



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110234635 B

(45) 授权公告日 2023. 03. 10

(21) 申请号 201780056602.0

C07D 235/04 (2006.01)

(22) 申请日 2017.09.14

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110234635 A

(56) 对比文件

(43) 申请公布日 2019.09.13

CN 101142208 A, 2008.03.12

CN 105101970 A, 2015.11.25

(30) 优先权数据

WO 2015168346 A1, 2015.11.05

62/394,479 2016.09.14 US

CN 103435561 A, 2013.12.11

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 105143190 A, 2015.12.09

2019.03.14

EP 0198208 A1, 1986.10.22

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2010042785 A1, 2010.04.15

PCT/US2017/051610 2017.09.14

WO 2013004995 A1, 2013.01.10

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2018/053161 EN 2018.03.22

R. Paramashivappa等.Design, Synthesis and Biological Evaluation of Benzimidazole/Benzothiazole and Benzoxazole Derivatives as Cyclooxygenase Inhibitors.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2003,

(73) 专利权人 宇凤·简·曾

地址 美国维吉尼亚州

专利权人 台湾大学 交通大学

财团法人卫生研究院

Emma Vickerstaffe等.A Highly Automated, Polymer-Assisted Strategy for the Preparation of 2-Alkylthiobenzimidazoles and N,N'-Dialkylbenzimidazolin-2-ones.《J. Comb. Chem.》.2005,

(72) 发明人 宇凤·简·曾 刘玉丽 孙仲铭

赖文崧 刘智民 胡海国

审查员 耿佳琳

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

责任公司 11287

专利代理师 蒋林清

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

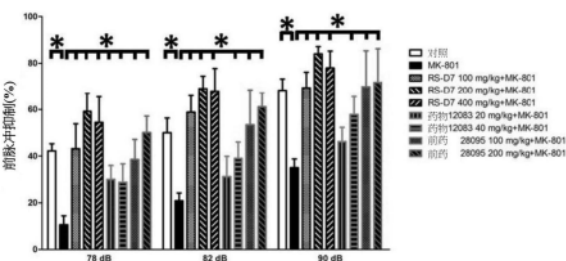
权利要求书3页 说明书78页 附图2页

(54) 发明名称

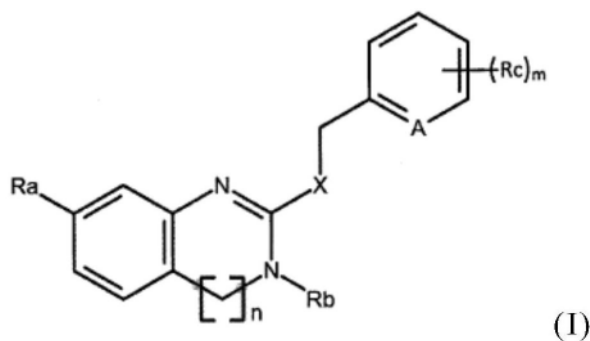
作为D-胺基酸氧化酶 (DAAO) 抑制剂之新颖经取代苯并咪唑衍生物

(57) 摘要

本发明提供用作DAAO抑制剂且用于治疗及/或预防神经病症的新颖经取代苯并咪唑衍生物。



1. 一种式 (I) 化合物,



其中n是0,

X是-S(=O)-;

A是N;

R_a是-O-C(=O)R_{a3}或-O-C(=O)-T-OR_{a4};其中

R_{a3}是直链或具支链C₁₋₁₅烷基、直链或具支链C₂₋₁₅烯基、-T-C₃₋₁₀环烷基、-T-C₆₋₁₀芳基、-T-C₅₋₁₀杂芳基、或-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基;

R_{a4}是直链或具支链C₁₋₁₅烷基;

R_b是H;

R_c各自独立地是直链或具支链C₁₋₁₅烷基、直链或具支链C₁₋₁₅烷氧基、羟基;m是2至4的整数;

-T-是不存在;且

其中所述杂芳基含有至少一个杂原子,每一杂原子独立地是S、N或O;

其中这些烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基及伸烷基各自独立地未经取代或经至少一个取代基取代;其中所述烷氧基未经取代;

其中所述取代基各自独立地是卤素、硝基、直链或具支链C₁₋₁₅烷基或直链或具支链C₁₋₁₅烷氧基;

或其互变异构物或医药上可接受的盐。

2. 根据权利要求1的化合物,其中m是3;且R_c各自独立地是直链或具支链C₁₋₁₅烷基、或直链或具支链C₁₋₁₅烷氧基。

3. 根据权利要求1的化合物,其中m是2至3的整数。

4. 根据权利要求1的化合物,其中R_a是-O-C(=O)R_{a3},其中R_{a3}是未经取代或由卤素取代的直链或具支链C₁₋₁₀烷基;未经取代或由C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₅烷氧基或卤素取代的-C₆₋₁₀芳基;C₃₋₁₀环烷基;直链或具支链C₂₋₁₀烯基;或-C₅₋₁₀杂芳基。

5. 根据权利要求1的化合物,其中R_a是-O-C(=O)R_{a3},其中R_{a3}是金刚烷基;未经取代或由卤素或第三丁基取代的直链或具支链C₁₋₈烷基;C₁₋₄烷氧基;未经取代或由C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基或卤素取代的-苯基;C₃₋₆环烷基;直链或具支链C₂₋₆烯基;或-C₅₋₆杂芳基。

6. 根据权利要求1的化合物,其中R_a是-O-C(=O)-C₁₋₆烷基。

7. 根据权利要求1的化合物,其中R_c各自独立地是直链或具支链C₁₋₆烷基、直链或具支链C₁₋₆烷氧基。

8. 根据权利要求1的化合物,其是选自由以下组成的群:

21122: (乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21124: (苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

26096: (丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

27076: 己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

27077: 异丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

28092: (环丙烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

28094: (2-苯基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

28095: (3,5,5-三甲基己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21125: (4-氯苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21131: (2-氯丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21132: 碳酸(2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)酯第三丁基酯

12124: ((Z)-丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

12125: (3-甲基丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

12122: (呋喃-2-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

12123: (丙烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

12127: (2-甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

11021: (2-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

11020: (4-甲氧基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

11023: (异恶唑-5-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25016: (戊酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪

唑-5-基酯)

25017: (4-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25027: (环丁烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25029: (2-甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25030: (3,3-二甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25031: (2-甲氧基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯), 及

25032: (碳酸(2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)酯乙基酯)

或其医药上可接受的盐。

9. 一种医药组合物, 其包含根据权利要求1至8中任一项的化合物。

10. 一种根据权利要求1至8中任一项的化合物的用途, 其用于制备抑制DAAO的药剂。

11. 一种根据权利要求1至8中任一项的化合物的用途, 其用于制备治疗或预防个体中与DAAO抑制相关的疾病的药剂。

12. 根据权利要求11的用途, 其中所述疾病是精神分裂症、妥瑞氏症候群(Tourette Syndrome)、创伤后压力病症(PTSD)、强迫行为病症(OCD)、痛觉缺失、与神经变性疾病相关的记忆及/或认知丧失、或为神经变性疾病特征的神经元功能丧失。

13. 根据权利要求12的用途, 其中精神分裂症的这些症状领域包括负性、认知、抑郁、阳性精神病理学症状领域。

14. 根据权利要求11的用途, 其中所述疾病是轻度认知损害(MCI)、阿兹海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)或精神分裂症。

15. 根据权利要求11的用途, 其中所述与DAAO抑制相关的疾病是疼痛、运动失调或抽搐。

16. 根据权利要求12的用途, 其中所述精神分裂症是抑郁。

作为D-氨基酸氧化酶(DAAO)抑制剂之新颖经取代苯并咪唑衍生物

[0001] 相关申请案的交互参照

[0002] 本申请案主张于2016年9月14日申请的美国第62/394,497号临时申请案的优先权,其全文以参照方式整体并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及D-氨基酸氧化酶(DAAO)抑制剂。具体而言,本发明提供用作DAAO抑制剂且用于治疗及/或预防神经病症的新颖经取代苯并咪唑衍生物。

背景技术

[0004] 已报导麸胺酸盐传递对N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的异常调控机制为精神分裂症的神经病理学之一。所述受体由NMDA受体1(NR1)及NR2的两个结构亚单位构成的异四聚体。调节NMDA受体的甘氨酸结合位点可改良精神分裂症中的认知功能及负性症状。发现D-氨基酸氧化酶(DAAO)参与NMDA受体的活化过程。DAAO的受质、尤其D-丝胺酸可作为共激动剂结合至NMDA受体的甘氨酸位点。此进而可在开放NMDA受体的钙通道中调控所述受体。已发现D-丝胺酸抑制大鼠海马体神经元中的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体介导的电流。因此,假设DAAO与精神分裂症的发病机制相关。由于NMDA受体亦参与情感病症,因此抑制DAAO有可能可提高NMDA的功能且改良精神分裂症及抑郁情感病症的症状。

[0005] 已知的DAAO抑制剂包括苯甲酸、吡咯-2-甲酸及吡咯-2-甲酸。文献中已阐述用于治疗神经变性疾病及神经毒性损伤的吡咯衍生物且具体而言某些吡咯-2-甲酸酯。EP 396124揭示用于治疗或管控由CNS病症或创伤事件引起的神经毒性损伤或者治疗或管控神经变性疾病的吡咯-2-甲酸酯及衍生物。美国专利第5,373,018号、第5,374,649号、第5,686,461号、第5,962,496号及第6,100,289号揭示使用吡咯衍生物治疗神经毒性损伤及神经变性疾病。WO 03/039540揭示DAAO抑制剂(包括吡咯-2-甲酸)及增强学习、记忆及认知的方法,以及治疗神经变性病症的方法。专利申请案第W0/2005/089753号揭示苯并异恶唑类似物及治疗精神病症(例如精神分裂症)的方法。W0/2015/168346揭示作为DAAO抑制剂的已知化合物的清单。

[0006] 业内需要研发具有DAAO抑制效应的候选药物以治疗各种神经及身体病症。

发明内容

[0007] 本发明涉及用作DAAO抑制剂及用于治疗及/或预防神经病症的经取代苯并咪唑衍生物清单。

[0008] 本发明提供具有下式(I)的化合物,其中每一取代基于本文中阐述。

[0009] 本发明亦提供包含本发明的化合物的医药组合物。

[0010] 本发明亦提供抑制DAAO的方法,其包含使细胞与本发明的化合物接触。

[0011] 本发明亦提供治疗或预防个体中与DAAO抑制相关的疾病的方法,其包含向所述个体投与有效量的本发明的化合物。

[0012] 在一些实施例中,疾病是精神分裂症及情感性精神分裂症的症状领域、抑郁、妥瑞氏症候群(Tourette Syndrome)、创伤后压力病症(PTSD)、强迫行为病症(OCD)、痛觉缺失、与神经变性疾病相关的记忆及/或认知丧失或为神经变性疾病特征的神经元功能丧失。某些实施例包括轻度认知损害(MCI)、阿兹海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)及精神分裂症。

[0013] 图式简单说明

[0014] 图1显示与MK-801组相比,不同剂量的RS-D7、药物12083及前药28095可挽救MK-801诱导的运动过多。

[0015] 图2显示在急性MK-801注射后,不同剂量的RS-D7、药物12083及前药28095挽救失乐症。

[0016] 图3显示在急性MK-801注射后,PPI显著降低。

具体实施方式

[0017] 除非上下文另外明确指示,否则如本文及随附申请专利范围中所使用,单数形式“一(a、an)”及“所述”包括多数个指示物。在本文中针对物理性质(例如分子量)或化学性质(例如化学式)使用范围时,意欲包括其中的范围及具体实施例的所有组合及亚组合。除非明确指示仅指替代或除非替代互相排斥,否则术语“或”指“及/或”。术语“约”在提及数字或数字范围时意指,所提及数字或数字范围是在实验变异性内(或在统计学实验误差内)的近似值。术语“包含(comprising)”(及诸如“包含(comprise或comprises)”或“具有(having)”或“包括(including)”的相关术语)并不意欲排除以下情形:例如,在其他某些实施例中,本文中所阐述的任一物质组成、组合物、方法或工艺或诸如此类的实施例可“由所阐述的特征组成”或“基本上由所阐述的特征组成”。

[0018] 定义

[0019] “烷基”指直链或具支链烃链基团,其仅由碳及氢原子组成,不含不饱和,具有1至15个碳原子(例如 C_1 - C_{15} 烷基)。在某些实施例中,烷基包含1至13个碳原子(例如 C_1 - C_{13} 烷基)。在某些实施例中,烷基包含1至8个碳原子(例如 C_1 - C_8 烷基)。在其他实施例中,烷基包含1至5个碳原子(例如 C_1 - C_5 烷基)。在其他实施例中,烷基包含1至4个碳原子(例如 C_1 - C_4 烷基)。在其他实施例中,烷基包含1至3个碳原子(例如 C_1 - C_3 烷基)。在其他实施例中,烷基包含1至2个碳原子(例如 C_1 - C_2 烷基)。在其他实施例中,烷基包含1个碳原子(例如 C_1 烷基)。在其他实施例中,烷基包含5至15个碳原子(例如 C_5 - C_{15} 烷基)。在其他实施例中,烷基包含5至8个碳原子(例如 C_5 - C_8 烷基)。在其他实施例中,烷基包含2至5个碳原子(例如 C_2 - C_5 烷基)。在其他实施例中,烷基包含3至5个碳原子(例如 C_3 - C_5 烷基)。在其他实施例中,烷基是选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(第二丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基通过单键衔接至分子的其他部分。除非在本说明书中另外明确说明,否则烷基视情况由一或多个取代基取代。

[0020] “烷氧基”指藉助式-O-烷基的氧原子键结的基团,其中烷基是如上文所定义的烷

基链。

[0021] “烯基”指仅由碳及氢原子组成、含有至少一个碳-碳双键且具有2至12个碳原子的直链或具支链烃链基团。在某些实施例中，烯基包含2至8个碳原子。在其他实施例中，烯基包含2至4个碳原子。烯基通过单键附接至分子的其他部分，例如乙烯基(ethenyl)(亦即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及诸如此类。除非在本说明书中另外明确说明，否则烯基视情况由一或多个取代基取代。

[0022] “炔基”指仅由碳及氢原子组成、含有至少一个碳-碳三键、具有2至12个碳原子的直链或具支链烃链基团。在某些实施例中，炔基包含2至8个碳原子。在其他实施例中，炔基具有2至4个碳原子。炔基通过单键附接至分子的其他部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及诸如此类。除非在本说明书中另外明确说明，否则炔基视情况由一或多个取代基取代。

[0023] “芳基”指在芳香族单环或多环烃环系中，由环碳原子去除氢原子所衍生的基团。芳香族单环或多环烃环系仅含有氢及来自5至18个碳原子的碳，其中环系中的至少一个环完全不饱和，即根据赫克尔(Huckel)理论其含有环状、非定域 $(4n+2)\pi$ -电子系统。衍生成芳基的环系包括(但不限于)诸如苯、茚、二氢茚、茚、四氢萘及萘的基团。除非在本说明书中另外明确说明，否则术语“芳基”或前缀“ar-”(例如在“芳烷基”中)意欲包括视情况由一或多个独立地选自以下的取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、卤基、氟烷基、氰基、硝基、视情况经取代的芳基、视情况经取代的芳烷基、视情况经取代的芳烯基、视情况经取代的芳炔基、视情况经取代的碳环基、视情况经取代的碳环基烷基、视情况经取代的杂环基、视情况经取代的杂环基烷基、视情况经取代的杂芳基、视情况经取代的杂芳基烷基、 $-R^b--OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b--N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b--N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b--S(O).sub_tR^a$ (其中 t 是1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2)，其中每一 R^a 独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(视情况经一或多个卤基取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，每一 $R.sup.b$ 独立地是直接键或直链或具支链伸烷基或伸烯基链，且 $R.sup.c$ 是直链或具支链伸烷基或伸烯基链，且其中除非另有指示，否则以上取代基中的每一者均未经取代。

[0024] “杂芳基”指包含2至17个碳原子及1至6个选自氮、氧及硫的杂原子的衍生自3至18元芳香族环基团的基团。如本文中所使用，杂芳基可为单环、二环、三环或四环环系，其中环系中的至少一个环完全不饱和，即根据赫克尔理论其含有环状、非定域 $(4n+2)\pi$ -电子系统。杂芳基包括稠合或桥接环系。杂芳基中之一或多个杂原子视情况经氧化。一或多个氮原子(若存在)视情况经四级铵化。杂芳基藉助环的任一原子附接至分子的其他部分。杂芳基的实例包括(但不限于)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并恶唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呋基、苯并[b][1,4]恶唑基、1,4-苯并二氧杂环己基、苯并萘并呋喃基、苯并恶唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl)(苯并噻吩基(benzothiophenyl))、苯并噻吩并[3,2-d]噻唑基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑基、噻吩基、环戊[d]噻唑基、6,7-二氢-

5H-环戊[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]吡啶基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚[1,2-c]吡嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]吡嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、异噻唑基、吡嗪基、异恶唑基、5,8-桥亚甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、恶二唑基、2-侧氧基氮呋基、恶唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩恶嗪基、吡嗪基、噻啶基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噻唑啉基、噻啶基、噻啶基、异噻啶基、四氢噻啶基、5,6,7,8-四氢噻啶基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]吡嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基(thiophenyl)(亦即噻吩基(thienyl))。除非在本说明书中另外明确说明,否则术语“杂芳基”意欲包括如上文所定义的杂芳基,其视情况由一或多个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤基、氟烷基、卤烯基、卤炔基、侧氧基、硫酮基、氰基、硝基、视情况经取代的芳基、视情况经取代的芳烷基、视情况经取代的芳烯基、视情况经取代的芳炔基、视情况经取代的碳环基、视情况经取代的碳环基烷基、视情况经取代的杂环基、视情况经取代的杂环基烷基、视情况经取代的杂芳基、视情况经取代的杂芳基烷基、 $-R^b--OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b--N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b--N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b--S(O).sub.tR^a$ (其中t是1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t是1或2),其中每一 R^a 独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每一 $R^{sup.b}$ 独立地是直接键或直链或具支链伸烷基或伸烯基链,且 $R^{sup.c}$ 是直链或具支链伸烷基或伸烯基链,且其中除非另有指示,否则以上取代基中的每一者均未经取代。

[0025] 术语“医药上可接受的盐”指自医药上可接受的无毒碱或酸(包括无机或有机碱及无机或有机酸)制备的盐。涵盖于术语“医药上可接受的盐”内的碱性化合物的盐指本发明的化合物的无毒盐,这些无毒盐通常是通过使游离碱与适宜有机或无机酸反应来制备。本发明的碱性化合物的代表性盐包括(但不限于)以下:乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬胺酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸(clavulanate)、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二乙基乙酸盐、二葡萄糖酸盐、二盐酸盐、十二烷基硫酸盐、依地酸盐(edetate)、乙二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐(esylate)、乙磺酸盐(ethanesulfonate)、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡庚酸盐、葡萄糖酸盐、麸胺酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酰基对氨基苯基砷酸盐(glycollylarsanilate)、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、2-羟基乙磺酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异烟碱酸盐、羟乙基磺酸盐(isethionate)、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、甲磺酸盐、黏酸盐、2-萘磺酸盐、萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄

糖胺铵盐、油酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐 (pamoate) (双羟萘酸盐 (embonate))、棕榈酸盐、泛酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐、庚二酸盐、苯基丙酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、柳酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、8-氯茶酸盐 (teoclata)、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物、三氟乙酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐及诸如此类。此外,在本发明的化合物携带酸性部分的情形下,其适宜医药上可接受的盐包括(但不限于)衍生自无机碱的盐,包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐及诸如此类。亦包括铵盐、钙盐、镁盐、钾盐及钠盐。衍生自医药上可接受的有机无毒碱的盐包含以下的盐:一级、二级及三级胺、环胺、二环己基胺及碱性离子交换树脂,例如精胺酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基六氢吡啶、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组胺酸、哈胺、异丙胺、离胺酸、甲基还原葡萄糖胺、吗啉、六氢吡嗪、六氢吡啶、聚胺树脂、普鲁卡因 (procaine)、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇及诸如此类。亦包括可用诸如以下的试剂四级铵化的碱性含氮基团:低碳数烷基卤化物,例如甲基、乙基、丙基及丁基的氯化物、溴化物及碘化物;硫酸二烷基酯,如硫酸二甲基酯、硫酸二乙基酯、硫酸二丁基酯及硫酸二戊基酯;长链卤化物,例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基的氯化物、溴化物及碘化物;芳烷基卤化物,如苄基溴化物及苄乙基溴化物及其他。

[0026] 术语“个体”包括活的有机体,例如人类、猴、母牛、绵羊、马、猪、牛、山羊、狗、猫、小鼠、大鼠、培养细胞及其转基因物种。在优选实施例中,个体是人。

[0027] 术语“投与”包括容许本发明的活性成分实施其预期功能的投与途径。

[0028] 术语“治疗(treat或treatment)”指降低疾病或病状的效应的方法。治疗亦可指降低疾病或病状本身的根本病因而非仅症状的方法。治疗可为自天然程度的任何降低且可为(但不限于)疾病、病状或疾病或病状的症状的完全消除。

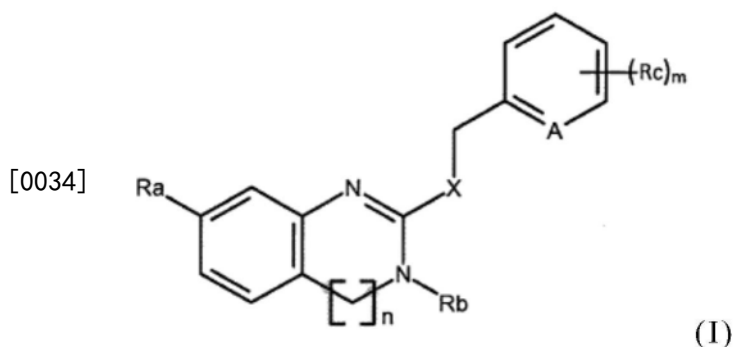
[0029] 术语“预防(prevent、prevention或preventing)”意指抑制或避免与靶标疾病相关的症状。

[0030] 片语“治疗有效量”指以适用于任何医学治疗的合理益处/风险比有效产生期望治疗效应的化合物、材料或包含本发明的化合物的组合物的量。

[0031] 术语“神经病症”指哺乳动物的中枢或周边神经系统的任何不期望的病状。术语“神经病症”包括神经变性疾病(例如,阿兹海默氏病、帕金森氏病及肌肉萎缩性脊髓侧索硬化)、神经精神病学疾病(例如精神分裂症及焦虑,例如一般性焦虑病症)。例示性神经病症包括MLS(小脑性运动失调)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、唐氏症候群(Down syndrome)、多发性梗塞失智症、癫痫状态、挫伤性损伤(例如脊髓损伤及头部损伤)、病毒感染诱导的神经变性(例如AIDS、脑病变)、癫痫、良性健忘、闭合性颅脑损伤、睡眠病症、抑郁(例如,双极性病症)、失智症、运动病症、精神病、酒精中毒、创伤后压力病症及诸如此类。“神经病症”亦包括与所述病症相关的任何不期望的病状。举例而言,治疗神经变性病症的方法包括治疗与神经变性病症相关的记忆丧失及/或认知丧失的方法。此方法亦将包括治疗或预防为神经变性病症特征的神经元功能丧失。

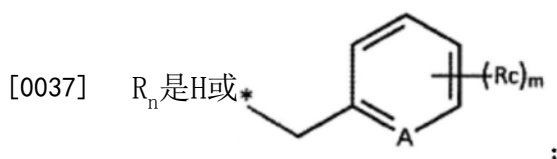
[0032] 本发明的化合物

[0033] 在一实施例中,本发明提供式(I)化合物:



[0035] 其中n是0或1,

[0036] X是-S-、-S(=O)-或-NR_n-;其中



[0038] A是-CH₂-、-CR_c-或N;

[0039] R_a是-C(=O)OR_{a1}、-OR_{a2}、-O-C(=O)R_{a3}或-O-C(=O)-T-OR_{a4};其中

[0040] R_{a1}是H或直链或具支链C₁₋₁₅烷基;

[0041] R_{a2}是H、直链或具支链C₁₋₁₅烷基、膦酸根、二芳基膦酸根或O-保护基团;

[0042] R_{a3}及R_{a4}独立地是保护基团、直链或具支链C₁₋₁₅烷基、直链或具支链C₂₋₁₅烯基、-T-C₃₋₁₀环烷基、-T-NHR_{a3p}、-T-C₃₋₁₀环烯基、-T-C₆₋₁₀芳基、-T-C₅₋₁₀杂芳基、-T-NH-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基、-T-金刚烷基或-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基,其中所述伸烷基经-T-NHR_{a3p}取代;

[0043] R_{a3p}是H或N-保护基团;

[0044] R_b是H、直链或具支链C₁₋₁₅烷基、直链或具支链C₂₋₁₅烯基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₁₅烷基、-T'-C₃₋₁₀环烷基、-T'-C₃₋₁₀环烯基、-T'-C₆₋₁₀芳基或-T'-C₅₋₁₀杂芳基;

[0045] R_c各自独立地是直链或具支链C₁₋₁₅烷基、直链或具支链C₁₋₁₅烷氧基、未经保护或经保护的羟基或-C₁₋₁₀伸烷基-Y-C₆₋₁₀杂芳基,其中-Y-是-CH₂-、-NH-、-O-或-S-;

[0046] 符号*表示键结位置;

[0047] m是0至4的整数;

[0048] -T-是不存在、C₁₋₃伸烷基或C₂₋₃伸烯基;

[0049] -T'-是C₁₋₃伸烷基或C₂₋₃伸烯基;且

[0050] 其中杂芳基含有至少一个杂原子,每一杂原子独立地是S、N或O;

[0051] 其中烷基、烯基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、伸烷基及伸烯基各自独立地未经取代或经至少一个取代基取代;

[0052] 其中取代基各自独立地是卤素、保护基团、经保护或未经保护的氨基、硝基、亚硝基、直链或具支链C₁₋₁₅烷基或直链或具支链C₁₋₁₅烷氧基或C₃₋₁₀环烷基;且

