

(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
2020 年 4 月 16 日 (16.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/073770 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 413/14 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/105625

(22) 国际申请日: 2019 年 9 月 12 日 (12.09.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811170753.1 2018 年 10 月 9 日 (09.10.2018) CN

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

(72) 发明人: 孙昊鹏 (SUN, Haopeng); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。李琦 (LI, Qi); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。卢鑫 (LU, Xin); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。陈瑶 (CHEN, Yao); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。冯锋 (FENG, Feng); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。邢帅帅 (XING, Shuaishuai); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。李启航 (LI, Qihang); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。

曲玮 (QU, Wei); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。

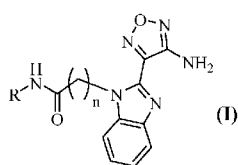
(74) 代理人: 南京苏高专利商标事务所 (普通合伙) (NANJING SUGAO PATENT AND TRADEMARK FIRM (ORDINARY PARTNERSHIP)); 中国江苏省南京市白下区中山东路 198 号龙台国际大厦 1912 室, Jiangsu 210005 (CN)。

(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, 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)。

(54) Title: SELECTIVE BUTYRYLCHOLINE ESTERASE INHIBITOR AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 丁酰胆碱酯酶选择性抑制剂及其制备方法与用途



(57) Abstract: Disclosed is a selective butyrylcholine esterase inhibitor as shown in formula (I) and a preparation method thereof and the use in preparing a drug for preventing or treating Alzheimer's disease. Evaluating the compound shown in formula (I) for treating Alzheimer's disease (in particular, moderate-to-severe Alzheimer's disease) with a butyrylcholine esterase inhibition activity, selective screening and a Morris water maze test as vehicles, and finding that the compound shown in formula (I) has good in vitro and in vivo activity and extremely high selectivity, and can be used as a precursor for further development of the therapeutic effect of same for Alzheimer's disease through selective inhibition of butyrylcholine esterase. (I)

(57) 摘要: 公开了式(I)所示的丁酰胆碱酯酶选择性抑制剂及其制备方法与在制备预防或治疗阿尔茨海默氏病药物中的应用。以丁酰胆碱酯酶抑制活性、选择性的筛选以及 Morris 水迷宫实验为载体来评价式(I)所示的化合物治疗阿尔茨海默氏病 (尤其是中重度阿尔茨海默氏病), 发现具有良好的体外、体内活性和极高的选择性, 可作为进一步开发通过选择性抑制丁酰胆碱酯酶来发挥开阿尔茨海默氏病作用的前体物质。(I)

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

丁酰胆碱酯酶选择性抑制剂及其制备方法与用途

技术领域

本发明属于医药领域，涉及丁酰胆碱酯酶选择性抑制剂及其制备方法与用途。

背景技术

阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)是一种系统性的大脑神经退行综合征，临床表现为中枢认知功能减退、精神及运动障碍等。当前，伴随着人口老龄化已成为全球性问题，AD 对于老年人的生命健康以及社会整体医疗资源都已经构成了巨大的威胁。据《2016 年世界阿尔茨海默氏病报告》统计，2015 年全球 AD 患者已有 4680 万人，而到 2050 年，这个数字将达到 1.32 亿。在过去的五年里，全球在 AD 治疗方面的资金投入增幅超过 35%，2015 年已达 8180 亿美元，2018 年将突破万亿美元。这一串触目惊心的数字，清楚地揭示了目前防治 AD 的严峻形势，寻找有效的应对之道，已是迫在眉睫、刻不容缓。因此，发现有效的 AD 防治药物，具有重要的基础研究与临床应用价值。

AD 的病理成因极为复杂，至今仍未发现明确的致病因素，其病理进程涉及神经、免疫以及血液循环等多个系统和环节。大量研究表明，AD 的发生与发展与如下几个因素紧密相关：1) 神经胆碱能系统的病理性改变及功能紊乱；2) 诱导神经元细胞凋亡的 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)缠结、沉淀；3) Tau 蛋白过度磷酸化，形成老年斑(senile plaque, SP)、神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)，进而造成脑内神经元丧失；4) 引起脑部体液内环境变化的炎症反应及活泼氧自由基水平的上升；5) 脑内免疫调节的紊乱。但是无论是哪种学说，目前都未阐明其与 AD 之间明确的因果关系，这也直接阻碍了抗 AD 药物的研发。

尽管目前已经提出了多种治疗 AD 的潜在策略，但是均处于基础研究阶段。目前临床上有效的药物除了美金刚为 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)阻滞剂外，其他均为胆碱酯酶抑制剂（多奈哌齐、加兰他敏、利凡斯的明）。这些上市的药物仅适用于轻、中度 AD 的对症治疗，对重度 AD 有效的药物严重匮乏。目前对重度 AD 治疗唯一有效的药物为美金刚，然而其效果也不尽如人意。AD 病程漫长，许多重度 AD 患者目前仍处于无药可用的境地。

以中枢胆碱能假说为基础而设计的胆碱酯酶抑制剂仍然是 AD 治疗的临床首选策略。该假说认为，AD 患者脑内胆碱能神经元受损严重，尤其是皮质和海马、前脑 Meynert 基底核和隔区等部位，这导致了乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)水平异常降低，后者与 AD 的病理特征尤其是认知功能障碍存在紧密关联。而负责水解 ACh 的胆碱酯酶则是控制 ACh 水平的关键因素，因此通过抑制胆碱酯酶的活性，可提高中枢胆碱能系统的兴奋性，改善老年人的学习与记忆能力，进而起到延缓 AD 病程的作用。胆碱酯酶主要有两个成员：乙酰胆碱酯酶(Acetylcholinesterase, AChE)和丁酰胆碱酯酶(Butyrylcholinesterase, BuChE)。目前现有的大多数研究认为，AChE 可特异性识别并水解 ACh，是其代谢的关键靶标，因此现有的药物也主要针对 AChE，例如多奈哌齐和加兰他敏均是选择性 AChE 抑制剂。而对于 BuChE，由于在正常状态下它并非 ACh 的主要代谢节点，常常被认为可能是机体在自然进化过程中形成的 AChE 的冗余机制。然而，在 AD 病理情况下，由于胆碱神经元受损严重，AChE 的水平相对正常值下降了 90%，功能几乎丧失，而此时 BuChE 的水平及功能则提升至正常水平的 105~165%，取代 AChE 成为水解 ACh 的主要代谢酶。因此对于重度 AD 的治疗，其关键不在于 AChE，而在于 BuChE。抗 AD 药物虽然非常关注药物的中枢靶向性，但仍然难以做到完全的组织选择性，因此，选择性 AChE 抑制剂或是非选择性胆碱酯酶抑制剂，都具有外周胆碱能样副作用。而多项研究表明，BuChE 敲除鼠生长发育正常，无论是中枢还是外周均

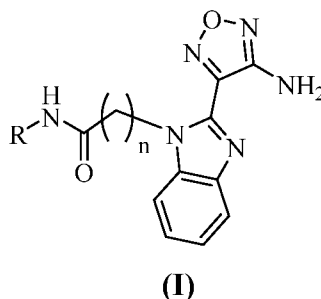
无异常,可见其生物效应强度远低于 AChE,因此可以推断,选择性 BuChE 抑制剂引起的胆碱能副作用明显较低,在 AD 治疗的药物安全性方面也更具有优势。

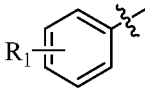
综上所述,通过特异性抑制 BuChE 对于治疗 AD 具有极强的合理性和重要的研究与应用价值。然而现有的 BuChE 抑制剂大多是伴随着 AChE 抑制剂的出现而出现的,它们具有数量少,缺乏结构新颖性与多样性,选择性差等缺点。因此开发具有全新骨架的高选择性 BuChE 抑制剂就具有重要的意义和价值。

发明内容

本发明公开了一类如式 (I) 所示的具有抗阿尔茨海默氏病的化合物。

本发明结构式如下:

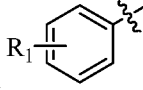


其中 n 为 1~4 的整数; R 代表  或 R₂ 取代的萘基或喹啉;

其中 R₁ 代表任意取代的羟基、卤素、C₁~C₄ 烷基、卤素取代的 C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基、C₁~C₄ 烷氧羰基、C₁~C₄ 酰基、苯基、-O(CH₂)_mO-、氰基、硝基或-NR₃R₄, 其中, m 为 1 或 2, R₃、R₄ 各自独立地代表氢或 C₁~C₃ 烷基;

