

用于治疗 and 预防呼吸道合胞病毒感染疾病的化合物

本申请要求2023年7月10日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202310837957.0，以及2024年3月8日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202410267846.5，发明名称均为“用于治疗 and 预防呼吸道合胞病毒感染疾病的化合物”的两件在先申请的优先权。所述两件申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体而言，涉及一种RSV抑制剂衍生物及其制备方法和用途。

背景技术

呼吸道合胞病毒(RSV)，是一种副黏病毒科肺炎病毒属的负单链 RNA 病毒。呼吸道合胞病毒可引起呼吸道感染，从上呼吸道到下呼吸道导致气道感染和毛细支气管炎、肺炎等症状，某些情况下，还会导致呼吸衰竭。据估计，RSV 是引起 5 岁以下儿童急性下呼吸道感染 (ALRTI) 最重要的病毒来源。全球范围内，几乎所有儿童在 2 岁前均感染过呼吸道合胞病毒，其中~40%发展为 LRTI，6 月龄以下可见较重病例（可能与婴幼儿免疫系统不完善相关）。除婴儿外，患有慢性阻塞性肺疾病等潜在心肺疾病的老年人也越来越被认为是严重感染的高危人群。

RSV 严重影响人类的健康，但是目前仍没有高效的治疗药物。FDA 至今只批准了核苷类小分子药物利巴韦林用于治疗住院儿童的严重 RSV 感染，但是其抗病毒效果差，缺乏特异性导致药物毒性较大，目前已经不推荐作为治疗药物临床应用。已经获批的其它药物如 Palivizumab, Nirsevimab 等是一类高效的单克隆抗体，作用于病毒复制相关的融合 (Fusion) 蛋白，可以为婴儿提供较为长效的保护，但是该类药物使用方式复杂，费用高昂，不利于广泛使用。

截至目前已经报道了多种作用于不同靶点的抗 RSV 小分子抑制剂。针对病毒复制过程中保守的 F 蛋白，强生报道了一类以苯并咪唑为母核的抑制剂，代表分子如 JNJ-53718678，吉利德则报道了一类吡咯并吡啶类抑制剂 GS-5806，但是它们均在二期临床实验中失败。罗氏则在 2013 年报道了一类以喹啉为母核的小分子抑制剂，在 2022 年临床实验中获得了较好的治疗效果。针对病毒复制过程中的其它保守蛋白如 L 蛋白，N 蛋白等也报道了多个小分子抑制剂。但是目前仍然未有小分子抑制剂获批上市。

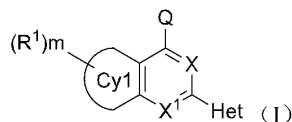
因此，针对 RSV 病毒保守的 F 蛋白特定构象，开发高效的小分子抑制剂，发挥良好的抗病毒作用，可以为治疗 RSV 感染及相关疾病提供新的治疗方案。

目前，尚无确证有效的抗病毒药物用于 RSV 的治疗。处于临床前研究的 RSV 抑制剂普遍存在体内暴露量不高和高清除率的问题。因此，开发 RSV 抑制剂有广阔的前景，能弥补临床上对此类病治疗的重大缺口。

发明内容

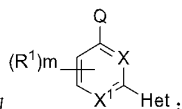
本发明提供了一类新型结构的抗 RSV 病毒的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐，同时提供该类化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐用于预防和/或治疗由 RSV 病毒感染的疾病的药物中的应用。

具体来说，本发明提供一种式 (I) 所示的化合物，或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其具有如下结构：



其中，

Cy1 独立地选自不存在、C₄₋₁₂ 碳环基、4-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基；当 Cy1 不存在



时，R¹ 连接在杂芳环上，即为

R¹ 独立地选自：氢、氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、-R^{a1}、-OR^{a1}、-SR^{a1}、-N(R^{a1})₂、

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{\text{a1}})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{a1}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})_2)_2$ 、 $-\text{SC}(\text{R}^{\text{a1}})_3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{a1}})_2\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{a1}})_2\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})_2$;

R^{a1} 独立地选自: 氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个 R^{a2} 取代;

或连接在同一原子上的两个 R^{a1} 与它们所连接的原子一起形成被氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个任意取代的 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基;

R^{a2} 独立地选自: 氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基;

X^1 独立地选自 CR^2 或 N ;

X 独立地选自 CR^2 或 N ;

R^2 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 $-\text{OR}^{\text{b1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{b1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{\text{b1}})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{b1}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})_2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{b1}})_2(\text{OR}^{\text{b1}})$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{b1}})_2\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b1}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})\text{OR}^{\text{b1}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b1}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 碳环基、3-7 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基任选被一个或多个 R^{b2} 取代;

R^{b1} 独立地选自: 氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 碳环基、4-7 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 碳环基、4-7 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基的取代基所取代;

或连接在同一原子上的两个 R^{b1} 与它们所连接的原子一起形成被氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个任意取代的 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基;

R^{b2} 独立地选自: 氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基;

m 独立地选自: 0、1、2、3、4;

Q 独立地选自: 氘、卤素、 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}_{0-6}$ 亚烷基- R^3 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}_{0-6}$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^3)\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^3)_2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^3)_2(\text{OR}^3)$ 、 $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{OR}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$; 所述亚烷基任选被一个或多个 R^{c1} 取代;

R^3 各自独立地选自: 氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个 R^{c2} 取代;

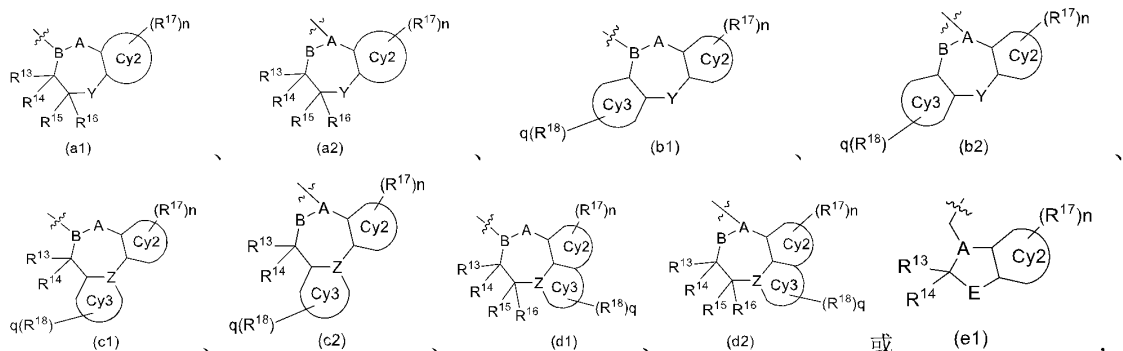
或连接在同一氮原子上的两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成被卤素、羟基、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}_2$ 、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧杂环丁基氨基、 C_{1-6} 烷基哌嗪基中的一个或多个任意取代的 3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基;

R^{c1} 独立地选自: 氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基;

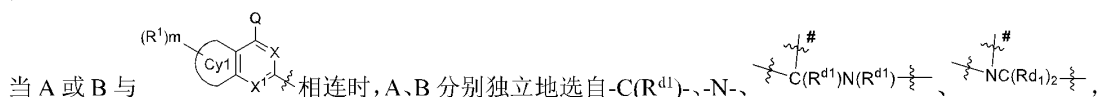
R^{c2} 独立地选自: 氘、氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 $-\text{OR}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{\text{c3}})\text{R}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{c3}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})_2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{c3}})_2(\text{OR}^{\text{c3}})$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{c3}})_2\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})\text{OR}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c3}}\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c3}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c3}}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基或 5-8 元杂芳基任选被一个或多个 R^{c4} 取代;

R^{c3} 、 R^{c4} 分别独立地选自: 氢、氘、氧代基、卤素、羟基、氨基、 C_{1-18} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、任选被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被一个或多个氨基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-6 元杂芳基;

Het 具有以下结构:



其中,



其中“#”为连接 的一端;

当 A 或 B 不与 相连时, A、B 分别独立地选自键、 $-C(R^{d1})_2-$ 、 $-NR^{d1}-$ 、 $-C(R^{d1})_2N(R^{d1})-$ 、 $-NR^{d1}C(R^{d1})_2-$;

R^{d1} 独立地选自: 不存在、键、氢、氘、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基; 或连接在同一碳原子上的两个 R^{d1} 共同形成氧代基;

当 R^{d1} 不存在时, 即为 ;

Y 独立地选自 $-O-$ 、 $-N(R^{d2})-$ 、 $-C(R^{d2})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=N-OC_{0-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(=N-R^{d2})-$;

R^{d2} 独立地选自: 氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 $-OR^{d3}$ 、 $-SR^{d3}$ 、 $-N(R^{d3})_2$ 、 $-C(O)R^{d3}$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})-C(O)R^{d3}$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})-S(O)_2R^{d3}$ 、 $-C(O)OR^{d3}$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})-C(O)OR^{d3}$ 、 $-C(O)N(R^{d3})_2$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})-C(O)N(R^{d3})_2$ 、 $-C(O)-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})-N(R^{d3})_2$ 、 $-S(O)_2R^{d3}$ 、 $-S(O)_2N(R^{d3})_2$ 、 $-S(O)R^{d3}$ 、 $-C(O)N(R^{d3})OR^{d3}$ 、 $-OC(O)R^{d3}$ 、 $-OC(O)N(R^{d3})_2$ 、 $-N(R^{d3})C(O)OR^{d3}$ 、 $-N(R^{d3})C(O)R^{d3}$ 、 $-N(R^{d3})C(O)N(R^{d3})_2$ 、 $-N(R^{d3})S(O)_2R^{d3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基的取代基所取代;

R^{d3} 独立地选自: 氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代;

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 分别独立地选自: 氢、氘、氧代基、卤素、羟基、氨基、亚胺基、亚磺酰胺基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个 R^{d4} 取代; 当 R^{13} 、 R^{14} 其中一个选自氧代基、亚胺基时, 另一个不存在; 当 R^{15} 、 R^{16} 其中一个选自氧代基、亚胺基时, 另一个不存在;

或 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的碳原子一起形成被卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个任意取代的 C_{3-12} 碳环基或 3-12 元杂环基;

或 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的碳原子一起形成被卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个任意取代的 C_{3-12} 碳环基或 3-12 元杂环基;

R^{d4} 独立地选自: 氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、磺酰基、脲、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷

基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基任选被一个或多个卤素取代；

Cy₂ 独立地选自：苯基、5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基；

Cy₃ 独立地选自：苯基、5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基；

R¹⁷ 和 R¹⁸ 分别独立地选自：氫、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、羧基、氧代基、-OR^{d5}、-SR^{d5}、-N(R^{d5})₂、-S(O)₂R^{d5}、-S(O)₂N(R^{d5})₂、-S(O)R^{d5}、-S(O)(NR^{d5})R^{d5}、-S(O)N(R^{d5})₂、-P(O)(OR^{d5})₂、-P(O)(N(R^{d5})₂)₂、-C(R^{d5})₂(OR^{d5})、-C(R^{d5})₂N(R^{d5})₂、-C(O)R^{d5}、-C(O)OR^{d5}、-C(O)N(R^{d5})₂、-C(O)N(R^{d5})OR^{d5}、-OC(O)R^{d5}、-OC(O)N(R^{d5})₂、-N(R^{d5})C(O)OR^{d5}、-N(R^{d5})C(O)R^{d5}、-N(R^{d5})C(O)N(R^{d5})₂、-N(R^{d5})S(O)₂R^{d5}、-N(R^{d5})S(O)₂N(R^{d5})₂、-N(R^{d5})S(O)₂O(R^{d5})、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个选自氫、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基的取代基所取代；

R^{d5} 独立地选自：氫、氫、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个选自氫、卤素、羟基、氨基、氰基、羧基的取代基所取代；

Z 独立地选自 C、N；

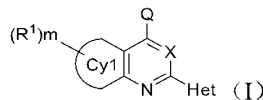
E 独立地选自：-C(R^{d6})₂-、-N(R^{d6})-；

R^{d6} 独立地选自：氫、氫、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、亚磺酰胺、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个选自氫、卤素、氧代基、羟基、氨基、羧基、氰基的取代基所取代；或连接在同一碳原子上的两个 R^{d6} 共同形成氧代基、硫代基、亚胺基；或连接在同一个碳原子上的两个 R^{d6} 与它们所连接的碳原子一起形成被氫、卤素、氧代基、羟基、氨基、羧基、氰基中的一个或多个任意取代的 C₃₋₁₅ 碳环基、3-15 元杂环基；

n、q 分别独立的选自 0、1、2、3、4；

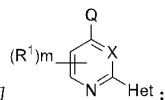
当多个 R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}、R^{b2}、R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、R^{d5}、R^{d6}、R¹、R³、R¹⁷、R¹⁸ 同时出现时，每个 R^{a1}、每个 R^{a2}、每个 R^{b1}、每个 R^{b2}、每个 R^{c1}、每个 R^{c2}、每个 R^{c3}、每个 R^{d1}、每个 R^{d2}、每个 R^{d3}、每个 R^{d4}、每个 R^{d5}、每个 R^{d6}、每个 R¹、每个 R³、每个 R¹⁷、每个 R¹⁸ 可以相同或不同。

在一些实施方案中，提供了一种如下式 (I) 所示的化合物，或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，或所述化合物药学上可接受的盐：



其中，

Cy₁ 独立地选自不存在、C₄₋₁₂ 碳环基、4-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基；当 Cy₁ 不存在



时，R¹ 连接在杂芳环上，即为

R¹ 独立地选自：氫、氫、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、-R^{a1}、-OR^{a1}、-SR^{a1}、-N(R^{a1})₂、-S(O)₂R^{a1}、-S(O)₂N(R^{a1})₂、-S(O)R^{a1}、-S(O)(NR^{a1})R^{a1}、-S(O)N(R^{a1})₂、-P(O)(OR^{a1})₂、-P(O)(N(R^{a1})₂)₂、-SC(R^{a1})₃、-C(R^{a1})₂OR^{a1}、-C(R^{a1})₂N(R^{a1})₂、-C(O)R^{a1}、-C(O)OR^{a1}、-C(O)N(R^{a1})₂、-C(O)OR^{a1}-OC(O)R^{a1}、-C(O)N(R^{a1})OR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)N(R^{a1})₂、-N(R^{a1})C(O)OR^{a1}、-N(R^{a1})C(O)R^{a1}、-N(R^{a1})C(O)N(R^{a1})₂、-N(R^{a1})S(O)₂R^{a1}、-C(S)R^{a1}、-C(S)OR^{a1}、-C(S)N(R^{a1})₂、-C(S)N(R^{a1})OR^{a1}、-OC(S)R^{a1}、-OC(S)N(R^{a1})₂；

R^{a1} 独立地选自：氫、氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个 R^{a2} 取代；

或连接在同一原子上的两个 R^{a1} 与它们所连接的原子一起形成被氫、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、硫基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个任意取代的 C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基；

R^{a2} 独立地选自：氫、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、硫基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

X 独立地选自 CR² 或 N；

R² 独立地选自氫、氫、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、-OR^{b1}、-SR^{b1}、-N(R^{b1})₂、-S(O)₂R^{b1}、-S(O)₂N(R^{b1})₂、-S(O)R^{b1}、-S(O)(NR^{b1})R^{b1}、-S(O)N(R^{b1})₂、-P(O)(OR^{b1})₂、-P(O)(N(R^{b1})₂)₂、-C(R^{b1})₂(OR^{b1})、-C(R^{b1})₂N(R^{b1})₂、-C(O)R^{b1}、-C(O)OR^{b1}、-C(O)N(R^{b1})₂、-C(O)N(R^{b1})OR^{b1}、-OC(O)R^{b1}、-OC(O)N(R^{b1})₂、-N(R^{b1})C(O)OR^{b1}、

$-N(R^{b1})C(O)R^{b1}$ 、 $-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})_2$ 、 $-N(R^{b1})S(O)_2R^{b1}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 碳环基、3-7 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基任选被一个或多个 R^{b2} 取代；

R^{b1} 独立地选自：氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 碳环基、4-7 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 碳环基、4-7 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基的取代基所取代；

或连接在同一原子上的两个 R^{b1} 与它们所连接的原子一起形成被氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个任意取代的 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基；

R^{b2} 独立地选自：氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

m 独立地选自：0、1、2、3、4；

Q 独立地选自：氘、卤素、 $-R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3)-C_{0-6}$ 亚烷基- R^3 、 $-N(R^3)-C_{0-6}$ 亚烷基- $N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2N(R^3)_2$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)N(R^3)R^3$ 、 $-S(O)N(R^3)_2$ 、 $-P(O)(OR^3)_2$ 、 $-P(O)(N(R^3)_2)_2$ 、 $-C(R^3)_2(OR^3)$ 、 $-C(R^3)_2N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-C(O)N(R^3)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OC(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(O)OR^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)S(O)_2R^3$ ；所述亚烷基任选被一个或多个 R^{c1} 取代；

R^3 各自独立地选自：氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个 R^{c2} 取代；

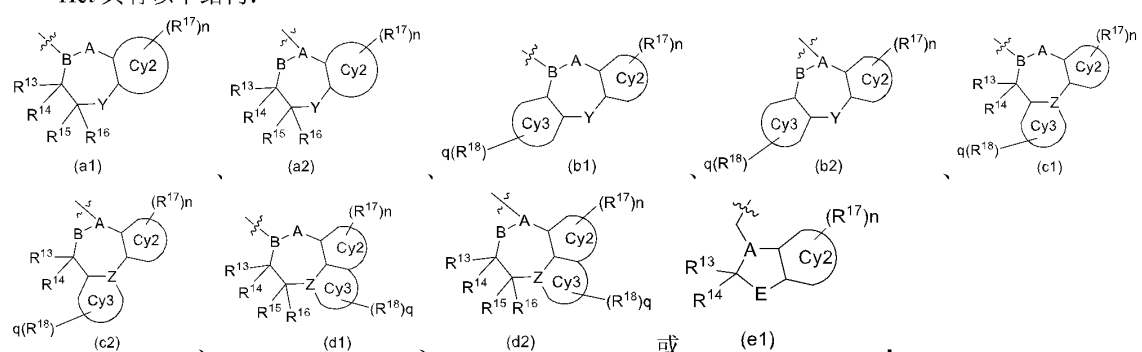
或连接在同一氮原子上的两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成被卤素、羟基、氨基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-6}NH_2$ 、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧杂环丁基氨基、 C_{1-6} 烷基哌嗪基中的一个或多个任意取代的 3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基；

R^{c1} 独立地选自：氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；

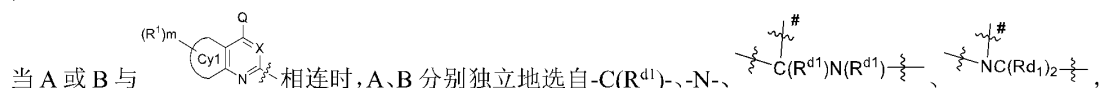
R^{c2} 独立地选自：氘、氧代基、卤素、羟基、氨基、 $-OR^{c3}$ 、 $-SR^{c3}$ 、 $-N(R^{c3})_2$ 、 $-S(O)_2R^{c3}$ 、 $-S(O)_2N(R^{c3})_2$ 、 $-S(O)R^{c3}$ 、 $-S(O)N(R^{c3})R^{c3}$ 、 $-P(O)(OR^{c3})_2$ 、 $-P(O)(N(R^{c3})_2)_2$ 、 $-C(R^{c3})_2(OR^{c3})$ 、 $-C(R^{c3})_2N(R^{c3})_2$ 、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)N(R^{c3})_2$ 、 $-C(O)N(R^{c3})OR^{c3}$ 、 $-OC(O)R^{c3}$ 、 $-OC(O)N(R^{c3})_2$ 、 $-N(R^{c3})C(O)OR^{c3}$ 、 $-N(R^{c3})C(O)R^{c3}$ 、 $-N(R^{c3})C(O)N(R^{c3})_2$ 、 $-N(R^{c3})C(O)R^{c3}N(R^{c3})OC(O)R^{c3}$ 、 $-N(R^{c3})S(O)_2R^{c3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基或 5-8 元杂芳基任选被一个或多个 R^{c4} 取代；

R^{c3} 、 R^{c4} 分别独立地选自：氢、氘、氧代基、卤素、羟基、氨基、 C_{1-18} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、任选被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被一个或多个氨基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-6 元杂芳基；

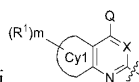
Het 具有以下结构：

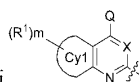


其中，



其中“#”为连接 $\begin{matrix} Q \\ | \\ \text{Cy1} \end{matrix}$ 的一端；



当 A 或 B 不与  相连时, A、B 分别独立地选自键、-C(R^{d1})₂-、-NR^{d1}-、-C(R^{d1})₂N(R^{d1})-、-NR^{d1}C(R^{d1})₂-;

R^{d1} 独立地选自: 不存在、键、氢、氘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基; 或连接在同一碳原子上的两个 R^{d1} 共同形成氧代基;

Y 独立地选自 -O-、-N(R^{d2})-、-C(R^{d2})₂-、-S-、-C(O)-、-C(=N-OC₀₋₆ 烷基)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(=N-R^{d2})-;

R^{d2} 独立地选自: 氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、-OR^{d3}、-SR^{d3}、-N(R^{d3})₂、-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)R^{d3}、-C(O)OR^{d3}、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)OR^{d3}、-C(O)N(R^{d3})₂、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)N(R^{d3})₂、-C(O)-(C₁₋₆ 亚烷基)-N(R^{d3})₂、-S(O)₂R^{d3}、-S(O)₂N(R^{d3})₂、-S(O)R^{d3}、-C(O)N(R^{d3})OR^{d3}、-OC(O)R^{d3}、-OC(O)N(R^{d3})₂、-N(R^{d3})C(O)OR^{d3}、-N(R^{d3})C(O)R^{d3}、-N(R^{d3})C(O)N(R^{d3})₂、-N(R^{d3})S(O)₂R^{d3}、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代;

R^{d3} 独立地选自: 氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代;

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 分别独立地选自: 氢、氘、氧代基、卤素、羟基、氨基、亚胺基、亚磺酰胺基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个 R^{d4} 取代; 当 R¹³、R¹⁴ 其中一个选自氧代基、亚胺基时, 另一个不存在; 当 R¹⁵、R¹⁶ 其中一个选自氧代基、亚胺基时, 另一个不存在;

或 R¹³ 和 R¹⁴ 与它们所连接的碳原子一起形成被卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基中的一个或多个任意取代的 C₃₋₁₂ 碳环基或 3-12 元杂环基;

或 R¹⁵ 和 R¹⁶ 与它们所连接的碳原子一起形成被卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基中的一个或多个任意取代的 C₃₋₁₂ 碳环基或 3-12 元杂环基;

R^{d4} 独立地选自: 氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、磺酰基、脲、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基任选被一个或多个卤素取代;

Cy2 独立地选自: 苯基、5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基;

Cy3 独立地选自: 苯基、5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基;

R¹⁷ 和 R¹⁸ 分别独立地选自: 氘、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、羧基、氧代基、-OR^{d5}、-SR^{d5}、-N(R^{d5})₂、-S(O)₂R^{d5}、-S(O)₂N(R^{d5})₂、-S(O)R^{d5}、-S(O)(NR^{d5})R^{d5}、-S(O)N(R^{d5})₂、-P(O)(OR^{d5})₂、-P(O)N(R^{d5})₂、-C(R^{d5})₂(OR^{d5})、-C(R^{d5})₂N(R^{d5})₂、-C(O)R^{d5}、-C(O)OR^{d5}、-C(O)N(R^{d5})₂、-C(O)N(R^{d5})OR^{d5}、-OC(O)R^{d5}、-OC(O)N(R^{d5})₂、-N(R^{d5})C(O)OR^{d5}、-N(R^{d5})C(O)R^{d5}、-N(R^{d5})C(O)N(R^{d5})₂、-N(R^{d5})S(O)₂R^{d5}、-N(R^{d5})S(O)₂N(R^{d5})₂、-N(R^{d5})S(O)₂O(R^{d5})、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基的取代基所取代;

R^{d5} 独立地选自: 氢、氘、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、羧基的取代基所取代;

Z 独立地选自 C、N;

E 独立地选自: -C(R^{d6})₂-、-N(R^{d6})-;

R^{d6} 独立地选自: 氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、亚磺酰胺、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、羧基、氰基的取代基所取代; 或连接在同一碳原子上的两个 R^{d6} 共同形成氧代基、硫代基、亚胺基; 或连接在同一个碳原子上的两个 R^{d6} 与它们所连接的碳原子一起形成被氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、羧基、氰基中的一个或多个任意取代的 C₃₋₁₅ 碳环基、3-15 元杂环基;

n、q 分别独立的选自 0、1、2、3、4;

当多个 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 、 R^{d5} 、 R^{d6} 、 R^1 、 R^3 、 R^{17} 、 R^{18} 同时出现时，每个 R^{a1} 、每个 R^{a2} 、每个 R^{b1} 、每个 R^{b2} 、每个 R^{c1} 、每个 R^{c2} 、每个 R^{c3} 、每个 R^{d1} 、每个 R^{d2} 、每个 R^{d3} 、每个 R^{d4} 、每个 R^{d5} 、每个 R^{d6} 、每个 R^1 、每个 R^3 、每个 R^{17} 、每个 R^{18} 可以相同或不同。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，Cy1 独立地选自 4-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，Cy1 独立地选自 4-12 元杂环基、C₅₋₁₂ 芳基。

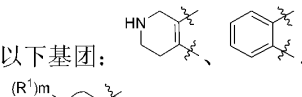
在进一步优选实施方案中，其中，Cyl 独立地选自 5-6 元杂环基、苯基。

在进一步优选实施方案中, 其中, Cyl 独立地选自 5-6 元杂环基、苯基; 所述杂环基中的杂原子选自 N, 杂原子数量为 1 个。

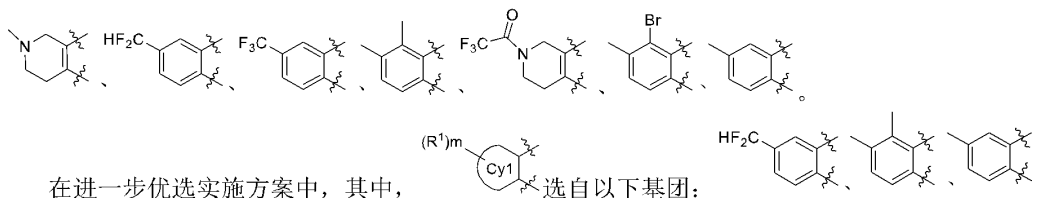
在进一步优选实施方案中, 其中, Cy1 独立地选自苯基。

在本发明的一个优选实施方案中, 其中, Cy1 独立地选自 5-6 元杂环基; 所述杂环基中的杂原子选自 N 或 S。

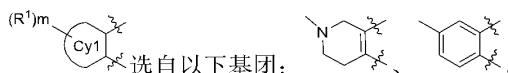
在本发明的一个优选实施方案中，其中，Cy1 独立地选自以下基团：



在本发明的一个优选实施方案中，其中，  独立地选自以下基团：



在进一步优选实施方案中，其中，选自以下基团：



在进一步优选实施方案中, 其中, 选自以下基团:

在本发明的一个优选实施方案中, 其中, R^1 独立地选自: 氢、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、 $-R^{a1}$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-N(R^{a1})_2$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 、 $-S(O)_2N(R^{a1})_2$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(O)N(R^{a1})_2$ 、 $-C(O)OR^{a1}-OC(O)R^{a1}$ 、 $-N(R^{a1})C(O)R^{a1}$ 。

在进一步优选实施方案中, 其中, R^1 独立地选自: 氢、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、 $-R^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)OR^{a1}$ 。

在本发明的一个优选实施方案中, 其中, R^{a1} 独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基任选被一个或多个 R^{a2} 取代。

在进一步优选实施方案中, 其中, R^{a1} 独立地选自: C_{1-3} 烷基; 所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个 R^{a2} 取代。

在进一步优选实施方案中, 其中, R^{al} 独立地选自: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基。

在进一步优选实施方案中, 其中, R^{al} 独立地选自: 甲基、乙基、正丙基、异丙基。

在本发明的一个优选实施方案中, 其中, R^{a2} 独立地选自: 氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基。

在进一步优选实施方案中, 其中, R^{a2} 独立地选自卤素 (例如氟、氯、溴)、羟基。

在进一步优选实施方案中, 其中, R^{a2} 独立地选自卤素 (例如氟、氯、溴)。

在进一步优选实施方案中, 其中, R^{a2} 独立地选自氟、羟基。

在进一步优选实施方案中, 其中, Ra^2 独立地选自氟。

在本发明的一个优选实施方案中, 其中, R^1 独立地选自: 氢、氟、氯、溴、氧代基、羟基、氨基、 $-R^{a1}$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(O)N(R^{a1})_2$ 、 $-C(O)OR^{a1}-OC(O)R^{a1}$;

R^{a1} 独立地选自：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基任选被一个或多个 R^{a2} 取代；

R^{a2} 独立地选自：氟、氯、溴、氧代基、羟基、氨基。

在本发明的一个优选实施方案中, 其中, R^1 独立地选自: 氢、卤素、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、被一个或多个羟基任意取代的 C_{1-4} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)O-(C_{1-4}$ 烷基)- $OC(O)C_{1-4}$ 烷基。

在进一步优选实施方案中, 其中, R^1 独立地选自: 氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基。

在进一步优选实施方案中, 其中, R^1 独立地选自: 氢、氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代

烷基、-C(O)C₁₋₃ 烷基、-C(O)C₁₋₃ 卤代烷基、-C(O)OC₁₋₃ 烷基。

在进一步优选实施方案中，其中，R¹ 独立地选自：氢、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 卤代烷基、-C(O)C₁₋₂ 卤代烷基。

在进一步优选实施方案中，其中，R¹ 独立地选自：C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 卤代烷基。

在进一步优选实施方案中，其中，R¹ 独立地选自：氢、氟、氯、溴、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-CH₂F、-CF₂H、-CF₃、-CH₂CF₃、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-CH₂OH、-C(O)CF₃、-C(O)CF₂H、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)O-CH(CH₃)-OC(O)CH(CH₃)₂。

在进一步优选实施方案中，其中，R¹ 独立地选自甲基、-CF₂H。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R¹ 独立地选自 C₁₋₄ 烷基。

在进一步优选实施方案中，其中，R¹ 独立地选自甲基。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，X¹ 选自 N。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，X 选自 N。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，X 选自 CR²。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，X¹ 选自 N；且 X 选自 N。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R² 独立地选自卤素（例如氟、氯、溴，优选氟）、氰基。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，X 选自 CR² 或 N；R² 独立地选自氢、氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、C₁₋₄ 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基）。

在进一步优选实施方案中，其中，X 选自 CR²；R² 独立地选自氟、氰基、甲基。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，m 独立地选自：0、1、2、3。

在进一步优选实施方案中，其中，m 独立地选自：0、1、2。

在进一步优选实施方案中，其中，m 独立地选自：1、2。

在进一步优选实施方案中，其中，m 独立地选自 1。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，Q 独立地选自：-R³、-N(R³)-C₀₋₆ 亚烷基-R³、-N(R³)-C₀₋₆ 亚烷基-N(R³)₂、-N(R³)C(O)OR³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)C(O)N(R³)₂、-N(R³)S(O)₂R³；所述亚烷基任选被一个或多个 R^{e1} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中，Q 独立地选自：-R³、-N(R³)-C₀₋₆ 亚烷基-R³、-N(R³)-C₀₋₆ 亚烷基-N(R³)₂；所述亚烷基任选被一个或多个 R^{e1} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中，Q 独立地选自：-R³、-NH-C₀₋₄ 亚烷基-R³、-NH-C₀₋₄ 亚烷基-NHR³；所述亚烷基任选被一个或多个 R^{e1} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中，Q 独立地选自：-R³、-NH-C₁₋₄ 亚烷基-R³、-NH-C₁₋₄ 亚烷基-NHR³；所述亚烷基任选被一个或多个 R^{e1} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中，Q 独立地选自：-R³、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-R³、-NH-C₁₋₄ 亚烷基-NHR³；所述亚烷基任选被一个或多个 R^{e1} 取代。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R³ 独立地选自：氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 碳环基、3-7 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 碳环基、3-7 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个 R^{e2} 取代；

或连接在同一氮原子上的两个 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成被卤素、羟基、氨基、-C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₄NH₂、氧代基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、氧杂环丁基氨基、C₁₋₄ 烷基哌嗪基中的一个或多个任意取代的 3-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R³ 独立地选自：氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基被一个或多个 R^{e2} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R³ 独立地选自：氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 碳环基、3-10 元杂环基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 碳环基、3-10 元杂环基被一个或多个 R^{e2} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R³ 独立地选自：氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、4-10 元杂环基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、4-10 元杂环基被一个或多个 R^{e2} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R³ 独立地选自：氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₅₋₆ 桥环基、3-6 元杂环烷基、6-10 元杂螺环基、5-10 元桥环杂环基、6-10 元并杂环基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₅₋₆ 桥环基、3-6 元杂环烷基、6-10 元杂螺环基、5-10 元桥环杂环基、6-10 元并杂环基任选被一个或多个 R^{e2} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R³ 独立地选自：氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₅₋₆ 桥环基、3-6 元杂环烷基、3 元/5 元杂螺环基、5 元/3 元杂螺环基、4 元/4 元杂螺环基、4 元/5 元杂螺环基、5 元/4 元杂螺环基、5 元/5 元杂螺环基、4 元/6 元杂螺环基、6 元/4 元杂螺环基、7-8 元桥环杂环基、3 元/5 元并杂环基、5 元/3 元并杂环基、4 元/4 元并杂环基、4 元/5 元并杂环基、5 元/4 元并杂环基、5 元/5 元并杂环基、4 元/6

元并杂环基、6元/4元并杂环基、5元/6元并杂环基、6元/5元并杂环基；所述上述基团任选被一个或多个 R^{c2} 取代。

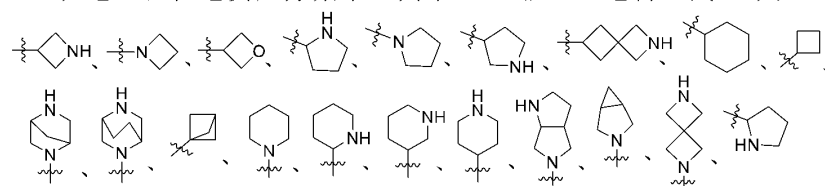
在进一步优选实施方案中，其中， R^3 独立地选自：氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{5-6} 桥环基、4-6元杂环烷基、4元/4元杂螺环基、7-8元桥环杂环基、3元/5元并杂环基、5元/3元并杂环基、5元/5元并杂环基；所述上述基团任选被一个或多个 R^{c2} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 独立地选自：氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环烷基、6-9元杂螺环基；所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环烷基、6-9元杂螺环基任选被一个或多个 R^{c2} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 独立地选自：氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{4-6} 环烷基、4-6元杂环烷基、7元杂螺环基；所述4-6元杂环烷基、7元杂螺环基中的杂原子选自N或O，杂原子数量为1个或2个；所述 C_{1-4} 烷基、 C_{4-6} 环烷基、4-6元杂环烷基、7元杂螺环基任选被一个或多个 R^{c2} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 独立地选自：氢、 C_{1-4} 烷基、4-6元杂环烷基、7元杂螺环基；所述4-6元杂环烷基、7元杂螺环基中的杂原子选自N或O，杂原子数量为1个；所述 C_{1-4} 烷基、4-6元杂环烷基、7元杂螺环基任选被一个或多个 R^{c2} 取代。

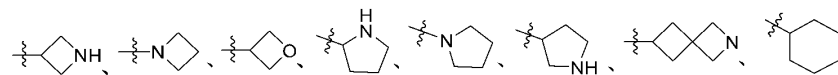
在进一步优选实施方案中，其中， R^3 独立地选自：氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、



；上述基团任选被一个或多个

R^{c2} 取代。

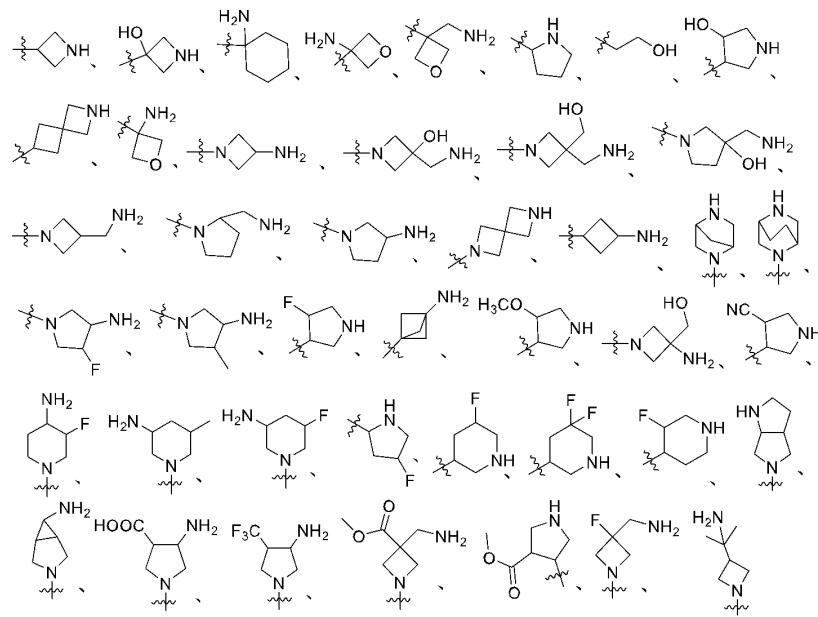
在进一步优选实施方案中，其中， R^3 独立地选自：氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、



；上述基团任选被一个或多个

R^{c2} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 独立地选自：氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、



在本发明的一个优选实施方案中，其中， R^3 独立地选自：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 碳环基、4-10元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 碳环基、4-10元杂环基被一个或多个 R^{c2} 取代；

R^{c2} 独立地选自：卤素、羟基、氨基、氧基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 独立地选自：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{5-6} 桥环基、4-10元杂

环基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₅₋₆ 桥环基、4-10 元杂环基被一个或多个 R^{e2} 取代；

R^{e2} 独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基；所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R³ 独立地选自：氢、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₅₋₆ 桥环基、4-6 元杂环烷基、4 元/4 元杂螺环基、7-8 元桥环杂环基、3 元/5 元并杂环基、5 元/3 元并杂环基、5 元/5 元并杂环基；所述上述基团任选被一个或多个 R^{e2} 取代；

R^{e2} 独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、-OC₁₋₃ 烷基、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基、氨基取代的 C₁₋₃ 烷基。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R^{e1} 独立地选自：氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{e1} 独立地选自：氟、氯、溴、羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{e1} 独立地选自：氟。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R^{e2} 独立地选自：氘、氧代基、卤素、羟基、氨基、-OR^{e3}、-N(R^{e3})₂、-C(R^{e3})₂(OR^{e3})、-C(R^{e3})₂N(R^{e3})₂、-C(O)R^{e3}、-C(O)OR^{e3}、-C(O)N(R^{e3})₂、-C(O)N(R^{e3})OR^{e3}、-OC(O)R^{e3}、-OC(O)N(R^{e3})₂、-N(R^{e3})C(O)OR^{e3}、-N(R^{e3})C(O)R^{e3}、-N(R^{e3})C(O)N(R^{e3})₂、-N(R^{e3})S(O)₂R^{e3}、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个 R^{e4} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{e2} 独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、-OR^{e3}、-C(O)OR^{e3}、C₁₋₆ 烷基；所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个 R^{e4} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{e2} 独立地选自：卤素、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基；所述 C₁₋₄ 烷基任选被一个或多个 R^{e4} 取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{e2} 独立地选自：卤素（例如氟、氯、溴）、羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基；所述上述基团任选被一个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴）、羟基、氨基的取代基所取代。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R^{e2} 独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基；所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{e2} 独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、-OC₁₋₃ 烷基、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基；所述 C₁₋₃ 烷基任选被一个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴）、羟基、氨基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{e2} 独立地选自：氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲氧基、乙氧基、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-C(CH₃)₂NH₂。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R^{e3}、R^{e4} 分别独立地选自：氢、卤素、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、任选被一个或多个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R^{e3} 独立地选自：氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R^{e4} 独立地选自：卤素、羟基、氨基。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{e4} 独立地选自：氟、氯、溴、羟基、氨基。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{e4} 独立地选自：羟基、氨基。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，Q 独立地选自：-R³、-N(R³)-C₀₋₆ 亚烷基-R³、-N(R³)-C₀₋₆ 亚烷基-N(R³)₂；所述亚烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基的取代基所取代；

R³ 各自独立地选自：氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-10 元杂环基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-10 元杂环基任选被一个或多个 R^{e2} 取代；

R^{e2} 独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基；所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，Q 独立地选自：3-10 元杂环基、-NH-C₀₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 碳环基、-NH-C₀₋₄ 亚烷基-3-10 元杂环基、-NH-C₀₋₄ 亚烷基-NH₂、-NH-C₀₋₄ 亚烷基-NH(C₁₋₆ 烷基)、-NH-C₀₋₄ 亚烷基-N(C₁₋₆ 烷基)₂；所述亚烷基任选被一个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴）的取代基所取代；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-10 元杂环基任选被一个或多个 R^{e2} 取代；

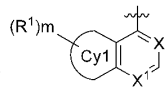
R^{e2} 独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氨基取代的 C₁₋₆ 烷基。

在进一步优选实施方案中，其中，Q 独立地选自：3-6 元杂环基、7-8 元杂螺环基、7-8 元桥环杂环

基、6-10元并杂环基、-NH-C₀₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基、-NH-C₀₋₄亚烷基-C₃₋₆桥环基、-NH-C₀₋₄亚烷基-3-6元杂环基、-NH-C₀₋₄亚烷基-7-8元杂螺环基、-NH-C₀₋₄亚烷基-NH₂、-NH-C₀₋₄亚烷基-NH(C₁₋₆烷基)、-NH-C₀₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂；所述亚烷基任选被一个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴）的取代基所取代；所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、7-8元杂螺环基、7-8元桥环杂环基、6-10元并杂环基、C₅₋₆桥环基任选被一个或多个R^{e2}取代；

R^{e2}独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、-OC₁₋₃烷基、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、羟基取代的C₁₋₃烷基、氨基取代的C₁₋₃烷基。

