

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年9月3日 (03.09.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/173328 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/075626

(22) 国际申请日: 2020年2月18日 (18.02.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910140996.9 2019年2月26日 (26.02.2019) CN

(71) 申请人: 中国药科大学 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。

(72) 发明人: 陈亚东 (CHEN, Yadong); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。陆涛 (LU, Tao); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。姜飞 (JIANG, Fei); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。马宇 (MA, Yu); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。李红玫 (LI, Hongmei); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。卞媛媛 (BIAN, Yuanyuan); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。崔勇 (CUI, Yong); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。李慧丽 (LI, Huili); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。

(74) 代理人: 南京经纬专利商标代理有限公司 (NANJING JINGWEI PATENT & TRADEMARK AGENCY CO., LTD); 中国江苏省南京市鼓楼区中山路179号12楼B座, Jiangsu 210005 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

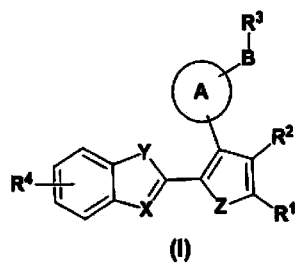
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。
- 包括经修改的权利要求 (条约第19条 (1))。

(54) Title: PYRROLE DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 吡咯类衍生物及其制备方法与应用



(57) Abstract: A pyrrole derivative, a preparation method therefor and an application thereof; the compound has the structure represented by general formula (I), or one or a mixture of multiple among a tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an application of a pharmaceutical composition using the pyrrole derivative as an active component in the preparation of a product for the prevention and/or treatment of diseases related to BRD proteins.

(57) 摘要: 一种吡咯类衍生物、其制备方法与应用, 该化合物具有如通式 (I) 所示的结构或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体中一种或多种混合物, 或其药学上可接受的盐, 以此吡咯类衍生物作为活性组分的药物组合物在制备预防和/或治疗与BRD蛋白有关疾病的产品中的应用。



WO 2020/173328 A1

吡咯类衍生物及其制备方法与应用

技术领域

本发明涉及药物化学领域具体涉及吡咯类衍生物及其制备方法与应用，特别是作为 BET 蛋白抑制剂的用途。

背景技术

近年来，肿瘤成为全球范围内导致人类死亡的主要原因之一。肿瘤普遍具有总体治愈率低且复发率高等特点，因此预防、治疗以及抑制肿瘤复发具有重要的科研价值，实现肿瘤的预防和治愈具有相当的紧迫性和挑战性。

Bromodomains (BRDs) 是能够特异性识别组蛋白中乙酰化赖氨酸残基的保守蛋白结构域。BRDs 存在于不同的蛋白质中，对染色质组装和基因转录起着关键的调控作用。BRDs 小分子抑制剂能够干扰 BRDs 结构域与乙酰化赖氨酸的特异性结合，从而阻断或部分阻断乙酰化赖氨酸在基因转录和调节染色质结构方面的作用。BRDs 已被证明是高度可适配的靶点，而作用于 BRDs 的小分子抑制剂在疾病治疗中也有着广阔的应用前景，这进一步增进了科研工作者对 BRDs 蛋白及相关疾病的认知。

近年来，BRDs 已成为流行的药物靶标，人类 BRDs 家族成员的生物学功能和疾病适应症也得到了详尽的阐述。BRDs 蛋白与疾病的关联促进了以药物发现为目标的 BRDs 抑制剂的开发。这些小分子抑制剂主要有两方面的应用：首先，这些分子可以作为化学探针，探索 BRDs 蛋白在染色质信号通路及转录激活和沉默过程的生物学功能；其次，这些分子具有治疗各种人类疾病的潜力。BRDs 小分子抑制剂的转化研究目前主要集中在 BET 家族，其家族包含 BRD2、BRD3、BRD4 和 BRDT，研究人员正致力于开发高效和高选择性的 BET 抑制剂。新的 BET 抑制剂的出现将推进对疾病背景下转录调节知识的了解，并可能作为新的表观遗传学治疗药物来治疗许多临床疾病，如癌症、炎症性疾病、自身免疫病以及心血管疾病等。

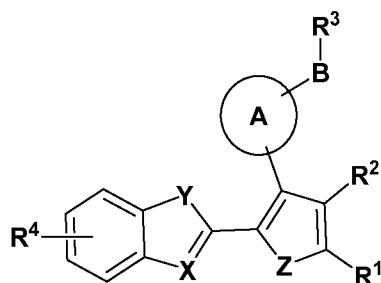
当前这里小分子抑制剂结构类型较少，进入临床研究化合物主要是以三氮唑类、喹啉酮和吡啶酮并吡咯类三类为主。以上几类抑制剂在结构较为单一，同时化合物 PK 性质和体外性质并不非常理想。因此本发明希望开发一类结构母核新颖

BET抑制剂，以预防和治疗与该蛋白通路相关的疾病。本发明提供一类全新的母核结构的BET，发现该类化合物具有良好的活性，并且表现出优异的成药性质。

发明内容

本发明通过研究 BET 蛋白的晶体结构模型以及总结 BET 的构效关系，设计并合成了吡咯类衍生物及其制备方法与应用，药理试验结果表明：本发明的化合物具有良好的 BET 蛋白抑制活性，具有良好的应用前景。

为解决现有技术问题，本发明采取的技术方案为：



具有通式 (I) (I) 所示的化合物：或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体中一种或多种混合物，或其药学上可接受的盐：

其中， R^1 表示氢、卤素、烷基、卤代烷基、杂环烷基、环烷基；

R^2 和 R^3 各独立地选自卤素、氰基、芳基、Het、 R^5 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CONHR}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{Het}$ 、 $-\text{COR}^5\text{Het}$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{COOHet}$ 、 $-\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{Het}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{OR}^5$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{NR}^5_2$ 、 $-\text{NHCOOR}^5$ 、 $-\text{NHCOOHet}$ 、 $-\text{NHCONHR}^5$ 、 $-\text{NHCONHHet}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{NR}^5_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{Het}$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{OR}^5$ ；

R^4 表示卤素、氰基、Het、 R^5 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{Het}$ 、 $-\text{COR}^5\text{Het}$ 、 $-\text{CONHHet}$ 、 $-\text{COOHet}$ 、 $-\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{Het}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{OR}^5$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{NR}^5_2$ 、 $-\text{NHCOOR}^5$ 、 $-\text{NHCOOHet}$ 、 $-\text{NHCONHR}^5$ 、 $-\text{NHCONHHet}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{NR}^5_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{Het}$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{OR}^5$ ；

Y 表示 S、O、 NR^5 、 CH_2 或 $-\text{COCH}=\text{}$ ；

X 表示 N、 CNR^5 、 CNHCOR^5 、 CNHHet 、 CNHCOHet ；

Z 表示 NR^5 ；

A 表示烯基、炔基、联苯、环烷基、环杂烷基、芳基环或 Het，所述的联苯、芳基、二芳氨基或 Het 可任选被以下基团取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 OCF_3 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NR}^5_2$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、

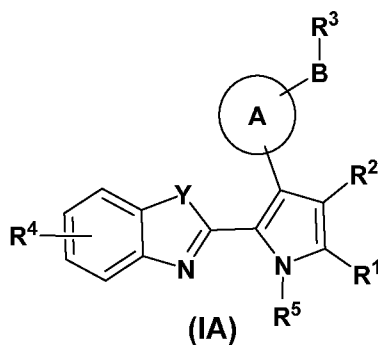
$-\text{CONHR}^5$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{CONR}^5_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^5)_2\text{O}$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{N}(\text{R}^5)_2\text{O}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^5)_2\text{NR}^5$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^5)_2\text{NCOOR}^5$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{N}(\text{R}^5)_2\text{NR}^5$ 或 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{N}(\text{R}^5)_2\text{NCOOR}^5$;

B 表示单键、O、S、NH、 NR^5 、 NHR^5 、 OR^5 、 SR^5 、 R^5 ，其中， R^5 表示氢原子、烷基、卤代烷基、杂环烷基、环烷基；

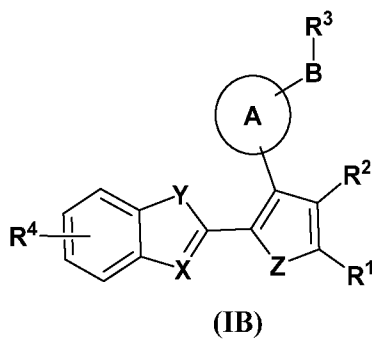
所述芳基为含苯基、萘基、茚基或四氢萘基的碳环，且苯基、萘基、茚基或四氢萘基上均可任选被 1、2 或 3 个取代基取代，所述各取代基独立地选自氢、烷基、氟基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、含苯基的碳环、含萘基的碳环、含茚基的碳环、含四氢萘基的碳环或 Het；

所述 Het 均选自哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、吗啉基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、哌嗪基、取代哌嗪基、吡嗪基或哒嗪基的单环杂环；或选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧六环基或苯并[d][1,3]二氧戊环基的双环杂环；所述的各单环杂环或双环杂环任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立选自卤素、卤代烷基、羟基、烷基、烷氧基、 C_3-C_8 的脂肪族碳环、四氢吡咯基、吗啉基、烷氧基吗啉基、哌嗪基、哌啶基或烷氨基哌啶基；所述烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；所述烷氧基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基，或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，其中各碳原子任选被氧取代；所述烷氨基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和和烃基，其中各碳原子任选被氮取代；

所述卤素为选自氟、氯或溴。



作为改进的是，具有通式 (IA) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体化合物中一种或多种混合物，或其药学上可接受的盐：其中，Y 选自 S、O 或 NR⁵ 中一种。



作为改进的是，具有通式 (IB) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体化合物中一种或多种混合物，或其药学上可接受的盐；其中，Y 选自 S、O 或 NR⁵ 中一种；其中，X 表示 N、CNHR⁵、CNHCOR⁵、CNHhet、CNHCOhet；Y 表示 S、O、NR⁵、CH₂、-COCH=；Z 表示 NR⁵；

作为改进的是，R¹ 表示氢、卤素、烷基、卤代烷基、3~7 碳原子的杂环烷基或 3~7 碳原子的环烷基。

作为改进的是，2-(5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(1-1)、2-(4-乙基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(1-2)、1-(5-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮(1-3)、1-(5-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮(1-4)、乙基 5-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸酯(1-5)、5-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸(1-6)、5-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-*N*-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺(1-7)、5-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基-*N*-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-苯基-1*H*-吡咯

-3-甲酰胺 (1-8)、5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N*-(叔丁基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (1-9)、5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (1-10)、1-(2-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-11)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(吡啶-3-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-12)、1-(4-(咪喃-3-基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-13)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(萘-1-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-14)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(喹啉-7-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-15)、1-(4-(1*H*-咪唑-6-基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-16)、1-(5-(5-氨基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-17)、1-(2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-18)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-19)、*N*-(2-(4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)丙烷-2-磺酰胺 (1-20)、1-(5-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-21)、*N*-(2-(4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙酰胺 (1-22)、1-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-23)、1-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-24)、1-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-25)、1-(4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-26)、1-(4-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-27)、*N*-(3-(4-乙酰基-5-甲基-2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)苯基)乙酰胺 (1-28)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(间甲苯基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-29)、1-(4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]

咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-30)、1-(4-(3-环丙氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-31)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(3-(苯基氨基)苯基)-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-32)、1-[2-甲基-5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-吡咯-2-基]-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-33)、1-[5-(5-氨基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-34)、2-(5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-胺 (1-35)、乙基-5-(5-氨基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酸酯 (1-36)、2-(5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (1-37)、乙基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酸酯 (1-38)、*N*-[2-[4-乙酰-3-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-基]-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基]丙-2-磺酰胺 (1-39)、1-(2-甲基-5-[5-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-40)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-41)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-42)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(邻甲苯基)-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-43)、1-[4-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-44)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(对甲苯基)-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-45)、1-[4-(4-异丁基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-46)、1-[4-[4-(二甲基氨基)苯基]-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-47)、1-[2-甲基-4-[4-(甲基氨基)苯基]-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-48)、1-(2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-[(四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲氧基]苯基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-49)、1-[4-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-50)、1-[4-(4-丁氧基苯基)-2-甲基

-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-51)、1-[4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-52)、1-[4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-53)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(萘-2-基)-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-54)、1-[4-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-55)、1-[4-(苯并[*d*][1,3]二氧杂戊烷-5-基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-56)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-57)、1-[4-(3-氟苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-58)、1-[4-(2-氟苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-59)、1-[4-(4-氟苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-60)、1-[4-(3-氟苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-61)、1-[4-(3,5-二氯苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-62)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-63)、1-[4-(2-氯苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-64)、4-[4-乙酰基-5-甲基-2-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}苯甲腈 (1-65)、1-[4-环己基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-66)、1-[4-环戊基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-67)、1-[4-环丁基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-68)、1-[4-环丙基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-69)、1-[4-异丙基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-70)、1-[4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-2-甲基

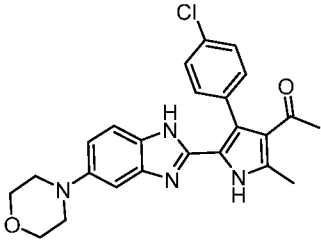
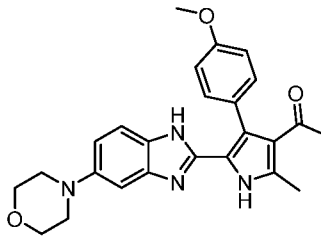
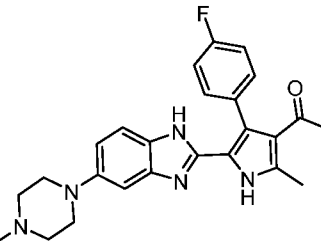
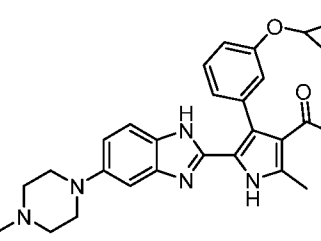
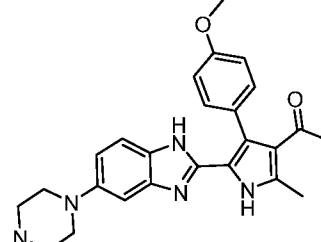
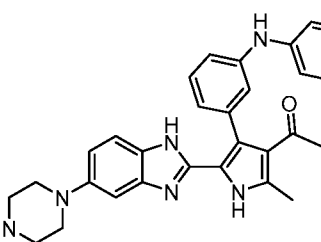
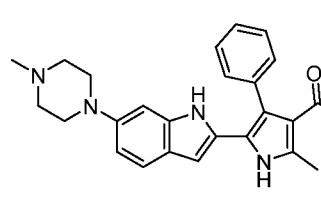
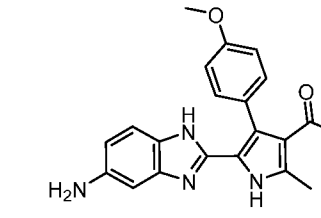
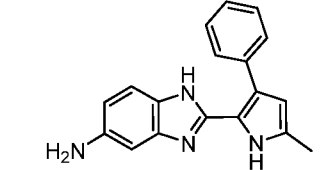
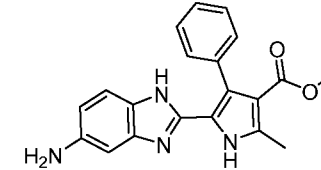
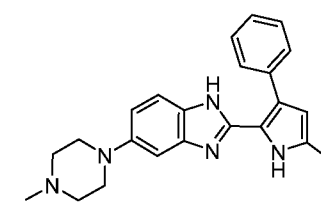
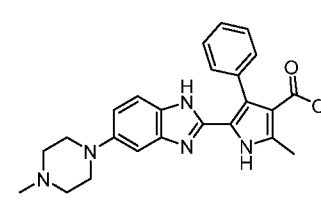
-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-71)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(4-吗啉代苯基)-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-72)、1-[4-(1*H*吡啶-5-基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-73)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-(哌啶-1-基)苯基]-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-74)、1-[4-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-75)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-(吡咯烷-1-基)苯基]-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-76)、1-[4-[1-(2-羟乙基)-1*H*吡啶-4-基]-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-77)、1-(4-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1*H*吡啶-4-基]-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-78)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(4-苯氧基苯基)-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-79)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-(苯硫基)苯基]-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-80)、1-[2-甲基-4-(1-甲基-1*H*吡啶-5-基)-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-81)、1-(2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-[(四氢呋喃-3-基)甲氧基]苯基]-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-82)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(噻吩-3-基)-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-83)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(吡啶-4-基)-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-84)、1-[4-苄基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-85)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(四氢-2*H*吡喃-4-基)-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-86)、1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(苯氨基)-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-87)、1-[5-[5-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-2-甲基-4-苯基-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-88)、1-(2-甲基-5-[5-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-苯基-1*H*吡咯-3-基}乙-1-酮 (1-89)、

1-[5-(5-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-90)。

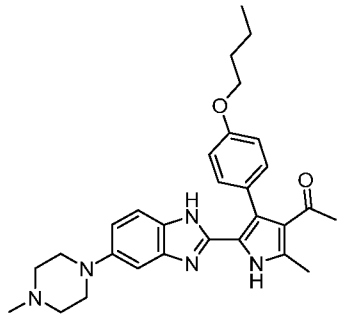
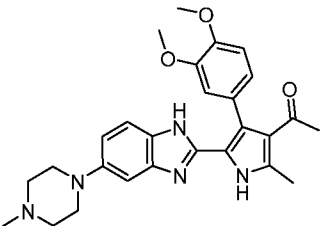
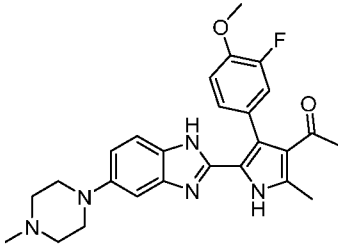
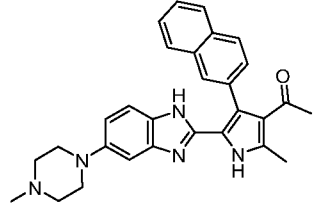
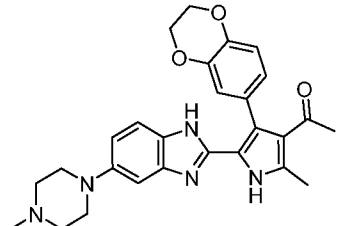
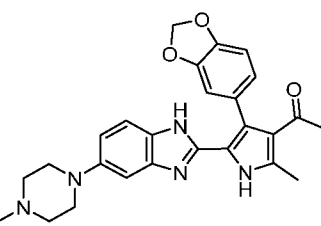
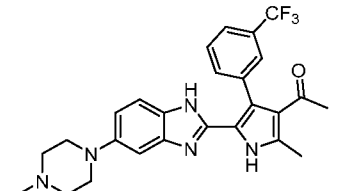
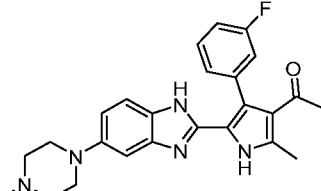
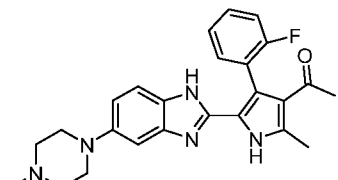
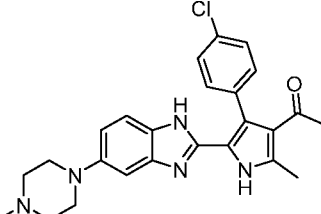
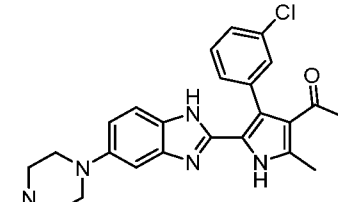
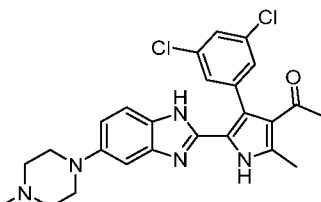
具体结构见表：

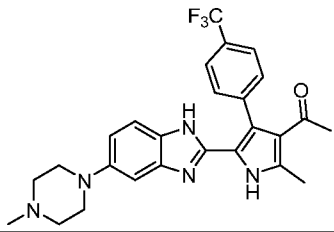
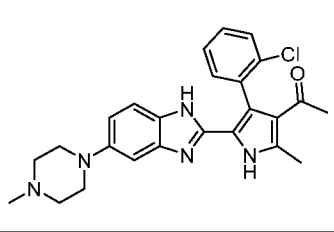
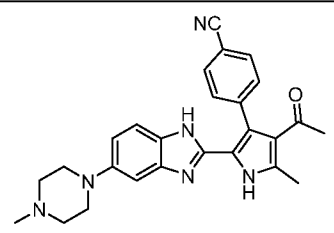
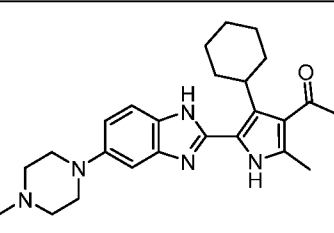
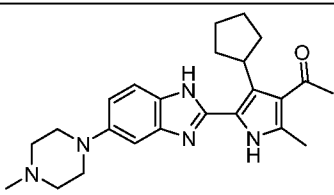
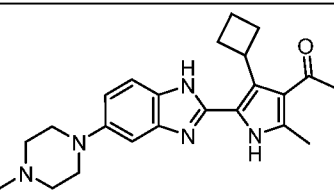
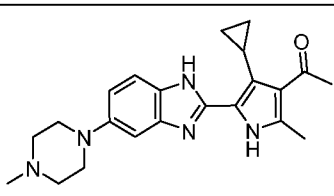
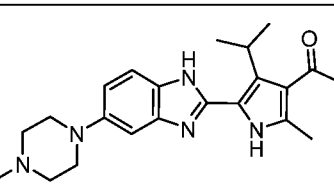
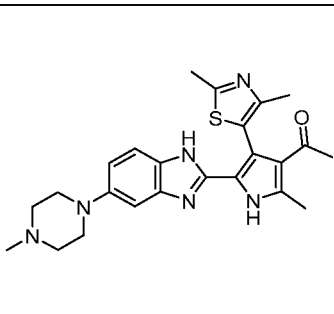
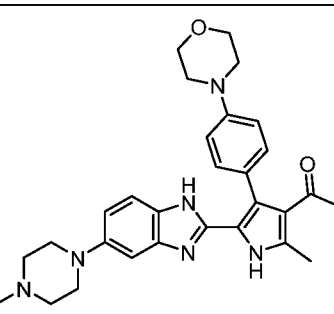
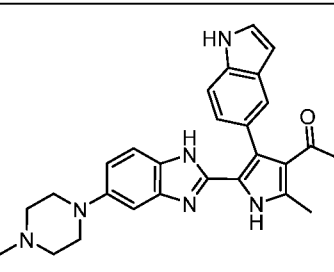
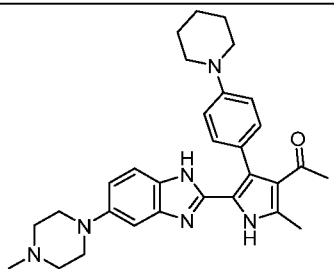
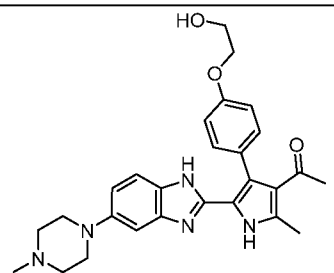
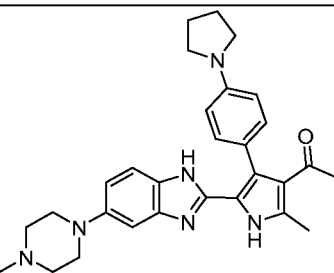
序号	结构	序号	结构
I-1		I-6	
I-2		I-7	
I-3		I-8	
I-4		I-9	
I-5		I-10	
序号	结构	序号	结构
I-11		I-16	
I-12		I-17	

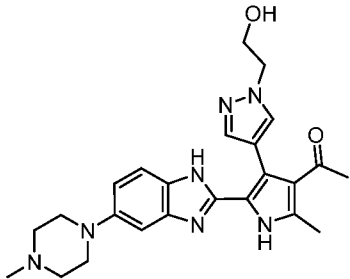
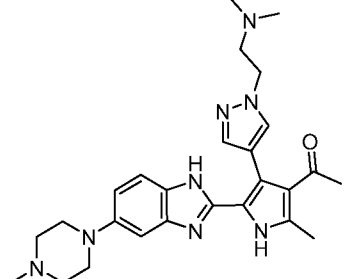
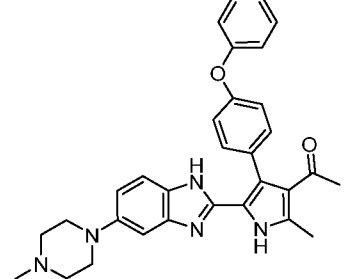
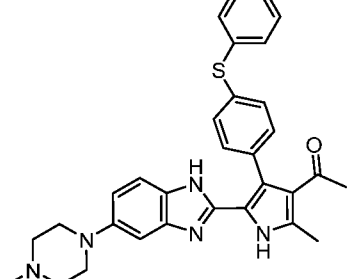
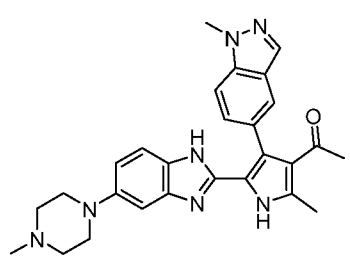
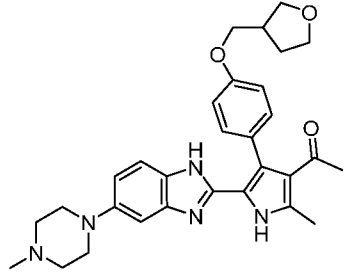
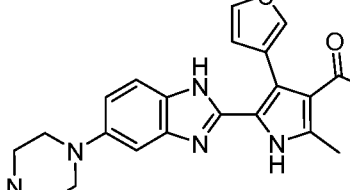
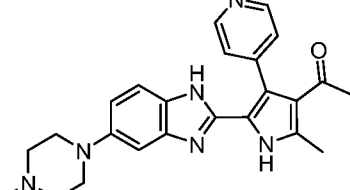
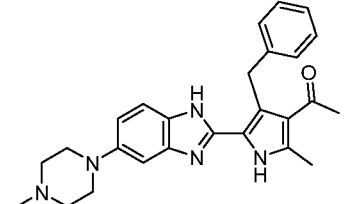
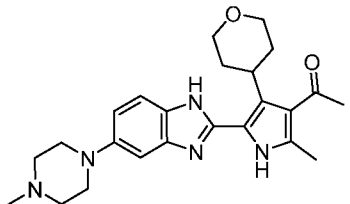
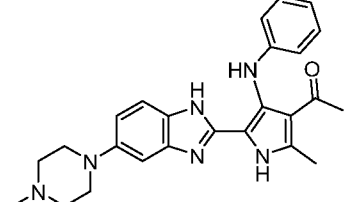
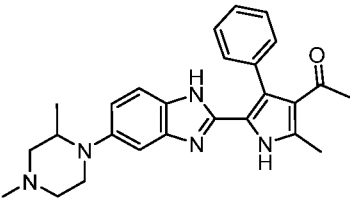
I-13		I-18	
I-14		I-19	
I-15		I-20	
序号	结构	序号	结构
I-21		I-27	
I-22		I-28	
I-23		I-29	

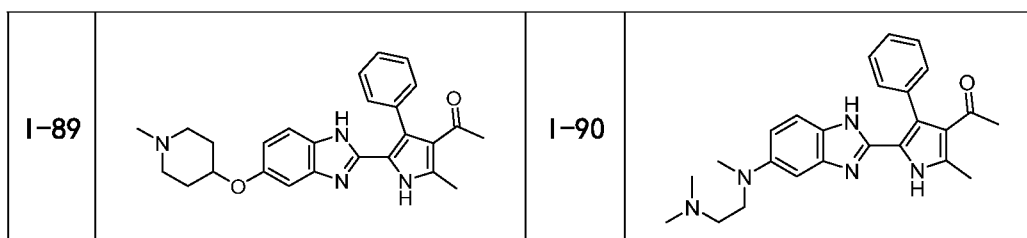
I-24		I-30	
I-25		I-31	
I-26		I-32	
序号	结构	序号	结构
I-33		I-34	
I-35		I-36	
I-37		I-38	

I-39		I-40	
I-41		I-42	
I-43		I-44	
I-45		I-46	
I-47		I-48	
I-49		I-50	

I-51		I-52	
I-53		I-54	
I-55		I-56	
I-57		I-58	
I-59		I-60	
I-61		I-62	

I-63		I-64	
I-65		I-66	
I-67		I-68	
I-69		I-70	
I-71		I-72	
I-73		I-74	
I-75		I-76	

I-77		I-78	
I-79		I-80	
I-81		I-82	
I-83		I-84	
I-85		I-86	
I-87		I-88	



作为改进的是，药学上可接受的盐包括通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体中一种或多种混合物与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸或琥珀酸、富马酸、水杨酸、苯基乙酸或杏仁酸形成的酸加成盐，或者与含有碱性金属阳离子、碱土金属阳离子或铵阳离子盐的无机碱形成酸式盐。

