

(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



(10) 国际公布号

WO 2018/133716 A1

(43) 国际公布日

2018 年 7 月 26 日 (26.07.2018)

WIPO | PCT

(51) 国际专利分类号:

C07D 271/08 (2006.01) A61K 31/341 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 261/18 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)

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。

(21) 国际申请号:

PCT/CN2018/072046

(22) 国际申请日:

2018 年 1 月 10 日 (10.01.2018)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201710042276.X 2017年1月20日 (20.01.2017) CN

(71) 申请人: 中国药科大学 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号 蒋晟, Jiangsu 211198 (CN)。

(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))。

(72) 发明人: 蒋晟(JIANG, Sheng); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。涂正超(TU, Zhengchao); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。郝海平(HAO, Haiping); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。姚和权(YAO, Hequan); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。邱亚涛(QIU, Yatao); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。姚毅武(YAO, Yiwu); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。陈东(CHEN, Dong); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。

(74) 代理人: 北京精金石专利代理事务所(普通合伙)(JJS PATENT ATTORNEYS); 中国北京市海淀区知春路1号学院国际大厦1510室 刘俊玲, Beijing 100191 (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,

(54) Title: HETEROCYCLIC UREA COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 杂环脲类化合物及其药物组合物和应用

(57) Abstract: The present invention provides a heterocyclic urea compound as an indoleamine-2,3-dioxygenase inhibitor, a preparation method thereof, and a use of the heterocyclic urea compound as an indoleamine-2,3-dioxygenase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof in preparing a drug for treating or preventing a tumor.

(57) 摘要: 本发明提供了杂环脲类化合物的吲哚胺-2,3-双加氧酶抑制剂, 其制备方法, 以及上述杂环脲类化合物的吲哚胺-2,3-双加氧酶抑制剂或其药学上可接受的盐的在制备治疗或预防肿瘤的药物中的用途。

WO 2018/133716 A1

杂环脲类化合物及其药物组合物和应用

技术领域

本发明涉及杂环脲类化合物，具体涉及杂环脲类化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体及其前药分子，含有这种化合物的药物组合物和这些化合物或组合物在制备药物中的应用。

背景技术

色氨酸是哺乳动物体内必须的重要氨基酸之一，它在体内一些重要的蛋白质、烟酸和一些神经递质（如 5-羟色胺，即血清素）的生物合成过程中起着重要作用，进而维持细胞活化和增殖。色氨酸需要从食物中大量摄取，它的缺乏会导致一些重要的细胞的功能失常。

吲哚胺-2,3-双加氧酶（Indoleamine-2,3-dioxygenase, 简称 IDO）是 1967 年 Hayaishi 小组首次在细胞内发现的一种含有亚铁血红素的单体酶，cDNA 编码蛋白由 403 个氨基酸组成，分子量为 45 kDa，在多种哺乳动物的组织中具有广泛的表达 (Hayaishi O. *et al Science*, 1969, 164, 389-396)。

IDO 负责清理人体中的色氨酸，它是体内色氨酸代谢途径上的第一个酶并且是限速酶。

IDO 能催化色氨酸通过氧化反应转化成 N-甲酰犬尿氨酸，当 IDO 过量表达时，会造成体内色氨酸缺失的微环境。IDO 与多种疾病发病机制密切相关，已被证实它是癌症、阿尔茨海默病、抑郁症、白内障等重大疾病的靶标 (Swanson *et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003 30, 311) (Guillemin G. J. *et al Neuropathol. and Appl. Neurobiol.* 2005, 31, 395-404)。寻找基于 IDO 靶点的高效抑制剂已成为近年来药物开发的研究热点。

研究表明，IDO 在肿瘤微环境中可以通过以下几种方式来抑制局部 T 细胞免疫反应：色氨酸耗竭、毒性代谢和诱导调节性 T 细胞增殖。很多情况是在肿瘤中过度表达，从而消耗局部的色氨酸，产生大量的犬尿氨酸等代谢产物。事实上，在缺乏色氨酸或者犬尿氨酸的培养条件下，T 细胞会发生增殖抑制、活性降低甚至凋亡。而 T 细胞中存在一个对色氨酸水平非常敏感的调节点，在 IDO 的作用下导致的色氨酸消耗，会导致 T 细胞停滞于 G1 期，从而抑制了 T 细胞的增殖，也抑制了 T 细胞的免疫应答。而 T 细胞一旦停止增殖，可能就不会再被刺激作用，这是 IDO 在体内免疫作用机制 (Mellor A. *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005, 338, 20-24) (LeRond S. *et al J Exp. Med* 2002, 196, 447-457)。抑制 IDO 的活性可以有效地阻止肿瘤细胞周围色氨酸的降解，促进 T 细胞的增殖，从而增强机体对肿瘤细胞的攻击

能力。IDO 抑制剂还可以与化疗药物合用，降低肿瘤细胞的耐药性，从而增强常规细胞毒疗法的抗肿瘤活性。同时服用 IDO 制剂也可提高癌症病人的治疗性疫苗的疗效。IDO 抑制剂的研发已经成为肿瘤免疫疗法的热点领域。

IDO 抑制剂作为药物具有广阔的应用前景，但是迄今未有合适的 IDO 抑制剂作为药物上市，寻找新型高效的 IDO 抑制剂具有重要的理论意义和应用价值。

发明内容

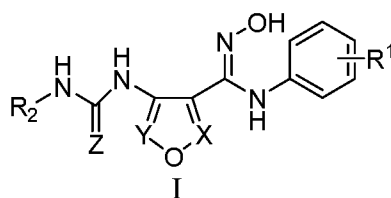
本发明所要解决的技术问题是针对现有技术中存在的不足，提供一种杂环脲类化合物的吡啶胺-2, 3-双加氧酶抑制剂，用以解决现有免疫治疗药物疗效弱、毒副作用较大的缺陷等问题。

10 本发明所要解决的另一个技术问题是提供上述杂环脲类化合物的吡啶胺-2, 3-双加氧酶抑制剂的制备方法。

本发明所要解决的再一个技术问题是提供了上述杂环脲类化合物的吡啶胺-2, 3-双加氧酶抑制剂或其药学上可接受的盐的药物用途。

本发明所要解决的技术问题是通过以下技术方案来实现的。

15 本发明提供了具有通式 I 所示的化学结构的杂环脲类化合物，及其药物上可接受的盐、异构体、外消旋体、前体药物或溶剂合物：



其中，

X, Y 任选为 N 或 C;

20 Z 任选为 O、S、或 N;

R¹ 表示苯环上的取代基，选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、二甲氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 全氟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂脂环基或 C₁₋₆ 烷氧基；

R₂基团任选自以下的一种：

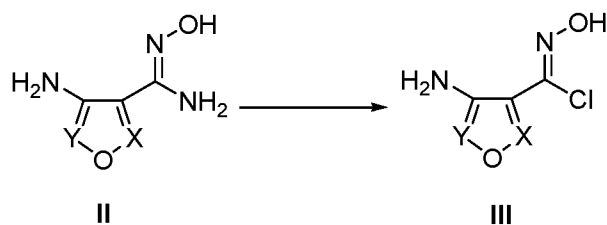
- 1) 氢；
- 2) C₁-C₁₂ 烷基；
- 3) -CH₂-O-CH₂- (C₁-C₁₂烷基)；
- 5 4) -CH₂-NH-CH₂- (C₁-C₁₂烷基)；
- 5) -CH₂-S- (C₁-C₁₂烷基)；
- 6) C₆-C₁₂芳基；
- 7) 杂芳基；
- 8) -CH₂- (C₆-C₁₂芳基) 或 -CH₂-杂芳基；
- 10 9) C₃-C₁₂环烷基；
- 10) C₄-C₉ 杂环烷基；
- 11) -CH₂-NH-SO₂-NH₂/CH₃ (C₁-C₁₂烷基)；

进一步地，所述的C₆-C₁₂芳基、杂芳基、-CH₂- (C₆-C₁₂ 芳基) 和-CH₂-杂芳基，含有或不含有1个或多个取代基，所述取代基选自卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂ 烷
 15 氧基、氨基C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂ 酰基、C₁-C₁₂酰氧基、硫代C₁-C₁₂烷基、羧基或苯基；

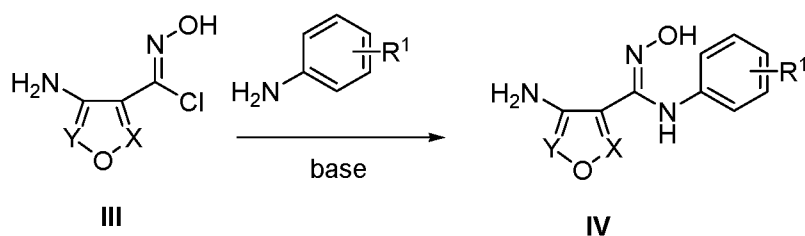
所述的C₃-C₁₂环烷基，含有或不含有1 个或多个取代基，所述取代基选自卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂烷氧基、氨基C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂酰基、C₁-C₁₂酰氧基、磺酰
 C₁-C₁₂烷基、羧基或苯基。

本发明还提供了制备式I 所示的杂环脲类化合物的制备方法，该方法包括如下步骤：

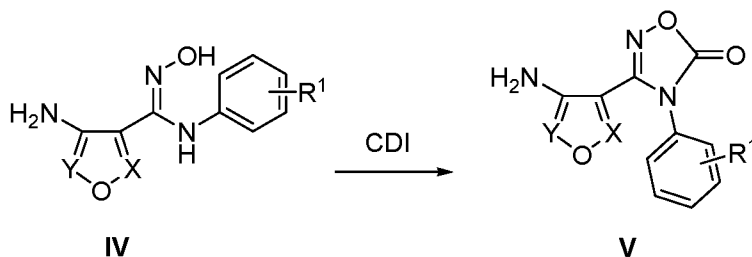
- 20 (1) 将式II 化合物在酸和氯代试剂的作用下，在有机溶剂中进行氯代反应，得到式III 化合物；反应过程如下所示：



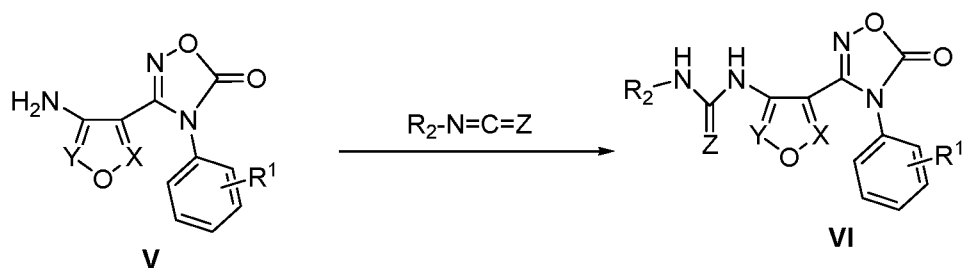
(2) 将式III 化合物在在碱的作用下与芳香胺，在有机溶剂中反应，得到式IV化合物；
反应过程如下所示：



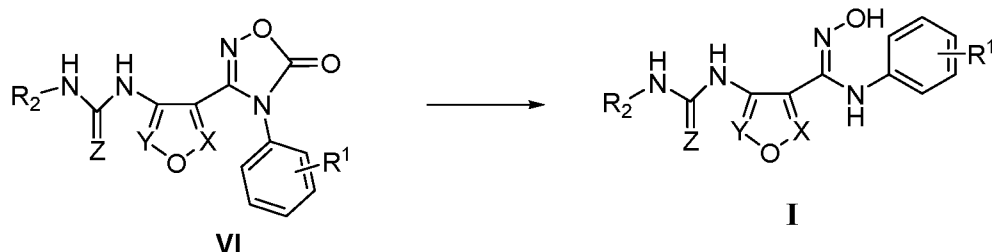
5 (3) 将式IV 化合物在碳基二咪唑(CDI)作用下，在有机溶剂中反应，得到式V化合物；
反应过程如下所示：



(4) 将式V 化合物与异氰酸酯、或异硫氰酸酯或异氰亚胺酯，在有机溶剂中反应，得到
10 式VI化合物；反应过程如下所示：



(5) 将式VI 化合物在碱的作用下脱保护反应，得到式I化合物；反应过程如下所示：



进一步地,所述的有机溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)、乙二醇二甲醚、1,2-二氯乙烷、邻苯二甲酸二甲酯(DMP)、甲醇、乙醇、石油醚、正己烷和乙醚中的一种或多种。

5 所述的酸选自乙酸、三氟乙酸、甲酸、丙酸、硫酸、硝酸和盐酸中的一种或多种。

所述的碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸镁、碳酸钙、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铯、氢氧化镁、氢氧化咪唑、三乙胺、二异丙基乙胺、哌啶、二甲基吡啶、N-甲基吗啉、DABCO和吡啶中的一种或多种;

所述的芳香胺选自苯胺、苯乙胺、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、二甲氨基、C₁₋₆烷基、
10 C₁₋₆全氟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、和C₃₋₁₂杂脂环基或C₁₋₆烷氧基单取代或多取代的苯胺的一种或多种。

所述的异氰酸酯、或异硫氰酸酯或异氰亚胺酯选自氢、C₁-C₁₂烷基、-CH₂-O-CH₂- (C₁-C₁₂烷基)、-CH₂-NH-CH₂- (C₁-C₁₂烷基)、-CH₂-S- (C₁-C₁₂烷基)、C₆-C₁₂芳基、杂芳基、-CH₂- (C₆-C₁₂芳基)或-CH₂-杂芳基、C₃-C₉环烷基、C₄-C₉杂环烷基或-CH₂-NH-SO₂-NH₂/CH₃ (C₁-C₁₂烷基)取代的异氰酸酯、或异硫氰酸酯或异氰亚胺酯。
15

本发明还提供了一种抗肿瘤药物组合物,其中含有通式 I 所示的杂环脲类化合物或其药物上可接受的盐、异构体、外消旋体、前体药物或溶剂合物,与药学上可接受的载体。

本发明还提供了通式 I 所示的杂环脲类化合物及其药学上可接受的盐或立体异构体或其前药分子在制备治疗或预防肿瘤的药物中的应用。

20 进一步地,所述应用为利用有效剂量的所述化合物治疗淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胃癌、结肠癌、大肠癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、脑癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、皮肤癌、上皮细胞癌、白血病和宫颈癌,包括在其它远离肿瘤原发部位的组织或器官的转移病变。

在另一优选例中, 所述治疗或预防肿瘤的药物包括但不限于癌症的免疫治疗药物:PD-1 抗体、PD-L1 抗体、PD-L2 抗体、CTLA-4 抗体、以及任何一种其它化疗药物或靶向治疗药物。

进一步地, 所述的杂环脲类化合物及其药学上可接受的盐可用于制备治疗人类及其它哺乳动物的肿瘤过渡增殖性疾病。本发明涉及的杂环脲类化合物及其药学上可接受的盐, 可以有效抑制多种肿瘤细胞中犬尿氨酸的生成, 并对吲哚胺-2, 3-双加氧酶产生抑制作用, 可用于制备抗肿瘤药物。

本发明涉及的杂环脲类化合物及其药学上可接受的盐包括用于治疗吲哚胺-2, 3-双加氧酶调节异常有关的哺乳动物疾病包括癌症、神经变性疾病、艾滋病和老年痴呆。

本发明所述的通式 I 所示的杂环脲类化合物或其盐具有 IDO 抑制作用, 可作为有效成分用于治疗或预防肿瘤, 具有疗效好、毒副作用小的优点, 本发明所述的通式 I 所示的杂环脲类化合物通过体外生物活性测定实验。

具体实施方式

本发明所述化合物中, 当任何变量(例如R1, R2 等)在任何组分中出现超过一次, 则其每次出现的定义独立于其它每次出现的定义。同样, 允许取代基及变量的组合, 只要这种组合使化合物稳定。自取代基划入环系统的线表示所指的键可连接到任何能取代的环原子上。如果环系统为多环, 其意味着这种键仅连接到邻近环的任何适当的碳原子上。要理解本领域的普通技术人员可选择本发明化合物的取代基及取代型式而提供化学上稳定的并可通过本领域技术和下列提出的方法自可容易获得的原料, 容易的合成目标化合物。如果取代基自身被超过一个基团取代, 应理解这些基团可在相同碳原子上或不同碳原子上, 只要使结构稳定。

应当说明的是, 本文所使用相关术语诸如“烷基”“芳基”“杂芳基”“卤素”“酰基”等等与所属领域中所述术语的一般含义无明显不同。

例如, 术语“烷基”指直链或支链, C_{1~n}烷基则表示1-n 个碳原子的饱和的脂烃基, 包括直链和支链, 例如“C_{1~12} 烷基”指的是该基团为烷基, 且烷基的碳链上碳原子的数量在1-12 之间。应当说明的是, 当没有特别限制其碳原子数时, 仅指其中指明的烷基部分的碳原子数, 而并不包括烷基的取代基上碳原子数。“环烷基”指的是具有特定碳原子数的单环饱和的脂烃基。例如“环烷基”包括环丙基, 甲基-环丙基, 2, 2-二甲基-环丁基, 2-乙基-环戊基, 环己基等。

本文所使用术语“杂芳基”代表环中多达 6 个原子的稳定的单环或每个环中多达 6 个原子双环碳环, 其中至少一个环为芳香环且含有 1-4 个选自 O, N 和 S 的杂原子。本定义范围内的杂芳基包括但不限于: 咪唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡啶基。对于“杂芳基”也理解为包括任何含有氮的杂芳基的 N-氧化物衍生物。在杂芳基取代基是双环的且含有一个环为非芳香性或不含有杂原子的例子中, 应理解各自经芳香环或含杂原子环连接。

本领域的普通技术人员应当知道下列术语或缩写的含义。

术语“药物上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适用于与哺乳动物特别是人的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应等并与合理的效益/风险比相称的盐, 比如胺、羧酸和其它类型化合物的医学上可接受的盐在所属领域中是被熟知的。

术语“异构体”是指分子组成相同、但结构和性质不同的两种或多种化合物。

术语“外消旋体”是指一种具有旋光性的手性分子与其对映体的等摩尔混合物, 它由旋光方向相反、旋光能力相同的分子等量混合而成, 其旋光性因这些分子间的作用而相互抵消, 因而是非旋光的。

术语“溶剂合物”是指化合物与溶剂组成的混合物, 例如结晶体即是一种溶剂合物。

术语“前体药物”指通过在血液中水解而活体内快速转化产生具有上述化学式的母体化合物的化合物。

正如本领域技术人员所理解的, 本文中所用“卤素”意指包括氯, 氟, 溴和碘。

除非另有定义, 烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基和杂环基取代基可为未被取代的或取代的。例如, (C₁-C₆) 烷基可被一个, 两个, 或三个选自 OH, 卤素, 烷氧基, 二烷基氨基或杂环基例如吗啉基, 哌啶基等取代基取代。

本发明包括式 I 的游离形式, 也包括药学上可接受的盐及立体异构体。文中一些特定的示例性化合物为胺类化合物的质子化的盐。术语“游离形式”指以非盐形式的胺类化合物。包括药学上可接受的盐不仅包括本文所述特定化合物的示例性盐, 也包括所有式 I 化合物游离形式的典型的药学上可接收的盐。可使用本领域已知技术分离所述化合物特定盐的游离形式。例如, 通过适当的碱稀水溶液如氢氧化钠稀水溶液, 碳酸钠稀水溶液, 稀氨水溶液及碳酸氢钾

稀水溶液处理该盐使游离形式再生。游离形式在某些物理性质如在极性溶剂中的溶解度上与其各自盐形式多少有些区别,但是为发明的目的这种酸盐及碱盐在其它药学方面与其各自游离形式相当。可通过常规化学方法自含有碱性部分或酸性部分的本发明化合物合成本发明的药学上可接受的盐。通常,通过离子交换色谱或通过游离碱和化学计算量或过量的所需盐形式的无机或有机酸在适当溶剂或多种溶剂的组合中反应制备碱性化合物的盐。类似的,通过和适当的无机或有机碱反应形成化合物的盐。因此,本发明化合物的药学上可接受的盐包括通过碱性本发明化合物和无机或有机酸反应形成的本发明化合物的常规无毒盐。例如,常规无毒盐包括得自无机酸例如盐酸、硫酸、氢溴酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的盐,也包括自有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乙酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、富马酸、2-乙酰氧基-苯甲酸、富马酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙基磺酸和三氟乙酸等制备的盐。如果本发明的化合物为酸性的,则适当的“药学上可接受的盐”指通过药学上可接受的无毒碱包括无机碱及有机碱制备的盐。得自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。药学上可接受的有机无毒碱的盐,所述碱包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,取代的胺包括天然存在的取代胺、环状胺及碱性离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、甲基葡萄糖胺、组氨酸、赖氨酸、异丙基胺、吗啉、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺和氨基丁三醇等。

在一个实施方案中,本申请提供了一种利用具有式(I)的化合物及其药学可接受的盐治疗人或其它哺乳动物肿瘤等过渡增殖性疾病或症状。

在一个实施方案中,本申请所设计的化合物及其药学可接受的盐可以用于治疗或控制淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、白血病和宫颈癌等过渡增殖性疾病。

