

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019 年 6 月 27 日 (27.06.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/120237 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 271/08 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) *A61K 31/4245* (2006.01)
A61P 27/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/122247

(22) 国际申请日: 2018 年 12 月 20 日 (20.12.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201711385641.3 2017 年 12 月 20 日 (20.12.2017) CN

(71) 申请人: 成都海创药业有限公司 (HINOVA PHARMACEUTICALS INC.) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区科园南路 5 号蓉药大厦 A 栋 4 层 1 号, Sichuan 610041 (CN)。

(72) 发明人: 杜武 (DU, Wu); 中国四川省成都市高新区科园南路 5 号蓉药大厦 A 栋 4 层 1 号, Sichuan 610041 (CN)。艾朝武 (AI, Chaowu); 中国四川省成都市高新区科园南路 5 号蓉药大厦 A 栋 4 层 1 号, Sichuan 610041 (CN)。李宇 (LI, Yu); 中国四川省成都市高新区科园南路 5 号蓉药大厦 A 栋 4 层 1 号, Sichuan 610041 (CN)。温坤 (WEN, Kun); 中国四川省成都市高新区科园南路 5 号蓉药大厦 A 栋 4 层 1 号, Sichuan 610041 (CN)。吕海斌 (LV, Haibin); 中国四川省成都市高新区科园南路 5 号蓉药大厦 A 栋 4 层 1 号, Sichuan 610041 (CN)。任闻 (REN, Wen); 中国四川省成都市高新区科园南路 5 号蓉药大厦 A 栋 4 层 1 号, Sichuan 610041 (CN)。何锦云 (HE, Jinyun); 中国四川省成都市高新区科园南路 5 号蓉药大厦 A 栋 4 层 1 号, Sichuan 610041 (CN)。秦德锟 (QIN, Dekun); 中国四川省成都市高新区科园南路 5 号蓉药大厦 A 栋 4 层 1 号, Sichuan

610041 (CN)。李兴海 (LI, Xinghai); 中国四川省成都市高新区科园南路 5 号蓉药大厦 A 栋 4 层 1 号, Sichuan 610041 (CN)。陈元伟 (CHEN, Yuanwei); 中国四川省成都市高新区科园南路 5 号蓉药大厦 A 栋 4 层 1 号, Sichuan 610041 (CN)。

(74) 代理人: 成都高远知识产权代理事务所 (普通合伙) (GAOYUNG INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国四川省成都市高新区衣冠庙邮局 A-42 号信箱, Sichuan 610041 (CN)。

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

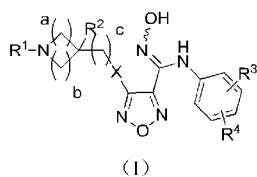
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: INDOLEAMINE-2,3-DIOXYGENASE INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种吲哚胺-2,3-双加氧酶抑制剂及其制备方法和用途



(57) Abstract: Provided is a compound represented by formula (I). Also provided are a pharmaceutical composition containing the compound of formula (I) and use of the compound in preparing indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) inhibitor drugs. The compound or the pharmaceutical composition thereof can be used for preparing drugs for preventing and/or treating diseases having pathological features of IDO-mediated tryptophan metabolic pathways.

(57) 摘要: 提供了一种式 (I) 所示的化合物。还涉及含有式 (I) 化合物的药物组合物以及该化合物在制备吲哚胺-2,3-双加氧酶 (IDO) 抑制剂类药物中的用途。所述化合物或其药物组合物可以用于制备预防和/或治疗具有 IDO 介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病的药物中的用途。



WO 2019/120237 A1

一种吲哚胺-2,3-双加氧酶抑制剂及其制备方法和用途

技术领域

本发明属于医药化学领域，涉及一种吲哚胺-2,3-双加氧酶抑制剂及其制备方法和用途。

背景技术

恶性肿瘤是目前威胁人类健康和生命的主要疾病之一，根据国家卫生和计划生育委员会统计数据显示，我国大陆肿瘤发生率约为 235/10 万，死亡率约为 144.3/10 万。

由于恶性肿瘤的无限制生长于浸润、转移，现今临床采用的三大常规治疗方法（手术、放疗和化疗）无法完全切除或彻底杀灭肿瘤细胞，因此常出现肿瘤转移或复发。肿瘤生物治疗是应用现代生物技术及其相关产品进行肿瘤防治的新疗法，因其安全、有效、不良反应低等特点，成为继手术、放疗、化疗之后肿瘤治疗的第四种模式，其通过调动宿主的天然防御机制或给予天然产生的靶向性很强的物质来获得抗肿瘤的效应。

吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO) 是一种含铁血红素单体蛋白，由 403 个氨基酸残基组成，包括两个折叠的 α -螺旋结构域，大结构域包含催化口袋，底物可在催化口袋内与 IDO 发生疏水等作用。IDO 是肝脏以外唯一可催化色氨酸代谢，使其沿犬尿氨酸途径分解生成包含喹啉酸在内的一系列代谢产物的限速酶。催化色氨酸代谢的另一类酶为色氨酸-2,3-双加氧酶，其与 IDO 有相似的血红素活性位点，但两者仅有约 10%的氨基酸序列相同。人体内约有 95%的游离 L-色氨酸可按犬尿氨酸途径代谢，并产生多种具有生物活性的代谢产物，包括犬尿氨酸、犬尿酸、3-羟基犬尿氨酸、3-羟基邻氨基苯甲酸、吡啶甲酸、喹啉酸以及氧化辅酶 A 等。IDO 在正常状态下表达水平较低，在炎症或感染过程中表达显著增加，此外脂多糖及细胞因子等均可诱导 IDO 的表达。体外研究发现，除犬尿氨酸外，色氨酸的中间代谢产物 3-羟基邻氨基苯甲酸和喹啉酸也可在体外诱导小鼠胸腺细胞的 T 淋巴细胞凋亡。肿瘤细胞可通过消耗局部色氨酸，产生代谢产物诱导局部免疫，同时肿瘤局部浸润性 T 淋巴细胞水平明显下降。简而言之，IDO 可通过以下几种途径抑制肿瘤的局部免疫：①色氨酸耗竭机制：通过使 IDO 过度表达，导致 T 细胞增殖所必需的色氨酸缺乏，影响 T 细胞的有效增殖，导致 T 细胞易发生凋亡而被清除；②色氨酸代谢产物毒性机制：IDO 催化色氨酸降解产生的代谢产物可以抑制活化 T 细胞的功能，甚至诱导 T 细胞凋亡；③IDO 还可以通过诱导调节性 T 细胞的增殖从而抑

制活化 T 细胞的免疫功能。因此, IDO 是一个具有潜力的肿瘤免疫治疗的靶标。

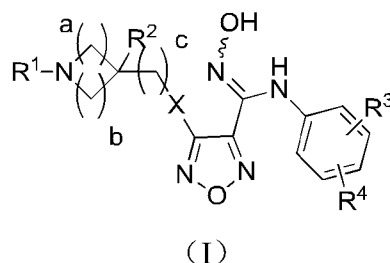
公开的选择性抑制 IDO 的抑制剂专利申请包括 WO2010005958、WO2013174947、WO2014066834、WO2016155545、CN201610059454.5、CN201710060610.4 等。

1-甲基色氨酸是由 Newlink Genetics 公司开发的口服小分子 IDO 抑制剂, 用于治疗转移性乳腺癌和实体瘤, 目前长期处于临床二期试验阶段。另外, Incyte 公司正在研发的一系列口服 IDO 小分子抑制剂中 INCB-24360 也在进行临床三期试验, 主要用于治疗包括骨髓增生异常综合症在内的多种癌症, 但是在临床试验中出现了一定的药物代谢稳定性的毒性的问题。

因此, 为了达到更好的肿瘤治疗效果和目的, 更好的满足市场需求, 现在急需开发出新一代的高效低毒的选择性 IDO 抑制剂。

发明内容

为了解决上述技术问题, 本发明提供了式 (I) 所示的化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物、或其互变异构体、或其内消旋体、或其外消旋体、或其对映异构体、或其非对映异构体、或其混合物形式、或其代谢产物、或其代谢前体:



其中, X 为氨基、氧、硫;

R^1 为氢、 $-(CH_2)_mCOR^5$ 、 $-(CH_2)_mSO_2R^6$ 、 $-(CH_2)_mCOOR^7$ 、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、取代环烷基、杂环烷基、取代杂环烷基、不饱和杂环基、取代不饱和杂环烷基、芳基、取代芳基、芳香杂环基、取代杂芳基; m 选自 0~5 整数;

R^5 、 R^6 、 R^7 分别独立地选自烷基、氨基、羟基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、芳基、芳香杂环基;

R^8 、 R^9 分别独立地选自氢、氨基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基, 或者 R^8 和 R^9 链接成环;

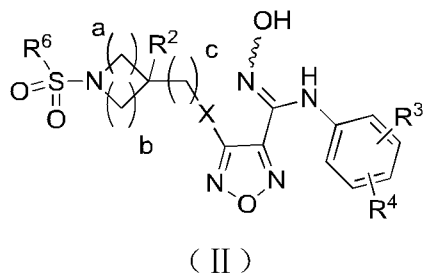
R^2 为 氢、烷基、羟基、氨基、烷氧基、胺基、卤素;

R^3 、 R^4 分别选自氢、卤素、氰基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、氨基、羧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基；

其中，氢是指氢元素（H）或同位素氘（D）；

$a=0\sim 5$ 的整数； $b=0\sim 5$ 的整数； $c=1\sim 5$ 的整数； a 和 b 不同时为 0。

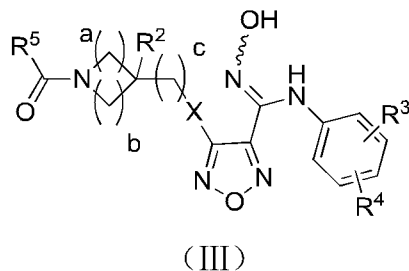
进一步地，所述化合物具有如式（II）所示的结构：



其中， R^6 选自烷基、氨基、羟基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、芳基、芳香杂环基；

R^8 、 R^9 分别独立地选自氢、氨基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基，或者 R^8 和 R^9 链接成环；

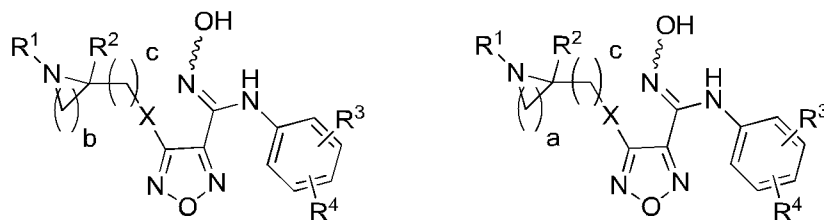
进一步地，所述化合物具有如式（III）所示的结构：



其中， R^5 选自烷基、氨基、羟基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、芳基、芳香杂环基；

R^8 、 R^9 分别独立地选自氢、氨基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基，或者 R^8 和 R^9 链接成环。

进一步地， a 为 0 时，所述化合物具有如式（IV）所示的结构； b 为 0 时，所述化合物具有如式（V）所示的结构：



(IV)

(V)

R^1 为氢、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、C1-C8 烷基、C1-C8 卤代烷基、C1-C8 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环烷基、C3-C8 不饱和杂环基、芳基、取代芳基、芳香杂环基、取代杂芳基；

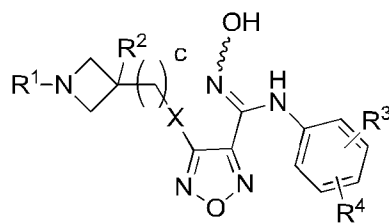
R^5 、 R^6 分别独立地选自烷基、羟基、C3-C8 环烷基、烷氧基、C3-C8 杂环烷基、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、芳基、杂芳基；

R^8 、 R^9 分别独立地选自氢、氨基、羟基、C1-C8 烷基、C1-C8 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基；

R^2 为 氢、C1-C8 烷基、羟基、氨基、C1-C8 烷氧基、C1-C8 烷胺基、卤素；

R^3 、 R^4 分别选自氢、卤素、C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环烷基、C1-C8 烷氧基、氨基、羧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基。

进一步地， $a = 1$, $b = 1$ 时，所述化合物具有如式 (VI) 所示的结构：



(VI)

R^1 为氢、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、C1-C8 烷基、C1-C8 卤代烷基、C1-C8 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环烷基、C3-C8 不饱和杂环基、芳基、取代芳基、芳香杂环基、取代杂芳基；

