



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102427726 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 08

(21) 申请号 201080021446. 2

*A61P 31/14* (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 03. 25

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/164, 342 2009. 03. 27 US

61/214, 883 2009. 04. 28 US

US 3453315 A, 1969. 07. 01, 第 1-3 栏 .

US 4371690 A, 1983. 02. 01, 第 1-19 栏 .

US 005288914 A, 1994. 02. 22, 第 1-49 栏 .

US 20040082635 A1, 2004. 04. 29, 说明书第 1-49 页 .

(85) PCT 国际申请进入国家阶段日

2011. 11. 15

WO 2008021927 A2, 2008. 02. 21, 说明书

(86) PCT 国际申请的申请数据

PCT/US2010/028730 2010. 03. 25

1-25 页 .

CN 101223153 A, 2008. 07. 16, 说明书第 1-5

(87) PCT 国际申请的公布数据

W02010/111534 EN 2010. 09. 30

页 .

审查员 汤怀武

(73) 专利权人 普雷西迪奥制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 L · 李 M · 钟

(74) 专利代理机构 北京万慧达知识产权代理有限公司 11111

代理人 杨颖 张一军

(51) Int. Cl.

*C07D 403/14* (2006. 01)

*C07D 401/14* (2006. 01)

*A61K 31/4178* (2006. 01)

*A61K 31/4025* (2006. 01)

*A61P 31/12* (2006. 01)

权利要求书6页 说明书111页

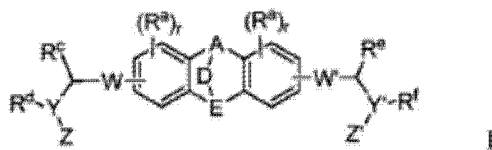
(54) 发明名称

丙型肝炎的稠环抑制剂

(57) 摘要

本文提供用于治疗丙型肝炎的化合物、药物组合物和组合疗法。

1. 一种具有式 I 的化合物：



其中：

D 不存在；

A 选自下组：

$-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$  或  $-\text{O}-$ ；

E 为  $-\text{O}-$  或  $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ ；其中：

各 R 独立地选自氢或者  $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基，其中：

两个 R 都在单一 C 上，或者在邻接的多个 C 上，连同它们所连接的一个或多个 C 一起任选地形成环，并且

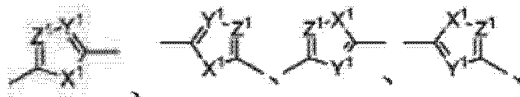
各 a 独立地是 0 或 1；

$\text{R}^N$  选自 H、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基；

各  $\text{R}^a$  独立地选自卤素；

各 r 独立地是 0、1 或 2；

W 和 W' 各自独立地选自



其中：

$\text{X}^1$  是  $\text{CH}_2$ 、NH、O 或 S，

$\text{Y}^1$  和  $\text{Z}^1$  各自独立地是 CH 或 N，

$\text{R}^c$  和  $\text{R}^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，并且

$\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环；

Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮；并且

Z 和 Z' 独立地选自  $-\text{U}-\text{CR}_2^4-\text{NR}^5-\text{U}-\text{O}-\text{R}^8$ ，其中，

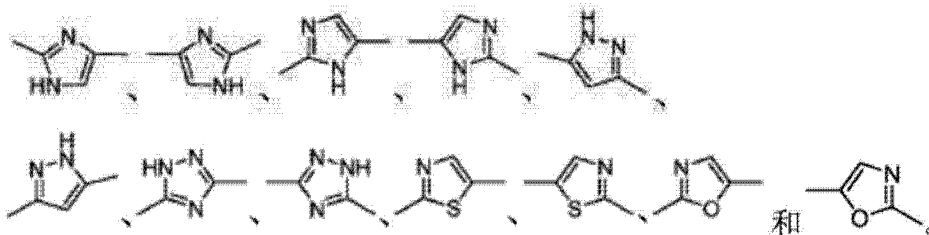
U 选自  $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$  和  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ，

各  $\text{R}^4$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、 $\text{C}_3$  至  $\text{C}_{12}$  环烷基、 $\text{C}_3$  至  $\text{C}_8$  杂环、 $\text{C}_5$  至  $\text{C}_6$  芳基，

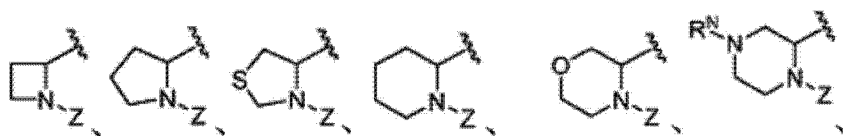
各  $\text{R}^5$  独立地选自氢；

$\text{R}^8$  选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、 $\text{C}_3$  至  $\text{C}_{12}$  环烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 W 和 W' 之一或两者都选自

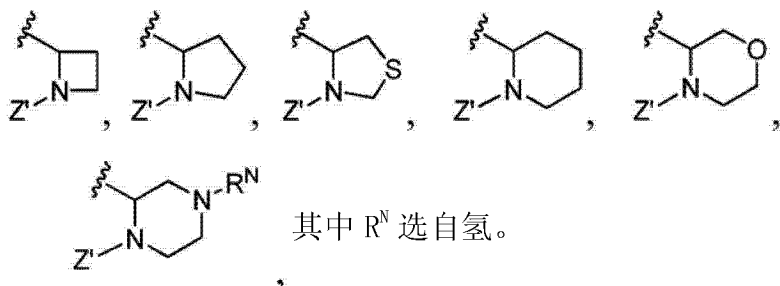


3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中  $\text{R}^c$  和  $\text{R}^d$  连接并形成选自以下的杂环系统：

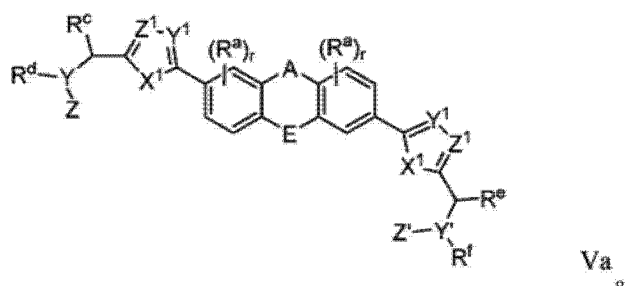


其中  $R^N$  选自 H。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R^e$  和  $R^f$  连接并形成选自以下的杂环系统:



5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有式 Va:

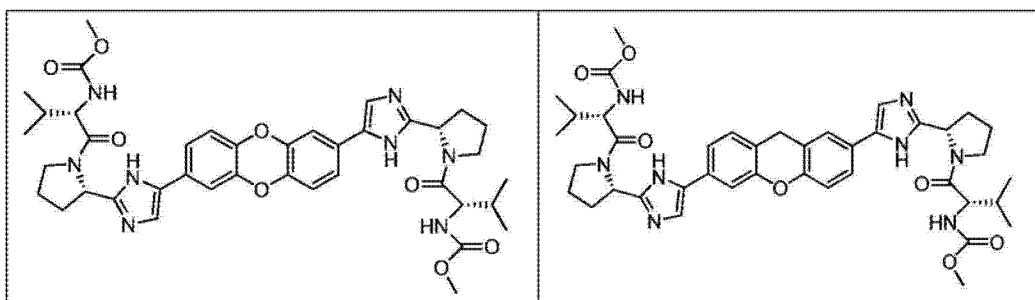


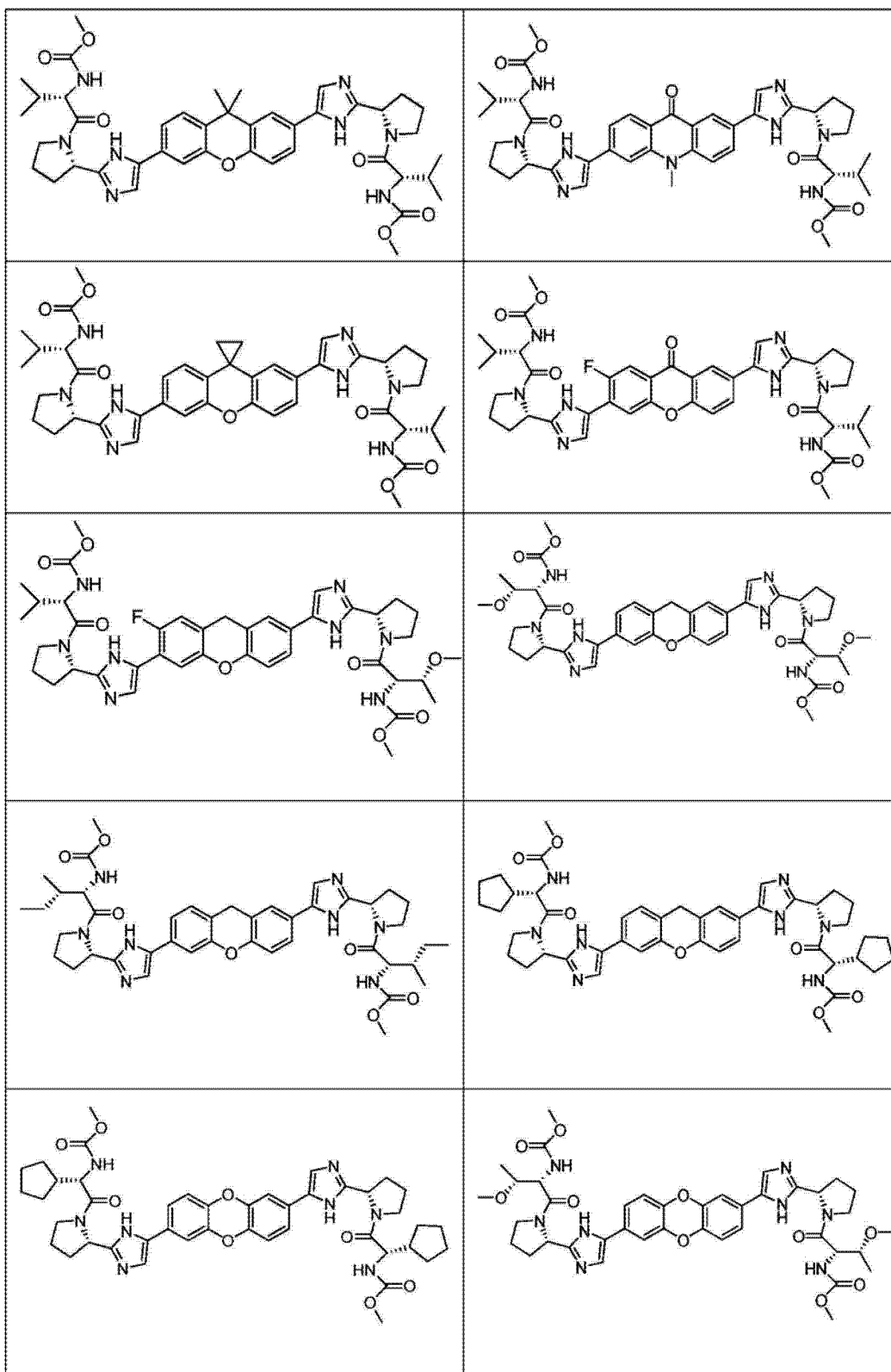
6. 根据上述任一项权利要求所述的化合物, 其中 A 是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{O}-$  或  $-\text{C}(\text{O})-$ , 并且 E 是  $-\text{O}-$ 。

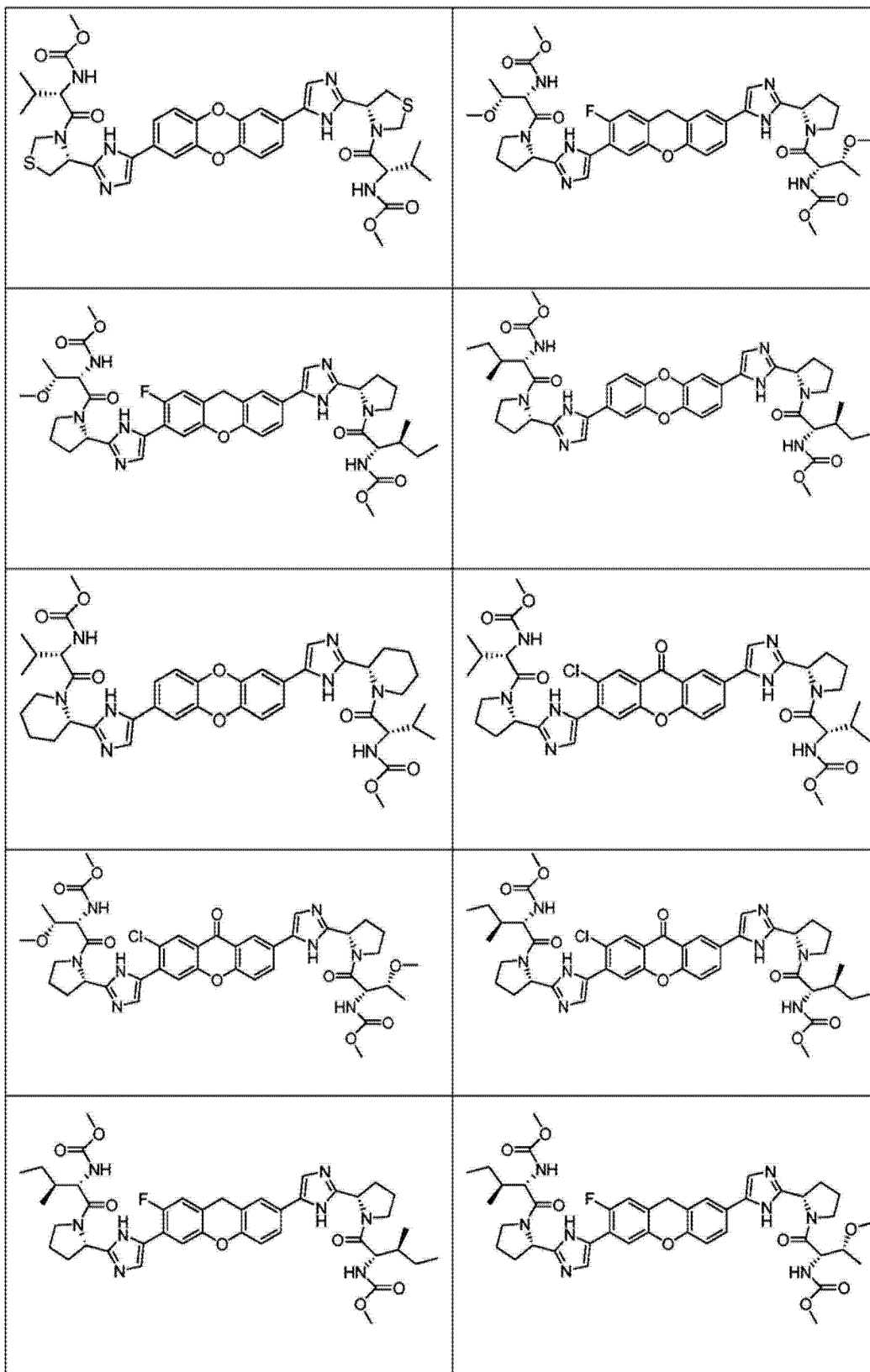
7. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中 Y 和  $Y'$  两者都是 N, 或其中一个或者两个  $X^1$  都是  $-\text{NH}-$ , 或其中一个或者两个  $Z^1$  都是  $-\text{N}-$ 。

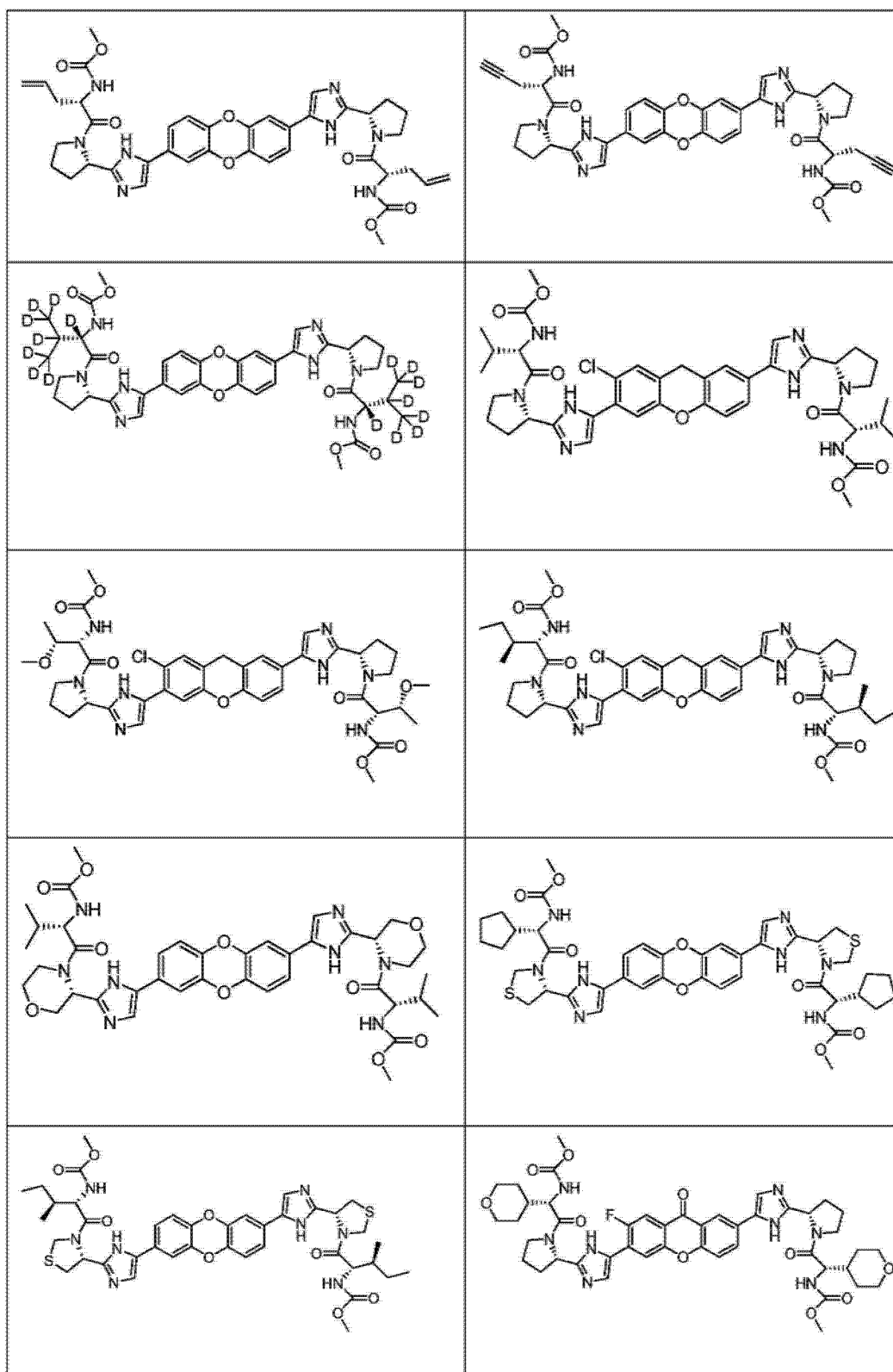
8. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 Z 和  $Z'$  之一或两者都是  $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4_2-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^8$ 。

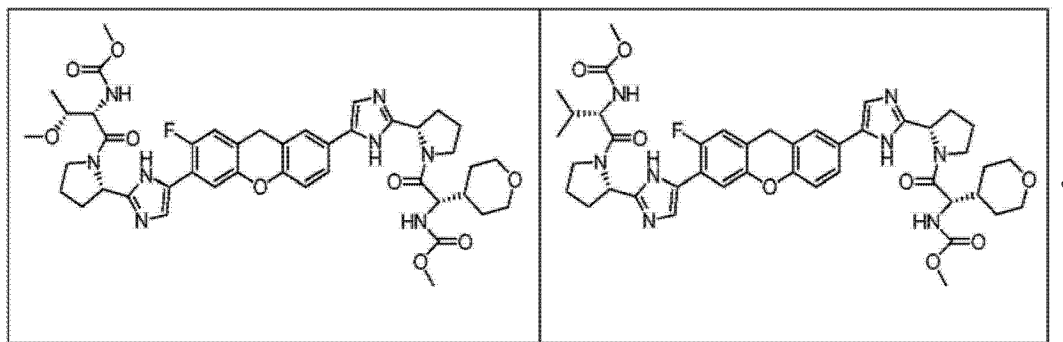
9. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用的盐选自下组:











10. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-9中任一项所述的化合物。
11. 权利要求1-9中任一项所述的化合物在制备治疗丙型肝炎药物中的应用。

## 丙型肝炎的稠环抑制剂

[0001] 相关申请声明

[0002] 本申请要求 2009 年 3 月 27 日提交的美国临时申请 No. 61/164, 342 和 2009 年 4 月 28 日提交的美国临时申请 No. 61/214, 883 的权益。

## 发明领域

[0003] 本发明涉及适用于抑制丙型肝炎病毒 (“HCV”) 复制的化合物, 特别是抑制 HCV 的非结构性 5A (“NS5A”) 蛋白功能的化合物。

[0004] 发明背景

[0005] HCV 是单链 RNA 病毒, 为黄病毒科 (Flaviviridae family) 成员之一。该病毒表现出广泛的遗传异质性, 目前有七种确认的基因型和 50 种以上确认的亚型。在受 HCV 感染的细胞中, 病毒 RNA 被翻译成多蛋白, 该多蛋白裂解成十种单蛋白。氨基末端处是结构性蛋白: 核心 (C) 蛋白和包膜糖蛋白, E1 和 E2, 以及 p7, 其为 E1 和 E2 之后的整合膜蛋白。此外, 有六种非结构性蛋白, 即 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B, 这些蛋白在 HCV 的生命周期中起功能性作用。(参见, 例如, Lindenbach, B. D. 和 Rice, C. M. Nature. 436 :933-938, 2005)。

[0006] HCV 感染是严重的健康问题。据估计, 全球有 1.7 亿人受 HCV 慢性感染。HCV 感染可导致慢性肝炎、肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌。因此, 慢性 HCV 感染是全球范围与肝脏相关的过早死亡的主要原因。

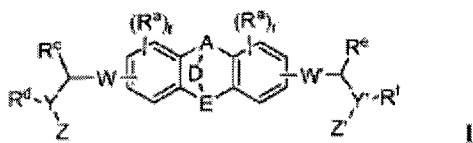
[0007] 目前用于 HCV 感染的保健治疗方案的标准涉及单独使用干扰素- $\alpha$  (interferon- $\alpha$ ), 或干扰素- $\alpha$  与利巴韦林 (ribavirin) 组合使用。该疗法复杂并且有时出现致衰弱和严重的副作用, 而且许多病人无法持续对治疗作出反应。迫切需要治疗 HCV 感染的新颖且有效的方法。

[0008] 发明概述

[0009] HCV 的 NS5A 蛋白的本质特征使其成为抑制剂的理想靶标。本发明描述一类靶向 NS5A 蛋白的化合物以及使用它们治疗人 HCV 感染的方法。

[0010] 在第一方面中, 提供式 I 化合物:

[0011]



[0012] 其中:

[0013] D 存在或不存在, 且如果存在, 则选自  $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{NR}^N-$ 、 $-\text{O}-$  和  $-\text{S}-$ , 其中:

[0014]  $\text{R}^N$  是 H、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺, 并且,

[0015] 各 R 独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0016] A 和 E :

[0017] 各自独立的是  $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}=\text{}$ 、 $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_a-$  或  $-(\text{CR}_2)_b-\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$ , 其中 :

[0018]  $\text{R}^N$  选自  $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺 ;

[0019] 各  $\text{R}$  独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 其中 :

[0020] 两个  $\text{R}$  都在单一  $\text{C}$  上, 或者在邻接的多个  $\text{C}$  上, 连同它们所连接的一个或多个  $\text{C}$  一起任选地形成环, 并且

[0021] 在两个  $\text{R}$  可能都在一个  $\text{C}$  上的情况下, 该  $\text{C}$  可以任选地以双键连接到单个  $\text{R}$  上 ;

[0022] 各  $a$  和  $b$  独立地是 0、1、2 或 3, 条件是如果  $\text{D}$  存在, 那么两个  $b$  都不是 0 ; 并且

[0023] 如果  $\text{D}$  存在, 那么  $\text{R}^N$  和  $\text{R}$  可以被与  $\text{D}$  所成的键替代,

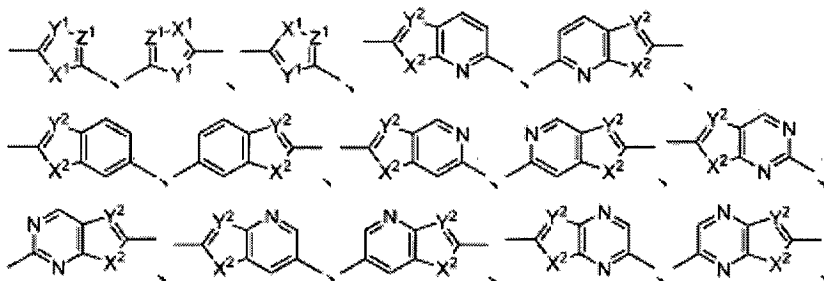
[0024] 如果  $\text{D}$  不存在, 那么  $\text{A}$  和  $\text{E}$  可以另外各自独立地是键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$  或  $-\text{N}=\text{}$ , 并且

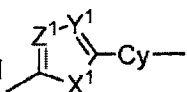
[0025] 条件是如果  $\text{W}$  和  $\text{W}'$  都是五元环, 那么  $\text{A}$  和  $\text{E}$  都是键或都不是键 ;

[0026] 各  $\text{R}^a$  独立地选自  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基 ;

[0027] 各  $r$  独立地是 0、1、2 或 3 ;

[0028]  $\text{W}$  和  $\text{W}'$  各自独立地选自



[0029] 和  其中 :

[0030]  $\text{X}^1$  是  $\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$  或  $\text{S}$ ,

[0031]  $\text{Y}^1$ 、 $\text{Y}^2$  和  $\text{Z}^1$  各自独立地是  $\text{CH}$  或  $\text{N}$ ,

[0032]  $\text{X}^2$  是  $\text{NH}$ 、 $\text{O}$  或  $\text{S}$ ,

[0033]  $\text{W}$  和  $\text{W}'$  各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代 :  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 并且

[0034]  $\text{Cy}$  是单环、双环或三环的 5 至 12 元环烷基、杂环、芳基或杂芳基, 其中最多三个杂原子独立地是  $\text{N}$ 、 $\text{S}$  或  $\text{O}$ , 并且其任选地被一个或多个选自以下的取代基取

代: -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0035] 各 R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 其中,

[0036] 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0037] 各 R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 可以任选地被以下取代: C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 且其中, 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0038] R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合, 并且

[0039] R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合;

[0040] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮; 并且

[0041] Z 和 Z' 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、-[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-C(R<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>、-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup> 和 -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>, 其中,

[0042] U 选自 -C(O)-、-C(S)- 和 -S(O)<sub>2</sub>-,

[0043] 各 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>7</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

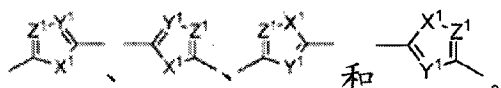
[0044] R<sup>8</sup> 选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、-C(O)-R<sup>81</sup>、-C(S)-R<sup>81</sup>、-C(O)-O-R<sup>81</sup>、-C(O)-N-R<sup>81</sup><sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>81</sup> 和 -S(O)<sub>2</sub>-N-R<sup>81</sup><sub>2</sub>, 其中各 R<sup>81</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

[0045] 任选地, R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成 4-7 元环,

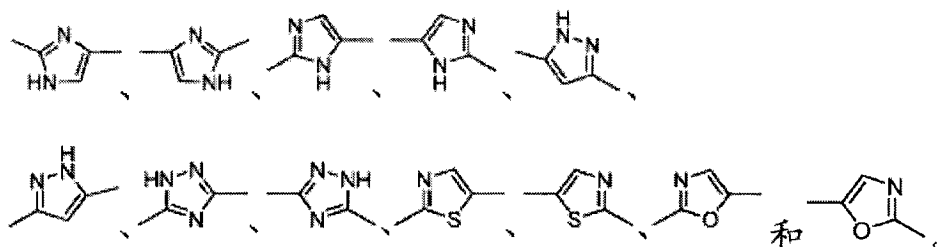
[0046] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0047] u 是 0、1 或 2。

[0048] 在第一方面的第一实施方案中, W 和 W' 之一或两者都选自



[0049] 在第一方面的第二实施方案中, W 和 W' 之一或两者都选自



[0050] 在第一方面的第三实施方案中, R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 各自独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基和 C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基, 其中,

[0051] 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0052] R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 6 元杂环稠合, 并且

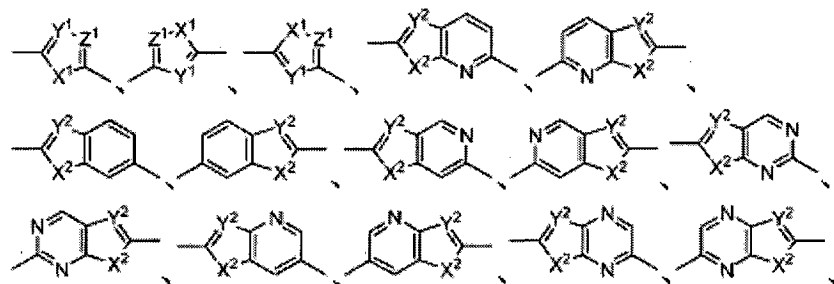


[0066] 条件是如果 W 和 W' 都是五元环,那么 A 和 E 都是键或都不是键;

[0067] 各 R<sup>a</sup> 独立地选自 -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0068] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3;

[0069] W 和 W' 各自独立地选自



[0070] 和 其中:

[0071] X<sup>1</sup> 是 CH<sub>2</sub>、NH、O 或 S,

[0072] Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup> 和 Z<sup>1</sup> 各自独立地是 CH 或 N,

[0073] X<sup>2</sup> 是 NH、O 或 S,

[0074] W 和 W' 各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基,并且

[0075] Cy 是单环、双环或三环的 5 至 12 元环烷基、杂环、芳基或杂芳基,其中最多三个杂原子独立地是 N、S 或 O,并且其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0076] 各 R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环,该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基,其中,

[0077] 如果各杂原子存在,那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0078] 各 R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 可以任选地被以下取代: C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环,该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基,且其中,如果各杂原子存在,那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0079] R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 任选地连接形成 4 至 8 元杂环,该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合,并且

[0080] R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 任选地连接形成 4 至 8 元杂环,该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合;

[0081] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮;并且

[0082] Z 和 Z' 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、-[U-(CR<sup>4</sup><sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-C(R<sup>4</sup><sub>2</sub>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup><sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup><sub>2</sub>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>、-U-(CR<sup>4</sup><sub>2</sub>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>

和  $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$ , 其中,

[0083] U 选自  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$  和  $-S(O)_2-$ ,

[0084] 各  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^7$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

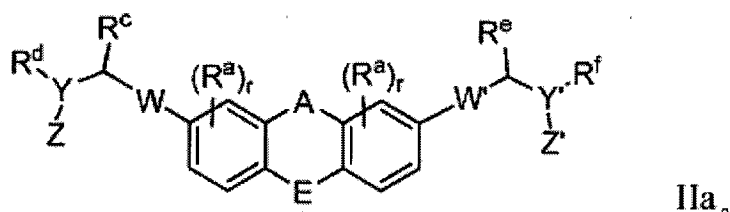
[0085]  $R^8$  选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$  和  $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ , 其中各  $R^{81}$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

[0086] 任选地,  $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环,

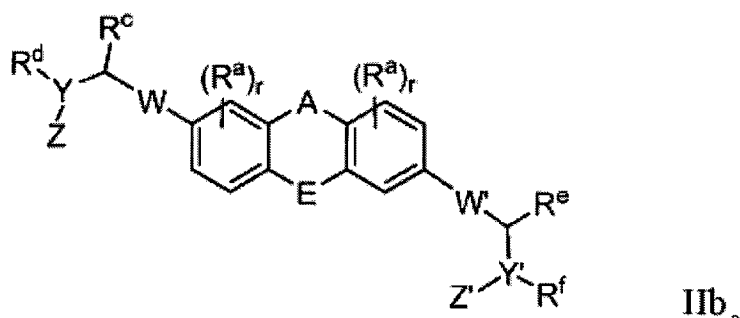
[0087] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0088] u 是 0、1 或 2。

[0089] 在第二方面的第一实施方案中, 提供式 IIa 化合物:



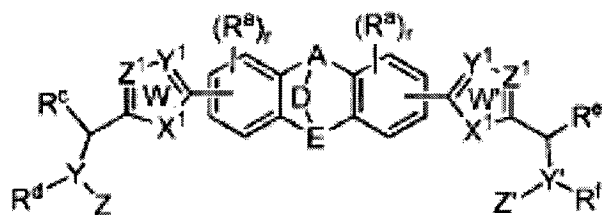
[0090] 在第二方面的第二实施方案中, 提供式 IIb 化合物:



[0091] 在第二方面的第三实施方案中, A 和 E 都是  $-O-$ 。

[0092] 在第二方面的第四实施方案中, A 是  $-O-$ , 并且 E 是  $-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_2CH_2)-$  或  $-C(O)-$ 。

[0093] 在本发明的第三方面中, 提供式 III 化合物:



[0094] 其中:

[0095] D 存在或不存在, 且如果存在, 则选自  $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-O-$  和  $-S-$ , 其中  $R^N$  是 H、 $-OH$ 、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺, 并且各 R 独立地选自氢、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0096] A 和 E:

[0097] 各自独立的是  $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR} =$ 、 $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR} = \text{CR}-$ 、 $-\text{N} = \text{CR}-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_a-$  或  $-(\text{CR}_2)_b-\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$ ，其中：

[0098]  $\text{R}^N$  选自  $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺；

[0099] 各  $\text{R}$  独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，其中：

[0100] 两个  $\text{R}$  都在单一  $\text{C}$  上，或者在邻接的多个  $\text{C}$  上，连同它们所连接的一个或多个  $\text{C}$  一起任选地形成环，并且

[0101] 在两个  $\text{R}$  可能都在一个  $\text{C}$  上的情况下，该  $\text{C}$  可以任选地以双键连接到单个  $\text{R}$  上；

[0102] 各  $a$  和  $b$  独立地是 0、1、2 或 3，条件是如果  $\text{D}$  存在，那么两个  $b$  都不是 0；并且

[0103] 如果  $\text{D}$  存在，那么  $\text{R}^N$  和  $\text{R}$  可以被与  $\text{D}$  所成的键替代，

[0104] 如果  $\text{D}$  不存在，那么  $\text{A}$  和  $\text{E}$  可以另外各自独立地是键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$  或  $-\text{N} =$ ，并且

[0105] 条件是如果  $\text{W}$  和  $\text{W}'$  都是五元环，那么  $\text{A}$  和  $\text{E}$  都是键或都不是键；

[0106] 各  $\text{R}^a$  独立地选自  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基；

[0107] 各  $r$  独立地是 0、1、2 或 3；

[0108]  $\text{X}^1$  是  $\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$  或  $\text{S}$ ，

[0109]  $\text{Y}^1$  和  $\text{Z}^1$  各自独立地是  $\text{CH}$  或  $\text{N}$ ，

[0110]  $\text{W}$  和  $\text{W}'$  各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，并且

[0111] 各  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，其中，

[0112] 如果各杂原子存在，那么它们独立地是  $\text{N}$ 、 $\text{O}$  或  $\text{S}$ ，

[0113] 各  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  可以任选地被以下取代： $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，且其中，如果各杂原子存在，那么它们独立地是  $\text{N}$ 、 $\text{O}$  或  $\text{S}$ ，

[0114]  $\text{R}^c$  和  $\text{R}^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合，并且

[0115]  $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合；

[0116]  $\text{Y}$  和  $\text{Y}'$  各自独立地是碳或氮；并且

[0117]  $\text{Z}$  和  $\text{Z}'$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-\text{[U-(CR}_2^4)_t\text{-NR}^5\text{-C(R}_2^4)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}_2^4)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}_2^4)_t\text{-R}^8$ 、 $-\text{U-(CR}_2^4)_t\text{-R}^8$  和  $-\text{[U-(CR}_2^4)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}_2^4)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}_2^4)_t\text{-O-(CR}_2^4)_t\text{-R}^8$ ，其中，

[0118]  $\text{U}$  选自  $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$  和  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ，

[0119] 各  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^7$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

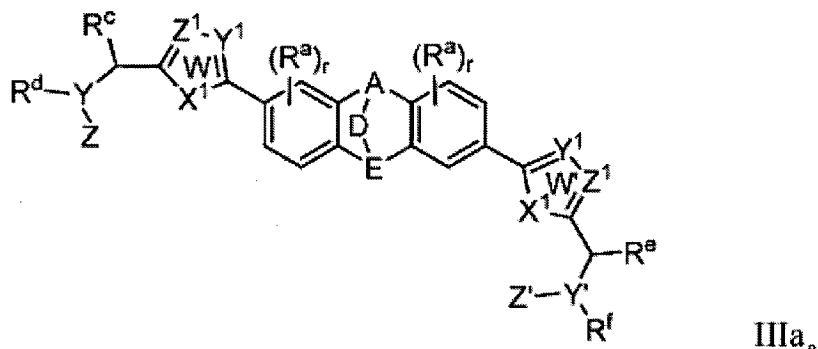
[0120] R<sup>8</sup> 选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、-C(O)-R<sup>81</sup>、-C(S)-R<sup>81</sup>、-C(O)-O-R<sup>81</sup>、-C(O)-N-R<sup>81</sup><sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>81</sup> 和 -S(O)<sub>2</sub>-N-R<sup>81</sup><sub>2</sub>，其中各 R<sup>81</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

[0121] 任选地,  $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环,

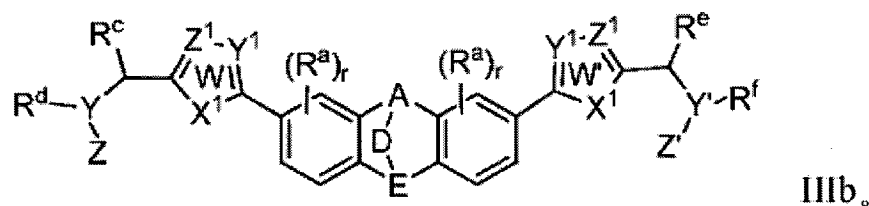
[0122] 各  $t$  独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0123]  $u$  是 0、1 或 2。

[0124] 在第三方面的第一实施方案中, 提供式 IIIa 化合物:



[0125] 在第三方面的第二实施方案中, 提供式 IIIb 化合物:



[0126] 在第三方面的第三实施方案中, A 和 E 都是 -O-, 并且 D 不存在。

[0127] 在第三方面的第四实施方案中,A 是 -O-,D 不存在,并且 E 是 -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- 或 -C(O)-。

[0128] 在第三方面的第五实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是 -S-。

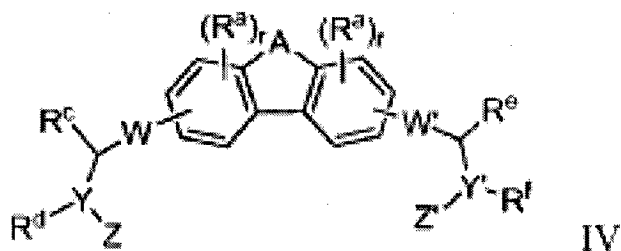
[0129] 在第三方面的第六实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是 -O-。

[0130] 在第三方面的第七实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-NH-$ 。

[0131] 在第三方面的第八实施方案中, Y<sup>1</sup> 之一或两者都是 -N-。

[0132] 在第三方面的第九实施方案中,  $Z^1$  之一或两者都是 -N-。

[0133] 在本发明的第四方面中, 提供式 IV 化合物:



