

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2018年11月1日 (01.11.2018)



(10) 国际公布号  
WO 2018/196747 A1

(51) 国际专利分类号:  
C07D 271/08 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)  
A61K 31/4245 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/084267

(22) 国际申请日: 2018年4月24日 (24.04.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201710270704.4 2017年4月24日 (24.04.2017) CN  
201710543401.5 2017年7月5日 (05.07.2017) CN  
201711478213.5 2017年12月29日 (29.12.2017) CN

(71) 申请人: 南京药捷安康生物科技有限公司 (NANJING TRANSTHERA BIOSCIENCES CO. LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市高新区药谷大道11号加速器二期09栋3楼, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 吴永谦 (WU, Frank); 中国江苏省南京市高新区药谷大道11号加速器二期09栋3楼, Jiangsu 210032 (CN)。李琳 (LI, Lin); 中国江苏省南京市高新区药谷大道11号加速器二期09栋3楼, Jiangsu 210032 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW

OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

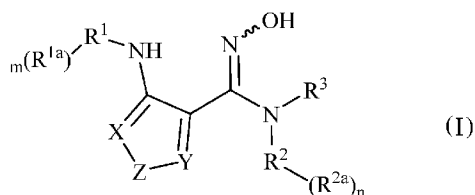
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, 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 AND APPLICATION

(54) 发明名称: 吲哚胺2,3-双加氧酶抑制剂与应用



(57) Abstract: The present invention belongs to the field of medical technology. Particularly, the present invention relates to a compound shown in formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a stereoisomer of the same. X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, m, and n are as defined in the specification. The present invention also relates to pharmaceutical preparations and pharmaceutical compositions of these compounds and a use thereof in preparing a drug for treating a related disease mediated by abnormal indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO).

(57) 摘要: 本发明属于医药技术领域, 具体涉及式I所示的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体, X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、m、n如说明书中所定义; 本发明还涉及这些化合物的药物制剂、药物组合物, 及其在制备治疗由吲哚胺2,3-双加氧酶 (IDO) 异常介导的相关疾病的药物中的用途。

WO 2018/196747 A1

## 吲哚胺 2,3-双加氧酶抑制剂与应用

### 技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体，及这些化合物的药物制剂、药物组合物，及其在制备治疗由吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)异常介导的相关疾病的药物中的用途。

### 背景技术

色氨酸(Trp)是体内的必需氨基酸，在体内用于生物合成蛋白质，烟酸和神经递质 5-羟色胺(血清素)。吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)是一种细胞内含亚铁血红素的单体酶，广泛分布于人和动物的许多组织和细胞中。IDO可催化 L-色氨酸的吲哚环氧化裂解生成犬尿氨酸(kynurenine)的第一步反应，该步骤也是关键限速反应。IDO在机体正常状态下呈低水平表达，在疾病状态下，可以检测到其异常高表达。IDO在神经系统疾病(尤其是阿尔茨海默症和抑郁症)的发病机制中发挥着至关重要的作用。IDO还具有免疫耐受功能，肿瘤细胞、抗原递呈细胞上的IDO均可诱导T细胞对肿瘤抗原的免疫耐受。除此之外，IDO也参与慢性感染、HIV-感染、AIDS、自身免疫疾病等发病过程。因此，IDO已被证实是一个重要的药物发现靶标，IDO抑制剂的开发非常急需。

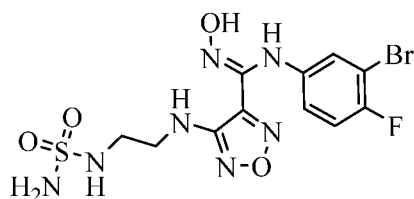
IDO主要通过两种机制影响脑部的功能，从而导致神经系统疾病的发生：(1)在炎症反应时，通过代谢色氨酸，降低了循环的色氨酸浓度，从而使 5-羟基色胺水平降低，导致抑郁；(2)催化色氨酸循犬尿氨酸途径代谢使犬尿氨酸和神经毒性喹啉酸累积，从而导致神经系统疾病的发生。因此，IDO抑制剂在治疗阿尔茨海默病、抑郁症等神经系统疾病方面具有广阔的前景。

IDO 也已经成为抗肿瘤免疫疗法非常重要的小分子调控靶点，其对于免疫系统的调控主要包括以下几方面：（1）IDO 高表达可导致细胞局部的色氨酸耗竭，因为 T 细胞对色氨酸的耗竭特别敏感，因此在色氨酸浓度降低时，T 细胞的增殖就会停滞于 G1 期。（2）IDO 依赖性的色氨酸降解导致犬尿氨酸水平的提高，诱导氧自由基介导的 T 细胞凋亡。（3）上调树突状细胞 IDO 的表达通过降解局部色氨酸而加强局部调节性 T 细胞（Treg）介导的免疫抑制，促使机体对肿瘤特异性抗原的外周免疫耐受。

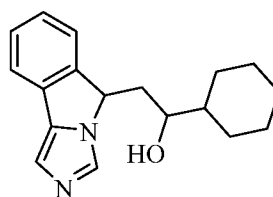
目前，国内外也已经开展了一系列 IDO 小分子抑制剂的开发工作，用于治疗或者预防 IDO 相关的疾病。比如在专利 W099/29310 报道了利用 IDO 抑制剂 1-甲基-DL-色氨酸、4-(3-苯并咪唑)-DL-丙氨酸、4-(3-苯并噻吩)-DL-丙氨酸和 6-硝基-L-色氨酸，改变 T-细胞介导的免疫力，包括改变局部细胞外的色氨酸和色氨酸代谢物的浓度。

专利 W02004/094409 也报道了一些具体有 IDO 抑制作用的化合物。在专利 US2004/0234623 中，报道了利用一种 IDO 抑制剂治疗癌症和感染。

但是现有的吲哚胺 2,3-双加氧酶（IDO）抑制剂普遍抑制效力低下，目前尚无吲哚胺 2,3-双加氧酶（IDO）抑制剂药物问世。在研药物中，较为有代表性的 IDO 抑制剂是 Epacadostat（II 期，Under Active Development）和 NLG-919（I 期，Under Active Development）。其结构式如下所示：



Epacadostat



NLG-919

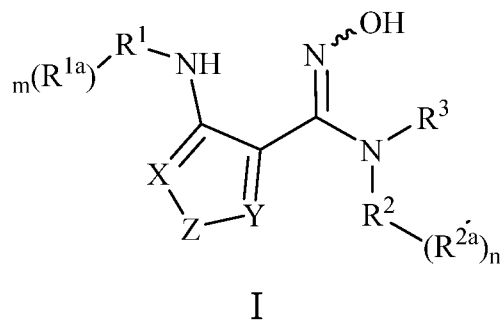
本发明致力于研究一系列新型高效的 IDO 抑制剂，具有良好的成药性，可用于预防和/或治疗阿尔茨海默病、白内障、细胞免疫激活相关的感染、自身免疫性疾病、艾滋病、癌症、抑郁症或色氨酸代谢异常的药物。

### 发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供一类新型的 IDO 抑制剂，此类化合物对 IDO 具有很好的抑制活性，可用于治疗由 IDO 异常介导的疾病。

本发明提供如下技术方案：

1. 式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体：



其中， $\sim$ 代表顺式异构体、反式异构体或顺反异构体的混合物；

X 和 Y 分别独立的选自 CH 或 N；

Z 选自 O 或 S；

$R^1$  选自环烷基、杂环基、杂芳基，可任选被  $R^{1a}$  取代， $R^{1a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基；

$R^2$  选自环烷基、杂环基、杂芳基或芳基，可任选被  $R^{2a}$  取代，

$R^{2a}$ 选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代  $C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基；

$R^3$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基；

$R^b$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基  $C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基；

$R^c$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基；

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代  $C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基；

$m$ 为 0、1、2、3、4 或 5；

$n$ 为 0、1、2、3、4 或 5。

2. 如方案 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体：

其中， $\sim$ 代表顺式异构体、反式异构体或顺反异构体的混合物；

$X$ 和  $Y$ 分别独立的选自  $CH$ 或  $N$ ；

$Z$ 选自  $O$ 或  $S$ ；

$R^1$ 选自 3-14 元环烷基、3-14 元杂环基、5-14 元杂芳基，可任选被  $R^{1a}$ 取代， $R^{1a}$ 选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代  $C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基或 6-14 元芳基；

$R^2$ 选自 3-8 元环烷基、3-14 元杂环基、5-14 元杂芳基或 6-14 元芳基，可任选被  $R^{2a}$  取代， $R^{2a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基或 6-14 元芳基；

$R^3$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或 3-8 元环烷基；

$R^b$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基或 6-14 元芳基；

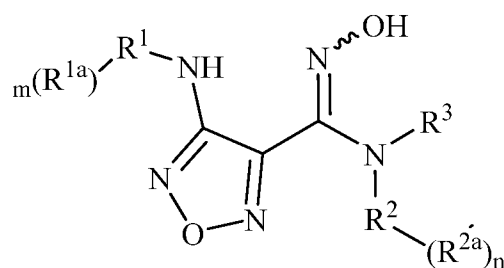
$R^c$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基或 6-14 元芳基；

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$  分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基或 6-14 元芳基；

$m$  为 0、1、2、3、4 或 5；

$n$  为 0、1、2、3、4 或 5。

3. 如方案 2 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体，具有如下式 II 所示的结构：



II

其中， $\sim$  代表顺式异构体、反式异构体或顺反异构体的混合物；

$R^1$  选自 3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基，可任选被  $R^{1a}$  取代，

$R^{1a}$ 选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代  $C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基或 6-14 元芳基；

$R^2$ 选自 6-14 元芳基或 5-12 元杂芳基，可任选被  $R^{2a}$  取代， $R^{2a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代  $C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基或 6-14 元芳基；

$R^3$ 选自氢或  $C_{1-6}$ 烷基；

$R^b$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代  $C_{1-6}$ 烷基或  $C_{1-6}$ 烷氧基  $C_{1-6}$ 烷基；

$R^c$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代  $C_{1-6}$ 烷基或  $C_{1-6}$ 烷氧基；

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基或卤代  $C_{1-6}$ 烷基；

$m$ 为 0、1、2 或 3；

$n$ 为 0、1、2 或 3。

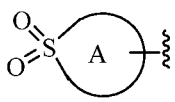
$R^1$ 进一步优选为 3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、6-12 元并杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基，可任选被  $R^{1a}$  取代， $R^{1a}$ 如上文所定义。

$R^1$ 进一步优选为 4-6 元饱和杂环基、8 元饱和并杂环基、7-8 元饱和桥杂环基或 7 元饱和螺杂环基，可任选被  $R^{1a}$  取代， $R^{1a}$ 选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代  $C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 或  $-S(O)_2NR^eR^f$ ；

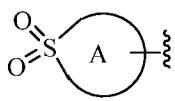
$R^b$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基；

$R^c$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基；

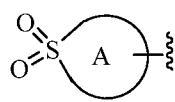
$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$  分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或卤代  $C_{1-6}$  烷基。

优选地， $R^1$  为 ，环 A 为 3-12 元单、并、螺、桥杂环基；

$R^2$  选自 6-14 元芳基。

优选地， $R^1$  为 ，环 A 为 3-8 元单杂环基、6-12 元并杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；

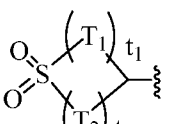
$R^2$  为苯基。

优选地， $R^1$  为 ，环 A 为 4-6 元饱和杂环基、8 元饱和并杂环基、7-8 元饱和桥杂环基或 7 元饱和螺杂环基；

$R^2$  为苯基。

4. 如方案 3 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体：

其中，

$R^1$  为 ， $T_1$  和  $T_2$  分别独立地选自  $CR^4R^4$ 、 $NR^4$  或 0， $t_1$  和  $t_2$  分别独立地为 0、1、2 或 3，且  $t_1$  和  $t_2$  不同时为 0； $R^1$  可任选被  $R^{1a}$  取代， $R^{1a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、5-7 元环烷基、5-7 元杂环基、5-7 元杂芳基或苯基； $R^4$  和  $R^4$  分别独立地选自氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^2$  选自苯基, 可任选被  $R^{2a}$  取代,  $R^{2a}$  选自氢、卤素或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^b$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基;

$R^c$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基;

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$  分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或卤代  $C_{1-6}$  烷基。

5. 如方案 4 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体:

其中,

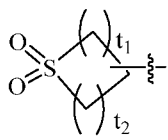


$R^1$  为  $R^4$   $R^{4'}$ ,  $t_1$  和  $t_2$  分别独立地为 0、1、2 或 3, 且  $t_1$  和  $t_2$  不同时为 0;  $R^1$  可任选被  $R^{1a}$  取代,  $R^{1a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$  或  $-S(O)_2NR^eR^f$ ;  $R^4$  和  $R^{4'}$  分别独立地选自氢或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^b$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基;

$R^c$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基;

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$  分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或卤代  $C_{1-6}$  烷基。



优选地,  $R^1$  为  $R^4$   $R^{4'}$ ,  $t_1$  和  $t_2$  分别独立地为 0、1、2、3, 且  $t_1$  和  $t_2$  不同时为 0,  $R^1$  可任选被  $R^{1a}$  取代,  $R^{1a}$  选自氢、卤素或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^2$  选自苯基, 可任选被  $R^{2a}$  取代,  $R^{2a}$  选自氢、卤素或  $C_{1-6}$  烷基;

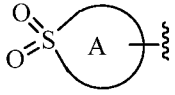
$R^3$  选自氢或  $C_{1-6}$  烷基;

$m$  为 0、1 或 2;

n 为 0、1、2、3、4 或 5。

6. 如方案 3 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体:

其中,

$R^1$  为 , 环 A 为 6-12 元并杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基, 可任选被  $R^{1a}$  取代,  $R^{1a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、5-7 元环烷基、5-7 元杂环基、5-7 元杂芳基或苯基;

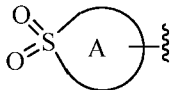
$R^2$  选自苯基, 可任选被  $R^{2a}$  取代,  $R^{2a}$  选自氢、卤素或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^b$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基;

$R^c$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基;

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$  分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或卤代  $C_{1-6}$  烷基。

7. 如方案 6 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体:

$R^1$  为 , 环 A 为 6-12 元饱和并杂环基、6-12 元饱和桥杂环基或 6-12 元饱和螺杂环基, 可任选被  $R^{1a}$  取代,  $R^{1a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$  或  $-S(O)_2NR^eR^f$ ;

$R^b$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基;

$R^c$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基;

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$  分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或卤代  $C_{1-6}$  烷基。

8. 如方案 3 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体:

$R^1$  选自 5-6 元杂芳基, 可任选被  $R^{1a}$  取代,  $R^{1a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、5-7 元环烷基、5-7 元杂环基、5-7 元杂芳基或苯基;

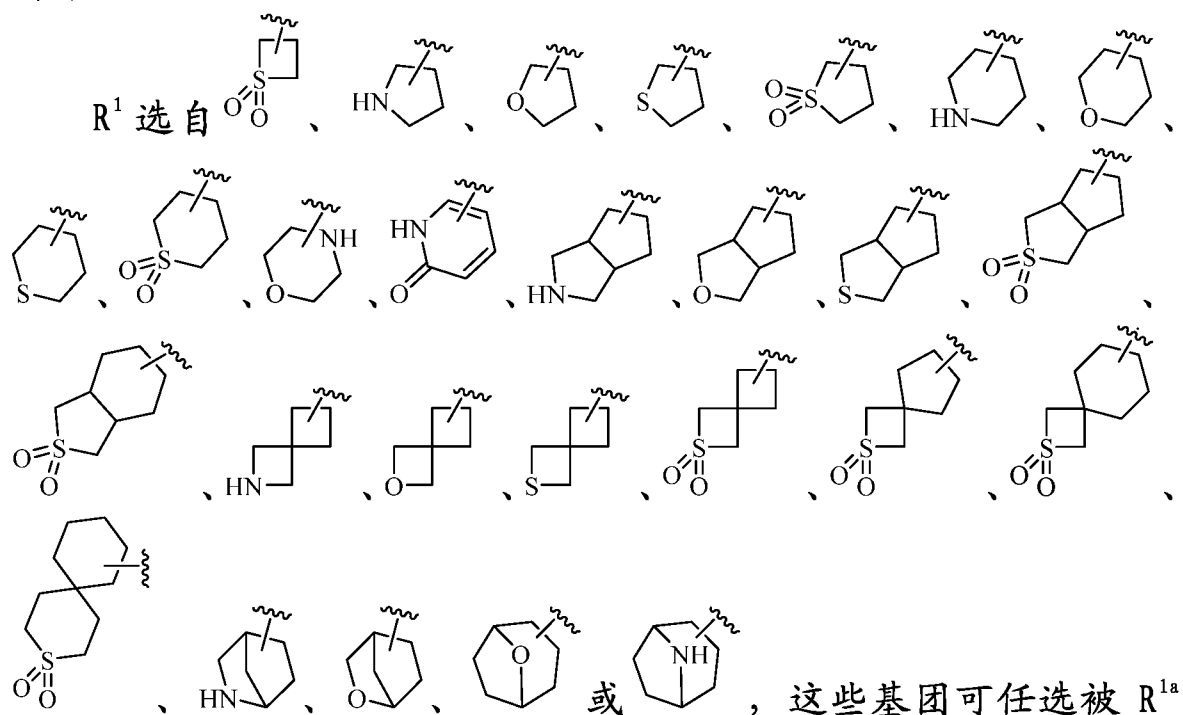
$R^2$  选自苯基, 可任选被  $R^{2a}$  取代,  $R^{2a}$  选自氢、卤素或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^b$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基;

$R^c$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基;

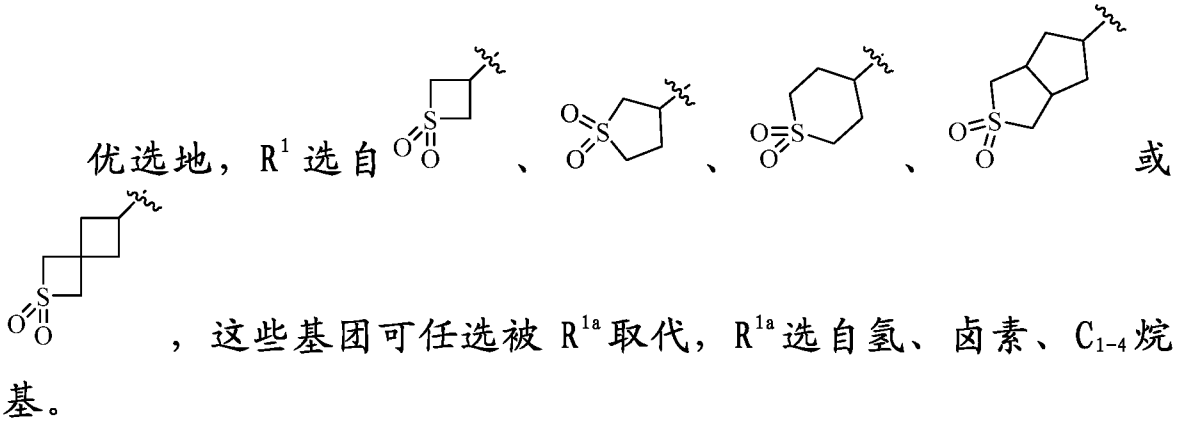
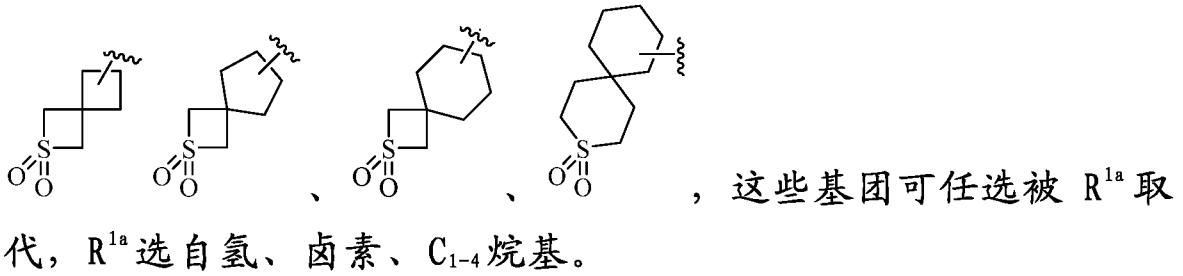
$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$  分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或卤代  $C_{1-6}$  烷基。