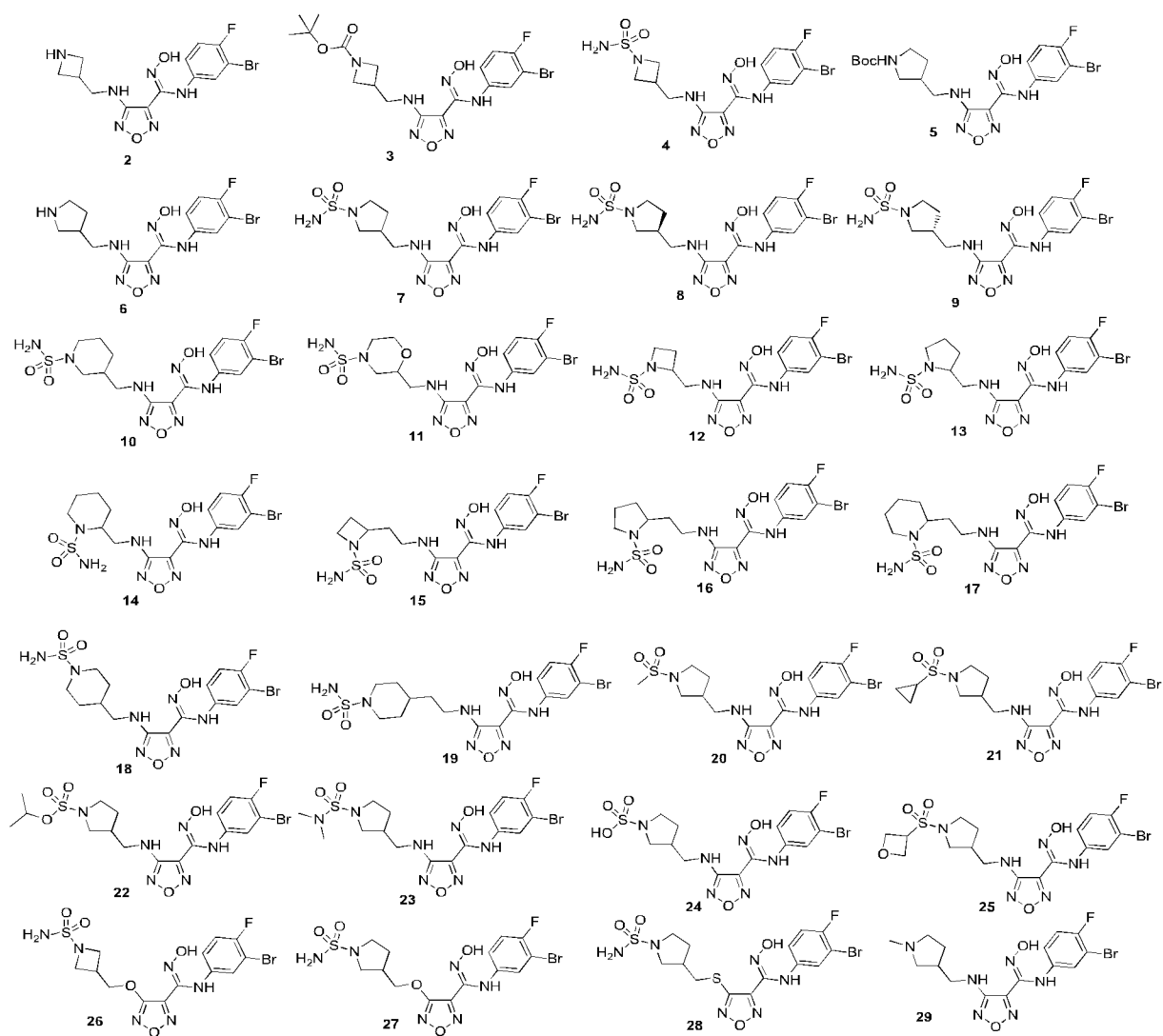
R^5 、 R^6 分别独立地选自烷基、羟基、C3-C8 环烷基、烷氧基、C3-C8 杂环烷基、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、芳基、杂芳基；

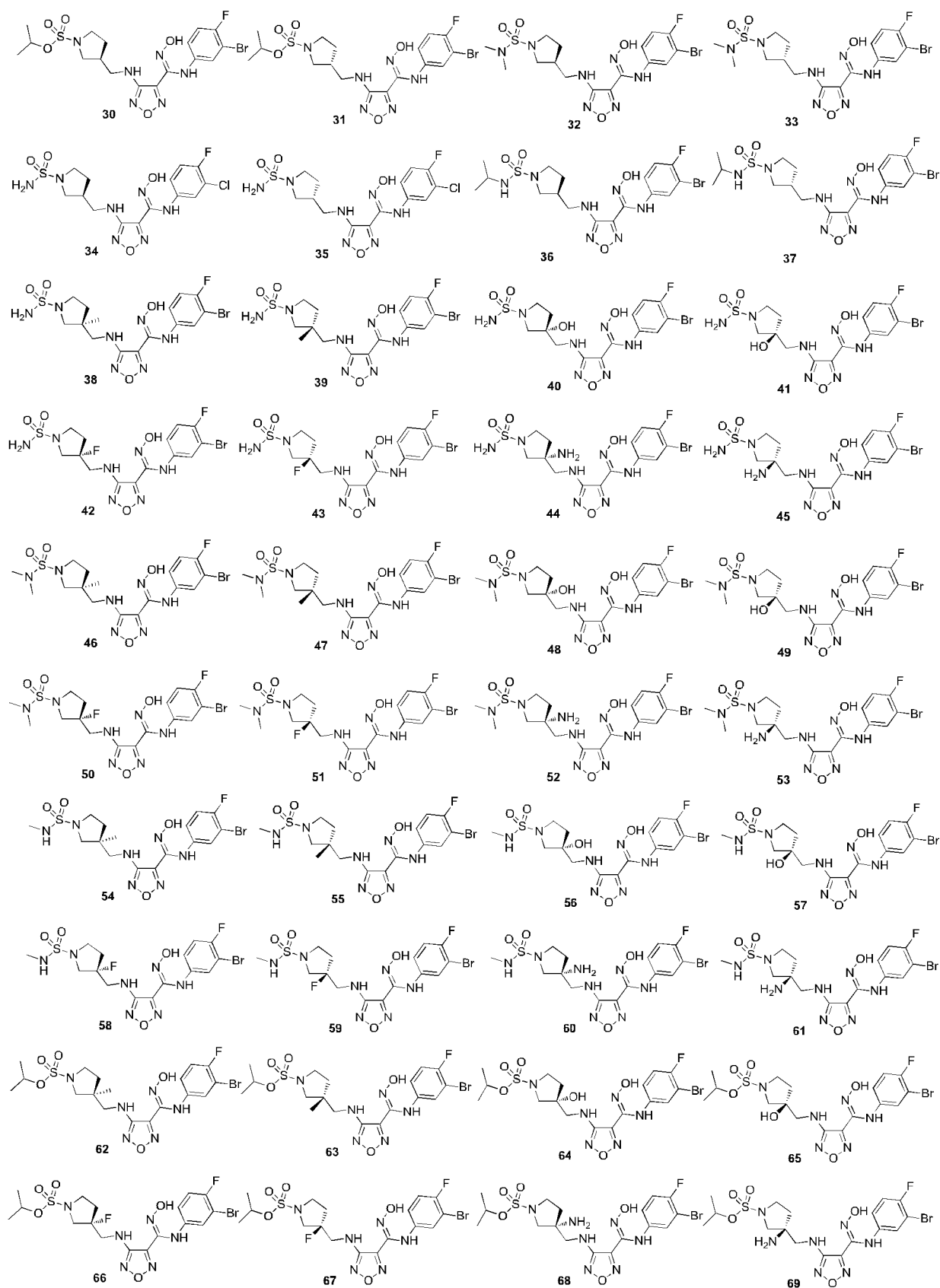
R^8 、 R^9 分别独立地选自氢、氨基、羟基、C1-C8 烷基、C1-C8 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基，或者 R^8 和 R^9 链接成环；

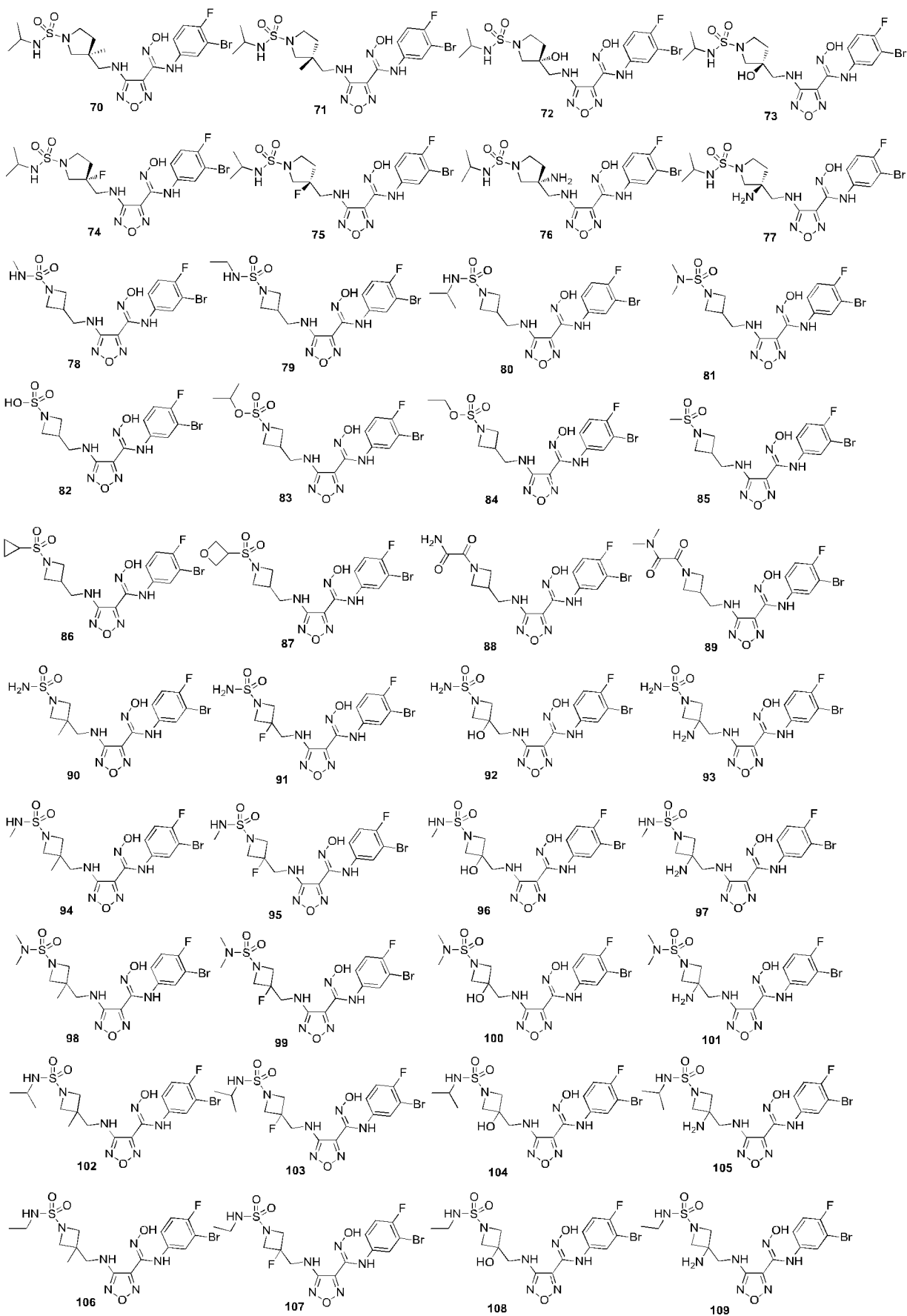
R^2 为 氢、C1-C8 烷基、羟基、氨基、C1-C8 烷氧基、C1-C8 烷胺基、卤素；

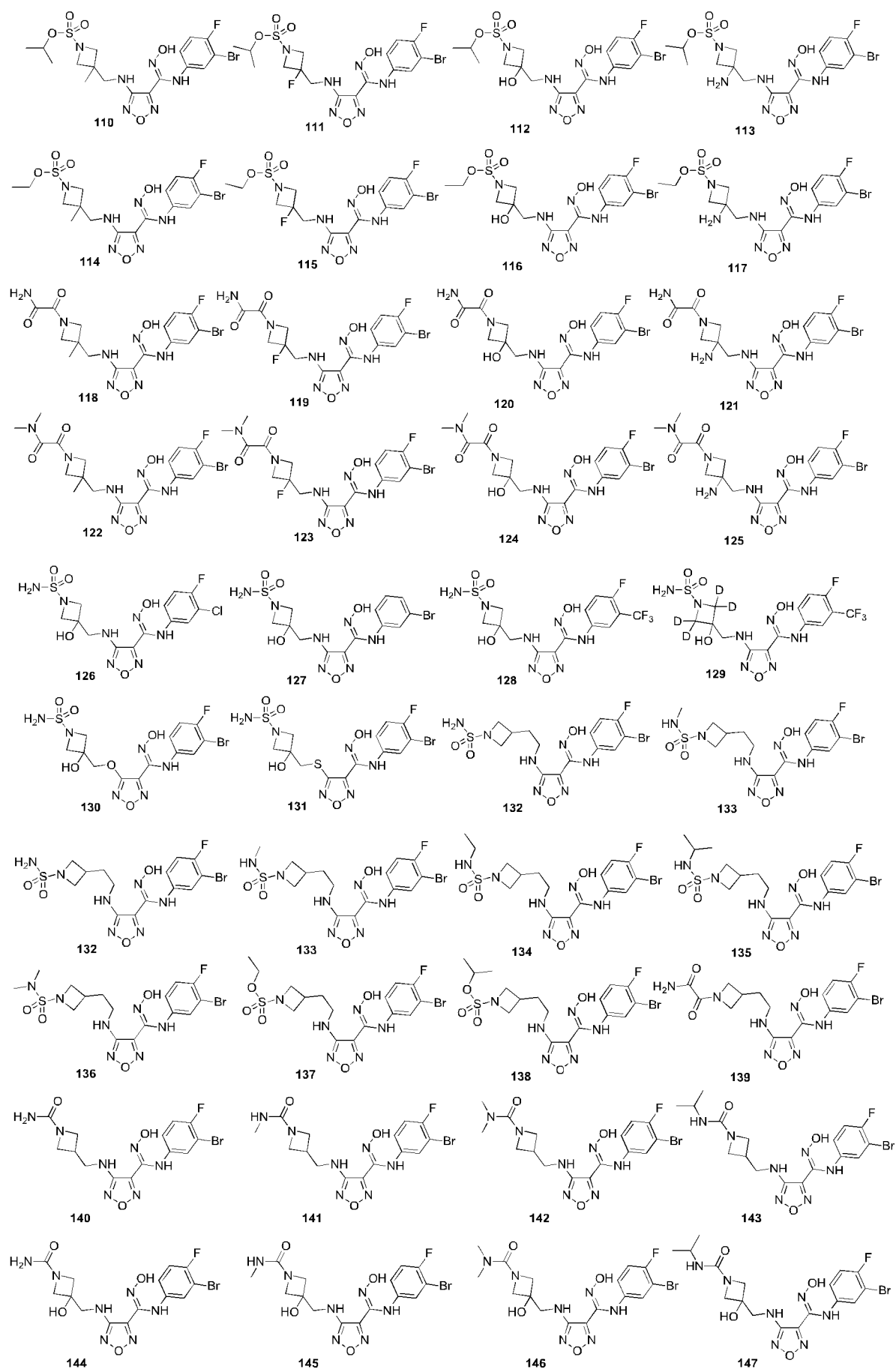
R^3 、 R^4 分别选自氢、卤素、C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环烷基、C1-C8 烷氧基、氨基、羧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基。

