(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
2021 年 7 月 29 日 (29.07.2021)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2021/147947 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/073042

(22) 国际申请日: 2021 年 1 月 21 日 (21.01.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010075139.8 2020年1月22日 (22.01.2020) CN

(71) 申请人: 苏州爱科百发生物医药技术有限公司 (SUZHOU ARK BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼706单元, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: **彭程 (PENG, Cheng)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼706单元, Jiangsu 215123 (CN)。 **吕遐师 (LV, Xiashi)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼706单元, Jiangsu 215123 (CN)。 **钱梦飞 (QIAN, Mengfei)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼706单元, Jiangsu 215123 (CN)。 **尹伟 (YIN, Wei)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼706单元, Jiangsu 215123 (CN)。 **龚超骏 (GONG, Chaojun)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼706单元, Jiangsu 215123 (CN)。 **韩健 (HAN, Jian)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼706单元, Jiangsu 215123 (CN)。 **沈微 (SHEN, Wei)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼706单元, Jiangsu 215123 (CN)。 **李丹彬 (LI, Danbin)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼706单元, Jiangsu 215123 (CN)。 **邹罡 (ZOU, Gang)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼706单元, Jiangsu 215123 (CN)。 **袁海卿 (YUAN, Haiqing)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼706单元, Jiangsu 215123 (CN)。 **邬征 (WU, Zhen Jim)**; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼706单元, Jiangsu 215123 (CN)。

(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所 (普通合伙) (LINDA LIU & PARTNERS); 中国北京市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座16层, Beijing 100013 (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, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

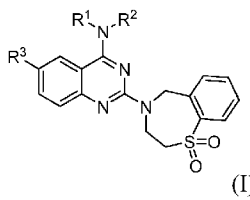
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

WO 2021/147947 A1

(54) **Title:** SYNTHESIS AND USE OF CLASS OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INHIBITORS

(54) **发明名称**: 一类呼吸道合胞病毒抑制剂的合成与用途



(I)

(57) **Abstract:** Provided in the present invention are the synthesis and use of a class of respiratory syncytial virus inhibitors, the respiratory syncytial virus inhibitors being a compound with the structure of formula I or a pharmaceutically acceptable salt, ester, isomer, solvate, prodrug, or isotope label thereof. The compound has the advantages of strong activity and higher in vivo exposure compared to existing RSV inhibitors.

(57) **摘要**: 本发明提供了一类呼吸道合胞病毒抑制剂的合成与用途, 所述抑制剂为具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物。所述化合物相对于现有的RSV抑制剂, 具有活性强、体内暴露量更高的优点。

一类呼吸道合胞病毒抑制剂的合成与用途

相关申请的引用

本发明要求2020年1月22日在中国提交的，名称为“一类呼吸道合胞病毒抑制剂的合成与用途”、申请号为202010075139.8的发明专利申请的优先权，通过引用的方式将该专利申请的全部内容并入本文。

技术领域

本发明属于化合物领域，具体涉及四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物类化合物及含有四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物类化合物的混合物或者组合物，尤其是用于预防和治疗呼吸道合胞病毒感染的四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物类化合物及含有四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物类化合物的混合物或者组合物。

背景技术

呼吸道合胞病毒（RSV）是属于肺炎链球菌科的包膜病毒。RSV基因组由编码11种蛋白的10个基因组成：非结构蛋白1和2（NS1和NS2）、核蛋白（N）、磷蛋白（P）、基质蛋白（M）、小疏水蛋白（SH）、融合蛋白（F）、附着糖蛋白（G）、大RNA依赖性RNA聚合酶（L）和转录抗体终止子蛋白（M2-1）和M2-2蛋白。RSV是导致幼儿急性下呼吸道疾病和住院的主要因素。全球范围内，每年RSV导致3380万5岁以下的儿童患病，其中因急性下呼吸道疾病的340万患儿需要住院治疗（Ramagopal G., *et al.*, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **2016**, 10 (8): SC05-SC08）。

尽管针对RSV复制、发病机制和传播进行了深入的研究，但至今仍没有疫苗批准上市。批准用于预防和治疗的药物是帕利珠单抗和利巴韦林，临床推荐使用这两种药物用于RSV感染的高风险患者，但其效果存在争议（Glick A. F., *et al.*, *Hospital Pediatrics*, **2017**, 7 (5): 271-278）。

目前已有多种针对RSV的小分子抑制剂被报道，依照药物同病毒及宿主相互作用机制的不同，这些抑制剂可以分为RSV病毒颗粒失活剂、RSV复制/蛋白质合成抑制剂、RSV细胞结合抑制剂、RSV入侵细胞抑制剂和细胞凋亡的宿主细胞调节剂等。这些抗病毒药物处于不同的临床研究阶段（Villenave R. *et al.*, *J. Virol.*, **2015**, 89 (24): 12309-12318）。

例如，Alios 的核酸类似物 ALS-8176 可终止 RNA 链合成，抑制 L 蛋白聚合，并且可以降低 85%以上志愿者的呼吸道合胞病毒载量；Gilead 的 RSV 融合抑制剂 GS-5806 口服治疗可以降低病毒载量、黏液质量，并降低症状评分等。WO2013020993 报道了一类 RSV 抑制剂，其中代表性的实施例 61-1 化合物可以通过阻断病毒进入和细胞融合，从而抑制 RSV 的复制。

虽然不同作用机制的几种抑制 RSV 复制的药物和单克隆抗体已经取得实质性进展，但现在临床使用的两种抗病毒药物仍不足以预防和治疗 RSV 感染，也没有任何小分子药物被批准上市，并且现有的处于临床阶段的药物抑制 RSV 复制的活性不强，体内暴露量不高。因此 RSV 抑制剂的市场前景广阔，具有巨大的治疗空间，仍需要开发新的活性强、体内暴露量高的 RSV 抑制剂。

发明内容

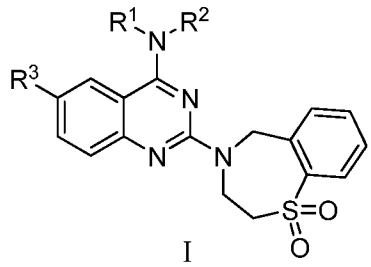
发明要解决的问题

为了解决上述技术问题，本发明提供了一种活性强、体内暴露量高的RSV抑制剂。

用于解决问题的方案

为了解决上述技术问题，本发明提供了以下技术方案：

一种具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物：



I ，

其中，R^1和R^2各自独立地选自氢、氘以及未取代或被R^4取代的C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-7元杂环烷基，优选未取代或被R^4取代的C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-7元杂环烷基；或R^1和R^2相连形成3-6元杂环烷基，所述3-6元杂环烷基未被取代或被R^5和R^6所取代；

R^3选自卤素、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{3-7}环烷基，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{3-7}环烷基未被取代或被选自氘、卤素、羟基和C_{1-6}烷氧基的取代基所取代，优选卤素、

羧基、C_{1-6}烷基和C_{3-7}环烷基，所述C_{1-6}烷基和C_{3-7}环烷基未被取代或被选自氘、卤素、羟基和C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

每一个R^4各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-6元杂环烷基，所述C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-6元杂环烷基未被取代或被选自羟基、氨基、氰基和卤素的取代基所取代，优选氘、羟基、氨基、氰基、卤素、C_{3-7}环烷基和3-6元杂环烷基，所述C_{3-7}环烷基和3-6元杂环烷基未被取代或被选自羟基、氨基、氰基和卤素的取代基所取代；

每一个R^5和R^6各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、氰基、卤素和C_{1-6}烷基，所述C_{1-6}烷基未被取代或被选自羟基、氨基、氰基和卤素的取代基所取代；

且当R^3为甲基时，优选当R^1为氢，R^3为甲基时，R^2不为未取代的吖丁啶基；以及当R^2为亚甲基，R^3为甲基时，优选当R^1为氢，R^2为亚甲基，R^3为甲基时，与R^2相连的R^4不为氨基取代的氧杂环丁基。

另外，本发明还提供了包含上述化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物的药物组合物，以及上述化合物和药物组合物在制备预防和/或治疗由呼吸道合胞病毒感染导致的疾病的药物中的应用，或者上述化合物和药物组合物用作预防和/或治疗由呼吸道合胞病毒感染导致的疾病的药物。并且，本发明还提供了一种预防和/或治疗由呼吸道合胞病毒感染导致的疾病的方法，其包括下列步骤：将治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者上述药物组合物施用于对其有需求的患者。

发明的效果

本发明的化合物相对于现有的 RSV 抑制剂，具有活性强、体内暴露量更高的优点。

具体实施方式

为了更为清晰地描述本发明的内容，本申请中所涉及的术语定义如下：

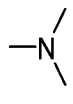
术语“C_{1-6}烷基”单独或者以组合方式表示包含 1-6 个、特别是 1-4 个碳原子的饱和直链或支链的烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、

正己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3,-二甲基-2-丁基等。优选地，“C_{1-6} 烷基”是甲基、乙基、异丙基、叔丁基中的任一种。

术语“C_{3-7} 环烷基”单独或者以组合方式表示具有 3-7 个、特别是 3-6 个碳原子的饱和环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。优选地，“C_{3-7} 环烷基”是环丙基、环戊基、环己基中的任一种。

术语“杂环烷基”单独或者以组合方式表示由碳原子与氮、氧或硫等杂原子组成的饱和或部分不饱和（包含 1 或 2 个双键）的非芳香环状基团，此环状基团可以是单环或双环基团。在本发明中，杂环烷基中碳原子个数为 2-11 个，杂原子个数优选 1、2、3 或 4，杂环烷基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化。“杂环烷基”上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。“杂环烷基”可以通过环上任意的环原子链接到母体分子上。术语“3-6 元杂环烷基”和“3-7 元杂环烷基”分别是指包含 3-6 个和 3-7 个碳原子和杂原子或杂原子基团的饱和或部分不饱和的单环或多环杂环烷基，所述杂原子或杂原子基团选自 N、O、$S(O)_m$（其中 m 是 0 至 2 的整数）；例如氮丙啶基、吖丁啶基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉基和  等。

术语“C_{1-6} 烷氧基”单独或者以组合方式表示基团 C_{1-6} 烷基-O-，其中“C_{1-6} 烷基”如以上所定义。

术语“氨基”单独或者以组合方式表示伯氨基（$-NH_2$）、仲氨基（-NH-）或叔氨基（）。

术语“羟基”单独或者以组合方式表示基团-OH。

术语“卤素”单独或者以组合方式表示氟、氯、溴或碘。特别的是氟、氯或溴。

术语“氰基”单独或者以组合方式表示基团-CN。

术语“羧基”单独或者以组合方式表示基团-COOH。

术语“异构体”包含所有的同分异构形式包括对映异构体、非对映异构体和几何异构体包括顺反异构体。因此，本发明中所涉及的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体或几何异构体（或顺反异构体）的混合物都属于本发明的范围。

术语“药学上可接受的盐”表示本发明的化合物以它们的药用盐的形式存在，包括酸

加成盐和碱加成盐。S. M. Berge 等人在 J. Pharmaceutical Sciences（66 卷：1-19 页，1977 年）中的“pharmaceutically salts”部分对药学上可接受的盐进行了描述。在本发明中，药学上可接受的无毒的酸加成盐表示本发明的化合物与有机或无机酸形成的盐，有机或无机酸包括但不限于盐酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硝酸、高氯酸、乙酸、草酸、马来酸、富马酸、酒石酸、苯磺酸、甲磺酸、水杨酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、丙酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、苹果酸等。药学上可接受的无毒的碱加成盐表示本发明的化合物与有机或无机碱形成的盐，包括但不限于碱金属盐，例如锂、钠或钾盐；碱土金属盐，例如钙或镁盐；有机碱盐，例如通过与含 N 基团的有机碱形成的铵盐或 $N^+(C_{1-6}$ 烷基$)_4$ 盐。“药学上可接受的盐”可通过一般的化学方法合成。

术语“酯”表示本发明的化合物通过其结构中的一个或多个羟基与羧酸、磷酸、碳酸、磺酸、硼酸等质子酸中的任意一种或多种形成的酯，或者本发明化合物通过其结构中的一个或多个羧基与醇和/或酚形成的酯。

术语“溶剂化物”表示一个或多个溶剂分子与本发明的化合物形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括但不限于水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等。

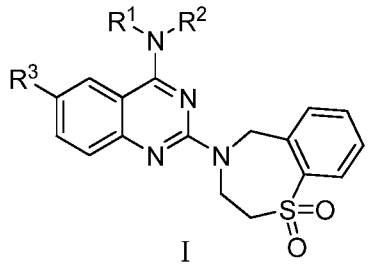
术语“水合物”是指水与本发明的化合物形成的缔合物。

术语“前药”表示作为本发明的化合物的化学衍生物，该衍生物在体内通过发生化学反应转换成通式 I 所表示的化合物。

术语“同位素衍生物”表示通式 I 中的氢原子被 1-6 个氘原子取代所得到的同位素衍生物和/或通式 I 中的碳原子被 1-3 个 ^{14}C 原子取代所得到的同位素衍生物。

以上对本发明涉及的术语进行了定义，本领域技术人员还可以结合现有技术对以上术语进行理解，以下基于术语定义对本发明的内容进一步进行描述。

本发明提供了一种具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物：



I ，

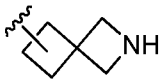
其中，R^1和R^2各自独立地选自氢、氘以及未取代或被R^4取代的C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-7元杂环烷基，优选未取代或被R^4取代的C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-7元杂环烷基；或R^1和R^2相连形成3-6元杂环烷基，所述3-6元杂环烷基未被取代或被R^5和R^6所取代；R^5和R^6可以不同，也可以相同，R^5和R^6分别可以为1个，也可以为多个。

R^3选自卤素、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{3-7}环烷基，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{3-7}环烷基未被取代或被选自氘、卤素、羟基和C_{1-6}烷氧基的取代基所取代，优选卤素、羧基、C_{1-6}烷基和C_{3-7}环烷基，所述C_{1-6}烷基和C_{3-7}环烷基未被取代或被选自氘、卤素、羟基和C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

每一个R^4各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-6元杂环烷基，所述C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-6元杂环烷基未被取代或被选自羟基、氨基、氰基和卤素的取代基所取代，优选氘、羟基、氨基、氰基、卤素、C_{3-7}环烷基和3-6元杂环烷基，所述C_{3-7}环烷基和3-6元杂环烷基未被取代或被选自羟基、氨基、氰基和卤素的取代基所取代；

每一个R^5和R^6各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、氰基、卤素和C_{1-6}烷基，所述C_{1-6}烷基未被取代或被选自羟基、氨基、氰基和卤素的取代基所取代；

且当R^3为甲基时，优选当R^1为氢，R^3为甲基时，R^2不为未取代的吖丁啶基；以及当R^2为亚甲基，R^3为甲基时，优选当R^1为氢，R^2为亚甲基，R^3为甲基时，与R^2相连的R^4不为氨基取代的氧杂环丁基。

