

(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
2017 年 8 月 24 日 (24.08.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/140272 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/14 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/074128
- (22) 国际申请日: 2017 年 2 月 20 日 (20.02.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610094757.0 2016 年 2 月 19 日 (19.02.2016) CN
201610247693.3 2016 年 4 月 20 日 (20.04.2016) CN
201610324408.3 2016 年 5 月 16 日 (16.05.2016) 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海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。南京明德新药研发股份有限公司 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市高新区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。
- (72) 发明人: 刘世岚 (LIU, Shilan); 中国江苏省南京市高新区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。王大海 (WANG, Dahai); 中国江苏省南京市高新区高新路 9 号商务办公楼 218 室,

Jiangsu 210032 (CN)。梁贵柏 (LIANG, Guibai); 中国江苏省南京市高新区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。胡国平 (HU, Guoping); 中国江苏省南京市高新区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。黎健 (LI, Jian); 中国江苏省南京市高新区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国江苏省南京市高新区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。

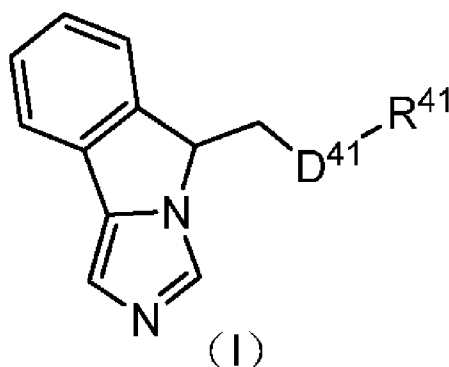
(74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限公司 (BEIJING SUNHOPE INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市海淀区知春路 9 号坤讯大厦 1106 室, Beijing 100191 (CN)。

(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, 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。

[见续页]

(54) Title: TRICYCLIC COMPOUND ACTING AS IMMUNOMODULATOR

(54) 发明名称: 作为免疫调节剂的三并环化合物



(57) Abstract: The present application relates to the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt and pharmaceutical composition thereof, the compound of formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt and pharmaceutical composition thereof having indole-2, 3-dioxygenase (IDO) inhibitory activity, and being able to treat immunosuppressive diseases mediated by indole-2, 3-dioxygenase (IDO), such as infectious diseases or cancer.

(57) 摘要: 本申请涉及通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐及其药物组合物, 所述通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐及其药物组合物具有吲哚 2,3-双加氧酶 (IDO) 抑制活性, 能治疗由吲哚 2,3-双加氧酶 (IDO) 介导的免疫抑制疾病, 如传染性疾病或癌症。



WO 2017/140272 A1



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

根据细则 4.17 的声明:

— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

作为免疫调节剂的三并环化合物

相关申请的引用

本申请要求于 2016 年 02 月 19 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201610094757.0 号中国专利申请申请的权益，于 2016 年 04 月 20 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201610247693.3 号中国专利申请申请的权益，于 2016 年 05 月 16 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201610324408.3 号中国专利申请申请的权益，在此将其各自的全部内容以援引的方式整体并入文本中。

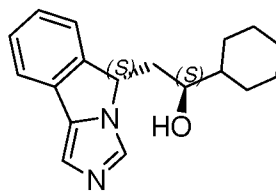
技术领域

本申请属于医药领域，具体涉及作为免疫调节剂的三并环化合物或其药学上可接受的盐。

申请背景

色氨酸(Trp)为蛋白质、烟酸和神经递质 5-羟色胺生物合成所必需的一种氨基酸，吲哚胺 2,3-双加氧酶(也称作 INDO 或 IDO)催化将 L-色氨酸降解为 N-甲酰犬尿氨酸的第一限速步骤。在人体细胞中，IFN- γ 刺激诱导 IDO 的激活，导致色氨酸耗尽，从而阻止刚地弓形虫和沙眼衣原体等色氨酸依赖细胞病原体的增长。IDO 的活性还对许多肿瘤细胞具有抗增殖作用，在异体肿瘤的排斥反应过程中，已发现体内 IDO 诱导，表明这种酶在肿瘤排斥过程中可能发挥的作用。

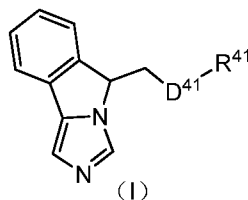
IDO 的小分子抑制剂可被开发以治疗或预防 IDO-相关疾病。例如，PCT 公开 WO 99/29310 报道了改变 T 细胞介导的免疫的方法，包括使用 IDO 抑制剂改变色氨酸和色氨酸代谢物的局部胞外浓度，所述 IDO 抑制剂诸如 1-甲基-DL-色氨酸、对-(3-苯并呋喃基)-DL-丙氨酸、对-[3-苯并(b)噻吩基]-DL-丙氨酸和 6-硝基-L-色氨酸(Munn, 1999)。在 WO 03/087347 中还报道了制备用于提高或降低 T 细胞耐受性的抗原呈递细胞的方法(Munn, 2003)。具有吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制活性的化合物还在 WO 2004/094409、WO 2009/073620、WO 2009/132238、WO2011/056652 和 WO 2012/142237 中报道。特别是，WO 2012/142237 的化合物包含一系列具有强力 IDO 抑制活性的三环(tricyclic)咪唑并异吲哚，其中包括 NLG-919，结构式如下所示：



NLG-919

发明内容

本申请提供通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

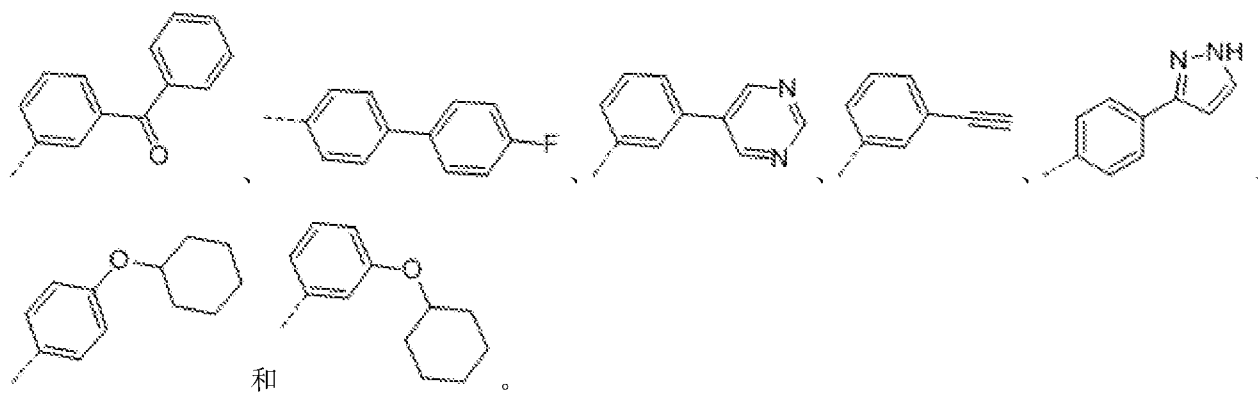
D⁴¹ 选自 NH、N(OH)、O、S、-NHC(=O)NH-、-NHC(=O)CH₂-、-NHC(=O)CH(CH₃)-、-NHC(=O)-、S(=O)和 S(=O)₂；

R⁴¹ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₅₋₆ 环烷基、5~12 元杂环烷基、6~12 元芳基、5~12 元杂芳基、N(R⁴²R⁴³)和 R⁴⁴-L-R⁴⁵；

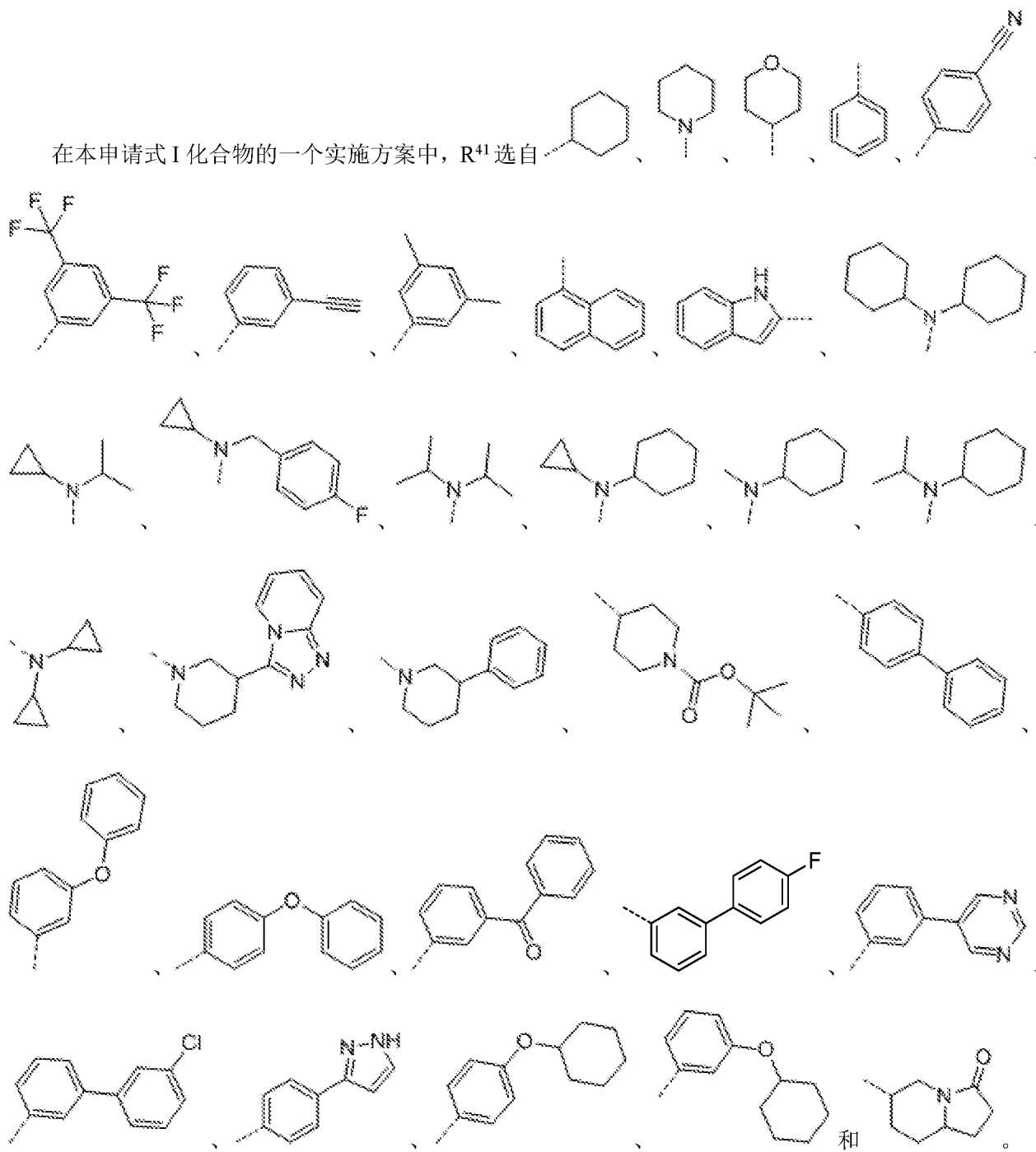
R⁴²、R⁴³ 分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 5~6 元芳基 C₁₋₃ 烷基；

R⁴⁴ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 5~6 元环烷基、5~6 元杂环烷基、5~6 元芳基和 5~9 元杂芳基；

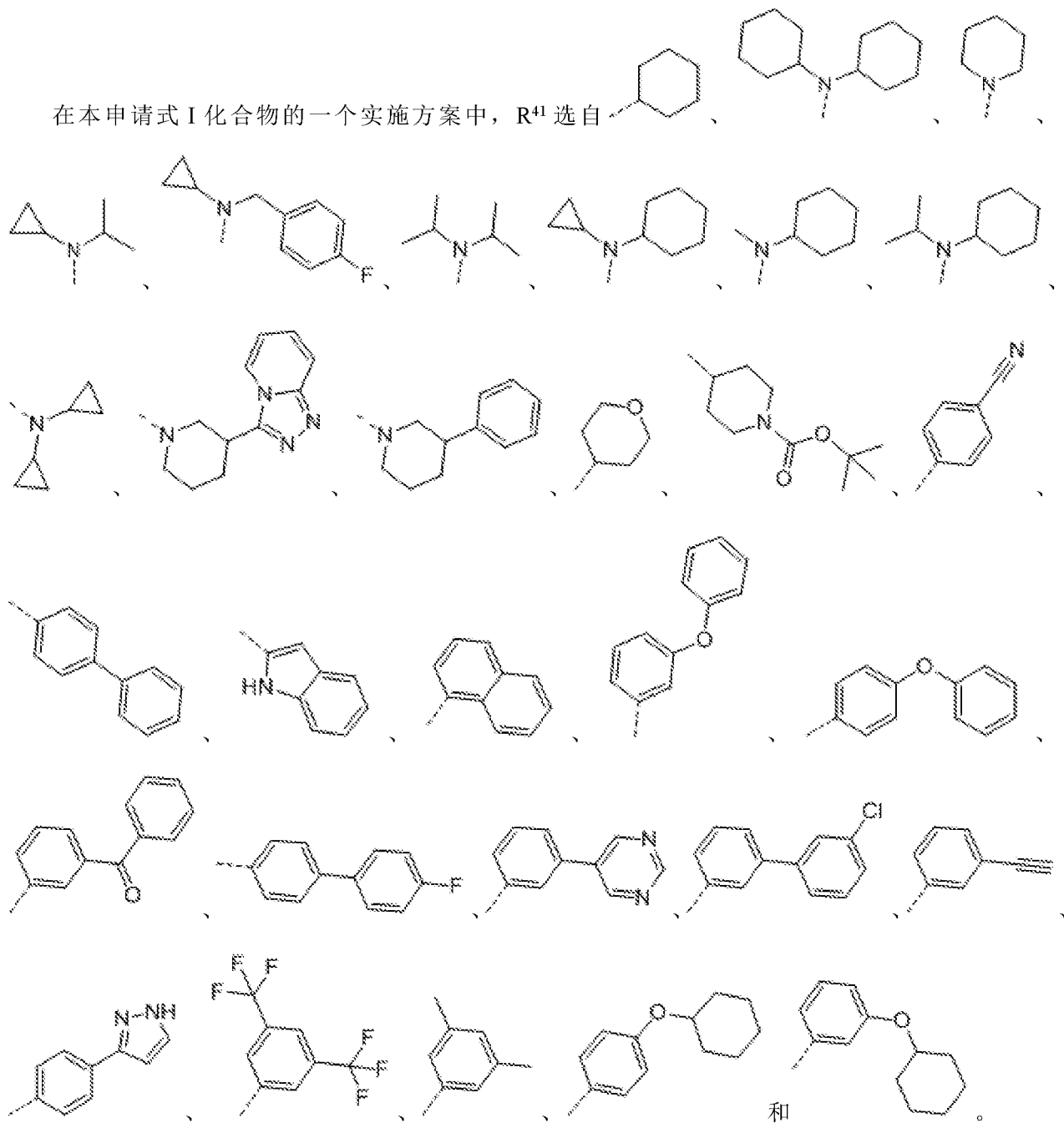
R⁴⁵ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₁₋₆ 烷基、5~6 元环烷基、5~6 元杂环烷基、5~6 元芳基和 5~9 元杂芳基；



在本申请式 I 化合物的一个实施方案中, R⁴¹ 选自

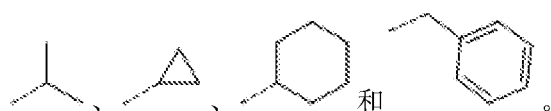


在本申请式 I 化合物的一个实施方案中, R⁴¹ 选自

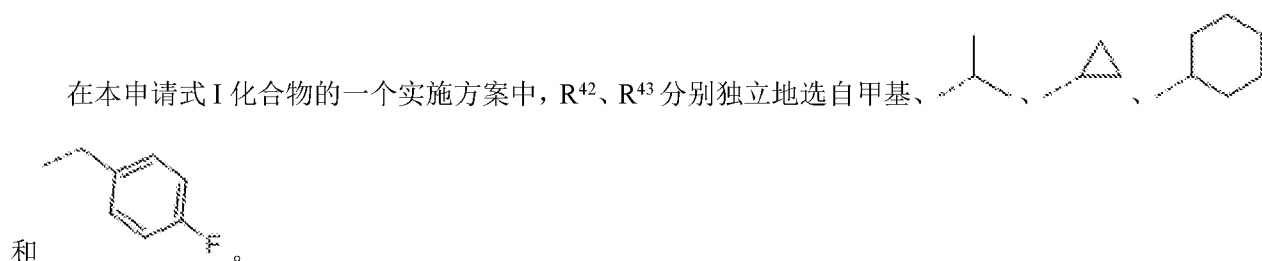


在本申请式 I 化合物的一个实施方案中, R^{42} 、 R^{43} 分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基 CH_2 、苯基 CH_2CH_2 、苯基 $CH_2CH_2CH_2$ 和苯基 $CH(CH_3)CH_2$ 。

10 在本申请式 I 化合物的一个实施方案中, R^{42} 、 R^{43} 分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的甲基、



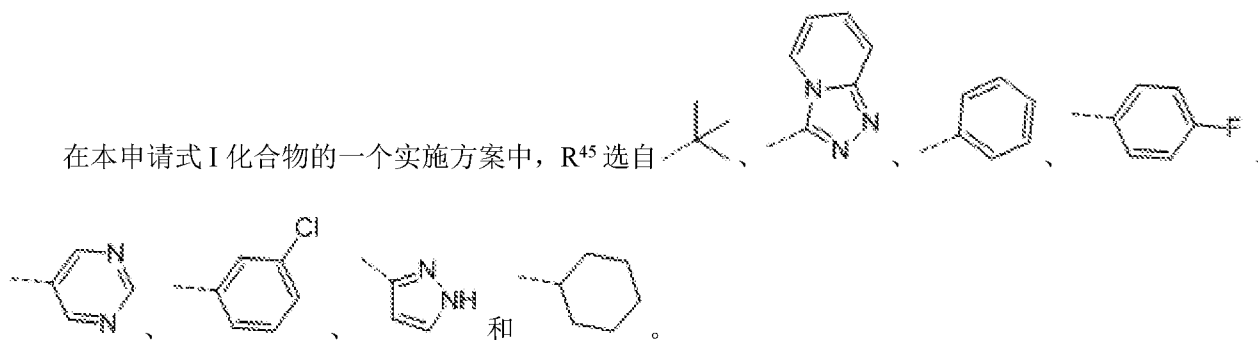
在本申请式 I 化合物的一个实施方案中, R⁴²、R⁴³ 分别独立地选自甲基、



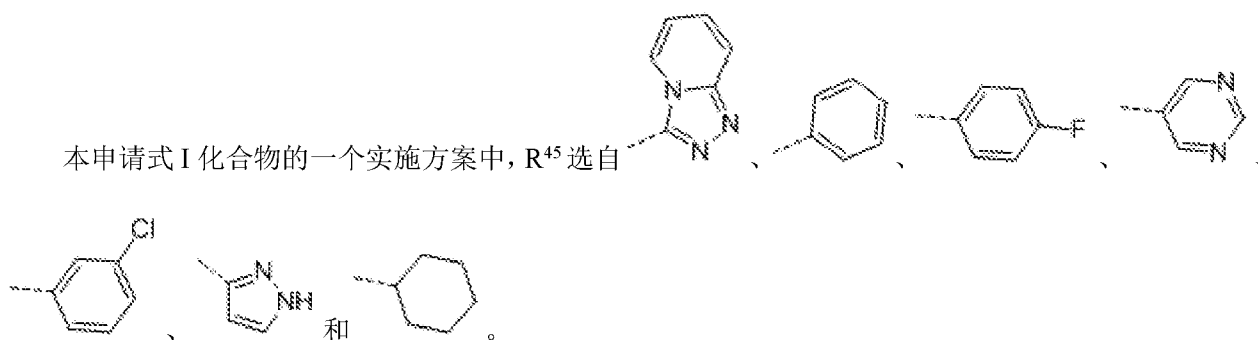
在本申请式I化合物的一个实施方案中,R⁴⁵选自任选被1、2或3个R取代的



在本申请式I化合物的一个实施方案中，R⁴⁵选自



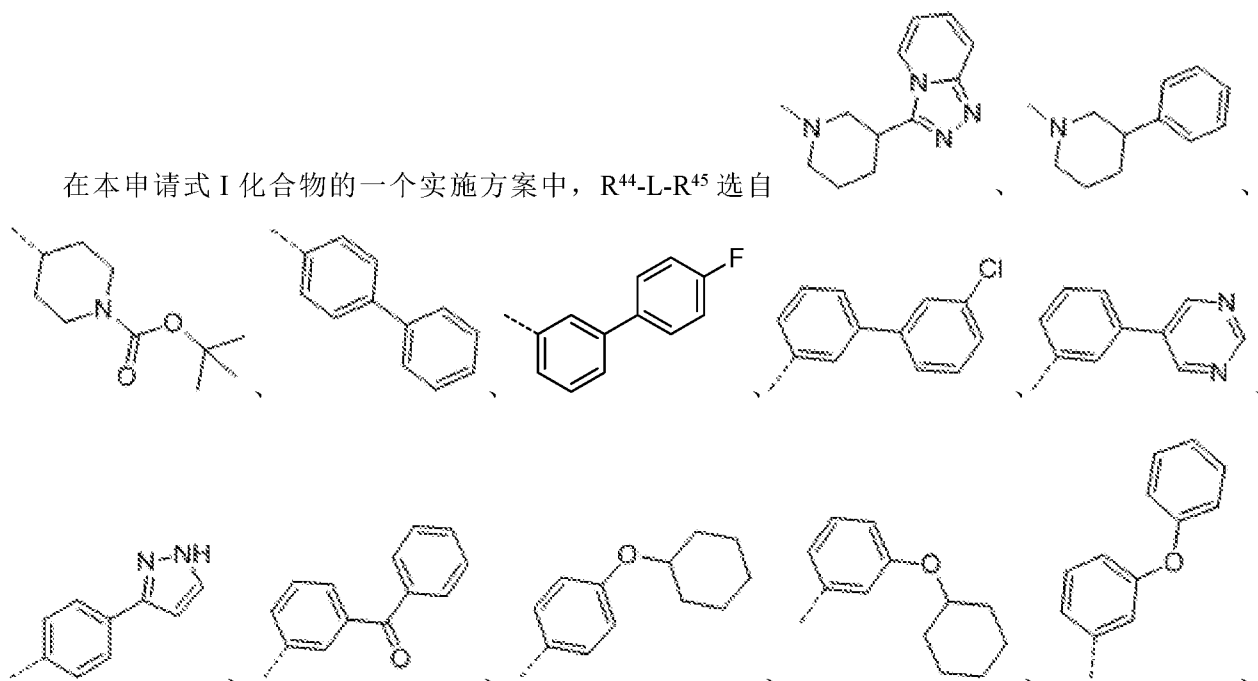
本申请式I化合物的一个实施方案中, R⁴⁵选自

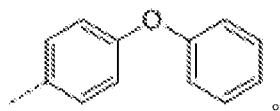


在本申请式 I 化合物的一个实施方案中, L 选自单键、O、S 和 C(=O)。

在本申请式 I 化合物的一个实施方案中, L 选自单键、O、C(=O)和 C(=O)O。

在本申请式 I 化合物的一个实施方案中, R⁴⁴-L-R⁴⁵ 选自



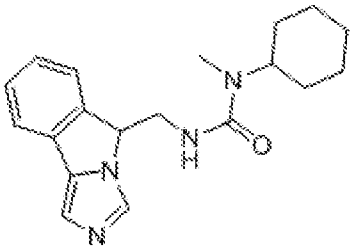
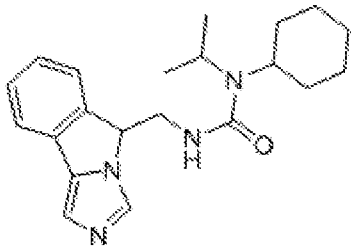
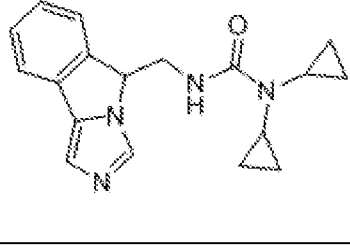
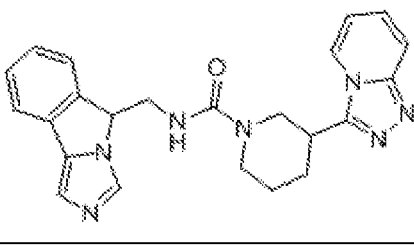
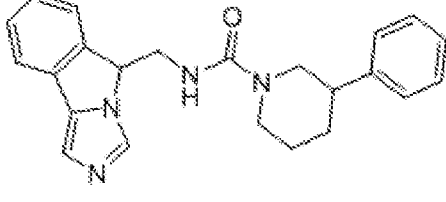
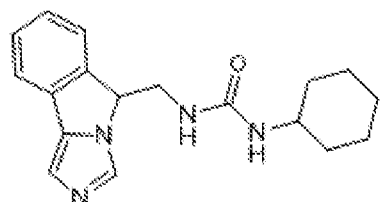
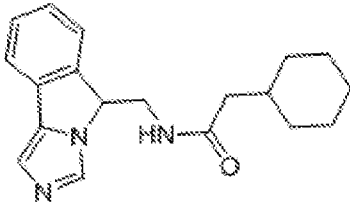
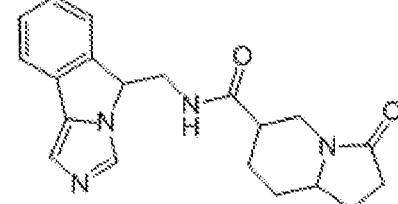
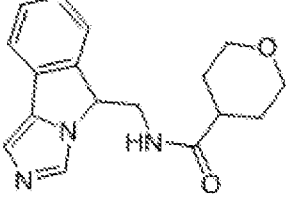
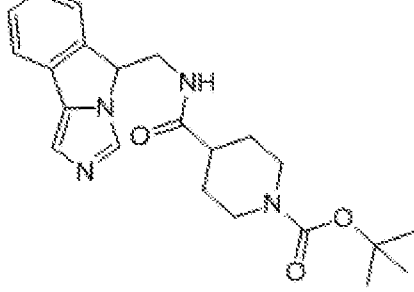
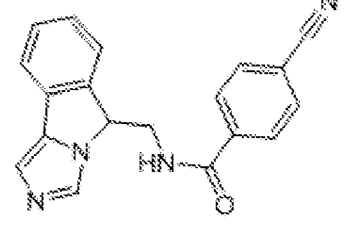
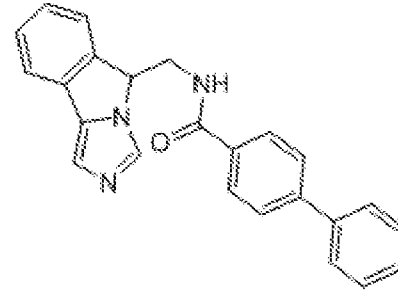