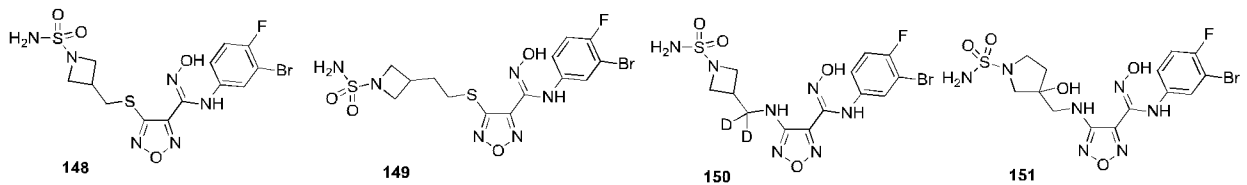
进一步地，所述化合物为如下化合物之一，但是不局限于下列化合物：











本发明还提供了前述化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物在制备用于预防和/或治疗具有 IDO 介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病的药物中的用途。

本发明还提供了前述化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物、或其互变异构体、或其内消旋体、或其外消旋体、或其对映异构体、或其非对映异构体、或其混合物形式、或其代谢产物、或其代谢前体在制备 IDO 抑制剂类药物中的用途

进一步地，所述具有 IDO 介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病选自癌症、骨髓增生异常综合征、阿尔茨海默病、自身免疫性疾病、抑郁症、焦虑症、白内障、心理障碍和艾滋病；其中所述的癌症优选乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV 期黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤。

本发明还提供了一种药物组合物，它是以前述的化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物为活性成分，加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

本发明中，“取代”是指分子中的氢原子被其它不同的原子或分子所替换。

本发明中，碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示，例如，前缀 Ca-b 烷基表明任何含“a”至“b”个碳原子的烷基，包括直链烷基和支链烷基。因此，例如，C1-6 烷基是指包含 1~6 个碳原子的直链烷基和支链烷基。

本发明中，卤素指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

本发明中“环烷基”指全碳原子形成的饱和环或非芳香性的不饱和环。

本发明中的“杂环烷基”指包含至少一个杂原子的饱和环或非芳香性的不饱和环；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子。

本发明中“芳基”指全碳原子形成的具有芳香性的不饱和环。

本发明中，“药学上可接受的”是指某载体、运载物、稀释剂、辅料，和/或所形成的

盐通常在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容,并在生理上与受体相兼容。

本发明所述药学上可接受的辅料,是指除活性成分以外包含在剂型中的物质。

IDO 抑制剂是一类药物,可以用于治疗癌症、骨髓增生异常综合征、阿尔茨海默病、自身免疫性疾病、抑郁症、焦虑症、白内障、心理障碍和艾滋病等疾病。

本发明的化合物显示了优良的 IDO 酶学抑制活性和细胞抑制活性,可以制成 IDO 抑制剂,治疗包括肿瘤在内的多种疾病,同时具有良好的药代动力学特性,在 IDO 抑制相关的癌症治疗领域有很大的应用潜力。

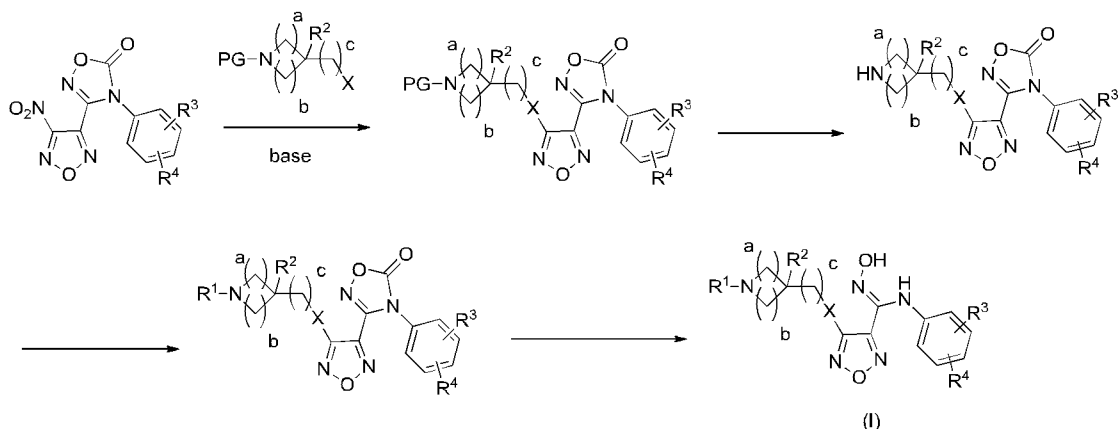
显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

具体实施方式

本发明化合物的合成

通用合成路线:

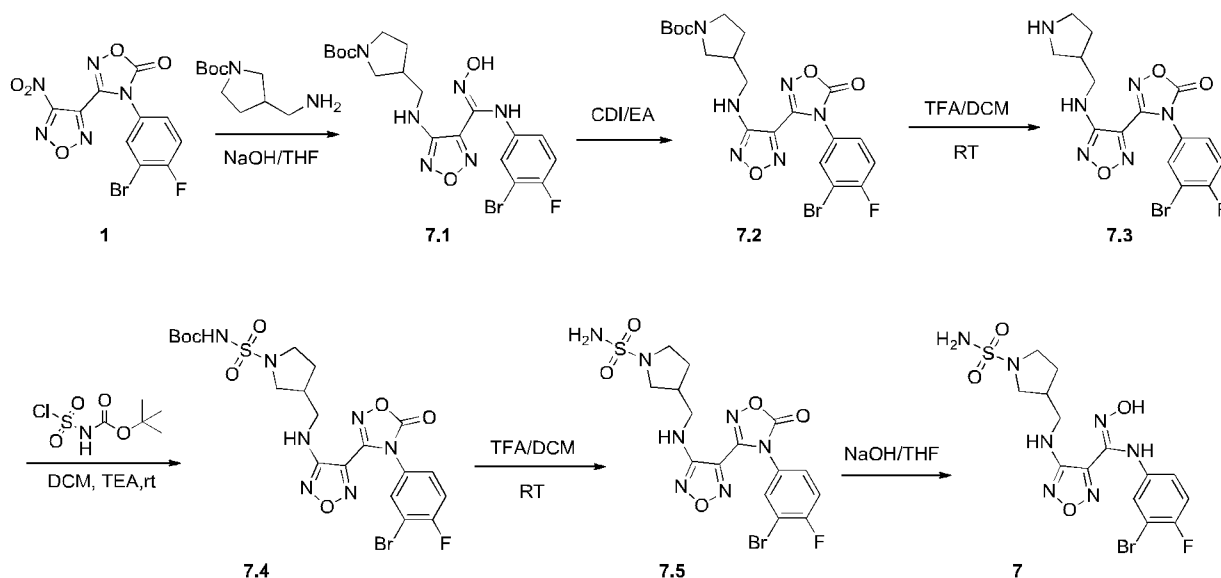


PG 为保护基,包括但不限于 Boc, Fmoc 等。

制备得到了以下化合物:

实施例 1: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-氨磺酰吡咯烷-3-基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 7):

合成路线:



(1) 化合物 1 的合成

将 3-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (26 g, 76.01 mmol) 加入 380 mL 三氟乙酸中, 加入 230 mL 双氧水溶液(30%), 于 55°C-60°C 反应 12 小时。反应结束后, 冷却, 将反应液倒入 1L 冰水中, 搅拌条件下析出固体。过滤, 固体用 100 mL 水洗两次, 得到的固体为化合物 1, 固体干燥后重 13.57 g (棕黄色固体), 产率 48%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.05 (dd, $J = 2.4, 6.0$ Hz, 1H), 7.67 (m, $J = 2.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 8.8, 17.6$ Hz, 1H)

(2) 化合物 7.1 的合成

将化合物 (1) (312.53 mg, 0.84 mmol) 溶于 22.5 mL 四氢呋喃中, 加入 1-叔丁氧羰基-3-(氨基甲基)吡咯烷(336.47 mg, 1.68 mmol), 加入 2.25 mL 2.5 M 的氢氧化钠溶液, 搅拌反应 30 分钟。反应结束后, 向反应液中加入饱和的氯化铵水溶液 50 mL, 用乙酸乙酯萃取(50 mL), 得到的有机相用 0.2 N 的盐酸水洗(50 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品产物 7.1 (382 mg, 黄色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。MS (ESI) m/e 499.1 (M+H)⁺

(3) 化合物 (7.2) 的合成

将化合物 (7.1) (379.49 mg, 0.76 mmol) 溶于 20 mL 乙酸乙酯中, 加入 N,N-羰基二咪唑(184.85 mg, 1.14 mol), 搅拌条件下回流反应 0.5 小时。反应结束后, 待反应液冷却后, 用 0.2 N 的盐酸水洗(50 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品产物 7.2 (362 mg, 黄色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。MS (ESI) m/e 525.1 (M+H)⁺

(4) 化合物 (7.3) 的合成

将化合物 (7.2) (360 mg, 0.689 mmol) 溶于 3mL 二氯甲烷中, 加入 1.5mL 三氟乙酸, 搅拌反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 7.3 (320mg, 黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。MS (ESI) m/e 425.2 (M+H)⁺

(5) 化合物 (7.4) 的合成

将氯磺酸异氰酸酯 (0.212 g, 1.5 mmol) 溶于 5mL 二氯甲烷中, 冷却至 0°C, 加入叔丁醇 (0.115g, 1.55 mmol), 反应液在 0°C 条件下反应 1 小时, 制得反应液 A。将化合物 (7.3) (320 mg, 0.752 mmol) 溶于 5mL 二氯甲烷中, 加入 1.0 mL 三乙胺, 制得反应液 B。在 0°C 条件下将反应液 A 加入反应液 B 中, 并在 0°C 条件下反应 1 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液将反应液淬灭, 分液, 有机相用 0.2N 的盐酸水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法展开剂体系二氯甲烷/甲醇=10:1 纯化, 得到产物 7.4 (291 mg, 白色固体)。MS (ESI) m/e 604.06 (M+H)⁺。

(6) 化合物 (7.5) 的合成

将化合物 (7.4) (290 mg, 0.480 mmol) 溶于 3mL 二氯甲烷中, 加入 1.5mL 三氟乙酸, 搅拌反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 得到粗品产物 7.5 (265 mg, 白色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。MS (ESI) m/e 504.01 (M+H)⁺。

(7) 化合物 (7) 的合成

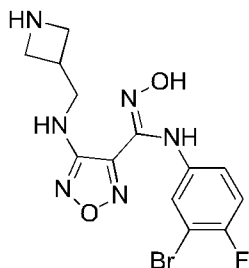
将化合物 (7.5) (260 mg, 0.516 mmol) 溶于 2 mL 四氢呋喃中, 在 0°C 条件下加入 0.5mL 2.0 N 氢氧化钠溶液, 搅拌反应 1 小时。反应结束后, 向反应液中加入饱和的氯化铵水溶液 (5 mL), 用乙酸乙酯萃取, 得到的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法展开剂体系二氯甲烷/甲醇=10:1 纯化, 得到标题产物 7 (185 mg, 白色固体)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.46(s, 1H), 8.92(s, 1H), 7.19 (t, J = 8.4, 17.6Hz, 1H), 7.12-7.10(m, 1H), 6.78-6.71 (m, 3H), 6.39-6.37 (m, 1H), 3.27-3.07 (m, 5H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H)。MS (ESI) m/e 478 (M+H)⁺。

用类似于上述的实施例 1 的合成方法制备了下列的实施例化合物。

实施例 2: 4-((氮杂环丁烷基-3-基甲基)氨基)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒(化合物 2)

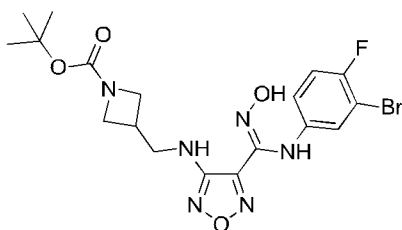
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 2。



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.93 (s, 1H), 7.19 (t, $J=8.8, 17.2$ Hz, 1H), 7.11 - 7.09 (m, $J=2.8, 6$ Hz, 1H), 6.77-6.75 (m, $J=3.2, 4.8$ Hz, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.89 (t, $J=8.8, 17.6$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J=7.2, 16.4$ Hz, 2H), 3.51-3.35 (m, 3H), 3.02 (m, 1H). MS (ESI): m/e 385 ($M+H$) $^+$.

实施例 3: 叔丁基 3-(((4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基甲脒基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(化合物 **3**)

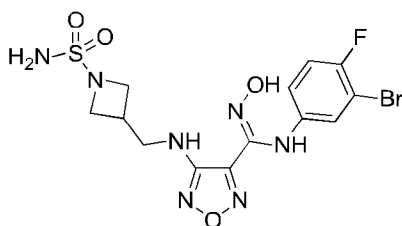
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 3.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.42 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.18 (t, $J=8.8, 17.6$ Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, $J=2.4, 6$ Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.40 (t, $J=6.0, 12$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J=8.0, 16$ Hz, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.54-3.37 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 1H), 1.37 (m, 9H). MS (ESI): m/z ($M+H$) $^+$ 485.1

实施例 4: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-氨基磺酰氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 **4**)

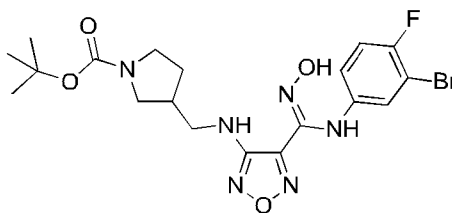
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 **3** 为原料制备得了实施例 4.



