

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2018 年 5 月 17 日 (17.05.2018)



(10) 国际公布号  
**WO 2018/086530 A1**

(51) 国际专利分类号:

**C07D 231/24** (2006.01) **A61P 1/16** (2006.01)

**C07D 207/27** (2006.01) **A61P 31/20** (2006.01)

**C07D 309/14** (2006.01) **A61K 31/18** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/109922

(22) 国际申请日: 2017 年 11 月 8 日 (08.11.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610980092.3 2016 年 11 月 8 日 (08.11.2016) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。南京明德新药研发股份有限公司 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市高新开发区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 付志飞 (FU, Zhifei); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。张杨 (ZHANG, Yang); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。罗妙荣 (LUO, Miaorong); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。黎健 (LI, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。徐宏江 (XU, Hongjiang); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。杨玲 (YANG, Ling); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。张喜

全 (ZHANG, Xiquan); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 (INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED); 中国北京市海淀区知春路甲 48 号盈都大厦 A 座 19A, Beijing 100098 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

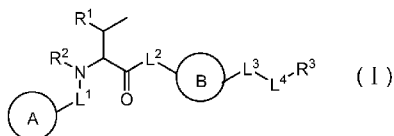
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: SULFONAMIDE COMPOUND AS CCCDNA INHIBITOR

(54) 发明名称: 作为 cccDNA 抑制剂的磺酰胺类化合物



(57) Abstract: Provided is a series of sulfonamide compounds as a cccDNA inhibitor. Particularly, the present invention relates to a compound represented by formula (I) as a cccDNA inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 提供一系列作为 cccDNA 抑制剂的磺酰胺类化合物, 具体地, 涉及作为 cccDNA 抑制剂的式 (I) 所示化合物或药学上可接受的盐



WO 2018/086530 A1

## 作为 cccDNA 抑制剂的磺酰胺类化合物

## 相关申请的引用

本申请要求于 2016 年 11 月 08 日向中华人民共和国知识产权局提交的申请号为 CN201610980092.3 的中国发明专利申请的权益，该中国发明专利申请通过援引整体上并入本申请。

## 技术领域

本申请涉及一系列作为 cccDNA 抑制剂的磺酰胺类化合物。具体地，本申请涉及作为 cccDNA 抑制剂的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

## 背景技术

乙型病毒性肝炎（hepatitis B, HB）是由乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）引起的。HBV 的感染不仅可以导致急性、慢性病毒性肝炎和重型肝炎，而且还与肝硬化（liver cirrhosis, LC）和肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）的发生、发展密切相关。20% 的慢性乙肝患者将发展成为肝硬化，HBV 慢性感染的人罹患 HCC 的危险性是正常人的 100 倍。

HBV cccDNA（乙型肝炎病毒共价闭合环状 DNA）存在于肝细胞核内，是病毒成功感染肝细胞的标志，也是慢性乙型肝炎持久存在的关键。

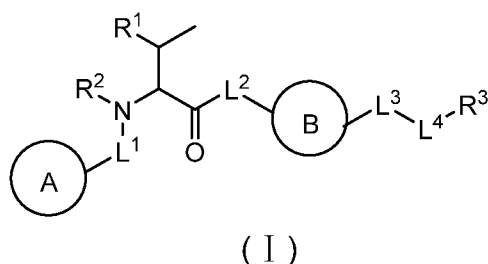
到目前为止，获得美国食品与药物管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准并在临床应用的抗HBV药物有两大类：干扰素及核苷类似物，它们的代表药物分别是 $\alpha$ 干扰素（interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ）及拉米夫定（Lamivudine, 3CT）。

一般认为 $\alpha$ 干扰素和拉米夫定均不能清除细胞内HBV cccDNA，在这些抗病毒药物治疗期间HBV仍有能力感染新的肝细胞，并且这些抗病毒药物对清除cccDNA无效，停药后容易复发，因而需要对慢乙肝患者长期使用抗病毒药物治疗。

WO2013130703公开了HBV cccDNA形成的抑制剂及其使用方法。本申请提供了一系列作为cccDNA抑制剂的磺酰胺类化合物，本申请的化合物对cccDNA的形成有强烈抑制作用，使彻底治愈HBV成为可能。

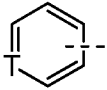
## 发明内容

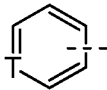
一方面，本申请涉及式（I）化合物或其药学上可接受的盐，

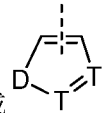


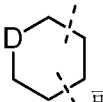
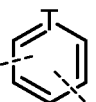
其中，

$R^1$  选自氢或甲基；

$R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、 或 ，所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、

氨基或氰基的基团取代，所述  或  任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代；

A 环选自  或 ，所述 A 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代；

B 环选自  或 ，所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代；

D 分别独立地选自 -O-、-S- 和 -NH-；

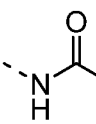
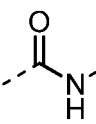
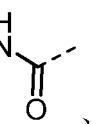
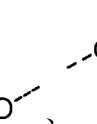
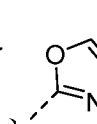
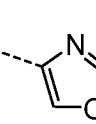
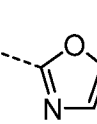
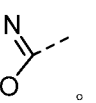
T 分别独立地选自 -CH= 和 -N=；

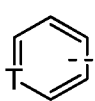
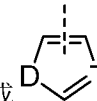
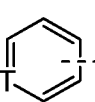
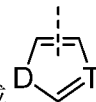
R<sup>3</sup> 选自氢和 C<sub>3-6</sub> 环烷基，所述 C<sub>3-6</sub> 环烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代；

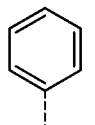
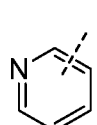
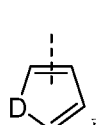
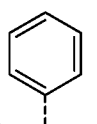
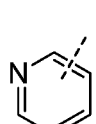
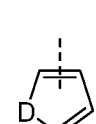
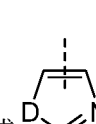
L<sup>1</sup> 选自 -C(=O)- 或 -S(=O)<sub>2</sub>-；

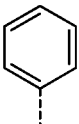
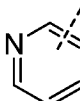
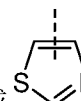
L<sup>2</sup> 选自单键、 或 ；

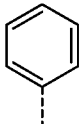
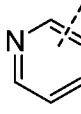
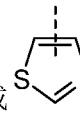
L<sup>3</sup> 选自单键或 -CH<sub>2</sub>-；

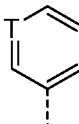
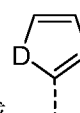
L<sup>4</sup> 选自 、、、、、、、、 或 。

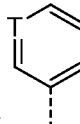
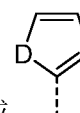
在一些实施方案中，R<sup>2</sup> 选自 C<sub>1-3</sub> 烷基、 或 ，所述 C<sub>1-3</sub> 烷基任选地被三个以上的氟取代，所述  或  任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代，优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

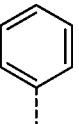
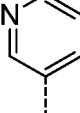
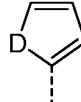
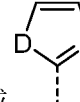
在一些实施方案中，R<sup>2</sup> 选自 C<sub>1-3</sub> 烷基、、、 或 ，所述 C<sub>1-3</sub> 烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基或氰基的基团取代，优选为任选地被 3 个以上的氟取代，所述 、、 或  任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代，优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

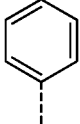
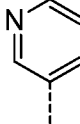
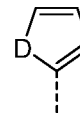
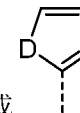
在一些优选实施方案中， $R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、、 或 ，所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被一个

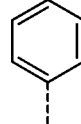
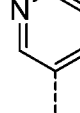
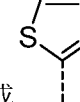
或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基或氰基的基团取代，优选为任选地被 3 个以上的氟取代，所述 、 或  任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代，优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

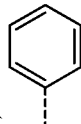
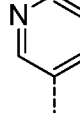
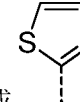
在一些优选实施方案中， $R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、 或 ，所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被一个或多个选

自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基或氰基的基团取代，优选为任选地被 3 个以上的氟取代，所述  或  任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代，优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

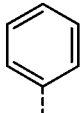
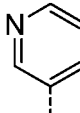
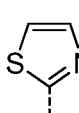
在一些优选实施方案中， $R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、、、 或 ，所述  $C_{1-3}$  烷基任

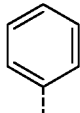
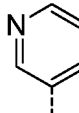
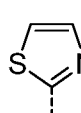
地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基或氰基的基团取代，优选为任选地被 3 个以上的氟取代，所述 、、 或  任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代，优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

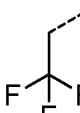
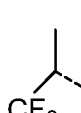
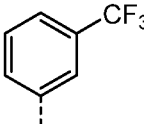
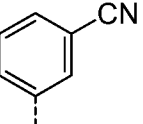
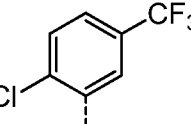
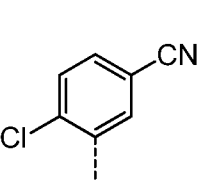
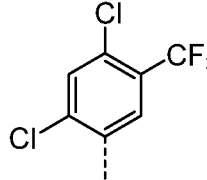
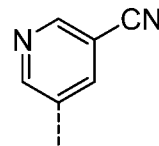
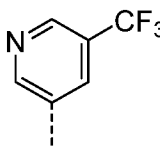
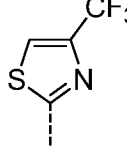
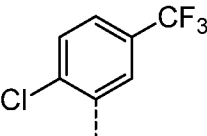
在一些更优选的实施方案中， $R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、、 或 ，所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基或氰基的基团取代，优选为任选地被 3 个以上的氟取代，所

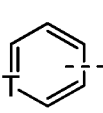
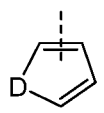
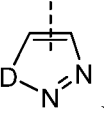
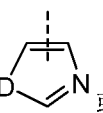
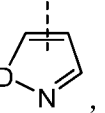
述 、 或  任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代，优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲

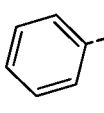
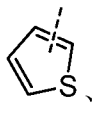
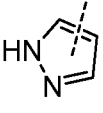
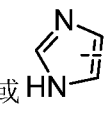
基的基团取代。

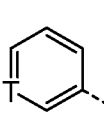
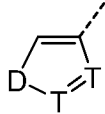
在一些更优选的实施方案中， $R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、、 或 ，所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被

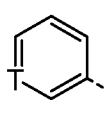
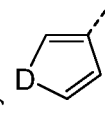
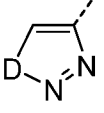
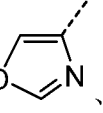
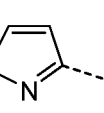
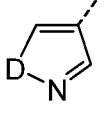
一个或多个氟取代，优选为任选地被 3 个以上的氟取代，所述 、 或  任选地被一个或多个选自氯、氰基或三氟甲基的基团取代，优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氯、氰基或三氟甲基的基团取代。

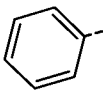
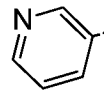
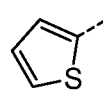
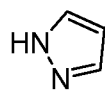
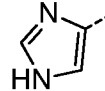
在一些更优选的实施方案中， $R^2$  选自 、、、、、、、、 或 ，进一步优选为 。

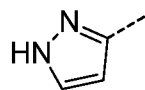
在一些实施方案中，A 环选自 、、、 或 ，所述 A 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

在一些优选实施方案中，A 环选自 、、、 或 ，所述 A 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

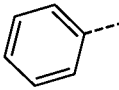
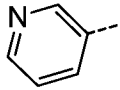
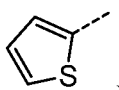
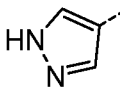
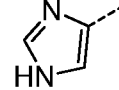
在一些优选实施方案中，A 环选自  或 ，所述 A 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

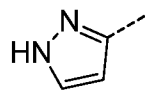
在一些更优选实施方案中，A 环选自 、、、、 或 ，所述 A 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

在一些更优选实施方案中，A 环选自 、、、、 或

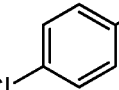
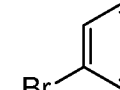
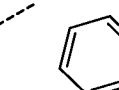
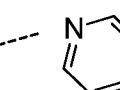
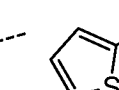
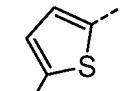
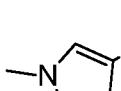
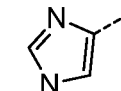
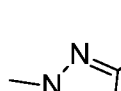
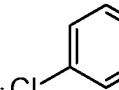


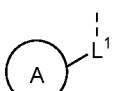
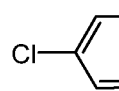
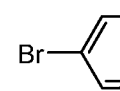
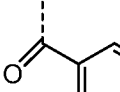
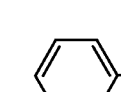
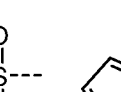
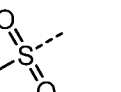
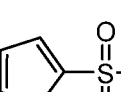
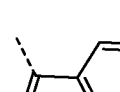
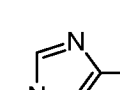
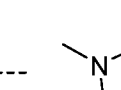
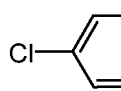
，所述 A 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

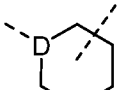
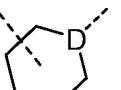
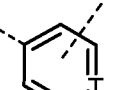
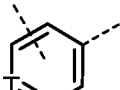
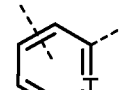
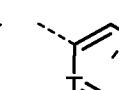
在一些更优选实施方案中，A 环选自 、、、、 或

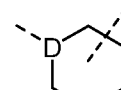
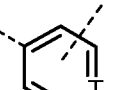
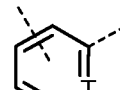


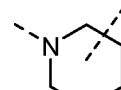
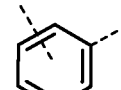
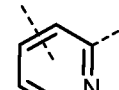
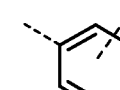
，所述 A 环任选地被一个或多个选自氯、溴、氰基或甲基的基团取代，更优选地，所述 A 环任选地被一个或多个选自氯、溴或甲基的基团取代。

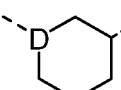
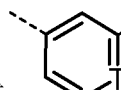
在一些更优选实施方案中，A 环选自 、、、、、、、 或 ，进一步优选为 。

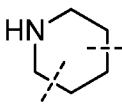
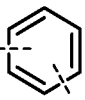
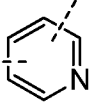
在一些更优选实施方案中，结构单元  选自 、、、、、、、、 或 ，进一步优选为 。

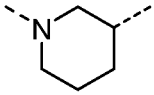
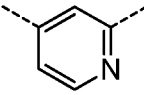
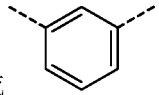
在一些优选实施方案中，B 环选自 、、、、 或 ，所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

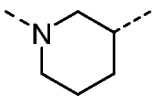
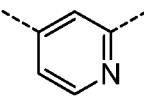
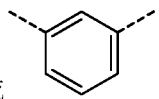
在一些优选实施方案中，B 环选自 、 或 ，所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

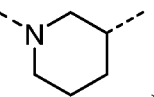
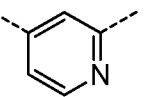
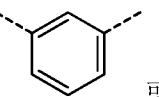
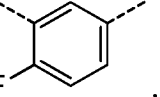
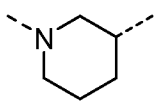
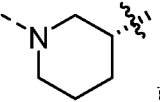
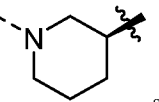
在一些优选实施方案中，B 环选自 、、 或 ，所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

在一些优选实施方案中，B 环选自  或 ，所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

在一些优选实施方案中，B 环选自 、 或 ，所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

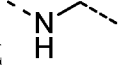
在一些更优选实施方案中，B 环选自 、 或 ，所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

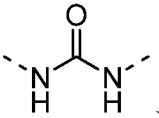
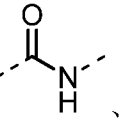
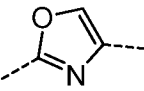
在一些更优选实施方案中，B 环选自 、 或 ，所述 B 环任选地被一个或多个氟取代。

在一些更优选实施方案中，B 环选自 、、 或 ，所述  可进一步选自  或 。

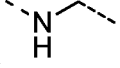
在一些优选实施方案中， $R^3$  选自氢或环丙基，所述环丙基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

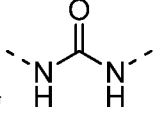
在一些更优选实施方案中， $R^3$  为环丙基。

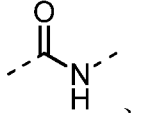
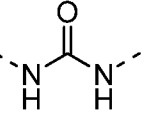
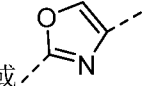
在一些优选实施方案中， $L^2$  选自单键或 。

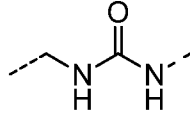
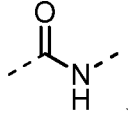
在一些优选实施方案中， $L^4$  选自 、、 或 。

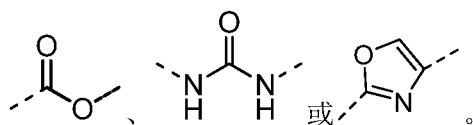
在一些优选实施方案中， $L^1$  为  $-C(=O)-$ ，且  $L^2$  为单键。

在一些优选实施方案中， $L^1$  为  $-S(=O)_2-$ ，且  $L^2$  选自单键或 。

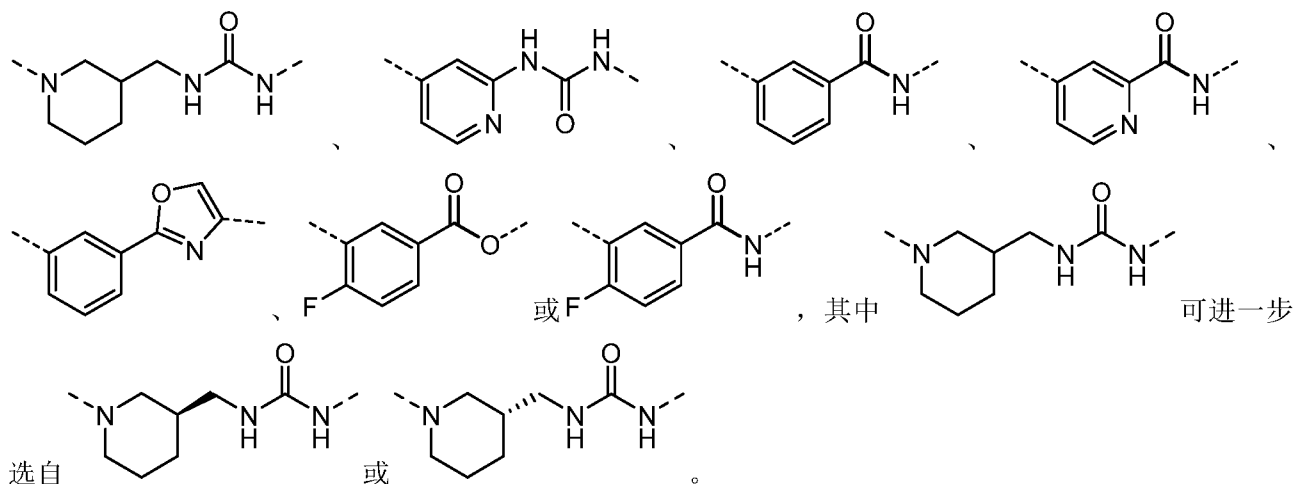
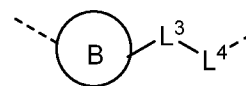
在一些优选实施方案中， $L^3$  为  $-CH_2-$ ，且  $L^4$  为 。

在一些优选实施方案中， $L^3$  为单键，且  $L^4$  选自 、、 或 。

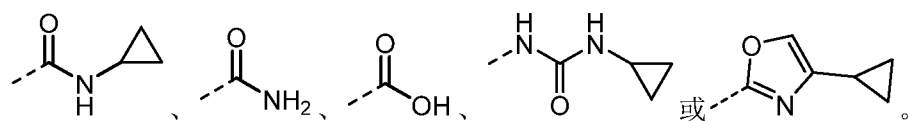
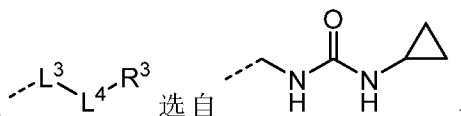
在一些优选实施方案中，式 (I) 化合物中结构单元  $-L^3-L^4-$  选自 、、



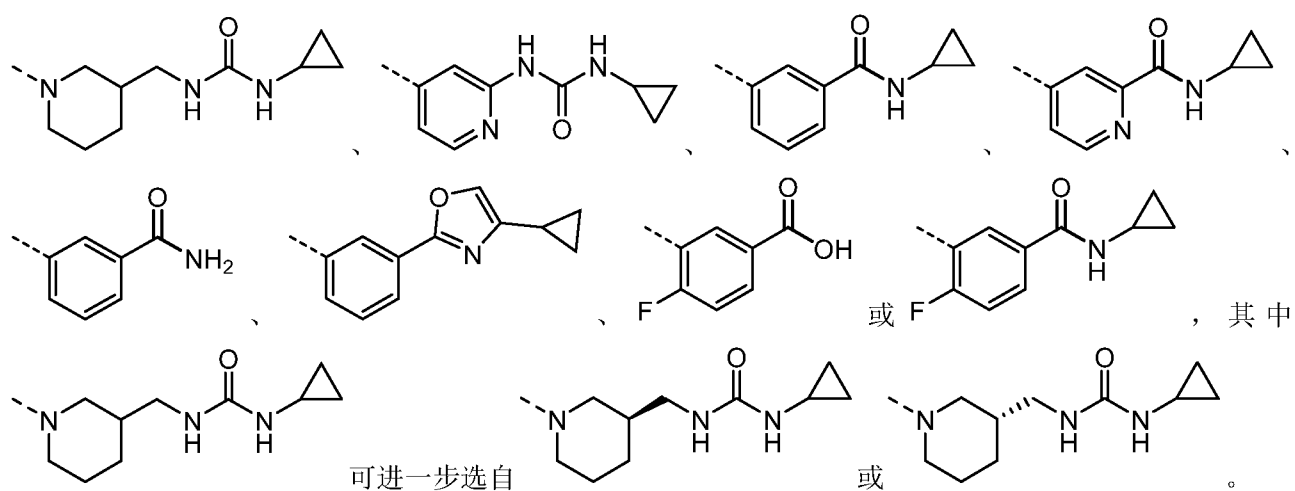
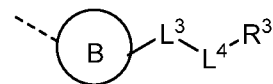
在一些更优选实施方案中，式 (I) 化合物中结构单元



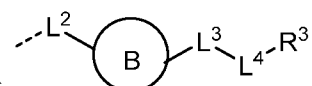
在一些更优选实施方案中，式 (I) 化合物中结构单元

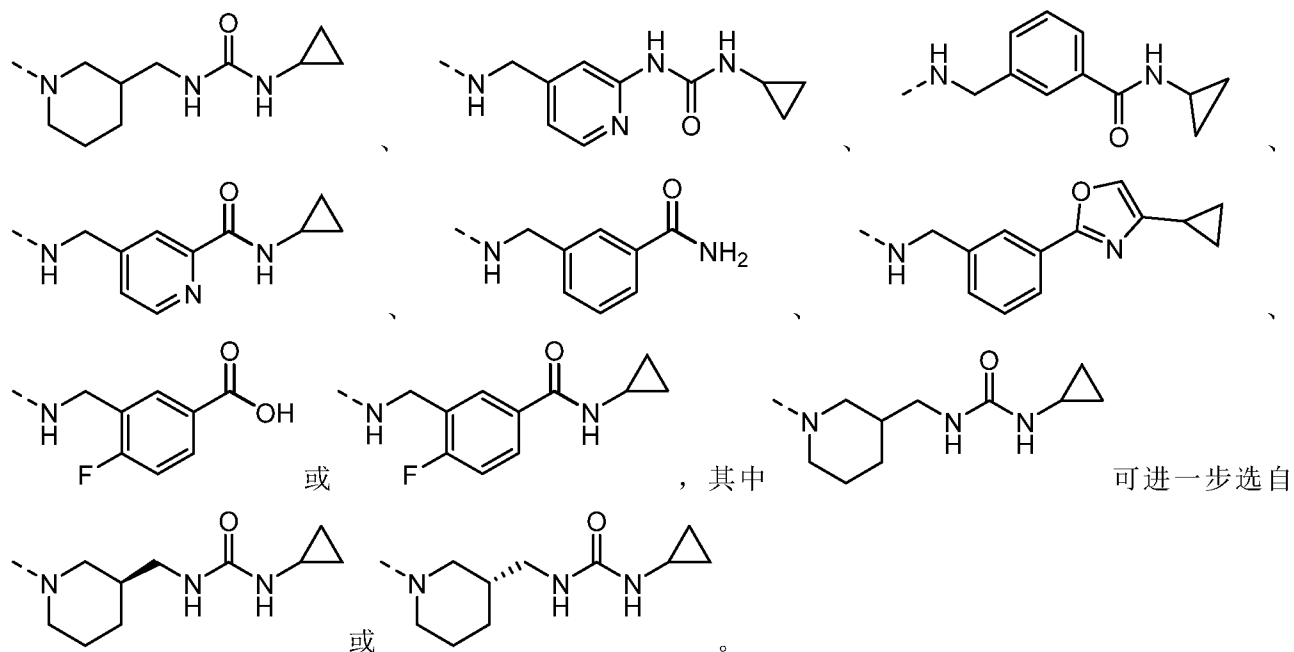


在一些更优选实施方案中，式 (I) 化合物中结构单元

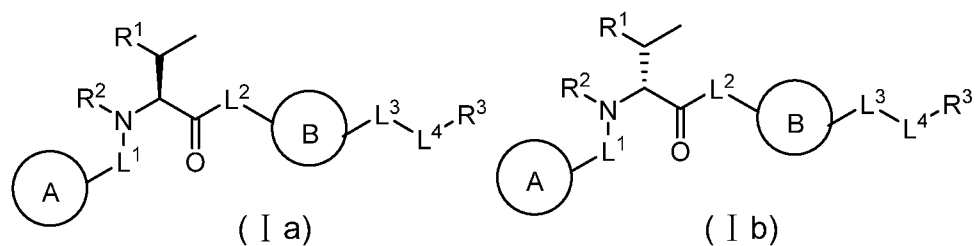


在一些更优选实施方案中，式 (I) 化合物中结构单元

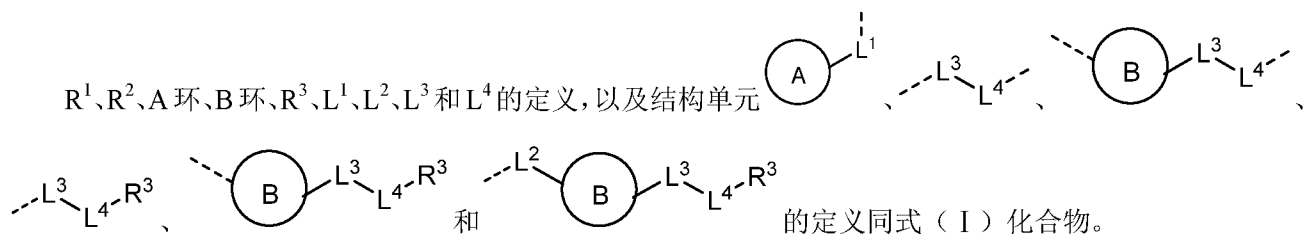




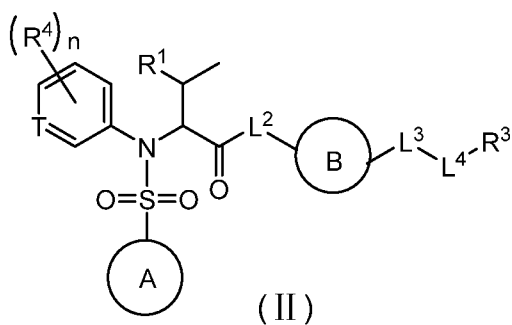
在一些实施方案中，本申请涉及式 (I a) 化合物或式 (I b) 化合物或其药学上可接受的盐，



其中，



在一些实施方案中，本申请涉及式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

$R^4$  分别独立地选自氟、氯、溴、碘、氰基、甲基或三氟甲基；

$n$  选自 0、1、2、3、4 或 5；

$R^1$ 、A 环、B 环、T、 $R^3$ 、 $L^2$ 、 $L^3$  和  $L^4$  的定义, 以及结构单元  $\text{---}L^3-L^4\text{---}$ 、 $\text{---}B-L^3-L^4\text{---}$ 、 $\text{---}L^3-L^4-R^3$ 、 $\text{---}B-L^3-L^4-R^3$  和  $\text{---}L^2-B-L^3-L^4-R^3$  的定义同式 (I) 化合物。

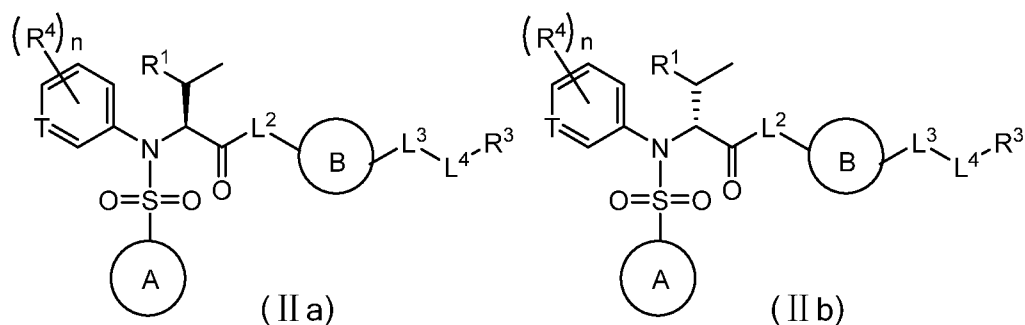
在一些实施方案中, 结构单元  $\text{---}T\text{---}$  选自  $\text{---}T\text{---}$ 、 $\text{---}T\text{---}$  或  $\text{---}T\text{---}$ 。

在一些优选实施方案中,  $n$  选自 1、2 或 3。

在一些优选实施方案中,  $R^4$  分别独立地选自氯、氰基或三氟甲基。

在一些更优选的实施方案中, 结构单元  $\text{---}T\text{---}$  选自  $\text{---}T\text{---}$ 、 $\text{---}T\text{---}$ 、 $\text{---}T\text{---}$ 、 $\text{---}T\text{---}$ 、 $\text{---}T\text{---}$ 、 $\text{---}T\text{---}$  或  $\text{---}T\text{---}$ 。

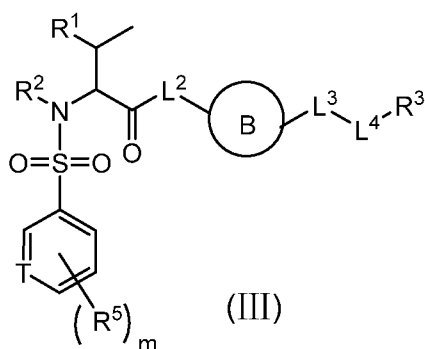
在一些实施方案中, 本申请涉及式 (IIa) 化合物或式 (IIb) 化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

$R^1$ 、 $R^4$ 、 $n$ 、A 环、B 环、T、 $R^3$ 、 $L^2$ 、 $L^3$  和  $L^4$  的定义, 以及结构单元  $\text{---}T\text{---}$ 、 $\text{---}L^3-L^4\text{---}$ 、 $\text{---}B-L^3-L^4\text{---}$ 、 $\text{---}L^3-L^4-R^3$ 、 $\text{---}B-L^3-L^4-R^3$  和  $\text{---}L^2-B-L^3-L^4-R^3$  的定义同式 (II) 化合物。

在一些实施方案中, 本申请涉及式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

$R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基, 所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基或氰基的基团取代;

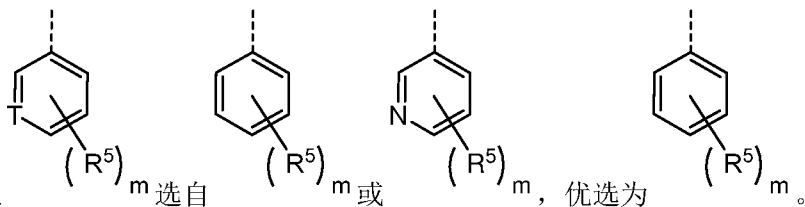
$R^5$  分别独立地选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基;

$m$  选自 0、1、2、3、4 或 5;

$R^1$ 、B 环、T、 $R^3$ 、 $L^2$ 、 $L^3$  和  $L^4$  的定义, 以及结构单元  $\text{---}L^3\text{---}L^4\text{---}$ 、 $\text{---}B\text{---}L^3\text{---}L^4\text{---}$ 、 $\text{---}L^3\text{---}L^4\text{---}R^3$ 、 $\text{---}B\text{---}L^3\text{---}L^4\text{---}R^3$  和  $\text{---}L^2\text{---}B\text{---}L^3\text{---}L^4\text{---}R^3$  的定义同式 (I) 化合物。

在一些优选的实施方案中,  $R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基, 所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被一个或多个氟取代。

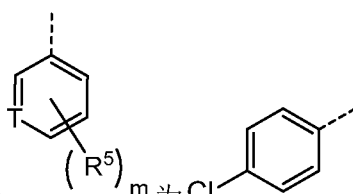
在一些更优选的实施方案中,  $R^2$  选自  $\text{---}F\text{---}F\text{---}F$  或  $\text{---}CF_3$ 。



在一些实施方案中, 结构单元  $\text{---}T\text{---}(R^5)_m$  选自  $\text{---}T\text{---}(R^5)_m$  或  $\text{---}T\text{---}(R^5)_m$ , 优选为  $\text{---}T\text{---}(R^5)_m$ 。

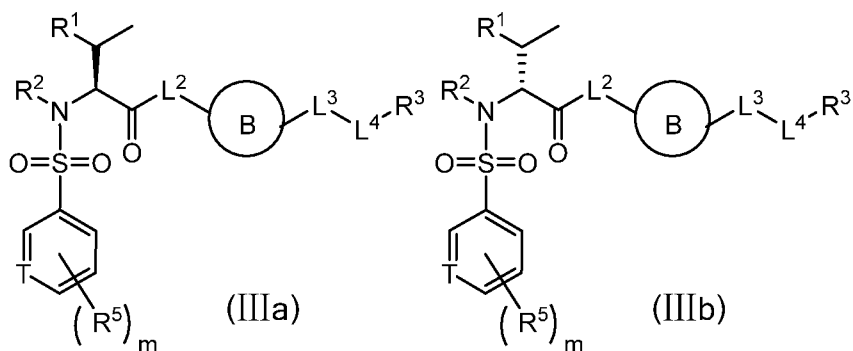
在一些优选的实施方案中,  $R^5$  分别独立地选自氯或溴。

在一些优选的实施方案中,  $m$  选自 0 或 1。

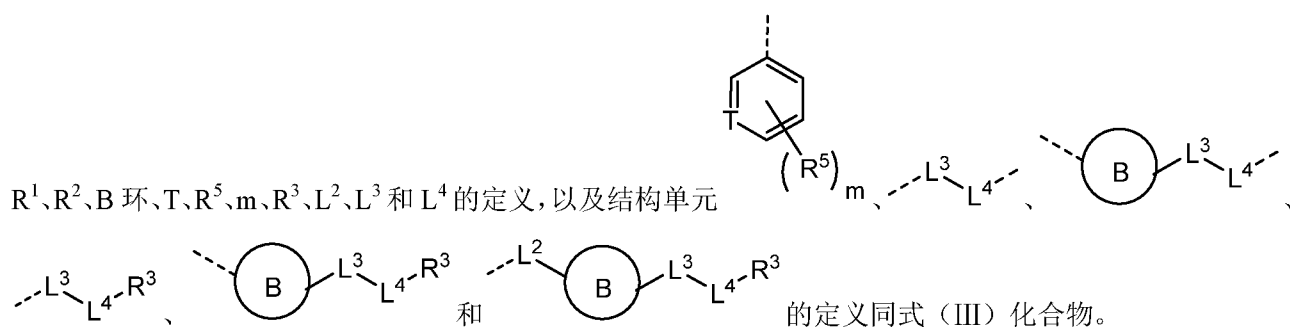


在一些更优选的实施方案中, 结构单元  $\text{---}T\text{---}(R^5)_m$  为  $\text{---}Cl\text{---}C_6H_4\text{---}$ 。

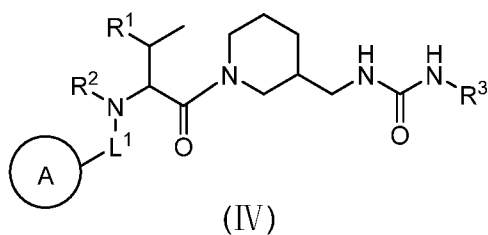
在一些实施方案中, 本申请涉及式 (IIIa) 化合物或式 (IIIb) 化合物或其药学上可接受的盐,



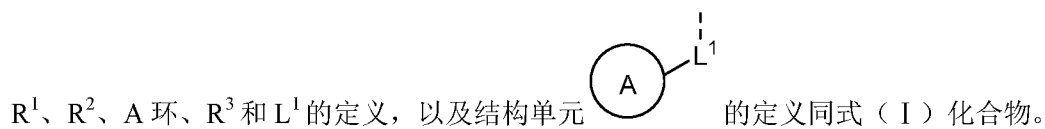
其中,



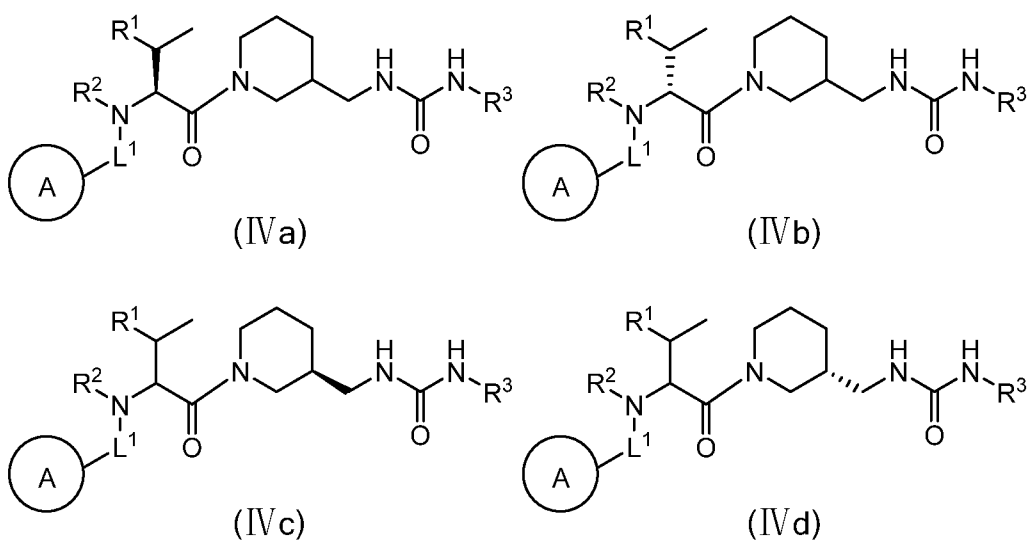
在一些实施方案中, 本申请涉及式 (IV) 化合物或其药学上可接受的盐,



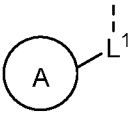
其中,



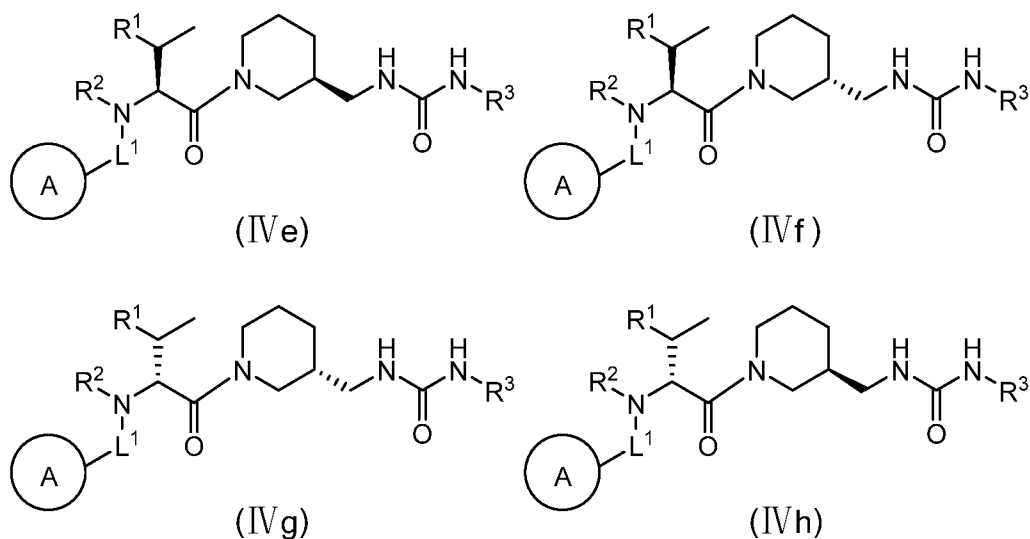
在一些实施方案中, 本申请涉及式 (IVa) 化合物、式 (IVb) 化合物、式 (IVc) 化合物或式 (IVd) 化合物或其药学上可接受的盐,



