

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D403/06
C07D405/06



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00806149.1

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1151148C

[22] 申请日 2000.4.11 [21] 申请号 00806149.1
[30] 优先权
[32] 1999. 4. 13 [33] KR [31] 1999/12994
[32] 1999. 8. 10 [33] KR [31] 1999/32814
[32] 1999. 8. 11 [33] KR [31] 1999/32972
[86] 国际申请 PCT/KR2000/000334 2000. 4. 11
[87] 国际公布 WO2000/064891 英 2000. 11. 2
[85] 进入国家阶段日期 2001. 10. 12
[71] 专利权人 LGCI 株式会社
地址 韩国汉城
[72] 发明人 高钟声 李贤一 申油承 金学中
李辰浩 金钟玄 郑贤镐 郑莘雨
催泰生 柳程权 金清美 金贵和
李宣和 李相均
审查员 陈 宁

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司
代理人 林 潮 王维玉

权利要求书 12 页 说明书 102 页

[54] 发明名称 具有吡咯结构的法尼转移酶抑制剂
及其制备方法

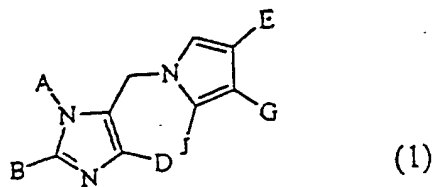
[57] 摘要

本发明涉及对法尼转移酶表现出抑制活性的新的吡咯衍生物或其药用可接受的盐或异构体；涉及制备所说化合物的方法；并涉及含有所说化合物作为活性成分并结合药用可接受的载体的药物组合物如抗癌组合物等。

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

1. 一种由下列通式(1)表示的化合物或其药用可接受的盐：

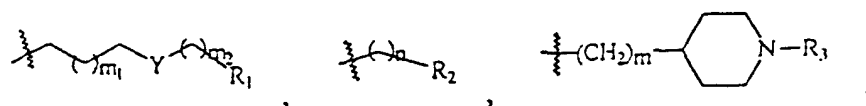
5



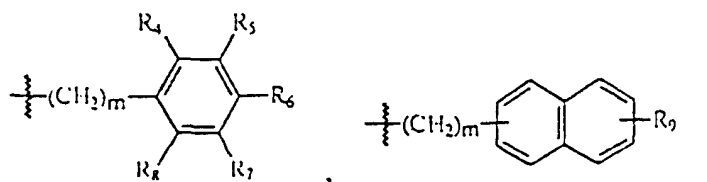
其中

10

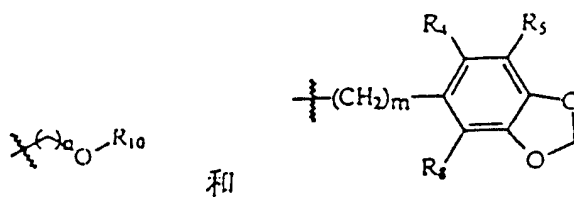
A 表示氢、C₁-C₄ 烷基、或选自下列组中的结构：



15



20



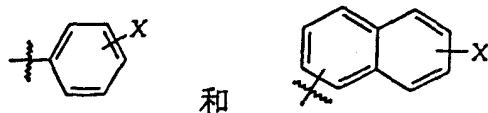
其中

m₁、m₂、m 和 n 各自独立地表示 0-5 的整数，

Y 表示 O 或 S,

R_1 表示氢, 或者表示选自下列组中的结构:

5



其中, X 表示氢或卤素,

R_2 选择性地表示饱和的 3-至 9-元杂环, 其中每个具有一个或多个选自由氮、硫和氧所组成的组中的杂原子,

10

R_3 表示 C_1 - C_4 烷基, 其中选择性地被苯基或萘基取代,

R_4 和 R_8 各自独立地表示氢、 C_1 - C_4 烷基、或 C_1 - C_4 烷氧基,

R_5 和 R_7 各自独立地表示氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、或卤素,

R_6 表示氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、或卤素,

15

R_9 表示氢或 C_1 - C_4 烷基,

R_{10} 表示选择性地被 C_1 - C_4 烷基或卤素取代的苄基,

B 表示氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷硫基或氨基,

D 表示氢、 C_1 - C_4 烷基、卤素、硝基或氨基,

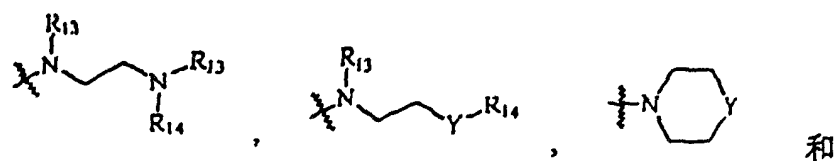
E 表示苯基, 或选择性地被卤素取代的萘基,

20

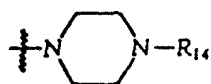
G 表示硝基或氨基, 或者表示结构



其中 L 表示选自下列组中的结构:



5



其中

R_{13} 和 R_{14} 各自独立地表示氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基,

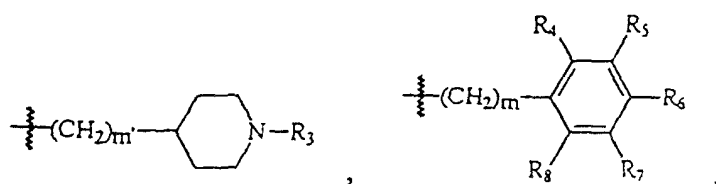
10

Y 如前面所定义,

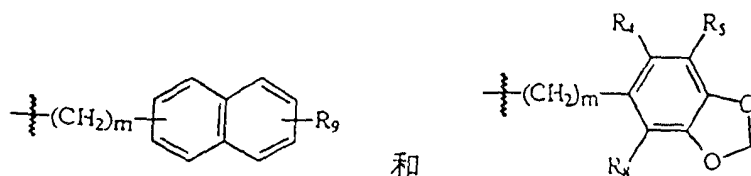
J 表示氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷硫基,

其前提条件是, 当 B 、 J 和 D 同时表示氢并且 G 不表示硝基或氨基时, A 不表示氢、 C_1 - C_4 烷基或选自下列组中的任一结构:

15



20

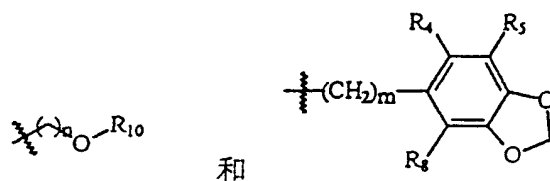
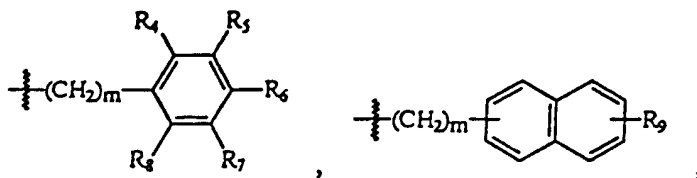
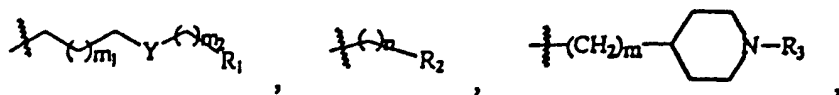


其中 m 和 R_3 至 R_9 如前面所定义, m' 表示 1-5 的整数。

25

2. 权利要求 1 的化合物, 其中

A 表示 C_1 - C_4 烷基或选自下列组中的结构:

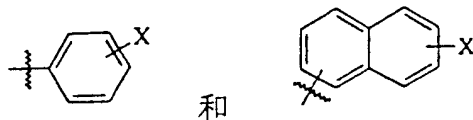


其中

m_1 、 m_2 、 m 和 n 各自独立地表示 0-3 的整数,

Y 表示 0 或 S,

R_1 表示氢，或者表示选自下列组中的结构：



其中，X表示氢或卤素，

R₂ 选择性地表示具有一个或多个选自由氮、硫和氧所组成的组中的杂原子的饱和的 3-至 9-元杂环，

R_3 表示选择性地被苯基或萘基取代的 C_1-C_4 烷基,

R_4 和 R_8 各自独立地表示氢或 C_1 - C_4 烷氧基,

R₅ 和 R₇ 各自独立地表示氢、C₁-C₄ 烷氧基或卤素,

R₆表示氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或卤素，

R_9 表示氢,

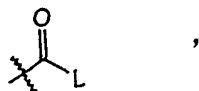
R_{10} 表示选择性地被 C_1 - C_4 烷基或卤素取代的苄基,

B 表示氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷硫基或氨基,

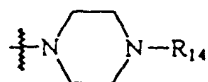
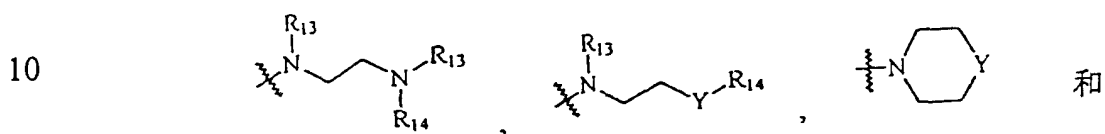
D 表示氢、 C_1 - C_4 烷基、卤素、硝基或氨基,

5 E 表示选择性地被卤素取代的萘基,

G 表示硝基或氨基, 或者表示结构



其中 L 表示选自下列组中的结构:



15 其中

R_{13} 和 R_{14} 各自独立地表示 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基,

Y 表示 O 或 S,

J 表示氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷硫基。

20 3. 权利要求 1 的化合物, 该化合物选自下列组中:

1-[1-(3-苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(1);

1-[1-(3-苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(2);

25 1-[1-(3-苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(3);

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(3-苄氧

基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(4);

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1-[1-(3-硫代苯氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(5);

5 3-(吗啉-4-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1-[1-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(6);

3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1-[1-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(7);

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1-[1-(3-硫代乙氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(8);

10 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-{1-[3-(吗啉-4-基)丙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(9);

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1-{1-[2-(硫苯-2-基)乙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-1H-吡咯(10);

15 3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1-{1-[2-(硫苯-2-基)乙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-1H-吡咯(11);

1-[1-(呋喃-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(12);

1-[1-(1-苄基哌啶-4-基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(13);

20 1-[1-(1-苄基哌啶-4-基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(14);

1-[2-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(15);

25 1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(16);

1-[2-氨基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(17);

1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-2-甲硫基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(18);

30 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-

基)羰基-2-甲硫基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(19);

1-[4-碘-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(20);

5 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-4-硝基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(21);

1-[4-氨基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(22);

3-(4-甲氧基哌嗪-1-基)羰基-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(23);

10 2-甲基-1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(24);

2-乙硫基-1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(25);

15 1-[1-(2-甲氧基苄乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(26);

1-[1-(3-乙氧基丙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(27);

1-[1-(3-乙氧基丙基)-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(28);

20 1-[1-(3-苄氧基丙基)-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(29);

1-[1-(3-苄氧基丙基)-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(30);

25 1-{1-[3-(2-氯苄氧基)丙基]-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基}-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(31);

1-{1-[3-(2-氯苄氧基)丙基]-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基}-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(32);

1-[1-(3-苄氧基丙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(33);

30 1-[1-(3-苄氧基丙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-[N-(2-甲氧基乙

基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(34);

1-[1-(苄乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基
-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(35);

5 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基
-1H-吡咯(36);

1-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯
(37);

1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯
(38);

10 1-[1-(苄乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯
(39);

1-[1-(4-甲基苄乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡
咯(40);

15 1-[1-(4-氯苄乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯
(41);

1-[1-(4-氟苄乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯
(42);

1-[1-(3-溴苄乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯
(43);

20 1-[1-(4-甲氧基苄乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-
吡咯(44);

