

(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
2016 年 10 月 6 日 (06.10.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/155545 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 271/08 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2016/076975

(22) 国际申请日:

2016 年 3 月 22 日 (22.03.2016)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201510150668.9 2015 年 3 月 31 日 (31.03.2015) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 吕贺军 (LV, Hejun); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。桂斌 (GUI, Bin); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。董庆 (DONG, Qing); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层程伟, Beijing 100738 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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。

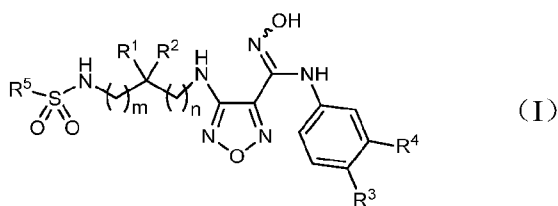
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), 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: SULFAMYL-CONTAINING 1,2,5-OXADIAZOLE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF IN PHARMACEUTICALS

(54) 发明名称: 含氨磺酰基的 1,2,5-噁二唑类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: Disclosed are a sulfamyl-containing 1,2,5-oxadiazole derivative, a preparation method therefor, and a use thereof in pharmaceuticals. Specifically disclosed are a sulfamyl-containing 1,2,5-oxadiazole derivative of generic formula (I), a preparation method thereof, a pharmaceutical composition containing the derivative, and use thereof as an IDO (Indoleamine-pyrrole-2,3-dioxygenase) inhibitor, and the sulfamyl-containing 1,2,5-oxadiazole derivative can be applied to treating diseases having IDO-mediated tryptophan metabolic pathway pathological features, including tumors, cancers, Alzheimer's Disease, autoimmune diseases, depression, anxiety disorder, cataract, psychological disorder and AIDS. Wherein various substituents in generic formula (I) have the same meanings as defined in the description.

(57) 摘要: 一种含氨磺酰基的 1,2,5-噁二唑类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 如通式(I)所示的含氨磺酰基的 1,2,5-噁二唑类衍生物, 其制备方法及其含有该衍生物的组合物及其作为 IDO 抑制剂, 可用于治疗具有 IDO 介导的色氨酸代谢途径病理学特征的疾病, 所述的疾病包括肿瘤、癌症、阿尔茨海默病、自身免疫性疾病、抑郁症、焦虑症、白内障、心理障碍和艾滋病。其中通式(I)的各取代基与说明书中的定义相同。



WO 2016/155545 A1

含氨磺酰基的 1,2,5-噁二唑类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

5 本发明属于医药领域，涉及一种含有氨磺酰基的 1,2,5-噁二唑类衍生物的合成方法及其在医药上的应用。本发明公开了其作为 IDO 抑制剂，用于治疗具有 IDO 介导的色氨酸代谢途径病理学特征的疾病，所述的疾病包括癌症、阿尔茨海默病、自身免疫性疾病、抑郁症、焦虑症、白内障、心理障碍、艾滋病。

背景技术

10 肿瘤是严重危害人类生命的重大疾病之一，一半以上发生在发展中国家。我国恶性肿瘤发病率总体呈上升趋势，发病率以年均 3%-5% 的速度递增，预计到 2020 年，我国将有 400 万人发生癌症，300 万人死于癌症，其主要原因是：老龄化、城镇化、工业化及生活习惯改变。在中国医院用药市场，抗肿瘤药物的销售规模近几年来一直稳步增长，2012 年达到了 664.2 亿元，同比增长了 13.07%，预计到 2017 15 年，抗肿瘤药物的市场规模将达到 1055.7 亿元，同比增长 7.57%。

由于恶性肿瘤的无限制生长与浸润、转移，现今临床采用的三大常规治疗方法(手术、放疗和化疗)无法完全切除或彻底杀灭肿瘤细胞，因此常出现肿瘤转移或复发。肿瘤生物治疗是应用现代生物技术及其相关产品进行肿瘤防治的新疗法，因其安全、有效、不良反应低等特点，成为继手术、放疗、化疗之后肿瘤治疗的 20 第四种模式，其通过调动宿主的天然防御机制(比如抑制 IDO 介导的肿瘤免疫逃逸机制)或给予天然产生的靶向性很强的物质来获得抗肿瘤的效应。

吲哚胺-吡咯-2,3-双加氧酶(Indoleamine-pyrrole-2,3-dioxygenase, IDO)是一种含铁血红素单体蛋白，由 403 个氨基酸残基组成，包括两个折叠的 α -螺旋结构域，大结构域包含催化口袋，底物可在催化口袋内与 IDO 发生疏水等作用。IDO 是催 25 化色氨酸转化为甲酰犬尿氨酸的酶，广泛分布在人和其他哺乳动物(兔、鼠)除肝脏以外的组织中，是肝脏以外唯一可催化色氨酸分解代谢的限速酶，而色氨酸是细胞维持活化和增殖所必需的氨基酸，也是构成蛋白质不可缺少的重要成分。IDO 与干扰素(interferon, IFN)、白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子等多种细胞因子关系密切，它们在一定条件下可激活 IDO。而 T-细胞的细胞周期中存在 30 一个对色氨酸水平非常敏感的调节点，一方面，IDO 使局部色氨酸耗竭，致使 T-细胞停滞于 G1 期中期，从而抑制了 T 细胞的增殖；另一方面，IDO 催化色氨酸代谢产生的主要产物犬尿素由氧自由基介导引起细胞内氧化剂和抗氧化剂改变而诱导 T-细胞凋亡，这是存在于机体的固有的免疫抑制机制。目前大量研究表明 IDO 在白血病细胞中较高表达，使局部 T 细胞增殖受抑，抑制 T-细胞介导的免疫反应， 35 使 T-细胞活化信号转导受阻，从而介导肿瘤细胞逃逸免疫系统的攻击。已经发现

大多数人类肿瘤组成性地表达 IDO。因此, IDO 是一个具潜力的癌症免疫治疗的靶标。

1-甲基色氨酸(1-methyltryptophan)是由 NewLink Genetics 公司开发的口服小分子 IDO 抑制剂, 用于治疗转移性乳腺癌和实体瘤, 目前在美国进入临床二期。

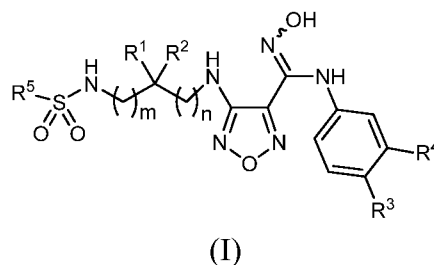
5 研究表明 1-甲基色氨酸在体外能增强肿瘤细胞对 T-细胞的免疫刺激的敏感性, 在体内的动物模型中能延缓肿瘤细胞的生长并强化化疗药物的抗肿瘤效果, 而且几乎对所有的自发性肿瘤起作用。另外, Incyte 公司正在研发的一系列口服 IDO 小分子抑制剂中 INCB-24360 也在进行临床二期试验, 主要用于治疗包括骨髓增生异常综合症在内的多种癌症。

10 公开的选择性抑制 IDO 的抑制剂专利申请包括 WO2004094409、WO2006122150、WO2007075598、WO2010005958 和 WO2014066834 等。

IDO 抑制剂作为药物在医药行业具有良好的应用前景, 但是目前尚未找到很好的 IDO 抑制剂可作为上市药物, 为了达到更好的肿瘤治疗效果的目的, 更好的满足市场需求, 我们希望能开发出新一代的高效低毒的选择性 IDO 抑制剂。本发
15 明将提供一种新型结构的选择性 IDO 抑制剂, 并发现具有此类结构的化合物表现出优异的效果和作用, 特别是优异的药代吸收活性。

发明内容

20 本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐, 其中通式(I)所示的化合物结构如下:



其中:

25 选自顺式异构体、反式异构体或顺反异构体的混合物;

R^1 选自烷基、环烷基和烷氧基, 其中所述的烷基、环烷基、烷氧基各自独立地任选进一步被选自羟基、烷基、烷氧基和卤代烷基中的一个或多个取代基所取代;

30 R^2 选自氢原子、烷基、环烷基和烷氧基, 其中所述的烷基、环烷基、烷氧基各自独立地任选进一步被选自羟基、烷基、烷氧基和卤代烷基中的一个或多个取代基所取代;

或 R^1 和 R^2 与它们连接的碳原子一起形成环烷基或杂环基, 其中所述的环烷基、杂环基任选进一步被选自烷基、卤素、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^6R^7$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_m\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 中的一个或多个取代基所取代；

R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基、氰基、氨基、卤素、烯基、炔基、羟基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被选自羟基、卤素、氨基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^5 选自烷基和氨基，所述的烷基和氨基任选进一步被选自羟基、卤素、氨基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述烷基优选 C_{1-4} 烷基；

R^6 和 R^7 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^8 选自氢原子、烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被选自烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

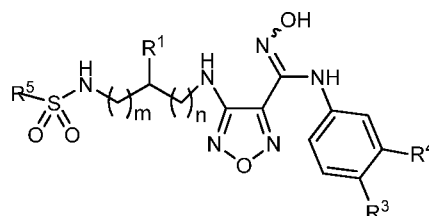
m 为 0、1、2；

n 为 0、1、2；且

p 为 0、1、2。

在本发明一个优选的实施方案中，通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其中 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、或卤代烷基，所述卤素优选为氟、氯或溴，所述烷基优选为 C_{1-4} 烷基，所述卤代烷基优选为三氟甲基。

在本发明一个优选的实施方案中，通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐：



(II)

其中：

R^1 为烷基或烷氧基, 所述的烷基或烷氧基进一步被一个或多个羟基或烷氧基取代; 其中优选 R^1 为被羟基或烷氧基取代的烷基;

~~~~~、 $R^3 \sim R^5$ 、 $m$ 、 $n$  如通式(I)中所定义。

5 本发明优选的通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐:

其中:

$R^1$  为烷基或烷氧基, 所述烷基或烷氧基进一步被一个或多个羟基或烷氧基取代;

10  $R^3$  为卤素、烷基或卤代烷基, 更优选卤素;

$R^4$  为卤素、烷基或卤代烷基, 更优选卤素;

$R^5$  为氨基;

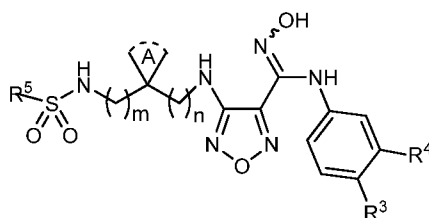
$m$  为 0~2 的整数, 更优选为 0;

$n$  为 0~2 的整数, 更优选为 1。

15

在本发明的一个优选的实施方案中, 通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐, 其为通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐:

20



(III)

其中:

A 为 3~8 元环, 优选为 3~6 元环, 其中所述的环选自碳环或杂环;

25

~~~~~、 $R^3 \sim R^5$ 、 $m$ 、 $n$  如通式(I)中所定义。

本发明优选的通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐:

其中:

30

A 为环烷基, 更优选环丙基;

R^3 为卤素、烷基或卤代烷基, 更优选卤素;

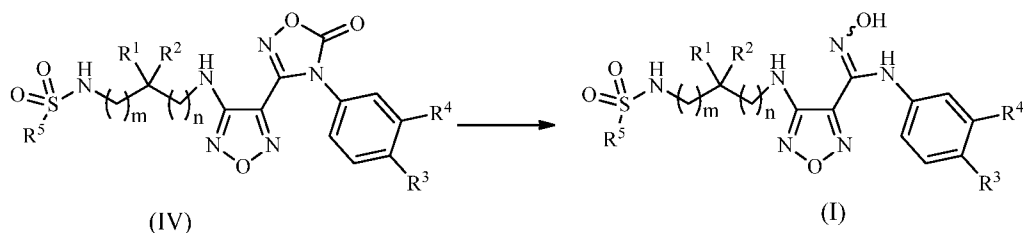
R^4 为卤素、烷基或卤代烷基, 更优选卤素;

R^5 为氨基;

m 为 0~2 的整数;

n 为 1~2 的整数。

本发明还提供了一种制备通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、
5 外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐的方法，
该方法包括：

