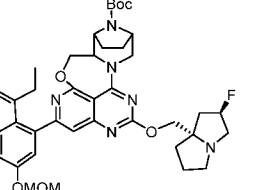
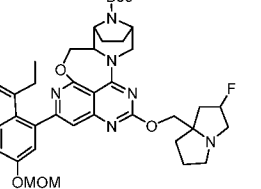
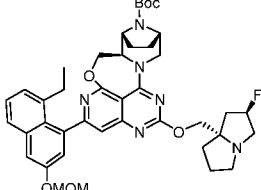
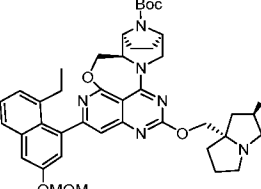
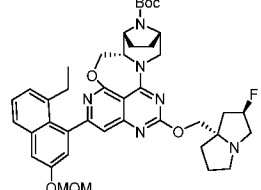
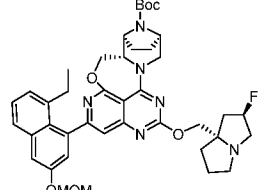
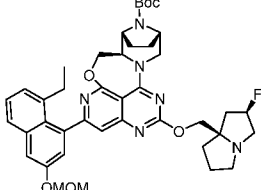
环 A、环 B、Q、L、R¹、R³、R^{4a}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、p、q、r 和 t 如通式(II)中所定义。

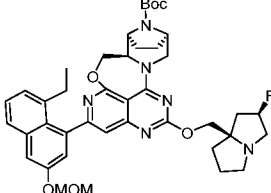
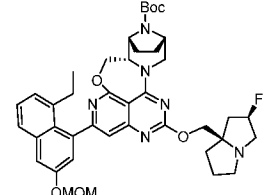
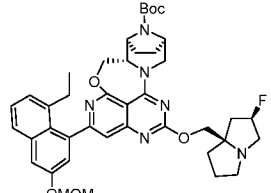
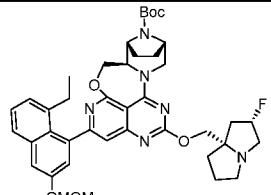
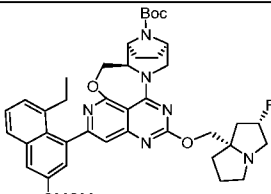
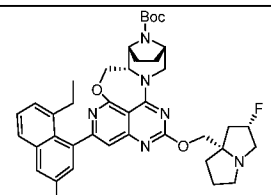
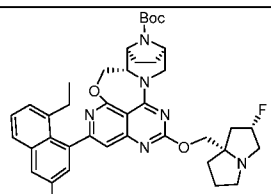
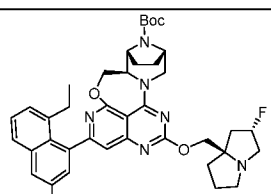
15 表 C 本公开的典型中间体化合物包括但不限于:

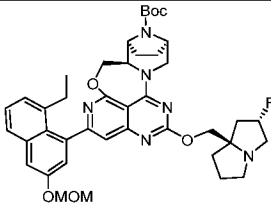
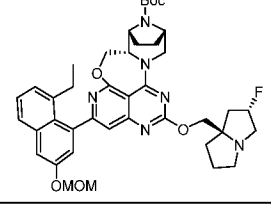
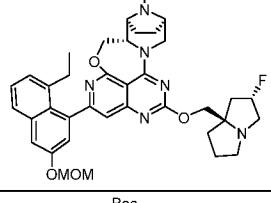
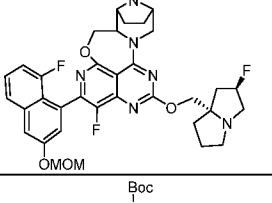
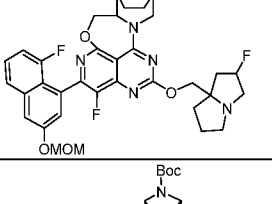
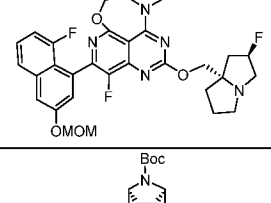
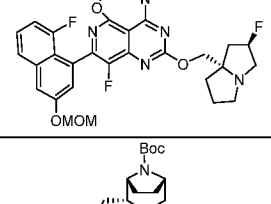
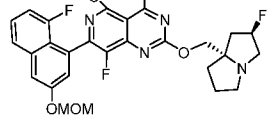
化合物编号	化合物结构	命名
		2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯

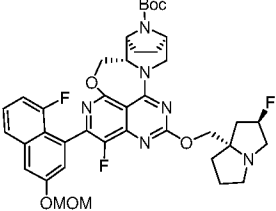
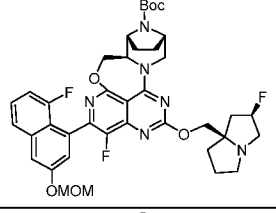
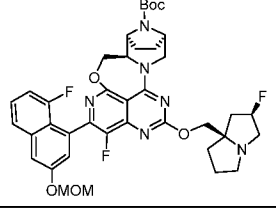
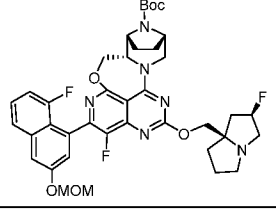
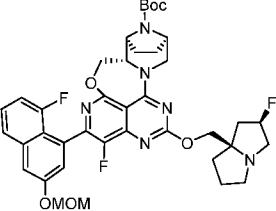
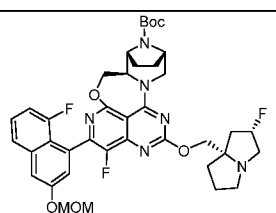
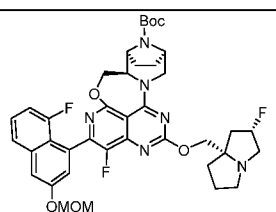
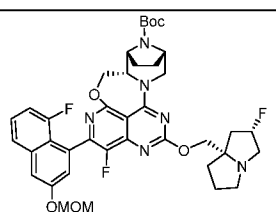
		2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-((2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
1p-2		(5aR,6R,9S)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯 1p-2
		(5aR,6S,9R)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5aS,6R,9S)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
1p-1		(5aS,6S,9R)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯 1p-1
		(5aR,6R,9S)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5aR,6S,9R)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5aS,6R,9S)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯

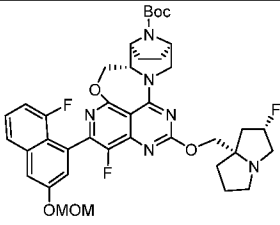
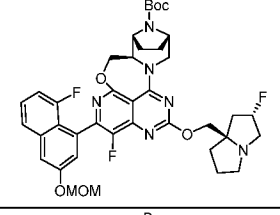
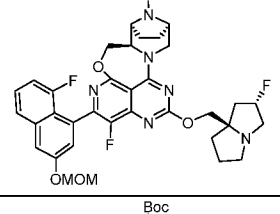
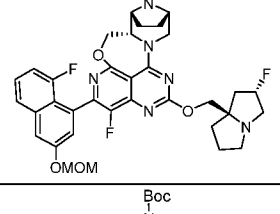
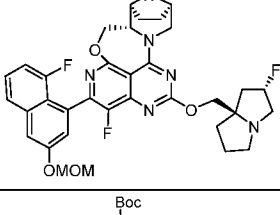
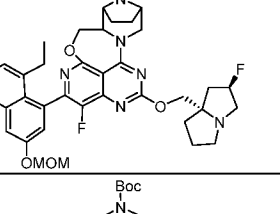
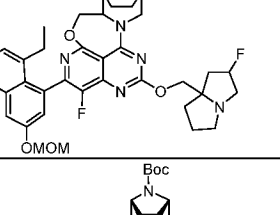
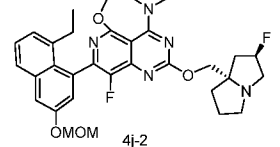
	(5a <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2 <i>R</i> ,7a <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5a <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5a <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5a <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7a(5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯

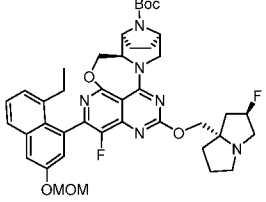
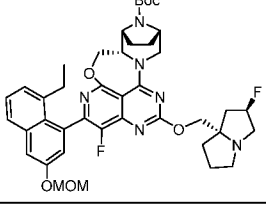
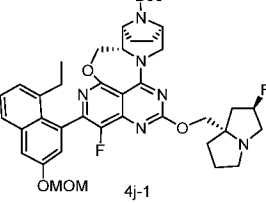
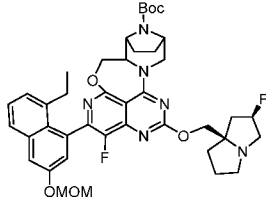
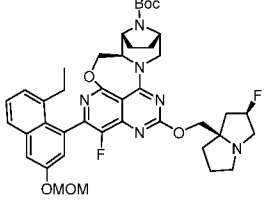
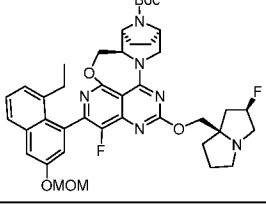
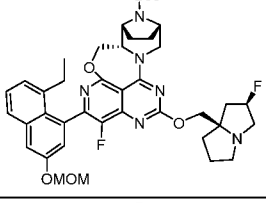
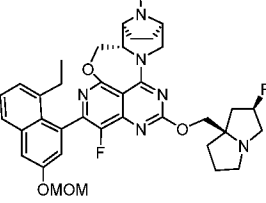
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-((2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

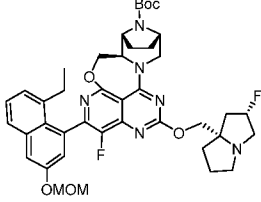
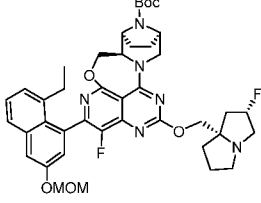
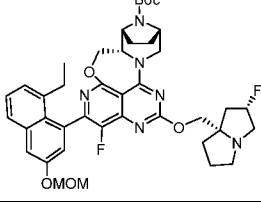
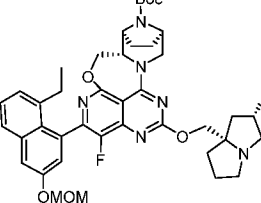
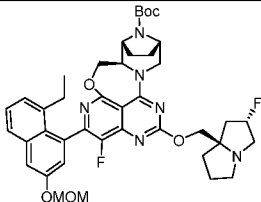
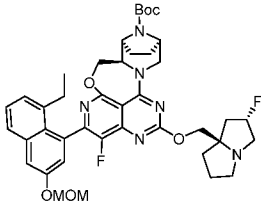
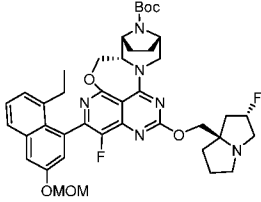
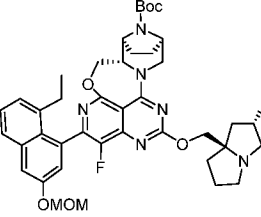
		<p>(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

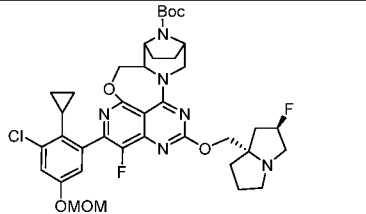
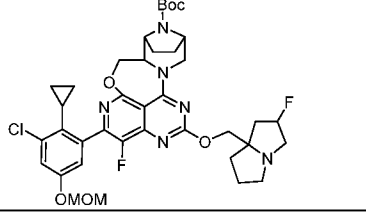
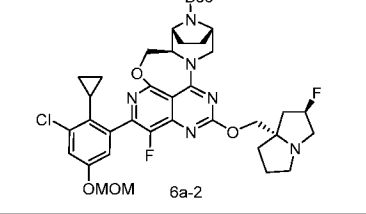
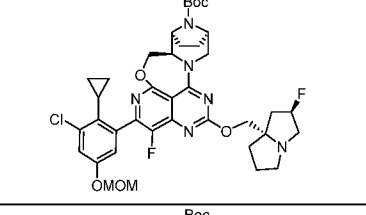
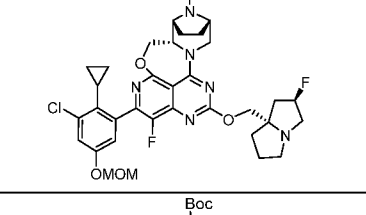
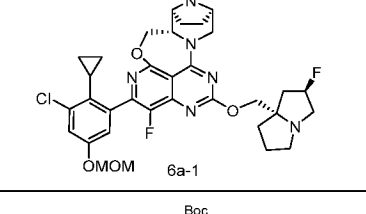
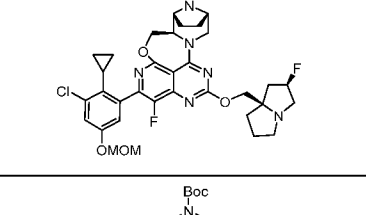
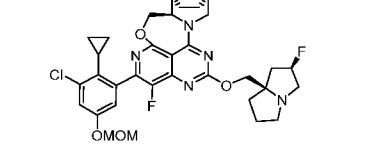
	(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5aR,6R,9S)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5aR,6S,9R)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5aS,6R,9S)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯

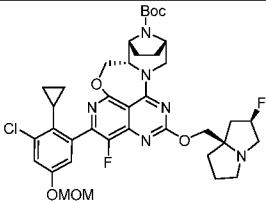
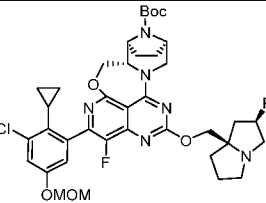
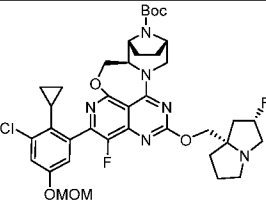
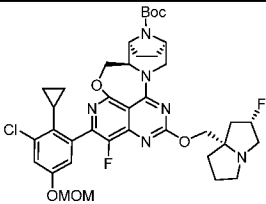
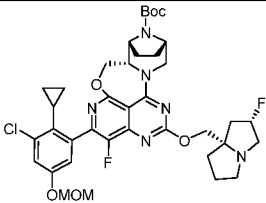
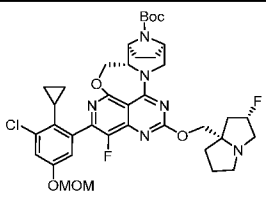
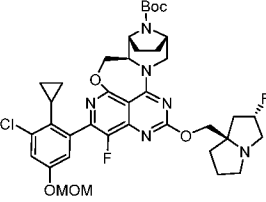
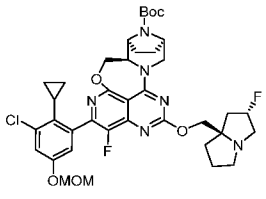
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>S</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>S</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2<i>S</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

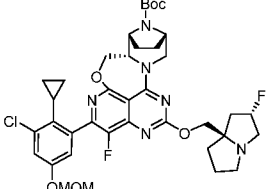
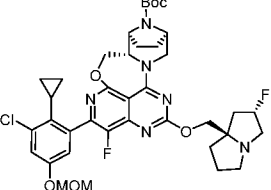
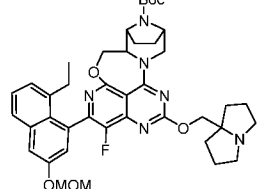
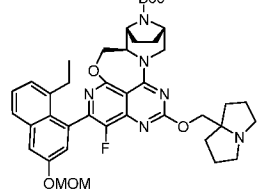
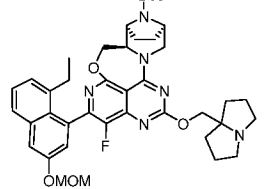
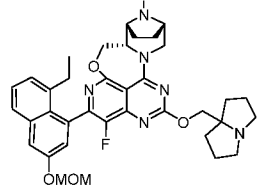
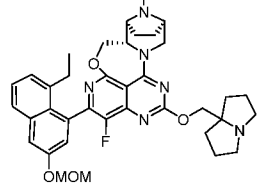
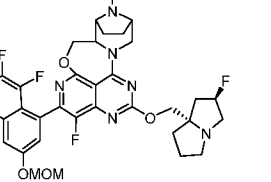
		(5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-1-氟-12-((2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
4j-2		(5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯 4j-2

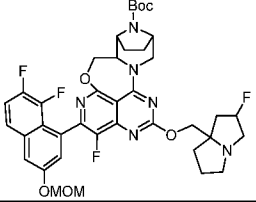
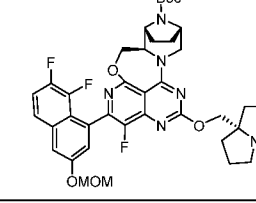
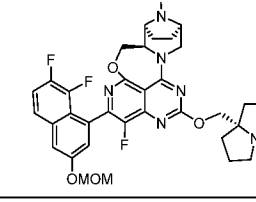
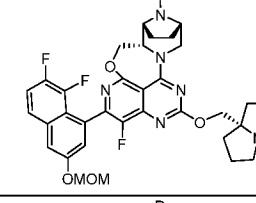
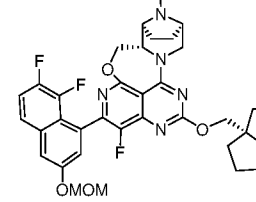
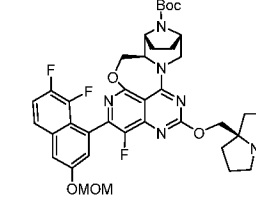
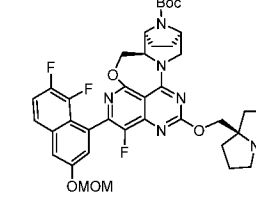
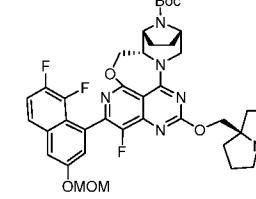
		(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
4j-1		(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯 4j-1
		2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5aR,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯

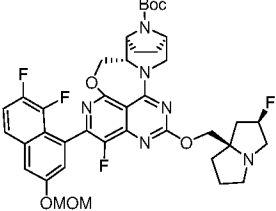
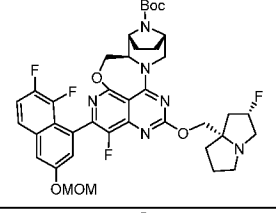
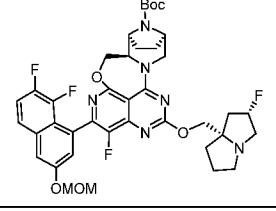
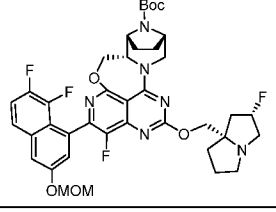
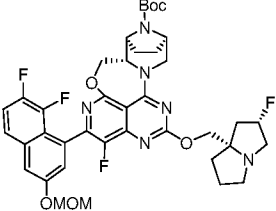
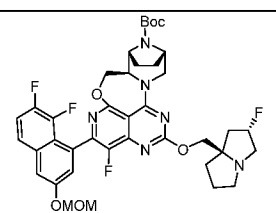
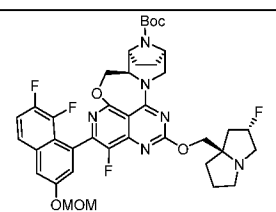
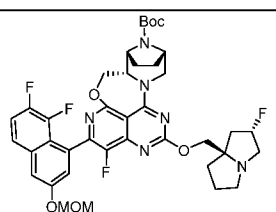
	<p>(5aR,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
	<p>(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
	<p>(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
	<p>(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
	<p>(5aR,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
	<p>(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
	<p>(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
	<p>(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

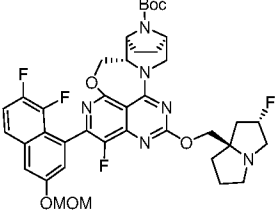
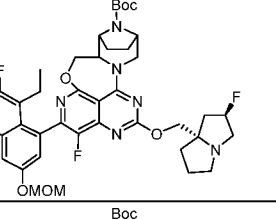
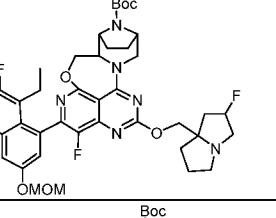
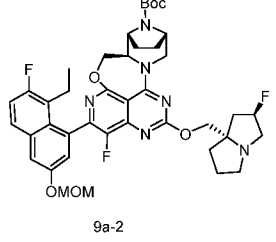
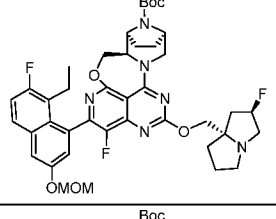
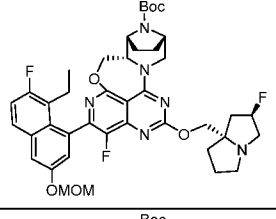
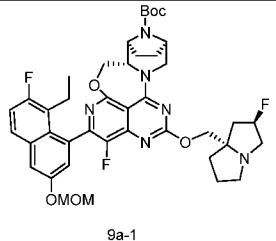
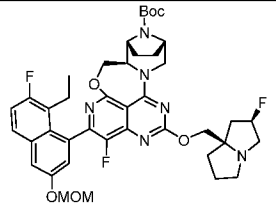
		2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
		2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
6a-2		(5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯 6a-2
		(5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
		(5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
6a-1		(5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯 6a-1
		(5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
		(5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茛并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯

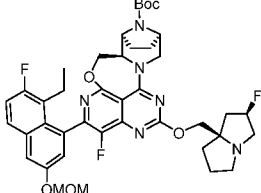
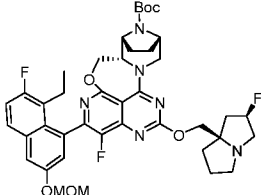
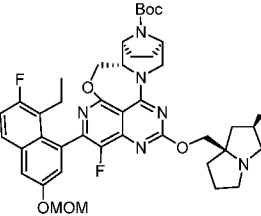
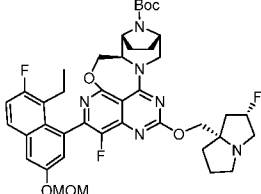
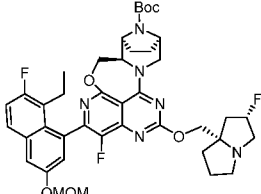
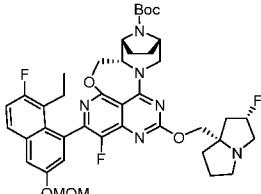
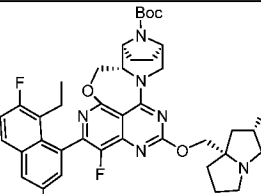
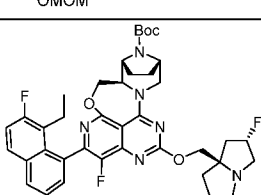
	(5a <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
	(5a <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
	(5a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
	(5a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
	(5a <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
	(5a <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
	(5a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
	(5a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯

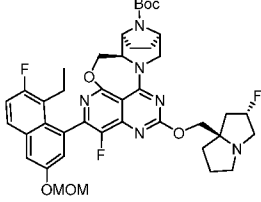
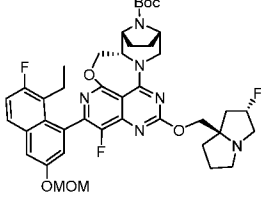
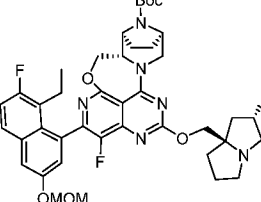
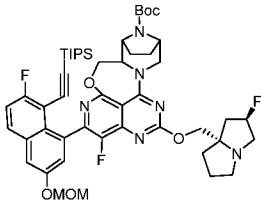
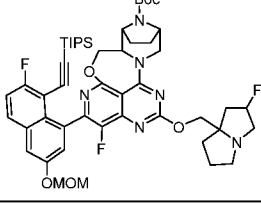
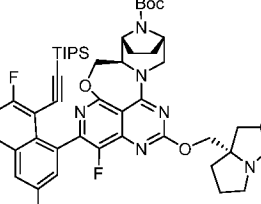
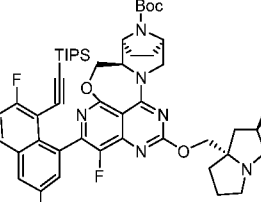
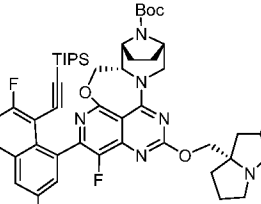
		<p>(5<i>aS</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7<i>aR</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>(5<i>aS</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7<i>aR</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5<i>aR</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5<i>aR</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5<i>aS</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5<i>aS</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

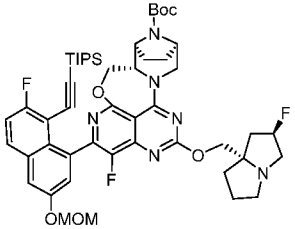
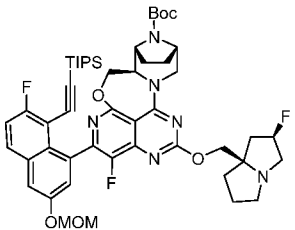
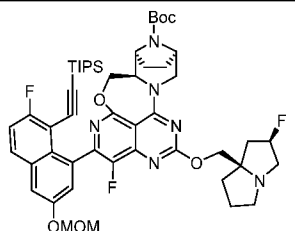
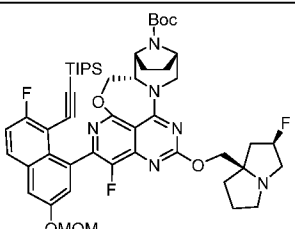
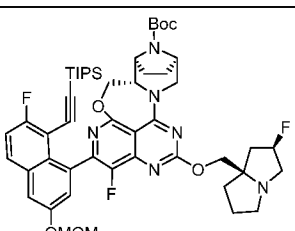
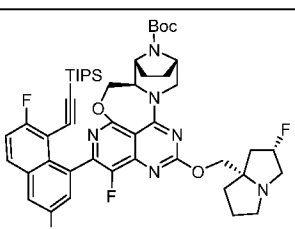
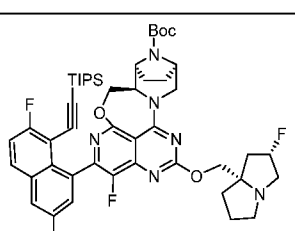
		<p>2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-1-氟-12-((2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹啉并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹啉并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6S,9R)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹啉并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹啉并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹啉并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹啉并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6S,9R)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹啉并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥喹啉并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

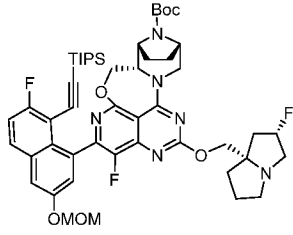
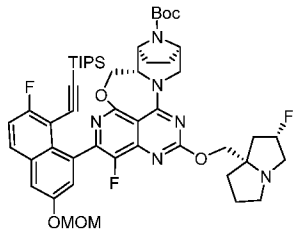
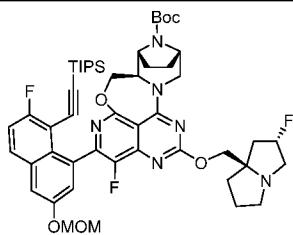
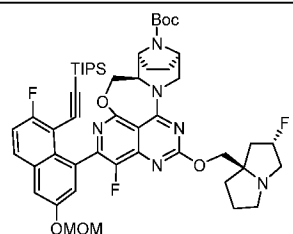
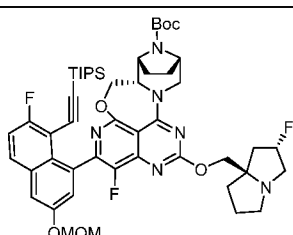
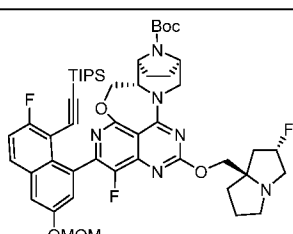
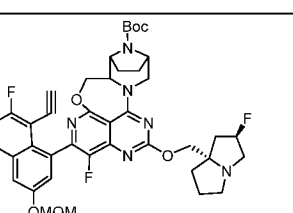
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氟-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氟-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氟-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氟-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氟-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氟-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氟-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氟-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

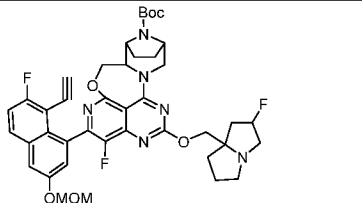
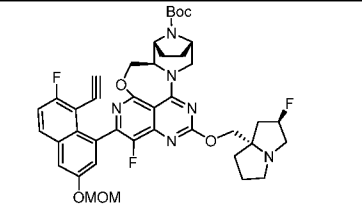
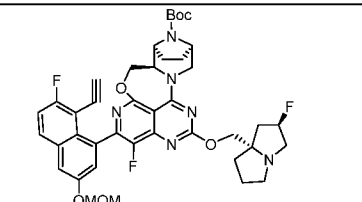
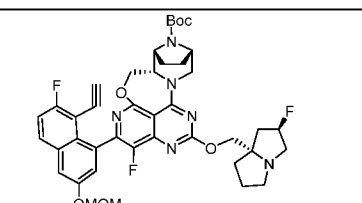
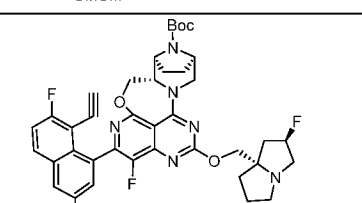
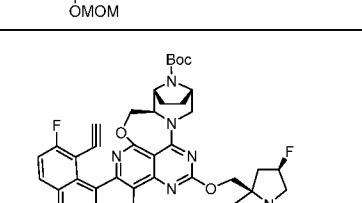
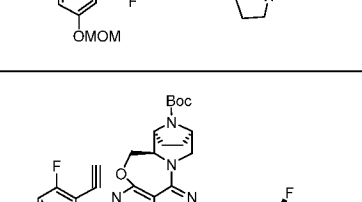
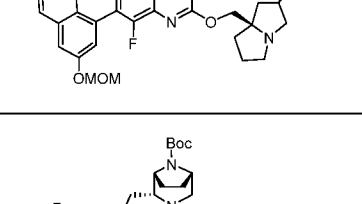
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7<i>aR</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
	 <p style="text-align: center;">9a-2</p>	<p>(5<i>aR</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5<i>aR</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5<i>aS</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
	 <p style="text-align: center;">9a-1</p>	<p>(5<i>aS</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5<i>aR</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7<i>aR</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

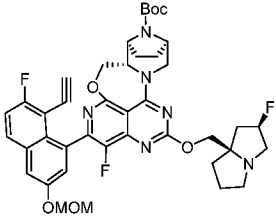
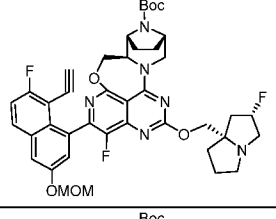
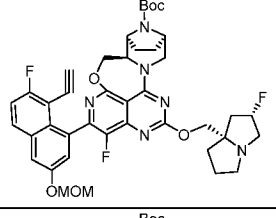
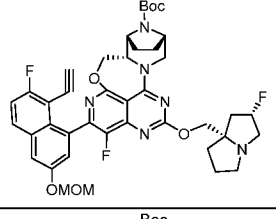
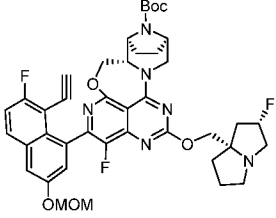
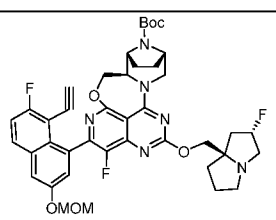
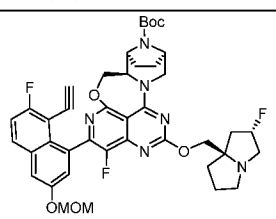
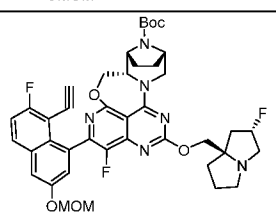
		<p>(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

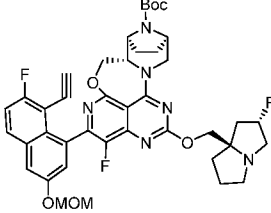
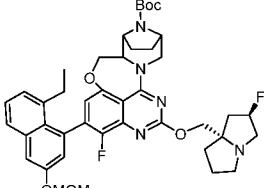
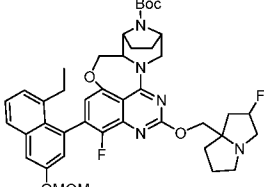
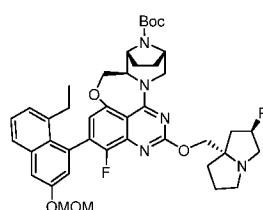
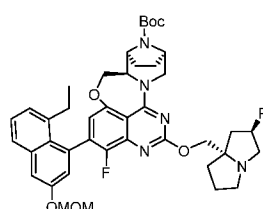
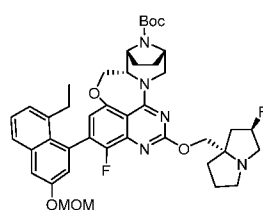
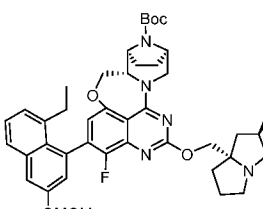
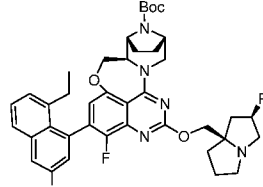
		<p>(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

