

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 9 月 27 日 (27.09.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/171602 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/41** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **A61P 31/00** (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/079718

(22) 国际申请日: 2018 年 3 月 21 日 (21.03.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710168579.6 2017 年 3 月 21 日 (21.03.2017) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。连云港润众制药有限公司 (LIANYUNGANG RUNZHONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市连云港经济技术开发区大浦工业区金桥路 16 号, Jiangsu 222069 (CN)。北京赛林泰医药技术有限公司 (CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。

(72) 发明人: 王大可 (WANG, Dake); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。张英利 (ZHANG, Yingli); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。王树龙 (WANG, Shulong); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。闵汪洋 (MIN, Wangyang); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。陈坤成 (CHEN, Kuncheng); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。

(CN)。刘志华 (LIU, Zhihua); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。刘希杰 (LIU, Xijie); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。胡远东 (HU, Yuandong); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。赵娜 (ZHAO, Na); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。彭勇 (PENG, Yong); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。罗鸿 (LUO, Hong); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。田心 (TIAN, Xin); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。张喜全 (ZHANG, Xiquan); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

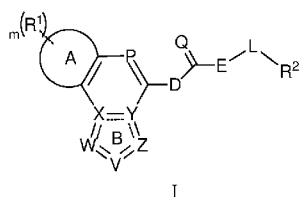
(74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限公司 (BEIJING SUNHOPE INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市海淀区知春路 9 号坤讯大厦 1106 室, Beijing 100191 (CN)。

(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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,

(54) Title: UREA COMPOUND AS DUAL INHIBITOR OF IDO AND TDO

(54) 发明名称: 用于 IDO 和 TDO 双重抑制剂的脲类化合物



(57) Abstract: Provided are a urea compound having a dual inhibitory activity against IDO and TDO and being represented by the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method and pharmaceutical composition thereof, and a use of the same in treating an immunosuppressive disease mediated by IDO or TDO.

(57) 摘要: 如式 (I) 所示的具有 IDO 和 TDO 双重抑制活性的脲类化合物或其药学上可接受的盐及其制备制备方法、药物组合物以及治疗 IDO 和 TDO 介导的免疫抑制疾病中的用途。

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))。

用于 IDO 和 TDO 双重抑制剂的脲类化合物

技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及 IDO 和 TDO 双重抑制剂的脲类化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其在调控 IDO 和 TDO 的活性以及治疗由它们介导的疾病和紊乱的用途。

背景技术

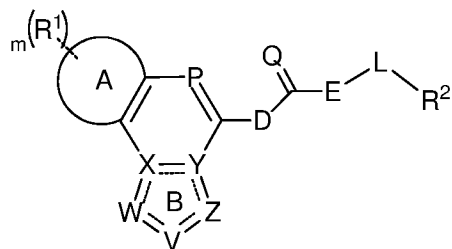
吲哚胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 和色氨酸 2,3-加氧酶 (TDO) 是分解色氨酸的两种重要酶，其在多种肿瘤细胞及周围微环境细胞中表达，通过降解局部组织中的色氨酸，产生色氨酸耗竭环境及升高局部代谢产物犬尿氨酸浓度而影响 T 细胞的免疫功能，在诱发宿主免疫防御、抑制 T 细胞免疫和抗肿瘤免疫、诱导母胎免疫耐受和移植物免疫耐受中均发挥重要的代谢性免疫调节作用。

IDO 表达或活性的异常增高已被证实与抑郁症、阿尔茨海默病、白内障、癌症等疾病的发病机制密切相关，因此，IDO 抑制剂可能成为治疗这些疾病的一种有效方法。尽管国内外有关 IDO 抑制剂的研究已开展数十年，但目前仍然没有 IDO 抑制剂作为药物上市。目前已有的 IDO 抑制剂主要分为以下几个类别：1) 竞争性抑制剂，如色氨酸衍生物 1-MT；2) 非竞争性抑制剂，如苯基咪唑；3) 反竞争性抑制剂，如生物碱 exigamine A；4) 通过其他作用机制的抑制剂。这几类抑制剂普遍存在抑制效率低下、无法透过细胞膜以及产生吲哚环结构代谢物等问题。20 世纪 90 年代，通过对 IDO 的底物色氨酸为模板进行结构改造而获得的衍生物 1-甲基色氨酸 (1-methyl-tryptophan, 1-MT) 是目前体内实验通用的 IDO 抑制剂，其抑制常数 (K_i) 为 34 μM 。截至目前，美国 New link Genetics 公司的 NLG919 化合物与美国 Incyte 公司的 INCB024360 化合物已经进入了临床试验。

最近的研究也发现，TDO 在多种肿瘤细胞中表达，导致肿瘤细胞的存活和迁移能力的提高以及免疫系统对肿瘤细胞的应答能力受到抑制。TDO 对肿瘤细胞和免疫抑制产生的效应使其成为一个新的抗肿瘤药物靶标。因此，筛选新型 IDO/TDO 抑制剂，并研究其体内活性、药代动力学、治疗作用和不良反应等仍是一个值得探索的领域。

发明内容

本发明提供通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，



式 I

其中，

环 A 不存在或者环 A 为苯环或含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳环；

环 B 为五元芳香环，其中，W、V、X、Y 和 Z 中的 1 个、2 个、3 个或 4 个选自 N 或 NH，其它选自 C 或 CH，具体的，

- i) Y 和 V 是 N，Z 和 W 是 CH，X 是 C；
- ii) Y、Z、V 和 W 是 N，X 是 C；
- iii) X 和 V 是 N，Z 和 W 是 CH，Y 是 C；
- iv) Y、Z 和 V 是 N，W 是 CH，X 是 C；
- v) X、Z 和 V 是 N，W 是 CH，Y 是 C；
- vi) X 是 N，Z、V 和 W 是 CH，Y 是 C；
- vii) Y 是 N，Z、V 和 W 是 CH，X 是 C；
- viii) Z 是 NH，V 和 W 是 CH，X 和 Y 是 C；
- ix) V 是 NH，Z 和 W 是 CH，X 和 Y 是 C；
- x) W 是 NH，V 和 Z 是 CH，X 和 Y 是 C；
- xi) V 和 W 是 N 或 NH，Z 是 CH，X 和 Y 是 C；
- xii) V 和 Z 是 N 或 NH，W 是 CH，X 和 Y 是 C；
- xiii) Z 和 W 是 N 或 NH，V 是 CH，X 和 Y 是 C；
- xiv) Y 和 W 是 N，V 和 Z 是 CH，X 是 C；
- xv) X 和 W 是 N，V 和 Z 是 CH，Y 是 C；

xvi) X 和 Z 是 N 或 NH, V 和 W 是 CH, Y 是 C;

xvii) Y 和 Z 是 N, V 和 W 是 CH, X 是 C;

xviii) Y、V 和 W 是 N, Z 是 CH, X 是 C;

xix) Z、V 和 W 是 N 或 NH, X 和 Y 是 C;

xx) X、W 和 V 是 N, Z 是 CH, Y 是 C;

xxi) Y、Z 和 W 是 N, V 是 CH, X 是 C; 或

xxii) X、Z、V 和 W 是 N, Y 是 C;

P 为 C(R⁶)或 N;

Q 为 O 或 S;

D 选自 NH、O、S 或 CH₂;

E 选自 NH、O 或 CH₂;

L 选自单键、S、SO、SO₂、CO、C(O)O、S(O)O 或 S(O)₂O;

每个 R¹ 独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基;

R² 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂环烷基、6-12 元芳基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-12 元杂芳基, 其可任选地被一个或多个独立地选自 R³ 的基团取代;

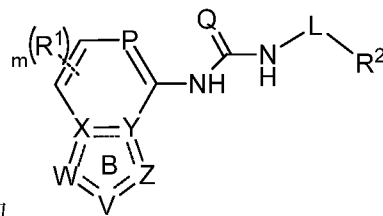
R³ 选自卤素、氰基、硝基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆ 环烷基 CH₂-、C₃₋₆ 杂环烷基 CH₂-、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH₂-、-OR⁴、-SR⁴、-N(R⁴)₂、-C(O)OR⁴、-C(O)N(R⁴)₂、-C(O)R⁴、-S(O)R⁴、-S(O)OR⁴、-S(O)N(R⁴)₂、-S(O)₂R⁴、-S(O)₂OR⁴、-S(O)₂N(R⁴)₂、-OC(O)R⁴、-OC(O)OR⁴、-OC(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(O)R⁴、-N(R⁴)C(O)OR⁴、-N(R⁴)C(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)S(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)S(O)₂N(R⁴)₂、-P(O)(R⁴)₂ 或 -P(O)(OR⁴)₂, 其中 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆ 环烷基 CH₂-、C₃₋₆ 杂环烷基 CH₂-、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH₂-可任选地被一个或多个独立地选自 R⁵ 的基团取代;

每个 R⁴ 独立地选自 H、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基;

R⁵ 选自卤素、氨基、氰基、羟基、-COOH、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基;

R⁶ 选自 H、卤素、氨基、氰基、羟基、-COOH 或卤代 C₁₋₃ 烷基;

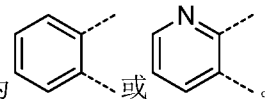
m 为 0、1 或 2。



需要说明的是, 当环 A 不存在时, 通式 I 为

本发明式 I 化合物的一个实施方案中, 环 A 不存在或环 A 为苯环、呋喃环、噻吩环、吡咯环、吡啶环、咪唑环、吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、噻唑环、异噻唑环、噁唑环、异噁唑环、四唑环或三嗪环。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中, 环 A 不存在或环 A 为苯环或吡啶环。



本发明式 I 化合物的一个实施方案中, 环 A 不存在或环 A 为

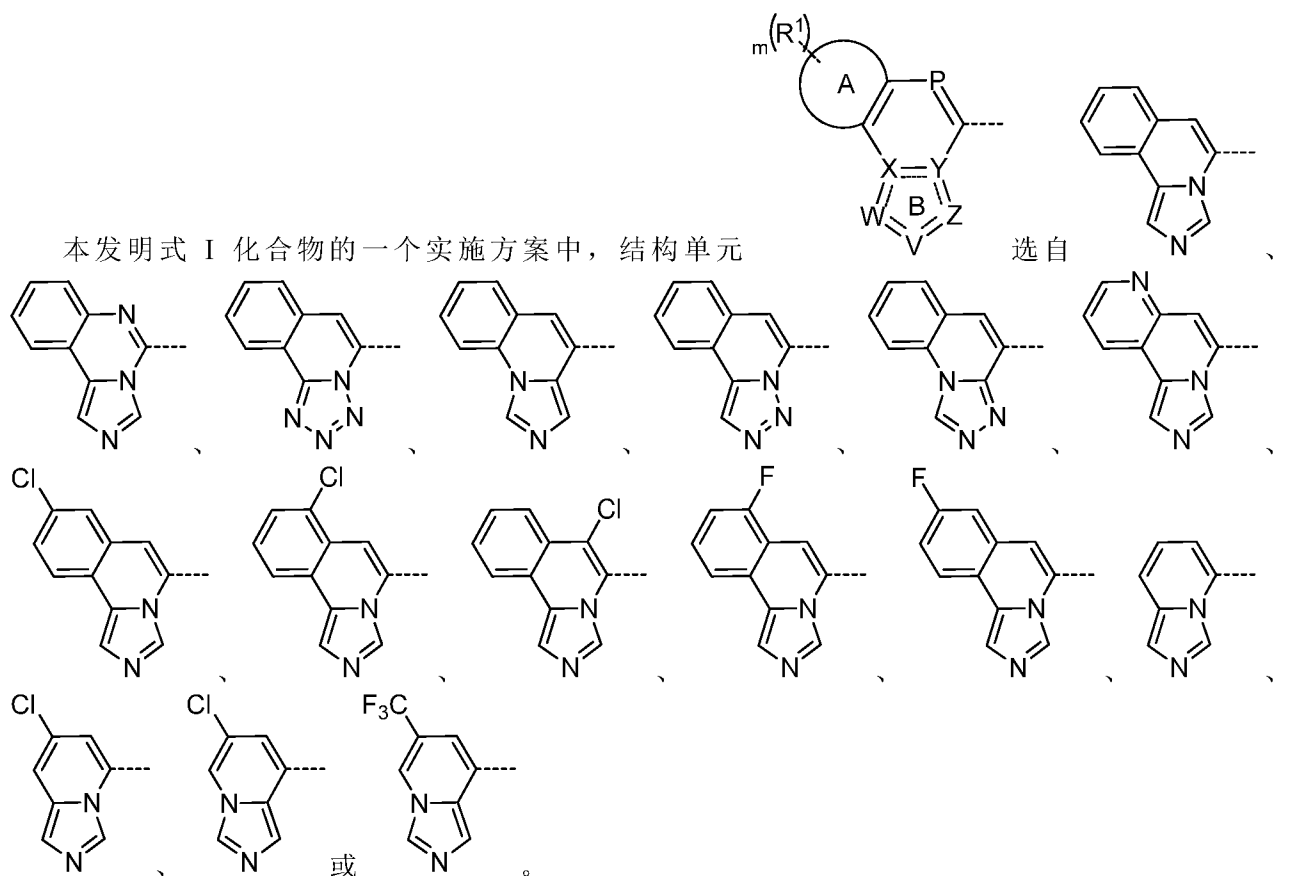
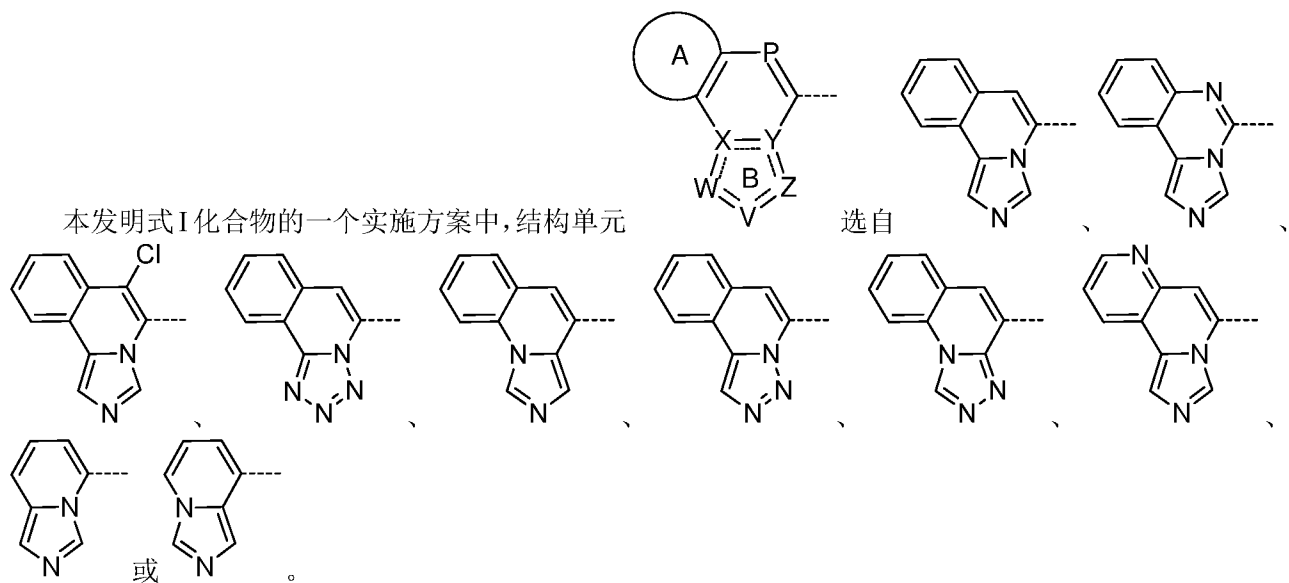
本发明式 I 化合物的一个实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自卤素、卤代 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₆ 烷基。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基或三氯甲基。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自氟、氯或三氟甲基。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中, m 为 0 或 1。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中, 环 B 为芳香环, 其中, i) Y 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, X 是 C; ii) Y、Z、V 和 W 是 N, X 是 C; iii) X 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, Y 是 C; iv) Y、Z 和 V 是 N, W 是 CH, X 是 C; v) X、Z 和 V 是 N, W 是 CH, Y 是 C。



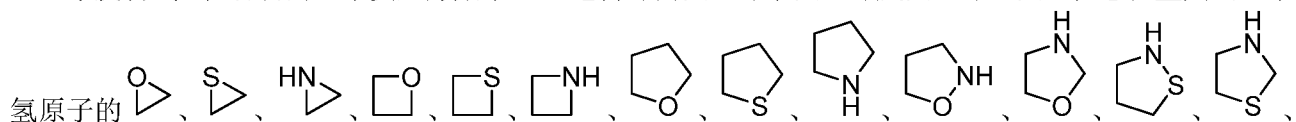
本发明式 I 化合物的一个实施方案中, D 选自 NH、O 或 CH₂; E 选自 NH、O 或 CH₂。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中, -D-C(Q)-E-选自 -NHC(O)NH-, -NHC(S)NH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)CH₂-或 -CH₂C(O)NH-。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中, L 选自单键或 SO₂。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中, R² 选自 C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基, 其可任选地被一个或多个独立地选自 R³ 的基团取代。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中, R² 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、任意位置失去一个



、苯基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、三嗪基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中， R^2 选自环己基、任意位置失去一个氢原子的

 、苯基、吡啶基或嘧啶基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中， R^2 选自

 或

 ，其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中， R^2 选自

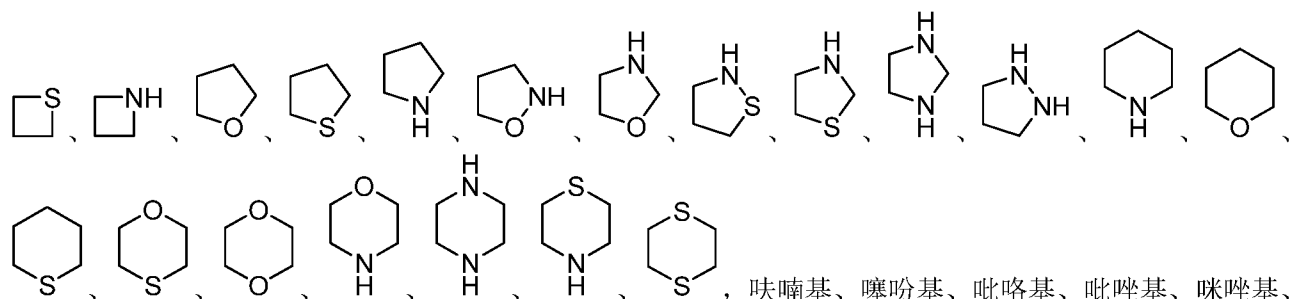
 或

 。

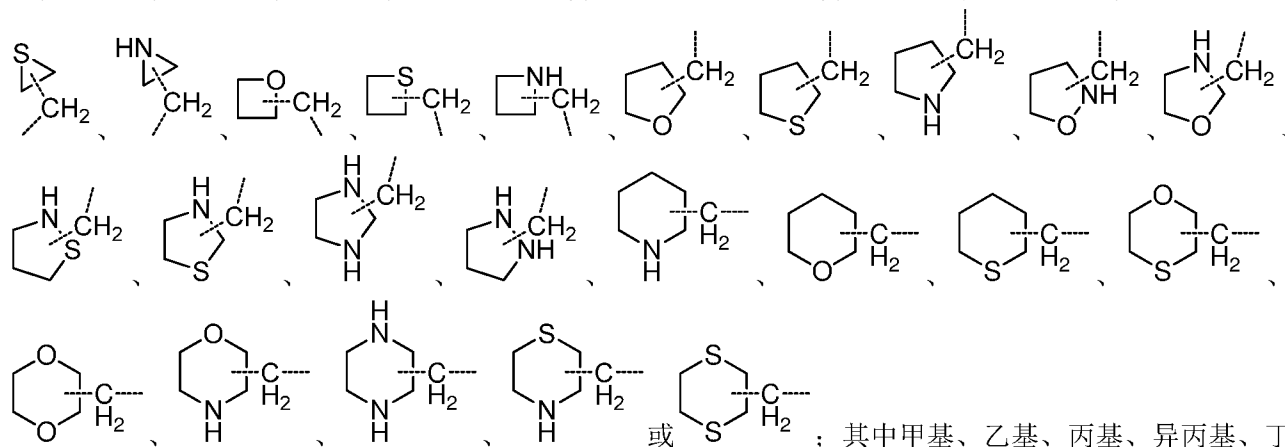
本发明式 I 化合物的一个实施方案中， R^3 选自卤素、氰基、硝基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、 C_{3-6} 杂环烷基 CH_2- 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^4)_2$ 或 $-P(O)(OR^4)_2$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基或 C_{3-6} 杂环烷基 CH_2- 可任选地被一个或多个独立地选自 R^5 的基团取代。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中， R^3 选自氟、氯、溴、氰基、硝基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^4)_2$ 、 $-P(O)(OR^4)_2$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基，任意位置失去一个 H 原子的

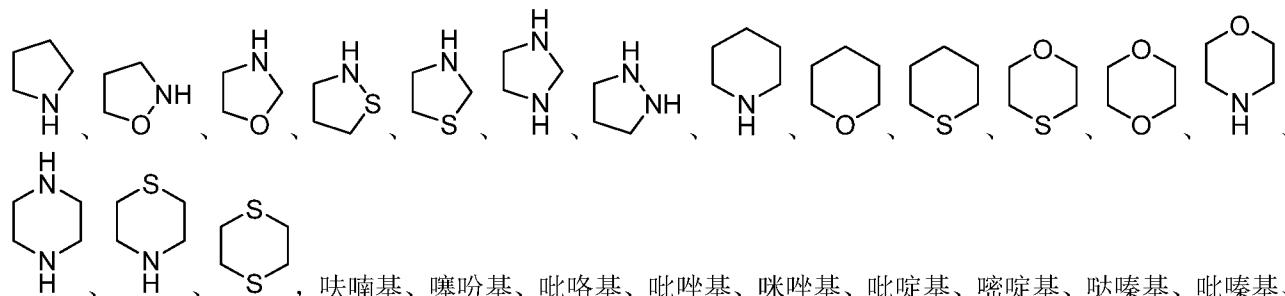
 、



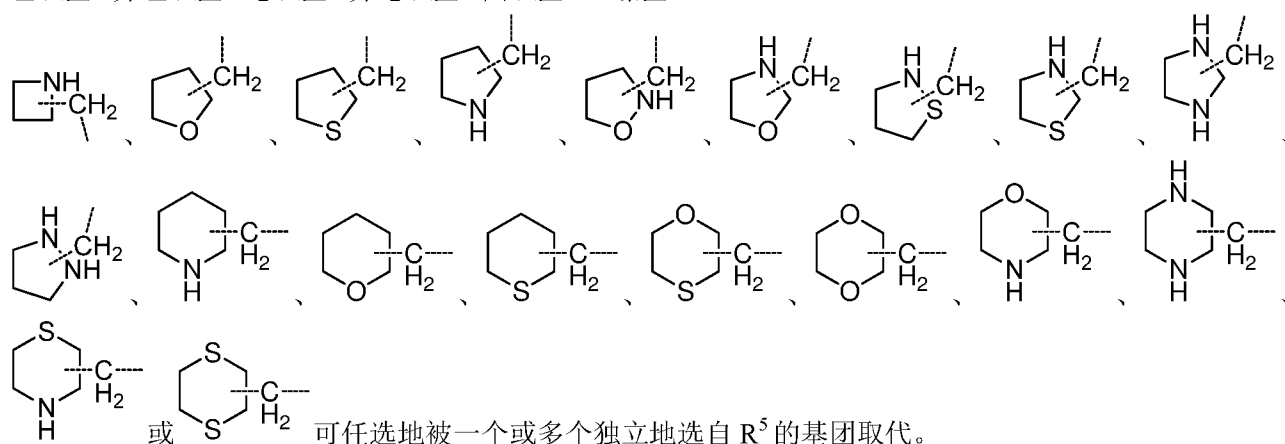
吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、三嗪基、



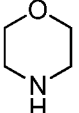
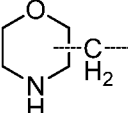
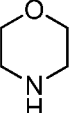
基、异丁基、叔丁基，任意位置失去一个H原子的

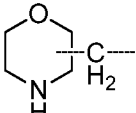


噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、三嗪基、



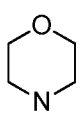
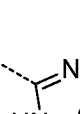
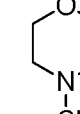
本发明式 I 化合物的一个实施方案中，R³ 选自氟、氯、溴、氰基、硝基、三氟甲基、-OR⁴、-SR⁴、-S(O)₂R⁴、-S(O)₂N(R⁴)₂、-C(O)OR⁴、-C(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)S(O)₂N(R⁴)₂、-P(O)(R⁴)₂、-P(O)(OR⁴)₂、甲基、任意位置失

 去一个氢原子的、四唑基或，其中甲基、任意位置失去一个氢原子的、四唑基或
 

 可任选地被一个或多个独立地选自 R^5 的基团取代。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中， R^3 选自氟、氯、溴、氰基、硝基、三氟甲基、 $-OCF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、

 $-P(O)(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-C(OH)(CF_3)_2$ 、或 $-CH_2$ 。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中，每个 R^4 独立地选自 H、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-6} 烷基。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中，每个 R^4 独立地选自 H、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中，每个 R^4 独立地选自 H、三氟甲基、甲基或乙基。

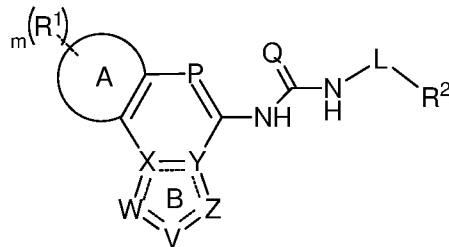
本发明式 I 化合物的一个实施方案中， R^5 选自羟基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基或三氯甲基。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中， R^5 选自羟基或三氟甲基。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中， R^6 选自 H 或卤素。

本发明式 I 化合物的一个实施方案中， R^6 选自 H 或氯。

另一方面，本发明提供通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐，



式 II

其中，

环 A 为苯环或含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳环；

环 B 为芳香环，其中，W、V、X、Y 和 Z 中的 1 个、2 个、3 个或 4 个选自 N 或 NH，其它选自 C 或 CH，具体的，

- i) Y 和 V 是 N，Z 和 W 是 CH，X 是 C；
- ii) Y、Z、V 和 W 是 N，X 是 C；
- iii) X 和 V 是 N，Z 和 W 是 CH，Y 是 C；
- iv) Y、Z 和 V 是 N，W 是 CH，X 是 C；
- v) X、Z 和 V 是 N，W 是 CH，Y 是 C；
- vi) X 是 N，Z、V 和 W 是 CH，Y 是 C；
- vii) Y 是 N，Z、V 和 W 是 CH，X 是 C；
- viii) Z 是 NH，V 和 W 是 CH，X 和 Y 是 C；
- ix) V 是 NH，Z 和 W 是 CH，X 和 Y 是 C；
- x) W 是 NH，V 和 Z 是 CH，X 和 Y 是 C；
- xi) V 和 W 是 N 或 NH，Z 是 CH，X 和 Y 是 C；
- xii) V 和 Z 是 N 或 NH，W 是 CH，X 和 Y 是 C；
- xiii) Z 和 W 是 N 或 NH，V 是 CH，X 和 Y 是 C；
- xiv) Y 和 W 是 N，V 和 Z 是 CH，X 是 C；

- xv) X 和 W 是 N, V 和 Z 是 CH, Y 是 C;
 xvi) X 和 Z 是 N 或 NH, V 和 W 是 CH, Y 是 C;
 xvii) Y 和 Z 是 N, V 和 W 是 CH, X 是 C;
 xviii) Y、V 和 W 是 N, Z 是 CH, X 是 C;
 xix) Z、V 和 W 是 N 或 NH, X 和 Y 是 C;
 xx) X、W 和 V 是 N, Z 是 CH, Y 是 C;
 xxi) Y、Z 和 W 是 N, V 是 CH, X 是 C; 或
 xxii) X、Z、V 和 W 是 N, Y 是 C;
 P 为 C(R⁶)或 N;

Q 为 O 或 S;

L 选自单键、S、SO、SO₂、CO、C(O)O、S(O)O 或 S(O)₂O;

每个 R¹ 独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基;

R² 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂环烷基、6-12 元芳基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-12 元杂芳基, 其可任选地被一个或多个独立地选自 R³ 的基团取代;

R³ 选自卤素、氰基、硝基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆ 环烷基 CH₂-、C₃₋₆ 杂环烷基 CH₂-、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH₂-、-OR⁴、-SR⁴、-N(R⁴)₂、-C(O)OR⁴、-C(O)N(R⁴)₂、-C(O)R⁴、-S(O)R⁴、-S(O)OR⁴、-S(O)N(R⁴)₂、-S(O)₂R⁴、-S(O)₂OR⁴、-S(O)₂N(R⁴)₂、-OC(O)R⁴、-OC(O)OR⁴、-OC(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(O)R⁴、-N(R⁴)C(O)OR⁴、-N(R⁴)C(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)S(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)S(O)₂N(R⁴)₂、-P(O)(R⁴)₂ 或 -P(O)(OR⁴)₂, 其中 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆ 环烷基 CH₂-、C₃₋₆ 杂环烷基 CH₂-、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH₂-可任选地被一个或多个独立地选自 R⁵ 的基团取代;

每个 R⁴ 独立地选自 H、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基;

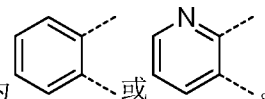
R⁵ 选自卤素、氨基、氰基、羟基、-COOH、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基;

R⁶ 选自 H、卤素、氨基、氰基、羟基、-COOH 或卤代 C₁₋₃ 烷基;

m 为 0、1 或 2。

本发明式 II 化合物的一个实施方案中, 环 A 为苯环、呋喃环、噻吩环、吡咯环、吡啶环、咪唑环、吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、噻唑环、异噻唑环、噁唑环、异噁唑环、四唑环或三嗪环。

本发明式 II 化合物的一个实施方案中, 环 A 为苯环或吡啶环。



本发明式 II 化合物的一个实施方案中, 环 A 不存在或者环 A 为

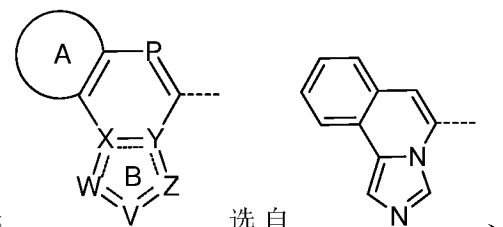
本发明式 II 化合物的一个实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自卤素、卤代 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₆ 烷基。