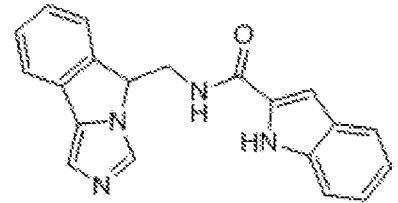
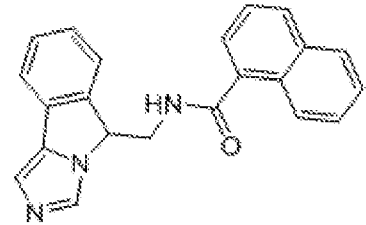
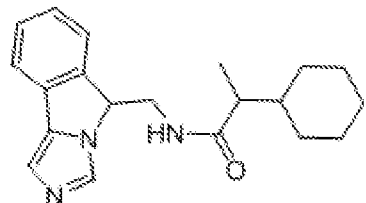
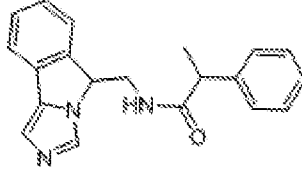
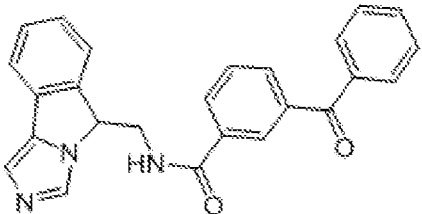
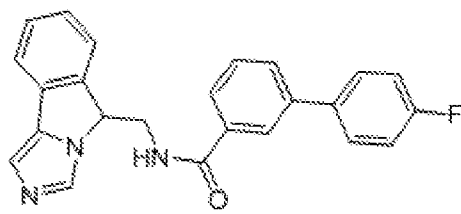
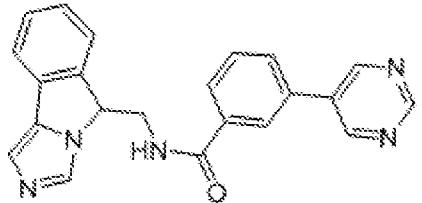
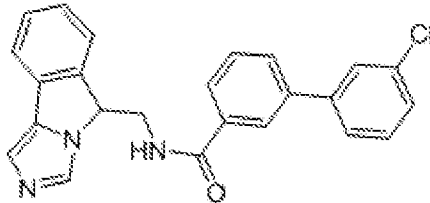
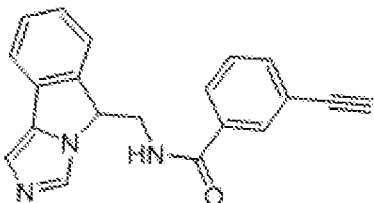
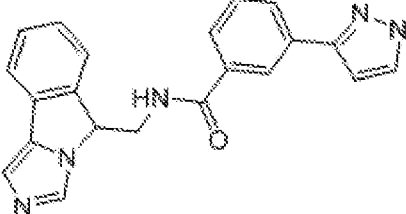
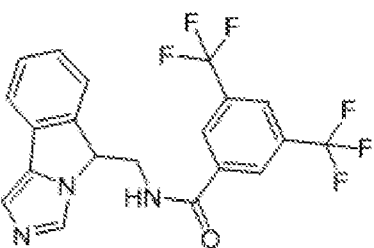
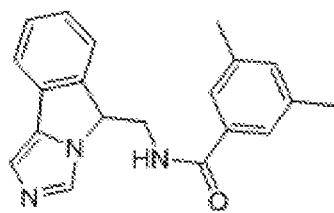
在本申请式 I 化合物的一个实施方案中, R 选自 OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、COOH、Me、Et、CH₂F、CHF₂、CF₃、NHCH₃、N(CH₃)₂ 和 $\text{---}\equiv\equiv\equiv$ 。

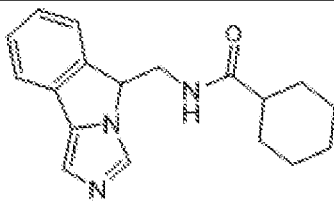
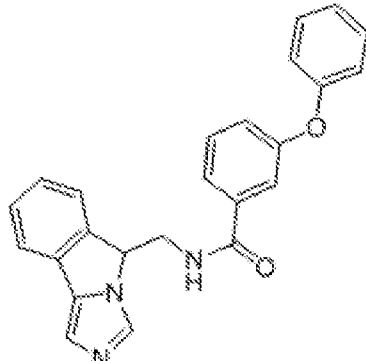
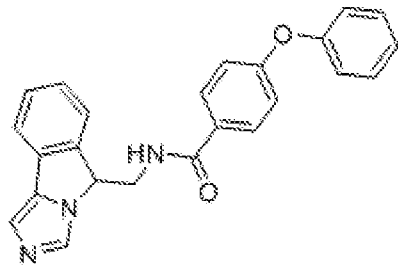
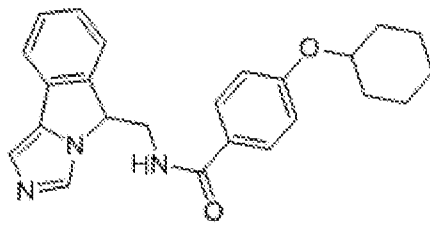
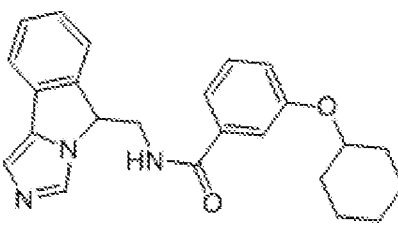
在本申请式 I 化合物的一个实施方案中, R 选自 F、Cl、CN、氧代基、Me、CF₃ 和 $\text{---}\equiv\equiv\equiv$ 。

5 本申请的一个方案在于提供了结构如下的化合物或其药学上可接受的盐:

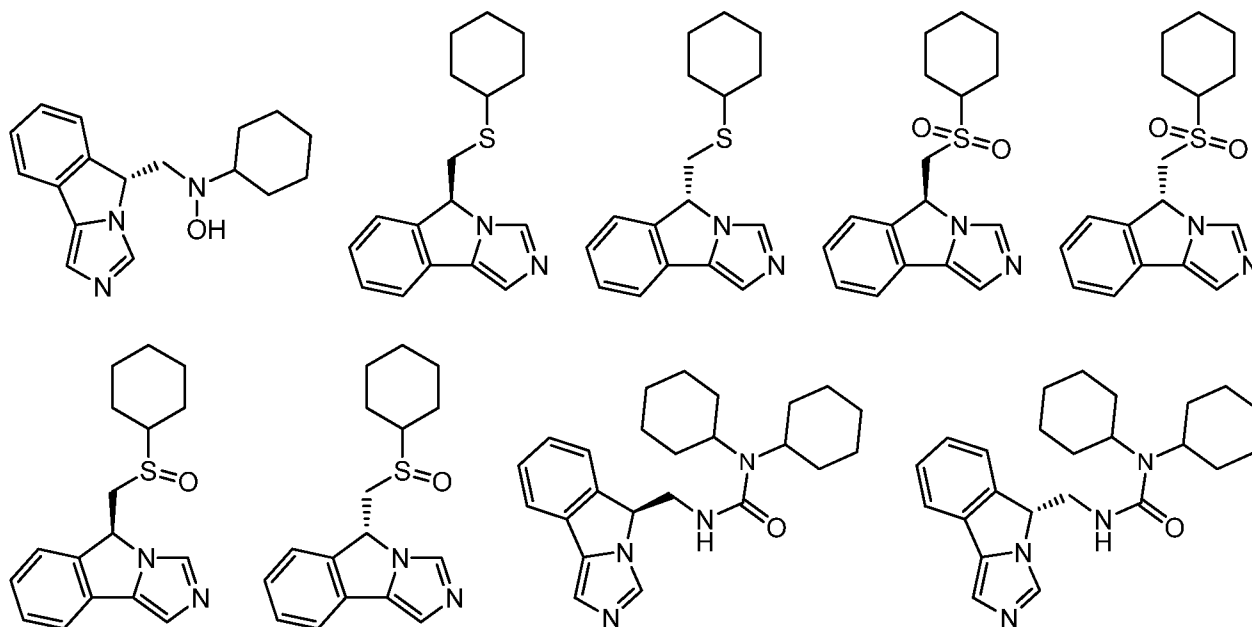
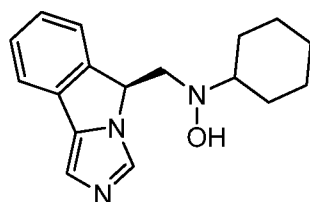
化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

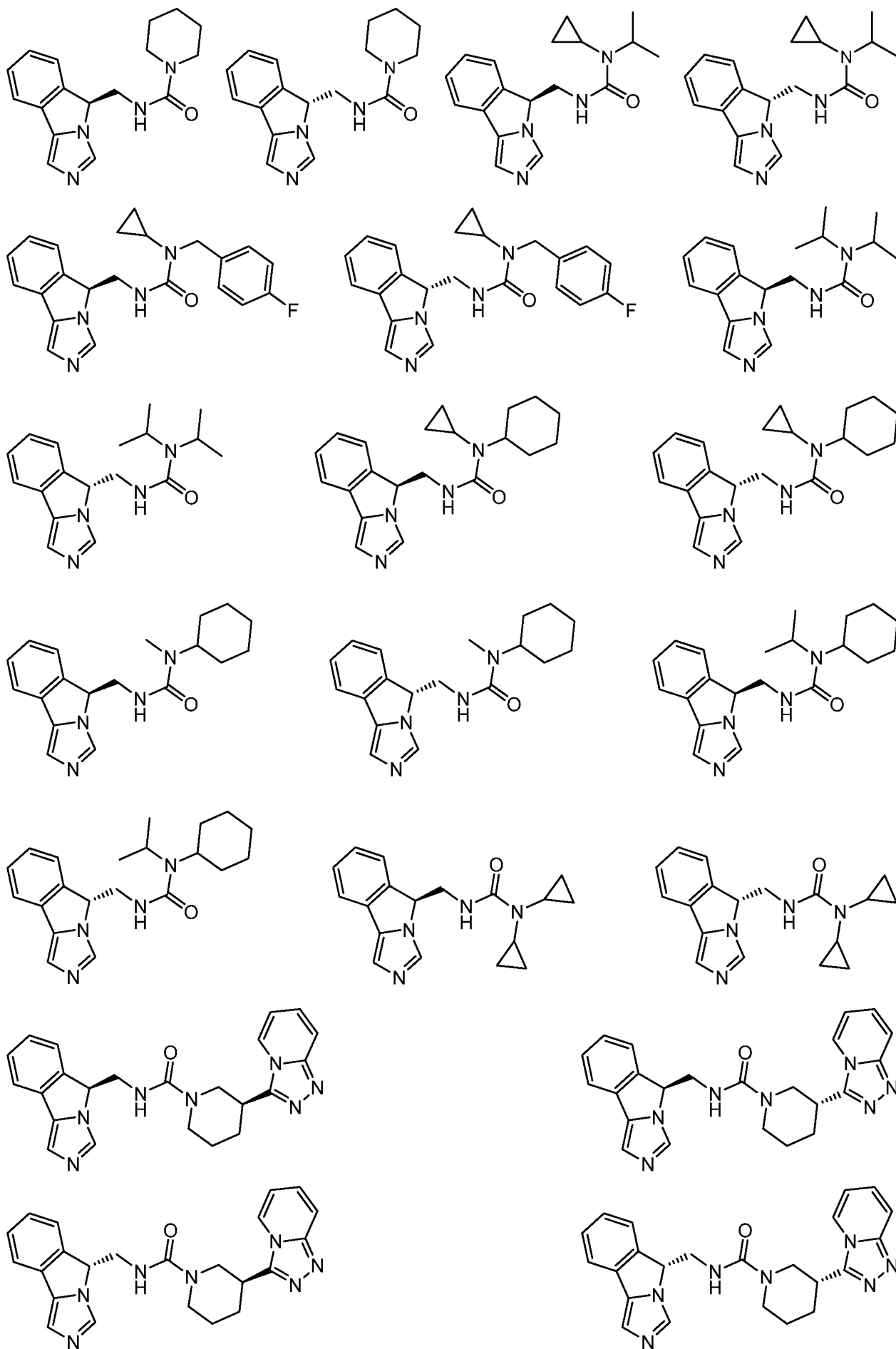
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

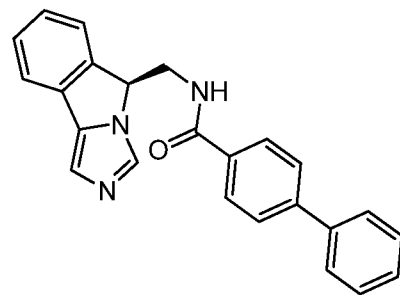
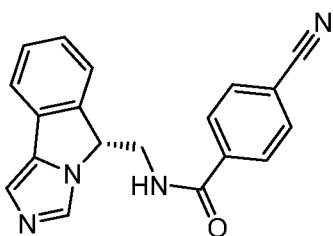
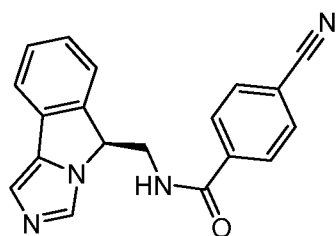
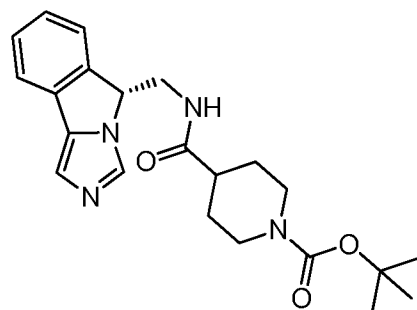
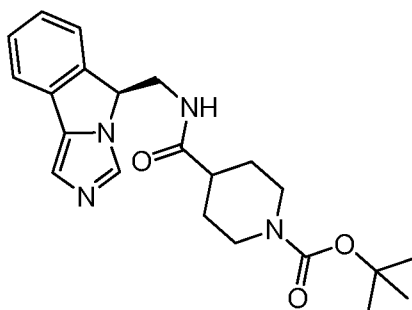
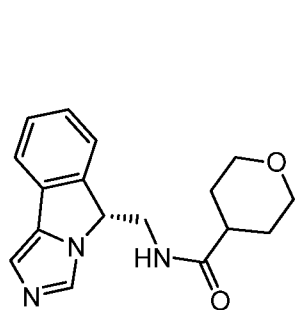
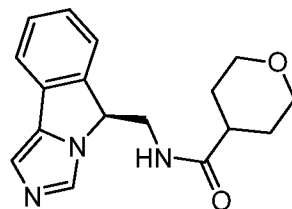
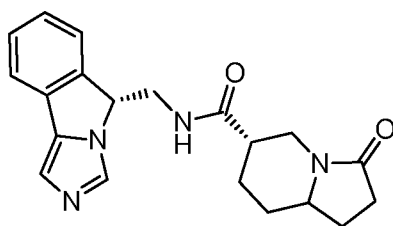
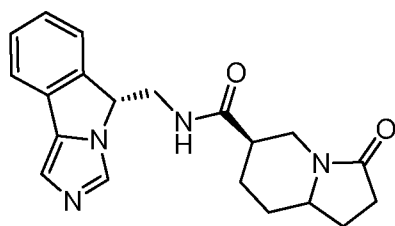
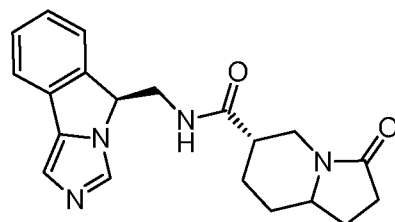
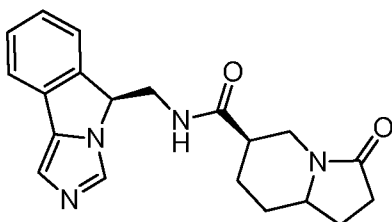
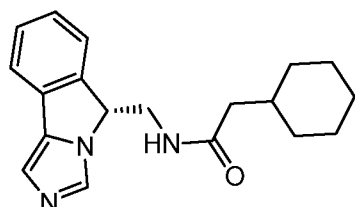
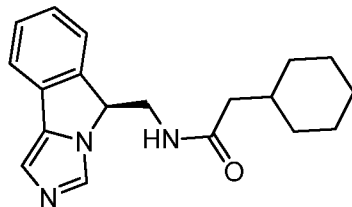
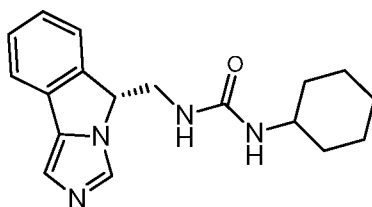
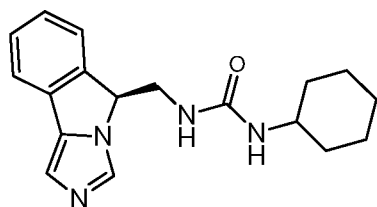
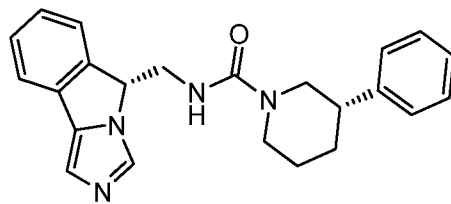
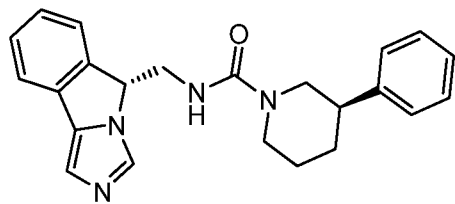
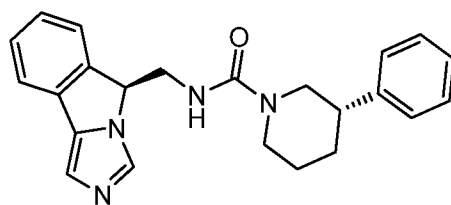
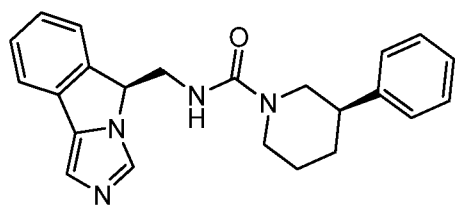
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