在一项优选的实施方案中，R^1选自氢和氘，R^2选自未取代或被R^4取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吖丁啶基和

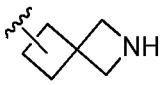
；或R^1和R^2相连形成吖丁啶基或四氢吡咯基，所述吖丁啶基或四氢吡咯基未被取代或被R^5和R^6所取代。

在一项优选的实施方案中，R^3选自甲基、氘代甲基、环丙基、氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羧基、1-羟基乙基、1-乙氧基乙基、2-羟基-2-丙基和二氟甲基。

在一项优选的实施方案中，R^1和R^2各自独立地选自氢、氘以及未取代或被1-2个R^4取代的C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-7元杂环烷基，优选未取代或被1-2个R^4取代的C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-7元杂环烷基，每一个R^4各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、氰基、氨基、

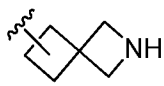
氨基甲基、羟基、羟基甲基、四氢吡咯基、氧杂环丁烷基、吖丁啶基和环丁烷基，所述四氢吡咯基、氧杂环丁烷基、吖丁啶基和环丁烷基任选被羟基或氨基所取代，优选氘、卤素、C_{1-6}烷基、氰基、氨基、氨基甲基、羟基、羟基甲基、四氢吡咯基、吖丁啶基和环丁烷基，所述四氢吡咯基、吖丁啶基和环丁烷基任选被羟基或氨基所取代。

在一项优选的实施方案中，每一个R^5和R^6各自独立地选自氢、羟基、氨基、氰基、卤素、甲基、乙基、正丙基和异丙基，优选羟基、氨基、氰基、卤素、甲基、乙基、正丙基和异丙基，所述甲基、乙基、正丙基和异丙基未被取代或被选自羟基、氨基和卤素的取代基所取代。

在一项优选的实施方案中，R^1选自氢和氘，R^2选自未取代或被R^4取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吖丁啶基和；或R^1和R^2相连形成吖丁啶基或四氢吡咯基，所述吖丁啶基或四氢吡咯基未被取代或被R^5和R^6所取代；

每一个R^4各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素和C_{3-7}环烷基，所述C_{3-7}环烷基未被取代或被选自羟基、氨基和卤素的取代基所取代；

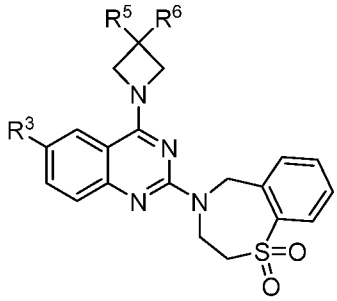
每一个R^5和R^6各自独立地选自氢、羟基、氨基、氰基、卤素、甲基、乙基、正丙基和异丙基，优选羟基、氨基、氰基、卤素、甲基、乙基、正丙基和异丙基，所述甲基、乙基、正丙基和异丙基未被取代或被选自羟基、氨基和卤素的取代基所取代。

在一项优选的实施方案中，R^1选自氢和氘，R^2选自未取代或被R^4取代的甲基、乙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢吡咯基、吖丁啶基和；或R^1和R^2相连形成吖丁啶基或四氢吡咯基，所述吖丁啶基或四氢吡咯基未被取代或被1-2个R^5和R^6所取代；

每一个R^4各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基和环丁基，所述环丁基被氨基所取代；

每一个R^5和R^6各自独立地选自氢、羟基、氨基、甲基和乙基，优选羟基、氨基、甲基和乙基，所述甲基和乙基被选自羟基和氨基的取代基所取代。

在一项优选的实施方案中，所述式I结构的化合物具有式I-1所示的结构：



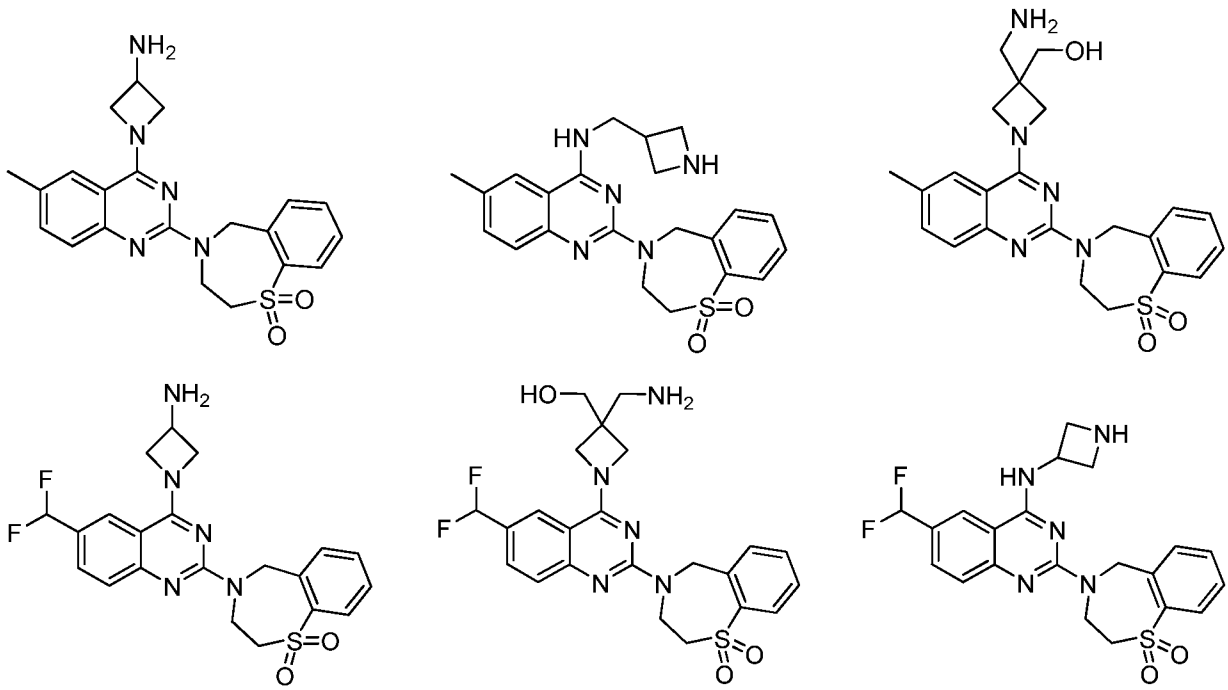
I -1 ,

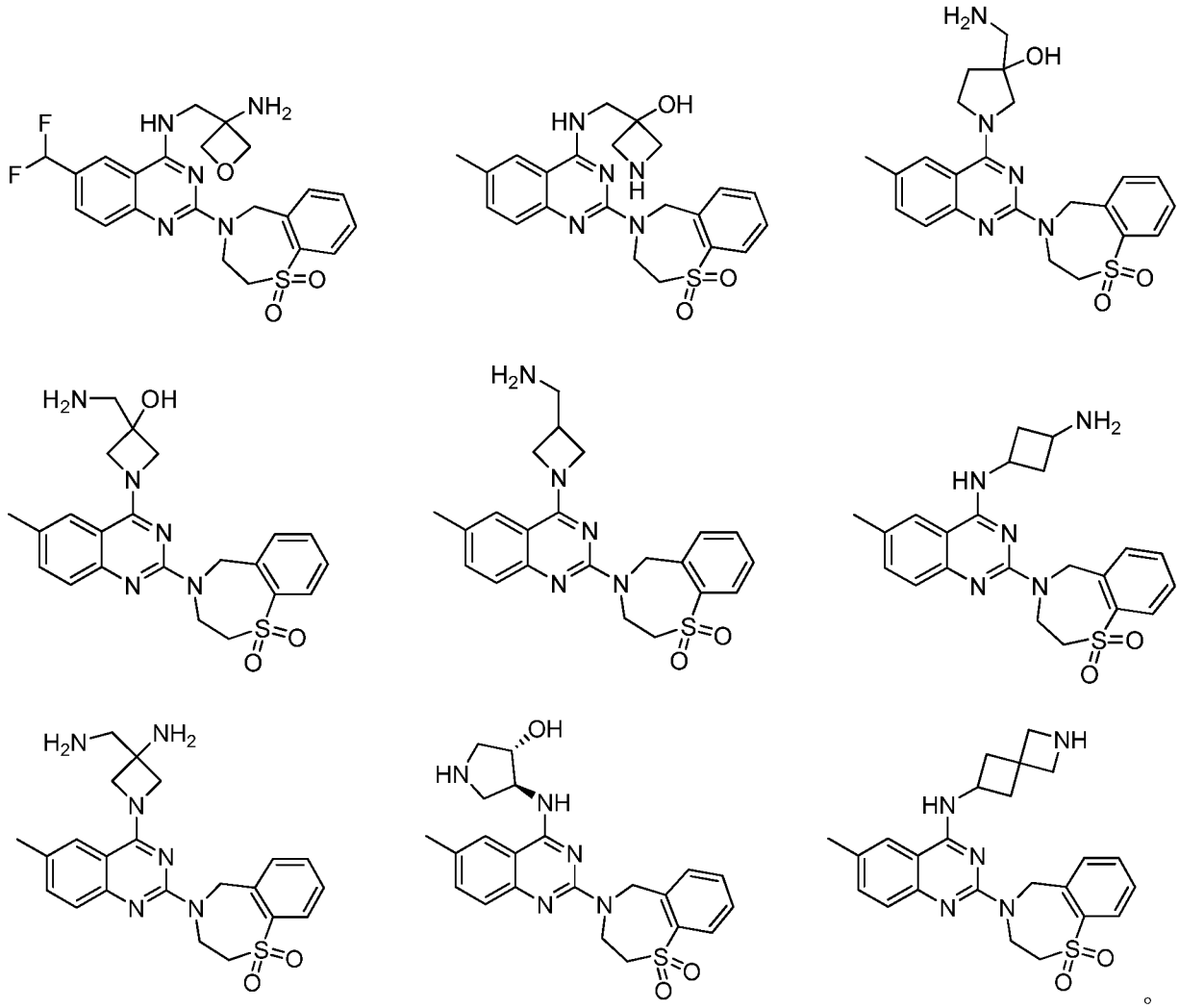
其中，

R^3为甲基或二氟甲基，R^5和R^6各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、氰基、卤素和C_{1-6}烷基，所述C_{1-6}烷基为未取代或被选自氘、羟基、氨基、氰基和卤素的取代基所取代，且R^5和R^6不同时为氢或氘。

在一项优选的实施方案中，R^5和R^6各自独立地选自氢、羟基、氨基、氰基、甲基和乙基，所述甲基和乙基为被选自羟基和氨基的取代基所取代，且R^5和R^6不同时为氢。

本发明还提供了一种化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，所述化合物为以下任一种：





本发明还提供了一种药物组合物，其包含上述任一所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物。

本发明还提供了上述任一所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者所述的药物组合物，在制备预防和/或治疗由呼吸道合胞病毒感染导致的疾病的药物中的应用。

本发明还提供了上述任一所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者所述的药物组合物，其用作预防和/或治疗由呼吸道合胞病毒感染导致的疾病的药物。