本发明式 II 化合物的一个实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基或三氯甲基。

本发明式 II 化合物的一个实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自氟、氯或三氟甲基。

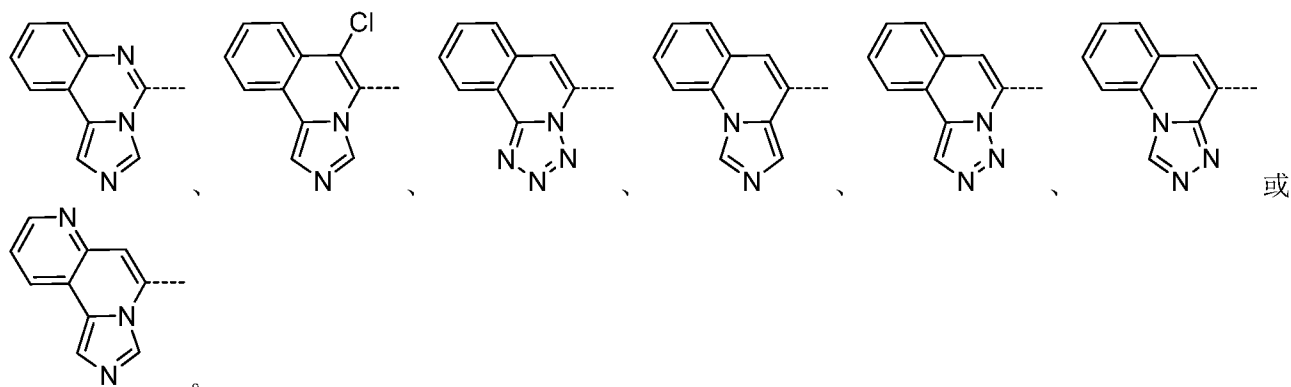
本发明式 II 化合物的一个实施方案中, m 为 0 或 1。

本发明式 II 化合物的一个实施方案中, 环 B 为芳香环, 其中, i) Y 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, X 是 C; ii) Y、Z、V 和 W 是 N, X 是 C; iii) X 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, Y 是 C; iv) Y、Z 和 V 是 N, W 是 CH, X 是 C; v) X、Z 和 V 是 N, W 是 CH, Y 是 C。

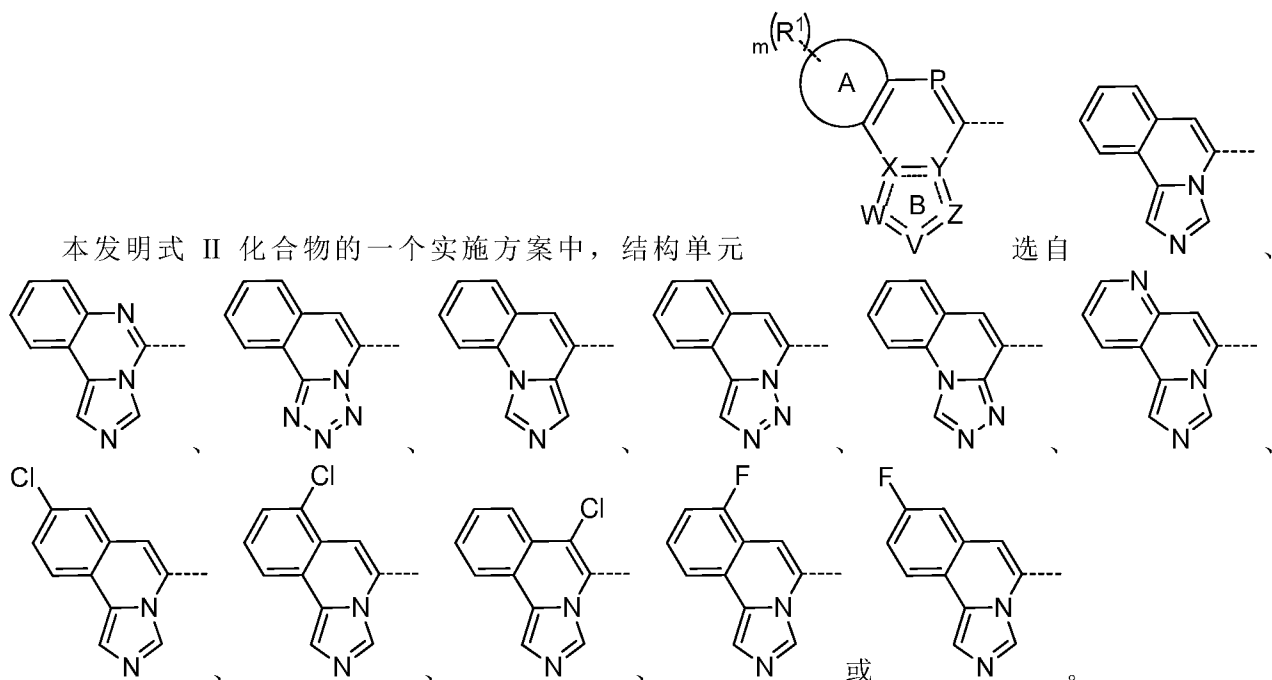


本发明式 II 化合物的一个实施方案中, 结构单元

选自



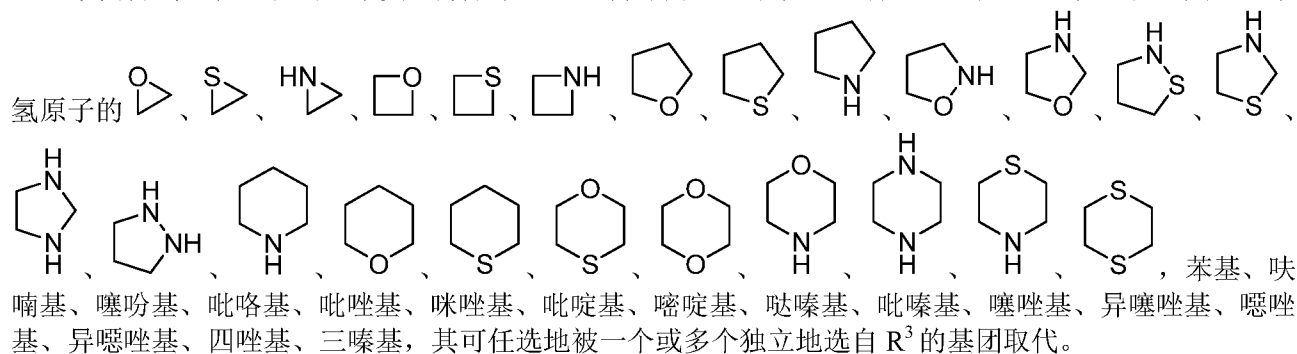
本发明式 II 化合物的一个实施方案中，结构单元

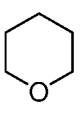


本发明式 II 化合物的一个实施方案中，L 选自单键或 SO₂。

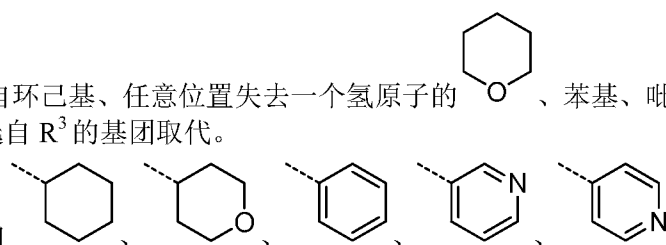
本发明式 II 化合物的一个实施方案中，R² 选自 C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R³ 的基团取代。

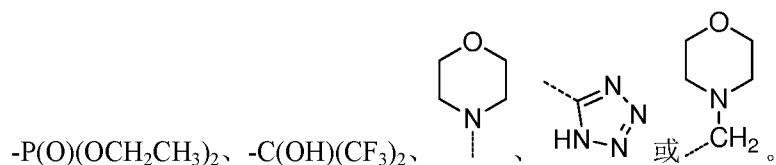
本发明式 II 化合物的一个实施方案中，R² 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基，任意位置失去一个



本发明式 II 化合物的一个实施方案中，R² 选自环己基、任意位置失去一个氢原子的 、苯基、吡啶基或嘧啶基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R³ 的基团取代。

本发明式 II 化合物的一个实施方案中，R² 选自





本发明式 II 化合物的一个实施方案中，每个 R^4 独立地选自 H、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-6} 烷基。

本发明式 II 化合物的一个实施方案中，每个 R^4 独立地选自 H、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

本发明式 II 化合物的一个实施方案中，每个 R^4 独立地选自 H、三氟甲基、甲基或乙基。

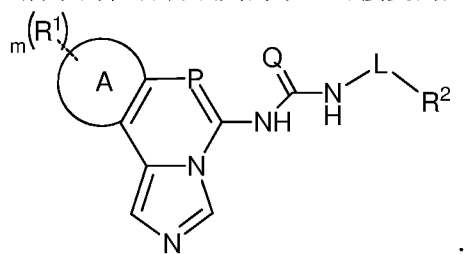
本发明式 II 化合物的一个实施方案中， R^5 选自羟基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基或三氯甲基。

本发明式 II 化合物的一个实施方案中， R^5 选自羟基或三氟甲基。

本发明式 II 化合物的一个实施方案中， R^6 选自 H 或卤素。

本发明式 II 化合物的一个实施方案中， R^6 选自 H 或氯。

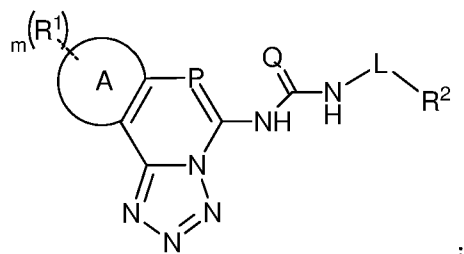
另一方面，本发明提供式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



式 II-1

其中，基团或原子定义如通式 II 化合物所述。

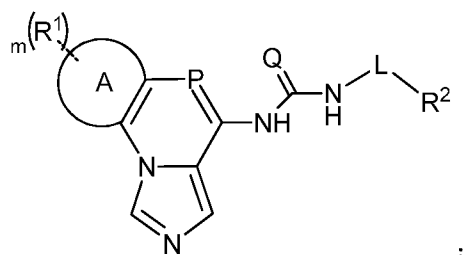
另一方面，本发明提供式 II-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



式 II-2

其中，基团或原子定义如通式 II 化合物所述。

另一方面，本发明提供式 II-3 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

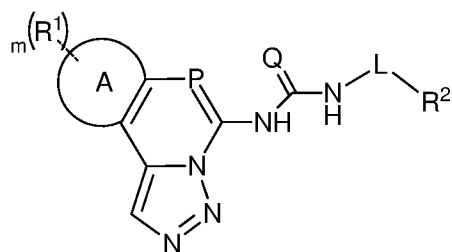


式 II-3

其中，基团或原子定义如通式 II 化合物所述。

另一方面，本发明提供式 II-4 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

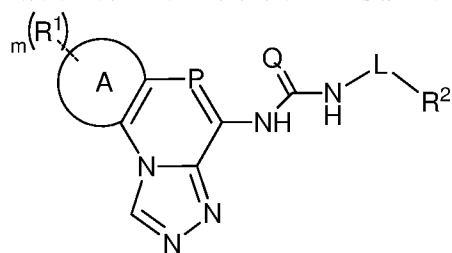
12



式 II-4

其中，基团或原子定义如通式 II 化合物所述。

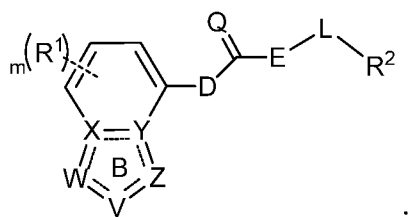
另一方面，本发明提供式 II-5 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



式 II-5

其中，基团或原子定义如通式 II 化合物所述。

另一方面，本发明提供通式 III 的化合物或其药学上可接受的盐，



式 III

其中，

环 B 为芳香环，其中，W、V、X、Y 和 Z 中的 1 个、2 个、3 个或 4 个选自 N 或 NH，其它选自 C 或 CH，具体的，

- i) Y 和 V 是 N，Z 和 W 是 CH，X 是 C；
- ii) Y、Z、V 和 W 是 N，X 是 C；
- iii) X 和 V 是 N，Z 和 W 是 CH，Y 是 C；
- iv) Y、Z 和 V 是 N，W 是 CH，X 是 C；
- v) X、Z 和 V 是 N，W 是 CH，Y 是 C；
- vi) X 是 N，Z、V 和 W 是 CH，Y 是 C；
- vii) Y 是 N，Z、V 和 W 是 CH，X 是 C；
- viii) Z 是 NH，V 和 W 是 CH，X 和 Y 是 C；
- ix) V 是 NH，Z 和 W 是 CH，X 和 Y 是 C；
- x) W 是 NH，V 和 Z 是 CH，X 和 Y 是 C；
- xi) V 和 W 是 N 或 NH，Z 是 CH，X 和 Y 是 C；
- xii) V 和 Z 是 N 或 NH，W 是 CH，X 和 Y 是 C；
- xiii) Z 和 W 是 N 或 NH，V 是 CH，X 和 Y 是 C；
- xiv) Y 和 W 是 N，V 和 Z 是 CH，X 是 C；
- xv) X 和 W 是 N，V 和 Z 是 CH，Y 是 C；
- xvi) X 和 Z 是 N 或 NH，V 和 W 是 CH，Y 是 C；
- xvii) Y 和 Z 是 N，V 和 W 是 CH，X 是 C；
- xviii) Y、V 和 W 是 N，Z 是 CH，X 是 C；
- xix) Z、V 和 W 是 N 或 NH，X 和 Y 是 C；
- xx) X、W 和 V 是 N，Z 是 CH，Y 是 C；
- xxi) Y、Z 和 W 是 N，V 是 CH，X 是 C；或
- xxii) X、Z、V 和 W 是 N，Y 是 C；

Q 为 O 或 S;

D 选自 NH、O、S 或 CH₂;

E 选自 NH、O、或 CH₂;

L 选自单键、S、SO、SO₂、CO、C(O)O、S(O)O 或 S(O)₂O;

每个 R¹ 独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基;

R² 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂环烷基、6-12 元芳基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-12 元杂芳基, 其可任选地被一个或多个独立地选自 R³ 的基团取代;

R³ 选自卤素、氰基、硝基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆ 环烷基 CH₂-、C₃₋₆ 杂环烷基 CH₂-、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH₂-、-OR⁴、-SR⁴、-N(R⁴)₂、-C(O)OR⁴、-C(O)N(R⁴)₂、-C(O)R⁴、-S(O)R⁴、-S(O)OR⁴、-S(O)N(R⁴)₂、-S(O)₂R⁴、-S(O)₂OR⁴、-S(O)₂N(R⁴)₂、-OC(O)R⁴、-OC(O)OR⁴、-OC(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(O)R⁴、-N(R⁴)C(O)OR⁴、-N(R⁴)C(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)S(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)S(O)₂N(R⁴)₂、-P(O)(R⁴)₂ 或 -P(O)(OR⁴)₂, 其中 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆ 环烷基 CH₂-、C₃₋₆ 杂环烷基 CH₂-、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH₂-可任选地被一个或多个独立地选自 R⁵ 的基团取代;

每个 R⁴ 独立地选自 H、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基;

R⁵ 选自卤素、氨基、氰基、羟基、-COOH、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基;

m 为 0、1 或 2。

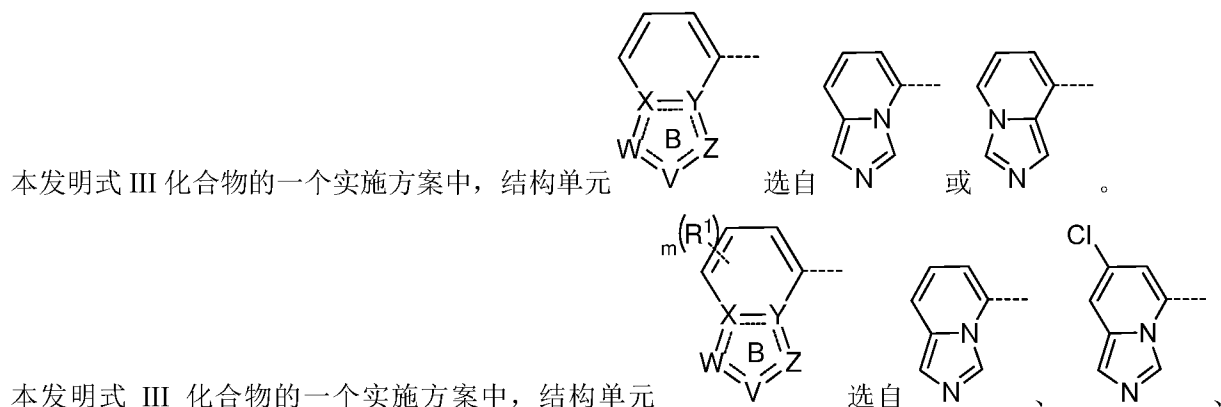
本发明式 III 化合物的一个实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自卤素、卤代 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₆ 烷基。

本发明式 III 化合物的一个实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基或三氯甲基。

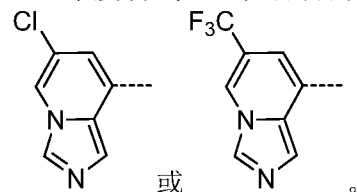
本发明式 III 化合物的一个实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自氯或三氟甲基。

本发明式 III 化合物的一个实施方案中, m 为 0 或 1。

本发明式 III 化合物的一个实施方案中, 环 B 为芳香环, 其中, i) Y 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, X 是 C; ii) X 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, Y 是 C。



本发明式 III 化合物的一个实施方案中, 结构单元



本发明式 III 化合物的一个实施方案中, D 选自 NH、O 或 CH₂; E 选自 NH、O 或 CH₂。

本发明式 III 化合物的一个实施方案中, -D-C(Q)-E-选自-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)CH₂-或-CH₂C(O)NH-。

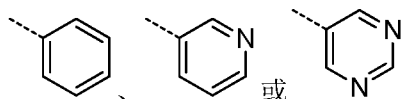
本发明式 III 化合物的一个实施方案中, L 选自单键。

本发明式 III 化合物的一个实施方案中, R² 选自苯基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基, 其可任选地被一个或多个独立地选自 R³ 的基团取代。

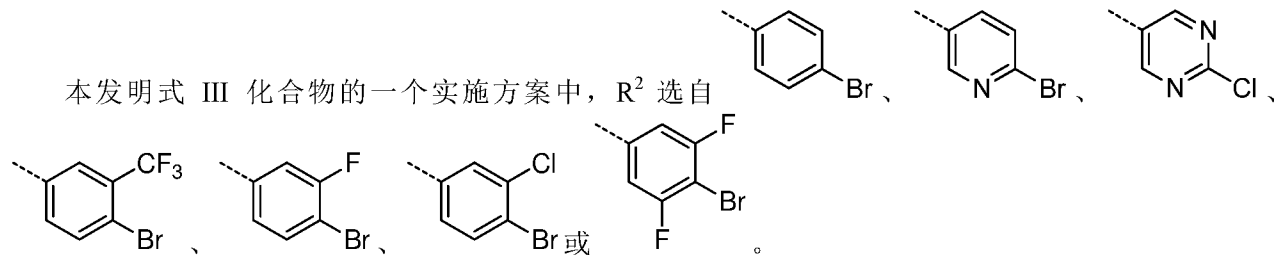
本发明式 III 化合物的一个实施方案中, R² 选自苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、

吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、三嗪基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代。

本发明式 III 化合物的一个实施方案中， R^2 选自苯基、吡啶基或嘧啶基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代。



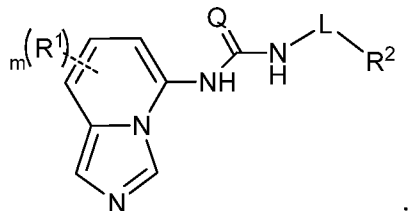
本发明式 III 化合物的一个实施方案中， R^2 选自



本发明式 III 化合物的一个实施方案中， R^3 选自卤素或卤代 C_{1-3} 烷基。

本发明式 III 化合物的一个实施方案中， R^3 选自氟、氯、溴或三氟甲基。

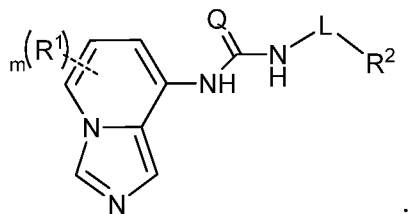
另一方面，本发明提供式 III-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



式 III-1

其中，基团或原子定义如通式 III 化合物所述。

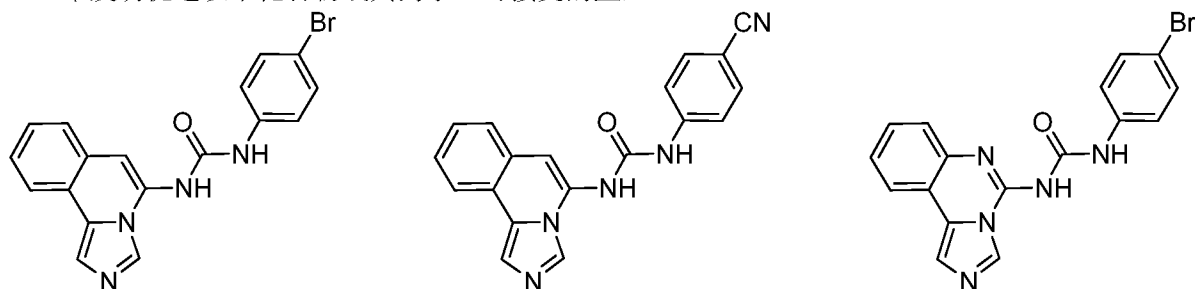
另一方面，本发明提供式 III-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

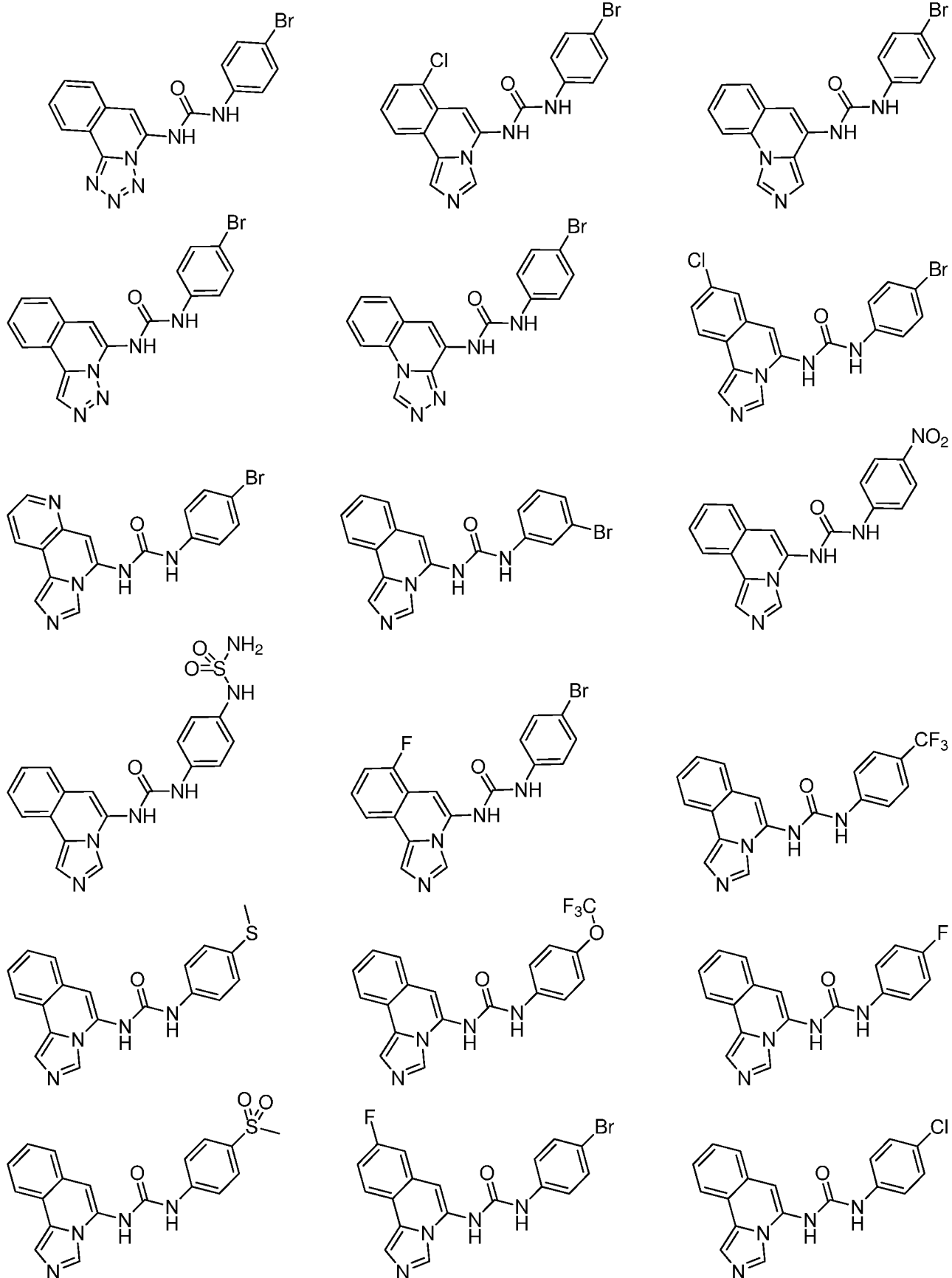


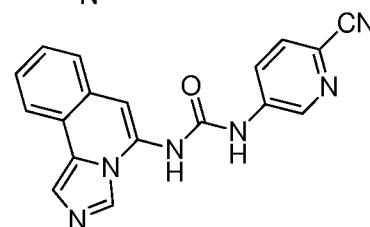
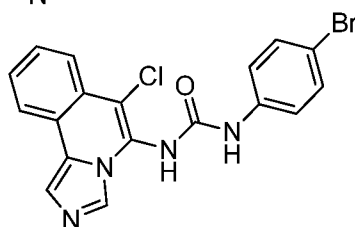
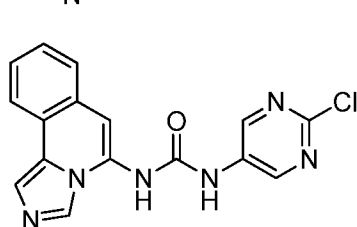
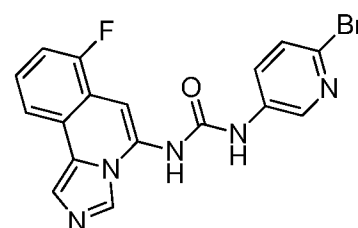
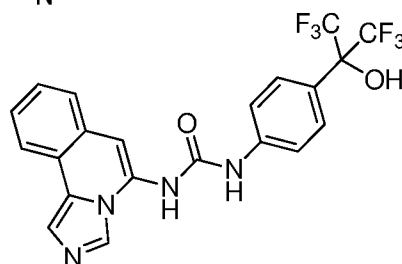
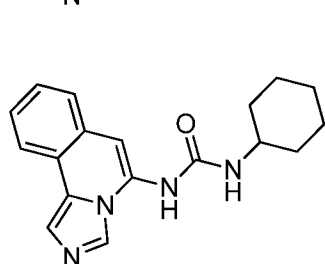
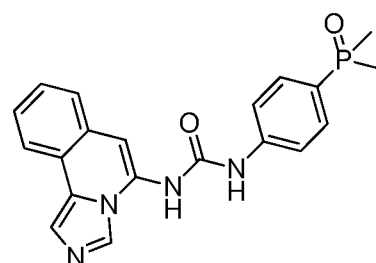
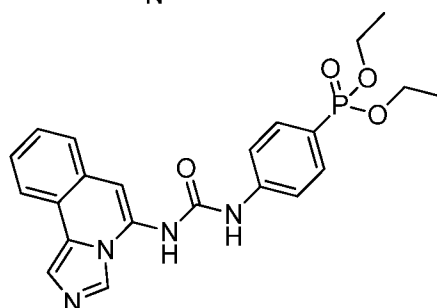
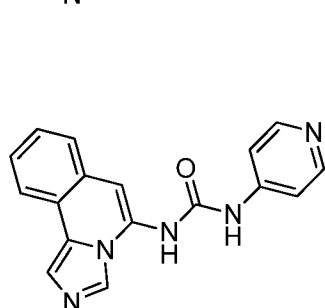
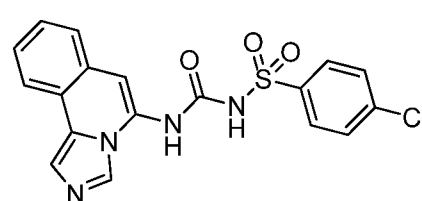
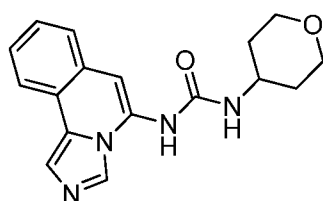
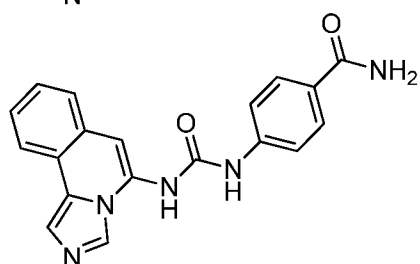
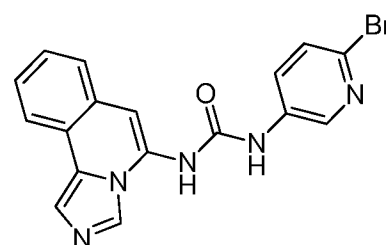
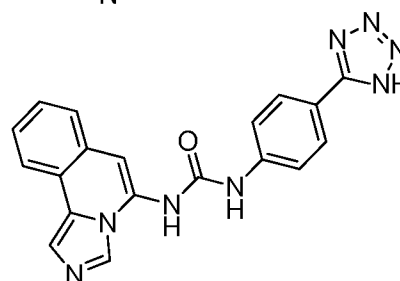
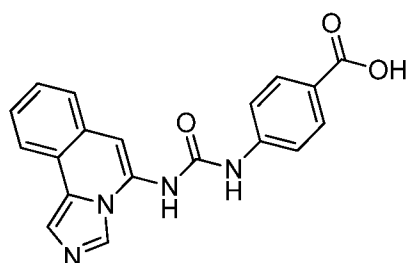
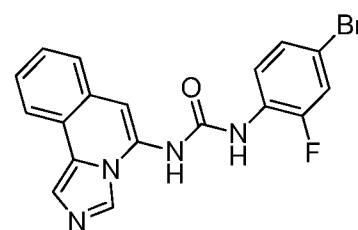
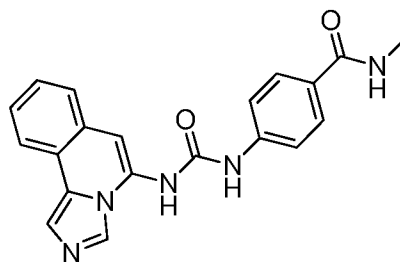
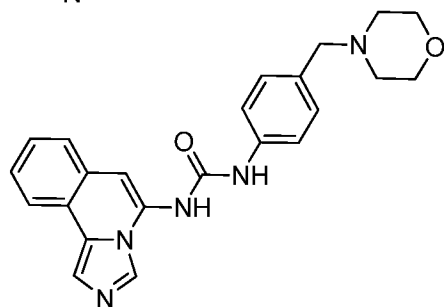
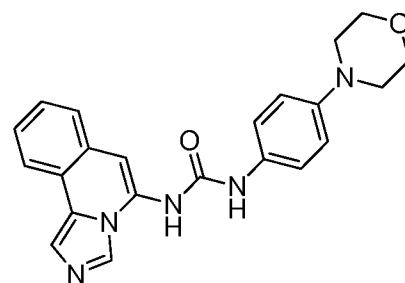
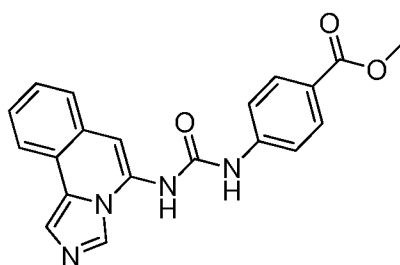
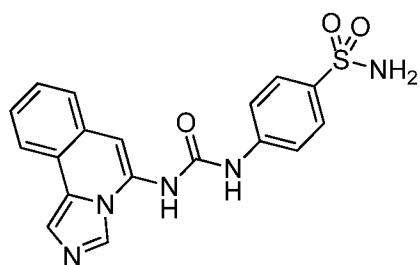
式 III-2