1-[1-(3-甲氧基苄乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-
吡咯(45);

25 1-[1-(萘-1-基乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡
咯(46);

1-[1-(3-乙氧基丙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡
咯(47);

1-[1-(甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(48);

30 1-[1-(萘-2-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡
咯(49);

3-氨基-1-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯
(50);

4-(3-溴萘-1-基)-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基
甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(51);

5 4-(3-氯萘-1-基)-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基
甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(52);

4-(3-溴萘-1-基)-1-[4-甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-
(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(53);

4-(3-氯萘-1-基)-1-[4-甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-
10 (4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(54); 和

1-[4-甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)
羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(55)。

4. 用于制备权利要求 1 的通式(1)化合物的方法, 其特征在于

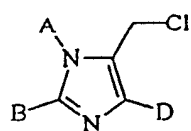
15 (a) 将下列通式(2)表示的化合物与下列通式(3)表示的化合物偶
联, 得到通式(1)的化合物;

(b) 将下列通式(4a)表示的化合物与下列通式(5)表示的化合物偶
联, 得到下列通式(1a)表示的化合物;

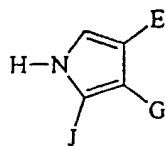
(c) 将下列通式(4b)表示的化合物与下列通式(6)表示的化合物偶
20 联, 得到下列通式(1b)表示的化合物;

(d) 将下列通式(7)表示的化合物与下列通式(8)表示的化合物偶
联, 得到下列通式(1c)表示的化合物;

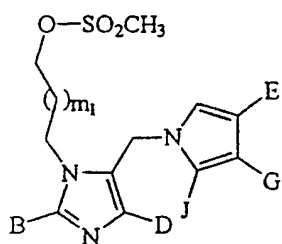
或者在碱存在下进一步引入取代基, 或者还原:



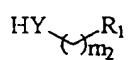
(2)



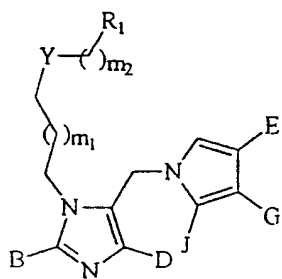
(3)



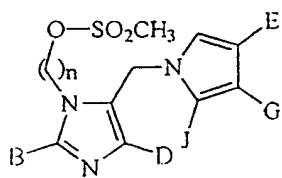
(4a)



(5)



(1a)

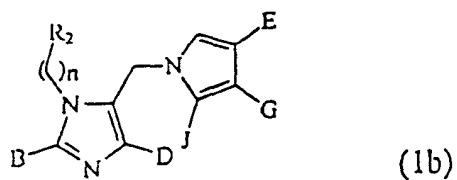


(4b)

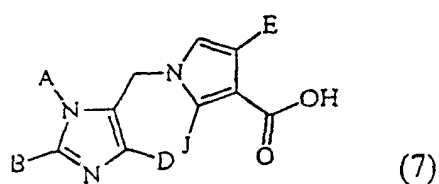


(6)

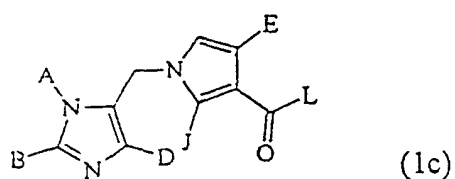
5



10



15



其中

20 A, B, D, J, E, G, m_1 , m_2 , n, Y, R_1 , R_2 和 L 如权利要求 1 所定义。

5. 权利要求 1 中定义的通式(1)化合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的应用。

25

6. 权利要求 1 中定义的通式(1)化合物在制备用于治疗或预防再狭窄的药物中的应用。

7. 权利要求 1 中定义的通式(1)化合物在制备用于治疗或预防动脉粥样硬化的药物中的应用。

30

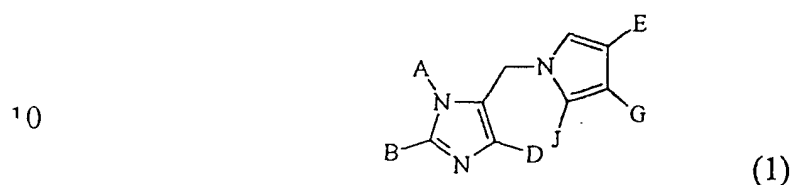
8. 权利要求 1 中定义的通式(1)化合物在制备用于治疗或预防病毒感染的应用。

5 9. 一种药物组合物，该组合物含有药理可接受的载体和作为活性成分的权利要求 1 中定义的通式(1)化合物及其药理可接受的盐。

具有吡咯结构的法尼转移酶抑制剂及其制备方法

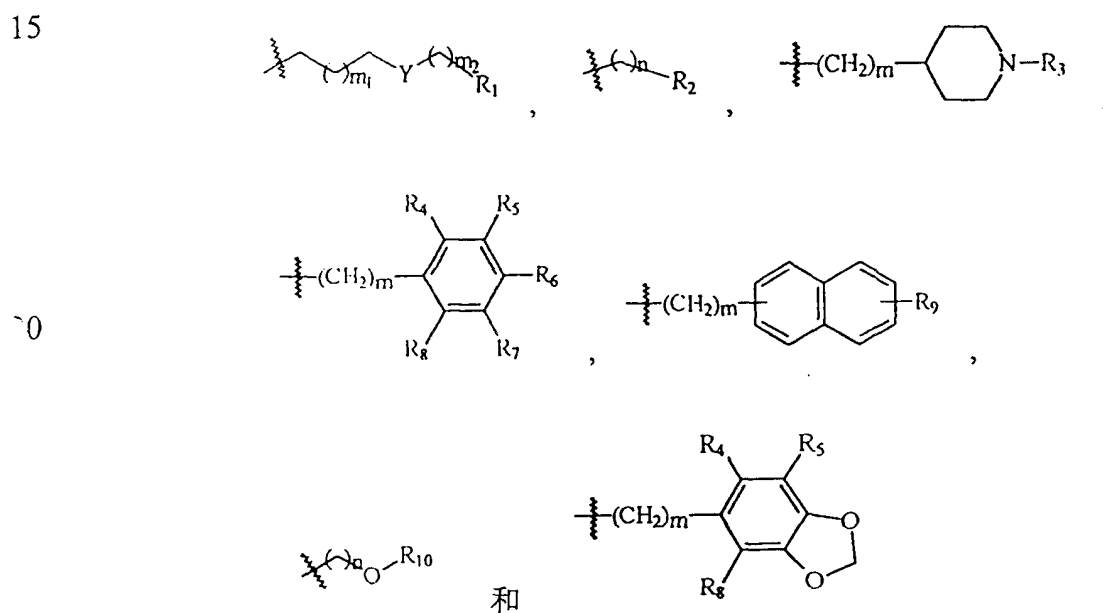
5 技术领域

本发明涉及具有吡咯结构并对法尼转移酶表现出抑制活性的由下列通式(1)表示的新的化合物或其药用可接受的盐或异构体：



其中

A 表示氢、低碳烷基、或选自下列组中的结构：



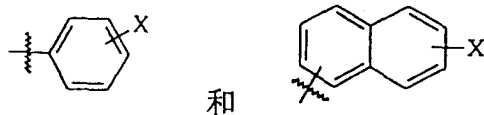
其中

m_1 、 m_2 、 m 和 n 各自独立地表示 0-5 的整数，

Y 表示 O、S、S=O 或 SO_2 ，

30 R_1 表示氢，或者选择性地表示饱和的 3-至 6-元杂环或二环的 9-至 10-元芳香杂环，其中每个具有一个或多个选自由氮、硫和氧所组

成的组中的杂原子，或者表示选自下列组中的结构：

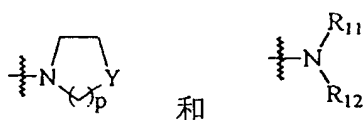


5

其中，X 表示氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、硝基、氰基、羟基或苯氧基，

R₂ 选择性地表示饱和的 3-至 9-元杂环或二环的 9-至 10-元芳香杂环，其中每个具有一个或多个选自由氮、硫和氧所组成的组中的杂原子，或者表示选自下列组中的结构：

10



15 其中，p 表示 1-3 的整数，Y 如前面所定义，R₁₁ 和 R₁₂ 各自独立地表示选择性地被苯基或萘基取代的低碳烷基，或者表示 C₃-C₇-环烷基、苯基或萘基，

R₃ 表示低碳烷基、低碳烷基羰基、低碳烷氧基羰基或低碳烷基磺酰基，其中每个选择性地被苯基或萘基取代，或者表示被苯基或萘基取代的磺酰基，

20

R₄ 和 R₈ 各自独立地表示氢、低碳烷基、低碳烷氧基或卤素，

R₅ 和 R₇ 各自独立地表示氢、低碳烷基、低碳烷氧基、卤素或羟基，

R₆ 表示氢、低碳烷基、低碳烷氧基、羟基、二(低碳烷基)胺、C₃-C₆-环烷基、C₃-C₆-环烷基低碳烷基、卤素、苯基或苯氧基，

25

R₉ 表示氢或低碳烷基，

R₁₀ 表示选择性地被低碳烷基或卤素取代的芳烷基，

B 表示氢、低碳烷基、低碳烷硫基或氨基，

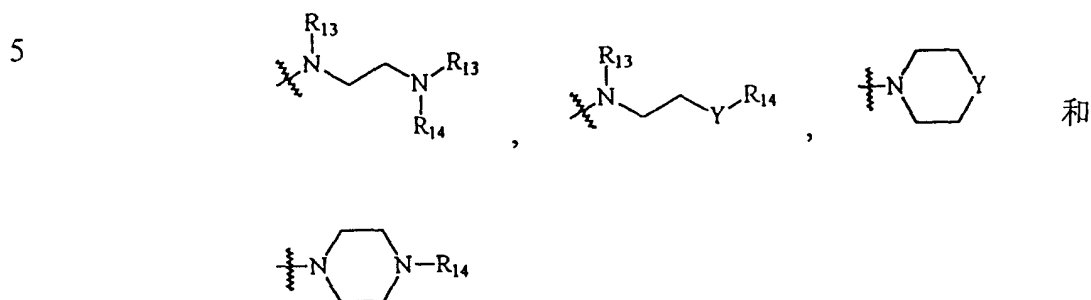
D 表示氢、低碳烷基、卤素、低碳烷硫基、硝基或氨基，

30

E 表示苯基，或选择性地被卤素取代的萘基，

G 表示硝基或氨基, 或者表示结构 ,

其中 L 表示选自下列组中的结构:



10

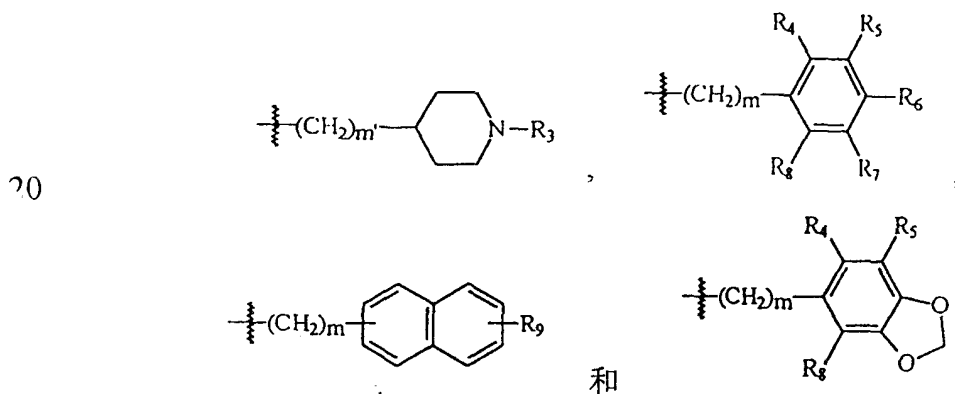
其中

R_{13} 和 R_{14} 各自独立地表示氢、羟基、低碳烷基或低碳烷氧基,

Y 如前面所定义,

J 表示氢、低碳烷基、低碳烷硫基或苯基,

15 其前提条件是当 B、J 和 D 同时表示氢并且 G 不表示硝基或氨基时, A 不表示氢、低碳烷基或选自下列组中的任一结构:



25 其中 m 和 R_3 至 R_9 如前面所定义, m' 表示 1-5 的整数。

本发明还包括制备所说通式(1)化合物的方法, 以及用于治疗或预防癌症、再狭窄 (Erick E. Brooks,等, The Journal of Biological Chemistry, 272 (14), 29207-29211, 1997)、动脉粥样硬化(Russell Ross, Nature, 362, 801-809, 1993; Joseph L. Goldstein,等, Nature, 343, 425-430, 1990)或病

30

毒感染(James C. Otto,等, The Journal of Biological Chemistry, 272 (9), 4569-4572, 1996)的含有通式(1)化合物作为活性成分并结合药用可接受的载体的药物组合物。因此, 这些方法和组合物是本发明的主题。

5 背景技术

Ras 是一种在与细胞生长和分化有关的事件中起重要作用的 21kDa 蛋白质。它与鸟嘌呤核苷酸结合, 从而催化从鸟苷三磷酸(GTP)到鸟苷二磷酸(GDP)的水解反应。而且已经报道这种蛋白质可作为分子开关调节细胞内部的特定 GTPase 循环(参见: Bourne, H. R., Sanders, D.A., McCormick, F. Nature 1991, 349,117)。

哺乳动物的 Ras 蛋白质由三种类型的 ras 基因编码并分成四类; 即, 由 188 个氨基酸残基组成的 K-Ras-4B 和分别由 189 个氨基酸残基组成的 H-Ras, K-Ras-4A 和 N-Ras。位于 GTP 的磷酸基的邻位的 Ras 的氨基酸 12、13 和 61 调节 GTPase 的活性, 对参与 GTP 水解的水分子的特殊位置具有大的影响。在人类的癌症中, 在上述氨基酸位置观察到突变。由于 Ras 突变抑制其调节 GTPase 活性的能力, 保持 GTP 键合状态, 因此生长信号反常地转换而引起癌症。特别是, ras 致癌基因与胰腺癌、膀胱癌、肺癌和皮肤癌等有关(参见: Bos, J.L., Cancer Res., 1989, 49, 4682)。

为了处于其生物活性状态, Ras 必须依附于细胞膜, 由于该原因, 在蛋白质输送后需要将蛋白质的羧基端改性。改性方法包括通过 Ras 法尼转移酶的 Ras 法尼化(farnesylation), 在 Ras 的 C-端含有 3 个氨基酸的 AAX 肽被肽分裂酶置换, Ras 通过甲基转移酶的甲基酯化和 Ras 通过十六酰转移酶的十六酰化等步骤。在上述 Ras 羧基端的改性步骤中, 法尼化步骤通过法尼转移酶(FTase)进行, 用于该转移酶的酶解物是在 Ras 的 C-端含有 4 个氨基酸的 CA₁A₂X 肽, 其中 A₁ 和 A₂ 为不带电荷的脂肪族氨基酸, X 为蛋氨酸、丙氨酸或丝氨酸等。在半胱氨酸上发生法尼化, 形成硫醚键。同时, 在 H-Ras 和 N-Ras 中, 在其它半

胱氨酸邻近 C-端上发生十六酰化。上述法尼化的结果增强了 Ras 的疏水性，因此其对细胞膜的亲和力增加。法尼化的 Ras 通过分解酶从其 C-端进行 AAX 肽的分解并甲基酯化，使得其能够更容易地附着于细胞膜的脂质层或其它受体上。K-Ras-4B 不同于 H-Ras 或 N-Ras，它不带有十六酰化所需要的半胱氨酸，而是带有名为多碱区域的多赖氨酸排列区域。已经知道多碱区域能促进 Ras 键合到细胞膜的阴离子脂质上。所有的上述步骤都属于在最佳条件下增强 Ras 与细胞膜的结合，但只有法尼化步骤对表达 Ras 的生物活性是实际需要的。这就是说，如果法尼化步骤受到抑制，则所得突变体 Ras 被阻止接近细胞膜。因此，对法尼化抑制剂进行了许多的研究(参见：J. E. Buses 等, *Chemistry & Biology*, 1995, 2, 787)。

研究的结果，当法尼转移酶在被 Ras 转化的细胞中受到抑制时，观察到由突变体 Ras 引起的异常细胞的状态得到改善，同时细胞的生长得到抑制。

发现了几种能选择性地抑制瘤源性 Ras 的细胞内异戊烯基反应的法尼转移酶抑制剂(参见：Kohl, N. E.等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91,9141(1994); Kohl, N. E.等, *Nature Medicine*, 1, 792(1995))。最近正在研究的法尼转移酶抑制剂包括模仿 CAAX 的带有半胱氨酸巯基的肽变异体和改进的抑制剂(参见：USP5,141,851, Kohl, N. E.等, *Science*, 260, 1934(1993); Graham 等, PCT/US95/12224)，苯基改性的肽(参见：Sebti, S. M., *J. Biol. Chem.*, 270, 26802, 1995)，使用苯并二氮杂萘、阳性的心理药物(psycopharmaceutical)骨架结构作为肽的反向模拟结构的变异体(参见：James, G. L.等, *Science*, 260, 1937, 1993)，和具有偏离其肽结构的三环有机化合物骨架的抑制剂(参见：Bishop, W. R.等, *J. Biol. Chem.*, 270, 30611, 1995)。另外，报道了一种其中跃迁状态的(+)电荷与异戊烯基连接的新型抑制剂。它是基于这样的认识而设计，即由于异戊烯基被法尼转移酶转移中的反应机理是一类亲电性的取代，这类反应需要跃迁状态的(+)电荷(参见：Poulter, C. D.等, *J. Am. Chem.*

Soc., 118, 8761, 1996)。

但是在大多数人类癌症中发现了 K-Ras 的活化，发现迄今为止开
发的大多数异戊烯基转移酶抑制剂能活化 K-Ras。现有的抑制剂抑制
用 K-Ras 转化的细胞的生长的效率比抑制用 H-Ras 或 N-Ras 转化的细
胞的生长的效率低。因此需要具有有效地抑制 K-Ras 活性的能力的新的
抑制剂。

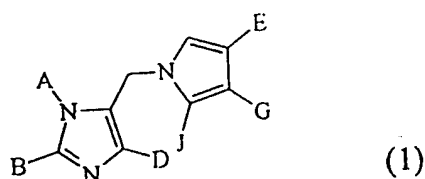
为此，本发明人建立了一种新的评价体系，用其可以测定对 K-Ras
酶解物的酶作用的抑制活性和对细胞内的 K-Ras 异戊烯化作用的抑制
活性。然后，我们合成了抑制 H-Ras、N-Ras 以及 K-Ras 的法尼化的
新的化合物并用所说新体系进行了筛选。结果我们发现，如前面所定
义的通式(1)的化合物可以用作有效的抗癌试剂等，从而完成了本发
明。特别是，本发明的化合物具有不同于现有的抗法尼转移酶抑制剂的
特殊的结构，不含任何巯基。

因此，本发明的目的是提供具有出众的抗癌效果的通式(1)的化合
物及其制备方法。

本发明的另一目的是提供分别用于治疗癌症、再狭窄、动脉粥样
硬化和病毒感染的组合物，其含有作为活性成分的通式(1)化合物并结
合有药用可接受的载体。

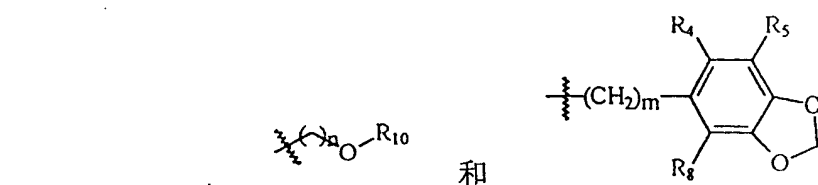
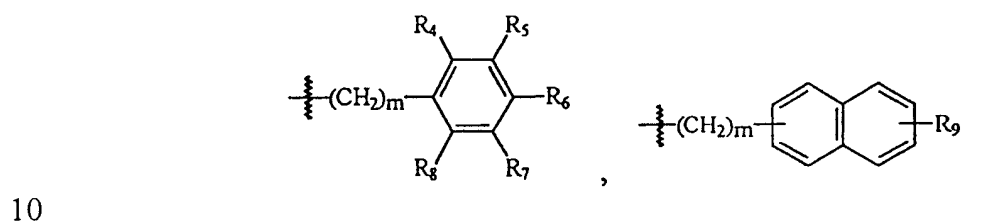
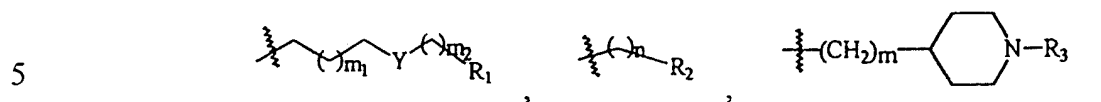
发明的公开

本发明涉及具有吡咯结构并对法尼转移酶表现出抑制活性的下列
通式(1)的化合物或其药用可接受的盐或异构体：



其中

A 表示氢、低碳烷基、或选自下列组中的结构：

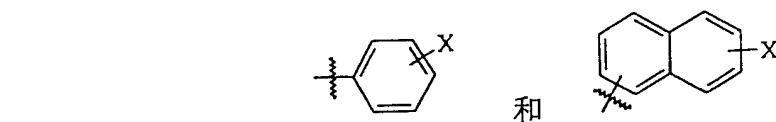


其中

m_1 、 m_2 、 m 和 n 各自独立地表示 0-5 的整数，

Y 表示 O、S、S=O 或 SO₂，

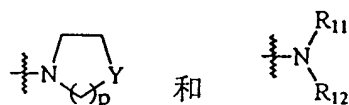
R_1 表示氢，或者选择性地表示饱和的 3-至 6-元杂环或二环的 9-至 10-元芳香杂环，其中每个具有一个或多个选自由氮、硫和氧所组成的组中的杂原子，或者表示选自下列组中的结构：



25 其中，X 表示氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、硝基、氰基、羟基或苯氧基，

R_2 选择性地表示饱和的 3-至 9-元杂环或二环的 9-至 10-元芳香杂环，其中每个具有一个或多个选自由氮、硫和氧所组成的组中的杂原子，或者表示选自下列组中的结构：

30



其中, p 表示 1-3 的整数, Y 如前面所定义, R_{11} 和 R_{12} 各自独立地表示选择性地被苯基或萘基取代的低碳烷基, 或者表示 C_3 - C_7 -环烷基、苯基或萘基,

R_3 表示低碳烷基、低碳烷基羰基、低碳烷氧基羰基或低碳烷基磺酰基, 其中每个选择性地被苯基或萘基取代, 或者表示被苯基或萘基取代的磺酰基,

R_4 和 R_8 各自独立地表示氢、低碳烷基、低碳烷氧基或卤素,

R_5 和 R_7 各自独立地表示氢、低碳烷基、低碳烷氧基、卤素或羟基,

R_6 表示氢、低碳烷基、低碳烷氧基、羟基、二(低碳烷基)胺、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_6 -环烷基低碳烷基、卤素、苯基或苯氧基,