本发明还提供了一种预防和/或治疗由呼吸道合胞病毒感染导致的疾病的方法，其包括下列步骤：将治疗有效量的上述任一项所述的一种化合物或其药学上可接受的盐、

酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者所述的药物组合物施用于对其有需求的患者。

以下通过描述通式 I 所示化合物的一种典型的合成路线，以进一步描述本发明的技术方案，具体结合以下示出的反应路线可以看出：

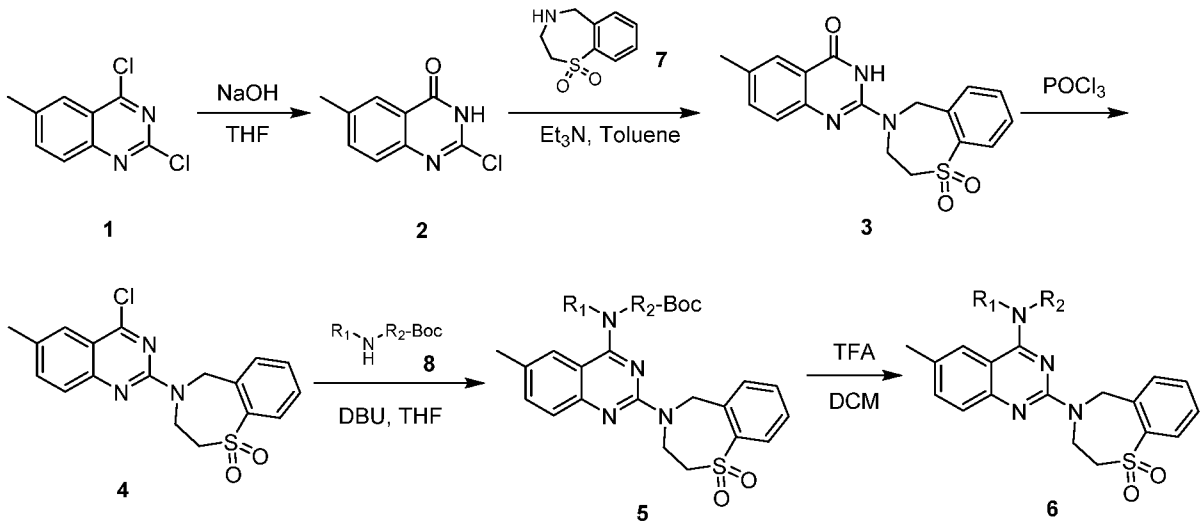
化合物 1 在氢氧化钠的存在下得到产物 2；

产物 2 与化合物 7 在三乙胺的存在下反应得到产物 3；

产物 3 在三氯氧磷的存在下反应得到产物 4；

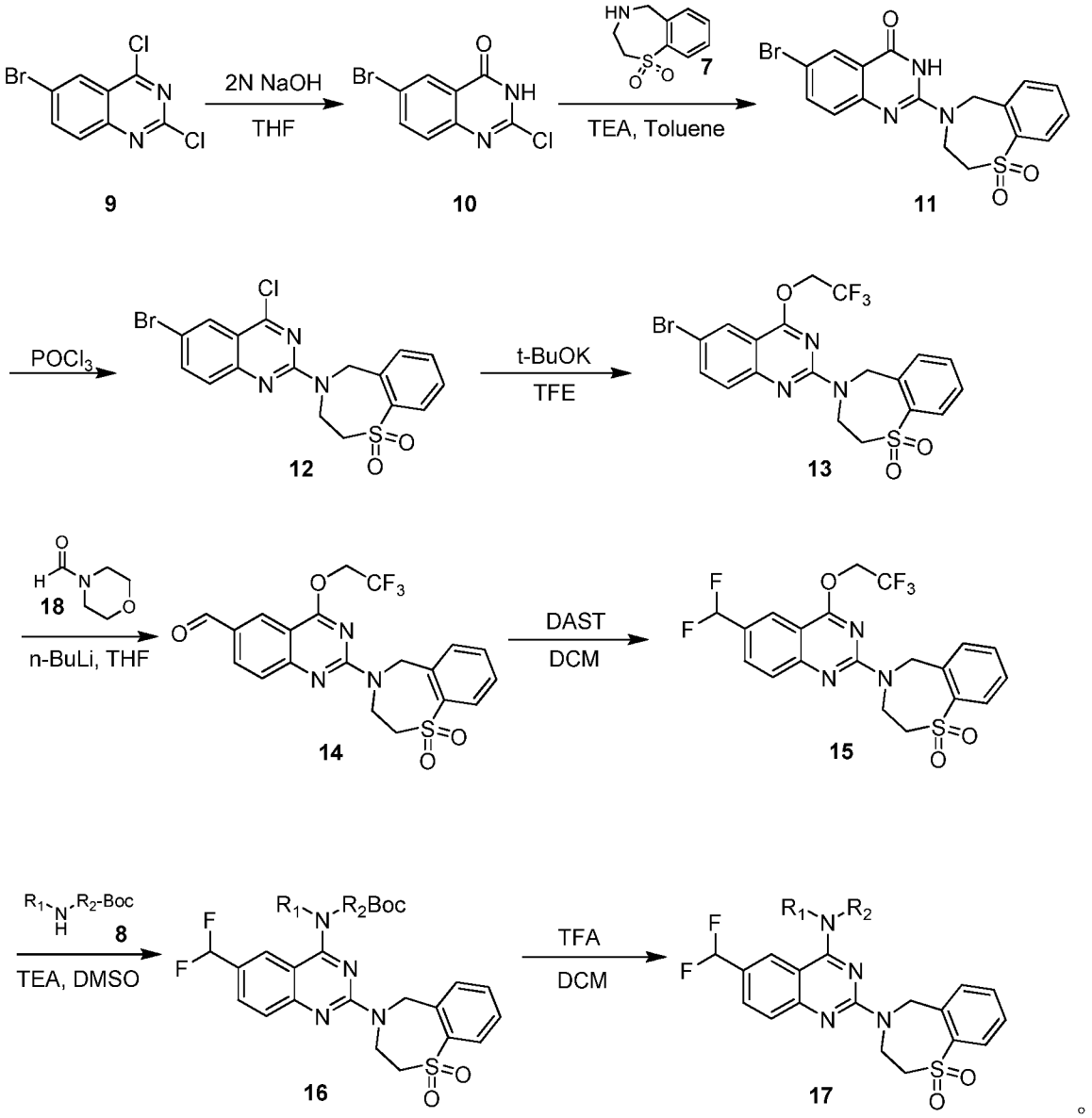
产物 4 与化合物 8 在 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯的存在下反应得到产物 5；

产物 5 经三氟乙酸处理脱去保护基得到产物 6。



作为上述典型的反应路线的一种变化，以下示出了另一种反应路线：当 R^3 为二氟甲基时，化合物 9 至 12 的反应路线参照化合物 1 至 4 的反应路线，以下只示出了从产物 12 之后做出变化的部分反应路线。

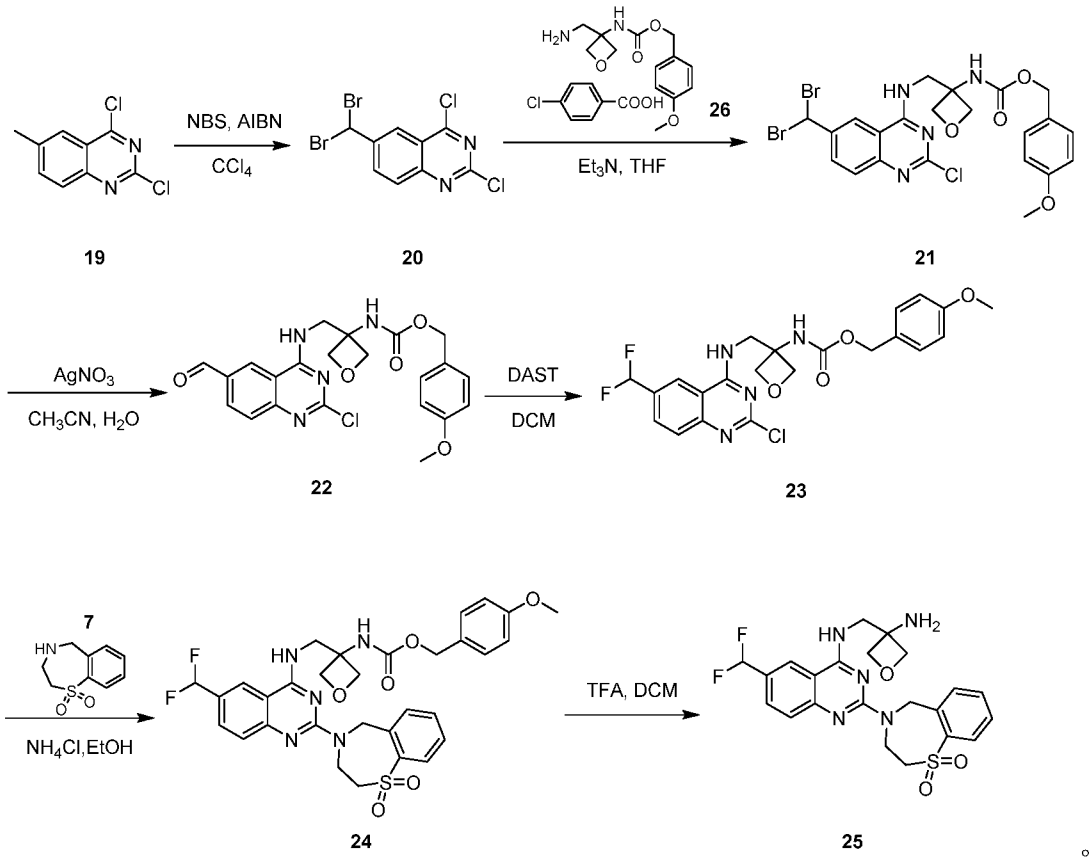
目标化合物 13 可以通过化合物 12 与三氟乙醇在叔丁醇钾的存在下反应得到；产物 13 与化合物 18 在正丁基锂的存在下与化合物 18 反应得到产物 14；产物 14 在 DAST 存在下反应得到产物 15；产物 15 与化合物 19 在三乙胺的存在下反应得到产物 16；产物 16 经三氟乙酸处理脱去保护基得到目标产物 17。反应路线如下所示：



。

作为上述的反应路线的一种变化，以下示出了另一种反应路线：

化合物 19 与 NBS 在 AIBN 的存在下反应得到产物 20；产物 20 和化合物 26 在三乙胺的存在下反应得到产物 21；产物 21 与硝酸银反应得到产物 22；产物 22 与 DAST 反应得到产物 23；产物 23 与化合物 7 在氯化铵的存在下反应得到产物 24；产物 24 经三氟乙酸处理脱去保护基得到产物 25。



19 20 21 22 23 24 25

。

下面的实施例可以对本发明做进一步的描述，然而，这些实施例不应作为对本发明的范围的限制。

本发明中使用的缩写如下：

CCl_4：四氯化碳

$CDCl_3$：氘代氯仿

CC_{50}：对半数培养细胞产生毒性时的化合物浓度

CO_2：二氧化碳

DAST：二乙胺基三氟化硫

DBU：1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯

DMF：*N,N*-二甲基甲酰胺

DMSO-d_6：氘代二甲亚砜

g：克

HCOOH：甲酸

Hz：赫兹

h：小时

IC_{50}：半最大抑制浓度

mg：毫克

mL：毫升

mmol：毫摩尔

MHz：兆赫兹

$NaHCO_3$：碳酸氢钠

NBS：*N*-溴代琥珀酰亚胺

NMR：核磁共振

M：摩尔浓度

PyBOP：六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷

TLC：薄层色谱

uM：微摩尔/升

μg：微克

μL：微升

δ：化学位移

以下描述本发明实施例中通用试验条件：

首先，实施例中的反应一般在氮气保护下进行。

进一步地，中间体和最终产物通过色谱柱、制备色谱板和 ICSO 快速制备色谱系统分离纯化。

进一步地，LC-MS 液质联用色谱仪使用 Waters 公司 ACQUITY Arc 配备 QDa Detector。质谱(MS)采用 ESI 源，仅指示母体分子的分子量 M，通常汇报$[M+H]^+$。注射体积是通过样品浓度来确定；流速为：0.8 mL/min；HPLC 的峰值是通过在 220 nm 和 254 nm 处的 UV-Vis 波长来记录读取的。流动相为 0.01%甲酸的超纯水溶液(流动相 A)和 0.01%甲酸的乙腈溶液(流动相 B)。梯度洗脱条件如下表 1 和表 2 所示：

表 1：梯度洗脱条件 1

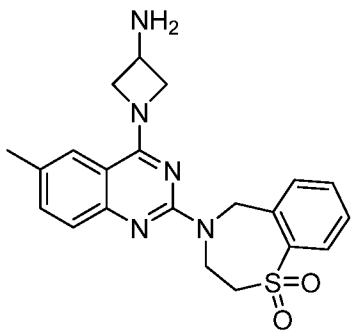
时间(min)	A(H_2O,0.01%HCOOH)	B(CH_3CN,0.01%HCOOH)
0.0-0.3	95-85	5-15
0.3-3.2	85-20	15-80
3.2-3.8	20-5	80-95
3.8-3.81	5-95	95-5
3.81-4.0	95	5

表 2：梯度洗脱条件 2

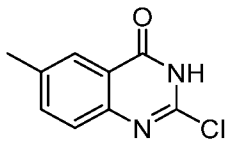
时间(min)	A(H_2O,0.01%HCOOH)	B(CH_3CN,0.01%HCOOH)
0.00-5.90	95-5	5-95
5.90-5.91	5-95	95-5
5.91-6.00	95	5

进一步地，NMR 谱图采用 Varian 400MHz 核磁共振谱仪获得数据，常以 $CDCl_3$，DMSO-d_6 作为溶剂，以 ppm 报告化学位移。各种峰的描述如下：s(单峰)，d(双峰)，t(三重峰)，q(四重峰)，m(多重峰)，dd(双二重峰)。偶合常数使用 Hz 表示。

实施例 1：4-(4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



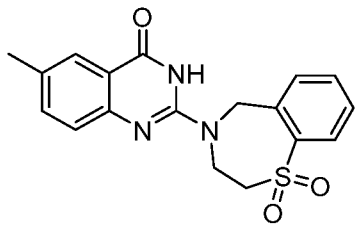
步骤 1a：制备 2-氯-6-甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮



步骤 1a 的具体方式：室温下，向 2,4-二氯-6-甲基喹唑啉(8.0 g, 37.55 mmol)的四氢呋喃(80 mL)溶液中加入 2 M 的氢氧化钠水溶液(20 mL)。将混合物在室温下搅拌 8 小时。然

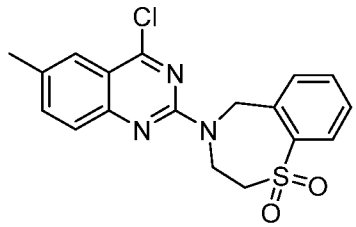
后向反应混合液中滴加醋酸(20 mL)，然后抽滤，并用乙酸乙酯(20 mL)洗涤滤饼。减压干燥滤饼得白色固体 2-氯-6-甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(7.0 g)。

步骤 1b：制备 2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮



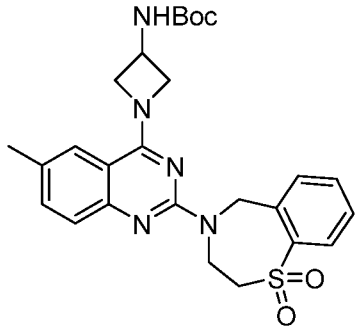
步骤 1b 的具体方式：室温下，向 2-氯-6-甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(7.0 g, 35.97 mmol)的甲苯(150 mL)溶液中加入 2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(9.22 g, 46.76 mmol)和三乙胺(10 mL)。将混合物在 130 ℃下搅拌 10 小时。然后抽滤，并用乙酸乙酯(30 mL)洗涤滤饼。减压干燥滤饼得白色固体 2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)- 6-甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(11.5 g)。

步骤 1c：制备 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



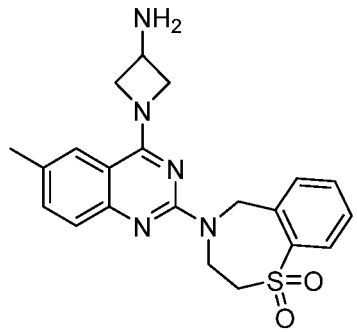
步骤 1c 的具体方式：室温下，氮气氛围中，将 2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)- 6-甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(1.5 g, 4.22 mmol)加入到三氯氧磷(15 mL)中。将混合物在 80 ℃下搅拌 2 小时，然后冷却至室温。减压蒸馏除去三氯氧磷，残余物倒入冰水中，并用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)。将合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到黄色固体 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(1.58 g)。

步骤 1d：制备(1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯



室温下，氮气保护下，向 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(108 mg, 0.29 mmol)和氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.58 mmol)的无水四氢呋喃(10 mL)溶液中加入 DBU(48 mg, 0.32 mmol)。将混合物搅拌回流 16 小时然后冷却至室温，用乙酸乙酯(20 mL)稀释，加入水(10 mL)洗涤。水相用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)。将合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。将粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到白色固体(1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(125 mg)。

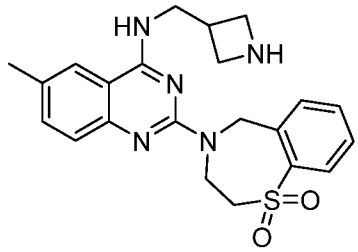
步骤 1e:制备 4-(4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



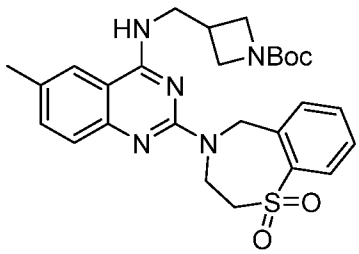
室温下，在将(1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(125 mg, 0.25 mmol)的二氯甲烷(4 mL)溶液中加入三氟乙酸(1 mL)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。减压浓缩除去三氟乙酸，然后用浓氨水调 pH 至 8，减压浓缩得到粗产品，再经过快速柱层析色谱纯化得到白色固体 4-(4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(65 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.38-7.29 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 4.73 (t, *J* = 8.4 Hz, 2 H),4.52 (br. s, 2 H), 4.23-4.15 (m, 2 H), 4.03-3.94 (m, 1 H), 3.49 (t, *J* = 10.0 Hz, 2

H), 2.35 (s, 3 H)。MS 实测值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]: 410。