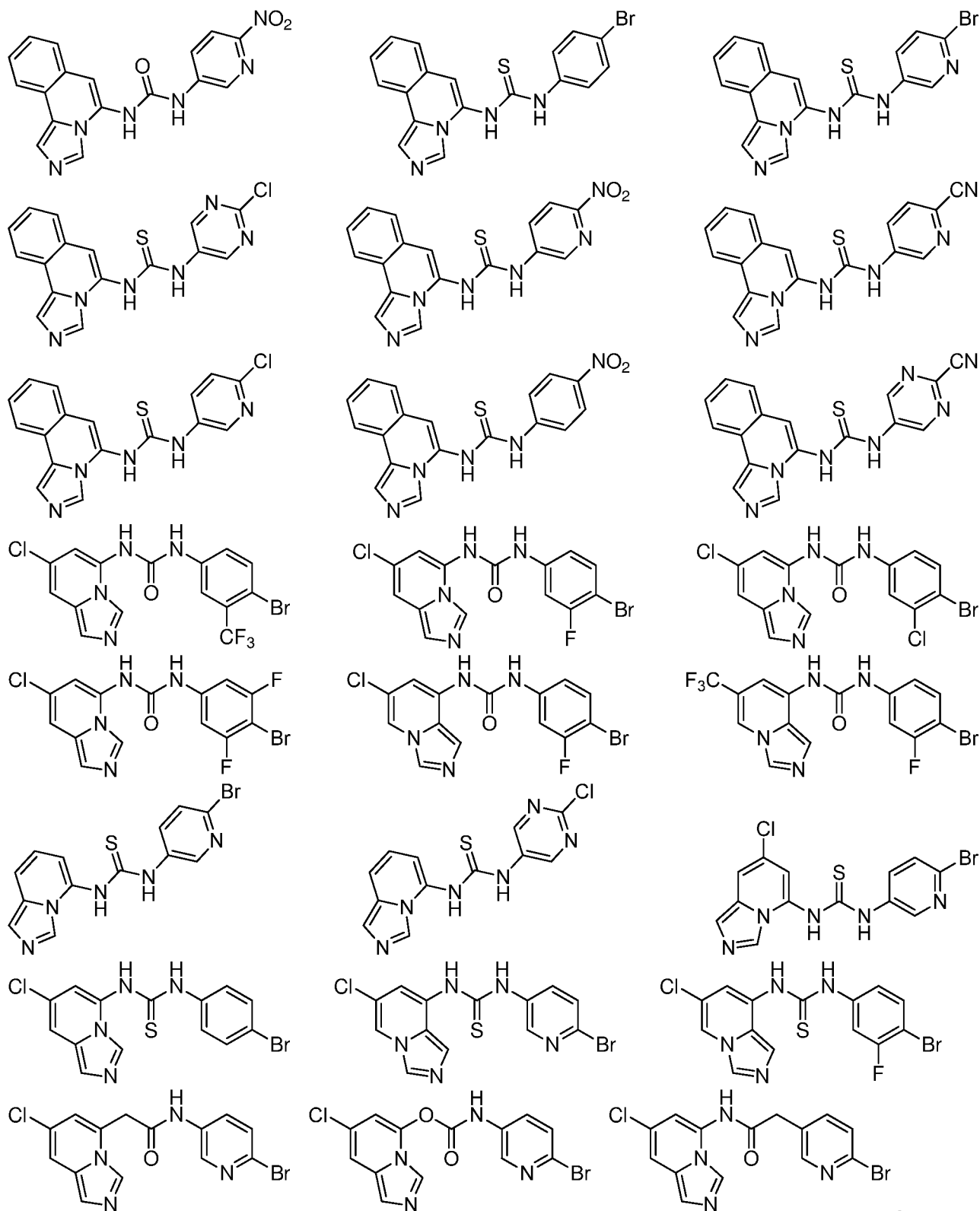
其中，基团或原子定义如通式 III 化合物所述。

本发明优选以下化合物或其药学上可接受的盐，









另一方面, 本发明涉及药物组合物, 其包含本发明的通式 I 化合物、通式 II 化合物及通式 III 化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 本发明的药物组合物还包括一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。本发明的药物组合物可以进一步含有一种或多种额外的治疗剂。

另一方面, 本发明涉及治疗哺乳动物由吡啶胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 和色氨酸 2,3-加氧酶 (TDO) 介导的免疫抑制疾病的方法, 包括对需要该治疗的哺乳动物、优选人类给予治疗有效量的通式 I 化合物、通式 II 化合物及通式 III 化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面, 本发明涉及通式 I 化合物、通式 II 化合物及通式 III 化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗由吡啶胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 和色氨酸 2,3-加氧酶 (TDO) 介导的免疫抑制疾病的药物中的用途。又一方面, 本发明涉及通式 I 化合物、通式 II 化合物及通式 III 化合物或其药

学上可接受的盐、或其药物组合物用于预防或者治疗由吡啶胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 和色氨酸 2,3-加氧酶 (TDO) 介导的免疫抑制疾病的用途。

在本发明的一些实施方案中,所述免疫抑制疾病与传染性疾病或癌症相关。作为优选的实施方案,所述免疫抑制疾病可选自但不限于肺炎、恶性肿瘤、麻疹、肝炎、肾病或关节炎。

在本发明的一些实施方案中,所述传染性疾病选自下列病毒感染:流感、丙型肝炎病毒 (HCV)、人乳头状瘤病毒 (HPV)、巨细胞病毒 (CMV)、脊髓灰质炎病毒、带状疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、爱泼斯坦-巴尔二氏病毒 (EBV) 或柯萨奇病毒。所述癌症选自结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头或颈癌、淋巴瘤、白血病或黑色素瘤。

定义和说明

在以下的说明中,包括某些具体的细节以对各个公开的实施方案提供全面的理解。然而,相关领域的技术人员会认识到,不采用一个或多个这些具体的细节,而采用其它方法、部件、材料等的情况下可实现实施方案。

除非本发明中另外要求,在整个说明书和其后的权利要求书中,词语“包括 (comprise)”及其英文变体例如“包括 (comprises)”和“包括 (comprising)”应解释为开放式的、含括式的意义,即“包括但不限于”。

在整个本说明书中提到的“一个实施方案”或“实施方案”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一个实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此,在整个说明书中不同位置出现的短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外,具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

应当理解,在本发明说明书和附加的权利要求书中用到的单数形式的冠词“一”(对应于英文“a”、“an”和“the”)包括复数的对象,除非文中另外明确地规定。因此,例如提到的包括“催化剂”的反应包括一种催化剂,或两种或多种催化剂。还应当理解,术语“或”通常以其包括“和/或”的含义而使用,除非文中另外明确地规定。

除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如,乙基“任选”被卤素取代是指乙基可以是未被取代的 (CH_2CH_3)、单取代的 (如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的 (如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等) 或完全被取代的 (CF_2CF_3)。本领域技术人员可理解,对于包含一个或多个取代基的任何基团,不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文所用的 C_{m-n} 指该部分中具有 $m-n$ 个碳原子。例如,“ C_{3-10} 环烷基”指该环烷基具有 3-10 个碳原子。“ C_{0-6} 亚烷基”指该亚烷基具有 0-6 个碳原子,当亚烷基具有 0 个碳原子时,该基团为键。容易理解,当含有杂原子时, $m-n$ 代表碳原子和杂原子数量的总和。

本文中的数字范围是指给定范围中的各个整数。例如“ C_{1-10} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子、7 个碳原子、8 个碳原子、9 个碳原子或 10 个碳原子。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基 (即=O) (也称为氧代基) 时,意味着两个氢原子被取代,酮取代不会发生在芳香基上。

当任何变量 (例如 R) 在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被 0-2 个 R 所取代,则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代,并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时,比如 $-(\text{CRR})_0-$, 表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基为空缺时,表示该取代基是不存在的,比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时,这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物

时,这种取代基可以通过其任何原子相键合。取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。例如,结构单元  或  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,作为通式 I、通式 II 及通式 III 的化合物的药学上可接受的盐,例如,可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。金属盐的非限制性实例包括但不限于碱金属的盐,例如钠盐、钾盐等;碱土金属的盐,例如钙盐、镁盐、钡盐等;铝盐等。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下,这样的盐的制备方法是:在水或有机溶剂或两者的混合物中,经由游离酸或碱形式的化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地,优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

本发明的通式 I、通式 II 及通式 III 的化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在,包括水合物形式。一般而言,溶剂化形式与非溶剂化的形式相当,都包含在本发明的范围之内。本发明的通式 I 的化合物可以以多晶型物或无定形形式存在。

本发明的通式 I、通式 II 及通式 III 的化合物可以具有不对称碳原子(光学中心)或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

本发明中的消旋体、ambiscalemic 和 scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J.Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。除非另有说明,用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本发明所述的通式 I、通式 II 及通式 III 的化合物含有烯双键或其它几何不对称中心,除非另有规定,它们包括 E 和 Z 几何异构体。同样地,所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

本发明的通式 I、通式 II 及通式 III 的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物也均包括在本发明的范围之内。

可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某一化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域技术人员已知的分步结晶法或色谱法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本发明的通式 I、通式 II 及通式 III 的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H)、碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。本发明的通式 I、通式 II 及通式 III 的化合物所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息,可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), 该文献的内容通过引用的方式并入本文。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

针对药物或药理学活性剂而言,术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型,组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”、“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

词语“包括(comprise)”或“包含(comprise)”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义,即“包括但不限于”。

术语“药物组合物”是指一种或多种本发明的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本发明的化合物。

除非另有规定，术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外，术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基；例如，术语“卤代 C₁₋₃ 烷基”意在包括但不限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基和 3-溴丙基等等。卤代烷基的实例包括但不限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基和五氯乙基。

术语“羟基”指-OH。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氨基”是指-NH₂、-NH(烷基)和-N(烷基)₂，氨基的具体例子包括但不限于-NH₂、-NHCH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-NHC₂H₅、-N(CH₃)C₂H₅等。

术语“烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和脂肪烃基团，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。所述特定烷基包括其所有同分异构体形式，例如丙基包括-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂，例如丁基包括-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-C(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂。术语“C₁₋₈ 烷基”指具有 1-8 个碳原子的烷基。术语“C₁₋₆ 烷基”指具有 1-6 个碳原子的烷基。术语“C₁₋₄ 烷基”指具有 1-4 个碳原子的烷基。术语“C₁₋₃ 烷基”指具有 1-3 个碳原子的烷基。所述“烷基”、“C₁₋₈ 烷基”、“C₁₋₆ 烷基”、“C₁₋₄ 烷基”或“C₁₋₃ 烷基”可以是非取代的或是被一个或多个选自羟基、卤素或氨基的取代基取代。

术语“环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的单环的饱和的脂肪烃基团，如 C₃₋₂₀ 环烷基，优选为 C₃₋₆ 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。所述环烷基可以是非取代的或是被取代的，所述的取代基包括但不限于烷基、烷基氧基、氰基、羧基、芳基、杂芳基、氨基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、磷酰基和羟基等。

除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团（即含有杂原子的原子团），包括碳（C）和氢（H）以外的原子以及含有这些杂原子的原子团，例如包括氧（O）、氮（N）、硫（S）、硅（Si）、锗（Ge）、铝（Al）、硼（B）、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-，以及任选被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

除非另有规定，“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子。除非另有规定，该环任选地包含 1-3 个杂原子。因此，“5-7 元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基；另一方面，术语“5-7 元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、双环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 7 元环。3 元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基、吡咯啉基、二氢呋喃基、二氢噻吩基，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,2-二噻烷基、1,4-二噻烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、二氢噻喃基，7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有 5 或 6 个环原子的单环杂环烷基。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如，芳基可以具有 6-20 个碳原子、6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和 1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系，其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个 4 至 8 元环、尤其是 5 至 8 元环，或包含 6 至 14 个、尤其是 6 至 10 个环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

本发明的药物组合物可通过将本发明的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本发明化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本发明的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合来配制该药物组合物。这些辅料能使本发明的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

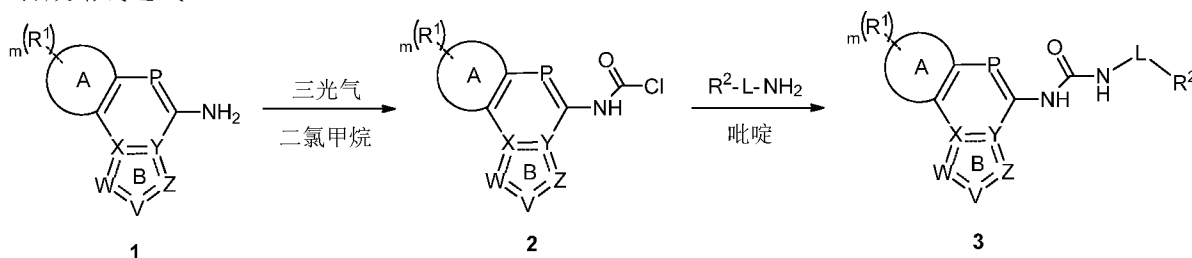
本文所述的通式 I、通式 II 及通式 III 化合物的所有施用方法中，每天给药的剂量为 0.01 到 200mg/kg 体重、优选为 0.01 到 20mg/kg 体重、更优选 0.01 到 10mg/kg 体重，以单独或分开剂量的形式。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本发明中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 本发明引用的所有参考文献整体上并入本发明。

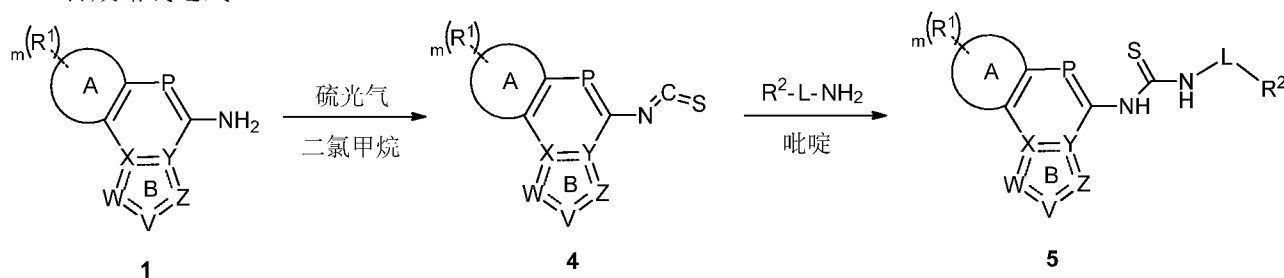
合成路线通式 A:



其中，基团和原子定义如通式 I 化合物所述。

通式化合物 1 在二氯甲烷中与三光气反应得到通式化合物 2；通式化合物 2 在吡啶中与 R^2-L-NH_2 反应得到通式化合物 3。

合成路线通式 B:



其中，基团和原子定义如通式 I 化合物所述。

通式化合物 1 在二氯甲烷中与硫光气反应得到通式化合物 4；通式化合物 4 在吡啶中与 R^2-L-NH_2 反应得到通式化合物 5。

具体实施方式

下面的具体实施例，其目的是使本领域的技术人员能更清楚地理解和实施本申请。它们不应该被认为是对本申请范围的限制，而只是本申请的示例性说明和典型代表。本领域技术人员应该理解：还有形成本申请化合物的其它合成途径，下面提供的是非限制性的实施例。

除非另有说明，温度是摄氏温度。试剂购自国药集团化学试剂北京有限公司，阿法埃莎 (Alfa Aesar)，或北京百灵威科技有限公司等商业供应商，并且这些试剂可直接使用无需进一步纯化，除非另有说明。除

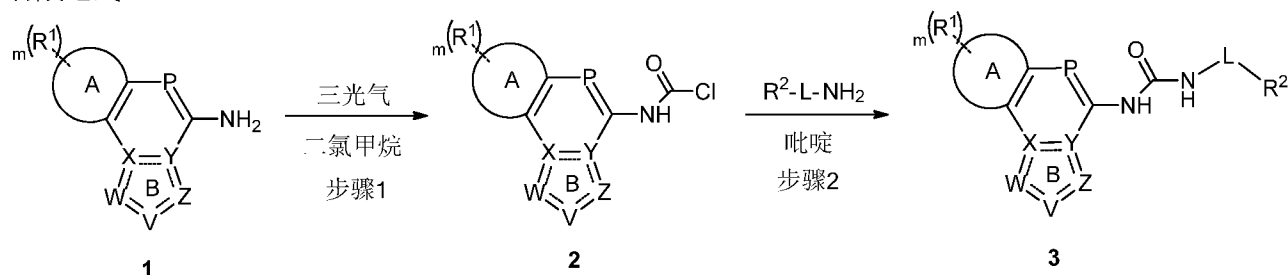
非另有说明, 下列反应在无水溶剂中、氮气或氩气的正压下或使用干燥管进行; 反应瓶上装有橡胶隔膜, 以便通过注射器加入底物和试剂; 玻璃器皿烘干和/或加热干燥。

除非另有说明, 柱色谱纯化使用青岛海洋化工厂的 200-300 目硅胶; 制备薄层色谱分离使用烟台市化学工业研究所生产的薄层色谱硅胶预制板 (HSGF254); MS 的测定用 Thermo LCQ Fleet 型 (ESI) 液相色谱-质谱联用仪。

除非另有说明, 核磁数据 ($^1\text{H-NMR}$) 使用 Varian 设备于 400 MHz 运行。核磁数据使用的溶剂有 CDCl_3 、 CD_3OD 、 D_2O 、 $\text{DMSO}-d_6$ 等, 以四甲基硅烷 (0.00 ppm) 为基准或以残留溶剂为基准 (CDCl_3 : 7.26 ppm; CD_3OD : 3.31 ppm; D_2O : 4.79 ppm; $\text{DMSO}-d_6$: 2.50 ppm)。当标明峰形多样性时, 以下简写表示不同峰形: s (单峰)、d (双重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、br (宽峰)、dd (双双重峰)、dt (双三重峰)。如果给出了耦合常数, 则以 Hertz (Hz) 为单位。

除非另有说明, eq. 代表摩尔当量; NBS 代表 *N*-溴代丁二酰亚胺; *m*-CPBA 代表间氯过氧化苯甲酸; NCS 代表 *N*-氯代琥珀酰亚胺; DPPA 代表叠氮磷酸二苯酯; Boc-代表叔丁氧羰基; 室温代表 20-30°C。

合成通式 A



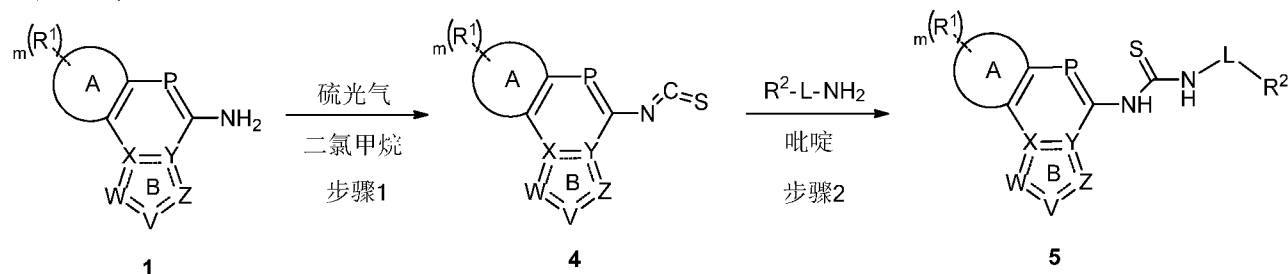
步骤 1: 通式化合物 2 的合成

0°C 下, 向通式化合物 1 (1.0 eq.) 的二氯甲烷溶液中加入三光气 (0.6 eq.), 反应液升至室温搅拌 2 小时。反应结束后, 减压浓缩除去溶剂, 残留固体通式化合物 2 直接用于步骤 2。

步骤 2: 通式化合物 3 的合成

将通式化合物 2 分批加到 $\text{R}^2\text{-L-NH}_2$ (0.5 eq.) 的吡啶溶液中, 室温搅拌 12 小时。反应结束后, 将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 萃取液用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残留物用硅胶色谱柱纯化得到通式化合物 3。

合成通式 B:



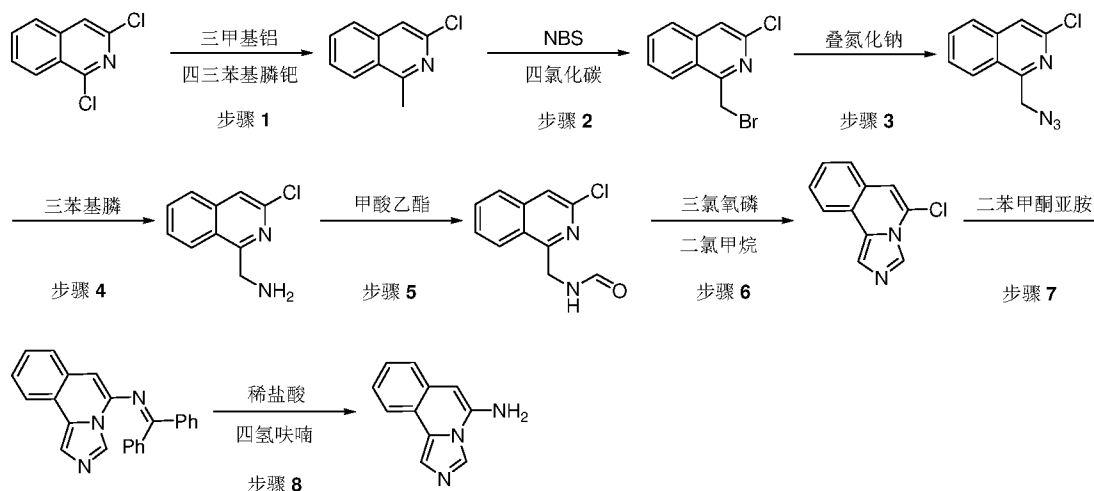
步骤 1: 通式化合物 4 的合成

0°C 下, 向通式化合物 1 (1.0 eq.) 的二氯甲烷溶液中加入三光气 (1.2 eq.), 升到室温搅拌 2 小时。减压浓缩除去溶剂, 残留物用硅胶色谱柱纯化得到通式化合物 4。

步骤 2: 通式化合物 5 的合成

将通式化合物 4 分批加到 $\text{R}^2\text{-L-NH}_2$ (1.0 eq.) 的吡啶溶液中, 室温搅拌 12 小时。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 萃取液用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化得到通式化合物 5。

中间体 1: 咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-胺的合成



步骤 1: 3-氯-1-甲基异喹啉的合成

氮气保护下, 向 1,3-二氯异喹啉 (49.6 g) 的四氢呋喃 (500 mL) 溶液中慢慢滴加三甲基铝的四氢呋喃溶液 (139 mL, 2 M), 然后加入四三苯基磷钼 (2.9 g), 将混合物加热到 85℃ 搅拌过夜。将反应液冷却到室温后倒入水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1) 得到 3-氯-1-甲基异喹啉 (43.0 g)。

步骤 2: 1-溴甲基-3-氯异喹啉的合成

向 3-氯-1-甲基异喹啉 (43.0 g) 的四氯化碳 (300 mL) 溶液中依次加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (44.0 g) 和过氧化苯甲酰 (6.0 g), 将混合物加热到 80℃ 搅拌过夜。冷却到室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1) 得到 1-溴甲基-3-氯异喹啉 (50.5 g)。

步骤 3: 1-叠氮甲基-3-氯异喹啉的合成

向 1-溴甲基-3-氯异喹啉 (50.0 g) 的丙酮 (500 mL) 和水 (50 mL) 的溶液中加入叠氮化钠 (18.2 g), 加热到 50℃ 搅拌 2 小时。冷却到室温, 倒入水中 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到 1-叠氮甲基-3-氯异喹啉 (35.6 g)。

步骤 4: 1-氨基甲基-3-氯异喹啉的合成

向 1-叠氮甲基-3-氯异喹啉 (35.6 g) 的四氢呋喃 (300 mL) 和水 (30 mL) 的溶液中加入三苯基膦 (49.8 g), 将混合物室温搅拌过夜。将反应混合物倒入水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 4:1) 得到 1-氨基甲基-3-氯异喹啉 (27.7 g)。

步骤 5: N-((3-氯异喹啉-1-基)甲基)甲酰胺的合成

将 1-氨基甲基-3-氯异喹啉 (27.7 g) 和甲酸乙酯 (300 mL) 的混合液加热到 65℃ 搅拌 8 小时。冷却到室温, 减压浓缩得到 *N*-((3-氯异喹啉-1-基)甲基)甲酰胺 (30.0 g)。

步骤 6: 5-氯咪唑并[5,1-a]异喹啉的合成

向 *N*-((3-氯异喹啉-1-基)甲基)甲酰胺 (30.0 g) 的二氯甲烷 (500 mL) 溶液中加入三氯氧磷 (30.7 g), 然后慢慢滴加三乙胺 (82.0 g), 将混合物室温搅拌 2 小时。将反应混合物慢慢倒入碎冰中, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 到 8, 过滤, 滤液分液, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1) 得到 5-氯咪唑并[5,1-a]异喹啉 (25.0 g)。

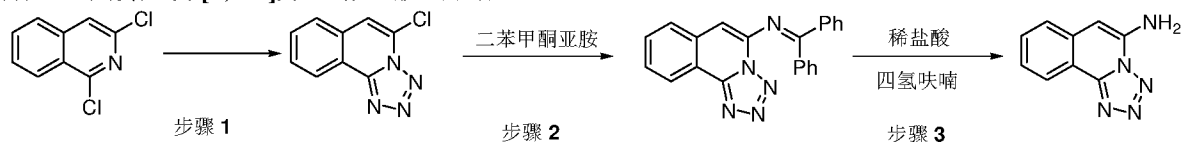
步骤 7: N-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-1,1-二苯酮缩亚胺的合成

氮气保护下, 向 5-氯咪唑并[5,1-a]异喹啉 (23.0 g) 的甲苯 (300 mL) 溶液中加入二苯甲酮缩亚胺 (21.7 g)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (4.6 g)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (6.2 g) 和碳酸铯 (71.7 g), 将混合物加热到 110℃ 搅拌 12 小时。冷却到室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1) 得到 *N*-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-1,1-二苯酮缩亚胺 (25.6 g)。

步骤 8: 咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-胺的合成

将 *N*-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-1,1-二苯酮缩亚胺 (15.0 g) 溶于四氢呋喃 (200 mL) 中, 向所得溶液中加入盐酸 (30 mL, 2 N), 室温搅拌 2 小时。将反应混合物倒入水中 (100 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 到 8, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩得到咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-胺 (6.3 g)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (brs, 2H), 6.29 (s, 1H)。

中间体 2: 四氮唑并[5,1-*a*]异喹啉-5-胺的合成



步骤 1: 5-氯四氮唑并[5,1-*a*]异喹啉的合成

向 1,3-二氯异喹啉 (1.5 g) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中依次加入叠氮基三甲基硅烷 (1.8 g) 和三水合四丁基氟化铵 (2.4 mg), 加热到 80°C 搅拌 12 小时。冷却到室温, 将反应液倒入水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40:1) 得到 5-氯四氮唑并[5,1-*a*]异喹啉 (0.8 g)。

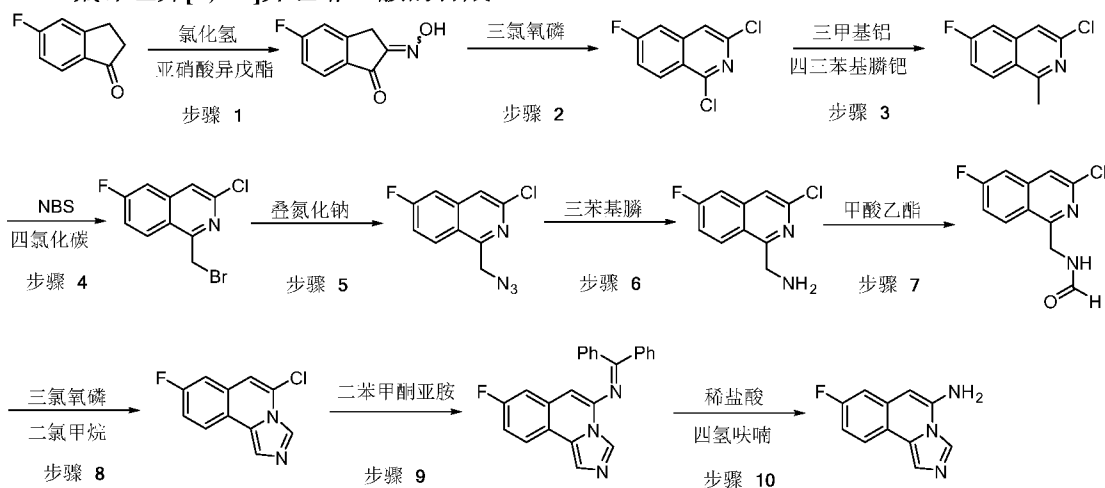
步骤 2: *N*-(四氮唑并[5,1-*a*]异喹啉-5-基)-1,1-二苯酮缩亚胺的合成

参考中间体 1 合成中的步骤 7。

步骤 3: 四氮唑并[5,1-*a*]异喹啉-5-胺的合成

参考中间体 1 合成中的步骤 8。LC-MS[M+1]⁺ = 186。

中间体 3: 8-氟咪唑并[5,1-*a*]异喹啉-5-胺的合成



步骤 1: 5-氟-2,3-二氢-1*H*-茚-1-酮的合成

将 5-氟-2,3-二氢-1*H*-茚-1-酮 (8.0 g) 溶于乙醚 (150 mL) 中, 冷却到 0°C, 向该溶液中通干燥的氯化氢 3 小时, 然后缓慢滴加亚硝酸异戊酯 (12.5 g), 滴加完毕后升至室温搅拌 3 小时, 出现固体, 过滤, 滤饼用乙醚洗涤, 将滤饼干燥得到 5-氟-2,3-二氢-1*H*-茚-1-酮 (7.0 g)。