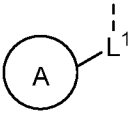
其中,

$R^1$ 、 $R^2$ 、A 环、 $R^3$  和  $L^1$  的定义, 以及结构单元  的定义同式 (IV) 化合物。

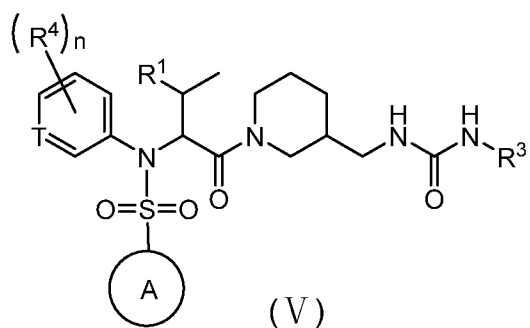
在一些实施方案中, 本申请涉及式 (IVe) 化合物、式 (IVf) 化合物、式 (IVg) 化合物或式 (IVh) 化合物或其药学上可接受的盐,



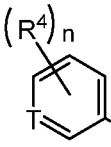
其中,

$R^1$ 、 $R^2$ 、A 环、 $R^3$  和  $L^1$  的定义, 以及结构单元  的定义同式 (IV) 化合物。

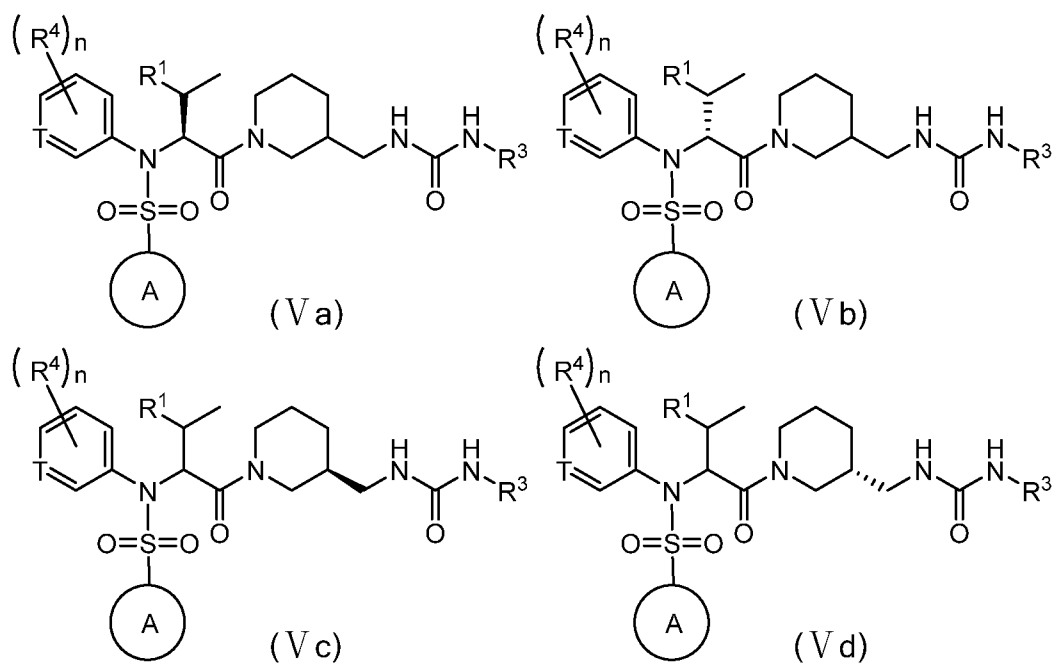
在一些实施方案中, 本申请涉及一种式 (V) 化合物或其药学上可接受的盐,



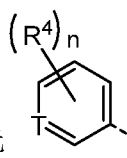
其中,

$R^1$ 、A 环、T 和  $R^3$  的定义同式 (I) 化合物;  $R^4$  和  $n$  的定义, 以及结构单元  的定义同式 (II) 化合物。

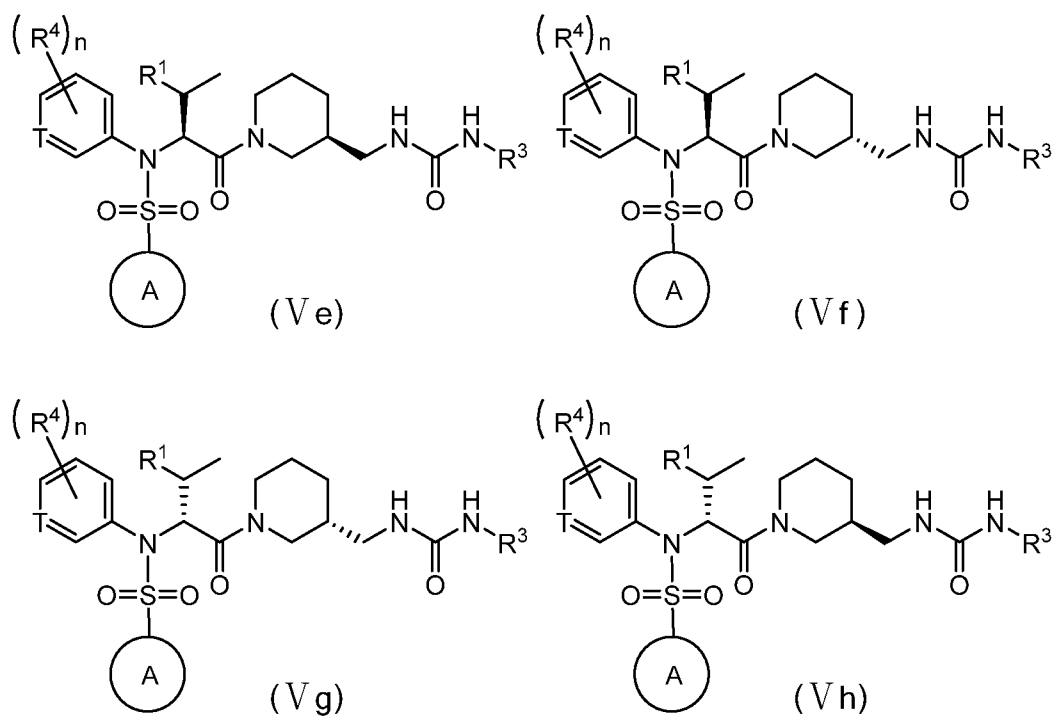
在一些实施方案中, 本申请涉及式 (Va) 化合物、式 (Vb) 化合物、式 (Vc) 化合物或式 (Vd) 化合物或其药学上可接受的盐,



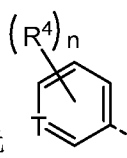
其中,

$R^1$ 、A 环、T、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $n$  的定义, 以及结构单元  的定义同式 (V) 化合物。

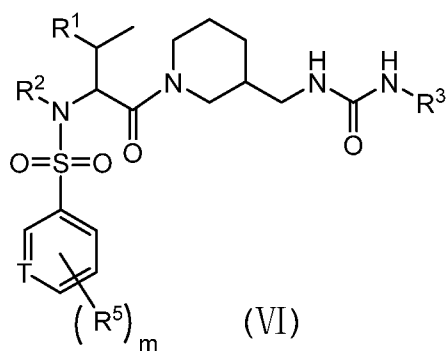
在一些实施方案中, 本申请涉及式 (Ve) 化合物、式 (Vf) 化合物、式 (Vg) 化合物或式 (Vh) 化合物或其药学上可接受的盐,



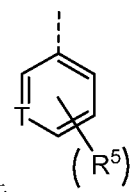
其中,

$R^1$ 、A 环、T、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $n$  的定义, 以及结构单元  的定义同式 (V) 化合物。

在一些实施方案中，本申请涉及一种式 (VI) 化合物或其药学上可接受的盐，

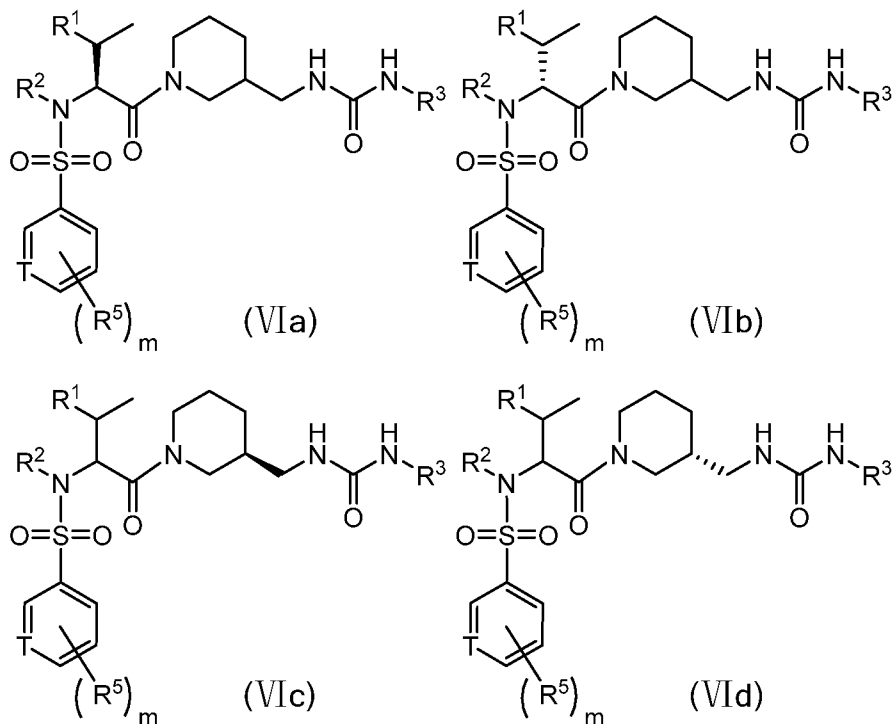


其中，

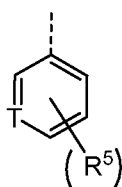


$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和 T 的定义同式 (I) 化合物； $R^5$  和 m 的定义，以及结构单元化合物的定义同式 (III) 化合物。

在一些实施方案中，本申请涉及式 (VIa) 化合物、式 (VIb) 化合物、式 (VIc) 化合物或式 (VI d) 化合物或其药学上可接受的盐，



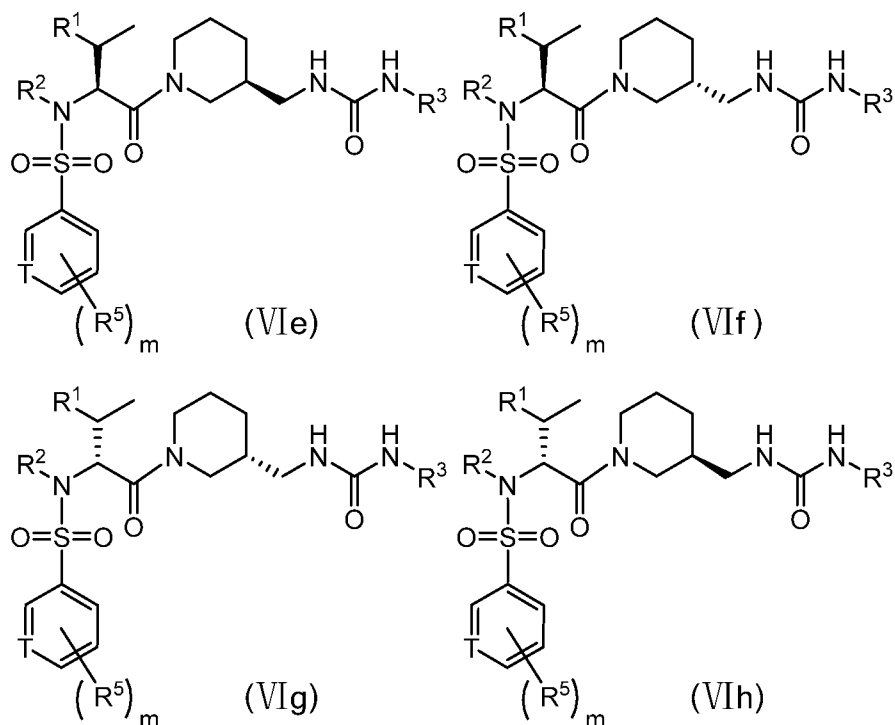
其中，



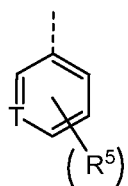
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、T、 $R^5$  和 m 的定义，以及结构单元化合物的定义同式 (VI) 化合物。

在一些实施方案中，本申请涉及式 (VIe) 化合物、式 (VIf) 化合物、式 (VIg) 化合物或式 (VIh) 化合物或其药学上可接受的盐，

化合物或其药学上可接受的盐，

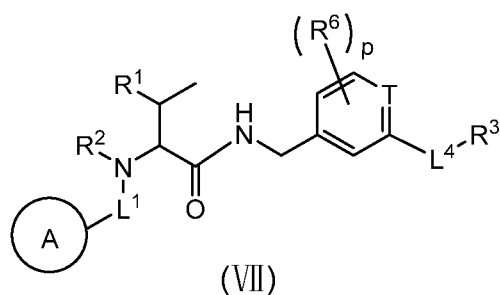


其中，



$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $T$ 、 $R^5$  和  $m$  的定义，以及结构单元  $(R^5)_m$  的定义同式 (VI) 化合物。

在一些实施方案中，本申请涉及一种式 (VII) 化合物或其药学上可接受的盐，

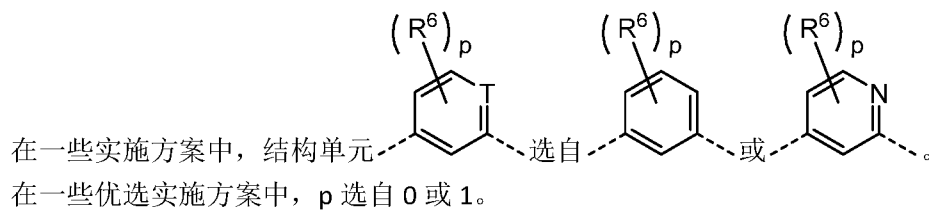


其中，

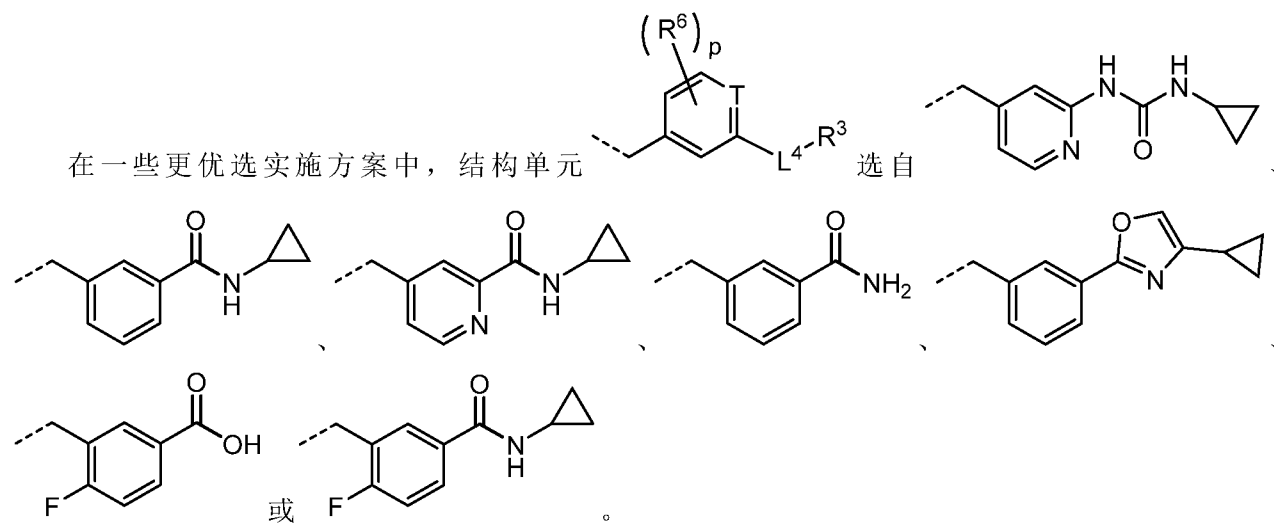
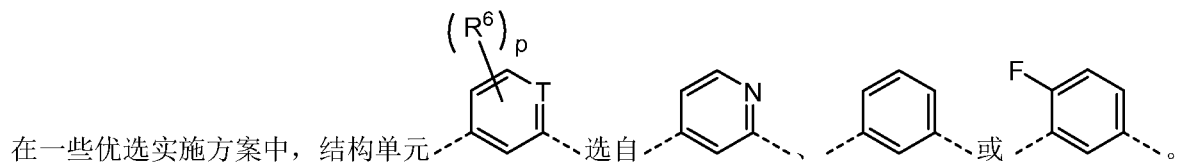
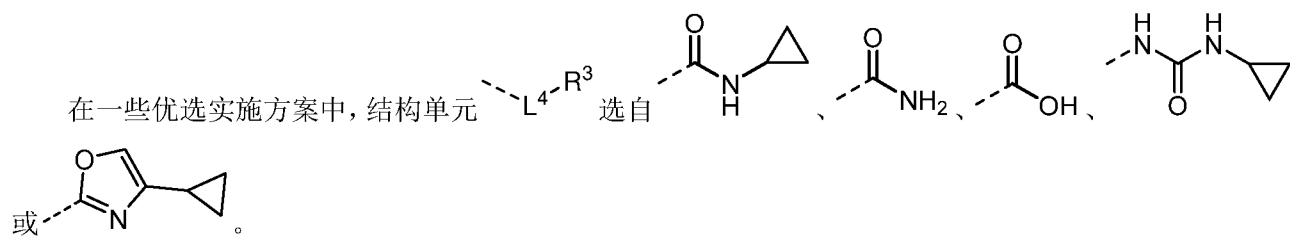
$R^6$  分别独立地选自氟、氯、溴、碘、氰基、甲基或三氟甲基；

$p$  选自 0、1、2、3 或 4；

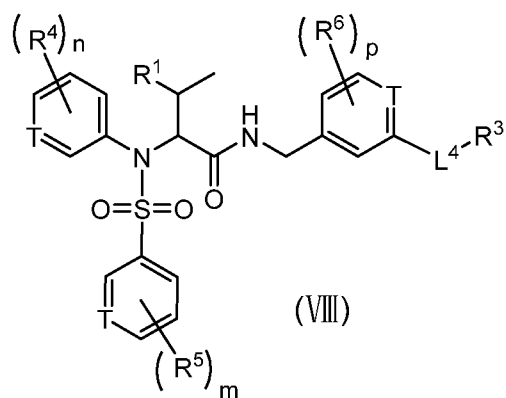
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $A$  环、 $T$ 、 $R^3$ 、 $L^1$  和  $L^4$  的定义，以及结构单元  $(R^6)_p$  的定义同式 (I) 化合物。



在一些优选实施方案中,  $R^6$  为氟。

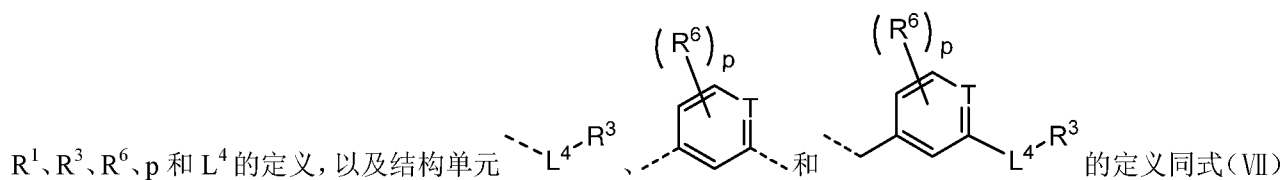


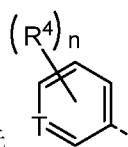
在一些实施方案中, 本申请涉及一种式 (VIII) 化合物或其药学上可接受的盐,

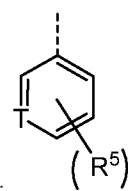


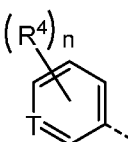
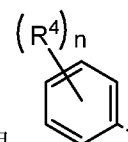
其中,

T 分别独立地选自  $\text{---CH=}$  和  $\text{---N=}$ ;



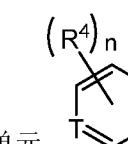
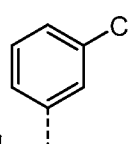
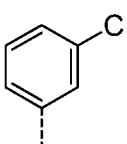
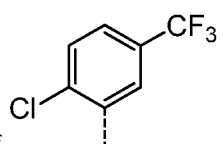
化合物； $R^4$  和  $n$  的定义，以及结构单元  的定义同式 (II) 化合物； $R^5$  和  $m$  的定义，以及结构

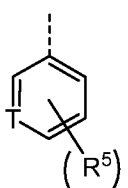
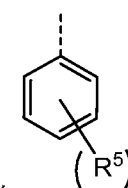
单元  的定义同式 (III) 化合物。

在一些优选实施方案中，结构单元  选自 。

在一些优选实施方案中， $n$  选自 1 或 2。

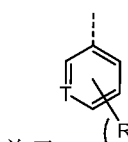
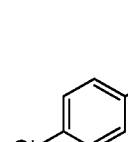
在一些优选实施方案中， $R^4$  分别独立地选自氯、氰基或三氟甲基。

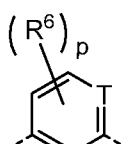
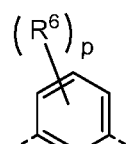
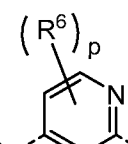
在一些更优选的实施方案中，结构单元  选自 、 或 。

在一些优选实施方案中，结构单元  选自 。

在一些优选的实施方案中， $R^5$  为氯。

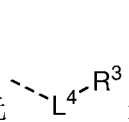
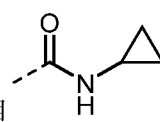
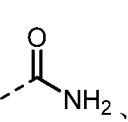
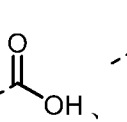
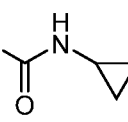
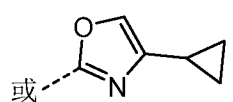
在一些优选的实施方案中， $m$  为 1。

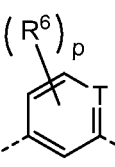
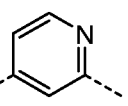
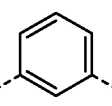
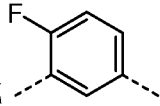
在一些更优选的实施方案中，结构单元  为 。

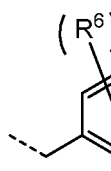
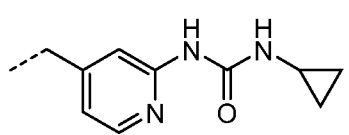
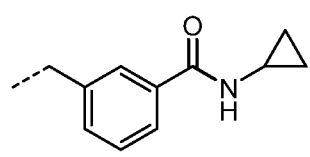
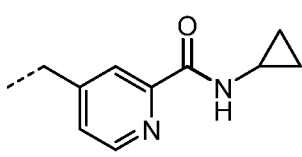
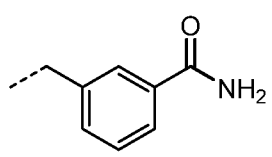
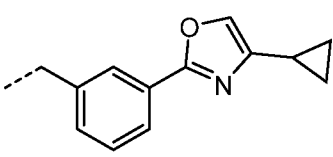
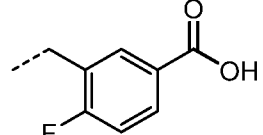
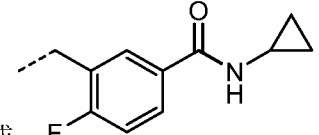
在一些实施方案中，结构单元  选自  或 。

在一些优选实施方案中， $p$  选自 0 或 1。

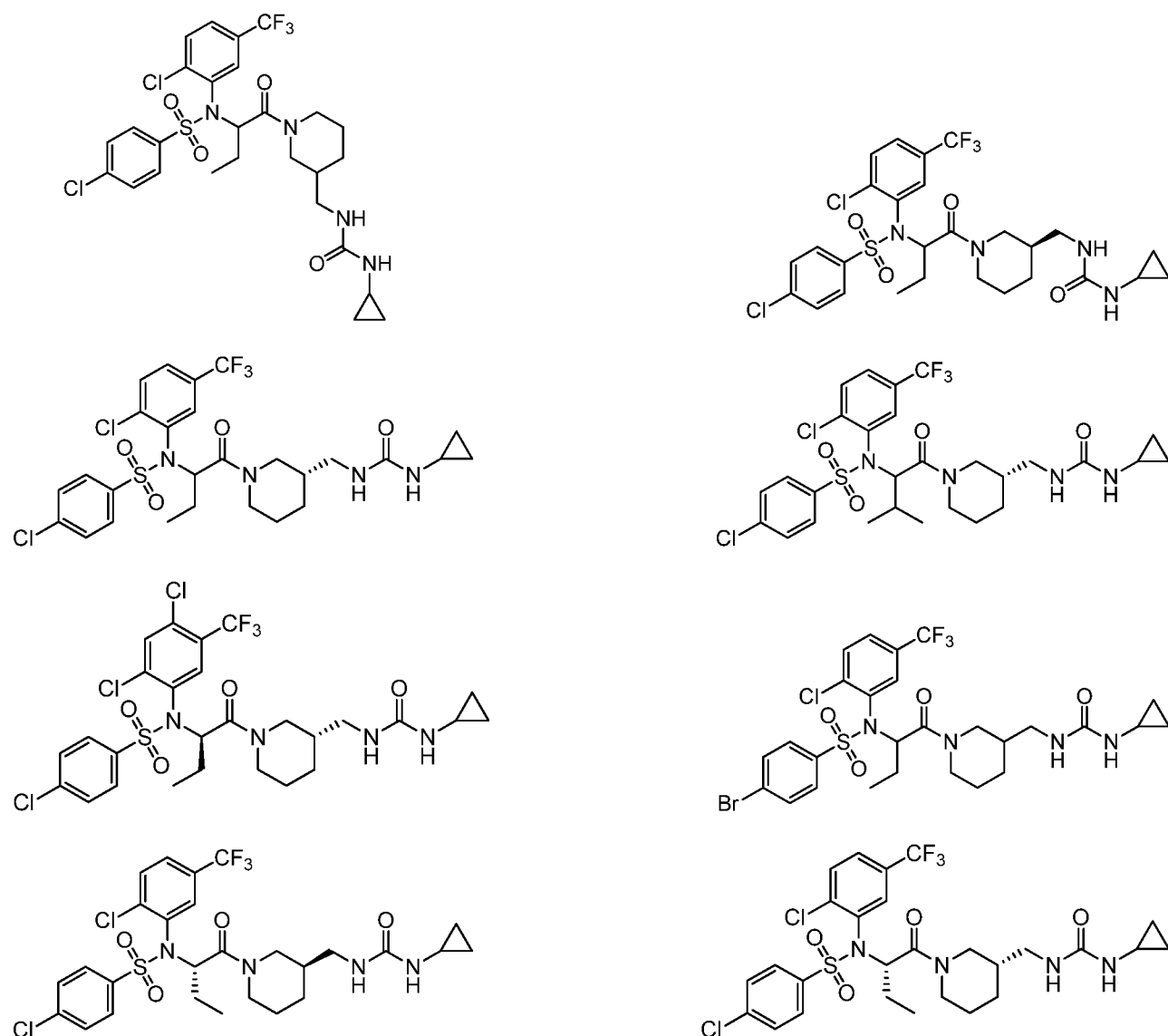
在一些优选实施方案中， $R^6$  为氟。

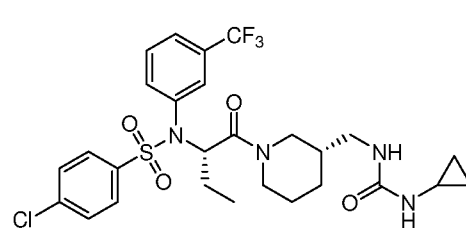
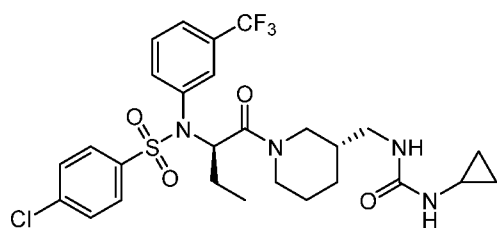
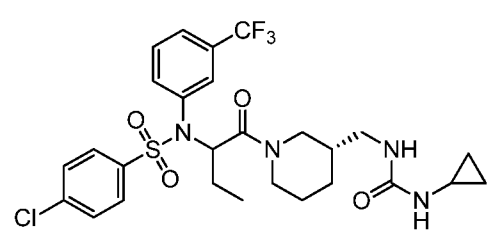
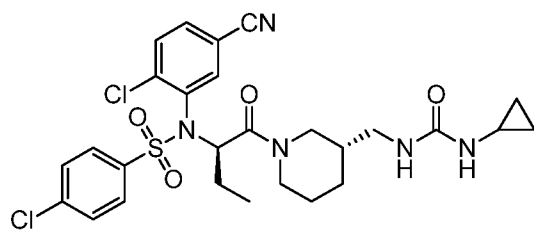
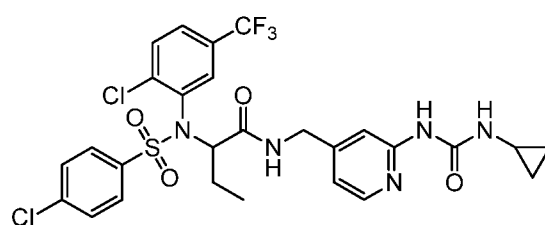
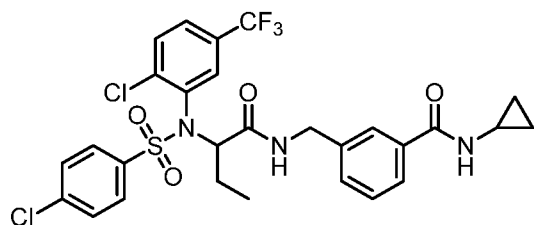
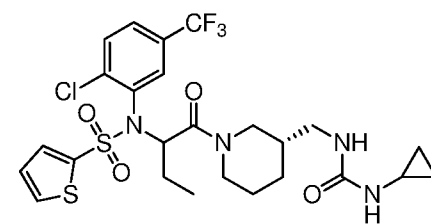
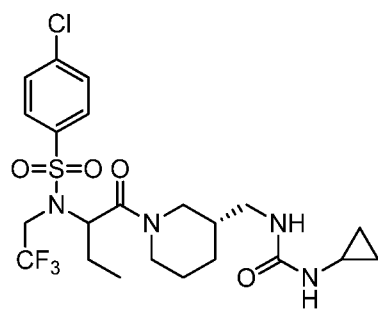
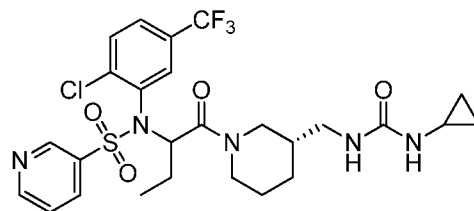
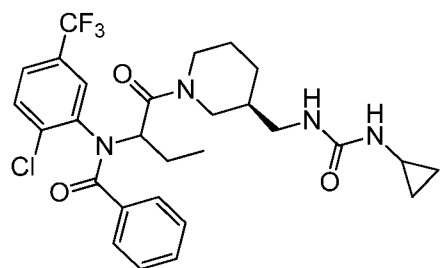
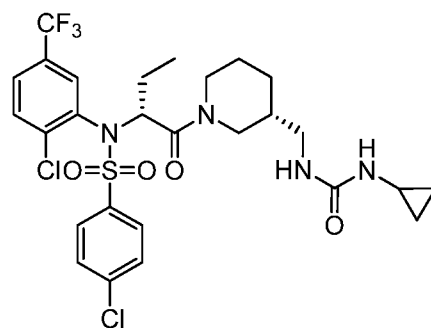
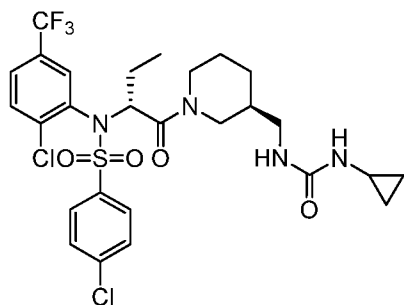
在一些优选实施方案中，结构单元  选自 、、、 或 。

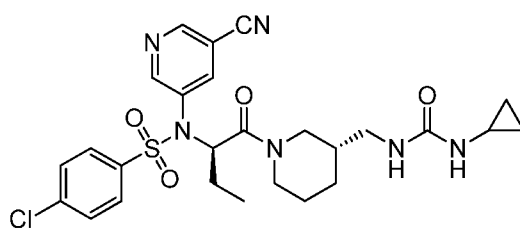
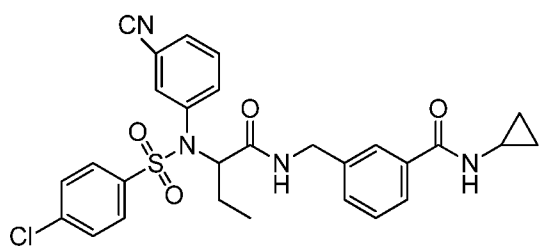
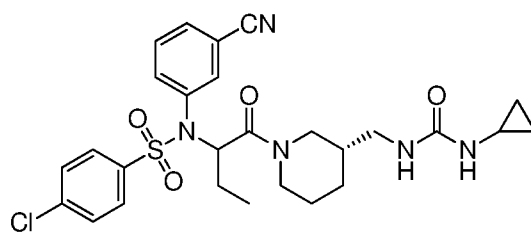
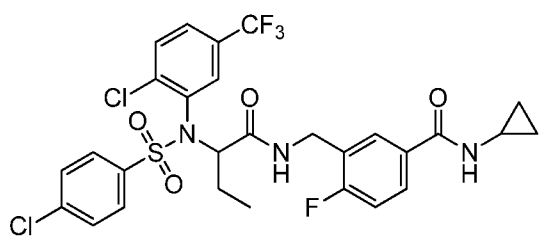
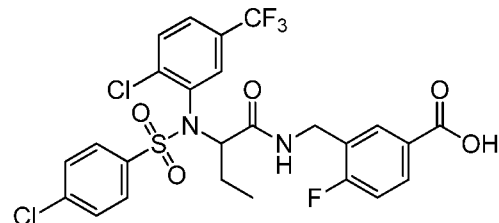
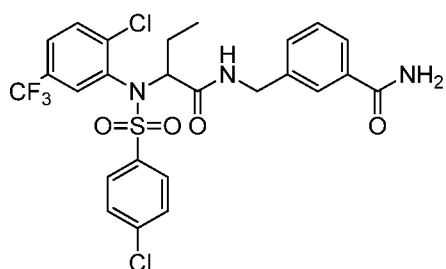
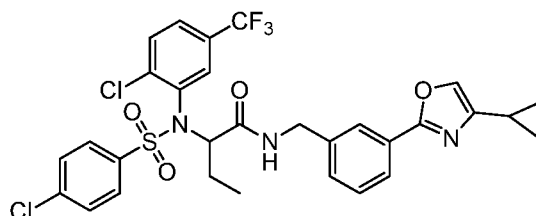
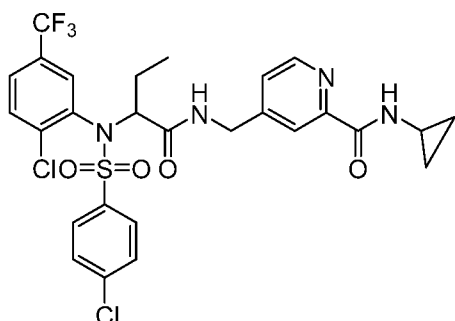
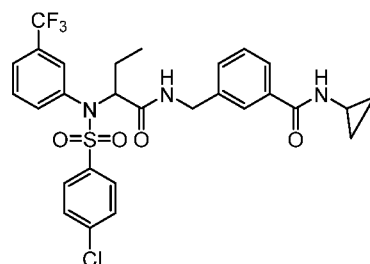
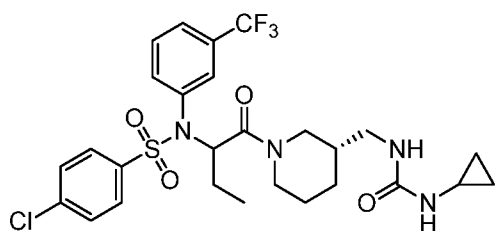
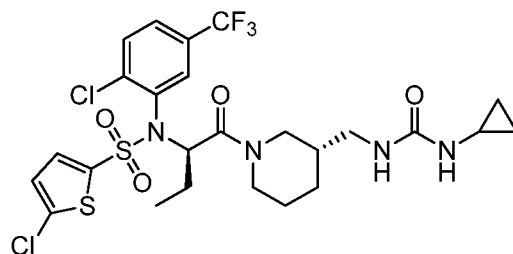
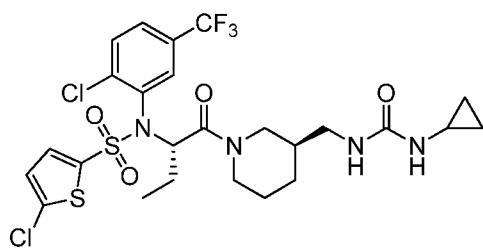
在一些优选实施方案中，结构单元  选自  或  或 。

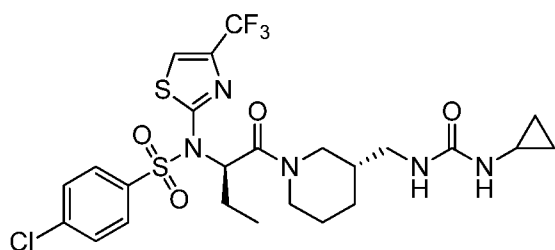
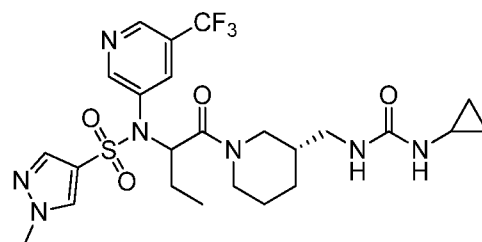
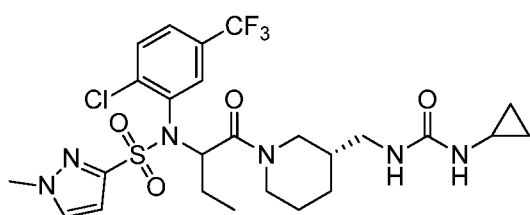
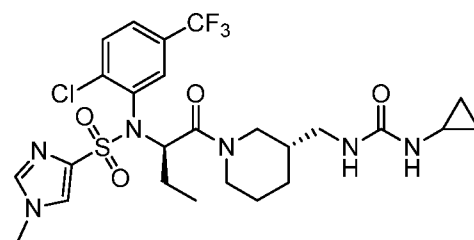
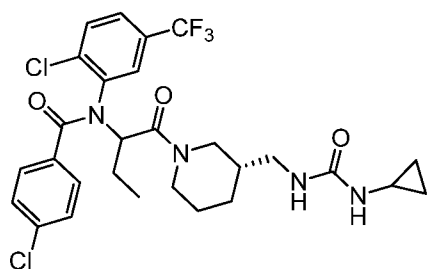
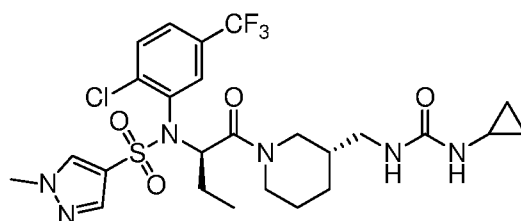
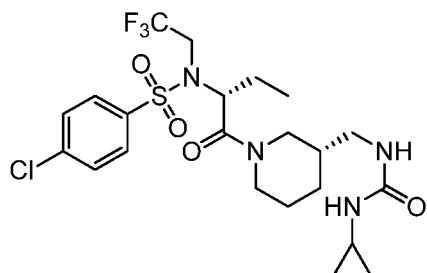
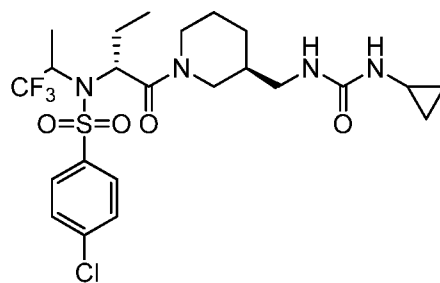
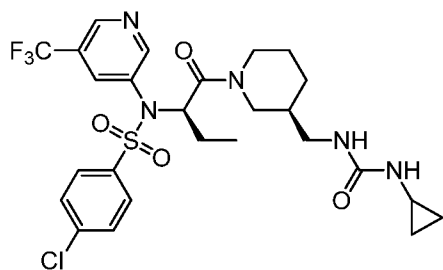
在一些更优选实施方案中，结构单元  选自 、  
、  
、  
、  
、  
 或 。