[0134] 其中：

[0135] A 是键、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR} =$ 、 $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR} = \text{CR}-$ 、 $-\text{N} = \text{CR}-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-\text{O}-$ 、

$-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N=$ 、 $-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-$ 、 $-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$  或  $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-$ , 其中:

[0136]  $R^N$  选自  $H$ 、 $-OH$ 、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺;

[0137] 各  $R$  独立地选自氢、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 其中:

[0138] 两个  $R$  都在单一  $C$  上, 或者在邻接的多个  $C$  上, 连同它们所连接的一个或多个  $C$  一起任选地形成环, 并且

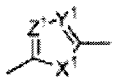
[0139] 在两个  $R$  可能都在一个  $C$  上的情况下, 该  $C$  可以任选地以双键连接到单个  $R$  上;

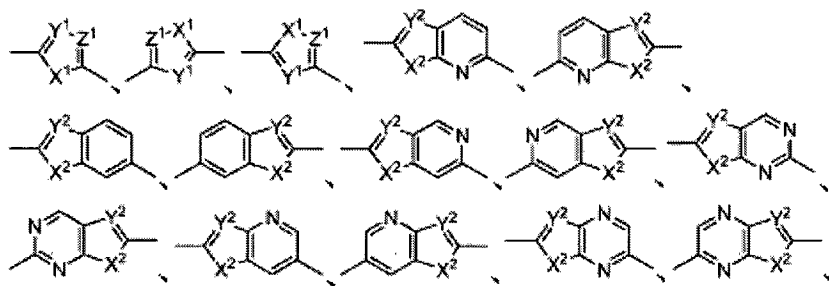
[0140] 各  $a$  和  $b$  独立地是 0、1、2 或 3; 并且

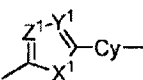
[0141] 条件是如果  $W$  和  $W'$  都是五元环, 那么  $A$  是键;

[0142] 各  $R^a$  独立地选自  $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0143] 各  $r$  独立地是 0、1、2 或 3;

[0144]  $W$  和  $W'$  各自独立地选自 ,



[0145] 和  其中:

[0146]  $X^1$  是  $CH_2$ 、 $NH$ 、 $O$  或  $S$ ,

[0147]  $Y^1$ 、 $Y^2$  和  $Z^1$  各自独立地是  $CH$  或  $N$ ,

[0148]  $X^2$  是  $NH$ 、 $O$  或  $S$ ,

[0149]  $W$  和  $W'$  各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代:  $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 并且

[0150]  $Cy$  是单环、双环或三环的 5 至 12 元环烷基、杂环、芳基或杂芳基, 其中最多三个杂原子独立地是  $N$ 、 $S$  或  $O$ , 并且其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:  $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0151] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 其中,

[0152] 如果各杂原子存在,那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0153] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  可以任选地被以下取代:  $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环,该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基,且其中,如果各杂原子存在,那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0154]  $R^c$  和  $R^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环,该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合,并且

[0155]  $R^e$  和  $R^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环,该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合;

[0156] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮;并且

[0157] Z 和 Z' 独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_u-R^8$ 、 $-U-(CR^4_2)_t-R^8$  和  $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_u-R^8$ , 其中,

[0158] U 选自  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$  和  $-S(O)_2-$ ,

[0159] 各  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^7$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

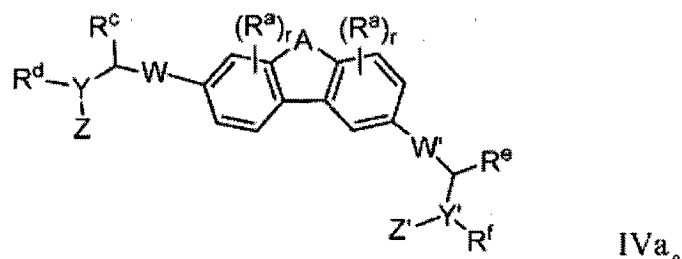
[0160]  $R^8$  选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$  和  $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ , 其中各  $R^{81}$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

[0161] 任选地,  $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环,

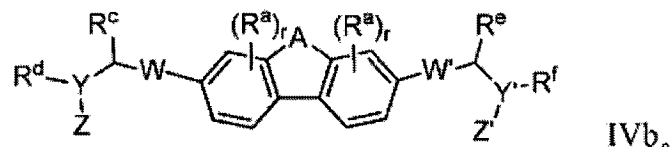
[0162] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0163] u 是 0、1 或 2。

[0164] 在第四方面的第一实施方案中,提供式 IVa 化合物:



[0165] 在第四方面的第二实施方案中,提供式 IVb 化合物:



[0166] 在第四方面的第三实施方案中, A 是  $-S-$ 。

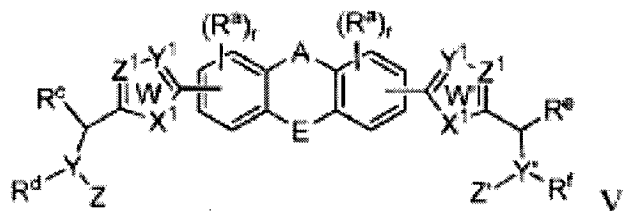
[0167] 在第四方面的第四实施方案中, A 是  $-S(O)_2-$ 。

[0168] 在第四方面的第五实施方案中, A 是  $-O-$ 。

[0169] 在第四方面的第六实施方案中, A 是  $-CH_2-$ 。

[0170] 在第四方面的第七实施方案中, A 是  $-CH_2CH_2-$ 。

[0171] 在实施方案的第五方面中,提供式 V 化合物:



[0172] 其中：

[0173] A 和 E：

[0174] 各自独立地是键、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}=\text{}$ 、 $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_b-\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$  或  $-\text{N}=\text{}$ ，其中：

[0175]  $\text{R}^N$  选自 H、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺；

[0176] 各 R 独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，其中：

[0177] 两个 R 都在单一 C 上，或者在邻接的多个 C 上，连同它们所连接的一个或多个 C 一起任选地形成环，并且

[0178] 在两个 R 可能都在一个 C 上的情况下，该 C 可以任选地以双键连接到单个 R 上；

[0179] 各 a 和 b 独立地是 0、1、2 或 3；并且

[0180] 条件是 A 和 E 都是键或都不是键；

[0181] 各  $\text{R}^a$  独立地选自  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基；

[0182] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3；

[0183]  $\text{X}^1$  是  $\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}$ 、O 或 S，

[0184]  $\text{Y}^1$  和  $\text{Z}^1$  各自独立地是 CH 或 N，

[0185] W 和  $\text{W}'$  各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，并且

[0186] 各  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，其中，

[0187] 如果各杂原子存在，那么它们独立地是 N、O 或 S，

[0188] 各  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  可以任选地被以下取代： $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，且其中，如果各杂原子存在，那么它们独立地是 N、O 或 S，

[0189]  $\text{R}^c$  和  $\text{R}^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合，并且

[0190]  $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合；

[0191] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮;并且

[0192] Z 和 Z' 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、-[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-C(R<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>、-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup> 和 -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>, 其中,

[0193] U 选自 -C(O)-、-C(S)- 和 -S(O)<sub>2</sub>-,

[0194] 各 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>7</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

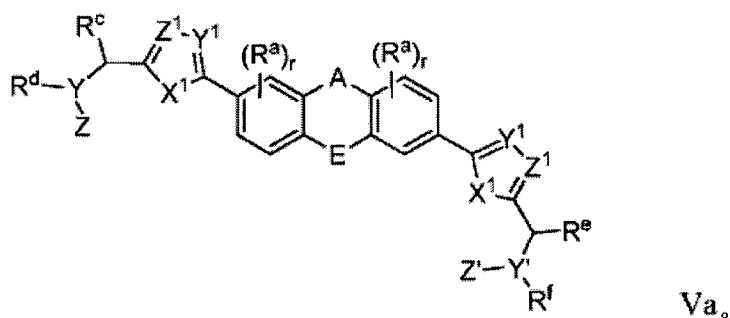
[0195] R<sup>8</sup> 选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、-C(O)-R<sup>81</sup>、-C(S)-R<sup>81</sup>、-C(O)-O-R<sup>81</sup>、-C(O)-N-R<sup>81</sup><sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>81</sup> 和 -S(O)<sub>2</sub>-N-R<sup>81</sup><sub>2</sub>, 其中各 R<sup>81</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

[0196] 任选地, R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成 4-7 元环,

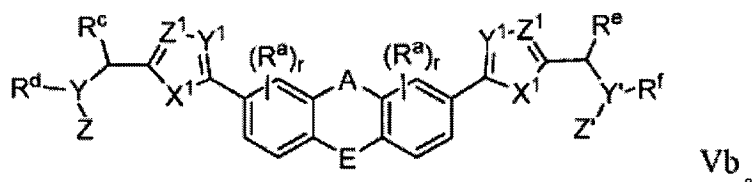
[0197] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0198] u 是 0、1 或 2。

[0199] 在第五方面的第一实施方案中, 提供式 Va 化合物:



[0200] 在第五方面的第二实施方案中, 提供式 Vb 化合物:



[0201] 在第五方面的第三实施方案中, A 和 E 都是 -O-。

[0202] 在第五方面的第四实施方案中, A 是 -O-, 并且 E 是 -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)- 或 -C(O)-。

[0203] 在第五方面的第五实施方案中, X<sup>1</sup> 之一或两者都是 -S-。

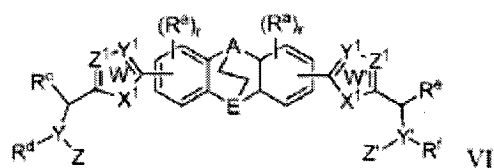
[0204] 在第五方面的第六实施方案中, X<sup>1</sup> 之一或两者都是 -O-。

[0205] 在第五方面的第七实施方案中, X<sup>1</sup> 之一或两者都是 -NH-。

[0206] 在第五方面的第八实施方案中, Y<sup>1</sup> 之一或两者都是 -N-。

[0207] 在第五方面的第九实施方案中, Z<sup>1</sup> 之一或两者都是 -N-。

[0208] 在第六方面中, 提供式 VI 化合物:



[0209] 其中:

[0210] A 和 E :

[0211] 各自独立地是  $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_a-$  或  $-(\text{CR}_2)_b-\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$ , 其中 :

[0212]  $\text{R}^N$  选自  $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺 ;

[0213] 各  $\text{R}$  独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 其中 :

[0214] 两个  $\text{R}$  都在单一  $\text{C}$  上, 或者在邻接的多个  $\text{C}$  上, 连同它们所连接的一个或多个  $\text{C}$  一起任选地形成环, 并且

[0215] 在两个  $\text{R}$  可能都在一个  $\text{C}$  上的情况下, 该  $\text{C}$  可以任选地以双键连接到单个  $\text{R}$  上, 并且

[0216] 各  $a$  和  $b$  独立地是 0、1、2 或 3, 条件是两个  $b$  都不是 0 ; 并且

[0217] 各  $\text{R}^a$  独立地选自  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基 ;

[0218] 各  $r$  独立地是 0、1、2 或 3 ;

[0219]  $\text{X}^1$  是  $\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$  或  $\text{S}$ ,

[0220]  $\text{Y}^1$  和  $\text{Z}^1$  各自独立地是  $\text{CH}$  或  $\text{N}$ ,

[0221]  $\text{W}$  和  $\text{W}'$  各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代 :  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 并且

[0222] 各  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 其中,

[0223] 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是  $\text{N}$ 、 $\text{O}$  或  $\text{S}$ ,

[0224] 各  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  可以任选地被以下取代 :  $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 且其中, 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是  $\text{N}$ 、 $\text{O}$  或  $\text{S}$ ,

[0225]  $\text{R}^c$  和  $\text{R}^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合, 并且

[0226]  $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合 ;

[0227]  $\text{Y}$  和  $\text{Y}'$  各自独立地是碳或氮 ; 并且

[0228]  $\text{Z}$  和  $\text{Z}'$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-\text{[U-(CR}_2^4)_t\text{-NR}^5\text{-C(R}^4)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}_2^4)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}_2^4)_t\text{-R}^8$ 、 $-\text{U-(CR}_2^4)_t\text{-R}^8$  和  $-\text{[U-(CR}_2^4)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}_2^4)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}_2^4)_t\text{-O-(CR}_2^4)_t\text{-R}^8$ , 其中,

[0229]  $\text{U}$  选自  $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$  和  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,

[0230] 各  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  和  $\text{R}^7$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

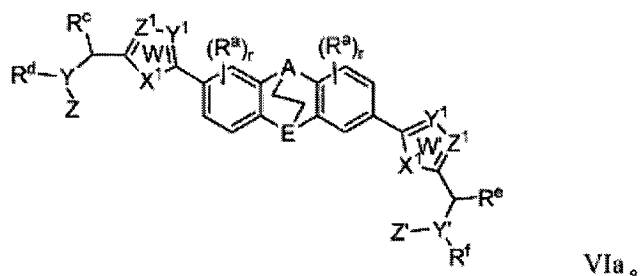
[0231]  $R^8$  选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$  和  $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ ，其中各  $R^{81}$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

[0232] 任选地， $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环，

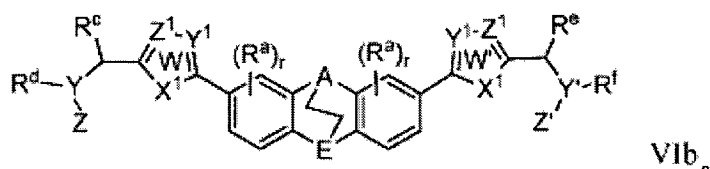
[0233] 各  $t$  独立地是 0、1、2、3 或 4，并且

[0234]  $u$  是 0、1 或 2。

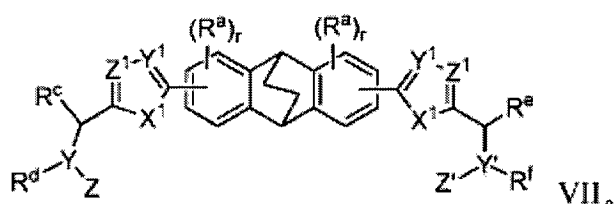
[0235] 在第六方面的第一实施方案中，提供式 VIa 化合物：



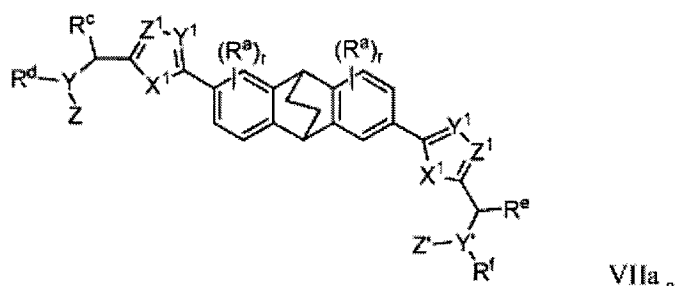
[0236] 在第六方面的第二实施方案中，提供式 VIb 化合物：



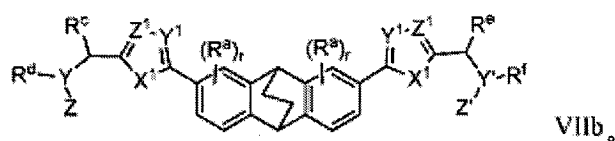
[0237] 在第六方面的第三实施方案中，提供式 VII 化合物：



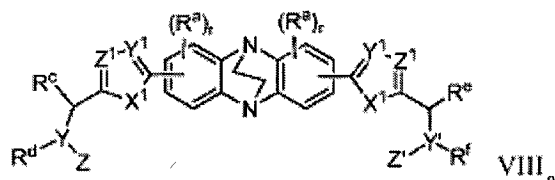
[0238] 在第六方面的第四实施方案中，提供式 VIIa 化合物：



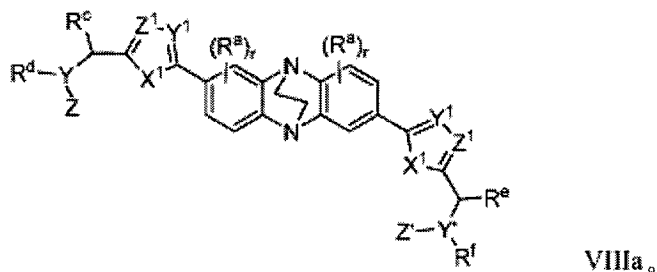
[0239] 在第六方面的第五实施方案中，提供式 VIIb 化合物：



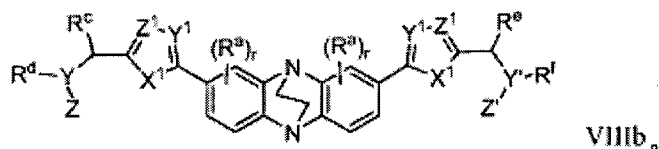
[0240] 在第六方面的第六实施方案中，提供式 VIII 化合物：



[0241] 在第六方面的第七实施方案中, 提供式 VIIIa 化合物:



[0242] 在第六方面的第八实施方案中, 提供式 VIIIb 化合物:



[0243] 在第六方面的第九实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-O-$ 。

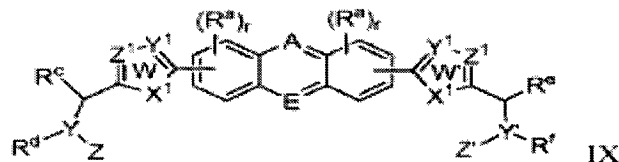
[0244] 在第六方面的第十实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-NH-$ 。

[0245] 在第六方面的第十一实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-S-$ 。

[0246] 在第六方面的第十二实施方案中,  $Z^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0247] 在第六方面的第十三实施方案中,  $Y^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0248] 在本发明的第七方面中, 提供式 IX 化合物:



[0249] 其中:

[0250] A 和 E 各自独立地是  $-CR=$  或  $-N=$ , 其中 R 选自氢、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0251] 各  $R^a$  独立地选自  $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0252] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3;

[0253]  $X^1$  是  $CH_2$ 、 $NH$ 、O 或 S,

[0254]  $Y^1$  和  $Z^1$  各自独立地是 CH 或 N,

[0255] W 和 W' 各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代:  $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 并且

[0256] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 其中,

[0257] 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0258] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  可以任选地被以下取代:  $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 且其中, 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0259]  $R^c$  和  $R^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合, 并且

[0260]  $R^e$  和  $R^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合;

[0261] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮; 并且

[0262] Z 和 Z' 独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-[U-(CR^4)_t-NR^5-C(R^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-NR^7-(CR^4)_t-R^8$ 、 $-U-(CR^4)_t-R^8$  和  $-[U-(CR^4)_t-NR^5-(CR^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-O-(CR^4)_t-R^8$ , 其中,

[0263] U 选自  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$  和  $-S(O)_2-$ ,

[0264] 各  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^7$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

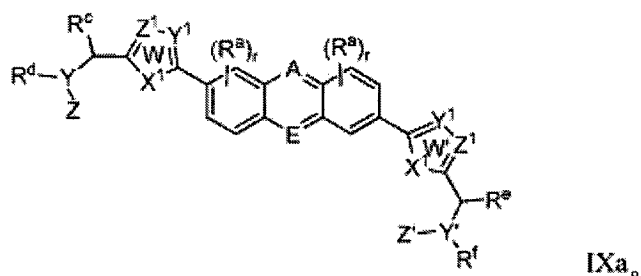
[0265]  $R^8$  选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$  和  $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ , 其中各  $R^{81}$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

[0266] 任选地,  $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环,

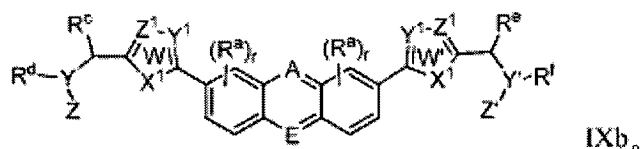
[0267] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0268] u 是 0、1 或 2。

[0269] 在第七方面的第一实施方案中, 提供式 IXa 化合物:



[0270] 在第七方面的第二实施方案中, 提供式 IXb 化合物:



[0271] 在第七方面的第三实施方案中, A 和 E 都是  $-N=$ 。

[0272] 在第七方面的第四实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-S-$ 。

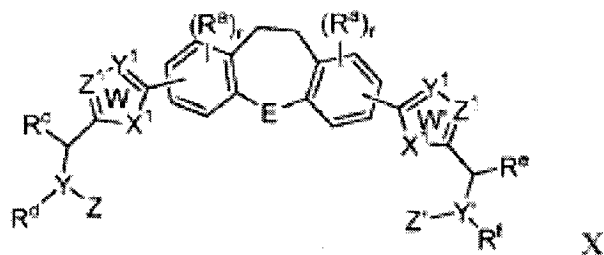
[0273] 在第七方面的第五实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-O-$ 。

[0274] 在第七方面的第六实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-NH-$ 。

[0275] 在第七方面的第七实施方案中,  $Y^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0276] 在第七方面的第八实施方案中,  $Z^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0277] 在本发明的第八方面中, 提供式 X 化合物:



[0278] 其中:

[0279] E 是  $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 、 $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_a-$  或  $-(\text{CR}_2)_b-\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$ , 其中:

[0280]  $\text{R}^N$  选自 H、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺;

[0281] 各 R 独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 其中:

[0282] 两个 R 都在单一 C 上, 或者在邻接的多个 C 上, 连同它们所连接的一个或多个 C 一起任选地形成环, 并且

[0283] 在两个 R 可能都在一个 C 上的情况下, 该 C 可以任选地以双键连接到单个 R 上;

[0284] 各 a 和 b 独立地是 0、1、2 或 3;

[0285] 各  $\text{R}^a$  独立地选自  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0286] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3;

[0287]  $\text{X}^1$  是  $\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}$ 、O 或 S,

[0288]  $\text{Y}^1$  和  $\text{Z}^1$  各自独立地是 CH 或 N,

[0289] W 和  $\text{W}'$  各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代:  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 并且

[0290] 各  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 其中,

[0291] 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0292] 各  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  可以任选地被以下取代:  $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 且其中, 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0293]  $\text{R}^c$  和  $\text{R}^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合, 并且

[0294]  $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合;

[0295] Y 和  $\text{Y}'$  各自独立地是碳或氮; 并且

[0296] Z 和 Z' 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-\left[U-(CR^4)_t-NR^5-C(R^4)_t\right]_u-U-(CR^4)_t-NR^7-(CR^4)_t-R^8$ 、 $-U-(CR^4)_t-R^8$  和  $-[U-(CR^4)_t-NR^5-(CR^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-O-(CR^4)_t-R^8$ ，其中，

[0297] U 选自  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$  和  $-S(O)_2-$ ，

[0298] 各 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>7</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

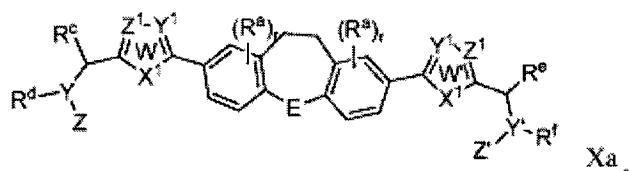
[0299] R<sup>8</sup> 选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$  和  $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ ，其中各 R<sup>81</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

[0300] 任选地，R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成 4-7 元环，

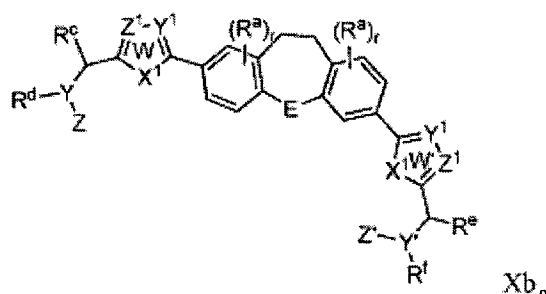
[0301] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4，并且

[0302] u 是 0、1 或 2。

[0303] 在第八方面的第一实施方案中，提供式 Xa 化合物：



[0304] 在第八方面的第二实施方案中，提供式 Xb 化合物：



[0305] 在第八方面的第三实施方案中，X<sup>1</sup> 之一或两者都是  $-S-$ 。

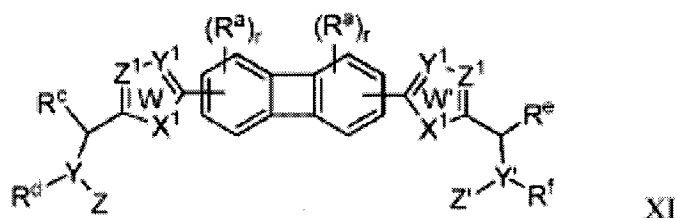
[0306] 在第八方面的第四实施方案中，X<sup>1</sup> 之一或两者都是  $-O-$ 。

[0307] 在第八方面的第五实施方案中，X<sup>1</sup> 之一或两者都是  $-NH-$ 。

[0308] 在第八方面的第六实施方案中，Y<sup>1</sup> 之一或两者都是  $-N-$ 。

[0309] 在第八方面的第七实施方案中，Z<sup>1</sup> 之一或两者都是  $-N-$ 。

[0310] 在本发明的第九方面中，提供式 XI 化合物：



[0311] 其中：

[0312] 各 R<sup>a</sup> 独立地选自  $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、

磺酰胺和氨基；

[0313] 各  $r$  独立地是 0、1、2 或 3；

[0314]  $X^1$  是  $CH_2$ 、 $NH$ 、 $O$  或  $S$ ，

[0315]  $Y^1$  和  $Z^1$  各自独立地是  $CH$  或  $N$ ，

[0316]  $W$  和  $W'$  各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，并且

[0317] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，其中，

[0318] 如果各杂原子存在，那么它们独立地是  $N$ 、 $O$  或  $S$ ，

[0319] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  可以任选地被以下取代： $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，且其中，如果各杂原子存在，那么它们独立地是  $N$ 、 $O$  或  $S$ ，

[0320]  $R^c$  和  $R^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合，并且

[0321]  $R^e$  和  $R^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合；

[0322]  $Y$  和  $Y'$  各自独立地是碳或氮；并且

[0323]  $Z$  和  $Z'$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-[U-(CR^4)_t-NR^5-C(R^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-NR^7-(CR^4)_t-R^8$ 、 $-U-(CR^4)_t-R^8$  和  $-[U-(CR^4)_t-NR^5-(CR^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-O-(CR^4)_t-R^8$ ，其中，

[0324]  $U$  选自  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$  和  $-S(O)Z_2-$ ，

[0325] 各  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^7$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

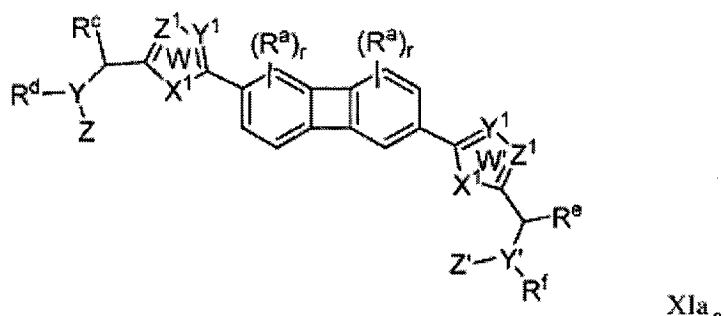
[0326]  $R^8$  选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$  和  $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ ，其中各  $R^{81}$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

[0327] 任选地， $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环，

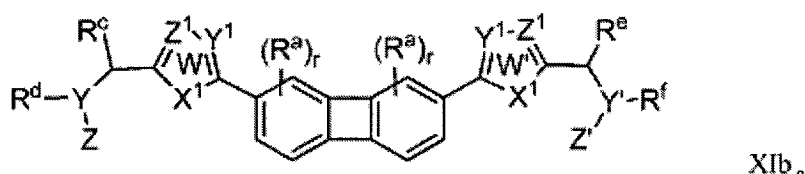
[0328] 各  $t$  独立地是 0、1、2、3 或 4，并且

[0329]  $u$  是 0、1 或 2。

[0330] 在第九方面的第一实施方案中，提供式 XIa 化合物：



[0331] 在第九方面的第二实施方案中，提供式 XIb 化合物：



XIIb.

[0332] 在第九方面的第三实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-S-$ 。

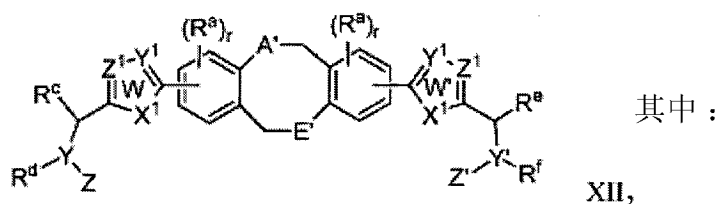
[0333] 在第九方面的第四实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-O-$ 。

[0334] 在第九方面的第五实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-NH-$ 。

[0335] 在第九方面的第六实施方案中,  $Y^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0336] 在第九方面的第七实施方案中,  $Z^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0337] 在本发明的第十方面中, 提供式 XII 化合物:



其中:

XII,

[0338]  $A'$  和  $E'$  各自独立地是  $-CR_2-$ 、 $-CR=$ 、 $-N(R^N)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$  或  $-N=$ , 其中:

[0339]  $R^N$  选自  $H$ 、 $-OH$ 、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺;

[0340]  $R$  选自氢、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0341] 各  $R^a$  独立地选自  $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0342] 各  $r$  独立地是 0、1、2 或 3;

[0343]  $X^1$  是  $CH_2$ 、 $NH$ 、 $O$  或  $S$ ,

[0344]  $Y^1$  和  $Z^1$  各自独立地是  $CH$  或  $N$ ,

[0345]  $W$  和  $W'$  各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代:  $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 并且

[0346] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 其中,

[0347] 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是  $N$ 、 $O$  或  $S$ ,

[0348] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  可以任选地被以下取代:  $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 且其中, 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是  $N$ 、 $O$  或  $S$ ,

[0349]  $R^c$  和  $R^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合, 并且

[0350]  $R^e$  和  $R^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元

杂环或杂芳环稠合；

[0351] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮；并且

[0352] Z 和 Z' 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、-[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-C(R<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>、-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup> 和 -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>，其中，

[0353] U 选自 -C(O)-、-C(S)- 和 -S(O)<sub>2</sub>-，

[0354] 各 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>7</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

[0355] R<sup>8</sup> 选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、-C(O)-R<sup>81</sup>、-C(S)-R<sup>81</sup>、-C(O)-O-R<sup>81</sup>、-C(O)-N-R<sup>81</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>81</sup> 和 -S(O)<sub>2</sub>-N-R<sup>81</sup>，其中各 R<sup>81</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

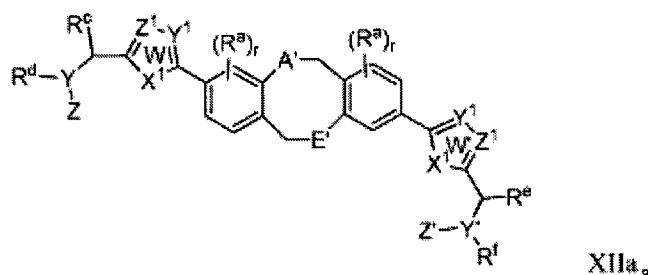
[0356] 任选地，R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成 4-7 元环，

[0357] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4，并且

[0358] u 是 0、1 或 2。

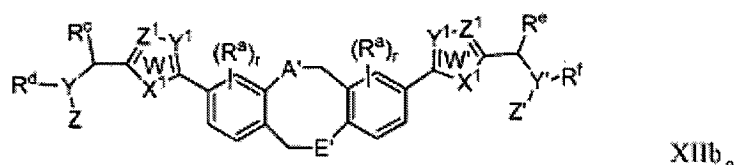
[0359] 在第十方面的第一实施方案中，提供式 XIIa 化合物：

[0360]



[0361] 在第十方面的第二实施方案中，提供式 XIIb 化合物：

[0362]



[0363] 在第十方面的第三实施方案中，X<sup>1</sup> 之一或两者都是 -S-。

[0364] 在第十方面的第四实施方案中，X<sup>1</sup> 之一或两者都是 -O-。

[0365] 在第十方面的第五实施方案中，X<sup>1</sup> 之一或两者都是 -NH-。

[0366] 在第十方面的第六实施方案中，Y<sup>1</sup> 之一或两者都是 -N-。

[0367] 在第十方面的第七实施方案中，Z<sup>1</sup> 之一或两者都是 -N-。

[0368] 在本发明的第十一方面中，任何前述的方面中的 Z 和 Z' 各为 1-3 个氨基酸。

[0369] 在第十一方面的第一实施方案中，所述氨基酸全都是 D 构型或全都是 L 构型。

[0370] 在第十一方面的第二实施方案中，Z 和 Z' 各自独立地选自 -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>、-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup> 和 -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>。

[0371] 在第十一方面的第三实施方案中，Z 和 Z' 之一或两者都是 -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]

$_{\text{t}}\text{J}_u\text{-U-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0372] 在第十一方面的第四实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-U-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-U-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0373] 在第十一方面的第五实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-U-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0374] 在第十一方面的第六实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-[C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{J}_u\text{-U-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0375] 在第十一方面的第七实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-U-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0376] 在第十一方面的第八实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-[C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{J}_u\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0377] 在第十一方面的第九实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0378] 在第十一方面的第十实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0379] 在第十一方面的第十一实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{n}}\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{n}}\text{-C(O)-R}^{81}$ 。

[0380] 在第十一方面的第十二实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{n}}\text{-NR}^7\text{-C(O)-R}^{81}$ 。

[0381] 在第十一方面的第十三实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{n}}\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{n}}\text{-C(O)-O-R}^{81}$ 。

[0382] 在第十一方面的第十四实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{n}}\text{-NR}^7\text{-C(O)-O-R}^{81}$ 。

[0383] 在第十一方面的第十五实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-U-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0384] 在第十一方面的第十六实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0385] 在第十一方面的第十七实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-[U-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{J}_u\text{-U-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-O-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0386] 在第十一方面的第十八实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-U-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-U-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-O-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0387] 在第十一方面的第十九实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-O-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0388] 在第十一方面的第二十实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-U-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-O-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0389] 在第十一方面的第二十一实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-O-(CR}^4_2\text{)}_{\text{t}}\text{-R}^8$ 。

[0390] 在第十一方面的第二十二实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2\text{)}_{\text{n}}\text{-NR}^7\text{-R}^8$ , 其中  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  一起形成 4-7 元环。

[0391] 本发明的第十二方面提供包含本发明化合物的药物组合物。

[0392] 本发明的第十三方面提供本发明化合物在药物制造中的用途。

[0393] 在第十三方面的第一实施方案中,所述药物用于治疗丙型肝炎。

[0394] 本发明的第十四方面提供一种治疗丙型肝炎的方法,包括对有需要的受试者施用治疗有效量的本发明化合物。

[0395] 详细描述

[0396] 除非另有说明,在本申请(包括说明书和权利要求书)中使用的下列术语的定义在下文给出。应注意,除非另外在上下文中明确指出,否则在说明书和附加的权利要求书中使用的单数形式“一个(种)”和“所述”包括复数的指示对象。标准的化学术语的定义可以查阅参考资料,包括 Carey 和 Sundberg (2007) “Advanced Organic Chemistry 第五版” A 和 B 卷, Springer Science+Business Media LLC, 纽约。除非另外指出,否则本发明的实施采用常规的合成有机化学方法、质谱法、色谱法、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学的制备和分析方法。

[0397] 如本文所用的术语“烷酰基”涵盖带有低级烷基取代基的羰基。

[0398] 如本文所用的术语“烯基”涵盖取代或未取代的直链和支链烯烃基,包括 E 型和 Z 型,含有二至八个碳原子。烯基可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{O}-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、磷酸酯、膦酸酯、环烷基、环烯基、芳基和杂芳基。

[0399] 如本文所用的术语“烷氧基”涵盖带有低级烷基取代基的氧,包括甲氧基、乙氧基、丁氧基、三氟甲氧基等。烷氧基也包括连接至两个分开的氧原子的二价取代基,例如(不限于),  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-4}-$  和  $-(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-4}-$ 。

[0400] 如本文所用的术语“烷氧羰基”涵盖带有烷氧基取代基的羰基。

[0401] 如本文所用的术语“烷基”涵盖含有一至十五个碳原子的取代或未取代的直链和支链烷基。如本文所用的术语“低级烷基”涵盖含有一至六个碳原子的直链和支链烷基,包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。烷基可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{O}-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、磷酸酯、膦酸酯、环烷基、环烯基、芳基和杂芳基。

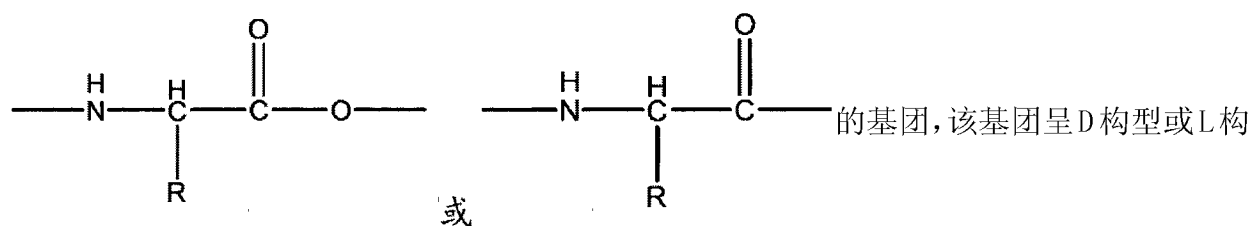
[0402] 如本文所用的术语“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”分别指的是二价时(即连接至两个原子)的“烷基”、“烯基”和“炔基”。

[0403] 如本文所用的术语“烷基磺酰基”涵盖具有低级烷基取代基的磺酰基。

[0404] 如本文所用的术语“炔基”涵盖含有二至八个碳原子并且具有至少一个碳-碳三键的取代或未取代的直链和支链碳链。术语炔基包括,例如,乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基等。炔基可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{O}-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、磷酸酯、膦酸酯、环烷基、环烯基、芳基和杂芳基。

[0405] 如本文所用的术语“氨基”涵盖结构为  $-\text{NR}^{\text{N}}_2$  的基团。

[0406] 如本文所用的术语“氨基酸”涵盖结构为



型, 并且包括但不限于二十种“标准”氨基酸: 异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸、丙氨酸、天门冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸和组氨酸。本发明也包括 (而不限于) D 构型氨基酸、 $\beta$ -氨基酸、具有侧链的氨基酸以及为本领域的技术人员所知的所有非天然氨基酸。

[0407] 如本文所用的术语“芳烷基”涵盖具有芳族基取代基的低级烷基, 所述芳族基可以是取代或未取代的。芳烷基可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{O}-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、磷酸酯、膦酸酯、环烷基、环烯基、芳基和杂芳基。

[0408] 如本文所用的术语“芳基”、“芳族基”或“芳族环”涵盖取代或未取代的单环和多芳族基 (例如, 苯基、吡啶基和吡唑等) 以及多环的环系统 (萘基和喹啉基等)。多环的环可以具有两个或更多个环, 其中两个原子由两个邻接的环共用 (所述环是“稠合的”), 其中至少一个环是芳族的, 例如, 另外的环可以是环烷基、环烯基、芳基、杂环和 / 或杂芳基。芳基可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{O}-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{SiR}_3$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}$ 、磷酸酯、膦酸酯、环烷基、环烯基、芳基和杂芳基。

[0409] 如本文所用的术语“芳基磺酰基”涵盖具有芳基取代基的磺酰基。该术语意欲包括 (而不限于) 单价以及多价的芳基 (例如, 二价芳基)。如本文所用的术语“氨基甲酰基”

涵盖结构为  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---NR}^{\text{N}}_2 \end{array}$  的基团。

[0410] 如本文所用的术语“羰基”涵盖结构为  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---} \end{array}$  的基团。