上述具有通式(I)所示的化合物或其混合物或其可接受的盐的制备方法，以乙酰乙酸乙酯衍生物或氨基芳基乙酮衍生物为起始原料，经过连续反应制备而成。

一种药物组合物，活性组分为具有通式(I)的化合物或其混合物或其可接受的盐。

上述药物组合物在制备预防或治疗与BRD蛋白相关临床病症的产品中应用。

作为改进的是，所述与BRD蛋白相关临床病症为类风湿关节炎、痛风关节炎、黑色素瘤、肝癌、肾癌、急性白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、非小细胞肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、骨髓增生异常综合症、食管癌、胃肠道癌或间皮瘤。

针对上述化合物对BRD4蛋白结合能力的实验研究

BRD4蛋白结合能力测试

AlphaScreen方法

1) 实验材料及设备：BRD4蛋白；PHERAstar FS plate reader (B MG Labtech, Germany)；HEPES, NaCl, BSA, CHAPS；384低体积白板 (Corning, USA)；枪头 (Axygen, USA)；DMSO (Sigma, USA)

2) 实验原理：所得到的化合物均采取 Amplified luminescent proximity homogeneous assay (AlphaScreen) 法来检测 BRD4 蛋白的活性。供体珠和受体珠分别偶联了抗体针对蛋白多糖 (aggrecan) 的两个不同的抗体表位。当底物蛋白多糖结构完整的情况下，成对的珠子距离拉近，能产生光信号。当 BRD4 蛋白和小分

子化合物存在的情况下,能打断蛋白多糖的完整结构,光信号强度降低。从而来检测小分子与 BRD4 蛋白结合力,该方法具有快速、简单、高效、灵敏、技术路线可靠等优点。同传统的蛋白酶活性检测技术(例如,基于 FRET 的检测方法)比较,AlphaScreen 优势在于能利用较大分子底物,尤其是比较合适的 BRD4 抑制剂活性测试方法。

3) 实验步骤和方法: Amplified luminescent proximity homogeneous assay (AlphaScreen) 法,具体方法如下(以 BRD4 为例): 在 PH 值为 7.4 的室温条件下,每孔中配置 50 mM HEPES、100 mM NaCl、0.1% BSA 和 0.05% CHAPS 的混合缓冲溶液。配体从 150 μ M 以 1:2 的比例连续稀释得到 24 个梯度的浓度,并在每孔中加入 4 μ l HIS 标记 BRD4 250 nM; 孔板培养 30 分钟后加入 4 μ l 生物素化肽 (H4K5KAc8KAc12KAc16ac); 再次培养 30 分钟后在弱光下加入 25 μ g/mL 的链霉亲和素包被的供体株 4 μ l 和 25 μ g/mL 的镍螯合物受体株 4 μ l, 然后在避光条件下培养 60 分钟后使用 PHERAstar FS plate reader (B MG Labtech, Germany) 设备读取光强,激发/发射光波长分别为 680/570 nm。

化合物实验结果如下表所示:

编号	activity %(2 μ M) ^a	BRD4 IC ₅₀ (nM)		编号	activity %(2 μ M)	BRD4 IC ₅₀ (nM)	
	BRD4-1	BD1	BD2		BRD4-1	BD1	BD2
I-1	89.12	nd ^b	nd	I-18	-0.04	34.2	nd
I-2	65.30	nd	nd	I-19	0.99	58.46	157.70
I-3	54.70	nd	nd	I-20	0.23	67.38	nd
I-4	12.62	585	nd	I-21	1.56	110	nd
I-5	50.23	nd	nd	I-22	20.46	1236	nd
I-6	40.23	1690	nd	I-23	4.60	111	434.70
I-9	67.22	nd	nd	I-24	2.72	154.6	nd
I-12	0.11	56	nd	I-25	23.55	288.3	959.50
I-14	70.29	nd	nd	I-26	0.45	47.97	263.50
I-16	13.33	689	nd	I-27	1.67	89.51	nd
I-17	10.16	288.7	nd	I-30	0.18	45.08	230.00
I-33	12.62	672	nd ^b	I-62	17.25	nd	nd
I-34	-0.24	184	nd	I-63	6.56	300	nd

I-35	100.55	nd	nd	I-64	2.12	523	nd
I-36	92.9	nd	nd	I-65	3.70	266	nd
I-37	103.03	nd	nd	I-66	79.02	nd	nd
I-38	94.96	nd	nd	I-67	73.43	nd	nd
I-39	0.05	30.7	nd	I-68	78.40	nd	nd
I-40	5.15	99.1	nd	I-69	21.95	909	nd
I-41	7.25	273	nd	I-70	98.95	nd	nd
I-42	2.28	384	nd	I-71	17.06	nd	nd
I-43	0.19	301	nd	I-72	5.07	105	nd
I-44	13.97	1670	nd	I-73	12.05	nd	nd
I-45	1.98	55.3	nd	I-74	4.08	120	nd
I-46	5.05	179	nd	I-75	3.08	150	nd
I-47	2.81	60.4	nd	I-76	7.08	142	nd
I-48	4.60	106	nd	I-77	8.60	230	nd
I-49	0.08	63.2	nd	I-78	4.77	180	nd
I-50	0.02	98	nd	I-79	8.37	357	nd
I-51	4.04	192	nd	I-80	9.36	427	nd
I-52	4.85	260	nd	I-81	9.32	425	nd
I-53	0.74	91.1	nd	I-82	3.52	99	nd
I-54	2.33	235	nd	I-83	4.80	185	nd
I-55	-0.09	72.2	nd	I-84	21.88	nd	nd
I-56	-0.05	85.5	nd	I-85	9.25	394	nd
I-57	46.52	nd	nd	I-86	48.90	nd	nd
I-58	0.43	104	nd	I-87	7.82	319	nd
I-59	3.11	138	nd	I-88	1.65	107	nd
I-60	0.60	101	nd	I-89	2.46	132	nd
I-61	0.09	139	nd	I-90	3.54	160	nd

注：^a 在 2 μ M 浓度下蛋白活率，^b 未进行测试。

目标化合物的体外抗肿瘤活性测定

用 MTT 法测定对白血病细胞株 MV4-11 肿瘤细胞株的抑制作用。

MTT 法 利用活细胞线粒体中存在与 NADP 相关的脱氢酶能使外源性的 MTT 还原成难溶性的蓝紫色结晶物 (Formazan)，并沉积在细胞中，而死细胞无此功能。

再用二甲基亚砷(DMSO)或三联液(10%SDS-5%异丁醇-0.01mol/L HCL)溶解细胞中的紫色结晶物,用酶联免疫检测仪在570nm波长处测定其OD值间接反应其活细胞量。

具体方法:将处于细胞对数生长期的要进行实验的肿瘤细胞按一定的细胞量接种于96孔培养板内,培养24h后加入所筛的样品(悬浮细胞接板后可直接加),细胞在37℃、5%CO₂条件下继续培养48小时后,加入MTT继续培养4小时,用DMSO溶解结晶,在酶标仪下进行检测。

目标化合物对结白血病细胞MV4-11的体外抗肿瘤活性结果如下:

MV4-11 细胞			MV4-11 细胞		
Cpd.	细胞抑制率 (1 μM)	IC ₅₀ (μM)	Cpd.	细胞抑制率 (1 μM)	IC ₅₀ (μM)
I-4	12.33	> 10	I-22	5.46	>10
I-9	2.34	> 10	I-23	67.5	0.616
I-12	80.1	0.378	I-24	37.2	1.327
I-16	21.66	2.631	I-25	44.25	0.908
I-17	72.4	0.571	I-26	82.4	0.224
I-19	79.5	0.265	I-27	48.4	0.68
I-20	76.4	0.353	I-30	88.6	0.172
I-21	27.6	3.78	I-53	96.7	0.215
I-34	89.0	0.390	I-54	92.1	0.558
I-39	97.8	0.241	I-55	97.2	0.155
I-40	87.8	0.239	I-56	97.4	0.157
I-41	68.6	nd	I-57	59.0	nd
I-42	58.0	nd	I-58	93.3	0.249
I-43	83.2	0.622	I-59	96.7	0.239
I-44	25.0	nd	I-60	91.4	0.292
I-45	98.8	0.174	I-61	91.5	0.322
I-46	21.9	nd	I-63	73.3	nd
I-47	90.3	0.193	I-64	83.9	0.436
I-49	97.6	0.148	I-65	82.1	nd
I-50	97.7	0.191	I-83	78.3	0.335
I-51	36.7	nd	JQ1	83.76	0.157
I-52	83.5	0.426			

注: ^a 在1 μM浓度下抑制率, ^b 未进行测试。

生物活性测试结果表明,本发明所提供化合物具有BET蛋白抑制效果。本发明化合物可用于治疗各种实质性器官癌,其中包括黑色素瘤、肝癌、肾癌、肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、睾丸癌、骨癌、脑癌、食管癌、胃肠道癌、软组织瘤、血癌、淋巴瘤等,其中可以是由

BET 蛋白介导的癌症和炎症，也可以是不依赖于上述机制的癌症。因此，本发明提出，本发明化合物可用于抗癌药物的制备。

目标化合物的体外代谢稳定测定

用 HPLC-MS 法测定不同种属肝微粒体的药物浓度。

HPLC-MS/MS 法：将微粒体溶液和化合物的混合物在 37°C 孵育一定的时间，向 NCF60 中加入磷酸钾缓冲液和 Tolbutamide 和 Labetalol (1: 1) 的冷冻混合物一起温育不同的时间终止反应。离心获取上清液，并通过 LC-MS/MS 分析。通过一级动力学分析数据以计算 T_{1/2} 和 CL。

具体方法：MLM (小鼠肝微粒体)，RLM (大鼠肝微粒体)，DLM (狗肝微粒体)，CLM (猴肝微粒体) 和 HLM (人肝微粒体) 中的代谢稳定性按照相同的程序通过以下方法测试：无锡 AppTec 有限公司向所有板 (T0, T5, T10, T20, T30, T60, NCF60) 添加 10 μL 化合物 I-18、I-19 和 I-30 或对照工作液/孔，基质空白除外。然后通过 Apricot 向每个平板加入 80 μL/孔，将微粒体溶液和化合物的混合物在 37°C 下孵育约 10 分钟。向 NCF60 中加入 10 μL 100 mM 磷酸钾缓冲液/孔，在 37°C 下孵育 1 小时。预热后，通过 Apricot 向每个平板加入 10 μL/孔以开始反应。在与 Tolbutamide 和 Labetalol (1: 1) 的冷冻混合物一起温育 5, 10, 20, 30 和 60 分钟时终止反应。将混合物涡旋 5 分钟，在 4 °C 下以 4000 rpm 离心 20 分钟，并通过 LC-MS/MS 分析上清液。通过一级动力学分析数据以计算 T_{1/2} 和 CL。

目标化合物对四种属的肝微粒体稳定性结果如下：

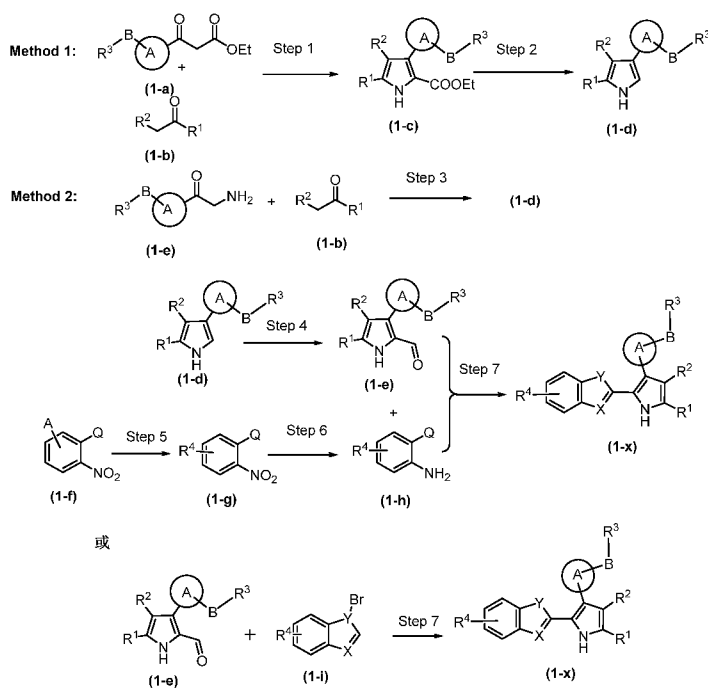
化合物	种属	k (min ⁻¹)	T _{1/2} (min)	CL _{int, microsome} (μL · min ⁻¹ · mg ⁻¹ proteins)	CL _{int, in vivo} (mL/min/kg)
I-18	Human	0.0113	61.4	22.6	21.3
	Monkey	0.0219	31.6	43.8	63.1
	Dog	0.0155	44.6	31.1	44.7
	Rat	0.034	20.4	68.0	122.3
I-19	Human	0.0035	199.3	7.0	6.6
	Monkey	0.0082	85.4	16.5	23.8
	Dog	0.0461	15.0	92.2	132.8
	Rat	0.0104	66.4	20.9	37.6
I-30	Human	0.0139	50.4	27.8	26.2
	Monkey	0.0165	42.0	33.1	47.6

	Dog	0.0070	249.5	14.0	20.1
	Rat	0.0275	25.4	55.1	99.1
Midazolam ^a	Human	0.0501	13.83	251	237
	Monkey	0.206	3.37	1029	1481
	Dog	0.249	2.78	1247	1795
	Rat	0.209	3.32	1043	1878

a 对照药物，咪达唑仑为快代谢镇静类药物。

生物活性测试结果表明，本发明所提供化合物具有非常好的成药性。化合物 I-18、I-19 和 I-30 都表现很强的体外代谢稳定性，在四种种属的代谢半衰期均优于阳性对照咪达唑仑 (Midazolam)。其中 I-19 在人和大鼠肝微粒体半衰期分别高达 199.3 min 和 66.4 min，清除率分别低至 7.0 ul/min/mg 和 20.9 ul/min/mg。具有较好的代谢稳定性，较长半衰期和较低清除率。BET 蛋白体外活性测试表明，本发明所提供的化合物具有显著的 BET 蛋白结合能力。由于 BET 在肿瘤细胞生长增殖中具有关键性作用，且有体外蛋白抑制活性和肝微粒体稳定性实验支持，本发明所提供的化合物可以用于预防或治疗与 BET 蛋白抑制剂有关的疾病的药物中，尤其是肿瘤的药物中。上述具有通式 (I) 所示的化合物或其混合物或其可接受的盐的制备方法，以乙酰乙酸乙酯衍生物或氨基芳基乙酮衍生物为起始原料，经过连续反应制备而成。

具体的步骤如下反应式所示：



中间体 1-d 的制备

方法一

步骤 1: 通式乙酰乙酸乙酯衍生物 (1-a) 以冰醋酸溶剂, 加入加入亚硝酸钠、锌粉以及乙酰基衍生物 (1-b) 室温搅拌 8 小时后, 加热反应获得化合物 (1-c)。

步骤 2: 通式 (1-c) 的化合物在强碱条件下, 加热脱羧得到获得化合物 (1-d), 其中强碱包括: NaOH 和 KOH。

方法二

步骤 3: 通式氨基芳基乙基酮衍生物 (1-e) 和乙酰基衍生物 (1-b) 在无水乙醇中, 加热到获得化合物 (1-d)。

目标产物 (1-x) 的制备

步骤 4: 通式吡咯类 (1-d) 在三氯氧磷条件下, 发生 Vilsmeier-Haack 反应得到化合物 (1-e)。

步骤 5: 通式硝基苯衍生物 (1-f) 在碱性条件下发生亲核反应获得的化合物 (1-g)。

步骤 6: 通式取代得硝基苯衍生物 (1-g) 铁粉和氯化铵或钨碳和氢气条件下, 发生还原反应获得化合物 (1-h)。

步骤 7: 通式化合物 (1-e) 和化合物 (1-h) 在焦亚硫酸和氮气条件下, 加热获得目标化合物 (1-x),

或通式化合物 (1-e) 和化合物 (1-i) 在三氟乙酸的作用下, 得到目标化合物 (1-x)。

有益效果:

本发明属于医药化学领域, 具体涉及吡咯类衍生物及其制备方法与应用。该类化合物在制备时, 以乙酰乙酸乙酯衍生物和氨基芳基乙基酮衍生物为起始原料, 经过连续反应获得吡咯衍生物 (1), 其制备方法路线较短, 其路线在八步或者八步以内较为简便, 原料较为常见易得, 并且具有较好该制备方法具有较好的适用性。该吡咯类衍生物是一类全新的 BET 蛋白抑制剂, 具有优异蛋白活性和抗肿瘤细胞增殖活性。同时, 具有非常好的成药性, 肝微粒体代谢稳定, 半衰期较长和清除率较低。在制备过程发现该类化合物具有较好水溶性具有潜在作为抗肿瘤口服药物。

具体实施方式

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 (S)

以 10^6 (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-300 或者 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO-d_6), 氘代氯仿 (CDCl_3), 氘代甲醇 (CD_3OD), 内标为四甲基硅烷 (TMS)。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI) 质谱仪 (生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

水溶性较大化合物制备采用是 Biotage 快速纯化制备液相色谱 Flash Isolera one, 使用柱子采用的是常州三泰公司键合相系列快速分离柱 (SW-5222-040-SP)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15mm~0.2mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm~0.5mm 柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH&Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技 (Accela ChemBio Inc)、上海毕得医药科技有限公司、安耐吉化学、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明, 反应能够均在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氦气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氦气气球。

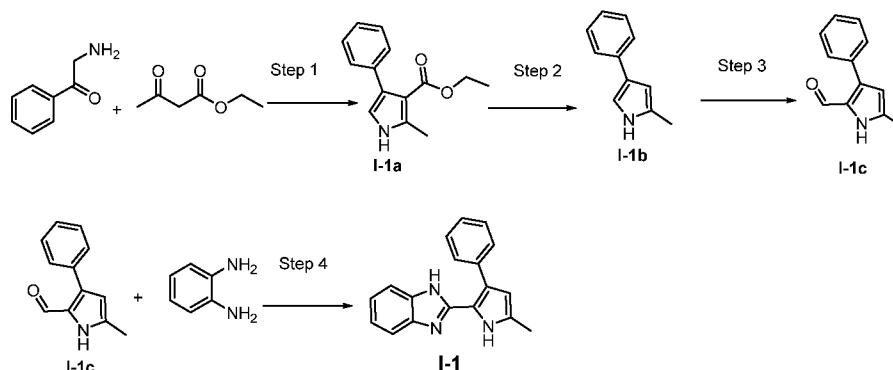
氯化反应通常抽真空, 充入氦气, 反复操作 3 次。

实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20°C ~ 30°C 。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法 (TLC), 反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系、薄层色谱法的展开剂体系以及快速纯化制备液相 ^{18}C 键合相分离柱体系包括: A: 二氯甲烷/甲醇体系, B: 正己烷/乙酸乙酯体系, C: 石油醚/乙酸乙酯体系, D: 乙酸乙酯/二氯甲烷体系, E: 乙酸乙酯/二氯甲烷/正己烷, F: 甲醇/水体系, G: 甲醇/水/甲胺水溶液体系, H: 乙腈/水体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

2-(5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (I-1)第一步：2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 (I-1a)

将氨基苯乙基酮(2g, 14.80 mmol, 1 equi)和乙酰基乙酸乙酯(1.13mL, 17.76 mmol)在无水乙醇(40 mL)的条件下 90 °C加热搅拌 5 小时, TLC 检查反应完全, 冷却至室温, 减压蒸馏浓缩后, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 过滤用减压浓缩, 用硅胶柱柱色谱法以 C 体系纯化获得白色固体 I-1a(2.45 g, 10.70 mmol), 产率:72.3%。MS m/s (ESI): 230.2 [M+H]。

第二步：2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯 (I-1b)

将 800 mg 的 2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 (I-1a) 置于 50 mL 圆底烧瓶中, 加 15 mL 的三氟乙酸加热到 50 °C后, TLC 检查反应完全, 冷却至室温, 减压蒸馏浓缩后, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 过滤用减压浓缩, 用硅胶柱柱色谱法以 C 体系纯化获得白色固体 I-1a (308 mg, 1.96 mmol), 产率: 56.2%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 186.2。

第三步：5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-1c)

将化合物 2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯 (I-1b) (300 mg, 1.91 mmol)、DMF 5 mL (43.74 mmol) 依次加入到 100 mL 茄形瓶中, 冰浴冷却, 加入三氯氧磷 0.5 mL (2.43 mmol), 室温反应 2 h, TLC 检测反应结束。冰浴冷却, 加入醋酸钾 1.19 g (12.15 mmol) 的水溶液 10 mL, 105°C加热 2 h, TLC 检测反应结束。冷却, 将反应液缓慢倒入 100 mL 冰水中, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 收集有机相, 100 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 静置。过滤, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析分

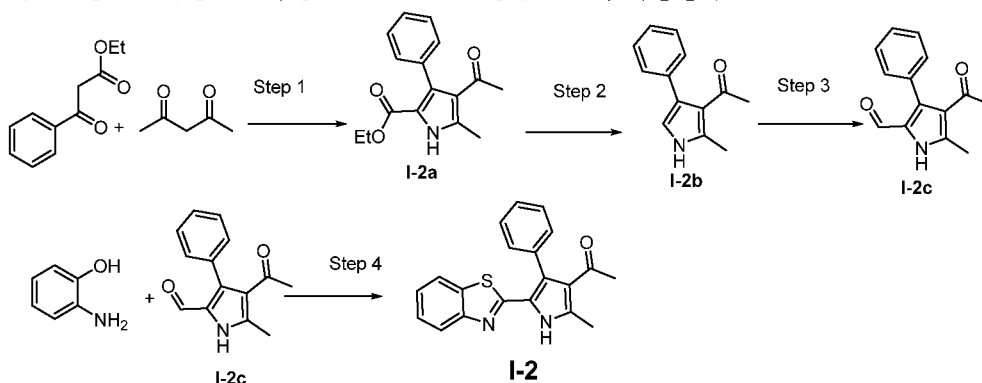
离(乙酸乙酯:石油醚=1:5),得白色固体 283 mg,产率 80.2%。MS m/s (ESI) $[M+H]^+$: 186.2。

第四步: 2-(5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (I-1)

将 5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-1c) 250 mg (1.35 mmol)、邻苯二胺 175 mg (1.62 mmol)、焦亚硫酸钠 24 mg (0.10 mmol)、无水乙醇 20 mL 依次加入到 50 mL 二颈瓶中,氮气保护,90 °C 加热 5 h, TLC 检测反应结束。冷却,将反应液倒入 100 mL 水中,用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,合并有机相,100 mL 饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,静置。过滤,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚=1:1),得淡黄色固体 133 mg,收率 36.10%。MS m/s (ESI) $[M+H]^+$: 247.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 7.29 - 7.31 (m, 3H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 1.86 (s, 3H)。

实施例 2

2-(4-乙基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (I-2)



第一步: 乙基 4-乙基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-羧酸酯 (I-2a)

将乙酰乙酸乙酯 14.40 g (75.04 mmol)、冰醋酸 20 mL 依次加入到 250 mL 茄形瓶中,冰浴冷却,加入亚硝酸钠 5.59 g (81.04 mmol) 的水溶液 20 mL,室温反应 8 h, TLC 检测反应结束。将锌粉 9.81 g (150.08 mmol)、乙酰丙酮 7.51 g (75.04 mmol) 依次加入反应液中,60 °C 加热 1 h, TLC 检测反应结束。冷却,将反应液缓慢倒入 200 mL 冰水中,用二氯甲烷(100 mL×3)萃取,收集有机相,200 mL 饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,静置。过滤,减压蒸除溶剂,以 C 体系通过硅胶柱层析分离纯化得白色固体 15.17 g,产率 74.68%。MS m/s (ESI) $[M+H]^+$: 272.2。

第二步：1-(2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-2b)

将化合物乙基 4-乙基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-羧酸酯 (1-2a) 13 g (47.79 mmol)、氢氧化钾 13.41 g (238.95 mmol)、乙二醇 40 mL 依次加入到 100 mL 茄形瓶中，140°C 加热 1 h，TLC 检测反应结束。冷却，将反应液缓慢倒入 200 mL 冰水中，用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取，收集有机相，200 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，静置。过滤，减压蒸除溶剂，以 C 体系通过硅胶柱层析分离纯化得白色固体 8.30 g，产率 87.3%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 200.1。

第三步：4-乙基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (1-2c)

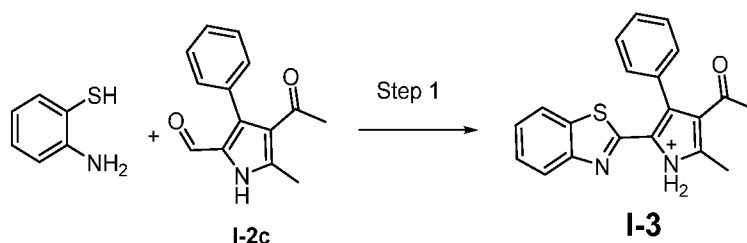
将化合物 1-(2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-2b) 2.90 g (14.58 mmol)、DMF 20 mL 依次加入到 100 mL 茄形瓶中，冰浴冷却，加入三氯氧磷 3 mL (14.58 mmol)，室温反应 2 h，TLC 检测反应结束。冰浴冷却，加入醋酸钾 7.15 g (72.90 mmol) 的水溶液 10 mL，105°C 加热 2 h，TLC 检测反应结束。冷却，将反应液缓慢倒入 100 mL 冰水中，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，收集有机相，100 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，静置。过滤，减压蒸除溶剂，以 C 体系通过硅胶柱层析分离纯化得白色固体 2.74 g，产率 67.81%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 228.3。

第四步：1-(5-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-2)

将 4-乙基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (1-2c) 200 mg (0.88 mmol)、邻氨基苯酚 115 mg (1.05 mmol)、焦亚硫酸钠 19 mg (0.10 mmol)、无水乙醇 20 mL 依次加入到 50 mL 二颈瓶中，氮气保护，90 °C 加热 5 h，TLC 检测反应结束。冷却，将反应液倒入 100 mL 水中，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合并有机相，100 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，静置。过滤，减压蒸除溶剂，以 C 体系通过硅胶柱层析分离纯化得白色固体 122 mg，收率 44.17%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 317.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.85 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 7.26 - 7.28 (m, 3H), 7.06 - 7.15 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

实施例 3

1-(5-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-3)

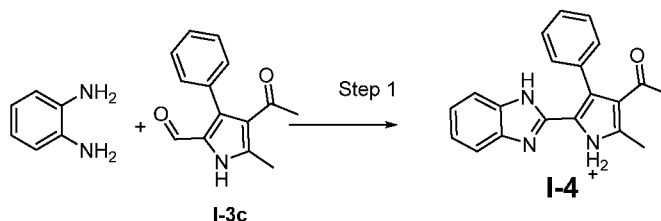


第一步：1-(5-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-3)

将 4-乙基-5-甲基-3-苯基-1H-吡咯-2-甲醛 (I-2c) 140 mg (0.5 mmol)、2-氨基苯硫醇 68 mg (0.55 mmol)、焦亚硫酸钠 15 mg (0.08 mmol)、无水乙醇 20 mL 依次加入到 50 mL 二颈瓶中，氮气保护，90 °C 加热 5 h，TLC 检测反应结束。冷却至室温，将反应液倒入 100 mL 水中，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合并有机相，100 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，静置。过滤，减压蒸除溶剂，以 C 体系通过硅胶柱层析分离纯化得白色固体 84 mg，收率 51.31%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 333.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

实施例 4

1-(5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-4)



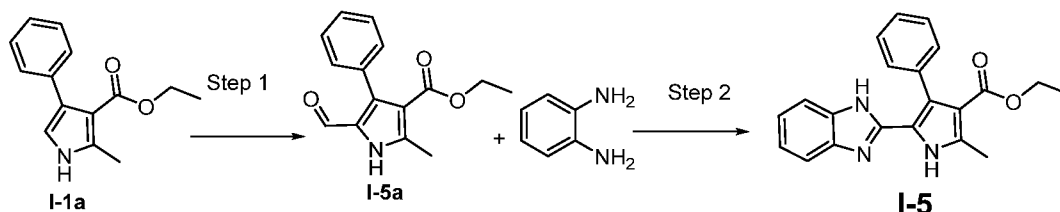
第一步：1-(5-(苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-4)

将 4-乙基-5-甲基-3-苯基-1H-吡咯-2-甲醛 (I-2c) 140 mg (0.5 mmol)、邻苯二胺 60 mg (0.55 mmol)、焦亚硫酸钠 15 mg (0.08 mmol)、无水乙醇 20 mL 依次加入到 50 mL 二颈瓶中，氮气保护，90 °C 加热 5 h，TLC 检测反应结束。冷却，将反应液倒入 100 mL 水中，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合并有机相，100 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，静置。过滤，减压蒸除溶剂，以 C 体系通过硅胶柱层析分离纯化得白色固体 51 mg，收率 32.75%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 316.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.55 (d,

$J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 7.39 - 7.45 (m, 3H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)。

实施例 5

乙基 5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸酯 (I-5)