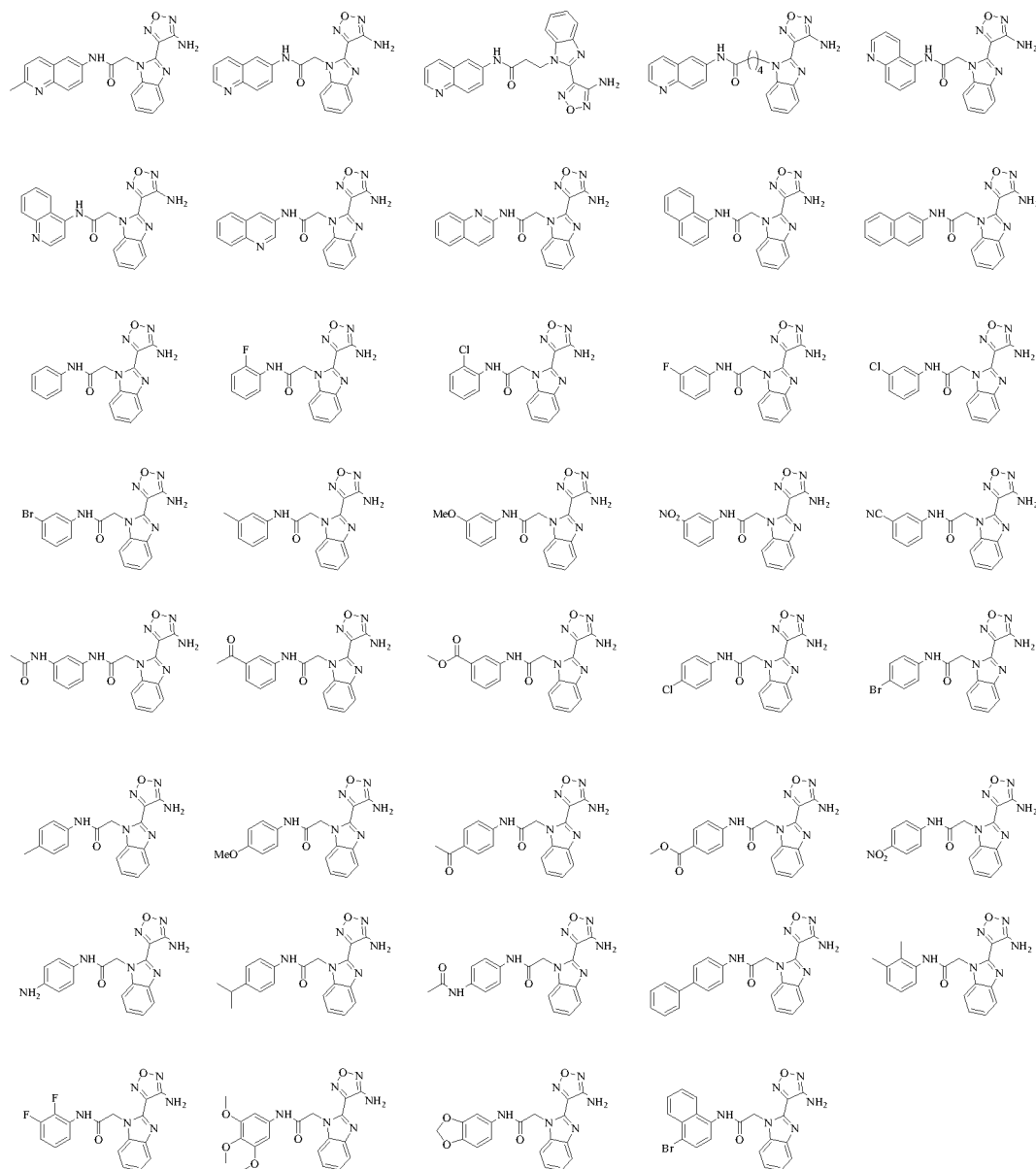
R₂ 代表氢、或任意取代的 C₁~C₄ 烷基。

如式 (I) 所示的具有抗阿尔茨海默氏病的化合物或其药学上可接受的盐, 优选 n 为 1

或 2, R 代表  或 R₂ 取代的萘基或喹啉, R₁ 选自任意取代的氟、氯、溴、甲基、异丙基、甲氧基、甲氧羰基、乙酰基、乙酰氨基、苯基、-OCH₂O-、氰基、硝基或-NR₃R₄, R₃、R₄ 独立的选自氢或甲基; R₂ 选自氢、甲基或溴。

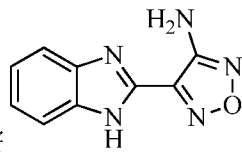
式 (I) 所示的具有抗阿尔茨海默氏病的化合物或其药学上可接受的盐, 进一步优选 n= 为 1 或 2; R 选自对位硝基、甲基单取代或间位单取代或多取代苯基、未取代、甲基或溴取代的萘基或喹啉。

式 (I) 所示的具有抗阿尔茨海默氏病的化合物更进一步优选以下任意化合物:



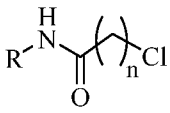
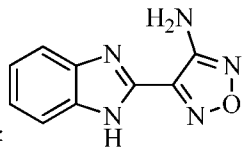
本发明所述的药学上可接受的盐选自盐酸盐、马来酸盐、枸橼酸盐；式（I）所示化合物药学上可接受的盐具有与式（I）所示化合物同样或更好的药效活性。

如式（I）所示的具有抗阿尔茨海默氏病的化合物的制备方法，包括：以 2-氰甲基苯并咪唑为起始原料，经亚硝酸钠（1~1.2 倍当量）、盐酸羟胺（2~4 倍当量）两步反应得到 4-(1H-

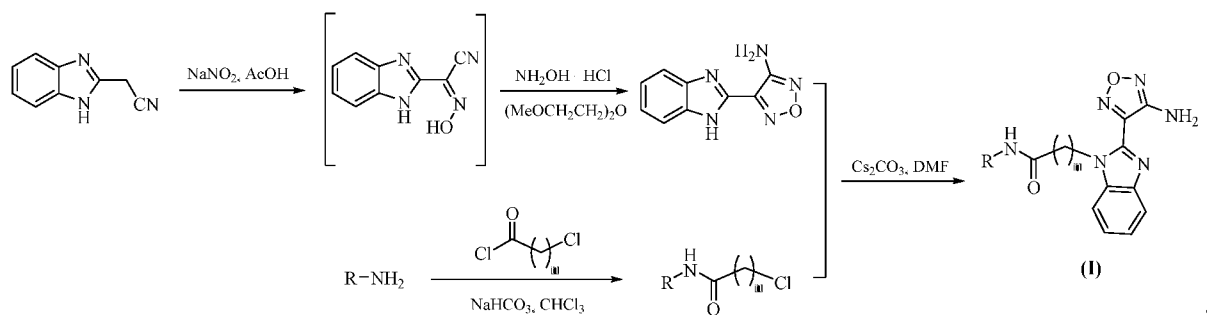


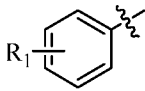
苯并[d]咪唑-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺

；不同环系、不同取代的芳胺分别与（1.3~2 倍当量的）氯乙酰氯、3-氯丙酰氯、4-氯丁酰氯或 5-氯戊酰氯反应形成相应的酰胺

中间体 ，而后和 4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺 （1: 0.8~1.2 当量）反应制备得到如式（I）所示的具有抗阿尔茨海默氏病的选择性丁酰胆碱酯酶

抑制剂。反应式如下：



其中 n 为 1~4 的整数； R 代表  或 R_2 取代的蔡基或喹啉；

其中 R_1 代表任意取代的羟基、卤素、 $C_1\sim C_4$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧羰基、 $C_1\sim C_4$ 酰基、苯基、 $-O(CH_2)_mO-$ 、氰基、硝基或 $-NR_3R_4$ ，其中， m 为 1 或 2， R_3 、 R_4 各自独立地代表氢或 $C_1\sim C_3$ 烷基；

R_2 代表氢、或任意取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基。

本发明包括所述的化合物在制备预防或治疗阿尔茨海默氏病药物中的应用。

本发明所述的化合物可以添加药学上可接受的载体制成常见的药用制剂，如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、液剂、悬浮剂、针剂，可以加入香料、甜味剂、液体或固体填料或稀释剂等常用药用辅料。

本发明所述的化合物在临床上的给药方式可以采用口服、注射等方式。

本发明的化合物临床所用剂量为 0.01 mg~1000 mg/天，也可根据病情的轻重或剂型的不同偏离此范围。一种预防或治疗阿尔茨海默氏病药用组合物，含有本发明所述的式 (I) 所示的化合物。

有益效果：

本发明提供了一系列式 (I) 所示的化合物，以丁酰胆碱酯酶抑制活性、选择性的筛选以及 Morris 水迷宫实验为载体来评价式 (I) 所示的化合物治疗阿尔茨海默氏病的疗效（尤其是中重度阿尔茨海默氏病），发现其具有良好的体外、体内活性和极高的选择性，可作为进一步开发通过选择性抑制丁酰胆碱酯酶来发挥开阿尔茨海默氏病作用的前体物质。

附图说明

图 1 小鼠到达平台时间；

图 2 小鼠到达平台经过的轨迹 (A: 对照组；B: 模型组；C: 他克林组；D: 化合物 1 处理组；E: 化合物 6 处理组；F: 化合物 7 处理组；G: 化合物 9 处理组)。

具体实施方式

实施例 1

(1) 4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺（中间体 1）的合成

取 2-氰甲基苯并咪唑 (1g, 6.36mmol) 于茄形瓶中，用醋酸 (10ml) 溶解，冰浴下滴加亚硝酸钠 (0.44g, 6.36mmol) 的水溶液，有固体生成，冰浴中搅拌 40 分钟后抽滤，滤饼用水洗一次，乙醚洗两次。另取一茄形瓶，冰浴中加入盐酸羟胺 (0.53g, 7.63mmol)，加入水作溶剂，加入氢氧化钾 (0.54g, 9.54mmol)，而后再加入二甘醇二甲醚 (6ml)，最后加入上一步滤饼，将反应体系回升至室温后开始加热，回流 6 小时，冷却至室温；有大量金黄色晶体析出，抽滤，滤饼用水洗一次，乙醚洗两次，干燥，得到中间体 4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺 (1.01g, 产率为 78.90%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.66 (s, 1H, NH), 7.68 (s, 2H, NH2), 7.32 (q, J = 3.09 Hz, 2H, ArH), 6.81 (s, 2H, ArH). MS (ESI): calcd.

for $C_9H_8N_5O[M+H]^+$ 202.0723 found 202.0720.

(2) 2-氯-N-(2-甲基喹啉-6-基)乙酰胺 (中间体 2) 的合成

取 2-甲基-6-氨基喹啉 (200mg, 1.26mmol) 于茄形瓶中, 用氯仿 (5ml) 溶解, 加入碳酸氢钠 (127.44mg, 1.52mmol), 室温搅拌 15 分钟后向反应瓶中缓慢滴加氯乙酰氯 (214.16mg, 1.90mmol) 的氯仿溶液, 室温搅拌 4 小时。加水萃取, 收集合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 得白色固体 2-氯-N-(2-甲基喹啉-6-基)乙酰胺 (243.89mg, 产率为 82.21%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.30 (s, 1H, $NHCO$), 9.00 (s, 1H, ArH), 8.70 (s, 1H, ArH), 8.39 (s, 1H, ArH), 8.15 (s, 1H, ArH), 7.90 (s, 1H, ArH), 4.42 (s, 2H, CH_2), 2.93 (s, 3H, CH_3). MS (ESI): MS (ESI): calcd. for $C_{12}H_{12}ClN_2O[M+H]^+$ 235.0905 found 235.0638.

注: 2-甲基-6-氨基喹啉为自制, 方法为: 取对硝基苯胺 (500mg, 3.65mmol) 于茄形瓶中, 用浓盐酸作为溶剂, 向反应瓶中滴加三聚乙醛 (1.45g, 10.94mmol), 滴毕, 加热反应液回流 6 小时, 冷却至室温; 反应液用氢氧化钾调 pH 至 8, 二氯甲烷萃取多次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 有机相干燥, 经硅胶层析柱分离得到中间体 2-甲基-6-硝基喹啉 (460mg, 产率为 67.40%)。其中, 硅胶柱层析的洗脱剂为二氯甲烷。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.99 (d, $J = 2.46$ Hz, 1H, ArH), 8.57 (d, $J = 8.46$ Hz, 1H, ArH), 8.41 (dd, $J = 9.21, 2.58$ Hz, 1H, ArH), 8.09 (d, $J = 9.24$ Hz, 1H, ArH), 7.62 (d, $J = 8.49$ Hz, 1H, ArH), 2.72 (s, 3H, CH_3). MS (ESI): calcd. for $C_{10}H_9N_2O_2[M+H]^+$ 190.0692 found 190.0690.