[0411] 如本文所用的术语“羧基”涵盖结构为  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---O---} \end{array}$  的基团。

[0412] 如本文所用的术语“环烷基”涵盖含有三至十二个碳原子的取代或未取代的环状烷基, 包括环丙基、环戊基、环己基等。术语“环烷基”也包括具有两个环的多环系统, 其中两个或更多个原子由两个邻接的环共用 (所述环是“稠合的”)。环烷基可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{O}-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、磷酸酯、膦酸酯、环烷基、环烯基、芳基和杂芳基。

[0413] 如本文所用的“环烯基”涵盖含有四至十二个碳原子的取代或未取代的环状烯基, 其中在两个环碳原子之间存在至少一个双键, 包括环戊烯基、环己烯基等。术

语“环烯基”也包括具有两个环的多环系统,其中两个或更多个原子由两个邻接的环共用(所述环是“稠合的”)。环烯基可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{O}-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、磷酸酯、膦酸酯、环烷基、环烯基、芳基和杂芳基。

[0414] 如本文所用的术语“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0415] 如本文所用的术语“杂烷基”涵盖带有一个或多个杂原子的烷基。

[0416] 术语“杂原子”,特别是环系统内的杂原子,指的是 N、O 和 S。

[0417] 如本文所用的术语“杂环基”、“杂环”或“杂环状环”涵盖具有至少一个杂原子作为环成员的取代或未取代的芳族和非芳族环基。优选的杂环基是含有包括至少一个杂原子的五或六个环原子的杂环基,包括环胺,如吗啉基、哌啶基、吡咯烷基等;以及环醚,如四氢呋喃、四氢吡喃等。芳族杂环基,也称为“杂芳基”,涵盖可以包括一至三个杂原子的单环杂芳基,例如,吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、噁二唑、噻二唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶等。术语杂芳基也包括具有两个或更多个环的多环杂芳族系统,其中两个或更多原子由两个邻接的环共用(所述环是“稠合的”),其中至少一个环是杂芳基,例如,另外的环可以是环烷基、环烯基、芳基、杂环和/或杂芳基。多环杂芳族系统的实例包括喹啉、异喹啉、噌啉、四氢异喹啉、喹噁啉、喹唑啉、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并噻唑、吲唑、嘌呤、苯并三唑、吡咯并吡啶、吡唑并吡啶等。杂环基可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{O}-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ 、 $-\text{SiR}_3$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}$ 、磷酸酯、膦酸酯、环烷基、环烯基、芳基和杂芳基。

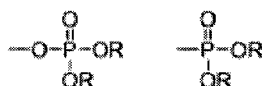
[0418] 如本文所用的“氧代基”涵盖连有双键的氧原子。

[0419] “药学上可接受的”或“药理学上可接受的”意指并非生物学上或在其它方面不可取的物质,即,可以将该物质施用于个体而不会产生任何不良的生物学效果,或不会与含有所述物质的组合物的任何成分以有害的方式相互作用。

[0420] “药学上可接受的盐”指的是用平衡离子制成的本发明化合物的盐,所述平衡离子是本领域中已知通常可用于药学用途的,并且拥有所需的母体化合物的药理学活性。此类盐包括:(1)与无机酸形成的酸加成盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或与有机酸形成的酸加成盐,所述有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等;或(2)母体化合物中存在的酸性质子被金属离子替代时形成的盐,所述金属离子例如,碱金属离子、碱土金属离子或铝离子;或与有机碱配位时形成的盐,所述有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、吗啉、哌啶、二甲胺、二乙胺等。还包括氨基酸的盐,如精氨酸盐等,以及有机酸(如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等)的盐(参见,例如, Berge 等人, 1977, J. Pharm. Sci. 66: 1-19)。

[0421] 如本文所用的术语“磷酸酯”和“膦酸酯”分别指的是具有下列结构的部分：

[0422]



[0423] 术语“盐”和“水合物”指的是会有利地影响化合物的物理或药代动力学性质（例如溶解性、适口性、吸收、分布、代谢和排泄）的化合物的水合形式。本领域的技术人员可在选择时考虑的其它因素（事实上更实用的因素）包括原材料的成本和所得原料药的结晶容易性、产率、稳定性、溶解性、吸湿性、流动性和可制造性。

[0424] 如本文所用的磺酰胺涵盖具有结构  $\text{—S(=O)}_2\text{—NR}^N_2$  的基团。



[0425] 如本文所用的术语“磺酸酯”涵盖具有结构  $\text{—S(=O)}_2\text{—OR}^S$  的基团，其中  $\text{R}^S$  选自氢、



$\text{C}_1\text{—C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_2\text{—C}_{10}$  的烯基、 $\text{C}_2\text{—C}_{10}$  的炔基、 $\text{C}_1\text{—C}_{10}$  的烷酰基或  $\text{C}_1\text{—C}_{10}$  的烷氧羰基。

[0426] 如本文所用的术语“磺酰基”涵盖具有结构  $\text{—S(=O)}_2\text{—}$  的基团。



[0427] 如本文所用的“取代的磺酰基”涵盖具有结构  $\text{—S(=O)}_2\text{—R}$  的基团，包括但不限于烷



基磺酰基和芳基磺酰基。

[0428] 如本文所用的术语“硫羰基”意指氧原子已被硫替代的羰基。

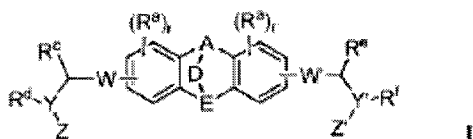
[0429] 各  $\text{R}$  独立地选自：氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺、氨基和氧代基。

[0430] 各  $\text{R}^N$  独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺。两个  $\text{R}^N$  可以连同与其连接的  $\text{C}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{N}$  或  $\text{S}$  一起形成五至七元环，该环可以任选地含有另外的杂原子。

[0431] 本发明化合物可以用于抑制或降低 HCV 的活性，特别是 HCV 的 NS5A 蛋白的活性。在这些情形下，NS5A 蛋白活性的抑制和降低指的是，所测活性相对于细胞或受试者未经测试化合物治疗的对照试验的水平较低。在特定的方面，所测活性的抑制或降低至少是 10% 的降低或抑制。本领域的技术人员应理解，所测活性的至少 20%、50%、75%、90% 或 100% 或之间任何数量的降低或抑制，可能对于特定的应用是优选的。

[0432] 在第一方面中，提供式 I 化合物：

[0433]



[0434] 其中：

[0435] D 存在或不存在，且如果存在，则选自  $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{NR}^N-$ 、 $-\text{O}-$  和  $-\text{S}-$ ，其中：

[0436]  $\text{R}^N$  是 H、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺，并且，

[0437] 各 R 独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基；

[0438] A 和 E：

[0439] 各自独立地是  $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}=\text{}$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}=\text{CR}$ 、 $-\text{N}=\text{CR}$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_a-$  或  $-(\text{CR}_2)_b-\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$ ，其中：

[0440]  $\text{R}^N$  选自 H、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺；

[0441] 各 R 独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，其中：

[0442] 两个 R 都在单一 C 上，或者在邻接的多个 C 上，连同它们所连接的一个或多个 C 一起任选地形成环，并且

[0443] 在两个 R 可能都在一个 C 上的情况下，该 C 可以任选地以双键连接到单个 R 上；

[0444] 各 a 和 b 独立地是 0、1、2 或 3，条件是如果 D 存在，那么两个 b 都不是 0；并且

[0445] 如果 D 存在，那么  $\text{R}^N$  和 R 可以被与 D 所成的键替代，

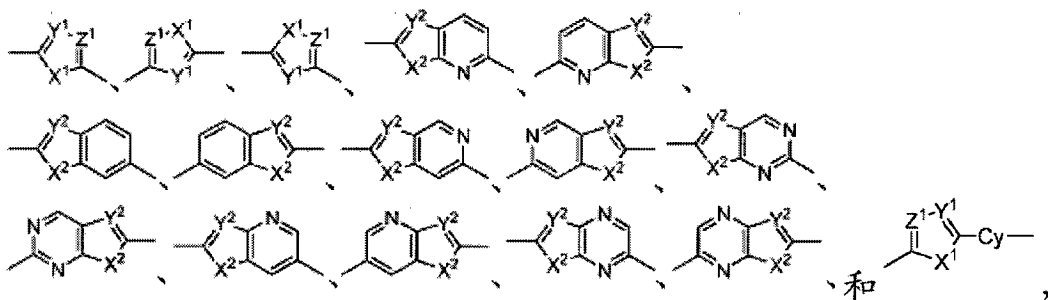
[0446] 如果 D 不存在，那么 A 和 E 可以另外各自独立地是键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$  或  $-\text{N}=\text{}$ ，并且

[0447] 条件是如果 W 和 W' 都是五元环，那么 A 和 E 都是键或都不是键；

[0448] 各  $\text{R}^a$  独立地选自  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基；

[0449] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3；

[0450] W 和 W' 独立地选自



[0451] 其中：

[0452]  $X^1$  是  $CH_2$ 、NH、O 或 S,

[0453]  $Y^1$ 、 $Y^2$  和  $Z^1$  各自独立地是 CH 或 N,

[0454]  $X^2$  是 NH、O 或 S,

[0455] W 和 W' 各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 并且

[0456] Cy 是单环、双环或三环的 5 至 12 元环烷基、杂环、芳基或杂芳基, 其中最多三个杂原子独立地是 N、S 或 O, 并且其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0457] 各 R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 其中,

[0458] 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0459] 各 R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 可以任选地被以下取代: C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 且其中, 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0460] R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合, 并且

[0461] R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合;

[0462] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮; 并且

[0463] Z 和 Z' 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、-[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-C(R<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>、-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup> 和 -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>, 其中,

[0464] U 选自 -C(O)-、-C(S)- 和 -S(O)<sub>2</sub>-,

[0465] 各 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>7</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

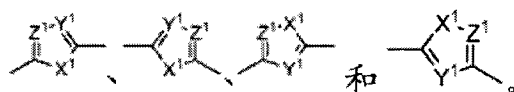
[0466] R<sup>8</sup> 选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、-C(O)-R<sup>81</sup>、-C(S)-R<sup>81</sup>、-C(O)-O-R<sup>81</sup>、-C(O)-N-R<sup>81</sup><sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>81</sup> 和 -S(O)<sub>2</sub>-N-R<sup>81</sup><sub>2</sub>, 其中各 R<sup>81</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

[0467] 任选地, R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成 4-7 元环,

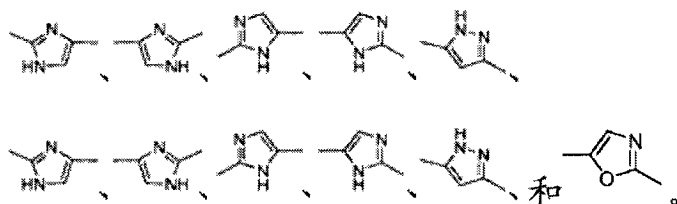
[0468] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0469] u 是 0、1、或 2。

[0470] 在第一方面的第一实施方案中, W 和 W' 之一或两者都选自



[0471] 在第一方面的第二实施方案中, W 和 W' 之一或两者都选自



[0472] 在第一方面的第三实施方案中,  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  各自独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基和  $C_1$  至  $C_8$  杂烷基, 其中,

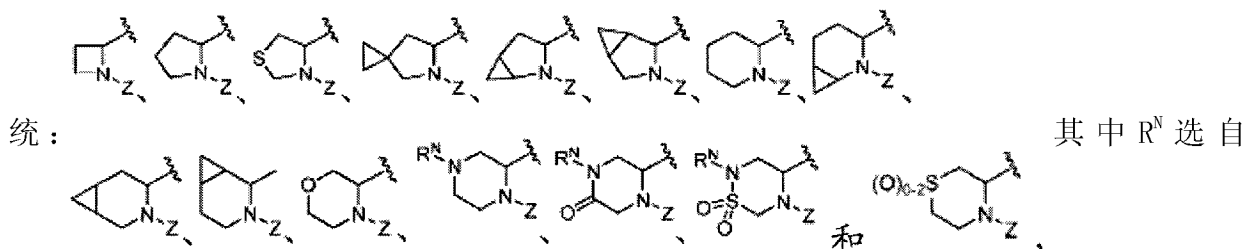
[0473] 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0474]  $R^c$  和  $R^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 6 元杂环稠合, 并且

[0475]  $R^e$  和  $R^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 6 元杂环稠合。

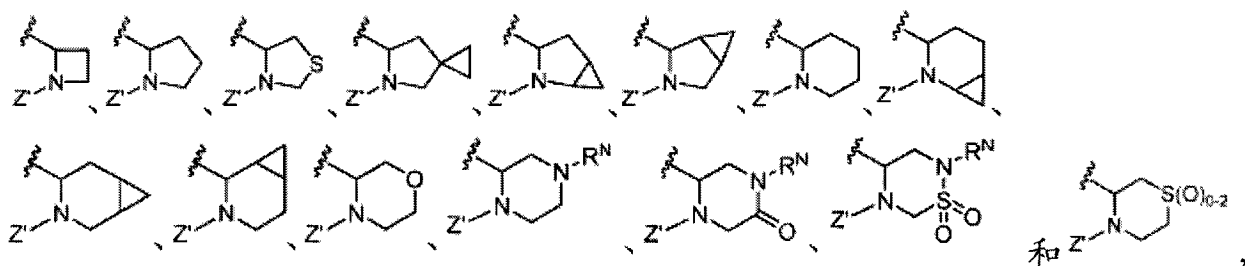
[0476] 在第一方面的第四实施方案中,  $R^c$  和  $R^d$  或  $R^e$  和  $R^f$  之一或两者都任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 6 元杂环稠合。

[0477] 在第一方面的第五实施方案中,  $R^c$  和  $R^d$  连接并形成选自以下的杂环稠环系



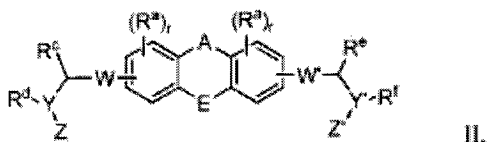
氢、 $-OH$ 、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺。

[0478] 在第一方面的第六实施方案中,  $R^e$  和  $R^f$  连接并形成选自以下的杂环稠环系统:



其中  $R^N$  选自氢、 $-OH$ 、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺。

[0479] 在本发明的第二方面中, 化合物具有式 II 的结构:



[0480] 其中:

[0481] A 和 E:

[0482] 各自独立地是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N=$ 、 $-CR_2-$ 、 $-CR=$ 、 $-CR_2-CR_2-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-$ 、 $-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-$

$_{a-}$ 、 $-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$  或  $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-$ , 其中:

[0483]  $R^N$  选自 H、-OH、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺;

[0484] 各 R 独立地选自氢、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 其中:

[0485] 两个 R 都在单一 C 上, 或者在邻接的多个 C 上, 连同它们所连接的一个或多个 C 一起任选地形成环, 并且

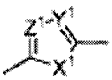
[0486] 在两个 R 可能都在一个 C 上的情况下, 该 C 可以任选地以双键连接到单个 R 上; 并且

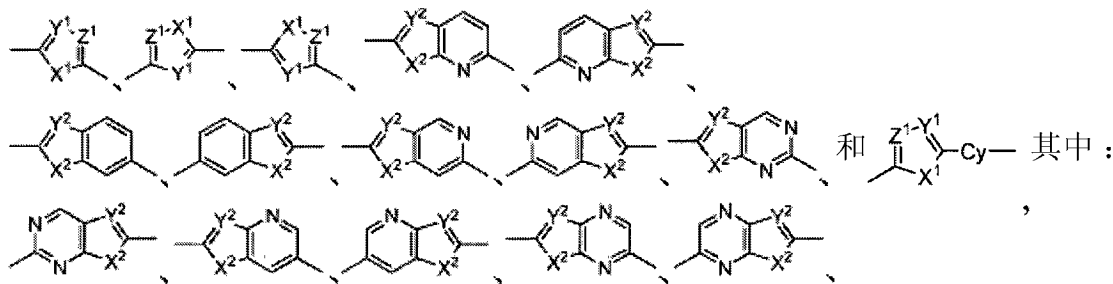
[0487] 各 a 和 b 独立地是 0、1、2 或 3; 并且

[0488] 条件是如果 W 和 W' 都是五元环, 那么 A 和 E 都是键或都不是键;

[0489] 各  $R^a$  独立地选自 -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0490] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3;

[0491] W 和 W' 独立地选自 、



[0492]  $X^1$  是 CH<sub>2</sub>、NH、O 或 S,

[0493]  $Y^1$ 、 $Y^2$  和  $Z^1$  各自独立地是 CH 或 N,

[0494]  $X^2$  是 NH、O 或 S,

[0495] W 和 W' 各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 并且

[0496] Cy 是单环、双环或三环的 5 至 12 元环烷基、杂环、芳基或杂芳基, 其中最多三个杂原子独立地是 N、S 或 O, 并且其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0497] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 其中,

[0498] 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0499] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  可以任选地被以下取代:  $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 且其中, 如果各杂原子存在,

那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0500]  $R^c$  和  $R^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合, 并且

[0501]  $R^e$  和  $R^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合;

[0502] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮; 并且

[0503] Z 和 Z' 独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 、 $-U-(CR^4_2)_t-R^8$  和  $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$ , 其中,

[0504] U 选自  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$  和  $-S(O)_2-$ ,

[0505] 各  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^7$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

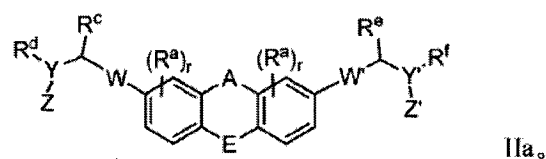
[0506]  $R^8$  选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$  和  $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ , 其中各  $R^{81}$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

[0507] 任选地,  $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环,

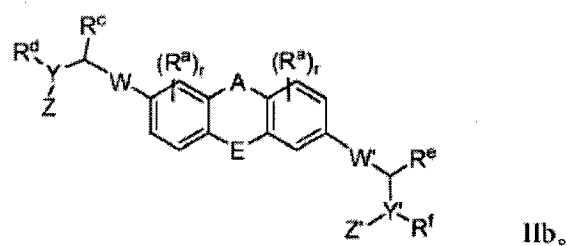
[0508] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0509] u 是 0、1、或 2。

[0510] 在第二方面的第一实施方案中, 提供式 IIa 化合物:



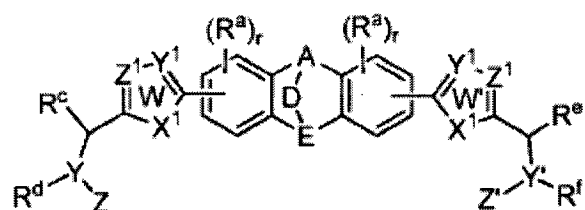
[0511] 在第二方面的第二实施方案中, 提供式 IIb 化合物:



[0512] 在第二方面的第一实施方案中, A 和 E 都是  $-O-$ 。

[0513] 在第二方面的第二实施方案中, A 是  $-O-$ , 并且 E 是  $-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_2CH_2)-$  或  $-C(O)-$ 。

[0514] 在本发明的第三方面中, 提供式 III 化合物:



[0515] 其中:

[0516] D 存在或不存在, 且如果存在, 则选自  $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-O-$  和  $-S-$ , 其中

$R^N$  是 H、-OH、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺，并且各 R 独立地选自氢、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基；

[0517] A 和 E：

[0518] 各自独立地是  $-CR_2-$ 、 $-CR=$ 、 $-CR_2-CR_2-$ 、 $-CR=CR$ 、 $-N=CR$ 、 $-(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-$ 、 $-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-$ 、 $-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$  或  $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-$ ，其中：

[0519]  $R^N$  选自 H、-OH、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺；

[0520] 各 R 独立地选自氢、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，其中：

[0521] 两个 R 都在单一 C 上，或者在邻接的多个 C 上，连同它们所连接的一个或多个 C 一起任选地形成环，并且

[0522] 在两个 R 可能都在一个 C 上的情况下，该 C 可以任选地以双键连接到单个 R 上；

[0523] 各 a 和 b 独立地是 0、1、2 或 3，条件是如果 D 存在，那么两个 b 都不是 0；并且

[0524] 如果 D 存在，那么  $R^N$  和 R 可以被与 D 所成的键替代，

[0525] 如果 D 不存在，那么 A 和 E 可以另外各自独立地是键、-O-、-S-、-S(O<sub>2</sub>)-、-S(O)-、-C(O)- 或 -N=，并且

[0526] 条件是如果 W 和 W' 都是五元环，那么 A 和 E 都是键或都不是键；

[0527] 各  $R^a$  独立地选自 -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基；

[0528] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3；

[0529]  $X^1$  是 CH<sub>2</sub>、NH、O 或 S，

[0530]  $Y^1$  和  $Z^1$  各自独立地是 CH 或 N，

[0531] W 和 W' 各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代：-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，并且

[0532] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，其中，

[0533] 如果各杂原子存在，那么它们独立地是 N、O 或 S，

[0534] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  可以任选地被以下取代： $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，且其中，如果各杂原子存在，那么它们独立地是 N、O 或 S，

[0535]  $R^c$  和  $R^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合，并且

[0536]  $R^e$  和  $R^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合；

[0537] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮;并且

[0538] Z 和 Z' 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-C(R}^4_2)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8\text{, -U-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$  和  $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ , 其中,

[0539] U 选自  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$  和  $-S(O)_2-$ ，

[0540] 各 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>7</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

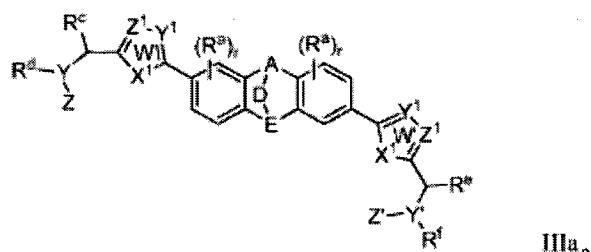
[0541]  $R^8$  选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$  和  $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ ，其中各  $R^{81}$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

[0542] 任选地,  $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环,

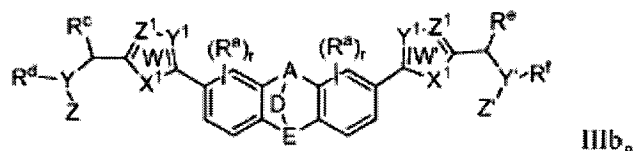
[0543] 各  $t$  独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0544] u 是 0、1、或 2。

[0545] 在第三方面的第一实施方案中, 提供式 IIIa 化合物:



[0546] 在第三方面的第二实施方案中, 提供式 IIIb 化合物:



[0547] 在第三方面的第三实施方案中,A 和 E 都是 -O-, 并且 D 不存在。

[0548] 在第三方面的第四实施方案中,A 是 -O-,D 不存在,并且 E 是 -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)- 或 -C(O)-。

[0549] 在第三方面的第五实施方案中, X<sup>1</sup> 之一或两者都是 -S-。

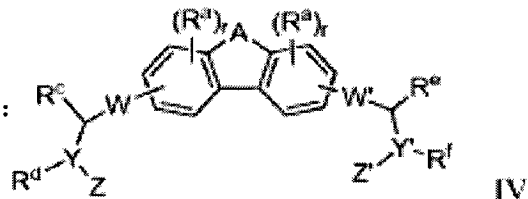
[0550] 在第三方面的第六实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是 -O-。

[0551] 在第三方面的第七实施方案中, X<sup>1</sup> 之一或两者都是 -NH-。

[0552] 在第三方面的第八实施方案中, Y<sup>1</sup> 之一或两者都是 -N-。

[0553] 在第三方面的第九实施方案中,  $Z^1$  之一或两者都是 -N-。

[0554] 在本发明的第四方面中,提供式 IV 化合物:



[0555] 其中：

[0556] A是键、 $\text{-CR}_2\text{-}$ 、 $\text{-CR=}$ 、 $\text{-CR}_2\text{-CR}_2\text{-}$ 、 $\text{-CR=CR-}$ 、 $\text{-N=CR-}$ 、 $\text{-(CR}_2)_a\text{-N(R}^{\text{N}})\text{-(CR}_2)_a\text{-}$ 、 $\text{-O-}$ 、 $\text{-S-}$ 、 $\text{-S(O)}_o\text{-}$ 、 $\text{-S(O)-}$ 、 $\text{-C(O)-}$ 、 $\text{-N=}$ 、 $\text{-(CR}_2)_a\text{-C(O)-N(R}^{\text{N}})\text{-(CR}_2)_a\text{-}$ 、 $\text{-(CR}_2)_a\text{-N(R}^{\text{N}})\text{-C(O)-(CR}_2)_$

$a-$  或  $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-$ , 其中:

[0557]  $R^N$  选自 H、-OH、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺;

[0558] 各 R 独立地选自氢、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 其中:

[0559] 两个 R 都在单一 C 上, 或者在邻接的多个 C 上, 连同它们所连接的一个或多个 C 一起任选地形成环, 并且

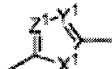
[0560] 在两个 R 可能都在一个 C 上的情况下, 该 C 可以任选地以双键连接到单个 R 上;

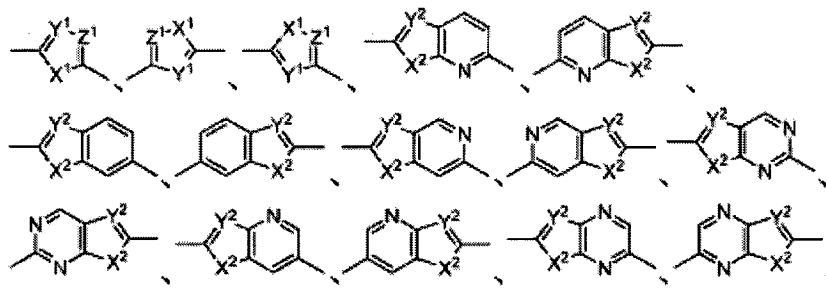
[0561] 各 a 和 b 独立地是 0、1、2 或 3; 并且

[0562] 条件是如果 W 和 W' 都是五元环, 那么 A 是键;

[0563] 各  $R^a$  独立地选自 -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0564] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3;

[0565] W 和 W' 独立地选自 、



其中:

[0566]  $X^1$  是 CH<sub>2</sub>、NH、O 或 S,

[0567]  $Y^1$ 、 $Y^2$  和  $Z^1$  各自独立地是 CH 或 N,

[0568]  $X^2$  是 NH、O 或 S,

[0569] W 和 W' 各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 并且

[0570] Cy 是单环、双环或三环的 5 至 12 元环烷基、杂环、芳基或杂芳基, 其中最多三个杂原子独立地是 N、S 或 O, 并且其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0571] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 其中,

[0572] 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0573] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  可以任选地被以下取代:  $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 且其中, 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0574]  $R^c$  和  $R^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合, 并且

[0575]  $R^e$  和  $R^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合;

[0576] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮; 并且

[0577] Z 和 Z' 独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-[U-(CR^4)_t-NR^5-C(R^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-NR^7-(CR^4)_t-R^8$ 、 $-U-(CR^4)_t-R^8$  和  $-[U-(CR^4)_t-NR^5-(CR^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-O-(CR^4)_t-R^8$ , 其中,

[0578] U 选自  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$  和  $-S(O)_2-$ ,

[0579] 各  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^7$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

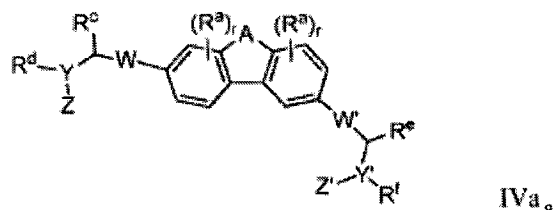
[0580]  $R^8$  选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$  和  $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ , 其中各  $R^{81}$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

[0581] 任选地,  $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环,

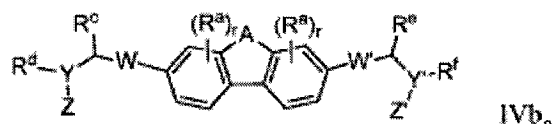
[0582] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0583] u 是 0、1、或 2。

[0584] 在第四方面的第一实施方案中, 提供式 IVa 化合物:



[0585] 在第四方面的第二实施方案中, 提供式 IVb 化合物:



[0586] 在第四方面的第三实施方案中, A 是  $-S-$ 。

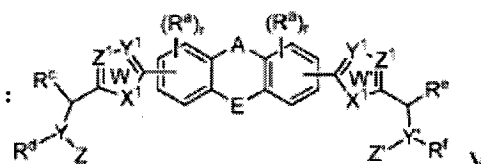
[0587] 在第四方面的第四实施方案中, A 是  $-S(O)_2-$ 。

[0588] 在第四方面的第五实施方案中, A 是  $-O-$ 。

[0589] 在第四方面的第六实施方案中, A 是  $-CH_2-$ 。

[0590] 在第四方面的第七实施方案中, A 是  $-CH_2CH_2-$ 。

[0591] 在实施方案的第五方面中, 提供式 V 化合物:



[0592] 其中:

[0593] A 和 E:

[0594] 各自独立地是键、 $-CR_2-$ 、 $-CR=$ 、 $-CR_2-CR_2-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-$ 、 $-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$ 、 $-(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-$ 、 $-(CR_2)_a$

$_b\text{-O-(CR}_2)_b\text{-}$ 、 $\text{-O-}$ 、 $\text{-S-}$ 、 $\text{-S(O}_2\text{)-}$ 、 $\text{-S(O)-}$ 、 $\text{-C(O)-}$  或  $\text{-N=}$ ，其中：

[0595]  $\text{R}^N$  选自 H、 $\text{-OH}$ 、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺；

[0596] 各 R 独立地选自氢、 $\text{-OH}$ 、 $\text{-CN}$ 、 $\text{-NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，其中：

[0597] 两个 R 都在单一 C 上，或者在邻接的多个 C 上，连同它们所连接的一个或多个 C 一起任选地形成环，并且

[0598] 在两个 R 可能都在一个 C 上的情况下，该 C 可以任选地以双键连接到单个 R 上；

[0599] 各 a 和 b 独立地是 0、1、2 或 3；并且

[0600] 条件是 A 和 E 都是键或都不是键；

[0601] 各  $\text{R}^a$  独立地选自  $\text{-OH}$ 、 $\text{-CN}$ 、 $\text{-NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基；

[0602] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3；

[0603]  $\text{X}^1$  是  $\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}$ 、O 或 S，

[0604]  $\text{Y}^1$  和  $\text{Z}^1$  各自独立地是 CH 或 N，

[0605] W 和 W' 各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： $\text{-OH}$ 、 $\text{-CN}$ 、 $\text{-NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，并且

[0606] 各  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，其中，

[0607] 如果各杂原子存在，那么它们独立地是 N、O 或 S，

[0608] 各  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  可以任选地被以下取代： $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，且其中，如果各杂原子存在，那么它们独立地是 N、O 或 S，

[0609]  $\text{R}^c$  和  $\text{R}^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合，并且

[0610]  $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合；

[0611] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮；并且

[0612] Z 和 Z' 独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $\text{-[U-(CR}_2^4)_t\text{-NR}^5\text{-C(R}_2^4)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}_2^4)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}_2^4)_t\text{-R}^8$ 、 $\text{-U-(CR}_2^4)_t\text{-R}^8$  和  $\text{-[U-(CR}_2^4)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}_2^4)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}_2^4)_t\text{-O-(CR}_2^4)_t\text{-R}^8$ ，其中，

[0613] U 选自  $\text{-C(O)-}$ 、 $\text{-C(S)-}$  和  $\text{-S(O)}_2\text{-}$ ，

[0614] 各  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  和  $\text{R}^7$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

[0615]  $\text{R}^8$  选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $\text{-C(O)-R}^{81}$ 、 $\text{-C(S)-R}^{81}$ 、 $\text{-C(O)-O-R}^{81}$ 、 $\text{-C(O)-N-R}^{81}_2$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{-R}^{81}$  和  $\text{-S(O)}_2\text{-N-R}^{81}_2$ ，其中各  $\text{R}^{81}$  独立地

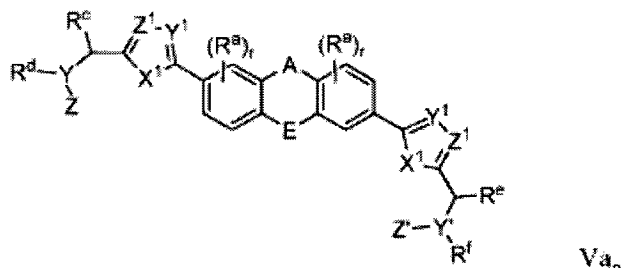
选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

[0616] 任选地， $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环，

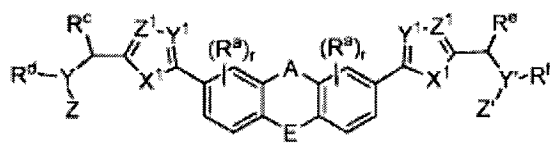
[0617] 各  $t$  独立地是 0、1、2、3 或 4，并且

[0618]  $u$  是 0、1、或 2。

[0619] 在第五方面的第一实施方案中，提供式 Va 化合物：



[0620] 在第五方面的第二实施方案中，提供式 Vb 化合物：



[0621] 在第五方面的第三实施方案中，A 和 E 都是 -O-。

[0622] 在第五方面的第四实施方案中，A 是 -O-，并且 E 是  $-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_2CH_2)-$  或  $-C(O)-$ 。

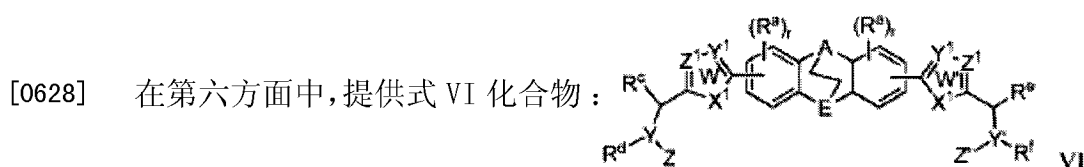
[0623] 在第五方面的第五实施方案中， $X^1$  之一或两者都是 -S-。

[0624] 在第五方面的第六实施方案中， $X^1$  之一或两者都是 -O-。

[0625] 在第五方面的第七实施方案中， $X^1$  之一或两者都是 -NH-。

[0626] 在第五方面的第八实施方案中， $Y^1$  之一或两者都是 -N-。

[0627] 在第五方面的第九实施方案中， $Z^1$  之一或两者都是 -N-。



[0629] 其中：

[0630] A 和 E：

[0631] 各自独立地是  $-CR_2-$ 、 $-CR_2-CR_2-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-$ 、 $-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-$ 、 $-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$  或  $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-$ ，其中：

[0632]  $R^N$  选自 H、-OH、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺；

[0633] 各 R 独立地选自氢、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，其中：

[0634] 两个 R 都在单一 C 上，或者在邻接的多个 C 上，连同它们所连接的一个或多个 C 一起任选地形成环，并且

[0635] 在两个 R 可能都在一个 C 上的情况下，该 C 可以任选地以双键连接到单个 R 上，并

且

[0636] 各 a 和 b 独立地是 0、1、2 或 3, 条件是两个 b 都不是 0; 并且

[0637] 各 R<sup>a</sup> 独立地选自 -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基;

[0638] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3;

[0639] X<sup>1</sup> 是 CH<sub>2</sub>、NH、O 或 S,

[0640] Y<sup>1</sup> 和 Z<sup>1</sup> 各自独立地是 CH 或 N,

[0641] W 和 W' 各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 并且

[0642] 各 R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 其中,

[0643] 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0644] 各 R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 可以任选地被以下取代: C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 且其中, 如果各杂原子存在, 那么它们独立地是 N、O 或 S,

[0645] R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合, 并且

[0646] R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合;

[0647] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮; 并且

[0648] Z 和 Z' 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、-[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-C(R<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>、-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup> 和 -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>, 其中,

[0649] U 选自 -C(O)-、-C(S)- 和 -S(O)<sub>2</sub>-,

[0650] 各 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>7</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

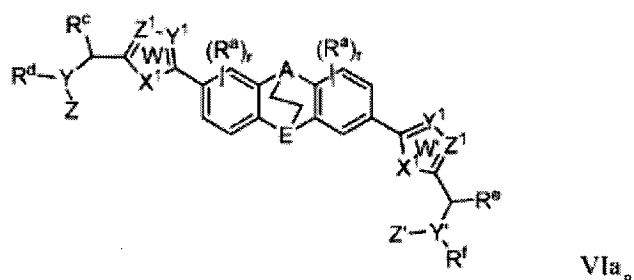
[0651] R<sup>8</sup> 选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、-C(O)-R<sup>81</sup>、-C(S)-R<sup>81</sup>、-C(O)-O-R<sup>81</sup>、-C(O)-N-R<sup>81</sup><sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>81</sup> 和 -S(O)<sub>2</sub>-N-R<sup>81</sup><sub>2</sub>, 其中各 R<sup>81</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

[0652] 任选地, R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成 4-7 元环,

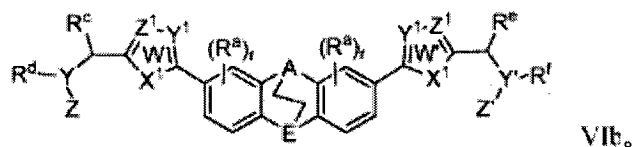
[0653] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0654] u 是 0、1 或 2。

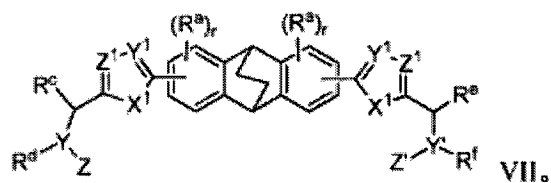
[0655] 在第六方面的第一实施方案中, 提供式 VIa 化合物:



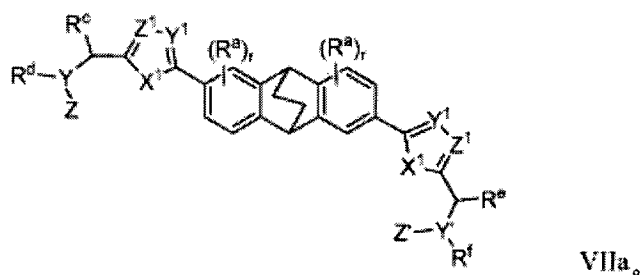
[0656] 在第六方面的第二实施方案中, 提供式 VIb 化合物:



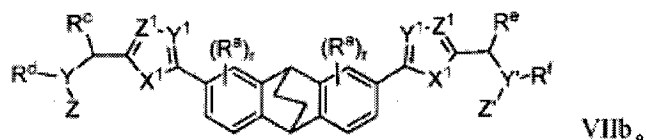
[0657] 在第六方面的第三实施方案中, 提供式 VII 化合物:



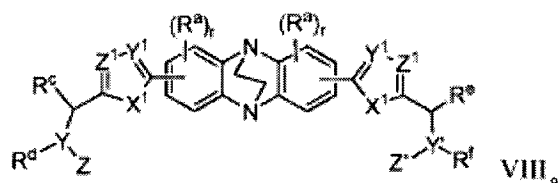
[0658] 在第六方面的第四实施方案中, 提供式 VIIa 化合物:



[0659] 在第六方面的第五实施方案中, 提供式 VIIb 化合物:



[0660] 在第六方面的第六实施方案中, 提供式 VIII 化合物:



[0661] 在第六方面的第七实施方案中, 提供式 VIIIa 化合物:



VIII.