[0053] 当R_b是H时,则包括互变异构物,

[0054] 条件是

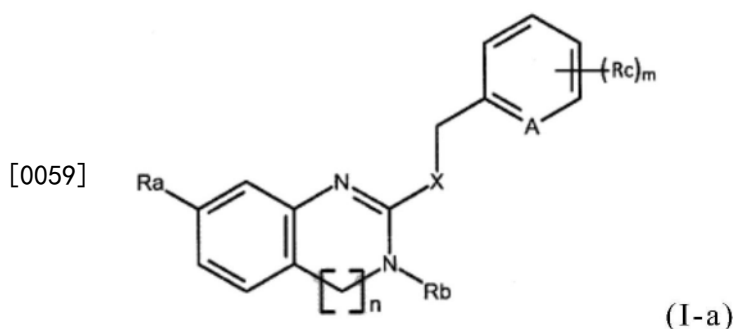
[0055] 当X是-S-或-S(=O)-、R_a是-OR_{a2}且R_{a2}是H或直链或具支链C₁₋₁₅烷基时,则A是-CH₂-或-CR_c;

[0056] 当X是-S-或-S(=O)-且R_a是-C(=O)OR_{a1}时,R_b是直链或具支链C₆₋₁₅烷基、直链或具

支链 C_{6-15} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-15} 烷基、-T'- C_{3-10} 环烷基、-T'- C_{3-10} 环烯基、-T'- C_{6-10} 芳基或-T'- C_{5-10} 杂芳基；

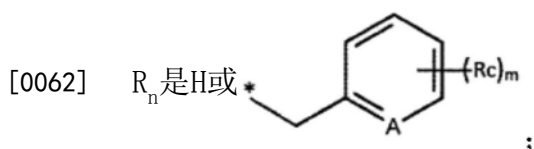
[0057] 或其医药上可接受的盐。

[0058] 在一个实施例中，本发明提供式(I-a)化合物：



[0060] 其中n是0或1，

[0061] X是-S-、-S(=O)-或-NR_n-；其中



[0063] A是-CH₂-、-CR_c-或N；

[0064] R_a是-C(=O)OR_{a1}、-OR_{a2}、-O-C(=O)R_{a3}或-O-C(=O)-T-OR_{a4}；其中

[0065] R_{a1}是H或直链或具支链 C_{1-15} 烷基；

[0066] R_{a2}是H、直链或具支链 C_{1-15} 烷基、二芳基膦酸根或O-保护基团；

[0067] R_{a3}及R_{a4}独立地是保护基团、直链或具支链 C_{1-15} 烷基、直链或具支链 C_{2-15} 烯基、-T- C_{3-10} 环烷基、-T-NHR_{a3p}、-T- C_{3-10} 环烯基、-T- C_{6-10} 芳基、-T- C_{5-10} 杂芳基、-T-NH-C(=O)-O- C_{1-10} 烷基或-T-金刚烷基；

[0068] R_{a3p}是H或N-保护基团；

[0069] R_b是H、直链或具支链 C_{1-15} 烷基、直链或具支链 C_{2-15} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-15} 烷基、-T'- C_{3-10} 环烷基、-T'- C_{3-10} 环烯基、-T'- C_{6-10} 芳基或-T'- C_{5-10} 杂芳基；

[0070] R_c各自独立地是直链或具支链 C_{1-15} 烷基、直链或具支链 C_{1-15} 烷氧基、未经保护或经保护的羟基或- C_{1-10} 伸烷基-Y- C_{6-10} 杂芳基，其中-Y-是-CH₂-、-NH-、-O-或-S-；

[0071] 符号*表示键结位置；

[0072] m是0至4的整数；

[0073] -T-是不存在、 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；

[0074] -T'-是 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；且

[0075] 其中杂芳基含有至少一个杂原子，每一杂原子独立地是S、N或O；

[0076] 其中烷基、烯基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、伸烷基及伸烯基各自独立地未经取代或经至少一个取代基取代；

[0077] 其中取代基各自独立地是卤素、保护基团、经保护或未经保护的氨基、硝基、亚硝基、直链或具支链 C_{1-15} 烷基、直链或具支链 C_{1-15} 烷氧基或 C_{3-10} 环烷基且

[0078] 当R_b是H时，则包括互变异构物，

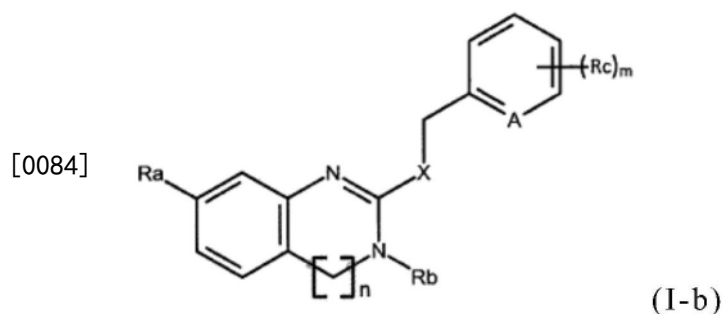
[0079] 条件是

[0080] 当X是-S-或-S(=O)-、 R_a 是-OR_{a2}且R_{a2}是H或直链或具支链C₁₋₁₅烷基时,则A是-CH或-CR_c;

[0081] 当X是-S-或-S(=O)-且 R_a 是-C(=O)OR_{a1}时,R_b是直链或具支链C₆₋₁₅烷基、直链或具支链C₆₋₁₅烯基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₁₅烷基-、-T'-C₃₋₁₀环烷基、-T'-C₃₋₁₀环烯基、-T'-C₆₋₁₀芳基或-T'-C₅₋₁₀杂芳基;

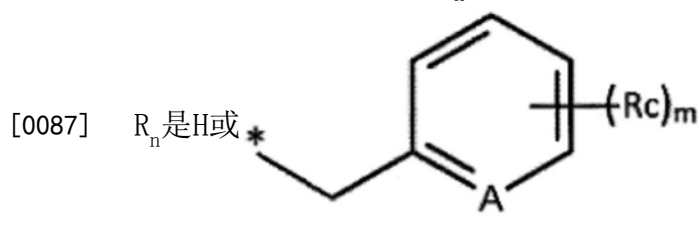
[0082] 或其医药上可接受的盐。

[0083] 在一个实施例中,本发明提供式(I-b)化合物,



[0085] 其中n是0或1,

[0086] X是-S-、-S(=O)-或-NR_n-;



[0088] A是-CH-、-CR_c或N;

[0089] R_a 是-C(=O)OR_{a1}、-OR_{a2}或-O-C(=O)R_{a3};其中

[0090] R_{a1} 是H或直链或具支链C₁₋₁₅烷基;

[0091] R_{a2} 是H、直链或具支链C₁₋₁₅烷基、磷酸根、二芳基磷酸根或O-保护基团;

[0092] R_{a3} 是-T-NHR_{a3p}、-T-NH-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基或-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基,其中伸烷基经-T-NHR_{a3p}取代;

[0093] R_{a3p} 是H或N-保护基团;

[0094] R_b 是H、直链或具支链C₁₋₁₅烷基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₁₀烷基-、-T'-C₃₋₁₀环烷基、-T'-C₃₋₁₀环烯基、-T'-C₆₋₁₀芳基或-T'-C₅₋₁₀杂芳基;

[0095] R_c 各自独立地是直链或具支链C₁₋₁₅烷基、直链或具支链C₁₋₁₅烷氧基、未经保护或经保护的羟基或-C₁₋₁₀伸烷基-Y-C₆₋₁₀杂芳基,其中-Y-是-CH₂-、-NH-、-O-或-S-;

[0096] 符号*表示键结位置;

[0097] m是0至4的整数;

[0098] -T-是不存在、C₁₋₃伸烷基或C₂₋₃伸烯基;

[0099] -T'-是C₁₋₃伸烷基;且

[0100] 其中杂芳基含有至少一个杂原子,每一杂原子独立地是S、N或O;

[0101] 其中烷基、烯基、烷氧基、环烷基、芳基及杂芳基各自独立地未经取代或经至少一

个取代基取代；

[0102] 其中取代基各自独立地是卤素、经保护或未经保护的氨基、硝基、亚硝基、直链或具支链 C_{1-15} 烷基、直链或具支链 C_{1-15} 烷氧基或 C_{3-10} 环烷基；且

[0103] 当 R_b 是H时，则包括互变异构物，

[0104] 条件是

[0105] 当X是-S-或-S(=O)-、 R_a 是-OR_{a2}且 R_{a2} 是H或直链或具支链 C_{1-15} 烷基时，则A是-CH或-CR_c；

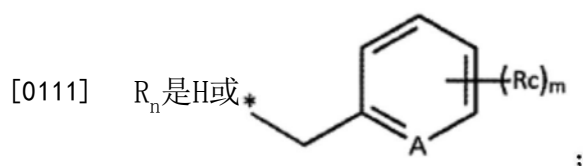
[0106] 当X是-S-或-S(=O)-且 R_a 是-C(=O)OR_{a1}时， R_b 是直链或具支链 C_{6-15} 烷基、直链或具支链 C_{6-15} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-15} 烷基、-T'- C_{3-10} 环烷基、-T'- C_{3-10} 环烯基、-T'- C_{6-10} 芳基或-T'- C_{5-10} 杂芳基；

[0107] 或其医药上可接受的盐。

[0108] 在一个实施例中，本发明提供式(I)化合物，

[0109] 其中n是0或1；

[0110] X是-S-、-S(=O)-或-NR_n-；其中



[0112] A是-CH、-CR_c或N；

[0113] R_a 是-OR_{a2}、-O-C(=O)R_{a3}或-O-C(=O)-T-OR_{a4}；其中

[0114] R_{a2} 是H、直链或具支链 C_{1-15} 烷基、磷酸根、二芳基磷酸根或O-保护基团；

[0115] R_{a3} 及 R_{a4} 独立地是保护基团、直链或具支链 C_{1-15} 烷基、直链或具支链 C_{2-15} 烯基、-T- C_{3-10} 环烷基、-T-NHR_{a3p}、-T- C_{3-10} 环烯基、-T- C_{6-10} 芳基、-T- C_{5-10} 杂芳基、-T-NH-C(=O)-O- C_{1-10} 烷基、-T-金刚烷基或- C_{1-3} 伸烷基- C_{6-10} 芳基，其中伸烷基经-T-NHR_{a3p}取代；

[0116] R_{a3p} 是H或N-保护基团；

[0117] R_b 是H、直链或具支链 C_{1-15} 烷基、直链或具支链 C_{2-15} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-15} 烷基、-T'- C_{3-10} 环烷基、-T'- C_{3-10} 环烯基、-T'- C_{6-10} 芳基或-T'- C_{5-10} 杂芳基；

[0118] R_c 各自独立地是直链或具支链 C_{1-15} 烷基、直链或具支链 C_{1-15} 烷氧基、未经保护或经保护的羟基或- C_{1-10} 伸烷基-Y- C_{6-10} 杂芳基，其中-Y-是-CH₂-、-NH-、-O-或-S-；

[0119] 符号*表示键结位置；

[0120] m是0至4的整数；

[0121] -T-是不存在、 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；

[0122] -T'-是 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；且

[0123] 其中杂芳基含有至少一个杂原子，每一杂原子独立地是S、N或O；

[0124] 其中烷基、烯基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、伸烷基及伸烯基各自独立地未经取代或经至少一个取代基取代；

[0125] 其中取代基各自独立地是卤素、保护基团、经保护或未经保护的氨基、硝基、亚硝基、直链或具支链 C_{1-15} 烷基或直链或具支链 C_{1-15} 烷氧基或 C_{3-10} 环烷基；且

[0126] 当 R_b 是H时，则包括互变异构物，

[0127] 条件是

[0128] 当X是-S-或-S(=O)-、 R_a 是-OR_{a2}且R_{a2}是H或直链或具支链C₁₋₁₅烷基时,则A是-CH或-CR_c;

[0129] 或其医药上可接受的盐。

[0130] 在另一实施例中,本发明提供式(I)化合物,其中

[0131] n是0;

[0132] X是-S(=O)-;

[0133] A是N;

[0134] R_a 是-OR_{a2}、-O-C(=O)R_{a3}或-O-C(=O)-T-OR_{a4},其中R_{a2}是H、直链或具支链C₁₋₁₅烷基、膦酸根、二芳基膦酸根或O-保护基团;

[0135] R_{a3} 及 R_{a4} 独立地是保护基团、直链或具支链C₁₋₁₅烷基、直链或具支链C₂₋₁₅烯基、-T-C₃₋₁₀环烷基、-T-NHR_{a3p}、-T-C₃₋₁₀环烯基、-T-C₆₋₁₀芳基、-T-C₅₋₁₀杂芳基、-T-NH-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基、-T-金刚烷基或-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基,其中伸烷基经-T-NHR_{a3p}取代;R_{a3p}是H或N-保护基团;

[0136] R_b是H;

[0137] m是3;且

[0138] R_c各自独立地是直链或具支链C₁₋₁₅烷基、直链或具支链C₁₋₁₅烷氧基;

[0139] 或其医药上可接受的盐。

[0140] 在一个实施例中,n是0。

[0141] 在一个实施例中,m是0至3的整数。

[0142] 在一些实施例中, R_a 是-C(=O)OH;-C(=O)OC₁₋₄烷基;H;-OR_{a2},其中R_{a2}是H、直链或具支链C₁₋₁₀烷基或O-保护基团;-O-C(=O)R_{a3},其中 R_{a3} 独立地是第三丁基保护基团;未经取代或由卤素、第三丁基保护基团或经保护氨基取代的直链或具支链C₁₋₁₀烷基;直链或具支链C₂₋₁₀烯基;C₁₋₄烷氧基;C₃₋₁₀环烷基;-C₁₋₃伸烷基-C₃₋₁₀环烷基;-C₃₋₁₀环烯基;未经取代或由C₁₋₁₀烷基、硝基、C₁₋₁₅烷氧基或卤素取代的-C₆₋₁₀芳基;未经取代或由C₁₋₁₀烷氧基取代的-C₅₋₁₀杂芳基;C₂₋₃伸烯基-C₆₋₁₀芳基,其中C₆₋₁₀芳基未经取代或由卤素取代;-C₁₋₃伸烷基-NH-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基;或金刚烷基;或-O-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基。

[0143] 在一些实施例中, R_a 是-O-C₁₋₁₀烷基;-O-保护基团或-O-C(=O)R_{a3},其中 R_{a3} 是第三丁基保护基团;金刚烷基;未经取代或由卤素或第三丁基保护基团取代的直链或具支链C₁₋₁₀烷基;C₁₋₄烷氧基;未经取代或由C₁₋₁₀烷基、硝基、C₁₋₁₅烷氧基或卤素取代的-C₆₋₁₀芳基;C₃₋₁₀环烷基;-C₃₋₁₀环烯基;直链或具支链C₂₋₁₀烯基;-C₅₋₁₀杂芳基;-C₁₋₃伸烷基-C₃₋₁₀环烷基;C₂₋₃伸烯基-C₆₋₁₀芳基,其中C₆₋₁₀芳基未经取代或由卤素取代;-O-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基。在一些实施例中, R_a 是-O-C₁₋₄烷基;-O-第三丁基氧基羰基保护基团或-O-C(=O)R_{a3},其中 R_{a3} 是第三丁基保护基团;金刚烷基;未经取代或由卤素或第三丁基保护基团取代的直链或具支链C₁₋₈烷基;C₁₋₄烷氧基;未经取代或由C₁₋₆烷基、硝基、C₁₋₄烷氧基或卤素取代的-苯基;C₃₋₆环烷基;-C₃₋₆环烯基;直链或具支链C₂₋₆烯基;-C₅₋₆杂芳基;-C₁₋₃伸烷基-C₃₋₆环烷基;C₂₋₃伸烯基-苯基,其中苯基未经取代或由卤素取代;-O-C(=O)-O-C₁₋₄烷基。在一些其他实施例中,C₃₋₆环烷基是环丙基或环己基。在一些其他实施例中,-C₃₋₁₀环烯基是环己烯基。

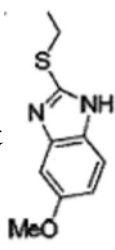
[0144] 在一些其他实施例中,杂芳基是吡咯啉基、吡咯啉基、吡啶啉基、咪唑啉基、吡啶啉

基、咪唑啉基、吡唑基、咪唑基、四氢呋喃基、呋喃基、二氧戊环基、四氢苯硫基、苯硫基、恶唑基、异恶唑基、异噻唑基、噻唑基、氧硫杂环戊基、六氢吡啶基、吡啶基、六氢吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、四氢吡喃基、吡喃基、二恶烷基、噻烷基、噻喃基、吗啉基、恶嗪基或噻嗪基。在其他实施例中，杂芳基是呋喃基、异恶唑基或苯硫基。

[0145] 在一些实施例中， R_a 是 -OH、-COOH、-O-磷酸根、-O- C_{1-6} 烷基或 -O-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-O-C(=O)- C_{1-4} 伸烷基-NH(Fmoc或Boc保护基团)或 -O-C(=O)-NH-C(=O)-O- C_{1-10} 烷基。

[0146] 在一些实施例中， R_c 各自独立地是直链或具支链 C_{1-6} 烷基或直链或具支链 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中， R_c 各自独立地是卤素、直链或具支链 C_{1-6} 烷基、直链或具支链 C_{1-6} 烷氧基或 - C_{1-10} 伸烯基-Y- C_{6-10} 杂芳基；其中Y是S且 C_{6-10} 杂芳基未经取代或由 C_{1-15} 烷基(优选 C_{1-4} 烷基)、 C_{1-15} 烯基(优选 C_{2-4} 烷基)、 C_{1-15} 烷氧基(优选 C_{1-4} 烷氧基)、-OH、-NH₂、-NO₂或卤素取代。

在另一实施例中，- C_{1-10} 伸烯基-Y- C_{6-10} 杂芳基是

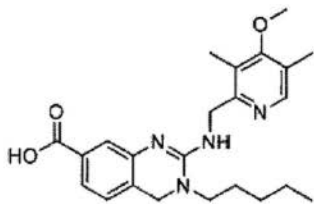
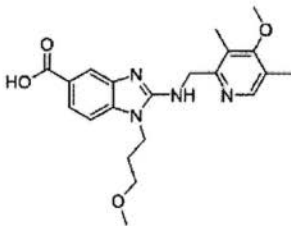
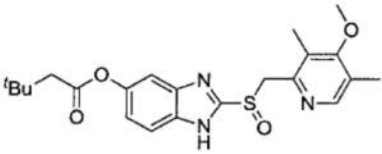
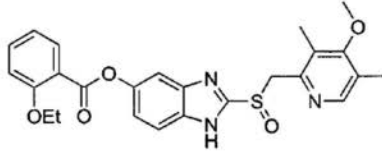
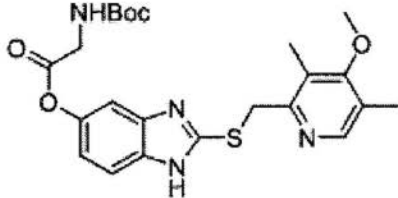


[0147] 在一些实施例中，本发明的化合物是选自由以下组成的群：

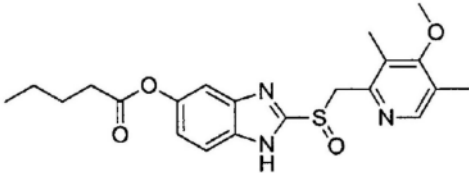
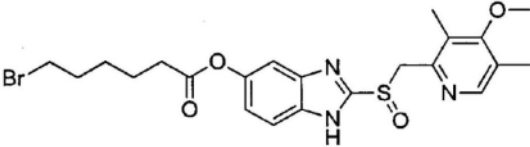
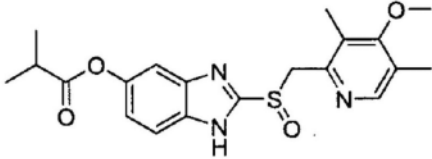
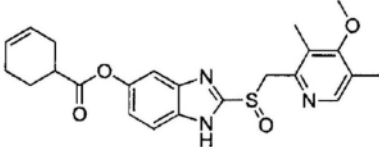
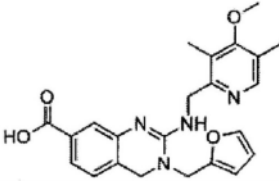
[0148]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
13001	488.56	2-((第三丁氧基羰基)氨基)乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基酯

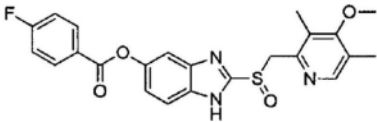
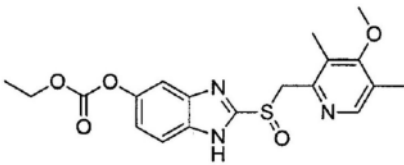
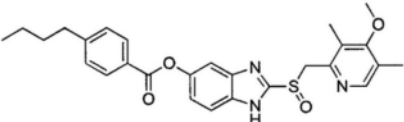
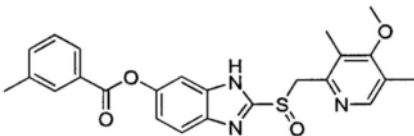
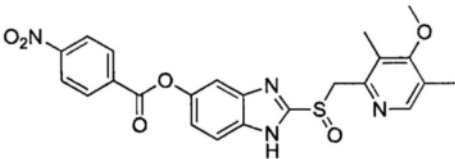
[0149]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
26090	410.52	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-戊基-3,4-二氢喹啉-7-甲酸
21115	398.46	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
25030	429.17	 (3,3-二甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
28096	479.55	 (2-乙氧基苯甲酸2-(((5-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12093	472.56	 (2-((tert-butoxycarbonyl)氨基)苯甲酸2-(((5-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0150]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
		(第三丁氧基羰基)甘胺酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯
25016	415.16	 (戊酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12130	508.43	 (6-溴己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
27077	401.48	 异丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯
27079	449.52	 环己-3-烯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯
26089	420.47	

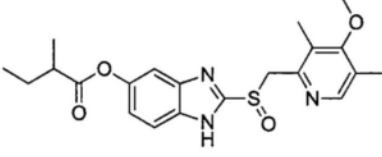
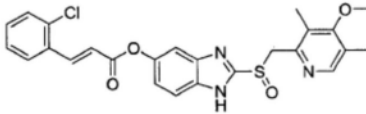
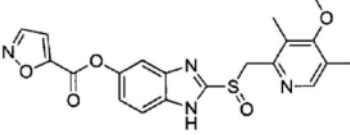
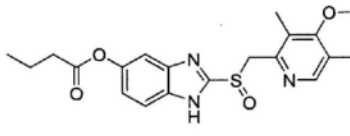
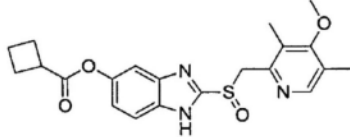
[0151]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
		3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸
21129	453.12	 (4-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
25032	403.12	 (碳酸(2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)酯乙基酯)
26098	491.61	 (4-丁基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21127	449.14	 (3-甲基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
25017	480.11	 (4-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

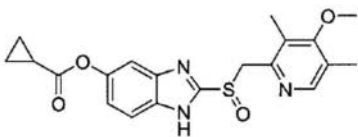
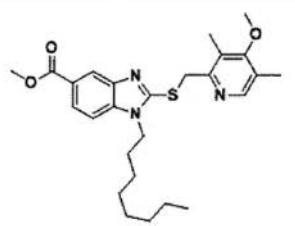
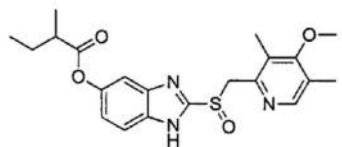
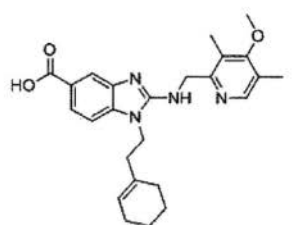
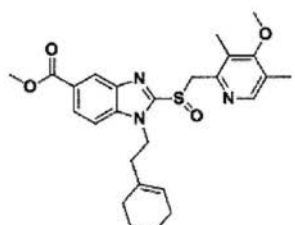
[0152]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
12128	455.18	(3-环戊基丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26071	460.53	2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
11021	453.12	(2-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21118	444.22	2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-苄基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
26070	406.44	2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(呋喃-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

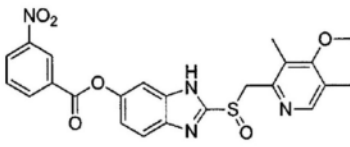
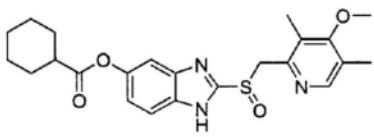
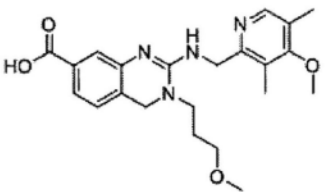
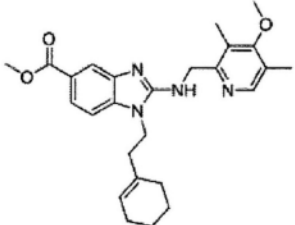
[0153]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
		1-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
25029	415.16	 (2-甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12129	495.98	 ((E)-3-(2-氯苯基)丙烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
11023	426.10	 (异恶唑-5-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26096	401.48	 (丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
25027	413.14	 (环丁烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

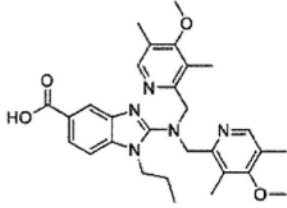
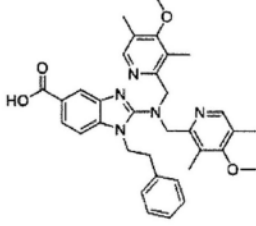
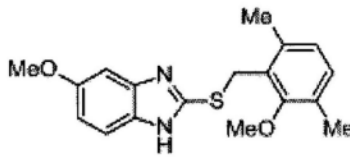
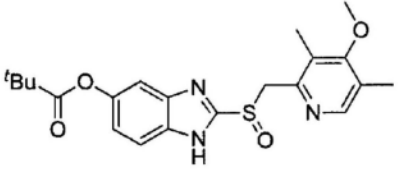
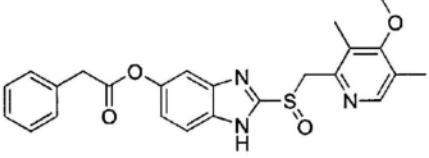
[0154]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
28092	399.13	 (环丙烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12088	469.64	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)磺基)-1-辛基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
12127	415.5	 (2-甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21117	434.54	 1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
12084	481.61	

