

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2019年1月24日 (24.01.2019)



(10) 国际公布号  
WO 2019/015112 A1

(51) 国际专利分类号:  
C07D 235/06 (2006.01) C07D 405/06 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/103942

(22) 国际申请日: 2017年9月28日 (28.09.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201710589775.0 2017年7月19日 (19.07.2017) CN

(71) 申请人: 鲁南煤化工工程技术研究院 (ENGINEERING AND TECHNOLOGY INSTITUTE OF LUNAN COAL CHEMICAL ENGINEERING) [CN/CN]; 中国山东省枣庄市市中区北安路1号枣庄学院综合楼三楼刘雪静, Shandong 277160 (CN)。 枣庄学院 (ZAOZHUANG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国山东省枣庄市市中区北安路一号刘雪静, Shandong 277160 (CN)。 山东吉田香料股份有限公司 (SHANDONG JITIAN AROMA CHEMICAL CO.LTD) [CN/CN]; 中国山东省枣庄市滕州市龙阳镇北王庄村龙党公路北杨亮, Shandong 277000 (CN)。

(72) 发明人: 刘雪静 (LIU, Xuejing); 中国山东省枣庄市市中区北安路1号枣庄学院综合楼三楼, Shandong 277160 (CN)。 韩迎 (HAN, Ying); 中国山东省枣庄市市中区北安路1号枣庄学院综合楼三楼, 山东 277160 (CN)。 杨亮 (YANG, Liang); 中国山东省枣庄市滕州市龙阳镇北王庄村龙党公路北, Shandong 277000 (CN)。

(74) 代理人: 济南泉城专利商标事务所 (JINAN SPRINGS PATENT & TRADEMARK OFFICE); 中国山东省济南市历下区经十路14717号齐源大厦A611李桂存, Shandong 250014 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权 (细则4.17(iii))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) Title: BENZOIMIDAZOLE COMPOUND AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种苯并咪唑类化合物及其制备方法

(57) Abstract: Disclosed are a benzoimidazole compound and a preparation method therefor, wherein the preparation method involves synthesizing various substituted benzoimidazoles by means of SN2 and a cyclization reaction, namely, by replacing a fluorine atom with amine in a one pot reaction, from corresponding o-fluorinated aryl-N,N-dimethyl formamidine and primary amine, and then eliminating products resulting from dimethylamine cyclization. The method does not require the use of any metal catalyst and/or any toxic reagent, and has a specific selectivity, and no isomer is produced in the reaction product.

(57) 摘要: 本发明公开了一种苯并咪唑类化合物及其制备方法, 通过SN2及环化反应合成各种取代苯并咪唑, 即通过一锅反应从相应的邻氟代芳基-N, N-二甲基甲脒和伯胺经过胺取代氟原子, 然后消除二甲胺环化形成产物。该方法不需要使用金属催化剂和/或有毒试剂, 方法具有专一的选择性, 反应产物中无异构体产生。



WO 2019/015112 A1

# 一种苯并咪唑类化合物及其制备方法

## 技术领域

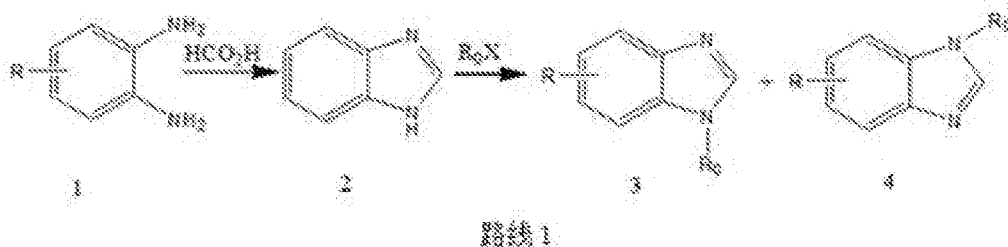
[0001] 本发明属于有机合成技术领域，涉及一种苯并咪唑类化合物及其制备方法。

## 背景技术

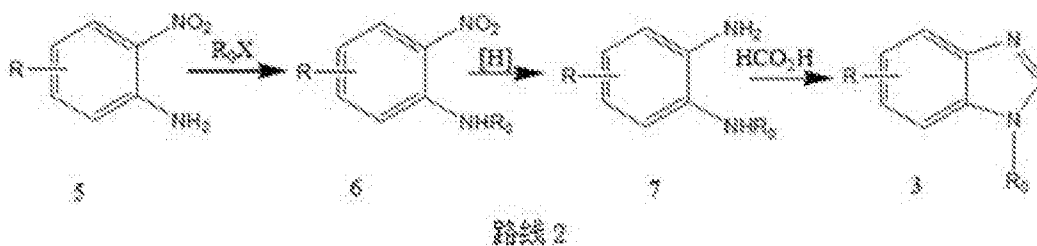
[0002] 苯并咪唑环系统是用于药物发现的多数普遍存在的核心结构之一，已经在许多生物活性化合物中发现。例如 Raf（激酶抑制剂），LCK（淋巴细胞特异性激酶抑制剂等），5-羟色胺受体，磷酸二酯酶 IV 抗组胺药 Astemizole<sup>4</sup> 和抗溃疡奥美拉唑。