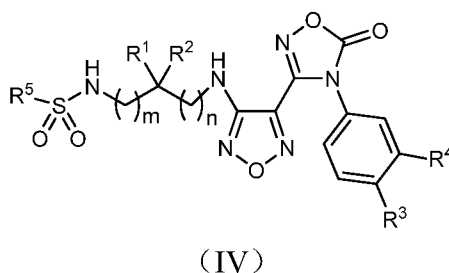


通式 (IV) 化合物在碱性条件下开环得到通式(I)化合物，其中所述的碱性条件的试剂为碳酸钾或氢氧化钠；

10 其中：

~~~~~、 $R^1 \sim R^5$ 、m、n 如通式(I)中所定义。

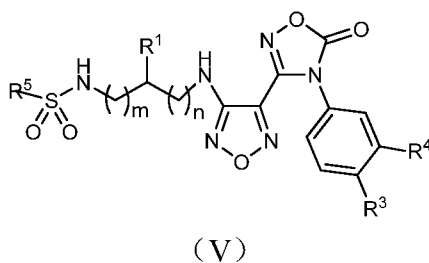
本发明还涉及一种通式 (IV) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外  
消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐：



其中：

$R^1 \sim R^5$ 、m、n 如通式(I)中所定义。

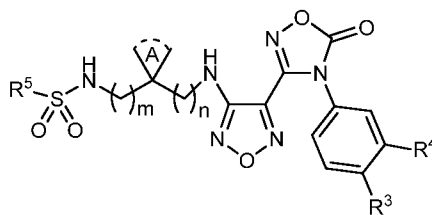
20 在本发明的一个优选的实施方案中，一种通式 (IV) 所示的化合物或其互变  
异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、  
或其可药用盐，其为通式 (V) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋  
体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐：



25 其中：

$R^1$ 、 $R^3$ ~ $R^5$ 、 $m$ 、 $n$  如通式(I)中所定义。

在本发明的一个优选的实施方案中，一种通式 (IV) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式 (VI) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐：



(VI)

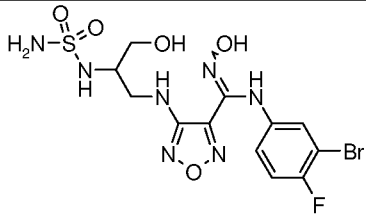
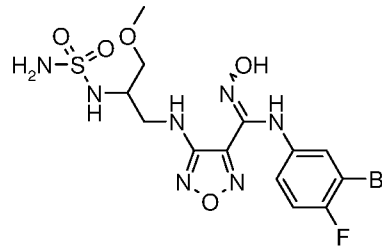
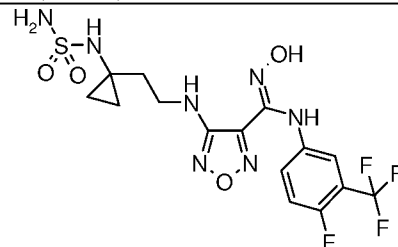
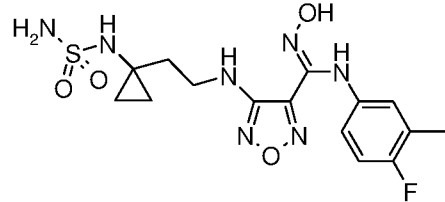
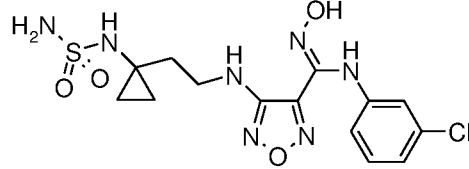
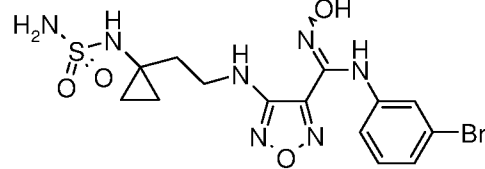
其中：

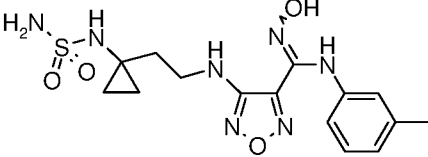
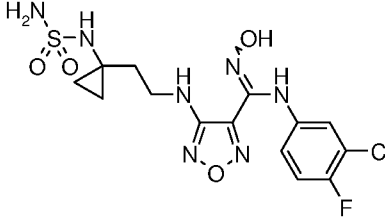
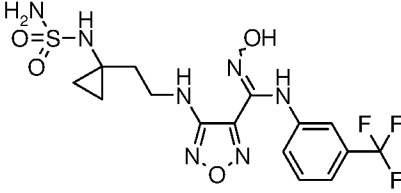
10 A 为 3~8 元环，其中所述的环选自碳环或杂环；

$R^3$ ~ $R^5$ 、 $m$ 、 $n$  如通式(I)中所定义。

本发明通过一系列的反应，合成了典型的通式(I)、(II)、(III)的化合物包括，但不限于：

| 实施例编号 | 化合物结构与命名                                                                              |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | <p><i>N</i>-(3-溴-4-氟苯基)-<i>N'</i>-羟基-4-(((1-(氨磺酰基氨基)环丙基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒</p>     |
| 2     | <p><i>N</i>-(3-溴-4-氟苯基)-<i>N'</i>-羟基-4-(((1-((氨磺酰基氨基)甲基)环丙基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒</p> |
| 3     | <p><i>N</i>-(3-溴-4-氟苯基)-<i>N'</i>-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒</p>   |

|   |                                                                                                                                                                              |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 |  <p><i>N</i>-(3-溴-4-氟苯基)-<i>N'</i>-羟基-4-((3-羟基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒</p>         |
| 5 |  <p><i>N</i>-(3-溴-4-氟苯基)-<i>N'</i>-羟基-4-((3-甲氧基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒</p>        |
| 6 |  <p><i>N</i>-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-<i>N'</i>-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒</p> |
| 7 |  <p><i>N</i>-(4-氟-3-甲基苯基)-<i>N'</i>-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒</p>    |
| 8 |  <p><i>N</i>-(3-氯苯基)-<i>N'</i>-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒</p>         |
| 9 |  <p><i>N</i>-(3-溴苯基)-<i>N'</i>-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒</p>         |

|    |                                                                                                                                                                          |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 |  <p><i>N'</i>-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-<i>N</i>-(<i>m</i>-甲苯)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒</p> |
| 11 |  <p><i>N</i>-(3-氯-4-氟苯基)-<i>N'</i>-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒</p>   |
| 12 |  <p><i>N'</i>-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-<i>N</i>-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒</p>  |

本发明的另一方面涉及一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的通式(I)、(II)和(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明还涉及一种制备上述组合物的方法，其包括将通式(I)、(II)和(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂相混合。

10 本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备用于预防和/或治疗预防具有IDO介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病的药物中的用途。IDO抑制剂可以用于心脏障碍的抑制以及治疗其他具有IDO介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病，这些疾病包括诸如AIDS等

15 病毒的感染，诸如莱姆病和链球菌感染等细胞感染、神经退行性病症（例如阿尔茨海默病、亨廷顿病和帕金森病）、自身免疫性疾病、抑郁症、焦虑症、白内障、心理障碍、艾滋病、癌症（包括T细胞白血病和结肠癌）、眼睛疾病状态（例如白内障和与年龄相关的黄化）以及自身免疫性疾病，其中所述的癌症可以选自乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、

20 前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿

瘤、IV 期黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于预防和/或治疗预防具有 IDO 介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病。这些疾病包括诸如 AIDS 等病毒的感染，诸如莱姆病和链球菌感染等细胞感染、神经退行性病症（例如阿尔茨海默病、亨廷顿病和帕金森病）、自身免疫性疾病、抑郁症、焦虑症、白内障、心理障碍、艾滋病、癌症（包括 T 细胞白血病和结肠癌）、眼睛疾病状态（例如白内障和与年龄相关的黄化）以及自身免疫性疾病，其中所述的癌症可以选自乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV 期黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗预防具有 IDO 介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物。这些疾病包括诸如 AIDS 等病毒的感染，诸如莱姆病和链球菌感染等细胞感染、神经退行性病症（例如阿尔茨海默病、亨廷顿病和帕金森病）、自身免疫性疾病、抑郁症、焦虑症、白内障、心理障碍、艾滋病、癌症（包括 T 细胞白血病和结肠癌）、眼睛疾病状态（例如白内障和与年龄相关的黄化）以及自身免疫性疾病，其中所述的癌症可以选自乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV 期黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

本发明另一方面涉及一种治疗癌症的方法，该方法包括向患者施用治疗有效剂量的本发明的通式 (I) 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐。该方法显示出突出的疗效和较少的副作用，其中所述的癌症可以选自乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV 期黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌，优选为输卵管肿瘤、腹膜肿瘤、IV 期黑色素瘤、骨髓瘤和乳腺癌，更优选为乳腺癌。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酞剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。例如，可使用水溶性味道掩蔽物质，例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素，或延长物质例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬明胶胶囊，或其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂，例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂可以是天然产生的磷脂例如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxy cetanol)，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂，例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油例如液体石蜡中配制而成。油悬浮液可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂例如丁羟茴醚或 $\alpha$ -生育酚保存这些组合物。

通过加入水可使适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂可说明上述的例子。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，例如大豆卵磷脂和由脂肪酸和己糖醇衍生的酯或偏酯例如山梨坦单

油酸酯，和所述偏酯和环氧乙烷的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧剂。可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制糖浆和酞剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧剂。

5 药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可在使用的可接受的溶媒和溶剂中有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

10 药物组合物可以是用于肌肉和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液，例如 1,3-丁二醇中制备的溶液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用包括合成甘油单或二酯在内的任何调和固定油。此外，脂肪酸例如油酸也可以制备注射剂。

20 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本发明化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行被、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

### 发明的详细说明

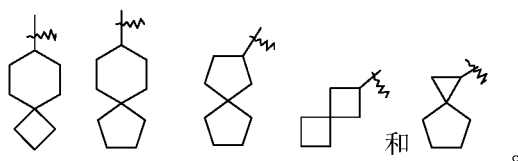
除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

30 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基，更有选含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己

基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-NHS(O)_pR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-NHC(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-OC(O)NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$ 。

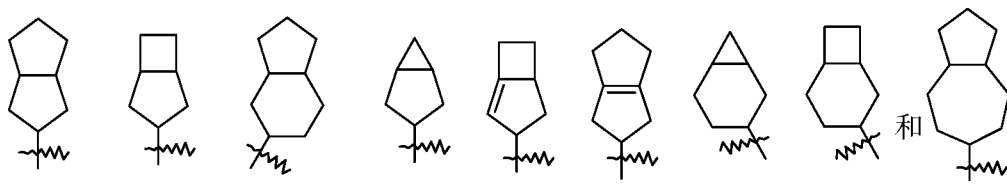
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 10 个碳原子，进一步优选包含 3~6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：

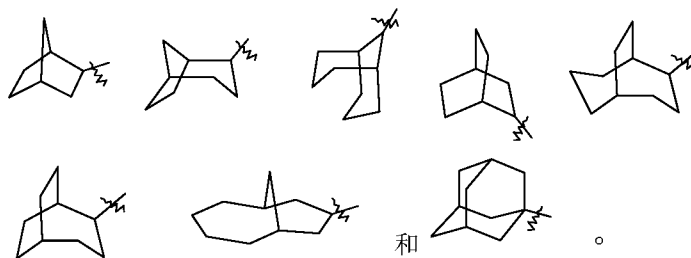


术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三

环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括:



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元, 任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团, 其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基, 优选为双环、三环或四环, 更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括:

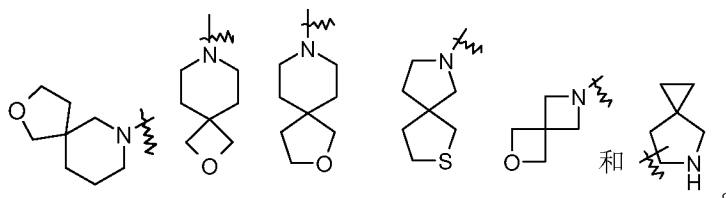


所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为环烷基, 非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-NHS(O)_pR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-NHC(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-OC(O)NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$ 。

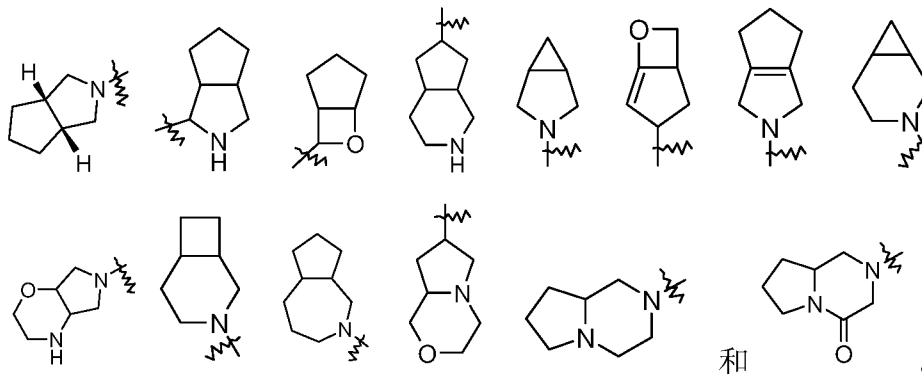
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基, 其包含 3 至 20 个环原子, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子, 但不包括  $-O-O-$ 、 $-O-S-$  或  $-S-S-$  的环部分, 其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子, 其中 1~4 个是杂原子; 更优选包含 3 至 10 个环原子; 更优选包含 3 至 8 个环原子; 更优选包含 3 至 6 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基, 优选为单

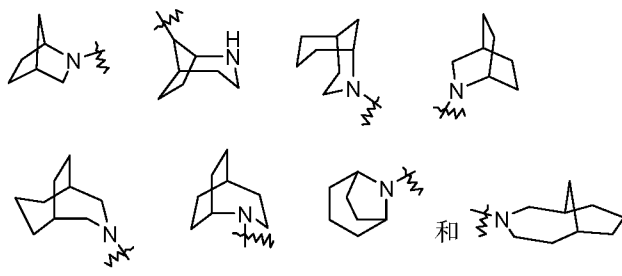
螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



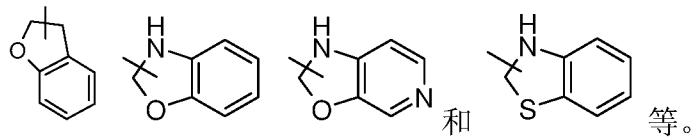
术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：

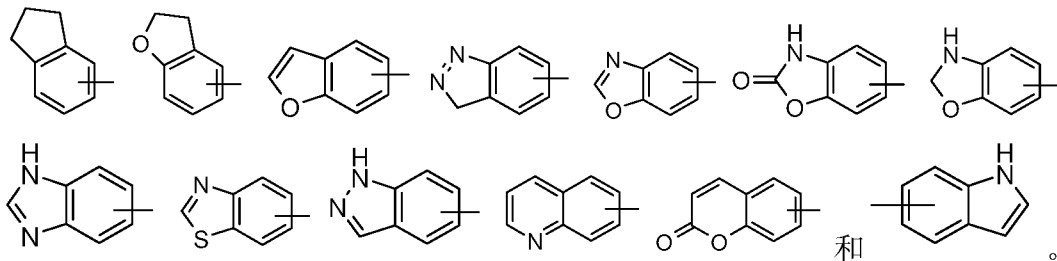


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



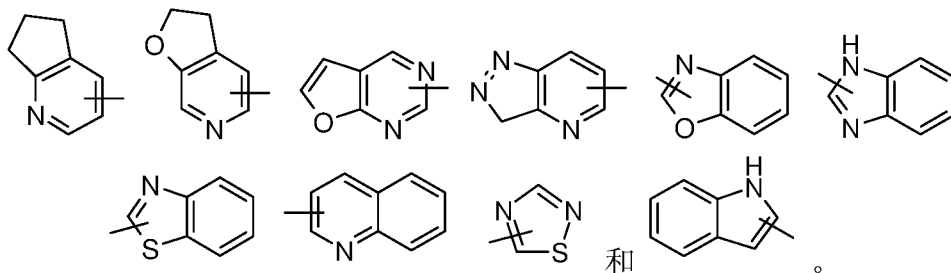
杂环基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 。

术语“芳基”指具有共轭的  $\pi$  电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团, 优选为 6 至 10 元, 例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为芳基环, 其非限制性实例包括:



芳基可以是取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系, 其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元, 更优选为 5 元或 6 元, 例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环, 其非限制性实例包括:



杂芳基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、

杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、  
5 环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$  或  
10  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 。

术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基的定义如上所述。

术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基的定义如上所述。

术语“羟基”指-OH 基团。

15 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH<sub>2</sub>。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

术语“氧代基”指=O。

20 术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)，其中烷基的定义如上所述。

术语“酰卤”指含有-C(O)-卤素的基团的化合物。

术语“乙烯氧基”指 CH<sub>2</sub>=CH-O-。

25 术语“亚甲基”指-CH<sub>2</sub>-。

术语“亚乙基”指-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-。

术语“亚丙基”指-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-。

术语“亚丁基”指-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-。

术语“烯基”指-CH=CH-。

30 术语“炔基”指-C≡C-。

本发明中“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中任意一种或几种。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该  
35 说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基

团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

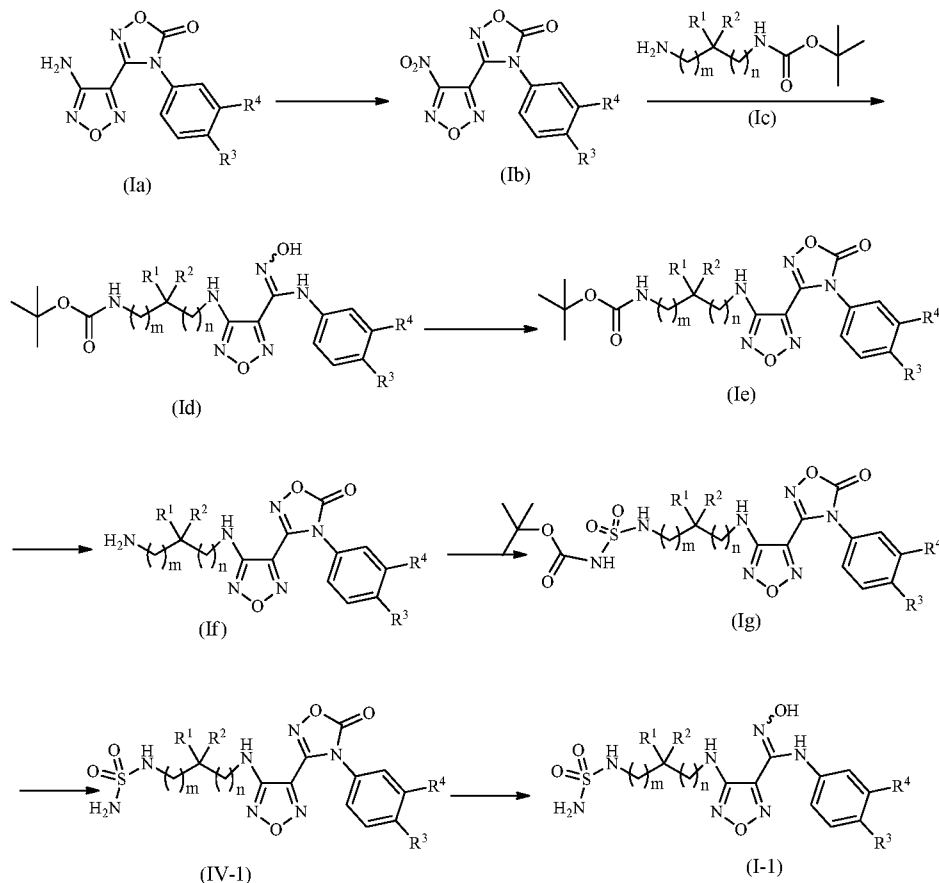
“可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

15

### 本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

本发明通式(I)所示的化合物或其盐的制备方法，包括以下步骤：



方案一

在酸性条件下，通式 (Ia) 化合物被氧化成通式 (Ib) 化合物；通式 (Ib) 化合物在碱性条件下与通式 (Ic) 化合物反应，得到通式 (Id) 化合物；通式 (Id) 化合物在加热、碱性条件下成环，该条件下的碱优选 *N,N'*-羰基二咪唑，得到通式 (Ie) 化合物；成环后的通式 (Ie) 化合物在酸性条件下脱去氨基上的保护基，得到通式 (If) 化合物或其盐；通式 (If) 化合物或其盐的碱溶液与氯磺酰异氰酸酯的醇溶液在低温下反应得到通式 (Ig) 化合物，该醇溶液优选叔丁醇溶液；通式 (Ig) 化合物在酸性条件下脱去氨基上的保护基，得到通式 (IV) 化合物；得到的通式 (IV) 化合物在碱性条件下开环得到目标通式(I)化合物。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于六甲基二硅基氨基钠、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、叔丁醇钾，四丁基溴化铵，所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯。

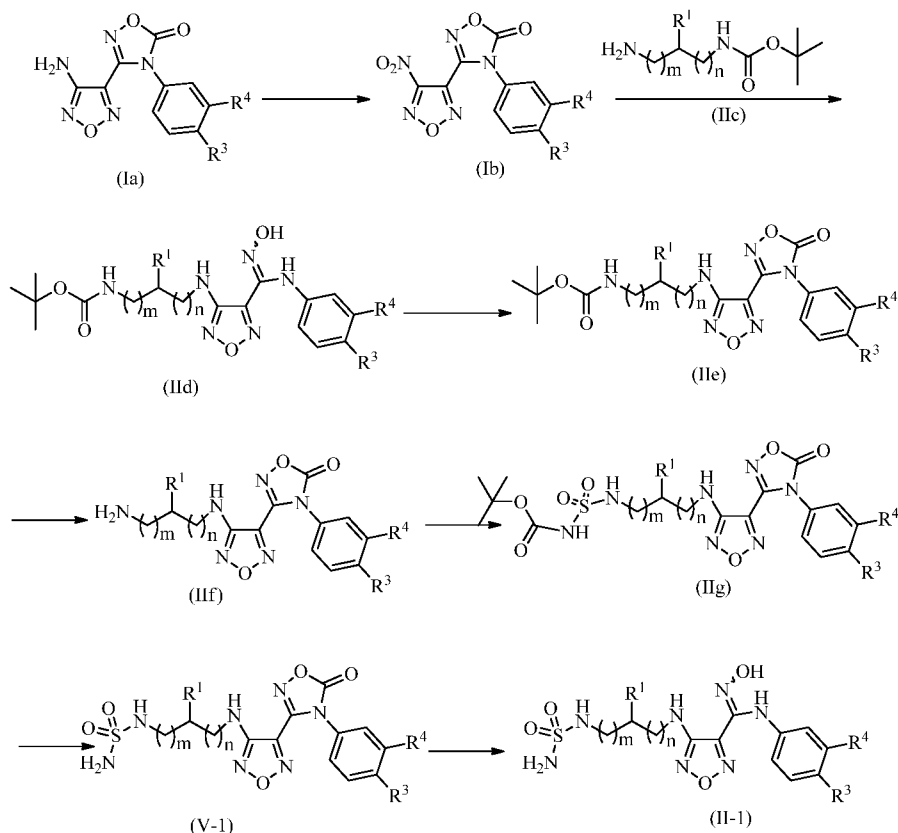
所用的氧化剂包括但不限于：双氧水、高锰酸钾和二氧化锰。

所用溶剂包括但不限于：*N,N*-二甲基甲酰胺、甲苯、醋酸、甲醇、乙醇、四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环或水。

其中：