[0155]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
		1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
21126	480.11	 (3-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26097	441.55	 (环己烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21110	412.49	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸
21116	448.57	 1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

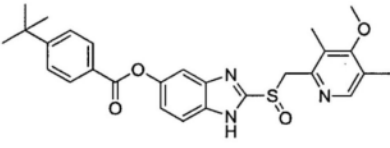
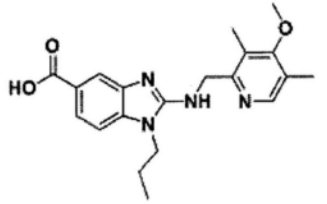
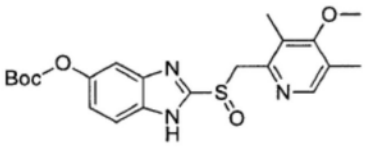
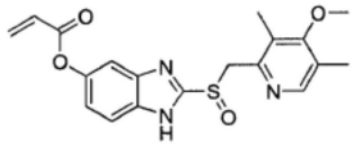
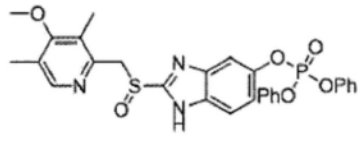
[0156]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
21120	517.27	 2-(双((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
21121	579.28	 2-(双((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
22138	328.43	 5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑
25015	415.16	 (新戊酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
28094	449.52	 (2-苯基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-

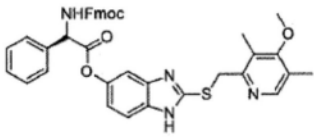
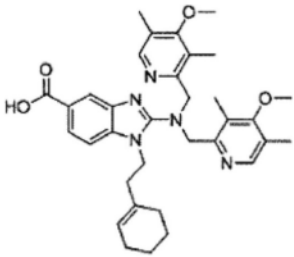
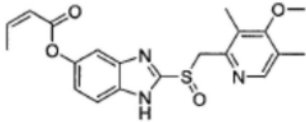
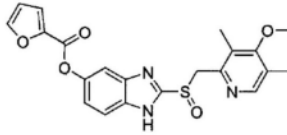
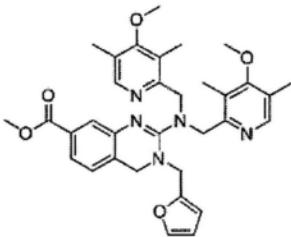
[0157]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
		1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
28091	480.11	 (2-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21130	413.14	 ((Z)-2-甲基丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21103	412.49	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
21122	373.11	 (乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
11022	493.62	 ((3r,5r,7r)-金刚烷-1-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲

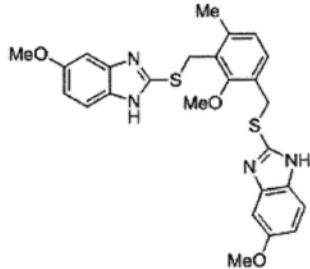
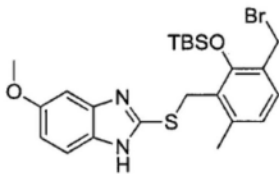
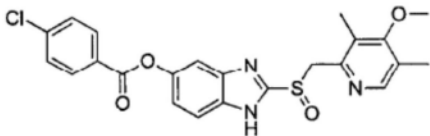
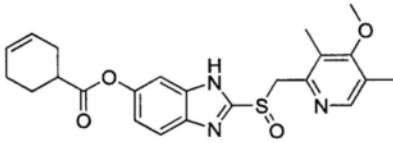
[0158]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
		基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
11030	491.61	 (4-(第三丁基)苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21102	368.44	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
21132	431.15	 碳酸 (2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)酯第三丁基酯
12123	385.44	 (丙烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
13084	563.56	 磷酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯二苯基酯

[0159]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
12094	670.78	 (S)-2-((((9H-茚-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酸2-((((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)磺基)-1H-苯并[d]-咪唑-5-基酯
21105	583.73	 2-(双(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
12124	399.46	 ((Z)-丁-2-烯酸2-((((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12122	425.46	 (呋喃-2-甲酸2-((((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26072	583.69	

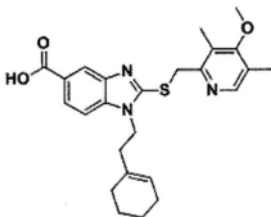
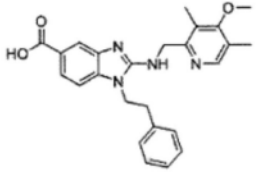
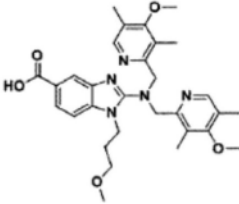
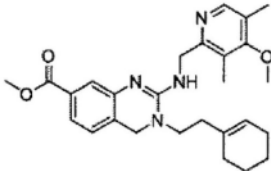
[0160]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
		2-(双((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-(呋喃-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯
22140	506.14	 2,2'-(((2-甲氧基-4-甲基-1,3-伸苯基)双(亚甲基))双(硫烷二基))双(5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑)
21133	506.11	 2-((3-(溴甲基)-2-((第三丁基二甲基硅烷基)氧基)-6-甲基苄基)硫基)-5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑
21125	469.09	 4-氯苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯
27078	439.53	 (环己-3-烯-1-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

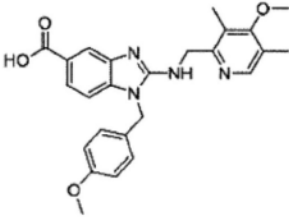
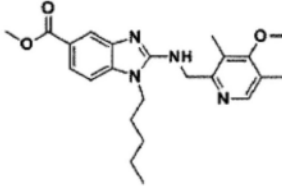
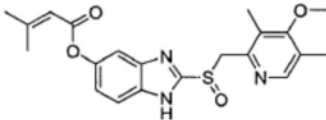
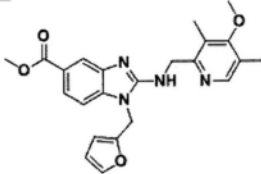
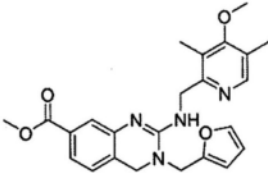
[0161]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
11020	465.13	(4-甲氧基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26076	396.49	2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-戊基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
25031	403.12	(2-甲氧基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21128	443.19	庚酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯
27076	429.53	己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

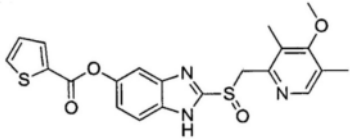
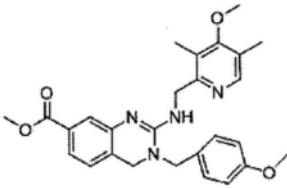
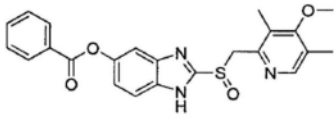
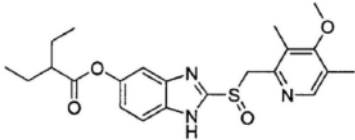
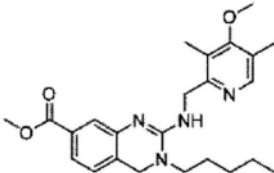
[0162]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
12083	451.58	 1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
21119	430.20	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
21104	547.65	 2-(双((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
21106	462.59	 3-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯

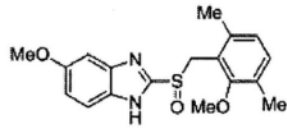
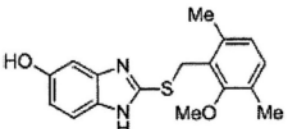
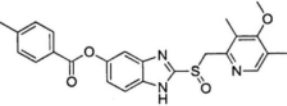
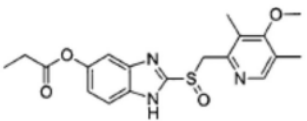
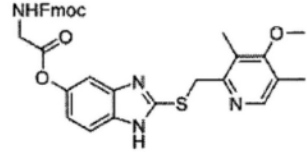
[0163]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
26077	446.51	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
26066	410.52	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-戊基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
12125	413.49	 (3-甲基丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26065	420.46	 1-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
26079	434.50	

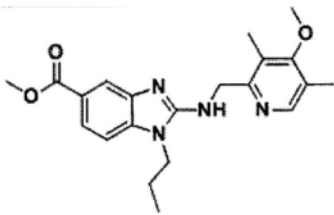
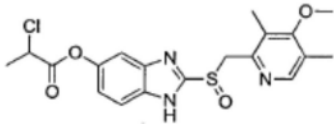
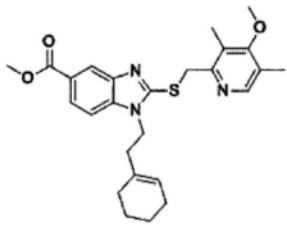
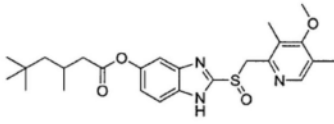
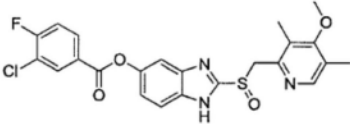
[0164]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
		3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯
25028	441.08	 (噻吩-2-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26092	474.56	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯
21124	435.13	 (苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
28093	429.53	 (2-乙基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26091	424.55	

[0165]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
		2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-戊基-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯
22139	344.11	 5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑
22141	314.1	 2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-醇
28087	449.14	 (4-甲基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21123	387.13	 (丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12092	594.69	 (((9H-茚-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

[0166]

NCTU-SUN-ID	M.W.	化学结构
21098	382.46	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
21131	421.09	 (2-氯丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12082	465.61	 1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
28095	471.61	 (3,5,5-三甲基己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
11031	487.93	 (3-氯-4-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0167] 或其医药上可接受的盐。

[0168] 本发明涵盖式I、式I-a及式I-b的化合物的所有立体异构形式。式I、式I-a及式I-b的化合物中所存在的不对称中心均可彼此独立地具有(R)构形或(S)构形。当至手性碳的键在本发明的结构式中绘示为直线时,应理解,手性碳的(R)及(S)构形二者且由此其两种镜像异构物及混合物涵盖于式内。当绘示特定构形时,意指所述镜像异构物(所述中心处

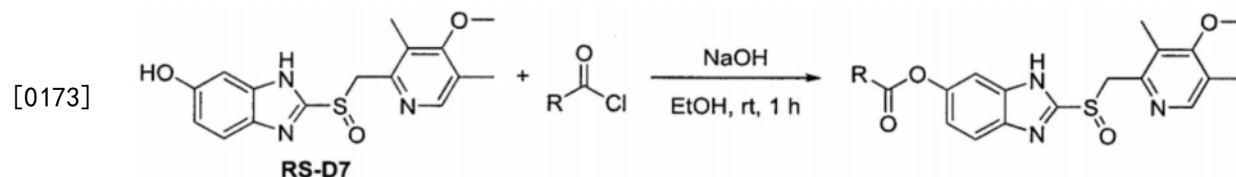
的(R)或(S))。类似地,当在对于手性碳无手性指定的情形下陈述化合物名称时,应理解,所述名称涵盖手性碳的(R)及(S)构形二者且由此其个别镜像异构物及混合物。

[0169] 本发明化合物包括所有可能的镜像异构物及非镜像异构物及两种或更多种立体异构物的混合物(例如镜像异构物及/或非镜像异构物以所有比率的混合物)。因此,镜像异构物是本发明的一个标的,呈镜像异构纯形式(左旋镜像体及右旋镜像体二者)、呈外消旋物形式及呈所述两种镜像异构物的所有比率的混合物形式。在顺式/反式异构现象的情形下,本发明包括顺式形式及反式形式二者以及这些形式以所有比率的混合物。若期望,可通过习用方法分离混合物(例如通过层析或结晶)、通过使用用于合成的立体化学一致的起始材料或通过立体选择性合成来制备个别立体异构物。视情况可在分离立体异构物的前实施衍生化。立体异构物的混合物的分离可在式I、式 I-a及式I-b的化合物的合成期间的中间步骤实施或其可在最终外消旋产物上进行。绝对立体化学可通过结晶产物或结晶中间体(若需要,用含有已知构形的立体中心的试剂衍生)的X射线结晶学来确定。倘若本发明的化合物能够互变异构物化,则所有个别互变异构物以及其混合物均包括于本发明的范围内。本发明包括所有这些异构物,以及这些外消旋物、镜像异构物、非镜像异构物及互变异构物的盐、溶剂合物(包括水合物)及溶剂合盐以及其混合物。

[0170] 本发明的化合物的一般制备程序

[0171] 本发明的式(I)化合物是根据一般化学合成程序来制备。于下文图解说明本发明的化合物的实施例的制备。

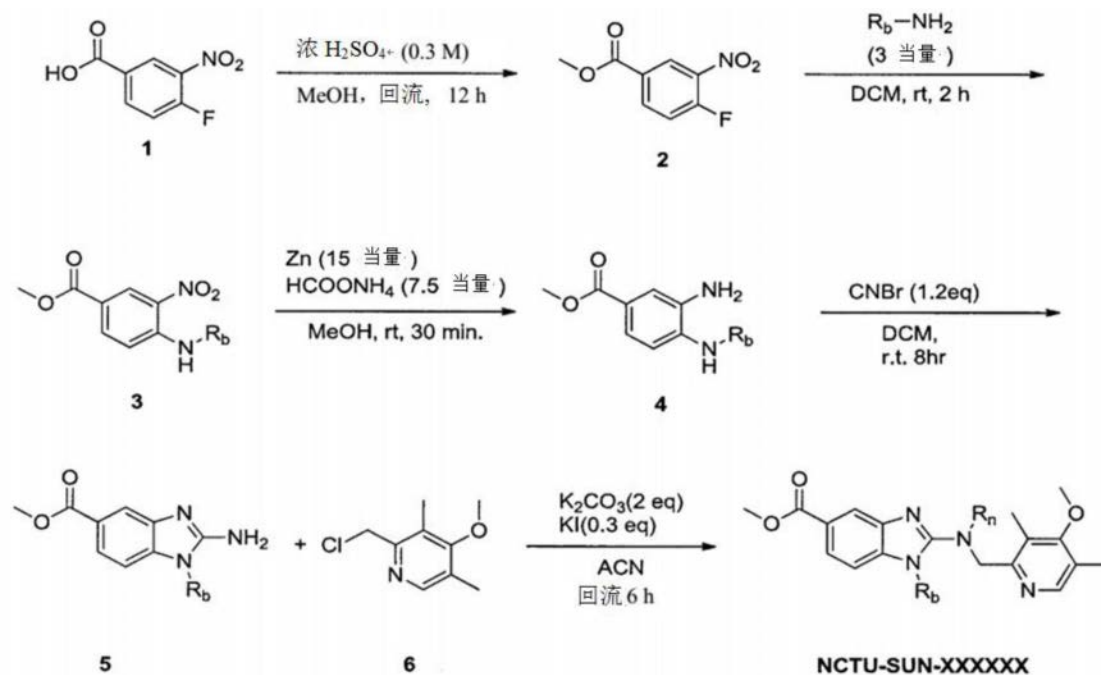
[0172] 自RS-D7制备本发明的化合物的合成方案及程序



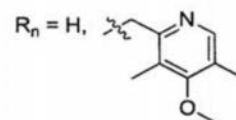
[0174] R是 $-R_{a3}$ 或 $-T-OR_{a4}$ 。

[0175] NCTU-SUN-26065系列的制备的合成方案及程序

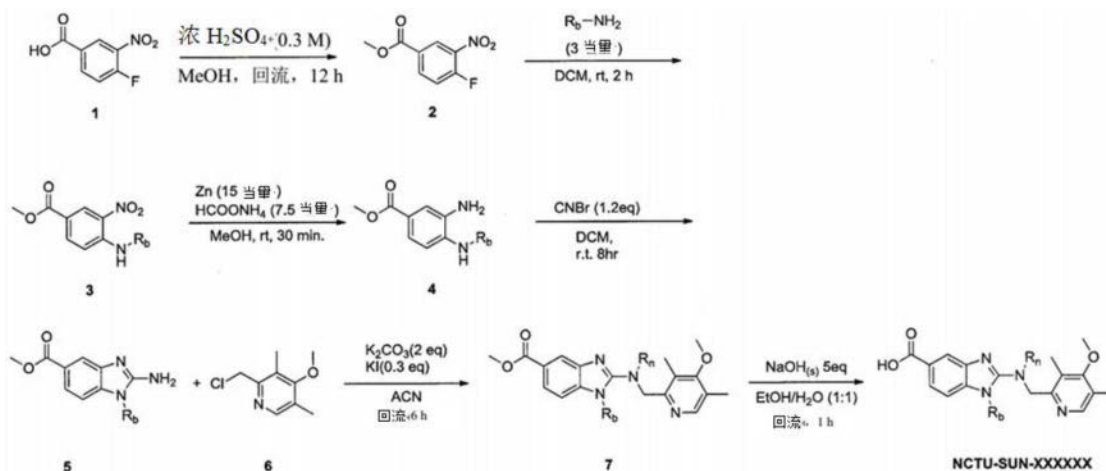
[0176]



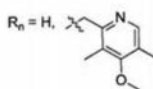
$R_b = \text{H}$ 、直链或支链 C1-15 烷基、直链或具支链 C2-15 烯基、C1-3 烷氧基-C1-15 烷基、-T'-C3-10 环烷基、-T'-C3-10 环烯基、-T'-C6-10 芳基或-T'-C5-10 杂芳基



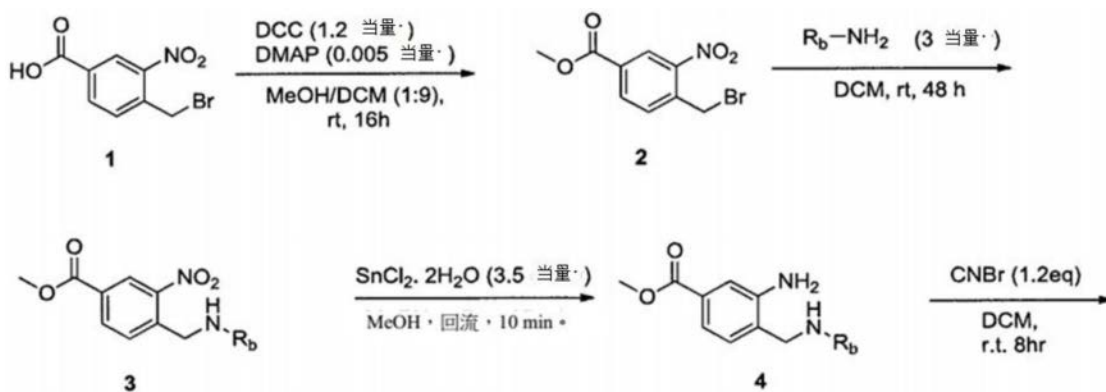
[0177] NCTU-SUN-26070系列的制备的合成方案及程序



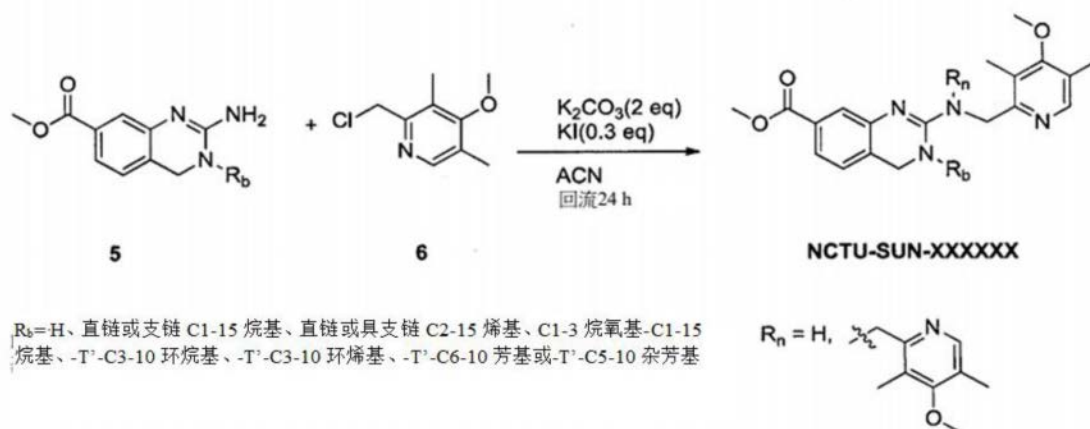
$R_b = \text{H}$ 、直链或支链 C1-15 烷基、直链或具支链 C2-15 烯基、C1-3 烷氧基-C1-15 烷基、-T'-C3-10 环烷基、-T'-C3-10 环烯基、-T'-C6-10 芳基或-T'-C5-10 杂芳基



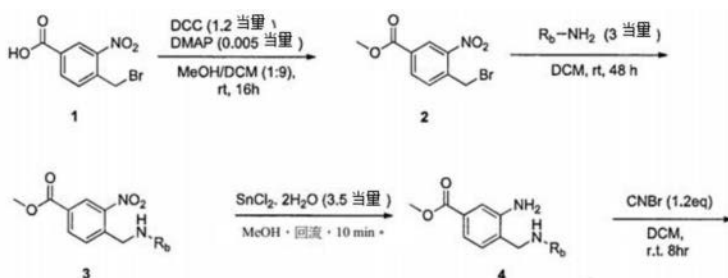
[0179] NCTU-SUN-26079系列的制备的合成方案及程序



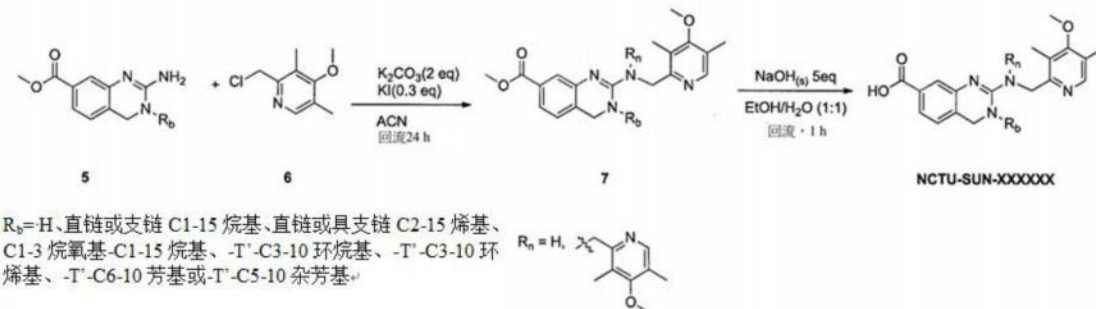
[0180]



[0181] NCTU-SUN-26089系列的制备的合成方案及程序

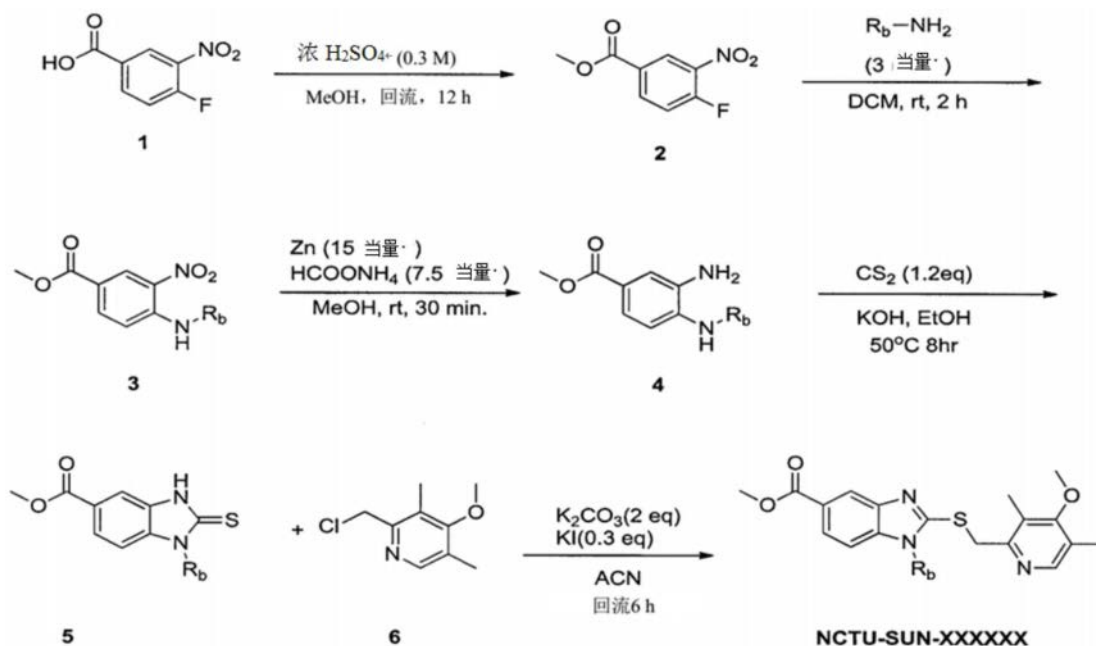


[0182]



[0183] NCTU-SUN-12082系列的制备的合成方案及程序

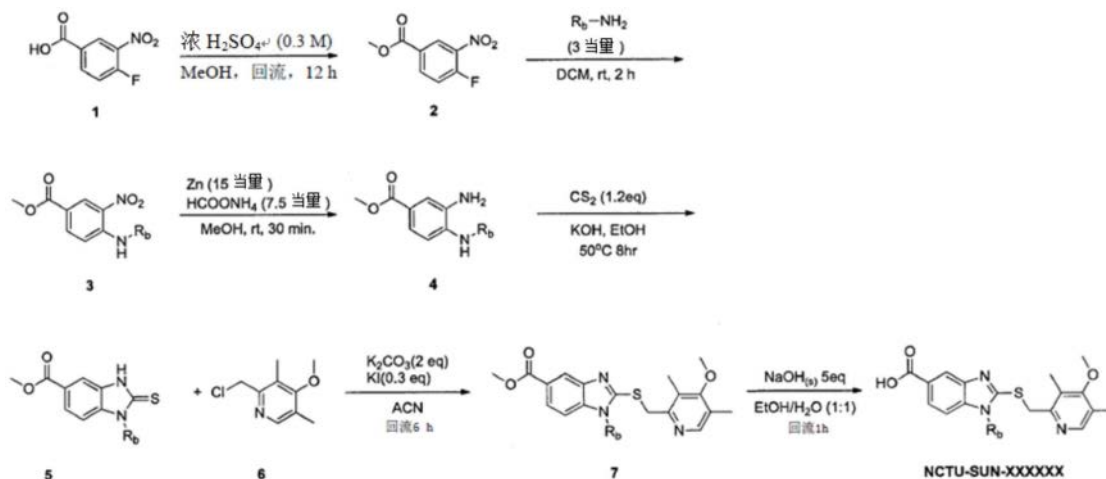
[0184]