在进一步优选实施方案中，其中，Q独立地选自：3-6元杂环烷基、7-8元杂螺环基、7-8元桥环杂环基、6-10元并杂环基、-NH-C₀₋₂亚烷基-C₃₋₆环烷基、-NH-C₀₋₂亚烷基-C₃₋₆桥环基、-NH-C₀₋₂亚烷基-3-6元杂环基、-NH-C₀₋₂亚烷基-7-8元杂螺环基；所述环烷基、杂环烷基、杂螺环基、桥环杂环基、并杂环基、桥环基任选被一个或多个R^{e2}取代；所述3-6元杂环烷基、7-8元杂螺环基、7-8元桥环杂环基、6-10元并



杂环基中的杂原子为N、O，杂原子个数为1个或2个，且

R^{e2}独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、-OC₁₋₃烷基、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、羟基取代的C₁₋₃烷基、氨基取代的C₁₋₃烷基。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，Q独立地选自：-R³、-N(R³)-C₀₋₆亚烷基-R³、-N(R³)-C₀₋₆亚烷基-N(R³)₂；所述亚烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、C₁₋₆烷基的取代基所取代；

R³各自独立地选自：氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基；所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基任选被一个或多个R^{e2}取代；

R^{e2}独立地选自：卤素、羟基、氨基、C₁₋₆烷基；所述C₁₋₆烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基的取代基所取代。

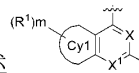
在进一步优选实施方案中，其中，Q独立地选自：C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、-NH-C₀₋₆亚烷基-R³、-NH-C₀₋₆亚烷基-N(R³)₂；所述亚烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、甲基、乙基的取代基所取代；

R³各自独立地选自：氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、6-9元杂螺环基；所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、6-9元杂螺环基任选被一个或多个R^{e2}取代；

R^{e2}独立地选自：卤素、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、氨基取代的C₁₋₆烷基、羟基取代的C₁₋₆烷基。

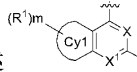
在进一步优选实施方案中，其中，Q独立地选自：C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、-NH-C₀₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基、-NH-C₀₋₄亚烷基-3-6元杂环基、-NH-C₀₋₄亚烷基-7元杂螺环基、-NH-C₀₋₄亚烷基-NH₂、-NH-C₀₋₄亚烷基-NH(C₁₋₄烷基)、-NH-C₀₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂；所述亚烷基任选被一个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴）的取代基所取代；所述C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、7元杂螺环基任选被一个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴）、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、氨基取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基的取代基所取代。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，Q独立地选自：3-10元含氮杂环基（优选3-8元含氮杂环基）、



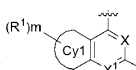
-NH-C₀₋₂亚烷基-C₃₋₆环烷基-NH₂、-NH-C₀₋₂亚烷基-3-6元杂环基；所述“~”为连接位点；所述3-6元杂环基中的杂原子选自N或O，杂原子数量为1个或2个；所述3-10元含氮杂环基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基任选被一个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴）、羟基、氨基、-C₁₋₂烷基-NH₂、-C₁₋₂烷基-OH、-C(O)OC₁₋₂烷基的取代基所取代。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，Q独立地选自：3-7元含氮杂环基（更优选4-5元含氮杂环基）、-NH-C₀₋₂亚烷基-C₃₋₆环烷基-NH₂（更优选-NH-C₀₋₁亚烷基-C₄₋₅环烷基-NH₂）、-NH-C₀₋₂亚烷基-3-6元

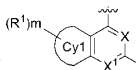


杂环基（更优选-NH-C₀₋₁亚烷基-4-5元杂环基）；所述“~”为连接位点；所述3-6元杂环基中的杂原子选自N或O，杂原子个数为1个或2个；所述3-7元含氮杂环基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基任选被一个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴）、羟基、氨基、-C₁₋₂烷基-NH₂、-C₁₋₂烷基-OH、-C(O)OC₁₋₂烷基的取代基所取代。

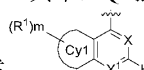
在进一步优选实施方案中，其中，Q独立地选自：4-6元含氮杂环基（更优选4-5元含氮杂环基）、-NH-C₄₋₅环烷基-NH₂（更优选-NH-环丁烷-NH₂）、-NH-C₀₋₂亚烷基-4-6元杂环基（更优选-NH-C₀₋₁亚烷基-4-5元

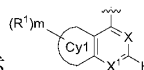
杂环基); 所述  与 4-6 元含氮杂环基中的氮原子相连, “” 为连接位点; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N 或 O, 杂原子个数为 1 个或 2 个; 所述 4-6 元含氮杂环基、4-6 元杂环基任选被一个或多个选自卤素 (例如氟、氯、溴)、羟基、氨基、-C₁₋₂ 烷基-NH₂、-C₁₋₂ 烷基-OH、-C(O)OC₁₋₂ 烷基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中, 其中, Q 独立地选自: 4-6 元含氮杂环基 (更优选 4-5 元含氮杂环基)、-NH-C₄₋₅ 环烷基-NH₂ (更优选-NH-环丁烷-NH₂)、-NH-C₀₋₂ 亚烷基-4-6 元杂环基 (更优选-NH-C₀₋₁ 亚烷基-4-5

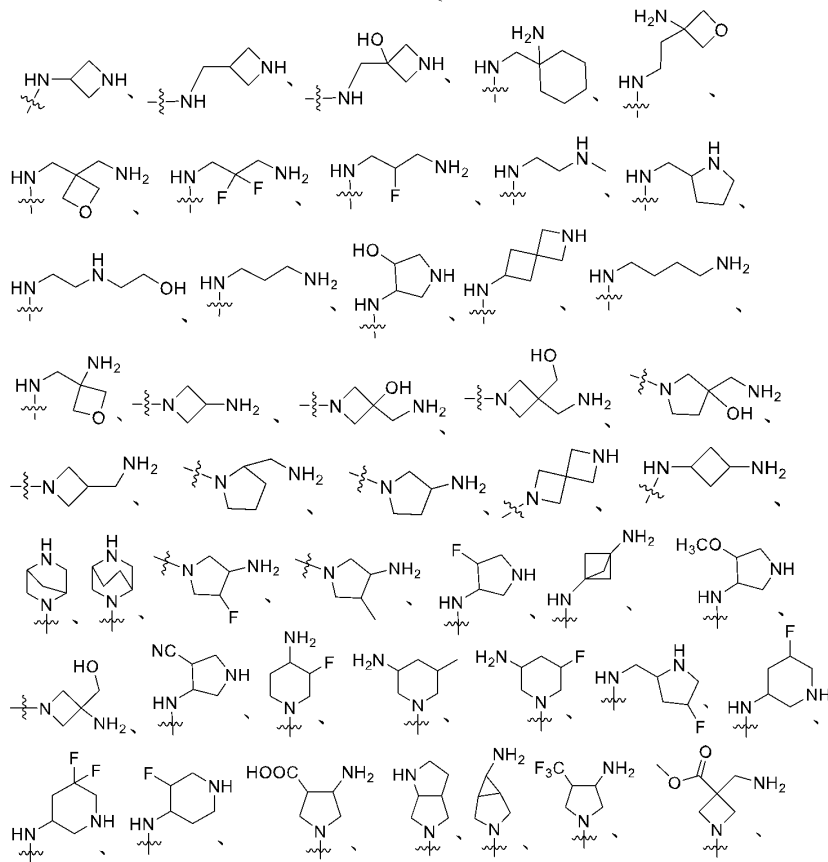
杂环基); 所述  与 4-6 元含氮杂环基中的氮原子相连, “” 为连接位点; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N 或 O, 杂原子个数为 1 个; 所述 4-6 元含氮杂环基、4-6 元杂环基任选被一个或多个选自氟、氯、羟基、氨基、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-C(O)OCH₃ 的取代基所取代。

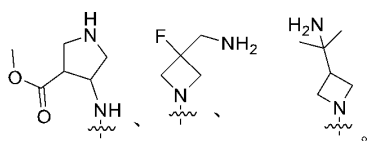
在本发明的一个优选实施方案中, 其中, Q 独立地选自: 4-5 元含氮杂环基、-NH-C₄₋₅ 环烷基-NH₂、

-NH-C₀₋₁ 亚烷基-4-5 元杂环基; 所述  与 4-5 元含氮杂环基中的氮原子相连, “” 为连接位点; 所述 4-5 元杂环基中的杂原子选自 N 或 O, 杂原子个数为 1 个; 所述 4-5 元含氮杂环基、4-6 元杂环基任选被一个或多个选自氟、羟基、氨基、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-C(O)OCH₃ 的取代基所取代。

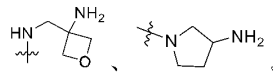
在本发明的一个优选实施方案中, 其中, Q 独立地选自: 4-6 元含氮杂环基、-NH-C₀₋₁ 亚烷基-4-5 元杂环基; 所述  与 4-6 元含氮杂环基中的氮原子相连, “” 为连接位点; 所述 4-5 元杂环基中的杂原子选自 N 或 O, 杂原子个数为 1 个; 所述 4-6 元含氮杂环基、4-5 元杂环基任选被一个或多个选自氟、氨基、-CH₂NH₂ 的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中, 其中, Q 独立地选自:

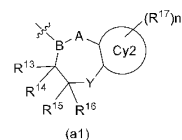




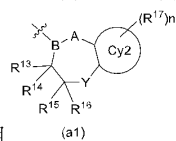
在进一步优选实施方案中, 其中, Q 选自:



在本发明的一个优选实施方案中, 其中, Het 选自以下结构:

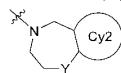


在进一步优选实施方案中, 其中, Het 选自



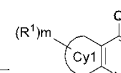
, B 为-N-; A 为-CH₂-。

在进一步优选实施方案中, 其中, Het 选自以下结构:

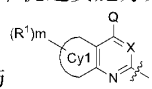


, Cy2 选自苯基或吡啶基。

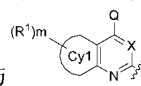
在本发明的一个优选实施方案中, 其中, 当 A 或 B 与



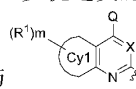
N-; 当 A 或 B 不与



在进一步优选实施方案中, 其中, 当 A 或 B 与



或 B 不与



在本发明的一个优选实施方案中, 其中, R^{d1} 独立地选自: 氢、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基。

在进一步优选实施方案中, 其中, R^{d1} 独立地选自: 氢。

在本发明的一个优选实施方案中, 其中, Y 独立地选自-O-、-N(R^{d2})-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(=N-R^{d2})-。

在进一步优选实施方案中, 其中, Y 独立地选自-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(=N-R^{d2})-。

在进一步优选实施方案中, 其中, Y 独立地选自-S(O)₂-、-S(O)(=N-R^{d2})-。

在进一步优选实施方案中, 其中, Y 独立地选自-S(O)(=N-R^{d2})-。

在本发明的一个优选实施方案中, 其中, R^{d2} 独立地选自: 氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、-SR^{d3}、-N(R^{d3})₂、-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)R^{d3}、-C(O)OR^{d3}、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)OR^{d3}、-C(O)N(R^{d3})₂、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)N(R^{d3})₂、-C(O)-(C₁₋₆ 亚烷基)-N(R^{d3})₂、-S(O)₂R^{d3}、-C(O)N(R^{d3})OR^{d3}、-OC(O)R^{d3}、-OC(O)N(R^{d3})₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 碳环基、3-10 元杂环基、C₆₋₈ 芳基、5-10 元杂芳基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 亚烷基、C₃₋₁₀ 碳环基、3-10 元杂环基、C₆₋₈ 芳基、5-10 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中, 其中, R^{d2} 独立地选自: 氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、-SR^{d3}、-N(R^{d3})₂、-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)R^{d3}、-C(O)OR^{d3}、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)OR^{d3}、-C(O)N(R^{d3})₂、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)N(R^{d3})₂、-C(O)-(C₁₋₄ 亚烷基)-N(R^{d3})₂、-S(O)₂R^{d3}、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基; 所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 亚烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中, 其中, R^{d2} 独立地选自: 氢、-SR^{d3}、-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₄ 亚烷基)-S(O)₂R^{d3}、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)OR^{d3}、-C(O)N(R^{d3})₂、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)N(R^{d3})₂、-C(O)-(C₁₋₄ 亚烷基)-N(R^{d3})₂、-S(O)₂R^{d3}、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基; 所述 3-6 元杂环基、7-8 元杂芳基中的杂原子选自 N 或 O, 杂原子数量为 1 个或 2

个；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 亚烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元单环杂环基、7-8 元螺环杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素（例如氟、氯、溴，优选氟）、氧代基、羟基、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{d3} 独立地选自：氢、-SR^{d3}、-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)OR^{d3}、-C(O)N(R^{d3})₂、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)N(R^{d3})₂、-C(O)-(C₁₋₄ 亚烷基)-N(R^{d3})₂、-S(O)₂R^{d3}、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基中的杂原子选自 N 或 O，杂原子数量为 1 个或 2 个；所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 亚烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素（例如氟、氯、溴，优选氟）、氧代基、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基的取代基所取代。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R^{d3} 独立地选自：氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{d3} 独立地选自：氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基；所述 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基任选被一个或多个选自卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{d3} 独立地选自：氢、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{d3} 独立地选自：氢、氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环丁基；上述基团任选被一个或多个选自氟、氯、溴、羟基、氨基的取代基所取代。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R^{d3} 独立地选自：氢、-SR^{d3}、-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)R^{d3}、-C(O)OR^{d3}、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)OR^{d3}、-C(O)N(R^{d3})₂、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)N(R^{d3})₂、-C(O)-(C₁₋₆ 亚烷基)-N(R^{d3})₂、-S(O)₂R^{d3}、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 亚烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代；

R^{d3} 独立地选自：氢、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R^{d2} 为氢。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R^{d2} 独立地选自：-SC₁₋₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₃₋₆ 环烷基、-C(O)3-6 元杂环基、-C(O)-(C₁₋₄ 亚烷基)-NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)-(C₁₋₄ 亚烷基)-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)OC₁₋₆ 烷基、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)C₁₋₆ 烷基、-(C₁₋₄ 亚烷基)-S(O)₂(C₁₋₆ 烷基)、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)NH₂、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 亚烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基的取代基所取代。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R^{d2} 独立地选自：-SC₁₋₃ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(O)C₁₋₃ 烷基、-C(O)C₃₋₆ 环烷基、-C(O)3-6 元杂环基、-C(O)-(C₁₋₂ 亚烷基)-NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)-(C₁₋₂ 亚烷基)-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)OC₁₋₃ 烷基、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)C₁₋₃ 烷基、-(C₁₋₂ 亚烷基)-S(O)₂(C₁₋₃ 烷基)、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)NH₂、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元单环杂环基、7 元螺环杂环基、8 元螺环杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述烷基、亚烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元单环杂环基、7 元螺环杂环基、8 元螺环杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、3-6 元杂环基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{d2} 独立地选自：-SC₁₋₃ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(O)C₁₋₃ 烷基、-C(O)C₃₋₆ 环烷基、-C(O)-(C₁₋₂ 亚烷基)-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)-(C₁₋₂ 亚烷基)-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)OC₁₋₃ 烷基、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)C₁₋₃ 烷基、-(C₁₋₂ 亚烷基)-S(O)₂(C₁₋₃ 烷基)、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)NH₂、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元单环杂环基、7 元螺环杂环基（如 4 元/4 元螺环杂环基）、苯基、5-6 元杂芳基；所述单环杂环基、螺环杂环基、杂芳基的杂原子独立地选自 O 或 N，杂原子数量为 1 个或 2 个；所述烷基、亚烷基、环烷基、单环杂环基、螺环杂环基、苯基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、

羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙烷、环丁烷、氧杂环丙烷、氧杂环丁烷的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中， R^{d2} 独立地选自：氢、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)3-6$ 元杂环基、 $-C(O)-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $C(O)NH_2$ 、 $-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $3-6$ 元杂环基、苯基、 $5-6$ 元杂芳基；所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $3-6$ 元杂环基、苯基、 $5-6$ 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基的取代基所取代。在进一步优选实施方案中，其中， R^{d2} 独立地选自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、 $3-6$ 元杂环基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中， R^{d2} 独立地选自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个选自 $3-6$ 元杂环基的取代基所取代；优选的，所述 $3-6$ 元杂环基含有 1 个、2 个或更多个选自 N、O 或 S 的环原子；优选的，所述 $3-6$ 元杂环基选自氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基。

在本发明的一个优选实施方案中，其中， R^{d2} 独立地选自：氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基、 $-(C_{1-3}$ 亚烷基)- $S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基（更优选 C_{1-5} 烷基，更优选 C_{1-3} 烷基）、 C_{3-6} 环烷基（更优选 C_{3-4} 环烷基）、 $3-7$ 元杂环基（更优选 $4-5$ 元杂环基）、 $5-6$ 元杂芳基（更优选 5 元含 2 个氮的杂芳基）；所述烷基、环烷基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素（更优选氟、氯、溴，更优选氟）、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基（更优选甲基）、 C_{1-3} 烷氧基（更优选甲氧基）、 $3-6$ 元杂环基（更优选 $4-5$ 元含氧杂环基）的取代基所取代；所述杂环基、杂芳基中的杂原子独立地选自 O 或 N，杂原子数量为 1 个或 2 个。

在本发明的一个优选实施方案中，其中， R^{d2} 独立地选自：氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)C_{1-2}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-4}$ 环烷基、 $-(C_{1-2}$ 亚烷基)- $S(O)_2(C_{1-2}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基（更优选 C_{1-5} 烷基，更优选 C_{1-3} 烷基）、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- C_{1-2} 烷氧基、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $(3-6$ 元杂环基)（更优选 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $(4-5$ 元杂环基)）、 C_{3-6} 环烷基（更优选 C_{3-4} 环烷基）、 $4-6$ 元杂环基（更优选 $4-5$ 元杂环基）、 $5-6$ 元杂芳基（更优选 5 元含 2 个氮的杂芳基）；所述烷基任选被一个或多个选自氘、卤素（更优选氟、氯、溴，更优选氟）、羟基、氰基的取代基所取代；所述环烷基任选被一个或多个选自卤素（更优选氟、氯、溴，更优选氟）的取代基所取代；所述杂芳基任选被一个或多个选自 C_{1-2} 烷基（优选甲基）的取代基所取代；所述杂环基、杂芳基中的杂原子独立地选自 O 或 N，杂原子数量为 1 个或 2 个。

在本发明的一个优选实施方案中，其中， R^{d2} 独立地选自： $-(C_{1-3}$ 亚烷基)- $S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基（更优选 C_{1-5} 烷基，更优选 C_{1-3} 烷基）、 C_{3-6} 环烷基（更优选 C_{3-4} 环烷基）、 $3-6$ 元杂环基（更优选 $4-5$ 元杂环基）；所述烷基、环烷基、杂环基任选被一个或多个选自氘、卤素（更优选氟、氯、溴，更优选氟）、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷基（更优选甲基）、 C_{1-3} 烷氧基（更优选甲氧基）、 $3-6$ 元杂环基（更优选 $4-5$ 元杂环基）的取代基所取代；所述杂环基中的杂原子为 O，杂原子数量为 1 个。

在本发明的一个优选实施方案中，其中， R^{d2} 独立地选自： $-(C_{1-2}$ 亚烷基)- $S(O)_2(C_{1-2}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基（更优选 C_{1-5} 烷基，更优选 C_{1-3} 烷基）、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- C_{1-2} 烷氧基、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $(3-6$ 元杂环基)（更优选 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $(4-5$ 元杂环基)）、 C_{3-6} 环烷基（更优选 C_{3-4} 环烷基）、 $4-6$ 元杂环基（更优选 $4-5$ 元杂环基）；所述烷基任选被一个或多个选自氘、卤素（更优选氟、氯、溴，更优选氟）、羟基、氰基的取代基所取代；所述杂环基中的杂原子为 O，杂原子数量为 1 个。

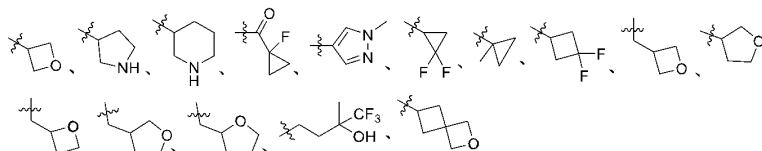
在本发明的一个优选实施方案中，其中， R^{d2} 独立地选自： $-C_{1-2}$ 亚烷基- $(3-6$ 元杂环基)（更优选 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $(4-5$ 元杂环基)）、 C_{3-6} 环烷基（更优选 C_{3-4} 环烷基）、 $3-6$ 元杂环基（更优选 $4-5$ 元杂环基）；所述杂环基中的杂原子为 O，杂原子数量为 1 个。

在本发明的一个优选实施方案中，其中， R^{d2} 独立地选自： $-(C_{1-2}$ 亚烷基)- $S(O)_2(C_{1-2}$ 烷基)、 C_{1-3} 烷基（更优选 C_{1-2} 烷基）、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $(3-6$ 元杂环基)（更优选-甲基- $(4-5$ 元杂环基)）、 C_{3-6} 环烷基（更优选 C_{3-4} 环烷基）；所述烷基任选被一个或多个选自氘、卤素（更优选氟）、氰基的取代基所取代；所述杂环基中的杂原子为 O，杂原子数量为 1 个。

在进一步优选实施方案中，其中， R^{d2} 独立地选自： $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 C_{1-2} 烷基、 $-CD_3$ 、-甲基- $(4-5$ 元杂环基)、环丙基、环丁基；所述烷基任选被一个或多个选自氘、氰基的取代基所取代；所述杂环基中的杂原子为 O，杂原子数量为 1 个。

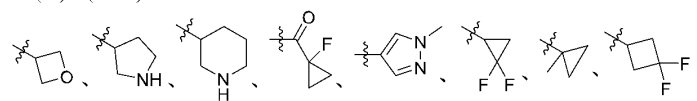
在本发明的一个优选实施方案中，其中， R^{d2} 独立地选自： $-C_{1-3}$ 亚烷基- C_{1-2} 烷氧基、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $(3-6$ 元杂环基)（更优选-甲基- $(4-5$ 元杂环基)）、 C_{3-6} 环烷基（更优选 C_{3-4} 环烷基）、 $3-6$ 元杂环基（更优选 $4-5$ 元杂环基）；所述杂环基中的杂原子为 O，杂原子数量为 1 个。

在进一步优选实施方案中,其中, R^{d2} 独立地选自: $-C(O)NH_2$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、环丙基、环丁基、环戊



基、环己基、苯基、

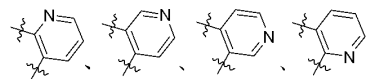
在进一步优选实施方案中,其中, R^{d2} 独立地选自: 氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、



在本发明的一个优选实施方案中,其中, R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 分别独立地选自氢。

在本发明的一个优选实施方案中,其中, $Cy2$ 独立地选自: 苯基、6 元杂芳基。

在进一步优选实施方案中,其中, $Cy2$ 独立地选自: 苯基、吡啶基。



在进一步优选实施方案中,其中, $Cy2$ 独立地选自: 苯基、

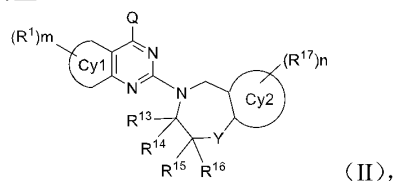
在进一步优选实施方案中,其中, $Cy2$ 独立地选自苯基。

在本发明的一个优选实施方案中,其中, R^{17} 独立地选自: 氟、氯。

在本发明的一个优选实施方案中,其中, n 、 q 分别独立的选自 0、1。

在进一步优选实施方案中,其中, n 、 q 分别独立的选自 0。

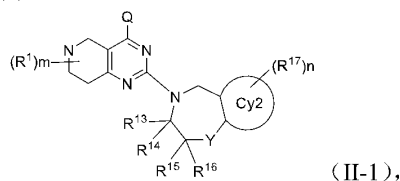
本发明提供一种式 (II) 所示的化合物,或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐:



(II),

其中, $Cy1$ 、 $Cy2$ 、 Y 、 Q 、 R^1 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 m 和 n 定义同本发明式 (I) 所示化合物所述。

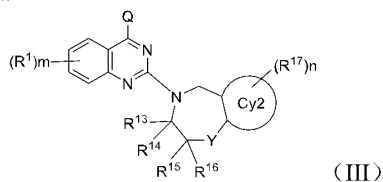
本发明提供一种式 (II-1) 所示的化合物,或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐:



(II-1),

其中, $Cy2$ 、 Y 、 Q 、 R^1 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 m 和 n 定义同本发明式 (I) 或式 (II) 所示化合物所述。

本发明提供一种式 (III) 所示的化合物,或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐:

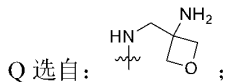


(III)

其中, Cy2、Y、Q、R¹、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、m 和 n 定义同本申请本发明式 (I) 所示化合物所述。

在进一步优选实施方案中, 其中, Cy2 独立地选自: 苯基、6 元杂芳基; 所述杂芳基的杂原子为 N;

R¹ 独立地选自: 氢、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、被一个或多个羟基任意取代的 C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₁₋₆ 卤代烷基、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、-C(O)NHC₁₋₆ 烷基、-C(O)O-(C₁₋₆ 烷基)-OC(O)C₁₋₆ 烷基;



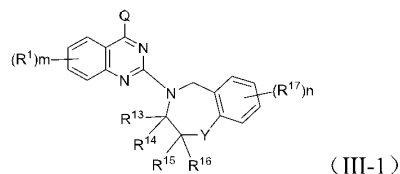
Y 独立地选自 -S(O)(=N-R^{d2})-;

R^{d2} 独立地选自: 氢、-SC₁₋₄ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₄ 烷基)、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)C₁₋₄ 烷基、-C(O)C₃₋₆ 环烷基、-C(O)3-6 元杂环基、-C(O)-(C₁₋₄ 亚烷基)-NH(C₁₋₄ 烷基)、-C(O)-(C₁₋₄ 亚烷基)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)OC₁₋₄ 烷基、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)C₁₋₄ 烷基、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)NH₂、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)NH(C₁₋₄ 烷基)、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基; 所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 亚烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基的取代基所取代;

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 分别独立地选自: 氢、氘、卤素、氧代基; 或 R¹³ 和 R¹⁴ 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基;

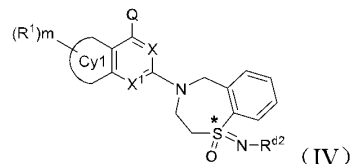
R¹⁷ 独立地选自卤素。

本发明提供一种式 (III-1) 所示的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐:



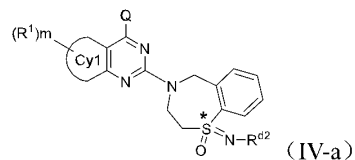
其中, Cy2、Y、Q、R¹、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、m 和 n 定义同本申请本发明式 (I) 或式 (III) 所示化合物所述。

本发明提供一种式 (IV) 所示的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐:

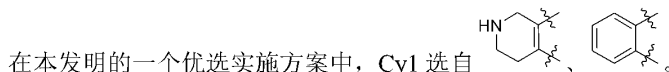


其中, X¹、X、Q、R¹、R^{d2} 和 m 定义同本申请本发明式 (I) 所示化合物所述; “*”表示 S 原子处具有手性中心, 构型为 R、S 或二者混合。

本发明提供一种式 (IV-a) 所示的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐:



其中, Q、R¹、R^{d2} 和 m 定义同本申请本发明式 (I) 或式 (IV) 所示化合物所述; “*”表示 S 原子处具有手性中心, 构型为 R、S 或二者混合。



在本发明的一个优选实施方案中, 其中, R¹ 独立地选自: 氟、氯、溴、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、-C(O)C₁₋₃ 烷基、-C(O)C₁₋₃ 卤代烷基、-C(O)OC₁₋₃ 烷基。

在进一步优选实施方案中,其中, R^1 选自:氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟代烷基、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-3}$ 氟代烷基、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基。

在本发明的一个优选实施方案中,其中, R^1 独立地选自:氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CF_2H$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。

在本发明的一个优选实施方案中, Q 独立地选自:3-10元杂环基、 $-NH-C_{0-4}$ 亚烷基- C_{3-10} 碳环基、 $-NH-C_{0-4}$ 亚烷基-3-10元杂环基;所述亚烷基任选被一个或多个选自卤素的取代基所取代;所述 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{e2} 取代;

R^{e2} 独立地选自:卤素、羟基、氨基、氰基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氨基取代的 C_{1-6} 烷基。

在进一步优选实施方案中,其中, Q 独立地选自:3-8元杂环基、 $-NH-C_{0-2}$ 亚烷基- C_{3-6} 碳环基、 $-NH-C_{0-2}$ 亚烷基-3-8元杂环基;所述亚烷基任选被一个或多个选自卤素的取代基所取代;所述 C_{3-6} 碳环基、3-8元杂环基任选被一个或多个 R^{e2} 取代;

R^{e2} 独立地选自:卤素、羟基、氨基、氰基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氨基取代的 C_{1-6} 烷基。

在进一步优选实施方案中,其中, Q 独立地选自:3-6元杂环基、7-8元杂螺环基、7-8元桥环杂环基、6-10元并杂环基、 $-NH-C_{0-2}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-NH-C_{0-2}$ 亚烷基- C_{5-6} 桥环基、 $-NH-C_{0-2}$ 亚烷基-3-6元杂环基、 $-NH-C_{0-2}$ 亚烷基-7-8元杂螺环基;所述环烷基、杂环基、杂螺环基、桥环杂环基、并杂环基、桥环基任选被一个或多个 R^{e2} 取代;

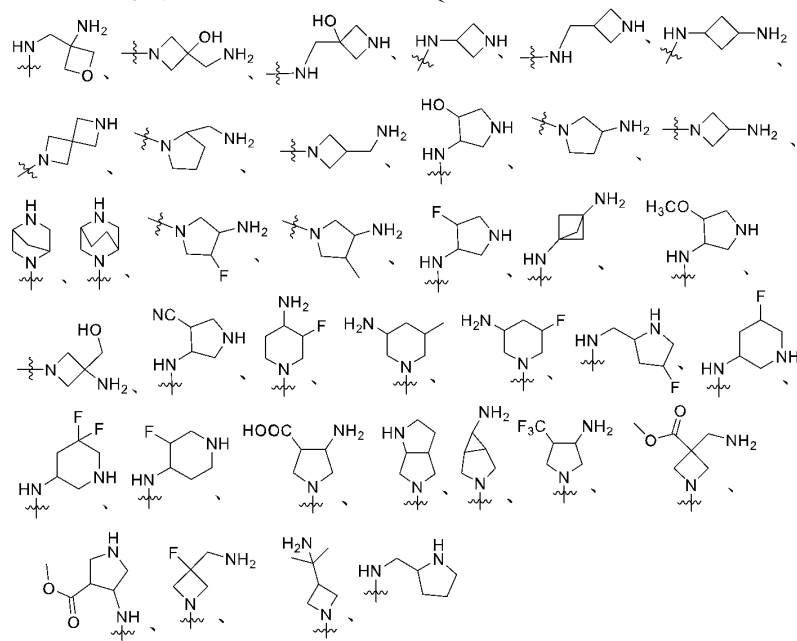
R^{e2} 独立地选自:卤素、羟基、氨基、氰基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基、氨基取代的 C_{1-3} 烷基。

在进一步优选实施方案中,其中, Q 独立地选自:3-6元杂环基、7-8元杂螺环基、7-8元桥环杂环基、6-10元并杂环基、 $-NH-C_{0-2}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-NH-C_{0-2}$ 亚烷基- C_{5-6} 桥环基、 $-NH-C_{0-2}$ 亚烷基-3-6元杂环基、 $-NH-C_{0-2}$ 亚烷基-7-8元杂螺环基;所述环烷基、杂环基、杂螺环基、桥环杂环基、并杂环基、桥环基任选被一个或多个 R^{e2} 取代;所述3-6元杂环基、7-8元杂螺环基、7-8元桥环杂环基、6-10元并

杂环基中的杂原子为N、O,杂原子个数为1个或2个,且

R^{e2} 独立地选自:卤素、羟基、氨基、氰基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基、氨基取代的 C_{1-3} 烷基。

在进一步优选实施方案中,其中, Q 独立地选自:



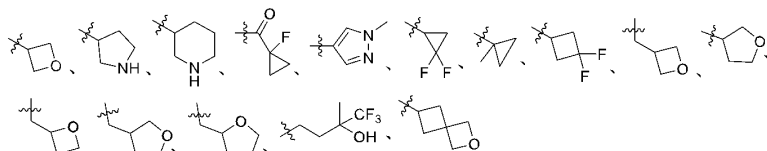
在本发明的一个优选实施方案中,其中, R^{d2} 独立地选自: $-SC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ 烷基)、

-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₃₋₆ 环烷基、-C(O)3-6 元杂环基、-C(O)-(C₁₋₆ 亚烷基)-NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)-(C₁₋₆ 亚烷基)-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)OC₁₋₆ 烷基、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)C₁₋₆ 烷基、-(C₁₋₆ 亚烷基)-S(O)₂(C₁₋₆ 烷基)、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)NH₂、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 亚烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{d2} 独立地选自：-SC₁₋₃ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(O)C₁₋₃ 烷基、-C(O)C₃₋₆ 环烷基、-C(O)3-6 元杂环基、-C(O)-(C₁₋₂ 亚烷基)-NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)-(C₁₋₂ 亚烷基)-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)OC₁₋₃ 烷基、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)C₁₋₃ 烷基、-(C₁₋₂ 亚烷基)-S(O)₂(C₁₋₃ 烷基)、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)NH₂、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元单环杂环基、7 元螺环杂环基、8 元螺环杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述烷基、亚烷基、环烷基、单环杂环基、螺环杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{d2} 独立地选自：-SC₁₋₃ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(O)C₁₋₃ 烷基、-C(O)C₃₋₆ 环烷基、-C(O)3-6 元杂环基、-C(O)-(C₁₋₂ 亚烷基)-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)-(C₁₋₂ 亚烷基)-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)OC₁₋₃ 烷基、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)C₁₋₃ 烷基、-(C₁₋₂ 亚烷基)-S(O)₂(C₁₋₃ 烷基)、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)NH₂、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元单环杂环基、7 元螺环杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述单环杂环基、螺环杂环基、杂芳基的杂原子独立地选自 O 或 N，杂原子数量为 1 个或 2 个；所述烷基、亚烷基、环烷基、单环杂环基、螺环杂环基、苯基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙烷、环丁烷、氧杂环丙烷、氧杂环丁烷的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{d2} 独立地选自：-C(O)NH₂、-CD₃、-CF₃、-SCF₃、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂OH、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₃、-CH₂-C(O)OCH₃、-C(O)NHCH₃、-CH₂-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂SO₂CH₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、环丙基、环丁基、环戊



基、环己基、苯基、

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R¹ 独立地选自：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C(O)C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₁₋₆ 卤代烷基、-C(O)OC₁₋₆ 烷基；

m 选自：1、2；

Q 独立地选自：C₃₋₈ 碳环基、3-10 元杂环基、-NH-C₀₋₄ 亚烷基-C₃₋₈ 碳环基、-NH-C₀₋₄ 亚烷基-3-10 元杂环基；所述亚烷基任选被一个或多个选自卤素的取代基所取代；所述 C₃₋₈ 碳环基、3-10 元杂环基任选被一个或多个 R^{e2} 取代；

R^{e2} 独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氨基取代的 C₁₋₆ 烷基；

R^{d2} 独立地选自：-SC₁₋₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₃₋₆ 环烷基、-C(O)3-6 元杂环基、-C(O)-(C₁₋₄ 亚烷基)-NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)-(C₁₋₄ 亚烷基)-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)OC₁₋₆ 烷基、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)C₁₋₆ 烷基、-(C₁₋₄ 亚烷基)-S(O)₂(C₁₋₆ 烷基)、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)NH₂、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 亚烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基的取代基所取代。

在本发明的一个优选实施方案中，其中，R¹ 独立地选自：氟、氯、溴、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、-C(O)C₁₋₃ 烷基、-C(O)C₁₋₃ 卤代烷基、-C(O)OC₁₋₃ 烷基；

m 选自：1、2；

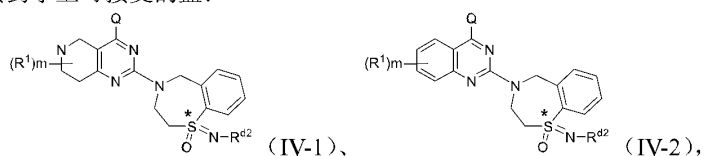
Q 独立地选自：C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、7-8 元杂螺环基、7-8 元桥环杂环基、6-10 元并杂环基、

-NH-C₀₋₂ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-NH-C₀₋₂ 亚烷基-C₅₋₆ 桥环基、-NH-C₀₋₂ 亚烷基-3-6 元杂环基、-NH-C₀₋₂ 亚烷基-7-8 元杂螺环基；所述环烷基、杂环烷基、杂螺环基、桥环杂环基、并杂环基、桥环基任选被一个或多个 R^{c2} 取代；

R^{c2} 独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、-OC₁₋₃ 烷基、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基、氨基取代的 C₁₋₃ 烷基；

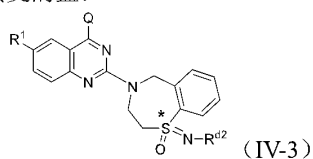
R^{d2} 独立地选自：-SC₁₋₃ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(O)C₁₋₃ 烷基、-C(O)C₃₋₆ 环烷基、-C(O)3-6 元杂环基、-C(O)-(C₁₋₂ 亚烷基)-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)-(C₁₋₂ 亚烷基)-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)OC₁₋₃ 烷基、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)C₁₋₃ 烷基、-(C₁₋₂ 亚烷基)-S(O)₂(C₁₋₃ 烷基)、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)NH₂、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-(C₁₋₂ 亚烷基)-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元单环杂环基、7 元螺环杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述烷基、亚烷基、环烷基、单环杂环基、螺环杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基的取代基所取代。

本发明提供一种式 (IV-1)、式 (IV-2) 所示的化合物，或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐：



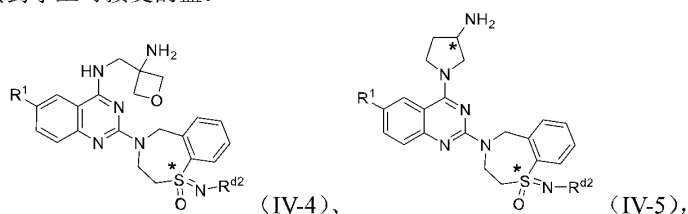
其中，Q、R¹、R^{d2} 和 m 定义同本申请本发明式 (I)、式 (IV) 或式 (IV-a) 所示化合物所述；“*”表示 S 原子处具有手性中心，构型为 R、S 或二者混合。

本发明提供一种式 (IV-3) 所示的化合物，或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐：



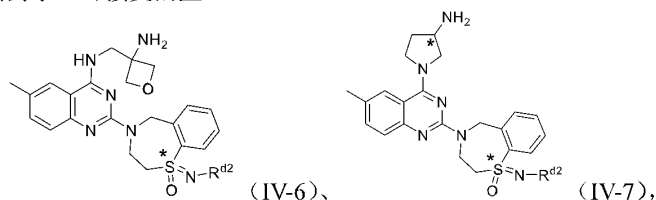
其中，Q、R¹ 和 R^{d2} 定义同本申请本发明式 (I)、式 (IV)、式 (IV-a) 或式 (IV-2) 所示化合物所述；“*”表示 S 原子处具有手性中心，构型为 R、S 或二者混合。

本发明提供一种式 (IV-4)、式 (IV-5) 所示的化合物，或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐：



其中，R¹ 和 R^{d2} 定义同本申请本发明式 (I)、式 (IV)、式 (IV-a)、式 (IV-2) 或式 (IV-3) 所示化合物所述；“*”表示 S 原子处具有手性中心，构型为 R、S 或二者混合。

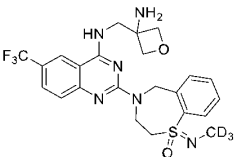
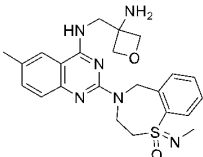
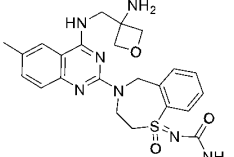
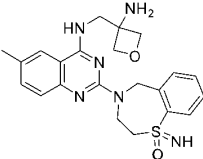
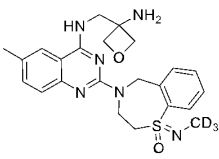
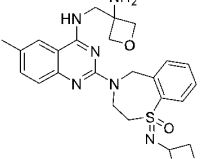
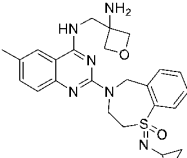
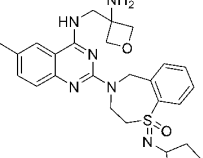
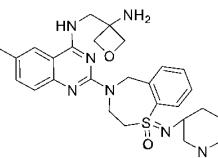
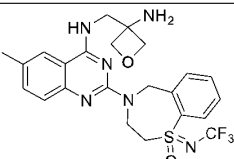
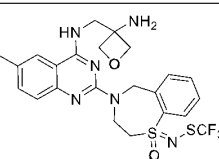
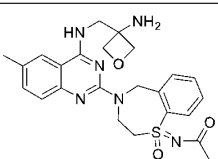
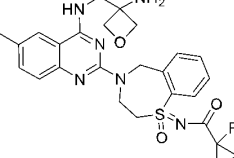
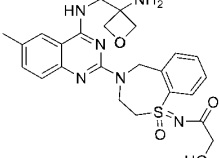
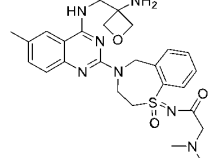
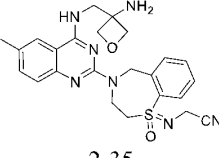
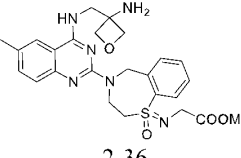
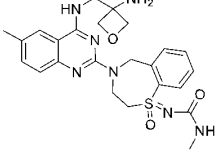
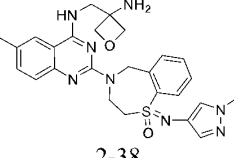
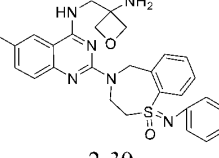
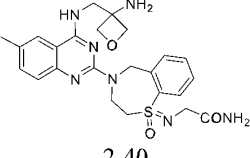
本发明提供一种式 (IV-6)、式 (IV-7) 所示的化合物，或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐：