第一步：2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 (I-5a)

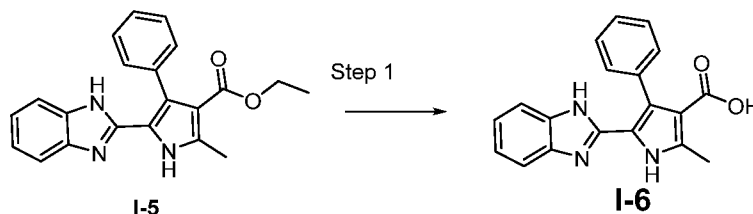
其制备方法与实施 1 中第三步：5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-1c) 制备类似，以 2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 (I-1a) 原料，投料量为 3 g (13.10 mmol)，最终纯化获得白色固体 2.66 g，产率为 79.33%。MS m/s (ESI) $[M+H]^+$: 257.3。

第二步：乙基 5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸酯 (I-5)

其制备方法与实施 1 中第四步：2-(5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (I-1) 制备类似，以 2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 (I-1a) 和邻苯二胺原料，投料量为 150 mg (0.58 mmol)，最终纯化获得白色固体 103 mg，产率为 51.10%。MS m/s (ESI) $[M+H]^+$: 346.2。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.87 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.45 - 7.45 (m, 6H), 7.16 (dd, $J = 5.9, 3.1 \text{ Hz}$, 3H), 4.07 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H)。

实施例 6

5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸 (I-6)

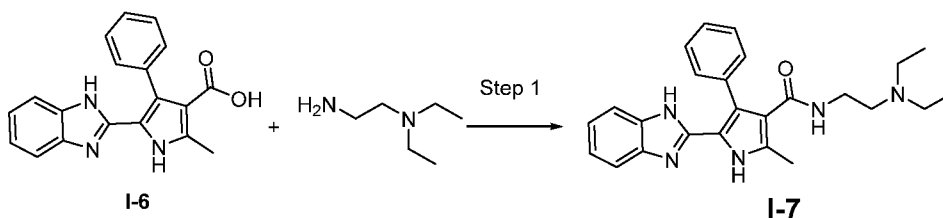


将乙基 5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸酯 (I-5)

500 mg (1.45 mmol) 用 10 mL 的甲醇溶解，室温搅拌，随后加入 4 mL 的 2 mmol/mL 的氢氧化钠水溶液。TLC 检测反应结束，用稀盐酸将反应液调至中性或者弱酸性。将反应液倒入 100 mL 水中，用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并有机相，100 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，静置。过滤，减压蒸除溶剂，用硅胶柱柱色谱法以 A 体系纯化获得白色固体到白色固体 372 mg，收率 81.46%。MS m/s (ESI) $[M+H]^+$: 318.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.75 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 3H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 1.36 (s, 3H)。

实施例 7

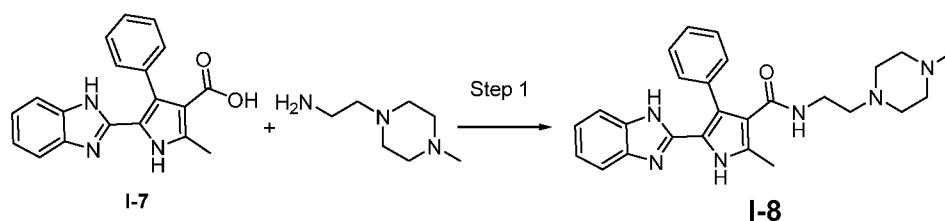
5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N*-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (I-7)



称取 I-6 的 80 mg (0.25 mmol) 置于 100 mL 单口瓶中，用 15 mL 无水 DMF 溶解，冰水浴搅拌，分别加入 HATU 140 mg (0.375 mmol) 和 DIPEA 60 μL (0.375 mmol)，30 mins 后加入 *N,N*-二乙基乙二胺 30 mg (0.25 mmol)，室温搅拌 4 h，TLC 检测反应完全，反应液缓慢倾入水中 (100 mL)，用 EA (4×100 mL) 萃取合并，有机层用饱和食盐水洗涤，Mg₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系获得白色固体 58 mg，收率 55.8%。MS m/s (ESI) $[M+H]^+$: 416.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.32 (m, 3H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 3.40 - 3.03 (m, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.99 - 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

实施例 8

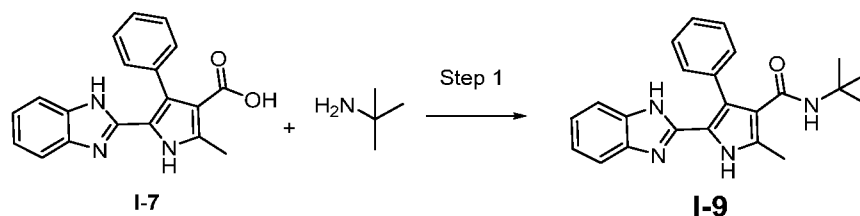
5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-*N*-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (I-8)



其制备方法与实施 7: 5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N*-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (I-7) 的制备类似, 以 5-(*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸 (I-6) 和 4-甲基-1-哌嗪乙胺为原料, 投料量 I-6 为 80 mg (0.25 mmol), 最终用快速纯化制备液相的 ^{18}C 键合相分离柱以 F 洗脱体系获得白色固体 46 mg, 收率 42.3%。MS m/s (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 443.3。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.15 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.21 - 7.32 (m, 3H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.28 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

实施例 9

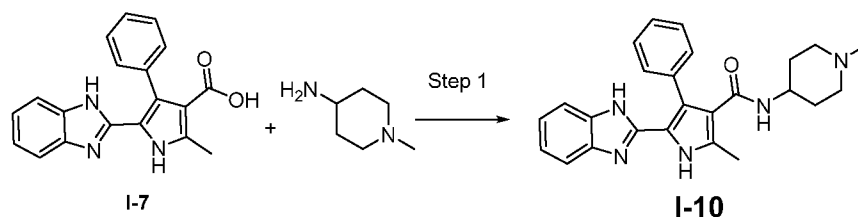
5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N*-(叔丁基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (I-9)



其制备方法与实施 7: 5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N*-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (I-7) 的制备类似, 以 5-(*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸 (I-6) 和叔丁胺为原料, 投料量 I-6 为 80 mg (0.25 mmol), 最终用快速纯化制备液相的 ^{18}C 键合相分离柱以 F 洗脱体系获得白色固体 50 mg, 收率 53.9%。MS m/s (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 373.2。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.05 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

实施例 10

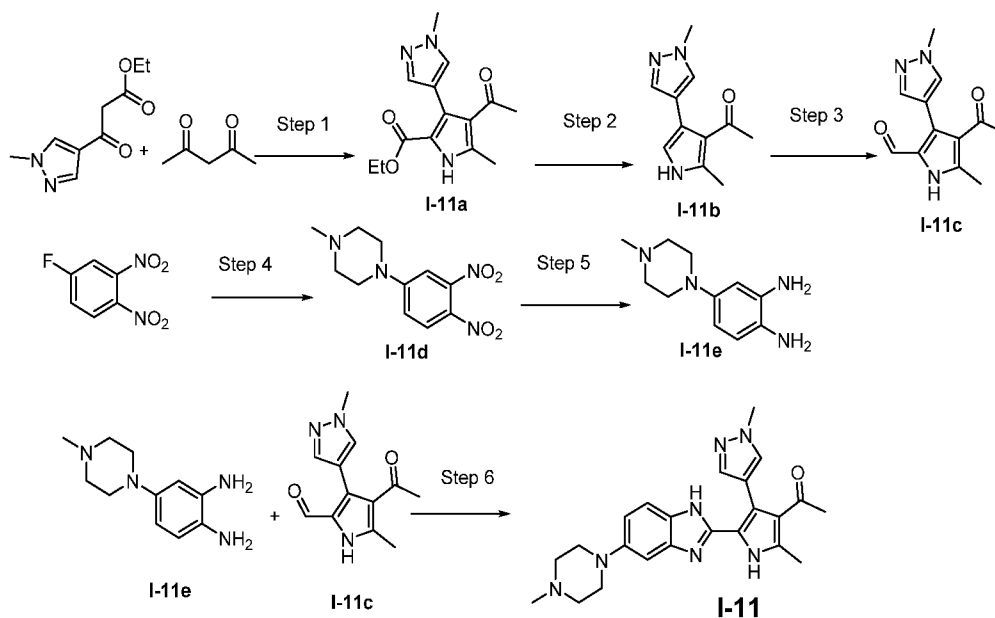
5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (I-10)



制备方法与实施 7: 5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N*-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (I-7) 的制备类似, 以 5-(*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸 (I-6) 和 1-甲基哌啶-4-胺为原料, 投料量 I-6 为 100 mg (0.32 mmol), 最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系获得白色固体 74 mg, 收率 57.2%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 414.2。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.10 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.39 (m, 5H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 2H)。

实施例 11

1-(2-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-11)



第一步：4-乙酰基-5-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-羧酸乙酯 (I-11a)

其制备方法与实施2第一步：4-乙基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-羧酸乙酯 (I-2a) 的制备类似，以3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯和乙酰丙酮为原料，投料量为800 mg (4.01 mmol)，最终获得白色固体900 mg，收率82.6%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 276.2。

第二步：1-(2-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-11b)

其制备方法与实施2第二步：4-乙基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-羧酸乙酯 (I-2a) 的制备类似，以4-乙酰基-5-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-羧酸乙酯 (I-11a) 为原料，投料量为850 mg (3.10 mmol)，最终获得白色固体489 mg，收率77.8%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 204.3。

第三步：4-乙酰基-5-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-11c)

其制备方法与第三步：4-乙基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-2c) 的制备类似，以1-(2-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-11b) 为原料，投料量为450 mg (2.22 mmol)，最终获得白色固体437 mg，收率85.4%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 232.1。

第四步：1-(3,4-二硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (I-11d)

称取3,4-二硝基氟苯的800 mg (4.30 mmol) 置于100 mL厚壁封管中，用15 mL无水DMF溶解，加入*N*-甲基哌嗪714 mL (6.45 mmol)和碳酸钾1.18 g (8.60 mmol)，搅拌加热100 °C 4 h，TLC检测反应完全，反应液缓慢倾入水中(200 mL)，用EA (4×200 mL)，有机层用饱和食盐水洗涤，Mg₂SO₄干燥，过滤浓缩，用75%重结晶黄色粗品1.08 g，收率94.1%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 267.1。

第五步：4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e)

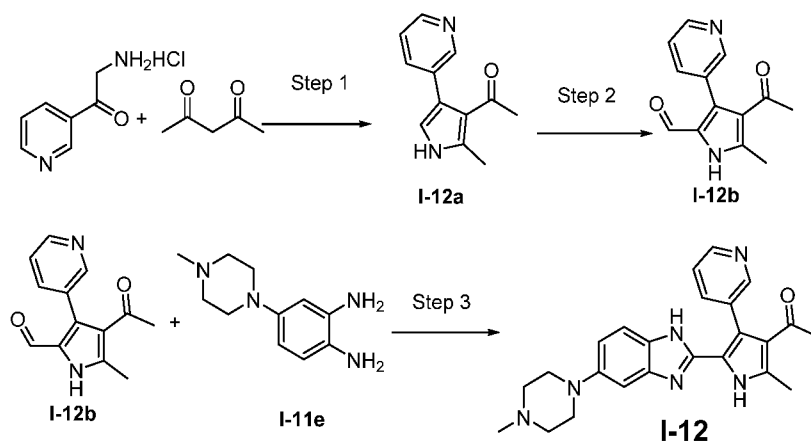
称取1-(3,4-二硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (I-11d) 200 mg (4.30 mmol) 置于100 mL厚壁封管中，加入100 mg的10% Pd/C，用25 mL乙醇溶解，氢气气囊抽排3次，室温搅拌5 h，TLC检测反应完全，硅藻土过滤浓缩，获得粗品黑色油状体194 mg。

第六步：1-(2-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-11)

其制备方法与第四步：2-(5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1-1)的制备类似，以4-乙酰基-5-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲醛(1-11c)和4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺(1-11e)为原料，投料量1-11c为100 mg (0.43 mmol)，最终用快速纯化制备液相的¹⁸C键合相分离柱以F洗脱体系分离纯化获得白色固体110 mg，收率61.7%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 418.3。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.59 (s, 4H), 2.42 (s, 6H), 1.75 (s, 3H)。

实施例 12

1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(吡啶-3-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-12)



第一步：1-(2-甲基-4-(吡啶-3-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-12a)

将氨基-3-吡啶基乙基酮(1g, 5.79 mmol)和乙酰基乙酸乙酯(0.713 mL, 6.95 mmol)在无水乙醇(40 mL)的条件下 90 °C加热搅拌 5 小时，TLC 检查反应完全，冷却至室温，减压蒸馏浓缩后，加入 100 mL 水，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，过滤用减压浓缩，用硅胶柱色谱法以C体系纯化获得白色固体 1-1a(852 mg, 4.26 mmol)，收率:73.5%。MS m/s (ESI): 201.2 [M+H]⁺。

第二步：1-(2-甲基-4-(吡啶-3-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (1-12b)

其制备方法与实施例 2 第三步：4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-甲醛

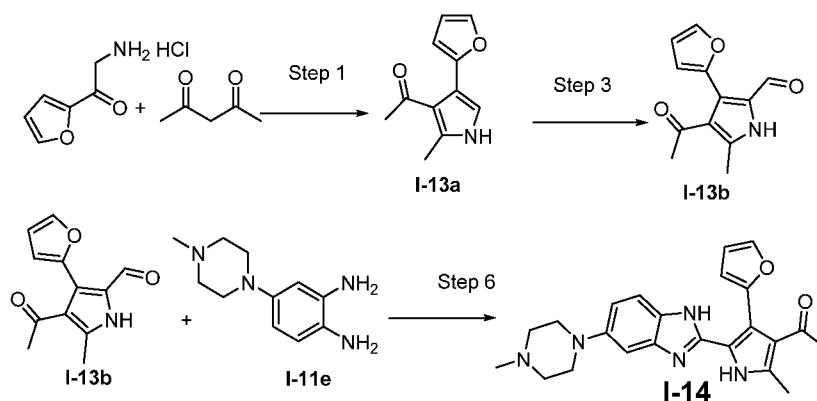
(I-2c) 的制备类似, I-12a 为原料, 投料量为 800 mg (4.00 mmol), 最终获得白色固体 769 mg, 收率 84.33 %。MS m/s (ESI): 228.3 [M+H]⁺。

第三步: 1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-12)

其制备方法与实施例 1 第四步: I-1 的制备类似, 以 I-12b 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e) 为原料, 投料量 I-12b 为 200 mg (0.87 mmol), 最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 89 mg, 收率 24.7 %。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 415.3。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 7.37 (dd, J = 7.2, 3.0 Hz, 2H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 3.19 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)。

实施例 13

1-(4-(呋喃-3-基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-13)



第一步: 1-(2-甲基-4-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-13a)

其制备方法与实施例 12 第一步: I-12a 的制备类似, 2-氨基-1-(呋喃-2-基)乙-1-酮和乙酰丙酮为原料, 其中投料量 2-氨基-1-(呋喃-2-基)乙-1-酮盐酸盐为为原料, 投料量为 500 mg (3.09 mmol), 最终获得白色固体 293 mg, 收率 50.2 %。MS m/s (ESI): 190.3 [M+H]⁺。

第二步: 4-乙酰基-3-(呋喃-2-基)-5-甲基-1H-吡咯甲醛 (I-13b)

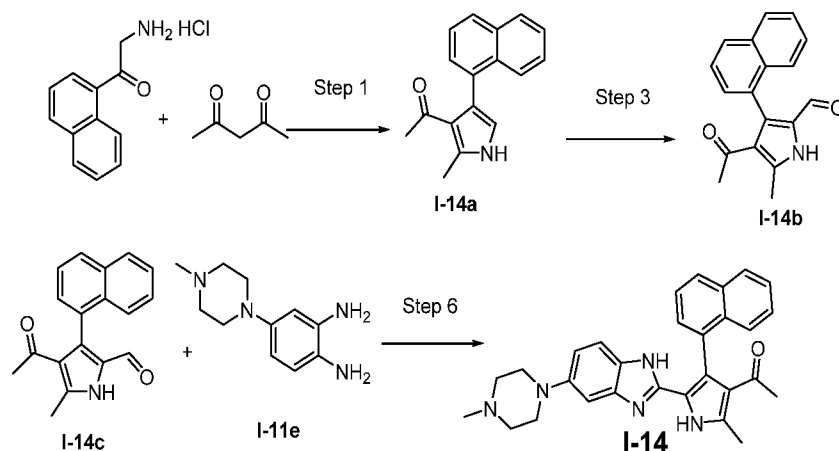
其制备方法与实施例 2 第三步：4-乙基-5-甲基-3-苯基-1H-吡咯-2-甲醛 (I-2c) 的制备类似，I-12a 为原料，投料量为 250 mg (1.32 mmol)，最终获得白色固体 240mg，收率 83.8 %。MS m/s (ESI)：228.3 [M+H]⁺。

第三步：1-(4-(咪喃-3-基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-13)

其制备方法与实施例 1 第四步：I-1 的制备类似，以 I-13b 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e) 为原料，投料量 I-13b 为 200 mg (0.90 mmol)，最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 110 mg，收率 30.1 %。MS m/s (ESI)：404.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 7.37 (dd, J = 7.2, 3.0 Hz, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

实施例 14

1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-14)



第一步：1-(2-甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-14a)

其制备方法与实施例 12 第一步：I-12a 的制备类似，2-氨基-1-(咪喃-2-基)乙-1-酮和乙酰丙酮为原料，其中投料量 2-氨基-1-(咪喃-2-基)乙-1-酮盐酸盐为为原料，投料量为 500 mg (2.26 mmol)，最终获得白色固体 408 mg，收率 72.7 %。MS m/s (ESI)：250.3 [M+H]⁺。

第二步：4-乙酰基-5-甲基-3-(萘-1-基)-1H-吡咯-2-甲醛 (I-14b)

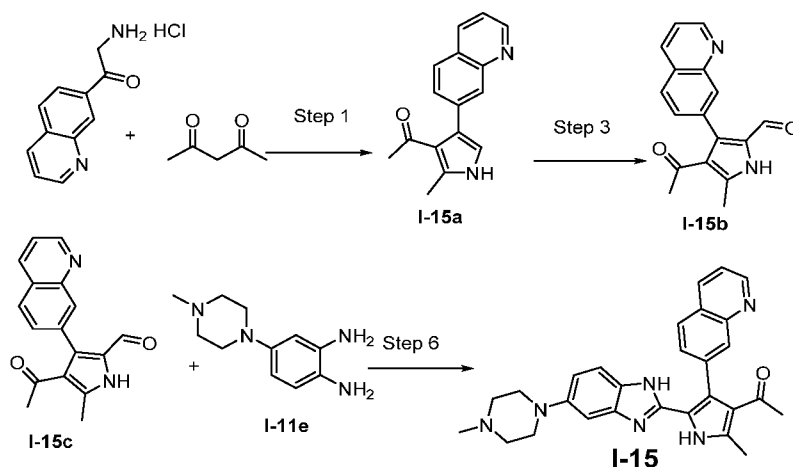
其制备方法与实施例 2 第三步：4-乙基-5-甲基-3-苯基-1H-吡咯-2-甲醛 (I-2c) 的制备类似，I-14a 为原料，投料量为 350 mg (1.40 mmol)，最终获得白色固体 260mg，收率 66.9 %。MS m/s (ESI)：278.3 [M+H]⁺。

第三步：1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-14)

其制备方法与实施例 1 第四步：I-1 的制备类似，以 I-14b 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e) 为原料，投料量 I-13b 为 200 mg (0.72 mmol)，最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 61 mg，收率 18.5 %。MS m/s (ESI)：464.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.84 - 8.66 (m, 2H), 8.14 - 8.06 (m, 4H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 7.37 (dd, J = 7.2, 3.0 Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。

实施例 15

1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(喹啉-7-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-15)



第一步：1-(2-甲基-4-(喹啉-7-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-15a)

其制备方法与实施例 12 第一步：I-12a 的制备类似，2-氨基-1-(咪唑-2-基)乙-1-酮和乙酰丙酮为原料，其中投料量 2-氨基-1-(咪唑-2-基)乙-1-酮盐酸盐为为原料，投料量为 500 mg (2.25 mmol)，最终获得白色固体 366 mg，收率 65.2 %。MS m/s (ESI)：251.3 [M+H]⁺。

第二步：4-乙酰基-5-甲基-3-(喹啉-7-基)-1H-吡咯-2-甲醛 (I-15b)

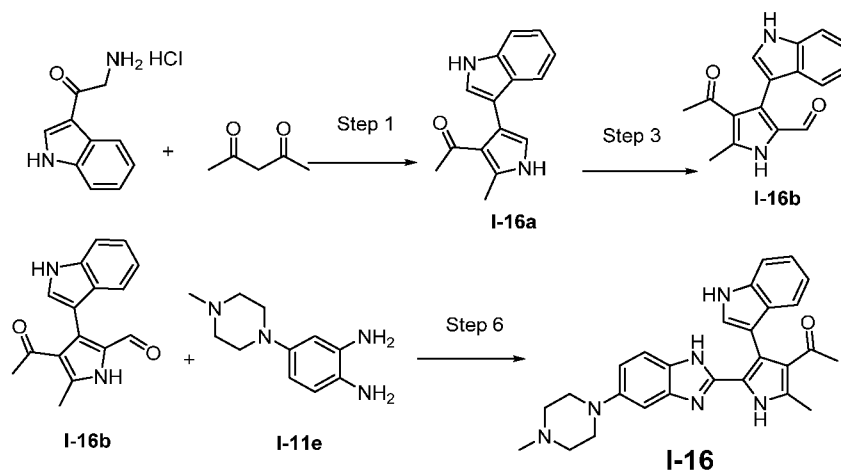
其制备方法与实施例 2 第三步：4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1H-吡咯-2-甲醛 (I-2c) 的制备类似，I-15a 为原料，投料量为 350 mg (1.40 mmol)，最终获得白色固体 210 mg，收率 54.2 %。MS m/s (ESI)：279.3 [M+H]⁺。

第三步：1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(喹啉-7-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-15)

其制备方法与实施例 1 第四步：I-1 的制备类似，以 I-15b 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e) 为原料，投料量 I-15b 为 200 mg (0.71 mmol)，最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 72 mg，收率 21.6 %。MS m/s (ESI)：464.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.84 - 8.66 (m, 2H), 8.14 - 8.06 (m, 3H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 7.35 (dd, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。

实施例 16

1-(4-(1H-吡啶-6-基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-16)



第一步：1-(4-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-16a)

其制备方法与实施例 12 第一步：I-12a 的制备类似，2-氨基-1-(1H-吡啶-3-基)乙-1-酮盐酸盐和乙酰丙酮为原料，其中投料量 2-氨基-1-(吡啶-2-基)乙-1-酮盐酸盐为为原料，投料量为 800 mg (2.55 mmol)，最终获得白色固体 366 mg，收率 63.1 %。MS m/s (ESI)：239.3 [M+H]⁺。

第二步：4-乙酰基-3-(1*H*咪唑-3-基)-5-甲基-1*H*吡咯-2-甲醛 (I-16b)

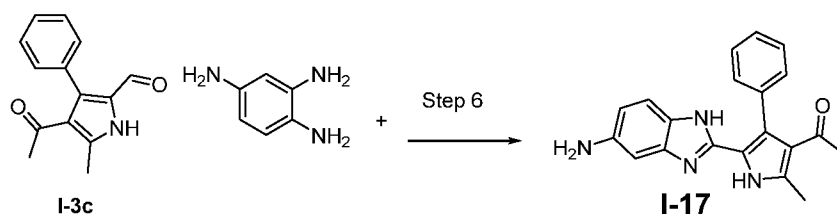
其制备方法与实施例 2 第三步：4-乙基-5-甲基-3-苯基-1*H*吡咯-2-甲醛 (I-2c) 的制备类似，I-16a 为原料，投料量为 350 mg (1.47 mmol)，最终获得白色固体 194 mg，收率 49.8 %。MS *m/s* (ESI)：267.3 [M+H]⁺。

第三步：1-(4-(1*H*咪唑-3-基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯吡啶-3-基)乙-1-酮 (I-16)

其制备方法与实施例 1 第四步：I-1 的制备类似，以 I-16b 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e) 为原料，投料量 I-16b 为 150 mg (0.56 mmol)，最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 84 mg，收率 33.2 %。MS *m/s* (ESI)：453.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.34 - 8.16 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 7.35 (dd, *J* = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。

实施例 17

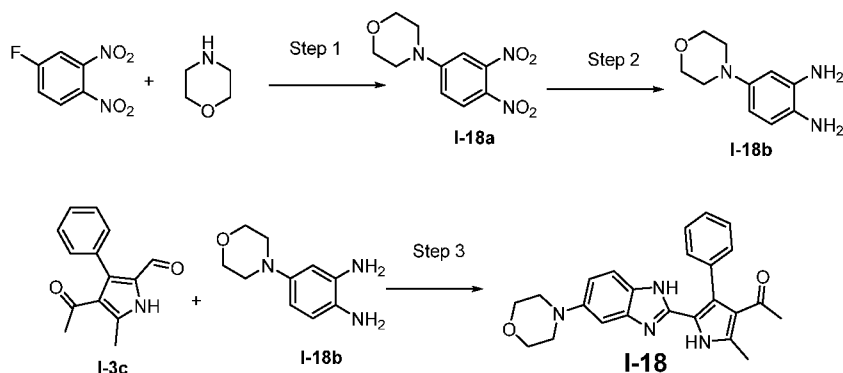
1-(5-(5-氨基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-17)



其制备方法与实施例 1 第四步：I-1 的制备类似，以 I-3c 和 1,2,4-三苯胺 (I-3c) 为原料，投料量 I-3c 为 200 mg (1.10 mmol)，最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 129 mg，收率 35.7 %。MS *m/s* (ESI)：331.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.04 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.50 - 7.26 (m, 6H), 6.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)。

实施例 18

1-(2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-苯基-1*H*吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-18)



第一步：1-(3,4-二硝基苯基)-4-吗啉 (I-18a)

称取 3,4-二硝基氟苯的 800 mg (4.30 mmol) 置于 100 mL 厚壁封管中，用 15 mL 无水 DMF 溶解，加入吗啉 0.428 mL (5.16 mmol) 和碳酸钾 1.18 g (8.60 mmol)，搅拌加热 100 °C 4 h，TLC 检测反应完全，反应液缓慢倾入水中 (100 mL)，用 EA (4×100 mL)，有机层用饱和食盐水洗涤，Mg₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，用 75% 重结晶黄色粗品 0.95 g，收率 91.6 %。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 254.1。

第二步：4-(4-吗啉-1-基)苯-1,2-二胺 (I-18b)

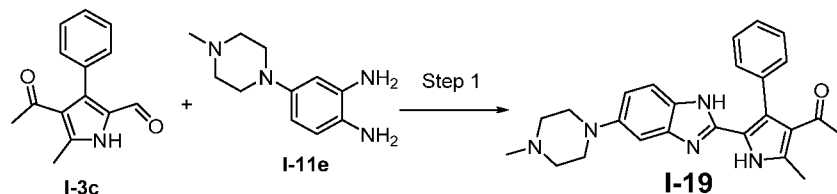
称取 4-(4-吗啉-1-基)苯-1,2-二胺 (I-18b) 800 mg (3.16 mmol) 置于 100 mL 厚壁封管中，加入 100 mg 的 10 % Pd/C，用 25 mL 乙醇溶解，氢气气囊抽排 3 次，室温搅拌 5 h，TLC 检测反应完全，硅藻土过滤浓缩，获得粗品黑色油状体。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 193.1。

第三步：1-(2-甲基-5-(5-吗啉基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-苯基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-18)

其制备方法与第四步：2-(5-甲基-3-苯基-1H-吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑 (I-1) 的制备类似，以 I-3c 和 4-(4-吗啉-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e) 为原料，投料量 I-3c 为 150 mg (0.65 mmol)，最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 100 mg，收率 37.8 %。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 401.3。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 10.88 - 10.40 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.03 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)。

实施例 19

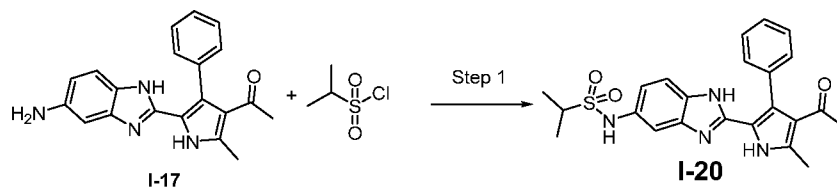
1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-19)



其制备方法与第四步:2-(5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (I-1) 的制备类似, 以 I-3c 和 4-(4-*N*-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e) 为原料, 投料量 I-3c 为 150 mg (0.65 mmol), 最终用快速纯化制备液相的 ^{18}C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 138 mg, 收率 50.8%。MS m/s (ESI) $[M+H]^+$: 414.3。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.16 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.35 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 2H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 3.09 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.59 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

