

# (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12月20日 (20.12.2018)



(10) 国际公布号  
**WO 2018/227886 A1**

(51) 国际专利分类号:  
*C07D 271/08* (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)  
*C07D 413/12* (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)  
*A61K 31/4245* (2006.01) *A61P 25/26* (2006.01)  
*A61K 31/497* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/112547

(22) 国际申请日: 2017年11月23日 (23.11.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201710447020.7 2017年6月14日 (14.06.2017) CN

(71) 申请人: 南京华威医药科技集团有限公司 (NANJING HUAWEI MEDICINE TECHNOLOGY GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号F6幢731室, Jiangsu 210000 (CN)。

(72) 发明人: 张孝清(ZHANG, Xiaoqing); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号江苏生命科技创新园C3栋, Jiangsu 210046 (CN)。 宋志春(SONG, Zhichun); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号江苏生命科技

创新园C3栋, Jiangsu 210046 (CN)。 包金远(BAO, Jinyuan); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号江苏生命科技创新园C3栋, Jiangsu 210046 (CN)。

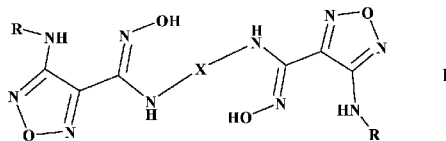
(74) 代理人: 北京超凡志成知识产权代理事务所(普通合伙) (CHOFN INTELLECTUAL PROPERTY); 中国北京市海淀区北四环西路68号左岸工社1215-1218室, Beijing 100080 (CN)。

(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,

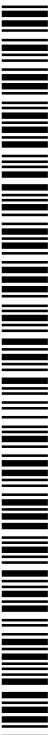
(54) Title: NEW TYPE INDOLEAMINE 2,3-DIOXYGENASE INHIBITOR

(54) 发明名称: 新型吲哚胺2,3-双加氧化酶抑制剂



(57) Abstract: Provided in the present invention are a new type indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitor and a preparation method and pharmaceutical composition thereof, wherein the definitions of the R and X groups are as shown in the description. Also provided are the use of the compound and a pharmaceutically acceptable salt and isomer thereof in the preparation of a drug for a disease associated with indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), and in particular the use of the same in the treatment of multiple serious diseases such as cancers, Alzheimer's disease, depression and cataracts. The compound of the present invention has good activity, and has potential medicinal value and broad market prospects.

(57) 摘要: 本发明提供一种新型吲哚胺2,3-双加氧化酶抑制剂及其制备方法、药物组合物, 其中R、X基团的定义如说明书所示。同时提供了所述的化合物及其的药学上可接受的盐和异构体在制备与吲哚胺2,3-双加氧化酶(IDO)相关的疾病药物方面的用途, 具体而言其在治疗癌症、阿尔茨海默病、抑郁症、白内障等多种重大疾病方面的应用。本发明的化合物活性较好, 具有潜在的药用价值和广阔的市场化前景。



WO 2018/227886 A1

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))。

## 新型吲哚胺 2,3-双加氧化酶抑制剂

## 相关申请的交叉引用

本申请要求于 2017 年 6 月 14 日提交中国专利局的申请号为 CN201710447020.7、名称为“新型吲哚胺 2,3-双加氧化酶抑制剂”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

## 技术领域

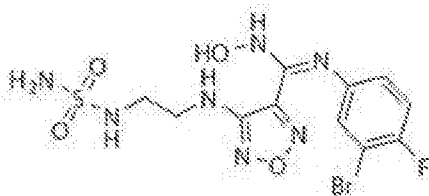
本领域属于抗肿瘤药物领域，具体涉及一种高效的 IDO 抑制剂及其制备方法和用途。

## 背景技术

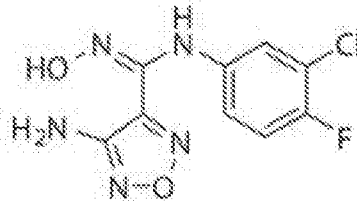
传统的肿瘤疗法都是大分子或细胞疗法，它们是针对细胞表面受体，无法直接调控庞大复杂的免疫细胞内免疫应答体系。肿瘤微环境中有许多免疫抑制分子存在，通过调节这些抑制分子的功能进而改善肿瘤免疫微环境的免疫治疗策略被称为免疫疗法，这个涉及数百个蛋白的调控体系有一些节点可能会和 PD-1 类似功能或和 PD-1 抗体有协同作用，而这些靶点最适合用小分子药物调控。因此免疫疗法也被称为是肿瘤治疗史上的一个突破性进展。

吲哚胺 2,3-双加氧化酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 是肝脏以外唯一的催化色氨酸沿犬尿氨酸途径分解代谢的限速酶，广泛分布于人和动物的许多组织和细胞中。IDO 可通过降低微环境中色氨酸的浓度而达到抑制病原微生物增殖的作用;IDO 与神经系统疾病也密切相关,它能降低 5-羟色胺的水平而导致抑郁,也可造成脑中喹啉酸等具有神经毒性的代谢产物的累积;一些证据表明，IDO 参与免疫耐受的诱导。哺乳动物妊娠、肿瘤耐药性、慢性感染和自身免疫性疾病的研究表明，表达 IDO 的细胞能抑制 T 细胞反应，促进耐受性，因此 IDO 在抑制 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。目前，IDO 是一个重要的药物发现靶标，已经成为抗肿瘤免疫疗法最重要的小分子调控靶点。

目前国内外尚无 IDO 抑制剂药物上市，在国外进入临床试验的化合物分别是美国 New link Genetics 公司的 NLG919 化合物、Indoximod (NLG-8189)与美国 Incyte 公司的 INCB024360 (Epacadostat) 化合物，其中 Epacadostat 和免疫哨卡抑制剂 (Yervoy) 联合使用显示出了良好疗效，目前 Epacadostat 已经处于三期临床研究阶段。Epacadostat 类似物也处于二期临床阶段，有研究表明二者将成为极具市场潜力的上市 IDO 抑制剂药物。



INCB024360 结构式



**INCB024360 类似物结**

涉及IDO抑制剂的发明专利申请有WO2016071293、WO2010005958、WO2014066834、WO2016155545、CN 103130735 A等。

目前，IDO抑制剂的研发仍存在较高的技术壁垒，IDO抑制剂作为具有新药靶、新机制的药物，可应用于治疗肿瘤、阿尔茨海默病、抑郁症、白内障等多种重大疾病，具有非常好的市场价值，为了满足目前临床上对IDO调控代谢物的需要，达到更好的肿瘤治疗效果，我们致力于一系列高效低毒的IDO抑制剂的研发，这对于医药领域具有重大的意义。

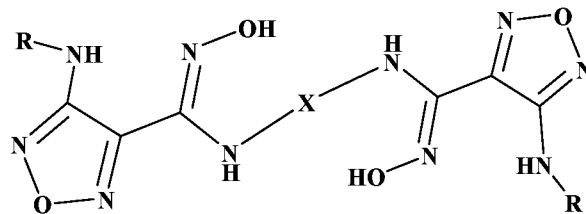
**发明内容**

本发明的目的在于提供一种新型咪唑胺2,3-双加氧化酶抑制剂及其制备方法。

本发明的另一个目的是提供所述咪唑胺2,3-双加氧化酶抑制剂的药物组合物及其用途。

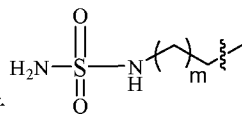
本发明的目的可以通过以下措施达到：

一种式 I 所示的化合物及其盐或异构体，



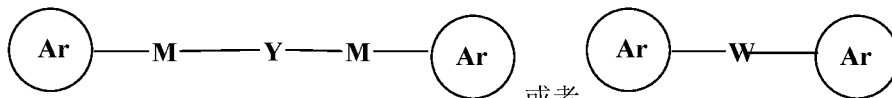
式 I

其中，

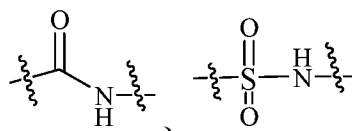


R 代表氢原子或者  $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ ，m 代表 0~6；

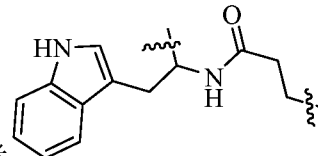
X 代表取代或非取代的芳基、芳基联芳基、芳基联杂芳基、杂芳基联杂芳基、

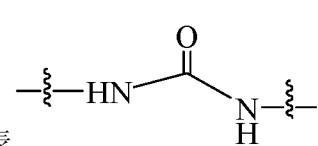
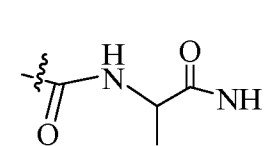
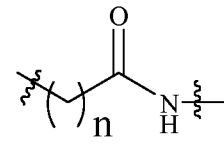


或者  $\text{Ar}-\text{W}-\text{Ar}$ ，其中 X 中所述的 Ar 基团独立地任意选自取代或非取代的芳基、芳基联杂芳基、杂芳基；

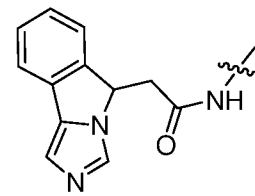
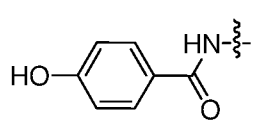
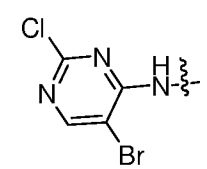
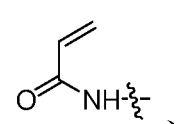
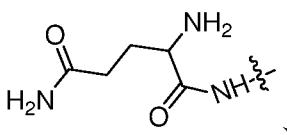
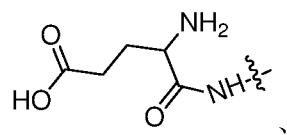
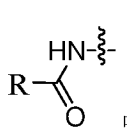


M 独立地任意选自 O、S、NH、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、

Y 代表取代或非取代的 C<sub>3-10</sub> 烯基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、苯基或者  中的任  
意一种；

W 代表 、、，n 代表 0~6 的阿拉伯数  
字；

所述的 X、Ar、Y 基团的取代基各自独立地任意选自 C<sub>1-8</sub> 烷氧基、卤素、C<sub>1-6</sub> 酯基、氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基胺

基、三氟甲基、、、、、  
、、 中的一种或几种，其中 R 代表 C<sub>1-6</sub> 烷基。

进一步地，所述的芳基、杂芳基、芳基连芳基、芳基联杂芳基、杂芳基联杂芳基中所涉及的芳基或者杂芳基的环原子个数为 5~8。

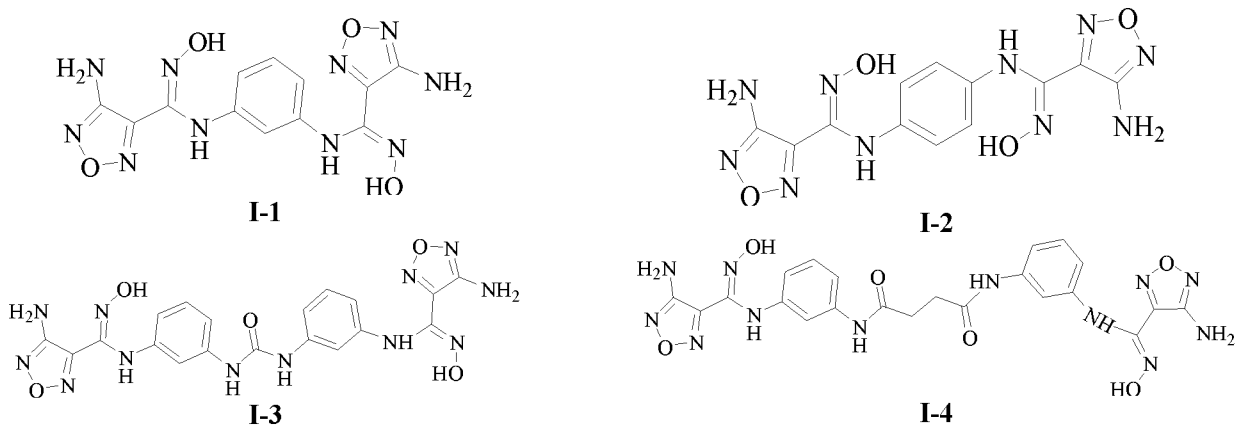
进一步地，所述的芳基联芳基为苯基联苯基、芳基联杂芳基任意选自苯基联吡嗪基、苯基联咪唑基；杂芳基联杂芳基为 5~6 元环的含氮杂芳基联 5~6 元环的含氮杂芳基；

进一步地，所述的杂芳基联杂芳基为嘧啶基联嘧啶基。

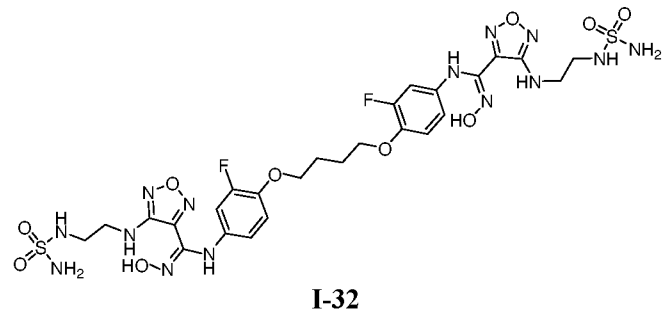
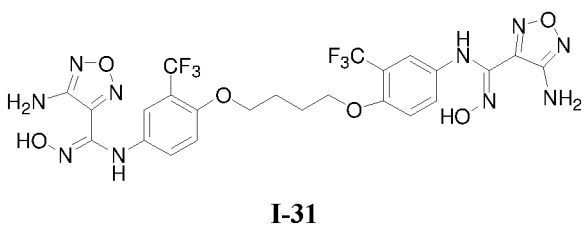
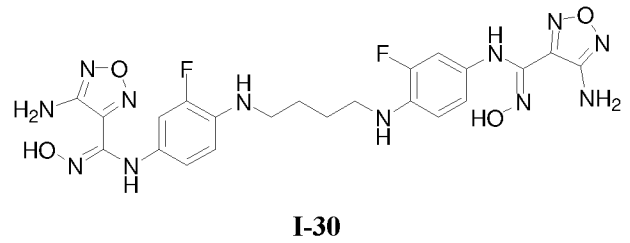
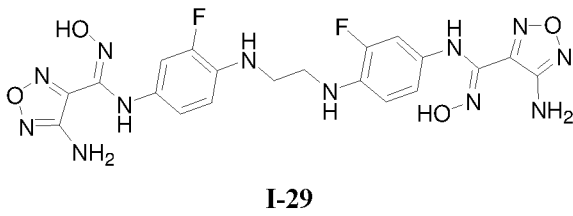
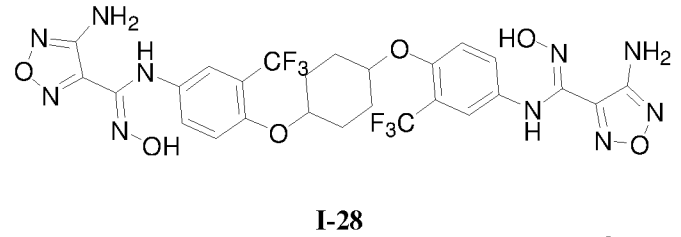
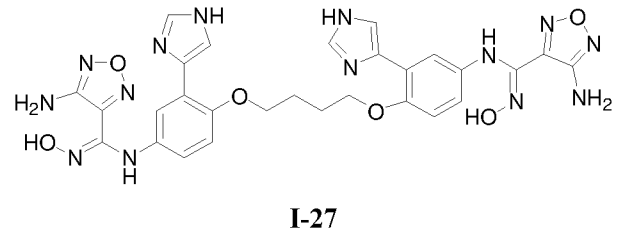
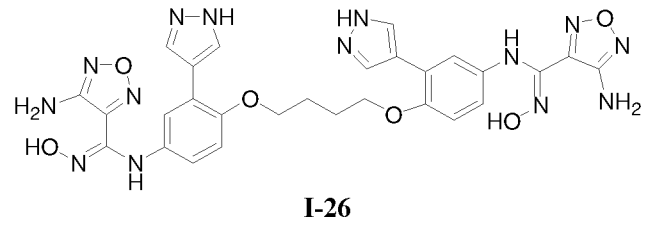
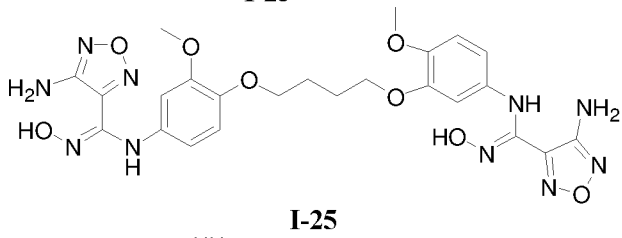
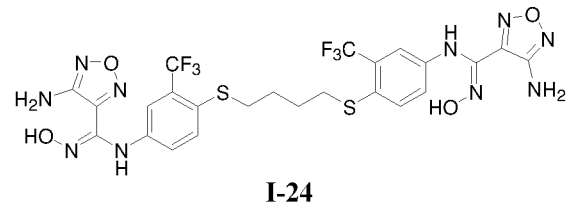
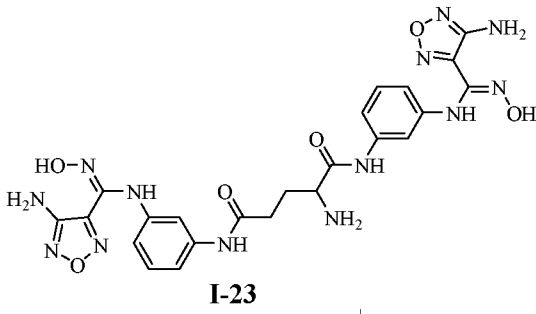
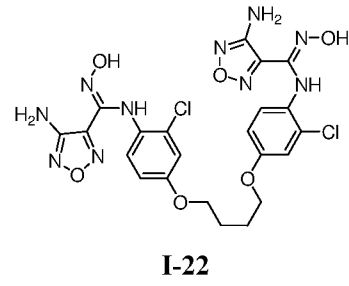
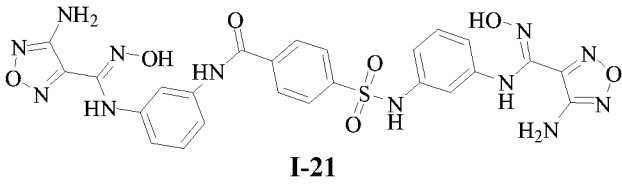
在一种方案中，所述的 Ar 的取代基为 F 或三氟甲基。

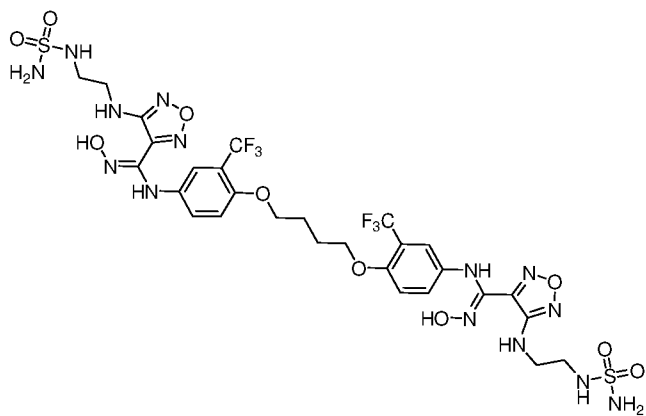
进一步地，Y 为取代或非取代的 C<sub>4-6</sub> 烷基。

下面给出了本发明的化合物的举例性的、非限制性的具体实例：

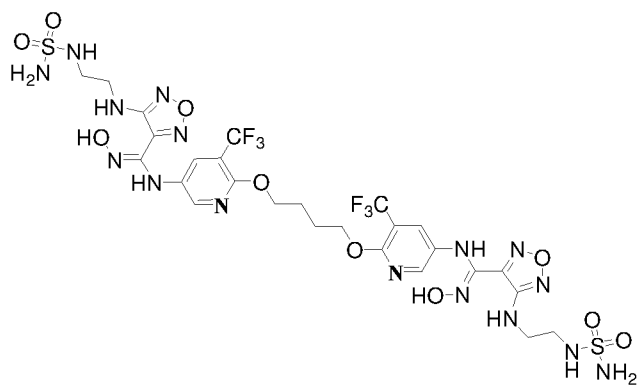




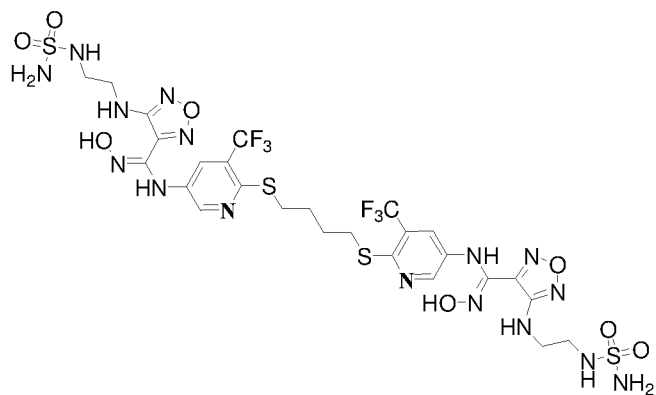




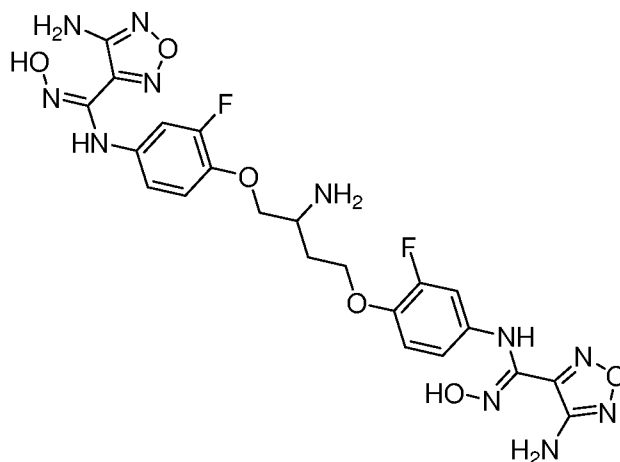
I-33



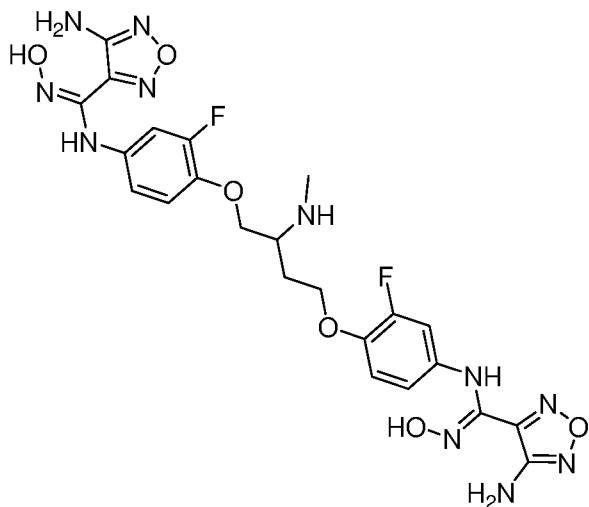
I-34



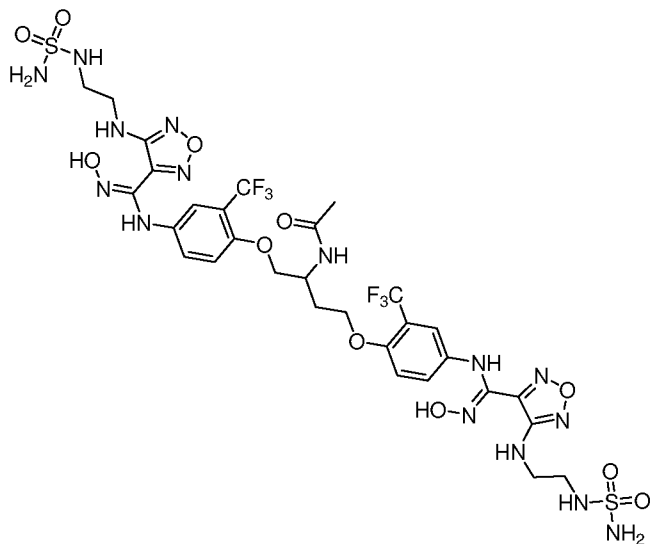
I-35



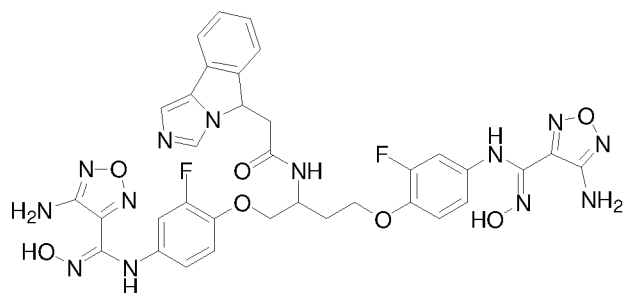
I-36



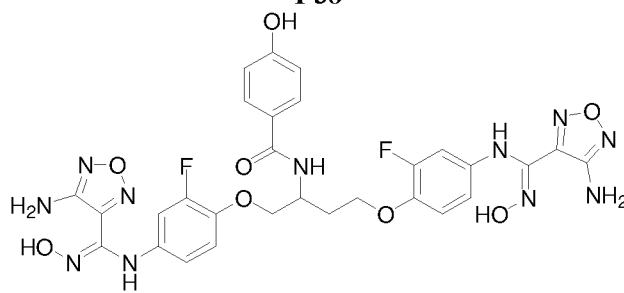
I-37



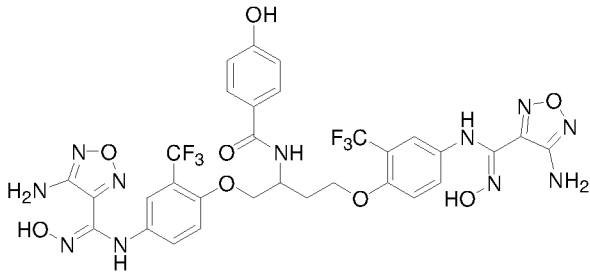
I-38



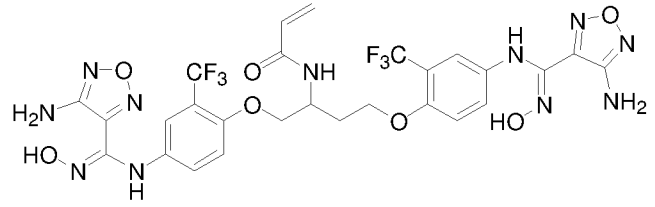
I-39



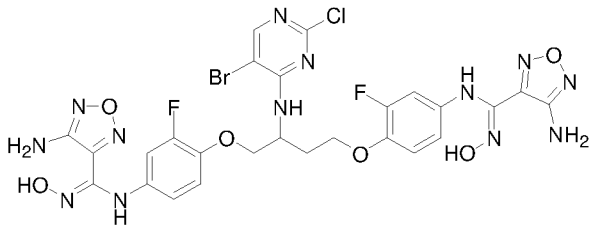
I-40



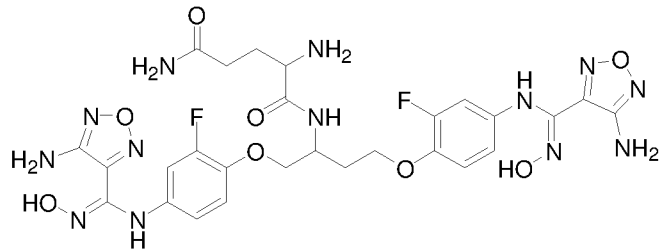
I-41



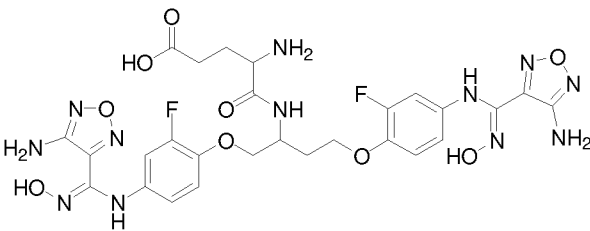
I-42



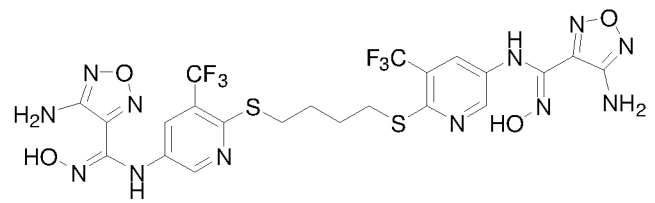
I-43



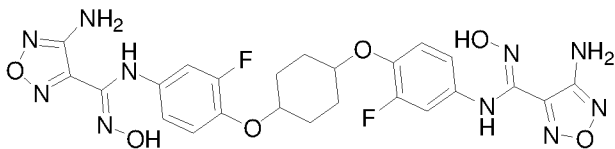
I-44



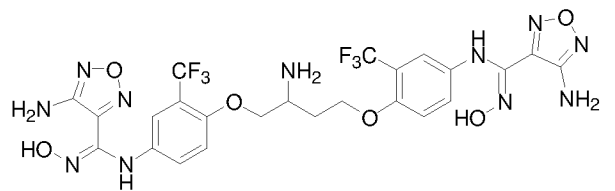
I-45



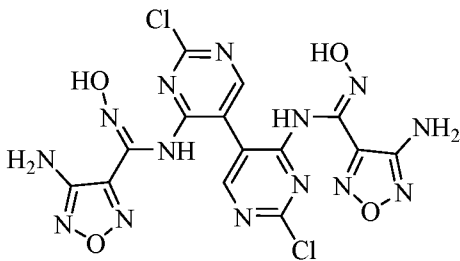
I-46



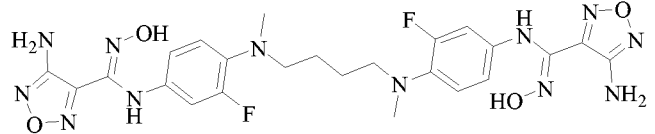
I-47



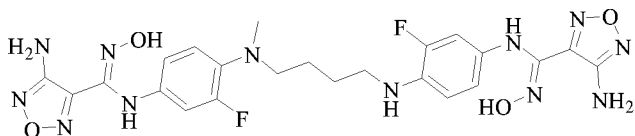
I-48



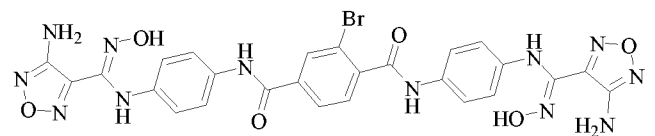
I-49



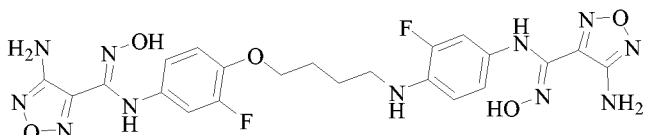
I-50



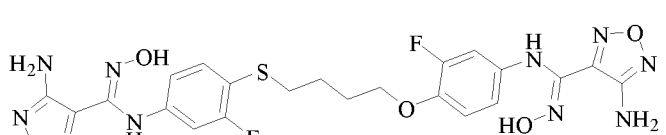
I-51



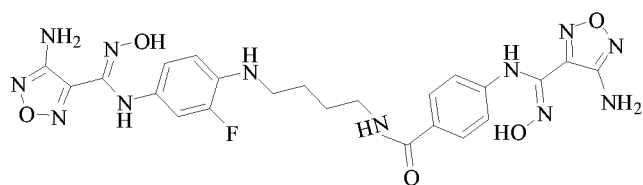
I-52



I-53



I-54



I-55

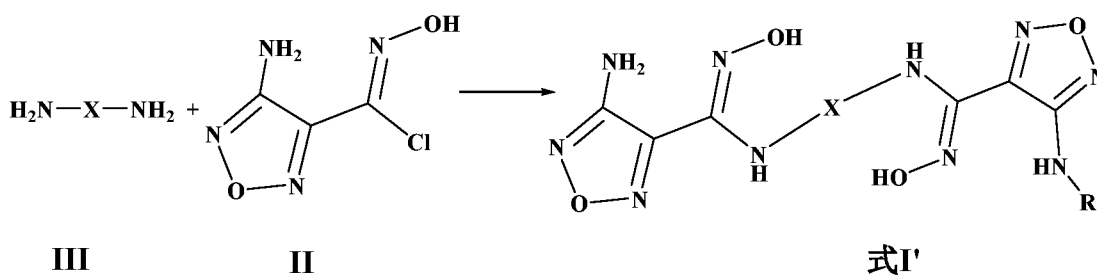
及其盐或异构体。

本发明还提供通式 I 化合物及其盐的制备方法，但不仅限于以下描述的方法。所有的原料都是根据符合通式规律的目标分子的基团特征，并通过这些路线中的方案、有机化学领域普通技术人员熟知的方法制备或者直接购买的。可将用下述方法和合成有机化学领域中已知的合成方法或本领域技术人员意识到的有关改变方法结合在一起，合成本发明化合物。