步骤 2: 1,3-二氯-6-氟异喹啉的合成

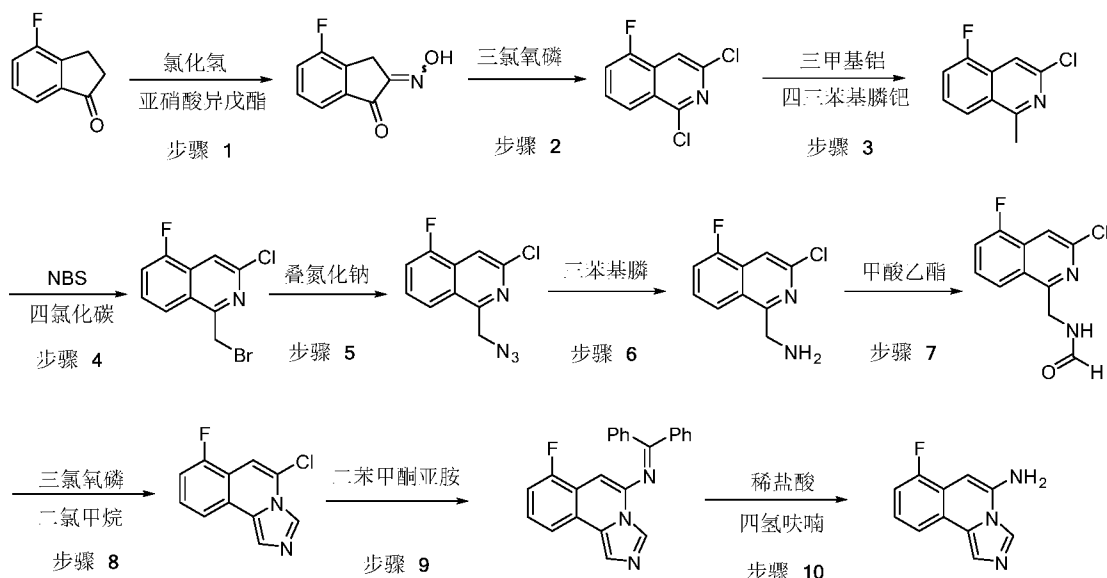
0°C 下, 将 5-氟-2,3-二氢-1*H*-茚-1-酮 (7.0 g) 溶于三氯氧磷 (120 mL) 中, 然后分批向其中加入三氯氧磷 (1.5 g), 加毕向溶液中通干燥的氯化氢气体, 3 小时后停止通气, 将反应液加热到 60°C 搅拌 16 小时。冷却到室温, 减压浓缩除去三氯氧磷, 将得到的固体用水洗涤, 真空干燥得到 1,3-二氯-6-氟异喹啉 (6.0 g)。

步骤 3、4、5、6、7、8、9 分别参考中间体 1 合成中的步骤 1、2、3、4、5、6、7

步骤 10: 8-氟咪唑并[5,1-*a*]异喹啉-5-胺的合成

参考中间体 1 合成中的步骤 8。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.586 (s, 1H), 8.036 (s, 1H), 7.945-7.924 (m, 1H), 7.257-7.204 (m, 2H), 6.746 (s, 2H), 6.093 (s, 1H)。

中间体 4: 7-氟咪唑并[5,1-*a*]异喹啉-5-胺的合成



步骤 1: 4-氟-2-肟基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮的合成

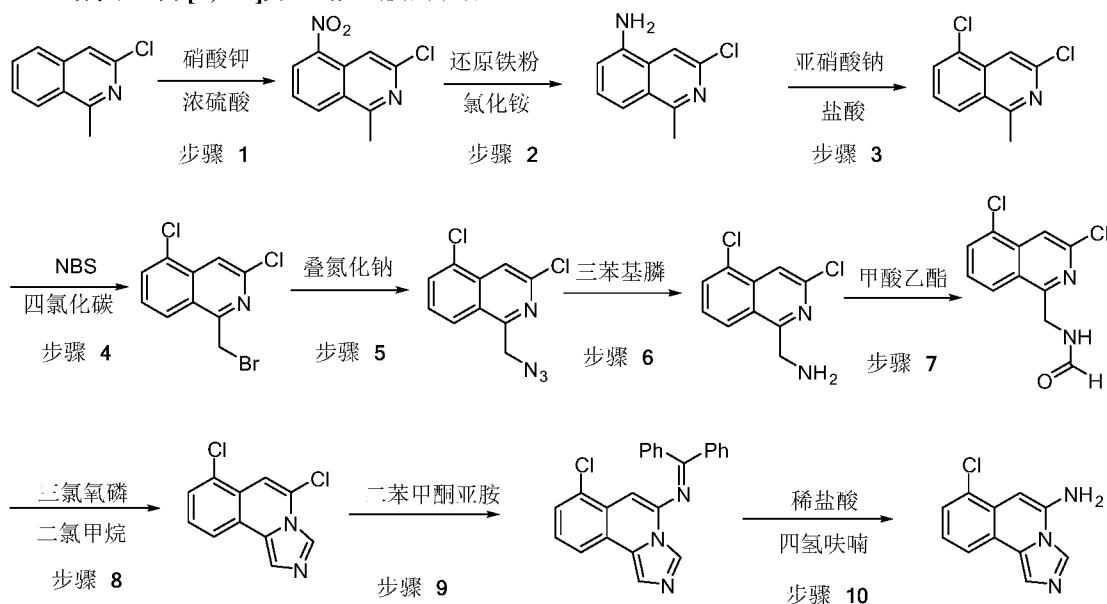
参考中间体 3 合成中的步骤 1, 用 4-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮代替 5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮。

步骤 2、3、4、5、6、7、8、9 分别参考中间体 3 合成中的步骤 2、3、4、5、6、7、8、9

步骤 10: 7-氟咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-胺的合成

参考中间体 3 合成中的步骤 10。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.464 (s, 1H), 8.086-8.049 (m, 1H), 7.883 (s, 1H), 7.276-7.243 (m, 1H), 7.036-7.030 (m, 1H), 6.608 (s, 2H), 5.939 (s, 1H)。

中间体 5: 7-氟咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-胺的合成



步骤 1: 3-氯-1-甲基-5-硝基异喹啉的合成

0℃下, 将 3-氯-1-甲基异喹啉 (8.3 g) 缓慢加入到浓硫酸 (100 mL) 中, 然后分批加入硝酸钾 (5.7 g), 将混合物在 0℃下搅拌 1 小时, 将反应液倒入到碎冰中, 用氨水调节 pH 到 9, 过滤, 滤饼用水洗涤, 将滤饼真空干燥后得到 3-氯-1-甲基-5-硝基异喹啉 (6.2 g)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.713-8.692 (m, 1H), 8.662-8.640 (m, 1H), 8.222 (s, 1H), 7.885-7.845 (m, 1H), 2.968 (s, 3H)。

步骤 2: 3-氯-1-甲基-5-氨基异喹啉的合成

将 3-氯-1-甲基-5-硝基异喹啉 (6.0 g) 溶于甲醇和水 (1:1, 200 mL) 的混合溶剂中, 加入氯化铵 (14.4 g), 加热至 60℃, 溶液变澄清后, 加入还原铁粉 (15.1 g), 于 60℃下搅拌 30 分钟, 冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩除去甲醇, 用乙酸乙酯萃取 (150 mL×2), 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 20:1) 得到 3-氯-1-甲基-5-氨基异喹啉 (3.9 g)。

步骤 3: 3,5-二氯-1-甲基异喹啉的合成

将 3-氯-1-甲基-5-氨基异喹啉 (3.9 g) 溶于浓盐酸 (50 mL) 中, 冷却到 0℃, 缓慢滴加亚硝酸钠 (1.5

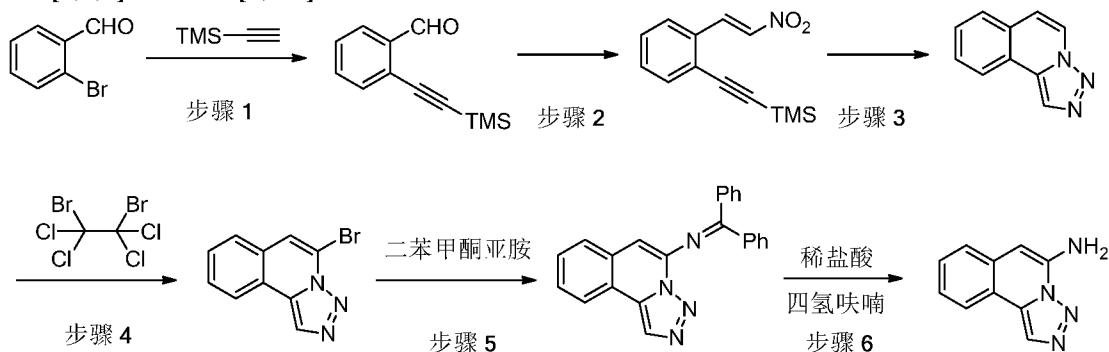
g) 的水 (10 mL) 溶液, 滴加速度使反应液温度保持低于 5℃, 20 分钟后, 加入氯化亚铜 (2.4 g) 的浓盐酸 (10 mL) 溶液, 0℃ 下搅拌 1 小时。将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (150 mL×2), 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1) 得到 3,5-二氯-1-甲基异喹啉 (4.2 g)。

步骤 4、5、6、7、8、9 分别参考中间体 1 合成中的步骤 2、3、4、5、6、7。

步骤 10: 7-氟咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-胺的合成

参考中间体 1 合成中的步骤 8。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.543 (s, 1H), 8.053-8.033 (m, 1H), 8.006 (s, 1H), 7.460-7.440 (m, 1H), 7.208-7.169 (m, 1H), 6.819 (s, 2H), 6.231 (s, 1H)。

中间体 6: [1,2,3]三氮唑并[5,1-a]异喹啉-5-胺的合成



步骤 1: 2-((三甲基硅基)乙炔基)苯甲醛的合成

氮气保护下, 向 2-溴苯甲醛 (18.5 g) 的四氢呋喃 (500 mL) 溶液中依次加入三甲基硅乙炔 (19.6 g)、碘化亚铜 (0.95 g)、三乙胺 (20.2 g) 和双三苯基磷二氯化钯 (3.5 g), 将反应液加热到 50℃ 搅拌过夜。冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (300 mL×2), 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1) 得到 2-((三甲基硅基)乙炔基)苯甲醛 (19.0 g)。

步骤 2: 三甲基((2(2-硝基乙烯基)苯基)乙炔基)硅烷的合成

将 2-((三甲基硅基)乙炔基)苯甲醛 (19.0 g)、醋酸铵 (7.2 g) 加入到硝基甲烷 (50 mL) 中, 反应液加热到 110℃ 后继续搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩, 固体残留物用乙酸乙酯 (500 mL) 溶解, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1) 得到三甲基((2(2-硝基乙烯基)苯基)乙炔基)硅烷 (15.3 g)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.460-8.426 (d, 1H), 7.835-7.801 (d, 1H), 7.580-7.535 (m, 2H), 7.441-7.361 (m, 2H), 0.295 (s, 9H)。

步骤 3: [1,2,3]三氮唑并[5,1-a]异喹啉的合成

将三甲基((2(2-硝基乙烯基)苯基)乙炔基)硅烷 (15.3 g) 和叠氮化钠 (6.0 g) 溶于二甲基亚砜 (150 mL) 中, 反应液加热到 110℃ 搅拌 40 分钟。冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (300 mL×2), 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到 [1,2,3]三氮唑并[5,1-a]异喹啉 (6.8 g)。

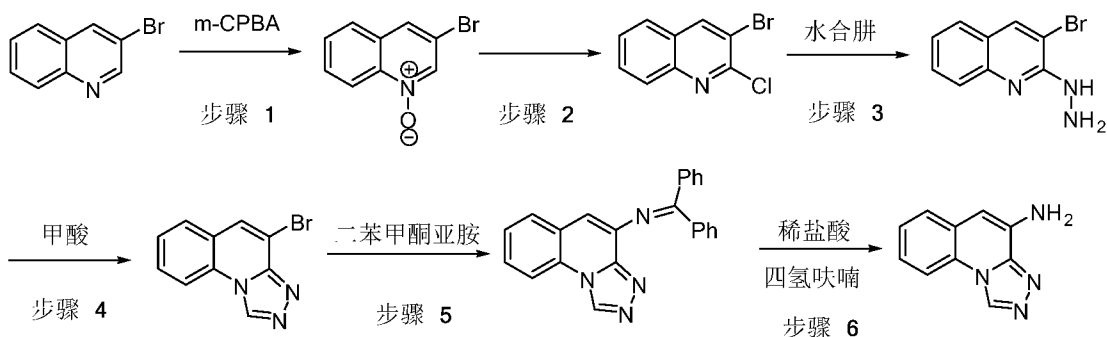
步骤 4: 5-溴-[1,2,3]三氮唑并[5,1-a]异喹啉的合成

氮气保护下, 将 [1,2,3]三氮唑并[5,1-a]异喹啉 (2.0 g) 溶于干燥的甲苯 (100 mL) 中, 冷却到 -40℃, 滴加正丁基锂正己烷溶液 (2.4 M, 13.9 mmol)。滴加完毕, 反应液在 -40℃ 搅拌 2 小时, 加入 1,2-二溴四氯乙烷 (4.6 g), 移去冷却, 继续搅拌 2 小时后倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到 5-溴-[1,2,3]三氮唑并[5,1-a]异喹啉 (0.54 g)。

步骤 5 和步骤 6: [1,2,3]三氮唑并[5,1-a]异喹啉-5-胺的合成

分别参考中间体 1 合成中的步骤 7 和步骤 8, 最终得到 [1,2,3]三氮唑并[5,1-a]异喹啉-5-胺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.459 (s, 1H), 8.070-8.050 (d, 1H), 7.603-7.583 (d, 1H), 7.542-7.501 (m, 1H), 7.424-7.383 (m, 1H), 6.354 (s, 1H), 5.262 (s, 2H)。

中间体 7: [1,2,4]三氮唑并[4,3-a]喹啉-4-胺的合成



步骤 1: 3-溴喹啉-1-氮氧化物的合成

向 3-溴喹啉 (10.0 g) 的二氯甲烷 (300 mL) 溶液中, 分批加入间氯过氧化苯甲酸 (17.3 g), 然后室温搅拌 12 小时。反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 有机相分离, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 50:1) 得到 3-溴喹啉-1-氮氧化物 (9.4 g)。

步骤 2: 3-溴-2-氯喹啉的合成

将 3-溴喹啉-1-氮氧化物 (4.0 g) 和三氯乙腈 (5.2 g) 溶于甲苯 (200 mL) 中, 然后加入三苯基膦 (9.4 g), 将混合液加热到 115°C 搅拌 4 小时。冷却到室温, 将反应液浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 50:1) 得到 3-溴-2-氯喹啉 (0.84 g)。

步骤 3: 3-溴-2-肼基喹啉的合成

将 3-溴-2-氯喹啉 (0.5 g) 加入到水合肼 (25 mL) 中, 将反应液加热到 140°C 搅拌 1 小时。冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得 3-溴-2-肼基喹啉 (0.4 g)。

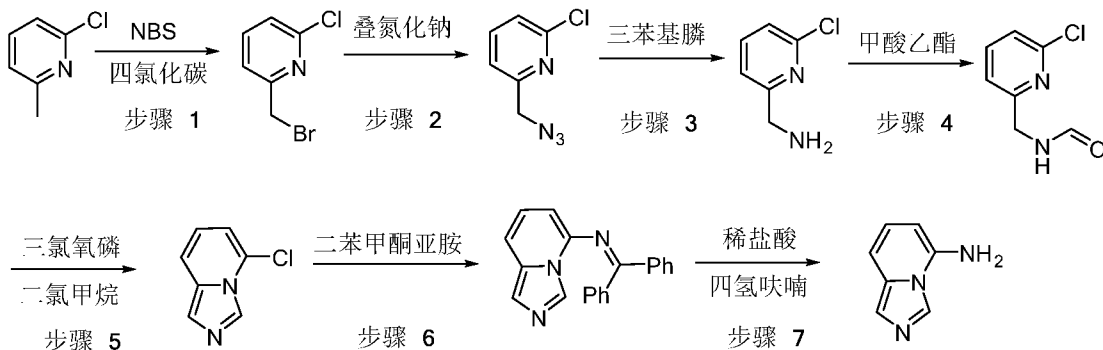
步骤 4: 4-溴-[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]喹啉的合成

将 3-溴-2-肼基喹啉 (0.4 g) 加入到甲酸 (25 mL) 中, 然后室温搅拌过夜, 将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到 4-溴-[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]喹啉 (0.32 g)。

步骤 5 和步骤 6: [1,2,4]三氮唑并[4,3-a]喹啉-4-胺的合成

分别参考中间体 1 合成中的步骤 7 和步骤 8, 最终得到[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]喹啉-4-胺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.916 (s, 1H), 8.244-8.224 (d, 1H), 7.659-7.637 (d, 1H), 7.424-7.365 (m, 2H), 6.573 (s, 1H), 6.085 (s, 2H)。

中间体 8: 咪唑并[1,5-a]吡啶-5-胺的合成

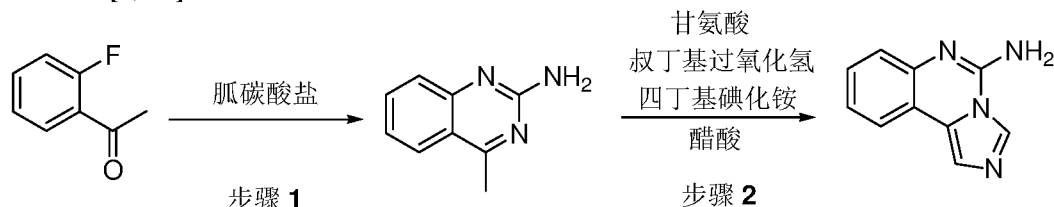


步骤 1、2、3、4、5、6 分别参考中间体 1 合成中的步骤 2、3、4、5、6、7

步骤 7: 咪唑并[1,5-a]吡啶-5-胺的合成

参照中间体 1 合成中的步骤 8, 得到咪唑并[1,5-a]吡啶-5-胺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.8 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 6.44 (brs, 2H), 5.71 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1H)。

中间体 9: 咪唑并[1,5-c]喹啉-5-胺的合成

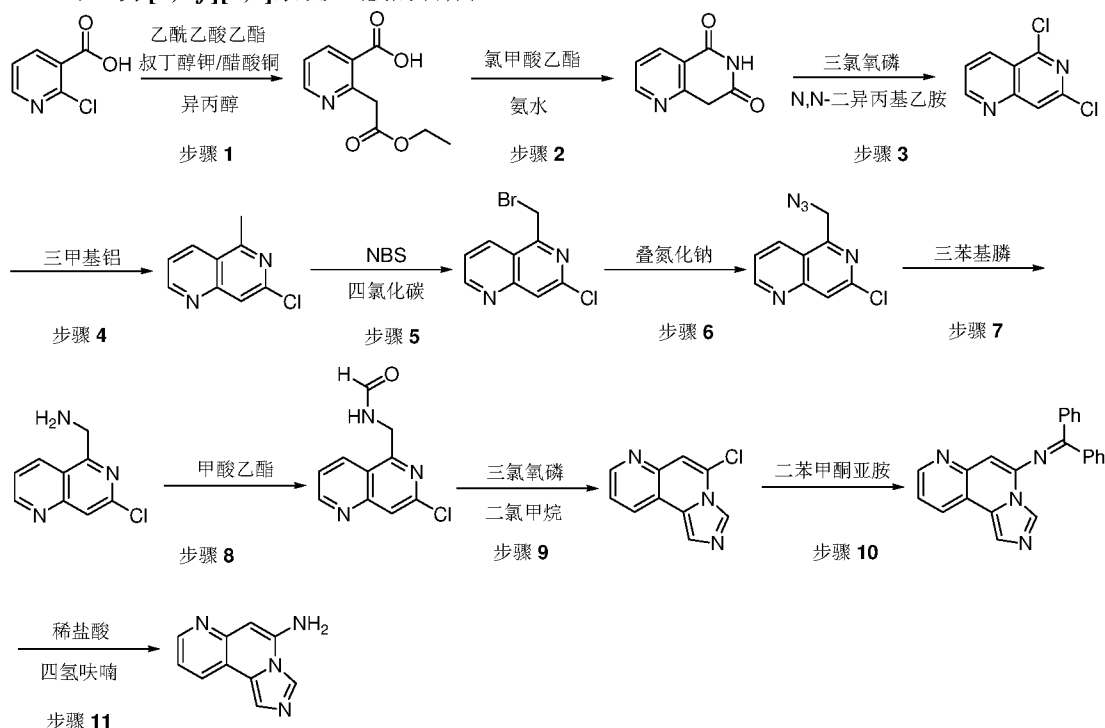


步骤 1: 4-甲基喹唑啉-2-胺的合成

向 2-氯苯乙酮 (1.4 g) 的 *N,N*-二甲基乙酰胺 (10 mL) 溶液中加入胍碳酸盐 (2.7 g), 将混合液加热到 130°C 搅拌 4 小时。反应液冷却到室温后加入冷水 (20 mL) 中, 过滤, 滤饼用石油醚洗涤, 干燥后得到 4-甲基喹唑啉-2-胺 (1.1 g)。

步骤 2: 咪唑并[1,5-*c*]喹唑啉-5-胺的合成

氮气保护下向 4-甲基喹唑啉-2-胺 (1.1 g)、甘氨酸 (1.0 g)、叔丁基过氧化氢 (3.60 g, 70% 水溶液)、四丁基碘化铵 (0.5 g) 和醋酸 (1.3 g) 的混合物中加入二甲基亚砜 (10 mL), 将反应液加热到 95°C 搅拌 10 小时。冷却到室温, 加入水 (30 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL), 有机相分离后用饱和盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到咪唑并[1,5-*c*]喹唑啉-5-胺 (0.26 g)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.58 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.37 (d, *J*=3.6 Hz, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H)。

中间体 10: 咪唑并[5,1-*f*][1,6]萘啶-5-胺的合成**步骤 1: 2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)烟酸的合成**

氮气保护下向叔丁醇钾 (33.7 g) 和异丙醇 (500 mL) 的混合物中缓慢滴加乙酰乙酸乙酯 (26.0 g), 滴加完毕后搅拌 2 小时。向反应液中加入无水醋酸铜 (5.5 g, 0.03 mol) 和 2-氯烟酸 (15.8 g), 加热至 80°C 搅拌 4 小时。冷却到室温, 用水 (500 mL) 猝灭, 接着用 2 N 稀盐酸将 pH 调节至 4。加入乙酸乙酯 (500 mL), 搅拌 20 分钟后过滤, 滤液分液, 有机相减压浓缩, 向残留物加入甲苯 (300 mL), 搅拌 1 小时, 过滤后得到 2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)烟酸 (15.5 g)。

步骤 2: 1,6-萘啶-5,7(6*H*,8*H*)-二酮的合成

0°C 下, 向 2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)烟酸 (15.5 g) 的四氢呋喃 (200 mL) 溶液中加入三乙胺 (7.5 g) 和氯甲酸乙酯 (9.6 g), 反应液升至室温搅拌 1 小时。缓慢地加入氨水 (5 mL), 继续搅拌 1 小时。加入水 (100 mL), 用稀盐酸将 pH 调节至 7。过滤后得到 1,6-萘啶-5,7(6*H*,8*H*)-二酮 (6.5 g)。

步骤 3: 5,7-二氯-1,6-萘啶的合成

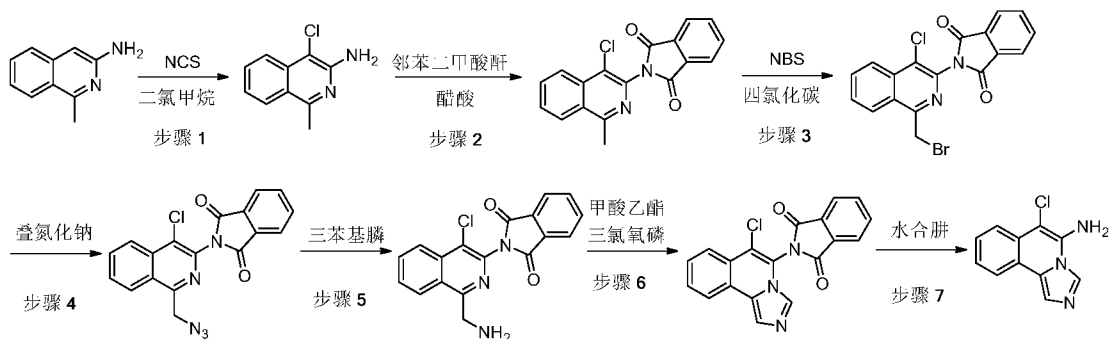
将 1,6-萘啶-5,7(6*H*,8*H*)-二酮 (6.5 g) 溶于三氯氧磷 (150 mL) 中, 冷却到 0°C, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (10.4 g), 然后加热到 100°C 搅拌 16 小时。冷却到室温, 减压除去三氯氧磷, 加入冷水 (100 mL), 过滤, 固体真空干燥后得到 5,7-二氯-1,6-萘啶 (4.0 g)。

步骤 4、5、6、7、8、9、10 分别参考中间体 1 合成中的步骤 1、2、3、4、5、6、7。

步骤 11: 咪唑并[5,1-*f*][1,6]萘啶-5-胺的合成

参考中间体 1 合成中的步骤 8。LC-MS[M+1]⁺ = 185。

中间体 11: 6-氯咪唑并[5,1-*a*]异喹啉-5-胺的合成



步骤 1: 4-氯-1-甲基异喹啉-3-胺的合成

向 1-甲基异喹啉-3-胺 (3.2 g) 的二氯甲烷 (50 ml) 溶液中缓慢加入 *N*-氯代琥珀酰亚胺 (2.7 g), 加毕后室温搅拌 1 小时, 加入冷水 (50 ml) 淬灭反应, 分液, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到 4-氯-1-甲基异喹啉-3-胺 (3.5 g)。

步骤 2: 2-(4-氯-1-甲基异喹啉-3-基)异吲哚-1,3-二酮的合成

室温下向醋酸 (50 ml) 中依次加入 4-氯-1-甲基异喹啉-3-胺 (3.5 g) 和邻苯二甲酸酐 (4.0 g), 将该混合物加热至 120℃ 搅拌 10 小时, 然后减压浓缩。向残留物加入 100 ml 饱和碳酸氢钠水溶液并搅拌 1 小时, 过滤后得到 2-(4-氯-1-甲基异喹啉-3-基)异吲哚-1,3-二酮 (4.8 g)。

步骤 3: 2-(1-(溴甲基)-4-氯喹啉-3-基)异吲哚-1,3-二酮的合成

氮气保护下向 2-(4-氯-1-甲基异喹啉-3-基)异吲哚-1,3-二酮 (4.8 g) 和 *N*-溴代丁二酰亚胺 (3.2 g) 的混合物中加入过氧化苯甲酰 (0.36 g) 和四氯化碳 (200 ml), 加热到 80℃ 搅拌过夜。冷却到室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 50:1) 得到 2-(1-(溴甲基)-4-氯喹啉-3-基)异吲哚-1,3-二酮 (3.6 g)。

步骤 4: 2-(1-(叠氮基甲基)-4-氯异喹啉-3-基)异吲哚-1,3-二酮的合成

将 2-(1-(溴甲基)-4-氯喹啉-3-基)异吲哚-1,3-二酮 (3.6 g) 和叠氮化钠 (0.88 g) 溶于丙酮和水 (10:1, 100 mL) 的混合溶剂中, 加热到 65℃ 搅拌 3 小时。冷却后倒入水 (200 ml) 中, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 合并有机相, 并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到 2-(1-(叠氮基甲基)-4-氯异喹啉-3-基)异吲哚-1,3-二酮 (2.2 g)。

步骤 5: 2-(1-(氨基甲基)-4-氯异喹啉-3-基)异吲哚-1,3-二酮的合成

将 2-(1-(叠氮基甲基)-4-氯异喹啉-3-基)异吲哚-1,3-二酮 (2.2 g) 和三苯基膦 (2.3 g) 溶于四氢呋喃和水 (10:1, 50 mL) 的混合溶剂中, 室温搅拌过夜。反应混合物倒入水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到 2-(1-(氨基甲基)-4-氯异喹啉-3-基)异吲哚-1,3-二酮 (1.3 g)。

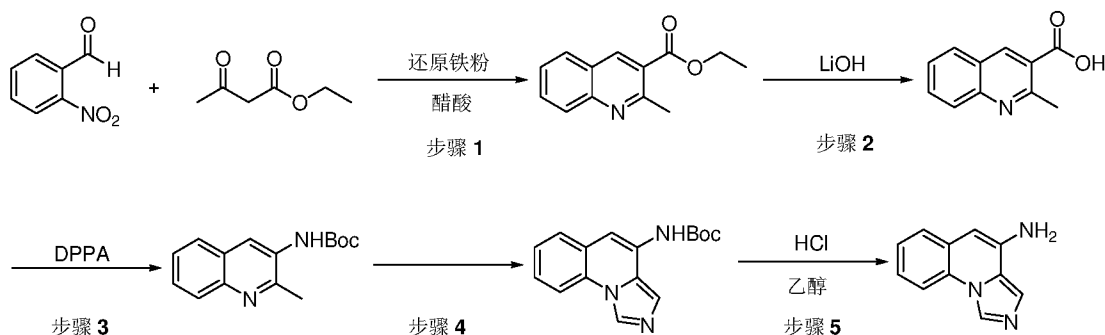
步骤 6: 2-(6-氯咪唑并[5,1-*a*]异喹啉-5-基)异吲哚-1,3-二酮的合成

将 2-(1-(氨基甲基)-4-氯异喹啉-3-基)异吲哚-1,3-二酮 (1.3 g) 与甲酸乙酯 (100 mL) 混合, 加热回流过夜。减压浓缩, 得到灰色固体, 用四氢呋喃 (50 mL) 溶解, 0℃ 下缓慢加入三氯氧磷 (1.2 g) 和三乙胺 (2.3 g), 然后室温搅拌 2 小时。减压浓缩, 向残留物加入乙酸乙酯 (100 ml) 溶解, 所得溶液用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到 2-(6-氯咪唑并[5,1-*a*]异喹啉-5-基)异吲哚-1,3-二酮 (0.26 g)。

步骤 7: 6-氯-H-咪唑并[5,1-*a*]异喹啉-5-胺的合成

将 2-(6-氯咪唑并[5,1-*a*]异喹啉-5-基)异吲哚-1,3-二酮 (0.26 g) 加入到 50 ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 5 滴 85% 水合肼。然后将反应液加热到 50℃ 搅拌 10 分钟。减压浓缩除去有机溶剂, 加入 50 ml 冷水, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到 6-氯-H-咪唑并[5,1-*a*]异喹啉-5-胺 (90.5 mg)。LC-MS[M+1]⁺ = 218。