R_b =H、直链或支链 C1-15 烷基、直链或具支链 C2-15 烯基、C1-3 烷氧基-C1-15 烷基、-T'-C3-10 环烷基、-T'-C3-10 环烯基、-T'-C6-10 芳基或-T'-C5-10 杂芳基。

[0185] NCTU-SUN-12083系列的制备的合成方案及程序

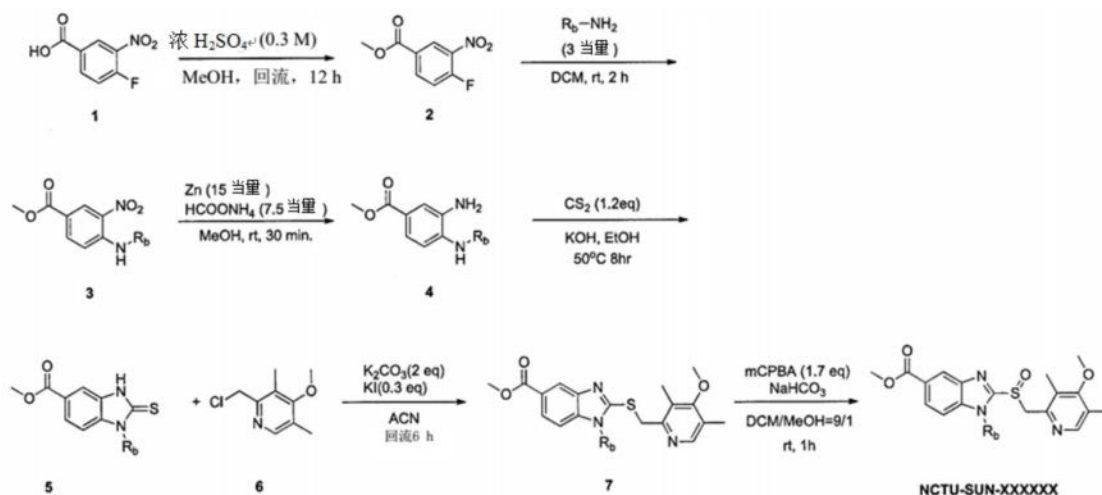
[0186]



R_b =H、直链或支链 C1-15 烷基、直链或具支链 C2-15 烯基、C1-3 烷氧基-C1-15 烷基、-T'-C3-10 环烷基、-T'-C3-10 环烯基、-T'-C6-10 芳基或-T'-C5-10 杂芳基。

[0187] NCTU-SUN-12084的制备的合成方案及程序

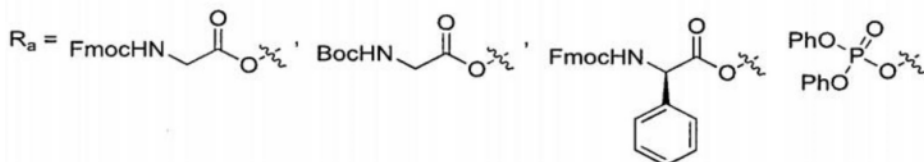
[0188]



$R_6 = \text{H}$ 、直链或支链 C1-15 烷基、直链或具支链 C2-15 烯基、C1-3 烷氧基-C1-15 烷基、-T'-C3-10 环烷基、-T'-C3-10 环烯基、-T'-C6-10 芳基或-T'-C5-10 杂芳基、

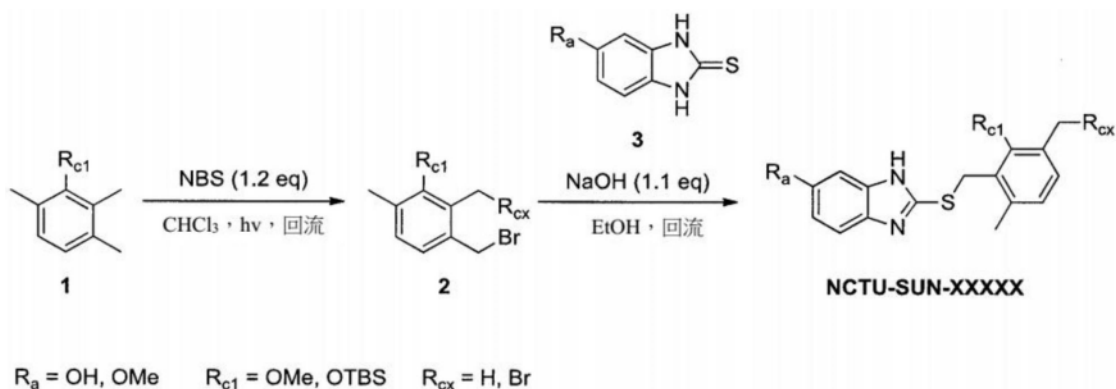
[0189] NCTU-SUN-12092系列的制备的合成方案及程序

[0190]

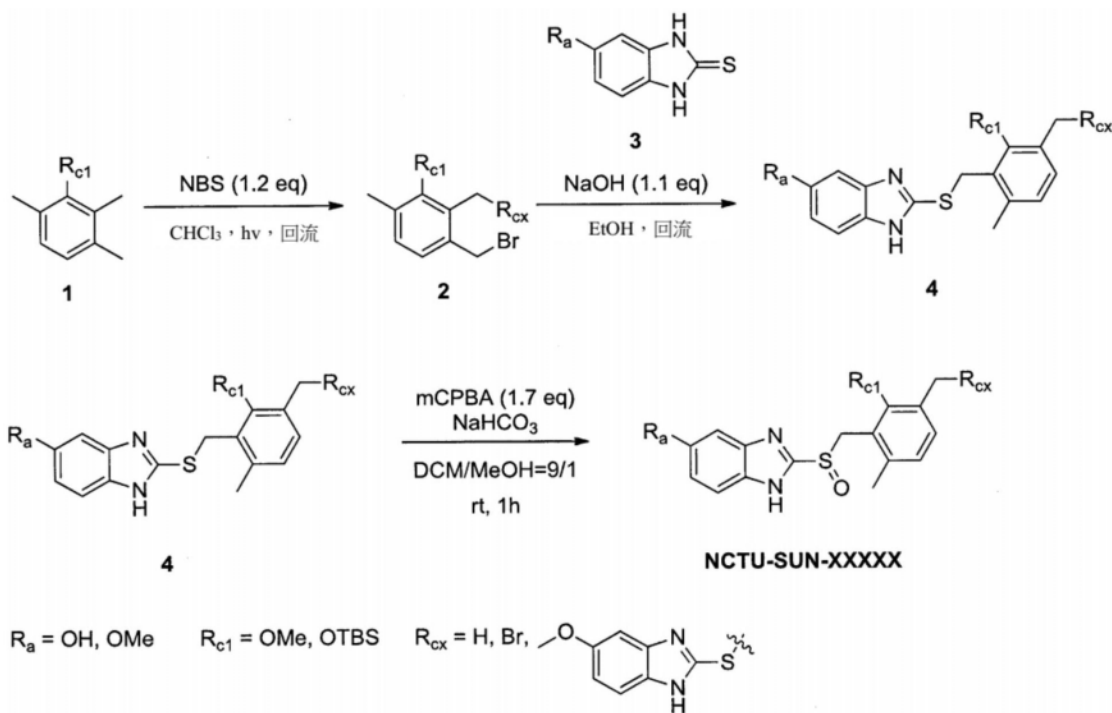


[0191] NCTU-SUN-22138系列的制备的合成方案及程序

[0192]



[0193] NCTU-SUN-22139的制备的合成方案及程序



[0195] 应用

[0196] 本发明的化合物可用于治疗或预防任何疾病及/或病状,其中调节D-丝胺酸及/或其氧化产物的含量对改善症状有效。抑制酶可使得D-丝胺酸含量增加且毒性D-丝胺酸氧化产物的形成降低。因此,本发明提供治疗或预防神经病症的方法及增强学习、记忆及/或认知的方法。本发明亦提供治疗或预防由DAAO抑制介导的疾病的方法;所述疾病优选是精神分裂症及情感性精神分裂症的症状领域、抑郁、妥瑞氏症候群、创伤后压力病症(PTSD)、强迫行为病症(OCD)、痛觉缺失、与神经变性疾病相关的记忆及/或认知丧失或为神经变性疾病特征的神经元功能丧失。在一些实施例中,精神分裂症及情感性精神分裂症的症状领域包括负性、认知、抑郁、正性及一般精神病理学症状领域。在另一实施例中,与DAAO抑制相关的疾病是轻度认知损害(MCI)、阿兹海默氏病、帕金森氏病或精神分裂症。在一些实施例中,与DAAO抑制相关的疾病是疼痛、运动失调或抽搐。在一些实施例中,本发明的化合物可用于治疗或预防与神经变性疾病相关的记忆及/或认知丧失(例如,阿兹海默氏病及精神分裂症)并预防为神经变性疾病特征的神经元功能丧失。另外,提供治疗或预防疼痛、运动失调及抽搐的方法。

[0197] 在一些实施例中,本文中所阐述的化合物的有效量是在以下范围内:约0.5 mg/kg体重至约20g/kg、约1mg/kg体重至约20g/kg、约2mg/kg体重至约20g/kg、约4mg/kg体重至约20g/kg、约6mg/kg体重至约20g/kg、约8mg/kg体重至约20 g/kg、约10mg/kg体重至约20g/kg、约12mg/kg体重至约20g/kg、约14mg/kg体重至约20g/kg、约16mg/kg体重至约20g/kg、约0.5mg/kg体重至约15g/kg、约0.5 mg/kg体重至约12g/kg、约0.5mg/kg体重至约10g/kg、约0.5mg/kg体重至约8 g/kg、约0.5mg/kg体重至约6g/kg、约2mg/kg体重至约15g/kg、约2mg/kg体重至约12g/kg、约2mg/kg体重至约10g/kg、约2mg/kg体重至约7g/kg、约2mg/kg体重至约5g/kg、约5mg/kg体重至约15g/kg或约5mg/kg体重至约10g/kg体重。

[0198] 医药组合物

[0199] 本发明的另一态样提供医药组合物,其包含式I化合物(或其医药上可接受的盐或

溶剂合物)及医药上可接受的载剂。术语“组合物”(如在医药组合物中)意欲涵盖包含一或多种活性成分及构成载剂之一或多种惰性成分(医药上可接受的赋形剂)的产物,以及任何直接或间接自以下获得的产物:任两种或更多种成分的组合、复合或聚集,或一或多种成分的解离,或一或多种成分的其他类型的反应或相互作用。因此,本发明的医药组合物涵盖通过将式I化合物、其他活性成份及医药上可接受的赋形剂混合制得的任何组合物。

[0200] 本发明的医药组合物包含作为活性成分的由式I表示的化合物(或其医药上可接受的盐或溶剂合物)、医药上可接受的载剂及视情况其他治疗成分或佐剂。这些组合物包括适于经口、经直肠、局部及非经肠(包括皮下、肌内及静脉内)投与的组合物,但在任何给定情形下,最适宜的途径将取决于具体宿主及为此投与活性成分的病状的性质及严重程度。医药组合物宜呈单位剂型且可通过制制药业内熟知的任何方法来制备。

[0201] 活性成分可呈固体剂型(例如胶囊、锭剂、糖锭剂、糖衣锭、颗粒及粉末)或以液体剂型(例如酏剂、糖浆、乳液、分散液及悬浮液)以经口方式投与。活性成分亦可呈无菌液体剂型(例如分散液、悬浮液或溶液)以非经肠方式投与。亦可采用其他剂型投与活性成分,如:用于局部投与的软膏剂、霜剂、滴剂、经皮贴剂或粉末,如:用于投药至眼部的眼用溶液或悬浮液形成物(即滴眼剂),如:用于吸入或鼻内投与的气溶胶喷雾或粉末组合物,或如:用于经直肠或经阴道投与的霜剂、软膏剂、喷雾或栓剂。

[0202] 对于局部施加,可将活性成分或其医药组合物调配成含有悬浮或溶解于一或多种载剂中的活性组分的适宜软膏剂。用于局部投与活性成分或其医药组合物的载剂包括(但不限于):矿物油、液体石蜡脂、白石蜡脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡、糖(例如乳糖)及水。或者,可将医药组合物调配成含有悬浮或溶解于一或多种医药上可接受的载剂中的活性成分或其医药组合物的适宜洗剂或霜剂中。适宜载剂包括(但不限于)矿物油、去水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

[0203] 端视欲治疗的具体病状、病症或疾病而定,活性成分或其医药组合物可与其他治疗剂一起投药。彼等其他药剂可作为多剂量方案的一部分,由活性成分或其医药组合物依任一顺序依序投药(连续或间歇投与)。或者,彼等药剂可为单一剂型的一部分,与活性成分或其医药组合物混合在一起(同时或并行投与)。

[0204] 对于经口投与,可用于本发明中的医药组合物可采取以下形式:溶液、悬浮液、锭剂、丸剂、胶囊、粉末、颗粒、半固体、持续释放调配物、酏剂、气溶胶及诸如此类。含有各种赋形剂(例如柠檬酸钠、碳酸钙及磷酸钙)的锭剂可连同各种崩解剂(例如淀粉(优选地马铃薯或树薯淀粉)及某些复杂硅酸盐)一起、连同结合剂(例如聚乙烯吡咯酮、蔗糖、明胶及阿拉伯胶)一起使用。另外,润滑剂(例如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石)通常极可用于压锭目的。亦采用相似类型的固体组合物作为软填充及硬填充明胶胶囊中的填充剂;就此而言,优选材料亦包括乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇。当期望经口投与水性悬浮液及/或酏剂时,可将本发明的活性成分或其医药组合物与各种甜味剂、矫味剂、着色剂、乳化剂及/或悬浮剂以及稀释剂(例如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合)组合。

[0205] 如本文中所使用的术语“非经肠”指包括静脉内、肌内、腹膜内、胸骨内、皮下、髓内及关节内注射及输注的投与模式。非经肠注射的医药组合物可包含医药上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液以及在即将使用前重构成为无菌可注射溶液或分

散液的无菌粉末。水性溶液尤其适于静脉内、肌内、皮下及腹膜内注射目的。就此而言,所采用的无菌水性介质均可容易地通过熟习此项技术者所熟知的标准技术获得。适宜水性及非水性载剂、稀释剂、溶剂或媒剂的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇及诸如此类)、羧甲基纤维素及其适宜混合物、植物油(例如橄榄油)及可注射的有机酯(例如油酸乙酯)。例如,可通过使用诸如卵磷脂的包覆材料,通过维持所需粒径(在分散液的情形下)且通过使用表面活性剂来维持适当流动性。

[0206] 可用于本发明中的医药组合物亦可含有佐剂,例如(但不限于)防腐剂、润湿剂、乳化剂及分散剂。微生物作用的预防可通过纳入各种抗细菌及抗真菌剂来确保,例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及诸如此类。亦可期望包括等渗剂,例如糖、氯化钠及诸如此类。可通过纳入延迟吸收的药剂(例如单硬脂酸铝及明胶)达成可注射医药形式的延长吸收。

[0207] 当采用鞘内或硬膜外途径时,尤其可用通过缓慢输注的投与。业内已知可用于以规定速率递送化合物的多种可植入或可体内安装的帮浦。

[0208] 除活性化合物以外,悬浮液亦可含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇及去水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂及黄耆胶以及其混合物。

[0209] 出于经皮(例如,局部)投与的目的,制备在其他方面类似于上述非经肠溶液的稀的无菌水性或部分水性溶液(浓度通常为约0.1%至5%)。

[0210] 可用于本发明中的医药组合物亦可通过经鼻气溶胶或吸入来投与。这些组合物可根据医药调配领域所熟知的技术来制备且可制备为盐水溶液,其采用苯甲醇或其他适宜防腐剂、吸收促进剂(用于增强生物利用度)、氟碳化合物及/或其他习用增溶剂或分散剂。

[0211] 用于经直肠或经阴道投与的组合物优选为栓剂,其可通过将活性成分或其医药组合物与适宜无刺激性赋形剂或载剂(例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合来制备,这些赋形剂或载剂在室温下为固体但在体温下为液体,且因此可在直肠或阴道腔内融化并释放药物。

[0212] 其他医药上可接受的载剂包括(但不限于)无毒固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、囊封材料或任何类型的调配助剂,包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人类血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶质二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯啉酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、聚乙二醇及羊毛脂。

[0213] 固体医药赋形剂包括(但不限于)淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、氯化钠、脱脂乳粉及诸如此类。液体及半固体赋形剂可选自甘油、丙二醇、水、乙醇及各种油,包括石油、动物油、植物油或合成来源的彼等,例如,花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。优选液体载剂、尤其可注射溶液包括水、盐水、右旋糖水溶液及二醇。

[0214] 熟习此项技术者已知或鉴于本揭示内容将明了制备具有一定量的活性成分的各种医药组合物的方法。其他适宜医药赋形剂及其调配物阐述于Remington's Pharmaceutical Sciences, E.W.Martin编辑, Mack Publishing Company, 第19版, 1995年

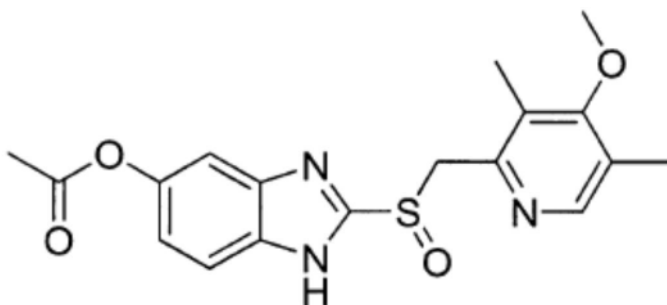
中。

[0215] 据信,无需进一步详细阐述,熟习此项技术者即可基于前文阐述最大程度地利用本发明。因此,应将以下实例解释为仅具有说明性且不得以任何方式限制本发明的范围。

[0216] 实例

[0217] 实例1-1 NCTU-SUN-21122: (乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0218]



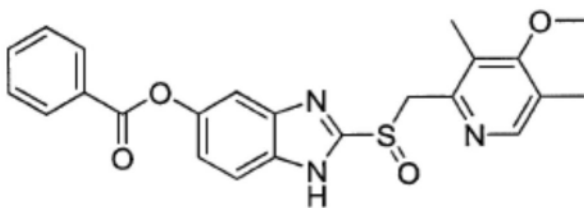
[0219] 向RS-D7 (0.1g, 0.30mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液添加NaOH (0.90 mmol), 并将反应混合物在氮中搅拌5-10分钟。然后在0℃下(于冰浴中)添加乙酰氯 (0.60mmol)。搅拌5-10分钟之后,使反应升温至室温且再搅拌1小时。利用乙酸乙酯及纯水萃取反应。使有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩以产生反应混合物。通过硅胶管柱层析纯化反应混合物以获得纯产物。

[0220] ¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆) δ8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)。

[0221] LRMS (ESI⁺) m/z: 374.1 (M+H)⁺。

[0222] 实例1-2 NCTU-SUN-21124: (苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0223]



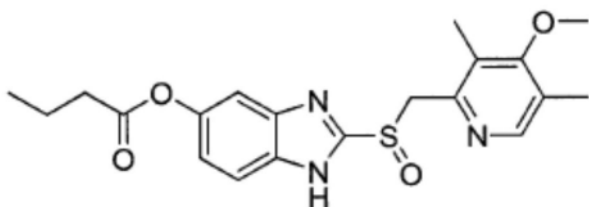
[0224] 除乙酰氯由苄基氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0225] ¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆) δ8.24 (s, 1H), 8.22 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.27 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

[0226] LRMS (ESI⁺) m/z: 436.2 (M+H)⁺。

[0227] 实例1-3 NCTU-SUN-26096: (丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0228]



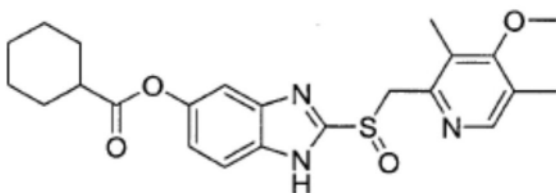
[0229] 除乙酰氯由丁酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0230] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.60 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.77 (h, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.04 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0231] LRMS (ESI^+) m/z : 402.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0232] 实例1-4 NCTU-SUN-26097: (环己烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0233]



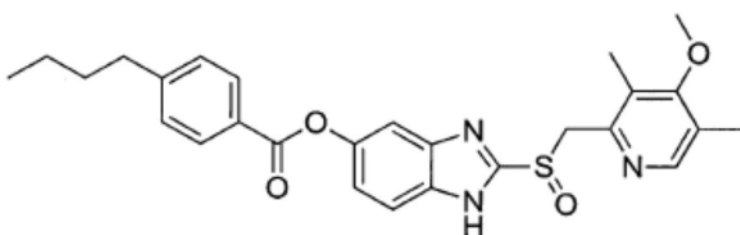
[0234] 除乙酰氯由六氢苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0235] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.64 (t, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 2.24 (s, 7H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.69 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 1.65-1.52 (m, 3H), 1.42 (q, $J=11.8\text{Hz}$, 2H)。

[0236] LRMS (ESI^+) m/z : 442.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0237] 实例1-5 NCTU-SUN-26098: (4-丁基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0238]



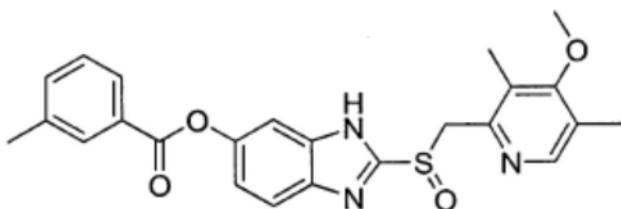
[0239] 除乙酰氯由4-丁基苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0240] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H), 1.66 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 3H), 1.47-1.28 (m, 3H), 0.95 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0241] LRMS (ESI^+) m/z : 492.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0242] 实例1-6 NCTU-SUN-21127: (3-甲基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0243]



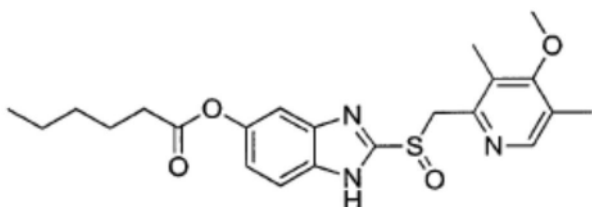
[0244] 除乙酰氯由间甲基苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0245] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 2.2Hz, 1H), 4.76 (d, J = 3.2Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[0246] LRMS (ESI^+) m/z : 450.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0247] 实例1-7 NCTU-SUN-27076: 己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

[0248]



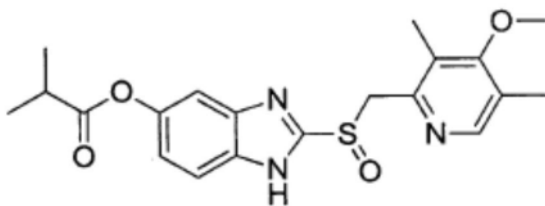
[0249] 除乙酰氯由己酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0250] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.4Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.75 (p, J = 7.3Hz, 2H), 1.41 (h, J = 7.9, 7.5Hz, 6H), 0.94 (t, J = 6.7Hz, 3H)。

[0251] LRMS (ESI^+) m/z : 430.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0252] 实例1-8 NCTU-SUN-27077: 异丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

[0253]



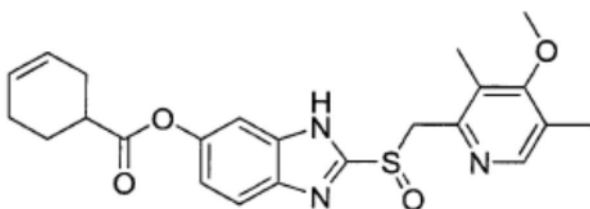
[0254] 除乙酰氯由异丁酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0255] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.1Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.24 (d, J = 2.4Hz, 6H), 1.31 (d, J = 7.0Hz, 6H)。

[0256] LRMS (ESI^+) m/z : 402.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0257] 实例1-9 NCTU-SUN-27078: (环己-3-烯-1-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0258]



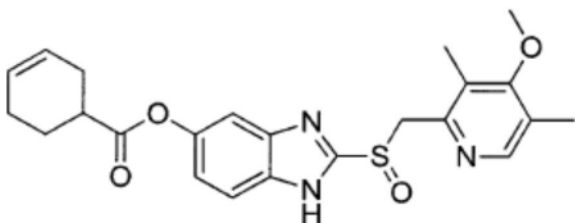
[0259] 除乙酰氯由环己-3-烯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0260] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (dd, $J=8.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.78 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.73 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.54-2.30 (m, 3H), 2.22 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 6H), 1.95-1.72 (m, 2H)。

[0261] LRMS (ESI^+) m/z : 440.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0262] 实例1-10 NCTU-SUN-27079: 环己-3-烯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

[0263]



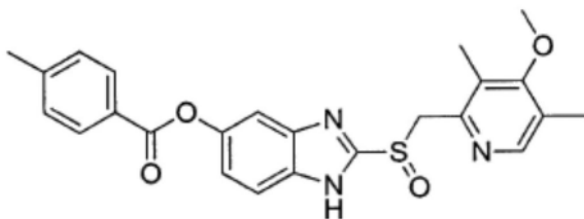
[0264] 除乙酰氯由2-甲基苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0265] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.20-8.17 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.57 (td, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dt, $J=7.4, 3.4\text{Hz}$, 2H), 7.27 (dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.26 (s, 4H), 2.25 (s, 4H)。

[0266] LRMS (ESI^+) m/z : 450.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0267] 实例1-11 NCTU-SUN-28087: (4-甲基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0268]