为了表述清楚，当 R 的定义不同时，对应的特征更具体的式 I 分别用式 I' 和式 I'' 等表示。

#### 式 I 的制备方案一：

当通式 I 中所述的 R 代表氢原子，X 的定义与说明书上文定义相同时，其制备方案如下：

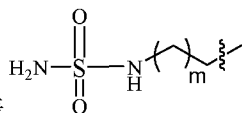


#### 式 I 的制备方案一

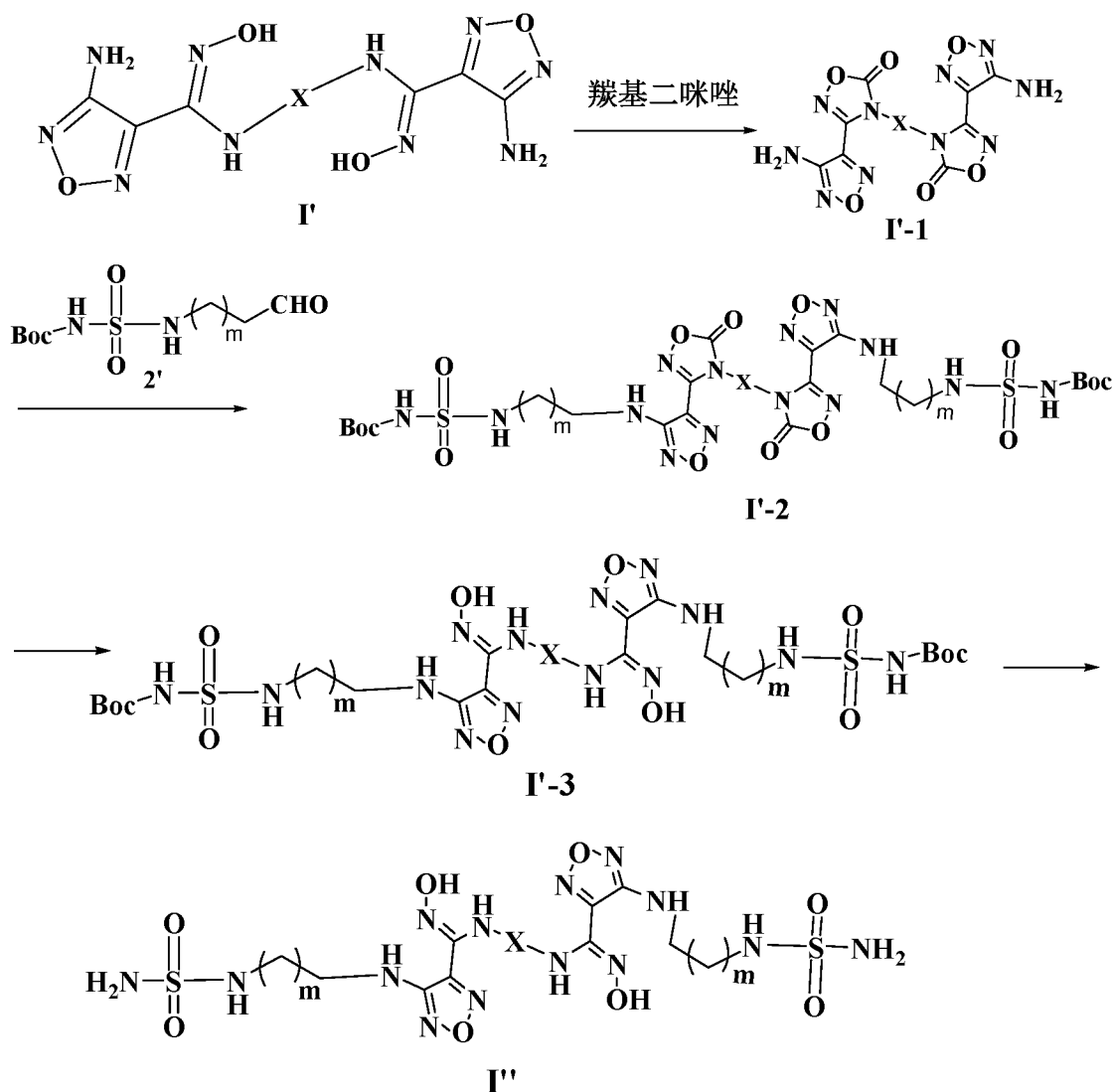
通式 I' 化合物及其盐的制备方法包含以下步骤：

取化合物 III 和化合物 II 溶解在有机溶剂中，室温下进行反应，后处理得到式 I' 化合物。

#### 式 I 的制备方案二：

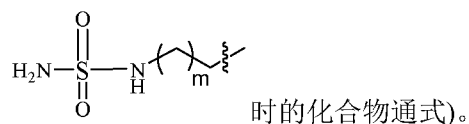


当式 I 中的 R 代表 (其中 m 代表 0~6，其他基团定义与说明书上文通式 I 定义相同) 时，式 I 的制备方案如下所示：



其中 X 基团的定义与说明书上文通式 I 中 X 的定义相同，式 I 的制备方案二包含如下步骤：

- (1) 将化合物 I' (该通式化合物为化合物 I 通式中 R 为氢原子的情况) 与羰基二咪唑在无机碱的催化作用下反应得到化合物 I'-1；所述的无机碱任意选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾等。
- (2) 将化合物 I'-1 溶解在有机溶剂中，加入化合物 2' 在硼氢化钠或者硼氢化钾的作用下进行反应，得到化合物 I'-2；
- (3) 将化合物 I'-2 溶解在有机溶剂中，加入水合肼、碳酸钾或者碳酸氢钠任意一种碱，进行开环反应，得到化合物 I'-3；
- (4) 将化合物 I'-3 溶解在有机溶剂中，进行脱保护基反应，得到化合物 I'' (即式 I 中的 R 代表



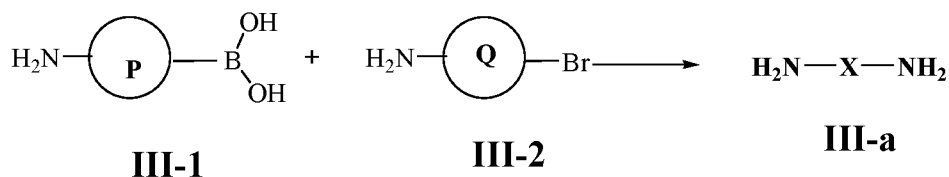
进一步地，式 I 的制备方案二制备可以参照实施例 22 化合物 I-32 的方法进行。

本发明的另一个目的是提供中间体化合物 III 通式的制备方法，如下所示：

为了表述清楚，当取代基的定义不同时，对应的特征更具体的中间体 III 分别用 III-a、III-b、III-c、III-d、III-e、III-f 等表示，其制备方案如下。

**方案二：**

当式 I 中 R 代表氢原子，X 代表取代或非取代的芳基联芳基、芳基联杂芳基、杂芳基联杂芳基，所述的取代基的定义如说明书上文 X 基团定义中所述时，制备 I 的对应的中间体 III 的方案如下：



**方案二**

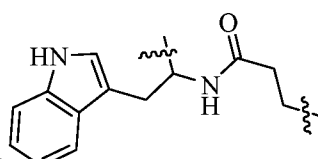
其中 P 和 Q 分别独立地代表取代或非取代的芳基或者杂芳基，所述的取代基的定义与说明书上文 X 基团中的取代基的定义相同。化合物 III 的制备可以参照实施例 3~6 的方法进行。

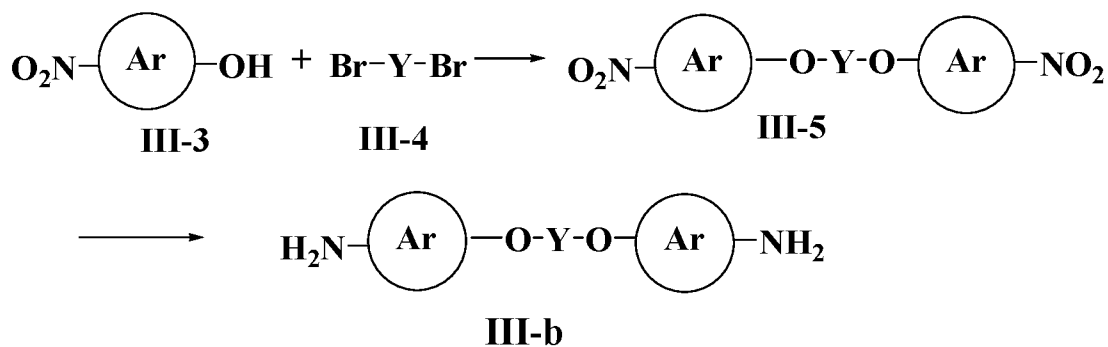
方案二中化合物 III-a 的制备包含如下步骤：

化合物 III-1，化合物 III-2 在无机碱和钯类催化剂的作用下反应得到。进一步的，无机碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠或氢氧化钾中的一种或几种，钯类催化剂选四三苯基磷钯、钯碳、N-杂碳烯钯络合物、氯化钯或其配体、醋酸钯或其配体中的一种或几种。

**方案三：**

当 X 代表  $\text{Ar}-\text{M}-\text{Y}-\text{M}-\text{Ar}$ ，其中 Ar 基团独立地任意选自取代或非取代的芳基或杂芳基，所述的取代基与说明书上文相同，M 代表 O 原子，Y 代表取代或非取代的 C<sub>3-10</sub> 烯基、

C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、苯基或者  中的任意一种时，中间体 III 的制备方案如下所示：



**方案三**

包含如下步骤:

步骤一: 选用化合物 III-3 与化合物 III-4 在无机碱的作用下反应得到化合物 III-5;

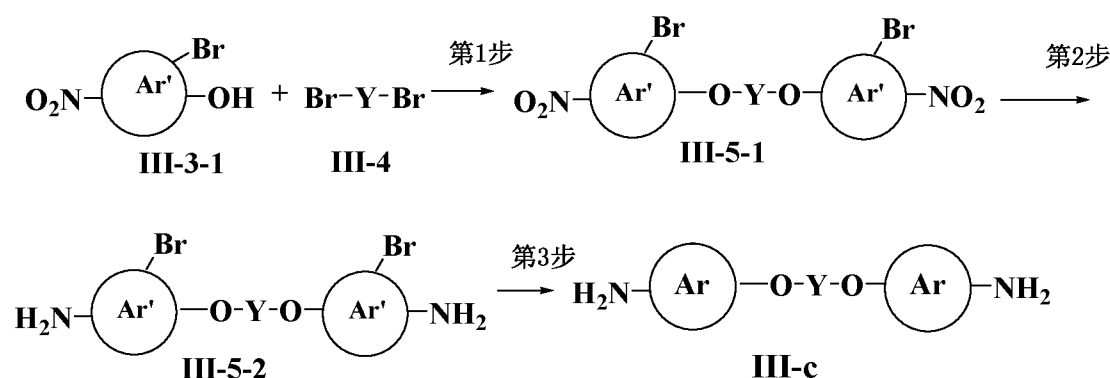
步骤二: 化合物 III-5 在还原试剂的作用下还原反应得到 III-b。

进一步的, 所述的无机碱任意选自碳酸铯、叔丁醇钾、甲醇钠、氢氧化钠或氢氧化钾中的一种或几种, 所述的还原剂可以是水合肼、活性炭和 FeCl<sub>3</sub> 的组合, 也可以在 Pd/C 催化作用下加氢还原反应。

更进一步的具体反应可以参照实施例 7、8、9 进行。

#### 方案四:

当 Ar 基团为芳基联杂芳基时, 中间体化合物 III 的制备参照如下方案进行:



#### 方案四

其中 Ar' 为芳基或者杂芳基。

(1) 选用化合物 III-3-1 与化合物 III-4 在无机碱的作用下反应得到化合物 III-5-1; 进一步地, 该步骤可以参照方案三中的步骤一进行。

(2) 化合物 III-5-1 在还原试剂的作用下还原反应得到化合物 III-5-2。进一步地, 该步骤可以参照方案三中的步骤二进行。

(3) 化合物 III-5-2 与含有芳基或者杂芳基的硼酸酯类化合物在无机碱和钯类催化剂的作用下反应得到中间体化合物 III-c。进一步地, 该步骤可以参照方案二的反应类型进行。

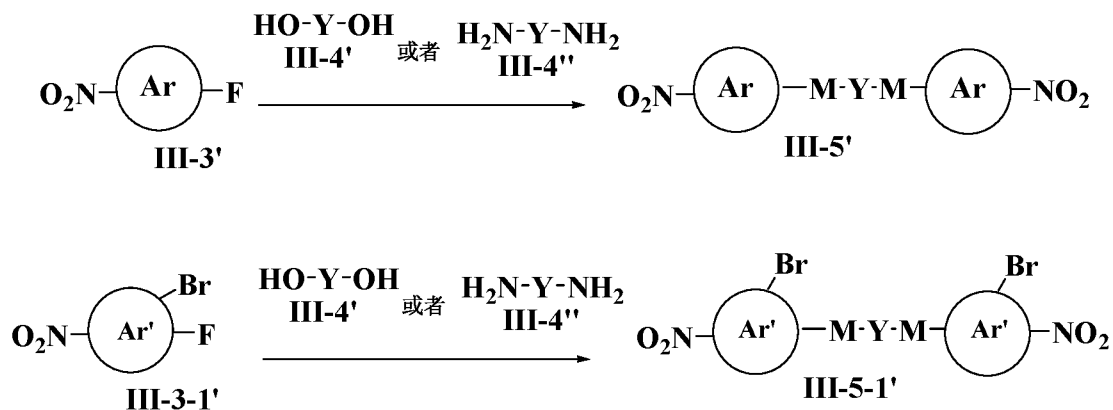
如需中间体基团的保护和脱保护反应, 可以参照方案一中的方案进行, 具体可以参照实施例 11 或实施例 13 中的基团保护和脱保护进行。

#### 方案四-1:

当 M 基团代表 O 或者 -NH 时, 化合物 III-5' 和化合物 III-5-1' 的制备也可以采用含氟的硝基类化合物与二醇类化合物 III-4' 或者二胺类化合物 III-4'' 分别在无机碱的作用下反应得到, 所述的无机碱可以为叔丁醇钾或者叔丁醇钠等, 其制备路线如方案四-1

所示, 其中 Ar 和 Ar' 的定义与方案四中所述定义相同。具体可参照实施例 12 中化合物 28 制备的步骤 1

进行或者参照实施例 19 相应的步骤进行。

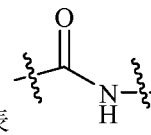
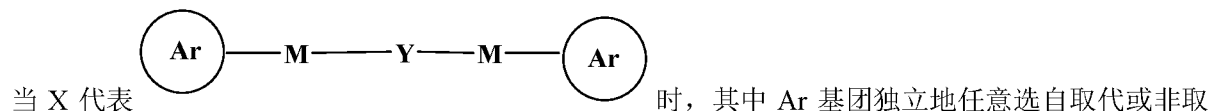


方案四-1

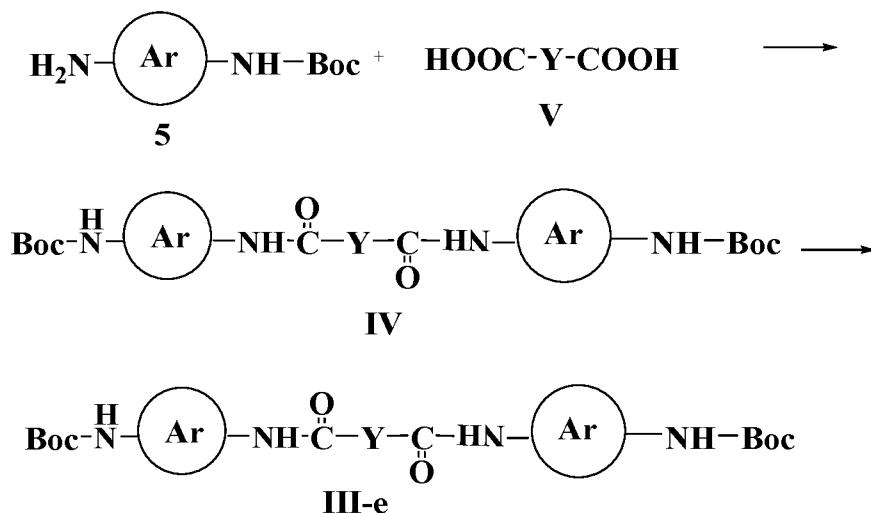
**方案五：** 在一种方案中,当中间体化合物 III 通式的 M 代表硫原子时, 其制备方案可以参照 M 代表 O 原子时进行,可以参照方案三、方案四或者方案四-1 中的制备方法, 根据目标分子的结构将化合物 III-3、III-3-1 或者化合物 III-4' 中对应的羟基替换为巯基, 选用合适的起始化合物进行反应, 从而得到当 M 代表硫原子时的中间体化合物 III 化合物。具体反应可以参照实施例 20 或者 21 进行。

在一种方案中, Y 基团上的取代基的引入方法可以参照实施例 15 的化合物 I-43 的方案进行。在 Y 基团取代基为氨基的基础上, 与含溴反应官能团的相应取代基化合物进行反应得到。

**方案六：**



, Y 的定义与说明书式 I 中定义相同, 中间体化合物 III 的制备参照如下方案进行:



方案六

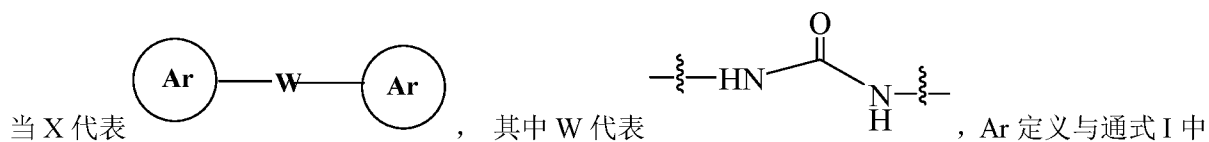
方案六包含如下步骤:

将氨基保护的二胺类化合物 5 和二羧酸类化合物 V 加入有机溶剂中, 在酰胺化催化剂的作用下, 进行酰胺反应, 得到化合物 IV, 然后脱掉保护基得到化合物 III-e 即可。

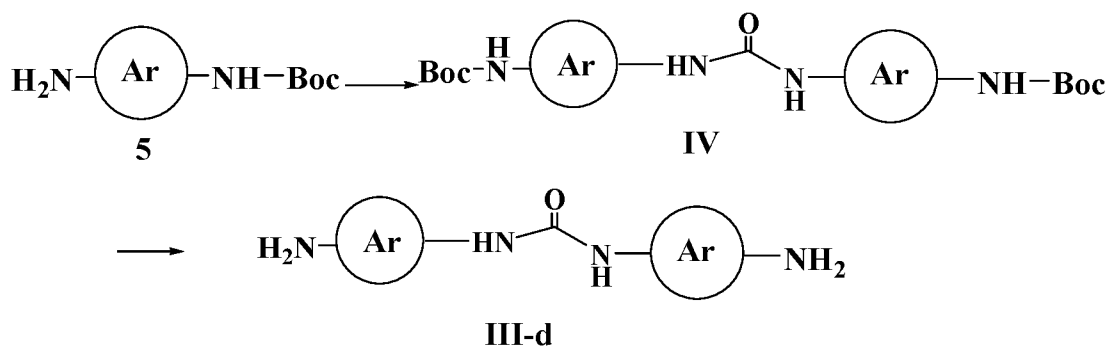
进一步地, 方案六中的酰胺化反应催化剂任意选自 HBTU, HATU, HOBT、EDCI, HOBT、DCC、DIEA 中的一种或几种组合。

进一步地, 其制备可以参照实施例化合物 I-4 的制备进行。

方案七:



定义相同时, 中间体 III 的制备可以参照如下方案进行:

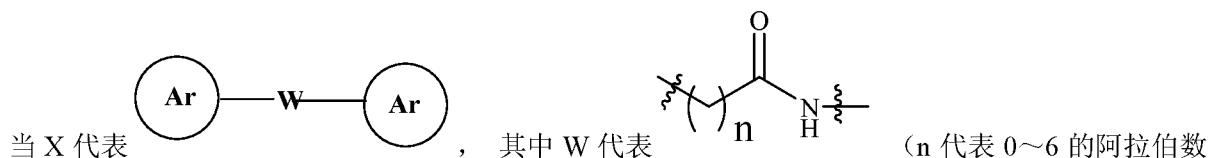


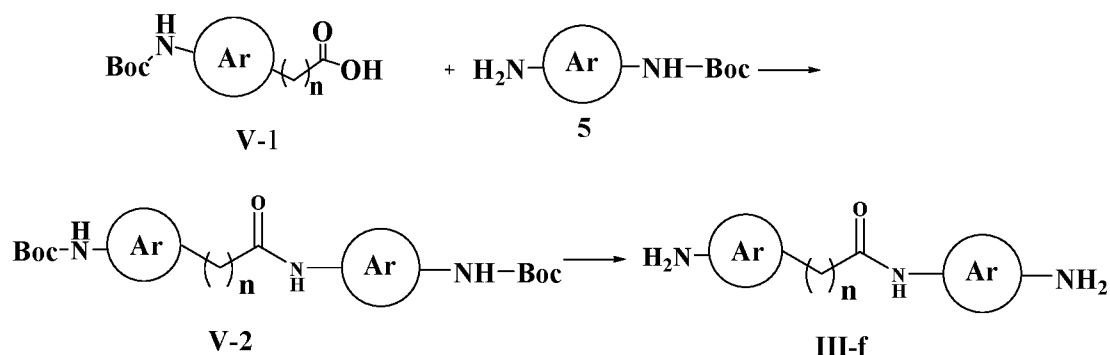
方案七

方案七包含如下步骤:

将化合物 5 溶解在有机溶剂中, 低温加入三光气, 常温下反应得到中间体 IV, 然后脱 Boc 保护基反应得到中间体化合物 III-d。进一步地, 可参照化合物 I-3 的制备方法。

方案八:





### 方案八

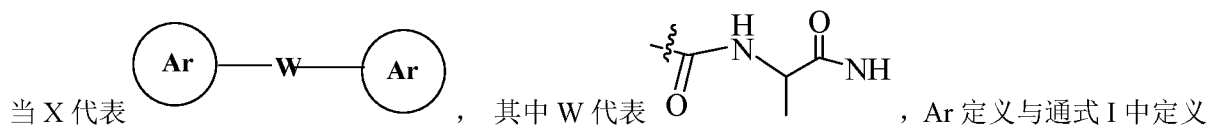
方案八包含如下步骤:

将氨基保护的二胺类化合物 5 和化合物 V-1 加入有机溶剂中, 在酰胺化催化剂的作用下, 进行酰胺反应, 得到化合物 V-2, 然后脱掉保护基得到化合物 III-f 即可。

进一步地, 方案八中的酰胺化反应可参照方案六中的相应步骤进行。

进一步地, 其制备可以参照实施例中化合物 I-5 或 I-6 的方法进行。

### 方案九:



相同时, 中间体 III 的制备可以参照如下方案进行:

将氨基保护的二胺类化合物 5 和 Fmoc-丙氨酸 (化合物 I-9-1) 加入有机溶剂中, 在酰胺化催化剂的作用下, 进行酰胺反应, 得到化合物 V-2, 然后脱掉保护基即可。进一步地, 其制备可以参照实施例中化合物 I-9 的方法进行。

### 方案十:

在一种方案中, 当中间体化合物 III 通式的 M 代表 NH、烷基胺、 $\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$  时, 其制备方案可以参照方案三、方案四或者方案六进行;

另一种情况当中间体化合物 III 通式的两边的 M 分别代表 O、NH、S、烷基胺中两种不同基团时, 其制备方案可以参照 M 代表 O 原子时进行, 可以参照方案三、方案四或者方案四-1 中的制备方法, 根据目标分子的结构将化合物 III-3、III-3-1 或者化合物 III-4' 中对应的羟基替换为羟基、NH、巯基、烷基胺中相应的两种不同的基团, 选用合适的起始化合物进行反应, 从而得到符合目标分子结构特征的两边 M 基团不对称的中间体 III 化合物。进一步地, 具体反应可以参照实施例 27 或者 28 进行。

在上述制备方法中, 当包含 X、Ar、Y 基团或其取代基的化合物因各中间体的制备过程的稳定性需

要而进行基团保护时，需先将相应的中间体进行脱保护基反应，最终得到目标分子化合物。制备化合物的方法如涉及将各种化学基团保护和脱保护。本领域技术人员可容易地确定保护和脱保护的需要以及选择适宜的保护基团。所述的脱保护反应可以在三氟乙酸或者盐酸的催化作用下进行，可以参照实施例 10、实施例 11、实施例 13 等类似的脱保护反应来进行。