中间体 12: H-咪唑并[1,5-*a*]喹啉-4-胺的合成

**步骤 1: 2-甲基喹啉-3-甲酸乙酯的合成**

向 2-硝基苯甲醛 (11.8 g) 和乙酰乙酸乙酯 (12.2 g) 的醋酸 (150 mL) 溶液中分批加入还原铁粉 (21.9 g), 然后将反应液加热到 50℃ 搅拌 2 小时。将反应液冷却, 过滤, 将滤液倒入水 (200 mL) 中, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 到 8, 用乙酸乙酯萃取 (250 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 100:1) 得到 2-甲基喹啉-3-甲酸乙酯 (13.6 g)。

步骤 2: 2-甲基喹啉-3-甲酸的合成

将 2-甲基喹啉-3-甲酸乙酯 (13.6 g) 加入四氢呋喃 (50 mL)、甲醇 (50 mL) 和水 (50 mL) 的混合溶剂中, 向该混合物中加入固体一水合氢氧化锂 (5.3 g), 室温搅拌 4 小时, 用稀盐酸 (2 M) 调节 pH 到 5, 减压浓缩除去有机溶剂, 所得固体过滤, 水洗, 干燥后得到 2-甲基喹啉-3-甲酸 (8.1 g)。

步骤 3: (2-甲基喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

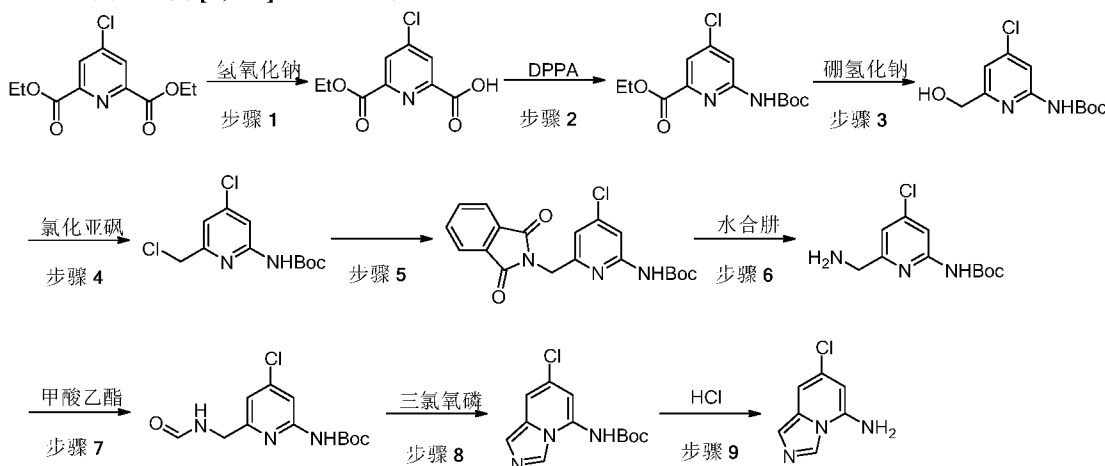
氮气保护下将干燥的叔丁醇 (10 mL)、三乙胺 (21.6 g) 和叠氮磷酸二苄酯 (13.1 g) 加入 2-甲基喹啉-3-甲酸 (8.1 g) 的 1,4-二氧六环 (100 mL) 溶液中, 将反应液加热到 100℃ 搅拌 5 小时。冷却到室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 50:1) 得到 (2-甲基喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (3.5 g)。

步骤 4: 咪唑并[1,5-a]喹啉-4-基氨基甲酸叔丁酯的合成

氮气保护下向 (2-甲基喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.8 g)、甘氨酸 (1.0 g)、叔丁基过氧化氢 (3.60 g, 70% 水溶液)、四丁基碘化铵 (0.5 g) 和醋酸 (1.3 g) 的混合物中加入二甲基亚砜 (10 mL), 加热到 95℃ 搅拌 10 小时。冷却到室温, 加入水 (30 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL), 有机相分离后用饱和盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到咪唑并[1,5-a]喹啉-4-基氨基甲酸叔丁酯 (0.66 g)。

步骤 5: 咪唑并[1,5-a]喹啉-4-胺的合成

将咪唑并[1,5-a]喹啉-4-基氨基甲酸叔丁酯 (0.66 g) 加到盐酸乙醇溶液 (20 mL, 4 N) 中, 然后室温搅拌 4 小时, 用饱和碳酸氢钠调节 pH 到 7, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到咪唑并[1,5-a]喹啉-4-胺 (0.35 g)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.87 (s, 2H)。

中间体 13: 7-氯咪唑并[1,5-a]-5-胺的合成**步骤 1: 4-氯-6-(乙氧基羰基)-吡啶甲酸的合成**

室温下向 4-氯吡啶-2,6-二甲酸二乙酯 (50.0 g) 的乙醇 (330 mL) 溶液中慢慢滴加氢氧化钠 (7.76 g) 的水 (800 mL) 溶液, 8 小时滴加完毕, 然后室温搅拌过夜。减压浓缩, 将残留物溶于水, 用浓盐酸调节 pH 到 3, 用乙酸乙酯萃取 (300 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得到 4-氯-6-(乙氧基羰基)-吡啶甲酸 (21.3 g)。

步骤 2: 6-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氯吡啶甲酸乙酯的合成

氮气保护下,将干燥的叔丁醇(10 mL)、三乙胺(21.6 g)和叠氮磷酸二苯酯(13.1 g)加到4-氯-6-(乙氧基羰基)-吡啶甲酸(9.94 g)的1,4-二氧六环(100 mL)溶液中,将反应液加热到100℃搅拌5小时。冷却到室温,过滤,滤液减压浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 = 50:1)得到6-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氯吡啶甲酸乙酯(6.1 g)。

步骤 3: (4-氯-6-(羟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

向6-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氯吡啶甲酸乙酯(11.5 g)的乙醇(150 mL)溶液中分批加入硼氢化钠(4.4 g),反应混合物室温搅拌过夜。向反应混合物慢慢滴加10 mL水淬灭反应,减压浓缩除去乙醇,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液调节pH到8,用乙酸乙酯萃取(250 mL×2),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 = 50:1)得到(4-氯-6-(羟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(9.6 g)。

步骤 4: (4-氯-6-(氯代甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

向(4-氯-6-(羟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(9.6 g)的二氯甲烷(200 mL)溶液中加入吡啶(3.8 g)和二氯亚砷(5.4 g),反应混合物室温搅拌过夜。将反应混合物倒入水中,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液调节pH到8,用二氯甲烷萃取(250 mL×2),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 = 20:1)得到(4-氯-6-(氯代甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.8 g)。

步骤 5: (4-氯-6-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

向(4-氯-6-(氯代甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.8 g)的*N,N*-二甲基甲酰胺(100 mL)溶液中加入邻苯二甲酰亚胺钾盐(2.0 g),反应混合物室温搅拌过夜。将反应混合物倒入水中,用乙酸乙酯萃取(150 mL×2),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 = 20:1)得到(4-氯-6-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.3 g)。

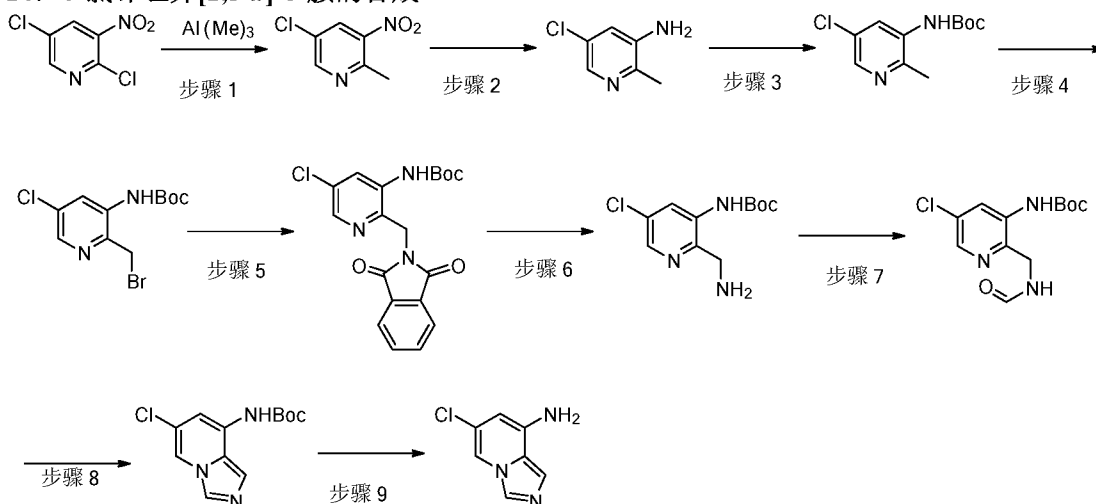
步骤 6: (6-(氨基甲基)-4-氯吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

向(4-氯-6-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.3 g)的乙醇(100 mL)溶液中加入水合肼(0.3 g),将反应混合物加热到80℃搅拌2小时。将反应混合物冷却到室温,过滤,滤液减压浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 = 20:1),得到(6-(氨基甲基)-4-氯吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0 g)。

步骤 7、8 分别参考中间体 1 合成中的步骤 5、6。

步骤 9: 7-氯咪唑并[1,5-*a*]-5-胺的合成

参考中间体 12 合成中的步骤 5。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.46 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (brs, 2H)。

中间体 14: 6-氯咪唑并[1,5-*a*]-8-胺的合成**步骤 1: 5-氯-2-甲基-3-硝基吡啶的合成**

将1,3-二氯异喹啉替换成2,5-二氯-3-硝基吡啶,参考中间体1合成中的步骤1得到5-氯-2-甲基-3-硝基吡啶。

步骤 2: 5-氯-2-甲基吡啶-3-胺

参考中间体5合成中的步骤2,得到标题化合物。

步骤 3: (5-氯-2-甲基吡啶-3-基)-叔丁氧酰胺

参考中间体15合成中的步骤3,得到标题化合物。

步骤 4: (2-溴甲基-5-氯吡啶-3-基)-叔丁氧酰胺

参考中间体 1 合成中的步骤 2, 得到标题化合物。

步骤 5: (5-氯-2-((1,3-二氧异吲哚啉-2-基)甲基)吡啶-3-基)-叔丁氧酰胺

参考中间体 13 合成中的步骤 5, 得到标题化合物。

步骤 6: (2-氨基甲基-5-氯吡啶-3-基)-叔丁氧酰胺

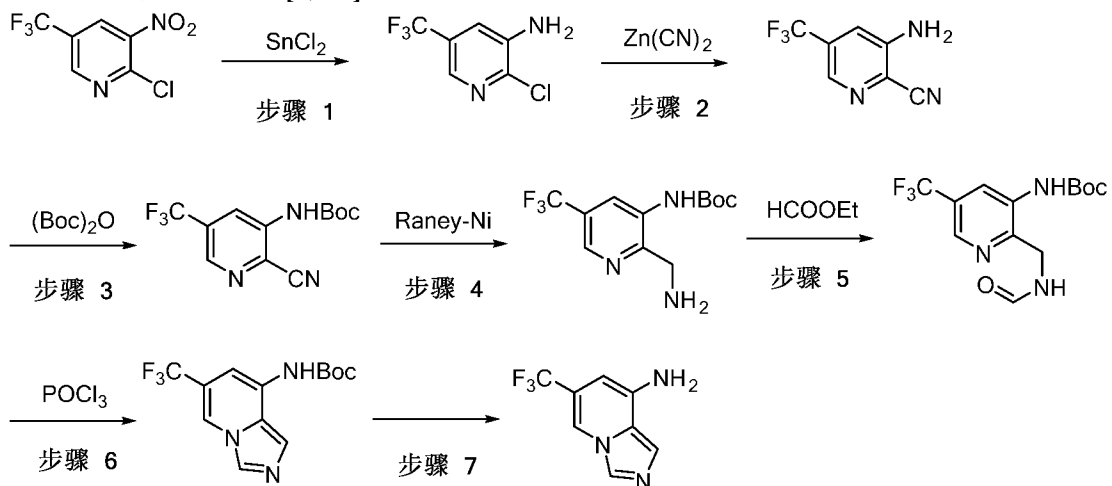
参考中间体 13 合成中的步骤 6, 得到标题化合物。

步骤 7、8 分别参考中间体 1 合成中的步骤 5、6。

步骤 9: 6-氯咪唑并[1,5-a]-8-胺的合成

参考中间体 12 合成中的步骤 5。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.09 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (brs, 2H)。

中间体 15: 6-三氟甲基咪唑并[1,5-a]-8-胺的合成



步骤 1: 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺的合成

向 5-三氟甲基-3-硝基-2-氯吡啶 (10.0 g) 的乙酸乙酯 (250 mL) 溶液中加入氯化亚锡二水合物 (43.9 g), 将反应混合物加热到 80°C 搅拌 2 小时。将反应混合物冷却到室温后倒入水中, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 到 8, 过滤, 将滤液分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得到 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (8.3 g)。

步骤 2: 3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶甲腈的合成

氮气下向 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (5.1 g)、氰化锌 (3.9 g)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.2 g) 和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (1.42 g) 的混合物中加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL), 将混合物加热回流过夜。反应混合物冷却到室温后, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到 3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶甲腈 (2.5 g)。

步骤 3: (2-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

向 3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶甲腈 (2.0 g) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (3.5 g)、三乙胺 (2.16 g) 和 4-二甲氨基吡啶 (0.13 g), 反应混合物室温搅拌 4 小时。加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (150 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 50:1) 得到 (2-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (2.3 g)。

步骤 4: (2-(氨基甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

向 (2-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.3 g) 的乙酸乙酯 (50 mL) 溶液中加入雷尼镍 (1.0 g), 混合物在一个大气压氢气下室温搅拌过夜。过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到 (2-(氨基甲基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.3 g)。

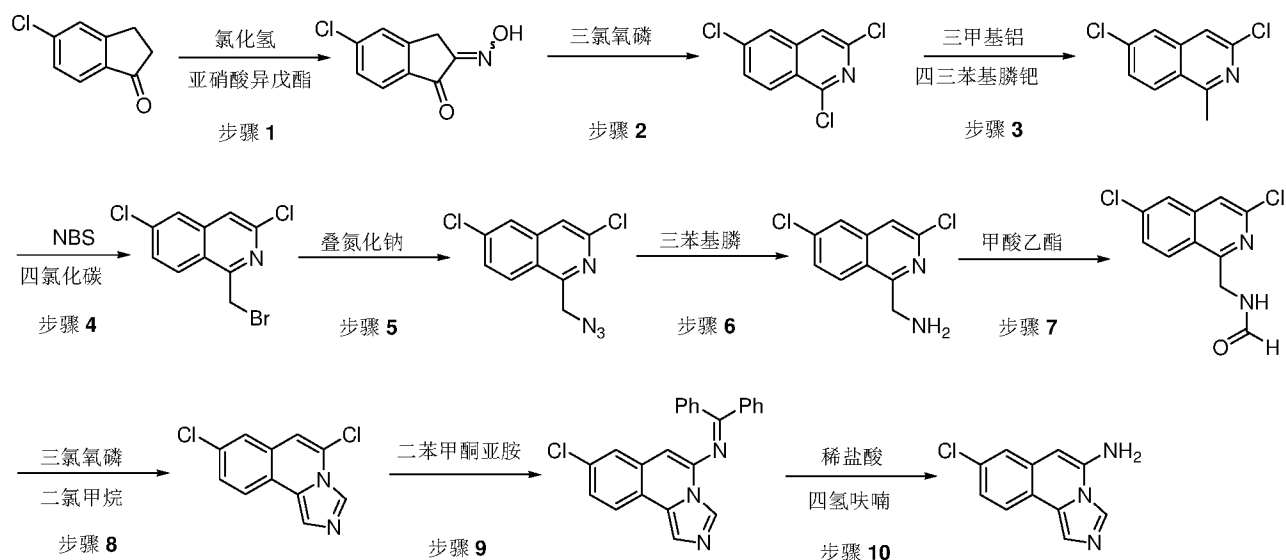
步骤 5、6 参考中间体 1 合成中的步骤 5、6。

步骤 7: 6-三氟甲基咪唑并[1,5-a]-8-胺的合成

参考中间体 12 合成中的步骤 5。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.43 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.65 (1H, s), 6.35 (2H, brs), 5.87 (1H, s)。

中间体 16: 8-氯咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-胺的合成

33



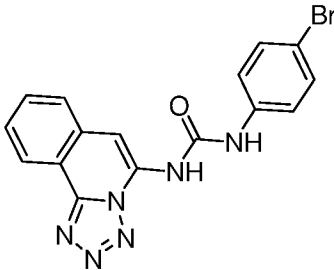
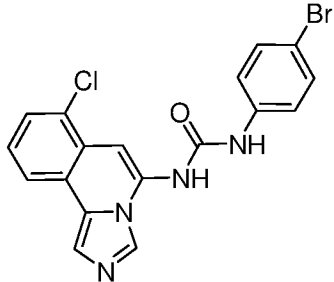
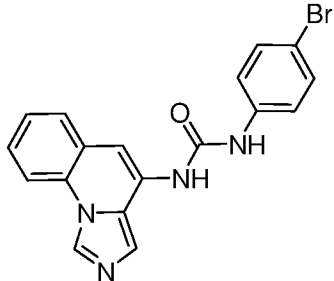
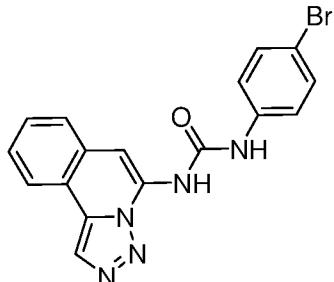
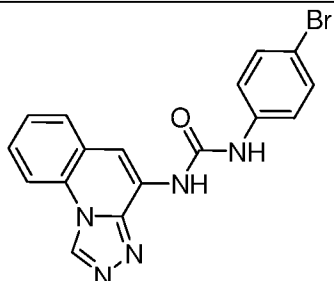
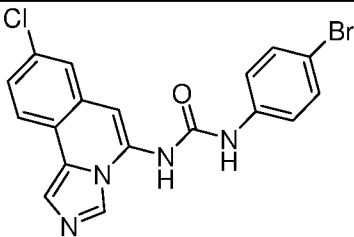
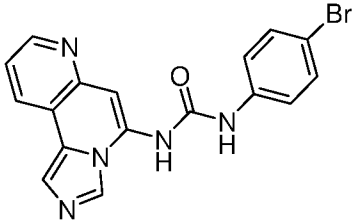
步骤 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 分别参考中间 3 的合成步骤 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 得到标题化合物。

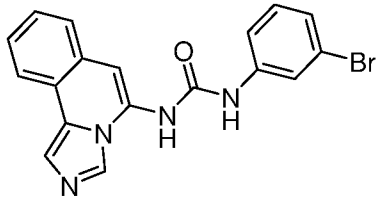
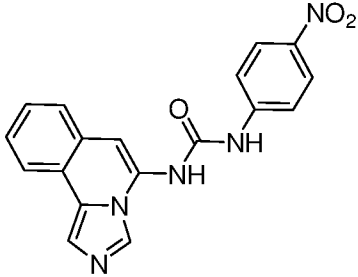
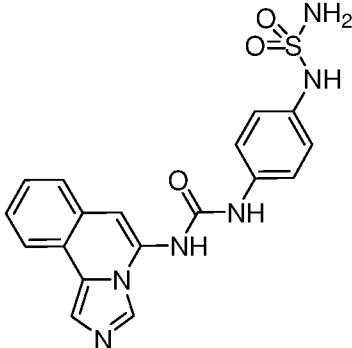
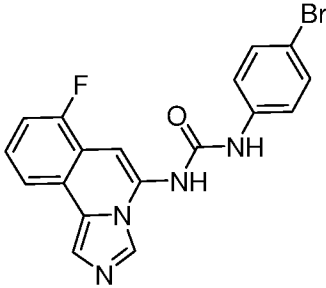
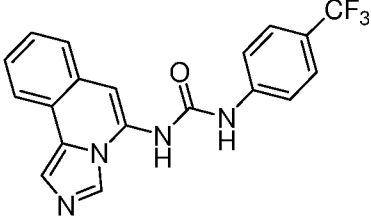
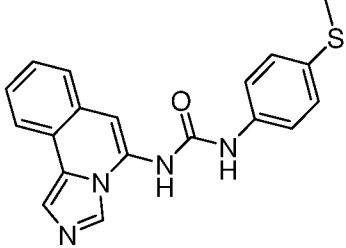
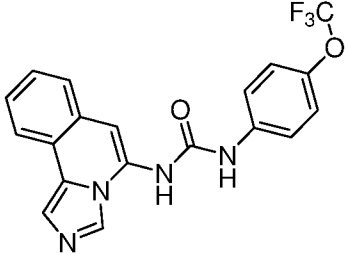
LC-MS[M+1]⁺ = 218。

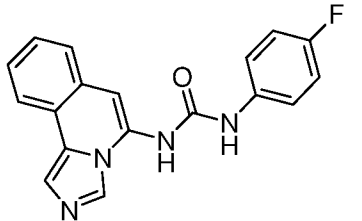
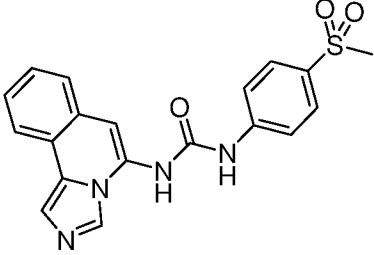
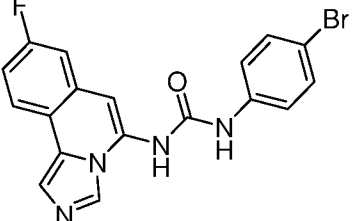
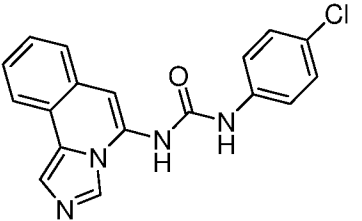
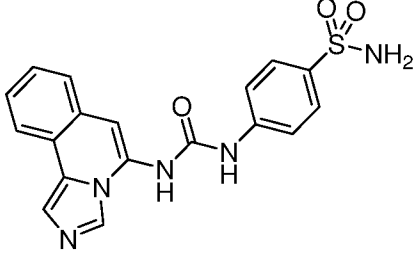
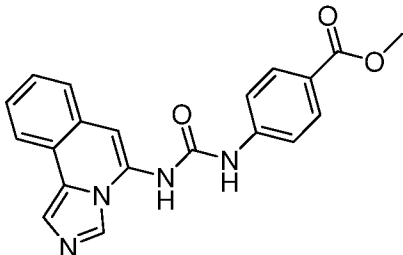
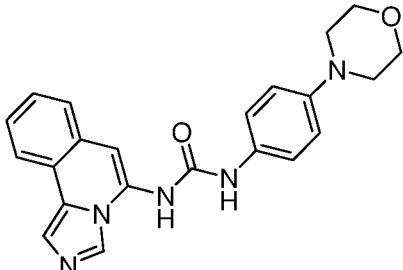
实施例 1-49 化合物的合成参考合成通式 A 得到各标题化合物，实施例 50-63 的合成参考合成通式 B 得到各标题化合物，如表 1 所示：

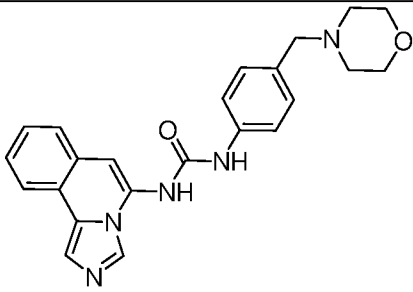
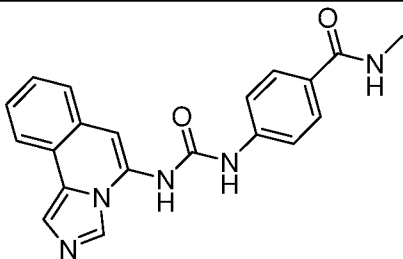
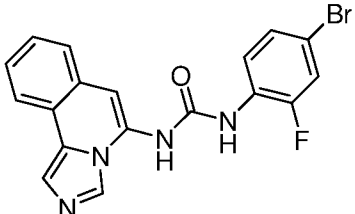
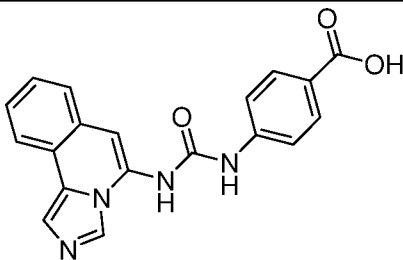
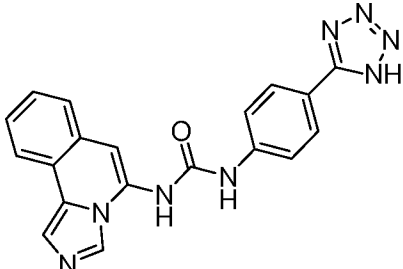
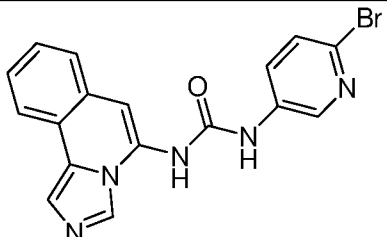
表 1：实施例 1-49

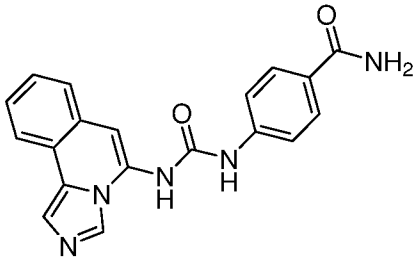
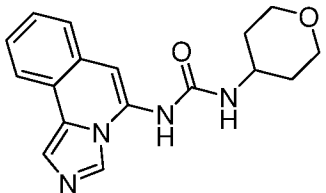
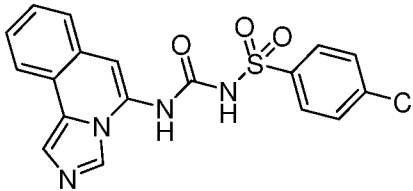
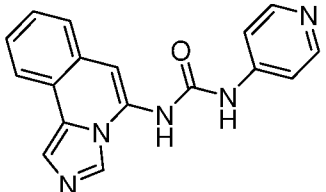
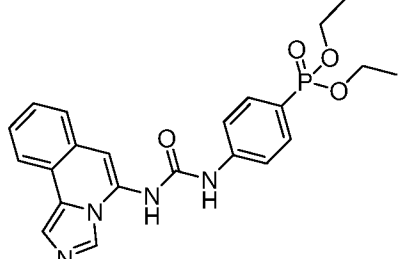
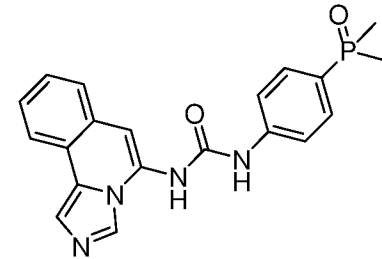
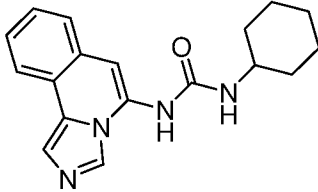
实施例	结构	化学名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO) δ
1		1-(4-溴苯基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.29 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.16 (1H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 8.02 (1H, s), 7.70 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.40-7.49 (6H, m), 7.16 (1H, s)
2		1-(4-氰基苯基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.27 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.13 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.98 (1H, s), 7.67 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.40-7.49 (6H, m), 7.13 (1H, s)
3		1-(4-溴苯基)-3-(咪唑并[1,5-c]喹啉-5-基)脲	12.43 (1H, s), 10.04 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.02 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.93 (1H, s), 7.67-7.72 (3H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.31-7.36 (1H, m)

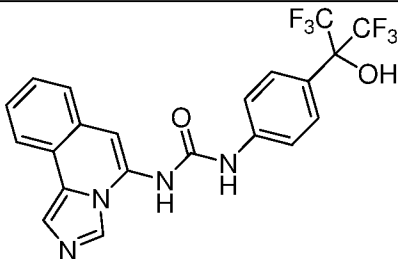
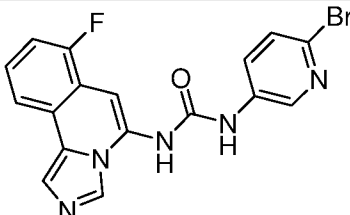
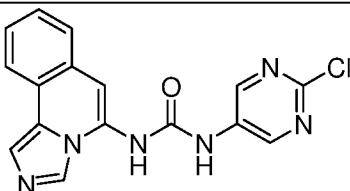
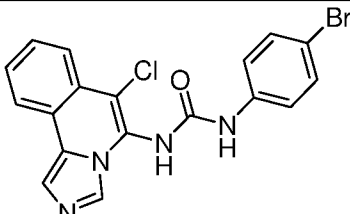
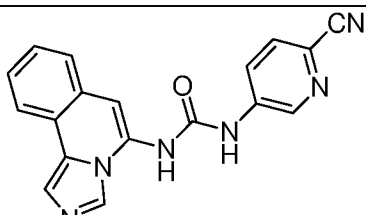
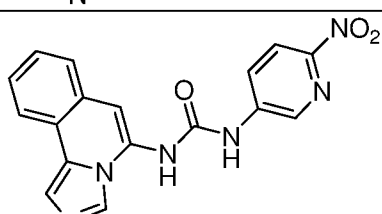
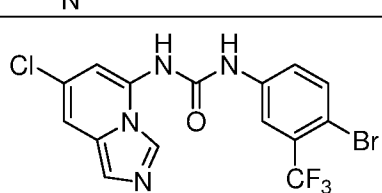
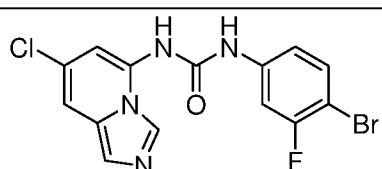
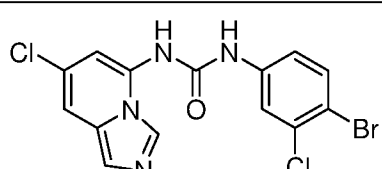
4		1-(4-溴苯基)-3-(四唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.95-10.16 (1H, brs), 9.80 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.86 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.51-7.55 (4H, m)
5		1-(4-溴苯基)-3-(7-氯咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.33 (2H, s), 8.44 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.11 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.48-7.53 (4H, m), 7.46 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)
6		1-(4-溴苯基)-3-(咪唑并[1,5-a]喹啉-4-基)脲	9.15 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.45-7.49 (5H, m), 7.41 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)
7		1-([1,2,3]三唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(4-溴苯基)脲	10.02 (1H, s), 9.93 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.97 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.67 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.47-7.55 (4H, m)
8		1-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-基)-3-(4-溴苯基)脲	10.04 (1H, s), 9.74 (1H, s), 9.39 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.31 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.44-7.49 (4H, m)
9		1-(4-溴苯基)-3-(8-氯咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.85 (1H, s), 9.64 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.04 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.47-7.53 (5H, m), 7.26 (1H, s)
10		1-(4-溴苯基)-3-(咪唑并[5,1-f][1,6]萘啶-5-基)脲	10.07 (1H, s), 9.92 (1H, s), 8.82 (1H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 4.4$ Hz, 1.6 Hz), 8.55 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.12 (1H, s), 7.50-7.54 (4H, m), 7.43-7.46 (2H, m)