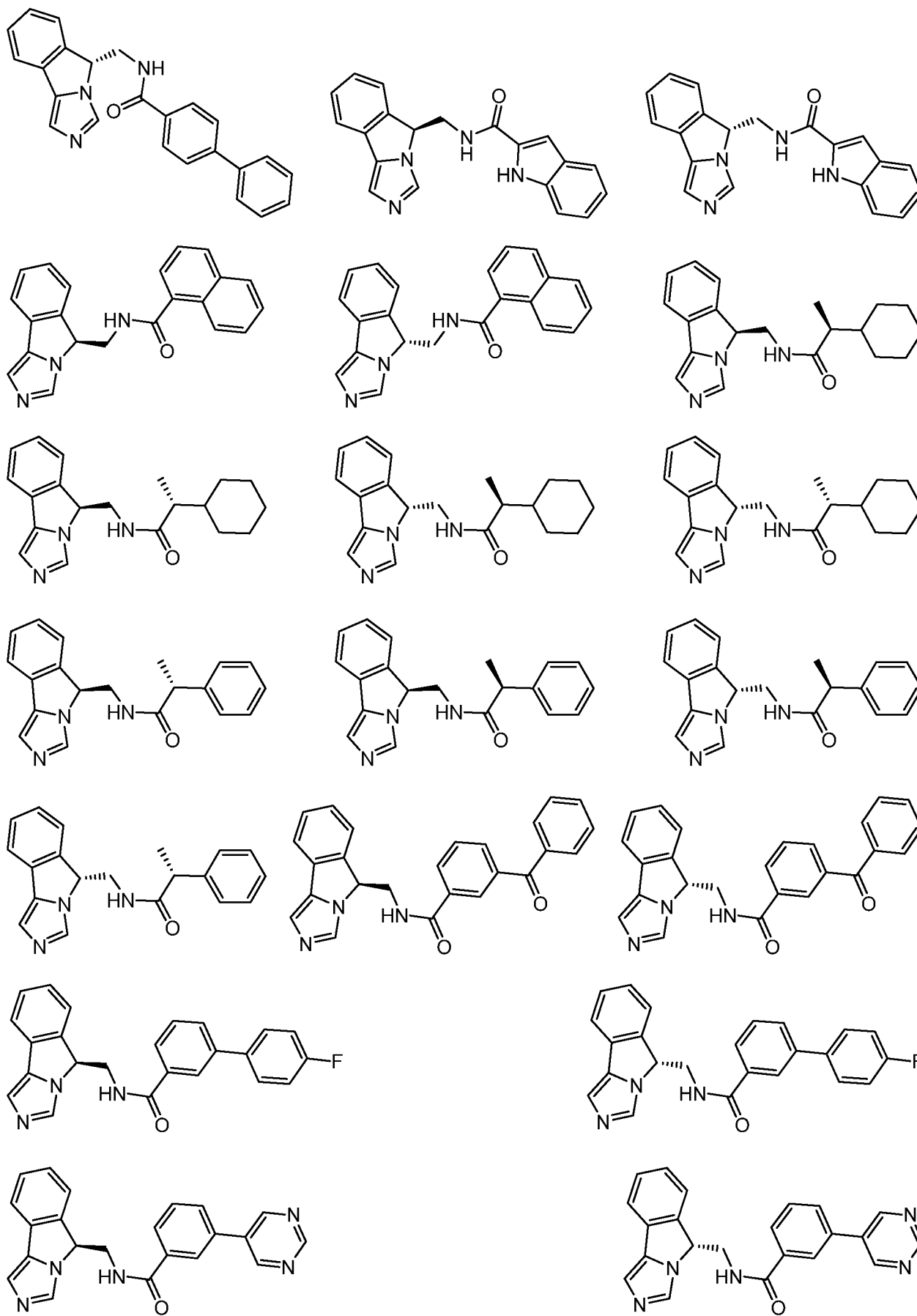
35		36	
37		38	
39		40	

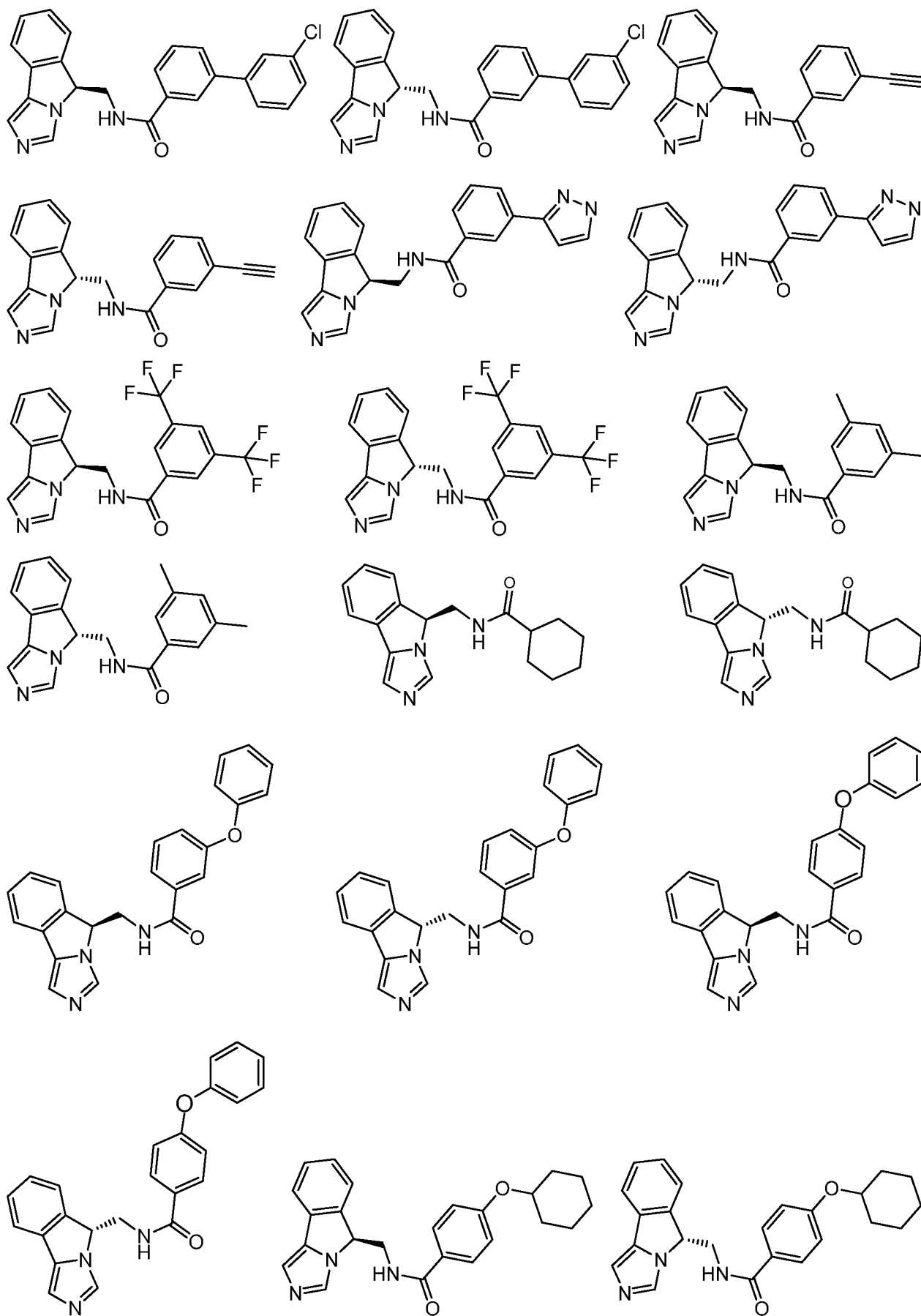
本申请的另一个方案在于提供了结构如下的化合物或其药学上可接受的盐：

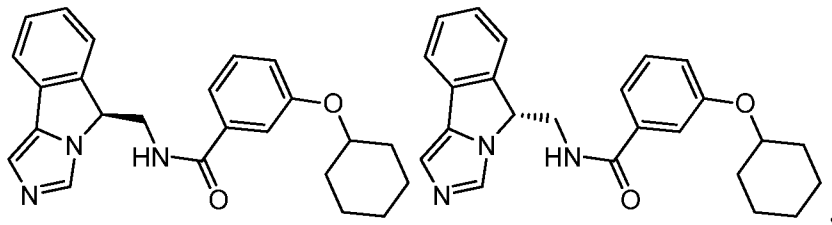












另一方面，本申请提供了药物组合物，其包含治疗有效量的通式 I 化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

另一方面，本申请提供了治疗由吲哚 2,3-双加氧酶(IDO)介导的免疫抑制疾病的方法，所述方法包括
5 给予有需要的个体通式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

另一方面，本申请提供了通式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物在制备用于治疗由 2,3-双加氧酶(IDO)介导的免疫抑制疾病的药物中的用途。

另一方面，本申请提供了用于治疗由 2,3-双加氧酶(IDO)介导的免疫抑制疾病的通式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

10 在本申请的一些实施方案中，所述免疫抑制疾病与传染性疾病或癌症相关。

在本申请的一些实施方案中，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、白血病或黑素瘤。

15 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。

除非本申请中另外要求，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
20 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
25 个实施方案中结合。

应当理解，在本申请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。

30 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。当本文中出现商品名时，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，指乙基可以是未被取代的(CH₂CH₃)、
35 单取代的(如 CH₂CH₂F)、多取代的(如 CHFCH₂F、CH₂CHF₂ 等)或完全被取代的(CF₂CF₃)。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，“C₃₋₁₀ 环烷基”指该环烷基具有 3-10 个碳原子。“C₀₋₆ 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。
40

本文中的数字范围是指给定范围中的各个整数。例如“C₁₋₁₀”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。

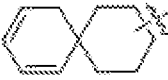
术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)(也称为氧代基)时，意味着两个氢原子被取代，
5 酮取代不会发生在芳香基上。

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。

10 当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(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。
15 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”是指本申请化合物的盐，作为通式 I 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。与有机碱形成的盐的非限制性实例包括但不限于与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺等形成的盐。与无机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。与有机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸等形成的盐。与碱性氨基酸形成的盐
25 的非限制性实例包括但不限于与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。与酸性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

本申请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。

35 本申请的通式 I 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，都包含在本申请的范围之内。本申请的通式 I 的化合物可以以多晶型物或无定形形式存在。

本申请的通式 I 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申请的范围之内。

40 本申请中的消旋体、ambiscalemic and scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Machr, 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。当本申请所述的通式 I 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申请的范围之内。

本申请的通式 I 的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本申请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申请的范围之内。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申请的范围之内。

5 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。如果想得到本申请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。

10 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)。

本申请的通式 I 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)。本申请的通式 I 的化合物所有同位素组成的变换, 无论放射性与否, 都包括在本申请的范围之内。

15 术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本申请有效量活性物质、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。

20 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。对于本申请中的口服剂型, 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。

25 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。

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($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基”意在包括但不限于三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。卤代烷基的实例包括但不限于: 三氟

30 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“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。

35 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。

40

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。

45

“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基。C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、

C₅ 和 C₆ 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 *S*-戊氧基。

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-、
5 -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。
10 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。

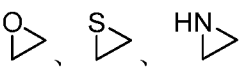
除非另有规定，术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环，它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的(芳族的)，它们包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O
15 和 S 的环杂原子，其中上述任意杂环可以稠合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基)。该杂环可以附着到任何杂原子或碳原子的侧基上从而形成稳定的结构。如果产生的化合物是稳定的，本文所述的杂环可以发生碳位或氮位上的取代。杂环中的氮原子任选地被季铵化。一个优选方案是，当杂环中 S 及 O 原子的总数超过 1 时，这些杂原子彼此不相邻。另一个优选方案是，杂
20 环中 S 及 O 原子的总数不超过 1。如本文所用，术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指稳定的 5、6、7 元单环或双环或 7、8、9 或 10 元双环杂环基的芳香环，它包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子。氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。值得注意的是，芳香杂环上 S 和 O 原子的总数不超过 1。桥环也包含在杂环的定义中。当一个或多个原子(即 C、O、N 或 S)连接两个不相邻的碳原子或氮原子时形成桥环。优选的桥环包括但不限于：一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、
25 两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是，一个桥总是将单环转换成三环。桥环中，环上的取代基也可以出现在桥上。

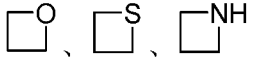
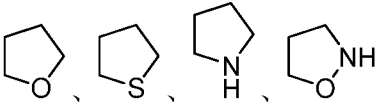
杂环化合物的实例包括但不限于：吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻基呋喃基、
30 苯并噻基苯基、苯并恶唑基、苯并恶唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4*aH*-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、色烯、噌啉基十氢噌啉基、2*H*,6*H*-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-*b*]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1*H*-吡唑基、吡唑基、二氢吡唑基、中氮茛基、吡唑基、3*H*-吡唑基、异苯并呋喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异噻啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基，八氢异噻啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、
35 羟吡唑基、噻啉基、菲啉基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2*H*-吡咯基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、4*H*-噻唑基、噻啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四唑基、6*H*-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、
40 噻啉基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。

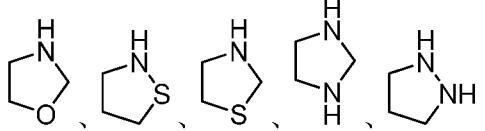
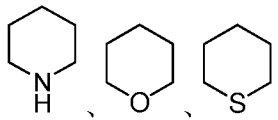
除非另有规定，术语“杂烃基”或者其下位概念(比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等)本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例例中，术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的
45 烃原子团或其组合物，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例例中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于

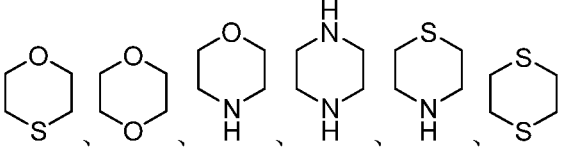
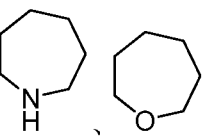
杂烃基的任何内部位置(包括该烃基附着于分子其余部分的位置)。实例包括但不限于-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-CH₂-CH=N-OCH₃和-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH₂-NH-OCH₃。

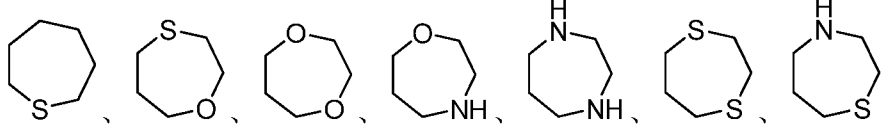
- 5 术语“杂脂环”是指具有 3-12 个环原子的单环或稠合环,具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个环原子,其中 1 或 2 个环原子是选自 N、O、S(O)_n(其中 n 为 0、1 或 2)的杂原子,其余环原子为 C。这样的环可以是饱和的或不饱和的(例如具有一个或多个双键),但是不具有完全共轭的

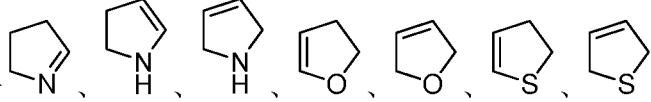
π -电子体系。3 元饱和杂脂环的实例包括但不限于 , 4 元饱和杂脂环的实例包括

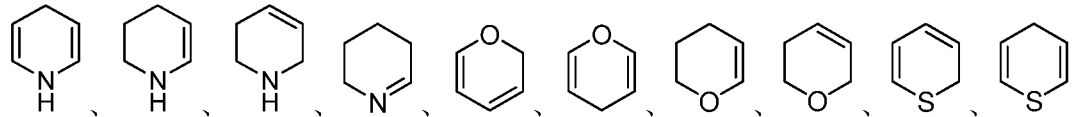
但不限于 , 5 元饱和杂脂环的实例包括但不限于 ,

10 , 6 元饱和杂脂环的实例包括但不限于 ,

, 7 元饱和杂脂环的实例包括但不限于 ,

, 5 元不饱和杂脂环的实例包

括但不限于 , 6 元不饱和杂脂环的实例包括但不

限于 。

- 15 术语“杂环烷基”是指“杂脂环”分子去掉 1 个氢原子后余下的基团,杂环烷基可以是非取代的或者其中的氢原子任选地被取代基取代,所述的取代基包括但不限于烷基、烷氧基、=O、芳基、芳烷基、-COOH、-CN、氨基、卤素或羟基。

- 除非另有规定,术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基,可以是单取代、二取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价,它可以是单环或多环(比如 1 至 3 个环;其中至少一个环是芳族的),它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基(或环)。在一个示范性实例中,杂原子选自 B、N、O 和 S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡啶基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

- 除非另有规定,芳基在与其他术语联合使用时(例如芳氧基、芳硫基、芳烷基)包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此,术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团(例如苄基、苄乙基、吡啶基甲基等),包括其中碳原子(如亚甲基)已经被例如氧原子代替的那些烷基,例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基

3-(1-萘氧基)丙基等。

具体实施方式

本申请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上人员所熟知的等同替换方式，

本申请所使用的溶剂可经市售获得。本申请采用下述缩略词：DBU 代表 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯；DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶；TBSCl 代表叔丁基二甲基氯硅烷；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；Pd(OAc)₂ 代表醋酸钯；PPh₃ 代表三苯基膦；SFC 代表手性超临界色谱柱；EtOAc 代表乙酸乙酯；t-Bu-代表叔丁基；m-CPBA 代表间氯过氧苯甲酸；DCM 代表二氯甲烷；CDI 代表羰基二咪唑；Boc-代表叔丁基羰基；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐；DIEA 代表 N,N-二异丙基乙胺；TLC 代表薄层色谱板。

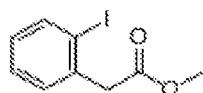
化合物经手工或者 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

本申请中实施例化合物有多个手性中心时，不同的立体异构体可采用手性超临界色谱柱进行分离，不同的保留时间对应不同构型的异构体。

为了更详细地说明本申请，给出下列实例，但本申请的范围并非限定于此。

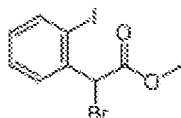
实施例 1-3: N-((5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-基)甲基)-N-环己基羟胺

实施例 1A: 2-(2-碘苯基)乙酸甲酯



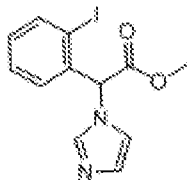
氮气保护下，混合物 2-(2-碘苯基)乙酸(22.50 g, 85.86 mmol)和浓硫酸(4.46 g, 45.51 mmol)的甲醇溶液 MeOH (300 mL) 在 80°C 下搅拌 20 小时。减压移除溶剂，残留物再溶于乙酸乙酯(600 mL)，用饱和碳酸氢钠(400 mL×3)和食盐水(1 L)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸发得到标题化合物粗品(黄色液体，22.50 g, 94.92%产率)，可直接用于下一步骤而无需进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ = 7.94 - 7.74 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 6.97 (dt, J=2.0, 7.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。

实施例 1B: 2-溴-2-(2-碘苯基)乙酸甲酯



在 2-(2-碘苯基)乙酸甲酯 (22.50 g, 81.50 mmol) 的四氢呋喃(300 mL)溶液中加入 DBU (13.65 g, 89.65 mmol)。此混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟，冷却到 -78°C，向其中加入四溴化碳(29.73 g, 89.65 mmol)，在 -78°C 下再搅拌 1.5 小时。加饱和氯化铵溶液(200 mL)淬灭，水层用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取。合并的有机相用食盐水(200 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并蒸发，残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物粗品(黑棕色液体，40 g)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ = 7.85 (dd, J=1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dt, J=1.0, 7.7 Hz, 1H), 7.02 (dt, J=1.8, 7.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.81 (s, 3H)。

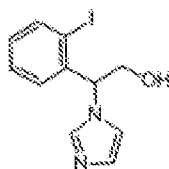
实施例 1C: 2-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-碘苯基)乙酸甲酯



氮气保护下，2-溴-2-(2-碘苯基)乙酸甲酯(40 g, 81.13 mmol)和咪唑(27.62 g, 405.67 mmol)的四氢呋喃(350 mL)溶液在 66°C 下搅拌 17 小时。减压移除溶剂，残留物再溶于乙酸乙酯(600 mL)，用饱和碳酸氢钠(500 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并蒸发，残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 2-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-碘苯基)乙酸甲酯(21.70 g, 78.18%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ = 7.92 (dd, J=1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.31 (dd, J=1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.99 -

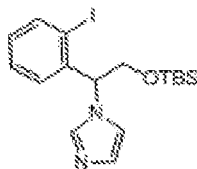
6.94 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

实施例 1D: 2-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-碘苯基)乙醇



0°C下, 向2-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-碘苯基)乙酸甲酯(21.7 g, 63.43 mmol)的甲醇(300 mL)溶液中加入硼氢化钠(14.4 g, 380.58 mmol), 反应在20°C下搅拌1小时。加入水(100 mL)淬灭, 减压蒸发, 残余物用二氯甲烷(100 mL)和水(100 mL)溶解。有机相用食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(16.5g, 82.81%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ= 7.88 (dd, J=1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (dt, J=1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 3H), 5.58 (dd, J=4.4, 7.4 Hz, 1H), 4.61 (br. s., 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H)。

实施例 1E: 1-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(2-碘苯基)乙基)-1H-咪唑



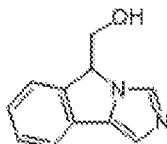
0°C下, 在2-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-碘苯基)乙醇(16.50 g, 52.53 mmol)的二氯甲烷(100 mL)溶液中加入 DMAP (1.28 g, 10.51 mmol)、TBSCl (7.88 g, 52.53 mmol)和三乙胺(21.26 g, 210.11 mmol)。反应物在 20°C下搅拌 20 小时。向反应液中加入饱和氯化铵(200 mL), 用二氯甲烷(150 mL×3)萃取。合并的有机相用食盐水(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色液体, 19.60 g, 87.10%收率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄): δ= 7.93 (dd, J=1.3, 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38 (dt, J=1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J=1.3 Hz, 1H), 7.07 (dt, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J=1.1 Hz, 1H), 5.63 (dd, J=4.0, 7.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 0.85 - 0.81 (m, 9H), 0.04 - 0.00 (m, 3H), -0.02 - -0.06 (m, 3H)。

实施例 1F: 5-(((叔丁基二甲基硅基)氧)甲基)-5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚



氮气下, 在1-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(2-碘苯基)乙基)-1H-咪唑(13g, 30.35 mmol)、N-环己基-N-甲基环己胺(9.48 g, 48.56 mmol)和 PPh₃ (3.18 g, 12.14 mmol)的 DMF(150 mL)溶液中加入 Pd(OAc)₂ (1.36 g, 6.07 mmol)。氮气环境下, 混合物在 95°C 搅拌 5 小时。冷却到室温, 混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀释, 硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯(200 mL)洗涤。有机相用水(300 mL×3), 食盐水(400 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(5.20g, 28.51%收率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄): δ= 7.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.36 (dd, J=4.3, 7.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, J=4.3, 10.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, J=7.3, 10.5 Hz, 1H), 0.88 - 0.79 (m, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)。

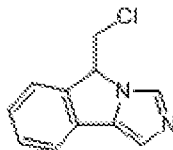
实施例 1G: (5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-基)甲醇



5-(((叔丁基二甲基硅基)氧)甲基)-5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚(5.2 g, 17.31 mmol)的三氟乙酸(50 mL)溶液

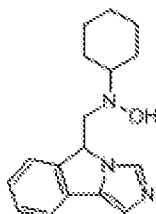
在70°C下搅拌3小时。减压除去溶剂，残余物溶于二氯甲烷(400 mL)，用饱和碳酸氢钠(300 mL×3)洗涤。有机层用食盐水(200 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并蒸发，残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(2.70g, 83.77%收率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄): δ= 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.32 (dd, J=4.1, 7.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=4.1, 11.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J=7.9, 11.4 Hz, 1H)。

实施例 1H: 5-(氯甲基)-5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚



(5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-基)甲醇(1.4g, 7.52 mmol)的二氯亚砷(28.69 g, 241.19 mmol, 17.50 mL)溶液在80°C下搅拌3小时。减压移除溶剂，残余物无需提纯直接用于下一步反应，得到标题化合物(1.8 g, 90.03%收率)。

标题化合物的制备(实施例 1-3): N-((5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-基)甲基)-N-环己基羟胺

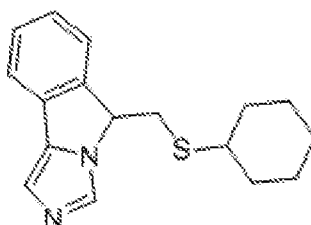


0°C 氮气保护下，向 5-(氯甲基)-5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚(500mg, 2.44 mmol)的四氢呋喃溶液中加入 N-环己基羟胺(337.22 mg, 2.93mmol)和碳酸钾(674.46 mg, 4.88 mmol)。混合物在 70°C 下搅拌 16 小时。加入饱和氯化铵(20 mL)淬灭，用水(20mL)稀释，乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取，有机相用食盐水(20 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并蒸发，残余物通过制备型 HPLC 纯化得到消旋体实施例 1 (220 mg, 31.82% 收率)。LCMS(ESI) (m/z): 284 (M+1). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.39 (dd, J=3.8, 9.8 Hz, 1H), 3.20 (dd, J=4.0, 12.5 Hz, 1H), 2.65 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 1.84 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.74 (br. s., 2H), 1.64 (br. s., 1H), 1.53 (d, J=8.5 Hz, 1H), 1.34 - 1.08 (m, 5H). 消旋体实施例 1 (160 mg, 564.63 mmol) 经过手性分离 (柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um 流动相: A: 二氧化碳 B: 甲醇(0.05% 二乙胺)) 得到异构体 1 实施例 2 (20.00 mg, 12.50%收率) (保留时间: 4.221 分钟)和异构体 2 实施例 3 (40 mg, 25.00%收率) (保留时间: 6.466 min)。

实施例 2: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.38 (dd, J=3.5, 9.5 Hz, 1H), 3.19 (dd, J=3.8, 12.5 Hz, 1H), 2.61 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 1.83 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.73 (d, J=9.8 Hz, 2H), 1.63 (d, J=5.8 Hz, 1H), 1.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.35 - 1.06 (m, 5H).