实施例 20

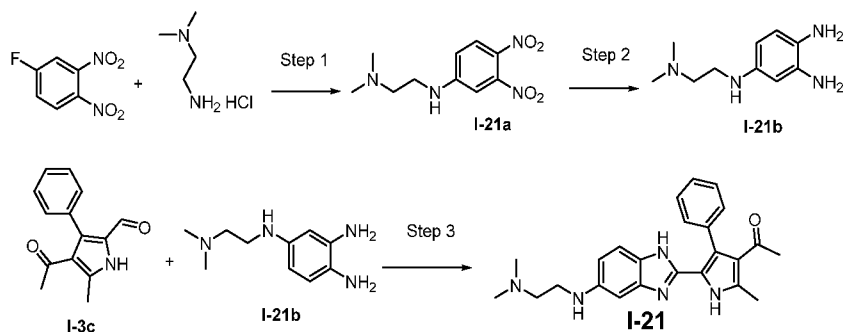
N-(2-(4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)丙烷-2-磺酰胺 (I-20)



将 I-17 (100 mg, 0.30 mmol) 和异丙基磺酰氯 (47 mg, 33 mmol) 置于 100 mL 的圆底烧瓶中, 用 20 mL 的二氯甲烷溶解, 加 0.5 mL 的吡啶, 室温搅拌过夜。TLC 检查反应完全, 减压蒸馏浓缩后, 用硅胶柱柱色谱法以 C 体系纯化获得白色固体 105 mg, 产率: 79.8%。MS m/s (ESI) $[M+H]^+$: 437.2。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.18 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.03 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.10 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

实施例 21

1-(5-(5 - ((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-21)



第一步：*N*-(3,4-二硝基苯基)-*N,N*-二甲乙基-1,2-二胺 (I-21a)

称取 3,4-二硝基氟苯的 800 mg (4.30 mmol) 置于 100 mL 厚壁封管中, 用 15 mL 无水 DMF 溶解, 加入 *N,N*-二甲乙基-1,2-二胺盐酸盐 (800 mg, 6.45 mmol) 和碳酸钾 1.18 g (8.60 mmol), 搅拌加热 100 °C 4 h, TLC 检测反应完全, 反应液缓慢倾入水中 (100 mL), 用 EA (4×100 mL), 有机层用饱和食盐水洗涤, Mg₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 用 75% 重结晶黄色粗品 0.95 g, 收率 93.4%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 255.1。

第二步：*N*-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基-1,2,4-三胺 (I-21b)

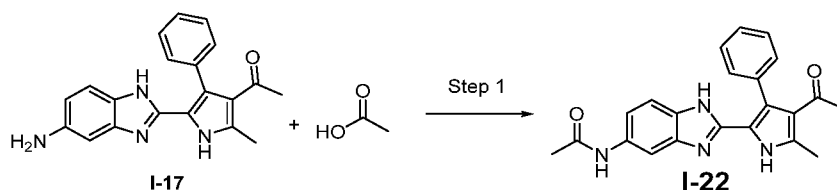
称取 *N*-(3,4-二硝基苯基)-*N,N*-二甲乙基-1,2-二胺 (I-21a) 800 mg (3.15 mmol) 置于 100 mL 厚壁封管中, 加入 100 mg 的 10% Pd/C, 用 25 mL 乙醇溶解, 氢气气囊抽排 3 次, 室温搅拌 5 h, TLC 检测反应完全, 硅藻土过滤浓缩, 获得粗品黑色油状体。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 193.1。

第三步：1-(5-(5 - ((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-21)

其制备方法与第四步: 2-(5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (I-1) 的制备类似, 以 I-3c 和 I-21b 为原料, 投料量 I-3c 为 150 mg (0.66 mmol), 最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 65 mg, 收率 24.9%。MS m/s (ESI) [M+H]⁺: 402.3。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 7.35 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.39 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 5H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)。

实施例 22

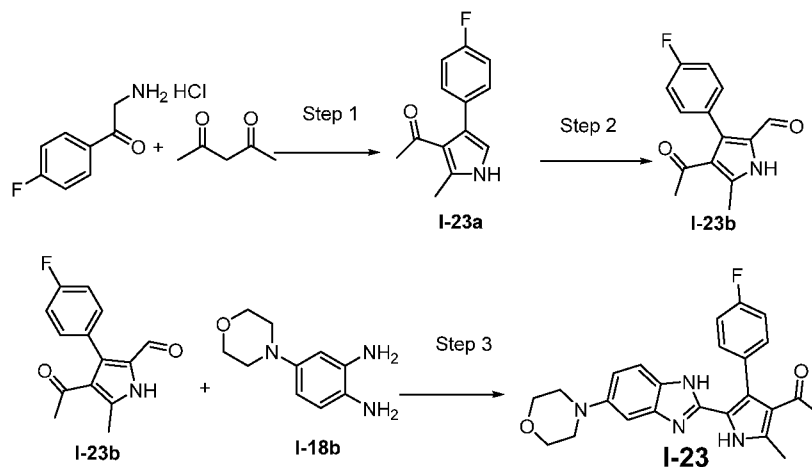
N-(2-(4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙酰胺
(I-22)



其制备方法与实施 7: 5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N*-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (I-7) 的制备类似, I-17 和乙酸为原料, 投料量 I-17 为 100 mg (0.30 mmol), 最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系获得白色固体 88 mg, 收率 78.5%。MS *m/s* (ESI) [M+H]⁺: 373.3。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.04 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 7.35 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

实施例 23

1-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-23)



第一步: 1-(4-(1*H*-吡唑-3-基)-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-23a)

第二步: 4-乙酰基-3-(1*H*-吡唑-3-基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-23b)

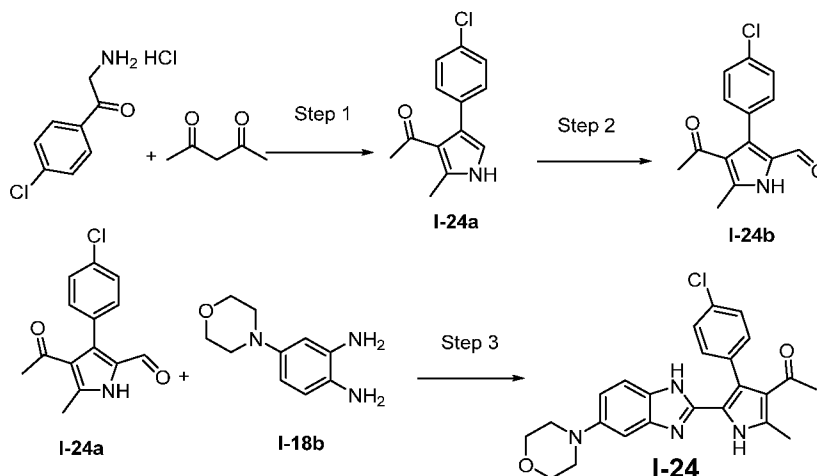
其制备方法与实施例2第二、三步1-2c的制备类似,2-氨基-1-(4-氟苯基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料,投料量为500 mg (2.64 mmol),最终获得白色固体200 mg,两步收率31.3%。MS m/s (ESI): 246.3 [M+H]⁺。

第三步:1-(4-(1*H*-咪唑-3-基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯吡啶-3-基)乙-1-酮 (I-23)

其制备方法与实施例1第四步:1-1的制备类似,以I-23b和4-(4-吗啉-1-基)苯-1,2-二胺(I-18b)为原料,投料量I-23b为150 mg (0.61 mmol),最终用快速纯化制备液相的¹⁸C键合相分离柱以F洗脱体系分离纯化获得白色固体88 mg,收率34.6%。MS m/s (ESI): 419.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.48 - 7.18 (m, 5H), 7.04 - 6.80 (m, 2H), 3.74 (q, *J* = 4.2 Hz, 4H), 3.18 - 2.92 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

实施例24

1-(4-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-24)



第一步:1-(4-(4-氯苯基)-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-24a)

第二步:4-乙酰基-3-(4-氯苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-24b)

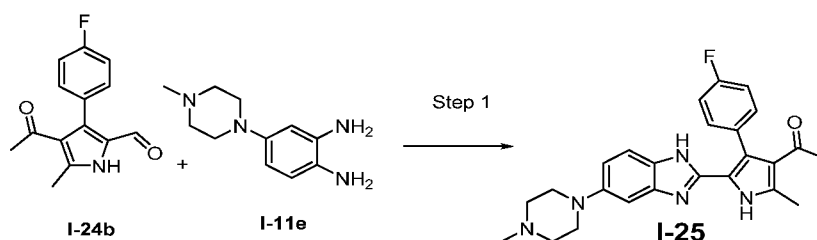
其制备方法与实施例2第二、三步1-2c的制备类似,2-氨基-1-(4-氯苯基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料,投料量为500 mg (2.43 mmol),最终获得白色固体264 mg,两步收率41.6%。MS m/s (ESI): 262.3 [M+H]⁺。

第三步：1-(4-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-24)

其制备方法与实施例 1 第四步：I-1 的制备类似，以 I-24b 和 4-(4-吗啉-1-基)苯-1,2-二胺 (I-18b) 为原料，投料量 I-23b 为 150 mg (0.61 mmol)，最终用快速纯化制备液相的 ^{18}C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 93 mg，收率 37.5 %。MS *m/s* (ESI)：435.3 [M+H]⁺。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.43 - 7.23 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.75 (dd, *J* = 6.0, 3.4 Hz, 4H), 3.06 (q, *J* = 5.3, 4.8 Hz, 4H), 2.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 25

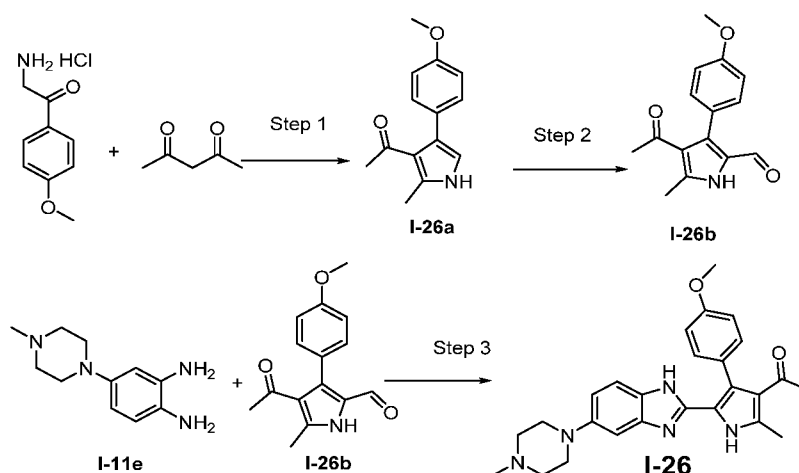
1-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-25)



其制备方法与实施例 1 第四步：I-1 的制备类似，以 I-24b 和 4-(4-*N*-哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e) 为原料，投料量 I-24b 为 150 mg (0.61 mmol)，最终用快速纯化制备液相的 ^{18}C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 85 mg，收率 32.4 %。MS *m/s* (ESI)：432.3 [M+H]⁺。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.46 - 7.16 (m, 5H), 7.04 - 6.77 (m, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

实施例 26

1-(4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-26)



第一步: 1-(4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-26a)

第二步: 4-乙酰基-3-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-26b)

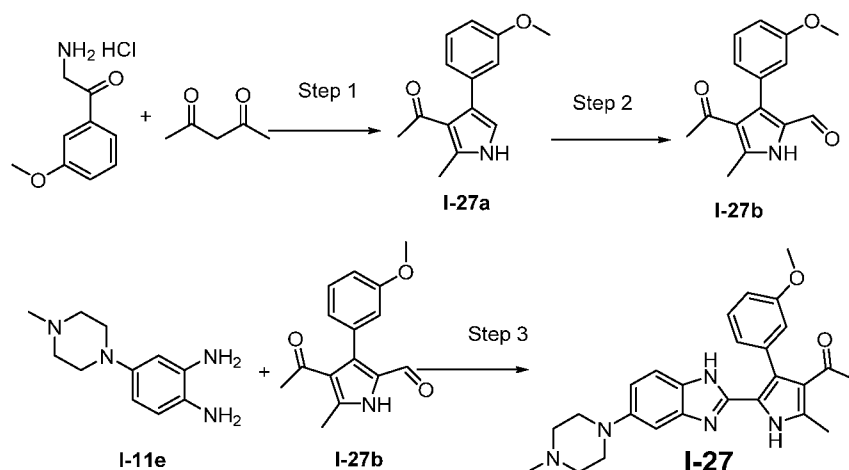
其制备方法与实施例 2 第二、三步 I-2c 的制备类似, 2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 500 mg (2.48 mmol), 最终获得白色固体 325 mg, 两步收率 51.0%。MS m/s (ESI): 258.3 [M+H]⁺。

第三步: 1-(4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-26)

其制备方法与实施例 1 第四步: I-1 的制备类似, 以 I-26b 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e) 为原料, 投料量 I-26b 为 150 mg (0.58 mmol), 最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 153 mg, 收率 59.3%。MS m/s (ESI): 444.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.10 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 2.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)。

实施例 27

1-(4-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-27)



第一步:1-(4-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-27a)

第二步:4-乙酰基-3-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-27b)

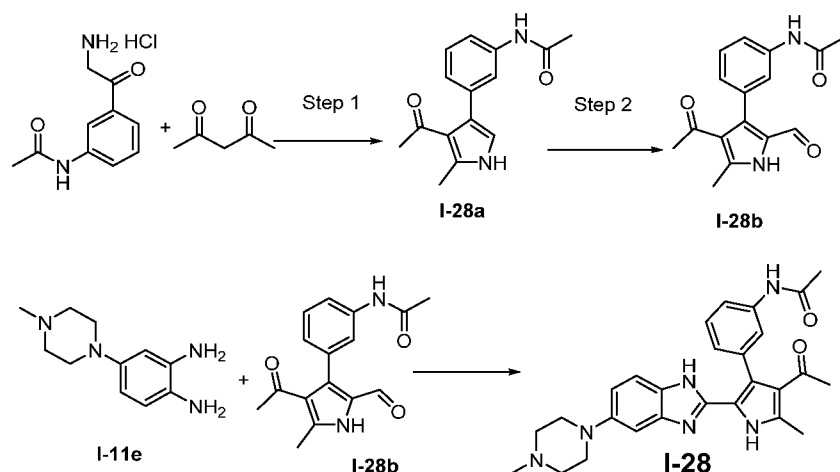
其制备方法与实施例2第二、三步I-2c的制备类似,2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料,投料量为500 mg (2.48 mmol),最终获得白色固体290 mg,两步收率46.8%。MS m/s (ESI): 258.3 [M+H]⁺。

第三步:1-(4-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-27)

其制备方法与实施例1第四步:I-1的制备类似,以I-27b和4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺(I-11e)为原料,投料量I-27b为150 mg (0.58 mmol),最终用快速纯化制备液相的¹⁸C键合相分离柱以F洗脱体系分离纯化获得白色固体153 mg,收率56.6%。MS m/s (ESI): 444.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.11 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

实施例28

N-(3-(4-乙酰基-5-甲基-2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)苯基)乙酰胺 (I-28)



第一步：*N*-(3-(4-乙酰基-5-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苯基)乙酰胺 (I-28a)

第二步：*N,N'*-(3-(4-乙酰基-2-甲酰基-5-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苯基)乙酰胺 (I-28b)

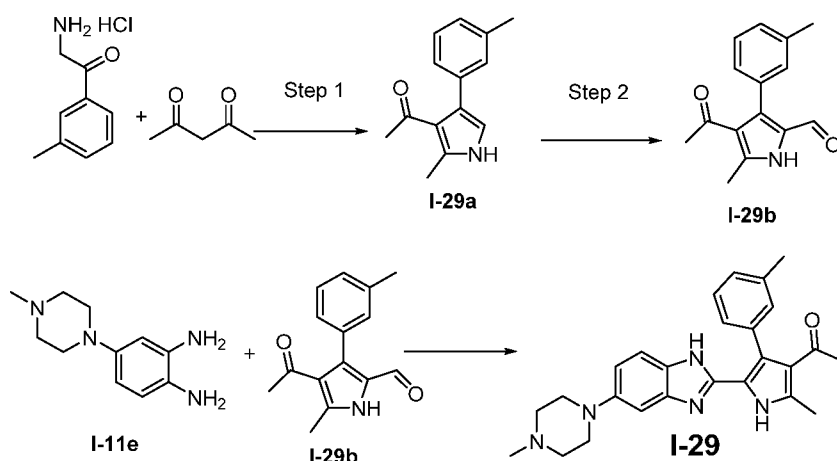
其制备方法与实施例 2 第二、三步 I-2c 的制备类似，2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料，投料量为 500 mg (2.19 mmol)，最终获得白色固体 280 mg，两步收率 45.3%。MS *m/s* (ESI): 285.3 [M+H]⁺。

第三步：*N*-(3-(4-乙酰基-5-甲基-2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)苯基)乙酰胺 (I-28)

其制备方法与实施例 1 第四步：I-1 的制备类似，以 I-28b 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e) 为原料，投料量 I-28b 为 150 mg (0.56 mmol)，最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 69 mg，收率 26.4%。MS *m/s* (ESI): 471.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 7.35 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.59 (s, *J* = 4.8, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

实施例 29

1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(间甲苯基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-29)



第一步：1-(2-甲基-4-(间甲苯基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-29a)

第二步：4-乙酰基-5-甲基-3-(间甲苯基)-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-29b)

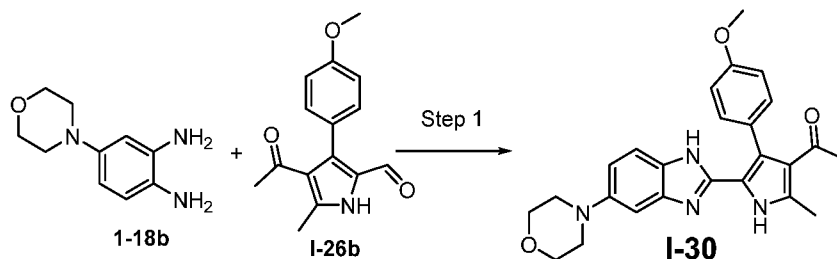
其制备方法与实施例 2 第二、三步 I-2c 的制备类似，2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮盐酸盐和乙酰丙酮为起始原料，投料量为 500 mg (2.69 mmol)，最终获得白色固体 349 mg，两步收率 53.8 %。MS *m/s* (ESI)：242.3 [M+H]⁺。

第三步：1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(间甲苯基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-29)

其制备方法与实施例 1 第四步：I-1 的制备类似，以 I-29b 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e) 为原料，投料量 I-29b 为 150 mg (0.62 mmol)，最终用快速纯化制备液相的 ¹⁸C 键合相分离柱以 F 洗脱体系分离纯化获得白色固体 69 mg，收率 33.5 %。MS *m/s* (ESI)：428.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.10 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 4.3 Hz, 4H), 2.54 (t, *J* = 4.3 Hz, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)。

实施例 30

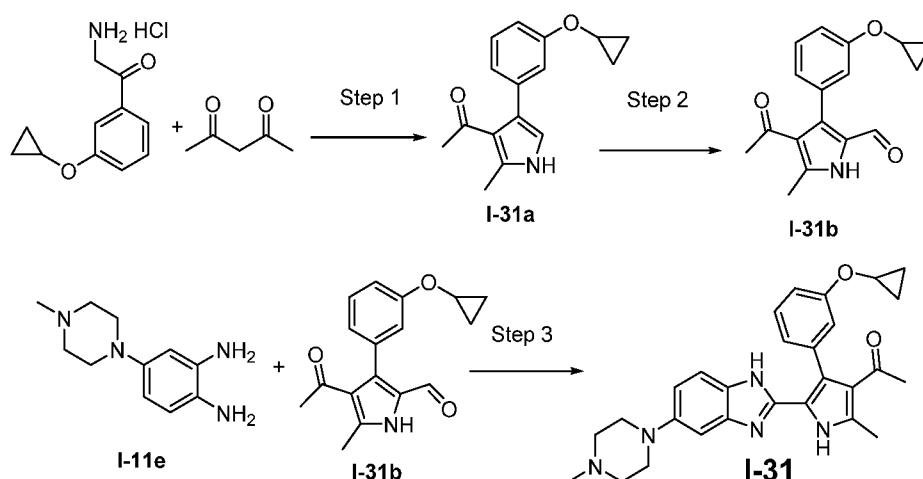
1-(4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-30)



其制备方法与实施例1第四步：I-1的制备类似，以I-29b和4-(4-吗啉-1-基)苯-1,2-二胺(I-11e)为原料，投料量I-26b为150 mg (0.62 mmol)，最终用快速纯化制备液相的¹⁸C键合相分离柱以F洗脱体系分离纯化获得白色固体69 mg，收率33.5%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.87 (dt, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.74 (q, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.03 (q, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)。

实施例31

1-(4-(3-环丙氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-31)



第一步：1-(4-(3-环丙氧基苯基)-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-31a)

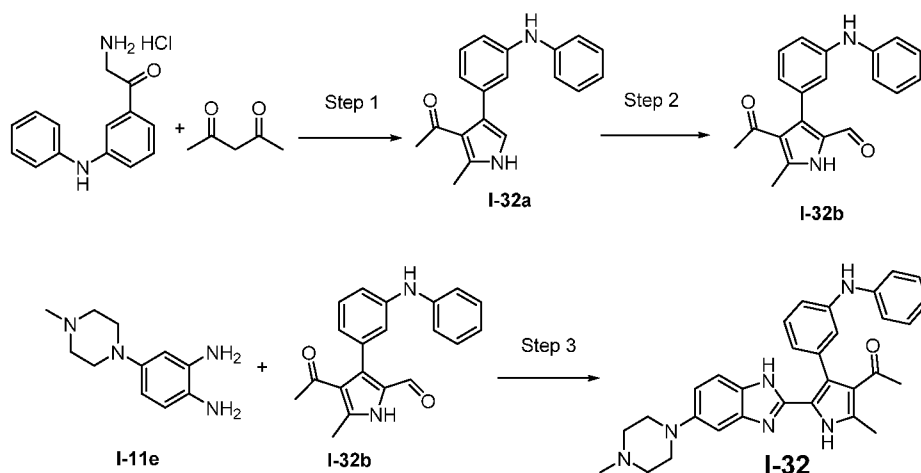
第二步：4-乙酰基-3-(3-环丙氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-31b)

其制备方法与实施例2第二、三步I-2c的制备类似，2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮盐酸盐和乙酰丙酮为起始原料，投料量为500 mg (2.20 mmol)，最终获得白色固体294 mg，两步收率47.4%。MS *m/z* (ESI): 284.3 [M+H]⁺。
第三步：1-(4-(3-环丙氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-31)

其制备方法与实施例1第四步：I-1的制备类似，以I-29b和4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺(I-11e)为原料，投料量I-31b为150 mg (0.53 mmol)，最终用快速纯化制备液相的¹⁸C键合相分离柱以F洗脱体系分离纯化获得白色固

体 54 mg, 收率 21.9%。MS m/s (ESI): 470.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.11 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.25 - 3.12 (m, *J* = 5.8 Hz, 5H), 2.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 0.65 - 0.59 (m, *J* = 2.8 Hz, 2H), 0.41 - 0.37 (m, *J* = 2.1 Hz, 2H)。

实施例 32



第一步: 1-(2-甲基-4-(3-(苯基氨基)苯基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-32a)

第二步: 4-乙酰基-5-甲基-3-(3-(苯基氨基)苯基)-1H-吡咯-2-甲醛 (I-32b)

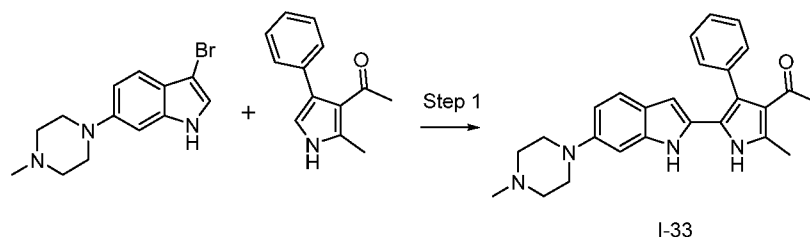
其制备方法与实施例 2 第二、三步 I-2c 的制备类似, 2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮盐酸盐和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 500 mg (1.90 mmol), 最终获得白色固体 225 mg, 两步收率 37.2%。MS m/s (ESI): 319.3 [M+H]⁺。

第三步: 1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(3-(苯基氨基)苯基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-32)

其制备方法与实施例 1 第四步: I-1 的制备类似, 以 I-32b 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 (I-11e) 为原料, 投料量 I-32b 为 150 mg (0.47 mmol), 硅胶柱层析分离纯化最终获得白色固体 55 mg, 收率 23.4%。MS m/s (ESI): 505.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.10 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 4H), 7.21 - 7.09 (m, 5H), 6.86 - 6.59 (m, 3H), 3.15 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.53 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。

实施例 33

1-[2-甲基-5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-吡咯-2-基]-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-33)

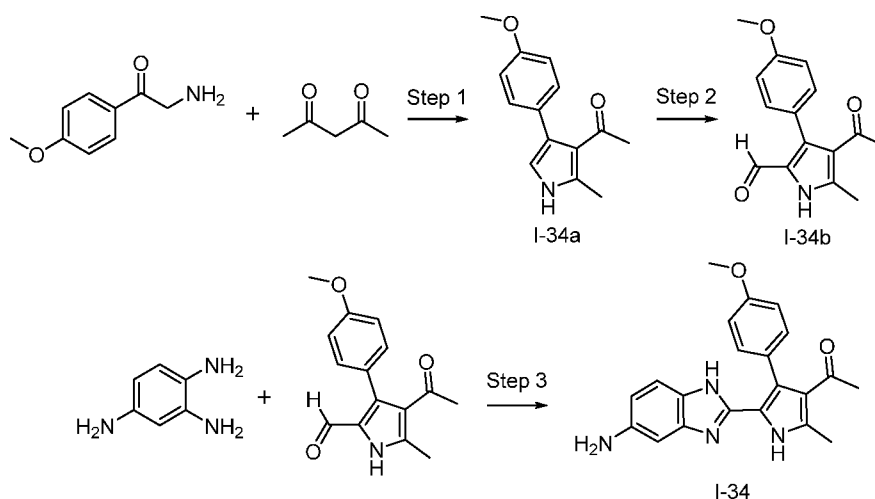


步骤 1, 1-[2-甲基-5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-吡咯-2-基]-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-33)

冰浴条件下, 将 3-溴-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-吡咯 0.2 g (0.68 mmol) 及 1-(2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 0.271 g (1.36 mmol) 溶于二氯甲烷, 控温 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加三氟乙酸 0.039 g (0.34 mmol)。滴毕, 室温反应 2 h。反应结束后, 用饱和碳酸钠溶液调节 pH 至 7-8, 向反应液中加入 10 mL 水, 水相用二氯甲烷 (10 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.103 g, 收率为 36.7%。ESI-MS m/z : 413.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.86 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.30 (m, 5H), 6.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.63 - 2.44 (m, 7H), 2.27 (s, 3H)。

实施例 34

1-[5-(5-氨基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-34)



步骤 1, 1-[4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-34a)

室温下, 将 2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮 2.0 g (12.11 mmol)、乙酸钠 5.96 g (72.64 mmol) 及乙酰丙酮 1.43 g (14.29 mmol) 溶于 10 mL 50% 乙醇水溶液中。加毕, 升温至 85 °C, N₂ 保护下反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 100 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 2.15 g, 收率为 77.5%。ESI-MS *m/z*: 230.1 [M+H]⁺。

步骤 2, 4-乙酰基-3-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-34b)

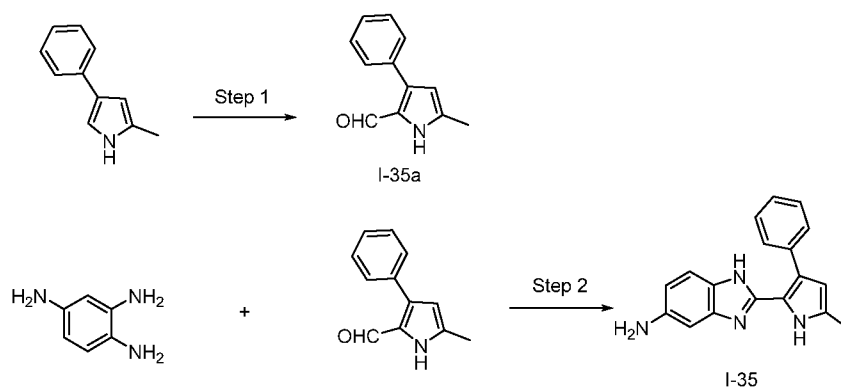
冰浴条件下, 将 I-34a 2.0 g (8.72 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 20 mL 中, 控温 -5 °C - 0 °C, 缓慢滴加三氯氧磷 2.67 g (17.45 mmol)。滴毕, 室温反应 2 h。反应结束后, 冰浴条件下, 控温 -5 °C - 0 °C, 缓慢滴加 5 M 乙酸钾水溶液 8.7 mL (43.61 mmol)。滴毕, 升温至 105 °C 反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 1.2 g, 收率为 53.5%。ESI-MS *m/z*: 258.3 [M+H]⁺。

步骤 3, 1-[5-(5-氨基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-34)