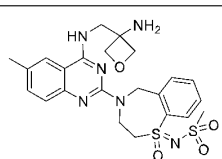
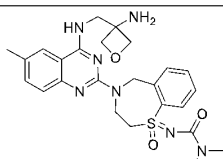
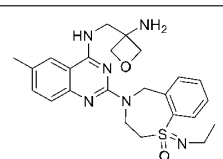
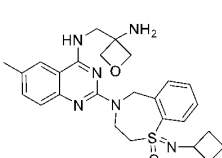
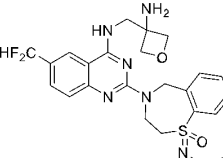
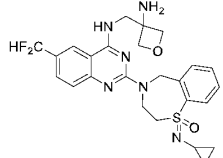
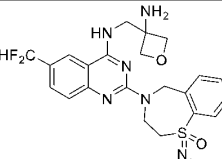
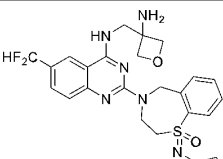
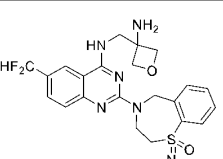
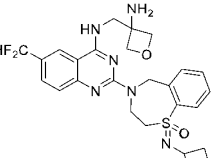
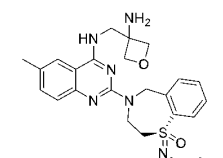
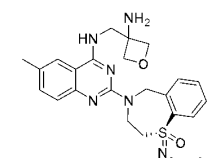
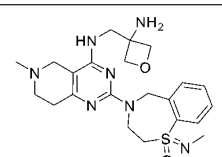
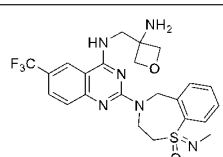
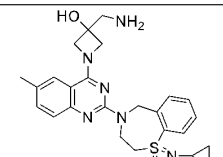
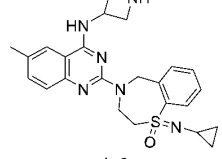
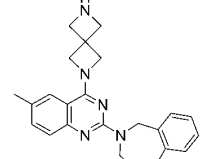
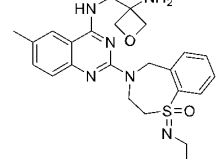
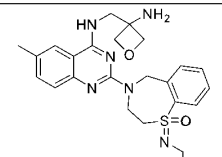
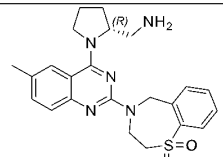
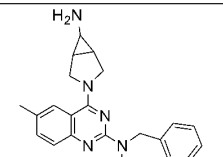


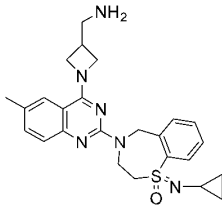
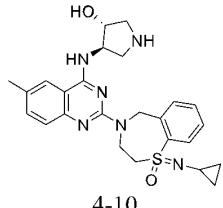
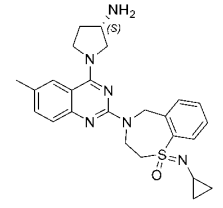
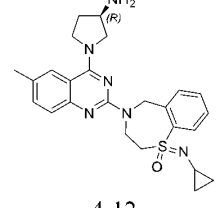
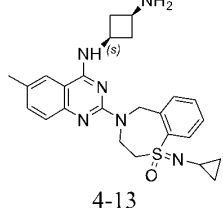
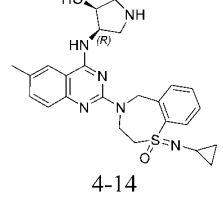
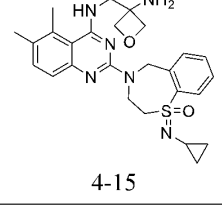
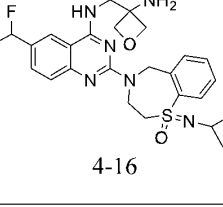
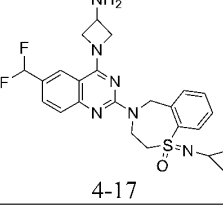
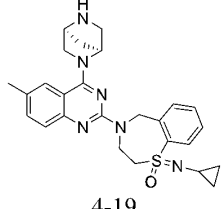
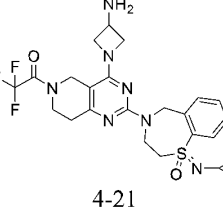
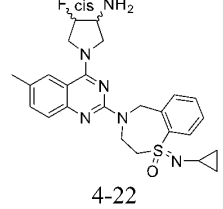
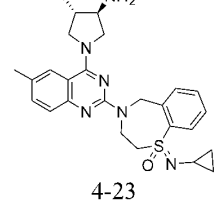
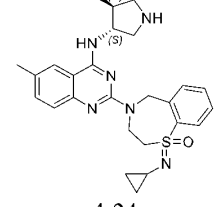
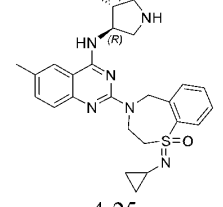
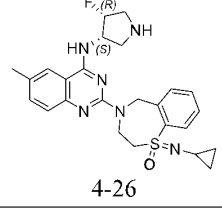
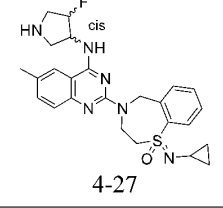
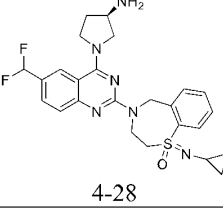
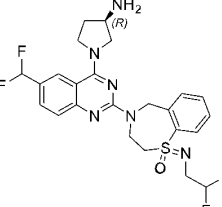
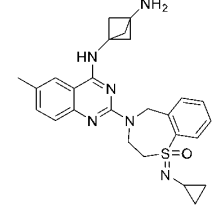
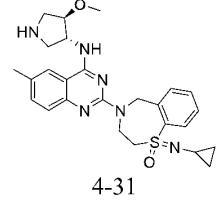
其中，R^{d2} 定义同本申请本发明式 (I)、式 (IV)、式 (IV-a)、式 (IV-2) 或式 (IV-3) 所示化合物所述；“*”表示 S 原子处具有手性中心，构型为 R、S 或二者混合。

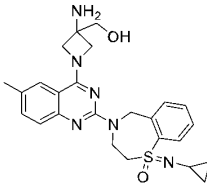
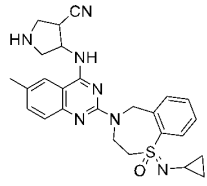
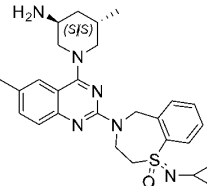
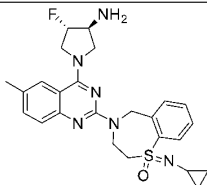
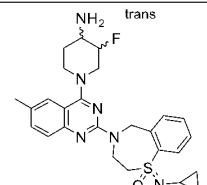
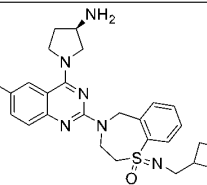
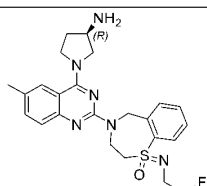
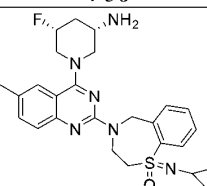
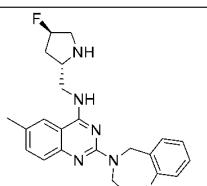
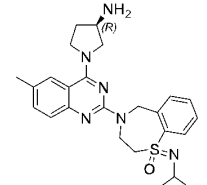
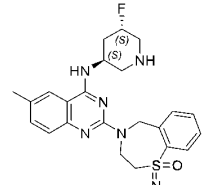
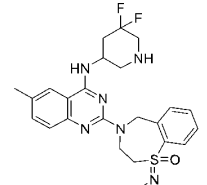
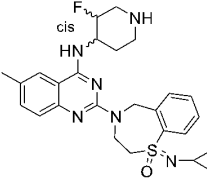
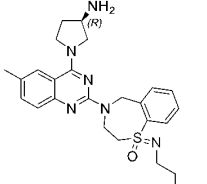
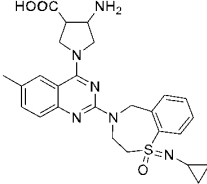
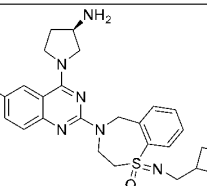
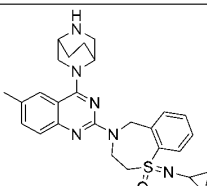
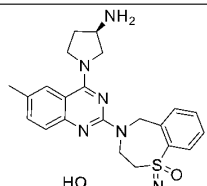
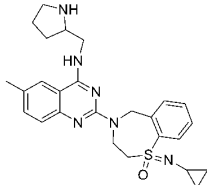
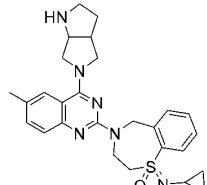
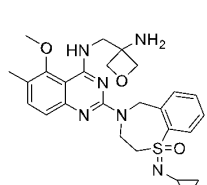
以上各优选方案间可进行任意组合。

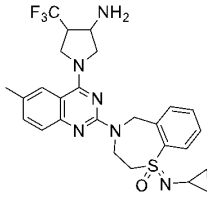
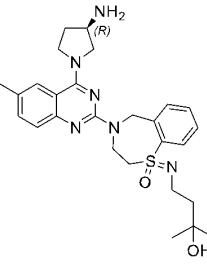
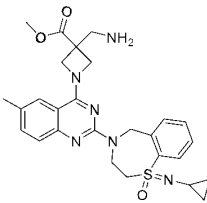
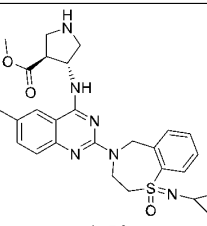
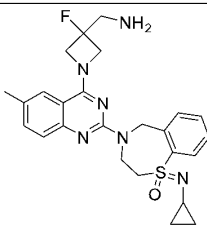
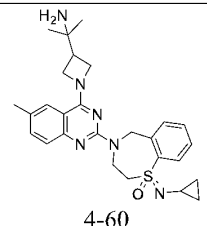
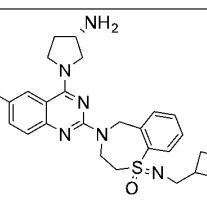
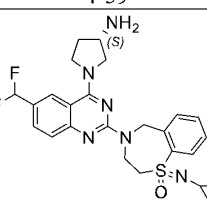
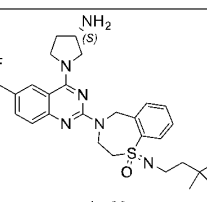
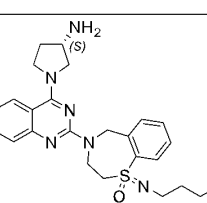
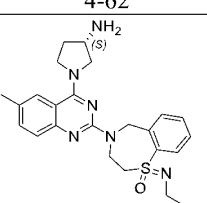
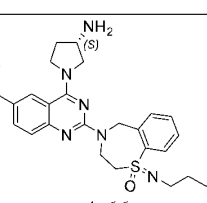
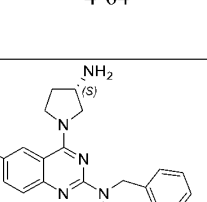
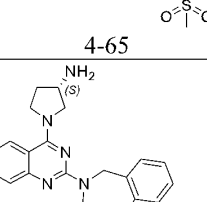
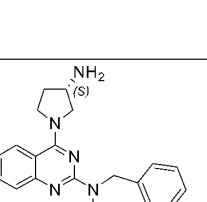
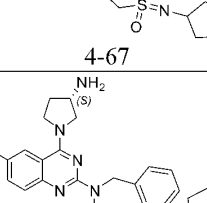
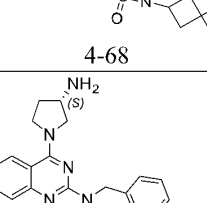
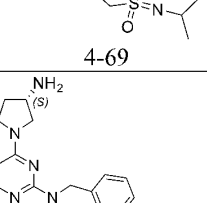
优选地，本发明提供的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有如下结构：

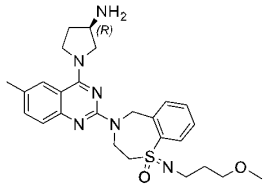
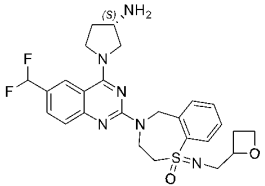
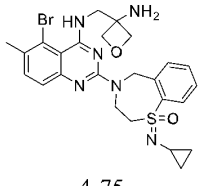
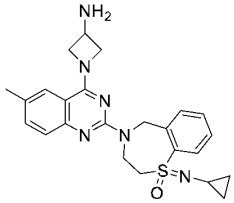
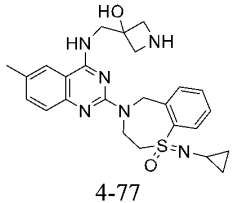
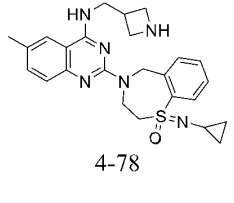
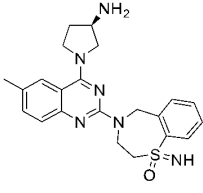
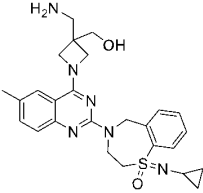
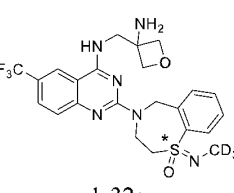
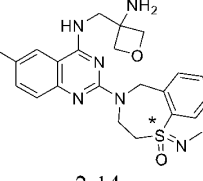
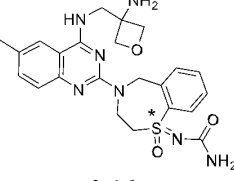
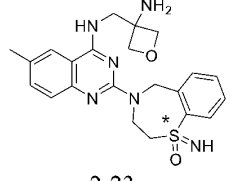
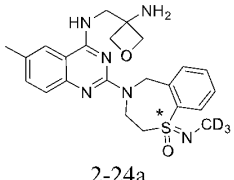
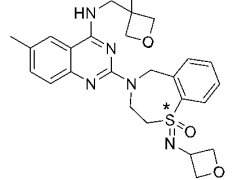
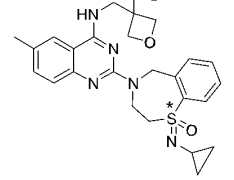
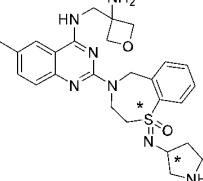
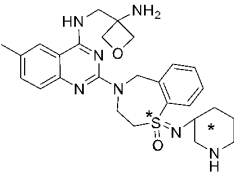
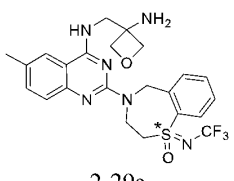
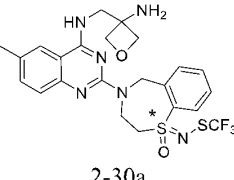
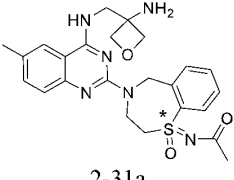
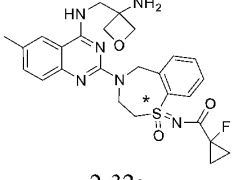
化合物结构及编号	化合物结构及编号	化合物结构及编号
 1-32	 2-14	 2-16
 2-23	 2-24	 2-25
 2-26	 2-27	 2-28
 2-29	 2-30	 2-31
 2-32	 2-33	 2-34
 2-35	 2-36	 2-37
 2-38	 2-39	 2-40

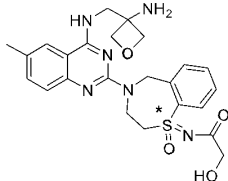
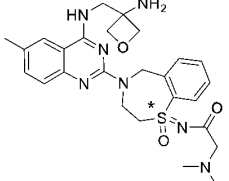
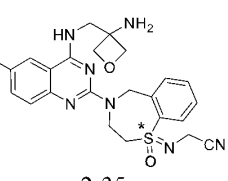
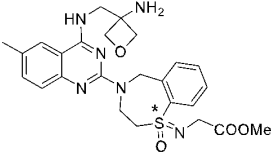
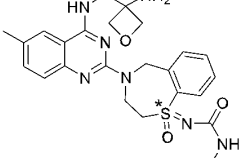
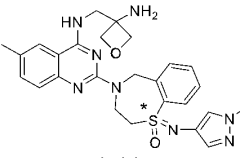
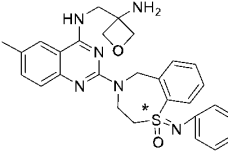
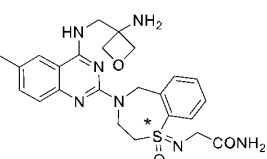
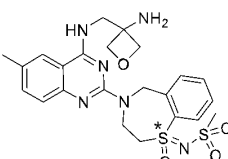
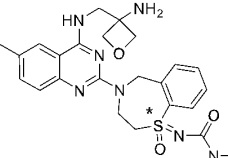
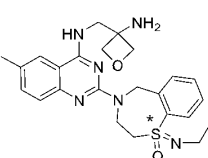
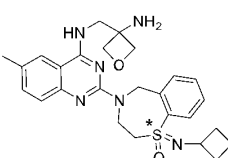
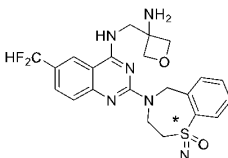
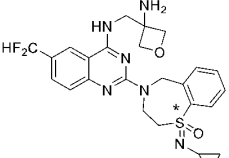
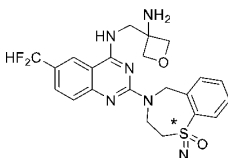
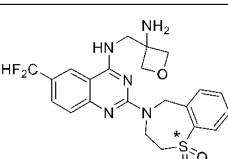
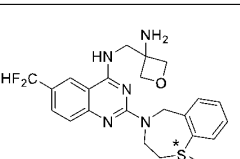
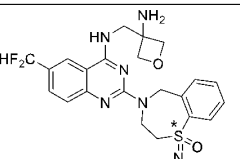
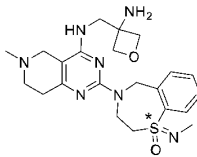
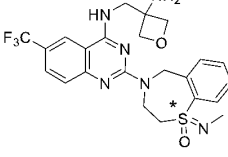
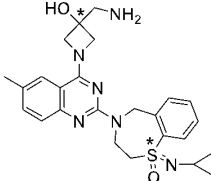
 2-41	 2-42	 2-43
 2-44	 2-46	 2-47
 2-48	 2-49	 2-50
 2-51	 2-26A	 2-26B
 3-22	 3-27	 4-2
 4-3	 4-4	 4-5
 4-6	 4-7	 4-8

 4-9	 4-10	 4-11
 4-12	 4-13	 4-14
 4-15	 4-16	 4-17
 4-19	 4-21	 4-22
 4-23	 4-24	 4-25
 4-26	 4-27	 4-28
 4-29	 4-30	 4-31

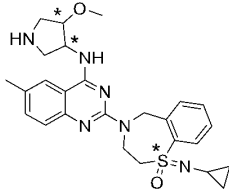
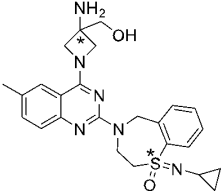
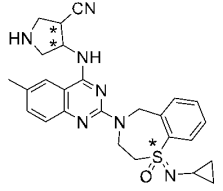
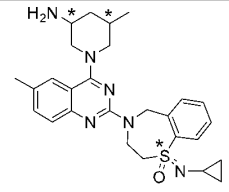
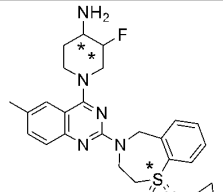
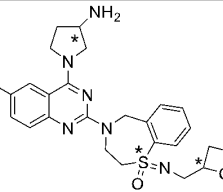
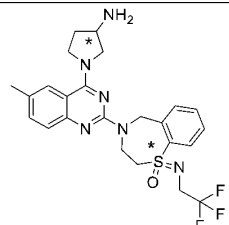
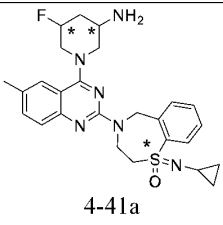
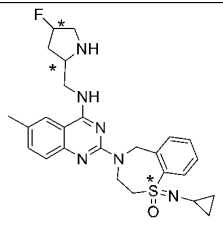
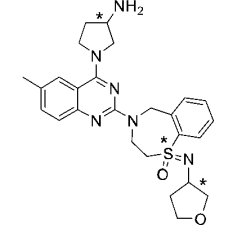
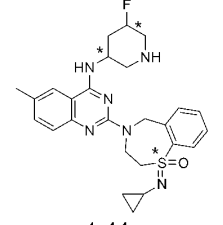
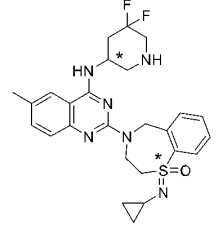
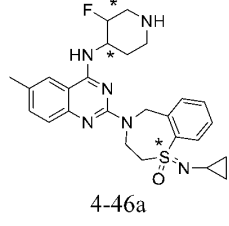
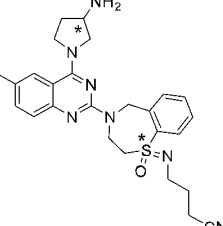
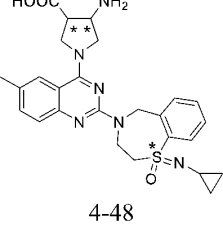
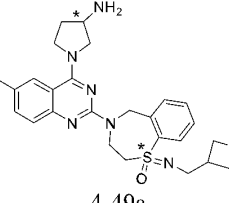
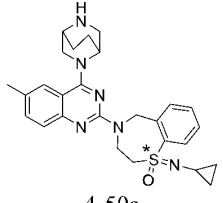
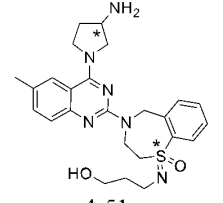
 4-32	 4-33	 4-34
 4-37	 4-38	 4-39
 4-40	 4-41	 4-42
 4-43	 4-44	 4-45
 4-46	 4-47	 4-48
 4-49	 4-50	 4-51
 4-52	 4-53	 4-54

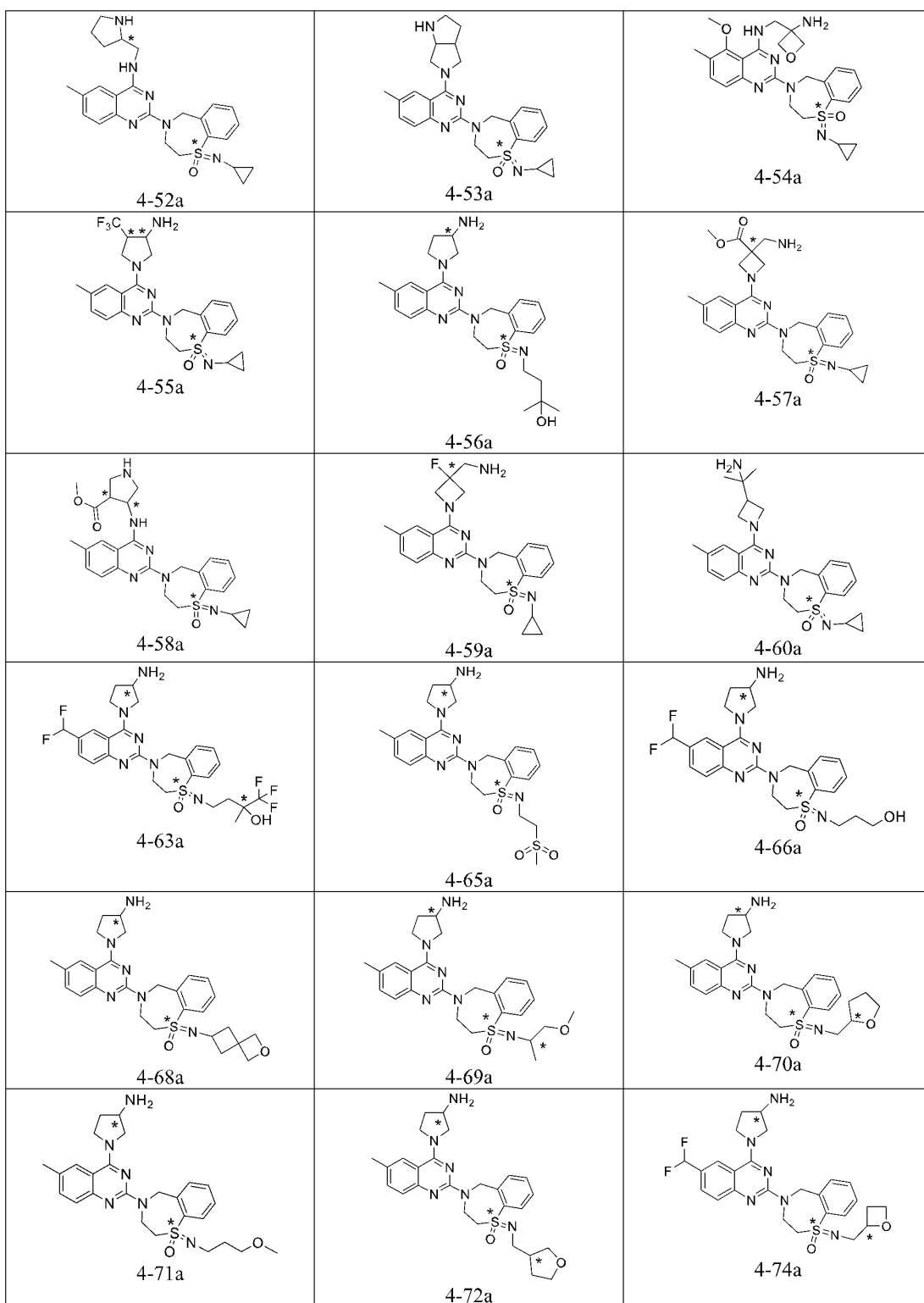
 4-55	 4-56	 4-57
 4-58	 4-59	 4-60
 4-61	 4-62	 4-63
 4-64	 4-65	 4-66
 4-67	 4-68	 4-69
 4-70	 4-71	 4-72

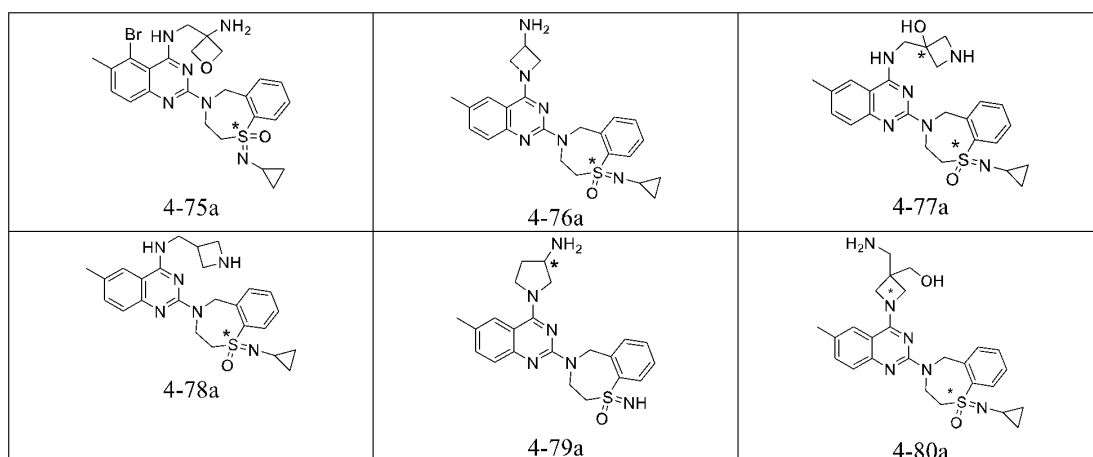
 4-73	 4-74	 4-75
 4-76	 4-77	 4-78
 4-79	 4-80	 1-32a
 2-14a	 2-16a	 2-23a
 2-24a	 2-25a	 2-26a
 2-27a	 2-28a	 2-29a
 2-30a	 2-31a	 2-32a

 2-33a	 2-34a	 2-35a
 2-36a	 2-37a	 2-38a
 2-39a	 2-40a	 2-41a
 2-42a	 2-43a	 2-44a
 2-46a	 2-47a	 2-48a
 2-49a	 2-50a	 2-51a
 3-22a	 3-27a	 4-2a

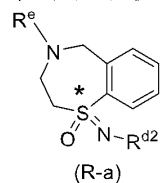
 4-3a	 4-4a	 4-5a
 4-6a	 4-7a	 4-8a
 4-9a	 4-10a	 4-11a
 4-13a	 4-15a	 4-16a
 4-17a	 4-19a	 4-21a
 4-22a	 4-23a	 4-24a
 4-28a	 4-28a	 4-28a

	4-29a	4-30a
		
		
		
		
		
		





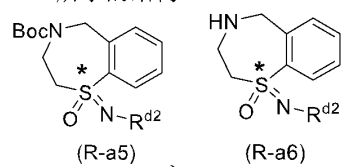
本发明还提供一种制备式 (I) 化合物的中间体, 其具有如式 (R-a) 所示的结构:



其中, R^e 选自保护基、氢; R^{d2} 如式 (I)、式 (II)、式 (II-1)、式 (III)、式 (III-1)、式 (IV)、式 (IV-a)、式 (IV-1)、式 (IV-2)、式 (IV-3)、式 (IV-4)、式 (IV-5)、式 (IV-6)、式 (IV-7) 化合物所定义; 条件是, R^e 和 R^{d2} 不同时为氢。

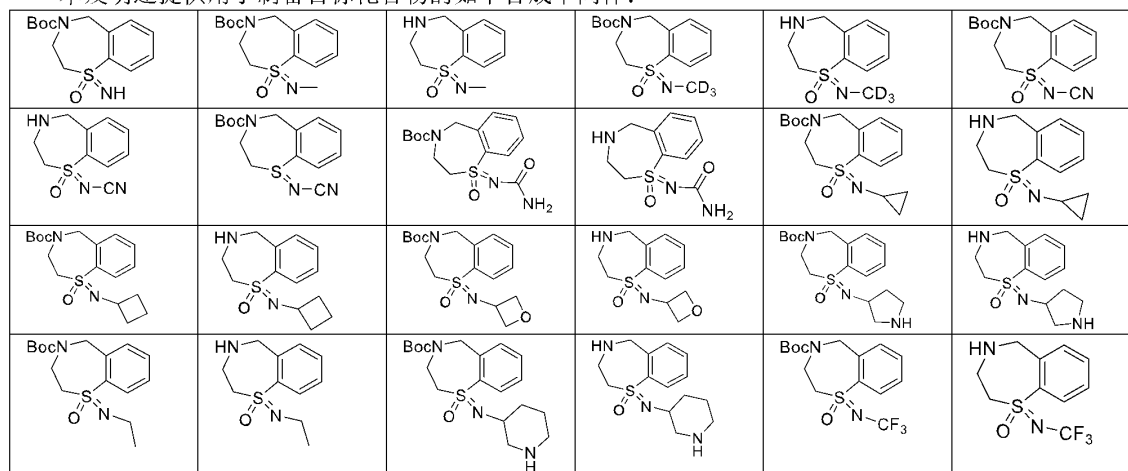
在本发明的一个实施方案中, 保护基选自叔丁氧羰基 (Boc)、9-苄基甲氧基羰基 (FMOC)、苄氧羰基 (Cbz)、对甲氧基苄基 (PMB)、乙酰基 (Ac); 优选叔丁氧羰基 (Boc)。

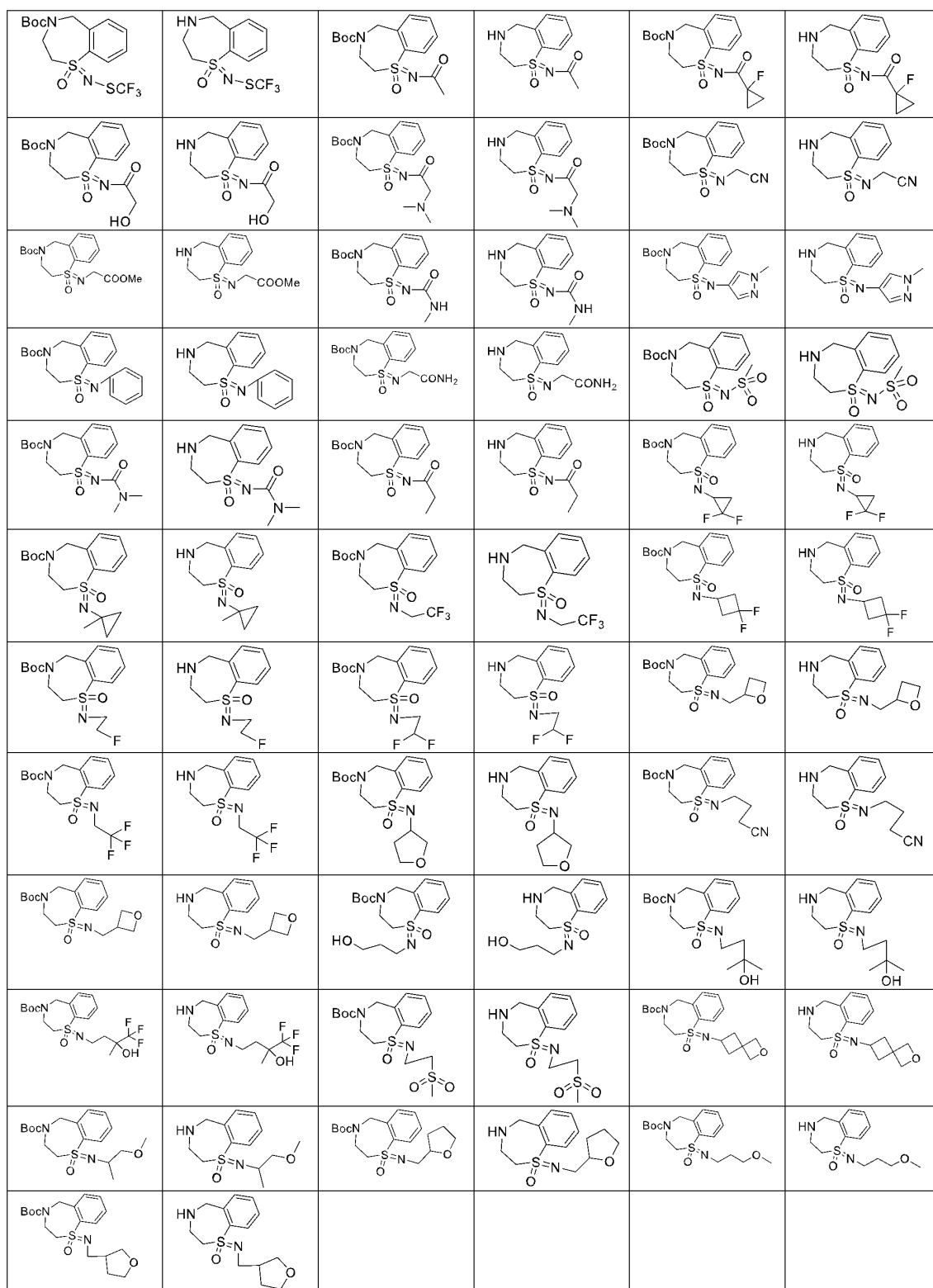
在本发明的一个实施方案中, 本发明还提供一种制备式 (I) 化合物的中间体, 其具有如式 (R-a5)、(R-a6) 所示的结构:



其中, R^{d2} 如式 (I)、式 (II)、式 (II-1)、式 (III)、式 (III-1)、式 (IV)、式 (IV-a)、式 (IV-1)、式 (IV-2)、式 (IV-3)、式 (IV-4)、式 (IV-5)、式 (IV-6)、式 (IV-7)、式 (R-a) 化合物所定义。

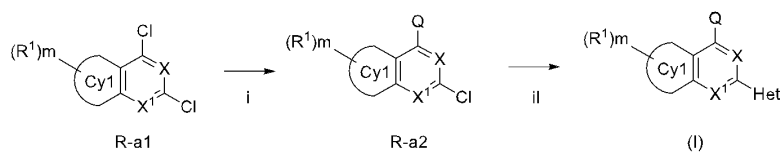
本发明还提供用于制备目标化合物的如下合成中间体:





本发明目的还包括提供制备通式所示化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐的方法。

所述方法例如可以使用下述方案中示出的方法来制备：



i) 化合物 R-a1 发生化学转化得到化合物 R-a2;

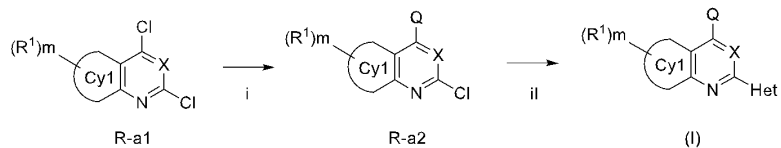
如以化合物 R-a1 和氨基衍生物等为基本原料, 通过反应得到化合物 R-a2;

ii) 化合物 R-a2 发生化学转化得到化合物 R-a;

如以化合物 R-a2 和胺基衍生物等为基本原料, 通过反应得到通式化合物 (I);

上述通式中, Cy1、X、X¹、Q、R¹、Het 和 m 定义同本发明式 (I) 所示化合物所述。

在本发明的一个实施方案中, 所述方法例如可以使用下述方案中示出的方法来制备:



i) 化合物 R-a1 发生化学转化得到化合物 R-a2;

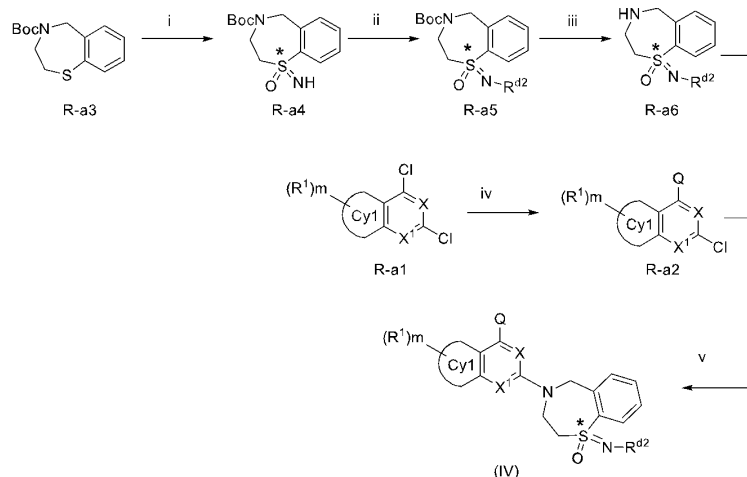
如以化合物 R-a1 和氨基衍生物等为基本原料, 通过反应得到化合物 R-a2;

ii) 化合物 R-a2 发生化学转化得到化合物 R-a;

如以化合物 R-a2 和胺基衍生物等为基本原料, 通过反应得到通式化合物 (I);

上述通式中, Cy1、X、Q、R¹、Het 和 m 定义同本发明式 (I) 所示化合物所述。

在本发明的一个实施方案中, 以化合物 R-a2 和胺基衍生物等为基本原料, 通过反应得到通式化合物 (IV), 如下所示:



i) 化合物 R-a3 发生氧化反应得到化合物 R-a4

如以化合物 R-a3 与醋酸碘苯, 碳酸铵等基本原料, 通过化学反应得到 R-a4;

ii) 化合物 R-a4 发生取代反应得到化合物 R-a5

如以化合物 R-a4 与甲磺酸酯取代物等基本原料, 通过化学反应得到 R-a5;

iii) 化合物 R-a5 中氮原子脱除保护反应得到化合物 R-a6

如以化合物 R-a5 与三氟乙酸等基本原料, 通过化学反应得到 R-a6;

iv) 化合物 R-a1 发生化学转化得到化合物 R-a2;

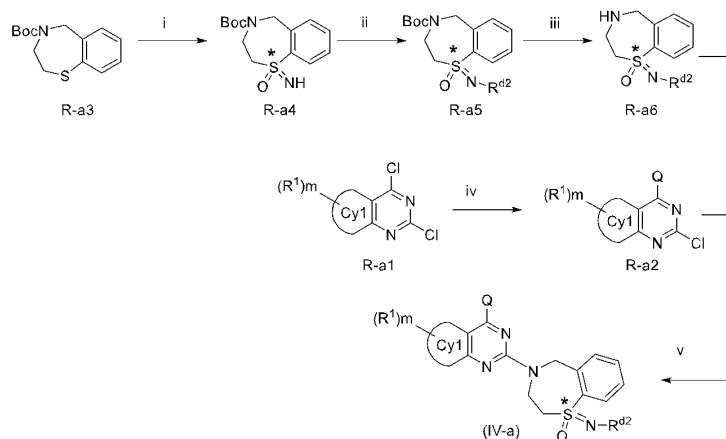
如以化合物 R-a1 和氨基衍生物等为基本原料, 通过反应得到化合物 R-a2;

v) 化合物 R-a2 与 R-a6 发生化学转化得到式 (IV);

如以化合物 R-a2 和 R-a6 等为基本原料, 通过取代反应得到通式化合物 (IV);

上述通式中, Cy1、X、X¹、Q、R¹、R^{d2} 和 m 定义同本发明式 (I) 所示化合物所述。

在本发明的一个实施方案中, 以化合物 R-a2 和胺基衍生物等为基本原料, 通过反应得到通式化合物 (IV-a), 如下所示:



i) 化合物 R-a3 发生氧化反应得到化合物 R-a4

如以化合物 R-a3 与醋酸碘苯, 碳酸铵等基本原料, 通过化学反应得到 R-a4;

ii) 化合物 R-a4 发生取代反应得到化合物 R-a5

如以化合物 R-a4 与甲磺酸酯取代物等基本原料, 通过化学反应得到 R-a5;

iii) 化合物 R-a5 中氮原子脱除保护反应得到化合物 R-a6

如以化合物 R-a5 与三氟乙酸等基本原料, 通过化学反应得到 R-a6;

iv) 化合物 R-a1 发生化学转化得到化合物 R-a2;