在一些实施方案中，本申请涉及以下化合物或其药学上可接受的盐：









另一方面, 本申请涉及药物组合物, 其包含本申请的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (IIa)、式 (IIb)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (IVb)、式 (IVc)、式 (IVd)、式 (IVe)、式 (IVf)、式 (IVg)、式 (IVh)、式 (V)、式 (Va)、式 (Vb)、式 (Vc)、式 (Vd)、式 (Ve)、式 (Vf)、式 (Vg)、式 (Vh)、式 (VI)、式 (VIa)、式 (VIb)、式 (VIc)、式 (VId)、式 (VIf)、式 (VIg)、式 (VIh)、式 (VII) 或式 (VIII) 化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 本申请的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面, 本申请涉及治疗哺乳动物由 cccDNA 介导的疾病的方法, 包括对需要该治疗的哺乳动物, 优选人类, 给予治疗有效量的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (IIa)、式 (IIb)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (IVb)、式 (IVc)、式 (IVd)、式 (IVe)、式 (IVf)、式

(IVg)、式(IVh)、式(V)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)、式(Vd)、式(Ve)、式(Vf)、式(Vg)、式(Vh)、式(VI)、式(VIa)、式(VIb)、式(VIc)、式(VId)、式(VIe)、式(VIf)、式(VIg)、式(VIh)、式(VII)或式(VIII)化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物,所述疾病包括乙型肝炎

另一方面,本申请涉及式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(IVc)、式(IVd)、式(IVe)、式(IVf)、式(IVg)、式(IVh)、式(V)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)、式(Vd)、式(Ve)、式(Vf)、式(Vg)、式(Vh)、式(VI)、式(VIa)、式(VIb)、式(VIc)、式(VId)、式(VIe)、式(VIf)、式(VIg)、式(VIh)、式(VII)或式(VIII)化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗cccDNA介导的疾病的药物中的用途,所述疾病包括乙型肝炎。

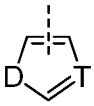
另一方面,本申请涉及式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(IVc)、式(IVd)、式(IVe)、式(IVf)、式(IVg)、式(IVh)、式(V)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)、式(Vd)、式(Ve)、式(Vf)、式(Vg)、式(Vh)、式(VI)、式(VIa)、式(VIb)、式(VIc)、式(VId)、式(VIe)、式(VIf)、式(VIg)、式(VIh)、式(VII)或式(VIII)化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗cccDNA介导的疾病中的用途,所述疾病包括乙型肝炎。

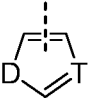
## 定义

除非另有说明,本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生,该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如,乙基“任选”被氟取代,指乙基可以是未被取代的( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、单取代的(如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ )、多取代的(如 $\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 等)或完全被取代的( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ )。本领域技术人员可理解,对于包含一个或多个取代基的任何基团,不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。例如,

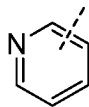
 任选地被 1、2 或 3 个三氟甲基取代,当 D 选自-O-或-S-,且 T 为-N=

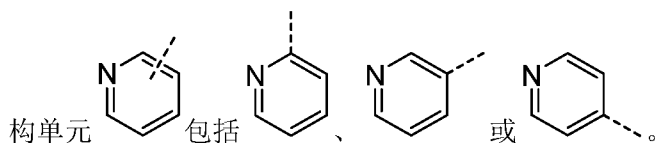
时, 不存在被 3 个三氟甲基取代的模式。

本文中的  $\text{C}_{m-n}$ ,是指该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“ $\text{C}_{1-3}$ ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子或 3 个碳原子;“ $\text{C}_{3-6}$ ”是指该基团可具有 3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳

原子。

本文中的结构单元或者基团中的虚线 (----) 表示共价键。

本文中的某些结构单元或者基团中表示的共价键 (例如,  中的虚线 (----)) 未与具体的原子连接时, 表示该共价键可以与该结构单元中的任意原子连接, 只要不违背价键连接规则。因此, 例如, 结



当任何变量 (例如 D、T 或  $R^4$ ) 在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。因此, 例如,  $(R^4)_n$  表示一个基团被  $n$  个  $R^4$  所取代, 则每个  $R^4$  都有独立的选项; 具体而言, 例如, 当  $n=2$  时,  $(R^4)_n$  表示一个基团被 2 个  $R^4$  所取代, 且每个  $R^4$  都有独立的选项。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氰基”指-CN 基团。

术语“氨基”指-NH<sub>2</sub> 基团。

术语“三氟甲基”指-CF<sub>3</sub> 基团。

术语“烷基”是指通式为  $C_nH_{2n+1}$  的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如, 术语“C<sub>1-3</sub> 烷基”指含有 1 至 3 个碳原子的烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基)。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示, 该碳环通常为 3 至 10 元环。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基 (双环[2.2.1]庚基)、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状, 且包括:

(i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现, 特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态, 但尚未被诊断为已患有该疾病状态时;

(ii) 抑制疾病或疾病状态, 即遏制其发展;

(iii) 缓解疾病或疾病状态, 即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍, (ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状, 或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄, 但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公

开内容而确定。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括 (comprise)”或“包含 (comprise)”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本申请的中间体和化合物还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本申请还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$  和  $^{36}\text{Cl}$  等。

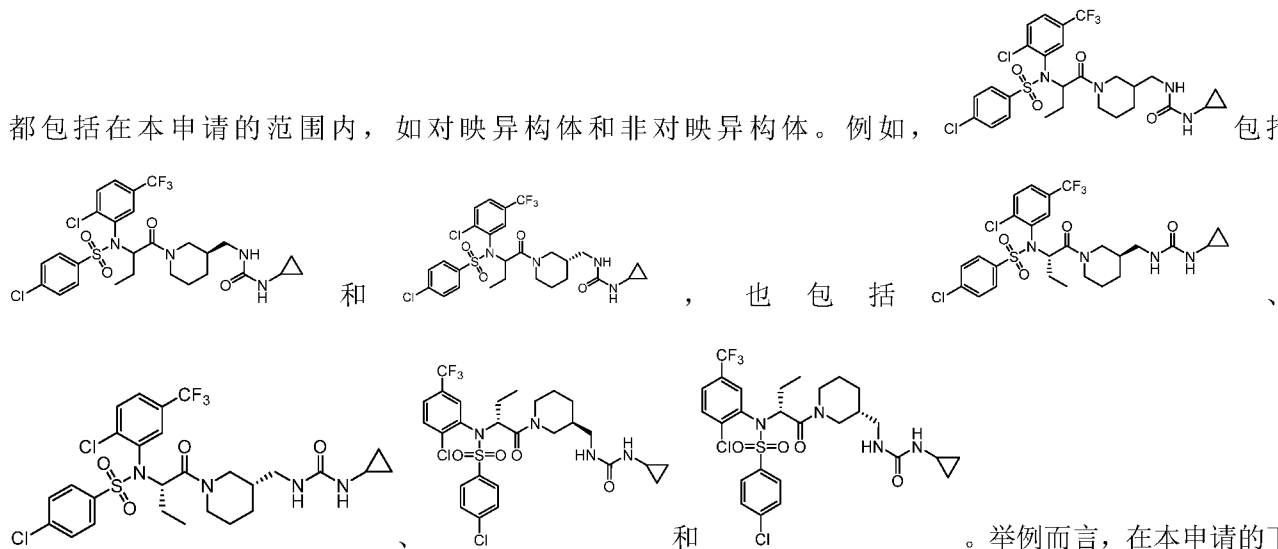
某些同位素标记的本申请化合物（例如用  $^3\text{H}$  及  $^{14}\text{C}$  标记的那些）可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚（即  $^3\text{H}$ ）和碳-14（即  $^{14}\text{C}$ ）同位素由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素，诸如  $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{11}\text{C}$  和  $^{18}\text{F}$  可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序，通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

此外，用较重同位素（诸如氘（即  $^2\text{H}$ ））取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点（例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求），并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被氘取代。

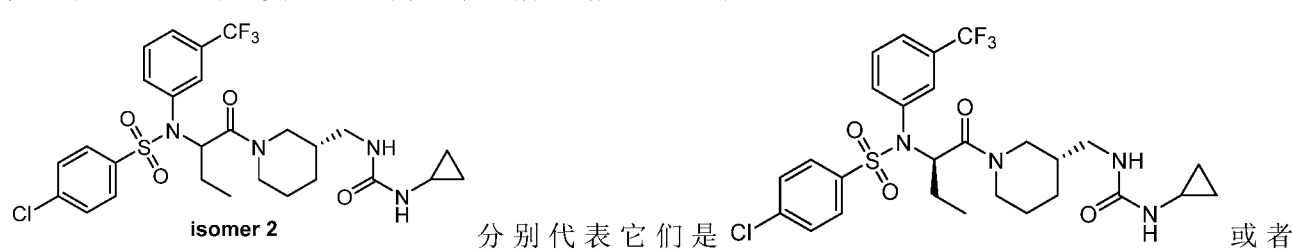
除非另有说明，用楔形键（ ）表示一个立体中心的绝对构型。

本申请化合物可以是不对称的,例如,具有一个或多个立体异构体。除非另有说明,所有立体异构体

都包括在本申请的范围内,如对映异构体和非对映异构体。例如,



文 描 述 的 实 施 例 中 所 给 出 的



中的一个,且互不相同。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分,或通过使用手性原料或手性试剂合成。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备,例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂,如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造,如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

本申请所述的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (IIa)、式 (IIb)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (IVb)、式 (IVc)、式 (IVd)、式 (IVe)、式 (IVf)、式 (IVg)、式 (IVh)、式 (V)、式 (Va)、式 (Vb)、式 (Vc)、式 (Vd)、式 (Ve)、式 (Vf)、式 (Vg)、式 (Vh)、式 (VI)、式 (VIa)、式 (VIb)、式 (VIc)、式 (VId)、式 (VIe)、式 (VI f)、式 (VIg)、式 (VIh)、式 (VII) 或式 (VIII) 化合物的所有施用方法中，每天给药的剂量为 0.01 到 200mg/kg 体重，以单独或分开剂量的形式给药。

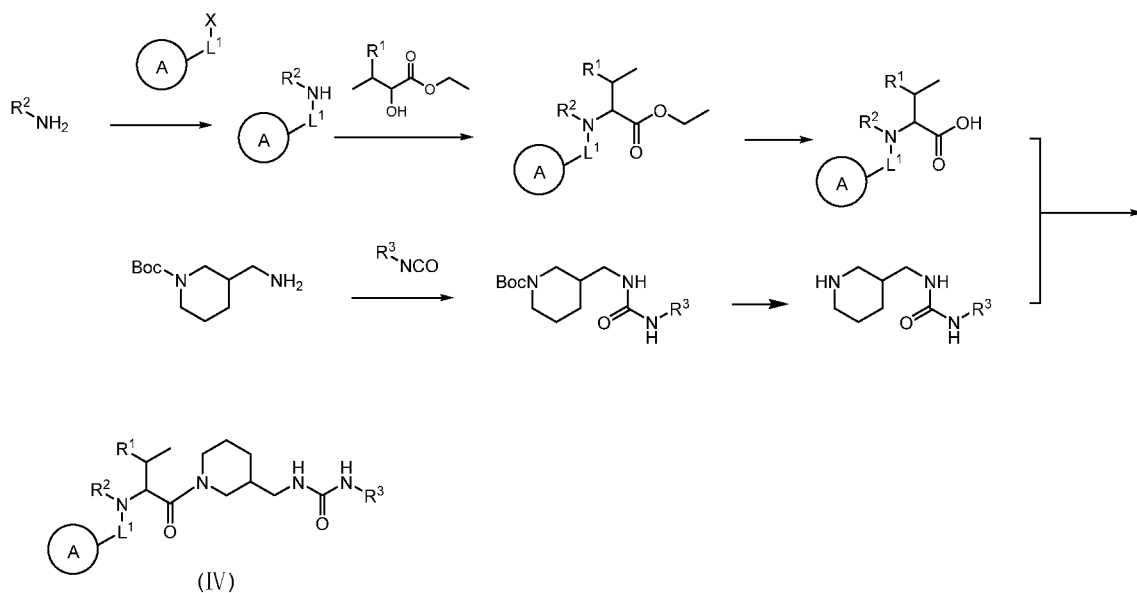
本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本申请中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 本申请引用的所有参考文献整体上并入本申请。

在一些实施方案中，本申请通式 (IV) 的化合物可以由有机合成领域技术人员通过路线 1 用本领域的标准方法来制备：

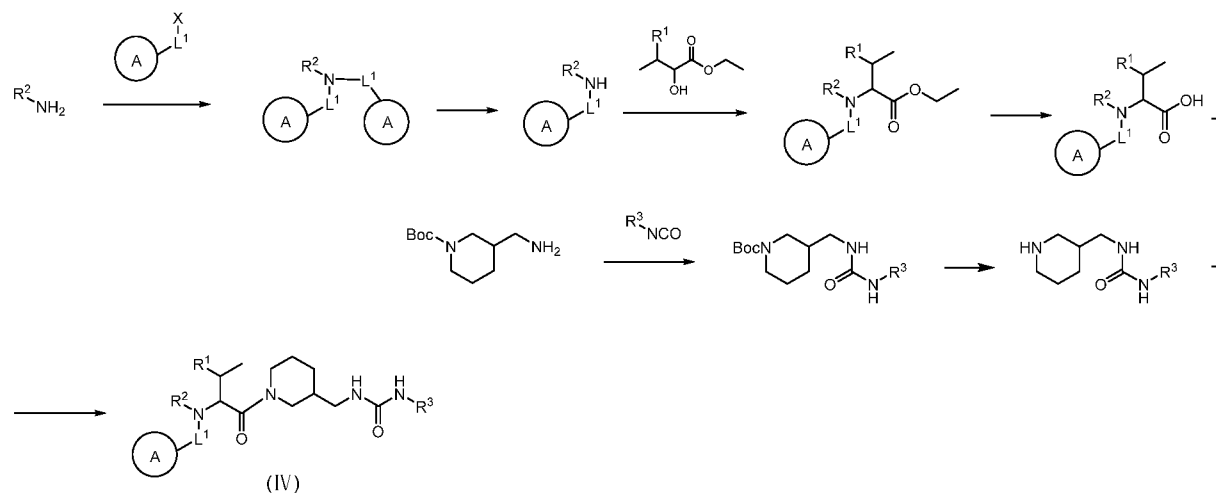
路线 1：



其中 X 选自卤素，例如可以为氯。

在一些实施方案中，本申请式 (IV) 化合物可以由有机合成领域技术人员通过路线 2 用本领域的标准方法来制备：

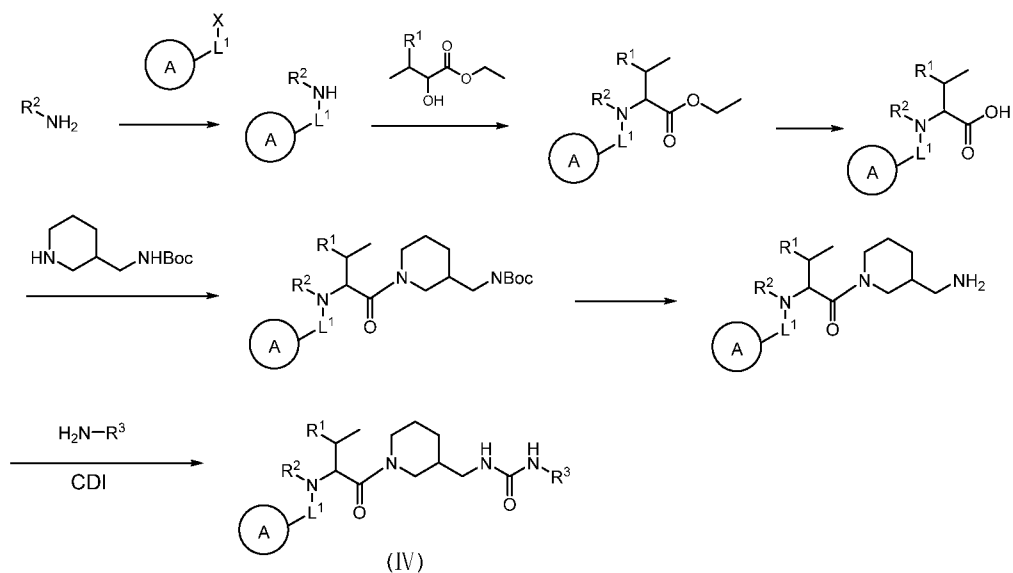
路线 2：



其中 X 选自卤素，例如可以为氯。

在一些实施方案中，本申请式 (IV) 化合物可以由有机合成领域技术人员通过路线 3 用本领域的标准方法来制备：

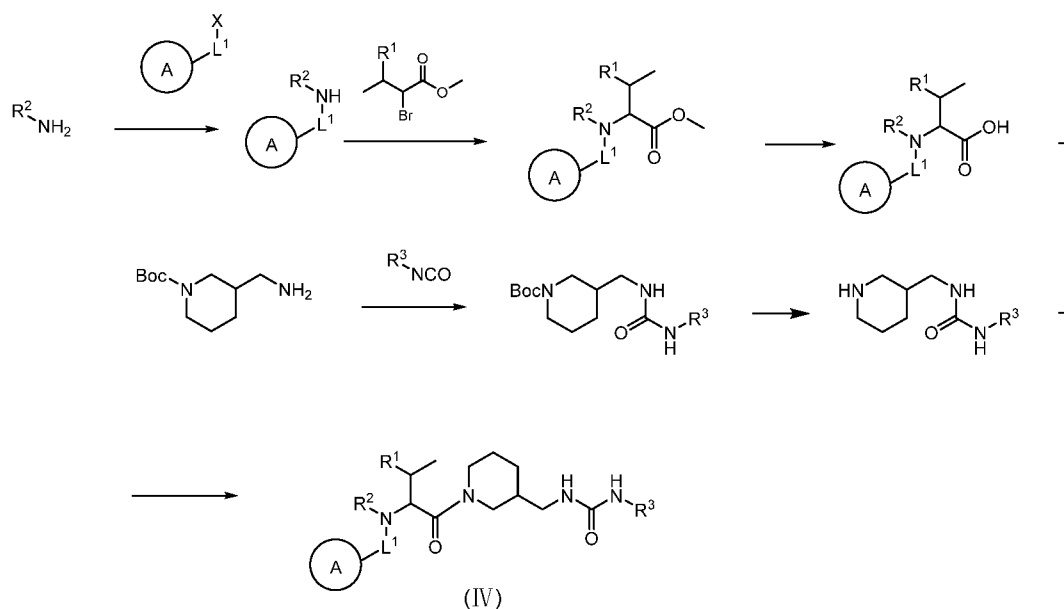
路线 3：



其中 X 选自卤素，例如可以为氯。

在一些实施方案中，本申请式 (IV) 化合物可以由有机合成领域技术人员通过路线 4 用本领域的标准方法来制备：

路线 4:

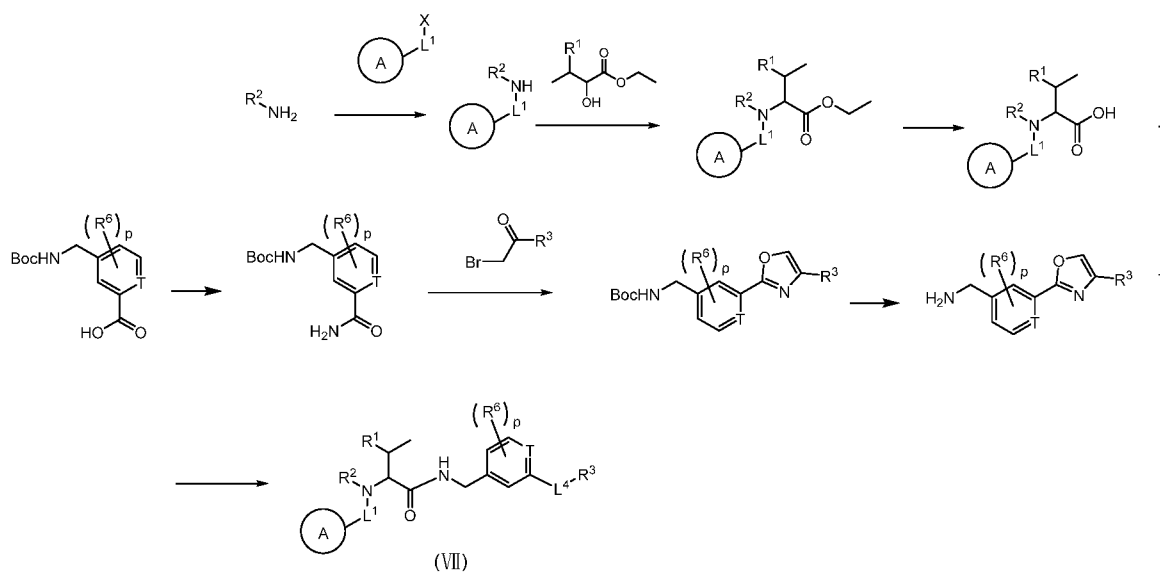


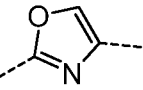
其中 X 选自卤素，例如可以为氯。

在一些实施方案中，式 (IVa)、式 (IVb)、式 (IVc)、式 (IVd)、式 (IVe)、式 (IVf)、式 (IVg)、式 (IVh)、式 (V)、式 (Va)、式 (Vb)、式 (Vc)、式 (Vd)、式 (Ve)、式 (Vf)、式 (Vg)、式 (Vh)、式 (VI)、式 (VIa)、式 (VIb)、式 (VIc)、式 (VI d)、式 (VIe)、式 (VIf)、式 (VIg) 或式 (VI h) 化合物可参照上述路线 1-4 的方法制备。

在一些实施方案中，本申请式 (VII) 的化合物可以由有机合成领域技术人员通过路线 5 用本领域的标准方法来制备：

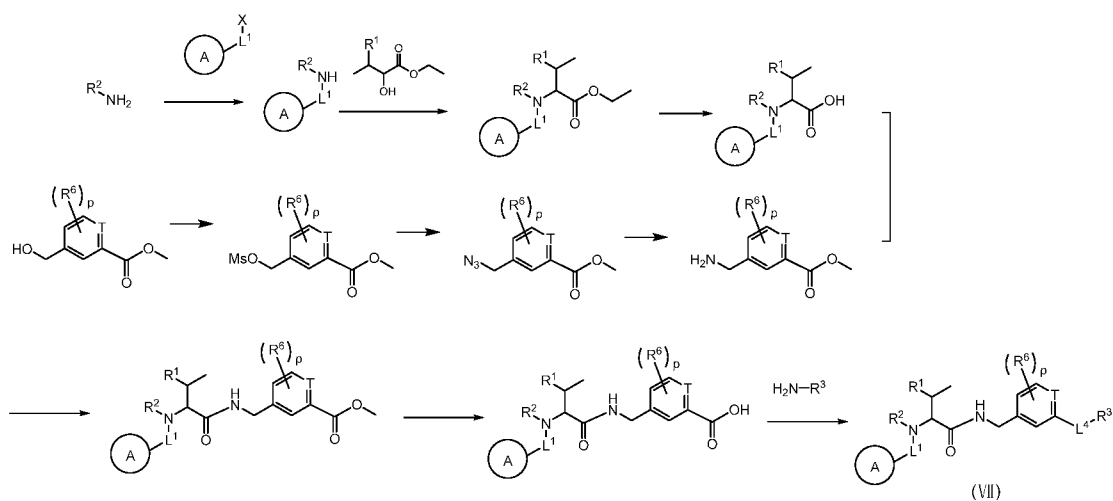
路线 5:

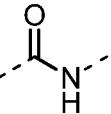


其中 X 选自卤素, 例如可以为氯;  $L^4$  为 .

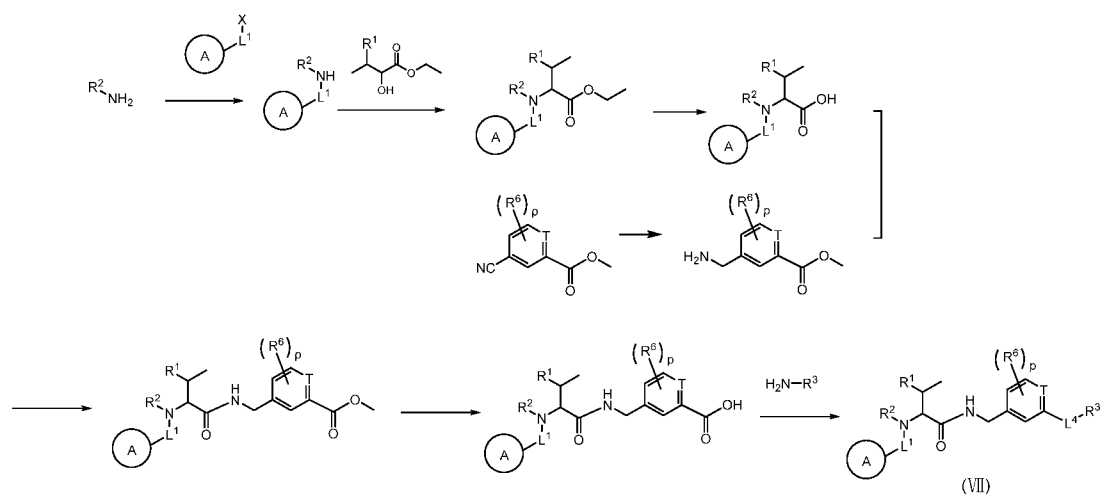
在一些实施方案中, 本申请式 (VII) 的化合物可以由有机合成领域技术人员通过路线 6 用本领域的标准方法来制备:

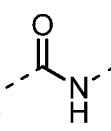
路线 6:



其中 X 选自卤素, 例如可以为氯;  $L^4$  为 .

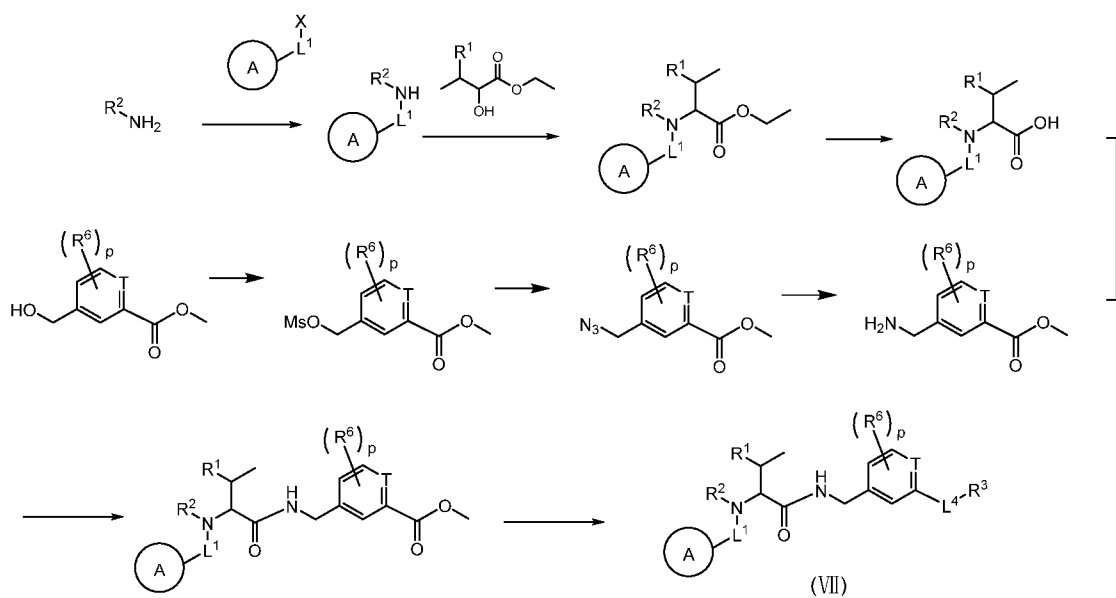
在一些实施方案中, 本申请式 (VII) 化合物可以由有机合成领域技术人员通过路线 7 用本领域的标准方法来制备:

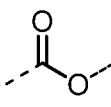


其中 X 选自卤素, 例如可以为氯;  $L^4$  为 .

在一些实施方案中, 本申请式 (VII) 化合物可以由有机合成领域技术人员通过路线 8 用本领域的标准方法来制备:

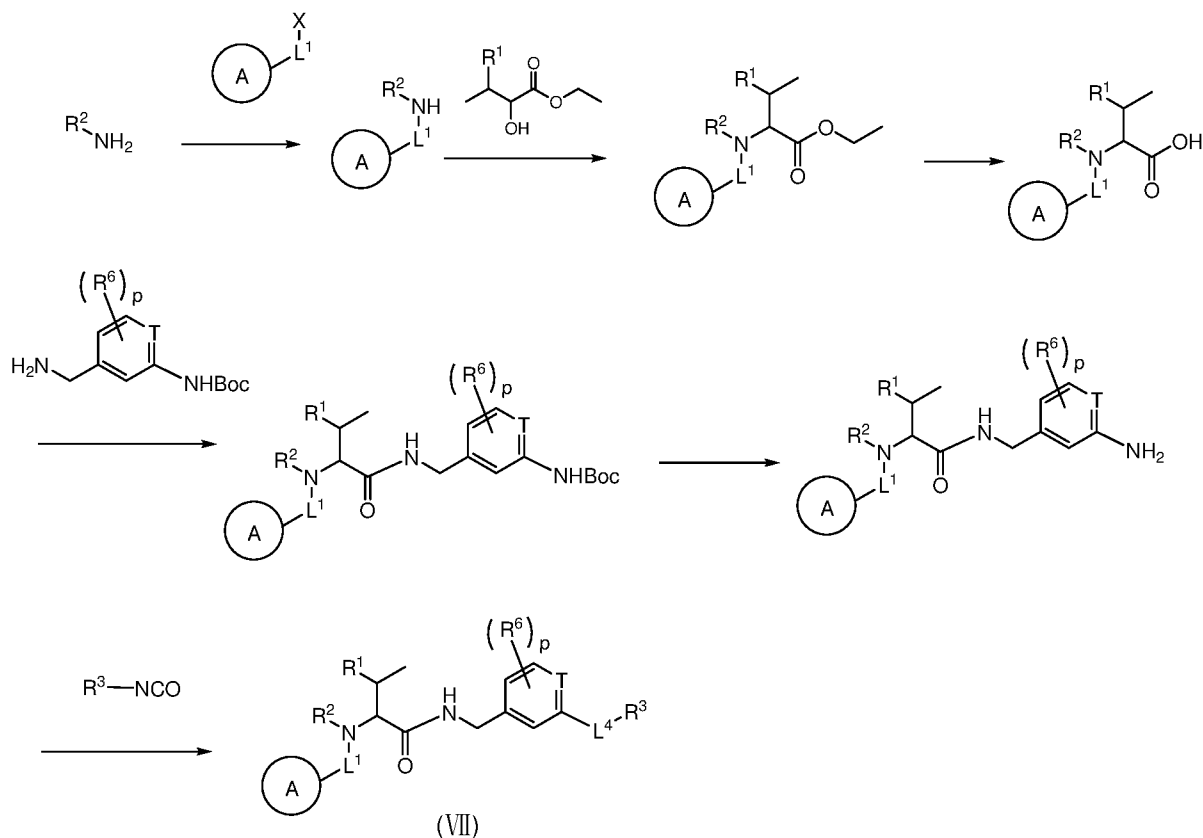
路线 8:



其中 X 选自卤素, 例如可以为氯;  $L^4$  为 ,  $R^3$  为氢。

在一些实施方案中, 本申请式 (VII) 化合物可以由有机合成领域技术人员通过路线 9 用本领域的标准方法来制备:

路线 9:



其中 X 选自卤素, 例如可以为氯;  $L^4$  为 。在一些实施方案中, 式 (VIII) 化合物可参照上述路线 5-9 的方法制备。

本发明采用下述缩略词: **aq** 代表水; **HATU** 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸盐; **EDC** 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐; **m-CPBA** 代表 3-氯过氧苯甲酸; **CDI** 代表羰基二咪唑; **DCM** 代表二氯甲烷; **PE** 代表石油醚; **EA** 代表乙酸乙酯; **DIAD** 代表偶氮二羧酸二异丙酯; **DMF** 代表 N, N-二甲基甲酰胺; **DMSO** 代表二甲亚砜; **EtOAc** 代表乙酸乙酯; **EtOH** 代表乙醇; **MeOH** 代表甲醇; **CBz** 代表苄氧羰基, 其是一种胺保护基团; **BOC** 代表叔丁基羰基, 其是一种胺保护基团; **HOAc** 代表乙酸; **NaCNBH<sub>3</sub>** 代表氰基硼氢化钠; **rt.** 代表室温; **O/N** 代表过夜; **THF** 代表四氢呋喃; **Boc<sub>2</sub>O** 代表二-叔丁基二碳酸酯; **TFA** 代表三氟乙酸; **DIPEA** 代表二异丙基乙基胺; **SOCl<sub>2</sub>** 代表氯化亚砷; **CS<sub>2</sub>** 代表二硫化碳; **TsOH** 代表对甲苯磺酸; **NFSI** 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺; **NCS** 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮; **n-Bu<sub>4</sub>NF** 代表氟化四丁基铵; **iPrOH** 代表 2-丙醇; **mp** 代表熔点; **LDA** 代表二异丙基氨基锂。

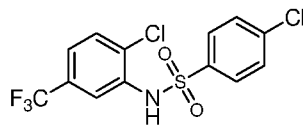
### 具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述, 但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明, 其中也公开了其具体实施方式, 对本领域的技术人员而言, 在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式各种变化和改进行将是显而易见的。本申请所使用的所有溶剂是市售的,

无需进一步纯化即可使用。本申请用于合成的初始化合物原料通过市售获得，也可以通过现有技术的方法制备。

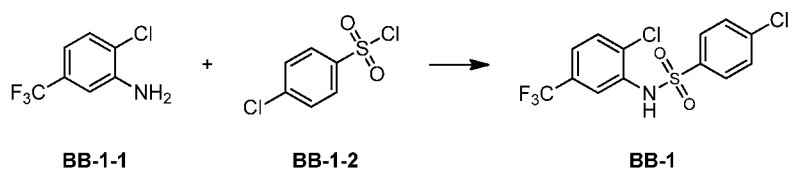
本申请使用的快速制备色谱仪型号：CombiFlash RF, Teledyne isco。

#### 参考例 1：化合物 BB-1 的合成



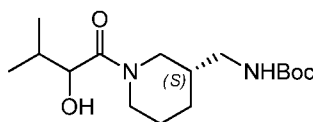
**BB-1**

合成路线：



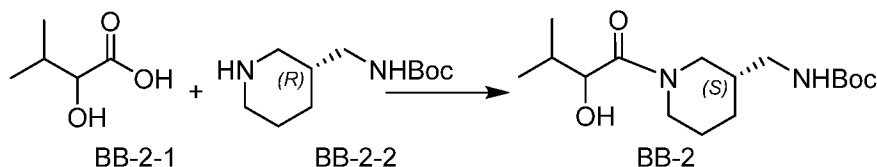
将化合物 **BB-1-1** (2.00 g) 溶于吡啶 (20.00 mL) 中，然后在 0℃ 下加入化合物 **BB-1-2** (2.16 g)，在 0℃ 条件下该反应液搅拌 5 小时。用 2N 盐酸在 0℃ 的条件下萃灭反应。将反应液用乙酸乙酯 (20 mL\*3) 萃取，有机相合并，食盐水洗 (20 mL\*2)，无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得粗品。该粗品经快速制备色谱仪 (石油醚：乙酸乙酯= 20：1) 得目标化合物 **BB-1** (黄色固体，900 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 392  $[M+Na]^+$ 。

#### 参考例 2：化合物 BB-2 的合成



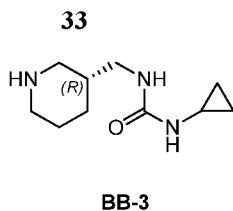
**BB-2**

合成路线：

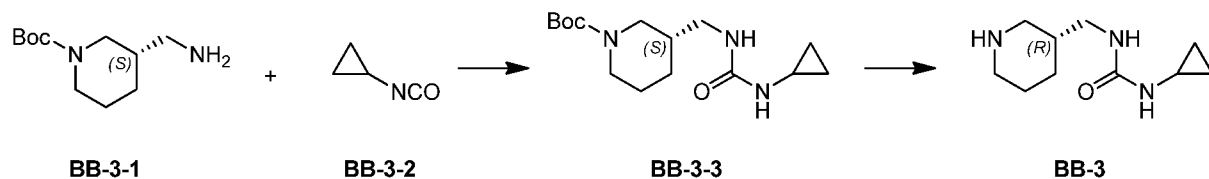


将化合物 **BB-2-1** (1.00 g) 和化合物 **BB-2-2** (1.81 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50.00 mL)，在 25℃ 的条件下将 HATU (4.83 g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.28 g) 分别加入到上述的反应液中，在 25℃ 的条件下搅拌 14 小时。该粗品经快速色谱制备仪 (石油醚：乙酸乙酯=1：1) 纯化得到目标化合物 **BB-2** (无色油状液体，1.40 g)。MS (ESI) $m/z$ : 259  $[M+H-tBu]^+$ 。

#### 参考例 3：化合物 BB-3 的合成



合成路线:



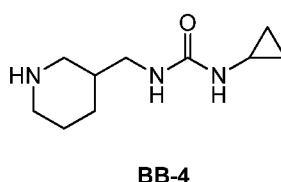
步骤 1: 化合物 BB-3-3 的合成

将化合物 BB-3-1 (1.00 g) 溶于二氯甲烷 (15.00 mL) 中, 再加入化合物 BB-3-2 (465.64 mg), 反应液在 15 °C 下反应 1 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品用 15 mL 二氯甲烷溶解, 采用快速制备色谱仪分离 (二氯甲烷: 甲醇=梯度洗脱, 从 1:0 到 10:1) 得到目标化合物 BB-3-3 (白色固体, 1.50 g)。MS (ESI) $m/z$ : 298  $[M+H]^+$ 。

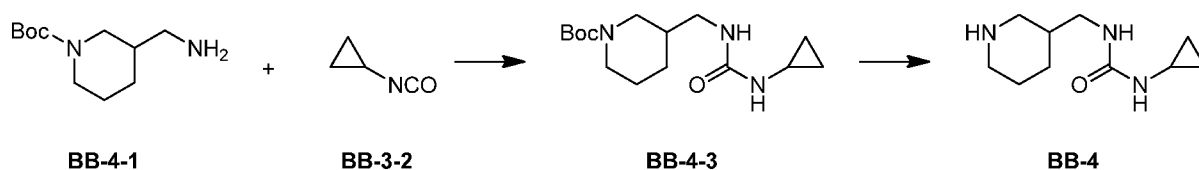
步骤 2: 化合物 BB-3 的合成

将化合物 BB-3-3 (1.50 g) 溶于二氯甲烷 (5.00 mL) 中, 再加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 5.62 mL), 混合液在 15 °C 下反应 1.5 小时。反应液浓缩得到目标化合物 BB-3 (淡黄色固体, 1.40 g, 盐酸盐), 直接用于下一步反应。MS (ESI) $m/z$ : 198  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.19 (br. s., 1 H), 8.94 (br. s., 1 H), 3.08 – 3.20 (m, 2 H), 2.86 – 3.01 (m, 2 H), 2.64 – 2.78 (m, 1 H), 2.43 – 2.49 (m, 1 H), 2.38 (tt,  $J$ =6.90, 3.64 Hz, 1 H), 1.56 – 1.87 (m, 4 H), 1.06 – 1.19 (m, 1 H), 0.51 – 0.60 (m, 2 H), 0.28 – 0.35 (m, 2 H)。