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 11.43 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 7.19-7.0 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 3.75-3.41 (m, 8H), 2.74 (m, 1H). MS (ESI): m/z 464.2 ($M+H$) $^+$.

实施例 5: 叔丁基 3-(((4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基甲脒基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)甲基)氮杂环戊烷-1-甲酸酯 (化合物 5)

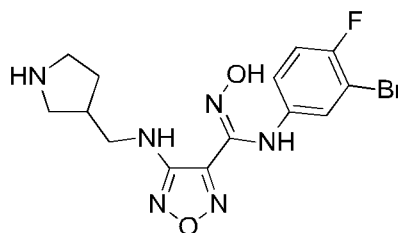
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 3-(氨基甲基)氮杂环戊烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 5.



MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 499.1

实施例 6: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((氮杂环戊烷-3-基甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)甲脒(化合物 6)

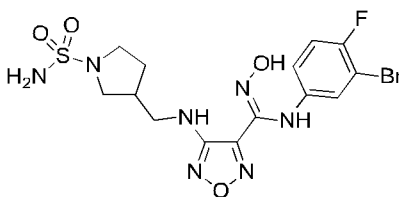
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 3-(氨基甲基)氮杂环戊烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 6.



MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 399

实施例 7: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-氨基磺酰吡咯烷-3-基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)甲脒

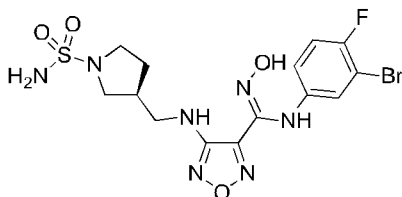
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 3-(氨基甲基)氮杂环戊烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 7.



¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.46 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.4, 17.6 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 3H), 6.39-6.37 (m, 1H), 3.27-3.07 (m, 5H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H). MS (ESI): m/e 478 (M+H)⁺.

实施例 8: (S)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-氨基磺酰吡咯烷-3-基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 8)

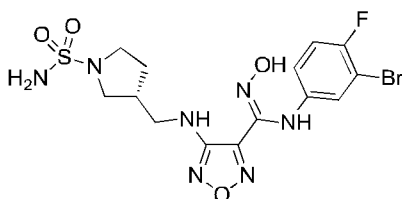
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和 (S)-叔丁醇 3-(氨基甲基)氮杂环戊烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 8.



MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 478

实施例 9: (R)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-氨基磺酰吡咯烷-3-基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 9)

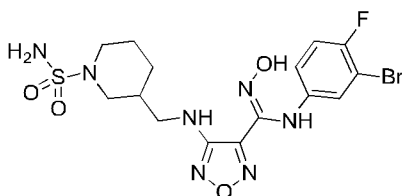
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和 (R)-叔丁醇 3-(氨基甲基)氮杂环戊烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 9.



MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 478

实施例 10: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-氨基磺酰哌啶-3-基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 10)

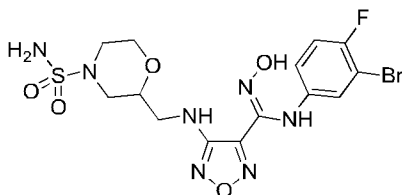
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 3-(氨基甲基)氮杂环己烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 10.



¹HNMR (400 Hz, DMSO-d₆): δ 11.459(1H, s), 8.902 (1H, s), 7.204-7.160 (1H, t, J=8.8Hz), 7.133-7.111(1H, dd, J =6.2Hz, 2.6Hz), 6.774-6.734 (1H, m), 6.705(2H, s), 6.290-6.260 (1H, t, J=6.0Hz), 3.426-3.389 (1H, m), 3.345-3.294 (1H, m), 3.154-3.122 (2H, m), 2.544-2.523 (1H, m), 2.324-2.271(1H, t, J=10.6 Hz), 1.958-1.880(1H, m), 1.754-1.702(1H, m), 1.660-1.620 (1H, m), 1.482-1.433(1H, m), 1.049-0.952(1H, m). MS (ESI): m/z 492 (M+H)⁺.

实施例 11: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((4-氨基磺酰吗啉-2-基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (11)

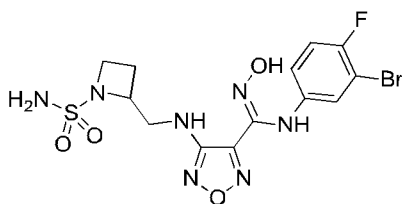
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 2-(氨基甲基)吗啉-4-甲酸酯为原料制备得了实施例 11.



MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 494

实施例 12: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-氨基磺酰氮杂环丁烷-2-基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (12)

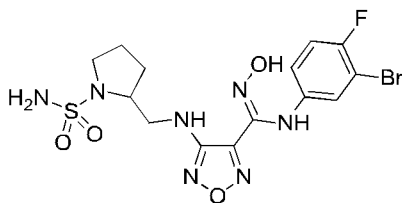
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 2-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 12.



¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.21 – 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 – 7.12 (dd, J = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.81 – 6.77 (m, 1H), 6.29 – 6.26 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 1H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.46 – 3.43 (m, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 2H). MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 464

实施例 13: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-氨基磺酰氮杂环戊烷-2-基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (13)

用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 2-(氨基甲基)氮杂环戊烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 13.

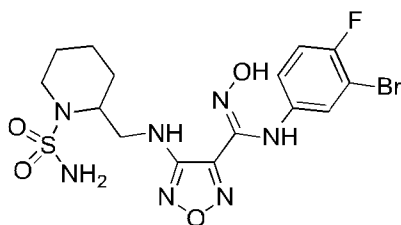


¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.51 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.8, 17.6 Hz, 1H),

7.13-7.11 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 3H), 6.20 (t, J = 6.0, 12.4 Hz, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 3H), 1.86-1.82 (m, 3H), 1.71-1.68 (m, 1H)。MS (ESI): m/z 478.1 (M+H)⁺。

实施例 14: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-氨磺酰氮杂环己烷-2-基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (14)

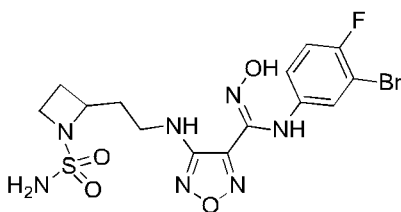
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 2-(氨基甲基)氮杂环己烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 14。



¹HNMR (400 Hz, DMSO-d₆): δ 11.4 (1H, s), 8.87 (1H, s), 7.18-7.14 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.13-7.11 (1H, t, J = 3.4 Hz), 6.78-6.74 (1H, m), 6.66 (2H, s), 6.19-6.16 (1H, m), 4.07-4.02 (1H, m), 3.56-3.50 (2H, m), 3.44-3.37 (1H, m), 3.01-2.95 (1H, m), 1.57-1.49 (6H, m). MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 492。

实施例 15: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-((2-(1-氨磺酰氮杂环丁烷-2-基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (15)

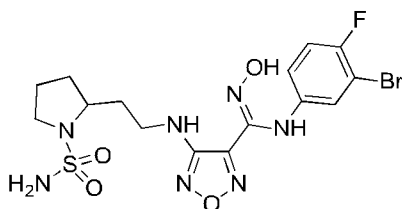
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 2-(氨基乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 15。



MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 478

实施例 16: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-((2-(1-氨磺酰氮杂环戊烷-2-基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (16)

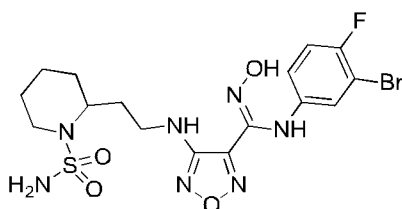
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 2-(氨基乙基)氮杂环戊烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 16。



^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 11.44 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8, 17.6$ Hz, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 3H), 6.17-6.14 (m, 1H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 3H), 3.17-3.13 (m, 1H), 1.94-1.58 (m, 6H)。MS (ESI): m/z ($M+H$) $^+$ 492

实施例 17: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((2-(1-磺酰基氮杂环己烷-2-基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)甲脒 (17)

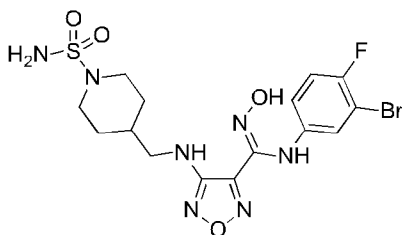
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 2-(氨基乙基)氮杂环己烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 17.



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 11.45 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 8.8, 17.6$ Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.78-6.67 (m, 3H), 6.20-6.17 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.25-2.23 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 4H), 1.49-1.46 (m, 1H)。MS (ESI): m/z ($M+H$) $^+$ 506.2

实施例 18: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-磺酰基氮杂环己烷-4-基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)甲脒 (18)

用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 4-(氨基甲基)氮杂环己烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 18.

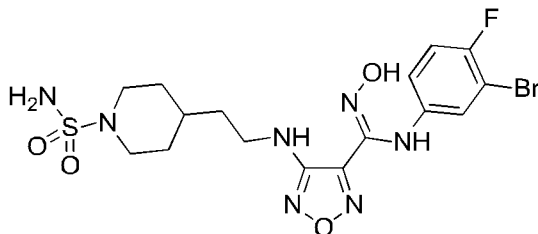


^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 11.43 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.19(t, $J = 8.8, 17.6$ Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.29 (t, $J = 6.0, 11.6$ Hz, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 3H), 1.23-1.17 (m, 2H)。MS (ESI):

m/z (M+H)⁺ 492。

实施例 19: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-((2-(1-磺酰氨基环己基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (19)

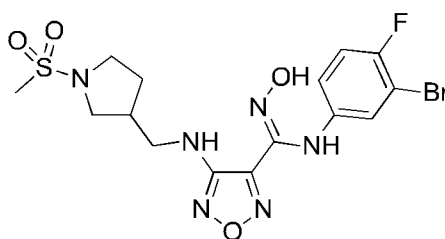
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 4-(氨基乙基)氮杂环己烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 19。



¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.44 (s, 1H), 8.91(s, 1H), 7.19 (t, J = 8.4, 16.8 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.78 - 6.68 (m, 3H), 6.17 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.24-3.23 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.50-1.49 (m, 2H), 1.19-1.17 (m, 3H). MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 506.2。

实施例 20: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-磺酰氨基环戊基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (20)

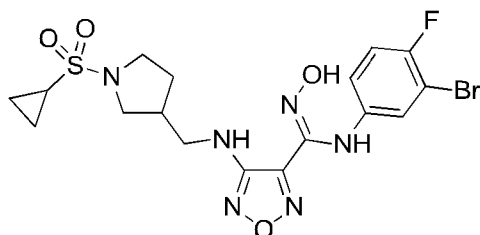
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 3-(氨基甲基)氮杂环戊烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 20。



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.44 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.21 - 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 6.41 - 6.38 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 2.99 - 2.94 (dd, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H). MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 477.

实施例 21: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-环丙磺酰氨基环戊基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (21)

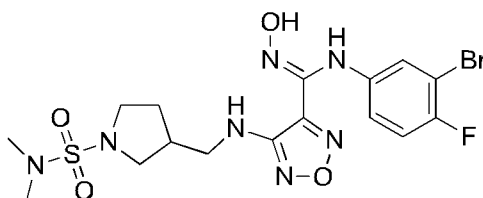
用类似于上述的实施例 1 的合成方法, 使用化合物 1 和叔丁醇 3-(氨基甲基)氮杂环戊烷-1-甲酸酯为原料制备得了实施例 21.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.45 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8, 17.6$ Hz, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 3.34-3.23 (m, 4H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 1H). MS (ESI): m/z (M+H) $^+$ 503

实施例 22: (Z)-N-(3-溴-4-氟苯)-4-(((1-(N,N-二甲磺酰基)吡咯烷基-3-基)甲基)氨基)-N'-羟基-1,2,5-恶二唑-3-羧肟酰胺 (化合物 23)

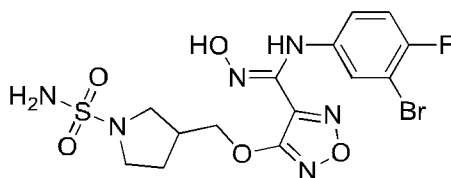
用类似于上述的实施例 1 的合成方法制备得到。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.44 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.27 – 3.17 (m, 5H), 3.00 – 2.91 (m, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.73 (s, 6H), 1.62 (dd, $J = 12.2, 7.9$ Hz, 1H), 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrFN}_7\text{O}_4\text{S}$ ([M+H] $^+$) m/z : 506.1; found 506.0.

实施例 23: (Z)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-((1-氨磺酰基吡咯烷-3-基)甲氧基)-1,2,5-恶二唑-3-甲脒 (化合物 27)

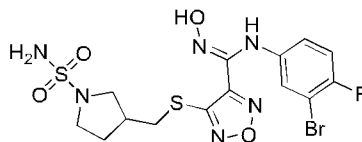
用类似于上述的实施例 1 的合成方法制备得到。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.44 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 6.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.72 – 6.65 (m, 1H), 4.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 2H), 2.88 (dd, $J = 10.2, 6.5$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 12.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.52 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H). LC/MS (ESI+) m/z , 479 ($M + H^+$).