[0003] 研究人员已经作出了许多努力来开发制备这类化合物，目前，主要有三种合成 1-取代的苯并咪唑衍生物的方法：

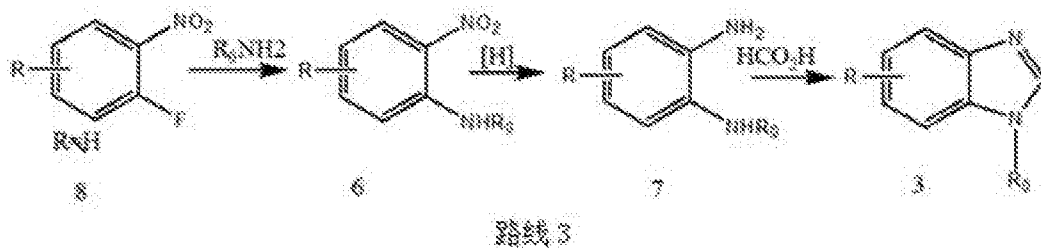
(a) 路线 1：1,2-二氨基芳烃 **1** 与甲酸的缩合形成苯并咪唑核心 **2**，然后在苯并咪唑环的一个氮上直接进行 N-烷基化，产生两个区域异构体 **3** 和 **4**。然而，在大多数情况下，在指定的氮上的区域选择性烷基化是困难的，导致方案 **1** 中合成产物中存在两种区域异构体 **3** 和 **4** 的混合物（约 1: 1 异构体）。这些混合物的分离和表征通过 HPLC 和 2D NMR 技术进行，这是一个耗时、费力的过程。



[0004] (b) 路线 2：2-硝基苯胺 **5** 的烷基化，将硝基还原为氨基，然后 **7** 与甲酸环化以形成所需化合物 **3**。



[0005] (c) 路线 3：邻氟代硝基苯化合物 **8** 是另一种前体通过三步合成产生化合物 **3**，化合物 **8** 的氟基团被伯胺取代 (SN2)，将硝基还原为胺，然后用甲酸环化产生目标化合物。



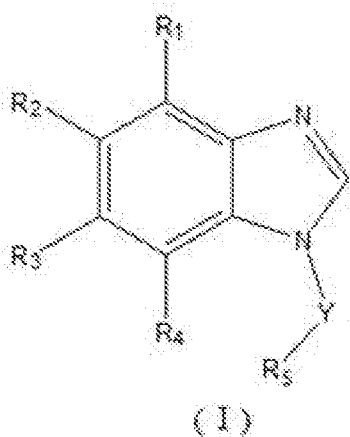
[0006] 总的来说，目前这些合成路线在某些情况下是费时费力的，需要纯化几种中间体，以及区域异构体的分离和表征。

### 发明内容

[0007] 本发明针对现有技术中存在的上述不足，提供一种苯并咪唑类化合物，并提供了其制备方法，通过 SN2 及环化反应合成各种取代的苯并咪唑类化合物，即通过一锅反应从相应的邻氟代芳基-N, N-二甲基甲脒和伯胺经过胺取代氟原子然后消除二甲胺环化形成产物。

[0008] 本发明技术方案如下：

一种苯并咪唑类化合物，如式 (I) 所示，



式中，R<sub>1</sub> 为-H, -Cl, 烷基；

R<sub>2</sub> 为-NO<sub>2</sub>, -F, -Cl, Br, -CF<sub>3</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>；

