

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D235/06

# [12] 发明专利申请公开说明书

C07D403/08 C07D401/08

A61K 31/4184 A61P 25/00

[21] 申请号 00807048.2

[43] 公开日 2002年5月15日

[11] 公开号 CN 1349510A

[22] 申请日 2000.4.11 [21] 申请号 00807048.2

[30] 优先权

[32] 1999.4.22 [33] DE [31] 19918211.6

[86] 国际申请 PCT/EP00/03231 2000.4.11

[87] 国际公布 WO00/64878 德 2000.11.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.1

[71] 申请人 巴斯福股份公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 W·卢比什 M·考克 T·霍格

R·格兰德尔 S·舒尔特

R·马勒

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

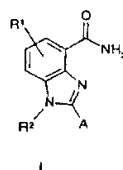
代理人 刘明海

权利要求书 4 页 说明书 20 页 附图页数 0 页

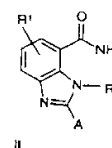
[54] 发明名称 环烷基取代的苯并咪唑、它们的制备及其用途

[57] 摘要

式 I 或式 II 化合物, 其中: A 是具有 3 至 8 个碳原子且另外可具有 1 个稠合其上的苯环的饱和或单不饱和碳环系统, 这些环还可能被 1 个或 2 个不同或相同的基团 R<sup>3</sup> 以及 R<sup>4</sup> 取代, R<sup>1</sup> 是氢、氯、氟、溴、碘、支链和直链 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、OH、硝基、CF<sub>3</sub>、CN、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NH-CO-R<sup>13</sup>、O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, 和 R<sup>2</sup> 是氢、支链和直链 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基-苯基, 和它们的互变异构形式, 可能的对映和非对映形式, 在 A 中环上的可能的顺反式异构体及其药物前体。通式 (I) 或 (II) 的取代苯并咪唑是聚 (ADP-核糖) 聚合酶 (PARP) 也叫聚 (ADP 核糖) 合酶 (PARS) 的抑制剂, 因此可用于治疗和预防与这种酶的酶活性升高有关的疾病。



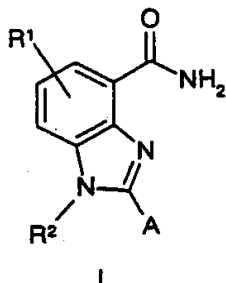
或



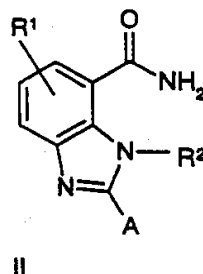
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权利要求书

1、式 I 或式 II 化合物



或



其中:

A 是具有 3 至 8 个碳原子且另外可具有 1 个稠合其上的苯环的饱和或单不饱和碳环系统, 这些环还可能被 1 个或 2 个不同或相同的基团  $R^3$  以及  $R^4$  取代, 和

$R^1$  是氢、氯、氟、溴、碘、支链和直链  $C_1-C_6$  烷基、OH、硝基、 $CF_3$ 、CN、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NH-CO-R^{13}$ 、 $O-C_1-C_4$  烷基, 其中  $R^{11}$  和  $R^{12}$  彼此独立地为氢或  $C_1-C_4$  烷基, 而  $R^{13}$  是氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷基-苯基或苯基, 和

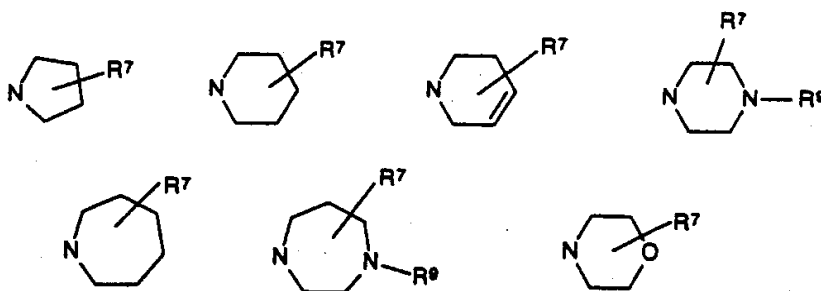
$R^2$  是氢、支链和直链  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_4$  烷基-苯基, 和

$R^3$  是  $C_1-C_6$  烷基、OH、 $O-C_1-C_4$  烷基、 $O-C_1-C_4$  烷基-苯基、 $NR^{11}R^{12}$ 、苯基、 $C_1-C_4$  烷基-苯基、 $CF_3$ 、COOH、 $COOC_1-C_4$  烷基、 $CONH-C_1-C_4$  烷基、 $CONH_2$ , 苯环上还可能被最多 2 个相同或不同的  $R^{31}$  基取代, 和

$R^{31}$  是 OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $O-C_1-C_4$  烷基、氯、溴、碘、氟、 $CF_3$ 、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ , 和

$R^4$  是  $-(O)_p-(CH_2)_q-B$ , 其中:

B 是  $NR^{41}R^{42}$  和



其中:

p 可以是 0 和 1, 和

q 可以是 0、1、2 或 3, 若 q 是 0 则 p 也是 0, 和

$R^{41}$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $(CH_2)_r-E$ , 和

$R^{42}$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $-CO-R^8$ 、 $SO_2-R^8$ 、 $-(C=NH)-R^8$  和  $-(C=NH)-NHR^8$ , 和

r 是 0、1、2、3、4, 和

E 是最多还可带有 2 个  $R^{72}$  基的苯基, 如果  $r \neq 0、1$  的话, 还可以是  $NR^{11}R^{12}$ 、 $NH-C_1-C_4$  烷基-苯基、吡咯烷、哌啶、二氢哌啶、吗啉、高哌啶、还可被  $C_1-C_6$  烷基和  $C_1-C_4$  烷基-苯基取代的哌嗪、以及还可被  $C_1-C_6$  烷基和  $C_1-C_4$  烷基-苯基取代的高哌嗪, 和

$R^7$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、苯基, 环上还可被最多 2 个相同或不同的  $R^{71}$  基取代, 和

$R^{71}$  是 OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $O-C_1-C_4$  烷基、氯、溴、碘、氟、 $CF_3$ 、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NHOC_1-C_4$  烷基, 和

$R^{72}$  是 OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $O-C_1-C_4$  烷基、氯、溴、碘、氟、 $CF_3$ 、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NHOC_1-C_4$  烷基, 和

$R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、苯基、 $C_1-C_4$  烷基-苯基、 $O-C_1-C_4$  烷基-苯基, 环上还可被最多 2 个相同或不同的  $R^{81}$  基取代, 和

$R^{81}$  是 OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $O-C_1-C_4$  烷基、氯、溴、碘、氟、 $CF_3$ 、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ , 和

$R^9$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_4$  烷基-苯基、苯基, 环上还可被最多 2 个  $R^{91}$  基取代, 和

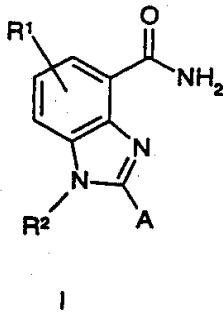
$R^{91}$  可以是 OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $O-C_1-C_4$  烷基、氯、溴、碘、氟、 $CF_3$ 、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ ,