9. 如方案 3 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体:

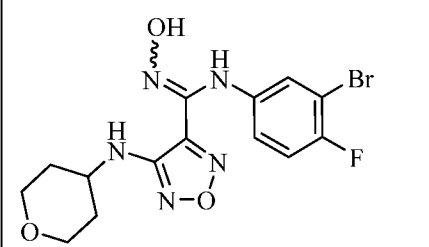
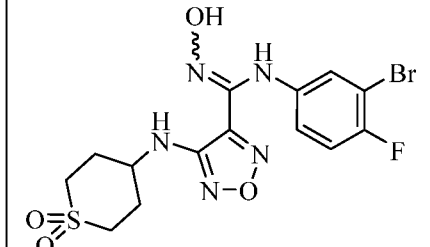
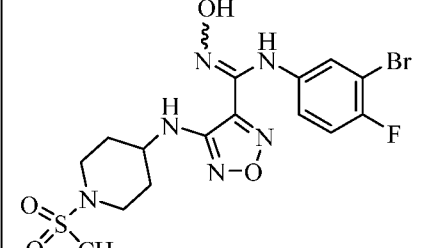
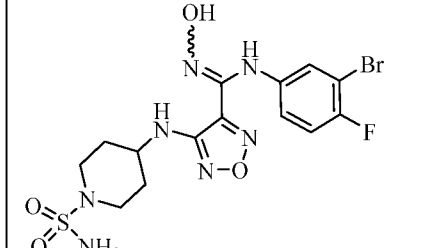


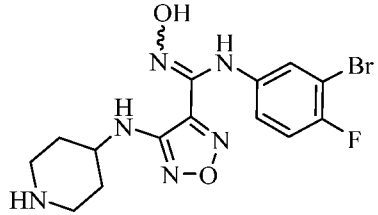
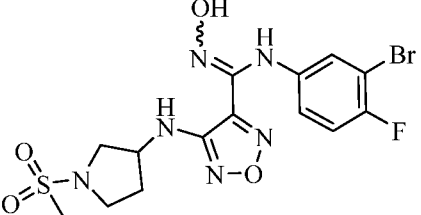
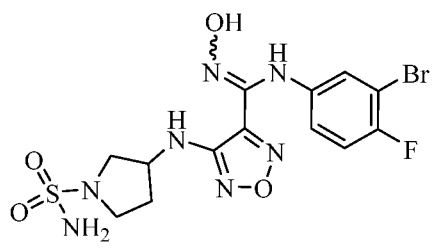
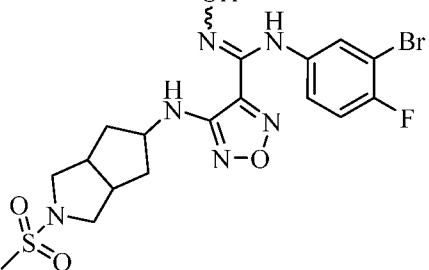
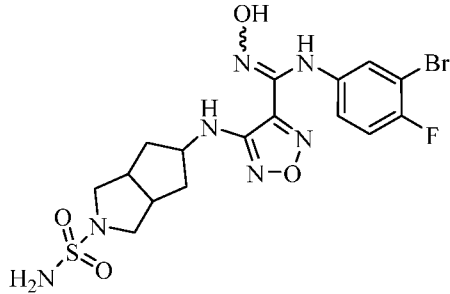
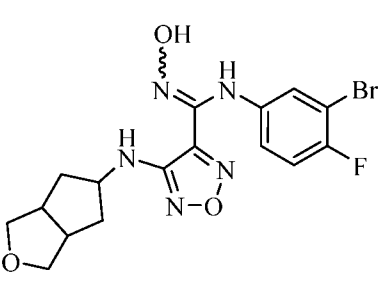
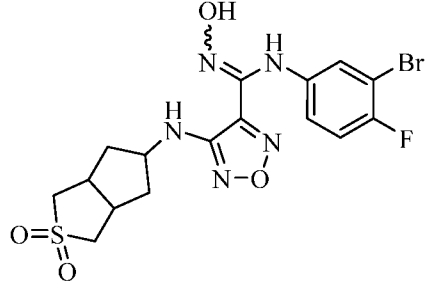
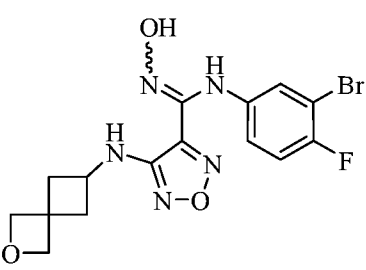
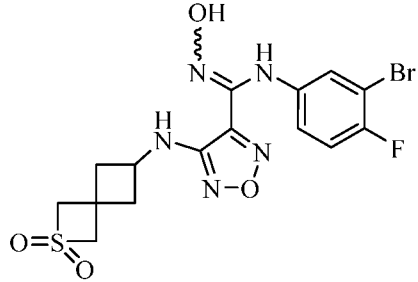
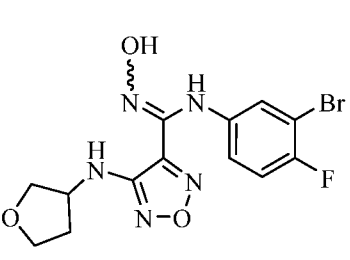
取代,  $R^{1a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、



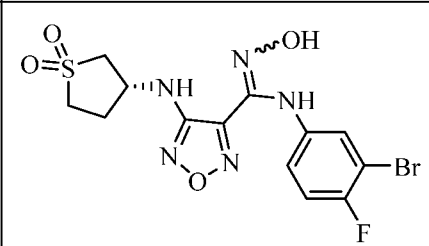
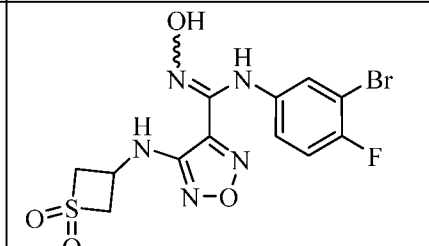


本发明提供如下化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体:

序号	结构式	序号	结构式
1		2	
3		4	

序号	结构式	序号	结构式
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

序号	结构式	序号	结构式
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

序号	结构式	序号	结构式
25		26	

本发明的另一技术方案是提供含有式 I 和式 II 所示化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体的药物组合物，可以任选含有一种或多种药用载体，制成药学上可接受的任一剂型。所述的药物组合物可以以任何合适的给药方式，例如口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时，所述药物组合物可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，所述药物组合物可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配置注射剂时，可以不加入附加剂，也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，所述药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时，所述药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。

本发明的另一技术方案是提供式 I 和式 II 所示化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体在制备治疗 IDO 异常介导的疾病的药物中的应用，尤其是治疗与癌症有关的肿瘤特异性免疫抑制。

所述的 IDO 异常介导的疾病为传染性疾病、神经系统疾病、癌症或非癌性增殖性疾病。所述传染性疾病包括由流感病毒、丙型肝炎病毒 (HCV)、人乳头瘤病毒 (HPV)、巨细胞病毒 (CMV)、E-B 病

毒(EBV)、脊髓灰质炎病毒、水痘带状疱疹病毒、柯萨奇病毒、人免疫缺陷病毒(HIV)感染所导致的疾病;所述神经系统疾病包括:阿尔茨海默症、抑郁症;所述的癌症包括肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺导管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫体癌、直肠癌、肝癌、肾癌、肾盂癌、食管癌、食管腺癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、女性生殖系统癌症、原位癌、淋巴瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、口腔癌、咽癌、多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大肠绒毛腺瘤、黑色素瘤、细胞瘤、和肉瘤;所述的非癌性增值性疾病,是指因为免疫器官、免疫组织或免疫细胞异常增生(包括良性或恶性)所致的一组疾病,表现出免疫功能异常或免疫球蛋白水平增高,例如骨髓增生性疾病、和淋巴增值性疾病。

### 发明详述

本发明所述的“卤素”是指氟、氯、溴、碘等,优选氟原子,氯原子。

本发明所述的“卤代”是指取代基中的任一碳原子可被一个或多个相同或不同的卤素取代。“卤素”如前文所定义。

本发明所述的“C<sub>1-6</sub>烷基”指含有 1-6 个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基和 1-甲基-2-甲基丙基等。所述“C<sub>1-4</sub>烷基”指含有 1-4 个碳原子的上述实例。

本发明所述的“C<sub>2-6</sub>烯基”指含有碳碳双键的 2-6 个碳原子的烯烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烯基，如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、1,4-己二烯基、等。

本发明所述的“C<sub>2-6</sub>炔基”指含有碳碳叁键的 2-6 个碳原子的炔基部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的炔基，如乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基等。

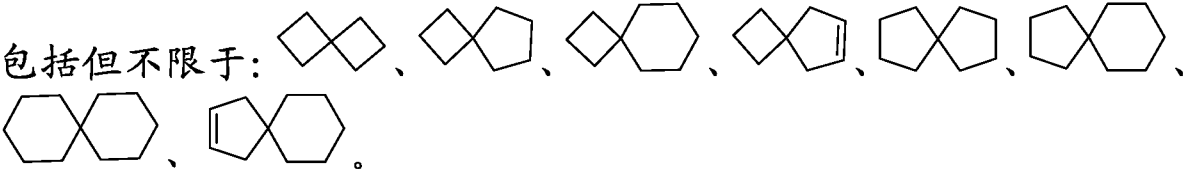
本发明所述的“C<sub>1-6</sub>烷氧基”是指前文所定义的“C<sub>1-6</sub>烷基”通过氧原子与母体分子部分连接的基团，即“C<sub>1-6</sub>烷基-O-”基团，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。所述的“C<sub>1-4</sub>烷氧基”指含有 1-4 个碳原子的上述实例，即“C<sub>1-4</sub>烷基-O-”基团。

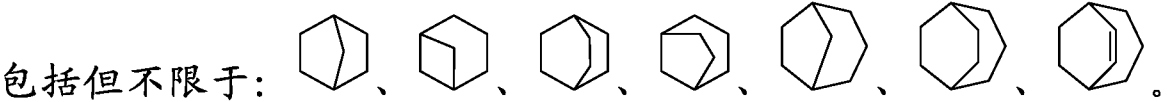
本发明所述的“稠环”是指由两个或两个以上环状结构以并、螺、桥的连接方式所形成的多环系结构。所述的并环是指由两个或两个以上环状结构彼此公用两个相邻的环原子(即共用一个键)所形成的稠环结构。所述的桥环是指有两个或两个以上环状结构彼此公用两个非相邻的环原子所形成的稠环结构。所述的螺环是指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的稠环结构。

本发明所述的“环烷基”，可以是 3-14 元环烷基，包括单环环烷基或者稠环环烷基，可以是饱和的、部分饱和的或不饱和，但不是芳香性的。单环环烷基可以为 3-8 元环烷基、5-7 元环烷基，其实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、1,4-

环己二烯基、环庚烯基、1,4-环庚二烯基、环辛烯基、1,5-环辛二烯基等。稠环环烷基包括并环环烷基、桥环烷基、螺环烷基，可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的，但不是芳香性的。

所述的并环环烷基可以为 6-12 元并环环烷基、7-10 元并环环烷基，其实例包括但不限于：双环[3.1.1]庚烷基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[3.2.2]壬烷基、双环[3.3.1]壬烷基和双环[4.2.1]壬烷基。

所述的螺环基可以为 6-12 元螺环基、7-11 元螺环基，其实例包括但不限于：

所述的桥环基可以为 6-12 元桥环基、7-11 元桥环基，其实例包括但不限于：

本发明所述的“杂环基”是指至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代的非芳香性的环状基团，优选 1-3 个杂原子，同时包括碳原子、硫原子被氧代的情况，例如碳原子被 C(O)、S(O)、S(O)<sub>2</sub> 替代。

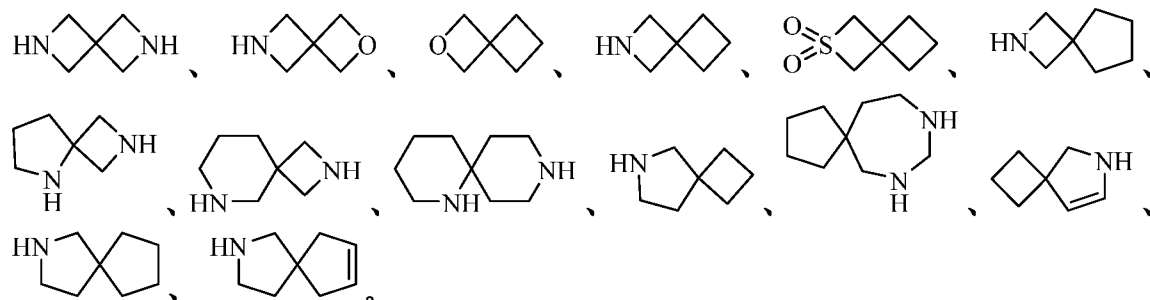
“杂环基”，可以为 3-14 元杂环基、3-12 元杂环基，包括单杂环基或者稠杂环基。单杂环基可以为 3-8 元杂环基、3-8 元饱和杂环基、3-6 元杂环基、4-6 元杂环基、5-7 元杂环基、5-6 元杂环基、5-6 元含氧杂环基、5-6 元含氮杂环基、5-6 元饱和杂环基、5-7 元饱和杂环基等。其实例包括但不限于：氮杂环丙烷基、2H-氮杂环丙烷基、二氮杂环丙烷基、3H-二氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,4-二氧杂环己二烯基、四氢咪唑基、二氢吡咯基、吡咯烷基、咪唑烷基、4,5-二氢咪唑基、吡唑烷基、4,5-二氢吡


唑基、2,5-二氢噻吩基、四氢噻吩基、4,5-二氢噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、六氢嘧啶基、六氢吡嗪基、4,5-二氢噁唑基、4,5-二氢异噁唑基、2,3-二氢异噁唑基、2H-1,2-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、4H-1,3-噻嗪基、6H-1,3-噻嗪基、2H-吡喃基、2H-吡喃-2-酮基、3,4-二氢-2H-吡喃基、1,1-二氧化四氢噻喃、1,1-二氧化四氢噻吩、1,1-二氧化硫杂环丁烷等。

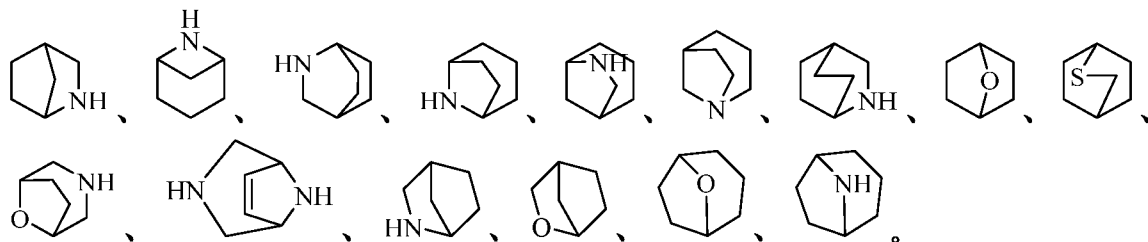
稠杂环包括并杂环基、螺杂环基、桥杂环基，可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的，但不是芳香性的。

所述的并杂环基可以为6-12元并杂环基、7-10元并杂环基、6-12元饱和并杂环基、7-8元饱和并杂环基、8元饱和并杂环基，其实例包括但不限于：3-氮杂双环[3.10.]己烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯、八氢吡咯并[3,4-b]吡咯、八氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃基-3-基、二氢吡啶-1-基、二氢吡啶-2-基、二氢吡啶-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2基、八氢-1H-吡啶基、八氢苯并呋喃基、八氢环戊二烯并[c]吡咯、六氢环戊二烯并[c]呋喃、2,2-二氧化六氢环戊二烯并[c]噻吩。

所述的螺杂环基可以为6-12元螺杂环基、7-11元螺杂环基、6-12元饱和螺杂环基、7元饱和螺杂环基，其实例包括但不限于：



所述的桥杂环基可以为 6-12 元桥杂环基、7-11 元桥杂环基、6-12 元饱和桥环基, 7-8 元饱和桥环基实例包括但不限于: 



芳基是指芳香性的碳环基团, 包括 6-8 元单环芳基和 8-14 元稠环芳基。6-8 元单环芳基例如苯基、环辛四烯基等。8-14 元稠环芳基例如萘、菲等。

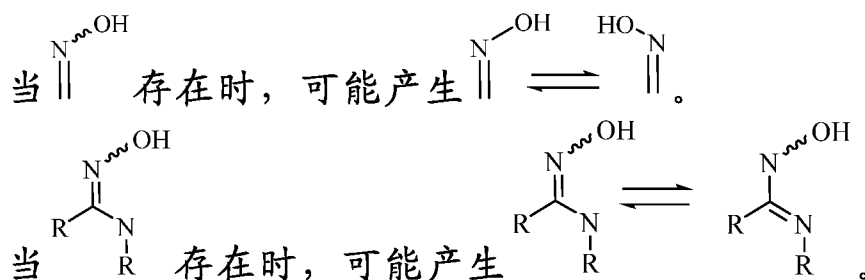
本发明所述的“杂芳基”可以是 5-14 元杂芳基, 是指至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代的芳香性的环状基团, 优选 1-3 个杂原子, 同时包括碳原子、硫原子被氧代的情况, 例如碳原子被 C(O)、S(O)、S(O)<sub>2</sub> 替代。杂芳基包括单杂芳基和稠杂芳基。单杂芳基可以为 5-7 元杂芳基、5-6 元杂芳基, 其实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡啶酮基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。稠杂芳基可以为 8-12 元并杂芳基、9-10 元并杂芳基, 其实例包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、萘啶基、嘌呤基、喹啉基。

本发明所述的“药学上可接受的盐”是指式 I 或式 II 化合物的可药用的酸和碱的加成盐。当化合物中存在酸性官能团(如-COOH、-OH、-SO<sub>3</sub>H 等)与适当的无机或有机阳离子(碱)形成的盐, 包括与碱金属或碱土金属形成的盐、铵盐, 以及与含氮有机碱形成的盐; 当化合物中存在碱性官能团(如-NH<sub>2</sub> 等)与适当的无机或

者有机阴离子（酸）形成的盐，包括与无机酸盐、有机酸盐。这样的“药学上可接受的盐”包括但不限于，酸的盐：盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸（如乙酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ （其中  $n$  是  $0\sim 4$ ））等；碱的盐：钠、钾、钙、铵等。

本发明所述的“立体异构体”是指当式 I 或式 II 化合物存在不对称碳原子时，会产生对映异构体；当化合物存在碳碳双键或环状结构时，会产生顺反异构体；当化合物存在酮或肟时，会产生互变异构体，所有式 I 或式 II 化合物的对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物，均包括在本发明范围内。