如以化合物 R-a1 和氨基衍生物等为基本原料, 通过反应得到化合物 R-a2;

v) 化合物 R-a2 与 R-a6 发生化学转化得到式 (IV-a);

如以化合物 R-a2 和 R-a6 等为基本原料, 通过取代反应得到通式化合物 (IV-a);

上述通式中, Cy1、X、Q、R¹、R^{d2} 和 m 定义同本发明式 (I) 所示化合物所述。

本发明还提供一种药物组合物, 其包含本发明所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐。

本发明还提供一种药物组合物, 其包含本发明所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐的给药可以以纯的形式或适宜的组合物形式通过提供类似用途的药物的任何可接受的给药方式来进行。本发明的药物组合物可通过将本发明的化合物与适宜的药学上可接受的辅料相组合而制备。本发明的药物组合物可配制成固态、半固态、液态或气态制剂。一般地, 上述药物组合物可以采用制剂领域中常规的赋形剂通过常规的制备方法制备。

本发明的目的还包括提供本发明所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐或药物组合物在制备用于预防和/或治疗由 RSV 病毒感染的疾病的药物中的用途。

还一方面, 本申请提供了一种用于预防和/或治疗由 RSV 病毒感染的疾病、或用于抑制患者或生物样品中 RSV 病毒的方法, 其包括向有需要的个体施用本发明所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐或本发明药物组合物, 或使所述生物样品与本发明化合物或其药物组合物接触。

还一方面, 本申请提供了一种用于预防和/或治疗由 RSV 病毒感染的疾病、或用于抑制患者或生物样品中 RSV 病毒的本发明所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐或本发明药物组合物。

进一步地, 本发明提供的用途或方法, 其中, 本发明所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐或药物组合物与其他药物联合使用。

本发明的目的还包括提供一种药物组合物, 包含本发明所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐或本发明药物组合物, 以及其他的化合物。所述其他的化合物选自本发明化合物以外的药用活性成分。

定义

“*”表示该原子处具有手性中心, 构型为 R、S 或二者混合。

“任选被一个或多个各自独立地选自……的取代基所取代”中的“多个”指 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个或 10 个; 优选 2 个、3 个或 4 个; 更优选 2 个。

术语“任选”、“任意”、“任选地”或“任意地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

术语“氧代基”是指相同取代位的两个氢原子被同一个氧原子替代形成双键。

术语“硫代基”是指相同取代位的两个氢原子被同一个硫原子替代形成双键。

除另有规定外，术语“烷基”指一价饱和脂肪族烃基团，包含 1-20 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 个）碳原子的直链或支链基团，优选包含 1-18 个碳原子（即 C_{1-18} 烷基）或 1-10 个碳原子（即 C_{1-10} 烷基），进一步优选包含 1-8 个碳原子（ C_{1-8} 烷基），更优选包含 1-6 个碳原子（即 C_{1-6} 烷基），更优选包含 1-4 个碳原子（即 C_{1-4} 烷基），例如“ C_{1-6} 烷基”指的是该基团为烷基，且碳链上的碳原子数量在 1-6 之间（具体地为 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个）。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、新戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、正庚基、正辛基等。

除另有规定外，术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基可以包含 2-20 个碳原子，优选包含 2-10 个碳原子（即 C_{2-10} 烯基），进一步优选包含 2-8 个碳原子（ C_{2-8} 烯基），更优选包含 2-6 个碳原子（即 C_{2-6} 烯基）、2-5 个碳原子（即 C_{2-5} 烯基）、2-4 个碳原子（即 C_{2-4} 烯基）、2-3 个碳原子（即 C_{2-3} 烯基）、2 个碳原子（即 C_2 烯基），例如“ C_{2-6} 烯基”指的是该基团为烯基，且碳链上的碳原子数量在 2-6 之间（具体地为 2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个）。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基和 1,3-丁二烯基等。

除另有规定外，术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个叁键的不饱和脂肪族烃基。炔基可以包含 2-20 个碳原子，优选包含 2-10 个碳原子（即 C_{2-10} 炔基），进一步优选包含 2-8 个碳原子（ C_{2-8} 炔基），更优选包含 2-6 个碳原子（即 C_{2-6} 炔基）、2-5 个碳原子（即 C_{2-5} 炔基）、2-4 个碳原子（即 C_{2-4} 炔基）、2-3 个碳原子（即 C_{2-3} 炔基）、2 个碳原子（即 C_2 炔基），例如“ C_{2-6} 炔基”指的是该基团为炔基，且碳链上的碳原子数量在 2-6 之间（具体地为 2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个）。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和 1-丁炔基等。

除另有规定外，术语“烷氧基”指-O-烷基，所述烷基的定义同上，即包含 1-20 个碳原子，优选地，包含 1-10 个碳原子，较佳地 1-8 个碳原子，更佳地 1-6 个碳原子（具体地为 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个）。代表的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基、叔丁氧基、戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基等。

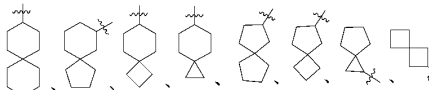
除另有规定外，术语“卤素”或“卤代”是指 F、Cl、Br、I。术语“卤代烷基”是指如上所定义的烷基中一个、两个或多个氢原子或全部氢原子被卤素取代。卤代烷基的代表性例子包括 CCl_3 、 CF_3 、 $CHCl_2$ 、 CH_2Cl 、 CH_2Br 、 CH_2I 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 等。

除另有规定外，术语“碳环基”或“碳环”是指具有从 3 到 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20）环碳原子的一种非芳香族环状烃基（“ C_{3-20} 碳环基”），并且在非芳香族环系统中不具有杂原子。在一些实施例中，碳环基基团具有 3-12 个环碳原子（“ C_{3-12} 碳环基”）、或 4-12 个环碳原子（“ C_{4-12} 碳环基”）、或 3 到 10 个环碳原子（“ C_{3-10} 碳环基”）。在一些实施例中，碳环基基团具有 3 到 8 个环碳原子（“ C_{3-8} 碳环基”）。在一些实施例中，碳环基基团具有 3 到 7 个环碳原子（“ C_{3-7} 碳环基”）。在一些实施例中，碳环基基团具有 4 到 6 个环碳原子（“ C_{4-6} 碳环基”）。在一些实施例中，碳环基基团具有 5 到 10 个环碳原子（“ C_{5-10} 碳环基”）、或 5 到 7 个环碳原子（“ C_{5-7} 碳环基”）。示例性 C_{3-6} 碳环基基团包括，但不限于环丙基（ C_3 ）、环丙烯基（ C_3 ）、环丁基（ C_4 ）、环丁烯基（ C_4 ）、环戊基（ C_5 ）、环戊烯基（ C_5 ）、环己基（ C_6 ）、环己烯基（ C_6 ）、环己二烯基（ C_6 ）等。示例性 C_{3-8} 碳环基基团包括，但不限于前面提到的 C_{3-6} 碳环基基团以及环庚基（ C_7 ）、环庚烯基（ C_7 ）、环庚二烯基（ C_7 ）、环庚三烯基（ C_7 ）、环辛基（ C_8 ）、环辛烯基（ C_8 ）、二环[2.2.1]庚烷基（ C_7 ）、二环[2.2.2]辛烷基（ C_8 ）等。示例性 C_{3-10} 碳环基基团包括，但不限于前面提到的 C_{3-8} 碳环基基团以及环壬基（ C_9 ）、环壬烯基（ C_9 ）、环癸基（ C_{10} ）、环癸烯基（ C_{10} ）、八氢-1H-茚基（ C_9 ）、十氢萘基（ C_{10} ）、螺[4.5]癸烷基（ C_{10} ）等。如上述实例说明，在某些实施例中，该碳环基基团是单环的（“单环碳环基”）或是一种稠合的（并碳环基）、桥接的（桥环基）或螺接的（螺环基）的环系统，如一个双环系统（“双环碳环基”）并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。“碳环基”还包括其中如上所定义的该碳环基环被一个或多个芳基或杂芳基基团稠合的环系统，其中附接点是在该碳环基环上，并且在此类情况下，碳环基环系统的元数为稠合后该碳环系统的碳的数目。在某些实施例中，碳环基基团的每个例子独立地是可任选取代的，例如，未取代的（一种“未取代的碳环基”）或被一个或多个取代基取代的（一种“取代的碳环基”）。在某些实施例中，该碳环基基团是未取代的 C_{3-10} 碳环基。在某些实施例中，该碳环基基团是一种取代的 C_{3-10} 碳环基。

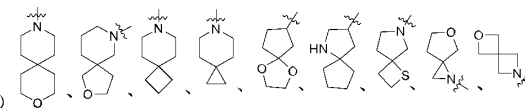
除另有规定外,术语“环烷基”指的是具有特定碳原子数的单环饱和脂烃基,优选地包含 3-12 个(例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 个)碳原子(即 C_{3-12} 环烷基),更优选包含 3-10 个碳原子(C_{3-10} 环烷基),进一步优选 3-7 个碳原子(C_{3-7} 环烷基)、4-6 个碳原子(C_{4-6} 环烷基)、5-6 个碳原子(C_{5-6} 环烷基)。实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基环丙基、2-乙基-环戊基、二甲基环丁基等。

除另有规定外,术语“杂环基”或“杂环”指具有环碳原子和 1 到 4 个环杂原子的饱和或部分不饱和单环或多环环状非芳香族取代基,包含 3-20 个(例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 个)环原子,其中 1 个、2 个、3 个或更多个环原子选自 N、O 或 S,其余环原子为 C。优选包含 3~18 个环原子(3-18 元杂环基),进一步优选包含 3~15 个环原子(3-15 元杂环基),或 3~12 个环原子(3-12 元杂环基),或 4~12 个环原子(4-12 元杂环基),或 3-10 个环原子(3-10 元杂环基),或 3~8 个环原子(3-8 元杂环基),或 3~7 个环原子(3-7 元杂环基),或 4~7 个环原子(4-7 元杂环基),或 3~6 个环原子(3-6 元杂环基),或 4~6 个环原子(4-6 元杂环基),或 5~6 个环原子(5-6 元杂环基)。杂原子优选 1-4 个,更优选 1~3 个(即 1 个、2 个或 3 个)。单环杂环基的实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡喃基等。多环杂环基包括并环、螺环和桥环的杂环基。“杂环基”可以是单环的(“单环杂环基”)或一种稠合的(并杂环基)、桥接的(“杂桥环基”或“桥环杂环基”)或螺接的(“杂螺环基”、“螺杂环基”或“螺环杂环基”)的环系统,如一个双环系统(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基双环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上所定义的该杂环基环被一个或多个碳环基团稠合的环系统,其中附接点是在该碳环基或杂环基环上,或者“杂环基”还包括其中如上所定义的该杂环基环被一个或多个芳基或杂芳基基团稠合的环系统,或如上所定义的环境基环被一个或多个杂芳基基团稠合的环系统,其中附接点是在该杂环基环或环境基环上,并且在此类情况下,该杂环基环系统的元数为稠合后环系统原子数。在某些实施例中,杂环基的每个例子独立地是可任选取代的,例如,未取代的(一种“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代的(一种“取代的杂环基”)。含有 1 个杂原子的示例性 3 元杂环基团包括,但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基(oxiranyl)和硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。含有 1 个杂原子的示例性 4 元杂环基团包括,但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有 1 个杂原子的示例性 5 元杂环基团包括,但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢苯硫基、二氢苯硫基、吡咯烷基、二氢吡咯基以及吡咯基-2,5-二酮。含有 2 个杂原子的示例性 5 元杂环基团包括,但不限于二氧戊环基、氧杂硫杂环戊烷基、二硫杂环戊烷基以及噁唑烷-2-酮。含有 3 个杂原子的示例性 5 元杂环基团包括,但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有 1 个杂原子的示例性 6 元杂环基团包括,但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基以及硫杂环己烷基(thianlyl)。含有 2 个杂原子的示例性 6 元杂环基团包括,但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基以及二氧杂环己烷基。含有 3 个杂原子的示例性 6 元杂环基团包括,但不限于三氮杂环己烷基、氧杂二噻烷基、噻二噻烷基、氧杂噻噻烷基以及二氧杂氮杂环己烷基(dioxazinanyl)。含有 1 个杂原子的示例性 7 元杂环基团包括,但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有 1 个杂原子的示例性 8 元杂环基团包括,但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。稠合到一个 C_6 芳基环上的示例性 5 元杂环基团(在此又称为一种 5,6-双环杂环)包括,但不限于二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。稠合到一个芳基环上的示例性 6 元杂环基团(在此又称为一种 6,6-双环杂环)包括,但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

除另有规定外,术语“螺环基”、“螺环”是指仅含有一个螺碳原子的、饱和的、一价脂肪族烃基,其可以包含 6-20 个环碳原子,优选包含 7-10 个环碳原子。螺环基包括 3 元/5 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元和 5 元/6 元螺环基等,其中螺原子分别计入每个环的元数。螺环基的示例性实例包括(但不

限于)  等。

除另有规定外,术语“杂螺环基”、“螺杂环基”是指仅含有一个螺碳原子的、饱和的、一价脂肪族基团,其可以包含 6-20 个环原子,优选包含 7-10 个环原子,其中包含 1-4 个环杂原子,优选包含 1-3 个(即 1 个、2 个或 3 个)环杂原子,且杂原子独立地选自 N、O 和 S。杂螺环基包括 3 元/5 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元和 5 元/6 元杂螺环基等,其中螺原子分别计入每个环的元数。杂螺环基的示例性

实例包括(但不限于)  等。

并碳环基可以包含 5-14 个环原子, 优选包含 6-12 个环原子, 更优选包含 7-10 个环原子。并碳环基包括双环、三环、四环或多环并碳环基, 优选双环、三环或四环并碳环基, 更优选双环或三环并碳环基。并

碳环基的示例性实例包括(但不限于)  等。

并杂环基可以包含 5-14 个环原子, 优选包含 6-12 个环原子, 更优选包含 7-10 个环原子, 其中包含 1-4 个环杂原子, 优选包含 1-3 个 (即 1 个、2 个或 3 个) 环杂原子, 且杂原子独立地选自 N、O 和 S。并杂环基包括双环、三环、四环或多环并杂环基, 优选双环、三环或四环并杂环基, 更优选双环或三环并杂环基。

基。并杂环基的示例性实例包括(但不限于)

除另有规定外，术语“桥环基”是指多环的、任意两个环共用两个不直接相连的环碳原子的、一价脂肪族烃基，其可以包含 5-20 个环碳原子，优选包含 6-14 个环碳原子，更优选包含 7-10 个环碳原子，并且可以包含一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。桥环基包括双环、三环、四环或多环桥环基，优选双环、三环或四环桥环基，更优选双环或三环桥环基。桥环基的示例性实例包括（但不限于）

除另有规定外，术语“杂桥环基”是指多环的、任意两个环共用两个不直接相连的环原子的、一价脂肪族基团，其可以包含 5-14 个环原子，优选包含 6-14 个环原子，更优选包含 7-10 个环原子，其中包含 1-4 个环杂原子，优选包含 1-3 个（即 1 个、2 个或 3 个）环杂原子，且杂原子独立地选自 N、O 和 S，并且可以包含一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。杂桥环基包括双环、三环、四环或多环杂桥环基，优选双环、三环或四环杂桥环基，更优选双环或三环杂桥环基。杂桥环基的示例性实例包括

(但不限于)

除另有规定外，术语“芳基”或“芳环基”表示含有 6-16 个（例如 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16 个）碳原子，或 6-14 个碳原子，或 6-12 个碳原子，或 6-10 个碳原子的单环、双环和三环的芳香碳环体系，优选 6-10 个碳原子，更优选 6-8 个碳原子，更优选苯基。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用。芳基基团的实例可以包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基或芘基等。

除另有规定外，术语“杂芳基”或“杂芳环基”表示含有 5-20 元（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 元）结构，或优选 5-18 元结构，或优选 5-12 元结构，或优选 5-10 元结构，或优选 5-8 元结构，更优选 5-6 元结构的芳香单环或者多环环状系统，其中 1 个、2 个、3 个或更多个环原子为杂原子且其余原子为碳，杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量优选为 1 个、2 个或 3 个。多环杂芳基为稠杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、硫代二唑基、三嗪基、酞嗪基、喹啉基、异喹啉基、喋啶基、嘌呤基、异嘌呤基、嘧啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并吡嗪基、苯并咪唑基、苯并酞嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基等。

在本发明的各部分,描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。所述连接基团例如亚烷基的定义同“烷基”的术语定义,为如上所定义的二价烷基。其中, C₀₋₆ 亚烷基的定义包含

C₀ (即连接基团仅为键) 和 C₁₋₆ 亚烷基。所述 C₁₋₆ 亚烷基的定义同前述 C₁₋₆ 烷基。

除另有规定外, 术语“药物上可接受的盐”或“可药用盐”是指在合理医学判断范围内适用于与哺乳动物特别是人的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应等并与合理的效益/风险比相称的盐, 比如胺、羧酸和其他类型化合物的医学上可接受的盐在所属领域中是被熟知的。可以在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备所述盐, 或单独通过将游离碱或游离酸与合适的试剂反应制备所述盐。

除另有规定外, 术语“同位素衍生物”是指本发明的化合物可以以同位素示踪的或富集形式存在, 含有一个或多个原子, 这些原子的原子量或质量数不同于自然界中发现的最大的原子的原子量或质量数。同位素可以是放射性或非放射性的同位素。通常用作同位素标记的同位素是: 氢同位素: ²H 和 ³H; 碳同位素: ¹³C 和 ¹⁴C; 氯同位素: ³⁵Cl 和 ³⁷Cl; 氟同位素: ¹⁸F; 碘同位素: ¹²³I 和 ¹²⁵I; 氮同位素: ¹³N 和 ¹⁵N; 氧同位素: ¹⁵O、¹⁷O 和 ¹⁸O 和硫同位素 ³⁵S。这些同位素标记化合物可以用来研究药用分子在组织中的分布情况。尤其是 ³H 和 ¹³C, 由于它们容易标记且方便检测, 运用更为广泛。某些重同位素, 比如重氢 (²H) 的取代能增强代谢的稳定性, 延长半衰期从而达到减少剂量的目的而提供疗效优势。同位素标记的化合物一般从已被标记的起始物开始, 用已知的合成技术像合成非同位素标记的化合物一样来完成其合成。

除另有规定外, 本发明化合物还包括其“溶剂合物”或“溶剂化物”。术语“溶剂合物”、“溶剂化物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子 (无论有机的还是无机的) 的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中, 例如当一个或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时, 溶剂化物将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则排列和/或无序排列存在。溶剂合物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂合物。示例性溶剂合物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域公知的。术语“水合物”是指水分子以配位键或共价键与化合物中的阳离子或阴离子结合, 或指水离子不直接与阳离子或阴离子结合而是以一定比例存在于固体晶格的确定位置而形成的物质。

除另有规定外, 术语“立体异构体”是指具有相同化学构造, 但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体 (旋转异构体)、几何异构体 (顺/反) 异构体、阻转异构体等。所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体, 对映异构体, 非对映异构体, 例如, 通过色谱法和/或分步结晶法。除另有规定外, 术语“几何异构体 (顺/反) 异构体”可以含有 E 或 Z 构型的碳-碳双键或碳-氮双键, 其中术语“E”代表碳-碳或碳-氮双键的对侧的更高顺序取代基, 术语“Z”代表碳-碳或碳-氮双键的同侧上的更高顺序取代基 (利用 Cahn-Ingold Prelog 优先规则确定)。本发明的化合物还可以以“E”和“Z”异构体的混合物形态存在。

除另有规定外, 术语“互变异构体”是指具有不同能量的可通过低能垒互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的 (如在溶液中), 则可以达到互变异构体的化学平衡。例如, 质子互变异构体 (也称为质子转移互变异构体) 包括通过质子迁移来进行的互相转化, 如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。

除非其他方面表明, 本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式 (如对映异构, 非对映异构, 和几何异构 (或构象异构)): 例如含有不对称中心的 R、S 构型, 双键的 (Z)、(E) 异构体, 和 (Z)、(E) 的构象异构体。因此, 本发明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 (或构象异构体) 的混合物都属于本发明的范围。

除另有规定外, 本发明化合物还包括其“前药”。术语“前药”是指在体内转化为母体药物的药物。前药通常是有用的, 其可以改善一些确定的、不合需要的物理或生物学性质。物理性能通常是相关的溶解度 (过高或不足的脂质或水溶性) 或稳定性, 而有问题的生物学特性包括代谢太快或生物利用率差, 这本身可能与物理化学性质相关。例如, 它们可以通过口服而被生物利用, 而母体则不能。与母体药物相比, 前药在药物组合物中的溶解度也有所提高。前药的一个例子, 但不限于此, 可以是任何本发明的化合物, 其作为酯 (“前药”) 给药, 以促进穿过细胞膜的传递, 其中水溶性对迁移性有害, 但一旦进入细胞内水溶性是有益的, 其随后被代谢水解成羧酸, 即活性实体。前药的另一个例子可以是与酸基团结合的短肽 (聚氨基酸), 其中肽被代谢以显示活性部分。

除另有规定外, 术语“治疗”涵盖了对患者疾病、病症和病况的任何治疗, 包括: (a) 抑制疾病、病症和病况的症状, 即阻止其发展; 或 (b) 缓解疾病、病症和病况的症状, 即, 导致疾病或症状消退; 或 (c) 改善或消除疾病、病症和病况或与所述疾病相关的一个或多个症状。

制备实施例、实施例及本文其他地方使用的缩写词是:

DCM: 二氯甲烷; TEA: 三乙胺; DIEA: *N,N*-二异丙基乙胺; DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺; EtOAc: 乙酸乙酯; H: 小时; mL: 毫升; MeOH: 甲醇; TFA: 三氟乙酸; NBSN-溴代丁二酰亚胺; NIS: *N*-碘代丁二酰亚胺; THF: 四氢呋喃; Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II); DMSO-*d*₆:

氘代二甲基亚砜; Toluene: 甲苯; mCPBA: 间氯过氧苯甲酸; PE: 石油醚; EA: 乙酸乙酯; LAH: 氢化铝锂。

本发明的有益效果为:

本发明设计了一类结构新颖的化合物。体外细胞研究显示, 本发明化合物对 RSV 病毒具有良好的抑制作用。hERG 试验表明本发明化合物心脏毒性风险低, 安全性好。体内试验表明, 本发明化合物具有良好的药代动力学性质和良好的体内抗病毒效果。此外, 本发明研究了特定的合成方法, 该合成方法工艺简单, 操作便捷, 利于规模化工业生产和应用。

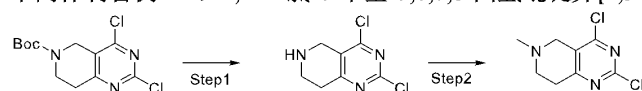
具体实施方式

下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件或者按照制造厂商所建议的条件。除非另行定义, 文中所使用的所有专业与科学用语与本领域专业人员所熟悉的意义相同。此外, 任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法之中。文中所示的较佳实施方法与材料仅做示范之用。

本发明中涉及到的手性化合物可使用超临界色谱设备, 利用手性色谱柱, 常规溶剂为流动相, 进行分离纯化得到光学纯的单体化合物。

以下为本申请示例性化合物的制备实施例。

中间体制备例 1-1: 2,4-二氯-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶的合成



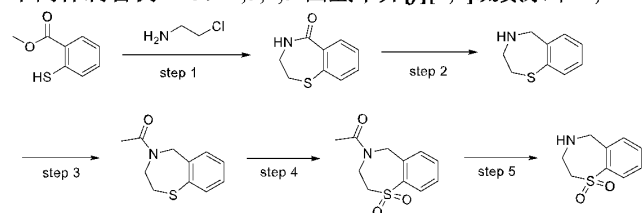
步骤 1: 2,4-二氯-5,6,7,8-四氢吡啶[4,3-*d*]嘧啶的合成

在 100 mL 反应瓶中依次加入 2,4-二氯-7,8-二氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-6(5*H*)-羧酸叔丁酯(0.5 g, 1.64 mmol), DCM (5 mL), 三氟乙酸 (2 mL), 将该反应液在室温条件下搅拌下 3 h。LCMS 显示反应完毕, 后处理, 减压浓缩至干得到 2,4-二氯-5,6,7,8-四氢吡啶[4,3-*d*]嘧啶粗品, 未经进一步纯化, 直接用于下一步反应, ESI-MS(*m/z*): 204.00[M+H]⁺。

步骤 2: 2,4-二氯-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶的合成

向步骤 1 得到的 2,4-二氯-5,6,7,8-四氢吡啶[4,3-*d*]嘧啶粗品中加入 DCM (4 mL), 甲醇 (1 mL), 用三乙胺调节反应液的 pH 至 9, 然后滴加冰乙酸使反应液的 pH 为 5, 室温搅拌下加入多聚甲醛 (0.45 g), 然后继续搅拌 1 h 后加入氰基硼氢化钠 (0.31 g, 4.9 mmol), 室温搅拌过夜反应。LCMS 显示反应完毕, 加入二氯甲烷稀释反应液, 将反应液水洗后减压浓缩至干, 浓缩物经柱层析纯化 (DCM: MeOH = 40:1(v/v)) 得到 2,4-二氯-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶 (0.4 g)。ESI-MS(*m/z*): 218.02[M+H]⁺。

中间体制备例 2-3: 2,3,4,5-四氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物的合成



步骤 1: 3,4-二氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-5(2*H*)-酮的合成

在 100 mL 的反应瓶中加入 2-巯基苯甲酸甲酯 (3.00 g, 17.8 mmol)、2-氯乙胺盐酸盐 (2.07 g, 17.8 mmol)、DMF (10 mL) 和 THF (10 mL)。0°C 缓慢加入氢化钠 (2.22 g, 55.5 mmol)。LCMS 检测反应结束后, 向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩, 用混合溶液 (EA:PE = 1:1) 打浆, 过滤得到 3,4-二氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-5(2*H*)-酮 (1.30 g)。ESI-MS(*m/z*): 180.05[M+H]⁺。

步骤 2: 2,3,4,5-四氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草的合成

在 100 mL 的反应瓶中加入 3,4-二氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-5(2*H*)-酮 (1.30 g, 7.3 mmol) 和 THF (20 mL)。0°C 缓慢加入四氢铝锂, 60°C 反应 7 h。LCMS 检测反应结束后, 0°C 缓慢加入水, 15% 氢氧化钠溶液和水淬灭反应。过滤, 滤液减压浓缩, 得到 2,3,4,5-四氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草 (1.10 g)。ESI-MS(*m/z*): 166.06[M+H]⁺。

步骤 3: 1-(2,3-二氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)乙烷-1-酮的合成

在 50 mL 的反应瓶中加入 2,3,4,5-四氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草 (1.10 g, 5.3 mmol)、三乙胺 (1.11 mL, 6.3 mmol) 和二氯甲烷 (10 mL)。0°C 滴加乙酸酐 (0.75 mL, 6.3 mmol)。常温反应 1 h, LCMS 检测反应结束后, 将反应液用氯化钠饱和溶液洗涤, 经硫酸钠干燥。有机相减压浓缩, 得到 1-(2,3-二氢苯并[*j*][1,4]硫氮

杂草-4(5*H*)-基)乙烷-1-酮 (1.08 g)。ESI-MS(*m/z*): 208.08[M+H]⁺。

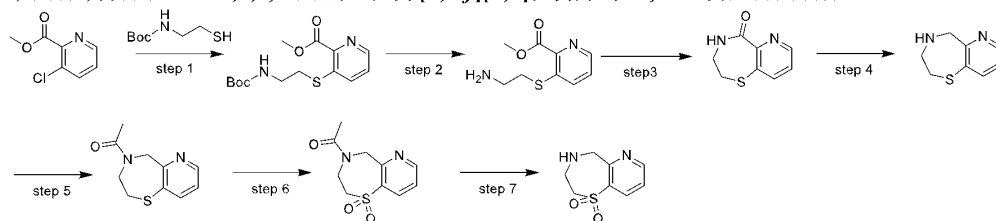
步骤 4: 1-(1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)乙烷-1-酮的合成

在 50 mL 的反应瓶中加入 1-(2,3-二氢苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)乙烷-1-酮 (1.08 g, 5.2 mmol) 和二氯甲烷 (10 mL), 0°C 缓慢滴加溶于二氯甲烷的 mCPBA (2.69 g, 15.6 mmol), 常温反应 2 h。LCMS 检测反应结束后, 用饱和的碳酸钠水溶液洗涤, 用硫代硫酸钠洗涤, 然后用氯化钠水溶液洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 再经乙醚洗涤, 过滤得到 1-(1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)乙烷-1-酮 (1.00 g)。ESI-MS(*m/z*): 240.18[M+H]⁺。

步骤 5: 2,3,4,5-四氢苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物的合成

在 50 mL 的反应瓶中加入 1-(1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)乙烷-1-酮 (1.00 g, 4.2 mmol)、氢氧化钠 (0.84 g, 21.0 mmol)、乙醇 (10 mL) 和水 (7 mL), 80°C 反应 16 h。LCMS 检测反应结束后, 旋干有机溶剂。加入水打浆, 过滤, 得到 2,3,4,5-四氢苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物 (0.66 g)。ESI-MS(*m/z*): 198.11[M+H]⁺。

中间体制备例 2-5: 2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物的合成



步骤 1: 3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)硫代)吡啶甲酸甲酯的合成

将 3-氯吡啶甲酸甲酯 (8 g, 46.63 mmol) 加到 DMF (80 mL) 中, K₂CO₃ (8 g, 46.63 mmol, 3 eq) 和 (2-巯基乙基)氨基甲酸叔丁酯 (8.26 g, 46.63 mmol) 依次加入到反应液中, 将反应液在 110 °C 搅拌 16 小时。LCMS 监测到产物生成, 反应液用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用半饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到粗品, 柱层析法 (PE:EA = 1:1) 得到 3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)硫代)吡啶甲酸甲酯 (2.8 g)。ESI-MS(*m/z*): 313.38[M+H]⁺。

步骤 2: 3-((2-氨基乙基)硫代)吡啶甲酸甲酯的合成

将 3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)硫代)吡啶甲酸甲酯 (2.8 g, 8.96 mmol) 溶解到 DCM (28 mL) 和 HCl/1,4-二氧六环 (14 mL) 中, 将混合液在 20 °C 下搅拌反应 2 h。TLC 检测到原料反应完全。减压浓缩得到 3-((2-氨基乙基)硫代)吡啶甲酸甲酯盐酸盐 (2.5 g)。ESI-MS(*m/z*): 213.27[M+H]⁺。

步骤 3: 3,4-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]硫氮杂草-5(2*H*)-酮的合成

将 3-((2-氨基乙基)硫代)吡啶甲酸甲酯盐酸盐 (2.5 g, 10.05 mmol) 溶解到 THF (125 mL) 和 MeOH (125 mL) 中, 0°C 下加 CH₃ONa (3.26 g, 60.31 mmol) 于反应液中, 将混合液在 48°C 下搅拌反应 16 h。LCMS 检测到原料反应完全。反应液经过减压蒸馏去除溶剂后, 用水和二氯甲烷萃取后, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏得到 3,4-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]硫氮杂草-5(2*H*)-酮 (1.3 g)。ESI-MS(*m/z*): 181.23[M+H]⁺。

步骤 4: 2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]硫氮杂草的合成

将 3,4-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]硫氮杂草-5(2*H*)-酮 (1.1 g, 6.10 mmol) 溶解到 THF (22 mL) 中, 0°C 加 LAH (463.30 mg, 12.21 mmol) 于反应液中, 将混合液在 60 °C 下搅拌反应 4 h。LCMS 检测到原料反应完全。反应液经过柱层析法 (DCM:MeOH = 10:1) 纯化后得到 2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]硫氮杂草 (577.7 mg)。ESI-MS(*m/z*): 167.24 [M+H]⁺。

步骤 5: 1-(2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)乙烷-1-酮的合成

将 2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]硫氮杂草 (577.7 mg, 3.48 mmol) 溶解到 DCM (20 mL) 中, 0°C 加入三乙胺 (0.6 mL, 4.8 mmol)、乙酸酐 (0.3 mL, 4.2 mmol), 升至室温搅拌 2 h。LCMS 检测到原料反应完全。反应液经过减压蒸馏去除溶剂后, 用水和二氯甲烷萃取, 有机相旋干后经硅胶柱层析 (DCM:MeOH = 30:1) 纯化, 得到 1-(2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)乙烷-1-酮 (347.4 mg)。ESI-MS(*m/z*): 209.28 [M+H]⁺。

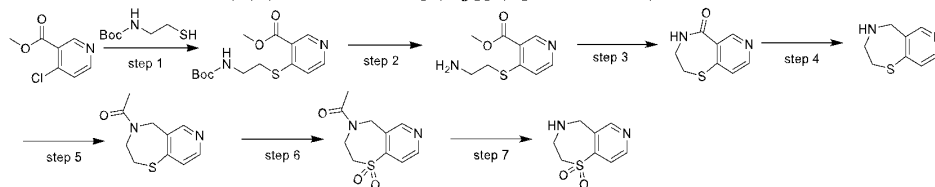
步骤 6: 1-(1,1-二氧化-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)乙烷-1-酮的合成

将 1-(2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)乙烷-1-酮 (347.4 mg, 1.67 mmol) 溶解到 DCM (20 mL) 中, 0°C 加入 mCPBA (0.86 g, 4.9 mmol), 升至室温搅拌 2 h。LCMS 检测到原料反应完全。反应液经过减压蒸馏去除溶剂后, 用水和二氯甲烷萃取, 有机相旋干后经硅胶柱层析 (DCM:MeOH = 30:1) 纯化, 得到 1-(1,1-二氧化-2,3-二氢吡啶并[2,3-*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)乙烷-1-酮 (289.1 mg)。ESI-MS(*m/z*): 241.28 [M+H]⁺。

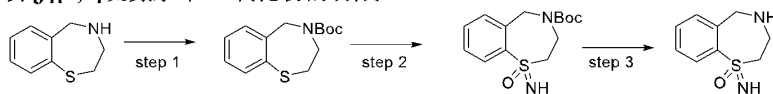
步骤 7: 2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物的合成

将 1-(1,1-二氧代-2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)乙烷-1-酮 (289.1mg, 1.20mmol) 溶解到 EtOH/H₂O (20mL, v/v=1:1) 中, 加入 NaOH (0.48 g, 12 mmol), 升温至 78°C 反应 20 h。LCMS 检测到原料反应完全。反应液经过减压蒸馏去除溶剂后经硅胶柱纯化 (DCM:MeOH = 30:1), 得到 2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物 (110.2 mg)。ESI-MS(*m/z*): 199.24 [M+H]⁺。

中间体制备例 2-6: 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物的合成



合成方法同中间体制备例 2-5, 仅起始原料用 4-氯烟酸甲酯代替 3-氯吡啶甲酸甲酯, 得到 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物 (98.2 mg)。中间体制备例 2-14: 1-亚氨基-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



步骤 1: 2,3-二氢苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-羧酸叔丁酯的合成

在 50 mL 的反应瓶中加入 2,3,4,5-四氢苯并[*f*][1,4]硫氮杂草 (1 g, 6 mmol)、DCM (10 ml), TEA (1.2 g, 12 mmol) 和 Boc 酸酐 (1.6 g, 7.2 mmol)。反应结束后, 加入 H₂O, DCM 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗, 收集有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 2,3-二氢苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-羧酸叔丁酯 (1.6 g, 粗品)。ESI-MS(*m/z*): 266.11[M+H]⁺。

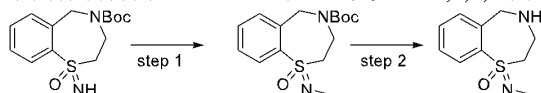
步骤 2: 1-亚氨基-1, 2, 3, 5-四氢-4*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物的合成

在 50 mL 的反应瓶中将 2,3-二氢苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-羧酸叔丁酯 (1.6 g, 6 mmol) 加入到 MeOH (20 ml) 中, 然后加入碳酸铵 (864 mg, 9 mmol)。搅拌 5 分钟后加入碘苯二乙酸 (4.4 g, 13.8 mmol), 室温下过夜反应, 减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶层析(EA:PE = 1:1)得到 1-亚氨基-1, 2, 3, 5-四氢-4*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物(1.3 g)。ESI-MS(*m/z*): 297.12[M+H]⁺。

步骤 3: 1-亚氨基-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成

在 50 mL 的反应瓶中加入 1-亚氨基-1, 2, 3, 5-四氢-4*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物 (1.3 g, 4.4 mmol), 然后加入 HCl/1,4-二氧六环 (15 mL, 4M), 室温反应 14 h。反应完成后, 减压浓缩得到粗品, 粗品加入水中, 加入饱和碳酸钾溶液调 pH 至 9-10, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗, 收集有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 1-亚氨基-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物 (560 mg)。ESI-MS(*m/z*): 197.07[M+H]⁺。

中间体制备例 2-15: 1-(甲基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



步骤 1: 1-(甲基亚氨基)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1, 4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物的合成

在 50 mL 的反应瓶中加入 1-亚氨基-1,2,3,5-四氢-4*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物 (2 g, 6.7 mmol)、THF (20 mL)。0°C 缓慢加入氢化钠 (400 mg, 10 mmol)。室温下反应 0.5 h, 然后加入碘甲烷 (1.05 g, 7.4 mmol)。室温下反应 2 h。反应结束后, 向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶层析(EA:PE = 1:1)得到 1-(甲基亚氨基)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物(1.7 g)。ESI-MS(*m/z*): 311.14[M+H]⁺。

步骤 2: 1-(甲基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成

在 50 mL 的反应瓶中加入 1-(甲基亚氨基)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1, 4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物(1.7 g, 5.5 mmol), 然后加入 HCl/1,4-二氧六环 (20 mL, 4M), 室温反应 14 h。反应完成后, 减压浓缩得到粗品, 粗品加入水中, 加入饱和碳酸钾溶液调 pH 9-10, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗, 收集有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 1-(甲基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物 (630 mg)。ESI-MS(*m/z*): 211.08 [M+H]⁺。

中间体制备例 2-16: *N*-(1-氧化-2,3,4,5-四氢-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-亚基) 氰胺的合成



步骤 1: (*E*)-1-(氰基亚氨基)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯的合成

在 50 mL 的反应瓶中将 2,3-二氢苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-羧酸叔丁酯(1.7 g, 6.4 mmol)加入到 MeOH (20 ml)中, 然后加入氰化铵(422 mg, 9.6 mmol)。搅拌 5 分钟后加入碘苯二乙酸(2.3 g, 7 mmol), 室温下过夜反应, 减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶层析(EA:PE = 2:1)得到 (*E*)-1-(氰基亚氨基)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯(1.4 g)。ESI-MS(*m/z*): 306.12[M+H]⁺。

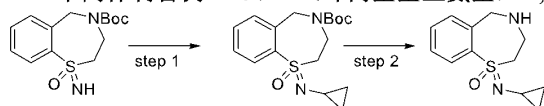
步骤 2: 1-(氰基亚氨基)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物的合成

在 50 mL 的反应瓶中将 (*E*)-1-(氰基亚氨基)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯(1.4 g, 4.6 mmol)加入到 ACN(70 ml)和 DCM (7 ml)中, 然后加入氯化钨(9.5 mg, 0.046 mmol), 高碘酸钠(1.5 g, 6.9 mmol), 室温下过夜反应, 减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶层析(EA:PE = 2:1)得到 1-(氰基亚氨基)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物(1.1 g)。ESI-MS(*m/z*): 322.11[M+H]⁺。

步骤 3: *N*-(1-氧化-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-亚基)氰胺的合成

在 50 mL 的反应瓶中加入 1-(氰基亚氨基)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物(1.1 g, 3.4 mmol), 然后加入 HCl/1,4-二氧六环(15 mL, 4M), 室温反应 14 h。反应完成后, 减压浓缩得到粗品, 粗品加入水中, 加入饱和碳酸钾溶液调 pH 至 9-10, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗, 收集有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 *N*-(1-氧化-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-亚基)氰胺(300 mg)。ESI-MS(*m/z*): 222.06[M+H]⁺。

中间体制备例 2-19: 1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



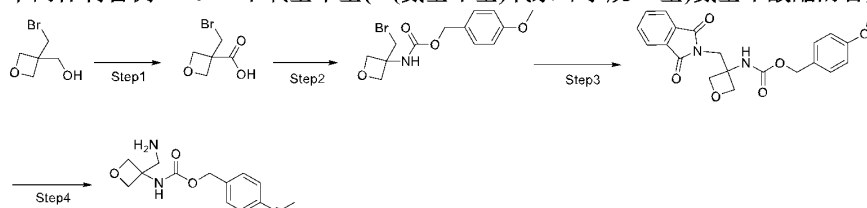
步骤 1: 1-(环丙基亚氨基)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物的合成

在 50 mL 的反应瓶中加入 1-亚氨基-1,2,3,5-四氢-4*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物(200 mg, 0.7 mmol)、Cu(OAc)₂(200 mg, 1.1 mmol), 环丙基硼酸(120 mg, 1.4 mmol), 吡啶(134 mg, 1.7 mmol), 1,4-二氧六环(20 mL)。100°C下反应 8 h。反应结束后, 向反应液中加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶层析(EA:PE = 1:1)得到 1-(环丙基亚氨基)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物(150 mg)。ESI-MS(*m/z*): 337.15[M+H]⁺。

步骤 2: 1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成

在 50 mL 的反应瓶中加入 1-(环丙基亚氨基)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-羧酸叔丁酯-1-氧化物(150 mg), 然后加入 HCl/1,4-二氧六环(20 mL, 4M), 室温反应 14 h。反应完成后, 减压浓缩得到粗品, 粗品加入水中, 加入饱和碳酸钾溶液调 pH 9-10, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗, 收集有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物(100 mg)。ESI-MS(*m/z*): 237.10 [M+H]⁺。

中间体制备例 3-1: 4-甲氧基苄基(3-(氨基甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯的合成



步骤 1: 3-(溴甲基)氧杂环丁烷-3-羧酸的合成

在 500 mL 反应瓶中依次加入 (3-(溴甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲醇(8.5 g, 46.95 mmol), 乙腈(25 mL), 水(130 mL), KBr(0.57 g, 4.79 mmol), 向该反应液滴加 7%的次氯酸钠水溶液(120 mL), 滴加过程中温度在 30°C以下, 滴加完毕, 室温反应 4 h。LCMS 显示反应完毕, 加入碳酸氢钠水溶液调节体系的 pH 至 10, 然后将该体系用乙酸乙酯萃取, 得到的水相用 5N 的硫酸调节 pH 至 2, 然后用二氯甲烷萃取, 减压浓缩至干得到 3-(溴甲基)氧杂环丁烷-3-羧酸(5.6 g)。