11		1-(3-溴苯基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.29 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.02 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.40-7.49 (6H, m), 7.16 (1H, s)
12		1-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(4-硝基苯基)脲	9.88 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.22 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.02 (1H, s), 7.75 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 7.2$ Hz, 1.2 Hz), 7.46 (1H, td, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz), 7.17 (1H, s)
13		1-(4-(氨基磺酰胺基)苯基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.68 (1H, s), 9.60 (1H, s), 9.57 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.29-8.33 (1H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.39 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94-6.99 (2H, brs)
14		1-(4-溴苯基)-3-(7-氟咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.88-10.05 (2H, brs), 8.71-8.85 (1H, brs), 8.17 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.49-7.61 (6H, m), 7.35-7.40 (1H, m)
15		1-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲	9.57 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.70-7.72 (3H, m), 7.66 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.16 (1H, s)
16		1-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(4-(甲硫基)苯基)脲	9.15 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.02 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.43-7.52 (4H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (1H, s), 2.45 (3H, s)
17		1-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲	9.35 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16 (1H, s)

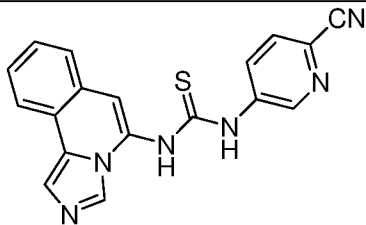
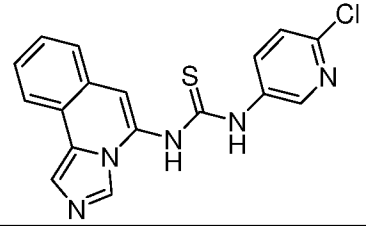
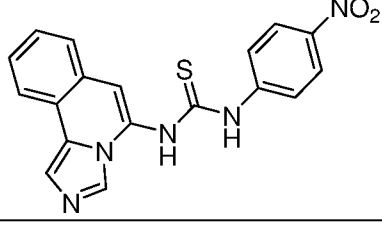
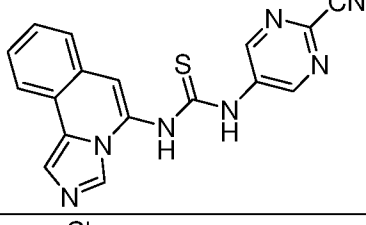
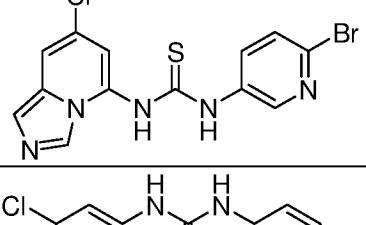
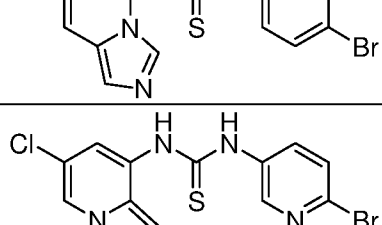
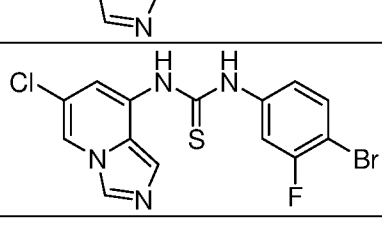
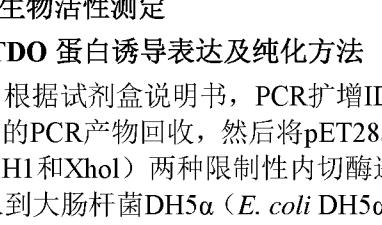
18		1-(4-氟苯基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.17 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.44-7.54 (4H, m), 7.14-7.18 (3H, m)
19		1-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(4-(甲磺酰基)苯基)脲	9.69 (1H, s), 9.26 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.03 (1H, s), 7.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.45-7.54 (2H, m), 7.19 (1H, s), 3.17 (3H, s)
20		1-(4-溴苯基)-3-(8-氟咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.31 (1H, s), 9.20 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.23 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 5.6 Hz), 8.00 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 2.8 Hz), 7.46-7.53 (4H, m), 7.35 (1H, td, $J = 8.8$ Hz, 2.8 Hz), 7.21 (1H, s)
21		1-(4-氯苯基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.27 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.00 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (1H, s)
22		4-(3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲基)苯磺酰胺	9.58 (1H, s), 9.20-9.28 (1H, brs), 8.38 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.44-7.53 (2H, m), 7.23 (2H, s), 7.19 (1H, s)
23		4-(3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲基)苯甲酸甲酯	9.55 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.17 (1H, s), 3.81 (3H, s)
24		1-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(4-(吗啉基)苯基)脲	8.97 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.32-7.35 (4H, m), 3.03-3.06 (4H, m)

25		1-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(4-(吗啉基甲基)苯基)脲	9.13 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.43-7.51 (4H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.19 (1H, s), 3.52-3.58 (4H, m), 3.41 (2H, s), 2.28-2.38 (4H, m)
26		4-(3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲基)-N-甲基苯甲酰胺	9.56 (1H, s), 9.39 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.30 (1H, q, $J = 4.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.04 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.44-7.54 (2H, m), 2.77 (3H, d, $J = 4.4$ Hz)
27		1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.38 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.12 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.03 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 2.4 Hz), 7.44-7.0-52 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.24 (1H, s)
28		4-(3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲基)苯甲酸	10.53 (1H, s), 10.26 (1H, s), 9.58-9.70 (1H, brs), 8.51-8.56 (1H, brs), 8.27-8.30 (1H, m), 7.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81-7.84 (1H, m), 7.62 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.58-7.60 (2H, m), 7.54 (1H, s)
29		1-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.57 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.03 (1H, s), 7.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72-7.75 (3H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.21 (1H, s)
30		1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.56 (1H, s), 9.28-9.41 (1H, brs), 8.52 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.00 (1H, s), 7.93 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.8 Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.14 (1H, s)

31		4-(3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲基)苯甲酰胺	9.67-9.72 (1H, brs), 9.36-9.49 (1H, brs), 8.50 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.82-7.85 (3H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.16-7.19 (1H, brs), 6.61-6.66 (1H, brs)
32		1-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)脲	8.83 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.98 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.40-7.47 (2H, m), 7.14 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.84-3.87 (2H, m), 3.67-3.77 (1H, m), 3.40 (2H, td, $J = 11.2$ Hz, 2.0 Hz), 1.83-1.86 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m)
33		4-氯-N-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基氨基甲酰基)苯磺酰胺	9.03 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.07-8.09 (1H, m), 7.93 (1H, s), 7.85 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.65-7.74 (1H, brs), 7.56-7.58 (1H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37-7.39 (2H, m), 7.12 (1H, s)
34		1-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(吡啶-4-基)脲	9.34 (1H, s), 8.28-8.43 (4H, m), 8.12-8.18 (1H, m), 7.95-8.02 (1H, m), 7.65-7.73 (1H, m), 7.41-7.52 (4H, m), 7.18 (1H, s)
35		(4-(3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲基)苯基)磷酸二乙酯	9.01-10.60 (3H, brs), 7.98-8.16 (2H, m), 7.35-7.78 (8H, m), 3.90-4.21 (4H, m), 1.20-1.36 (6H, m)
36		1-(4-(二甲基磷酰基)苯基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	10.51 (1H, s), 9.97-10.13 (1H, brs), 8.85 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (1H, s), 7.63-7.72 (5H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.34 (1H, s), 1.61 (6H, d, $J = 13.2$ Hz)
37		1-环己基-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	8.69 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.97 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.39-7.47 (2H, m), 7.15 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.46-3.56 (1H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 1.61-1.73 (2H, m), 1.51-1.58 (1H, m), 1.14-1.38 (5H, m)

38		1-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.41 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.03 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.61-7.67 (4H, m), 7.44-7.53 (2H, m), 7.19 (1H, s)
39		1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(7-氟咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	10.30 (1H, s), 10.21 (1H, s), 9.63-9.79 (1H, brs), 8.59-8.76 (1H, brs), 8.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.8 Hz), 7.58-7.68 (3H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 10.0$ Hz, 6.8 Hz)
40		1-(2-氯嘧啶-5-基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.64 (1H, s), 9.46 (1H, s), 8.90 (2H, s), 8.34 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.43-7.53 (2H, m), 7.12 (1H, s)
41		1-(4-溴苯基)-3-(6-氯咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.65 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.07 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.69 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.46-7.49 (4H, m).
42		1-(6-氰基吡啶-3-基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)脲	9.90 (1H, s), 9.43 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.18-8.21 (2H, m), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.53 (1H, td, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz), 7.47 (1H, td, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz), 7.15 (1H, s)
43		1-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(6-硝基吡啶-3-基)脲	10.49 (1H, s), 9.81 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.28-8.40 (4H, m), 7.83 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.57-7.65 (2H, m), 7.38 (1H, s)
44		1-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-3-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)脲	9.67 (1H, s), 9.49 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.41 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)
45		1-(4-溴-3-氟苯基)-3-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)脲	9.52 (1H, s), 9.43 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.59-7.67 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)
46		1-(4-溴-3-氯苯基)-3-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)脲	9.55 (1H, s), 9.50 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz), 6.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

47		1-(4-溴-3,5-二氟苯基)-3-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)脲	9.70 (1H, s), 9.56 (1H, s), 9.33 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.40-7.42 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)
48		1-(4-溴-3-氟苯基)-3-(6-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)脲	9.38 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J = 11.2$ Hz, 1.6 Hz), 7.68 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.21-7.25 (1H, m)
49		1-(4-溴-3-氟苯基)-3-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)脲	10.57 (1H, s), 10.10 (1H, s), 8.58-8.78 (2H, m), 8.09 (1H, s), 7.59-7.68 (3H, m), 7.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
50		1-(4-溴苯基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)硫脲	9.30 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.03 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.45-7.57 (6H, m), 7.17 (1H, s)
51		1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)硫脲	10.47 (1H, s), 10.38 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.98-8.02 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, s)
52		1-(2-氯嘧啶-5-基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)硫脲	10.66-10.85 (2H, brs), 8.97 (2H, s), 8.31 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.99 (1H, s), 7.65-7.79 (1H, m), 7.44-7.60 (2H, m), 7.06-7.12 (1H, brs)
53		1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(咪唑并[5,1-a]吡啶-5-基)硫脲	10.44 (1H, s), 10.33 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.25 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.8 Hz), 6.69 (1H, s)
54		1-(2-氯嘧啶-5-基)-3-(咪唑并[5,1-a]吡啶-5-基)硫脲	10.41-10.61 (2H, brs), 8.94 (2H, s), 8.23-8.37 (1H, brs), 7.44-7.58 (2H, m), 6.83-6.90 (1H, m), 6.68-6.78 (1H, brs)
55		1-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(6-硝基吡啶-3-基)硫脲	10.69-11.10 (2H, brs), 8.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.58 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz), 8.43 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.09 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.48-7.59 (2H, m), 7.17 (1H, s)

56		1-(6-氰基吡啶-3-基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)硫脲	10.71-10.88 (1H, brs), 10.49-10.63 (1H, brs), 8.91 (1H, s), 8.28-8.42 (2H, brs), 8.19 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.92-8.08 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.10 (1H, s)
57		1-(6-氯基吡啶-3-基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)硫脲	10.34-10.41 (1H, brs), 10.24-10.32 (1H, brs), 8.42 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz), 7.91 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.37-7.50 (3H, m), 6.96 (1H, s)
58		1-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)-3-(4-硝基苯基)硫脲	10.84-10.91 (1H, brs), 10.40-10.46 (1H, brs), 8.15-8.32 (4H, m), 7.92-8.02 (3H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.52-7.59 (1H, brs), 7.47 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.02-7.09 (1H, brs)
59		1-(2-氰基嘧啶-5-基)-3-(咪唑并[5,1-a]异喹啉-5-基)硫脲	10.45-11.20 (2H, brs), 9.28 (2H, s), 8.06-8.28 (2H, m), 7.69-7.76 (1H, m), 7.45-7.59 (3H, m), 7.10-7.29 (1H, brs)
60		1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)硫脲	10.37-10.59 (2H, brs), 8.51 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.00 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz), 7.62-7.68 (2H, m), 7.47 (1H, s), 6.87 (1H, s)
61		1-(4-溴苯基)-3-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)硫脲	10.54 (1H, s), 10.21 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.51-7.57 (4H, m), 7.44 (1H, s), 6.75 (1H, s)
62		1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(6-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)硫脲	9.46 (1H, s), 9.26 (1H, s), 8.48-8.51 (1H, m), 8.39 (1H, s), 7.96-8.01 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.43 (1H, s)
63		1-(4-溴-3-氟苯基)-3-(6-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)硫脲	9.38 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J = 11.2$ Hz, 1.6 Hz), 7.68 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.21-7.25 (1H, m)

试验例 1：生物活性测定

1. IDO 和 TDO 蛋白诱导表达及纯化方法

首先, 根据试剂盒说明书, PCR扩增IDO (源于HeLa细胞的RNA) 和TDO (源于U87MG细胞的RNA) 基因, 扩增的PCR产物回收, 然后将pET28a质粒和IDO (TDO) 胶回收产物用NotI和EcoRI (对于TDO质粒构建用BamHI和XhoI) 两种限制性内切酶进行酶切 (37°C, 酶切2 h) 跑胶并胶回收, 将T4快速连接酶连接产物加入到大肠杆菌DH5 α (*E. coli* DH5 α) 感受态细胞中, 冰上放置30 min, 在42°C下热休克90 s, 在LB培养基中摇菌并涂板, 挑取单克隆过夜摇菌, 提取质粒酶切鉴定, 再送测序鉴定, 拿到阳性克隆, 即His-IDO/pET28a和His-TDO/pET28a质粒构建成功。

将构建好的含 His-IDO/pET28a 或者 His-TDO/pET28a 质粒的 300 ml 的大肠杆菌 BL21 菌在 37℃ 下于 LB 培养基中摇菌至 $OD_{600}=0.6-0.8$, 加入终浓度为 0.5 mM 的 IPTG, 在 30℃ 下诱导 3.5 h, 诱导后在 6000 rpm 下离心 45 min 收集菌体。

将收集的菌体用裂解液 (40 mM 的 Tris-HCl, pH 8.0; 110 mM 的 NaCl; 2.2 mM 的 KCl; 10% 的甘油; 0.5% 的 Tween-20; 20 mM 的咪唑; 1 mM 的 DTT) 重新悬起, 超声裂解 (功率为 30%, 冰上裂解 15 min), 裂解后的菌液在 12000 rpm、4℃ 下离心 60 min, 将所得上清液用 0.22 μ m 的滤器过滤, 准备好样品待用。将镍柱用裂解液平衡 5 个柱体积, 然后将准备好的上清液样品上到镍柱上, 上样之后, 用洗脱液 (40 mM 的 Tris-HCl, pH 8.0; 110 mM 的 NaCl; 2.2 mM 的 KCl; 10% 的甘油; 20-250 mM 的咪唑) 梯度洗脱蛋白, 将洗脱的蛋白溶液在 4℃ 下过夜透析, 透析之后浓缩分装, 于 -80℃ 保存备用。

2. IDO 和 TDO 酶学活性测试

采用光吸收的方法建立了 IDO 和 TDO 的酶学活性检测平台, 将化合物从 10 mM 开始用 100% DMSO 进行 10 倍的梯度稀释 (共 5 个浓度), 每个浓度取 4 μ L 加入到 96 μ L 的反应缓冲液中 (50 mM K_2HPO_4 - KH_2PO_4 磷酸盐缓冲液, pH 6.5) 混匀, 作为 4*化合物待用。使用反应缓冲液配制 2*IDO 酶, 终浓度为 75 nM (TDO 酶终浓度为 300 nM), 4*底物 (终浓度分别为 20 μ M 的 L-(+)-Absorbate, 购自 Alfa Aesar, 货号 A15613; 10 μ M 的 Methylene blue, 购自 Sigma, 货号 M9140-25G; 0.2 mg/ml 的 Catalase 购自 Sigma, 货号 C1345-1G 和 20 μ M 的 L-Trp, 购自 Sigma, 货号 T0254-25G (TDO 为 300 μ M L-Trp)) 待用。取 10 μ L 的 4*化合物加入到 384 孔板 (Assay plate, 购买于 Corning, 货号 3701), 然后加入 20 μ L 的 2*IDO 酶 (或者 TDO 酶), 离心混匀, 再加入 10 μ L 的 4*底物混合物启动反应 (总反应体积为 40 μ L)。将 384 孔板放于孵育箱中 23℃ 反应 180 分钟 (TDO 反应 120 分钟), 然后每孔加入 4 μ L 的 6 M TCA 于 55℃ 下孵育 30 min, 2500 rpm 下离心 10 min, 每孔取 40 μ L 上清液, 并加入 2% 4-二甲基氨基苯甲醛 (购自 TCI, 货号 D495, 用冰乙酸溶解), 5 min 后在 FlexStation 3 上读取光吸收值 (480 nM 光吸收)。每个化合物分别在 5 个浓度下测定酶的活性, 数据使用 GraphPad Prism5.0 软件计算得到该化合物的 IC_{50} 值。

表 2: 实施例对 IDO 和 TDO 酶抑制活性的测定结果

实施例	IC_{50} (nM)		实施例	IC_{50} (nM)	
	IDO	TDO		IDO	TDO
12	<50	<250	56	<25	<75
40	<75	<30	57	<50	<100
42	<50	<75	58	<50	<100
45	<50	<75	59	<50	<75
51	<50	<50	60	<10	<25
52	<25	<125	61	<25	<75
55	<50	<100	62	<50	<25

试验例 2: 药代动力学数据

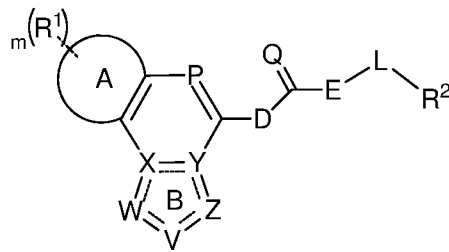
雄性 SD 大鼠来源于北京维通利华实验动物技术有限公司, 将大鼠分组, 每组 3 只, 分别口服单次灌胃给予待测样品混悬液 (5 mg/kg)。动物在实验前禁食过夜, 禁食时间从给药前 10 小时至给药后 4 小时。给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、和 24 小时采血。使用小动物麻醉机经异氟烷麻醉后通过眼底静脉丛采取 0.3 mL 全血, 放于肝素抗凝管中, 样品于 4℃、4000 rpm 离心 5 min, 血浆转移至离心管中, 并放于 -80℃ 保存直到分析。血浆中样品使用蛋白质沉淀法萃取, 萃取液通过 LC/MS/MS 分析。

表 3: 实施例化合物的药代动力学数据

实施例	51	40	52
剂量 (mg/kg)	5	5	5
$T_{1/2}$ (hr)	3.28	4.31	3.56
T_{max} (hr)	0.25	0.58	0.33
C_{max} (ng/mL)	721	243	507
AUC_{0-inf} (hr*ng/mL)	1520	1018	2180

权利要求书

1. 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,



式 I

其中,

环 A 不存在或者环 A 为苯环或含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳环;

环 B 为五元芳香环, 其中, W、V、X、Y 和 Z 中的 1 个、2 个、3 个或 4 个选自 N 或 NH, 其它选自 C 或 CH, 具体的,

- i) Y 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, X 是 C;
- ii) Y、Z、V 和 W 是 N, X 是 C;
- iii) X 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, Y 是 C;
- iv) Y、Z 和 V 是 N, W 是 CH, X 是 C;
- v) X、Z 和 V 是 N, W 是 CH, Y 是 C;
- vi) X 是 N, Z、V 和 W 是 CH, Y 是 C;
- vii) Y 是 N, Z、V 和 W 是 CH, X 是 C;
- viii) Z 是 NH, V 和 W 是 CH, X 和 Y 是 C;
- ix) V 是 NH, Z 和 W 是 CH, X 和 Y 是 C;
- x) W 是 NH, V 和 Z 是 CH, X 和 Y 是 C;
- xi) V 和 W 是 N 或 NH, Z 是 CH, X 和 Y 是 C;
- xii) V 和 Z 是 N 或 NH, W 是 CH, X 和 Y 是 C;
- xiii) Z 和 W 是 N 或 NH, V 是 CH, X 和 Y 是 C;
- xiv) Y 和 W 是 N, V 和 Z 是 CH, X 是 C;
- xv) X 和 W 是 N, V 和 Z 是 CH, Y 是 C;
- xvi) X 和 Z 是 N 或 NH, V 和 W 是 CH, Y 是 C;
- xvii) Y 和 Z 是 N, V 和 W 是 CH, X 是 C;
- xviii) Y、V 和 W 是 N, Z 是 CH, X 是 C;
- xix) Z、V 和 W 是 N 或 NH, X 和 Y 是 C;
- xx) X、W 和 V 是 N, Z 是 CH, Y 是 C;
- xxi) Y、Z 和 W 是 N, V 是 CH, X 是 C; 或
- xxii) X、Z、V 和 W 是 N, Y 是 C;

P 为 C(R⁶)或 N;

Q 为 O 或 S;

D 选自 NH、O、S 或 CH₂;

E 选自 NH、O 或 CH₂;

L 选自单键、S、SO、SO₂、CO、C(O)O、S(O)O 或 S(O)₂O;

每个 R¹ 独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基;

R² 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂环烷基、6-12 元芳基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-12 元杂芳基, 其可任选地被一个或多个独立地选自 R³ 的基团取代;

R³ 选自卤素、氰基、硝基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆ 环烷基 CH₂-、C₃₋₆ 杂环烷基 CH₂-、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH₂-、-OR⁴、-SR⁴、-N(R⁴)₂、-C(O)OR⁴、-C(O)N(R⁴)₂、-C(O)R⁴、-S(O)R⁴、-S(O)OR⁴、-S(O)N(R⁴)₂、-S(O)₂R⁴、-S(O)₂OR⁴、-S(O)₂N(R⁴)₂、-OC(O)R⁴、-OC(O)OR⁴、-OC(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(O)R⁴、-N(R⁴)C(O)OR⁴、-N(R⁴)C(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)S(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)S(O)₂N(R⁴)₂、-P(O)(R⁴)₂ 或 -P(O)(OR⁴)₂, 其中 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆ 环烷基 CH₂-、C₃₋₆ 杂环烷基 CH₂-、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH₂-可任选地被一个或多个独立地选自 R⁵ 的基团取代;

每个 R⁴ 独立地选自 H、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基或者含有 1、2 或

3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基；

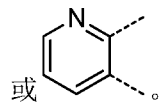
R^5 选自卤素、氨基、氰基、羟基、 $-\text{COOH}$ 、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 杂环烷基；

R^6 选自 H、卤素、氨基、氰基、羟基、 $-\text{COOH}$ 或卤代 C_{1-3} 烷基；

m 为 0、1 或 2。

2. 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，环 A 不存在或者环 A 为苯环、呋喃环、噻吩环、吡咯环、吡啶环、咪唑环、吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、噻唑环、异噻唑环、噁唑环、异噁唑环、四

唑环或三嗪环；优选，环 A 不存在或者环 A 为苯环或吡啶环；进一步优选，环 A 不存在或者环 A 为



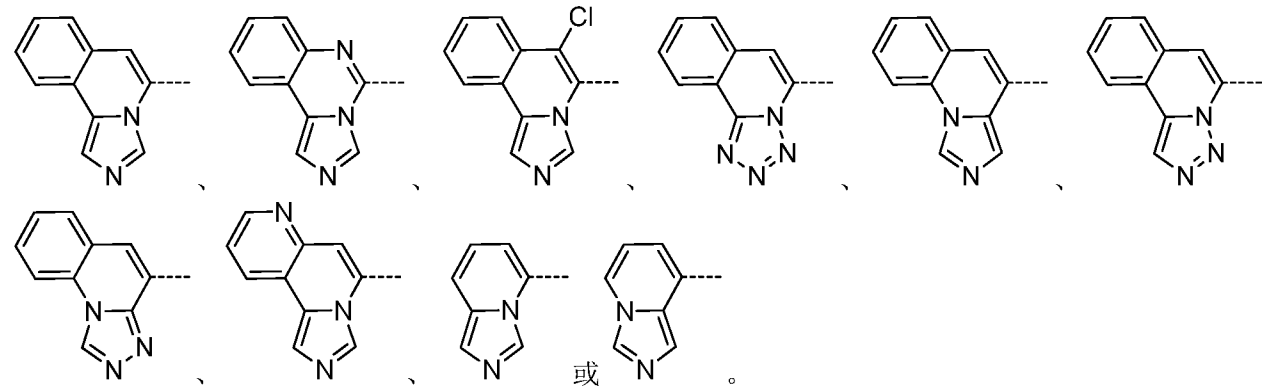
或

3. 权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，每个 R^1 独立地选自卤素、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-6} 烷基；优选，每个 R^1 独立地选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基或三氯甲基；进一步优选，每个 R^1 独立地选自氟、氯或三氟甲基。

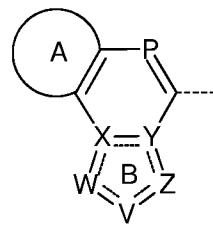
4. 权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐， m 为 0 或 1。

5. 权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，环 B 为芳香环，其中，i) Y 和 V 是 N，Z 和 W 是 CH，X 是 C；ii) Y、Z、V 和 W 是 N，X 是 C；iii) X 和 V 是 N，Z 和 W 是 CH，Y 是 C；iv) Y、Z 和 V 是 N，W 是 CH，X 是 C；v) X、Z 和 V 是 N，W 是 CH，Y 是 C。

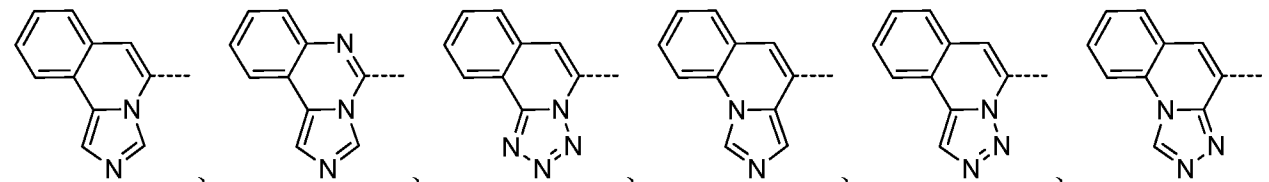
6. 权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，结构单元



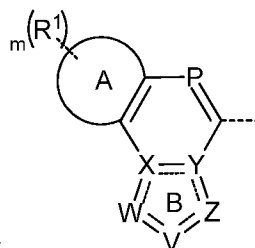
选自

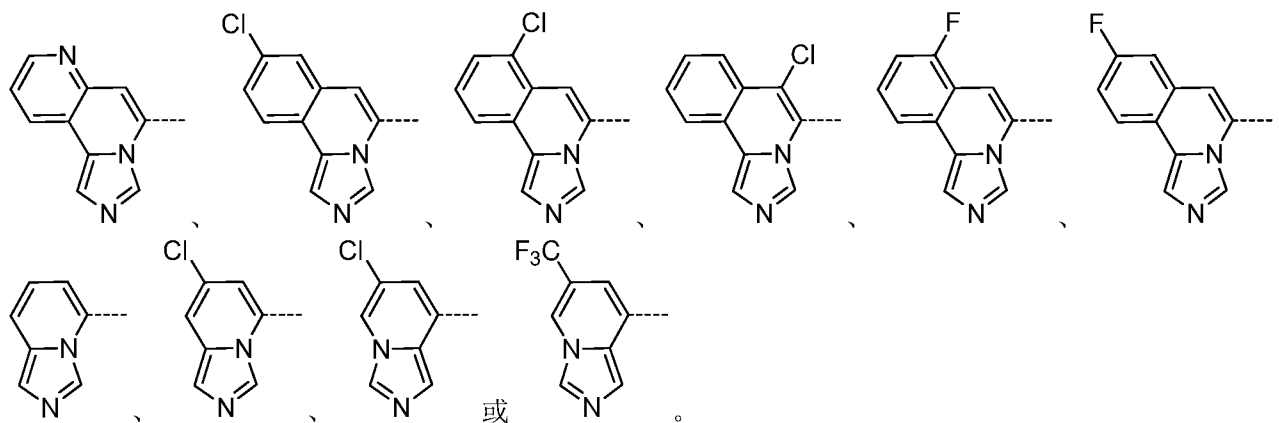


7. 权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，结构单元



选自





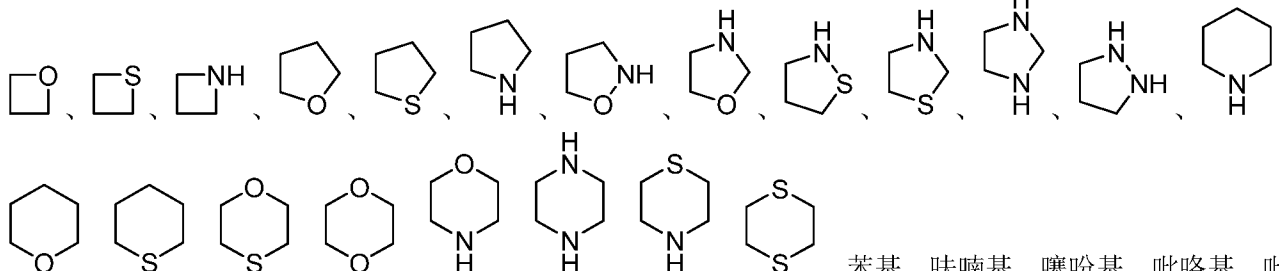
8. 权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, D 选自 NH、O 或 CH₂; E 选自 NH、O、或 CH₂。

9. 权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, -D-C(Q)-E-选自-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)CH₂-或-CH₂C(O)NH-。

10. 权利要求 1-9 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, L 选自单键或 SO_2 。

11. 权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^2 选自 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、苯基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基, 其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的

基团取代; 优选, R^2 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基, 任意位置失去一个氢原子的 、、