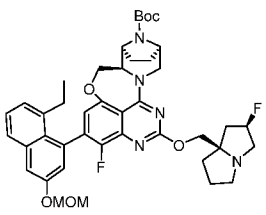
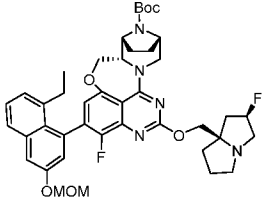
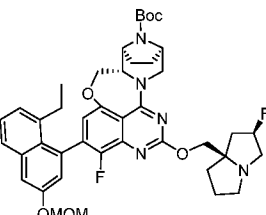
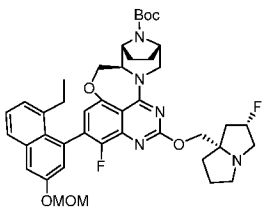
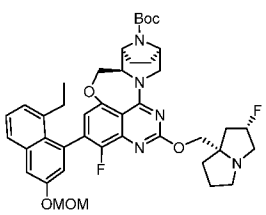
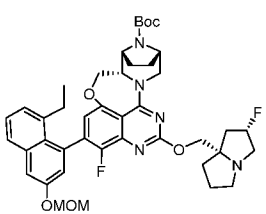
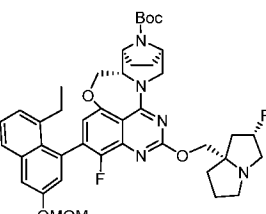
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7<i>aR</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7<i>aR</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7<i>aR</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>R</i>,7<i>aR</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>S</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>S</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

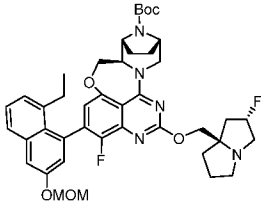
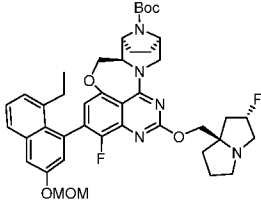
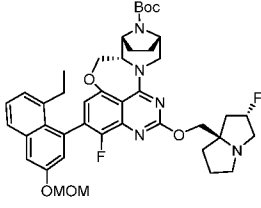
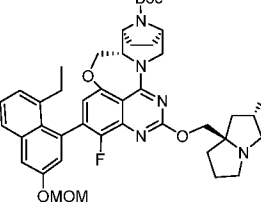
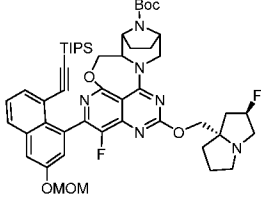
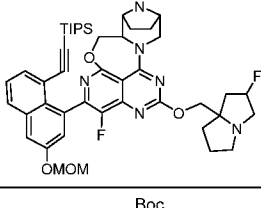
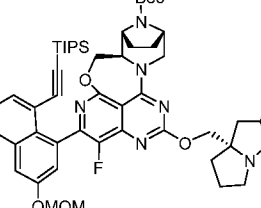
		<p>(5<i>aS</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>S</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5<i>aS</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>S</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5<i>aR</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>S</i>,7<i>aR</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5<i>aR</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>S</i>,7<i>aR</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5<i>aS</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>S</i>,7<i>aR</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5<i>aS</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-12-(((2<i>S</i>,7<i>aR</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

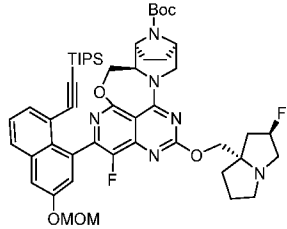
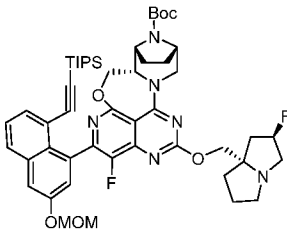
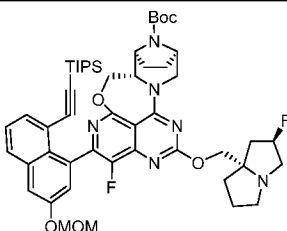
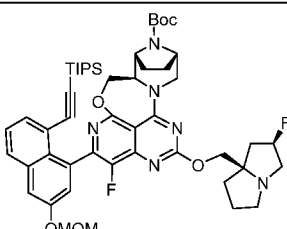
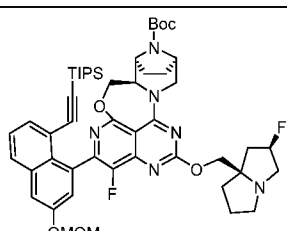
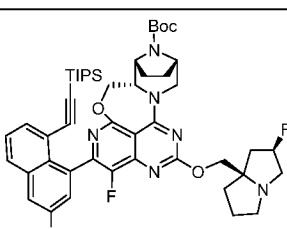
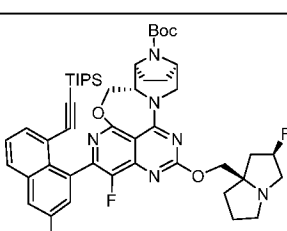
	2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5aR,6R,9S)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5aS,6R,9S)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5aR,6R,9S)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
	(5aS,6R,9S)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯

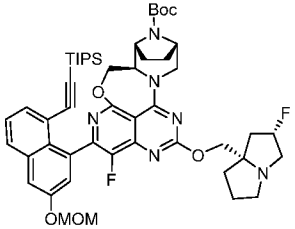
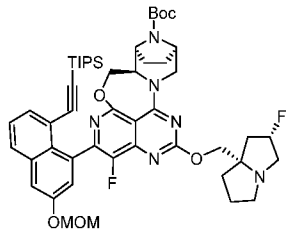
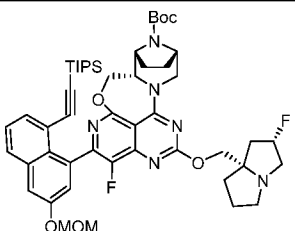
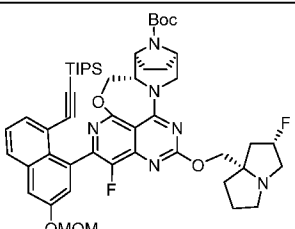
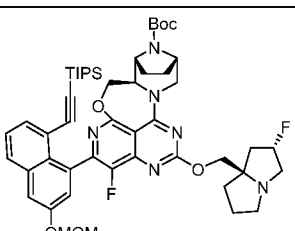
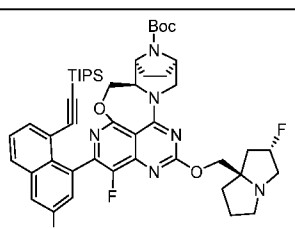
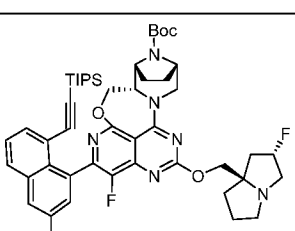
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

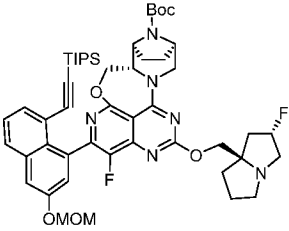
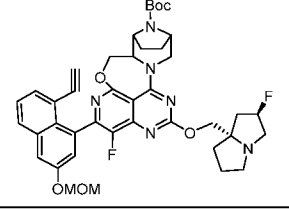
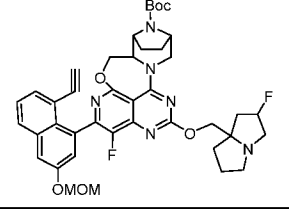
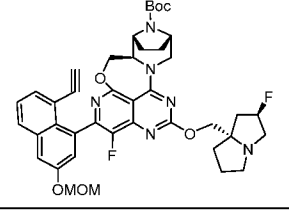
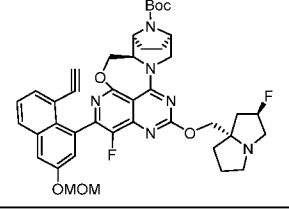
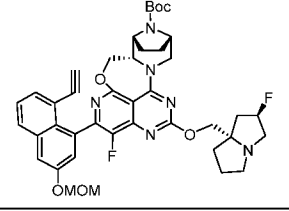
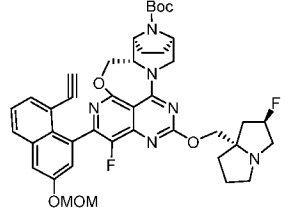
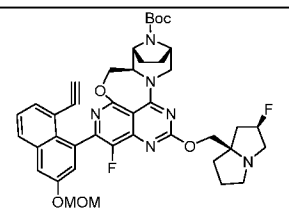
		<p>(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹唑啉-15-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-((2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹唑啉-15-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹唑啉-15-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹唑啉-15-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹唑啉-15-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹唑啉-15-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹唑啉-15-羧酸叔丁基酯</p>

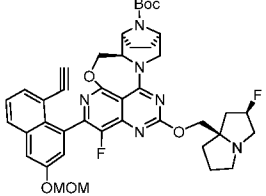
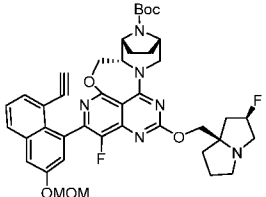
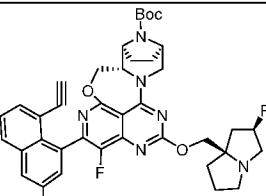
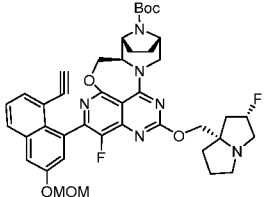
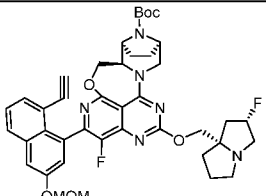
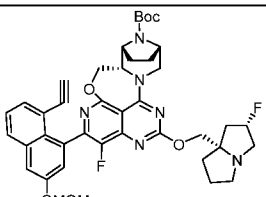
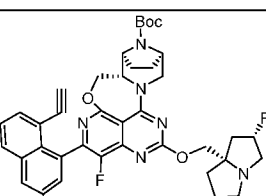
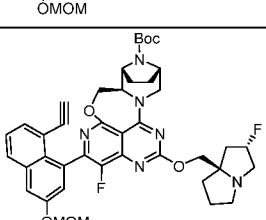
		基酯
		(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹啉-15-羧酸叔丁基酯
		(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹啉-15-羧酸叔丁基酯
		(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹啉-15-羧酸叔丁基酯
		(5aR,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹啉-15-羧酸叔丁基酯
		(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹啉-15-羧酸叔丁基酯
		(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹啉-15-羧酸叔丁基酯
		(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹啉-15-羧酸叔丁基酯

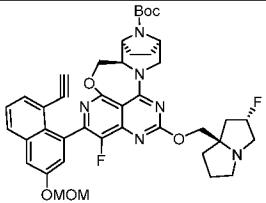
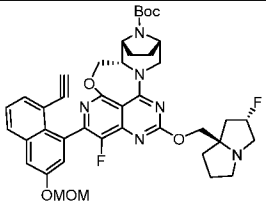
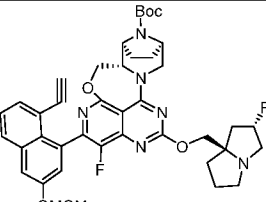
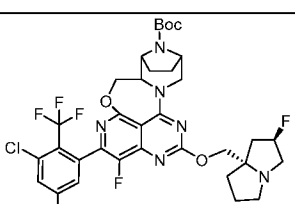
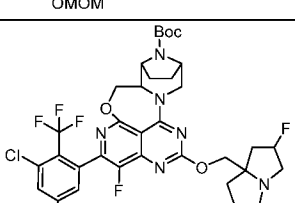
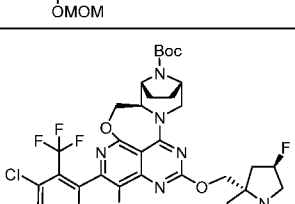
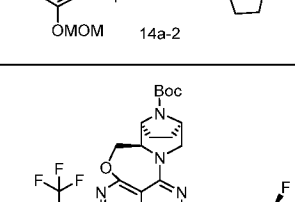
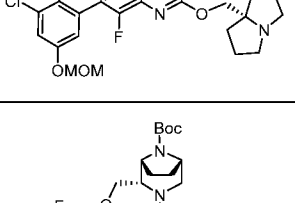
		<p>(5aR,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹啉-15-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹啉-15-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹啉-15-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-de]喹啉-15-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>1-氟-12-((2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

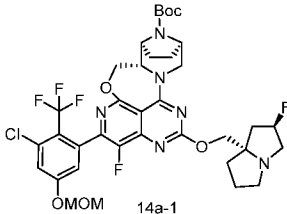
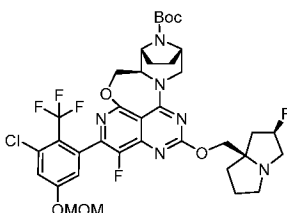
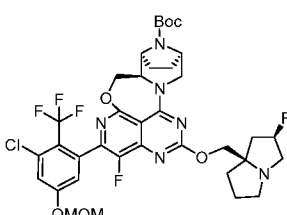
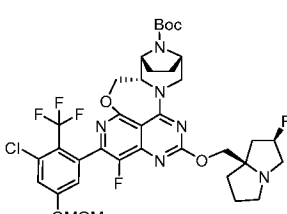
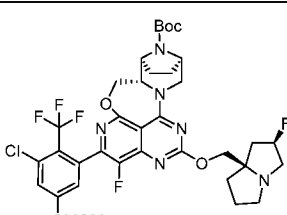
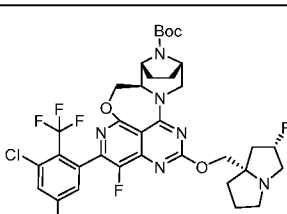
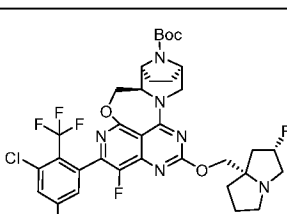
		<p>(5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

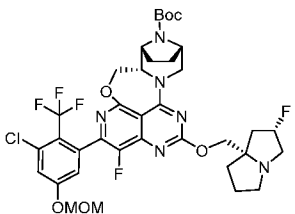
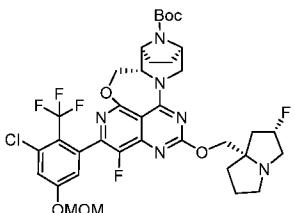
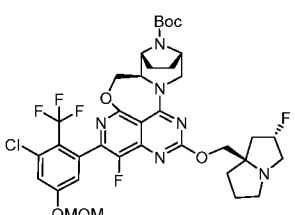
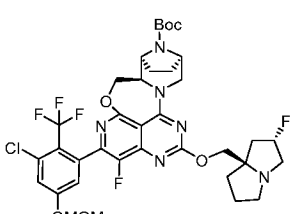
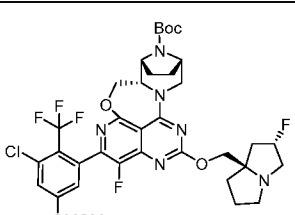
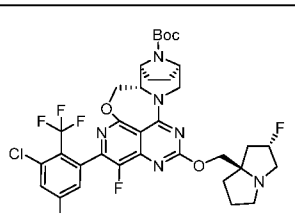
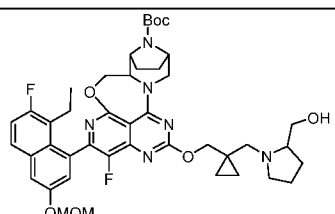
		<p>(5aR,6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

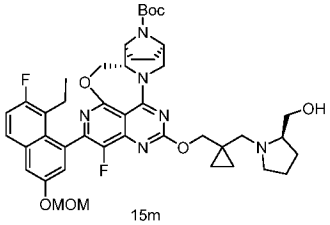
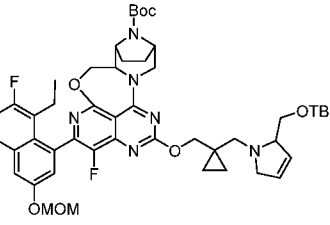
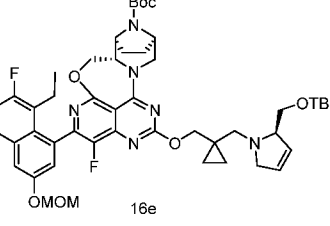
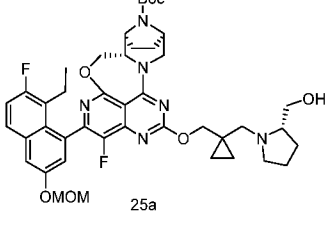
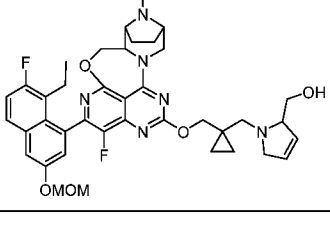
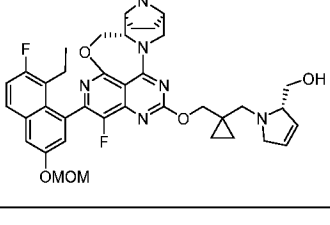
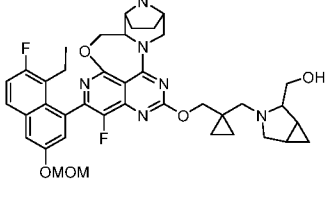
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2<i>R</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

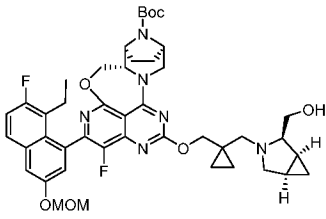
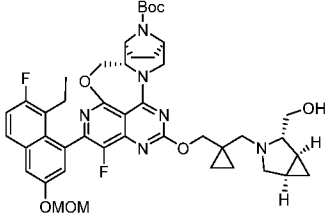
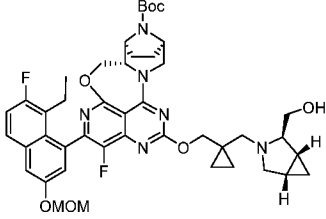
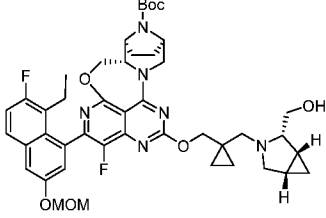
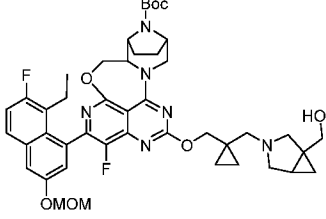
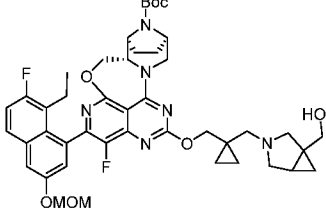
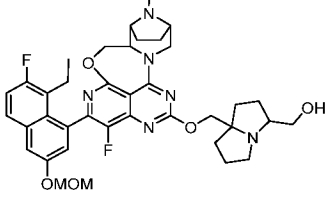
		<p>(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6R,9S)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>
		<p>(5aR,6R,9S)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯</p>

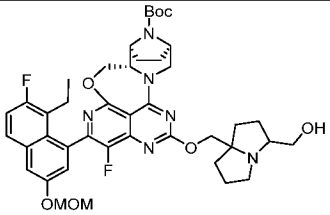
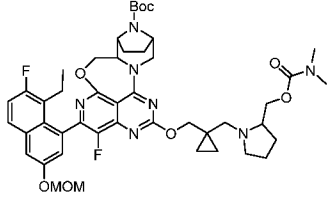
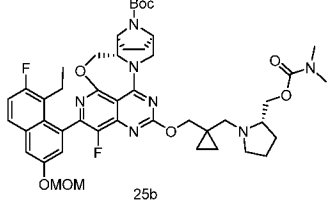
		(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5aS,6R,9S)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
14a-2		(5aR,6R,9S)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯 14a-2
		(5aR,6S,9R)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		(5aS,6R,9S)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-14-羧酸叔丁基酯

14a-1		(5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯 14a-1
		(5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
		(5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
		(5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
		(5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
		(5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
		(5 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯

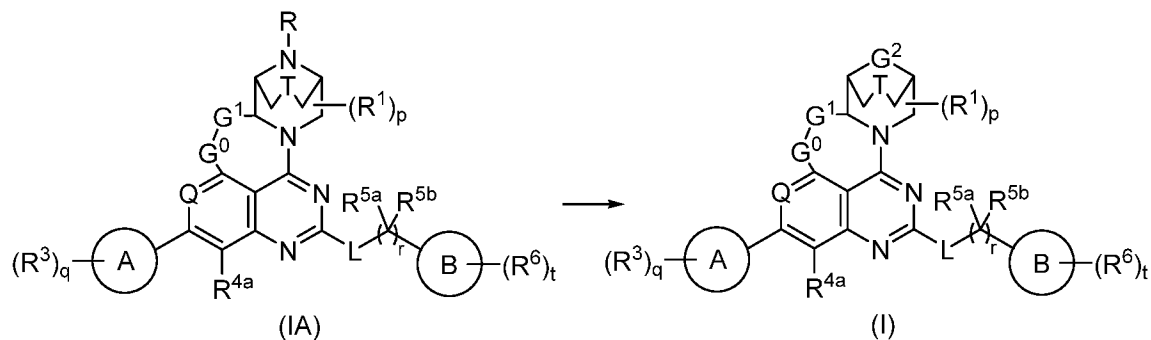
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>(5a<i>R</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>R</i>,9<i>S</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2<i>S</i>,7a<i>R</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7a(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)茚-1-基)-1-氟-12-(1-((2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>

15m		(5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(1-(((<i>R</i>)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯 15m
		12-((1-((2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,5-二氢-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
16e		(5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-((1-(((<i>R</i>)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,5-二氢-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯 16e
25a		(5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(1-(((<i>S</i>)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯 25a
		2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-((2-(羟甲基)-2,5-二氢-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
		(5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(((<i>S</i>)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯
		2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(1-((2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯

		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(1-(((1<i>S</i>,2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(1-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(1-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>,5<i>S</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(1-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>S</i>)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(1-((1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>(5a<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(1-((1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>
		<p>2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((3-(羟甲基)-四氢-1<i>H</i>-吡咯嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基)甲氧基)-5<i>a</i>,6,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-<i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁酯</p>

		(5a <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((3-羟甲基)-四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
		12-(((1-((2-(((二甲基氨基羰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯
25b		(5a <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-12-(((1-(((<i>S</i>)-2-(((二甲基氨基羰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -4-氧杂-3,10 <i>a</i> ,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8- <i>ab</i>]并庚环-14-羧酸叔丁基酯 25b

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



- 通式(IA)的化合物或其盐经脱保护反应，得到通式(I)的化合物或其可药用的盐；任选地，当R³和/或R⁶基团上含有保护基时，在所述脱保护反应之前、同时或之后还包括脱去R³和/或R⁶基团上的保护基的步骤；

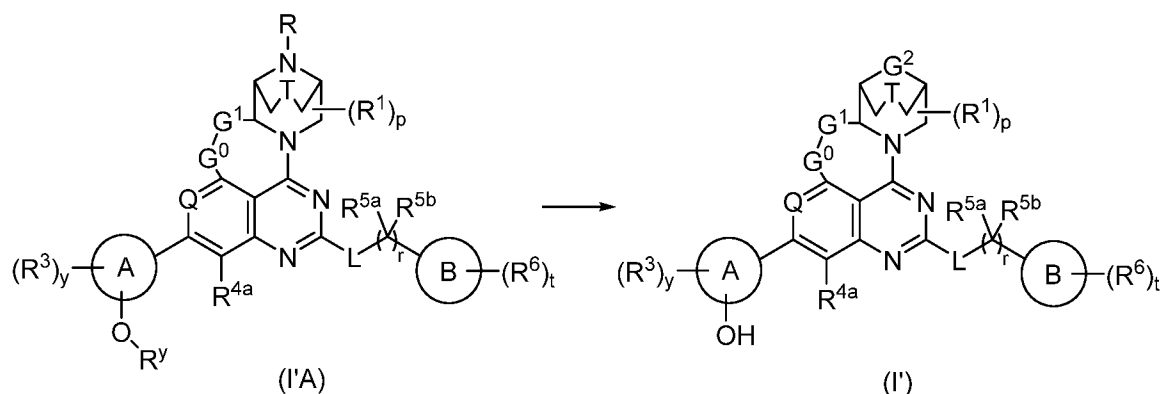
其中，

R为氨基保护基；优选为Boc；

G²为NH；

- G⁰、G¹、T、环A、环B、Q、L、R¹、R³、R^{4a}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、p、q、r和t如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I')所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(I'A)的化合物或其盐经脱保护反应,得到通式(I')的化合物或其可药用的盐;任选地,当 R^3 和/或 R^6 基团上含有保护基时,在所述脱保护反应之前、同时或之后还包括脱去 R^3 和/或 R^6 基团上的保护基的步骤;

5 其中,

R 为氨基保护基;优选为Boc;

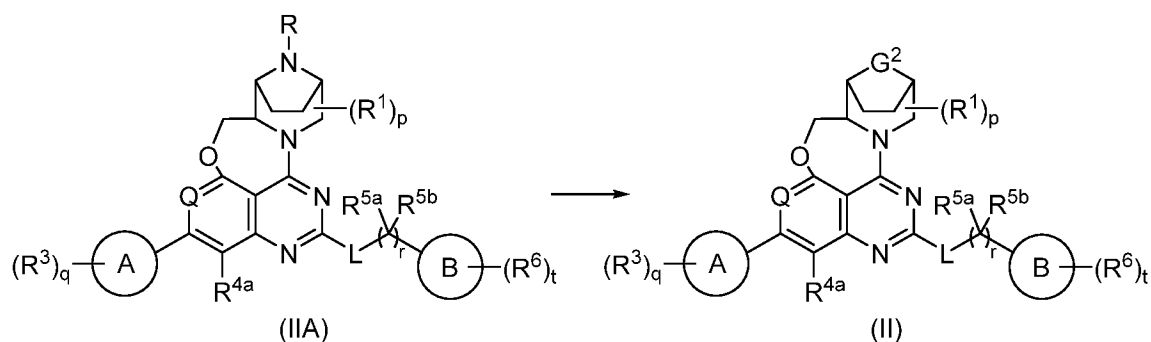
R^y 为羟基保护基;优选为MOM;

y 为0、1、2、3或4;

G^2 为NH;

10 G^0 、 G^1 、 T 、环A、环B、 Q 、 L 、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 p 、 r 和 t 如通式(I')中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:



15 通式(IIA)的化合物或其盐经脱保护反应,得到通式(II)的化合物或其可药用的盐;任选地,当 R^3 和/或 R^6 基团上含有保护基时,在所述脱保护反应之前、同时或之后还包括脱去 R^3 和/或 R^6 基团上的保护基的步骤;

其中 R 为氨基保护基;优选为Boc;

G^2 为NH;

20 环A、环B、 Q 、 L 、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 p 、 q 、 r 和 t 如通式(II)中所定义。

公开的另一方面涉及一种药物组合物,所述药物组合物含有本公开通式(I)、(I')、(II)、表A或表B中所示的化合物或其可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受

的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开进一步涉及通式(I)、(I')、(II)、表 A 或表 B 中所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备用于抑制 KRAS G12D 的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、(I')、(II)、表 A 或表 B 中所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防疾病或病症的药物中的用途，所述的疾病或病症为癌症；所述的疾病或病症优选选自脑癌、甲状腺癌、头颈癌、鼻咽癌、咽喉癌、口腔癌、唾液腺癌、食道癌、胃癌、肺癌、肝癌、肾癌、胸膜癌、腹膜癌、胰腺癌、胆囊癌、胆管癌、结直肠癌、小肠癌、胃肠道间质瘤、尿路上皮癌、尿道癌、膀胱癌、肛门癌、关节癌、乳腺癌、阴道癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、输卵管癌、睾丸癌、前列腺癌、血管瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、皮肤癌、黑色素瘤、脂肪瘤、骨癌、软组织肉瘤、神经纤维瘤、神经胶质瘤、成神经细胞瘤和胶质母细胞瘤；进一步优选选自胰腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

本公开进一步涉及一种抑制 KRAS G12D 的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、(I')、(II)、表 A 或表 B 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防疾病或病症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、(I')、(II)、表 A 或表 B 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其中所述的疾病或病症为癌症；所述的疾病或病症优选选自脑癌、甲状腺癌、头颈癌、鼻咽癌、咽喉癌、口腔癌、唾液腺癌、食道癌、胃癌、肺癌、肝癌、肾癌、胸膜癌、腹膜癌、胰腺癌、胆囊癌、胆管癌、结直肠癌、小肠癌、胃肠道间质瘤、尿路上皮癌、尿道癌、膀胱癌、肛门癌、关节癌、乳腺癌、阴道癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、输卵管癌、睾丸癌、前列腺癌、血管瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、皮肤癌、黑色素瘤、脂肪瘤、骨癌、软组织肉瘤、神经纤维瘤、神经胶质瘤、成神经细胞瘤和胶质母细胞瘤；进一步优选选自胰腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

本公开进一步涉及一种通式(I)、(I')、(II)、表 A 或表 B 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作药物。

本公开进一步涉及一种通式(I)、(I')、(II)、表 A 或表 B 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作抑制 KRAS G12D 的药物。

本公开进一步涉及一种通式(I)、(I')、(II)、表 A 或表 B 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作治疗和/或预防疾病或病症的药物，其中所述的疾病或病症为癌症；所述的疾病或病症优选选自脑癌、甲状腺癌、头颈癌、鼻咽癌、咽喉癌、口腔癌、唾液腺癌、食道癌、胃癌、肺癌、肝癌、肾癌、胸膜癌、腹膜癌、胰腺癌、胆囊癌、胆管癌、结直肠癌、小肠癌、胃肠道间质瘤、尿路上皮癌、尿道癌、膀胱癌、肛门癌、关节癌、乳腺癌、阴道癌、卵巢癌、子

宫内膜癌、宫颈癌、输卵管癌、睾丸癌、前列腺癌、血管瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、皮肤癌、黑色素瘤、脂肪瘤、骨癌、软组织肉瘤、神经纤维瘤、神经胶质瘤、成神经细胞瘤和胶质母细胞瘤；进一步优选选自胰腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

5 本公开所述的疾病或病症是通过抑制 KRAS G12D 来治疗和/或预防的疾病或病症。

本公开所述的结直肠癌优选为结肠癌或直肠癌。

10 优选地，本公开中所述的脑癌选自多形性成胶质细胞瘤或成神经细胞瘤；软组织癌选自纤维肉瘤、胃肠道肉瘤、横纹肌瘤、平滑肌肉瘤、去分化脂肪肉瘤、多形性脂肪肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、圆细胞肉瘤和滑膜肉瘤；淋巴瘤选自霍奇金氏疾病和非霍奇金淋巴瘤(例如套细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤、边缘区 B 细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤和外周 T 细胞淋巴瘤)；肝癌优选为肝细胞癌；肺癌(又称支气管肺癌)选自非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)和鳞状细胞癌；肾癌选自肾细胞癌、透明细胞和肾嗜酸细胞瘤；白血病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病
15 (ALL)、T-细胞急性成淋巴细胞性白血病(T-ALL)、慢性髓细胞性白血病(CML)和急性骨髓性白血病(AML)；皮肤癌选自恶性黑色素瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌和血管肉瘤；骨髓瘤优选为多发性骨髓瘤。

20 可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此，本公开的活性化合物可以配制成用于口服给药、注射(例如静脉内、肌肉内或皮下)给药，吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成例如片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆等剂型。

25 作为一般性指导，本公开的活性化合物优选是以单位剂量的方式，或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

30 本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

35 片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油，或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何调和固定油。此外，脂肪酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、疾病的严重性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

35

术语说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选为具有 1 至 12 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个)碳原子的烷基(即 C₁₋₁₂ 烷基)，更优选为具有 1 至 6 个碳原子的烷基(即 C₁₋₆ 烷基)。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

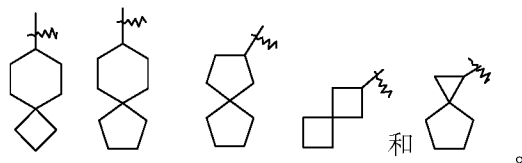
术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其为从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选为具有 1 至 12 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个)碳原子(即 C₁₋₁₂ 亚烷基)，更优选具有 1 至 6 个碳原子的亚烷基(即 C₁₋₆ 亚烷基)。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、1,1-亚乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-亚丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-亚丙基(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选选自烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个。

术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基，其中烷基的定义如上所述，优选为具有 2 至 12 个(例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个)碳原子(即 C₂₋₁₂ 烯基)，更优选具有 2 至 6 个碳原子的烯基(即 C₂₋₆ 烯基)。非限制性的实例包括：乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

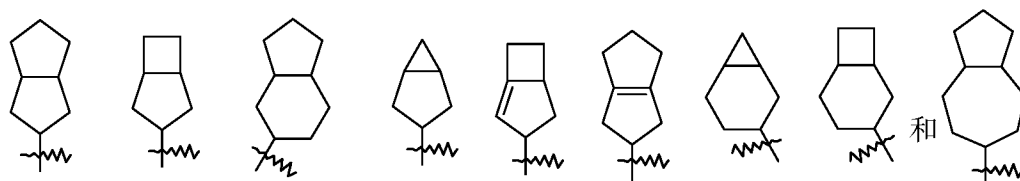
术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基，其中烷基的定义如上所述。优选具有 2 至 12 个(例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个)碳原子(即 C₂₋₁₂ 炔基)，更优选具有 2 至 6 个碳原子的炔基(即 C₂₋₆ 炔基)。非限制性的实例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 14 个(例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 个)碳原子(即 3 至 14 元环烷基)，优选包含 3 至 8 个(例如 3、4、5、6、7 和 8 个)碳原子(即 3 至 8 元环烷基)，更优选包含 3 至 6 个碳原子(即 3 至 6 元环烷基)。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