步骤 2: 4-甲氧基苄基(3-(溴甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯的合成

在 500 mL 反应瓶中依次加入 3-(溴甲基)氧杂环丁烷-3-羧酸 (5 g, 25.77 mmol), 甲苯 (50 mL), *N*-甲基吗啡啉 (3.1 g, 30.65 mmol), (4-甲氧基苄基) 甲醇 (3.6 g, 26.06 mmol), DPPA (7.8 g, 28.34 mmol), 将该反应液升温至 80°C 反应 4 h。LCMS 显示反应完毕, 降至室温, 加入乙酸乙酯稀释反应液, 得到的体系分别用饱和碳酸氢钠水溶液, 水, 以及饱和食盐水洗涤, 有机相减压浓缩得到 4-甲氧基苄基(3-(溴甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯 (7.8 g)。ESI-MS(*m/z*): 330.03[M+H]⁺。

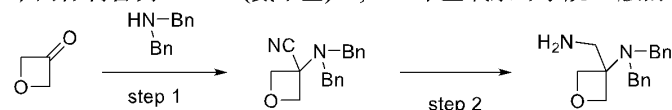
步骤 3: 4-甲氧基苄基(3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯的合成

在 250 mL 反应瓶中依次加入 4-甲氧基苄基(3-(溴甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯 (7.8 g, 23.71 mmol), DMF (50 mL), 邻苯二甲酰亚胺钾盐 (4.4 g, 23.78 mmol), 将该反应液升温至 60°C 反应 3 h。LCMS 显示反应完毕, 乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩至干, 浓缩物用甲基叔丁基醚打浆得到 4-甲氧基苄基(3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯 (3.1 g)。ESI-MS(*m/z*): 397.13[M+H]⁺。

步骤 4: 4-甲氧基苄基(3-(氨基甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯的合成

在 250 mL 反应瓶中依次加入 4-甲氧基苄基(3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯 (3 g, 7.57 mmol), 乙醇 (30 mL), 80% 的水合肼 (2.3 g, 37.88 mmol), 升温至 80°C 反应 2 h。LCMS 显示反应完毕, 反应液过滤, 滤液减压浓缩得到 4-甲氧基苄基(3-(氨基甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯 (2.0 g)。ESI-MS(*m/z*): 267.13[M+H]⁺。

中间体制备例 3-2: 3-(氨基甲基)-*N,N*-二苄基氧杂环丁烷-3-胺的合成



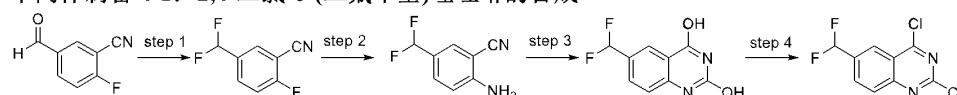
步骤 1: 3-(二苄氨基)氧杂环丁烷-3-腈的合成

在 250 mL 反应瓶中依次加入氧杂环丁烷-3-酮 (2 g, 27.6 mmol), AcOH (80 mL), 二苄胺 (9.9 g, 55.2 mmol), TMSCN (5.5 g, 55.2 mmol), 室温反应 3 小时, LCMS 显示反应完毕。醋酸旋干, 加水稀释, 碳酸氢钠调到 PH 至 8, 然后加入乙酸乙酯 (200 mL), 萃取, 分液, 得到的有机相分别用水以及饱和食盐水洗涤, 中压制备 (PE: EA=3:1) 得到 3-(二苄氨基)氧杂环丁烷-3-腈 (5.2 g)。ESI-MS(*m/z*): 279.14[M+H]⁺。

步骤 2: 3-(氨基甲基)-*N,N*-二苄基氧杂环丁烷-3-胺的合成

在 250 mL 反应瓶中依次加入 3-(二苄氨基)氧杂环丁烷-3-腈 (5.2 g, 18.7 mmol), 然后用 100 mL 四氢呋喃溶解, 室温下缓慢分批加入 LiAlH₄ (0.85 g, 22.4 mmol) 室温反应 4 小时, LCMS 显示反应完毕。冰浴下, 缓慢加入水 (0.9 mL), 15% NaOH (0.9 mL), 水 (2.7 mL), 然后加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 然后进行中压制备分离 (DCM: MeOH=20:1) 得到 3-(氨基甲基)-*N,N*-二苄基氧杂环丁烷-3-胺 (3 g, 10.6 mmol)。ESI-MS(*m/z*): 283.17[M+H]⁺。

中间体制备 4-1: 2,4-二氯-6-(二氟甲基)喹唑啉的合成



步骤 1: 5-二氟甲基-2-氟苯甲腈合成

在 100 mL 的反应瓶中依次加入 2-氟-5-醛基-苯甲腈 (1.49 g), 加入 DCM 溶液溶解, 控温 0°C 下缓慢加入二乙胺基三氯化硫 (1.77 g)。加入完成后室温反应, LCMS 检测反应结束。加入冰水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 减压旋干得到 5-二氟甲基-2-氟苯甲腈 (1.5 g)。ESI-MS(*m/z*): 172.03[M+H]⁺。

步骤 2: 5-二氟甲基-2-氨基苯甲腈合成

在 20 mL 的反应瓶中依次加入 5-二氟甲基-2-氟苯甲腈 (1.49 g), 加入 THF 溶液溶解, 缓慢加入氨水 (1.77 g)。加入完成后 100°C 反应, LCMS 检测反应完全。用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 减压旋干得到 5-二氟甲基-2-氨基苯甲腈 (0.3 g)。ESI-MS(*m/z*): 169.03[M+H]⁺。

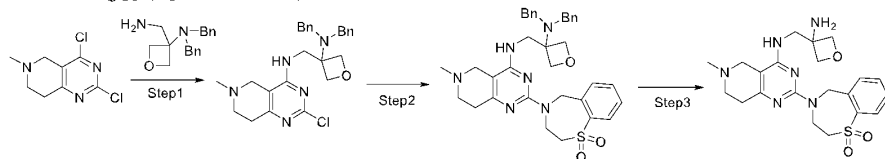
步骤 3: 6-(二氟甲基)喹唑啉-2,4-二醇合成

在 20 mL 的反应瓶中依次加入 5-二氟甲基-2-氨基苯甲腈 (0.3 g), DBU (2 mL) 加入 DMSO 溶液溶解, 缓慢置换 CO₂ 气体三次, 100°C 反应, LCMS 检测反应中止。加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 减压旋干制备分离得到 6-(二氟甲基)喹唑啉-2,4-二醇 (0.1 g)。ESI-MS(*m/z*): 213.04[M+H]⁺。

步骤 4: 2,4-二氯-6-(二氟甲基)喹唑啉合成

在 20 mL 的反应瓶中依次加入 6-(二氟甲基)喹唑啉-2,4-二醇 (0.1 g), 三氯化磷 (2 mL), 五氯化磷 (2 mL), 100°C 反应, LCMS 检测反应中止。加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 减压旋干制备分离得到 2,4-二氯-6-(二氟甲基)喹唑啉 (0.05 g)。ESI-MS(*m/z*): 248.97[M+H]⁺。

实施例 1-1: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]噻啉-2-基)-2,3,4,5-

四氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物的合成

步骤 1: 2-氯-*N*-((3-(2,2-二苄基氨基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺的合成
在 100 mL 反应瓶中加入 3-(2,2-二苄基氨基)氧杂环丁烷-3-胺 (517 mg, 1.83 mmol) 和甲醇 (10 mL), 然后加入 2,4-二氯-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶 (400 mg, 1.83 mmol) 和三乙胺 (270 mg, 2.67 mmol)。反应液在室温条件下反应 3 小时。LCMS 显示反应完毕, 后处理, 将反应液减压浓缩至干, 浓缩物经柱层析纯化 (DCM: MeOH = 30:1) 得到 2-氯-*N*-((3-(2,2-二苄基氨基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺 (130 mg)。ESI-MS(*m/z*): 464.21[M+H]⁺。

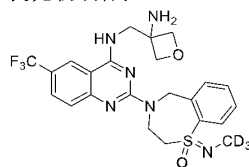
步骤 2: 4-(4-(((3-(2,2-二苄基氨基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物的合成

在 25 mL 反应瓶中依次加入 2-氯-*N*-((3-(2,2-二苄基氨基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.22 mmol), 2,3,4,5-四氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物 (47 mg, 0.24 mmol), 对甲苯磺酸一水合物 (8.4 mg, 0.044 mmol), 正丁醇 (2 mL), 将该反应液在 120°C 下反应 4 小时。LCMS 显示反应完毕。后处理, 加入乙酸乙酯稀释, 得到的有机相分别用饱和碳酸氢钠水溶液以及水洗涤, 有机相减压浓缩至干, 浓缩物通过 TLC 制备 (DCM: MeOH = 10:1) 得到 4-(4-(((3-(2,2-二苄基氨基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物 (60 mg)。ESI-MS(*m/z*): 625.29[M+H]⁺。

步骤 3: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物的合成

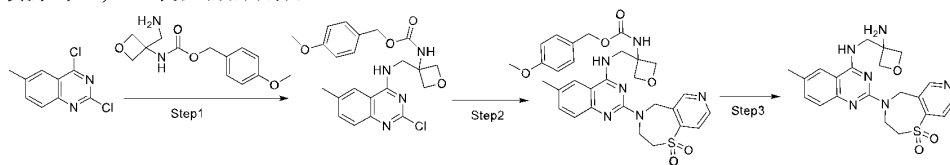
在 25 mL 的反应瓶中, 将 4-(4-(((3-(2,2-二苄基氨基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物 (60 mg, 0.096 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 加入 20% 碳负载的 Pd(OH)₂ (40 mg), 在氢气氛围下室温反应过夜。LCMS 显示反应完毕, 过滤, 收集滤液, 减压浓缩后经 TLC 制备 (DCM: MeOH = 10:1), 得到 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物 (20 mg)。ESI-MS(*m/z*): 445.19[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.51 (dd, *J* = 26.3, 6.0 Hz, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.12 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.81 – 2.61 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H)。

实施例 1-32: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-2-基)-1-((甲基-D3)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1λ⁴-苯并[*j*][1,4]噻氮杂草-1-氧化物合成



合成方法同实施例 2-5, 在步骤 1 中用 2,4-二氯-6-三氟甲基喹唑啉代替 2,4-二氯-6-甲基喹唑啉, 步骤 2 中用 1-((甲基-D3)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1λ⁴-苯并[*j*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到目标化合物 (19 mg)。ESI-MS(*m/z*): 510.57[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 5.51 – 5.39 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.62 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.32 – 1.23 (m, 3H), 0.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H)。

实施例 2-5: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物的合成



步骤 1: 4-甲氧基苄基(3-(((2-氯-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯的合成

在 100 mL 反应瓶中加入 4-甲氧基苄基(3-(氨基甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(260 mg, 0.98 mmol)和甲醇(10 mL), 然后加入 2, 4-二氯-6-甲基喹唑啉(210 mg, 0.98 mmol)和三乙胺(200 mg, 1.98 mmol)。将该反应液在室温条件下反应 4 小时。LCMS 显示反应完毕, 后处理, 直接将反应液减压浓缩至干。浓缩物经硅胶柱纯化(DCM: MeOH = 30:1), 得到 4-甲氧基苄基(3-(((2-氯-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(260 mg)。ESI-MS(*m/z*): 443.90[M+H]⁺。

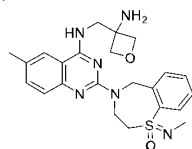
步骤 2: 4-甲氧基苄基(3-((2-(1,1-二氧化-2,3-二氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯的合成

在 25 mL 反应瓶中依次加入 4-甲氧基苄基(3-(((2-氯-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(260 mg, 0.60 mmol), 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物(120 mg, 0.60 mmol), NH₄Cl(8 mg, 0.15 mmol), 乙醇(10 mL), 将该反应液升温至 78°C 反应 30 小时。LCMS 显示反应完毕。将反应液减压浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析纯化(DCM: MeOH = 30:1~20:1)得到 4-甲氧基苄基(3-((2-(1,1-二氧化-2,3-二氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(100 mg)。ESI-MS(*m/z*): 605.68[M+H]⁺。

步骤 3: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物的合成

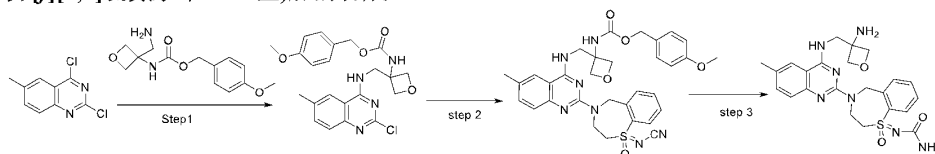
在 100 mL 反应瓶中依次加入 4-甲氧基苄基(3-((2-(1,1-二氧化-2,3-二氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-4(5*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(100 mg, 0.16 mmol), DCM(4 mL), 三氟乙酸(1 mL), 将该反应液在室温条件下搅拌下 1 h。LCMS 显示反应完毕, 后处理, 减压浓缩至干, 浓缩物加入甲醇溶解, 再加入氨甲醇调节溶液 pH 为 10, 得到的溶液减压浓缩至干后通过制备液相制备得到 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物(15 mg)。ESI-MS(*m/z*): 441.52[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 19.4 Hz, 2H), 4.74–4.63 (m, 3H), 4.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.12 (s, 2H), 3.70–3.65 (m, 2H), 3.09–3.05 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)。

实施例 2-14: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(甲基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 1-(甲基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(甲基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物(52 mg)。ESI-MS(*m/z*): 453.2[M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 (dd, *J* = 20.1, 7.2 Hz, 4H), 7.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.91 (d, *J* = 42.8 Hz, 3H), 3.68 (d, *J* = 58.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

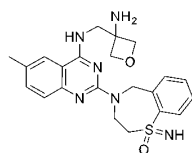
实施例 2-16: 1-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-亚基)脲的合成



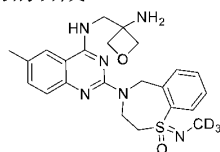
合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 *N*-(1-氧化-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-亚基)脲代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 1-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-亚基)脲(43 mg)。ESI-MS(*m/z*): 482.18[M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89–7.80 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (d, *J* = 39.7 Hz, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.38 (d, *J* = 24.8 Hz, 3H)。

实施例 2-23: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-亚氨基-2,3,4,5-四氢-1*H*-1*λ*⁴-

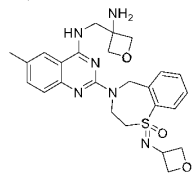
苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



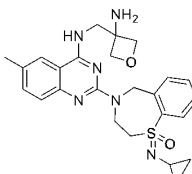
合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 1-亚氨基-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-亚氨基-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物 (32 mg)。ESI-MS(m/z): 439.18[M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 3H), 7.52 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.36 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 95.3 Hz, 3H), 3.38 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.34 (s, 3H)。

实施例 2-24: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((氘代甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成

合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 1-((氘代甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((氘代甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物 (32 mg)。ESI-MS(m/z): 456.22[M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.53 – 5.39 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 2H), 3.62 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

实施例 2-25: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(氧杂环丁-3-基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成

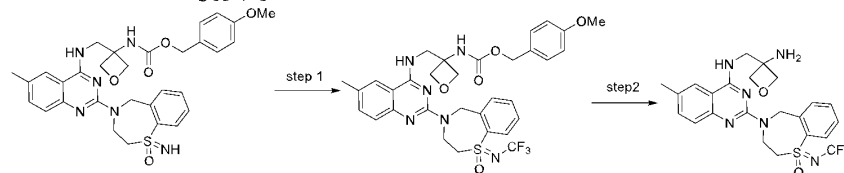
合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 1-(氧杂环丁基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(氧杂环丁基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物 (32 mg)。ESI-MS(m/z): 495.21[M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.99 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.71 – 7.68 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.98 – 4.84 (m, 2H), 4.83 – 4.73 (m, 2H), 4.64 (dd, *J* = 20.2, 6.3 Hz, 2H), 4.53 (dd, *J* = 6.3, 3.5 Hz, 2H), 4.05 (dd, *J* = 63.1, 12.8 Hz, 2H), 3.68 – 3.48 (m, 2H), 3.24 – 2.86 (m, 2H), 2.73 – 2.60 (m, 1H), 2.37 (s, 3H)。

实施例 2-26: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成

合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物 (80 mg)。

ESI-MS(m/z): 479.45[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 20.6, 6.4 Hz, 2H), 4.57 – 4.53 (m, 2H), 4.19 – 3.92 (m, 4H), 3.63 – 3.43 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 0.55 – 0.39 (m, 2H), 0.29 – 0.18 (m, 2H)。

实施例 2-29: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((三氟甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成错误!未定义书签。



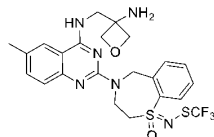
步骤 1: 3-(((6-甲基-2-(1-氧化-1-((三氟甲基)亚胺)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-基)喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基氨基甲酸(4-甲氧基)苄基酯的合成

在 25mL 的烧瓶中加入 3-(((2-(1-亚胺-1-氧化)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基氨基甲酸(4-甲氧基)苄基酯 (120 mg, 0.2 mmol), TMSCF₃ (142 mg, 1.0 mmol), Ag₂CO₃ (11 mg, 0.04 mmol), 1,10-菲罗琳 (14 mg, 0.08 mmol) 和 1,4-二氧六环 (4.0 mL), 氧气置换 3 次, 60°C 下搅拌 12 h。LCMS 检测显示反应完毕, 旋除溶剂, 薄层色谱 (DCM: MeOH = 10:1) 纯化得 3-(((6-甲基-2-(1-氧化-1-((三氟甲基)亚胺)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-基)喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基氨基甲酸(4-甲氧基)苄基酯 (28 mg)。

步骤 2: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((三氟甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成

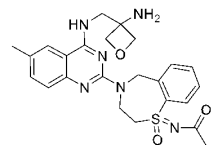
在 25mL 的烧瓶中加入 3-(((6-甲基-2-(1-氧化-1-((三氟甲基)亚胺)-1,2,3,5-四氢-4*H*-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-4-基)喹唑啉-4-基)氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基氨基甲酸(4-甲氧基)苄基酯 (134 mg, 0.2 mmol) 和 DCM (8mL) 搅拌下加入 TFA (1mL), 室温下搅拌 2 h。LCMS 检测显示反应完毕, 旋除溶剂, 薄层色谱 (DCM: MeOH = 10:1) 纯化得 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((三氟甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物 (20 mg)。ESI-MS(m/z): 507.17[M+H]⁺。

实施例 2-30: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((三氟甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



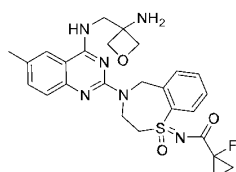
合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 1-((三氟甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((三氟甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物 (32 mg)。ESI-MS(m/z): 539.14[M+H]⁺。

实施例 2-31: *N*-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化物)-2,3,4,5-四氢-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-亚基)乙酰胺的合成



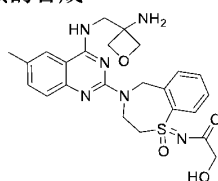
合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 *N*-(1-氧化物)-2,3,4,5-四氢-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-亚基)乙酰胺代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 *N*-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化物)-2,3,4,5-四氢-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-亚基)乙酰胺 (32 mg)。ESI-MS(m/z): 481.19[M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.04-4.97 (m, 2H), 4.65 (dd, J = 13.3, 6.4 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.23-3.98 (m, 4H), 3.21 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

实施例 2-32: *N*-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化物)-2,3,4,5-四氢-1 λ^4 -苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-亚基)-1-氟环丙烷-1-甲酰胺的合成



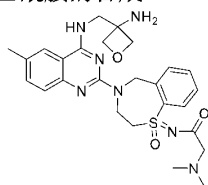
合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 *N*-(1-氧化物-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[1,4]硫氮杂草-1-亚基)-1-氟环丙烷-1-甲酰胺代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 *N*-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹啉啉-2-基)-1-氧化物-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[1,4]硫氮杂草-1-亚基)-1-氟环丙烷-1-甲酰胺 (32 mg)。ESI-MS(*m/z*): 525.21[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.55 – 5.40 (m, 3H), 4.66 (dd, *J* = 13.2, 6.2 Hz, 2H), 4.55 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.12 – 4.03 (m, 4H), 3.81 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.93 (s, 2H), 0.91 (s, 2H)。

实施例 2-33: *N*-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹啉啉-2-基)-1-氧化物-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[1,4]硫氮杂草-1-亚基)-2-羟基乙酰胺的合成



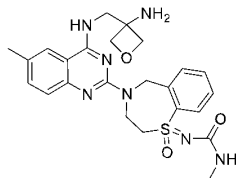
合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 *N*-(1-氧化物-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[1,4]硫氮杂草-1-亚基)-2-羟基乙酰胺代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 *N*-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹啉啉-2-基)-1-氧化物-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[1,4]硫氮杂草-1-亚基)-2-羟基乙酰胺 (32 mg)。ESI-MS(*m/z*): 497.19[M+H]⁺。

实施例 2-34: *N*-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹啉啉-2-基)-1-氧化物-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[1,4]硫氮杂草-1-亚基)-2-(二甲氨基)乙酰胺的合成



合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 *N*-(1-氧化物-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[1,4]硫氮杂草-1-亚基)-2-(二甲氨基)乙酰胺代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 *N*-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹啉啉-2-基)-1-氧化物-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[1,4]硫氮杂草-1-亚基)-2-(二甲氨基)乙酰胺 (32 mg)。ESI-MS(*m/z*): 524.24[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65-7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 4.97 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 4.63 (dd, *J* = 13.1, 6.2 Hz, 2H), 4.55 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.21-3.96 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

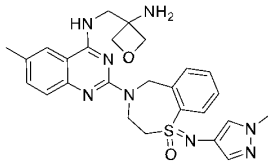
实施例 2-37: 1-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹啉啉-2-基)-1-氧化物-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[1,4]硫氮杂草-1-亚基)-3-甲基脒的合成



合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 1-甲基-3-(1-氧化物-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[1,4]硫氮杂草-1-亚基)脒代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 1-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹啉啉-2-基)-1-氧化物-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[1,4]硫氮杂草-1-亚基)-3-甲基脒 (32 mg)。ESI-MS(*m/z*): 496.22[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.53 – 5.41 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.68 (dd, *J* = 14.3, 6.3 Hz, 2H), 4.57 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.18 – 3.97 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 2.66

(s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

实施例 2-38: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)亚胺)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



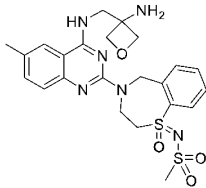
合成方法同实施例 2-5, 仅在步骤 2 中用 1-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)亚胺)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)亚胺)-2,3,4,5-四氢-1*H*-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物 (32 mg)。ESI-MS(*m/z*): 519.22[M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.55-5.36 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.65 (dd, *J* = 19.2, 5.8 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H)。

实施例 2-27、2-28、2-35、2-36、2-39、2-40 目标化合物的制备方法见下表:

实 施 例 编 号	化学名称	结构式	参 照 实 施 例	所用原料	表征参数
实 施 例 2- 27	4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(吡咯烷-3-基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-氧化物		实 施 例 2-5	步骤 2 中用 1-(吡咯烷-3-基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4- <i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物	ESI- MS(<i>m/z</i>): 507.24[M+ H] ⁺
实 施 例 2- 28	4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(哌啶-3-基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-氧化物		实 施 例 2-5	步骤 2 中用 1-(哌啶-3-基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4- <i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物	ESI- MS(<i>m/z</i>): 521.26[M+ H] ⁺
实 施 例 2- 35	2-((4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化物)-2,3,4,5-四氢-1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-亚基)氨基)乙腈		实 施 例 2-5	步骤 2 中用 2-((1-氧化物)-2,3,4,5-四氢-1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-亚基)氨基)乙腈代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4- <i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物	ESI- MS(<i>m/z</i>): 478.19[M+ H] ⁺
实 施 例 2- 36	2-((4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化物)-2,3,4,5-四氢-1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-亚基)氨基)乙酸甲酯		实 施 例 2-5	步骤 2 中用 2-((1-氧化物)-2,3,4,5-四氢-1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-亚基)氨基)乙酸甲酯代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4- <i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物	ESI- MS(<i>m/z</i>): 511.22[M+ H] ⁺
实 施 例 2- 39	4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(苯基亚胺)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -		实 施 例 2-5	步骤 2 中用 1-(苯基亚胺)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替	ESI- MS(<i>m/z</i>): 515.22[M+ H] ⁺

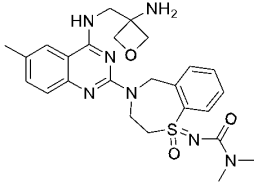
	1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-氧化物			2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4- <i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物	
实施例 2-40	2-((4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-基亚基)氨基)乙酰胺		实施例 2-5	步骤2中用2-((1-氧化-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-基亚基)氨基)乙酰胺代替2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4- <i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物	ESI-MS(<i>m/z</i>): 496.21[M+H] ⁺

实施例 2-41: *N*-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-基亚基)甲磺酰胺的合成



合成方法同实施例 2-5，仅在步骤 2 中用 *N*-(1-氧化-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-基亚基)甲磺酰胺代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物，得到 *N*-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-基亚基)甲磺酰胺（32 mg）。ESI-MS(*m/z*): 517.16[M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.65 (dd, *J* = 15.1, 6.1 Hz, 2H), 4.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (dd, *J* = 49.8, 35.4 Hz, 4H), 3.84 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

实施例 2-42: 3-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-基亚基)-1,1-二甲基脲的合成



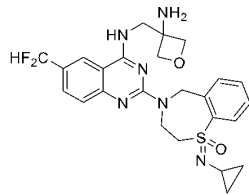
合成方法同实施例 2-5，仅在步骤 2 中用 1,1-二甲基-3-(1-氧化-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-基亚基)脲代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-*f*][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物，得到 3-(4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化-2,3,4,5-四氢-1λ⁴-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-基亚基)-1,1-二甲基脲（32 mg）。ESI-MS(*m/z*): 510.22[M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 5.00 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 4.64 (dd, *J* = 14.5, 6.3 Hz, 2H), 4.52 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.07 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

实施例 2-43、2-44 目标化合物的制备方法如下所示：

实施例编号	化学名称	结构式	表征参数
实施例 2-43	4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(乙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-氧化物		ESI-MS(<i>m/z</i>): 467.22[M+H] ⁺
实施例 2-44	4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丁基亚胺)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -1λ ⁴ -苯并[<i>f</i>][1,4]硫氮杂草-1-氧化物		ESI-MS(<i>m/z</i>): 493.23[M+H] ⁺

实施例 2-46: 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)-1-(环丙基亚胺)-2,3,4,5-

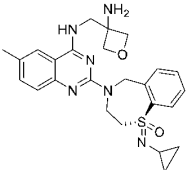
四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草 1-氧化物的合成



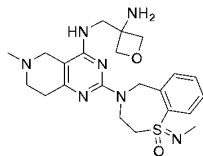
该化合物的合成方法同实施例 2-5，ESI-MS(m/z): 515.20[M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (d, *J* = 29.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 40.9, 34.2 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 56.2 Hz, 1H), 5.51 – 5.28 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 45.8, 31.5 Hz, 3H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 4.10 – 3.84 (m, 2H), 3.60 (dd, *J* = 57.4, 37.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 0.39 (s, 2H), 0.25 – 0.04 (m, 2H)。

实施例 2-47 至 2-51、2-26A、2-26B 目标化合物的制备方法如下所示：

实施例编号	化学名称	结构式	表征参数
实施例 2-47	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)-1-((2,2-二氟环丙基)亚胺)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ ⁴ -苯并[f][1,4]硫氮杂草 1-氧化物		ESI-MS(m/z): 551.18[M+H] ⁺
实施例 2-48	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)-1-((1-甲基环丙基)亚胺)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ ⁴ -苯并[f][1,4]硫氮杂草 1-氧化物		ESI-MS(m/z): 529.21[M+H] ⁺
实施例 2-49	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)-1-(氧杂环丁烷-3-基亚胺)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ ⁴ -苯并[f][1,4]硫氮杂草 1-氧化物		ESI-MS(m/z): 531.19[M+H] ⁺
实施例 2-50	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)-1-((2,2,2-三氟乙基)亚胺)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ ⁴ -苯并[f][1,4]硫氮杂草 1-氧化物		ESI-MS(m/z): 557.17[M+H] ⁺
实施例 2-51	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)-1-((3,3-二氟环丁基)亚胺)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ ⁴ -苯并[f][1,4]硫氮杂草 1-氧化物		ESI-MS(m/z): 565.19[M+H] ⁺
实施例 2-26A	(S)-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)-1-(环丙基亚胺)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ ⁴ -苯并[f][1,4]硫氮杂草 1-氧化物		ESI-MS(m/z): 479.45[M+H] ⁺

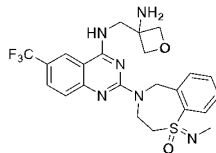
实施例 2-26B	(R)-4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚胺)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ ⁴ -苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物		ESI-MS(m/z): 479.45[M+H] ⁺
-----------	---	--	---------------------------------------

实施例 3-22: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶[4,3-d]嘧啶-2-基)-1-(甲基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



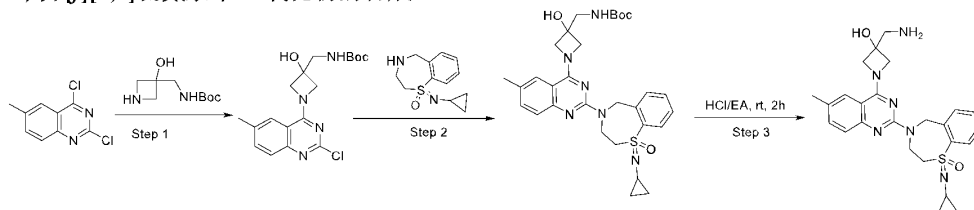
该化合物的合成方法同实施例 1-1, 仅第二步用 1-(甲基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物, 得到 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶[4,3-d]嘧啶-2-基)-1-(甲基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物。ESI-MS(m/z): 458.23[M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 19.8, 5.7 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.97 – 3.83 (m, 2H), 3.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

实施例 3-27: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物的合成



该化合物的合成方法同实施例 1-1, 第一步用 2,4-二氯-6-(三氟甲基)喹唑啉代替 2,4-二氯-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶, 第二步用 1-(甲基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物代替 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物得到 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]硫氮杂草-1,1-二氧化物 (23mg)。ESI-MS(m/z): 507.17[M+H]⁺。

实施例 4-2: 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)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



步骤 1: (1-(2-氯-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

在 25 mL 的反应瓶中依次加入 2, 4-二氯-6-甲基喹唑啉 (100 mg)、甲醇 (13 mL), (3-羟基氮杂环丁烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 (87 mg), 三乙胺 (130 μL), 室温反应 1h, 反应完全, 加水淬灭, 旋干甲醇, DCM 萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥后旋干得粗品, 用石油醚/乙酸乙酯 (1: 3) 打浆得到产品 (125 mg)。

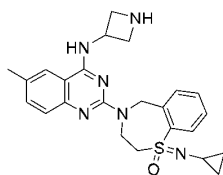
步骤 2: ((1-(2-(1-(环丙基亚氨基)-1-氧化-1,2,3,5-四氢-苯并[f][1,4]硫氮杂草-4-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)-3-羟基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

在 50 mL 的反应瓶中依次加入 (1-(2-氯-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 (76 mg)、1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物 (52 mg), 氯化铵 (10 mg), 乙醇 (10 mL), 回流反应至原料消失。加少量水淬灭, 旋干乙醇, DCM 萃取两次水相, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 旋干得粗品 (130 mg)。

步骤 3: 4-(4-(3-(氨基甲基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*l*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物

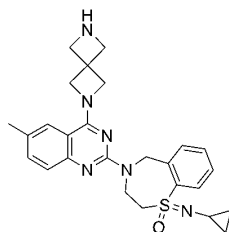
((1-(2-(1-(环丙基亚氨基)-1-氧化-1,2,3,5-四氢-苯并[*l*][1,4]硫氮杂草-4-基)-6-甲基喹啉-4-基)-3-羟基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(100 mg)溶于乙酸乙酯(12 mL),加入 4M 盐酸/乙酸乙酯溶液(10 mL),室温反应至原料消失。抽滤,收集滤饼,减压除乙酸乙酯得盐酸盐粗品。水溶解粗品,饱和碳酸氢钠调节 pH 8~9,抽滤,干燥得产品(60 mg)。ESI-MS(*m/z*): 479.22 [*M*+*H*]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J* = 19.9, 5.0 Hz, 2H), 5.42 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.79 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 21.9, 8.8 Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.63–3.47 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (dd, *J* = 13.6, 10.3 Hz, 1H), 0.60–0.50 (m, 1H), 0.50–0.39 (m, 1H), 0.33–0.17 (m, 2H).

实施例 4-3: 4-(4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-6-甲基喹啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*l*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



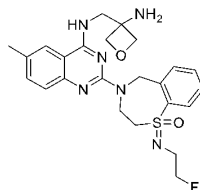
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(*m/z*): 449.20 [*M*+*H*]⁺, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 19.2, 7.9 Hz, 3H), 5.37 (s, 2H), 4.82 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (d, *J* = 35.7 Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.57 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 0.57 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 0.46 (dd, *J* = 15.5, 5.8 Hz, 1H), 0.33–0.19 (m, 2H).

实施例 4-4: 1-(环丙基亚氨基)-4-(6-甲基-4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)喹啉-2-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*l*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



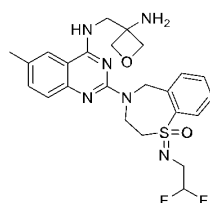
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(*m/z*): 475.22 [*M*+*H*]⁺, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.72 (s, 4H), 4.39 (s, 3H), 4.11–3.96 (m, 2H), 3.81–3.68 (m, 2H), 3.44 (dd, *J* = 44.7, 37.7 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 0.58 (s, 1H), 0.47 (s, 1H), 0.28 (d, *J* = 28.9 Hz, 2H).

实施例 4-5: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹啉-2-基)-1-((2-氟乙基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢苯并[*l*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



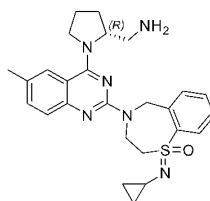
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(*m/z*): 485.23 [*M*+*H*]⁺; ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.99–7.95 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46–7.41 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.64 (dd, *J* = 20.3, 6.3 Hz, 2H), 4.53 (dd, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 2H), 4.51–4.32 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.63 (ddd, *J* = 14.7, 3.7, 2.0 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.14 (ddt, *J* = 28.7, 13.9, 4.8 Hz, 1H), 3.01–2.87 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H).

实施例 4-6: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-6-甲基喹啉-2-基)-1-((2,2-二氟乙基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢苯并[*l*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



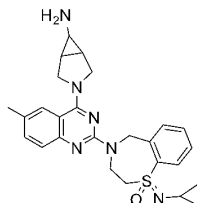
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 503.23[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.97 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.44 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.00 – 5.67 (m, 1H), 5.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.64 (dd, J = 20.2, 6.3 Hz, 2H), 4.53 (dd, J = 6.3, 3.5 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 63.1, 12.8 Hz, 2H), 3.68 – 3.48 (m, 2H), 3.24 – 2.86 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.35 – 1.26 (m, 2H).

实施例 4-7: 4-(4-(((*R*)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢苯并[*l*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成。



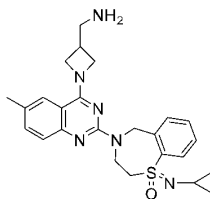
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 477.28[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.00 – 7.96 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.35 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.02 (td, J = 9.6, 6.5 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 10.4, 7.7, 3.1 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 15.1, 2.6 Hz, 1H), 3.55 (ddd, J = 14.4, 10.9, 3.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 13.0, 3.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 12.7, 7.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (dq, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.05 (ddq, J = 13.9, 7.4, 4.8, 3.9 Hz, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.37 – 1.24 (m, 2H), 0.92 – 0.85 (m, 1H), 0.55 – 0.48 (m, 1H), 0.43 (dtd, J = 9.8, 6.8, 4.7 Hz, 1H), 0.30 – 0.19 (m, 1H).

实施例 4-8: 4-(4-(6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*l*][1,4] 硫氮杂草-1-氧化物



该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 475.63 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 5.34 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.72 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 3.55 (dd, J = 12.4, 3.0 Hz, 1H), 3.51 – 3.46 (m, 1H), 3.33 (dt, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 – 2.24 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 0.52 (dq, J = 6.5, 4.5 Hz, 1H), 0.43 (ddd, J = 9.5, 8.3, 4.3 Hz, 1H), 0.29 – 0.19 (m, 2H).

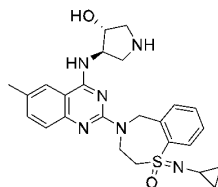
实施例 4-9: 4-(4-(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*l*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 463.22 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 15.9, 5.1 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.77 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 31.1 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 25.1 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 40.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 26.2, 7.2 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.87

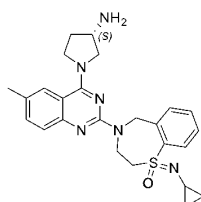
(dt, $J = 7.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 0.54 (td, $J = 5.7, 2.0$ Hz, 1H), 0.49 – 0.37 (m, 1H), 0.32 – 0.13 (m, 2H).

实施例 4-10: 1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(((3R,4R)-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]硫氮杂草-1-氧化物的合成



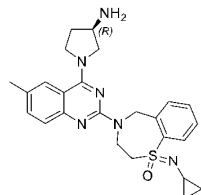
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 479.22 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (dd, $J = 72.0, 36.2$ Hz, 4H), 7.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.30 (s, 3H), 5.44 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.29 (d, $J = 32.3$ Hz, 4H), 0.52 (s, 1H), 0.43 (s, 1H), 0.22 (d, $J = 29.5$ Hz, 2H).

实施例 4-11: 4-(4-(((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成。



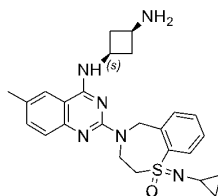
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 463.24 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, $Methanol-d_4$) δ 7.97 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.38 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 5.39 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.02 – 4.90 (m, 1H), 4.77 – 4.72 (m, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 1.86 (dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 0.50 – 0.43 (m, 1H), 0.40 (dtd, $J = 9.8, 6.8, 4.8$ Hz, 1H), 0.23 (dddd, $J = 23.2, 10.4, 6.2, 4.4$ Hz, 2H).

实施例 4-12: 4-(4-(((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成。



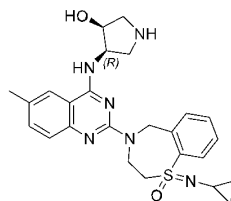
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 463.27 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, $Methanol-d_4$) δ 7.99 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.79 – 7.76 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.41 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 5.41 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.05 – 4.93 (m, 1H), 4.79 – 4.74 (m, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 1.89 (dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 0.55 – 0.48 (m, 1H), 0.42 (dtd, $J = 9.8, 6.8, 4.8$ Hz, 1H), 0.24 (dddd, $J = 23.2, 10.4, 6.2, 4.4$ Hz, 2H).

实施例 4-13: 4-(4-(((1R,3S)-3-氨基环丁基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



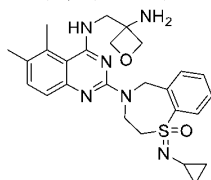
ESI-MS(m/z): 463.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.30 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.70 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.65 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (d, $J = 22.3$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J = 12.3, 5.9$ Hz, 2H), 0.43 – 0.34 (m, 2H), 0.19 (s, 1H), 0.11 (s, 1H).

实施例 4-14: 1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(((3R, 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]硫氮杂草-1-氧化物的合成



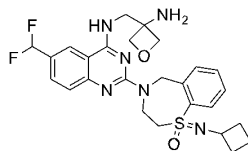
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 479.2[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (dd, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 0.5H), 7.61 (s, 0.5H), 7.57 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 11.9, 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.79 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.44 (d, J = 41.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.60 (dd, J = 14.6, 2.0 Hz, 1H), 3.56 – 3.46 (m, 1H), 3.38 – 3.34 (m, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 2H), 2.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.27 (s, 1H), 0.52 (dd, J = 6.1, 4.0 Hz, 1H), 0.46 – 0.40 (m, 1H), 0.29 – 0.19 (m, 2H).

实施例 4-15: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-5,6-二甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



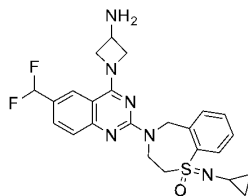
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 493.23 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.83 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.72 – 4.49 (m, 4H), 4.08 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (dd, J = 14.6, 11.0 Hz, 1H), 0.61 – 0.50 (m, 1H), 0.50 – 0.39 (m, 1H), 0.33 – 0.18 (m, 2H).

实施例 4-16: 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)-1-(环丁基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



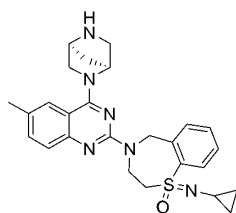
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 529.21 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 25.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 37.4, 7.4 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 59.4, 16.6 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 56.2 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 20.9, 13.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.54 – 4.27 (m, 4H), 4.07 – 3.82 (m, 3H), 3.80 – 3.52 (m, 2H), 3.42 (d, J = 21.9 Hz, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 2H), 1.69 (d, J = 36.6 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 18.1, 8.9 Hz, 1H).

实施例 4-17: 4-(4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物



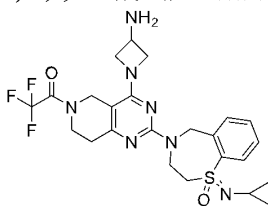
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 485.18[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 14.8, 4.8 Hz, 2H), 7.73 – 7.57 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 56.3 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.81 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 4.10 (dd, J = 139.9, 32.5 Hz, 4H), 3.68 – 3.42 (m, 2H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 0.64 – 0.40 (m, 2H), 0.33 – 0.16 (m, 2H).