在一个实施方案中,本申请所设计的化合物及其药学可接受的盐可以与目前应用的或处于开发阶段的细胞毒素/细胞抑制剂、雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、视网膜样受体调节剂、抗增殖剂、蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、血管生成抑制剂、细胞增殖及生存信号抑制剂、干扰细胞周期关卡的药物和细胞凋亡诱导剂、细胞毒类药物、酪氨酸蛋白抑制剂、EGFR 抑制剂、VEGFR 抑制剂、丝氨酸/

苏氨酸蛋白抑制剂、Bcr-Abl 抑制剂、c-Kit 抑制剂、Met 抑制剂、Raf 抑制剂、MEK 抑制剂、MMP抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、CDK 抑制剂、Bcl-2家族蛋白抑制剂、MDM2 家族蛋白抑制剂、IAP 家族蛋白抑制剂、STAT 家族蛋白抑制剂、PI3K抑制剂、AKT 抑制剂、COX-2 抑制剂、整联蛋白阻滞剂、P53 激活剂、VEGF 抗体、
5 PD-1抗体、 PD-L1抗体、 PD-L2抗体、CTLA-4抗体和EGF 抗体等药物联合用药增加其临床效果。

本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐可根据下面的方法用于治疗下列的疾病以及下面没有列出的其它疾病：

1) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用
10 组合物治疗人或其它哺乳动物的乳腺癌的方法。包括但不限于侵袭性导管癌、侵袭性小叶癌、原位管癌和原位小叶癌。

2) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用组合物治疗人或其它哺乳动物的呼吸道癌的方法。包括但不限于小细胞&非小细胞肺癌、支气管腺癌和胸膜肺母细胞瘤。

15 3) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用组合物治疗人或其它哺乳动物的脑癌的方法。包括但不限于脑干和眼下神经胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、室管膜细胞瘤以及神经外胚层和松果体瘤。

4) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用组合物治疗人或其它哺乳动物的雌、雄性生殖器官的肿瘤的方法。雄性生殖器官的肿瘤包括
20 但不限于前列腺和睾丸癌。雌性生殖器官的肿瘤包括但不限于宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌以及子宫内瘤。

5) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用组合物治疗人或其它哺乳动物的消化道癌的方法。包括但不限于肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食道癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

25 6) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用组合物治疗人或其它哺乳动物的尿道癌的方法。包括但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌和尿道癌。

7) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用组合物治疗人或其它哺乳动物的眼癌的方法。包括但不限于眼内黑素瘤和视网膜细胞瘤。

8) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用组合物治疗人或其它哺乳动物的肝癌的方法。包括但不限于肝细胞瘤(具有或不具有纤维板变化的肝细胞癌)、胆管癌(肝内胆管癌)和混合的肝细胞性胆管癌。

9) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用组合物治疗人或其它哺乳动物的皮肤癌的方法。包括但不限于扁平细胞癌、卡波济氏肉瘤、恶性黑色素瘤、默克氏细胞皮肤癌和非黑素瘤细胞癌。

10) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用组合物治疗人或其它哺乳动物的头颈癌的方法。包括但不限于喉、下咽、鼻咽、口咽癌以及唇和口腔癌。

11) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用组合物治疗人或其它哺乳动物的淋巴瘤的方法。包括但不限于AIDS 相关的淋巴瘤、非何杰金淋巴瘤、皮肤T 细胞淋巴瘤、全身T 细胞淋巴瘤、何杰金淋巴瘤和中枢神经系统淋巴瘤。

12) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用组合物治疗人或其它哺乳动物的肉瘤的方法。包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

13) 一种利用包含本申请所涉及的、具有式(I)结构的化合物及其药学可接受的盐的药用组合物治疗人或其它哺乳动物的白血病的方法。包括但不限于急性骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病以及多毛细胞白血病。

服用方式与剂量范围

根据标准药学技术, 本发明化合物可单独偶或在药用组合物中与药学上可接受的受体、辅料或稀释剂组合给予哺乳动物, 优选人。可口服或皮下、肌注、腹膜内、静脉、直肠及局部、眼睛、肺部、鼻腔、胃肠外给予化合物。

在一个实施方案中, 利用式(I)化合物治疗或控制癌症等患者时, 服用剂量范围为在口服0.1~500 毫克/天/公斤体重。适当的给药方式为每日单剂量给药或每日两次、三次、四次等

多次给药或利用缓释技术给药。对于大型哺乳动物,其优选剂量范围为0.1~1500 毫克/天/公斤体重。对于平均体重为70 公斤的病人,其剂量为1~500 毫克。对于一些特别高活性化合物,成年病人每日剂量可低至0.1 毫克/天。

5 在一个实施方案中,利用式(I)化合物治疗或控制癌症等患者时,服用剂量范围为在静脉注射0.1~500 毫克/天/公斤体重。适当的给药方式为每日单剂量给药或每日两次、三次、四次等多次给药或利用缓释技术给药。对于大型哺乳动物,其优选剂量范围为0.1~1500 毫克/天/公斤体重。对于平均体重为70 公斤的病人,其剂量为1~500 毫克。对于一些特别高活性化合物,成年病人每日剂量可低至0.1 毫克/天。

剂型

10 本发明含有活性成分的药用组合物可制成适于口服给药形式,例如片剂、含片、锭剂、水或油混悬液、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂或软胶囊剂、或糖浆剂或酏剂。可根据药用组合物制造领域中任何已知方法制备预期口服给以予的组合物,并且为提供药学上精制的及适口的制剂,这种组合物可含有一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的药剂。

15 片剂含有活性成分与无毒的适用于制造片剂的药学上可接受的辅料。这些辅料可为例如,惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂(*granulating*)和崩解剂如微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、玉米淀粉或海藻酸;粘合剂例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶;及润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可不包衣或通过已知技术包衣从而掩盖药物的不良味道或延长在胃肠道中崩解和吸收且因而提供持续更长时间的药物效应。例如,可采用水溶性掩盖味道的原料例如羟丙基-甲基纤维素或羟丙纤维素,或采用延时原料例如乙
20 基纤维素、醋酸丁酸纤维素。片剂剂型可为0.1 毫克/片、0.2 毫克/片、0.25 毫克/片、0.5 毫克/片、1 毫克/片、2 毫克/片、5 毫克/片、10 毫克/片、25 毫克/片、50 毫克/片、100 毫克/片、和250 毫克/片。其它剂型如胶囊等可作相似剂量参考。

口服使用的制剂也可制成硬明胶胶囊剂,其中活性成分混合于惰性固体稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠或白陶土中;或制成软明胶胶囊剂,其中活性成分混合于水溶性载体例如聚乙
25 烯二醇或油性介质如花生油、液体石蜡或橄榄油中。水混悬液含有与适于制造水混悬液的辅料混合的活性材料。这种辅料为助悬剂例如羧甲纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基-甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、或阿拉伯胶;此水混悬液也可含有一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种调味剂,和一种或多种

甜味剂例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。可通过将活性成分混悬与植物油例如，花生油、麻油、椰子油、或橄榄油中，矿物油例如液体石蜡制备油性混悬液。这种油性混悬液可含有增稠剂例如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。

可加入上文所述的甜味剂和调味剂以提供适合口服的制剂。可通过加入抗氧化剂例如丁羟茴醚或 α -生育酚储存这些组合物。

可分散粉剂或颗粒剂适于通过加入水制备水混悬液而提供与分散剂或湿润剂、助悬剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。适当的分散剂或湿润剂及助悬剂已通过上文涉及例子说明。也可存在其他辅料例如甜味剂、调味剂和着色剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸而储存。

10 本发明组合物可制成水包油乳状液的形式。油相可为植物油例如花生油或橄榄油，或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适当的乳化剂可为天然存在的磷脂例如大豆卵磷脂及酯类或得自脂肪酸和己糖醇酐混合的偏脂例如脱水山梨糖醇单油酸酯，及所述偏酯和烯化氧的缩合物例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。此乳剂也可含甜味剂、调味剂、抗氧化剂和防腐剂。

15 可使用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇、或蔗糖制备糖浆剂和酏剂。这种制剂也可含有湿润剂、调味剂、着色剂、抗氧化剂和防腐剂。

本发明组合物可制成无菌注射的水溶液。在可接受的载体和溶剂中可采用水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。

这种无菌可注射剂也可制成活性成分溶于油相中的无菌可注射水包油微乳剂。例如，首先将活性成分溶于豆油和卵磷脂的混合物中，然后将油溶液放入水和甘油的混合物中并处理而

20 制成微乳剂。

这种药用组合物可制成用于肌肉或皮下给药的无菌可注射溶液或油状混悬液形式。可根据已知技术使用上文中提到的分散剂或湿润剂及助悬剂制备这种混悬液。无菌可注射制剂也可制成在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液，例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。另外，常规采用非挥发油作为溶剂或混悬介质。为此目的，可采用任何无刺

25 激性的非挥发油包括合成的甘油一酯或甘油二酯。另外，发现在可注射制剂中使用脂肪酸例如油酸。

药物代谢物及前药

本申请所涉及的化合物及其药学上可接受的盐的代谢产物, 以及可以在体内转变为本申请所涉及的化合物及其药学上可接受的盐的结构的前药, 也包括本申请的专利要求中。

联合用药式(I)化合物可以与已知的治疗或改进相似病状的其它药物联用。联合给药时, 原来药物的给药方式&剂量保持不变, 而同时或随后服用式(I)化合物。当式I 化合物与其它一种或几种药物同时服用时, 优选使用同时含有一种或几种已知药物和式(I)化合物的药用组合物。药物联用也包括在重叠的时间段服用式(I)化合物与其它一种或几种已知药物。当式(I)化合物与其它一种或几种药物进行联用时, 式(I)化合物或已知药物的剂量可能比它们单独用药时的剂量较低。

10 可以与式I 化合物进行药物联用的药物或活性成分包括但不限于: 细胞毒素/细胞抑制剂、雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、视网膜样受体调节剂、抗增殖剂、蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、血管生成抑制剂、细胞增殖及生存信号抑制剂、干扰细胞周期关卡的药物和细胞凋亡诱导剂、细胞毒类药物、酪氨酸蛋白抑制剂、EGFR 抑制剂、VEGFR 抑制剂、丝氨酸/苏氨酸蛋白抑制剂、Bcr-Abl 抑制剂、c-Kit 抑制剂、Met 抑制剂、Raf 抑制剂、MEK 抑制剂、MMP 抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、CDK 抑制剂、Bcl-2 家族蛋白抑制剂、MDM2 家族蛋白抑制剂、IAP 家族蛋白抑制剂、STAT 家族蛋白抑制剂、PI3K 抑制剂、AKT抑制剂、COX-2 抑制剂、整联蛋白阻滞剂、P53 激活剂、VEGF 抗体、PD-1抗体、PD-L1抗体、PD-L2抗体、CTLA-4抗体、EGF 抗体等。

20 在一个实施方案中, 可以与式(I)化合物进行药物联用的药物包括但不限于: 阿地白介素、阿仑膦酸、干扰素、阿曲诺英、别嘌醇、别嘌醇钠、帕洛诺司琼盐酸盐、六甲蜜胺、氨基格鲁米特、氨磷汀、氨柔比星、安丫啉、阿纳托唑、多拉司琼、aranesp、arglabin、三氧化二砷、阿诺新、5-氮胞苷、硫唑嘌呤、卡介苗、贝他定、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸钠、贝沙罗汀、硫酸博来霉素、溴尿苷、bortezomib、白消安、降钙素、阿来佐单抗注射液、卡培他滨、卡铂、顺铂、康士德、cefesone、西莫白介素、柔红霉素、苯丁酸氮芥、克拉屈滨、氯屈磷酸、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、柔红霉素脂质体、地塞米松、磷酸地塞米松、戊酸雌二醇、地尼白介素2、地洛瑞林、地拉佐生、己烯雌酚、大扶康、多西他奇、去氧氟尿苷、阿霉素、屈大麻酚、壳聚糖复合物、拉步立酶、盐酸表柔比星、阿瑞吡坦、表

25

阿霉素、阿法依伯汀、红细胞生成素、依铂、左旋咪唑片、雌二醇制剂、17-β-雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、炔雌醇、羟磷酸、凡毕复、依托泊甙、法倔唑、他莫昔芬制剂、非格司亭、非雷司替、氟尿苷、氟康唑、氟达拉滨、5-氟脱氧尿嘧啶核苷酸盐、5-氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、福麦斯坦、1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶-5'-硬脂磷酸酯、福莫司汀、氟维司群、

5 丙种球蛋白、吉西他滨、吉妥单抗、伊马替尼、卡氮芥糯米纸胶囊剂、戈舍瑞林、盐酸格拉尼西隆、组氨瑞林、和美新、氢化可的松、赤型-羟基壬基腺嘌呤、羟基脲、替坦异贝莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、干扰素α、干扰素α2、干扰素α-2A、干扰素α-2B、干扰素α-n1、干扰素α-n3、干扰素β、干扰素γ-1a、白细胞介素-2、内含子A、易瑞沙、依立替康凯特瑞、硫酸香菇多糖、来曲唑、甲酰四氢叶酸、亮丙瑞林、亮丙瑞林醋酸盐、左旋四咪唑、左旋亚

10 叶酸钙盐、左甲状腺素钠、左甲状腺素钠制剂、洛莫司汀、氯尼达明、屈大麻酚、甲钴胺、甲羟孕酮醋酸酯、醋酸甲地孕酮、美法仑、酯化雌激素、6-巯基嘌呤、美司钠、氨甲蝶呤、氨基乙酰丙酸酯、米替福新、美满霉素、丝裂霉素C、米托坦、米托葱醌、曲洛司坦、柠檬酸阿霉素脂质体、奈达铂、聚乙二醇化非格司亭、奥普瑞白介素、neupogen、尼鲁米特、三苯氧胺、NSC-631570、重组人白细胞介素1-β、奥曲肽、盐酸奥丹西隆、去氢化可的松口服溶

15 液剂、奥沙利铂、紫杉醇、多西他塞、卡巴他塞、泼尼松磷酸钠、培门冬酶、派罗欣、喷司他丁、溶链菌制剂、盐酸皮鲁卡品、毗柔比星、普卡霉素、卜吩姆钠、泼尼莫司汀、泼尼松、司替泼尼松龙、倍美力、丙卡巴齐、重组人类红细胞生成素、雷替曲塞、利比、依替磷酸铈-186、美罗华、力度伸-A、罗莫肽、盐酸毛果芸香碱片剂、沙莫司亭、司莫司汀、西佐喃、奥布佐生、哌甲强龙、帕福斯酸、链佐星、氯化锶-89、左旋甲状腺素钠、他莫昔芬、坦舒

20 洛辛、他索那明、tastolactone、泰索帝、替西硫津、替莫唑胺、替尼泊苷、丙酸睾酮、甲睾酮、硫鸟嘌呤、噻替哌、促甲状腺激素、替鲁磷酸、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲瑞妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、甲氨蝶呤片剂、三甲基密胺、三甲曲沙、乙酸曲普瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、优福定、尿苷、戊柔比星、维司力农、长春碱、长春新碱、长春酰胺、长春瑞滨、维鲁利秦、右旋丙亚胺、净司他丁斯酯、枢复宁、紫杉醇蛋白质稳定剂、

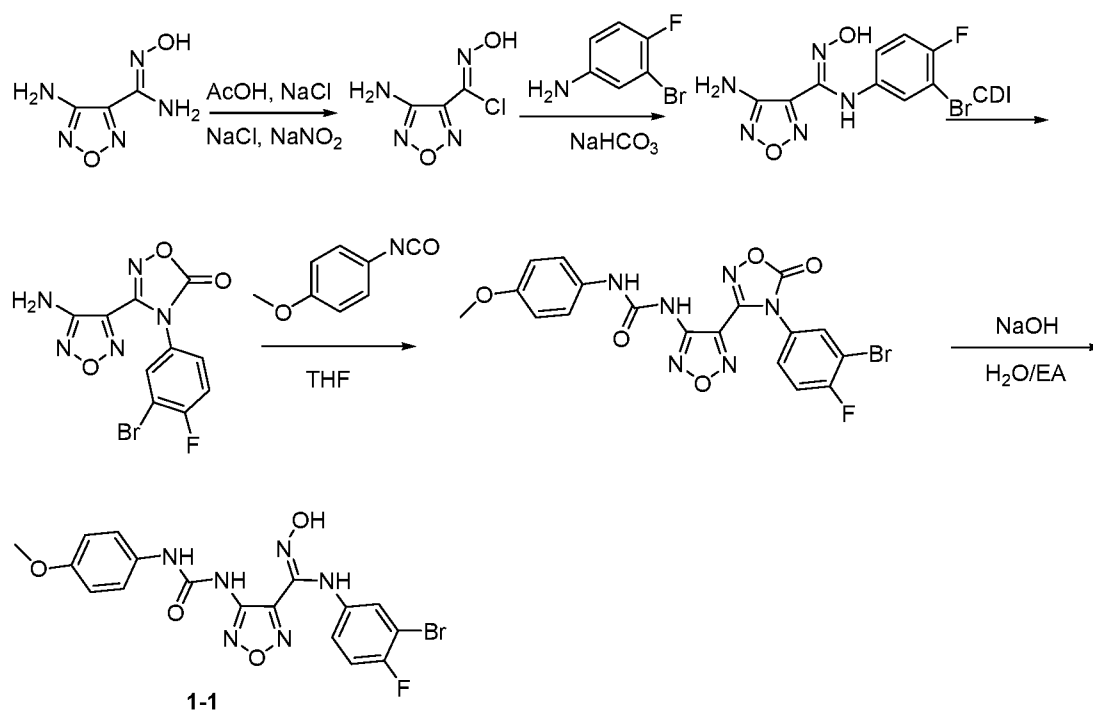
25 acolbifene、affinitak、氨基嘌呤、阿佐昔芬、asoprisnil、阿他美坦、阿曲生坦、阿瓦斯丁、CCI-779、CDC-501、西乐葆、西妥昔单抗、克立那托、环丙孕酮醋酸酯、吉西他滨、阿霉素-MTC、伊班磷酸、兰乐肽、拉索昔芬、米泼昔芬、米诺屈酸酯、脂质体MTP-PE、那法瑞林、诺拉曲特、紫杉醇聚谷氨酸酯、西奥骨化醇、埃罗替尼、紫杉醇脂质体、tipifarnib、SAHA、替拉扎明、伐普肽、vatalanib、维替泊芬、长春氟宁或它们的组合。

为了更好的说明本发明的技术内容,下面结合具体实例对本发明作进一步阐述,但该实施例并非用于限制本发明的保护范围。

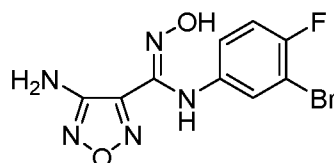
应当说明的是,下述实施例中,常规后处理方法是:反应完成后,在反应液中加入适量的水,分离有机相和水相,合并有机相;如有需要,依次使用5% HCl 溶液和/或饱和Na₂SO₄

5 干燥,过滤之后减压选干,得到粗产物,再经过柱层析分离纯化之后得到最终产物。

实施例 1



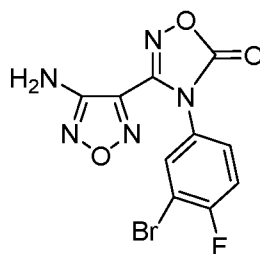
步骤 1. (Z)-4-氨基-N'-羟基-N-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,5-噁二唑-3-甲脒



10 在 0℃, 向原料(5 g, 34.96 mmol)中依次滴入醋酸(5 mL), 盐酸(4N)(5 mL), NaNO₂(2.42 g, 34.96 mmol)的水(5 mL)溶液, 升温至室温反应 18 h, 加入乙酸乙酯(25 mL), 分层, 水相用乙酸乙酯(2*25 mL)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(25 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得中间体(4.5g)。在氩气保护下, 向中间体(4.5 g)和 3-溴-4-氟苯胺(11.8 g, 62.0 mmol)的甲醇(20 mL)溶液中加入 NaHCO₃(7.8 g, 93.0 mmol)的水(20 mL)

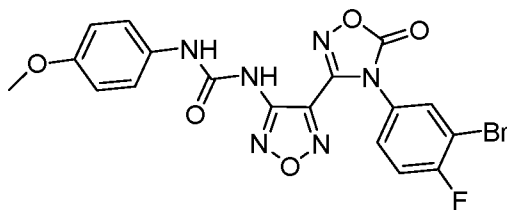
溶液, 50℃反应 12 小时, TLC 检测反应完全, 浓缩, 加入乙酸乙酯(20 mL), 分层, 水相用乙酸乙酯(2*20 mL)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(20 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得化合物目标物(7.32 g, 75%)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.08 (dd, *J* = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H) ppm.