术语“螺环烷基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基或多螺环烷基(例如双螺环烷基)，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：

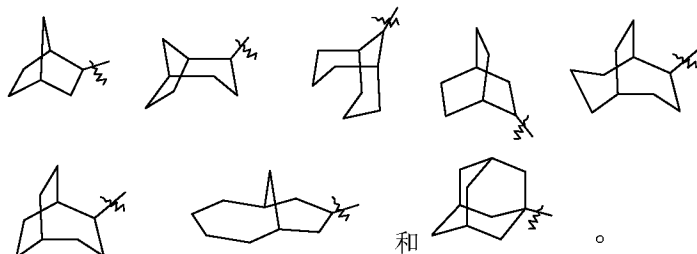


术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据组成环的数目可以分为双环或多环稠环烷基(例如三环、四环)，优选为双环或三环，更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



30

术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分为双环或多环（例如三环、四环）桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：



所述环烷基环包括如上所述的环烷基(包括单环、螺环、稠环和桥环)稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制

性实例包括 等；优选 和 。

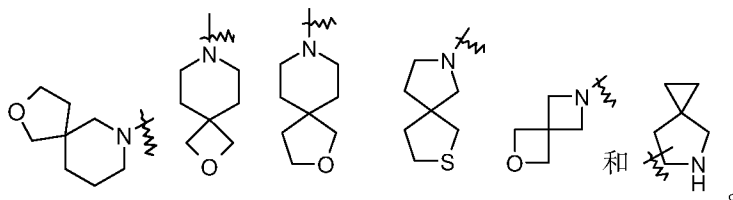
环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

15 术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

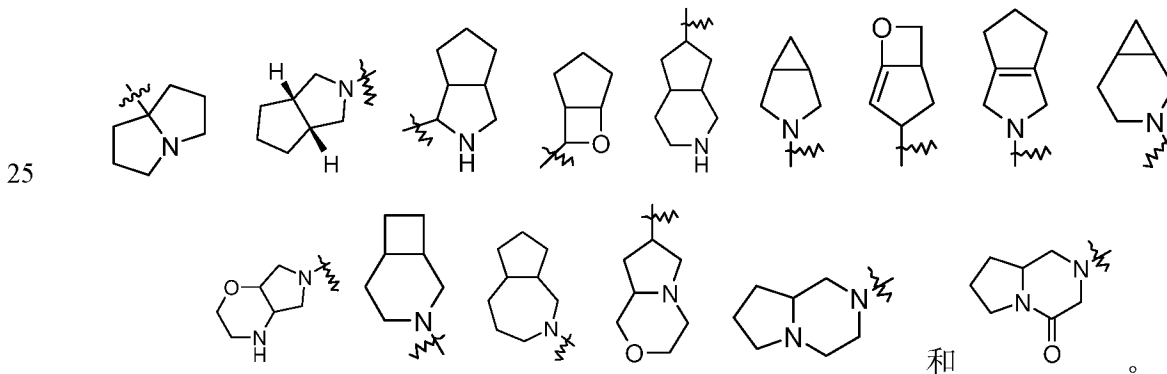
20 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状取代基，其包含 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元杂环基），其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧化（即形成亚砷或砷），但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 14 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 个）环原子（即 3 至 14 元杂环基），其中 1~4 个（例如 1、2、3 和 4 个）是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子（例如 3、4、5、6、7 和 8 个）（即 3 至 8 元杂环基）或 6 至 14 个环原子（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 个），其中 1-3 是杂原子（例如 1、2 和 3 个）；更优选包含 3 至 8 个环原子，其中 1-3 个（例如 1、2 和 3 个）是杂原子；最优选包含 5 或 6 个环原子（即

5 元或 6 元杂环基)，其中 1-3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

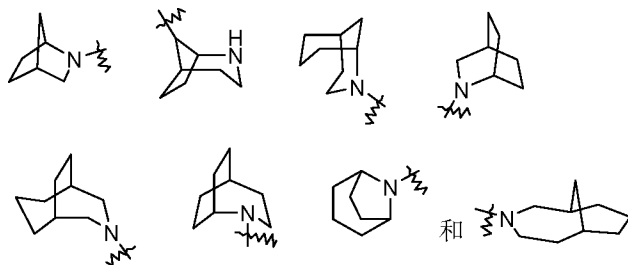
术语“螺杂环基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 元）（即 6 至 14 元螺杂环基），更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）（即 7 至 10 元螺杂环基）。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基或多螺杂环基（例如双螺杂环基），优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



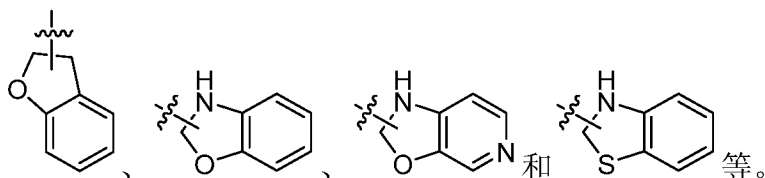
15 术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 元）（即 6 至 14 元稠杂环基），更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）（即 7 至 10 元稠杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环或多环（例如三环、四环）稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



术语“桥杂环基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 元）（即 6 至 14 元桥杂环基），更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）（即 7 至 10 元桥杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环或多环（例如三环、四环）桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：

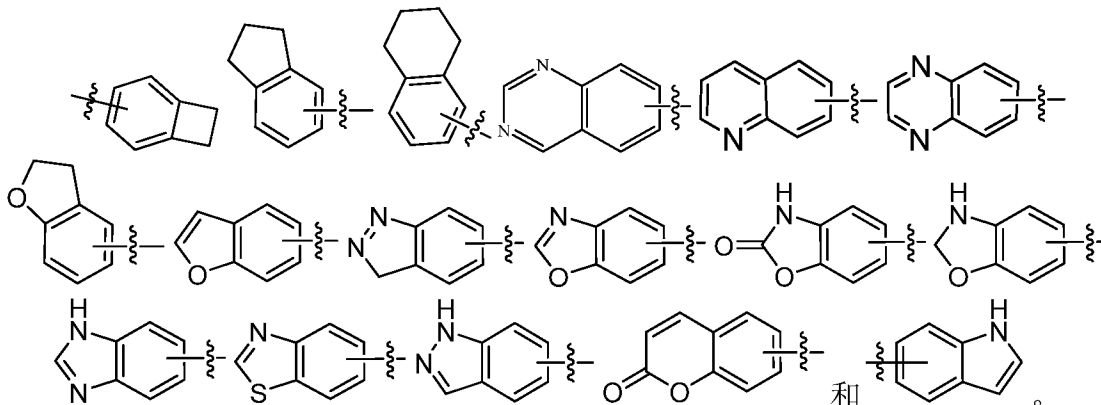


所述杂环基环包括如上所述的杂环基(包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



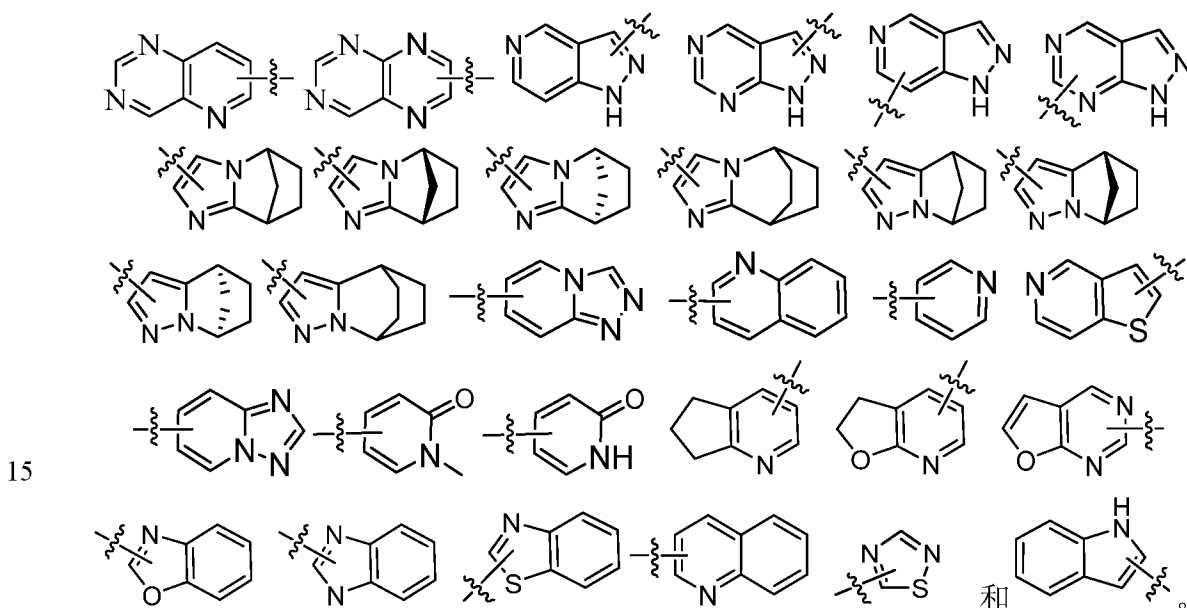
杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(稠合多环是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

- 5 术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个（例如 1、2、3 和 4 个）杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元（例如 5、6、7、8、9 或 10 元）（即 5 至 10 元杂芳基），进一步优选为 8 至 10 元（例如 8、9 或 10 元），更优选为 5 元或 6 元（即 5 元或 6 元杂芳基），例如咪唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基等。所述杂芳基环包括如上述的杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



20 杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基包括从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基，或从母体的相同环原子或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残基即“二价环烷基”、“二价杂环基”、“亚芳基”和“亚杂芳基”。

- 25 术语“氨基保护基”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，用易于脱去的基团对氨基进行保护。非限制性实施例包含(三甲基硅)乙氧基甲基 (SEM)、四氢吡喃基、叔丁氧羰基(Boc)、乙酰基、苄基、烯丙基、对甲基苯磺酰基 (Ts) 和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基和硝基中的 1-3 个取代基所取代；氨基保护基优选为 Boc。

术语“羟基保护基”是指通常用于阻断或保护羟基而反应在化合物的其它官能

团上进行的羟基衍生物。作为示例，优选地，所述的羟基保护基例如：三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅基（TBS）、叔丁基二苯基硅基、甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、甲氧基甲基(MOM)、乙氧基乙基、2-四氢吡喃基(THP)、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基和对硝基苯甲酰基等；羟基保护基优选为 MOM。

- 5 术语“炔基保护基”是指为了使分子其它部位进行反应时乙炔或末端炔烃中的活泼氢保持不变，在炔基上引入的易于脱去的基团。非限制性的实例包括：三甲基硅基（TMS）、三乙基硅基（TES）、叔丁基二甲基硅基（TBS）、三异丙基硅基（TIPS）、叔丁基二甲基硅基（TBDMS）、叔丁基二苯基硅基（TBDPS）、甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、甲氧基甲基（MOM）、乙氧基乙基、2-四氢吡喃基（THP）、
- 10 甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲酰基等；炔基保护基优选为 TIPS。

术语“环烷基氧基”指环烷基-O-，其中环烷基如上所定义。

术语“杂环基氧基”指杂环基-O-，其中杂环基如上所定义。

术语“芳基氧基”指芳基-O-，其中芳基如上所定义。

术语“杂芳基氧基”指杂芳基-O-，其中杂芳基如上所定义。

- 15 术语“烷基硫基”指烷基-S-，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代，其中烷基如上所定义。

- 20 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH。

术语“巯基”指-SH。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

- 25 术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代基”或“氧代”指“=O”。

术语“羰基”指 C=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

- 30 术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)、(烷基)C(O)O-或(环烷基)C(O)O-，其中烷基和环烷基如上所定义。

MOM 指甲氧基甲基。

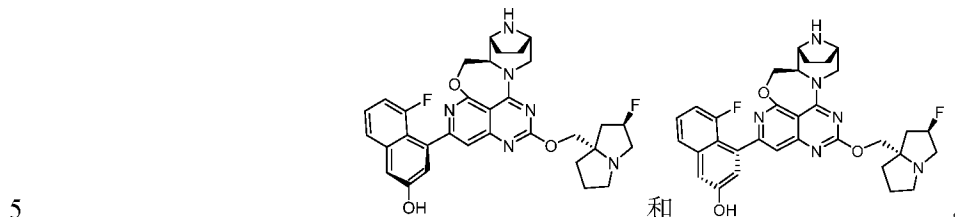
Boc 指叔丁氧羰基。

TIPS 指三异丙基硅基。

TBS 指叔丁基二甲基硅基。

- 35 本公开的化合物可包含其所有方式的旋转异构体和构象上受限的状态。还包括阻转异构体，术语“阻转异构体”为由于围绕单键的旋转受阻而产生的立体异

构体，其中归因于立体应变或其他促成因素的能量差异形成足够高的旋转壁垒以允许个别构象异构体分离。例如，某些本公开化合物可以以阻转异构体的混合物的形式（如等比例混合物、富集一种阻转异构体的混合物等）或经纯化的一种阻转异构体的形式存在。非限制性的实例包括：



本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰胺亚胺异构化。酮-烯醇平衡实例是在如下所示：







所有的互变异构形式在本公开的范围内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式（或 *Z* 和 *E*）异构体、(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体、非对映异构体、(*D*)-和(*L*)-异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物（如外消旋体、非对映异构体的混合物）。本公开化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围内。对于所有的碳-碳双键，即使仅命名了一个构型，*Z* 型和 *E* 型均包括在内。可以通过手性合成、手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体以及(*D*)-和(*L*)-异构体。本公开某化合物的一种异构体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，得到纯的异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。

20

25

本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。

本公开的化合物包括其化合物的所有合适的同位素衍生物。术语“同位素衍生物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。可引入到本公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的稳定和放射性的同位素，例如分别为²H（氘，D）、³H（氚，T）、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I和¹³¹I等，优选氘。

相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换，其中氘的替换可以是部分或完全的，部分氘的替换是指至少一个氢被至少一个氘替换。

“任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的C₁₋₆烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在，该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为1~6个，更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下(通过实验或理论)确定可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用的盐”是指本公开化合物的盐，可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中，或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备盐。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾，以及有机碱，例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”是指足以达到或至少部分达到预期效果的药物或药剂的用量。治疗有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的治疗有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在合理的医学判断范围内，适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，具有合理的获益/风险比，并且对预期的用途是有效。

本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，

除非上下文另外明确指出。

当将术语“约”应用于如 pH、浓度、温度等参数时，表明该参数可以变化 $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

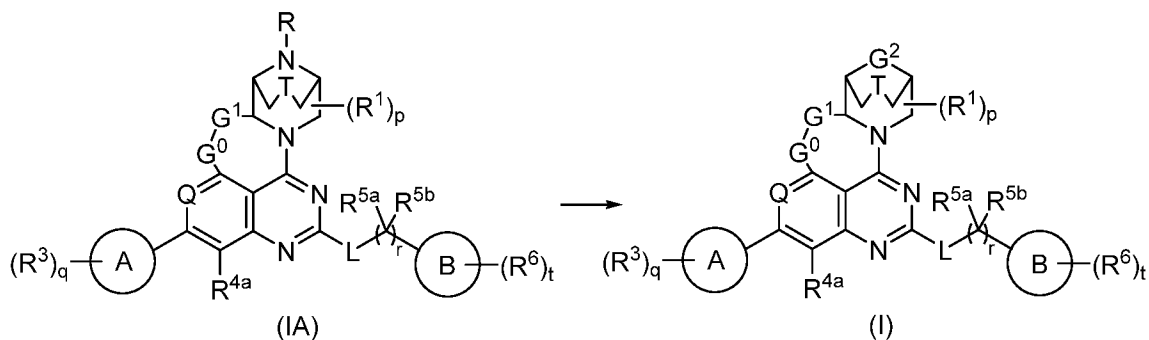
5

本公开化合物的合成方法

为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

方案一

本公开提供通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：



10

通式(IA)的化合物或其盐在酸性条件下经脱保护反应，得到通式(I)的化合物或其可药用的盐；任选地，当 R^3 和/或 R^6 基团上含有保护基时，在所述脱保护反应之前、同时或之后还包括在酸性或碱性条件下脱去 R^3 和/或 R^6 基团上的保护基的步骤；

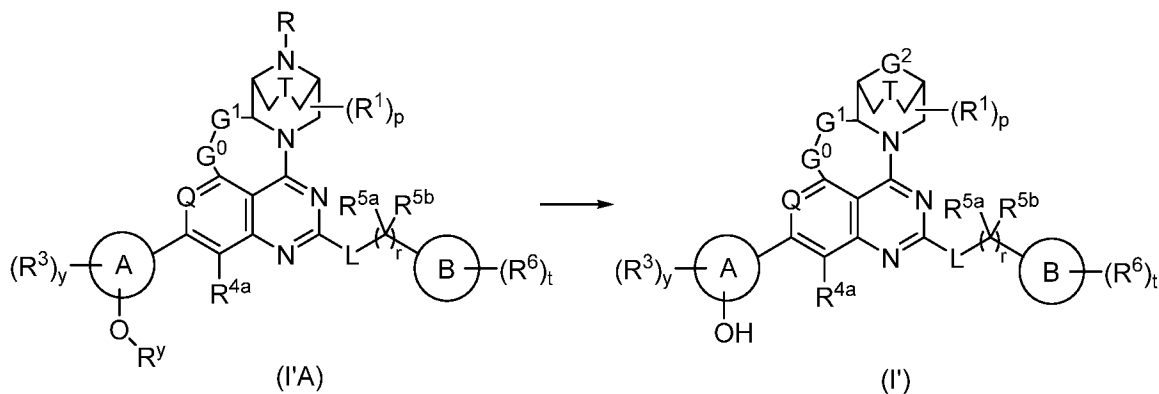
15 其中 R 为氨基保护基；优选为Boc；

G^2 为NH；

G^0 、 G^1 、 T 、环A、环B、 Q 、 L 、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 p 、 q 、 r 和 t 如通式(I)中所定义。

方案二

20 本公开提供通式(I')所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：



通式(I'A)的化合物或其盐在酸性条件下经脱保护反应，得到通式(I')的化合物或其可药用的盐；任选地，当 R^3 和/或 R^6 基团上含有保护基时，在所述脱保护反应之前、同时或之后还包括在酸性或碱性条件下脱去 R^3 和/或 R^6 基团上的保护基

的步骤;

其中 R 为氨基保护基; 优选为 Boc;

R^y 为羟基保护基; 优选为 MOM;

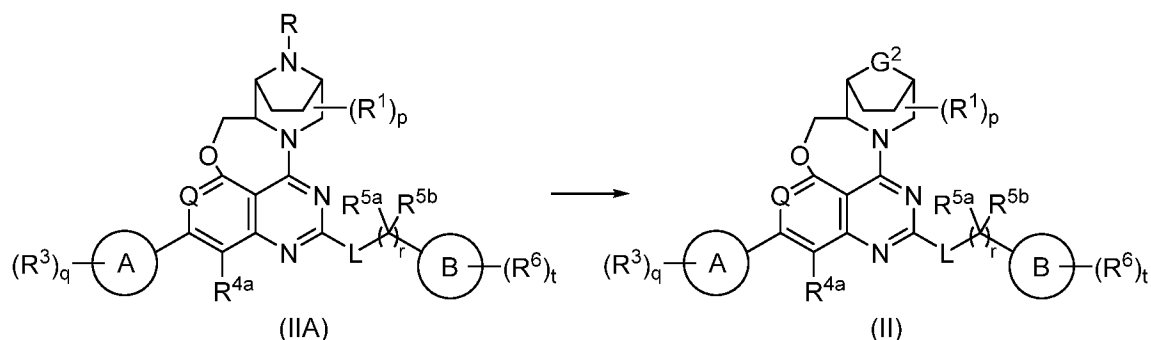
y 为 0、1、2、3 或 4;

5 G^2 为 NH;

G^0 、 G^1 、T、环 A、环 B、Q、L、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、p、r 和 t 如通式(I')中所定义。

方案三

本公开提供通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 该方法包括:



10

通式(IIA)的化合物或其盐在酸性条件下经脱保护反应, 得到通式(II)的化合物或其可药用的盐; 任选地, 当 R^3 和/或 R^6 基团上含有保护基时, 在所述脱保护反应之前、同时或之后还包括在酸性或碱性条件下脱去 R^3 和/或 R^6 基团上的保护基的步骤;

15

其中 R 为氨基保护基; 优选为 Boc;

G^2 为 NH;

环 A、环 B、Q、L、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、p、q、r 和 t 如通式(II)中所定义。

20

以上合成方案中提供酸性条件的试剂包括有机酸和无机酸, 所述的有机酸包括但不限于三氟乙酸、甲酸、乙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、 Me_3SiCl 和 $TMSOTf$; 所述的无机酸包括但不限于氯化氢、盐酸二氧六环溶液、盐酸、硫酸、硝酸和磷酸; 优选为盐酸二氧六环溶液。

25

以上合成方案中提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、四丁基氟化铵、四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液或 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯, 所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、醋酸钠、醋酸钾、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂、氟化铯和氢氧化钾。

以上合成方案中, 当 R^3 和/或 R^6 中含有末端炔基时, 该末端炔可被 TIPS 保护, 脱去 TIPS 的试剂优选为四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液或氟化铯。

30

上述步骤的反应优选在溶剂中进行, 所用的溶剂包括但不限于: 吡啶、乙二

醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,2-二溴乙烷及其混合物。

5 具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪或 Bruker AVANCE NEO 500M, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪 (生产商: Agilent, MS 型号: 6110/6120 Quadrupole MS)。
15 waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商: waters, MS 型号: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)
THERMO Ultimate 3000- Q Exactive (生产商: THERMO, MS 型号: THERMO Q Exactive)

高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC
20 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高压液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

25 CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法 (TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

30 激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明, 反应均能够在氩气氛或氮气气氛下进行。

35 氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

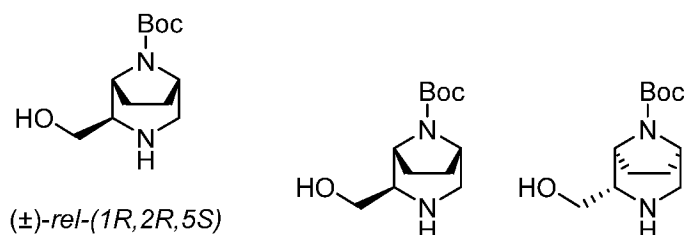
微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

5 实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20°C~30°C。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：**A**：二氯甲烷/甲醇体系，**B**：正己烷/乙酸乙酯，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

10 实施例中的化合物含有两个或更多个手性中心时，这些化合物的相对立体化学是通过 NMR 研究和/或 X-射线衍射鉴定的。在这些情况中，使用前缀“rel”、随后使用 R/S 命名法鉴定这些化合物，此时的 R/S 仅提供相对立体化学信息，不表



示绝对立体化学。例如，**1g** 表示 $(1R,2R,5S)$ 和 $(1S,2S,5R)$ 的 1:1 混合物，即外消旋体。

15

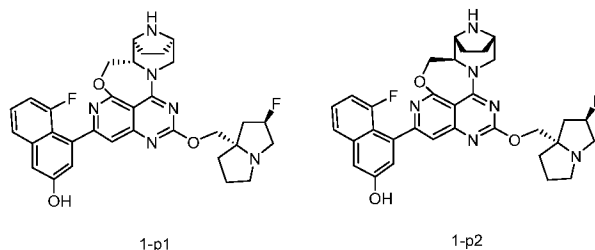
实施例 1

5-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **1-p1**

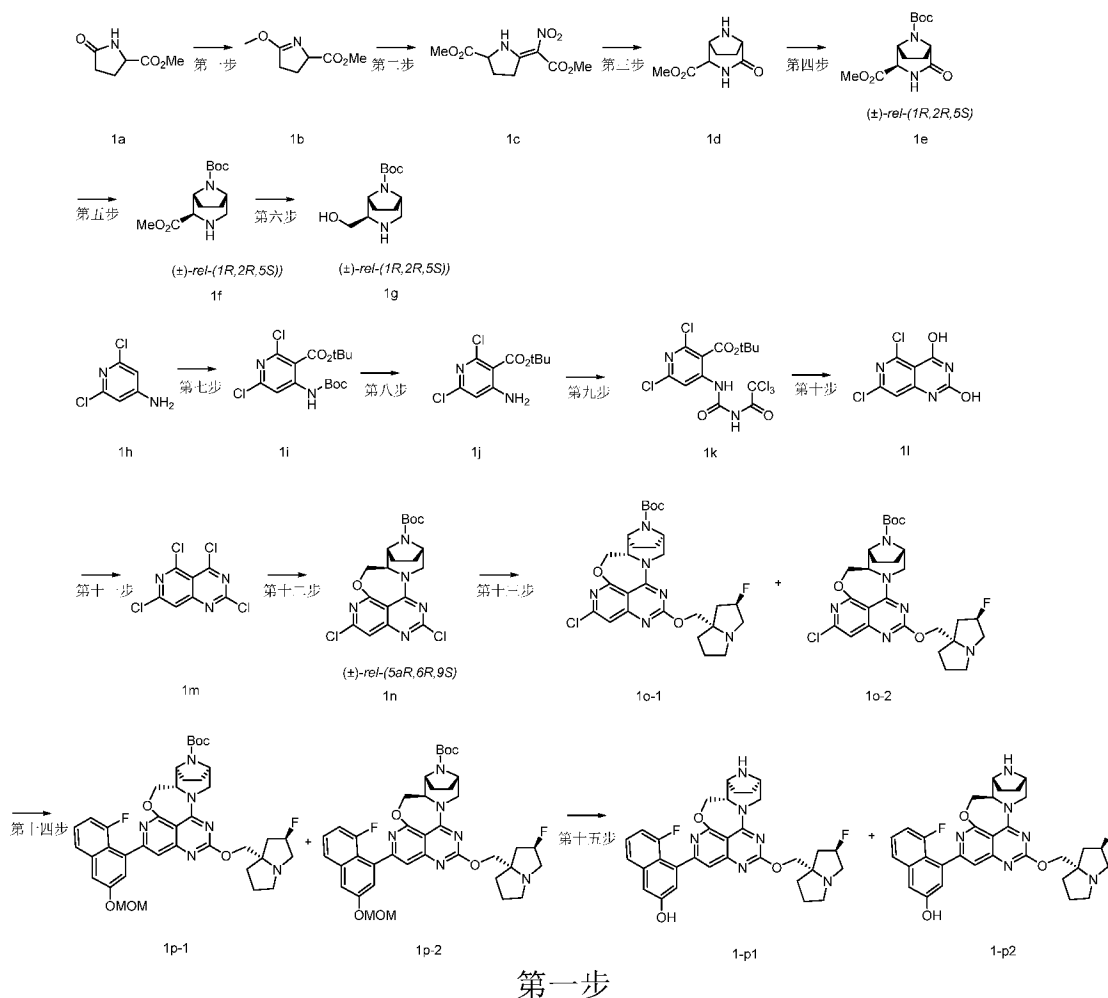
20

和

5-氟-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **1-p2** 的非对映体 1:1 混合物



25



(±)-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-羧酸甲酯 **1b**

将(±)-2-吡咯烷酮-5-甲酸甲酯 **1a** (100 g, 698.61 mmol, 上海毕得), 硫酸二甲酯(110 g, 872.10 mmol)混合, 60°C 反应 16 小时, 反应液冷却至室温, 冰浴下倒入三乙胺(100 g)和甲基叔丁基醚(150 mL)的溶液中, 用甲基叔丁基醚(300 mL×6)萃取后,减压浓缩即得到粗品标题化合物 **1b** (90 g, 产率: 81.9%), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 158.1[M+1]。

10

第二步

(±)-5-(2-甲氧基-1-硝基-2-氧代乙亚基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 **1c**

将粗品化合物 **1b** (90 g, 572.64 mmol), 硝基乙酸甲酯(68.18 g, 572.63 mmol)混合, 加热至 60°C 搅拌反应 30 小时, 反应液冷却至室温后, 加入乙酸乙酯(300 mL), 搅拌 0.5 小时后过滤, 滤饼干燥后即得到标题化合物 **1c** (70 g, 产率: 50%), 产品不经纯化直接用于下步反应。

15

MS m/z (ESI): 245.1[M+1]。

第三步

4-氧代-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯 (非对映体混合物) **1d**

将粗品化合物 **1c** (14 g, 57.3 mmol)溶于 600 mL 甲醇中,加入 10%钯炭催化剂(湿) (14 g), 氢气置换三次, 搅拌反应 48 小时。反应液通过硅藻土过滤, 将滤液浓缩即得到粗品标题化合物 **1d** (10 g, 产率: 94.6%), 产品不经纯化直接用于下步反应。

5 MS m/z (ESI): 185.2[M+1]。

第四步

8-(叔丁基) 2-甲基 (±)-rel-(1R,2R,5S)-4-氧代-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2,8-二甲酸酯 **1e**

10 将粗品化合物 **1d** (10 g, 54.2 mmol)溶于 300 mL 二氯甲烷中, 冰浴下加入三乙胺(16 g, 158.12 mmol), 二碳酸二叔丁酯(11 g, 50.4 mmol, 上海韶远), 搅拌反应 14 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1e** (3.3 g, 产率: 21.3%)。

MS m/z (ESI): 285.2 [M+1]。

15 HPLC 分析: 保留时间 1.02 分钟, 纯度: 98.5% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μm, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

第五步

8-(叔丁基) 2-甲基 (±)-rel-(1R,2R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2,8-二甲酸酯 **1f**

20 将化合物 **1e** (400 mg, 1.4 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中, 加入 3.5 mL 2M 的硼烷二甲硫醚络合物四氢呋喃溶液, 搅拌反应 14 小时, 反应液加入甲醇淬灭, 继续 50°C 反应 14 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1f** (176 mg, 产率: 46.2%)。

MS m/z (ESI): 271.2[M+1]。

第六步

25 (±)-rel-(1R,2R,5S)-2-(羟甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 **1g**

将化合物 **1f** (1 g, 3.69 μmol)溶于 15 mL 四氢呋喃中, 加入 4.4 mL 1M 的氢化铝锂的四氢呋喃溶液, 0°C 搅拌反应 1 小时, 反应液依次加入 0.2 mL 水, 0.2 mL 15% 氢氧化钠水溶液, 0.4 mL 水, 再加入无水硫酸钠搅拌 10 分钟, 过滤, 将滤液浓缩即得到标题化合物 **1g** (430 mg, 产率: 47.9%), 产品不经纯化直接用于下步反应。

30 MS m/z (ESI): 243.1[M+1]。

第七步

4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,6-二氯烟酸叔丁酯 **1i**

35 将 4-氨基-2,6-二氯吡啶 **1h** (1 g, 6.13 mmol, 上海毕得)溶于 1,4-二氧六环(15 mL), 冰浴下加入 15 mL 2M 的双三甲基硅基氨基钠四氢呋喃溶液, 搅拌反应 0.5 小时后, 加入二碳酸二叔丁酯(3.3 g, 15.1 mmol), 搅拌反应 14 小时, 反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 有机相合并, 用无水硫酸钠

干燥, 过滤除去干燥剂后滤液减压浓缩得到标题化合物 **1i** (500 mg, 产率: 22.5%), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 363.1[M+1]。

第八步

5 4-氨基-2,6-二氯烟酸叔丁酯 **1j**

将化合物 **1i** (300 mg, 825.9 μmol)溶于乙腈(8 mL)中, 加入 0.35 mL 4M 的盐酸二氧六环溶液, 搅拌反应 2 小时, 冰浴下用 4M 的氢氧化钠水溶液调节 PH 至中性, 乙酸乙酯萃取(10 mL \times 3), 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后滤液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **1j** (62 mg, 产率: 28.5%), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 363.1[M+1]。

第九步

2,6-二氯-4-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)烟酸叔丁酯 **1k**

将粗品化合物 **1j** (240 mg, 912.13 μmol)溶于四氢呋喃(10 mL), 加入三氯乙酰异氰酸酯(260 mg, 1.38 mmol), 搅拌反应 30 分钟, 反应液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **1k** (411 mg, 产率: 99.7%), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 449.9[M+1]。

第十步

5,7-二氯吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2,4-二酚 **1l**

将粗品化合物 **1k** (410 mg, 913 μmol)溶于 7M 的氨甲醇溶液(10 mL), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物中加入甲基叔丁基醚(10 mL), 搅拌 0.5 小时后过滤, 滤饼干燥后即得到粗品标题化合物 **1l** (200 mg, 产率: 94.3%), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 232.1[M+1]。

25 第十一步

2,4,5,7-四氯吡啶并[4,3-*d*]嘧啶 **1m**

将粗品化合物 **1l** (150 mg, 646.4 μmol)溶于三氯氧磷(3 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(420 mg, 3.2 mmol), 110 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 3 小时, 反应液冷却至室温后减压浓缩, 得粗品标题化合物 **1m** (170 mg, 产率: 97.7%), 产物不经纯化即可用于下一步。

MS m/z (ESI): 267.8[M+1]。

第十二步

(\pm)-*rel*-(5*aR*,6*R*,9*S*)-2,12-二氯-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **1n**

35 将化合物 **1m** (104 mg, 386.7 μmol), *N,N*-二异丙基乙胺(750 mg, 5.8 mmol)溶于 7 mL 二氯甲烷中, -40 $^{\circ}\text{C}$ 加入 **1g** (45 mg, 185.7 mmol), 保持温度搅拌反应 2 小

时后，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1n** (30mg, 产率: 39.3%)。

MS m/z (ESI): 474.2[M+1]。

第十三步

5 (5*aS*,6*S*,9*R*)-2-氯-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **1o-1**