实施例 4-19: 4-(4-((1S, 4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



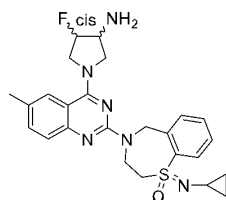
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 475.22 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 15.6, 7.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 3H), 5.39 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 4H), 3.56 – 3.42 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 0.64 – 0.57 (m, 1H), 0.49 – 0.44 (m, 1H), 0.32 – 0.22 (m, 2H).

实施例 4-21: 1-(4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-(1-(环丙基亚氨基)-1-氧化-1,2,3,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-4-基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-6(5*H*)-基)-2,2,2-三氟乙烷-1-酮的合成



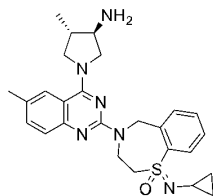
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 536.20 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.75 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.63 – 4.28 (m, 4H), 4.06 – 3.68 (m, 6H), 3.54 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.49 – 3.37 (m, 1H), 2.80 – 2.57 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 0.53 (ddd, $J = 10.2, 6.5, 4.6$ Hz, 1H), 0.48 – 0.38 (m, 1H), 0.34 – 0.15 (m, 2H).

实施例 4-22: 4-(4-(3-氨基-4-氟吡咯烷-1-基)-6-甲基喹啉啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



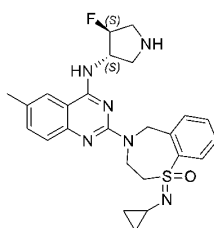
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 481.21 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (dd, $J = 7.3, 3.1$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 13.6, 6.5$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 5.49 – 5.34 (m, 1H), 5.10 – 4.89 (m, 2H), 4.80 (dd, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 1H), 4.35 – 4.00 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 3.69 – 3.46 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 0.64 – 0.49 (m, 1H), 0.49 – 0.37 (m, 1H), 0.36 – 0.13 (m, 2H).

实施例 4-23: 4-(4-(3-氨基-4-氟吡咯烷-1-基)-6-甲基喹啉啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物



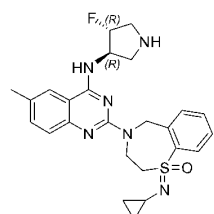
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 477.24 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.43 (dd, $J = 14.9, 6.6$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 4H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 2.28 (dd, $J = 6.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.07 (tt, $J = 13.1, 6.7$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 11.7$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (s, 1H), 0.53 (dt, $J = 8.8, 4.9$ Hz, 1H), 0.47 – 0.42 (m, 1H), 0.30 – 0.20 (m, 2H).

实施例 4-24: 1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(4-((3*S*,4*S*)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)-6-甲基喹啉啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



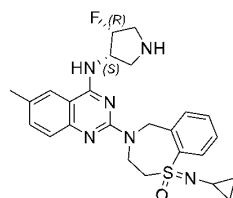
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 481.20 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.04 – 7.99 (m, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.68 (tt, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.44 (tt, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.50 – 5.43 (m, 1H), 5.09 – 5.06 (m, 2H), 4.79 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 24.3, 18.3 Hz, 1H), 3.01 (td, J = 12.3, 4.4 Hz, 1H), 2.37 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 2.27 (tt, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 1.35 – 1.27 (m, 2H), 0.56 – 0.50 (m, 1H), 0.43 (dddd, J = 9.7, 6.8, 5.7, 1.9 Hz, 1H), 0.25 (dddd, J = 17.1, 14.5, 10.8, 5.8 Hz, 2H).

实施例 4-25: 1-(环丙基亚氨基)-4-((3R,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)-6-甲基喹啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



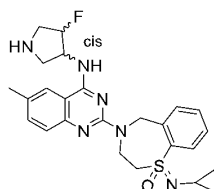
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 481.18 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.44 (td, J = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.80 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 2H), 3.26 – 3.07 (m, 1H), 3.00 (td, J = 12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.37 (t, J = 1.1 Hz, 3H), 2.27 (dq, J = 6.8, 3.7 Hz, 1H), 1.38 – 1.11 (m, 2H), 0.53 (dddd, J = 10.0, 8.1, 5.3, 3.0 Hz, 1H), 0.43 (dtdd, J = 8.9, 6.8, 4.7, 1.9 Hz, 1H), 0.31 – 0.14 (m, 2H).

实施例 4-26: 1-(环丙基亚氨基)-4-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)-6-甲基喹啉-2-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 481.21 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.35 – 5.18 (m, 1H), 5.08 (d, J = 60.0 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.61 (dd, J = 14.6, 1.5 Hz, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.39 (ddd, J = 18.9, 15.9, 7.8 Hz, 2H), 3.28 (ddd, J = 26.7, 13.9, 4.1 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 19.0, 10.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (dd, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 0.62 – 0.47 (m, 1H), 0.48 – 0.37 (m, 1H), 0.34 – 0.15 (m, 2H).

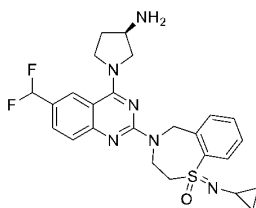
实施例 4-27: 1-(环丙基亚氨基)-4-((cis-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)-6-甲基喹啉-2-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物



该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 481.21 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 5.46 (t, J = 23.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.50 (d, J = 33.6 Hz, 2H), 3.38 (dd, J = 21.9, 11.0 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 18.9, 10.0 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.38 – 1.26 (m, 6H), 0.94 – 0.84 (m,

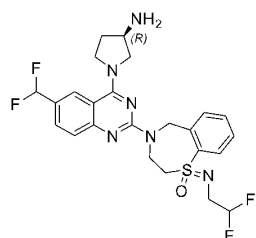
1H), 0.53 (s, 1H), 0.45 (dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 1H), 0.26 (d, $J = 24.3$ Hz, 2H).

实施例 4-28: 4-(4-(((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



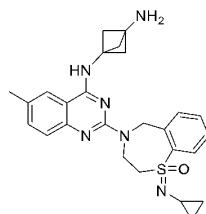
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 499.2[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.09 (d, $J = 83.1$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 87.1$ Hz, 4H), 6.78 (t, $J = 55.4$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 76.9$ Hz, 4H), 3.64 (d, $J = 40.2$ Hz, 4H), 2.27 (s, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.30 (s, 1H), 0.49 (d, $J = 53.9$ Hz, 2H), 0.26 (s, 2H).

实施例 4-29: 4-(4-(((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-1-(2,2-二氟乙基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



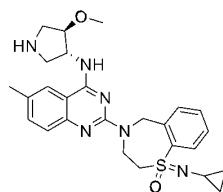
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 523.13[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 6.77 (t, $J = 56.4$ Hz, 1H), 5.84 (tt, $J = 56.5, 4.1$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 39.9, 38.7$ Hz, 4H), 3.86 – 3.45 (m, 4H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 2.93 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.98 (d, $J = 45.1$ Hz, 1H), 1.42 – 1.29 (m, 2H).

实施例 4-30: 4-(4-((3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



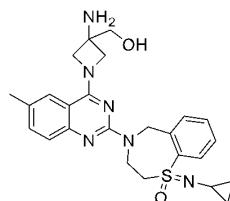
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 475.24[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.40 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.44 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (q, $J = 9.5$ Hz, 6H), 0.52 (dt, $J = 10.1, 5.3$ Hz, 1H), 0.42 (ddd, $J = 11.6, 7.2, 4.7$ Hz, 1H), 0.26 (tt, $J = 11.1, 5.7$ Hz, 2H).

实施例 4-31: 1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(((3R, 4R)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



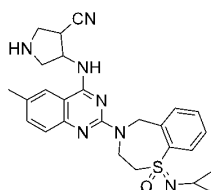
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 493.23 [M+H]⁺, ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.02 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 28.0, 6.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 5.46 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.64 – 3.40 (m, 10H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 0.50 (d, $J = 54.2$ Hz, 2H), 0.27 (d, $J = 22.6$ Hz, 2H).

实施例 4-32: 4-(4-(3-氨基-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



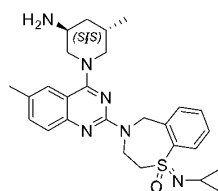
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 479.22 $[M+H]^+$.

实施例 4-33: 4-((2-(1-(环丙基亚氨基)-1-氧化-1,2,3,5-四氢-4H-苯并[1,4]噻唑啉-4-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)氨基)吡咯烷-3-腈



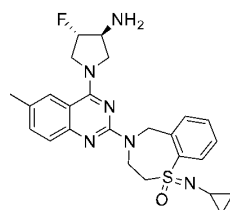
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 488.22 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.62 (dd, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 – 7.42 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.5, 5.9$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.47 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.61 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 1H), 2.07 – 2.02 (m, 1H), 0.55 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 0.47 – 0.43 (m, 1H), 0.32 – 0.19 (m, 2H).

实施例 4-34: 4-(4-((3S,5S)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



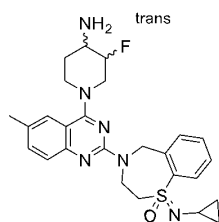
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 491.25 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 5.44 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.83 (dd, $J = 28.9, 12.5$ Hz, 2H), 3.62 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 22.5, 11.6$ Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.09 – 2.92 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 1.84 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.64 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.03 (td, $J = 18.7, 6.5$ Hz, 3H), 0.60 – 0.50 (m, 1H), 0.50 – 0.40 (m, 1H), 0.34 – 0.17 (m, 2H).

实施例 4-37: 4-(4-((3S,4S)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



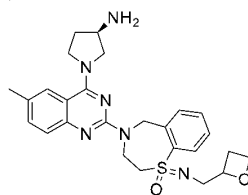
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 481.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, $Methanol-d_4$) δ 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.45–4.22 (m, 3H), 4.09–3.96 (m, 2H), 3.86–3.74 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 0.54 (s, 1H), 0.45 (s, 1H), 0.25 (s, 2H).

实施例 4-38: 4-(4-(反式-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物



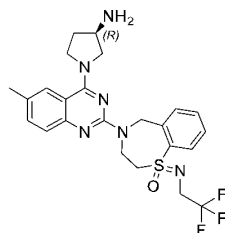
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 495.23 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.42 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.63 – 4.47 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.14 (dd, $J = 25.2, 12.9$ Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.54 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.16 – 3.03 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.04 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 0.59 – 0.51 (m, 1H), 0.45 (s, 1H), 0.24 (s, 2H).

实施例 4-39: 4-(4-(((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基噻唑啉-2-基)-1-((氧杂环丁烷-2-基甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



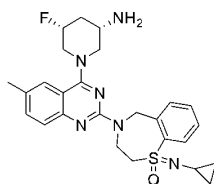
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 493.2 $[M+H]^+$.

实施例 4-40: 4-(4-(((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基噻唑啉-2-基)-1-((2,2,2-三氟乙基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



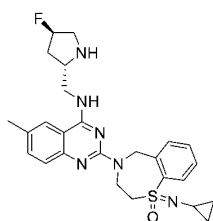
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 505.20 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (td, $J = 7.5, 3.1$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.40 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.72 – 3.54 (m, 4H), 3.43 (dq, $J = 14.0, 9.4$ Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (p, $J = 7.3, 6.8$ Hz, 1H), 1.89 (dq, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 1H).

实施例 4-41: 4-(4-((3*S*, 5*R*)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)-6-甲基噻唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



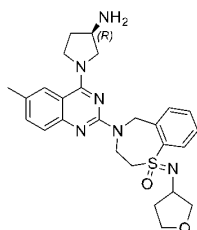
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 495.23 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 7.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 5.38 (dt, $J = 20.7, 10.4$ Hz, 1H), 5.08 – 4.92 (m, 1H), 4.83 – 4.78 (m, 1H), 4.14 – 3.87 (m, 3H), 3.60 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.54 – 3.36 (m, 2H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 3.16 – 3.01 (m, 2H), 2.40 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 0.55 – 0.40 (m, 2H), 0.30 – 0.19 (m, 2H).

实施例 4-42: 1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(((2*S*, 4*R*)-4-氟吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-6-甲基噻唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



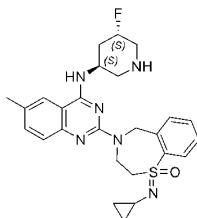
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 495.23 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.07 – 8.01 (m, 1H), 7.82 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 5.47 (ddd, J = 26.7, 12.3, 6.7 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 34.6 Hz, 1H), 4.27 (ddd, J = 30.3, 18.4, 6.6 Hz, 1H), 4.15 – 3.90 (m, 3H), 3.66 – 3.50 (m, 4H), 3.23 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.11 (ddd, J = 37.4, 26.1, 11.3 Hz, 1H), 0.47 (ddd, J = 24.9, 19.1, 14.2 Hz, 2H), 0.27 (ddd, J = 24.9, 14.3, 5.3 Hz, 2H).

实施例 4-43: 4-(4-(((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((4S,5S)-5-氟吡咯烷-3-基)氨基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



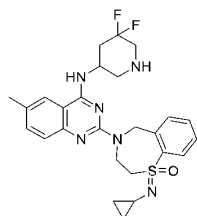
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 493.17 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.13 – 7.98 (m, 1H), 7.97 – 7.84 (m, 2H), 7.72 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.44 (m, 2H), 5.51 (t, J = 16.5 Hz, 1H), 5.11 – 4.90 (m, 2H), 4.55 – 4.31 (m, 2H), 4.29 – 4.03 (m, 4H), 3.87 (dt, J = 15.5, 7.9 Hz, 1H), 3.78 – 3.60 (m, 4H), 3.56 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.56 (dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (dt, J = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 2.13 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.65 (m, 1H).

实施例 4-44: 1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(((3S,5S)-5-氟吡咯啉-3-基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 495.19 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.00 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 49.8, 7.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.58 (dt, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 5.56 – 5.35 (m, 1H), 5.11 – 4.93 (m, 2H), 4.76 (q, J = 19.6, 18.0 Hz, 2H), 4.03 – 3.80 (m, 1H), 3.62 – 3.46 (m, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 2.86 (ddd, J = 37.6, 14.1, 3.2 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (dp, J = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 1.95 – 1.67 (m, 1H), 1.39 – 1.29 (m, 1H), 0.51 (ddd, J = 10.3, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 0.46 – 0.39 (m, 1H), 0.30 – 0.20 (m, 2H).

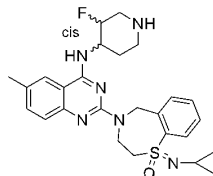
实施例 4-45: 1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(((5,5-二氟吡咯啉-3-基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 513.16 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.04 (dd, J = 8.0, 3.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 45.2, 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 5.59 – 5.39 (m, 1H), 5.03 (d, J = 13.4 Hz,

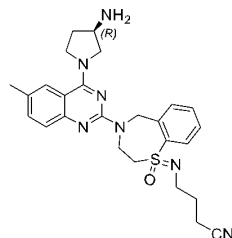
1H), 4.81 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 1H), 3.68 – 3.45 (m, 2H), 3.22 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.02 – 2.81 (m, 1H), 2.71 – 2.55 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (tt, $J = 7.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.63 – 1.60 (m, 1H), 1.42 – 1.39 (m, 1H), 0.54 (h, $J = 4.1, 3.7$ Hz, 1H), 0.45 (ddd, $J = 11.5, 9.1, 5.7$ Hz, 1H), 0.32 – 0.22 (m, 2H).

实施例 4-46: 1-(环丙基亚氨基)-4-(4-((3-氟哌啶-4-基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



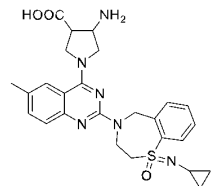
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 495.23 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 14.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 49.1$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 30.3$ Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.63 (dd, $J = 12.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 22.9, 13.4$ Hz, 1H), 3.12 – 2.95 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 24.7, 12.5$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.82 (dd, $J = 36.2, 11.7$ Hz, 1H), 0.53 (s, 1H), 0.44 (dt, $J = 11.5, 6.6$ Hz, 1H), 0.32 – 0.16 (m, 2H).

实施例 4-47: 4-((4-(((*R*)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-氧化-2,3,4,5-四氢苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-亚基)氨基)丁腈的合成



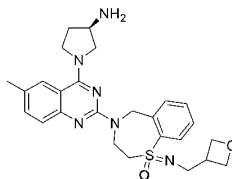
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 490.18 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 7.96 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.56 (tdd, $J = 7.6, 3.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 5.41 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.82 – 4.77 (m, 1H), 4.15 – 3.86 (m, 4H), 3.69 (dddd, $J = 20.2, 15.1, 11.4, 4.9$ Hz, 2H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 2.97 (dt, $J = 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.80 (dt, $J = 13.0, 6.3$ Hz, 1H), 2.56 (td, $J = 7.0, 3.3$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (ddd, $J = 25.5, 13.9, 6.9$ Hz, 1H), 1.91 (dt, $J = 13.2, 6.5$ Hz, 1H), 1.79 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H).

实施例 4-48: 4-氨基-1-(2-(1-(环丙基亚氨基)-1-氧化-1, 2, 3, 5-四氢-4*H*-苯并[*f*][1, 4]硫氮杂草-4-基)-6-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-羧酸的合成



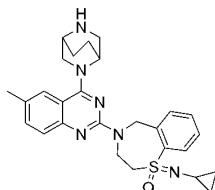
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 507.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.04-3.80 (m, 8H), 2.81-2.92 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 1H), 0.38 (d, $J = 19.4$ Hz, 2H), 0.14 (d, $J = 42.9$ Hz, 2H).

实施例 4-49: 4-(4-(((*R*)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((氧杂环丁烷-3-基甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



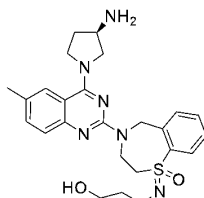
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 493.2 $[M+H]^+$.

实施例 4-50: 4-(4-(2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



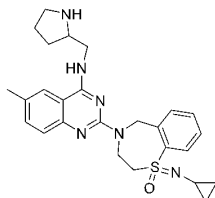
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 489.24 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.04–8.00 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 12.1, 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.81 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.21 (dd, J = 18.7, 11.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 16.7, 11.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.61 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.56–3.46 (m, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.29 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.11–2.00 (m, 2H), 1.91 (dd, J = 22.4, 12.2 Hz, 1H), 0.56–0.41 (m, 2H), 0.29–0.20 (m, 2H).

实施例 4-51: 4-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((3-羟丙基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草 1-氧化物



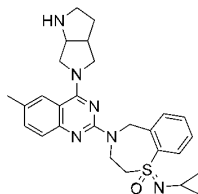
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 481.23 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 5.44 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.83 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.23–4.05 (m, 2H), 4.04–3.89 (m, 2H), 3.80–3.40 (m, 6H), 2.99 (dd, J = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 2.81 (dt, J = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (dq, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 1.94 (dt, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 1.81–1.67 (m, 2H).

实施例 4-52: 1-(环丙基亚氨基)-4-(6-甲基-4-((吡咯烷-2-基甲基)氨基)喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草1-氧化物的合成。



该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 477.2 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.80 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.61 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.58–3.48 (m, 2H), 3.09–3.03 (m, 1H), 3.01–2.91 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.95–1.81 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 0.90 (dd, J = 17.2, 9.8 Hz, 1H), 0.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 0.48–0.41 (m, 1H), 0.31–0.22 (m, 2H).

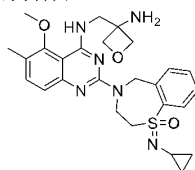
实施例 4-53: 1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(六氢吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草1-氧化物



该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 489.24 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.62–7.57 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41–7.36 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.16–4.10 (m, 3H), 4.07 (s, 1H), 3.95–3.89 (m, 1H), 3.61 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.24–3.17 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.21 (dd, J = 14.5, 6.8 Hz,

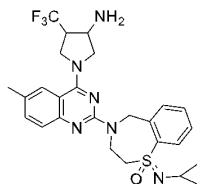
1H), 1.99 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.94 (s, 2H), 0.57 – 0.52 (m, 1H), 0.48 – 0.42 (m, 1H), 0.31 – 0.21 (m, 2H).

实施例 4-54: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-5-甲氧基-6-甲基喹啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*l*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



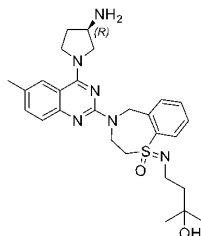
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 509.23 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.82 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.75 – 4.46 (m, 4H), 4.06 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.63 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.05 (dd, $J = 12.2, 6.4$ Hz, 1H), 1.62 (s, 1H), 0.61 – 0.51 (m, 1H), 0.45 (dt, $J = 11.6, 6.7$ Hz, 1H), 0.27 (ddd, $J = 13.9, 10.8, 5.9$ Hz, 2H).

实施例 4-55: 4-(4-(3-氨基-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)-6-甲基喹啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*l*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物



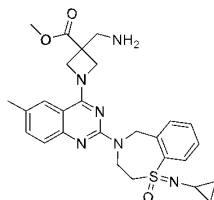
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 531.21 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.32 (dd, $J = 12.7, 6.0$ Hz, 3H), 3.88 (dd, $J = 21.7, 8.4$ Hz, 3H), 3.66 – 3.57 (m, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.32 – 2.27 (m, 2H), 2.05 (dd, $J = 12.7, 6.5$ Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 0.57 – 0.52 (m, 1H), 0.48 – 0.42 (m, 1H), 0.31 – 0.21 (m, 2H).

实施例 4-56: 4-(4-(((*R*)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹啉-2-基)-1-((3-羟基-3-甲基丁基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*l*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 509.27 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 7.91 (dd, $J = 7.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (td, $J = 7.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 9.6, 4.7$ Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 5.38 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 3.95 – 3.76 (m, 2H), 3.56 (dddd, $J = 34.6, 25.7, 13.0, 4.6$ Hz, 4H), 3.03 (ddd, $J = 12.2, 9.4, 6.1$ Hz, 1H), 2.85 – 2.69 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (dt, $J = 13.0, 6.4$ Hz, 1H), 1.83 (dt, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 1H), 1.74 (ddd, $J = 13.6, 9.6, 6.1$ Hz, 1H), 1.65 (ddd, $J = 14.0, 9.6, 5.6$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 12.7$ Hz, 6H).

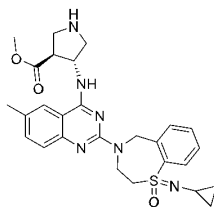
实施例 4-57: 3-(氨基甲基)-1-(2-(1-(环丙基亚氨基)-1-氧化-1,2,3,5-四氢-苯并[*l*][1,4]硫氮杂草-4-基)-6-甲基喹啉-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯的合成



该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 521.23 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 5.39 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 18.7, 8.4$ Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.92

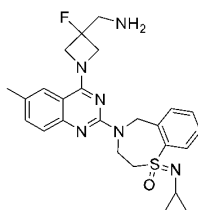
(s, 1H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 11.5$ Hz, 3H), 3.25 (s, 2H), 2.34 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 2.29 – 2.26 (m, 1H), 0.55 – 0.43 (m, 2H), 0.28 – 0.22 (m, 2H).

实施例 4-58: 甲基(3*S*,4*R*)-4-((2-(1-(环丙基亚氨基)-1-氧化-1, 2, 3, 5-四氢-苯并[*f*][1,4]硫氮杂吡啶-4-基)-6-甲基喹啉-4-基)氨基)吡咯烷-3-羧酸酯的合成



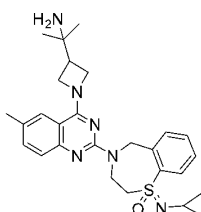
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 521.23 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 22.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 16.0, 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 5.53 – 5.38 (m, 1H), 5.06 (d, $J = 45.8$ Hz, 2H), 4.80 (dd, $J = 28.2, 15.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.72 (d, $J = 19.0$ Hz, 3H), 3.57 (dd, $J = 20.3, 17.2$ Hz, 2H), 3.49 – 3.40 (m, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 0.56 – 0.42 (m, 2H), 0.31 – 0.21 (m, 2H).

实施例 4-59: 4-(4-(3-(氨基甲基)-3-氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



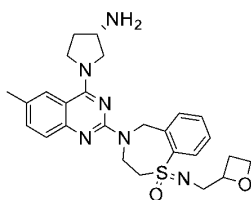
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 481.20 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 5.38 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.54 (dddt, $J = 51.1, 31.5, 20.9, 10.8$ Hz, 3H), 3.90 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.56 (dt, $J = 14.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J = 14.5, 11.1, 3.0$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 22.2$ Hz, 2H), 2.35 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (dt, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 1H), 0.55 – 0.48 (m, 1H), 0.42 (ddd, $J = 11.5, 9.1, 5.7$ Hz, 1H), 0.29 – 0.19 (m, 2H).

实施例 4-60: 4-(4-(3-(2-氨基丙-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物



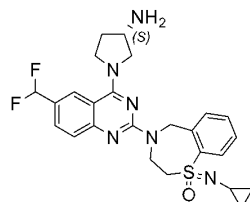
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 491.25 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 36.7$ Hz, 3H), 4.41 (s, 2H), 3.57 (dd, $J = 35.5, 13.1$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 0.55 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 0.49 – 0.42 (m, 2H), 0.28 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H).

实施例 4-61: 4-(4-(((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹啉-2-基)-1-((氧杂环丁烷-2-基甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[*f*][1,4]硫氮杂草-1-氧化物



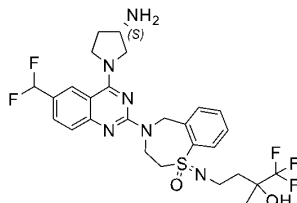
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 493.23 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 7.99–7.93 (m, 1H), 7.82–7.75 (m, 2H), 7.60–7.53 (m, 1H), 7.41 (dh, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 5.39 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.95–4.88 (m, 1H), 4.83 (ddd, J = 12.1, 5.3, 3.4 Hz, 1H), 4.66–4.59 (m, 1H), 4.50 (ddt, J = 47.3, 9.1, 5.9 Hz, 1H), 4.17–4.02 (m, 3H), 3.93 (ddt, J = 33.4, 12.3, 7.5 Hz, 1H), 3.78–3.49 (m, 4H), 3.09 (ddd, J = 26.6, 13.1, 5.0 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 19.2, 13.1, 5.7 Hz, 1H), 2.64 (dtd, J = 14.3, 7.9, 4.0 Hz, 1H), 2.48 (dddt, J = 65.0, 11.1, 9.0, 7.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (dp, J = 9.9, 5.2, 3.9 Hz, 1H), 1.91 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H).

实施例 4-62: 4-(4-((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



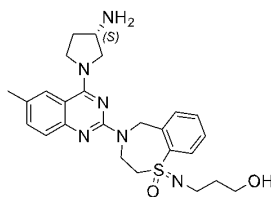
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 499.20 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.65–7.57 (m, 2H), 7.51–7.43 (m, 2H), 6.78 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.82 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 26.7, 9.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.79–3.67 (m, 2H), 3.61 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.57–3.48 (m, 1H), 2.29 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.00–1.90 (m, 1H), 0.56–0.42 (m, 2H), 0.27 (ddd, J = 17.7, 11.2, 5.6 Hz, 2H).

实施例 4-63: 4-(4-((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-1-((4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



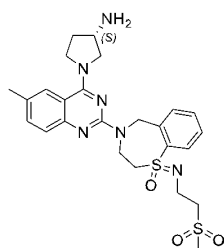
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 599.21 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.69–7.54 (m, 2H), 7.52–7.39 (m, 2H), 6.78 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 16.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.28–4.04 (m, 2H), 3.96 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 3.83–3.67 (m, 2H), 3.64 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.05–1.91 (m, 2H), 1.86 (ddd, J = 20.8, 15.8, 14.3 Hz, 1H), 1.83–1.67 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 4-64: 4-(4-((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((3-羟丙基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



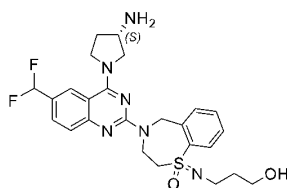
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 481.23 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.43 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.82 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.20–3.82 (m, 4H), 3.75–3.47 (m, 6H), 3.07–2.93 (m, 1H), 2.87–2.71 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 1.81–1.65 (m, 2H).

实施例 4-65: 4-(4-((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((2-(甲磺酰基)乙基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



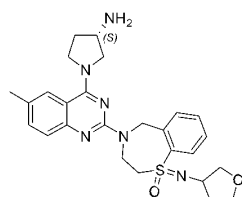
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 529.17[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.00 – 7.96 (m, 2H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 5.40 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.19 – 3.92 (m, 4H), 3.74 (ddd, J = 23.4, 11.0, 5.1 Hz, 2H), 3.67 – 3.62 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.29 – 3.17 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.32 – 2.13 (m, 2H), 1.92 – 2.08 (m, 2H), 1.57 – 1.65 (m, 1H).

实施例 4-66: 4-(4-(((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-(二氟甲基)噻唑啉-2-基)-1-((3-羟丙基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



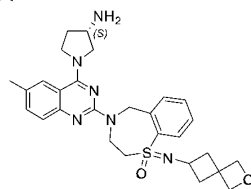
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 517.21 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 60.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 87.4, 28.2 Hz, 4H), 3.84 – 3.58 (m, 4H), 3.56 – 3.42 (m, 1H), 3.02 (ddd, J = 18.7, 13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 33.5 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 2H).

实施例 4-67: 4-(4-(((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基噻唑啉-2-基)-1-((四氢呋喃-3-基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



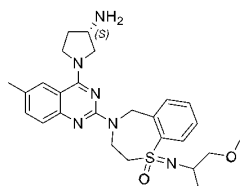
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 493.23 [M+H]⁺, ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.97 (dd, J = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 13.3, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 5.47 – 5.39 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.78 (dd, J = 48.6, 15.1 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 16.6, 13.6, 5.3 Hz, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 3H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 14.5, 7.8 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 20.6, 8.1, 3.9 Hz, 2H), 3.55 – 3.51 (m, 1H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (dt, J = 12.6, 6.9 Hz, 1H), 2.07 – 1.83 (m, 3H), 1.76 (dt, J = 19.1, 6.3 Hz, 1H).

实施例 4-68: 1-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)亚氨基-4-(4-(((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基噻唑啉-2-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



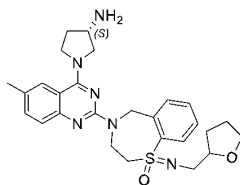
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 519.2[M+H]⁺.

实施例 4-69: 4-(4-(((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基噻唑啉-2-基)-1-((1-甲氧基丙-2-基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



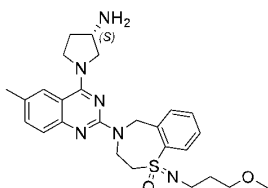
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 495.2[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.39 (dd, J = 32.7, 14.8 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.10 – 3.83 (m, 4H), 3.62 (dd, J = 26.8, 16.3 Hz, 3H), 3.51 (dd, J = 28.8, 16.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.28 – 3.22 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 2H).

实施例 4-70: 4-(4-(((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基噻唑啉-2-基)-1-(((四氢呋喃-2-基)甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂卓-1-氧化物的合成



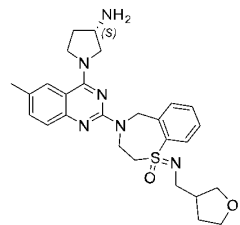
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 507.2[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 5.38 (dd, J = 14.1, 7.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.94 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 3H), 3.99 – 3.96 (m, 0.5H), 3.93 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.87–3.82 (m, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 0.5H), 3.68 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 0.5H), 2.90 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 0.5H), 2.69 (dd, J = 14.7, 9.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 3H), 1.67 (td, J = 15.3, 7.4 Hz, 0.5H), 1.59 (td, J = 14.6, 7.5 Hz, 0.5H).

实施例 4-71: 4-(4-(((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基噻唑啉-2-基)-1-((3-甲氧基丙基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂卓-1-氧化物的合成



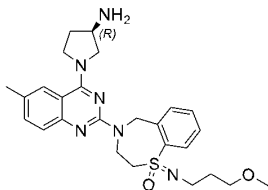
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 495.25 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 5.42 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.80 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.16 – 3.81 (m, 4H), 3.74 – 3.38 (m, 6H), 3.33 (dt, J = 3.1, 1.6 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (dt, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 1.83 – 1.66 (m, 2H).

实施例 4-72: 4-(4-(((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基噻唑啉-2-基)-1-(((四氢呋喃-3-基)甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂卓-1-氧化物的合成



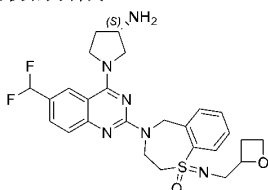
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 507.17[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.53 (td, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 9.7, 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 5.39 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.80 – 4.61 (m, 1H), 4.11 – 3.88 (m, 2H), 3.89 – 3.72 (m, 2H), 3.71 – 3.46 (m, 6H), 2.86 (ddd, J = 26.0, 12.1, 7.3 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 30.6, 11.9, 7.2 Hz, 1H), 2.38 (dq, J = 18.0, 7.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (dq, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.97 (tdd, J = 13.6, 7.9, 5.8 Hz, 1H), 1.86 (dq, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.37 – 1.25 (m, 2H).

实施例 4-73: 4-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-((3-甲氧基丙基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



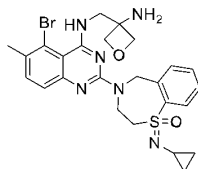
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 495.25 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 5.43 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.83 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.19 – 3.71 (m, 5H), 3.69 – 3.41 (m, 5H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.86 – 2.72 (m, 1H), 2.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (dd, $J = 11.5, 5.9$ Hz, 1H), 2.01 (ddd, $J = 19.2, 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 2H).

实施例 4-74: 4-(4-((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-(二氟甲基)喹唑啉-2-基)-1-((氧杂环丁烷-2-基甲基)亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



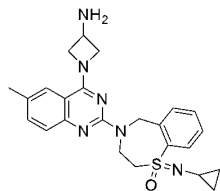
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 529.21 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 17.5, 10.0$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 17.5$ Hz, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 6.78 (t, $J = 56.4$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 29.0, 10.0$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.93 (dd, $J = 22.3, 13.0$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 13.0, 6.1$ Hz, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 1H), 4.55 (dt, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 3.96 (d, $J = 35.8$ Hz, 1H), 3.76 – 3.59 (m, 3H), 3.58 – 3.49 (m, 1H), 3.11 (ddd, $J = 27.0, 13.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.55 (ddd, $J = 10.9, 9.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 1.96 – 1.89 (m, 1H).

实施例 4-75: 4-(4-(((3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-5-溴-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



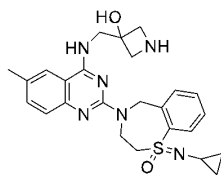
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 557.13/559.13 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.82 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 14.4, 6.1$ Hz, 3H), 4.14 – 3.90 (m, 3H), 3.63 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 0.60 – 0.49 (m, 1H), 0.49 – 0.40 (m, 1H), 0.34 – 0.19 (m, 2H).

实施例 4-76: 4-(4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢苯并[1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



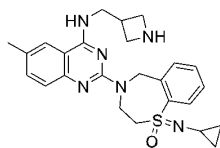
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 449.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 14.2, 5.9$ Hz, 2H), 7.35 (dt, $J = 20.4, 5.1$ Hz, 2H), 5.41 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.81 – 4.66 (m, 3H), 4.15 (dd, $J = 21.2, 16.5$ Hz, 2H), 3.96 (ddd, $J = 12.5, 7.3, 5.3$ Hz, 2H), 3.59 (dd, $J = 12.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 0.54 (ddd, $J = 10.3, 6.5, 4.6$ Hz, 1H), 0.48 – 0.42 (m, 1H), 0.31 – 0.21 (m, 2H).

实施例 4-77: 1-(环丙基亚氨基)-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[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



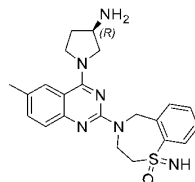
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 479.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 19.6, 12.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 59.9$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 16.0, 8.9$ Hz, 3H), 3.61 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.41 – 2.35 (m, 3H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 0.54 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 0.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 0.26 (dd, $J = 13.2, 7.1$ Hz, 2H).

实施例 4-78: 4-(4-(((氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



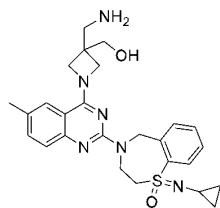
该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 463.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (dd, $J = 19.5, 7.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 5.41 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.75 (t, $J = 19.0$ Hz, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 3H), 3.83 – 3.73 (m, 3H), 3.59 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.28 (dt, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 13.5$ Hz, 3H), 2.30 – 2.23 (m, 2H), 0.55 – 0.48 (m, 1H), 0.45 – 0.38 (m, 1H), 0.28 – 0.17 (m, 2H).

实施例 4-79: 4-(4-(((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基喹唑啉-2-基)-1-亚氨基-2,3,4,5-四氢-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 423.19 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.11 (d, $J = 41.7$ Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.95–3.80 (m, 3H), 3.70–3.38 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.75 (s, 1H).

实施例 4-80: 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)-1-(环丙基亚氨基)-2,3,4,5-四氢-苯并[f][1,4]硫氮杂草-1-氧化物的合成



该化合物的合成方法同实施例 4-2, ESI-MS(m/z): 493.22 $[M+H]^+$, 1H NMR (600 MHz, $Methanol-d_4$) δ 8.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 23.2, 8.6$ Hz, 2H), 5.43 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.10 – 4.90 (m, 2H), 4.35 (d, $J = 33.7$ Hz, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.61 – 3.49 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 0.57 – 0.44 (m, 2H), 0.31 – 0.22 (m, 2H).