实施例 3: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.21 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 7.11 (br. s., 1H), 5.39 (d, J=6.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.60 (t, J=10.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.83 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.72 (br. s., 2H), 1.62 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.33 - 1.07 (m, 5H).

实施例 4-5: 5-((环己基硫基)甲基)-5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚

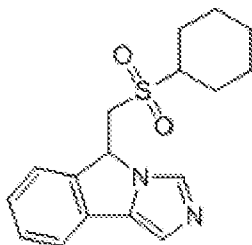


环己基硫醇(1.1 g, 9.46mmol)的 DMF(15 mL)溶液中加入 t-BuOK (2.21 g, 19.70mmol)。20°C 下搅拌 0.5 小时后, 降温到 0°C, 加入实施例 1H (1.9 g, 7.88mmol, 盐酸盐)的 DMF (15 mL)溶液。逐渐升温到 20°C, 反应结束后, 加入饱和 NH₄Cl 溶液(100 mL)淬灭反应, EtOAc (80 mL)稀释后, EtOAc (80 mL×3) 萃取。有机相用食盐水(150 mL)洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩后, 柱层析得到消旋体化合物(800mg, 2.63mmol, 33.36% 收率)。此消旋体经过手性拆分(SFC: "Column: AY(250mm*30mm,10um) (250mm*30mm,5um) Mobile phase: Base-ETOH in CO₂ from 55% to 55% Flow rate: 80ML/MIN Injections: 110")得到黄色油状物异构体 1 实施例 4 (370.00 mg)和黄色油状物异构体 2 实施例 5 (390.00 mg)。

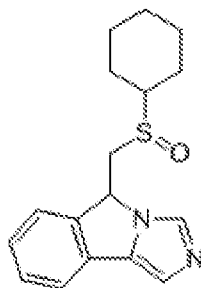
实施例4: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄): δ= 9.28 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 5.88 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=4.5, 14.3 Hz, 1H), 3.22 (dd, J=6.7, 14.4 Hz, 1H), 2.55 (br. s., 1H), 1.96 (br. s., 1H), 1.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 1.72 (d, J=10.0 Hz, 2H), 1.60 (br. s., 1H), 1.32 - 1.19 (m, 5H). SFC (RT = 4.635 min). LCMS (ESI) m/z: 285 (M+1) .

实施例5: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄): δ= 9.28 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 5.88 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=4.5, 14.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, J=6.8, 14.3 Hz, 1H), 2.56 (br. s., 1H), 1.96 (br. s., 1H), 1.84 (d, J=7.8 Hz, 1H), 1.72 (d, J=10.0 Hz, 2H), 1.60 (br. s., 1H), 1.32 - 1.19 (m, 5H). SFC (RT = 6.391 min). LCMS (ESI) m/z: 285 (M+1).

实施例 6: 5-((环己基砷基)甲基)-5H-咪唑并[5,1-a]-异吲哚



实施例 8: 5-((环己基亚砷基)甲基)-5H-咪唑并[5,1-a]-异吲哚

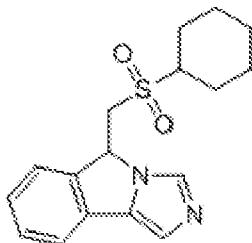


0°C 下, 实施例 4 (0.6 g, 2.11mmol)的 DCM (20 mL)溶液中加入 m-CPBA (545.75mg, 2.53mmol)。1 小时内反应升温到 20°C。加入饱和 Na₂SO₃ 溶液(40 mL)淬灭反应, DCM (30 mL)稀释后, DCM (30 mL×3) 萃取。有机相用食盐水(80 mL)洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩后, 柱层析得到实施例 6 (300mg, 44.93% 收率)和实施例 8 (180mg, 33.36%收率)。

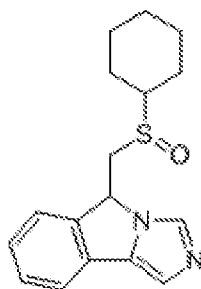
实施例 6: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ= 8.14 (s, 1H), 7.62 (dd, J=7.7, 14.7 Hz, 2H), 7.45 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.86 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=2.5, 14.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=9.3, 14.6 Hz, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.22 (t, J=15.6 Hz, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.75 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.43 - 1.26 (m, 3H). LCMS (ESI) m/z: 317 (M+1).

实施例 8: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ= 8.01 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 3.65 (dd, J=3.0, 13.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.12 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 3H), 1.71 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.55 - 1.28 (m, 5H). LCMS (ESI) m/z: 301 (M+1).

实施例 7: 5-((环己基砷基)甲基)-5H-咪唑并[5,1-a]-异吲哚



实施例 9-10: 5-((环己基亚磺基)甲基)-5H-咪唑并[5,1-a]-异吲哚



0°C 下, 实施例 5 (0.6 g, 2.11mmol) 的 DCM (20 mL) 溶液中加入 m-CPBA (545.75mg, 2.53mmol)。1 小时内反应升温到 20°C。加入饱和 Na₂SO₃ 溶液(40 mL)淬灭反应, DCM (30 mL)稀释后, DCM (30 mL×3) 萃取。有机相用食盐水(80 mL)洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩后, 纯化后得到消旋体亚磺基化合物(300mg) 和实施例 7 (190mg, 28%收率)。

实施例 7: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄): δ= 8.18 (s, 1H), 7.62 (dd, J=7.7, 16.2 Hz, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.87 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=2.5, 14.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=9.0, 14.6 Hz, 1H), 3.16 (tt, J=3.4, 12.0 Hz, 1H), 2.21 (t, J=16.1 Hz, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.74 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.41 - 1.25 (m, 3H). LCMS (ESI) m/z: 317 (M+1).

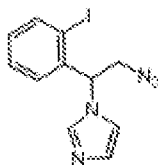
消旋体亚磺基化合物(300mg, 1mmol)经过手性拆分("Column: AY(250mm*30mm,10um) Mobile phase: Base-ETOH in CO₂ from 55% to 55% Flow rate: 80ML/MIN Injections: 110")得到异构体 1 实施例 9 (220 mg, 0.7mmol, 73.33%收率)和异构体 2 实施例 10 (40mg, 0.13mmol, 13.33%收率)。

实施例 9: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄): δ= 8.01 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.76 (dd, J=2.9, 8.9 Hz, 1H), 3.64 (dd, J=3.0, 13.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 2.83 (tt, J=3.7, 11.3 Hz, 1H), 2.12 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.55 - 1.27 (m, 5H). LCMS (ESI) m/z: 301 (M+1). SFC (RT = 3.931 min).

实施例 10: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄): δ= 8.08 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.45 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.81 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.07 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 3H), 1.71 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.52 - 1.29 (m, 5H). LCMS (ESI) m/z: 301 (M+1). SFC (RT = 6.436 min).

实施例 11: 1,1-二环己基-3-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)脒

实施例 11A: 1-(2-叠氨基-1-(2-碘苯基)乙基)-1H-咪唑

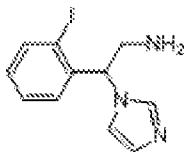


0°C 下, 2-咪唑-1-基-2-(2-碘苯基)乙醇(1.00 g, 3.18 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入三乙胺 (386.14 mg, 3.82 mmol)和对甲苯磺酰氯 (636.58 mg, 3.34 mmol), 混合物在 15°C 下搅拌 16 小时。反应液分散在二氯甲烷(50 mL)和水(50 mL)中, 有机相分离, 用水(50 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到[2-咪唑-1-基-2-(2-碘苯基)乙基] 4-甲苯磺酸酯粗品(黄色液体, 1.49g)。在[2-咪唑-1-基-2-(2-碘

苯基)乙基] 4-甲苯磺酸酯(1.49 g, 3.18 mmol)的 DMF (15.00 mL)溶液中加入 NaN₃ (227.40 mg, 3.50 mmol), 混合物在 60°C 下搅拌 16 小时。反应液用饱和碳酸氢钠(50 mL)溶液淬灭, 水(50 mL)稀释, 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 700 mg, 64.91%收率)。LCMS (ESI) m/z: 340 (M+1).

5

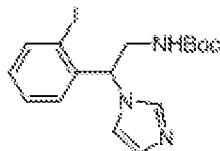
实施例 11B: 2-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-碘苯基)乙胺



10

实施例 11A (700 mg, 2.06 mmol)的四氢呋喃(5 mL)和水(1 mL)的溶液中加入三苯基磷(1.08 g, 4.12 mmol), 混合物在 50°C 下搅拌 16 小时。反应液用饱和碳酸氢钠(50 mL)溶液淬灭, 水(50 mL)稀释, 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状, 550 mg, 85.26%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 5.46 (t, J=6.9 Hz, 1H), 3.40 (d, J=7.0 Hz, 2H).

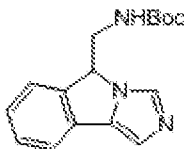
实施例 11C: 叔丁基 (2-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-碘苯基)乙基)氨基甲酸酯



15

实施例 11B (7.5 g, 23.95 mmol)的二氯甲烷(80 mL)溶液中加入三乙胺(4.85 g, 47.90 mmol, 6.64 mL)和 Boc 酸酐(5.75 g, 26.35 mmol), 混合物在 11°C 下搅拌 16 小时。反应液分散在二氯甲烷(100 mL)和水(100 mL)中, 有机相分离, 用水(100 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状, 7 g, 70.73%收率)。LCMS(ESI) m/z: 414 (M+1).

实施例 11D: 叔丁基 ((5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-基)甲基)氨基甲酸酯

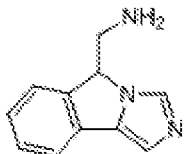


20

混合物实施例 11C (7 g, 16.94 mmol)、醋酸钯(760.59 mg, 3.39 mmol)、三苯基磷(1.78 g, 6.78 mmol)和 N-环己基-N-甲基-环己胺(5.29 g, 27.10 mmol, 5.75 mL)的 DMF (70 mL)溶液用氮气置换 3 次, 然后 95°C 下搅拌 48 小时。反应液分散在乙酸乙酯(200 mL)和水(200 mL)中, 有机相分离, 用饱和食盐水(200 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(棕色油状, 3.60 g, 68.97%收率)。LCMS (ESI) m/z: 286 (M+1).

25

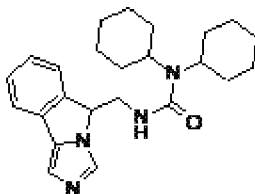
实施例 11E: (5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-基)甲胺



在实施例 11D (3.6 g, 12.62 mmol)的甲醇(2.00 mL)溶液中加入 4N 盐酸/甲醇(3.15 mL)溶液, 混合物在 12°C 下搅拌 16 小时。反应液减压移除溶剂得到粗品标题化合物(2.4 g), 不经提纯直接用于下一步。

30

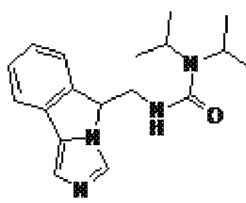
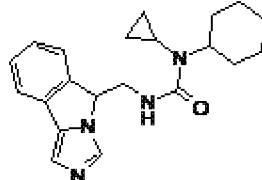
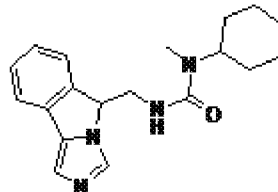
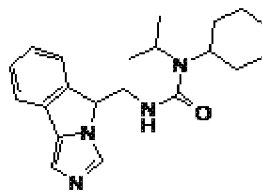
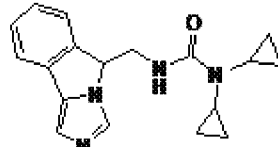
标题化合物的制备(实施例 11): 1,1-二环己基-3-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)脲

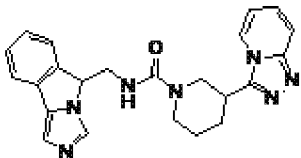
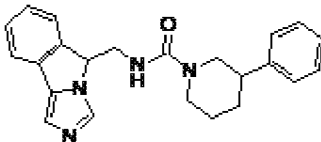
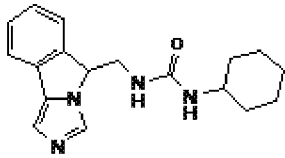


实施例 11E (30 mg, 135.32 μmol)和 CDI (24.14 mg, 148.85 μmol)的乙腈 (1 mL)和 DMF (1 mL)溶液在 10°C 下搅拌 2 小时。反应完成后,加入 DIEA (34.98mg, 270.64 μmol)和二环己基胺(135.32 μmol),继续在 10°C 下搅拌 14 小时。反应液通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物。收率 56.97%。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.98 (s, 1H), 7.85 (dd, J=3.4, 5.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.59 (dd, J=3.3, 5.5 Hz, 2H), 5.81 (br. s., 1H), 4.31 (dd, J=3.3, 14.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=4.5, 14.8 Hz, 1H), 3.02 (t, J=11.5 Hz, 2H), 1.78 - 1.55 (m, 10H), 1.44 - 1.19 (m, 8H), 1.14 - 1.03 (m, 2H).

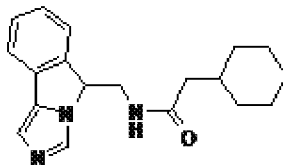
实施例 12-22 的制备可参考实施例 11 的制备方法,使用不同的胺得到:

标题化合物	化合物	名称	收率(%)
实施例 12		N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)吡啶-1-甲酰胺	54.14
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9.05 (s, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 5.80 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=3.9, 14.7 Hz, 1H), 3.65 (dd, J=6.1, 14.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 4H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.42 (quin, J=5.6 Hz, 4H).		
实施例 13		1-环丙基-3-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)-1-异丙基-脲	52.22
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.50 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.65 (dd, J=5.8, 14.1 Hz, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 6H), 0.74 - 0.59 (m, 2H), 0.57 - 0.43 (m, 2H).		
实施例 14		1-环丙基-1-[(4-氟苯基)甲基]-3-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)脲	50.68
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9.07 (s, 1H), 7.86 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 4H), 5.84 (br. s., 1H), 4.42 - 4.32 (m, 3H), 3.90 (dd, J=4.5, 14.8 Hz, 1H), 2.20 (tt, J=3.6, 6.7 Hz, 1H), 0.64 - 0.54 (m, 1H), 0.53 - 0.38 (m, 2H), 0.21 - 0.13 (m, 1H).		

实施例 15		3-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)-1,1-二异丙基-脲	50.37
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 8.98 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 5.78 (t, J=4.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, J=3.5, 14.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=5.0, 14.6 Hz, 1H), 3.55 (td, J=6.9, 13.3 Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.3 Hz, 12H).		
实施例 16		1-环己基-1-环丙基-3-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)脲	54.5
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9.06 (s, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 5.83 (t, J=3.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=3.3, 14.8 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=5.0, 14.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.50 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.80 - 1.55 (m, 7H), 1.36 - 1.20 (m, 2H), 1.19 - 1.03 (m, 1H), 0.73 - 0.63 (m, 1H), 0.57 - 0.44 (m, 2H), 0.23 - 0.08 (m, 1H).		
实施例 17		1-环己基-3-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)-1-甲基-脲	63.53
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9.03 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 5.82 - 5.74 (m, 1H), 4.16 (dd, J=3.5, 14.6 Hz, 1H), 3.79 (br. s., 1H), 3.60 (dd, J=6.3, 14.3 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.79 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.63 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.49 (br. s., 2H), 1.45 - 1.26 (m, 4H), 1.18 - 1.01 (m, 1H).		
实施例 18		1-环己基-3-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)-1-异丙基-脲	60.07
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.54 - 5.48 (m, 1H), 3.94 (dd, J=4.0, 14.1 Hz, 1H), 3.72 (td, J=6.4, 13.3 Hz, 1H), 3.46 (dd, J=6.5, 14.1 Hz, 1H), 3.25 (t, J=11.5 Hz, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.53 (m, 3H), 1.33 (q, J=13.1 Hz, 2H), 1.22 (t, J=6.3 Hz, 6H), 1.17 - 1.06 (m, 1H).		
实施例 19		1,1-二环丙基-3-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)脲	42.01

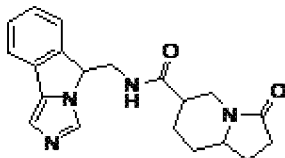
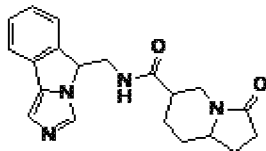
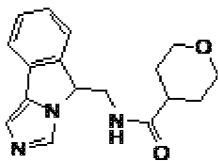
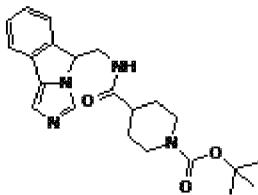
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.50 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, J=4.0, 14.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, J=6.0, 14.6 Hz, 1H), 2.35 (tt, J=3.5, 6.8 Hz, 2H), 0.80 - 0.68 (m, 4H), 0.65 - 0.55 (m, 4H).		
实施例 20		N-((5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)-3-([1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰胺	37.47
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 8.46 (br. s., 1H), 7.94 (d, J=13.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.32 (m, 3H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 5.48 (br. s., 1H), 4.34 - 4.06 (m, 2H), 3.99 - 3.80 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.22 - 3.01 (m, 2H), 2.26 (br. s., 1H), 2.06 (br. s., 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H).		
实施例 21		N-((5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)-3-苯基-哌啶-1-甲酰胺	44.17
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9.09 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.31 (q, J=7.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.86 - 5.78 (m, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 1H), 3.94 - 3.77 (m, 2H), 3.72 (ddd, J=5.5, 9.2, 14.7 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 1.94 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.70 (d, J=8.0 Hz, 2H), 1.46 - 1.27 (m, 2H).		
实施例 22		1-((5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-基)甲基)-3-环己基脲	78.34
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9.06 (s, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 5.77 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J=3.8, 14.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=5.0, 14.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 2.12 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.64 (m, 4H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 1H), 1.09 - 1.03 (m, 1H).		

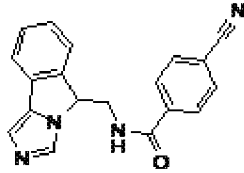
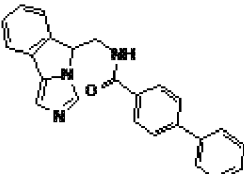
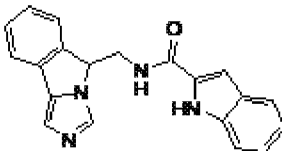
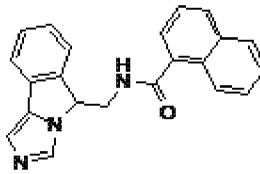
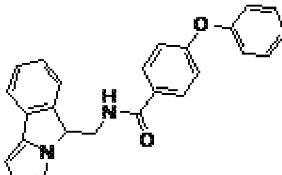
实施例 23: N-((5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-基)甲基)-2-环己基乙酰胺

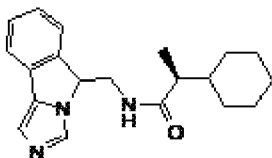
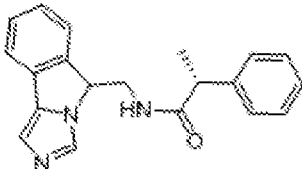
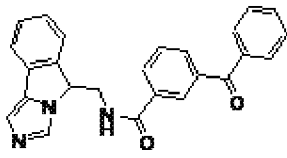
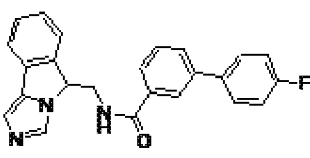
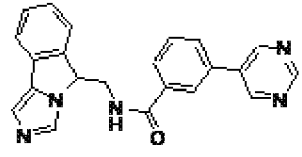
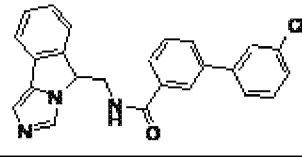


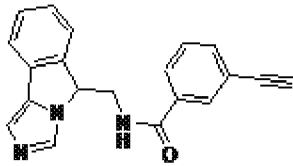
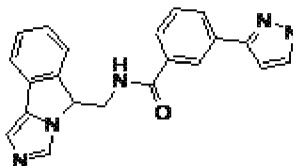
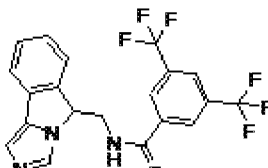
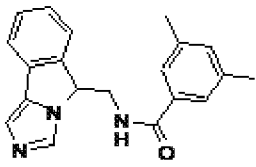
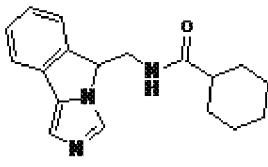
实施例 11E (50 mg, 225.54 μ mol) 的 DMF (1 mL) 溶液中加入 2-环己基乙酸 (225.54 μ mol)、HATU (85.76 mg, 225.54 μ mol) 和 DIEA (58.30 mg, 451.08 μ mol), 反应液在 12°C 下搅拌 30 分钟。反应液通过制备型 HPLC 纯化得到标题化合物。收率 59.83%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.32 (s, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 3H), 7.67 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 5.80 (br. s., 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.95 (ddd, J=4.5, 6.5, 14.6 Hz, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.52 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.33 - 1.11 (m, 4H), 1.02 (br. s., 2H), 0.67 - 0.50 (m, 2H).

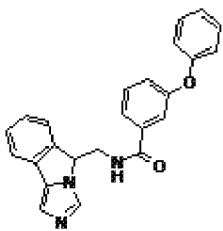
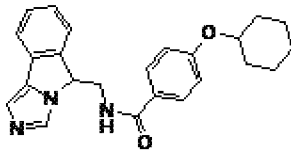
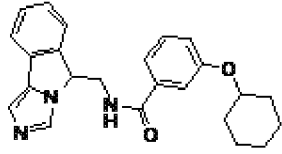
实施例 24-46 按照实施例 23 的制备方法, 使用不同的胺得到:

标题化合物	结构	名称	产率(%)
实施例 24		N-(5H-咪唑并[1,5-b]异 吲哚-5-基甲基)-3-氧 -2,5,6,7,8,8a-六氢-1H- 吲哚啉-6-甲酰胺	28.53
	1H NMR (400MHz, Isomer 1, METHANOL-d4) δ = 7.88 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.46 (t, J=4.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=4.1, 14.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=3.4, 12.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=5.1, 14.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 2.66 (t, J=12.3 Hz, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.15 (tt, J=4.0, 11.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.72 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.24 - 1.11 (m, 1H).		
实施例 25		N-(5H-咪唑并[1,5-b]异 吲哚-5-基甲基)-3-氧 -2,5,6,7,8,8a-六氢-1H- 吲哚啉-6-甲酰胺	41.1
	1H NMR (400MHz, Isomer 2, METHANOL-d4) δ = 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.46 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=3.8, 14.3 Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.77 (dd, J=5.4, 14.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 2.68 (t, J=12.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.44 (m, 3H), 1.25 - 1.11 (m, 1H).		
实施例 26		N-(5H-咪唑并[1,5-b]异 吲哚-5-基甲基)四氢吡 喃-4-甲酰胺	39.16
	1H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 7.85 (br. s., 1H), 7.59 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.13 (br. s., 1H), 5.43 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=3.9, 14.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 3.67 (dd, J=5.6, 14.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 1.64 - 1.40 (m, 4H).		
实施例 27		叔丁基 4-(5H-咪唑并 [1,5-b]异吲哚-5-基甲 基氨基甲酰)哌啶-1-羧 酸酯	42.48
	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9.29 (s, 1H), 7.99 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 5.81 (br. s., 1H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.94 - 3.69 (m, 3H), 2.79 - 2.54 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 11H), 1.19 - 1.02 (m, 2H).		