参考例 4: 化合物 BB-4 的合成



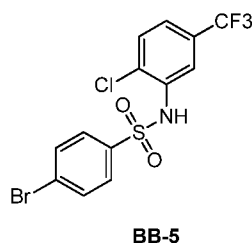
合成路线:



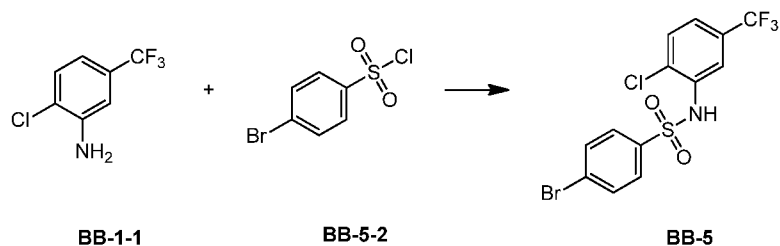
以化合物 BB-4-1, BB-3-2 为原料, 参考参考例 3 中化合物 BB-3 合成步骤, 合成参考例 BB-4。MS (ESI) $m/z$ : 198  $[M+H]^+$ 。

参考例 5: 化合物 BB-5 的合成

34



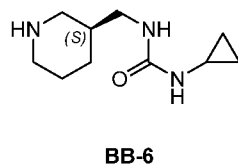
合成路线:



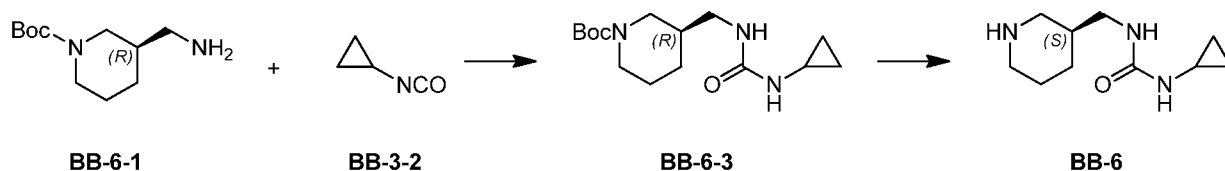
步骤 1: 化合物 BB-5 的合成

将化合物 BB-1-1 (1.00 g) 溶于吡啶 (20.00 mL), 然后在 0°C 分批加入化合物 BB-5-2 (1.19 g)。该反应液在 15°C 搅拌 16 小时。将反应液放入 100 mL 乙酸乙酯中, 用稀盐酸进行洗涤, 洗至反应液 pH 约为 2, 得到有机相。将有机相用无水硫酸钠进行干燥, 用旋转蒸发仪进行浓缩得到粗产品。该粗品通过快速制备色谱仪 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 纯化, 纯化后得到目标化合物 BB-5 (淡红色固体, 879 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 414, 416  $[M+H]^+$ 。

参考例 6: 化合物 BB-6 的合成

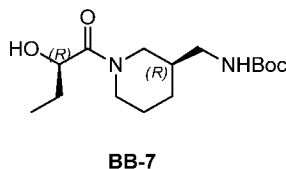


合成路线:

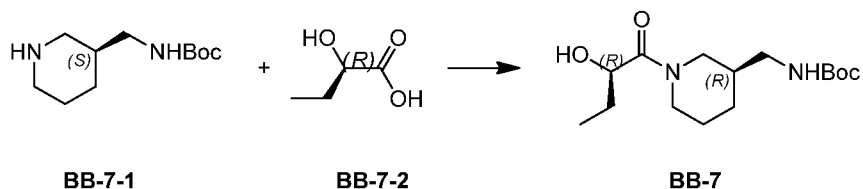


以化合物 BB-6-1, BB-3-2 为原料, 参考参考例 3 中化合物 BB-3 合成步骤, 合成化合物 BB-6。MS (ESI) $m/z$ : 198  $[M+H]^+$ 。

参考例 7: 化合物 BB-7 的合成

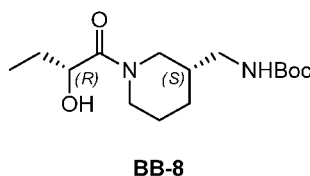


合成路线:

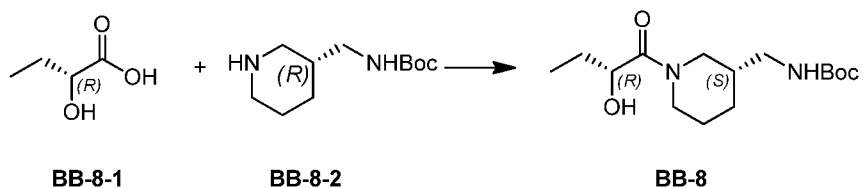


将化合物 **BB-7-2** (260.00 mg), 4-(4, 6-二甲氧基均三嗪)-4-甲基吗啉盐酸盐 (898.48 mg) 溶于甲醇 (10.00 mL), 然后加入 N-甲基吗啡啉 (1.26 g) 和化合物 **BB-7-1** (802.85 mg), 该反应液在 20℃ 搅拌 48 小时。将反应液用油泵旋干, 得到淡棕色油状粗产品。将该淡棕色粗产品通过快速制备色谱仪分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 2)。纯化后得到目标化合物 **BB-7** (无色油状液体, 200 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。MS (ESI) $m/z$ : 245  $[M+H-tBu]^+$ 。

#### 参考例 8: 化合物 **BB-8** 的合成

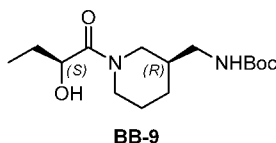


合成路线:

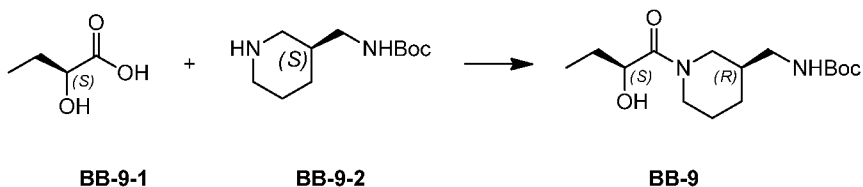


将化合物 **BB-8-1** (400.00 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15.00 mL) 中, 依次加入化合物 **BB-8-2** (988.13 mg), HATU (1.75 g), N,N-二异丙基乙胺 (1.49 g), 反应液在 15℃ 下反应 1.5 小时。向反应液中加入 30 mL 乙酸乙酯, 饱和食盐水洗涤 (30 mL\*4), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品。粗品用 15 mL 乙酸乙酯溶解, 二氧化硅拌样, 采用快速制备色谱仪分离 (石油醚: 乙酸乙酯=梯度洗脱, 从 1: 0 到 1: 4) 得到目标化合物 **BB-8** (淡黄色油状液体, 800 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 245  $[M+H-tBu]^+$ 。

#### 参考例 9: 化合物 **BB-9** 的合成

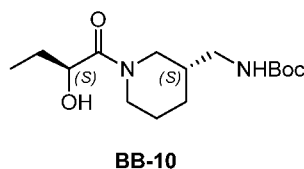


合成路线:

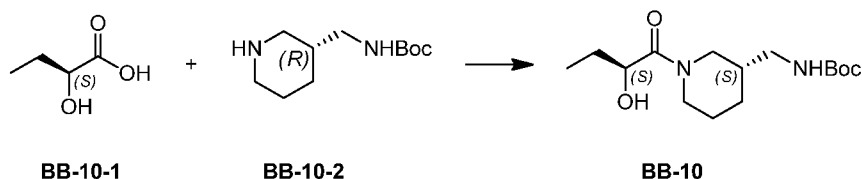


以化合物 **BB-9-1**, **BB-9-2** 为原料, 参考参考例 7 中化合物 **BB-7** 合成步骤, 合成化合物 **BB-9**。MS (ESI) $m/z$ : 323  $[M+Na]^+$ 。

## 参考例 10: 化合物 BB-10 的合成

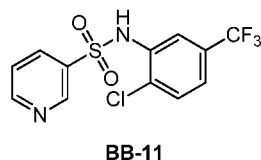


合成路线:

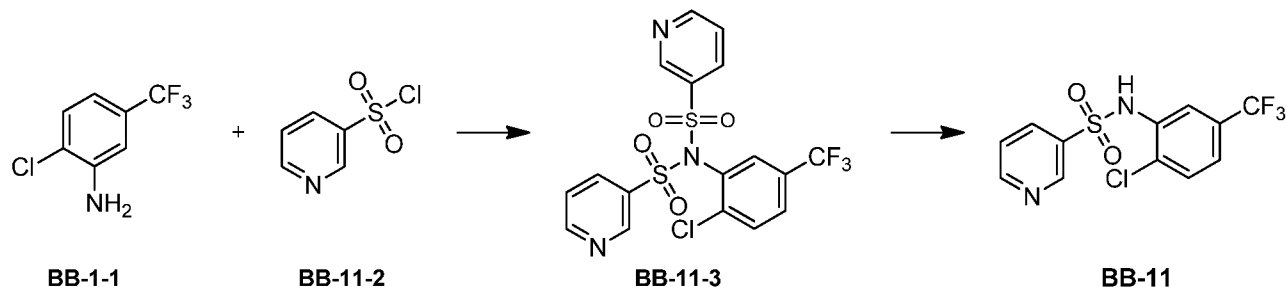


以化合物 BB-10-1, BB-10-2 为原料, 参考参考例 7 中化合物 BB-7 合成步骤, 合成化合物 BB-10。MS (ESI) $m/z$ : 301  $[M+H]^+$ 。

## 参考例 11: 化合物 BB-11 的合成



合成路线:



## 步骤 1: 化合物 BB-11-3 的合成

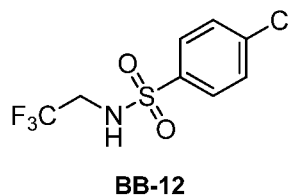
将化合物 BB-1-1 (1.28 g) 溶于吡啶 (15.00 mL), 然后在 0°C 缓慢加入化合物 BB-11-2 (1.00 g), 该反应液在 15°C 搅拌 12 小时。将反应液倒入 30 mL 乙酸乙酯中, 过滤除去析出的白色固体, 剩余有机相用 2 mol/L 的稀盐酸洗涤至 pH 为 2。然后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。该粗品通过快速制备色谱仪分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物 BB-11-3 (白色固体, 1.00 g)。MS (ESI) $m/z$ : 478  $[M+H]^+$ 。

## 步骤 2: 化合物 BB-11 的合成

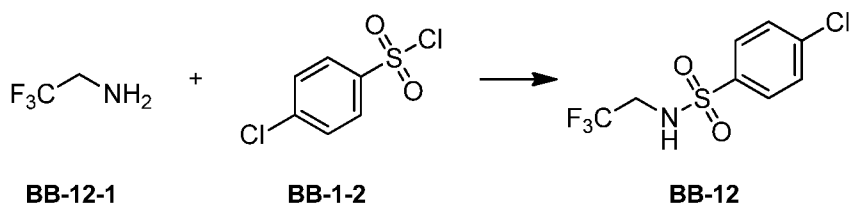
将化合物 BB-11-3 (1.00 g) 溶于 1,4-二氧六环 (10.00 mL), 然后加入氢氧化钾水溶液 (4 mol/L, 2.09 mL), 该反应液在 100°C 搅拌 1 小时。将反应液浓缩, 剩余水相用乙酸乙酯 (10 mL\*3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到淡黄色粗产品。该产品通过石油醚 (10 mL) 打浆纯化。纯化后旋干得到目标化合物 BB-11 (淡黄色固体, 350 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 337  $[M+H]^+$ 。

## 参考例 12: 化合物 BB-12 的合成

37

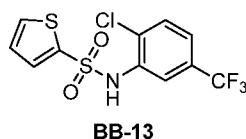


合成路线:

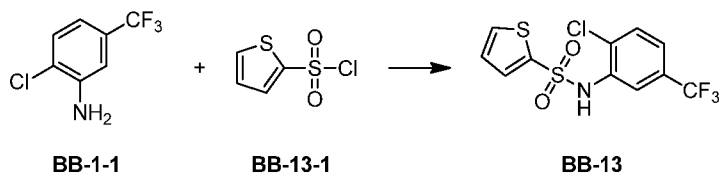


将化合物 BB-12-1 (1.00 g, ) 和吡啶 (29.40 g, 30.00 mL) 置于反应瓶中, 0 °C 下缓慢加入化合物 BB-1-2 (2.13 g), 反应液升温至 15 °C 下反应 16 小时。反应液用 6 mol/L 的盐酸水溶液调节 pH 至 4 左右, 乙酸乙酯萃取 (20 mL\*3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品用 15 mL 乙酸乙酯溶解, 用二氧化硅拌样, 采用快速制备色谱仪分离 (石油醚: 乙酸乙酯=梯度洗脱, 从 1: 0 到 10: 1) 得到目标化合物 BB-12 (白色固体, 2.00 g)。MS (ESI) $m/z$ : 274  $[M+H]^+$ 。

## 参考例 13: 化合物 BB-13 的合成

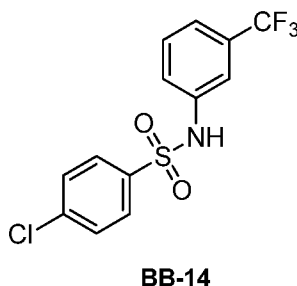


合成路线:

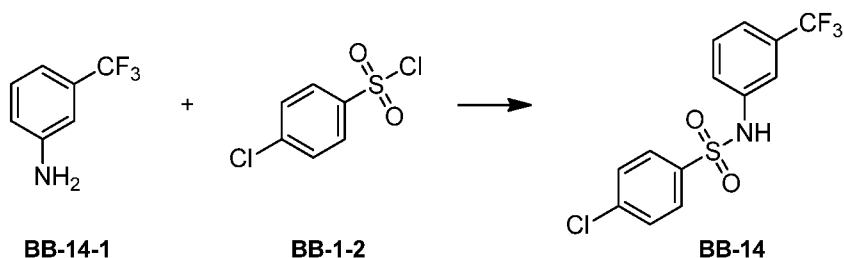


将化合物 BB-1-1 (300.00 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.00 mL) 中, 将反应体系温度降至 0 °C, 将氢氧化钠 (79.60 mg, 60% 纯度) 加入反应体系, 然后在 0 °C 下将化合物 BB-13-1 (307.40 mg) 加入反应体系, 20 °C 下搅拌 2 小时。将水 (10 mL) 加入反应体系, 乙酸乙酯 (3\*15 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 将有机相旋干得黄色油状物的粗产物。粗产物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=4: 1) 得目标化合物 BB-13 (淡黄色油状物, 215 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 342  $[M+H]^+$ 。

## 参考例 14: 化合物 BB-14 的合成

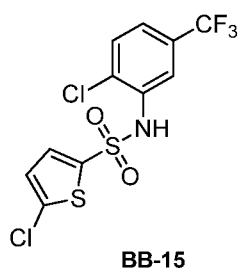


合成路线:

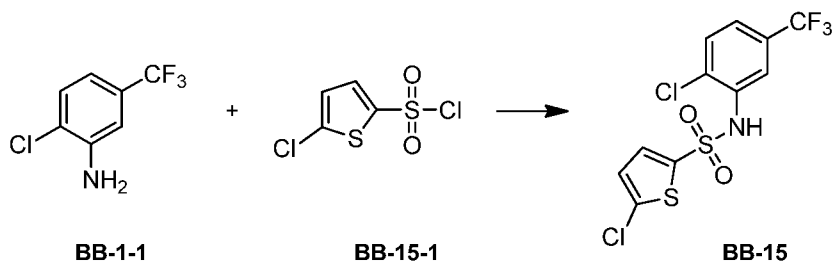


将化合物 BB-14-1 (1.00 g) 与吡啶 (24.50 g, 25.00 mL) 置于反应瓶中, 0 °C 下缓慢加入化合物 BB-1-2 (1.31 g), 再升温至 15 °C 下反应 16 小时。反应液用 6 mol/L 的盐酸水溶液调节 pH 至 4 左右, 乙酸乙酯萃取 (20 mL\*3), 合并并用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗品。粗品采用 15 mL 乙酸乙酯溶解, 二氧化硅拌样, 采用快速制备色谱仪分离 (石油醚: 乙酸乙酯=梯度洗脱, 从 1: 0 到 10: 1) 得到目标化合物 BB-14 (浅棕色固体, 1.75 g)。MS (ESI) $m/z$ : 336  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 15: 化合物 BB-15 的合成

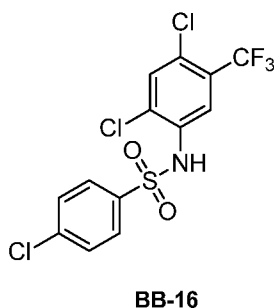


合成路线:

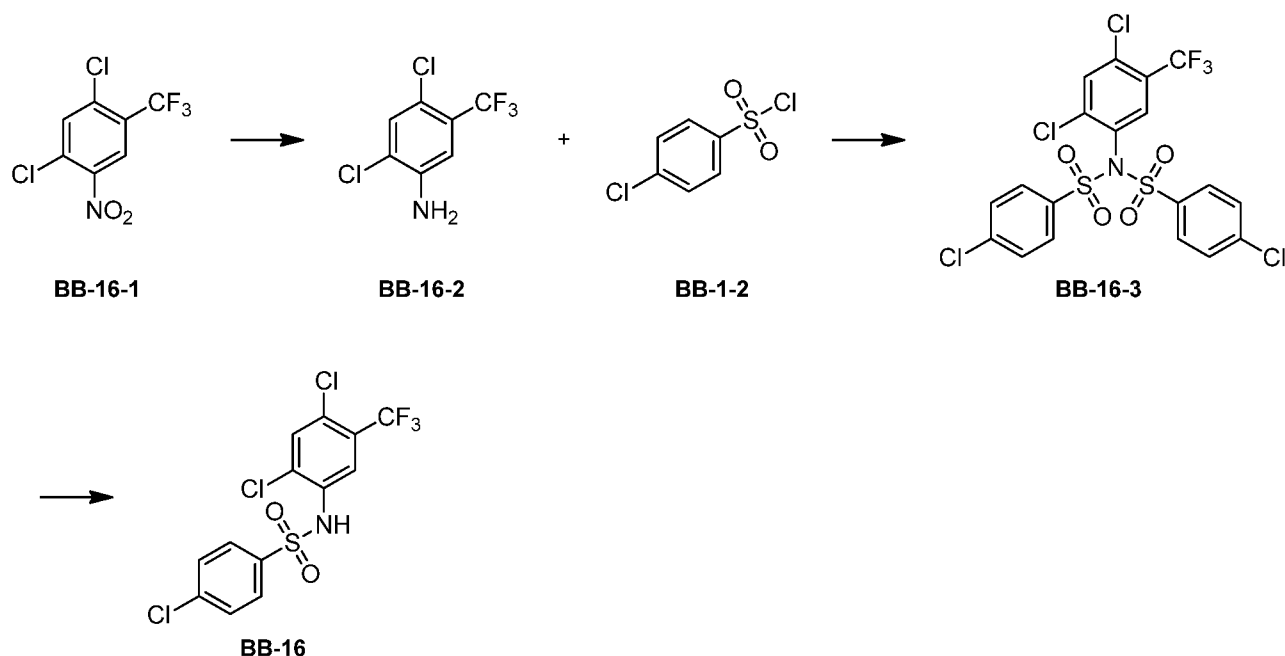


将化合物 BB-1-1 (1.00 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10.00 mL), 然后 0 °C 加入氢化钠 (306.60 mg, 60% 纯度), 搅拌 0.5 小时后缓慢分批加入化合物 BB-15-1 (1.11 g, ), 该反应液在 20 °C 搅拌 40 分钟。反应完毕后, 再加入 30 mL 乙酸乙酯, 并用水 (10 mL\*3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤。浓缩得到目标产物的粗产品。该粗产品通过快速制备色谱仪 (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 纯化后得到目标化合物 BB-15 (淡黄色固体, 1.50 g)。MS (ESI) $m/z$ : 376  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 16: 化合物 BB-16 的合成



合成路线:



#### 步骤 1: 化合物 BB-16-2 的合成

将化合物 BB-16-1 (5.00 g) 溶于醋酸 (100.00 mL) 中, 再加入铁粉 (5.37 g), 反应液在 100 °C 下反应 2 小时。反应液过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品再加 20 mL 水稀释, 用 4 mol/L 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 8 左右, 再用乙酸乙酯萃取 (35 mL\*3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品。所得的粗品用 20 mL 乙酸乙酯溶解, 二氧化硅拌样, 采用快速制备色谱仪分离 (石油醚: 乙酸乙酯=梯度洗脱, 从 1: 0 到 20: 1) 得到目标化合物 BB-16-2 (浅棕色油状液体, 3.75 g)。MS (ESI) $m/z$ : 230  $[M+H]^+$ 。

#### 步骤 2: 化合物 BB-16-3 的合成

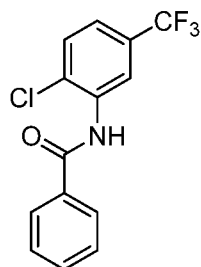
将化合物 BB-16-2 (2.00 g) 溶于吡啶 (40.00 mL) 中, 在 0 °C 下加入化合物 BB-1-2 (5.50 g), 反应液在 15 °C 下反应 16 小时。反应液加水 60 mL 稀释, 6 mol/L 盐酸水溶液调节 pH 至 5 左右, 乙酸乙酯萃取 (40 mL\*3), 收集有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品采用 30 mL 二氯甲烷溶解, 二氧化硅拌样, 采用快速制备色谱仪分离 (石油醚: 二氯甲烷=梯度洗脱, 从 1: 0 到 4: 1) 得到目标化合物 BB-16-3 (白色固体, 3.30 g)。MS (ESI) $m/z$ : 580  $[M+H]^+$ 。

#### 步骤 3: 化合物 BB-16 的合成

将化合物 BB-16-3 (1.00 g) 溶于 1,4-二氧六环 (6.00 mL) 和水 (4.00 mL) 中, 再加入氢氧化钾 (194.14 mg), 反应液在 100 °C 下反应 3 小时。反应液浓缩, 再加 10 mL 水, 6 mol/L 盐酸调节 pH 至 7 左右, 乙酸乙酯萃取 (20 mL\*3), 收集并用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 浓缩得到目标化合物 BB-16 (灰白色固体, 700 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 404  $[M+H]^+$ 。

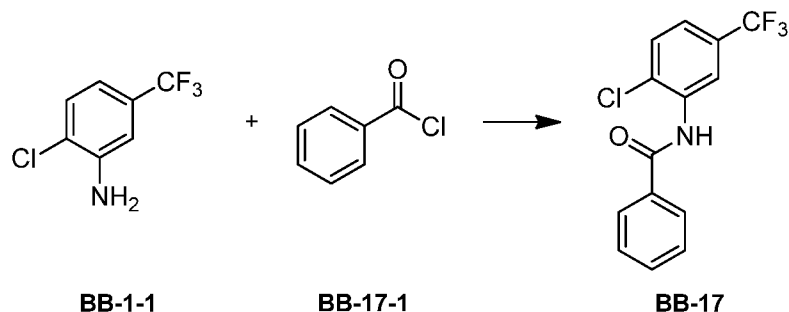
#### 参考例 17: 化合物 BB-17 的合成

40



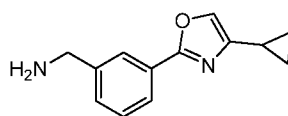
BB-17

合成路线:



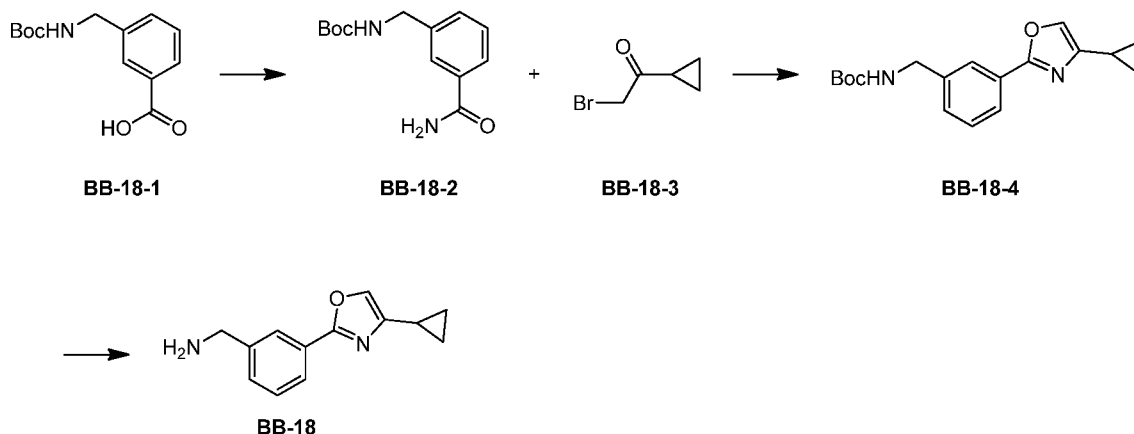
将化合物 BB-1-1 (3.00 g) 加入到吡啶 (30.00 mL) 中, 再在 0℃ 下加入化合物 BB-17-1 (2.59 g), 该反应液在 15℃ 下反应 16 小时。反应液加 200 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 2 mol/L 盐酸水溶液洗至 pH 值小于 4, 饱和碳酸氢钠 (50 mL) 洗涤, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到目标化合物 BB-17 (白色固体, 4.60 g)。MS (ESI) $m/z$ : 300  $[M+H]^+$ 。

参考例 18: 化合物 BB-18 的合成



BB-18

合成路线:



步骤 1: 化合物 BB-18-2 的合成

将化合物 BB-18-1 (1.00 g), 氢氧化铵 (425.78 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10.00 mL), 然后加入 HATU (1.97 g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.54 g), 该反应液在 20℃ 搅拌 16 小时。将反应液倒入 20 mL 乙酸乙酯中, 并用水 (10 mL\*2) 和饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 分液后, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓

缩得到淡黄色目标产物的粗产品(淡黄色固体)。该淡黄色固体通过石油醚打浆纯化得到目标化合物 BB-18-2 (淡黄色固体, 800 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 251  $[M+H]^+$ 。

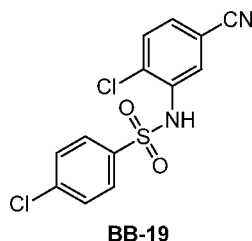
#### 步骤 2: 化合物 BB-18-4 的合成

将化合物 BB-18-2 (300.00 mg), 化合物 BB-18-3 (199.56 mg) 溶于 EA (2.00 mL), 然后加入三氟乙酸银 (406.42 mg), 并将该反应液在 70℃ 搅拌 20 小时。将反应液过滤, 滤液旋干得到淡黄色粗产品。该粗产品通过快速制备色谱仪分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 后得到目标化合物 BB-18-4 (无色油状液体, 120 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 259  $[M+H-tBu]^+$ 。

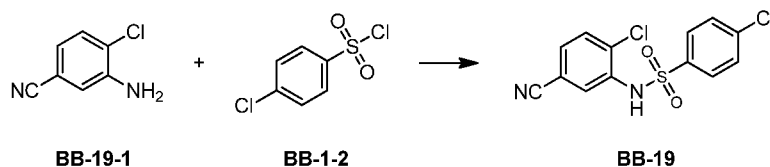
#### 步骤 3: 化合物 BB-18 的合成

将化合物 BB-18-4 (120.00 mg) 溶于二氯甲烷 (1.00 mL), 然后加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 1.00 mL), 该反应液在 20℃ 搅拌 1 小时。将反应液浓缩得到目标化合物 BB-18 (白色固体, 90 mg, 盐酸盐), 未经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) $m/z$ : 215  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 19: 化合物 BB-19 的合成

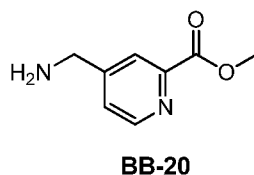


合成路线:

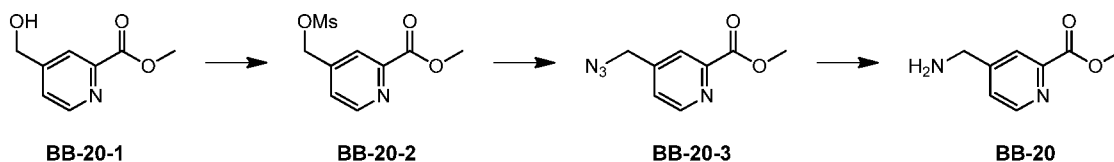


以化合物 BB-19-1 和化合物 BB-1-2 为原料, 参考参考例 1 中化合物 BB-1 合成步骤, 合成化合物 BB-19。MS (ESI) $m/z$ : 327  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 20: 化合物 BB-20 的合成



合成路线:



#### 步骤 1: 化合物 BB-20-2 的合成

将化合物 BB-20-1 (1.00 g) 溶于二氯甲烷 (10.00 mL), 然后加入甲烷磺酰氯 (698.71 mg) 和 N,N-二

异丙基乙胺 (772.86 mg)，该反应液在 20℃ 搅拌 1 小时，反应完毕后将反应液倒入 20 mL 二氯甲烷中并用水 10 mL 洗涤，有机相浓缩后得到目标化合物 BB-20-2 (淡黄色油状液体，1.47 g)，未经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) $m/z$ : 246  $[M+H]^+$ 。

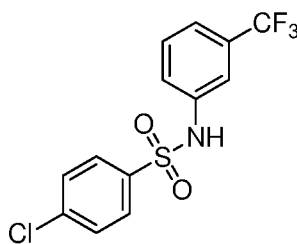
#### 步骤 2: 化合物 BB-20-3 的合成

将化合物 BB-20-2 (1.40 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10.00 mL) 然后加入叠氮钠 (630.00 mg)，该反应液在 60℃ 搅拌 1.5 小时。将反应液倒入 50 mL 乙酸乙酯中，并用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL\*3) 和水 (10 mL\*2) 洗涤，有机相干燥后浓缩至 10 mL，得到目标化合物 BB-20-3 的乙酸乙酯溶液，该目标化合物的乙酸乙酯溶液直接用于下一步反应。MS (ESI) $m/z$ : 193  $[M+H]^+$ 。

#### 步骤 3: 化合物 BB-20 的合成

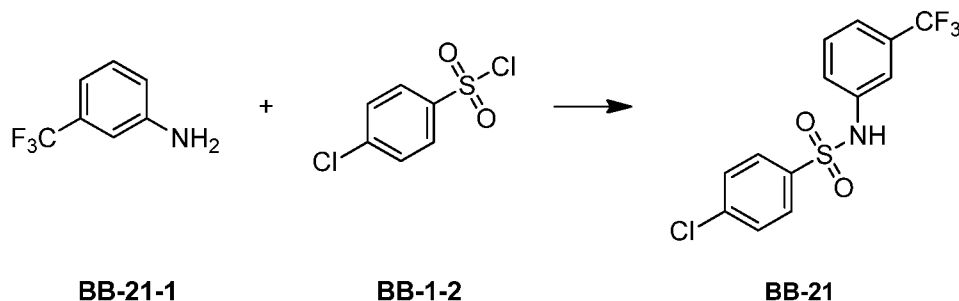
向步骤 2 中拿到的化合物 BB-20-3 (780.00 mg) 的乙酸乙酯溶液 (10 mL) 中加入 Pd/C (100.00 mg, 10% 纯度)，并在氢气 (15psi) 的氛围下 20℃ 搅拌 2 小时。将反应液过滤后浓缩得到目标化合物 BB-20 (淡黄色油状液体，670.00 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 167  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 21: 化合物 BB-21 的合成



BB-21

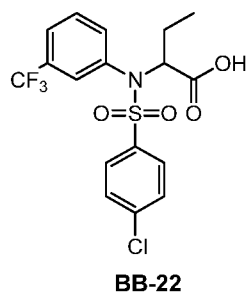
合成路线:



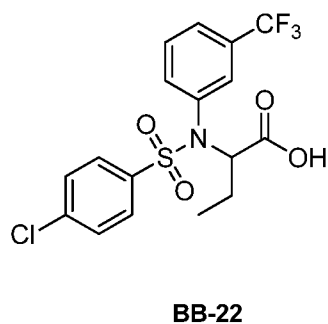
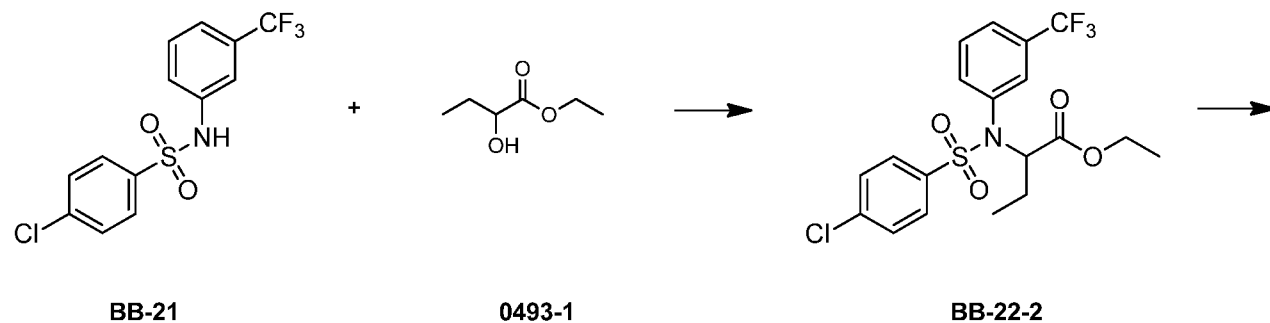
以化合物 BB-21-1, BB-1-2 为原料，参考参考例 1 中化合物 BB-1 合成步骤，合成化合物 BB-21。MS (ESI) $m/z$ : 336  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 22: 化合物 BB-22 的合成

43

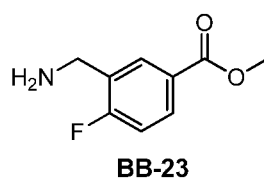


合成路线:

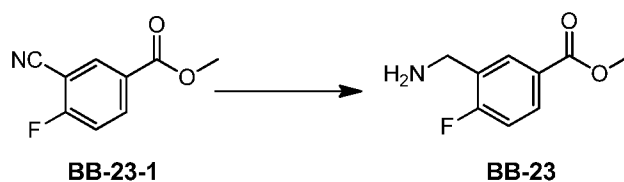


以化合物 BB-21，化合物 0493-1 为原料，参考**实施例 1** 中合成步骤 1-2 合成化合物 0493-3 的方法，合成化合物 BB-22。MS (ESI) $m/z$ : 422  $[M+H]^+$ 。

参考例 23：化合物 BB-23 的合成



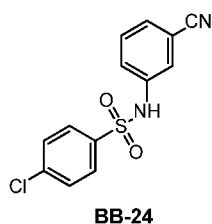
合成路线:



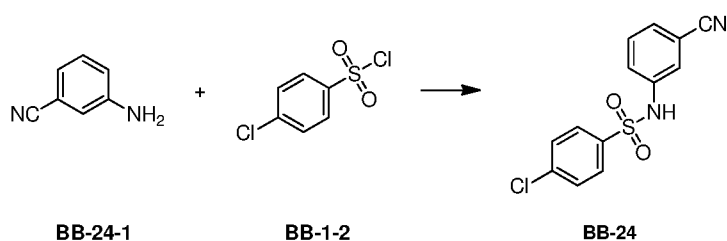
将化合物 BB-23-1 (1.00 g)溶于乙醇 (10.00 mL)，然后加入雷尼镍 (239.02 mg)和氨水(1.00 mL)，

用氮气置换三次后，反应液在氢气(15 psi)氛围下 25℃搅拌 16 小时。反应完毕后将反应液过滤，滤液浓缩得到粗产品。该粗产品通过快速制备色谱仪分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)后得到目标化合物 BB-23 (无色油状液体, 120.00 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 184  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 24: 化合物 BB-24 的合成

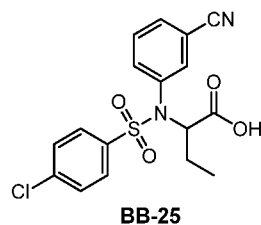


合成路线:

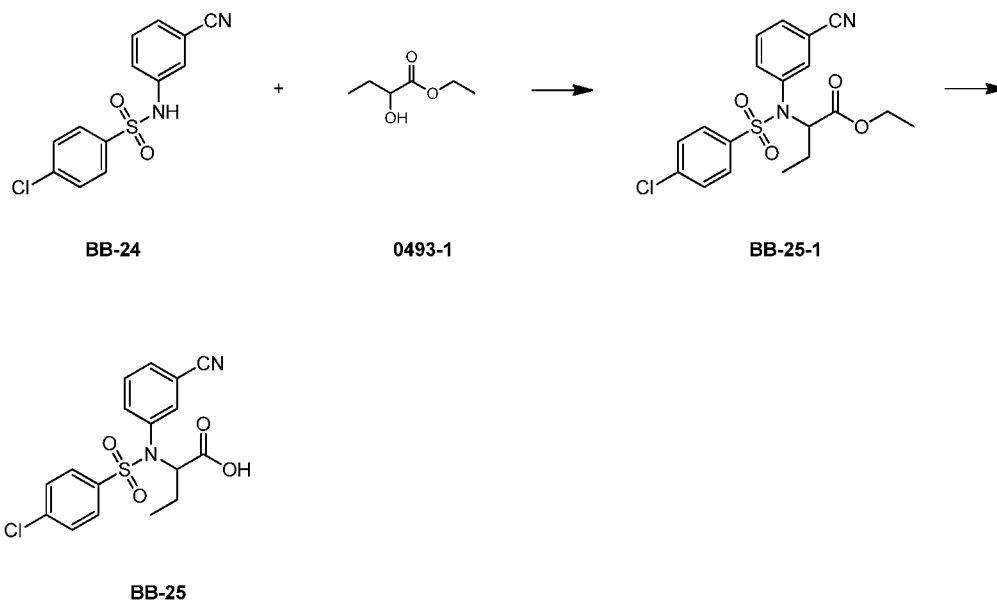


以化合物 BB-24-1, BB-1-2 为原料, 参考参考例 1 中化合物 BB-1 合成步骤 1, 合成参考例 BB-24。MS (ESI) $m/z$ : 293  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 25: 化合物 BB-25 的合成

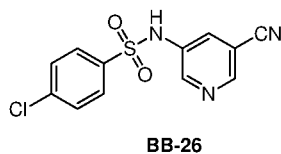


合成路线:

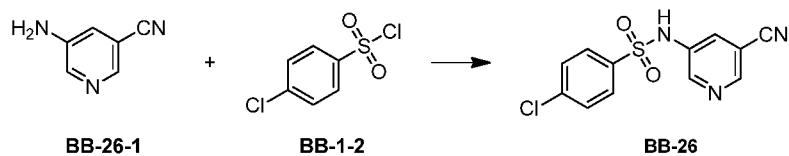


以化合物 BB-24, 化合物 0493-1 为原料, 参考**实施例 1** 中合成步骤 1-2 合成化合物 0493-3 的方法, 合成化合物 BB-25。MS (ESI) $m/z$ : 379  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 26: 化合物 BB-26 的合成

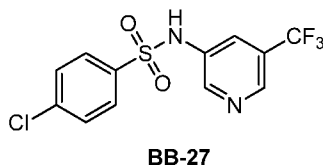


合成路线:

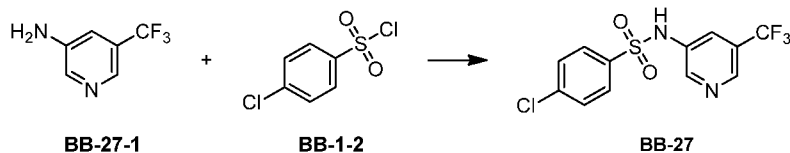


以化合物 BB-26-1, BB-1-2 为原料, 参考**参考例 1** 中化合物 BB-1 合成步骤, 合成化合物 BB-26。MS (ESI) $m/z$ : 294  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 27: 化合物 BB-27 的合成