R<sub>3</sub> 为-H, 烷基, -CN, -CF<sub>3</sub>；

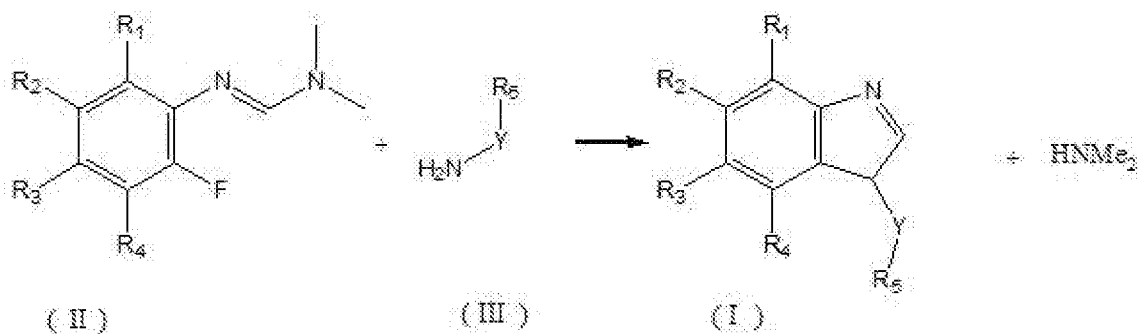
R<sub>4</sub> 为-H, -Cl, 烷基, 环烷基, -CN；

R<sub>5</sub> 为-H, 烷基, 氟烷基, 环烷基, 芳环基, 杂芳环基；

Y 为-CH, -CH<sub>2</sub>, -N, -NH, -NH<sub>2</sub>, 环烷基。

[0009] 本发明苯并咪唑类化合物的制备方法，步骤包括：

以式 (II) 化合物和式 (III) 化合物, 即邻氟代芳基-N, N-二甲基甲脒和伯胺为起始原料, 在溶剂中反应, 合成式 (I) 化合物, 即苯并咪唑类化合物, 具体工艺如下所示:



式 (II) 化合物和式 (III) 化合物中的取代基 R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub> 和 Y, 定义同式 (I) 化合物。

[0010] 进一步地, 所述制备方法中, 式 (II) 化合物和式 (III) 化合物的摩尔量比为 1: 1~12。

[0011] 进一步地, 所述制备方法中, 式 (II) 化合物中, R<sub>2</sub> 为吸电子基团, R<sub>2</sub> 优选为 -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> 或 -CN。

[0012] 进一步地, 所述制备方法中, 式 (III) 化合物为伯胺, 优选脂肪伯胺、芳香伯胺或含有杂环的伯胺。

[0013] 进一步地, 所述制备方法中, 溶剂为 DMF、DMA、DMSO、HMPA、THF 或二氧六环。

[0014] 进一步地, 所述制备方法中, 反应的温度为 80~220℃, 时间为 0.2~5h。

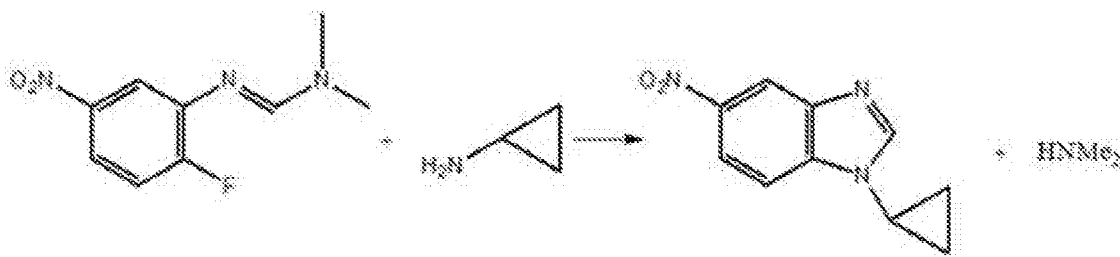
[0015] 本发明有益效果具体在于: 通过 SN<sub>2</sub> 及环化反应合成各种取代的苯并咪唑类化合物, 即通过一锅反应从相应的邻氟代芳基-N, N-二甲基甲脒和伯胺经过胺取代氟原子然后消除二甲胺环化形成产物。与传统方法相比, 取代和关环一锅完成, 反应过程不需要使用金属催化剂和/或有毒试剂, 合成方法具有专一的选择性, 反应产物无异构体产生, 工艺流程简单, 收率高。