实施例 28		4-氰基-N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)苯甲酰胺	21.48
	1H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 7.91 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 4H), 7.63 (dd, J=7.7, 15.7 Hz, 2H), 7.45 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.65 - 5.58 (m, 1H), 4.20 (dd, J=4.3, 14.1 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=6.8, 14.1 Hz, 1H).		
实施例 29		N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)-4-苯基-苯甲酰胺	21.32
	1H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 7.91 - 7.82 (m, 3H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.66 (t, J=7.8 Hz, 3H), 7.61 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.67 - 5.57 (m, 1H), 4.15 (dd, J=4.4, 13.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=7.3, 14.1 Hz, 1H).		
实施例 30		N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)-1H-吲哚-2-甲酰胺	51.42
	1H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 9.13 (s, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.95 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, J=4.0, 14.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=5.8, 14.6 Hz, 1H).		
实施例 31		N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)萘-1-甲酰胺	12.41
	1H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.8 Hz, 3H), 7.54 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.64 (t, J=4.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=3.8, 14.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J=5.1, 14.2 Hz, 1H).		
实施例 32		N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)-4-苯氧基-苯甲酰胺	23.19
	1H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.59 (dd, J=4.8, 6.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=4.5, 14.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=7.4, 13.9 Hz, 1H).		

实施例 33		(2S)-2-环己基-N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吡啶-5-基甲基)丙酰胺	41.13
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 8.25 (d, J=10.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.51 (br. s., 1H), 4.35 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.63 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 4H), 1.19 - 1.01 (m, 5H), 0.87 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.75 - 0.53 (m, 2H).		
实施例 34		(2R)-N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吡啶-5-基甲基)-2-苯基-丙酰胺	26.52
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 7.61 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.19 (m, 8H), 7.07 (d, J=19.1 Hz, 1H), 5.37 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=4.0, 14.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.68 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 1.42 - 1.35 (m, 3H).		
实施例 35		3-苯甲酰基-N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吡啶-5-基甲基)苯甲酰胺	39.13
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9.20 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.78 - 7.67 (m, 5H), 7.62 - 7.53 (m, 5H), 5.97 (t, J=4.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=3.5, 14.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=4.8, 14.6 Hz, 1H).		
实施例 36		3-(4-氟苯基)-N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吡啶-5-基甲基)苯甲酰胺	45.93
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9.21 (s, 1H), 7.86 (dd, J=2.6, 5.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 4H), 7.66 - 7.57 (m, 4H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.21 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.99 (t, J=3.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, J=3.5, 14.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=5.0, 14.6 Hz, 1H).		
实施例 37		N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吡啶-5-基甲基)-3-嘧啶-5-基-苯甲酰胺	32.58
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9.16 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.09 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 3H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (br. s., 1H), 5.67 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, J=4.0, 14.1 Hz, 1H), 3.79 (dd, J=6.5, 14.1 Hz, 1H).		
实施例 38		3-(3-氯苯基)-N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吡啶-5-基甲基)苯甲酰胺	25.09
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 7.88 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.67 - 7.51 (m, 5H), 7.48 - 7.31 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 5.66 - 5.59 (m, 1H), 4.17 (dd, J=4.4, 13.9 Hz, 1H), 3.75		

	(dd, J=7.2, 13.9 Hz, 1H).		
实施例 39		3-乙炔基-N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)苯甲酰胺	14.85
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 7.86 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.64 - 5.57 (m, 1H), 4.15 (dd, J=4.4, 13.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=7.0, 14.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H).		
实施例 40		N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺	16.06
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 8.19 (br. s., 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.64 (dd, J=7.5, 13.3 Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.74 (br. s., 1H), 5.64 (dd, J=4.8, 6.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=4.4, 13.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=7.2, 13.9 Hz, 1H).		
实施例 41		N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)-3,5-双(三氟甲基)苯甲酰胺	30.84
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9.23 (s, 1H), 8.12 (s, 3H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 5.97 (t, J=3.9 Hz, 1H), 4.55 (dd, J=3.3, 14.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=5.0, 14.6 Hz, 1H).		
实施例 42		N-(5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基甲基)-3,5-二甲基-苯甲酰胺	32.52
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9.12 (s, 1H), 7.83 (dd, J=3.4, 5.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.58 (dd, J=3.1, 5.6 Hz, 2H), 7.14 (s, 3H), 5.92 (t, J=4.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=3.8, 14.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, J=5.1, 14.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H).		
实施例 43		N-((5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-基)甲基)环己基甲酰胺	74.8
	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.29 (s, 1H), 7.97 - 7.78 (m, 3H), 7.66 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 5.80 (br. s., 1H), 4.17 - 4.00 (m, 1H), 3.85 (td, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.75 (m, 2H), 1.55 (d, J=7.5 Hz, 3H), 1.32 (br. s., 2H), 1.05 (d, J=5.5 Hz, 4H).		

实施例 44		N-((5H-咪唑并[1,5-b]异吲哚-5-基)甲基)-3-(苯氧基)苯甲酰胺	42.41%
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9.17 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.58 (dd, J=3.1, 5.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 6.98 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.94 (br. s., 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H).		
实施例 45		N-((5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-基)甲基)-4-(环己基氧)苯甲酰胺	34.87%
实施例 46		N-((5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-基)甲基)-4-(环己基氧)苯甲酰胺	46.38%
	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 7.98 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 5.63 - 5.56 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.70 (dd, J=6.8, 13.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.79 (d, J=6.5 Hz, 2H), 1.59 (dd, J=4.8, 10.3 Hz, 1H), 1.53 - 1.31 (m, 5H).		

实验例 1: hIDO1 体外酶活性测试

实验目的:

通过 NFK green™ 荧光分子检测 IDO1 酶代谢产物 NFK 生成的变化, 以化合物的 IC₅₀ 值为指标, 来评价化合物对重组人源 IDO1 酶的抑制作用。

5 实验材料:

IDO1 酶活力检测试剂盒, NTRC # NTRC-hIDO-10K;

384 孔酶反应板, PerkinElmer # 6007279;

384 孔化合物板, Greiner # 781280;

封板膜, PerkinElmer # 6050185;

10 Envision 多功能读板仪, PerkinElmer;

Bravo 自动液体处理平台, Agilent。

实验步骤和方法:

1. 化合物加样:

15 用 DMSO 将化合物稀释成 1mM, 3 倍稀释, 10 个梯度, 双复孔。通过 Bravo 自动液体处理平台转移 48μL 50mM 磷酸盐缓冲液 pH6.5 加到化合物板中。然后再加入 2μL 稀释好的化合物 DMSO 溶液, 混匀后转移 10μL 到酶反应板中。

2. IDO1 酶活性检测实验:

于反应缓冲液(50mM 磷酸盐缓冲液 pH6.5, 0.1% Tween-20, 2% 甘油, 20mM 抗坏血酸, 20μg/ml

过氧化氢酶和 20 μ M 亚甲蓝)中稀释 IDO1 酶至 20nM, 转移 20 μ L 到酶反应板中, 23 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟。加入 10 μ L 400 μ M L 型色氨酸底物开始反应, 23 $^{\circ}$ C 孵育 90 分钟。加入 10 μ L NFK greenTM 荧光染料, 用封板膜封好, 放置于 37 $^{\circ}$ C 孵育 4 小时后, 在 Envision 多功能读板仪上读数(Ex 400nm/Em 510nm)。

3. 分析数据:

- 5 将加入 IDO1 酶但未加化合物的参照孔定为 0%抑制率, 未加 IDO1 酶的参照孔定为 100%抑制率, 用 XLFit 5 分析数据, 计算化合物的 IC₅₀ 值。

实验例2: hIDO1细胞学活性测试

实验目的:

- 10 通过 LC-MS 方法检测 HeLa 细胞犬尿氨酸的变化, 以化合物的 IC₅₀ 值为指标, 来评价化合物对 IDO1 酶的抑制作用。

实验材料:

细胞系: HeLa细胞;

培养基: RPMI 1640 phenol red free, Invitrogen #11835030

10% 胎牛血清, Gibco #10099141

- 15 1X青链霉素, Gibco #15140-122;

沉淀剂: 4 μ M L-犬尿氨酸-d4 溶于 100% 乙腈, CacheSyn #CSTK008002;

胰酶, Invitrogen #25200-072;

DPBS, Hyclone #SH30028.01B;

重组人源 γ 型干扰素, Invitrogen #PHC4033;

- 20 5% (w/v) 三氯乙酸, Alfa Aesar # A11156;

96 孔细胞板, Corning #3357;

96 孔化合物板, Greiner # 781280;

96 孔 V 底板, Axygen #WIPP02280;

CO₂ 培养箱, Thermo#371;

- 25 离心机, Eppendorf #5810R;

Vi-cell 细胞计数仪, Beckman Coulter;

Labcyte FLIPR, Molecular Device。

实验步骤和方法:

1. HeLa 细胞接种:

- 30 37 $^{\circ}$ C 水浴预热培养基、胰酶、DPBS。吸掉细胞培养的培养基, 用 10mL DPBS 清洗; 加入预热过的胰酶到培养瓶中, 旋转培养瓶使胰酶均匀覆盖培养瓶, 放到 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中消化 1-2 分钟; 每个 T150 用 10-15mL 培养基重悬细胞, 800rpm 离心 5 分钟, 用 10mL 培养基重悬细胞, 吸取 1mL 细胞重悬液, 用 Vi-cell 计数; 用培养基稀释 HeLa 细胞到 5 $\times$ 10⁵/mL, 取 80 μ L 加入到 96 细胞板中, 5% CO₂ 培养箱 37 $^{\circ}$ C 培养 5-6 小时。

- 35 2. 化合物加样:

用 DMSO 将化合物稀释成 1mM, 3 倍稀释, 9 个梯度, 双复孔。取 5 μ L 稀释好的化合物 DMSO 溶液加到含有 95 μ L 培养基的化合物板中。混匀后转移 10 μ L 到细胞板中。

3. 细胞学活性测试:

- 40 加入 10 μ L 重组人源 γ 型干扰素至终浓度 100ng/ml, 诱导 IDO1 的表达。放置于 5% CO₂ 培养箱 37 $^{\circ}$ C 培养 20 小时。加入 4 μ L 5% (w/v) 三氯乙酸, 混匀后于 50 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟。2400rpm 离心 10 分钟, 取 40 μ L 上清到 96 孔 V 底板中, 加入沉淀剂。混匀后 4000rpm 离心 10 分钟。转移 100 μ L 上清到新的 96 孔 V 底板中。LC-MS 检测犬尿氨酸的含量。

4. 分析数据:

- 45 将加入 γ 型干扰素但未加化合物的参照孔定为 0%抑制率, 未加 HeLa 细胞的参照孔定为 100%抑制率, 用 XLFit 5 分析数据, 计算化合物的 IC₅₀ 值。

实验结果见表 1:

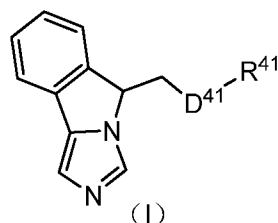
表1 hIDO1体外酶活性IC₅₀测试结果

供试样品 (标题化合物)	hIDO1	
	酶活性 (nM)	细胞活性(nM)
实施例 1	341.07	1004.99
实施例 2	106.53	--
实施例 3	>10000	--
实施例 4	>10000	--
实施例 5	231.6	--
实施例 6	>10000	--
实施例 7	>10000	--
实施例 8	>10000	--
实施例 9	>10000	--
实施例 10	>10000	--
实施例 11	>10000	--
实施例 12	>10000	--
实施例 13	>10000	--
实施例 14	>10000	--
实施例 15	>10000	--
实施例 16	>10000	
实施例 17	>10000	--
实施例 18	>10000	--
实施例 19	>10000	--
实施例 20	>10000	
实施例 21	>10000	
实施例 22	>10000	--
实施例 23	>10000	--
实施例 24	>10000	--
实施例 25	>10000	--
实施例 26	>10000	--
实施例 27	>10000	--
实施例 28	>10000	--
实施例 29	>10000	--
实施例 30	>10000	--
实施例 31	>10000	--
实施例 32	8408.96	--
实施例 33	>10000	--
实施例 34	>10000	--
实施例 35	>10000	--
实施例 36	>10000	--
实施例 37	>10000	--
实施例 38	>10000	--
实施例 39	>10000	--
实施例 40	>10000	--
实施例 41	>10000	--

实施例 42	>10000	--
实施例 43	>10000	--
实施例 44	>10000	--
实施例 45	4800	
实施例 46	>10000	

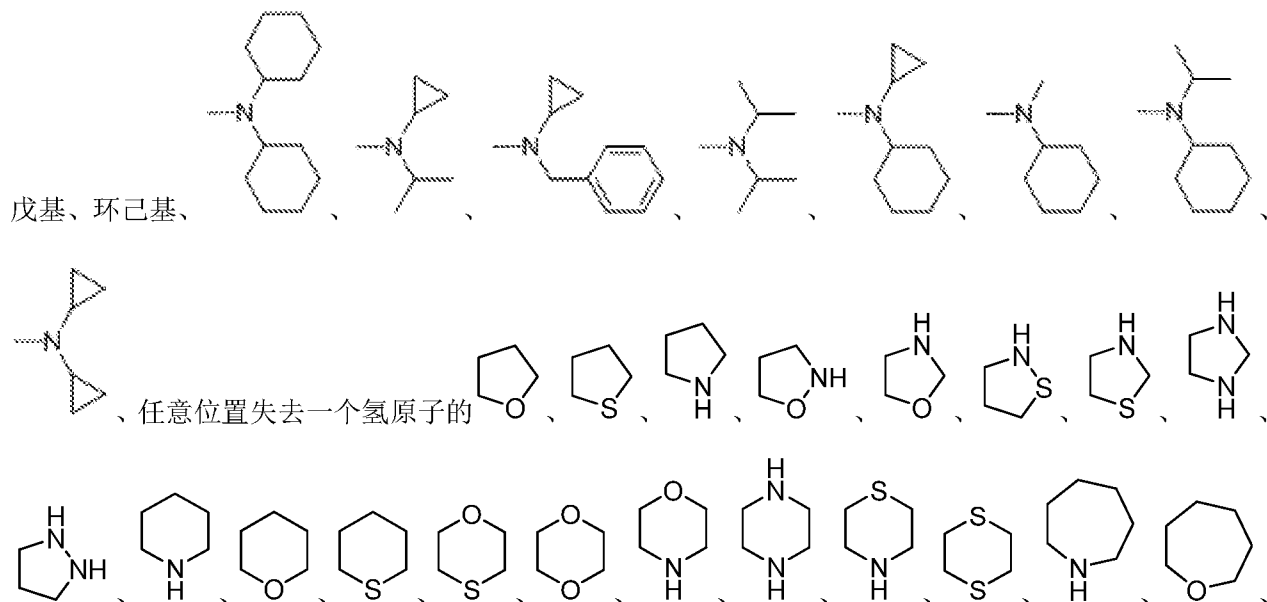
权利要求书

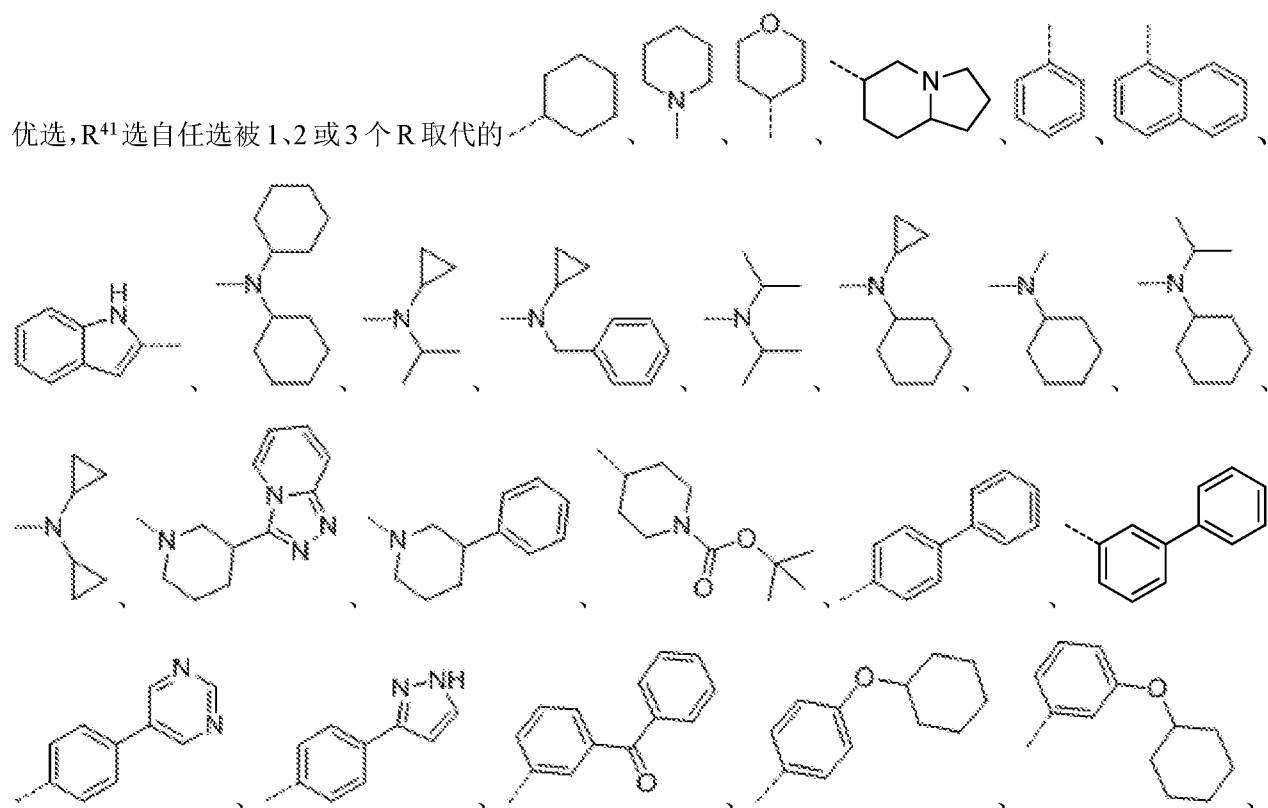
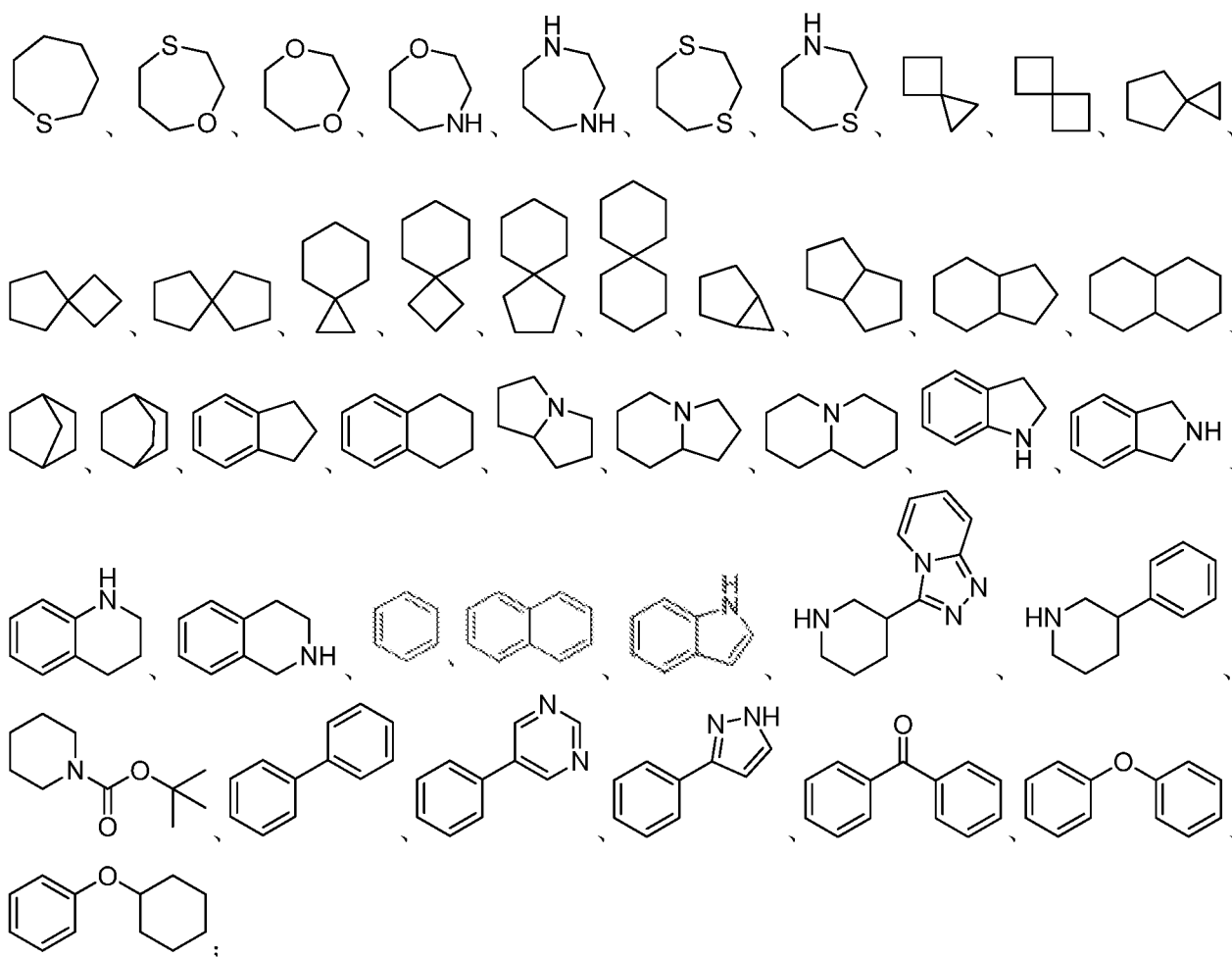
1. 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,