R_9 表示氢或低碳烷基,

R_{10} 表示选择性地被低碳烷基或卤素取代的芳烷基,

B 表示氢、低碳烷基、低碳烷硫基或氨基,

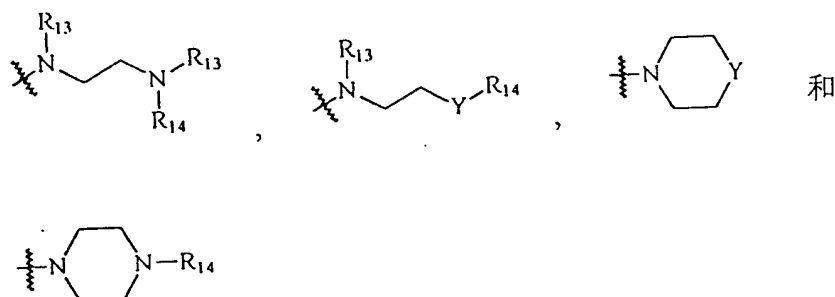
D 表示氢、低碳烷基、卤素、低碳烷硫基、硝基或氨基,

E 表示苯基, 或选择性地被卤素取代的萘基,

G 表示硝基或氨基, 或者表示结构



其中 L 表示选自下列组中的结构:



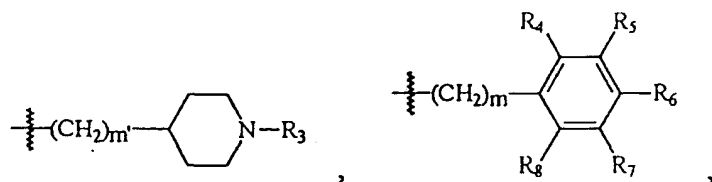
其中

R_{13} 和 R_{14} 各自独立地表示氢、羟基、低碳烷基或低碳烷氧基，

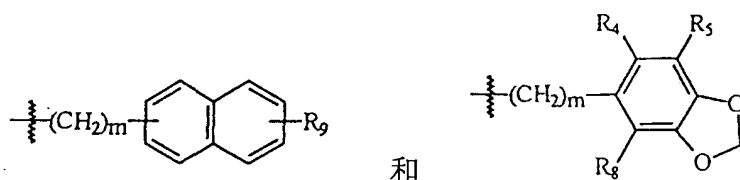
Y 如前面所定义，

J 表示氢、低碳烷基、低碳烷硫基或苯基，

其前提条件是，当 B、J 和 D 同时表示氢并且 G 不表示硝基或氨基时，A 不表示氢、低碳烷基或选自下列组中的任一结构：



10

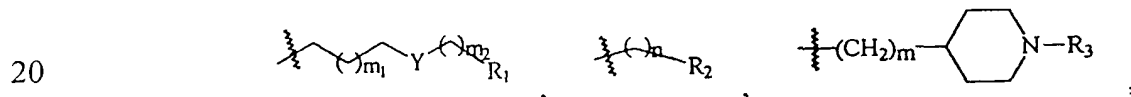


其中 m 和 R_3 至 R_9 如前面所定义， m' 表示 1-5 的整数。

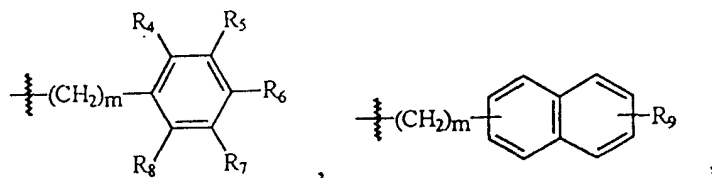
15

在对法尼转移酶具有出众的抑制活性的通式(1)的化合物中，优选的化合物包括这样一些化合物，其中

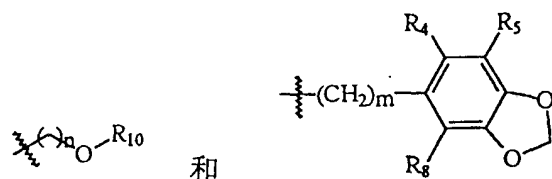
A 表示低碳烷基或选自下列组中的结构：



20



25



30

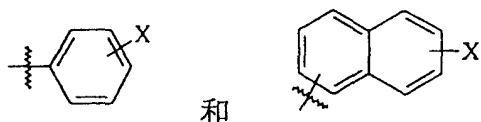
其中

m_1 、 m_2 、 m 和 n 各自独立地表示 0-3 的整数，

Y 表示 O 或 S，

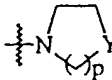
R_1 表示氢，或者表示选自下列组中的结构：

5



其中， X 表示氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、硝基、氰基、羟基或苯氧基，

10

R_2 选择性地表示具有一个或多个选自由氮、硫和氧所组成的组中的杂原子的饱和的 3-至 9-元杂环，或者表示结构  结构式) ，

15

其中 p 表示整数 1 或 2， Y 表示 O，

R_3 表示选择性地被苯基或萘基取代的低碳烷基，

R_4 和 R_8 各自独立地表示氢或低碳烷氧基，

R_5 和 R_7 各自独立地表示氢、低碳烷氧基或卤素，

R_6 表示氢、低碳烷基、低碳烷氧基或卤素，

20

R_9 表示氢，

R_{10} 表示选择性地被低碳烷基或卤素取代的芳烷基，

B 表示氢、低碳烷基、低碳烷硫基或氨基，

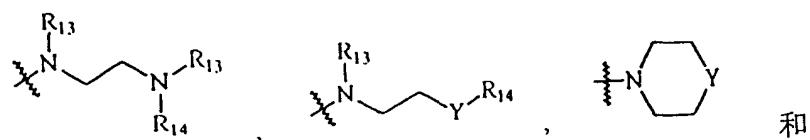
D 表示氢、低碳烷基、卤素、硝基或氨基，

E 表示选择性地被卤素取代的萘基，

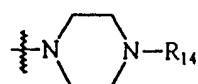
25

G 表示硝基或氨基，或者表示结构  ，

其中 L 表示选自下列组中的结构：



5



其中

R_{13} 和 R_{14} 各自独立地表示低碳烷基或低碳烷氧基,

10

Y 表示 O 或 S,

J 表示氢、低碳烷基或低碳烷硫基。

按照本发明的通式(1)化合物的典型例子是具有表(1)结构的下列化合物(圆括号中的数字代表实施例的编号):

15

1-[1-(3-苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(1);

1-[1-(3-苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(2);

20

1-[1-(3-苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(3);

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1-[1-(3-苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(4);

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1-[1-(3-硫代苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(5);

25

3-(吗啉-4-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1-[1-(3-苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(6);

3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1-[1-(3-苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(7);

30

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1-[1-(3-硫代乙氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(8);

- 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-{1-[3-(吗啉-4-基)丙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(9);
- 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1-{1-[2-(硫苯-2-基)乙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-1H-吡咯(10);
- 5 3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1-{1-[2-(硫苯-2-基)乙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-1H-吡咯(11);
- 1-[1-(呋喃-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(12);
- 1-[1-(1-苄基哌啶-4-基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(13);
- 10 1-[1-(1-苄基哌啶-4-基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(14);
- 1-[2-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(15);
- 15 1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(16);
- 1-[2-氨基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(17);
- 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-2-甲硫基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(18);
- 20 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-2-甲硫基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(19);
- 1-[4-碘-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(20);
- 25 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-4-硝基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(21);
- 1-[4-氨基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(22);
- 30 3-(4-甲氧基哌嗪-1-基)羰基-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(23);

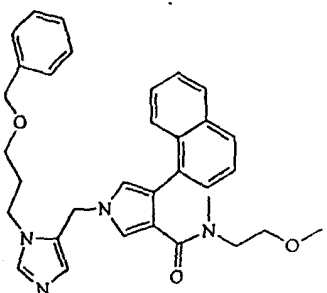
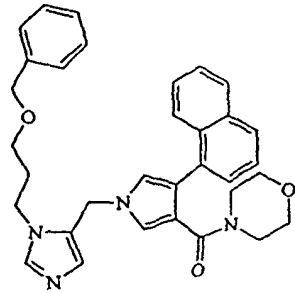
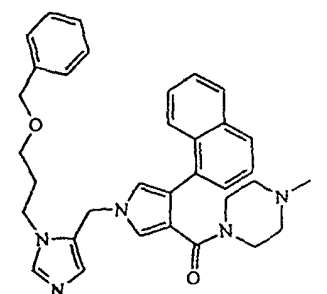
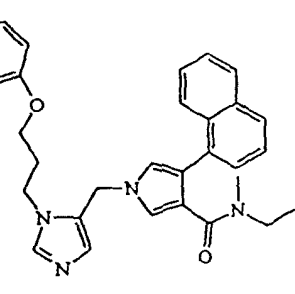
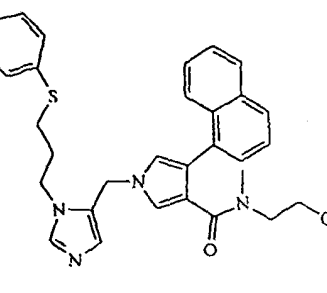
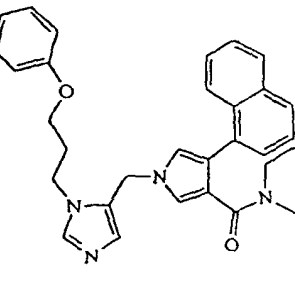
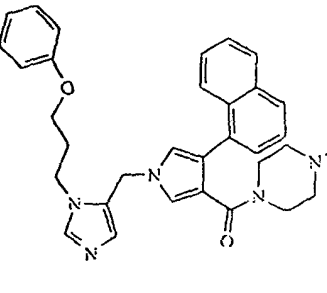
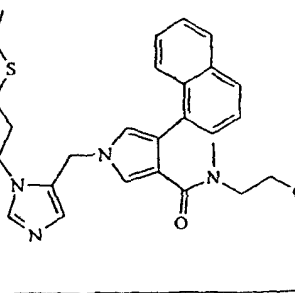
- 2-甲基-1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(24);
- 2-乙硫基-1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(25);
- 5 1-[1-(2-甲氧基苄乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(26);
- 1-[1-(3-乙氧基丙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(27);
- 1-[1-(3-乙氧基丙基)-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(28);
- 10 1-[1-(3-苄氧基丙基)-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(29);
- 1-[1-(3-苄氧基丙基)-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(30);
- 15 1-{1-[3-(2-氯苄氧基)丙基]-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基}-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(31);
- 1-{1-[3-(2-氯苄氧基)丙基]-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基}-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(32);
- 1-[1-(3-苄氧基丙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(33);
- 20 1-[1-(3-苄氧基丙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(34);
- 1-[1-(苄乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(35);
- 25 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(36);
- 1-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(37);
- 1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(38);
- 30

- 1-[1-(苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡咯
(39);
- 1-[1-(4-甲基苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡
咯(40);
- 5 1-[1-(4-氯苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡咯
(41);
- 1-[1-(4-氟苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡咯
(42);
- 10 1-[1-(3-溴苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡咯
(43);
- 1-[1-(4-甲氧基苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-
吡咯(44);
- 1-[1-(3-甲氧基苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-
吡咯(45);
- 15 1-[1-(蔡-1-基乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡
咯(46);
- 1-[1-(3-乙氧基丙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡
咯(47);
- 1-[1-(甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(48);
- 20 1-[1-(蔡-2-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡
咯(49);
- 3-氨基-1-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯
(50);
- 4-(3-溴蔡-1-基)-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基
25 甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(51);
- 4-(3-氯蔡-1-基)-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基
甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(52);
- 4-(3-溴蔡-1-基)-1-[4-甲基-1-(蔡-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-
(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(53);
- 30 4-(3-氯蔡-1-基)-1-[4-甲基-1-(蔡-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-

(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(54); 和

1-[4-甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(55);