在一种方案中，上述各方案的中间体或目标分子中包含芳基联杂芳基或芳基联芳基或者杂芳基联杂芳基，可以通过偶联反应得到，具体可以参照方案四的相应步骤进行。

本发明另一方面提供了一种药物组合物，其中含有治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或异构体作为活性成分，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋型剂。

该药物组合物优选含有重量比为 1% -99% 的式 I 或式 II 的药学上可接受的盐作为活性成分，更优选含有重量比为 5% -85% 的活性成分。

除非另有说明，下列用在权利要求书和说明书中的术语有如下含义或特征：

“芳基”表示 5 至 12 个碳原子的全碳单环或稠合多环基团，具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。芳基的非限制性实例有苯基、萘基和蒽基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环。芳基可以是取代的或未取代的。当被取代时，取代基优选为一个或多个，更优选为一个、两个或三个，进而更优选为一个或两个，独立地选自自由低级烷基、三卤烷基、卤素、羟基、低级烷氧基、巯基、（低级烷基）硫基、氰基、酰基、硫代酰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、硝基、N-磺酰氨基、S-磺酰氨基。优选地，芳基为 5 元单环芳基、6 元单环芳基。

“杂芳基”表示 5 至 12 个环原子的单环或稠合环基团，含有一个、两个、三个或四个选自 N、O 或 S 的环杂原子，其余环原子是 C，另外具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是取代的或未取代的。当被取代时，取代基优选为一个或多个，更为优选为一个、两个或三个，进而更为优选一个或两个。未取代的杂芳基地非限制性实例有吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、嘧啶、喹啉、异喹啉、嘌呤、四唑、三嗪和吡嗪；优选地，杂芳基为含氮 5 元单环杂芳基、含氮 6 元单环杂芳基。

“烷基”表示 1-20 个碳原子的饱和的脂烃基，包括直链和支链基团（本申请书中提到的数字范围，例如“1-20”，是指该基团，此时为烷基，可以含 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等，直至包括 20 个碳原子）。本发明中的烷基包含“亚烷基”。含 1-6 个碳原子的烷基称为低级烷基。当低级烷基没有取代基时，称其为未取代的低级烷基。更优选的是，烷基是有 1-10 个碳原子的中等大小的烷基，例如甲基、乙基、亚乙基、丙基、亚丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、亚丁基、叔丁基、戊基等。最好是，烷基为有 1-5 个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、亚丁基、异丁基或叔丁基等。烷基可以是取代的或未取代的。

“烷氧基”表示-O-（未取代的烷基）和-O-（未取代的环烷基），其中烷基的定义与说明书上文定义相同。“烷氧基”优选包括 1 至 10 个碳原子的烷氧基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷氧基；代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

“异构体”选自其顺式异构体、反式异构体或者顺反异构体的混合物。

“烯基”，表示 2-20 个碳原子的含有至少一个碳碳双键的不饱和的脂烃基，包括直链和支链基团。更优选的是，烯基是有 2-10 个碳原子的中等大小的烯基，进一步优选 C<sub>2-6</sub> 烯基。

“卤素”表示氟、氯、溴或碘。

“氨基”表示-NH<sub>2</sub>。

“羧基”表示-COOH。

“羟基”表示-OH。

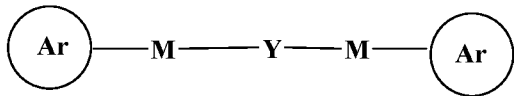
“巯基”表示-SH。

“环烷基”表示饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个碳原子，优选包括 3 至 12 个碳原子，更优选环烷基环包含 3 至 8 个碳原子，最优选环烷基环包含 3 至 6 个碳原子，最佳为环丙基。单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等，优选环丙基、环己烯基。

“硝基”表示-NO<sub>2</sub>。

M 代表“烷胺基”时表示  $\text{烷基-N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$  基团，烷基定义如上文所述，优选 C<sub>1-4</sub> 的烷基。

“酯基”表示羧酸衍生物中酯的官能团，-COOR（R 一般为烷基等其他非 H 基团，烷基定义同如上文所述），例如当其中所含烷基的碳原子个数为 1~6 时，所述酯基可以简称 C<sub>1-6</sub> 酯基。

所述的  中，Y 的两边可以对称，也可以不对称，即与 Y 相连的两边的 M 可以代表相同的基团，也可以代表不同的基团，同时对应的 Ar，两边可以相同，也可以不相同。

“药学上可接受的盐”表示保留母体化合物的生物有效性和性质的那些盐。这类盐包括：

(1) 与酸成盐，通过母体化合物的游离碱与无机酸或有机酸的反应而得，无机酸例如（但不限于）盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、偏磷酸、硫酸、亚硫酸和高氯酸等，有机酸例如（但不限于）乙酸、丙酸、丙烯酸、草酸、(D) 或 (L) 苹果酸、富马酸、马来酸、羟基苯甲酸、 $\gamma$ -羟基丁酸、甲氧基苯甲酸、邻苯二甲酸、甲磺酸、乙磺酸、萘-1-磺酸、萘-2-磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、扁桃酸、琥珀酸或丙二酸等。这类盐用于哺乳动物体内具有安全性、有效性和应有的生物活性。

“药用组合物”指的是在此描述的一种或多种化合物或者它们的药学上可接受的盐、异构体和前药等

与其它的化学成分，例如药学上可接受的载体和赋形剂的混合物。药用组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

“药学上可接受的载体”指的是对有机体不引起明显的刺激性和不干扰所给予化合物的生物活性和性质的载体或稀释剂。

“赋形剂”指的是加入到药用组合物中以进一步便于给予化合物的惰性物质。赋形剂的实例包括（不局限于）乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。

药物组合物还可含有：润滑剂例如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油；湿润剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂例如苯甲酸甲酯和苯甲酸羟丙酯；甜味剂和矫味剂。可通过使用本领域中已知的方法配制本发明组合物，以便在给予患者后提供速释、缓释或延迟释放活性成分的作用。

说明书中所涉及的化合物简称的中文名如下所示：

HBTU的中文名为苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯；

HATU 中文名为2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯

HOBT中文名为 1-羟基苯并三唑

EDCI中文名为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

DCC中文名为二环己基碳二亚胺

DIEA 中文名为 N, N-二异丙基乙胺

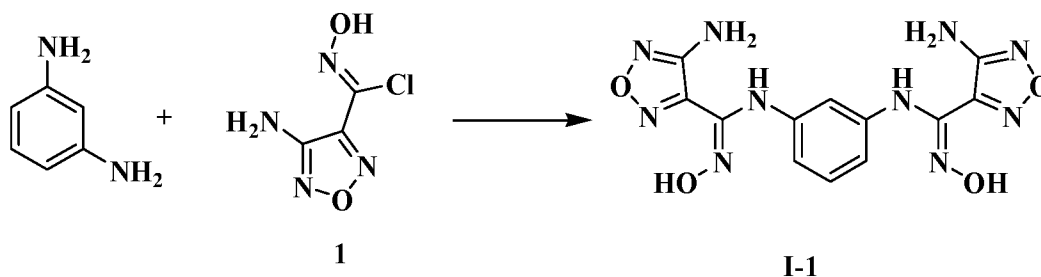
本发明还提供了所述的式I及其药学上可接受的盐或异构体在制备与吡咯胺2,3-双加氧化酶（IDO）相关的疾病药物方面的用途，具体而言其在治疗肿瘤、阿尔茨海默病、抑郁症、白内障等多种重大疾病方面的应用。所述的肿瘤优选为肝癌、肺癌、卵巢癌。

初步药物活性研究结果表明本发明的化合物具有较好的IDO抑制活性，对人肝癌细胞株、人大细胞肺癌细胞株、人卵巢癌细胞株、人小细胞肺癌细胞株、人非小细胞肺癌细胞株等多种人肿瘤细胞株的生长均具有明显的抑制作用，其综合效果比INCB024360更优。药代动力学试验还显示，本发明的化合物药代吸收良好，具有明显的药代吸收效果，与INCB024360相比，本发明化合物在药效相当甚至更高的情况下，具有更好的药代动力学性质，有较大的药用价值和广阔的市场化前景。

### 具体实施方式

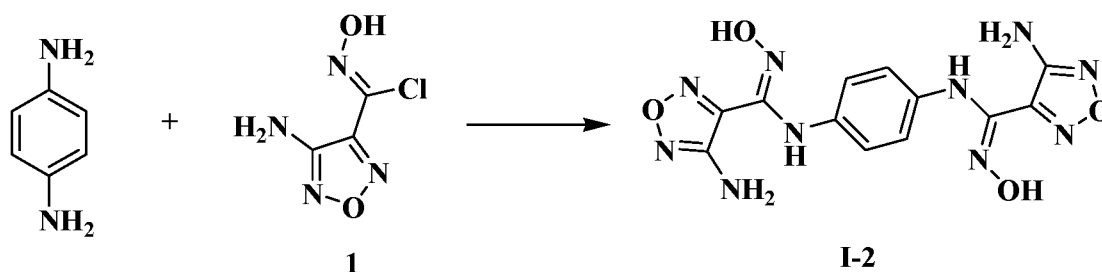
以下实施例进一步描述本发明，但是，这些实施例仅是用于说明本发明，而不是对本发明范围的限制。

#### 实施例 1 化合物 I-1 合成



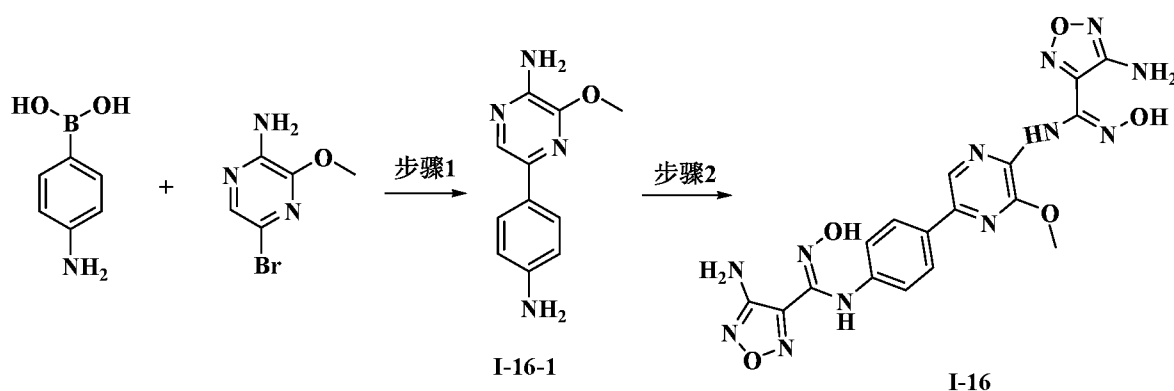
取 0.3g 间苯二胺，加 10ml 乙酸乙酯溶清，再加 0.9g 化合物 1，室温搅拌，TLC 检测原料反应完全，向反应液滴加几滴三乙胺，加入 50ml 水，用乙酸乙酯萃取(20ml\*3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥后减压至干，经柱层析得到 40mg 黄色固体 I-1。

### 实施例 2 化合物 I-2 合成



取 0.3 g 对苯二胺，加 10ml 乙酸乙酯溶清，再加 0.9g 化合物 1，室温搅拌，TLC 检测原料反应完全，向反应液滴加几滴三乙胺，加入 50ml 水，用乙酸乙酯萃取(20ml\*3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥后减压至干，经柱层析得到 30mg 黄色固体 I-2。

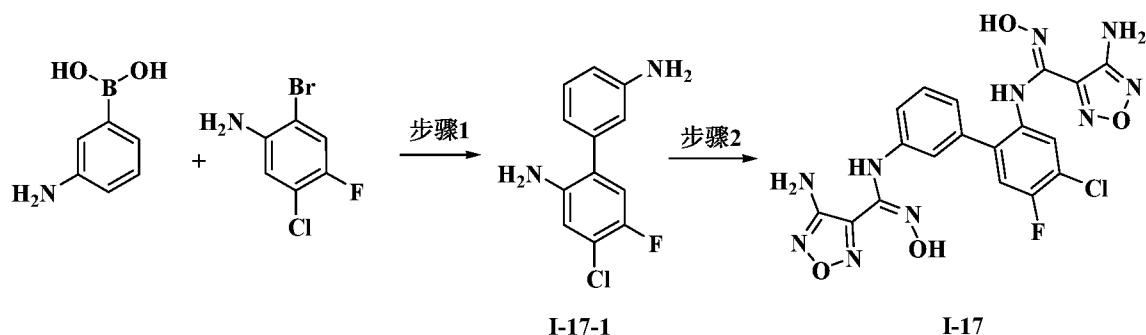
### 实施例 3 化合物 I-16 合成



**步骤 1.** 取 405 mg 对氨基苯硼酸，400mg 2-氨基-5-溴-3-甲氧基吡嗪，552mg 碳酸钾，30mg 四三苯基磷钡，10ml DMF 及 1ml 水，置换氮气，升温至 100 °C 反应过夜，TLC 检测原料反应完全，降至室温，加入水和乙酸乙酯，分液，有机相无水硫酸钠干燥后减压至干，经柱层析得到 100 mg 化合物 I-16-1。

**步骤 2.** 取 100 mg 化合物 I-16-1，加 10ml DMF 溶清，再加 190 mg 化合物 1，室温搅拌，TLC 检测原料反应完全，向反应液滴加几滴三乙胺，加入 50ml 水，用乙酸乙酯萃取(20ml\*3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥后减压至干，经柱层析得到 25mg 类白色固体 I-16。

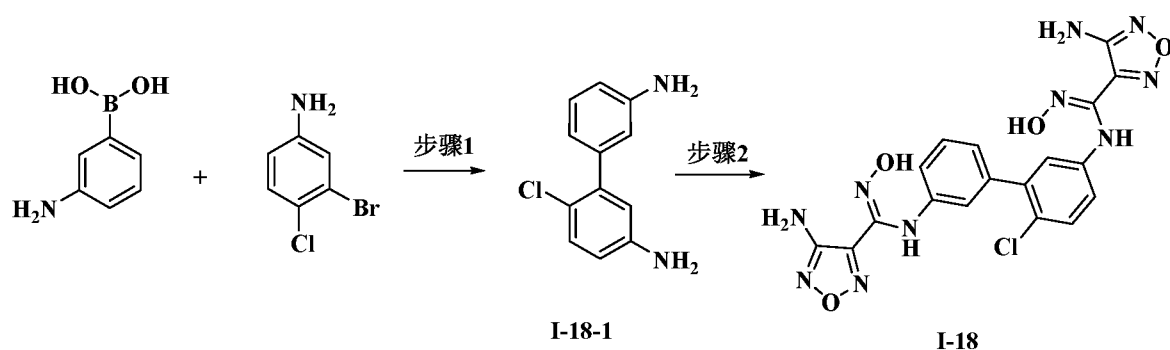
### 实施例 4 化合物 I-17 合成



**步骤 1.**取 550 mg 间氨基苯硼酸, 445mg 2-溴-5-氯-4-氟苯胺, 552 mg 碳酸钾, 30mg 四三苯基膦钯, 10ml DMF 及 1ml 水, 置换氮气, 升温至 100 °C 反应过夜, TLC 检测原料基本反应完全, 降至室温, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 120 mg 化合物 I-17-1。

**步骤 2.**取 120 mg 化合物 I-17-1, 加 10ml DMF 溶清, 再加 205 mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 15mg 类白色固体 I-17。

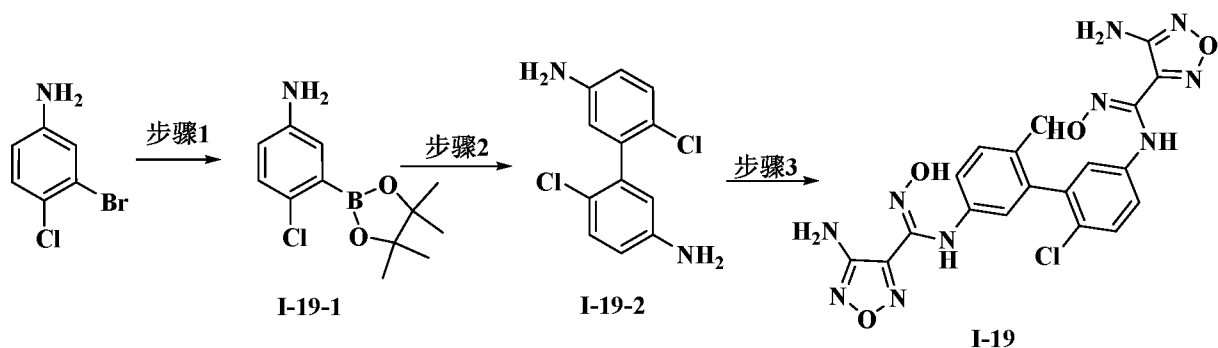
#### 实施例 5 化合物 I-18 合成



**步骤 1.**取 550 mg 间氨基苯硼酸, 412mg 3-溴-4-氯苯胺, 552 mg 碳酸钾, 30mg 四三苯基膦钯, 10ml DMF 及 1ml 水, 置换氮气, 升温至 100 °C 反应过夜, TLC 检测原料基本反应完全, 降至室温, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 160 mg 化合物 I-18-1。

**步骤 2.**取 160 mg 化合物 I-18-1, 加 10ml DMF 溶清, 再加 300 mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 30 mg 类白色固体 I-18。

#### 实施例 6 化合物 I-19 合成

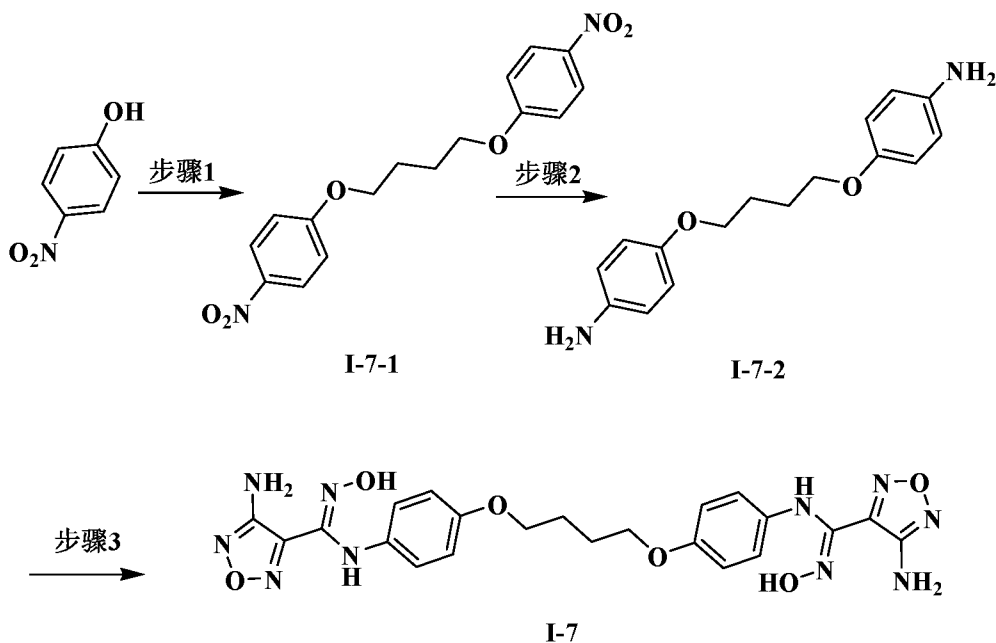


**步骤 1.** 取 1.0 g 3-溴-4-氯苯胺, 3.6g 联硼酸频那醇酯, 2.0g 碳酸钾, 300mg 四三苯基膦钯, 10ml DMF 及 1ml 水, 置换氮气, 升温至 100 °C 反应过夜, TLC 检测原料基本反应完全, 降至室温, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 600 mg 化合物 **I-19-1**。

**步骤 2.** 取 600 mg 化合物 I-19-1, 250 mg 3-溴-4-氯苯胺, 330 mg 碳酸钾, 30mg 四三苯基膦钯, 10ml DMF 及 1ml 水, 置换氮气, 升温至 100 °C 反应过夜, TLC 检测原料基本反应完全, 降至室温, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 150 mg 化合物 **I-19-2**。

**步骤 3.** 取 150 mg 化合物 I-19-2, 加 10ml DMF 溶清, 再加 200 mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 18 mg 类白色固体 **I-19**。

### 实施例 7 化合物 I-7 合成



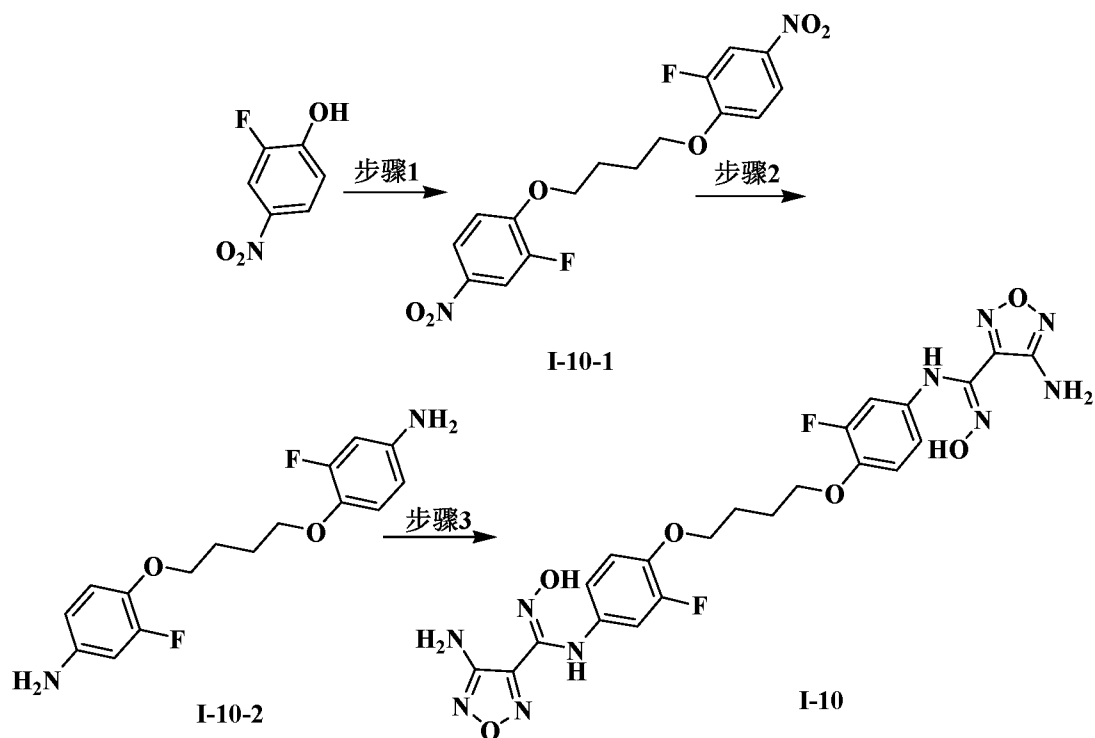
**步骤 1.** 取 1.4 g 对硝基苯酚, 1.05g 1,4-二溴丁烷, 2.1g 碳酸钾, 20ml DMF, 升温至 120 °C 反应 3 h, TLC 检测原料基本反应完全, 降至室温, 加入水后, 有大量固体析出, 抽滤, 水淋洗, 抽干并烘干, 得 1.2 g 化合物 **I-7-1**。

**步骤 2.** 取上述 1.2 g 化合物 I-7-1, 0.6g 三氯化铁, 0.25 g 活性炭, 60ml 四氢呋喃, 升温至 80 °C 后滴加

5ml 水合肼, TLC 检测原料基本反应完全, 趁热并用硅藻土辅助过滤, 保留滤液, 减压旋除大部分溶剂, 加入 20ml 甲醇打浆, 抽滤, 烘干得 0.6g 化合物 I-7-2。

**步骤 3.** 取 200 mg 化合物 I-7-2, 加 10ml DMF 溶清, 再加 300 mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 28 mg 类白色固体 I-7。

### 实施例 8 化合物 I-10 合成

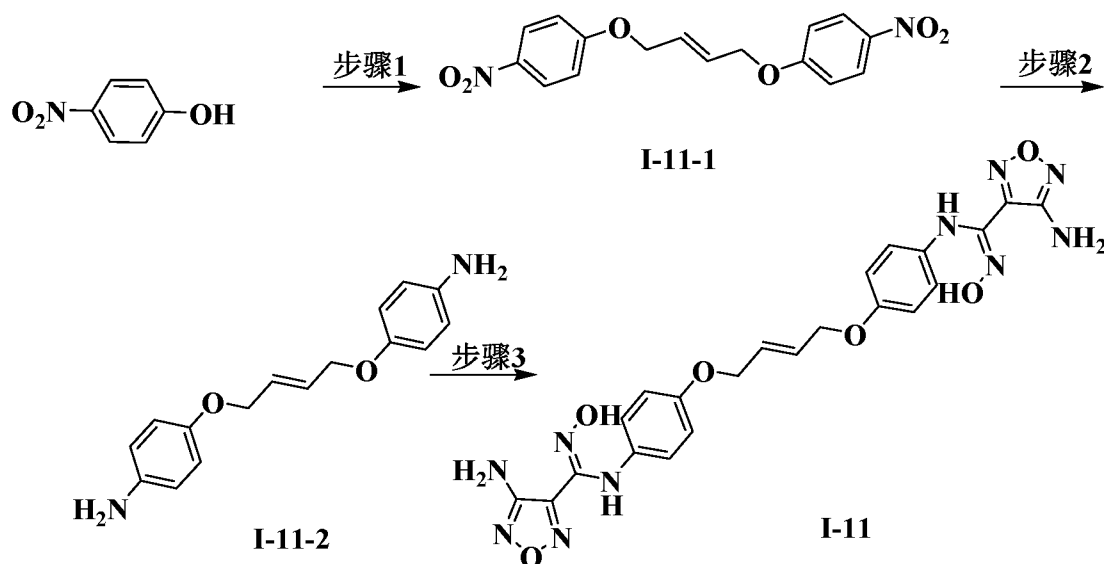


**步骤 1.** 取 1.6 g 2-氟 4-硝基苯酚, 1.05g 1,4-二溴丁烷, 2.1g 碳酸钾, 20ml DMF, 升温至 120 °C 反应 3 h, TLC 检测原料基本反应完全, 降至室温, 加入水后, 有大量固体析出, 抽滤, 水淋洗, 抽干并烘干, 得 1.3 g 化合物 I-10-1。

**步骤 2.** 取上述 1.3 g 化合物 I-10-1, 0.6g 三氯化铁, 0.25g 活性炭, 60ml 四氢呋喃, 升温至 80 °C 后滴加 5ml 水合肼, TLC 检测原料基本反应完全, 趁热并用硅藻土辅助过滤, 保留滤液, 减压旋除大部分溶剂, 加入 20ml 甲醇打浆, 抽滤, 烘干得 0.8g 化合物 I-10-2。

**步骤 3.** 取 200 mg 化合物 I-10-2, 加 10ml DMF 溶清, 再加 260mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 15 mg 类白色固体 I-10。

### 实施例 9 化合物 I-11 合成

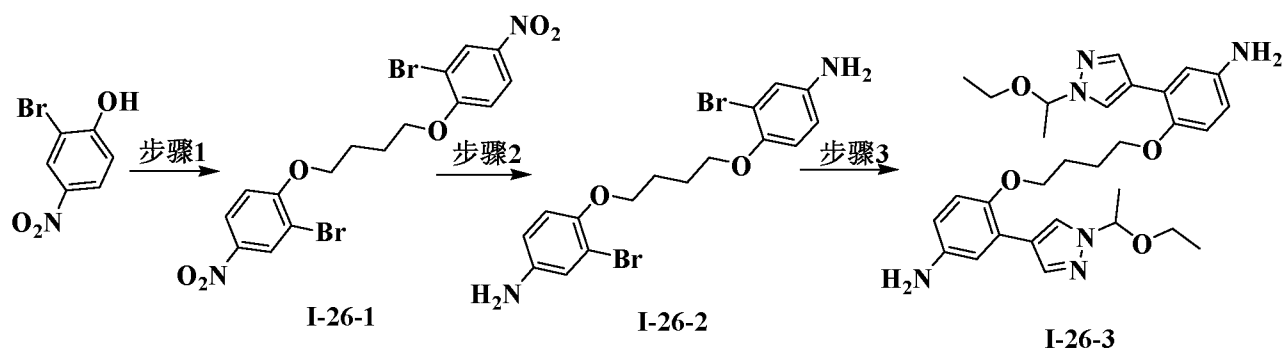


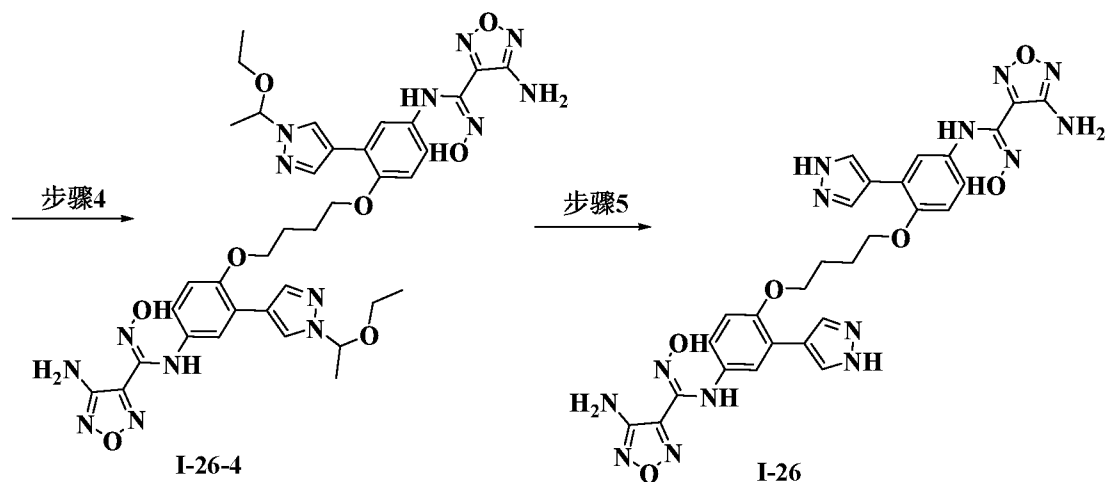
**步骤 1.** 取 1.4 g 对硝基苯酚, 1.0g 1,4-二溴 2-丁烯, 2.1g 碳酸钾, 20ml DMF, 升温至 120 °C 反应 3 h, TLC 检测原料基本反应完全, 降至室温, 加入水后, 有大量固体析出, 抽滤, 水淋洗, 抽干并烘干, 得 1.1 g 化合物 I-11-1。