和它们的互变异构形式, 可能的对映和非对映形式, 在 A 中环上的可能的顺反式异构体及其药物前体。

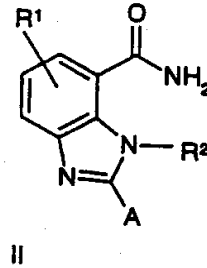
2、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 A 被至少一个取代基  $R^3$  或

R<sup>4</sup>取代。

3、如权利要求 1 或 2 任一项所述的式 I 或式 II 化合物



或



其中：

A 是 1, 2, 3, 4-四氢化萘、2, 3-二氢化茚、环庚烷、环戊烷、环丁烷和环丙烷。

4、如权利要求 1 所述的化合物，其中：

A 是环己烷环，和

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和 R<sup>3</sup>是氢，和

R<sup>4</sup>具有权利要求 1 中所述的含义，其中 p 是 0 和 1 而 q 是 0、1 和 2，R<sup>41</sup>和 R<sup>42</sup>彼此独立地为氢和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，R<sup>7</sup>是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和苯基，R<sup>9</sup>是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-苯基，且 R<sup>4</sup>可以在环己烷环的 3 和 4 位上，包括顺式和反式构型及其混合物。

5、一种药物，它包含权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物以及常规载体和赋形剂。

6、权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物在生产用于治疗神经变性疾病和神经元损害的药物中的用途。

7、如权利要求 6 所述的用途，用于治疗由局部缺血、外伤或大量出血导致的神经变性和神经元损害。

8、如权利要求 6 所述的用途，用于治疗中风和颅脑外伤。

9、如权利要求 6 所述的用途，用于治疗老年性痴呆、帕金森氏病和杭廷顿氏舞蹈病。

10、权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物在生产用

于治疗或预防因局部缺血引起的损害的药物中的用途。

11、权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物在生产用于治疗癫痫，特别是普遍性癫痫发作，诸如象小发作和强直阵挛性癫痫发作和部分癫痫发作诸如颞叶性，和复杂的部分癫痫发作的药物中的用途。

12、权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物在生产用于治疗肾局部缺血后的肾脏损害和用于肾移植过程中和之后的治疗的药物中的用途。

13、权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物在生产用于治疗心局部缺血后的心脏损害的药物中的用途。

14、权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物在生产用于治疗诸如象在心脏瓣膜置换、动脉瘤切除和心脏移植过程中和之后出现的微梗塞的药物中的用途。

15、权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物用于治疗临界狭窄冠状动脉的再血管形成诸如象 PTCA 和旁路手术或临界狭窄外周动脉尤其是腿动脉的再血管形成的用途。

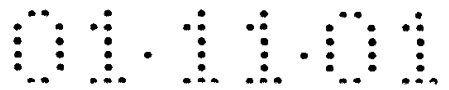
16、权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物在生产用于治疗急性心肌梗死及其医疗或机械溶解过程中和之后出现的损害的药物中的用途。

17、权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物在生产用于治疗肿瘤及其转移的药物中的用途。

18、权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物在生产用于治疗脓毒症和脓毒性休克的药物中的用途。

19、权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物在生产用于治疗免疫学疾病诸如炎症和风湿性疾病诸如象风湿性关节炎的药物中的用途。

20、权利要求 1-4 任一项所述的式 I 或式 II 化合物在生产用于治疗糖尿病的药物中的用途。



## 说 明 书

### 环烷基取代的苯并咪唑、它们的制备及其用途

本发明涉及新颖的苯并咪唑，它们的制备以及作为聚(ADP-核糖)聚合酶或 PARP (EC 2.4.2.30) 酶抑制剂用于生产药物的用途。

聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)也叫做聚(ADP-核糖)合酶(PARS)，是在细胞核中发现的一种调节酶(K. Ikai 等，《组织化学与细胞化学杂志》1983, 31, 1261-1264)。假定 PARP 与 DNA 断裂的修复有关(M. S. Satoh 等，《自然》1992, 356, 356-358)。DNA 链的损害或断裂激活酶 PARP，当它被激活时，会催化 ADP-核糖从 NAD 的转移(S. Shaw, *Adv. Radiat. Biol.* 1984, 11, 1-69)。在这个过程中，烟酰胺从 NAD 释放。烟酰胺通过其他酶转化回到 NAD 中，同时消耗能量载体 ATP。因此 PARP 的过度活化将导致 ATP 的非生理性的大量消耗，而这在极端情况下会导致细胞损害和细胞死亡。

已知自由基诸如超氧阴离子、NO 和过氧化氢可导致细胞中的 DNA 损害并因此激活 PARP。在许多病理生理状态中都观察到了大量自由基的形成，假定这种自由基的积聚导致或有助于所观察到的细胞或器官损害。这包括例如器官的局部缺血状态，如在中风、心肌梗死(C. Thiernemann 等，《美国国家科学院院报》1997, 94, 679-683)或肾局部缺血中出现的，还包括再灌注损害，例如在心肌梗死的溶解术后出现的(参见上文：C. Thiernemann 等)。因此，对酶 PARP 的抑制可能是至少部分阻止或减轻这种损害的一种方式。PARP 抑制剂因此可代表用于治疗许多疾病的新颖的治疗物质。

PARP 影响 DNA 损害的修复并因此也可参与癌症的治疗，因为在与具有细胞抑制活性的物质结合时观察到了较大的对肿瘤组织的作用潜力(G. Chen 等，《癌症的化学治疗与药理学》1988, 22, 303)。

肿瘤的非限制性实例是白血病、成胶质细胞瘤、淋巴组织瘤、黑瘤以及乳癌和宫颈癌。

还发现 PARP 抑制剂可显示出免疫抑制作用(D. Weltin 等，《国

际免疫药理学杂志》1995, 17, 265-271)。

同样还发现 PARP 与其中免疫系统起重要作用的免疫学紊乱或疾病有关, 诸如象类风湿性关节炎和脓毒性休克, 并且 PARP 抑制可显示出对疾病过程的有益影响 (H. Kröger 等, 《炎症》1996, 20, 203-215; W. Ehrlich 等, 《国际风湿病学》1995, 15, 171-172; C. Szabo 等, 《美国国家科学院院报》1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea 等, 《欧洲药理学杂志》1998, 342, 67-76)。

为本发明的目的, PARP 理解为包括上述 PARP 酶的同工酶。

PARP 抑制剂 3-氨基苯甲酰胺在循环衰竭模型中显示出保护作用 (S. Cuzzocrea 等, 《英国药理学杂志》1997, 121, 1065-1074)。

还有实验证据表明酶 PARP 的抑制剂可有益地作为治疗糖尿病的药物 (V. Burkart 等, 《自然医学》1999, 5, 314-319)。

苯并咪唑已描述过许多次。因此, DE 38 30 060 公开了作为红细胞聚集抑制剂的烷基化衍生物。DE 35 22 230 提到了作为血小板聚集抑制剂的 2-苯基苯并咪唑的酯衍生物。在苯环上具有取代胺残基的卤素取代的 2-苯基苯并咪唑已在 WO 98/06703 中描述为 MCP-1 拮抗剂。