室温下, 将 苯-1,2,4-三胺 0.2 g (1.62 mmol)、I-34b 0.46 g (1.79 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.031 g (0.162 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕, 升温至 80 °C 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.32 g, 收率为 54.7%。ESI-MS *m/z*: 361.0 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.02 (s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz), 7.16 (br s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz), 6.54 (br s, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 4.89 (br s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)。

实施例 35

2-(5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-胺 (I-35)



步骤 1, 5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-35a)

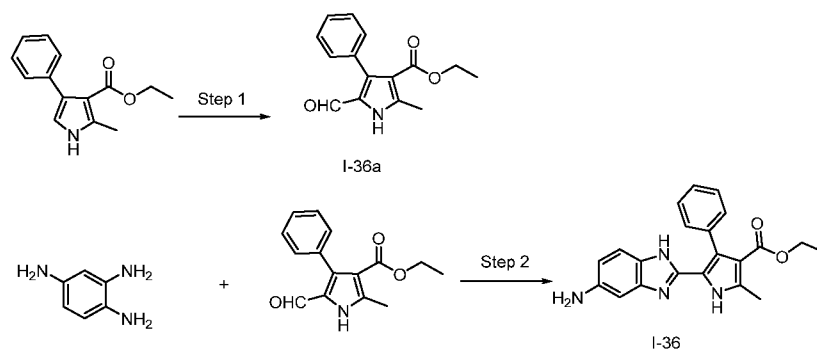
冰浴条件下, 将 2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯 2.0 g (12.72 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 20 mL 中, 控温 -5 °C - 0 °C, 缓慢滴加三氯氧磷 2.67 g (25.44 mmol)。滴毕, 室温反应 2 h。反应结束后, 冰浴条件下, 控温 -5 °C - 0 °C, 缓慢滴加 5 M 乙酸钾水溶液 10.7 mL (63.61 mmol)。滴毕, 升温至 105 °C 反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 1.35 g, 收率为 57.2%。ESI-MS *m/z*: 186.1 [M+H]⁺。

步骤 2, 2-(5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-胺 (I-35)

室温下, 将 2,4,6-三胺 0.2 g (1.62 mmol)、I-35a 0.33 g (1.8 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.034 g (0.18 mmol) 溶于无水乙醇 10 mL 中。加毕, 升温至 80 °C 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.14 g, 收率为 53.8%。ESI-MS *m/z*: 289.2 [M+H]⁺。1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (d, 2H), 7.49 - 6.96 (m, 6H), 6.79 - 6.40 (m, 2H), 6.04 (br s, 1H), 4.84 (br s, 2H), 2.25 (s, 3H)。

实施例 36

乙基-5-(5-氨基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酸酯 (I-36)



步骤 1, 5-甲酰基-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 (I-36a)

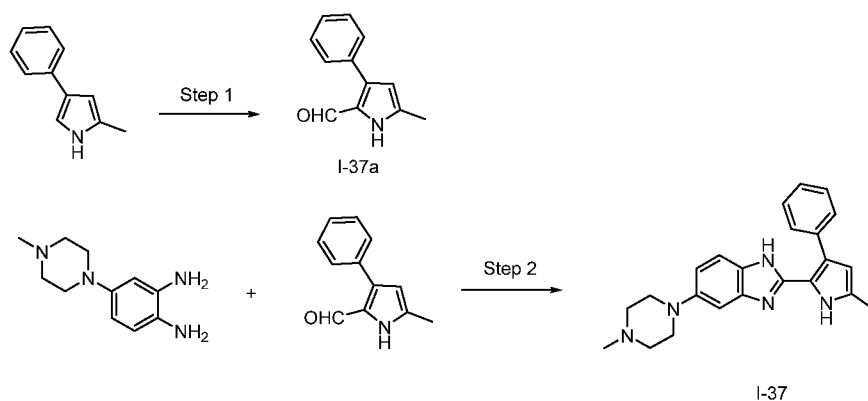
冰浴条件下, 将 2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 2.0 g (8.72 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 20 mL 中, 控温 $-5\text{ }^{\circ}\text{C} - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加三氯氧磷 2.67 g (25.44 mmol)。滴毕, 室温反应 2 h。反应结束后, 冰浴条件下, 控温 $-5\text{ }^{\circ}\text{C} - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加 5 M 乙酸钾水溶液 8.7 mL (43.61 mmol)。滴毕, 升温至 $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 1.2 g, 收率为 53.6%。ESI-MS m/z : 258.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2, 乙基-5-(5-氨基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酸酯 (I-36)

室温下, 将苯-1,2,4-三胺 0.2 g (1.62 mmol)、I-36a 0.46 g (1.79 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.034 g (0.18 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕, 升温至 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.16 g, 收率为 49.2%。ESI-MS m/z : 361.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (br s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 7.43 - 6.93 (m, 6H), 6.76 - 6.37 (m, 2H), 4.75 (br s, 2H), 3.96 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 37

2-(5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-5-(4-甲基咪唑-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑 (I-37)



步骤 1, 5-甲基-3-苯基-1H-吡咯-2-甲醛 (I-37a)

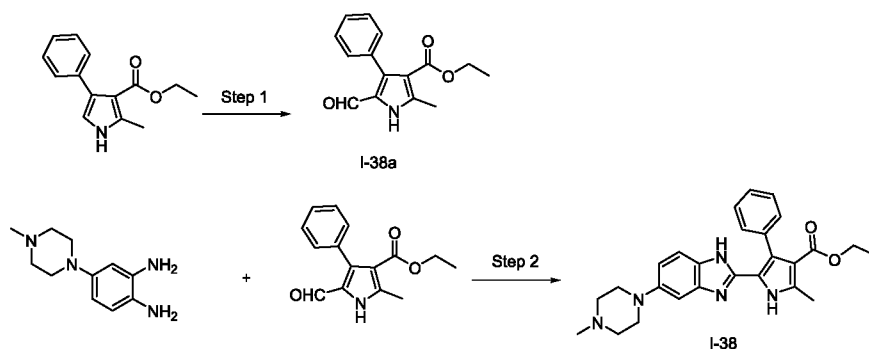
冰浴条件下, 将 2-甲基-4-苯基-1H-吡咯 2.0 g (12.72 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 20 mL 中, 控温 $-5^{\circ}\text{C} - 0^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加三氯氧磷 2.67 g (25.44 mmol)。滴毕, 室温反应 2 h。反应结束后, 冰浴条件下, 控温 $-5^{\circ}\text{C} - 0^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加 5 M 乙酸钾水溶液 10.7 mL (63.61 mmol)。滴毕, 升温至 105°C 反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 1.37 g, 收率为 58.1%。ESI-MS m/z : 186.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2, 2-(5-甲基-3-苯基-1H-吡咯-2-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑 (I-37)

室温下, 将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 0.3 g (1.45 mmol)、I-37a 0.3 g (1.62 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.031 g (0.16 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕, 升温至 80°C 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.16 g, 收率为 53.3%。ESI-MS m/z : 372.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 0.33H), 11.87 (s, 0.67H), 11.57 (s, 1H), 7.60 - 7.10 (m, 6H), 7.10 - 6.70 (m, 2H), 6.03 (br s, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.52 - 2.38 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

实施例 38

乙基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]-4-苯基-1H-吡咯-3-甲酸酯 (I-38)



步骤 1, 5-甲酰基-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 (I-38a)

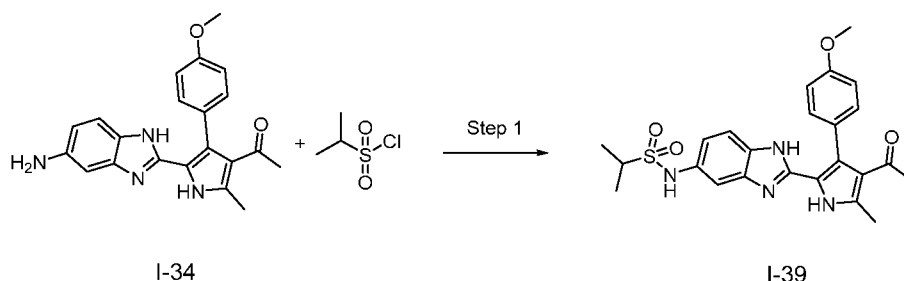
冰浴条件下, 将 2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 2.0 g (8.72 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 20 mL 中, 控温 $-5\text{ }^{\circ}\text{C} - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加三氯氧磷 2.67 g (25.44 mmol)。滴毕, 室温反应 2 h。反应结束后, 冰浴条件下, 控温 $-5\text{ }^{\circ}\text{C} - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加 5 M 乙酸钾水溶液 8.7 mL (43.61 mmol)。滴毕, 升温至 $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 1.25 g, 收率为 55.8%。ESI-MS m/z : 258.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2, 乙基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酸酯 (I-38)

室温下, 将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 0.3 g (1.45 mmol)、I-38a 0.42 g (1.62 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.031 g (0.16 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕, 升温至 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.2 g, 收率为 55.8%。ESI-MS m/z : 444.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 10.70 (s, 0.33H), 10.48 (s, 0.67H), 7.50 - 7.10 (m, 6H), 7.05 - 6.70 (m, 2H), 3.95 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.21 (br s, 3H), 0.97 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H)。

实施例 39

N-[2-[4-乙酰-3-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-基]-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基]丙-2-磺酰胺 (I-39)

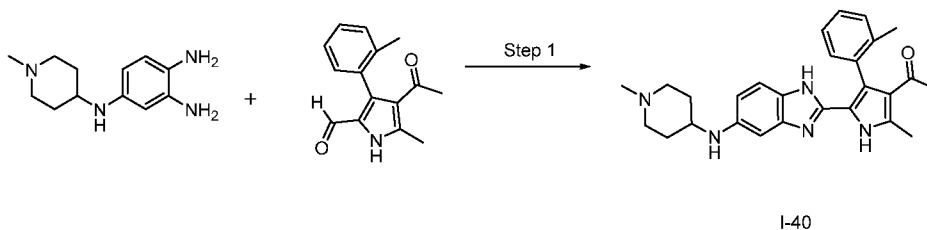


合成方法, *N*-[2-[4-乙酰-3-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-基]-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基]丙-2-磺酰胺 (I-39)

将 I-34 (200 mg, 0.55 mmol) 和异丙基磺酰氯 (79 mg, 0.055 mmol) 置于 100 mL 的圆底烧瓶中, 用 20 mL 的二氯甲烷溶解, 加 0.5 mL 的吡啶, 室温搅拌过夜。TLC 检查反应完全, 减压蒸馏浓缩后, 用硅胶柱色谱法以 C 体系纯化获得白色固体 130 mg, 产率: 50.2%。MS *m/z* (ESI) [M+H]⁺: 467.6。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (s, 1H), 10.80 (s, 0.33H), 10.71 (s, 0.67H), 9.53 (d, 1H), 7.55 – 7.15 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.75 (br s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。

实施例 40

1-(2-甲基-5-[5-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-40)



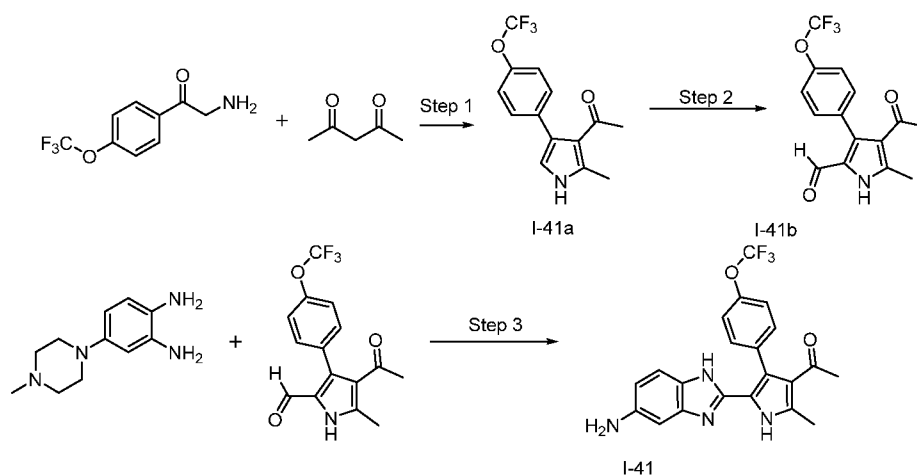
合成方法, 1-(2-甲基-5-[5-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-40)

室温下, 将 *N*-(1-甲基哌啶-4-基)苯-1,2,4-三胺 0.3 g (1.36 mmol)、4-乙酰基-3-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 0.37 g (1.51 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.029 g (0.15 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕, 升温至 80 °C 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.15 g, 收率为 41.9%。ESI-MS *m/z*: 442.2 [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (s, 1H), 10.40 (s, 0.33H), 10.24 (s, 0.67H), 7.66 – 6.96 (m, 6H), 6.79 – 6.24 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.04 – 1.82 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.47 – 1.23 (m, 2H)。

实施例 41

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-41)



步骤 1, 1-[4-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-41a)

室温下, 将 2-氨基-1-(4-三氟甲氧基苯基)乙-1-酮 2.0 g (9.13 mmol)、乙酸钠 4.49 g (54.75 mmol) 及乙酰丙酮 1.08 g (10.77 mmol) 溶于 10 mL 50% 乙醇水溶液中。加毕, 升温至 85 °C, N₂ 保护下反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 100 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 2.0 g, 收率为 77.5%。ESI-MS *m/z*: 284.2 [M+H]⁺。

步骤 2, 4-乙酰基-3-(4-三氟甲氧基苯基)-5-甲基-1*H*吡咯-2-甲醛 (I-41b)

冰浴条件下, 将 I-41a 1.5 g (5.30 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 20 mL 中, 控温 -5 °C – 0 °C, 缓慢滴加三氯氧磷 1.62 g (10.59 mmol)。滴毕, 室温反应 2 h。反应结束后, 冰浴条件下, 控温 -5 °C – 0 °C, 缓慢滴加 5 M 乙酸钾水溶液 8.7 mL 31.77 mmol)。滴毕, 升温至 105 °C 反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化,

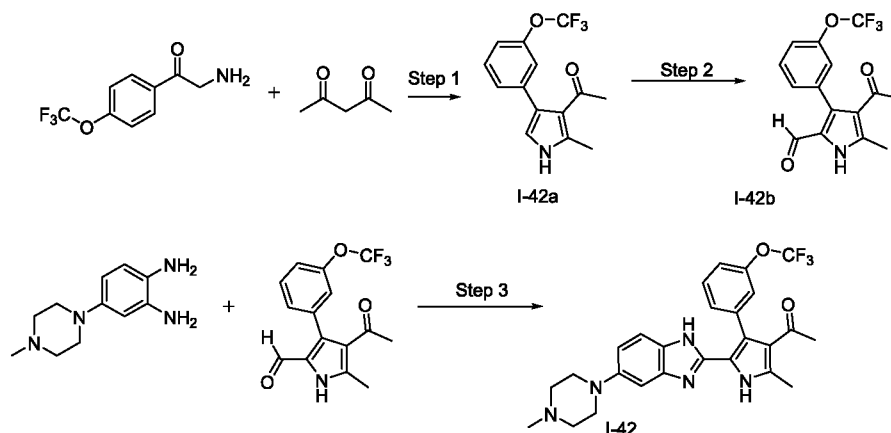
得到淡黄色固体 1.2 g, 收率为 72.7 %。ESI-MS m/z : 312.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-41)

室温下, 将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 0.3 g (1.45 mmol)、I-41b 0.50 g (1.62 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.031 g (0.162 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕, 升温至 80 °C 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.12 g, 收率为 35.8 %。ESI-MS m/z : 415.0 $[M+H]^+$ 。1H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 10.95 (s, 0.33H), 10.77 (s, 0.67H), 7.55 - 7.15 (m, 5H), 7.03 - 6.73 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 42

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-4-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-42)



步骤 1, 1-[4-(3-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-42a)

室温下, 将 2-氨基-1-(4-三氟甲氧基苯基)乙-1-酮 2.0 g (9.13 mmol)、乙酸钠 4.49 g (54.75 mmol) 及乙酰丙酮 1.08 g (10.77 mmol) 溶于 10 mL 50 % 乙醇水溶液中。加毕, 升温至 85 °C, N_2 保护下反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 100 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄

色固体 2.0 g, 收率为 77.5 %。ESI-MS m/z : 284.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2, 4-乙酰基-3-(3-三氟甲氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-42b)

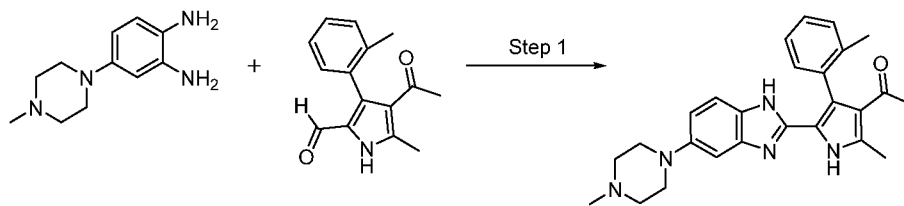
冰浴条件下, 将 I-42a 1.5 g (5.30 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 20 mL 中, 控温 $-5\text{ }^{\circ}\text{C} - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加三氯氧磷 1.62 g (10.59 mmol)。滴毕, 室温反应 2 h。反应结束后, 冰浴条件下, 控温 $-5\text{ }^{\circ}\text{C} - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加 5 M 乙酸钾水溶液 8.7 mL (31.77 mmol)。滴毕, 升温至 $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 1.2 g, 收率为 72.7 %。ESI-MS m/z : 312.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-4-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-42)

室温下, 将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 0.3 g (1.45 mmol)、I-42b 0.50 g (1.62 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.031 g (0.162 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕, 升温至 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.12 g, 收率为 35.8 %。ESI-MS m/z : 415.0 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 10.95 (s, 0.33H), 10.77 (s, 0.67H), 7.55 - 7.15 (m, 5H), 7.03 - 6.73 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 43

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-4-(邻甲苯基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-43)



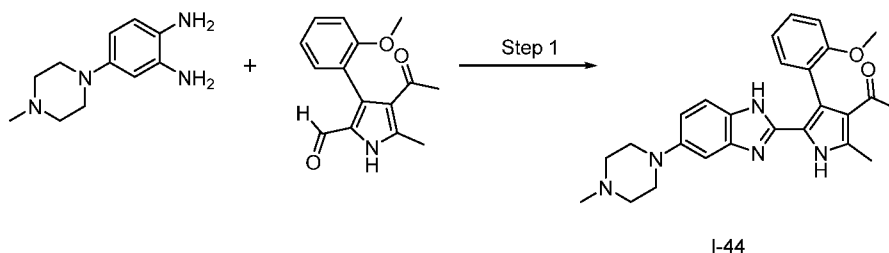
I-43

合成方法, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-4-(邻甲苯基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-43)

室温下, 将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 0.3 g (1.45 mmol)、4-乙酰基-5-甲基-3-(邻甲基)-1*H*-吡咯-2-甲醛 0.37 g (1.62 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.031 g (0.162 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕, 升温至 80 °C 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.13 g, 收率为 46.8%。ESI-MS m/z : 428.2 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.13 (s, 1H), 10.60 (s, 0.33H), 10.37 (s, 0.67H), 7.50 - 7.15 (m, 5H), 7.01 - 6.74 (m, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

实施例 44

1-[4-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-44)

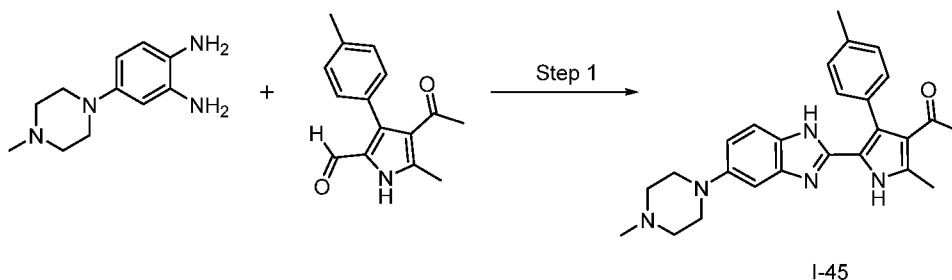


1-[4-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-44)

合成方法, 室温下, 将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 0.3 g (1.45 mmol)、4-乙酰基-3-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 0.42 g (1.62 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.031 g (0.162 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕, 升温至 80 °C 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.15 g, 收率为 41.9%。ESI-MS m/z : 444.2 [M+H]⁺。1H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.08 (s, 1H), 10.38 (s, 0.33H), 10.15 (s, 0.67H), 7.47 - 7.09 (m, 4H), 7.06 - 6.80 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.04 (m, 4H), 2.47 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。

实施例 45

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-4-(对甲苯基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-45)

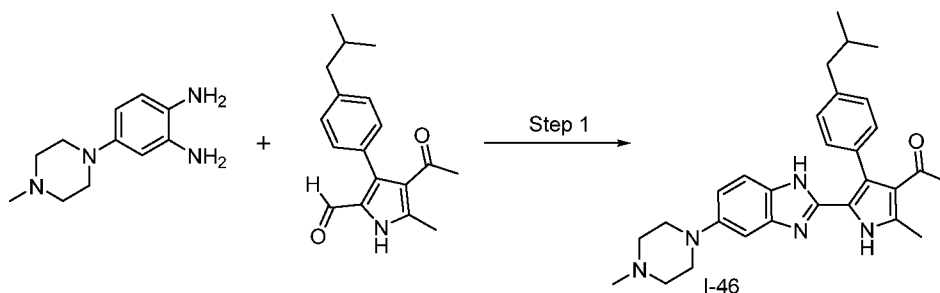


1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-4-(对甲苯基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-45)

合成方法, 室温下, 将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 0.3 g (1.45 mmol)、4-乙酰基-5-甲基-3-(对甲苯基)-1*H*-吡咯-2-甲醛 0.37 g (1.62 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.031 g (0.162 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕, 升温至 80 °C 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.14 g, 收率为 50.4%。ESI-MS m/z : 428.2 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.11 (s, 1H), 10.57 (s, 0.33H), 10.35 (s, 0.67H), 7.44 – 7.14 (m, 5H), 7.05 – 6.68 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.47 (m, 7H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)。

实施例 46

1-[4-(4-异丁基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-46)



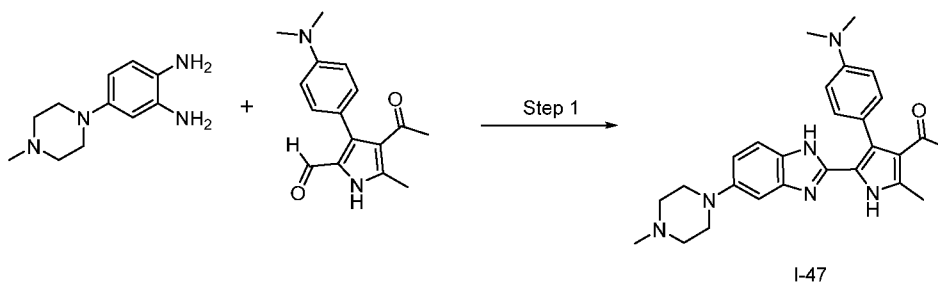
合成方法, 1-[4-(4-异丁基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-46)

室温下, 将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 0.3 g (1.45 mmol)、4-乙酰基

-3-(4-异丙基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 0.44 g (1.62 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.031 g (0.162 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕，升温至 80 °C 反应 20 h。反应结束后，将反应液冷却至室温，向反应液中加入 20 mL 水，水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相，水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，蒸干，粗品经柱层析纯化，得到淡黄色固体 0.14 g，收率为 46.5%。ESI-MS m/z : 470.3 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.13 (s, 1H), 10.60 (s, 0.33H), 10.37 (s, 0.67H), 7.50 - 7.15 (m, 5H), 7.01 - 6.74 (m, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 7H), 2.21 (s, 3H, N-CH₃), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

实施例 47

1-[4-[4-(二甲基氨基)苯基]-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-47)

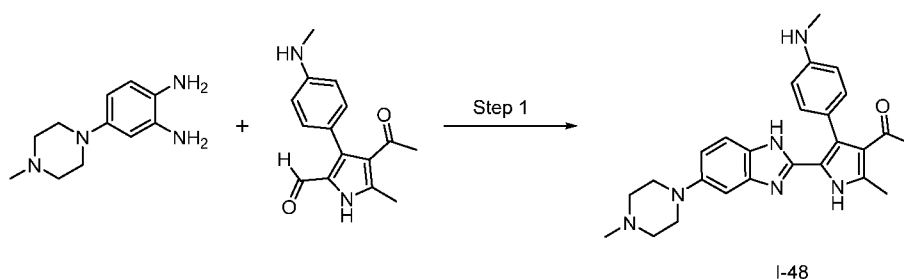


合成方法，1-[4-[4-(二甲基氨基)苯基]-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-47)

室温下，将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 0.3 g (1.45 mmol)、4-乙酰基-3-(4-(二甲基氨基)苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 0.44 g (1.62 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.031 g (0.162 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕，升温至 80 °C 反应 20 h。反应结束后，将反应液冷却至室温，向反应液中加入 20 mL 水，水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相，水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，蒸干，粗品经柱层析纯化，得到淡黄色固体 0.14 g，收率为 46.5%。ESI-MS m/z : 457.2 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.13 (s, 1H), 10.60 (s, 0.33H), 10.37 (s, 0.67H), 7.50 - 7.15 (m, 5H), 7.01 - 6.74 (m, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 7H), 2.21 (s, 3H, N-CH₃), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

实施例 48

1-[2-甲基-4-[4-(甲基氨基)苯基]-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-48)



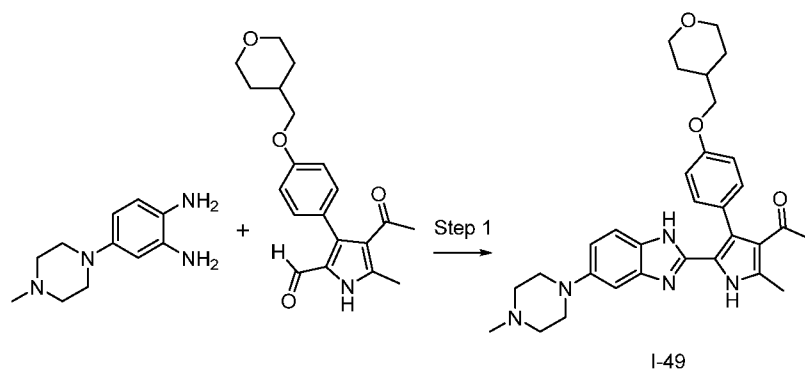
合成方法, 1-[2-甲基-4-[4-(甲基氨基)苯基]-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-48)

室温下, 将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 0.3 g (1.45 mmol)、4-乙酰基-5-甲基-3-(4-(甲基氨基)苯基)-1*H*-吡咯-2-甲醛 0.41 g (1.62 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.031 g (0.162 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕, 升温至 80 °C 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.14 g, 收率为 39.2%。ESI-MS m/z : 443.2 $[M+H]^+$ 。

1H -NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.04 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 4H), 2.93 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.61 - 2.48 (m, 6H), 2.27 (s, 2H)。

实施例 49

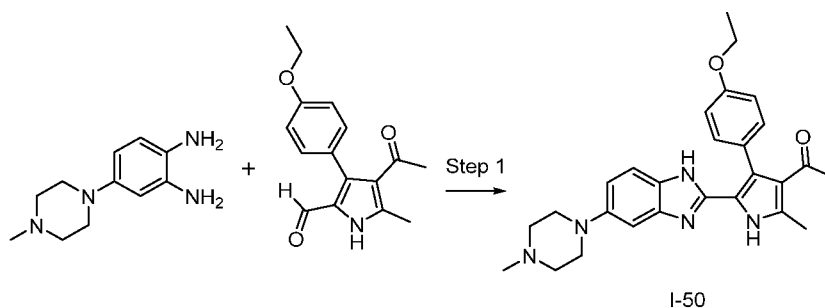
1-(2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-4-[4-[(四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲氧基]苯基]-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-49)



步骤 1, 1-(2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-4-[4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-49) 其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-[4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*吡咯-2-甲醛]为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.101 g, 收率为 19.7%。ESI-MS m/z : 528.7 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.10 (s, 1H), 10.53 (s, 0.33H), 10.32 (s, 0.67H), 7.43 - 7.16 (m, 3H), 7.05 - 6.80 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.47 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)。

实施例 50

1-[4-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-50)



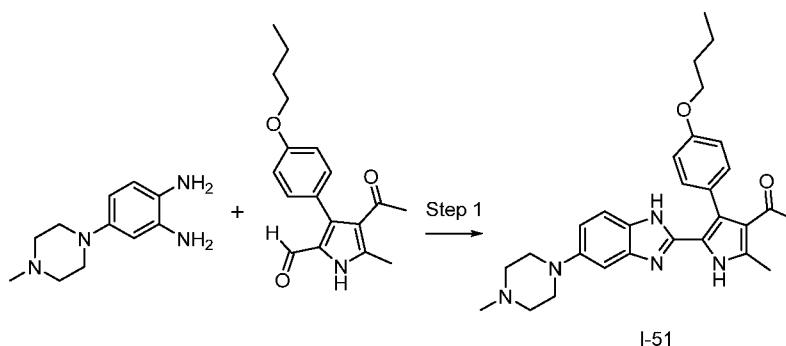
步骤 1, 1-[4-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-50)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(4-乙氧基苯基)-5-甲基-1*H*吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.121 g, 收率为 27.3%。ESI-MS m/z :