实施例 2：4-(4-((氮杂环丁基-3-基甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

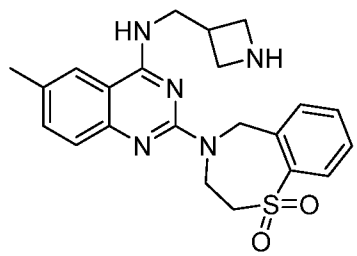


步骤 2a：制备 3-(((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



步骤 2a 的具体方式：将 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(100 mg, 0.27 mmol)和 3-(氨甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(99 mg, 0.53 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1d 的方法制备得到白色固体 3-(((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(98 mg)。

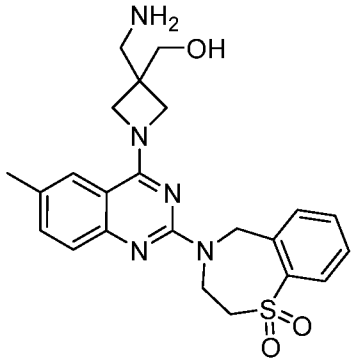
步骤 2b:制备 4-(4-((氮杂环丁基-3-基甲基)氨基)- 6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



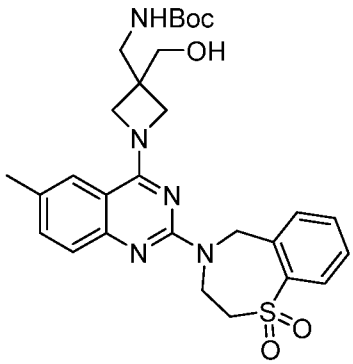
步骤 2b 的具体方式：将 3-(((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(98 mg, 0.19 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1e 的方法制备得到白色固体 4-(4-((氮杂环丁基-3-基甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基]-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(15.4 mg)。^{1}1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.00

(d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.49-7.43 (m, 2 H), 7.35 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.22 (br. s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.18 - 4.13 (m, 2 H), 4.07-4.03 (m, 2 H), 3.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.57 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 3.47-3.43 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H)。MS 实测值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]: 424。

实施例 3：4-(4-(3-(氨基甲基)-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

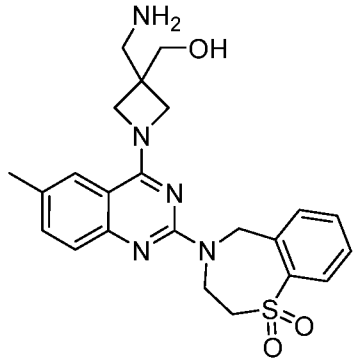


步骤 3a：制备((1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



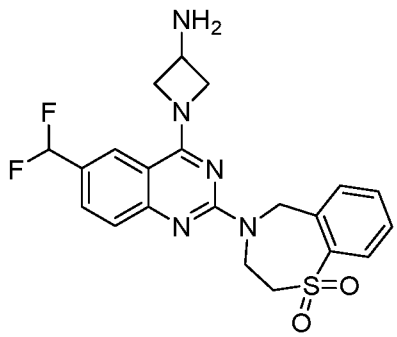
步骤 3a 的具体方式：将 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(50 mg, 0.13 mmol)和((3-(羟甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(34 mg, 0.13 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1d 的方法制备得到白色固体((1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(60 mg)。

步骤 3b:制备 4-(4-(3-(氨基甲基)-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

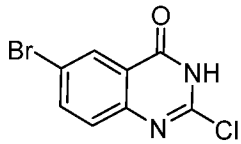


步骤 3b 的具体方式：将((1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(30 mg, 0.05 mmol)按照实施例 1 步骤 1e 的方法制备得到白色固体 4-(4-(3-(氨基甲基)-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(14 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.82-7.73 (m, 1 H), 7.68-7.61 (m, 1 H), 7.53-7.43 (m, 2 H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.30-7.22 (m, 1 H), 6.04 (br. s, 3 H), 5.05 (br. s, 2 H), 4.53-4.13 (m, 6 H), 3.67 (s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.06 (s, 2 H), 2.31 (s, 3 H)。MS 实测值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]: 454。

实施例 4：4-(4-(3-氨基氮杂环丁基-1-基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

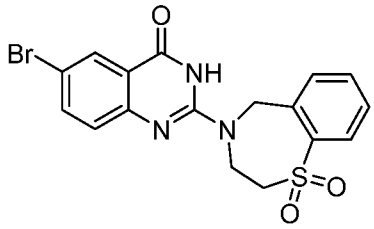


步骤 4a：制备 6-溴-2-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



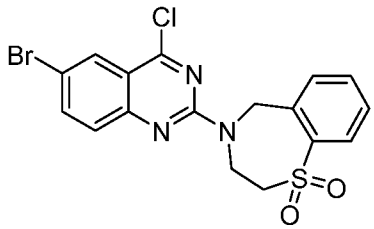
步骤 4a 的具体方式：将 6-溴-2,4-二氯喹唑啉(5.0 g, 18 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1a 的方法制备获得淡黄色固体 6-溴-2-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮(4.4 g)。

步骤 4b：制备 6-溴-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



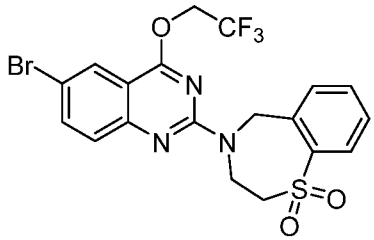
步骤 4b 的具体方式：将 6-溴-2-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮(5.1 g，19.6 mmol)和 2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(5.0 g, 25.6 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1b 的方法制备获得白色固体 6-溴-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(7.2 g)。

步骤 4c：制备 4-(6-溴-4-氯喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



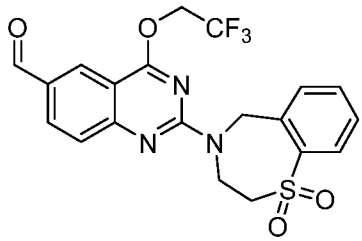
步骤 4c 的具体方式：将 6-溴-2-(1,1-二氧-2,3-二氢-苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(7.2 g，17.1 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1c 的方法制备得到黄色固体 4-(6-溴-4-氯喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(5.3 g)。

步骤 4d：制备 4-(6-溴-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



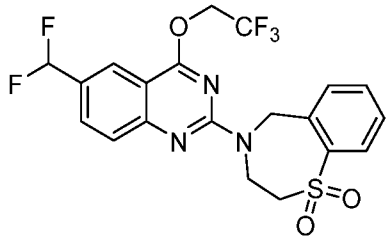
步骤 4d 的具体方式：氮气保护下，向 4-(6-溴-4-氯喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(5.3 g, 12.1 mmol)的三氟乙醇(100 mL)溶液中加入叔丁醇钾(2.7 g, 24.1 mmol)。将混合物在 60°C 下搅拌 4 小时然后冷却至室温，用水(100 mL)稀释，并用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。将合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。将粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到黄色固体 4-(6-溴-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(5.0 g)。

步骤 4e：制备 2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-6-甲醛



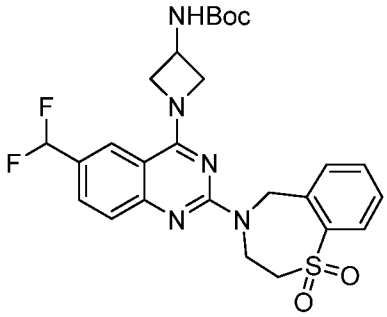
步骤 4e 的具体方式：氮气保护下,在-40°C 向 4-(6-溴-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(2.5 g, 5.0 mmol)和 *N*-甲酰吗啉(1.7 g, 14.9 mmol)的无水四氢呋喃(30 mL)溶液中缓慢滴加正丁基锂(2.5M, 4 mL,10 mmol)溶液 2 小时。将混合物在-40°C 下继续搅拌 1 小时，然后-40°C 下用氯化铵(30 mL)溶液将反应淬灭，并用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取，然后将合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到黄色固体 2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-6-甲醛(600 mg)。

步骤 4f：制备 4-(6-(二氟甲基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



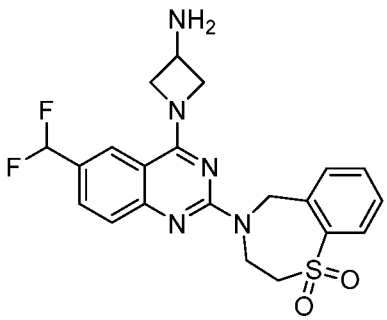
步骤 4f 的具体方式：氮气保护下,向 2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(*5H*)-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-6-甲醛(500 mg, 1.1 mmol)的无水二氯甲烷(10 mL)溶液中加入二乙胺基三氟化硫(446 mg, 2.8 mmol)。将混合物在室温下搅拌 16 小时，然后用饱和碳酸氢钠(20 mL)溶液将反应淬灭，并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，然后将合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到淡黄色固体 4-(6-(二氟甲基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(490 mg)。

步骤 4g：制备(1-(6-(二氟甲基)-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4-基)氮杂环丁基-3-基)氨基甲酸叔丁酯



步骤 4g 的具体方式：氮气保护下，向 4-(6-(二氟甲基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(50 mg, 0.10 mmol)和氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(27 mg, 0.16 mmol)的二甲基亚砜(2 mL)溶液中加入三乙胺(32 mg, 0.32 mmol)。将混合物在 90°C 下搅拌 3 小时然后冷却至室温，用乙酸乙酯(30 mL)稀释，加入水(10 mL×3)洗涤。将有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。将粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到白色固体(1-(6-(二氟甲基)-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4-基)氮杂环丁基-3-基)氨基甲酸叔丁酯(35 mg)。

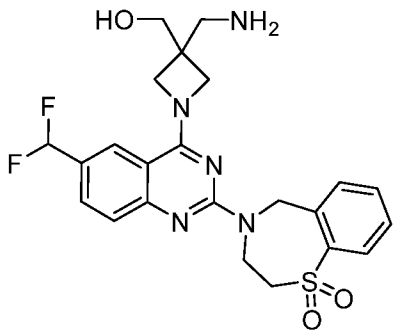
步骤 4h：制备 4-(4-(3-氨基氮杂环丁基-1-基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



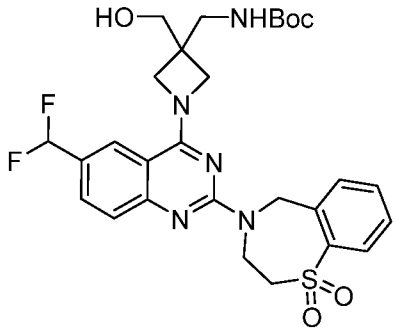
步骤 4h 的具体方式：将(1-(6-(二氟甲基)-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4-基)氮杂环丁基-3-基)氨基甲酸叔丁酯(35 mg, 0.06 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1e 的方法制备得到白色固体 4-(4-(3-氨基氮杂环丁基-1-基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(16 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.67-7.56 (m, 2 H), 7.50-7.40 (m, 2 H), 6.76 (t, *J* = 56.4 Hz, 1 H), 5.18 (br. s, 2 H), 4.78 (br. s, 2 H), 4.66-4.47 (m, 2 H), 4.23 (br.s, 2 H), 4.05-3.98 (m, 1 H), 3.50 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H)。MS 实测值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]: 446。

实施例 5：4-(4-(3-(氨基甲基)-3-(羟甲基)氮杂环丁基-1-基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-

2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

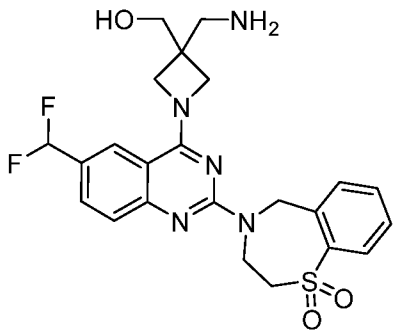


步骤 5a：制备((1-(6-(二氟甲基)-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4-基)-3-(羟甲基)氮杂环丁基-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



步骤 5a 的具体方式：将 4-(6-(二氟甲基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(50 mg, 0.10 mmol)和((3-(羟甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(27 mg, 0.16 mmol)按照类似实施例 4 步骤 4g 的方法制备得到白色固体((1-(6-(二氟甲基)-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4-基)-3-(羟甲基)氮杂环丁基-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(35 mg)。

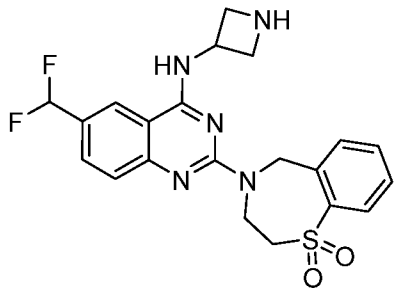
步骤 5b：制备 4-(4-(3-(氨基甲基)-3-(羟甲基)氮杂环丁基-1-基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



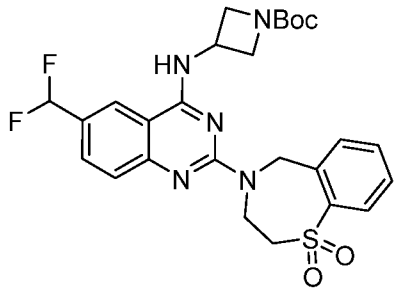
步骤 5b 的具体方式：将((1-(6-(二氟甲基)-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-

4(5*H*)-基)喹唑啉-4-基)-3-(羟甲基)氮杂环丁基-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(35 mg, 0.06 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1e 的方法制备得到白色固体 4-(4-(3-(氨基甲基)-3-(羟甲基)氮杂环丁基-1-基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(15 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.77 (t, *J* = 56.4 Hz, 1 H), 5.19 (br. s, 2 H), 4.68-4.24 (m, 6 H), 3.95 (s, 2 H), 3.50 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 3.42 (s, 2 H)。MS 实测值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]: 490。

实施例 6：4-(4-(氮杂环丁基-3-基氨基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

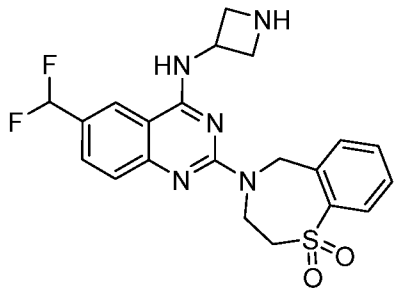


步骤 6a：制备 3-((6-(二氟甲基)-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



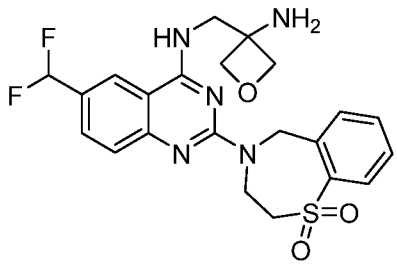
步骤 6a 的具体方式：4-(6-(二氟甲基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(50 mg, 0.10 mmol)和 3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(37 mg, 0.21 mmol)按照类似实施例 4 步骤 4g 的方法制备得到白色固体 3-((6-(二氟甲基)-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(24 mg)。