还已知其中苯并咪唑基被酰胺基取代的 2-苯基苯并咪唑。在苯环上带有烷氧基的 2-苯基苯并咪唑的 5-酰胺基衍生物已在 WO 94/12461 中描述为 cAMP 磷酸二酯酶的抑制剂。在有关类似衍生物的 DE 35 46 575 (例如实施例 15) 中发现这些化合物诱导了正向变力作用。在 3 位上具有吡啶基的 4-酰胺基衍生物同样在 WO 97/48697 中提到作为 cAMP 磷酸二酯酶的抑制剂。

2-苯基苯并咪唑-4-甲酰胺的合成已在《英国化学会志, 柏尔金汇刊第 1 辑》1979, 2303-2307 中作了描述。在《医药化学杂志》1990, 33, 814-819 中提到了在酰胺残基上具有取代烷基链并据说有细胞毒性作用的类似化合物。另一方面, WO 97/04771 提到了抑制 PARP 的苯并咪唑-4-甲酰胺。特别是, 其中描述为活性的衍生物在 2 位上有苯环, 且该苯环还可被简单取代基诸如硝基、甲氧基和 CF<sub>3</sub> 取代。尽管这些物质中有些显示出良好的对酶 PARP 的抑制, 但

该文中描述的衍生物具有这样的缺点：它们在水溶液中显示出很小或没有溶解性，因此不能作为水溶液给药。

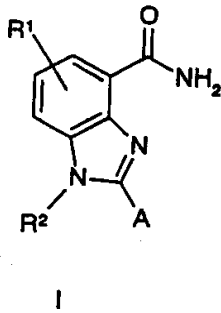
在 2 位上有环烷基的苯并咪唑同样也有过描述。因此，F. Pellicciari 等在《药学文献》1985, 318, 393-399 中提到了还可在 1 位上有烷基酰胺的 2-环己基衍生物，或者在 *Ann.* 1952, 575, 162 中，它还描述了其中甲基位于苯并咪唑芳族系统上的甲基衍生物。其中芳环被氯或硝基取代的 2-环烷基苯并咪唑在例如 DE 2649125 中、E. Seuer 等在《药学》1997, 52, 99 中和 M. Benchidmi 等在《比利时化学会通报》1995, 104, 605-612 中作了描述。在 *Ann.*, 1893, 273, 320 中提到了在 2 位上有环戊二酮残基的苯并咪唑-5-羧酸的衍生物。在 DE 2732951 中和 W. Saal 等在《医药化学杂志》1989, 32, 1481-1491 中描述了带有与芳环稠合的内酰胺环的苯并咪唑。但是，在苯并咪唑环上具有酰胺基或者特别是在苯并咪唑环的 4 位上具有酰胺基的在 2 位上有碳环的苯并咪唑尚未被描述过。

在许多治疗诸如中风的治疗中，活性物质作为输液静脉注射给药。为此目的，需要有在生理 pH 值或接近的 pH 值（例如 5-8 的 pH 值）下在水中具有足够溶解性的可作为 PARP 抑制剂的物质，以便可制备输液。然而，已描述的许多 PARP 抑制剂，尤其是更有效的 PARP 抑制剂具有这样的缺点：它们在这些 pH 值下在水中仅有很低的或没有溶解性，因此不适于静脉给药。这种类型的活性物质只能和用于促进水溶性的赋形剂一起给药（参见 WO 97/04771）。这些赋形剂，例如聚乙二醇和二甲亚砜，常常引起副作用或是不能容许的。先前从未描述过具有足够水溶性的非常有效的 PARP 抑制剂。

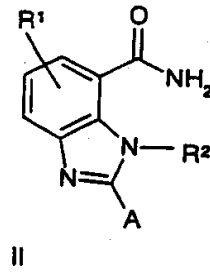
出乎意料地，现已发现在咪唑环上具有饱和或单不饱和碳环系统的苯并咪唑是非常有效的抑制剂，但由于进一步引入了脂族胺残基，它们可与酸形成盐并因此显示出明显改善的水溶性。

本发明描述了通式 I 或 II 表示的苯并咪唑衍生物，它们是强 PARP 抑制剂，并且还显示出足够的水溶性以允许作为输液给药。

本发明涉及通式 I 和 II 表示的取代的苯并咪唑：



或



其中:

A是具有3至8个碳原子且另外可具有1个稠合其上的苯环的饱和/或单不饱和碳环系统, 这些环还可能被1个或2个不同或相同的基团  $R^3$  以及  $R^4$  取代, 和

$R^1$  是氢、氯、氟、溴、碘、支链和直链  $C_1-C_6$  烷基、OH、硝基、 $CF_3$ 、CN、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NH-CO-R^{13}$ 、 $O-C_1-C_4$  烷基, 其中  $R^{11}$  和  $R^{12}$  彼此独立地为氢或  $C_1-C_4$  烷基, 而  $R^{13}$  是氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷基-苯基或苯基, 和

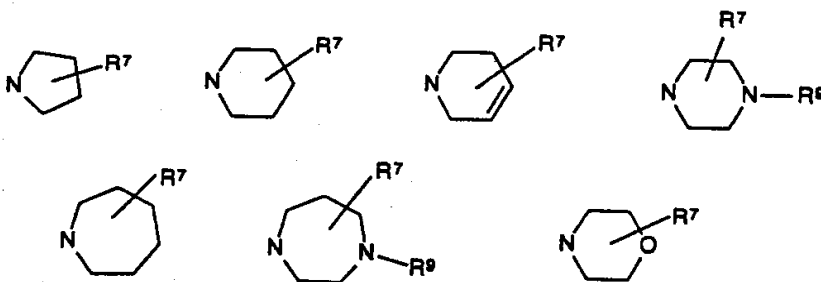
$R^2$  是氢、支链或直链  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_4$  烷基-苯基, 和

$R^3$  是  $C_1-C_6$  烷基、OH、 $O-C_1-C_4$  烷基、 $O-C_1-C_4$  烷基-苯基、 $NR^{11}R^{12}$ 、苯基、 $C_1-C_4$  烷基-苯基、 $CF_3$ 、COOH、 $COOC_1-C_4$  烷基、 $CONH-C_1-C_4$  烷基、 $CONH_2$ , 苯环上还可能被最多2个相同或不同的  $R^{31}$  基取代, 和

$R^{31}$  是 OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $O-C_1-C_4$  烷基、氯、溴、碘、氟、 $CF_3$ 、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ , 和

$R^4$  是  $-(O)_p-(CH_2)_q-B$ , 其中

B 是  $NR^{41}R^{42}$  和



其中:

p 可以是 0 和 1, 和

q 可以是 0、1、2 或 3，若 q 是 0 则 p 也是 0，和

$R^{41}$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $(CH_2)_r-E$ ，和

$R^{42}$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $-CO-R^8$ 、 $SO_2-R^8$ 、 $-(C=NH)-R^8$  和  $-(C=NH)-NHR^8$ ，和

r 是 0、1、2、3、4，和

E 是最多还可带有 2 个  $R^{72}$  基的苯基，如果  $r \neq 0、1$  的话，还可以是  $NR^{11}R^{12}$ 、 $NH-C_1-C_4$  烷基-苯基、吡咯烷、哌啶、二氢哌啶、吗啉、高哌啶、还可被  $C_1-C_6$  烷基和  $C_1-C_4$  烷基-苯基取代的哌嗪、以及还可被  $C_1-C_6$  烷基和  $C_1-C_4$  烷基-苯基取代的高哌嗪，和