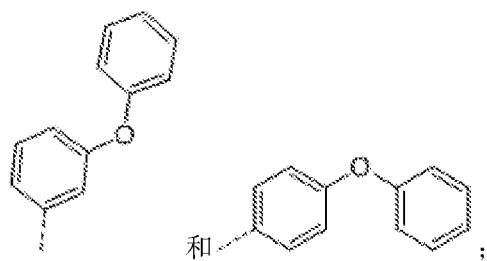


其中,

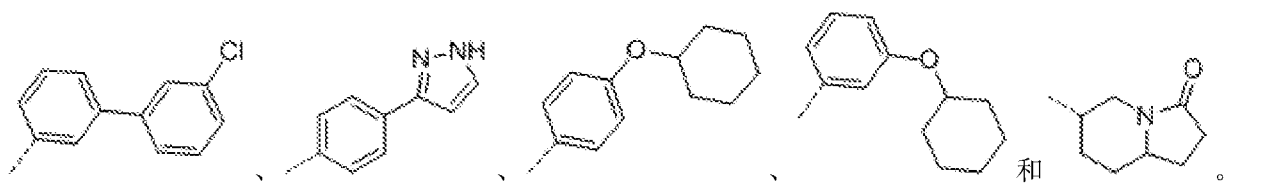
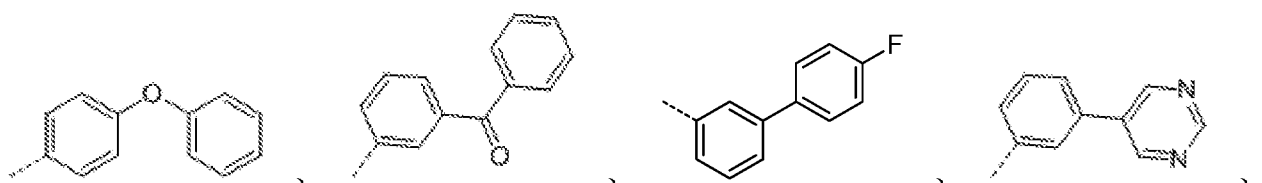
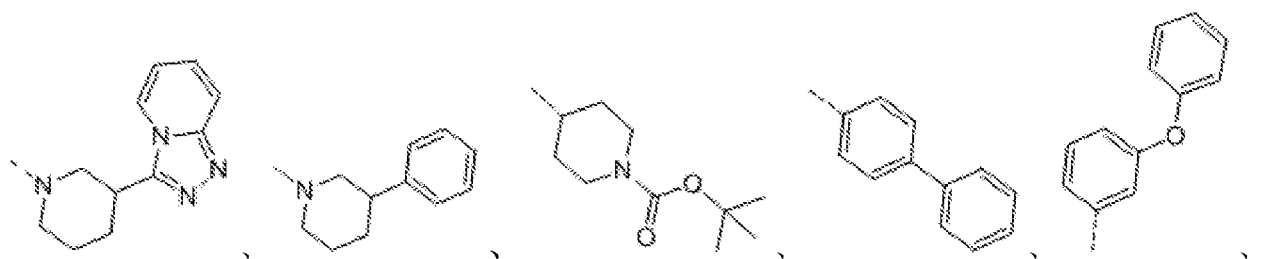
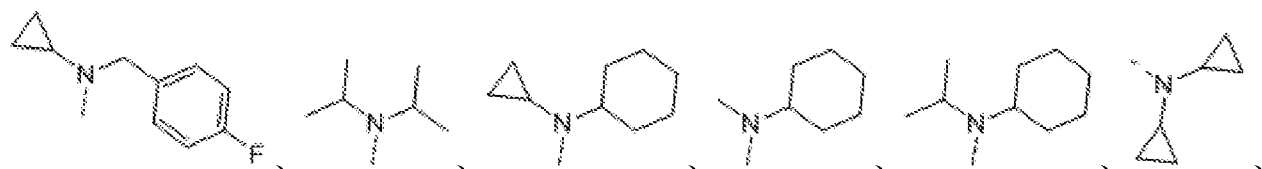
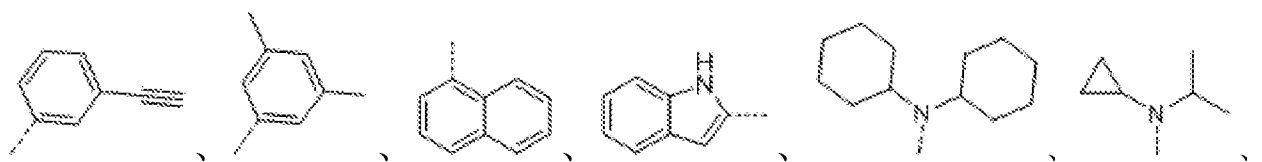
- 5 D^{41} 选自 NH、N(OH)、O、S、-NHC(=O)NH-、-NHC(=O)CH₂-、-NHC(=O)CH(CH₃)-、-NHC(=O)-、S(=O)和 S(=O)₂;
- R^{41} 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₅₋₆ 环烷基、5~12 元杂环烷基、6~12 元芳基、5~12 元杂芳基、N(R⁴²R⁴³)和 R⁴⁴-L-R⁴⁵;
- 10 R^{42} 、 R^{43} 分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 5~6 元芳基 C₁₋₃ 烷基;
- R^{44} 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 5~6 元环烷基、5~6 元杂环烷基、5~6 元芳基和 5~9 元杂芳基;
- R^{45} 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₁₋₆ 烷基、5~6 元环烷基、5~6 元杂环烷基、5~6 元芳基和 5~9 元杂芳基;
- L 选自单键、O、S、C(=O)和 C(=O)O;
- R 选自 OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、COOH、氧代基、Me、Et、CH₂F、CHF₂、CF₃、NHCH₃、
- 15 N(CH₃)₂ 和
2. 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{41} 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₅₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基、5~12 元芳基、5~12 元杂芳基、N(R⁴²R⁴³)和 R⁴⁴-L-R⁴⁵。
3. 权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{45} 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 5~6 元环烷基、5~6 元杂环烷基、5~6 元芳基和 5~9 元杂芳基。
- 20 4. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, L 选自单键、O、S 和 C(=O)。
5. 权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R 选自 OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、COOH、Me、Et、CH₂F、CHF₂、CF₃、NHCH₃、N(CH₃)₂ 和
6. 权利要求 1-5 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, D^{41} 选自 N(OH)、S、-NHC(=O)NH-、-NHC(=O)CH₂-、-NHC(=O)CH(CH₃)-、-NHC(=O)-、S(=O)和 S(=O)₂。
- 25 7. 权利要求 1-6 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{41} 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的环



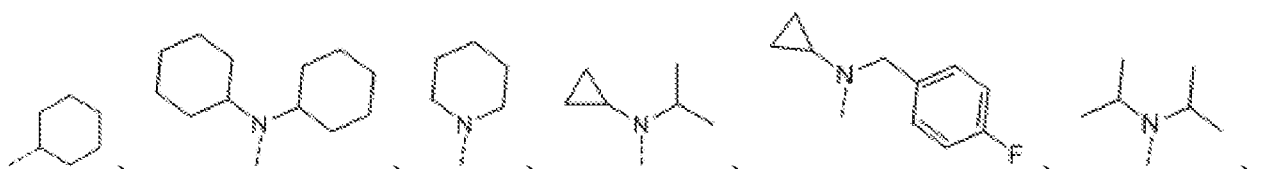


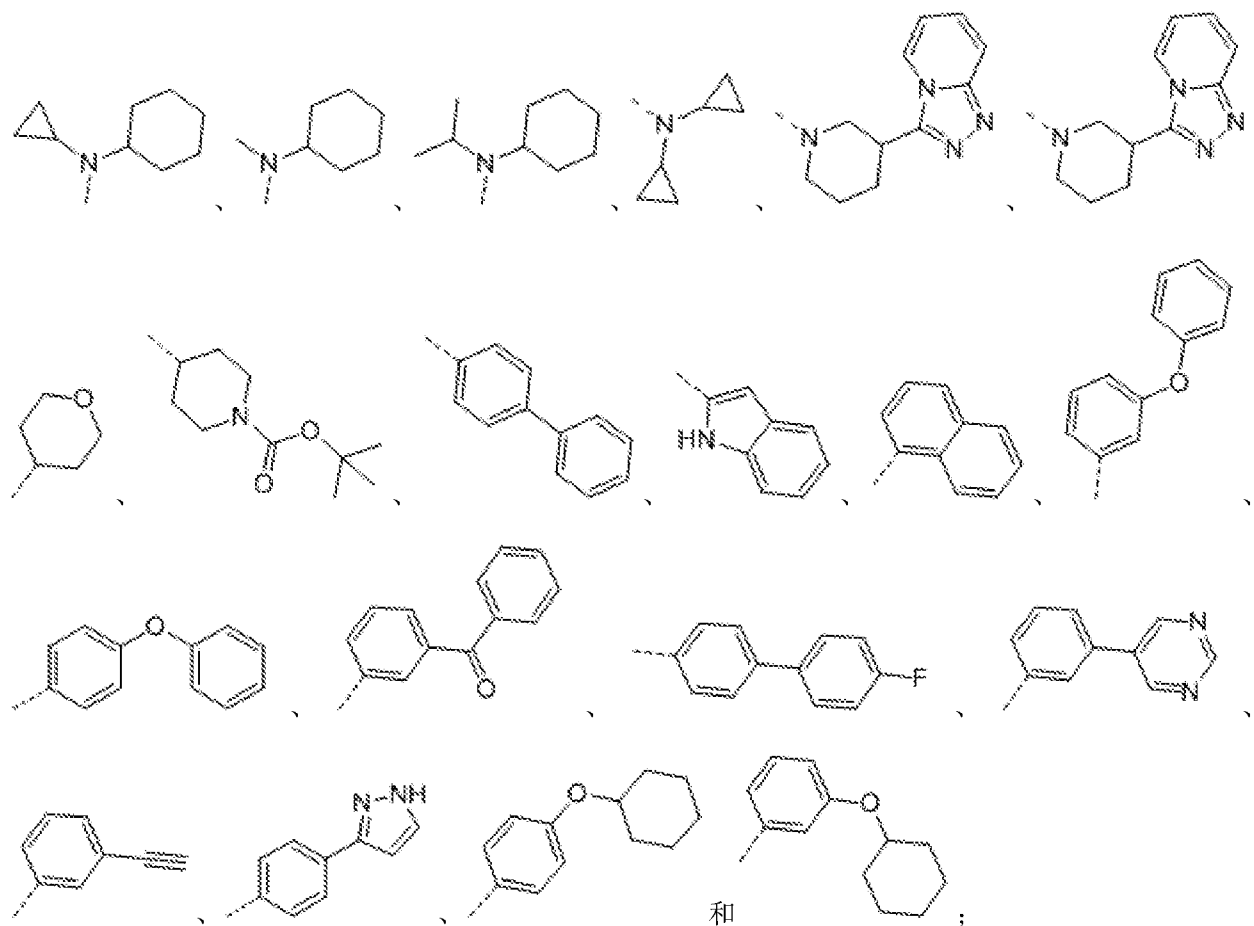


进一步优选, R^{41} 选自

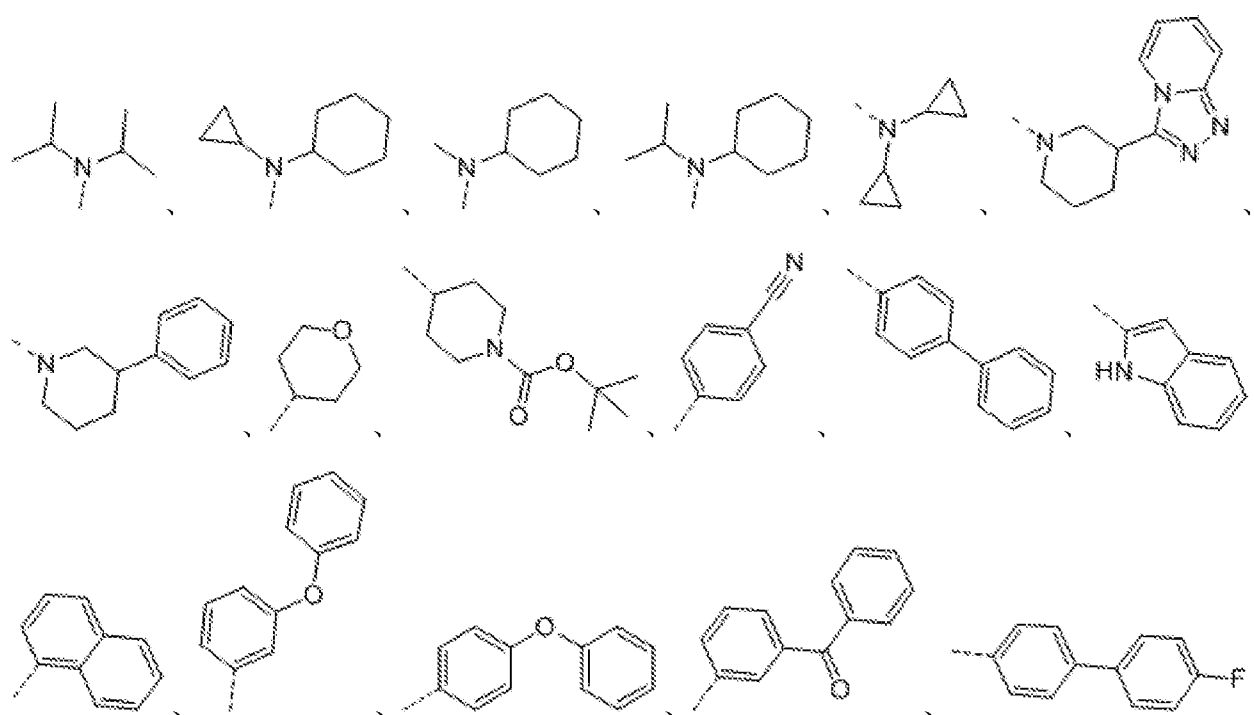


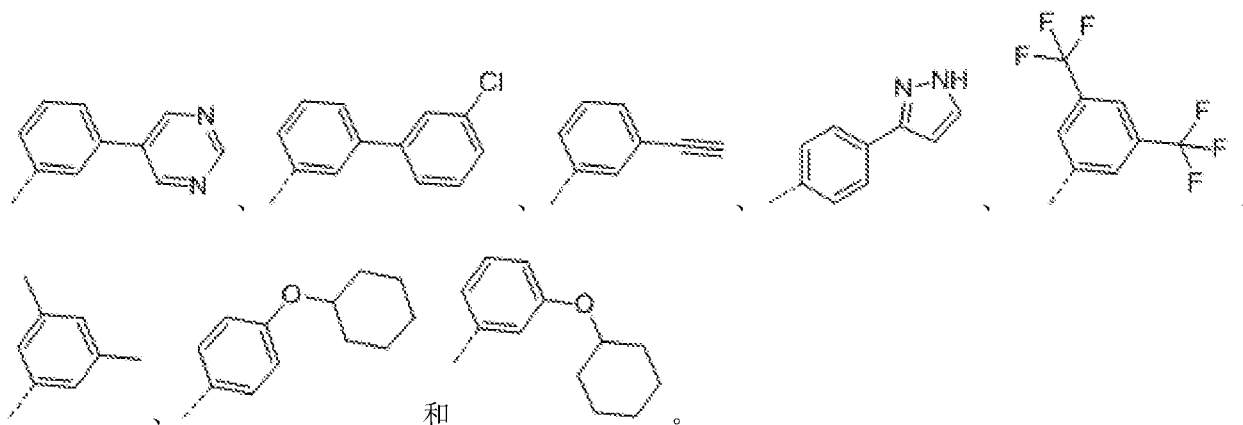
8. 权利要求 1-7 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{41} 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的





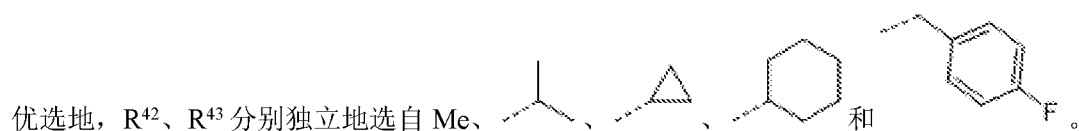
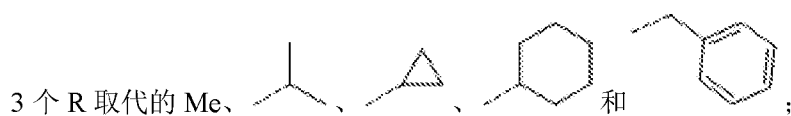
5 优选地, R^{41} 选自 , , , , , .



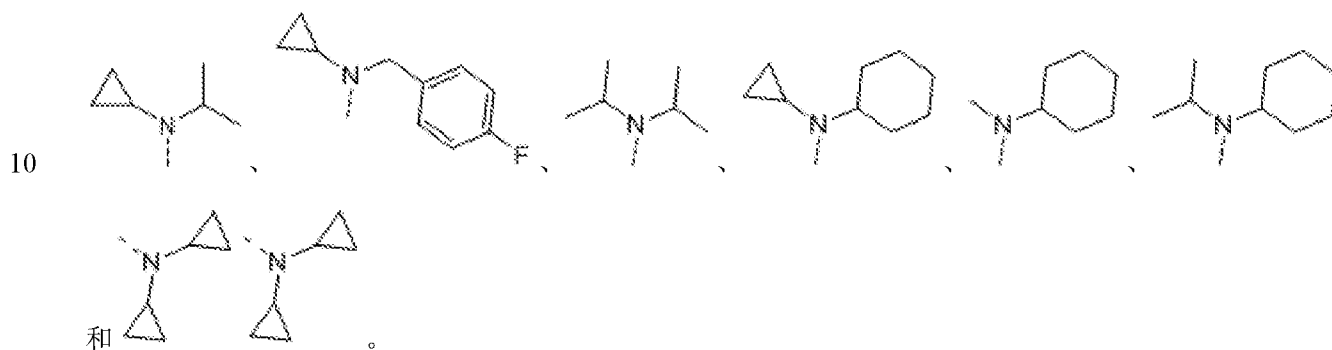


9. 权利要求 1-8 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{42} 、 R^{43} 分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基 CH_2 、苯基 CH_2CH_2 、苯基 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 和苯基 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 。

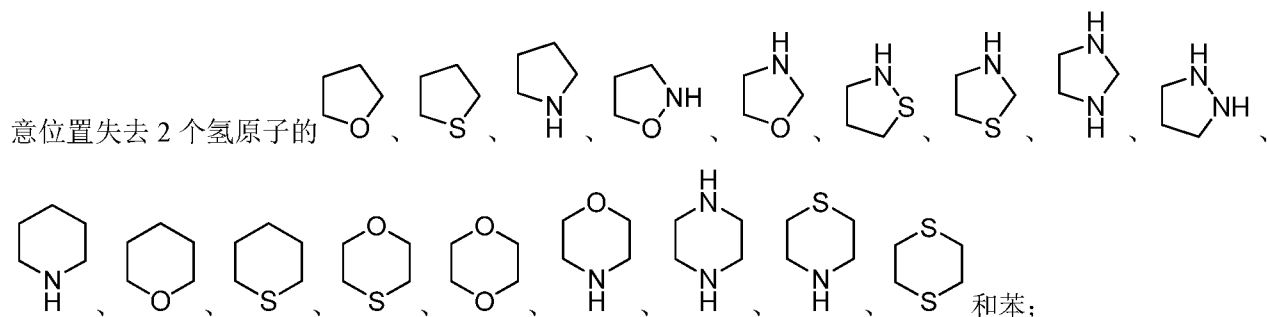
10. 权利要求 1-9 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{42} 、 R^{43} 分别独立性选自任选被 1、2 或



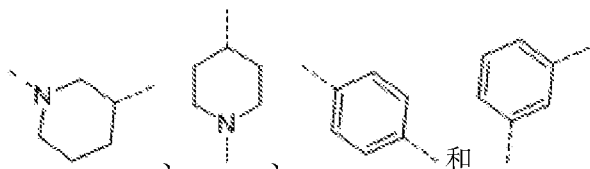
11. 权利要求 1-10 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, $\text{N}(\text{R}^{42}\text{R}^{43})$ 选自



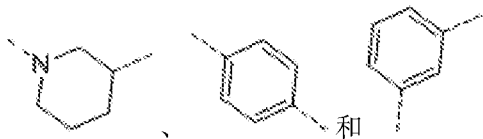
12. 权利要求 1-11 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{44} 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的任



- 15 优选, R^{44} 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的亚苯基和亚哌啶基;

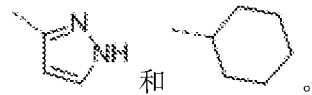
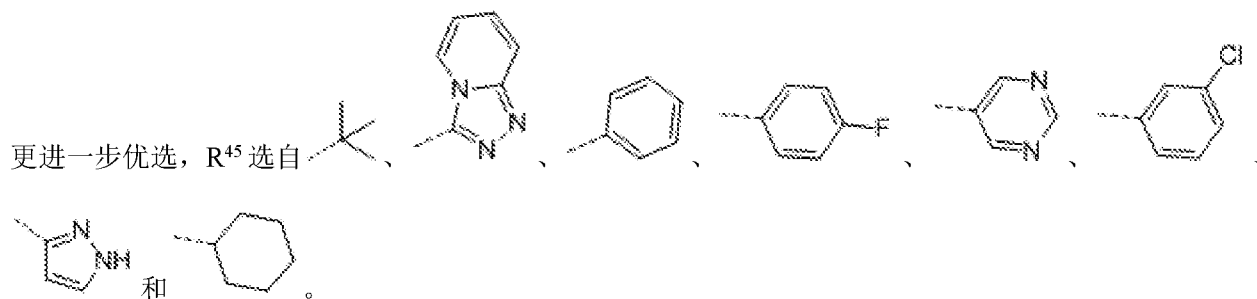
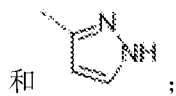


13. 权利要求 1-12 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R⁴⁴ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的亚苯基和亚哌啶基;

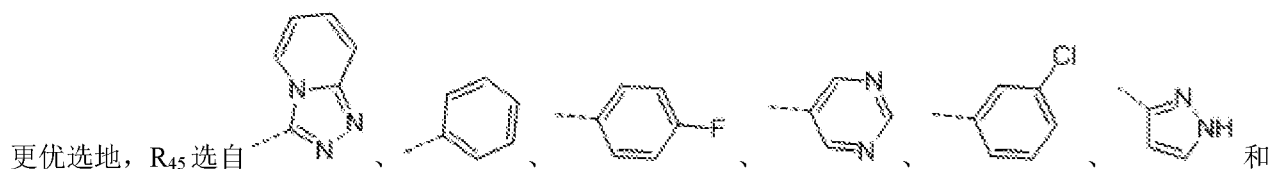
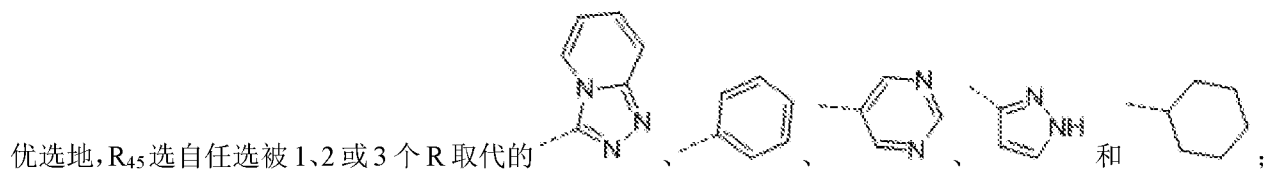


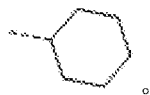
5 14. 权利要求 1-13 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{45} 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、环己基、任意位置失去 1 个氢原子的哌嗪基、苯基、嘧啶基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基和[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基;

10 优选, R⁴⁵选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的叔丁基、环己基、任意位置失去 1 个氢原子的苯基、嘧啶基、吡啶基和[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基;

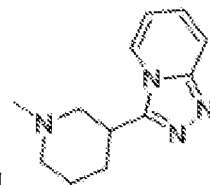


15 15. 权利要求 1-14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{45} 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的环己基、哌嗪基、苯基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基和[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;

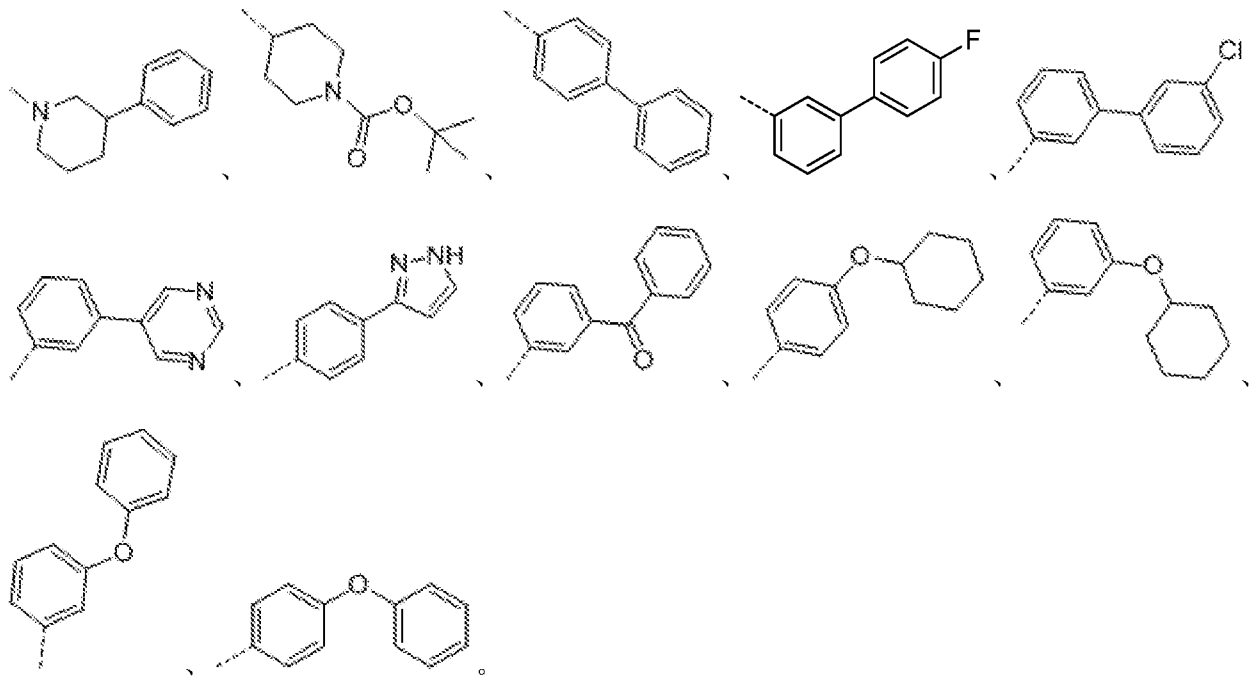




16. 权利要求 1-15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, L 选自单键、O、C(=O)和 C(=O)O。