[0668] 在本发明的第七实施方案中, 提供式 IX 化合物:



[0678] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  可以任选地被以下取代： $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，且其中，如果各杂原子存在，那么它们独立地是 N、O 或 S，

[0679]  $R^c$  和  $R^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合, 并且

[0680]  $R^e$  和  $R^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合;

[0681] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮; 并且

[0682] Z 和 Z' 独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-[U-(CR^4)_t-NR^5-C(R^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-NR^7-(CR^4)_t-R^8$ 、 $-U-(CR^4)_t-R^8$  和  $-[U-(CR^4)_t-NR^5-(CR^4)_t]_u-U-(CR^4)_t-O-(CR^4)_t-R^8$ , 其中,

[0683] U 选自  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$  和  $-S(O)_2-$ ,

[0684] 各  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^7$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

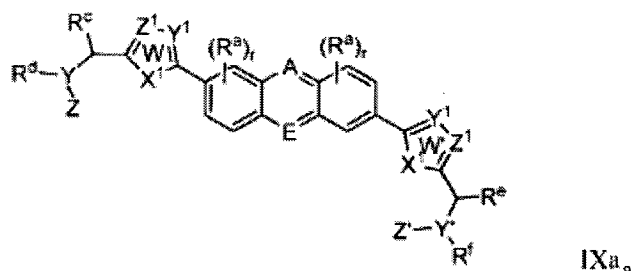
[0685]  $R^8$  选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$  和  $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ , 其中各  $R^{81}$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基,

[0686] 任选地,  $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环,

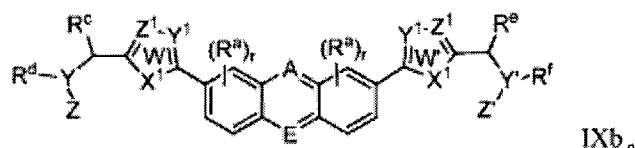
[0687] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0688] u 是 0、1 或 2。

[0689] 在第七方面的第一实施方案中, 提供式 IXa 化合物:



[0690] 在第七方面的第二实施方案中, 提供式 IXb 化合物:



[0691] 在第七方面的第三实施方案中, A 和 E 是  $-N=$ 。

[0692] 在第七方面的第四实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-S-$ 。

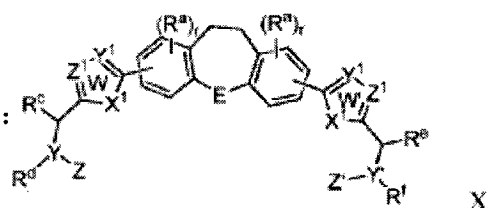
[0693] 在第七方面的第五实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-O-$ 。

[0694] 在第七方面的第六实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-NH-$ 。

[0695] 在第七方面的第七实施方案中,  $Y^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0696] 在第七方面的第八实施方案中,  $Z^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0697] 在本发明的第八实施方案中, 提供式 X 化合物:



[0698] 其中:

[0699] E 是  $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}=\text{}$ 、 $-\text{CR}_2-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$ 、 $-(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_a-$  或  $-(\text{CR}_2)_b-\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$ ，其中：

[0700]  $\text{R}^N$  选自  $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺；

[0701] 各  $\text{R}$  独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，其中：

[0702] 两个  $\text{R}$  都在单一  $\text{C}$  上，或者在邻接的多个  $\text{C}$  上，连同它们所连接的一个或多个  $\text{C}$  一起任选地形成环，并且

[0703] 在两个  $\text{R}$  可能都在一个  $\text{C}$  上的情况下，该  $\text{C}$  可以任选地以双键连接到单个  $\text{R}$  上；

[0704] 各  $a$  和  $b$  独立地是 0、1、2 或 3；

[0705] 各  $\text{R}^a$  独立地选自  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基；

[0706] 各  $r$  独立地是 0、1、2 或 3；

[0707]  $\text{X}^1$  是  $\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$  或  $\text{S}$ ，

[0708]  $\text{Y}^1$  和  $\text{Z}^1$  各自独立地是  $\text{CH}$  或  $\text{N}$ ，

[0709]  $\text{W}$  和  $\text{W}'$  各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，并且

[0710] 各  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，其中，

[0711] 如果各杂原子存在，那么它们独立地是  $\text{N}$ 、 $\text{O}$  或  $\text{S}$ ，

[0712] 各  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  可以任选地被以下取代： $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，且其中，如果各杂原子存在，那么它们独立地是  $\text{N}$ 、 $\text{O}$  或  $\text{S}$ ，

[0713]  $\text{R}^c$  和  $\text{R}^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合，并且

[0714]  $\text{R}^e$  和  $\text{R}^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合；

[0715]  $\text{Y}$  和  $\text{Y}'$  各自独立地是碳或氮；并且

[0716]  $\text{Z}$  和  $\text{Z}'$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-\text{[U-(CR}_2^4)_t\text{-NR}^5\text{-C(R}_2^4)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}_2^4)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}_2^4)_t\text{-R}^8$ 、 $-\text{U-(CR}_2^4)_t\text{-R}^8$  和  $-\text{[U-(CR}_2^4)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}_2^4)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}_2^4)_t\text{-O-(CR}_2^4)_t\text{-R}^8$ ，其中，

[0717]  $\text{U}$  选自  $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$  和  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ，

[0718] 各  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  和  $\text{R}^7$  独立地选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

[0719]  $\text{R}^8$  选自氢、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  烷基、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{81}$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{R}^{81}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{81}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}-\text{R}^{81}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{81}$  和  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}-\text{R}^{81}_2$ ，其中各  $\text{R}^{81}$  独立地

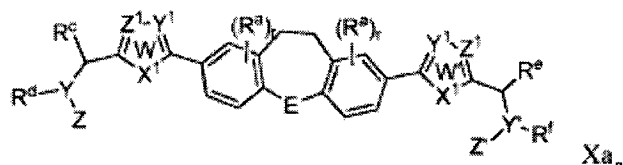
选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

[0720] 任选地， $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环，

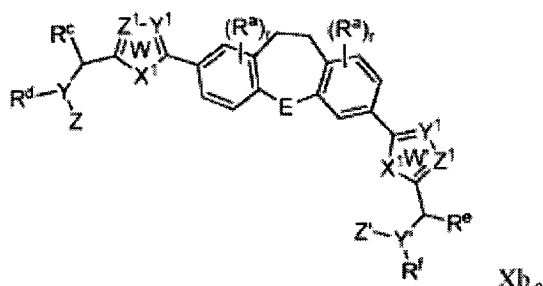
[0721] 各  $t$  独立地是 0、1、2、3 或 4，并且

[0722]  $u$  是 0、1 或 2。

[0723] 在第八方面的第一实施方案中，提供式 Xa 化合物：



[0724] 在第八方面的第二实施方案中，提供式 Xb 化合物：



[0725] 在第八方面的第三实施方案中， $X^1$  之一或两者都是  $-S-$ 。

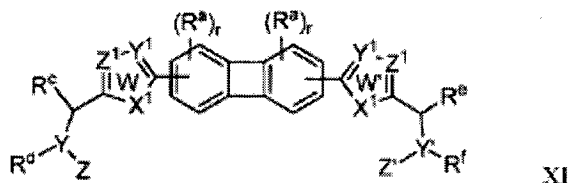
[0726] 在第八方面的第四实施方案中， $X^1$  之一或两者都是  $-O-$ 。

[0727] 在第八方面的第五实施方案中， $X^1$  之一或两者都是  $-NH-$ 。

[0728] 在第八方面的第六实施方案中， $Y^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0729] 在第八方面的第七实施方案中， $Z^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0730] 在本发明的第九方面中，提供式 XI 化合物：



[0731] 其中：

[0732] 各  $R^a$  独立地选自  $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基；

[0733] 各  $r$  独立地是 0、1、2 或 3；

[0734]  $X^1$  是  $CH_2$ 、 $NH$ 、 $O$  或  $S$ ，

[0735]  $Y^1$  和  $Z^1$  各自独立地是  $CH$  或  $N$ ，

[0736]  $W$  和  $W'$  各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基，并且

[0737] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，其中，

[0738] 如果各杂原子存在，那么它们独立地是  $N$ 、 $O$  或  $S$ ，

[0739] 各  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  和  $R^f$  可以任选地被以下取代： $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，且其中，如果各杂原子存在，那么它们独立地是 N、O 或 S，

[0740]  $R^c$  和  $R^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合，并且

[0741]  $R^e$  和  $R^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环，该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合；

[0742] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮；并且

[0743] Z 和 Z' 独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 、 $-U-(CR^4_2)_t-R^8$  和  $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$ ，其中，

[0744] U 选自  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$  和  $-S(O)_2-$ ，

[0745] 各  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^7$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

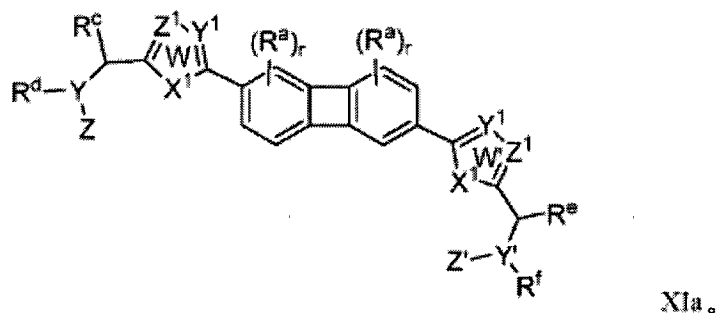
[0746]  $R^8$  选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$  和  $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ ，其中各  $R^{81}$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

[0747] 任选地， $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环，

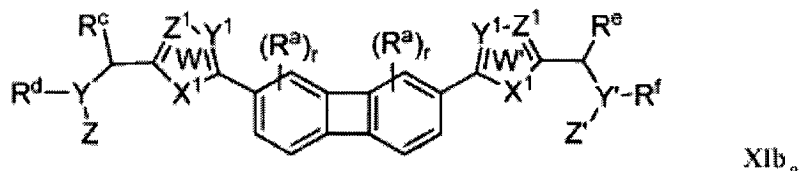
[0748] 各 t 独立地是 0、1、2、3 或 4，并且

[0749] u 是 0、1 或 2。

[0750] 在第九方面的第一实施方案中，提供式 XIa 化合物：



[0751] 在第九方面的第二实施方案中，提供式 XIb 化合物：



[0752] 在第九方面的第三实施方案中， $X^1$  之一或两者都是  $-S-$ 。

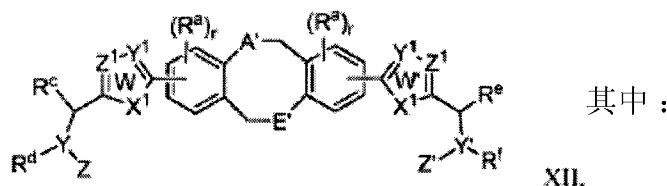
[0753] 在第九方面的第四实施方案中， $X^1$  之一或两者都是  $-O-$ 。

[0754] 在第九方面的第五实施方案中， $X^1$  之一或两者都是  $-NH-$ 。

[0755] 在第九方面的第六实施方案中， $Y^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0756] 在第九方面的第七实施方案中， $Z^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0757] 在本发明的第十方面中，提供式 XII 化合物：



[0758] A' 和 E' 各自独立地是  $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR} =$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$  或  $-\text{N} =$ ，其中：

[0759]  $R^N$  选自 H、-OH、 $C_1$  至  $C_{12}$  烷基、 $C_1$  至  $C_{12}$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯和磺酰胺, 并且

[0760] R 选自氢、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基；各 R<sup>a</sup> 独立地选自 -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基；

[0761] 各  $r$  独立地是 0、1、2 或 3：

[0762]  $X^1$  是  $CH_2$ 、 $NH$ 、 $O$  或  $S$ ,

[0763]  $Y^1$  和  $Z^1$  各自独立地是 CH 或 N,

[0764] W 和 W' 各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>12</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷酰基、氨基甲酰基、取代的磺酰基、磺酸酯、磺酰胺和氨基, 并且

[0765] 各 R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、芳烷基和 4 至 8 元环, 该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基, 其中,

[0766] 如果各杂原子存在,那么它们独立地是N、O或S,

[0767] 各 R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup> 和 R<sup>f</sup> 可以任选地被以下取代：C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、芳烷基或 4 至 8 元环，该 4 至 8 元环可以是环烷基、杂环、杂芳基或芳基，且其中，如果各杂原子存在，那么它们独立地是 N、O 或 S，

[0768]  $R^c$  和  $R^d$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合, 并且

[0769]  $R^e$  和  $R^f$  任选地连接形成 4 至 8 元杂环, 该 4 至 8 元杂环任选地与另一个 3 至 5 元杂环或杂芳环稠合;

[0770] Y 和 Y' 各自独立地是碳或氮;并且

[0771] Z 和 Z' 独立地选自氢、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>8</sub> 杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、1-3 个氨基酸、 $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-C(R}^4_2)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8\text{, -U-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$  和  $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ , 其中,

[0772] U 选自  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$  和  $-S(O)_2-$ ,

[0773] 各  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^7$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

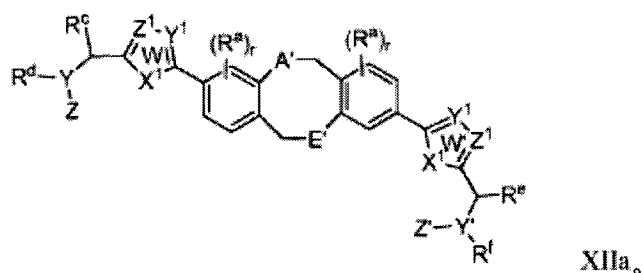
[0774]  $R^8$  选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、芳烷基、 $-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$  和  $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ ，其中各  $R^{81}$  独立地选自氢、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  杂烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基和芳烷基，

[0775] 任选地,  $R^7$  和  $R^8$  一起形成 4-7 元环,

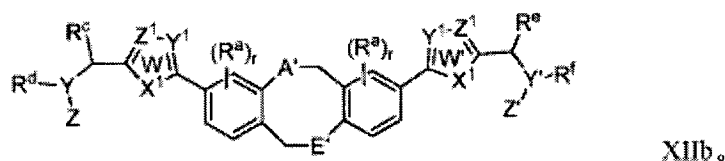
[0776] 各  $t$  独立地是 0、1、2、3 或 4, 并且

[0777]  $u$  是 0、1、或 2。

[0778] 在第十方面的第一实施方案中, 提供式 XIIa 化合物:



[0779] 在第十方面的第二实施方案中, 提供式 XIIb 化合物:



[0780] 在第十方面的第三实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-S-$ 。

[0781] 在第十方面的第四实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-O-$ 。

[0782] 在第十方面的第五实施方案中,  $X^1$  之一或两者都是  $-NH-$ 。

[0783] 在第十方面的第六实施方案中,  $Y^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0784] 在第十方面的第七实施方案中,  $Z^1$  之一或两者都是  $-N-$ 。

[0785] 在本发明的第十一方面中, 任何前述的方面中的  $Z$  和  $Z'$  各为 1-3 个氨基酸。

[0786] 在第十一方面的第一实施方案中, 所述氨基酸全都是 D 构型或全都是 L 构型。

[0787] 在第十一方面的第二实施方案中,  $Z$  和  $Z'$  各自独立地选自  $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 、 $-U-(CR^4_2)_t-R^8$  和  $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

[0788] 在第十一方面的第三实施方案中,  $Z$  和  $Z'$  之一或两者都是  $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

[0789] 在第十一方面的第四实施方案中,  $Z$  和  $Z'$  之一或两者都是  $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

[0790] 在第十一方面的第五实施方案中,  $Z$  和  $Z'$  之一或两者都是  $-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

[0791] 在第十一方面的第六实施方案中,  $Z$  和  $Z'$  之一或两者都是  $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

[0792] 在第十一方面的第七实施方案中,  $Z$  和  $Z'$  之一或两者都是  $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

[0793] 在第十一方面的第八实施方案中,  $Z$  和  $Z'$  之一或两者都是  $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

[0794] 在第十一方面的第九实施方案中,  $Z$  和  $Z'$  之一或两者都是  $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

[0795] 在第十一方面的第十实施方案中,  $Z$  和  $Z'$  之一或两者都是  $-C(O)-(CR^4_2)_t$ 。

$_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

[0796] 在第十一方面的第十一实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_n\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_n\text{-C(O)-R}^{81}$ 。

[0797] 在第十一方面的第十二实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_n\text{-NR}^7\text{-C(O)-R}^{81}$ 。

[0798] 在第十一方面的第十三实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_n\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_n\text{-C(O)-O-R}^{81}$ 。

[0799] 在第十一方面的第十四实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_n\text{-NR}^7\text{-C(O)-O-R}^{81}$ 。

[0800] 在第十一方面的第十五实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

[0801] 在第十一方面的第十六实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

[0802] 在第十一方面的第十七实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t]_u\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8}$ 。

[0803] 在第十一方面的第十八实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

[0804] 在第十一方面的第十九实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{-C(O)-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

[0805] 在第十一方面的第二十实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

[0806] 在第十一方面的第二十一实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

[0807] 在第十一方面的第二十二实施方案中, Z 和 Z' 之一或两者都是  $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_n\text{-NR}^7\text{-R}^8$ , 其中  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  一起形成 4-7 元环。

[0808] 本发明的第十二方面提供包含本发明化合物的药物组合物。

[0809] 本发明的第十三方面提供本发明化合物在药物制造中的用途。

[0810] 在第十三方面的第一实施方案中, 所述药物用于治疗丙型肝炎。

[0811] 本发明的第十四方面提供一种治疗丙型肝炎的方法, 包括对有需要的受试者施用治疗有效量的本发明化合物。

[0812] 一般合成

[0813] 本申请全篇使用下列缩写:

[0814] ACN 乙腈

[0815] AcOH 乙酸

[0816] aq 水溶液

[0817] Bn 苄基

[0818] BnOH 苄醇

[0819] Boc 叔丁氧羰基

[0820] Cbz 苯甲酰氧羰基

[0821] DCE 二氯乙烷

[0822] DCM 二氯甲烷

- [0823] DEAD 偶氮二羧酸二乙酯
- [0824] DEPBT 3-(二乙氧基-磷酰氧基)-3H-苯并[d][1,2,3]三嗪-4-酮
- [0825] DIEA (DIPEA) 二异丙基乙胺
- [0826] DIBAL 二异丁基氢化铝
- [0827] DMA N,N-二甲基乙酰胺
- [0828] DME 1,2-二甲氧基乙烷
- [0829] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0830] DMSO 二甲亚砜
- [0831] DMTMM 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉盐酸盐
- [0832] DPPA 叠氮磷酸二苯酯
- [0833] dppp 1,3-双(二苯基膦)丙烷
- [0834] DTT 二硫苏糖醇
- [0835] EDCI 1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]碳二亚胺盐酸盐
- [0836] EDTA 乙二胺四乙酸
- [0837] EC<sub>50</sub> 产生 50%最大效应的有效浓度
- [0838] ESI 电喷雾离子化
- [0839] Et<sub>3</sub>N, TEA 三乙胺
- [0840] EtOAc, EtAc 乙酸乙酯
- [0841] EtOH 乙醇
- [0842] g 克
- [0843] h 或 hr 小时
- [0844] HATU 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯
- [0845] 六氟磷酸酯
- [0846] HBTU 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯
- [0847] HOBt 1-羟基苯并三唑
- [0848] IC<sub>50</sub> 引起所测活性降低 50%的抑制剂的浓度
- [0849] LAH 氢化铝锂
- [0850] LDA 二异丙基酰胺锂
- [0851] LC-MS 液相色谱质谱法
- [0852] mCPBA 间氯过氧苯甲酸
- [0853] MeI 甲基碘
- [0854] MeOH 甲醇
- [0855] min 分钟
- [0856] mmol 毫摩尔
- [0857] Moc 甲氧羰基
- [0858] NMM 4-甲基吗啉
- [0859] NMP N-甲基吡咯烷酮
- [0860] PG 保护基
- [0861] PTT 苯基三甲基三溴化物

- [0862] Py, Pyr 吡啶  
 [0863] rt 室温  
 [0864] TEA 三乙胺  
 [0865] Tf 三氟甲烷磺酸酯  
 [0866] TFA 三氟乙酸  
 [0867] TFAA 三氟乙酸酐  
 [0868] THF 四氢呋喃  
 [0869] TLC 薄层色谱法  
 [0870] TMSOTf 三氟甲烷磺酸三甲基甲硅烷基酯

[0871] 下文使用的试剂和溶剂可以从诸如 Aldrich Chemical Co. (美国, 威斯康星州, 密尔沃基) 的商业来源获得。<sup>1</sup>H NMR 波谱是由 Bruker 400MHz 或 500MHz 核磁共振波谱仪记录。重要的峰依以下顺序表列出: 化学位移、多重性 (s, 单峰; d, 双重峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; br s, 宽单峰)、以赫兹 (Hz) 表示的偶合常数和质子数。

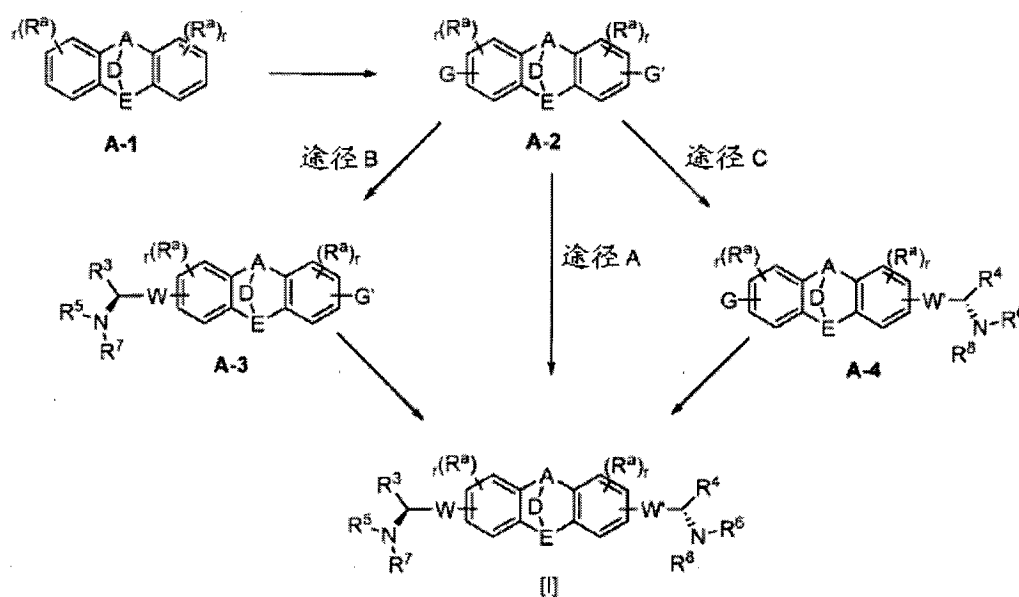
[0872] 以下实施例仅以说明方式提供, 而并不起限制作用。本领域的技术人员将会容易认识到, 可以改变或修改各个非关键的参数来产生基本上类似的结果。对于所使用的数字 (例如, 用量、温度, 等等。), 已尽力确保精确度, 但是当然应该允许一些实验误差和偏差。

[0873] 液相色谱质谱 (LC-MS) 是使用电喷雾离子化 (ESI) 源以正离子或负离子模式获得。

[0874] 化合物是使用 Cambridge Soft Inc 的 ChemDraw 程序来命名。

[0875] 本发明中的式 I 化合物可以按照方案 A 中概述的合成策略制备。合成通常以三环中心核心 A-1 开始, 该中心核心可以从商业来源获得、按照文献报导制备或按本文所公开来制备。可制备带有适当取代基的环状核心。侧位的 W 和 W' 部分连同与其连接的基团可以经由 G 和 G' 并行的逐步官能团转变 (途径 A) 或每次转变一侧 (途径 B 然后途径 C, 或反之亦然) 来构造。W 和 W' 以及与其连接的各个部分可经由交叉偶联步骤引入。一旦中心核心骨架在适当位置上, 对两个末端进一步精细处理就产生另外的化合物。

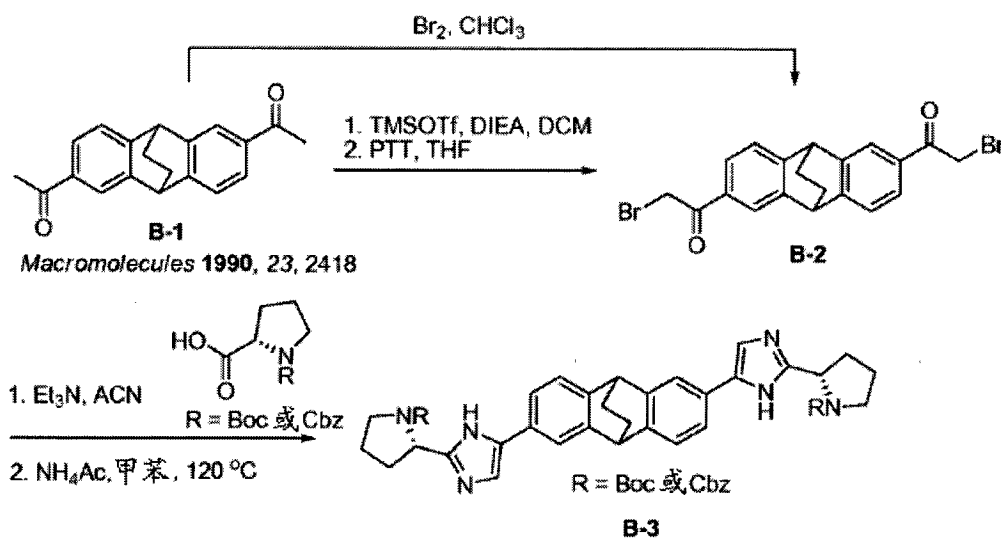
[0876]



[0877] 方案 A

[0878] 各种所要求保护的化合物系列的制备进一步在下文概述的方案中概述,并且在实施例部分中更详细概述。这些反应常采用已知的程序、方法或其类似方法来进行。此类已知方法的实例包括在一般参考书(如 Comprehensive Organic Transformations;第1-10卷,1974-2002,Wiley Interscience;Comprehensive Organic Synthesis第1-9卷,B. M. Trost, I. Fleming 编,1991, Pergamon)中描述的这些方法。我们使用 9,10-二氢-9,10-乙撑蒽、5,10-二甲基-5,10-二氢吩嗪、吩噻嗪和二苯并[1,5]二噁茂烷系统作为实例来展示如何置入 W 和 W' 的一些方式。

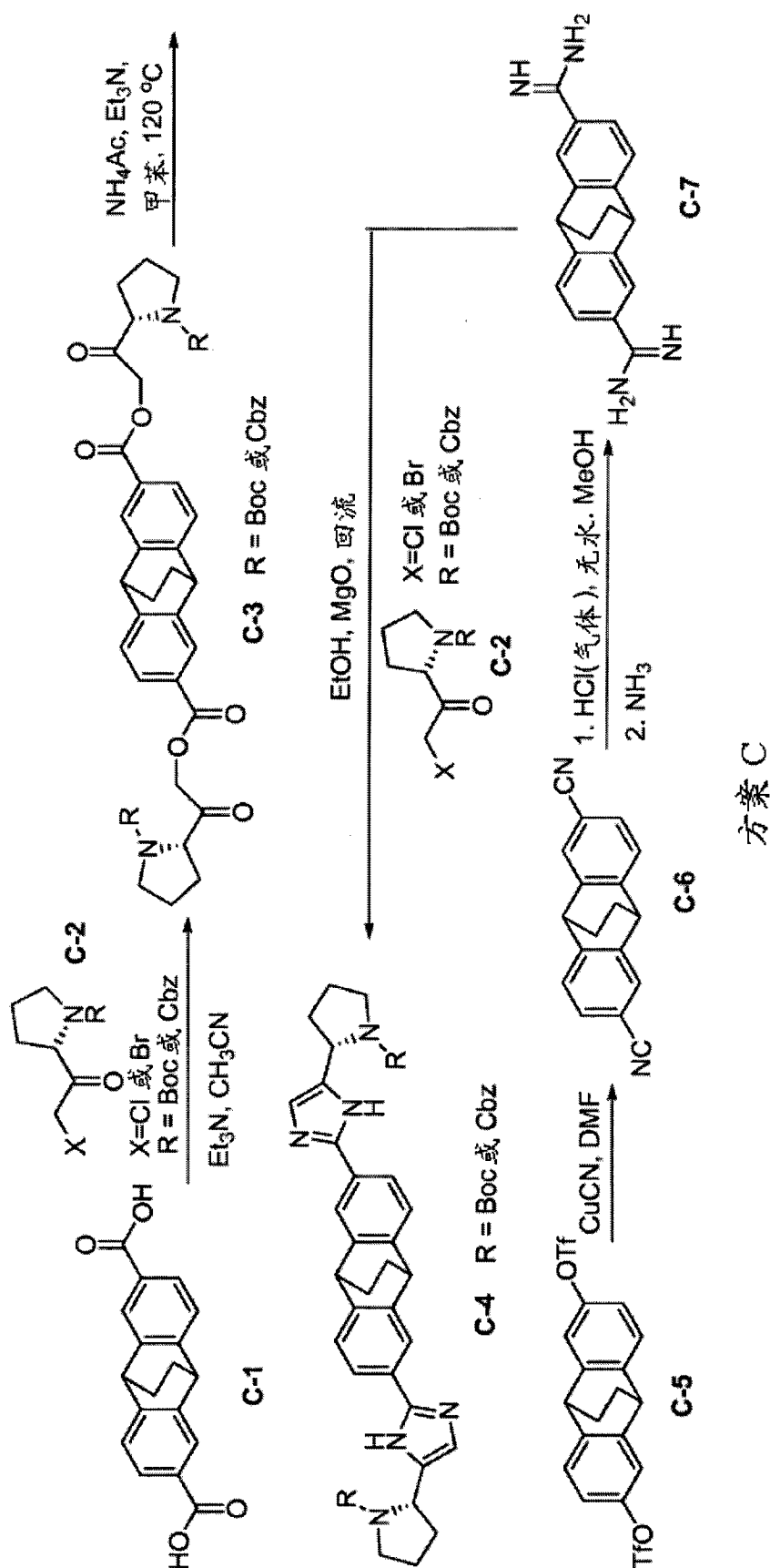
[0879]



[0880] 方案 B

[0881] 如方案 B 中所示,将化合物 B-1 转化成对应的  $\alpha$ -溴酮 B-2,接着使其与 N-取代-L-Pro-OH 反应并成环,从而得到双咪唑衍生物 B-3,经由一系列典型的去保护和酰胺形成步骤,可将所述双咪唑衍生物 B-3 进一步转变得到带有不同 R 基团的各种类似物。此外, N-取代 L-Pro-OH 可以被其它 N-取代的 D 或 L 氨基酸替代,产生 B-3 的双咪唑类似物。

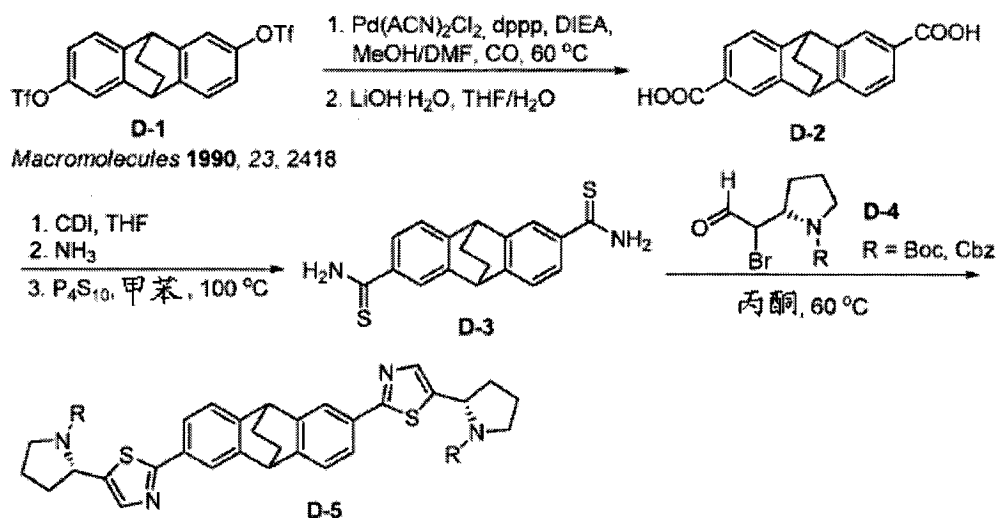
[0882]



[0883] 方案 C 中所述, 合成相对于咪唑部分上的取代型式的 B-3 的区域异构体。C1 和 (S)-2- 卤代 -1-(吡咯烷 -2- 基) 乙酮 C-2 偶联, 接着成环, 得到双咪唑 C-4, 经由一系列典型的去保护和酰胺形成步骤, 可将所述双咪唑 C-4 进一步转变得到带有不同 R 基团的各种

类似物。或者, C-4 可通过将 C-2 与双亚氨酰胺 C-7 缩合获得。此外, (S)-2- 卤代 -1-( 吡咯烷 -2- 基 ) 乙酮 C-2 可以被其它衍生自 N- 取代 D 或 L 氨基酸的  $\alpha$ - 卤代酮替代, 产生 C-4 的双噻唑类似物。

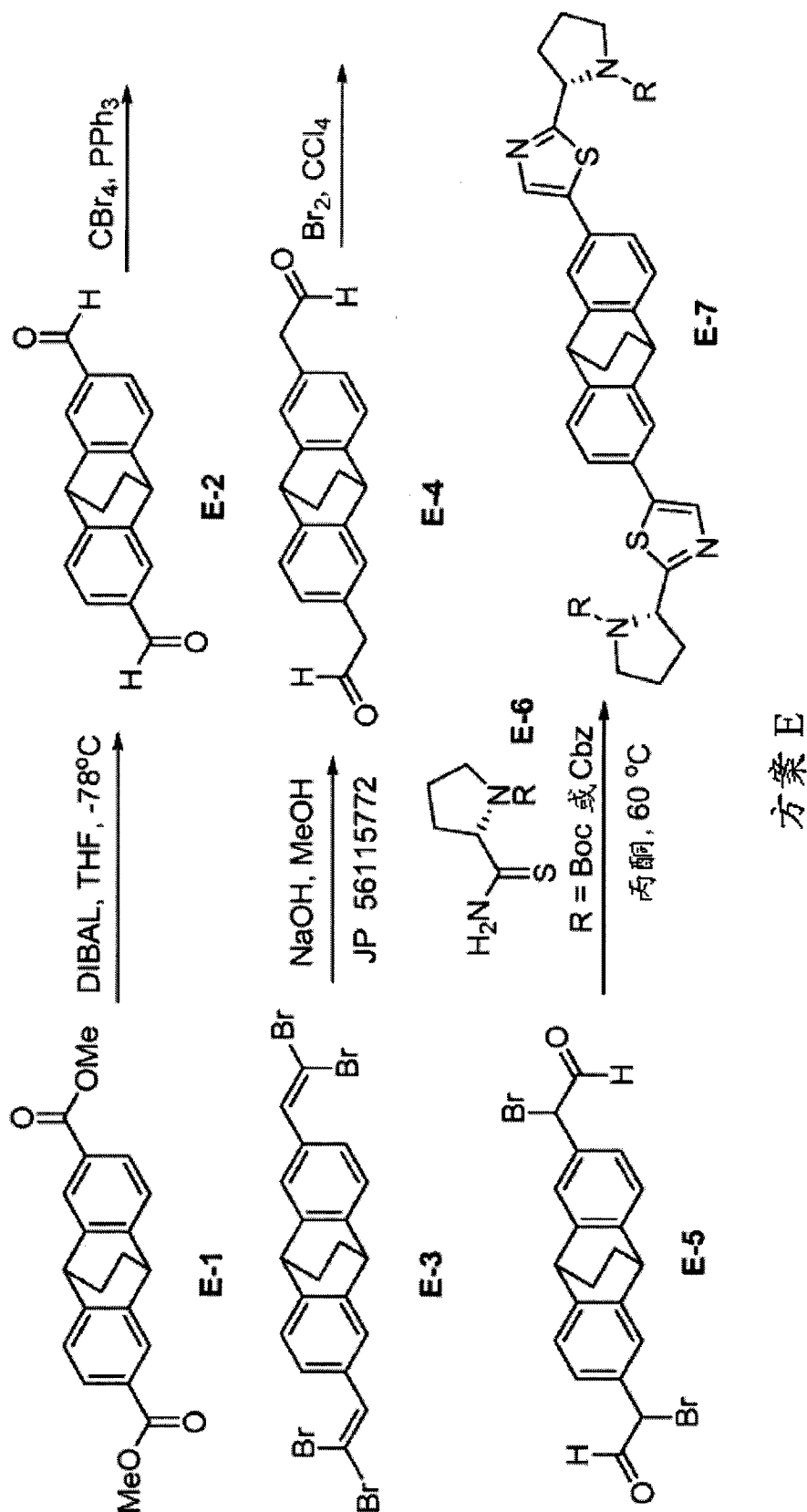
[0884]



[0885] 方案 D

[0886] 如方案 D 中所说明, 双三氟甲基磺酸酯 D-1 容易由钯介导的羰基化, 接着皂化而转化成对应的羧酸 D-2。随后, 使羧酸残基转化成硫代酰胺 D-3, 接着用 N- 取代的 2- 溴 -2-((S)-吡咯烷 -2- 基) 乙醛 D-4 处理, 得到双噻唑类似物 D-5, 经由一系列典型的去保护和酰胺形成步骤, 可将所述双噻唑类似物 D-5 进一步转变得到带有不同 R 基团的各种类似物。此外, 2- 溴 -2-((S)-吡咯烷 -2- 基) 乙醛 D-4 可以被其它衍生自 N- 取代的 D 或 L 氨基酸的 2- 溴 -2- 取代的乙醛替代, 产生 D-5 的双噻唑类似物。

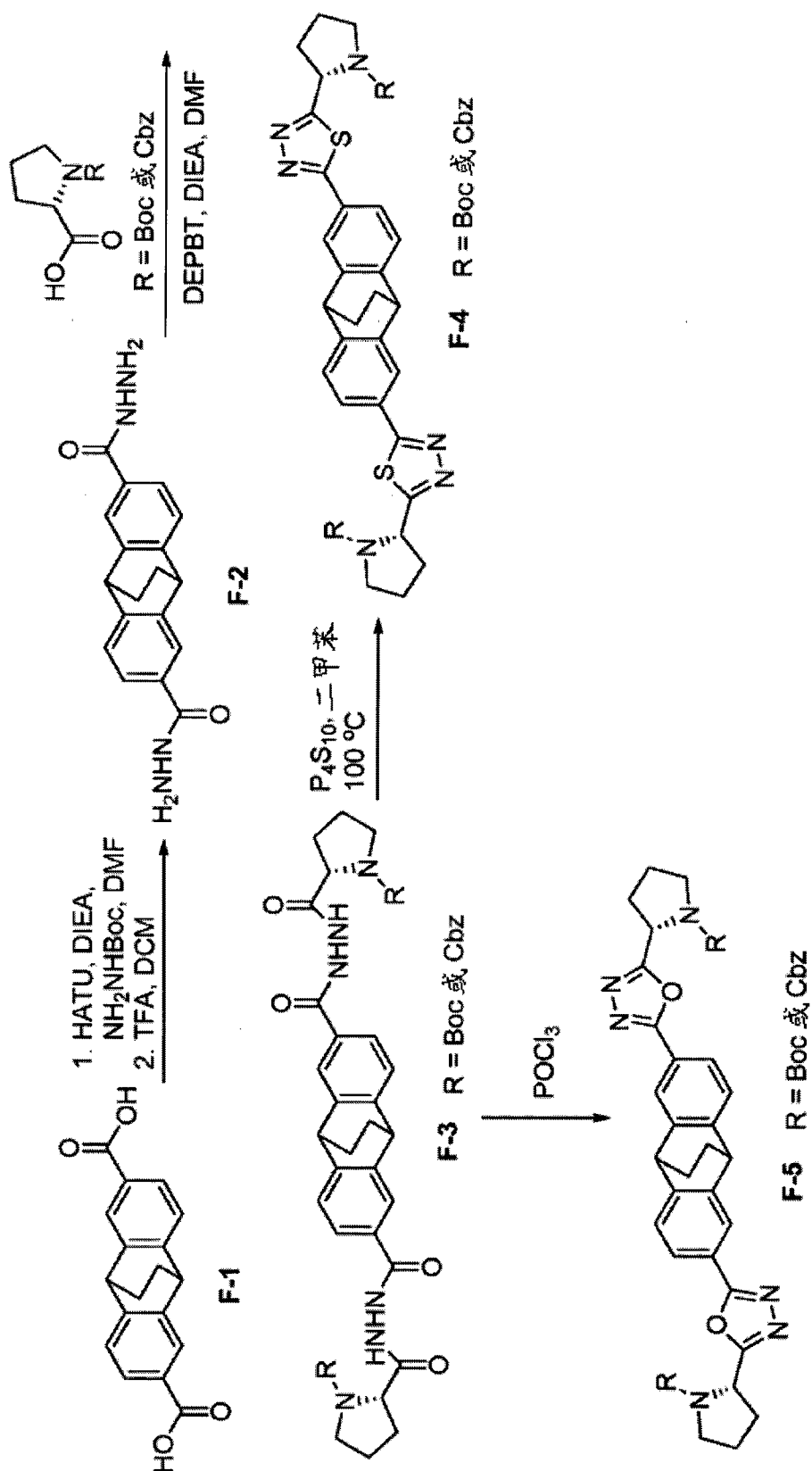
[0887]