例如：



具体实施方式

EA: 乙酸乙酯

PE: 石油醚

DMA: N, N-二甲基乙酰胺

THF: 四氢呋喃

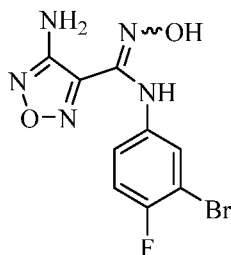
DCM: 二氯甲烷

TEA: 三乙醇胺

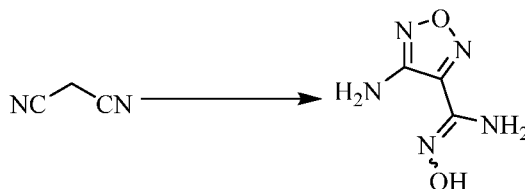
TFA: 三氟乙酸

制备例 1 4-氨基-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-1,2,5-噁二唑

## -3-甲脒的合成

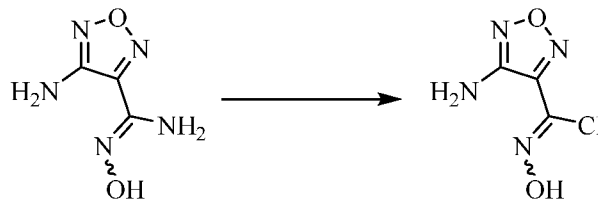


## 步骤 1: 4-氨基-N'-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成



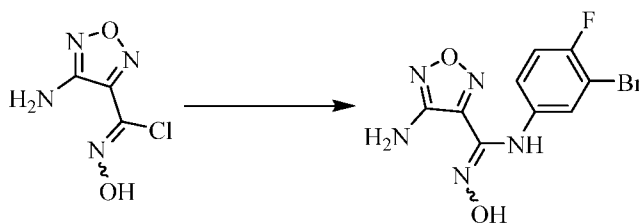
将原料丙二腈 (50.0 g, 0.76 mol, 1.0eq) 加入四口瓶中, 加热溶解 (约 50 °C), 加入水 (0.5 L), 冰水浴 10°C 左右, 分批加入亚硝酸钠 (57.72 g, 0.83 mol, 1.1eq), 加毕, 10°C 以下滴加盐酸 (6N, 8.5 mL), 滴毕, 冰水浴下搅拌 0.5 h 至温度恒定不变, 将上述反应液记为 A。将  $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$  (158.4 g, 2.28 mol, 3.0 eq) 溶解在水 (255 mL) 中, 向其中加入氢氧化钾 (127.9 g, 2.28 mol, 3.0 eq) 的水 (255 mL) 溶液, 加毕, 室温 (25°C) 搅拌 10min, 将上述反应液记为 B。将 A 反应液用冰水浴降温至 0°C -10°C, 将 B 反应液滴加到 A 反应液中, 滴毕, 冰水浴下搅拌 0.5h 至温度恒定不变, 撤去冰水浴, 加热回流 12h。待反应完毕, 冰水浴 (0°C) 下, 滴加入盐酸 (6N, 120mL), 调节 pH=7, 继续搅拌 40min, 反应液抽滤, 滤饼用水打洗, 滤饼抽干, 得到目标化合物 (101g, 收率: 93.5%)。

## 步骤 2: 4-氨基-N'-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲亚胺酰氯的合成



将 4-氨基-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (101g, 0.71mol, 1.0eq) 加入反应瓶中, 加入水 (1.4L) 搅拌, 搅拌下加入 HCl (6*N*, 350mL), AcOH (710mL), 加热 (42°C-45°C) 搅拌至溶液澄清, 加入 NaCl (124.5g, 2.13mol, 3.0eq), 于冰水浴下搅拌冰水浴下滴加 NaNO<sub>2</sub> (48.3g, 0.70mol, 0.98eq) 的水 (168mL) 溶液, 3.5h 滴加完毕, 加毕, 冰水浴下搅拌 1.5h, 缓慢升温至室温 (25 °C) 搅拌, 约 1 h, 反应液抽滤, 滤饼用水洗涤, 滤饼抽干, 得到 4-氨基-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲亚胺酰氯 (粗品 36.78g, 收率: 32%)。

步骤 3: 4-氨基-*N'*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成

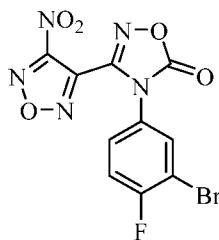


将 4-氨基-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲亚胺酰氯 (36.78 g, 0.23 mol, 1.0eq) 溶于水 (318 ml) 中, 升温搅拌至 60°C, 加入 3-溴-4-氟苯胺 (47.50g, 0.25 mol, 1.1eq), 于 60°C 下搅拌约 10min, 滴加 NaHCO<sub>3</sub> (29.40g, 0.35 mmol, 1.5eq) 的水 (318mL) 溶液, 20min 滴加完毕, 滴毕于 60°C 下搅拌 30min, 冷却至室温, 反应液抽滤, 滤饼用水洗涤, 滤饼抽干, 用水打浆过夜, 次日抽滤, 得灰色固体, 烘干, 得目标产物 (61.21g, 收率: 84.2%)。

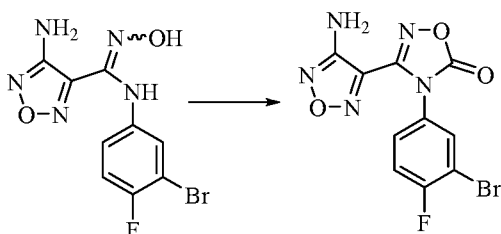
<sup>1</sup>HNMR (400MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 11.44 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.17-7.21 (t, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.26 (s, 2H).

分子式: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 分子量: 316.09, LC-MS (Neg, *m/z*) = 314.0 [M-H<sup>+</sup>].

制备例 2 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮的合成

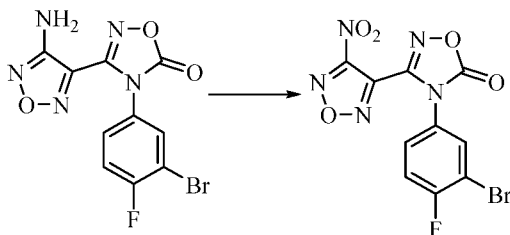


步骤 1: 3-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮的合成



将 4-氨基-*N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒(5.0 g, 15.8 mmol, 1.0eq)溶解在乙酸乙酯(65 mL)中,加入羰基二咪唑(3.85 g, 23.7mmol, 1.5eq),60℃加热反应 0.5 h, TLC 监测反应完全,反应液冷却至室温,用 1mol/L 盐酸洗涤(65 mL×2),合并有机相,分出有机相,浓缩干,粗品经过甲基叔丁基醚打浆抽滤抽干得 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(4*H*)-酮(3.53 g, 收率: 65%)。

步骤 2: 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮的合成



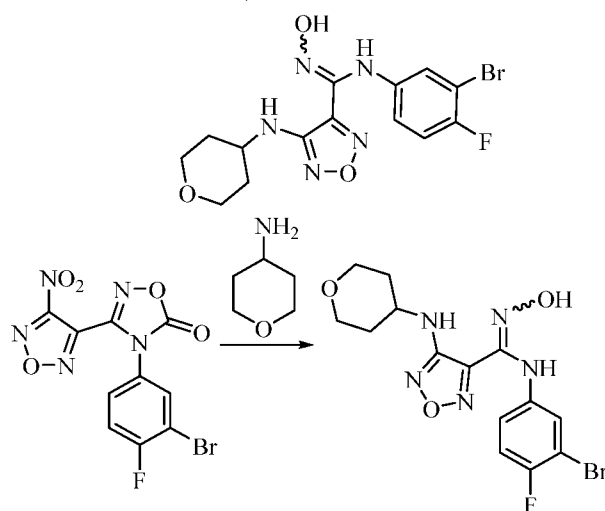
将 3-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮(264mg, 0.8mmol, 1.0 eq)溶于三

氟乙酸 (5 mL) 中, 加入双氧水 (3 mL, 30%), 45°C 反应 18h, TLC 监测反应完全, 反应液冷却至室温, 冰浴下加入饱和碳酸氢钠溶液直到溶液不冒气泡为止, 加入 EA 萃取 (3×30 mL), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (PE: EA=10: 1-2: 1), 得到 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*) 酮 (189.9mg, 收率: 66%)。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.06-8.04 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H).

本制备例所制备的 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮可用于下述实施例。

实施例 1 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 1) 的合成



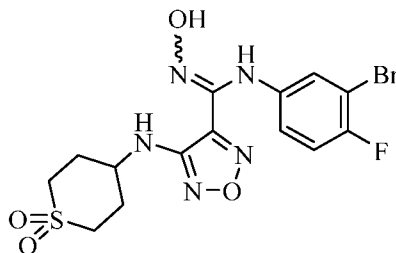
将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (189.9 mg, 0.51mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (15 mL) 中, 加入四氢-2*H*-吡喃-4-氨 (103.2 mg, 1.02mmol, 2.0eq) 和 2 mol/L (1.5 mL) 氢氧化钠溶液, 搅拌反应 30min, TLC 监测反应完全, 用 1 mol/L 盐酸溶液调节溶液 pH=2-3, EA 萃取 (3×20mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经

硅胶柱层析(PE: EA=10:1-1:1), 得到 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒(61.3 mg, 收率: 30%)。

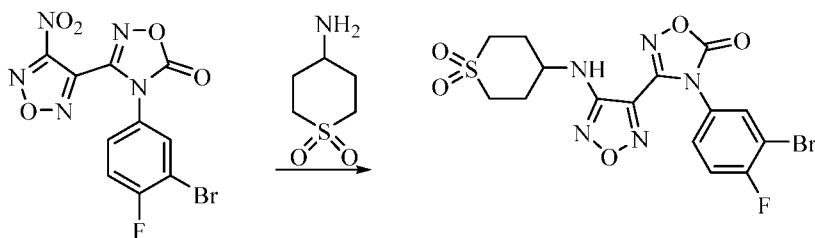
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.47 (s, 1H),  
8.89 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 6.79 (s, 1H),  
6.15-6.16 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.32-3.39 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 1H), 1.46-1.49 (m, 2H).

分子式:  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrFN}_5\text{O}_3$  分子量: 400.21 LC-MS (Neg,  $m/z$ )=400.0 [M-H<sup>+</sup>].

实施例 2: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-4-((1,1-二氧化四氢-2*H*-噻喃-4-基)氨基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒(化合物 2) 的合成



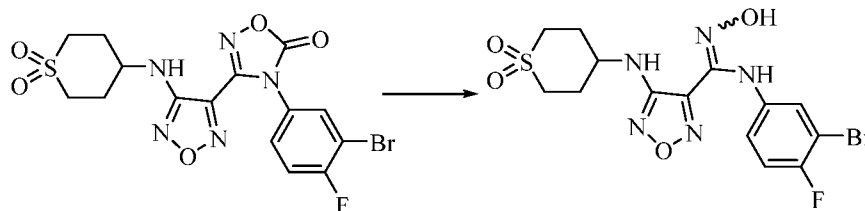
步骤 1: 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((1,1-二氧化四氢-2*H*-噻喃-4-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*) 酮的合成



将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*) 酮(250.4 mg, 0.67 mmol, 1.0 eq) 溶于 DMA (4 mL) 中, 冰浴下加入 4-氨基四氢-2*H*-噻喃 1,1-二氧化物(200.8 mg, 1.35 mmol, 2.0eq), 冰浴下搅拌反应 1 h, TLC 监测反应完全, 加入水 (30 mL), EA 萃取(3×30 mL), 合并有机相,

无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经柱层析 (PE: EA=10: 1 ~ 1: 1), 得到 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((1, 1-二氧代四氢-2*H*-噻喃-4-基)氨基)-1, 2, 5-噁二唑-3-基)-1, 2, 4-噁二唑-5(4*H*)酮 (78.9 mg, 收率: 25%)。

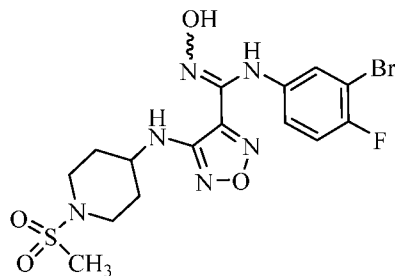
步骤 2: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-4-((1, 1-二氧代四氢-2*H*-噻喃-4-基)氨基)-*N'*-羟基-1, 2, 5-噁二唑-3-甲脒的合成



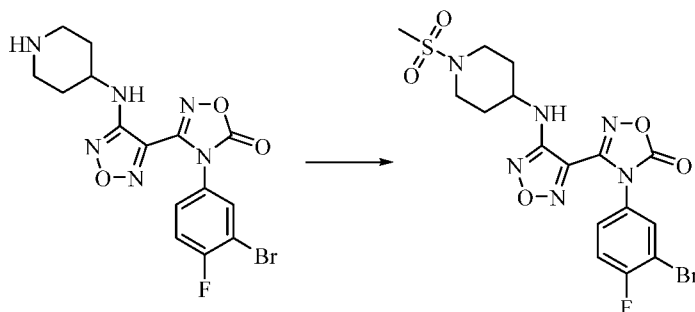
将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((1, 1-二氧代四氢-2*H*-噻喃-4-基)氨基)-1, 2, 5-噁二唑-3-基)-1, 2, 4-噁二唑-5(4*H*)酮 (78.9 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (10 mL) 中, 加入 2 mol/L (2 mL) 氢氧化钠溶液, 搅拌反应 30 min, TLC 监测反应完全, 用 1 mol/L 盐酸溶液调节溶液 pH=2~3, EA 萃取 (3×20 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (PE: EA=10: 1 ~ 1: 1), 得到 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-4-((1, 1-二氧代四氢-2*H*-噻喃-4-基)氨基)-*N'*-羟基-1, 2, 5-噁二唑-3-甲脒 (26 mg, 收率: 35%)。 <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.42 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.09-7.10 (m, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 6.37-6.39 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 3.07-3.07 (m, 2H), 2.20 (3, 3H), 2.02-2.05 (m, 3H)。

分子式: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 分子量: 448.27 LC-MS (*m/z*)=448.0 [M-H<sup>+</sup>].

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

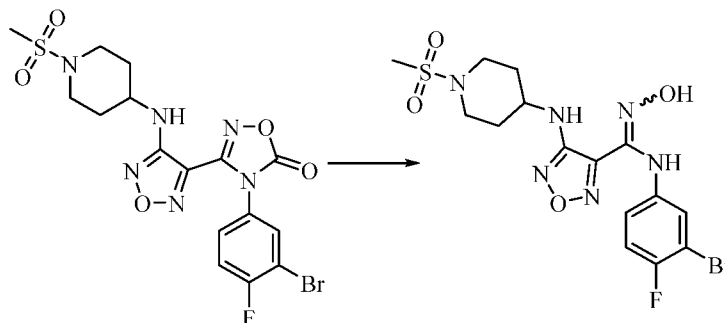


步骤 1: 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮的合成



将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-(哌啶-4-基氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (161.9 mg, 0.382 mmol) (化合物 4 步骤 2 制备所得) 溶于 DCM (3 mL) 中, 加入三乙胺 (116.0 mg, 1.146 mmol, 3.0 eq), 滴加甲基磺酰氯 (62.3 mg, 0.573 mmol, 1.5 eq), 反应 1h, TLC 监测反应完全。加入水 (10 mL), EA 萃取 (3×15 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩得粗品 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (170.0 mg, 收率: 88.5%)。

步骤 2: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羧基-4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成

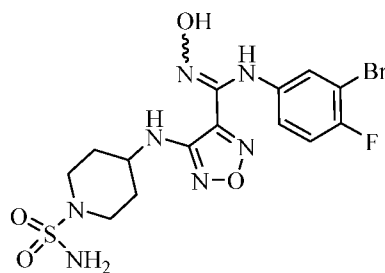


将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (160.0 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (2 mL) 中, 加入氢氧化钠水溶液 (10%) (3 mL), 室温搅拌反应 30min, TLC 监测反应完全, 用饱和氯化铵水溶液中和, EA 萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离 (洗脱剂 DCM: MeOH=80:1, 60:1), 得到 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (35.0 mg, 收率: 23%)。

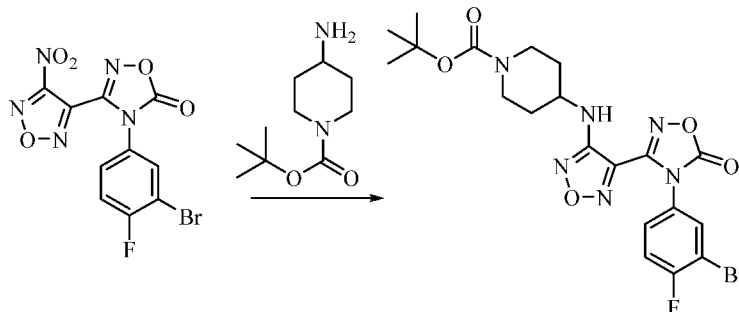
<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.47 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.16-7.21 (t, 2H), 6.76-6.78 (d, 1H), 6.19-6.21 (d, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.49-3.52 (d, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.87 (s, 6H), 1.98-2.05 (m, 4H), 1.52-1.58 (t, 3H).

分子式: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 分子量: 477.31, LC-MS (Pos, *m/z*)=477.1 [M+H<sup>+</sup>].

实施例 4: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((1-氨基磺酰基吡啶-4-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 4) 的合成

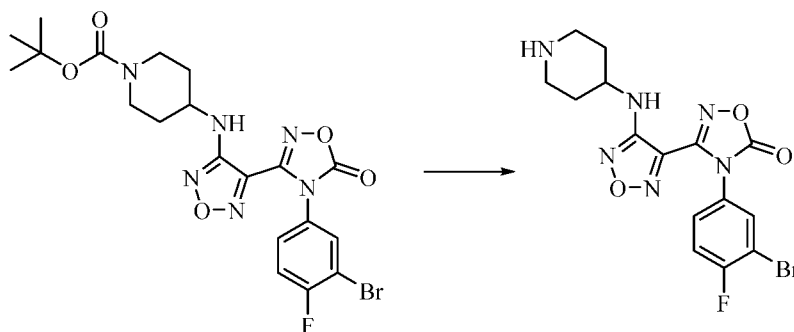


步骤 1: 4-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (500.0 mg, 1.34 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (5 mL) 中, 加入 4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (536.4 mg, 2.68 mmol, 2.0eq) 和三乙胺 (738.7 mg, 7.3 mmol, 5.4 eq), 加热到 75°C 搅拌反应过夜, TLC 监测反应完全。加入水 (15 mL), EA 萃取 (3×20 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (PE: EA=10:1~1:1), 得到 4-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (400.0 mg, 收率: 56.9%)。

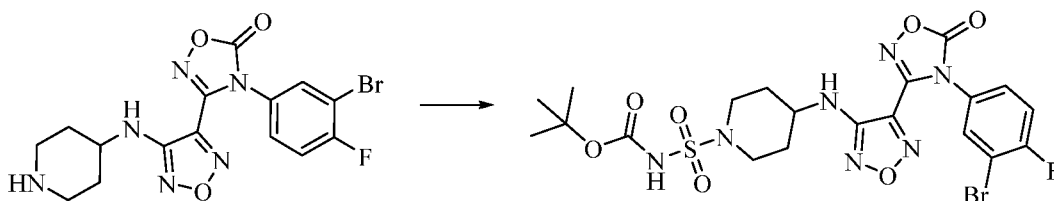
步骤 2: 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-(哌啶-4-基氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮的合成



将 4-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (400

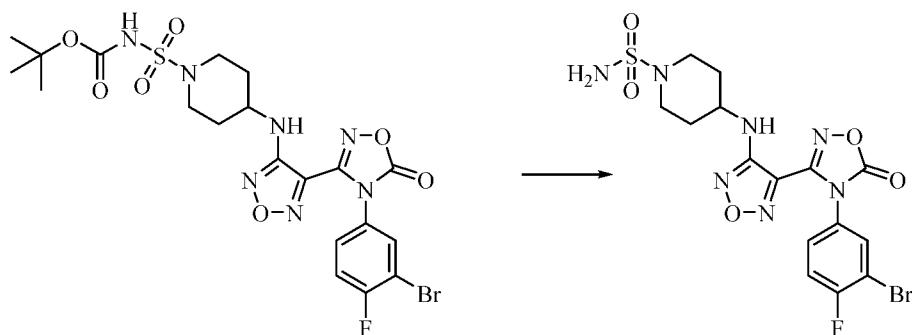
mg, 0.76 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (6 mL) 中, 冷却至 0°C, 加入三氟乙酸 (3 mL), 升至室温反应 2 h, TLC 监测反应完全, 反应液减压浓缩至, 得到 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-(哌啶-4-基氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (380 mg, 收率: 以 100% 计) 直接投下步反应。