实施例 24: N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-磺酰胺基吡咯烷-3-基)甲基)硫醚)-1,2,5-噁二唑-3-脒 (化合物 28)

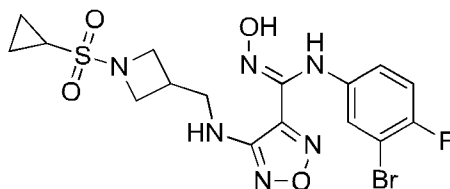
用类似于上述的实施例 1 的合成方法制备得到。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 5.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.74 – 6.65 (m, 1H), 3.27 (ddd, $J = 25.3, 15.6, 10.7$ Hz, 4H), 3.13 (dd, $J = 17.1, 7.7$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 9.8, 7.3$ Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.04 (dd, $J = 12.0, 4.9$ Hz, 1H), 1.67 (dd, $J = 12.3, 7.9$ Hz, 1H). LC/MS (ESI+) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrFN}_3\text{O}_2$ ($M + H^+$) m/z , 496.0; found: 496.0

实施例 25: (Z)-N-(3-溴-4-氟苯基)-4-(((1-(环丙基磺酰基)叠氮基-3-基)甲基)氨基)-N'-羟基-1,2,5-恶二唑-3-羧脒酰胺(化合物 86)

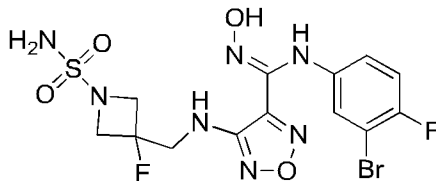
用类似于上述的实施例 1 的合成方法制备得到。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.40 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 8.4, 17.2$ Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.47 (t, $J = 5.6, 11.6$ Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 1H), 1.03-0.99 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 1H). LC/MS (ESI+) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrFN}_6\text{O}_4\text{S}$ ($M + H^+$) m/z , 489.

实施例 26: (Z) N-(3-溴-4-氟苯基)-4-(3-氟-1-磺胺嘧啶-3-基)甲基)氨基)-N'-羟基-1,2,5-恶二唑-3-羧脒酰胺 (化合物 91)

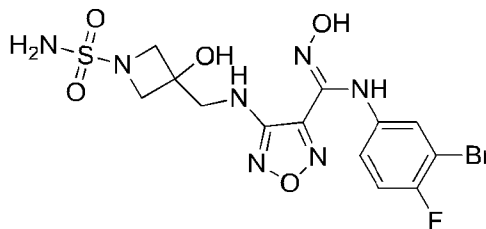
用类似于上述的实施例 1 的合成方法制备得到。



^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.17-7.15 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 4H), 3.85-3.80 (m, 2H). LC/MS (ESI^+) m/z , 482 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 27: (Z)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(3-羟基-1-磺胺嘧啶-3-基)甲基)氨基)-1,2,5-恶二唑-3-羧肟酰胺(化合物 127)

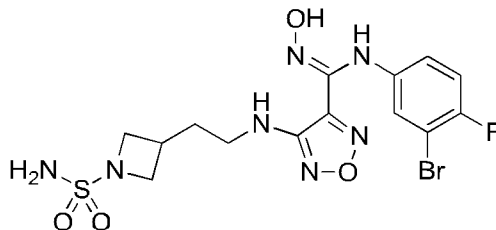
用类似于上述的实施例 1 的合成方法制备得到。



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 11.62 (s, 1H), 8.90(s, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 6.98(s, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.14-6.12 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 4H), 3.52-3.51 (m, 2H). LC/MS (ESI^+) m/z , 480 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 28: (Z)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-((2-(1-氨磺酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)氨基)-1,2,5-恶二唑-3-甲脒(化合物 132)

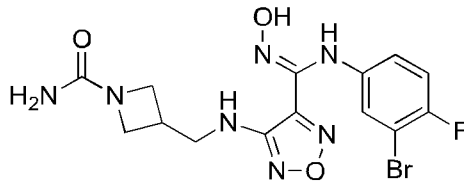
用类似于上述的实施例 1 的合成方法制备得到。



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.45 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 6.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 2H), 3.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.77 (dd, $J = 6.8, 3.3$ Hz, 2H). LC/MS (ESI^+) m/z , 478 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 29: (Z)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-氨基甲酰基氮杂环丁烷)-3-甲基)胺)-1,2,5-恶二唑-3-甲脒 (化合物 140)

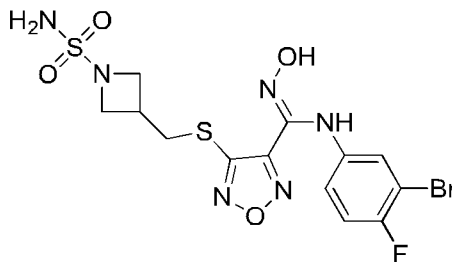
用类似于上述的实施例 1 的合成方法制备得到。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 6.1, 2.7$ Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.46 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.89 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.57 (dd, $J = 8.1, 5.2$ Hz, 2H), 3.47 (dd, $J = 12.3, 5.8$ Hz, 2H), 2.84 (m, 1H). LC/MS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrFN}_7\text{O}_3$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) m/z 428.0; found 428.0.

实施例 30: (Z)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-(((1-氨基磺酰基氮杂环丁烷)-3-甲基)硫)-1,2,5-恶二唑-3-甲脒 (化合物 148)

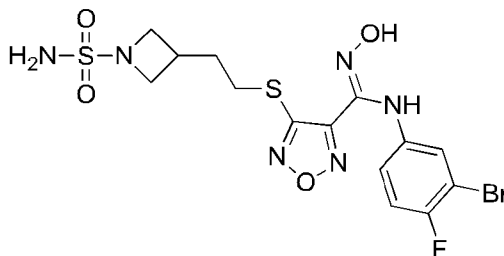
用类似于上述的实施例 1 的合成方法制备得到。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.71 (m, 1H), 3.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.87 (m, 1H). LC/MS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrFN}_6\text{O}_4\text{S}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) m/z 481.0; found 481.0.

实施例 31: (Z)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-((2-(1-氨基磺酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)硫代)-1,2,5-恶二唑-3-甲脒 (化合物 149)

用类似于上述的实施例 1 的合成方法制备得到。

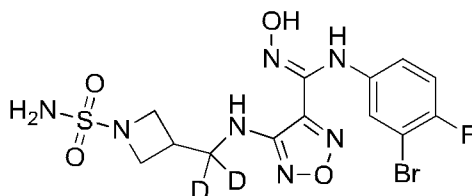


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07

(dd, $J = 6.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.71 – 6.67 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.45 – 3.40 (m, 2H), 3.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H). LC/MS (ESI+) Calcd for $C_{14}H_{16}BrFN_6O_4S_2$ ($M + H^+$) m/z , 496.0; Found, 497.0

实施例 32: (Z) N- (3-溴-4-氟苯基) -N' -羟基-4- (((1-磺胺嘧啶-3-基) 甲基-D2) 氨基) -1,2,5-恶二唑-3-羧肟酰胺 (化合物 150)

用类似于上述的实施例 1 的合成方法制备得到。



^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.03-7.01 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 1H). LC/MS (ESI $^+$) m/z , 466 ($M + H^+$).

以下通过试验例来具体说明本发明的有益效果:

以下生物学试验例来进一步说明本发明的用途,但并不意味着限制本发明的应用范围。

试验例 1: 本发明化合物对人源 IDO1 蛋白酶抑制活性的测定:

1) 实验材料及仪器:

IDO1(His-tag) 酶 (BPS Bioscience)

L-色氨酸 (Sigma)

亚甲基蓝 (Sigma)

源自牛肝脏的过氧化氢酶 (Sigma)

L-抗坏血酸 (Sigma)

丙三醇 (Sigma)

磷酸二氢钾溶液 (Sigma)

吐温 20 (Tween 20, Sigma)

自动加样工作平台 Liquid handler (Bravo & Echo)

酶标仪 SpectraMax M5e (Molecular Devices)

2) 化合物测试实验方法: 用吸光度试验方法对待测化合物进行测试:

将待测化合物和参照化合物加 DMSO 配成高浓度储存溶液。用 DMSO 稀释参照化合物

储存液，配成 100× 溶液。在工作板中第一列加入 8 μL 上述待测化合物和 100× 参照化合物为最高浓度，3 倍稀释 11 个浓度，配成 100× 溶液。取以上板中溶液 0.5 μL 到检测板。每孔加入 0.5 μL 100X 化合物溶液。HPE 和 ZPE 对照孔加入 0.5 μL 100% DMSO。

向每孔加入 25 μL 2× IDO1 (His-tag) 酶溶液（包含 L-抗坏血酸，亚甲基蓝和过氧化氢酶）。HPE 对照孔加入 25 μL 不含有 IDO1 (His-tag) 酶的反应液。将检测板 1000 rpm 离心 1 分钟混匀。然后将检测板放置室温下孵育 30 分钟。再向每孔加入 25 μL 上述 2× 底物(L-色氨酸)溶液。将检测板 1000 rpm 离心 1 分钟混匀。将检测板置于酶标仪(SpectraMax M5e)，设置温度为 25℃，每隔 10 分钟在 320 nm 处测吸光度（OD 值），测至 60 分钟。

计算吸光值增长率：从 SpectralMax M5e 中导出 10 分钟到 60 分钟吸光值增长曲线的斜率。

计算化合物抑制系数：化合物抑制率=(ZPE 对照孔吸光值增长率-化合物孔吸光值增长率) / (ZPE 对照孔吸光值增长率- HPE 对照孔吸光值增长率) X 100。结果用 Prism 5.0 进行分析。

3) 结果：本发明中化合物对人源 IDO1 蛋白酶活性抑制 IC₅₀ 见表 1。

表 1 化合物对人源 IDO1 蛋白酶活性抑制

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
2	182	21	141
3	430	23	183
4	55	24	69
5	276	25	96
6	88	26	340
7	59	27	628
8	112	28	107
9	84	29	173
10	254	78	69
11	206	81	142
12	133	85	115
13	214	86	167
14	279	89	183
16	151	91	128
18	114	92	64
19	119	150	81

20	79	151	101
----	----	-----	-----

结论： 本发明化合物对人源 IDO1 蛋白酶活性具有明显的抑制作用。

试验例 2：本发明化合物对 HeLa 细胞内 IDO 蛋白酶活性抑制的测定：

1) 实验材料及仪器：

HeLa细胞 (ATCC, Cat. No. CCL-2)

γ 干扰素IFN γ (R&D, Cat. No. 285-IF-100)

DMEM High Glucose 培养基 (Invitrogen, Cat. No. 11965-084)

胎牛血清FBS (Invitrogen, Cat. No. 10100-147)

胰酶Trypsin-EDTA (0.05%) (Invitrogen, Cat. No. 25300-054)

磷酸盐缓冲液PBS, pH 7.4 (Invitrogen, Cat. No. 10010023)

青-链霉素Penicillin-Streptomycin(P/S) (Invitrogen, Cat. No. 15070063)

L-色氨酸(Trp) (Sigma, Cat. No. T8941)

L-犬尿氨酸(Kyn) (Sigma, Cat. No. K8625)

N'-二甲酰犬尿氨酸(NFK) (J&K, Cat. No. F700490)

3-硝基-L-酪氨酸(J&K, Cat. No.N0905)

乙腈 (Sigma, Cat. No. 34851)

二甲基亚砷DMSO (Sigma, Cat. No. D8418)

抑制剂INCB024360 (Selleckchem, Cat. No. S7910)

抑制剂INCB024360-analog (MedKoo, Cat. No. 205493)

抑制剂NLG919 (Selleckchem, Cat. No. S7111)

96孔透明平底聚苯乙烯细胞培养板(Corning, Cat# 3599)

96孔V型底聚丙烯板(PE, Cat# 6008290)

96孔U型底聚丙烯板(PE, Cat. No. 6008390)

Multidrop™ 小管金属尖端的分配盒(Thermo, Cat. No. 24073295)

Multidrop™ 标准管金属尖端的分配盒(Thermo, Cat. No. 24072670)

自动加液工作平台(Agilent)

Multidrop™ Combi 自动分液器(Thermo)

离心机(Eppendorf)

细胞培养箱 (Thermo)

细胞计数仪(Thermo)

RapidFire 质谱系统(Agilent)

2) 化合物测试实验方法:

用 DMSO 将化合物 (本发明化合物 4、8、9、78、91) 配置成浓度 3 mM, 然后取 15 μ l 化合物加入到 96 孔板中, 以 3 倍连续稀释化合物共 10 个点。转移 2 μ l 化合物或 DMSO(用于 HPE/ZPE)到一个新的 96 孔板中。HeLa 细胞悬液以 10000 个细胞/孔的密度接种到细胞培养板。用于检测的细胞培养基为: HPE 对照孔为 DMEM; 10% FBS; 1% P/S; 122 μ M Trp; ZPE 对照孔及化合物孔为 DMEM; 10% FBS; 1% P/S; 122 μ M Trp; 25 ng/ml IFN γ 。加入 192 μ l 上述准备的检测培养基到一个 96 孔板中。化合物板中加入 78 μ l DMEM 培养基并充分混匀, 然后转移 8 μ l DMEM 培养基稀释过的化合物到已经加入检测培养基的 96 孔板。取出细胞培养板并弃去其中的细胞培养基, 然后转移 100 μ l 上述化合物到细胞培养板中, 将细胞培养板转入细胞培养箱中继续培养 48 小时。检测时取出细胞培养板, 并转出 50 μ l 上清到一新的 96 孔板, 加入 200 μ l 乙腈到上述板中并充分混匀, 4 $^{\circ}$ C 离心 20 分钟 (转速 4000 rpm), 转移 40 μ l 上清到另一 96 孔板中, 再加入 360 μ l 含有 2 μ g/ml 内参(3-硝基-L-酪氨酸)的去离子水, 充分混匀后用 RapidFire/MS 系统对样品进行检测。将 L-色氨酸(Trp)和 L-犬尿氨酸(Kyn)的标准品溶解于水中配置浓度为 10 mM, 并进行三倍稀释配制标准曲线。所得数据计算出抑制率用 Graphpad Prism5 软件进行处理得到其 IC₅₀ 曲线。

3) 结果:

本发明化合物对 HeLa 细胞内 IDO 蛋白酶抑制活性通过以上的试验进行测定, 测得的 IC₅₀ 值见表 2。

表 2. 本发明中化合物对 HeLa 细胞内 IDO 蛋白酶抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
4	5	132	10
8	17	140	75
9	15	148	14
78	13	149	18
91	74	150	9