[0888] 如方案 E 中所述, 制备相对于噻唑部分上取代型式的双噻唑 D-5 的区域异构体。还原 E-1, 接着缩合和水解, 得到双取代乙醛 E-4。E-4 溴化, 接着与 N-取代的 (S)-吡咯烷-2-硫代酰胺 E-6 环化, 得到双噻唑 E-7, 经由一系列典型的去保护和酰胺形成步骤, 可将所述双噻唑 E-7 进一步转变得到带有不同 R 基团的各种类似物。此外, N-取代的 (S)-吡咯

烷-2-硫代酰胺 E-6 可以被其它衍生自 N-取代的 D 或 L 氨基酸的硫代酰胺替代,得到 E-7 的双噻唑类似物。

[0889]

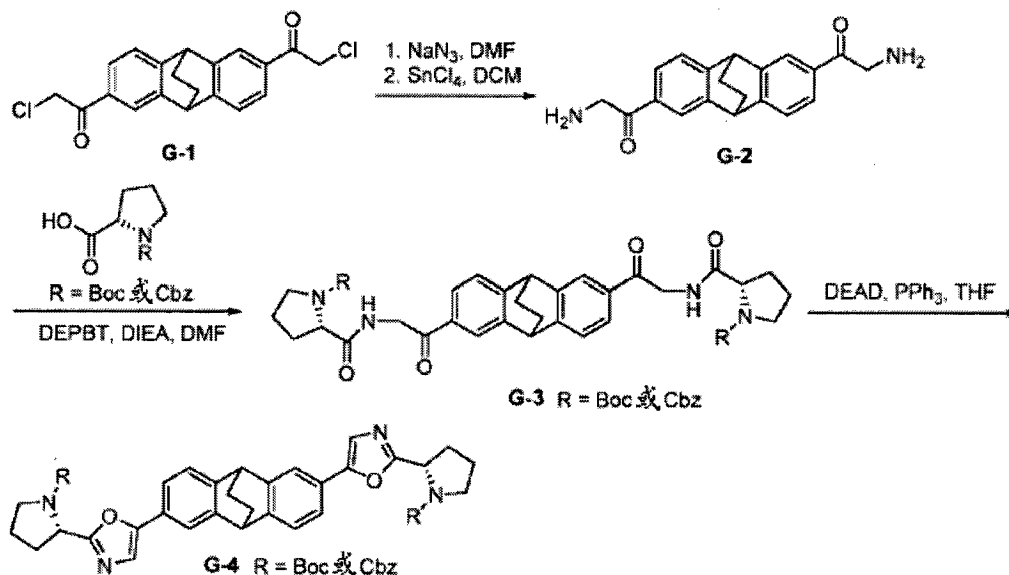


方案 F

[0890] 如方案 F 中所概述,双羧酸 F-1 经由酰胺形成、去保护和酰胺形成的三步骤顺序转化成 N,N' -二酰基酰肼 F-3。当使用适当的脱水试剂时,F-3 环化得到双噻二唑 F-4 或双

噁二唑 F-5。经由一系列典型的去保护和酰胺形成步骤,可将 F-4 和 F-5 进一步转变得到带有不同 R 基团的各种类似物。此外, N- 取代的 L-Pro-OH 可以被其它 N- 取代的 D 或 L 氨基酸替代,分别产生 F-4 和 F-5 的类似物。

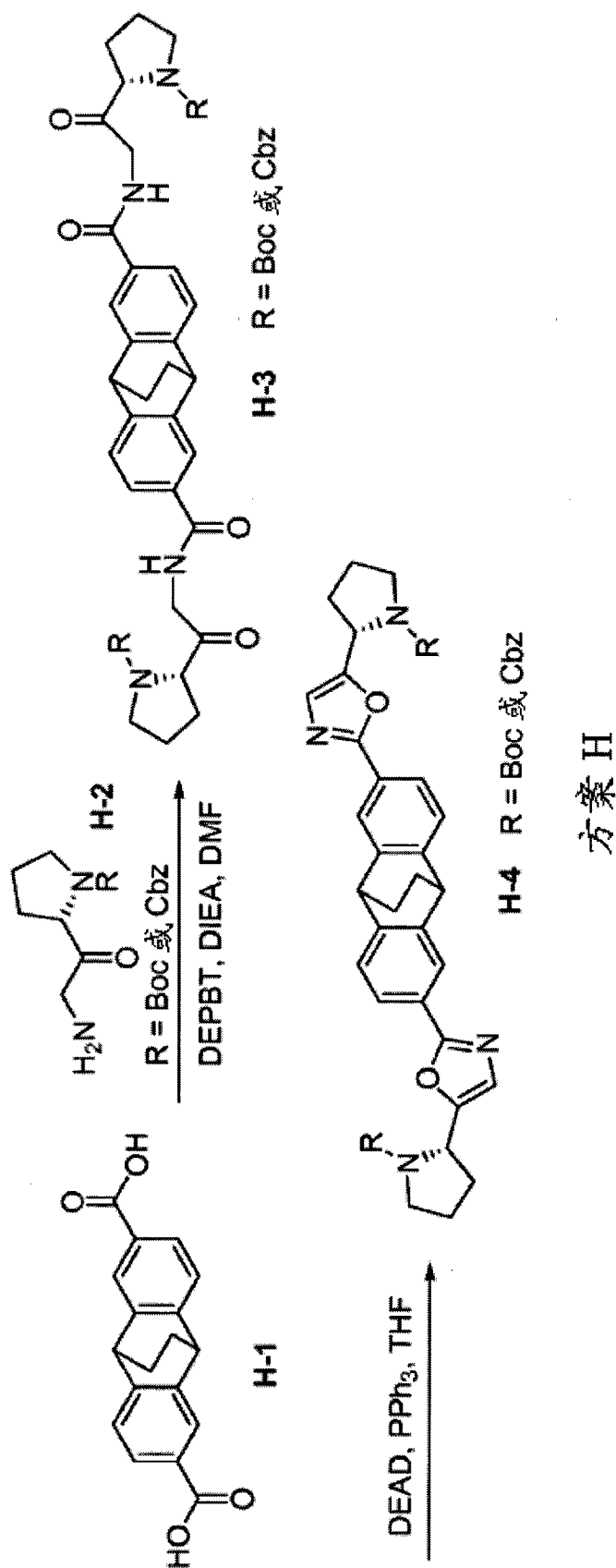
[0891]



[0892] 方案 G

[0893] 如方案 G 中所示,使  $\alpha$ -氯酮 G-1 转化成对应的  $\alpha$ -氨基酮 G-2。G-2 与 N-取代的 L-Pro-OH 形成酰胺,接着脱水,得到双噁唑 G-4,经由一系列典型的去保护和酰胺形成步骤,可将所述双噁唑 G-4 进一步转变得到带有不同 R 基团的各种类似物。此外, N-取代的 L-Pro-OH 可以被其它 N-取代的 D 或 L 氨基酸替代,产生 G-4 的双噁唑类似物。

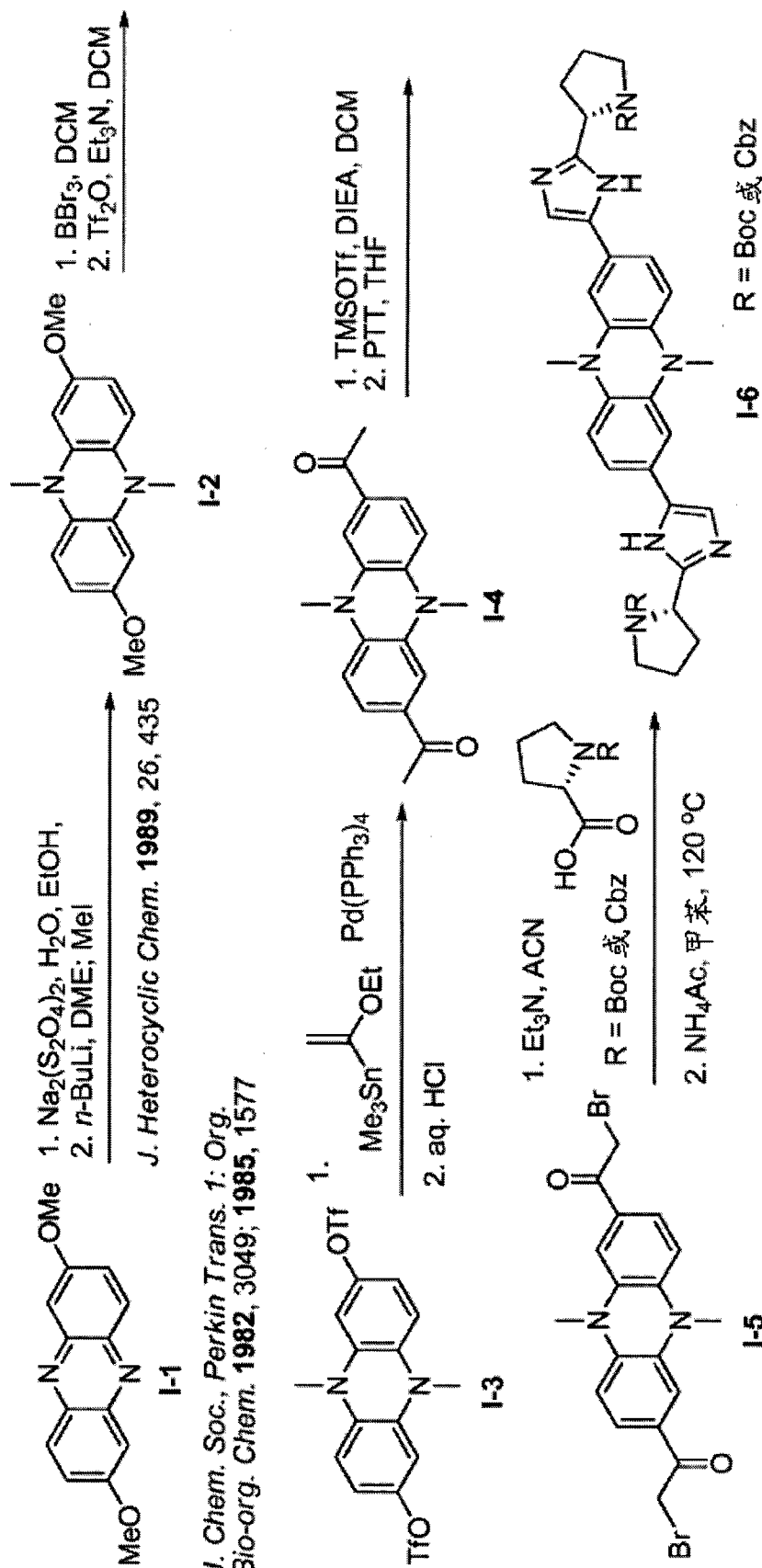
[0894]



[0895] 如方案H中所概述,制备相对于噁唑部分上的取代型式的G-4的区域异构体。双羧酸H-1与(S)-2-氨基-1-(吡咯烷-2-基)乙酮H-2形成酰胺,接着脱水,得到双噁唑H-4,经由一系列典型的去保护和酰胺形成步骤,可将所述双噁唑H-4进一步转变得到带有不同

R 基团的各种类似物。此外, (S)-2-氨基-1-(吡咯烷-2-基) 乙酮 H-2 可以被其它衍生自 N- 取代的 D 或 L 氨基酸的  $\alpha$ -氨基酮替代, 产生 H-4 的双噁唑类似物。

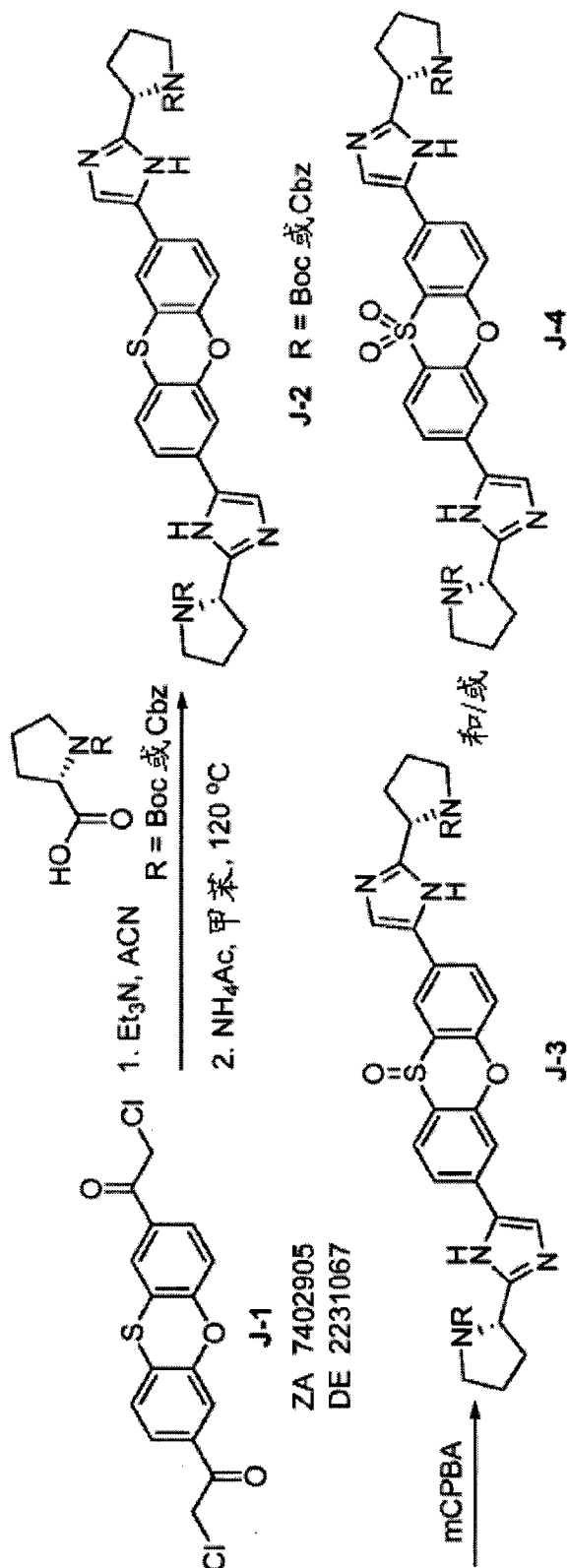
[0896]



方案 I

[0897] 如方案 I 中所示,还原 I-1 并且随后进行 N-烷基化得到 I-2,容易使其转化成对应的双三氟甲基磺酸酯 I-3。I-3 的 Stille 偶联,接着  $\alpha$ -溴化、O-烷基化并且成环,得到双咪唑 I-6,经由一系列典型的去保护和酰胺形成步骤,可将所述双咪唑 I-6 进一步转变得到带有不同 R 基团的各种类似物。此外,N-取代的 L-Pro-OH 可以被其它 N-取代的 D 或 L 氨基酸替代,产生 I-6 的双咪唑类似物。

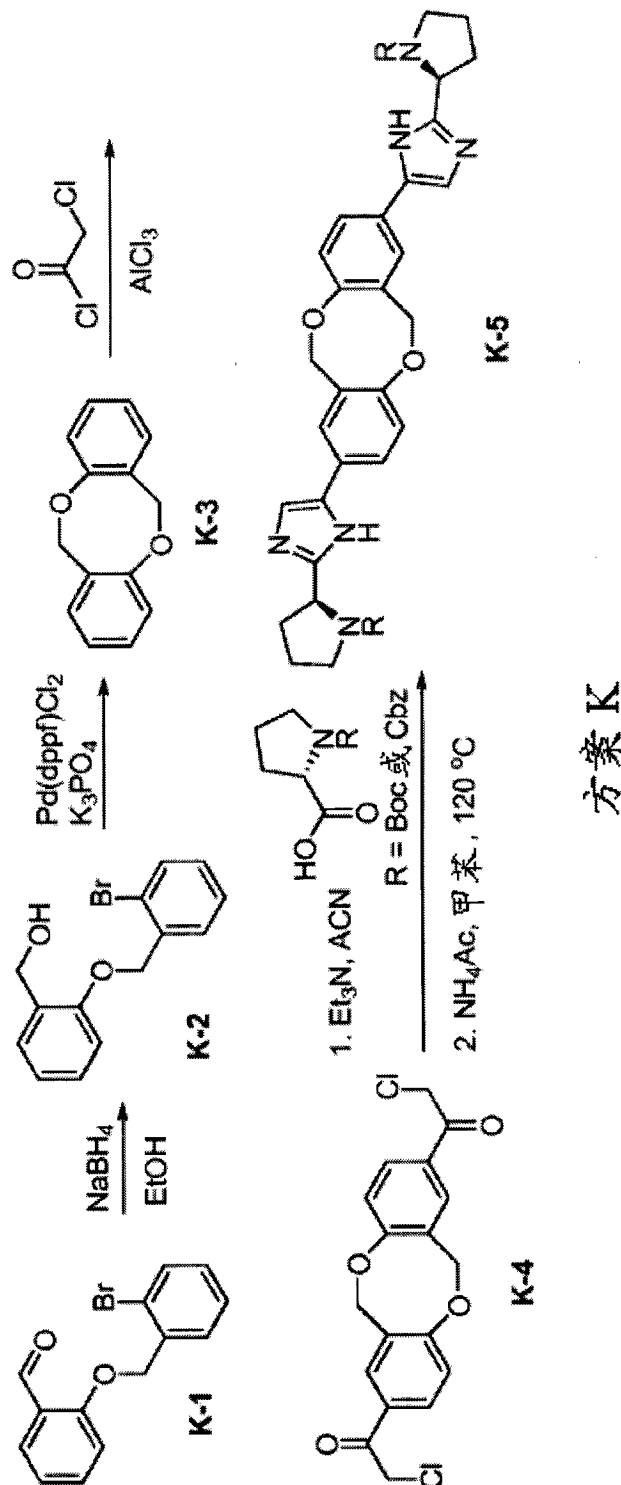
[0898]



方案 J

[0899] 如方案 J 中所述, J-1 的 O-烷基化, 接着环化, 得到双咪唑 J-2, 其可被选择性地氧化而产生对应的亚砷 J-3 和砷 J-4。经由一系列典型的去保护和酰胺形成步骤, 可将 J-2、J-3 和 J-4 进一步转变得得到带有不同 R 基团的各种类似物。此外, N-取代的 L-Pro-OH 可以被其它 N-取代的 D 或 L 氨基酸替代, 分别产生 J-2、J-3 和 J-4 的类似物。

[0900]

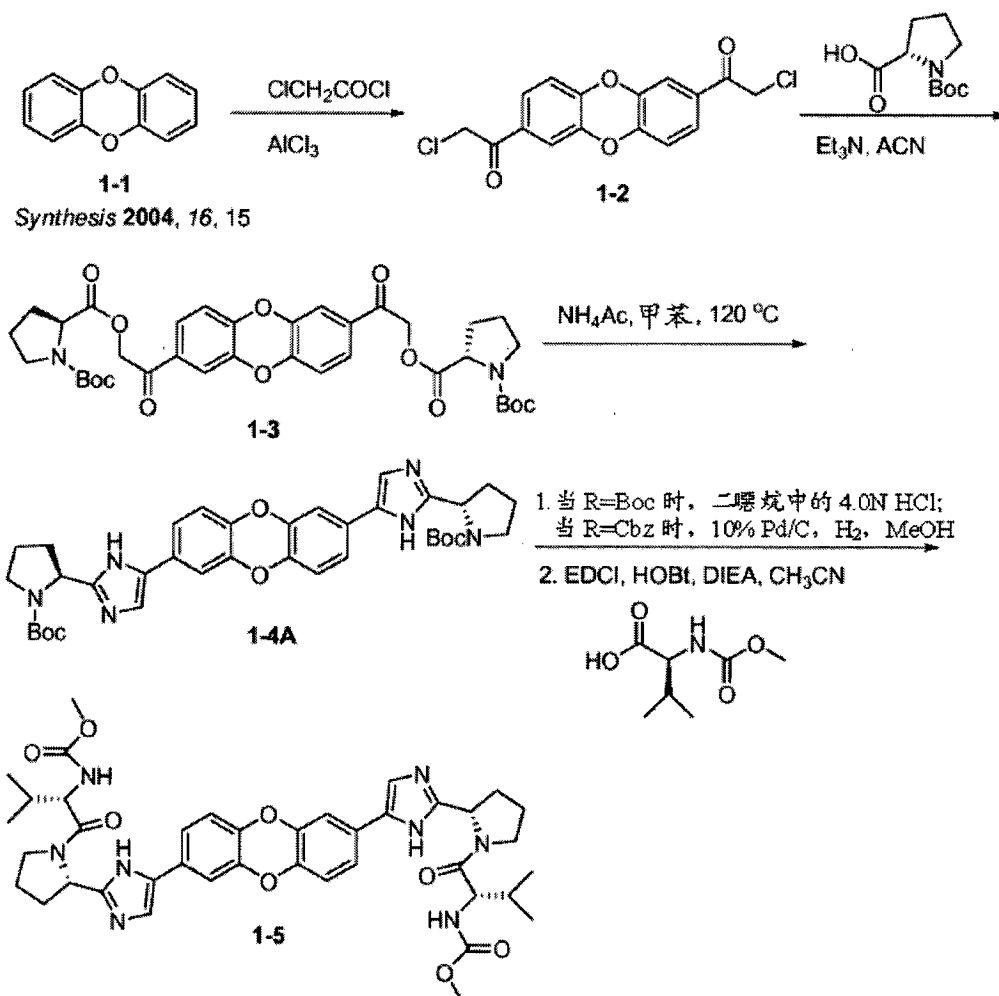


[0901] 通过采用方案 K 中概述合成途径或其变化途径来制备构建于二苯并 [1,5] 二噁茂烷骨架上的类似物。在诸如  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  的钯催化剂的催化作用下, 使由还原 K-1 而制备的适当取代的芳基醚 K-2 环化得到二噁茂烷化合物 K-3。在标准的 Friedel-Craft 反应

条件下,用氯乙酰氯处理 K-3 产生双氯甲基酮 K-4。与上文已描述内容类似,双咪唑化合物 K-5 是通过 K-4 与 N- 取代的 L-Pro-OH 经两步的反应获得。此方案 K 中使用的 N- 取代的 L-Pro-OH 可以被其它 N- 取代的 D 或 L 氨基酸替换,产生在偏离咪唑的 2 位带有对应 2- 取代基的双咪唑类似物。

[0902] 以下方案举例说明一些用于制备本发明包括的化合物和它们的类似物的合成途径。本领域的技术人员应理解,替代的途径也可以用来得到相同和相似官能化的中间体和目标分子。对于给定转变,替代的试剂也是可行的。

[0903]



[0904] 方案 1

[0905] 实施例 1.1-5, (2S,2' S)-1,1' -((2S,2' S)-2,2' -(5,5' -(二苯并[b,e][1,4]二噁英-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯烷-2,1-二基))双(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯的制备

[0906] 步骤 1. 在 -78℃ 下,将二苯并-p-二噁英(1-1)(5.0g,27.14mmol)和氯乙酰氯(4.5mL,57mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液经 20 分钟加入到氯化铝(14.5g,108.6mmol)在二氯甲烷(300mL)中的搅拌悬浮液里,并且在 -78℃ 下,将反应混合物搅拌 15 分钟并使其经 30 分钟升温至室温。然后在 50℃ 下,将反应混合物加热 3 小时并在室温下继续搅拌过夜。将反应物冷却至 0℃ 并用冰-冷水(250mL)小心地淬灭。真空除去挥发物,通过真空过滤收集所形成的沉淀物,并用乙醚洗涤,且在 50℃ 下真空干燥,得到粗产物 1-2(8.85g,产

率 97% ), 该粗产物无需进一步纯化即用于下一步。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.82-7.50 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 5.18 (s, 4H) ppm。

[0907] 步骤 2. 一般程序 A- 由  $\alpha$ -溴酮 (或  $\alpha$ -氯酮) 和羧酸合成咪唑。

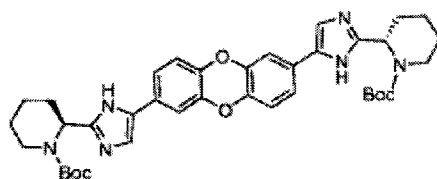
[0908] a. 将二异丙基乙胺 (6.85mL, 39.58mmol) 加入到氯甲基酮 1-2 (5.54g, 16.49mmol)、N-Boc-L-脯氨酸 (7.80g, 36.28mmol) 和 KI (1.09g, 6.6mmol) 在 DMF (30mL) 中的搅拌悬浮液里, 并在 50°C 下, 将混合物搅拌 3 小时。将冷却的反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 然后过滤。真空除去挥发物, 通过快速柱色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , 1/1 EtOAc/ 己烷) 纯化粗产物, 得到呈浅黄色固体的酮酯 1-3 (6.85g, 产率 60%)。

[0909] b. 将从上所得的酮酯 1-3 (4.85g, 6.98mmol) 溶解于二甲苯 (20mL) 中并放入 100mL 的压力容器中。添加乙酸铵 (5.34g, 69.8mmol) 和三乙胺 (5mL) 并在 140°C 下, 将反应混合物加热 2 小时。将冷却的混合物用乙酸乙酯 (150mL) 稀释, 然后用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤, 接着用盐水洗涤。将有机层经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并真空除去挥发物。通过快速柱色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc) 纯化粗产物, 得到呈白色固体的产物 1-4A (3.15g, 产率 69%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.40-6.60 (m, 8H), 7.44 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 3.60-1.85 (m, 12H), 1.47 (s, 18H) ppm。LC-MS (ESI) : m/z 653 [M-H] $^-$ 。

[0910] 步骤 3. 一般程序 B- 去保护和再酰化。向化合物 1-4A (194mg, 0.296mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的搅拌溶液里添加溶于二噁烷 (3mL) 的 4.0N HCl。在室温搅拌 4 小时后, 将反应混合物浓缩, 真空干燥残余物得到 HCl 盐, 其无需进一步纯化即用于下一步。LC-MS (ESI) m/z : 455 (M+H) $^+$ 。将所得的 HCl 盐溶于 DMF (3mL)。向所得混合物中继续添加 DIEA (388mg, 3.0mmol)、N-Moc-L-Val-OH (116mg, 0.66mmol) 和 HATU (251mg, 0.66mmol)。在室温搅拌 2 小时后, 将反应混合物倒入水 (50mL) 中, 并用 DCM 萃取所得悬浮液若干次 (20mL  $\times$  3)。合并萃取物, 用盐水洗涤并用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥。除去溶剂, 通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到化合物 1-5。LC-MS (ESI) : m/z 769 (M+H) $^+$ 。

[0911] 实施例 2. 1-4B 的制备

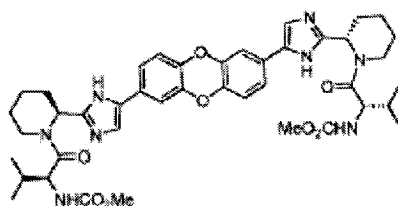
[0912]



[0913] 按照上文所述用于合成 1-4 的一般程序 A, 并在步骤 a 中用 N-Boc-L-哌啶酸替换 N-Boc-L-脯氨酸, 以 60% 的产率获得化合物 1-4B (0.82g)。LC-MS (ESI) : m/z 681 [M-H] $^-$ 。

[0914] 实施例 3. 1-5B 的制备

[0915]

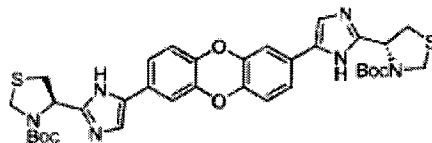


[0916] 按照一般程序 B, 并用化合物 1-4B 替换 1-4A, 获得化合物 1-5B。LC-MS (ESI) : m/z

797 [M+H]<sup>+</sup>。

[0917] 实施例 4.1-4C 的制备

[0918]

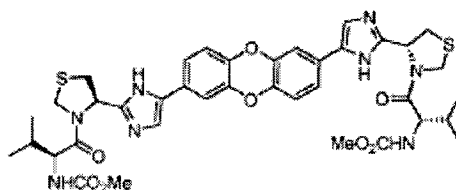


[0919] 按照上文所述用于合成 1-4A 的一般程序 A, 并且用 N-Boc-L- 硫代脯氨酸替代 N-Boc-L- 脯氨酸, 以 37% 的产率获得对应的酮酯 1-3C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.56 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.44 (s, 2H), 5.53-5.16 (m, 4H), 4.98 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.73-4.48 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 1.48 (s, 18H) ppm。LC-MS (ESI) :m/z 729 [M-H]<sup>-</sup>。

[0920] 在一般程序 A 中所述的条件下用 NH<sub>4</sub>OAc 处理 1-3C, 以 35% 的产率获得 1-4C (0.27g)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.18 (m, 6H), 6.81 (s, 2H), 5.48 (m, 2H), 4.68 (m, 4H), 4.44 (br s, 2H), 3.43 (m, 4H), 1.48 (s, 18H) ppm。LC-MS (ESI) :m/z 689 [M-H]<sup>-</sup>。

[0921] 实施例 5.1-5C 的制备

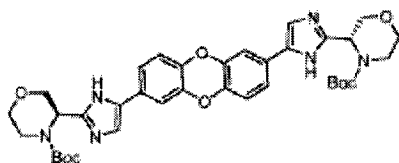
[0922]



[0923] 按照程序 B, 并且用化合物 1-4C 替换 1-4A, 获得标题化合物。LC-MS (ESI) :m/z 805 [M+H]<sup>+</sup>。

[0924] 实施例 6.1-4D 的制备

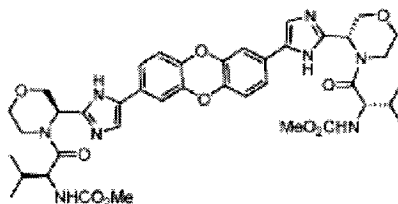
[0925]



[0926] 按照上文所述的用于合成 1-4A 的一般程序 A, 并且用 4-N-Boc-3(S)- 吗啉羧酸替代 N-Boc-L- 脯氨酸, 以 70% 的产率获得化合物 1-4D。LC-MS (ESI) :m/z 686 [M-H]<sup>+</sup>。

[0927] 实施例 7.1-5D 的制备

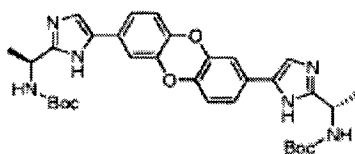
[0928]



[0929] 按照程序 B, 并且用化合物 1-4D 替换 1-4A, 获得化合物 1-5D。LC-MS (ESI) :m/z 801 [M+H]<sup>+</sup>。

[0930] 实施例 8. 1-4E 的制备

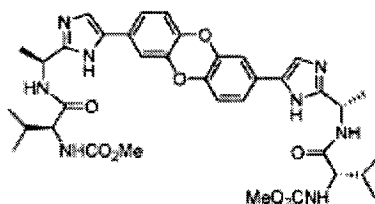
[0931]



[0932] 按照上文所述的用于合成 1-4A 的一般程序 A, 并且用 N-Boc-L- 丙氨酸替代 N-Boc-L- 脯氨酸, 经两步以 72% 的产率获得化合物 1-4E。LC-MS (ESI) :m/z 601 [M-H]<sup>-</sup>。

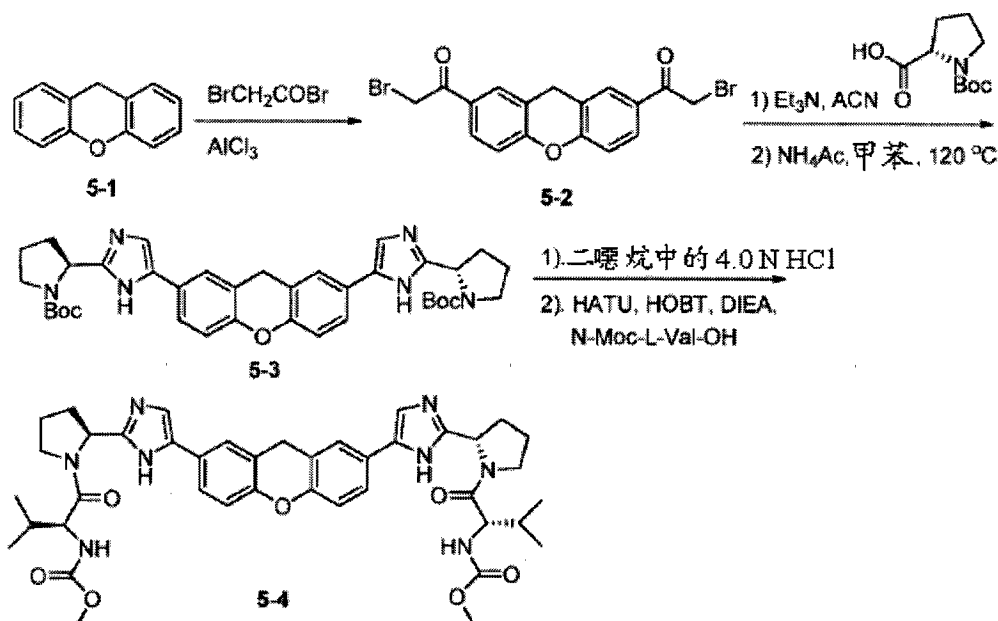
[0933] 实施例 9. 1-5E 的制备

[0934]



[0935] 按照一般程序 B, 并且用化合物 1-4E 替换 1-4A, 获得标题化合物。LC-MS (ESI) :m/z 717 [M+H]<sup>+</sup>。

[0936]



[0937] 方案 5

[0938] 实施例 10. (2S, 2S') -2, 2' - (5, 5' - (9H- 氧杂蒽 -2, 7- 二基) 双 (1H- 咪唑 -5, 2- 二基) 二吡咯烷 -1- 羧酸叔丁酯 (5-3)

[0939] 步骤 1. 参考方案 5, 在 0°C, 将溴乙酰氯 (4.59ml, 54.9mmol) 滴加到 9H- 氧杂蒽 (5g, 27.4mmol) 和 AlCl<sub>3</sub> (8.05g, 60.4mmol) 的 DCM (100mL) 溶液中。使反应混合物升温至室温并将其搅拌 72 小时。将反应混合物倾到冰 (400mL) 上, 用 DCM (2×200mL) 萃取。用盐水 (400mL) 洗涤合并的有机相, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并蒸干。粗物料在 EtOAc 中沉淀, 过滤得到呈白色固体的 1, 1' - (9H- 氧杂蒽 -2, 7- 二基) 双 (2- 溴乙酰酮) (5-2) (4.27g, 产率 36.7%)。LC-MS (ESI) :m/z 425.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0940] 步骤 2. 按照如合成 1-4A 中所述的一般程序 A, 并且在程序的步骤 2a 中用 1, 1' -(9H-氧杂蒽-2,7-二基)双(2-溴乙酮)(5-2) 替换 1,1' -(二苯并[b,e][1,4]二噁英-2,7-二基)双(2-氯乙酮)(1-2), 以 35% 的产率获得呈棕色固体的化合物 5-3. LC-MS (ESI) :m/z 653.7 (M+H)<sup>+</sup>; 651.8 (M-H)<sup>-</sup>.

[0941] 实施例 11. (2S,2' S)-1,1' -((2S,2' S)-2,2' -(5,5' -(9H-氧杂蒽-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯烷-2,1-二基))双(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯

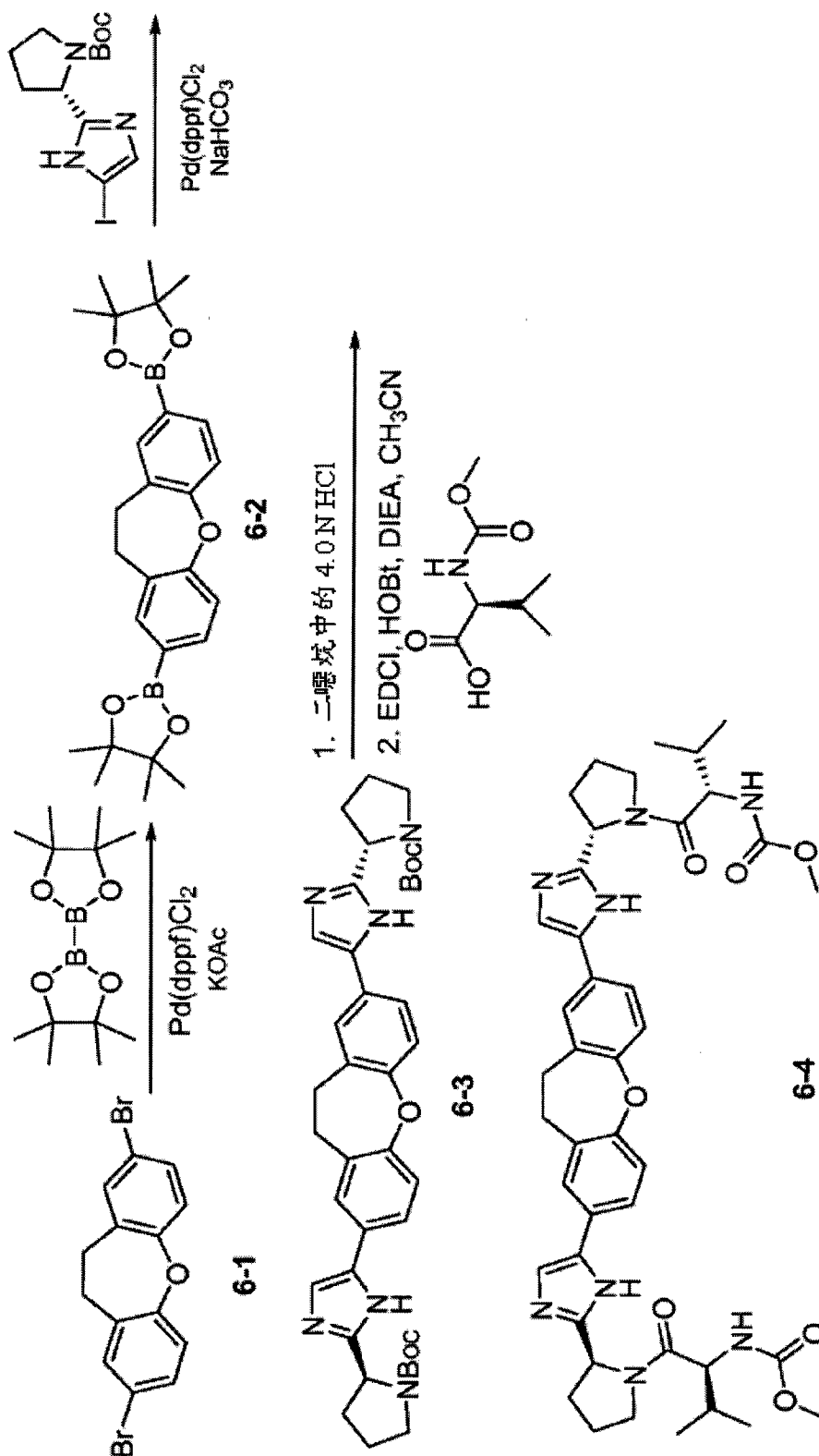
[0942] 按照一般程序 B, 由 5-3 经 2 步获得呈白色固体的产物 5-4 (161mg, 产率 59%). LC-MS (ESI) :m/z 767.0 (M+H)<sup>+</sup>; 765.2 (M-H)<sup>-</sup>.