步骤 3: ((4-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)哌啶-1-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成



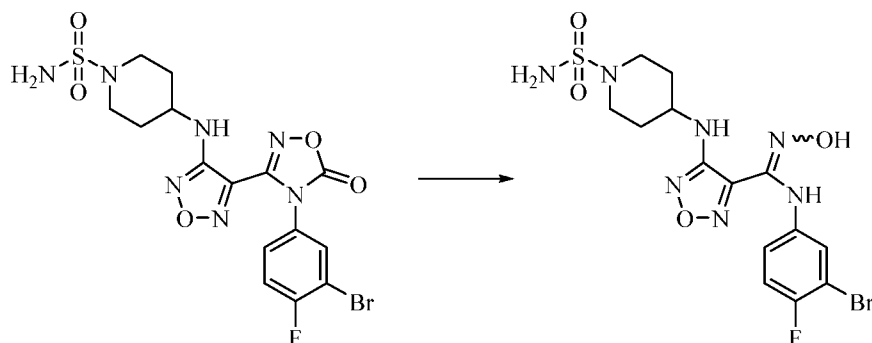
将叔丁醇 (34.1 mg, 0.46 mmol, 1.2 eq) 溶于 DCM (3 mL) 中冷却至 0°C, 滴加氯磺酰基异氰酸酯 (65.1 mg, 0.46 mmol), 0°C 下反应 1.5 小时, 反应液缓慢滴加到预先冷却至 0°C 以下的 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-(哌啶-4-基氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (161.9 mg, 0.382 mmol, 1.0 eq), TEA (116 mg, 3eq) 和 DCM (4 mL) 的混合液中, 0°C 以下搅拌反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 加入水 20 mL 搅拌, 乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3), 分液, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品, 得到 ((4-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)哌啶-1-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯 (240 mg, 收率: 以 100% 计)。

步骤 4: 4-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)哌啶-1-磺酰胺的合成



将 ((4-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)哌啶-1-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯 (230.3 mg) 溶于 DCM (4 mL) 中, 冰浴至 0°C 加入 TFA (2 mL), 搅拌升至室温反应 2 h, TLC 监测反应完全, 减压浓缩至干, 得到 4-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)哌啶-1-磺酰胺 (200 mg 粗品, 收率: 以 100% 计), 不经纯化直接投下步反应。

步骤 5: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((1-氨基磺酰基吡啶-4-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成

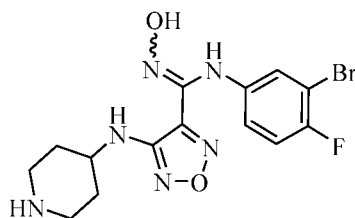


将 4-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)哌啶-1-磺酰胺 (192.15 mg 粗品) 溶于 THF (3 mL) 中, 加入氢氧化钠水溶液 (10%) (6 mL), 室温搅拌反应 1 h, TLC 监测反应完全, 用饱和氯化铵水溶液中和, EA 萃取 (20 mL×3), 分液, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离 (洗脱剂 DCM: MeOH=100:1-80:1), 得到 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基

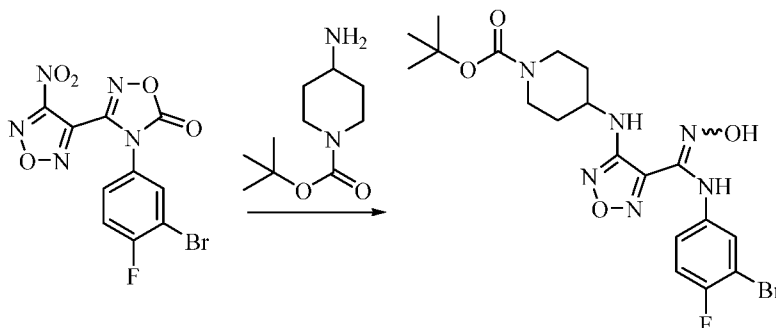
-4-((1-氨基磺酰基吡啶-4-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (30.0 mg, 收率: 16.5%)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.48 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 6.74-6.81 (m, 3H), 3.37-3.45 (m, 3H), 2.66-2.73 (m, 2H), 2.04-2.06 (d, 2H), 1.57-1.60 (t, 2H).  
分子式:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrFN}_7\text{O}_4\text{S}$ , 分子量: 478.30, LC-MS (Pos,  $m/z$ )=478.0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

实施例 5: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-(哌啶-4-基氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 5) 的合成



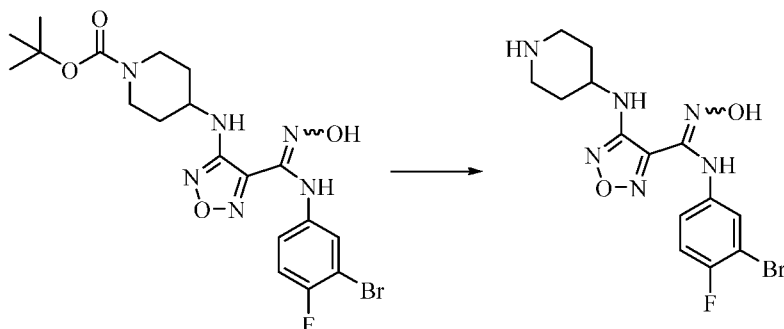
步骤 1: 4-((4-(*N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基甲脒基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (500.0 mg, 1.34 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (5 mL) 中, 加入 4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (536.4 mg, 2.68 mmol, 2.0 eq) 和三乙胺 (738.7 mg, 7.3 mmol, 5.4 eq) 加热到 75°C 搅拌反应过夜, TLC 监测反应完全。加入水 (15 mL), EA 萃取 (3×20 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (PE: EA=10:1~1:1), 得到 4-((4-(*N*-(3-溴-4-氟

苯基)-*N*-羟基甲脒基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(226.0 mg, 收率: 33.9%)。

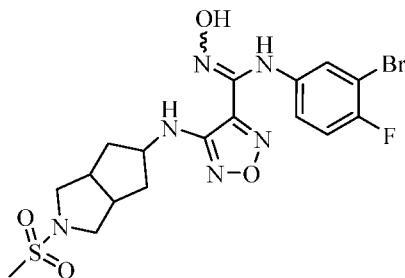
步骤 2: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N*-羟基-4-(哌啶-4-基氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成



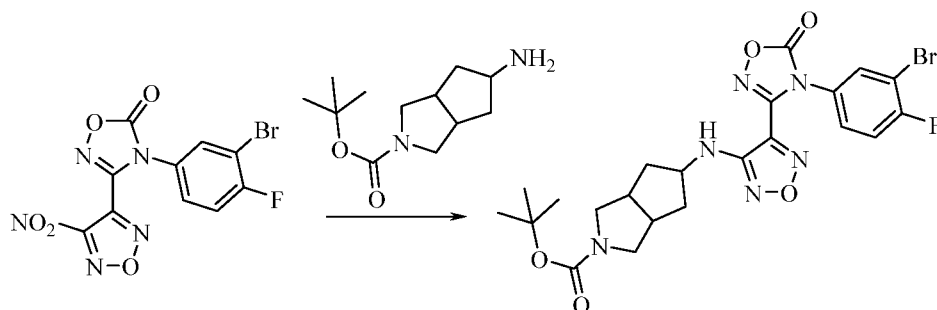
将 4-((4-((*N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N*-羟基甲脒基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(2 mL)中, 冷却至 0°C, 加入三氟乙酸(1 mL), 升至室温反应 2 h, TLC 监测反应完全, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 调节 PH~7, EA(3×10 mL)合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 粗品经硅胶柱层析(EA:MeOH=30:1, 20:1, 10:1)得到 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N*-羟基-4-(哌啶-4-基氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒(20.0 mg, 收率: 25.0%)。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.49 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.16-7.20 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.13-6.33 (d, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.01-4.03 (d, 1H), 2.08-2.11 (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.63-1.65 (d, 3H).  
分子式: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 分子量: 399.22, LC-MS (Pos, *m/z*)=399.0 [M+H<sup>+</sup>].

实施例 6: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N*-羟基-4-((2-(甲基磺酰基)八氢环戊二烯并[*c*]吡咯-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒(化合物 8)合成

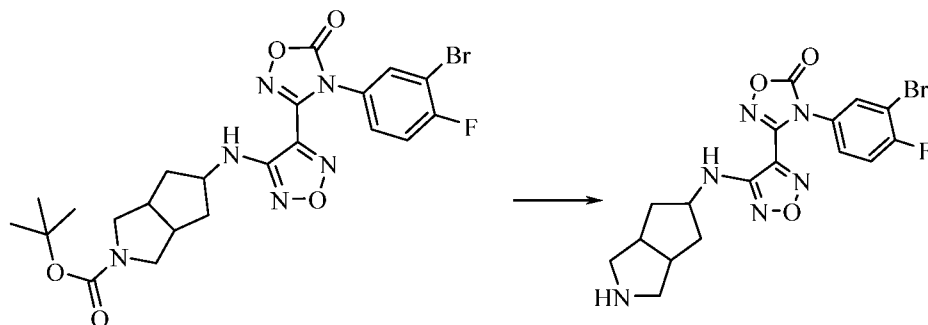


步骤 1: 5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1*H*)-羧酸叔丁酯的合成



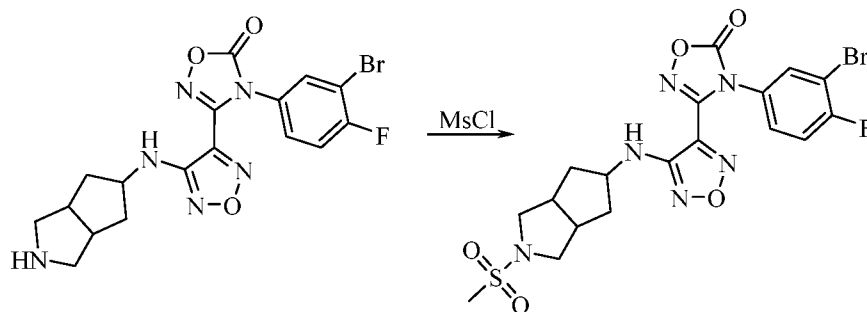
将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (543.0 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (6.0 mL) 中, 加入 5-氨基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1*H*)-羧酸叔丁酯 (575.3 mg, 2.2 mmol, 1.5 eq) 和三乙胺 (819.6 mg, 8.1 mmol, 5.4 eq), 搅拌反应 1.0 h, TLC 监测反应完全, 向反应液中加入 15.0 mL 水和 6.0 mL 乙酸乙酯分液, 水相乙酸乙酯萃取 (2×6.0 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (15.0 mL) 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到 5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1*H*)-羧酸叔丁酯 (810.6 mg, 收率: 100%)。

步骤 2: 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮的合成



将 5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1*H*)-羧酸叔丁酯(581.0 mg, 1.1 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(6.0 mL)中,加入三氟乙酸(3.0 mL),室温搅拌反应 2.0 h, TLC 监测反应完全。将反应液浓缩干,加入饱和碳酸氢钠(10.0 mL)调节 PH 至中性,加入乙酸乙酯萃取(3×5.0 mL),合并有机相,有机相饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮(278.9 mg, 收率: 56.2%)。

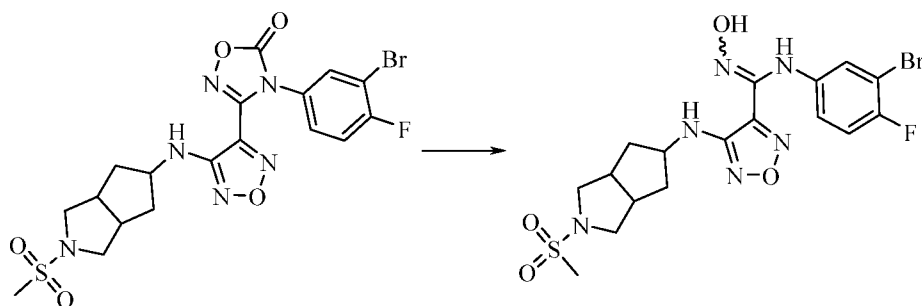
步骤 3: 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((2-(甲基磺酰基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮的合成



将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮(230.1 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(4.0 mL)中,加入三乙胺(154.8 mg, 1.53 mmol, 3.0 eq),缓慢滴加甲磺酰氯(87.2 mg,

0.76 mmol, 1.5eq), 室温搅拌反应 2.0 h, TLC 监测反应完全, 向反应液中加入 10.0 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (5.0 mL×3), 有机相饱和食盐水 (15.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 得 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((2-(甲基磺酰基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (250.7 mg, 收率: 92.9%)。

步骤 4: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-(甲基磺酰基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成



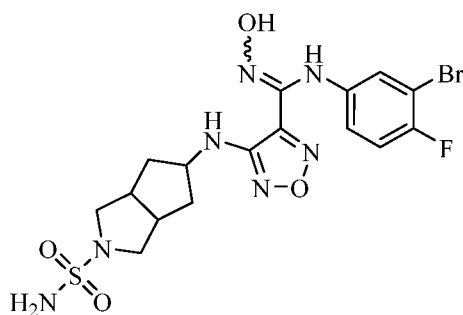
将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((2-(甲基磺酰基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (250.7 mg, 0.47 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (6.0 mL) 中, 加入氢氧化钠溶液 (10%, 3.0 mL) 室温搅拌反应半小时, TLC 监测反应完全, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 15.0 mL, 加入乙酸乙酯萃取 (8.0 mL×3), 合并有机相, 有机相饱和食盐水 (15.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 制砂, 粗品硅胶柱层析 (DCM: MeOH=200:1~100:1) 得 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-(甲基磺酰基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (65.7 mg, 收率: 27.8%)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.44 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 6.76-6.80 (m, 1H), 6.27 (d, 1H),

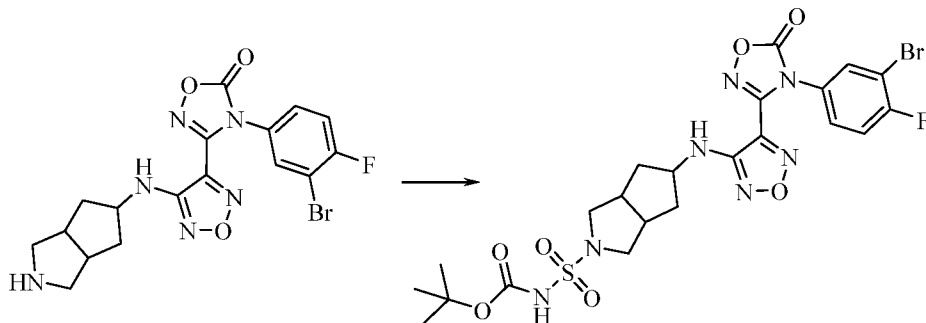
3.73–3.76 (m, 1H), 3.20–3.22 (m, 2H), 3.07–3.10 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.33–2.37 (m, 2H), 1.28–1.35 (m, 2H).

分子式:  $C_{17}H_{20}BrFN_6O_4S$  分子量: 503.35 LC-MS (Neg,  $m/z$ ) = 501.55  $[M+H^+]$ .

实施例 7: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-氨基磺酰基八氢环戊二烯并[*c*]吡咯-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 9) 的合成



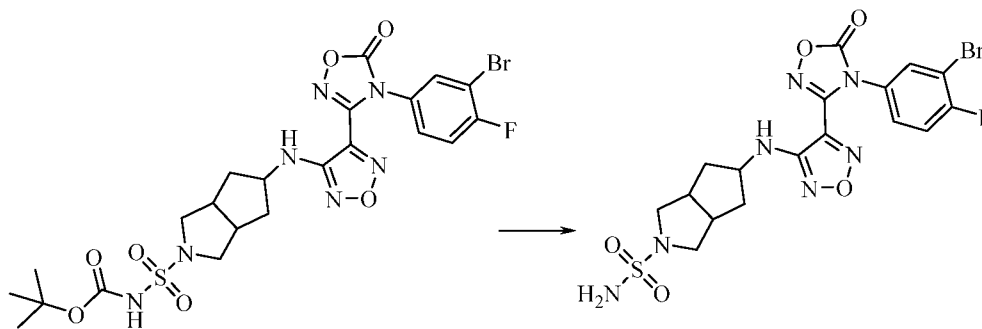
步骤 1: ((5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)六氢环戊二烯并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将磺酰氯异氰酸酯 (104.7 mg, 0.74 mmol, 1.2 eq) 和叔丁醇 (54.8 mg, 0.74 mmol, 1.2 eq) 溶于二氯甲烷 (8.0 mL) 中, 冰浴降温至 0°C, 加入三乙胺 (154.8 mg, 1.53 mmol, 3.0 eq), 该温度下搅拌反应 1.0 h, 向反应液中缓慢滴加 2.0 mL 二氯甲烷溶解的 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((八氢环戊二烯并[*c*]吡咯-5-基)

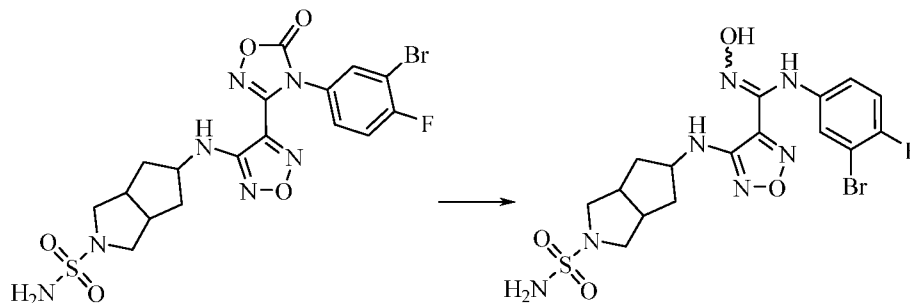
氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (278.9 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq), 室温搅拌反应 1.5 h, TLC 监测反应完全, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (15.0 mL), 乙酸乙酯萃取 (8.0 mL×3), 有机相饱和食盐水 (15.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得 ((5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-二唑-3-基)氨基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1*H*)-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯 (234.2 mg, 收率: 59.9%)。

步骤 2: 5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-二唑-3-基)氨基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1*H*)-磺酰胺的合成



将 ((5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-二唑-3-基)氨基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1*H*)-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯 (234.2 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (4.0 mL) 中, 加入三氟乙酸 (3.0 mL), 室温搅拌反应 2.0 h, TLC 监测反应完全。将反应液浓缩, 得到 250.0mg 粗品, 收率: 100%。

步骤 3: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-亚磺酰基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成

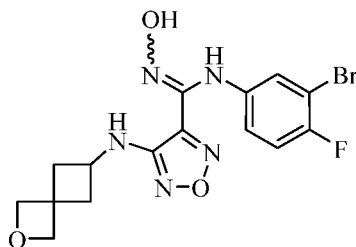


将 5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1*H*)-磺酰胺 (250.0 mg, 0.47 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (10.0 mL) 中, 加入氢氧化钠溶液 (10%, 5.0 mL) 室温搅拌反应 40 min, TLC 监测反应完全, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (20.0 mL), 加入乙酸乙酯萃取 (8.0 mL×3), 合并有机相, 有机相饱和食盐水 (15.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析 (DCM: MeOH=200:1 ~ 100:1) 得 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-氨基磺酰基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (30.2 mg, 收率: 12.7%)。

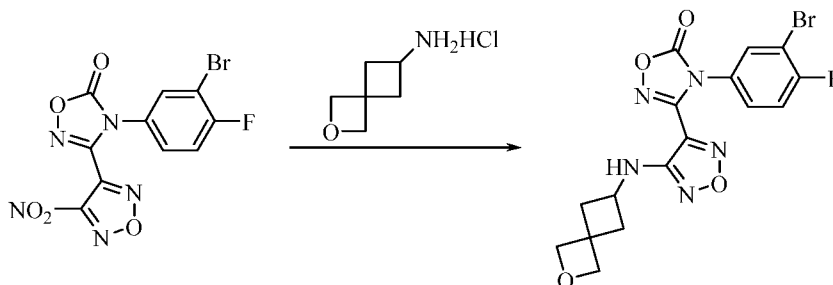
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.44 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 6.76-6.80 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 2H), 2.67-2.69 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 1.24-1.30 (m, 2H).