5 步骤 2. 3-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-取代)-4-(3-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)羰基



10 向原料(3.8 g, 12.1 mmol)的乙酸乙酯(10 mL)溶液中加入 CDI(8.0 g, 36.3 mmol), 加热到 70℃反应 5 小时, TLC 检测反应完全, 加入水(20mL)分层, 水相用乙酸乙酯(2*20 mL)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得化合物(3.3 g, 81%)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.42 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 3.2 and 2.8 Hz 1H), 6.76 (m, 1H), 6.24 (s, 2H) ppm.

步骤 3. 1-(4-(4-(3-溴-4-氟苯基)-5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-取代)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-甲氧苯基)脲

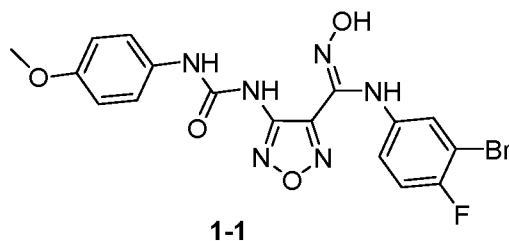


15

在 0℃, 在氩气保护下, 将对甲氧基苯异氰(14.4 mg, 0.0965mmol)的四氢呋喃溶液(1 mL)慢慢滴加到原料(30 mg, 0.0877mmol)的四氢呋喃溶液(1 mL)中, 升温至室温反应 16 h, 浓缩, 加入水(1 mL), 再加入乙酸乙酯(1 mL), 分层, 水相用乙酸乙酯(2*2 mL)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(2 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得目标物(24.92 mg, 58%)。

20 MS (EI, *m/z*): 492 (*M*⁺+1).

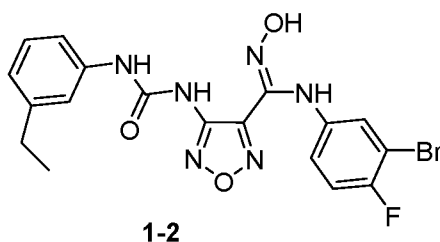
步骤 4. (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-甲氧苯基)脲



将上述原料(20 mg)溶于乙酸乙酯(1 mL),加入 NaOH 水溶液(0.2 mL, 2M)反应 5h, 加入
 5 水(1 mL), 乙酸乙酯(5 mL), 分层, 水相用乙酸乙酯(2*5 mL)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(2 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得目标化合物 1-1 (16.7mg, 88%)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.44 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.46-1.19 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 162.1, 158.1, 154.1, 150.2,
 10 148.3, 139.5, 133.6, 130.6, 120.1, 119.6, 119.1, 118.9, 114.9, 113.6, 54.6 ppm. MS (EI, *m/z*): 466 (*M*⁺+1).

实施例2

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(3-乙基苯基)脲



15

合成方法如实施例 1。

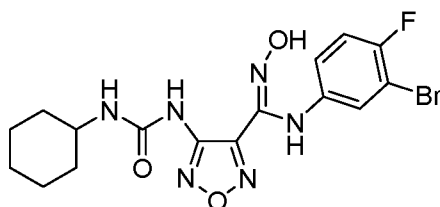
¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.43 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.37-7.36 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.79-6.59 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.4, 159.1, 155.1, 151.3, 146.2,

139.9, 136.2, 133.9, 129.8, 121.1, 119.9, 119.1, 116.1, 115.7, 113.1, 110.1, 54.2 ppm. MS (EI, m/z): 465 (M^+ +1).

实施例 3

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-环

5 己基脒



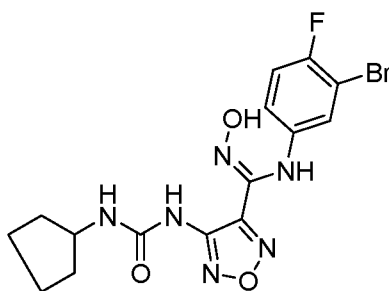
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.44 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.46-1.19 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.1, 159.2, 154.4, 149.2, 145.7, 135.1, 134.6, 112.6, 107.4, 100.3, 52.1, 31.9, 25.9, 24.8 ppm. MS (EI, m/z): 442 (M^+ +1).

实施例 4

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-环

15 戊基脒



合成方法如实施例 1。

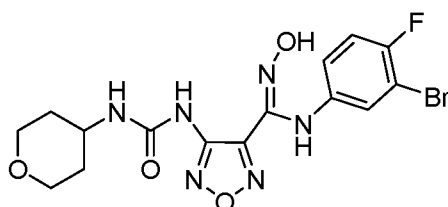
^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.52 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13-7.01 (m, 1H), 6.77-6.61 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 1.85-1.62

(m, 4H), 1.56-1.48 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.8, 158.2, 153.9, 148.1, 145.9, 135.2, 134.3, 112.3, 107.5, 101.1, 58.1, 32.4, 24.6 ppm. MS (EI, m/z): 428 ($M^+ + 1$).

实施例 5

5 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(四氢-2H-吡喃-4-取代)脲

合成方法如实施例 1。

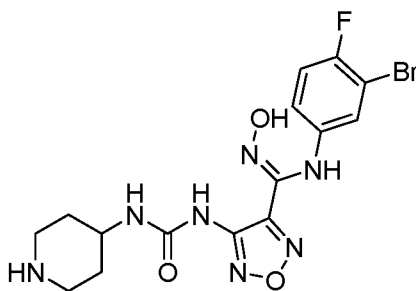


^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H),
 10 7.13 (m, 1H), 6.85-6.75 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.66-3.58 (m, 4H), 3.55 (m, 1H),
 1.68-1.56 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.3, 159.5, 154.5, 149.3, 145.7,
 135.3, 134.8, 112.7, 107.5, 100.6, 63.9, 52.8, 32.6 ppm. MS (EI, m/z): 444 ($M^+ + 1$).

实施例 6

15 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(哌啶-4-取代)脲

合成方法如实施例 1。



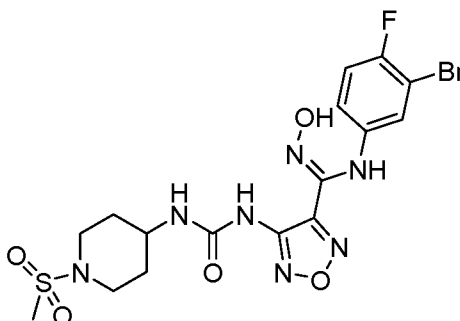
^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H),
 7.11 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 4H), 1.67-1.55

(m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.3, 159.5, 154.5, 149.3, 145.7, 135.3, 134.8, 112.7, 107.5, 100.6, 51.8, 42.6, 32.0 ppm. MS (EI, m/z): 443 (M^+).

实施例 7

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(1(甲磺酰基)哌啶-4-取代)脲

合成方法如实施例 1。

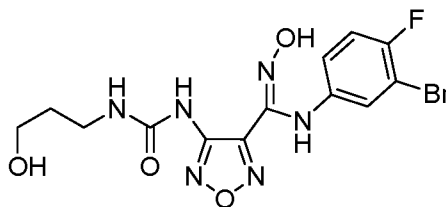


^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.81-2.72 (m, 4H), 1.71-1.63 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.3, 159.5, 154.5, 149.3, 145.7, 135.3, 134.8, 112.7, 107.5, 100.6, 52.9, 38.6, 33.7, 28.5 ppm. MS (EI, m/z): 521 (M^+).

实施例 8

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(3-羟基丙烷)脲

合成方法如实施例 1。

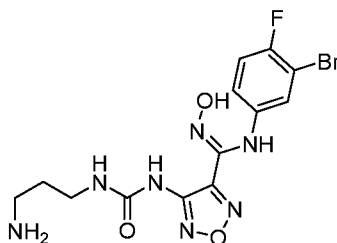


^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.51 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.79 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.0, 159.2, 154.3, 149.2, 145.5, 135.1, 134.8, 112.6, 107.3, 100.5, 59.9, 39.3, 31.6 ppm. MS (EI, m/z): 418 (M⁺+1).

实施例 9

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(3-氨基丙烷)脲

合成方法如实施例 1。

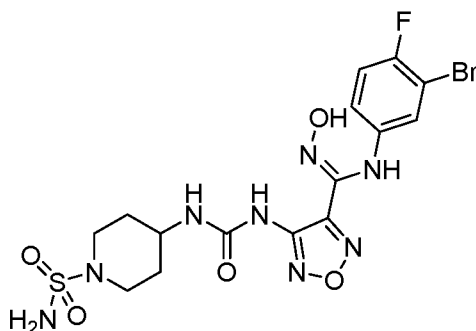


^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.50 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.13 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.76 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.1, 159.3, 154.2, 149.1, 145.3, 135.2, 134.6, 112.5, 107.2, 100.3, 39.9, 38.6, 30.7 ppm. MS (EI, m/z): 417 (M⁺+1).

实施例 10

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(1(氨基磺酰基)哌啶-4-取代)脲

合成方法如实施例 1。

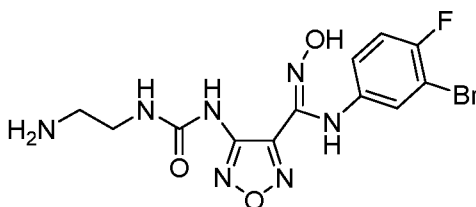


¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.80–2.70 (m, 4H), 1.85–1.66 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.2, 159.3, 154.2, 149.1, 145.6, 135.2, 134.6, 112.6, 107.3, 100.5, 46.1, 38.9, 28.3 ppm. MS (EI, m/z): 522 (M^+ +1).

实施例 11

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(2-氨基乙基)脲

合成方法如实施例 1。

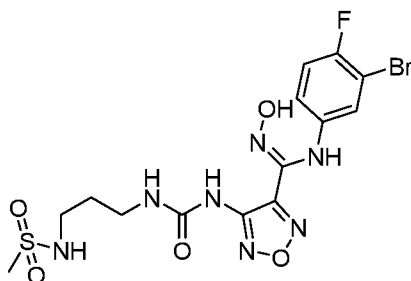


¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.48 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.2, 159.1, 154.1, 149.0, 145.1, 135.0, 134.3, 112.3, 107.0, 100.1, 43.7, 39.6, ppm. MS (EI, m/z): 403 (M^+ +1).

实施例 12

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(3-甲磺酰氨基-丙基)脲

合成方法如实施例 1。

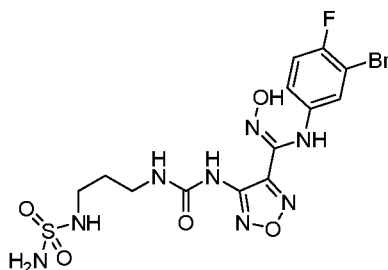


^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.83 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.2, 159.5, 154.2, 149.2, 145.3, 135.1, 134.6, 112.6, 107.3, 100.4, 42.1, 39.7, 38.8, 27.9 ppm. MS (EI, m/z): 495 ($M^+ + 1$).

实施例 13

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(3-氨基磺酰氨基-丙基)脲

10 合成方法如实施例 1。

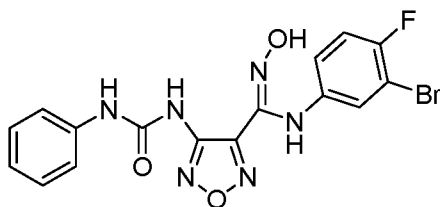


^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.51 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.81 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.1, 159.2, 154.0, 149.2, 145.3, 135.0, 134.3, 112.2, 107.3, 100.3, 39.5, 37.2, 27.3 ppm. MS (EI, m/z): 496 ($M^+ + 1$).

实施例14

(Z)-1-(4-(N-(4-溴-3-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-苯基脲

合成方法如实施例 1。

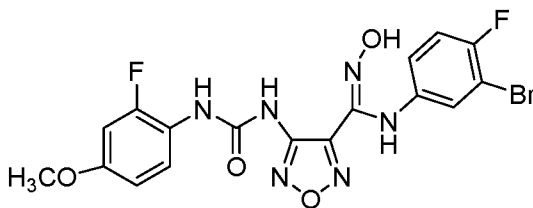


¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.46 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.14-7.01 (m, 4H), 6.73-6.52 (m, 3H), 6.21 (s, 1H), 6.07 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.6, 160.0, 154.0, 151.4, 148.1, 140.3, 135.1, 134.8, 121.7, 120.6, 119.0, 118.6, 115.7, 114.6 ppm. MS (EI, m/z): 436 (M^+).

实施例 15

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-甲氧-2-氟苯基)脲

10 合成方法如实施例 1。

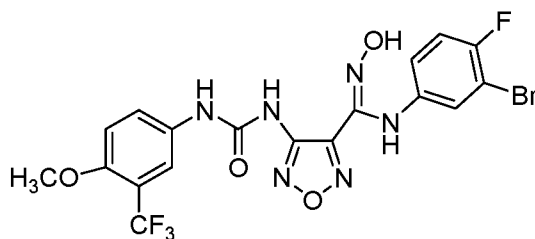


¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.47 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.77-6.52 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 162.3, 154.0, 151.1, 147.2, 140.1, 136.3, 134.6, 139.3, 120.8, 119.6, 119.3, 118.7, 114.3, 54.8 ppm. MS (EI, m/z): 484 (M^+).

实施例 16

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-甲氧-2-三氟甲基苯基)脲

20 合成方法如实施例 1。

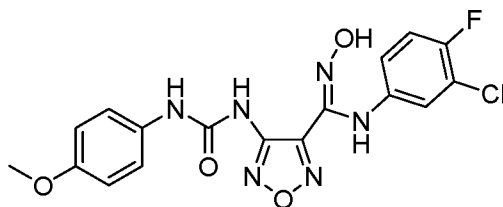


¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.49 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28–7.23 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.79–6.55 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 162.5, 154.3, 151.2, 147.3, 140.2, 136.5, 134.8, 139.5, 120.9, 119.7, 119.4, 118.7, 114.5, 54.9 ppm. MS (EI, m/z): 534 (M⁺+1).

实施例 17

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-甲氧苯基)脲

10 合成方法如实施例 1。

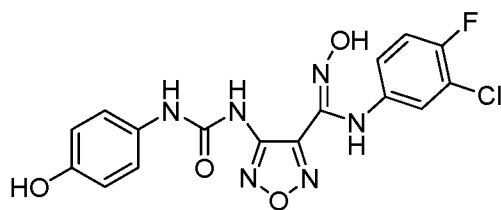


¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.42 (s, 1H) , 8.82 (s, 1H) , 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H) , 7.08 (m, 1H) , 6.76 (m, 1H), 6.23 (s, 1H) , 3.56 (m, 1H), 1.84–1.80 (m, 2H), 1.61–1.58 (m, 2H), 1.45–1.16 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 162.0, 158.1, 153.9, 150.1, 148.3, 139.3, 133.5, 130.6, 120.1, 119.3, 119.0, 118.7, 114.7, 113.6, 54.5 ppm. MS (EI, *m/z*): 421 (*M*⁺+1).

实施例 18

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-羟基苯基)脲

20 合成方法如实施例 1。

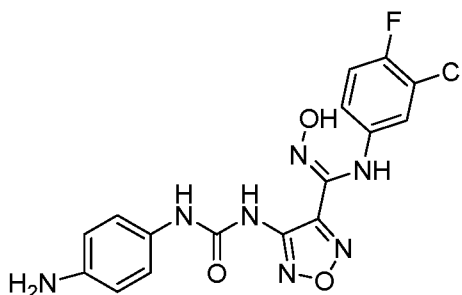


¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.41 (s, 1H) , 8.80 (s, 1H) , 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.06 (m, 1H) , 6.75 (m, 1H), 6.23 (s, 1H) , 3.53 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 162.0, 158.0, 153.7, 150.1, 148.2, 139.1, 133.3, 130.6, 120.1, 119.3, 119.0, 118.5, 114.3, 113.2 ppm. MS (EI, m/z): 407 (M⁺+1).

实施例 19

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-氨基苯基)脲

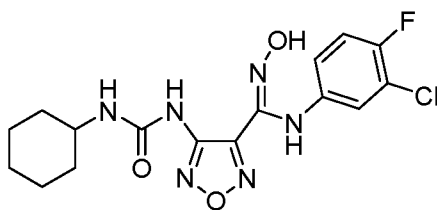
合成方法如实施例 1。



¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.38 (s, 1H) , 8.79 (s, 1H) , 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.03 (m, 1H) , 6.72 (m, 1H), 6.21 (s, 1H) , ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.8, 157.8, 153.7, 150.0, 148.1, 139.0, 133.2, 130.3, 120.0, 119.2, 119.0, 118.3, 114.2, 113.1 ppm. MS (EI, m/z): 406 (M⁺+1).

实施例 20

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-环己基脲

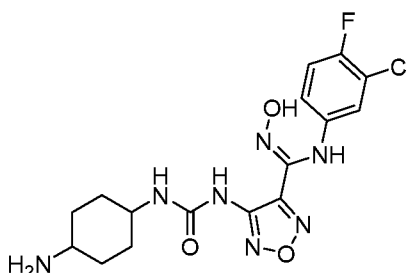


合成方法如实施例 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.42 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.78–6.75 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.57–3.51 (m, 1H), 1.84–1.80 (m, 2H), 1.62–1.57 (m, 2H), 1.45–1.17 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.0, 159.1, 154.2, 149.1, 145.5, 135.0, 134.3, 112.5, 107.3, 100.2, 52.0, 31.8, 25.8, 24.7 ppm. MS (EI, m/z): 397 ($M^+ + 1$).

实施例 21

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-氨基环己基)脲

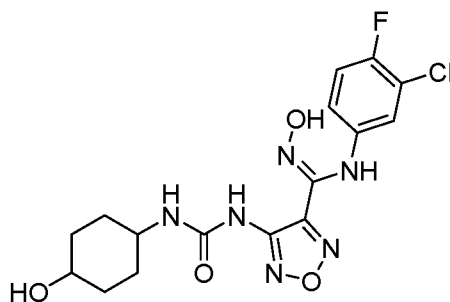


合成方法如实施例 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.47 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14–7.07 (m, 1H), 6.81–6.70 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.55–3.50 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.83–1.81 (m, 2H), 1.64–1.55 (m, 2H), 1.47–1.21 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 164.1, 159.0, 153.5, 149.1, 145.2, 135.0, 133.8, 112.5, 107.0, 100.5, 53.1, 33.8, 33.8, 32.2, 31.3 ppm. MS (EI, m/z): 412 ($M^+ + 1$).

实施例 22

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-氨基环己基)脲

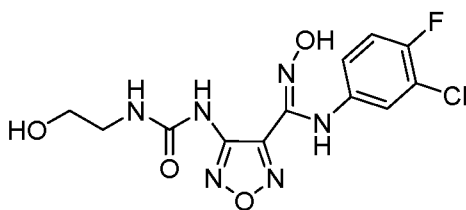


¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.49 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H),
 5 7.13-7.06 (m, 1H), 6.83-6.72 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.39 (m, 1H),
 1.85-1.82 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.48-1.23 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO):
 δ 164.3, 159.2, 153.7, 149.3, 145.3, 135.3, 133.9, 112.8, 107.3, 100.7, 53.5, 51.9,
 33.9, 32.6, 31.5 ppm. MS (EI, m/z): 413 (M^+).

实施例 23

10 (Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(23-羟基乙烷)脲

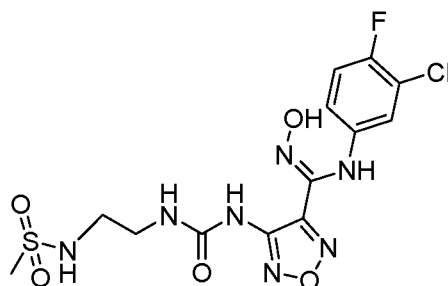
合成方法如实施例 1。



¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 1H),
 15 7.13 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.8
 Hz, 2H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.2, 159.3, 154.6, 149.5, 145.7, 135.3,
 134.9, 112.8, 107.5, 100.6, 59.9, 39.8 ppm. MS (EI, m/z): 359 (M^+).

实施例 24

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(3-甲磺酰氨基-乙基)脲

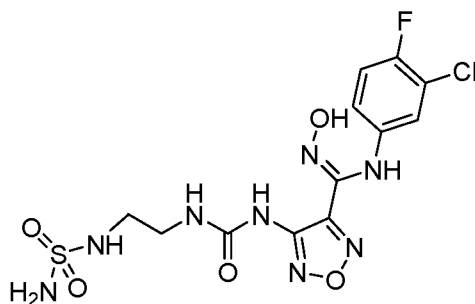


合成方法如实施例 1。

5 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.0, 159.2, 154.1, 149.2, 145.1, 135.0, 134.3, 112.5, 107.2, 100.3, 42.3, 41.7, 40.2 ppm. MS (EI, m/z): 436 (M^+).