[0943] 实施例 12. (1R,1' R)-2,2' -((2S,2' S)-2,2' -(5,5' -(9H-氧杂蒽-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯烷-2,1-二基))双(2-氧代-1-苯乙烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯 (5-5)

[0944] 按照一般程序 B, 并且使用 N-Moc-D-苯基甘氨酸作为偶联氨基酸, 获得呈白色固体的产物 5-5 (209mg, 产率 67%). LC-MS (ESI) :m/z 835.1 (M+H)<sup>+</sup>; 833.0 (M-H)<sup>-</sup>.

[0945] 带有相同 2,7-二取代氧杂蒽骨架的其它化合物是类似地制备并且列于表 1 中。

[0946]



方案 6

[0947] 实施例 13. (2S,2'-S)-1,1'-((2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(10,11-二氢二苯并[b,f]噁庚英-2,8-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯烷-2,1-二基))双(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯 (6-4)

[0948] 步骤 1. 一般程序 C: 由芳基溴、芳基碘或三叶酸芳基酯制备硼酸芳基酯。参考方案 6, 将 2,8-二溴-10,11-二氢二苯并[b,f]噁庚英 (6-1) (根据 W02005090337 中报导的程序

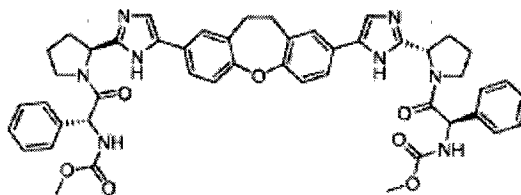
制备) (435mg, 1.229mmol)、乙酸钾 (627mg, 6.39mmol)、双(戊酰)二硼 (1.31g, 5.16mmol) 和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (90mg, 0.123mmol) 在二噁烷 (15mL) 中的溶液脱气, 并在 90℃ 下加热过夜。使反应混合物冷却至室温, 然后通过硅藻土过滤, 将其吸附于 SiO<sub>2</sub> 上, 然后通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 0-100% DCM/ 异己烷) 纯化, 得到呈白色固体 2,8-双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-10,11-二氢二苯并[b,f]噻庚英(6-2) (169mg, 产率 31%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63-7.57(4H, m), 7.17-7.13(2H, m), 3.13(4H, s), 1.33(24H, s) ppm。LC-MS (ESI) :m/z 449.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0949] 步骤 2. (2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(10,11-二氢二苯并[b,f]噻庚英-2,8-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))二吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(6-3)的制备。一般程序 D: 将 6-2 (300mg, 0.669mmol)、(S)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (486mg, 1.339mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (450mg, 5.36mmol) 和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (98mg, 0.134mmol) 在 DME (4.5mL)、水 (1.5mL) 中的混合物脱气, 然后在 80℃ 下加热 18 小时。然后加入水 (40ml) 并用 20% MeOH/CHCl<sub>3</sub> (3×50mL) 萃取混合物。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并蒸干。通过硅胶色谱法 (Companion, 40g 柱体, 0-10% MeOH/DCM+1% NH<sub>3</sub>) 纯化产物, 得到约 300mg 褐色油状物。进一步通过硅胶色谱法纯化, 用溶于 DCM (含 1% NH<sub>3</sub>) 的 10% MeOH 来洗脱, 得到呈透明油状物的 (2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(10,11-二氢二苯并[b,f]噻庚英-2,8-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))二吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (6-3) (210mg, 产率 47%)。LC-MS (ESI) :m/z 667.1 (M+H)<sup>+</sup>; 666.2 (M-H)<sup>-</sup>。

[0950] 步骤 3. 采用一般程序 B 制备化合物 6-4, 得到呈白色固体的产物 (69mg, 产率 38%)。LC-MS (ESI) :m/z 782.0 (M+H)<sup>+</sup>。

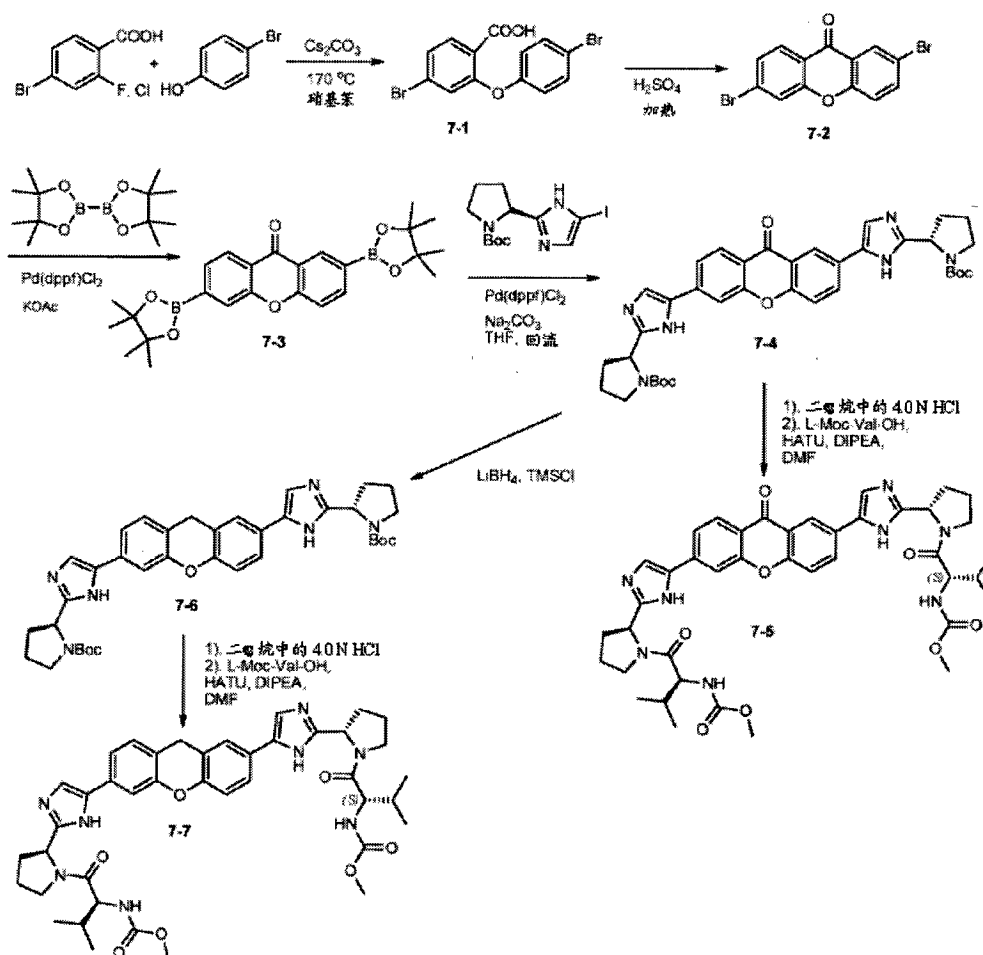
[0951] 实施例 14. (1R,1'-R)-2,2'-(2,2'-(5,5'-(10,11-二氢二苯并[b,f]噻庚英-2,8-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯烷-2,1-二基))双(2-氧代-1-苯乙烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯 (6-5)

[0952]



[0953] 通过采用一般程序 B 制备, 获得呈白色固体的标题产物 6-5 (15mg, 产率 9%)。LC-MS (ESI) :m/z 849.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[0954]



## [0955] 方案 7

[0956] 实施例 15. (2S,2'-S)-1,1'-((2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(9-氧代-9H-氧杂蒽-2,6-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯烷-2,1-二基))双(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯 (7-5) 的制备。

[0957] 步骤 1. 一般程序 E-氧杂蒽-9-酮的合成。参考方案 7, 向 4-溴-2-氯苯甲酸 (18.4g, 83.9mmol) 和 4-溴苯酚 (24g, 109mmol) 在硝基苯中的溶液里加入碳酸铯 (82g, 251.7mmol)。在 170°C 使用冷凝器的条件下, 将所得溶液加热 1 天。将反应混合物冷却至 70°C 并在此温度下过滤。用甲苯洗涤残余物。通过真空蒸馏将有机层除去, 直到剩余稠的深色残余物。向深色残余物中加入 HCl 水溶液 (1N, 400mL) 和 DCM (200mL)。搅拌所得溶液直到深色油状物分散到 DCM 溶液中。将混合物过滤。将有机层经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩, 得到粗产物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 首先用 DCM, 然后再用 DCM 和甲醇的混合物来洗脱, 得到 7-1。

[0958] 步骤 2. 用浓硫酸 (95mL) 处理化合物 7-1 (16g, 比例 5 : 3, 44.3mmol)。在 105°C 下, 将溶液加热 2 小时。冷却反应混合物并倒入冰水中。使产物沉淀出并通过过滤收集, 用 Et<sub>2</sub>O 和 H<sub>2</sub>O 洗涤。将固体干燥并进一步通过硅胶快速柱色谱法纯化 (洗脱剂: Hex : AcOEt = 9 : 1 (v/v) 至 100% AcOEt, 至单独的 DCM), 得到 7-2 (12g)。

[0959] 步骤 3. 根据一般程序 C 中所述的条件制备化合物 7-4。LC-MS (ESI) : m/z 667.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0960] 步骤 4. 根据一般程序 B 中所述的条件制备化合物 7-5。LC-MS (ESI) : m/z

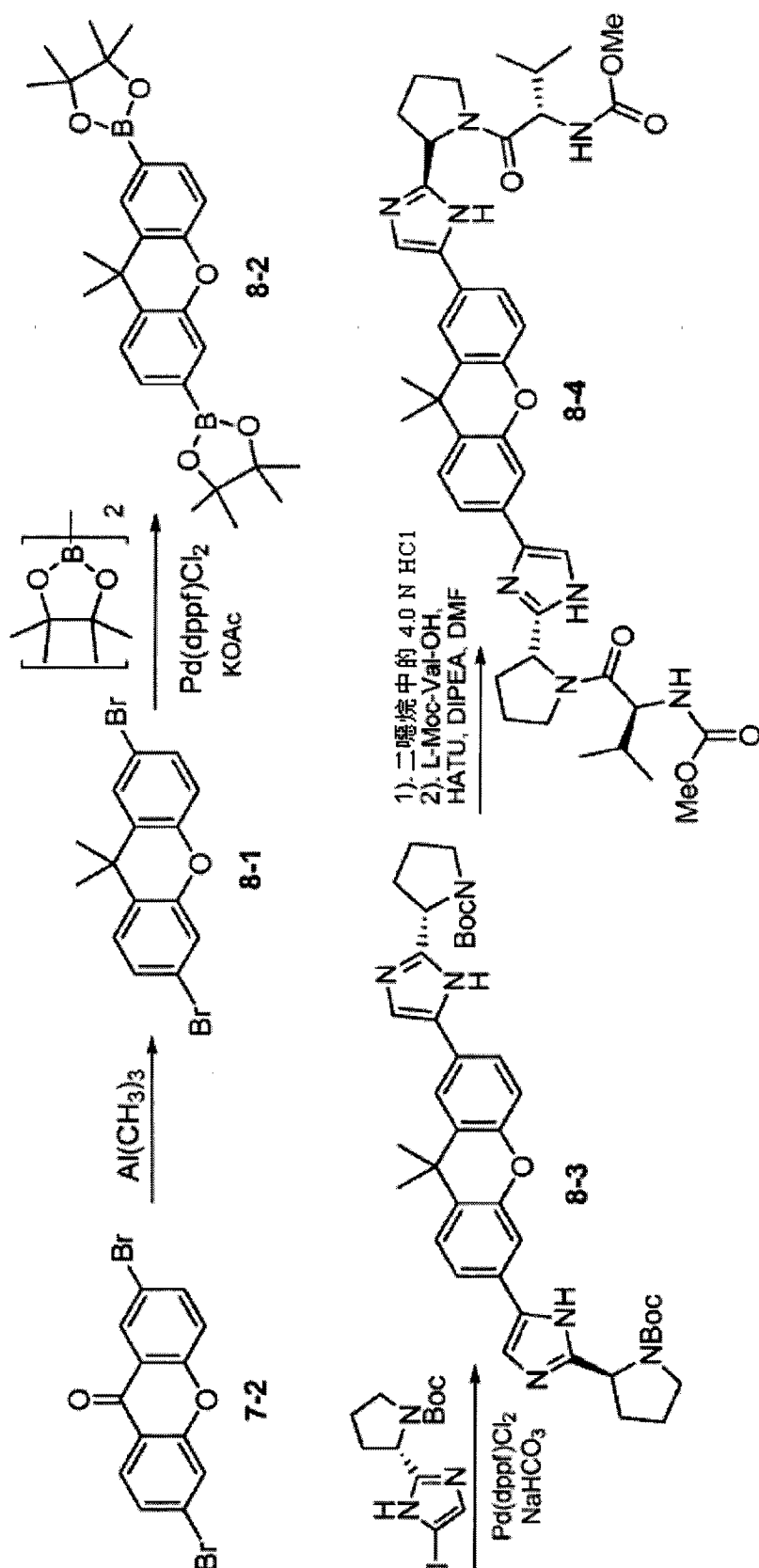
781.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0961] 实施例 16.7-7 的制备

[0962] 步骤 1. 向化合物 7-4 (1.6g, 2.39mmol) 在无水 THF (40mL) 中的溶液里加入硼氢化锂 (1.0g, 45.6mmol)。使所得溶液升温达 60℃。搅拌 3 小时后, 使反应物冷却至室温并缓慢转移到装有溶于 THF (10mL) 的三甲基氯硅烷 (3.0mL, 23.6mmol) 的另一个瓶中。在室温下, 将混合物再搅拌 20 分钟, 并且通过加入甲醇 (10mL) 淬灭。真空除去所有溶剂后, 获得 7-6。LC-MS (ESI) :m/z 667.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0963] 步骤 2. 在一般程序 B 的条件下处理 7-6, 得到化合物 7-7。LC-MS (ESI) :m/z 161 (M+H)<sup>+</sup>。

[0964]



方案 8

[0965] 实施例 17. 8-3 的制备

[0966] 步骤 1. 参考方案 8, 在  $0^\circ\text{C}$ , 将三甲基铝 (2.4mL, 己烷中 2M, 4.80mmol) 滴加到 2,6-二溴-9H-氧杂蒽-9-酮 7-2 (500mg, 1.412mmol) 在甲苯 (8mL) 中的脱气搅拌溶液里。使所得溶液升温至室温并将其搅拌 16 小时。将粗反应混合物倒入冰冷的 1M  $\text{HCl}$

水溶液 (200mL) 中, 并将水层用 DCM (2×150mL) 洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并真空除去溶剂, 得到呈白色固体的 2,6-二溴-9,9-二甲基-9H-氧杂蒽 8-1 (482mg, 产率 93%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77-7.74 (1H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.44-7.40 (1H, m), 7.33-7.29 (2H, m), 7.06-7.02 (1H, m), 1.58 (6H, s) ppm。

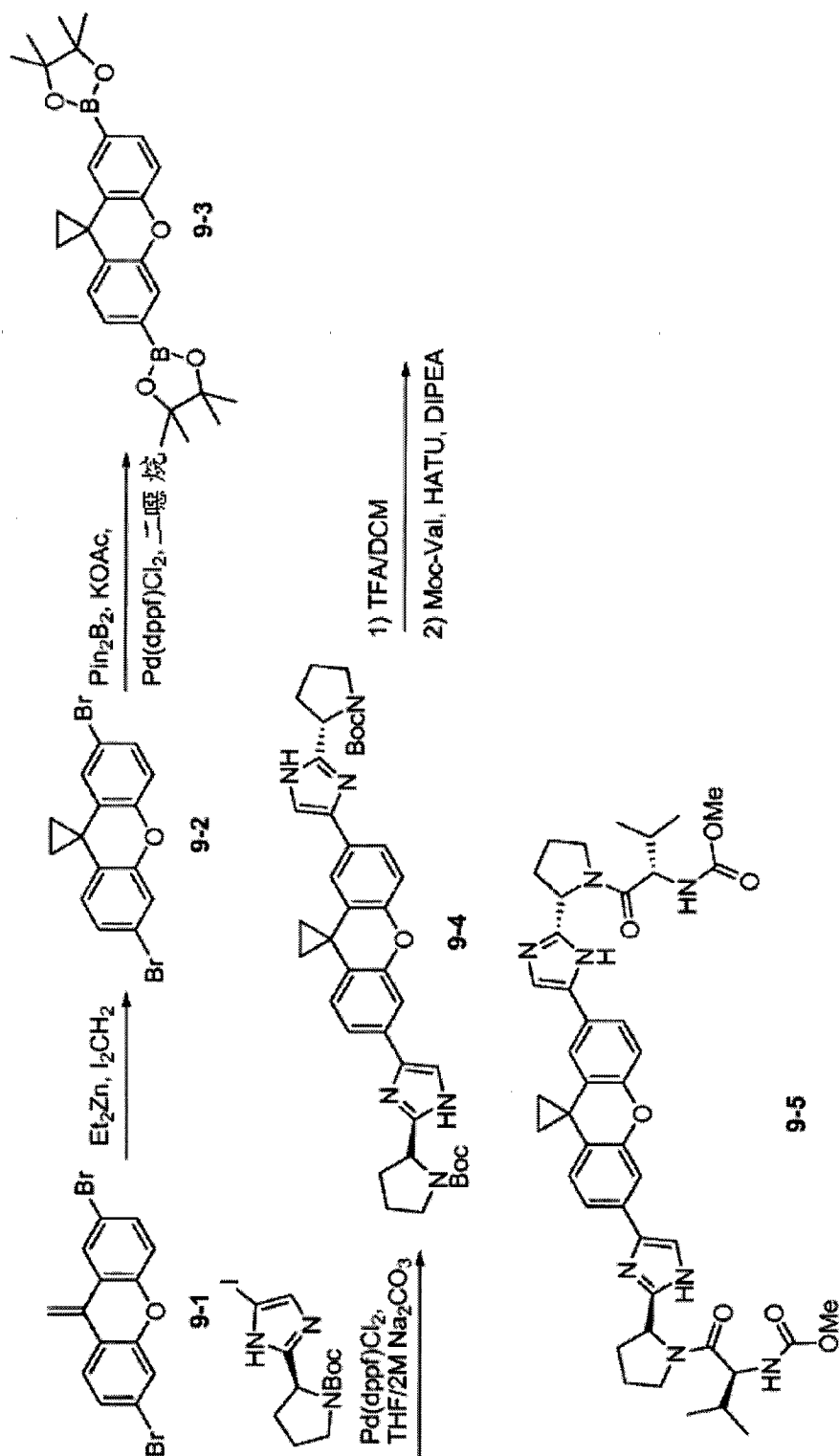
[0967] 步骤 2. 采用一般程序 C 制备产物 8-2, 并且获得白色固体 (280mg, 产率 53%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  7.78-7.76 (1H, m), 7.60-7.53 (2H, m), 7.43-7.39 (1H, m), 7.29-7.27 (1H, m), 7.07-7.04 (H, m), 1.31-1.28 (24H, m) ppm。LC-MS (ESI) :m/z 463.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0968] 步骤 3. (2R,2'-S)-2,2'-(5,5'-(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-2,6-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))二吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (8-3) 采用一般程序 D 制备化合物 8-3, 得到呈褐色固体的产物 (183mg, 产率 47%)。LC-MS (ESI) :m/z 681.26 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0969] 实施例 18.8-4 的制备

[0970] 采用一般程序 C 制备化合物 8-4, 得到呈白色固体的产物 (42mg, 产率 21%)。LC-MS (ESI) :m/z 795.54 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0971]



方案 9

[0972] 实施例 19.9-4 的制备

[0973] 步骤 1. 在室温下, 向 9-1 (1.3g, 3.70mmol) 在无水的 DCM (40mL) 中的溶液里加入  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (庚烷中 1.0M, 18.5mL)。然后滴加二碘甲烷 (2.97mL, 37mmol)。将反应混合物加热至回流。搅拌过夜后, 将反应物冷却至室温并用 DCM 稀释, 用盐水、饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  和水洗涤, 并经硫酸钠干燥。除去溶剂后, 通过快速柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 30 : 1 (v/v)) 纯化粗混合物, 得到化合物 9-2 (0.50g)。

[0974] 步骤 2. 一般程序 D. 向 9-2 (350mg, 0.959mmol) 在二噁烷 (20mL) 中的溶液里

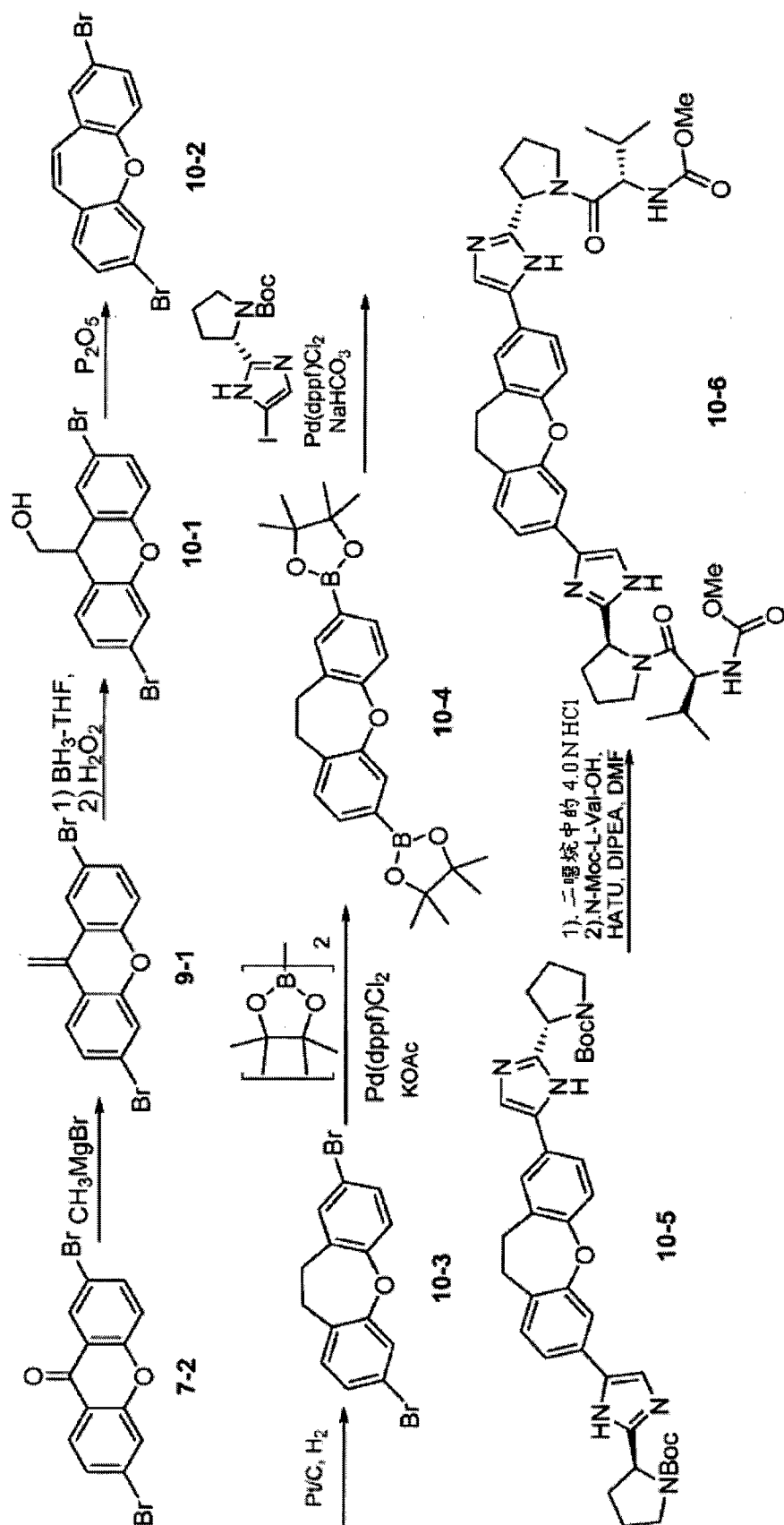
加入双(戊酰)二硼(584mg, 2.3mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]-二氯化钪(II)•DCM(39mg, 0.048mmol)和乙酸钾(565mg, 5.75mmol)。将所得溶液用N<sub>2</sub>鼓泡15分钟,然后在85℃下加热过夜。真空除去溶剂,将残余物在水与DCM之间分开。用DCM萃取水层。将合并的有机相用盐水、水洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。真空除去溶剂得到粗的9-3(450mg)。LC-MS(ESI):m/z 461(M+H)<sup>+</sup>。

[0975] 步骤3. 向粗9-3(0.959mmol)在THF(10mL)中的溶液里加入(S)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(766mg, 2.11mmol)、二氯[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]钪(II)(40mg, 0.049mmol)和2M碳酸钠(4mL)。将所得溶液用N<sub>2</sub>鼓泡15分钟,然后在85℃下加热过夜。真空除去溶剂,将残余物在水与DCM之间分开。用DCM萃取水层。将合并的有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法(DCM:甲醇=20:1(v/v))纯化粗混合物,得到化合物9-4(110mg)。LC-MS(ESI):m/z 340(M+2H)<sup>2+</sup>。

[0976] 实施例 20.9-5 的制备

[0977] 向9-4(20mg, 0.0295mmol)在DCM(1mL)中的溶液里加入三氟乙酸(0.3mL)。在室温下,将反应物搅拌3小时。将反应物浓缩,得到de-Boc-9-4(20mg)。LCMS(ESI):m/z 240 1/2(M+2H)<sup>2+</sup>。向de-Boc-9-4(20mg)在DMF(2mL)中的溶液里加入DIPEA(24 μL, 0.138mmol)、N-Moc-L-Val-OH(12mg, 0.068mmol)和HATU(26mg, 0.068mmol)。搅拌1小时后,用甲醇稀释反应物并且直接进行制备型HPLC(Phenomenex, C18-Luna 柱, H<sub>2</sub>O-MeCN, 0.1% HCO<sub>2</sub>H),得到9-5(12.0mg)。LC-MS(ESI):m/z 397(M+2H)<sup>2+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.87(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.52(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.38(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.08(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.98(d, J = 8.2Hz, 1H), 5.23-5.20(m, 2H), 4.23(d, J = 7.1Hz, 2H), 4.10-4.07(m, 2H), 3.94-3.88(m, 2H), 3.65(s, 6H), 2.60-2.55(m, 2H), 2.38-2.05(m, 8H), 1.68-1.50(m, 4H), 0.98-0.88(m, 12H) ppm。

[0978]



方案 10

[0979] 实施例 21. 10-6 的制备

[0980] 步骤 1. 参考方案 10, 在  $0^\circ\text{C}$  下, 将甲基碘化镁 (14.12 mL,  $\text{Et}_2\text{O}$  中 3M, 42.4 mmol) 加入到 2,6-二溴-9H-氧杂蒽-9-酮 (7-2) (10g, 28.2 mmol) 在 THF (30 mL) 中的搅拌溶液里。使

反应混合物升温至室温并搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至 0℃,用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (250mL) 淬灭并搅拌 30 分钟。真空除去挥发物。将残余物溶于 CHCl<sub>3</sub> (200mL) 中,分离出有机层并且用 CHCl<sub>3</sub> (2×200mL) 萃取水相,将合并的有机物经 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤并真空除去溶剂,得到粗产物 (9.46g)。将粗反应物溶于 EtOAc (200mL) 中,加入 AcOH (20mL),并在室温下将反应混合物搅拌 3 小时,真空除去挥发物,使残余物从异己烷中沉淀,得到 2,6-二溴-9-亚甲基-9H-氧杂蒽 (9-1) (6.43g,产率 64.7%)。

[0981] 步骤 2. 在 0℃下,将硼烷-THF 络合物 (36.5mL, 1M THF, 36.5mmol) 加入到 2,6-二溴-9-亚甲基-9H-氧杂蒽 (9-1) (6.43g, 18.27mmol) 在 THF (75mL) 中的搅拌溶液里。使混合物升温至室温并搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 0℃并小心地加入过氧化氢 (水中 35 重量%) (5.76mL, 65.8mmol) 和 NaOH (25.6mL, 2M 水溶液, 51.1mmol)。使混合物经 30 分钟升温至室温。然后将反应混合物倒入水 (200mL) 中,并用 DCM (3×150mL) 萃取。将合并的有机物用水 (2×200mL)、盐水 (200mL) 洗涤,经 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤并真空除去挥发物,得到黄色固体。通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/ 异己烷) 纯化粗产物,得到呈黄色固体的 (2,6-二溴-9H-氧杂蒽-9-基) 甲醇 (10-1) (2.5g, 产率 37.0%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.39 (1H, m), 7.37-7.35 (1H, m), 7.28-7.27 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.16-7.12 (1H, m), 7.00-6.97 (1H, m), 4.00 (1H, t, J = 5.9Hz), 1.46 (2H, d, J = 5.9Hz) ppm。

[0982] 步骤 3. 将五氧化二磷 (5.04g, 35.5mmol) 分次加入到 (2,6-二溴-9H-氧杂蒽-9-基) 甲醇 (10-1) (1.01g, 2.73mmol) 在甲苯 (100mL) 中的搅拌溶液里,并在回流下将悬浮液加热 20 分钟。使混合物冷却至室温,并通过倾析除去甲苯。通过进一步倾析,将残余固体用甲苯 (2×100mL) 洗涤。将合并的有机物在冰浴中冷却并缓慢加入盐水 (400mL)。将层分离并且将有机物用水 (300mL)、盐水 (300mL) 洗涤,经 MgSO<sub>4</sub> 干燥并蒸干,得到黄色油质固体。通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 0-10% EtOAc/ 异己烷) 纯化产物,得到呈透明油状物的 2,7-二溴二苯并 [b, f] 噻庚英 (10-2) (763mg, 产率 79%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.36 (1H, m), 7.33-7.31 (1H, m), 7.29-7.24 (2H, m), 7.04-6.99 (2H, m), 6.68-6.57 (2H, m) ppm。

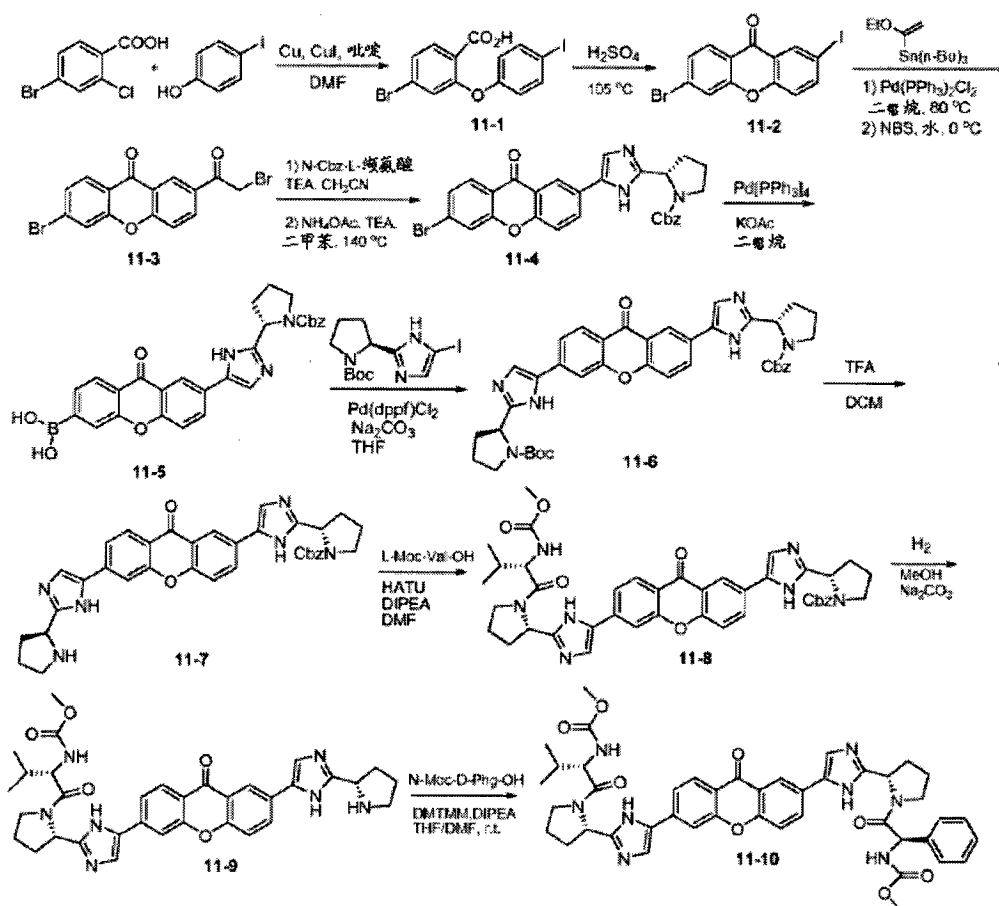
[0983] 步骤 4. 在 N<sub>2</sub> 下,将 2,7-二溴二苯并 [b, f] 噻庚英 (10-2) (663mg, 1.88mmol) 在 EtOAc (40mL) 中的溶液脱气。加入 Pt/C 10 重量% (200mg),对反应物抽气并置于 H<sub>2</sub> 气体下。2 小时后,将反应混合物脱气并通过 Celite® 545 (洗脱剂 EtOAc) 过滤,并真空除去溶剂,得到黄色油状物。将化合物溶于石油醚中并使之通过 SiO<sub>2</sub> 短垫,用 400mL 异己烷洗脱。真空除去溶剂,得到呈无色油状物的 2,7-二溴-10,11-二氢二苯并 [b, f] 噻庚英 (10-3) (542mg, 产率 81%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.32 (1H, m), 7.29-7.24 (2H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 7.04-6.96 (2H, m), 3.08 (4H, s) ppm。

[0984] 步骤 5. 采用一般程序 C 制备化合物 10-4,得到呈白色固体的产物 (360mg, 产率 53%)。LC-MS (ESI) :m/z 449.51 (M+H)<sup>+</sup>。

[0985] 步骤 6. (2S,2'-R)-2,2'-(5,5'-(10,11-二氢二苯并 [b, f] 噻庚英-2,7-二基) 双 (1H-咪唑-5,2-二基)) 二吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (10-5) 的制备。采用一般程序 D 制备化合物 10-5,得到呈褐色油状物的产物 (59mg, 11%)。LC-MS (ESI) :m/z 667.34 (M+H)<sup>+</sup>。

[0986] 步骤 7. 采用一般程序 C 制备化合物 10-6,得到呈白色固体的产物 (6mg, 产率 11%)。LC-MS (ESI) :m/z 781.69 (M+H)<sup>+</sup>。

[0987]



[0988] 方案 11

[0989] 实施例 22. 11-8 的制备

[0990] 步骤 1. 参考方案 11, 向 4-溴-2-氯苯甲酸 (18.4g, 83.9mmol) 和 4-溴苯酚 (24g, 109mmol) 在硝基苯中的溶液里加入碳酸铯 (82g, 251.7mmol)。在 170 °C 使用冷凝器的条件下, 将所得溶液加热 1 天。将反应混合物冷却至 70 °C 并在此温度下过滤。用甲苯洗涤残余物。通过真空蒸馏除去有机层, 直到剩余稠的深色残余物。将深色残余物加入到 HCl 水溶液 (1N, 400mL) 和 DCM (200mL) 中。搅拌所得溶液直到深色油状物分散至 DCM 溶液中。将混合物过滤。将有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩, 得到粗产物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 首先用 DCM, 然后用 10 : 1 (v/v) 比例的 DCM 和 MeOH 的混合物洗脱, 得到 11-1 连同对应的脱碘化合物 11-1' (16g, 比例 5 : 3)。LC-MS (ESI) : 11-1 的 m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>; 11-1' 的 m/z 293 (M+H)<sup>+</sup>。混合物用于下一步。

[0991] 步骤 2. 用浓硫酸 (95mL) 处理 11-1 和 11-1' (16g, 比例 5 : 3, 44.3mmol) 的混合物。在 105 °C 下, 将溶液加热 2 小时。将反应混合物冷却降温并且倒入冰水中。使产物沉淀出来并通过过滤收集, 用 Et<sub>2</sub>O 和 H<sub>2</sub>O 洗涤。将固体干燥并且进一步通过硅胶快速柱色谱法纯化 (洗脱剂: Hex : AcOEt = 9 : 1 (v/v) 至 100% AcOEt, 然后至 DCM), 得到 11-2 (7g) 和 11-2' (5g)。LC-MS (ESI) : 11-2 的 m/z 401 (M+H)<sup>+</sup>; 11-2' 的 m/z 275 (M+H)<sup>+</sup>。

[0992] 步骤 3. 向碘化物 11-2 (6.5g, 16.2mmol) 和三正丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡烷 (6.02mL, 17.8mmol) 在二噁烷 (70mL) 中的溶液里加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.57g, 0.81mmol)。将所得溶液用 N<sub>2</sub> 鼓泡 15 分钟并在 80 °C 下加热 17 小时。用 H<sub>2</sub>O (24mL) 处理反应混合物并冷却至 0 °C。经 15 分钟向溶液中分次添加 NBS (3.17g, 17.8mmol)。搅拌大约 30 分钟后, 真空

除去挥发物并将残余物在 DCM 与水之间分开。将水层用 DCM 反萃。将合并的有机相经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法 (Hex : AcOEt = 5 : 1(v/v) 至 1 : 1(v/v) 和 DCM : MeOH = 10 : 1(v/v)) 纯化粗混合物,得到 11-3 的混合物 (4.6g 纯物)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 4.58 (s, 0.5H), 4.44 (s, 1.5H) ppm。

[0993] 步骤 4. 经 5 分钟,将 11-3 (3.3g, 8.33mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15mL) 中的溶液滴加到 N-Cbz-L-脯氨酸 (2.26g, 9.16mmol) 和三乙胺 (1.74mL, 12.5mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30mL) 中的溶液里。将所得混合物搅拌 90 分钟。真空除去挥发物,将残余物在水与 DCM 之间分开。将水层用 DCM 萃取。将合并的有机相经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法 (DCM 至 DCM : MeOH = 10 : 1(v/v)) 纯化粗混合物,得到酮酯中间体 (3.4g)。LC-MS (ESI) :m/z 564 (M+H) $^+$ 。

[0994] 将上述酮酯 (3.4g, 6.03mmol)、乙酸铵 (6.97g, 90.5mmol) 和三乙胺 (12.6mL, 90.5mmol) 在二甲苯 (70mL) 中的溶液置于密封管中并在 140 $^\circ\text{C}$  下搅拌加热 2 小时。真空除去溶剂,将残余物在水与 AcOEt 之间分开。将水层用 AcOEt 萃取。将合并的有机相干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并浓缩。通过快速柱色谱法 (DCM : MeOH = 10 : 1(v/v)) 纯化粗混合物,得到化合物 11-4 (2.0g)。LC-MS (ESI) :m/z 544 (M+H) $^+$ 。