~~~~~、 $R^1 \sim R^4$ 、*m*、*n* 的定义如通式 (I) 所述。

本发明通式(II)所示的化合物或其盐的制备方法，包括以下步骤：



方案二

在酸性条件下，通式 (Ia) 化合物被氧化成通式 (Ib) 化合物；通式 (Ib) 化合物在碱性条件下与通式 (IIc) 化合物反应，得到通式 (IIId) 化合物；通式 (IIId) 化合物在加热、碱性条件下成环，该条件下的碱优选 *N,N'*-羰基二咪唑，得到通式 (IIe) 化合物；成环后的通式 (IIe) 化合物在酸性条件下脱去氨基上的保护基，得到通式 (IIIf) 化合物或其盐；通式 (IIIf) 化合物或其盐的碱溶液与氯磺酰异氰酸酯的醇溶液在低温下反应得到通式 (IIg) 化合物，该醇溶液优选叔丁醇溶液；通式 (IIg) 化合物在酸性条件下脱去氨基上的保护基，得到通式 (V) 化合物；得到的通式 (V) 化合物在碱性条件下开环得到目标通式(II)化合物。

碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于六甲基二硅基氨基钠、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、叔丁醇钾，四丁基溴化铵，所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯。

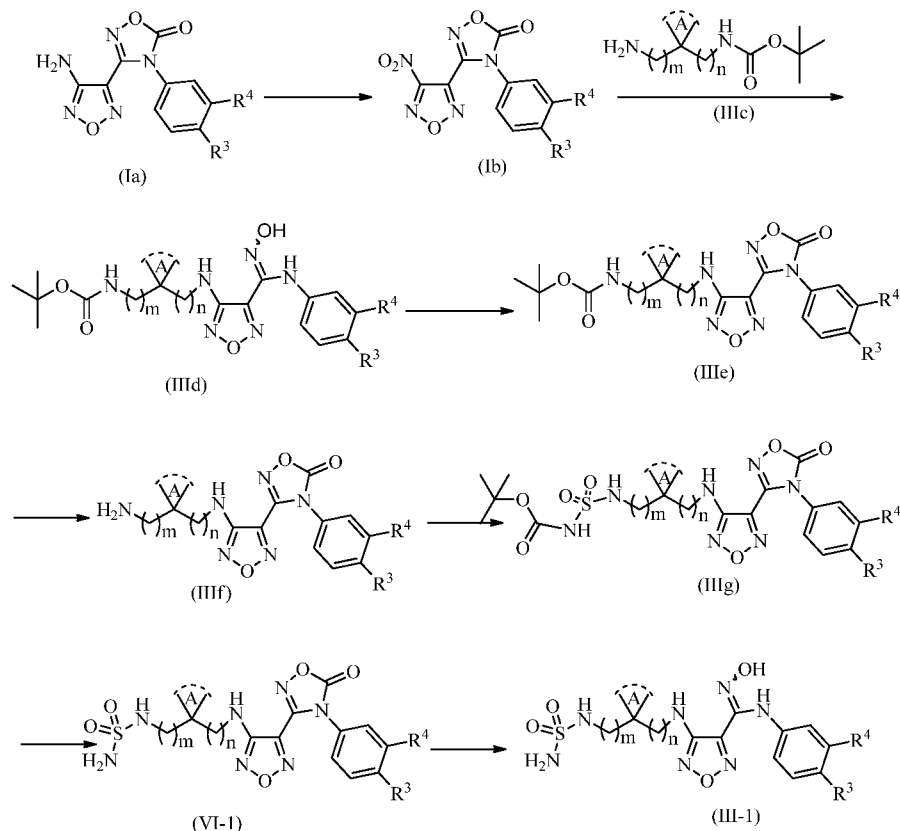
所用的氧化剂包括但不限于：双氧水、高锰酸钾和二氧化锰。

所用溶剂包括但不限于：*N,N*-二甲基甲酰胺、甲苯、醋酸、甲醇、乙醇、四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环或水。

其中：

~~~~~、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $n$  的定义如通式 (I) 所述。

本发明通式(III)所示的化合物或其盐的制备方法，包括以下步骤：



方案三

在酸性条件下, 通式 (Ia) 化合物被氧化成通式 (Ib) 化合物; 通式 (Ib) 化合物在碱性条件下与通式 (IIIc) 化合物反应, 得到通式 (IIId) 化合物; 通式 (IIId) 化合物在加热、碱性条件下成环, 该条件下的碱优选 *N,N'*-羰基二咪唑, 得到通式 (IIIe) 化合物; 成环后的通式 (IIIe) 化合物在酸性条件下脱去氨基上的保护基, 得到通式 (IIIf) 化合物或其盐; 通式 (IIIf) 化合物或其盐的碱溶液与氯磺酰异氰酸酯的醇溶液在低温下反应得到通式 (IIIg) 化合物, 该醇溶液优选叔丁醇溶液; 通式 (IIIg) 化合物在酸性条件下脱去氨基上的保护基, 得到通式 (VI) 化合物; 得到的通式 (VI) 化合物在碱性条件下开环得到目标通式(III)化合物。

碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于六甲基二硅基氨基钠、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、叔丁醇钾, 四丁基溴化铵, 所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯。

所用的氧化剂包括但不限于: 双氧水、高锰酸钾和二氧化锰。

所用溶剂包括但不限于: *N,N*-二甲基甲酰胺、甲苯、醋酸、甲醇、乙醇、四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环或水。

其中:

A 为 3~8 元环, 其中所述的环选自碳环或杂环;

~~~~~、 $R^3$ 、 $R^4$ 、m、n 的定义如通式 (I) 所述。

20 具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明, 但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD), 内标为四甲基硅烷(TMS), 化学位移是以 10^{-6} (ppm) 作为单位给出。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 色谱柱)。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产物采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm 硅胶板。

柱层析一般使用烟台黄海 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co.KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中如无特殊说明，反应均在氩气氛或氮气气氛下进行。

5 氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKK 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

10 微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中如无特殊说明，反应中的溶液是指水溶液。

实施例中如无特殊说明，反应的温度为室温。

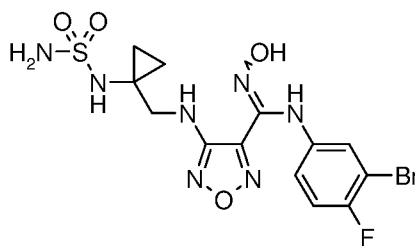
室温为最适宜的反应温度，温度范围是 20℃～30℃。

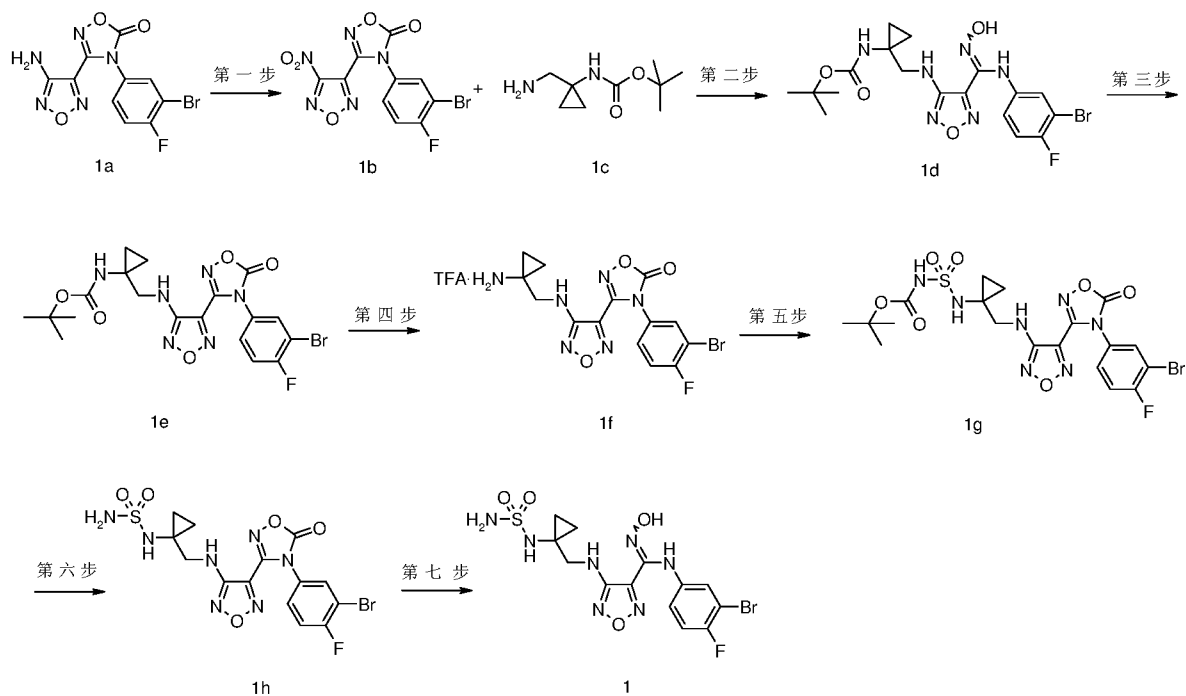
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂的体系有：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：正己烷和乙酸乙酯体系，C：石油醚和乙酸乙酯体系，D：丙酮，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：正己烷和乙酸乙酯体系，C：正己烷、乙酸乙酯和二氯甲烷体系，D：石油醚和乙酸乙酯体系，E：乙酸乙酯，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和酸性或碱性试剂等进行调节。