分子式:  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrFN}_7\text{O}_4\text{S}$  分子量: 504.34 LC-MS (Neg,  $m/z$ ) = 502.67 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

实施例 8: 4-((2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-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 12) 的合成

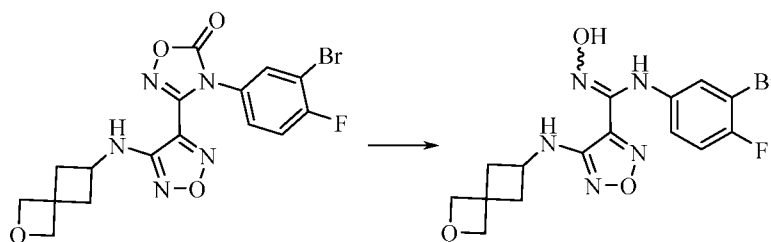


步骤 1: 3-(4-((2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮的合成



将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (329.9 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (8 mL) 中, 室温下向体系中加入三乙胺 (538.3 mg, 5.32 mmol, 6.0 eq) 和 2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-胺盐酸盐 (265.3 mg, 1.77 mmol, 2.0 eq), 加完升至 75°C 回流搅拌过夜。TLC 监测反应完全, 反应液冷却后加入用饱和氯化铵水溶液 (50 mL), 用二氯甲烷 (150 mL×3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离 (200-300 目硅胶; 石油醚和乙酸乙酯 =10:1 ~ 8:1 ~ 6:1) 得到 3-(4-((2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (170.4 mg, 收率: 44.1%)。

步骤 2: 4-((2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-*N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成



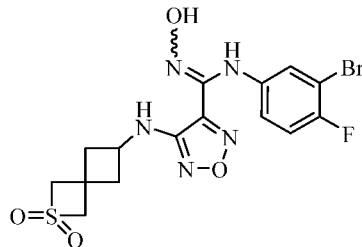
将 3-(4-((2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (169.4 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中, 室温搅拌下滴加 10%

氢氧化钠溶液 (2.5 mL), 滴毕, 室温下搅拌 1 小时。TLC 显示反应完全, 向体系中加入水 (40 mL), 用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 粗品经硅胶柱层析分离 (200-300 目硅胶, 石油醚和乙酸乙酯=10:1~1:1) 得到产物 4-((2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-*N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (80.3 mg, 收率: 51.2%)。

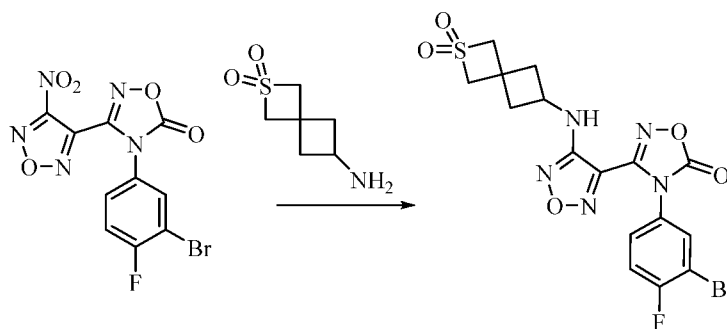
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.48-4.59 (m, 4H), 3.76-3.78 (s, 1H), 2.49-2.60 (m, 2H), 2.11 (m, 2H).

分子式:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrFN}_5\text{O}_3$       分子量: 412.22      LC-MS (Neg,  $m/z$ )=412.0 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

实施例 9: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-4-((2,2-二氧代-2-硫杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 13) 的合成

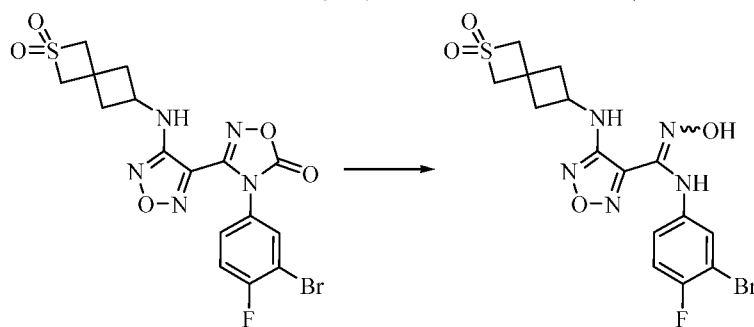


步骤 1: 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((2,2-二氧代-2-硫杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮的合成



将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (200.0 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (2 mL) 中, 加入 6-氨基-2-硫杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物 (174.1 mg, 1.08 mmol, 2.0 eq) 和二异丙基乙胺 (209.4 mg, 1.62 mmol, 3.0 eq), 0℃ 搅拌 2h, TLC 监测反应完全。加入水 (15 mL), EA 萃取 (3×20 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (DCM: MeOH=200:1~100:1), 得到 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((2,2-二氧代-2-硫杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (240.0 mg, 收率: 92.3%)。

步骤 2: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-4-((2,2-二氧代-2-硫杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-*N*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成

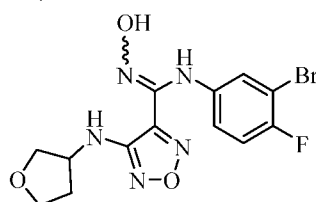


将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((2,2-二氧代-2-硫杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (230.0 mg, 0.47 mmol) 溶于 THF (2 mL) 中, 加入氢氧化钠水溶液 (10%) (3 mL), 室温搅拌反应 40 min, TLC 监测反应完全, 加入 H<sub>2</sub>O, EA 萃取 (20 mL×3), 分液, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离 (洗脱剂 DCM: MeOH=200:1, 100:1, 80:1), 得到 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-4-((2,2-二氧代-2-硫杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-*N*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (110.0 mg, 收率: 50.8%)。

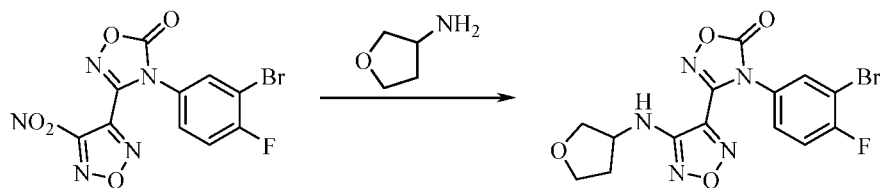
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.42 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.12-7.21 (t, 1H), 7.10-7.12 (t, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.47-6.49 (d, 1H), 4.01-4.29 (m, 4H), 3.91-3.97 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 2H).

分子式:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrFN}_5\text{O}_4\text{S}$ , 分子量: 460.28, LC-MS (Pos,  $m/z$ )=460.0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

实施例 10: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N*-羟基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 14) 的合成

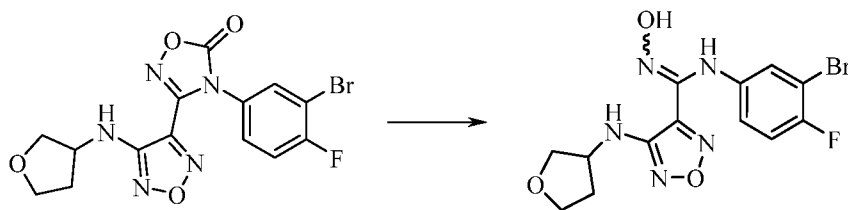


步骤 1: 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((四氢呋喃-3-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-(4*H*)-酮的合成



将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (213.9 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (2.0 mL) 中, 加入四氢呋喃-3-胺 (100.0 mg, 1.15 mmol, 2.0 eq) 和三乙胺 (314.2 mg, 3.1 mmol, 5.4 eq), 75°C 温度下回流反应过夜, TLC 监测反应完全, 向反应液中加入水 (8 mL) 和乙酸乙酯 (4 mL) 分液, 水相乙酸乙酯萃取 (2×4.0 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (10.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (PE: EA=10:1) 得到 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((四氢呋喃-3-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-(4*H*)-酮 (102.0 mg, 收率: 42.7%)。

步骤 2: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成

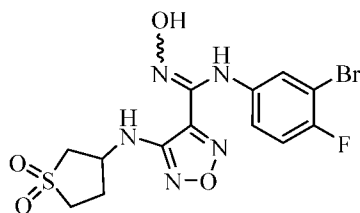


将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((四氢呋喃-3-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-(4*H*)-酮 (102.0 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (3.0 mL) 中, 加入氢氧化钠溶液 (10%, 1.5 mL), 室温搅拌反应半小时, TLC 监测反应完全, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 10.0 mL, 加入乙酸乙酯萃取 (4 mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析 (DCM: MeOH=200:1~100:1) 得 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (29.6mg, 收率: 32.0%)。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 6.80-7.18 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.87 (m, 1H).

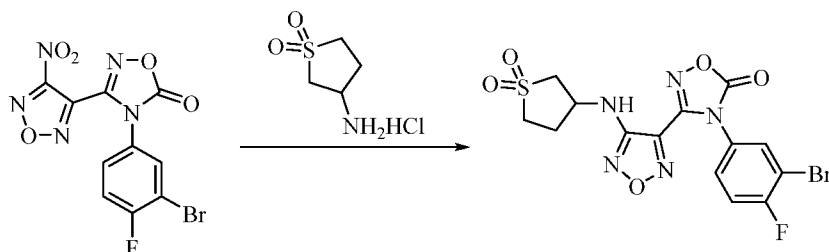
分子式: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 分子量: 386.18 LC-MS (Neg, *m/z*) = 384.51 [M+H<sup>+</sup>].

实施例 11: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-4-((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 15) 的合成



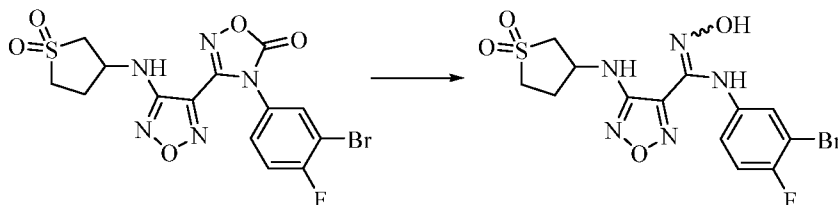
步骤 1: 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((1,1-二氧化四氢噻吩

-3-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮合成



将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (300.0 mg, 0.81 mmol, 1.0 eq) 溶于 DMA (4 mL) 中, 冰浴下加入 3-氨基四氢噻吩 1,1-二氧化物盐酸盐 (276.7 mg, 1.61 mmol, 2.0eq), 冰浴下搅拌反应 1 h, TLC 监测反应完全, 加入水 (30 mL), EA 萃取 (3×30 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (PE: EA=10:1 ~ 1:1) 得到 4-(3-溴-4-氟苯基)-4-((1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (165.1 mg, 收率: 44.6%)。

步骤 2: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-4-((1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)氨基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成



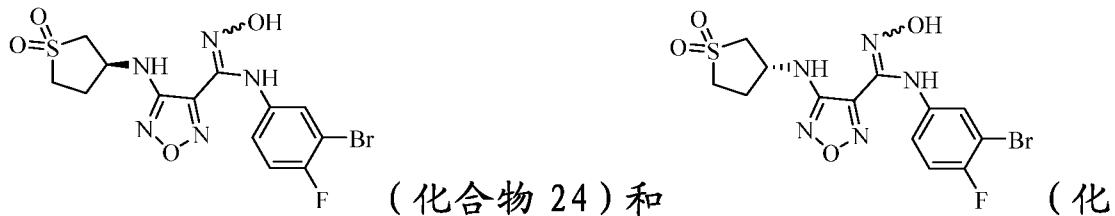
将 4-(3-溴-4-氟苯基)-4-((1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (165.1 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (15 mL) 中, 加入氢氧化钠溶液 (2 mol/L, 2 mL), 搅拌反应 30 min, TLC 监测反应完全, 用 1 mol/L 盐酸溶液调节溶液 pH=2~3, EA 萃取 (3×20 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (PE: EA=10:1 ~ 1:1), 得到 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-4-((1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)

氨基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒(48.5 mg, 收率: 31%)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.48 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H), 6.63-6.65 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 3.51-3.53 (m, 1H), 3.48-3.49 (m, 1H), 2.20 (3, 3H), 3.21-3.31-2.05 (m, 1H), 3.07-3.19 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.17-2.19 (m, 1H).

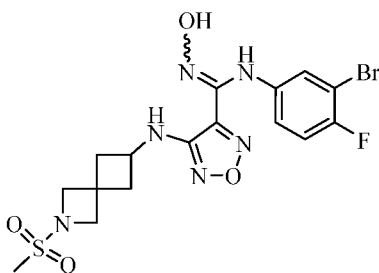
分子式:  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrFN}_5\text{O}_4\text{S}$  分子量: 434.24 LC-MS ( $m/z$ )=434.0 [M-H $^+$ ].

取化合物 15: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-4-((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒(30 mg), 经过手性柱拆分, 收集第一个峰, 经冻干后得到白色固体(8.3 mg, ee 值 100%), 以下称为 15-P1, 收集第二个峰, 经冻干后得白色固体(9.66 mg, ee 值 99.7%), 以下称之为 15-P2, 15-P1 和 15-P2 的结构独立地对应化合物 24 和 25 中的每一个,



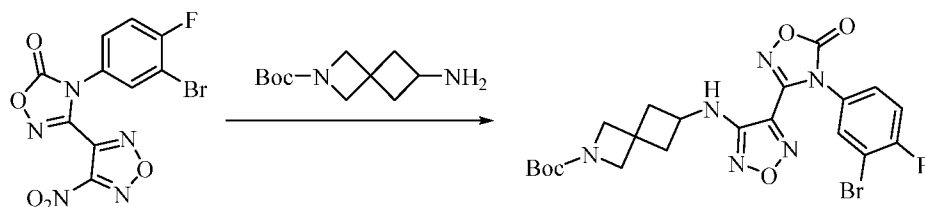
合物 25)。

实施例 12: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-(甲基磺酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒(化合物 16)的合成



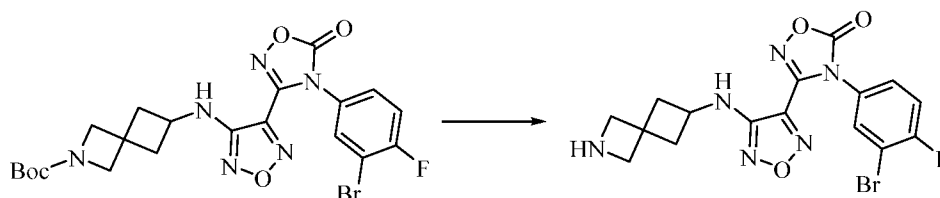
步骤 1: 6-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢

-1, 2, 4-噁二唑-3-基)-1, 2, 5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



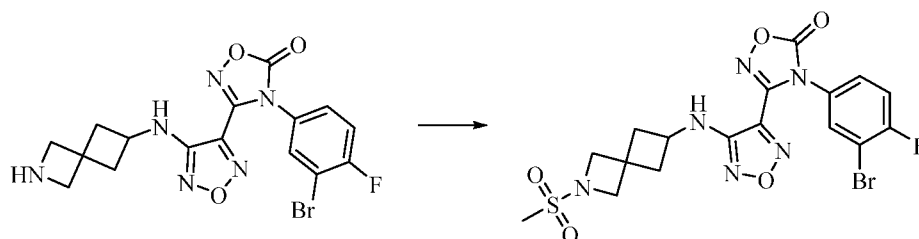
将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1, 2, 5-噁二唑-3-基)-1, 2, 4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (372 mg, 1 mmol, 1.0 eq) 和 6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(448 mg, 2.11 mmol, 2.0 eq) 溶于 THF (20 ml), 加入三乙胺 (303 mg, 3 mmol, 3.0 eq), 升温至 75°C 反应 2h。TLC (PE: EA = 2: 1) 监测反应完全, 加水 (50 ml) 淬灭反应, EA (50 mL× 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (PE: EA=10: 1~ 2: 1) 得目标化合物 (500 mg, 收率: 93%)。

步骤 2: 3-(4-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1, 2, 5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1, 2, 4-噁二唑-5(4*H*)-酮的合成



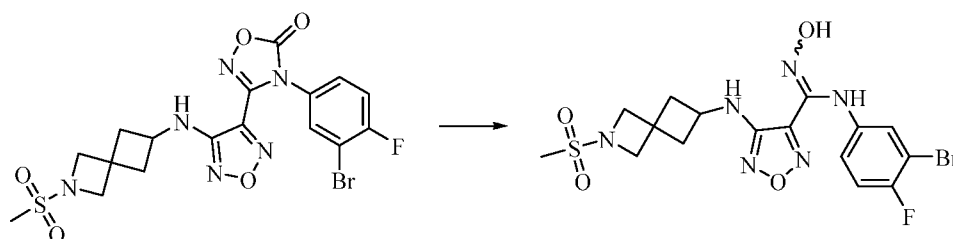
将 6-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4, 5-二氢-1, 2, 4-噁二唑-3-基)-1, 2, 5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (500 mg, 0.93 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 加入 TFA (2 mL), 反应室温搅拌 2 h。TLC (DCM: MeOH=10: 1) 检测反应完全, 反应液直接浓缩, 加入 DCM (50 mL) 溶解后真空浓缩, 重复两次得目标化合物 (790 mg 粗品, 收率 100%)。

步骤 3: 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((2-(甲基磺酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1, 2, 5-噁二唑-3-基)-1, 2, 4-噁二唑

-5 (4*H*)-酮的合成

将 3-(4-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (200 mg, 粗品) 溶于 DCM (5 mL), 加入三乙胺 (162 mg, 0.16 mmol), 搅拌下缓慢加入甲磺酰氯 (71 mg, 0.532 mmol), 室温搅拌两小时。TLC (DCM: MeOH=10: 1) 检测原料反应完全。浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (DCM: MeOH=10: 1) 得产物 (90 mg, 收率: 74.2%)。

步骤 4: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N*-羟基-4-((2-(甲基磺酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成

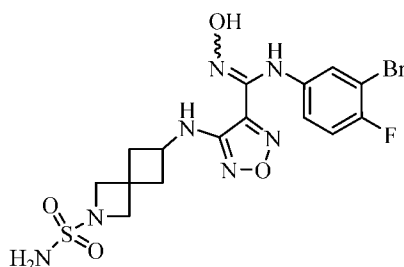


将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((2-(甲基磺酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (90 mg, 0.175 mmol, 1.0 eq) 溶 THF (2 mL), 加入 NaOH 水溶液 (2 mol/L, 0.5 mL), 室温反应两个小时。TLC (DCM: MeOH=10: 1) 检测原料完全, 反应液倒入水 (10 mL) 中, DCM (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品 (80 mg), 粗品加入 DCM (3 mL) 浆洗 1 小时, 过滤, 干燥得 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N*-羟基-4-((2-(甲基磺酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (53 mg, 收率: 62%)。

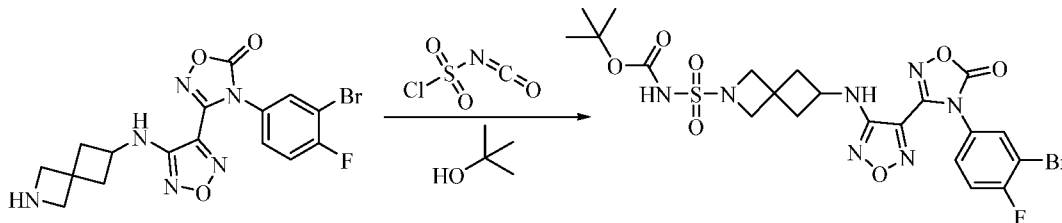
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.42 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.10–7.21 (m, 1H), 6.74–6.78 (m, 2H), 6.39–6.41 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.83–3.89 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.16–2.56 (m, 2H), 2.13–2.15 (m, 2H).