以下是本发明化合物的效果试验及数据。

试验例 1: 基于 ELISA 法小分子对 RSV 病毒 A2 株抗病毒检测试验

1. 细胞系

细胞系来源：南京科佰生物科技有限公司
细胞类型：人喉癌上皮细胞 Hep-2

2. 试剂和耗材
- 96 孔培养板（Cat.No. 3610，Corning Costar）；
胎牛血清（Cat.No.10099-141，GIBCO）；
DMEM 培养基（Cat.No. 11995500BT，GIBCO）；
Envision 2104 酶标仪。
3. 试验方法
- 1.Day1：HEp-2 细胞以 1×10^4 个/孔的密度铺至 96 孔板；
- 2.Day2：
- A.化合物稀释：化合物首孔稀释至 9 μM ，3 倍梯度稀释，共 10 个梯度；
- B.将 day1 准备的 HEp-2 细胞板从培养箱内取出弃上清，每孔加入 100 PFU/孔/50ul 的 RSV A2 病毒，于 37°C、5%CO₂ 培养箱中静置 2h，吸弃上清，每孔加入 100 μL 梯度稀释的化合物或含 2%FBS 的 DMEM 维持液；
- 3.Day5：
- A.加入固定剂：弃掉孔内梯度稀释的化合物或维持液，加入固定剂（4%多聚甲醛）100 μL /孔，室温放置 10min，再用 PBS 250 μL 清洗 1 遍；
- B.加入封闭液 100 μL /孔，37°C、5%CO₂ 培养箱内孵育 30 min；
- C.孵育结束后加入检测抗体（Anti RSV Fpro），0.3 μg /50 μL /孔（6 μg /mL），37°C、5%CO₂ 培养箱内孵育 1h；
- D.孵育结束后加入 HRP 二抗（0.2%BSA 稀释 10000 倍），37°C、5%CO₂ 培养箱内孵育 1h；
- E.孵育结束后用 PBST 清洗 4 次，250 μL /孔，每次静置 5min，结束后甩干孔内液体；
- F.加入 100 μL /孔显色液，常温避光孵育 20min，加入 50 μL /孔终止液，轻拍混匀，酶标仪 450 通道检测吸光值。
4. 数据分析

化合物对病毒的抑制率（inhibition）= $100\% \times \frac{\text{SC}-\text{CC}}{\text{VC}-\text{CC}} \times 100\%$

SC: 样品的 OD450 值（细胞+待测化合物+病毒）
CC: 正常生长细胞对照的 OD450 值（细胞）
VC: 病毒生长对照的 OD450 值（细胞+病毒）

运用软件 Graphpad Prism 6 并采用计算公式 XY-analysis/Nonlinear regression(curve fit)/Dose response-Inhibition/log(inhibition)vs. response-Variable slope(four parameters) 进行 IC₅₀ 曲线拟合并计算出 IC₅₀ 值。

5.实验结果表明，本发明化合物在体外对 RSV 病毒 A2 株具有良好的抑制作用；优选化合物抑制作用优于对照化合物 AK0529（即 AK0529 IC₅₀/本发明化合物 IC₅₀>1），更优选 AK0529 IC₅₀/本发明化合物 IC₅₀≥2，更优选 AK0529 IC₅₀/本发明化合物 IC₅₀≥3，更优选 AK0529 IC₅₀/本发明化合物 IC₅₀≥4，更优选 AK0529 IC₅₀/本发明化合物 IC₅₀≥5，更优选 AK0529 IC₅₀/本发明化合物 IC₅₀≥10，更优选 AK0529 IC₅₀/本发明化合物 IC₅₀≥20。如 $1<\text{AK0529 IC}_{50}/\text{本发明化合物 IC}_{50}<2$ 、或 $2\leq\text{AK0529 IC}_{50}/\text{本发明化合物 IC}_{50}<3$ 、或 $3\leq\text{AK0529 IC}_{50}/\text{本发明化合物 IC}_{50}<4$ 、或 $4\leq\text{AK0529 IC}_{50}/\text{本发明化合物 IC}_{50}<5$ 、或 $5\leq\text{AK0529 IC}_{50}/\text{本发明化合物 IC}_{50}<10$ 、或 $10\leq\text{AK0529 IC}_{50}/\text{本发明化合物 IC}_{50}<20$ 、或 $\text{AK0529 IC}_{50}/\text{本发明化合物 IC}_{50}\geq 20$ 。示例性化合物体外对 RSV 病毒 A2 株抑制作用的 IC₅₀ 如下表 1 所示。

表 1 本发明化合物对 RSV A2 病毒株体外抑制活性

化合物编号	抗病毒活性 (IC ₅₀ , nM)	AK0529 IC ₅₀ /本发明化合物 IC ₅₀	化合物编号	抗病毒活性 (IC ₅₀ , nM)	AK0529 IC ₅₀ /本发明化合物 IC ₅₀
2-14	A	5≤比值<10	2-31	A	1<比值<2
2-16	B	1<比值<2	2-32	A	1<比值<2
2-23	A	2≤比值<5	2-37	A	1<比值<2
2-24	A	比值≥20	2-38	B	1<比值<2
2-26	A	2≤比值<5	2-43	A	2≤比值<5
4-2	A	2≤比值<5	2-46	A	比值≥20
4-5	A	2≤比值<5	4-56	A	2≤比值<5

4-6	A	10≤比值<20	4-57	A	比值≥20
4-9	A	10≤比值<20	4-61	A	10≤比值<20
4-10	A	2≤比值<5	4-62	A	1<比值<2
4-11	A	5≤比值<10	4-63	A	2≤比值<5
4-12	A	2≤比值<5	4-64	A	2≤比值<5
4-13	A	5≤比值<10	4-65	A	5≤比值<10
4-16	A	比值≥20	4-66	A	2≤比值<5
4-17	A	比值≥20	4-67	A	2≤比值<5
4-24	A	比值≥20	4-69	A	2≤比值<5
4-28	A	2≤比值<5	4-70	A	5≤比值<10
4-32	A	5≤比值<10	4-71	A	2≤比值<5
4-39	A	5≤比值<10	4-72	A	1<比值<2
4-43	A	2≤比值<5	4-73	A	2≤比值<5
4-47	A	5≤比值<10	4-74	A	比值≥20
4-76	A	比值≥20			

备注：A 代表 IC₅₀ < 10 nM，B 代表 IC₅₀ > 10 nM。

AK0529 为专利 WO2013020993A1 中实施例 61-1 化合物，制备方法参照专利 WO2013020993A1 实施例 61-1。

试验例 2：药代动力学实验

灌胃给药的本发明化合物用适宜溶剂溶解为澄清溶液或混悬液。

给药方式与剂量：灌胃给药本发明化合物 10 mg/kg 或 20 mg/kg。

动物数：灌胃给药每组 3 只 ICR 小鼠。

样品采集：灌胃组于给药结束后 0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、6 h 分别从小鼠眼眶静脉取血 100 μL（采用预肝素化 100 μL 毛细采血管）置于肝素钠抗凝管中，2 h 内 3000 g 离心 10 min 分离得到小鼠血浆样品，灌胃组 6 h 时间点取净血后采集肺组织。

样品处理：血浆与肺组织匀浆用甲醇按照一定比例蛋白沉淀后，取上清用 50%的甲醇水按照一定的比例稀释上样。

样品检测：用 LC/MS/MS 方法检测血浆中的药物浓度，绘制药-时曲线，通过非房室模型统计矩计算药代动力学参数（如 T_{1/2}(h)/AUC₀₋₄），描述化合物给药后小鼠体内的药代动力学行为。

数据处理：WinNonlin 计算药代参数

试验结果表明，本发明化合物有良好的体内药代动力学，具有成药潜质。示例性化合物如下表 2 所示，尤其在 T_{1/2} 和 6h 肺组织药物浓度明显优于对照化合物 AK0529。

表 2 小鼠灌胃给药 20 mg/kg 药代动力学参数

化合物编号	T _{1/2}	6h 肺组织药物浓度
	h	(ng/g)
AK0529	1.55	1206
4-8	10.8	25320
4-9	6.21	5920
4-11	6.91	22700
4-12	6.44	29700
4-15	1.61	5130
4-17	5.29	75800
4-24	4.48	15420
4-43	2.33	19220
4-62	——	53140
4-67	2.16	8220
4-69	2.28	6014
4-74	2.49	7174
4-76	——	28820

试验例 3：对人钾离子通道 (hERG)体外抑制实验

实验设备：使用全自动膜片钳QPatch 48 X（Sophion）设备进行电生理检测。

实验流程：将制备好的细胞放置于Qpatch工作台的离心机上，使用多次离心/悬浮方法清洗细胞，将细胞培养基置换为细胞外液。取出一个MTP-96板，然后放置到MTP source的位置。取出QPlate芯片，随后将QPlate放置在Qplate source位置。机械手臂扫描MTP-96板以及QPlate芯片条形码，并抓取至测量站。从液体池中吸取细胞内、外液分别加到QPlate芯片的细胞内液池、细胞与受试物池中。在测量站，QPlate上所有测量位点都要经过初始质量控制。质量控制流程包括从离心机的细胞容器中吸取细胞悬液，以及通过压力控制器将细胞定位到芯片孔上，建立高阻封接，形成全细胞记录模式。一旦获得稳定的对照电流基线，即可从受试物MTP-96板中按照浓度梯度吸取受试物施加到细胞上。每一个细胞在不含化合物的外液中检测到的电流作为自己的对照组，独立重复检测两个细胞。所有Qpatch电生理试验在24℃下进行。

化合物处理：化合物稀释梯度为0.3、1、3、10、30μM梯度

数据处理：使用 GraphPad Prism 软件计算 IC₅₀ 值。

试验结果表明，本发明化合物在本试验的检测浓度范围内对 hERG通道没有明显的抑制作用，表明本发明化合物具有较低心脏毒性风险。本发明化合物的IC₅₀大于AK0529的IC₅₀，表明本发明化合物hERG显著优于对照化合物AK0529。示例性化合物见下表3。

表3

化合物编号	本发明化合物 IC ₅₀ /AK0529 IC ₅₀
4-10	大于 1
4-32	大于 1
4-51	大于 1
4-61	大于 1

试验例 4：体内药效学实验

本发明化合物用适宜溶剂溶解为澄清溶液或混悬液，以备灌胃给药。

动物：BALB/c 小鼠，6 周龄，雌性。

体内 RSV 病毒感染模型制备：小鼠在第 0 天经滴鼻方式进行病毒接种，接种剂量为每只小鼠 3.5 x10⁶ p.f.u.。

动物分组：动物分为溶媒对照组，给药组。每组的动物 5 只。

给药方式与剂量：灌胃本发明化合物 100 mg/kg，50 mg/kg 或灌胃给药本发明化合物所用溶媒。给药体积为 10 mL/kg。

实验流程：小鼠在第 0 天经滴鼻方式进行病毒接种，接种剂量为每只小鼠 3.5 x10⁶ p.f.u.。从第 0 天至第 4 天用本发明化合物连续处理 5 天，给药剂量为 50 mg/kg，每日 1 次，给药方式为灌胃，给药体积为 10 mL/kg，首次给药时间为病毒接种前 1 小时。或在第 0 天用本发明化合物处理 1 次，给药剂量为 100mg/kg，给药方式为灌胃，给药体积为 10mL/Kg，首次给药时间为病毒接种前 1 小时。第 5 天安乐死小鼠，收集肺组织样品。从第 0 天至第 5 天每天观察动物，记录体重、健康及存活状况。

样品处理：取肺后，速冻于 10 倍重量体积 (w: v (g: mL)=1: 10) 的 HBSS*溶液。保存于-80℃ 冰箱，用于空斑实验检测病毒载量。

样品检测：空斑实验检测肺组织中病毒载量。

*HBSS 溶液的配制：每毫升 Hanks Buffer 母液添加 25 微摩尔的 HEPES，0.21 毫摩尔的蔗糖，5 微摩尔的 Sodium L-glutamate 及 2 μL 含有 20 单位青霉素，20 μg 链霉素和 0.05 μg 两性霉素 B 的三抗混合溶液。

实验结果：本发明化合物首次给药后第 5 天肺组织中病毒载量低于对照化合物 AK0529，且给药频次少于对照化合物 AK0529，本发明化合物具有良好的体内抗病毒效果。示例性化合物见下表 4。

表 4 小鼠给药后肺部 RSV 病毒载量变化

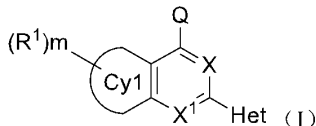
log (RSV 病毒载量)	溶媒组	AK0529 (50 mpk, BID ^a , 给药 5 天)	化合物 4-11 (50 mpk, QD ^b , 给药 5 天)	化合物 4-11 (100 mpk, QD ^b , 给药一次)
平均值	4.31	3.06	2.30 ^c	2.48

备注：a: BID 表示一天两次给药，b: QD 表示一天一次给药，c: 该数值为病毒载量检测下限。

以上，对本发明的实施方式进行了说明。但是，本发明不限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

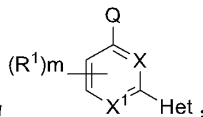
权 利 要 求

1. 一种如式 (I) 所示化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其具有如下结构：



其中，

Cy1 独立地选自不存在、C₄₋₁₂ 碳环基、4-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基；当 Cy1 不存在



时，R¹ 连接在杂芳环上，即为

R¹ 独立地选自：氢、氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、-R^{a1}、-OR^{a1}、-SR^{a1}、-N(R^{a1})₂、-S(O)₂R^{a1}、-S(O)₂N(R^{a1})₂、-S(O)R^{a1}、-S(O)(N(R^{a1})R^{a1})、-S(O)N(R^{a1})₂、-P(O)(OR^{a1})₂、-P(O)(N(R^{a1})₂)₂、-SC(R^{a1})₃、-C(R^{a1})₂OR^{a1}、-C(R^{a1})₂N(R^{a1})₂、-C(O)R^{a1}、-C(O)OR^{a1}、-C(O)N(R^{a1})₂、-C(O)OR^{a1}-OC(O)R^{a1}、-C(O)N(R^{a1})OR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)N(R^{a1})₂、-N(R^{a1})C(O)OR^{a1}、-N(R^{a1})C(O)R^{a1}、-N(R^{a1})C(O)N(R^{a1})₂、-N(R^{a1})S(O)₂R^{a1}、-C(S)R^{a1}、-C(S)OR^{a1}、-C(S)N(R^{a1})₂、-C(S)N(R^{a1})OR^{a1}、-OC(S)R^{a1}、-OC(S)N(R^{a1})₂；

R^{a1} 独立地选自：氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个 R^{a2} 取代；

或连接在同一原子上的两个 R^{a1} 与它们所连接的原子一起形成被氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个任意取代的 C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基；

R^{a2} 独立地选自：氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

X¹ 独立地选自 CR² 或 N；

X 独立地选自 CR² 或 N；

R² 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、-OR^{b1}、-SR^{b1}、-N(R^{b1})₂、-S(O)₂R^{b1}、-S(O)₂N(R^{b1})₂、-S(O)R^{b1}、-S(O)(N(R^{b1})R^{b1})、-S(O)N(R^{b1})₂、-P(O)(OR^{b1})₂、-P(O)(N(R^{b1})₂)₂、-C(R^{b1})₂(OR^{b1})、-C(R^{b1})₂N(R^{b1})₂、-C(O)R^{b1}、-C(O)OR^{b1}、-C(O)N(R^{b1})₂、-C(O)N(R^{b1})OR^{b1}、-OC(O)R^{b1}、-OC(O)N(R^{b1})₂、-N(R^{b1})C(O)OR^{b1}、-N(R^{b1})C(O)R^{b1}、-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂、-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 碳环基、3-7 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 碳环基、3-7 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基任选被一个或多个 R^{b2} 取代；

R^{b1} 独立地选自：氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 碳环基、4-7 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 碳环基、4-7 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基的取代基所取代；

或连接在同一原子上的两个 R^{b1} 与它们所连接的原子一起形成被氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个任意取代的 C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基；

R^{b2} 独立地选自：氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

m 独立地选自：0、1、2、3、4；

Q 独立地选自：氘、卤素、-R³、-OR³、-SR³、-N(R³)₂-C₀₋₆ 亚烷基-R³、-N(R³)₂-C₀₋₆ 亚烷基-N(R³)₂、-S(O)₂R³、-S(O)₂N(R³)₂、-S(O)R³、-S(O)(N(R³)R³)、-S(O)N(R³)₂、-P(O)(OR³)₂、-P(O)(N(R³)₂)₂、-C(R³)₂(OR³)、-C(R³)₂N(R³)₂、-C(O)R³、-C(O)OR³、-C(O)N(R³)₂、-C(O)N(R³)OR³、-OC(O)R³、-OC(O)N(R³)₂、-N(R³)C(O)OR³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)C(O)N(R³)₂、-N(R³)S(O)₂R³；所述亚烷基任选被一个或多个 R^{c1} 取代；

R³ 各自独立地选自：氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个 R^{c2} 取代；

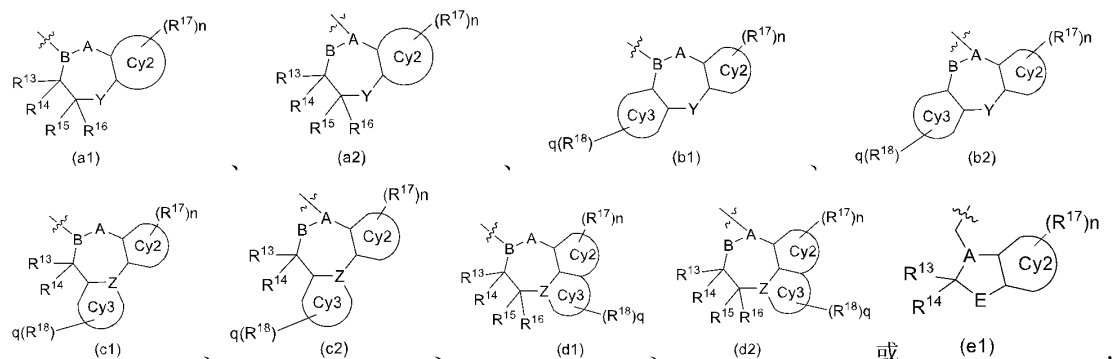
或连接在同一氮原子上的两个 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成被卤素、羟基、氨基、-C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₆NH₂、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氧杂环丁基氨基、C₁₋₆ 烷基哌嗪基中的一个或多个任意取代的 3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基；

R^{c1} 独立地选自: 氡、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基;

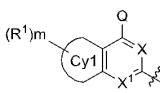
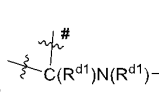
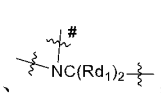
R^{c2} 独立地选自: 氡、氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 $-OR^{c3}$ 、 $-SR^{c3}$ 、 $-N(R^{c3})_2$ 、 $-S(O)_2R^{c3}$ 、 $-S(O)_2N(R^{c3})_2$ 、 $-S(O)R^{c3}$ 、 $-S(O)(NR^{c3})R^{c3}$ 、 $-P(O)(OR^{c3})_2$ 、 $-P(O)(N(R^{c3})_2)_2$ 、 $-C(R^{c3})_2(OR^{c3})$ 、 $-C(R^{c3})_2N(R^{c3})_2$ 、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)N(R^{c3})_2$ 、 $-C(O)N(R^{c3})OR^{c3}$ 、 $-OC(O)R^{c3}$ 、 $-OC(O)N(R^{c3})_2$ 、 $-N(R^{c3})C(O)OR^{c3}$ 、 $-N(R^{c3})C(O)R^{c3}$ 、 $-N(R^{c3})C(O)N(R^{c3})_2$ 、 $-N(R^{c3})C(O)R^{c3}N(R^{c3})OC(O)R^{c3}$ 、 $-N(R^{c3})S(O)_2R^{c3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基或 5-8 元杂芳基任选被一个或多个 R^{c4} 取代;

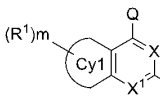
R^{c3} 、 R^{c4} 分别独立地选自: 氢、氡、氧代基、卤素、羟基、氨基、 C_{1-18} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、任选被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被一个或多个氨基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-6 元杂芳基;

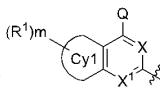
Het 具有以下结构:



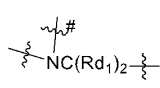
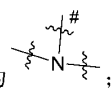
其中,

当 A 或 B 与  相连时, A、B 分别独立地选自 $-C(R^{d1})-$ 、 $-N-$ 、、;

其中“#”为连接  的一端;

当 A 或 B 不与  相连时, A、B 分别独立地选自键、 $-C(R^{d1})_2-$ 、 $-NR^{d1}-$ 、 $-C(R^{d1})_2N(R^{d1})-$ 、 $-NR^{d1}C(R^{d1})_2-$;

R^{d1} 独立地选自: 不存在、键、氢、氡、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基; 或连接在同一碳原子上的两个 R^{d1} 共同形成氧代基;

当 R^{d1} 不存在时,  即为 ;

Y 独立地选自 $-O-$ 、 $-N(R^{d2})-$ 、 $-C(R^{d2})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=N-OC_{0-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(=N-R^{d2})-$;

R^{d2} 独立地选自: 氢、氡、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 $-OR^{d3}$ 、 $-SR^{d3}$ 、 $-N(R^{d3})_2$ 、 $-C(O)R^{d3}$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})-C(O)R^{d3}$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})-S(O)_2R^{d3}$ 、 $-C(O)OR^{d3}$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})-C(O)OR^{d3}$ 、 $-C(O)N(R^{d3})_2$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})-C(O)N(R^{d3})_2$ 、 $-C(O)-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})-N(R^{d3})_2$ 、 $-S(O)_2R^{d3}$ 、 $-S(O)_2N(R^{d3})_2$ 、 $-S(O)R^{d3}$ 、 $-C(O)N(R^{d3})OR^{d3}$ 、 $-OC(O)R^{d3}$ 、 $-OC(O)N(R^{d3})_2$ 、 $-N(R^{d3})C(O)OR^{d3}$ 、 $-N(R^{d3})C(O)R^{d3}$ 、 $-N(R^{d3})C(O)N(R^{d3})_2$ 、 $-N(R^{d3})S(O)_2R^{d3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基任选被一个或多个选自氡、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基的取代基所取代;

R^{d3} 独立地选自: 氢、氡、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、3-12

元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基的取代基所取代；

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶分别独立地选自：氢、氘、氧代基、卤素、羟基、氨基、亚胺基、亚磺酰胺基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基任选被一个或多个R^{d4}取代；当R¹³、R¹⁴其中一个选自氧代基、亚胺基时，另一个不存在；当R¹⁵、R¹⁶其中一个选自氧代基、亚胺基时，另一个不存在；

或R¹³和R¹⁴与它们所连接的碳原子一起形成被卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基中的一个或多个任意取代的C₃₋₁₂碳环基或3-12元杂环基；

或R¹⁵和R¹⁶与它们所连接的碳原子一起形成被卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基中的一个或多个任意取代的C₃₋₁₂碳环基或3-12元杂环基；

R^{d4}独立地选自：氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、磺酰基、脲、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基任选被一个或多个卤素取代；

Cy2独立地选自：苯基、5-6元杂环基、5-6元杂芳基；

Cy3独立地选自：苯基、5-6元杂环基、5-6元杂芳基；

R¹⁷和R¹⁸分别独立地选自：氘、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、羧基、氧代基、-OR^{d5}、-SR^{d5}、-N(R^{d5})₂、-S(O)₂R^{d5}、-S(O)₂N(R^{d5})₂、-S(O)R^{d5}、-S(O)(NR^{d5})R^{d5}、-S(O)N(R^{d5})₂、-P(O)(OR^{d5})₂、-P(O)(N(R^{d5})₂)₂、-C(R^{d5})₂(OR^{d5})、-C(R^{d5})₂N(R^{d5})₂、-C(O)R^{d5}、-C(O)OR^{d5}、-C(O)N(R^{d5})₂、-C(O)N(R^{d5})OR^{d5}、-OC(O)R^{d5}、-OC(O)N(R^{d5})₂、-N(R^{d5})C(O)OR^{d5}、-N(R^{d5})C(O)R^{d5}、-N(R^{d5})C(O)N(R^{d5})₂、-N(R^{d5})S(O)₂R^{d5}、-N(R^{d5})S(O)₂N(R^{d5})₂、-N(R^{d5})S(O)₂O(R^{d5})、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基的取代基所取代；

R^{d5}独立地选自：氢、氘、卤素、羟基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、羧基的取代基所取代；

Z独立地选自C、N；

E独立地选自：-C(R^{d6})₂-、-N(R^{d6})-；

R^{d6}独立地选自：氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、亚磺酰胺、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂碳环基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂碳环基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、羧基、氰基的取代基所取代；或连接在同一碳原子上的两个R^{d6}共同形成氧代基、硫代基、亚胺基；或连接在同一个碳原子上的两个R^{d6}与它们所连接的碳原子一起形成被氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、羧基、氰基中的一个或多个任意取代的C₃₋₁₅碳环基、3-15元杂环基；

n、q分别独立的选自0、1、2、3、4；

当多个R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}、R^{b2}、R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、R^{d5}、R^{d6}、R¹、R³、R¹⁷、R¹⁸同时出现时，每个R^{a1}、每个R^{a2}、每个R^{b1}、每个R^{b2}、每个R^{c1}、每个R^{c2}、每个R^{c3}、每个R^{d1}、每个R^{d2}、每个R^{d3}、每个R^{d4}、每个R^{d5}、每个R^{d6}、每个R¹、每个R³、每个R¹⁷、每个R¹⁸可以相同或不同。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于：Cy1独立地选自4-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基

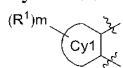
优选地，Cy1独立地选自4-12元杂环基、C₅₋₁₂芳基；

优选地，Cy1独立地选自5-6元杂环基、苯基；

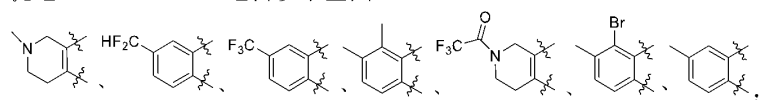
优选地，Cy1独立地选自苯基；

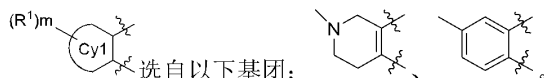
优选地，Cy1独立地选自5-6元杂环基；所述杂环基中的杂原子选自N或S；

优选地，Cy1选自以下基团：



优选地，





优选地, 选自以下基团:

3. 根据权利要求 1~2 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: R^1 独立地选自: 氢、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、 $-R^{a1}$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-N(R^{a1})_2$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 、 $-S(O)_2N(R^{a1})_2$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(O)N(R^{a1})_2$ 、 $-C(O)OR^{a1}-OC(O)R^{a1}$ 、 $-N(R^{a1})C(O)R^{a1}$;

优选地, R^1 独立地选自: 氢、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、 $-R^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)OR^{a1}$;

优选地, R^{a1} 独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基任选被一个或多个 R^{a2} 取代;

优选地, 其中, R^{a2} 独立地选自: 氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基;

优选地, R^{a2} 独立地选自卤素 (例如氟、氯、溴)、羟基;

优选地, R^{a2} 独立地选自氟、羟基;

优选地, R^{a2} 独立地选自氟;

优选地, R^1 独立地选自: 氢、氟、氯、溴、氧代基、羟基、氨基、 $-R^{a1}$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(O)N(R^{a1})_2$ 、 $-C(O)OR^{a1}-OC(O)R^{a1}$;

R^{a1} 独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基任选被一个或多个 R^{a2} 取代;

R^{a2} 独立地选自: 氟、氯、溴、氧代基、羟基、氨基;

优选地, R^1 独立地选自: 氢、卤素、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、被一个或多个羟基任意取代的 C_{1-4} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)O-(C_{1-4}$ 烷基)- $OC(O)C_{1-4}$ 烷基;

优选地, R^1 独立地选自: C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基;

优选地, R^1 独立地选自: 氢、氟、氯、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CF_2H$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)O-CH(CH_3)-OC(O)CH(CH_3)_2$;

优选地, R^1 独立地选自甲基、 $-CF_2H$;

优选地, R^1 独立地选自 C_{1-4} 烷基;

优选地, R^1 独立地选自甲基;

优选地, m 独立地选自: 0、1、2、3;

优选地, m 独立地选自: 0、1、2;

优选地, m 独立地选自 1。

4. 根据权利要求 1~3 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: X^1 选自 N, 且 X 选自 N;

优选地, X^1 选自 N;

优选地, X 选自 N;

优选地, X 选自 CR^2 ;

优选地, R^2 独立地选自卤素 (例如氟、氯、溴, 优选氟)、氰基;

优选地, X 选自 CR^2 ; R^2 独立地选自氟、氰基、甲基。

5. 根据权利要求 1~4 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: Q 独立地选自: $-R^3$ 、 $-N(R^3)-C_{0-6}$ 亚烷基- R^3 、 $-N(R^3)-C_{0-6}$ 亚烷基- $N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(O)OR^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)S(O)_2R^3$; 所述亚烷基任选被一个或多个 R^{c1} 取代;

优选地, Q 独立地选自: $-R^3$ 、 $-N(R^3)-C_{0-6}$ 亚烷基- R^3 、 $-N(R^3)-C_{0-6}$ 亚烷基- $N(R^3)_2$; 所述亚烷基任选被一个或多个 R^{c1} 取代;

优选地, Q 独立地选自: $-R^3$ 、 $-NH-C_{0-4}$ 亚烷基- R^3 、 $-NH-C_{0-4}$ 亚烷基- NHR^3 ; 所述亚烷基任选被一个或多个 R^{c1} 取代;

优选地, R^3 独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 碳环基、3-7 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 碳环基、3-7 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个 R^{c2} 取代;

或连接在同一氮原子上的两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成被卤素、羟基、氨基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氧杂环丁基氨基、 C_{1-4} 烷基哌嗪基中的一个或多个任意取代的 3-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基;

优选地, R^3 独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 碳环基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 碳环基、

3-12 元杂环基被一个或多个 R^{c2} 取代;

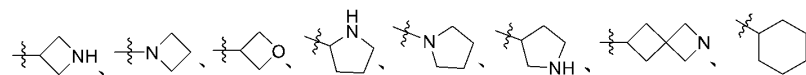
优选地, R^3 独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 碳环基、3-10 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 碳环基、3-10 元杂环基被一个或多个 R^{c2} 取代;

优选地, R^3 独立地选自: 氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、6-9 元杂螺环基; 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、6-9 元杂螺环基任选被一个或多个 R^{c2} 取代;

优选地, R^3 独立地选自: 氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{4-6} 环烷基、4-6 元杂环烷基、7 元杂螺环基; 所述 4-6 元杂环烷基、7 元杂螺环基中的杂原子选自 N 或 O, 杂原子数量为 1 个或 2 个; 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{4-6} 环烷基、4-6 元杂环烷基、7 元杂螺环基任选被一个或多个 R^{c2} 取代;

优选地, R^3 独立地选自: 氢、 C_{1-4} 烷基、4-6 元杂环烷基、7 元杂螺环基; 所述 4-6 元杂环烷基、7 元杂螺环基中的杂原子选自 N 或 O, 杂原子数量为 1 个; 所述 C_{1-4} 烷基、4-6 元杂环烷基、7 元杂螺环基任选被一个或多个 R^{c2} 取代;

优选地, R^3 独立地选自: 氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、



; 上述基团任选被一个或多个

R^{c2} 取代;

优选地, R^{c1} 独立地选自: 氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基;

优选地, R^{c1} 独立地选自: 氟、氯、溴、羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基;

优选地, R^{c1} 独立地选自: 氟;

优选地, R^{c2} 独立地选自: 氘、氧代基、卤素、羟基、氨基、 $-OR^{c3}$ 、 $-N(R^{c3})_2$ 、 $-C(R^{c3})_2(OR^{c3})$ 、 $-C(R^{c3})_2N(R^{c3})_2$ 、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)N(R^{c3})_2$ 、 $-C(O)N(R^{c3})OR^{c3}$ 、 $-OC(O)R^{c3}$ 、 $-OC(O)N(R^{c3})_2$ 、 $-N(R^{c3})C(O)OR^{c3}$ 、 $-N(R^{c3})C(O)R^{c3}$ 、 $-N(R^{c3})C(O)N(R^{c3})_2$ 、 $-N(R^{c3})S(O)_2R^{c3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个 R^{c4} 取代;

优选地, R^{c2} 独立地选自: 卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基; 所述 C_{1-4} 烷基任选被一个或多个 R^{c4} 取代;

优选地, R^{c2} 独立地选自: 卤素 (例如氟、氯、溴)、羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基; 所述上述基团任选被一个或多个选自卤素 (例如氟、氯、溴)、羟基、氨基的取代基所取代;

优选地, R^{c3} 、 R^{c4} 分别独立地选自: 氢、卤素、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、任选被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

优选地, R^{c3} 独立地选自: 氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基;

优选地, R^{c4} 独立地选自: 卤素、羟基、氨基;

优选地, R^{c4} 独立地选自: 羟基、氨基;

优选地, Q 独立地选自: $-R^3$ 、 $-N(R^3)-C_{0-6}$ 亚烷基- R^3 、 $-N(R^3)-C_{0-6}$ 亚烷基- $N(R^3)_2$; 所述亚烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基的取代基所取代;

R^3 各自独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 碳环基、3-10 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 碳环基、3-10 元杂环基任选被一个或多个 R^{c2} 取代;

R^{c2} 独立地选自: 卤素、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基; 所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基的取代基所取代;

优选地, Q 独立地选自: C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 $-NH-C_{0-6}$ 亚烷基- R^3 、 $-NH-C_{0-6}$ 亚烷基- $N(R^3)_2$; 所述亚烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、甲基、乙基的取代基所取代;

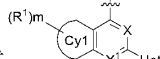
R^3 各自独立地选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、6-9 元杂螺环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、6-9 元杂螺环基任选被一个或多个 R^{c2} 取代;

R^{c2} 独立地选自: 卤素、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、氨基取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

优选地, Q 独立地选自: C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 $-NH-C_{0-4}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-NH-C_{0-4}$ 亚烷基-3-6 元杂环基、 $-NH-C_{0-4}$ 亚烷基-7 元杂螺环基、 $-NH-C_{0-4}$ 亚烷基- NH_2 、 $-NH-C_{0-4}$ 亚烷基- $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH-C_{0-4}$ 亚烷基- $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$; 所述亚烷基任选被一个或多个选自卤素 (例如氟、氯、溴) 的取代基所取代; 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、7 元杂螺环基任选被一个或多个选自卤素 (例如氟、氯、溴)、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、氨基取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代;

优选地, Q 独立地选自: 3-10 元含氮杂环基 (优选 3-8 元含氮杂环基)、 $-NH-C_{0-2}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基-

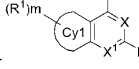
NH_2 、 $-NH-C_{0-2}$ 亚烷基-3-6 元杂环基; 所述



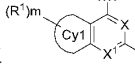
与 3-10 元含氮杂环基中的氮原子相连, “~” 为连接位点; 所述 3-6 元杂环基中的杂原子选自 N 或 O, 杂原子数量为 1 个或 2 个; 所述 3-10 元含氮杂环

基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基任选被一个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴）、羟基、氨基、-C₁₋₂ 烷基-NH₂、-C₁₋₂ 烷基-OH、-C(O)OC₁₋₂ 烷基的取代基所取代；

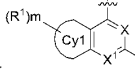
优选地，Q 独立地选自：3-7 元含氮杂环基、-NH-C₀₋₂ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基-NH₂、-NH-C₀₋₂ 亚烷基-3-6 元

杂环基；所述  与 3-7 元含氮杂环基中的氮原子相连，“”为连接位点；所述 3-6 元杂环基中的杂原子选自 N 或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个；所述 3-7 元含氮杂环基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基任选被一个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴）、羟基、氨基、-C₁₋₂ 烷基-NH₂、-C₁₋₂ 烷基-OH、-C(O)OC₁₋₂ 烷基的取代基所取代；

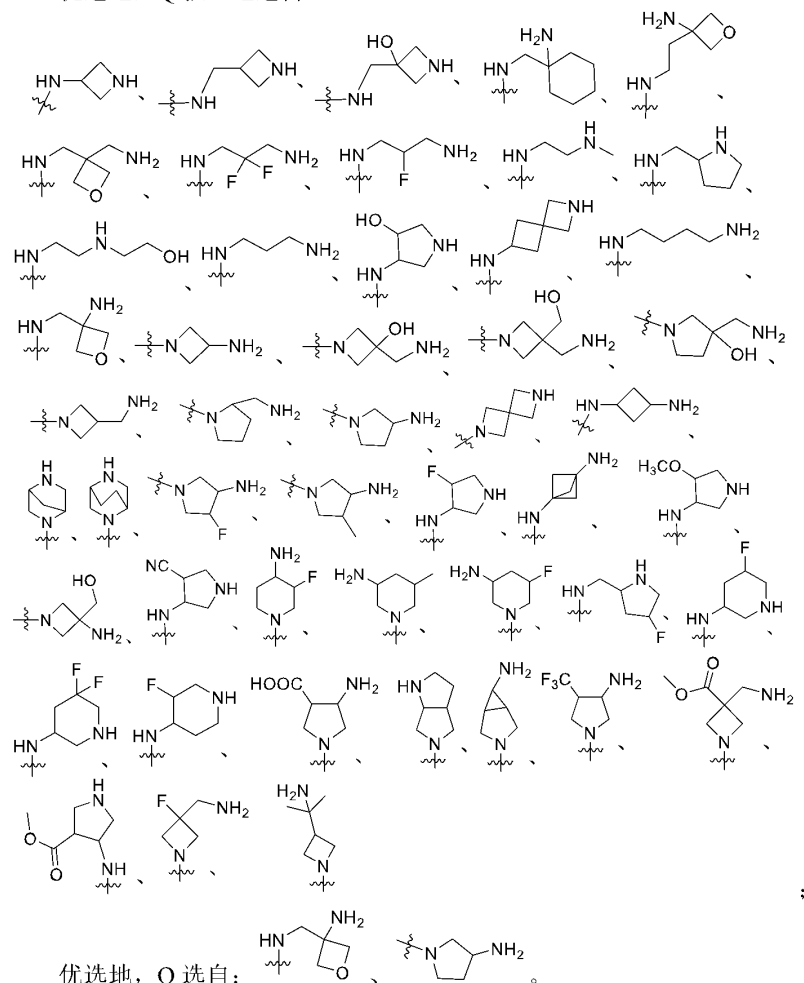
优选地，Q 独立地选自：4-6 元含氮杂环基、-NH-C₄₋₅ 环烷基-NH₂、-NH-C₀₋₂ 亚烷基-4-6 元杂环基；所

述  与 4-6 元含氮杂环基中的氮原子相连，“”为连接位点；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N 或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个；所述 4-6 元含氮杂环基、4-6 元杂环基任选被一个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴）、羟基、氨基、-C₁₋₂ 烷基-NH₂、-C₁₋₂ 烷基-OH、-C(O)OC₁₋₂ 烷基的取代基所取代；

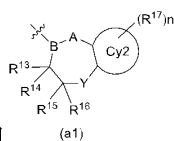
优选地，Q 独立地选自：4-6 元含氮杂环基、-NH-C₄₋₅ 环烷基-NH₂、-NH-C₀₋₂ 亚烷基-4-6 元杂环基；所

述  与 4-6 元含氮杂环基中的氮原子相连，“”为连接位点；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N 或 O，杂原子个数为 1 个；所述 4-6 元含氮杂环基、4-6 元杂环基任选被一个或多个选自氟、氯、羟基、氨基、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-C(O)OCH₃ 的取代基所取代；

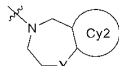
优选地，Q 独立地选自：



6. 根据权利要求 1~5 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接



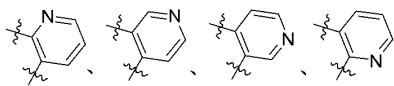
受的盐，其特征在于：Het 选自 (a1)，B 为-N-；A 为-CH₂-；



优选地，Het 选自以下结构：，Cy2 选自苯基或吡啶基；

优选地，Cy2 独立地选自：苯基、6 元杂芳基；

优选地，Cy2 独立地选自：苯基、吡啶基；



优选地，Cy2 独立地选自：苯基、

优选地，Cy2 独立地选自苯基；

优选地，R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 分别独立地选自：氢；

优选地，R¹⁷ 独立地选自：氟、氯；

优选地，n、q 分别独立的选自 0、1；

优选地，n、q 分别独立的选自 0。

7. 根据权利要求 1~6 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于：Y 独立地选自-O-、-N(R^{d2})-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(=N-R^{d2})-；

优选地，Y 独立地选自-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(=N-R^{d2})-；

优选地，Y 独立地选自-S(O)₂-、-S(O)(=N-R^{d2})-；

优选地，Y 独立地选自-S(O)₂-；

优选地，R^{d2} 独立地选自：氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、-SR^{d3}、-N(R^{d3})₂、-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)R^{d3}、-C(O)OR^{d3}、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)OR^{d3}、-C(O)N(R^{d3})₂、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)N(R^{d3})₂、-C(O)-(C₁₋₆ 亚烷基)-N(R^{d3})₂、-S(O)₂R^{d3}、-C(O)N(R^{d3})OR^{d3}、-OC(O)R^{d3}、-OC(O)N(R^{d3})₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 碳环基、3-10 元杂环基、C₆₋₈ 芳基、5-10 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 亚烷基、C₃₋₁₀ 碳环基、3-10 元杂环基、C₆₋₈ 芳基、5-10 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代；

优选地，R^{d2} 独立地选自：氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、-SR^{d3}、-N(R^{d3})₂、-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)R^{d3}、-C(O)OR^{d3}、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)OR^{d3}、-C(O)N(R^{d3})₂、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)N(R^{d3})₂、-C(O)-(C₁₋₄ 亚烷基)-N(R^{d3})₂、-S(O)₂R^{d3}、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 亚烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

优选地，R^{d2} 独立地选自：氢、-SR^{d3}、-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)OR^{d3}、-C(O)N(R^{d3})₂、-(C₁₋₄ 亚烷基)-C(O)N(R^{d3})₂、-C(O)-(C₁₋₄ 亚烷基)-N(R^{d3})₂、-S(O)₂R^{d3}、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基中的杂原子选自 N 或 O，杂原子数量为 1 个或 2 个；所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 亚烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素（例如氟、氯、溴，优选氟）、氧代基、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基的取代基所取代；

优选地，R^{d3} 独立地选自：氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代；

优选地，R^{d3} 独立地选自：氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基；所述 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基任选被一个或多个选自卤素、氧代基、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

优选地，R^{d3} 独立地选自：氢、氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环丁基；上述基团任选被一个或多个选自氟、氯、溴、羟基、氨基的取代基所取代；

优选地，R^{d2} 独立地选自：氢、-SR^{d3}、-C(O)R^{d3}、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)R^{d3}、-C(O)OR^{d3}、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)OR^{d3}、-C(O)N(R^{d3})₂、-(C₁₋₆ 亚烷基)-C(O)N(R^{d3})₂、-C(O)-(C₁₋₆ 亚烷基)-N(R^{d3})₂、-S(O)₂R^{d3}、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 亚烷基、C₃₋₆ 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的取代基

所取代；

R^{d3} 独立地选自：氢、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

优选地， R^{d2} 独立地选自：氢、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)3-6$ 元杂环基、 $-C(O)-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $C(O)NH_2$ 、 $-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(C_{1-4}$ 亚烷基)- $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基任选被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基的取代基所取代；

优选地， R^{d2} 独立地选自：氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基、 $-(C_{1-3}$ 亚烷基)- $S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基（更优选 C_{1-5} 烷基，更优选 C_{1-3} 烷基）、 C_{3-6} 环烷基（更优选 C_{3-4} 环烷基）、3-7 元杂环基（更优选 4-5 元杂环基）、5-6 元杂芳基（更优选 5 元含 2 个氮的杂芳基）；所述烷基、环烷基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素（更优选氟、氯、溴，更优选氟）、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基（更优选甲基）、 C_{1-3} 烷氧基（更优选甲氧基）、3-6 元杂环基（更优选 4-5 元杂环基）的取代基所取代；所述杂环基、杂芳基中的杂原子独立地选自 O 或 N，杂原子数量为 1 个或 2 个；

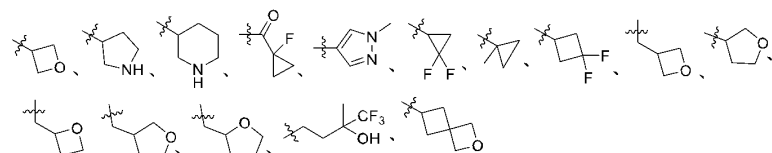
优选地， R^{d2} 独立地选自：氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)C_{1-2}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-4}$ 环烷基、 $-(C_{1-2}$ 亚烷基)- $S(O)_2(C_{1-2}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基（更优选 C_{1-5} 烷基，更优选 C_{1-3} 烷基）、 C_{1-3} 亚烷基- C_{1-2} 烷氧基、 $-C_{1-2}$ 亚烷基-(3-6 元杂环基)（更优选 $-C_{1-2}$ 亚烷基-(4-5 元杂环基)）、 C_{3-6} 环烷基（更优选 C_{3-4} 环烷基）、4-6 元杂环基（更优选 4-5 元杂环基）、5-6 元杂芳基（更优选 5 元含 2 个氮的杂芳基）；所述烷基任选被一个或多个选自氘、卤素（更优选氟、氯、溴，更优选氟）、羟基、氨基、氰基的取代基所取代；所述环烷基任选被一个或多个选自卤素（更优选氟、氯、溴，更优选氟）的取代基所取代；所述杂芳基任选被一个或多个选自 C_{1-2} 烷基（优选甲基）的取代基所取代；所述杂环基、杂芳基中的杂原子独立地选自 O 或 N，杂原子数量为 1 个或 2 个；

优选地， R^{d2} 独立地选自： $-(C_{1-3}$ 亚烷基)- $S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基（更优选 C_{1-5} 烷基，更优选 C_{1-3} 烷基）、 C_{3-6} 环烷基（更优选 C_{3-4} 环烷基）、3-6 元杂环基（更优选 4-5 元杂环基）；所述烷基、环烷基、杂环基任选被一个或多个选自氘、卤素（更优选氟、氯、溴，更优选氟）、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基（更优选甲基）、 C_{1-3} 烷氧基（更优选甲氧基）、3-6 元杂环基（更优选 4-5 元杂环基）的取代基所取代；所述杂环基中的杂原子为 O，杂原子数量为 1 个；