实施例 1

N-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-(((1-(氨磺酰基氨基)环丙基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **1**





第一步

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 **1b**

- 将 3-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 **1a** (264 mg, 2.23 mmol, 采用专利申请“WO2010005958”公开的方法制备而得) 加入 5 mL 三氟乙酸中, 加入 3 mL 双氧水(30%), 于 45℃ 反应 16 小时。反应结束后, 加入饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1b** (210 mg, 黄色油状物), 产率 78.6%。

MS m/z (LC-MS): 342.9 [M-1]

第二步

(1-(((4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基甲脒基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 **1d**

- 将 **1b** (210 mg, 0.56 mmol) 溶于 15 mL 四氢呋喃中, 加入 (1-(氨基甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 **1c** (210 mg, 1.13 mmol, 采用专利申请“WO2013052394”公开的方法制备而得), 加入 1.5 mL 2N 的氢氧化钠溶液, 于室温下反应 30 分钟。反应结束后, 加入 1N 的盐酸调节反应液 pH 至 2, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **1d** (260 mg, 黄色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (LC-MS): 485.2 [M+1]

第三步

(1-(((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)甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 **1e**

将粗品 **1d** (260 mg, 0.535 mmol) 溶于 20 mL 四氢呋喃中, 加入 *N,N'*-羰基二咪唑(95 mg, 0.586 mmol), 于 70℃ 反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 用乙酸乙酯溶解残留物, 依次用 1*N* 盐酸、水、饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **1e** (330 mg, 黄色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (LC-MS): 455.3 [*M*+1-56]

第四步

3-(4-(((1-氨基环丙基)甲基)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 三氟乙酸盐 **1f**

将粗品 **1e** (330 mg, 0.645 mmol) 溶于 30 mL 二氯甲烷中, 加入 2 mL 三氟乙酸, 于室温下反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **1f** (400 mg, 黄褐色油状物), 产品不经纯化直接进行下步反应。

第五步

N-(1-(((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)甲基)环丙基)氨基磺酰基氨基甲酸叔丁酯 **1g**

将氯磺酰异氰酸酯 (0.793 g, 5.6 mmol, 采用公知的方法 “*Organic Syntheses*, 1966, 46, 23-7” 制备而得) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 冷却至 0℃, 加入叔丁醇 (0.43 g, 5.8 mmol), 反应液在 0℃ 下反应 1 小时, 制得反应液 A。将粗品 **1f** (400 mg, 1.0 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 0.75 mL 三乙胺, 制得反应液 B。于 0℃ 下, 将反应液 A 加入反应液 B 中, 于 0℃ 反应 1 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液将反应液淬灭, 分液, 有机相依次用水洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **1g** (120 mg, 白色固体), 收率 20%。

MS *m/z* (LC-MS): 607.1 [*M*+18]

第六步

N-{1-[(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)甲基]环丙基}氨基磺酰胺 **1h**

将 **1g** (120 mg, 0.198 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 4 mL 三氟乙酸, 于室温下反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **1h** (160 mg, 褐色粘稠物), 产品不经纯化直接进行下步反应。

MS *m/z* (LC-MS): 490.0 [*M*+1]

第七步

N-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-(((1-(氨基磺酰基氨基)环丙基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **1**

将粗品 **1h** (160 mg, 0.27 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 加入碳酸钾 (230 mg, 1.67 mmol), 于 50℃ 反应 1 小时。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液中和反应, 分液,

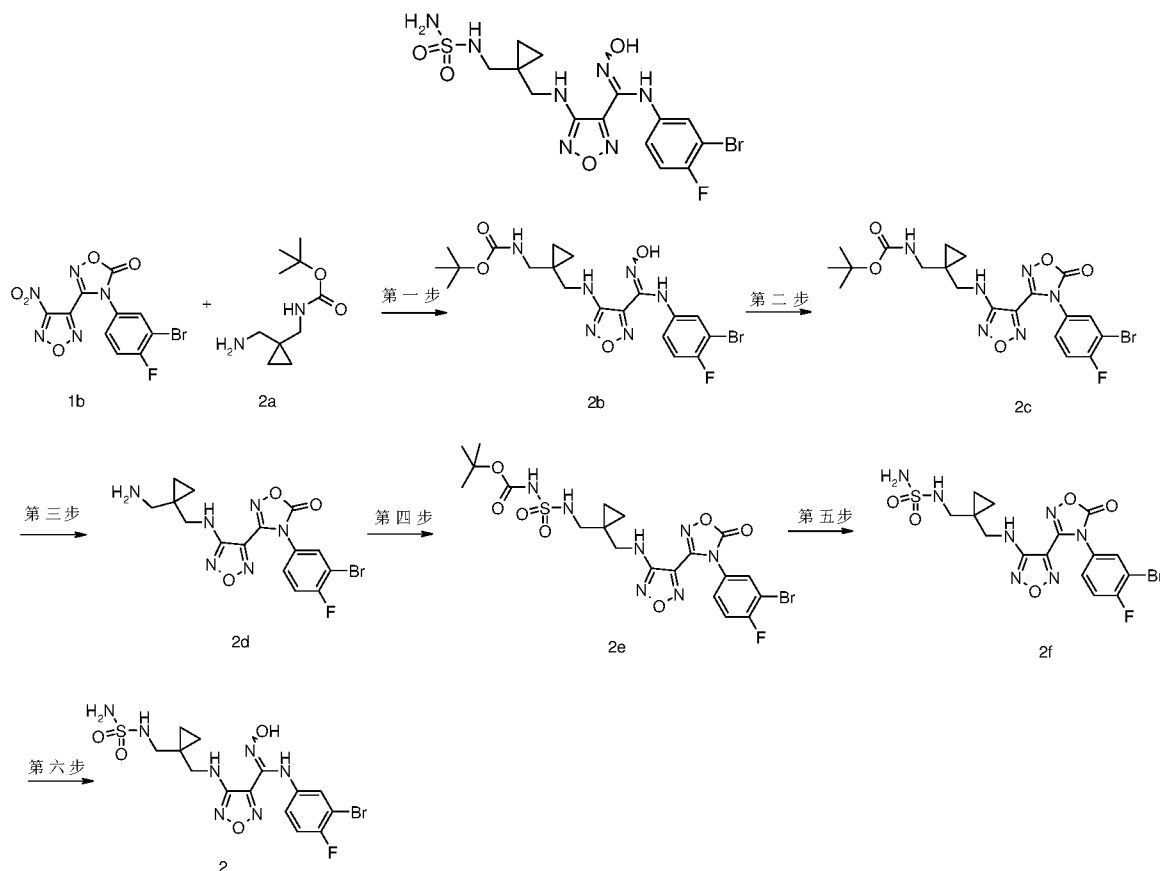
水相用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 **1** (10 mg，白色固体)，收率 7.5%。

MS m/z (ESI): 466.2[M+1]

- 5 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54(s, 1H), 8.89(s, 1H), 7.11-7.25(m, 3H), 6.78-6.79(m, 1H), 6.68(s, 2H), 6.23(t, 1H), 3.44(d, 2H), 0.94(s, 2H), 0.68(s, 2H).

实施例 2

N-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-(((1-((氨磺酰基氨基)甲基)环丙基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **2**



第一步

((1-(((4-((*N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基甲脒基-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)甲基)环丙基)甲基)氨基)甲酸叔丁酯 **2b**

将 **1b** (360 mg, 0.968 mmol)溶于 30 mL 四氢呋喃中，加入((1-(氨基甲基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 **2a** (387 mg, 1.935 mmol，采用专利申请“WO2009054468”公开的方法制备而得)，加入 2.9 mL 2*N* 的氢氧化钠溶液，于室温下反应 30 分钟。反应结束后，加入 1*N* 的盐酸调节反应液 pH<7，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗品标题产物 **2b** (650 mg，黄褐色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

((1-(((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)甲基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 **2c**

将粗品 **2b** (650 mg, 1.3 mmol) 溶于 30 mL 四氢呋喃中, 加入 *N,N'*-羰基二咪唑 (222 mg, 1.37 mmol), 于 70℃ 反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 用乙酸乙酯溶解残留物, 依次用 1N 盐酸、水、饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **2c** (715 mg, 褐色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

3-(4-(((1-(氨基甲基)环丙基)甲基)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 **2d**

将粗品 **2c** (715 mg, 1.36 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 5 mL 三氟乙酸, 于室温下反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **2d** (1.02 g, 红褐色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (LC-MS): 427.0 [M+1]

第四步

N-((1-(((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)甲基)环丙基)甲基)氨基磺酰基氨基甲酸叔丁酯 **2e**

将氯磺酰异氰酸酯 (509 mg, 3.59 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 冷却至 0℃, 加入叔丁醇 (267 mg, 3.59 mmol), 反应液于 0℃ 下反应 15 分钟, 制得反应液 A。

将粗品 **2d** (1.021 g, 2.4 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷, 加入 1 mL 三乙胺, 制得反应液 B。于 0℃ 下将反应液 A 加入反应液 B 中, 于 0℃ 反应 1 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液将反应液淬灭, 分液, 有机相依次用水洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **2e** (28 mg, 褐色固体), 收率 19%。

MS *m/z* (LC-MS): 621.0 [M+18]

第五步

N-({1-[(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]甲基}环丙基)甲基)氨基磺酰胺 **2f**

将 **2e** (282 mg, 0.466 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 5 mL 三氟乙酸, 于室温下反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **2f** (160 mg, 褐色粘稠物), 产品不经纯化直接进行下步反应。

MS *m/z* (LC-MS): 504.0 [M+1]

第六步

N-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-(((1-((氨基磺酰基氨基)甲基)环丙基)甲基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **2**

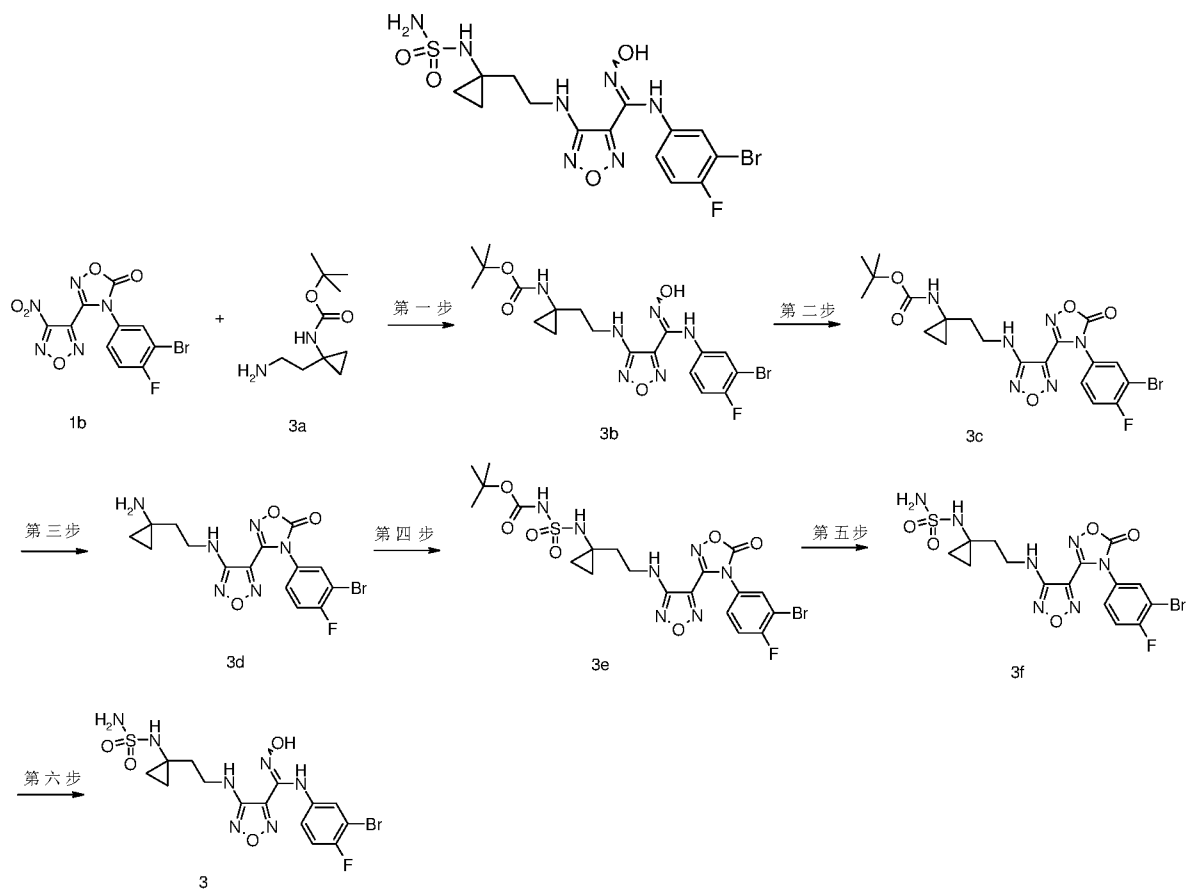
将粗品 **2f** (386 mg, 0.765 mmol)溶于 10 mL 甲醇中,加入碳酸钾(528 mg, 3.86 mmol), 于 50℃反应 1 小时。反应结束后,加入饱和氯化铵溶液中和反应,分液,水相用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物,得到标题产物 **2** (180 mg, 白色固体), 收率 49%。

MS m/z (ESI): 478.2[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 11.47(s, 1H), 8.89(s, 1H), 7.19(t, 1H), 7.10-7.12(m, 1H), 6.78-6.79(m, 1H), 6.77(t, 1H), 6.49(s, 2H), 6.14(t, 1H), 3.23(d, 2H), 2.86(d, 2H), 0.48(s, 4H).