### 具体实施方式

[0016] 为更好的理解本发明的内容, 下面结合实施例用作进一步解释本发明。

[0017] 本发明中, 若未作明确说明, 则室温为 25℃; 转速限定的搅拌方式为常规的搅拌方式, 转速为 500~1000 转/分钟。

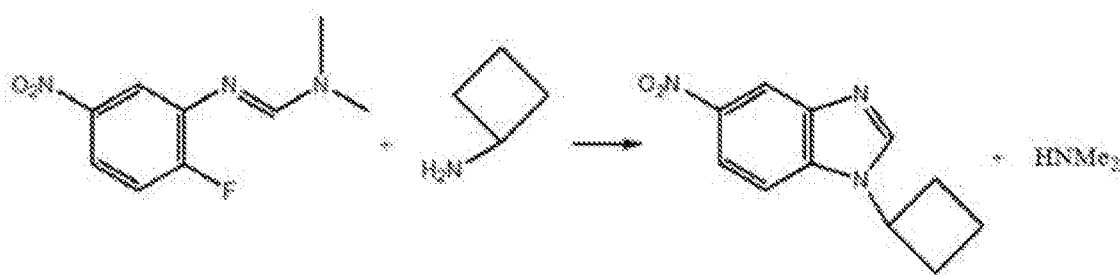
[0018] 实施例 1



在一个 25mL 的单口圆底烧瓶中分别加入磁力搅拌子、二甲基亚砜 (DMSO) 15mL、(E)-N'-(2-氟-5-硝苯基)-N,N-二甲基甲脒【(E)-N'-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamide】0.21g (1 mmol) 和环丙基胺 0.285g (5mmol)。在单口圆底烧瓶上放一个空气冷凝管。将反应瓶放入油浴中加热到 150℃ 并保持 2 小时。停止反应后, 将反应瓶冷至室温后, 把反应混合物倒入装有 50mL 水的 250mL 分液漏斗中。用 3×30mL 乙酸乙酯萃取混合液, 合并有机相, 依次用饱和食盐水和水洗洗涤有机相, 再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯, 旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离产物 1-环丙基-5-硝基-1H-苯并[d]咪唑【1-cyclopropyl-5-nitro-1H-benzo[d]imidazole】0.115g, 产率 57%。

[0019]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\square$  ppm 1.07 - 1.17 (m, 2 H), 1.21 - 1.32 (m, 2 H), 3.60 (dt,  $J=7.02$ , 3.51 Hz, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 8.22 - 8.32 (m, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\square$  ppm 5.32, 42.80, 11.31, 115.63, 118.80, 139.51, 142.57, 144.46, 148.01; HRMS calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ : 203.0695, found 203.0682.。

## [0020] 实施例 2

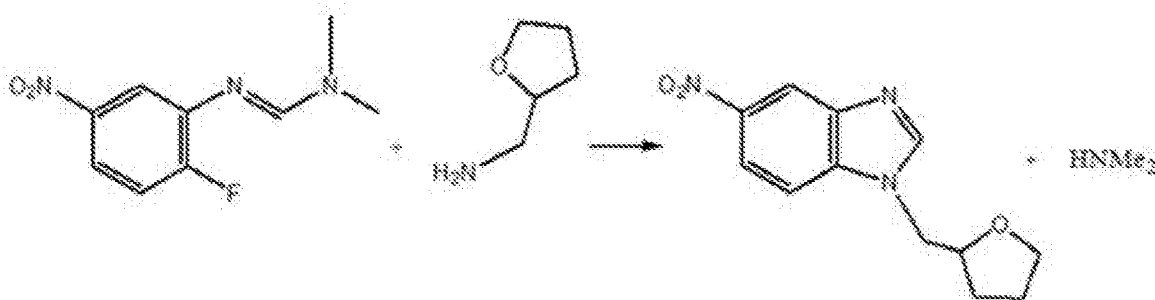


在一个 25 mL 的单口圆底烧瓶中分别加入磁力搅拌子、二甲基亚砜 (DMSO) 15 mL、(E)-N'-(2-氟-5-硝苯基)-N,N-二甲基甲脒【(E)-N'-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamide】0.21g (1 mmol) 和环丁基胺 0.355 g (5 mmol)。在单口圆底烧瓶上放一个空气冷凝管。将反应瓶放入油浴中加热到 150℃ 并保持 2 小时。停止反应后, 将反应瓶冷至室温后, 把反应混合物到入装有 50

mL 水的 250 mL 分液漏斗中。用 3×30 mL 乙酸乙酯萃取混合液，合并有机相，依次用饱和食盐水和水洗涤有机相，再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯，旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离得产物 1-环丁基-5-硝基-1H-苯并[d]咪唑【1-cyclobutyl-5-nitro-1H-benzo[d]imidazole】0.117 g, 产率 54%。

[0021]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\square$  ppm 1.94 - 2.15 (m, 2 H), 2.51 - 2.73 (m, 4 H), 4.98 - 5.10 (m, 1 H), 7.72 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=8.85 Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\square$  ppm 15.12, 29.83, 47.50, 47.66, 47.84, 48.01, 48.18, 48.35, 48.52, 48.63, 48.66, 50.46, 111.27, 115.61, 118.50, 137.66, 142.76, 144.22, 145.75; HRMS calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ : 217.0851, found 217.0838.。

### [0022] 实施例 3



在一个 25 mL 的单口圆底烧瓶中分别加入磁力搅拌子、二甲基亚砜 (DMSO) 15 mL、(E)-N'-2-氟-5-硝基苯基)-N,N-二甲基甲脒【(E)-N'-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidinium】0.21g (1 mmol) 和环丁基胺 0.355 g (5 mmol)。在单口圆底烧瓶上放一个空气冷凝管。将反应瓶放入油浴中加热到 160°C 并保持 3 小时。停止反应后，将反应瓶冷至室温后，把反应混合物到入装有 50 mL 水的 250 mL 分液漏斗中。用 3×30 mL 乙酸乙酯萃取混合液，合并有机相，依次用饱和食盐水和水洗涤有机相，再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯，旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离得产物 5-硝基-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑【5-nitro-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1H-benzimidazole】0.192 g, 产率 78%。