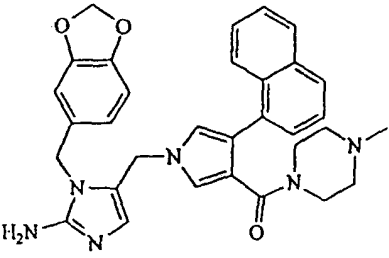
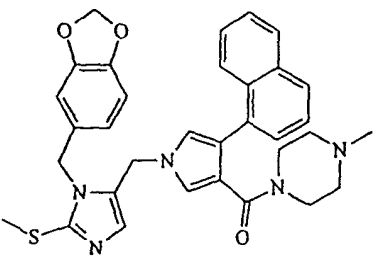
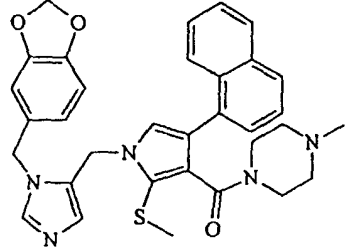
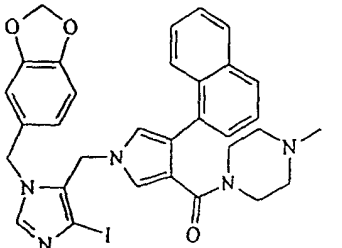
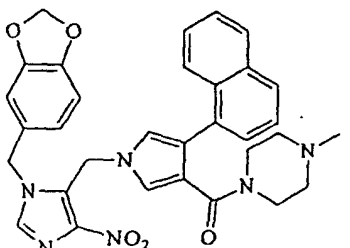
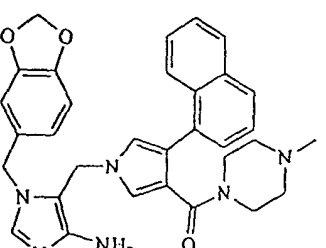
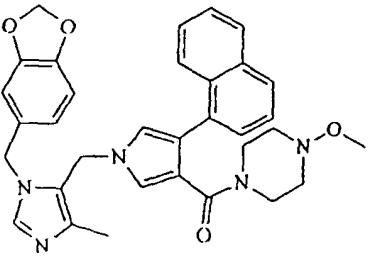
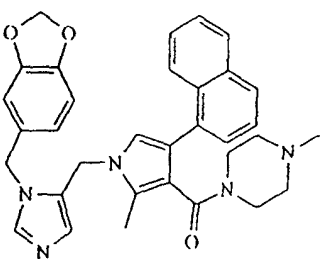
[表 1a]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

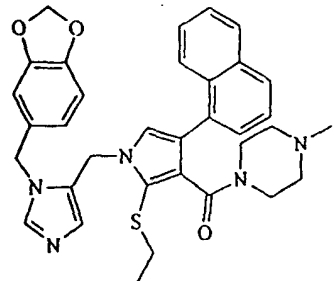
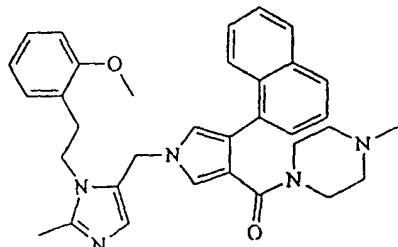
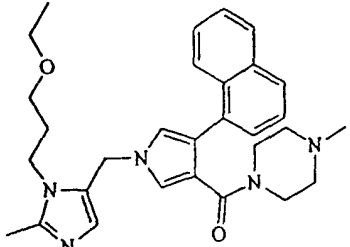
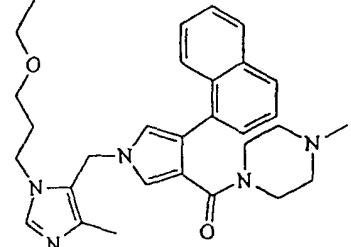
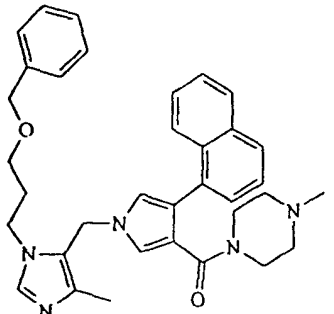
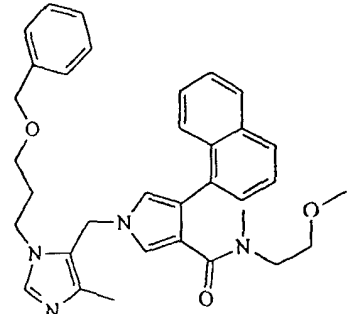
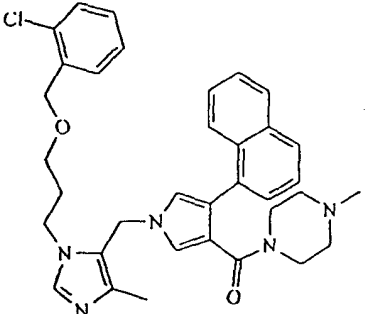
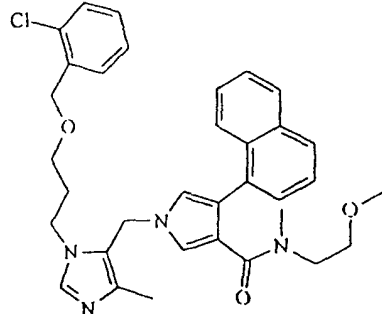
[表 1b]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

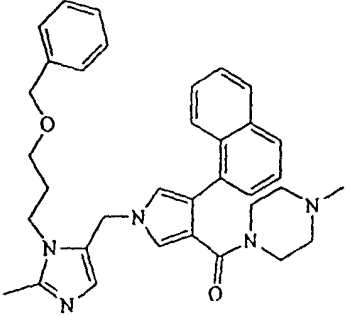
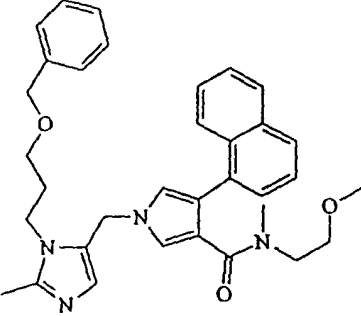
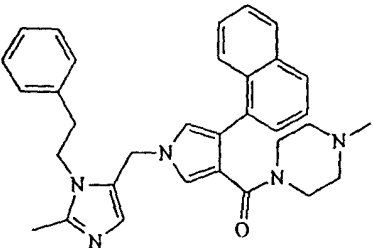
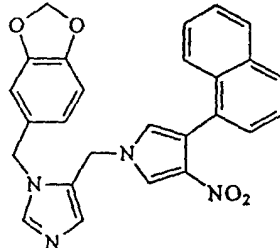
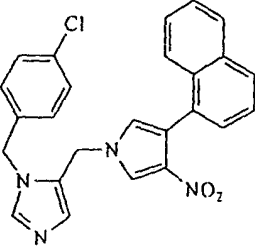
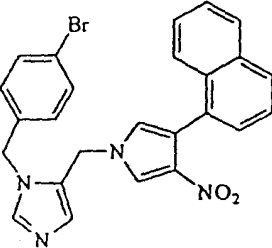
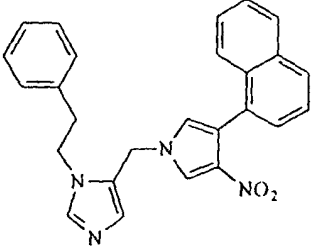
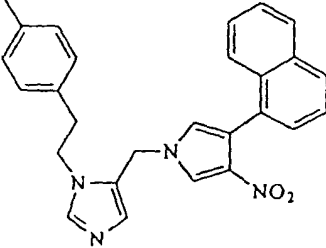
[表 1c]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

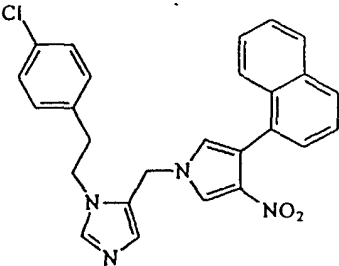
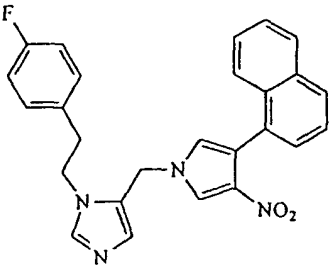
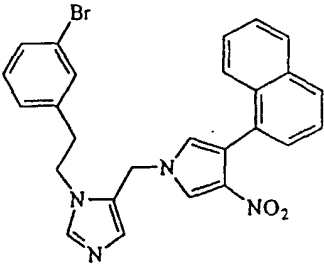
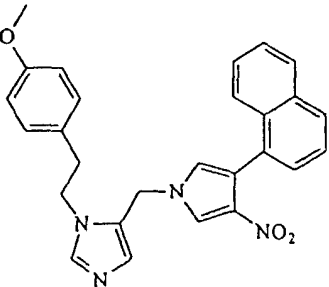
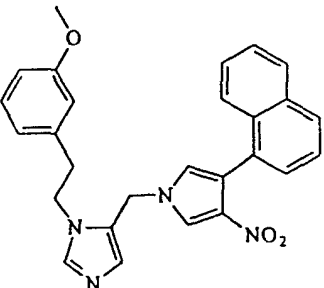
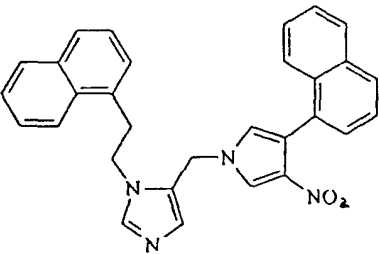
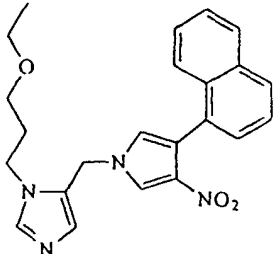
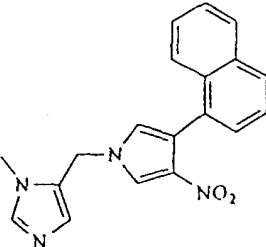
[表 1d]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

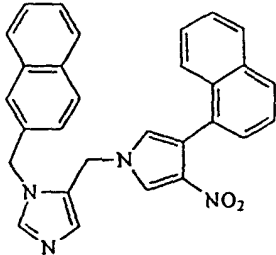
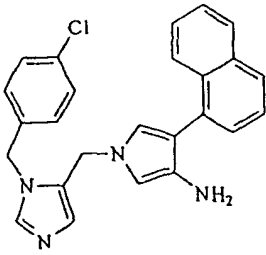
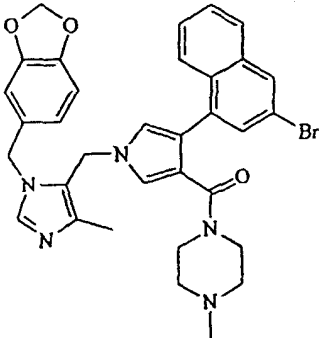
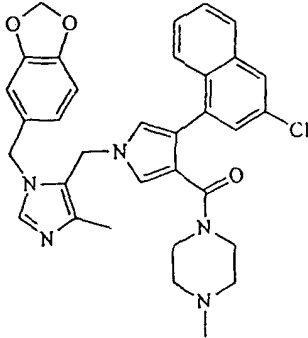
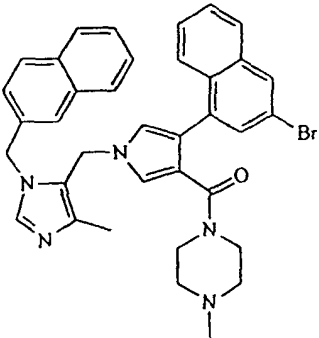
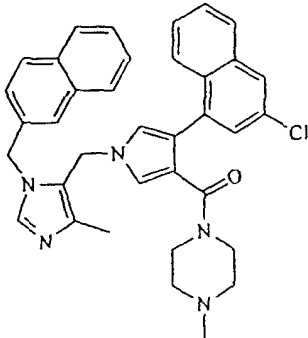
[表 1e]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