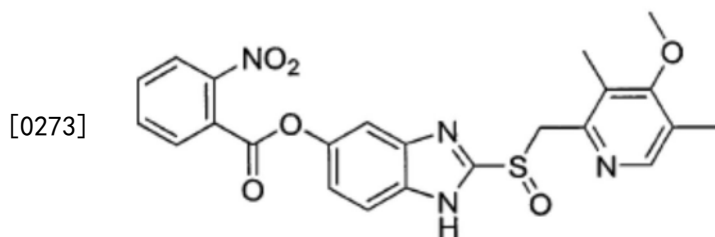
[0269] 除乙酰氯由4-甲基苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0270] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.82-4.69 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[0271] LRMS (ESI^+) m/z : 450.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0272] 实例1-12 NCTU-SUN-28091: (2-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-

基) 甲基) 亚磺酰基) -1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

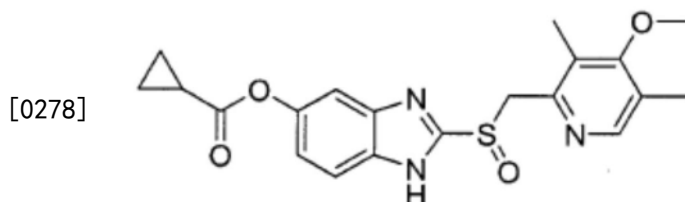


[0274] 除乙酰氯由2-硝基苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0275] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.16 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 8.10 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.96 (td, $J=7.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (td, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J=8.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.75 (dd, $J=13.7, 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.20 (s, 6H)。

[0276] LRMS (ESI^+) m/z : 481.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0277] 实例1-13 NCTU-SUN-28092: (环丙烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

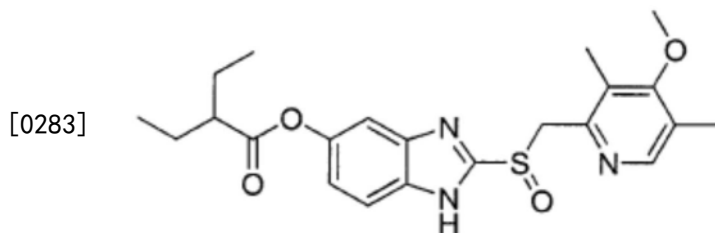


[0279] 除乙酰氯由环丙烷甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0280] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.73 (dd, $J=13.7, 2.5\text{Hz}$, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.92 (dt, $J=12.5, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.08 (s, 2H), 1.06 (s, 2H)。

[0281] LRMS (ESI^+) m/z : 400.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0282] 实例1-14 NCTU-SUN-28093: (2-乙基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)



[0284] 除乙酰氯由2-乙基丁酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

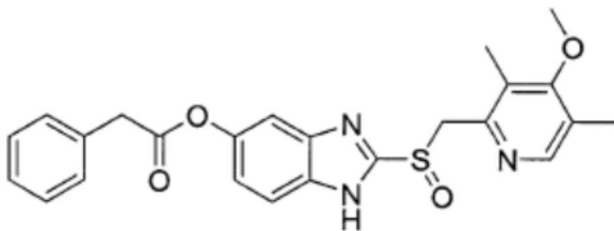
[0285] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.81 (dd, $J=28.8, 13.7\text{Hz}$, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.51 (tt, $J=8.6, 5.5\text{Hz}$, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.04 (t, 7.5Hz, 6H)。

[0286] LRMS (ESI^+) m/z : 430.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0287] 实例1-15 NCTU-SUN-28094: (2-苯基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)

甲基) 亚磺酰基) -1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0288]



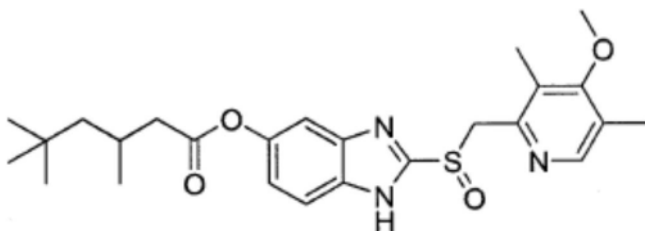
[0289] 除乙酰氯由2-苯基乙酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0290] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 7.06 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.74 (dd, $J=13.7, 19.2\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。

[0291] LRMS (ESI $^+$) m/z : 450.2 (M+H) $^+$ 。

[0292] 实例1-16 NCTU-SUN-28095: (3,5,5-三甲基己酸2-((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基) 甲基) 亚磺酰基) -1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0293]



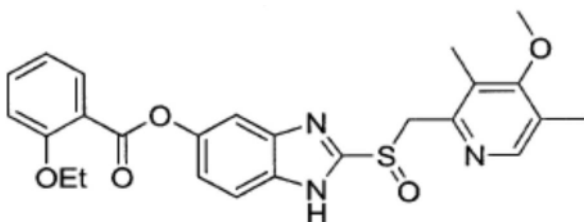
[0294] 除乙酰氯由3,5,5-三甲基己酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0295] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.80 (dd, $J=29.0, 13.7\text{Hz}$, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.61 (dd, $J=15.0, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.44 (dd, $J=15.0, 7.9\text{Hz}$, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.43 (dd, $J=14.1, 4.0\text{Hz}$, 1H), 1.23 (dd, $J=14.1, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.12 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.97 (s, 9H)。

[0296] LRMS (ESI $^+$) m/z : 472.1 (M+H) $^+$ 。

[0297] 实例1-17 NCTU-SUN-28096: (2-乙氧基苯甲酸2-((5-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-2-基) 甲基) 亚磺酰基) -1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0298]



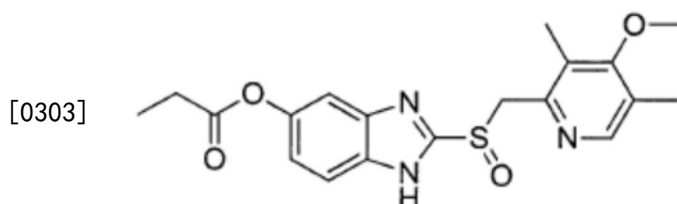
[0299] 除乙酰氯由2-乙氧基苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0300] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.8, 1\text{Hz}$), 7.58 (m, 2H), 7.22 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8.5, 1\text{Hz}$), 4.80 (dd, $J=23.0, 13.7\text{Hz}$, 2H), 4.19 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.44 (t,

$J=7.1\text{Hz}$, 3H)

[0301] LRMS (ESI⁺) m/z : 480.1 (M+H)⁺。

[0302] 实例1-18 NCTU-SUN-21123: (丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

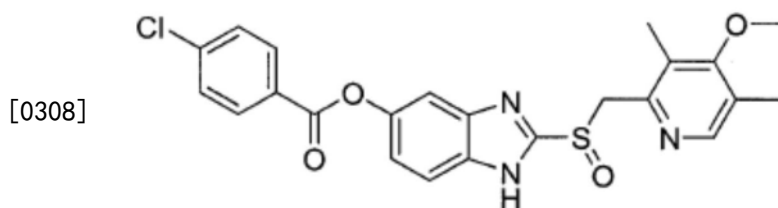


[0304] 除乙酰氯由丙酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0305] ¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆) δ8.17 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.64 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.22 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0306] LRMS (ESI⁺) m/z : 388.2 (M+H)⁺。

[0307] 实例1-19 NCTU-SUN-21125: (4-氯苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

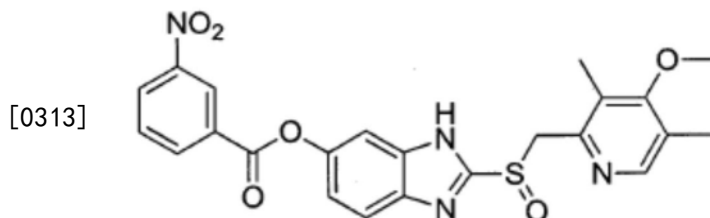


[0309] 除乙酰氯由4-氯苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0310] ¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆) δ8.33-8.12 (m, 1H), 7.76 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 0H), 7.72-7.61 (m, 1H), 7.27 (dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$, 0H), 4.74 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.25 (d, $J=6.00\text{Hz}$, 2H)。

[0311] LRMS (ESI⁺) m/z : 470.2 (M+H)⁺。

[0312] 实例1-20 NCTU-SUN-21126: (3-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

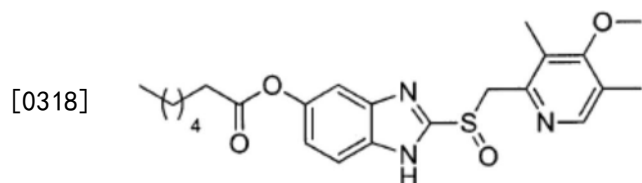


[0314] 除乙酰氯由3-硝基苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0315] ¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆) δ8.95 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.64-8.56 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H)。

[0316] LRMS (ESI⁺) m/z : 481.2 (M+H)⁺。

[0317] 实例1-21 NCTU-SUN-21128:庚酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

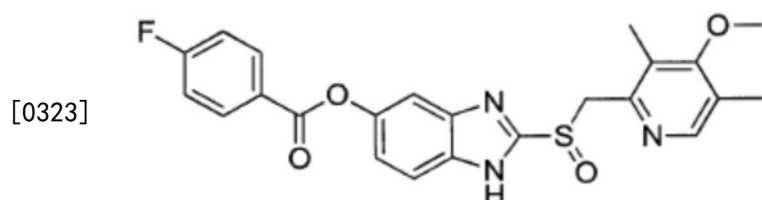


[0319] 除乙酰氯由庚酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0320] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.8, 2.1$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.81-1.68 (m, 3H), 1.53-1.25 (m, 8H)。

[0321] LRMS (ESI^+) m/z : 444.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0322] 实例1-22 NCTU-SUN-21129: (4-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

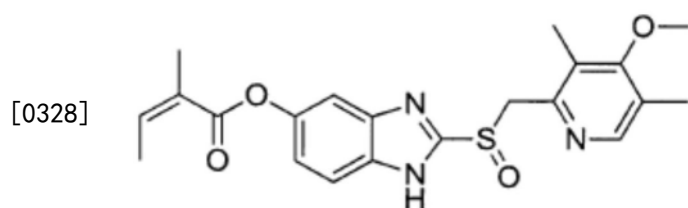


[0324] 除乙酰氯由4-氟苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0325] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.30 (dd, $J=8.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.24 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

[0326] LRMS (ESI^+) m/z : 454.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0327] 实例1-23 NCTU-SUN-21130: ((Z)-2-甲基丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

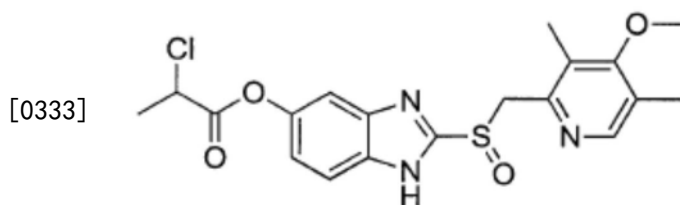


[0329] 除乙酰氯由(Z)-2-甲基丁-2-烯酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0330] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.19-7.01 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (d, $J=2.6$ Hz, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0331] LRMS (ESI^+) m/z : 414.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0332] 实例1-24 NCTU-SUN-21131: (2-氯丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

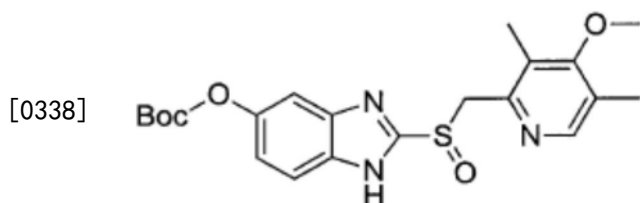


[0334] 除乙酰氯由2-氯丙酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0335] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.54- 7.40 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.75 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 2H), 3.71 (s, 4H), 2.22 (s, 6H), 1.83 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 4H)。

[0336] LRMS (ESI $^+$) m/z : 422.1 (M+H) $^+$ 。

[0337] 实例1-25 NCTU-SUN-21132: 碳酸(2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)酯第三丁基酯

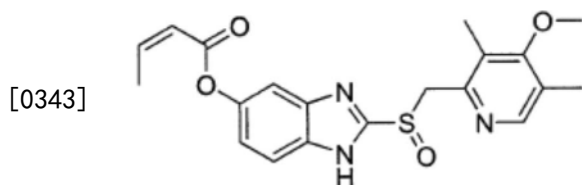


[0339] 除乙酰氯由氯甲酸第三丁基酯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0340] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.9$, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.54 (s, 9H)。

[0341] LRMS (ESI $^+$) m/z : 432.2 (M+H) $^+$ 。

[0342] 实例1-26 NCTU-SUN-12124: ((Z)-丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)



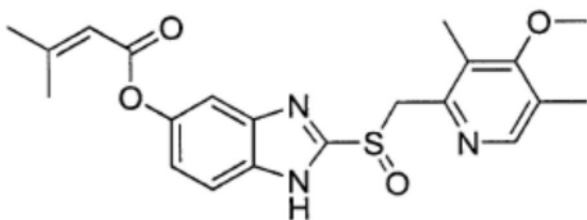
[0344] 除乙酰氯由(Z)-丁-2-烯酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0345] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=2.2, 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dq, $J=15.5, 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.13 (dq, $J=15.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.76-4.67 (q, $J=13.6$, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (dd, $J=6.9, 1.7\text{Hz}$, 3H)。

[0346] LRMS (ESI $^+$) m/z : 400.2 (M+H) $^+$ 。

[0347] 实例1-27 NCTU-SUN-12125: (3-甲基丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0348]



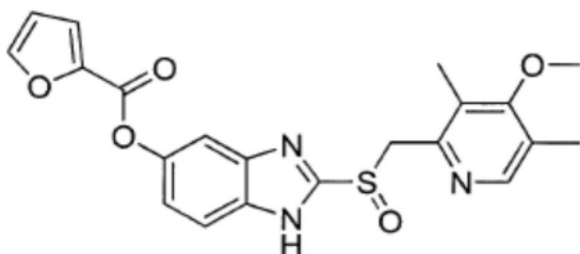
[0349] 除乙酰氯由3-甲基丁-2-烯酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0350] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.98 (dt, $J=2.6, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.71 (dd, $J=13.6\text{Hz}, 2\text{H}$), 3.74 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.02 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H)。

[0351] LRMS (ESI^+) m/z : 414.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0352] 实例1-28 NCTU-SUN-12122: (呋喃-2-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0353]



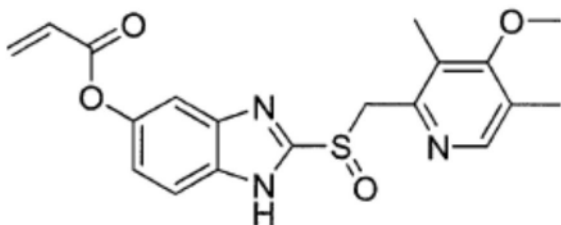
[0354] 除乙酰氯由呋喃-2-甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0355] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=3.5, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.74 (q, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0356] LRMS (ESI^+) m/z : 426.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0357] 实例1-29 NCTU-SUN-12123: (丙烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0358]



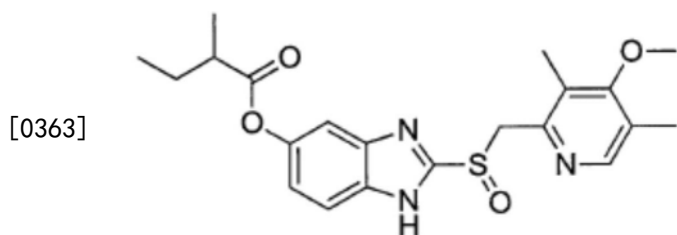
[0359] 除乙酰氯由丙烯酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0360] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J=17.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.42 (dd, $J=17.3, 10.4\text{Hz}$, 1H), 6.11 (dd, $J=10.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.73 (q, $J=13.6$, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24

(s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0361] LRMS (ESI⁺) m/z: 386.1 (M+H)⁺。

[0362] 实例1-30 NCTU-SUN-12127: (2-甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

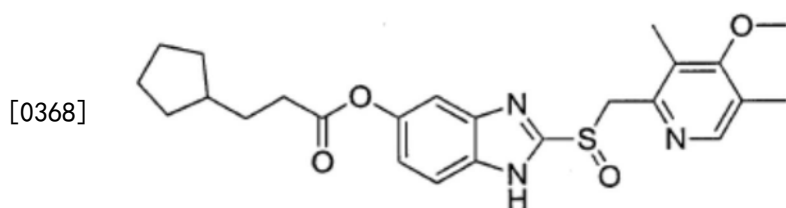


[0364] 除乙酰氯由2-甲基丁酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0365] ¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆) δ8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 4.80-4.68 (q, J=13.6Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.29 (d, J=7.0Hz, 4H), 1.04 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0366] LRMS (ESI⁺) m/z: 416.1 (M+H)⁺。

[0367] 实例1-31 NCTU-SUN-12128: (3-环戊基丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

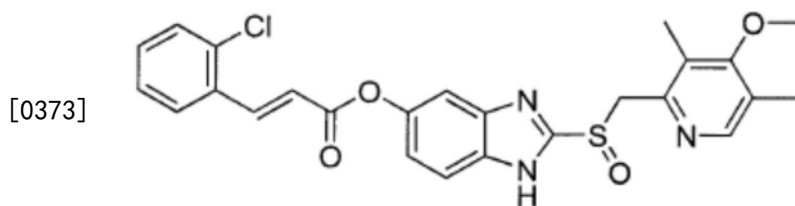


[0369] 除乙酰氯由环戊烷甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0370] ¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆) δ8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 4.78-4.66 (q, J=13.6, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.94-1.81 (m, 3H), 1.77 (dd, J=14.9, 7.4Hz, 2H), 1.69-1.51 (m, 5H), 1.23-1.13 (m, 2H)。

[0371] LRMS (ESI⁺) m/z: 456.1 (M+H)⁺。

[0372] 实例1-32 NCTU-SUN-12129: ((E)-3-(2-氯苯基)丙烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

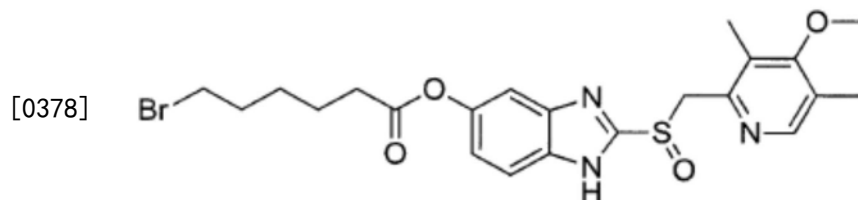


[0374] 除乙酰氯由2-氯苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0375] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.26 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (dd, $J=7.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.20 (dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 4.81-4.70 (q, $J=13.6$, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[0376] LRMS (ESI^+) m/z : 496.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0377] 实例1-33 NCTU-SUN-12130: (6-溴己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

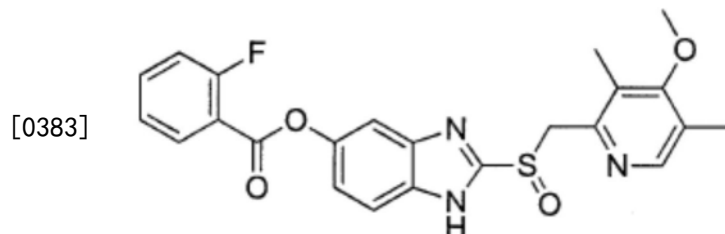


[0379] 除乙酰氯由6-溴己酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0380] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.77-4.68 (q, $J=13.6$, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.66 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H)。

[0381] LRMS (ESI^+) m/z : 508.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0382] 实例1-34 NCTU-SUN-11021: (2-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

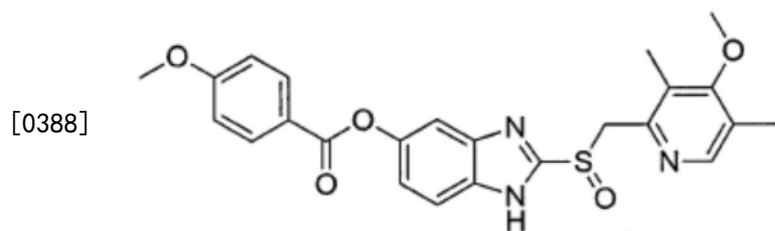


[0384] 除乙酰氯由2-氟苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0385] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.24-8.13 (m, 2H), 7.78 (dddd, $J=8.4, 7.4, 4.9, 1.8\text{Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.32 (m, 2H), 7.28 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

[0386] LRMS (ESI^+) m/z : 454.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0387] 实例1-35 NCTU-SUN-11020: (4-甲氧基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

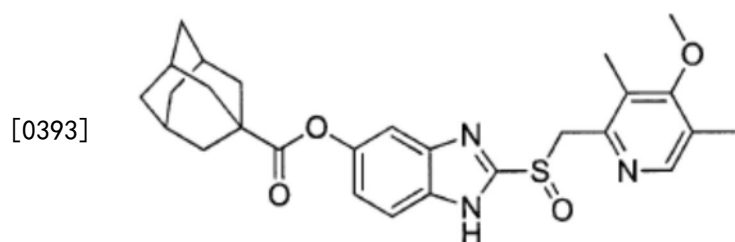


[0389] 除乙酰氯由4-甲氧基苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0390] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.76-7.84 (m, 3H), 7.74 (dd, $J=8.8, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=2.2, 0.5\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0391] LRMS (ESI^+) m/z : 466.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0392] 实例1-36 NCTU-SUN-11022: ((3r,5r,7r)-金刚烷-1-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

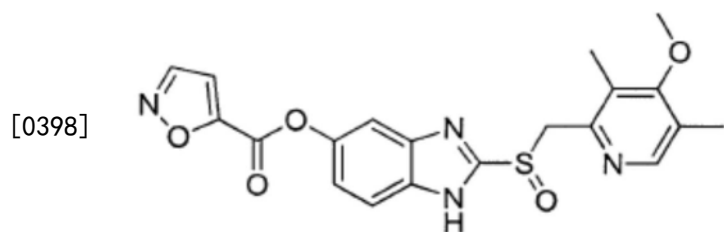


[0394] 除乙酰氯由金刚烷-1-甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0395] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.83-4.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 15H)

[0396] LRMS (ESI^+) m/z : 494.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0397] 实例1-37 NCTU-SUN-11023: (异恶唑-5-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)



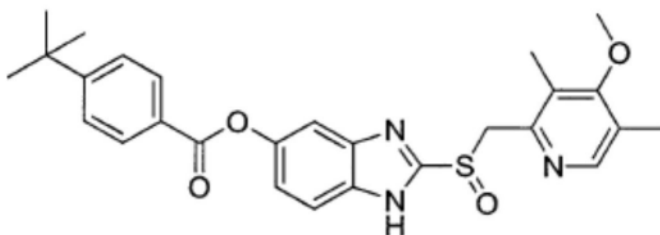
[0399] 除乙酰氯由异恶唑-5-甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0400] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.76 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.72 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

[0401] LRMS (ESI^+) m/z : 427.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0402] 实例1-38 NCTU-SUN-11030: (4-(第三丁基)苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0403]



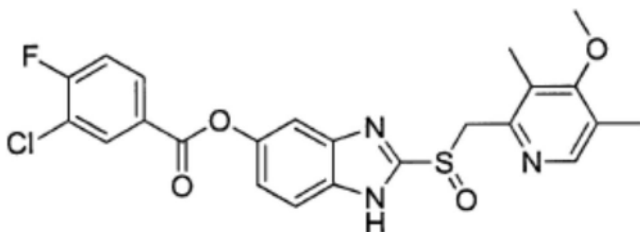
[0404] 除乙酰氯由4-(第三丁基)苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0405] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.14 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.78 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

[0406] LRMS (ESI^+) m/z : 492.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0407] 实例1-39 NCTU-SUN-11031: (3-氯-4-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0408]



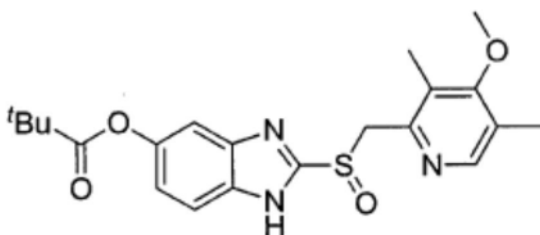
[0409] 除乙酰氯由4-氯-3-氟苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0410] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.34 (dd, $J=7.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.24 (ddd, $J=8.7, 4.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.18 (t, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=8.8, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J=2.3, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.58 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0411] LRMS (ESI^+) m/z : 488.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0412] 实例1-40 NCTU-SUN-25015: (新戊酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

[0413]

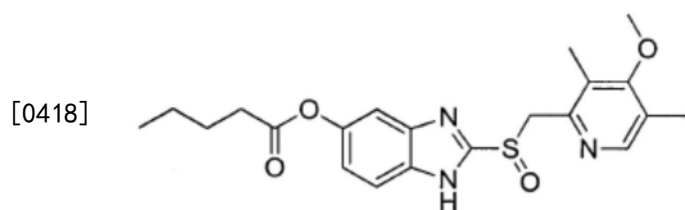


[0414] 除乙酰氯由新戊酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0415] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 6H), 1.37 (s, 9H)。

[0416] LRMS (ESI^+) m/z : 416.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0417] 实例1-41 NCTU-SUN-25016: (戊酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

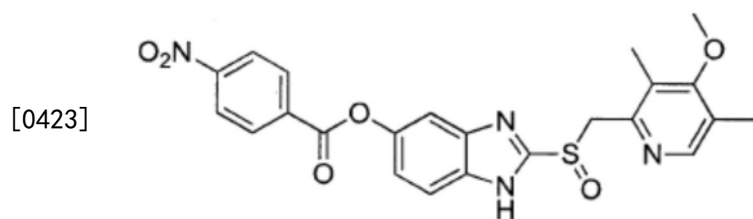


[0419] 除乙酰氯由戊酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0420] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=8.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.96-4.55 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.62 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.21 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 6H), 1.83-1.64 (m, 2H), 1.46 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 0.97 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0421] LRMS (ESI^+) m/z : 416.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0422] 实例1-42 NCTU-SUN-25017: (4-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