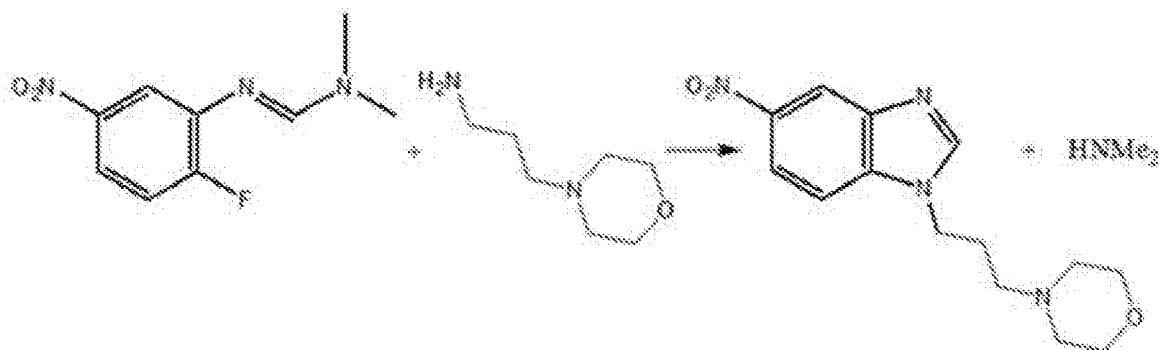
[0023]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\square$  ppm 1.56 - 1.71 (m, 1 H), 1.77 - 1.86 (m, 1 H), 1.86 - 1.96 (m, 1 H), 2.14 (ddd, J=7.78, 5.19, 5.04 Hz, 1 H), 3.69 - 3.78 (m, 1 H), 3.80 - 3.88 (m, 1 H), 4.23 - 4.32 (m, 1 H), 4.32 - 4.42 (m, 1 H), 4.54 (dd, J=14.65, 2.75 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 8.25 (dd, J=8.85, 2.14 Hz,

1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.57 (d,  $J=2.14$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\square$  ppm 25.66, 28.68, 49.19, 68.28, 77.80, 111.53, 115.42, 118.56, 138.75, 142.22, 144.09, 148.44; HRMS calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ : 247.0957, found 247.0942.

#### [0024] 实施例 4

4- (3- (5-硝基-1H-苯并[d]咪唑) 丙基) 吗啉

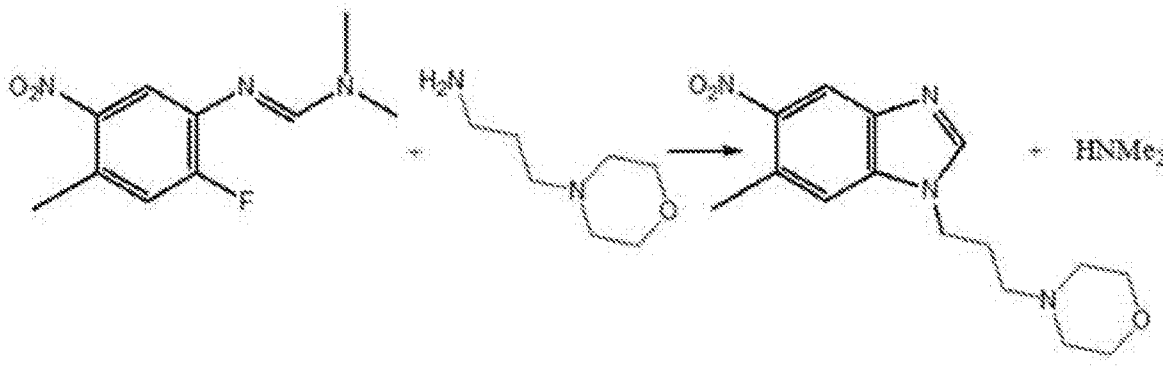
4-(3-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)morpholine



在一个 25 mL 的单口圆底烧瓶中分别加入磁力搅拌子、二甲基乙酰胺 (DMSO) 15 mL、(E)-N'-(2-氟-5-硝基苯基)-N,N-二甲基甲脒【(E)-N'-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidinium】0.21g (1 mmol) 和 N-(3-氨基丙基)吗啉 0.355 g (7mmol)。在单口圆底烧瓶上放一个空气冷凝管。将反应瓶放入油浴中加热到 160°C 并保持 3 小时。停止反应后, 将反应瓶冷至室温后, 把反应混合物到入装有 50 mL 水的 250 mL 分液漏斗中。用 3×30mL 乙酸乙酯萃取混合液, 合并有机相, 依次用饱和食盐水和水洗涤有机相, 再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯, 旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离得产物 5-硝基-1-((四氢呋喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑) 4-(3-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)morpholine】0.246 g, 产率 85%。