和

(5*aR*,6*R*,9*S*)-2-氯-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **1o-2** 的非对映体混合物

将化合物 **1n** (30 mg, 68.4 μmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL), 加入((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲醇(22 mg, 138.1 μmol , 药明), 0.1 mL 2M 的双三甲基硅基氨基钠四氢呋喃溶液, 4A 分子筛(300 mg), 90°C 搅拌反应 14 小时, 反应液
15 冷却至室温后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1o-1** 和 **1o-2** 的非对映体 1:1 混合物(14 mg, 产率: 36.4%)。

MS m/z (ESI): 561.2[M+1]。

第十四步

(5*aS*,6*S*,9*R*)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁基酯 **1p-1**

和

(5*aR*,6*R*,9*S*)-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁基酯 **1p-2** 的非对映体混合物

将化合物 **1o-1** 和 **1o-2** 的非对映体 1:1 混合物(20 mg, 35.6 μmol), 2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(24 mg, 72.2 μmol , 采用专利申请“WO2021/041671”中说明书第 522 页的实施例 282 公开的方法制备而得), 四(三苯基磷)钯(6 mg, 5.19 μmol , adamas), 碳酸铯(58 mg, 178 μmol)溶于 3 mL 1,4-
30 二氧六环和水(V:V=5:1)的混合溶液中。氮气氛围下, 100°C 反应 14 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1p-1** 和 **1p-2** 的非对映体 1:1 混合物(5 mg, 产率: 19.2%)。

MS m/z (ESI): 731.2[M+1]。

第十五步

35 5-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚

环-2-基)萘-2-酚 **1-p1**

和

5-氟-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **1-p2** 的非对映体混合物

将化合物 **1p-1** 和 **1p-2** 的非对映体 1:1 混合物 (5 mg, 6.8 μmol) 溶于乙酸乙酯(1 mL)中, 加入 0.5 mL 4M 的盐酸二氧六环溶液, 0°C 反应 1 小时, 反应液减压浓缩后用高效液相色谱法(Waters-2545, 色谱柱: SharpSil-T C18, 30*150 mm, 5μm; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 38%-45%, 流速: 30 mL/min) 纯化得到标题化合物 **1-p1** 和 **1-p2** 的非对映体 1:1 混合物 (1 mg, 产率: 25%)。

MS *m/z* (ESI): 587.2[M+1]。

HPLC 分析: 保留时间 1.12 分钟, 纯度: 96.3% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μm, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

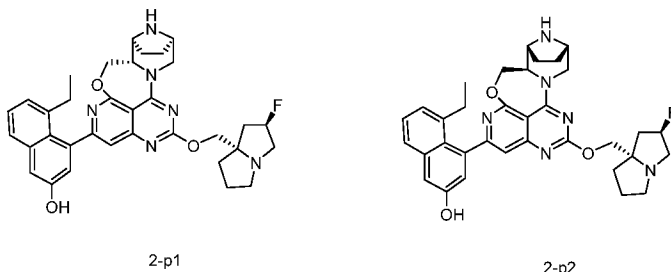
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.57 (dd, 1H), 7.39 (tt, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.92 (ddd, 1H), 5.38 (dd, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.31 (t, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.36-1.84 (m, 12H), 1.62 (s, 1H)。

实施例 2

5-乙基-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **2-p1**

和

5-乙基-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **2-p2** 的非对映体 1:1 混合物



采用实施例 1 中的合成路线, 将第十四步原料 2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷替换为 2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(采用专利申请“WO2021/041671”中说明书第 111 页的中间体 21 公开的方法制备而得), 制得标题化合物 **2-p1** 和 **2-p2** 的非对映体 1:1 混合物(0.81 mg, 产率: 7.18%)。

MS m/z (ESI): 597.2[M+1]。

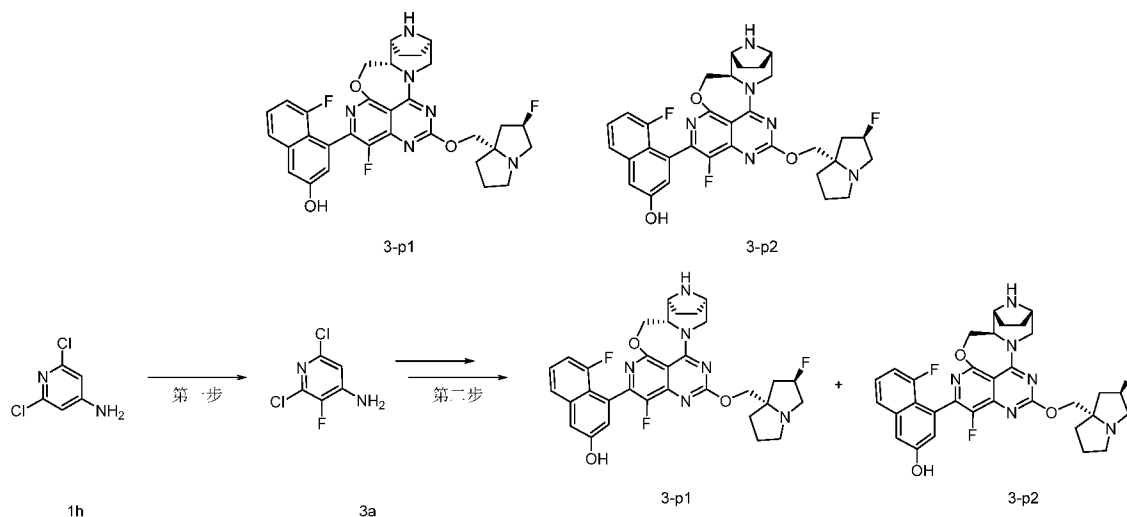
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.60 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.36 (t, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.33-4.10 (m, 5H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.80 (t, 1H), 2.56-2.24 (m, 4H), 1.99-1.79 (m, 5H), 1.63 (t, 3H)。

5

实施例 3

5-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **3-p1**

10 5-氟-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **3-p2**



15

第一步

2,6-二氯-3-氟吡啶-4-胺 **3a**

将化合物 **1h** (5 g, 30.6 mmol)溶于 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺和 20 mL 乙腈中,加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(13g, 36.8 mmol), 80°C 反应 0.5 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化得到标题化合物 **3a** (2.2 g, 产率: 39.6%)。

20

MS m/z (ESI): 180.9[M+1]。

第二步

5-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **3-p1**

25

5-氟-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **3-p2**

采用实施例 1 中的合成路线，将第七步原料化合物 **1h** 替换为化合物 **3a**，制得标题化合物 **3-p1** 和 **3-p2** 的非对映体 1:1 混合物 (20 mg, 产率: 32.1%)。

MS m/z (ESI): 605.2[M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.57 (dd, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), , 4.59 (d, 4H), 4.15 (d, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.46 (q, 1H), 3.05 (br, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.20 (dd, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.15-1.10 (m, 3H)。

化合物 **3-p1** 和 **3-p2** 的非对映体混合物经手性柱拆分(Shimadzu LC-20AP, 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC, 25*250 mm, 10 μm; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇), 梯度配比: A:B: 30:70, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **3-p1**(6 mg, 产率: 9.6%)和 **3-p2** (5 mg, 产率: 8.0%)。

单一构型化合物(较短保留时间) **3-p2**: (5 mg, 产率: 8.0%)。

MS m/z (ESI): 605.2[M+1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间 8.52 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC, 250*4.6mm, 5μm; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.2%二乙胺), 流速: 1.0 mL/min)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.57 (dd, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), , 4.59 (d, 4H), 4.15 (d, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.46 (q, 1H), 3.05 (br, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.20 (dd, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.15-1.10 (m, 3H)。

单一构型化合物(较长保留时间) **3-p1**: (6 mg, 产率: 9.6%)。

MS m/z (ESI): 605.2[M+1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间 11.45 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC, 250*4.6mm, 5μm; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.2%二乙胺), 流速: 1.0 mL/min)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.56 (dd, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18-7.08 (d, 1H), 6.99-6.87 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.59 (d, 4H), 4.15 (d, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.46 (q, 1H), 3.05 (br, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.20 (dd, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.15-1.10 (m, 3H)。

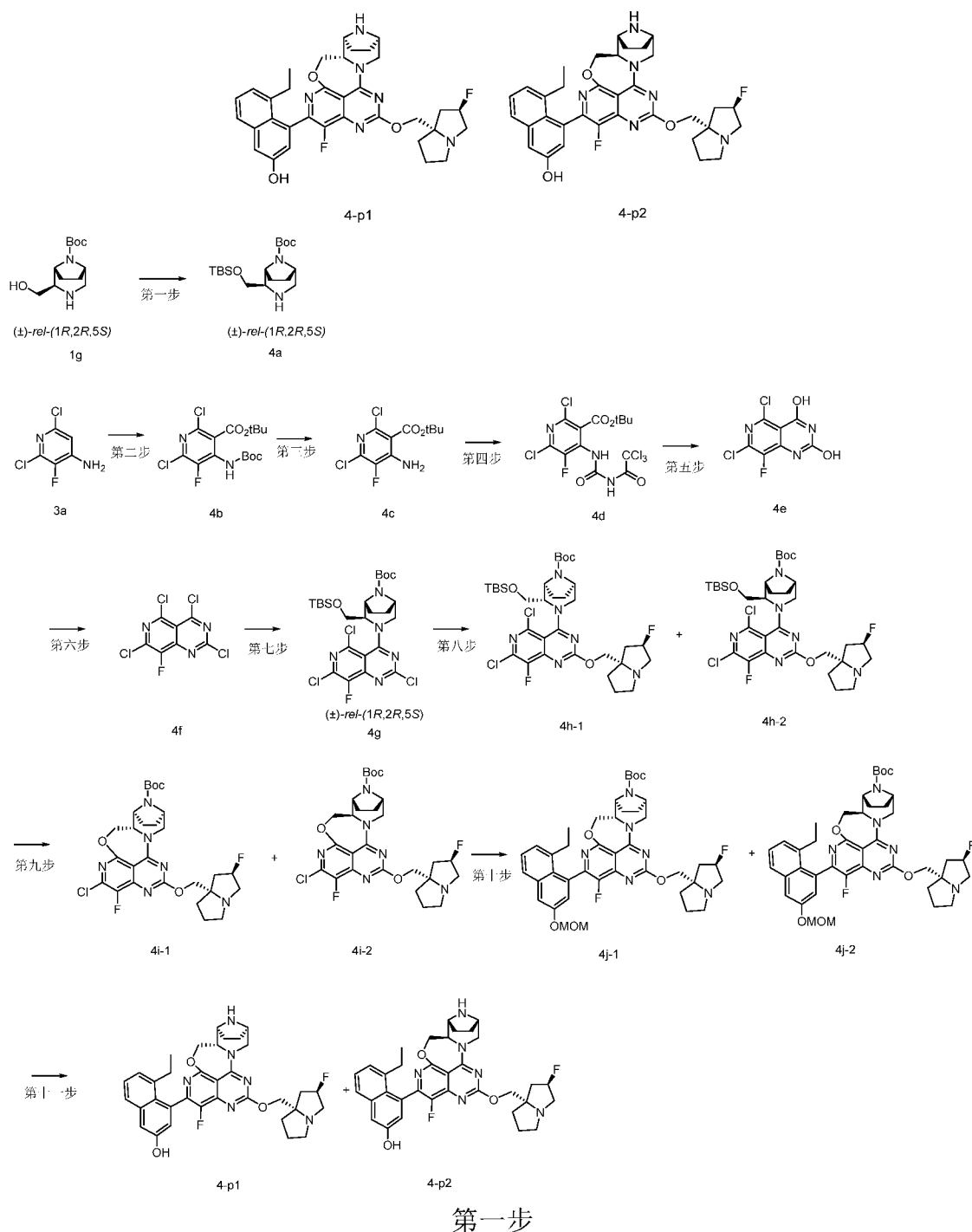
30

实施例 4

5-乙基-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **4-p1**

5-乙基-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **4-p2**

35



5

(±)-rel-(1R,2R,5S)-2-(((叔丁基二甲基硅)氧基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 **4a**

将化合物 **1g** (8.8 g, 36.3 mmol), 叔丁基二甲基氯硅烷(16 g, 106.1558 mmol), 4-二甲氨基吡啶(4 g, 32.4739 mmol)溶于 200 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (15 g, 148.23 mmol, 21.4286 mL), 搅拌反应 16 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **4a** (8 g, 产率: 61.7%)。

10 MS m/z (ESI): 357.1[M+1]。

第二步

4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,6-二氯-5-氟烟酸叔丁酯 **4b**

将化合物 **3a** (1.8 g, 9.94 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL), 冰浴下加入 20 mL 2M 的双三甲基硅基氨基钠四氢呋喃溶液, 搅拌反应 0.5 小时后, 加入二碳酸二叔丁酯 (6.5 g, 29.7 mmol), 搅拌反应 14 小时, 反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后滤液减压浓缩, 残余物以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **4b** (1 g, 产率: 26.3%), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 381.1[M+1]。

第三步

10

4-氨基-2,6-二氯-5-氟烟酸叔丁酯 **4c**

将化合物 **4b** (1 g, 2.62 mmol)溶于乙酸乙酯(8 mL)中, 加入 3 mL 4M 的盐酸二氧六环溶液, 搅拌反应 2 小时, 冰浴下用 4M 的氢氧化钠水溶液调节 pH 至中性, 乙酸乙酯萃取(10 mL × 3), 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后滤液减压浓缩, 残余物以洗脱剂体系 B 纯化得到粗品标题化合物 **4c** (500 mg, 产率: 67.8%)。

15

MS m/z (ESI): 281.1[M+1]。

第四步

2,6-二氯-5-氟-4-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)烟酸叔丁酯 **4d**

将粗品化合物 **4c** (500 mg, 1.77 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL), 加入三氯乙酰异氰酸酯(670 mg, 3.55 mmol), 搅拌反应 30 分钟, 反应液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **4d** (835 mg, 产率: 99.7%), 产品不经纯化直接用于下步反应。

20

MS m/z (ESI): 467.9[M+1]。

第五步

5,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2,4-二酚 **4e**

将粗品化合物 **4d** (835 mg, 1.77 mmol)溶于 7M 的氨甲醇溶液(10 mL), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物中加入甲基叔丁基醚(10 mL), 搅拌 0.5 小时后过滤, 滤饼干燥后即得到粗品标题化合物 **4e** (400 mg, 产率: 89.9%), 产品不经纯化直接用于下步反应。

25

MS m/z (ESI): 249.9[M+1]。

30

第六步

2,4,5,7-四氯-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶 **4f**

将粗品化合物 **4e** (300 mg, 1.19 mmol)溶于三氯氧磷(6 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(800 mg, 6.19 mmol), 110 °C 搅拌反应 3 小时, 反应液冷却至室温后减压浓缩, 得粗品标题化合物 **4f** (344 mg, 产率: 97.7%), 产物不经纯化直接用于下一步。

35

MS m/z (ESI): 285.8[M+1]。

第七步

(±)-*rel*-(1*R*,2*R*,5*S*)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(2,5,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 **4g**

将化合物 **4f** (1.0 g, 3.48 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(0.9 g, 6.9 mmol)溶于 15 mL 二氯甲烷中, -78°C 加入 **4a** (1.25 g, 3.5 mmol), 保持温度搅拌反应 1 小时后恢复室温反应 16 小时, 反应液减压浓缩, 残余物以洗脱剂体系 B 纯化得到粗品标题化合物 **4g** (1.56 g, 产率: 73.7%)。

MS *m/z* (ESI): 606.2[M+1]。

第八步

(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(5,7-二氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 **4h-1**

和

(1*R*,2*R*,5*S*)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(5,7-二氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 **4h-2** 的非对映体混合物

将化合物 **4g** (1.4 g, 2.3 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 mL), 加入((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲醇(650 mg, 4.08 mmol, 药明), *N,N*-二异丙基乙胺(1.5 g, 11.6 mmol), 4A 分子筛(1.4 g), 105°C 搅拌反应 6 小时, 反应液冷却至室温后过滤, 减压浓缩, 得粗品标题化合物 **4h-1** 和 **4h-2** 的非对映体混合物(1.68 g, 产率: 99.8%), 产物不经纯化直接用于下一步。

MS *m/z* (ESI): 729.2[M+1]

第九步

(5*aS*,6*S*,9*R*)-2-氯-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **4i-1**

和

(5*aR*,6*R*,9*S*)-2-氯-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **4i-2** 的非对映体混合物

将粗品化合物 **4h-1** 和 **4h-2** 的非对映体混合物 (1.68 g, 2.3mmol), 加入四丁基氟化铵(2.59 g, 11.51 mmol), 室温搅拌 16 小时; 反应液减压浓缩, 残余物以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **4i-1** 和 **4i-2** 的非对映体混合物 (1.0g, 产率: 75.0%)。MS *m/z* (ESI): 579.2[M+1]。

第十步

(5*aS*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-

甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁基酯 **4j-1**

和

(5*aR*,6*R*,9*S*)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-

5 甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁基酯 **4j-2** 的非对映体 1:1 混合物

将化合物 **4i-1** 和 **4i-2** 的非对映体混合物 (1.9 g, 3.28 mmol), 2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(1.5 g, 4.38 mmol, 采用专利申请“WO2021/041671”中说明书第 111 页的中间体 21 公开的方法制备而得), 四(三苯基膦)钯(1.16 g, 1 mmol, adamas), 碳酸铯(4.7 g, 14.4 mmol)溶于 36 mL 1,4-二氧六环和水(V:V=5:1)的混合溶液中。氮气氛围下, 100°C 反应 6 小时, 反应液减压浓缩即得粗品标题化合物 **4j-1** 和 **4j-2** 的非对映体 1:1 混合物 (2.5 g, 产率: 100%)。MS *m/z* (ESI): 759.2[M+1]。

第十一步

5-乙基-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **4-p1**

5-乙基-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **4-p2**

20 将粗品化合物 **4j-1** 和 **4j-2** 的非对映体混合物 (2.4 g, 3.16 mol)溶于乙酸乙酯(40 mL)中, 加入 17 mL 4M 的盐酸二氧六环溶液, 0°C 反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相色谱法(Waters-2545, 色谱柱: SharpSil-T C18, 30*150 mm, 5μm; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 38%-45%, 流速: 30 mL/min)纯化得到标题化合物 **4-p1** 和 **4-p2** 的非对映体 1:1 混合物 (620 mg, 产率: 25 32.6%)。

MS *m/z* (ESI): 615.2[M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.63 (d, 1H), 7.37 (q, 1H), 7.29 (q, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (t, 1H), 5.48-5.29 (m, 2H), 4.55-4.28 (m, 4H), 4.17 (dd, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.47 (q, 1H), 3.31-3.07 (m, 3H), 2.57-2.17 (m, 5H), 2.15-1.79 (m, 7H), 30 1.63 (t, 1H), 1.08-0.87 (m, 3H)。

化合物 **4-p1** 和 **4-p2** 的非对映体混合物经手性柱拆分(Shimadzu LC-20AP, 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC, 25*250 mm, 10 μm; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇(0.1% 7M NH₃ in MeOH))和, 梯度配比: A:B: 30:70, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **4-p1** (50 mg, 产率: 35.7%)和 **4-p2** (50 mg, 产率: 35.7%)。

35 单一构型化合物(较短保留时间) **4-p2**: (50 mg, 产率: 35.7%)。

MS *m/z* (ESI): 615.2[M+1]。

手性 HPLC 分析：保留时间 9.85 分钟，纯度：99% (色谱柱：DAICEL CHIRALPAK®IC, 250*4.6mm, 5 μ m; 流动相：正己烷和乙醇(含 0.2%二乙胺), 流速：1.0 mL/min)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.61-7.59 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.18-7.13 (m 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 5.37-5.22 (m, 2H), 5.09-5.00 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.27-3.17 (m, 3H), 3.01 (td, 1H), 2.48 (dt, 1H), 2.40 – 2.10 (m, 5H), 1.99 (td, 2H), 1.94-1.75 (m, 4H), 0.99-0.88 m, 3H)。

单一构型化合物(较长保留时间) **4-p1**: (50 mg, 产率：35.7%)。

MS m/z (ESI): 615.2[M+1]。

手性 HPLC 分析：保留时间 16.0 分钟，纯度：99% (色谱柱：DAICEL CHIRALPAK®IC, 250*4.6mm, 5 μ m; 流动相：正己烷和乙醇(含 0.2%二乙胺), 流速：1.0 mL/min)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.61-7.59 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.18-7.13 (m 1H), 7.05-6.94 (m, 1H), 5.36-5.33 (m, 2H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.73-3.72 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 3H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.48 (dt, 1H), 2.38-2.17 (m, 5H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 4H), 0.99-0.88 m, 3H)。

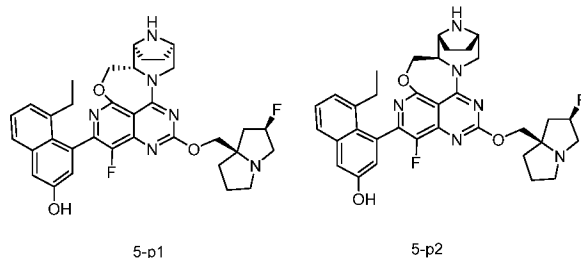
20

实施例 5

5-乙基-4-(((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aR*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **5-p1**

和

25 5-乙基-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aR*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **5-p2** 的非对映体 1:1 混合物



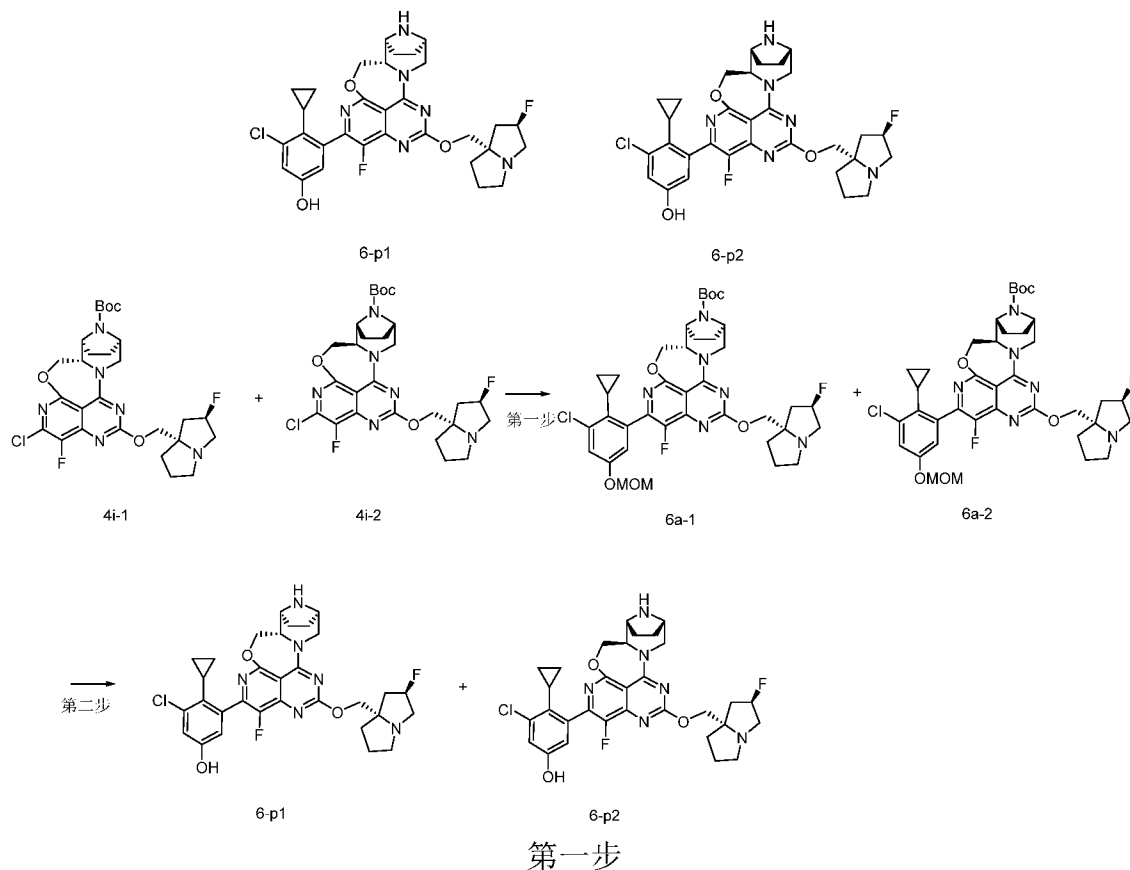
30 采用实施例 4 中的合成路线第八步至第十一步，将第八步原料((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲醇替换为((2*R*,7*aR*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲醇(采用专利申请“WO2020/146613”中说明书第 132 页的中间体 B-21 公开的方法制备而得)，制得标题化合物 **5-p1** 和 **5-p2** 的非对映体 1:1 混合物。

MS m/z (ESI): 615.2[M+1]。

实施例 6

3-氯-4-环丙基-5-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)苯酚 **6-p1**

3-氯-4-环丙基-5-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)苯酚 **6-p2**



10

(5*aS*,6*S*,9*R*)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **6a-1**

15

和

(5*aR*,6*R*,9*S*)-2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **6a-2** 的非对映体混合物

将化合物 **4i-1** 和 **4i-2** 的非对映体 1:1 混合物 (190 mg, 328 μmol), 2-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(144.4 mg, 426 μmol , 采用专利申请“WO2021/041671”中说明书第 526 页的实施例 283 公开的方法制备而得), 四(三苯基膦)钯(75.8 mg, 65.6 μmol , adamas), 碳酸铯(320.7 mg, 984

μmol)溶于 10 mL 1,4-二氧六环和水(V:V=5:1)的混合溶液中。氮气氛围下, 100 $^{\circ}\text{C}$ 反应 6 小时, 反应液减压浓缩即得粗品标题化合物 **6a-1** 和 **6a-2** 的非对映体 1:1 混合物 (240 mg, 产率: 97.1%)。

MS m/z (ESI): 755.2[M+1]。

5

第二步

3-氯-4-环丙基-5-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)苯酚 **6-p1**

3-氯-4-环丙基-5-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)苯酚 **6-p2**

将粗品化合物 **6a-1** 和 **6a-2** 的非对映体 1:1 混合物 (240 mg, 327 μmol)溶于乙腈(5 mL)中, 加入 2 mL 4M 的盐酸二氧六环溶液, 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相色谱法(Waters-2545, 色谱柱: SharpSil-T C18, 30*150 mm, 5 μm ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 38%-45%, 流速: 30 mL/min)纯化得到标题化合物 **6-p1** 和 **6-p2** 的非对映体 1:1 混合物 (75 mg, 产率: 37.6%)。

MS m/z (ESI): 611.2[M+1]。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6.96 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.24 (dd, 5H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.16 (d, 1H), 2.02 (m, 3H), 1.92 (dd, 4H), 1.86-1.82 (m, 2H)。

化合物 **6-p1** 和 **6-p2** 的非对映体混合物经手性柱拆分(Shimadzu LC-20AP, 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK $\text{\textcircled{R}}$ IC, 25*250 mm, 10 μm ; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇(0.1% 7M NH_3 in MeOH))和, 梯度配比: A:B: 30:70, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **6-p1** (26 mg, 产率: 13%) 和 **6-p2** (32 mg, 产率: 16%)。

单一构型化合物(较短保留时间) **6-p2**: (32 mg, 产率: 16%)。

MS m/z (ESI): 611.2[M+1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间 5.74 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK $\text{\textcircled{R}}$ IC, 250*4.6mm, 5 μm ; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.2%二乙胺), 流速: 1.0 mL/min)。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6.96 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.61 (dd, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.25 (tq, 5H), 3.05 (td, 1H), 2.40-2.11 (m, 4H), 2.07-1.74 (m, 9H)。

单一构型化合物(较长保留时间) **6-p1**: (26 mg, 产率: 13%)。

MS m/z (ESI): 611.2[M+1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间 9.9 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK@IC, 250*4.6mm, 5 μ m; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.2%二乙胺), 流速: 1.0 mL/min)。
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.96 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.32-3.17 (m, 5H), 3.05 (dt, 1H), 2.40-2.12 (m, 4H), 2.08-1.76 (m, 9H)。

实施例 7

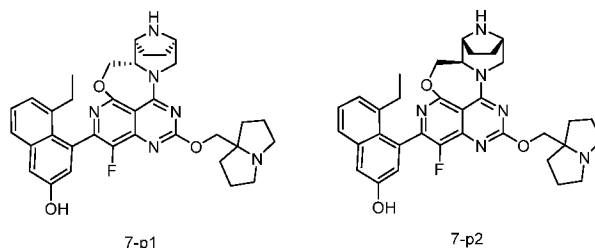
5-乙基-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚

7-p1

和

5-乙基-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-((四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚

7-p2 的非对映体 1:1 混合物



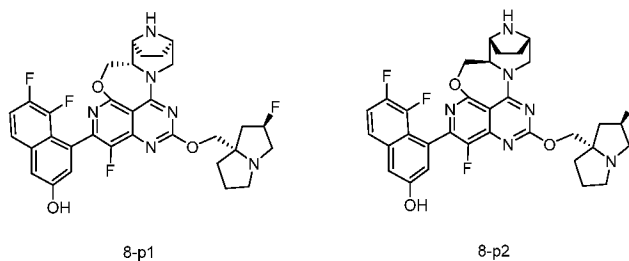
采用实施例 4 中的合成路线第八步至第十一步, 将第八步原料((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲醇替换为(六氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*-基)甲醇(药明), 制得标题化合物 7-p1 和 7-p2 的非对映体混合物。

MS m/z (ESI): 597.2[M+1]。

实施例 8

5,6-二氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 8-p1

5,6-二氟-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 8-p2



采用实施例 4 中的合成路线第十步至第十一步将第十步原料 2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷替换为 2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(采用专利申请
5 “WO2021/041671”中说明书第 437 页的实施例 246 公开的方法制备而得), 得到标题化合物 **8-p1** 和 **8-p2** 的非对映体 1:1 混合物(40 mg, 产率: 37.9%)。

MS m/z (ESI): 623.2[M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.56 (dd, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18-7.08 (d, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), , 4.59 (d, 4H), 4.15 (d, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.64
10 (d, 1H), 3.46 (q, 1H), 3.05 (br, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.20 (dd, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.15-1.10 (m, 3H)。

化合物 **8-p1** 和 **8-p2** 的非对映体混合物经手性柱拆分(Shimadzu LC-20AP, 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC, 25*250 mm, 10 μm; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇(0.1% 7M NH₃ in MeOH)和, 梯度配比: A:B: 40:60, 流速: 30 mL/min)
15 得到标题化合物 **8-p1**(16 mg, 产率: 15.1%)和 **8-p2** (19 mg, 产率: 17.9%)。

单一构型化合物(较短保留时间) **8-p2**: (19 mg, 产率: 17.9%)。

MS m/z (ESI): 623.2[M+1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间 6.95 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC, 250*4.6mm, 5μm; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.2%二乙胺),
20 流速: 1.0 mL/min)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.56 (dd, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18-7.08 (d, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), , 4.59 (d, 4H), 4.15 (d, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.46 (q, 1H), 3.05 (br, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.20 (dd, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.15-1.10 (m, 3H)。

25 单一构型化合物(较长保留时间) **8-p1**: (16 mg, 产率: 17.9%)。

MS m/z (ESI): 623.2[M+1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间 9.86 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC, 250*4.6mm, 5μm; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.2%二乙胺),
流速: 1.0 mL/min)。

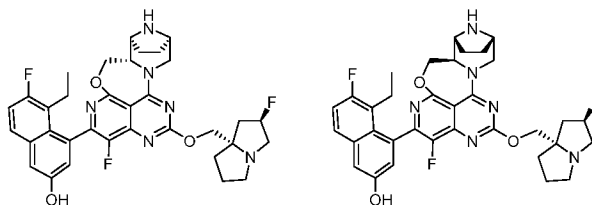
30 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.58 (dd, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18-7.08 (d, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), , 4.59 (d, 4H), 4.15 (d, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.46 (q, 1H), 3.05 (br, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.20 (dd, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.15-1.10 (m, 3H)。

35 实施例 9

5-乙基-6-氟-4-(((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚

环-2-基)萘-2-酚 **9-p1**

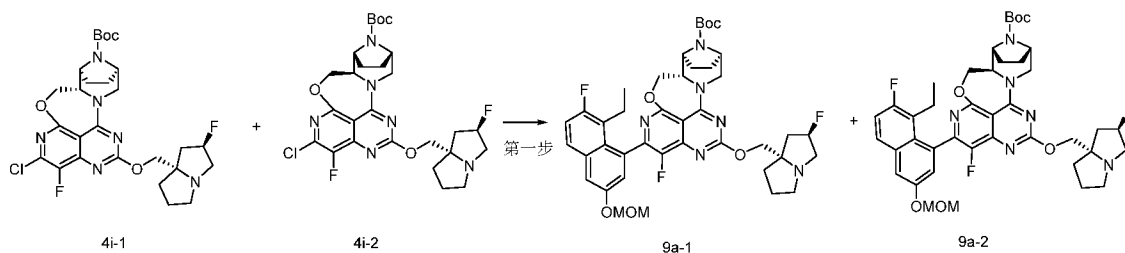
5-乙基-6-氟-4-(((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚

环-2-基)萘-2-酚 **9-p2**

9-p1

9-p2

5

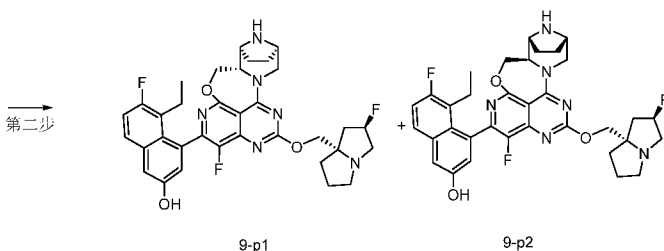


4i-1

4i-2

9a-1

9a-2



第二步

9-p1

9-p2

第一步

(5*aS*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **9a-1**

10

和

(5*aR*,6*R*,9*S*)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **9a-2** 的非对映体 1:1 混合物