10 实施例 25

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(3-甲磺酰氨基-乙基)脲

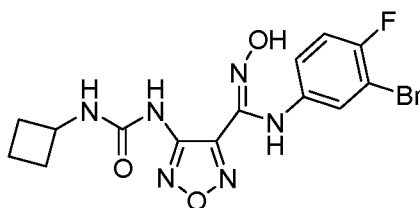


合成方法如实施例 1。

15 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.54 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.03 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.1, 159.3, 154.3, 149.4, 145.1, 135.1, 134.3, 112.6, 107.3, 100.4, 40.7, 39.6 ppm. MS (EI, m/z): 437 (M^+).

实施例 26

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-环丁基脒



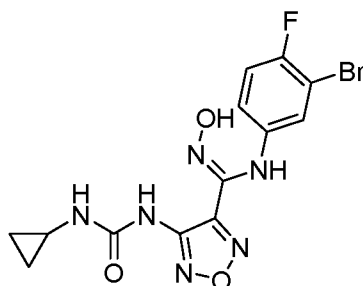
5 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.02 (m, 1H), 6.77-6.62 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.33-2.08 (m, 4H), 2.02-1.93 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 158.3, 153.9, 148.2, 145.9, 135.3, 134.4, 112.3, 107.6, 101.2, 48.3, 31.2, 16.6 ppm. MS (EI, m/z): 414 (M^+).

10

实施例 27

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-环丙基脒

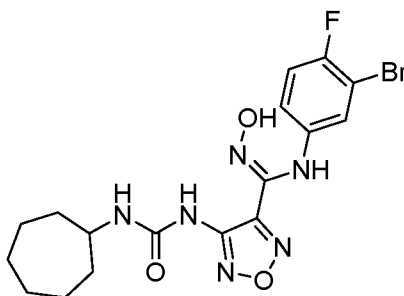


15 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.51 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13-7.01 (m, 1H), 6.75-6.60 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.33 (m, 1H), 1.25-1.03 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.3, 158.0, 153.6, 148.0, 145.5, 135.1, 134.2, 112.3, 107.2, 101.0, 38.3, 11.2 ppm. MS (EI, m/z): 400 (M^+).

实施例 28

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-环庚基脒



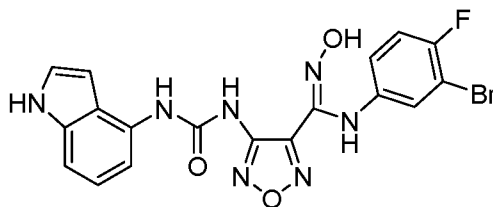
5 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.42 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 1.68-1.41 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.0, 159.2, 154.4, 149.2, 145.7, 135.1, 134.6, 112.6, 107.4, 100.3, 49.9, 31.7, 29.1, 23.8 ppm.

10 MS (EI, m/z): 456 ($M^+ + 1$).

实施例 29

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(1H-吡啶-4-基)脒



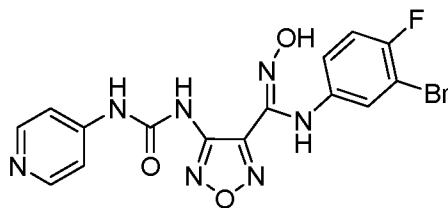
15 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.43 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 162.1, 158.2, 153.8, 150.2, 148.5, 139.4,

135.8, 133.5, 130.7, 130.3, 124.3, 120.3, 120.1, 119.3, 119.0, 118.7, 114.7, 113.6, 112.4, 106.7, 102.3 ppm. MS (EI, m/z): 475 (M^+).

实施例30

(Z)-1-(4-(N-(4-溴-3-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(吡啶-4-取代)脲

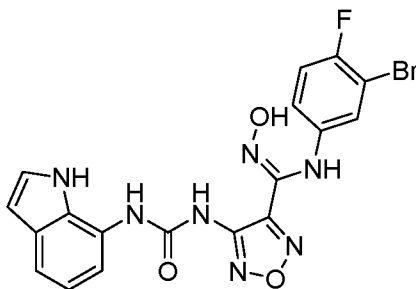


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.54 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.15-7.03 (m, 1H), 6.78-6.62 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 158.3, 155.3, 153.9, 150.3, 148.2, 145.9, 135.3, 134.4, 112.3, 109.1, 107.6, 101.2, ppm. MS (EI, m/z): 437 (M^+).

实施例 31

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(1H-吡啶 7-取代)脲



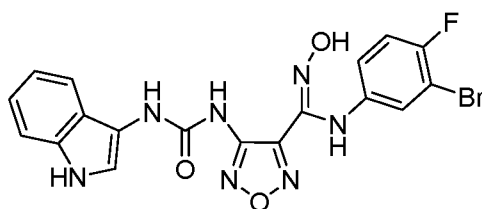
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14-7.02 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.77-6.62 (m, 1H), 6.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H),

ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 158.3, 153.9, 148.2, 145.9, 140.5, 135.3, 134.4, 128.3, 124.3, 122.4, 120.7, 114.6, 112.7, 112.3, 107.6, 102.3, 101.2 ppm. MS (EI, m/z): 475 ($M^+ + 1$).

实施例 32

- 5 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(1H-吡啶 3-取代)脲

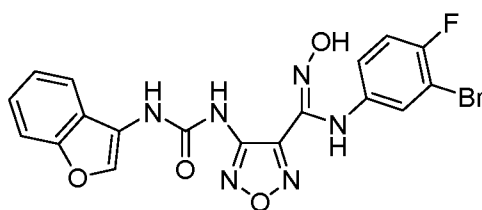


合成方法如实施例 1。

- 10 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.15 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 158.3, 153.9, 148.2, 145.9, 135.6, 135.3, 134.4, 124.0, 122.2, 120.5, 120.1, 119.0, 112.3, 111.1, 107.6, 102.3, 101.2 ppm. MS (EI, m/z): 475 ($M^+ + 1$).

实施例 33

- 15 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(苯并呋喃-3-取代)脲



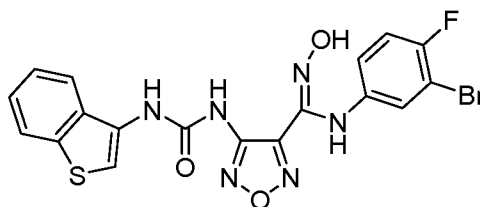
合成方法如实施例 1。

- 20 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.54 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14-7.02

(m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.15 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 158.3, 156.4, 153.9, 148.2, 145.9, 145.0, 135.3, 134.4, 124.7, 123.9, 123.3, 121.2, 112.3, 111.6, 107.6, 107.0, 101.2 ppm. MS (EI, m/z): 476 ($M^+ + 1$).

实施例 34

- 5 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(苯并噻吩-3-取代)脲

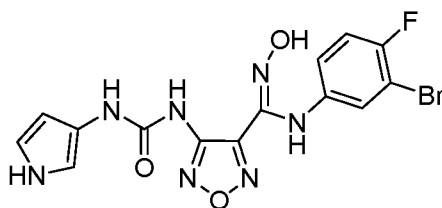


合成方法如实施例 1。

- 10 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 158.3, 153.9, 148.2, 145.9, 139.5, 136.0, 135.3, 134.4, 127.2, 124.4, 124.3, 123.3, 122.8, 112.3, 109.7, 107.6, 101.2 ppm. MS (EI, m/z): 492 ($M^+ + 1$).

实施例 35

- 15 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(1H-吡咯-3-取代)脲



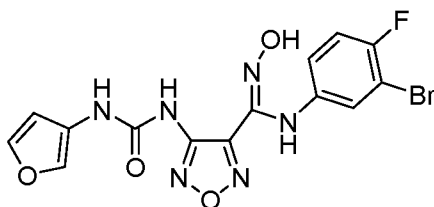
合成方法如实施例 1。

- 20 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.10

(d, $J = 6.8$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 158.3, 153.9, 148.2, 145.9, 135.3, 134.4, 131.9, 112.3, 117.5, 109.3, 108.0, 107.6, 101.2, ppm. MS (EI, m/z): 425 ($M^+ + 1$).

实施例 36

- 5 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(呋喃-3-取代)脲

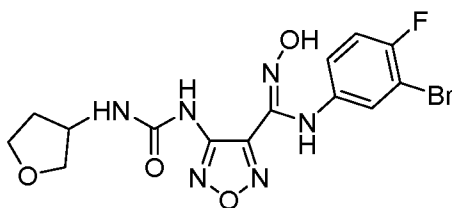


合成方法如实施例 1。

- 10 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 158.3, 153.9, 148.2, 145.9, 144.2, 141.6, 135.3, 134.4, 130.4, 124.7, 112.3, 107.6, 101.2 ppm. MS (EI, m/z): 426 ($M^+ + 1$).

实施例 37

- 15 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(四氢呋喃-3-取代)脲



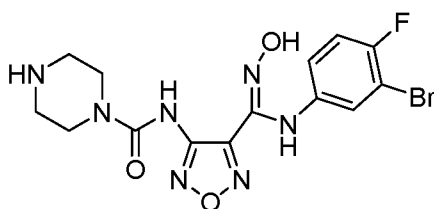
合成方法如实施例 1。

- 20 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.10-3.93 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.80-3.70

(m, 2H), 2.19–1.95 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 158.3, 153.9, 148.2, 145.9, 135.3, 134.4, 112.3, 107.6, 101.2, 77.6, 67.9, 51.8, 51.5 ppm. MS (EI, m/z): 430 ($M^+ + 1$).

实施例 38

- 5 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)哌嗪-1-基甲酰

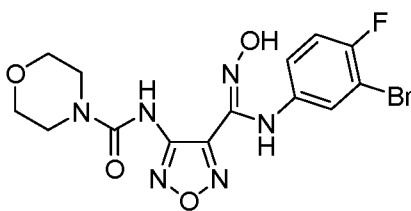


合成方法如实施例 1。

- 10 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 158.3, 153.9, 148.2, 145.9, 135.3, 134.4, 112.3, 107.6, 101.2, 51.8, 45.3 ppm. MS (EI, m/z): 429 ($M^+ + 1$).

实施例 39

- 15 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)吗啉-1-基甲酰



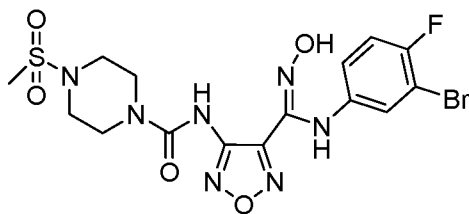
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 7.8$

Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 158.3, 153.9, 148.2, 145.9, 135.3, 134.4, 112.3, 107.6, 101.2, 65.9, 47.7 ppm. MS (EI, m/z): 430 (M^+).

实施例 40

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-4-(甲磺酰基)-哌嗪-1-氨甲酰

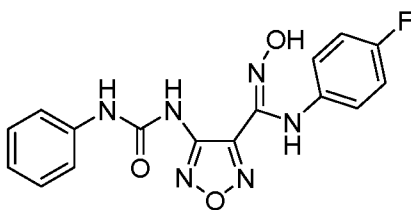


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 158.3, 153.9, 148.2, 145.9, 135.3, 134.4, 112.3, 107.6, 101.2, 48.6, 45.7, 39.8 ppm. MS (EI, m/z): 507 (M^+).

实施例41

(Z)-1-(4-(N-(4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-苯基脲

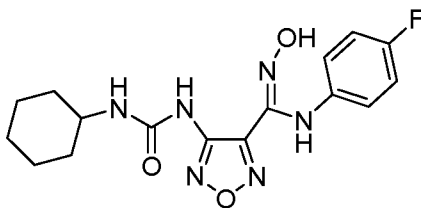


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.46 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.14-7.01 (m, 4H), 6.73-6.52 (m, 4H), 6.21 (s, 1H), 6.07 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.7, 160.1, 154.0, 151.3, 148.2, 140.3, 135.2, 134.8, 121.8, 120.6, 119.1, 118.6, 115.7, 114.7 ppm. MS (EI, m/z): 357 (M^+).

实施例 42

(Z)-1-(4-(N-(4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-环己基脲

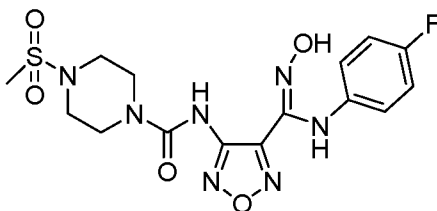


合成方法如实施例 1。

- 5 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.44 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.46-1.19 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.0, 159.1, 154.3, 149.2, 145.7, 135.2, 134.5, 117.6, 107.3, 100.3, 52.1, 31.9, 25.9, 24.8 ppm. MS (EI, m/z): 363 ($M^+ + 1$).

10 实施例 43

(Z)-1-(4-(N-(4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-4-(甲磺酰基)-哌嗪-1-氨甲酰

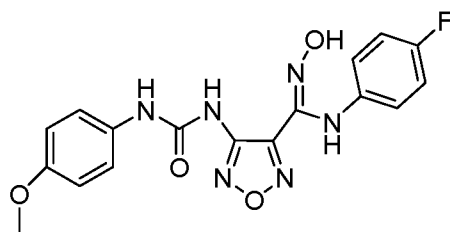


合成方法如实施例 1。

- 15 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.6, 158.1, 153.8, 148.2, 145.9, 135.2, 134.3, 116.3, 107.6, 101.2, 48.2, 45.5, 39.7 ppm. MS (EI, m/z): 428 ($M^+ + 1$).

实施例 44

(Z)-1-(4-(N-(4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-甲氧苯基)脲

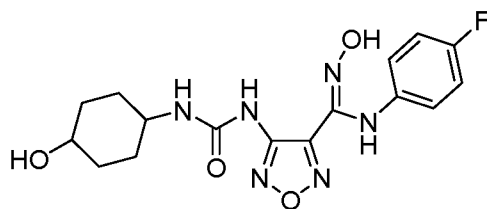


合成方法如实施例 1。

5 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.42 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 162.1, 158.1, 154.1, 150.2, 148.3, 139.5, 133.6, 130.6, 120.1, 119.6, 119.1, 115.6 54.6 ppm. MS (EI, m/z): 387 ($M^+ + 1$).

10 实施例 45

(Z)-1-(4-(N-(4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-氨基环己基)脲

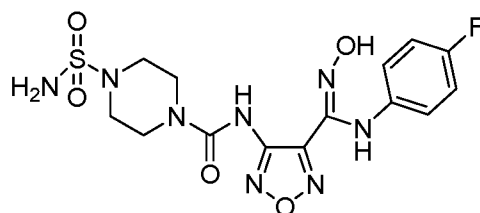


合成方法如实施例 1。

15 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.48 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 164.3, 159.2, 153.7, 149.3, 145.3, 135.3, 133.9, 112.9, 107.3, 72.8, 49.8, 31.0, 27.1 ppm. MS (EI, m/z): 379 ($M^+ + 1$).

20 实施例 46

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-4-(氨基磺酰基)-哌嗪-1-氨甲酰

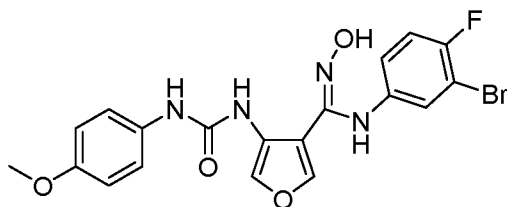


合成方法如实施例 1。

- 5 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.8, 158.3, 153.9, 148.2, 145.9, 135.3, 110.3, 107.6, 47.9, 42.9 ppm. MS (EI, m/z): 429 ($M^+ + 1$).

实施例 47

- 10 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-(4-甲氧苯基)脲

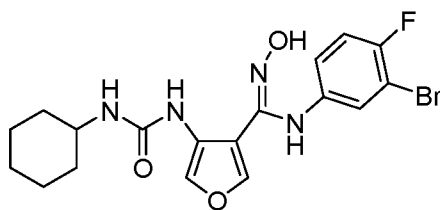


合成方法如实施例 1。

- 15 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.33 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.7, 152.0, 150.1, 146.1, 142.8, 141.7, 141.3, 139.0, 134.3, 131.7, 120.6, 120.1, 118.7, 118.5, 115.6, 55.9 ppm. MS (EI, m/z): 464 ($M^+ + 1$).

实施例 48

- 20 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-环己基脲

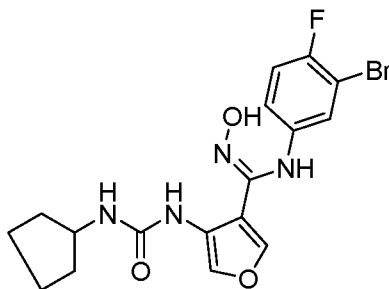


合成方法如实施例 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H),
 5 1.83-1.78 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.43-1.19 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO):
 δ 161.7, 152.1, 150.0, 146.1, 142.7, 141.5, 141.1, 138.9, 134.0, 131.4, 120.3, 120.0,
 118.6, 118.1, 115.2, 49.5, 33.6, 28.1, 22.5 ppm. MS (EI, *m/z*): 440 (*M*⁺+1).

实施例 49

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-环戊基脲



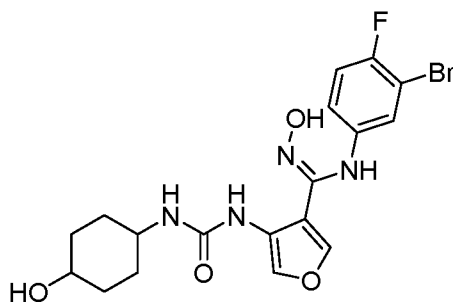
10

合成方法如实施例 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H),
 3.61 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 4H), 1.59-1.49 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ
 15 161.6, 152.2, 150.1, 146.2, 142.8, 141.6, 141.1, 138.9, 134.1, 131.5, 120.3, 120.1,
 118.7, 118.2, 115.2, 56.2, 34.6, 24.9 ppm. MS (EI, *m/z*): 426 (*M*⁺+1).

实施例 50

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-(4-羟基环己基)脲

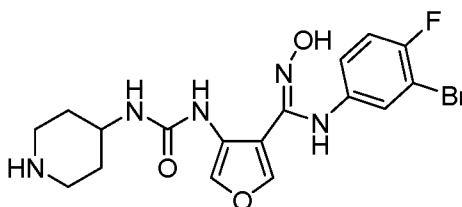


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.32 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H),
 5 3.60 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 4H), 1.55–1.49 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.8, 152.4, 150.3, 146.3, 142.8, 141.7, 141.1, 138.9, 134.2, 131.6, 120.4, 120.1, 118.9, 118.3, 115.3, 72.7, 49.8, 31.6, 27.0 ppm. MS (EI, m/z): 456 (M^+ +1).

实施例 51

10 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氮甲基)-呋喃-3-取代)-3-(哌啶-4-取代)脲

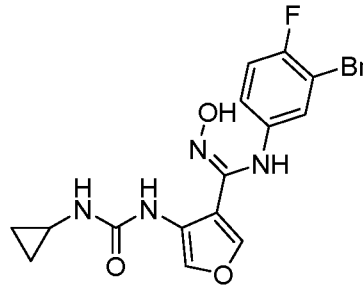


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.31 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H),
 15 3.59 (m, 1H), 2.79–2.69 (m, 4H), 1.85–1.63 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.7, 152.2, 150.2, 146.3, 142.7, 141.6, 141.1, 138.8, 134.2, 131.5, 120.3, 120.0, 118.8, 118.3, 115.2, 46.0, 42.8, 32.0 ppm. MS (EI, m/z): 441 (M^+ +1).

实施例 52

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-环戊基脲

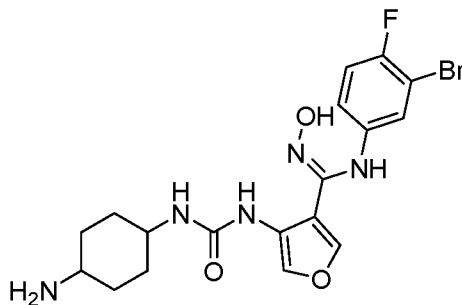


合成方法如实施例 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.20 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.32 (m, 1H), 0.59-0.39 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.0, 150.0, 145.9, 142.5, 141.3, 140.8, 138.7, 134.0, 131.2, 120.3, 119.8, 118.5, 118.0, 115.0, 26.5, 7.9 ppm. MS (EI, *m/z*): 398 (*M*⁺+1).

实施例 53

10 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-(4-氨基环己基)脲



合成方法如实施例 1。

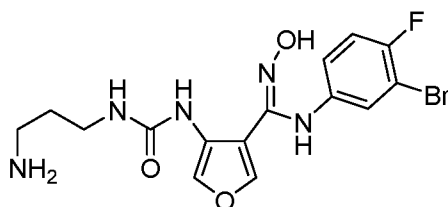
15 ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.30 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.65-1.53 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.6, 152.2, 150.1, 146.1, 142.5, 141.6, 141.1, 138.7, 134.1, 131.5,

120.3, 120.0, 118.8, 118.1, 115.1, 50.3, 49.6, 31.0, 28.3 ppm. MS (EI, m/z): 455 (M⁺+1).