实施例 3

N-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-(1-(氨基磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **3**



第一步

(1-(2-((4-(*N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基甲脒基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)乙基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 **3b**

将 **1b**(210 mg, 0.564 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中,加入叔丁酯 (1-(2-氨基乙基)环丙基)氨基甲酸 **3a** (240 mg, 1.19 mmol, 采用专利申请“WO2013020993”公开的方法制备而得),加入 1.5 mL 2*N* 的氢氧化钠溶液,于室温下反应 30 分钟。反应结束后,加入 1*N* 的盐酸调节反应液 pH<7,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,

用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗品标题产物 **3b** (370 mg，淡黄色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (LC-MS): 497.1 [M-1]

第二步

- 5 (1-(2-((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)乙基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 **3c**

将粗品 **3b** (370 mg, 0.74 mmol)溶于 15 mL 四氢呋喃中，加入 *N,N'*-羰基二咪唑(126 mg, 0.78 mmol)，于 70℃反应 1 小时。反应结束后，将反应液减压浓缩，用乙酸乙酯溶解残留物，依次用 1*N* 盐酸、水、饱和氯化钠溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥有机相，过滤，滤液减压浓缩，得到粗品标题产物 **3c** (350 mg，黄色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (LC-MS): 523.0 [M-1]

第三步

- 15 3-(4-((2-(1-氨基环丙基)乙基)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 **3d**

将粗品 **3c** (350 mg, 0.666 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中，加入 3 mL 三氟乙酸，于室温下反应 1 小时。反应结束后，将反应液减压浓缩，得到粗品标题产物 **3d** (300 mg，黄褐色油状物)，产品不经纯化直接进行下步反应。

第四步

- 20 *N*-(1-(2-((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)乙基)环丙基)氨基磺酰基氨基甲酸叔丁酯 **3e**

将氯磺酰异氰酸酯(145 mg, 1.024 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，加入叔丁醇(76 mg, 1.025 mmol)，反应液于 0℃下反应 15 分钟，制得反应液 A。将粗品 **3d** (500 mg, 1.17 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷，加入 1mL 三乙胺，制得反应液 B。于 0℃下，将反应液 A 加入反应液 B 中，于 0℃反应 1 小时。反应结束后，加入饱和碳酸氢钠溶液将反应液淬灭，分液，有机相依次用水洗涤，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 **3e** (180 mg，褐色固体)，收率 25%。

MS m/z (LC-MS): 602.0 [M-1]

第五步

- 30 *N*-{1-[2-({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)乙基)环丙基}氨基磺酰胺 **3f**

将 **3e** (180 mg, 0.298 mmol)溶于 40 mL 二氯甲烷中，加入 2 mL 三氟乙酸，于室温下反应 1 小时。反应结束后，将反应液减压浓缩，得到粗品标题产物 **3f** (223 mg，褐黄色粘稠物)，产品不经纯化直接进行下步反应。

第六步

N-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **3**

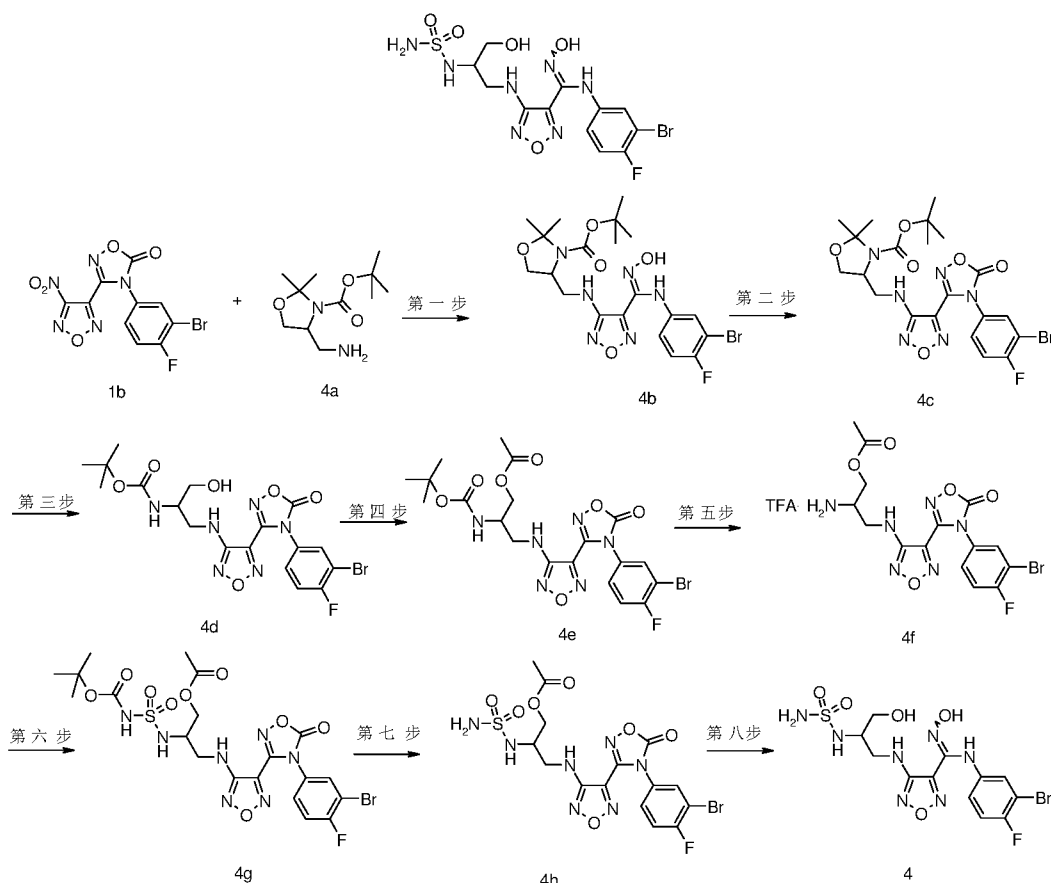
将粗品 **3f** (223 mg, 0.44 mmol)溶于 15 mL 甲醇中, 加入碳酸钾(380 mg, 2.75 mmol), 于 50℃反应 1 小时。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液中中和反应, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **3** (70 mg, 白色固体), 收率 33%。

MS *m/z* (ESI): 480.1[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 11.45(s, 1H), 8.89(s, 1H), 7.19(t, 1H), 7.07-7.10(m, 2H), 6.77-6.78(m, 1H), 6.60(s, 2H), 6.13(t, 1H), 3.38-3.43(m, 2H), 1.82(t, 2H), 0.88(t, 2H), 0.46(t, 2H).

实施例 4

N-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((3-羟基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **4**



第一步

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)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸叔丁酯 **4b**

将 **1b** (505 mg, 1.54 mmol)溶于 30 mL 四氢呋喃中, 加入 4-(氨基甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸叔丁酯 **4a** (630 mg, 2.73 mmol, 采用专利申请“WO2013020993”

公开的方法制备而得), 加入 4 mL 2N 的氢氧化钠溶液, 于室温下反应 30 分钟。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液调节溶液 pH 为 9, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **4b** (667 mg, 褐色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

5 MS m/z (LC-MS): 529.1 [M-1]

第二步

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)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸叔丁酯 **4c**

10 将粗品 **4b** (667 mg, 1.26 mmol) 溶于 20 mL 四氢呋喃中, 加入 *N,N'*-羰基二咪唑 (225 mg, 1.38 mmol), 于 70°C 反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 用乙酸乙酯溶解残留物, 依次用 1N 盐酸、水、饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **4c** (710 mg, 黄褐色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (LC-MS): 555.1 [M-1]

15 第三步

(1-((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)-3-羟基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **4d**

20 将粗品 **4c** (710 mg, 1.28 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (124 mg, 0.65 mmol), 于室温下反应 12 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和反应, 将反应液减压浓缩, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **4d** (310 mg, 黄褐色油状物), 收率 47%。

MS m/z (LC-MS): 513.0 [M-1]

第四步

25 3-(((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-((叔丁氧羰基)氨基)丙基)乙酸酯 **4e**

30 将 **4d** (310 mg, 0.60 mmol) 溶于 30 mL 二氯甲烷中, 加入 0.18 mL 三乙胺, 冷却至 0°C, 滴加乙酰氯 (0.066 mL, 0.92 mmol), 于 0°C 反应 1 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 分液, 有机相依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **4e** (510 mg, 褐色粘稠物), 产品不经纯化直接进行下步反应。

MS m/z (LC-MS): 556.0 [M-1]

第五步

35 2-氨基-3-(((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)丙基)乙酸酯 三氟乙酸盐 **4f**

将粗品 **4e** (300 mg, 0.538 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷, 加入 3 mL 三氟乙酸, 于室温反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **4f** (510 mg, 黄褐色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步。

第六步

- 5 3-((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-((*N*-(叔丁氧羰基)氨磺酰基)氨基)丙基乙酸酯 **4g**

将氯磺酰异氰酸酯(120 mg, 0.848 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 冷却至 0℃, 加入叔丁醇(63 mg, 0.849 mmol), 反应液于 0℃反应 15 分钟, 制得反应液 A。将粗品 **4f** (510 mg, 1.11 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 1 mL 三乙胺, 制得反应液 B。于室温将反应液 A 加入反应液 B 中, 于室温反应 1 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液将反应液淬灭, 分液有机相依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **4g** (238 mg, 黄色固体), 收率 33%。

MS m/z (LC-MS): 653.0 [M+18]

15

第七步

- 3-((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-(氨磺酰基氨基)丙基乙酸酯 **4h**

将 **4g** (238 mg, 0.37 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 3 mL 三氟乙酸, 于室温下反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **4h** (250 mg, 淡褐色粘稠物), 产品不经纯化直接进行下步反应。

20

第八步

- N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((3-羟基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **4**

将粗品 **4h** (250 mg, 0.666 mmol)溶于 20 mL 甲醇中, 加入碳酸钾(600 mg, 4.35 mmol), 于 50℃反应 1.5 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **4** (40 mg, 淡黄色固体), 收率 18%。

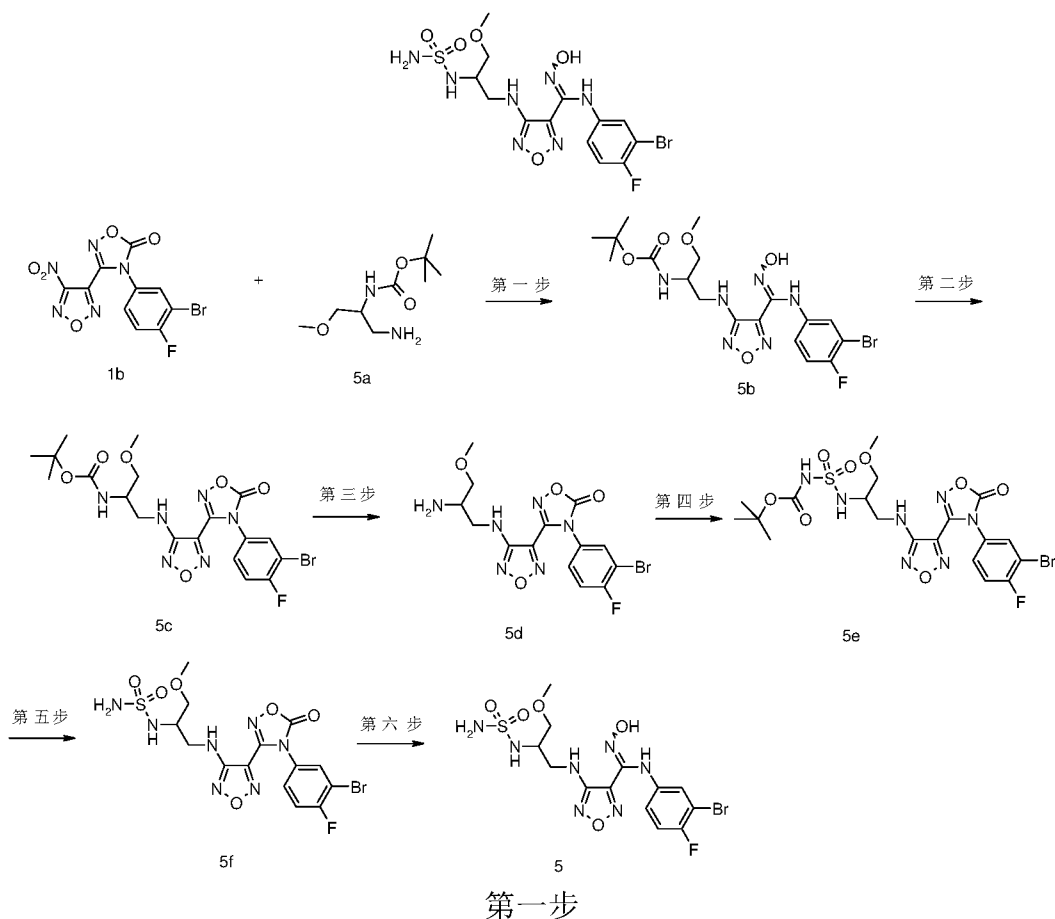
MS m/z (ESI): 468.1[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 11.47(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.12-7.19(m, 2H), 6.77-6.78(m, 2H), 6.61(d, 1H), 6.56(s, 1H), 6.20-6.22(m, 1H), 4.82(t, 1H), 4.02-4.04(m, 1H), 3.44-3.57(m, 3H), 3.24-3.26(m, 1H).