458.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.10 (s, 1H), 10.48 (s, 0.33H), 10.26 (s, 0.67H), 7.41 – 7.18 (m, 3H), 7.05 – 6.80 (m, 4H), 4.07 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.47 (m, 7H), 2.22 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 51

1-[4-(4-丁氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-51)

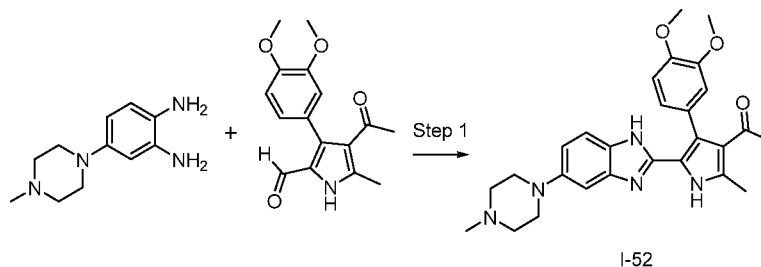


步骤 1, 1-[4-(4-丁氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-51)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(4-丁氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.102 g, 收率为 21.7%。ESI-MS *m/z*: 486.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.10 (s, 1H), 10.49 (s, 0.33H), 10.28 (s, 0.67H), 7.39 – 7.23 (m, 3H), 7.03 – 6.78 (m, 4H), 4.01 (t, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.74 (m, 5H), 1.47 (q, *J* = 7.4 Hz), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz)。

实施例 52

1-[4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-52)

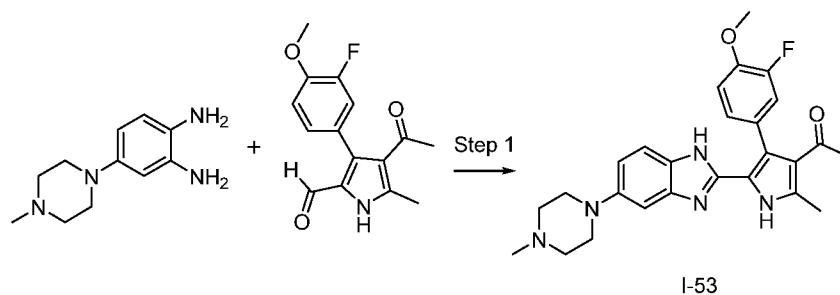


步骤 1, 1-[4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-52)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.089 g, 收率为 19.4%。ESI-MS m/z : 474.6 [M+H]⁺。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.11 (s, 1H), 10.40 (s, 0.33H), 10.19 (s, 0.67H), 7.44 – 7.19 (m, 1H), 7.07 – 6.80 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.47 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)。

实施例 53

1-[4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-53)

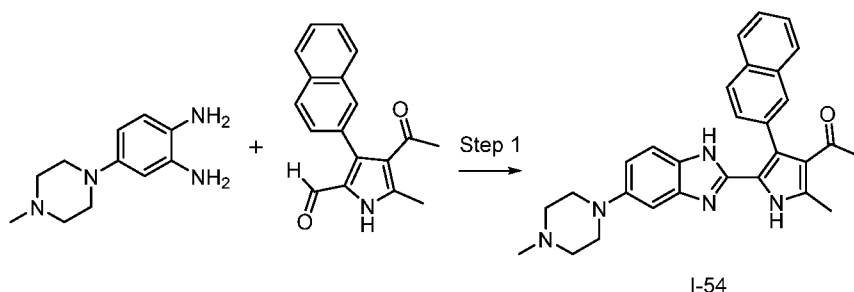


步骤 1, 1-[4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-53)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.075 g, 收率为 16.8%。ESI-MS m/z : 462.6 [M+H]⁺。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 10.68 (s, 0.33H), 10.47 (s, 0.67H), 7.44 – 7.13 (m, 3H), 7.11 – 6.79 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)。

实施例 54

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-4-(萘-2-基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-54)

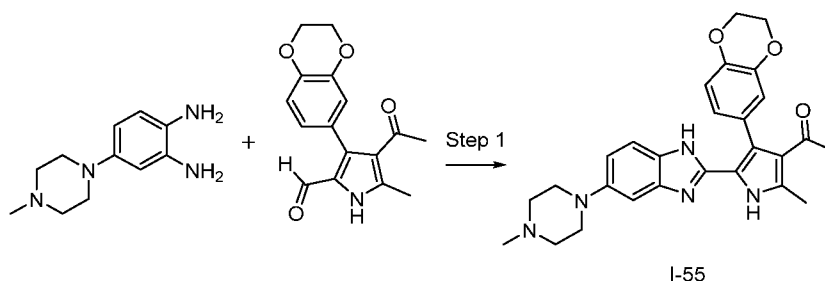


步骤 1, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-4-(萘-2-基)-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-54)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-(萘-2-基)-1*H*吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.055 g, 收率为 12.2%。ESI-MS m/z : 464.6 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H, pyrrole-NH), 10.76 (s, 0.33H), 10.55 (s, 0.67H), 8.05 – 7.85 (m, 4H), 7.60 – 7.05 (m, 4H), 7.02 – 6.65 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (m, 4H), 2.19 (br s, 3H), 1.74 (br s, 3H)。

实施例 55

1-[4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-55)



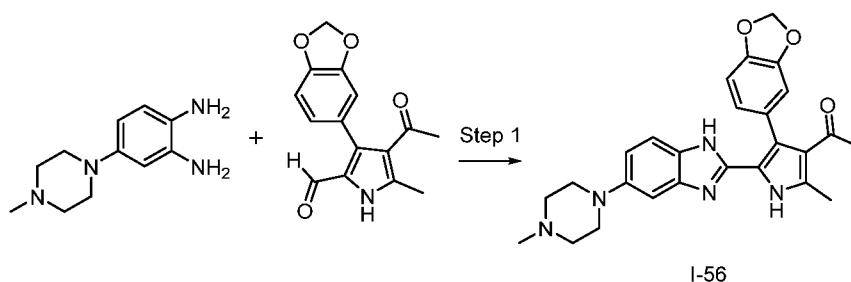
步骤 1, 1-[4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-55)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-5-甲基-1*H*吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.096 g, 收率为 21.0%。ESI-MS m/z : 472.6 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.10 (s, 1H), 10.52 (s, 0.33H), 10.30 (s, 0.67H), 7.44 – 7.20 (m, 1H), 7.02

- 6.80 (m, 4H), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.29 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.46 (m, 7H), 2.22 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。

实施例 56

1-[4-(苯并[d][1,3]二氧杂戊烷-5-基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]-1H-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-56)

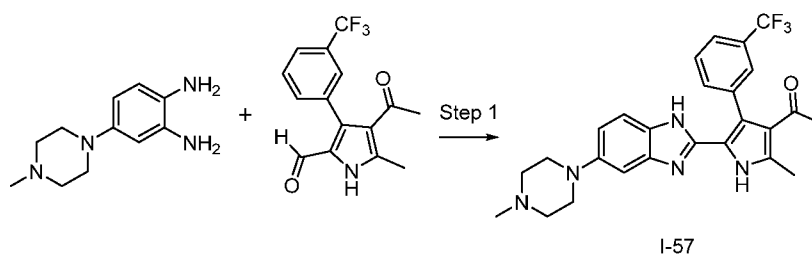


步骤 1, 1-[4-(苯并[d][1,3]二氧杂戊烷-5-基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]-1H-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-56)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(苯并[d][1,3]二氧杂戊烷-5-基)-5-甲基-1H-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.126 g, 收率为 28.4%。ESI-MS m/z : 458.5 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.12 (s, 1H), 10.52 (s, 0.33H), 10.31 (s, 0.67H), 7.32 (m, 1H), 7.04 - 6.83 (m, 4H), 6.77 (m, 1H), 6.10 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.47 (m, 7H), 2.22 (s, 3H, N-CH₃), 1.81 (s, 3H)。

实施例 57

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-57)

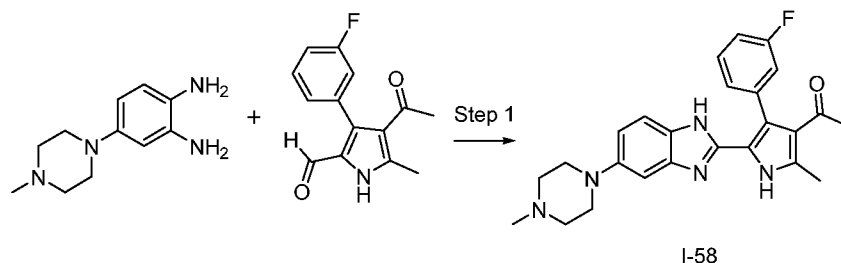


步骤 1, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-57)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.142 g, 收率为 30.4%。ESI-MS m/z : 482.5 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 11.14 (s, 0.33H), 10.96 (s, 0.67H), 7.64 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.02 – 6.73 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

实施例 58

1-[4-(3-氟苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-58)

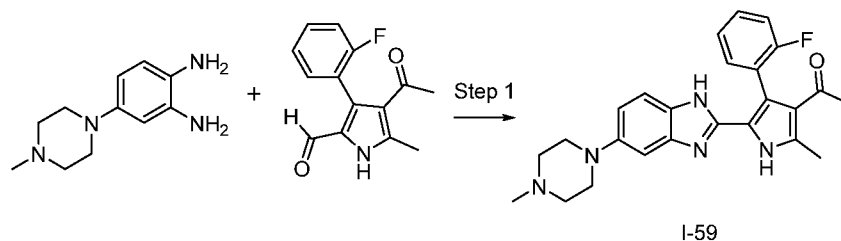


步骤 1, 1-[4-(3-氟苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-58)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(3-氟苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.102 g, 收率为 24.4%。ESI-MS m/z : 432.5 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (s, 1H), 10.83 (s, 0.33H), 10.61 (s, 0.67H), 7.52 – 7.09 (m, 5H), 7.04 – 6.78 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.50 – 2.43 (m, 7H), 2.22 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)。

实施例 59

1-[4-(2-氟苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-59)

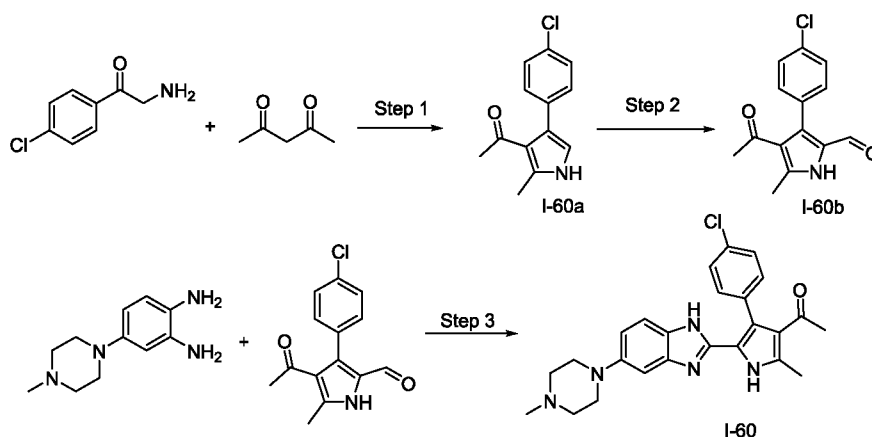


步骤 1, 1-[4-(2-氟苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基咪唑-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-59)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基咪唑-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.082 g, 收率为 19.6%。ESI-MS m/z : 432.5 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 10.98 (s, 0.33H), 10.77 (s, 0.67H), 7.53 - 7.11 (m, 5H), 7.03 - 6.63 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

实施例 60

1-[4-(4-氯苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基咪唑-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-60)



步骤 1, 1-[4-(4-氯苯基)-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-60a) 和步骤 2, 4-乙酰基-3-(4-氯苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-60b)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-1-(4-氯苯基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (5.90 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.85 g, 两步收率 55.1%。ESI-MS m/z : 262.6 [M+H]⁺。

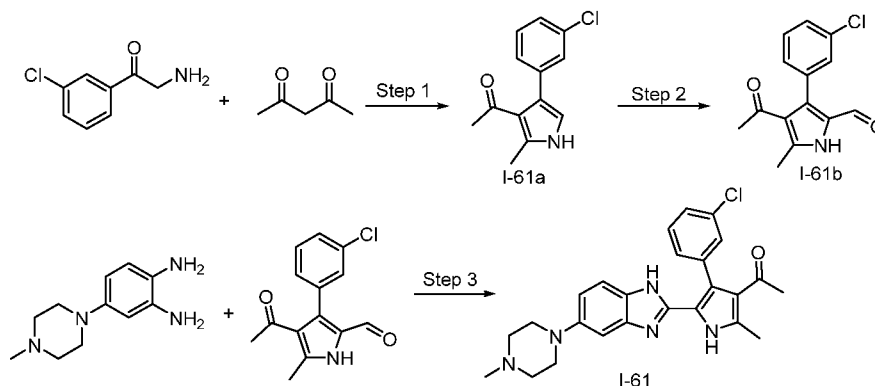
步骤 3, 1-[4-(4-氯苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基咪唑-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-60)

其制备方法与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基咪唑-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(4-氯苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.103 g, 收率为 23.7%。

ESI-MS m/z : 448.9 $[M+H]^+$. 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 10.88 (s, 0.33H), 10.67 (s, 0.67H), 7.53 – 7.18 (m, 5H), 7.05 – 6.75 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.51 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

实施例 61

1-[4-(3-氯苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-61)



步骤 1, 1-[4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-61a) 和步骤 2, 4-乙酰基-3-(3-氯苯基)-5-甲基-1*H*吡咯-2-甲醛 (I-61b)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-1-(4-氯苯基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (5.90 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.872 g, 两步收率 56.6%。ESI-MS m/z : 262.1 $[M+H]^+$ 。

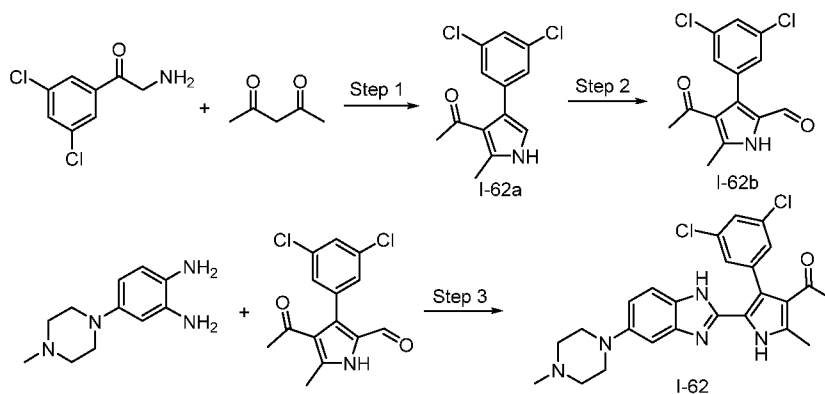
步骤 3, 1-[4-(3-氯苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-61)

其制备方法与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(3-氯苯基)-5-甲基-1*H*吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.127 g, 收率为 29.2%。

ESI-MS m/z : 448.2 $[M+H]^+$. 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 10.95 (s, 0.33H), 10.74 (s, 0.67H), 7.52 – 7.11 (m, 5H), 7.05 – 6.75 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.49 – 2.42 (m, 7H), 2.22 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

实施例 62

1-[4-(3,5-二氯苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-62)



步骤 1, 1-[4-(3,5-二氯苯基)-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-62a) 和步骤 2, 4-乙酰基-3-(3,5-二氯苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-62b)

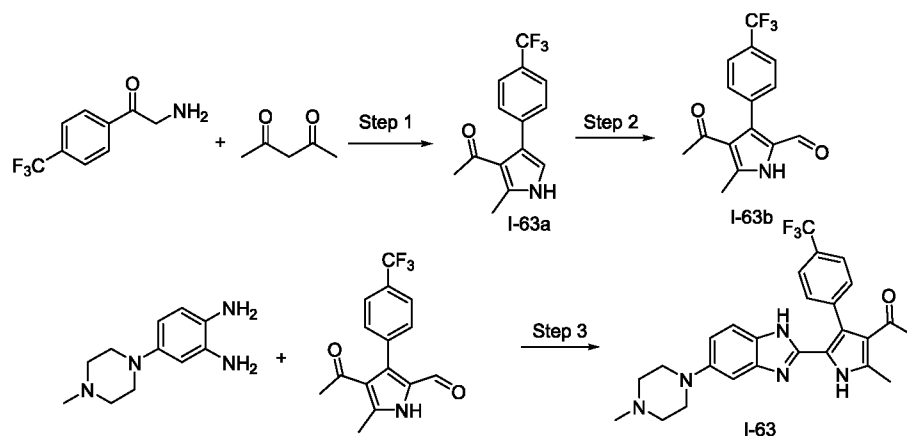
其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-1-(3,5-二氯苯基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (4.90 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.767 g, 两步收率 52.9%。ESI-MS m/z : 296.0 [M+H]⁺。

步骤 3, 1-[4-(3,5-二氯苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-62)

其制备方法与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(3,5-二氯苯基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.122 g, 收率为 26.1%。ESI-MS m/z : 482.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 10.93 (s, 0.33H), 11.12 (s, 0.67H), 7.59 (s, 1H), 7.45 - 7.20 (m, 3H), 7.05 - 6.78 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

实施例 63

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-63)

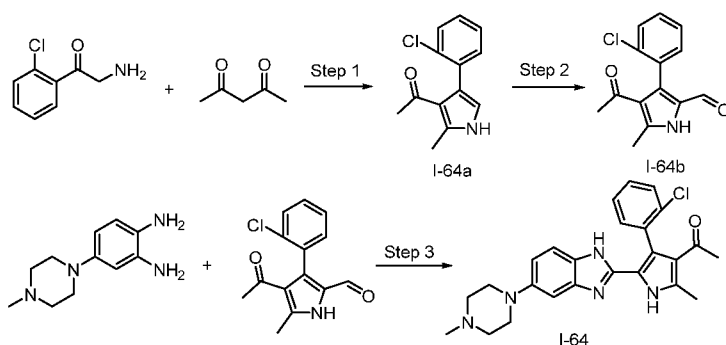


步骤 1, 1-[2-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-63a) 和
 步骤 2, 4-乙酰基-5-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2-甲醛 (I-63b)
 其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-1-[4-(三氟甲基)
 苯基]乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (4.90 mmol), 最终
 获得淡黄色固体 0.812 g, 两步收率 55.6%。ESI-MS m/z : 296.1 [M+H]⁺。
 步骤 3, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]-4-[4-(三
 氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-63)

其制备方法与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和,
 4-乙酰基-5-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量
 为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.103 g, 收率为 22.1%。
 ESI-MS m/z : 482.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H),
 11.09 (s, 0.33H), 10.92 (s, 0.67H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 (d,
 $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.02 - 6.74 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.51
 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

实施例 64

1-[4-(2-氯苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-
 基]-1H-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-64)



步骤 1, 1-[4-(2-氯苯基)-2-甲基-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-64a) 和步骤 2, 4-乙酰基-3-(2-氯苯基)-5-甲基-1*H*吡咯-2-甲醛 (I-64b)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-1-(2-氯苯基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (5.90 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.926 g, 两步收率 60.0%。ESI-MS m/z : 262.2 $[M+H]^+$ 。

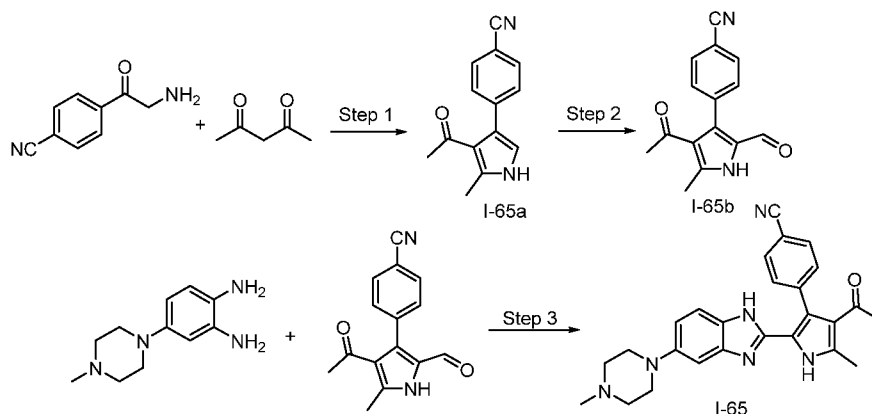
步骤 3, 1-[4-(2-氯苯基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-64)

其制备方法与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(2-氯苯基)-5-甲基-1*H*吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.108 g, 收率为 24.9%。

ESI-MS m/z : 448.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 10.69 (s, 0.33H), 10.45 (s, 0.67H), 7.66 – 7.16 (m, 5H), 6.98 – 6.80 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)。

实施例 65

1-[4-乙酰基-5-甲基-2-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]苯甲腈 (I-65)



步骤 1, 4-(4-乙酰基-5-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苄腈 (I-65a) 和步骤 2, 4-(4-乙酰基-2-甲酰基-5-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苄腈 (I-65b)

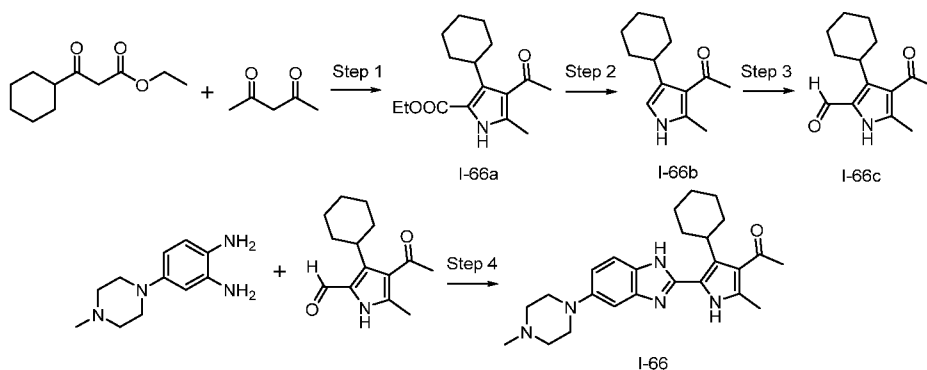
其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 4-甘氨酸苄腈和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (6.24 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.905 g, 两步收率 57.5 %。ESI-MS m/z : 253.1 [M+H]⁺。

步骤 3, 1-[4-乙酰基-5-甲基-2-[5-(4-甲基吡嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]苄腈 (I-65)

其制备方法与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基吡嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-(4-乙酰基-2-甲酰基-5-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苄腈为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.133 g, 收率为 31.3 %。ESI-MS m/z : 439.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 11.04 (s, 0.33H), 10.83 (s, 0.67H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.44 - 6.74 (m, 3H), 3.06 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

实施例 66

1-[4-环己基-2-甲基-5-[5-(4-甲基吡嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-66)



步骤 1, 4-乙酰基-3-环己基-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯 (I-66a)

冰浴条件下, 将 3-环己基-3-氧代丙酸乙酯 1.0 g (5.04 mmol) 溶于 5 mL 冰乙酸中, 控温 -5 °C - 0 °C, 缓慢滴加 2 M 亚硝酸钠水溶液 5 mL (10.09 mmol)。滴毕, 室温搅拌 5 h。反应结束后, 冰浴条件下, 控温 -5 °C - 0 °C, 缓慢加入锌粉 1.32 g (20.18 mmol) 及乙酰丙酮 0.50 g (5.04 mmol)。加毕, 升温至 85 °C 反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水,

水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色油状物 1.10 g, 收率为 78.6%。ESI-MS m/z : 278.4 [M+H]⁺。

步骤 2, 1-(4-环己基-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-66b)

室温下, 将 I-66a 1.10 g (3.97 mmol) 及氢氧化钾 1.11 g (19.83 mmol) 溶于乙二醇 10 mL 中。加毕, 升温至 140 °C 反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色油状物 0.72 g, 收率为 88.4%。ESI-MS m/z : 206.3 [M+H]⁺。

步骤 3, 4-乙酰基-3-环己基-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-66c)

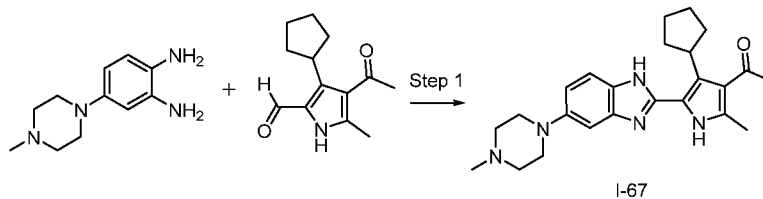
冰浴条件下, 将 I-66b 0.72 g (3.51 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 5 mL 中, 控温 -5 °C - 0 °C, 缓慢滴加三氯氧磷 1.08 g (7.01 mmol)。滴毕, 室温反应 2 h。反应结束后, 冰浴条件下, 控温 -5 °C - 0 °C, 缓慢滴加 5 M 乙酸钾水溶液 3.5 mL (17.54 mmol)。滴毕, 升温至 105 °C 反应 3 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.68 g, 收率为 83.1%。ESI-MS m/z : 234.3 [M+H]⁺。

步骤 4, 1-[4-环己基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-66)

室温下, 将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 0.2 g (0.97 mmol)、I-66b 0.249 g (1.07 mmol) 及焦亚硫酸钠 0.018 g (0.097 mmol) 溶于无水乙醇 5 mL 中。加毕, 升温至 80 °C 反应 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸干, 粗品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体 0.29 g, 收率为 71.3%。ESI-MS m/z : 420.5 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.90 (s, 0.33 H), 11.85 (s, 0.67 H), 11.46 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.11 - 6.87 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 3.11 (m, 4H), 2.48 (m, 7H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.70 - 1.46 (m, 5H), 1.22 (m, 3H)。

实施例 67

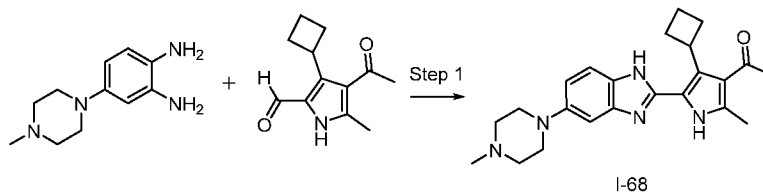
1-[4-环戊基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-67)



其制备方法与实施例 66 中步骤 4 类似，以 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-环戊基-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料，投料量为 0.2 g (0.969 mmol)，最终获得乳白色固体 0.193 g，收率为 49.1%。ESI-MS m/z : 406.3 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.79 (br s, 1H), 11.51 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 3.71 (br s, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.52 (m, 7H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.83 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 2H)。

实施例 68

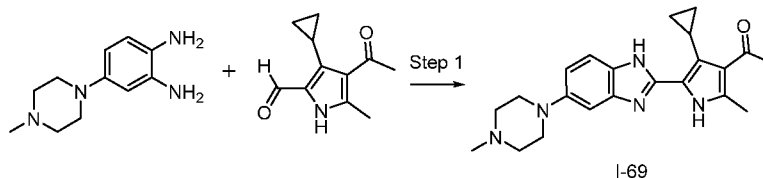
1-[4-环丁基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-68)



其制备方法与实施例 66 中步骤 4 类似，以 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-环丁基-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料，投料量为 0.2 g (0.969 mmol)，最终获得乳白色固体 0.181 g，收率为 47.7%。ESI-MS m/z : 392.2 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 0.33H), 11.91 (s, 0.67H), 11.54 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.12 - 6.84 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.10 (s, 4H), 2.46 (s, 7H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.53 (m, 2H)。

实施例 69

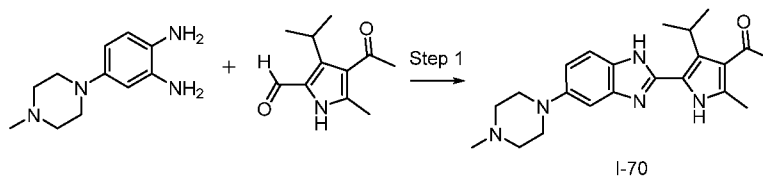
1-[4-环丙基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-69)



其制备方法与实施例 66 中步骤 4 类似，以 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-环丙基-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料，投料量为 0.2 g (0.969 mmol)，最终获得淡黄色固体 0.189 g，收率为 51.6%。ESI-MS m/z : 378.2 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.78 (br s, 1H), 11.72 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.10 - 6.86 (m, 2H), 3.16 - 3.04 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.24 (m, 2H)。

实施例 70

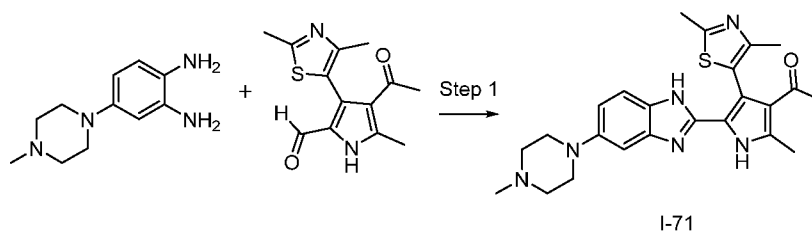
1-[4-异丙基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-70)