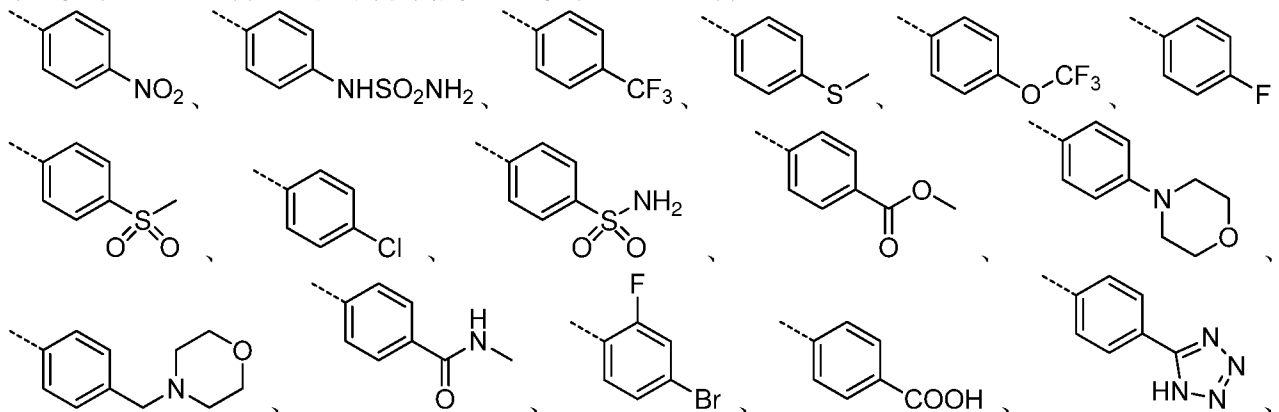


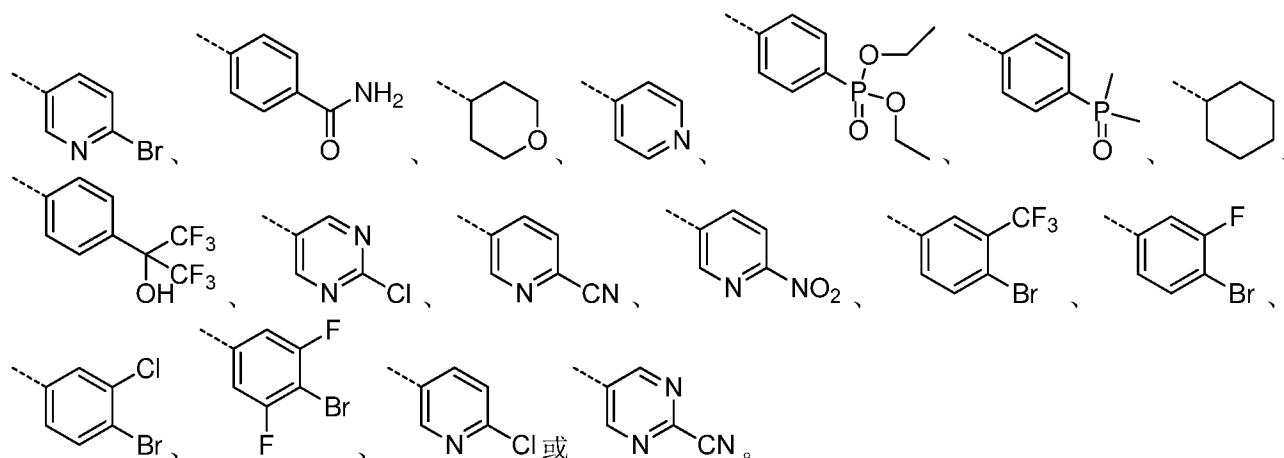
O 、 S 、 S 、 O 、 NH 、 NH 、 NH 、 S ，苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、三嗪基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代；进一步优选， R^2 选自环己基、任意位置失去

一个氢原子的 、苯基、吡啶基或嘧啶基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代；更进

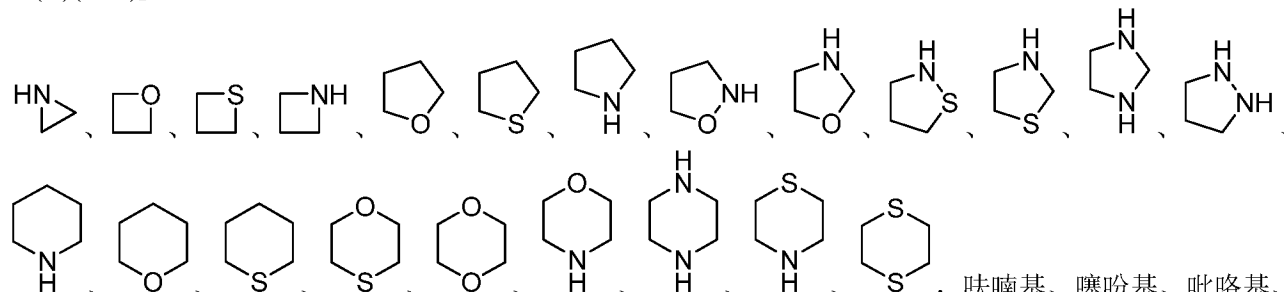
进一步优选, R^2 选自环己基、任意位置失去一个氢原子的 、苯基、吡啶基或噻吩基, 其可任选地被一

个或多个独立地选自 R^3 的基团取代; 更进一步优选, R^2 选自

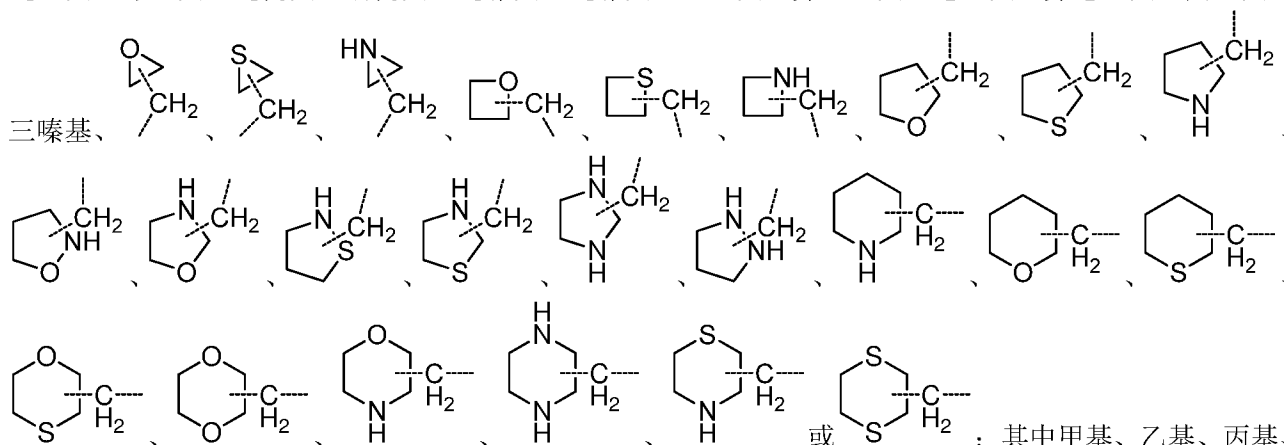




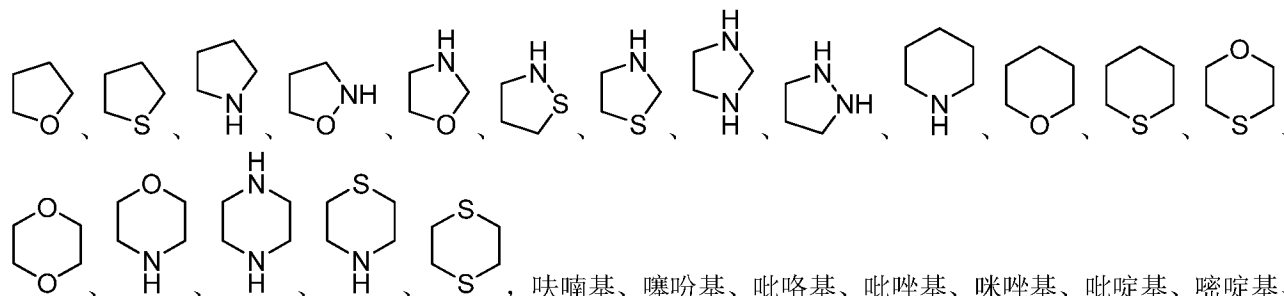
12. 权利要求 1-11 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^3 选自卤素、氰基、硝基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、 C_{3-6} 杂环烷基 CH_2 -、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^4)_2$ 或 $-P(O)(OR^4)_2$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基或 C_{3-6} 杂环烷基 CH_2 - 可任选地被一个或多个独立地选自 R^5 的基团取代; 优选, R^3 选自氟、氯、溴、氰基、硝基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^4)_2$ 、 $-P(O)(OR^4)_2$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基, 任意位置失去一个 H 原子的 

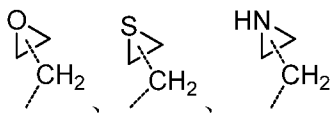
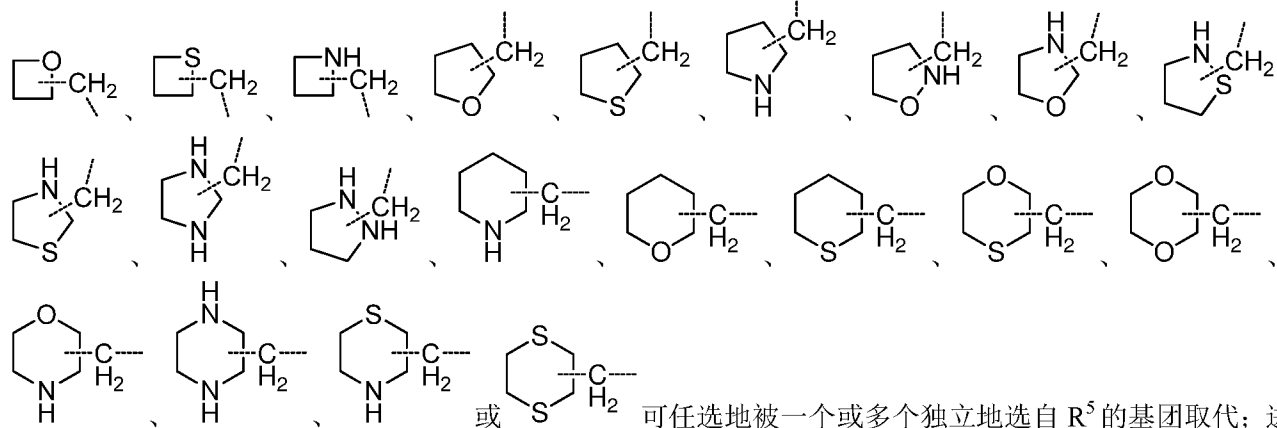
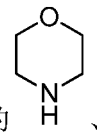


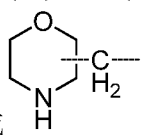
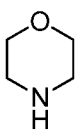
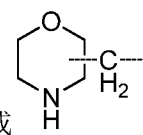
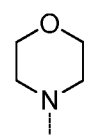
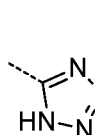
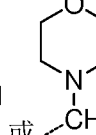
H 、 O 、 S 、 S 、 O 、 H 、 H 、 H 、 S ，呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、噻啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、



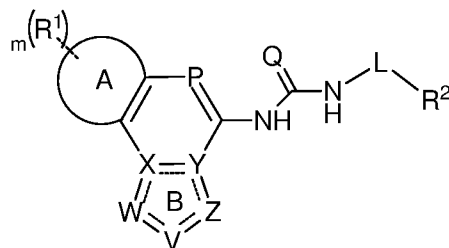
—S—H_2 、 —O—H_2 、 —NH— 、 —NH— 、 —NH— 或 —S—H_2 ；其中甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基，任意位置失去一个 H 原子的 —O— 、 —S— 、 —NH— 、 —O— 、 —S— 、 —NH—



哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、三嗪基、


 可任选地被一个或多个独立地选自 R^5 的基团取代；进一步优选， R^3 选自氟、氯、溴、氰基、硝基、三氟甲基、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^4)_2$ 、 $-P(O)(OR^4)_2$ 、甲基、任意位置失去一个氢原子的 、四

唑基或 ，其中甲基、任意位置失去一个氢原子的 、四唑基或  可任选地被一个或多个独立地选自 R^5 的基团取代；更进一步优选， R^3 选自氟、氯、溴、氰基、硝基、三氟甲基、 $-OCF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、 $-P(O)(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-C(OH)(CF_3)_2$ 、、 或 。

13. 权利要求 1-12 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，每个 R^4 独立地选自 H、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-6} 烷基；优选，每个 R^4 独立地选自 H、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基；进一步优选，每个 R^4 独立地选自 H、三氟甲基、甲基或乙基。
14. 权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐， R^5 选自羟基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基或三氯甲基；优选， R^5 选自羟基或三氟甲基。
15. 权利要求 1-14 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐， R^6 选自 H 或卤素，优选 R^6 选自 H 或氯。
16. 式 II 的化合物或其药学上可接受的盐，



式 II

其中，
 环 A 为苯环或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳环；
 环 B 为芳香环，其中，W、V、X、Y 和 Z 中的 1 个、2 个、3 个或 4 个选自 N 或 NH，其它选自 C 或 CH，具体的，
 i) Y 和 V 是 N，Z 和 W 是 CH，X 是 C；

- ii) Y、Z、V 和 W 是 N, X 是 C;
- iii) X 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, Y 是 C;
- iv) Y、Z 和 V 是 N, W 是 CH, X 是 C;
- v) X、Z 和 V 是 N, W 是 CH, Y 是 C;
- vi) X 是 N, Z、V 和 W 是 CH, Y 是 C;
- vii) Y 是 N, Z、V 和 W 是 CH, X 是 C;
- viii) Z 是 NH, V 和 W 是 CH, X 和 Y 是 C;
- ix) V 是 NH, Z 和 W 是 CH, X 和 Y 是 C;
- x) W 是 NH, V 和 Z 是 CH, X 和 Y 是 C;
- xi) V 和 W 是 N 或 NH, Z 是 CH, X 和 Y 是 C;
- xii) V 和 Z 是 N 或 NH, W 是 CH, X 和 Y 是 C;
- xiii) Z 和 W 是 N 或 NH, V 是 CH, X 和 Y 是 C;
- xiv) Y 和 W 是 N, V 和 Z 是 CH, X 是 C;
- xv) X 和 W 是 N, V 和 Z 是 CH, Y 是 C;
- xvi) X 和 Z 是 N 或 NH, V 和 W 是 CH, Y 是 C;
- xvii) Y 和 Z 是 N, V 和 W 是 CH, X 是 C;
- xviii) Y、V 和 W 是 N, Z 是 CH, X 是 C;
- xix) Z、V 和 W 是 N 或 NH, X 和 Y 是 C;
- xx) X、W 和 V 是 N, Z 是 CH, Y 是 C;
- xxi) Y、Z 和 W 是 N, V 是 CH, X 是 C; 或
- xxii) X、Z、V 和 W 是 N, Y 是 C;

P 为 $C(R^6)$ 或 N;

Q 为 O 或 S;

L 选自单键、S、SO、SO₂、CO、C(O)O、S(O)O 或 S(O)₂O;

每个 R^1 独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基;

R^2 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂环烷基、6-12 元芳基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-12 元杂芳基, 其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代;

R^3 选自卤素、氰基、硝基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆ 环烷基 CH₂-、C₃₋₆ 杂环烷基 CH₂-、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH₂-、-OR⁴、-SR⁴、-N(R⁴)₂、-C(O)OR⁴、-C(O)N(R⁴)₂、-C(O)R⁴、-S(O)R⁴、-S(O)OR⁴、-S(O)N(R⁴)₂、-S(O)₂R⁴、-S(O)₂OR⁴、-S(O)₂N(R⁴)₂、-OC(O)R⁴、-OC(O)OR⁴、-OC(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(O)R⁴、-N(R⁴)C(O)OR⁴、-N(R⁴)C(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)S(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)S(O)₂N(R⁴)₂、-P(O)(R⁴)₂ 或 -P(O)(OR⁴)₂, 其中 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆ 环烷基 CH₂-、C₃₋₆ 杂环烷基 CH₂-、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH₂- 可任选地被一个或多个独立地选自 R^5 的基团取代;

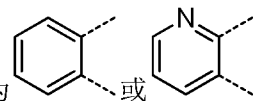
每个 R^4 独立地选自 H、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基;

R^5 选自卤素、氨基、氰基、羟基、-COOH、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基;

R^6 选自 H、卤素、氨基、氰基、羟基、-COOH 或卤代 C₁₋₃ 烷基;

m 为 0、1 或 2。

17. 权利要求 16 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 环 A 为苯环、呋喃环、噻吩环、吡咯环、吡啶环、咪唑环、吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、噻唑环、异噻唑环、噁唑环、异噁唑环、四唑环或三嗪环;



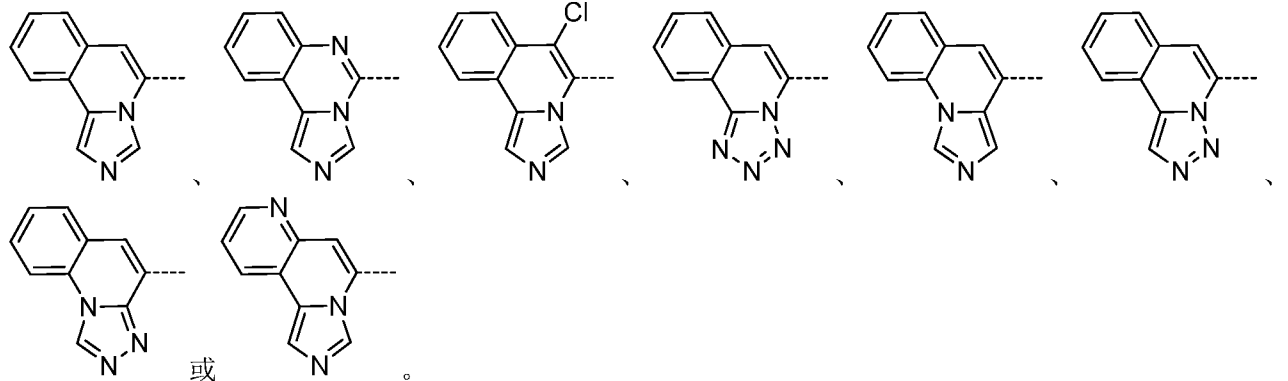
优选, 环 A 为苯环或吡啶环; 进一步优选, 环 A 不存在或者环 A 为

18. 权利要求 16 或 17 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 每个 R^1 独立地选自卤素、卤代 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₆ 烷基; 优选, 每个 R^1 独立地选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基或三氯甲基; 进一步优选, 每个 R^1 独立地选自氟、氯或三氟甲基。

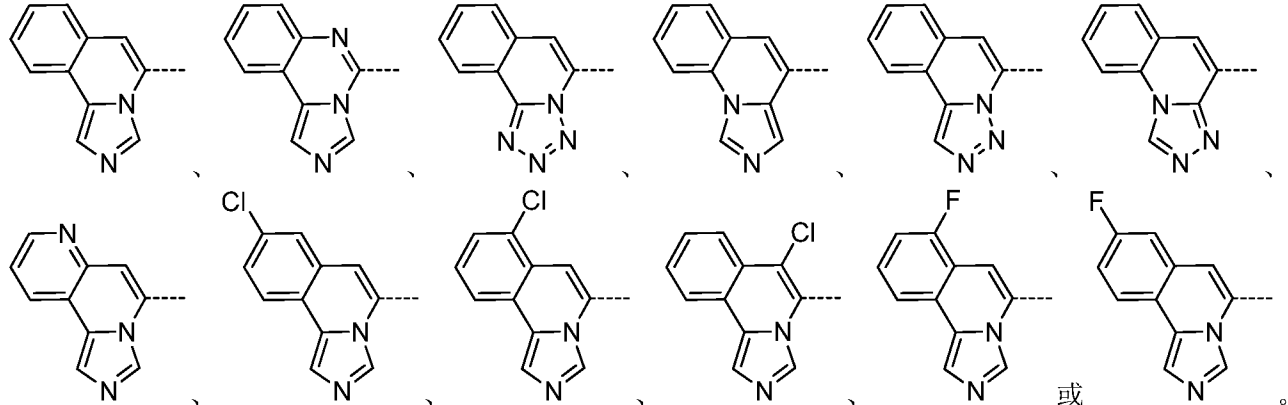
19. 权利要求 16-18 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, m 为 0 或 1。

20. 权利要求 16-19 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 环 B 为芳香环, 其中, i) Y 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, X 是 C; ii) Y、Z、V 和 W 是 N, X 是 C; iii) X 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, Y 是 C; iv) Y、Z 和 V 是 N, W 是 CH, X 是 C; v) X、Z 和 V 是 N, W 是 CH, Y 是 C。

21. 权利要求 16-20 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，结构单元



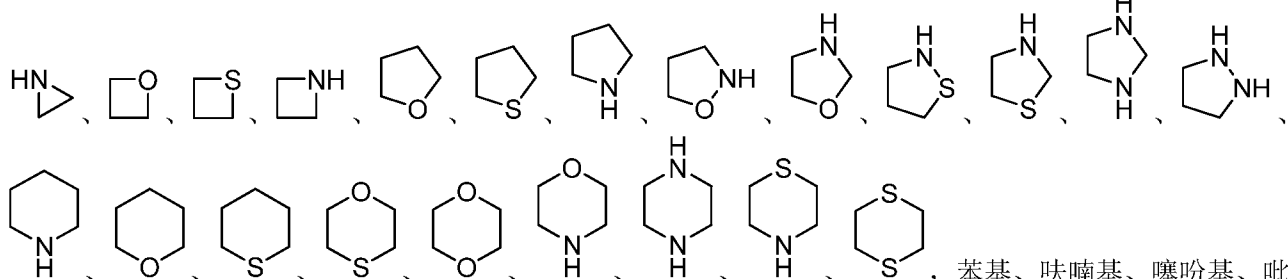
22. 权利要求 16-21 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，结构单元



23. 权利要求 16-22 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，L 选自单键或 SO₂。

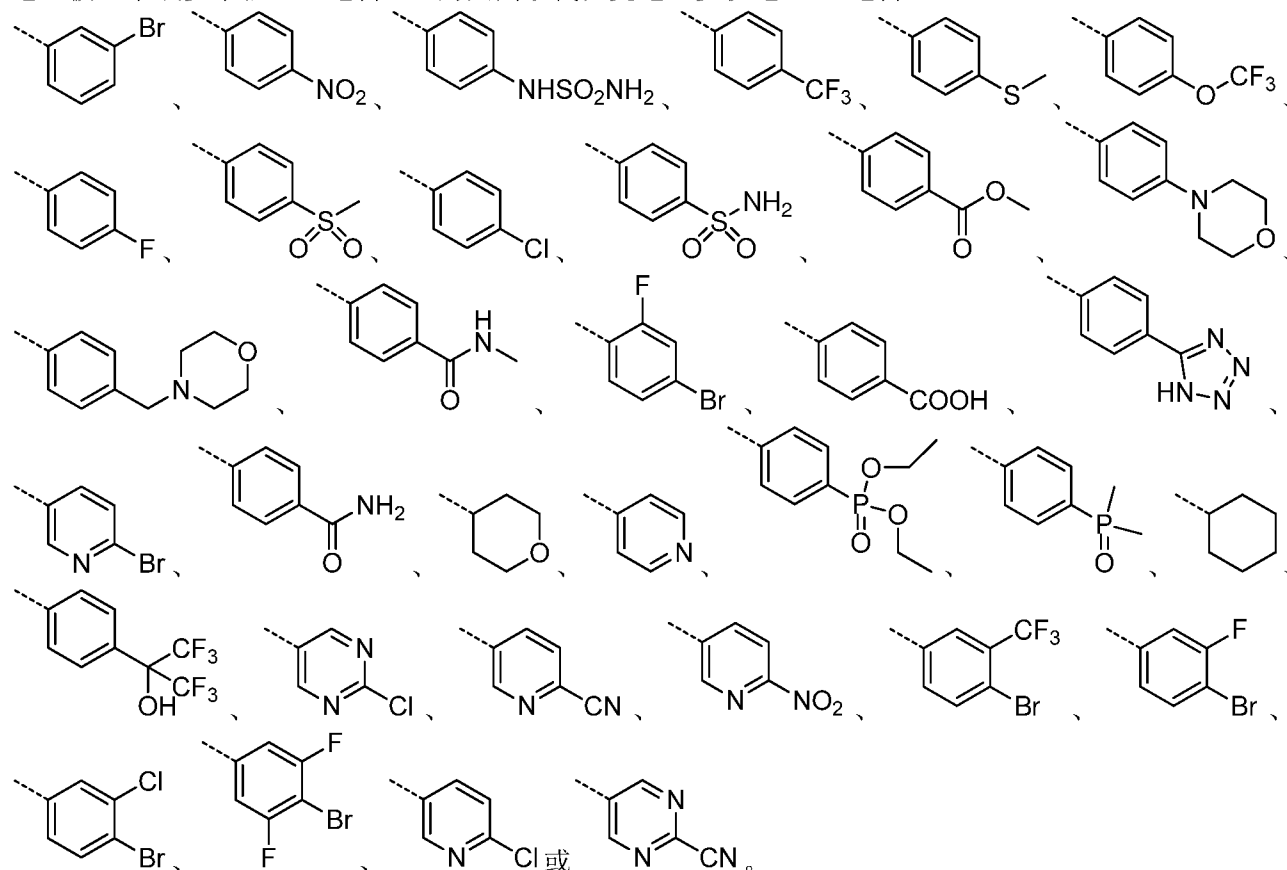
24. 权利要求 16-23 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，R² 选自 C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R³

的基团取代；优选，R² 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基，任意位置失去一个氢原子的 、、

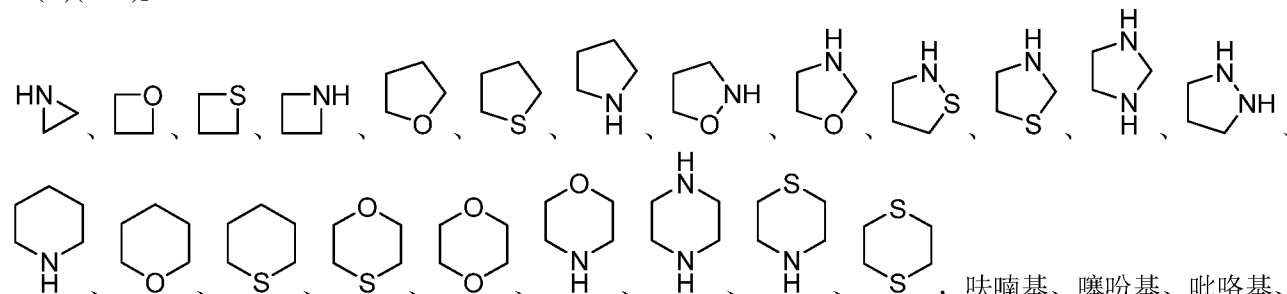


位置失去一个氢原子的 、苯基、吡啶基或嘧啶基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代；更进一步优选， R^2 选自 、、、、 或 ，其可任

选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代；更进一步优选， R^2 选自



25. 权利要求 16-24 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^3 选自卤素、氰基、硝基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、 C_{3-6} 杂环烷基 CH_2 -、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^4)_2$ 或 $-P(O)(OR^4)_2$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基或 C_{3-6} 杂环烷基 CH_2 - 可任选地被一个或多个独立地选自 R^5 的基团取代; 优选, R^3 选自氟、氯、溴、氰基、硝基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^4)_2$ 、 $-P(O)(OR^4)_2$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基, 任意位置失去一个 H 原子的 



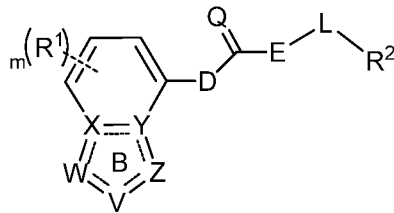
吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、

26. 权利要求 16-25 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 每个 R^4 独立地选自 H、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-6} 烷基; 优选, 每个 R^4 独立地选自 H、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基; 进一步优选, 每个 R^4 独立地选自 H、三氟甲基、甲基或乙基。

27. 权利要求 16-26 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^5 选自羟基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基或三氯甲基; 优选, R^5 选自羟基或三氟甲基。

28. 权利要求 16-27 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^6 选自 H 或卤素; 优选, R^6 选自 H 或氯。

29. 式 III 的化合物或其药学上可接受的盐,



式 III

其中,

环 B 为芳香环, 其中, W、V、X、Y 和 Z 中的 1 个、2 个、3 个或 4 个选自 N 或 NH, 其它选自 C 或 CH, 具体的,

- i) Y 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, X 是 C;
- ii) Y、Z、V 和 W 是 N, X 是 C;
- iii) X 和 V 是 N, Z 和 W 是 CH, Y 是 C;
- iv) Y、Z 和 V 是 N, W 是 CH, X 是 C;
- v) X、Z 和 V 是 N, W 是 CH, Y 是 C;
- vi) X 是 N, Z、V 和 W 是 CH, Y 是 C;
- vii) Y 是 N, Z、V 和 W 是 CH, X 是 C;
- viii) Z 是 NH, V 和 W 是 CH, X 和 Y 是 C;
- ix) V 是 NH, Z 和 W 是 CH, X 和 Y 是 C;
- x) W 是 NH, V 和 Z 是 CH, X 和 Y 是 C;
- xi) V 和 W 是 N 或 NH, Z 是 CH, X 和 Y 是 C;
- xii) V 和 Z 是 N 或 NH, W 是 CH, X 和 Y 是 C;
- xiii) Z 和 W 是 N 或 NH, V 是 CH, X 和 Y 是 C;
- xiv) Y 和 W 是 N, V 和 Z 是 CH, X 是 C;
- xv) X 和 W 是 N, V 和 Z 是 CH, Y 是 C;
- xvi) X 和 Z 是 N 或 NH, V 和 W 是 CH, Y 是 C;
- xvii) Y 和 Z 是 N, V 和 W 是 CH, X 是 C;
- xviii) Y、V 和 W 是 N, Z 是 CH, X 是 C;
- xix) Z、V 和 W 是 N 或 NH, X 和 Y 是 C;
- xx) X、W 和 V 是 N, Z 是 CH, Y 是 C;
- xxi) Y、Z 和 W 是 N, V 是 CH, X 是 C; 或
- xxii) X、Z、V 和 W 是 N, Y 是 C;

Q 为 O 或 S;

D 选自 NH、O、S 或 CH_2 ;

E 选自 NH、O 或 CH_2 ;

L 选自单键、S、SO、 SO_2 、CO、 $C(O)O$ 、 $S(O)O$ 或 $S(O)_2O$;

每个 R^1 独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 杂环烷基;

R^2 选自 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、6-12 元芳基或含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-12 元杂芳基, 其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代;