$R^7$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、苯基，环上还可被最多 2 个相同或不同的  $R^{71}$  基取代，和

$R^{71}$  是 OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $O-C_1-C_4$  烷基、氯、溴、碘、氟、 $CF_3$ 、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ ，和

$R^{72}$  是 OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $O-C_1-C_4$  烷基、氯、溴、碘、氟、 $CF_3$ 、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ ，和

$R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、苯基、 $C_1-C_4$  烷基-苯基、 $O-C_1-C_4$  烷基-苯基，环上还可被最多 2 个相同或不同的  $R^{81}$  基取代，和

$R^{81}$  是 OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $O-C_1-C_4$  烷基、氯、溴、碘、氟、 $CF_3$ 、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ ，和

$R^9$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_4$  烷基-苯基、苯基，环上还可被最多 2 个  $R^{91}$  基取代，和

$R^{91}$  可以是 OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $O-C_1-C_4$  烷基、氯、溴、碘、氟、 $CF_3$ 、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 。

A 优选为至少是单取代的碳环系统。优选的碳环系统是：1, 2, 3, 4-四氢化萘、2, 3-二氢化茚、环庚烷、环己烷、环戊烷、环丁烷和环丙烷。

优选的式 I 和式 II 化合物是符合下列条件的那些：其中 A 是环己烷环， $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  是氢，而  $R^4$  具有上述含义，同时 p 是 0 和 1 而 q 是 0、1 和 2， $R^{41}$  和  $R^{42}$  彼此独立地为氢和  $C_1-C_4$  烷基， $R^7$  是氢、 $C_1-C_4$

烷基和苯基， $R^9$ 是氢、 $C_1-C_4$ 烷基和  $C_1-C_2$ 烷基-苯基，且  $R^4$ 可以在环己烷环的 3 和 4 位上，其中包括顺式和反式构型或其混合物。

特别优选的式 I 和式 II 化合物是符合下列条件的那些：其中 A 是环己烷环， $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^3$ 是氢，而  $R^4$ 具有上述含义，同时 p 是 0 和 1 而 q 是 0、1 和 2， $R^{41}$ 和  $R^{42}$ 彼此独立地为氢和  $C_1-C_4$ 烷基， $R^7$ 是氢， $R^9$ 是氢、 $C_1-C_4$ 烷基和苯基，且  $R^4$ 可以在环己烷环的 4 位上，其中包括顺式和反式构型及其混合物。

式 I 和式 II 化合物可以作为消旋体、作为对映体纯化合物或作为非对映体使用。如果需要对映体纯化合物，则可以例如通过用合适的旋光性碱或酸对式 I 和式 II 化合物或它们的中间体进行标准消旋体拆分得到。

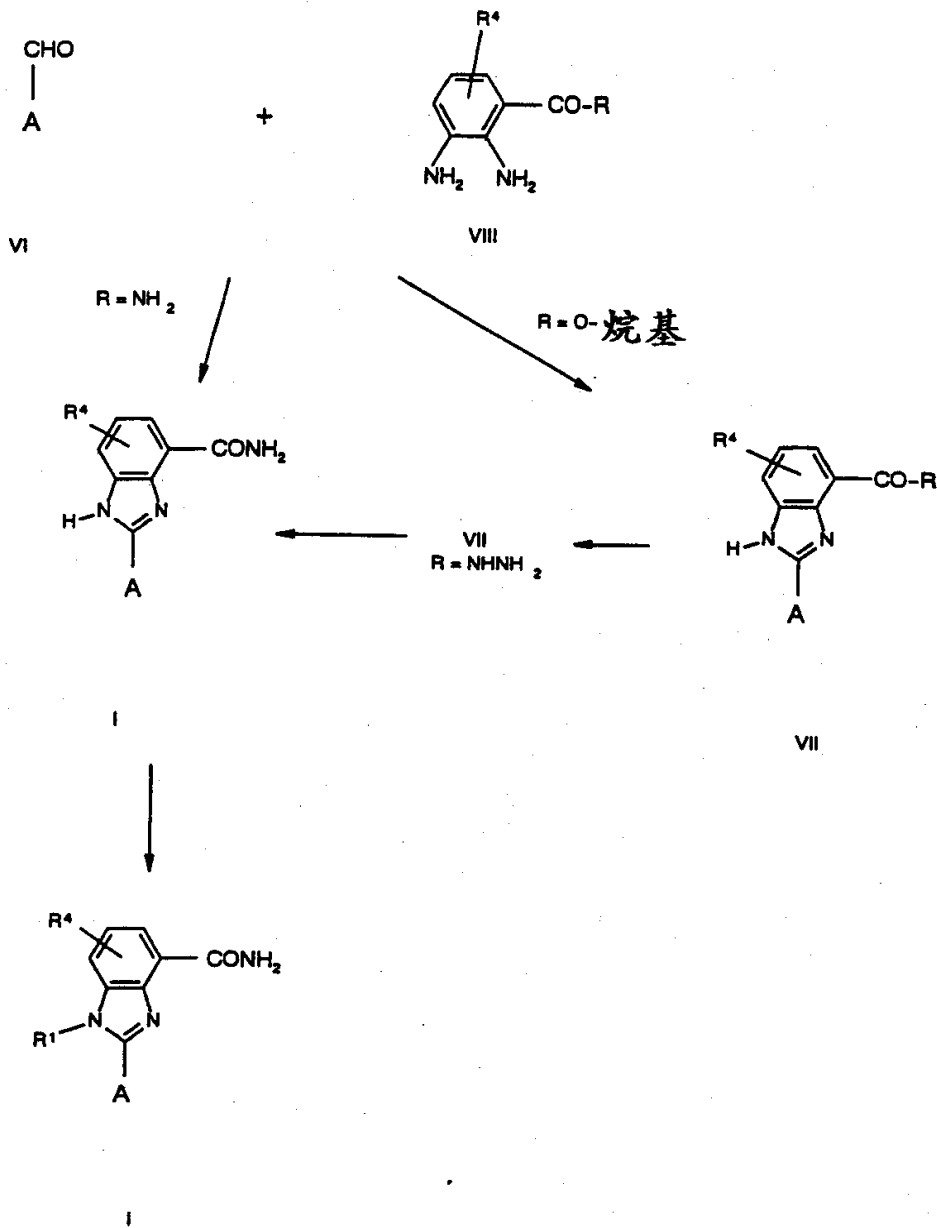
本发明还涉及式 I 化合物的内消旋体或互变异构体化合物。

本发明还涉及化合物 I 和 II 的生理上容许的盐，它们可以通过使化合物 I 与合适的酸或碱反应得到。合适的酸和碱是例如在 *Fortschritte der Arzneimittelforschung*, 1966, Birkhäuser Verlag, 第 10 卷, 第 224-285 页中列出的那些，包括例如盐酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、磷酸、甲磺酸、乙酸、甲酸、马来酸、富马酸等等，以及氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾和 Tris。