分子式:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrFN}_6\text{O}_4\text{S}$  分子量: 488.03  
LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 489.0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

实施例 13: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-氨基磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 17) 的合成



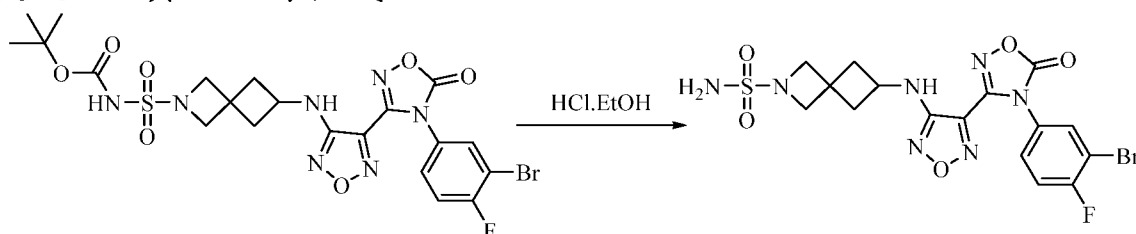
步骤 1: ((6-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将叔丁醇 (45 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) 溶于 DCM (10 mL) 中冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 滴加氯磺酰基异氰酸 (77.8 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq), 反应 1.5 小时, 吸取该反应液 (1.15 mL), 缓慢滴加到预先冷却至  $0^\circ\text{C}$  以下的 3-(4-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (化合物 16 步骤 2 制备所得) (218 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq)、TEA (125 mg, 1.5 mmol, 3.0 eq) 和 DCM (5 mL) 的混合液中,  $0^\circ\text{C}$  以下搅拌反应 2

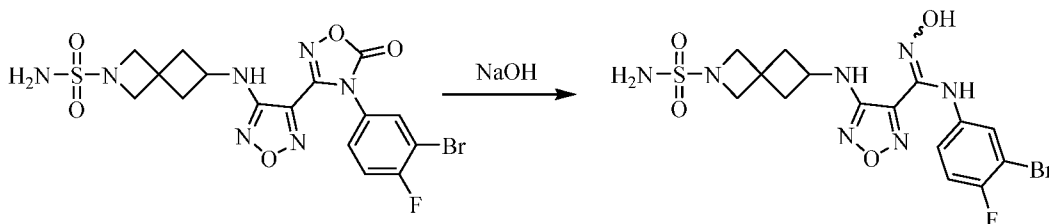
小时，TLC 监测反应完全，加入水搅拌，DCM 萃取 (20mL×3)，分液，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品经硅胶柱层析分离 (洗脱剂 DCM:MeOH=10:1) 得到 ((6-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯 (120 mg, 收率 38.9%)

步骤 2: 6-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-磺酰胺的合成



将 ((6-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯 (100mg) 溶于 DCM (2 mL) 中，加入 TFA (0.5 mL)，室温反应 30min，TLC 监测反应完全，减压浓缩至干，得到 6-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-磺酰胺 (120mg 粗品，收率 100%)，不经纯化直接投下步反应。

步骤 3: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-氨基磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成



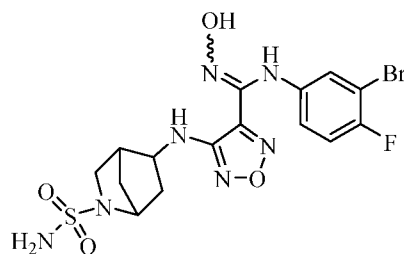
将 6-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁

二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-磺酰胺(120 mg 粗品)溶 THF (2 mL), 加入 NaOH 水溶液 (2 mmol/L, 0.5 mL), 室温反应 2 小时。TLC (DCM: MeOH = 10: 1) 检测原料完全, 将反应液倒入水 (10 mL) 中, DCM 萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (DCM: MeOH=10: 1) 纯化得 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-氨基磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (25 mg, 三步收率: 31.4%)。

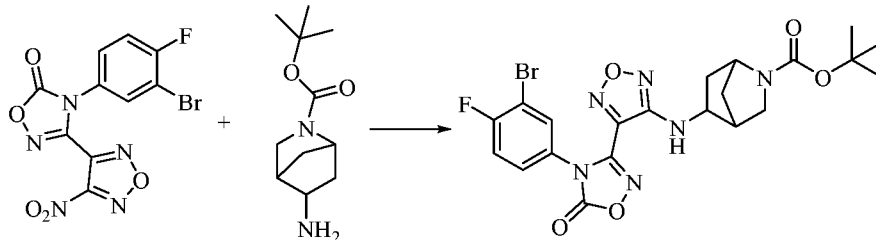
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.79 (s, 1H), 7.24-7.60 (m, 2H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.81-4.13 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.33-2.36 (m, 2H), 1.87-1.89 (dd, 2H)。

分子式:  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrFN}_7\text{O}_4\text{S}$  分子量: 489.02 LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 489.9  $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

实施例 14: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-氨基磺酰基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 18) 的合成

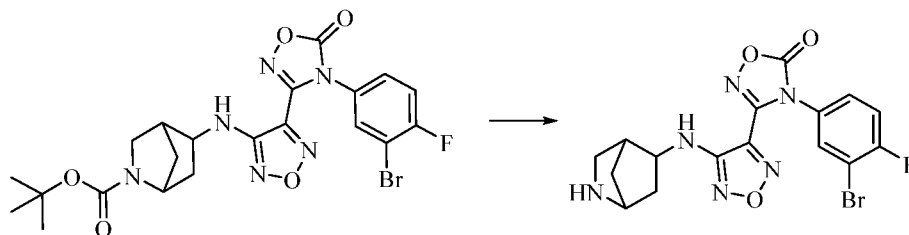


步骤 1: 5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯的合成



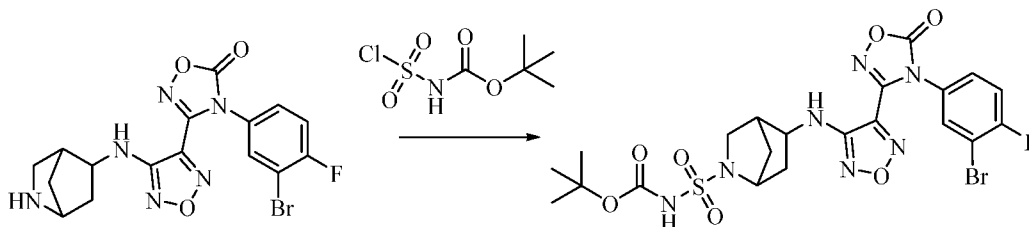
将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (701mg, 1.884 mmol, 1.0eq) 溶解在 THF (45 mL) 中, 加入 5-氨基-2-氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-羧酸叔丁酯 (780mg, 3.67mmol, 2 eq), 加入 TEA (1029 mg, 10.174 mmol, 5.4 eq), 70°C 加热反应 2 h, TLC 监测反应完全, 反应液冷却至室温, 用 1 mol/L 盐酸调节反应液 pH=2, EA 萃取 (20 mL × 3), 分液, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩, 柱层析分离 (洗脱剂 DCM: MeOH=100: 1) 得到 5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯 (粗品 1072mg)。

步骤 2: 3-(4-((2-氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮的合成



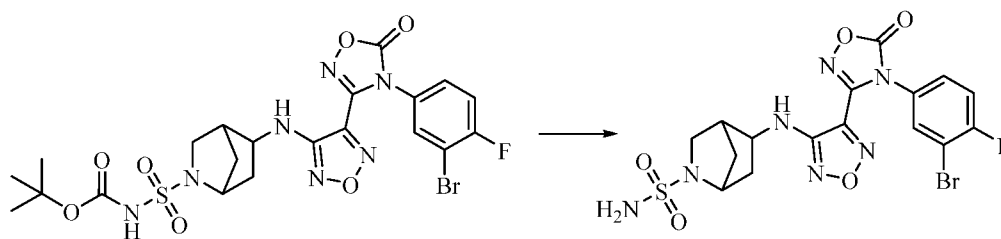
将 5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯 (粗品 1072 mg) 溶于 THF (10 mL) 中, 冷却至 0°C, 加入三氟乙酸 (3.5 mL), 升至室温反应 30 min, TLC 监测反应完全, 反应液减压浓缩至干, 得到 3-(4-((2-氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (872 mg) 直接投下步反应。

步骤 3: ((5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将叔丁醇 (1.02 g, 118.0 mmol, 1.2 eq) 溶于 DCM (10 mL) 中冷却至 0℃, 滴加氯磺酰基异氰酸酯 (1.87 g), 反应 1.5 小时, 吸取该反应液 (1.15 mL), 缓慢滴加到预先冷却至 0℃ 以下的中间体 3-(4-((2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (580 mg, 1.327 mmol, 1.0 eq)、TEA (671.4 mg, 5 eq) 和 DCM (5 mL) 的混合液中, 0℃ 以下搅拌反应 1 小时, TLC 监测反应完全, 加入水 20 mL 搅拌, DCM 萃取 (20 mL × 3), 分液, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离 (洗脱剂 DCM: MeOH=100:1), 得到 ((5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯 (621 mg, 收率: 75.9%)。

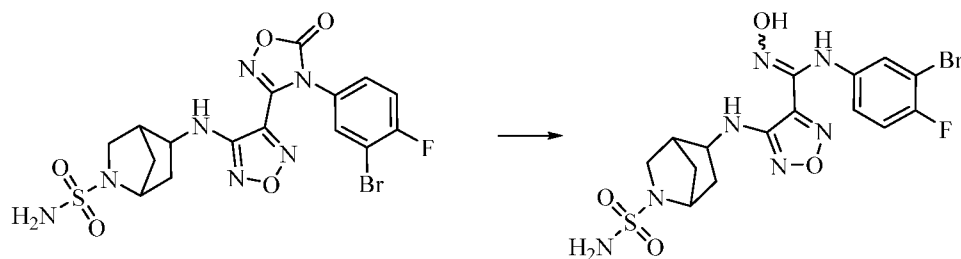
步骤 4: 5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-磺酰胺的合成



将 ((5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯 (621 mg) 溶于 DCM (4 mL) 中, 加

入 TFA (2 mL), 搅拌升至室温反应 30 min, TLC 监测反应完全, 减压浓缩得到 5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-磺酰胺 (600 mg) 直接投下步反应。

步骤 5: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-氨基磺酰基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成

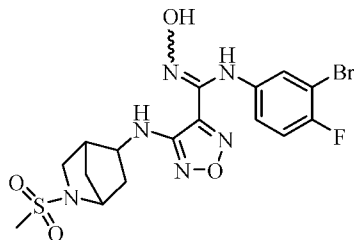


将 5-((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-磺酰胺 (400 mg 粗品) 溶于 THF (4 mL) 中, 加入 2 N 氢氧化钠水溶液 (4 mL), 室温搅拌反应 30min, TLC 监测反应完全, 用饱和氯化铵水溶液中和, DCM 萃取 (20 mL×3), 分液, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离 (洗脱剂 DCM: MeOH=150:1), 得到 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-氨基磺酰基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (49 mg, 三步收率: 15%)。

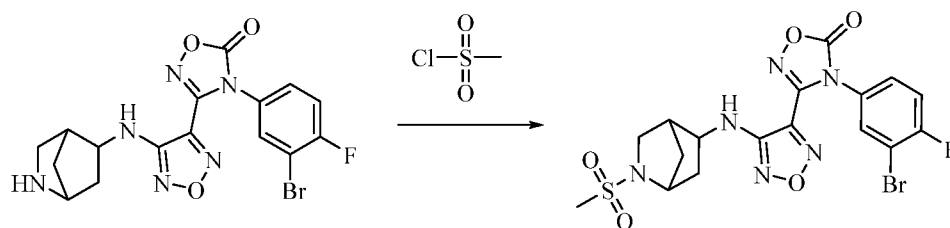
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.59 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.75-6.85 (d, 2H), 6.35-6.36 (d, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.13-3.16 (d, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.20-2.25 (t, 1H), 1.82-1.84 (d, 1H), 1.53-1.55 (d, 1H), 1.40-1.43 (d, 1H).

分子式:  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrFN}_7\text{O}_4\text{S}$ , 分子量: 489.02, LC-MS (Neg,  $m/z$ )=488.0  $[\text{M}-\text{H}^+]$ .

实施例 15: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N*'-羟基-4-((2-(甲基磺酰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒(化合物 19)的合成

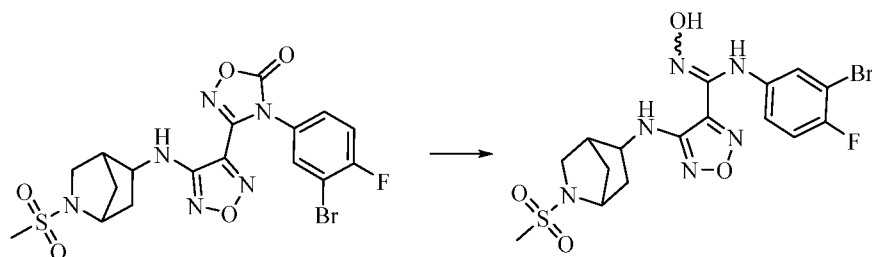


步骤 1: 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((2-(甲基磺酰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮的合成



将 3-(4-((2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮(化合物 18 步骤 2 制备所得)(290 mg, 0.663 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(2 mL)中,加入 TEA(268 mg, 2.653 mmol, 4eq),加入甲磺酰氯(75.9 mg, 0.663 mmol, 1.0eq)。加入水搅拌,DCM 萃取(20mL×3),分液,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=15:1),得到 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((2-(甲基磺酰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮(267 mg, 收率: 78.1%)。

步骤 2: *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N*'-羟基-4-((2-(甲基磺酰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成

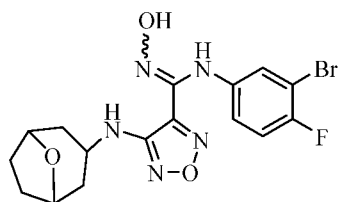


将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-((2-(甲基磺酰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑吡啶-3-基)-1,2,4-二唑-5(4*H*)-酮(257 mg)溶于 THF(2 mL)中,加入 2 N 氢氧化钠水溶液(2 mL),室温搅拌反应 30min, TLC 监测反应完全,用饱和氯化铵水溶液中中和,DCM 萃取(20 mL×3),分液,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩,粗品经硅胶制备版(DCM: MeOH=20:1)分离,得到 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-(甲基磺酰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒(110 mg, 收率: 45%)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.57 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.42-6.43 (d, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.15-3.23 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.23-2.30 (t, 1H), 1.62-1.74 (t, 2H), 1.39-1.43 (d, 1H).

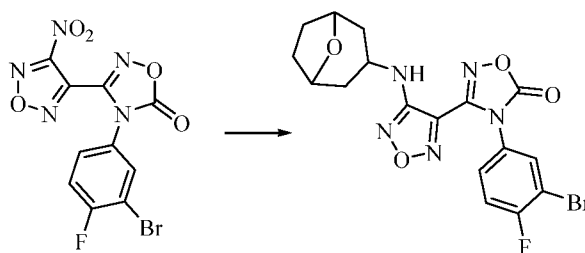
分子式:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrFN}_6\text{O}_4\text{S}$ , 分子量: 488.03, LC-MS (Neg,  $m/z$ )=487.0  $[\text{M}-\text{H}^+]$ .

实施例 16: 4-((8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-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 22)的合成



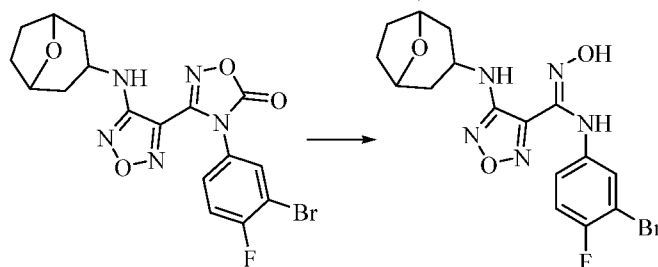
步骤 1: 3-(4-((8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基)-1,2,5-

噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮的合成



将 4-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-二唑-5(4*H*)-酮 (200mg, 0.538 mmol, 1.0eq) 溶解于 THF (15 ml) 中, 加入 8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺盐酸盐 (175.9 mg, 1.075 mmol, 2.0 eq) 和三乙胺 (293.7 mg, 2.903 mmol, 5.4 eq), 升温至 70°C, 反应 2 h 后, TLC 监测显示反应完成。用 1 mol/L 的 HCl 调 pH 值至 2 左右, 加水 (10 mL) 和 EA (20 mL), 搅拌, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (PE: EA=5:1) 得 (8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (120 mg, 收率: 49%)。

步骤 2: 4-((8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基)-*N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的合成



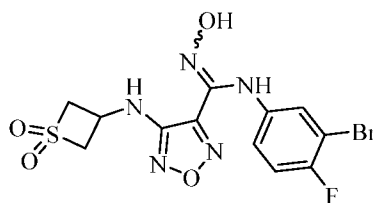
将 3-(4-((8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 (120 mg, 0.265 mmol, 1.0eq) 溶于 THF (1 mL) 中, 加入 2 mol/L 的 NaOH 溶液, 搅拌 2 h 后, TLC 监测显示反应完全, 加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液

(4 mL), 用 DCM 萃取 (20 mL), TLC 显示水相无产品, 合并有机相, 干燥, 浓缩, 通过制备薄层色谱纯化 (DCM: MeOH=20:1) 得 4-((8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基)-*N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (80 mg, 收率: 71%)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.56 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 7.14-7.19 (m, 3H), 6.80 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 4.30-4.35 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 1.75-2.10 (m, 12H), 1.48-1.54 (m, 2H).

分子式:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrFN}_5\text{O}_3$  分子量: 426.25 LC-MS (Neg,  $m/z$ ) = 426.0 [M-H $^+$ ].

实施例 17 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-4-((1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)氨基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 (化合物 26) 的合成



参照实施例 2 的制备方法制备得到化合物 26。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.56-7.54 (d, 1H), 7.07-7.02 (t, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.47-6.42 (t, 1H), 4.65-4.59 (m, 2H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H).