[0995] 步骤 5. 向 11-4 (1.9g, 3.5mmol) 在二噁烷 (35mL) 中的溶液里加入双(戊酰)二硼 (2.22g, 8.75mmol)、四(三苯基膦)钯 (202mg, 0.175mmol) 和乙酸钾 (1.03g, 10.5mmol)。通过用  $\text{N}_2$  鼓泡将所得溶液脱气 15 分钟,然后在 95 $^\circ\text{C}$  下加热 5 小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤。真空除去有机溶剂。通过快速柱色谱法 (DCM : MeOH = 10 : 1(v/v)) 纯化残余物,得到化合物 11-5 (1.5g)。LC-MS (ESI) :m/z 510 (M+H) $^+$ 。

[0996] 步骤 6. 向 11-5 (1.5g, 2.5mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液里加入 (S)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.0g, 2.78mmol)、二氯[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]钯(II) (102mg, 0.125mmol) 和碳酸钠 (2M 12mL)。将所得溶液用  $\text{N}_2$  鼓泡 15 分钟,然后回流过夜。真空除去溶剂,并将残余物在水与 DCM 之间分开。将水层用 DCM 萃取。将合并的有机相经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法 (DCM : MeOH = 9 : 1(v/v)) 纯化粗混合物,得到化合物 11-6 (1.3g)。LC-MS (ESI) :m/z 351 (M+2H) $^{2+}$ 。

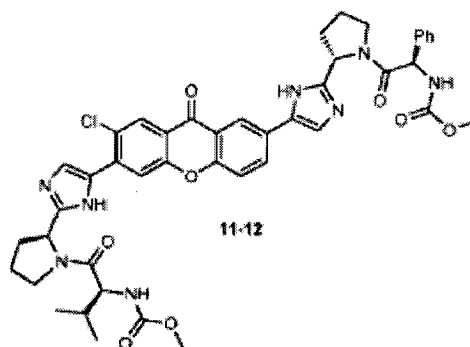
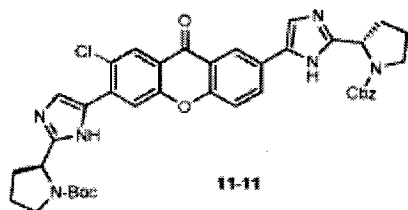
[0997] 步骤 7. 通过在一般程序 B 的条件下处理化合物 11-6 的样品来合成化合物 11-8。LC-MS (ESI) :m/z 758.3 (M+H) $^+$ 。

#### [0998] 实施例 23. 11-10 的制备

[0999] 步骤 1. 在 Pd/C 存在下,用  $\text{H}_2$  处理化合物 11-8 以除去 Cbz 保护基,得到 11-9。LC-MS (ESI) :m/z 624.3 (M+H) $^+$ 。

[1000] 步骤 2. 按照一般程序 B 中的条件,将 11-9 转化成化合物 11-10。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (bs, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 5H), 7.20 (m, 2H), 6.36 (bs, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 4.03-3.85 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.42-2.08 (m, 7H), 1.92 (m, 1H), 1.09-0.90 (m, 6H) ppm; LC-MS (ESI) :m/z 815.8 (M+H) $^+$ 。

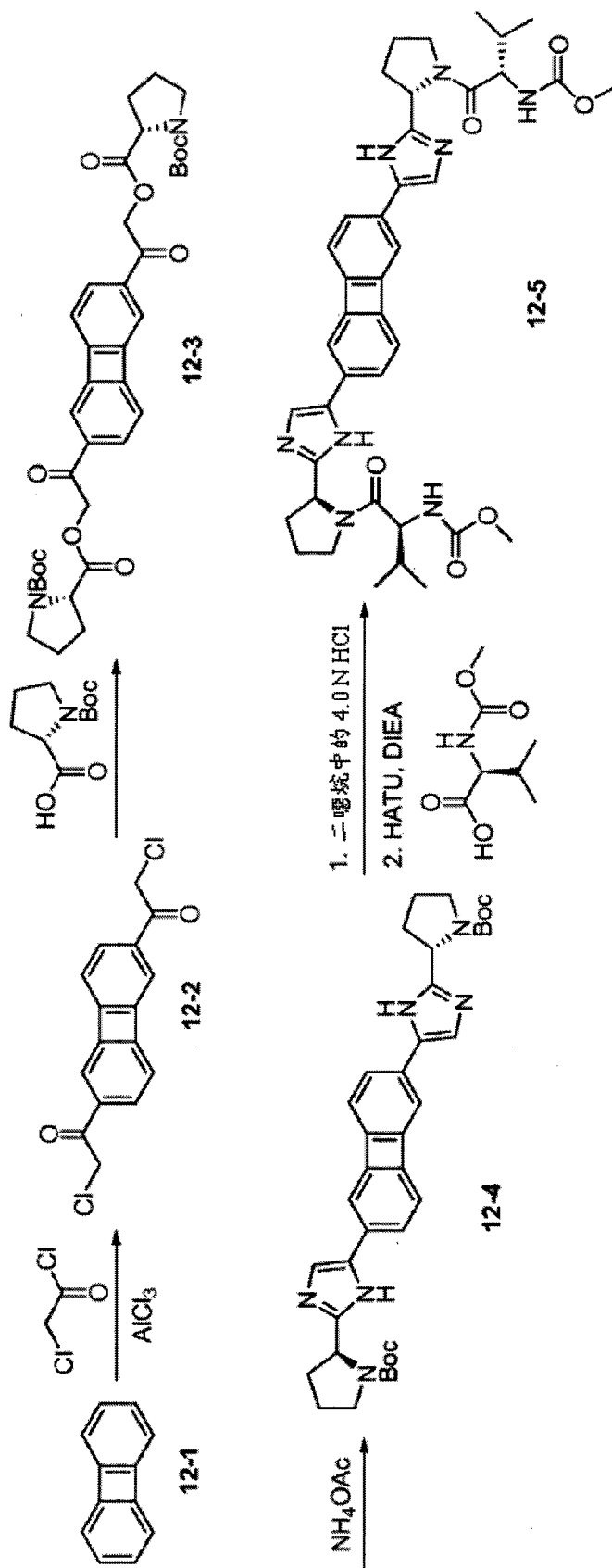
[1001]



[1002] 实施例 24. 11-12 的制备

[1003] 按对方案 11 中的步骤所描述的程序,并且在步骤 1 中用 4-溴-2,5-二氯-5-硝基苯甲酸替换 4-溴-2-氯-5-硝基苯甲酸。获得化合物 11-11 和 11-12。对于 11-11, LC-MS (ESI) :m/z 735.3 (M+H)<sup>+</sup>; 对于 11-12, LC-MS (ESI) :m/z 850.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1004]



方案 12

[1005] 实施例 25. 12-5 的制备

[1006] 步骤 1. 参考方案 12, 在 0℃下, 向 12-1 (200mg, 1.31mmol) 在 CS<sub>2</sub> (20mL) 中的溶液

里加入  $\text{AlCl}_3$  (876mg, 6.57mmol) 和 2-氯乙酰氯 (964mg, 8.54mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时后, 将反应混合物加入到  $\text{H}_2\text{O}$  (50mL) 中。将混合物用 EtOAc 萃取若干次 ( $3 \times 50\text{mL}$ ), 合并萃取物并用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。除去溶剂, 通过硅胶柱色谱法 (石油醚/EtOAc = 10 : 1 (v/v)) 纯化残余物, 得到 12-2 (140mg, 产率 35%)。LC-MS (ESI) :  $m/z$  305 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

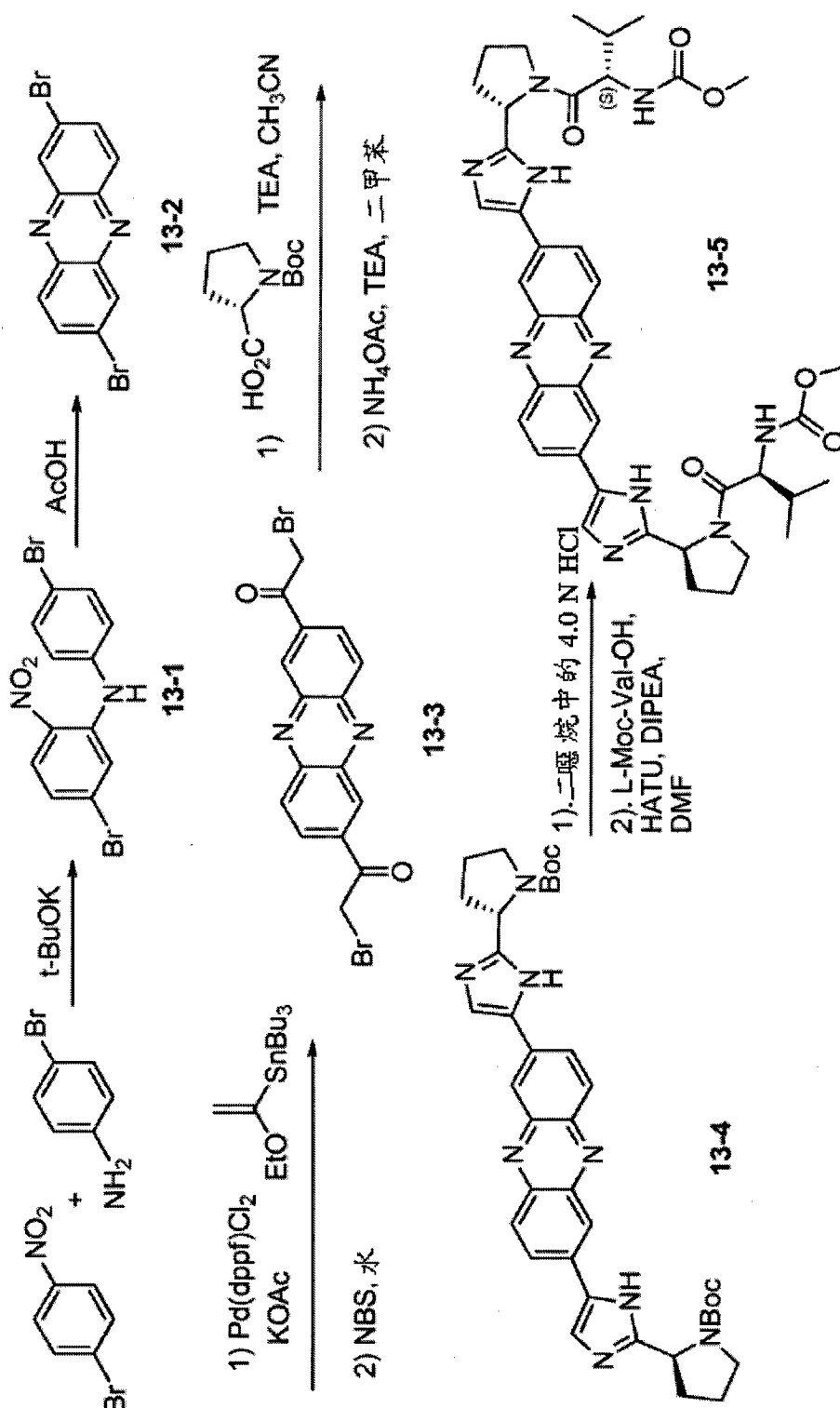
[1007] 步骤 2. 在室温下, 向 12-2 (140mg, 0.459mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液里加入 (S)-N-BoC-Pro-OH (197g, 0.917mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.26mL, 1.84mmol)。在室温下搅拌过夜后, 将反应混合物浓缩, 真空干燥残余物, 得到粗产物 12-3 (100mg), 其无需进一步纯化即用于下一步。LC-MS (ESI) :  $m/z$  663 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[1008] 步骤 3. 向粗 12-3 (100mg, 0.124mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液里加入  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (95.0mg, 1.24mmol)。回流过夜后, 将反应混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (石油醚/EtOAc = 3 : 1 (v/v)) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的 12-4 (34mg, 产率 45%)。LC-MS (ESI) :  $m/z$  623 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[1009] 步骤 4. 向化合物 12-4 (33mg, 0.050mmol) 在二噁烷 (1mL) 中的搅拌溶液里加入在二噁烷 (2mL) 中的 4N HCl。在室温下搅拌 2 小时后, 将反应混合物浓缩, 并真空干燥残余物得到 HCl 盐, 其无需进一步纯化即用于下一步。

[1010] 向 HCl 盐在 DMF (2mL) 中的混合物里加入 DIPEA (0.1mL, 0.5mmol), 接着加入 N-Moc-L-Val-OH (22mg, 0.13mmol) 和 HATU (50mg, 0.13mmol)。在室温下搅拌 30 分钟后, 将反应混合物倒入水中。将固体过滤并通过制备型 HPLC 纯化, 得到呈灰白色固体的 12-5 (10mg, 27%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.92 (s, 2H), 7.25 (d,  $J = 7.0$ , 2H), 7.16 (s, 2H), 6.91 (d,  $J = 6.5$ , 2H), 5.21 (s, 2H), 4.22 (d,  $J = 6.5$ , 2H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.55 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.07 (d,  $J = 6.0$ , 2H), 1.00–0.88 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI) :  $m/z$  737 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[1011]



方案 13

## [1012] 实施例 26. 13-5 的制备

[1013] 步骤 1. 参考方案 13, 在  $-60^\circ\text{C}$  下, 将 4-溴苯胺 (10g, 58.1mmol) 在 DMF (30mL) 中的溶液滴加到叔丁醇钾 (19.57g, 174mmol) 在 DMF (60mL) 中的溶液里, 接着立即添加 1-溴-4-硝基苯 (11.74g, 58.1mmol) 在 DMF (45mL) 中的溶液。将混合物搅拌 5 分钟, 然后一次性加入 AcOH (45mL) 和 DMF (45mL) 的冷却混合物。使混合物升温至室温, 并倒入水 (500mL) 中, 用 EtOAc ( $3 \times 300\text{mL}$ ) 萃取, 将有机物合并并用水 ( $3 \times 500\text{mL}$ )、盐水 (500mL) 洗涤, 将有机层经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈褐色固体的粗产物。通过硅胶色谱法

(SiO<sub>2</sub>, 0-10% EtOAc/ 异己烷) 纯化产物, 得到呈褐色固体的 13-1 (10g, 产率 48.3%)。

[1014] 步骤 2. 在回流下, 将 AcOH(300mL) 中的 5- 溴 -N-(4- 溴苯基)-2- 亚硝基苯胺 (13-1) (10g, 28.1mmol) 加热 1.5 小时。然后添加水 (400mL), 将形成的褐色沉淀物用水 (2×200mL) 洗涤, 之后通过过滤收集。通过硅胶色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 己烷 /DCM = 1/1(v/v)) 纯化产物, 得到褐色固体 2,7- 二溴吩嗪 13-2 (1.52g, 产率 16%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43(2H, dd, J2.2, 0.4Hz), 8.10(2H, dd, J9.2, 0.4Hz), 7.91(2H, dd, J9.2, 2.2Hz) ppm。LC-MS(ESI): m/z 338.6 (M+H)<sup>+</sup>。

[1015] 步骤 3. 在 N<sub>2</sub> 下, 向 2,7- 二溴吩嗪 (13-2) (1.52g, 4.50mmol) 在无水二噁烷 (75mL) 中的溶液里加入三丁基 (1- 乙氧基乙烯基) 锡烷 (3.34mL, 9.89mmol) 和 Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (0.316g, 0.450mmol)。在 100℃ 下, 将所得混合物在密封管中加热 4 小时。将粗反应混合物通过 CELITE™545 过滤, 并真空除去挥发物。将粗褐色固体用异己烷研磨并过滤, 得到呈褐色固体的 2,7- 双 (1- 乙氧基乙烯基) 吩嗪 (1.27g, 产率 88%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55-8.53(2H, m), 8.19-8.15(2H, m), 8.11-8.07(2H, m), 4.98(2H, d, J = 3Hz), 4.49(2H, d, J = 3Hz), 4.03(4H, q, J = 7Hz), 1.50(6H, t, J = 7Hz) ppm。LC-MS(ESI): m/z 322.1 (M+H)<sup>+</sup>。

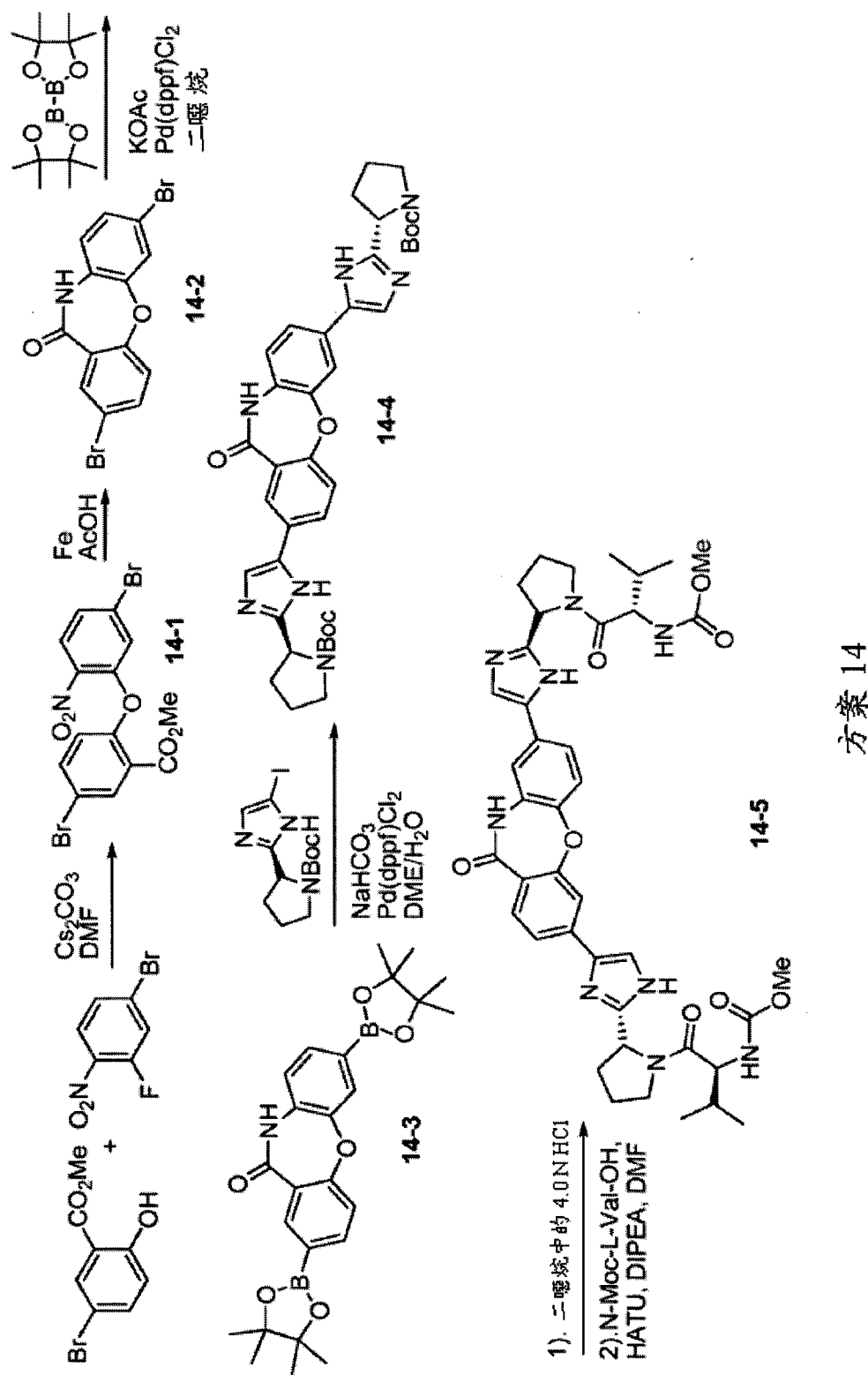
[1016] 将 N- 溴琥珀酰亚胺 (1.411g, 7.93mmol) 加入到 2,7- 双 (1- 乙氧基乙烯基) 吩嗪 (1.27g, 3.96mmol) 在 THF(95mL) 与水 (20mL) 中的搅拌溶液里, 并在室温下将其搅拌 1 小时。将反应混合物过滤, 将所收集的黄色固体用水洗涤, 并真空干燥, 得到呈黄色固体的 1,1' -(吩嗪-2,7-二基) 双 (2- 溴乙酮) (13-3) (991mg, 产率 59.2%)。

[1017] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93-8.91(2H, m), 8.47-8.46(2H, m), 8.41-8.37(2H, m), 4.66(4H, s) ppm。LC-MS(ESI): m/z 423.8 (M+H)<sup>+</sup>。

[1018] 步骤 4. 在一般程序 A 的条件下, 制备双咪唑化合物 13-4, (2S,2' S)-2,2' -(5,5' -(吩嗪-2,7-二基) 双 (1H-咪唑-5,2-二基)) 二吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LC-MS(ESI): m/z 651.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1019] 步骤 5. 化合物 13-5, (2S,2' S)-1,1' -((2S,2' S)-2,2' -(5,5' -(吩嗪-2,7-二基) 双 (1H-咪唑-5,2-二基)) 双 (吡咯烷-2,1-二基)) 双 (3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基) 二氨基甲酸二甲酯。此产物采用一般程序 B 制备, 得到橙色固体 (57mg, 88% 产率)。LC-MS(ESI): m/z 765.2 (M+H)<sup>+</sup>; 763.1 (M-H)<sup>-</sup>。

[1020]



[1021] 实施例 27. 14-5 的制备

[1022] 步骤 1. 参考方案 14, 将碳酸铯 (6.20g, 19.0mmol) 加入到 5-溴-2-羟基苯甲酸甲酯 (4.0g, 17.3mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液里, 并将混合物搅拌 30 分钟。然后加入 4-溴-2-氟-1-硝基苯 (3.81g, 17.3mmol), 并在 60℃ 下, 将混合物加热 3 小时。反应完成冷却后, 将混合物倒入水 (500mL) 中并用乙醚 (2×250mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩, 得到呈褐色油状物的粗产物 14-1 (5.85g, 78% 产率)。

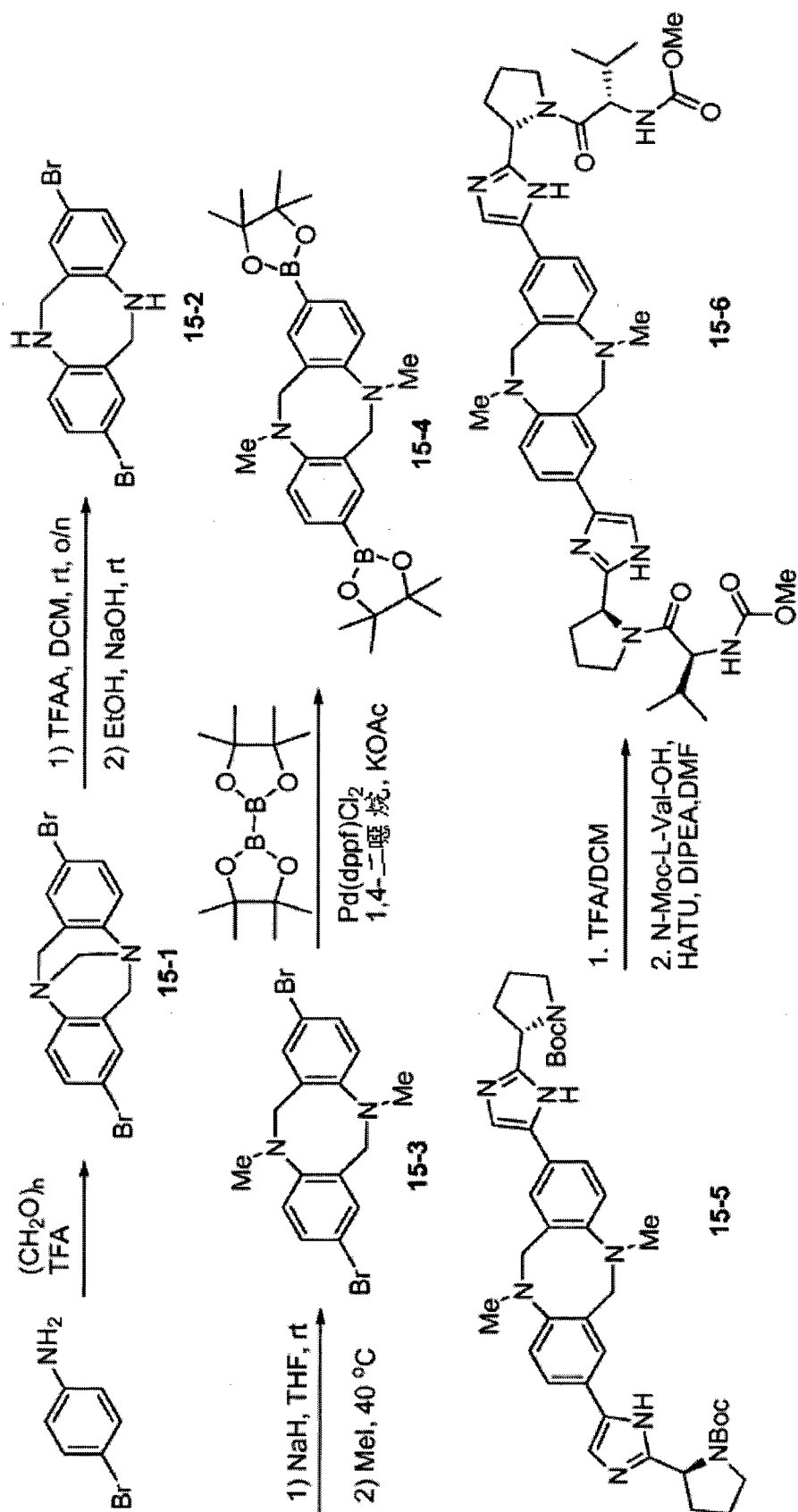
[1023] 步骤 2. 将上述粗产物溶于 AcOH(12mL) 并在 115℃ 下, 用铁粉 (320 目, 4.55g, 81mmol) 处理 40 分钟。将反应混合物冷却至室温, 倒入水 (300mL) 中并用 EtOAc (2×200mL) 萃取。将合并的有机萃取物顺续用水 (300mL)、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (300mL) 和盐水 (200mL) 洗涤并真空浓缩。将残余物用最少量的 Et<sub>2</sub>O 溶解并添加己烷沉淀。通过过滤收集沉淀物, 以 72% 的产率得到呈白色固体的 14-2。LC-MS (ESI) :m/z 368.2 (M-H)<sup>-</sup>。

[1024] 步骤 3. 通过在一般程序 C 下处理 14-2 以 69% 的产率制备化合物 14-3。

[1025] 步骤 4. 通过在一般程序 D 下处理 14-3 以 64 % 的产率获得化合物 14-4。LC-MS (ESI) :m/z 682.8 (M+H)<sup>+</sup>。

[1026] 步骤 5. 通过在一般程序 B 下处理 14-4 以 45 % 的产率获得化合物 14-5。LC-MS (ESI) :m/z 796 (M+H)<sup>+</sup>。

[1027]



方案 15

[1028] 实施例 28. 15-6 的制备

[1029] 步骤 1. 参考方案 15, 在 -15°C 下, 将 4-溴苯胺和多聚甲醛加入到 TFA (23mL) 中。在室温下搅拌 24 小时后, 将反应混合物缓慢地加入到冰和 30% NH<sub>3</sub> 水溶液 (40mL) 的搅拌

混合物中。将全部混合物（固体和溶液）用 DCM (3×10mL) 萃取，将萃取物经 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并真空浓缩，得到 15-1 (2.35g, 57%，黄色固体)。

[1030] 步骤 2. 将化合物 15-1 悬浮于 TFAA (4mL) 和 DCM (8mL) 的混合物中，并在室温下，在密封容器中搅拌过夜。LC-MS 指示存在三氟乙酰化产物，并且不存在起始物 15-1。然后用 H<sub>2</sub>O 淬灭反应并用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液碱化。将混合物用 DCM (3×100mL) 萃取。将合并的有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并真空浓缩。将残余物与氢氧化钠 (800mg) 一起溶于 EtOH (40mL) 并在室温下搅拌 2 小时。将反应减压浓缩，并将残余物溶于水和 DCM 的混合物中。将有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并真空浓缩，以 57% 的产率得到产物 15-2。

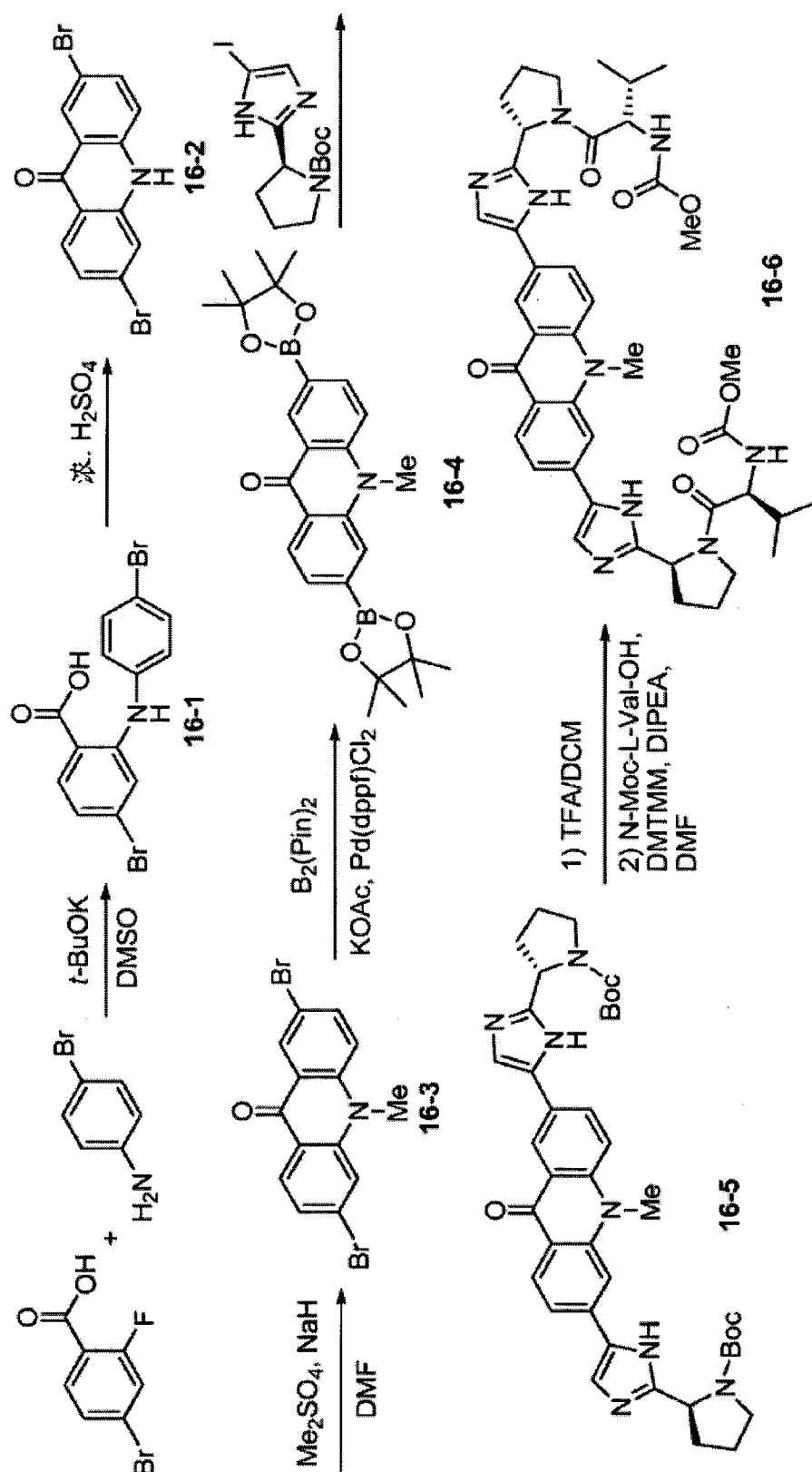
[1031] 步骤 3. 在 0℃ 下，将 NaH (60% 的矿物油分散液, 0.103g, 4.29mmol) 加入到 15-2 (0.75g, 2.04mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液里。在室温下，将反应混合物搅拌 45 分钟。在 0℃ 下，添加 MeI (0.638g, 4.50mmol)，并在室温下将反应混合物搅拌过夜。将反应冷却降温至室温并用水淬灭。将水层分别用 DCM (3×50mL) 和 Et<sub>2</sub>O (2×50mL) 萃取。将合并的有机层层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法，用比例 9 : 1 (v/v) 的己烷和 DCM 的混合溶剂洗脱来纯化粗产物，得到 15-3 (0.634g, 产率 78%)。LC-MS (ESI) :m/z 397.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1032] 步骤 4. 通过在一般程序 C 下处理 15-3 以 66% 的产率制备化合物 15-4。

[1033] 步骤 5. 通过在一般程序 D 下处理 15-4 以 54% 的产率获得化合物 15-5。LC-MS (ESI) :m/z 709.6 (M+H)<sup>+</sup>。

[1034] 步骤 6. 通过在一般程序 B 下处理 15-5 以 32% 的产率获得化合物 15-6。LC-MS (ESI) :m/z 823.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[1035]



方案 16

[1036] 实施例 29. 16-6 的制备

[1037] 步骤 1. 参考方案 16, 在室温下, 向酸 4-溴-4-氟苯甲酸 (6g) 和 4-溴苯胺 (7g) 在 DMSO (75mL) 中的溶液里加入叔丁醇钾 (1.3g)。搅拌三天后, 用水 (300mL) 稀释反应物并用二乙醚 ( $3 \times 100\text{mL}$ ) 萃取。将水层通过 2M HCl 酸化至 pH 1, 通过乙酸乙酯 (具有 10% 甲醇) 萃取。将合并的有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 使其在 MeOH 中重结

晶,得到 16-1 (1.2g, 红色固体, 产率 12%)。LC-MS (ESI) :m/z 372 (M+H)<sup>+</sup>。

[1038] 步骤 2. 将化合物 16-1 (1.2g) 溶于浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6mL) 并将溶液升温至 110℃。搅拌 1 小时后, 将反应物冷却至室温并缓慢转移至冰水 (100mL) 中。将得自冰水溶液的黄色沉淀物过滤, 得到 16-2 (900mg), 其无需进一步纯化即可使用。LC-MS (ESI) :m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>。

[1039] 步骤 3. 在室温下, 向 16-2 (900mg) 在无水 DMF (20mL) 中的溶液里加入氢化钠 (60% 分散液, 355mg)。将反应物搅拌 1 小时并添加硫酸二甲酯 (482mg)。搅拌过夜后, 用冰水淬灭反应。将得自冰水溶液的黄色沉淀物过滤, 得到 16-3 (900mg), 无需进一步纯化。LC-MS (ESI) :m/z 366 (M+H)<sup>+</sup>。

[1040] 步骤 4. 在 N<sub>2</sub> 气氛下, 向 16-3 (100mg, 0.272mmol) 在 24mL 二噁烷中的溶液里加入双(戊酰)二硼 (166mg, 0.653mmol)、二氯 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 钯 (II) (11mg, 0.014mmol) 和乙酸钾 (160mg, 1.63mmol)。在 80℃ 下, 将反应混合物搅拌过夜, 然后冷却至室温并用二氯甲烷 (150mL) 稀释, 然后用二氯甲烷萃取水相。将有机相用水洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到粗 16-4 (140mg)。LC-MS (ESI) :m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>。

[1041] 步骤 5. 在 N<sub>2</sub> 气氛下, 向 16-4 (140mg, 0.272mmol) 在 3.2mL THF 和 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3/1 (v/v)) 中的溶液里加入 (S)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (300mg, 0.598mmol)、二氯 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 钯 (II) (11mg, 0.014mmol) 和碳酸氢钠 (2.7g, 32mmol)。在 80℃ 下, 将反应混合物搅拌过夜并用二氯甲烷 (120mL) 稀释。将有机相用水洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法 (己烷/丙酮 = 1:1 (v/v)) 进一步纯化残余物, 得到呈黄色固体的 16-5 (110mg, 43%)。LC-MS (ESI) :m/z 680 (M+H)<sup>+</sup>。

[1042] 步骤 6. 向 16-5 (55mg) 在二氯甲烷 (10mL) 中的搅拌溶液里加入三氟乙酸 (1mL)。3 小时后, 将反应物浓缩至干, 得到 de-Boc-16-5。将 de-Boc-16-5 溶于 DMF (2mL) 和 DIPEA (100 μL), 随后添加 N-Moc-L-Val-OH (18mg) 和 DMTMM (20mg)。搅拌 1 小时后, 用水稀释反应物。用二氯甲烷萃取反应物。将合并的萃取物用盐水和水洗, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。通过制备 HPLC (Phenomenex, C18-Luna 柱, H<sub>2</sub>O-MeCN, 0.1% HCO<sub>2</sub>H) 纯化粗产物, 得到 16-6 (6.0mg, 产率 6.5%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 5.77-8.69 (m, 1H), 8.56-8.45 (m, 1H), 8.31-8.18 (m, 3H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 2H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.99-3.80 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 6H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.38-2.05 (m, 8H), 1.03-0.86 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI) :m/z 794 (M+H)<sup>+</sup>。

#### [1043] 生物活性

[1044] 采用 HCV 复制子测定来确定本发明化合物的生物活性。在 Huh 7 细胞中持久表达双顺反子基因型 1b 复制子的 HCV1b\_Huh-Luc/Neo-ET 细胞系是从得自 ReBLikon GMBH。此细胞系用以测试化合物的抑制, 使用荧光素酶的酶活性读数来作为化合物抑制复制子水平的量度。

[1045] 在第 1 天 (接种细胞次日), 将各化合物一式三份加至细胞。将培养板温育 72 小时, 之后测定荧光素酶水平。使用 Promega Corporation 制造的 Bright-Glo 试剂盒 (目录号 E2620) 来测量酶活性。以下等式用来生成各化合物的百分比对照值。

[1046] %对照 = (化合物荧光素酶水平 / 对照荧光素酶水平) \* 100

[1047] 使用 GraphPad Prism 和以下等式来确定 EC<sub>50</sub> 值:

[1048] 
$$Y = \text{底渐近线} + (\text{顶渐近线} - \text{底渐近线}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Hill 斜率}))}$$

[1049] 在复制子测定中若干次确定化合物的  $EC_{50}$  值以得出  $EC_{50}$  值的平均值。

[1050] 表 1 中示出本发明的实施例化合物。表中展示许多实施例化合物对于 HCV 1b 的抑制活性。生物活性表示为 \*、\*\*、\*\*\* 或 \*\*\*\*, 分别对应于  $EC_{50}$  范围  $> 1000nM$ 、 $999nM$  至  $10nM$ 、 $9.9nM$  至  $1nM$  或  $< 1nM$ 。表中进一步提供所合成的实例化合物的质谱分析结果。

#### [1051] 药物组合物

[1052] 本发明的第十二方面提供包含本发明化合物的药物组合物。在第一实施方案中, 所述药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体及任选的其它治疗和 / 或预防成分。这些赋形剂为本领域的技术人员所知。本发明化合物包括 (而不限于) 如游离碱的碱性化合物和这些化合物的药学上可接受的盐。药学上可接受的赋形剂和盐的深入论述可在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第十八版 (伊士顿, 宾夕法尼亚: Mack Publishing Company, 1990) 中得到。

[1053] 根据想要采取的施用模式, 药物组合物可以呈固体、半固体或液体剂型的形式, 如 (例如), 片剂、栓剂、丸剂、胶囊、粉剂、液剂、混悬剂、乳剂、软膏、洗剂等, 优选适用于单次精确剂量施用的单位剂型。所述组合物将包括有效量的选定药物连同药学上可接受的载体, 并且此外可以还包含其它药剂、佐剂、稀释剂、缓冲剂等。