R^3 选自卤素、氰基、硝基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH_2 -、 C_{3-6} 环烷基 CH_2 -、 C_{3-6} 杂环烷基 CH_2 -、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH_2 -、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)R^4$ 、 $-S(O)OR^4$ 、 $-S(O)N(R^4)_2$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2OR^4$ 、 $-S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-OC(O)OR^4$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(O)R^4$ 、

$-N(R^4)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)S(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^4)_2$ 或 $-P(O)(OR^4)_2$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基 CH_2 -、 C_{3-6} 杂环烷基 CH_2 -、含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基 CH_2 -可任选地被一个或多个独立地选自 R^5 的基团取代；

每个 R^4 独立地选自 H、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、苯基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基；

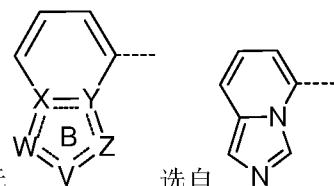
R^5 选自卤素、氨基、氰基、羟基、 $-COOH$ 、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 杂环烷基；

m 为 0、1 或 2。

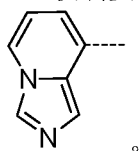
30. 权利要求 29 所述的化合物或其药学上可接受的盐，每个 R^1 独立地选自卤素、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-6} 烷基；优选，每个 R^1 独立地选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基或三氯甲基；进一步优选，每个 R^1 独立地选自氯或三氟甲基。

31. 权利要求 29 或 30 所述的化合物或其药学上可接受的盐， m 为 0 或 1。

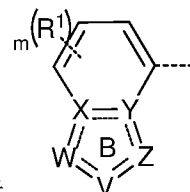
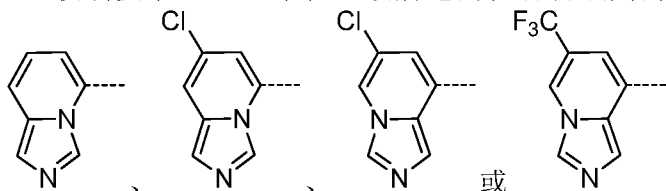
32. 权利要求 29-31 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，环 B 为芳香环，其中，i) Y 和 V 是 N，Z 和 W 是 CH，X 是 C；ii) X 和 V 是 N，Z 和 W 是 CH，Y 是 C。



33. 权利要求 29-32 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，结构单元



34. 权利要求 29-33 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，结构单元

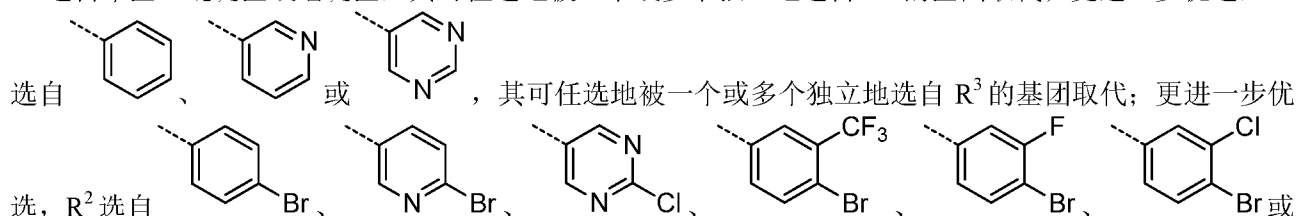


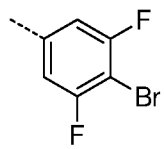
35. 权利要求 29-34 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，D 选自 NH、O 或 CH_2 ；E 选自 NH、O 或 CH_2 。

36. 权利要求 29-35 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐， $-D-C(Q)-E$ -选自 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)CH_2-$ 或 $-CH_2C(O)NH-$ 。

37. 权利要求 29-36 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，L 选自单键。

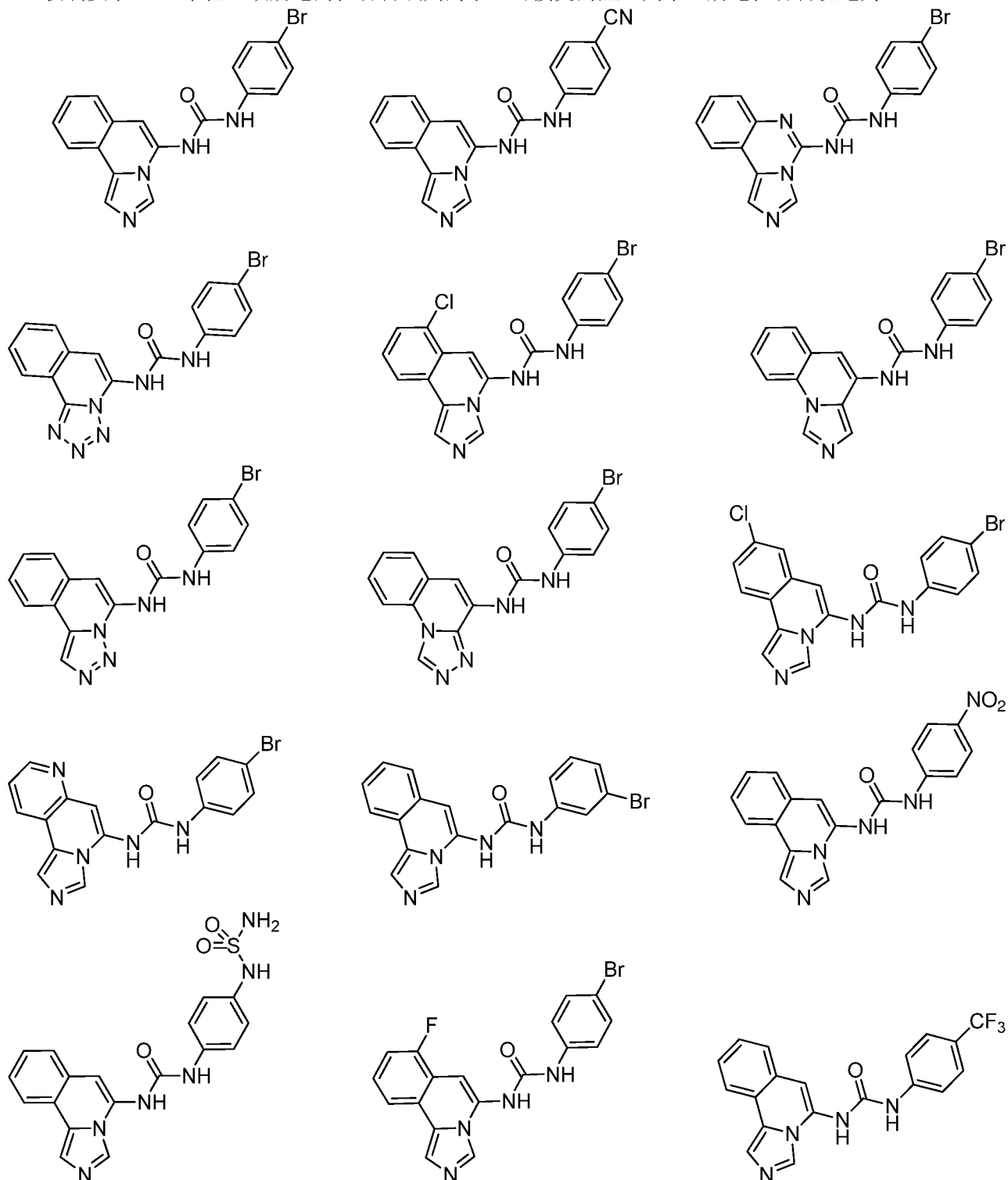
38. 权利要求 29-37 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐， R^2 选自苯基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代；优选， R^2 选自苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、三嗪基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代；进一步优选， R^2 选自苯基、吡啶基或嘧啶基，其可任选地被一个或多个独立地选自 R^3 的基团取代；更进一步优选， R^2

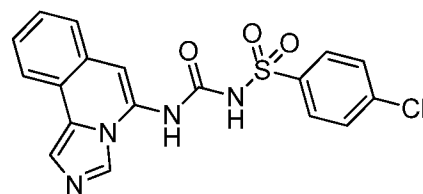
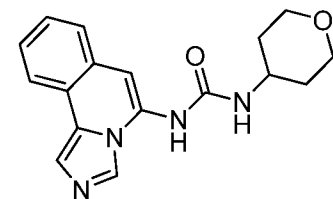
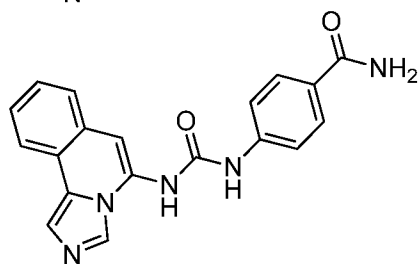
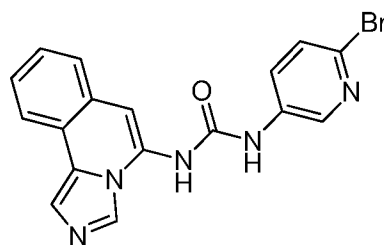
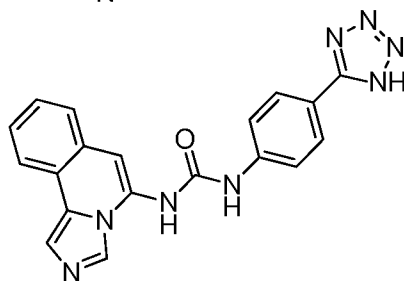
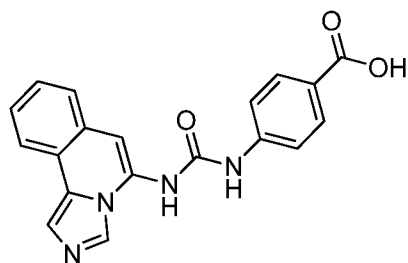
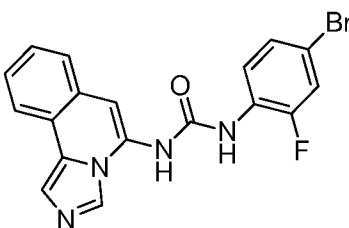
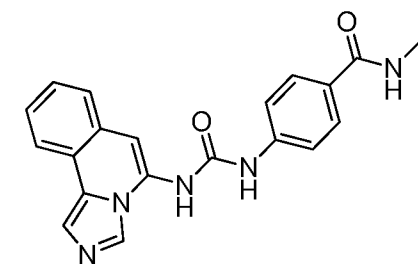
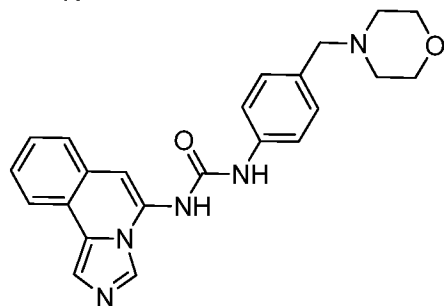
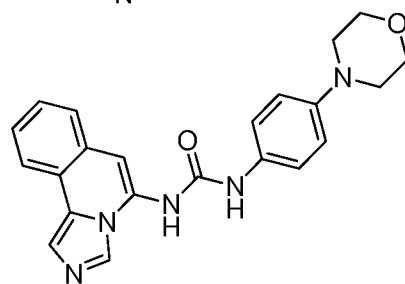
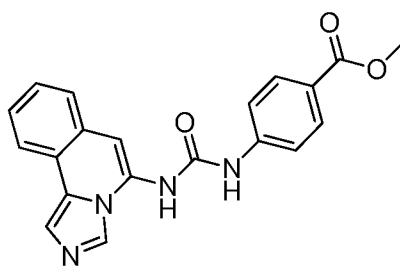
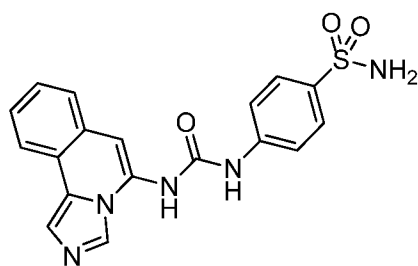
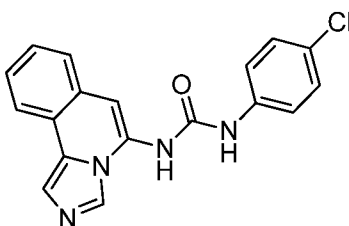
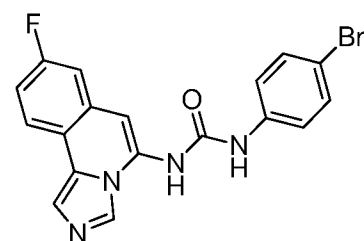
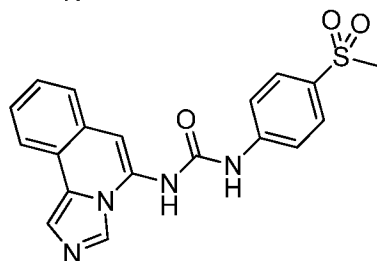
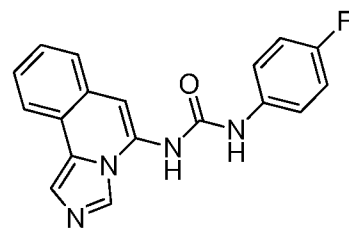
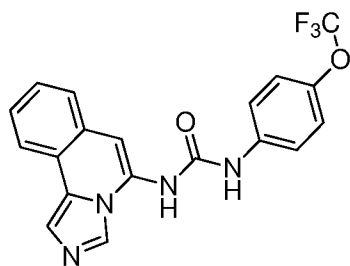
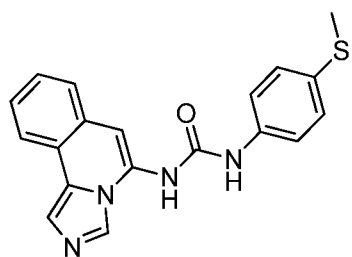


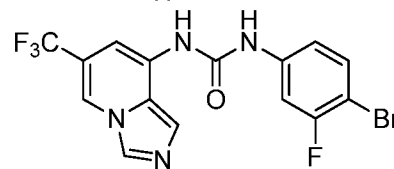
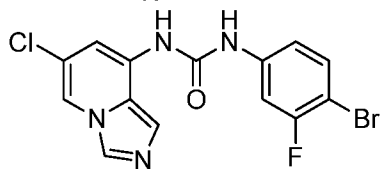
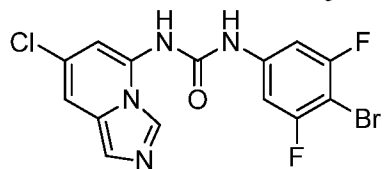
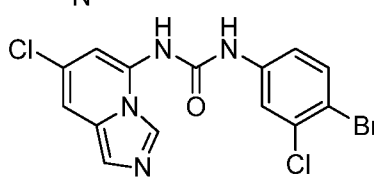
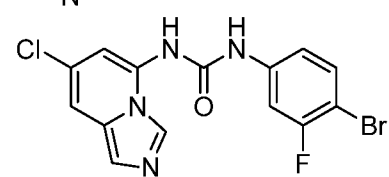
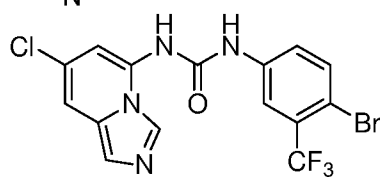
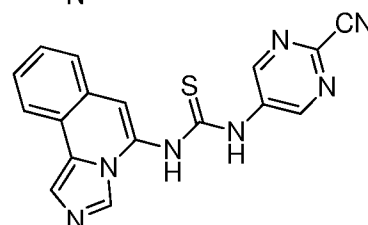
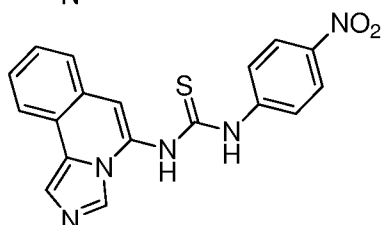
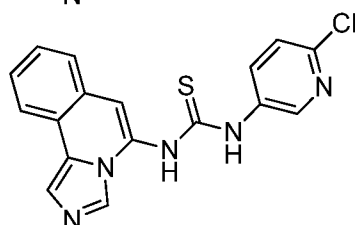
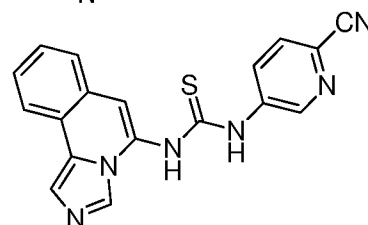
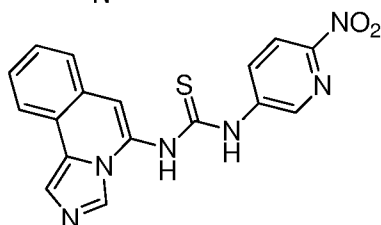
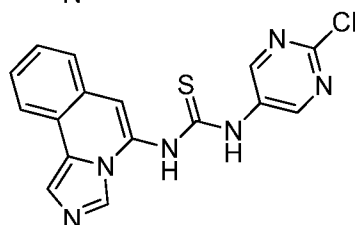
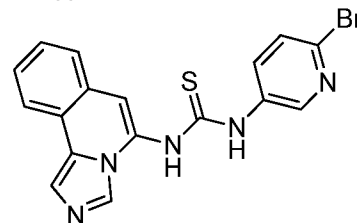
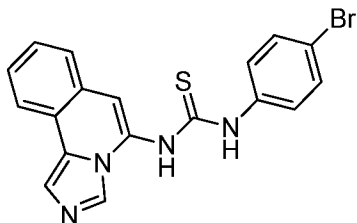
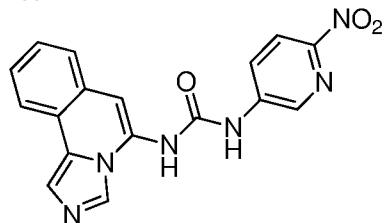
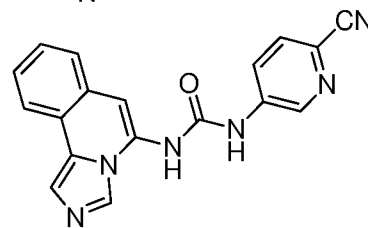
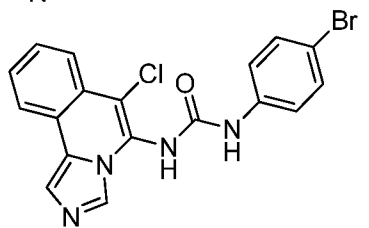
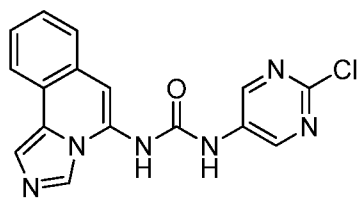
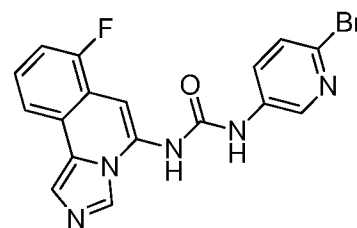
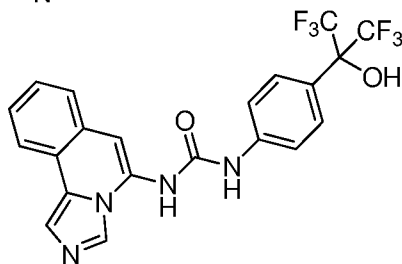
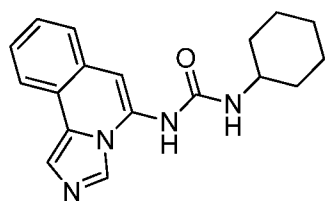
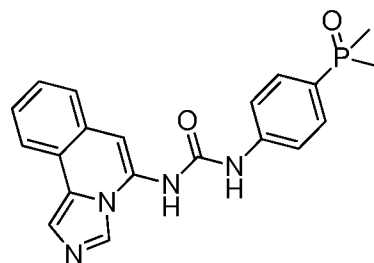
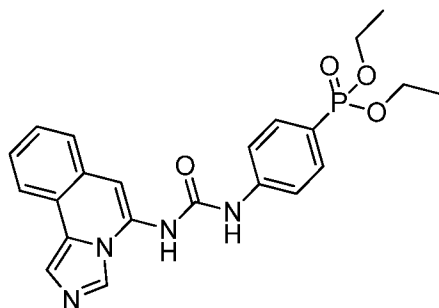
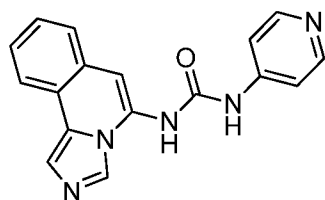


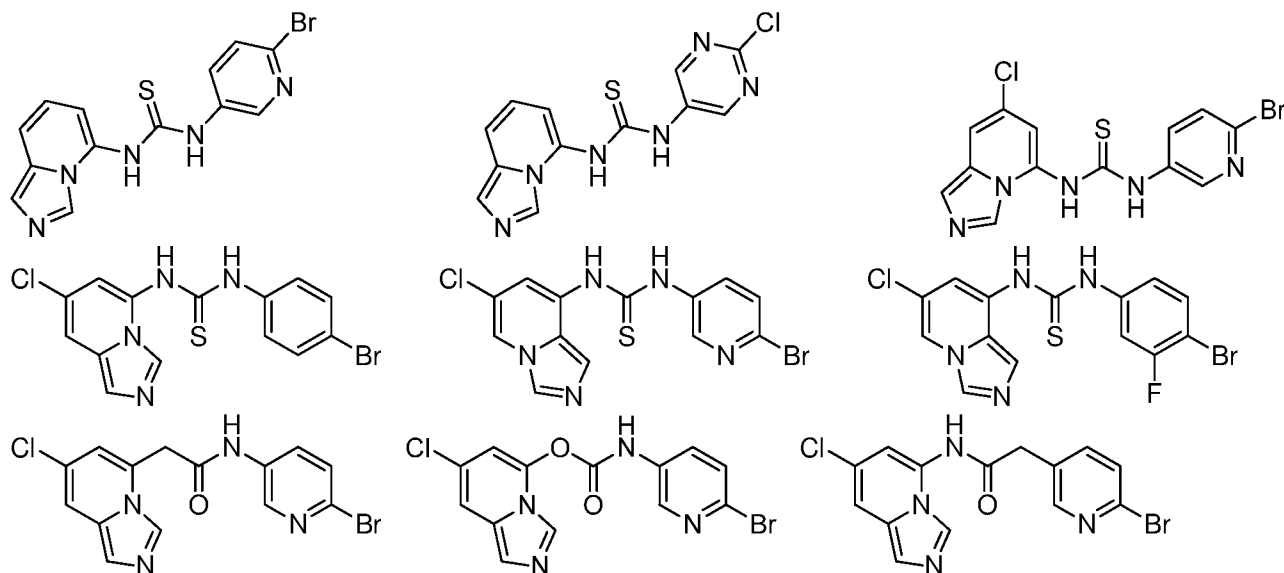
39. 权利要求 29-38 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^3 选自卤素或卤代 C_{1-3} 烷基; 优选, R^3 选自氟、氯、溴或三氟甲基。

40. 权利要求 1-39 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物优选为:









41. 药物组合物，其包含治疗有效量的式 I、式 II 或式 III 化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

42. 权利要求 1-40 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐治疗由吡咯胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 和色氨酸 2,3-加氧酶 (TDO) 介导的免疫抑制疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物、优选人类给予治疗有效量的式 I、式 II 或式 III 化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求 41 所述的药物组合物。

43. 权利要求 1-40 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 41 所述的药物组合物在制备预防或者治疗由吡咯胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 和色氨酸 2,3-加氧酶 (TDO) 介导的免疫抑制疾病的药物中的用途。

44. 权利要求 43 所述的用途，所述免疫抑制疾病与传染性疾病或癌症相关，所述传染性疾病选自下列病毒感染：流感、丙型肝炎病毒 (HCV)、人乳头状瘤病毒 (HPV)、巨细胞病毒 (CMV)、脊髓灰质炎病毒、带状疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、爱泼斯坦-巴尔二氏病毒 (EBV) 或柯萨奇病毒；所述癌症选自结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头或颈癌、淋巴瘤、白血病或黑色素瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/079718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04 (2006.01) i; C07D 471/04 (2006.01) i; C07D 471/14 (2006.01) i; C07D 231/56 (2006.01) i; A61K 31/381 (2006.01) i;
A61K 31/41 (2006.01) i; A61P 31/00 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 37/00 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 487; C07D 471; C07D 231; A61K 31; A61P 31; A61P 35; A61P 37

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

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

CNABS; CNTXT; CNKI; VEN; USTXT; WOTXT; EPTXT; STN: 正大天晴, 润众, 赛林泰, 王大可, 张英利, 王树龙, 闵汪洋, 陈坤成, 刘志华, 刘希杰, 胡远东, 赵娜, 彭勇, 罗鸿, 田心, 张喜全, 咪唑, 吡啶, 异喹啉, 双加氧酶, 抑制剂, 肿瘤, 癌症, 病毒, structural search based on formulas II and III, IDO, TDO, imidazole, pyridine, isoquinoline, dioxygenase, inhibitor, cancer, tumor, tumour

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PAWAR C. D. et al. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Substituted Acetamido-4-substituted-thiazole-5-indazole Derivatives. Research & Reviews: Journal of Chemistry. 02 September 2016 (02.09.2016), 5(3), ISSN: 2319-9849, pp. 28-33, specially p. 29, figure 1	1-4, 8-13, 15, 29-31, 35-38
A	CN 105884780 A (SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO., LTD.) 24 August 2016 (24.08.2016), description, page 2, paragraph [0007] to page 3, paragraph [0021] and page 9, paragraph [0068] to page 12, paragraph [0071]	1-44
A	CN 106478634 A (SHANGHAI YINGLI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 08 March 2017 (08.03.2017), entire document	1-44

☒ 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 20 April 2018	Date of mailing of the international search report 31 May 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 ZANG, Lihong Telephone No. (86-512) 88996851

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2018/079718

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2018036414 A1 (BEIJING INNOCARE PHARMA TECHNOLOGY CO., LTD.) 01 March 2018 (01.03.2018), description, page 3, the last paragraph to page 5, paragraph 2, pages 15-23, compounds 1-14, 19, 20, 41 and 63	1-15, 29-44
PX	CN 107033087 A (XIHUA UNIVERSITY) 11 August 2017 (11.08.2017), description, page 1, paragraph [0007] to page 2, paragraph [0016], page 3, paragraphs [0026]-[0028]	1-15, 29-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/079718

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105884780 A	24 August 2016	None	
CN 106478634 A	08 March 2017	None	
WO 2018036414 A1	01 March 2018	None	
CN 107033087 A	11 August 2017	CN 107619392 A	23 January 2018
		CN 107840826 A	27 March 2018
		WO 2017133258 A1	10 August 2017

A. 主题的分类 C07D 487/04(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 471/14(2006.01)i; C07D 231/56(2006.01)i; A61K 31/381(2006.01)i; A61K 31/41(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																	
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D487; C07D471; C07D231; A61K31; A61P31; A61P35; A61P37 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS;CNTXT;CNKI;VEN;USTXT;WOTXT;EPTXT;STN; 正大天晴, 润众, 赛林泰, 王大可, 张英利, 王树龙, 闵汪洋, 陈 坤成, 刘志华, 刘希杰, 胡远东, 赵娜, 彭勇, 罗鸿, 田心, 张喜全, 咪唑, 吡啶, 异喹啉, 双加氧酶, 抑制剂, 肿 瘤, 癌症, 病毒, 根据式 II、III 进行结构检索, IDO, TDO, imidazole, pyridine, isoquinoline, dioxygenase, inhibitor, cancer, tumor, tumour																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>PAWAR C.D. 等. "Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Substituted Acetamido-4-substituted-thiazole-5-indazole Derivatives" Research & Reviews: Journal of Chemistry, 第5卷, 第3期, 2016年 9月 2日 (2016 - 09 - 02), ISSN: 2319-9849, 第28-33页, 尤其是第29页图1</td> <td>1-4、8-13、15、 29-31、35-38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105884780 A (上海迪诺医药科技有限公司) 2016年 8月 24日 (2016 - 08 - 24) 说明书第2页第[0007]段至第3页[0021]段, 第9页第[0068]段至第12页第[0071]段</td> <td>1-44</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106478634 A (上海瓊黎药业有限公司) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 全文</td> <td>1-44</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2018036414 A1 (北京诺诚健华医药科技有限公司) 2018年 3月 1日 (2018 - 03 - 01) 说明书第3页最后一段至第5页第2段, 第15-23页化合物1-14、19、20、41、63</td> <td>1-15、29-44</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	PAWAR C.D. 等. "Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Substituted Acetamido-4-substituted-thiazole-5-indazole Derivatives" Research & Reviews: Journal of Chemistry, 第5卷, 第3期, 2016年 9月 2日 (2016 - 09 - 02), ISSN: 2319-9849, 第28-33页, 尤其是第29页图1	1-4、8-13、15、 29-31、35-38	A	CN 105884780 A (上海迪诺医药科技有限公司) 2016年 8月 24日 (2016 - 08 - 24) 说明书第2页第[0007]段至第3页[0021]段, 第9页第[0068]段至第12页第[0071]段	1-44	A	CN 106478634 A (上海瓊黎药业有限公司) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 全文	1-44	PX	WO 2018036414 A1 (北京诺诚健华医药科技有限公司) 2018年 3月 1日 (2018 - 03 - 01) 说明书第3页最后一段至第5页第2段, 第15-23页化合物1-14、19、20、41、63	1-15、29-44
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	PAWAR C.D. 等. "Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Substituted Acetamido-4-substituted-thiazole-5-indazole Derivatives" Research & Reviews: Journal of Chemistry, 第5卷, 第3期, 2016年 9月 2日 (2016 - 09 - 02), ISSN: 2319-9849, 第28-33页, 尤其是第29页图1	1-4、8-13、15、 29-31、35-38															
A	CN 105884780 A (上海迪诺医药科技有限公司) 2016年 8月 24日 (2016 - 08 - 24) 说明书第2页第[0007]段至第3页[0021]段, 第9页第[0068]段至第12页第[0071]段	1-44															
A	CN 106478634 A (上海瓊黎药业有限公司) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 全文	1-44															
PX	WO 2018036414 A1 (北京诺诚健华医药科技有限公司) 2018年 3月 1日 (2018 - 03 - 01) 说明书第3页最后一段至第5页第2段, 第15-23页化合物1-14、19、20、41、63	1-15、29-44															
☒ 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 20日		国际检索报告邮寄日期 2018年 5月 31日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 臧丽红 电话号码 (86-512)88996851															

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/079718

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	105884780	A	2016年 8月 24日	无	
CN	106478634	A	2017年 3月 8日	无	
WO	2018036414	A1	2018年 3月 1日	无	
CN	107033087	A	2017年 8月 11日	CN 107619392 A	2018年 1月 23日
				CN 107840826 A	2018年 3月 27日
				WO 2017133258 A1	2017年 8月 10日