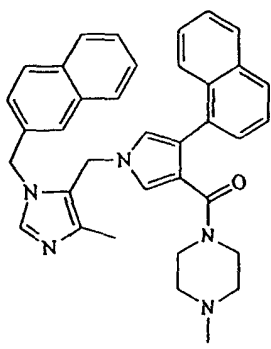
[表 1f]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

[表 1g]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
49		50	
51		52	
53		54	

[表 1h]

5	编号	化合物结构
10	55	

15 上面列举的通式(1)的化合物可以通过下列方法制备：

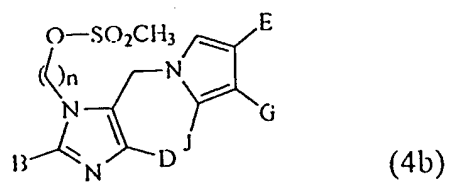
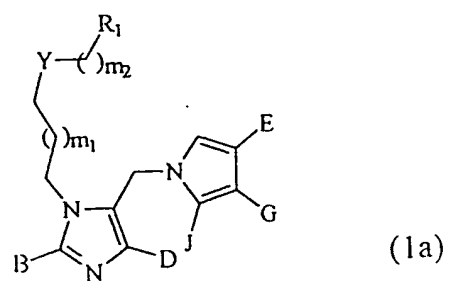
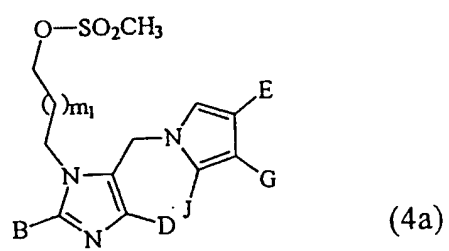
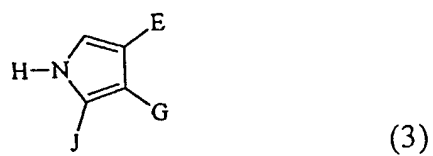
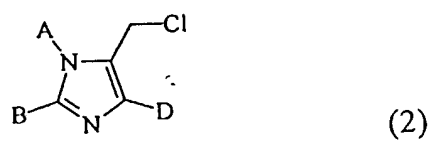
(a) 将下列通式(2)表示的化合物与下列通式(3)表示的化合物偶联，得到通式(1)的化合物；

(b) 将下列通式(4a)表示的化合物与下列通式(5)表示的化合物偶联，得到下列通式(1a)表示的化合物；

20 (c) 将下列通式(4b)表示的化合物与下列通式(6)表示的化合物偶联，得到下列通式(1b)表示的化合物；

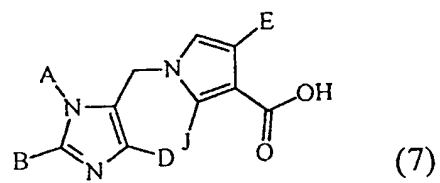
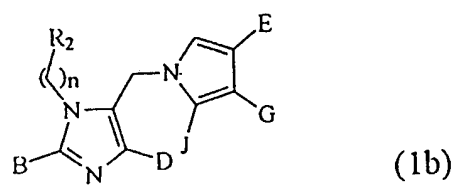
(d) 将下列通式(7)表示的化合物与下列通式(8)表示的化合物偶联，得到下列通式(1c)表示的化合物；

25 或者在碱存在下进一步引入取代基，或者还原。因此，用于制备通式(1)化合物的这些方法也是本发明提供的主题。

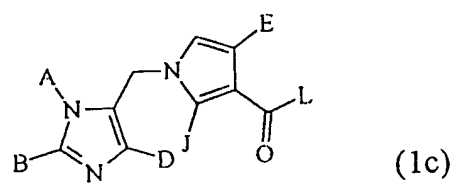


R_2H (6)

5



L (8)



其中

A, B, D, J, E, G, m_1 , m_2 , n, Y, R_1 , R_2 和 L 如前面所定义。

5

如果需要, 制备本发明的通式(1)化合物的所说方法(a)-(d)中的偶联反应可以在一种碱存在下在一种溶剂中进行。任何对反应没有不利影响的溶剂都可以使用, 但优选的是选自由二甲基甲酰胺、二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿和二甲基乙酰胺所组成的组中的一种或多种。作为碱, 10 可以使用的是选自由氢化钠、叔丁醇钾、二(三甲基甲硅烷基)胺基钠、氨基钠和二(三甲基甲硅烷基)胺基钾所组成的组中的一种或多种。

方法(d)特别优选的是可以在一种偶联剂存在下进行, 在该偶联反应中羧酸与羟基在不使用反应离去基团的情况下彼此直接反应。例如, 偶联剂如二环己基碳化二亚胺(DCC), 3-乙基-3'-(二甲胺基)-丙基碳化二亚胺(EDC), 二-(2-氧代-3-草唑烷基)-磷酸氯化物(BOP-Cl), 二苯基磷酰叠氮化物(DPPA), 氯甲酸异丁基酯, 六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓(HATU)等可以与 1-羟基苯并三唑(HOBT)一起使用。 15

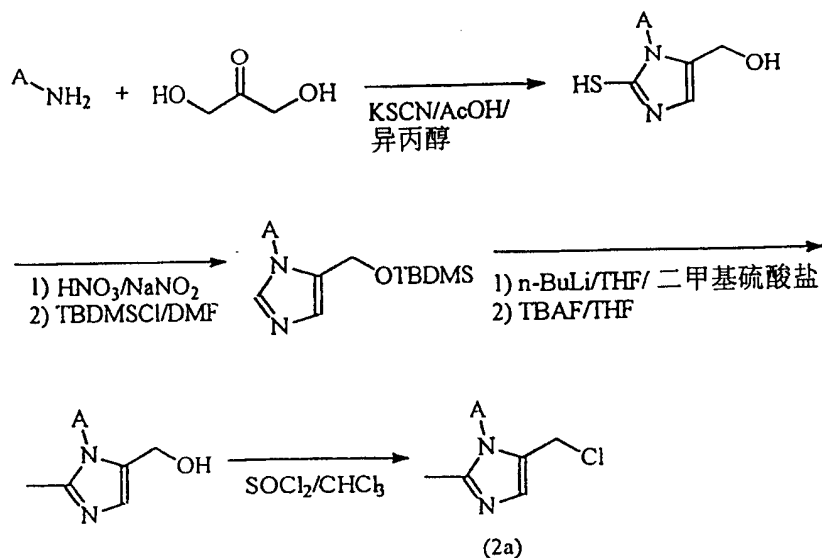
20

在制备通式(1)化合物的所说方法中用作起始原料的化合物可以按照下列反应路径 1-9 所描述的方法制备。

首先, 如下列反应路径 1 所描述, 其中咪唑环的 2-位被甲基取代的通式(2)的化合物可以通过将胺与二羟丙酮反应得到巯基咪唑衍生物, 然后通过脱硫化、甲基化和卤化而制备(参见: J. Med. Chem., 33, 1312-1329, 1990)。另外, 其中咪唑环的 4-位被取代的通式(2)的化合物可以通过反应路径 2 或 3 中描述的方法制备。 25

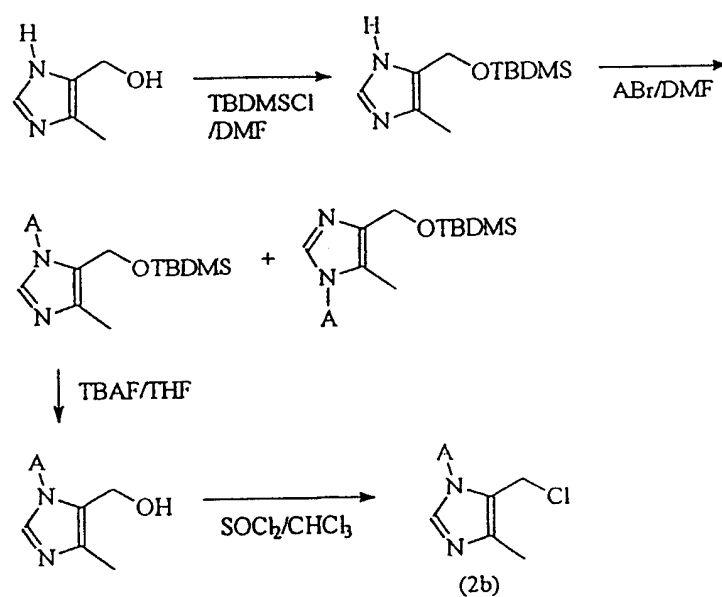
[反应路径 1]

当 B 为甲基且 D 为氢时:



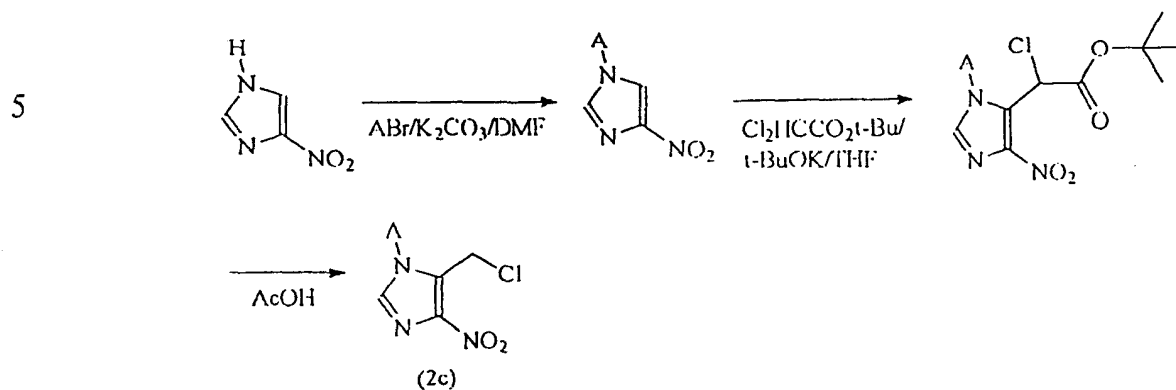
[反应路径 2]

当 B 为氢且 D 为甲基时:



[反应路径 3]

当 B 为氢且 D 为硝基时:



在上述反应路径 1、2、3 中

A 如前面所定义,

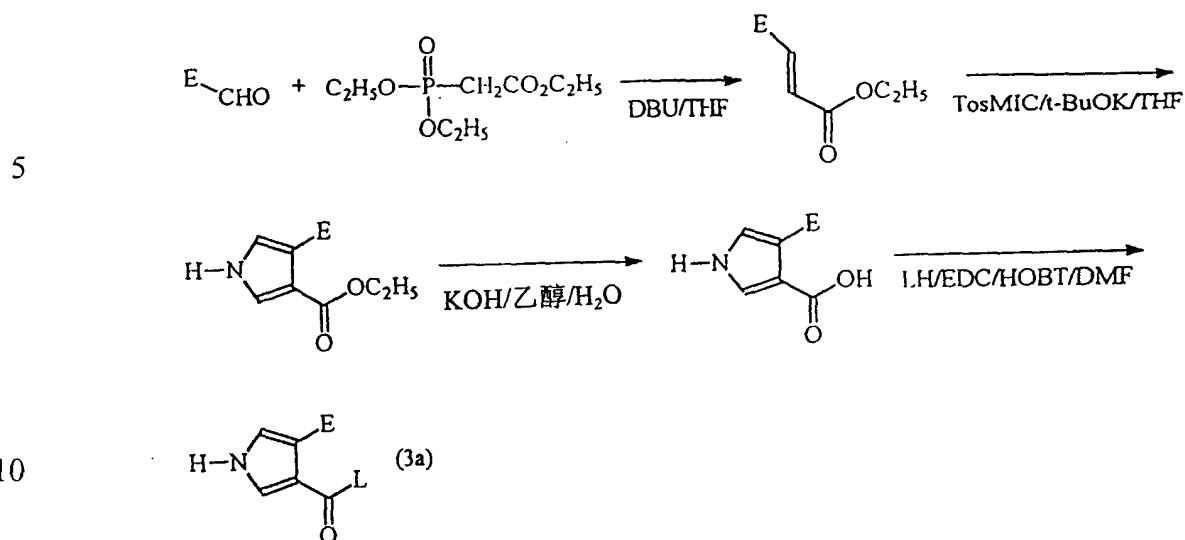
TBDMS 指叔丁基二甲基甲硅烷基,

15 TBDAF 指四丁基铵氟化物, 和
它们在后面具有相同的意义。

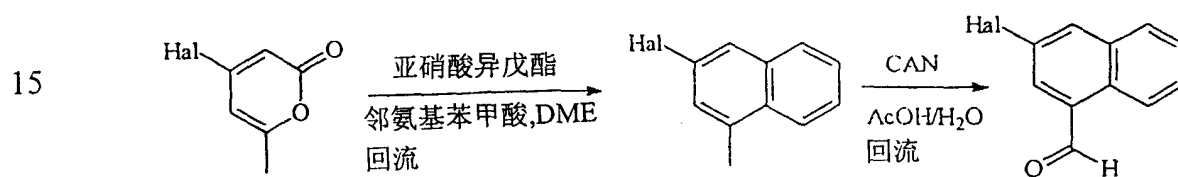
其中 J 为氢且 G 为结构  的通式(3)的化合物可以

20 从通式 E-CHO 的醛衍生物按照下列反应路径 4 中描述的方法制备。
对于方法(a)-(d), 从吡咯羧酸得到通式(3a)的化合物的最后步骤优选的是在一种前面描述的偶联剂存在下进行(用于起始化合物 E-CHO 的制备实例描述在反应路径 5 中, 其中 E 为被卤素取代的萘基)。另外,
其中 J 为低碳烷硫基或低碳烷基的通式(3)的化合物可以通过下列反应
25 路径 6 或 7 中描述的方法制备, 其中 G 为硝基的相同通式化合物可以通过下列反应路径 8 中描述的方法制备。

[反应路径 4]

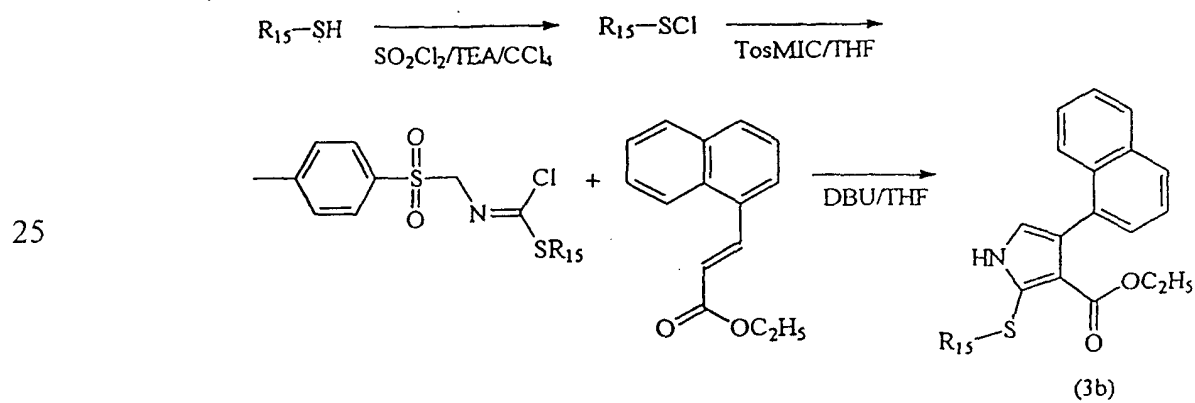


[反应路径 5]



[反应路径 6]

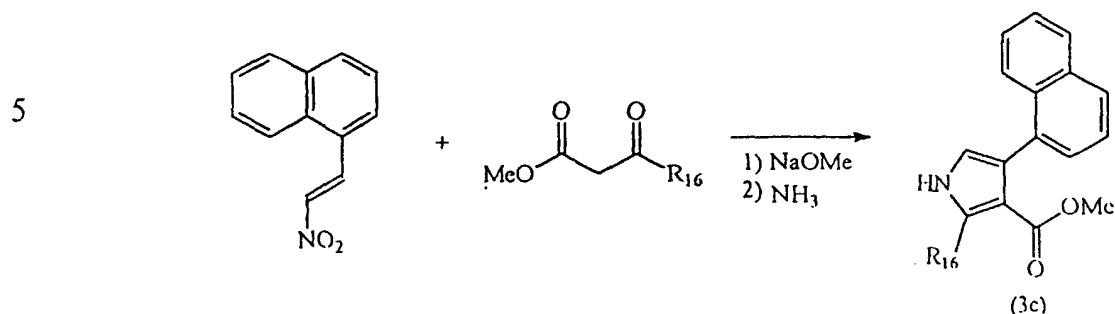
20 当 J 为低碳烷硫基时(参见: Tetrahedron Letter, 6155(1992)):



30

[反应路径 7]

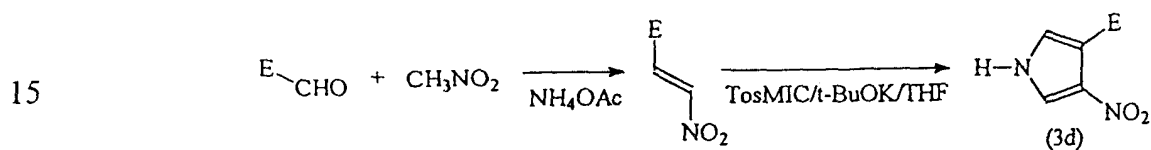
当 J 为低碳烷基时:



10

[反应路径 8]

当 G 为硝基时:



在上述反应路径 4、5、6、7、8 中

E 和 L 如前面所定义,

20

Hal 指卤素,

CAN 指硝酸铈铵,

R₁₅ 和 R₁₆ 表示低碳烷基,

DBU 指 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一-7-烯,

TosMIC 指甲苯磺酰基甲基异脒,

25

EDC 指 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐,

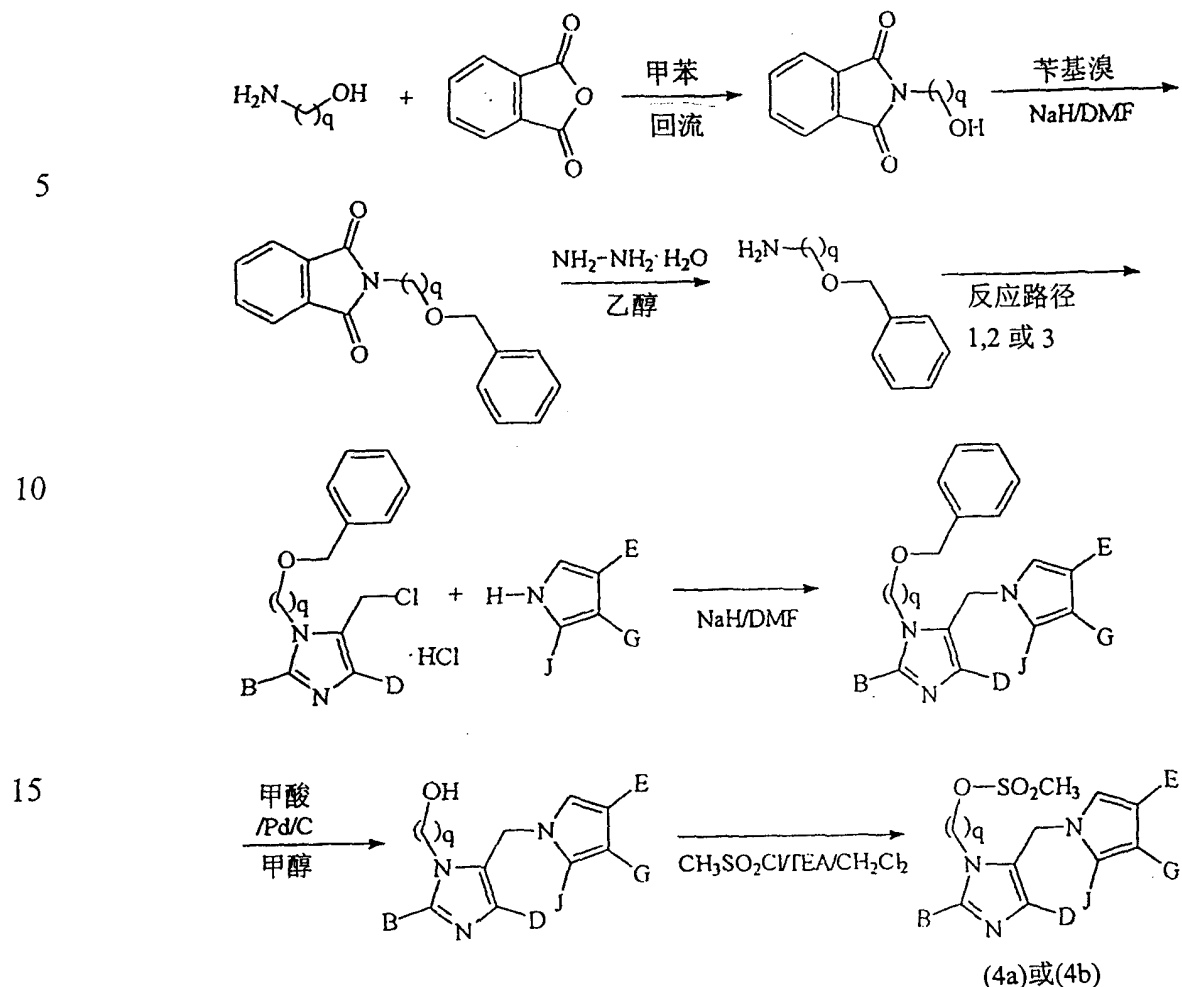
HOBT 指 1-羟基苯并三唑水合物,

TEA 指三乙胺。

30

同时, 通式(4a)和(4b)的化合物可以从醇胺衍生物按照下列反应
路径 9 制备。

[反应路径 9]



20

在上述反应路径 9 中，

B、D、E、G 和 J 如前面所定义，

q 表示 m_1+2 或 n 。

25

也就是，醇胺衍生物在甲苯存在下与邻苯二甲酸酐反应保护胺部分，然后羟基在氢化钠存在下与苄基溴反应得到保护。氨基和羟基都被保护的化合物与肼反应脱去邻苯二甲酸保护基，从而得到其中只有羟基被苄基保护的胺化合物。该胺化合物按照与反应路径 1、2 或 3 相同的步骤进行反应，然后将所得化合物与通式(3)的化合物反应并脱保护，得到伯醇化合物。该伯醇化合物与甲磺酰氯反应得到所希望的通式(4a)或(4b)的化合物。

30

反应条件包括反应物的量、反应温度、反应时间等，在本发明方法中可以由本领域普通技术人员根据具体的反应物很容易地确定。

5 另外，上述方法中生产的自由碱形式的通式(1)的化合物可以根据本领域熟知的常规方法很容易地转化为盐的形式。

反应完成后，所得产物可以用一般的方法如色谱、重结晶等进一步分离和纯化。

10

本发明，特别是上面描述的方法，将通过下面的制备例和实施例进行更具体的说明。但是用于制备本发明化合物的方法并不受本说明书中描述的这些方法的限制。也就是说，本发明的化合物可以通过本说明书中公开的或现有文献中已知的方法的选择性结合而容易地制备，这种结合对于本发明所属领域的技术人员来说是普通的知识。