其制备方法与实施例 66 中步骤 4 类似，以 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-异丙基-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料，投料量为 0.2 g (0.969 mmol)，最终获得淡黄色固体 0.167 g，收率为 45.4%。ESI-MS m/z : 380.2 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 0.33H), 10.83 (s, 0.67H), 11.45 (s, 1H), 7.40 (m, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16 - 6.84 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 4H), 2.50 (m, 7H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)。

实施例 71

1-[4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-71)

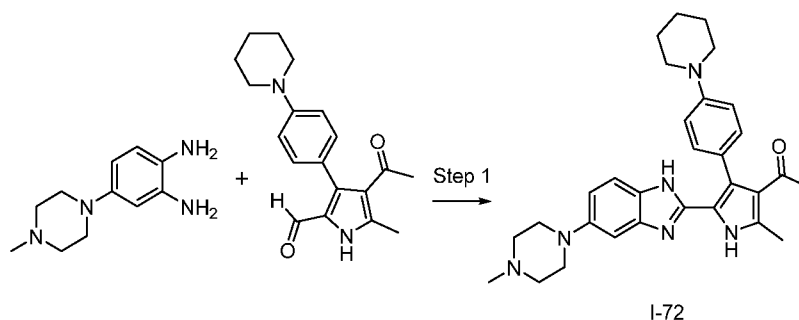


步骤 1, 1-[4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-71)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.088 g, 收率为 20.2%。ESI-MS m/z : 449.6 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.38 (s, 1H), 10.85 (s, 0.33H), 10.65 (s, 0.67 H), 7.36 (m, 1H), 7.05 - 6.85 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 4H), 2.67 (br s, 3H), 2.48 (m, 7H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (br s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

实施例 72

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-4-(4-吗啉代苯基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-72)

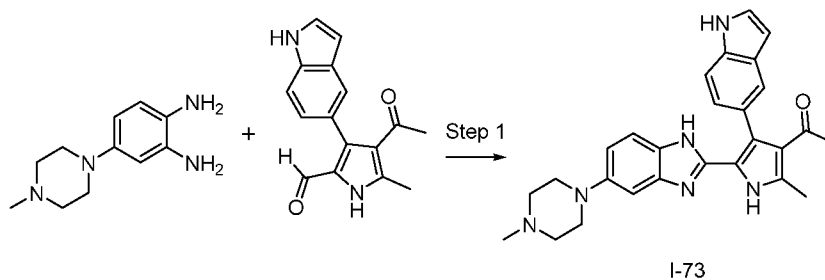


步骤 1, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-4-(4-吗啉代苯基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-72)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.068 g, 收率为 14.2%。ESI-MS m/z : 497.7 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ 8.91 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.21 - 7.01 (m, 3H), 6.84 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.39 - 3.14 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 2.62 - 2.45 (m, 7H), 2.26 (s, 3H), 1.77 - 1.41 (m, 6H)。

实施例 73

1-[4-(1*H*-吡咯-5-基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-

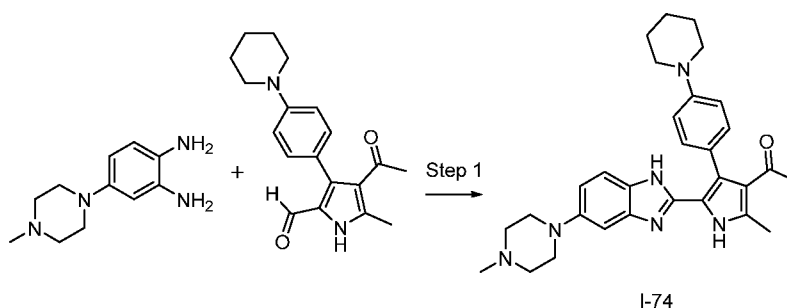
基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-73)

步骤 1, 1-[4-(1*H*-咪唑-5-基)-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-73)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-(1*H*-咪唑-5-基)-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.078 g, 收率为 17.8%。ESI-MS m/z : 453.7 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.15 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.4, 7.0$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 3.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.84 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.60 - 2.47 (m, 7H), 2.26 (s, 2H)。

实施例 74

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-(哌啶-1-基)苯基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-74)



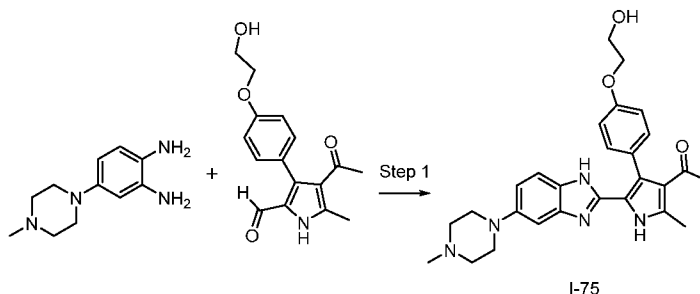
步骤 1, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-(哌啶-1-基)苯基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-74)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.108 g, 收率为 22.4%。ESI-MS

m/z : 477.7 $[M+H]^+$. 1H -NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.91 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.37 (m, 2H), 7.19 – 7.01 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.45 – 3.16 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 2.62 – 2.45 (m, 7H), 2.26 (s, 3H), 1.77 – 1.46 (m, 6H)。

实施例 75

1-[4-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-75)

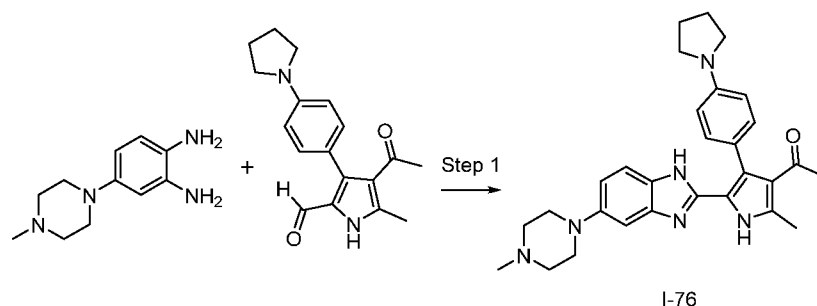


步骤 1, 1-[4-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-75)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-5-甲基-1*H*吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.098 g, 收率为 21.3 %。ESI-MS m/z : 474.5 $[M+H]^+$. 1H -NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.04 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 1H), 3.28 – 3.22 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.58 – 2.48 (m, 6H), 2.26 (s, 2H)。

实施例 76

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-(吡咯烷-1-基)苯基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-76)

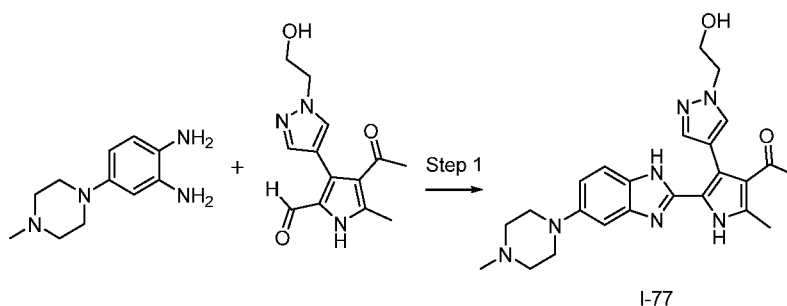


步骤 1, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-4-[4-(吡咯烷-1-基)苯基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-76)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-[4-(吡咯烷基-1-基)苯基]-1*H*吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.148 g, 收率为 31.6%。ESI-MS m/z : 483.5 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.04 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.20 - 7.01 (m, 3H), 6.83 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.36 - 3.13 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.62 - 2.45 (m, 7H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H)。

实施例 77

1-[4-[1-(2-羟乙基)-1*H*吡唑-4-基]-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-77)



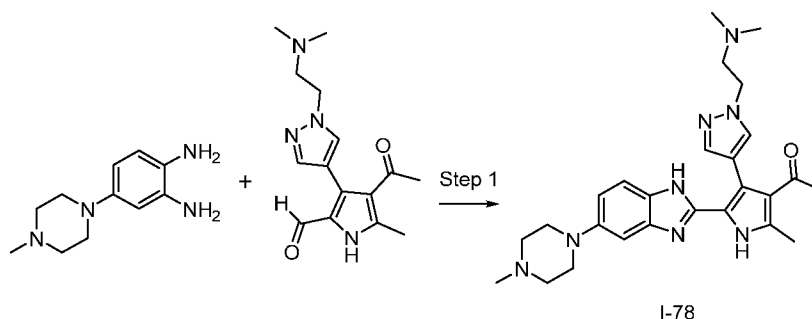
步骤 1, 1-[4-[1-(2-羟乙基)-1*H*吡唑-4-基]-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-77)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-[1-(2-羟乙基)-1*H*吡唑-4-基]-5-甲基-1*H*吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.118 g, 收率为 27.2%。ESI-MS m/z : 448.6 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.44 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.2$

Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.33 - 3.21 (m, 4H), 2.67 (s, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 7H), 2.26 (s, 2H)。

实施例 78

1-(4-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1*H*-吡唑-4-基]-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-78)

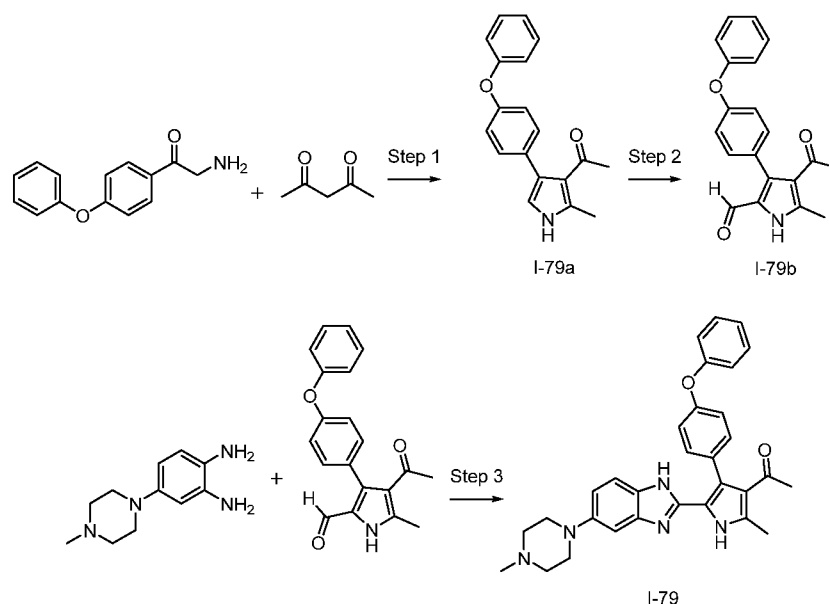


步骤 1, 1-(4-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1*H*-吡唑-4-基]-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-78)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1*H*-吡唑-4-基]-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.124 g, 收率为 27.0 %。ESI-MS m/z : 475.6 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.44 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 5H), 2.79 - 2.70 (m, 5H), 2.55 - 2.48 (m, 8H), 2.25 (d, $J = 13.9$ Hz, 8H)。

实施例 79

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-79)



步骤 1, 1-[2-甲基-4-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-79a) 和步骤 2, 4-乙酰基-5-甲基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-79b)

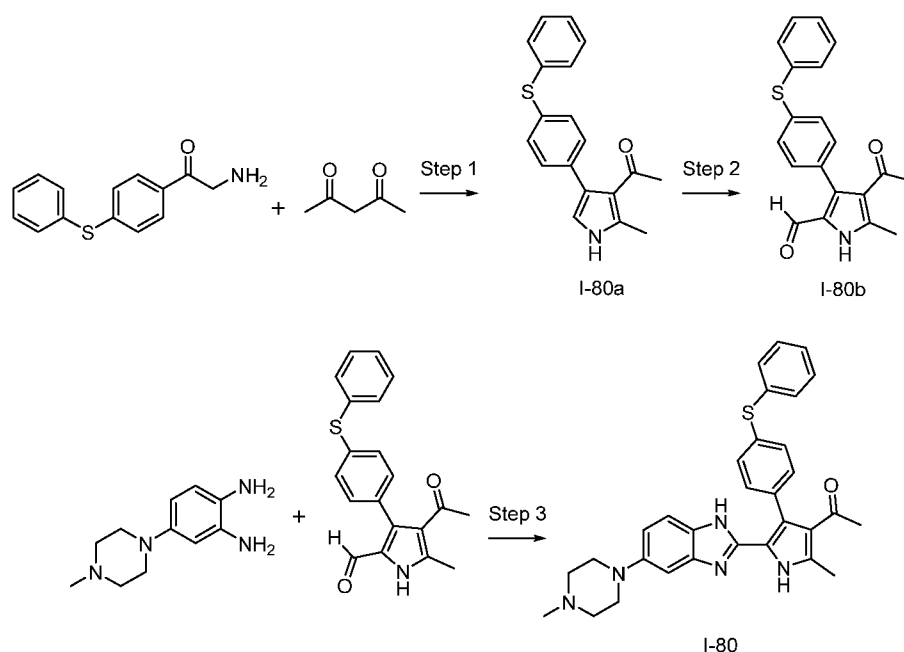
其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-1-(4-苯氧基苯基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (4.40 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.57 g, 两步收率 40.6%。ESI-MS m/z : 320.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 3, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-79)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.142 g, 收率为 29.0%。ESI-MS m/z : 506.6 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.91 (s, 1H), 7.72 – 7.50 (m, 3H), 7.39 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 6.84 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.38 – 3.13 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.68 – 2.43 (m, 7H), 2.27 (s, 3H)。

实施例 80

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-(苯硫基)苯基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-80)



步骤 1, 1-[2-甲基-4-[4-(苯硫基)苯基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-80a) 和步骤 2, 4-乙酰基-5-甲基-3-[4-(苯硫基)苯基]-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-80b)

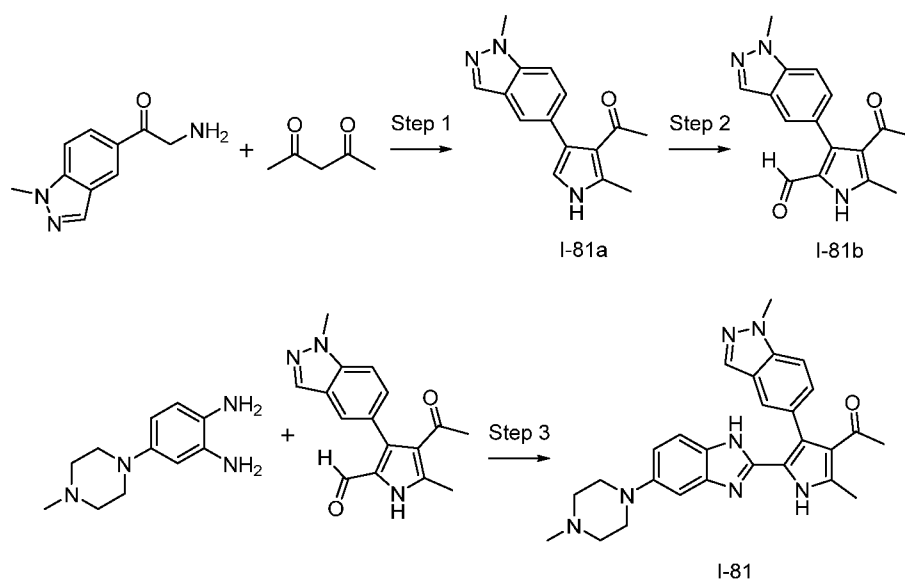
其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-1-[4-(苯硫基)苯基]乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (4.11 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.37 g, 两步收率 26.8%。ESI-MS m/z : 356.4 [M+H]⁺。

步骤 3, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-(苯硫基)苯基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-80)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-[4-(苯硫基)苯基]-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.109 g, 收率为 21.6%。ESI-MS m/z : 512.6 [M+H]⁺。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.91 (s, 1H), 7.73 - 7.48 (m, 5H), 7.40 - 7.21 (m, 5H), 7.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.47 - 3.07 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.62 - 2.43 (m, 7H), 2.27 (s, 3H)。

实施例 81

1-[2-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-81)



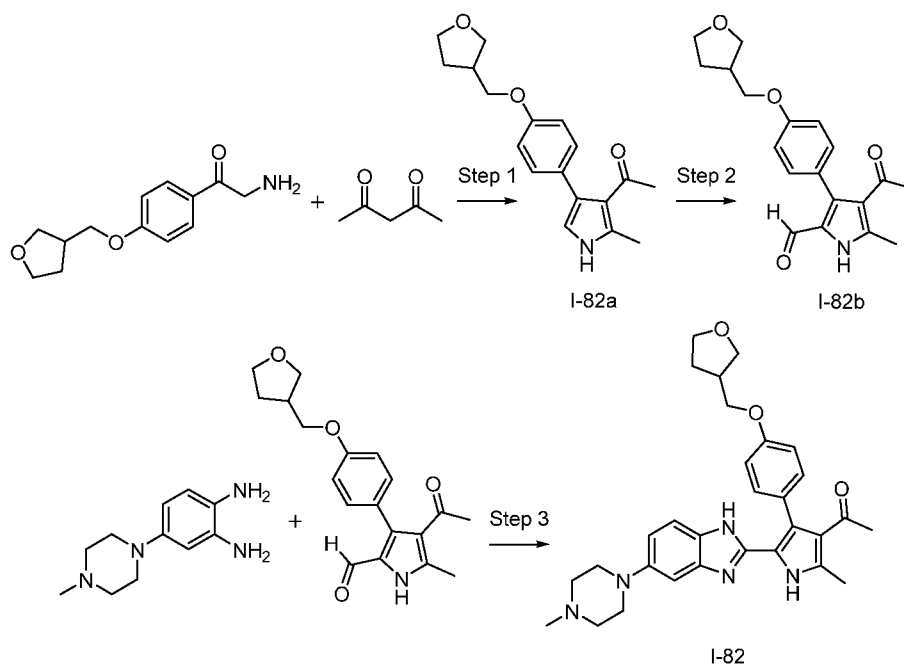
步骤 1, 1-[2-甲基-4-(1-甲基-1*H*咪唑-5-基)-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-81a) 和步骤 2, 4-乙酰基-5-甲基-3-(1-甲基-1*H*咪唑-5-基)-1*H*吡咯-2-甲醛 (I-81b) 其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-1-(1-甲基-1*H*咪唑-5-基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (5.28 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.47 g, 两步收率 31.6%。ESI-MS m/z : 282.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3, 1-[2-甲基-4-(1-甲基-1*H*咪唑-5-基)-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-81)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-(1-甲基-1*H*咪唑-5-基)-1*H*吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.152 g, 收率为 33.5%。ESI-MS m/z : 468.6 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.15 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 5H), 2.75 (s, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 8H), 2.26 (s, 3H)。

实施例 82

1-(2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-4-[4-[(四氢呋喃-3-基)甲氧基]苯基]-1*H*吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-82)



步骤 1, 1-(2-甲基-4-[4-[(四氢呋喃-3-基)甲氧基]苯基]-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-82a) 和步骤 2, 4-乙酰基-5-甲基-3-[4-[(四氢呋喃-3-基)甲氧基]苯基]-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-82b)

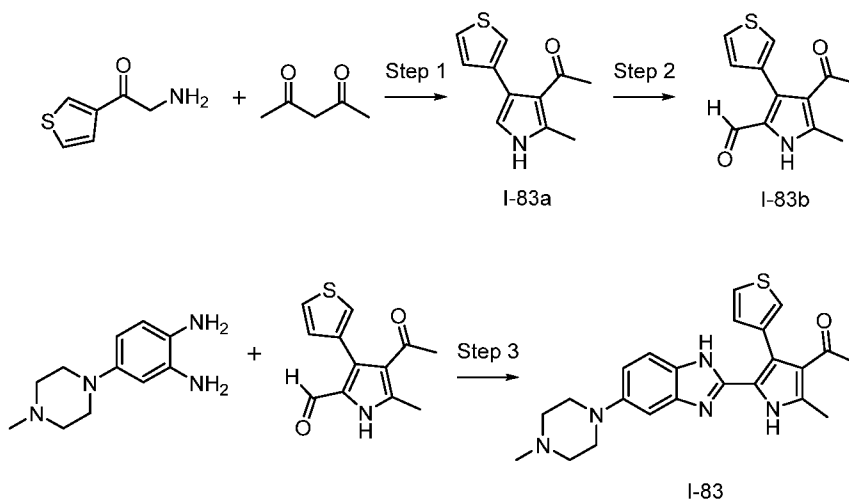
其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-1-[4-[(四氢呋喃-3-基)甲氧基]苯基]乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (4.25 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.35 g, 两步收率 25.2%。ESI-MS m/z : 328.3 [M+H]⁺。

步骤 3, 1-(2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-[4-[(四氢呋喃-3-基)甲氧基]苯基]-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-82)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-[4-[(四氢呋喃-3-基)甲氧基]苯基]-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-82b) 为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.104 g, 收率为 20.9%。ESI-MS m/z : 514.6 [M+H]⁺。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.91 (s, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.39 - 3.16 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.60 - 2.49 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H)。

实施例 83

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(噻吩-3-基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-83)



步骤 1, 1-[2-甲基-4-(噻吩-3-基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-83a) 和步骤 2, 4-乙酰基-5-甲基-3-(噻吩-3-基)-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-83b)

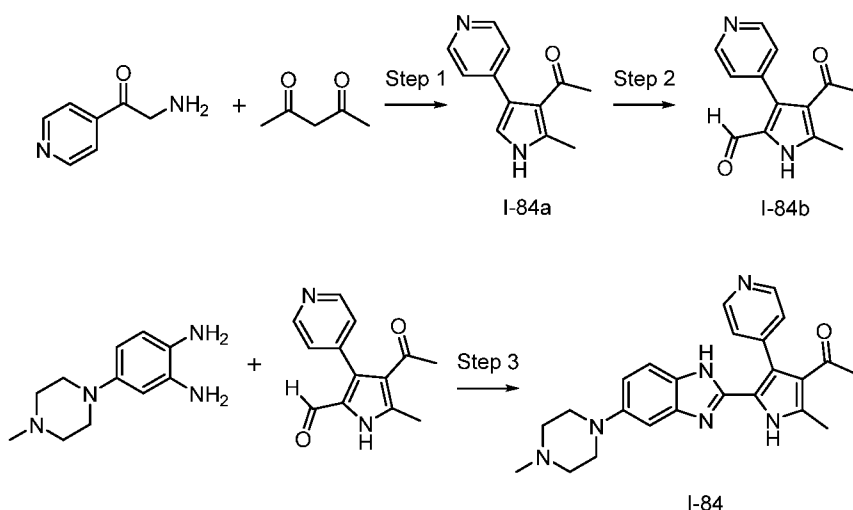
其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-1-(噻吩-3-基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (7.08 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.42 g, 两步收率 25.4%。ESI-MS m/z : 234.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(噻吩-3-基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-83)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-(吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.128 g, 收率为 31.5%。ESI-MS m/z : 420.6 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.97 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 9H), 2.27 (s, 3H)。

实施例 84

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-84)



步骤 1, 1-(2-甲基-4-(吡啶-4-基)-1*H*吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-84a) 和步骤 2, 4-乙酰基-5-甲基-3-(吡啶-4-基)-1*H*吡咯-2-甲醛 (I-84b)

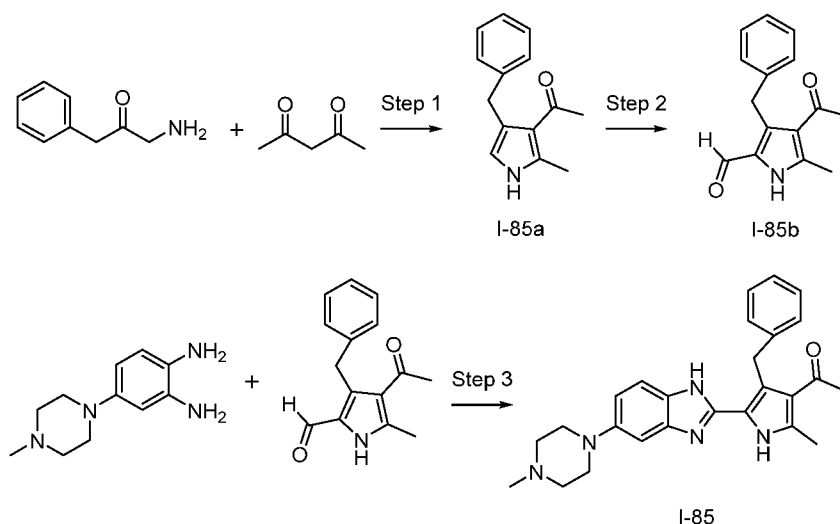
其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-1-(吡啶-4-基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (7.34 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.42 g, 两步收率 25.1%。ESI-MS m/z : 229.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-4-(吡啶-4-基)-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-84)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-(吡啶-4-基)-1*H*吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.111 g, 收率为 27.6%。ESI-MS m/z : 415.6 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.39 (s, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 6H), 2.27 (s, 2H)。

实施例 85

1-[4-苄基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-85)



步骤 1, 1-(4-苄基-2-甲基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-85a) 和步骤 2, 4-乙酰基-3-苄基-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-85b)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 1-氨基-3-苄基丙烷-2-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (6.70 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.72 g, 两步收率 44.5 %。ESI-MS m/z : 242.3 $[M+H]^+$ 。

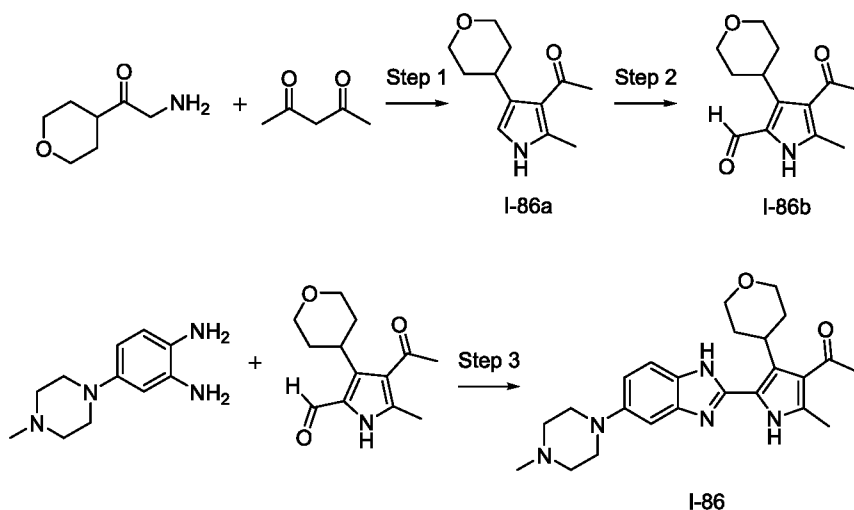
步骤 3, 1-[4-苄基-2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-85)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-3-苄基-5-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.123 g, 收率为 29.7 %。ESI-MS m/z : 428.6 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.79 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.79 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.76 (dt, $J = 4.0, 1.1$ Hz, 1H), 4.70 (dt, $J = 3.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 4H), 2.65 (s, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 7H), 2.27 (s, 2H)。

实施例 86

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基]-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-86)



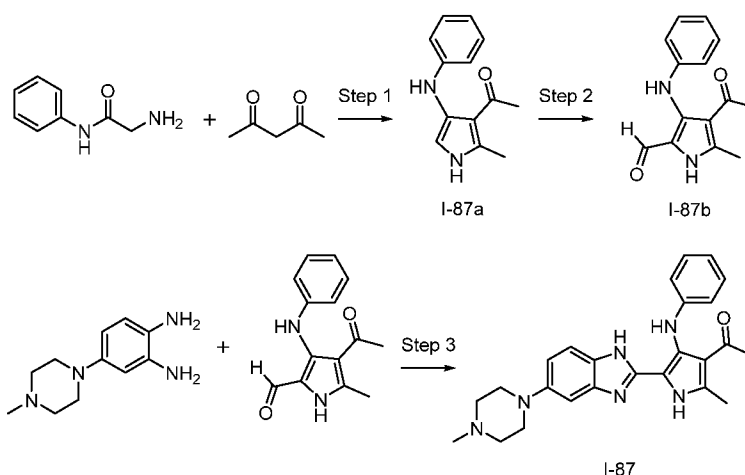
步骤 1, 1-[2-甲基-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-86a) 和步骤 2, 4-乙酰基-5-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-86b) 其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙-1-酮和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 1.0 g (6.98 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.59 g, 两步收率 36.1%。ESI-MS m/z : 236.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-86)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.122 g, 收率为 29.9%。ESI-MS m/z : 422.6 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.17 (p, J = 5.9 Hz, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 3.31 - 3.19 (m, 4H), 2.65 (s, 2H), 2.54 (dd, J = 5.7, 4.9 Hz, 4H), 2.45 (s, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 6H)。

实施例 87

1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(苯氨基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-87)



步骤 1, 1-[2-甲基-4-(苯氨基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-87a) 和步骤 2, 4-乙酰基-5-甲基-3-(苯氨基)-1*H*-吡咯-2-甲醛 (I-87b)