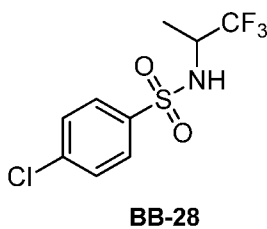


合成路线:

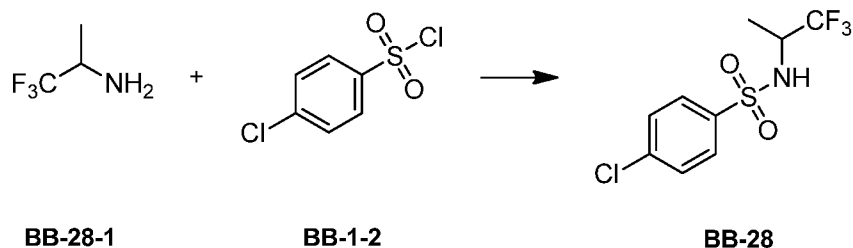


以化合物 BB-27-1, BB-1-2 为原料, 参考**参考例 1** 中化合物 BB-1 合成步骤, 合成化合物 BB-27。MS (ESI) $m/z$ : 337  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 28: 化合物 BB-28 的合成

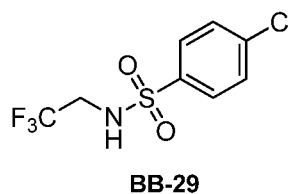


合成路线:

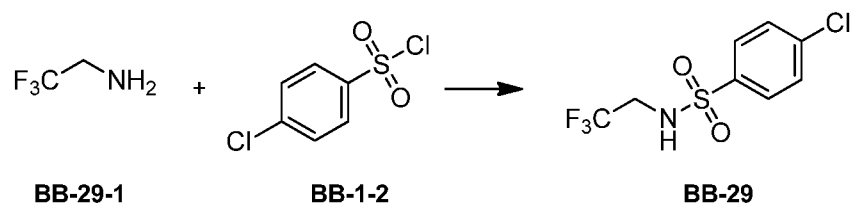


以化合物 BB-28-1, 化合物 BB-1-2 为原料, 参考参考例 1 中化合物 BB-1 合成步骤, 合成化合物 BB-28。  
MS (ESI) $m/z$ : 288  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 29: 化合物 BB-29 的合成

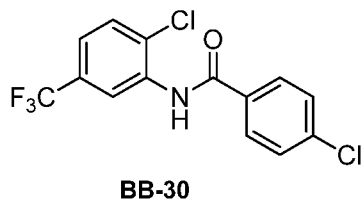


合成路线:

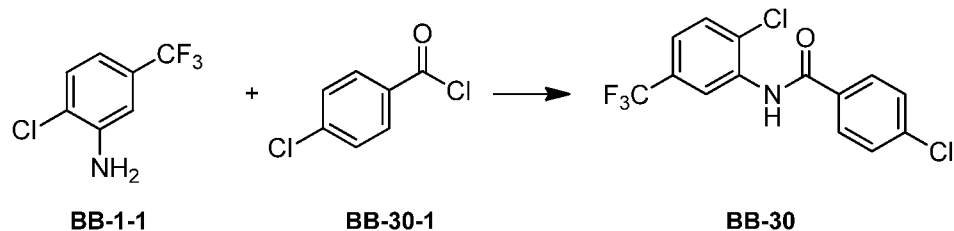


以化合物 BB-29-1, 化合物 BB-1-2 为原料, 参考参考例 1 中化合物 BB-1 合成步骤, 合成化合物 BB-29。  
MS (ESI) $m/z$ : 274  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 30: 化合物 BB-30 的合成



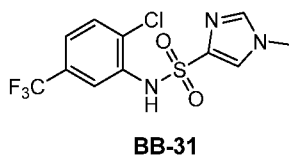
合成路线:



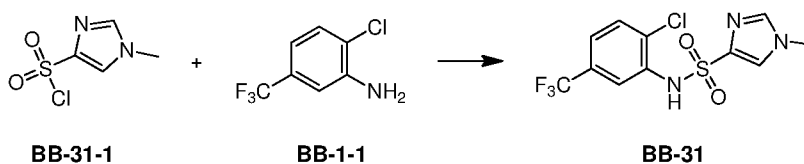
以化合物 BB-1-1, 化合物 BB-30-1 为原料, 参考参考例 17 中化合物 BB-17 合成步骤, 合成化合物 BB-30。  
MS (ESI) $m/z$ : 334  $[M+H]^+$ 。

#### 参考例 31: 化合物 BB-31 的合成

47

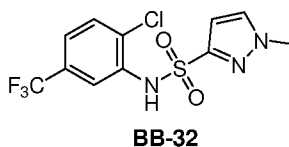


合成路线:

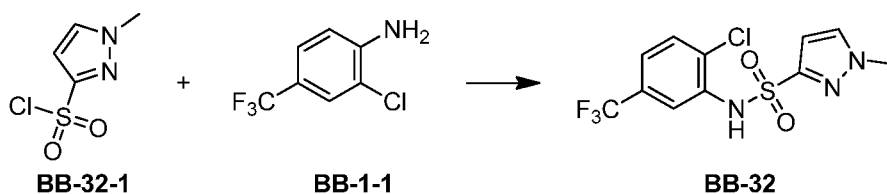


以化合物 BB-31-1, 化合物 BB-1-1 为原料, 参考参考例 1 中化合物 BB-1 合成步骤, 合成化合物 BB-31。  
MS (ESI) $m/z$ : 340  $[M+H]^+$ 。

参考例 32: 化合物 BB-32 的合成

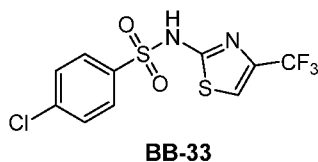


合成路线:

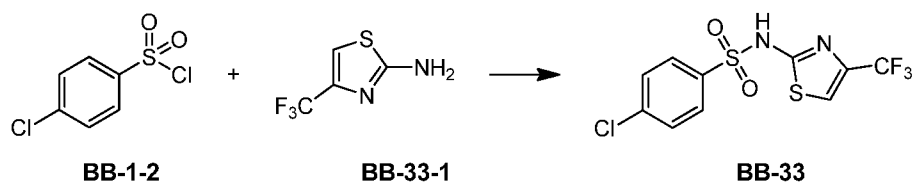


以化合物 BB-32-1, 化合物 BB-1-1 为原料, 参考参考例 1 中化合物 BB-1 合成步骤, 合成化合物 BB-32。  
MS (ESI) $m/z$ : 340  $[M+H]^+$ 。

参考例 33: 化合物 BB-33 的合成



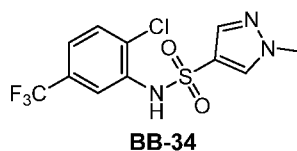
合成路线:



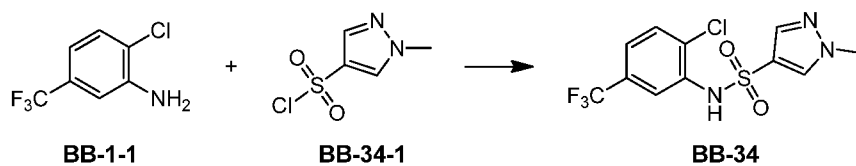
以化合物 BB-1-2, 化合物 BB-33-1 为原料, 参考参考例 1 中化合物 BB-1 合成步骤, 合成化合物 BB-33。  
MS (ESI) $m/z$ : 343  $[M+H]^+$ 。

参考例 34: 化合物 BB-34 的合成

48

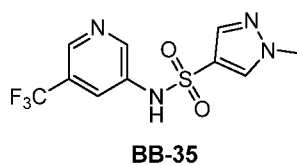


合成路线:

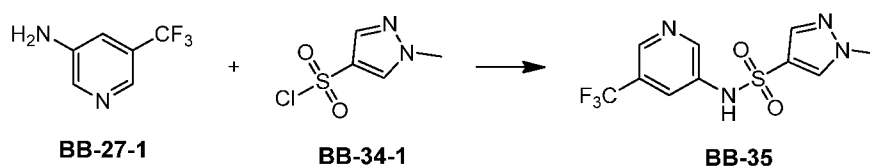


以化合物 BB-1-1, 化合物 BB-34-1 为原料, 参考参考例 1 中化合物 BB-1 合成步骤, 合成化合物 BB-34。  
MS (ESI) $m/z$ : 340  $[M+H]^+$ 。

参考例 35: 化合物 BB-35 的合成

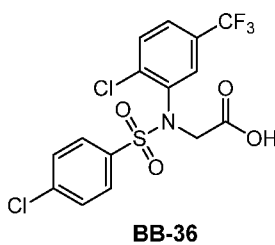


合成路线:

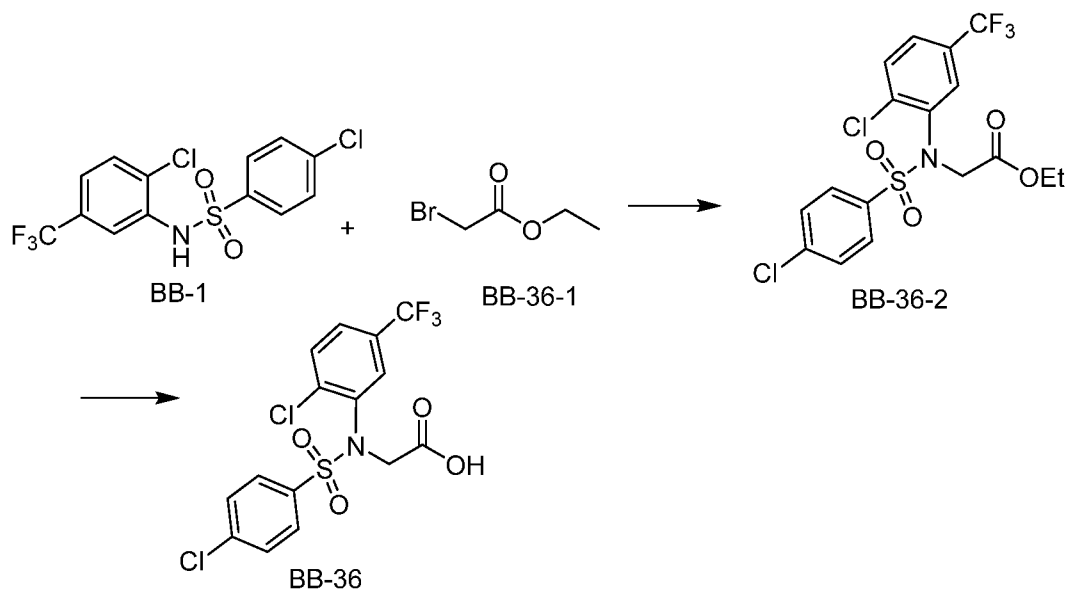


以化合物 BB-27-1, 化合物 BB-34-1 为原料, 参考参考例 1 中化合物 BB-1 合成步骤, 合成化合物 BB-35。  
MS (ESI) $m/z$ : 307  $[M+H]^+$ 。

参考例 36: 化合物 BB-36 的合成



合成路线:



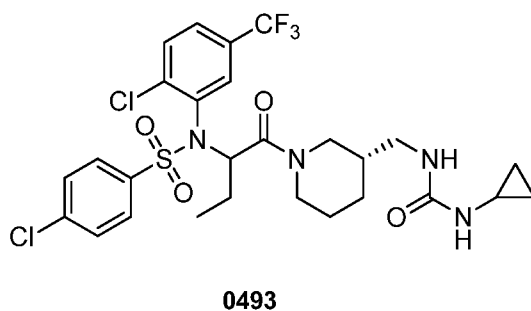
#### 步骤 1: 化合物 BB-36-2 的合成

将化合物 BB-1 (900.00 mg) 溶于四氢呋喃 (10.00 mL), 冷却至 0°C, 加入氢化钠 (213.84 mg, 纯度 60%), 0°C 反应 0.5 小时, 然后加入溴乙酸乙酯 (BB-36-1, 649.30 mg), 升温至 25°C 反应 12 小时。加入饱和氯化铵溶液 (30 mL) 淬灭反应, 反应液用乙酸乙酯萃取 (20 mL\*2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (10 mL\*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 纯化得到目标化合物 BB-36-2 (浅黄色固体, 700 mg)。MS (ESI)  $m/z$ : 456  $[M+H]^+$ 。

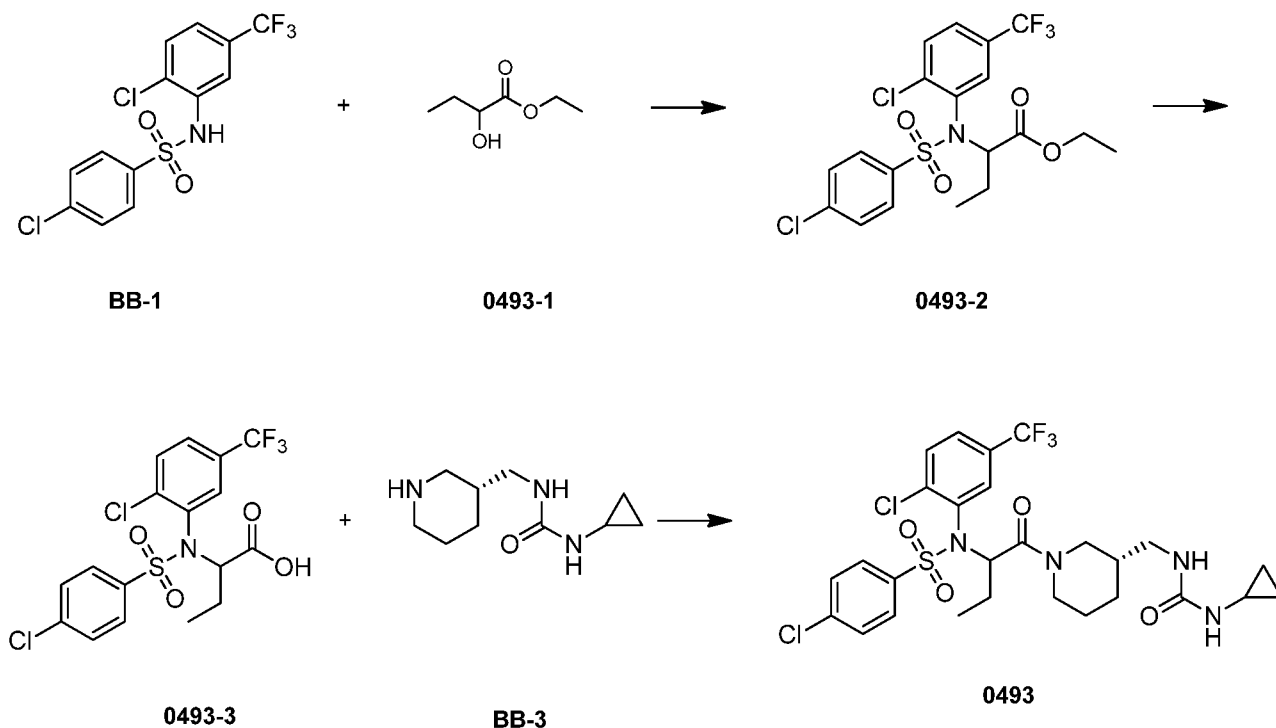
#### 步骤 2: 化合物 BB-36 的合成

将化合物 BB-36-2 (700.00 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (10.00 mL) 和水 (1.00 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (250.00 mg), 此反应液于 25°C 反应 3 小时。减压蒸馏下除去 1,4-二氧六环, 水相用 2 mol/L 的盐酸水溶液调节 pH 至 2, 乙酸乙酯萃取 (20 mL\*2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到目标化合物 BB-36 (浅黄色固体, 600 mg)。MS (ESI)  $m/z$ : 428  $[M+H]^+$ 。

#### 实施例 1: 化合物 0493 的合成



合成路线:



#### 步骤 1: 化合物 0493-2 的合成

将化合物 BB-1 (1.00 g), 化合物 0493-1 (374.67 mg) 溶于甲苯 (15.00 mL) 中, 再依次加入偶氮二甲酸二异丙酯 (573.27 mg), 三苯基磷 (743.59 mg), 反应液在氮气保护下 90 °C 反应 16 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品用 20 mL 二氯甲烷溶解, 二氧化硅拌样, 采用快速制备色谱仪分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 梯度洗脱, 从 1: 0 到 10: 1) 得到目标化合物 0493-2 (白色固体, 1.05 g)。MS (ESI) $m/z$ : 484  $[M+H]^+$ 。

#### 步骤 2: 化合物 0493-3 的合成

将化合物 0493-2 (1.05 g) 溶于四氢呋喃 (30.00 mL) 和水 (10.00 mL) 中, 再加入一水合氢氧化锂 (136.58 mg), 反应液在 15 °C 下反应 48 小时。反应液浓缩, 再加 5 mL 水稀释, 用 6 mol/L 的盐酸水溶液调节 pH 至 4 左右, 再用乙酸乙酯萃取 (15 mL\*3), 合并干燥并浓缩有机相得到粗品。粗品用 15 mL 乙酸乙酯溶解, 二氧化硅拌样, 采用快速制备色谱仪分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 梯度洗脱, 从 1: 0 到 3: 1) 得到目标化合物 0493-3 (米白色固体, 400 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 456  $[M+H]^+$ 。

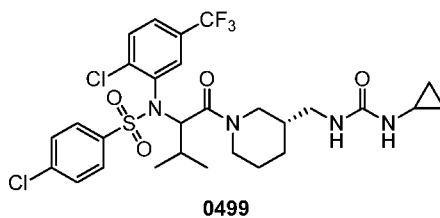
#### 步骤 3: 化合物 0493 的合成

将化合物 0493-3 (1.10 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20.00 mL) 中, 依次加入化合物 BB-3 (561.27 mg, 盐酸盐), HATU (913.03 mg), N,N-二异丙基乙胺 (1.03 g), 反应液在 15 °C 下反应 1 小时。反应液加水 80 mL 稀释, 乙酸乙酯萃取 (25 mL\*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品用 20 mL 乙酸乙酯溶解, 二氧化硅拌样, 采用快速制备色谱仪分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 梯度洗脱, 从 1: 0 到 1: 4) 得到目标化合物 0493 (490 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 657  $[M+Na]^+$ 。

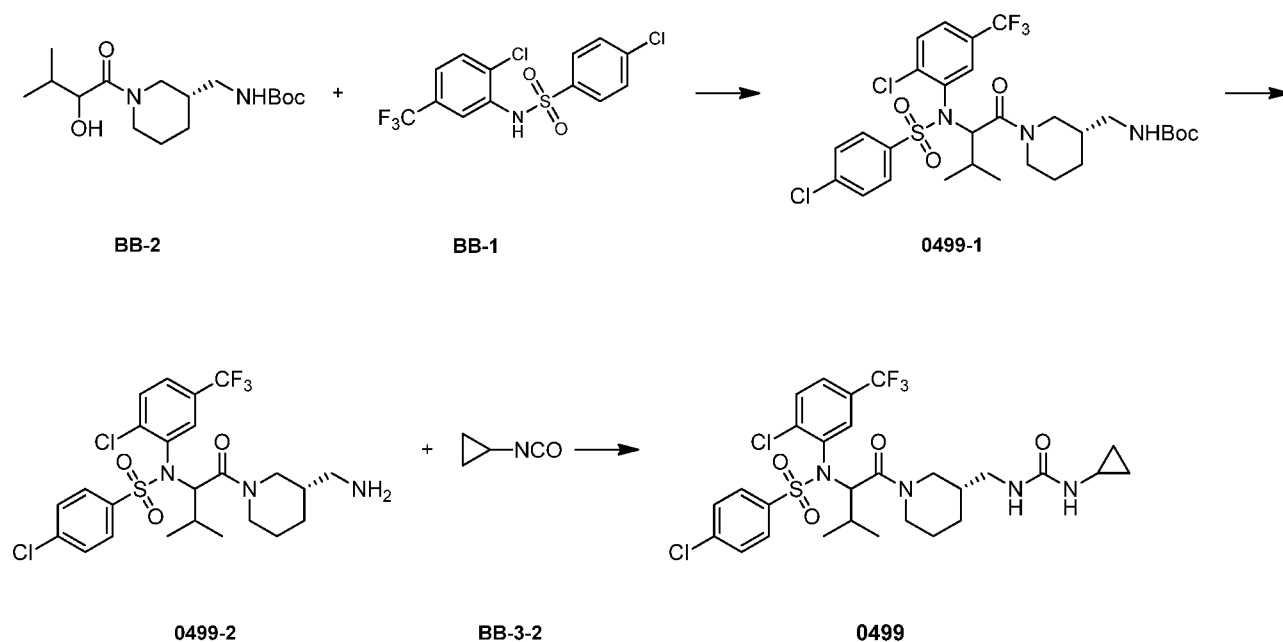
$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  = 7.14–8.09 (m, 7H), 5.28–5.47 (m, 1H), 4.01–4.72 (m, 2H), 2.28–3.29 (m, 5H), 1.17–2.10 (m, 7H), 0.63–0.89 (m, 5H), 0.41–0.60 (m, 2H)。

#### 实施例 2: 化合物 0499 的合成

51



合成路线:

步骤 1: 化合物 **0499-1** 的合成

将化合物 **BB-2** (200.00 mg) 和化合物 **BB-1** (203.85 mg) 溶于甲苯 (6.00 mL) 中, 再加入三苯基磷 (148.80 mg) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (114.72 mg), 反应液在 110 °C 下氮气保护下反应 6 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品采用快速制备色谱仪分离 (石油醚: 乙酸乙酯=梯度洗脱, 从 1: 0 到 3: 1) 得到目标化合物 **0499-1** (淡黄色油状液体, 170 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 566  $[M+H-Boc]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **0499-2** 的合成

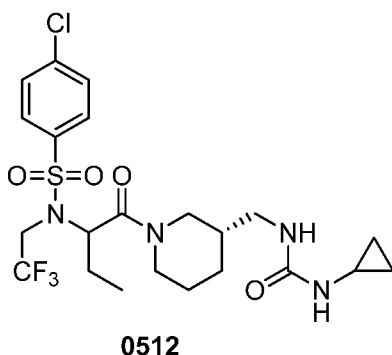
将化合物 **0499-1** (80.00 mg) 溶于二氯甲烷 (2.00 mL) 中, 再加入氯化氢的乙酸乙酯溶液 (4 M, 3.00 mL), 反应液在 15 °C 下反应 30 min。反应浓缩得到目标化合物 **0499-2** (淡黄色固体, 70 mg, 盐酸盐), 直接用于下一步反应。MS (ESI) $m/z$ : 566  $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **0499** 的合成

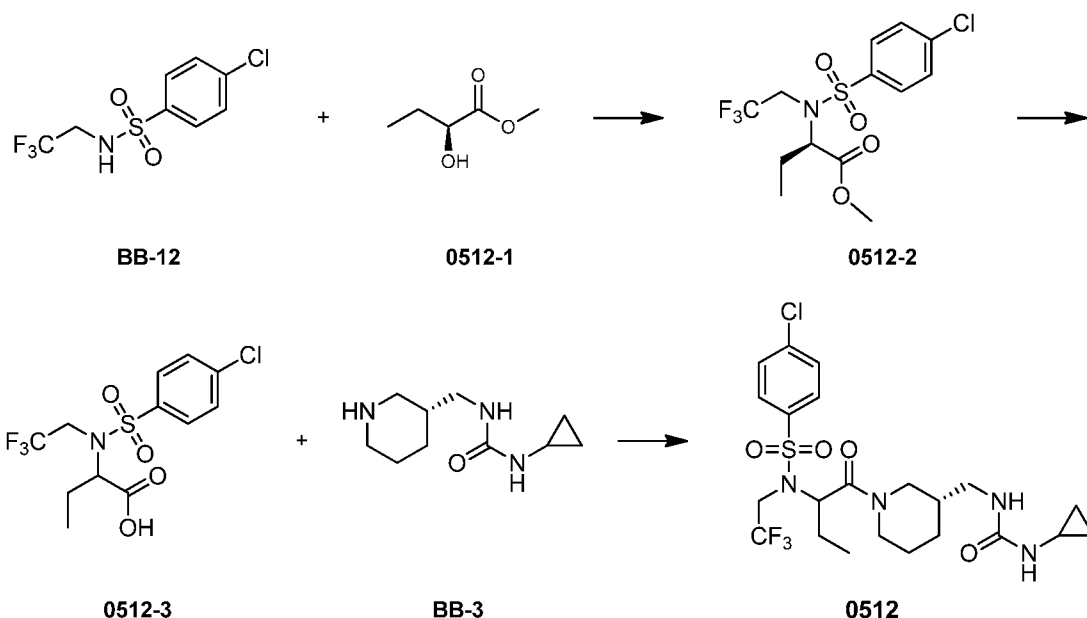
将化合物 **0499-2** (70.00 mg) 溶于二氯甲烷 (2.00 mL), 再加入化合物 **BB-3-2** (12.32 mg), N,N-二异丙基乙胺 (47.91 mg, 64.74  $\mu$ L), 反应液在 15 °C 下反应 30 min。反应液浓缩得到粗品。粗品用 5 mL 甲醇溶解, 采用高效液相色谱 (DuraShell 150\*25mm\*5 $\mu$ m, 水 (0.05% HCl)-ACN) 分离得到目标化合物 **0499** (6 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 649  $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  = 7.52– 8.07 (m, 7H), 4.98 – 5.21 (m, 1 H), 4.06 – 4.57 (m, 2 H), 2.25 – 3.52 (m, 5H), 1.29 – 2.09 (m, 6H), 0.77 – 1.26 (m, 6 H), 0.41 – 0.74 (m, 4 H)。

实施例 3: 化合物 **0512** 的合成



合成路线:



#### 步骤 1: 化合物 0512-2 的合成

将化合物 BB-12 (500.00 mg)溶于甲苯(18.00 mL)中,再依次加入化合物 0512-1 (226.99 mg),三苯基磷 (503.99 mg),偶氮二甲酸二异丙酯(388.55 mg),反应液在氮气气氛下 90 °C 反应 16 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品用 15 mL 乙酸乙酯溶解,二氧化硅拌样,采用快速制备色谱仪分离(石油醚:乙酸乙酯=梯度洗脱,从 1:0 到 3:1)得到目标化合物 0512-2(淡黄色油状液体,500 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 374  $[M+H]^+$ 。

#### 步骤 2: 化合物 0512-3 的合成

将化合物 0512-2 (200.00 mg)溶于四氢呋喃(5.00 mL)和水(2.00 mL)中,再加入一水合氢氧化锂(33.68 mg),反应液在 15 °C 下反应 5 小时。反应液浓缩得到粗品,粗品加 5 mL 水稀释,6 mol/L 的盐酸水溶液调节 pH 至 6 左右,乙酸乙酯萃取(10 mL\*3),收集并用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,浓缩得到粗品。粗品采用 10 mL 乙酸乙酯溶解,二氧化硅拌样,采用快速制备色谱仪分离(石油醚:乙酸乙酯=梯度洗脱,从 1:0 到 1:4)得到目标化合物 0512-3(淡黄色油状液体,150 mg)。产物经 SFC 确认已经发生消旋。MS (ESI) $m/z$ : 360  $[M+H]^+$ 。

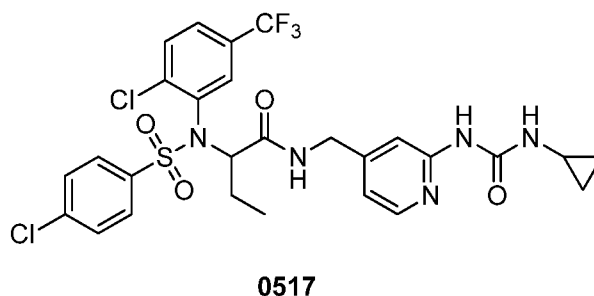
#### 步骤 3: 化合物 0512 的合成

将化合物 0512-3 (100.00 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5.00 mL)中,再依次加入化合物 BB-3 (77.97 mg, 盐酸盐),HATU (126.83 mg),N,N-二异丙基乙胺(143.70 mg),反应液在 15 °C 下反应 1 小时。反应液加水 15 mL 稀释,乙酸乙酯萃取(15 mL\*3),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品。粗品用 5 mL 甲醇溶

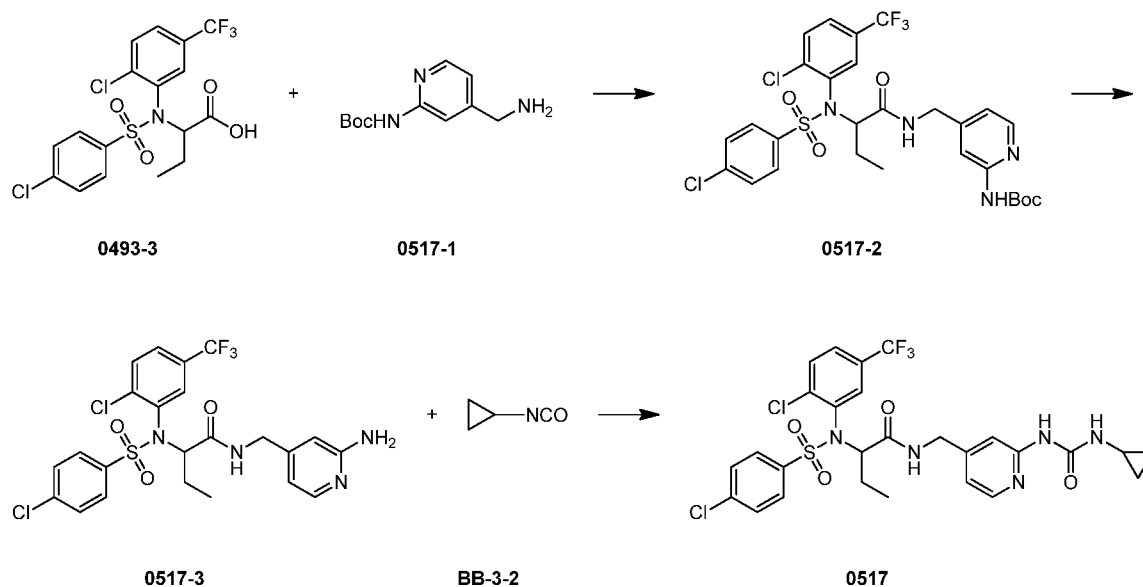
解, 采用高效液相色谱 (Phenomenex Gemini C18 250\*21.2mm\*5um, 水 (0.05% HCl) - ACN) 分离得到目标化合物 **0512** (75 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 539  $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  = 7.82 - 7.93 (m, 2 H), 7.61 - 7.70 (m, 2 H), 4.43 - 4.70 (m, 2 H), 3.66 - 4.40 (m, 3 H), 2.19 - 3.20 (m, 5 H), 1.12 - 1.90 (m, 7 H), 0.84 - 0.99 (m, 3 H), 0.76 (d,  $J$ =6.27 Hz, 2 H), 0.54 (br. s., 2 H)。

#### 实施例 4: 化合物 **0517** 的合成



合成路线:



#### 步骤 1: 化合物 **0517-2** 的合成

将化合物 **0493-3** (300.00 mg), 化合物 **0517-1** (176.17 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.00 mL), 然后加入 HATU (300.01 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (254.93 mg), 该反应液在 20°C 搅拌 2 小时。将反应液倒入 20 mL 乙酸乙酯中, 然后用水 (10 mL\*3) 洗涤。将有机相浓缩后得到淡棕色油状粗产品。该粗产品通过快速制备色谱仪分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 得到目标化合物 **0517-2** (无色油状液体, 300 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 683  $[M+Na]^+$ 。

#### 步骤 2: 化合物 **0517-3** 的合成

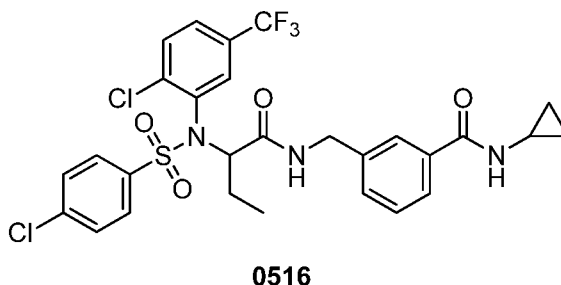
将化合物 **0517-2** (300.00 mg) 溶于二氯甲烷 (2.00 mL), 然后加入氯化氢的二氧六环溶液 (4 mol/L, 5.00 mL), 该反应液在 20°C 搅拌 4 小时。将反应液浓缩得到目标化合物 **0517-3** (淡棕色油状液体, 200 mg, 盐酸盐), 未经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) $m/z$ : 561  $[M+H]^+$ 。

## 步骤 3: 化合物 0517 的合成

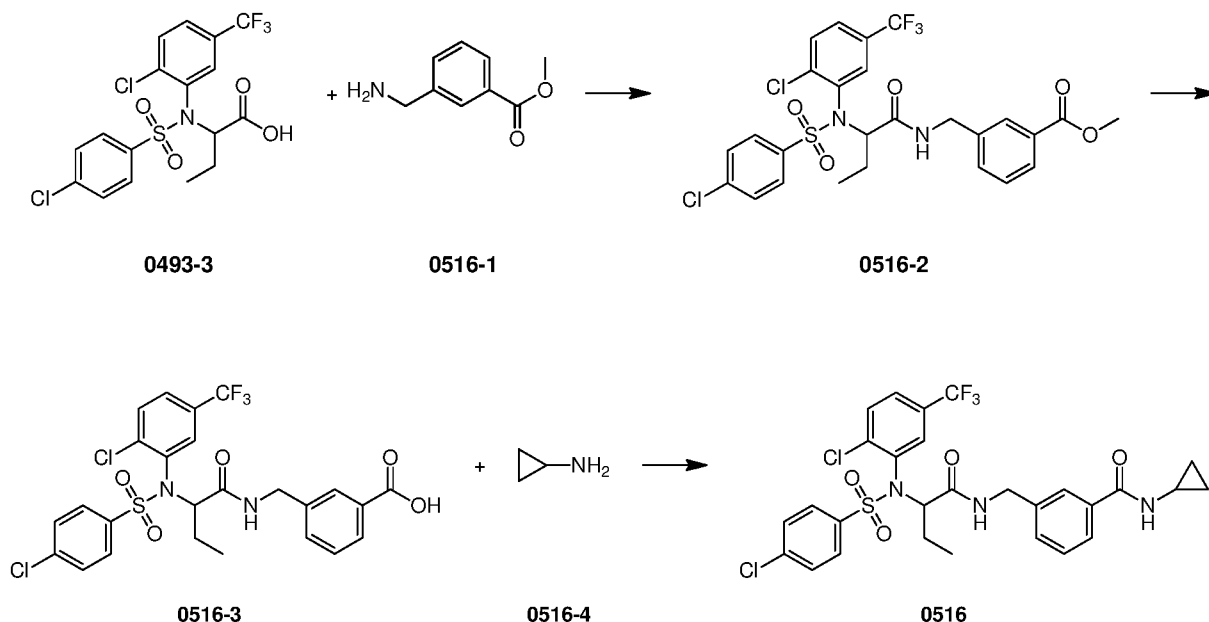
将化合物 0517-3 (200.00 mg) 溶于二氯甲烷 (4.00 mL), 然后加入 N,N-二异丙基乙胺 (92.08 mg) 和化合物 BB-3-2 (29.60 mg), 该反应液在 20℃ 搅拌 12 小时。将反应液浓缩得到淡黄色油状粗产品。该粗产品通过高效液相色谱 (Phenomenex Gemini C18 250\*21.2mm\*5um, 水(0.05% HCl)-ACN) 分离纯化得到目标化合物 0517 (77 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 666  $[M+Na]^+$ 。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  = 8.97-9.15 (m, 1H), 7.99-8.28 (m, 3H), 7.26-7.76 (m, 6H), 4.62-4.66 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 2H), 2.69-2.73 (m, 1H), 1.23-1.70 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 5H), 0.62-0.79 (m, 2H)。

## 实施例 5: 化合物 0516 的合成



合成路线:



## 步骤 1: 化合物 0516-2 的合成

将化合物 0493-3 (500.00 mg), 化合物 0516-1 (217.23 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.00 mL), 然后加入 HATU (500.02 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (424.89 mg), 该反应液在 20℃ 搅拌 1 小时。将反应液倒入 20 mL 乙酸乙酯中, 然后用水 (10 mL\*3) 洗涤。将有机相浓缩后得到淡棕色油状粗产品。该粗产品通过快速制备色谱仪分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 得到目标化合物 0516-2 (无色油状液体, 600 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 625  $[M+Na]^+$ 。

## 步骤 2: 化合物 0516-3 的合成

将化合物 0516-2 (600.00 mg) 溶于四氢呋喃 (5.00 mL) 和水 (3.00 mL), 然后加入一水合氢氧化锂

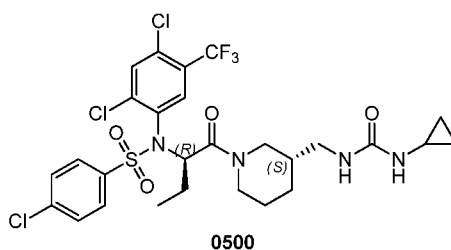
(132.17 mg), 该反应液在 20℃ 搅拌 5 小时。将反应液浓缩, 剩余水相用 2mol/L 的盐酸水溶液调节至 pH=2, 过滤, 收集白色固体, 该白色固体即是目标化合物 **0516-3** (白色固体, 500 mg)。MS (ESI)m/z: 611 [M+Na]<sup>+</sup>。

### 步骤 3: 化合物 **0516** 的合成

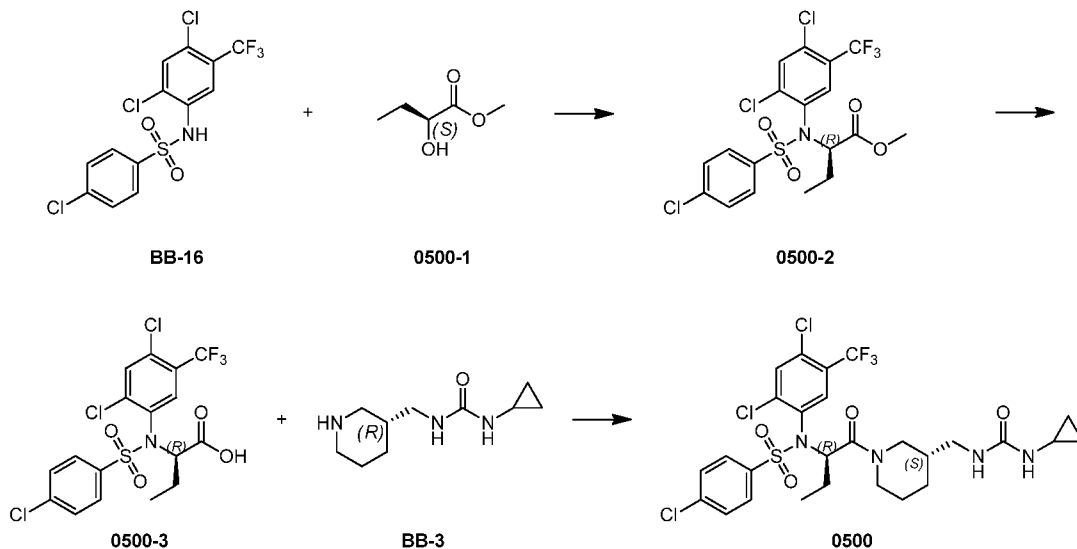
将化合物 **0516-3** (200.00 mg), 化合物 **0516-4** (23.25 mg, 28.35  $\mu$ L) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3.00 mL) 然后加入 HATU (167.73 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (131.56 mg, 177.78  $\mu$ L), 该反应液在 20℃ 搅拌 2 小时。将反应液过滤, 滤液通过高效液相色谱 (Phenomenex Gemini 150\*25mm\*10 $\mu$ m, 水 (0.05% HCl)-ACN) 分离纯化得到目标化合物 **0516** (70 mg 盐酸盐)。MS (ESI)m/z: 628 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.74-8.09(m, 6H), 7.46-7.55(m, 5H), 4.67-4.71 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 2H), 2.84-2.87 (m, 1H), 1.23-1.69(m, 2H), 0.79-0.85 (m, 5H), 0.63-0.65 (m, 2H)。

### 实施例 6: 化合物 **0500** 的合成



合成路线:



### 步骤 1: 化合物 **0500-2** 的合成

将化合物 **BB-16** (200.00 mg) 溶于甲苯 (5.00 mL) 中, 再依次加入化合物 **0500-1** (70.07 mg), 三苯基磷 (136.13 mg), 偶氮二甲酸二异丙酯 (104.95 mg), 反应液在 90℃ 下反应 16 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品采用 10 mL 乙酸乙酯溶解, 二氧化硅拌样, 采用快速制备色谱仪分离 (石油醚: 乙酸乙酯=梯度洗脱, 从 1: 0 到 4: 1) 得到目标化合物 **0500-2** (淡黄色油状液体, 190 mg)。MS (ESI)m/z: 504 [M+H]<sup>+</sup>。

### 步骤 2: 化合物 **0500-3** 的合成

将化合物 **0500-2** (120.00 mg) 溶于 1, 2-二氯乙烷 (5.00 mL) 中, 再加入三甲基氢氧化锡 (214.95 mg), 反应液在 80℃ 下反应 16 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品加 5 mL 水稀释, 6 mol/L 盐酸水溶液调节 pH

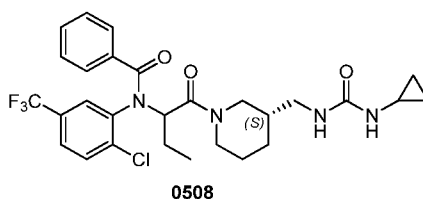
至 4 左右, 乙酸乙酯萃取 (10 mL\*2), 收集并用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗品。粗品用快速制备色谱仪分离 (石油醚: 乙酸乙酯=梯度洗脱, 从 1: 0 到 3: 1) 得到目标化合物 **0500-3** (淡黄色固体, 50 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 490  $[M+H]^+$ 。

### 步骤 3: 化合物 **0500** 的合成

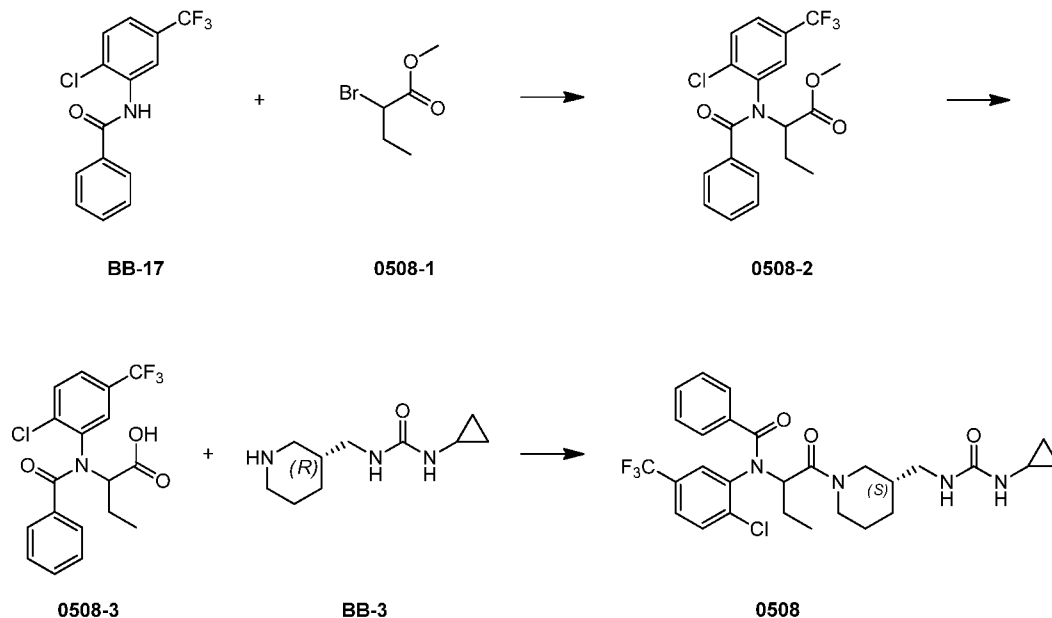
将化合物 **0500-3** (50.00 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.00 mL) 中, 再依次加入化合物 **BB-3** (24.12 mg), HATU (46.49 mg), N,N-二异丙基乙胺 (52.67 mg), 反应液在 15 °C 下反应 1 小时。反应液加水 5 mL 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL\*2) 萃取, 收集有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品用 5 mL 甲醇溶剂溶解, 采用高效液相色谱 (Phenomenex Gemini C18 250\*21.2mm\*5um, 水 (0.05% HCl) - ACN) 分离得到目标化合物 **0500** (15 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 669  $[M+H]^+$ 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.21-8.19 (m, 6H), 5.26 - 5.47 (m, 1H), 4.14 - 4.51 (m, 2H), 2.28-3.46 (m, 5H), 1.21 - 2.10 (m, 7H), 0.66 - 0.88 (m, 5H), 0.40 - 0.60 (m, 2H)。

### 实施例 7: 化合物 **0508** 的合成



合成路线:



### 步骤 1: 化合物 **0508-2** 的合成

将化合物 **BB-17** (1.00 g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (10.00 mL), 再加入化合物 **0508-1** (1.81 g), 碘化钠 (100.13 mg), 碳酸铯 (3.26 g), 该反应液在 15 °C 下反应 16 小时。反应液加 200 mL 乙酸乙酯, 有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL\*4), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得粗品。粗品经快速制备色谱仪纯化 (0-20% 乙酸乙酯在石油醚中) 得到目标化合物 **0508-2** (白色固体, 800 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 400  $[M+H]^+$ 。

### 步骤 2: 化合物 **0508-3** 的合成

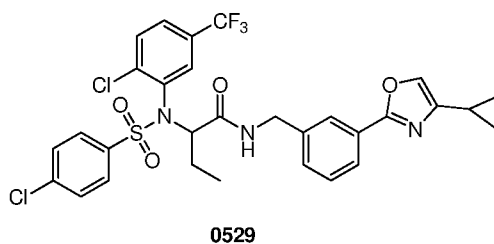
将化合物 **0508-2** (300.00 mg) 加入到四氢呋喃 (6.00 mL) 和水 (2.00 mL), 再加入一水氢氧化锂 (69.27 mg), 该反应液在 15°C 下反应 5 小时。反应液加 1mol/L 的盐酸水溶液调节 pH 至 2, 用乙酸乙酯 (50 mL\*2) 萃取, 有机相用食盐水洗 (50 mL\*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到目标化合物 **0508-3** (白色固体, 290 mg, 粗品)。MS (ESI) $m/z$ : 386  $[M+H]^+$ 。

### 步骤 3: 化合物 **0508** 的合成

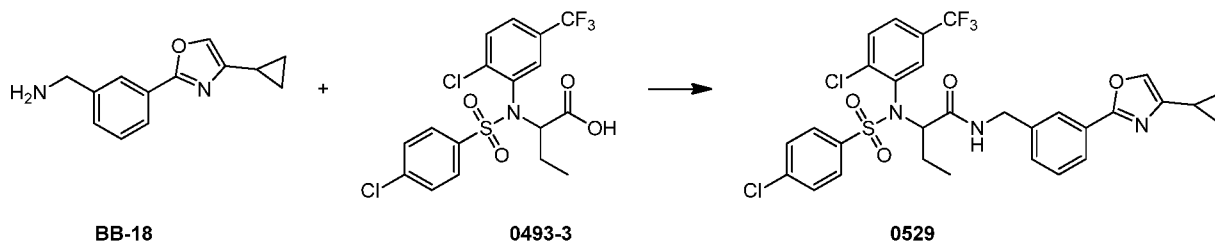
将化合物 **0508-3** (100.00 mg) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (2.00 mL), 再加入化合物 **BB-3** (61.37 mg), HATU (118.28 mg), N,N-二异丙基乙胺 (67.00 mg), 该反应液在 15°C 下反应 2 小时。反应液过滤。滤液经高效液相色谱 (柱:  $\text{DIA-5 C18 } 150*25\text{mm}*5\mu\text{m}$ ; 流动相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 36%-62%, 10min) 分离得到目标化合物 **0508** (40 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 565  $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 8.36 - 8.46 (m, 1H), 7.17-7.58 (m, 7H), 5.57- 5.66 (m, 1H), 3.93 - 4.99 (m, 2H), 2.50 - 3.30 (m, 5H), 1.24-2.07 (m, 7H), 0.85-1.06 (m, 3H), 0.81 - 0.66 (m, 2H), 0.60 - 0.46 (m, 2H)。

### 实施例 8: 化合物 **0529** 的合成



合成路线:

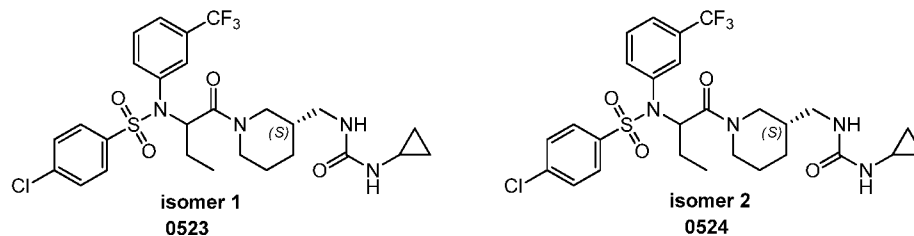


### 步骤 1: 化合物 **0529** 的合成

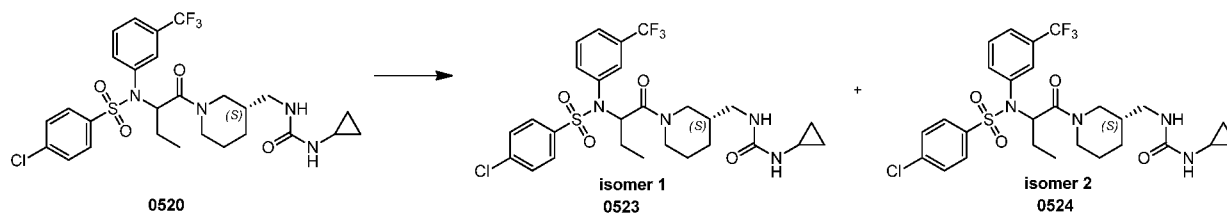
将化合物 **BB-18** (51.66 mg), 化合物 **0493-3** (100.00 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.00 mL), 然后加入 HATU (108.34 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (84.98 mg), 该反应液在 20°C 搅拌 2 小时。将该反应液过滤。滤液通过高效液相色谱 (Waters Xbridge 150\*25 5u, 水 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) - ACN) 分离纯化得到目标化合物 **0529** (20.00 mg)。MS (ESI) $m/z$ : 652  $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 7.93.-8.01 (m, 3H), 7.54-7.77 (m, 3H), 7.74-7.50 (m, 6H), 4.69-4.73 (m, 1H), 4.33-4.42 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.68-1.69 (m, 1H), 0.82-0.94 (m, 7H)。

### 实施例 9: 化合物 **0523** 和化合物 **0524** 的合成



合成路线:



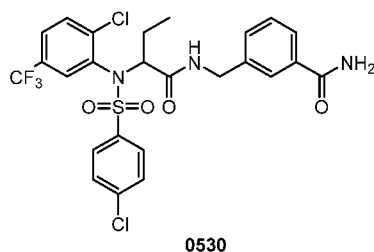
步骤 1: 化合物 0523 和化合物 0524 的合成

50 mg 化合物 0520 采用 SFC (AS (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m), 0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O/ETOH) 分离。拆分得到化合物 0523 (21.00 mg, SFC: RT = 3.793) 和化合物 0524 (21.00 mg, SFC: RT = 4.259)。MS (ESI) m/z: 601 [M+H]<sup>+</sup>。

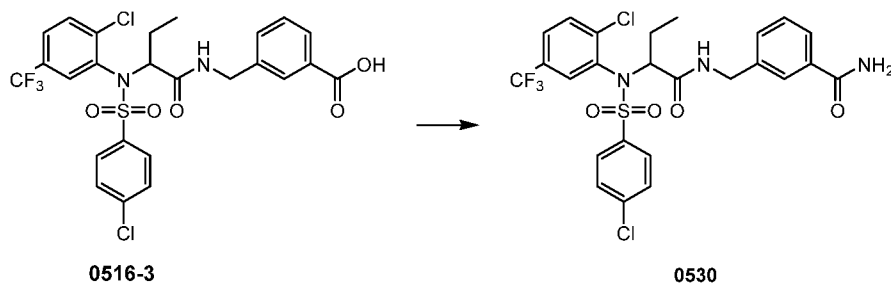
化合物 0523: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.47 – 7.70 (m, 8 H), 5.31 (m, 1 H), 4.07 – 4.38 (m, 2 H), 2.39–3.45 (m, 5H), 1.24 – 2.06 (m, 7H), 0.79 – 0.91 (m, 3 H), 0.69 (br d,  $J$ =6.27 Hz, 2 H), 0.48 (br d,  $J$ =14.05 Hz, 2 H)。

化合物 0524: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.45 – 7.74 (m, 8 H), 5.22 – 5.40 (m, 1 H), 4.02 – 4.39 (m, 2 H), 2.42–3.35 (m, 5 H), 1.26–2.00 (m, 7H), 0.64 – 0.95 (m, 5 H), 0.41 – 0.56 (m, 2 H)。

实施例 10: 化合物 0530 的合成



合成路线:



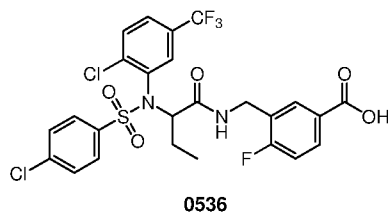
将化合物 0516-3 (200.00 mg), 氯化铵 (36.30 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.00 mL), 然后加入 N,N-二异丙基乙胺 (131.56 mg) 和 HATU (193.53 mg), 该反应液在 20℃ 搅拌 2 小时。将反应液过滤, 滤液通过

高效液相色谱 (Agela ASB 150\*25mm\*5um, 水(0.05% HCl)-ACN) 分离纯化得到目标化合物 **0530** (100.00 mg)。

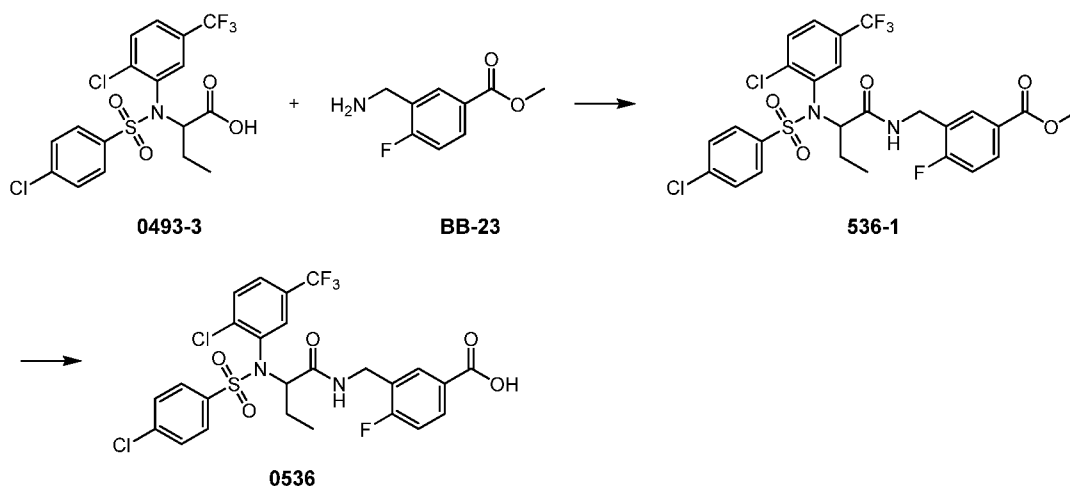
MS (ESI) $m/z$ : 588  $[M+H]^+$ 。

$^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 9.11 – 8.81 (m, 1H), 7.32–7.96 (m, 11H), 4.69 (dd,  $J$ =4.8, 10.8 Hz, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.35 – 1.17 (m, 1H), 0.83 (t,  $J$ =7.4 Hz, 3H)。

### 实施例 11: 化合物 **0536** 的合成

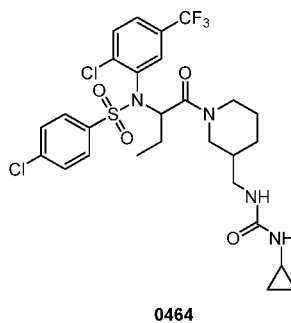


合成路线:

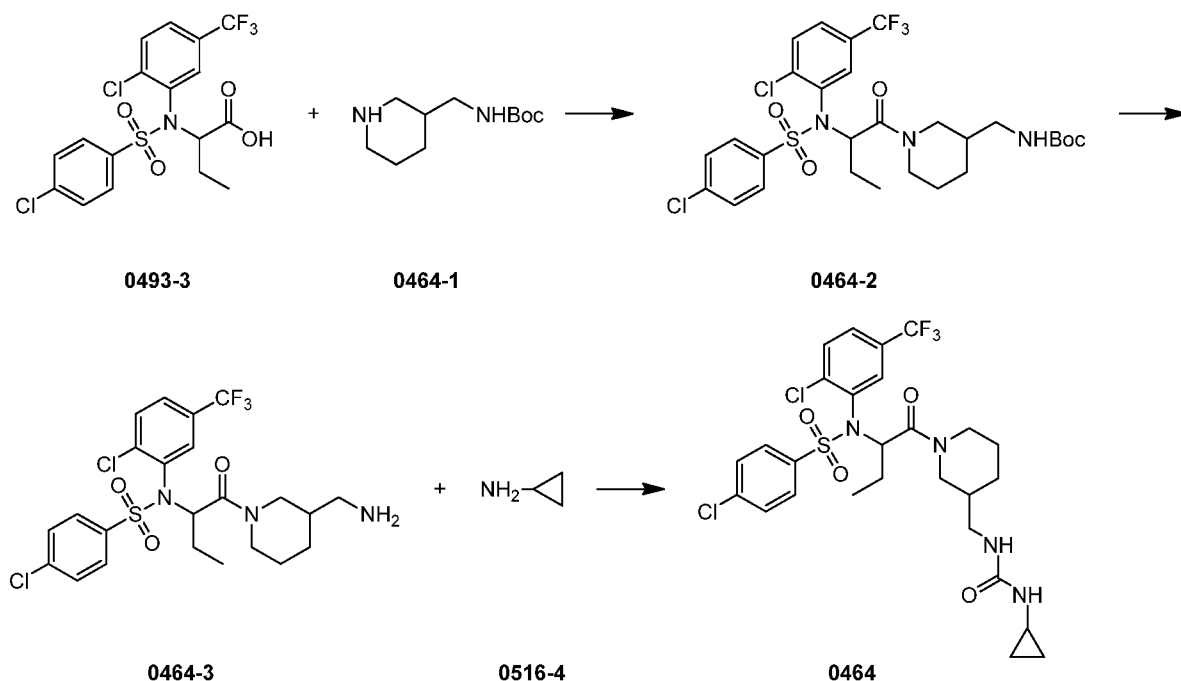


以化合物 **0493-3**, **BB-23** 为原料, 参考**实施例 5** 中合成化合物 **0516-3** 的合成步骤, 合成化合物 **0536**。  
MS (ESI) $m/z$ : 607  $[M+H]^+$ 。

### 实施例 12: 化合物 **0464** 的合成



合成路线:



#### 步骤 1: 化合物 0464-2 的合成

将化合物 0493-3 (100.00 mg) 和化合物 0464-1 (93.94 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.00 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (113.30 mg) 和 HATU (125.00 mg), 该反应混和液于 24℃ 下反应 16 小时。加入 5mL 水, 乙酸乙酯萃取 (5mL\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液于减压蒸馏下旋干, 使用硅胶柱层析法进行纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=4: 1)。得到目标化合物 0464-2 (无色液体, 85.00 mg)。MS (ESI)m/z: 652 [M+H]<sup>+</sup>。

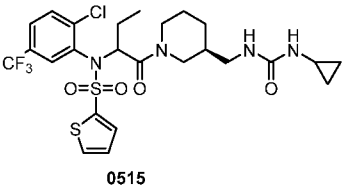
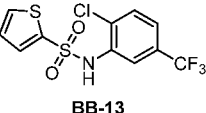
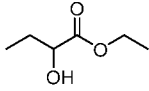
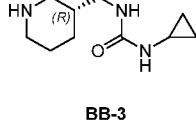
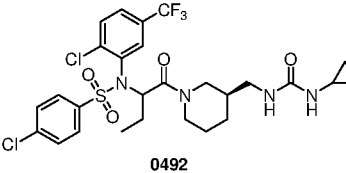
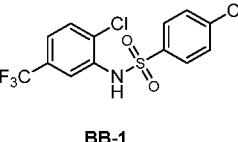
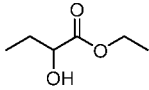
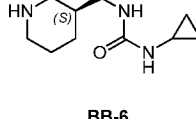
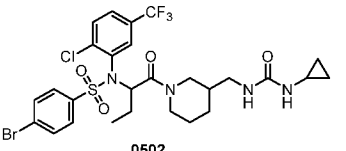
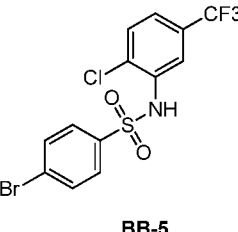
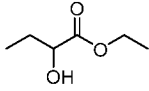
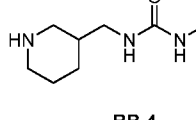
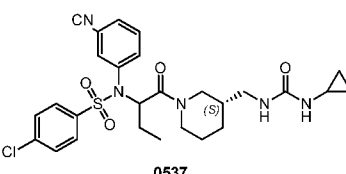
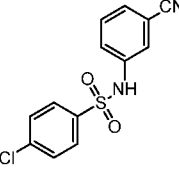
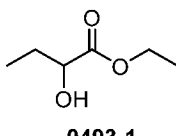
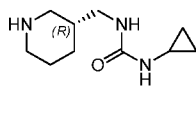
#### 步骤 2: 化合物 0464-3 的合成

将化合物 0464-2 (85.00 mg) 溶于二氯甲烷 (1.00 mL), 加入氯化氢的二氧六环溶液 (4 mol/L, 1.00 mL), 反应混和液于 24℃ 下反应 1 小时。反应液于减压蒸馏下旋干。得到目标化合物 0464-3 (无色液体, 80.00 mg, 盐酸盐)。MS (ESI)m/z: 552 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 3: 化合物 0464 的合成

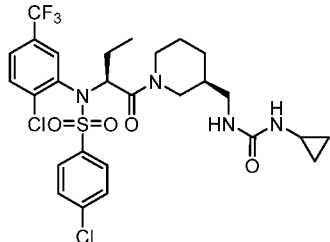
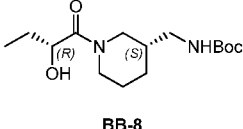
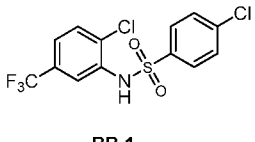
将化合物 0516-4 (9.31 mg) 溶于二氯甲烷 (1.00 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (35.11 mg) 和 CDI (26.43 mg), 该混和液于 24℃ 下搅拌 1 小时, 然后加入化合物 0464-3 (80.00 mg, 盐酸盐), 该反应液于 24℃ 下反应 16 小时。反应液于减压蒸馏下旋干, 溶于 3mL 甲醇, 过滤, 滤液通过高效液相色谱 (Phenomenex Synergi C18 150\*30mm\*4um 水 (0.05% HCl)-ACN) 分离得到目标化合物 0464 (40.63 mg)。MS (ESI)m/z: 657 [M+Na]<sup>+</sup>。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ = 7.14–8.10 (m, 7 H), 5.26–5.47 (m, 1 H), 4.09–4.62 (m, 2 H), 2.26–3.31 (m, 5 H), 1.21–2.00 (m, 7 H), 0.65–0.91 (m, 5 H), 0.43–0.61 (m, 2 H)。

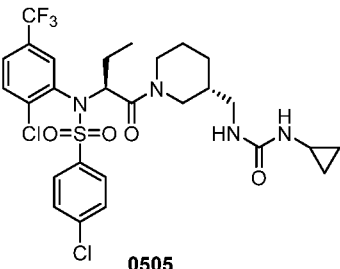
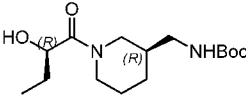
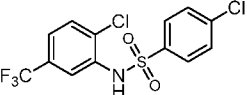
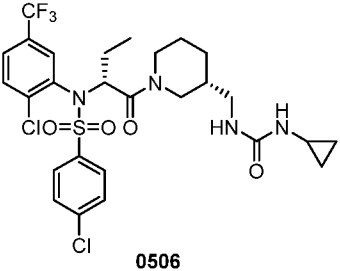
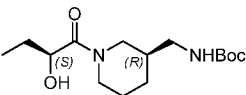
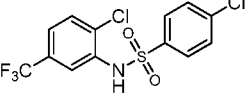
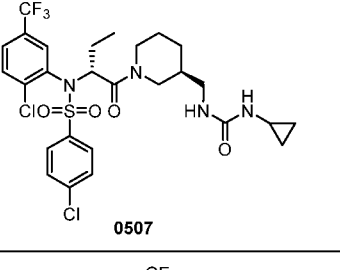
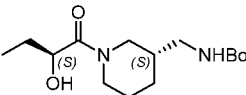
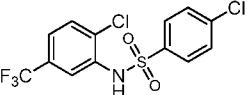
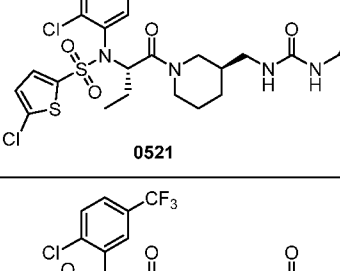
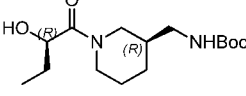
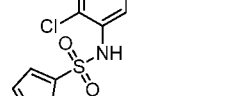
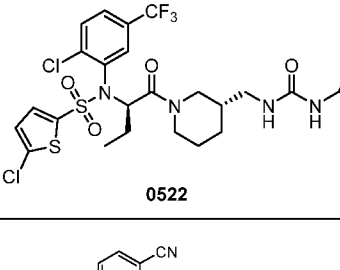
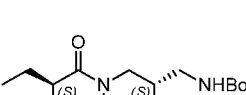
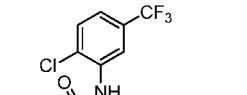
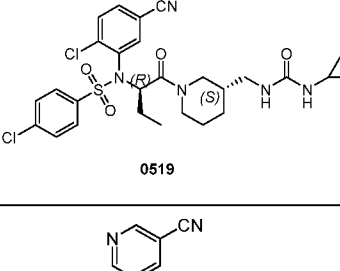
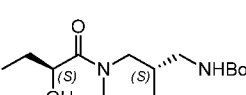
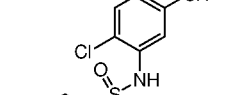
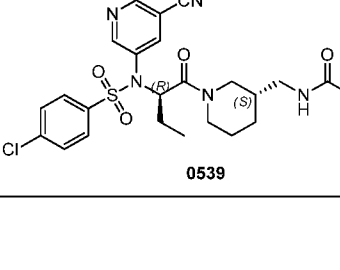
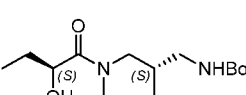
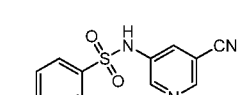
参照实施例 1 (化合物 0493 的合成) 中步骤 1-3 的合成方法, 以表 1 中相应的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 为原料, 合成表 1 中各实施例对应的目标化合物:

| 实<br>施<br>例 | 目标化合物结构                                                                                     | 化合物 1                                                                                        | 化合物 2                                                                                          | 化合物 3                                                                                         | MS m/z                           | 化 合<br>物 |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------|
| 13          | <br>0515   | <br>BB-13   | <br>0493-1   | <br>BB-3   | 607<br>[M+H] <sup>+</sup>        | 0515     |
| 14          | <br>0492   | <br>BB-1    | <br>0493-1   | <br>BB-6   | 635<br>[M+H] <sup>+</sup>        | 0492     |
| 15          | <br>0502  | <br>BB-5   | <br>0493-1   | <br>BB-4  | 679<br>681<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0502     |
| 16          | <br>0537 | <br>BB-24 | <br>0493-1 | <br>BB-3 | 558<br>[M+H] <sup>+</sup>        | 0537     |

参照实施例 2 (化合物 0499) 中步骤 1-3 的合成方法, 以表 2 中相应的化合物 1 和化合物 2 为原料, 分别替代实施例 2 中的化合物 BB-2 和化合物 BB-1, 合成表 2 中各实施例对应的目标化合物:

表 2

| 实<br>施<br>例 | 目标化合物结构                                                                                     | 化合物 1                                                                                       | 化合物 2                                                                                         | MS m/z                    | 化 合<br>物 |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------|
| 17          | <br>0504 | <br>BB-8 | <br>BB-1 | 635<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0504     |

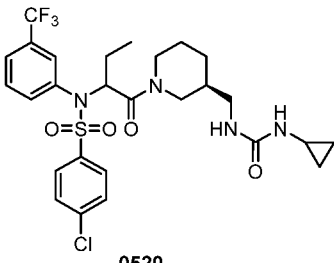
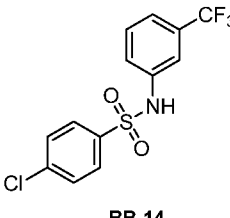
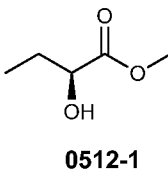
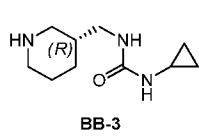
|    |                                                                                                        |                                                                                                         |                                                                                                           |                           |      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------|
| 18 |  <p><b>0505</b></p>   |  <p><b>BB-7</b></p>    |  <p><b>BB-1</b></p>    | 635<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0505 |
| 19 |  <p><b>0506</b></p>   |  <p><b>BB-9</b></p>    |  <p><b>BB-1</b></p>    | 635<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0506 |
| 20 |  <p><b>0507</b></p>  |  <p><b>BB-10</b></p>   |  <p><b>BB-1</b></p>    | 635<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0507 |
| 21 |  <p><b>0521</b></p> |  <p><b>BB-7</b></p>  |  <p><b>BB-15</b></p> | 641<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0521 |
| 22 |  <p><b>0522</b></p> |  <p><b>BB-10</b></p> |  <p><b>BB-15</b></p> | 641<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0522 |
| 23 |  <p><b>0519</b></p> |  <p><b>BB-10</b></p> |  <p><b>BB-19</b></p> | 592<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0519 |
| 24 |  <p><b>0539</b></p> |  <p><b>BB-10</b></p> |  <p><b>BB-26</b></p> | 559<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0539 |

|    |                 |                  |                  |                           |      |
|----|-----------------|------------------|------------------|---------------------------|------|
| 25 | <br><b>0540</b> | <br><b>BB-10</b> | <br><b>BB-27</b> | 602<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0540 |
| 26 | <br><b>0541</b> | <br><b>BB-10</b> | <br><b>BB-28</b> | 553<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0541 |
| 27 | <br><b>0543</b> | <br><b>BB-10</b> | <br><b>BB-29</b> | 539<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0543 |
| 28 | <br><b>0551</b> | <br><b>BB-10</b> | <br><b>BB-31</b> | 605<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0551 |
| 29 | <br><b>0556</b> | <br><b>BB-10</b> | <br><b>BB-33</b> | 608<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0556 |
| 30 | <br><b>0548</b> | <br><b>BB-10</b> | <br><b>BB-34</b> | 605<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0548 |

参照实施例 3 (化合物 0512 的合成) 中步骤 1-3 的合成方法, 以表 3 中相应的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 为原料, 合成表 3 中各实施例对应的目标化合物:

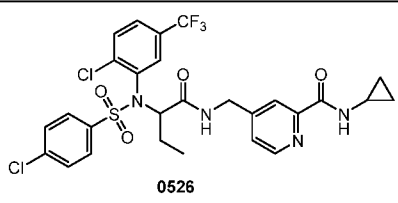
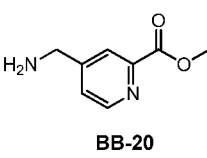
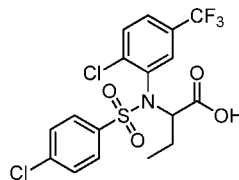
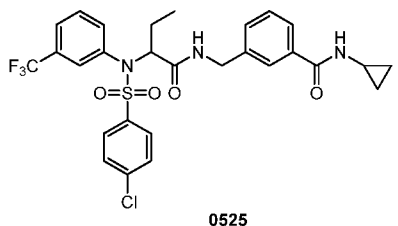
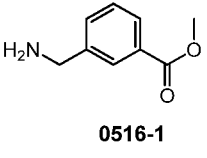
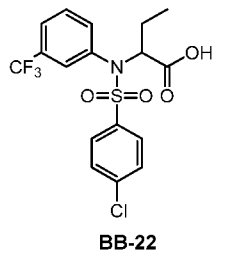
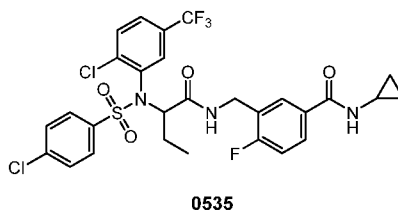
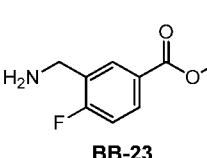
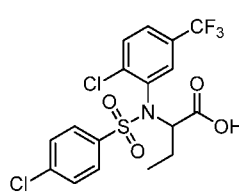
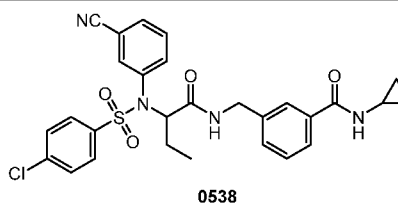
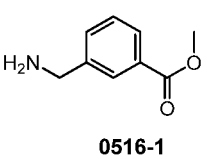
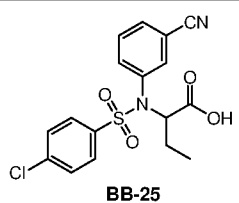
表 3

| 实施例 | 目标化合物结构         | 化合物 1            | 化合物 2             | 化合物 3           | MS m/z                 | 化合物  |
|-----|-----------------|------------------|-------------------|-----------------|------------------------|------|
| 31  | <br><b>0510</b> | <br><b>BB-11</b> | <br><b>0512-1</b> | <br><b>BB-3</b> | 602 [M+H] <sup>+</sup> | 0510 |

|    |                                                                                           |                                                                                            |                                                                                              |                                                                                             |                           |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------|
| 32 | <br>0520 | <br>BB-14 | <br>0512-1 | <br>BB-3 | 601<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0520 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------|

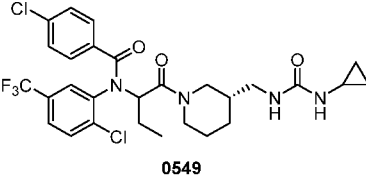
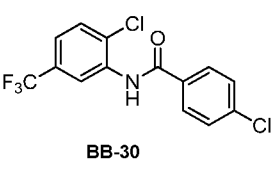
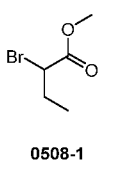
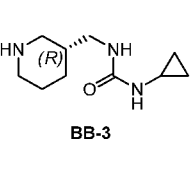
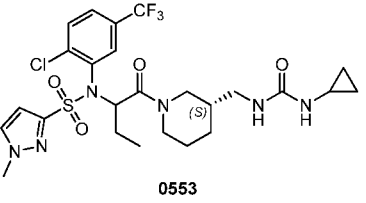
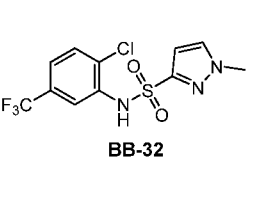
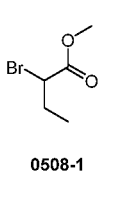
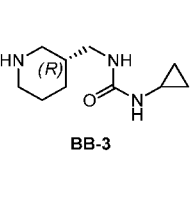
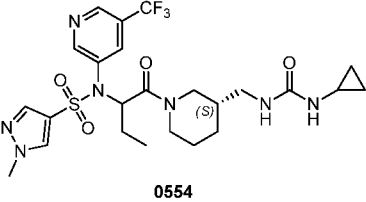
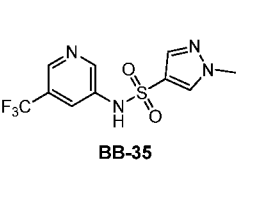
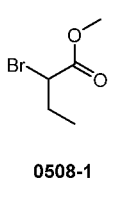
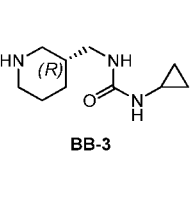
参照实施例 5 (化合物 0516) 中步骤 1-3 的合成方法, 以表 4 中相应的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 为原料, 合成表 4 中各实施例对应的目标化合物:

表 4

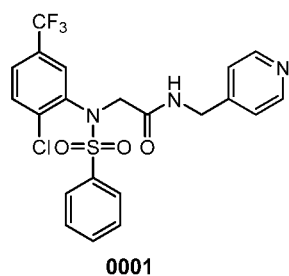
| 实<br>施<br>例 | 目标化合物结构                                                                                     | 化合物 1                                                                                         | 化合物 2                                                                                          | 化 合 物<br>3                                                                                      | MS m/z                    | 化 合<br>物 |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------|
| 33          | <br>0526  | <br>BB-20   | <br>0516-4  | <br>0516-4   | 629<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0526     |
| 34          | <br>0525 | <br>0516-1 | <br>BB-22  | <br>0516-4 | 594<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0525     |
| 35          | <br>0535 | <br>BB-23  | <br>0516-4 | <br>0516-4 | 646<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0535     |
| 36          | <br>0538 | <br>0516-1 | <br>BB-25  | <br>0516-4 | 551<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0538     |

参照实施例 7 (化合物 0508) 中步骤 1-3 的合成方法, 以表 5 中相应的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 为原料, 合成表 5 中各实施例对应的目标化合物:

表 5

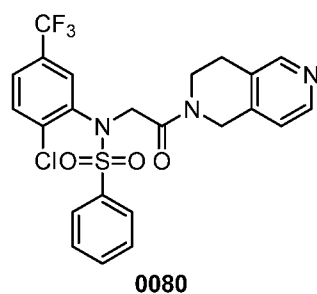
| 实施例 | 目标化合物结构                                                                                          | 化合物 1                                                                                             | 化合物 2                                                                                               | 化合物 3                                                                                              | MS m/z                    | 化合物  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------|
| 37  | <br><b>0549</b> | <br><b>BB-30</b> | <br><b>0508-1</b> | <br><b>BB-3</b> | 599<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0549 |
| 38  | <br><b>0553</b> | <br><b>BB-32</b> | <br><b>0508-1</b> | <br><b>BB-3</b> | 605<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0553 |
| 39  | <br><b>0554</b> | <br><b>BB-35</b> | <br><b>0508-1</b> | <br><b>BB-3</b> | 572<br>[M+H] <sup>+</sup> | 0554 |

#### 对照例 1: 化合物 0001 的合成



以专利 W02013130703A2 方法合成化合物 0001 (即 W02013130703A2 中的化合物 CCC-0975)。

#### 对照例 2: 化合物 0080 的合成



以专利 W02013130703A2 方法合成化合物 0080 (即 W02013130703A2 中的化合物 CCC-Lu25-54)。

#### 实验例 1: 体外评价

##### 实验目的:

通过稳定的 cccDNA 检测平台, 开发能够抑制 HBV cccDNA 形成的新型药物。

##### 背景介绍:

HepDES19 是来源于人肝癌细胞 HepG2 的细胞系, 携带受四环素调控的 HBV 基因组 1.1 倍体 DNA。该细胞系的特点是 cccDNA 含量高。HepDES19 细胞被广泛应用于 HBV 研究及抗 HBV 药物的测试。在本实验中, 通过 Southern blot 检测受试化合物处理后的 HepDES19 细胞内的 HBV cccDNA 的含量来测定受试化合物对 cccDNA 形成过程的抑制活性。

#### 实验材料:

细胞系: HepDES 19 细胞, 来自美国肝炎和病毒研究所

细胞培养液: DMEM/F12 (Invitrogen, Cat. # 11330057) 培养液, 加 10%胎牛血清 (FBS, Corning, Cat. # 35-076-CV), 1%的谷氨酰胺 (Invitrogen, Cat. # 25030081), 1% MEM NEAA (Invitrogen, Cat. #11140076)和 1% 双抗 (青霉素 5000 IU/mL, 链霉素 10 mg/mL, Hyclone, Cat. # SV30010)。