结果显示，本发明中化合物对 HeLa 细胞内 IDO 蛋白酶有显著抑制活性，其中化合物 4 和化合物 91 的抑制活性优良，可以治疗宫颈癌。

试验例 3：本发明化合物的小鼠药代动力学

1) 实验材料及仪器：

LC-20AD 高效液相色谱系统（日本 SHIMADZU（岛津）公司）

API4000 三重四极杆质谱仪，（美国 Applied Biosystem 公司）

PhenixWinnolin 药动学软件（Version 6.3，美国 Certara 公司）

高速冷冻离心机（Thermo Fisher Scientific）

分析天平（赛多利斯，SECURA225D-1CN）

实验动物：ICR 小鼠（成都达硕实验动物有限公司）

DMA（Sigma）

CMC-Na（成都科龙化工）

肝素（成都科龙化工）

2) 实验方法及结果

精密称取化合物（本发明化合物为化合物 4，以进入临床 III 期的类似发明参照化合物 INCB-24360 为对照化合物）5 mg，加入相应的溶媒至终体积 10 ml，超声涡旋混匀。配置成浓度为 0.5 mg/ml 的溶液。取配制的终溶液 0.2 ml，于 -20°C 保存，用于浓度测定。健康成年 ICR 小鼠 9 只（20-30 g），禁食过夜（自由饮水）后，灌胃给药，给药体积 0.2 ml/10g；于给药前及给药后 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 由眼眶后静脉丛采血 0.1 ml，4° C 离心 5 min 分离血浆，于 -20° C 保存待测。然后采用 LC/MS/MS 法测定血浆中的待测化合物浓度。

表 3. 本发明化合物的药代动力学参数

化合物	小鼠药代动力学实验（PO，10 mpk）				
	高峰时间 $t_{\max}$ (h)	血药浓度 $C_{\max}$ (ng/mL)	曲线面积 AUC (ng*h/mL)	半衰期 $t_{1/2}$ (h)	滞留时间 $MRT_{\inf}$ (h)
INCB24360	0.5	992	1808	1.4	2.03
4	0.5	1085	1764	5.06	3.28

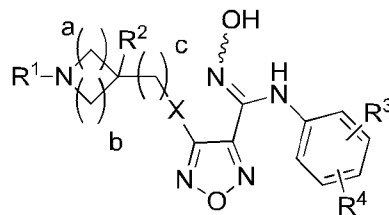
化合物 4 和已经进入临床 III 期的类似发明参照化合物 INCB-24360 做了小鼠 PK 进行比较。本发明的化合物相比于类似发明参照化合物有更长的半衰期，在药代动力学上有明显改善，差异显著。

本发明的化合物显示了优良的 IDO 酶学抑制活性和细胞抑制活性，以及良好的药代动

力学，在 IDO 抑制相关的癌症治疗领域有很大的应用潜力。

权 利 要 求 书

1、式 (I) 所示的化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物、或其互变异构体、或其内消旋体、或其外消旋体、或其对映异构体、或其非对映异构体、或其混合物形式、或其代谢产物、或其代谢前体：



(I)

其中，X 为氨基、氧、硫；

R^1 为氢、 $-(CH_2)_mCOR^5$ 、 $-(CH_2)_mSO_2R^6$ 、 $-(CH_2)_mCOOR^7$ 、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、取代环烷基、杂环烷基、取代杂环烷基、不饱和杂环基、取代不饱和杂环烷基、芳基、取代芳基、芳香杂环基、取代杂芳基；m 选自 0~5 整数；

R^5 、 R^6 、 R^7 分别独立地选自烷基、氨基、 $-NR^8R^9$ 、羟基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、 $-CONR^8R^9$ 、芳基、芳香杂环基；

R^8 、 R^9 分别独立地选自氢、氨基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基，或者 R^8 和 R^9 链接成环；

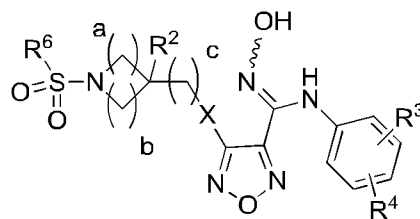
R^2 为 氢、烷基、羟基、氨基、烷氧基、烷胺基、卤素；

R^3 、 R^4 分别选自氢、卤素、氰基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、氨基、羧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基；

其中，氢是指氢元素 (H) 或同位素氘 (D)；

a=0~5 的整数；b=0~5 的整数；c=1~5 的整数；a 和 b 不同时为 0。

2、根据权利要求 1 所述的化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物、或其互变异构体、或其内消旋体、或其外消旋体、或其对映异构体、或其非对映异构体、或其混合物形式、或其代谢产物、或其代谢前体，其特征在于：所述化合物具有如式 (II) 所示的结构：

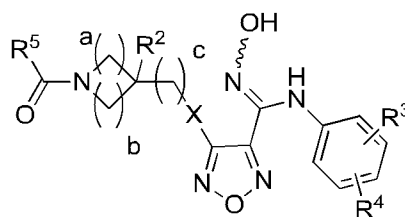


(II)

其中, R^6 选自烷基、氨基、羟基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 芳基、芳香杂环基;

R^8 、 R^9 分别独立地选自氢、氨基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基, 或者 R^8 和 R^9 链接成环。

3、根据权利要求 1 所述的化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物、或其互变异构体、或其内消旋体、或其外消旋体、或其对映异构体、或其非对映异构体、或其混合物形式、或其代谢产物、或其代谢前体, 其特征在于: 所述化合物具有如式 (III) 所示的结构:

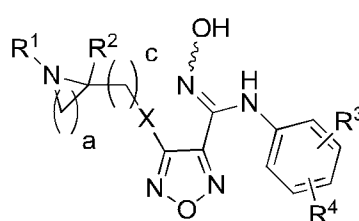
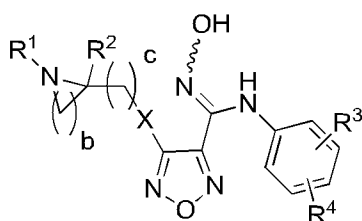


(III)

其中, R^5 选自烷基、氨基、羟基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、芳基、芳香杂环基;

R^8 、 R^9 分别独立地选自氢、氨基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基, 或者 R^8 和 R^9 链接成环。

4、根据权利要求 1 所述的化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物、或其互变异构体、或其内消旋体、或其外消旋体、或其对映异构体、或其非对映异构体、或其混合物形式、或其代谢产物、或其代谢前体, 其特征在于: a 为 0 时, 所述化合物具有如式 (IV) 所示的结构; b 为 0 时, 所述化合物具有如式 (V) 所示的结构:



(IV)

(V)

R^1 为氢、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、C1-C8 烷基、C1-C8 卤代烷基、C1-C8 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环烷基、C3-C8 不饱和杂环基、芳基、取代芳基、芳香杂环基、取代杂芳基；

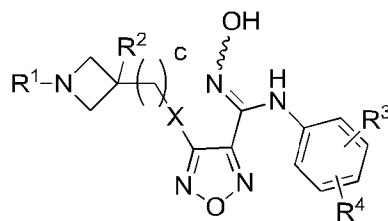
R^5 、 R^6 分别独立地选自烷基、羟基、C3-C8 环烷基、烷氧基、C3-C8 杂环烷基、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、芳基、杂芳基；

R^8 、 R^9 分别独立地选自氢、氨基、羟基、C1-C8 烷基、C1-C8 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基，或者 R^8 和 R^9 链接成环；

R^2 为 氢、C1-C8 烷基、羟基、氨基、C1-C8 烷氧基、C1-C8 烷胺基、卤素；

R^3 、 R^4 分别选自氢、卤素、C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环烷基、C1-C8 烷氧基、氨基、羧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基。

5、根据权利要求 1 所述的化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物、或其互变异构体、或其内消旋体、或其外消旋体、或其对映异构体、或其非对映异构体、或其混合物形式、或其代谢产物、或其代谢前体，其特征在于： $a = 1$, $b = 1$ 时，所述化合物具有如式 (VI) 所示的结构：



(VI)

R^1 为氢、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、C1-C8 烷基、C1-C8 卤代烷基、C1-C8 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环烷基、C3-C8 不饱和杂环基、芳基、取代芳基、芳香杂环基、取代杂芳基；

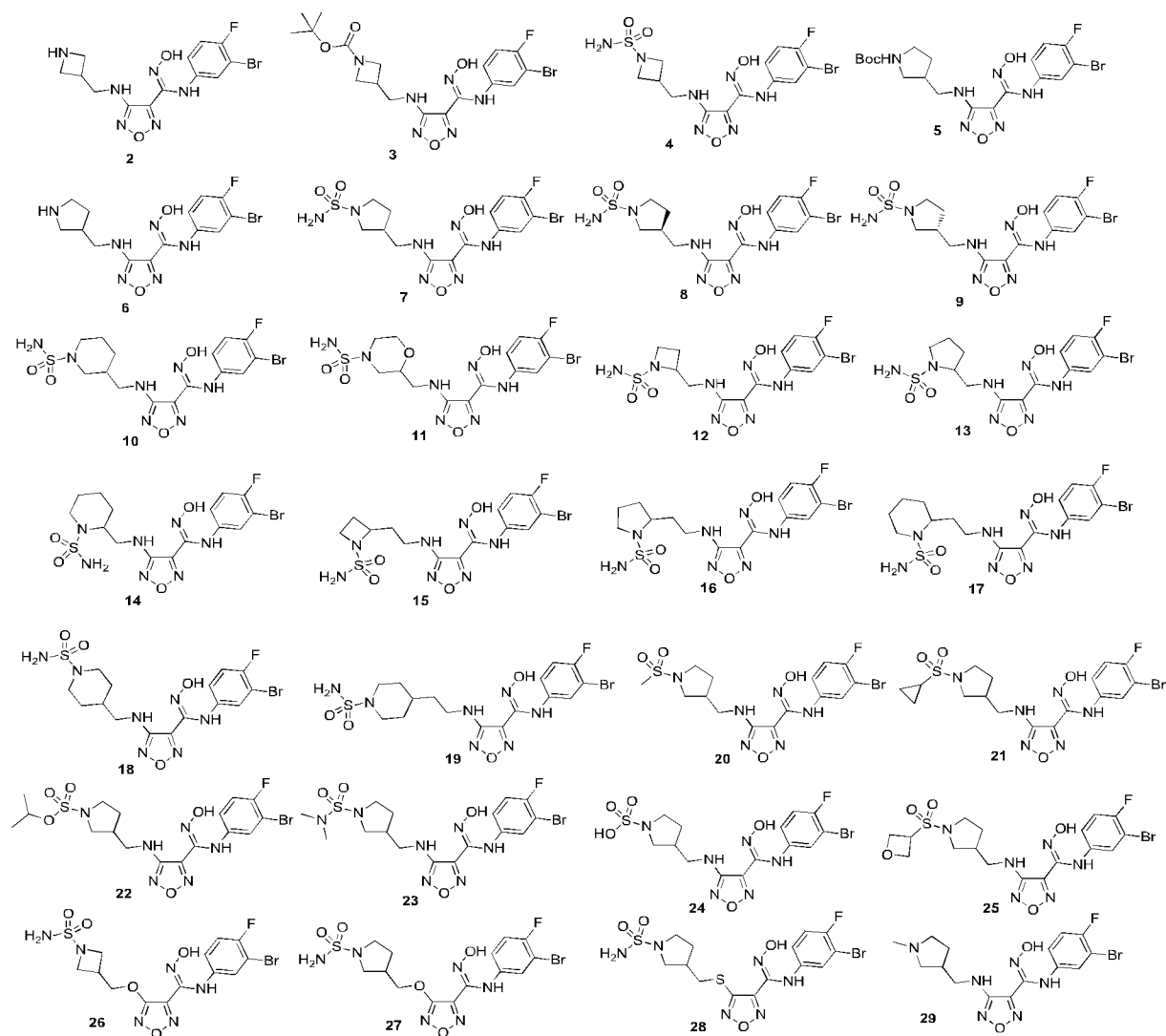
R^5 、 R^6 分别独立地选自烷基、羟基、C3-C8 环烷基、烷氧基、C3-C8 杂环烷基、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、芳基、杂芳基；