[0025]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\square$  ppm 2.13 (t,  $J=6.71$  Hz, 2 H), 2.29 - 2.47 (m, 6 H), 3.65 (t,  $J=4.73$  Hz, 4 H), 4.48 (t,  $J=6.71$  Hz, 2 H), 7.83 (d,  $J=9.16$  Hz, 1 H), 8.28 (dd,  $J=8.85, 2.14$  Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.60 (d,  $J=2.14$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\square$  ppm 26.11, 43.38, 47.50, 47.67, 47.84, 48.01, 48.18, 48.35, 48.52, 53.60, 55.28, 66.77, 111.11, 115.58, 118.61, 138.35, 142.47, 144.15, 148.13; HRMS calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ : 290.1379, found 290.1381.

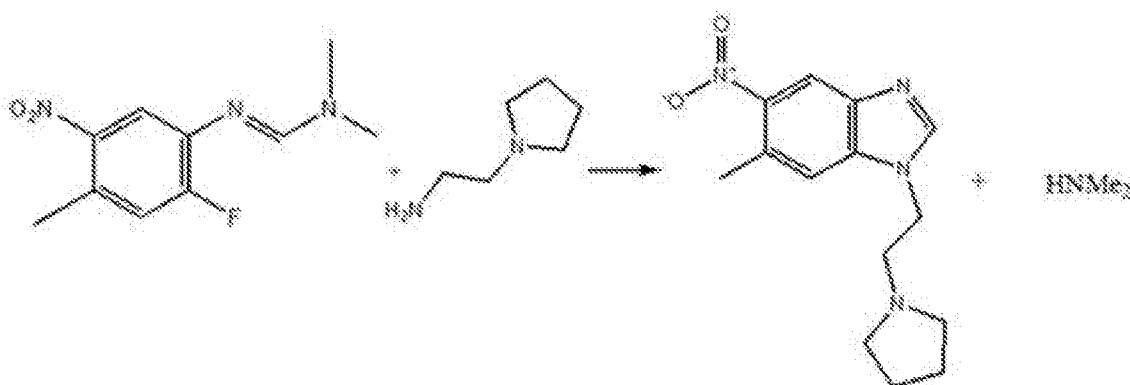
#### [0026] 实施例 5



在一个 25 mL 的单口圆底烧瓶中分别加入磁力搅拌子、二甲基乙酰胺 (DMSO) 15 mL、(E)-N'-  
 ( 2- 氟 -4- 甲基 -5- 硝 苯 基 ) -N , N- 二 甲 基 甲 脒  
**【 (E)-N'-(2-fluoro-4-methyl-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidinium】** 0.225g (1 mmol) 和 N-(3-氨  
 丙基)吗啉 0.355 g (7mmol)。在单口圆底烧瓶上放一个空气冷凝管。将反应瓶放入油浴中加热到  
 170℃并保持 1 小时。停止反应后,将反应瓶冷至室温后,把反应混合物到入装有 50 mL 水的 250 mL  
 分液漏斗中。用 3×30mL 乙酸乙酯萃取混合液,合并有机相,依次用饱和食盐水和水洗滌有机相,  
 再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯,旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离得产物  
 4- ( 3- ( 6- 甲 基 -5- 硝 基 -1H- 苯 并 [d] 咪 唑 -1 ) 丙 基 ) 吗 啉  
**4-(3-(6-methyl-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)morpholine】** 0.216 g, 产率 71%。

**[0027]**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\square$  ppm 2.11 (t,  $J=6.65$  Hz, 2 H), 2.33 (t,  $J=6.78$  Hz, 2 H), 2.35 - 2.44  
 (m, 4 H), 2.72 (s, 3 H), 3.62 - 3.70 (m, 4 H), 4.42 (t,  $J=6.78$  Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.38 (s,  
 1 H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, MeOD)  $\square$  ppm 19.83, 25.76, 42.76, 53.23, 54.86, 66.40, 113.04, 115.98,  
 128.43, 136.74, 140.44, 145.31, 147.20; HRMS calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ : 304.1535, found 304.1519.。