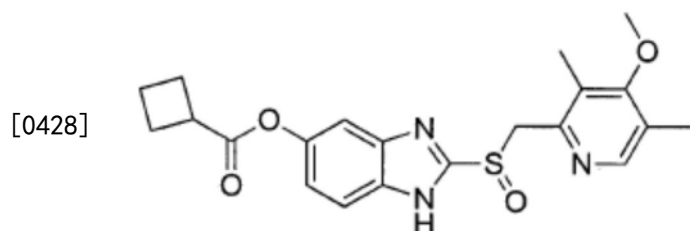


[0424] 除乙酰氯由4-硝基苯甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0425] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.48 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 4H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H)。

[0426] LRMS (ESI^+) m/z : 481.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0427] 实例1-43 NCTU-SUN-25027: (环丁烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

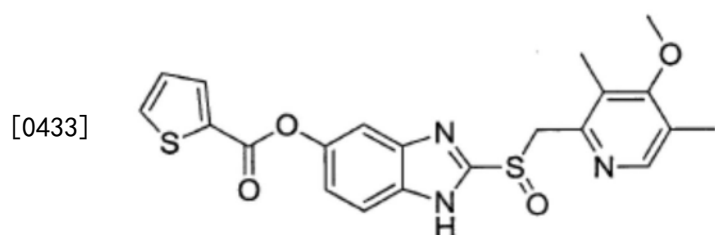


[0429] 除乙酰氯由环丁烷甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0430] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 2.39 (dt, $J=29.5, 9.1\text{Hz}$, 4H), 2.24 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 5H), 2.05 (m, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)。

[0431] LRMS (ESI⁺) m/z: 414.2 (M+H)⁺。

[0432] 实例1-44 NCTU-SUN-25028: (噻吩-2-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

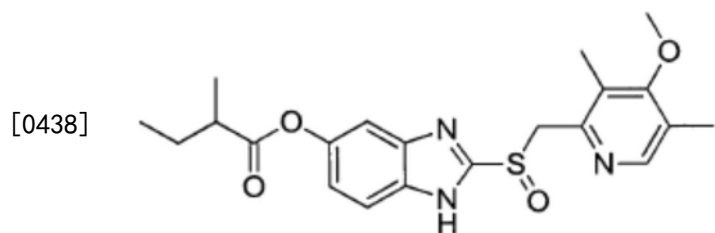


[0434] 除乙酰氯由噻吩-2-甲酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0435] ¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 8.04 (dd, J=3.8, 1.4Hz, 1H), 7.99 (dd, J=5.0, 1.4Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.32 (dd, J=5.1, 3.7Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 4.75 (d, J=2.1Hz, 2H), 3.74 (d, J=1.7Hz, 3H), 2.24 (d, J=5.4Hz, 6H)。

[0436] LRMS (ESI⁺) m/z: 442.2 (M+H)⁺。

[0437] 实例1-45 NCTU-SUN-25029: (2-甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

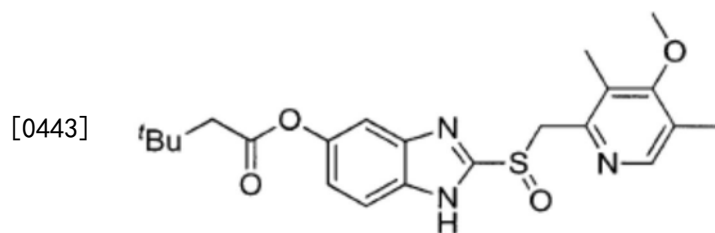


[0439] 除乙酰氯由2-甲基丁酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0440] ¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.49- 7.32 (m, 1H), 7.07 (ddd, J=8.7, 2.3, 1.0Hz, 1H), 4.76-4.52 (m, 2H), 3.74 (d, J= 1.0Hz, 3H), 2.69 (q, J=7.1Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.92-1.75 (m, 1H), 1.65 (dddd, J=13.7, 7.4, 6.3, 1.1Hz, 1H), 1.29 (dd, J=7.0, 1.0Hz, 3H), 1.04 (td, J= 7.4, 1.0Hz, 3H)。

[0441] LRMS (ESI⁺) m/z: 416.1 (M+H)⁺。

[0442] 实例1-46 NCTU-SUN-25030: (3,3-二甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

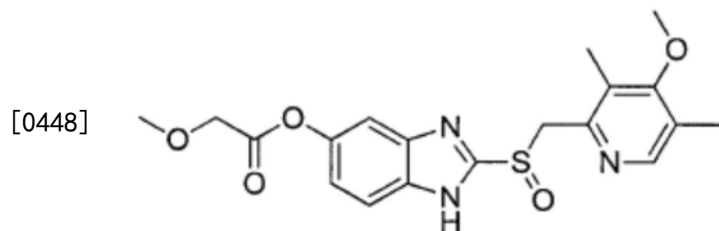


[0444] 除乙酰氯由3,3-二甲基丁酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0445] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.7, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=2.2, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.72 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.24 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 6H), 1.15 (s, 9H)。

[0446] LRMS (ESI^+) m/z : 430.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0447] 实例1-47 NCTU-SUN-25031: (2-甲氧基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

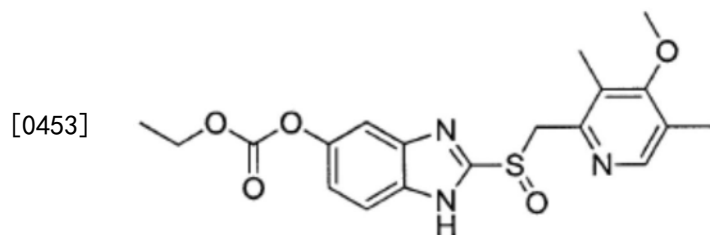


[0449] 除乙酰氯由2-甲氧基乙酰氯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0450] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 2.24 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 6H)。

[0451] LRMS (ESI^+) m/z : 404.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0452] 实例1-48 NCTU-SUN-25032 (碳酸(2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)酯乙基酯)



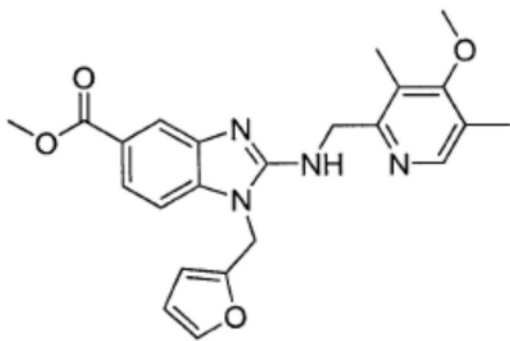
[0454] 除乙酰氯由氯甲酸乙基酯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0455] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.74 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 2H), 4.30 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23 (s, 7H), 1.35 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 4H)。

[0456] LRMS (ESI^+) m/z : 404.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0457] 实例2-1 26065: 1-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

[0458]



[0459] 向4-氟-3-硝基苯甲酸1 (5.0g, 27.0mmol) 于无水MeOH (30mL) 中的溶液添加 H_2SO_4 (5mL, 0.3M), 并将反应混合物加热至回流持续12h。将溶剂在减压下去除, 将粗制反应混合物溶解于EtOAc (150mL) 中, 利用饱和 NaHCO_3 (20mL $\times$ 2)、水 (10mL $\times$ 2) 及盐水 (10mL) 洗涤。使EtOAc层经无水 MgSO_4 干燥并蒸发, 获得呈白色固体的4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯2 (95%)。

[0460] 将于无水 CH_2Cl_2 (50mL) 中的化合物2 (2.0g, 10.2mmol) 及2-氨基甲基咪唑 (3 当量) 在室温下搅拌2h。反应完成后, 将溶剂去除并通过急速管柱层析纯化粗产物以得到硝基苯甲酸酯3 (90%)。

[0461] 向化合物3 (2.0g, 4.8mmol) 于无水MeOH (100mL) 中的溶液添加锌尘 (15当量, 71.4mmol) 及甲酸铵 (7.5当量, 35.7mmol), 并将所得反应混合物在室温下搅拌 30min。在反应完成后, 借助硅藻土床过滤Zn尘, 蒸发滤液并将产物溶解于 CH_2Cl_2 (100mL) 中。将沉淀的甲酸铵过滤出并将溶剂蒸发以提供化合物4 (92%)。

[0462] 使用DCM溶解化合物4 (1.0g, 4.0mmol), 然后添加1.2当量 CNBr 以在室温下反应。8小时之后可利用DCM及水萃取混合物。将溶剂去除并通过急速管柱层析纯化粗产物以得到5 (60%)。

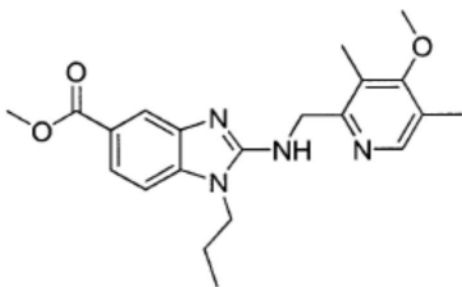
[0463] 向2-氨基-1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯5 (0.05g, 0.18mmol) 于乙腈 (10mL) 中的溶液添加 K_2CO_3 (0.0497g, 0.36mmol) 及KI (0.0089g, 0.054mmol), 之后添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶6 (0.041g, 0.22 mmol), 并使反应混合物回流6小时。6h之后, 将溶剂蒸发, 并将反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 稀释且用EtOAc (3 $\times$ 10mL) 萃取。

[0464] 将合并的有机相用饱和盐水 (30mL) 洗涤。通过硅胶管柱层析使用8%甲醇/ EtOAc 纯化粗产物, 获得0.053g呈白色固体的纯产物NCTU-SUN-26065 (71%)。

[0465] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.34 (s, 1H), 7.83 (dd, $J=8.3, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=1.8, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.32 (dd, $J=3.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ 166.75, 153.88, 142.73, 133.38, 128.36, 124.86, 124.00, 110.60, 109.61, 109.04, 108.26, 77.22, 61.46, 52.24, 38.50, 31.90, 29.67, 29.33, 22.66, 14.64, 14.09, 11.39; LRMS (ESI $^+$): m/z 422.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0466] 实例2-2 21098:2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

[0467]

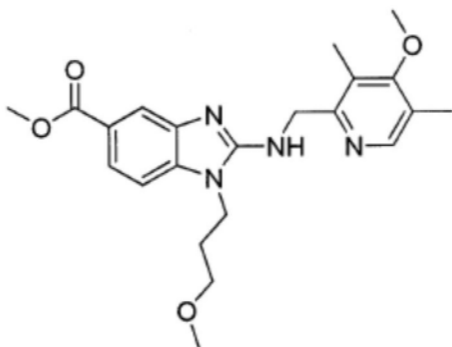


[0468] 除胺由丙-1-胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0469] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.09 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.81 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.85 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 1.02 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, 甲醇- d_4) δ 164.54, 148.32, 134.44, 126.25, 124.69, 124.43, 109.95, 108.43, 59.29, 51.27, 45.10, 43.91, 29.31, 20.86, 11.90, 9.78, 9.16; LRMS (ESI+): m/z 383.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0470] 实例2-3 21103: 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

[0471]

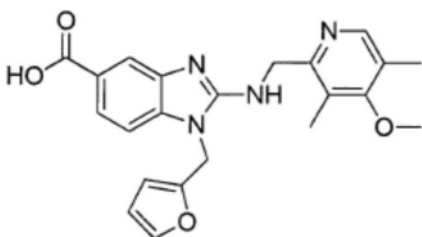


[0472] 除胺由3-甲氧基丙-1-胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0473] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dt, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 2H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.82 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 3H), 3.73 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 3H), 3.19 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 3H), 2.19 (dd, $J=10.1, 2.1\text{Hz}$, 6H), 1.96 (p, $J=6.2\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, 甲醇- d_4) δ 167.93, 164.20, 155.50, 153.88, 147.84, 141.23, 138.15, 125.49, 124.19, 122.68, 121.59, 116.14, 106.85, 68.04, 59.16, 57.48, 50.95, 45.26, 38.49, 28.17, 11.97, 9.08; LRMS (ESI+): m/z 413.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0474] 实例2-4 26070: 1-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0475]



[0476] 向4-氟-3-硝基苯甲酸1 (5.0g, 27.0mmol) 于无水MeOH (30mL) 中的溶液添加 H_2SO_4

(5mL, 0.3M), 并将反应混合物加热至回流持续12h。将溶剂在减压下去除, 将粗制反应混合物溶解于EtOAc (150mL) 中, 利用饱和NaHCO₃ (20mL×2)、水 (10mL×2) 及盐水 (10mL) 洗涤。使EtOAc层经无水MgSO₄干燥并蒸发, 获得呈白色固体的4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯2 (95%)。

[0477] 将于无水CH₂Cl₂ (50mL) 中的化合物2 (2.0g, 10.2mmol) 及咪唑-2-基甲胺 (3 当量) 在室温下搅拌2h。反应完成后, 将溶剂去除并通过急速管柱层析纯化粗产物以得到硝基苯甲酸酯3 (90%)。

[0478] 向化合物3 (2.0g, 4.8mmol) 于无水MeOH (100mL) 中的溶液添加锌尘 (15当量, 71.4mmol) 及甲酸铵 (7.5当量, 35.7mmol), 并将所得反应混合物在室温下搅拌 30min。在反应完成后, 借助硅藻土床过滤Zn尘, 蒸发滤液并将产物溶解于CH₂Cl₂ (100mL) 中。将沉淀的甲酸铵过滤出并将溶剂蒸发以提供化合物4 (92%)。

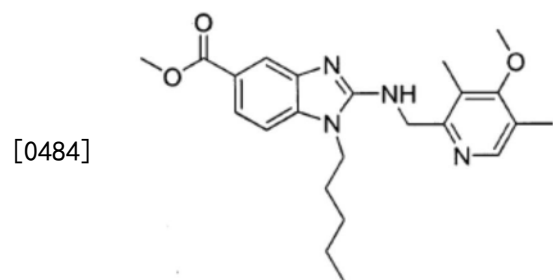
[0479] 使用DCM溶解化合物4 (1.0g, 4.0mmol), 然后添加1.2当量CNBr以在室温下反应。8小时之后可利用DCM及水萃取混合物。将溶剂去除并通过急速管柱层析纯化粗产物以得到5 (60%)。

[0480] 向2-氨基-1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯5 (0.05g, 0.18 mmol) 于乙腈 (10mL) 中的溶液添加K₂CO₃ (0.0497g, 0.36mmol) 及KI (0.0089g, 0.054mmol), 之后添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶6 (0.041g, 0.22 mmol), 并使反应混合物回流6小时。6h之后, 将溶剂蒸发, 并将反应混合物用饱和 NaHCO₃水溶液 (10mL) 稀释且用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (30mL) 洗涤。通过硅胶管柱层析使用8% 甲醇/EtOAc纯化粗产物, 获得1-(咪唑-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基) 甲基) 氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯7。

[0481] 且在回流条件下向1-(咪唑-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基) 甲基) 氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯7 (0.053g, 0.126mmol) 于EtOH/H₂O (1/1, 3mL) 中的溶液添加NaOH (0.0251g, 0.63mmol)。1h的后, 将溶剂蒸发, 并将反应混合物用饱和HCl水溶液 (10mL) 稀释且用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (10mL) 洗涤。通过硅胶管柱层析使用20% 甲醇/EtOAc纯化粗产物, 获得0.030g呈白色固体的纯产物 (65%)。

[0482] LRMS (ESI⁺): m/z 407.2 (M+H)⁺。

[0483] 实例2-5 26066: 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基) 甲基) 氨基)-1-戊基-1H-苯并[d] 咪唑-5-甲酸甲基酯

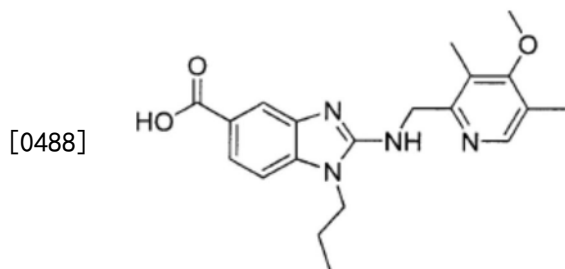


[0485] 除胺由戊-1-胺代替以外, 其他反应物及制备步骤均与实例2-1中所阐述的彼等类似, 得到标题化合物。

[0486] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.49 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 2H), 1.44-1.29 (m, 2H), 0.88 (t, J=

7.2Hz, 3H); LRMS (ESI+): m/z 411.2 (M+H)⁺。

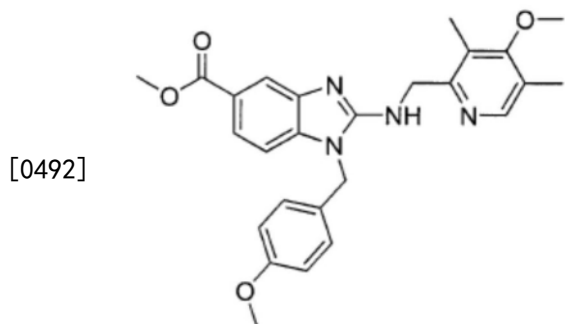
[0487] 实例2-6 21102:2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



[0489] 除胺由丙-1-胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-4中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0490] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.04 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.25 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.92 (d, J=7.3Hz, 2H), 1.07 (t, J=7.3Hz, 3H); ¹³C NMR (101MHz, 甲醇-d₄) δ150.03, 148.40, 130.63, 126.40, 125.74, 111.55, 109.87, 59.38, 45.34, 44.56, 20.95, 11.93, 9.68, 9.17; LRMS (ESI+): m/z 369.2 (M+H)⁺。

[0491] 实例2-7 26071:2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

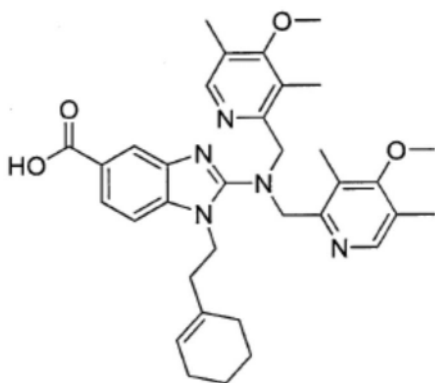


[0493] 除胺由(4-甲氧基苄基)甲胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0494] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.02 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); LRMS (ESI+): m/z 461.2 (M+H)⁺。

[0495] 实例2-8 21105:2-(双((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0496]

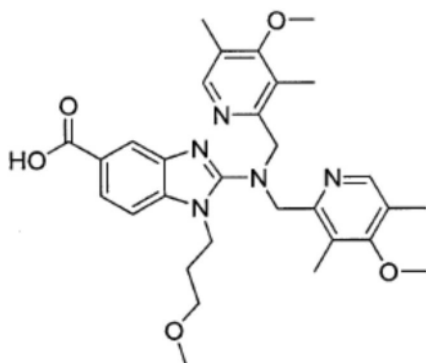


[0497] 除胺由2-(环己-1-烯-1-基)乙胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-4中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0498] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.77 (s, 4H), 4.11 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.80-3.69 (m, 6H), 2.29 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.18 (d, $J=21.8$ Hz, 12H), 1.76 (s, 4H), 1.49-1.36 (m, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, 甲醇- d_4) δ 156.95, 145.93, 139.17, 131.88, 130.28, 125.53, 118.06, 117.75, 117.05, 115.18, 114.79, 110.01, 100.70, 51.25, 46.58, 35.22, 28.52, 19.80, 16.65, 14.33, 13.64, 3.99, 1.48; LRMS (ESI $^+$): m/z 584.3 (M+H) $^+$ 。

[0499] 实例2-9 21104:2-(双((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0500]

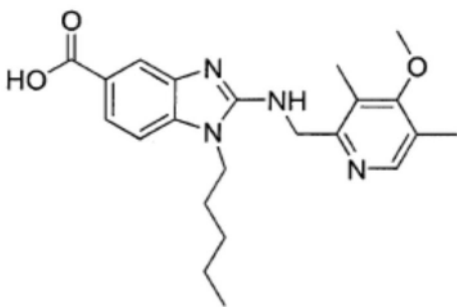


[0501] 除胺由3-甲氧基丙-1-胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-4中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0502] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 2H), 7.88 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 4.17 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.20 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.05 (s, 6H), 1.94-1.88 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 168.52, 163.68, 158.90, 155.26, 148.49, 141.33, 125.19, 125.04, 124.05, 122.18, 118.11, 109.15, 69.30, 60.07, 58.30, 54.87, 41.74, 29.10, 13.24, 10.68; LRMS (ESI $^+$): m/z 548.3 (M+H) $^+$ 。

[0503] 实例2-10 26076:2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-戊基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0504]

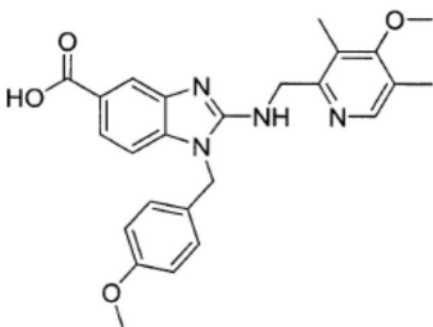


[0505] 除胺由戊-1-胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-4中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0506] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=8.2, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.23 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.30 (dq, $J=6.7, 3.3\text{Hz}$, 4H), 0.90-0.73 (m, 3H); LRMS (ESI $^+$): m/z 397.2 (M+H) $^+$ 。

[0507] 实例2-11 26077: 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0508]

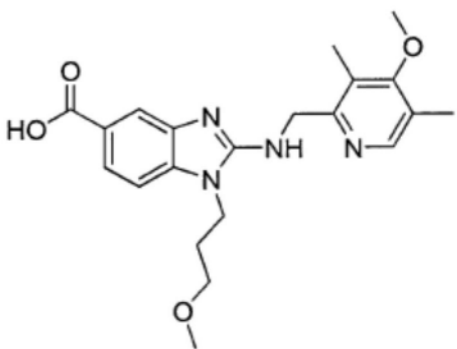


[0509] 除胺由(4-甲氧基苄基)甲胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-4中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0510] LRMS (ESI $^+$): m/z 447.2 (M+H) $^+$ 。

[0511] 实例2-12 21115: 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0512]

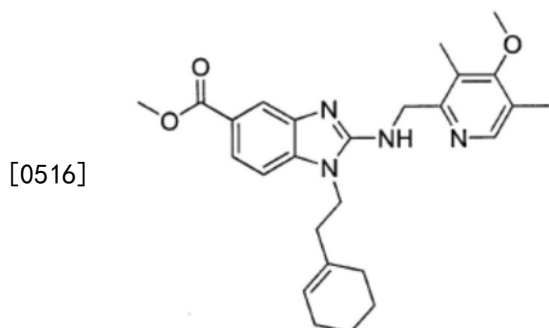


[0513] 除胺由3-甲氧基丙-1-胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-4中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0514] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.20 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.50 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.34 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.27 (s,

3H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, 甲醇- d_4) δ 169.05, 152.95, 147.73, 136.45, 132.73, 127.94, 127.04, 126.46, 125.88, 114.80, 110.19, 69.41, 60.81, 58.69, 46.10, 41.07, 28.74, 13.36, 10.48; LRMS (ESI+): m/z 399.2 (M+H) $^+$ 。

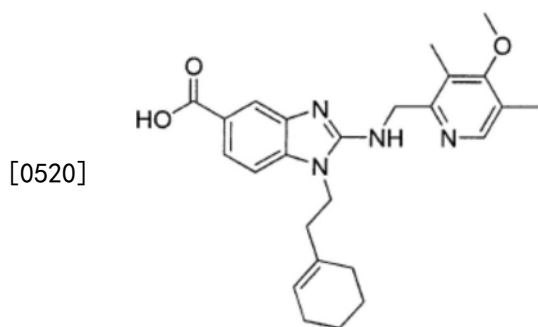
[0515] 实例2-13 21116:1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯



[0517] 除胺由2-(环己-1-烯-1-基)乙胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0518] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dt, $J=8.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=8.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.33 (dt, $J=4.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 2H), 4.17 (td, $J=7.2, 1.2\text{Hz}$, 2H), 3.84 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 3.79 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.41 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (h, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.51 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, 丙酮- d_6) δ 167.29, 163.89, 155.45, 154.37, 148.06, 142.70, 138.71, 133.89, 125.06, 124.16, 123.65, 122.50, 120.86, 116.95, 107.03, 59.48, 50.95, 45.16, 41.27, 36.41, 29.18, 8.99, 28.79, 28.11, 24.91, 22.61, 21.81, 12.36, 9.35。

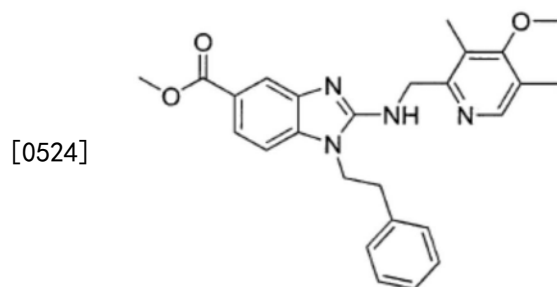
[0519] 实例2-14 21117:1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



[0521] 除胺由2-(环己-1-烯-1-基)乙胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-4中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0522] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 8.15 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.61 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 4.12 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.28-2.13 (m, 8H), 1.90 (s, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.38 (dq, $J=31.9, 5.4\text{Hz}$, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 168.24, 155.18, 155.12, 147.74, 141.57, 137.88, 133.55, 124.39, 123.56, 123.09, 123.01, 120.32, 115.84, 106.77, 59.43, 45.42, 40.30, 35.64, 27.52, 24.33, 21.97, 21.29, 12.55, 9.85。

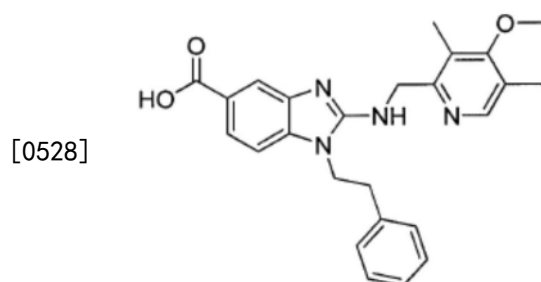
[0523] 实例2-15 21118:2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯



[0525] 除胺由2-苯基乙胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0526] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.10 (dt, $J=16.2, 7.1$ Hz, 5H), 6.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.57 (s, 3H), 4.30 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J=25.8$ Hz, 6H), 3.05 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.29- 2.20 (m, 6H); ^{13}C NMR (101MHz, 甲醇- d_4) δ 169.48, 165.74, 156.92, 155.57, 149.24, 142.52, 139.50, 139.30, 130.05, 129.59, 127.73, 127.01, 125.84, 123.98, 122.90, 117.45, 108.52, 60.62, 52.38, 49.85, 46.69, 44.97, 40.00, 39.79, 39.58, 39.37, 39.16, 35.62, 13.36, 10.56; LRMS (ESI+): m/z 445.4 (M+H) $^+$ 。