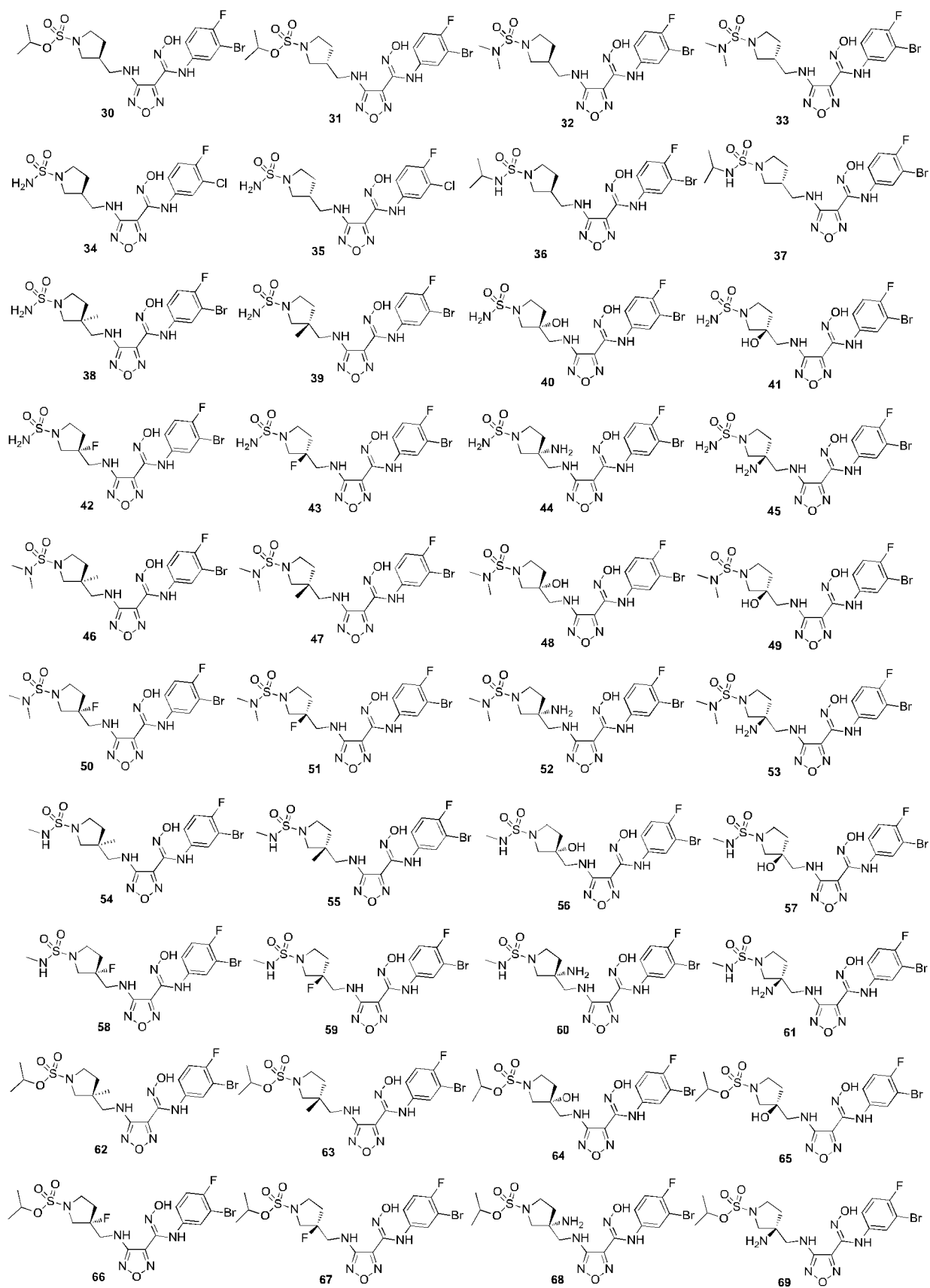
R^8 、 R^9 分别独立地选自氢、氨基、羟基、C1-C8 烷基、C1-C8 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基，或者 R^8 和 R^9 链接成环；

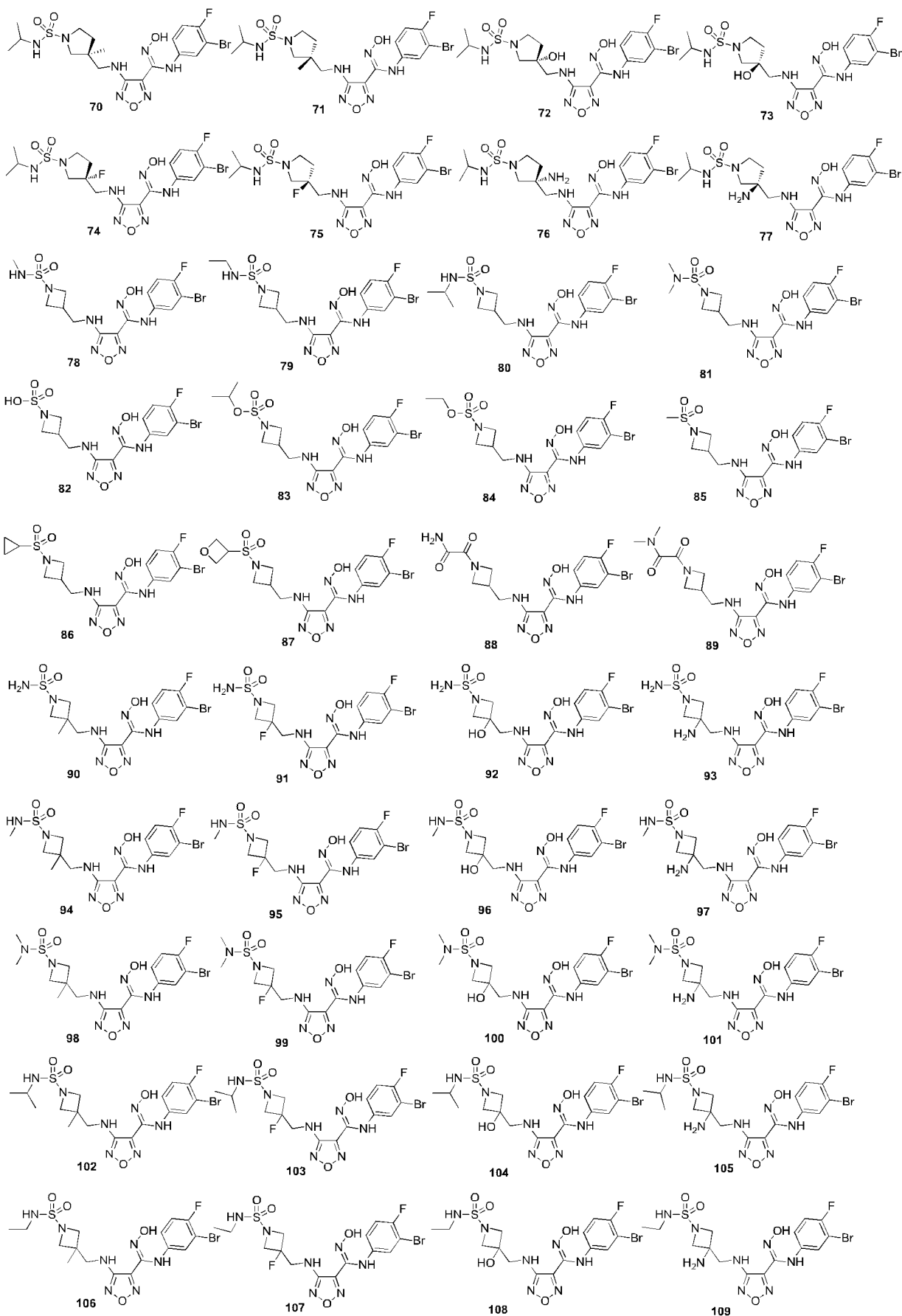
R^2 为 氢、C1-C8 烷基、羟基、氨基、C1-C8 烷氧基、C1-C8 烷胺基、卤素；

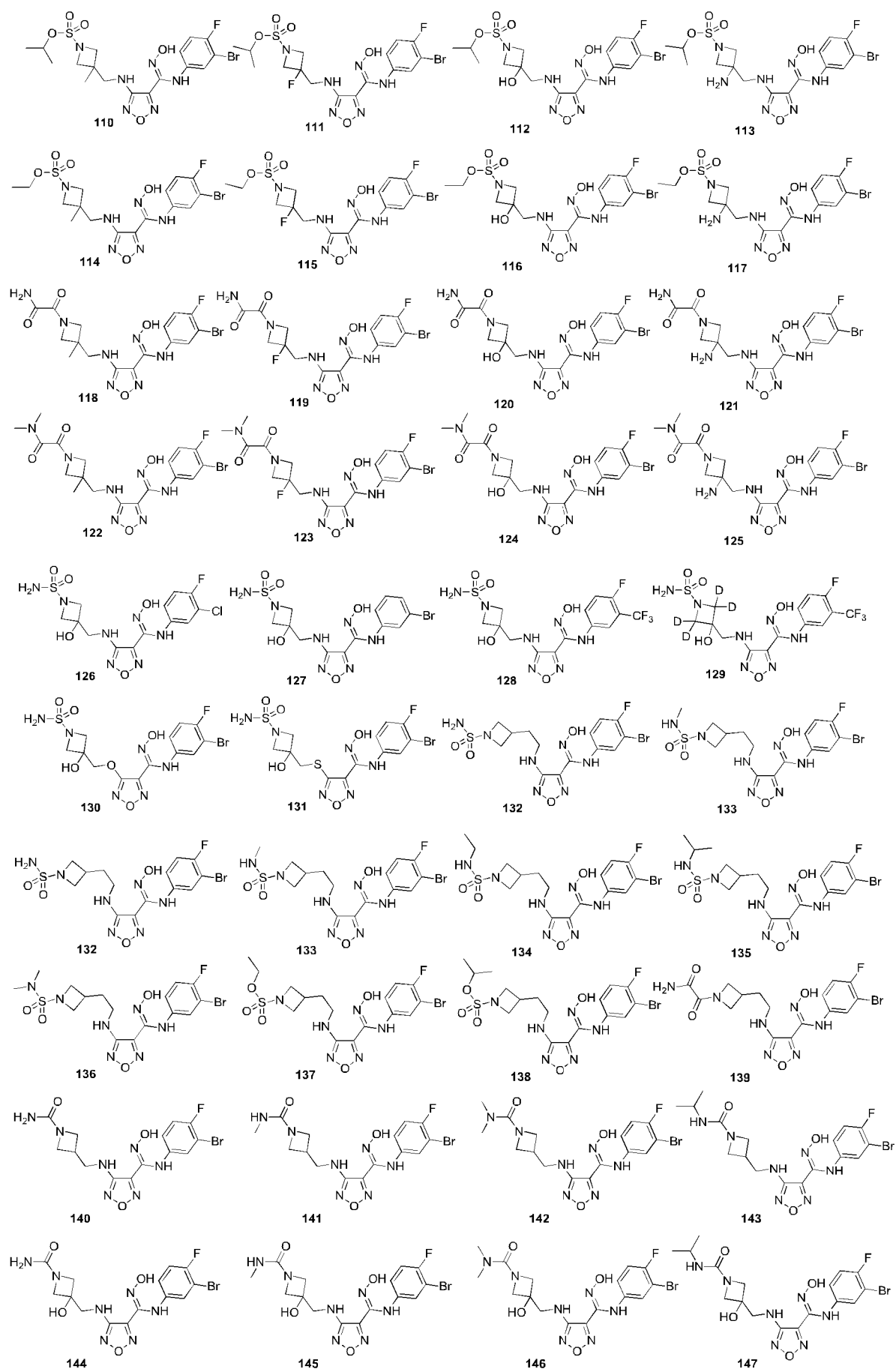
R^3 、 R^4 分别选自氢、卤素、C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环烷基、C1-C8 烷氧基、氨基、羧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基。

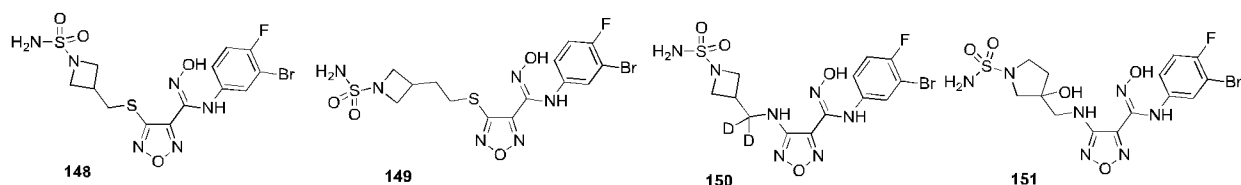
6、根据权利要求1所述的化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物、或其互变异构体、或其内消旋体、或其外消旋体、或其对映异构体、或其非对映异构体、或其混合物形式、或其代谢产物、或其代谢前体，其特征在于：所述化合物为如下化合物之一，但是不局限于下列化合物：











7、权利要求 1-6 任一项所述的化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物、或其互变异构体、或其内消旋体、或其外消旋体、或其对映异构体、或其非对映异构体、或其混合物形式、或其代谢产物、或其代谢前体在制备用于预防和/或治疗具有 IDO 介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病的药物中的用途。

8、权利要求 1-6 任一项所述的化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物、或其互变异构体、或其内消旋体、或其外消旋体、或其对映异构体、或其非对映异构体、或其混合物形式、或其代谢产物、或其代谢前体在制备 IDO 抑制剂类药物中的用途。

9、根据权利要求 7 或 8 述的用途，其特征在于：所述药物是治疗癌症、骨髓增生异常综合征、阿尔茨海默病、自身免疫性疾病、抑郁症、焦虑症、白内障、心理障碍和艾滋病；其中所述的癌症优选乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV 期黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤。

10、一种药物组合物，其特征在于：它是以权利要求 1-6 任一项所述的化合物、或其光学异构体、或其顺反异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物、或其互变异构体、或其内消旋体、或其外消旋体、或其对映异构体、或其非对映异构体、或其混合物形式、或其代谢产物、或其代谢前体为活性成分，加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/122247

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 271/08(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; A61P 27/12(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61K 31/4245(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D271/-;C07D413/-;A61P27/-;A61P25/-;A61P37/-;A61K31/-;A61P35/-

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

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

CNABS, CNTXT, WPI, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CNKI: 成都海创药业有限公司, 杜武, 艾朝武, 李宇, 温坤, 吕海斌, 任闻, 何锦云, 秦德锟, 李兴海, 陈元伟, 吡啶胺, 双加氧酶, 肿瘤, 癌症, cancer, tumor, indoleamine, dioxygenase, IDO, oxadiazole, 噁二唑, search for structural formula

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017106062 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. ET AL.) 22 June 2017 (2017-06-22) description, pages 55 and 96, and claims 1 and 15-20	1-10
X	CN 101212967 A (INCYTE CORPORATION) 02 July 2008 (2008-07-02) description, page 176, and claims 32 and 36	1, 5
A	CN 106565696 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. ET AL.) 19 April 2017 (2017-04-19) claims 1-11 and 13-15	1-10
A	CN 106967005 A (ZHONG, YAN ET AL.) 21 July 2017 (2017-07-21) claims 1-5 and 7-10	1-10
A	CN 105646389 A (SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 08 June 2016 (2016-06-08) claims 1-9	1-10
A	CN 107033097 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. ET AL.) 11 August 2017 (2017-08-11) claims 1-9 and 14-16	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 March 2019