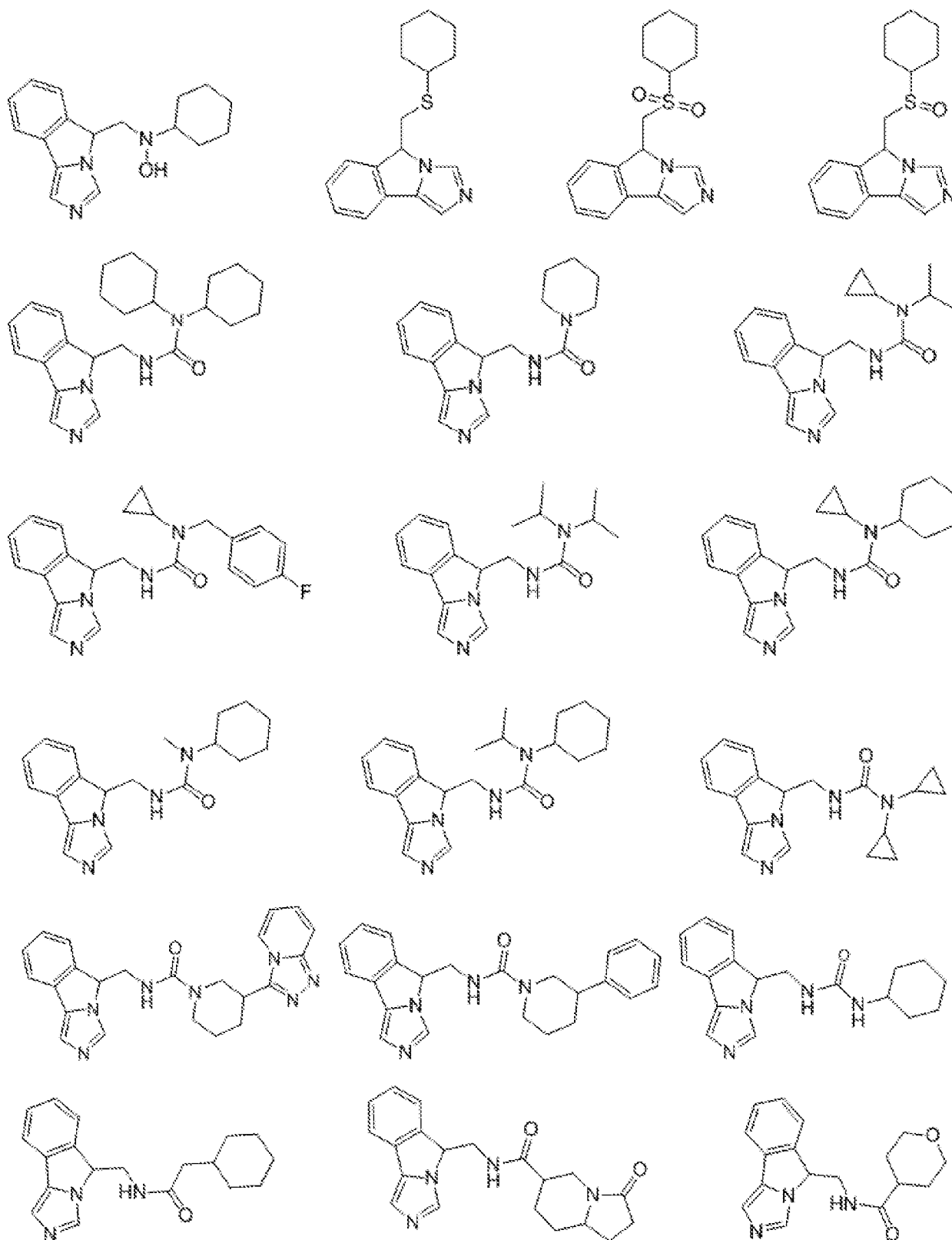


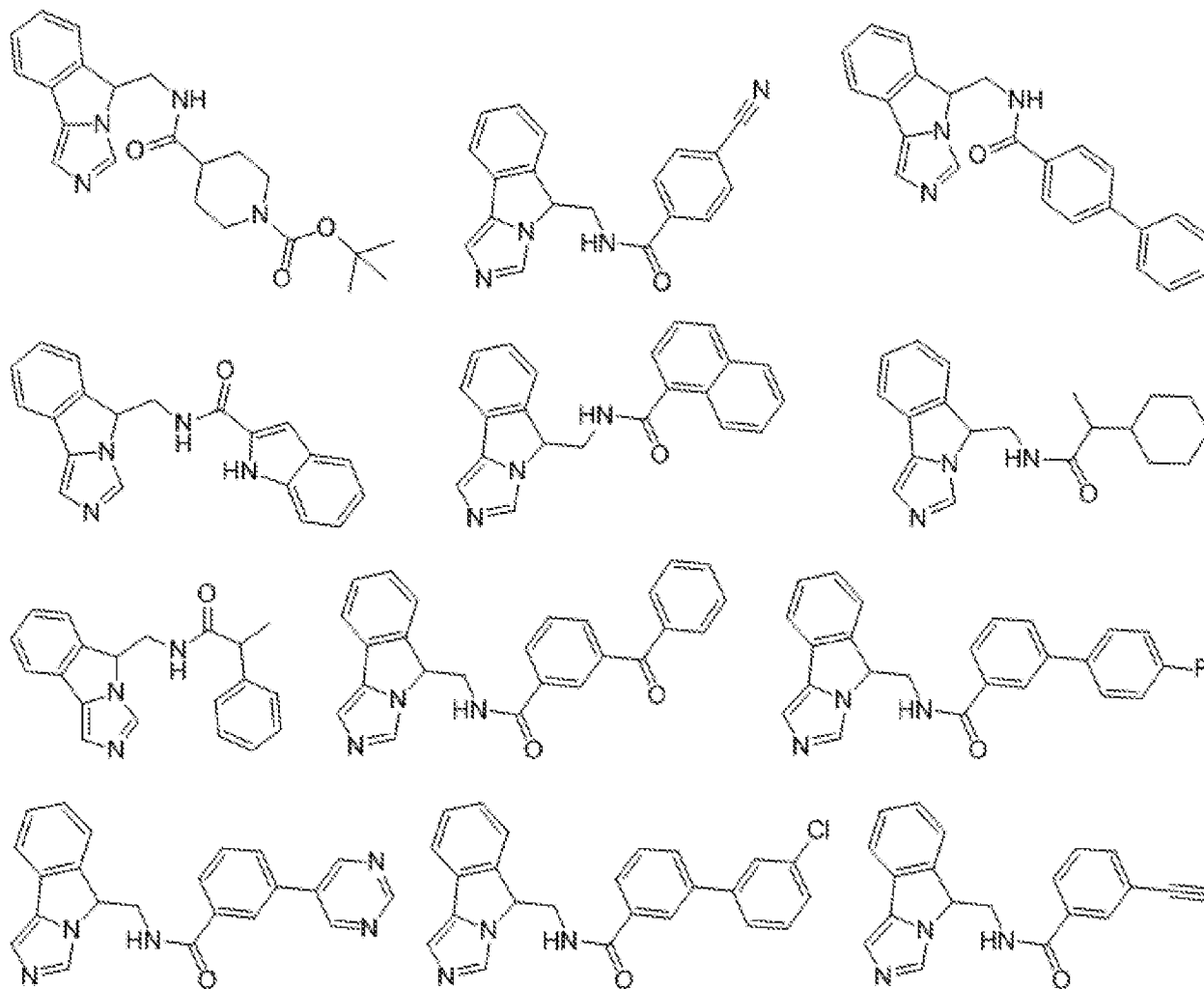
17. 权利要求 1-16 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{44} -L- R^{45} 选自

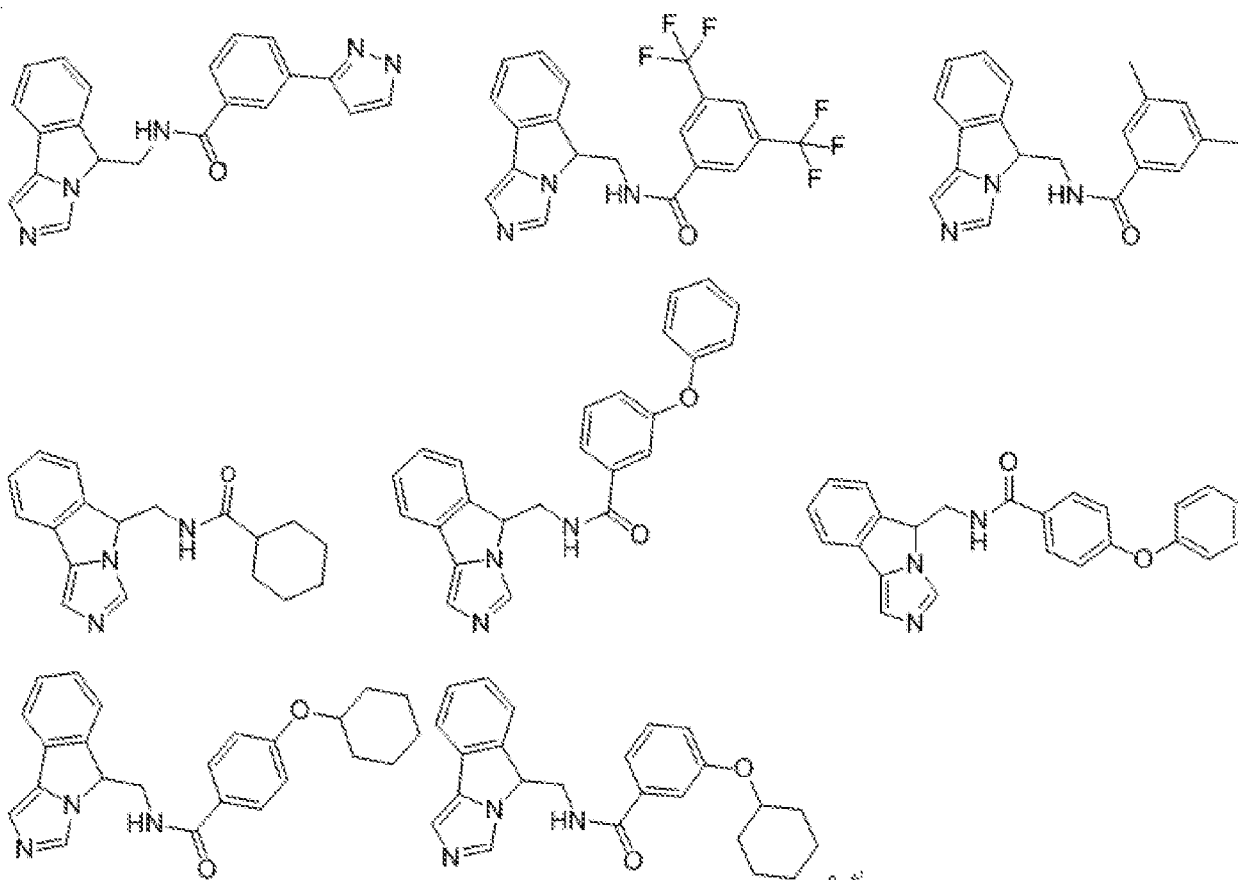


18. 权利要求 1-17 任一项所述的化合物, R 选自 F、Cl、CN、氧代基、Me、CF₃ 和 $\sim\sim\sim$ 。

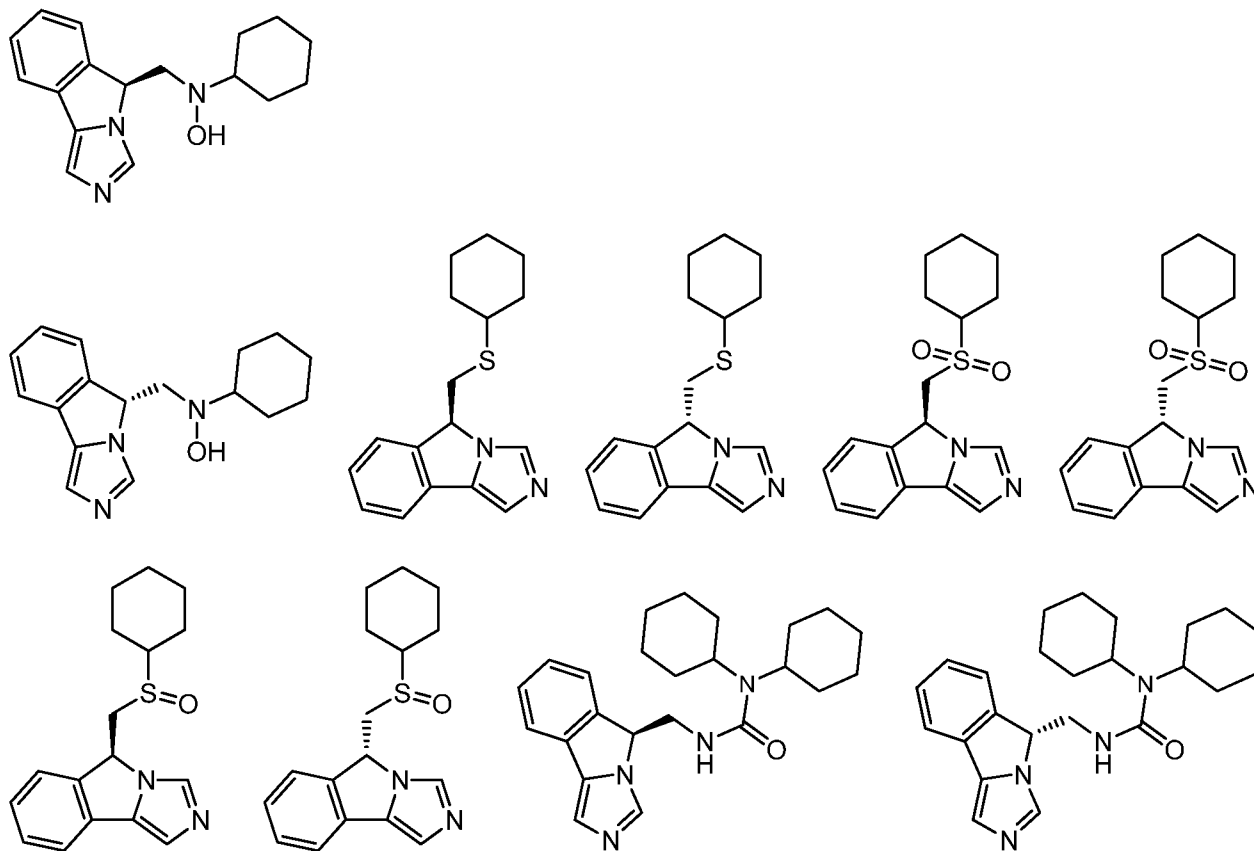
19. 权利要求 1-18 任一项所述的化合物, 其选自如下化合物或其药学上可接受的盐:

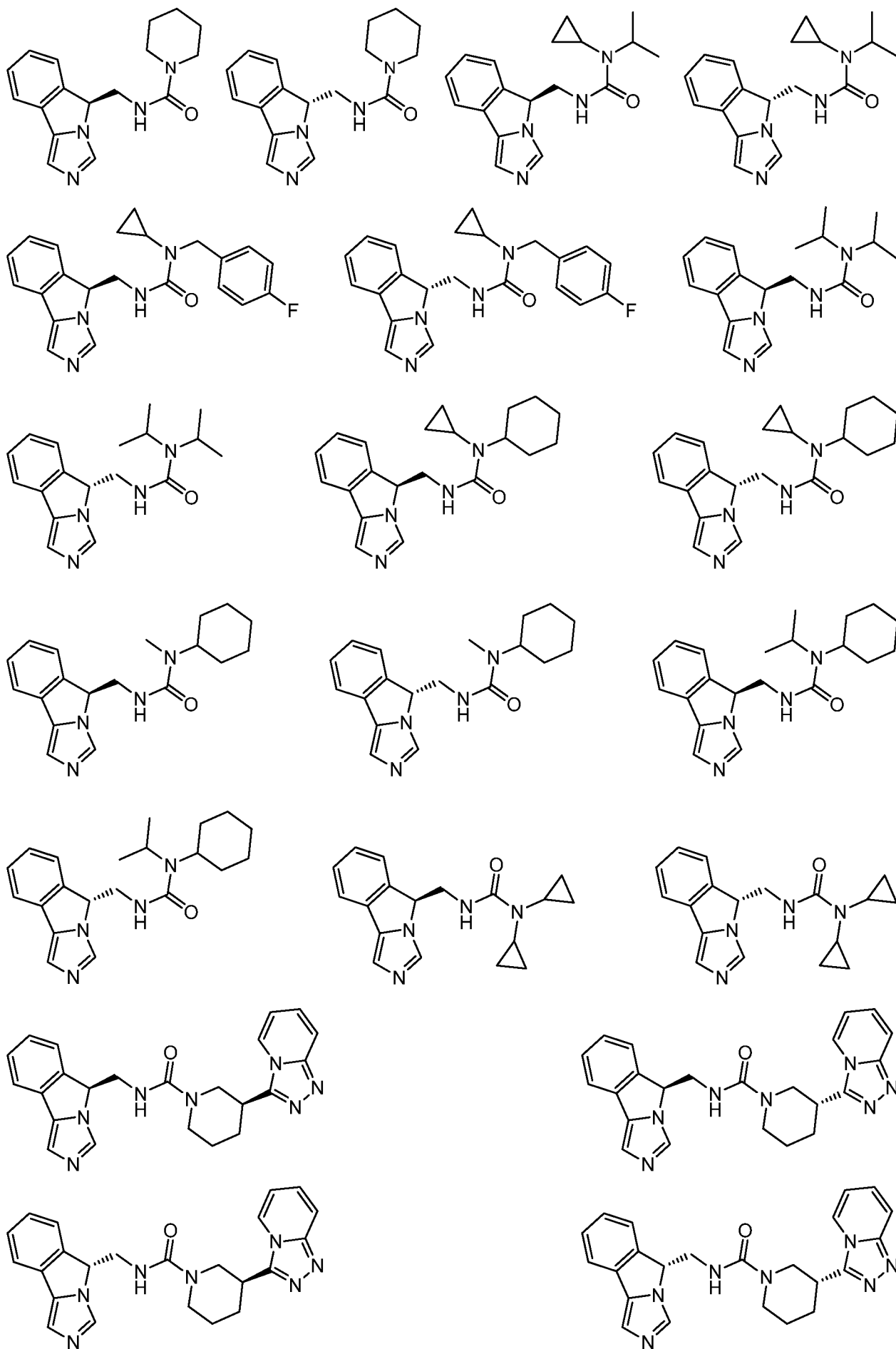


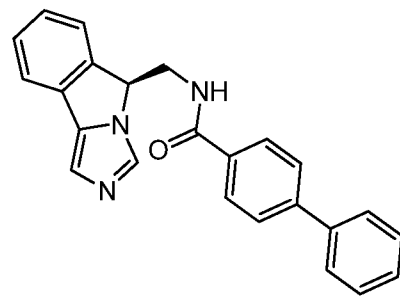
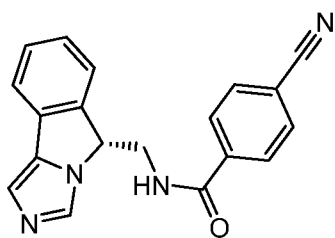
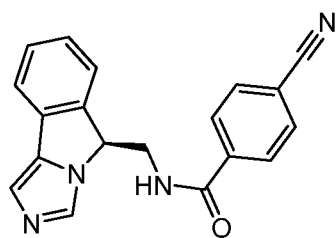
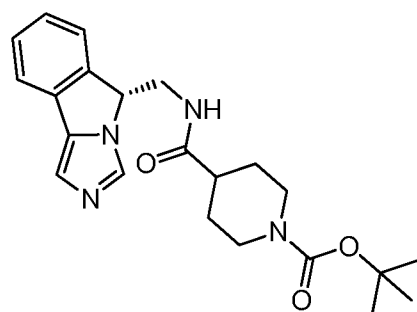
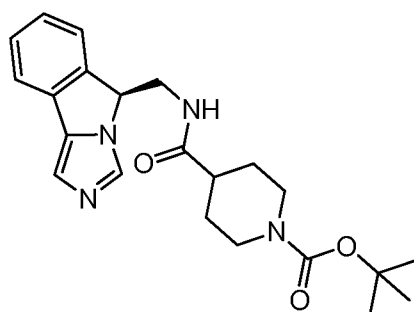
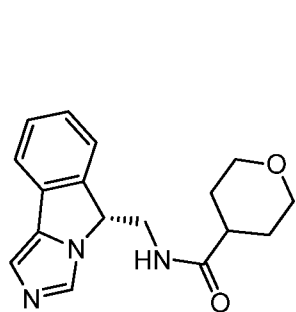
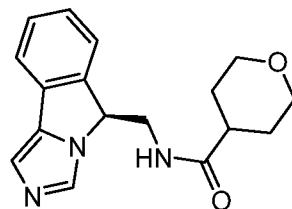
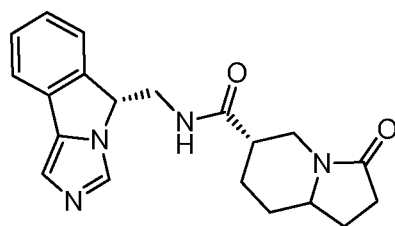
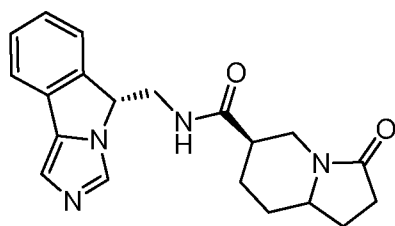
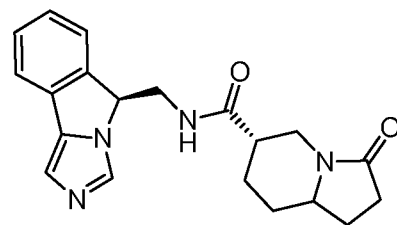
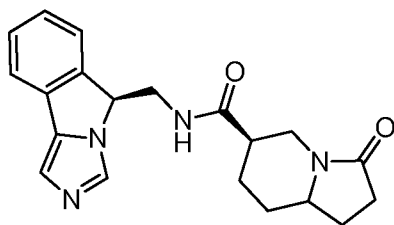
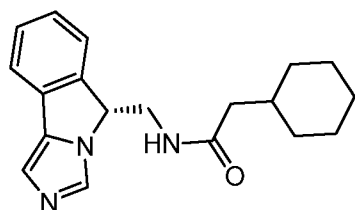
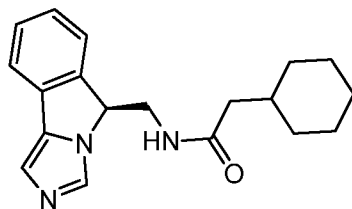
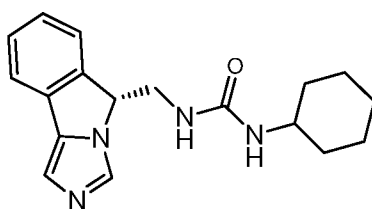
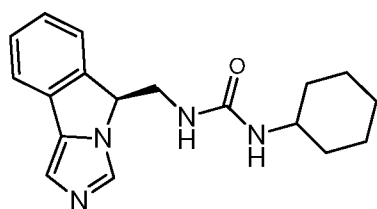
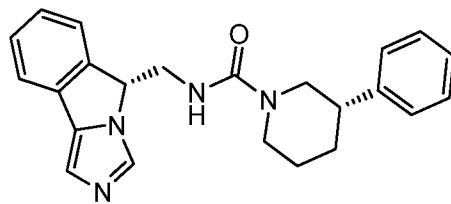
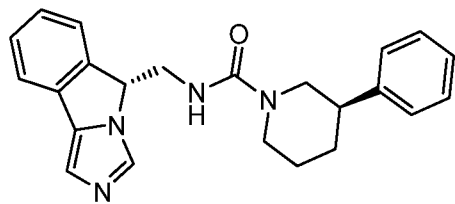
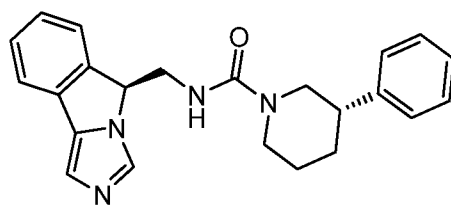
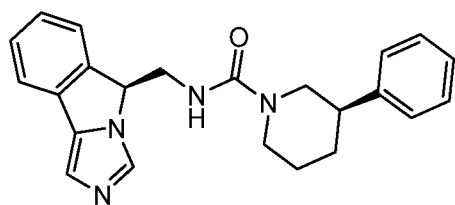