实施例 54

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-(3-氨基丙基)

5 脲

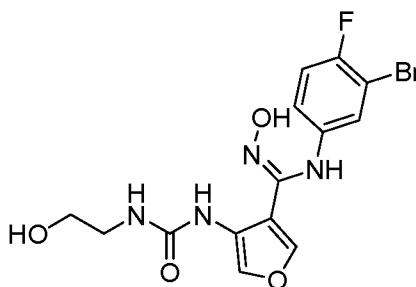


合成方法如实施例 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.30 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.6, 152.2, 150.1, 146.1, 142.5, 141.6, 141.1, 138.7, 134.1, 131.5, 120.3, 120.0, 118.8, 118.1, 115.1, 50.3, 49.6, 31.0, 28.3 ppm. MS (EI, m/z): 415 (M⁺+1).

实施例 55

15 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-(2-羟基乙基)脲

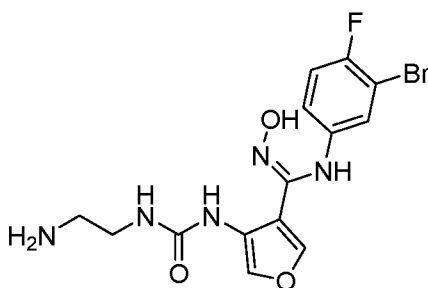


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.32 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.7, 152.3, 150.2, 146.2, 142.6, 141.7, 141.2, 138.7, 134.2, 131.6, 120.4, 120.1, 118.9, 118.2, 115.2, 60.6, 43.7 ppm. MS (EI, m/z): 402 (M^+).

实施例 56

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-(2-氨基乙基)脲

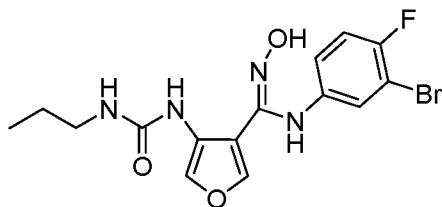


10 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.42 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.6, 152.2, 150.1, 146.1, 142.5, 141.6, 141.1, 138.7, 134.1, 131.5, 120.3, 120.0, 118.8, 118.1, 115.1, 45.0, 40.1 ppm. MS (EI, m/z): 401 (M^+).

实施例 57

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-丙脲

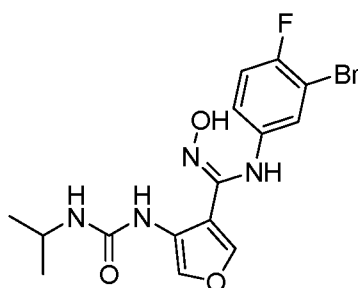


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.15 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.6 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.0, 150.0, 145.8, 142.2, 141.3, 140.8, 138.5, 134.0, 131.2, 120.0, 119.7, 118.5, 117.8, 115.0, 44.7, 22.7, 10.8 ppm. MS (EI, m/z): 400 (M^+).

实施例 58

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-异丙脲

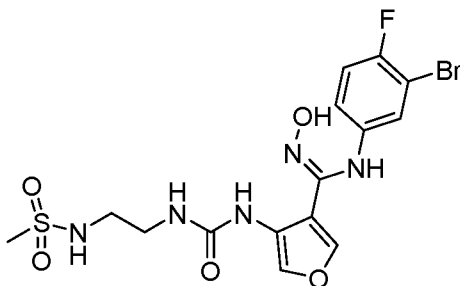


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.4, 152.1, 150.0, 145.9, 142.3, 141.3, 140.9, 138.6, 134.1, 131.3, 120.1, 119.8, 118.6, 117.9, 115.1, 43.2, 22.8 ppm. MS (EI, m/z): 400 (M^+).

实施例 59

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-(2-甲磺酰氨基乙基)脲

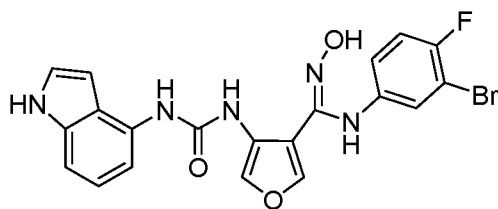


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.83 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.6, 152.2, 150.1, 146.1, 142.5, 141.6, 141.1, 138.7, 134.1, 131.5, 120.3, 120.0, 118.8, 118.1, 115.1, 42.9, 41.7, 40.3 ppm. MS (EI, m/z): 479 ($M^+ + 1$).

实施例 60

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-(4-氨基吡啶)脒



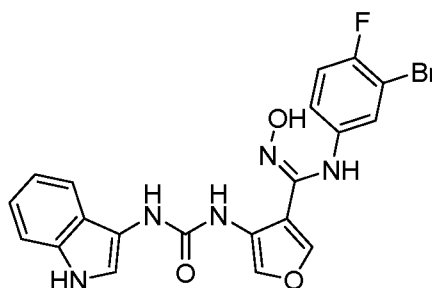
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.6, 152.2, 150.1, 146.1, 142.5, 141.6, 141.1, 138.7, 135.7, 134.1, 131.5, 130.2, 124.3, 120.5, 120.3, 120.0, 118.8, 118.1, 115.1, 114.7, 112.3, 106.7, 102.5 ppm. MS (EI, m/z): 473 ($M^+ + 1$).

实施例 61

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-(3-氨基吡啶)脒

脒

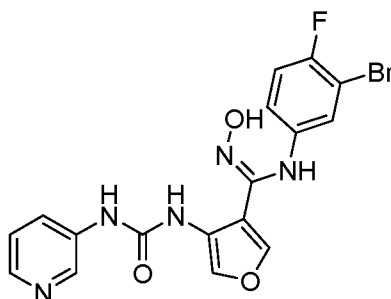


合成方法如实施例 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12–7.07 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.6, 152.2, 150.1, 146.1, 142.5, 141.6, 141.1, 138.7, 135.6, 134.1, 131.5, 124.1, 12.2, 120.6, 120.3, 120.0, 119.0, 118.8, 118.1, 115.1, 111.1 ppm. MS (EI, *m/z*): 473 (*M*⁺+1).

实施例 62

10 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-呋喃-3-取代)-3-(3-氨基吡啶)脒

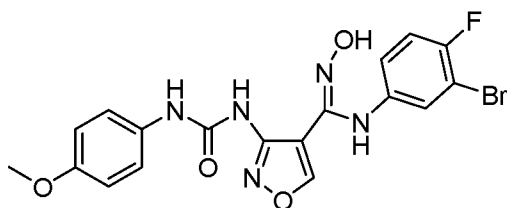


合成方法如实施例 1。

15 ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.6, 152.2, 150.1, 146.1, 142.5, 141.6, 141.1, 138.9, 138.7, 137.6, 134.4, 134.1, 131.5, 124.7, 122.8, 120.3, 120.0, 118.7, 118.1, 115.0 ppm. MS (EI, *m/z*): 435 (*M*⁺+1).

实施例 63

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(4-甲氧苯基)脲



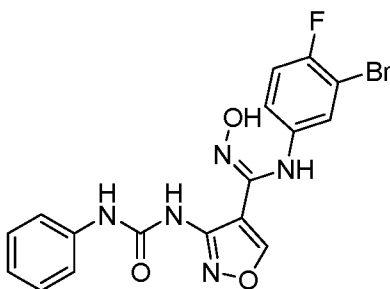
5 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 156.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 128.2, 122.6, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 114.5, 57.8 ppm. MS (EI, m/z): 465 ($M^+ + 1$).

10

实施例 64

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-苯基脲

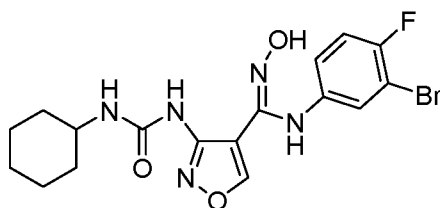


合成方法如实施例 1。

15 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43-7.22 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 135.9, 134.1, 131.2, 129.0, 124.5, 121.6, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1 ppm. MS (EI, m/z): 435 ($M^+ + 1$).

实施例 65

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(环己基)脲

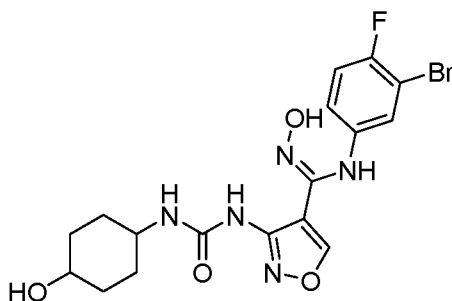


5 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.54 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 49.6, 33.3, 28.0, 22.5 ppm. MS (EI, m/z): 441 ($M^+ + 1$).

实施例 66

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(4-羟基环己基)脲



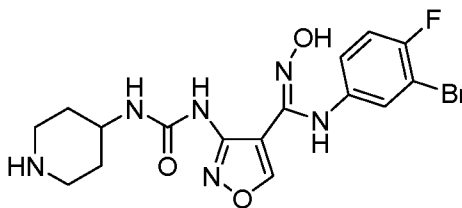
15 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 1.77-1.49 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1,

150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 72.9, 49.8, 31.0, 27.1 ppm. MS (EI, m/z): 457 (M^+).

实施例 67

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(哌啶-4-取代)脲

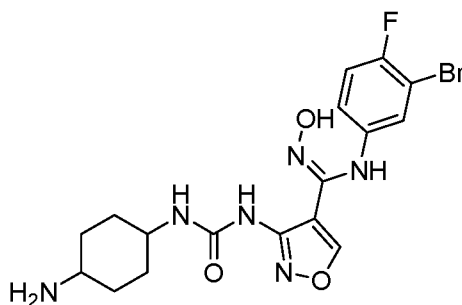


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 46.0, 42.9, 32.0 ppm. MS (EI, m/z): 442 (M^+).

实施例 68

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(4-氨基环己基)脲



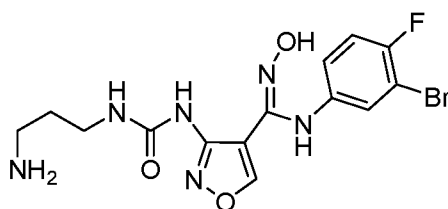
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.58 (m, 1H),

2.59 (m, 1H), 1.80–1.53 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.0, 50.3, 49.6, 31.0, 28.3 ppm. MS (EI, m/z): 456 ($M^+ + 1$).

实施例 69

- 5 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(3-丙基)脒

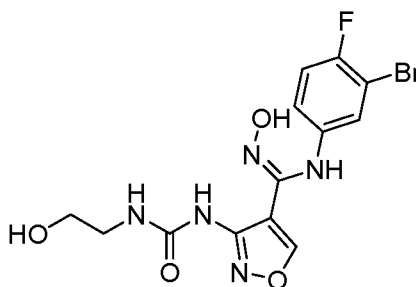


合成方法如实施例 1。

- 10 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.82 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 39.6, 38.8, 31.0 ppm. MS (EI, m/z): 416 ($M^+ + 1$).

实施例 70

- 15 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(2-羟基乙基)脒

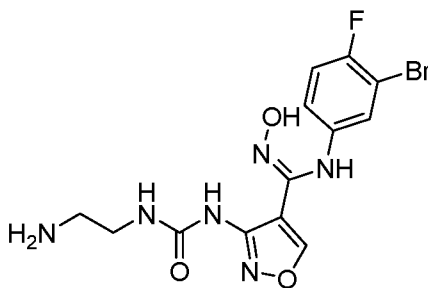


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 60.6, 43.8 ppm. MS (EI, m/z): 403 (M^+).

实施例 71

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(2-氨基乙基)脒

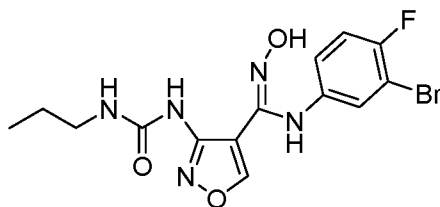


10 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.42 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 6.6 Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 45.1, 40.2 ppm. MS (EI, m/z): 402 (M^+).

实施例 72

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(丙基)脒

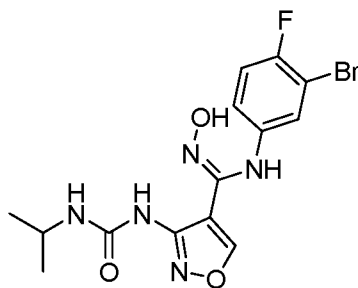


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.16 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 44.7, 22.7, 10.8 ppm. MS (EI, m/z): 401 (M^+).

实施例 73

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(异丙基)脒



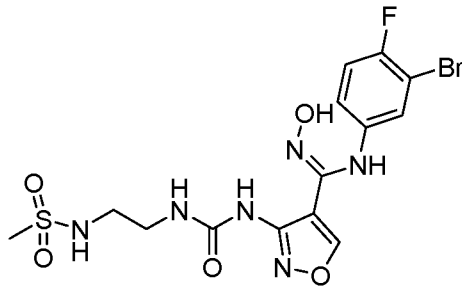
10 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 43.2, 22.8 ppm.

15 MS (EI, m/z): 401 (M^+).

实施例 74

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(2-甲磺酰氨基乙基)脒

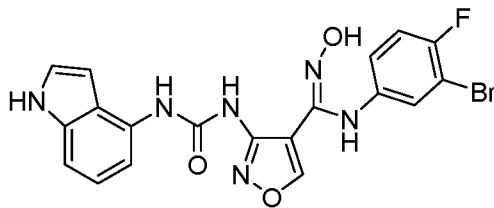


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.81 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 41.9, 41.3, 40.2 ppm. MS (EI, m/z): 480 (M^+).

实施例 75

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(4-氨基吡啶)脲

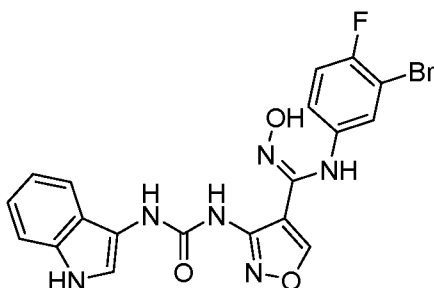


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 135.7, 134.1, 131.2, 130.2, 124.3, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 114.7, 112.3, 106.7, 102.3 ppm. MS (EI, m/z): 474 (M^+).

实施例 76

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-异噁唑-3-取代)-3-(3-氨基吡啶)脒

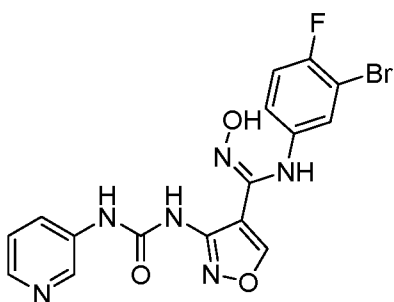


合成方法如实施例 1。

- 5 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.13 (m 1H), 7.05 (m 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 135.5, 134.1, 131.2, 124.1, 122.2, 120.5, 120.2, 120.0, 119.1, 118.6, 118.0, 115.1, 111.1, 102.3 ppm. MS (EI, m/z): 474 ($M^+ + 1$).
- 10

实施例 77

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-异噁唑-3-取代)-3-(3-氨基吡啶)脒



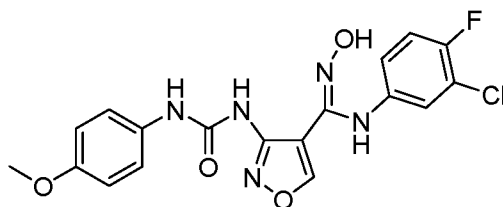
- 15 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125

MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.9, 138.5, 137.6, 134.5, 134.1, 131.2, 124.7, 122.8, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, ppm. MS (EI, m/z): 436 ($M^+ + 1$).

实施例 78

- 5 (Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(4-甲氧基苯基)脒

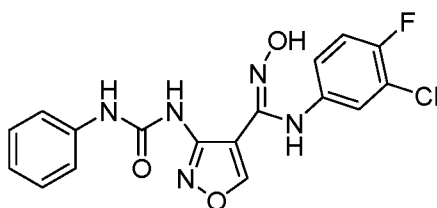


合成方法如实施例 1。

- 10 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 156.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 128.2, 122.6, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 114.5, 55.9 ppm. MS (EI, m/z): 420 ($M^+ + 1$).

实施例 79

- 15 (Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(苯基)脒



合成方法如实施例 1。

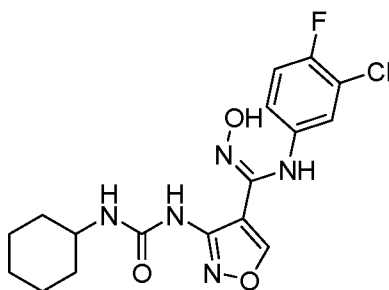
- 20 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.64-7.24 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5,

135.9, 134.1, 131.2, 129.0, 124.4, 121.6, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1 ppm. MS (EI, m/z): 390 (M^+).

实施例 80

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(环己基)

5 脲



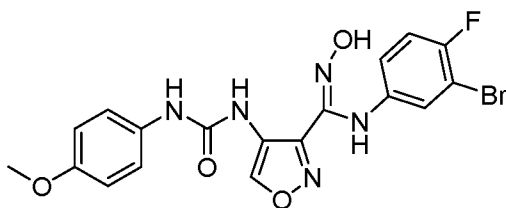
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 1.79-1.57 (m, 4H), 1.49-1.39 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 49.5, 33.3, 28.0, 22.5 ppm. MS (EI, m/z): 396 (M^+).

实施例 81

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-(4-甲氧

15 苯基)脲



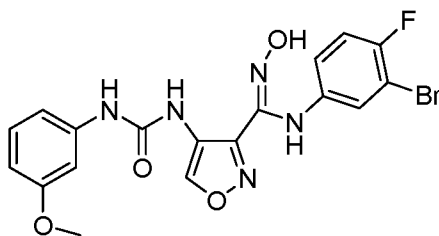
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.40

(d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 156.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 128.2, 122.6, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 114.5, 57.8 ppm. MS (EI, m/z): 465 ($M^+ + 1$).

实施例 82

5 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-(3-甲氧苯基)脲

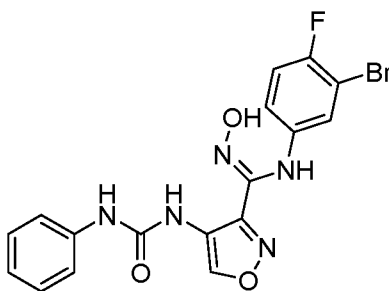


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.71 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 160.9, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 136.9, 134.1, 131.2, 130.1, 120.3, 120.0, 118.5, 118.0, 115.1, 113.8, 109.7, 104.7, 55.7 ppm. MS (EI, m/z): 465 ($M^+ + 1$).

15 实施例 83

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-苯基脲

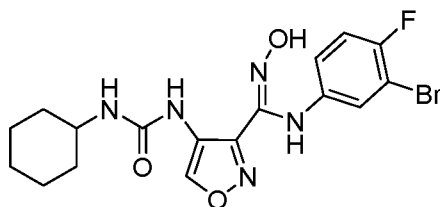


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43–7.21 (m, 5H), 6.71 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.1, 152.6, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.3, 135.6, 134.1, 131.2, 129.0, 124.3, 121.4, 120.3, 120.0, 118.3, 118.0, 115.1 ppm. MS (EI, m/z): 435 (M^+).

实施例 84

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-(环己基)脲

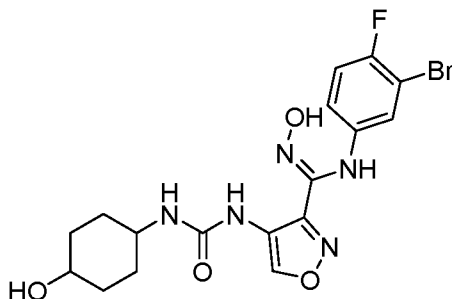


10 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.54 (m, 1H), 1.79–1.55 (m, 4H), 1.49–1.38 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.1, 138.5, 134.1, 131.2, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.1, 49.8, 33.6, 28.1, 22.6 ppm. MS (EI, m/z): 441 (M^+).

实施例 85

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-(4-羟基环己基)脲

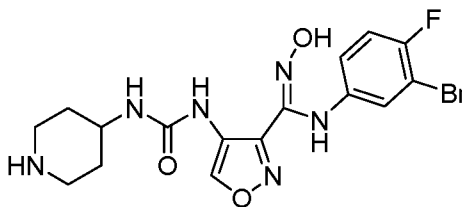


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.30 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.76–1.49 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.2, 150.1, 146.1, 141.2, 138.5, 134.2, 131.3, 120.3, 120.0, 118.6, 118.0, 115.2, 72.8, 49.9, 31.1, 27.2 ppm. MS (EI, m/z): 457 ($M^+ + 1$).