取上述 2-甲基-6-硝基喹啉 (500mg, 2.66mmol) 于茄形瓶中, 加乙醇溶解, 向反应瓶中滴加浓度 9M 的盐酸 (20ml), 而后逐滴滴加氯化亚锡 (2.02g, 10.63mmol) 的乙醇溶液。滴毕, 加热回流反应液 5 小时, 冷却至室温; 将乙醇除掉, 剩下的溶液冰浴下用氢氧化钠固体调 pH 至 9, 奶白色乳浊液用乙酸乙酯萃取五次, 合并有机相, 加入硅藻土搅拌过夜, 次日抽滤, 将滤液旋干, 得到白色固体, 即中间体 2-甲基-6-氨基喹啉 (363.29mg, 产率为 86.43%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.83 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H, ArH), 7.61 (d, $J = 8.91$ Hz, 1H, ArH), 7.16 (q, $J = 8.40$ Hz, 2H, ArH), 6.77 (d, $J = 1.98$ Hz, 1H, ArH), 5.44 (s, 2H, NH_2), 2.53 (s, 3H, CH_3). MS (ESI): calcd. for $C_{10}H_9N_2O_2[M+H]^+$ 160.0950 found 159.0922.

(3) 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-甲基喹啉-6-基)乙酰胺的合成

取 2-氯-N-(2-甲基喹啉-6-基)乙酰胺 (中间体 2, 194.41mg, 0.83mmol) 于茄形瓶中, 加入 DMF (6ml) 溶解, 而后先后加入碳酸铯 (269.91mg, 0.83mmol) 和 4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺 (中间体 1, 150mg, 0.75mmol), 70°C 反应 9 小时后, 加水析出大量固体, 抽滤, 乙酸乙酯洗两次, 甲醇洗两次, 干燥滤饼, 得白色固体, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-甲基喹啉-6-基)乙酰胺 (化合物 1, 230mg, 产率为 77.24%)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.88 (s, 1H, $NHCO$), 8.26 (s, 1H, ArH), 8.11 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H, ArH), 7.88 (t, $J = 6.69$ Hz, 3H, ArH, NH_2), 7.76 (d, $J = 9.18$ Hz, 1H, ArH), 7.34-7.48 (m, 3H, ArH), 7.05 (s, 2H, ArH), 5.67 (s, 2H, CH_2), 2.62 (s, 3H, CH_3). MS (ESI): calcd. for $C_{21}H_{17}N_7O_2[M+H]^+$ 400.1520 found 400.1522.

实施例 2

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(喹啉-6-基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-N-(喹啉-6-基)乙酰胺, 得奶白色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(喹啉-6-基)乙酰胺 (化合物 2)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.95 (s, 1H, $NHCO$), 8.80 (s, 1H, ArH), 8.33 (s, 1H, ArH), 8.24 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H, ArH), 8.02 (d, $J = 9.39$ Hz, 1H, ArH), 7.91-7.81 (m, 3H, ArH, NH_2), 7.49-7.38 (m,

3H, ArH), 7.05 (s, 2H, ArH), 5.69 (s, 2H, CH₂). MS (ESI): calcd. for C₂₀H₁₅N₇O₂ [M+H⁺] 386.1365 found 386.1359.

实施例 3

3-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(喹啉-6-基)丙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 3-氯-*N*-(喹啉-6-基)丙酰胺, 得奶白色固体化合物, 即为 3-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(喹啉-6-基)丙酰胺(化合物 3)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.40 (s, 1H, NHCO), 8.76 (dd, *J* = 1.56, 4.14 Hz, 1H, ArH), 8.21-8.25 (m, 2H, ArH), 7.91 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, *J* = 7.89 Hz, 1H, ArH), 7.65 (dd, *J* = 2.28, 9.06 Hz, 1H, ArH), 7.47 (q, *J* = 3.54 Hz, 1H, ArH), 7.40 (d, *J* = 7.26 Hz, 1H, ArH), 7.32 (t, *J* = 7.38 Hz, 1H, ArH), 7.01 (s, 2H, NH₂), 5.02 (t, *J* = 6.66 Hz, 2H, CH₂Cl), 3.03 (t, *J* = 6.54 Hz, 2H, CH₂CO). HR-MS (ESI): calcd. for C₂₁H₁₇N₇O₂ [M+H⁺] 400.1522 found 400.1523.

实施例 4

5-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(喹啉-6-基)戊酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 5-氯-*N*-(喹啉-6-基)戊酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 5-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(喹啉-6-基)戊酰胺。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.36 (s, 1H, NHCO), 8.76 (d, *J* = 3.99 Hz, 1H, ArH), 8.37 (s, 1H, ArH), 8.25 (d, *J* = 8.52 Hz, 1H, ArH), 7.94 (d, *J* = 8.79 Hz, 1H, ArH), 7.84 (d, *J* = 8.31 Hz, 2H, ArH), 7.77 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H, ArH), 7.48-7.34 (m, 3H, ArH, NH₂), 7.04 (s, 2H, ArH), 4.73 (t, *J* = 7.05 Hz, 2H, CH₂N), 2.45 (t, *J* = 6.78 Hz, 2H, CH₂CONH), 1.94-1.85 (m, 2H, CH₂CH₂N), 1.74-1.65 (m, 2H, CH₂CH₂CONH). MS (ESI): calcd. for C₂₃H₂₁N₇O₂ [M+H⁺] 428.1835 found 428.1836.

实施例 5

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(喹啉-5-基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(喹啉-5-基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(喹啉-5-基)乙酰胺(化合物 4)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.68 (s, 1H, NHCO), 8.95 (s, 1H, ArH), 8.63 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, *J* = 6.51 Hz, 1H, ArH), 7.75 (d, *J* = 7.26 Hz, 1H, ArH), 7.71 (s, 2H, NH₂), 7.63 (q, *J* = 4.29 Hz, 1H, ArH), 7.48 (t, *J* = 7.35 Hz, 1H, ArH), 7.40 (t, *J* = 7.32 Hz, 1H, ArH), 7.03 (s, 2H, ArH), 5.78 (s, 2H, CH₂). MS (ESI): calcd. for C₂₀H₁₅N₇O₂ [M+H⁺] 386.1360 found 386.1297.

实施例 6

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(喹啉-4-基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(喹啉-4-基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(喹啉-4-基)乙酰胺(化合物 5)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.92 (s, 1H, NHCO), 8.97 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H, ArH), 8.64 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H, ArH), 7.97 (d, *J* = 7.91 Hz, 1H, ArH), 7.91-7.83 (m, 3H, ArH, NH₂), 7.65 (t, *J* = 7.25 Hz, 1H, ArH), 7.55 (t, *J* = 7.05 Hz, 1H, ArH), 7.49-7.38 (m, 2H, ArH), 7.05 (s, 2H, ArH), 5.73 (s, 2H, CH₂). MS (ESI): calcd. for C₂₀H₁₅N₇O₂ [M+H⁺] 386.1360 found 386.1287.

实施例 7

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(喹啉-3-基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(喹啉-3-基)乙酰胺, 得

淡黄色固体化合物，即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(喹啉-3-基)乙酰胺(化合物 6)。TLC 检测为一点，紫外灯 254nm 下有暗斑，365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.12 (s, 1H, NHCO), 8.97 (d, J = 2.43 Hz, 1H, ArH), 8.64 (d, J = 2.19 Hz, 1H, ArH), 7.93 (d, J = 8.28 Hz, 1H, ArH), 7.91-7.86 (m, 3H, ArH, NH₂), 7.65 (t, J = 6.90 Hz, 1H, ArH), 7.58 (t, J = 7.05 Hz, 1H, ArH), 7.49-7.38 (m, 2H, ArH), 7.04 (s, 2H, ArH), 5.71 (s, 2H, CH₂). MS (ESI): calcd. for C₂₀H₁₅N₇O₂ [M+H⁺] 386.1360 found 386.1358.

实施例 8

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(喹啉-2-基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法，实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(喹啉-2-基)乙酰胺，得淡黄色固体化合物，即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(喹啉-2-基)乙酰胺(化合物 7)。TLC 检测为一点，紫外灯 254nm 下有暗斑，365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.46 (s, 1H, NHCO), 8.33 (d, J = 9.03 Hz, 1H, ArH), 8.10 (d, J = 8.76 Hz, 1H, ArH), 7.88 (dd, J = 9.21, 16.30 Hz, 3H, ArH), 7.74 (t, J = 8.28 Hz, 1H), 7.36-7.54 (m, 3H, ArH), 7.01 (s, 2H, ArH), 6.84 (s, 1H, ArH), 5.75 (s, 2H, CH₂). MS (ESI): calcd. for C₂₀H₁₅N₇O₂ [M+H⁺] 386.1360 found 386.1361.

实施例 9

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(蔡-1-基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法，实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(蔡-1-基)乙酰胺，得淡黄色固体化合物，即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(蔡-1-基)乙酰胺(化合物 8)。TLC 检测为一点，紫外灯 254nm 下有暗斑，365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.47 (s, 1H, NHCO), 8.23 (d, J = 7.59 Hz, 1H, ArH), 7.86 (m, 3H, ArH), 7.79 (d, J = 7.92 Hz, 1H, ArH), 7.54-7.65 (m, 3H, ArH), 7.48 (t, J = 7.68 Hz, 2H, ArH), 7.40 (t, J = 7.92 Hz, 2H, ArH), 6.99 (s, 2H, NH₂), 5.78 (s, 2H, CH₂Cl). HR-MS (ESI): calcd. for C₂₁H₁₆N₆O₂ [M+H⁺] 385.1413 found 385.1409.

实施例 10

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(蔡-2-基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法，实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(蔡-2-基)乙酰胺，得淡黄色固体化合物，即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(蔡-2-基)乙酰胺(化合物 9)。TLC 检测为一点，紫外灯 254nm 下有暗斑，365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.81 (s, 1H, NHCO), 8.25 (d, J = 1.65 Hz, 1H, ArH), 7.91-7.83 (m, 4H, ArH, NH₂), 7.77 (d, J = 7.83 Hz, ArH), 7.61 (dd, J = 2.07 8.85 Hz, 1H, ArH), 7.48-7.38 (m, 4H, ArH), 7.05 (s, 2H, ArH), 5.67 (s, 2H, CH₂Cl).

实施例 11

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-苯基乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法，实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-苯基乙酰胺，得淡黄色固体化合物，即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-苯基乙酰胺(化合物 10)。TLC 检测为一点，紫外灯 254nm 下有暗斑，365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.51 (s, 1H, NHCO), 7.88 (d, J = 7.83 Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, J = 7.89 Hz, 1H, ArH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.39-7.47 (m, 2H, ArH), 7.32 (t, J = 7.68 Hz, 2H, ArH), 7.07 (t, J = 7.29 Hz, 1H, ArH), 6.98 (s, 2H, NH₂), 6.81 (s, 1H, ArH), 5.69 (s, 2H, CH₂). HR-MS (ESI): calcd. for C₁₇H₁₄N₆O₂ [M+H⁺] 335.1521 found 334.1245.