分子式:  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrFN}_5\text{O}_4\text{S}$  分子量: 420.21 LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 420.0 [M+H $^+$ ]

## 生物实验例

### 实验例 1: HeLa 细胞评价方法

测试物: 本发明化合物, 由本发明相应的实施例所制备。

#### 一、实验材料及仪器

Hela 细胞株 (购自 ATCC, Cat. No. CCL-2, 4965442)

重组人 IFN- $\gamma$  (rhIFN- $\gamma$ , 购自 Peprotech, Cat. No. 300-02)

MEM 细胞培养基 (购自 Invitrogen, Cat. No. 11095098)

胎牛血清 (购自 Invitrogen, Cat. No. 10099-141, Lot. No. 8153379)

6.1 N 三氯乙酸 (购自 Sigma, Cat. No. T0699)

## 二、试验步骤

细胞铺板:用新鲜 MEM 细胞培养基制取 Hela 细胞悬液,以 5000 个细胞/孔加入 96 孔细胞培养板中, 5%二氧化碳 37°C 过夜培养。

准备化合物:用 DMSO 将化合物配制成 2mM,以 DMSO 将化合物 5 倍稀释,得到 6~9 个浓度梯度的化合物稀释母液 (200 $\times$ ), 按比例用细胞培养基、液配成 10 $\times$  稀释液。。

加药孵育:细胞种板过夜后,每孔中加入 10 $\mu$ L 相应化合物稀释母液 (10 $\times$ ) 和 10 $\mu$ L 500ng/ml rhIFN- $\gamma$ ,各孔终体积为 100 $\mu$ L。阴性对照孔中含有 100 $\mu$ L 0.5%DMSO 细胞培养液培养及 Hela 细胞,阳性对照孔为阴性对照孔中添加终浓度为 50ng/ml 的 rhIFN- $\gamma$ ,背景对照孔中含有 100 $\mu$ L 细胞培养液。在 37°C 培养箱中孵育 48 小时,在倒置显微镜下观察细胞形态。

检测:取 80 $\mu$ L 上清加到 Corning3894 板中,每孔加 10 $\mu$ L 6.1 N 三氯乙酸,振荡 2 分钟,放入 50 度恒温箱中反应 30 分钟,离心,2500 转 10 分钟。取上清 70 $\mu$ L 转到 Corning3635 UV 板中,加入 70 $\mu$ L 反应液,振荡 2 分钟,使其反应均匀,使用 EnSpire (PE) 检测 480 nm 时的 OD 值数据。

## 三、试验结果

表 1 本发明化合物的细胞学测试

测试物	HeLa (nM)
化合物 1	109
化合物 2	39.73
化合物 3	70.97
化合物 4	78.78
化合物 16	78.27
化合物 12	104.63
化合物 13	68.63
化合物 15	51.61
化合物 15-P1	19.4
化合物 15-P2	119
化合物 26	76

由上述结果可以看出,本发明化合物具有优异的 HeLa 细胞活性。

### 实验例 2: ID01 酶学评价方法

测试物: 本发明化合物, 由本发明相应的实施例所制备。

#### 一、实验材料及仪器

ID0-1 (CP 提供, 批号: 20160706)

过氧化氢酶(购自 Sigma, Cat. No. C9322-5G )

L-色氨酸(购自 Sigma, Cat. No. 93659-10G)

抗坏血酸盐(购自 Sigma, Cat. No. 11140-250G)

亚甲蓝(购自 Sigma, Cat. No. M9140-100G)

DMSO(购自 Sigma, Cat. No. D2650)

96 孔板(购自 Sigma, Cat. No. 3635)

#### 二、试验步骤

准备化合物:用 DMSO 将化合物配制成 1mM 化合物母液,以 DMSO 将化合物 3 倍稀释,得到 9 个浓度梯度的化合物稀释母液 (100 ×)。

加药孵育:取 2 $\mu$ L 100 × 的化合物稀释母液加入 96 孔板中,加入 100 $\mu$ L 酶液 (ID0-1), 室温孵育 10min。以 100%DMSO 作为阴性对照,以 NLG-919 作为阳性对照。加入 100 $\mu$ L 底物混合液 (L-色氨酸, 抗坏血酸盐, 亚甲蓝, 过氧化氢酶) 孵育。

检测: 使用 Spectramax 检测 321 nm 时动态 OD 值数据。

计算: 抑制率按照如下公式计算, 使用 Spectramax 程序拟合曲线斜率, 使用 GraphPad Prism5.0 拟合 IC50:

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{\text{OD 阴性对照} - \text{OD 化合物}}{\text{OD 阴性对照} - \text{OD 背景}} \times 100\%$$

### 三、试验结果

表 2 本发明化合物的酶学测试

测试物	ID01 (nM)
化合物 13	220
化合物 15	220
化合物 15-P1	200
化合物 15-P2	240
化合物 16	170

由上述结果可以看出, 本发明化合物具有优异的 ID0 酶学活性。

实施例 3: 化合物的大鼠 PK 评价

Solutol: 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯

DMA: N, N-二甲基乙酰胺

测试物: 本发明化合物, 由本发明相应的实施例所制备。

动物给药及样品采集：灌胃给药：化合物 2 和 13 用 10%DMA+10%(30% Solutol) +80%生理盐水溶解制备溶液剂，化合物 15 用 10%DMA+10%PEG400+80%生理盐水溶解制备溶液剂，SD 大鼠以 5.0 mg/kg 的剂量灌胃给药，采血时间点为：15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h。

静脉给药：化合物 2 和 13 用 10%DMA+10%(30% solutol)+80%生理盐水溶解制备溶液剂，化合物 15 用 10%DMA+10%PEG400+80%生理盐水溶解制备溶液剂，SD 大鼠以 1mg/kg 的剂量静推给药，采血时间点为：5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h。

固定动物，每个时间点前 10min 用水浴锅加热尾部，通过尾静脉采集 100  $\mu$ L 左右的血液，血液采集后放置到含有 EDTA-K2 抗凝管中。血液样品在 4 $^{\circ}$ C 条件下 8000 rpm 离心 6min 得到血浆样品，血浆必需在血液采集后的 30 min 内制备。血浆测试前存放在 -80 $^{\circ}$ C 冰箱内。

#### 样品分析方法：

从冰箱中取出待测样品(-80 $^{\circ}$ C)，室温自然融化后涡旋 5 min，精密吸取 20  $\mu$ L 血浆样品至 1.5 mL 离心管中；加入 200  $\mu$ L 浓度为 50 ng/mL 的内标工作溶液，混匀；涡旋 5 min 后，离心 5 min (12000 rpm)；精密吸取 50  $\mu$ L 上清液至预先加有 150  $\mu$ L/每孔水的 96-孔板中；涡旋混匀 5 min，进样体积为 20  $\mu$ L，进行 LC-MS/MS 测定。

#### 数据处理方法：

受试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.3 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数 (Analyst 1.6.3 直接输出的不用计算)，PK 参数采用 Pharsight Phoenix 6.1

软件 NCA 计算 (Tmax 为中位数)。

结果:

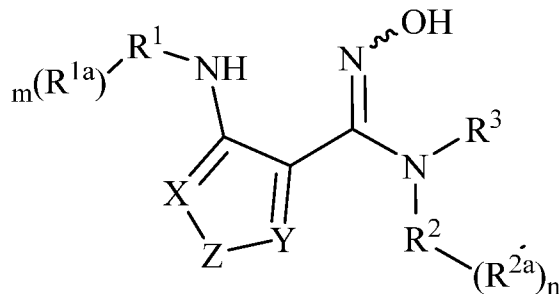
表 3 本发明化合物的大鼠体内 PK 测试  
(IV: 1mg/kg, PO: 5mg/kg, n=3)

测试物	$t_{z1/2}$ iv/ $t_{z1/2}$ PO (h)	$V_{z\_obs}$ iv (L/kg)	$Cl_{obs}$ iv (L/h/kg)	$T_{max}$ PO (h)	$AUC_{inf}$ iv/ $AUC_{inf}$ PO (h*ng/mL)	F%
化合物 2	1.82/3.8 1	5.02	1.97	0.25	521/1621	62.2
化合物 13	2.00/1.6 7	9.00	3.20	0.25	336/620	36.9
化合物 15	1.03/3.4 0	4.03	2.73	1.00	367/516	28.1

由上述结果可以看出, 本发明化合物具有优异的药代动力学性质。

## 权利要求

1. 式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体：



I

其中， $\sim$ 代表顺式异构体、反式异构体或顺反异构体的混合物；

X 和 Y 分别独立的选自 CH 或 N；

Z 选自 O 或 S；

$R^1$  选自环烷基、杂环基、杂芳基，可任选被  $R^{1a}$  取代， $R^{1a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基；

$R^2$  选自环烷基、杂环基、杂芳基或芳基，可任选被  $R^{2a}$  取代， $R^{2a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基；

$R^3$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或环烷基；

$R^b$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、环

烷基、杂环基、杂芳基或芳基；

$R^c$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基；

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基；

$m$ 为0、1、2、3、4或5；

$n$ 为0、1、2、3、4或5。

2. 如权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体：

其中， $\sim$ 代表顺式异构体、反式异构体或顺反异构体的混合物；

$X$ 和 $Y$ 分别独立的选自CH或N；

$Z$ 选自O或S；

$R^1$ 选自3-14元环烷基、3-14元杂环基、5-14元杂芳基，可任选被 $R^{1a}$ 取代， $R^{1a}$ 选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、3-8元环烷基、3-8元杂环基、5-8元杂芳基或6-14元芳基；

$R^2$ 选自3-8元环烷基、3-14元杂环基、5-14元杂芳基或6-14元芳基，可任选被 $R^{2a}$ 取代， $R^{2a}$ 选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、3-8元环烷基、3-8元杂环基、5-8元杂芳基或6-14元芳基；

$R^3$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基或3-8元环烷基；

$R^b$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、3-8元环烷基、3-8元杂环基、5-8元杂芳基或6-14元芳基；

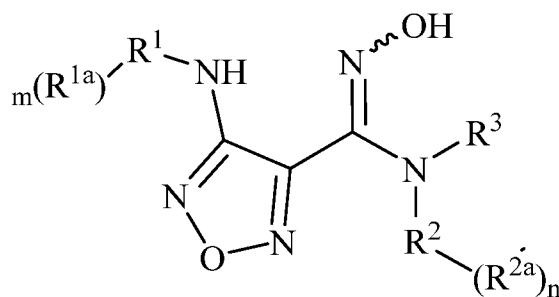
$R^c$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、3-8元环烷基、3-8元杂环基、5-8元杂芳基或6-14元芳基；

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、3-8元环烷基、3-8元杂环基、5-8元杂芳基或6-14元芳基；

$m$ 为0、1、2、3、4或5；

$n$ 为0、1、2、3、4或5。

3. 如权利要求1或2所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体，具有如下式II所示的结构：



II

其中， $\sim$ 代表顺式异构体、反式异构体或顺反异构体的混合物；

$R^1$ 选自3-12元杂环基、5-12元杂芳基，可任选被 $R^{1a}$ 取代， $R^{1a}$ 选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、3-8元环烷基、3-8元杂环基、5-8元杂芳基或6-14元芳基；

$R^2$ 选自6-14元芳基或5-12元杂芳基，可任选被 $R^{2a}$ 取代， $R^{2a}$ 选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、

$-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^f$ 、3-8元环烷基、3-8元杂环基、5-8元杂芳基或6-14元芳基；

$\text{R}^3$ 选自氢或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；

$\text{R}^b$ 选自氢、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；


$\text{R}^c$ 选自氢、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基；

$\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ 分别独立的选自氢、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；

$m$ 为0、1、2或3；

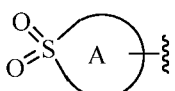
$n$ 为0、1、2或3；

优选地，

$\text{R}^1$ 为 ，环A为3-12元单、并、螺、桥杂环基；

$\text{R}^2$ 选自6-14元芳基；

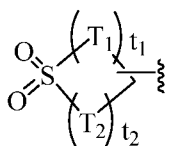
优选地，

$\text{R}^1$ 为 ，环A为3-8元单杂环基、6-12元并杂环基、6-12元桥杂环基或6-12元螺杂环基；

$\text{R}^2$ 为苯基。

4. 如权利要求3所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体：

其中，

$\text{R}^1$ 为 ， $\text{T}_1$ 和 $\text{T}_2$ 分别独立地选自 $\text{CR}^4\text{R}^{4'}$ 、 $\text{NR}^4$ 或0， $t_1$ 和 $t_2$ 分别独立地为0、1、2或3，且 $t_1$ 和 $t_2$ 不同时为0； $\text{R}^1$ 可任选被 $\text{R}^{1a}$ 取代， $\text{R}^{1a}$ 选自氢、卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、

卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、5-7 元环烷基、5-7 元杂环基、5-7 元杂芳基或苯基； $R^4$  和  $R^{4'}$  分别独立地选自氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^2$  选自苯基，可任选被  $R^{2a}$  取代， $R^{2a}$  选自氢、卤素或  $C_{1-6}$  烷基；

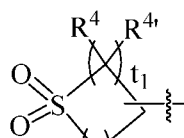
$R^b$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基；

$R^c$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$  分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或卤代  $C_{1-6}$  烷基。

5. 如权利要求 4 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体：

其中，



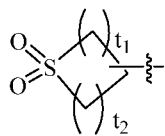
$R^1$  为  $R^4$   $R^{4'}$ ， $t_1$  和  $t_2$  分别独立地为 0、1、2 或 3，且  $t_1$  和  $t_2$  不同时为 0； $R^1$  可任选被  $R^{1a}$  取代， $R^{1a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$  或  $-S(O)_2NR^eR^f$ ； $R^4$  和  $R^{4'}$  分别独立地选自氢或  $C_{1-6}$  烷基；

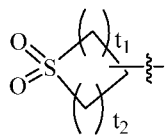
$R^b$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基；

$R^c$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$  分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或卤代  $C_{1-6}$  烷基。

优选地，



$R^1$  为 ， $t_1$  和  $t_2$  分别独立地为 0、1、2、3，且  $t_1$  和  $t_2$  不同时为 0， $R^1$  可任选被  $R^{1a}$  取代， $R^{1a}$  选自氢、卤素或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^2$  选自苯基，可任选被  $R^{2a}$  取代， $R^{2a}$  选自氢、卤素或  $C_{1-6}$  烷基；

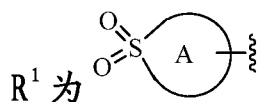
$R^3$  选自氢或  $C_{1-6}$  烷基；

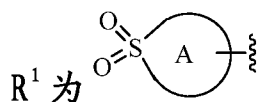
$m$  为 0、1 或 2；

$n$  为 0、1、2、3、4 或 5。

6. 如权利要求 3 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体：

其中，



$R^1$  为 ，环 A 为 6-12 元并杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基，可任选被  $R^{1a}$  取代， $R^{1a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、5-7 元环烷基、5-7 元杂环基、5-7 元杂芳基或苯基；

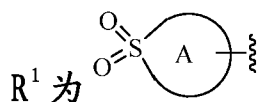
$R^2$  选自苯基，可任选被  $R^{2a}$  取代， $R^{2a}$  选自氢、卤素或  $C_{1-6}$  烷基；

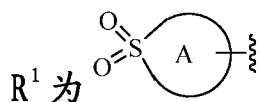
$R^b$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基；

$R^c$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$  分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或卤代  $C_{1-6}$  烷基。

7. 如权利要求 6 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体：



$R^1$  为 ，环 A 为 6-12 元饱和并杂环基、6-12 元饱和桥杂环基或 6-12 元饱和螺杂环基，可任选被  $R^{1a}$  取代， $R^{1a}$  选自氢、

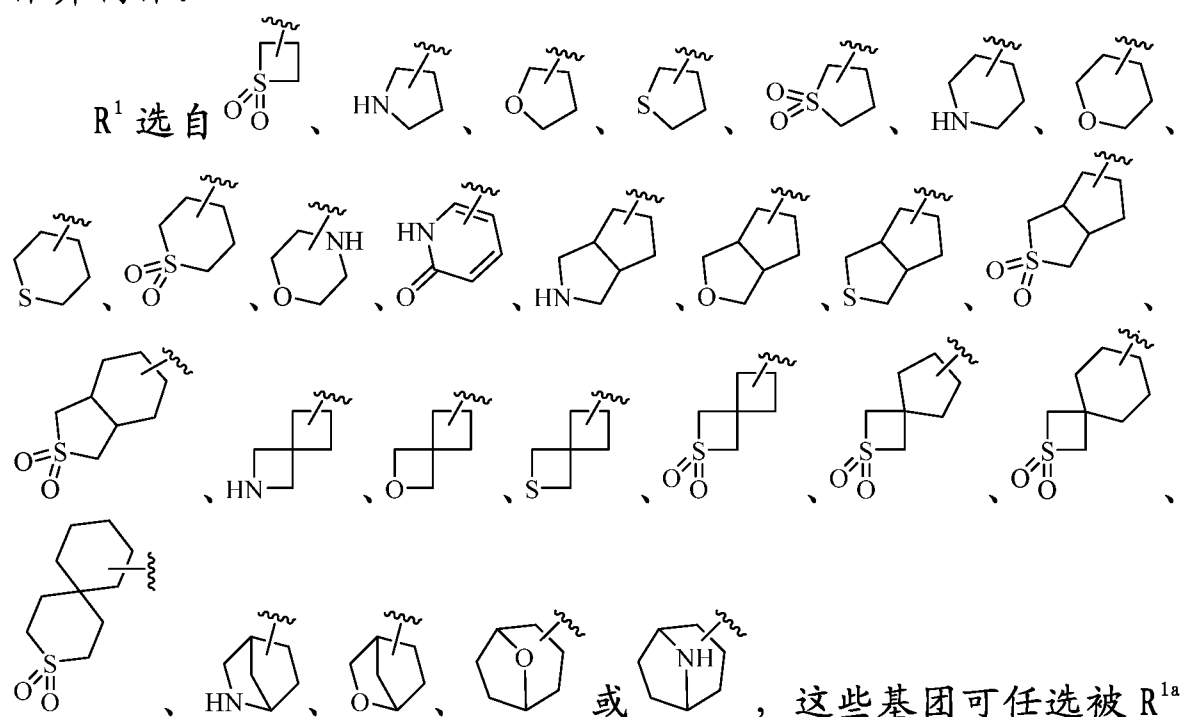
卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^eR^f$ 、 $-S(O)_2R^c$  或  $-S(O)_2NR^eR^f$ ;

$R^b$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基;

$R^c$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基;

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$  分别独立的选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或卤代  $C_{1-6}$  烷基。

8. 如权利要求 3 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体:



取代,  $R^{1a}$  选自氢、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^b$ 、 $-S(O)_2R^c$  或  $-S(O)_2NR^eR^f$ ;

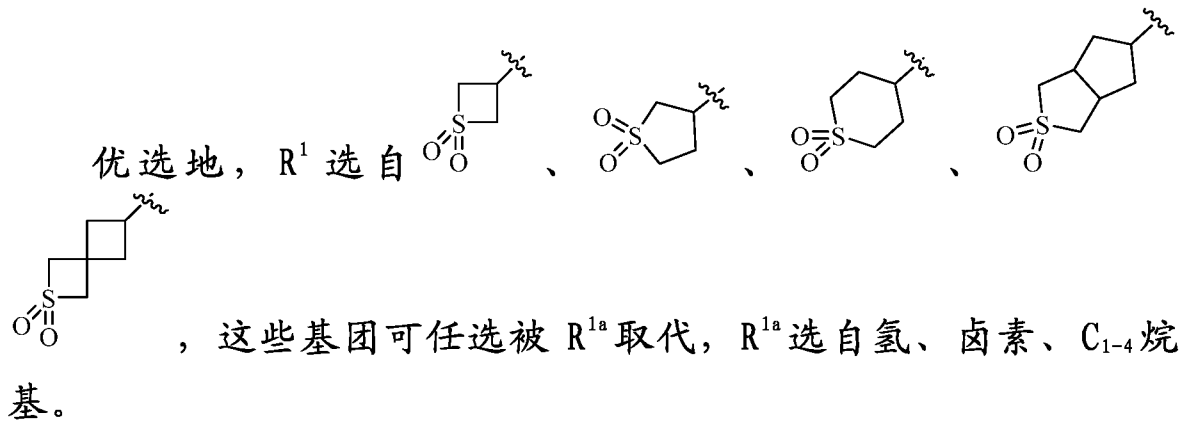
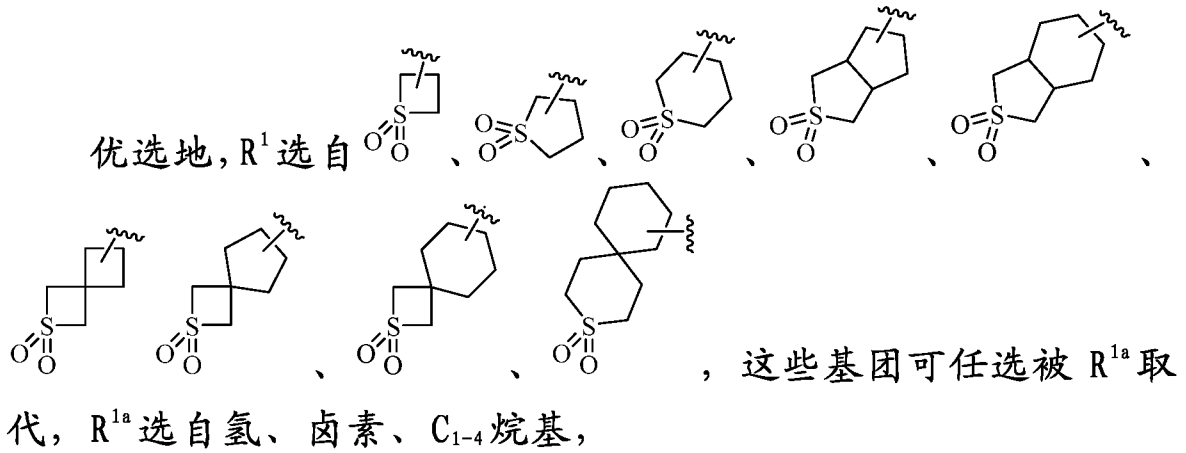
$R^2$  选自苯基, 可任选被  $R^{2a}$  取代,  $R^{2a}$  选自氢、卤素或  $C_{1-4}$  烷基;