[0527] 实例2-16 21119:2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

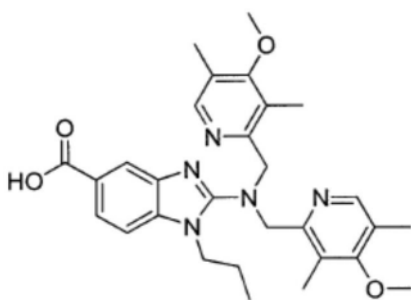


[0529] 除胺由2-苯基乙胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-4中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0530] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 6H), 4.73 (s, 2H), 4.48 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J=14.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101MHz, 甲醇- d_4) δ 169.15, 167.25, 153.40, 153.06, 148.02, 138.56, 136.34, 130.16, 129.70, 128.21, 128.04, 127.16, 126.66, 126.02, 114.72, 110.61, 61.03, 46.15, 45.80, 34.84, 13.58, 10.68。

[0531] 实例2-17 21120:2-(双((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0532]

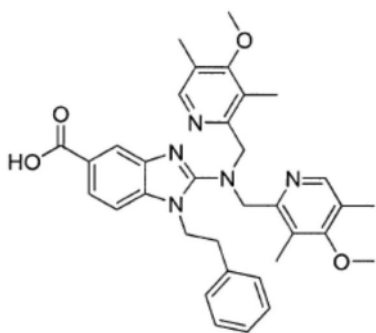


[0533] 除胺由丙-1-胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-4中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0534] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (s, 2H), 7.88 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J=8.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.63 (s, 4H), 4.11 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.08 (d, $J=17.4\text{Hz}$, 12H), 1.66 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 0.73 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0535] 实例2-18 21121:2-(双((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0536]

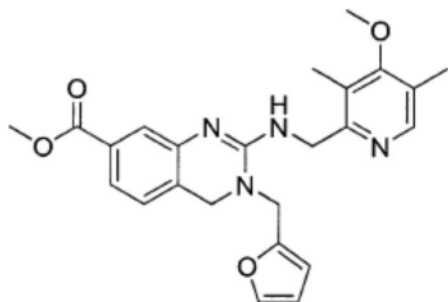


[0537] 除胺由2-苯基乙胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例2-4中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0538] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 2H), 7.89 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=8.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 2H), 4.64 (s, 4H), 4.39 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.59 (s, 6H), 2.97 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 2.07 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 12H); ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 168.15, 163.34, 154.81, 148.03, 140.97, 138.79, 138.04, 128.79, 128.39, 126.52, 124.88, 124.76, 123.79, 122.04, 117.97, 109.35, 59.74, 55.15, 45.31, 34.51, 12.91, 10.42。

[0539] 实例3-1 NCTU-SUN-26079:3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯

[0540]



[0541] 向4-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸1 (5.0g, 27.0mmol) 于无水MeOH/ CH_2Cl_2 (3mL: 30mL)

中的溶液添加DCC (1.2当量) 及DMAP (0.005当量), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将副产物DCU过滤出并通过急速管柱层析纯化粗制物, 获得呈灰白色固体的4-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸甲基酯2 (76%)。

[0542] 将于无水 CH_2Cl_2 (50mL) 中的化合物2 (4.0g, 14.5mmol) 及2-氨基甲基咪唑 (3 当量) 在室温下搅拌48小时。在反应完成后, 去除溶剂并通过急速管柱层析纯化粗产物以得到硝基苯甲酸酯3 (82%)。

[0543] 向化合物3 (3.65g, 11.9mmol) 于无水MeOH (100mL) 中的溶液添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.5当量), 并使所得反应混合物回流10分钟。在反应完成后, 借助硅藻土床过滤副产物并将滤液蒸发。使粗产物在1N NaOH与乙酸乙酯之间分配。利用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取水层并使合并层经 MgSO_4 干燥且在减压下浓缩以提供化合物4 (87%)。

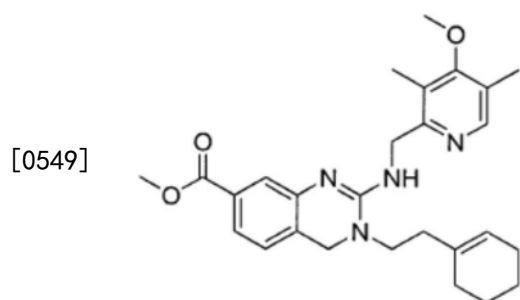
[0544] 使用DCM溶解化合物4 (1.0g, 3.8mmol), 然后添加1.2当量CNBr以在室温下反应。8小时之后可利用DCM及水萃取混合物。将溶剂去除并通过急速管柱层析纯化粗产物以得到5 (60%)。

[0545] 向2-氨基-3-(咪唑-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯5 (0.3g, 1.05mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液添加 K_2CO_3 (0.29g, 2.1mmol) 及KI (0.005g, 0.03mmol), 之后添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶6 (0.722g, 3.89 mmol), 并使反应混合物回流6小时。24小时之后, 将溶剂蒸发, 并将反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (30mL) 稀释且用EtOAc (3×30mL) 萃取。

[0546] 将合并的有机相用饱和盐水 (30mL) 洗涤。通过硅胶管柱层析使用8%甲醇/ EtOAc纯化粗产物, 获得0.43g呈白色固体的纯产物NCTU-SUN-26079 (70%)。

[0547] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=7.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.47 (dd, $J=3.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); LRMS (ESI⁺): m/z 435.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

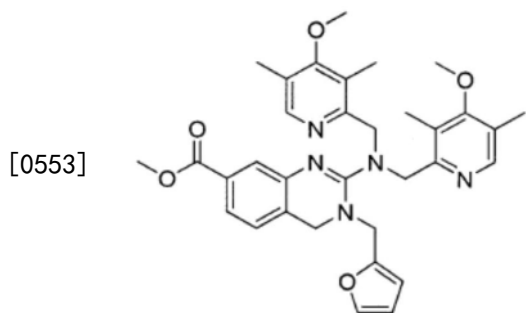
[0548] 实例3-2 21106: 3-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯



[0550] 除胺由2-(环己-1-烯-1-基)乙胺代替以外, 其他反应物及制备步骤均与实例3-1中所阐述的彼等类似, 得到标题化合物。

[0551] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.83 (dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.43-1.36 (m, 2H); LRMS (ESI⁺): m/z 314.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

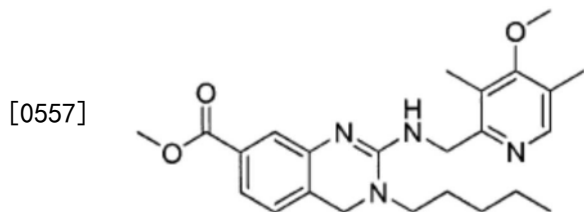
[0552] 实例3-3 26072:2-(双((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-(呋喃-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯



[0554] 与实例3-1中所阐述相同,得到标题化合物。

[0555] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.21-8.19 (m, 1H), 8.07 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=1.9, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=3.4, 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.41 (dd, $J=3.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.48 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); LRMS (ESI $^+$): m/z 584.31 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

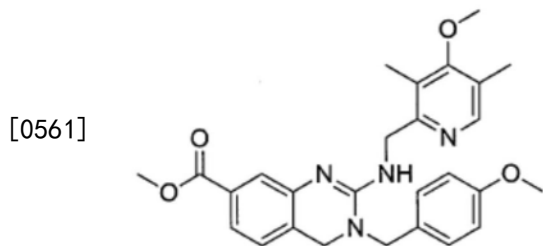
[0556] 实例3-4 26091:2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-戊基-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯



[0558] 除胺由戊-1-胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例3-1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0559] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.79 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (p, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 1.37 (dp, $J=11.3, 7.1, 6.2\text{Hz}$, 4H), 0.96-0.83 (m, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, 甲醇- d_4) δ 165.84, 165.03, 155.04, 152.00, 148.85, 137.27, 130.52, 128.00, 126.46, 125.87, 125.64, 124.60, 116.16, 59.47, 51.56, 50.90, 50.56, 47.94, 28.23, 26.36, 22.07, 12.93, 12.02, 9.51; LRMS (ESI $^+$): m/z 425.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0560] 实例3-5 26092:2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯

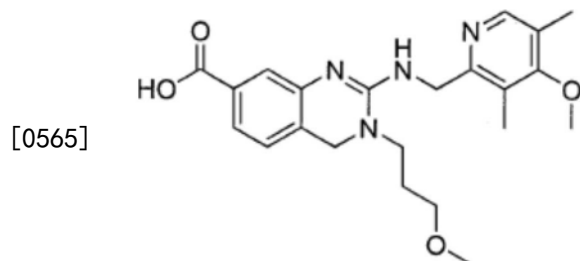


[0562] 除胺由(4-甲氧基苄基)甲胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例3-1中所

阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0563] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=7.8, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.92- 6.83 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); LRMS (ESI $^+$): m/z 475.3 (M+H) $^+$ 。

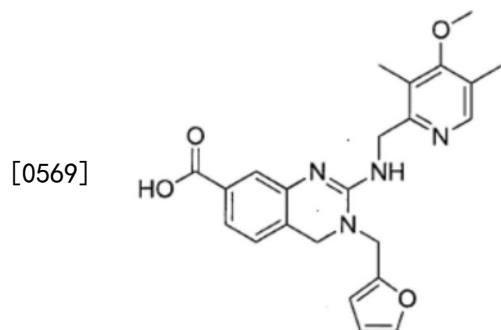
[0564] 实例3-6 21110: 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸



[0566] 除胺由3-甲氧基丙-1-胺代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例3-7中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0567] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.84 (dd, $J=7.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.51 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 6H), 1.29 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 2H); LRMS (ESI $^+$): m/z 413.3 (M+H) $^+$ 。

[0568] 实例3-7 26089: 3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸



[0570] 向4-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸1 (5.0g, 27.0mmol) 于无水MeOH/ CH_2Cl_2 (3mL: 30mL) 中的溶液添加DCC (1.2当量) 及DMAP (0.005当量), 并将反应混合物在室温下搅拌16h。将副产物DCU过滤出并通过急速管柱层析纯化粗制物, 获得呈灰白色固体的4-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸甲基酯2 (76%)。

[0571] 将于无水 CH_2Cl_2 (50mL) 中的化合物2 (4.0g, 14.5mmol) 及2-氨基甲基呋喃 (3 当量) 在室温下搅拌48小时。在反应完成后, 去除溶剂并通过急速管柱层析纯化粗产物以得到硝基苯甲酸酯3 (82%)。

[0572] 向化合物3 (3.65g, 11.9mmol) 于无水MeOH (100mL) 中的溶液添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.5当量), 并将所得反应混合物回流10min。在反应完成后, 借助硅藻土床过滤副产物并将滤液蒸发。使粗产物在1N NaOH与乙酸乙酯之间分配。利用乙酸乙酯 (3 $\times$ 20mL) 萃取水层并使合并层经 MgSO_4 干燥且在减压下浓缩以提供化合物4 (87%)。

[0573] 使用DCM溶解化合物4 (1.0g, 3.8mmol), 然后添加1.2当量CNBr以在室温下反应。8小时之后可利用DCM及水萃取混合物。将溶剂去除并通过急速管柱层析纯化粗产物以得到5 (60%)。

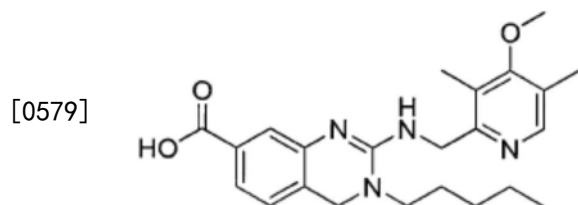
[0574] 向2-氨基-3-(呋喃-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯5 (0.3g, 1.05mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液添加 K_2CO_3 (0.29g, 2.1mmol) 及KI (0.005g, 0.03mmol), 之后添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶6 (0.722g, 3.89 mmol), 并使反应混合物回流6小时。24小时之后, 将溶剂蒸发, 并将反应混合物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (30mL) 稀释且用EtOAc (3*30mL) 萃取。

[0575] 将合并的有机相用饱和盐水 (30mL) 洗涤。通过硅胶管柱层析使用8%甲醇/ EtOAc纯化粗产物以获得3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基) 甲基) 氨基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯7 0.43g (70%)。

[0576] 且在回流条件下向3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基) 甲基) 氨基)-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲基酯7 (0.43g, 0.99mmol) 于EtOH/ H_2O (1/1, 10mL) 中的溶液添加NaOH (0.198g, 4.95mmol)。1小时之后, 将溶剂蒸发, 并将反应混合物用饱和HCl水溶液 (30mL) 稀释且用EtOAc (3*30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (30mL) 洗涤。通过硅胶管柱层析使用20%甲醇/EtOAc纯化粗产物, 获得0.27g呈白色固体的纯产物 (65%)。

[0577] 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.07 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J=3.2$, 1.8Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, 甲醇- d_4) δ 171.74, 164.87, 155.39, 151.73, 148.52, 147.49, 143.54, 138.56, 136.13, 126.27, 125.93, 124.64, 124.63, 116.56, 110.30, 109.86, 59.40, 50.46, 47.46, 46.94, 46.47, 11.97, 9.33; LRMS (ESI+): m/z 421.2 (M+H) $^+$ 。

[0578] 实例3-8 26090: 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基) 甲基) 氨基)-3-戊基-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸

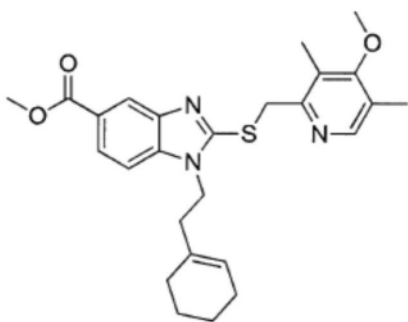


[0580] 除胺由戊-1-胺代替以外, 其他反应物及制备步骤均与实例3-7中所阐述的彼等类似, 得到标题化合物。

[0581] 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.03 (dd, $J=8.4$, 1.4Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.43 (tt, $J=5.7$, 2.8Hz, 4H), 1.29 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 0.97-0.92 (m, 3H); LRMS (ESI+): m/z 411.3 (M+H) $^+$ 。

[0582] 实例4-1 NCTU-SUN-12082: 1-(2-(环己-1-烯-1-基) 乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基) 甲基) 硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

[0583]



[0584] 向4-氟-3-硝基苯甲酸1的溶液添加 H_2SO_4 (5mL, 0.3M), 并将反应混合物加热至回流。在减压下去除溶剂, 将粗制反应混合物溶解于EtOAc中。使EtOAc层经无水 MgSO_4 干燥并蒸发, 获得呈白色固体的4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯2。

[0585] 将化合物2及2-(环己-1-烯-1-基)乙胺在室温下搅拌2小时。在反应完成后, 去除溶剂, 并纯化粗产物以得到硝基苯甲酸酯3。

[0586] 向化合物3的溶液添加锌尘及甲酸铵, 并在室温下搅拌所得反应混合物。在反应完成后, 过滤Zn尘并将滤液蒸发, 且将产物溶解于 CH_2Cl_2 中。将沉淀的甲酸铵过滤出并将溶剂蒸发以提供化合物4。

[0587] 在50℃下向化合物4的经搅拌溶液添加于乙醇中的二硫化碳及KOH持续8小时。混合物可由乙酸中和并用EtOAc及水萃取。蒸发溶剂并纯化粗产物以得到5。

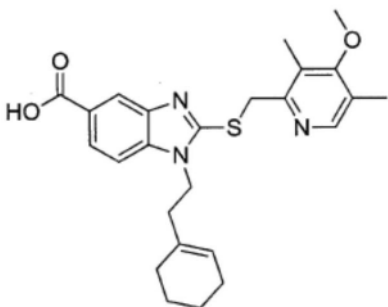
[0588] 向1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-硫酮-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯5的溶液添加 K_2CO_3 及KI, 之后添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶6, 并使反应混合物回流。将溶剂蒸发并将反应混合物稀释且用EtOAc萃取。

[0589] 将合并的有机相用饱和盐水洗涤。纯化粗产物, 获得0.053g呈白色固体的纯产物NCTU-SUN-12082 (71%)。

[0590] ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.24 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (dd, $J=8.5$, 1.4Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.28 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.47-2.35 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.62-1.38 (m, 4H)。

[0591] 实例4-2 12083: 1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0592]



[0593] 向4-氟-3-硝基苯甲酸1的溶液添加 H_2SO_4 (5mL, 0.3M), 并将反应混合物加热至回流。在减压下去除溶剂, 将粗制反应混合物溶解于EtOAc中。使EtOAc层经无水 MgSO_4 干燥并蒸发, 获得呈白色固体的4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯2。

[0594] 将化合物2及2-(环己-1-烯-1-基)乙胺在室温下搅拌2h。反应完成后, 将溶剂去除

并纯化粗产物以得到硝基苯甲酸酯3。

[0595] 向化合物3的溶液添加锌尘及甲酸铵,并在室温下搅拌所得反应混合物。在反应完成后,过滤Zn尘并将滤液蒸发,且将产物溶解于CH₂Cl₂中。将沉淀的甲酸铵过滤出并将溶剂蒸发以提供化合物4。

[0596] 在50℃下向化合物4的经搅拌溶液添加于乙醇中的二硫化碳及KOH持续8小时。混合物可由乙酸中和并用EtOAc及水萃取。蒸发溶剂并纯化粗产物以得到5。

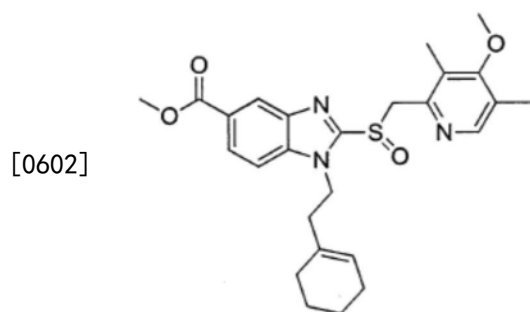
[0597] 向1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-硫酮-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯5的溶液添加K₂CO₃及KI,之后添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶6,并使反应混合物回流。将溶剂蒸发并将反应混合物稀释且用EtOAc萃取。

[0598] 将合并的有机相用饱和盐水洗涤。纯化粗产物,获得0.053g 1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯7(71%)。

[0599] 且在回流条件下向1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯7(0.053g,0.126mmol)于EtOH/H₂O(1/1,3mL)中的溶液添加NaOH(0.0251g,0.63mmol)。1小时之后,将溶剂蒸发,并将反应混合物用饱和HCl水溶液(10mL)稀释且用EtOAc(3*10mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(30mL)洗涤。通过硅胶管柱层析使用20%甲醇/EtOAc纯化粗产物,获得0.030g呈白色固体的纯产物NCTU-SUN-12083(65%)。

[0600] ¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ8.30(d,J=1.4Hz,1H),8.14(s,1H),7.98(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.49(d,J=8.5Hz,1H),5.51(s,2H),5.08(s,1H),4.71(s,2H),4.24(t,J=6.8Hz,2H),3.79(s,3H),2.44-2.31(m,5H),2.27(s,3H),2.04-1.89(m,2H),1.88-1.70(m,2H),1.62-1.39(m,4H)。

[0601] 实例4-3 12084:1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯



[0603] 向4-氟-3-硝基苯甲酸1的溶液添加H₂SO₄(5mL,0.3M),并将反应混合物加热至回流。在减压下去除溶剂,将粗制反应混合物溶解于EtOAc中。使EtOAc层经无水MgSO₄干燥并蒸发,获得呈白色固体的4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯2。

[0604] 将化合物2及2-(环己-1-烯-1-基)乙胺在室温下搅拌2小时。在反应完成后,去除溶剂,并纯化粗产物以得到硝基苯甲酸酯3。

[0605] 向化合物3的溶液添加锌尘及甲酸铵,并在室温下搅拌所得反应混合物。在反应完成后,过滤Zn尘并将滤液蒸发,且将产物溶解于CH₂Cl₂中。将沉淀的甲酸铵过滤出并将溶剂蒸发以提供化合物4。

[0606] 在50℃下向化合物4的经搅拌溶液添加于乙醇中的二硫化碳及KOH持续8小时。混合物可由乙酸中和并用EtOAc及水萃取。蒸发溶剂并纯化粗产物以得到5。

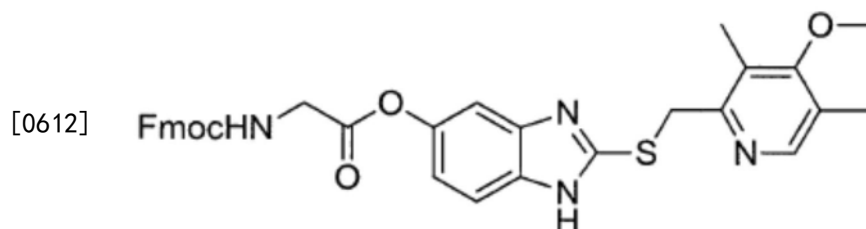
[0607] 向1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-硫酮-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯 5的溶液添加 K_2CO_3 及KI,之后添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶6,并使反应混合物回流。将溶剂蒸发并将反应混合物稀释且用EtOAc萃取。

[0608] 将合并的有机相用饱和盐水洗涤。纯化粗产物,获得0.053g 1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯7 (71%)。

[0609] 且于冰浴中向1-(2-(环己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯7 (0.053g, 0.0126mmol) 于DCM/MeOH (9/1, 4.5mL) 中的溶液添加mCPBA (0.0058g, 0.034mmol)。然后,添加 $NaHCO_3$ (0.0007g, 0.0088mmol) 并移除冰浴。使粗制物在室温下搅拌1小时。利用DCM (5 mL) 洗涤反应混合物。将溶剂蒸发,且获得0.030g呈白色固体的纯产物NCTU-SUN-12084 (65%)。

[0610] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (dd, $J=8.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.03 (q, $J=12.9$ Hz, 3H), 4.59-4.35 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.58-4.36 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.49 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03-1.78 (m, 4H), 1.51 (m, 4H)。

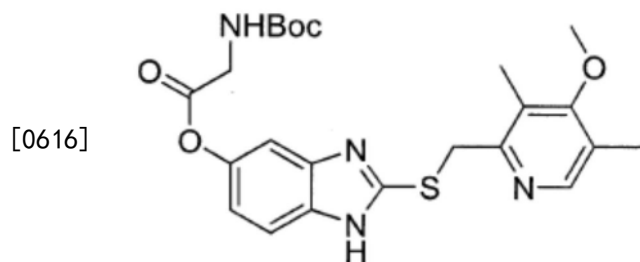
[0611] 实例5-1 12092: (((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘胺酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯



[0613] 向2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)乙酸2-硫酮-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯1 (0.08g, 0.18mmol) 于乙醇 (9mL) 中的溶液添加NaOH (0.079g, 0.198 mmol), 之后添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶2 (0.367g, 0.198mmol), 并使反应混合物回流1小时。一旦反应完成,则将溶剂蒸发并通过硅胶管柱层析使用2% MeOH/DCM纯化粗产物,获得呈白色固体的纯产物NCTU-SUN-12092 (0.31g, 54.5%)。

[0614] 1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 7.14 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=8.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.40 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.36-4.21 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

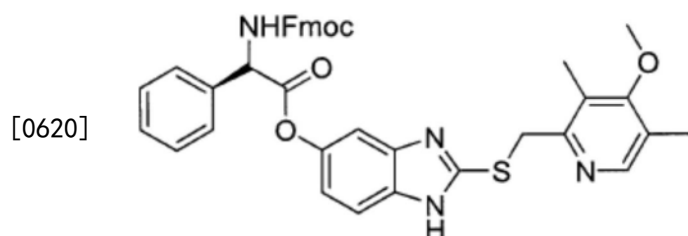
[0615] 实例5-2 12093: (第三丁氧基羰基)甘胺酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯



[0617] 除咪唑由2-((第三丁氧基羰基)氨基)乙酸2-硫酮-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例5-1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0618] ^1H NMR (300MHz, 丙酮) δ 8.27 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.12 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

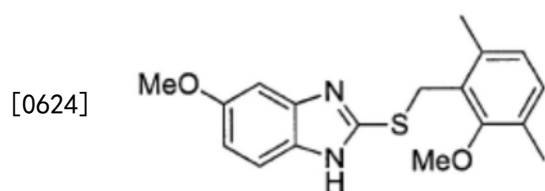
[0619] 实例5-3 12094: (S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H苯并[d]-咪唑-5-基酯



[0621] 除咪唑由(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酸2-硫酮-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯代替以外,其他反应物及制备步骤均与实例5-1中所阐述的彼等类似,得到标题化合物。

[0622] ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.52-7.39 (m, 6H), 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (dd, $J=9.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48-4.25 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

[0623] 实例6-1 NCTU-SUN-22138: 5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑



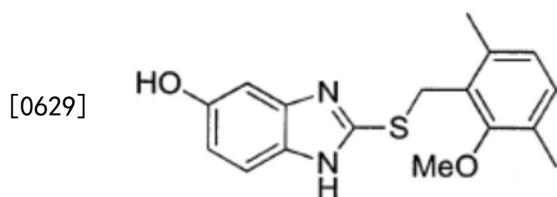
[0625] 向2-甲氧基-1,3,4-三甲苯1 (0.3g, 2.00mmol) 于氯仿 (30mL) 中的溶液添加 NBS (0.177g, 1.00mmol), 且在光诱导反应中, 两个Philips"IR 250W灯自反应烧瓶所放置的距离使得回流得以维持。一旦反应完成, 则将溶剂蒸发并通过硅胶管柱层析使用己烷纯化粗产物以获得溴化产物2 (0.092g, 20%)。

[0626] 向溴化产物2 (0.1g, 0.43mmol) 于乙醇 (2mL) 中的溶液添加NaOH (0.017g, 0.43mmol), 之后添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶3 (0.071g, 0.39 mmol), 并使反应混合物回流1小时。一旦反应完成, 则将溶剂蒸发并通过硅胶管柱层析使用2% MeOH/