步骤 6b:制备 4-(4-(氮杂环丁基-3-基氨基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

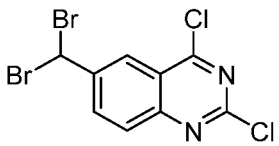


步骤 6b 的具体方式：将 3-((6-(二氟甲基)-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(24 mg, 0.04 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1e 的方法制备得到白色固体 4-(4-(氮杂环丁基-3-基氨基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物（6.1 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.19 (s, 1 H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.81 (t, *J* = 56.2 Hz, 1 H), 5.23 (br. s, 2 H), 4.61 (br. s, 3 H), 4.48 (br. s, 2 H), 4.29-4.21 (m, 2 H), 3.52 (t, *J* = 4.6 Hz, 2 H). MS 实测值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]: 446。

实施例 7：4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



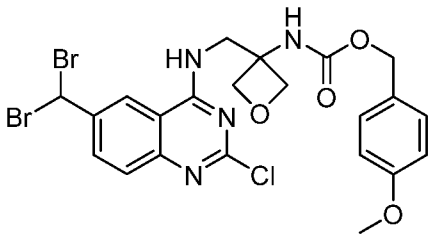
步骤 7a：制备 2,4-二氯-6-二溴甲基喹唑啉



步骤 7a 的具体方式：室温下，将 2,4-二氯-6-甲基-喹唑啉(10 g, 46.9 mmol)溶于 CCl_4(100 M)中，分批加入 NBS(33.4 g，0.187 mol)和 AIBN(1.93 g，11.7 mmol)。随后将混合物加热至 90℃反应 4 小时，TLC 检测反应完全。将反应液冷却至室温并用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和饱和食盐水洗涤，浓缩后粗品通过快速柱层析分离纯化得到黄色固体 2,4-二氯-6-二溴甲基喹唑啉(12 g)。

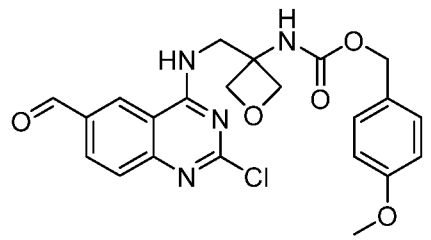
步骤 7b：制备 (3-(((2-氯-6-(二溴甲基)喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁环-3-基)氨基

甲酸 4-甲氧基苄酯



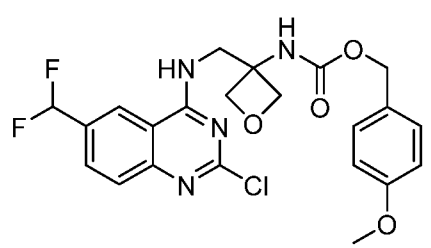
步骤 7b 的具体方式：向 2,4-二氯-6-二溴甲基喹唑啉(5.8 g, 15.6 mmol)的无水四氢呋喃(150 mL)溶液中加入(3-(胺甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸对甲氧基苄酯对氯苯甲酸盐(7.2 g, 17.2 mmol)和三乙胺(3.9 g, 39.0 mmol)。将混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀释，然后用水(150 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤，然后无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品，将粗产品通过快速柱层析纯化得到黄色固体(3-(((2-氯-6-(二溴甲基)喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁环-3-基)氨基甲酸 4-甲氧基苄酯(8.2 g)。

步骤 7c：制备(3-(((2-氯-6-甲酰基喹唑啉-4-基)氨基)氧杂环丁环-3-基))氨基甲酸 4-甲氧基苄酯



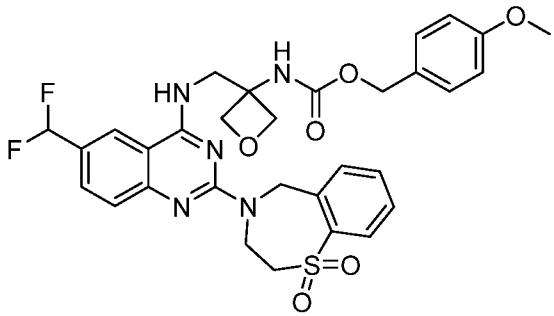
步骤 7c 的具体方式：室温下，将(3-(((2-氯-6-(二溴甲基)喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁环-3-基)氨基甲酸 4-甲氧基苄酯(4 g，6.66 mmol)溶于乙腈和水(50 mL, v:v=4:1)中，加入硝酸银(2.83 g，16.6 mmol)。混合物在室温下搅拌 2 小时。TLC 检测反应完全，过滤。将滤饼用乙酸乙酯洗涤几次后合并滤液，滤液用饱和食盐水洗涤后浓缩得到粗品，粗品通过快速柱层析分离纯化得到白色固体 4-甲氧基苄基((3-(((2-氯-6-甲酰基喹唑啉-4-基)氨基)氧杂环丁环-3-基))氨基甲酸 4-甲氧基苄酯(1.2 g)。

步骤 7d：制备 (3-(((2-氯-6-(二氟甲基)喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁环-3-基))氨基甲酸 4-甲氧基苄酯



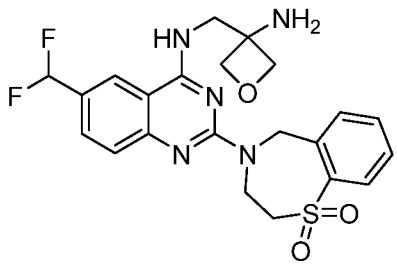
步骤 7d 的具体方式：0 ℃下，将 4-甲氧基苄基((3-(((2-氯-6-甲酰基喹唑啉-4-基)氨基)氧杂环丁环-3-基))氨基甲酸 4-甲氧基苄酯(570 mg，1.25 mmol)溶于无水二氯甲烷(5 mL)中，加入 DAST 试剂(1.01 g，6.24 mmol)，混合物在室温下搅拌 4 小时。TLC 检测反应完全，将反应液倒入冰的饱和 $NaHCO_3$ 溶液中，并二氯甲烷萃取三次。合并有机相用饱和食盐水洗涤，浓缩得到粗品，通过快速柱层析分离纯化得到白色固体(3-(((2-氯-6-(二氟甲基)喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁环-3-基))氨基甲酸 4-甲氧基苄酯(60 mg)。

步骤 7e：制备(3-(((6-(二氟甲基)-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁环-3-基)氨基甲酸 4-甲氧基苄酯



步骤 7e 的具体方式：向(3-(((2-氯-6-(二氟甲基)喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁环-3-基))氨基甲酸 4-甲氧基苄酯(60 mg, 0.12 mmol)的乙醇(5 mL)溶液中加入 2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(26 mg, 0.13 mmol)和氯化铵(3 mg, 0.06 mmol)。将混合物加热至 80℃并在 80℃下搅拌 8 小时。混合物浓缩得到粗产品。将粗品溶解在水(20 mL)中，然后用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并有机相浓缩得到粗产品，粗产品通过快速柱层析分离纯化得到白色固体(3-(((6-(二氟甲基)-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁环-3-基)氨基甲酸 4-甲氧基苄酯(50 mg)。

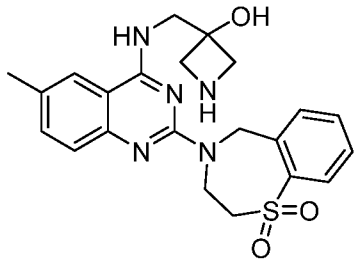
步骤 7f：制备 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



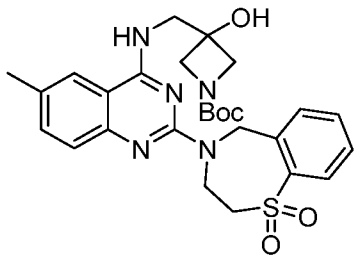
步骤 7f 的具体方式：将(3-(((6-(二氟甲基)-2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁环-3-基)氨基甲酸 4-甲氧基苄酯(50 mg, 0.078

mmol)按照类似于实施例 1 步骤 1h 的方法制备得到白色固体 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(23.6 mg)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.14 (s, 1 H)，7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz，1 H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz，1 H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz，1 H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz，1 H), 6.79 (t, *J* = 56.0 Hz，1 H), 5.25 (br. s, 2 H), 4.82–4.69 (m, 6 H), 4.27 (s, 2 H)，3.53 (s, 2 H)。MS 实测值（ESI^+）[$(M+H)^+$]: 476。

实施例 8：4-(4-(((3-羟基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

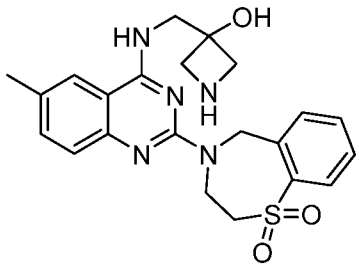


步骤 8a：制备 3-(((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



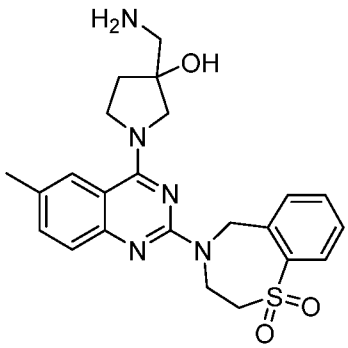
步骤 8a 的具体方式：将 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(100 mg, 0.27 mmol)和 3-(氨基甲基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(162 mg, 0.80 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1d 的方法制备得到白色固体 3-(((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(135 mg)。MS 实测值(ESI^+)[$(M+H)^+$]: 540。

步骤 8b：制备 4-(4-(((3-羟基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

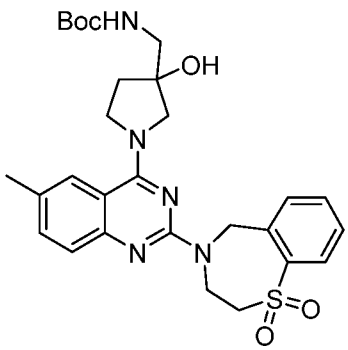


步骤 8b 的具体方式：将 3-(((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(80 mg, 0.15 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1e 的方法制备得到白色固体 4-(4-(((3-羟基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(21.9 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.58 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.44-7.39 (m, 2 H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 5.16 (br. s, 2 H), 4.54 (br. s, 2 H), 4.28 (d, *J* = 12.4 Hz, 2 H), 3.98-3.87 (m, 4 H), 3.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H)。MS 实测值 (ESI^+)[$(M+H)^+$]: 440。

实施例 9：4-(4-(3-(氨基甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

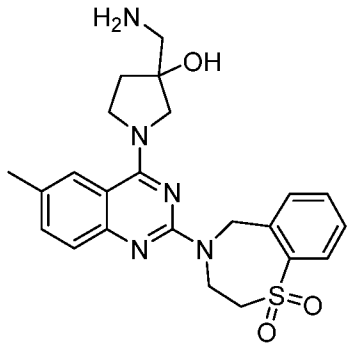


步骤 9a：制备((1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)-3-羟基吡咯-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



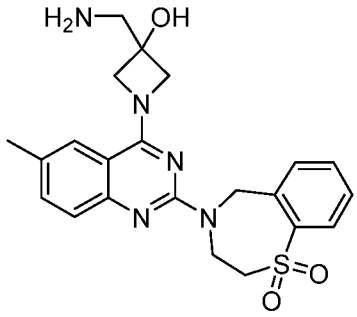
步骤 9a 的具体方式：氮气保护下，将 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(500 mg, 1.41 mmol)和((3-羟基吡咯-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(338 mg，1.69 mmol)溶于 5 mL DMF 中，室温下加入 PyBOP 和 DBU，加热至 60℃搅拌 3-4 小时。用水稀释反应，并用乙酸乙酯萃取（10 mL×3)。合并有机相用饱和食盐水洗涤（15 mL×3),无水硫酸钠干燥过滤并浓缩得到粗产品。粗产品通过硅胶柱层析得到黄色固体((1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)-3-羟基吡咯-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(127 mg)。

步骤 9b：制备 4-(4-(3-(氨基甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

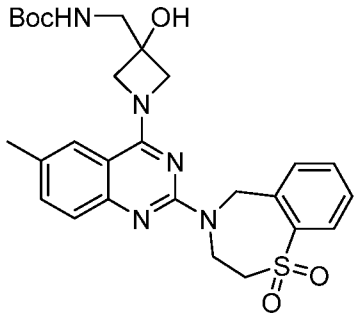


步骤 9b 的具体方式：将((1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)-3-羟基吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(127 mg，0.24 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1e 的方法制备得到白色粉末 4-(4-(3-(氨基甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(24.2 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.83-7.76 (m, 2 H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.45-7.41 (m, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 5.17 (br. s, 2 H), 4.54 (br. s, 2 H), 4.25-4.19 (m, 1 H), 4.05-3.92 (m, 2 H), 3.85-3.80 (m, 1 H), 3.55-3.48 (m, 2 H), 2.91 (s, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.07-2.02 (m, 2 H)。MS 实测值（ESI^+)[$(M+H)^+$]: 453。

实施例 10：4-(4-(3-(氨基甲基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

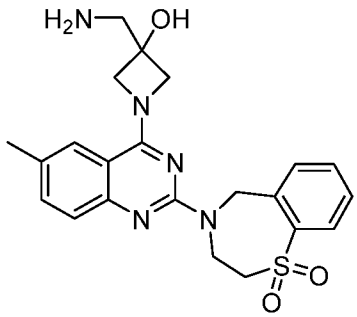


步骤 10a：制备((1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)-3-羟基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



步骤 10a 的具体方式：将 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(444 mg, 1.19 mmol)和((3-羟基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (150 mg, 0.74 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1d 的方法制备得到白色固体((1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)-3-羟基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(320 mg)。

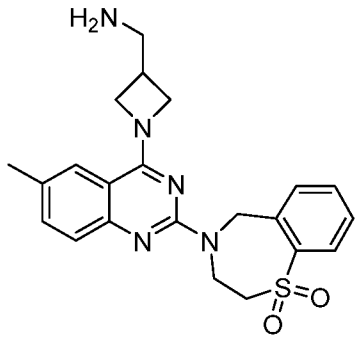
步骤 10b：制备 4-(4-(3-(氨基甲基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



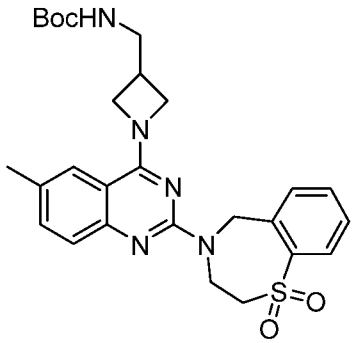
步骤 10b 的具体方式：将((1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)-3-羟基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(80 mg, 0.15 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1e 的方法制备得到白色粉末 4-(4-(3-氨基甲基-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(21.9 mg)。^{1}H NMR