实施例 12

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(2-氟苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法，实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氟-*N*-(2-氯苯基)乙酰胺，得

奶白色固体化合物,即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(2-氟苯基)乙酰胺(化合物 11)。TLC 检测为一点,紫外灯 254nm 下有暗斑,365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H, NHCO), 8.33 (dd, J = 7.92, 12.66 Hz, 1H, ArH), 7.38-7.49 (m, 2H, ArH), 7.32 (t, J = 7.68 Hz, 1H, ArH), 7.17 (s, 2H, ArH), 7.41 (d, J = 8.04 Hz, ArH), 7.03 (s, 2H, NH₂), 5.69 (s, 2H, CH₂)。HR-MS (ESI): calcd. for C₁₇H₁₃FN₆O₂ [M+H⁺] 353.1157 found 353.1164.

实施例 13

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(2-氯苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法,实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(2-氯苯基)乙酰胺,得淡黄色固体化合物,即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(2-氯苯基)乙酰胺(化合物 12)。TLC 检测为一点,紫外灯 254nm 下有暗斑,365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.09 (s, 1H, NHCO), 7.84 (dd, J = 7.53, 16.88 Hz, 2H, ArH), 7.67 (d, J = 8.03 Hz, 1H, ArH), 7.36-7.53 (m, 3H, ArH, NH₂), 7.31 (t, J = 7.55 Hz, 1H, ArH), 7.20 (t, J = 7.68 Hz, 1H, ArH), 6.96 (s, 2H, ArH), 5.68 (s, 2H, CH₂Cl)。HR-MS (ESI): calcd. for C₁₇H₁₃ClN₆O₂ [M+H⁺] 369.0867 found 369.0862.

实施例 14

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(3-氟苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法,实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(3-氟苯基)乙酰胺,得淡黄色固体化合物,即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(3-氟苯基)乙酰胺(化合物 13)。TLC 检测为一点,紫外灯 254nm 下有暗斑,365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.99 (s, 1H, NHCO), 7.86 (dd, J = 7.29, 12.51 Hz, 2H, ArH), 7.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H, ArH), 7.34-7.47 (m, 4H, ArH, NH₂), 7.02 (s, 2H, ArH), 6.87-6.94 (m, 1H, ArH), 5.62 (s, 2H, CH₂Cl)。HR-MS (ESI): calcd. for C₁₈H₁₆N₆O₂ [M+H⁺] 353.1162 found 353.1171.

实施例 15

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(3-氯苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法,实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(3-氯苯基)乙酰胺,得淡黄色固体化合物,即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(3-氯苯基)乙酰胺(化合物 14)。TLC 检测为一点,紫外灯 254nm 下有暗斑,365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.12 (s, 1H, NHCO), 8.61 (s, 1H, ArH), 7.86-7.98 (m, 4H, ArH), 7.66 (t, J = 8.19 Hz, 1H, ArH), 7.40-7.51 (m, 2H, ArH), 7.06 (s, 2H, NH₂), 5.67 (s, 2H, CH₂)。HR-MS (ESI): calcd. for C₁₇H₁₃ClN₆O₂ [M+H⁺] 369.0861 found 369.0863.

实施例 16

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(3-溴苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法,实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(3-溴苯基)乙酰胺,得淡黄色固体化合物,即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(3-氟苯基)乙酰胺(化合物 15)。TLC 检测为一点,紫外灯 254nm 下有暗斑,365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.81 (s, 1H, NHCO), 7.85-7.94 (m, 3H, ArH), 7.39-7.53 (m, 3H, ArH), 7.30-7.35 (m, 2H, ArH), 7.06 (s, 2H, NH₂), 5.63 (s, 2H, CH₂)。HR-MS (ESI): calcd. for C₁₇H₁₃BrN₆O₂ [M+H⁺] 415.0356 found 415.1521.

实施例 17

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(3-甲基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法,实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(3-甲基苯基)乙酰胺,得淡黄色固体化合物,即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(3-甲基苯基)乙酰胺(化合物 16)。TLC 检测为一点,紫外灯 254nm 下有暗斑,365nm 下无荧光。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.49 (s, 1H, NHCO), 7.85 (dd, $J = 7.23, 17.22$ Hz, 2H, ArH), 7.33-7.47 (m, 4H, ArH, NH_2), 7.17-7.22 (t, $J = 7.68$ Hz, 1H, ArH), 7.02 (s, 2H, ArH), 6.89 (d, $J = 7.53$ Hz, 1H, ArH), 5.58 (s, 2H, CH_2Cl), 2.26 (s, 3H, CH_3). HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 349.1383 found 349.1413.

实施例 18

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙酰胺(化合物 17)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.57 (s, 1H, NHCO), 7.85 (dd, $J = 7.41, 15.02$ Hz, 2H, ArH), 7.48-7.36 (m, 2H, ArH), 7.29 (t, $J = 2.13$ Hz, 1H, ArH), 7.23 (t, $J = 8.13$ Hz, 1H, ArH), 7.11 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H, ArH), 7.03 (s, 2H, ArH), 6.65 (dd, $J = 2.34, 7.92$ Hz, 1H, ArH), 5.59 (s, 2H, CH_2Cl).

实施例 19

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-硝基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-N-(3-硝基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-硝基苯基)乙酰胺(化合物 18)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.80 (s, 1H, NHCO), 7.88 (dd, $J = 7.89, 21.44$ Hz, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.39-7.50 (m, 4H, ArH), 7.17 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H, ArH), 7.05 (s, 2H, NH_2), 5.63 (s, 2H, CH_2). HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 380.1102 found 380.1106.

实施例 20

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-氰基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-N-(3-氰基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-氰基苯基)乙酰胺(化合物 19)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.01 (s, 1H, NHCO), 7.88 (dd, $J = 7.89, 21.44$ Hz, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.39-7.50 (m, 4H, ArH), 7.17 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H, ArH), 7.05 (s, 2H, NH_2), 5.63 (s, 2H, CH_2). HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 380.1102 found 380.1106.

实施例 21

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-乙酰氨基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-N-(3-乙酰氨基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-乙酰氨基苯基)乙酰胺(化合物 22)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.61 (s, 1H, NHCO), 9.97 (s, 1H, ArH), 7.95 (s, 1H, ArH), 7.88 (dd, $J = 7.50, 12.81$ Hz, 2H, ArH), 7.44-7.50 (m, 1H, ArH), 7.37-7.43 (m, 1H, ArH), 7.30-7.33 (m, 1H, ArH), 7.20-7.28 (m, 2H, ArH), 7.05 (s, 2H, NH_2), 5.61 (s, 2H, CH_2), 2.05 (s, 3H, CH_3). HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 392.1466 found 392.1476.

实施例 22

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-乙酰基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-N-(3-乙酰基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-乙酰基苯基)乙酰胺(化合物 20)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.85 (s, 1H, NHCO), 8.21 (s, 1H, ArH), 7.87 (dd, $J = 8.58,$

20.55 Hz, 3H, ArH), 7.71 (d, $J = 7.62$ Hz, 1H, ArH), 7.41-7.53 (m, 3H, ArH), 7.07 (s, 2H, NH_2), 5.64 (s, 2H, CH_2), 2.56 (s, 3H, CH_3). HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 377.1357 found 377.1362.

实施例 23

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(3-甲氧羰基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(3-甲氧羰基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(3-甲氧羰基苯基)乙酰胺 (化合物 21)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.84 (s, 1H, NHCO), 8.29 (s, 1H, ArH), 7.79- 7.90 (m, 3H, ArH), 7.67 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H, ArH), 7.37-7.51 (m, 3H, ArH), 7.03 (s, 2H, NH_2), 5.62 (s, 2H, CH_2), 3.83 (s, 3H, CH_3). HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 393.1306 found 393.1314.

实施例 24

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-氯苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(4-氯苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-氯苯基)乙酰胺 (化合物 23)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.71 (s, 1H, NHCO), 7.86 (dd, $J = 8.13, 11.36$ Hz, 2H, ArH), 7.57-7.36 (m, 4H, ArH, NH_2), 7.02 (s, 2H, ArH), 5.59 (s, 2H, CH_2Cl). HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 369.0867 found 369.0866.

实施例 25

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-溴苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(4-溴苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-溴苯基)乙酰胺 (化合物 24)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.70 (s, 1H, NHCO), 7.85 (dd, $J = 7.59, 13.50$ Hz, 2H, ArH), 7.60 (d, $J = 8.85$ Hz, 2H, ArH), 7.45 - 7.36 (m, 4H, ArH, NH_2), 7.01 (s, 2H, ArH), 5.59 (s, 2H, CH_2Cl). HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 415.0341 found 415.0338.

实施例 26

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-甲基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(4-甲基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-甲基苯基)乙酰胺 (化合物 25)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.46 (s, 1H, NHCO), 7.85 (dd, $J = 7.44, 15.95$ Hz, 2H, ArH), 7.36-7.47 (m, 4H, ArH, NH_2), 7.12 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H, ArH), 7.02 (s, 2H, ArH), 5.57 (s, 2H, CH_2Cl), 2.25 (s, 3H, CH_3). HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 349.1408 found 349.1397.

实施例 27

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-甲氧基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(4-甲氧基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-甲氧基苯基)乙酰胺 (化合物 26)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.41 (s, 1H, NHCO), 7.84 (dd, $J = 7.26, 16.38$ Hz, 2H, ArH),

7.48 (d, $J = 9.09$ Hz, ArH), 7.03 (s, 2H, NH_2), 6.89 (d, $J = 9.09$ Hz, 2H, ArH), 5.56 (s, 2H, CH_2Cl), 3.72 (s, 3H, OCH_3).HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 365.1362 found 365.1357.

实施例 28

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(4-乙酰基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(4-乙酰基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(4-乙酰基苯基)乙酰胺 (化合物 27)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.87 (s, 1H, NHCO), 7.94 (d, $J = 8.76$ Hz, 2H, ArH), 7.86 (dd, $J = 7.44, 14.81$ Hz, 2H, ArH), 7.71 (d, $J = 8.79$ Hz, 2H, ArH), 7.37-7.48 (m, 2H, ArH), 7.01 (s, 2H, NH_2), 5.63 (s, 2H, CH_2Cl), 2.53 (s, 3H, CH_3).HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 377.1362 found 377.1356.

实施例 29

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(4-甲氧羰基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(4-乙酰基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(4-乙酰基苯基)乙酰胺 (化合物 28)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.87 (s, 1H, NHCO), 7.93 (d, $J = 8.79$ Hz, 2H, ArH), 7.85 (dd, $J = 7.53, 15.90$ Hz, 2H, ArH), 7.71 (d, $J = 8.88$ Hz, 2H, ArH), 7.36-7.48 (m, 2H, ArH), 6.98 (s, 2H, NH_2), 5.63 (s, 2H, CH_2Cl), 3.83 (s, 3H, CH_3).HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 393.1311 found 393.1307.