15

将化合物 **4i-1** 和 **4i-2** 的非对映体混合物(300 mg, 518.1 μmol), 2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (280 mg, 777.2 μmol , 采用专利申请“WO2021/041671”中说明书第 104 页的中间体 18 公开的方法制备而得), 四(三苯基膦)钯(120 mg, 103.8 μmol), 碳酸铯(506 mg, 1.55 mmol)溶于 6 mL 1,4-二氧六环和水(V:V=5:1)的混合溶液中。氮气氛围下, 100 $^{\circ}\text{C}$ 反应 6 小时, 反应液减压浓缩即得粗品标题化合物 **9a-1** 和 **9a-2** 的非对映体 1:1 混合物 (400 mg), 产物不经纯化, 直接用于下步反应。

20

MS m/z (ESI): 777.2[M+1]。

第二步

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **9-p1**

5-乙基-6-氟-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **9-p2**

将粗品化合物 **9a-1** 和 **9a-2** 的非对映体混合物(160 mg, 205.9 μ mol)溶于乙酸乙酯(5 mL)中, 加入 1 mL 4M 的盐酸二氧六环溶液, 0 $^{\circ}$ C 反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相色谱法(Waters-2545, 色谱柱: SharpSil-T C18, 30*150 mm, 5 μ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 38%-45%, 流速: 30 mL/min)纯化得到标题化合物 **9-p1** 和 **9-p2** 的非对映体 1:1 混合物(10 mg, 产率: 7.2%)。

15 MS m/z (ESI): 633.2[M+1]。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.67 (ddd, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 1H), 5.38-5.35 (m, 2H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.74 (br, 1H), 3.65 (br, 1H), 3.26-3.23 (m, 3H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.61-1.81 (m, 12H), 0.94-0.82 (m, 3H)。

20 化合物 **9-p1** 和 **9-p2** 的非对映体混合物经手性柱拆分(Shimadzu LC-20AP, 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK $\text{\textcircled{R}}$ IC, 25*250 mm, 10 μ m; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇(0.1% 7M NH_3 in MeOH))和, 梯度配比: A:B: 40:60, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **9-p1**(26 mg, 产率: 43.3%)和 **9-p2**(26 mg, 产率: 43.3%)。单一构型化合物(较短保留时间) **9-p2**: (26 mg, 产率: 43.3%)。

25 MS m/z (ESI): 633.2[M+1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间 7.89 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK $\text{\textcircled{R}}$ IC, 250*4.6mm, 5 μ m; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.2%二乙胺), 流速: 1.0 mL/min)。

30 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.67 (ddd, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 1H), 5.38-5.27 (m, 2H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.75 (br, 1H), 3.66 (br, 1H), 3.27-3.18 (m, 3H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.60-1.81 (m, 12H), 0.93-0.82 (m, 3H)。

单一构型化合物(较长保留时间) **9-p1**: (26 mg, 产率: 43.3%)。

MS m/z (ESI): 633.2[M+1]。

35 手性 HPLC 分析: 保留时间 13.8 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK $\text{\textcircled{R}}$ IC, 250*4.6mm, 5 μ m; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.2%二乙胺), 流速: 1.0 mL/min)。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.67 (ddd, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 1H), 5.38-5.35 (m, 2H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.74 (br, 1H), 3.65 (br, 1H), 3.26-3.23 (m, 3H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.61-1.81 (m, 12H), 0.94-0.82 (m, 3H)。

5

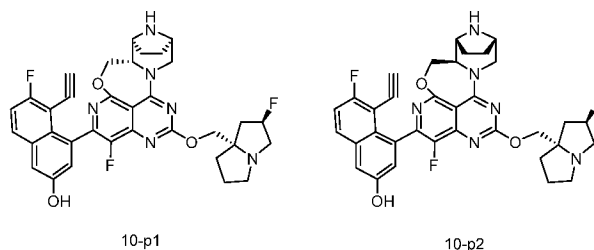
实施例 10

5-乙炔基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **10-p1**

10

和

5-乙炔基-6-氟-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **10-p2** 的非对映体 1:1 混合物



15

采用实施例 4 中的合成路线第十步至第十一步，将第十步原料 2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷替换为((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(采用专利申请“WO2021/041671”中说明书第 96 页的中间体 15 公开的方法制备而得)，得到标题化合物 **10-p1** 和 **10-p2** 的非对映体 1:1 混合物(2 mg, 产率: 3.5%)。

20

MS m/z (ESI): 629.2[M+1]。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.93 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.40-5.22 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 4H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.20-1.96 (m, 4H), 1.90-1.52 (m, 9H), 0.94 (t, 3H)。

25

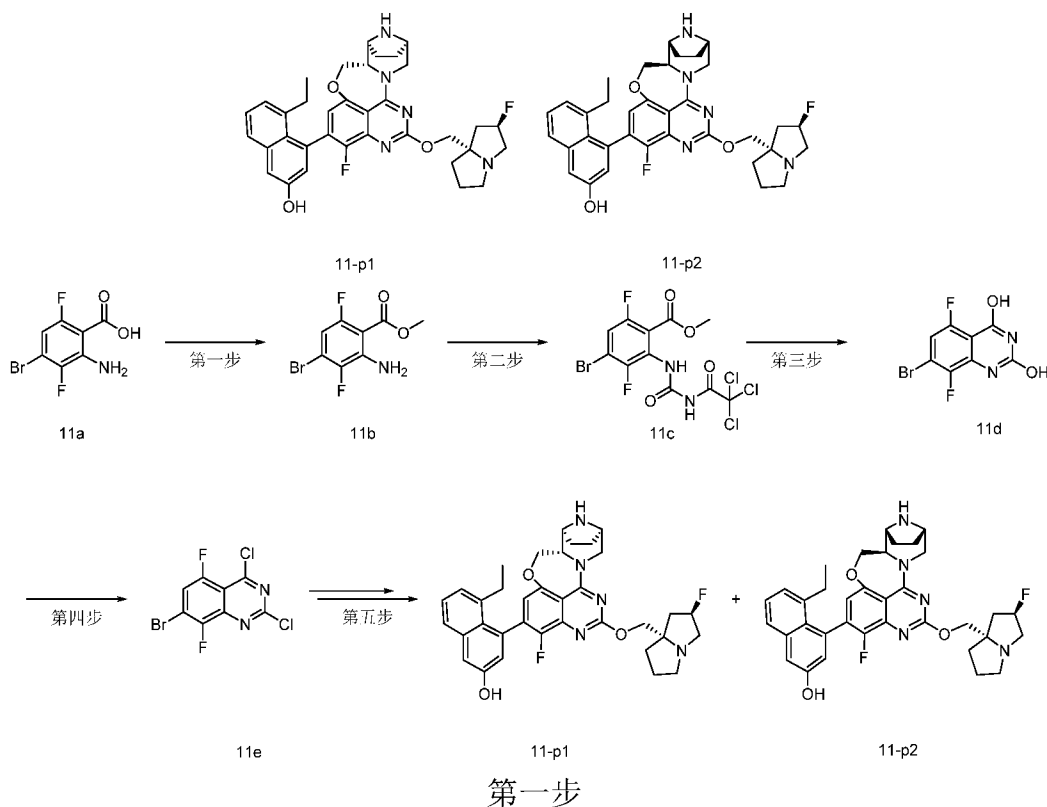
实施例 11

5-乙基-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-13-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-*de*]啉唑啉-2-基)萘-2-酚 **11-p1**

30

和

5-乙基-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-13-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-6,9-亚氨桥氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并[5,6,7-*de*]啉唑啉-2-基)萘-2-酚 **11-p2** 的非对映体 1:1 混合物



2-氨基-4-溴-3,6-二氟苯甲酸甲酯 **11b**

5 将 2-氨基-4-溴-3,6-二氟苯甲酸 **11a** (9 g, 35.71 mmol, 采用专利申请“WO2018206539 A1”中说明书第 110 页公开的方法制备而得)溶于二氯甲烷(100 mL)和甲醇(10 mL), 冰浴下滴加 35.71 mL 的 2 M 三甲基硅基重氮甲烷的正己烷溶液, 滴完室温搅拌 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **11b** (6.8 g, 产率: 71.5%)。

10 MS m/z (ESI): 265.9[M+1]。

第二步

4-溴-3,6-二氟-2-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)苯甲酸甲酯 **11c**

15 将化合物 **11b** (2 g, 7.51 mmol)溶于溶剂四氢呋喃(30 mL)中, 分批加入三氯乙酰基异氰酸酯(1.42 g, 7.5373 mmol, 江苏艾康), 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩得到粗品标题化合物 **11c** (3.4 g, 产率: 99%), 产物不经纯化即可用于下步反应。
MS m/z (ESI): 452.9[M+1]。

第三步

7-溴-5,8-二氟喹啉-2,4-二酚 **11d**

20 将粗品化合物 **11c** (3.4 g, 7.48 mmol)溶于 30 mL 7M 的氨甲醇溶液中, 搅拌反应 2 小时, 减压浓缩除去大部分溶剂后, 加入 20 mL 甲基叔丁基醚打浆, 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚洗涤, 干燥后即得粗品标题化合物 **11d** (2 g, 产率: 96.4%), 不经纯化即可用于下步反应。

MS m/z (ESI): 276.9[M+1]。

第四步

7-溴-2,4-二氯-5,8-二氟喹啉 **11e**

将化合物 **11d** (500 mg, 1.80 mmol)溶于溶剂三氯氧磷(5 mL)中, 100°C搅拌反应 3 小时, 反应液减压浓缩得到粗品标题化合物 **11e** (500 mg, 产率: 88.2%), 不经纯化即可用于下步反应。

MS m/z (ESI): 312.9[M+1]。

第五步

5-乙基-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-13-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-6,9-亚氨基氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并

10

[5,6,7-*de*]喹啉-2-基)萘-2-酚 **11-p1**

和

5-乙基-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-13-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-6,9-亚氨基氮杂庚环并[2',1':3,4][1,4]氧杂氮杂庚环并

15

[5,6,7-*de*]喹啉-2-基)萘-2-酚 **11-p2** 的非对映体混合物

采用实施例 4 中的合成路线第七步至第十一步, 将第七步原料化合物 **4f** 替换为化合物 **11e**, 得到标题化合物 **11-p1** 和 **11-p2** 的非对映体 1:1 混合物(5 mg, 产率: 15.4%)。

MS m/z (ESI): 614.2[M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.64-7.59 (m, 1H), 7.35 (td, 1H), 7.24 (dt, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 5.45 -5.35 (m, 2H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.58- 4.49 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.38 -4.29 (m, 2H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.56-1.79 (m, 12H), 0.97 -0.86 (m, 3H)。

20

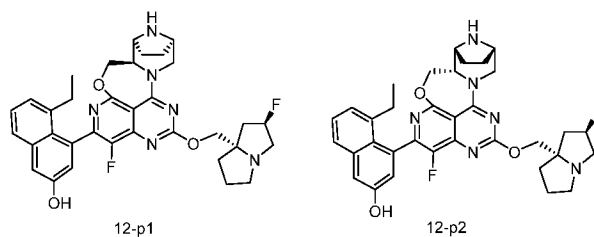
25

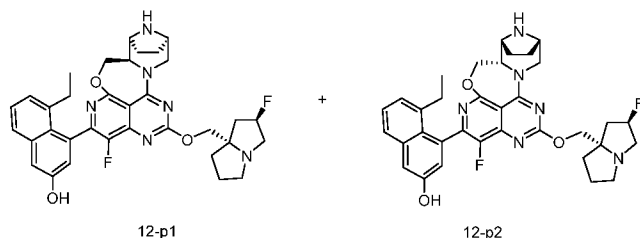
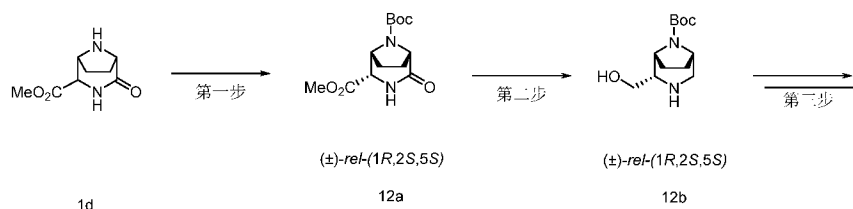
实施例 12

5-乙基-4-((5*aR*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **12-p1**

5-乙基-4-((5*aS*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **12-p2**

30





第一步

8-(叔丁基)-2-甲基 $(\pm)\text{-rel-(1R,2S,5S)}$ -4-氧代-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2,8-二甲酸酯 **12a**

- 5 将粗品化合物 **1d** (10 g, 54.2 mmol)溶于 300 mL 二氯甲烷中, 冰浴下加入三乙胺(16 g, 158.12 mmol), 二碳酸二叔丁酯(11 g, 50.4 mmol, 上海韶远), 搅拌反应 14 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **12a** (1.6 g, 产率: 10.3%)。

MS m/z (ESI): 285.2 [M+1]。

- 10 HPLC 分析: 保留时间 0.94 分钟, 纯度: 98.5% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μm , 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

第二步

$(\pm)\text{-rel-(1R,2S,5S)}$ -2-(羟甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 **12b**

- 15 将化合物 **12a** (3.15 g, 11.09 mmol), 溶于四氢呋喃(10 mL), 冰浴下加入氢化铝锂(1.05 g, 31 mmol), 搅拌反应 2 小时, 依次加入 1.7 mL 水, 1.7 mL 15%氢氧化钠水溶液淬灭, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩得到粗品标题化合物 **12b** (2.6 g, 产率: 96.6%), 产品不经纯化即可用于下步反应。

MS m/z (ESI): 243.2 [M+1]。

- 20 第三步

5-乙基-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚 **12-p1**

- 25 5-乙基-4-((5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并庚环-2-基)萘-2-酚 **12-p2**

采用实施例 4 中的合成路线第一步至第十一步, 将第一步原料化合物 **1g** 替换

为化合物 **12b**, 得到标题化合物 **12-p1** 和 **12-p2** (3 mg, 3 mg, 产率: 37%, 37%)。

单一构型化合物(较短保留时间): (3 mg, 产率: 37%)。

MS m/z (ESI): 615.2[M+1]。

HPLC 分析: 保留时间 1.24 分钟, 纯度: 90% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18,

5 1.7 μm, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.63 (d, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.12-6.95 (m, 1H), 5.47 (d, 1H), 5.36 (t, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.69 - 4.44 (m, 3H), 4.23 (d, 1H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.62 (br, 2H), 2.62-2.27 (m, 7H), 2.24-1.85 (m, 8H), 0.95-0.88 (m, 3H)。

10 单一构型化合物(较长保留时间): (3 mg, 产率: 37%)。

MS m/z (ESI): 615.2[M+1]。

HPLC 分析: 保留时间 1.28 分钟, 纯度: 90% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18,

1.7 μm, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)

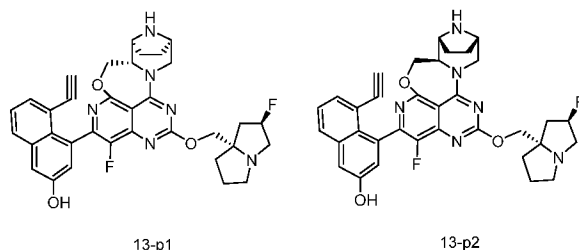
15 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.63 (d, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.12-6.95 (m, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.36 (t, 1H), 4.67-4.53 (m, 4H), 4.44 (t, 1H), 3.98-3.67 (m, 6H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.21-2.03 (m, 2H), 2.02-1.84 (m, 3H), 1.05-0.89 (m, 6H)。

实施例 13

20 5-乙炔基-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **13-p1**

和

25 5-乙炔基-4-((5*aR*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **13-p2** 的非对映体 1:1 混合物



采用实施例 4 中的合成路线第十步至第十一步, 将第十步原料 2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷替换为三异丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷 (采用专利申请“WO2021/041671”中说明书第 103 页的中间体 17 公开的方法制备而得) 得到标题化合物 **13-p1** 和 **13-p2** 的非对映体 1:1 混合物(8 mg, 产率: 14.1%)。

MS m/z (ESI): 611.2[M+1]。

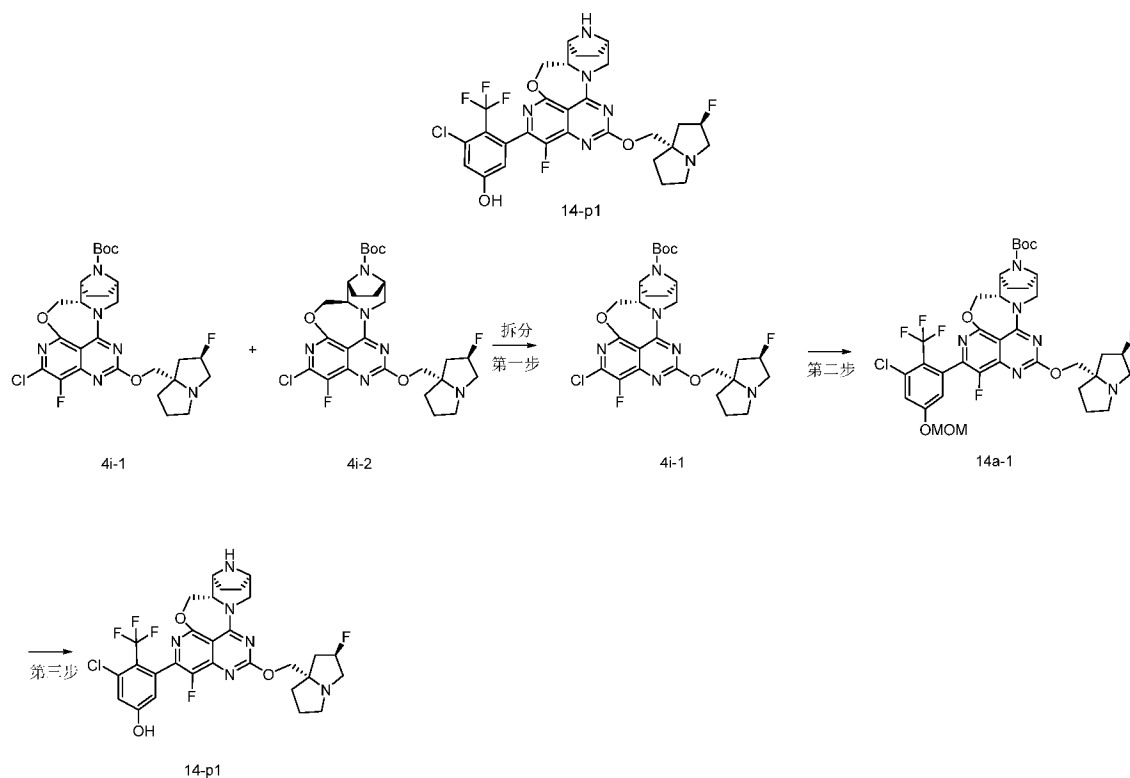
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 (d, 1H), 7.37 (q, 1H), 7.29 (q, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (t, 1H), 5.40-5.22 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 4H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.20-1.96 (m, 4H), 1.90-1.52 (m, 6H), 0.94 (t, 3H)。

5

实施例 14

3-氯-5-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚 **14-p1**

10



第一步

(5*aS*,6*S*,9*R*)-2-氯-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **4i-1**

将化合物 **4i-1** 和 **4i-2** 的非对映体混合物(29.6 g, 51.1 mmol)经手性柱拆分(Waters SFC 150, 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC, 25*250 mm, 10 μm ; 流动相 A: Supercritical CO₂, 流动相 B: 乙醇, 梯度配比: A:B: 45:55, 流速: 110 mL/min)得到标题化合物 **4i-1** (7.8 g, 产率: 26.3%)。

20

手性 HPLC 分析: 保留时间 3.199 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®OZ, 100*3mm, 3 μm ; 流动相: Supercritical CO₂ 和乙醇(含 0.1%二乙胺), 流速: 2.0 mL/min)。

第二步

(5*aS*,6*S*,9*R*)-2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **14a-1**

- 将化合物 **4i-1** (60 mg, 103.6 μmol), 2-(3-氯-2-三氟甲基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(75 mg, 204.6 μmol , 采用专利申请“WO2021/041671”中说明书第 530 页的实施例 284 公开的方法制备而得), 四(三苯基膦)钼(24 mg, 10.7 μmol , adamas), 碳酸铯(101 mg, 309.9 μmol)溶于 3 mL 1,4-二氧六环和水(V:V=5:1)的混合溶液中。氮气氛围下, 100°C 反应 6 小时, 反应液减压浓缩即得粗品标题化合物 **14a-1** (81 mg, 产率: 99%)。
- MS *m/z* (ESI): 783.2[M+1]。

第三步

3-氯-5-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚 **14-p1**

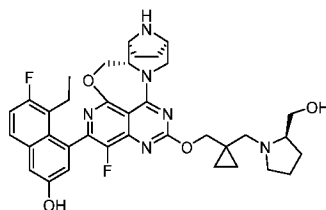
- 将如上第二步产物粗品化合物 **14a-1** (80 mg, 102.1 μmol)溶于乙腈(1 mL)中, 加入 0.5 mL 4M 的盐酸二氧六环溶液, 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相色谱法(Waters-2545, 色谱柱: SharpSil-T C18, 30*150 mm, 5 μm ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 38%-45%, 流速: 30 mL/min)纯化得到标题化合物 **14-p1** (26 mg, 产率: 39.8%)。
- MS *m/z* (ESI): 639.2[M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.11 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.44-5.26 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.44-2.12 (m, 4H), 2.04 (dq, 3H), 1.89 (ddd, 6H)。

25

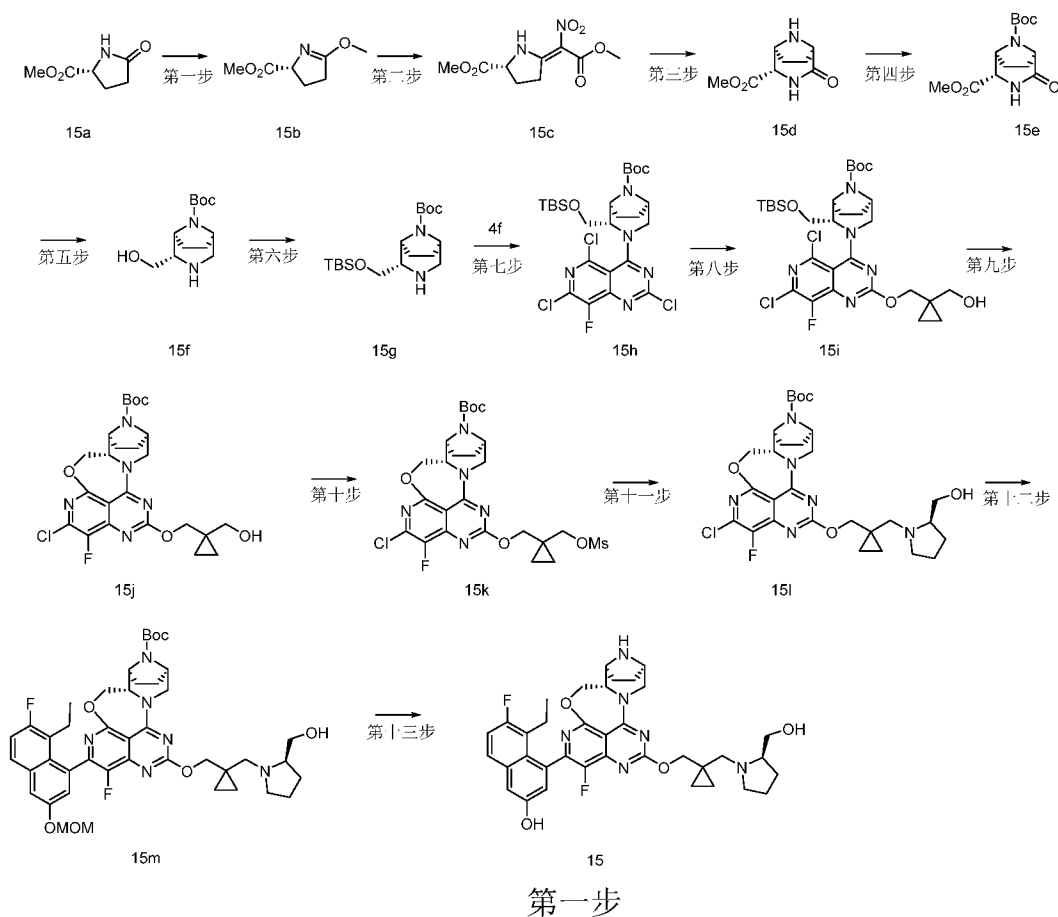
实施例 15

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-(((*R*)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **15**



15

30



将(R)-2-吡咯烷酮-5-甲酸甲酯 **15a** (20 g, 139.7 mmol, 上海毕得), 硫酸二甲酯 (22.1 g, 175.2 mmol)混合, 60°C 反应 22 小时, 反应液冷却至室温, 冰浴下倒入三乙胺(20 g)和甲基叔丁基醚(30 mL)的溶液中, 用甲基叔丁基醚(60 mL×6)萃取后, 减压浓缩即得到粗品标题化合物 **15b** (16.3 g, 产率: 74.2%), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 158.1[M+1]。

10

第二步

(R)-5-(2-甲氧基-1-硝基-2-氧代乙亚基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 **15c**

将粗品化合物 **15b** (16.3 g, 103.7 mmol), 硝基乙酸甲酯(13.6 g, 114.2 mmol, 上海韶远)混合, 加热至 60°C 搅拌反应 24 小时, 反应液冷却至室温后, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **15c** (8.37 g,

15 产率: 33%)。

MS m/z (ESI): 245.1[M+1]。

第三步

(1S,2S,5R)-4-氧代-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯 **15d**

将化合物 **15c** (7.5 g, 30.7 mmol)溶于 150 mL 甲醇中, 加入 10%钯碳催化剂(湿) (1.5 g), 氢气置换三次, 加热至 50°C 搅拌反应 24 小时, 反应液降至室温, 通过硅

藻土过滤，滤饼用甲醇洗涤，将滤液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **15d** (5.6 g)，产物不经纯化，直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 185.2[M+1]。

第四步

5 8-(叔丁基) 2-甲基 (1*S*,2*S*,5*R*)-4-氧代-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯 **15e**

将粗品化合物 **15d** (5.65 g, 30.4 mmol)溶于 60 mL 二氯甲烷中，冰浴下加入三乙胺(6.2 g, 61.27 mmol)，二碳酸二叔丁酯(6.6 g, 30.24 mmol)，搅拌反应 14 小时，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **15e** (3 g, 产率: 34.7%)。

10 MS m/z (ESI): 285.2 [M+1]。

第五步

(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(羟甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 **15f**

将化合物 **15e** (3 g, 10.55 mmol)溶于 30 mL 四氢呋喃中，冰浴下滴加 32 mL 1M 的氯化铝锂四氢呋喃溶液，恢复室温搅拌反应 4 小时，冰浴下依次加入 1.05 mL 水，1.05 mL 15% 氢氧化钠溶液和 3.15 mL 水，恢复室温搅拌 15 分钟，加入无水硫酸镁(1 g)，搅拌 15 分钟，过滤，滤液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **15f** (2.4 g)，产物不经纯化，直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 243.2[M+1]。

第六步

20 (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 **15g**

将粗品化合物 **15f** (2.4 g, 9.9 mmol)溶于 25 mL 二氯甲烷，加入叔丁基二甲基氯硅烷(4.48 g, 29.7 mmol)，4-二甲氨基吡啶(122 mg, 990 μ mol)，滴加三乙胺(4 g, 39.5 mmol)，搅拌反应 16 小时，反应液中加入 20 mL 水，用二氯甲烷(20 mL \times 2)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤后减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **15g** (1.95 g, 产率: 55.2%)。

MS m/z (ESI): 357.1[M+1]。

第七步

30 (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(2,5,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 **15h**

将化合物 **4f** (50 g, 174 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(65 g, 503 mmol)溶于 75 mL 二氯甲烷中，-78 $^{\circ}$ C 滴加 **15g** (60 g, 168.3 mmol)的二氯甲烷(250 mL)溶液，自然恢复室温反应 4 小时，反应液减压浓缩，残余物以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **15h** (86 g, 产率: 84%)。

35 MS m/z (ESI): 606.2[M+1]。

第八步

(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(5,7-二氯-8-氟-2-((1-(羟甲基)环丙基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 **15i**

将化合物 **15h** (5 g, 8.23 mmol)溶于 1,4-二氧六环(80 mL), 加入 1,1-双(羟甲基)环丙烷(1.3 g, 12.7 mmol, 上海韶远), 碳酸铯(5.4 g, 16.6 mmol), 4A 分子筛(5 g),
5 110°C 搅拌反应 14 小时, 反应液冷却至室温后过滤, 减压浓缩即得粗品标题化合物 **15i** (5.5 g), 产物不经纯化直接用于下一步。

MS *m/z* (ESI): 672.2[M+1]。

第九步

(5*aS*,6*S*,9*R*)-2-氯-1-氟-12-((1-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂
10 -3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **15j**

将粗品化合物 **15i** (5.5 g, 8.2 mmol)溶于四氢呋喃(80 mL), 加入四丁基氟化铵
(5.57 g, 24.7 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(5.33 g, 41.2 mmol), 搅拌 1 小时后加热至
60°C 搅拌反应 2 小时, 反应液冷却至室温, 加入水(80 mL)稀释, 用乙酸乙酯(50 mL
×2)萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得
15 到标题化合物 **15j** (3 g, 产率: 69.7%)。

MS *m/z* (ESI): 522.2[M+1]。

第十步

(5*aS*,6*S*,9*R*)-2-氯-1-氟-12-((1-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)环丙基)甲氧
基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-*ab*]并庚
20 环-14-羧酸叔丁酯 **15k**

将化合物 **15j** (200 mg, 344.8 μmol), *N,N*-二异丙基乙胺(112 mg, 866.5 μmol)
溶于二氯甲烷(10 mL), 冰浴下加入甲基磺酰氯(60 mg, 523.7 μmol), 保持温度搅
拌反应 1 小时, 反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭, 用二氯甲烷(5 mL ×2)萃取,
合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后滤液减压浓缩即得到粗品标
25 题化合物 **15k** (206 mg), 产物不经纯化, 直接用于下步反应。

MS *m/z* (ESI): 600.2[M+1]。

第十一步

(5*aS*,6*S*,9*R*)-2-氯-1-氟-12-((1-(((*R*)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧
基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥茚并[1,8-*ab*]并庚
30 环-14-羧酸叔丁酯 **15l**

将粗品化合物 **15k** (206 mg, 343.3 μmol)溶于乙腈(10 mL), 加入 *L*-脯氨酸(53 mg,
524 μmol, 上海韶远), 无水碳酸钾(143 mg, 1.03 mmol), 碘化钠(103 mg, 687 μmol),
加热至 80°C 搅拌反应 2 小时, 反应液冷却至室温, 加入水(20 mL)稀释, 用乙酸乙
酯(10 mL ×2)萃取, 合并有机相, 减压浓缩即得到粗品标题化合物 **15l** (200 mg),
35 产物不经纯化, 直接用于下步反应。

MS *m/z* (ESI): 605.2[M+1]。

第十二步

(5*aS*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(1-(((*R*)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **15m**

5 将化合物 **15l** (100 mg, 165 μmol), 2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(84 mg, 233 μmol), 四(三苯基膦)钯(39 mg, 33.7 μmol), 碳酸铯(108 mg, 331 μmol)溶于 11 mL 1,4-二氧六环和水(V:V=10:1)的混合溶液中。氮气氛围下, 100°C 反应 4 小时, 反应液减压浓缩后, 残余物用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化得到标题化合物 **15m** (50 mg, 产率: 37.6%)。

10 MS m/z (ESI): 803.2[M+1]。

第十三步

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-(((*R*)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **15**

15 将化合物 **15m** (50 mg, 62.2 μmol)溶于乙酸乙酯(2 mL)中, 冰浴下加入 0.5 mL 4M 的盐酸二氧六环溶液, 保持温度反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相色谱法(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30*150 mm, 5 μm ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)纯化得到标题化合物 **15** (10 mg, 产率: 24.3%)。

20 MS m/z (ESI): 659.2[M+1]。

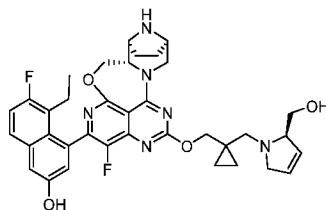
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.67 (ddd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.36 (t, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.48 (ddd, 1H), 4.15 (dd, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.57-3.38 (m, 4H), 3.24 (t, 1H), 2.51-2.34 (m, 2H), 2.22 (q, 2H), 2.03-1.76 (m, 7H), 1.71 (s, 1H), 1.62 (s, 1H), 0.96-0.82 (m, 4H), 0.67 (s, 1H), 0.55

25 (s, 1H)。

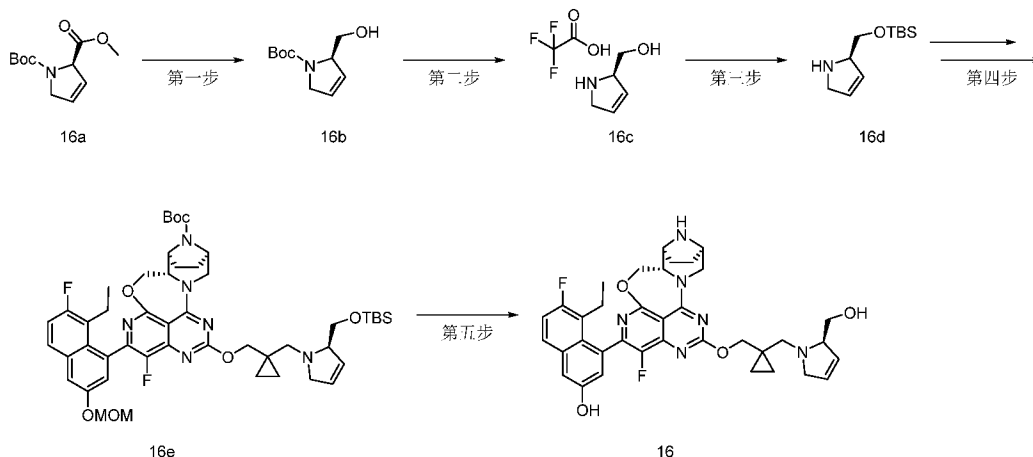
实施例 16

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-(((*R*)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **16**