(400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J* = 8.0，1.6 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.63 (d, *J* = 9.6 Hz, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 4.42 (d, *J* = 10.0 Hz, 2 H), 3.51 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 3.37 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H)。MS 实测值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]: 440。

实施例 11：4-(4-(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

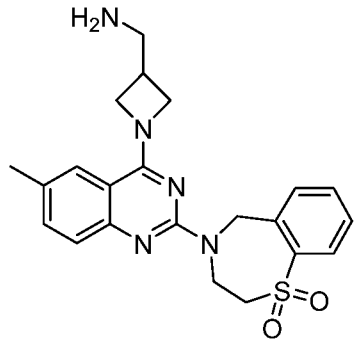


步骤 11a：制备((1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



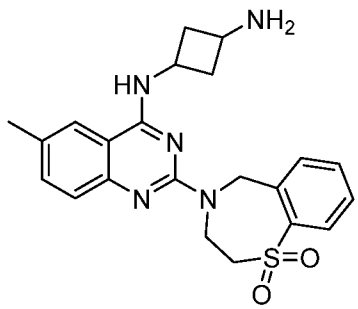
步骤 11a 的具体方式：将 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(80 mg, 0.21 mmol)和(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(48 mg, 0.26 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1d 的方法制备得到白色固体((1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(66 mg)。

步骤 11b：制备 4-(4-(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

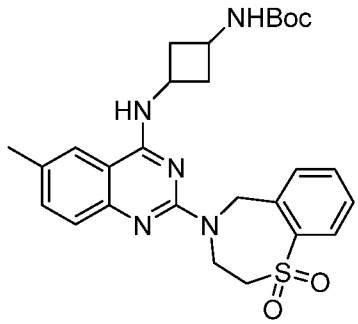


步骤 11b 的具体方式：将((1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(66 mg, 0.13 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1e 的方法制备得到白色粉末 4-(4-(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(18.3 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.60-7.56 (m, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.44-7.40 (m, 1 H), 7.36-7.30 (m, 2 H), 5.15 (br. s, 2 H), 4.61-4.38 (m, 4 H), 4.23-4.20 (m, 2 H), 3.32-3.30 (m, 2 H), 2.98 (d, *J* = 9.6 Hz, 2 H), 2.91-2.84 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H)。MS 实测值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]: 424。

实施例 12：4-(4-((3-氨基环丁基氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

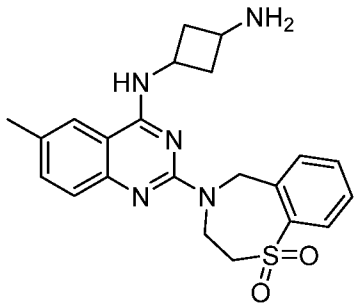


步骤 12a：制备(3-((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯



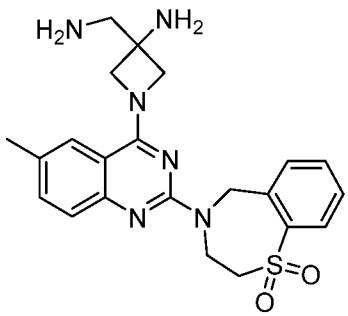
步骤 12a 的具体方式：将 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(180 mg, 0.48 mmol)和(3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (98 mg, 0.53 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1d 的方法制备得到白色固体叔丁基(3-((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(105 mg)。

步骤 12b：制备 4-(4-(3-氨基环丁基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

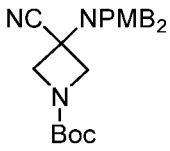


步骤 12b 的具体方式：将(3-((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(105 mg, 0.20 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1e 的方法制备得到白色粉末 4-(4-(3-(氨基环丁基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(40.4 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.85-7.79 (m, 1 H), 7.72-7.66 (m, 1 H), 7.60-7.55 (m, 1 H), 7.43-7.39 (m, 1 H), 7.37-7.34 (m, 1 H), 7.30-7.28 (m, 1 H), 5.17 (br. s, 2 H), 4.54-4.41 (m, 3 H), 3.77-3.71 (m, 1 H), 3.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.88-2.82 (m, 1 H), 2.51-2.44 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H) 1.93-1.85 (m, 1 H)。MS 实测值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]: 424。

实施例 13：4-(4-(3-氨基-3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

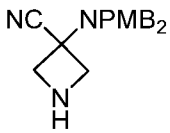


步骤 13a：制备 3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



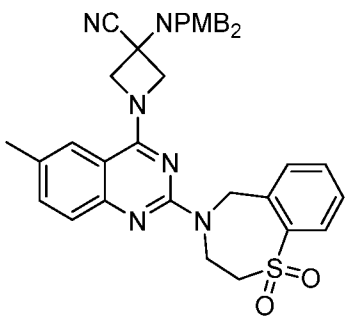
步骤 13a 的具体方式：室温下，将 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.00 g, 5.84 mmol)和双(4-甲氧基苄基)胺(3.76 g, 14.6 mmol)溶于冰醋酸 20 mL 中，加入三甲基硅烷腈(724 mg, 7.30 mmol)。反应液加热至 80℃反应 4 小时，冷却后浓缩除去醋酸。残余物溶于乙酸乙酯(10 mL)后用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL×3)洗涤，再用饱和食盐水(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。将粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到无色油状物 3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.75 g)。

步骤 13b：制备 3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)氮杂环丁烷-3-腈



步骤 13b 的具体方式：室温下，向 3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(910 mg, 2.08 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中加入三氟乙酸(1 mL)。将混合物在室温下搅拌 1 小时，然后将反应混合液减压浓缩，并用乙酸乙酯(20 mL)稀释，用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)洗涤。水相用 10%甲醇的二氯甲烷溶液萃取(15 mL×2)，然后将合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到无色油状物 3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)氮杂环丁烷-3-腈(267 mg)。

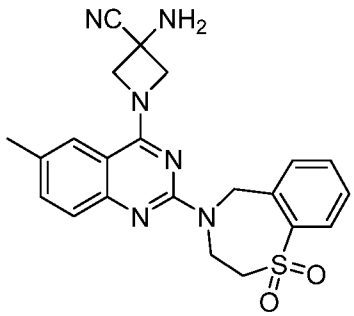
步骤 13c：制备 3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-腈



步骤 13c 的具体方式：将 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(296 mg, 0.79 mmol)和 3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)氮杂环丁烷-3-腈(267 mg,

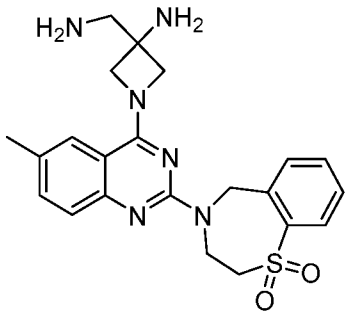
0.79 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1d 的方法制备得到白色固体 3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-腈(340 mg)。

步骤 13d：制备 3-氨基-1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-腈



步骤 13d 的具体方式：将 3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-腈(340 mg, 0.50 mmol)溶于三氟乙酸(3 mL)溶液中。将混合物在 60ºC 下搅拌 2 小时，然后将反应混合液减压浓缩，并用乙酸乙酯(20 mL)稀释，用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)洗涤。水相用 10%甲醇的二氯甲烷溶液萃取(15 mL×2)然后将合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到白色固体 3-氨基-1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-腈(130 mg)。

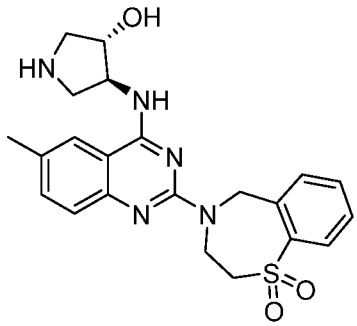
步骤 13e：制备 4-(4-(3-氨基-3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



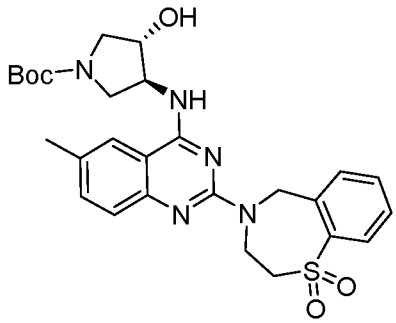
步骤 13e 的具体方式：在冰水浴条件下，向 3-氨基-1-(2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-腈(130 mg,0.30 mmol)的甲醇(3 mL)溶液中加入六水合氯化镍(233 mg, 0.98 mmol)和硼氢化钠(37 mg, 0.98 mmol)。将混合物在室温下继续搅拌 2 小时。加水(10 mL)淬灭反应，过滤，母液用 10%甲醇的二氯甲

烷溶液萃取(15 mL×2)，然后将合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到白色固体 4-(4-(3-氨基-3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(16.2 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.37 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.16(br. s, 2 H), 4.55 (br. s, 2 H), 4.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 2 H), 4.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 3.49 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 3.10 (s, 2 H), 2.35 (s, 3 H)。MS 实测值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]: 439。

实施例 14：4-(4-(((3S，4S)-4-羟基吡咯烷-3-基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



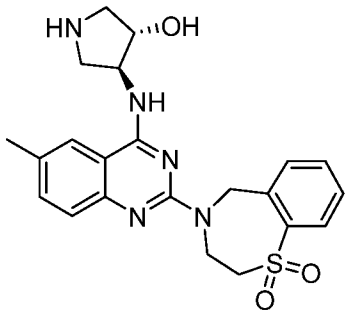
步骤 14a：制备(3S,4S)-3-((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



步骤 14a 的具体方式：将 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(93.5 mg, 0.25 mmol)和(3S，4S)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50 mg, 0.25 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1d 的方法制备得到白色固体(3S,4S)-3-((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(118 mg)。

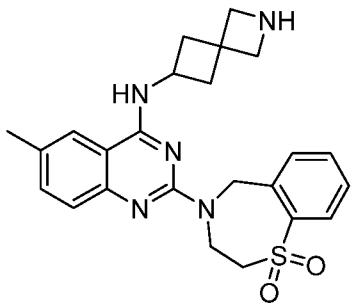
步骤 14b:制备 4-(4-(((3S，4S)-4-羟基吡咯烷-3-基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-

四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

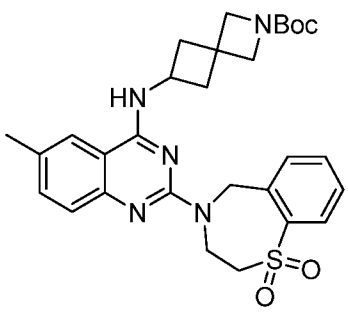


步骤 14b 的具体方式：将(3S,4S)-3-((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(118 mg, 0.22 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1e 的方式制备得到白色固体 4-(4-(((3S，4S)-4-羟基吡咯烷-3-基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(62.6 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.42 - 7.34 (m, 2 H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.17 (br. s, 2 H), 4.72 (br. s, 2 H), 4.52 (br. s, 2 H), 3.78 (dd, *J* = 12.4, 5.6 Hz, 1 H), 3.54-3.43 (m, 3 H), 3.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 3.23 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H)。MS 实测值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]: 440。

实施例 15：4-(4-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物

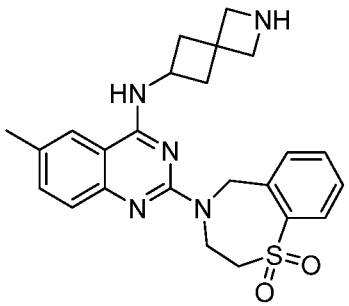


步骤 15a：制备 6-((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯



步骤 15a 的具体方式：将 4-(4-氯-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(120 mg, 0.32 mmol)和 6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(68 mg, 0.32 mmol)按照类似实施例 1 步骤 1d 的方法制备得到白色固体 6-((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(150 mg)。

步骤 15b:制备 4-(4-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物



步骤 15b 的具体方式：将 6-(((2-(1,1-二氧-2,3-二氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(150 mg, 0.27 mmol)按照实施例 1 步骤 1e 的方法制备得到白色固体 4-(4-((2-氮杂螺并[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂䓬-1,1-二氧化物(108.5 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.14 (br. s, 2 H), 4.65-4.40 (br. s, 3 H), 3.93 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.49 (t, *J* = 4.6 Hz, 2 H), 2.76 (t, *J* = 9.6 Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.29 (t, *J* = 10.0 Hz, 2 H)。MS 实测值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]: 450。

以下具体描述了生物学实施数据，以进一步阐述本发明技术方案。

材料和方法

RSV 细胞株：

HEp-2 细胞(ATCC CCL-23，人喉癌上皮细胞)购自 American Type Culture Collection。培养条件为：在含 10%胎牛血清(FBS)的 DMEM 培养基中加入 1%的双抗，细胞放置于 5% CO_2 温箱，37℃培养。

病毒细胞病理效应(CPE)实验：

为了测定化合物的抗 RSV 活性，96-孔板以每孔 5×10^3 个细胞的密度接种，细胞在含

有 10%胎牛血清(FBS)的 HycloneTMDMEM)中。第二天，在系列 3 倍数稀释的化合物存在下，采用 0.5 MOI 的 RSV 长链菌株(Long strain)(ATCC)感染细胞以在 4 天后，每孔的总体积为 100 μL。4 天后,采用细胞计数试剂盒 CellTiter-Glo Reagent 测定细胞的存活情况，在多功能酶标仪读取荧光信号，通过荧光值以确定 50%的有效浓度 EC_{50}。

检测结果

按上述方法测定本发明的实施例 1 至实施例 15 所涉及的化合物对于抑制 RSV 的活性，结果总结在表 3 中。

表 3：实施例化合物的活性数据

实施例	IC_{50}(nM)	实施例	IC_{50}(nM)
1	4.4	2	6.3
3	5.0	4	7.0
5	7.9	6	4.9
7	4.1	8	2.9
9	0.9	10	3.3
11	1.2	12	1.7
13	9.6	14	1.3
15	3.7		

进一步比较了本发明中施例 4 和实施例 7 与专利 WO2013020993 中实施例 61-1（对照物 1）在 ICR 小鼠的药物代谢动力学，分别采取单次静脉注射（剂量 2 mg/kg）和单次口服给药（剂量 10 mg/kg）方式。采血点：给药前，给药后 5 min，15min，30min，1h，2h，4h，8h，12h，24h。实施例 4 和实施例 7 在小鼠血浆中药代动力学参数如下表 5 所示。利用同样的方法研究了上述对照物 1 在 ICR 小鼠的药物代谢动力学，分别采取单次静脉注射（剂量 2 mg/kg）和单次口服给药（剂量 10 mg/kg）方式。对照物 1 在小鼠血浆和肝脏药代动力学参数如下表 4 所示：