实施例 30

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(4-硝基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(4-硝基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(4-硝基苯基)乙酰胺 (化合物 29)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.20 (s, 1H, NHCO), 8.24 (d, $J = 9.27$ Hz, 2H, ArH), 7.81-7.90 (m, 4H, ArH, NH_2), 7.37-7.48 (m, 2H, ArH), 7.01 (s, 2H, ArH), 5.66 (s, 2H, CH_2Cl).HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 380.1107 found 380.1108.

实施例 31

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(4-氨基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(4-氨基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(4-硝基苯基)乙酰胺 (化合物 30)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.85 (d, $J = 7.05$ Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, $J = 7.77$ Hz, 1H, ArH), 7.37-7.43 (m, 3H, ArH, NH_2), 7.18 (d, $J = 5.79$ Hz, 2H, ArH), 6.94 (s, 2H, ArH), 6.50 (d, $J = 5.82$ Hz, 1H, ArH) 5.51 (s, 2H, CH_2Cl), 4.81 (s, 2H, NH_2).HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 350.1365 found 350.1349.

实施例 32

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(4-异丙基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(4-异丙基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(4-异丙基苯基)乙酰胺。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.47 (s, 1H, NHCO), 7.84 (dd, $J = 7.53, 17.40$ Hz, 2H, ArH), 7.38-7.49 (m,

4H, ArH, NH₂), 7.19 (s, 1H, ArH), 7.16 (s, 1H, ArH), 7.02 (s, 2H, ArH), 5.57 (s, 2H, CH₂Cl), 2.79-2.88 (m, 1H, CH), 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.16 (s, 3H, CH₃). HR-MS (ESI): calcd. for C₁₈H₁₆N₆O₂ [M+H⁺] 377.2726 found 377.1703.

实施例 33

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-乙酰氨基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(4-乙酰氨基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-乙酰氨基苯基)乙酰胺 (化合物 31)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.48 (s, 1H, NHCOCH₂), 9.89 (s, 1H, NHCOCH₃), 7.81-7.88 (m, 2H, ArH), 7.38-7.49 (m, 6H, ArH, NH₂), 7.02 (s, 2H, ArH), 5.57 (s, 2H, CH₂Cl), 2.02 (s, 3H, CH₃). HR-MS (ESI): calcd. for C₁₈H₁₆N₆O₂ [M+H⁺] 392.1471 found 392.1453.

实施例 34

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-联苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(4-联苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-联苯基)乙酰胺。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.70 (s, 1H, NHCO), 7.87 (t, *J* = 8.64 Hz, 2H, ArH), 7.70-7.63 (m, 6H, ArH, ArH), 7.49-7.33 (m, 5H, ArH), 7.04 (s, 2H, ArH), 5.62 (s, 2H, CH₂Cl).

实施例 35

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙酰胺

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙酰胺 (化合物 35)。TLC 检测为一点, 紫外灯 254nm 下有暗斑, 365nm 下无荧光。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.43 (s, 1H, NHCO), 7.87 (d, *J* = 7.26 Hz, 1H, ArH), 7.78 (d, *J* = 7.47 Hz, 1H, ArH), 7.36-7.48 (m, 2H, ArH), 6.96 (s, 4H, ArH, NH₂), 5.57 (s, 2H, CH₂Cl), 3.72 (s, 6H, OCH₃, OCH₃), 3.63 (s, 3H, OCH₃). HR-MS (ESI): calcd. for C₁₈H₁₆N₆O₂ [M+H⁺] 425.1573 found 425.1558.

实施例 36

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙酰胺 (化合物 32)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.49 (s, 1H, NHCO), 7.84 (dd, *J* = 7.62, 15.69 Hz, 2H, ArH), 7.47-7.36 (m, 2H, ArH), 7.24 (d, *J* = 1.95 Hz, 1H, ArH), 7.02 (s, 2H, NH₂), 6.97 (dd, *J* = 2.07, 8.40 Hz, 1H, ArH), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 5.98 (s, 2H, OCH₂O), 5.55 (s, 2H, CH₂Cl). HR-MS (ESI): calcd. for C₁₈H₁₄N₆O₄ [M+H⁺] 379.1149 found 379.1158.

实施例 37

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(2,3-二甲基苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(2,3-二甲基苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(2,3-二甲基苯基)乙酰胺 (化合物 33)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.94 (s, 1H, NHCO), 7.86 (dd, *J* = 4.74, 7.82 Hz, 2H, ArH), 7.48 (t, *J* = 6.90 Hz, 1H, ArH), 7.36 (t, *J* = 6.87 Hz, 1H,

ArH), 7.08 (t, $J = 3.18$ Hz, 1H, ArH), 7.01-7.04 (m, 4H, ArH, NH_2), 5.62 (s, 2H, CH_2Cl), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.13 (s, 3H, CH_3). HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 363.1564 found 363.1574.

实施例 38

2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(2,3-二氟苯基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(2,3-二氟苯基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(2,3-二氟苯基)乙酰胺 (化合物 34)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.66 (s, 1H NHCO), 7.90 (t, $J = 8.34$ Hz, 1H, ArH), 7.69 (t, $J = 7.65$ Hz, 1H, ArH), 7.40- 7.52 (m, 2H, ArH), 7.21 (dd, $J = 9.18$, 15.80 Hz, 2H, ArH), 7.05 (s, 2H, NH_2), 5.73 (s, 2H, CH_2). HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 379.1149 found 379.1158.

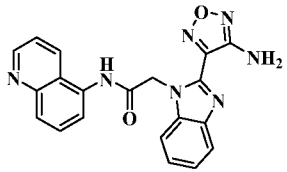
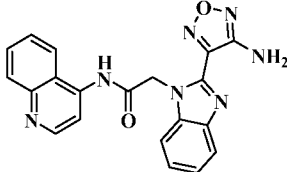
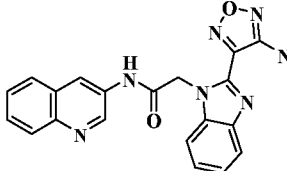
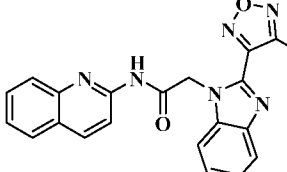
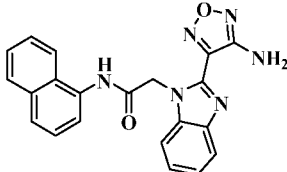
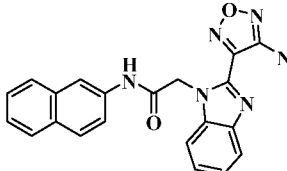
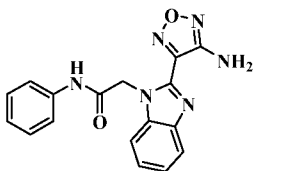
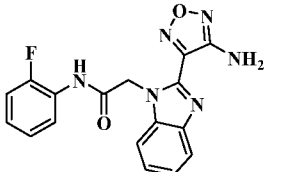
实施例 39

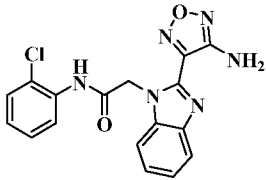
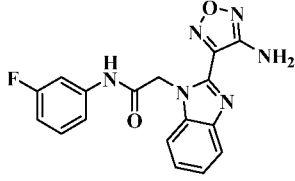
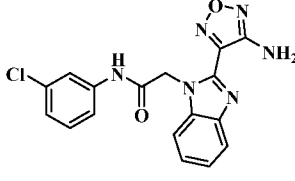
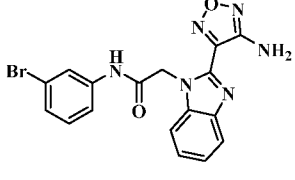
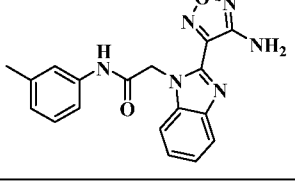
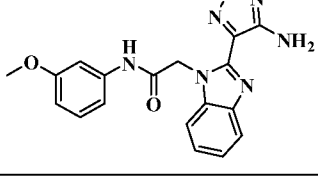
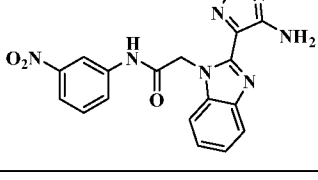
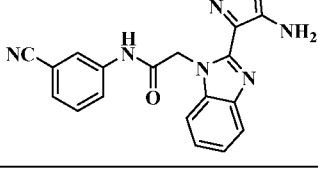
2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-溴萘-1-基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的合成方法, 实施例 1 中的中间体 2 替换为 2-氯-*N*-(4-溴萘-1-基)乙酰胺, 得淡黄色固体化合物, 即为 2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-*N*-(4-溴萘-1-基)乙酰胺 (化合物 36)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.65 (s, 1H NHCO), 8.33 (dd, $J = 4.38$, 5.64 Hz, 1H, ArH), 8.17 (dd, $J = 2.40$, 6.44 Hz, 1H, ArH), 7.92 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H, ArH), 7.87 (dd, $J = 3.06$, 8.02 Hz, 2H, ArH), 7.72- 7.76 (m, 2H, ArH), 7.58 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H, ArH), 7.48 (t, $J = 7.98$ Hz, 1H, ArH), 7.41 (d, $J = 8.04$ Hz, 1H, ArH), 7.04 (s, 2H, NH_2), 5.79 (s, 2H, CH_2). HR-MS (ESI): calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrN}_6\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 463.0513 found 463.0513.