胰酶(Invitrogen, Cat. # 25300062)。

DPBS (Hyclone, Cat. # SH30028.01B)。

四环素盐酸盐 (Sigma, Cat. # T7660)。

琼脂糖 (Biowest, Cat. # 111860)。

RNA 酶 A (Sigma, Cat. # R4642)。

酚氯仿异戊二醇 (生工, Cat. # PD0419-1)。

Glyco Blue Coprecipitant (Ambion, Cat. # 9515)。

Southern 变性液 (0.5M NaOH, 1.5M NaCl)。

Southern 中和液 (1M Tris.HCl, pH7.4 and 1.5M NaCl)。

Buffer 20 \* SSC (Shuiyuan Bio)。

DIG Easy Hyb (Roche, Cat. # 11603558001)。

DIG Wash and Block Buffer Set (Roche, Cat. # 11585762001)。

Anti-Digoxigenin-AP (Roche, Cat. # 11093274910)。

CDP-Star (Roche, Cat. # 11759051001)。

CO2 培养箱, Thermo 240 I。

Nanodrop 1000, Thermo。

#### 实验步骤和方法:

##### 1. 化合物处理细胞

HepDES19 细胞用含 10% 血清和 1ng/ml 四环素的 DMEM/F12 培养基培养。处于对数生长期的细胞汇合度达到 80%以上时, 用胰酶进行消化, 用含 2% 血清并去除四环素的 DMEM/F12 培养基重悬细胞并计数, 于 12 孔细胞培养板中每孔加入  $2.5 \times 10^5$  个 HepDES19 细胞, 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 过夜培养。第 2 天加入用经 DMSO 稀释的一定浓度的化合物对 12 孔板里的细胞进行处理, 并设不含化合物的 DMSO 孔作为对照。37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 培养 3 天至第 5 天, 弃去培养液, 更换含相同浓度化合物的培养液继续培养 3 天至第 8 天, 再次弃去培养液, 并更换含相同浓度化合物的培养液继续培养 3 天至第 11 天, 弃去培养液收集细胞, 保存于-20°C 或者立即进行 Hirt DNA 提取。

## 2. Hirt DNA 提取

将步骤 1 收集的细胞用 1 毫升裂解液(含 10 毫摩尔/升的 Trizol, 10 毫摩尔/升的 EDTA 和 0.7%的 SDS)在常温下裂解 30 分钟后,加入 0.24 毫升浓度为 5 摩尔/升的氯化钠溶液,于 4 °C 孵育过夜。第二天在 12,000×g, 4 °C 离心 30 分钟后,取 900 微升上清液转移至新的离心管中,加入 3 微升浓度为 10mg/ml 的 RNA 酶 A 溶液,37 °C 孵育 1 小时去除 RNA。分别使用酚:氯仿:异戊二醇(三者体积比例为 25:24:1)的 900 微升混合溶剂对上述溶液萃取 3 次,之后加入 0.7 倍体积的异丙醇和 5 微升的 glycoblue 共沉淀剂,充分混匀后室温放置 1 小时。12,000×g, 4 °C 离心 30 分钟以沉淀 DNA。弃上清,加入 1 毫升 70%的乙醇洗涤两次,弃去多余的乙醇,室温干燥,将得到的 DNA 沉淀溶于 30 微升的 TE 中。

## 3. Southern blot 检测 cccDNA

用 1×TAE 电泳缓冲液配制浓度为 1.2%的琼脂糖凝胶,每个凝胶孔加入 10 微升步骤 2 中提取得到的 Hirt DNA 电泳样品(与上样缓冲液混匀后上样),并加入大小为 3.2 kb, 2.0 kb 和 1.3 kb 的 HBV 片段混合液作为分子质量标志对照。凝胶置于 80 伏特的恒压下电泳 3 到 4 个小时以分离不同大小的 DNA 片段。电泳结束后,将胶浸入 250 毫摩尔/升的盐酸中,摇床孵育 7 分钟以使 DNA 脱嘌呤,蒸馏水洗涤数秒后用变性液(含 0.5 摩尔/升的氢氧化钠和 1.5 摩尔/升的氯化钠)变性 30 分钟,蒸馏水洗涤数秒后用中和液(含 1 摩尔/升的 Tris 盐酸和 1.5 摩尔/升的氯化钠,PH 值为 7.4)中和 30 分钟,蒸馏水洗涤后将凝胶上的 DNA 通过毛细管虹吸印迹法转移到固相的尼龙膜上,转移结束后取出尼龙膜,经紫外交联后浸入 2×SSC 溶液洗涤数分钟,将膜置于滤纸上干燥。然后将膜放入杂交瓶中,加入 10 毫升的杂交液,60°C 预杂交 1 小时后弃去杂交液,加入含有经地高辛标记的探针的杂交液杂交过夜。第二天经 2×SSC,0.1% SDS 室温洗涤 2×5 分钟,再经 0.1×SSC,0.1% SDS 于 60°C 洗涤 3×20 分钟,然后将膜用 1×马来酸快速清洗 2×5 分钟。再经封闭液封闭 50 分钟后,用抗体稀释液孵育 30 分钟。清洗液清洗 3×15 分钟后,加入 CDP-star,将膜在暗室里进行曝光显影,控制好曝光时间,将曝光好的胶片干燥,经扫描仪扫描后对 DNA 条带进行分析。

## 4. 数据处理和分析

将胶片通过扫描仪扫描成图片格式,通过直接观察图片中 cccDNA 条带的强弱来判断化合物对 cccDNA 的抑制效果,实验结果如表 6 所示。活性数值表示在给定的几个测试浓度下,能显示出对 cccDNA 有抑制效果的最低浓度,在特定浓度下的抑制效果通过与 DMSO 对照对比,观察 cccDNA 条带的强弱来判断。

表 6

| 化合物  | 活性<br>Southern blot/ $\mu$ m | 化合物  | 活性<br>Southern blot/ $\mu$ m |
|------|------------------------------|------|------------------------------|
| 0001 | 10                           | 0520 | 0.0078                       |
| 0080 | 30                           | 0522 | 0.0078                       |
| 0464 | 0.0078                       | 0523 | 0.0078                       |
| 0492 | 0.031                        | 0524 | 1                            |
| 0493 | 0.031                        | 0525 | 0.0625                       |
| 0499 | 0.0078                       | 0529 | 0.125                        |
| 0502 | 0.031                        | 0535 | 0.0078                       |

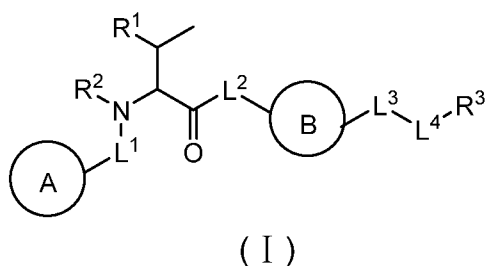
|      |        |      |        |
|------|--------|------|--------|
| 0504 | 1.0    | 0537 | 0.625  |
| 0505 | 1.0    | 0538 | 0.625  |
| 0506 | 1.0    | 0540 | 0.0078 |
| 0507 | 0.0078 | 0541 | 0.1875 |
| 0512 | 0.1    | 0543 | 0.1875 |
| 0516 | 0.0078 | 0553 | 0.1172 |
| 0519 | 0.125  |      |        |

结论：本发明化合物对乙型肝炎病毒 cccDNA 的形成有很好的抑制作用；

本发明化合物具有良好的 ADME 和 PK 属性。

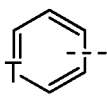
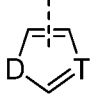
## 权利要求书

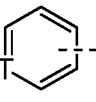
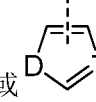
1. 式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

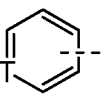
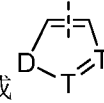


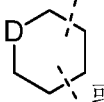
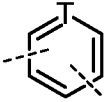
其中,

$R^1$  选自氢或甲基;

$R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、 或 , 所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、

氨基或氰基的基团取代, 所述  或  任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代;

A 环选自  或 , 所述 A 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代;

B 环选自  或 , 所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代;

D 分别独立地选自 -O-、-S- 和 -NH-;

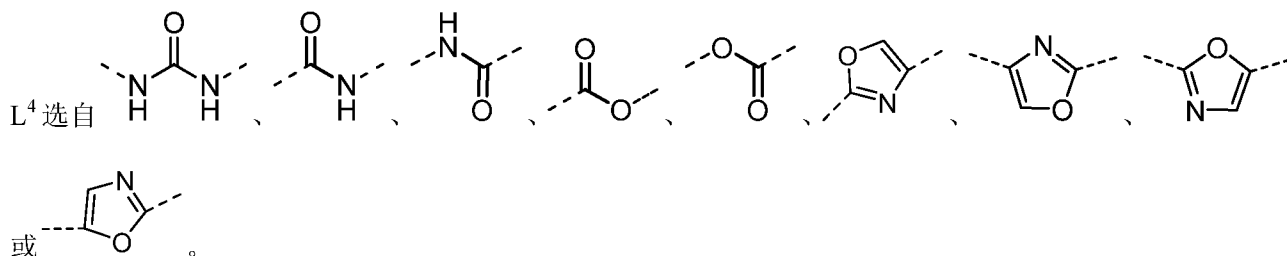
T 分别独立地选自 -CH= 和 -N=;

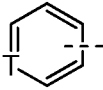
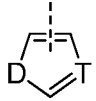
$R^3$  选自氢和  $C_{3-6}$  环烷基, 所述  $C_{3-6}$  环烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代;

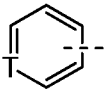
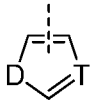
$L^1$  选自 -C(=O)- 或 -S(=O)<sub>2</sub>-;

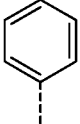
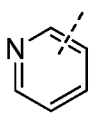
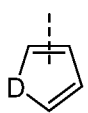
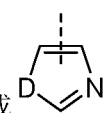
$L^2$  选自单键、 或  ;

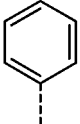
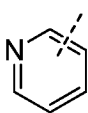
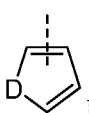
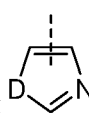
$L^3$  选自单键或 -CH<sub>2</sub>-;

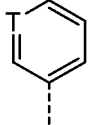
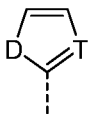


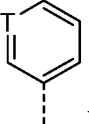
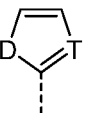
2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、 或 , 所述  $C_{1-3}$

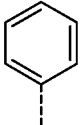
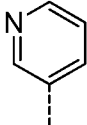
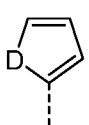
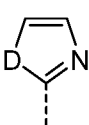
烷基任选地被三个以上的氟取代, 所述  或  任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代, 优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

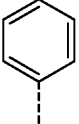
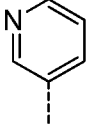
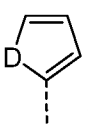
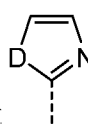
3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、, ,  或 , 所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基或氰基的基团取代, 优选为任选

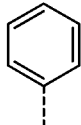
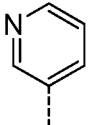
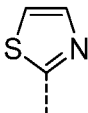
地被 3 个以上的氟取代, 所述 , ,  或  任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代, 优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

4. 权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、 或 , 所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基或氰基的基团取代, 优选为任选地被 3 个以

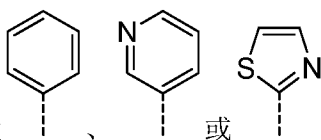
上的氟取代, 所述  或  任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代, 优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、

甲基或三氟甲基的基团取代; 优选地,  $R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、, ,  或 , 所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基或氰基的基团取代, 优选为任选地被

3 个以上的氟取代, 所述 , ,  或  任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代, 优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

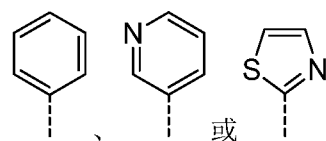
5. 权利要求 3 或 4 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、,  或 ,

所述 C<sub>1-3</sub> 烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基或氰基的基团取代, 优选为任选

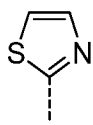


地被 3 个以上的氟取代, 所述 、 或 任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代, 优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

6. 权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R<sup>2</sup> 选自 C<sub>1-3</sub> 烷基、、 或 , 所

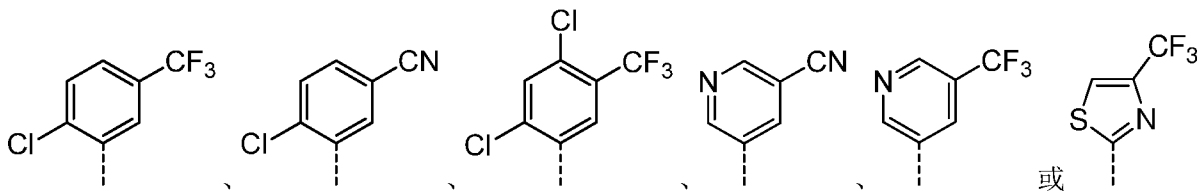


述 C<sub>1-3</sub> 烷基任选地被一个或多个氟取代, 优选为任选地被 3 个以上的氟取代, 所述 、 或



任选地被一个或多个选自氯、氰基或三氟甲基的基团取代, 优选为任选地被 1、2 或 3 个选自氯、氰基或三氟甲基的基团取代。

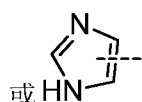
7. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R<sup>2</sup> 选自 、、、、



8. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 A 环选自 、、、、

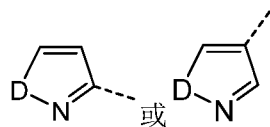
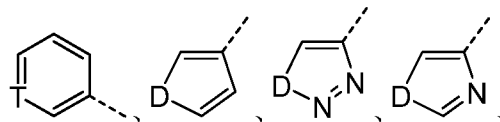
或 , 所述 A 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

9. 权利要求 8 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 A 环选自 、、、、



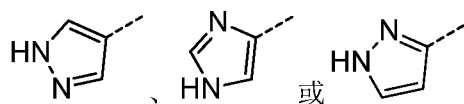
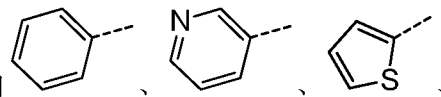
或 , 所述 A 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

10. 权利要求 8 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 环选自



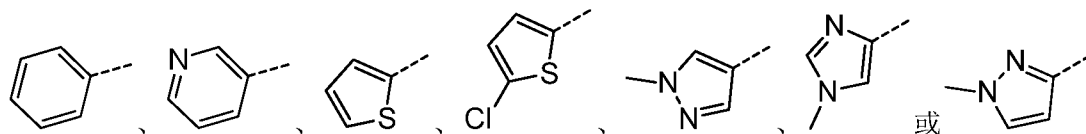
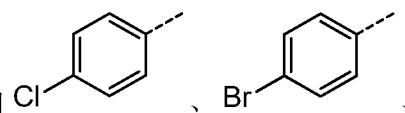
或, 所述 A 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

11. 权利要求 10 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 A 环选自

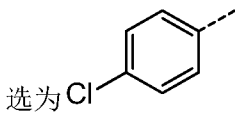


或, 所述 A 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代, 优选地, 所述 A 环任选地被一个或多个选自氯、溴、氰基或甲基的基团取代, 更优选地, 所述 A 环任选地被一个或多个选自氯、溴或甲基的基团取代。

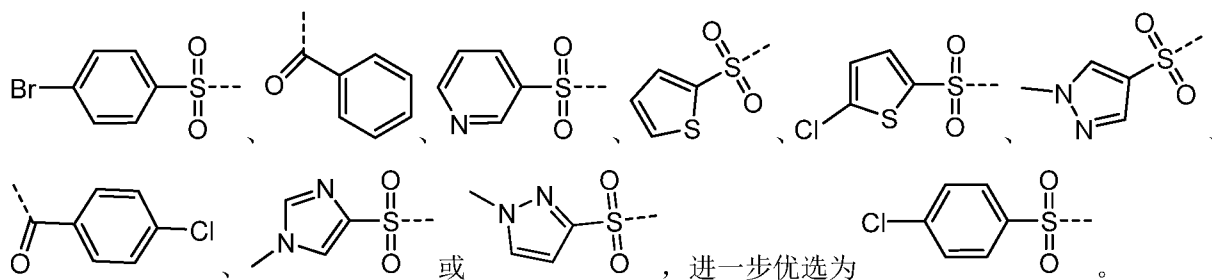
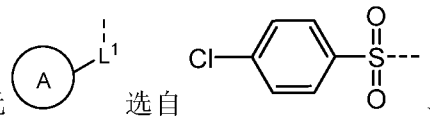
12. 权利要求 11 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 A 环选自



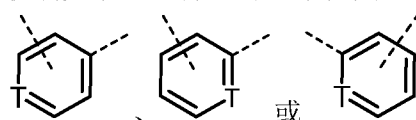
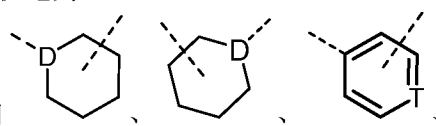
或, 进一步优选为



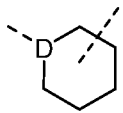
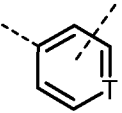
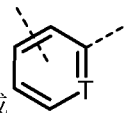
13. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构单元

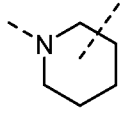
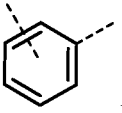
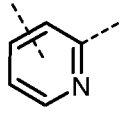
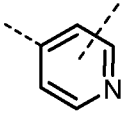


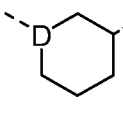
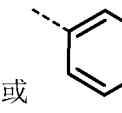
14. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 环选自

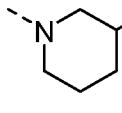
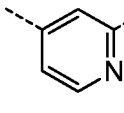
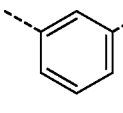


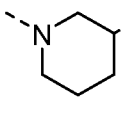
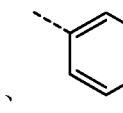
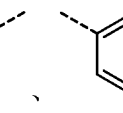
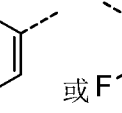
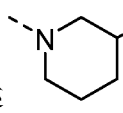
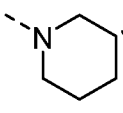
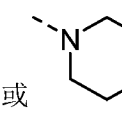
或, 所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

15. 权利要求 14 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 环选自 、或, 所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

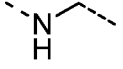
16. 权利要求 15 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 环选自 、、或, 所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

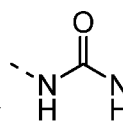
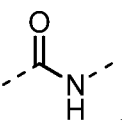
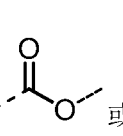
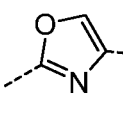
17. 权利要求 15 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 环选自 或, 所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代。

18. 权利要求 16 或 17 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 环选自 、或, 所述 B 环任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代, 优选地, 所述 B 环任选地被一个或多个氟取代。

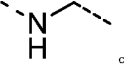
19. 权利要求 18 的化合物, 其中 B 环选自 、、或, 所述 可进一步选自 或。

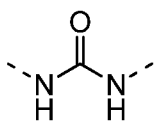
20. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $R^3$  选自氢或环丙基, 所述环丙基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基的基团取代, 优选地, 所述  $R^3$  为环丙基。

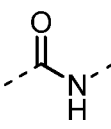
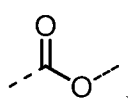
21. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $L^2$  选自单键或 .

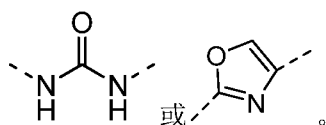
22. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $L^4$  选自 、、或.

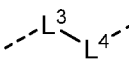
23. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $L^1$  选自  $-C(=O)-$ , 且  $L^2$  选自单键。

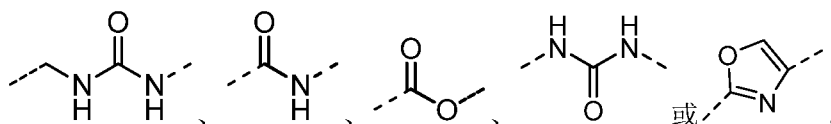
24. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $L^1$  选自  $-S(=O)_2-$ , 且  $L^2$  选自单键或 .

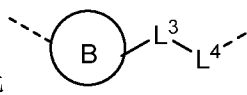
25. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $L^3$  选自  $-CH_2-$ , 且  $L^4$  选自 .

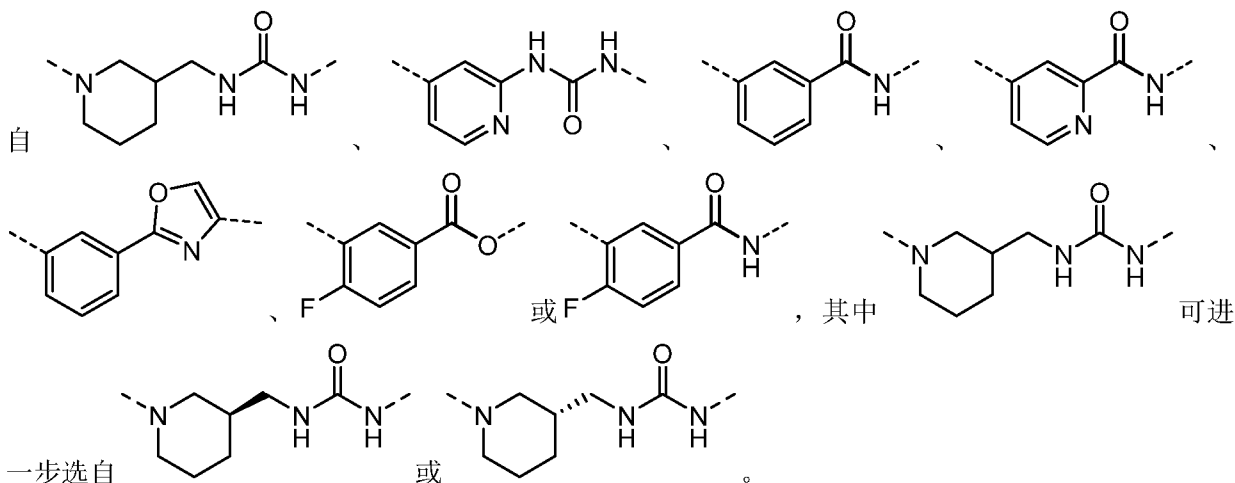
26. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $L^3$  选自单键, 且  $L^4$  选自 、.

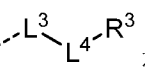


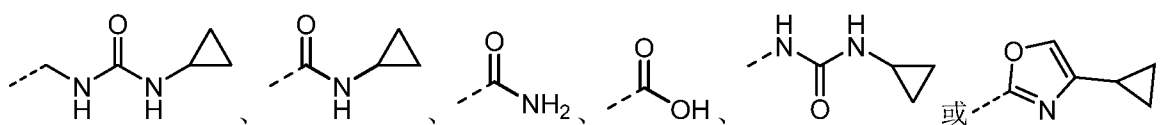
27. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 (I) 化合物中结构单元  选自

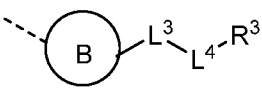


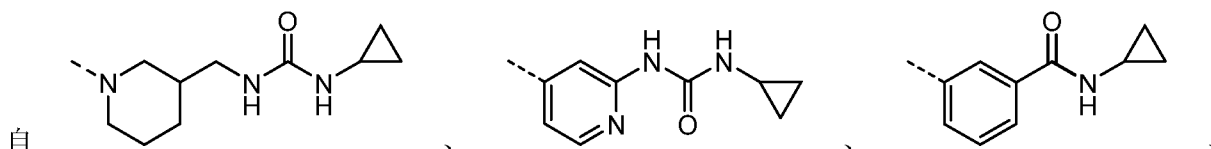
28. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 (I) 化合物中结构单元  选

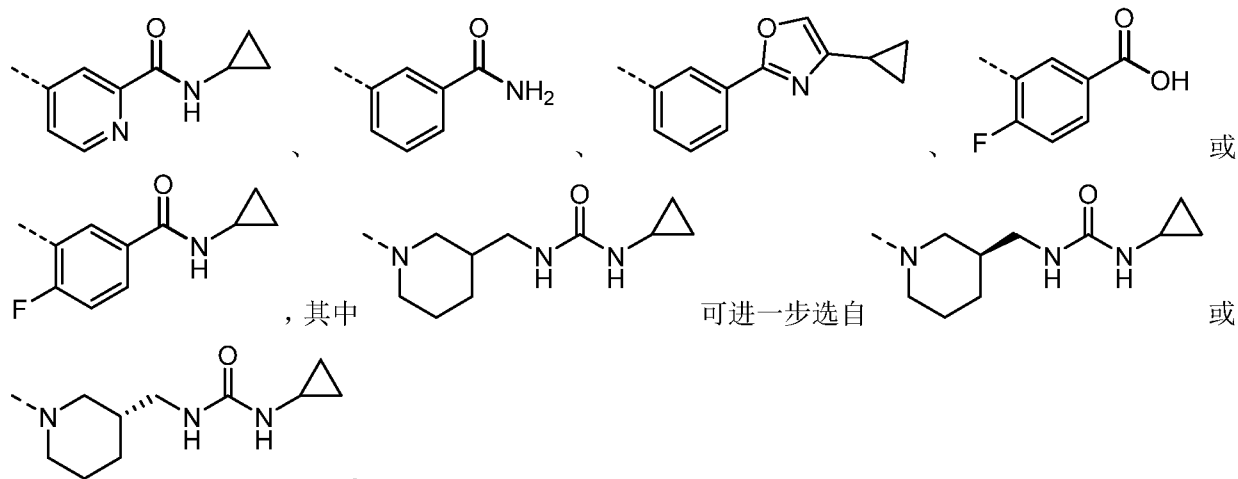


29. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 (I) 化合物中结构单元  选自

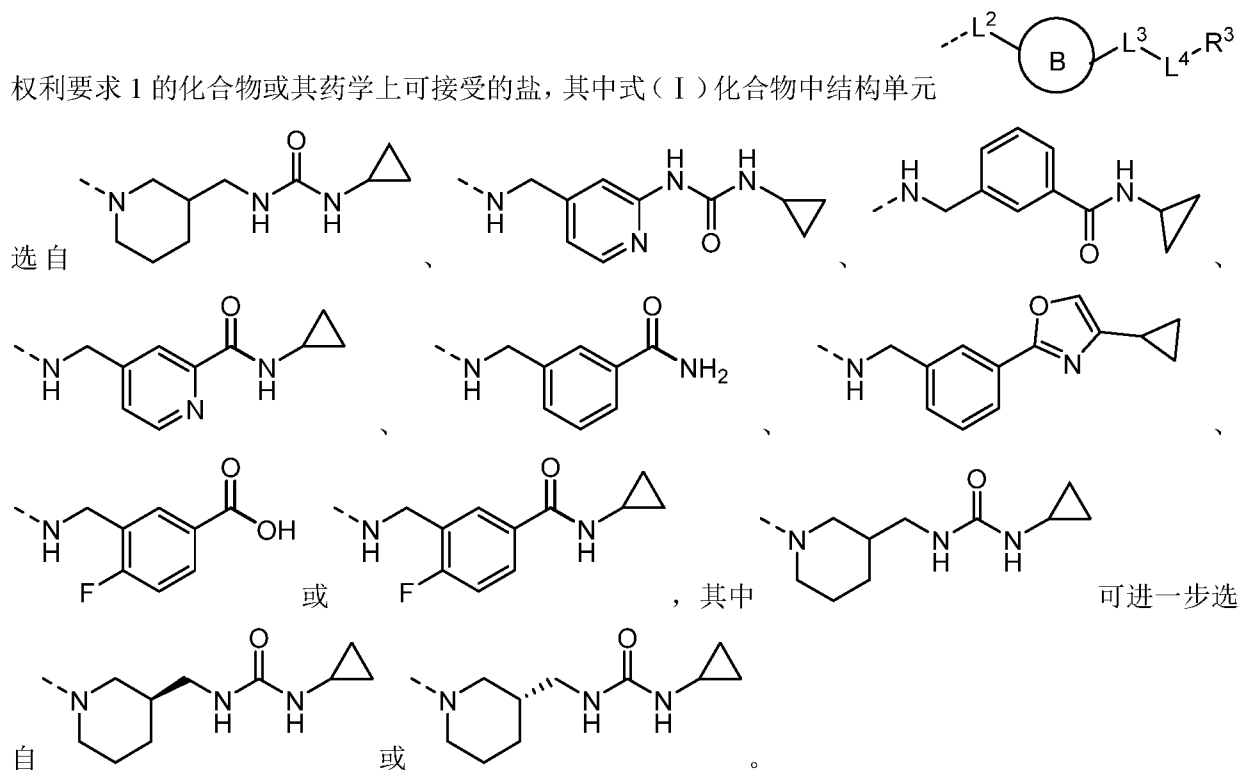


30. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 (I) 化合物中结构单元  选

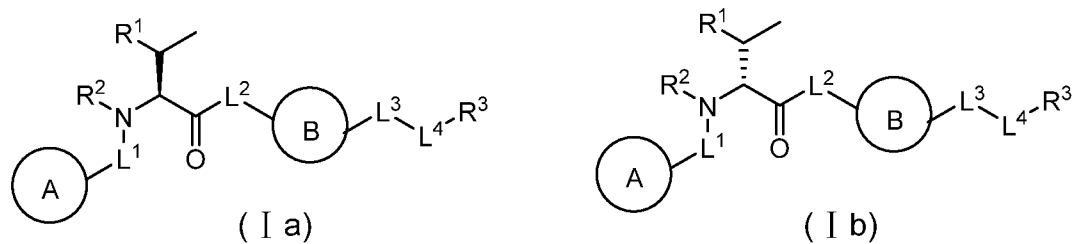




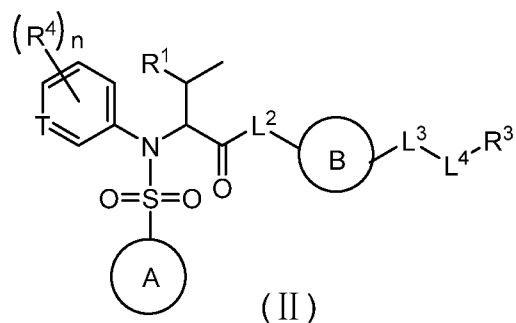
31. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 (I) 化合物中结构单元



32. 权利要求 1-31 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 (I) 化合物为式 (I a) 化合物或式 (I b) 化合物,



33. 权利要求 1-22、24-29 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (I) 化合物为式 (II) 化合物，

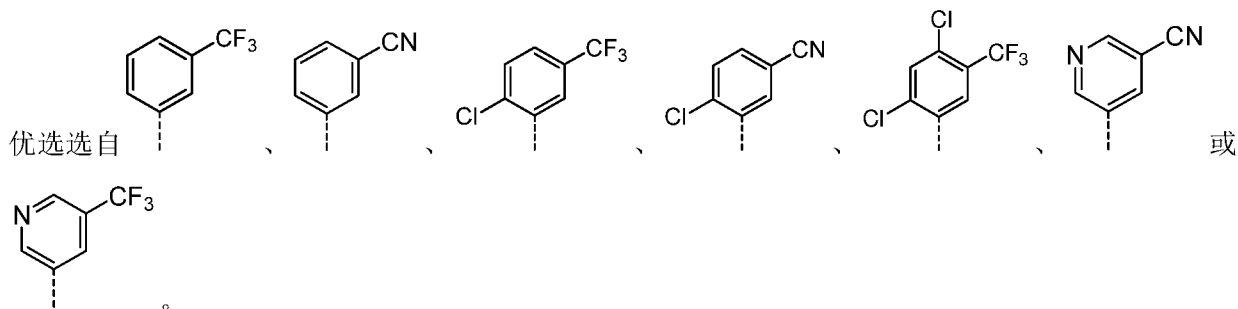


其中,

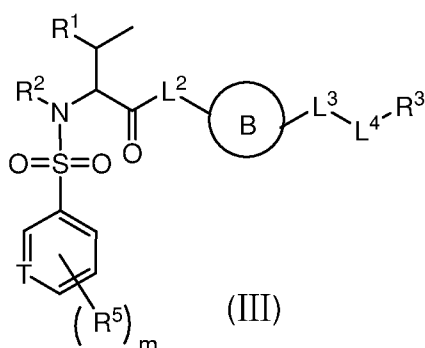
$R^4$  分别独立地选自氟、氯、溴、碘、氰基、甲基或三氟甲基, 优选为氯、氰基或三氟甲基;

$n$  选自 0、1、2、3、4 或 5, 优选为 1、2 或 3。

34. 权利要求 33 的化合物或其药学上可接受的盐, 结构单元 选自



35. 权利要求 1-22、24-31 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 (I) 化合物为式 (III) 化合物,



其中,

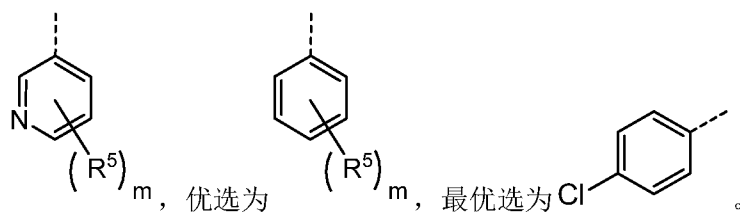
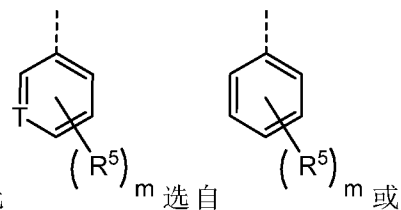
$R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基, 所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基或氰基的基团取代,

优选地, 所述  $C_{1-3}$  烷基任选地被一个或多个氟取代, 最优选地,  $R^2$  选自 ;

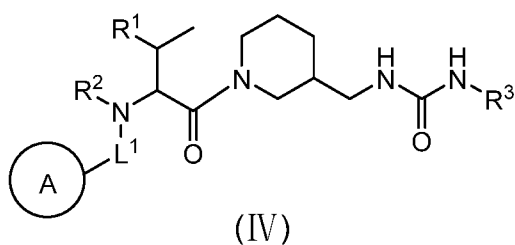
$R^5$  分别独立地选自氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基或三氟甲基, 优选为氯或溴;

$m$  选自 0、1、2、3、4 或 5, 优选为 0 或 1。

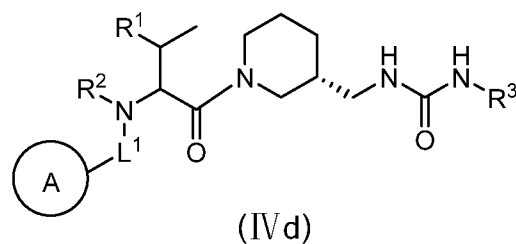
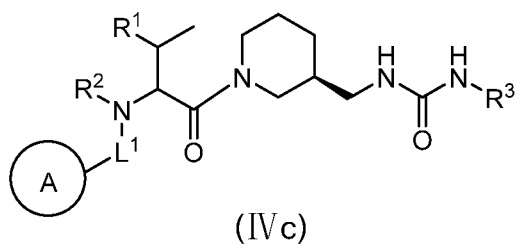
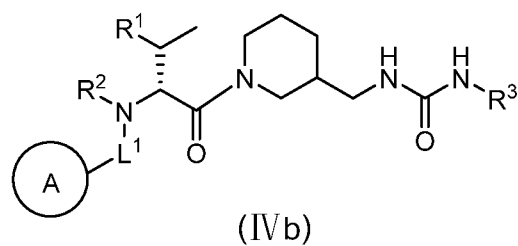
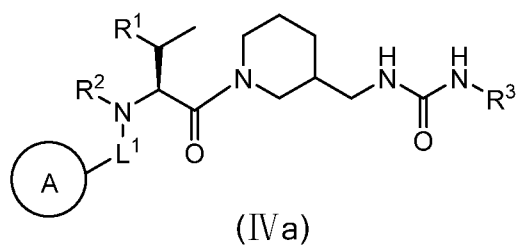
36. 权利要求 35 的化合物或其药学上可接受的盐，其中结构单元



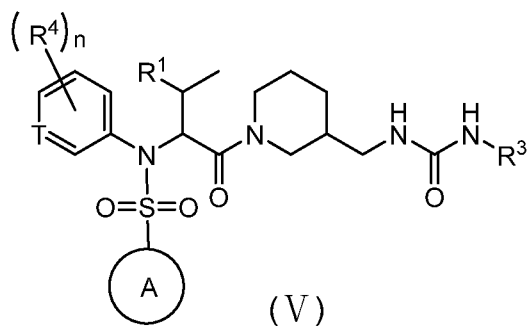
37. 权利要求 1-25、27-31 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (I) 化合物为式 (IV) 化合物，



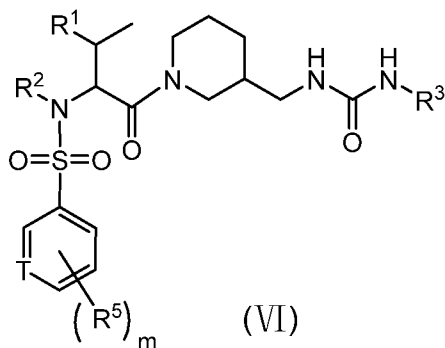
38. 权利要求 37 的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (IV) 化合物为式 (IVa) 化合物、式 (IVb) 化合物、式 (IVc) 化合物或式 (IVd) 化合物，



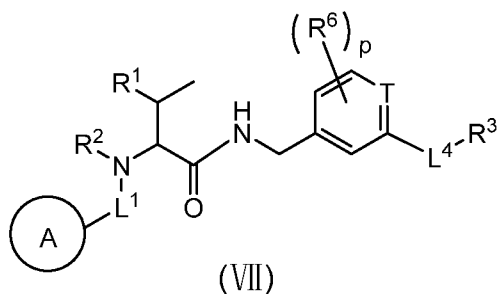
39. 权利要求 37 的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (IV) 化合物为式 (V) 化合物，



40. 权利要求 37 的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (IV) 化合物为式 (VI) 化合物，



41. 权利要求 1-24、26-31 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (I) 化合物为式 (VII) 化合物，



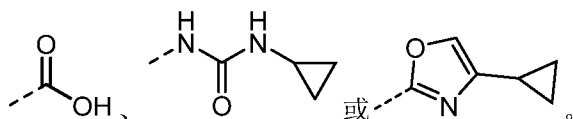
其中，

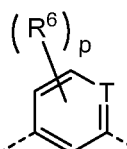
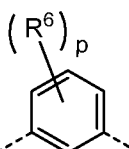
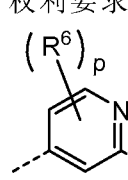
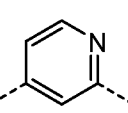
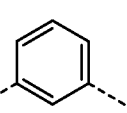
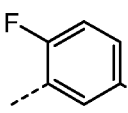
$\text{R}^6$  分别独立地选自氟、氯、溴、碘、氰基、甲基或三氟甲基，优选为氟；

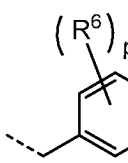
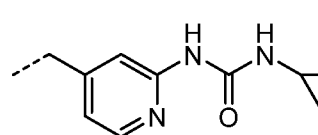
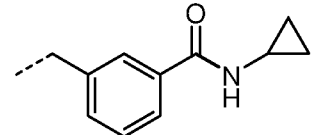
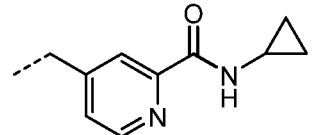
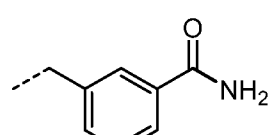
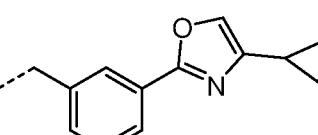
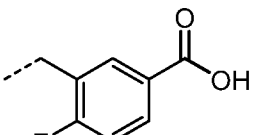
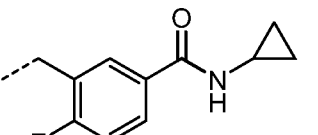
$p$  选自 0、1、2、3 或 4，优选为 0 或 1；

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{A}$  环、 $\text{T}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{L}^1$  和  $\text{L}^4$  的定义同权利要求 1。