[1054] 本发明包括包含本发明化合物连同一种或多种药学上可接受的载体和任选的其它治疗和 / 或预防成分的药物组合物, 所述本发明化合物包括其异构体、异构体的外消旋或非外消旋混合物或药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1055] 对于固体组合物来说, 常规的无毒固体载体包括, 例如, 药用等级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。

[1056] 对于口服施用来说, 所述组合物通常会采用片剂、胶囊、软凝胶胶囊非水溶液、混悬剂或糖浆的形式。片剂和胶囊是优选的口服施用形式。口服使用的片剂和胶囊通常包含一种或多种常用的载体, 如乳糖和玉米淀粉。一般也会加入如硬脂酸镁的润滑剂。当使用液体混悬剂时, 活性剂可以与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要, 那么也可以加入调味剂、着色剂和 / 或甜味剂。掺入本文口服制剂中的其它任选的组分包括 (但不限于) 防腐剂、混悬剂、增稠剂等。

[1057] 本发明的第十三方面提供本发明化合物在药物制造中的用途。

[1058] 在第十三方面的第一实施方案中, 所述药物用于治疗丙型肝炎。

[1059] 本发明的第十四方面提供一种治疗丙型肝炎的方法, 包括对有需要的受试者施用治疗有效量的任选在药物组合物中的本发明化合物。将药用或治疗有效量的组合物递送予受试者。精确的有效量随受试者的不同而不同, 取决于物种、年龄、受试者的体型和健康状态、所治疗的病状的性质和程度、治疗医师的建议以及选择施用的治疗剂或治疗剂组合。因此, 可通过例行实验来确定对于给定情况下的有效量。可对受试者施用多达减少和 / 或减轻所考虑病症的病征、症状或病因或者产生任何其它想要的生物系统改变所需的剂量。治疗此类疾病的一般技术人员能够在不进行过度实验的情况下依靠个人学识以及本申请的公开内容来确定本发明化合物对于给定疾病的治疗有效量。

#### [1060] 组合法

[1061] 本发明化合物和它们的异构体形式以及其药学上可接受的盐在单独使用时或者与靶向 HCV 生命周期中涉及的病毒或细胞组分或功能的其它化合物组合使用时适用于治

疗和预防 HCV 感染。适用于本发明的化合物种类包括（而不限于）所有种类的 HCV 抗病毒剂。对于组合疗法来说，当与本发明化合物组合时可适用的机制类药剂（mechanistic agent）包括，例如，HCV 聚合酶的核苷和非核苷抑制剂、蛋白酶抑制剂、解螺旋酶抑制剂、NS4B 抑制剂，以及功能上抑制内部核糖体进入位点（IRES）的药剂和抑制 HCV 细胞附着或病毒进入、HCV RNA 翻译、HCV RNA 转录、复制或 HCV 成熟、组装或病毒释放的其它药物。这些种类中适用于本发明的具体化合物包括（但不限于），大环、杂环和直链 HCV 蛋白酶抑制剂，如特拉匹韦（telaprevir, VX-950）、伯赛匹韦（boceprevir, SCH-503034）、纳拉匹韦（narlaprevir, SCH-900518）、ITMN-191（R-7227）、TMC-435350（俗称 TMC-435）、MK-7009、BI-201335、BI-2061（西鲁匹韦（ciluprevir））、BMS-650032、ACH-1625、ACH-1095（HCV NS4A 蛋白酶辅因子抑制剂）、VX-500、VX-813、PHX-1766、PHX2054、IDX-136、IDX-316、ABT-450 EP-013420（和同源物）和 VBY-376；适用于本发明的核苷 HCV 聚合酶（复制酶）抑制剂包括（但不限于），R7128、PSI-7851、IDX-184、IDX-102、R1479、UNX-08189、PSI-6130、PSI-938 和 PSI-879，以及各种其它核苷和核苷酸类似物及 HCV 抑制剂，包括（但不限于）衍生为 2' -C- 甲基修饰的核苷（酸）、4' -氮杂修饰的核苷（酸）和 7' -脱氮修饰的核苷（酸）的那些抑制剂。适用于本发明的非核苷 HCV 聚合酶（复制酶）抑制剂包括（但不限于），HCV-796、HCV-371、VCH-759、VCH-916、VCH-222、ANA-598、MK-3281、ABT-333、ABT-072、PF-00868554、BI-207127、GS-9190、A-837093、JKT-109、GL-59728 和 GL-60667。

[1062] 此外，本发明的 NS5A 抑制剂可以与以下组合使用：环菲林（cyclophyllin）和亲免疫素（immunophyllin）拮抗剂（例如（而不限于），DEBIO 化合物、NM-811 以及环孢霉素（cyclosporine）和它的衍生物）、激酶抑制剂、热休克蛋白（例如，HSP90 和 HSP70）的抑制剂，其它免疫调节剂，其可以包括（而不限于），干扰素（ $-\alpha$ 、 $-\beta$ 、 $-\omega$ 、 $-\gamma$ 、 $-\lambda$  或合成的），如 Intron A<sup>TM</sup>、Roferon-A<sup>TM</sup>、Canferon-A300<sup>TM</sup>、Advaferon<sup>TM</sup>、Infergen<sup>TM</sup>、Humoferon<sup>TM</sup>、Sumiferon MP<sup>TM</sup>、Alfaferone<sup>TM</sup>、IFN- $\beta$ <sup>TM</sup>、Feron<sup>TM</sup> 等；聚乙二醇衍化的（聚乙二醇化）干扰素化合物，如 PEG 干扰素- $\alpha$ -2a（Pegasys<sup>TM</sup>）、PEG 干扰素- $\alpha$ -2b（PEGIntron<sup>TM</sup>）、聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ -con1 等；干扰素化合物的长效剂型和衍化物，如白蛋白融合干扰素、Albuferon<sup>TM</sup>、Locteran<sup>TM</sup> 等；具有各种类型的受控递送系统的干扰素（例如，ITCA-638、通过 DUROS<sup>TM</sup> 皮下递送系统递送的  $\omega$ -干扰素）；刺激干扰素在细胞中合成的化合物，如雷西莫特（resiquimod）等；白细胞介素；增强 I 型辅助 T 细胞应答的进展的化合物，如 SCV-07 等；TOLL 样受体激动剂，如 CpG-10101（actilon）、艾沙托立宾（isatorabine）、ANA773 等；胸腺素  $\alpha$ -1；ANA-245 和 ANA-246；组胺二盐酸盐；丙帕锗；四氯十氧化物；安普利近（ampligen）；IMP-321；KRN-7000；抗体，如西发西尔（civacir）、XTL-6865 等，以及预防和治疗疫苗，如 Inno Vac C、HCV E1E2/MF59 等。此外，涉及施用 NS5A 抑制剂、I 型干扰素受体激动剂（例如，IFN- $\alpha$ ）和 II 型干扰素受体激动剂（例如，IFN- $\gamma$ ）的任何上述方法均可以通过施用有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂来增强。适用于此类组合疗法的示例非限制性的 TNF- $\alpha$  拮抗剂包括 ENBREL<sup>TM</sup>、REMICADE<sup>TM</sup> 和 HUMIRA<sup>TM</sup>。

[1063] 此外，本发明的 NS5A 抑制剂可以与抗原生动物药和其它被认为对治疗 HCV 感染有效的抗病毒剂（如（而不限于），前药硝唑尼特（nitazoxanide））组合使用。硝唑尼特可以用作与本发明中公开的化合物组合使用以及与适用于治疗 HCV 感染的其它药剂（如聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 和利巴韦林（ribavarin））组合使用的药剂（参见，例如，\_Rossignol, JF

和 Keeffe, EB, *Future Microbiol.* 3 :539-545, 2008)。

[1064] 本发明的 NS5A 抑制剂也可以与以下一起使用：替代形式的干扰素和聚乙二醇化干扰素、利巴韦林或它的类似物（例如，他立韦林 (tarabavirin)、左旋韦林 (levoviron)）、微 RNA、小干扰 RNA 化合物（例如，SIRPLEX-140-N 等）、核苷酸或核苷类似物、免疫球蛋白、保肝药、消炎剂和 NS5A 的其它抑制剂。HCV 生命周期中的其它靶标的抑制剂包括 NS3 解旋酶抑制剂；NS4A 辅因子抑制剂；反义寡核苷酸抑制剂，如 ISIS-14803、AVI-4065 等；载体编码的短发夹型 RNA (shRNA)；HCV 特异性核酶，如贺普塔酶 (heptazyme)、RPI、13919 等；进入抑制剂，如 HepeX-C、HuMax-HepC 等； $\alpha$  葡萄糖苷酶抑制剂，如西戈斯韦 (celgosivir)、UT-231B 等；KPE-02003002 和 BIVN401 以及 IMPDH 抑制剂。其它示例性的 HCV 抑制剂化合物包括以下公布中公开的那些化合物：美国专利 No. 5, 807, 876；美国专利 No. 6, 498, 178；美国专利 No. 6, 344, 465；美国专利 No. 6, 054, 472；W097/40028；W098/40381；W000/56331；W0 02/04425；W003/007945；W0 03/010141；W0 03/000254；W0 01/32153；W000/06529；W0 00/18231；W0 00/10573；W0 00/13708；W0 01/85172；W0 03/037893；W0 03/037894；W0 03/037895；W0 02/100851；W0 02/100846；EP 1256628；W0 99/01582；W0 00/09543；W002/18369；W098/17679；W000/056331；W0 98/22496；W099/07734；W0 05/073216；W0 05/073195 和 W0 08/021927。

[1065] 另外，例如利巴韦林和干扰素可以与本发明的至少一种化合物组合施用作为多重组合疗法。本发明不限于上述种类或化合物，并且涵盖已知和新的化合物以及生物活性剂的组合（参见，Strader, D. B., Wright, T., Thomas, D. L. 和 Seeff, L. B., *AASLD Practice Guidelines*. 1-22, 2009 和 Manns, M. P., Foster, G. R., Rockstroh, J. K., Zeuzem, S., Zoulim, F. 和 Houghton, M., *Nature Reviews Drug Discovery*. 6 :991-1000, 2007, Pawlotsky, J-M., Chevaliez, S. 和 McHutchinson, J. G., *Gastroenterology*. 132 :179-1998, 2007, Lindenbach, B. D. 和 Rice, C. M., *Nature* 436 :933-938, 2005, Klebl, B. M., Kurtenbach, A., Salassidis, K., Daub, H. 和 Herget, T., *Antiviral Chemistry&Chemotherapy*. 16 :69-90, 2005, Beaulieu, P. L., *Current Opinion in Investigational Drugs*. 8 :614-634, 2007, Kim, S-J., Kim, J-H., Kim, Y-G., Lim, H-S. 和 Oh, W-J., *The Journal of Biological Chemistry*. 48 :50031-50041, 2004, Okamoto, T., Nishimura, Y., Ichimura, T., Suzuki, K., Miyamura, T., Suzuki, T., Moriishi, K. 和 Matsuura, Y., *The EMBO Journal*. 1-11, 2006, Soriano, V., Peters, M. G. 和 Zeuzem, S. *Clinical Infectious Diseases*. 48 :313-320, 2009, Huang, Z., Murray, M. G. 和 Secrist, J. A., *Antiviral Research*. 71 :351-362, 2006 和 Neyts, J., *Antiviral Research*. 71 :363-371, 2006, 各参考文献以引用的方式整体并入本文)。本发明的组合疗法旨在包括本发明组的化合物与本发明组的其它化合物或本发明组以外的其它化合物的任何化学相容组合，只要所述组合不消除本发明组的化合物的抗病毒活性或药物组合物自身的抗病毒活性即可。

[1066] 组合疗法可为顺序进行的，即先用一种药剂治疗，然后用第二种药剂治疗（例如，各次治疗包含本发明不同化合物的情况或一次治疗包含本发明一种化合物而另一次治疗包含一种或多种生物活性剂的情况），或者可为同时（共同）用两种药剂的治疗。顺序治疗可包括在第一次治疗完成后与第二次治疗开始前的合理时间。同时用两种药剂的治疗可采用相同的日剂量或用单独的剂量。组合疗法不限于两种药剂而可以包括三种或三种以上的

药剂。同时和顺续组合疗法的剂量取决于组合疗法的组分的吸收、分布、代谢和排泄率以及为本领域的技术人员所知的其它因素。剂量值也随待减轻的病状的严重程度而变化。应进一步理解,对于任何具体的受试者而言,可以根据个体的需要和施用或监督施用组合疗法的人员的专业判断来随时调整具体的用药方案和日程。

[1067] 本说明书中引用的所有公布和专利申请以引用的方式并入本文,如同具体和单独地指出将每一个别公布或专利申请以引用的方式并入一样。

[1068] 虽然上述发明已借助说明和实施例的方式在一定程度上详细描述以达到清楚理解的目的,但是对本领域的一般技术人员来说显而易见的是,根据本发明的教导内容,在不脱离所附的权利要求书中界定的本发明的实质或范围的情况下,可以对本发明做某些改动和修改。

[1069] 表 1. 实施例化合物和测定数据

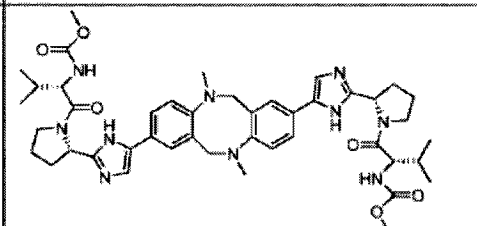
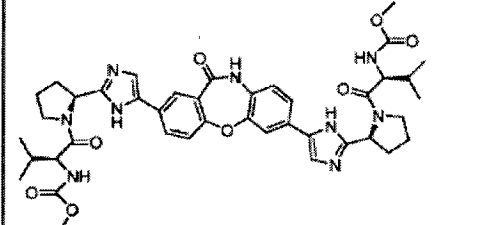
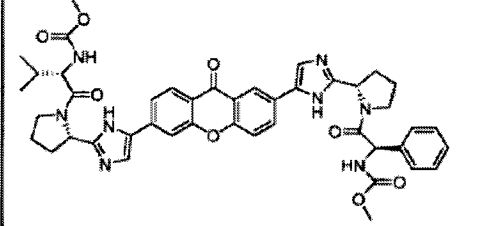
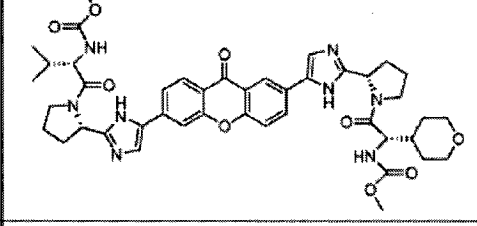
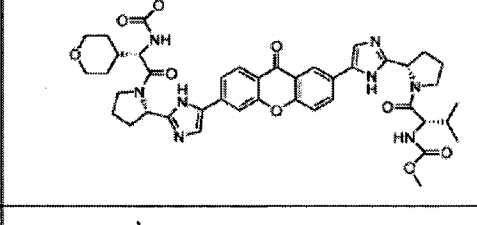
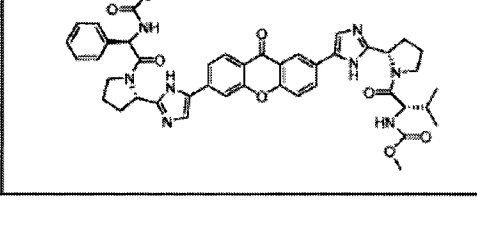
[1070]

| 化合物# | 结构 | HCV 基因型<br>1b 的抑制 | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------|----|-------------------|-----------------------|
| 1    |    | ****              | 765.4                 |
| 2    |    | ****              | 833.3                 |
| 3    |    | ****              | 769.4                 |
| 4    |    | **                | 767.4                 |
| 5    |    | ****              | 835.3                 |
| 6    |    | ****              | 767.4                 |

[1071]

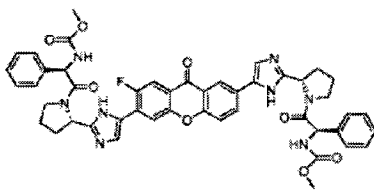
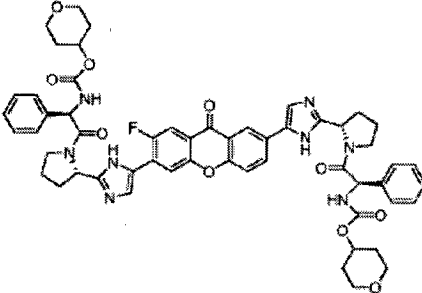
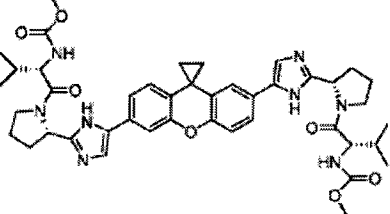
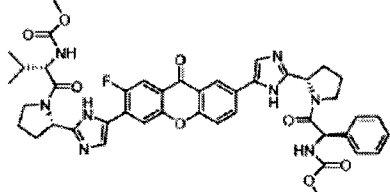
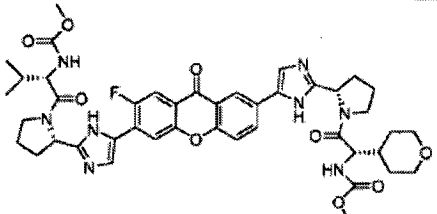
| 化合物# | 结构 | HCV 基因型<br>1b 的抑制 | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------|----|-------------------|-----------------------|
| 7    |    | ****              | 781.4                 |
| 8    |    | ****              | 781.4                 |
| 9    |    | **                | 667.3                 |
| 10   |    | ****              | 795.4                 |
| 11   |    | ****              | 794.4                 |
| 12   |    | ****              | 781.4                 |

[1072]

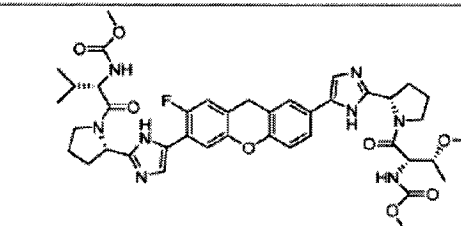
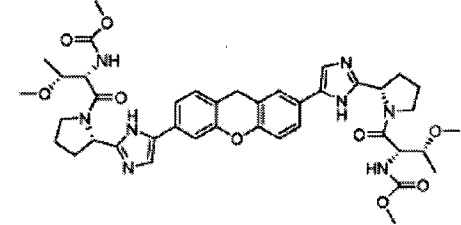
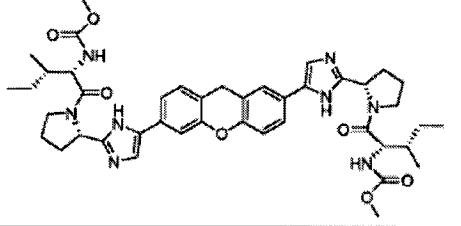
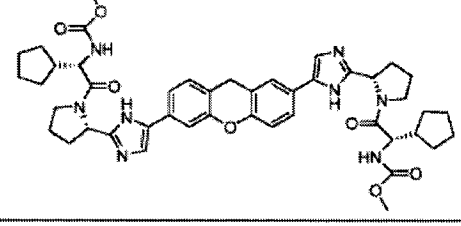
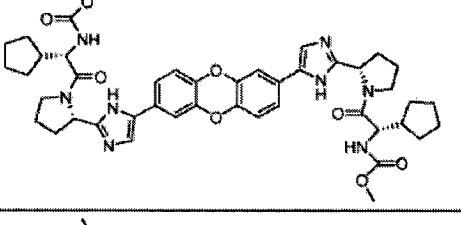
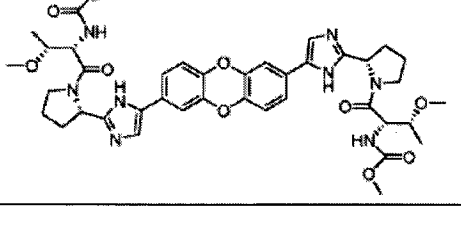
| 化合物# | 结构                                                                                  | HCV 基因型<br>1b 的抑制 | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| 13   |    | ****              | 823.5                 |
| 14   |    | **                | 796.4                 |
| 15   |    | ****              | 815.3                 |
| 16   |   | ****              | 823.4                 |
| 17   |  | ****              | 823.4                 |
| 18   |  | ****              | 815.3                 |

[1073]

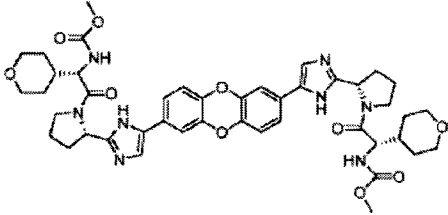
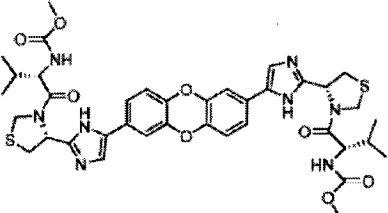
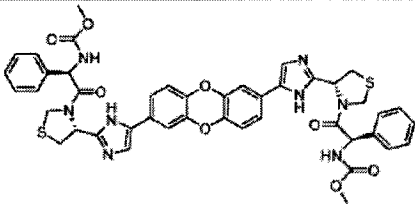
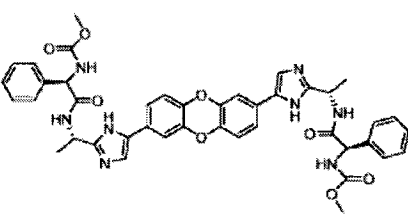
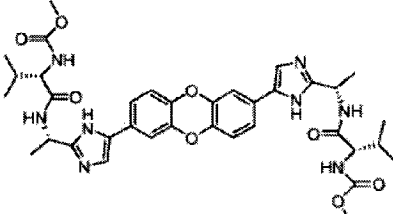
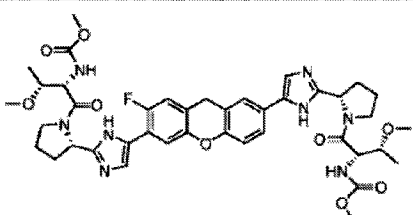
| 化合物# | 结构 | HCV 基因型<br>1b 的抑制 | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------|----|-------------------|-----------------------|
| 19   |    | ****              | 885.4                 |
| 20   |    | ****              | 753.3                 |
| 21   |    | ****              | 885.4                 |
| 22   |    | ****              | 799.4                 |
| 23   |    | ****              | 883.4                 |

| 化合物# | 结构                                                                                  | HCV 基因型<br>1b 的抑制 | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| 24   |    | ****              | 867.3                 |
| 25   |    | ****              | 1007.4                |
| 26   |   | ****              | 793.4                 |
| 27   |  | ****              | 833.3                 |
| 28   |  | ****              | 841.4                 |

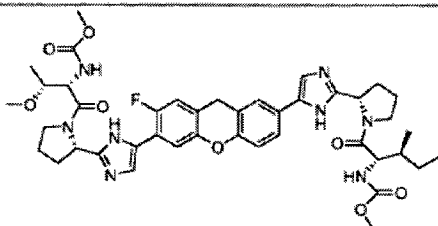
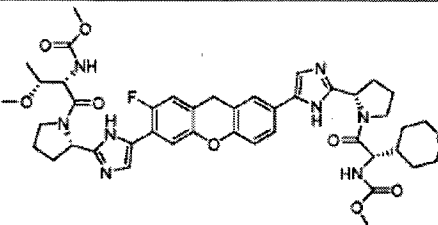
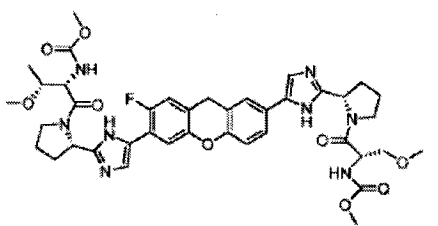
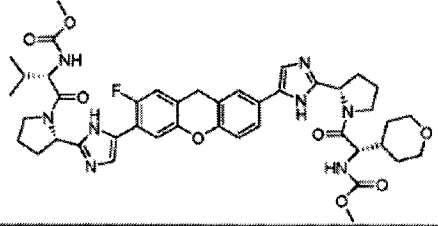
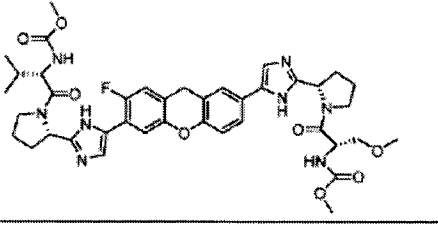
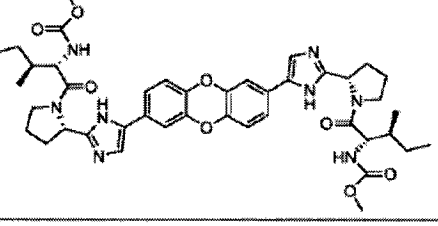
[1074]

| 化合物# | 结构                                                                                  | HCV 基因型<br>1b 的抑制 | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| 29   |    | ****              | 801.4                 |
| 30   |    | ****              | 799.4                 |
| 31   |    | ****              | 795.4                 |
| 32   |   | ****              | 819.4                 |
| 33   |  | ****              | 821.4                 |
| 34   |  | ****              | 801.3                 |

[1075]

| 化合物# | 结构                                                                                  | HCV 基因型<br>1b 的抑制 | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| 35   |    | ****              | 853.4                 |
| 36   |    | ****              | 805.3                 |
| 37   |    | ****              | 873.2                 |
| 38   |   | ****              | 785.3                 |
| 39   |  | ****              | 717.3                 |
| 40   |  | ****              | 817.4                 |

[1076]

| 化合物# | 结构                                                                                  | HCV 基因型<br>1b 的抑制 | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| 41   |    | ****              | 815.4                 |
| 42   |    | ****              | 843.4                 |
| 43   |    | ****              | 803.3                 |
| 44   |   | ****              | 827.4                 |
| 45   |  | ****              | 787.4                 |
| 46   |  | ****              | 797.4                 |

[1077]

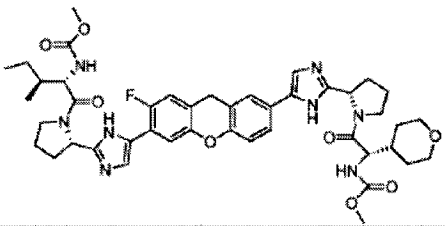
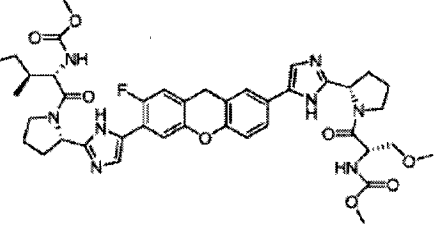
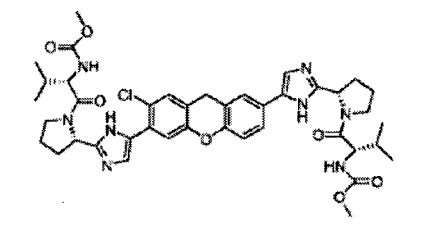
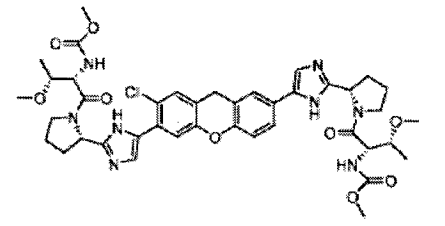
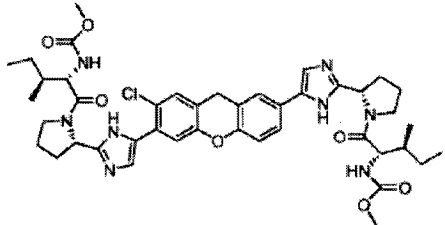
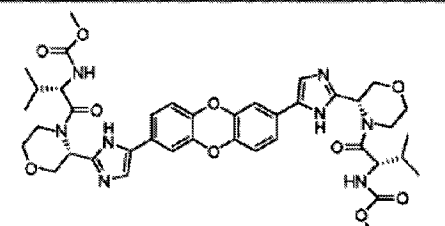
[1078]

| 化合物# | 结构 | HCV 基因型<br>1b 的抑制 | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------|----|-------------------|-----------------------|
| 47   |    | ****              | 797.4                 |
| 48   |    | ****              | 865.4                 |
| 49   |    | ****              | 815.3                 |
| 50   |    | ****              | 847.3                 |
| 51   |    | ****              | 843.4                 |
| 52   |    | ****              | 899.3                 |

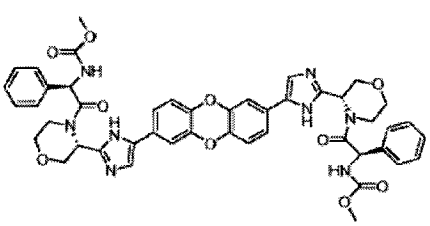
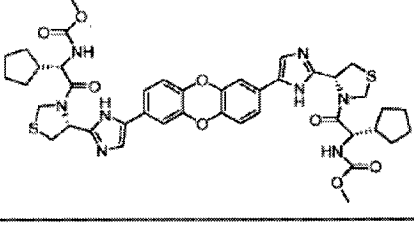
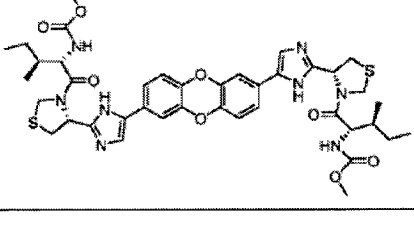
[1079]

| 化合物# | 结构 | HCV 基因型<br>1b 的抑制 | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------|----|-------------------|-----------------------|
| 53   |    | ****              | 813.4                 |
| 54   |    | ****              | 815.4                 |
| 55   |    | ****              | 765.3                 |
| 56   |    | ****              | 761.3                 |
| 57   |    | ****              | 785.5                 |
| 58   |    | ****              | 883.3                 |

[1080]

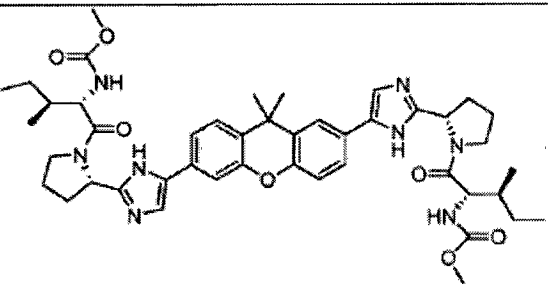
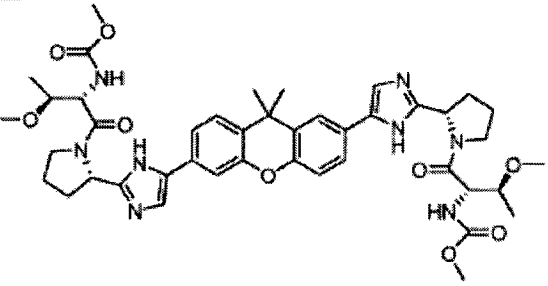
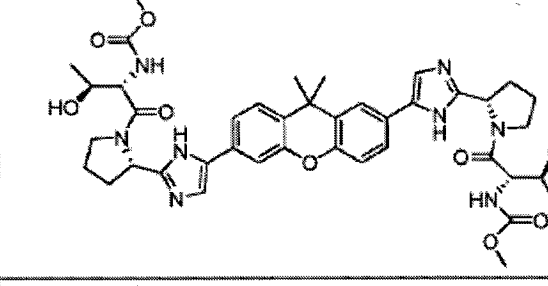
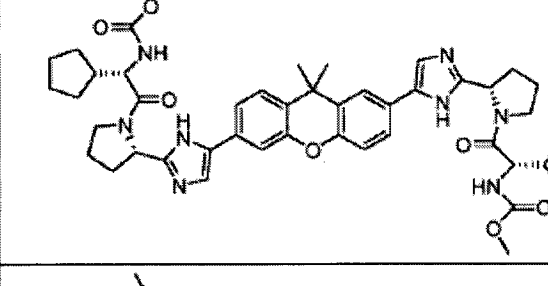
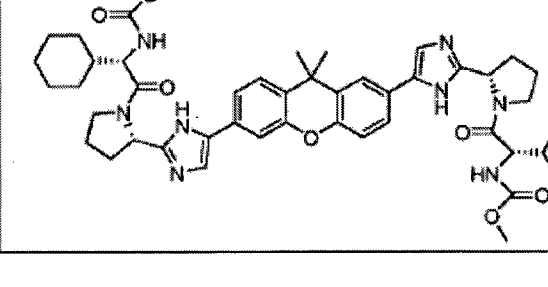
| 化合物# | 结构                                                                                  | HCV 基因型<br>1b 的抑制 | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| 59   |    | ****              | 841.4                 |
| 60   |    | ****              | 801.4                 |
| 61   |    | ****              | 801.3                 |
| 62   |   | ****              | 833.3                 |
| 63   |  | ****              | 829.4                 |
| 64   |  | ****              | 801.3                 |

[1081]

| 化合物# | 结构                                                                                | HCV 基因型<br>1b 的抑制 | MS (M+H) <sup>+</sup> |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| 65   |  | ****              | 869.3                 |
| 66   |  | ****              | 857.3                 |
| 67   |  | ****              | 833.3                 |

[1082] 表格 2. 另外的实施例化合物

[1083]

| 化合物# | 结构                                                                                   |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 70   |    |
| 71   |    |
| 72   |   |
| 73   |  |
| 74   |  |

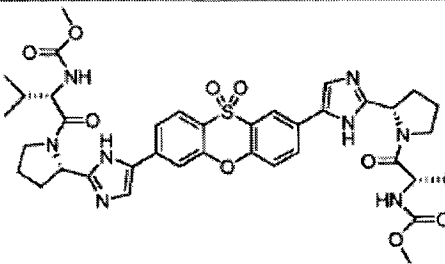
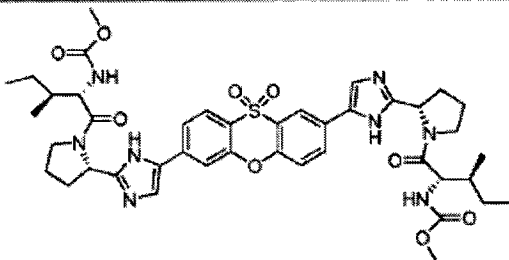
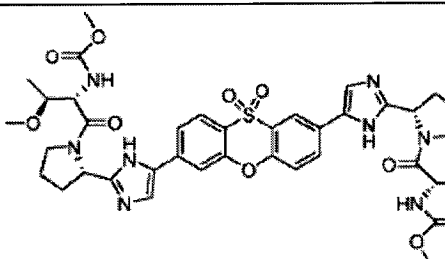
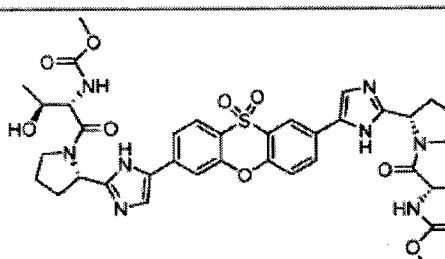
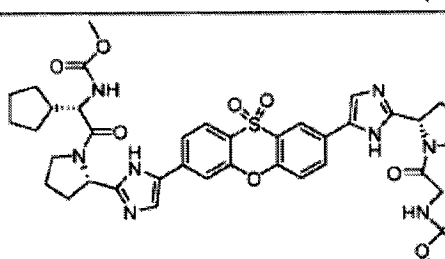
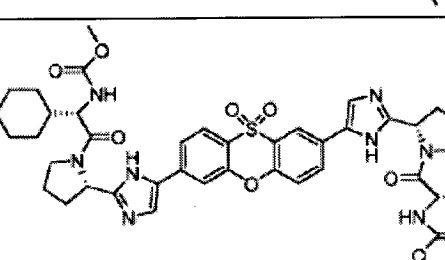
| 化合物# | 结构 |
|------|----|
| 75   |    |
| 76   |    |
| 77   |    |
| 78   |    |
| 79   |    |
| 80   |    |

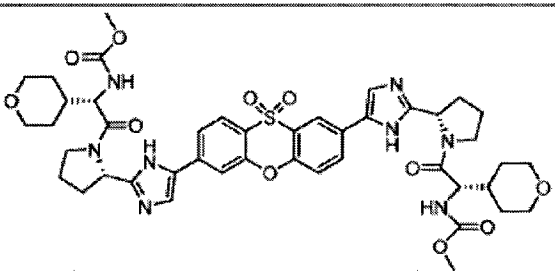
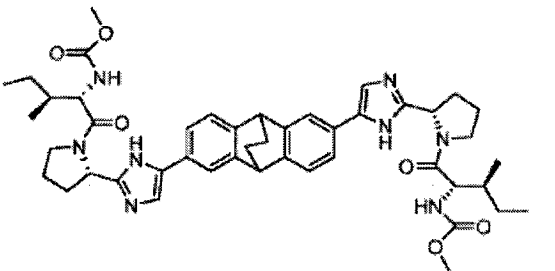
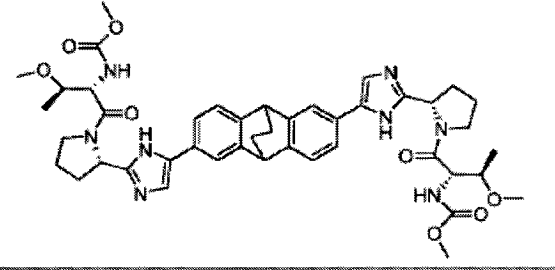
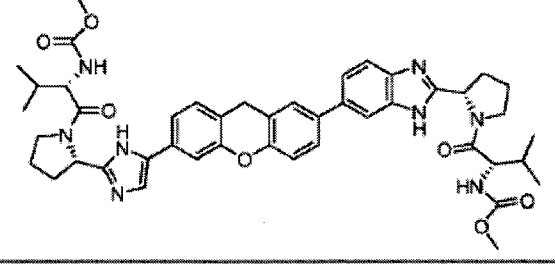
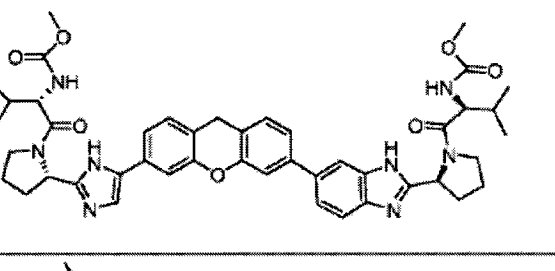
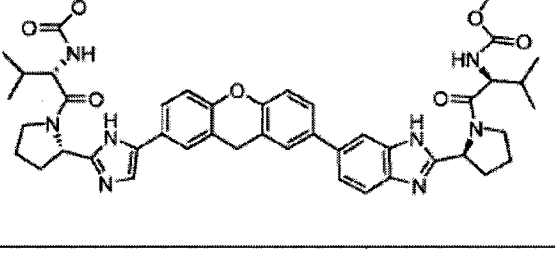
[1084]

| 化合物# | 结构 |
|------|----|
| 81   |    |
| 82   |    |
| 83   |    |
| 84   |    |
| 85   |    |
| 86   |    |

[1085]

[1086]

| 化合物# | 结构                                                                                   |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 87   |    |
| 88   |    |
| 89   |   |
| 90   |  |
| 91   |  |
| 92   |  |

| 化合物# | 结构                                                                                   |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 93   |    |
| 94   |    |
| 95   |   |
| 96   |  |
| 97   |  |
| 98   |  |

[1087]

| 化合物# | 结构 |
|------|----|
| 99   |    |
| 100  |    |
| 101  |    |
| 102  |    |
| 103  |    |
| 104  |    |

[1088]



[1090]

| 化合物# | 结构 |
|------|----|
| 111  |    |
| 112  |    |
| 113  |    |
| 114  |    |
| 115  |    |