实施例 1-39 中合成的化合物结构式

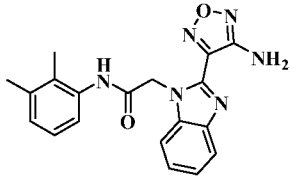
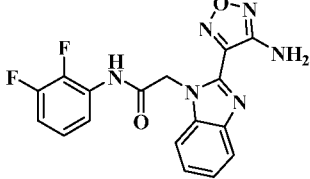
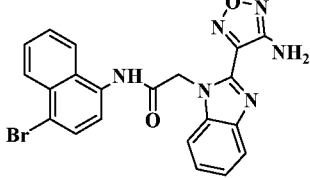
实施例化合物	结构式	名称
实施例 1 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-1-基)- <i>N</i> -(2-甲基喹啉-6-基)乙酰胺
实施例 2 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-1-基)- <i>N</i> -(喹啉-6-基)乙酰胺
实施例 3 化合物		3-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-1-基)- <i>N</i> -(喹啉-6-基)丙酰胺
实施例 4 化合物		5-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-1-基)- <i>N</i> -(喹啉-6-基)戊酰胺

实施例 5 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(喹啉-5-基)乙酰胺
实施例 6 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(喹啉-4-基)乙酰胺
实施例 7 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(喹啉-3-基)乙酰胺
实施例 8 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(喹啉-2-基)乙酰胺
实施例 9 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(萘-1-基)乙酰胺
实施例 10 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(萘-2-基)乙酰胺
实施例 11 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-苯基乙酰胺
实施例 12 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-氟苯基)乙酰胺

实施例 13 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-氯苯基)乙酰胺
实施例 14 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺
实施例 15 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-氯苯基)乙酰胺
实施例 16 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-溴苯基)乙酰胺
实施例 17 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-甲基苯基)乙酰胺
实施例 18 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺
实施例 19 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-硝基苯基)乙酰胺
实施例 20 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-氰基苯基)乙酰胺

实施例 21 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-乙酰基苯基)乙酰胺
实施例 22 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-甲氧羰基苯基)乙酰胺
实施例 23 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3-乙酰氨基苯基)乙酰胺
实施例 24 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-氯苯基)乙酰胺
实施例 25 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-溴苯基)乙酰胺
实施例 26 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-甲基苯基)乙酰胺
实施例 27 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-甲氧基苯基)乙酰胺
实施例 28 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-乙酰基苯基)乙酰胺

实施例 29 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-甲氧羰基苯基)乙酰胺
实施例 30 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-硝基苯基)乙酰胺
实施例 31 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-氨基苯基)乙酰胺
实施例 32 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-异丙基苯基)乙酰胺
实施例 33 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-乙酰氨基苯基)乙酰胺
实施例 34 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-联苯基苯基)乙酰胺
实施例 35 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙酰胺
实施例 36 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙酰胺

实施例 37 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2,3-二甲基苯基)乙酰胺
实施例 38 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2,3-二氟苯基)乙酰胺
实施例 39 化合物		2-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-溴萘-1-基)乙酰胺

下面是本发明部分化合物药效学试验及结果：

胆碱酯酶抑制活性的测定：

药品与试剂：待测化合物、AChE (E.C.3.1.1.7, Type VI-S, 选自电鳗)、BuChE (E.C.3.1.1.8, 选自马血清)、5, 5'-二硫双(2-硝基苯甲酸) (DTNB)、乙酰硫代胆碱(ATC)碘化物以及丁酰硫代胆碱 (BTC) 碘化物均购于西格玛公司；阳性对照他克林盐酸盐 (9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine hydrochloride hydrate)购自 BioTrend 公司。

仪器：THERMO Varioskan Flash 全波长多功能酶标仪。

实验方法：

(1) 配制缓冲液：13.6 g 磷酸二氢钾溶于 1L 水中，以氢氧化钾调节 pH = 8 ± 0.1。溶液于 4 °C 保存，备用。

(2) 配制 0.01 M DTNB 溶液：将 0.396 g DTNB 及 0.15 g 碳酸氢钠溶于 100 mL 水中制得 0.01 M DTNB 溶液，于-30 °C 保存，备用。

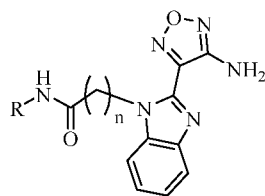
(3) 配制 0.075 M ATC、BTC 溶液：将 0.217 g ATC 溶于 10 mL 水中制得 0.075 M ATC 及 BTC 溶液，于-30 °C 保存，备用；将 0.237 g BTC 溶于 10 mL 水中制得 0.075 M BTC 溶液，于-30 °C 保存，备用。

(4) 配制 AChE、BuChE 溶液：将 5000 单位的 AChE 溶于 1 mL 1%的凝胶溶液中，然后用水稀释至 100 mL 制得浓度为 5 单位/mL 的 AChE 溶液，于-30 °C 保存，备用；将 5000 单位的 BuChE 溶于 1 mL 1%的凝胶溶液中，然后用水稀释至 100 mL 制得浓度为 5 单位/mL 的 BuChE 溶液，于-30 °C 保存，备用。

(5) 配制受试物溶液：将受试化合物溶于乙醇中以制得浓度为 10⁻³ M 的溶液(乙醇不影响测试结果)，然后用水稀释分别制得浓度为 10⁻⁴、10⁻⁵、10⁻⁶、10⁻⁷、10⁻⁸、10⁻⁹、10⁻¹⁰ M 的溶液。

实验开始前，所用溶液均加温至室温，并将 AChE，BuChE 溶液用水稀释一倍制成浓度为 2.5 单位/mL 的酶溶液。用空白缓冲液 (3 mL) 测得背景紫外吸收。先将 100 μL 受试化合物溶液、100 μL DTNB 溶液、100 μL 酶溶液加至 3 mL 缓冲液中，待加入 20 μL ATC 或 BTC 溶液触发反应后立即计时并同时快速混匀测试溶液，2 min 后于 412 nm 波长下测量紫外吸收度。空白对照组用等容积的水代替受试物溶液测得。所有测试均平行操作三次。以空白对照组的紫外吸收值作为 100%，记录受试化合物在各个浓度下的吸光度 (OD 值)，所得结果

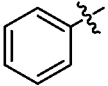
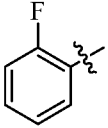
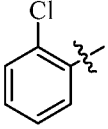
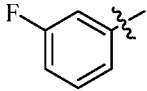
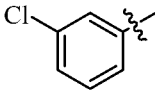
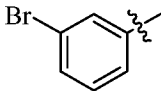
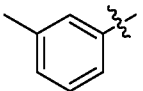
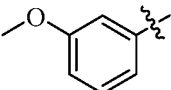
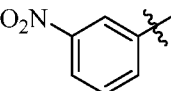
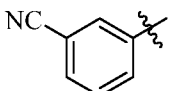
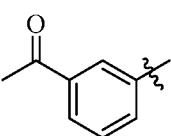
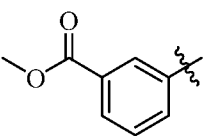
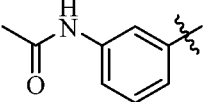
用 GraphPad Prism™ (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) 软件以非线性衰退分析模式 (non-linear regression analysis model) 计算得相应的 IC₅₀ 值, 如表 1 所示。

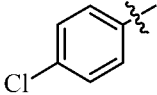
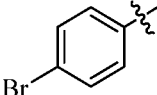
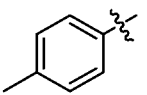
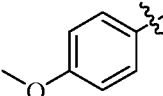
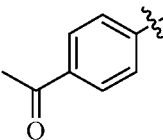
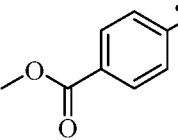
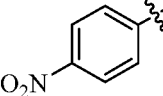
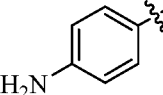
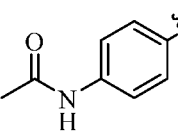
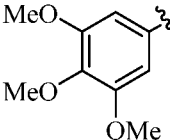
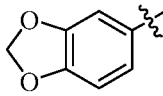
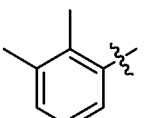


(I)

表 1 各化合物对 eqBuChE 的测试结果

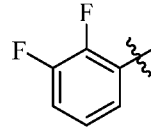
化合物 (化合物编号与实施例编号对应)	n	R	IC ₅₀ (nM) ± SEM
			eqBuChE
化合物 1	1		0.177 ± 0.029
化合物 2	1		0.705 ± 0.213
化合物 3	2		0.253 ± 0.105
化合物 5	1		0.920 ± 0.336
化合物 6	1		0.051 ± 0.010
化合物 7	1		0.020 ± 0.006
化合物 8	1		0.507 ± 0.132
化合物 9	1		0.044 ± 0.013
化合物 10	1		0.352 ± 0.180

化合物 11	1		2.960 ± 0.438
化合物 12	1		0.124 ± 0.041
化合物 13	1		2.732 ± 1.297
化合物 14	1		1.043 ± 0.319
化合物 15	1		0.033 ± 0.012
化合物 16	1		1.125 ± 0.494
化合物 17	1		0.236 ± 0.059
化合物 18	1		1.711 ± 0.735
化合物 19	1		0.031 ± 0.003
化合物 20	1		0.051 ± 0.012
化合物 21	1		0.191 ± 0.048
化合物 22	1		0.027 ± 0.013
化合物 23	1		0.083 ± 0.022

化合物 24	1		68.78 % ^e
化合物 25	1		60.49 %
化合物 26	1		10.290 ± 8.231
化合物 27	1		15.03 %
化合物 28	1		2.267 ± 0.216
化合物 29	1		5.376 ± 0.816
化合物 30	1		0.295 ± 0.048
化合物 31	1		48.29 %
化合物 33	1		6.538 ± 1.220
化合物 35	1		6.643 ± 2.276
化合物 36	1		2.206 ± 1.133
化合物 37	1		0.326 ± 0.075

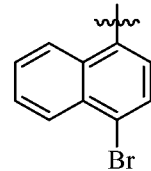
化合物 38

1

 0.270 ± 0.090

化合物 39

1

 0.006 ± 0.003

^a表示化合物在 10 μM 浓度下对靶标的抑制率

表 1 中的化合物都表现出了对 BuChE 较好的抑制活性(其中化合物 7 的 BuChE 抑制活性为 20 nM, 化合物 39 的 BuChE 抑制活性更好达到了 6 nM), 对 AChE 没有抑制活性(10 μM 浓度下的抑制率小于 10%), 说明该系列化合物有极高的选择性。在 AD 早期, 80% 的 ACh 由 AChE 负责水解, BuChE 几乎无作用, 随着病程的加重, AChE 的水平下降, 功能几乎丧失, 此时, BuChE 的水平及功能相对提升, 取代 AChE 成为 ACh 的主要代谢酶。因此, 对于重度 AD 的治疗, BuChE 的抑制活性尤为重要。为防止化合物对外周 AChE 造成影响而产生不必要的外周胆碱样副作用, 开发选择性 BuChE 抑制剂具有重大意义。本发明所涉及化合物对 BuChE 有很好的抑制活性和极高的选择性, 有望对轻度及重度 AD 产生很好的疗效。

Morris 水迷宫研究小鼠行为学研究

仪器: Panlab SMART 3.0 行为学视频分析仪

动物: 成年雄性 ICR 小鼠(8-10 周, 体重 20-25 克)购自扬州大学医学中心。

试剂: 氢溴酸东莨菪碱购自阿拉丁试剂公司(S107418, 上海), 他克林(纯度>95%), 化合物 1、化合物 6、化合物 7、化合物 9。

实验方法: 将 56 只小鼠随机分为 7 组(每组 8 只小鼠): 对照组, 模型组, 他克林组, 化合物 1 处理组, 化合物 6 处理组、化合物 7 处理组、化合物 9 处理组。将他克林, 化合物 1, 化合物 6, 化合物 7, 化合物 9 分别溶于 CMC-Na 溶液(0.5g CMC-Na, 100mL 蒸馏水), 进行灌胃给药(15mg/kg 体重)。30min 后, 模型组, 他克林组, 化合物 1 处理组, 化合物 6 处理组、化合物 7 处理组、化合物 9 处理组小鼠腹腔注射东莨菪碱(1mg/kg), 对照组小鼠腹腔注射生理盐水。通过水迷宫测试小鼠的认知功能和记忆能力。在一个圆形水池(直径 120cm, 高 60cm)中固定一个逃生平台(直径 10cm), 平台上固定一个 5cm 高的小旗子, 水池中填充高度为 40cm 的水, 并且保持温度在 25 $^{\circ}\text{C}$ 组成水迷宫。服药第 1-2 天将小鼠放在逃生平台进行训练, 第 3-5 天将平台放置到水下 1cm, 对小鼠进行训练, 最后一天(第 6 天)将平台移走, 对小鼠进行评估, 记录小鼠到达平台所在位置的时间, 轨迹及速度。实验结果如表 2、图 1、图 2 所示。