实施例 86

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噻唑-3-取代)-4-(哌啶-4-取代))脒

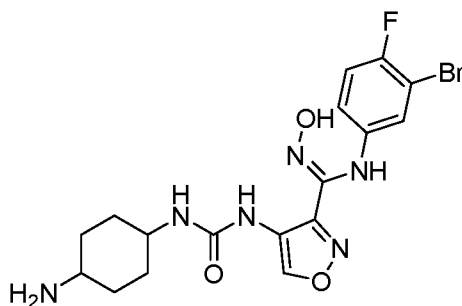


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.78–2.68 (m, 4H), 1.86–1.61 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.2, 138.6, 134.0, 131.1, 120.3, 120.1, 118.5, 118.1, 115.1, 46.1, 42.8, 32.1 ppm. MS (EI, m/z): 442 ($M^+ + 1$).

实施例 87

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噻唑-3-取代)-4-(4-氨基环己基)脒

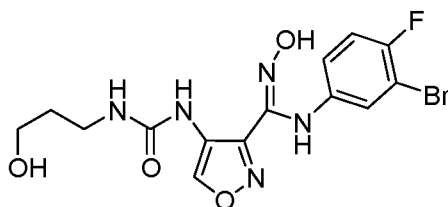


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.56 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.80–1.53 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.1, 150.1, 146.0, 141.2, 138.6, 134.0, 131.1, 120.3, 120.1, 118.5, 118.1, 115.1, 50.3, 49.6, 31.0, 28.2 ppm. MS (EI, m/z): 456 (M^+).

实施例 88

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-(3-羟基丙基)脲

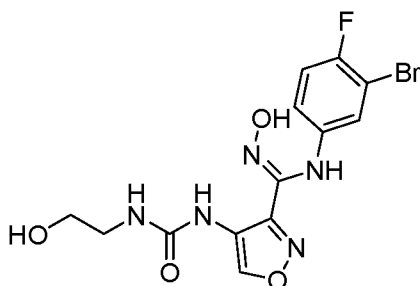


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.73 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.3, 152.8, 152.2, 150.3, 146.1, 141.2, 138.7, 134.1, 131.2, 120.3, 120.2, 118.6, 118.1, 115.1, 59.6, 38.7, 31.7 ppm. MS (EI, m/z): 417 (M^+).

实施例 89

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-(2-羟基乙基))脲

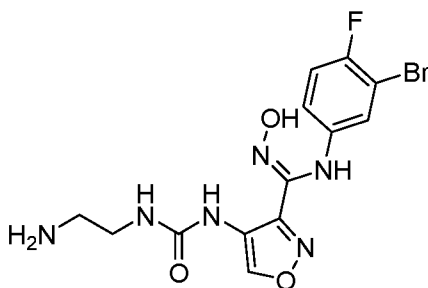


合成方法如实施例 1。

- 5 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.4, 152.9, 152.2, 150.4, 146.1, 141.3, 138.7, 134.2, 131.2, 120.4, 120.2, 118.7, 118.1, 115.2, 60.6, 43.7 ppm. MS (EI, m/z): 403 (M^+).

10 实施例 90

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-(2-氨基乙基))脲



合成方法如实施例 1。

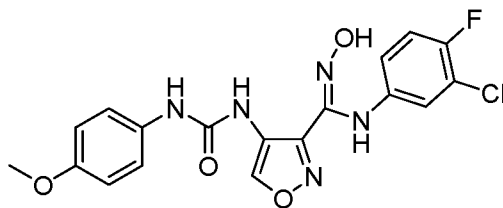
- 15 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.4, 152.9,

152.2, 150.3, 146.1, 141.2, 138.7, 134.2, 131.1, 120.3, 120.2, 118.6, 118.1, 115.1, 45.6, 40.2 ppm. MS (EI, m/z): 402 (M^+).

实施例 91

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-(4-甲氧

5 苯基)脲



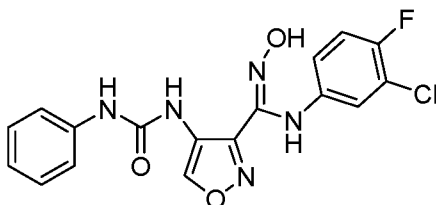
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.39

10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.1, 156.2, 152.8, 152.0, 150.1, 146.1, 141.0, 138.3, 134.1, 131.1, 128.0, 122.5, 120.2, 120.0, 118.5, 118.0, 115.0, 114.5, 55.9 ppm. MS (EI, m/z): 420 (M^+).

实施例 92

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-苯基脲



15

合成方法如实施例 1。

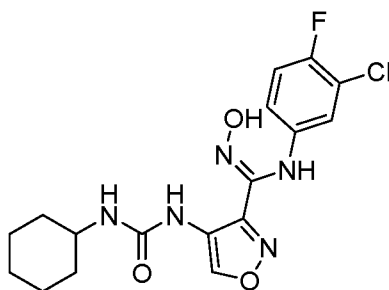
^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43-7.20 (m, 5H), 6.71 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.1, 152.6, 152.1, 150.1, 146.2, 141.1, 138.1,

135.6, 134.1, 131.2, 129.0, 124.3, 121.4, 120.3, 120.0, 118.3, 118.0, 115.0 ppm. MS (EI, m/z): 390 (M^+ +1).

实施例 93

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-(环己基)

5 脲

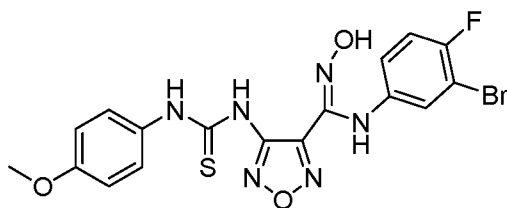


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.26 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.52 (m, 1H), 1.78-1.53 (m, 4H), 1.497-1.38 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 161.2, 152.7, 152.1, 150.0, 146.0, 141.1, 138.4, 134.1, 131.1, 120.2, 120.0, 118.5, 118.0, 115.1, 49.5, 33.3, 28.0, 22.3 ppm. MS (EI, m/z): 396 (M^+ +1).

实施例 94

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-甲氧苯基)硫脲



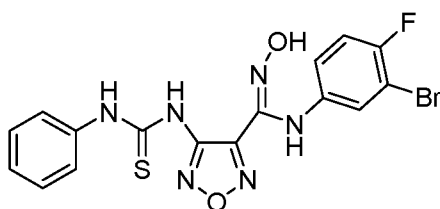
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.36 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.63-1.58

(m, 2H), 1.45-1.18 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.6, 158.0, 154.1, 150.2, 148.2, 139.5, 133.5, 130.4, 120.1, 119.5, 119.1, 118.8, 114.7, 113.6, 54.6 ppm. MS (EI, m/z): 482 ($\text{M}^+ + 1$).

实施例95

5 (Z)-1-(4-(N-(4-溴-3-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-苯基硫脲

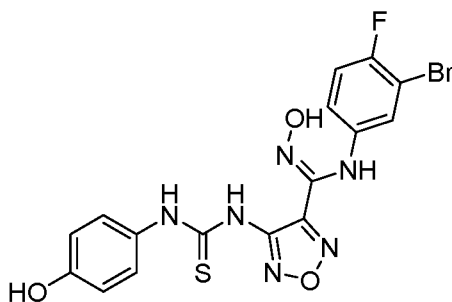


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),
10 7.19-7.15 (m, 2H), 7.15-7.02 (m, 4H), 6.73-6.52 (m, 3H), 6.21 (s, 1H), 6.07 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.5, 160.1, 154.0, 151.3, 148.1, 140.2, 135.3, 134.8, 121.5, 120.6, 119.0, 118.5, 115.5, 114.3 ppm. MS (EI, m/z): 452 ($\text{M}^+ + 1$).

实施例 96

15 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-羟基苯基)硫脲

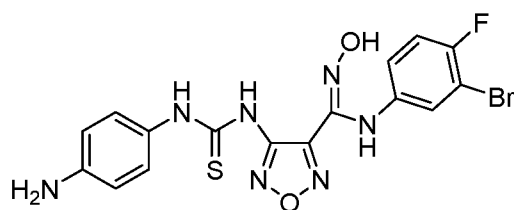


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.22 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.53 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 178.9, 158.0, 153.7, 150.1, 148.3, 139.1, 133.6, 130.6, 120.1, 119.5, 119.0, 118.6, 114.5, 113.3 ppm. MS (EI, m/z): 468 ($M^+ + 1$).

5 实施例 97

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-氨基苯基) 硫脲

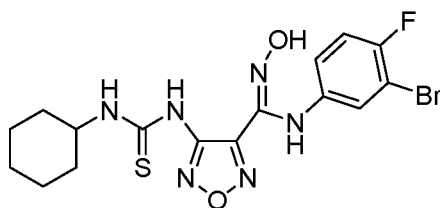


合成方法如实施例 1。

10 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.39 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.6, 157.9, 153.7, 150.3, 148.2, 139.0, 133.4, 130.5, 120.0, 119.5, 119.0, 118.5, 114.2, 113.3 ppm. MS (EI, m/z): 467 ($M^+ + 1$).

实施例 98

15 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(环己基) 硫脲



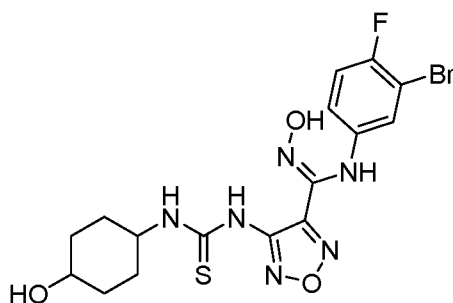
合成方法如实施例 1。

20 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.46 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H),

1.63-1.59 (m, 2H), 1.46-1.21 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.8, 159.3, 154.5, 149.2, 145.8, 135.1, 134.6, 112.7, 107.6, 100.4, 52.3, 31.9, 26.3, 24.9 ppm. MS (EI, m/z): 458 (M^+).

实施例 99

- 5 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-羟基环己基) 硫脲



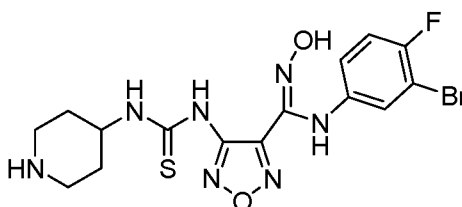
合成方法如实施例 1。

- 10 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.48 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.83-6.72 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.47-1.21 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.9, 159.2, 153.8, 149.3, 145.4, 135.3, 133.9, 112.9, 107.3, 100.8, 53.6, 51.9, 33.9, 32.7, 31.6 ppm. MS (EI, m/z): 474 (M^+).

实施例 100

- 15 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(哌啶-4-取代) 硫脲

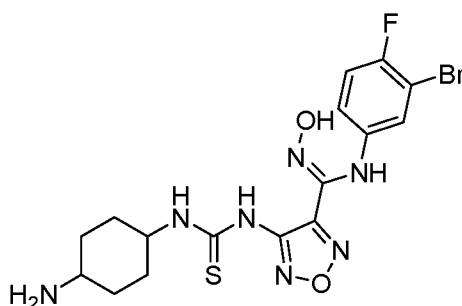
合成方法如实施例 1。



^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.51 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.79–2.67 (m, 4H), 1.67–1.55 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.6, 159.3, 154.4, 149.3, 145.6, 135.3, 134.7, 112.7, 107.3, 100.6, 51.6, 42.5, 32.0 ppm. MS (EI, m/z): 459 ($M^+ + 1$).

5 实施例 101

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-氨基环己基) 硫脲

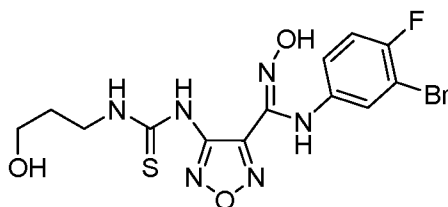


合成方法如实施例 1。

10 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.45 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13–7.07 (m, 1H), 6.81–6.70 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.54–3.50 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.82–1.81 (m, 2H), 1.63–1.55 (m, 2H), 1.46–1.21 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.5, 159.0, 153.4, 149.1, 145.1, 135.0, 133.6, 112.5, 107.0, 100.3, 53.0, 33.6, 32.1, 31.2 ppm. MS (EI, m/z): 473 ($M^+ + 1$).

15 实施例 102

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(3-羟基丙基) 硫脲

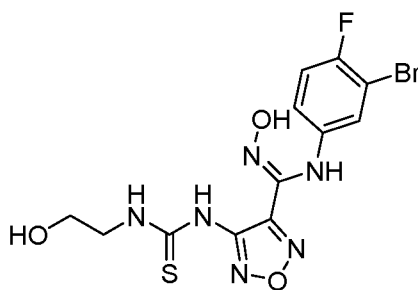


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.50 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.55 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.78 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.7, 159.2, 154.2, 149.2, 145.3, 135.1, 134.7, 112.6, 107.2, 100.5, 59.8, 39.3, 31.5 ppm. MS (EI, m/z): 434 (M⁺+1).

实施例 103

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(2-羟基乙基)硫脲

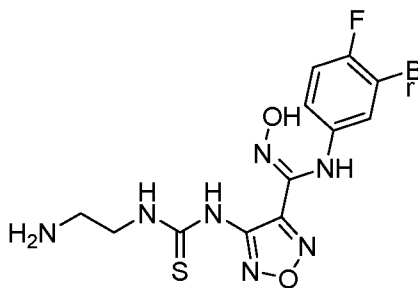


10 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.52 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.9, 159.3, 154.5, 149.5, 145.6, 135.3, 134.8, 112.8, 107.4, 100.6, 59.8, 39.6 ppm. MS (EI, m/z): 420 (M⁺+1).

15 实施例 104

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(2-氨基乙基)硫脲

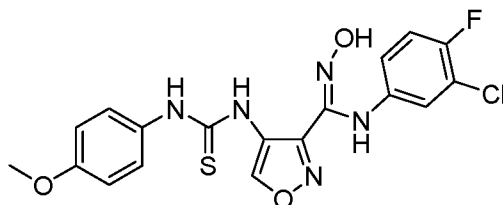


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.46 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.6, 159.1, 154.0, 149.0, 144.9, 135.0, 134.2, 112.3, 106.9, 100.1, 43.6, 39.5, ppm. MS (EI, m/z): 419 (M^+).

实施例 105

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-异噁唑-3-取代)-4-(4-甲氧苯基) 硫脲

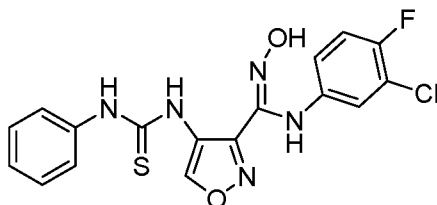


10 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.3, 156.3, 152.7, 152.1, 150.0, 146.0, 140.8, 138.5, 134.0, 131.2, 128.1, 122.5, 120.3, 118.5, 118.0, 115.0, 114.3, 57.6 ppm. MS (EI, m/z): 436 (M^+).

实施例 106

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-异噁唑-3-取代)-4-(苯基) 硫脲

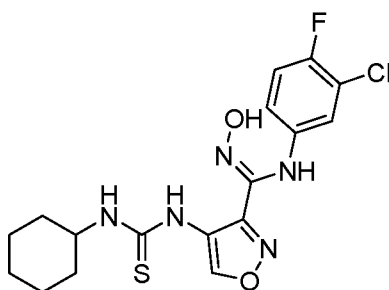


20 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.26 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43–7.21 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.6, 152.5, 150.0, 146.0, 141.0, 138.2, 135.4, 134.1, 131.1, 129.0, 124.2, 121.3, 120.3, 119.8, 118.2, 115.0 ppm. MS (EI, m/z): 406 (M⁺+1).

实施例 107

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-(环己基)硫脲

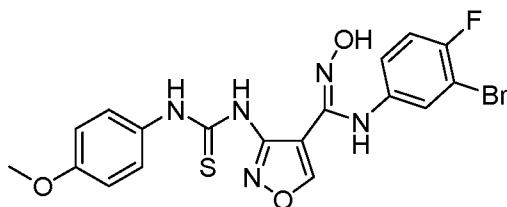


10 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.54 (m, 1H), 1.79–1.55 (m, 4H), 1.49–1.38 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.6, 152.7, 152.1, 150.1, 145.8, 141.1, 138.3, 134.1, 131.1, 120.2, 118.5, 118.0, 115.0, 49.7, 33.5, 28.1, 22.5 ppm. MS (EI, m/z): 412 (M⁺+1).

实施例 108

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(4-甲氧苯基)硫脲

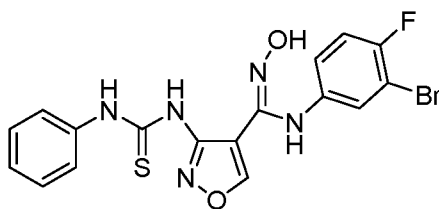


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.4, 156.3, 152.7, 152.1, 150.1, 146.0, 140.8, 138.5, 134.0, 131.3, 128.1, 122.5, 120.2, 118.5, 118.1, 115.0, 114.4, 57.6 ppm. MS (EI, m/z): 481 ($M^+ + 1$).

实施例 109

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-异噁唑-3-取代)-3-(苯基)硫脲

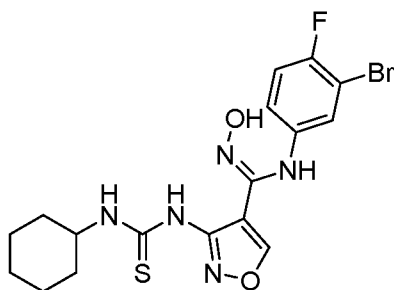


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43-7.21 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.6, 152.6, 150.0, 146.1, 141.0, 138.3, 135.4, 134.2, 131.1, 129.1, 124.2, 121.5, 120.3, 119.9, 118.2, 115.1 ppm. MS (EI, m/z): 451 ($M^+ + 1$).

实施例 110

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-异噁唑-3-取代)-3-(环己基)硫脲

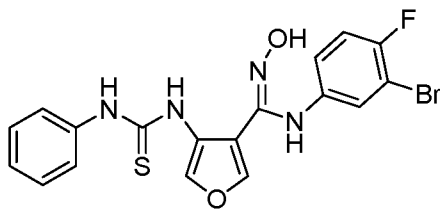


合成方法如实施例 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.55 (m, 1H),
 5 1.79–1.55 (m, 4H), 1.49–1.38 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 179.7, 152.7, 152.2, 150.1, 145.9, 141.1, 138.4, 134.1, 131.2, 120.2, 118.6, 118.0, 115.1, 49.8, 33.5, 28.2, 22.6 ppm. MS (EI, *m/z*): 457 (*M*⁺+1).

实施例 111

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-1H-咪唑-3-基)-3-苯基硫脲



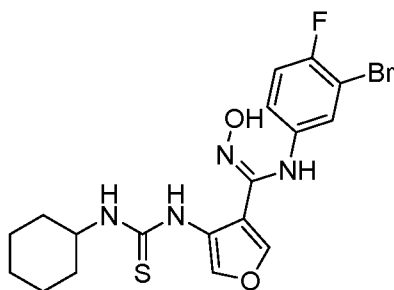
10

合成方法如实施例 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.30 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.60–7.28 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 178.7, 152.1, 149.8, 146.1, 142.5,
 15 141.3, 141.0, 138.8, 134.0, 131.3, 120.2, 120.0, 118.5, 118.1, 115.0 ppm. MS (EI, *m/z*): 450 (*M*⁺+1).

实施例 112

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-1H-咪唑-3-基)-3-环己基硫脲

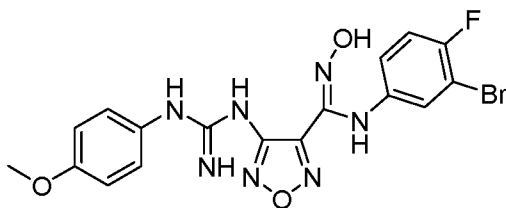


合成方法如实施例 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H),
 5 1.83-1.78 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.43-1.19 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO):
 δ 178.3, 152.0, 148.9, 146.1, 142.5, 141.5, 141.0, 138.7, 134.0, 131.3, 120.2, 118.5,
 118.1, 115.1, 49.3, 33.5, 28.1, 22.3 ppm. MS (EI, *m/z*): 456 (*M*⁺+1).

实施例 113

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-
 10 甲氧苯基)胍

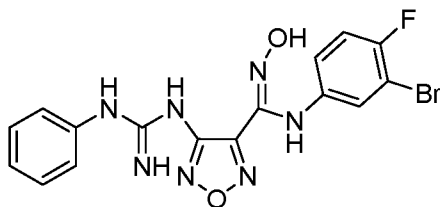


合成方法如实施例 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.41 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.17 (t,
J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 1.85-1.81
 15 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.46-1.19 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.1,
 157.1, 153.1, 150.2, 148.2, 139.2, 133.5, 130.6, 120.0, 119.3, 119.0, 118.8, 114.8,
 113.5, 54.5 ppm. MS (EI, *m/z*): 465 (*M*⁺+1).