**步骤 2.** 取上述 1.1 g 化合物 I-11-1, 0.6g 三氯化铁, 0.25 g 活性炭, 60ml 四氢呋喃, 升温至 80 °C 后滴加 5ml 水合肼, TLC 检测原料基本反应完全, 趁热并用硅藻土辅助过滤, 保留滤液, 减压旋除大部分溶剂, 加入 20ml 甲醇打浆, 抽滤, 烘干得 0.62 g 化合物 I-11-2。

**步骤 3.** 取 200 mg 化合物 I-11-2, 加 10ml DMF 溶清, 再加 300 mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 12 mg 类白色固体 I-11。

#### 实施例 10 化合物 I-26 合成:





**步骤 1.** 取 2.2 g 2-溴 4-硝基苯酚, 1.05g 1,4-二溴丁烷, 2.1g 碳酸钾, 20ml DMF, 升温至 120 °C 反应 3 h, TLC 检测原料基本反应完全, 降至室温, 加入水后, 有大量固体析出, 抽滤, 水淋洗, 抽干并烘干, 得 1.8 g 化合物 I-26-1。

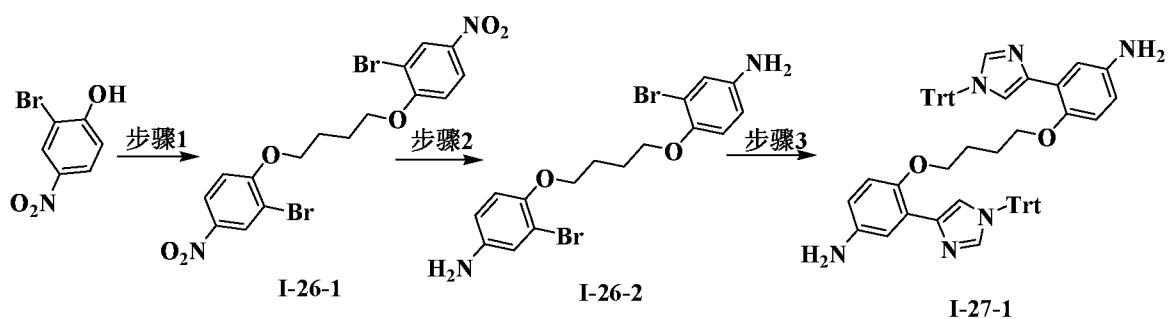
**步骤 2.** 取上述 1.8 g 化合物 I-26-1, 0.9g 三氯化铁, 0.4 g 活性炭, 60ml 四氢呋喃, 升温至 80 °C 后滴加 6ml 水合肼, TLC 检测原料基本反应完全, 趁热并用硅藻土辅助过滤, 保留滤液, 减压旋除大部分溶剂, 加入 20ml 甲醇打浆, 抽滤, 烘干得 1.28g 化合物 I-26-2。

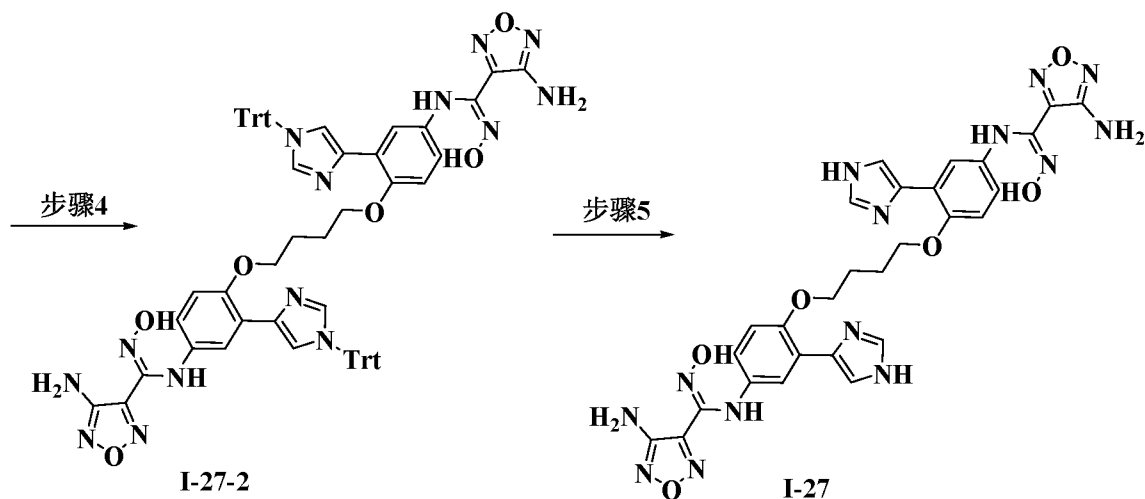
**步骤 3.** 取 1.28g 化合物 I-26-2, 3.2g 1-(1-乙氧基乙基)-4-吡唑硼酸频哪醇酯, 2.4g 碳酸钾, 300mg 四三苯基磷钼, 50ml DME 及 5ml 水, 置换氮气, 升温至 100 °C 反应过夜, TLC 检测原料基本反应完全, 降至室温, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 0.5 g 化合物 I-26-3。

**步骤 4.** 取 0.5 g 化合物 I-26-3, 加 10ml DMF 溶清, 再加 0.37g 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 220 mg 类白色固体化合物 I-26-4。

**步骤 5.** 取 220 mg 化合物 I-26-4, 用 10ml 四氢呋喃溶清, 加入 1ml 6mol/L 的盐酸溶液, 室温反应, TLC 检测原料基本反应完全, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 13mg 化合物 I-26。

### 实施例 11 化合物 I-27 合成





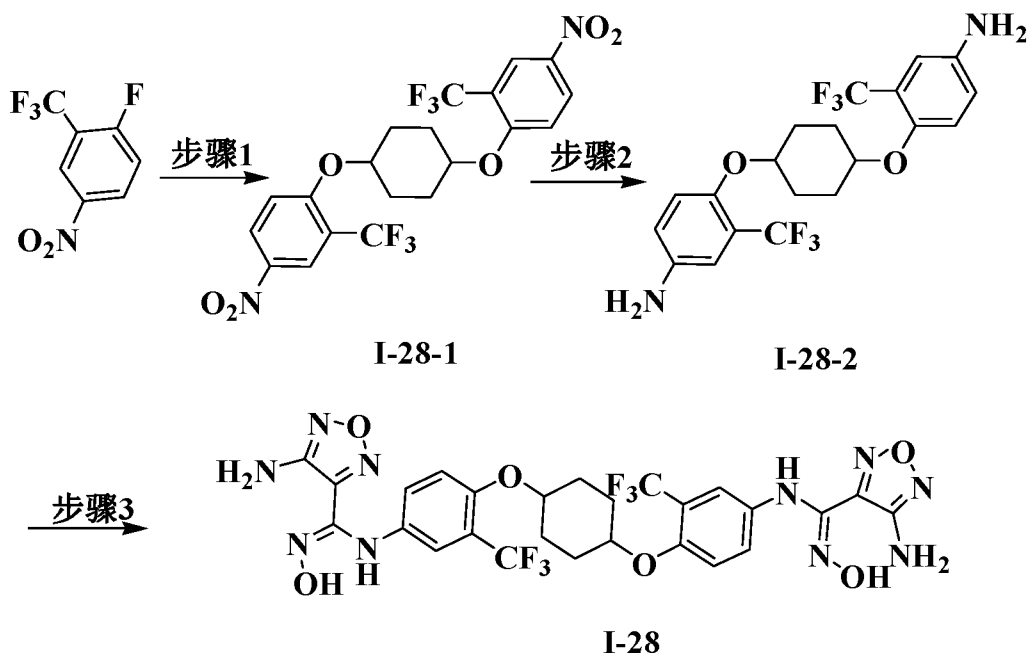
步骤 1、步骤 2 与化合物 I-26 合成步骤 1、步骤 2 相同。

步骤 3. 取 1.2g 化合物 I-26-2, 4.0g 1-三苯甲基-4-咪唑硼酸频哪醇酯, 2.4g 碳酸钾, 300mg 四三苯基磷钼, 50ml DME 及 5ml 水, 置换氮气, 升温至 100°C 反应过夜, TLC 检测原料基本反应完全, 降至室温, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 0.8 g 化合物 I-27-1。

步骤 4. 取 0.8 g 化合物 I-27-1, 加 10ml DMF 溶清, 再加 0.37g 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 250 mg 类白色固体化合物 I-27-2。

步骤 5. 取 250 mg 化合物 I-27-2, 用 10ml 四氢呋喃溶清, 加入 0.5ml 三氟乙酸, 室温反应, TLC 检测原料基本反应完全, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 16mg 化合物 I-27。

#### 实施例 12 化合物 I-28 合成:

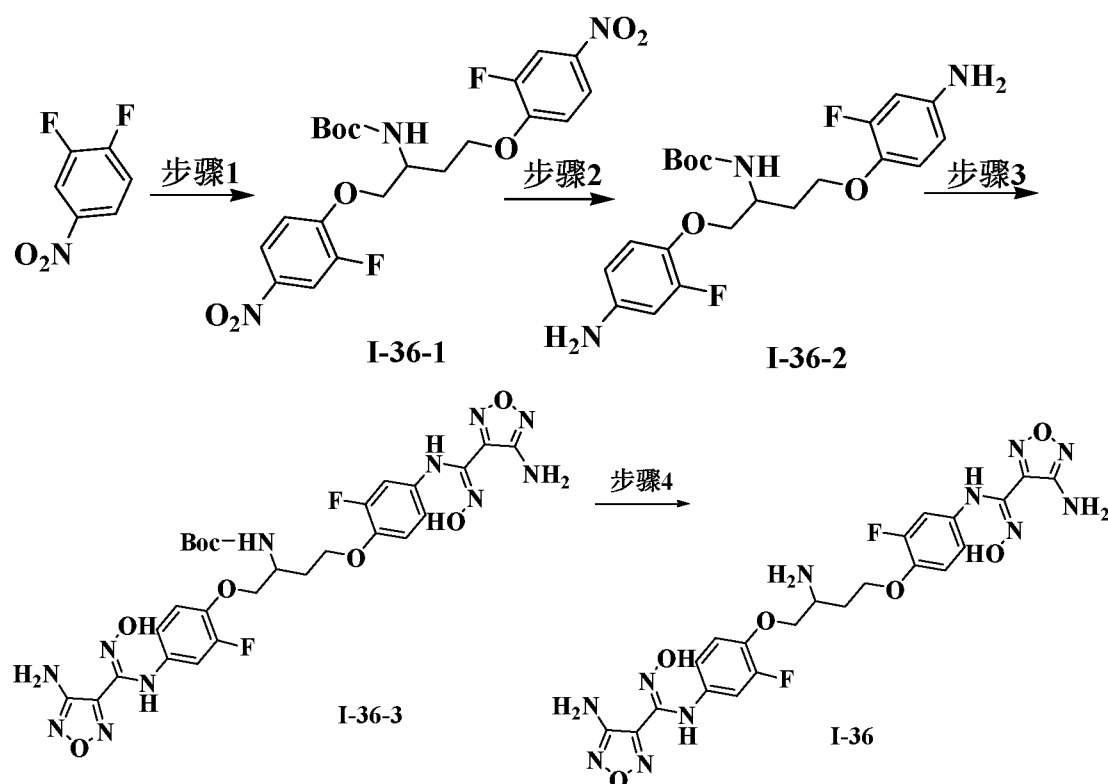


**步骤 1.** 取 1.04g 2-氟-5-硝基三氟甲苯, 290mg 1,4-环己二醇, 0.55g 叔丁醇钾, 20ml DMF, 室温反应, TLC 检测原料基本反应完全, 加入水后, 有大量固体析出, 抽滤, 水淋洗, 抽干并烘干, 得 1.2 g 化合物 I-28-1。

**步骤 2.** 取上述 1.2 g 化合物 I-28-1, 0.6g 三氯化铁, 0.25 g 活性炭, 60ml 四氢呋喃, 升温至 80 °C 后滴加 5ml 水合肼, TLC 检测原料基本反应完全, 趁热并用硅藻土辅助过滤, 保留滤液, 减压旋除大部分溶剂, 加入 20ml 甲醇打浆, 抽滤, 烘干得 0.6g 化合物 I-28-2。

**步骤 3.** 取 200 mg 化合物 I-28-2, 加 10ml DMF 溶清, 再加 200mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 28 mg 类白色固体 I-28。

### 实施例 13 化合物 I-36 合成:



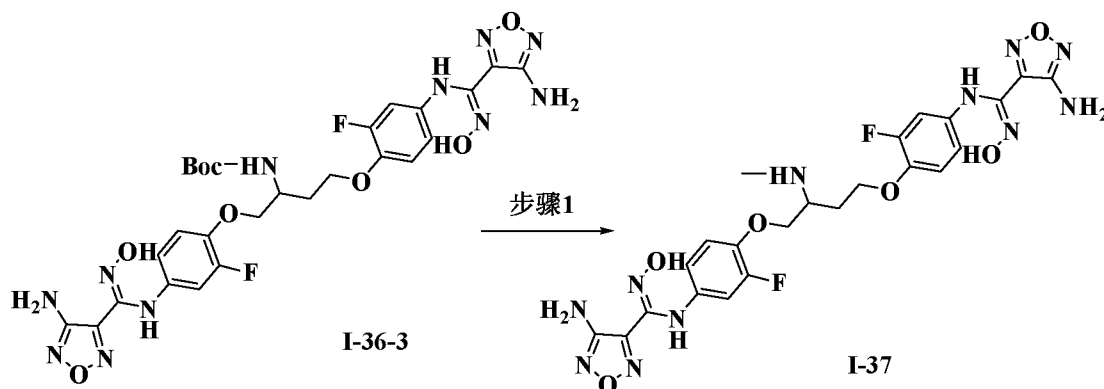
**步骤 1.** 取 1.6 g 3,4-二氟硝基苯, 1.05g 2-Boc-氨基-1,4-丁醇, 2.2g 叔丁醇钾, 20ml DMF, TLC 检测原料基本反应完全, 加入水后, 有大量固体析出, 抽滤, 水淋洗, 抽干并烘干, 得 1.2 g 化合物 I-36-1。

**步骤 2.** 取上述 1.2 g 化合物 I-36-1, 0.6g 三氯化铁, 0.25 g 活性炭, 60ml 四氢呋喃, 升温至 80 °C 后滴加 5ml 水合肼, TLC 检测原料基本反应完全, 趁热并用硅藻土辅助过滤, 保留滤液, 减压旋除大部分溶剂, 加入 20ml 甲醇打浆, 抽滤, 烘干得 0.6g 化合物 I-36-2。

**步骤 3.** 取 600 mg 化合物 I-36-2, 加 10ml DMF 溶清, 再加 575 mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 280 mg 类白色固体 I-36-3。

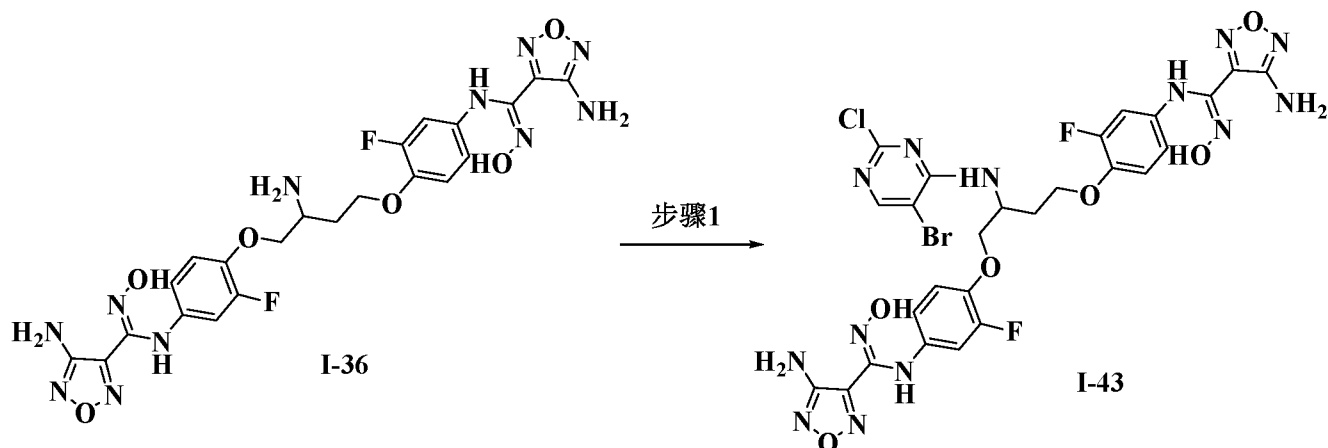
步骤 4. 取 280 mg 化合物 I-36-3, 用 20ml 二氯甲烷溶清, 加入 2ml 三氟乙酸, 室温反应, TLC 检测原料基本反应完全, 加入水, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 10 mg 化合物 I-36。

#### 实施例 14 化合物 I-37 合成:



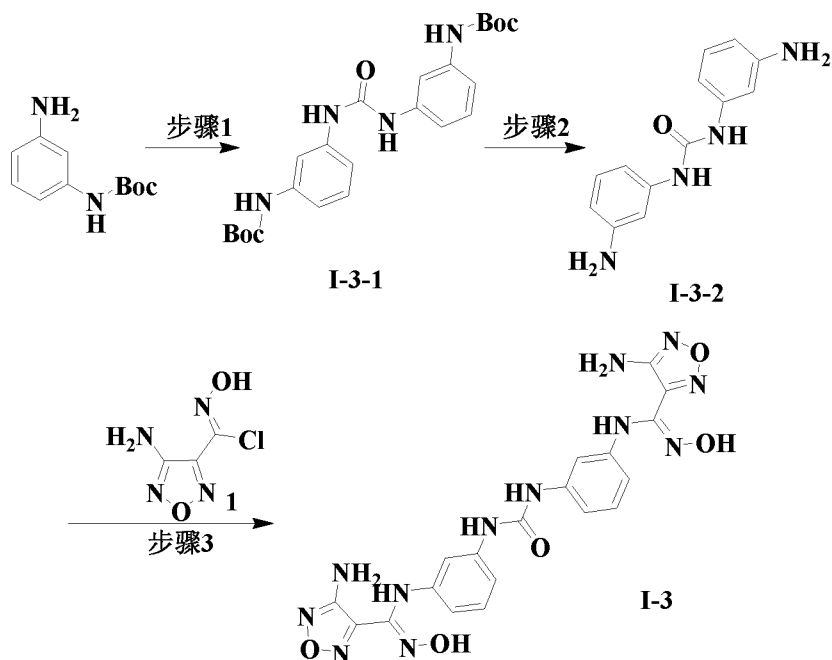
步骤 1. 取 10ml 四氢呋喃, 置于 0 °C 下搅拌, 分批加入 38mg 四氢铝锂, 135mg 化合物 I-36-3 用 5ml 四氢呋喃溶清滴加到反应瓶中, TLC 检测原料基本反应完全, 加饱和氯化铵溶液淬灭, 然后加入水和乙酸乙酯, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压至干, 柱层析得 30mg 淡黄色固体化合物 I-37。

#### 实施例 15 化合物 I-43 合成:



步骤 1. 取 100mg 化合物 I-36, 用 10ml 四氢呋喃溶清, 置于 0 °C 下搅拌, 加入 100 mg 三乙胺, 40mg 5-溴-2,4-二氯嘧啶用 5ml 四氢呋喃溶清, 滴加到反应瓶中, TLC 检测原料基本反应完全, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压至干, 柱层析得 30mg 淡黄色固体化合物 I-43。

#### 实施例 16 化合物 I-3 合成:

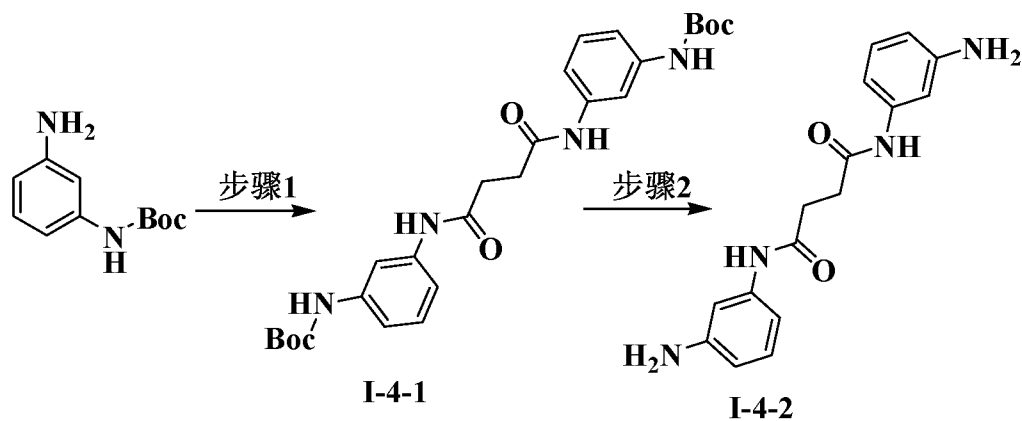


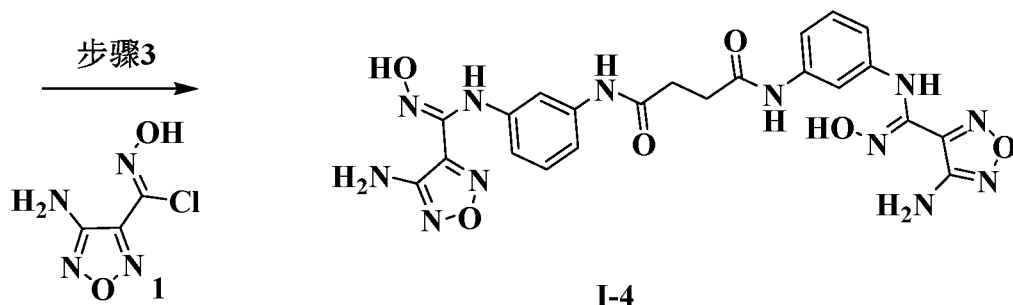
**步骤 1.**取 3.0 g N-Boc 间苯二胺，加 20ml 二氯甲烷，低温下加 0.72g 三光气，移至常温反应。TLC 检测原料反应完全，向反应液中加 200 ml 水，用二氯甲烷萃取（50 ml\*3），合并有机相，无水硫酸钠干燥后减压至干经柱层析得白色固体 1.5 g 化合物 I-3-1。

**步骤 2.**取 1.0g 化合物 I-3-1，加 10ml 二氯甲烷溶清，滴加 2ml 三氟乙酸，常温搅拌。TLC 检测至原料反应完全，后处理得白色固体 0.4g 化合物 I-3-2。

**步骤 3.**取 0.2g 化合物 I-3-2，加 10ml 乙酸乙酯溶清，0.4g 化合物 1，常温搅拌，TLC 检测至原料反应完全，滴加 1ml TEA，加 100 水，50ml EA 萃取，无水硫酸钠干燥后减压至干，柱层析得 30mg 淡黄色固体化合物 I-3。

#### 实施例 17 化合物 I-4 合成：





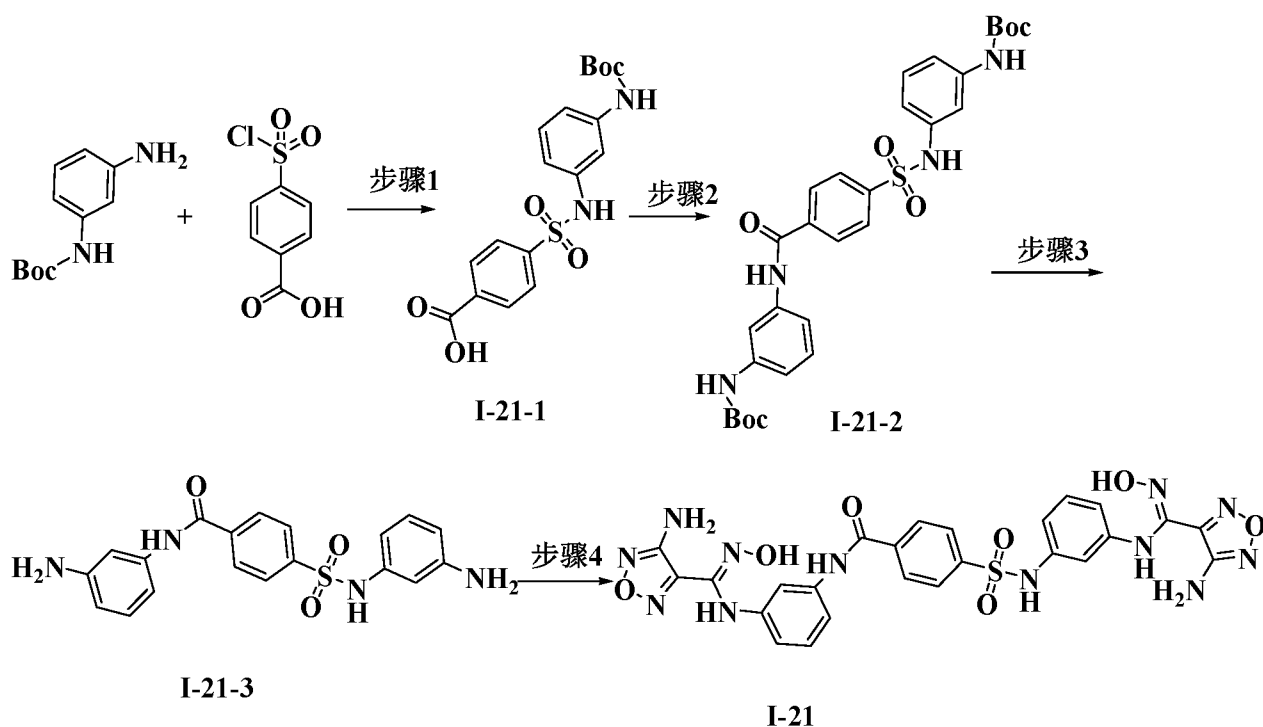
步骤 1. 取 2.0 g N-Boc 间苯二胺, 0.56g 丁二酸, 7.2g HBTU, DMF 20ml, 1ml 三乙胺, 常温搅拌 5.0 h。

TLC 检测原料反应完全, 向反应液加 300ml 水, 大量固体析出, 抽滤, 得 1.5 g 白色固体化合物 I-4-1。

步骤 2. 取 1.5 g 化合物 I-4-1, 加 20ml DCM 溶清, 低温加 2ml TFA, 常温搅拌过夜。TLC 检测原料反应完全, 有固体析出, 加水溶清后用 EA 萃取一次, 水相用氨水调 PH=8~9, 大量固体析出, 抽滤, 得 0.3g 灰白色固体化合物 I-4-2。

步骤 3. 将所得化合物 I-4-2 用 20ml EA 溶清, 加入 0.4 g 化合物 1, 常温搅拌。TLC 检测原料基本反应完全, 滴加 1ml TEA, 加 100ml 水, 50ml EA 萃取, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 柱层析得 30mg 白色固体化合物 I-4。

实施例 18 化合物 I-21 合成:



步骤 1. 取 2.0 g N-Boc 间苯二胺, 用 10ml 四氢呋喃溶清, 加入 1ml 三乙胺, 置于 0 °C 下搅拌, 加入 0.6g 4-(氯磺酰)苯甲酸, TLC 检测原料反应完全, 向反应液加 300ml 水, 大量固体析出, 抽滤, 得 1.5 g 白色固体化合物 I-21-1。

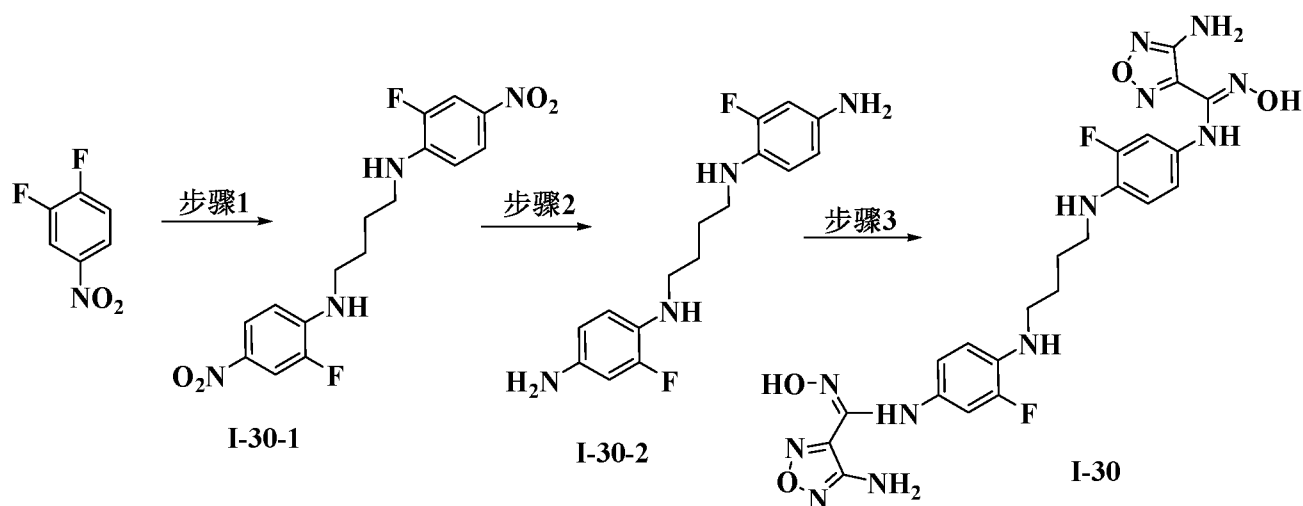
步骤 2. 取 2.0 g 化合物 I-21-1, 1.06g N-Boc 间苯二胺, 3.8g HBTU, DMF 20ml, 1ml 三乙胺, 常温搅拌

5.0 h。TLC 检测原料反应完全，向反应液加 300ml 水，大量固体析出，抽滤，得 1.5 g 白色固体化合物 I-21-2。

**步骤 3.** 取 1.5 g 化合物 I-21-2，加 20ml DCM 溶清，低温加 2ml TFA，常温搅拌过夜。TLC 检测原料反应完全，有固体析出，加水溶清后用 EA 萃取一次，水相用氨水调 PH=8~9，大量固体析出，抽滤，得 0.3g 灰白色固体化合物 I-21-3。

**步骤 4.** 取 600 mg 化合物 I-21-3，加 10ml DMF 溶清，再加 600 mg 化合物 1，室温搅拌，TLC 检测原料反应完全，向反应液滴加几滴三乙胺，加入 50ml 水，用乙酸乙酯萃取(20ml\*3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥后减压至干，经柱层析得到 280 mg 类白色固体 I-21。

### 实施例 19 化合物 I-30 合成:

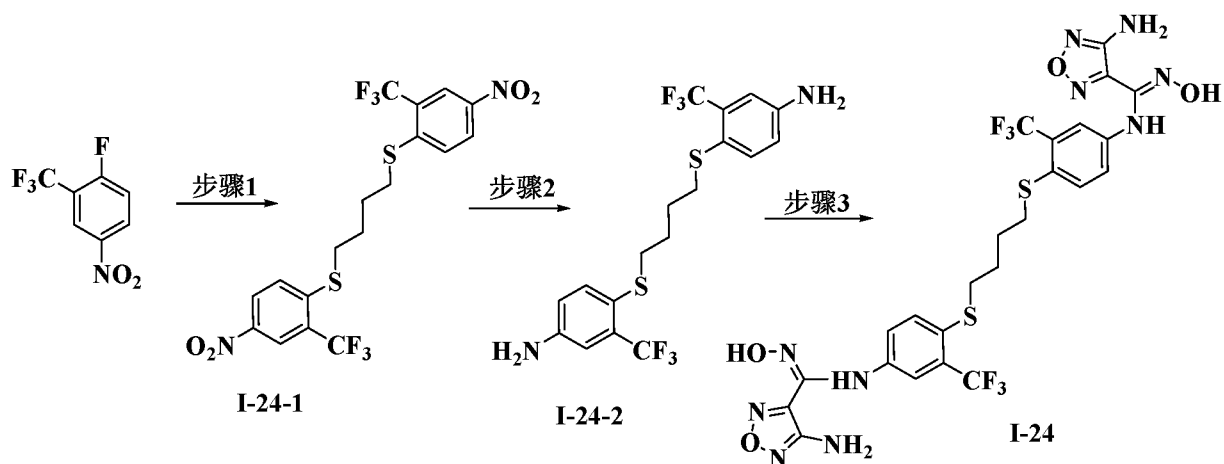


**步骤 1.** 取 1.6 g 3,4-二氟硝基苯,0.44g 1,4-丁二胺, 1.1g 叔丁醇钾, 20ml DMF, TLC 检测原料基本反应完全，加入水后，有大量固体析出，抽滤，水淋洗，抽干并烘干，得 1.2 g 化合物 I-30-1。

**步骤 2.**取上述 1.2 g 化合物 I-30-1, 0.6g 三氯化铁, 0.25 g 活性炭, 60ml 四氢呋喃, 升温至 80 °C 后滴加 5ml 水合肼, TLC 检测原料基本反应完全，趁热并用硅藻土辅助过滤，保留滤液，减压旋除大部分溶剂，加入 20ml 甲醇打浆，抽滤，烘干得 0.6g 化合物 I-30-2。

**步骤 3.** 取 600 mg 化合物 I-30-2，加 10ml DMF 溶清，再加 300 mg 化合物 1，室温搅拌，TLC 检测原料反应完全，向反应液滴加几滴三乙胺，加入 50ml 水，用乙酸乙酯萃取(20ml\*3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥后减压至干，经柱层析得到 12 mg 类白色固体 I-30。

### 实施例 20 化合物 I-24 合成:

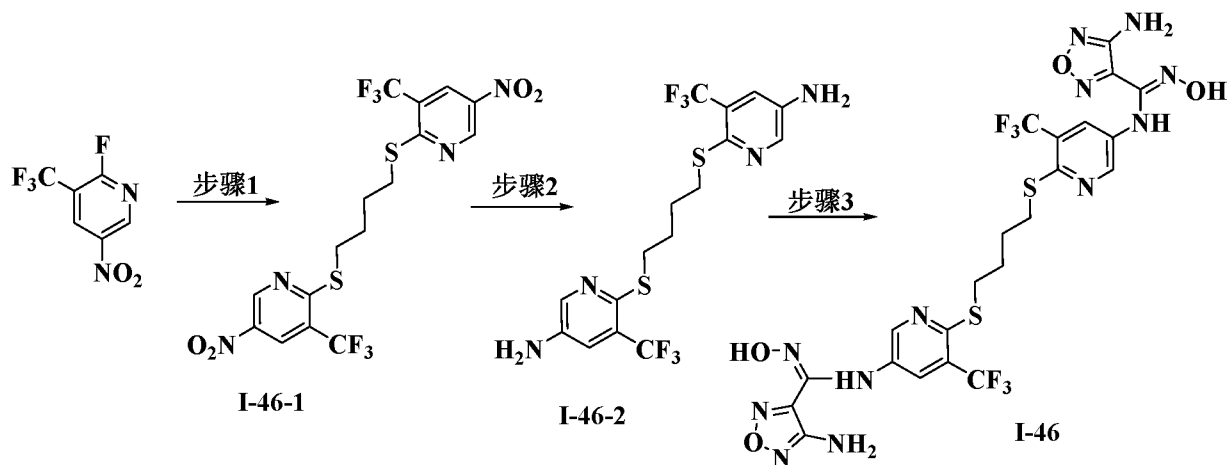


**步骤 1.** 取 1.04 g 2-氟-5-硝基三氟甲苯, 0.66g 1,4-丁二硫醇, 0.56g 叔丁醇钾, 20ml DMF, TLC 检测原料基本反应完全, 加入水后, 有大量固体析出, 抽滤, 水淋洗, 抽干并烘干, 得 1.0 g 化合物 I-24-1。

**步骤 2.** 取上述 1.0 g 化合物 I-24-1, 0.6g 三氯化铁, 0.25 g 活性炭, 60ml 四氢呋喃, 升温至 80 °C 后滴加 5ml 水合肼, TLC 检测原料基本反应完全, 趁热并用硅藻土辅助过滤, 保留滤液, 减压旋除大部分溶剂, 加入 20ml 甲醇打浆, 抽滤, 烘干得 0.6g 化合物 I-24-2。

**步骤 3.** 取 600 mg 化合物 I-24-2, 加 10ml DMF 溶清, 再加 450 mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 28 mg 类白色固体 I-24。

#### 实施例 21 化合物 I-46 合成:



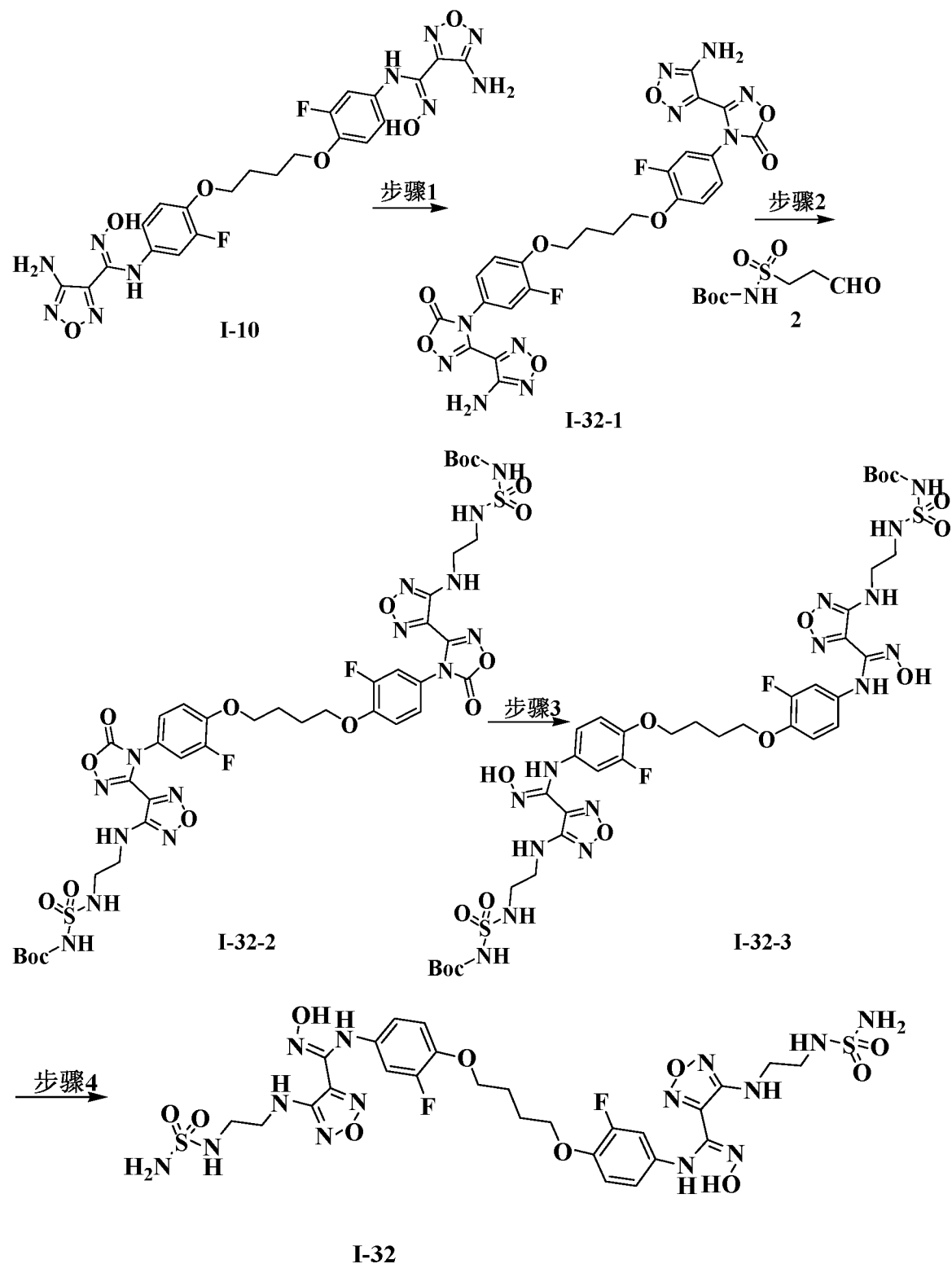
**步骤 1.** 取 1.05g 2-氟-3-三氟甲基-5-硝基吡啶, 0.66g 1,4-丁二硫醇, 0.56g 叔丁醇钾, 20ml DMF, TLC 检测原料基本反应完全, 加入水后, 有大量固体析出, 抽滤, 水淋洗, 抽干并烘干, 得 1.1 g 化合物 I-46-1。

**步骤 2.** 取上述 1.1 g 化合物 I-46-1, 0.6g 三氯化铁, 0.25 g 活性炭, 60ml 四氢呋喃, 升温至 80 °C 后滴加 5ml 水合肼, TLC 检测原料基本反应完全, 趁热并用硅藻土辅助过滤, 保留滤液, 减压旋除大部分溶剂, 加入 20ml 甲醇打浆, 抽滤, 烘干得 0.5g 化合物 I-46-2。

**步骤 3.** 取 500 mg 化合物 I-46-2, 加 10ml DMF 溶清, 再加 450 mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料

反应完全，向反应液滴加几滴三乙胺，加入 50ml 水，用乙酸乙酯萃取(20ml\*3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥后减压至干，经柱层析得到 28 mg 类白色固体 I-46。

实施例 22 化合物 I-32 合成：



步骤 1. 取 1.4 g 化合物 I-10, 1.05g 羰基二咪唑, 0.86g 碳酸钾, 20ml 四氢呋喃, 升温至 50 °C 反应, TLC 检测原料基本反应完全, 加入水后, 有大量固体析出, 抽滤, 水淋洗, 抽干并烘干, 得 1.2 g 化合

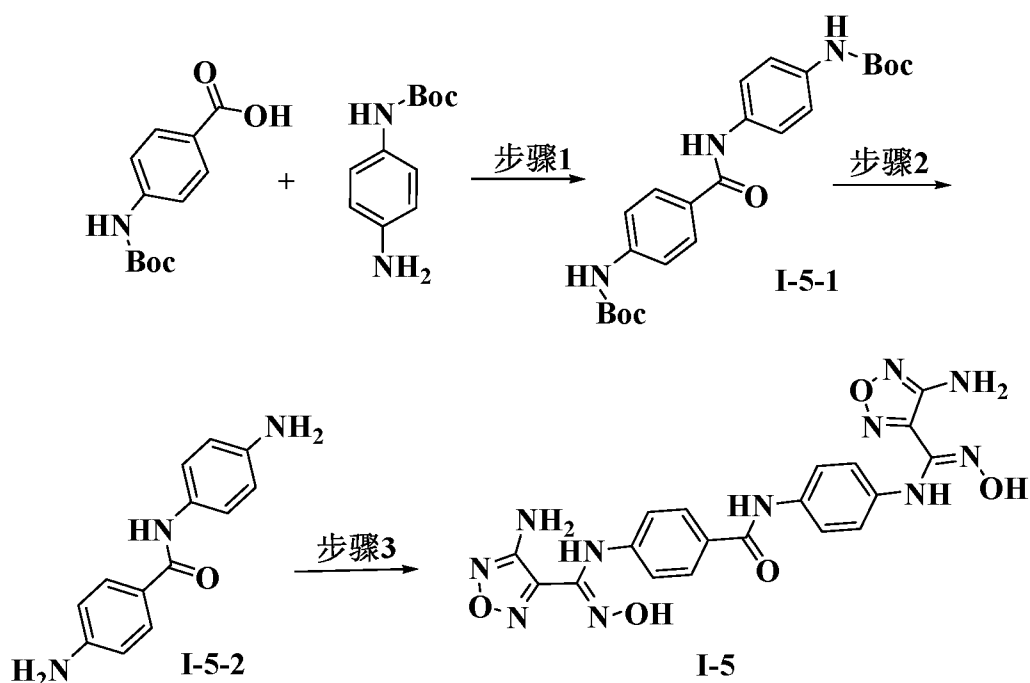
物 I-32-1。

**步骤 2.**取上述 1.2 g 化合物 I-32-1， 60ml 四氢呋喃溶清，滴加 1.6g 化合物 2， 2.5g 硼氢化钠，升温至 50 °C 反应，TLC 检测原料基本反应完全，减压旋除大部分溶剂，加入水和乙酸乙酯，分液，有机相无水硫酸钠干燥后减压至干，经柱层析得到 0.6g 化合物 I-32-2。

**步骤 3.**取 600 mg 化合物 I-32-2，加 10ml 四氢呋喃溶清，再加 2ml 水合肼，室温搅拌，TLC 检测原料反应完全，加入 50ml 水，用乙酸乙酯萃取(20ml\*3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥后减压至干，经柱层析得到 280 mg 化合物 I-32-3。

**步骤 4.**取 280mg 化合物 I-32-3，加 20ml DCM 溶清，低温加 2ml TFA，常温搅拌过夜。TLC 检测原料反应完全，加水，用氨水调 PH=8~9，加 DCM 分液，有机相无水硫酸钠干燥后减压至干，经柱层析得到 30mg 灰白色固体化合物 I-32。

**实施例 23 化合物 I-5 合成：**



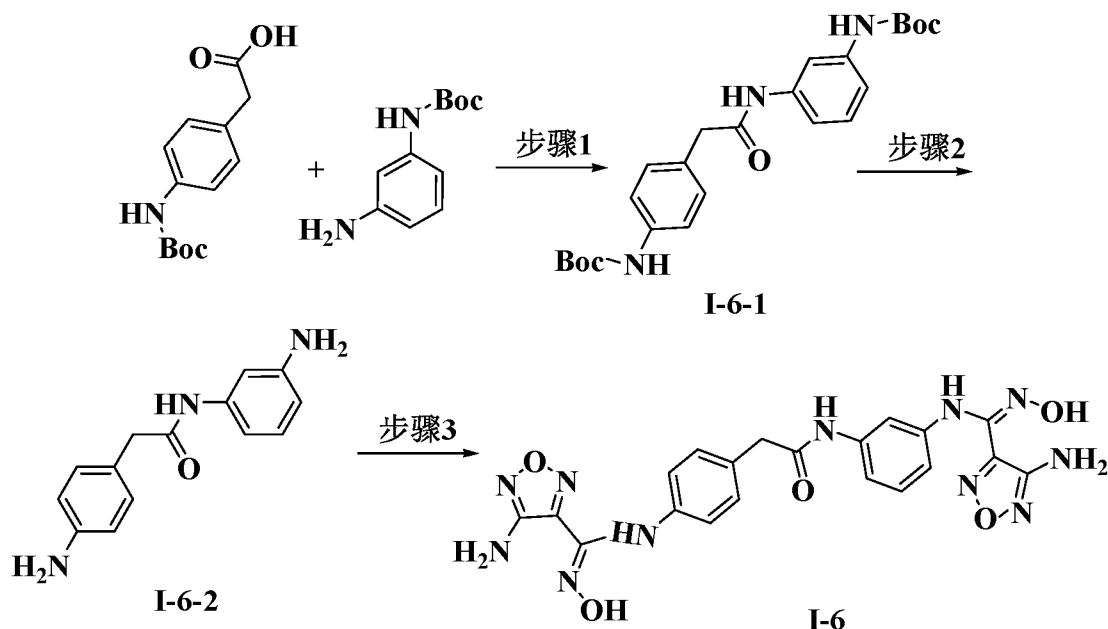
**步骤 1.**取 2.0 g N-Boc 对苯二胺， 0.56g 4-(N-叔丁氧羰基氨基)苯甲酸， 7.2g HBTU， DMF 20ml， 1ml 三乙胺， 常温搅拌 5.0 h。TLC 检测原料反应完全，向反应液加 300ml 水，大量固体析出，抽滤，得 1.5 g 白色固体化合物 I-5-1。

**步骤 2.**取 1.5 g 化合物 I-5-1，加 20ml DCM 溶清，低温加 2ml TFA，常温搅拌过夜。TLC 检测原料反应完全，有固体析出，加水溶清后用 EA 萃取一次，水相用氨水调 PH=8~9，大量固体析出，抽滤，得 0.3g 灰白色固体化合物 I-5-2。

**步骤 3.**将所得化合物 I-5-2 用 20ml EA 溶清，加入 0.4 g 化合物 1，常温搅拌。TLC 检测原料基本反应完全，滴加 1ml TEA，加 100 水，50ml EA 萃取，无水硫酸钠干燥后减压至干，柱层析得 30mg 白色固体

化合物 I-5。

实施例 24 化合物 I-6 合成:

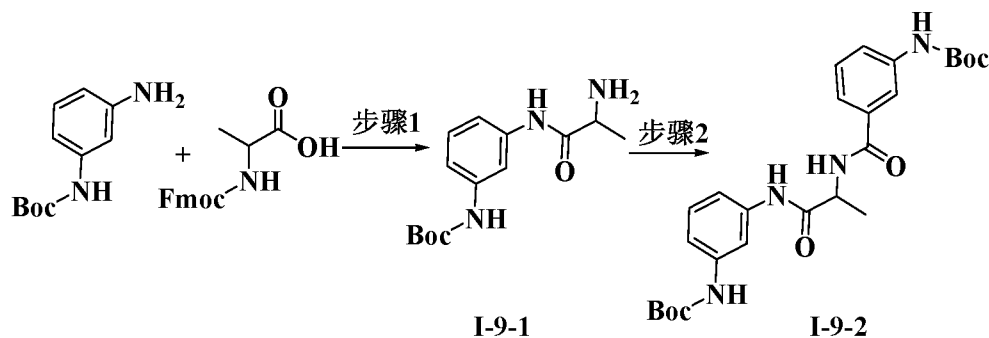


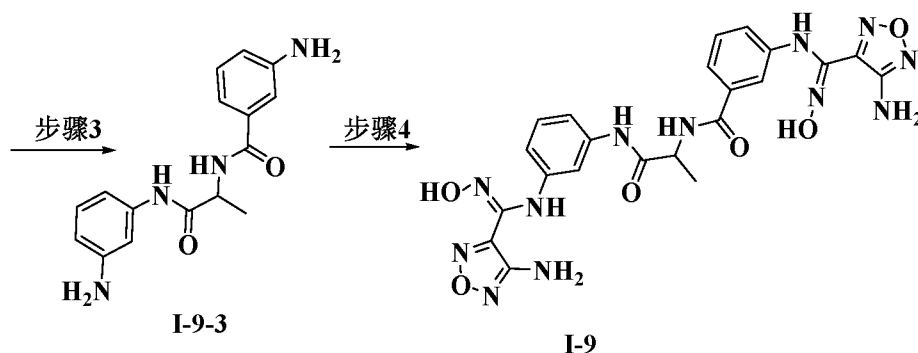
**步骤 1.**取 2.0 g N-Boc 间苯二胺, 0.56g 4-(N-叔丁氧羰基氨基)苯乙酸, 7.2g HBTU, DMF 20ml, 1ml 三乙胺, 常温搅拌 5.0 h。TLC 检测原料反应完全, 向反应液加 300ml 水, 大量固体析出, 抽滤, 得 1.5 g 白色固体化合物 I-6-1。

**步骤 2.**取 1.5 g 化合物 I-6-1, 加 20ml DCM 溶清, 低温加 2ml TFA, 常温搅拌过夜。TLC 检测原料反应完全, 有固体析出, 加水溶清后用 EA 萃取一次, 水相用氨水调 PH=8~9, 大量固体析出, 抽滤, 得 0.3g 灰白色固体化合物 I-6-2。

**步骤 3.**将所得化合物 I-6-2 用 20ml EA 溶清, 加入 0.4 g 化合物 1, 常温搅拌。TLC 检测原料基本反应完全, 滴加 1ml TEA, 加 100 水, 50ml EA 萃取, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 柱层析得 30mg 白色固体化合物 I-6。

实施例 25 化合物 I-9 合成:





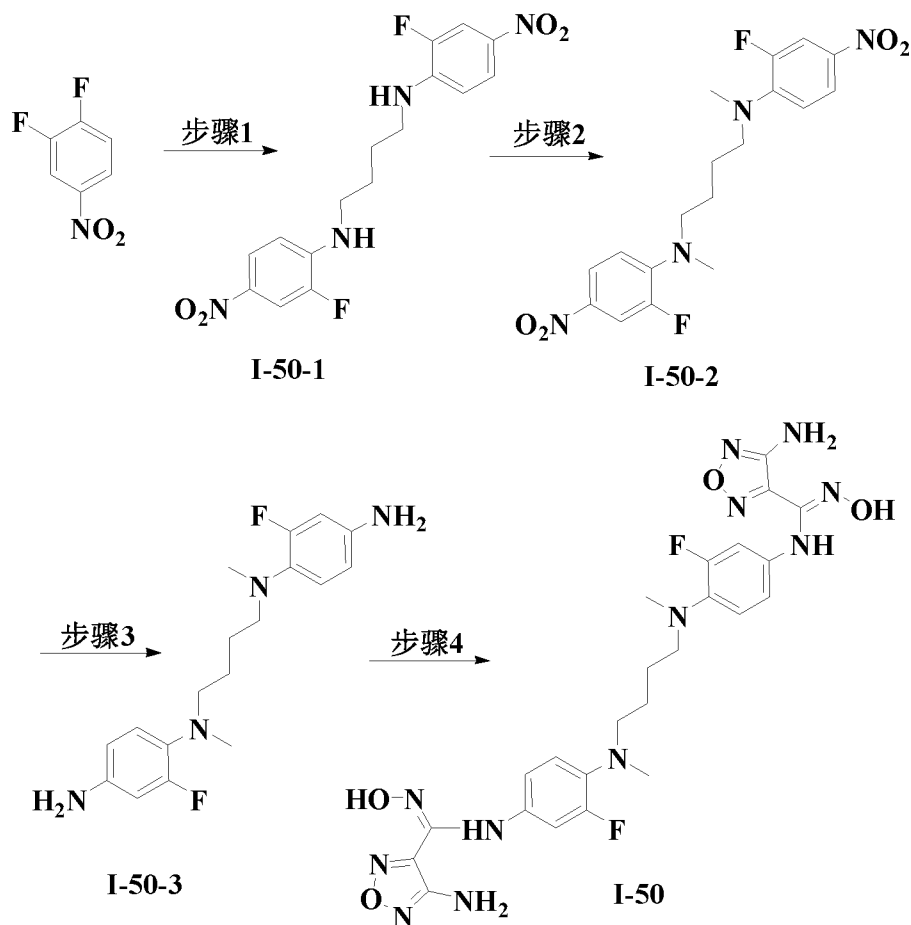
**步骤 1.**取 2.0 g N-Boc 间苯二胺, 3.0g Fmoc-丙氨酸, 7.2g HBTU, DMF 20ml, 1ml 三乙胺, 室温搅拌 5.0 h。TLC 检测原料反应完全, 向反应液加 5 ml 吡啶, 脱除 Fmoc 保护基, 反应完后加入水与乙酸乙酯, 分液, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 柱层析得 0.8 g 白色固体化合物 I-9-1。

**步骤 2.**取 0.8 g 化合物 I-9-1, 3.0g 3-(N-叔丁氧羰基氨基)苯甲酸, 7.2g HBTU, DMF 20ml, 1ml 三乙胺, 室温搅拌 5.0 h。TLC 检测原料反应完全, 向反应液加 300ml 水, 大量固体析出, 抽滤, 得 1.5 g 白色固体化合物 I-9-2。

**步骤 3.**取 1.5 g 化合物 I-9-2, 加 20ml DCM 溶清, 低温加 2ml TFA, 常温搅拌过夜。TLC 检测原料反应完全, 有固体析出, 加水溶清后用 EA 萃取一次, 水相用氨水调 PH=8~9, 大量固体析出, 抽滤, 得 0.3g 灰白色固体化合物 I-9-3。

**步骤 3.**将所得化合物 I-9-3 用 20ml EA 溶清, 加入 0.4 g 化合物 1, 常温搅拌。TLC 检测原料基本反应完全, 滴加 1ml TEA, 加 100 水, 50ml EA 萃取, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 柱层析得 30mg 白色固体化合物 I-9。