表 2 小鼠到达平台所在位置时间

组别	对照组	模型组	他克林组	化合物 1 处理组	化合物 6 处理组	化合物 7 处理组	化合物 9 处理组
到达时间 (s)	5.79 $\pm$ 1.20	42.01 $\pm$ 5.64 #####	18.23 $\pm$ 2.33 **	17.47 $\pm$ 3.06 **	13.73 $\pm$ 2.54 ***	11.27 $\pm$ 1.43 ***	10.24 $\pm$ 1.79 ****

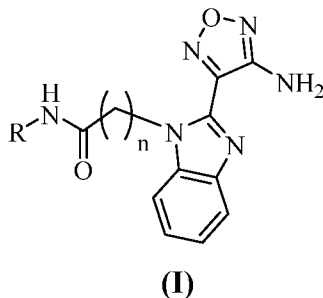
#####表示有显著性差异, P 值<0.0001; **表示有显著性差异, P 值<0.01; ***表示有显著性差异, P 值<0.001; ****表示有显著性差异, P 值<0.0001;

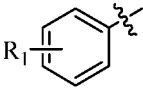
结果分析: 结合表 2、图 1、图 2 可知, 与对照组相比, 模型组小鼠到达平台的平均时间有显著性提高, 表明东莨菪碱会导致小鼠记忆缺陷, 同时表明造模成功。相对于模型组, 他克

林组所耗时间和距离都显著降低，表明他克林对于小鼠的记忆和认知功能有明显改善。而化合物 1 处理组、化合物 6 处理组、化合物 7 处理组、化合物 9 处理组的小鼠到达平台时间和距离都显著低于模型组，并且低于他克林组，表明化合物 1、化合物 6、化合物 7、化合物 9 对小鼠记忆和认知功能都有所改善，并且效果都优于他克林。除此之外，从图 2A-G 中可以看出，模型组小鼠的轨迹相对于空白组明显更混乱；他克林组小鼠经过的路径相比较模型组混乱度有所降低，表明他克林对于小鼠的记忆和认知功能有所改善；化合物 1 处理组、化合物 6 处理组、化合物 7 处理组、化合物 9 处理组小鼠到达平台所经过的轨迹混乱程度明显低于模型组，并优于他克林组，说明化合物 1、化合物 6、化合物 7、化合物 9 对小鼠的记忆和认知功能改善效果比较明显，且要优于他克林。

权利要求书

1、一类如式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐：

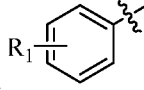


其中 n 为 1~4 整数； R 代表  或 R_2 取代的萘基或喹啉，

其中， R_1 代表任意取代的羟基、卤素、 $C_1\sim C_4$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧羰基、 $C_1\sim C_4$ 酰基、苯基、 $-O(CH_2)_mO-$ 、氰基、硝基或 $-NR_3R_4$ ，其中， m 为 1 或 2， R_3 、 R_4 各自独立地代表氢或 $C_1\sim C_3$ 烷基；

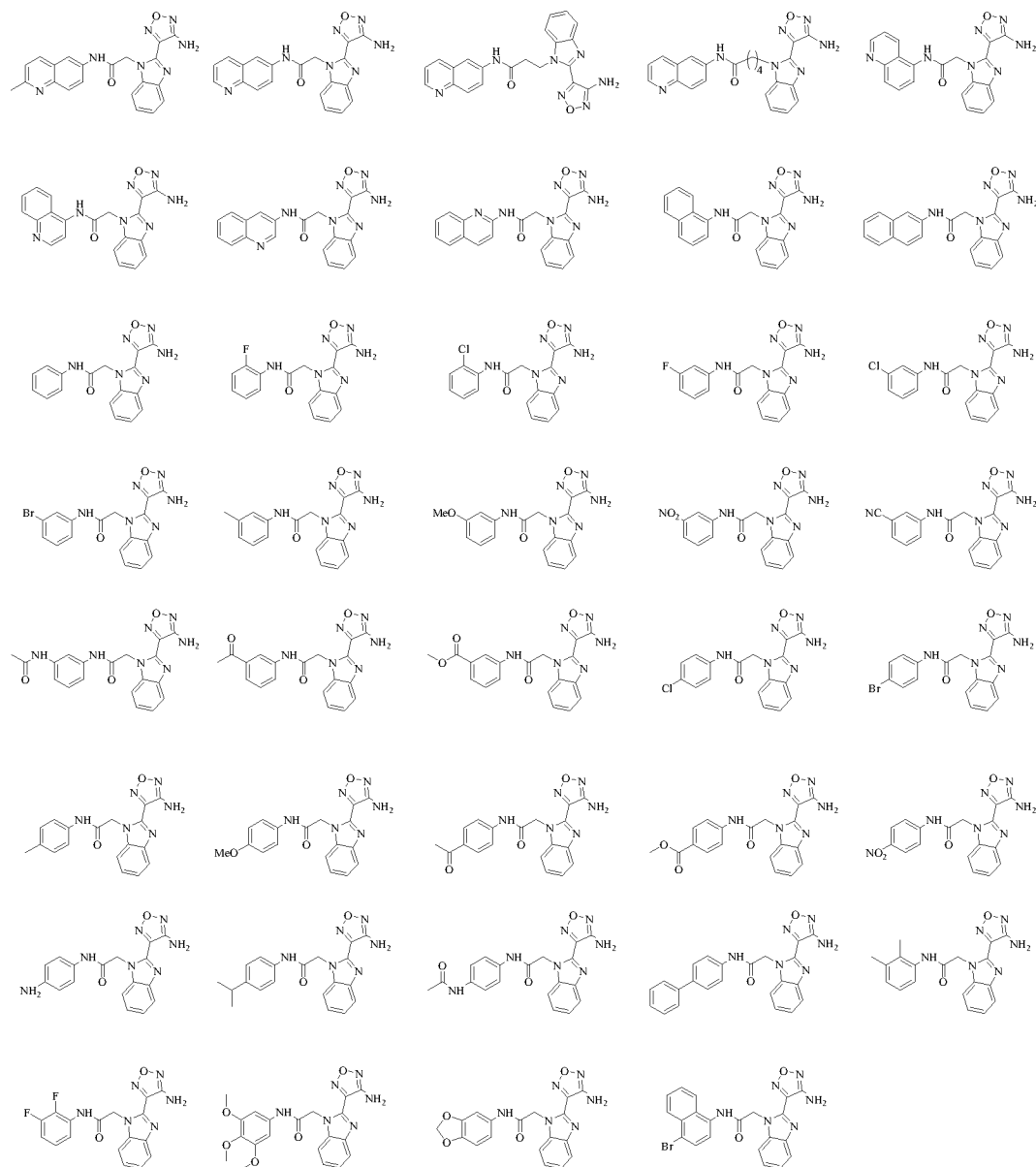
R_2 代表氢、卤素或任意取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基。

2、根据权利要求 1 所述的一类如式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的

盐，其特征在于 n 为 1、2 整数， R 代表  或 R_2 取代的萘基或喹啉，其中， R_1 选自任意取代的氟、氯、溴、甲基、异丙基、甲氧基、甲氧羰基、乙酰基、乙酰氨基、苯基、 $-OCH_2O-$ 、氰基、硝基或 $-NR_3R_4$ ， R_3 、 R_4 独立的选自氢或甲基； R_2 选自氢、甲基或溴。

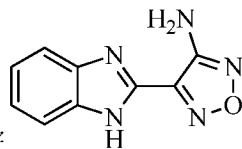
3、根据权利要求 2 所述的一类如式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于 n 为 1、2 整数， R 选自对位硝基、甲基单取代或间位单取代或多取代苯基、未取代、甲基或溴取代的萘基或喹啉。

4、根据权利要求 2 所述的一类如式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于所述的化合物选自以下任意一种化合物：



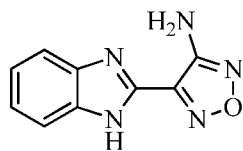
5、根据权利要求1所述的一类如式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于所述的药学上可接受的盐选自盐酸盐、马来酸盐、枸橼酸盐；式(I)所示化合物药学上可接受的盐具有与式(I)所示化合物同样或更好的药效活性。

6、权利要求1所述的如式(I)所示的化合物的制备方法，其特征在于包括：以 2-氰甲基苯并咪唑为起始原料，经亚硝酸钠、盐酸羟胺两步反应得到 4-(1H-

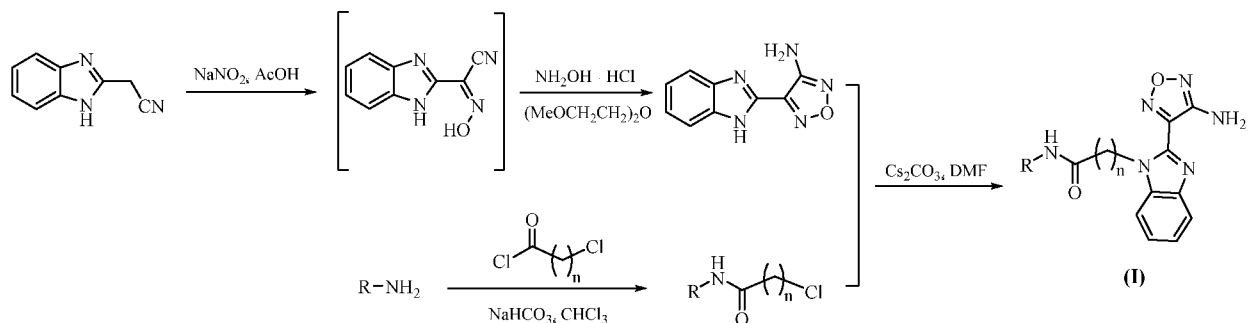


苯并[d]咪唑-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺；不同环系、不同取代的芳胺分别与氯乙酰氯、3-氯丙酰氯、4-氯丁酰氯或 5-氯戊酰氯反应形成相应的酰

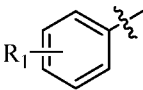
胺中间体
$$\text{R}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{Cl}$$
，而后和 4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-胺