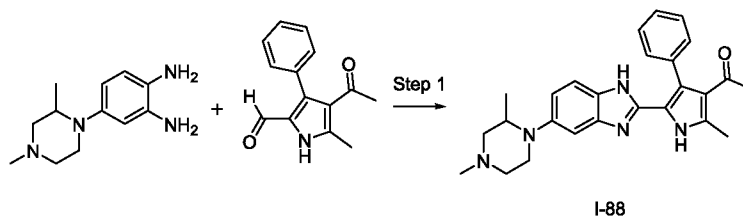
其制备方法分别与实施例 34 中步骤 1 和步骤 2 类似, 2-氨基-*N*-苯基乙酰胺和乙酰丙酮为起始原料, 投料量为 2.0 g (13.32 mmol), 最终获得淡黄色固体 2.23 g, 两步收率 69.1%。ESI-MS m/z : 243.2 [M+H]⁺。

步骤 3, 1-[2-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-(苯氨基)-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-87)

其制备方法分别与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-(苯氨基)-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.97 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.126 g, 收率为 33.3%。ESI-MS m/z : 429.6 [M+H]⁺。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.02 (ddt, $J = 13.5, 6.8, 1.1$ Hz, 3H), 6.82 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 4H), 2.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H)。

实施例 88

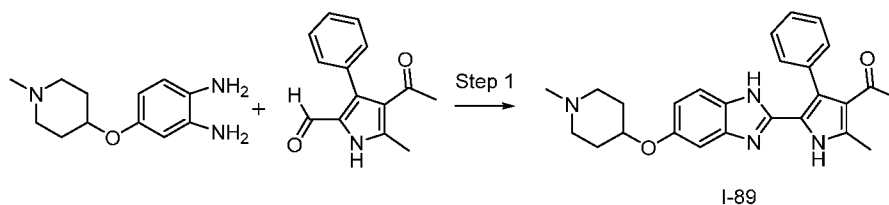
1-[5-[5-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-88)



其制备方法与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.91 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.122 g, 收率为 31.4%。ESI-MS m/z : 428.7 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.06 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 6H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 3H), 2.82 - 2.59 (m, 8H), 2.58 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 4H)。

实施例 89

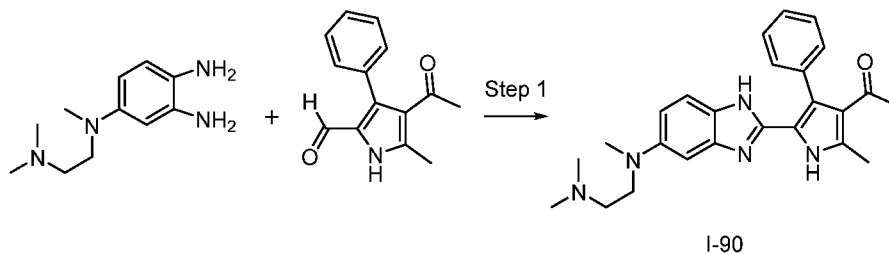
1-(2-甲基-5-[5-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基]-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-89)



其制备方法与实施例 34 中步骤 3 类似, 4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]苯-1,2-二胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.90 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.125 g, 收率为 34.9%。ESI-MS m/z : 429.7 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.06 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.31 (p, J = 5.5 Hz, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 7H), 2.30 (s, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 4H)。

实施例 90

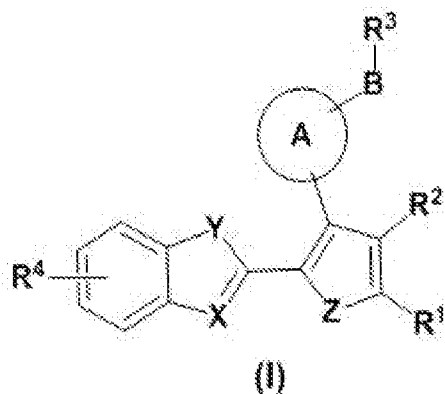
1-[5-(5-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基]乙-1-酮 (I-90)



其制备方法与实施例 34 中步骤 3 类似, *N*'-[2-(二甲基氨基)乙基]-*N*'-甲基苯-1,2,4-三胺和 4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-甲醛为起始原料, 投料量为 0.2 g (0.96 mmol), 最终获得淡黄色固体 0.125 g, 收率为 31.3 %。ESI-MS m/z : 416.4 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.06 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 11.7, 5.7 Hz, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.29 (s, 4H)。

权利要求书

1. 具有通式 (I) 所示的化合物



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、

非对映异构体中一种或多种混合物，或其药学上可接受的盐，

其中：

R¹ 表示氢、卤素、烷基、卤代烷基、杂环烷基、环烷基；

R² 和 R³ 各独立地选自卤素、氰基、芳基、Het、R⁵、-COR⁵、-CONHR⁵、-CONR⁵Het、-COR⁵Het、-COOR⁵、-COOHet、-NHR⁵、-NH(CH₂)₁₋₁₀Het、-NH(CH₂)₁₋₁₀OR⁵、-NH(CH₂)₁₋₁₀NR⁵₂、-NHCOOR⁵、-NHCOOHet、-NHCONHR⁵、-NHCONHHet、-OR⁵、-O(CH₂)₁₋₁₀NR⁵₂、-O(CH₂)₁₋₁₀Het 或 -O(CH₂)₁₋₁₀OR⁵；

R⁴ 表示卤素、氰基、Het、R⁵、-COR⁵、-CONR⁵Het、-COR⁵Het、-CONHHet、-COOHet、-NHR⁵、-NH(CH₂)₁₋₁₀Het、-NH(CH₂)₁₋₁₀OR⁵、-NH(CH₂)₁₋₁₀NR⁵₂、-NHCOOR⁵、-NHCOOHet、-NHCONHR⁵、-NHCONHHet、-OR⁵、-O(CH₂)₁₋₁₀NR⁵₂、-O(CH₂)₁₋₁₀Het 或 -O(CH₂)₁₋₁₀OR⁵；

X 表示 N、CNHR⁵、CNHCOR⁵、CNHHet 或 CNHCOHet；

Y 表示 S、O、NR⁵、CH₂ 或 -COCH=；

Z 表示 NR⁵；

A 表示烯基、炔基、联苯、环烷基、环杂烷基、芳基环或 Het，所述的联苯、芳基、二芳氨基或 Het 可任选被以下基团取代：卤素、-CN、-OH、-CF₃、OCF₃、-OR⁵、-SH、-SR⁵、-NH₂、-NHR⁵、-NR⁵₂、-NHCOR⁵、-NHSO₂R⁵、-NRSO₂R⁵、-COR⁵、-COOR⁵、-CONHR⁵、-CON(R⁵₂)、-CONH(CH₂)₁₋₁₀N(R⁵₂)、-CONR⁵₂、-CON(R⁵₂)O、-CONH(CH₂)₁₋₁₀N(R⁵₂)O、-CON(R⁵₂)NR⁵、-CON(R⁵₂)NCOOR⁵、-CONH(CH₂)₁₋₁₀N(R⁵₂)NR⁵ 或 -CONH(CH₂)₁₋₁₀N(R⁵₂)NCOOR⁵；

B 表示单键、O、S、NH、NR⁵、NHR⁵、OR⁵、SR⁵、R⁵，其中，R⁵ 表示氢原子、烷基、卤代烷基、杂环烷基、环烷基；

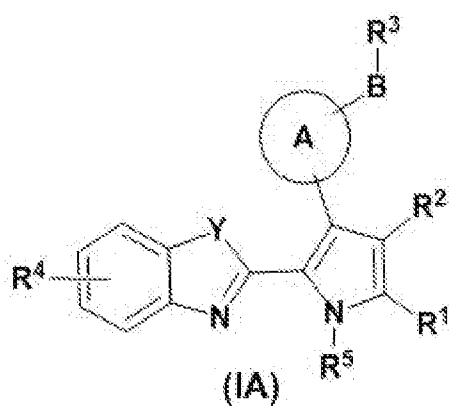
所述芳基为含苯基、萘基、茚基或四氢萘基的碳环，且苯基、萘基、茚基或四氢萘基上均可

任选被 1、2 或 3 个取代基取代，所述各取代基独立地选自氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、含苯基的碳环、含萘基的碳环、含茚基的碳环、含四氢萘基的碳环或 Het；

所述 Het 均选自哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、吗啉基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、哌嗪基、取代哌嗪基、吡嗪基或哒嗪基的单环杂环，或选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧六环基或苯并[d][1,3]二氧戊环基的双环杂环，所述的各单环杂环或双环杂环任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立选自卤素、卤代烷基、羟基、烷基、烷氧基、C₃-C₈ 的脂肪族碳环、四氢吡咯基、吗啉基、烷氧基吗啉基、哌嗪基、哌啶基或烷氨基哌啶基；所述烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；所述烷氧基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基，或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，其中各碳原子任选被氧取代；所述烷氨基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基，或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，其中各碳原子任选被氮取代；

所述卤素为氟、氯或溴中一种。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其混合物或其可接受的盐，其特征在于，通式 (IA)



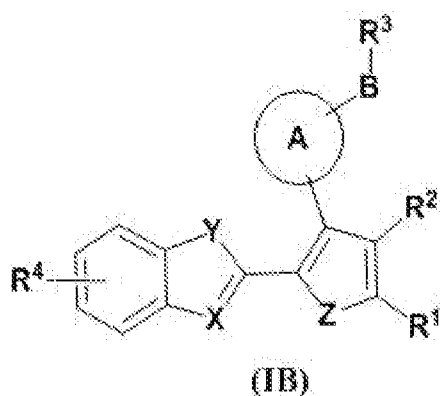
所示的化合物：

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体中一种或多种混合物，或其药学上可接受的盐，

其中：

Y 选自 S、O 或 NR⁵ 中一种。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其混合物或其可接受的盐，其特征在于，通式 (IB)



所示的化合物，

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体中一种或多种混合物，或其药学上可接受的盐，

其中：

Y 选自 S、O 或 NR^5 中一种；其中，X 表示 N、 CNR^5 、 CNHCOR^5 、 CNHHet 、 CNHCOHet ；Y 表示 S、O、 NR^5 、 CH_2 、 $-\text{COCH}=\text{}$ ；Z 表示 NR^5 。

4. 根据权利要求 1-3 中任一种化合物或其混合物或其可接受的盐，其特征在于， R^1 表示氢、卤素、烷基、卤代烷基、3~7 碳原子的杂环烷基或 3~7 碳原子的环烷基。

5. 根据权利要求 1-4 中任一种化合物或其混合物或其可接受的盐，其特征在于，2-(5-甲基-3-苯基-1H-吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑 (**I-1**)、1-(5-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (**I-2**)、1-(5-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (**I-3**)、1-(5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (**I-4**)、乙基 5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1H-吡咯-3-羧酸酯 (**I-5**)、5-(H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1H-吡咯-3-羧酸 (**I-6**)、5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺 (**I-7**)、5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺 (**I-8**)、5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-(叔丁基)-2-甲基-4-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺 (**I-9**)、5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺 (**I-10**)、1-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (**I-11**)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (**I-12**)、1-(4-(呋喃-3-基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (**I-13**)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (**I-14**)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(喹啉-7-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (**I-15**)、1-(4-(1H-吡啶-6-基)-2-甲

基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-16)、1-(5-(5-氨基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-17)、1-(2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-18)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-19)、*N*-(2-(4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)丙烷-2-磺酰胺 (I-20)、1-(5-(5-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-21)、*N*-(2-(4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙酰胺 (I-22)、1-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-23)、1-(4-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-24)、1-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-25)、1-(4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-26)、1-(4-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-27)、*N*-(3-(4-乙酰基-5-甲基-2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)苯基)乙酰胺 (I-28)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(间甲苯基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-29)、1-(4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-30)、1-(4-(3-环丙氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-31) 或 1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(3-(苯基氨基)苯基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-32)。

6. 根据权利要求 1-5 中任一种化合物或其混合物或其可接受的盐, 其特征在于, 药学上可接受的盐包括通式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体中一种或多种混合物与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸或琥珀酸、富马酸、水杨酸、苯基乙酸或杏仁酸形成的酸加成盐, 或者与含有碱性金属阳离子、碱土金属阳离子或铵阳离子盐的无机碱形成酸式盐。

7. 基于权利要求 1-6 中任一种化合物或其混合物或其可接受的盐的制备方法, 其特征为: 以乙酰乙酸乙酯衍生物或氨基芳基乙酮衍生物为起始原料, 经过连续反应制备而成。

8. 一种药物组合物, 其特征在于, 活性组分为权利要求 1 中所述的具有通式 (I) 的化合物或其混合物或其可接受的盐。

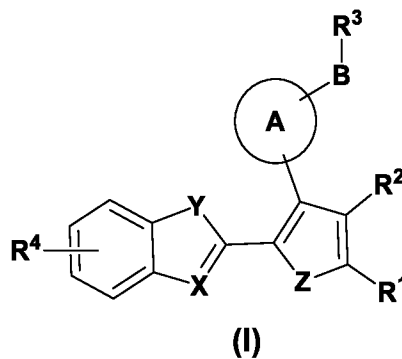
9. 基于权利要求 1 的药物组合物在制备预防或治疗与 BRD 蛋白相关临床病症的产品中应用。

10. 根据权利要求 9 所述的应用, 其特征在于, 所述与 BRD 蛋白相关临床病症为类风湿关

节炎、痛风关节炎黑色素瘤、肝癌、肾癌、急性白血病、多发性骨髓瘤，淋巴癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、骨髓增生异常综合症、食管癌、胃肠道癌或间皮瘤。

国际局收到日：2020年6月25日 (25.06.2020)

1、具有通式(I)所示的化合物：



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体中一种或多种混合物、或其药学上可接受的盐：

其中：

R¹ 表示氢、卤素、烷基、卤代烷基、杂环烷基、环烷基；

R² 选自卤素、氰基、芳基、Het、烷基、卤代烷基、杂环烷基、环烷基、-COR⁵、-CONHR⁵、-CONR⁵Het、-COR⁵Het、-COOR⁵、-COOHet、-NHR⁵、-NH(CH₂)₁₋₁₀Het、-NH(CH₂)₁₋₁₀OR⁵、-NH(CH₂)₁₋₁₀NR⁵₂、-NHCOOR⁵、-NHCOOHet、-NHCONHR⁵、-NHCONHHet、-OR⁵、-O(CH₂)₁₋₁₀NR⁵₂、-O(CH₂)₁₋₁₀Het 或 -O(CH₂)₁₋₁₀OR⁵；

R³ 选自卤素、氰基、芳基、Het、R⁵、-COR⁵、-CONHR⁵、-CONR⁵Het、-COR⁵Het、-COOR⁵、-COOHet、-NHR⁵、-NH(CH₂)₁₋₁₀Het、-NH(CH₂)₁₋₁₀OR⁵、-NH(CH₂)₁₋₁₀NR⁵₂、-NHCOOR⁵、-NHCOOHet、-NHCONHR⁵、-NHCONHHet、-OR⁵、-O(CH₂)₁₋₁₀NR⁵₂、-O(CH₂)₁₋₁₀Het 或 -O(CH₂)₁₋₁₀OR⁵；

R⁴ 表示卤素、氰基、Het、R⁵、-COR⁵、-CONR⁵Het、-COR⁵Het、-CONHHet、-COOHet、-NHR⁵、-NH(CH₂)₁₋₁₀Het、-NH(CH₂)₁₋₁₀OR⁵、-NH(CH₂)₁₋₁₀NR⁵₂、-NHCOOR⁵、-NHCOOHet、-NHCONHR⁵、-NHCONHHet、-OR⁵、-O(CH₂)₁₋₁₀NR⁵₂、-O(CH₂)₁₋₁₀Het 或 -O(CH₂)₁₋₁₀OR⁵；

X 表示 N、CNHR⁵、CNHCOR⁵、CNHHet、CNHCOHet；

Y 表示 S、O、NR⁵、CH₂、-COCH-；

Z 表示 NR⁵；

A 表示烯基、炔基、联苯、环烷基、环杂烷基、芳基环或 Het，所述的联苯、芳基、二芳氨基或 Het 可任选被以下基团取代：卤素、-CN、-OH、-CF₃、OCF₃、-OR⁵、-SH、-SR⁵、-NH₂、-NHR⁵、-NR⁵₂、-NHCOR⁵、-NHSO₂R⁵、-NRSO₂R⁵、-COR⁵、-COOR⁵、-CONHR⁵、-CON(R⁵)₂、-CONH(CH₂)₁₋₁₀N(R⁵)₂、-CONR⁵₂、-CON(R⁵)₂O、-CONH(CH₂)₁₋₁₀N(R⁵)₂O、-CON(R⁵)₂NR⁵、-CON(R⁵)₂NCOOR⁵、-CONH(CH₂)₁₋₁₀N(R⁵)₂NR⁵ 或 -CONH(CH₂)₁₋₁₀N(R⁵)₂NCOOR⁵；

B 表示单键、O、S、NH、NR⁵、NHR⁵、OR⁵、SR⁵、R⁵，其中，R⁵ 表示氢原子、烷基、卤代

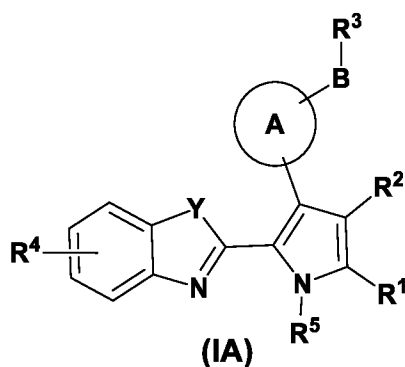
烷基、杂环烷基、环烷基；

所述芳基为含苯基、萘基、茚基或四氢萘基的碳环，其苯基、萘基、茚基或四氢萘基上均可任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立地选自氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、含苯基的碳环、含萘基的碳环、含茚基的碳环、含四氢萘基的碳环或 Het；

所述 Het 均选自哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、吗啉基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、哌嗪基、取代哌嗪基、吡嗪基或哒嗪基的单环杂环；或选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧六环基或苯并[d][1,3]二氧戊环基的双环杂环；所述的各单环杂环或双环杂环任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立选自卤素、卤代烷基、羟基、烷基、烷氧基、C₃-C₈ 的脂肪族碳环、四氢吡咯基、吗啉基、烷氧基吗啉基、哌嗪基、哌啶基或烷氨基哌啶基；所述烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；所述烷氧基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基，其中各碳原子任选被氧取代；所述烷氨基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；其中各碳原子任选被氮取代；

所述卤素为选自氟、氯或溴中一种。

2、根据权利要求 1 的所述的化合物或其可接受的盐，其特征在于，通式 (IA)



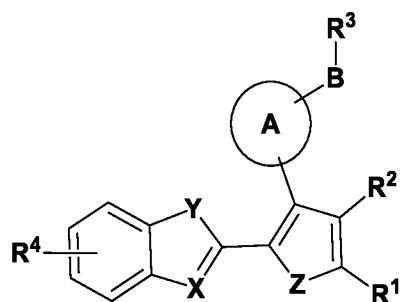
所示的化合物：

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体中一种或多种混合物，或其药学上可接受的盐：

其中：

Y 选自 S、O 或 NR⁵ 中一种；

3、根据权利要求 1 所述的化合物或其混合物或其可接受的盐，其特征在于，通式 (IB)



(IB)

所示的化合物：

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体中一种或多种混合物，或其药学上可接受的盐；

其中：

Y 选自 S、O 或 NR⁵ 中一种；其中 X 表示 N、CNHR⁵、CNHCOR⁵、CNHHet、CNHCOHet；Y 表示 S、O、NR⁵、CH₂、-COCH-；Z 表示 NR⁵；

4、根据权利要求 1-3 中任一种化合物或其混合物或其可接受的盐，其特征在于，R¹ 表示氢、卤素、烷基、卤代烷基、3~7 碳原子的杂环烷基或 3~7 碳原子的环烷基。

5、根据权利要求 1-4 中任一种化合物或其混合物或其可接受的盐，其特征在于，2-(4-乙基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (I-2)、1-(5-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-3)、1-(5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-4)、乙基 5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸酯 (I-5)、5-(*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-羧酸 (I-6)、5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N*-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (I-7)、5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-*N*-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (I-8)、5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-*N*-(叔丁基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (I-9)、5-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)-4-苯基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (I-10)、1-(2-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-11)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(吡啶-3-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-12)、1-(4-(咪喃-3-基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-13)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(萘-1-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-14)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(喹啉-7-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-15)、1-(4-(1*H*-吡啶-6-基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-16)、

1-(5-(5-氨基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-17)、1-(2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-18)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-19)、*N*-(2-(4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)丙烷-2-磺酰胺 (I-20)、1-(5-(5-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基-4-苯基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-21)、*N*-(2-(4-乙酰基-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙酰胺 (I-22)、1-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-23)、1-(4-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-24)、1-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-25)、1-(4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-26)、1-(4-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-27)、*N*-(3-(4-乙酰基-5-甲基-2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)苯基)乙酰胺 (I-28)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(间甲苯基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-29)、1-(4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-(5-吗啉基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-30)、1-(4-(3-环丙氧基苯基)-2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-31)、1-(2-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-4-(3-(苯基氨基)苯基)-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮 (I-32)。

6、根据权利要求 1-5 中任一种化合物或其混合物或其可接受的盐，其特征在于，药学上可接受的盐包括通式 (I) 化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体中一种或多种混合物与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸或琥珀酸、富马酸、水杨酸、苯基乙酸或杏仁酸形成的酸加成盐，或者与含有碱性金属阳离子、碱土金属阳离子或铵阳离子盐的无机碱形成酸式盐。

7、基于权利要求 1-6 中任一种化合物或其混合物或其可接受的盐的制备方法，其特征为：以乙酰乙酸乙酯衍生物或氨基芳基乙酮衍生物为起始原料，经过连续反应制备而成。

8、一种药物组合物，其特征在于，活性组分为权利要求 1 中所述的具有通式 (I) 的化合物或其混合物或其可接受的盐。

9、基于权利要求 1 的药物组合物在制备预防或治疗与 BRD 蛋白相关临床病症的产品中应用。

10、根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于，所述与 BRD 蛋白相关临床病症为类风湿关节炎、痛风性关节炎黑色素瘤、肝癌、肾癌、急性白血病、多发性骨髓瘤，淋巴瘤、非小细胞肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、骨髓增生异常

综合症、食管癌、胃肠道癌或间皮瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/075626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 403/04(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; C07D 417/04(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61P 35/00(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) C07D403/-; C07D413/-; C07D417/-; A61K31/-; A61P35/-		
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) CNABS; CNTXT; CNKI; SIPOABS; DWPI; WOTXT; USTXT; EPTXT; STN: 中国药科大学, 陈亚东, 陆涛, 姜飞, 马宇, 李红玫, 卞媛媛, 崔勇, 李慧丽, 吡咯, 苯并咪唑, 苯并噻唑, 苯并噁唑, 抑制剂, BET, BRDs, bromodomain, pyrrolone, benzimidazole, benzothiazole, benzoxazoe, inhibitor, structural formula		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LACK Nathan A. et al. "Targeting the Binding Function 3 (BF3) Site of the Human Androgen Receptor through Virtual Screening" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 54, No. 24, 02 November 2011 (2011-11-02), ISSN: 0022-2623, compound ID ZINC07986585 in Supporting Information 1	1-4
X	""RN919949-62-5"" <i>REGISTRY, enter STN</i> , 08 February 2007 (2007-02-08),	1-4
X	""RN873208-91-4"" <i>REGISTRY, enter STN</i> , 01 February 2006 (2006-02-01),	1-4
X	""RN872103-20-3"" <i>REGISTRY, enter STN</i> , 18 January 2006 (2006-01-18),	1-5
X	CN 107739370 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 27 February 2018 (2018-02-27) claims 1-7, and description, paragraphs [0123]-[0153]	1-10
A	CN 101619058 A (SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY) 06 January 2010 (2010-01-06) entire document	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 April 2020		Date of mailing of the international search report 06 May 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

2. Claims Nos.: **1** (部分)、**4** (部分)、**6-10** (部分)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

[1] With regard to the technical solution of claim 1 wherein the substituent Y is “-COCH=”, the carbon at the double bond connection position in the general formula forms five bonds, and it is not possible to perform a meaningful search for the technical solution with this substituent. Accordingly, it is also not possible to perform a meaningful search for the technical solutions of dependent claims 4 and 6 wherein the substituent Y is “-COCH=”, the preparation method of claim 7 relating to the described technical solutions, the pharmaceutical composition of claim 8 relating to the described technical solutions, and the application of claims 9-10 relating to the described technical solutions.

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/075626

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107739370	A	27 February 2018	None			
CN	101619058	A	06 January 2010	EP	2963033	B1	01 August 2018
				EP	2963033	A1	06 January 2016
				AU	2013251248	A1	21 November 2013

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 403/04(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; C07D 417/04(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61P 35/00(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. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D403/-; C07D413/-; C07D417/-; A61K31/-; A61P35/-</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>CNABS;CNTXT;CNKI;SIPOABS;DWPI;WOTXT;USTXT;EPTXT;STN; 中国药科大学, 陈亚东, 陆涛, 姜飞, 马宇, 李红玫, 卞媛媛, 崔勇, 李慧丽, 吡咯, 苯并咪唑, 苯并噻唑, 苯并噁唑, 抑制剂, BET, BRDs, bromodomain, pyrrolone, benzimidazole, benzothiazole, benzoxazoe, inhibitor, 结构式</p>																							
<p>C. 相关文件</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>LACK Nathan A. 等. "Targeting the Binding Function 3 (BF3) Site of the Human Androgen Receptor through Virtual Screening" Journal of Medicinal Chemistry, 第54卷, 第24期, 2011年 11月 2日 (2011 - 11 - 02), ISSN: 0022-2623, Supporting Information 1中ID ZINC07986585化合物</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>""RN919949-62-5"" REGISTRY 进入STN, 2007年 2月 8日 (2007 - 02 - 08),</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>""RN873208-91-4"" REGISTRY 进入STN, 2006年 2月 1日 (2006 - 02 - 01),</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>""RN872103-20-3"" REGISTRY 进入STN, 2006年 1月 18日 (2006 - 01 - 18),</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107739370 A (中国药科大学) 2018年 2月 27日 (2018 - 02 - 27) 权利要求1-7和说明书第[0123]-[0153]段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101619058 A (上海交通大学) 2010年 1月 6日 (2010 - 01 - 06) 全文</td> <td>1-10</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	LACK Nathan A. 等. "Targeting the Binding Function 3 (BF3) Site of the Human Androgen Receptor through Virtual Screening" Journal of Medicinal Chemistry, 第54卷, 第24期, 2011年 11月 2日 (2011 - 11 - 02), ISSN: 0022-2623, Supporting Information 1中ID ZINC07986585化合物	1-4	X	""RN919949-62-5"" REGISTRY 进入STN, 2007年 2月 8日 (2007 - 02 - 08),	1-4	X	""RN873208-91-4"" REGISTRY 进入STN, 2006年 2月 1日 (2006 - 02 - 01),	1-4	X	""RN872103-20-3"" REGISTRY 进入STN, 2006年 1月 18日 (2006 - 01 - 18),	1-5	X	CN 107739370 A (中国药科大学) 2018年 2月 27日 (2018 - 02 - 27) 权利要求1-7和说明书第[0123]-[0153]段	1-10	A	CN 101619058 A (上海交通大学) 2010年 1月 6日 (2010 - 01 - 06) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	LACK Nathan A. 等. "Targeting the Binding Function 3 (BF3) Site of the Human Androgen Receptor through Virtual Screening" Journal of Medicinal Chemistry, 第54卷, 第24期, 2011年 11月 2日 (2011 - 11 - 02), ISSN: 0022-2623, Supporting Information 1中ID ZINC07986585化合物	1-4																					
X	""RN919949-62-5"" REGISTRY 进入STN, 2007年 2月 8日 (2007 - 02 - 08),	1-4																					
X	""RN873208-91-4"" REGISTRY 进入STN, 2006年 2月 1日 (2006 - 02 - 01),	1-4																					
X	""RN872103-20-3"" REGISTRY 进入STN, 2006年 1月 18日 (2006 - 01 - 18),	1-5																					
X	CN 107739370 A (中国药科大学) 2018年 2月 27日 (2018 - 02 - 27) 权利要求1-7和说明书第[0123]-[0153]段	1-10																					
A	CN 101619058 A (上海交通大学) 2010年 1月 6日 (2010 - 01 - 06) 全文	1-10																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</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>"&" 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 4月 3日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 5月 6日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>耿梅</p> <p>电话号码 (86-512)88996535</p>																					

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. 权利要求:
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:

2. 权利要求: 1(部分)、4(部分)、6-10(部分)
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:
[1] 权利要求1中取代基Y为“-COCH=”的技术方案, 通式中双键连接位置碳会形成五键, 无法对该取代基的技术方案进行有意义的检索。相应地, 从属权利要求4、6中涉及取代基Y为“-COCH=”的技术方案, 权利要求7中涉及上述技术方案的制备方法, 权利要求8中涉及上述技术方案的药物组合物, 权利要求9-10中涉及上述技术方案的应用, 也无法进行有意义的检索。

3. 权利要求:
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/075626

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	107739370	A	2018年 2月 27日	无			
CN	101619058	A	2010年 1月 6日	EP	2963033	B1	2018年 8月 1日
				EP	2963033	A1	2016年 1月 6日
				AU	2013251248	A1	2013年 11月 21日