DCM纯化粗产物以获得NCTU-SUN-22138 (0.077g, 60%)。

[0627] LRMS (ESI⁺) :m/z 329.2 (M+H)⁺

[0628] 实例6-2 22141:2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基) 硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-醇

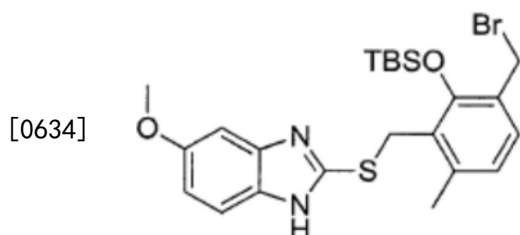


[0630] 向2-甲氧基-1,3,4-三甲苯1 (0.3g, 2.00mmol) 于氯仿 (30mL) 中的溶液添加 NBS (0.177g, 1.00mmol), 且在光诱导反应中, 两个Philips[®]IR 250W灯自反应烧瓶所放置的距离使得回流得以维持。一旦反应完成, 则将溶剂蒸发并通过硅胶管柱层析使用己烷纯化粗产物以获得溴化产物2 (0.092g, 20%)。

[0631] 向溴化产物2 (0.1g, 0.43mmol) 于乙醇 (2mL) 中的溶液添加NaOH (0.017g, 0.43mmol), 之后添加2-(氯甲基)-4-羟基-3,5-二甲基吡啶3 (0.071g, 0.39mmol), 并使反应混合物回流1小时。一旦反应完成, 则将溶剂蒸发并通过硅胶管柱层析使用 2%MeOH/DCM纯化粗产物以获得NCTU-SUN-22138 (0.077g, 60%)。

[0632] LRMS (ESI⁺) :m/z 315.1 (M+H)⁺

[0633] 实例6-3 21133:2-((3-(溴甲基)-2-((第三丁基二甲基硅烷基)氧基)-6-甲基苄基) 硫基)-5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑



[0635] 向第三丁基二甲基 (2,3,6-三甲基苯氧基) 硅烷1 (1.2g, 4.7mmol) 于氯仿 (50 mL) 中的溶液添加NBS (1.7g, 9.5mmol), 且在光诱导反应中, 两个Philips[®]IR 250 W灯自反应烧瓶所放置的距离使得回流得以维持。一旦反应完成, 则将溶剂蒸发并通过硅胶管柱层析使用己烷纯化粗产物以获得二溴化产物2 (0.31g, 20%)。

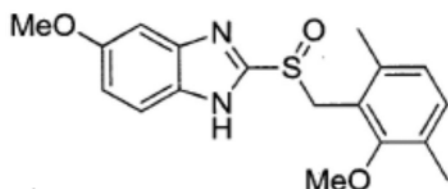
[0636] 向二溴化产物2 (0.3g, 0.90mmol) 于乙醇 (9mL) 中的溶液添加NaOH (0.036g, 0.90mmol), 之后添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶3 (0.148g, 0.82 mmol), 并使反应混合物回流1小时。一旦反应完成, 则将溶剂蒸发并通过硅胶管柱层析使用2% MeOH/DCM纯化粗产物以获得NCTU-SUN-21133 (0.23g, 60%)。

[0637] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 4H), 0.98 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

[0638] LRMS (ESI⁺) :m/z 507.1 (M+H)⁺

[0639] 实例6-4 22139:5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基) 亚磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑

[0640]



[0641] 向2-甲氧基-1,3,4-三甲苯1 (0.3g, 2.00mmol) 于氯仿 (30mL) 中的溶液添加 NBS (0.177g, 1.00mmol), 且在光诱导反应中, 两个Philips™IR 250W灯自反应烧瓶所放置的距离使得回流得以维持。一旦反应完成, 则将溶剂蒸发并通过硅胶管柱层析使用己烷纯化粗产物以获得溴化产物2 (0.092g, 20%)。

[0642] 向溴化产物2 (0.1g, 0.43mmol) 于乙醇 (2mL) 中的溶液添加NaOH (0.017g, 0.43mmol), 之后添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶3 (0.071g, 0.39 mmol), 并使反应混合物回流1小时。一旦反应完成, 则将溶剂蒸发并通过硅胶管柱层析使用2% MeOH/DCM纯化粗产物以获得5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基) 硫基)-1H-苯并[d]咪唑3 (0.077g, 60%)。

[0643] 且于冰浴中向5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基) 硫基)-1H-苯并[d]咪唑3 (0.077g, 0.23mmol) 于DCM/MeOH (9/1, 10mL) 中的溶液添加mCPBA (0.069g, 0.40mmol)。然后, 添加NaHCO₃ (0.013g, 0.16mmol), 并移除冰浴。使粗制物在室温下搅拌1h。利用DCM (10mL) 洗涤反应混合物。将溶剂蒸发, 且获得0.047g呈白色固体的纯产物 (65%)。

[0644] LRMS (ESI⁺): m/z 345.1 (M+H)⁺

[0645] 实例11 DAAO酶分析

[0646] 根据Oguri等人 (Oguri, S., Screening of d-amino acid oxidase inhibitor by a new multi-assay method. Food chemistry 2007, 100 (2), 616) 的报导修改DAAO酶活性分析。通过使用受质D-丙胺酸反应所产生的过氧化氢 (H₂O₂) 进一步与3-(4-羟基苯基) 丙酸 (HPPA) 反应来量测DAAO活性。通过H₂O₂及过氧化物酶氧化HPPA以变成荧光二聚体, 所述二聚体经量测以代表DAAO的活性。

[0647] 对于猪肾DAO IC₅₀分析, 于50mM D-丙胺酸 (溶解于0.2M Tris-HCl缓冲液 (pH 8.3) 中) 中制备DAO受质。将100μl D-丙胺酸溶液与4μl (于100%二甲亚砜 (DMSO) 中) 下表中所显示的不同浓度 (范围为48.83μM、97.66μM、195.31μM、390.63μM、781.25μM、1.56mM、3.13mM、6.25mM、12.50mM、25.00mM 及50.00mM) 的候选化合物混合, 其中每一反应浓度中最终DMSO浓度为0.167%。于黑色96孔板中使10μl D-丙胺酸及候选化合物混合物与220μl反应混合母液 (Reaction Master Mix) 一起在37℃下培育5分钟。反应混合母液含有110μl的5U/mL 猪肾DAO (Sigma-Aldrich, USA) 溶液 (用0.2M Tris-HCl缓冲液, pH 8.3溶解)、1.1 mL的15U/mL过氧化物酶溶液 (用0.2M Tris-HCl缓冲液, pH 8.3溶解)、1.1mL的20 mM HPPA溶液 (用0.2M Tris-HCl缓冲液, pH 8.3溶解) 及22mL的2M Tris-HCl缓冲液 (pH 8.3) 用于110个反应分析。

[0648] 荧光强度 (F_s) 是通过320nm下的辐照激发在405nm下量测。DAO酶活性愈高, 则荧光强度愈高。荧光抑制指标 (F_i) 是自以下方程式获得: $F_i = (F_s - F_{\text{药物}}) / (F_{\text{DMSO}} - F_{\text{药物}})$, 其中荧光药物空白 (F_{药物}) 是在药物混合物溶液中量测 (使用0.2M Tris HCl缓冲液, pH 8.3, 不含D-丙胺酸)。DMSO空白 (F_{DMSO}) 是在100% DMSO溶液中量测。

[0649] 尽管在D-氨基酸氧化酶分析中, 由于FAD易于自全酶解离故反应混合物中通常包

括FAD,但本发明方法是在无FAD的情形下实施。通过使用使得DAAO活性抑制 50%的抑制浓度 (IC_{50}) 来比较DAO抑制剂的抑制效应。 IC_{50} 值是通过非线性回归模型使用GraphPad Prism,第5版(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA) 来计算。本发明的候选化合物的DAO IC_{50} 分析结果显示于下表中。

[0650]	ID	M.W.	pkDAO酶分析	
			IC50 (uM)	IC50 95%置信区间(uM)
	CBIO	169.6	0.5827	0.5165至0.6573

[0651]	ID	M.W.	pkDAO酶分析	
			IC50 (uM)	IC50 95%置信区间(uM)
	RS-D7	331.39	1.1850	0.9970至1.408
	12083	451.5811	366.6000	302.2至444.8
	21105	583.73	300.8000	223.0至405.9
	26072	583.69	236.4000	211.2至264.5
	21106	462.59	488.1000	309.4至769.9
	21132	431.15	64.1500	60.86至67.61
	13084	563.56	181.2000	154.3至212.8
	12122	425.4577	12.5400	11.55至13.62
	21122	373.1096	21.0900	16.63至26.75
	11020	465.13	10.4400	9.549至11.40
	12124	399.46	11.1600	10.11至12.32
	12125	413.49	13.3100	12.26至14.44
	25016	415.16	13.3600	12.39至14.42
	28092	399.13	46.7000	41.85至52.10
	28094	449.52	21.1100	19.18至23.23
	25027	413.1409	21.0000	19.70至22.37

[0652] 实例12基于细胞的DAO分析

[0653] 神经元细胞培养

[0654] SK-N-SH神经胚细胞瘤细胞系是购自美国模式培养物保藏所(American Type Culture Collection, ATCC)。将所述细胞系于湿润气氛中在37℃及5% CO₂下培养于补充有10%胎牛血清、1×NEAA (Invitrogen/GIBCO) 的MEM培养基 (Invitrogen/GIBCO, Rockville, MD) 中。使细胞胰蛋白酶化并以125,000个细胞/孔的密度以50μl平铺至黑色96

孔板 (NUNC编号237108) 中,之后进行基于细胞的DAO分析。

[0655] 基于细胞的DAO分析

[0656] 细胞DAO活性分析使用根据Brandish等人 (Brandish,P.E.,等人,A cell-based ultra-high-throughput screening assay for identifying inhibitors of D-amino acid oxidase.J Biomol Screen,2006.11 (5):第481-7页)的报导修改的方法。将SK-N-SH细胞悬浮于含有20mM HEPES的HANKS缓冲溶液 (Invitrogen/GIBCO编号14025- 092)的分析缓冲液中。将D-丝胺酸(最终浓度50mM)添加于每一孔中作为DAO酶的受质。使用Amplex Red 过氧化氢/过氧化物酶分析套组 (Molecular Probes/Invitrogen,目录号A22188)量测在DAO反应后穿过细胞膜扩散至分析培养基中的H₂O₂产生。在将细胞接种至黑色96孔板 (Nunc 编号237108,Denmark) 中之后,将50μl的SK-N-SH细胞 (125,000个细胞/孔) 与50μl药物溶液 (所关注最终浓度的2.5 倍)混合,并于湿润气氛中在37℃及5% CO₂下培育30分钟。30分钟后,将25μl含有 D-丝胺酸、辣根过氧化物酶 (HRP) 及Amplex Red的5倍混合物添加至含有100μl的细胞-药物混合物的孔中,并于湿润气氛中在37℃及5% CO₂下培育3小时。DMSO的最终浓度低于1%。然后在SpectraMax M2e微量板读数仪 (Molecular Devices,USA) 中检测荧光信号,其中在544nm下激发且在590nm下发射。优化分析缓冲液在125μl 分析体积中含有50mM D-丝胺酸、0.625单位HRP及50μM Amplex Red的最终浓度。本发明的候选化合物的基于细胞的DAO分析结果显示于下表中。

[0657]

ID	M.W.	基于细胞的DAO分析			
		SK-N-SH 1.25*10 ⁵ 个细胞/孔(药物处理3.5小时)			
		最终浓度下正规化至 DMSO的相对DAO活性		基于细胞的IC50分析	
		100 uM	10 uM	IC50 (uM)	IC50 95%置信区间 (uM)
CBIO	169.6	0.83	1.00	392.30	281.4至547.0
RS-D7	331.39	0.69	1.05	141.00	81.07至245.1
12083	451.5811	0.48	0.62	74.15	27.04至203.4
21105	583.73	0.58	0.89	218.80	98.89至484.3

ID	M.W.	基于细胞的DAO分析			
		SK-N-SH 1.25*10 ⁵ 个细胞/孔(药物处理3.5小时)			
		最终浓度下正规化至DMSO的相对DAO活性		基于细胞的IC50分析	
		100 uM	10 uM	IC50 (uM)	IC50 95%置信区间(uM)
[0658]	26072	0.74	0.87	393.00	215.3至717.2
	21106	0.77	1.02	477.60	245.5至929.2
	21132	0.61	0.94	174.80	137.9至221.7
	13084	0.49	0.71	34.91	21.34至57.09
	12122	0.57	0.98	146.60	106.1至202.6
	21122	0.50	0.99	149.40	94.76至235.5
	11020	0.67	0.97	220.90	121.5至401.9
	12124	0.36	0.97	107.60	73.47至157.6
	12125	0.50	0.80	122.20	61.25至243.7
	25016	0.62	1.00	187.60	107.7至326.8
	28092	0.58	0.94	136.40	86.51至215.1
	28094	0.58	1.10	121.50	73.91至199.9
	25027	0.69	1.15	240.20	142.0至406.3

[0659] 实例13治疗精神分裂症症状的功绩的动物研究

[0660] 药物效能筛选

[0661] 在C57BL/6小鼠中NMDA-受体拮抗剂MK-801诱导的负性或认知缺陷在充分确立的药物诱导的精神分裂症小鼠模型中且作为有用的药理学动物模型以鉴别RS-D7、其类似物及其前药是否借助NMDA受体改良症状。

[0662] 动物

[0663] 将本研究中所使用的所有野生型(WT)小鼠皆回交至来自台湾大学医院的实验动物中心的C57BL/6J背景上,且所有行为检查均在WT小鼠中进行。为适应实验室条件,容许小鼠自由获取食物及水,并于台湾大学心理学系的温度及湿度控制室中以12小时光-暗循环分组圈养。将所有3月龄内的动物在实验前一周个别圈养,测试可随时自由地获得的食物及水。在实验开始时,在行为实验前至少1周每天处置及称重小鼠。整个动物程序是根据由台湾大学建立的动物照护及使用成员会(Animal Care and Use Committee)批准的方案实施。

[0664] 用于治疗动物的药物制备

[0665] 将MK-801溶解于盐水中并以0.01ml体积/g体重投与。在使用前将RS-D7及药物12083(RS-D7的类似物)新鲜溶解于1% CMC中至浓度为2mg/ml。在使用前将前药28095新鲜

溶解于NMP:HP- β -CD:H₂O (5:25:70) 中至浓度为2mg/ml。在行为实验之前25分钟给予所有动物煤剂(盐水)或MK-801 (0.2mg/kg, i.p.)。在MK-801投与5 分钟之后经由P.O.注射以适当剂量(0.01ml体积/g体重)处理煤剂组(1% CMC或 NMP:HP- β -CD:H₂O) 及实验组(RS-D7、药物12083或前药28095)二者。

[0666] 行为实验程序

[0667] 为研究RS-D7对负性及认知症状的治疗效应,依序实施包括旷场、蔗糖偏好测试及前脉冲抑制在内的一系列三个行为测试(自第一周至第三周进行),各测试之间间隔1周。

[0668] 旷场

[0669] 为评价自发性活动力,将每一个体置入昏暗照明条件(60lx)下的旷场设备(25.40*25.40*40.64cm³,Coulbourn Instruments,Whitehall,PA,USA)的中心。通过使用Smart视频追踪软体(Panlab,Harvard apparatus,US)经60分钟时期监测并记录运动活动参数(包括总行进距离及每10分钟的行进距离)。为比较不同治疗组的治疗效应,使用以下公式来计算对MK-801诱导的运动过多的挽救效应的百分比变化: % = (药物的挽救效应 - MK-801效应) $\times$ 100% / MK-801效应。

[0670] 与盐水对照相比,小鼠在急性MK-801注射之后在旷场中展现运动过多。注射200mg/kg及400mg/kg RS-D7挽救MK-801诱导的小鼠运动过多。然而,100mg/kg RS-D7未展示治疗效应。此结果表明,在旷场测试中急性RS-D7注射将MK-801诱导的运动过多正规化为精神分裂症的正性症状。药物12083以20及40mg/kg剂量缓和 MK-801诱导的运动过多缺陷。100mg/kg前药28095缓和MK-801诱导的运动过多。总之,与MK-801组相比,不同剂量的RS-D7、药物12083及前药28095可挽救MK-801诱导的运动过多。这些药物对MK-801诱导的运动过多的挽救效应指示于图1中。

[0671] 蔗糖偏好测试

[0672] 为评价失乐症(精神分裂症的负性症状之一),使所有小鼠经历4天测试。在蔗糖偏好开始时,在所有实验中所有小鼠自第一天之前一天剥夺水23小时。在第一天时,给予每一小鼠1小时自由获取2个相同的含有水的瓶子。然后,在第二天更换所述2个相同的瓶子,一个填充有1% (wt/vol) 蔗糖溶液且另一个填充水。在第三天及第四天,在实验前每一小鼠接受MK-801及RS-D7治疗,且亦自由获取瓶子1小时。在实验之后,将2个瓶子称重以量测蔗糖溶液及水的1小时消耗。使用以下公式来计算蔗糖偏好百分比(SPP): %SPP = 蔗糖溶液消耗(g) $\times$ 100% / [水消耗(g) + 蔗糖溶液消耗(g)]。

[0673] 与盐水对照相比,在急性MK-801注射之后,在测试小鼠中观察到蔗糖偏好测试中蔗糖摄入的显著降低。注射100mg/kg、200mg/kg及400mg/kg RS-D7挽救小鼠中MK-801诱导的失乐症缺陷。20mg/kg药物12083及200mg/kg前药28095亦使 MK-801诱导的失乐症正规化。结果,不同剂量的RS-D7、药物12083及前药28095在急性MK-801注射之后挽救失乐症。这些药物对MK-801诱导的失乐症的挽救效应指示于图2中。

[0674] 前脉冲抑制

[0675] 为评价感觉运动门控功能,利用SR-LAB惊跳设备(San Diego Instruments,San Diego,CA,USA)测试每一小鼠。测试期间的背景杂讯为72dB。每一工作阶段是以5 分钟适应时期起始,之后进行64次试验,其是由单脉冲(单P)试验、前脉冲脉冲(pp+ P)试验及无刺激(nostim)试验组成。单P试验是40msec的120dB白突发杂讯。在pp+ P试验中,120dB脉冲之前

(100msec) 为20msec的78dB (PP6)、82dB (PP10) 或90 dB (PP18) 的白突发杂讯前脉冲。nostim 试验是仅由背景杂讯组成。工作阶段以单P 试验的6次呈递的区块开始并结束。在所述两个区块之间, 其余52次试验伪随机地实施并以平均15sec (在介于10sec与20sec之间变化) 的试验间间隔分开。使用公式: $\%PPI = 100 \times [(单P得分) - (pp+P得分)] / (单脉冲得分)$ 将PPI 计算为惊跳反应的百分比, 其中单脉冲得分是来自52次试验的中间区块的单脉冲值的平均值。

[0676] 急性MK-801注射的小鼠展现听觉PPI的显著降低。然而, 注射100mg/kg、200mg/kg 及400mg/kg RS-D7、20mg/kg 及40mg/kg 药物12083及100mg/kg 及200 mg/kg 前药28095显著缓和这些小鼠中MK-801诱导的PPI缺陷。换言之, 小鼠在急性 MK-801注射的后展示PPI显著降低, 且其可由所有剂量的RS-D7、药物12083及前药 28095正规化。MK-801诱导的PPI缺陷的恢复速率指示于图3中。

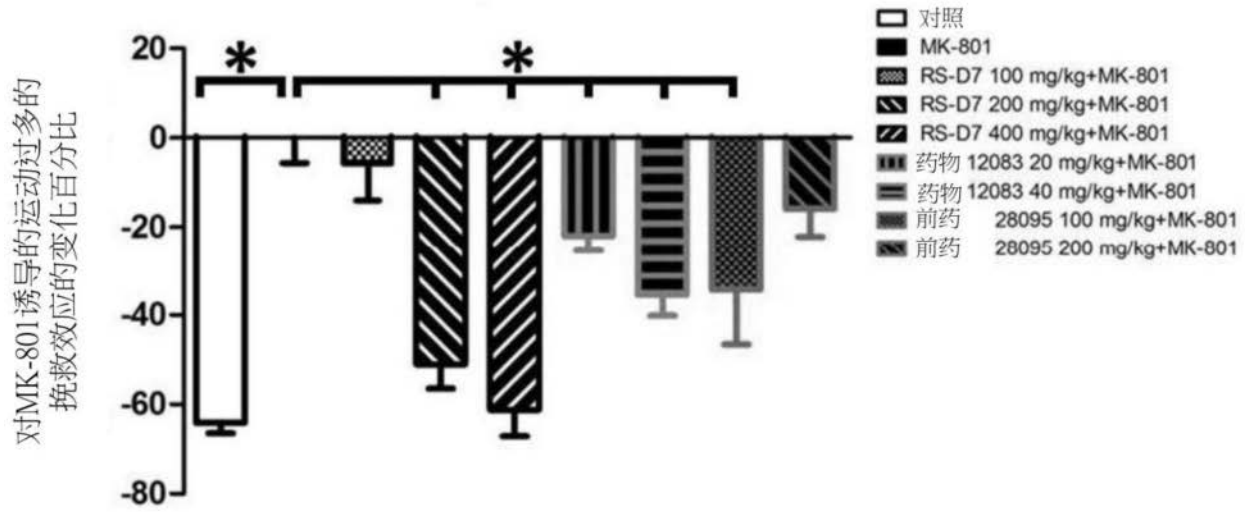


图1

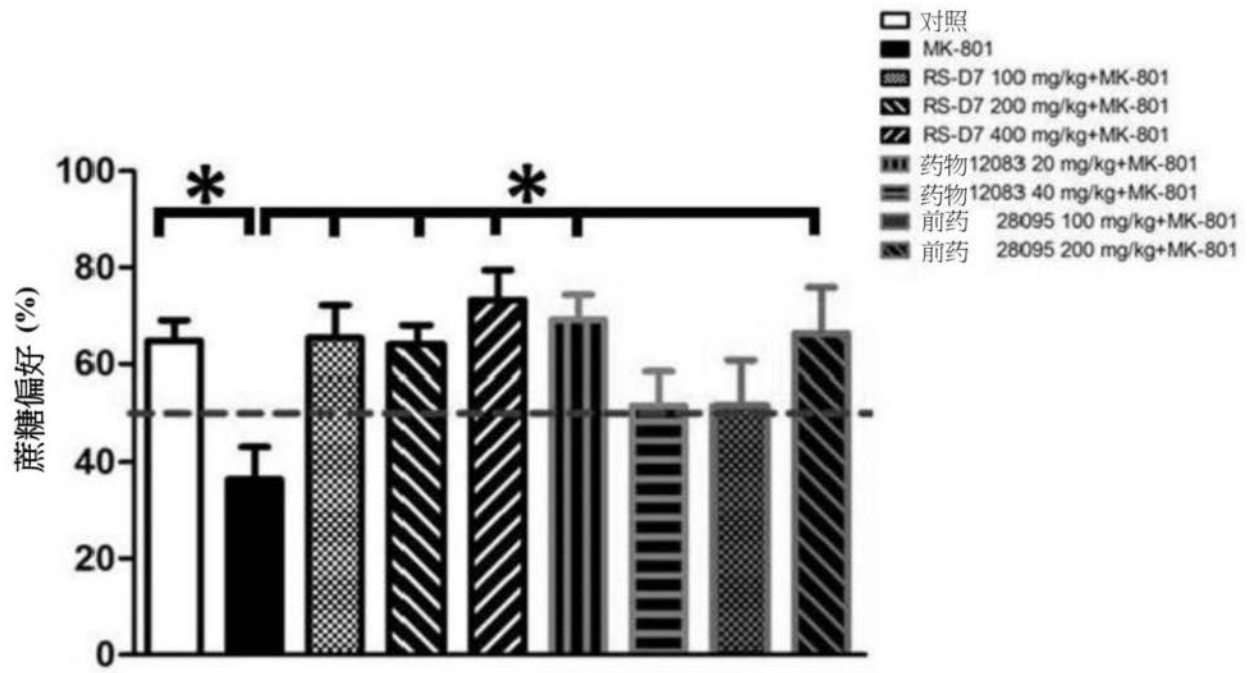


图2

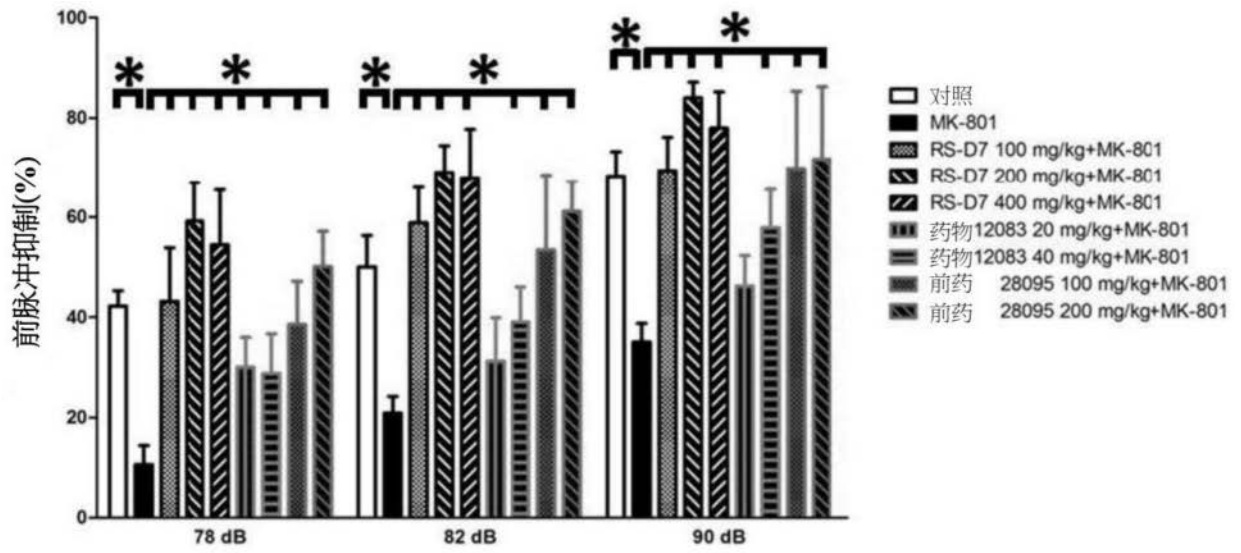


图3