### 实施例 26 化合物 I-50 合成



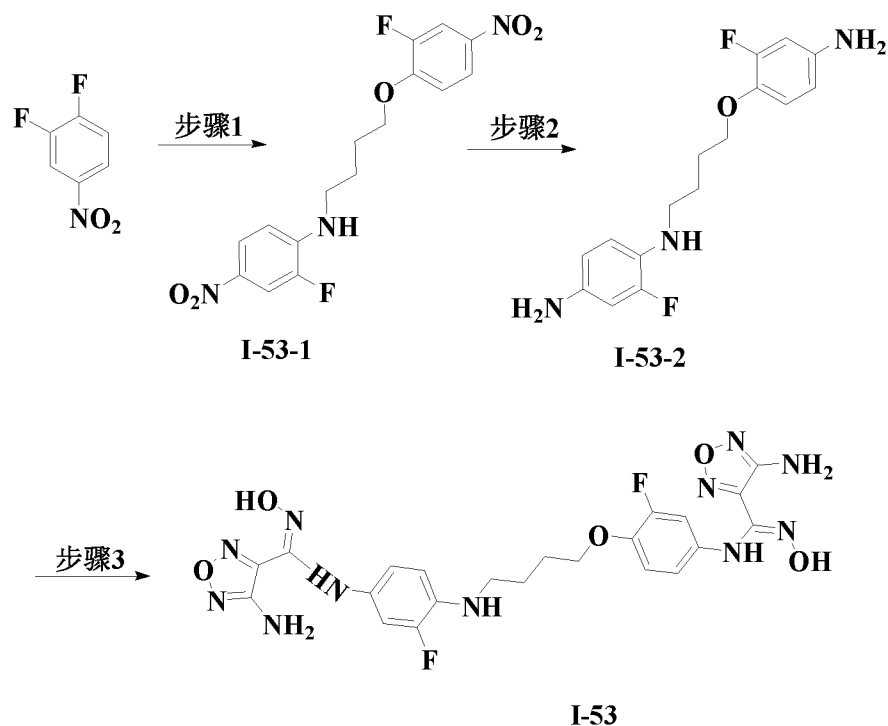
**步骤 1.** 化合物 I-50-1 参考化合物 I-30-1 合成。

**步骤 2.** 取 1.2g 化合物 I-50-1, 10ml DMF 溶清, 置于 0 °C 下, 加入 0.5g 钠氢, 反应 0.5 h 后加入 2.0g 碘甲烷, 继续反应 2h, TLC 检测原料基本反应完全, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 1.15g 化合物 I-50-2,

**步骤 3.** 取上述 1.15g 化合物 I-50-2, 0.6g 三氯化铁, 0.25 g 活性炭, 60ml 四氢呋喃, 升温至 80 °C 后滴加 5ml 水合肼, TLC 检测原料基本反应完全, 趁热并用硅藻土辅助过滤, 保留滤液, 减压旋除大部分溶剂, 加入 20ml 甲醇打浆, 抽滤, 烘干得 0.6g 化合物 I-50-3。

**步骤 4.** 取 600 mg 化合物 I-50-3, 加 10ml DMF 溶清, 再加 730 mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 35 mg 类白色固体 I-50。

### 实施例 27 化合物 I-53 合成

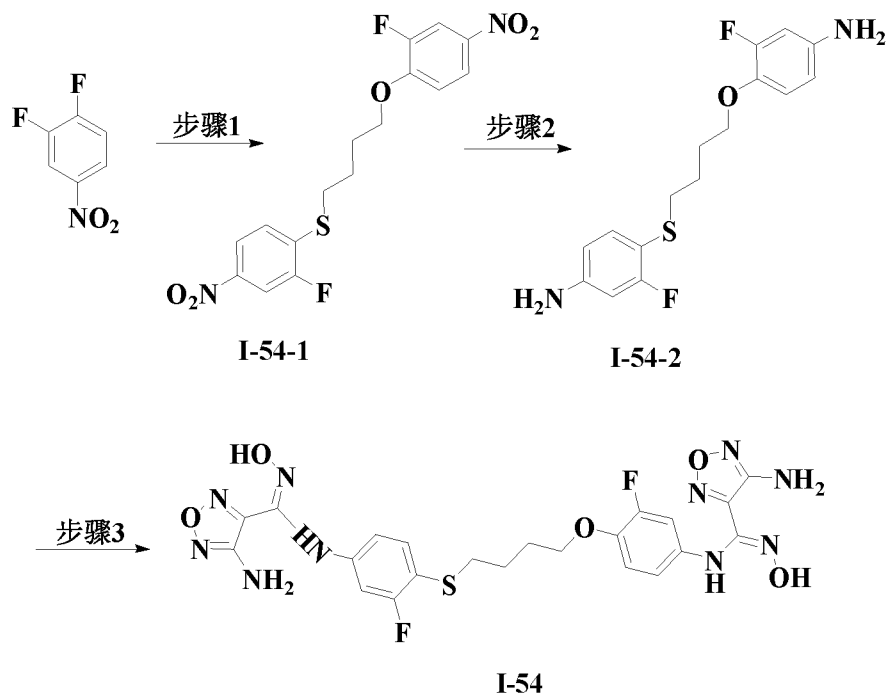


**步骤 1.** 取 1.6 g 3,4-二氟硝基苯, 0.45g 4-氨基-1-丁醇, 1.1g 叔丁醇钾, 20ml DMF, TLC 检测原料基本反应完全, 加入水后, 有大量固体析出, 抽滤, 水淋洗, 抽干并烘干, 得 1.15 g 化合物 I-53-1。

**步骤 2.** 取上述 1.15g 化合物 I-53-1, 0.6g 三氯化铁, 0.25 g 活性炭, 60ml 四氢呋喃, 升温至 80 °C 后滴加 5ml 水合肼, TLC 检测原料基本反应完全, 趁热并用硅藻土辅助过滤, 保留滤液, 减压旋除大部分溶剂, 加入 20ml 甲醇打浆, 抽滤, 烘干得 0.6g 化合物 I-53-2。

**步骤 3.** 取 600 mg 化合物 I-53-2, 加 10ml DMF 溶清, 再加 791 mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 30 mg 类白色固体 I-53。

#### 实施例 28 化合物 I-54 合成



**步骤 1.** 取 1.6g 3,4-二氟硝基苯, 0.53g 4-巯基-1-丁醇, 1.1g 叔丁醇钾, 20ml DMF, TLC 检测原料基本反应完全, 加入水后, 有大量固体析出, 抽滤, 水淋洗, 抽干并烘干, 得 1.2 g 化合物 I-54-1。

**步骤 2.** 取上述 1.2g 化合物 I-54-1, 0.6g 三氯化铁, 0.25 g 活性炭, 60ml 四氢呋喃, 升温至 80 °C 后滴加 5ml 水合肼, TLC 检测原料基本反应完全, 趁热并用硅藻土辅助过滤, 保留滤液, 减压旋除大部分溶剂, 加入 20ml 甲醇打浆, 抽滤, 烘干得 0.6g 化合物 I-54-2。

**步骤 3.** 取 600 mg 化合物 I-54-2, 加 10ml DMF 溶清, 再加 800 mg 化合物 1, 室温搅拌, TLC 检测原料反应完全, 向反应液滴加几滴三乙胺, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取(20ml\*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压至干, 经柱层析得到 45 mg 类白色固体 I-54。

参照上述化合物的制备方法例, 在合适的溶剂及反应温度下, 通过一系列反应制备得到下列化合物, 测试核磁及质谱, 包括但不限于下表所示化合物。

化合物编号	MS	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO):
I-1	[M+H] <sup>+</sup> = 361.4	δ = 11.10 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 6.94-6.91(t,1H), 6.39(s, 1H), 6.27-6.17(m,2H), 6.19(s, 4H) ppm.
I-2	[M+H] <sup>+</sup> = 361.4	δ = 11.10 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 6.64(s, 4H), 6.19(s, 4H) ppm.
I-3	[M+H] <sup>+</sup> = 495.6	δ = 11.30 (s, 2H), 8.97 (s, 2H), 8.60 (s, 2H), 7.04-7.03 (m, 4H), 6.94 (m, 2H), 6.34-6.32 (m, 2H), 6.20-6.16 (m, 4H) ppm.
I-4	[M+H] <sup>+</sup> = 511.7	δ = 11.30 (s, 2H), 9.88 (s, 2H), 8.61 (s, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 4H), 6.45-6.43 (m, 2H), 6.20-6.18(m, 4H), 2.61-2.59(m, 4H) ppm.
I-5	[M+H] <sup>+</sup> = 480.2	δ = 11.59 (s,1H), 11.29 (s,1H), 9.94 (s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.83-6.81(m, 2H), 6.52-6.49 (m,

		1H), 6.27-6.25(m, 4H), 6.21-6.18(m, 4H)
I-6	[M+H] <sup>+</sup> = 494.5	δ = 11.24 (s, 2H), 9.99 (s, 1H), 8.63-8.61 (s, 2H), 7.18-7.16(m, 3H), 7.08 (s, 2H), 6.73-6.71 (m, 2H), 6.45-6.43 (m, 1H), 6.20(s, 4H), 3.36-3.33(m, 2H)
I-7	[M+H] <sup>+</sup> = 523.3	δ = 11.00 (s, 2H), 8.43 (s, 2H), 6.76-6.66(m, 8H), 6.18(s, 4H), 3.94 (s, 4H), 1.82 (m, 4H) ppm.
I-8	[M+H] <sup>+</sup> = 577.4	δ = 11.33(s, 2H), 8.86(s, 2H), 8.59(s, 2H), 7.20-7.18(m, 2H), 7.11-7.09(m, 2H), 7.07-7.03(m, 2H), 6.44-6.42(m, 2H), 6.20(s, 4H), 2.30-2.28(m, 4H), 1.58-1.52(m, 4H)ppm.
I-9	[M+H] <sup>+</sup> = 549.3	δ =11.36 (s, 1H), 11.29(s, 1H), 9.93(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.49-7.47(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H) , 7.12-7.06 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 6.24-6.20 (m, 4H), 4.56-4.53 (m, 1H), 1.39-1.37(m, 3H) ppm.
I-10	[M+H] <sup>+</sup> = 559.4	δ =11.19(s, 2H), 8.62(s, 2H), 7.00-6.5(t, 2H), 6.75-6.71(m, 2H), 6.54-6.51(m, 2H), 6.21(s, 4H), 4.03-4.00(m, 4H), 1.84-1.80(m, 4H)ppm.
I-11	[M+H] <sup>+</sup> = 523.4	δ =11.03 (s, 2H), 8.46(s, 2H), 6.77-6.68(m, 8H), 6.20(s, 4H), 6.02-5.98(d, 4H), 4.52-4.48(m, 4H)ppm.
I-12	[M+H] <sup>+</sup> = 683.3	δ =11.17(s, 2H), 8.61(s, 2H), 7.10-7.09(m, 2H), 6.96-6.93(m, 2H), 6.75-6.72(m, 2H), 6.22(s, 4H), 4.05-4.00(m, 4H), 1.90-1.85(m, 4H)ppm.
I-13	[M+H] <sup>+</sup> = 559.3	δ =11.23 (s, 2H), 8.63(s, 2H), 7.01-6.97(m, 2H), 6.75-6.72(m, 2H), 6.54-6.51(m, 2H), 6.22(s, 4H), 6.04-5.98(d, 2H), 4.59-4.55(m, 4H) ppm.
I-14	[M+H] <sup>+</sup> = 525.3	δ =11.05 (s, 2H), 7(s, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.03-6.99(m, 2H), 6.90-6.88 (m, 4H), 6.84-6.80(m, 2H), 6.20(s, 4H), 3.81-3.78(m, 4H), 1.67-1.62(m, 4H) ppm.
I-15	[M-H] <sup>-</sup> = 639.5	δ =11.17 (s, 2H), 8.63(s, 2H), 7.16(t, 2H), 6.99-6.88 (m, 4H), 6.24(s, 4H), 4.04-4.01(m, 4H), 3.74-3.72(m, 4H), 1.87-1.85(m, 4H)ppm.
I-16	[M+H] <sup>+</sup> = 470.4	δ =13.34 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66-7.64 (dd, 2H), 6.82-6.80(m, 2H), 6.37 (s, 2H), 6.22 (s, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm.
I-17	[M+H] <sup>+</sup> = 489.5	δ =11.35 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.26-7.24 (dd, 1H), 7.16-7.12(m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.92-6.90(m, 1H), 6.73-6.70 (m, 2H), 6.21(s, 2H), 5.93(s, 2H) ppm.
I-18	[M+H] <sup>+</sup> = 471.5	δ =11.45 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.84-6.80(m, 1H), 6.78-6.77 (m, 2H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.24-6.21 (dd, 4H), 5.76 (s, 1H) ppm.
I-19	[M+H] <sup>+</sup> = 505.5	δ =11.48 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.33-7.31(dd, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.65-6.64 (m, 1H), 6.22(s, 2H), ppm.
I-20	[M+H] <sup>+</sup> = 737.6	δ =11.32-11.30 (m, 2H), 10.81(s, 1H), 9.98(s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.67-8.64 (dd, 2H), 7.65-7.63( m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.20-7.16(m, 4H), 7.06-7.04(m, 3H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.45-6.42 (m, 2H), 6.23-6.21 (m, 4H) 4.67-4.66 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.17- 3.16 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 1.99 (s, 1H) ppm.

I-21	$[M+H]^+$ = 635.6	$\delta$ =11.42 (s, 1H), 11.37 (s,1H), 10.37(s, 1H), 8.71-8.68(dd, 1H), 8.02- 8.84(m, 1H), 7.34-7.32 ( m, 1H), 7.28-7.11 (m, 1H), 7.10-6.98 (m,1H), 6.65-6.63 (m,1H), 6.55-6.53(m, 1H), 6.52-6.22 (m, 1H), 6.21 (s, 1H) ppm.
I-22	$[M+H]^+$ = 591.4	$\delta$ = 11.20(bs, 2H), 8.64 (bs ,2H), 6.94-6.98 (m, 4H), 6.68-6.70 (d, 2H), 6.24 (s, 4H), 4.05 (s, 4H), 1.89-1.85(m, 4H)ppm.
I-23	$[M+H]^+$ = 580.3	$\delta$ =11.42 (s, 1H), 11.33 (s, 1H),10.57 (bs,1H), 9.9(s,1H), 8.76(s,1H), 8.65 (s,1H), 8.31 (bs, 1H), 7.12-7.24 (m, 4H), 7.04-7.08 (m,2H), 6.45-6.54 (d, 1H), 6.45-6.47 (d, 1H), 6.21-6.24 (d, 4H), 3.98-4.04 (m, 2H), 2.40-2.44 (m, 2H),1.99-2.12(m, 2H)ppm.
I-24	$[M+H]^+$ =693.4	$\delta$ =11.56 (s, 2H), 8.99(s, 2H), 7.26-7.22(t, 2H), 6.63-6.26(m, 4H), 6.26 (s, 4H), 2.82 (s, 4H) 1.59(s, 4H)ppm
I-25	$[M+H]^+$ = 585.2	$\delta$ =11.52 (s, 2H), 8.73(s, 2H), 7.16-7.12(t, 2H), 6.65-6.36(m, 4H), 6.32 (s, 4H), 3.62(s,6H), 2.85 (s, 4H) 1.68(s, 4H)ppm
I-26	$[M+H]^+$ = 657.2	$\delta$ =11.85(s, 2H) 11.35 (s, 2H), 9.23(s, 2H), 8.45-8.37(m,4H), 7.36-7.33(t, 2H), 7.15-7.11(m, 4H), 6.35 (s, 4H), 2.86 (s, 4H) 1.69(s, 4H)ppm
I-27	$[M+H]^+$ = 657.3	$\delta$ =12.05(s, 2H) 11.65 (s, 2H), 9.33(s, 2H), 8.40-8.35(m,4H), 7.46-7.42(t, 2H), 7.18-7.14(m, 4H), 6.45 (s, 4H), 2.96 (s, 4H) 1.89(s, 4H)ppm
I-28	$[M+H]^+$ = 687.2	$\delta$ =11.25(s, 2H), 9.56(s, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.12-7.08(m,4H), 6.28(s, 4H), 4.65(s, 2H), 2.15-2.11(m, 4H), 1.84-1.81(m, 4H)ppm
I-29	$[M+H]^+$ = 529.2	$\delta$ =10.94 (s, 2H), 8.34(s, 2H), 6.65-6.60 (m,2H), 6.56-6.51 (m, 2H), 6.49-6.46 (m, 2H), 6.17 (s,4H), 5.28 (s,2H), 3.22 (s,4H)ppm.
I-30	$[M+H]^+$ = 557.3	$\delta$ =10.93 (s, 2H), 8.32 (s,2H), 6.64-6.60(m,2H), 6.56-6.50(m,2H), 6.48-6.46 (m,2H), 6.17(s,4H),5.08-5.10 (m, 2H),3.02-3.03(s,4H),1.60(s,4H)ppm.
I-31	$[M+H]^+$ = 557.3	$\delta$ =11.06 (s, 2H), 8.60(s, 2H), 7.18-7.15(t, 2H), 6.85-6.78(m, 4H), 6.38 (s, 4H), 2.85 (s, 4H) 1.69(s, 4H)ppm
I-32	$[M+H]^+$ = 805.3	$\delta$ =11.20 (s, 2H), 8.65(s, 2H), 7.00-6.95(t, 2H), 6.75-6.71(m, 2H), 6.67(s,2H), 6.56(s,2H), 6.54-6.51(m, 2H), 6.49(s,2H) 6.21-6.18 (m, 2H), 4.03-4.01(m,4H), 3.38-3.35(m,4H), 3.11-3.10(m, 4H), 1.85-1.82(m, 4H)ppm.
I-33	$[M+H]^+$ = 905.2	$\delta$ =11.23 (s, 2H), 8.61(s, 2H), 7.04-6.97(t, 2H), 6.76-6.71(m, 2H), 6.68(s,2H), 6.58(s,2H), 6.55-6.51(m, 2H), 6.48-6.45(m,4H), 4.13-4.11(m,4H), 3.36-3.30(m,4H), 3.10-3.28(m, 4H), 1.89-1.86(m, 4H)ppm.
I-34	$[M+H]^+$ = 907.2	$\delta$ =11.33 (s, 2H), 8.66(s, 2H), 7.08-7.02(t, 2H), 6.86-6.81(m, 2H), 6.69(s,2H), 6.63(s,2H), 6.47(s,2H) 6.28-6.25 (m, 2H), 4.16-4.14(m,4H), 3.38-3.37(m,4H), 3.12-3.10(m, 4H), 1.88-1.86(m, 4H)ppm.
I-35	$[M+H]^+$ = 939.1	$\delta$ =11.34 (s, 2H), 8.65(s, 2H), 7.07-7.02(t, 2H), 6.76-6.71(m, 2H), 6.68(s,2H), 6.64(s,2H), 6.48(s,2H) 6.26-6.25 (m, 2H), 4.17-4.15(m,4H), 3.39-3.36(m,4H), 3.32-3.30(m, 4H), 1.88-1.87(m, 4H)ppm.

I-36	$[M+H]^+$ = 576.2	$\delta$ =11.20 (s, 2H), 8.62(s, 2H), 6.95-6.90(t, 2H), 6.72-6.69(m, 2H), 6.58-6.49(m,2H), 6.20(s,4H), 4.59-4.58(d,2H) 4.15-4.12 (m, 2H), 3.53-3.50(m, 1H), 3.07(d,2H), 1.96-1.94(m, 2H) ppm
I-37	$[M+H]^+$ = 590.2	$\delta$ =11.19 (s, 2H), 8.61(s, 2H), 6.90-6.86(t, 2H), 6.73-6.69(m, 2H), 6.59-6.45(m,2H), 6.21(s,4H), 4.58-4.56(m,1H) 4.05-4.02 (m, 2H), 3.52-3.50(m, 1H), 3.08(d,2H), 2.65(d, 3H), 1.95-1.94(m, 2H) ppm
I-38	$[M+H]^+$ = 962.2	$\delta$ =11.23 (s, 2H), 8.61(s, 2H), 7.04-6.97(t, 2H), 6.76-6.71(m, 2H), 6.68(s,2H), 6.55-6.51(m, 2H), 6.58(s,2H), 6.49(s,4H), 4.13-4.10(m, 6H), 3.36-3.32(m, 4H), 4.59-4.55(d,1H) , 3.10(s,3H), 3.55-3.50(m, 1H), 3.05(d,2H),1.93-1.91(m, 2H)ppm.
I-39	$[M+H]^+$ = 772.2	$\delta$ =11.26 (s, 2H), 8.65(s, 2H), 7.04-6.97(t, 2H), 6.76-6.71(m, 5H), 6.55-6.51(m, 5H), 6.38(s,4H), 6.29(t,1H) ,5.45(s,1H), 4.13(d, 2H), 4.09-4.05(d,1H), 3.36-3.32(m,4H), 1.94-1.90(m, 2H)ppm.
I-40	$[M+H]^+$ = 696.2	$\delta$ =11.26 (s, 2H), 9.10(s,1H), 8.61(s, 2H), 7.04-6.97(m, 2H), 6.76-6.71(m,4H), 6.55-6.51(m, 4H), 6.39(s,4H), 3.55-3.50(m, 1H), 3.36-3.30(m, 4H), 1.92-1.87(m, 2H)ppm.
I-41	$[M+H]^+$ = 796.2	$\delta$ =11.22 (s, 2H), 8.65(s, 2H), 7.06-6.95(t, 2H), 6.76-6.73(m,2H), 6.54-6.51(m, 2H), 6.45(s,4H) 5.13(m, 1H), 5.10(s, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.55-3.53(m,4H), 3.05-3.01(m, 1H),2.02-1.96(m, 2H)ppm.
I-42	$[M+H]^+$ = 796.2	$\delta$ =11.23 (s, 2H), 8.61(s, 2H), 7.04-6.97(t, 2H), 6.76-6.71(m, 2H), 6.68(s,2H),6.55-6.51(m, 2H), 6.58(s,2H), 6.49(s,4H) 4.13-4.11(m, 6H), 3.36(m, 4H), 5.23(s, 1H), 5.18(s, 1H), 4.55(d,1H) , 3.55-3.50(m, 1H), 3.05(d,2H), 1.91-1.88(m, 2H)ppm.
I-43	$[M+H]^+$ = 767.1	$\delta$ =11.25 (s, 2H), 8.62(s, 2H), 7.06-6.99(t, 2H), 6.76-6.71(m, 3H), 6.68(s,1H), 6.59-6.56(m, 2H), 6.58(s, 4H), 3.58-3.53(m, 4H), 3.23-3.20(m, 1H), 1.79-1.76(m, 2H)ppm.
I-44	$[M+H]^+$ = 704.1	$\delta$ =11.35 (s, 2H), 8.71(s, 2H), 7.14-7.10(t, 2H), 6.86-6.81(m, 2H), 6.65-6.61(m, 2H), 6.54(s,4H), 4.13-4.10(m, 3H), 3.55-3.50(m, 4H), 3.36-3.32(m, 2H), 3.10(d, 2H), 3.05(t,2H), 1.99-1.96(m, 4H)ppm.
I-45	$[M+H]^+$ = 705.2	$\delta$ =11.33 (s, 2H), 8.81(s, 2H), 7.24-7.18(t, 2H), 6.86-6.83(m, 2H), 6.68-6.65(m, 2H), 6.49(s,4H), 4.23-4.20(m, 1H), 3.80(s,1H) , 3.56-3.52(m, 4H), 3.38-3.35(m, 2H), 3.12(d, 2H), 3.08(t,2H), 1.89-1.86(m, 4H)ppm.
I-46	$([M+H]^+)$ = 695.1	$\delta$ =11.52 (s, 2H), 8.93(s, 2H), 7.25-7.20(t, 2H), 6.89-6.86(m, 2H), 6.25 (s, 4H), 2.84 (s, 4H) 1.55(s, 4H)ppm
I-47	$[M+H]^+$ = 587.2	$\delta$ =11.33(s, 2H), 9.76(s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.08-7.07(m,4H), 6.26(s, 4H), 4.69(s, 2H), 2.13-2.10(m, 4H), 1.83-1.81(m, 4H)ppm
I-48	$[M+H]^+$ = 476.2	$\delta$ =11.18 (s, 2H), 8.63(s, 2H), 6.91-6.86(m, 2H), 6.75-6.69(m, 2H), 6.53-6.45(m,2H), 6.26(s,4H), 4.59-4.55(d,2H) 4.06-4.03 (m, 4H), 3.55-3.50(m, 1H), 1.81-1.76(m, 2H) ppm
I-49	$[M+H]^+$	$\delta$ =11.23(s, 2H), 9.56(s, 2H), 7.95 (m, 2H), 6.17(s, 4H),ppm

	= 510.0	
I-50	[M+H] <sup>+</sup> = 587.2	δ =11.13(s, 2H), 9.36(s, 2H), 6.64-6.61 (m, 2H), 6.56-6.51(m, 2H), 6.49-6.46(m, 2H), 6.17(s, 4H), 3.08(s, 6H), 3.02-3.03(m, 4H), 1.70(s, 4H)ppm.
I-51	[M+H] <sup>+</sup> = 573.4	δ =11.23(s, 2H), 9.32(s, 2H), 6.46-6.64 (m, 6H), 6.17(s, 4H), 5.08-5.10 (m, 1H), 3.10(s,3H), 3.02-3.03(m, 4H), 1.70-1.62(m, 4H)ppm.
I-52	[M+H] <sup>+</sup> = 709.3	δ =11.32 (s, 2H), 9.68(s, 2H), 8.61(s, 2H), 7.16-7.07(m, 4H), 6.84-6.78(m, 3H), 6.55 (s, 4H) ppm.
I-53	[M+H] <sup>+</sup> = 560.1	δ =11.22 (s, 2H), 8.68(s, 2H), 7.06-6.97(t, 2H), 6.74-6.72(m, 2H), 6.55-6.50(m, 2H), 6.26 (m, 4H), 5.11-5.08 (m, 1H) ,4.03-4.00(m,4H), 1.89-1.88(m, 4H) ppm.
I-54	[M+H] <sup>+</sup> = 576.1	δ =11.18 (s, 2H), 8.65(s, 2H), 7.05-6.96(t, 2H), 6.74-6.71(m, 2H), 6.56-6.51(m, 2H), 6.25 (s, 4H), 5.23-5.20(m,1H), 4.13(m, 4H), 1.82(m, 4H) ppm.
I-55	[M+H] <sup>+</sup> 569.2	δ =11.14 (s, 2H), 8.68(s, 2H), 8.32-8.30(m, 1H), 7.15-7.13(t, 2H), 6.74-6.71(m, 2H), 6.56-6.51(m, 2H), 6.45 (s, 4H), 4.28-4.23(m, 2H), 4.13-4.11(m, 4H), 1.82-1.80(m, 4H) ppm.