药物前体是指在体内代谢为通式 I 和 II 化合物的化合物。典型的药物前体是磷酸盐、氨基酸的氨基甲酸酯、酯以及其他等等。

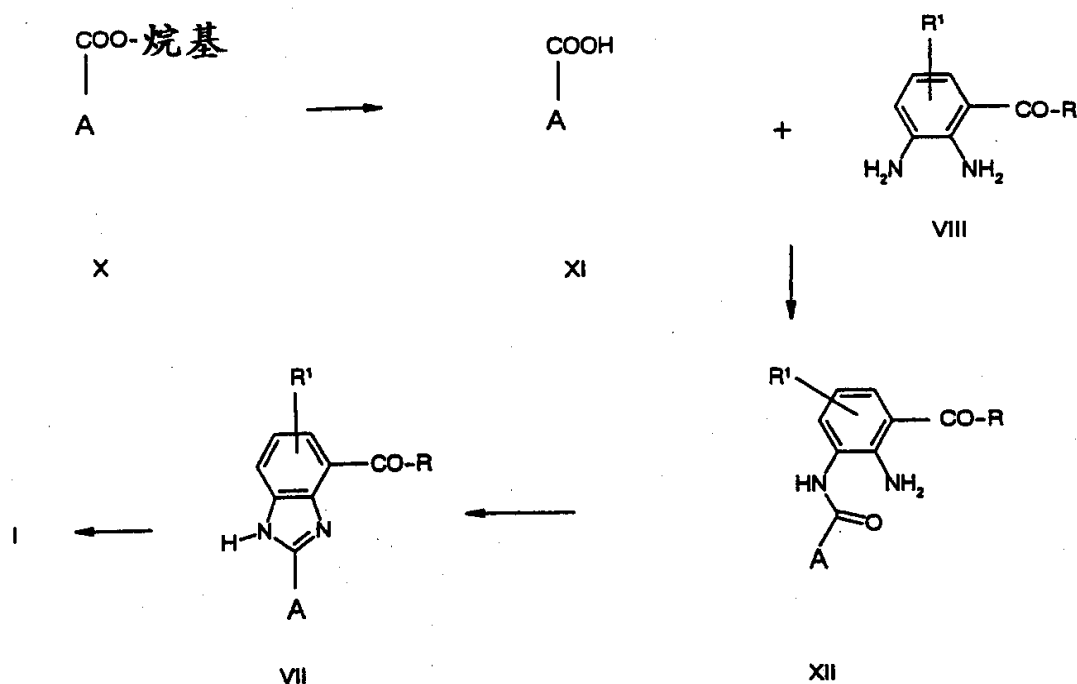
苯并咪唑 I 和 II 可以用不同方式制备，如在合成方案 1-3 中概述的。

## 合成方案 1



苯甲醛与苯二胺缩合得到苯并咪唑 VII，这优选在极性溶剂诸如乙醇或二甲基甲酰胺中在抬高的温度、通常是 80-120℃ 下加入酸诸如乙酸进行。对该反应有益的是加入弱氧化剂诸如铜 (II) 盐，其作为水溶液加入。

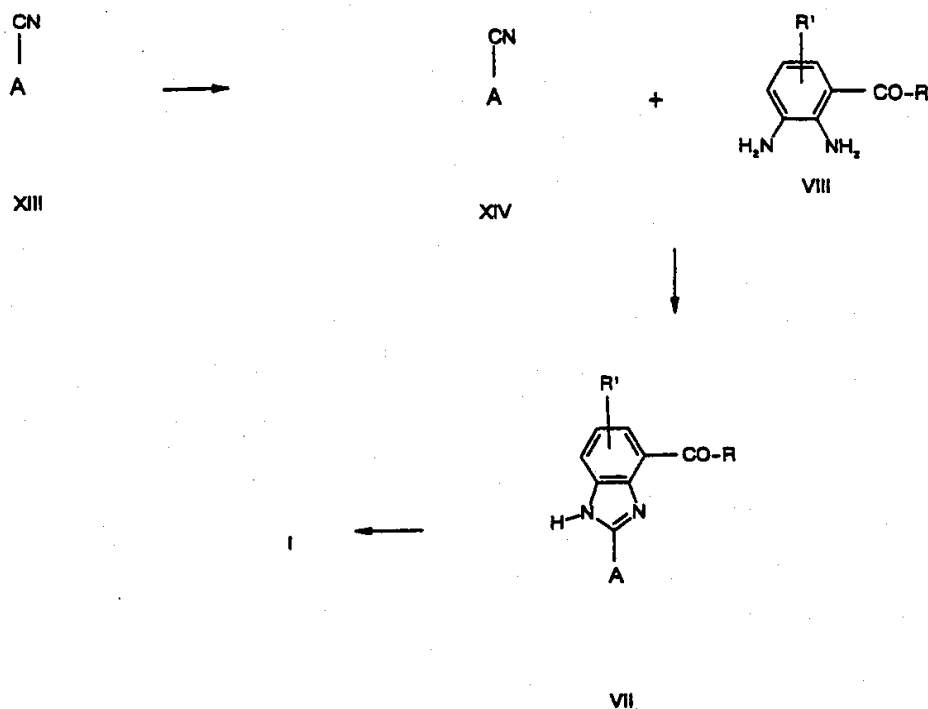
## 合成方案 2



当苯二胺 VIII 中的 R 为  $\text{NH}_2$  时，缩合反应直接产生了新颖化合物 I。否则，若 R 为 O-烷基，则该酯可以与氨反应，合适时在抬高的温度下和在抬高的压力下进行，得到酰胺 I。另一方面，酯 VIII 可以在极性溶剂诸如醇类象丁醇和乙醇中或在二甲基甲酰胺中、在抬高的温度优选  $80-130^\circ\text{C}$  下与胍反应，得到酰胍 VIII ( $\text{R} = \text{NHNH}_2$ )，其然后可在醇中在回流下用诸如阮内镍还原为酰胺 I。

$\text{R}^2$  在如上所述的烷基化条件下 (参见 V-VI) 引入到 I 中的苯并咪唑残基中 ( $\text{R}^2 = \text{H}$ )，尽管这需要使用反应物  $\text{R}^2\text{-L}$  ( $\text{L} =$  如上所述的离去基) (参见方案 1)。

## 合成方案 3



作为方案 1 中所示的苯甲醛 VI 的替换物，还可能使用苯甲酸诸如 XI (参见方案 2) 或苄腈诸如 XIV (参见方案 3) 代替苯甲醛。这些衍生物的制备与取代苯甲醛 VI 的制备类似。从 XI 开始，向 VII 的缩合分两个阶段发生。首先，苯甲酸 XI 在肽样偶联剂中与苯胺 VIII 反应得到酰胺 XII。用于这一反应的常规条件是例如在 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 第 4 版, E5, 第 V 章或 C. R. Larock, 《综合有机转化》, VCH 出版社, 1989 年, 第 972 页以及下列等等中列出的那些。然后在抬高的温度例如 60-180°C 下、有或没有溶剂诸如二甲基甲酰胺、并加入酸诸如乙酸或直接就在乙酸中，环闭合成苯并咪唑。

苯二胺 VIII 与苄腈 XIV 的反应同样在常规条件下进行。此外还可能使用溶剂诸如二甲基甲酰胺并加入酸，或者在抬高的温度下诸如 60-200°C 下使用多磷酸。不过，也可能如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, 第 1304 页以及下列等等、《美国