30



16



第一步

(R)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 16b

将 1-(叔丁基) 2-甲基 (R)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二羧酸酯 **16a** (543 mg, 2.39 mmol, 药明康德)溶于四氢呋喃(10 mL)中,冰浴下加入 1M 四氢铝锂的四氢呋喃溶液(24 mL),反应 2 小时后,加入十水合硫酸钠淬灭反应,通过硅藻土过滤,滤液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **16b** (421 mg, 产率: 88.4%),产物不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 144.2[M-55]。

10

第二步

(R)-(2,5-二氢-1H-吡咯-2-基)甲醇 2,2,2-三氟乙酸盐 16c

将粗品化合物 **16b** (421 mg, 2.1 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL),冰浴下加入三氟乙酸(1.68 g, 1.1 mL),搅拌反应 1 小时,反应液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **16c** (500 mg),产物不经纯化直接用于下步反应。

15 MS m/z (ESI): 100.2[M+1]。

第三步

(R)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,5-二氢-1H-吡咯 16d

将粗品化合物 **16c** (450 mg, 2.1 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷,加入叔丁基二甲基氯硅烷(226 mg, 2.74 mmol),滴加三乙胺(1.1 g, 10.8 mmol),搅拌反应 16 小时,反应液中加入 20 mL 水,用二氯甲烷(10 mL × 2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤后减压浓缩,残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **16d** (110 mg, 产率: 24.4%)。

MS m/z (ESI): 214.1[M+1]。

第四步

25 (5*aS*,6*S*,9*R*)-12-(((1-(((R)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯

16e

采用实施例 15 中的合成路线第十一步至第十二步，将第十一步原料 L-脯氨酸替换为化合物 **16d**，得到粗品标题化合物 **16e** (40 mg)，产物不经纯化，直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 915.2[M+1]。

5

第五步

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((1-(((*R*)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **16**

将粗品化合物 **16e** (40 mg, 43.7 μ mol)溶于乙酸乙酯(2 mL)中，冰浴下加入 0.5 mL 4M 的盐酸二氧六环溶液，保持温度反应 2 小时，反应液减压浓缩，残余物用高效液相色谱法(Waters-2545，色谱柱：YMC Triart-Exrs C18, 30*150 mm, 5 μ m；流动相：水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈，梯度配比：乙腈 30%-45%，流速：30 mL/min)纯化得到标题化合物 **16** (8 mg，产率：27.8%)。

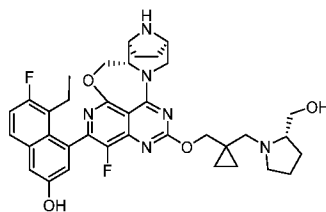
MS m/z (ESI): 657.2[M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.67 (ddd, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 5.95-5.86 (m, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.62 (dd, 1H), 4.49 (ddd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.11 (d, 2H), 3.86-3.66 (m, 2H), 3.59 (dd, 1H), 3.48 (d, 2H), 3.27 (d, 1H), 2.58 (dt, 1H), 2.48 (p, 1H), 2.22 (dt, 1H), 2.05 (d, 1H), 2.01-1.79 (m, 4H), 1.62 (t, 1H), 0.96-0.82 (m, 3H), 0.75 (s, 2H), 0.68 (d, 1H), 0.56 (d, 1H)。

20

实施例 17

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((1-(((*S*)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **17**



17

25

采用实施例 15 中的合成路线，将第十一步原料 L-脯氨酸替换为 D-脯氨酸得到标题化合物 **17** (10 mg，产率：24.3%)。

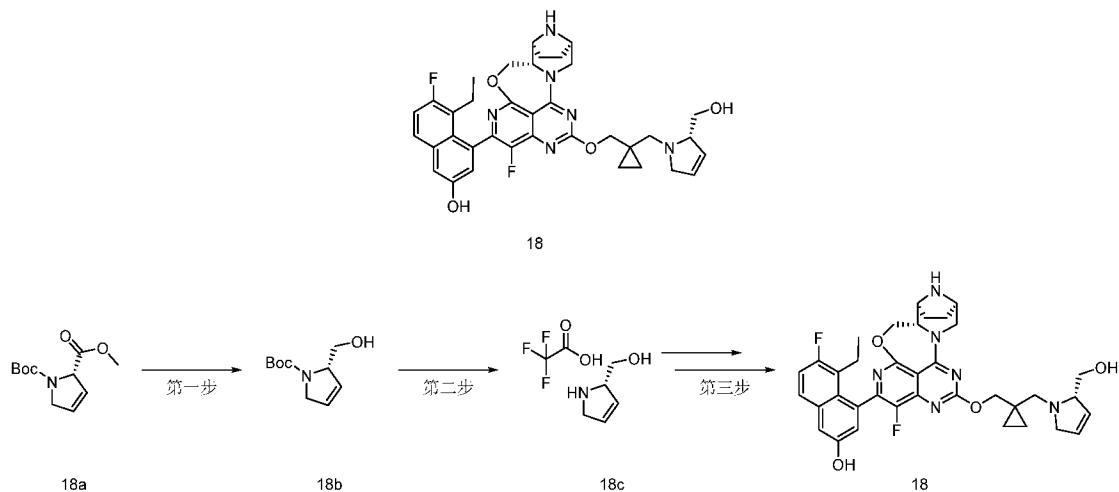
MS m/z (ESI): 659.2[M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.67-7.65 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 3H), 3.36-3.23 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.45-2.10 (m, 2H), 2.05-1.78 (m, 7H), 1.74-1.69 (m, 1H), 0.94-0.91 (m, 1H), 0.86-0.84 (m, 2H), 0.74-0.71

(m, 2H), 0.63-0.65 (m, 1H), 0.56-0.53 (m, 1H)。

实施例 18

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((*S*)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **18**



第一步

10 (S)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1-羧酸叔丁酯 **18a**

将 1-(叔丁基) 2-甲基 (*R*)-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1,2-二羧酸酯 **18a** (520 mg, 2.28 mmol, 药明康德)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 冰浴下加入 1M 四氢铝锂的四氢呋喃溶液(24 mL), 反应 2 小时后, 加入十水合硫酸钠淬灭反应, 用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得即得到粗品标题化合物 **18b** (421 mg), 产物不经纯化直接用于下步反应。

15 MS m/z (ESI): 144.2[M-55]。

第二步

(*S*)-(2,5-二氢-1*H*-吡咯-2-基)甲醇 2,2,2-三氟乙酸盐 **18c**

将粗品化合物 **18b** (162 mg, 813 μ mol)溶于二氯甲烷(5 mL), 冰浴下加入三氟乙酸(1 g, 8.77 mmol), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **18c** (260 mg), 产物不经纯化, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 100.2[M+1]。

第三步

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((*S*)-2-(羟甲基)-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **18**

25

采用实施例 15 中的合成路线, 将第十一步原料 *L*-脯氨酸替换为化合物 **18c** 得到标题化合物 **18** (2 mg, 产率: 12.1%)。

MS m/z (ESI): 657.2[M+1]。

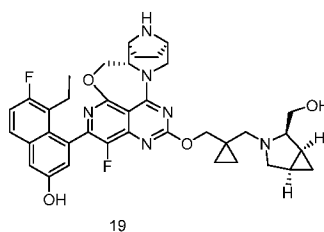
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.70-7.63 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.11-7.01 (m,

1H), 5.90-5.84 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.48 (td, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.45 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 2.49 (dd, 2H), 2.21 (t, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.87 (d, 4H), 1.63 (d, 1H), 0.92-0.85 (m, 3H), 0.71 (s, 1H), 0.63 (d, 1H), 0.51 (d, 1H)。

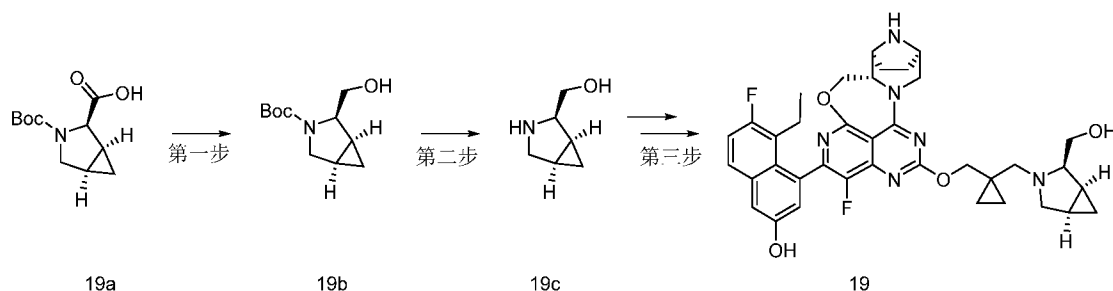
5

实施例 19

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((1-(((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **19**



10



第一步

(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **19b**

将(1*S*,2*R*,5*R*)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-羧酸 **19a** (100 mg, 440 μmol, 南京药石)溶于四氢呋喃(2 mL)中,冰浴下加入硼烷四氢呋喃络合物(0.55 mL, 1M in THF),搅拌反应 14 小时后,加入硼烷二甲硫醚络合物(0.2 mL, 10M in THF),加热至 60°C 反应 1 小时,反应液冷却至室温,加入甲醇淬灭,减压浓缩即得到粗品标题化合物 **19b** (94 mg),产物不经纯化直接用于下步反应。

第二步

((1*S*,2*R*,5*R*)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)甲醇 **19c**

20

将粗品化合物 **19b** (94 mg, 440 μmol)溶于二氯甲烷(1.5 mL),冰浴下加入三氟乙酸(0.5 mL),搅拌反应 1 小时,反应液减压浓缩,残余物用甲醇溶解,加入无水碳酸钾搅拌 10 分钟后过滤,滤液减压浓缩得即得到粗品标题化合物 **19c** (30 mg),产物不经纯化直接用于下步反应。

25 MS m/z (ESI): 114.2[M+1]。

第三步

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((1-(((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂

-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **19**

采用实施例 15 中的合成路线, 将第十一步原料 *L*-脯氨酸替换为化合物 **19c** 得到标题化合物 **19** (10 mg, 产率: 20%)。

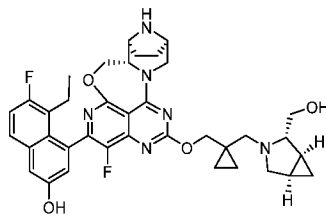
MS *m/z* (ESI): 671.2[M+1]。

- 5 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.67 (dd, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 5.15-4.94 (m, 2H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.48 (td, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.90-3.73 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.46 (dd, 1H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.49 (dd, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.22 (q, 1H), 2.01-1.71 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.43 (d, 1H), 0.89 (dt, 4H), 0.56 (q, 2H), 0.39 (d, 1H), 0.27 (t, 1H)。

10

实施例 20

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((1-(((1*S*,2*S*,5*R*)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **20**



20

15

采用实施例 19 中的合成路线, 将第一步原料化合物 **19a** 替换为(1*S*,2*S*,5*R*)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-羧酸(南京药石)得到标题化合物 **19** (2 mg, 产率: 12.1%)。

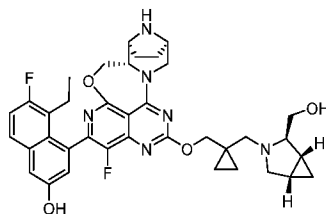
MS *m/z* (ESI): 671.2[M+1]。

- 20 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.67 (ddd, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 5.13-5.01 (m, 1H), 4.66-4.58 (m, 2H), 4.54-4.43 (m, 2H), 4.30 (t, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.65 m, 4H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.26 (d, 2H), 2.93 (m, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 0.99-0.81 (m, 3H), 0.67 (s, 1H), 0.51 (s, 1H), 0.39 (s, 1H)。

25

实施例 21

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((1-(((1*R*,2*R*,5*S*)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **21**



21

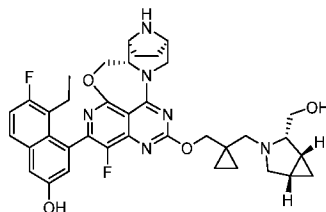
采用实施例 19 中的合成路线,将第一步原料化合物 **19a** 替换为(1*R*,2*R*,5*S*)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-羧酸(南京药石)得到标题化合物 **21** (2 mg, 产率: 11%)。

5 MS *m/z* (ESI): 671.2[M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.67 (td, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 5.07 (dd, 2H), 4.66-4.56 (m, 2H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.27 (d, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.58 (dd, 1H), 2.48 (d, 1H), 2.23 (dt, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.62 (s, 1H), 1.46 (s, 2H), 0.89 (dt, 3H), 0.67 (s, 2H), 0.51 (s, 1H), 0.38 (s, 1H)。

实施例 22

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-(((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 **22**



22

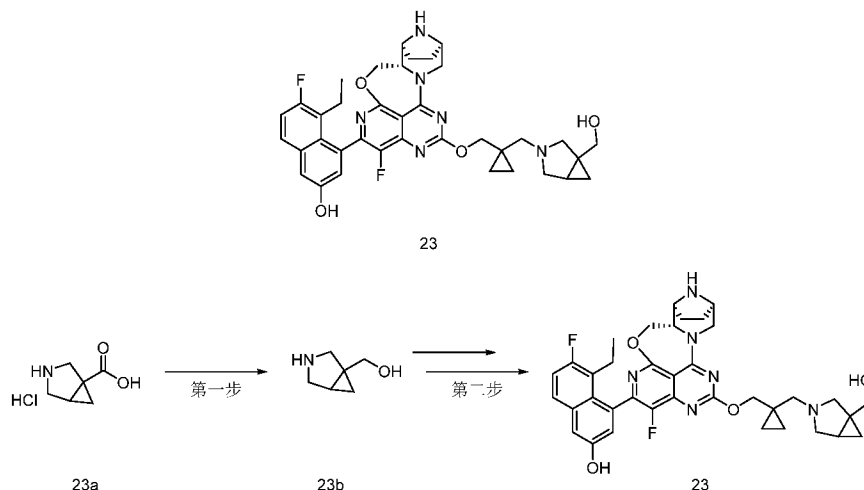
采用实施例 19 中的合成路线,将第一步原料化合物 **19a** 替换为(1*R*,2*S*,5*S*)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-羧酸(南京药石)得到标题化合物 **22** (10 mg, 产率: 24.2%)。

20 MS *m/z* (ESI): 671.2[M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.67 (ddd, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 5.07 (dd, 2H), 4.80 (d, 1H), 4.49 (td, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.47 (d, 1H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.58 (dd, 1H), 2.48 (h, 2H), 2.23 (dt, 1H), 2.05 (d, 1H), 2.00-1.71 (m, 4H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 1H), 0.89 (dt, 4H), 0.57 (d, 2H), 0.40 (d, 1H), 0.29 (s, 1H)。

实施例 23

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-((1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并

[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 (非对映体混合物) **23**

第一步

5 (±)-(3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲醇 **23b**

将(±)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸 盐酸盐 **23a** (100 mg, 611.2 μmol, 上海韶远)溶于四氢呋喃(5 mL)中,冰浴下加入硼烷四氢呋喃络合物(3 mL, 1M in THF),搅拌反应 14 小时后,加热至 60°C 反应 1 小时,反应液冷却至室温,加入甲醇淬灭,减压浓缩即得到粗品标题化合物 **23b** (70 mg),产物不经纯化,直接用于下步

10 反应
MS m/z (ESI): 114.2[M+1]。

第二步

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-((1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并

15 [1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 (非对映体混合物) **23**

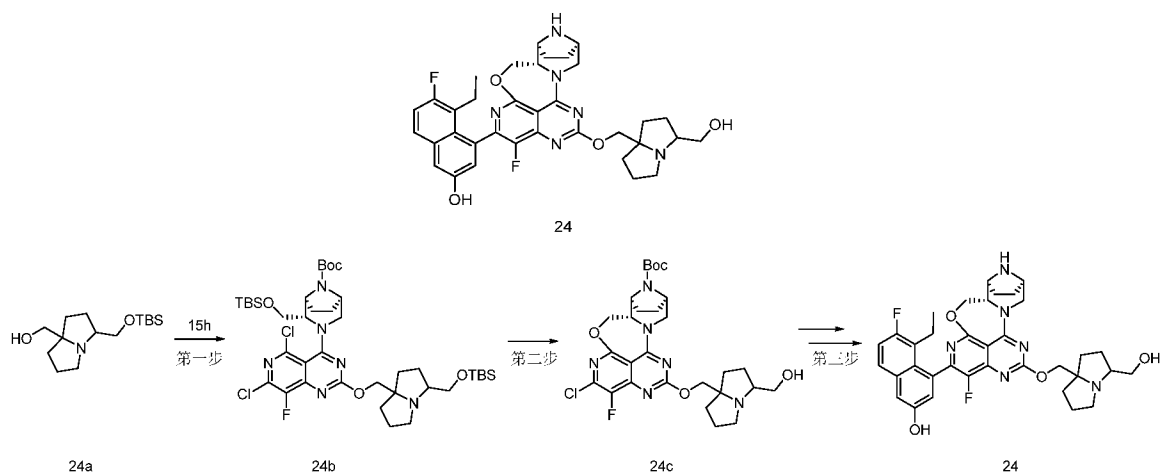
采用实施例 15 中的合成路线,将第十一步原料 *L*-脯氨酸替换为化合物 **23b** 得到标题化合物 **23** (10 mg, 产率: 24.2%)。

MS m/z (ESI): 671.2[M+1]。

20 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ7.68-7.66 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 3H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.77-3.76 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 3H), 2.57-2.46 (m, 5H), 2.26-2.24 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 4H), 1.35-1.26 (m, 3H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 2H), 0.68-0.65 (m, 1H), 0.51-0.48 (m, 2H)。

25 实施例 24

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((3-(羟甲基)四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 (非对映体混合物) **24**



第一步

(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-3-(2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 (非对映体混合物) **24b**

将化合物 **15h** (300 mg, 494.2 μmol)溶于四氢呋喃(5 mL), 加入(3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲醇 (非对映体混合物) **24a** (142 mg, 497.3 μmol , 采用专利申请“WO2020/146613”中说明书第 115 页的中间体 B-3 公开的方法制备而得), 冰浴下加入 0.3 mL 2M 的双三甲基硅基氨基钠四氢呋喃溶液, 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **24b** (420 mg), 产物不经纯化, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 855.2[M+1]。

第二步

(5*aS*,6*S*,9*R*)-2-氯-1-氟-12-((3-(羟甲基)四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 (非对映体混合物) **24c**

将粗品化合物 **24b** (423 mg, 494.1 μmol)溶于四氢呋喃(5 mL), 加入四丁基氟化铵(556 mg, 2.46 mmol), 加热至 60 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1 小时, 反应液冷却至室温, 加入水(10 mL)稀释, 用乙酸乙酯(10 mL \times 2)萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **24c** (106 mg, 产率: 36.2%)。

MS m/z (ESI): 591.2[M+1]。

第三步

5-乙基-6-氟-4-((5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((3-(羟甲基)四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-2-基)萘-2-酚 (非对映体混合物) **24**

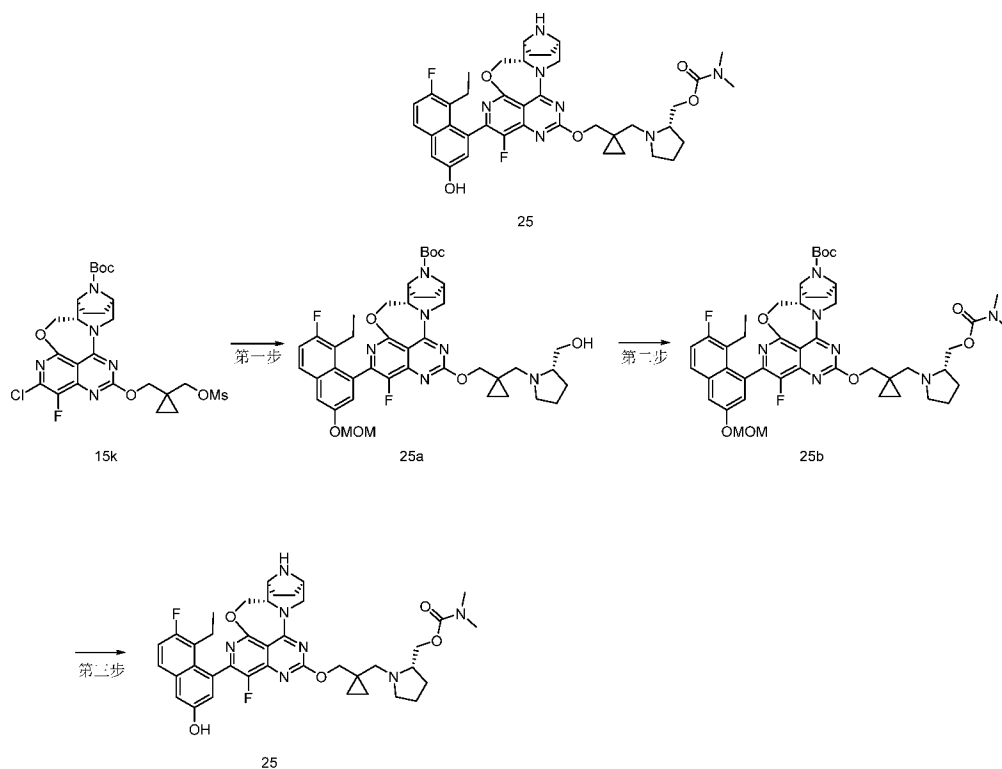
采用实施例 15 中的合成路线第十二步和第十三步, 将第十二步原料化合物 **15I** 替换为化合物 **24c** 得到标题化合物 **24** (30 mg, 产率: 34.6%)。

MS m/z (ESI): 645.2[M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.70-7.64 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.62 (dd, 1H), 4.48 (td, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.58 (dd, 1H), 2.49 (dd, 1H), 2.22 (dd, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.95-1.78 (m, 7H), 1.63 (m, 1H), 0.88 (m, 3H)。

实施例 25

10 ((*S*)-1-((1-(((5*aS*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-12-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基 二甲基氨基甲酸酯 **25**



第一步

15 (*5aS*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(1-(((*S*)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **25a**

采用实施例 15 中的合成路线，将第十一步原料 *L*-脯氨酸替换为 *D*-脯氨酸，采用十一和十二步的方法，得到标题化合物 **25a**(184 mg，产率：52.2%)。

MS *m/z* (ESI): 803.2[M+1]。

第二步

20 (*5aS*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((*S*)-2-(((二甲基氨基羰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-14-羧酸叔丁酯 **25b**

将化合物 **25a** (120 mg, 149.5 μmol), 三乙胺(90 mg, 889.4 μmol)溶于 5 mL 四氢呋喃, 加入 4-硝基苯基氯甲酸酯(90 mg, 446.5 μmol), 搅拌反应 5 小时后加入二甲胺 盐酸盐(242 mg, 3 mmol), 搅拌反应 15 分钟, 反应液中加入 10 mL 乙酸乙酯稀释, 依次用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **25b** (100 mg, 产率: 76.5%)。

MS m/z (ESI): 874.2[M+1]。

第三步

((S)-1-((1-(((5*aS*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-5*a*,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10*a*,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并庚环-12-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基 二甲基氨基甲酸酯 **25**

将化合物 **25b** (100 mg, 114.4 μmol)溶于乙酸乙酯(2 mL)中, 冰浴下加入 0.5 mL 4M 的盐酸二氧六环溶液, 保持温度反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相色谱法(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30*150 mm, 5 μm ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)纯化得到标题化合物 **25** (25 mg, 产率: 29.9%)。

MS m/z (ESI): 730.2[M+1]。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.67 (t, 1H), 7.29 (q, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.61 (dd, 1H), 4.51 (td, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.61-2.42 (m, 2H), 2.37-2.18 (m, 2H), 1.92 (s, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.66-1.53 (m, 2H), 0.88 (m, 3H), 0.69 (s, 2H), 0.60 (d, 1H), 0.47 (d, 1H)。

生物学评价

测试例 1: AGS 细胞 ERK 磷酸化抑制实验生物学评价 (HTRF 法)

一、测试目的

本实验通过检测化合物对细胞 ERK 磷酸化抑制作用, 根据 IC_{50} 大小评价本公开化合物对 KRAS 靶点的抑制作用。

二、实验方法

AGS 细胞(南京科佰, CBP60476)用含有 10%胎牛血清的 RPMI1640(Hyclone, SH30809.01)完全培养基进行培养。实验第一天, 使用完全培养基将 AGS 细胞以 40000 个/孔的密度种于 96 孔板, 每孔 190 μL 细胞悬液, 放置 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 细胞培养箱培养过夜。

第二天, 每孔加入 10 μL 用完全培养基配制的梯度稀释的待测化合物, 化合物的终浓度是从 10 μM 开始进行 5 倍梯度稀释的 9 个浓度点, 设置含有 0.5% DMSO 的空白对照, 孔板放置 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 的细胞培养箱孵育 1 个小时。孵育完成后, 取出 96 孔细胞培养板, 吸掉培养基, 每孔加入 200 μL PBS (上海源培生物科技股份有限公司, B320)洗一遍。吸掉 PBS, 每孔加入 50 μL 含封闭液(blocking reagent,

- Cisbio, 64KB1AAC) 的裂解缓冲液 (lysis buffer, Cisbio, 64KL1FDF), 孔板放置振荡器上室温震荡裂解 40 分钟。裂解后用移液器吹打混匀, 每孔各转移 16 μ L 裂解液分别至两块 HTRF 96 孔检测板 (Cisbio, 66PL96100) 中, 之后两块板分别加入 4 μ L 预混的磷酸化 ERK1/2 抗体溶液 (Cisbio, 64AERPEG) 或 4 μ L 预混的总 ERK1/2 抗体溶液 (Cisbio, 64NRKPEG)。微孔板用封板膜密封, 在微孔板离心机中离心 1 分钟, 室温避光孵育过夜。

第三天, 使用 ENVISION 多功能酶标仪 (PerkinElmer, ENVISION) 读取 337nm 波长激发, 665nm 和 620nm 波长发射的荧光值。

三、数据分析

- 10 用 Graphpad Prism 软件根据化合物浓度和磷酸化 ERK/总 ERK 的比值计算化合物抑制活性的 IC_{50} 值, 结果参见下表 1。

表 1 AGS 细胞 ERK 磷酸化抑制活性数据

化合物编号	AGS/ IC_{50} (nM)
1-p1 和 1-p2 的非对映体 1:1 混合物	94.1
2-p1 和 2-p2 的非对映体 1:1 混合物	6.6
3-p1	17.0
4-p1 和 4-p2 的非对映体 1:1 混合物	1.35
4-p2	86.5
4-p1	2.0
6-p1	1.2
8-p1	1.4
9-p2	60.4
9-p1	0.4
11-p1 和 11-p2 的非对映体 1:1 混合物	15.6
12-p1 和 12-p2 中保留时间短的化合物	1.1
12-p1 和 12-p2 中保留时间长的化合物	57.4
14-p1	20.2
15	13.4
16	11.6
17	2.8
18	10.5
19	31.1
20	14.0
21	8.1
22	10.2
23	4.0

25	23.5
----	------

结论：本公开化合物对 AGS 细胞 ERK 磷酸化具有较好的抑制作用。

测试例 2： GP2d、AGS 细胞 3D 增殖抑制实验生物学评价

一、测试目的

- 5 通过测试本公开化合物对 GP2d、AGS 细胞的 3D 增殖抑制作用，评价本公开化合物对 KRAS 靶点的抑制作用。

二、实验方法

GP2d 细胞(南京科佰, CBP60010)用完全培养基即含有 10%胎牛血清(Corning, 35-076-CV)的 DMEM/高糖培养基 (Hyclone, SH30243.01) 进行培养。实验第一
10 天, 使用完全培养基将 GP2d 细胞以 1000 个细胞/孔的密度种于 96 孔低吸附板 (Corning, CLS7007-24EA), 每孔 90 μ L 细胞悬液, 2000rpm 室温离心 5 分钟后放置 37°C, 5% CO₂ 细胞培养箱培养过夜。

AGS 细胞(南京科佰, CBP60476)用完全培养基即含有 10%胎牛血清(Corning, 35-076-CV)的 RPMI1640 培养基 (Hyclone, SH30809.01) 进行培养。实验第一
15 天, 使用完全培养基将 AGS 细胞以 1000 个细胞/孔的密度种于 96 孔低吸附板 (Corning, CLS7007-24EA), 每孔 90 μ L 细胞悬液, 2000rpm 室温离心 5 分钟后放置 37°C, 5% CO₂ 细胞培养箱培养过夜。

第二天, 每孔加入 10 μ L 用完全培养基配制的梯度稀释的待测化合物, GP2d
20 细胞的化合物终浓度是从 1 μ M 开始进行 3 倍梯度稀释的 9 个浓度点, AGS 细胞的化合物终浓度是从 10 μ M 开始进行 3 倍梯度稀释的 9 个浓度点, 都设置含有 0.5% DMSO 的空白对照。孔板放置 37°C, 5% CO₂ 的细胞培养箱培养 120 小时。第七天, 取出 96 孔细胞培养板, 每孔加入 50 μ L CellTiter-Glo® 3D 试剂(Promega, G9682), 室温震荡 25 分钟后, 吹吸混匀并取出 50 μ L 转移至白色不透底的 96 孔板 (PE, 6005290) 中, 使用多功能微孔板酶标仪 (PerkinElmer, ENVISION) 读取发光信
25 号值。

三、数据分析

用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值, 结果参见下表 2。

表 2 AGS、GP2d 细胞 3D 增殖抑制活性数据

化合物编号	AGS /IC ₅₀ (nM)	GP2d /IC ₅₀ (nM)
2-p1 和 2-p2 的非对映体 1:1 混合物	-	19.9
3-p1	95.3	13.0
4-p1	14.5	0.8
6-p1	32.9	7.2
8-p1	50.3	1.3
9-p1	5.8	0.9

11-p1 和 11-p2 的非对映体 1:1 混合物	-	62.5
12-p1 和 12-p2 中保留时间短的化合物	25.8	4.4
15	-	7.2
16	-	10.1
17	52.2	4.9
18	-	39.3
19	-	28.9
20	-	8.8
21	-	14.7
22	-	9.6
23	108.3	8.8
25	-	48.5

结论：本公开化合物对 AGS、GP2d 细胞 3D 增殖具有较好的抑制作用。

测试例 3: SPR 方法检测本公开化合物与 KRAS 蛋白亚型 G12D 或 WT 的亲合力

- 5 先将生物素化的 Avi-KRAS-WT 或 Avi-KRAS-G12D 用含有 100 mM MgCl₂ 的 1 × HBS-P+ (Cat.# BR1006-71) 缓冲液稀释至 20 μg/mL，然后流过 SA(Cat.# BR1005-31) 生物传感芯片通道 2，持续 420s，获得大约 5000 -7000RU 的偶联水平。再将小分子化合物样品从低到高依次进样 120s，之后解离 720 s。试验采用单循环动力学模式。Biacore 8K 仪器实时检测反应信号获得结合解离曲线。试验结束后用
- 10 Biacore 8K 评价软件进行数据分析，采用 1:1 模型进行数据拟合并获得亲和力数据。

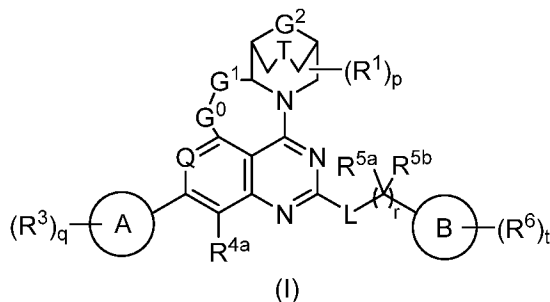
表 3 化合物与 KRAS 蛋白亚型 G12D 或 WT 的亲合力数据

化合物编号	G12D KD (单位 mol/L)	WT KD (单位 mol/L)
2-p1 和 2-p2 的非对映体 1:1 混合物	0.4 E-09	32.4 E-09
4-p1	0.14E-09	3.4E-09
6-p1	0.1E-09	7.0E-09
8-p1	0.1E-09	3.8E-09
9-p1	0.03E-09	1.54E-09
12-p1 和 12-p2 中保留时间短的化合物	0.3E-09	7.6E-09

结论：本公开化合物与 KRAS 蛋白亚型 G12D 或 WT 具有较好的亲和力。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



5 其中:

G^0 选自 O、S、S(O)、S(O)₂、 $CR^{G0a}R^{G0b}$ 和 NR^{G0c} ;

G^1 选自 $CR^{G1a}R^{G1b}$ 、 $CR^{G1a}R^{G1b}CR^{G1c}R^{G1d}$ 、C=O 和 $C(O)CR^{G1a}R^{G1b}$;

G^2 为 NR^d ;

T 为化学键或选自 CR^aR^b 、 NR^T 和 O;

10 Q 为 N 或 CR^{2a} ;

环 A 为芳基或杂芳基;

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

L 选自单键、O 和 NR^c ;

15 R^a 、 R^b 、 R^{G0a} 、 R^{G0b} 、 R^{G1a} 、 R^{G1b} 、 R^{G1c} 和 R^{G1d} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基和杂环基; 或者, R^{G1a} 、 R^{G1b} 与相连的碳原子一起形成环烷基; 或者, R^{G1c} 、 R^{G1d} 与相连的碳原子一起形成环烷基;

各个 R^1 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_u-NR^fR^g$ 、羟基和羟烷基;