## 生物学评价

## 测试例一 化合物对 IDO1 的抑制活性测定:

以下结合测试例进一步解释本发明,但这些测试例并非意味着限制本发明,下面是本发明部分化合物在作用浓度为 10 μM 和 1 μM 时对 IDO1 酶的抑制活性。化合物的结构式如说明书上文实施例所示。

## 1、材料,试剂盒及仪器

L-抗坏血酸钠(Cat: A4034-100G, SIGMA)

4- (二甲基氨基) 苯甲醛(Cat: 156477-25g, SIGMA)

三氯乙酸(Cat: T0699-100ML, SIGMA)

L-色氨酸(Cat: T8941-25G, SIGMA)

亚甲基蓝(Cat: M9140-25G, SIGMA)

磷酸二氢钾(Cat: 10017618, 国药化学试剂)

磷酸氢二钠(Cat: 20040618, 国药化学试剂)

恒温水槽 (Cat: DK-8D, 上海精宏实验设备)

多功能酶标仪 (Cat: M5, Molecular Devices)

96 孔反应板(Cat: 3590, costar)

IDO1 蛋白酶(市售)

台式酶标仪 SpectraMax M5 Microplate Reader (Molecular Devices)

待测化合物: 自制

阳性对照药: INCB024360 (市售)

## 2、试剂配制

100mM PBS:

按照 3:5 混合 100mM 磷酸氢二钠和 100mM 磷酸二氢钾, PH6.5

IDO1 测定缓冲液:

含有 400 $\mu$ M-色氨酸, 20mM 抗坏血酸盐, 20 $\mu$ M 亚甲蓝和 1000U / ml 过氧化氢酶的 100mM PBS, PH6.5

30%三氯乙酸

30%三氯乙酸的 ddH<sub>2</sub>O 溶液

Ehrlich 试剂

1% (w/v) 4- (二甲基氨基) 苯甲醛化合物稀释

用 DMSO 溶解所有化合物, 测定时, 按需要的浓度对各个化合物进行稀释, 每个浓度为复孔, 控制 DMSO 的终浓度为 1%。

## 3.测试方法

- a.) 配制反应混合物: 在 100 $\mu$ L IDO1 测定缓冲液中加入 50nM IDO1 和所需浓度的待测化合物。IDO1 和测定缓冲液需要预热到 37 $^{\circ}$ C。
- b.) 37 $^{\circ}$ C 恒温水槽中反应 30min。
- c.) 加入 50 $\mu$ L 30%三氯乙酸。
- d.) 52 $^{\circ}$ C 恒温水槽中反应 30min。
- e.) 室温下 12000g 离心 10min。
- f.) 混合 100 $\mu$ L 上清和 100 $\mu$ L Ehrlich 试剂。
- g.) 用 M5 酶标仪在 480nm 测定吸光。

## 4.数据分析

$$\text{抑制率} = (\text{OD}_{\text{positive}} - \text{OD}_{\text{sample}}) / (\text{OD}_{\text{positive}} - \text{OD}_{\text{negative}}) * 100\%$$

## 5. 结果与讨论

本实验检测待测化合物在 10  $\mu$ M 和 1  $\mu$ M 时对 IDO1 酶的抑制活性, 每个稀释浓度为复孔测试, 控制反应体系的 DMSO 终浓度为 1%, 在两个浓度的抑制率分别测试两次, 取平均值, 实验结果如下表所示, 结果表明本申请的化合物对 IDO1 蛋白酶表现出较好的抑制活性。

本实验检测待测化合物对 IDO1 酶的抑制活性

	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M
化合物编号	Mean	Mean
I-1	15.20	1.30
I-2	11.79	1.58
I-3	31.48	3.23

I-4	22.76	9.59
I-5	49.61	18.96
I-6	33.80	15.46
I-7	65.53	25.57
I-8	13.51	3.45
I-9	22.01	6.13
I-10	98.26	83.22
I-11	34.15	20.63
I-12	50.10	11.79
I-13	88.18	27.20
I-14	33.06	13.25
I-15	18.50	0.45
I-16	35.77	0.76
I-17	38.07	3.24
I-18	38.49	3.30
I-19	35.52	0.72
I-20	22.33	12.30
I-21	21.53	8.56
I-22	45.63	13.42
I-23	22.17	9.57
I-24	57.75	34.21
I-25	52.20	11.70
I-26	36.88	13.71
I-27	96.28	47.63
I-28	77.33	65.23
I-29	56.50	21.40
I-30	85.93	66.94
I-31	73.25	48.09
I-32	60.74	28.64
I-33	54.38	22.84
I-34	41.35	12.44
I-35	31.98	12.22
I-36	65.39	33.19
I-37	71.50	61.71
I-38	30.36	11.56
I-39	67.06	34.80
I-40	97.69	72.32
I-41	70.01	61.57
I-42	65.04	37.23
I-43	21.03	11.36
I-44	58.27	31.39
I-45	69.72	39.58
I-46	49.51	26.63
I-47	57.65	33.85
I-48	56.49	27.83
I-49	21.18	9.60
I-50	64.74	38.22

I-51	64.89	42.25
I-52	23.63	11.60
I-53	65.69	28.25
I-54	50.39	27.33
I-55	42.31	25.04
<b>INCB024360</b>	72.20	65.13

结论：试验结果显示，本发明的化合物对IDO具有显著的抑制作用，效果与**INCB024360**相当甚至更优。

## 测试例二 化合物体外细胞毒性的 IC50 值测定

应用 CCK-8 检测试剂盒检测本申请的化合物对 8 个肿瘤细胞株的细胞毒性 IC50 值测试。

### 1、材料和方法

#### 细胞株：

NCI-H460 人大细胞肺癌细胞株（订购于中科院上海细胞资源中心）

BEL-7402 人肝癌细胞株（订购于中科院上海细胞资源中心）

SMMC-7721 人肝癌细胞株（订购于中科院上海细胞资源中心）

SK-OV-3 人卵巢癌细胞株（订购于中科院上海细胞资源中心）

NCI-H446 人小细胞肺癌细胞株（订购于中科院上海细胞资源中心）

A549 人非小细胞肺癌细胞株（订购于中科院上海细胞资源中心）

HepG2 人肝癌细胞株（订购于中科院上海细胞资源中心）

OVCAR-3 人卵巢癌细胞株（订购于中科院上海细胞资源中心）

### 2、试剂和耗材：

Cell Counting Kit-8 （Cat# CK04-13, Dojindo）

96孔培养板 （Cat# 3599, Corning Costar）

培养基和胎牛血清（GIBCO）

台式酶标仪 SpectraMax M5 Microplate Reader （Molecular Devices）

### 3.1 培养基的配制

细胞系	培养基
<b>A549</b>	<b>DMEM +10%FBS</b>
<b>NCI-H446</b>	<b>RPMI 1640+10%FBS</b>
<b>NCI-H460</b>	<b>RPMI1640+10%FBS</b>
<b>BEL-7402</b>	<b>RPMI1640+15%FBS</b>
<b>SMMC-7721</b>	<b>RPMI1640+10%FBS</b>
<b>SK-OV-3</b>	<b>Mccoys's 5A+10%FBS</b>
<b>Hep G2</b>	<b>DMEM+10%FBS</b>
<b>OVCAR-3</b>	<b>RPMI1640+10%FBS 4.5g/l glucose+1mM sodium pyruvate+0.01mg/ml insulin</b>

#### 化合物的制备：

用DMSO稀释本发明化合物使终浓度为10mM。

### 3.2 IC50 实验 (CCK-8 检测)

- a) 收集对数生长期细胞，计数，用完全培养基重新悬浮细胞，调整细胞浓度至合适浓度（依照细胞密度优化试验结果确定），接种 96 孔板，每孔加 100 $\mu$ l 细胞悬液。细胞在 37  $^{\circ}$ C，100 %相对湿度，5 % CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 24 小时。
- b) 用培养基将待测化合物稀释至所设置的相应作用浓度，按 25 $\mu$ l/孔加入细胞。化合物的作用终浓度从 100  $\mu$ M 开始，4 倍梯度稀释，10 个浓度点，复孔测试。
- c) 细胞置于 37  $^{\circ}$ C，100 %相对湿度，5 % CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 72 小时。
- d) 吸弃培养基，加入含 10% CCK-8 的完全培养基置于 37  $^{\circ}$ C 培养箱中孵育 1-4 小时。
- e) 轻轻震荡后在 SpectraMax M5 Microplate Reader 上测定 450 nm 波长处的吸光度，以 650 nm 处吸光度作为参比，计算抑制率。

### 3.3 数据处理

按下式计算药物对肿瘤细胞生长的抑制率：肿瘤细胞生长抑制率 % = [(Ac-As)/(Ac-Ab)] $\times$ 100%

As: 样品的 OA (细胞 +CCK-8+待测化合物)

Ac: 阴性对照的 OA (细胞+CCK-8+DMSO)

Ab: 阳性对照的 OA (培养基+CCK-8+DMSO)

运用软件 Graphpad Prism 5 并采用计算公式 log(inhibitor)vs. normalized response 进行 IC50 曲线拟合并计算出 IC50 值，结果如下表所示：

Summary of IC50s ( $\mu$ M)			
化合物编号	I-10	I-40	INCB024360
NCI-H460 cells	> 100	85.93	N.D.
BEL-7402 cells	43.79	36.62	> 100
SMMC-7721 cells	35.95	43.38	> 100
SK-OV-3 cells	> 100	48.01	N.D.
NCI-H446 cells	68.61	79.75	75.18
A549 cells	12.97	36.37	76.63
HepG2 cells	19.70	54.41	> 100
OVCAR-3 cells	31.28	74.47	88.04

结论：本发明化合物对多种人肿瘤细胞株的生长均具有明显的抑制作用，其效果比INCB024360更优。

### 测试例三 药代动力学评价

对本申请的化合物 I-10、I-40 和化合物 **INCB024360** 进行药代动力学测试，研究其在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药代动力学特征。

**1、实验动物：**从上海西普尔-必凯实验动物有限公司购入36只（雌雄各半）SPF级SD大鼠，其中体检合格、无异常的30只（雌雄各半）健康SD大鼠用于该研究。

## 2、动物给药

SD大鼠30只（雌雄各半），按下表进行实验。

组别	受试物	给药剂量 <sup>a</sup> mg/kg	给药浓度 mg/mL	给药体积 mL/kg	给药方式
1	I-10	10	1	10	PO <sup>b</sup>
2	I-40	10	1	10	PO <sup>b</sup>
3	<b>INCB024360</b>	10	1	10	PO <sup>b</sup>

注：<sup>a</sup>在口服给药前，所有动物禁食过夜（10-14小时），给药后4小时给食。

## 3、样品采集与处理

经颈静脉穿刺采血，每个样品采集约0.25mL，肝素钠抗凝，采血时间点如下：

口服给药组：给药前，给药后 0.25h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h。

血液样本采集后置于冰上，离心分离血浆（离心条件：8000转/分钟，6分钟，2-8°C）。收集的血浆分析前存放于-80°C。血浆样品由实验机构分析部门采用LC-MS/MS进行分析大鼠血浆中的待测化合物含量，检测物检测的LLOQ均为1ng/mL。

## 4、药物代谢动力学分析

根据药物的血药浓度数据，使用药代动力学计算软件 WinNonlin5.2 非房室模型分别计算供试品的药代动力学参数  $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $MRT_{0-T}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $T_{1/2}$  和  $V_d$  等参数及其平均值和标准差。

对于浓度低于定量下限的样品，在进行药代动力学参数计算时，在达到  $C_{max}$  以前取样的样品应以零值计算，在达到  $C_{max}$  以后取样点样品应以无法定量（BLQ）计算。

## 5、结果与讨论

### 主要药代动力学参数

根据药物的血药浓度数据，使用药代动力学计算软件WinNonlin5.2非房室模型分别计算I-10, I-40, **INCB024360**的药代动力学参数，见下表。

SD 大鼠单次灌胃口服 I-10 后血浆 I-10 的主要药代动力学参数

PO-10 mg/kg	$T_{1/2}$ h	$T_{max}$ h	$C_{max}$ ng/mL	$AUC_{(0-t)}$ h*ng/mL	$AUC_{(0-\infty)}$ h*ng/mL	$MRT_{(0-t)}$ h	$MRT_{(0-\infty)}$ h
Male	2.65	1.00	156.74	446.04	539.09	2.56	4.16
Female	3.62	0.67	510.67	1443.64	1829.83	2.62	4.99

SD 大鼠单次灌胃口服 I-40 后血浆 I-40 的主要药代动力学参数

PO-10 mg/kg	$T_{1/2}$ h	$T_{max}$ h	$C_{max}$ ng/mL	$AUC_{(0-t)}$ h*ng/mL	$AUC_{(0-\infty)}$ h*ng/mL	$MRT_{(0-t)}$ h	$MRT_{(0-\infty)}$ h
Male	4.52	0.25	189.69	347.24	365.82	4.31	6.54
Female	2.25	0.25	336.19	319.61	345.29	2.48	3.37

SD 大鼠单次灌胃口服 INCB024360 后血浆 INCB024360 的主要药代动力学参数

PO-10 mg/kg	T <sub>1/2</sub> h	T <sub>max</sub> h	C <sub>max</sub> ng/mL	AUC <sub>(0-t)</sub> h*ng/mL	AUC <sub>(0-∞)</sub> h*ng/mL	MRT <sub>(0-t)</sub> h	MRT <sub>(0-∞)</sub> h
Male	<b>5.84</b>	<b>0.25</b>	<b>94.05</b>	<b>109.39</b>	<b>118.98</b>	<b>3.11</b>	<b>5.09</b>
Female	<b>1.63</b>	<b>0.25</b>	<b>278.44</b>	<b>254.81</b>	<b>259.81</b>	<b>1.14</b>	<b>1.33</b>

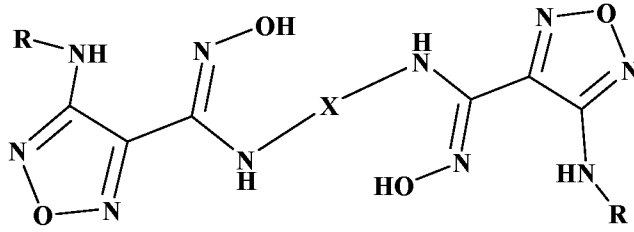
**结论：**本发明化合物的药代吸收良好，具有明显的药代吸收效果，与 INCB024360 相比，本发明化合物具有更好的药代动力学性质，具有广阔的市场前景。

工业实用性：

根据本发明的实施方案，本发明式 I 及其药学上可接受的盐或异构体的 IDO 抑制活性较好，对人肝癌细胞株、人大细胞肺癌细胞株、人卵巢癌细胞株、人小细胞肺癌细胞株、人非小细胞肺癌细胞株等多种人肿瘤细胞株的生长均具有明显的抑制作用，药代吸收效果较好，生物学评价的综合效果比 INCB024360 更优，具有较高的药用价值和广阔的市场化前景。

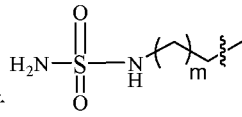
权利要求书

1、一种式 I 所示的化合物及其盐或异构体，



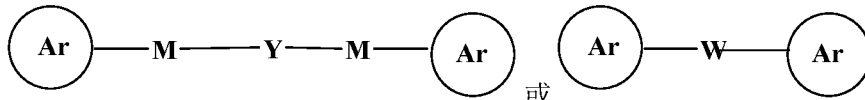
式 I

其中，

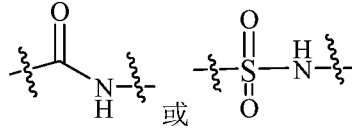


R 代表氢原子或者  $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{NH}-$ ，m 代表 0~6；

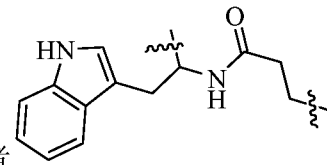
X 代表取代或非取代的芳基、芳基联芳基、芳基联杂芳基、杂芳基联杂芳基、



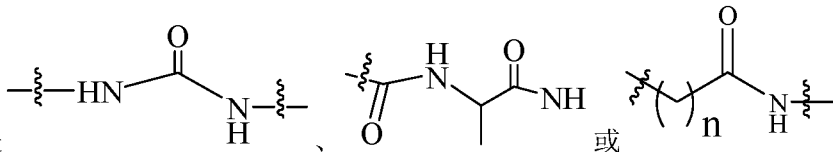
或  $\text{Ar}-\text{W}-\text{Ar}$ ，其中 X 中所述的 Ar 基团独立地任意选自取代或非取代的芳基、芳基联杂芳基或杂芳基；



M 独立地任意选自 O、S、NH、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、

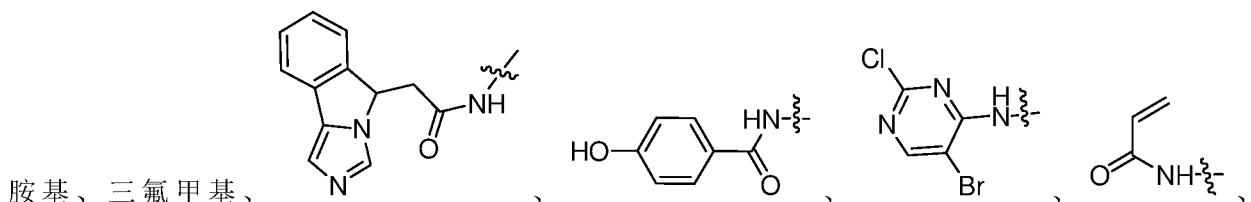


Y 代表取代或非取代的  $\text{C}_{3-10}$  烯基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、苯基或者  $\text{C}_{1-10}$  杂芳基中的任意一种；

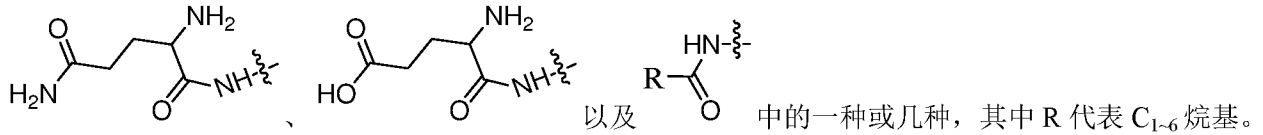


W 代表  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$  或  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-$ ，n 代表 0~6 的阿拉伯数字；

所述的 X、Ar 和 Y 基团的取代基各自独立地任意选自  $\text{C}_{1-8}$  烷氧基、卤素、 $\text{C}_{1-6}$  酯基、氨基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基



胺基、三氟甲基、

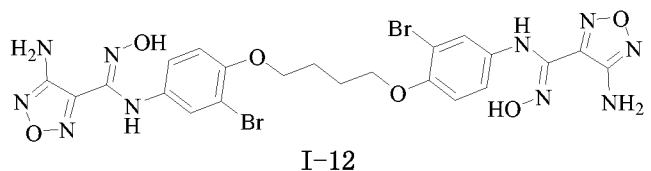
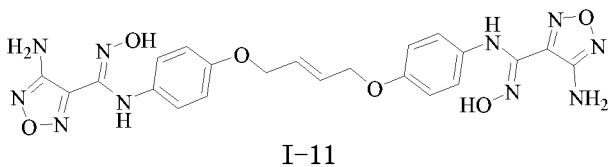
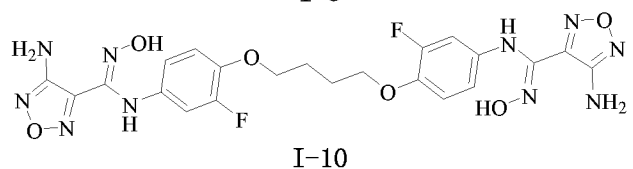
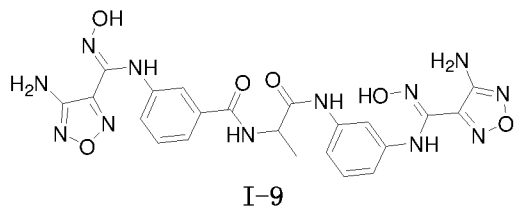
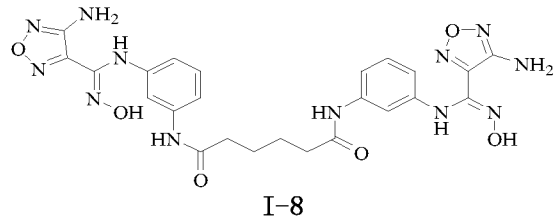
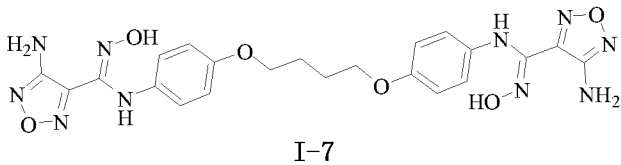
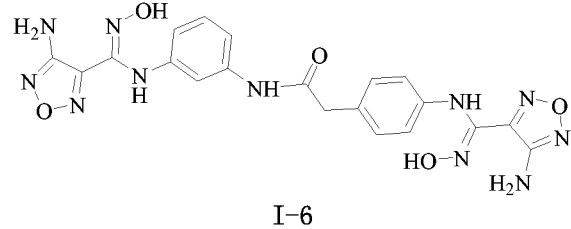
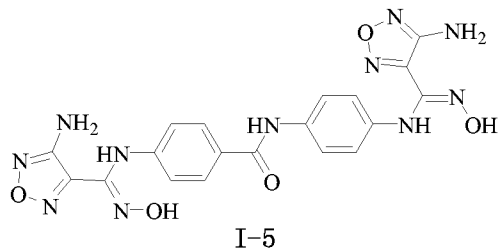
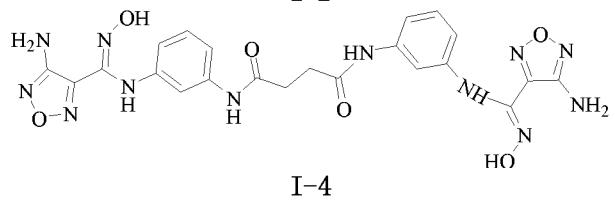
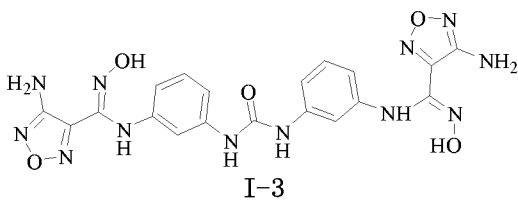
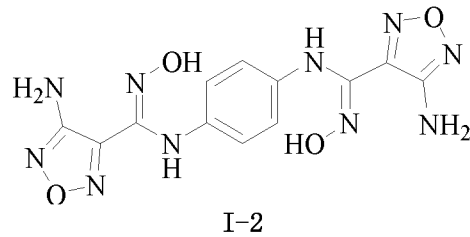
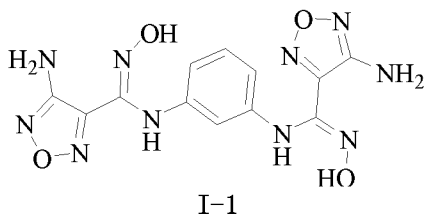


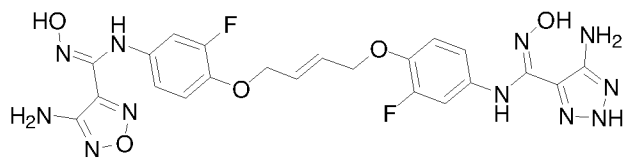
2、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于所述的芳基、杂芳基、芳基连芳基、芳基联杂芳基或杂芳基联杂芳基中所涉及的芳基或者杂芳基的环原子个数为 5~8。

3、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于所述的芳基联芳基为苯基联苯基; 芳基联杂芳基任意选自苯基联吡嗪基或苯基联咪唑基; 杂芳基联杂芳基为 5~6 元环的含氮杂芳基联 5~6 元环的含氮杂芳基; 所述的杂芳基联杂芳基为嘧啶基联嘧啶基。

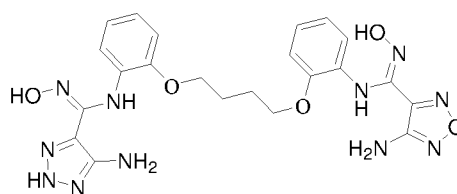
4、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于 Y 为取代或非取代的  $\text{C}_{4-6}$  烷基。

5、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于选自:

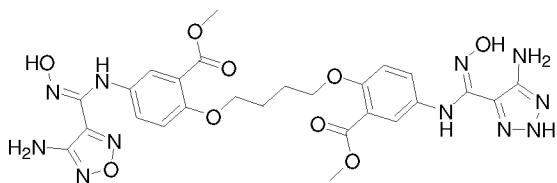




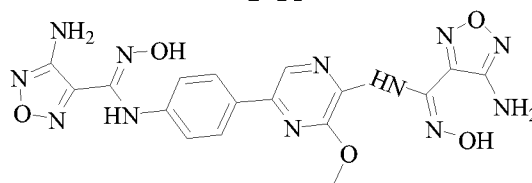
I-13



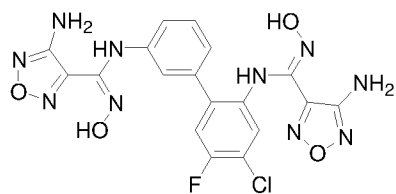
I-14



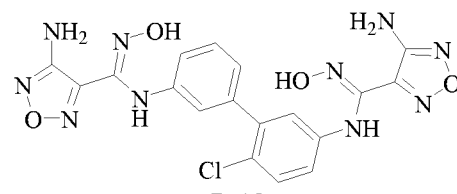
I-15



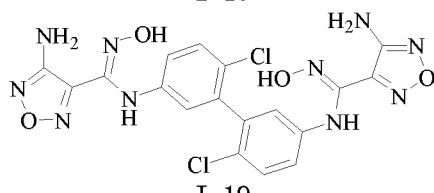
I-16



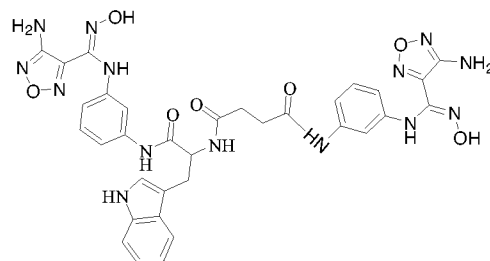
I-17



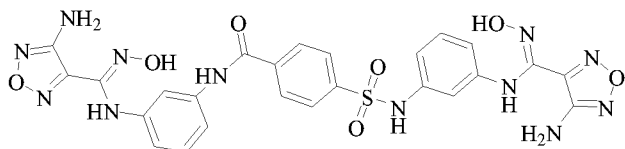
I-18



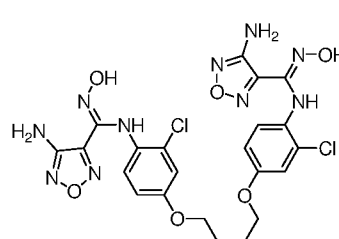
I-19



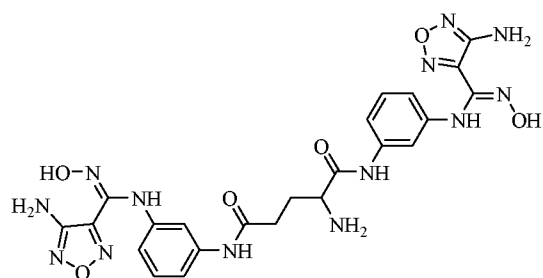
I-20



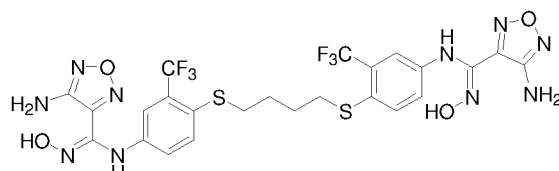
I-21



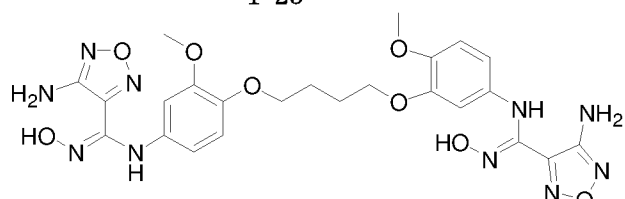
I-22



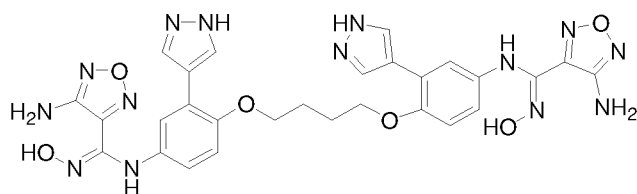
I-23



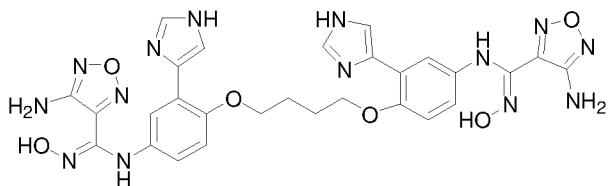
I-24



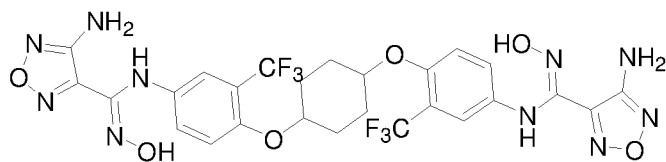
I-25



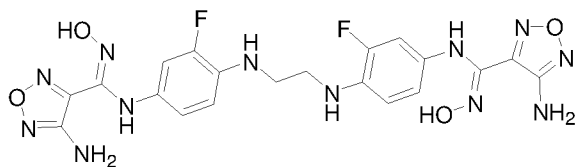
I-26



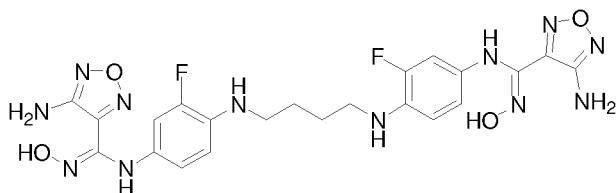
I-27



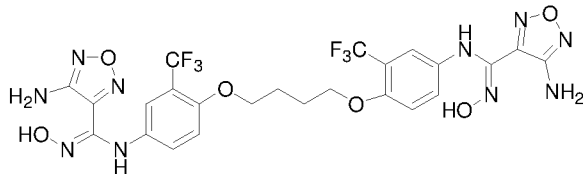
I-28



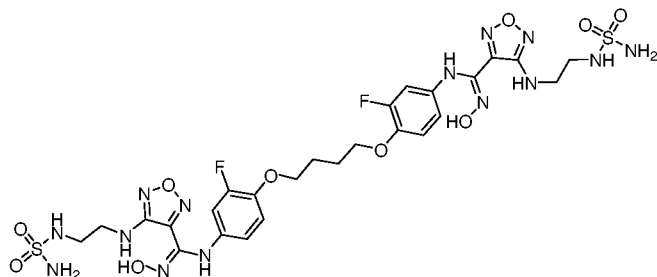
I-29



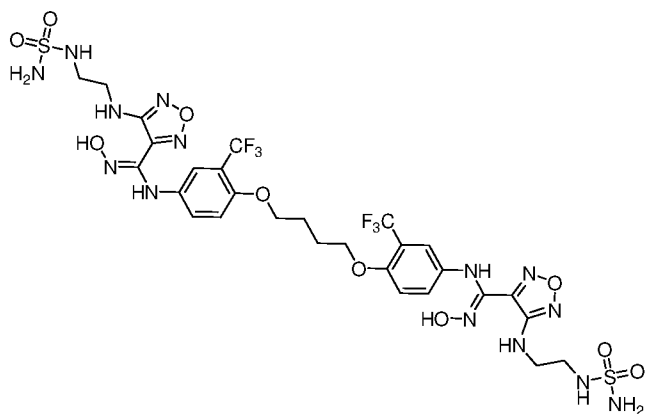
I-30



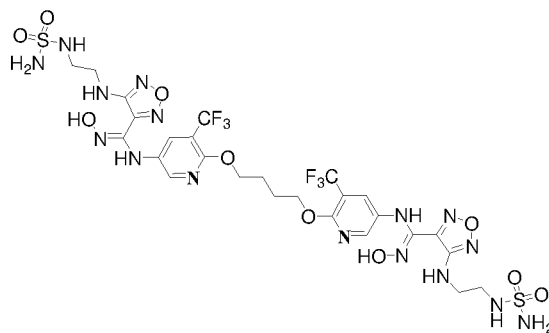
I-31



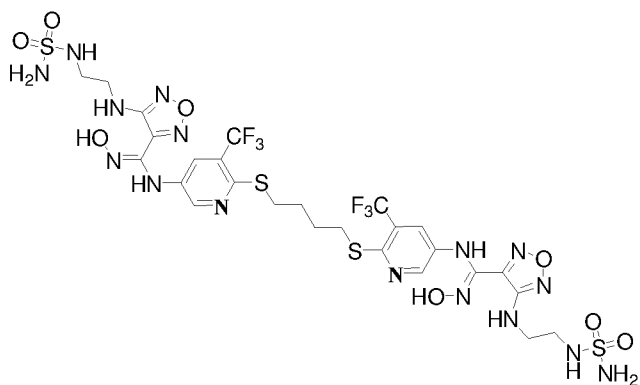
I-32



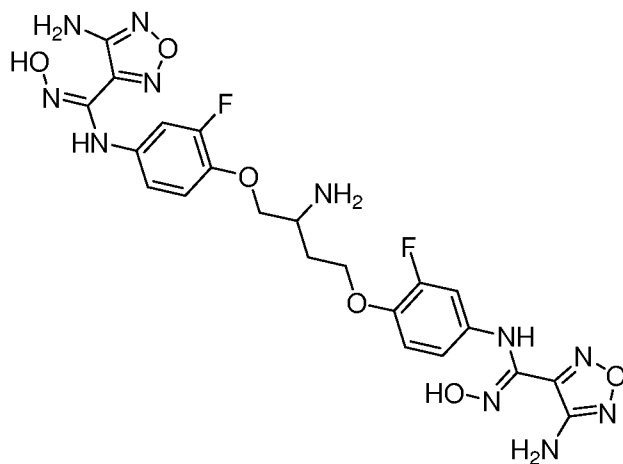
I-33



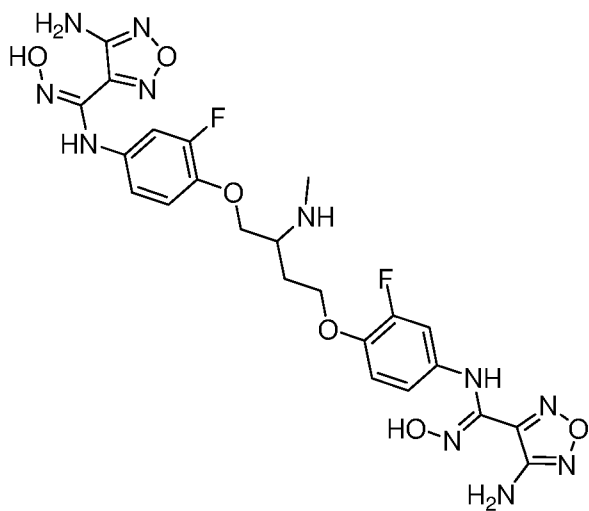
I-34



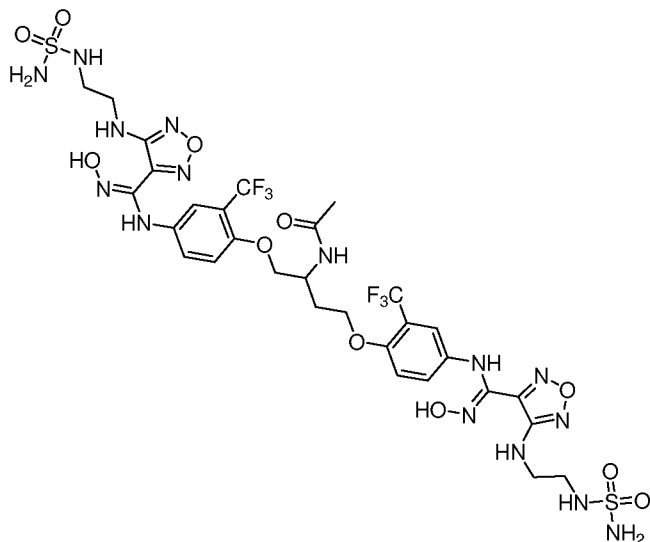
I-35



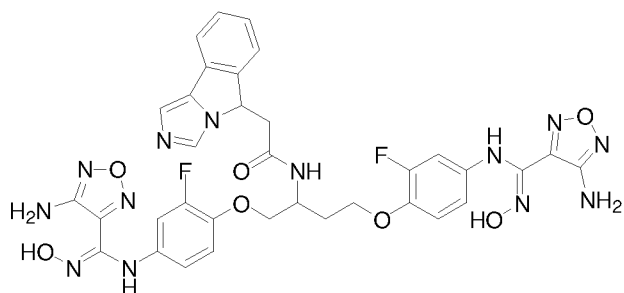
I-36



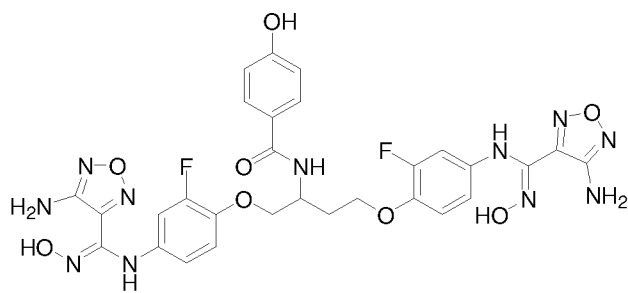
I-37



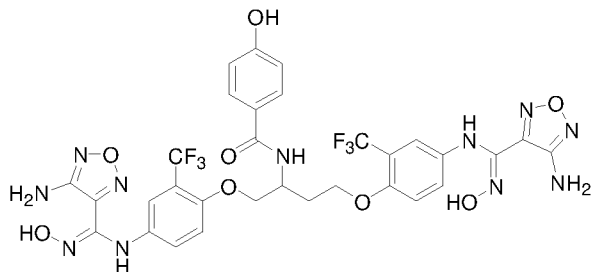
I-38



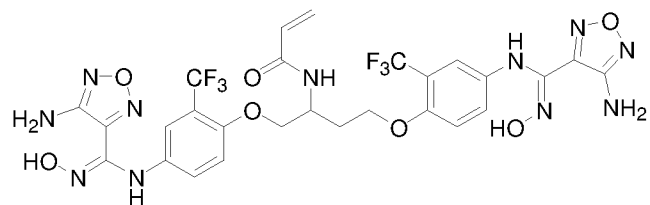
I-39



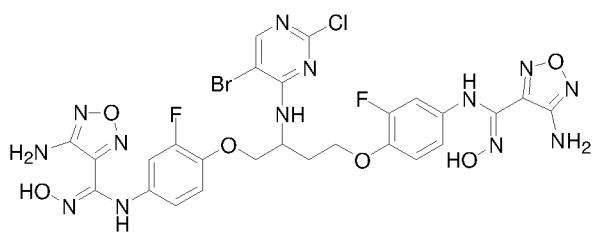
I-40



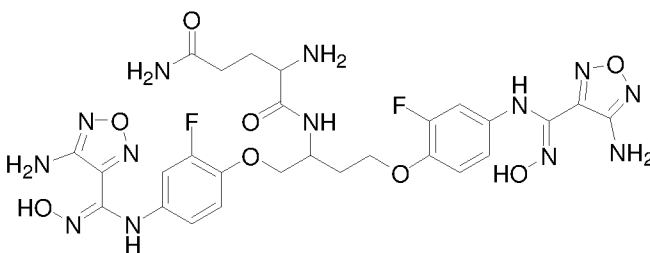
I-41



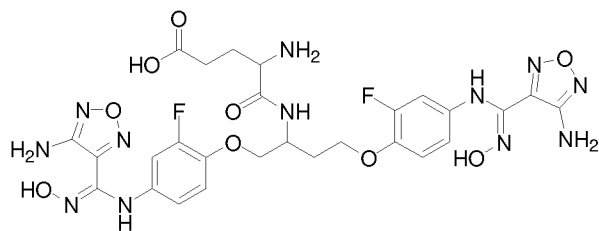
I-42



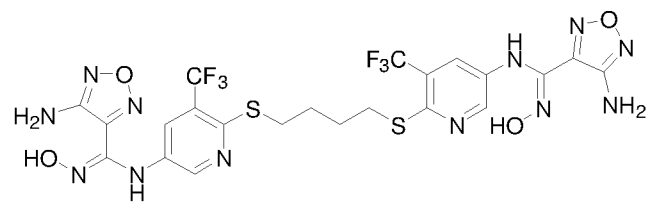
I-43



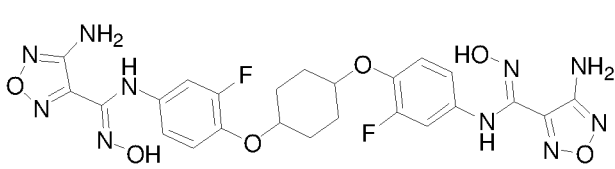
I-44



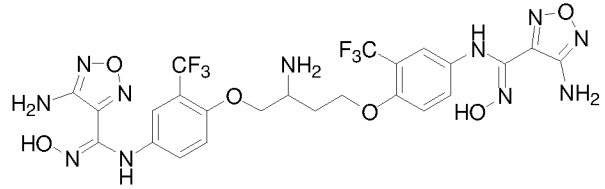
I-45



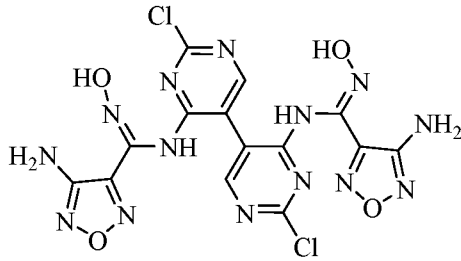
I-46



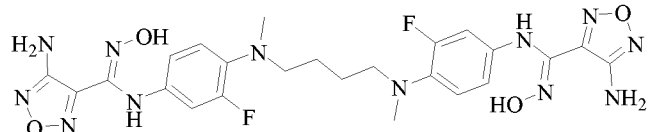
I-47



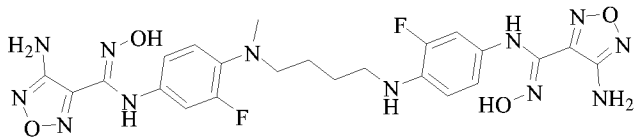
I-48



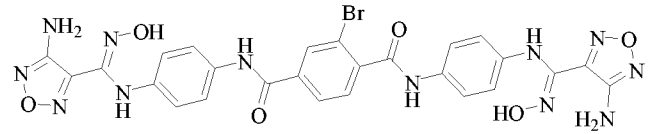
I-49



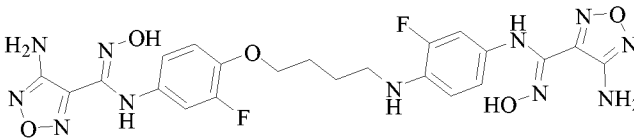
I-50



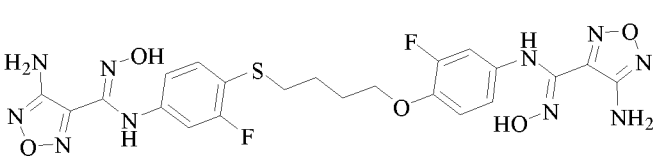
I-51



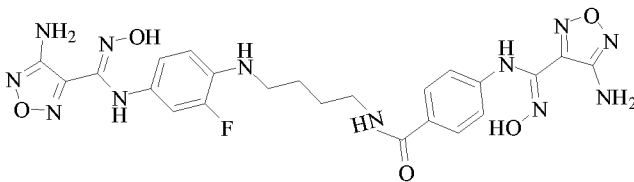
I-52



I-53



I-54



I-55

及其盐或异构体。

6、一种药物组合物，其特征在于包含治疗有效量的游离形式或可药用盐形式的权利要求 1 至 5 中任意一项所定义的化合物作为活性成分，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋型剂。

7、含有权利要求 1 至 5 中任意一项所定义的化合物在与吡啶胺 2,3-双加氧化酶相关的疾病药物中的用途。

8、含有权利要求 1 至 6 中任意一项所定义的化合物在肿瘤、阿尔茨海默病、抑郁症以及白内障等多种重大疾病方面的应用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2017/112547

### 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.: 7-8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] The subject matter of claims 7 and 8 relates to a method of treatment of the human or animal body by therapy and therefore does not warrant an international search according to the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv).

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).

### Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

#### Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2017/112547

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 271/08 (2006.01) i; C07D 413/12 (2006.01) i; C07D 413/14 (2006.01) i; C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/4245 (2006.01) i; A61K 31/497 (2006.01) i; A61K 31/444 (2006.01) i; A61K 31/506 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 25/28 (2006.01) i; A61P 25/26 (2006.01) i

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

DWPI, CNABS, SIPOABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: 吡啶胺, indoleamine, IDO, 癌, cancer, 肿瘤, tumor, 噁二唑, oxadiazole, structure search

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101212967 A (INCYTE HOLDINGS CORPORATION) 02 July 2008 (02.07.2008), see the description	1-6
A	CN 104042611 A (INCYTE HOLDINGS CORPORATION) 17 September 2014 (17.09.2014), see the description	1-6
A	CN 106456753 A (INCYTE HOLDINGS CORPORATION et al.) 22 February 2017 (22.02.2017), see the description	1-6
A	WO 2014066834 A1 (UNIVERSITY CHICAGO) 01 May 2014 (01.05.2014), see the description	1-6
A	WO 2016155545 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO. et al.) 06 October 2016 (06.10.2016), see the description	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">22 February 2018</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;">16 March 2018</p>
<p>Name and mailing address of the ISA</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China</p> <p>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao</p> <p>Haidian District, Beijing 100088, China</p> <p>Facsimile No. (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">FEI, Jia</p> <p>Telephone No. (86-10) 62084376</p>

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

International application No.  
PCT/CN2017/112547

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101212967 A	02 July 2008	CY 1117681 T1	17 May 2017
		HU E029214 T2	28 February 2017
		EP 1879573 A4	08 July 2009
		US 2013123246 A1	16 May 2013
		AU 2006244068 A1	16 November 2006
		BR PI0608604 A2	26 January 2010
		US 8034953 B2	11 October 2011
		KR 20080005954 A	15 January 2008
		EA 026785 B1	31 May 2017
		HR P20160537 T1	17 June 2016
		US 8846726 B2	30 September 2014
		US 8372870 B2	12 February 2013
		NZ 562919 A	29 April 2011
		RS 54876 B1	31 October 2016
		DK 2559690 T3	25 April 2016
		SG 161310 A1	27 May 2010
		IL 186957 A	30 April 2014
		SI 2559690 T1	30 June 2016
		NO 20075693 L	07 February 2008
		EP 3085697 A1	26 October 2016
		EP 2559690 A1	20 February 2013
		WO 2006122150 A1	16 November 2006
		AU 2006244068 B9	25 October 2012
US 2011311479 A1	22 December 2011		
NO 340487 B1	02 May 2017		
SI EP1879573 T1	30 April 2013		
NO 20075693 A	07 February 2008		
TW 200719892 A	01 June 2007		

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

International application No.  
PCT/CN2017/112547

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 1879573 B1	19 December 2012
		KR 101386494 B1	24 April 2014
		CY 1113989 T1	27 July 2016
		CN 103130735 A	05 June 2013
		JP 2008540548 A	20 November 2008
		NO 20075693 B	07 February 2008
		JP 2012140450 A	26 July 2012
		PT 2559690 T	07 July 2016
		IL 232313 A	31 May 2016
		CN 103130735 B	03 August 2016
		MY 153424 A	13 February 2015
		MX 2007013977 A	05 February 2008
		CA 2606783 A1	16 November 2006
		NO 20170633 A1	18 April 2017
		ES 2578404 T3	26 July 2016
		UA 99897 C2	25 October 2012
		HR P20130220 T1	30 April 2013
		JP 4990270 B2	01 August 2012
		JP 5615308 B2	29 October 2014
		US 2006258719 A1	16 November 2006
		SG 195607 A1	30 December 2013
CN 104042611 A	17 September 2014	KR 20160110969 A	23 September 2016
		DK 2315756 T5	03 August 2015
		HK 1206029 A1	31 December 2015
		WO 2010005958 A2	14 January 2010
		CA 2743975 A1	14 January 2010
		US 2010015178 A1	21 January 2010
		US 2017348289 A1	07 December 2017

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

International application No.  
PCT/CN2017/112547

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 2824100 A1	14 January 2015
		CR 11871 A	30 March 2011
		HK 1157692 A1	02 October 2015
		WO 2010005958 A3	24 June 2010
		SM T201400179 B	15 January 2015
		RS 53688 B1	30 April 2015
		SI EP2315756 T1	31 December 2014
		AU 2016204914 A1	04 August 2016
		JP 5819451 B2	24 November 2015
		SG 192485 A1	30 August 2013
		AR 072490 A1	01 September 2010
		US 2014023663 A1	23 January 2014
		US 8796319 B2	05 August 2014
		EC SP11010798 A	31 March 2011
		KR 101783004 B1	28 September 2017
		TW I453204 B	21 September 2014
		EA 022669 B1	29 February 2016
		KR 101649548 B1	19 August 2016
		US 9320732 B2	26 April 2016
		AU 2009268739 A1	14 January 2010
		US 2015190378 A1	09 July 2015
		JP 2014114299 A	26 June 2014
		ES 2524266 T9	05 October 2015
		IL 235870 D0	29 January 2015
		EA 201170161 A1	30 August 2011
		NZ 590268 A	30 November 2012
		EP 2315756 B1	03 September 2014
		US 9789094 B2	17 October 2017

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

International application No.  
PCT/CN2017/112547

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		TW 201006827 A	16 February 2010
		US 8993605 B2	31 March 2015
		CL 2014000363 A1	01 August 2014
		PT 2315756 E	16 December 2014
		US 2016220543 A1	04 August 2016
		IL 235870 A	31 May 2016
		US 2014315962 A1	23 October 2014
		US 8822511 B2	02 September 2014
		JP 5465720 B2	09 April 2014
		EA 201500530 A1	31 August 2015
		US 2012058079 A1	08 March 2012
		IL 210402 D0	31 March 2011
		AU 2009268739 B2	08 May 2014
		MX 2011000235 A	23 February 2011
CN 106456753 A	22 February 2017	JP 2017508785 A	30 March 2017
		AU 2015214404 A1	18 August 2016
		SG 11201606428U A	29 September 2016
		EP 3102237 A4	02 August 2017
		MX 2016010080 A	07 October 2016
		US 2017037125 A1	09 February 2017
		WO 2015119944 A1	13 August 2015
		PH 12016501550 A1	03 October 2016
		EP 3102237 A1	14 December 2016
		CA 2938566 A1	13 August 2015
		KR 20160108568 A	19 September 2016
WO 2014066834 A1	01 May 2014	US 2015352206 A1	10 December 2015
		EP 2911669 A1	02 September 2015
		EP 2911669 A4	26 October 2016

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

International application No.  
PCT/CN2017/112547

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CA 2889182 A1	01 May 2014
WO 2016155545 A1	06 October 2016	CN 106660974 A	10 May 2017

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 271/08(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4245(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 25/26(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>DWPI, CNABS, SIPOABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: 吲哚胺, indoleamine, IDO, 癌, cancer, 肿瘤, tumor, 噁二唑, oxadiazole, structure search</p>																				
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 101212967 A (因塞特公司) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 参见说明书全文</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104042611 A (因塞特公司) 2014年 9月 17日 (2014 - 09 - 17) 参见说明书全文</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106456753 A (因塞特公司等) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 参见说明书全文</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014066834 A1 (UNIV CHICAGO) 2014年 5月 1日 (2014 - 05 - 01) 参见说明书全文</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016155545 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO等) 2016年 10月 6日 (2016 - 10 - 06) 参见说明书全文</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:          “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件          “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利          “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)          “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件          “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件          “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件          “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性          “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性          “&amp;” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 101212967 A (因塞特公司) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 参见说明书全文	1-6	A	CN 104042611 A (因塞特公司) 2014年 9月 17日 (2014 - 09 - 17) 参见说明书全文	1-6	A	CN 106456753 A (因塞特公司等) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 参见说明书全文	1-6	A	WO 2014066834 A1 (UNIV CHICAGO) 2014年 5月 1日 (2014 - 05 - 01) 参见说明书全文	1-6	A	WO 2016155545 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO等) 2016年 10月 6日 (2016 - 10 - 06) 参见说明书全文	1-6
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
A	CN 101212967 A (因塞特公司) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 参见说明书全文	1-6																		
A	CN 104042611 A (因塞特公司) 2014年 9月 17日 (2014 - 09 - 17) 参见说明书全文	1-6																		
A	CN 106456753 A (因塞特公司等) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 参见说明书全文	1-6																		
A	WO 2014066834 A1 (UNIV CHICAGO) 2014年 5月 1日 (2014 - 05 - 01) 参见说明书全文	1-6																		
A	WO 2016155545 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO等) 2016年 10月 6日 (2016 - 10 - 06) 参见说明书全文	1-6																		
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 2月 22日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 3月 16日</p>																			
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>费嘉</p> <p>电话号码 (86-10)01062084376</p>																			

## 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： 7-8  
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7-8的主题涉及人体或动物体的治疗方法，属于PCT实施细则第39.1(iv)规定的无须检索的情况。
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/CN2017/112547

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	101212967	A	2008年 7月 2日	CY	1117681	T1	2017年 5月 17日
				HU	E029214	T2	2017年 2月 28日
				EP	1879573	A4	2009年 7月 8日
				US	2013123246	A1	2013年 5月 16日
				AU	2006244068	A1	2006年 11月 16日
				BR	PI0608604	A2	2010年 1月 26日
				US	8034953	B2	2011年 10月 11日
				KR	20080005954	A	2008年 1月 15日
				EA	026785	B1	2017年 5月 31日
				HR	P20160537	T1	2016年 6月 17日
				US	8846726	B2	2014年 9月 30日
				US	8372870	B2	2013年 2月 12日
				NZ	562919	A	2011年 4月 29日
				RS	54876	B1	2016年 10月 31日
				DK	2559690	T3	2016年 4月 25日
				SG	161310	A1	2010年 5月 27日
				IL	186957	A	2014年 4月 30日
				SI	2559690	T1	2016年 6月 30日
				NO	20075693	L	2008年 2月 7日
				EP	3085697	A1	2016年 10月 26日
				EP	2559690	A1	2013年 2月 20日
				WO	2006122150	A1	2006年 11月 16日
				AU	2006244068	B9	2012年 10月 25日
				US	2011311479	A1	2011年 12月 22日
				NO	340487	B1	2017年 5月 2日
				SI	EP1879573	T1	2013年 4月 30日
				NO	20075693	A	2008年 2月 7日
				TW	200719892	A	2007年 6月 1日
				EP	1879573	B1	2012年 12月 19日
				KR	101386494	B1	2014年 4月 24日
				CY	1113989	T1	2016年 7月 27日
				CN	103130735	A	2013年 6月 5日
				JP	2008540548	A	2008年 11月 20日
				NO	20075693	B	2008年 2月 7日
				JP	2012140450	A	2012年 7月 26日
				PT	2559690	T	2016年 7月 7日
				IL	232313	A	2016年 5月 31日
				CN	103130735	B	2016年 8月 3日
				MY	153424	A	2015年 2月 13日
				MX	2007013977	A	2008年 2月 5日
				CA	2606783	A1	2006年 11月 16日
				NO	20170633	A1	2017年 4月 18日
				ES	2578404	T3	2016年 7月 26日
				UA	99897	C2	2012年 10月 25日
				HR	P20130220	T1	2013年 4月 30日
				JP	4990270	B2	2012年 8月 1日
				JP	5615308	B2	2014年 10月 29日
				US	2006258719	A1	2006年 11月 16日
				SG	195607	A1	2013年 12月 30日
CN	104042611	A	2014年 9月 17日	KR	20160110969	A	2016年 9月 23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/CN2017/112547

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)
		DK 2315756 T5	2015年 8月 3日
		HK 1206029 A1	2015年 12月 31日
		WO 2010005958 A2	2010年 1月 14日
		CA 2743975 A1	2010年 1月 14日
		US 2010015178 A1	2010年 1月 21日
		US 2017348289 A1	2017年 12月 7日
		EP 2824100 A1	2015年 1月 14日
		CR 11871 A	2011年 3月 30日
		HK 1157692 A1	2015年 10月 2日
		WO 2010005958 A3	2010年 6月 24日
		SM T201400179 B	2015年 1月 15日
		RS 53688 B1	2015年 4月 30日
		SI EP2315756 T1	2014年 12月 31日
		AU 2016204914 A1	2016年 8月 4日
		JP 5819451 B2	2015年 11月 24日
		SG 192485 A1	2013年 8月 30日
		AR 072490 A1	2010年 9月 1日
		US 2014023663 A1	2014年 1月 23日
		US 8796319 B2	2014年 8月 5日
		EC SP11010798 A	2011年 3月 31日
		KR 101783004 B1	2017年 9月 28日
		TW I453204 B	2014年 9月 21日
		EA 022669 B1	2016年 2月 29日
		KR 101649548 B1	2016年 8月 19日
		US 9320732 B2	2016年 4月 26日
		AU 2009268739 A1	2010年 1月 14日
		US 2015190378 A1	2015年 7月 9日
		JP 2014114299 A	2014年 6月 26日
		ES 2524266 T9	2015年 10月 5日
		IL 235870 D0	2015年 1月 29日
		EA 201170161 A1	2011年 8月 30日
		NZ 590268 A	2012年 11月 30日
		EP 2315756 B1	2014年 9月 3日
		US 9789094 B2	2017年 10月 17日
		TW 201006827 A	2010年 2月 16日
		US 8993605 B2	2015年 3月 31日
		CL 2014000363 A1	2014年 8月 1日
		PT 2315756 E	2014年 12月 16日
		US 2016220543 A1	2016年 8月 4日
		IL 235870 A	2016年 5月 31日
		US 2014315962 A1	2014年 10月 23日
		US 8822511 B2	2014年 9月 2日
		JP 5465720 B2	2014年 4月 9日
		EA 201500530 A1	2015年 8月 31日
		US 2012058079 A1	2012年 3月 8日
		IL 210402 D0	2011年 3月 31日
		AU 2009268739 B2	2014年 5月 8日
		MX 2011000235 A	2011年 2月 23日
CN 106456753 A	2017年 2月 22日	JP 2017508785 A	2017年 3月 30日
		AU 2015214404 A1	2016年 8月 18日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/112547

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)
				SG	11201606428U	A	2016年 9月 29日
				EP	3102237	A4	2017年 8月 2日
				MX	2016010080	A	2016年 10月 7日
				US	2017037125	A1	2017年 2月 9日
				WO	2015119944	A1	2015年 8月 13日
				PH	12016501550	A1	2016年 10月 3日
				EP	3102237	A1	2016年 12月 14日
				CA	2938566	A1	2015年 8月 13日
				KR	20160108568	A	2016年 9月 19日
WO	2014066834	A1	2014年 5月 1日	US	2015352206	A1	2015年 12月 10日
				EP	2911669	A1	2015年 9月 2日
				EP	2911669	A4	2016年 10月 26日
				CA	2889182	A1	2014年 5月 1日
WO	2016155545	A1	2016年 10月 6日	CN	106660974	A	2017年 5月 10日