化学会志》1957, 427 和《有机化学杂志》1987, 1017 中所述, 使用从苜蓿制备脘的常规方法。

上述取代的苯并咪唑 I 和 II 是聚(ADP-核糖)聚合酶或 PARP (EC 2.4.2.30) 酶的抑制剂。

上述取代苯并咪唑 I 和 II 的抑制作用可以使用文献中公开的酶测定法确定, 测定  $K_i$  作为效果的量度。以这种方式测量苯并咪唑 I 和 II 对聚(ADP-核糖)聚合酶或 PARP (EC 2.4.2.30) 酶的抑制作用。

通式 I 和 II 的取代苯并咪唑是聚(ADP-核糖)聚合酶 (PARP) 或也叫做聚(ADP-核糖)合酶 (PARS) 的抑制剂, 并因此可用于治疗和预防与这些酶的活性抬高有关的疾病。

式 I 和式 II 化合物可以用于生产用于治疗局部缺血后造成的损害和用于预防各种器官中预期的局部缺血的药物。

本发明的通式 I 和 II 的苯并咪唑因此可用于治疗和预防局部缺血、外伤 (颅脑外伤)、大量出血、蛛网膜下出血和中风后出现的神经变性疾病, 和诸如多梗死性痴呆、老年性痴呆、杭廷顿氏舞蹈病等神经变性疾病, 和癫痫, 特别是普遍性癫痫发作, 诸如象小发作和强直阵挛性癫痫发作和部分癫痫发作诸如颞叶, 和复杂的部分癫痫发作, 还可用于治疗 and 预防心局部缺血后心脏的损害和肾局部缺血后肾脏的损害, 例如急性肾机能不全、急性肾衰竭或肾移植过程中和之后发生的损害。通式 I 和 II 化合物还可用于治疗急性心肌梗死和其医疗溶解 (例如用 TPA、瑞替普酶、链激酶进行的或用激光或 Rotablator (腐烂烧蚀材料) 机械进行的) 过程中和之后出现的损害, 和心脏瓣膜置换、动脉瘤切除和心脏移植过程中和之后出现的微梗塞。在临界狭窄冠状动脉的再血管形成例如在 PTCA 和旁路手术中, 和在临界狭窄外周动脉例如腿动脉的再血管形成的情况下, 同样有可能使用本发明的苯并咪唑 I 和 II 进行治疗。此外, 该苯并咪唑 I 和 II 可有益于肿瘤及其转移的化疗, 并可用于治疗炎症和风湿性疾病诸如象风湿性关节炎。

按照本发明的药物制剂包含治疗有效量的化合物 I 和 II 以及常

规药物赋形剂。

对于局部外用，例如以撒粉、软膏或喷雾剂，活性成分可以常规浓度存在。活性物质通常以从 0.001 至 1 重量%、优选 0.001 至 0.1 重量%的量存在。

至于内用，制剂以单剂给药。每 kg 体重以单剂给药 0.1 至 100mg。根据疾病的性质和严重程度，制剂可以每天给药 1 剂或多剂。

对于预期的给药方式来说合适的是，按照本发明的药物制剂包含常规载体和稀释剂以及活性成分。对于局部外用，有可能使用药物赋形剂诸如乙醇、异丙醇、乙氧基化蓖麻油、乙氧基化氢化蓖麻油、聚丙烯酸、聚乙二醇、聚硬脂酸乙二醇酯、乙氧基化脂肪醇、液体石蜡、凡士林和羊毛脂。适于内用的实例是乳糖、丙二醇、乙醇、淀粉、滑石和聚乙烯吡咯烷酮。

还可能存在抗氧化剂诸如生育酚和叔丁对甲氧酚和丁化羟基甲苯，调味剂，稳定剂，乳化剂和润滑剂。

制剂中除活性成分以外还存在的物质以及生产药物制剂期间所用的物质是毒理学上可接受的并且是与特定活性成分相容的。药物制剂以常规方式生产，例如通过将活性成分与常规赋形剂和稀释剂混合。

药物制剂可以各种方式给药，例如口服给药、胃肠外给药诸如通过输液静脉给药、皮下注射、腹膜内注射和局部给药。因此，可能的描述是片剂、乳液、输液和注射溶液、糊剂、软膏剂、凝胶剂、膏霜、洗液、撒粉和喷雾剂。

实施例 A: 聚(ADP-核糖)聚合酶或 PARP (EC 2.4.2.30) 酶的抑制

96 孔微量滴定板 (Falcon) 用组蛋白 (II-AS 型; SIGMA H7755) 涂敷。为此目的，将组蛋白溶于碳酸盐缓冲液 (0.05M NaHCO<sub>3</sub>; pH9.4) 至浓度为 50µg/ml。微量滴定板的各个孔各自用 100µl 这种组蛋白溶液培养过夜。然后除去组蛋白溶液，各个孔在室温下用

200 $\mu$ l 在碳酸盐缓冲液中的 1%浓度的 BSA (牛血清白蛋白) 溶液培养 2 小时。接着用洗涤缓冲液 (在 PBS 中的 0.05%吐温 10) 洗涤 3 次。对于酶反应, 50 $\mu$ l 酶反应溶液 (5 $\mu$ l 反应缓冲液 (1M Tris-HCl pH8.0, 100mM MgCl<sub>2</sub>, 10mM DTT), 0.5 $\mu$ l PARP (c=0.22 $\mu$ g/ $\mu$ l), 4 $\mu$ l 活化 DNA (SIGMA D-4522, 1mg/ml 在水中), 40.5 $\mu$ l H<sub>2</sub>O) 在各个孔中用 10 $\mu$ l 抑制剂溶液预培养 10 分钟。酶反应通过加入 40 $\mu$ l 底物溶液 (4 $\mu$ l 反应缓冲液 (参见上文), 8 $\mu$ l NAD 溶液 (100 $\mu$ M 在水中), 28 $\mu$ l H<sub>2</sub>O) 开始。反应时间为在室温下 20 分钟。反应通过用洗涤缓冲液 (参见上文) 洗涤 3 次而终止。接着用特异性抗-聚-ADP-核糖抗体在室温下培养 1 小时。所用抗体是单克隆抗-聚-(ADP-核糖) 抗体 “10H” (Kawamitsu H 等, (1984) “聚(腺苷二磷酸核糖) 的单克隆抗体识别不同结构”, 《生物化学》23, 3771-3777)。同样可能使用多克隆抗体。

抗体用抗体缓冲液 (1%BSA 在 PBS 中; 0.05%吐温 20) 稀释 1:5000 倍使用。用洗涤缓冲液洗涤 3 次后, 在室温下用次级抗体培养 1 小时。用于此的单克隆抗体是与过氧化物酶偶联的抗小鼠 IgG (Boehringer Mannheim), 兔抗体是与过氧化物酶偶联的抗兔 IgG (SIGMA A-6154), 各自用抗体缓冲液稀释 1:10,000 倍。用洗涤缓冲液洗涤 3 次后, 使用 100 $\mu$ l/孔显色试剂 (SIGMA, TMB mix, T8540) 在室温下进行显色反应约 15 分钟。通过加入 100 $\mu$ l 2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 终止显色反应。之后立即进行测量 (450nm 对 620nm; ELISA “Easy Reader” EAR340AT 平板读数器, SLT-Labinstruments, Austria)。要测量的抑制剂的 IC<sub>50</sub> 是颜色浓度发生半数最大变化时的抑制剂浓度。

#### 实施例 B: 水溶性的测定

将要测量的化合物直接溶于固定体积的水中, 用醋酸钠溶液将所得溶液调节至 pH5-6, 以便达到要检测的活性成分浓度。如果测量的物质不是水溶性盐形式的, 就将它溶于最小量的二甲亚砜中, 然后用水稀释 (二甲亚砜终浓度 $\leq$ 1%), 之后再次调节 pH。强 PARP 抑

制剂 NU 1076 (WO 97/04771) 在该试验中显示溶解度 < 0.01%, 而本发明实施例 1 化合物的溶解度 > 0.5%.