Date of mailing of the international search report

20 March 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/122247

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102164902 A (INCYTE CORPORATION) 24 August 2011 (2011-08-24) claims 1-13, 24 and 27-32	1-10
A	CN 107176933 A (SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 19 September 2017 (2017-09-19) claims 1-10	1-10
A	CN 107304191 A (SHANGHAI HANSEN BIOMEDICAL CO., LTD. ET AL.) 31 October 2017 (2017-10-31) claims 1-10 and 12-15	1-10
A	WO 2016155545 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. ET AL.) 06 October 2016 (2016-10-06) claims 1-8 and 13-16	1-10
PX	WO 2018024208 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 08 February 2018 (2018-02-08) claims 19-21	1, 7-8, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/122247

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017106062	A1	22 June 2017	EP	3389783	A1	24 October 2018
				US	2018362482	A1	20 December 2018
CN	101212967	A	02 July 2008	US	2013123246	A1	16 May 2013
				BR	PI0608604	A2	26 January 2010
				US	2018030006	A1	01 February 2018
				EP	1879573	A4	08 July 2009
				HU	E029214	T2	28 February 2017
				CY	1117681	T1	17 May 2017
				AU	2006244068	A1	16 November 2006
				US	8034953	B2	11 October 2011
				NZ	562919	A	29 April 2011
				US	8372870	B2	12 February 2013
				HR	P20160537	T1	17 June 2016
				EA	026785	B1	31 May 2017
				KR	20080005954	A	15 January 2008
				US	8846726	B2	30 September 2014
				RS	54876	B1	31 October 2016
				SG	161310	A1	27 May 2010
				DK	2559690	T3	25 April 2016
				IL	186957	A	30 April 2014
				EP	2559690	A1	20 February 2013
				EP	3085697	A1	26 October 2016
				NO	20075693	L	07 February 2008
				AU	2006244068	B9	25 October 2012
				US	2011311479	A1	22 December 2011
				SI	2559690	T1	30 June 2016
				WO	2006122150	A1	16 November 2006
				NO	342140	B1	26 March 2018
				TW	200719892	A	01 June 2007
				EP	1879573	B1	19 December 2012
				NO	340487	B1	02 May 2017
				KR	101386494	B1	24 April 2014
				SI	EP1879573	T1	30 April 2013
				NO	20075693	A	07 February 2008
				SG	10201809390Q	A	29 November 2018
				CN	103130735	A	05 June 2013
				CY	1113989	T1	27 July 2016
				JP	2008540548	A	20 November 2008
				NO	20075693	B	07 February 2008
				CN	103130735	B	03 August 2016
				CA	2606783	A1	16 November 2006
				IL	232313	A	31 May 2016
				MY	153424	A	13 February 2015
				PT	2559690	T	07 July 2016
				JP	2012140450	A	26 July 2012
				MX	2007013977	A	05 February 2008
				ME	02461	B	20 February 2017
				JP	4990270	B2	01 August 2012
				ES	2578404	T3	26 July 2016
				HR	P20130220	T1	30 April 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/122247

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				NO	20170633	A1	18 April 2017
CN	106565696	A	19 April 2017	None			
CN	106967005	A	21 July 2017	WO	2018184585	A1	11 October 2018
CN	105646389	A	08 June 2016	WO	2017129139	A1	03 August 2017
CN	107033097	A	11 August 2017	None			
CN	102164902	A	24 August 2011	JP	2014114299	A	26 June 2014
				ES	2524266	T9	05 October 2015
				IL	235870	D0	29 January 2015
				EA	201170161	A1	30 August 2011
				NZ	590268	A	30 November 2012
				EP	2315756	B1	03 September 2014
				ME	03065	B	20 January 2019
				KR	101927291	B1	10 December 2018
				HR	P20180662	T1	01 June 2018
				US	9789094	B2	17 October 2017
				TW	201006827	A	16 February 2010
				US	8993605	B2	31 March 2015
				CL	2014000363	A1	01 August 2014
				PT	2315756	E	16 December 2014
				LT	2824100	T	10 May 2018
				EP	2824100	B1	21 February 2018
				AU	2018200457	A1	08 February 2018
				US	2016220543	A1	04 August 2016
				IL	235870	A	31 May 2016
				US	2014315962	A1	23 October 2014
				CN	104042611	A	17 September 2014
				US	8822511	B2	02 September 2014
				JP	5465720	B2	09 April 2014
				SI	2824100	T1	29 June 2018
				RS	57132	B1	31 July 2018
				EA	029781	B1	31 May 2018
				EA	201500530	A1	31 August 2015
				US	2012058079	A1	08 March 2012
				IL	210402	D0	31 March 2011
				AU	2009268739	B2	08 May 2014
				MX	2011000235	A	23 February 2011
				KR	20180037325	A	11 April 2018
				KR	101847107	B1	10 April 2018
				DK	2824100	T3	16 April 2018
				HU	E036813	T2	30 July 2018
				PH	12014500947	A1	30 March 2015
				EP	2315756	B9	22 July 2015
				CO	6341622	A2	21 November 2011
				JP	2011527686	A	04 November 2011
				ES	2665419	T3	25 April 2018
				US	10034864	B2	31 July 2018
				SI	2315756	T1	31 December 2014
				HR	P20141094	T1	16 January 2015
				CN	102164902	B	23 July 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/122247

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)			Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)		
							PE	03082011	A1	10 June 2011
							ES	2524266	T3	04 December 2014
							AU	2014210662	A1	28 August 2014
							PT	2824100	T	10 May 2018
							SG	10201805844Q	A	30 August 2018
							KR	20170113707	A	12 October 2017
CN	107176933	A	19 September 2017				CN	108699014	A	23 October 2018
							WO	2017152857	A1	14 September 2017
CN	107304191	A	31 October 2017				CA	3019450	A1	26 October 2017
							TW	201738216	A	01 November 2017
							CN	108966651	A	07 December 2018
WO	2016155545	A1	06 October 2016				CN	106660974	A	10 May 2017
WO	2018024208	A1	08 February 2018				None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/122247

A. 主题的分类

C07D 271/08(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; A61P 27/12(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61K 31/4245(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D271/-;C07D413/-;A61P27/-;A61P25/-;A61P37/-;A61K31/-;A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNTXT, WPI, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CNKI: 成都海创药业有限公司, 杜武, 艾朝武, 李宇, 温坤, 吕海斌, 任闻, 何锦云, 秦德锬, 李兴海, 陈元伟, 吡啶胺, 双加氧酶, 肿瘤, 癌症, cancer, tumor, indoleamine, dioxygenase, ID0, oxadiazole, 噁二唑, 结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2017106062 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.等) 2017年 6月 22日 (2017 - 06 - 22) 说明书第55、96页, 权利要求1、15-20	1-10
X	CN 101212967 A (因塞特公司) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 说明书第176页, 权利要求32、36	1、5
A	CN 106565696 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2017年 4月 19日 (2017 - 04 - 19) 权利要求1-11、13-15	1-10
A	CN 106967005 A (钟燕等) 2017年 7月 21日 (2017 - 07 - 21) 权利要求1-5、7-10	1-10
A	CN 105646389 A (中国科学院上海有机化学研究所) 2016年 6月 8日 (2016 - 06 - 08) 权利要求1-9	1-10
A	CN 107033097 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2017年 8月 11日 (2017 - 08 - 11) 权利要求1-9、14-16	1-10
A	CN 102164902 A (因塞特公司) 2011年 8月 24日 (2011 - 08 - 24) 权利要求1-13、24、27-32	1-10

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 3月 6日

国际检索报告邮寄日期

2019年 3月 20日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

李虎强

电话号码 86-(10)-53962168

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 107176933 A (中国科学院上海有机化学研究所) 2017年 9月 19日 (2017 - 09 - 19) 权利要求1-10	1-10
A	CN 107304191 A (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2017年 10月 31日 (2017 - 10 - 31) 权利要求1-10、12-15	1-10
A	W0 2016155545 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO LTD等) 2016年 10月 6日 (2016 - 10 - 06) 权利要求1-8、13-16	1-10
PX	W0 2018024208 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 2018年 2月 8日 (2018 - 02 - 08) 权利要求19-21	1、7-8、10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/122247

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)
WO	2017106062	A1	2017年 6月 22日	EP	3389783	A1 2018年 10月 24日
				US	2018362482	A1 2018年 12月 20日
CN	101212967	A	2008年 7月 2日	US	2013123246	A1 2013年 5月 16日
				BR	PI0608604	A2 2010年 1月 26日
				US	2018030006	A1 2018年 2月 1日
				EP	1879573	A4 2009年 7月 8日
				HU	E029214	T2 2017年 2月 28日
				CY	1117681	T1 2017年 5月 17日
				AU	2006244068	A1 2006年 11月 16日
				US	8034953	B2 2011年 10月 11日
				NZ	562919	A 2011年 4月 29日
				US	8372870	B2 2013年 2月 12日
				HR	P20160537	T1 2016年 6月 17日
				EA	026785	B1 2017年 5月 31日
				KR	20080005954	A 2008年 1月 15日
				US	8846726	B2 2014年 9月 30日
				RS	54876	B1 2016年 10月 31日
				SG	161310	A1 2010年 5月 27日
				DK	2559690	T3 2016年 4月 25日
				IL	186957	A 2014年 4月 30日
				EP	2559690	A1 2013年 2月 20日
				EP	3085697	A1 2016年 10月 26日
				NO	20075693	L 2008年 2月 7日
				AU	2006244068	B9 2012年 10月 25日
				US	2011311479	A1 2011年 12月 22日
				SI	2559690	T1 2016年 6月 30日
				WO	2006122150	A1 2006年 11月 16日
				NO	342140	B1 2018年 3月 26日
				TW	200719892	A 2007年 6月 1日
				EP	1879573	B1 2012年 12月 19日
				NO	340487	B1 2017年 5月 2日
				KR	101386494	B1 2014年 4月 24日
				SI	EP1879573	T1 2013年 4月 30日
				NO	20075693	A 2008年 2月 7日
				SG	10201809390Q	A 2018年 11月 29日
				CN	103130735	A 2013年 6月 5日
				CY	1113989	T1 2016年 7月 27日
				JP	2008540548	A 2008年 11月 20日
				NO	20075693	B 2008年 2月 7日
				CN	103130735	B 2016年 8月 3日
				CA	2606783	A1 2006年 11月 16日
				IL	232313	A 2016年 5月 31日
				MY	153424	A 2015年 2月 13日
				PT	2559690	T 2016年 7月 7日
				JP	2012140450	A 2012年 7月 26日
				MX	2007013977	A 2008年 2月 5日
				ME	02461	B 2017年 2月 20日
				JP	4990270	B2 2012年 8月 1日
				ES	2578404	T3 2016年 7月 26日
				HR	P20130220	T1 2013年 4月 30日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/122247

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				NO	20170633	A1	2017年 4月 18日
CN	106565696	A	2017年 4月 19日	无			
CN	106967005	A	2017年 7月 21日	WO	2018184585	A1	2018年 10月 11日
CN	105646389	A	2016年 6月 8日	WO	2017129139	A1	2017年 8月 3日
CN	107033097	A	2017年 8月 11日	无			
CN	102164902	A	2011年 8月 24日	JP	2014114299	A	2014年 6月 26日
				ES	2524266	T9	2015年 10月 5日
				IL	235870	D0	2015年 1月 29日
				EA	201170161	A1	2011年 8月 30日
				NZ	590268	A	2012年 11月 30日
				EP	2315756	B1	2014年 9月 3日
				ME	03065	B	2019年 1月 20日
				KR	101927291	B1	2018年 12月 10日
				HR	P20180662	T1	2018年 6月 1日
				US	9789094	B2	2017年 10月 17日
				TW	201006827	A	2010年 2月 16日
				US	8993605	B2	2015年 3月 31日
				CL	2014000363	A1	2014年 8月 1日
				PT	2315756	E	2014年 12月 16日
				LT	2824100	T	2018年 5月 10日
				EP	2824100	B1	2018年 2月 21日
				AU	2018200457	A1	2018年 2月 8日
				US	2016220543	A1	2016年 8月 4日
				IL	235870	A	2016年 5月 31日
				US	2014315962	A1	2014年 10月 23日
				CN	104042611	A	2014年 9月 17日
				US	8822511	B2	2014年 9月 2日
				JP	5465720	B2	2014年 4月 9日
				SI	2824100	T1	2018年 6月 29日
				RS	57132	B1	2018年 7月 31日
				EA	029781	B1	2018年 5月 31日
				EA	201500530	A1	2015年 8月 31日
				US	2012058079	A1	2012年 3月 8日
				IL	210402	D0	2011年 3月 31日
				AU	2009268739	B2	2014年 5月 8日
				MX	2011000235	A	2011年 2月 23日
				KR	20180037325	A	2018年 4月 11日
				KR	101847107	B1	2018年 4月 10日
				DK	2824100	T3	2018年 4月 16日
				HU	E036813	T2	2018年 7月 30日
				PH	12014500947	A1	2015年 3月 30日
				EP	2315756	B9	2015年 7月 22日
				CO	6341622	A2	2011年 11月 21日
				JP	2011527686	A	2011年 11月 4日
				ES	2665419	T3	2018年 4月 25日
				US	10034864	B2	2018年 7月 31日
				SI	2315756	T1	2014年 12月 31日
				HR	P20141094	T1	2015年 1月 16日
				CN	102164902	B	2014年 7月 23日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/122247

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
				PE	03082011	A1		2011年 6月 10日	
				ES	2524266	T3		2014年 12月 4日	
				AU	2014210662	A1		2014年 8月 28日	
				PT	2824100	T		2018年 5月 10日	
				SG	10201805844Q	A		2018年 8月 30日	
				KR	20170113707	A		2017年 10月 12日	
CN	107176933	A	2017年 9月 19日	CN	108699014	A		2018年 10月 23日	
				WO	2017152857	A1		2017年 9月 14日	
CN	107304191	A	2017年 10月 31日	CA	3019450	A1		2017年 10月 26日	
				TW	201738216	A		2017年 11月 1日	
				CN	108966651	A		2018年 12月 7日	
WO	2016155545	A1	2016年 10月 6日	CN	106660974	A		2017年 5月 10日	
WO	2018024208	A1	2018年 2月 8日	无					