$R^3$  选自氢或  $C_{1-4}$  烷基;

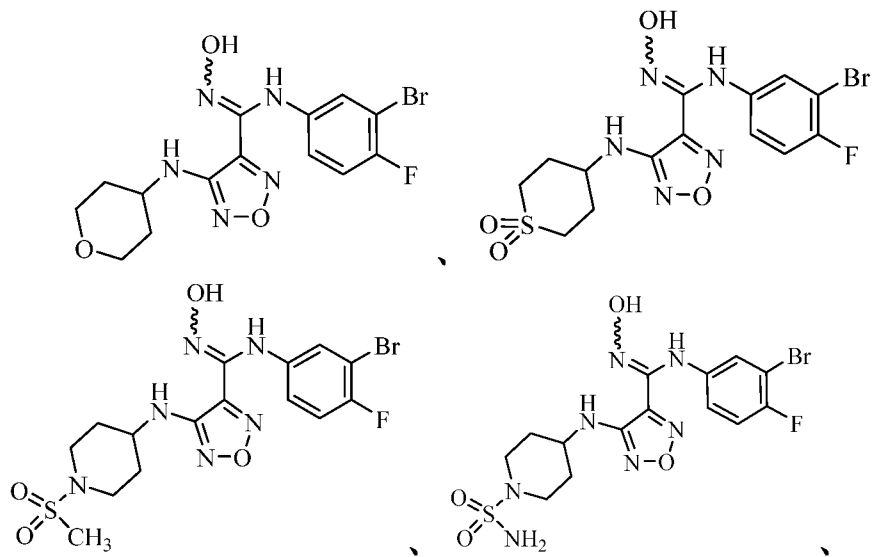
$R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$  分别独立的选自氢或  $C_{1-4}$  烷基;

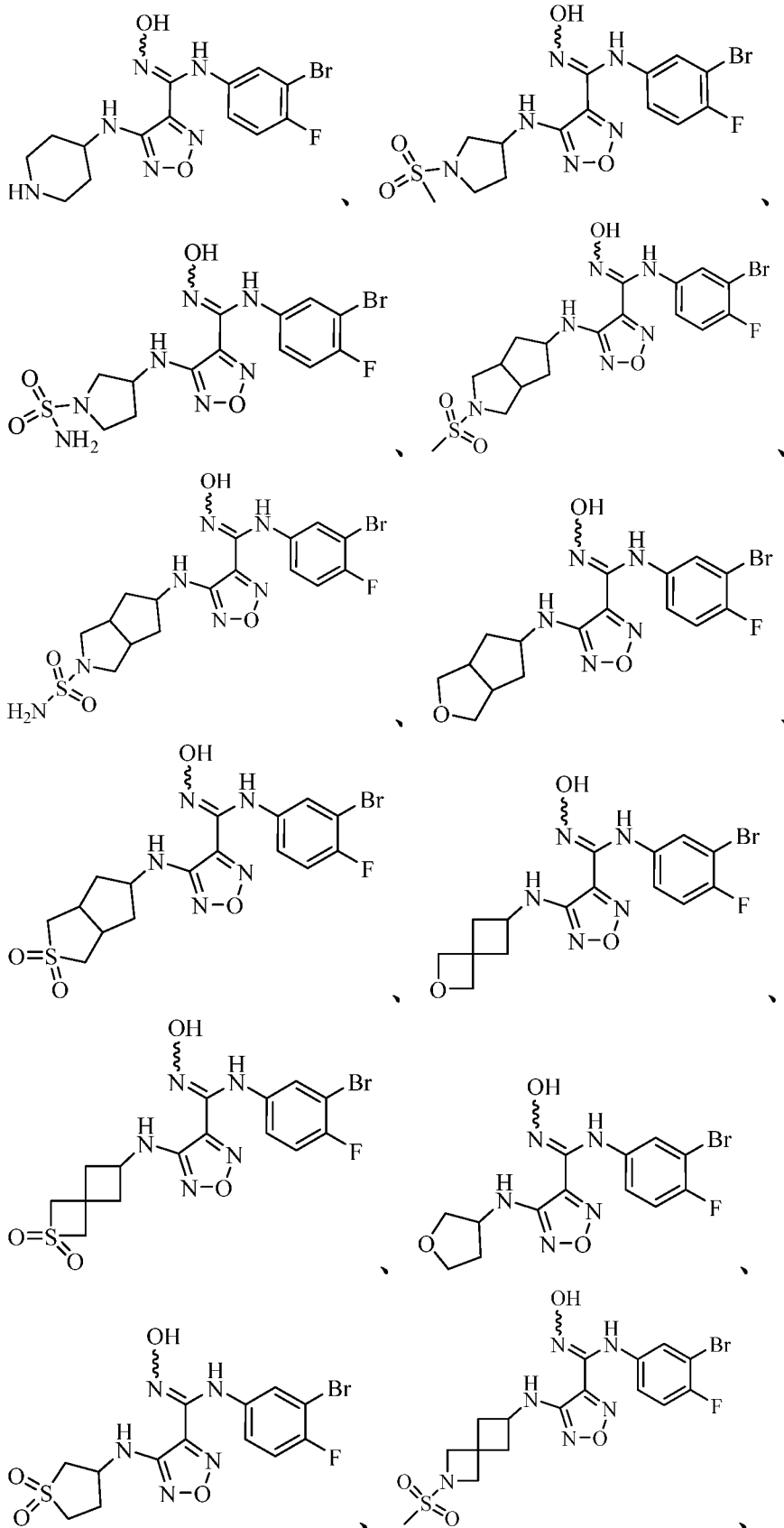
m 为 0、1、2 或 3;

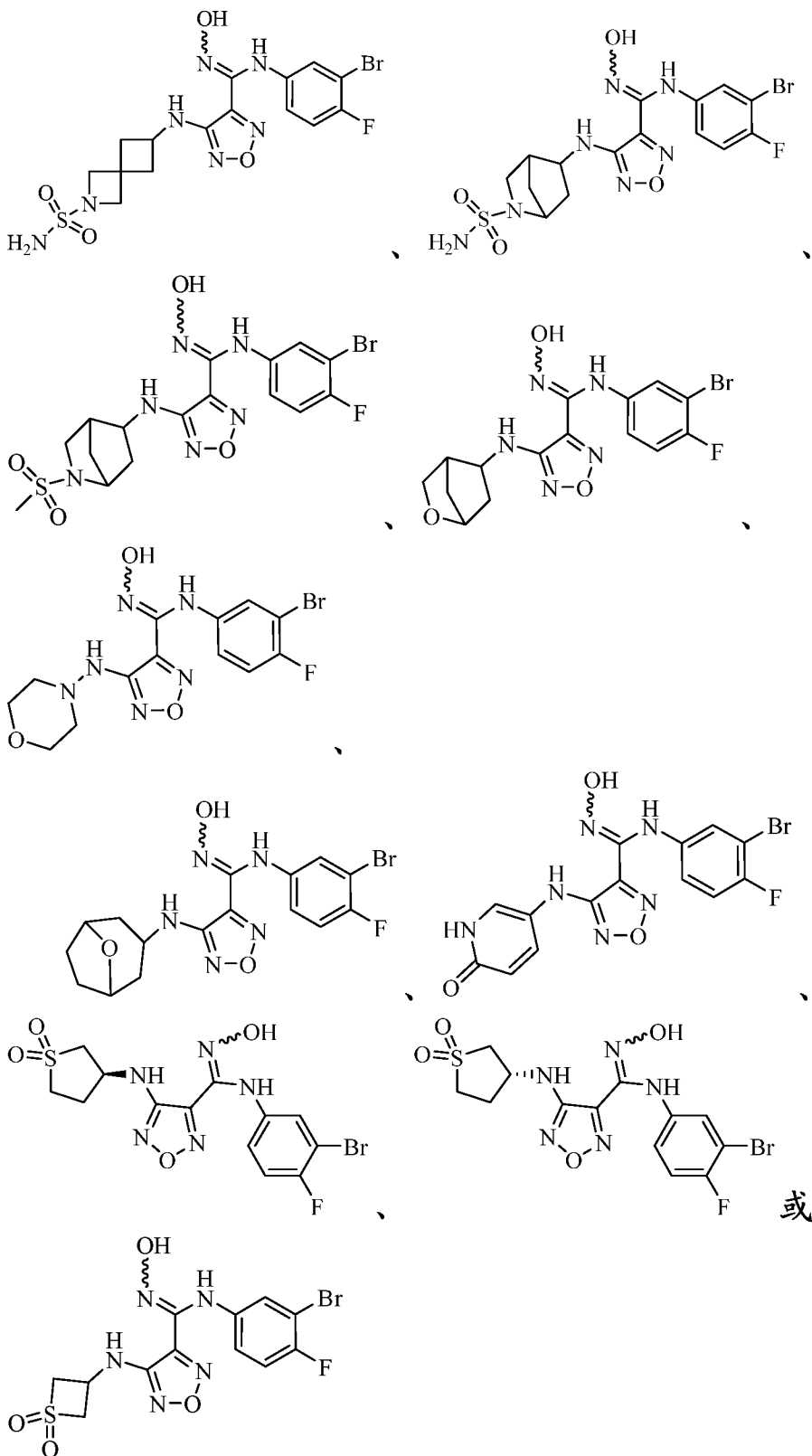
n 为 0、1、2 或 3,



9. 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体, 所述的化合物选自:







10. 含权利要求 1-9 任一项所述的化合物、其药学上可接受

的盐及其立体异构体的药物组合物，其特征在于包含一种或多种药用载体。

11. 权利要求 1-9 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体在制备治疗 IDO 异常介导的疾病的药物中的应用。

12. 权利要求 11 所述的应用，其中 IDO 异常介导的疾病为传染性疾病、神经系统疾病、癌症或非癌性增殖性疾病，所述传染性疾病包括由流感病毒、丙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、巨细胞病毒、E-B 病毒、脊髓灰质炎病毒、水痘带状疱疹病毒、柯萨奇病毒、或人免疫缺陷病毒感染所导致的疾病；所述神经系统疾病包括：阿尔茨海默症、和抑郁症；所述的癌症包括肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺导管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫体癌、直肠癌、肝癌、肾癌、肾盂癌、食管癌、食管腺癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、女性生殖系统癌症、原位癌、淋巴瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、口腔癌、咽癌、多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大肠绒毛腺瘤、黑色素瘤、细胞瘤、和肉瘤；所述的非癌性增殖性疾病，包括骨髓增生性疾病、和淋巴增殖性疾病。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2018/084267

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 271/08 (2006.01) i; A61K 31/4245 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 25/28 (2006.01) i; A61P 37/06 (2006.01) i; A61P 25/24 (2006.01) i; A61P 31/12 (2006.01) i

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 271/08

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, CJFD, CNKI, VEN, STN(CAPLUS, REGISTRY): 南京药捷安康, 吴永谦, 李琳, 恶二唑, 噁二唑, 多环, 吡啶胺 2,3-双加氧酶色氨酸 2,3-双加氧酶, 双加氧酶, 病毒, 癌症, 阿尔茨海默, sub-structural search according to the structure formula of formula (I), oxadiazole, polycyclic, IDO, TDO, dioxygenase, virus, cancer, AD, Alzheimer, structure search according to formula (I)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 107304191 A (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.; JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 31 October 2017 (31.10.2017), description, page 26, compound 10e, and page 30, compound 11g	1, 2
PX	CN 106883194 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO. LTD.; SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 June 2017 (23.06.2017), description, pages 2-8, 10-12 and 13-16	1-12
X	CN 101212967 A (INCYTE HOLDINGS CORPORATION) 02 July 2008 (02.07.2008), description, pages 5-10, 19-21, 27-31, 38, 39 and 42, and page 127, compound 288	1-12
A	CN 105481789 A (SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 13 April 2016 (13.04.2016), description, pages 2-6	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search 29 June 2018	Date of mailing of the international search report 23 July 2018
Name and mailing address of the ISA 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  LI, Shasha  Telephone No. (86-10) 62086331

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2018/084267

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 105646389 A (SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 08 June 2016 (08.06.2016), description, pages 2, 3, 7 and 8	1-12

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

International application No.  
PCT/CN2018/084267

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 107304191 A	31 October 2017	TW 201738216 A	01 November 2017
CN 106883194 A	23 June 2017	None	
CN 101212967 A	02 July 2008	BR PI0608604 A2	26 January 2010
		US 2013123246 A1	16 May 2013
		EP 1879573 A4	08 July 2009
		HU E029214 T2	28 February 2017
		CY 1117681 T1	17 May 2017
		US 2018030006 A1	01 February 2018
		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
		IL 186957 A	30 April 2014
		DK 2559690 T3	25 April 2016
		NO 20075693 L	07 February 2008
		AU 2006244068 B9	25 October 2012
		EP 2559690 A1	20 February 2013
		EP 3085697 A1	26 October 2016
		US 2011311479 A1	22 December 2011
		SI 2559690 T1	30 June 2016
		WO 2006122150 A1	16 November 2006
		EP 1879573 B1	19 December 2012

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

International application No.  
PCT/CN2018/084267

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		TW 200719892 A	01 June 2007
		NO 340487 B1	02 May 2017
		KR 101386494 B1	24 April 2014
		NO 342140 B1	26 March 2018
		SI EP1879573 T1	30 April 2013
		NO 20075693 A	07 February 2008
		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
		NO 20170633 A1	18 April 2017
		ES 2578404 T3	26 July 2016
		HR P20130220 T1	30 April 2013
		JP 4990270 B2	01 August 2012
		UA 99897 C2	25 October 2012
		AU 2006244068 B2	14 June 2012
CN 105481789 A	13 April 2016	WO 2016041489 A1	24 March 2016
		JP 6317034 B2	25 April 2018
		JP 2017526727 A	14 September 2017
		EP 3196197 A1	26 July 2017
		CA 2961393 A1	24 March 2016

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

International application No.  
PCT/CN2018/084267

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CN 106687450 A	17 May 2017
CN 105646389 A	08 June 2016	WO 2017129139 A1	03 August 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/084267

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 271/08(2006.01)i; A61K 31/4245(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i</p> <p>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</p>																				
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D271/08</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNABS, CJFD, CNKI, VEN, STN(CAPLUS, REGISTRY):南京药捷安康, 吴永谦, 李琳, 恶二唑, 噁二唑, 多环, "咪唑胺2,3-双加氧酶", "色氨酸2,3-双加氧酶", 双加氧酶, 病毒, 癌症, 阿尔茨海默, 根据式(I)的结构式进行的子结构检索, oxadiazole, polycyclic, IDO, TDO, dioxygenase, virus, cancer, AD, Alzheimer, structure search according to formula(I)</p>																				
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 107304191 A (上海翰森生物医药科技有限公司 江苏豪森药业集团有限公司) 2017年 10月 31日 (2017 - 10 - 31) 第26页化合物10e, 第30页化合物11g</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 106883194 A (江苏恒瑞医药股份有限公司 上海恒瑞医药有限公司) 2017年 6月 23日 (2017 - 06 - 23) 说明书第2-8、10-12、13-16页</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101212967 A (因塞特公司) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 说明书第5-10、19-21、27-31、38-39、42页, 第127页化合物288</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105481789 A (中国科学院上海有机化学研究所) 2016年 4月 13日 (2016 - 04 - 13) 说明书第2-6页</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>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) 说明书第2-3、7-8页</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 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          "&amp;" 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 107304191 A (上海翰森生物医药科技有限公司 江苏豪森药业集团有限公司) 2017年 10月 31日 (2017 - 10 - 31) 第26页化合物10e, 第30页化合物11g	1-2	PX	CN 106883194 A (江苏恒瑞医药股份有限公司 上海恒瑞医药有限公司) 2017年 6月 23日 (2017 - 06 - 23) 说明书第2-8、10-12、13-16页	1-12	X	CN 101212967 A (因塞特公司) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 说明书第5-10、19-21、27-31、38-39、42页, 第127页化合物288	1-12	A	CN 105481789 A (中国科学院上海有机化学研究所) 2016年 4月 13日 (2016 - 04 - 13) 说明书第2-6页	1-12	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) 说明书第2-3、7-8页	1-12
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	CN 107304191 A (上海翰森生物医药科技有限公司 江苏豪森药业集团有限公司) 2017年 10月 31日 (2017 - 10 - 31) 第26页化合物10e, 第30页化合物11g	1-2																		
PX	CN 106883194 A (江苏恒瑞医药股份有限公司 上海恒瑞医药有限公司) 2017年 6月 23日 (2017 - 06 - 23) 说明书第2-8、10-12、13-16页	1-12																		
X	CN 101212967 A (因塞特公司) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 说明书第5-10、19-21、27-31、38-39、42页, 第127页化合物288	1-12																		
A	CN 105481789 A (中国科学院上海有机化学研究所) 2016年 4月 13日 (2016 - 04 - 13) 说明书第2-6页	1-12																		
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) 说明书第2-3、7-8页	1-12																		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																			
2018年 6月 29日	2018年 7月 23日																			
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员																			
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	李莎莎																			
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-010-62086331																			

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/084267

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	107304191	A	2017年 10月 31日	TW	201738216	A	2017年 11月 1日
CN	106883194	A	2017年 6月 23日	无			
CN	101212967	A	2008年 7月 2日	BR	PI0608604	A2	2010年 1月 26日
				US	2013123246	A1	2013年 5月 16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
				US	2018030006	A1	2018年 2月 1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
				IL	186957	A	2014年 4月 30日
				DK	2559690	T3	2016年 4月 25日
				NO	20075693	L	2008年 2月 7日
				AU	2006244068	B9	2012年 10月 25日
				EP	2559690	A1	2013年 2月 20日
				EP	3085697	A1	2016年 10月 26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
				EP	1879573	B1	2012年 12月 19日
				TW	200719892	A	2007年 6月 1日
				NO	340487	B1	2017年 5月 2日
				KR	101386494	B1	2014年 4月 24日
				NO	342140	B1	2018年 3月 26日
				SI	EP1879573	T1	2013年 4月 30日
				NO	20075693	A	2008年 2月 7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
				NO	20170633	A1	2017年 4月 18日
				ES	2578404	T3	2016年 7月 26日
				HR	P20130220	T1	2013年 4月 30日
				JP	4990270	B2	2012年 8月 1日
				UA	99897	C2	2012年 10月 25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/CN2018/084267

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)
-----				AU	2006244068	B2	2012年 6月 14日
CN	105481789	A	2016年 4月 13日	WO	2016041489	A1	2016年 3月 24日
				JP	6317034	B2	2018年 4月 25日
				JP	2017526727	A	2017年 9月 14日
				EP	3196197	A1	2017年 7月 26日
				CA	2961393	A1	2016年 3月 24日
				CN	106687450	A	2017年 5月 17日
-----							
CN	105646389	A	2016年 6月 8日	WO	2017129139	A1	2017年 8月 3日
-----							

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)