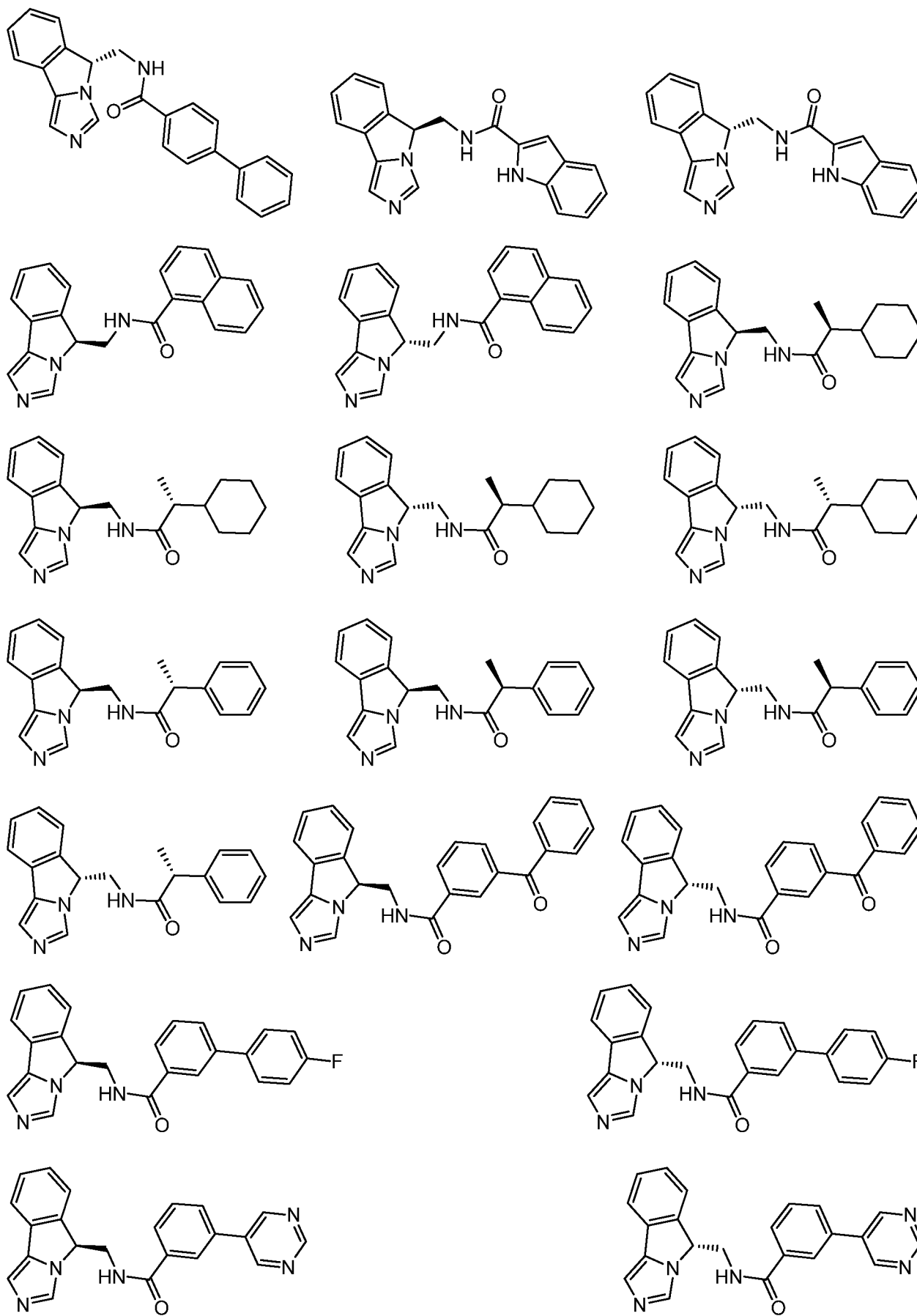


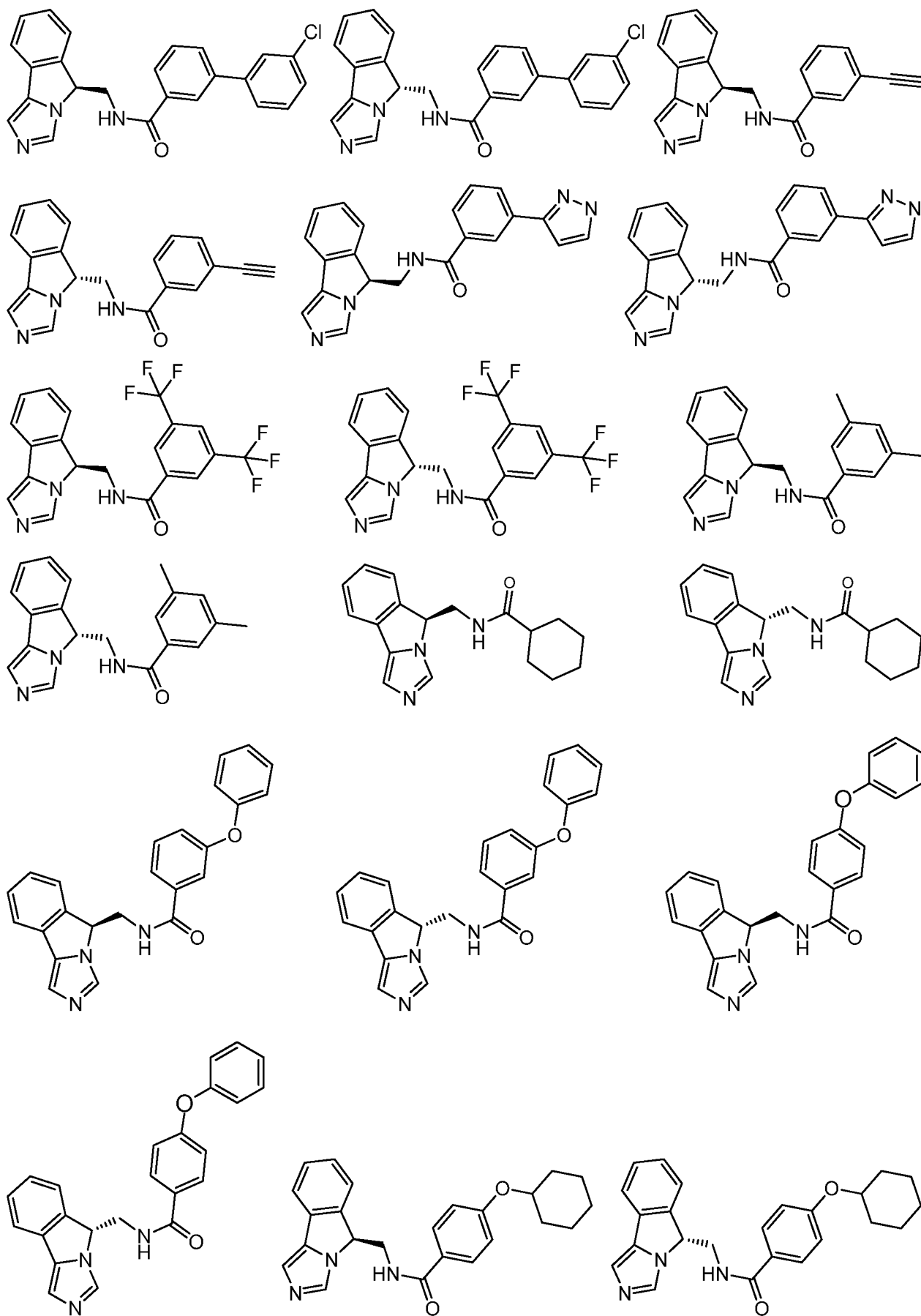
20. 权利要求 1-18 任一项所述的化合物，其选自如下化合物或其药学上可接受的盐：

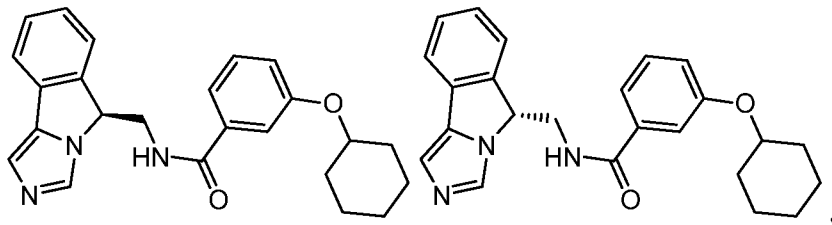












21. 药物组合物, 其包含权利要求 1-20 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。
22. 治疗由吲哚 2,3-双加氧酶(IDO)介导的免疫抑制疾病的方法, 所述方法包括给予有需要的个体权利要求 1-20 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 21 所述的药物组合物。
23. 权利要求 22 所述的方法, 其中所述免疫抑制疾病与传染性疾病或癌症相关。
24. 权利要求 22 或 23 所述的方法, 其中所述传染性疾病选自下列病毒感染: 流感、丙型肝炎病毒(HCV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、巨细胞病毒(CMV)、脊髓灰质炎病毒、带状疱疹病毒、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。
25. 权利要求22或23所述的方法, 其中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、白血病或黑素瘤。
26. 权利要求1-20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21所述的药物组合物在制备用于治疗由吲哚2,3-双加氧酶(IDO)介导的免疫抑制疾病的药物中的用途。
27. 权利要求26所述的用途, 其中所述免疫抑制疾病与传染性疾病或癌症相关。
28. 权利要求26或27所述的用途, 其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。
29. 权利要求26或27所述的用途, 其中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、白血病或黑素瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/074128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/14 (2006.01) i; C07D 495/14 (2006.01) i; C07D 487/04 (2006.01) i; C07D 519/00 (2006.01) i; A61P 37/02 (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

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, DWPI, EPODOC, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: a search carried out according to the structure of formula I, INDO, IDO, "indoleamine 2,3-dioxygenase", imidazo isoindole, imidazo [1,5-b] isoindole, acidamide, +imidazol+, +isoindol+, amide, carbamide

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012142237 A1 (NEULINK GENETICKS CORP.), 18 October 2012 (18.10.2012), the whole document	1-29
A	WO 2013107164 A1 (LIAONING SMARTECH PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 25 July 2013 (25.07.2013), the whole document	1-29
A	WO 2015031295 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO), 05 March 2015 (05.03.2015), the whole document	1-29
A	WO 2006122150 A1 (INCYTE CORP.), 16 November 2006 (16.11.2006), the whole document	1-29

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

☒ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search 02 May 2017 (02.05.2017)	Date of mailing of the international search report 26 May 2017 (26.05.2017)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer ZHAO, Zhenzhen Telephone No.: (86-10) 62086358

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/074128

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22-25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] claims 22-25 relate to a method for treatment of the human or animal body by therapy (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search is still carried out based on the technical subject of the uses of said compounds/compositions in preparing the corresponding drugs.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/074128

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012142237 A1	18 October 2012	ES 2569665 T3 US 9260434 B2 AU 2012242871 A8 RU 2613579 C2 HU E027316 T2 IL 241846 A US 9388191 B2 AU 2012242871 B2 CA 2833296 A1 IL 228862 D0 JP 2016029092 A US 2016002249 A1 IL 241846 D0 AU 2014274564 A1 BR 112013026494 A2 HR P20160369 T1 NZ 708090 A DK 2697227 T3 SM T201600130 B EP 2697227 B1 AU 2012242871 A1 WO 2012142237 A8 CO 6862146 A2 EP 3018132 A1 AU 2014274564 B2 JP 5837673 B2 AU 2012242871 C1 SI 2697227 T1 PL 2697227 T3 JP 2015061877 A US 2014066625 A1 PE 11242014 A1 JP 2014511876 A MX 2013012021 A US 2016362412 A1 KR 20140059167 A CN 103547579 B RU 2013150811 A CN 105111210 A NZ 616457 A IL 228862 A EP 2697227 A1 RS 54723 B1 AU 2016277574 A1 CN 103547579 A	12 May 2016 16 February 2016 21 November 2013 17 March 2017 28 October 2016 30 June 2016 12 July 2016 11 September 2014 18 October 2012 31 December 2013 03 March 2016 07 January 2016 30 November 2015 22 January 2015 27 December 2016 03 June 2016 23 December 2016 25 April 2016 01 July 2016 03 February 2016 31 October 2013 22 November 2012 10 February 2014 11 May 2016 06 October 2016 24 December 2015 02 February 2017 30 June 2016 30 September 2016 02 April 2015 06 March 2014 06 September 2014 19 May 2014 10 July 2014 15 December 2016 15 May 2014 15 February 2017 20 May 2015 02 December 2015 29 May 2015 29 October 2015 19 February 2014 31 August 2016 12 January 2017 29 January 2014
WO 2013107164 A1	25 July 2013	CN 102532144 A HK 1172626 A1 CN 102532144 B	04 July 2012 26 June 2015 10 September 2014
WO 2015031295 A1	05 March 2015	MX 2016002075 A EP 3039020 A1	26 May 2016 06 July 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/074128

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2006122150 A1	16 November 2006	EA 201690306 A1	30 June 2016
		CN 105658643 A	08 June 2016
		US 2016200674 A1	14 July 2016
		JP 2016530283 A	29 September 2016
		CA 2921199 A1	05 March 2015
		EP 1879573 A4	08 July 2009
		US 2013123246 A1	16 May 2013
		AU 2006244068 A1	16 November 2006
		BR PI0608604 A2	26 January 2010
		US 8034953 B2	11 October 2011
		HR P20160537 T1	17 June 2016
		US 8846726 B2	30 September 2014
		KR 20080005954 A	15 January 2008
		US 8372870 B2	12 February 2013
		NZ 562919 A	29 April 2011
		RS 54876 B1	31 October 2016
		DK 2559690 T3	25 April 2016
		SG 161310 A1	27 May 2010
		IL 186957 A	30 April 2014
		SI 2559690 T1	30 June 2016
		EP 3085697 A1	26 October 2016
		EP 2559690 A1	20 February 2013
		AU 2006244068 B9	25 October 2012
		CN 101212967 A	02 July 2008
		US 2011311479 A1	22 December 2011
		TW 200719892 A	01 June 2007
		EP 1879573 B1	19 December 2012
		NO 20075693 A	07 February 2008
		KR 101386494 B1	24 April 2014
		CN 103130735 A	05 June 2013
		JP 2008540548 A	20 November 2008
		NO 20075693 B	07 February 2008
		IL 232313 A	31 May 2016
		CN 103130735 B	03 August 2016
		JP 2012140450 A	26 July 2012
		MY 153424 A	13 February 2015
		MX 2007013977 A	05 February 2008
		CA 2606783 A1	16 November 2006
		ES 2578404 T3	26 July 2016
		UA 99897 C2	25 October 2012
		HR P20130220 T1	30 April 2013
		JP 4990270 B2	01 August 2012
		JP 5615308 B2	29 October 2014
		US 2006258719 A1	16 November 2006
		SG 195607 A1	30 December 2013
		AU 2006244068 B2	14 June 2012
		ES 2401482 T3	22 April 2013
		DK 1879573 T3	25 February 2013
		ZA 200709698 A	26 November 2008
		SI 1879573 T1	30 April 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/074128

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		IL 232313 D0	30 June 2014
		EP 1879573 A1	23 January 2008
		TW I377060 B	21 November 2012
		IL 186957 D0	09 February 2008

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/074128

A. 主题的分类		
C07D 487/14(2006.01)i; C07D 495/14(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D		
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, DWPI, EPODOC, CNKI, REGISTRY, CAPLUS 依据式I的结构进行了检索, INDO, IDO, "吡啶胺2,3-双加氧酶", 咪唑并异吡啶, 咪唑并[1,5-b]异吡啶, 酰胺, 脲, +imidazol+, +isoindol+, amide, carbamide		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2012142237 A1 (NEWLINK GENETICKS CORP) 2012年 10月 18日 (2012 - 10 - 18) 全文	1-29
A	WO 2013107164 A1 (LIAONING SMARTECH PHARMACEUTICAL CO LTD) 2013年 7月 25日 (2013 - 07 - 25) 全文	1-29
A	WO 2015031295 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 2015年 3月 5日 (2015 - 03 - 05) 全文	1-29
A	WO 2006122150 A1 (INCYTE CORP) 2006年 11月 16日 (2006 - 11 - 16) 全文	1-29
☐ 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		国际检索报告邮寄日期
2017年 5月 2日		2017年 5月 26日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		赵贞贞
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62086358

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 22-25
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求22-25涉及对人体或动物体实施的治疗方法（PCT细则39.1(iv)）。尽管如此，仍基于所述化合物/组合物在制备相应药物中的用途的技术主题进行了检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/074128

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)
WO	2012142237	A1	2012年 10月 18日	ES	2569665	T3 2016年 5月 12日
				US	9260434	B2 2016年 2月 16日
				AU	2012242871	A8 2013年 11月 21日
				RU	2613579	C2 2017年 3月 17日
				HU	E027316	T2 2016年 10月 28日
				IL	241846	A 2016年 6月 30日
				US	9388191	B2 2016年 7月 12日
				AU	2012242871	B2 2014年 9月 11日
				CA	2833296	A1 2012年 10月 18日
				IL	228862	D0 2013年 12月 31日
				JP	2016029092	A 2016年 3月 3日
				US	2016002249	A1 2016年 1月 7日
				IL	241846	D0 2015年 11月 30日
				AU	2014274564	A1 2015年 1月 22日
				BR	112013026494	A2 2016年 12月 27日
				HR	P20160369	T1 2016年 6月 3日
				NZ	708090	A 2016年 12月 23日
				DK	2697227	T3 2016年 4月 25日
				SM	T201600130	B 2016年 7月 1日
				EP	2697227	B1 2016年 2月 3日
				AU	2012242871	A1 2013年 10月 31日
				WO	2012142237	A8 2012年 11月 22日
				CO	6862146	A2 2014年 2月 10日
				EP	3018132	A1 2016年 5月 11日
				AU	2014274564	B2 2016年 10月 6日
				JP	5837673	B2 2015年 12月 24日
				AU	2012242871	C1 2017年 2月 2日
				SI	2697227	T1 2016年 6月 30日
				PL	2697227	T3 2016年 9月 30日
				JP	2015061877	A 2015年 4月 2日
				US	2014066625	A1 2014年 3月 6日
				PE	11242014	A1 2014年 9月 6日
				JP	2014511876	A 2014年 5月 19日
				MX	2013012021	A 2014年 7月 10日
				US	2016362412	A1 2016年 12月 15日
				KR	20140059167	A 2014年 5月 15日
				CN	103547579	B 2017年 2月 15日
				RU	2013150811	A 2015年 5月 20日
				CN	105111210	A 2015年 12月 2日
				NZ	616457	A 2015年 5月 29日
				IL	228862	A 2015年 10月 29日
				EP	2697227	A1 2014年 2月 19日
				RS	54723	B1 2016年 8月 31日
				AU	2016277574	A1 2017年 1月 12日
				CN	103547579	A 2014年 1月 29日
WO	2013107164	A1	2013年 7月 25日	CN	102532144	A 2012年 7月 4日
				HK	1172626	A1 2015年 6月 26日
				CN	102532144	B 2014年 9月 10日
WO	2015031295	A1	2015年 3月 5日	MX	2016002075	A 2016年 5月 26日
				EP	3039020	A1 2016年 7月 6日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/074128

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利	公布日 (年/月/日)
WO	2006122150	A1	2006年 11月 16日	EA	201690306	A1	2016年 6月 30日
				CN	105658643	A	2016年 6月 8日
				US	2016200674	A1	2016年 7月 14日
				JP	2016530283	A	2016年 9月 29日
				CA	2921199	A1	2015年 3月 5日
				EP	1879573	A4	2009年 7月 8日
				US	2013123246	A1	2013年 5月 16日
				AU	2006244068	A1	2006年 11月 16日
				BR	PI0608604	A2	2010年 1月 26日
				US	8034953	B2	2011年 10月 11日
				HR	P20160537	T1	2016年 6月 17日
				US	8846726	B2	2014年 9月 30日
				KR	20080005954	A	2008年 1月 15日
				US	8372870	B2	2013年 2月 12日
				NZ	562919	A	2011年 4月 29日
				RS	54876	B1	2016年 10月 31日
				DK	2559690	T3	2016年 4月 25日
				SG	161310	A1	2010年 5月 27日
				IL	186957	A	2014年 4月 30日
				SI	2559690	T1	2016年 6月 30日
				EP	3085697	A1	2016年 10月 26日
				EP	2559690	A1	2013年 2月 20日
				AU	2006244068	B9	2012年 10月 25日
				CN	101212967	A	2008年 7月 2日
				US	2011311479	A1	2011年 12月 22日
				TW	200719892	A	2007年 6月 1日
				EP	1879573	B1	2012年 12月 19日
				NO	20075693	A	2008年 2月 7日
				KR	101386494	B1	2014年 4月 24日
				CN	103130735	A	2013年 6月 5日
				JP	2008540548	A	2008年 11月 20日
				NO	20075693	B	2008年 2月 7日
				IL	232313	A	2016年 5月 31日
				CN	103130735	B	2016年 8月 3日
				JP	2012140450	A	2012年 7月 26日
				MY	153424	A	2015年 2月 13日
				MX	2007013977	A	2008年 2月 5日
				CA	2606783	A1	2006年 11月 16日
				ES	2578404	T3	2016年 7月 26日
				UA	99897	C2	2012年 10月 25日
				HR	P20130220	T1	2013年 4月 30日
				JP	4990270	B2	2012年 8月 1日
				JP	5615308	B2	2014年 10月 29日
				US	2006258719	A1	2006年 11月 16日
				SG	195607	A1	2013年 12月 30日
				AU	2006244068	B2	2012年 6月 14日
				ES	2401482	T3	2013年 4月 22日
				DK	1879573	T3	2013年 2月 25日
				ZA	200709698	A	2008年 11月 26日
				SI	1879573	T1	2013年 4月 30日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际申请号
PCT/CN2017/074128

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)
		IL 232313 D0	2014年 6月 30日
		EP 1879573 A1	2008年 1月 23日
		TW I377060 B	2012年 11月 21日
		IL 186957 D0	2008年 2月 9日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)