表 4：在小鼠体内的血浆药物浓度

	实施例 4		实施例 7		对照物 1	
	静脉注射（2 mg/kg）	口服（10 mg/kg）	静脉注射（2 mg/kg）	口服（10 mg/kg）	静脉注射（2 mg/kg）	口服（10 mg/kg）
时间（小时）	血浆（ng/mL）	血浆（ng/mL）	血浆（ng/mL）	血浆（ng/mL）	血浆（ng/mL）	血浆（ng/mL）
0.083	38.0	49.7	815.3	233.3	18.9	42.5
0.25	38.4	273.7	540.3	262.3	13.4	107.0
0.5	30.7	406.7	334.7	286.7	7.4	74.2
1	34.5	432.0	128.3	179.9	5.0	41.3
2	43.9	505.3	35.0	50.1	5.7	10.6
4	82.4	379.7	12.3	16.7	4.3	4.5
8	62.8	127.5	2.7	4.6	ND[2]	ND
12	NA[1]	NA	1.3	2.9	ND	ND
24	1.7	5.4	1.5	1.4	ND	ND
Tmax (hr)	4.00	2.00	0.08	0.50	0.08	0.25
Cmax (ng/mL)	82.4	505.3	815.3	286.7	18.9	107
AUC_{0-12} (ng/mL*hr)	1006.4	3755.0	572.6	475.7	48.7	120.6
AUCINF (ng/mL*hr)	1014.7	3781.0	579.0	481.1	75.4	130.9
$t_{1/2}$ (hr)	3.4	3.3	1.6	1.3	8.1	3.0
CL (mL/hr/kg)	1970.9	/	3454.0	/	26531.5	/
Vss (mL/kg)	13104.9	/	3329.1	/	295996.7	/
F	74.6%		16.62%		49.6%	

NA：未检测；ND：未检出。

从表 4 可以看出，本发明中的实施例化合物静脉注射和口服后在小鼠的血浆中的平均浓度明显高于对照物 1，表明本发明所涉及的化合物体内暴露量更高，更加有利于治疗 RSV 疾病。

进一步地，本领域技术人员理解，前述涉及的通式 I 所示化合物、通式 I 所示化合物不同的实现方式以及通式 I 所示化合物的具体实施例所涉及的全部化合物，均可以被制成对应的异构体、溶剂化物、水合物、前药、稳定的同位素衍生物及药学上可接受的盐。优选地，所述化合物被制成药学上可接受的衍生物，所述衍生物为前药、盐、酯、酰胺、酯类的盐、酰胺类的盐、代谢产物中的任一种。

进一步地，药学上可接受的盐包括通过用无机酸(例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸或者磷酸等)，或者用有机酸(例如乙酸、草酸、马来酸、富马酸、酒石酸、苯磺酸、甲磺酸、水杨酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、丙酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、苹果酸等)

使本发明涉及的任一化合物成盐获得的常规非毒性盐。对于合适的药用盐的综述可以参考 Berge S.M 等，J.Pharm.Sci.1977，66，1-19；Gould P.L.Int.J.Pharm 1986，33，201-277 以及 Bighley 等，药学技术百科全书，Marcel Dekker Inc，纽约 1996，第 13 卷，第 453-497 页。

进一步地，稳定的同位素衍生物，可以将同位素引入本发明涉及的任一化合物中，引入的同位素可以是 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl，具体的同位素衍生物可以通过常规技术制备。

进一步地，其作为实际产品还可以被制成片剂、胶囊剂、注射剂、颗粒剂、粉剂、栓剂、丸剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、散剂、口服溶液、吸入剂、混悬剂、干悬剂、贴剂、洗剂中的任一种。

进一步地，在上述基础上，还可以与以下任一物质形成混合物：药学上可接受的载体或者辅剂或者赋形剂。

本发明所涉及的全部化合物及包含本发明化合物的混合物、组合物等，可以经任一给药途径给予到生物体内。给药途径可以是口服给药、静脉注射、肌肉注射、皮下注射、直肠给药、阴道给药、舌下含化、鼻腔吸入、口腔吸入、滴眼、也可局部或全身经皮给药。

本发明所涉及的全部化合物及包含本发明化合物的混合物、组合物等，可以配制成单一剂量，其中含有本发明的活性化合物以及载体、赋形剂等，给药剂型可以是片剂、胶囊剂、注射剂、颗粒剂、粉剂、栓剂、丸剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、散剂 、口服溶液、吸入剂、混悬剂、干悬剂、贴剂、洗剂等。这些剂型中可以含有药物制剂常用的成分，例如稀释剂、吸收剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、着色剂、pH 调节剂、抗氧剂、抑菌剂、等渗调节剂、抗粘剂等。

上述各类剂型的合适配方可从公开途径获得，例如 Remington：The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版，Lippincott Williams & Wilkins 于 2006 年出版和 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Chicago, Pharmaceutical Press 于 2005 年出版.因此本领域的技术人员可以容易的制备。

根据不同个体所患疾病的性质，强度，患者的年龄、性别、体重，给药途径等因素，可以选择不同的给药剂量，本发明的化合物的给药剂量可以为每日 0.01 至 500mg/kg,优选每日剂量为 1-100mg/kg，可单次或多次给药。

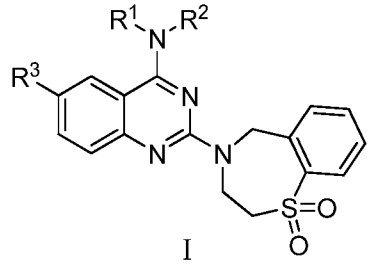
本领域技术人员理解，作为本发明的所涉及的全部化合物及包含本发明化合物的混

合物、组合物等，其典型的应用为医学应用，特别是用于预防或治疗呼吸道合胞病毒感染，具体的适应症如下：

可以抑制呼吸道合胞病毒（RSV）的产生或者分泌，该新型化合物可用于治疗和预防 RSV 感染。以上对本发明的具体实施例进行了描述。需要理解的是，本发明并不局限于上述特定实施方式，本领域技术人员可以在权利要求的范围内做出各种变形或修改，这并不影响本发明的实质内容。

权 利 要 求 书

1. 一种具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物：



I ，

其中，R^1和R^2各自独立地选自氢、氘以及未取代或被R^4取代的C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-7元杂环烷基，优选未取代或被R^4取代的C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-7元杂环烷基；或R^1和R^2相连形成3-6元杂环烷基，所述3-6元杂环烷基未被取代或被R^5和R^6所取代；

R^3选自卤素、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{3-7}环烷基，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{3-7}环烷基未被取代或被选自氘、卤素、羟基和C_{1-6}烷氧基的取代基所取代，优选卤素、羧基、C_{1-6}烷基和C_{3-7}环烷基，所述C_{1-6}烷基和C_{3-7}环烷基未被取代或被选自氘、卤素、羟基和C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

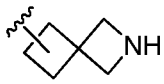
每一个R^4各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-6元杂环烷基，所述C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-6元杂环烷基未被取代或被选自羟基、氨基、氰基和卤素的取代基所取代，优选氘、羟基、氨基、氰基、卤素、C_{3-7}环烷基和3-6元杂环烷基，所述C_{3-7}环烷基和3-6元杂环烷基未被取代或被选自羟基、氨基、氰基和卤素的取代基所取代；

每一个R^5和R^6各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、氰基、卤素和C_{1-6}烷基，所述C_{1-6}烷基未被取代或被选自羟基、氨基、氰基和卤素的取代基所取代；

且当R^3为甲基时，优选当R^1为氢，R^3为甲基时，R^2不为未取代的吖丁啶基；以及当R^2为亚甲基，R^3为甲基时，优选当R^1为氢，R^2为亚甲基，R^3为甲基时，与R^2相连的R^4不为氨基取代的氧杂环丁基。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

R^1选自氢和氘，R^2选自未取代或被R^4取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丁基、

环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吖丁啶基和 

；或R^1和R^2相连形成吖丁啶基或四氢吡咯基，所述吖丁啶基或四氢吡咯基未被取代或被R^5和R^6所取代。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

R^3选自甲基、氘代甲基、环丙基、氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羧基、1-羟基乙基、1-乙氧基乙基、2-羟基-2-丙基和二氟甲基。

4. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

R^1和R^2各自独立地选自氢、氘以及未取代或被1-2个R^4取代的C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-7元杂环烷基，优选未取代或被1-2个R^4取代的C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3-7元杂环烷基；

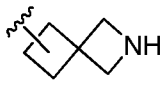
每一个R^4各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、氰基、氨基、氨基甲基、羟基、羟基甲基、四氢吡咯基、氧杂环丁烷基、吖丁啶基和环丁烷基，所述四氢吡咯基、氧杂环丁烷基、吖丁啶基和环丁烷基任选被羟基或氨基所取代，优选氘、卤素、C_{1-6}烷基、氰基、氨基、氨基甲基、羟基、羟基甲基、四氢吡咯基、吖丁啶基和环丁烷基，所述四氢吡咯基、吖丁啶基和环丁烷基任选被羟基或氨基所取代。

5. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

每一个R^5和R^6各自独立地选自氢、羟基、氨基、氰基、卤素、甲基、乙基、正丙基和异丙基，优选羟基、氨基、氰基、卤素、甲基、乙基、正丙基和异丙基，所述甲基、乙基、正丙基和异丙基未被取代或被选自羟基、氨基和卤素的取代基所取代。

6. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

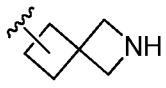
R^1选自氢和氘，R^2选自未取代或被R^4取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丁基、

环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吖丁啶基和；或R^1和R^2相连形成吖丁啶基或四氢吡咯基，所述吖丁啶基或四氢吡咯基未被取代或被R^5和R^6所取代；

每一个R^4各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素和C_{3-7}环烷基，所述C_{3-7}环烷基未被取代或被选自羟基、氨基和卤素的取代基所取代；

每一个R^5和R^6各自独立地选自氢、羟基、氨基、氰基、卤素、甲基、乙基、正丙基和异丙基，优选羟基、氨基、氰基、卤素、甲基、乙基、正丙基和异丙基，所述甲基、乙基、正丙基和异丙基未被取代或被选自羟基、氨基和卤素的取代基所取代。

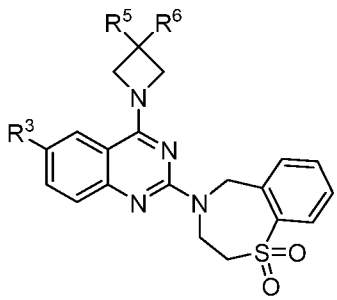
7. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

R^1选自氢和氘，R^2选自未取代或被R^4取代的甲基、乙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢吡咯基、吖丁啶基和；或R^1和R^2相连形成吖丁啶基或四氢吡咯基，所述吖丁啶基或四氢吡咯基未被取代或被1-2个R^5和R^6所取代；