#### **[0028]** 实施例 6



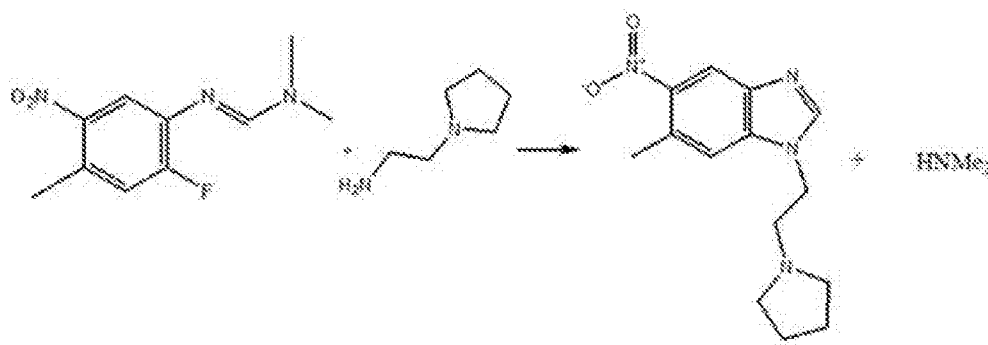
在一个 25 mL 的单口圆底烧瓶中分别加入磁力搅拌子、二甲基乙酰胺 (DMA) 15 mL、(E)-N'-  
 (2-氟-4-甲基-5-硝苯基)-N,N-二甲基甲脒  
**【(E)-N'-(2-fluoro-4-methyl-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidine】** 0.225g (1 mmol) 和 N-(3-氨  
 丙基)吗啉 0.355 g (7mmol)。在单口圆底烧瓶上放一个空气冷凝管。将反应瓶放入油浴中加热到  
 170℃并保持 1 小时。停止反应后,将反应瓶冷至室温后,把反应混合物到入装有 50 mL 水的 250 mL  
 分液漏斗中。用 3×30mL 乙酸乙酯萃取混合液,合并有机相,依次用饱和食盐水和水洗涤有机相,  
 再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯,旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离得产物  
 6-甲基-5-硝基-1-(2-(吡咯-1)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-1  
**【6-methyl-5-nitro-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole】** 0.120 g, 产率 44%。

**[0029]** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) □ ppm 1.78 (br. s., 4 H), 2.59 (br. s., 4 H), 2.66 (s, 3 H), 2.90 - 3.02  
 (m, 2 H), 4.42 (t, *J*=6.71 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, MeOD)  
 □ ppm 20.18, 23.45, 44.30, 47.50, 47.68, 47.85, 48.02, 48.19, 48.36, 48.53, 54.11, 54.98, 113.25, 116.38,  
 128.90, 137.04, 140.86, 145.72, 147.55; HRMS calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 274.1430, found 274.1415。

### **[0030]** 实施例 7

6-甲基-5-硝基-1-(2-(吡咯-1)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-1

6-methyl-5-nitro-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole



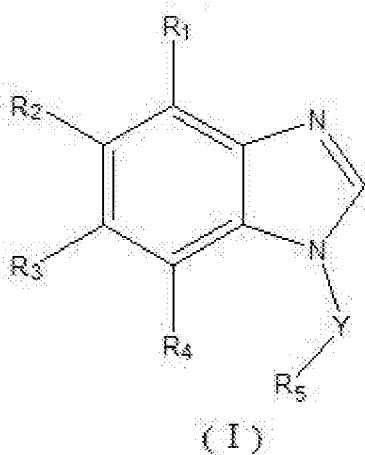
在一个 2 mL 的 Biotage 微波反应管中分别加入磁力搅拌子、二甲基乙酰胺 (DMSO) 1.8 mL、(E)-  
 N'-  
 (2-氟-4-甲基-5-硝苯基)-N,N-二甲基甲脒  
**【(E)-N'-(2-fluoro-4-methyl-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidine】** 45 mg (0.2 mmol) 和 N-(3-氨  
 丙基)吗啉 0.355 g (7mmol)。压盖后,反应混合物在一个 Biotage 的微波反应器中加热到 160℃、

15 分钟。停止反应后，将反应瓶冷至室温后，把反应混合物到入装有 10 mL 水的 50 mL 分液漏斗中。用 3×5mL 乙酸乙酯萃取混合液，合并有机相，依次用饱和食盐水和水洗滌有机相，再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯，旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离得产物 6-甲基-5-硝基-1-(2-(吡咯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-

**【6-methyl-5-nitro-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole】** 0.120 g, 产率 48%。

**[0031]**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\square$  ppm 1.78 (br. s., 4 H), 2.59 (br. s., 4 H), 2.66 (s, 3 H), 2.90 - 3.02 (m, 2 H), 4.42 (t,  $J=6.71$  Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\square$  ppm 20.18, 23.45, 44.30, 47.50, 47.68, 47.85, 48.02, 48.19, 48.36, 48.53, 54.11, 54.98, 113.25, 116.38, 128.90, 137.04, 140.86, 145.72, 147.55; HRMS calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ : 274.1430, found 274.1415.。