### 实施例

#### 实施例 1

2-(顺式-4-氨基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺 × 2 HCl

a) 2-氨基-3-(顺式-4-氨基-1-环己基)酰氨基苯甲酸甲酯

将 2.4g (9.9mmol) 顺式-4-(叔丁氧羰基)酰氨基-环己烷羧酸和 2.7ml (19.7mmol) 三乙胺溶于 70ml 无水四氢呋喃, 并在 -10℃ 下, 滴加 0.94ml (9.9mmol) 氯甲酸乙酯在 25ml 无水四氢呋喃中的溶液。然后该混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时。之后, 加入 1.6g (9.9mmol) 2,3-二氨基苯甲酸甲酯, 该混合物在室温下搅拌 16 小时。将该反应混合物倒入冰-水中并用碳酸氢钠水溶液使成碱性。该水相用乙酸乙酯萃取。有机相然后用碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 干燥并真空浓缩。得到 2.7g 产物。

b) 2-(顺式-4-氨基-1-环己基)苯并咪唑-4-羧酸甲酯

2.6g 产物 1a 在 80ml 乙酸中回流 1 小时。将该反应混合物真空浓缩, 所得沉淀在乙酸乙酯和碳酸钠水溶液之间分配。有机相用水洗涤, 干燥并真空浓缩。所得残余物用色谱法纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯/甲醇 = 3/1), 得到 0.7g 产物。

c) 2-(顺式-4-氨基-1-环己基)苯并咪唑-4-卡巴胍

0.65g 从步骤 1b 得到的产物与 0.6g (11.9mmol) 水合胍一起在 5ml 乙醇中回流 90 分钟。该混合物然后真空浓缩, 得到粗产物, 其不经进一步纯化就用于下一步反应。

d) 2-(顺式-4-氨基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺 × 2 HCl

将从 1c 得到的产物滴加到 2g 阮内镍/水和 20ml 二甲基甲酰胺的分散体中。将该混合物回流 1 小时。冷却后, 滤除阮内镍, 滤液真空浓缩。残余物用水处理, 所得沉淀经吸滤滤出。将沉淀溶于异丙醇, 并加入醚制盐酸。所得沉淀经吸滤滤出。得到 0.19g 产物。

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) 。 δ = 1.7(2H), 1.9(4H), 2.2-2.4(4H),

3.4(2H), 7.6(1H)和7.9(1H)ppm.

### 实施例 2

2-(3-甲氧环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

a) 6-硝基-2-羧基苯甲酰胺

52.5g (0.27mol) 3-硝基邻苯二甲酸酐在室温下在 30 分钟内分若干份在搅拌下加入到 75ml 浓氨水中。然后将该混合物冷却至 0℃, 沉淀结晶出来后, 经吸滤滤出。该沉淀通过轻微加热溶于 125ml 水, 并迅速加入 25.6ml 32%浓度的盐酸。将该混合物冷却至 0℃, 分离出的结晶通过吸滤滤出。得到 45g 产物。

b) 2-氨基-3-硝基苯甲酸

将 109g (1.9mol) 氢氧化钾溶于 400ml 水, 并在 0℃下, 滴加 11ml (0.22mol) 溴。然后在 1 小时内加入 45g (0.21mol) 中间体 2a。该反应溶液然后在 60℃下搅拌 1 小时, 随后在室温下搅拌 16 小时。通过加入盐酸将该溶液的 pH 调节至 5-6, 之后使产物沉淀。得到 30.8g 产物。

c) 2-氨基-3-硝基-苯甲酸乙酯

将 30.8g (0.17mol) 中间体 2b 加入到 170ml 乙醇中, 小心地加入 20ml 浓硫酸后, 回流 24 小时。然后将该混合物小心地加入到冰/氨水混合物中, 于是产物沉淀。得到 28.8g 产物。

d) 2,3-二氨基苯甲酸乙酯

28.8g (0.14mol) 中间体 2c 在 200ml 乙醇中加入 1g 钯/炭 (10%) 后氢化。将该混合物过滤, 滤液真空浓缩。得到 23.5g 产物。

e) 2,3-二氨基苯甲酰胺 × 2 HCl

23.5g (0.13mol) 中间体 2d 在 200ml 正丁醇中加入 50ml 水合肼后在 100℃下加热 16 小时。该混合物然后真空浓缩。

将 50g 阮内镍悬浮于 200ml 二甲基甲酰胺/水 (1/1)。将上述真空残余物小心地 (有气体放出) 加入到该悬浮液中, 并将该混合物在 100℃下加热 8 小时。然后将其过滤, 滤液真空浓缩。将残余物溶于少量甲醇, 并加入醚至初始浊度。沉淀分离出来, 将其滤出。

滤液真空浓缩。将该残余物再次溶于甲醇，并小心地加入氯化氢的异丙醇溶液。沉淀出的产物经吸滤过滤。得到 31g 产物。

f) 2-(3-甲氧环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

与方法 3a 类似，1.4g (8.9mmol) 3-甲氧环己烷羧酸与中间体 2e 反应，以这种方式得到的物质与方法 3b 类似进行环化。得到 0.2g 产物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta = 1.1\text{-}2.3$  (8H), 3.2 (1H), 3.3 (3H), 3.6 (1H), 7.2 (1H), 7.6 (1H), 7.65 (1H), 7.7 (1H) 和 9.2 (1H) ppm.

实施例 3

2-(4-甲氧环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

a) 2-氨基-3-(4-甲氧环己基)酰氨基苯甲酰胺

将 1.4g (8.9mmol) 4-甲氧环己烷羧酸溶于 30ml 四氢呋喃，并在 0℃ 下，连续加入 1.9g (1.8mmol)  $N'$ -(3-二甲氨基丙基)- $N$ -乙基碳化二亚胺  $\times$  盐酸化物、1.8g (11.6mmol)  $N$ -羟基苯并三唑和 1.95g (19.2mmol) 三乙胺。将该混合物搅拌 1 小时。然后加入 2.0g (8.9mmol) 2,3-二氨基苯甲酰胺  $\times$  2 盐酸化物和 1.95g (19.2mmol) 三乙胺。该混合物然后在 0℃ 下搅拌 1 小时，并在室温下搅拌 16 小时。该混合物用大量水稀释并用乙酸乙酯萃取若干次。将有机相合并，干燥并真空浓缩。得到 1.5g 产物。

b) 2-(4-甲氧环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

1.3g 中间体 3a 在 60ml 浓乙酸中回流 3 小时。该混合物然后真空浓缩，残余物用色谱法纯化（洗脱液：甲醇/二氯甲烷 = 1/20）。得到 0.8g 产物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta = 1.1\text{-}2.3$  (8H), 2.9 (1H), 3.0 (1H), 3.25 (3H), 7.1 (1H), 7.5 (1H), 7.6 (1H), 7.75 (1H) 和 9.2 (1H) ppm.