每一个R^4各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基和环丁基，所述环丁基被氨基所取代；

每一个R^5和R^6各自独立地选自氢、羟基、氨基、甲基和乙基，优选羟基、氨基、氰基、甲基和乙基，所述甲基和乙基被选自羟基和氨基的取代基所取代。

8. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，所述式I结构的化合物具有式I-1所示的结构：



I-1 ，

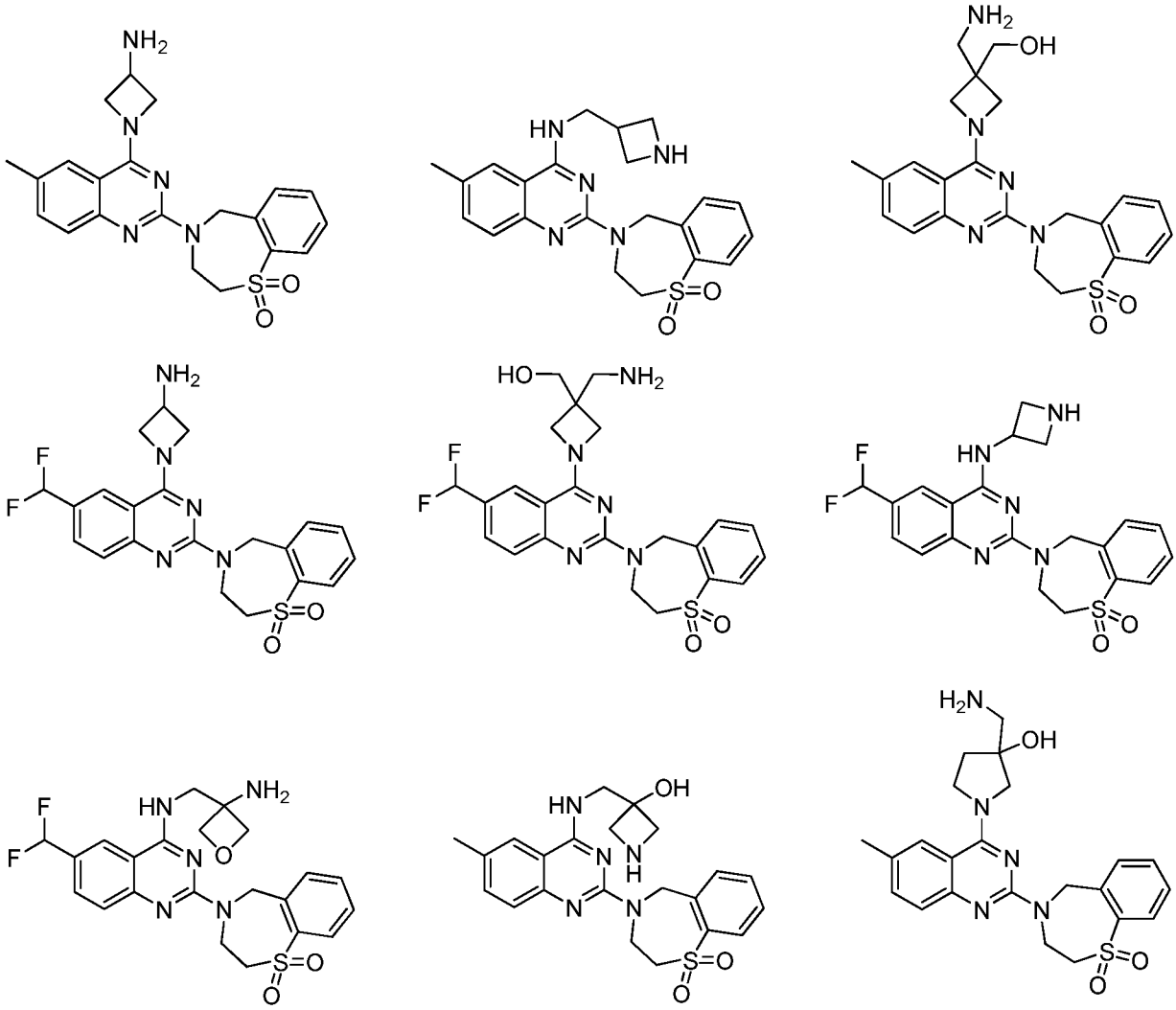
其中，

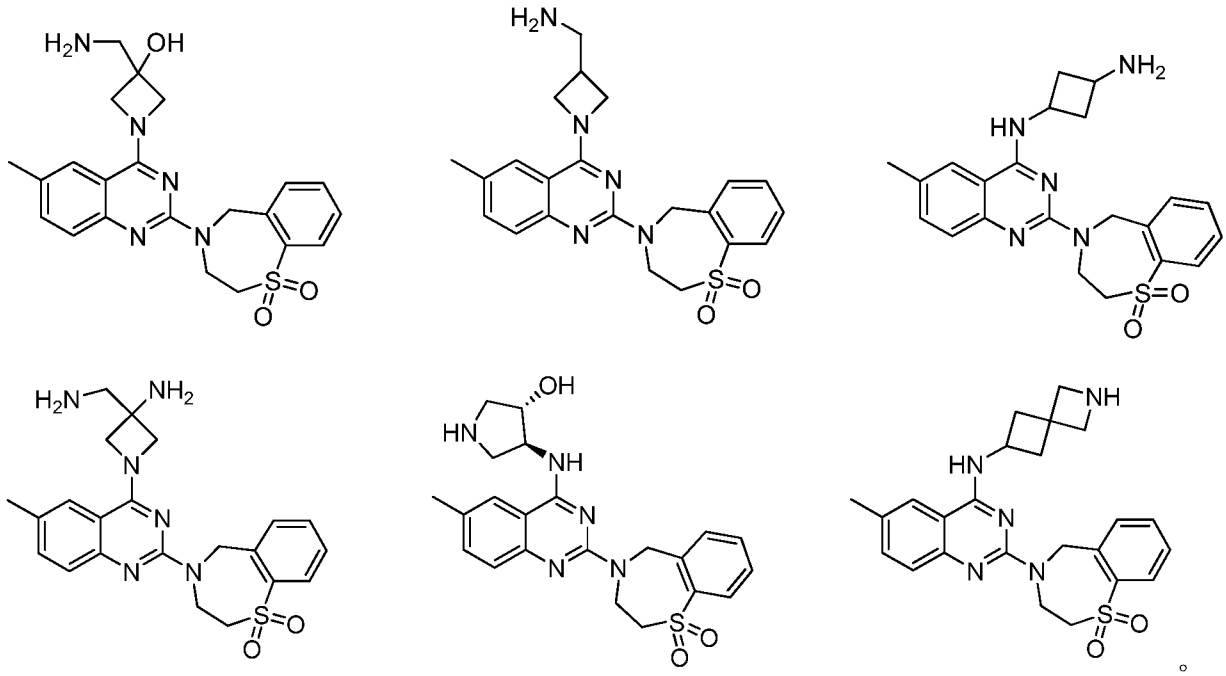
R^3为甲基或二氟甲基，R^5和R^6各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、氰基、卤素和C_{1-6}烷基，所述C_{1-6}烷基为未取代或被选自氘、羟基、氨基、氰基和卤素的取代基所取代，且R^5和R^6不同时为氢或氘。

9. 如权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

R^5和R^6各自独立地选自氢、羟基、氨基、氰基、甲基和乙基，所述甲基和乙基为被选自羟基和氨基的取代基所取代，且R^5和R^6不同时为氢。

10. 下列化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物：





11. 一种药物组合物，其包含如权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物。

12. 如权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者如权利要求11所述的药物组合物，在制备预防和/或治疗由呼吸道合胞病毒感染导致的疾病的药物中的应用。

13. 如权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者如权利要求11所述的药物组合物，其用作预防和/或治疗由呼吸道合胞病毒感染导致的疾病的药物。

14. 一种预防和/或治疗由呼吸道合胞病毒感染导致的疾病的方法，其包括下列步骤：将治疗有效量的如权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者如权利要求 11 所述的药物组合物施用于对其有需求的患者。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/073042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 417/14(2006.01)i; C07D 417/04(2006.01)i; A61K 31/554(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 31/14(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)

C07D417/14; C07D417/04; A61K31/554; A61P11/00; A61P31/14

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)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, CNTXT, REGISTRY(STN), CAPLUS (STN): 喹唑啉, 四氢苯并, 硫氮杂, 二氧化物, 呼吸道合胞病毒, rsv, quinazol, structural search according to compound in formula I

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103717589 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 09 April 2014 (2014-04-09) the abstract, claims, embodiments 56-4, 56-5, 57-6, 57-7, 59, 60, 61-2, 62-4, 62-5, 64, 87-1, 87-2, 90, 92-2, 135-1 and 135-2	1-14
X	Zheng, Xiufang et al. "Discovery of Ziresovir as a Potent, Selective, and Orally Bioavailable Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein Inhibitor." *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 62, No. 13, 13 June 2019 (2019-06-13), pages 6003-6014, specifically the abstract, and page 6006, table 3, compounds 3a, 3b and 3c and table 5	1-7, 10, 11-14
X	CN 108290882 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 17 July 2018 (2018-07-17) the abstract, and claims 1, 19 and 23	1-5, 11-14
X	CN 106414436 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 15 February 2017 (2017-02-15) the abstract, and preparation example 13	1-5, 11-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 April 2021	**21 April 2021**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/073042

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.: **13-14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Although claims 13 and 14 relate to a treatment method implemented on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)), a search is still conducted on the basis of the pharmaceutical use of the compound or composition.

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/CN2021/073042

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103717589	A	09 April 2014	MA	35432	B1	01 September 2014
				CA	2842123	A1	14 February 2013
				IL	230458	D0	31 March 2014
				PE	20142148	A1	03 January 2015
				BR	112014003198	A2	04 April 2017
				AU	2012293644	B2	25 May 2017
				US	2013196974	A1	01 August 2013
				MX	349881	B	16 August 2017
				KR	20140045590	A	16 April 2014
				EA	201490419	A1	30 May 2014
				US	8871756	B2	28 October 2014
				EC	SP14013199	A	31 March 2014
				EP	2742039	A1	18 June 2014
				CR	20140026	A	12 May 2014
				CA	2842123	C	06 October 2020
				JP	5746793	B2	08 July 2015
				HK	1196131	A1	05 December 2014
				AU	2012293644	A1	30 January 2014
				ES	2552016	T3	25 November 2015
				KR	101570627	B1	19 November 2015
				BR	112014003198	B1	13 October 2020
				CL	2014000311	A1	17 October 2014
				CN	103717589	B	17 August 2016
				EA	023262	B1	31 May 2016
				WO	2013020993	A1	14 February 2013
				EP	2742039	B1	16 September 2015
				IL	230458	A	30 November 2015
				JP	2014521709	A	28 August 2014
				CO	6852080	A2	30 January 2014
				NZ	620079	A	24 June 2016
				MX	2014001481	A	30 April 2014
CN	108290882	A	17 July 2018	JP	2018520188	A	26 July 2018
				TW	I706949	B	11 October 2020
				TW	201708215	A	01 March 2017
				US	2019092766	A1	28 March 2019
				US	10071999	B2	11 September 2018
				EP	3322704	A1	23 May 2018
				US	2018155337	A1	07 June 2018
				HK	1258115	A1	01 November 2019
				WO	2017009316	A1	19 January 2017
				US	10556896	B2	11 February 2020
				JP	6779972	B2	04 November 2020
				EP	3322704	B1	27 November 2019
CN	106414436	A	15 February 2017	US	10005770	B2	26 June 2018
				CA	2934225	C	04 September 2018
				RU	2016133187	A	28 February 2018
				US	2018265505	A1	20 September 2018
				CN	109879837	A	14 June 2019
				SI	3248969	T1	31 July 2020
				MX	368110	B	18 September 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/073042

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		US	2016326160	A1	10 November 2016
		CA	2934225	A1	30 July 2015
		EP	3248969	B1	04 March 2020
		AU	2015208244	B2	02 November 2017
		KR	20160102055	A	26 August 2016
		HR	P20200715	T1	24 July 2020
		CN	106414436	B	23 April 2019
		ES	2789798	T3	26 October 2020
		EP	3097098	A1	30 November 2016
		JP	6397501	B2	26 September 2018
		KR	101841866	B1	23 March 2018
		PL	3248969	T3	29 June 2020
		WO	2015110446	A1	30 July 2015
		EP	3248969	A1	29 November 2017
		IL	245882	D0	02 August 2016
		AU	2015208244	A1	16 June 2016
		ES	2788900	T3	23 October 2020
		US	10253022	B2	09 April 2019
		SI	3097098	T1	31 July 2020
		RU	2664643	C2	21 August 2018
		AR	099134	A1	29 June 2016
		MX	2016009514	A	26 October 2016
		JP	2017503843	A	02 February 2017
		EP	3097098	B1	04 March 2020
		HR	P20200680	T1	24 July 2020
		RU	2016133187	A3	28 February 2018
		IL	245882	A	26 September 2019
		NZ	721534	A	23 February 2018
		SG	11201605916 Q	A	30 August 2016
		PL	3097098	T3	29 June 2020

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/073042

A. 主题的分类

C07D 417/14(2006.01)i; C07D 417/04(2006.01)i; A61K 31/554(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 31/14(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)

C07D417/14; C07D417/04; A61K31/554; A61P11/00; A61P31/14

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）)

DWPI, SIPOABS,CNABS,CNKI,CNTXT,REGISTRY(STN),CAPLUS(STN): 喹唑啉,四氢苯并，硫氮杂，二氧化物, 呼吸道合胞病毒, rsv, quinazol,根据式I化合物的结构式检索

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 103717589 A (弗 哈夫曼-拉罗切有限公司) 2014年 4月 9日 (2014-04-09) 摘要，权利要求书，实施例56-4、56-5、57-6、57-7、59、60、61-2、62-4、62-5、64、87-1、87-2、90、92-2、135-1、135-2	1-14
X	Zheng, Xiufang等. "Discovery of Ziresovir as a Potent, Selective, and Orally Bioavailable Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein Inhibitor." Journal of Medicinal Chemistry, 第62卷，第13期，2019年 6月 13日 (2019-06-13), 第6003-6014页，特别是摘要，第6006页表3的化合物3a，3b，3c和表5	1-7, 10, 11-14
X	CN 108290882 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2018年 7月 17日 (2018-07-17) 摘要以及权利要求1、19、23	1-5, 11-14
X	CN 106414436 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2017年 2月 15日 (2017-02-15) 摘要，制备例13	1-5, 11-14

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2021年 4月 12日	2021年 4月 21日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 陈俊霞 电话号码 62086343

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/073042

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： 13-14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 尽管权利要求13-14涉及对人体或动物体实施的治疗方法（PCT细则39.1(iv)），仍基于所述化合物或组合物的制药用途进行了检索。

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/CN2021/073042

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103717589	A	2014年 4月 9日	MA	35432	B1	2014年 9月 1日
				CA	2842123	A1	2013年 2月 14日
				IL	230458	D0	2014年 3月 31日
				PE	20142148	A1	2015年 1月 3日
				BR	112014003198	A2	2017年 4月 4日
				AU	2012293644	B2	2017年 5月 25日
				US	2013196974	A1	2013年 8月 1日
				MX	349881	B	2017年 8月 16日
				KR	20140045590	A	2014年 4月 16日
				EA	201490419	A1	2014年 5月 30日
				US	8871756	B2	2014年 10月 28日
				EC	SP14013199	A	2014年 3月 31日
				EP	2742039	A1	2014年 6月 18日
				CR	20140026	A	2014年 5月 12日
				CA	2842123	C	2020年 10月 6日
				JP	5746793	B2	2015年 7月 8日
				HK	1196131	A1	2014年 12月 5日
				AU	2012293644	A1	2014年 1月 30日
				ES	2552016	T3	2015年 11月 25日
				KR	101570627	B1	2015年 11月 19日
				BR	112014003198	B1	2020年 10月 13日
				CL	2014000311	A1	2014年 10月 17日
				CN	103717589	B	2016年 8月 17日
				EA	023262	B1	2016年 5月 31日
				WO	2013020993	A1	2013年 2月 14日
				EP	2742039	B1	2015年 9月 16日
				IL	230458	A	2015年 11月 30日
				JP	2014521709	A	2014年 8月 28日
				CO	6852080	A2	2014年 1月 30日
				NZ	620079	A	2016年 6月 24日
				MX	2014001481	A	2014年 4月 30日
CN	108290882	A	2018年 7月 17日	JP	2018520188	A	2018年 7月 26日
				TW	I706949	B	2020年 10月 11日
				TW	201708215	A	2017年 3月 1日
				US	2019092766	A1	2019年 3月 28日
				US	10071999	B2	2018年 9月 11日
				EP	3322704	A1	2018年 5月 23日
				US	2018155337	A1	2018年 6月 7日
				HK	1258115	A1	2019年 11月 1日
				WO	2017009316	A1	2017年 1月 19日
				US	10556896	B2	2020年 2月 11日
				JP	6779972	B2	2020年 11月 4日
				EP	3322704	B1	2019年 11月 27日
CN	106414436	A	2017年 2月 15日	US	10005770	B2	2018年 6月 26日
				CA	2934225	C	2018年 9月 4日
				RU	2016133187	A	2018年 2月 28日
				US	2018265505	A1	2018年 9月 20日
				CN	109879837	A	2019年 6月 14日
				SI	3248969	T1	2020年 7月 31日
				MX	368110	B	2019年 9月 18日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/073042

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		US	2016326160	A1	2016年 11月 10日
		CA	2934225	A1	2015年 7月 30日
		EP	3248969	B1	2020年 3月 4日
		AU	2015208244	B2	2017年 11月 2日
		KR	20160102055	A	2016年 8月 26日
		HR	P20200715	T1	2020年 7月 24日
		CN	106414436	B	2019年 4月 23日
		ES	2789798	T3	2020年 10月 26日
		EP	3097098	A1	2016年 11月 30日
		JP	6397501	B2	2018年 9月 26日
		KR	101841866	B1	2018年 3月 23日
		PL	3248969	T3	2020年 6月 29日
		WO	2015110446	A1	2015年 7月 30日
		EP	3248969	A1	2017年 11月 29日
		IL	245882	D0	2016年 8月 2日
		AU	2015208244	A1	2016年 6月 16日
		ES	2788900	T3	2020年 10月 23日
		US	10253022	B2	2019年 4月 9日
		SI	3097098	T1	2020年 7月 31日
		RU	2664643	C2	2018年 8月 21日
		AR	099134	A1	2016年 6月 29日
		MX	2016009514	A	2016年 10月 26日
		JP	2017503843	A	2017年 2月 2日
		EP	3097098	B1	2020年 3月 4日
		HR	P20200680	T1	2020年 7月 24日
		RU	2016133187	A3	2018年 2月 28日
		IL	245882	A	2019年 9月 26日
		NZ	721534	A	2018年 2月 23日
		SG	112016059160	A	2016年 8月 30日
		PL	3097098	T3	2020年 6月 29日