20 R^{2a} 和 R^{4a} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_v-NR^hR^i$ 、羟基、羟烷基和环烷基;

25 各个 R^3 和 R^6 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_w-NR^jR^k$ 、 $-(CH_2)_{w1}-(O)_{z1}-C(O)NR^{i1}R^{k1}$ 、 $-(CH_2)_{w2}-(O)_{z2}-C(O)OR^{j2}$ 、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^{5a} 和 R^{5b} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、羟基和羟烷基; 或者

30 R^{5a} 、 R^{5b} 与所连的碳原子一起形成环烷基或杂环基, 所述的环烷基或杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和羟烷基中的一个或多个相同或不同的取代基取代;

R^{G^0c} 、 R^T 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 、 R^{j1} 、 R^{k1} 和 R^{j2} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

u、v、w、w1 和 w2 相同或不同，且各自独立地选自 0、1、2 和 3；

5 z1 为 0 或 1；

z2 为 0 或 1；

r 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1、2、3、4 或 5；

q 为 0、1、2、3、4 或 5；且

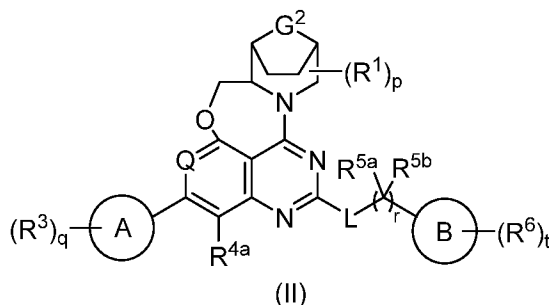
10 t 为 0、1、2、3、4 或 5。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用的盐，其中 G^1 为 CH_2 。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐，其中 G^0 为 O。

15

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：



20 其中，环 A、环 B、 G^2 、Q、L、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、p、q、r 和 t 如权利要求 1 中所定义。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中 Q 为 N。

25 6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中环 A 为萘基。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中环 B 为 3 至 8 元杂环基。

30 8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中 R^{4a} 为氢原子或卤素。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物或其可药用的盐, 其中 G^2 为 NH。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物或其可药用的盐, 其中 L 为 O。

5

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物或其可药用的盐, 其中 R^1 为氢原子。

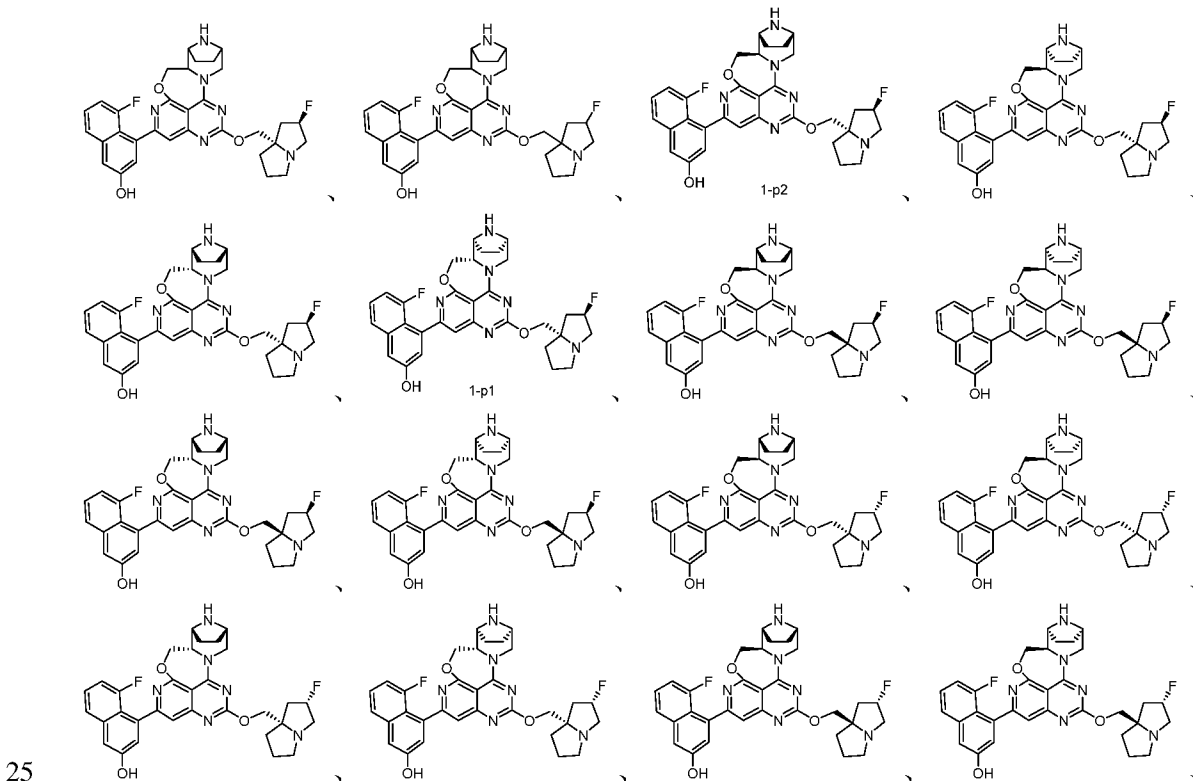
12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基和 3 至 8 元环烷基。

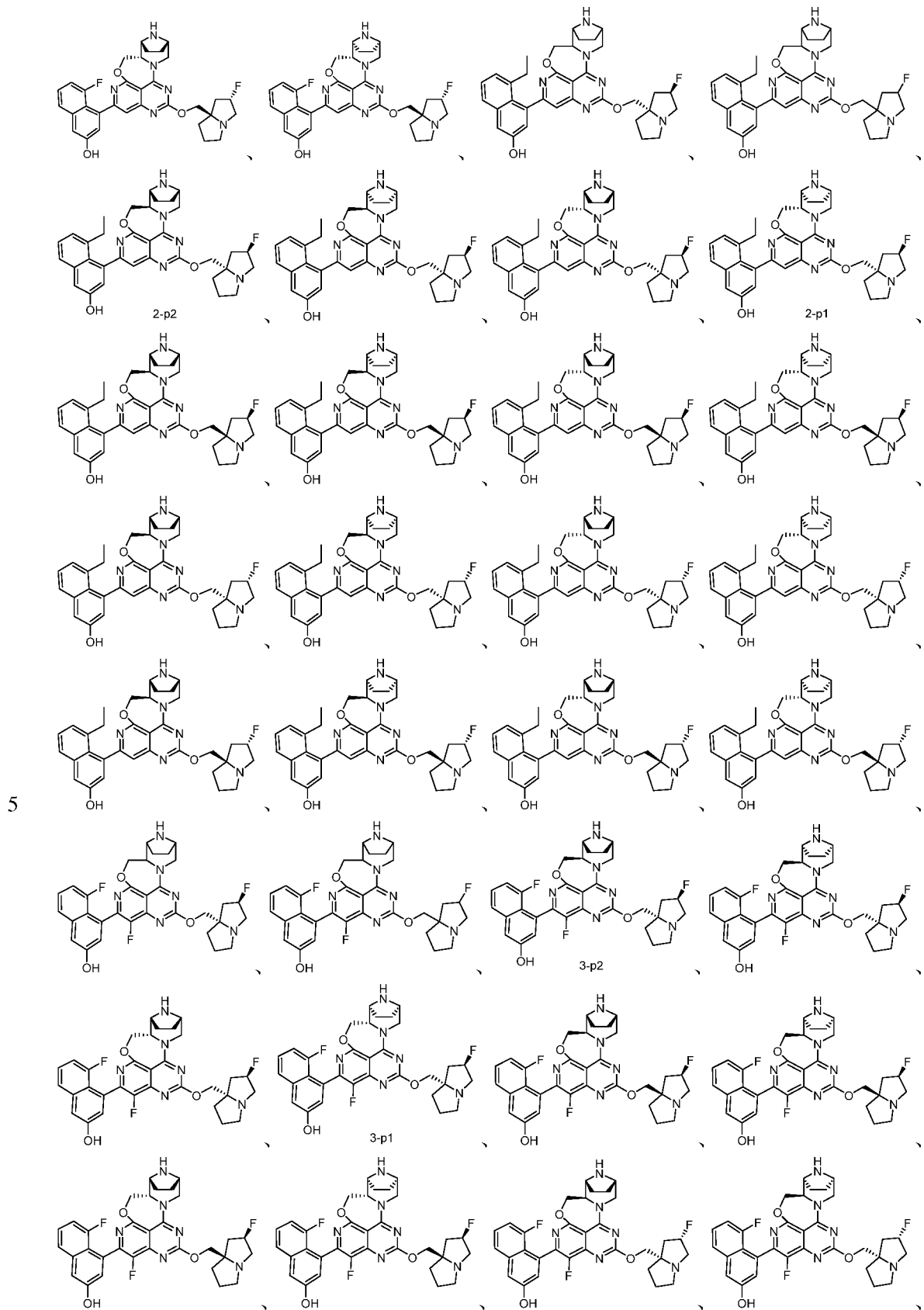
13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 为氢原子; 或者 R^{5a} 、 R^{5b} 与所连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基。

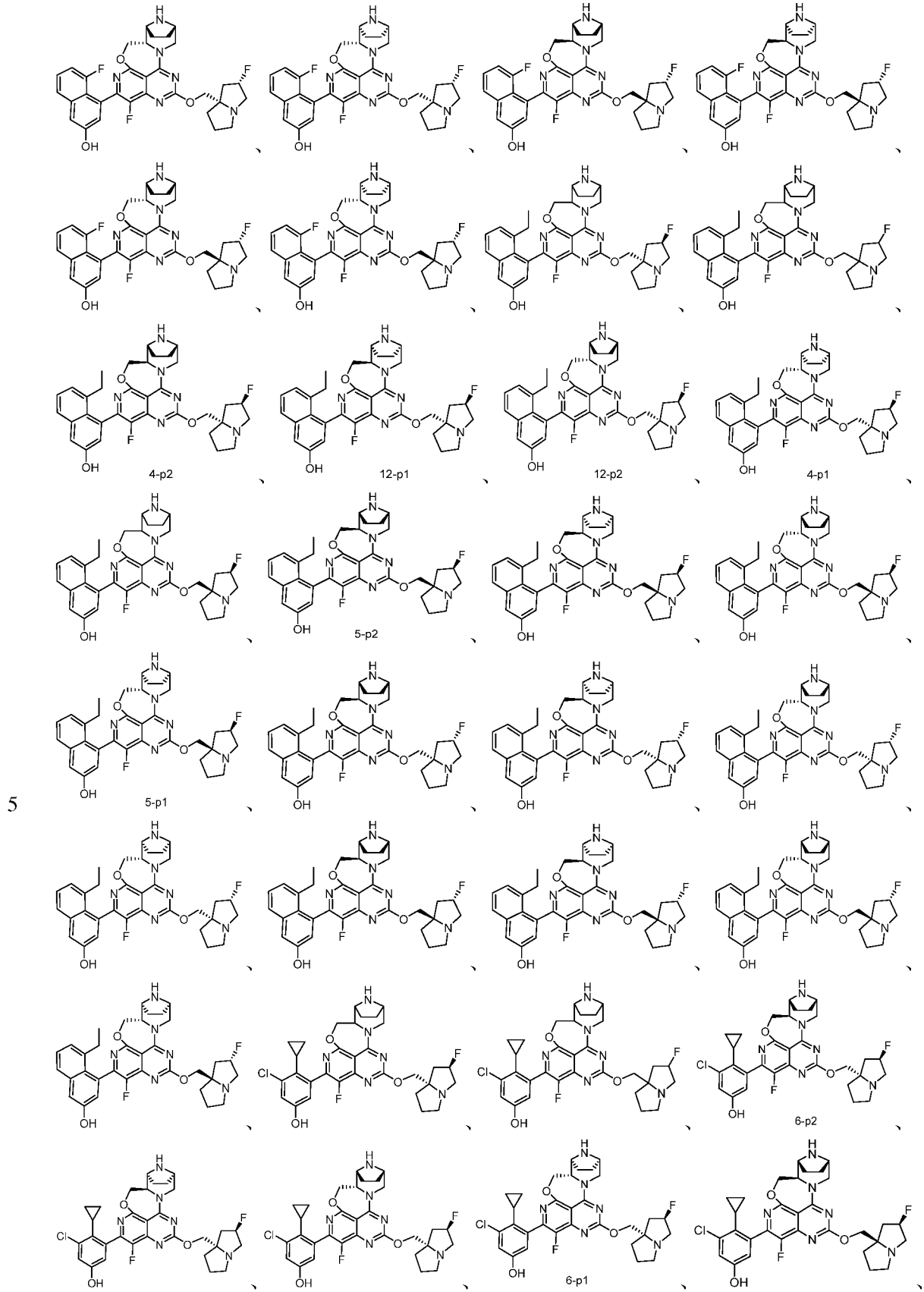
15

14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R^6 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 羟烷基和 $-CH_2-O-C(O)NR^{j1}R^{k1}$, R^{j1} 和 R^{k1} 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基。

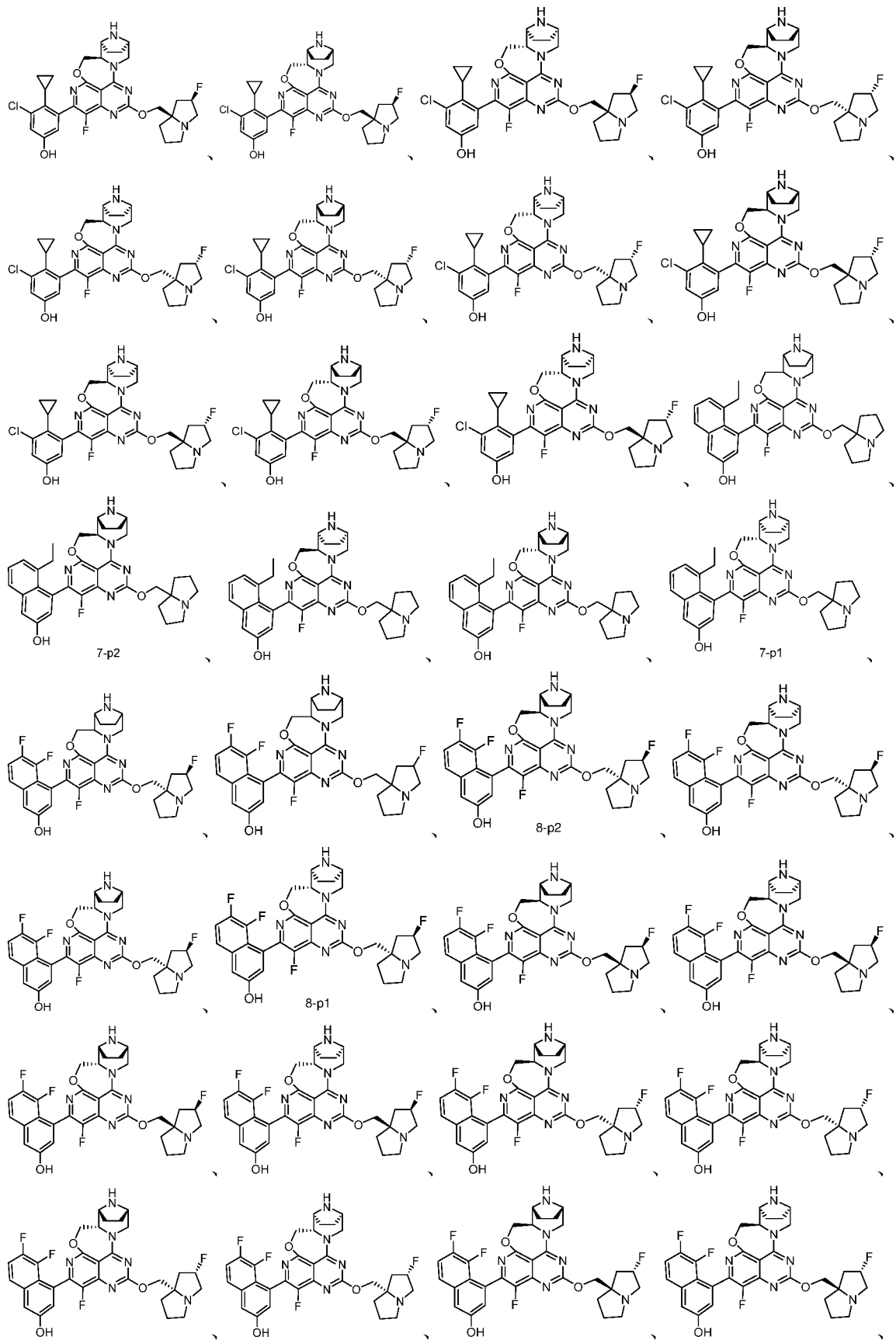
15. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物或其可药用的盐, 其为如下化合物:

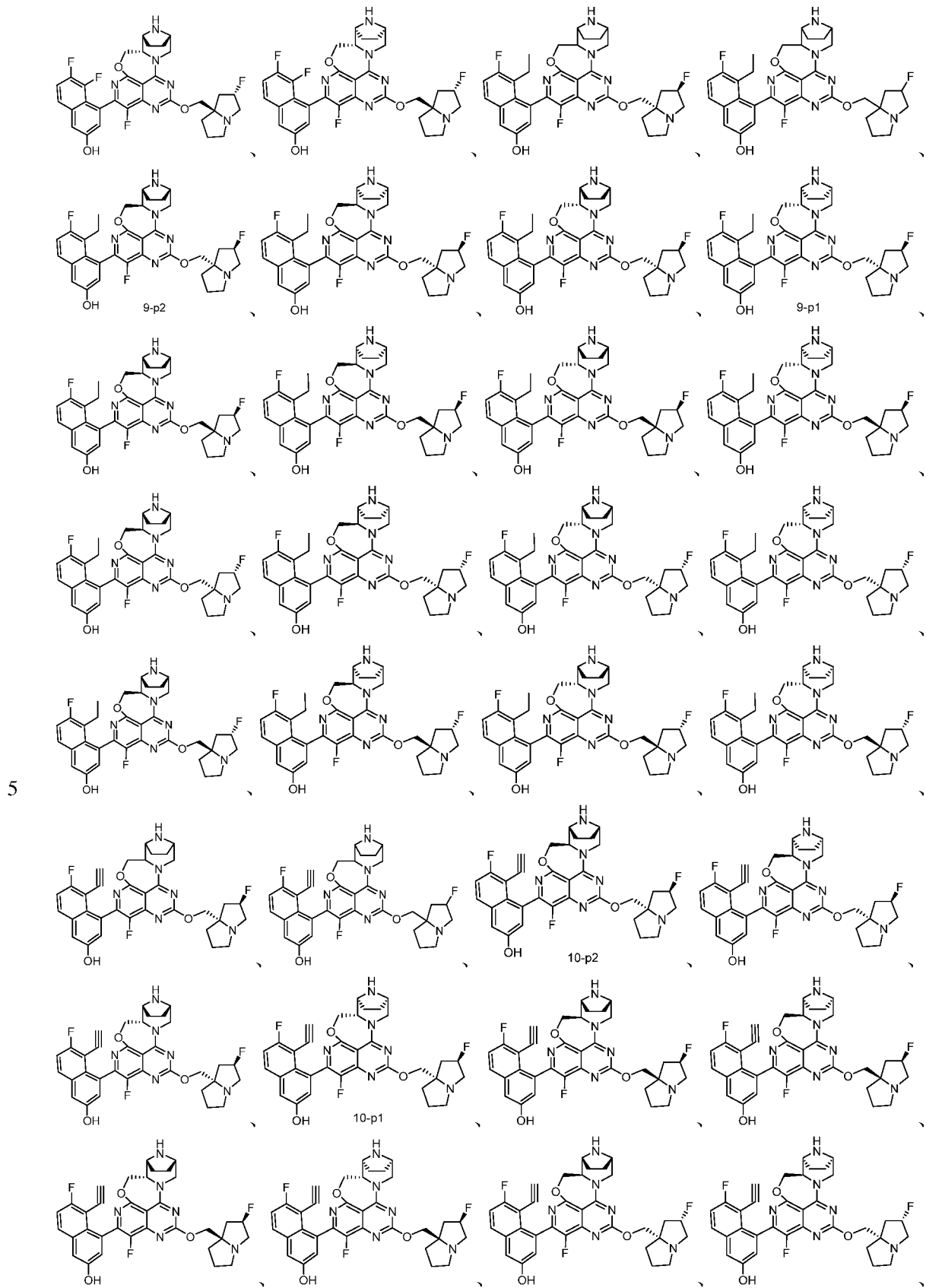


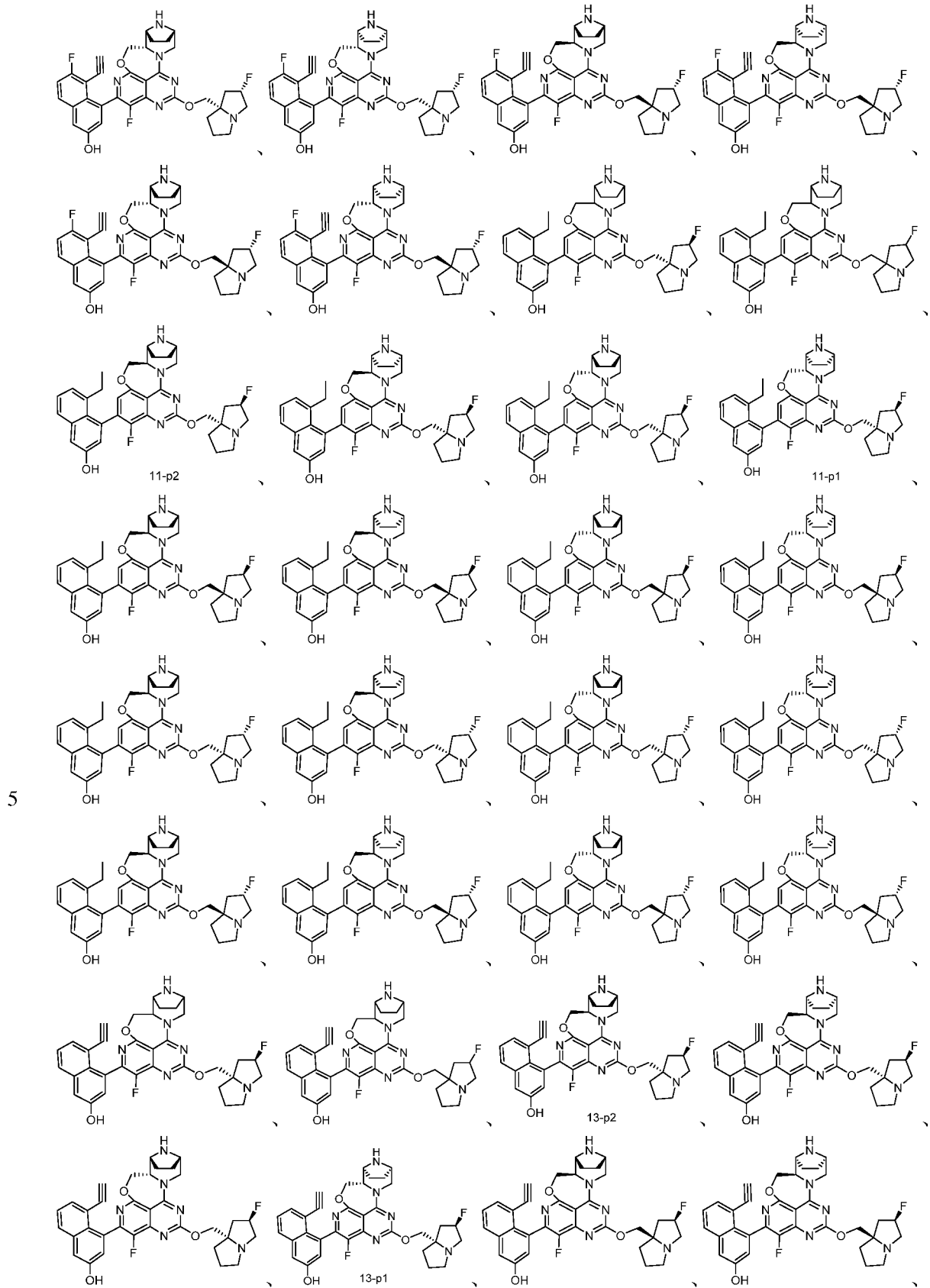


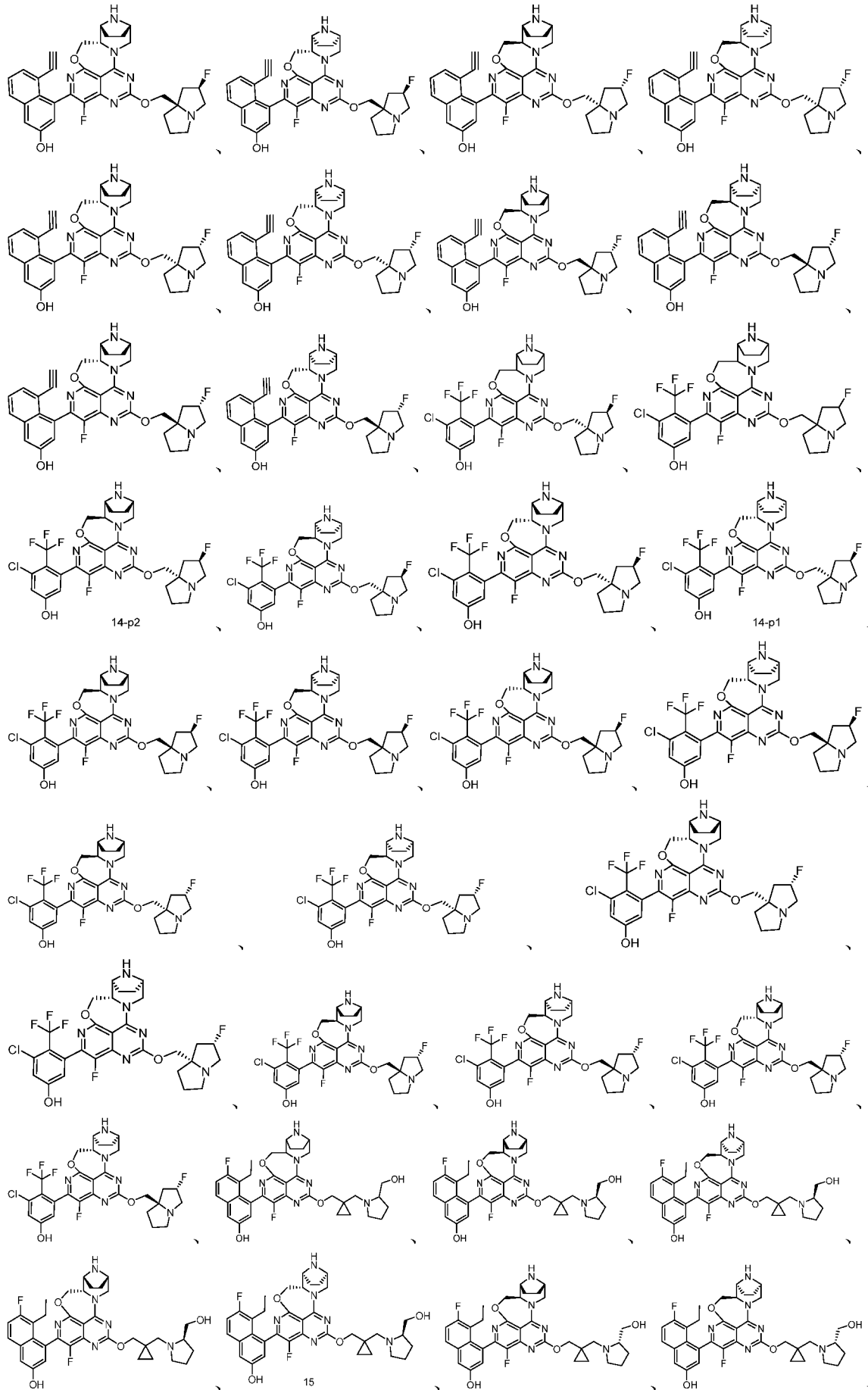


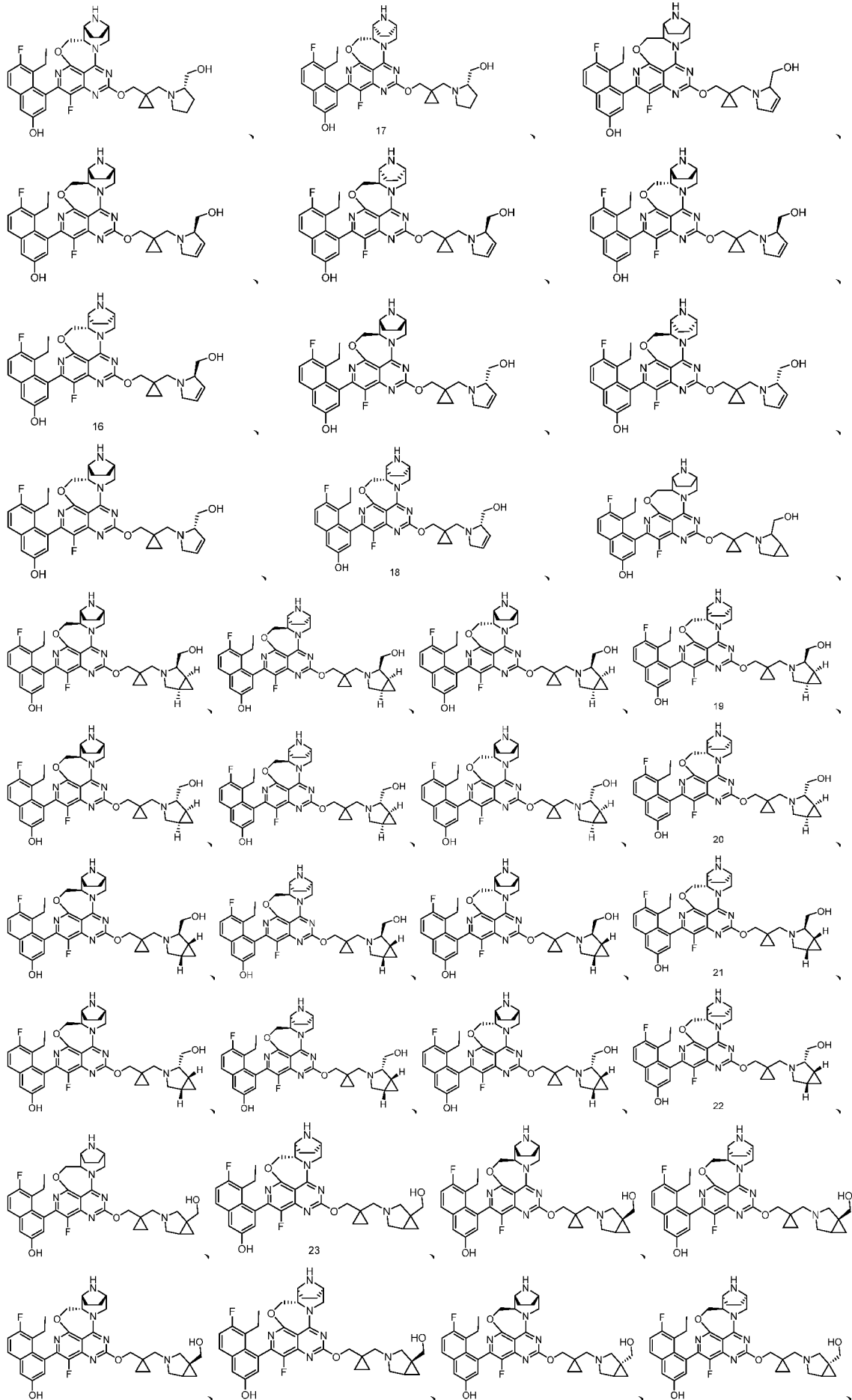
5

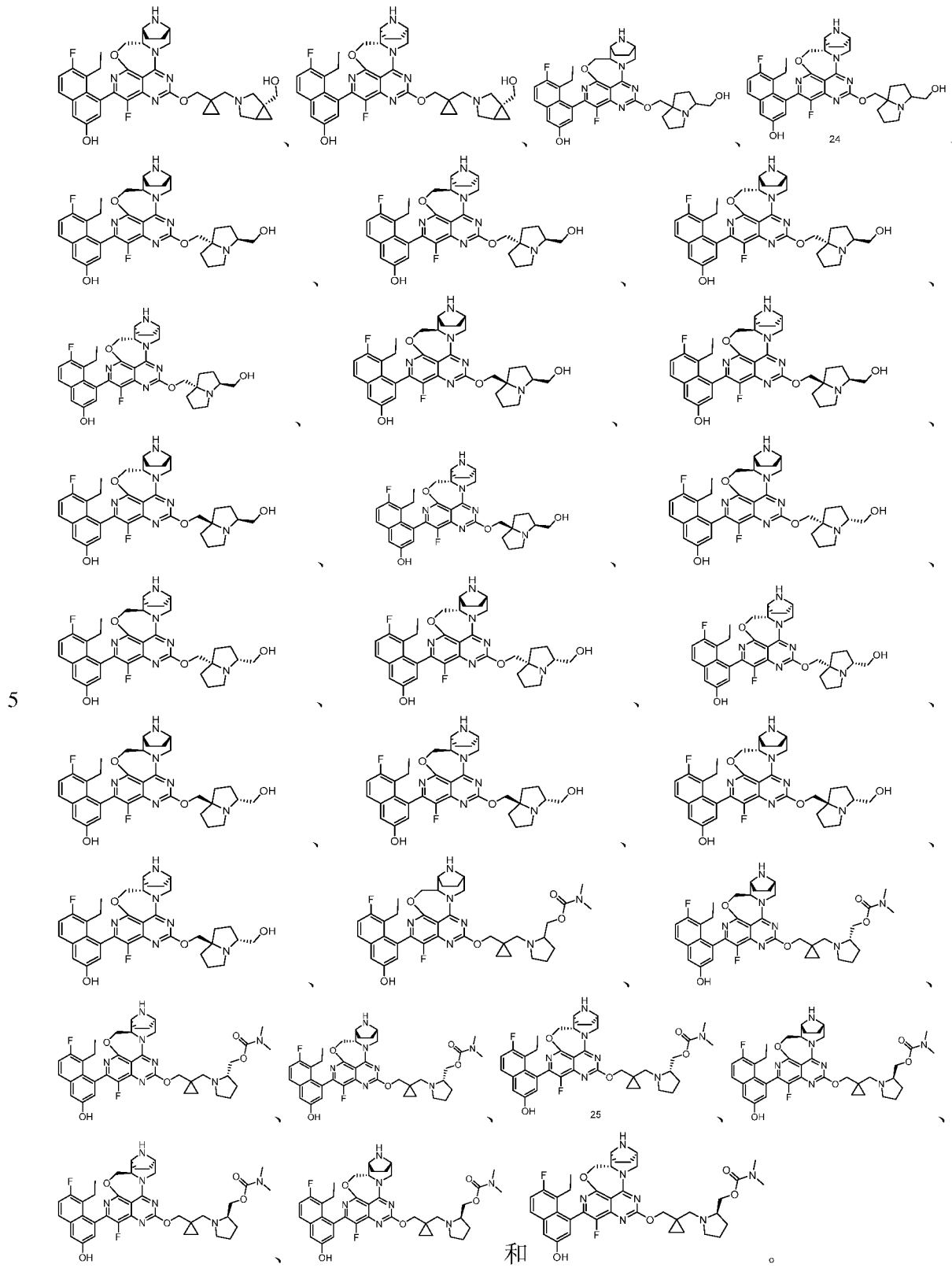




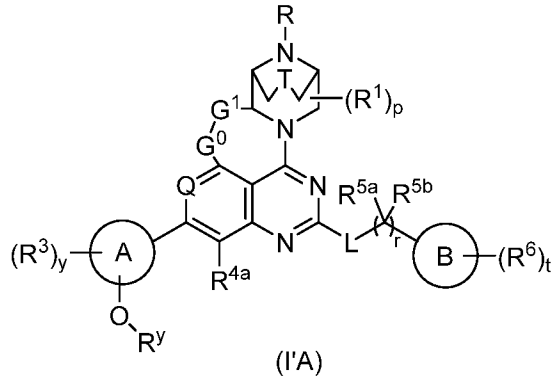








16. 一种通式(I'A)所示的化合物或其盐:



其中，

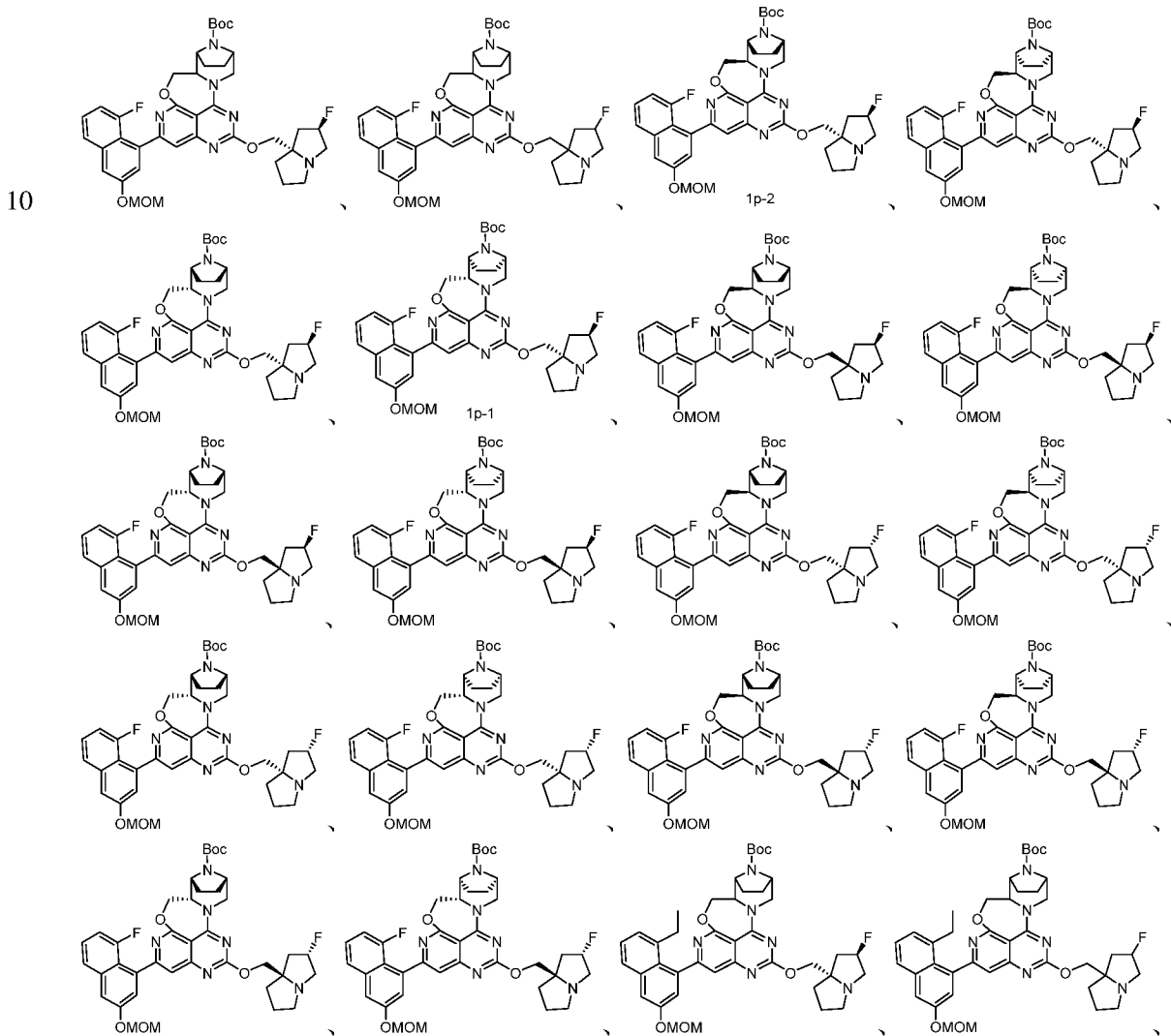
R 为氨基保护基；优选为 Boc；

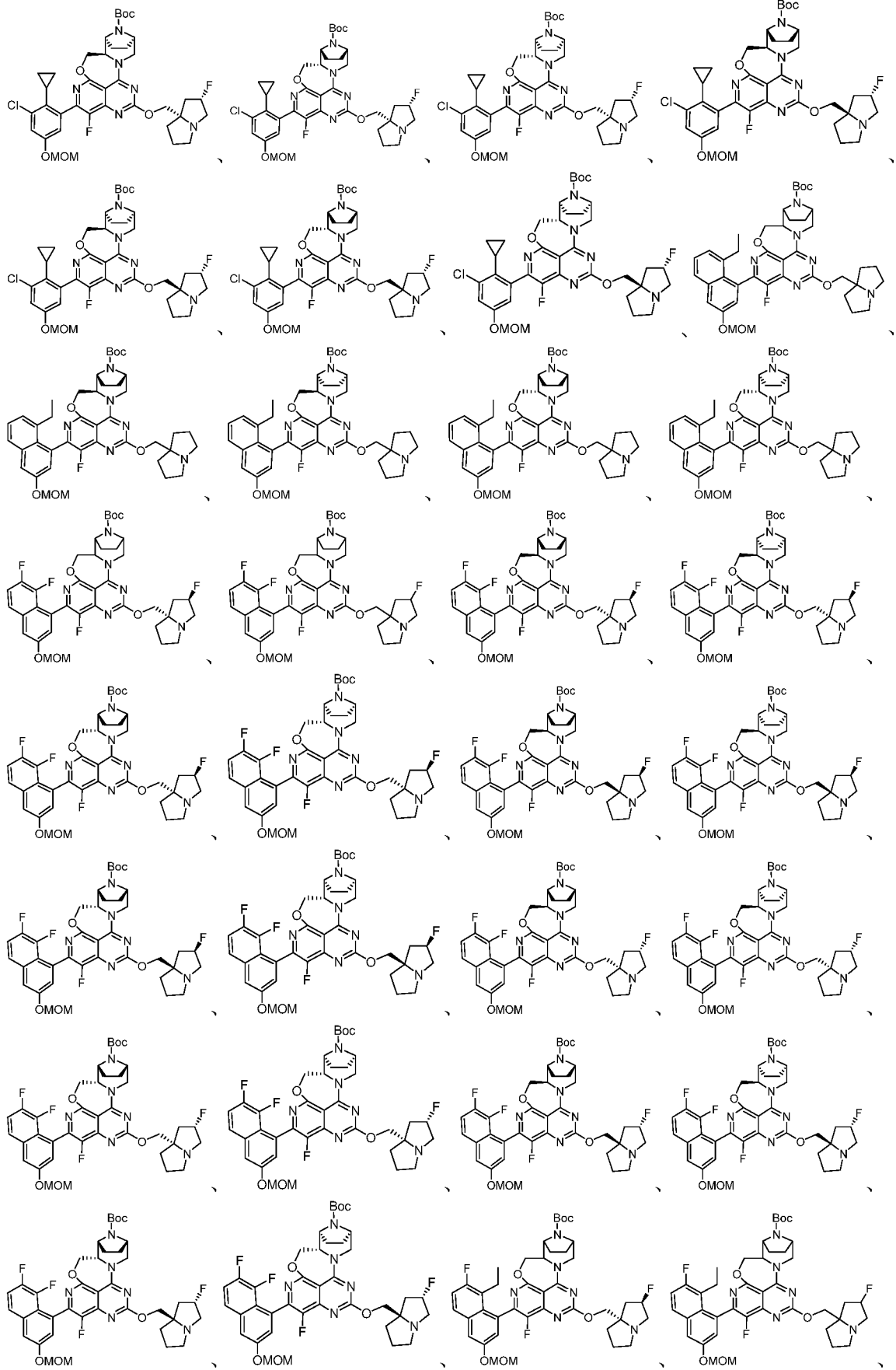
R^y 为羟基保护基；优选为 MOM；

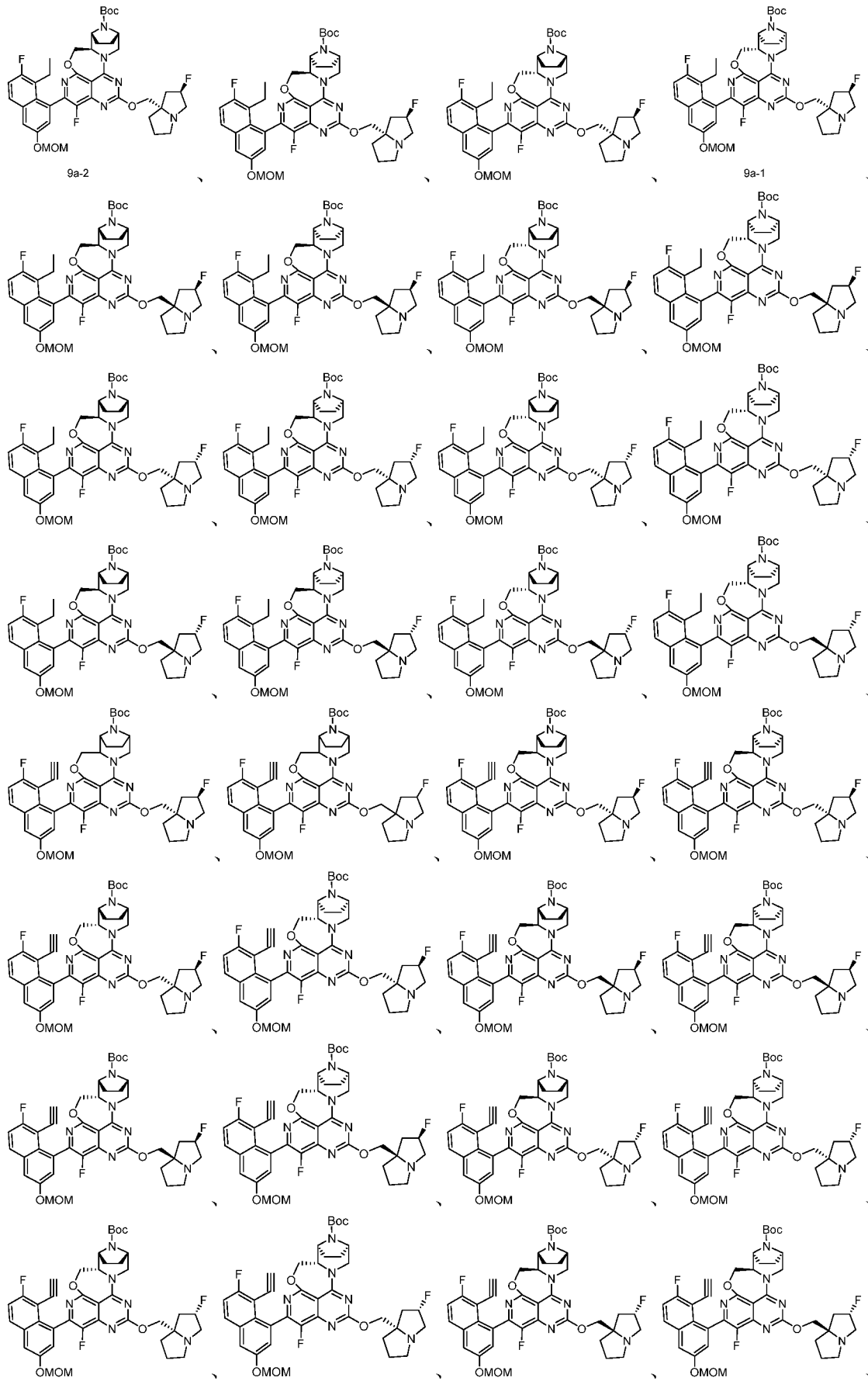
5 y 为 0、1、2、3 或 4；

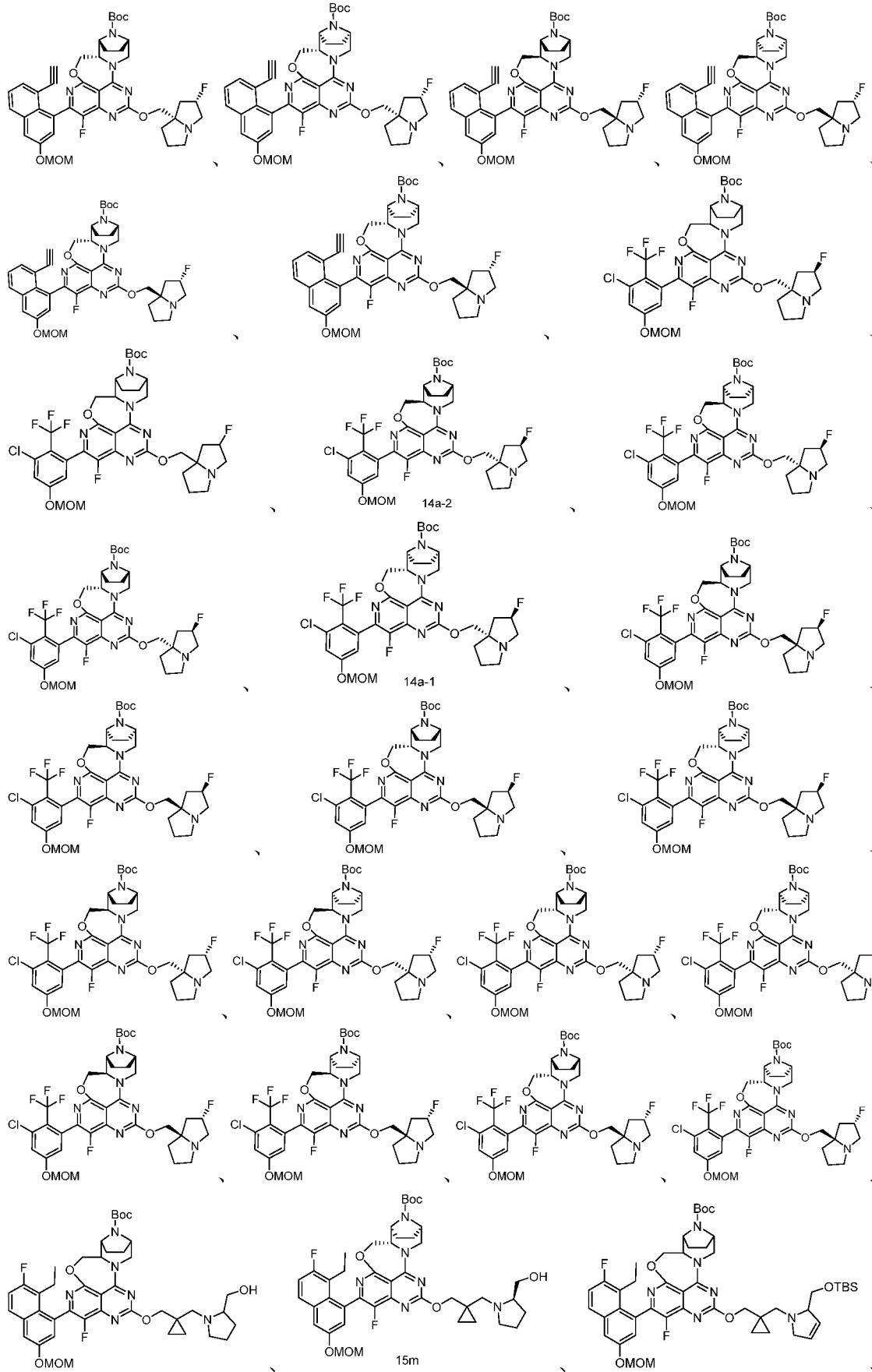
G⁰、G¹、T、环 A、环 B、Q、L、R¹、R³、R^{4a}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、p、r 和 t 如权利要求 1 中所定义。

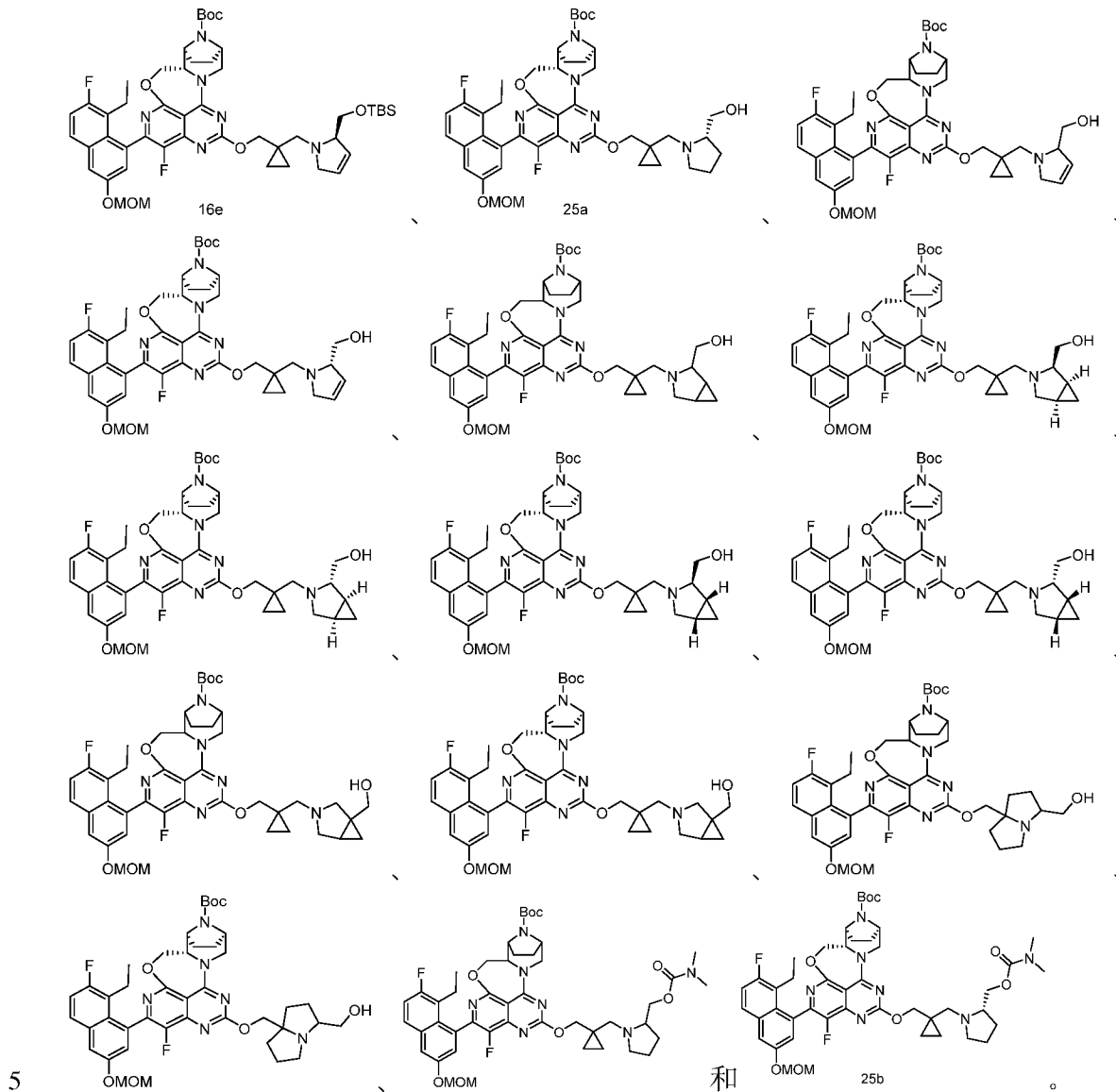
17. 化合物，其选自以下的化合物：



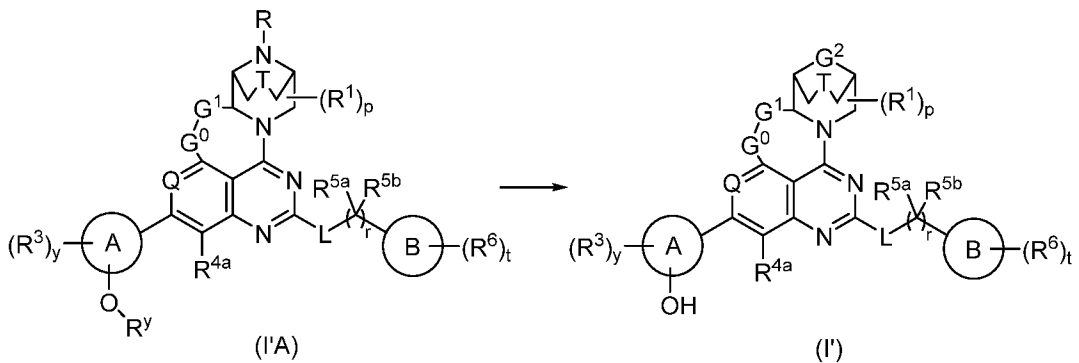








18. 一种制备通式(I')所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



10 通式(I'A)的化合物或其盐经脱保护反应，得到通式(I')的化合物或其可药用的盐；任选地，当R³和/或R⁶基团上含有保护基时，在所述脱保护反应之前、同时或之后还包括脱去R³和/或R⁶基团上的保护基的步骤；

其中，

R 为氨基保护基；优选为 Boc；

R^y 为羟基保护基；优选为 MOM；

y 为 0、1、2、3 或 4；

G^2 为 NH；

5 G^0 、 G^1 、T、环 A、环 B、Q、L、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、p、r 和 t 如权利要求 1 中所定义。

19. 一种药物组合物，所述药物组合物含有根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

10

20. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 19 所述的药物组合物在制备用于抑制 KRAS G12D 的药物中的用途。

15 21. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 19 所述的药物组合物在制备用于治疗 and/or 预防疾病或病症的药物中的用途，所述的疾病或病症为癌症。

20 22. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 19 所述的药物组合物在制备用于治疗 and/or 预防疾病或病症的药物中的用途，所述的疾病或病症选自脑癌、甲状腺癌、头颈癌、鼻咽癌、咽喉癌、口腔癌、唾液腺癌、食道癌、胃癌、肺癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、胆囊癌、胆管癌、结直肠癌、小肠癌、胃肠道间质瘤、尿路上皮癌、尿道癌、膀胱癌、乳腺癌、阴道癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、输卵管癌、睾丸癌、前列腺癌、血管瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、皮肤癌、脂肪瘤、骨癌、软组织肉瘤、神经纤维瘤、神经胶质瘤、成神经细胞瘤和胶质母细胞瘤；优选选自胰腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/100016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 498/22(2006.01)i; A61K 31/553(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNKI, CNPAT, EPODOC, WPI, STN-REGISTRY, STN-CAPLUS, STN-MARPAT, 恒瑞, +ras, G12D, 癌, 瘤, 细胞增殖, 稠合四环, 稠环, 吡啶并嘧啶, ancer, tumor, tumour, cell proliferat+, fused, pyridopyrimidine		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC. et al.) 04 March 2021 (2021-03-04) description, pages 2-4 and 19-62	1-22
A	WO 2021107160 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 03 June 2021 (2021-06-03) abstract, and description, paragraphs [0006]-[0018] and [0468]	1-22
A	WO 2020146613 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC. et al.) 16 July 2020 (2020-07-16) description, paragraphs [0007]-[0027] and [0178]	1-22
A	CN 112074520 A (ASTRAZENECA AB) 11 December 2020 (2020-12-11) description, paragraphs [0006]-[0060]	1-22
A	CN 110603258 A (ASTRAZENECA AB) 20 December 2019 (2019-12-20) description, paragraphs [0006]-[0024]	1-22
A	CN 110869358 A (ARAXES PHARMA L.L.C.) 06 March 2020 (2020-03-06) description, paragraphs [0139]-[0165]	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 August 2022		Date of mailing of the international search report 12 October 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/100016

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021041671	A1	04 March 2021	IL	290845	A	01 April 2022
				BR	112022003543	A2	24 May 2022
				EP	4021444	A1	06 July 2022
				AU	2020337938	A1	17 March 2022
				CA	3148745	A1	04 March 2021
				CO	2022003782	A2	08 July 2022
				TW	202122396	A	16 June 2021
				KR	20220071193	A	31 May 2022
WO	2021107160	A1	03 June 2021	TW	202134243	A	16 September 2021
				WO	2021106231	A1	03 June 2021
WO	2020146613	A1	16 July 2020	WO	2021141628	A1	15 July 2021
				US	2020331911	A1	22 October 2020
				EP	3908283	A1	17 November 2021
				JP	2022517222	A	07 March 2022
CN	112074520	A	11 December 2020	DO	P2020000201	A	30 November 2020
				KR	20210006948	A	19 January 2021
				CO	2020013564	A2	10 November 2020
				SG	11202010953 Q	A	30 December 2020
				PH	12020551870	A1	26 July 2021
				CA	3098261	A1	14 November 2019
				AU	2019267008	A1	07 January 2021
				CR	20200532	A	23 December 2020
				JO	P20200281	A1	08 November 2019
				CL	2020002866	A1	12 February 2021
				EC	SP20070854	A	31 December 2020
				US	2021221823	A1	22 July 2021
				MA	52560	A	17 March 2021
				JP	2021532061	A	25 November 2021
				EP	3790884	A1	17 March 2021
				UY	38221	A	31 October 2019
				WO	2019215203	A1	14 November 2019
				TW	202012415	A	01 April 2020
				BR	112020021467	A2	19 January 2021
PE	20211795	A1	09 September 2021				
NI	202000078	A	16 February 2021				
CN	110603258	A	20 December 2019	CA	3061650	A1	15 November 2018
				US	2020109153	A1	09 April 2020
				JP	2020519589	A	02 July 2020
				EP	3621968	A1	18 March 2020
				AR	111776	A1	21 August 2019
				TW	201906848	A	16 February 2019
				WO	2018206539	A1	15 November 2018
				US	2022127281	A1	28 April 2022
CN	110869358	A	06 March 2020	KR	20200010306	A	30 January 2020
				PH	12019550248	A1	11 January 2021
				BR	112019024674	A2	16 June 2020
				WO	2018218070	A2	29 November 2018
				EP	3630745	A2	08 April 2020
				US	2021024501	A1	28 January 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/100016

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2019062313 A1	28 February 2019
		CA 3063440 A1	29 November 2018
		AU 2018271990 A1	12 December 2019
		TW 201900633 A	01 January 2019
		JP 2020521742 A	27 July 2020
		SG 10202113146 U A	30 December 2021
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/100016

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 498/22(2006.01)i; A61K 31/553(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNKI, CNPAT, EPODOC, WPI, STN-REGISTRY, STN-CAPLUS, STN-MARPAT, 恒瑞, +ras, G12D, 癌, 瘤, 细胞增殖, 稠合四环, 稠环, 吡啶并嘧啶, ancer, tumor, tumour, cell proliferat+, fused, pyridopyrimidine</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC. 等) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 说明书第2-4、19-62页</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021107160 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. 等) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 摘要, 说明书第[0006]-[0018]、[0468]段</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020146613 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC. 等) 2020年7月16日 (2020 - 07 - 16) 说明书第[0007]-[0027]、[0178]段</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112074520 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2020年12月11日 (2020 - 12 - 11) 说明书第[0006]-[0060]段</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110603258 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2019年12月20日 (2019 - 12 - 20) 说明书第[0006]-[0024]段</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110869358 A (亚瑞克西斯制药公司) 2020年3月6日 (2020 - 03 - 06) 说明书第[0139]-[0165]段</td> <td>1-22</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	WO 2021041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC. 等) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 说明书第2-4、19-62页	1-22	A	WO 2021107160 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. 等) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 摘要, 说明书第[0006]-[0018]、[0468]段	1-22	A	WO 2020146613 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC. 等) 2020年7月16日 (2020 - 07 - 16) 说明书第[0007]-[0027]、[0178]段	1-22	A	CN 112074520 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2020年12月11日 (2020 - 12 - 11) 说明书第[0006]-[0060]段	1-22	A	CN 110603258 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2019年12月20日 (2019 - 12 - 20) 说明书第[0006]-[0024]段	1-22	A	CN 110869358 A (亚瑞克西斯制药公司) 2020年3月6日 (2020 - 03 - 06) 说明书第[0139]-[0165]段	1-22
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
A	WO 2021041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC. 等) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 说明书第2-4、19-62页	1-22																					
A	WO 2021107160 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. 等) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 摘要, 说明书第[0006]-[0018]、[0468]段	1-22																					
A	WO 2020146613 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC. 等) 2020年7月16日 (2020 - 07 - 16) 说明书第[0007]-[0027]、[0178]段	1-22																					
A	CN 112074520 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2020年12月11日 (2020 - 12 - 11) 说明书第[0006]-[0060]段	1-22																					
A	CN 110603258 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2019年12月20日 (2019 - 12 - 20) 说明书第[0006]-[0024]段	1-22																					
A	CN 110869358 A (亚瑞克西斯制药公司) 2020年3月6日 (2020 - 03 - 06) 说明书第[0139]-[0165]段	1-22																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年8月22日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年10月12日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>李磊</p> <p>电话号码 86-(10)-53962154</p>																					

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/100016

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2021041671	A1	2021年3月4日	IL	290845	A	2022年4月1日
				BR	112022003543	A2	2022年5月24日
				EP	4021444	A1	2022年7月6日
				AU	2020337938	A1	2022年3月17日
				CA	3148745	A1	2021年3月4日
				CO	2022003782	A2	2022年7月8日
				TW	202122396	A	2021年6月16日
				KR	20220071193	A	2022年5月31日
WO	2021107160	A1	2021年6月3日	TW	202134243	A	2021年9月16日
				WO	2021106231	A1	2021年6月3日
WO	2020146613	A1	2020年7月16日	WO	2021141628	A1	2021年7月15日
				US	2020331911	A1	2020年10月22日
				EP	3908283	A1	2021年11月17日
				JP	2022517222	A	2022年3月7日
CN	112074520	A	2020年12月11日	DO	P2020000201	A	2020年11月30日
				KR	20210006948	A	2021年1月19日
				CO	2020013564	A2	2020年11月10日
				SG	11202010953Q	A	2020年12月30日
				PH	12020551870	A1	2021年7月26日
				CA	3098261	A1	2019年11月14日
				AU	2019267008	A1	2021年1月7日
				CR	20200532	A	2020年12月23日
				JO	P20200281	A1	2019年11月8日
				CL	2020002866	A1	2021年2月12日
				EC	SP20070854	A	2020年12月31日
				US	2021221823	A1	2021年7月22日
				MA	52560	A	2021年3月17日
				JP	2021532061	A	2021年11月25日
				EP	3790884	A1	2021年3月17日
				UY	38221	A	2019年10月31日
				WO	2019215203	A1	2019年11月14日
				TW	202012415	A	2020年4月1日
				BR	112020021467	A2	2021年1月19日
PE	20211795	A1	2021年9月9日				
NI	202000078	A	2021年2月16日				
CN	110603258	A	2019年12月20日	CA	3061650	A1	2018年11月15日
				US	2020109153	A1	2020年4月9日
				JP	2020519589	A	2020年7月2日
				EP	3621968	A1	2020年3月18日
				AR	111776	A1	2019年8月21日
				TW	201906848	A	2019年2月16日
				WO	2018206539	A1	2018年11月15日
				US	2022127281	A1	2022年4月28日
CN	110869358	A	2020年3月6日	KR	20200010306	A	2020年1月30日
				PH	12019550248	A1	2021年1月11日
				BR	112019024674	A2	2020年6月16日
				WO	2018218070	A2	2018年11月29日
				EP	3630745	A2	2020年4月8日
				US	2021024501	A1	2021年1月28日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/100016

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 2019062313 A1	2019年2月28日
		CA 3063440 A1	2018年11月29日
		AU 2018271990 A1	2019年12月12日
		TW 201900633 A	2019年1月1日
		JP 2020521742 A	2020年7月27日
		SG 10202113146U A	2021年12月30日
<hr/>			