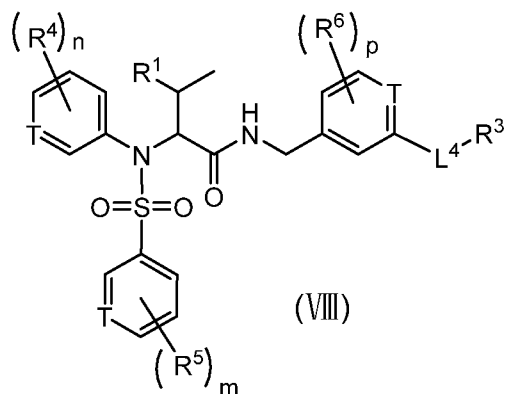
42. 权利要求 41 的化合物或其药学上可接受的盐，其中结构单元  $\text{---L}^4\text{---R}^3$  选自



43. 权利要求 41 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构单元  选自  或 , 优选选自  或  或 。

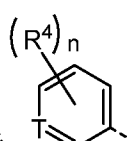
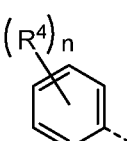
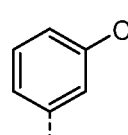
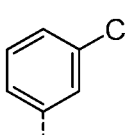
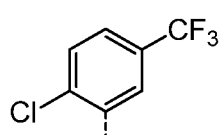
44. 权利要求 41 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构单元  选自 , , , , ,  或 。

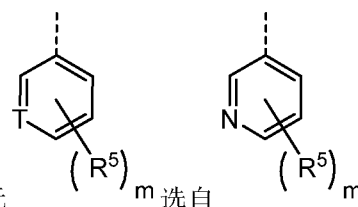
45. 权利要求 41 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 (VII) 化合物为式 (VIII) 化合物,



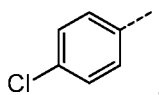
其中,

T 分别独立地选自 -CH= 和 -N=。

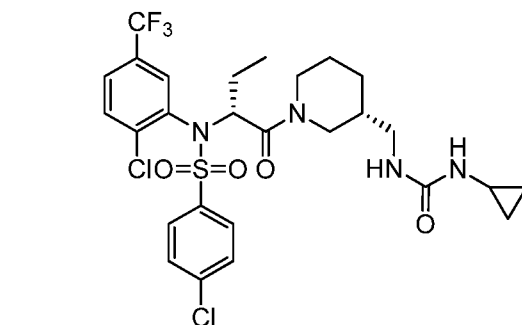
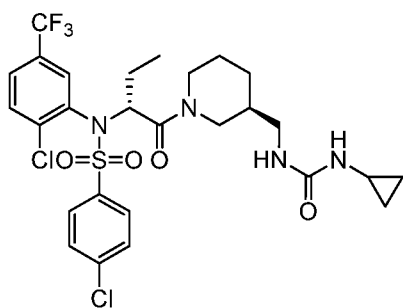
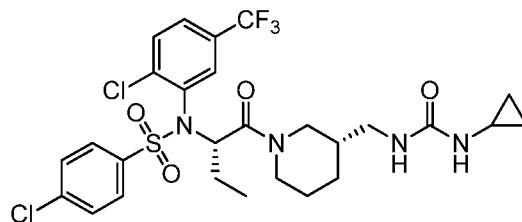
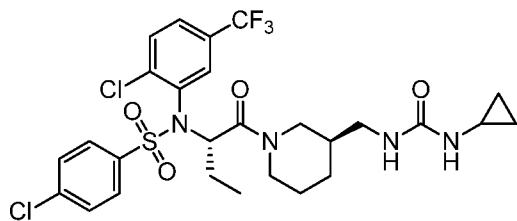
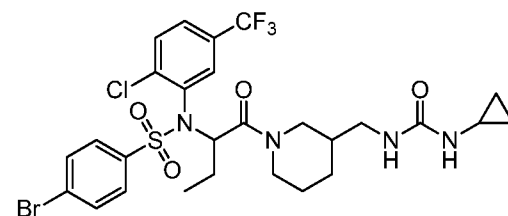
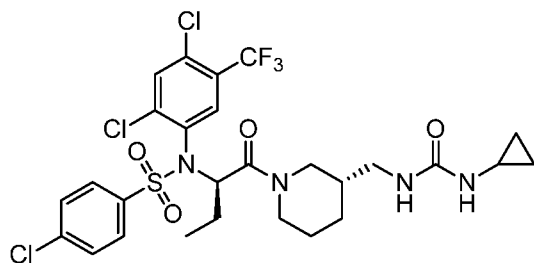
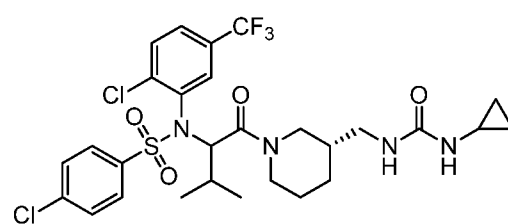
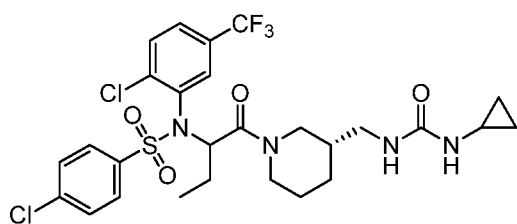
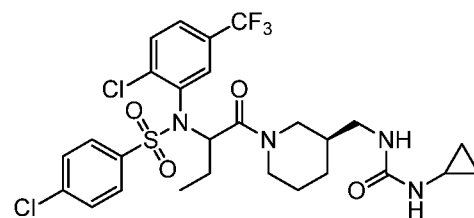
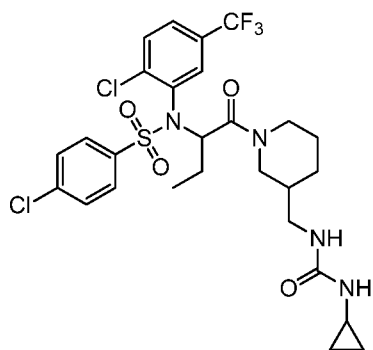
46. 权利要求 45 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构单元  选自 , 优选选自 ,  或 。

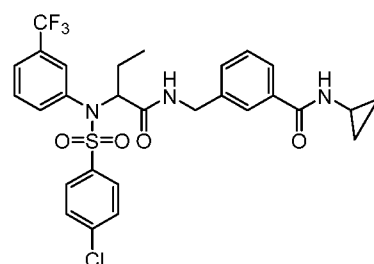
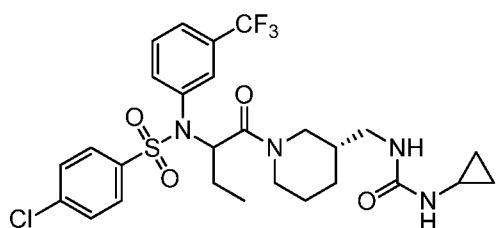
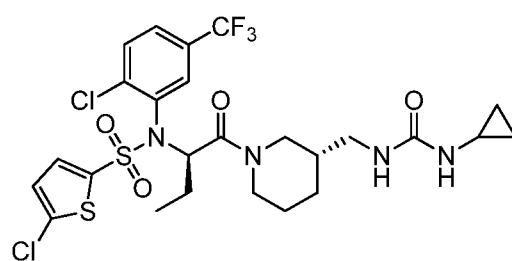
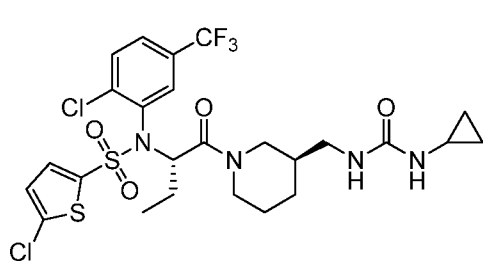
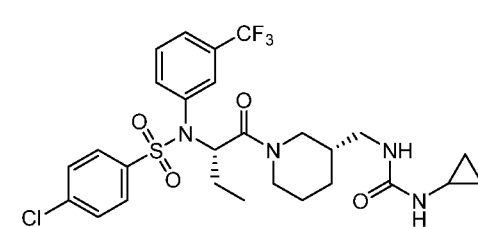
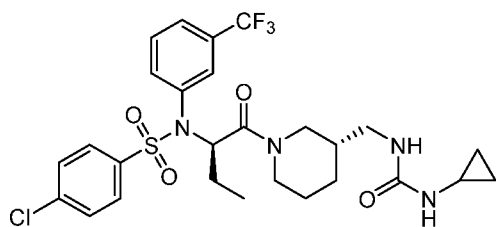
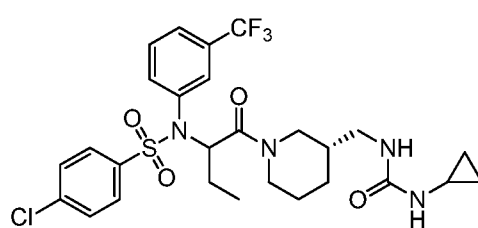
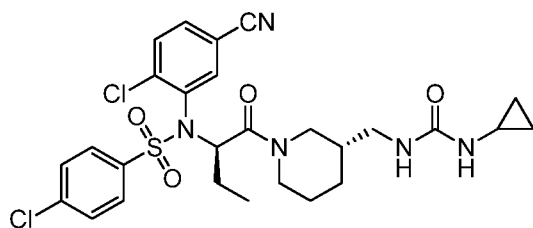
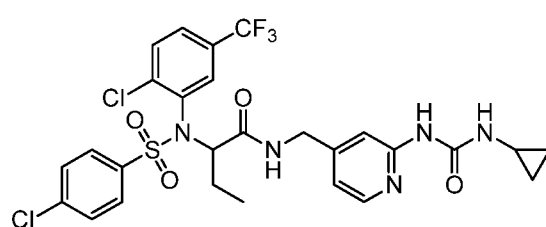
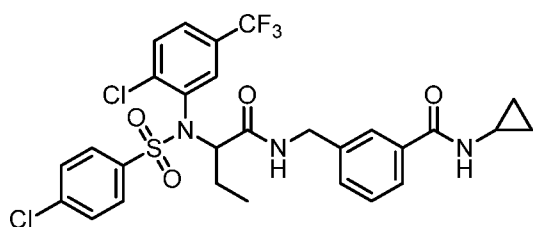
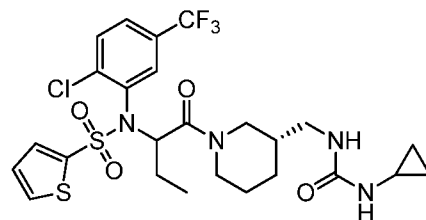
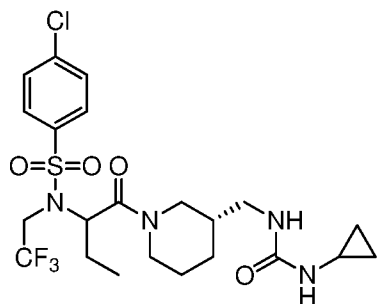
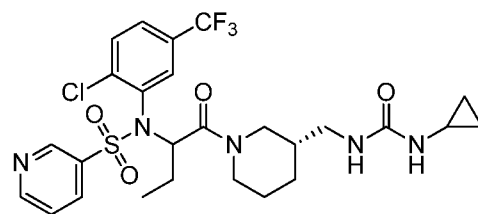
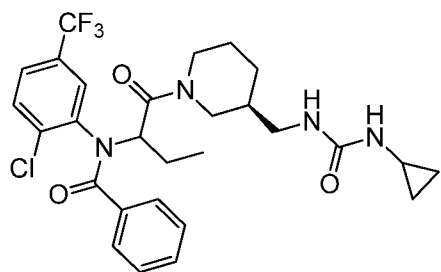


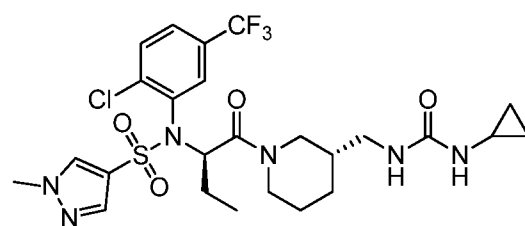
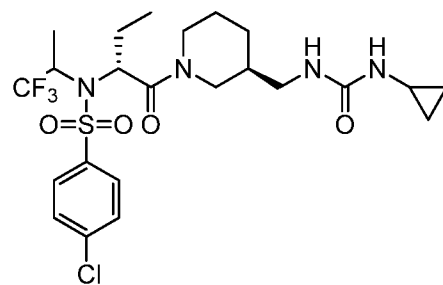
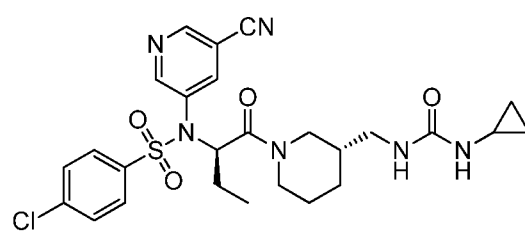
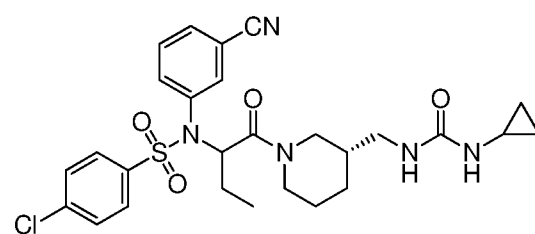
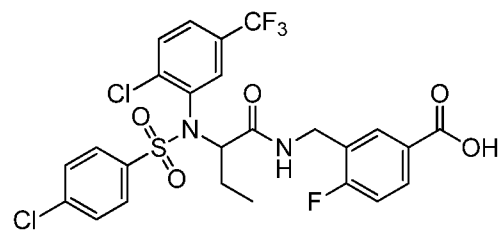
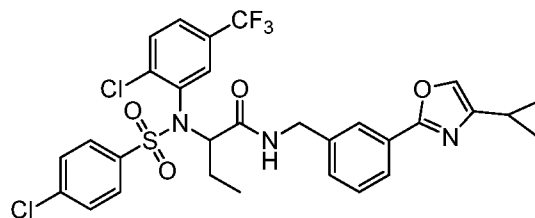
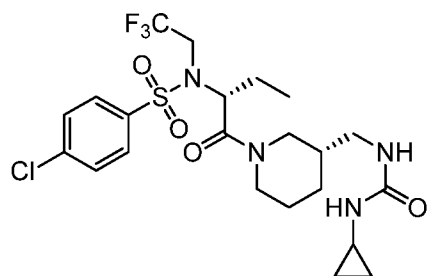
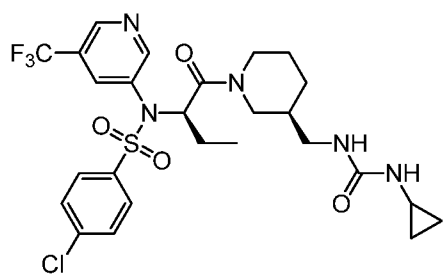
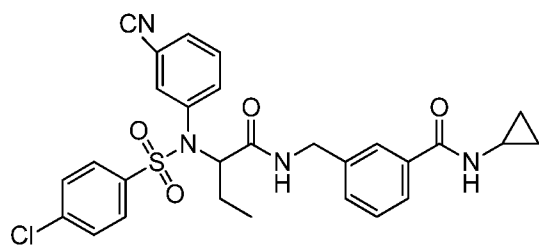
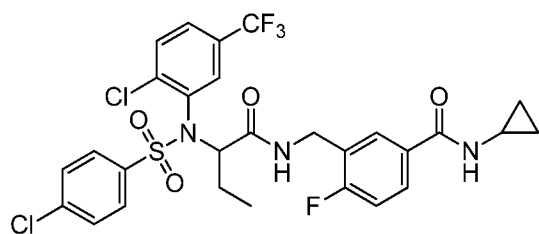
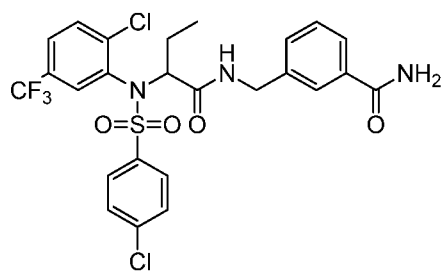
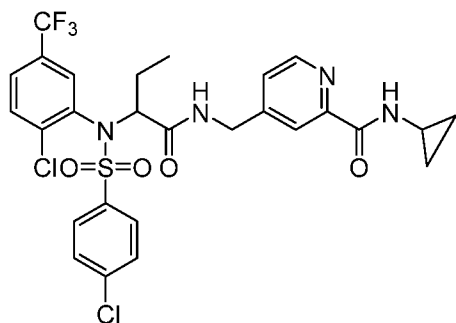
47. 权利要求 45 的化合物或其药学上可接受的盐，其中结构单元

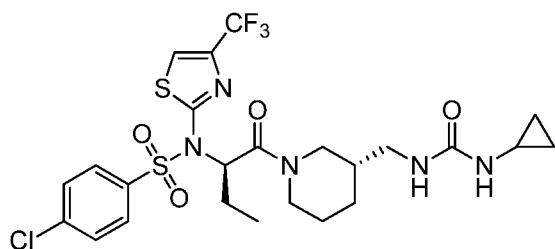
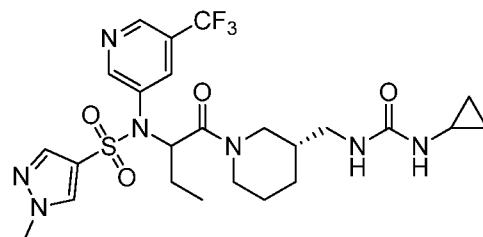
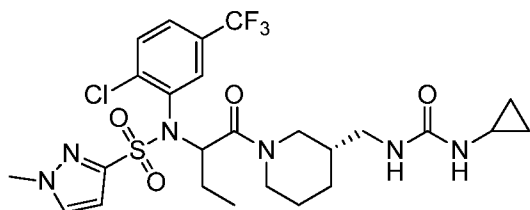
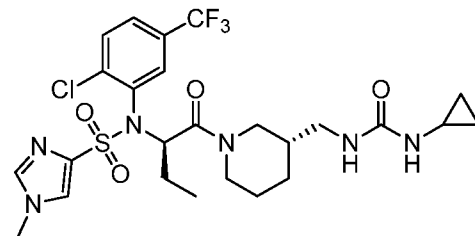
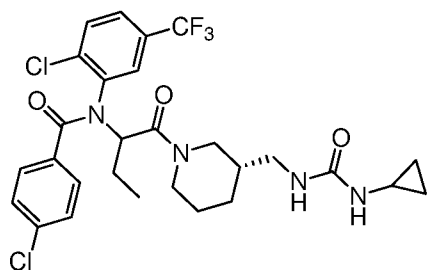


48. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (I) 化合物选自以下化合物：









49. 药物组合物，其包含权利要求 1-48 任一项的化合物或其药学上可接受的盐。
50. 治疗哺乳动物由 cccDNA 介导的疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的权利要求 1-48 任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 49 的药物组合物。
51. 权利要求 1-48 任一项的化合物或其药学上可接受的盐、权利要求 49 的药物组合物在制备预防或者治疗 cccDNA 介导的疾病的药物中的用途。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2017/109922

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 231/24 (2006.01) i; C07D 207/27 (2006.01) i; C07D 309/14 (2006.01) i; A61P 1/16 (2006.01) i; A61P 31/20 (2006.01) i; A61K 31/18 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CNTXT, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MARPAT (STN): 正大天晴, 南京明德, 付志飞, 张杨, 罗妙荣, 陈曙辉, 黎键, 徐宏江, 杨玲, 张喜全, 乙肝, 乙型肝炎, 共价闭合环, 磺酰胺, 嘧啶, 吡啶, 苯, hepatitis 1w B, HBV, cccDNA, +sulfonamide, +piperidin+, +pyridin+, +phenyl+

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                               | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | CN 104822267 A (BARUCH S. BLUMBERG INSTITUTE et al.), 05 August 2015 (05.08.2015), description, pages 2-3 and 50 | 1-51                  |
| A         | CN 104902885 A (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC), 09 September 2015 (09.09.2015), description, pages 1-2             | 1-51                  |
| A         | CN 104684899 A (HOFFMANN-LA ROCHE INC.), 03 June 2015 (03.06.2015), description, pages 1-2                       | 1-51                  |
| A         | CN 101500554 A (ASTELLAS PHARMA INC.), 05 August 2009 (05.08.2009), description, pages 6-7                       | 1-51                  |
| A         | WO 2014/165128 A2 (NOVIRA THERAPEUTICS, INC.), 09 October 2014 (09.10.2014), description, pages 13-15            | 1-51                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |
| “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | “&” document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                               |                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>05 January 2018                                                                                                                                  | Date of mailing of the international search report<br>26 January 2018  |
| Name and mailing address of the ISA<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No. (86-10) 62019451 | Authorized officer<br>CHI, Li'na<br>Telephone No. (86-10) 010-61648243 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2017/109922

### Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 50  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
[1] The subject matter of claim 50 relates to a method for treatment of human diseases as claimed in PCT Rule 39.1(iv). This search is made based on the use of said compound in preparing drugs for treating or preventing relevant diseases.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/109922

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date  | Patent Family     | Publication Date  |
|--------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| CN 104822267 A                             | 05 August 2015    | AU 2016253583 A1  | 24 November 2016  |
|                                            |                   | WO 2013130703 A3  | 12 March 2015     |
|                                            |                   | WO 2013130703 A2  | 06 September 2013 |
|                                            |                   | AU 2013226013 B2  | 11 August 2016    |
|                                            |                   | US 2015038515 A1  | 05 February 2015  |
|                                            |                   | NZ 631419 A       | 31 March 2017     |
|                                            |                   | JP 2015517981 A   | 25 June 2015      |
|                                            |                   | EP 2819671 A4     | 11 May 2016       |
|                                            |                   | JP 6134338 B2     | 24 May 2017       |
|                                            |                   | JP 2017165751 A   | 21 September 2017 |
|                                            |                   | AU 2013226013 A1  | 18 September 2014 |
|                                            |                   | EP 2819671 A2     | 07 January 2015   |
|                                            |                   | CA 2865962 A1     | 06 September 2013 |
|                                            |                   | US 9657013 B2     | 23 May 2017       |
| CN 104902885 A                             | 09 September 2015 | AP 201508248 A0   | 28 February 2015  |
|                                            |                   | UY 34992 A        | 28 February 2014  |
|                                            |                   | KR 20150046090 A  | 29 April 2015     |
|                                            |                   | JP 2015531773 A   | 05 November 2015  |
|                                            |                   | US 2015266890 A1  | 24 September 2015 |
|                                            |                   | CL 2015000488 A1  | 12 June 2015      |
|                                            |                   | AP 201508249 A0   | 28 February 2015  |
|                                            |                   | CN 104812743 A    | 29 July 2015      |
|                                            |                   | CA 2880699 A1     | 06 March 2014     |
|                                            |                   | CL 2015000487 A1  | 12 June 2015      |
|                                            |                   | SG 11201501359T A | 30 March 2015     |
|                                            |                   | WO 2014033170 A1  | 06 March 2014     |
|                                            |                   | KR 20150046089 A  | 29 April 2015     |
|                                            |                   | EA 027280 B1      | 31 July 2017      |
|                                            |                   | TW 201422573 A    | 16 June 2014      |
|                                            |                   | EP 2890375 A1     | 08 July 2015      |
|                                            |                   | EA 201590457 A1   | 30 June 2015      |
|                                            |                   | AU 2013307337 A1  | 19 February 2015  |
|                                            |                   | EP 2890688 A1     | 08 July 2015      |
|                                            |                   | GT 201500020 A    | 31 December 2015  |
|                                            |                   | MX 2015002697 A   | 12 May 2015       |
|                                            |                   | SG 11201501362P A | 30 March 2015     |
|                                            |                   | UY 34993 A        | 28 February 2014  |
|                                            |                   | AR 092270 A1      | 08 April 2015     |
|                                            |                   | HK 1208465 A1     | 04 March 2016     |
|                                            |                   | CA 2881057 A1     | 06 March 2014     |
|                                            |                   | PH 12015500387 A1 | 27 April 2015     |
|                                            |                   | TW 201422574 A    | 16 June 2014      |
|                                            |                   | US 2015274653 A1  | 01 October 2015   |
|                                            |                   | JP 2015533782 A   | 26 November 2015  |
|                                            |                   | SG 10201605291W A | 30 August 2016    |
|                                            |                   | PH 12015500317 A1 | 06 April 2015     |
|                                            |                   | WO 2014033176 A1  | 06 March 2014     |
|                                            |                   | AR 092269 A1      | 08 April 2015     |
|                                            |                   | AP 201508248 D0   | 28 February 2015  |
|                                            |                   | HK 1210030 A1     | 15 April 2016     |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/109922

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family      | Publication Date  |
|--------------------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|
| CN 104684899 A                             | 03 June 2015     | EA 201590450 A1    | 30 July 2015      |
|                                            |                  | AP 201508249 D0    | 28 February 2015  |
|                                            |                  | GT 201500021 A     | 24 July 2017      |
|                                            |                  | AU 2013307331 A1   | 19 February 2015  |
|                                            |                  | MX 2015002696 A    | 12 May 2015       |
|                                            |                  | KR 20150061647 A   | 04 June 2015      |
|                                            |                  | EP 2900642 A1      | 05 August 2015    |
|                                            |                  | RU 2015113746 A    | 20 November 2016  |
|                                            |                  | CA 2885908 A1      | 03 April 2014     |
|                                            |                  | JP 2015535836 A    | 17 December 2015  |
|                                            |                  | CN 104684899 B     | 04 July 2017      |
|                                            |                  | WO 2014049047 A1   | 03 April 2014     |
|                                            |                  | US 2015197509 A1   | 16 July 2015      |
|                                            |                  | MX 2015003565 A    | 22 June 2015      |
|                                            |                  | HK 1210146 A1      | 15 April 2016     |
|                                            |                  | AR 092684 A1       | 29 April 2015     |
| CN 101500554 A                             | 05 August 2009   | US 9580411 B2      | 28 February 2017  |
|                                            |                  | TW 201418201 A     | 16 May 2014       |
|                                            |                  | BR PI0716491 A2    | 11 March 2014     |
|                                            |                  | WO 2008018544 A1   | 14 February 2008  |
|                                            |                  | IL 196656 D0       | 18 November 2009  |
|                                            |                  | TW 200817319 A     | 16 April 2008     |
|                                            |                  | CA 2660424 C       | 07 January 2014   |
|                                            |                  | EP 2050446 A1      | 22 April 2009     |
|                                            |                  | MX 2009001512 A    | 18 February 2009  |
|                                            |                  | RU 2425029 C2      | 27 July 2011      |
|                                            |                  | AU 2007282465 C1   | 10 May 2012       |
|                                            |                  | JP 5029970 B2      | 19 September 2012 |
|                                            |                  | NO 20091058 A      | 24 April 2009     |
|                                            |                  | CN 101500554 B     | 27 June 2012      |
|                                            |                  | AU 2007282465 A1   | 14 February 2008  |
|                                            |                  | ES 2467097 T3      | 11 June 2014      |
|                                            |                  | EP 2050446 A4      | 16 February 2011  |
|                                            |                  | US 7973078 B2      | 05 July 2011      |
|                                            |                  | JP WO2008018544 A1 | 07 January 2010   |
|                                            |                  | CA 2660424 A1      | 14 February 2008  |
|                                            |                  | ZA 200900549 B     | 31 March 2010     |
|                                            |                  | ZA 200900549 A     | 31 March 2010     |
|                                            |                  | PT 2050446 E       | 18 July 2014      |
|                                            |                  | RU 2009108275 A    | 20 September 2010 |
|                                            |                  | AU 2007282465 B2   | 01 December 2011  |
|                                            |                  | EP 2050446 B1      | 07 May 2014       |
| WO 2014/165128 A2                          | 09 October 2014  | KR 20090048401 A   | 13 May 2009       |
|                                            |                  | KR 101352217 B1    | 15 January 2014   |
|                                            |                  | US 2009312328 A1   | 17 December 2009  |
|                                            |                  | IL 196656 A        | 28 November 2013  |
|                                            |                  | US 2016158214 A1   | 09 June 2016      |
|                                            |                  | US 9205079 B2      | 08 December 2015  |
|                                            |                  | US 2014275167 A1   | 18 September 2014 |
|                                            |                  | US 8993771 B2      | 31 March 2015     |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/109922

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family    | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                            |                  | US 2015174115 A1 | 25 June 2015     |
|                                            |                  | WO 2014165128 A3 | 11 December 2014 |
|                                            |                  | US 9579313 B2    | 28 February 2017 |

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/109922

## A. 主题的分类

C07D 231/24(2006.01)i; C07D 207/27(2006.01)i; C07D 309/14(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i; A61K 31/18(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPDOC, CNKI, CNPAT, CNTXT, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MARPAT (STN), 正大天晴, 南京明德, 付志飞, 张杨, 罗妙荣, 陈曙辉, 黎键, 徐宏江, 杨玲, 张喜全, 乙肝, 乙型肝炎, 共价闭环, 磺酰胺, 哌啶, 吡啶, 苯, hepatitis lw B, HBV, cccDNA, +sulfonamide, +piperidin+, +pyridin+, +phenyl+

## C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                         | 相关的权利要求 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| X    | CN 104822267 A (巴鲁克 .S. 布伦博格研究所等) 2015年 8月 5日 (2015 - 08 - 05)<br>说明书第2-3, 50页            | 1-51    |
| A    | CN 104902885 A (爱尔兰詹森科学公司) 2015年 9月 9日 (2015 - 09 - 09)<br>说明书第1-2页                       | 1-51    |
| A    | CN 104684899 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2015年 6月 3日 (2015 - 06 - 03)<br>说明书第1-2页                     | 1-51    |
| A    | CN 101500554 A (安斯泰来制药有限公司) 2009年 8月 5日 (2009 - 08 - 05)<br>说明书第6-7页                      | 1-51    |
| A    | WO 2014/165128 A2 (NOVIRA THERAPEUTICS, INC.) 2014年 10月 9日 (2014 - 10 - 09)<br>说明书第13-15页 | 1-51    |

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2018年 1月 5日

国际检索报告邮寄日期

2018年 1月 26日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN)  
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

迟丽娜

电话号码 (86-10)010-61648243

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 50  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：  
[1] 权利要求50的主题属于PCT实施细则39.1(iv)所述的人体疾病的治疗方法。该检索是基于所述化合物在制备治疗或预防相应疾病的药物中的用途进行的。
2. ☐ 权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/109922

| 检索报告引用的专利文件 |           |   | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |              |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|-----------|---|----------------|------|--------------|----|----------------|
| CN          | 104822267 | A | 2015年 8月 5日    | AU   | 2016253583   | A1 | 2016年 11月 24日  |
|             |           |   |                | WO   | 2013130703   | A3 | 2015年 3月 12日   |
|             |           |   |                | WO   | 2013130703   | A2 | 2013年 9月 6日    |
|             |           |   |                | AU   | 2013226013   | B2 | 2016年 8月 11日   |
|             |           |   |                | US   | 2015038515   | A1 | 2015年 2月 5日    |
|             |           |   |                | NZ   | 631419       | A  | 2017年 3月 31日   |
|             |           |   |                | JP   | 2015517981   | A  | 2015年 6月 25日   |
|             |           |   |                | EP   | 2819671      | A4 | 2016年 5月 11日   |
|             |           |   |                | JP   | 6134338      | B2 | 2017年 5月 24日   |
|             |           |   |                | JP   | 2017165751   | A  | 2017年 9月 21日   |
|             |           |   |                | AU   | 2013226013   | A1 | 2014年 9月 18日   |
|             |           |   |                | EP   | 2819671      | A2 | 2015年 1月 7日    |
|             |           |   |                | CA   | 2865962      | A1 | 2013年 9月 6日    |
|             |           |   |                | US   | 9657013      | B2 | 2017年 5月 23日   |
| CN          | 104902885 | A | 2015年 9月 9日    | AP   | 201508248    | A0 | 2015年 2月 28日   |
|             |           |   |                | UY   | 34992        | A  | 2014年 2月 28日   |
|             |           |   |                | KR   | 20150046090  | A  | 2015年 4月 29日   |
|             |           |   |                | JP   | 2015531773   | A  | 2015年 11月 5日   |
|             |           |   |                | US   | 2015266890   | A1 | 2015年 9月 24日   |
|             |           |   |                | CL   | 2015000488   | A1 | 2015年 6月 12日   |
|             |           |   |                | AP   | 201508249    | A0 | 2015年 2月 28日   |
|             |           |   |                | CN   | 104812743    | A  | 2015年 7月 29日   |
|             |           |   |                | CA   | 2880699      | A1 | 2014年 3月 6日    |
|             |           |   |                | CL   | 2015000487   | A1 | 2015年 6月 12日   |
|             |           |   |                | SG   | 11201501359T | A  | 2015年 3月 30日   |
|             |           |   |                | WO   | 2014033170   | A1 | 2014年 3月 6日    |
|             |           |   |                | KR   | 20150046089  | A  | 2015年 4月 29日   |
|             |           |   |                | EA   | 027280       | B1 | 2017年 7月 31日   |
|             |           |   |                | TW   | 201422573    | A  | 2014年 6月 16日   |
|             |           |   |                | EP   | 2890375      | A1 | 2015年 7月 8日    |
|             |           |   |                | EA   | 201590457    | A1 | 2015年 6月 30日   |
|             |           |   |                | AU   | 2013307337   | A1 | 2015年 2月 19日   |
|             |           |   |                | EP   | 2890688      | A1 | 2015年 7月 8日    |
|             |           |   |                | GT   | 201500020    | A  | 2015年 12月 31日  |
|             |           |   |                | MX   | 2015002697   | A  | 2015年 5月 12日   |
|             |           |   |                | SG   | 11201501362P | A  | 2015年 3月 30日   |
|             |           |   |                | UY   | 34993        | A  | 2014年 2月 28日   |
|             |           |   |                | AR   | 092270       | A1 | 2015年 4月 8日    |
|             |           |   |                | HK   | 1208465      | A1 | 2016年 3月 4日    |
|             |           |   |                | CA   | 2881057      | A1 | 2014年 3月 6日    |
|             |           |   |                | PH   | 12015500387  | A1 | 2015年 4月 27日   |
|             |           |   |                | TW   | 201422574    | A  | 2014年 6月 16日   |
|             |           |   |                | US   | 2015274653   | A1 | 2015年 10月 1日   |
|             |           |   |                | JP   | 2015533782   | A  | 2015年 11月 26日  |
|             |           |   |                | SG   | 10201605291W | A  | 2016年 8月 30日   |
|             |           |   |                | PH   | 12015500317  | A1 | 2015年 4月 6日    |
|             |           |   |                | WO   | 2014033176   | A1 | 2014年 3月 6日    |
|             |           |   |                | AR   | 092269       | A1 | 2015年 4月 8日    |
|             |           |   |                | AP   | 201508248    | D0 | 2015年 2月 28日   |
|             |           |   |                | HK   | 1210030      | A1 | 2016年 4月 15日   |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/109922

| 检索报告引用的专利文件 |             |    |              | 公布日<br>(年/月/日) |  | 同族专利 |              | 公布日<br>(年/月/日) |               |
|-------------|-------------|----|--------------|----------------|--|------|--------------|----------------|---------------|
|             |             |    |              |                |  | EA   | 201590450    | A1             | 2015年 7月 30日  |
|             |             |    |              |                |  | AP   | 201508249    | D0             | 2015年 2月 28日  |
|             |             |    |              |                |  | GT   | 201500021    | A              | 2017年 7月 24日  |
|             |             |    |              |                |  | AU   | 2013307331   | A1             | 2015年 2月 19日  |
|             |             |    |              |                |  | MX   | 2015002696   | A              | 2015年 5月 12日  |
| CN          | 104684899   | A  | 2015年 6月 3日  |                |  | KR   | 20150061647  | A              | 2015年 6月 4日   |
|             |             |    |              |                |  | EP   | 2900642      | A1             | 2015年 8月 5日   |
|             |             |    |              |                |  | RU   | 2015113746   | A              | 2016年 11月 20日 |
|             |             |    |              |                |  | CA   | 2885908      | A1             | 2014年 4月 3日   |
|             |             |    |              |                |  | JP   | 2015535836   | A              | 2015年 12月 17日 |
|             |             |    |              |                |  | CN   | 104684899    | B              | 2017年 7月 4日   |
|             |             |    |              |                |  | WO   | 2014049047   | A1             | 2014年 4月 3日   |
|             |             |    |              |                |  | US   | 2015197509   | A1             | 2015年 7月 16日  |
|             |             |    |              |                |  | MX   | 2015003565   | A              | 2015年 6月 22日  |
|             |             |    |              |                |  | HK   | 1210146      | A1             | 2016年 4月 15日  |
|             |             |    |              |                |  | AR   | 092684       | A1             | 2015年 4月 29日  |
|             |             |    |              |                |  | US   | 9580411      | B2             | 2017年 2月 28日  |
|             |             |    |              |                |  | TW   | 201418201    | A              | 2014年 5月 16日  |
| CN          | 101500554   | A  | 2009年 8月 5日  |                |  | BR   | PI0716491    | A2             | 2014年 3月 11日  |
|             |             |    |              |                |  | WO   | 2008018544   | A1             | 2008年 2月 14日  |
|             |             |    |              |                |  | IL   | 196656       | D0             | 2009年 11月 18日 |
|             |             |    |              |                |  | TW   | 200817319    | A              | 2008年 4月 16日  |
|             |             |    |              |                |  | CA   | 2660424      | C              | 2014年 1月 7日   |
|             |             |    |              |                |  | EP   | 2050446      | A1             | 2009年 4月 22日  |
|             |             |    |              |                |  | MX   | 2009001512   | A              | 2009年 2月 18日  |
|             |             |    |              |                |  | RU   | 2425029      | C2             | 2011年 7月 27日  |
|             |             |    |              |                |  | AU   | 2007282465   | C1             | 2012年 5月 10日  |
|             |             |    |              |                |  | JP   | 5029970      | B2             | 2012年 9月 19日  |
|             |             |    |              |                |  | NO   | 20091058     | A              | 2009年 4月 24日  |
|             |             |    |              |                |  | CN   | 101500554    | B              | 2012年 6月 27日  |
|             |             |    |              |                |  | AU   | 2007282465   | A1             | 2008年 2月 14日  |
|             |             |    |              |                |  | ES   | 2467097      | T3             | 2014年 6月 11日  |
|             |             |    |              |                |  | EP   | 2050446      | A4             | 2011年 2月 16日  |
|             |             |    |              |                |  | US   | 7973078      | B2             | 2011年 7月 5日   |
|             |             |    |              |                |  | JP   | WO2008018544 | A1             | 2010年 1月 7日   |
|             |             |    |              |                |  | CA   | 2660424      | A1             | 2008年 2月 14日  |
|             |             |    |              |                |  | ZA   | 200900549    | B              | 2010年 3月 31日  |
|             |             |    |              |                |  | ZA   | 200900549    | A              | 2010年 3月 31日  |
|             |             |    |              |                |  | PT   | 2050446      | E              | 2014年 7月 18日  |
|             |             |    |              |                |  | RU   | 2009108275   | A              | 2010年 9月 20日  |
|             |             |    |              |                |  | AU   | 2007282465   | B2             | 2011年 12月 1日  |
|             |             |    |              |                |  | EP   | 2050446      | B1             | 2014年 5月 7日   |
|             |             |    |              |                |  | KR   | 20090048401  | A              | 2009年 5月 13日  |
|             |             |    |              |                |  | KR   | 101352217    | B1             | 2014年 1月 15日  |
|             |             |    |              |                |  | US   | 2009312328   | A1             | 2009年 12月 17日 |
|             |             |    |              |                |  | IL   | 196656       | A              | 2013年 11月 28日 |
| WO          | 2014/165128 | A2 | 2014年 10月 9日 |                |  | US   | 2016158214   | A1             | 2016年 6月 9日   |
|             |             |    |              |                |  | US   | 9205079      | B2             | 2015年 12月 8日  |
|             |             |    |              |                |  | US   | 2014275167   | A1             | 2014年 9月 18日  |
|             |             |    |              |                |  | US   | 8993771      | B2             | 2015年 3月 31日  |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

|                   |
|-------------------|
| 国际申请号             |
| PCT/CN2017/109922 |

| 检索报告引用的专利文件 | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利             | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|----------------|------------------|----------------|
|             |                | US 2015174115 A1 | 2015年 6月 25日   |
|             |                | WO 2014165128 A3 | 2014年 12月 11日  |
|             |                | US 9579313 B2    | 2017年 2月 28日   |
| <hr/>       |                |                  |                |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)