实施例 114

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-苯基胍

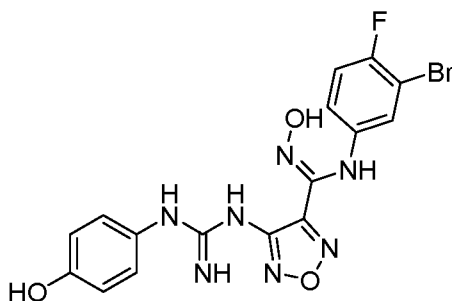


合成方法如实施例 1。

5 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.40 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.13-7.01 (m, 4H), 6.73-6.52 (m, 3H), 6.21 (s, 1H), 6.06 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.0, 159.2, 154.0, 151.3, 148.1, 140.2, 135.1, 134.7, 121.6, 120.5, 119.0, 118.5, 115.6, 114.3 ppm. MS (EI, m/z): 435 ($M^+ + 1$).

10 实施例 115

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-羟基苯基)胍

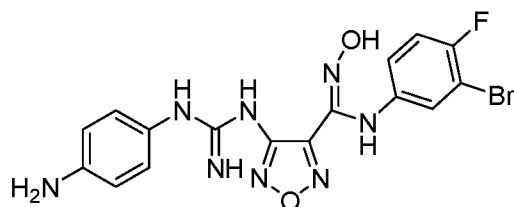


合成方法如实施例 1。

15 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.38 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.52 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 162.8, 157.6, 153.7, 150.0, 148.1, 139.1, 133.2, 130.5, 120.1, 119.2, 119.0, 118.3, 114.2, 113.1 ppm. MS (EI, m/z): 406 ($M^+ + 1$).

实施例 116

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-氨基苯基)胍

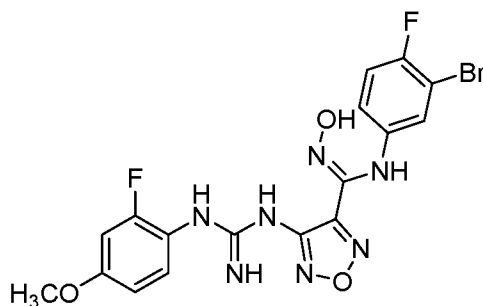


合成方法如实施例 1。

- 5 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.35 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.21 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 162.8, 157.5, 153.5, 150.0, 148.1, 138.9, 133.2, 130.1, 120.0, 119.1, 119.0, 118.2, 114.1, 113.0 ppm. MS (EI, m/z): 405 (M^+).

实施例 117

- 10 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(2-氟-4-三甲氧基苯基)胍

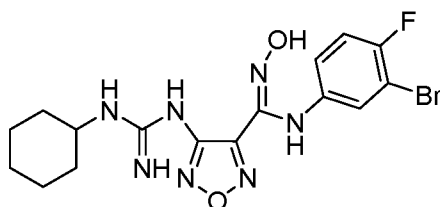


合成方法如实施例 1。

- 15 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.43 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.76-6.51 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.3, 154.0, 150.9, 147.1, 140.1, 136.2, 134.5, 139.3, 120.6, 119.5, 119.3, 118.6, 114.2, 54.7 ppm. MS (EI, m/z): 483 (M^+).

实施例 118

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-环己基胍

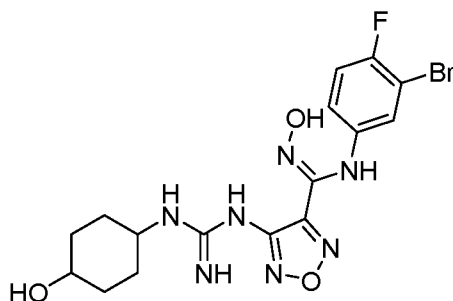


合成方法如实施例 1。

- 5 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.41 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.46-1.19 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.0, 159.1, 154.2, 149.2, 145.6, 135.1, 134.5, 112.5, 107.3, 100.3, 52.1, 31.8, 25.6, 24.7 ppm. MS (EI, m/z): 441 ($M^+ + 1$).

10 实施例 119

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-羟基环己基)胍

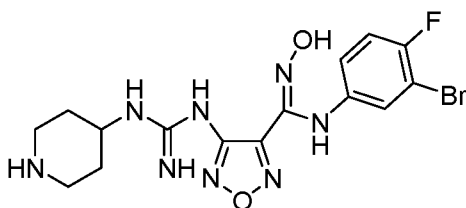


合成方法如实施例 1。

- 15 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.51 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.84-6.73 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.48-1.23 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.9, 159.1, 153.6, 149.3, 145.2, 135.1, 133.8, 112.7, 107.3, 100.6, 53.4, 51.8, 33.8, 32.5, 31.3 ppm. MS (EI, m/z): 412 ($M^+ + 1$).

实施例 120

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(哌啶-4-取代)胍



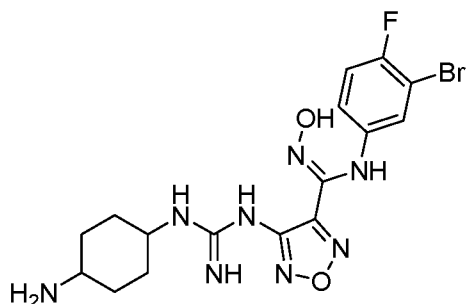
5 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.48 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.79–2.69 (m, 4H), 1.68–1.54 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.2, 159.4, 154.3, 149.2, 145.6, 135.2, 134.7, 112.6, 107.4, 100.5, 51.7, 42.5, 32.0 ppm. MS (EI, m/z): 442 (M⁺+1).

10

实施例 121

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(4-氨基环己基)胍



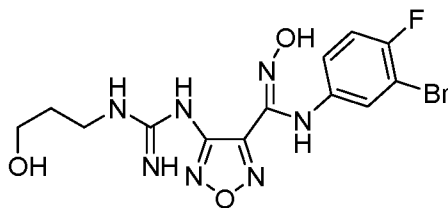
15 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.45 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 6.82–6.70 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.56–3.50 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 1.83–1.81 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.48–1.21 (m, 5H) ppm. ^{13}C

NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.2, 159.0, 153.4, 149.0, 145.1, 134.8, 133.7, 112.4, 107.0, 100.3, 53.1, 33.7, 32.1, 31.2 ppm. MS (EI, m/z): 411 (M^+).

实施例 122

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(3-羟基丙基)胍

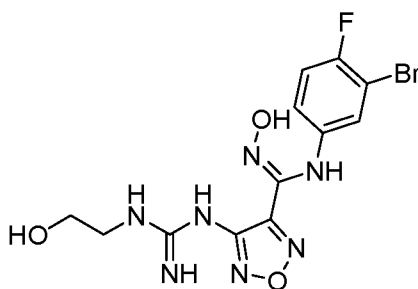


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.50 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.79 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.2, 159.1, 154.3, 149.1, 145.3, 135.1, 134.6, 112.5, 107.3, 100.4, 59.8, 39.3, 31.5 ppm. MS (EI, m/z): 417 (M^+).

实施例 123

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(2-羟基乙基)胍



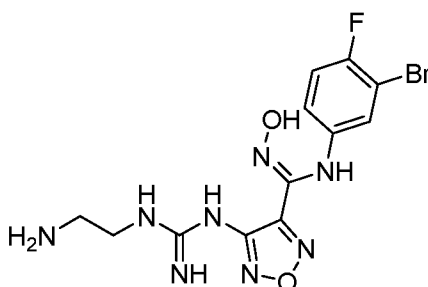
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H),

2.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.2, 159.3, 154.5, 149.3, 145.5, 135.3, 134.8, 112.7, 107.5, 100.6, 59.9, 39.6, 31.8 ppm. MS (EI, m/z): 403 ($M^+ + 1$).

实施例 124

- 5 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-1,2,5-噁二唑-3-取代)-3-(2-羟基乙基)胍

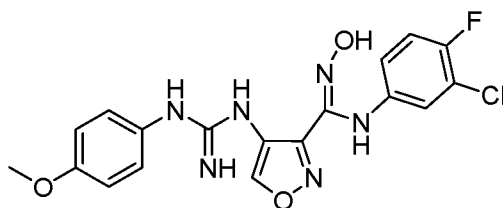


合成方法如实施例 1。

- 10 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.47 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.1, 159.0, 153.9, 148.8, 145.1, 134.9, 134.1, 112.2, 106.9, 100.0, 43.6, 39.5, ppm. MS (EI, m/z): 402 ($M^+ + 1$).

实施例 125

- 15 (Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-(4-甲氧苯基)胍



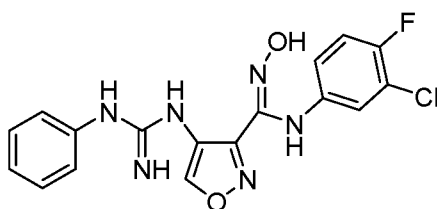
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.753 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.60 (d, J

= 6.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.0, 156.2, 152.7, 152.0, 150.0, 145.8, 140.9, 138.4, 134.0, 131.1, 128.1, 122.5, 120.2, 120.0, 118.5, 118.0, 115.0, 114.4, 57.7 ppm. MS (EI, m/z): 419 ($M^+ + 1$).

5 实施例 126

(Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-苯基胍

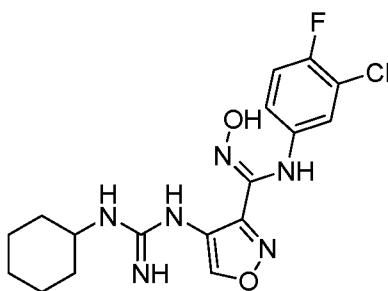


合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.26 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.21 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 162.9, 152.5, 152.0, 149.9, 146.0, 140.8, 138.2, 135.5, 134.0, 131.1, 128.9, 124.2, 121.3, 120.2, 118.2, 117.9, 115.1 ppm. MS (EI, m/z): 389 ($M^+ + 1$).

实施例 127

15 (Z)-1-(4-(N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-4-环己基胍



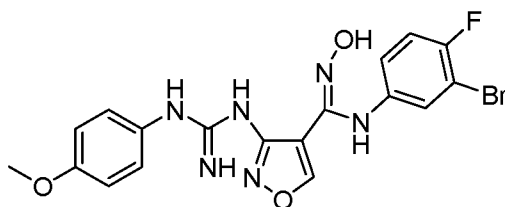
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.23 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H),

3.53 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.0, 152.7, 152.0, 150.1, 145.9, 141.1, 138.4, 134.1, 131.1, 120.2, 118.5, 118.0, 115.0, 49.7, 33.5, 28.0, 22.5 ppm. MS (EI, m/z): 395 (M^+).

实施例 128

- 5 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-(4-甲氧苯基)胍

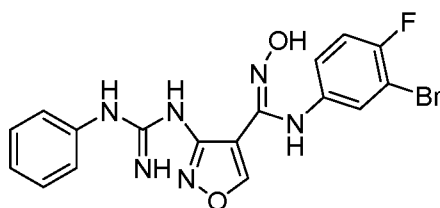


合成方法如实施例 1。

- 10 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.1, 156.2, 152.7, 152.1, 150.0, 145.9, 141.0, 138.4, 134.0, 131.2, 128.1, 122.5, 120.2, 118.5, 117.9, 115.0, 114.5, 57.7 ppm. MS (EI, m/z): 464 (M^+).

实施例 129

- 15 (Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-苯基胍



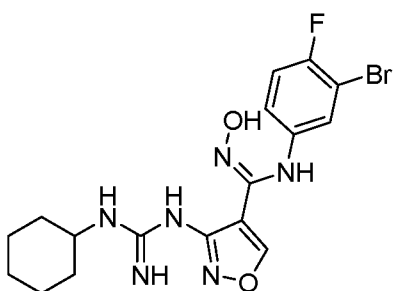
合成方法如实施例 1。

- 20 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.26 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.22 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.0, 152.7, 152.1, 149.9, 145.8,

141.0, 138.4, 135.8, 134.0, 131.1, 128.8, 124.3, 121.5, 120.2, 118.5, 117.8, 115.0 ppm. MS (EI, m/z): 434 (M^+ +1).

实施例 130

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-异噁唑-3-取代)-3-环己基胍



5

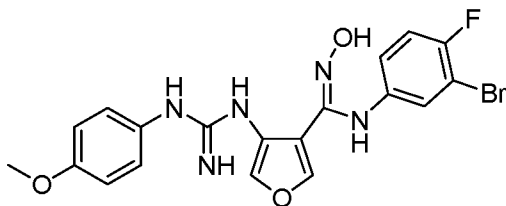
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.52 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 162.9, 152.7, 152.1, 150.0, 145.8, 141.0, 138.3, 133.9, 131.1, 120.2, 119.9, 118.5, 117.8, 115.0, 49.5, 33.2, 27.9, 22.4 ppm. MS (EI, m/z): 440 (M^+ +1).

10

实施例 131

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-(4-甲氧苯基)胍



15

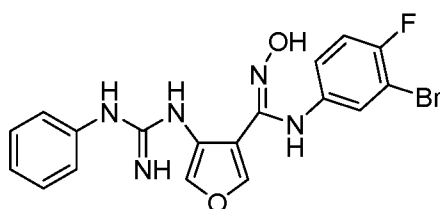
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.32 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.1, 152.0, 149.8, 146.0, 142.6, 141.6, 141.3, 138.9, 134.2, 131.7, 120.5, 120.0, 118.6, 118.3, 115.5, 55.8 ppm. MS (EI, m/z): 463 (M^+).

实施例 132

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-苯基胍



5

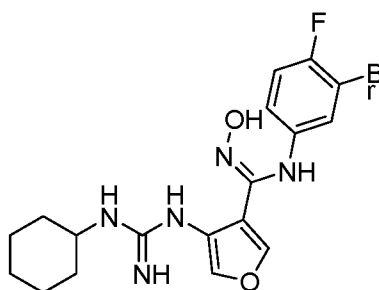
合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.60–7.27 (m, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.2, 152.0, 150.0, 145.8, 142.6, 141.4, 140.9, 138.8, 134.0, 131.2, 120.1, 118.5, 118.0, 115.1 ppm. MS (EI, m/z): 433 (M^+).

10

实施例 133

(Z)-1-(4-(N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基氨基亚氨甲基)-呋喃-3-取代)-3-环己基胍



15 合成方法如实施例 1。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.28 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 1.83–1.78 (m, 2H), 1.63–1.56 (m, 2H), 1.42–1.18 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 163.1, 152.0, 149.8, 146.1, 142.5, 141.4, 140.8, 138.7, 133.8,

131.2, 120.3, 118.5, 118.0, 115.1, 49.4, 33.5, 28.0, 22.4 ppm. MS (EI, m/z): 439 (M⁺+1).

试验例 体外生化活性的测定

(1) IDO1 酶生化活性的测定方法

5 首先在微孔板孔内加入15 μl磷酸氢钠的缓冲液(PH:7-8)，加入5 μl含有适量IDO-1酶的反应缓冲液和本发明制备的杂环脲类化合物，混匀，室温反应3小时后，用PE公司的Envision MultilabelReader多功能酶标仪进行检测320nm波长光吸收值，根据吸收比值计算杂环脲类化合物对酶反应的抑制率，用GraphPad软件进行分析计算出杂环脲类化合物的IC₅₀值。

(2) 细胞活性的测试方法

10 在37度CO₂ 培养箱中，用添加抗生素的DMEM培养基培养及传代HeLa细胞，接种到96孔板中过夜培养，然后每孔加入适当浓度的1 μl杂环脲类化合物，再加入100 μl的干扰素 γ（终浓度为100ng/ml）。继续培养细胞72h后，取70 μl细胞培养上清液加入96孔尖底板，每孔加入5 μl三氯乙酸(6.1N)，50度孵化30min后取出，25000rpm离心10min。将上述离心后的上清20 μl/孔转移入384微孔板，然后每孔加入20 μl的2%二甲氨基苯甲醛乙酸溶液，震荡混匀后，
15 480nm下测光吸收，并测定数值。

各个杂环脲类化合物的IDO1酶抑制活性和细胞抑制活性的测定结果如表1所示。

B: IC₅₀ = 100 nM-1 μM; A: IC₅₀ < 1 nM ;

表1 IDO1酶和细胞抑制活性测定结果

实施例所 制备的脲 类化合物	IDO1 (IC ₅₀ μM)	HeLa (IC ₅₀ μM)
实施例 1	B	B
实施例 2	B	B
实施例 3	B	B

实施例 4	B	B
实施例 5	A	A
实施例 6	A	A
实施例 7	B	B
实施例 8	A	A
实施例 9	A	A
实施例 10	A	A
实施例 11	B	B
实施例 12	A	A
实施例 13	A	A
实施例 14	B	B
实施例 15	B	B
实施例 16	B	B
实施例 17	B	B
实施例 18	A	A
实施例 19	A	A
实施例 20	B	B
实施例 21	A	A
实施例 22	A	A
实施例 23	A	A

实施例 24	A	A
实施例 25	A	A
实施例 26	B	B
实施例 27	B	B
实施例 28	B	B
实施例 29	B	B
实施例 30	B	B
实施例 31	B	B
实施例 32	B	B
实施例 33	B	B
实施例 34	B	B
实施例 35	B	B
实施例 36	B	B
实施例 37	B	B
实施例 38	B	B
实施例 39	B	B
实施例 40	B	B
实施例 41	B	B
实施例 42	B	B
实施例 43	B	B

实施例 44	B	B
实施例 45	A	A
实施例 46	A	A
实施例 47	B	B
实施例 48	B	B
实施例 49	B	B
实施例 50	A	A
实施例 51	B	B
实施例 52	B	B
实施例 53	B	B
实施例 54	B	B
实施例 55	B	B
实施例 56	B	B
实施例 57	B	B
实施例 58	B	B
实施例 59	B	B
实施例 60	B	B
实施例 61	B	B
实施例 62	B	B
实施例 63	B	B

实施例 64	B	B
实施例 65	B	B
实施例 66	B	B
实施例 67	A	A
实施例 68	A	A
实施例 69	A	A
实施例 70	A	A
实施例 71	A	A
实施例 72	B	B
实施例 73	B	B
实施例 74	A	A
实施例 75	B	B
实施例 76	B	B
实施例 77	B	B
实施例 78	B	B
实施例 79	B	B
实施例 80	B	B
实施例 81	B	B
实施例 82	B	B
实施例 83	B	B

实施例 84	B	B
实施例 85	A	A
实施例 86	A	A
实施例 87	B	B
实施例 88	A	A
实施例 89	A	A
实施例 90	A	A
实施例 91	B	B
实施例 92	B	B
实施例 93	A	A
实施例 94	B	B
实施例 95	B	B
实施例 96	A	A
实施例 97	A	A
实施例 98	B	B
实施例 99	A	A
实施例 100	A	A
实施例 101	B	B
实施例 102	A	A
实施例 103	A	A

实施例 104	B	B
实施例 105	B	B
实施例 106	B	B
实施例 107	B	B
实施例 108	B	B
实施例 109	B	B
实施例 110	B	B
实施例 111	B	B
实施例 112	B	B
实施例 113	A	A
实施例 114	B	B
实施例 115	A	A
实施例 116	A	A
实施例 117	B	B
实施例 118	A	A
实施例 119	A	A
实施例 120	A	A
实施例 121	B	B
实施例 122	A	A
实施例 123	A	A

实施例 124	A	A
实施例 125	B	B
实施例 126	B	B
实施例 127	B	B
实施例 128	B	B
实施例 129	B	B
实施例 130	B	B
实施例 131	B	B
实施例 132	B	B
实施例 133	B	B
INCB24360	B	B

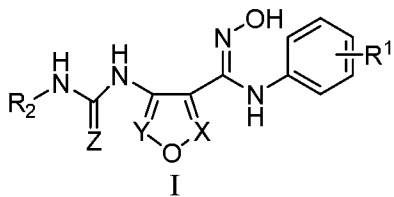
表 1 中 IC₅₀ 表示的是 IDO1 酶和细胞 50%生长抑制所需的药物浓度。

从表 1 中结果可以看出：本发明所制备的杂环脲类化合物的 IC₅₀ 均在 1 μM 以下。本发明所制备的杂环脲类化合物与阳性对照（INCB24360）相比，具有显著的抑制所列 IDO1 酶的活性和 HeLa 细胞 IDO1 酶的活性。

以上对本发明实施例所提供的杂环脲类化合物及其药用组合物和应用，进行了详细介绍，本文中应用了具体个例对本发明的原理及实施方式进行了阐述，以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想；同时，对于本领域的一般技术人员，依据本发明的思想，在具体实施方式及应用范围上均会有改变之处，综上所述，本说明书内容不应理解为对本发明的限制。

权 利 要 求

1、具有通式 I 所示的化学结构的杂环脲类化合物，或其药物上可接受的盐、异构体、外消旋体、前体药物或溶剂合物：



5 其中，

X, Y 任选为 N 或 C；

Z 任选为 O、S、或 N；

R¹ 表示苯环上的取代基，选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、二甲氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 全氟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂脂环基或 C₁₋₆ 烷氧基；