30

实施例 5

- N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((3-甲氧基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **5**



(1-((4-(*N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基甲脒基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)-3-甲氧基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **5b**

将 **1b** (756 mg, 2.03 mmol) 溶于 50 mL 四氢呋喃中, 加入(1-氨基-3-甲氧基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **5a** (800 mg, 3.92 mmol, 采用专利申请“WO2012002577”公开的方法制备而得), 加入 6 mL 2*N* 的氢氧化钠溶液, 于室温反应 30 分钟。反应结束后, 加入 1*N* 的盐酸调节反应液至 pH<7, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **5b** (1 g, 黄色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (LC-MS): 475.1 [*M*+1-28]

第二步

(1-((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)-3-甲氧基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **5c**

将粗品 **5b** (1 g, 1.99 mmol) 溶于 30 mL 四氢呋喃中, 加入 *N,N'*-羰基二咪唑 (322 mg, 1.99 mmol), 于 70°C 反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 用乙酸乙酯溶解残留物, 依次用 1*N* 盐酸、水、饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **5c** (1 g, 黄色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

3-(4-((2-氨基-3-甲氧基丙基)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 **5d**

将粗品 **5c** (1 g, 1.89 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 10 mL 三氟乙酸, 于室温反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **5d** (1.55 g, 黄褐色油状物), 产品不经纯化直接进行下步反应。

MS m/z (LC-MS): 429.1[M+1]

第四步

N-(1-((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)-3-甲氧基丙烷-2-基)氨基磺酰基氨基甲酸叔丁酯 **5e**

10 将氯磺酰异氰酸酯(400 mg, 2.83 mmol)溶于 30 mL 二氯甲烷中, 冷却至 0℃, 加入叔丁醇(210 mg, 2.83 mmol), 反应液于 0℃反应 15 分钟制得反应液 A。将粗品 **5d** (1.55 g, 3.6 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷, 冷却至 0℃, 加入 2.5 mL 三乙胺, 制得反应液 B。于室温将反应液 A 滴加入反应液 B 中, 于室温反应 1 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液将反应液淬灭, 分液, 有机相依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **5e** (1.3 g, 黄褐色固体), 收率 59%。

MS m/z (LC-MS): 625.0 [M+18]

第五步

20 *N*-[1-({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)-3-甲氧基丙烷-2-基]氨基磺酰胺 **5f**

将 **5e** (410 mg, 0.67 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 8 mL 三氟乙酸, 于室温下反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **5f** (574 mg, 褐色油状物), 产品不经纯化直接进行下步反应。

第六步

25 *N*-(3-溴-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((3-甲氧基-2-(氨基磺酰基氨基)丙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **5**

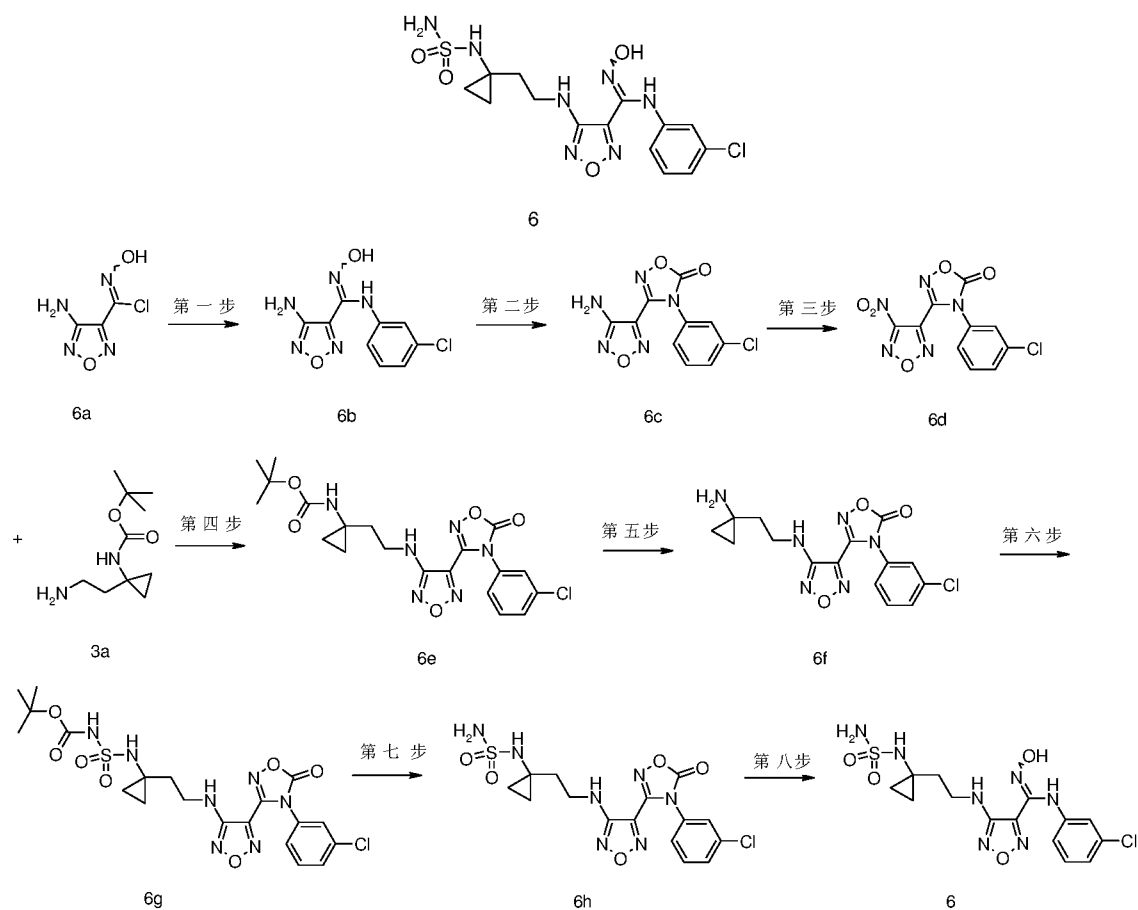
30 将粗品 **5f** (574 mg, 1.129 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃中, 加入 3 mL 2*N* 的氢氧化钠溶液, 于室温反应 15 分钟。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液中和反应, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **5** (150 mg, 白色固体), 收率 27%。

MS m/z (ESI): 484.1[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.45(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.12-7.19(m, 2H), 6.74-6.78(m, 2H), 6.59(s, 2H), 6.20-6.2(m, 1H), 3.61-3.63(m, 1H), 3.43-3.46(m, 2H), 3.25-3.36(m, 2H), 3.28(s, 3H).

实施例 6

N-(3-氯苯基)-*N'*-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **6**



5

第一步

4-氨基-*N*-(3-氯苯基)-*N'*-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **6b**

将 3-氯苯胺(4.7 g, 36.8 mmol)溶于 100 mL 乙醇, 加入预制的 50 mL 4-氨基-*N*-羟基 1,2,5-噁二唑-3-碳酰亚胺基氯 **6a** (5 g, 30.8 mmol, 采用公知的方法“*Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137(33), 10532-10535”制备而得)的乙醇混悬液, 滴加三乙胺(5.1 mL, 36.7 mmol), 搅拌反应 12 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **6b** (6.0 g, 淡黄色固体), 产率 76.9%。

10

第二步

3-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 **6c**

将 **6b** (5 g, 19 mmol)溶于 100 mL 四氢呋喃中, 加入 *N,N'*-羰基二咪唑(3.2 g, 19 mmol), 于 70℃ 下反应 1 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯和 1*N* 盐酸, 分液, 用饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩, 用乙酸乙酯和正己烷打浆得粗品标题产物 **6c** (3.7 g, 淡黄褐色固体), 产品不经纯化直接进行下步反应。

20

第三步

4-(3-氯苯基)-3-(4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 **6d**

将粗品 **6c** (800 mg, 2.86 mmol)溶于 15 mL 三氟乙酸中, 加入 7 mL 双氧水 (30%), 于 50℃反应 12 小时。反应结束后, 加入乙酸乙酯, 再加入饱和亚硫酸钠溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **6d** (320 mg, 淡黄色固体), 产率 36%。

第四步

10 (1-(2-((4-(4-(3-氯苯基)-5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基)乙基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 **6e**

将 **6d** (320 mg, 1.03 mmol)和 **3a** (227 mg, 1.135 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中, 加入 1.1 mL 1N 的氢氧化钠溶液, 搅拌反应 30 分钟。反应结束后, 加入 1N 的盐酸调节反应液 pH<7, 加入乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **6e** (540 mg, 淡黄色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第五步

3-(4-((2-(1-氨基环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-基)-4-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 **6f**

20 将粗品 **6e** (540 mg, 1.17 mmol)溶于 15 mL 二氯甲烷中, 加入 10 mL 三氟乙酸搅拌反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **6f** (900 mg, 褐色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第六步

N-(1-(2-((4-(4-(3-氯苯基)-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)乙基)环丙基)氨基磺酰基氨基甲酸叔丁酯 **6g**

25 将氯磺酰异氰酸酯(215 mg, 1.52 mmol)溶于 15 mL 二氯甲烷中, 冷却至 0℃, 加入叔丁醇(113 mg, 1.52 mmol), 反应液于 0℃下反应 15 分钟, 制得反应液 A。将粗品 **6f** (900 mg, 2.48 mmol)溶于 30 mL 二氯甲烷, 加入 1mL 三乙胺, 制得反应液 B。于 0℃下将反应液 A 加入反应液 B 中, 反应 1 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液将反应淬灭, 分液, 有机相依次用水洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 30 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **6g** (270 mg, 白色固体), 收率 20%。

第七步

N-{1-[2-({4-[4-(3-氯苯基)-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)乙基]环丙基}氨基磺酰胺 **6h**

将 **6g** (270 mg, 0.498 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 5 mL 三氟乙酸, 搅拌反应 1 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **6h** (264mg, 淡黄色固体), 产品不经纯化直接进行下步反应。

第八步

5 *N*-(3-氯苯基)-*N'*-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **6**

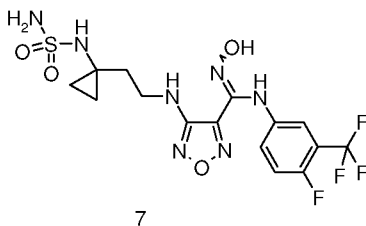
将粗品 **6h** (264 mg, 0.597mmol) 溶于 30 mL 四氢呋喃中, 加入 1.2 mL 2.5*M* 的氢氧化钠溶液, 搅拌反应 15 分钟。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 **6** (50 mg, 白色固体), 收率 20%。

MS *m/z* (ESI): 414.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.17 (t, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 3.56 (t, 2H), 1.93 (t, 2H), 1.00-1.03 (m, 2H), 0.59-0.62 (m, 2H).

实施例 7

N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-*N'*-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **7**



7

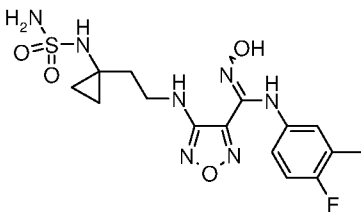
采用实施例 6 的合成路线, 将第一步原料替换为 **6a** 和 4-氟-3-(三氟甲基)苯胺, 制得标题产物 **7** (170 mg, 白色固体)。

MS *m/z* (ESI): 468.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.14-7.20 (m, 2H), 7.10-7.12 (m, 1H), 3.56 (t, 2H), 1.94 (t, 2H), 1.00-1.03 (m, 2H), 0.60-0.63 (m, 2H).

实施例 8

N-(4-氟-3-甲基苯基)-*N'*-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **8**



8

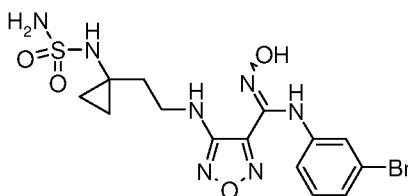
采用实施例 6 的合成路线, 将第一步原料替换为 **6a** 和 4-氟-3-甲基苯胺, 制得标题产物 **8** (150 mg, 白色固体)。

MS m/z (ESI): 414.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.87 (t, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.68-6.72 (m, 1H), 3.53 (d, 2H), 2.20 (d, 3H), 1.91 (t, 2H), 0.99-1.02 (m, 2H), 0.58-0.61 (m, 2H).

实施例 9

N-(3-溴苯基)-*N'*-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **9**



9

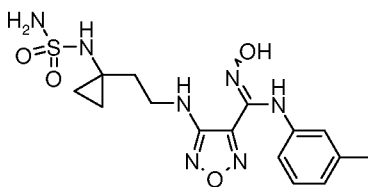
采用实施例 6 的合成路线, 将第一步原料替换为 **6a** 和 3-溴苯胺, 制得标题产物 **9** (50 mg, 白色固体)。

MS m/z (ESI): 462.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.11-7.12 (m, 2H), 7.01-7.02 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 3.55 (t, 2H), 1.93 (t, 2H), 1.00-1.03 (m, 2H), 0.59-0.62 (m, 2H).

实施例 10

N'-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-*N*-(*m*-甲苯基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **10**



10

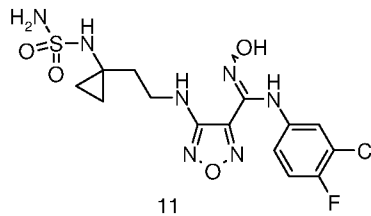
采用实施例 6 的合成路线, 将第一步原料替换为 **6a** 和 间甲苯胺, 制得标题产物 **10** (250 mg, 白色固体)。

MS m/z (ESI): 396.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.08 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.52 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.90 (t, 2H), 0.98-1.01 (m, 2H), 0.57-0.60 (m, 2H).

实施例 11

N-(3-氯-4-氟苯基)-*N'*-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **11**



11

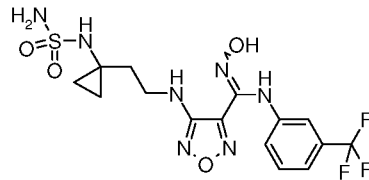
采用实施例 6 的合成路线, 将第一步原料替换为 **6a** 和 3-氯-4-氟苯胺, 制得标题产物 **11** (30 mg, 褐色固体)。

MS m/z (ESI): 434.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.08 (t, 1H), 6.98-6.99 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 3.55 (t, 2H), 1.93 (t, 2H), 1.01 (s, 2H), 0.61 (s, 2H).

实施例 12

N'-羟基-4-((2-(1-(氨磺酰基氨基)环丙基)乙基)氨基)-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒 **12**



12

采用实施例 6 的合成路线, 将第一步原料替换为 **6a** 和 3-(三氟甲基)苯胺, 制得标题产物 **12** (105 mg, 白色固体)。

MS m/z (ESI): 450.3[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.38 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.57 (t, 2H), 1.94 (t, 2H), 1.00-1.03 (m, 2H), 0.59-0.62 (m, 2H).