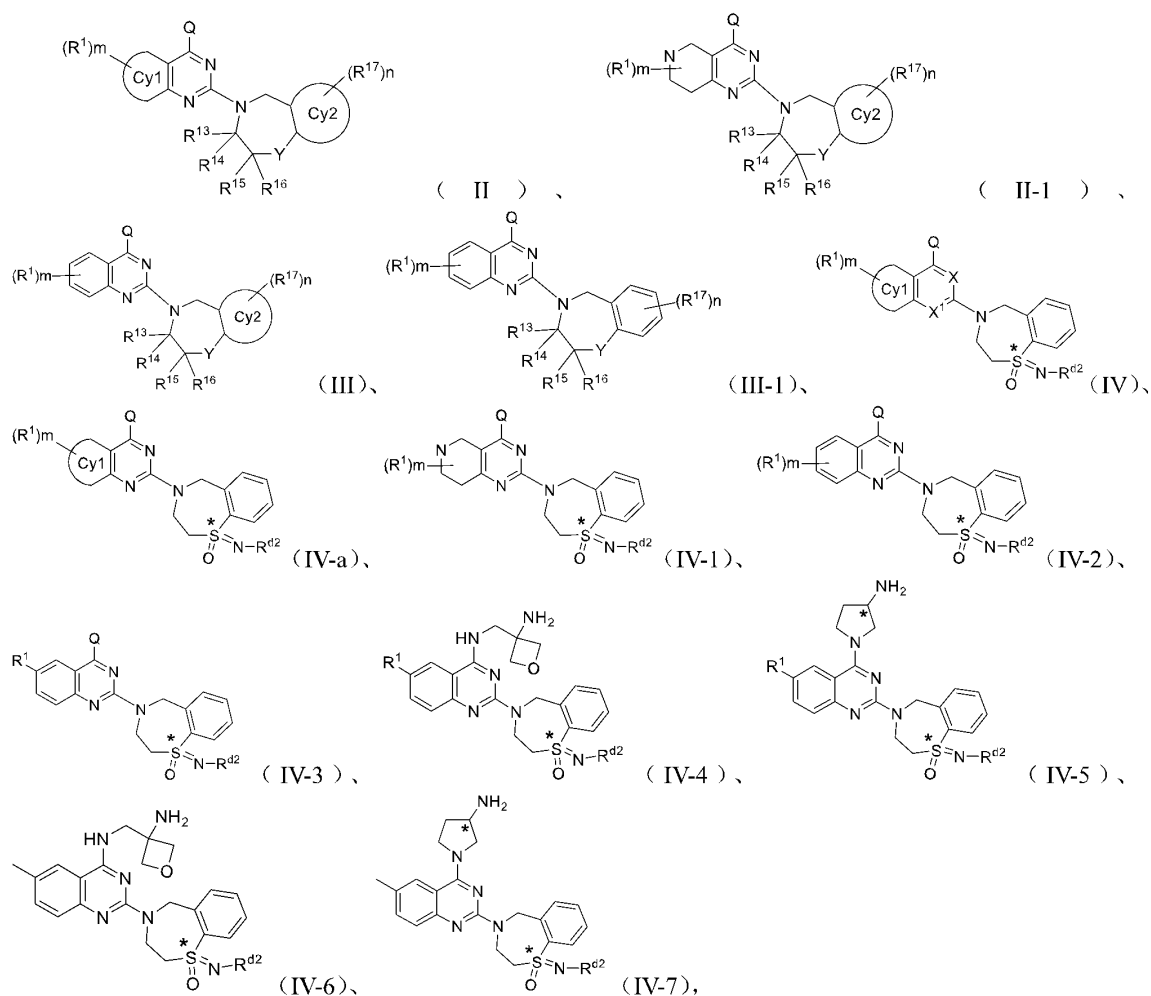
优选地， R^{d2} 独立地选自： $-(C_{1-2}$ 亚烷基)- $S(O)_2(C_{1-2}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基（更优选 C_{1-5} 烷基，更优选 C_{1-3} 烷基）、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- C_{1-2} 烷氧基、 $-C_{1-2}$ 亚烷基-(3-6 元杂环基)（更优选 $-C_{1-2}$ 亚烷基-(4-5 元杂环基)）、 C_{3-6} 环烷基（更优选 C_{3-4} 环烷基）、4-6 元杂环基（更优选 4-5 元杂环基）；所述烷基任选被一个或多个选自氘、卤素（更优选氟、氯、溴，更优选氟）、羟基、氨基的取代基所取代；所述杂环基中的杂原子为 O，杂原子数量为 1 个；

优选地， R^{d2} 独立地选自： $-C_{1-2}$ 亚烷基-(3-6 元杂环基)（更优选 $-C_{1-2}$ 亚烷基-(4-5 元杂环基)）、 C_{3-6} 环烷基（更优选 C_{3-4} 环烷基）、3-6 元杂环基（更优选 4-5 元杂环基）；所述杂环基中的杂原子为 O，杂原子数量为 1 个；

优选地， R^{d2} 独立地选自：氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、



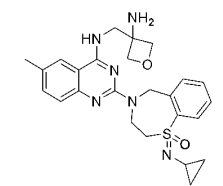
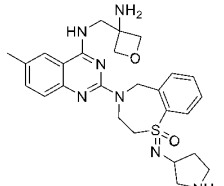
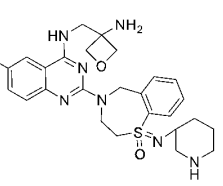
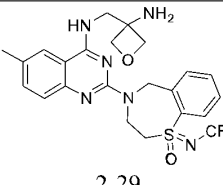
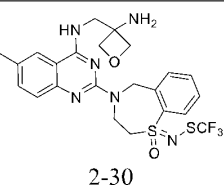
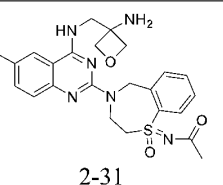
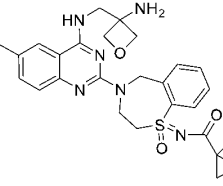
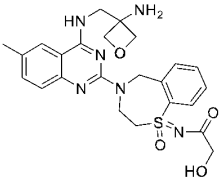
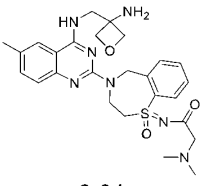
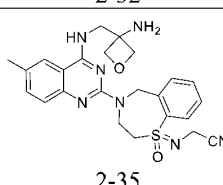
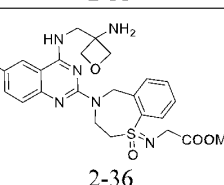
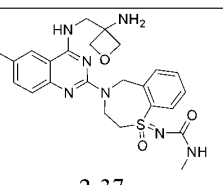
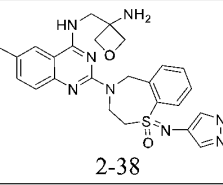
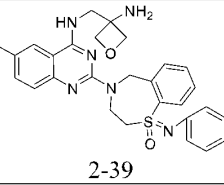
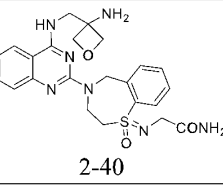
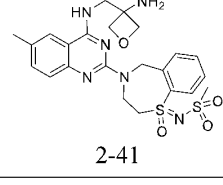
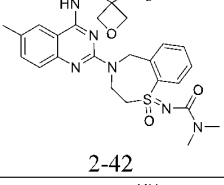
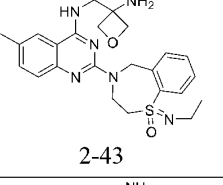
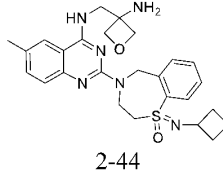
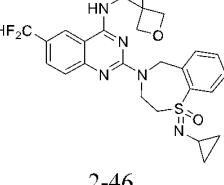
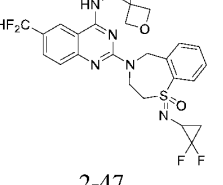
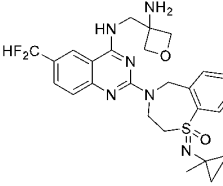
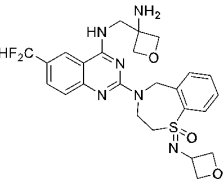
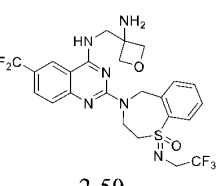
8. 根据权利要求 1~7 中任一所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于：该化合物具有如式 (II)、式 (II-1)、式 (III)、式 (III-1)、式 (IV)、式 (IV-a)、式 (IV-1)、式 (IV-2)、式 (IV-3)、式 (IV-4)、式 (IV-5)、式 (IV-6)、式 (IV-7) 所示结构：

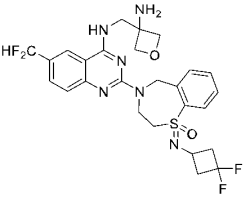
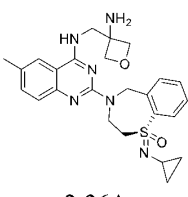
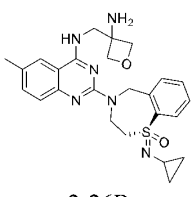
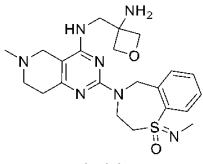
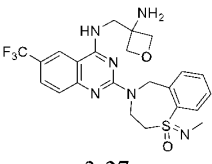
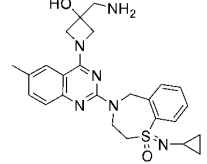
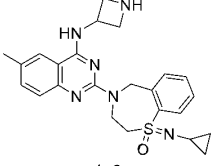
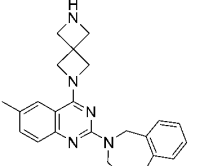
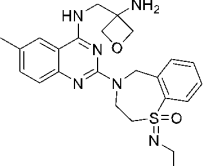
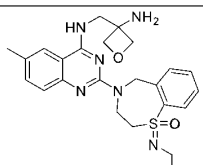
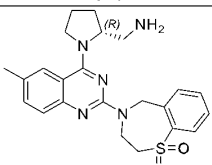
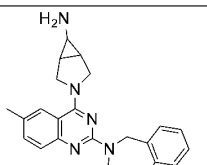
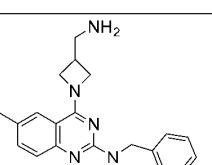
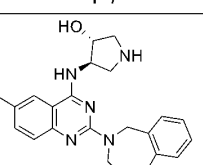
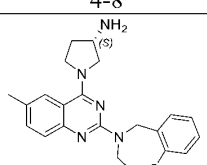
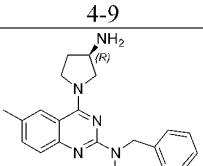
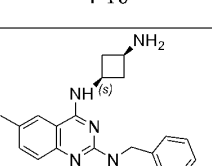
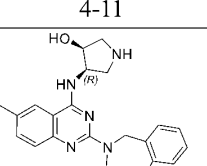
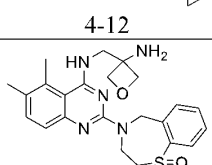
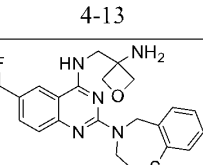
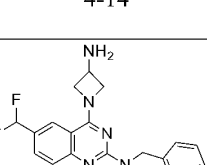


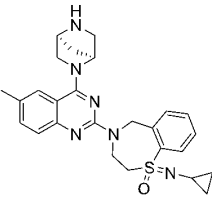
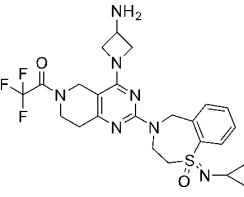
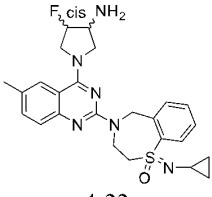
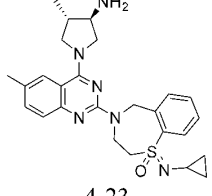
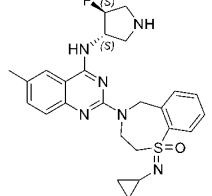
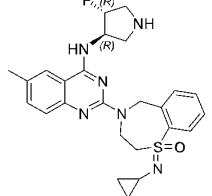
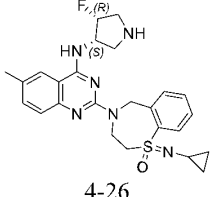
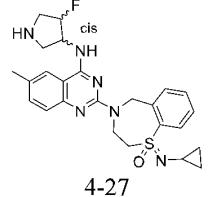
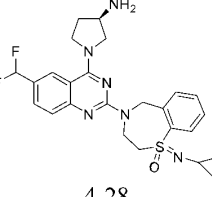
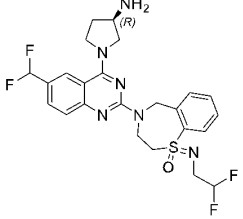
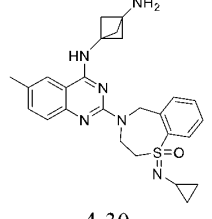
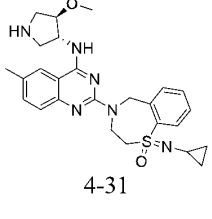
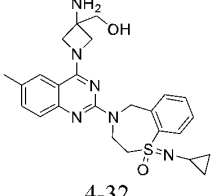
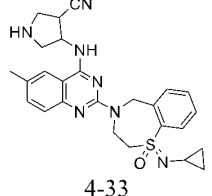
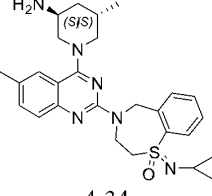
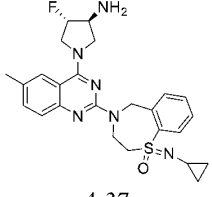
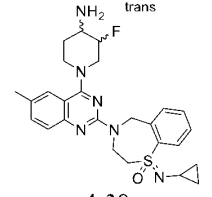
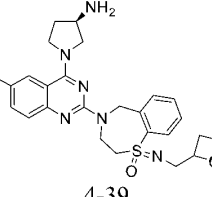
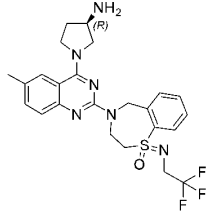
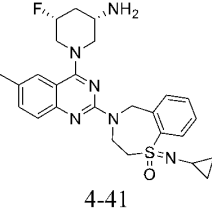
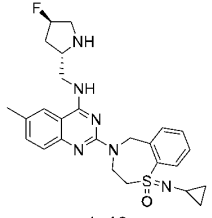
其中, Cy1、Cy2、R¹、Q、X、X¹、m、n、R^{d2}、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷如权利要求1~7中任一项所定义。

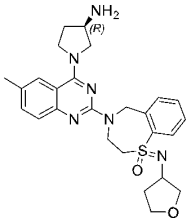
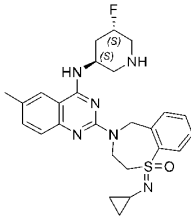
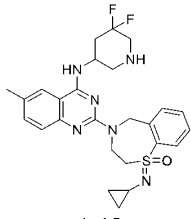
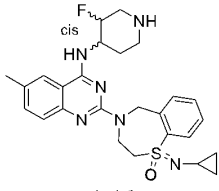
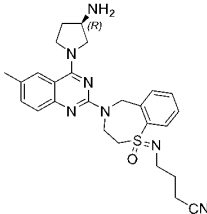
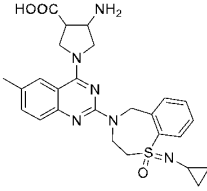
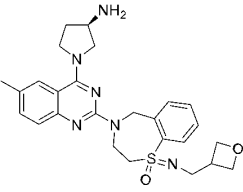
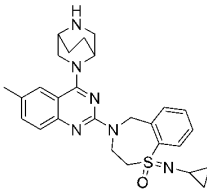
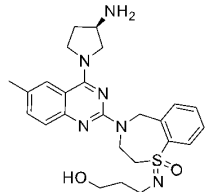
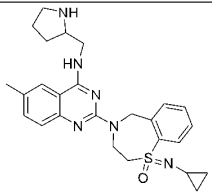
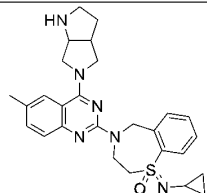
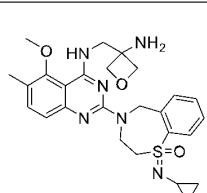
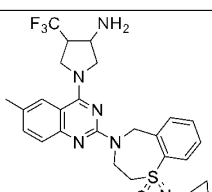
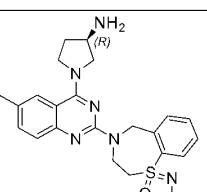
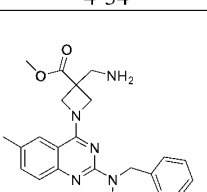
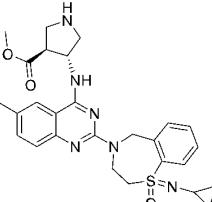
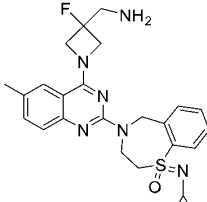
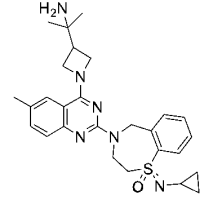
9. 根据权利要求1所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述化合物选自:

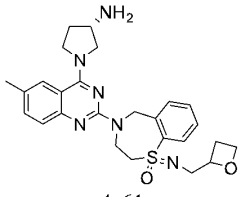
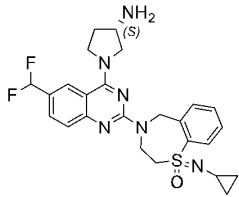
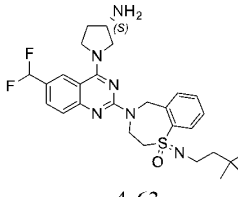
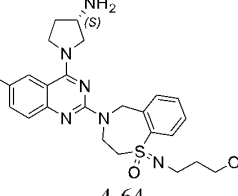
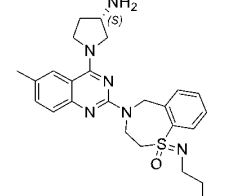
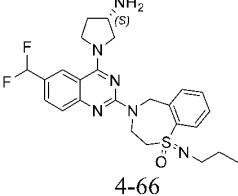
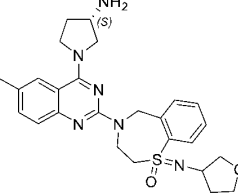
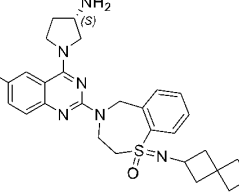
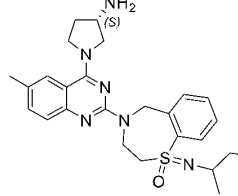
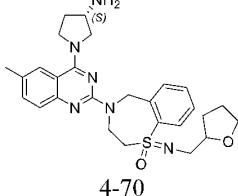
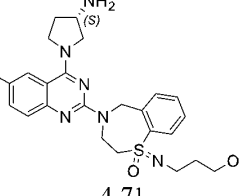
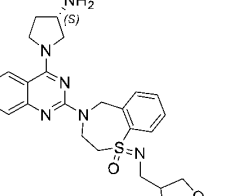
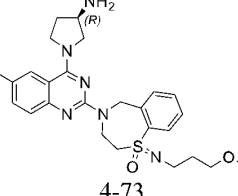
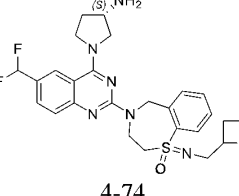
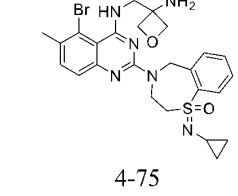
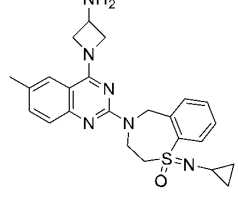
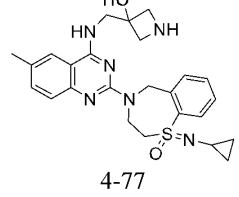
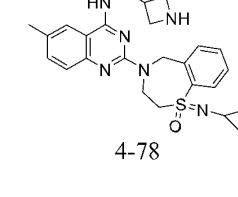
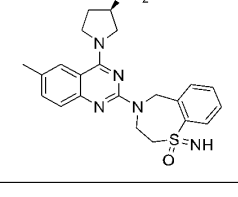
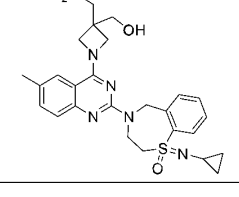
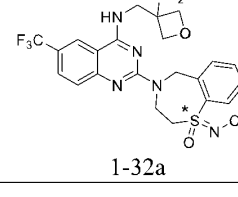
化合物结构及编号	化合物结构及编号	化合物结构及编号
1-32	2-14	2-16
2-23	2-24	2-25

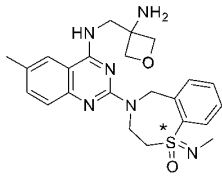
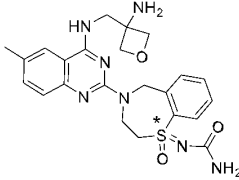
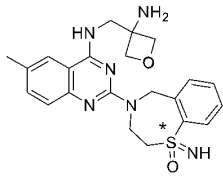
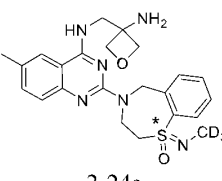
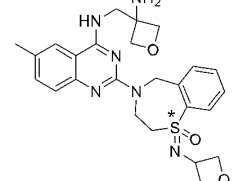
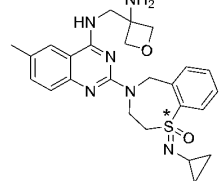
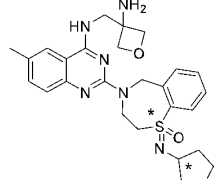
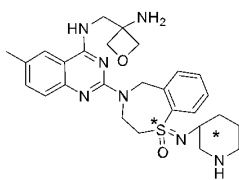
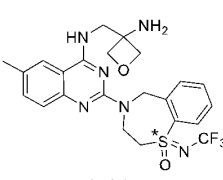
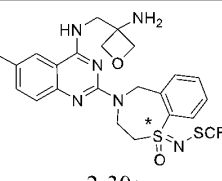
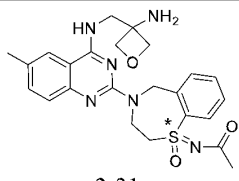
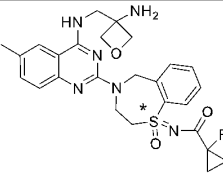
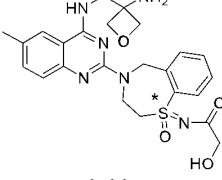
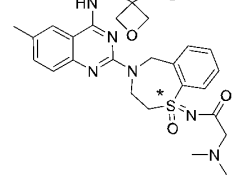
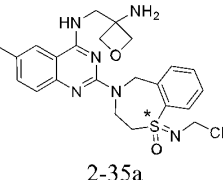
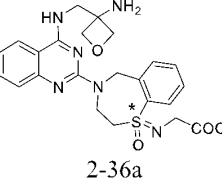
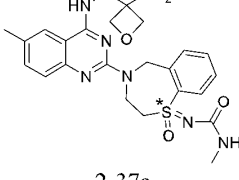
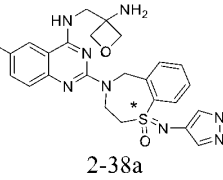
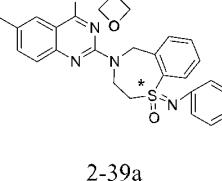
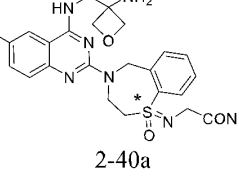
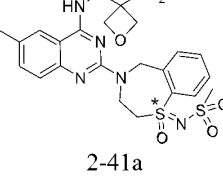
 2-26	 2-27	 2-28
 2-29	 2-30	 2-31
 2-32	 2-33	 2-34
 2-35	 2-36	 2-37
 2-38	 2-39	 2-40
 2-41	 2-42	 2-43
 2-44	 2-46	 2-47
 2-48	 2-49	 2-50

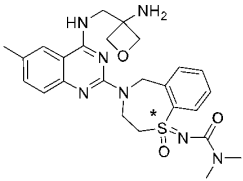
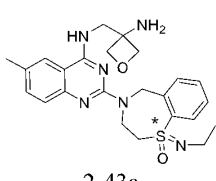
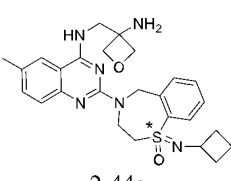
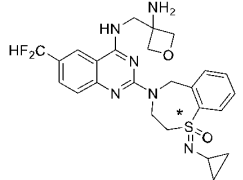
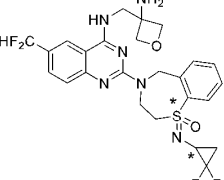
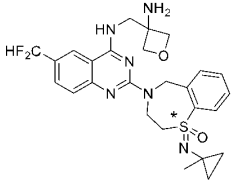
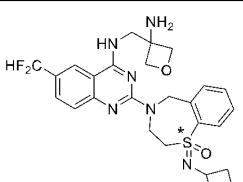
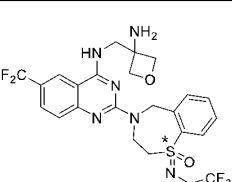
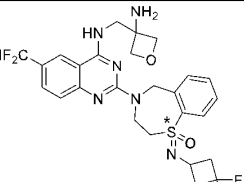
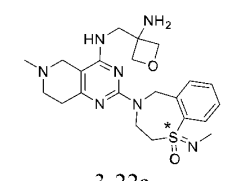
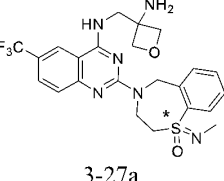
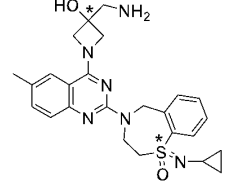
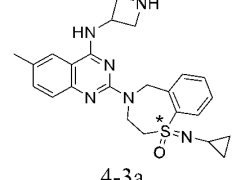
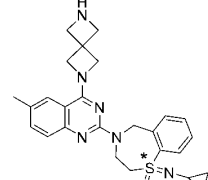
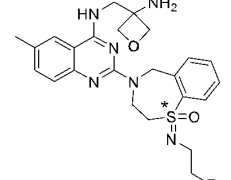
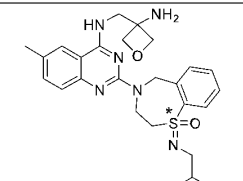
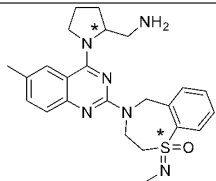
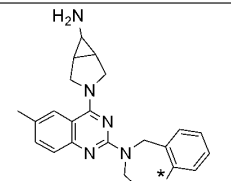
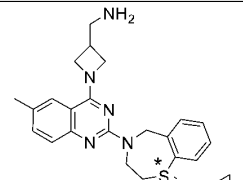
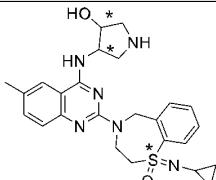
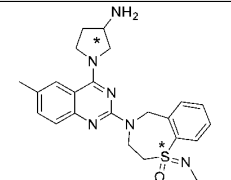
 2-51	 2-26A	 2-26B
 3-22	 4-2	 4-3
 4-4	 4-5	 4-6
 4-7	 4-8	 4-9
 4-10	 4-11	 4-12
 4-13	 4-14	 4-15
 4-16	 4-17	 4-18

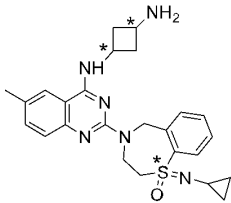
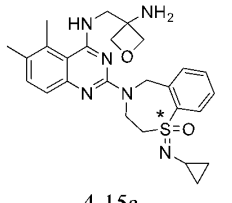
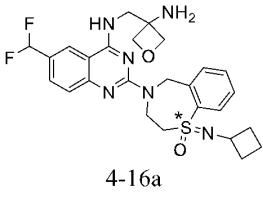
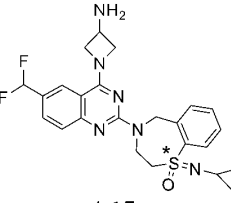
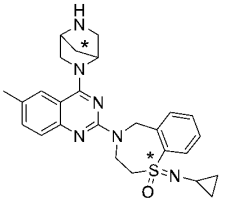
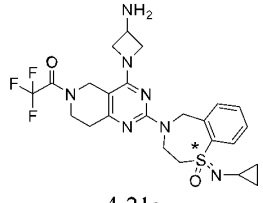
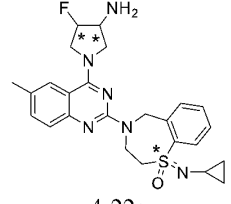
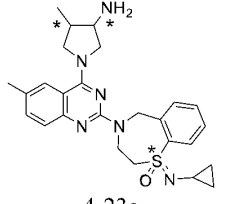
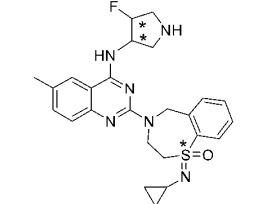
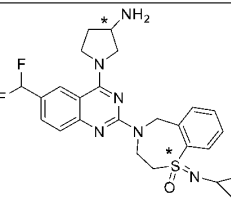
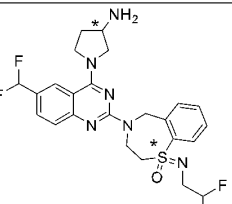
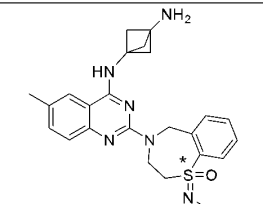
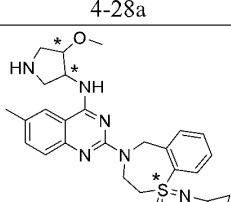
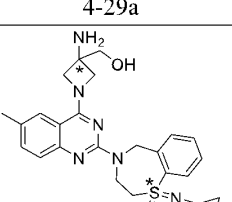
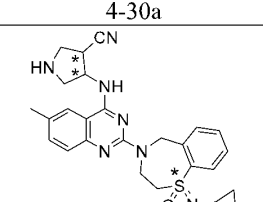
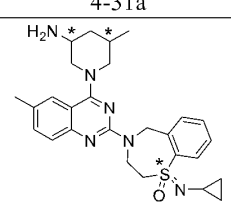
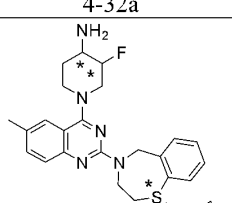
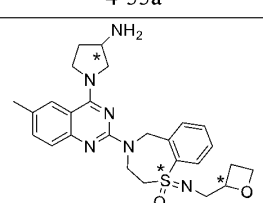
 4-19	 4-21	 4-22
 4-23	 4-24	 4-25
 4-26	 4-27	 4-28
 4-29	 4-30	 4-31
 4-32	 4-33	 4-34
 4-37	 4-38	 4-39
 4-40	 4-41	 4-42

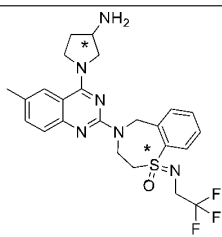
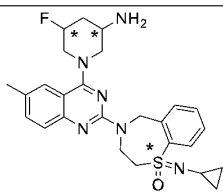
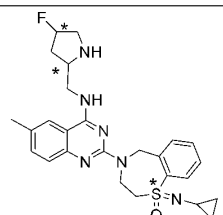
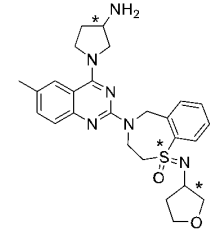
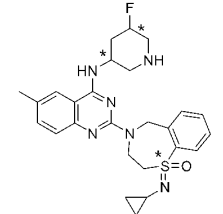
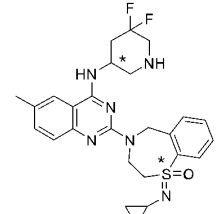
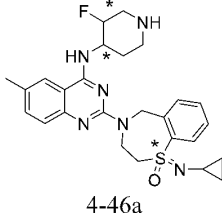
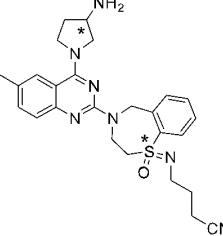
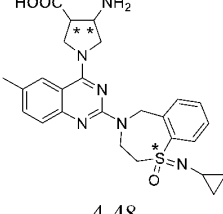
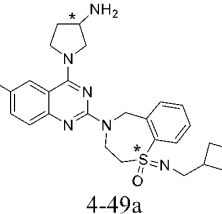
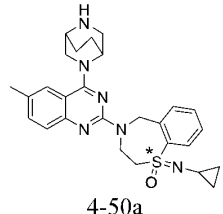
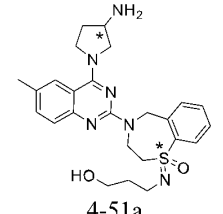
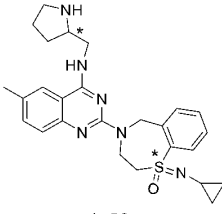
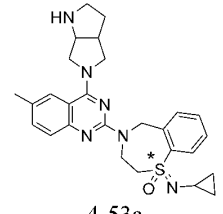
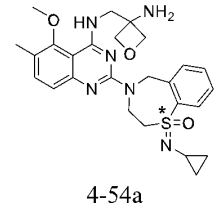
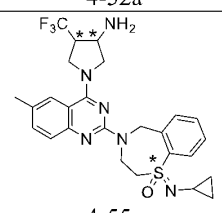
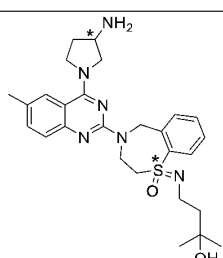
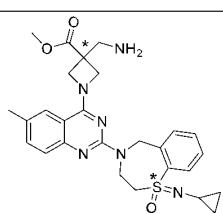
 4-43	 4-44	 4-45
 4-46	 4-47	 4-48
 4-49	 4-50	 4-51
 4-52	 4-53	 4-54
 4-55	 4-56	 4-57
 4-58	 4-59	 4-60

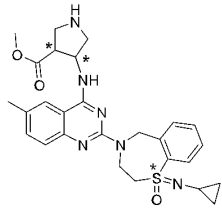
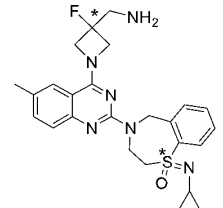
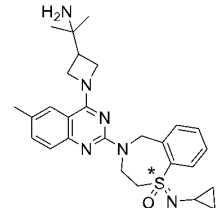
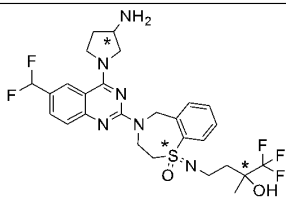
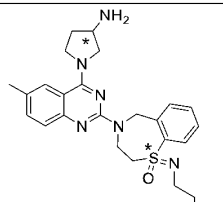
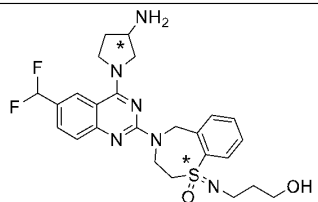
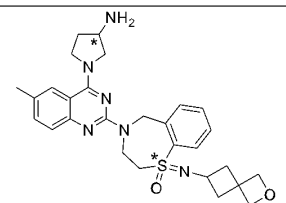
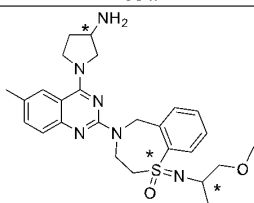
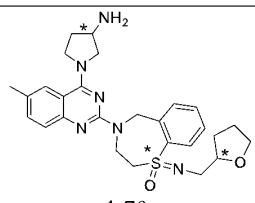
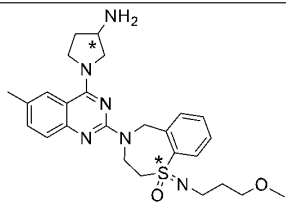
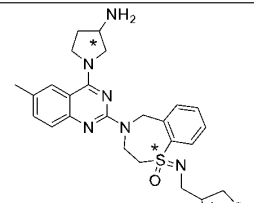
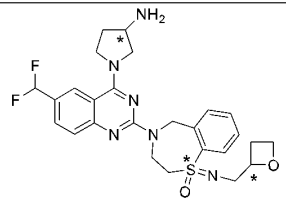
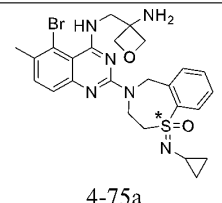
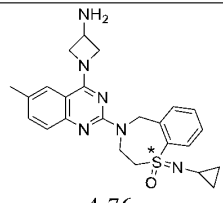
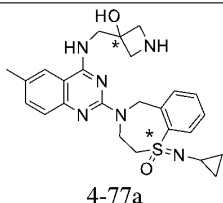
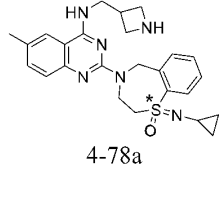
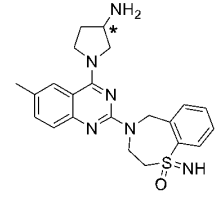
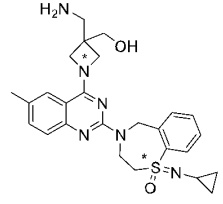
 4-61	 4-62	 4-63
 4-64	 4-65	 4-66
 4-67	 4-68	 4-69
 4-70	 4-71	 4-72
 4-73	 4-74	 4-75
 4-76	 4-77	 4-78
 1-32a	 1-32a	 1-32a

4-79	4-80	
 2-14a	 2-16a	 2-23a
 2-24a	 2-25a	 2-26a
 2-27a	 2-28a	 2-29a
 2-30a	 2-31a	 2-32a
 2-33a	 2-34a	 2-35a
 2-36a	 2-37a	 2-38a
 2-39a	 2-40a	 2-41a

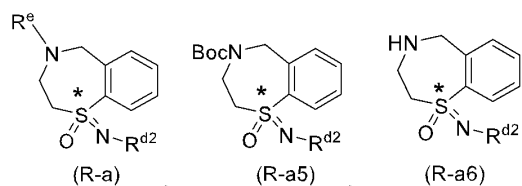
 2-42a	 2-43a	 2-44a
 2-46a	 2-47a	 2-48a
 2-49a	 2-50a	 2-51a
 3-22a	 3-27a	 4-2a
 4-3a	 4-4a	 4-5a
 4-6a	 4-7a	 4-8a
 4-9a	 4-10a	 4-11a

 4-13a	 4-15a	 4-16a
 4-17a	 4-19a	 4-21a
 4-22a	 4-23a	 4-24a
 4-28a	 4-29a	 4-30a
 4-31a	 4-32a	 4-33a
 4-34a	 4-38a	 4-39a

 4-40a	 4-41a	 4-42a
 4-43a	 4-44a	 4-45a
 4-46a	 4-47a	 4-48
 4-49a	 4-50a	 4-51a
 4-52a	 4-53a	 4-54a
 4-55a	 4-56a	 4-57a

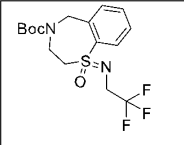
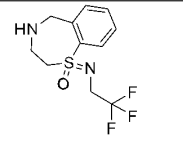
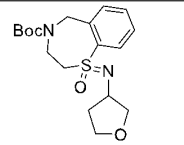
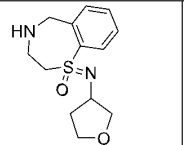
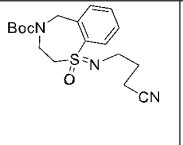
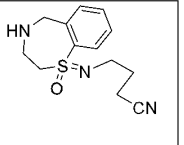
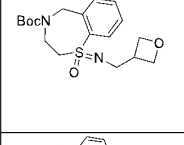
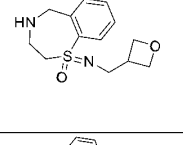
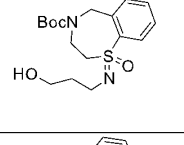
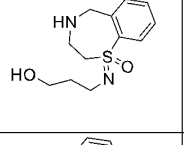
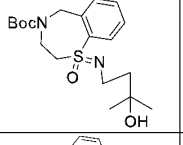
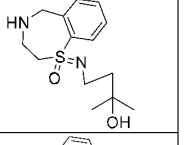
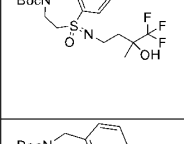
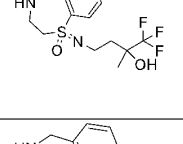
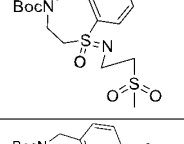
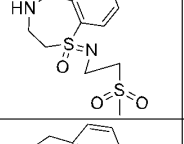
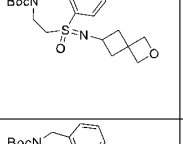
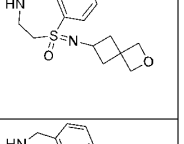
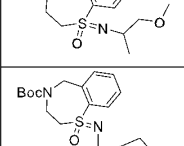
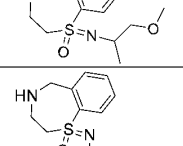
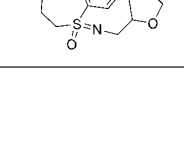
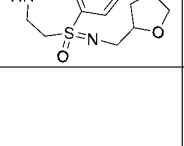
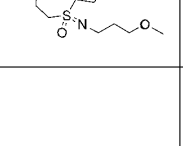
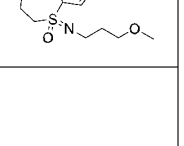
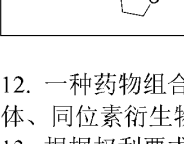
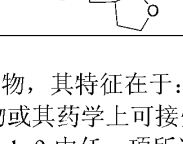
 4-58a	 4-59a	 4-60a
 4-63a	 4-65a	 4-66a
 4-68a	 4-69a	 4-70a
 4-71a	 4-72a	 4-74a
 4-75a	 4-76a	 4-77a
 4-78a	 4-79a	 4-80a

10. 一种制备根据权利要求 1~9 中任一项所述的化合物的中间体，其具有如式 (R-a)、式 (R-a5) 或 (R-a6) 所示的结构：



其中, R^e 选自保护基、氢; R^{d2} 如权利要求 1~9 中任一项所定义; 条件是, R^e 和 R^{d2} 不同时为氢。

11. 制备根据权利要求 1~10 中任一项所述的化合物的如下中间体:

12. 一种药物组合物，其特征在于：包含权利要求 1~9 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求 1~9 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐或权利要求 12 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗由 RSV 病毒感染的疾病的药物中的用途。

14. 一种药物组合物，其特征在于：包含权利要求 1~9 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐或权利要求 12 所述的药物组合物，以及其他的化合物。