10 R₂ 基团任选自以下的一种：

1) 氢；

2) C₁-C₁₂ 烷基；

3) -CH₂-O-CH₂- (C₁-C₁₂ 烷基)；

4) -CH₂-NH-CH₂- (C₁-C₁₂ 烷基)；

15 5) -CH₂-S- (C₁-C₁₂ 烷基)；

6) C₆-C₁₂ 芳基；

7) 杂芳基；

8) -CH₂- (C₆-C₁₂ 芳基) 或 -CH₂-杂芳基；

9) C₃-C₁₂ 环烷基；

20 10) C₄-C₉ 杂环烷基；

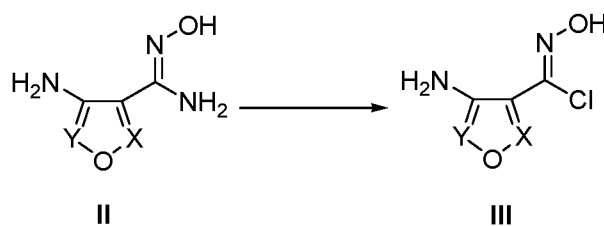
11) $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2/\text{CH}_3$ (C_1-C_{12} 烷基) ;

2、权利要求1所述的杂环脲类化合物,或其药物上可接受的盐、异构体、外消旋体、前体药物或溶剂合物,其中所述的 C_6-C_{12} 芳基、杂芳基、 $-\text{CH}_2-(\text{C}_6-\text{C}_{12}$ 芳基)和 $-\text{CH}_2$ -杂芳基,含有或不含有1个或多个取代基,所述取代基选自卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、氨基 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 酰基、 C_1-C_{12} 酰氧基、硫代 C_1-C_{12} 烷基、羧基或苯基;

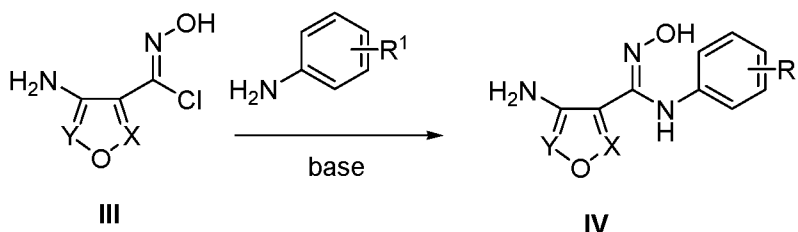
所述的 C_3-C_{12} 环烷基,含有或不含有1个或多个取代基,所述取代基选自卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、氨基 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 酰基、 C_1-C_{12} 酰氧基、磺酰 C_1-C_{12} 烷基、羧基或苯基。

3、权利要求1所述的杂环脲类化合物的制备方法,其中包括如下步骤:

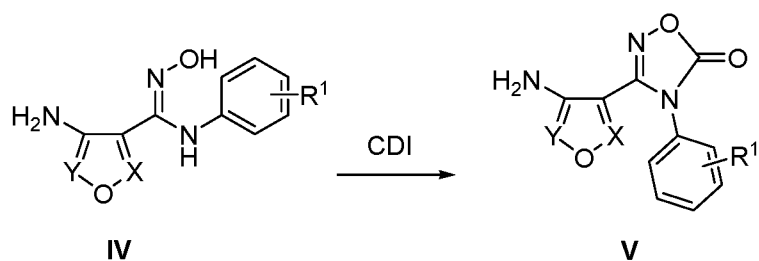
10 (1) 将式II 化合物在酸和氯代试剂的作用下,在有机溶剂中进行氯代反应,得到式III 化合物;反应过程如下所示:



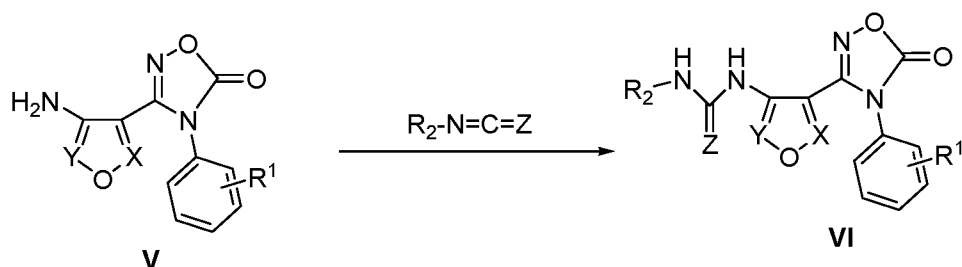
(2) 将式III 化合物在碱的作用下与芳香胺,在有机溶剂中反应,得到式IV化合物;反应过程如下所示:



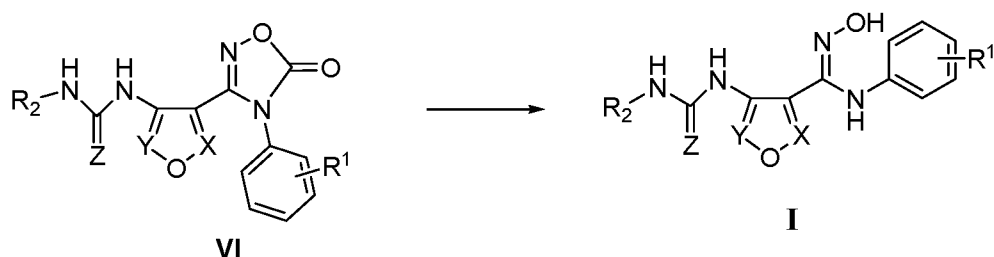
(3) 将式IV 化合物在碳基二咪唑(CDI)作用下,在有机溶剂中反应,得到式V化合物;反应过程如下所示:



(4) 将式V 化合物与异氰酸酯、或异硫氰酸酯或异氰亚胺酯，在有机溶剂中反应，得到式VI化合物；反应过程如下所示：



5 (5) 将式VI 化合物在碱的作用下脱保护反应，得到式I化合物；反应过程如下所示：



4、权利要求3所述的制备方法，其中所述的有机溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、1,2-二氯乙烷、邻苯二甲酸二甲酯、甲醇、乙醇、石油醚、正己烷和乙醚中的一种或多种；

10 所述的酸选自乙酸、三氟乙酸、甲酸、丙酸、硫酸、硝酸和盐酸中的一种或多种；

所述的碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸镁、碳酸钙、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铯、氢氧化镁、氢氧化咪唑、三乙胺、二异丙基乙胺、哌啶、二甲基吡啶、N-甲基吗啉、DABCO和吡啶中的一种或多种；

15 所述的芳香胺选自苯胺、苯乙胺、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、二甲氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全氟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、和C₃₋₁₂杂脂环基或C₁₋₆烷氧基单取代或多取代的苯胺的一种或多种；

所述的异氰酸酯、或异硫氰酸酯或异氰亚胺酯选自氢、C₁-C₁₂烷基、-CH₂-O-CH₂- (C₁-C₁₂烷基)、-CH₂-NH-CH₂- (C₁-C₁₂烷基)、-CH₂-S- (C₁-C₁₂烷基)、C₆-C₁₂芳基、杂芳基、-CH₂- (C₆-C₁₂芳基)或-CH₂-杂芳基、C₃-C₉环烷基、C₄-C₉杂环烷基或-CH₂-NH-SO₂-NH₂/CH₃ (C₁-C₁₂烷基)取代的异氰酸酯、或异硫氰酸酯或异氰亚胺酯。

5 5、抗肿瘤药物组合物，其中含有权利要求1或2的通式I所示的杂环脲类化合物或其药物上可接受的盐、异构体、外消旋体、前体药物或溶剂合物，与药学上可接受的载体。

6、权利要求1或2的通式I所示的化学结构的杂环脲类化合物及其药学上可接受的盐或立体异构体或其前药分子在制备治疗或预防肿瘤的药物中的应用。

7、权利要求6所述的应用，其中利用有效剂量的所述化合物治疗淋巴瘤、非小细胞肺癌、
10 小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胃癌、结肠癌、大肠癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、脑癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、皮肤癌、上皮细胞癌、白血病和宫颈癌，包括在其它远离肿瘤原发部位的组织或器官的转移病变。

8、权利要求6所述的应用，其中所述治疗或预防肿瘤的药物包括但不限于癌症的免疫治疗药物:PD-1 抗体、PD-L1 抗体、PD-L2 抗体、CTLA-4 抗体、以及任何一种其它化疗药物或
15 靶向治疗药物。

9、权利要求6所述的应用，其中所述的杂环脲类化合物及其药学上可接受的盐可用于制备治疗人类及其它哺乳动物的肿瘤过渡增殖性疾病。

10、权利要求6所述的应用，其中所述的杂环脲类化合物及其药学上可接受的盐包括用于治疗吡啶胺-2,3-双加氧酶调节异常有关的哺乳动物疾病包括癌症、神经变性疾病、艾滋病
20 和老年痴呆。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/072046

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 271/08 (2006.01) i; C07D 413/12 (2006.01) i; C07D 307/68 (2006.01) i; C07D 405/12 (2006.01) i; C07D 261/18 (2006.01) i;
A61K 31/4245 (2006.01) i; A61K 31/341 (2006.01) i; A61K 31/454 (2006.01) i; A61K 31/4439 (2006.01) i; A61K 31/496 (2006.01) i;
A61K 31/5377 (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 31/-

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, VEN, CNKI, Caplus, Registry: 脛, 吡啶胺, 双加氧酶, 噻二唑, 异噻唑, 呋喃, urea, indoleamine, dioxygenase, oxadiazole, isoxazole, furan, structure search, 99283-69-9/CAS RN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 106967004 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 21 July 2017 (21.07.2017), see claims 1 and 5-8, description, paragraphs [0012]-[0025], and embodiments 1-18	1-10
PX	CN 106866571 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 20 June 2017 (20.06.2017), see entire document, especially claims 1-10	1-10
X	CN 101212967 A (INCYTE HOLDINGS CORPORATION) 02 July 2008 (02.07.2008), see entire document, especially claims 1-36, description, page 38, line 16 to page 39, line 2, and embodiment, flows 1-3	1-10

☒ 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 02 April 2018	Date of mailing of the international search report 16 April 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 SHA, Lei Telephone No. (86-10) 62084377
---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/072046

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 1290164 A (BAYER CORPORATION) 04 April 2001 (04.04.2001), see description, page 17 and figure IV	3, 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/072046

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106967004 A	21 July 2017	None	
CN 106866571 A	20 June 2017	None	
CN 101212967 A	02 July 2008	US 2018030006 A1	01 February 2018
		CY 1117681 T1	17 May 2017
		HU E029214 T2	28 February 2017
		EP 1879573 A4	08 July 2009
		US 2013123246 A1	16 May 2013
		AU 2006244068 A1	16 November 2006
		BR PI0608604 A2	26 January 2010
		US 8034953 B2	11 October 2011
		KR 20080005954 A	15 January 2008
		EA 026785 B1	31 May 2017
		HR P20160537 T1	17 June 2016
		US 8846726 B2	30 September 2014
		US 8372870 B2	12 February 2013
		NZ 562919 A	29 April 2011
		RS 54876 B1	31 October 2016
		DK 2559690 T3	25 April 2016
		SG 161310 A1	27 May 2010
		IL 186957 A	30 April 2014
		SI 2559690 T1	30 June 2016
		NO 20075693 L	07 February 2008
		EP 3085697 A1	26 October 2016
		EP 2559690 A1	20 February 2013
		WO 2006122150 A1	16 November 2006
		AU 2006244068 B9	25 October 2012
		US 2011311479 A1	22 December 2011
		KR 101386494 B1	24 April 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/072046

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		NO 340487 B1	02 May 2017
		SI EP1879573 T1	30 April 2013
		NO 20075693 A	07 February 2008
		TW 200719892 A	01 June 2007
		EP 1879573 B1	19 December 2012
		CY 1113989 T1	27 July 2016
		CN 103130735 A	05 June 2013
		JP 2008540548 A	20 November 2008
		NO 20075693 B	07 February 2008
		JP 2012140450 A	26 July 2012
		PT 2559690 T	07 July 2016
		IL 232313 A	31 May 2016
		CN 103130735 B	03 August 2016
		MY 153424 A	13 February 2015
		MX 2007013977 A	05 February 2008
		CA 2606783 A1	16 November 2006
		NO 20170633 A1	18 April 2017
		ES 2578404 T3	26 July 2016
		UA 99897 C2	25 October 2012
		HR P20130220 T1	30 April 2013
		JP 4990270 B2	01 August 2012
		JP 5615308 B2	29 October 2014
		US 2006258719 A1	16 November 2006
CN 1290164 A	04 April 2001	SK 286213 B6	06 May 2008
		CU 23126 A3	18 April 2006
		HK 1029052 A1	18 November 2005
		CZ 299156 B6	07 May 2008
		EP 1047418 A4	07 February 2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/072046

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		JP 2001526220 A	18 December 2001
		TR 200002618 T2	20 April 2001
		AU 2198999 A	12 July 1999
		DE 69831013 T2	20 April 2006
		SK 9632000 A3	12 March 2001
		HU 0101704 A3	28 December 2002
		IL 136767 A	24 July 2007
		HU 0101704 A2	28 December 2001
		BG 64984 B1	30 November 2006
		BR 9814374 B1	17 September 2013
		NO 20003232 D0	21 June 2000
		CA 2315717 C	01 February 2011
		KR 20010033443 A	25 April 2001
		JP 2010065041 A	25 March 2010
		WO 9932106 A1	01 July 1999
		ID 26620 A	25 January 2001
		KR 100571588 B1	17 April 2006
		GR 20010300007 T1	28 February 2001
		EP 1047418 B1	27 July 2005
		NZ 505844 A	31 October 2003
		DK 1047418 T3	21 November 2005
		BR 9814374 A	14 May 2002
		CN 1149085 C	12 May 2004
		PL 205321 B1	30 April 2010
		UA 71904 C2	15 December 2000
		RU 2232015 C2	10 July 2004
		NO 326150 B1	06 October 2008
		NO 20003232 A	21 August 2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/072046

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CZ 20002350 A3	15 August 2001
		ES 2153340 T1	01 March 2001
		PL 343083 A1	30 July 2001
		DE 1047418 T1	03 May 2001
		DE 69831013 D1	01 September 2005
		CN 1544420 A	10 November 2004
		BG 104597 A	28 February 2001
		EP 1047418 A1	02 November 2000
		CA 2315717 A1	01 July 1999
		AT 300299 T	15 August 2005
		CN 100360507 C	09 January 2008
		JP 2010065042 A	25 March 2010
		ES 2153340 T3	01 February 2006
		IL 136767 D0	14 June 2001
		JP 4437270 B2	24 March 2010

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/072046

A. 主题的分类

C07D 271/08(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 307/68(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i;
C07D 261/18(2006.01)i; A61K 31/4245(2006.01)i; A61K 31/341(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K
31/4439(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/5377(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 31/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, VEN, CNKI, Caplus, Registry: 脲, 咪唑胺, 双加氧酶, 噁二唑, 异噁唑, 呋喃, urea, indoleamine,
dioxxygenase, oxadiazole, isoxazole, furan, structure search, 99283-69-9/CAS RN

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
PX	CN 106967004 A (中国药科大学) 2017年 7月 21日 (2017 - 07 - 21) 参见权利要求1、5-8, 说明书第[0012]-[0025]段, 实施例1-18	1-10
PX	CN 106866571 A (中国药科大学) 2017年 6月 20日 (2017 - 06 - 20) 参见全文, 特别是权利要求1-10	1-10
X	CN 101212967 A (因塞特公司) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 参见全文, 特别是权利要求1-36, 说明书第38页16行-第39页第2行、实施例、流程 1-3	1-10
A	CN 1290164 A (拜耳有限公司) 2001年 4月 4日 (2001 - 04 - 04) 参见说明书第17页图IV	3-4

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2018年 4月 2日

国际检索报告邮寄日期

2018年 4月 16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

受权官员

沙磊

电话号码 (86-10)62084377

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/072046

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	106967004	A	2017年 7月 21日	无			
CN	106866571	A	2017年 6月 20日	无			
CN	101212967	A	2008年 7月 2日	US	2018030006	A1	2018年 2月 1日
				CY	1117681	T1	2017年 5月 17日
				HU	E029214	T2	2017年 2月 28日
				EP	1879573	A4	2009年 7月 8日
				US	2013123246	A1	2013年 5月 16日
				AU	2006244068	A1	2006年 11月 16日
				BR	PI0608604	A2	2010年 1月 26日
				US	8034953	B2	2011年 10月 11日
				KR	20080005954	A	2008年 1月 15日
				EA	026785	B1	2017年 5月 31日
				HR	P20160537	T1	2016年 6月 17日
				US	8846726	B2	2014年 9月 30日
				US	8372870	B2	2013年 2月 12日
				NZ	562919	A	2011年 4月 29日
				RS	54876	B1	2016年 10月 31日
				DK	2559690	T3	2016年 4月 25日
				SG	161310	A1	2010年 5月 27日
				IL	186957	A	2014年 4月 30日
				SI	2559690	T1	2016年 6月 30日
				NO	20075693	L	2008年 2月 7日
				EP	3085697	A1	2016年 10月 26日
				EP	2559690	A1	2013年 2月 20日
				WO	2006122150	A1	2006年 11月 16日
				AU	2006244068	B9	2012年 10月 25日
				US	2011311479	A1	2011年 12月 22日
				KR	101386494	B1	2014年 4月 24日
				NO	340487	B1	2017年 5月 2日
				SI	EP1879573	T1	2013年 4月 30日
				NO	20075693	A	2008年 2月 7日
				TW	200719892	A	2007年 6月 1日
				EP	1879573	B1	2012年 12月 19日
				CY	1113989	T1	2016年 7月 27日
				CN	103130735	A	2013年 6月 5日
				JP	2008540548	A	2008年 11月 20日
				NO	20075693	B	2008年 2月 7日
				JP	2012140450	A	2012年 7月 26日
				PT	2559690	T	2016年 7月 7日
				IL	232313	A	2016年 5月 31日
				CN	103130735	B	2016年 8月 3日
				MY	153424	A	2015年 2月 13日
				MX	2007013977	A	2008年 2月 5日
				CA	2606783	A1	2006年 11月 16日
				NO	20170633	A1	2017年 4月 18日
				ES	2578404	T3	2016年 7月 26日
				UA	99897	C2	2012年 10月 25日
				HR	P20130220	T1	2013年 4月 30日
				JP	4990270	B2	2012年 8月 1日
				JP	5615308	B2	2014年 10月 29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/CN2018/072046

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	1290164	A	2001年 4月 4日	US	2006258719	A1	2006年 11月 16日
				SK	286213	B6	2008年 5月 6日
				CU	23126	A3	2006年 4月 18日
				HK	1029052	A1	2005年 11月 18日
				CZ	299156	B6	2008年 5月 7日
				EP	1047418	A4	2001年 2月 7日
				JP	2001526220	A	2001年 12月 18日
				TR	200002618	T2	2001年 4月 20日
				AU	2198999	A	1999年 7月 12日
				DE	69831013	T2	2006年 4月 20日
				SK	9632000	A3	2001年 3月 12日
				HU	0101704	A3	2002年 12月 28日
				IL	136767	A	2007年 7月 24日
				HU	0101704	A2	2001年 12月 28日
				BG	64984	B1	2006年 11月 30日
				BR	9814374	B1	2013年 9月 17日
				NO	20003232	D0	2000年 6月 21日
				CA	2315717	C	2011年 2月 1日
				KR	20010033443	A	2001年 4月 25日
				JP	2010065041	A	2010年 3月 25日
				WO	9932106	A1	1999年 7月 1日
				ID	26620	A	2001年 1月 25日
				KR	100571588	B1	2006年 4月 17日
				GR	20010300007	T1	2001年 2月 28日
				EP	1047418	B1	2005年 7月 27日
				NZ	505844	A	2003年 10月 31日
				DK	1047418	T3	2005年 11月 21日
				BR	9814374	A	2002年 5月 14日
				CN	1149085	C	2004年 5月 12日
				PL	205321	B1	2010年 4月 30日
				UA	71904	C2	2000年 12月 15日
				RU	2232015	C2	2004年 7月 10日
				NO	326150	B1	2008年 10月 6日
				NO	20003232	A	2000年 8月 21日
				CZ	20002350	A3	2001年 8月 15日
				ES	2153340	T1	2001年 3月 1日
				PL	343083	A1	2001年 7月 30日
				DE	1047418	T1	2001年 5月 3日
				DE	69831013	D1	2005年 9月 1日
				CN	1544420	A	2004年 11月 10日
				BG	104597	A	2001年 2月 28日
				EP	1047418	A1	2000年 11月 2日
				CA	2315717	A1	1999年 7月 1日
				AT	300299	T	2005年 8月 15日
				CN	100360507	C	2008年 1月 9日
				JP	2010065042	A	2010年 3月 25日
				ES	2153340	T3	2006年 2月 1日
				IL	136767	D0	2001年 6月 14日
				JP	4437270	B2	2010年 3月 24日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)