1. 一种苯并咪唑类化合物，如式（I）所示，



式中，R<sub>1</sub>为-H，-Cl，烷基；

R<sub>2</sub>为-NO<sub>2</sub>，-F，-Cl，Br，-CF<sub>3</sub>，-CN，-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>；

R<sub>3</sub>为-H，烷基，-CN，-CF<sub>3</sub>；

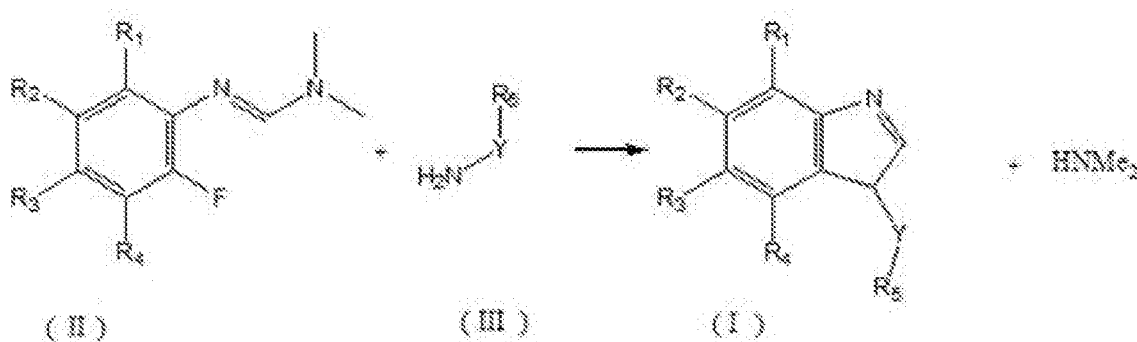
R<sub>4</sub>为 -H，-Cl，烷基，环烷基，-CN；

R<sub>5</sub>为-H，烷基，氟烷基，环烷基，芳环基，杂芳环基；

Y为-CH，-CH<sub>2</sub>，-N，-NH，-NH<sub>2</sub>，环烷基。

2. 一种权利要求1所述苯并咪唑类化合物的制备方法，其特征在于，步骤包括：

以式（II）化合物和式（III）化合物，即邻氟代芳基-N，N-二甲基甲脒和伯胺为起始原料，在溶剂中反应，合成式（I）化合物，即苯并咪唑类化合物，具体工艺如下所示：



式（II）化合物和式（III）化合物中的取代基 R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub> 和 Y，定义同式（I）化合物。

3. 根据权利要求2所述的制备方法，其特征在于：式（II）化合物和式（III）化合物的摩尔量比为 1: 1~12。

4. 根据权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于: 式 (II) 化合物中,  $R_2$  为吸电子基团。
5. 根据权利要求 4 所述的制备方法, 其特征在于:  $R_2$  为  $-NO_2$ ,  $-CF_3$  或  $-CN$ 。
6. 根据权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于: 式 (III) 化合物为伯胺。
7. 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于: 式 (III) 化合物为脂肪伯胺、芳香伯胺或含有杂环的伯胺。
8. 根据权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于: 溶剂为 DMF、DMA、DMSO、HMPA、THF 或二氧六环。
9. 根据权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于: 反应的温度为  $80\sim 220^\circ C$ , 时间为  $0.2\sim 5h$ 。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2017/103942

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 235/06 (2006.01) i; C07D 405/06 (2006.01) i

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

DWPI, CNABS, SIPOABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: 苯并咪唑, 一锅法, benzimidazole, one-pot

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106866545 A (LIU, Xuejing), 20 June 2017 (20.06.2017), see claims 1-2, and embodiments 1-3	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search 17 January 2018	Date of mailing of the international search report 22 February 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LI, Xueying Telephone No. (86-10) 62084372

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

International application No.  
PCT/CN2017/103942

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106866545 A	20 June 2017	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/103942

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 235/06(2006.01)i; C07D 405/06(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>								
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>DWPI, CNABS, SIPOABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: 苯并咪唑, 一锅法, benzimidazole, one-pot</p>								
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 106866545 A (LIU XUEJING) 2017年 6月 20日 (2017 - 06 - 20) 参见权利要求1-2、实施例1-3</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 106866545 A (LIU XUEJING) 2017年 6月 20日 (2017 - 06 - 20) 参见权利要求1-2、实施例1-3	1-9
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求						
X	CN 106866545 A (LIU XUEJING) 2017年 6月 20日 (2017 - 06 - 20) 参见权利要求1-2、实施例1-3	1-9						
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>								
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>								
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 1月 17日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 2月 22日</p>						
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)</p> <p>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>李雪莹</p> <p>电话号码 (86-10)62084372</p>						

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2017/103942

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 106866545 A	2017年 6月 20日	无	