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明, 但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

测试例 1:

1、本发明化合物对人源 IDO1 蛋白酶抑制活性的测定

体外人源 IDO1 蛋白酶活性通过以下的方法进行测试。

该方法用来测定本发明中的化合物对人源 IDO1 蛋白酶活性的抑制作用。

一、实验材料及仪器

1、酶标仪(Synergy HT, BIOTEK)

2、色氨酸(T0254-5G, Sigma-Aldrich)

3、过氧化氢酶 来源于牛肝脏(C1345-1G, Sigma-Aldrich))

4、亚甲蓝(M9140-25G, Sigma-Aldrich)

5、L-抗坏血酸钠(A7631-25G, Sigma-Aldrich)

- 6、4-(二甲基氨基)苯甲醛(D2004-25G, Sigma-Aldrich)
- 7、三氯乙酸(T9159-100G, Aigma-Aldrich)
- 8、IDO1 基因(SC126221, Origene)
- 9、rosseta (CW0811A, 北京康为世纪生物科技有限公司)

- 5 10、涡旋混合器(6776, Corning)
- 11、迷你板式离心机(mini-p25, ABSON life science equipment)

二、实验步骤

IDO1 蛋白酶的自制

- 将 IDO1 基因通过基因克隆技术转入到 PET30a 质粒中，然后转入感受态的大肠杆菌 rosseta；在液态 LB (Luria-Bertani) 培养基[根据《分子克隆实验指南》(J. 萨姆布鲁克 D. W. 拉塞尔著) 配制每升培养基]中放大培养，收集菌体，超声破碎，通过挂柱，洗脱得到纯化的 IDO1 蛋白酶。

化合物测试实验:

- 用 50mM 的 KPB 将 100ul 的酶 (IDO1) 30 倍稀释至 3ml，浓度为 26ng/ul 的酶溶液，在 96 孔反应板 (AXYGEN, PCR-96-FLT-C) (以下简称反应板) 每孔加入加入 24ul 酶溶液。空白孔加入 24ul KPB 缓冲液[KPB 缓冲液的配制(50mM): 用分析天平 称取 KH_2PO_4 6.805g 放入 1000ml 的烧杯，用量筒加入去离子水至 900ml，用 1M 的 KOH 调整 pH 至 6.5，将其导入 1L 的量筒内，补水至 1L 即可。4℃ 储存]。在反应板加入 1ul 的化合物或 DMSO 到对应的反应孔中。准备 A 液:
- 20 取 250ul 500mM L-抗坏血酸钠加 1437ul KPB，涡旋混合器最大速度混匀 3 秒。B 液: 125ul 10mM 色氨酸的酸 加 100ul 100000 单位/ml 的过氧化氢酶，加 5ul 10mM 的亚甲蓝，最后加 1437ul KPB，涡旋混合器最大速度混匀 3 秒。取 1500ul A 液与 1500ul B 液，在 vortex 上最大速度混匀 3 秒。然后将此混合液以每孔 24ul 加入反应板中。将反应板放入板式离心机最高速度离心 15 秒，使反应液体都汇聚到底部，振荡器混匀 30 秒，在恒温孵育箱内，37℃，孵育 1h。在反应板中，每孔加入 10ul 30%(W/V)三氯乙酸，在孵育箱内 65℃孵育 15 分钟。将反应板在离心机上 4700RPM 离心，室温，5 分钟。用排枪从反应板中转移 40ul 上清液到对应 96 孔测试板 (corning, #3599) 中。每孔加入 40ul 2% (W/V) 的 4-(二甲基氨基)苯甲醛/冰醋酸溶液，在振荡器上最大速度，混匀 1 分钟。在室温孵育 2 分钟后，在 Synergy HT(BIOTEK)上读取 480nm 处的吸光值。
- 30

本发明中化合物对人源 IDO1 蛋白酶抑制活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC_{50} 值见表 1。

表 1 本发明中化合物对人源 IDO1 蛋白酶活性抑制 IC_{50}

| 实施例编号 | $\text{IC}_{50}(\text{nM})$ |
|-------|-----------------------------|
| 2 | 78 |
| 3 | 18 |

| | |
|----|----|
| 4 | 57 |
| 5 | 68 |
| 6 | 28 |
| 7 | 98 |
| 8 | 15 |
| 9 | 9 |
| 11 | 77 |
| 12 | 70 |

结论：本发明化合物对人源 IDO1 蛋白酶活性具有明显的抑制作用。

测试例 2、本发明化合物对 HeLa 细胞内 IDO 蛋白酶抑制活性的测定
HeLa 细胞内 IDO 蛋白酶活性通过以下的方法进行测试。

- 5 该方法用来测定本发明中的化合物对 HeLa 细胞内 IDO 蛋白酶活性的抑制作用。（注：HeLa 细胞株在干扰素伽马（INF- γ ）的诱导下表达吡啶胺 2,3-双加氧酶（IDO））

一、实验材料及仪器

- 10 1、酶标仪（Synergy HT, BIOTEK）
2、色氨酸（T0254-5G, Sigma-Aldrich）
3、4-(二甲基氨基)苯甲醛（D2004-25G, Sigma-Aldrich）
4、三氯乙酸(T9159-100G, Aigma-Aldrich)
5、HeLa 细胞株（CCL-2, ATCC）

二、实验步骤

- 15 用新鲜细胞培养基制取 HeLa 细胞悬液，以 10000 个细胞/孔加入 100ul 培养体系的 96 孔细胞培养板中，5%二氧化碳 37℃培养 24 小时。去除上清，先每孔加入 90ul 无血清 DMEM 高糖培养基；然后每孔分别加入 10ul 配制在含 INF- γ 和色氨酸的培养基中的化合物（其终浓度为：100000，10000，1000，100，10，1nM），48 小时 5%二氧化碳 37℃培养取出 96 孔细胞培养板中上清 80ul 至 96 孔圆底板
20 中，每孔加入 16ul 30%（W/V）三氯乙酸，在孵育箱内 65℃孵育 25 分钟。将反应板在离心机上 4700RPM 离心，5 分钟。用排枪从反应板中转移 50ul 上清液到 96 孔平底透明板中，然后每孔加入 50ul 2%（W/V）的 4-(二甲基氨基)苯甲醛/冰醋酸溶液，在振荡器上混匀 1 分钟。在室温孵育 2 分钟后，在 Synergy HT Reader 上读取 480nm 处的吸光值。

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

表 2 本发明中化合物对 HeLa 细胞内 IDO 蛋白酶活性抑制 IC₅₀

| 实施例编号 | IC ₅₀ (nM) |
|-------|-----------------------|
| 1 | 73 |

| | |
|----|----|
| 3 | 3 |
| 4 | 16 |
| 5 | 73 |
| 6 | 7 |
| 7 | 24 |
| 8 | 6 |
| 9 | 5 |
| 10 | 59 |
| 11 | 14 |
| 12 | 15 |

结论：本发明化合物对 **Hela** 细胞内 **IDO** 蛋白酶活性具有明显的抑制作用。

药代动力学评价

测试例 3、本发明实施例 3、6 和 8 化合物的药代动力学测试

1、摘要

以SD大鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了大鼠静脉注射给予实施例3、6和8化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本发明化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

实施例3、6和8化合物

2.2 试验动物

健康成年SD大鼠12只，雌雄各半，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司，动物生产许可证号：SCXK(沪)2008-0016。

2.3 药物配制

称取适量药物，加入0.3 ml 二甲基乙酰胺使溶解，后加入10% 2-羟丙基-β-环糊精至终体积，超声制成2.0 mg/ml混悬液。

2.4 给药

SD大鼠12只，雌雄各半，平均分成3组；禁食一夜后分别灌胃给药，给药体积10 ml/kg。

3、操作

灌胃给药组于给药前及给药后0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0 h 由眼眶采血0.1 ml，置于肝素化试管中，3500 rpm离心10 min分离血浆，于-20℃保存，给药后2 h进食。

用LC/MS/MS法测定不同化合物灌胃给药后大鼠血浆中的待测化合物含量。

4、药代动力学参数结果

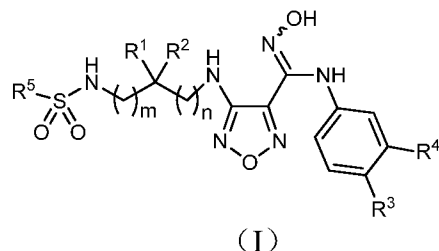
表3 本发明实施例3、6和8化合物的药代动力学参数

| 实施例
编号 | 药代实验(20mg/kg) | | | | | |
|-----------|--------------------------|--------------|----------------------|-----------|--------------|-------------------------|
| | 血药浓度 | 曲线面积 | 半衰期 | 滞留时间 | 清除率 | 表观分布容积 |
| | C _{max} (ng/mL) | AUC(ng/mL*h) | t _{1/2} (h) | MRT(h) | CL/F(l/h/kg) | V _z /F(l/kg) |
| 3 | 2053±592 | 14193±9156 | 3.27±0.45 | 5.82±1.40 | 36.1±28.6 | 9587±6731 |
| 6 | 1422±469 | 9618±4783 | 4.04±0.739 | 6.33±1.25 | 43.3±23.9 | 14326±6611 |
| 8 | 2068±655 | 8648±3148 | 2.57±0.47 | 4.48±0.46 | 42.8±15.7 | 9117±2184 |

结论：本发明化合物的药代吸收良好，具有明显的药代吸收效果。

权利要求书

1、一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐：



其中：

~~~~~ 选自顺式异构体、反式异构体或顺反异构体的混合物；

$R^1$  选自烷基、环烷基和烷氧基，其中所述的烷基、环烷基、烷氧基各自独立地任选进一步被选自羟基、烷基、烷氧基和卤代烷基中的一个或多个取代基所取代；

$R^2$  选自氢原子、烷基、环烷基和烷氧基，其中所述的烷基、环烷基、烷氧基各自独立地任选进一步被选自羟基、烷基、烷氧基和卤代烷基中的一个或多个取代基所取代；

或  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的碳原子一起形成环烷基或杂环基，其中所述的环烷基、杂环基任选进一步被选自烷基、卤素、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NHS(O)_mR^8$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$  和  $-C(O)OR^8$  中的一个或多个取代基所取代；

$R^3$  和  $R^4$  各自独立地选自氢原子、烷基、氰基、氨基、卤素、烯基、炔基、羟基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被选自羟基、卤素、氨基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

$R^5$  选自烷基和氨基，所述的烷基和氨基任选进一步被选自羟基、卤素、氨基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述烷基优选  $C_{1-4}$  烷基；

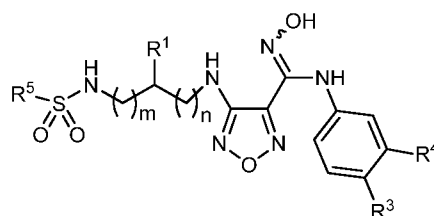
$R^6$  和  $R^7$  各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

$R^8$  选自氢原子、烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被选自烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

m 为 0、1、2;  
n 为 0、1、2; 且  
p 为 0、1、2。

2、根据权利要求 1 所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其中  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、或卤代烷基，所述卤素优选为氟、氯或溴，所述烷基优选为  $C_{1-4}$  烷基，所述卤代烷基优选为三氟甲基。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式 (II) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐：



(II)

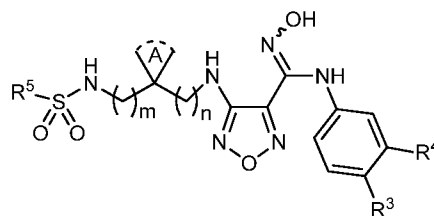
其中：

$R^1$  为烷基或烷氧基，所述的烷基或烷氧基进一步被一个或多个羟基或烷氧基所取代；优选  $R^1$  为被羟基或烷氧基取代的烷基；

~~~~~、 $R^3$ ~ $R^5$ 、m、n 如权利要求 1 中所定义。

4、根据权利要求 3 所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其中，m 为 0 和/或 n 为 1。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式 (III) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐：



(III)

其中:

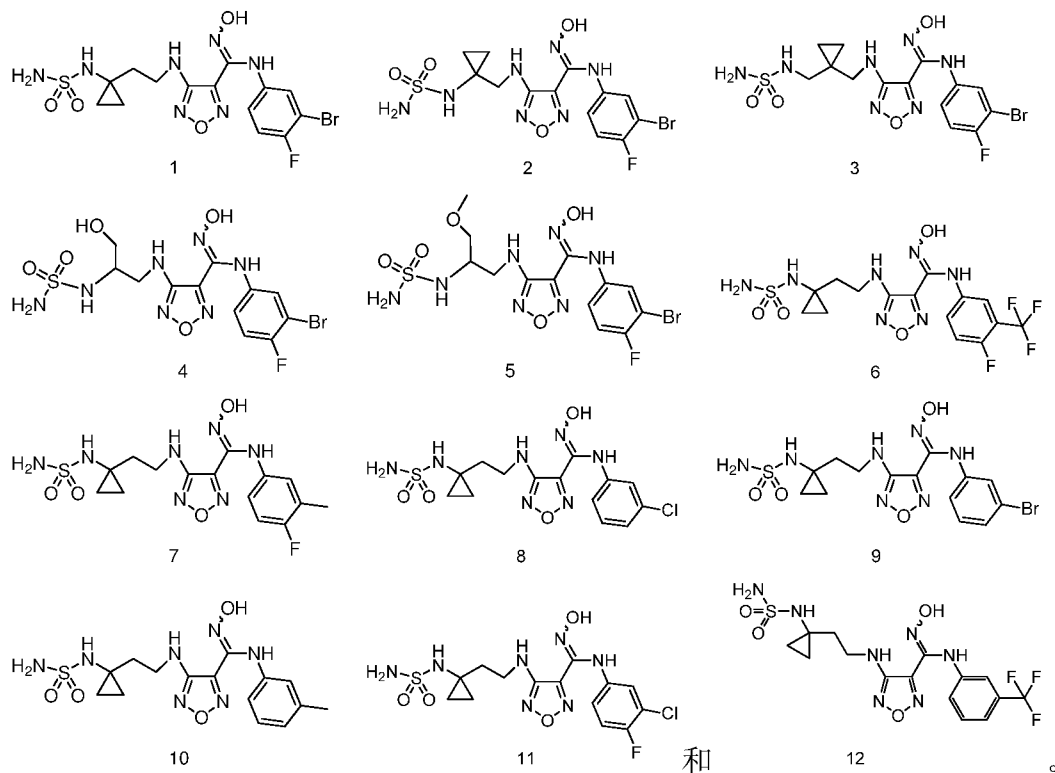
A 为 3~8 元环, 其中所述的环选自碳环或杂环;

~~~~~、 $R^3 \sim R^5$ 、m、n 如权利要求 1 中所定义。

5 6、根据权利要求 5 所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐, 其中 A 为环烷基, 优选为环丙基。

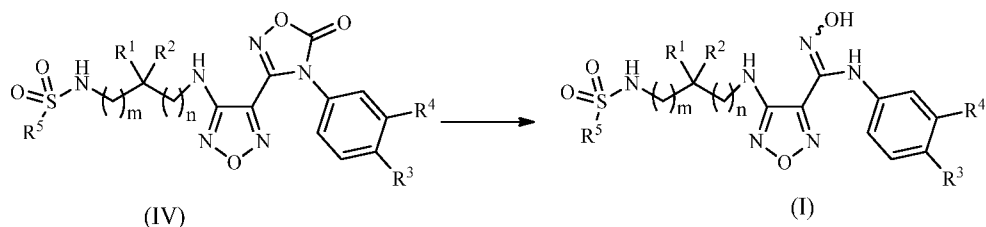
7、根据权利要求 6 所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐, 其中 m 为 0 或 1 和/或 n 为 1 或 2。

8、根据权利要求 1~7 任意一项所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐, 其中所述化合物选自:



20

9、一种制备根据权利要求 1 所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐的方法, 该方法包括:



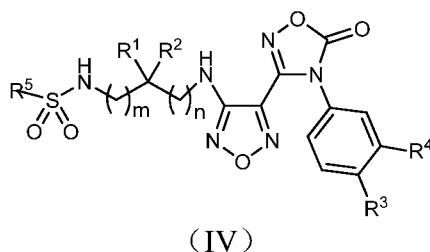
通式 (IV) 化合物在碱性条件下开环得到通式 (I) 化合物；

其中：

$\sim$ 、 $R^1 \sim R^5$ 、 $m$ 、 $n$  如权利要求 1 中所定义。

5

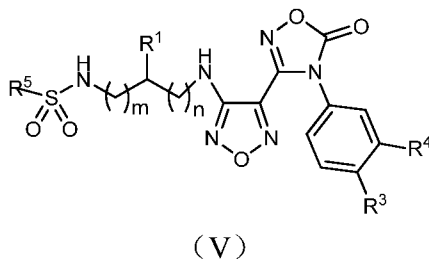
10、一种通式 (IV) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐：



10 其中：

$R^1 \sim R^5$ 、 $m$ 、 $n$  如权利要求 1 中所定义。

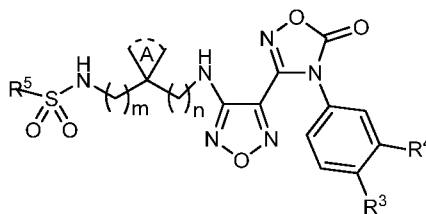
11、根据权利要求 10 所述的通式 (IV) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，  
15 其为通式 (V) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐：



其中： $R^1$ 、 $R^3 \sim R^5$ 、 $m$ 、 $n$  如权利要求 10 中所定义。

20

12、根据权利要求 10 所述的通式 (IV) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，  
其为通式 (VI) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐：



(VI)

其中：

A 为 3~8 元环，其中所述的环选自碳环或杂环；

5  $\text{R}^3\sim\text{R}^5$ 、m、n 如权利要求 10 中所定义。

13、一种药物组合物，其含有治疗有效量的根据权利要求 1~8 任意一项所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

14、根据权利要求 1~8 任意一项所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，或根据权利要求 13 所述的组合物在制备用于预防和/或治疗具有 IDO 介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病的药物中的用途。

15、根据权利要求 14 所述的用途，其中所述具有 IDO 介导的色氨酸代谢途径病理学特征的疾病选自癌症、骨髓增生异常综合征、阿尔茨海默病、自身免疫性疾病、抑郁症、焦虑症、白内障、心理障碍和艾滋病。

16、根据权利要求 15 所述的用途，其中所述癌症选自乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV 期黑色素瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2016/076975**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 271/08 (2006.01) i; A61K 31/4245 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 35/02 (2006.01) i; A61P 25/28 (2006.01) i; A61P 37/00 (2006.01) i

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN: IDO, dioxygenase, cancer, tumour

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages       | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | CN 102164902 A (INCYTE CORPORATION), 24 August 2011 (24.08.2011), the whole document     | 1-16                  |
| A         | US 2007/0185165 A1 (COMBS, A.P. et al.), 09 August 2007 (09.08.2007), the whole document | 1-16                  |
| A         | WO 2008/058178 A1 (INCYTE CORPORATION), 15 May 2008 (15.05.2008), the whole document     | 1-16                  |

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

☒ See patent family annex.

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

|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>13 May 2016 (13.05.2016)                                                                                                                              | Date of mailing of the international search report<br><b>31 May 2016 (31.05.2016)</b> |
| Name and mailing address of the ISA/CN:<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No.: (86-10) 62019451 | Authorized officer<br><b>HE, Yibo</b><br>Telephone No.: (86-10) <b>010-62413746</b>   |

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

International application No.

**PCT/CN2016/076975**

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Publication Date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CN 102164902 A                             | 24 August 2011   | ZA 201100143 A<br>US 2014023663 A1<br>TW I453204 B<br>IL 210402 A<br>CN 104042611 A<br>PH 12014500947 A1<br>WO 2010005958 A2<br>US 2010015178 A1<br>CA 2743975 A1<br>VN 27071 A<br>HK 1157692 AO<br>JP 5819451 B2<br>HK 1206029 AO<br>WO 2010005958 A3<br>CN 102164902 B<br>MX 2011000235 A<br>SG 168047 B<br>US 8796319 B2<br>HK 1157692 A1<br>KR 20110031971 A<br>NZ 590268 A<br>SG 192485 A1<br>US 2015190378 A1<br>EP 2315756 A2<br>JP 2014114299 A<br>US 8822511 B2<br>AU 2009268739 A1<br>JP 5465720 B2<br>US 2014315962 A1<br>EP 2315756 B9<br>IN 201005026 P2<br>US 8993605 B2<br>US 2012058079 A1<br>MX 301035 B<br>EP 2315756 B1<br>ES 2524266 T9<br>TW 201006827 A<br>JP 2011527686 A<br>US 8088803 B2<br>AU 2014210662 A1<br>EP 2824100 A1<br>SG 168047 A1<br>PH 12011500027 B1<br>AU 2009268739 B2<br>ES 2524266 T3 | 28 August 2013<br>23 January 2014<br>21 September 2014<br>31 December 2012<br>17 September 2014<br>30 March 2015<br>14 January 2010<br>21 January 2010<br>14 January 2010<br>25 August 2011<br>06 July 2012<br>24 November 2015<br>31 December 2015<br>24 June 2010<br>23 July 2014<br>28 February 2011<br>31 July 2013<br>05 August 2014<br>02 October 2015<br>29 March 2011<br>30 November 2012<br>30 August 2013<br>09 July 2015<br>04 May 2011<br>26 June 2014<br>02 September 2014<br>27 January 2011<br>09 April 2014<br>23 October 2014<br>22 July 2015<br>25 November 2011<br>31 March 2015<br>08 March 2012<br>06 July 2012<br>03 September 2014<br>05 October 2015<br>16 February 2010<br>04 November 2011<br>03 January 2012<br>28 August 2014<br>14 January 2015<br>28 February 2011<br>22 August 2014<br>08 May 2014<br>04 December 2014 |
| US 2007/0185165 A1                         | 09 August 2007   | WO 2007075598 A3<br>TW 200730515 A<br>US 8450351 B2<br>US 8951536 B2<br>JP 5294874 B2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 01 November 2007<br>16 August 2007<br>28 May 2013<br>10 February 2015<br>18 September 2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

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

International application No.

**PCT/CN2016/076975**

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family      | Publication Date  |
|--------------------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|
| WO 2008/058178 A1                          | 15 May 2008      | EP 1971583 B1      | 25 March 2015     |
|                                            |                  | TW I382974 B       | 21 January 2013   |
|                                            |                  | CA 2634198 C       | 03 June 2014      |
|                                            |                  | EP 1971583 A2      | 24 September 2008 |
|                                            |                  | JP 2009520817 A    | 28 May 2009       |
|                                            |                  | CA 2634198 A1      | 05 July 2007      |
|                                            |                  | WO 2007075598 A2   | 05 July 2007      |
|                                            |                  | US 20130177590 A1  | 11 July 2013      |
|                                            |                  | ES 2540561 T3      | 10 July 2015      |
|                                            |                  | US 2008/0182882 A1 | 31 July 2008      |

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/076975

## A. 主题的分类

C07D 271/08(2006.01)i; A61K 31/4245(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNKI, WPI, EPDOC, STN: IDO, 双加氧酶, 肿瘤, 癌症, cancer, tumour

## C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                          | 相关的权利要求 |
|------|----------------------------------------------------------------------------|---------|
| A    | CN 102164902 A (因塞特公司) 2011年 8月 24日 (2011 - 08 - 24)<br>全文                 | 1-16    |
| A    | US 2007/0185165 A1 (COMBS, ANDREW P等) 2007年 8月 9日 (2007 - 08 - 09)<br>全文   | 1-16    |
| A    | WO 2008/058178 A1 (INCYTE CORPORATION) 2008年 5月 15日 (2008 - 05 - 15)<br>全文 | 1-16    |

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2016年 5月 13日

国际检索报告邮寄日期

2016年 5月 31日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

传真号 (86-10)62019451

授权官员

贺伊博

电话号码 (86-10)010-62413746

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/076975

| 检索报告引用的专利文件 |              |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |             |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|--------------|----|----------------|------|-------------|----|----------------|
| CN          | 102164902    | A  | 2011年 8月 24日   | ZA   | 201100143   | A  | 2013年 8月 28日   |
|             |              |    |                | US   | 2014023663  | A1 | 2014年 1月 23日   |
|             |              |    |                | TW   | 1453204     | B  | 2014年 9月 21日   |
|             |              |    |                | IL   | 210402      | A  | 2012年 12月 31日  |
|             |              |    |                | CN   | 104042611   | A  | 2014年 9月 17日   |
|             |              |    |                | PH   | 12014500947 | A1 | 2015年 3月 30日   |
|             |              |    |                | WO   | 2010005958  | A2 | 2010年 1月 14日   |
|             |              |    |                | US   | 2010015178  | A1 | 2010年 1月 21日   |
|             |              |    |                | CA   | 2743975     | A1 | 2010年 1月 14日   |
|             |              |    |                | VN   | 27071       | A  | 2011年 8月 25日   |
|             |              |    |                | HK   | 1157692     | A0 | 2012年 7月 6日    |
|             |              |    |                | JP   | 5819451     | B2 | 2015年 11月 24日  |
|             |              |    |                | HK   | 1206029     | A0 | 2015年 12月 31日  |
|             |              |    |                | WO   | 2010005958  | A3 | 2010年 6月 24日   |
|             |              |    |                | CN   | 102164902   | B  | 2014年 7月 23日   |
|             |              |    |                | MX   | 2011000235  | A  | 2011年 2月 28日   |
|             |              |    |                | SG   | 168047      | B  | 2013年 7月 31日   |
|             |              |    |                | US   | 8796319     | B2 | 2014年 8月 5日    |
|             |              |    |                | HK   | 1157692     | A1 | 2015年 10月 2日   |
|             |              |    |                | KR   | 20110031971 | A  | 2011年 3月 29日   |
|             |              |    |                | NZ   | 590268      | A  | 2012年 11月 30日  |
|             |              |    |                | SG   | 192485      | A1 | 2013年 8月 30日   |
|             |              |    |                | US   | 2015190378  | A1 | 2015年 7月 9日    |
|             |              |    |                | EP   | 2315756     | A2 | 2011年 5月 4日    |
|             |              |    |                | JP   | 2014114299  | A  | 2014年 6月 26日   |
|             |              |    |                | US   | 8822511     | B2 | 2014年 9月 2日    |
|             |              |    |                | AU   | 2009268739  | A1 | 2011年 1月 27日   |
|             |              |    |                | JP   | 5465720     | B2 | 2014年 4月 9日    |
|             |              |    |                | US   | 2014315962  | A1 | 2014年 10月 23日  |
|             |              |    |                | EP   | 2315756     | B9 | 2015年 7月 22日   |
|             |              |    |                | IN   | 201005026   | P2 | 2011年 11月 25日  |
|             |              |    |                | US   | 8993605     | B2 | 2015年 3月 31日   |
|             |              |    |                | US   | 2012058079  | A1 | 2012年 3月 8日    |
|             |              |    |                | MX   | 301035      | B  | 2012年 7月 6日    |
|             |              |    |                | EP   | 2315756     | B1 | 2014年 9月 3日    |
|             |              |    |                | ES   | 2524266     | T9 | 2015年 10月 5日   |
|             |              |    |                | TW   | 201006827   | A  | 2010年 2月 16日   |
|             |              |    |                | JP   | 2011527686  | A  | 2011年 11月 4日   |
|             |              |    |                | US   | 8088803     | B2 | 2012年 1月 3日    |
|             |              |    |                | AU   | 2014210662  | A1 | 2014年 8月 28日   |
|             |              |    |                | EP   | 2824100     | A1 | 2015年 1月 14日   |
|             |              |    |                | SG   | 168047      | A1 | 2011年 2月 28日   |
|             |              |    |                | PH   | 12011500027 | B1 | 2014年 8月 22日   |
|             |              |    |                | AU   | 2009268739  | B2 | 2014年 5月 8日    |
|             |              |    |                | ES   | 2524266     | T3 | 2014年 12月 4日   |
| US          | 2007/0185165 | A1 | 2007年 8月 9日    | WO   | 2007075598  | A3 | 2007年 11月 1日   |
|             |              |    |                | TW   | 200730515   | A  | 2007年 8月 16日   |
|             |              |    |                | US   | 8450351     | B2 | 2013年 5月 28日   |
|             |              |    |                | US   | 8951536     | B2 | 2015年 2月 10日   |
|             |              |    |                | JP   | 5294874     | B2 | 2013年 9月 18日   |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/076975

| 检索报告引用的专利文件 |             |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |              |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|-------------|----|----------------|------|--------------|----|----------------|
|             |             |    |                | EP   | 1971583      | B1 | 2015年 3月 25日   |
|             |             |    |                | TW   | I382974      | B  | 2013年 1月 21日   |
|             |             |    |                | CA   | 2634198      | C  | 2014年 6月 3日    |
|             |             |    |                | EP   | 1971583      | A2 | 2008年 9月 24日   |
|             |             |    |                | JP   | 2009520817   | A  | 2009年 5月 28日   |
|             |             |    |                | CA   | 2634198      | A1 | 2007年 7月 5日    |
|             |             |    |                | WO   | 2007075598   | A2 | 2007年 7月 5日    |
|             |             |    |                | US   | 20130177590  | A1 | 2013年 7月 11日   |
|             |             |    |                | ES   | 2540561      | T3 | 2015年 7月 10日   |
| WO          | 2008/058178 | A1 | 2008年 5月 15日   | US   | 2008/0182882 | A1 | 2008年 7月 31日   |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)