反应制备得到如式 (I) 所示的具有抗阿尔茨海默氏病的选择性丁酰胆碱酯酶抑制剂，反应路线如下：



；

其中 n 为 1~4 整数； R 代表  或 R_2 取代的萘基或喹啉，

R_1 代表任意取代的羟基、卤素、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、卤素取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧羰基、 $C_1 \sim C_4$ 酰基、苯基、 $-O(CH_2)_mO-$ 、氰基、硝基或 $-NR_3R_4$ ，其中， m 为 1 或 2， R_3 、 R_4 各自独立地代表氢或 $C_1 \sim C_3$ 烷基；

R_2 代表氢、或任意取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基。

7、权利要求 1 所述的式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗阿尔茨海默氏病药物中的应用。

8、根据权利要求 7 所述的应用，其特征在于所述的药物以式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐为有效成分或主要有效成分，与药学上可接受的载体制成药物制剂；所述的药物制剂为片剂、胶囊、粉剂、糖浆、液剂、悬浮剂或针剂。

9、一种预防或治疗阿尔茨海默氏病药用组合物，其特征在于含有权利要求 1-4 中任意一项所述的式 (I) 所示的化合物。

小鼠到达平台的时间

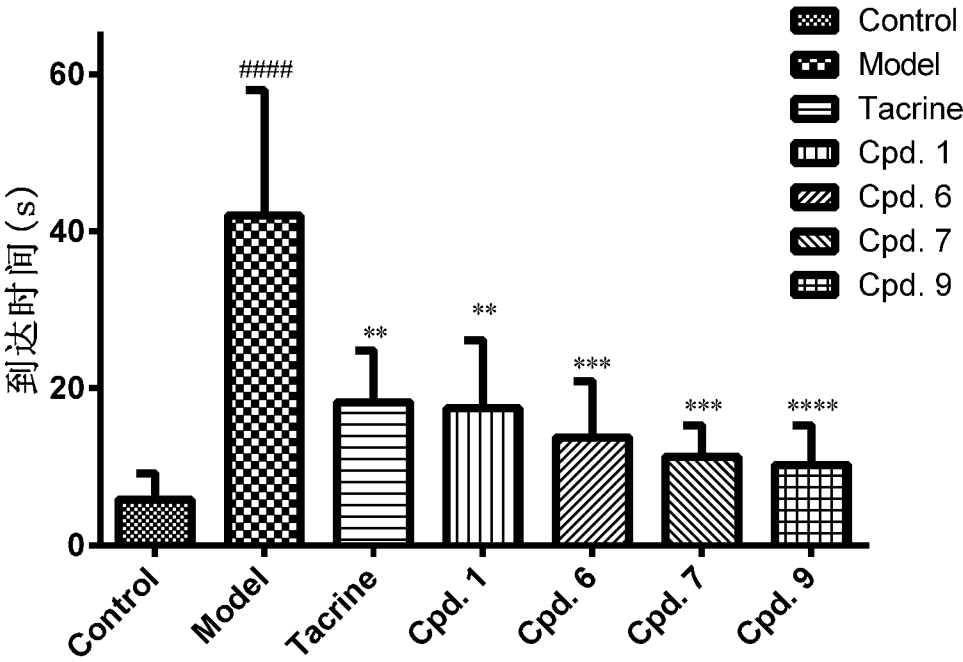


图 1

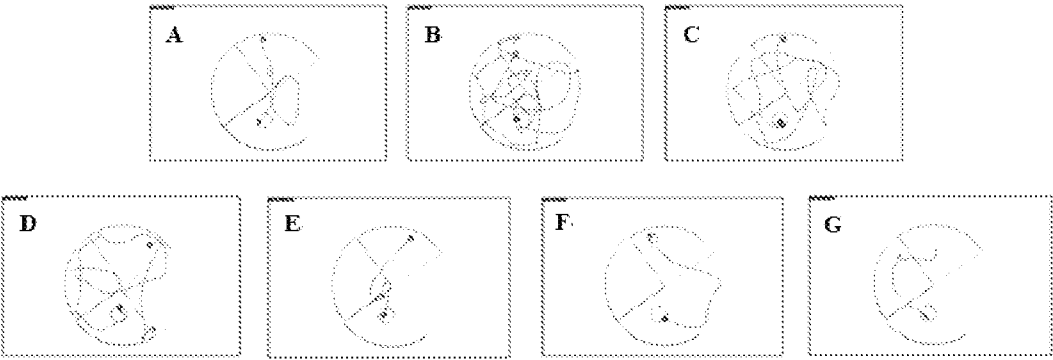


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/105625

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/14(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61K 31/4709(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; A61P; A61K

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)

CNPAT; EPODOC; WPI; CNTXT; USTXT; REGISTRY(STN); CAPLUS(STN); 曲玮, 卢鑫, 陈瑶, 中国药科大学, 邢帅帅, 李启航, 冯锋, 孙昊鹏, 丁酰胆碱酯酶, 阿尔茨海默, 李琦, 抑制剂, 苯并咪唑, 恶二唑, benzimidazole, Alzheimer, butyrylcholine, esterase, inhibitor, oxadiazol

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03066629 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 14 August 2003 (2003-08-14) the abstract, description, pages 78-83, and claims 1-21	1-9
PX	CN 109265451 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 25 January 2019 (2019-01-25) claims 1-9	1-9
X	LI, Ding et al. "Structure-Based Design and Screen of Novel Inhibitors for Class II 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase from Streptococcus Pneumoniae" <i>Journal of Chemical Information and Modeling</i> , Vol. 52, 22 June 2012 (2012-06-22), 1833-1841	1-4
X	Andrei I. Stepanov et al. "A Facile Synthesis and Microtubule-Destabilizing Properties of 4-(1H1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)-furazan-3-amines" <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 94, 28 February 2015 (2015-02-28), 237-251	1-4
X	ACS. "RN 946811-91-2 etc." <i>STN Registry</i> , 13 September 2007 (2007-09-13), 1-48	1-4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 December 2019

Date of mailing of the international search report

18 December 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/105625

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	03066629	A2	14 August 2003	EP	2322521	A1	18 May 2011
				CA	2475633	A1	14 August 2003
				EP	1472245	A2	03 November 2004
				KR	20040084896	A	06 October 2004
				RU	2004126671	A	10 April 2005
				EP	2322521	B1	04 September 2013
				CA	2475633	C	02 April 2013
				US	2007270420	A1	22 November 2007
				JP	2010132697	A	17 June 2010
				AU	2003215087	B2	16 July 2009
				JP	4656838	B2	23 March 2011
				JP	2005526028	A	02 September 2005
				WO	03066629	A3	30 October 2003
				AU	2003215087	A1	02 September 2003
				US	2004034037	A1	19 February 2004
CN	109265451	A	25 January 2019	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/105625

A. 主题的分类 C07D 413/14(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																	
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61P; A61K 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNPAT; EPDOC; WPI; CNTXT; USTXT; REGISTRY (STN); CAPLUS (STN); 曲玮, 卢鑫, 陈瑶, 中国药科大学, 邢帅帅, 李启航, 冯锋, 孙昊鹏, 丁酰胆碱酯酶, 阿尔茨海默, 李琦, 抑制剂, 苯并咪唑, 恶二唑, benzimidazole, Alzheimer, butyrylcholine, esterase, inhibitor, oxadiazol																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 03066629 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2003年 8月 14日 (2003 - 08 - 14) 摘要, 说明书第78-83页, 权利要求1-21</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 109265451 A (中国药科大学) 2019年 1月 25日 (2019 - 01 - 25) 权利要求1-9</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Ding Li等. "Structure-Based Design and Screen of Novel Inhibitors for Class II 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase from Streptococcus Pneumoniae" Journal of Chemical Information and Modeling, 第52卷, 2012年 6月 22日 (2012 - 06 - 22), 1833-1841</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Andrei I. Stepanov等. "A facile synthesis and microtubule-destabilizing properties of 4-(1H1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)-furazan-3-amines" European Journal of Medicinal Chemistry, 第94卷, 2015年 2月 28日 (2015 - 02 - 28), 237-251</td> <td>1-4</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 03066629 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2003年 8月 14日 (2003 - 08 - 14) 摘要, 说明书第78-83页, 权利要求1-21	1-9	PX	CN 109265451 A (中国药科大学) 2019年 1月 25日 (2019 - 01 - 25) 权利要求1-9	1-9	X	Ding Li等. "Structure-Based Design and Screen of Novel Inhibitors for Class II 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase from Streptococcus Pneumoniae" Journal of Chemical Information and Modeling, 第52卷, 2012年 6月 22日 (2012 - 06 - 22), 1833-1841	1-4	X	Andrei I. Stepanov等. "A facile synthesis and microtubule-destabilizing properties of 4-(1H1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)-furazan-3-amines" European Journal of Medicinal Chemistry, 第94卷, 2015年 2月 28日 (2015 - 02 - 28), 237-251	1-4
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	WO 03066629 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2003年 8月 14日 (2003 - 08 - 14) 摘要, 说明书第78-83页, 权利要求1-21	1-9															
PX	CN 109265451 A (中国药科大学) 2019年 1月 25日 (2019 - 01 - 25) 权利要求1-9	1-9															
X	Ding Li等. "Structure-Based Design and Screen of Novel Inhibitors for Class II 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase from Streptococcus Pneumoniae" Journal of Chemical Information and Modeling, 第52卷, 2012年 6月 22日 (2012 - 06 - 22), 1833-1841	1-4															
X	Andrei I. Stepanov等. "A facile synthesis and microtubule-destabilizing properties of 4-(1H1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)-furazan-3-amines" European Journal of Medicinal Chemistry, 第94卷, 2015年 2月 28日 (2015 - 02 - 28), 237-251	1-4															
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																	
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "D" 申请人在国际申请中引证的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件																	
国际检索实际完成的日期 2019年 12月 1日		国际检索报告邮寄日期 2019年 12月 18日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 金英 电话号码 86-(10)-53962308															

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/105625

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	ACS. “RN 946811-91-2等” STN Registry, 2007年 9月 13日 (2007 - 09 - 13), 1-48	1-4

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/105625

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)	
W0	03066629	A2	2003年 8月 14日	EP	2322521	A1	2011年 5月 18日
				CA	2475633	A1	2003年 8月 14日
				EP	1472245	A2	2004年 11月 3日
				KR	20040084896	A	2004年 10月 6日
				RU	2004126671	A	2005年 4月 10日
				EP	2322521	B1	2013年 9月 4日
				CA	2475633	C	2013年 4月 2日
				US	2007270420	A1	2007年 11月 22日
				JP	2010132697	A	2010年 6月 17日
				AU	2003215087	B2	2009年 7月 16日
				JP	4656838	B2	2011年 3月 23日
				JP	2005526028	A	2005年 9月 2日
				W0	03066629	A3	2003年 10月 30日
				AU	2003215087	A1	2003年 9月 2日
				US	2004034037	A1	2004年 2月 19日
CN	109265451	A	2019年 1月 25日	无			