实施例 4

2-(4-(2-( $N,N$ -二乙氨基)乙氧基)环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺  $\times$  2 HCl

## a) 4-(2-N,N-二乙氨基)乙氧基)环己烷羧酸乙酯

将 1g (58mmol) 3-羟基环己烷-羧酸乙酯的二甲基甲酰胺溶液在室温下滴加到 2.7g (64mmol) 氯化钠的二甲基甲酰胺溶液中。将该混合物搅拌 30 分钟。然后滴加溶于二甲基甲酰胺中的 7.8g (58mmol) N-(2-氯乙基)-N,N-二乙胺, 该混合物在室温下搅拌 16 小时。然后小心地加入少量水, 随后真空浓缩该混合物。残余物在二乙醚和水之间分配, 将有机溶液干燥并真空浓缩。以这种方式得到的粗产物然后用色谱法纯化 (洗脱液: 甲醇)。

## b) 4-(2-(N,N-二乙氨基)乙氧基)环己烷羧酸

将 1.4g (5.2mmol) 中间体 4a 加入到 15ml 水/乙醇 (2:1) 中并加入 0.4g (10.3mmol) 氢氧化钠。该混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。所得粗产物立即用于下一步反应。

## c) 2-氨基-3-(4-(2-(N,N-二乙氨基)乙氧基)环己基)酰氨基-苯甲酰胺

与方法 3a 类似, 1.2g (4.9mmol) 中间体 4b 与 2,3-二氨基苯甲酰胺  $\times 2$  HCl 反应。该粗产物立即用于下一步反应。

d) 2-(4-(2-(N,N-二乙氨基)乙氧基)环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺  $\times 2$  HCl

从 4c 得到的粗产物与方法 3b 类似进行反应。产物通过色谱法纯化 (洗脱液: 甲醇/二氯甲烷 = 1/20 + 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )。然后将该产物转化为盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta = 1.2$  (6H), 1.3-2.3 (8H), 2.9-3.5 (9H), 3.7 (1H), 3.8 (2H), 7.5 (1H), 7.8 (1H), 7.9 (1H), 8.0 (1H), 8.5 (1H) 和 10.2 (宽峰) ppm

与实施例 1 至 4 的方法类似地制备以下化合物:

## 实施例 5

反式-2-(4-氨基环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

MS:  $m/e = 256$  ( $\text{M}^+$ )

## 实施例 6

反式-2-(4-(氨基乙基)环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

MS:  $m/e = 270 (M^+)$

实施例 7

2-(4-甲基环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

MS:  $m/e = 257 (M^+)$

实施例 8

2-(3-甲基环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

MS:  $m/e = 257 (M^+)$

实施例 9

2-(2-甲基环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

MS:  $m/e = 257 (M^+)$

实施例 10

2-(3-苄氧基酰氨基环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

$^1\text{H-NMR} (\text{D}_6\text{-DMSO}) : \delta = 1.2\text{-}2.3 (8\text{H}), 3.1 (1\text{H}), 3.5 (1\text{H}), 5.0 (2\text{H}), 7.2\text{-}7.5 (6\text{H}), 7.7\text{-}7.9 (3\text{H}) \text{ 和 } 9.4 (1\text{H}) \text{ ppm}$

实施例 11

2-(3-氨基环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺  $\times \text{HCl}$

$^1\text{H-NMR} (\text{D}_6\text{-DMSO}) : \delta = 1.3\text{-}2.3 (8\text{H}), 3.5 (1\text{H}), 3.7 (1\text{H}), 7.7 (1\text{H}) \text{ 和 } 7.9 (2\text{H}) \text{ ppm}$

下列化合物可以用上文中所述的方法制备:

- 1、2-(顺式-4-羧基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 2、2-(反式-4-羧基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 3、2-(4-叔丁基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 4、2-(2,4,6-三甲基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 5、2-(3-氨基-2-甲基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 6、2-(2-羟基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 7、2-(反式-4-(1-戊基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 8、2-(4-羟基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 9、2-(顺式-3-氨基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

- 10、2-(反式-3-氨基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 11、2-(4-(1-正丙基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 12、2-(4-(1-正丁基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 13、2-(4-叔丁基-2-甲基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 14、2-(3-羧基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 15、2-(顺式-2-氨基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 16、2-(3-羟基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 17、2-(4-三氟甲基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 18、2-(2,6-二甲基-4-羟基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 19、2-(4-氨基-2,6-二甲基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 20、2-(4-苯基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 21、2-(4-(4-氯苯基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 22、2-(反式-4-(叔丁氧羰基氨基甲基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 23、2-(4-脒基甲基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 24、2-(顺式-4-羧基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 25、2-(4-(二乙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 26、2-(4-(二甲氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 27、2-(3-(二乙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 28、2-(3-(二甲氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 29、2-(4-(二甲氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 30、2-(顺式-4-(二乙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 31、2-(反式-4-(二乙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 32、2-(顺式-4-(二甲氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 33、2-(反式-4-(二甲氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 34、2-(4-(乙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 35、2-(顺式-4-(乙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 36、2-(反式-4-(乙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 37、2-(4-(甲氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

- 38、2-(顺式-4-(甲氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 39、2-(反式-4-(甲氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 40、2-(4-(丙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 41、2-(顺式-4-(丙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 42、2-(反式-4-(丙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 43、2-(3-(乙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 44、2-(3-(甲氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 45、2-(3-(丙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 46、2-(4-(N-乙基-N-甲氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 47、2-(3-(N-乙基-N-甲氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 48、2-(4-(N-乙基-N-丙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 49、2-(3-(N-乙基-N-丙氨基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 50、2-(4-哌啶-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 51、2-(3-哌啶-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 52、2-(顺式-4-哌啶-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 53、2-(反式-4-哌啶-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 54、2-(4-吡咯烷-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 55、2-(3-吡咯烷-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 56、2-(顺式-4-吡咯烷-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 57、2-(反式-4-吡咯烷-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 58、2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 59、2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 60、2-(顺式-4-(4-甲基哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 61、2-(反式-4-(4-甲基哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 62、2-(4-(哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 63、2-(3-(哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 64、2-(顺式-4-(哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺

- 65、2-(反式-4-(哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 66、2-(4-(4-苄基哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 67、2-(3-(4-苄基哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 68、2-(4-(4-苯基哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 69、2-(3-(4-苯基哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 70、2-(4-(4-丙基哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 71、2-(3-(4-丙基哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 72、2-(4-(4-丁基哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 73、2-(3-(4-丁基哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 74、2-(4-(4-高哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 75、2-(3-(4-高哌嗪-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 76、2-(4-(4-(N-甲基高哌嗪-1-基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 77、2-(3-(4-(N-甲基高哌嗪-1-基)-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 78、2-(4-(4-(4-苯基-1,2,5,6-四氢吡啶-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺
- 79、2-(3-(4-(4-苯基-1,2,5,6-四氢吡啶-1-基-1-环己基)苯并咪唑-4-甲酰胺