15

本发明的化合物对于法尼转移酶表现出抑制活性，因此可以有效地用作抗癌试剂。另外，由于对法尼转移酶的抑制活性，通式(1)的化合物可以用作用于再狭窄、动脉粥样硬化或病毒感染的试剂。因此，
20 本发明的另一目的是提供分别用于治疗癌症、再狭窄、动脉粥样硬化和病毒感染的组合物，其含有通式(1)化合物、其药物可接受的盐或异构体作为活性成分并结合有药用可接受的载体。

20

当本发明的活性化合物用于临床时，优选的是以每天每千克体重
25 1-100 mg 范围的量使用。总的日剂量可以一次或者分几次使用。但是患者的具体使用剂量可以根据所使用的具体化合物、受治疗者的体重、性别、卫生状况、饮食、施用的时间和方法、排泄速度、试剂的混合比例、所治疗疾病的严重程度等而变化。

25

30 本发明的化合物可以以注射剂或口服制剂的形式施用。注射剂，

30

如用于注射的消毒水溶液或油性悬浮液，可以按照已知的方法使用合适的分散剂、润湿剂或悬浮剂来制备。可以用于制备注射剂的溶剂包括水，林格氏流体和等渗氯化钠溶液，也可以使用可方便地用作溶剂或悬浮媒介物的消毒固定油。任何非刺激性的固定油包括单、二甘油酯都可以用于此目的。脂肪酸如油酸也可以用于注射剂。

作为用于口服的固体制剂，可以使用胶囊、片剂、丸剂、粉剂和粒剂等，优选的是胶囊和片剂。为了配制成肠溶衣制剂，片剂和丸剂也是合乎需要的。固体制剂可以通过将本发明的通式(1)的活性化合物与选自由惰性稀释剂如蔗糖、乳糖、淀粉等，润滑剂如硬脂酸镁，崩解剂，和粘合剂所组成的组中的至少一种进行混合而制备。

实施本发明的最好方式

在下列实施例中将更加详细地描述本发明。下列的制备例说明用于制备本发明的最终产物的中间体的合成；下列的实施例说明通过制备例获得的化合物的反应合成最终产物。然而应该理解的是这些制备例和实施例是用来解释本发明的，而不是以任何方式限制本发明的保护范围。

制备例 1:

4-(萘-1-基)-1H-吡咯-3-羧酸的制备

1-1) 3-(萘-1-基)丙烯酸乙酯的制备

将 22.4g (0.10 mol)的三乙基膦酰基乙酸酯溶解于 500 毫升乙腈中，并缓慢地将 30.4g (2 mol)的 1,8-二氮二环[5.4.0]十一碳-7-烯(1,5-5)(DBU)加入其中。将溶解于 20 毫升四氢呋喃的 15.6g (0.10 mol)的 1-萘甲醛缓慢地加入上述的反应液中，并将所得混合物搅拌 8 小时。减压除去有机溶剂。将所得的残余物溶解在乙酸乙酯中，用水洗涤两次，用硫酸镁干燥并浓缩。残余物经色谱柱纯化(淋洗液：正己烷/乙酸乙酯=95/5, v/v)，获得 20.3g (0.090 mol, 产率 90%)的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.33 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.75 (q, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.21 (d, 1H)

FAB 227 (M+H)

5 1-2) 4-(萘-1-基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯的制备

将 5g (18.9 mmol) 1-1) 步骤中制备的化合物和 3.68g (18.9 mmol) 甲苯磺酰甲基异氰化物溶解于 100 毫升的四氢呋喃中。将溶解于 100 毫升四氢呋喃的 2.55g (22.7 mmol)的叔丁醇钾缓慢地加入其中, 并将所得的混合物回流 30 分钟。将 100 毫升的水加入该反应液中终止反应, 并减压除去溶剂。残余物用乙醚提取, 用饱和的氯化钠水溶液洗涤, 并用硫酸镁干燥。然后减压除去溶剂, 并将残余物经色谱柱纯化(淋洗液: 乙酸乙酯/正己烷=1/3, v/v), 获得 3.85g (14.5 mmol, 产率 77%) 的标题化合物。

15 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.27 (t, 3H), 4.07 (q, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.28-7.47 (m, 5H), 7.59 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 9.99 (s, 1H)

FAB 266 (M+H)

1-3) 4-(萘-1-基)-1H-吡咯-3-羧酸的制备

20 向溶解于 50 毫升 50%的乙醇中的 2.64g (10 mmol) 1-2) 步骤制备的化合物中加入 2.24g (40 mmol)的氢氧化钾, 并将所得的混合物回流 7 小时。在冷却至室温后, 将溶液的 PH 调至 4-5, 并用乙酸乙酯提取产物。将提取液用硫酸钠干燥, 并减压除去溶剂, 获得 1.62g (8.1 mmol, 产率 81%) 的标题化合物。所获得的产物无需纯化, 可用于下步反应。

25 ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.60 (s, 1H), 7.32-7.49 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 9.92 (s, 1H)

FAB 238 (M+H)

30 制备例 2: 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

将 234mg (1 mmol) 1-3) 步骤制备的化合物溶解于 2 毫升的二甲基甲酰胺中。将 230mg (1.2 mmol) 的 EDC, 101mg (1 mmol) 的三乙胺和 162mg (1.7 mmol) 的 HOBT 加入其中。将所得的混合物于 0℃ 搅拌 5 分钟。将 124mg (1 mmol) 的 N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基胺盐酸盐加入其中, 并将该混合物于室温搅拌 5 小时。减压除去溶剂, 并加入 10 毫升饱和的碳酸钾水溶液和 20 毫升的乙酸乙酯。有机相用 10 毫升 1N 的盐酸水溶液, 饱和的氯化钠水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥, 然后浓缩获得 246 mg (0.79 mmol, 产率 79%) 的标题化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 2.46 (s, 2H), 2.80-3.40 (m, 8H), 3.40 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.73 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 10.66 (s, 1H)

FAB 309 (M+H)

制备例 3: 3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

将 234mg (1 mmol) 1-3) 步骤制备的化合物溶解于 2 毫升的二甲基甲酰胺中。将 230mg (1.2 mmol) 的 EDC 和 162mg (1.7 mmol) 的 HOBT 加入其中。将所得的混合物于 0℃ 搅拌 5 分钟。将 87mg (1 mmol) 的吗啉加入其中, 并将该混合物于室温搅拌 5 小时。减压除去溶剂, 并加入 10 毫升饱和的碳酸钾水溶液。所得的混合物用乙酸乙酯提取, 并用 10 毫升 1N 的盐酸水溶液, 饱和的氯化钠水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥, 然后浓缩获得 243 mg (0.8 mmol, 产率 80%) 的标题化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 2.13-3.52 (br, 8H), 6.54 (s, 1H), 7.31-7.51 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 9.93 (s, 1H)

FAB 307 (M+H)

制备例 4: 3-(4-甲基-哌嗪-1 基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

将 1-3) 步骤制备的化合物与 4-甲基-哌嗪反应, 反应过程与制备例 2 相同。获得标题化合物, 产率 75%。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.15 (br, 2H), 1.87 (br, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.96 (br, 2H), 3.41 (br, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 4H), 7.73 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 10.52 (s, 1H)

FAB (M+H): 320

5

制备例 5: 1-(3-苄氧丙基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

5-1) 3-羟丙基邻苯二甲酰亚胺的制备

10

将 15.2g (0.2 mol)的 3-氨基-1-丙醇和 29.6g (0.2 mol)的邻苯二甲酸酐与 500 毫升甲苯在迪安-斯达克装置中回流 24 小时(参见 Tetrahedron letter, 34, 2947, 1993)。反应结束后, 减压除去溶剂。将残余物溶于 300 毫升二氯甲烷中, 并用 100 毫升的水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 并减压除去溶剂, 获得 33.6g (产率 80%)的标题化合物。

15

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.57 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 7.68 (m, 5H)

FAB (M+H): 206

5-2) 3-苄氧丙基胺的制备

20

将 20.5g (0.1 mol) 5-1)步骤制备的化合物溶于 40 毫升二甲基甲酰胺中, 并向其中加入 4.4g (0.11mol)的氢化钠(60%)。加入 18.9g (0.11mol)的溴化苄, 并将所得的混合物反应 12 小时。反应结束后, 除去溶剂。残余物溶于乙酸乙酯中。有机相用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。除去溶剂后, 加入 200 毫升乙醇和 12.5g (0.25 mol)水合肼, 并将所得的混合物回流 3 小时。反应结束后, 减压除去溶剂。将残余物溶于 200 毫升的二氯甲烷中, 有机相用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。加入 200 毫升的 1N 的盐酸水溶液, 除去有机相。向水相中加入 200 毫升的二氯甲烷。将所得的溶液用 6N 的氢氧化钠溶液碱化, 分离出有机相, 减压除去溶剂, 获得 8.3g (产率 50%)的标题化合物。

25

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.76(m, 2H), 2.30(br, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.54(t, 2H), 4.49(s, 2H), 7.32(m, 5H)

FAB 166 (M+H)

5 5-3) 1-(3-苄氧丙基)-5-羟甲基-1H-咪唑的制备

标题化合物通过对文献描述的方法(参见 J. Med. Chem., 33, 1312-1329, 1990)的改进, 由二羟基丙酮二聚体和 5-2) 步骤制备的化合物制备获得。将 4.95g (30 mmol) 3-苄氧基丙胺, 2.97g (16.5 mmol)的二羟基丙酮二聚体和 3.20g (33 mmol)硫氰酸钾加入 30 毫升异丙醇中。向其中加入 6 毫升的乙酸, 所得的混合物室温反应 48 小时。反应结束后, 除去溶剂。加入 100 毫升乙酸乙酯, 并将混合物用 100 毫升的水洗涤两次。减压除去溶剂。向残余物中加入 30 毫升 30%的硝酸和 6.9mg (0.1mmol)的亚硝酸钠, 并搅拌 2 小时。向该反应混合加入 20 毫升乙酸乙酯。除去有机相, 并将 100 毫升的乙酸乙酯加入水相中。在用 6N 的氢氧化钠水溶液将该混合物碱化至 PH 为 12 后, 分离有机相, 并用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂并将残余物浓缩。将浓缩物经色谱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=93/7, v/v), 获得 2.5g (产率 38%) 的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.05 (m, 2H), 3.41 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.55 (s+br, 3H), 6.84(s, 1H), 7.32(m, 5H), 7.42(s, 1H)

FAB 247 (M+H)

5-4) 1-(3-苄氧基丙基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

将 246mg (1 mmol)的 5-3) 步骤制备的化合物溶于 3 毫升氯仿中, 并于 0℃向其中滴加 355mg (3mmol)的亚硫酸氯, 将所得的溶液搅拌 2 小时后, 减压除去溶剂并除去剩余的盐酸, 获得标题化合物, 产率为 95%。该产物无需纯化, 可以直接用于下步反应。

制备例 6: 1-[2-(噻吩-2-基)乙基] 5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

30 6-1) 1-[2-(噻吩-2-基)乙基] -5-羟甲基-1H-咪唑的制备

标题化合物通过对文献描述的方法(参见 J. Med. Chem., 33, 1312-1329, 1990)的改进, 由二羟基丙酮二聚体和 2-(噻吩-2-基)乙胺制备获得。将 1.37g (10 mmol) 2-(噻吩-2-基)乙胺, 1.08g (6 mmol)的二羟基丙酮二聚体和 1.15g (11 mmol)硫氰酸钾加入 10 毫升异丙醇中。向其中加入 2 毫升的乙酸, 所得的混合物室温反应 48 小时。将所得混合物过滤, 所得固体用 5 毫升异丙醇洗涤两次, 再用 5 毫升水洗涤两次。将过滤的固体加入 20 毫升 10%的硝酸水溶液中, 并于 0℃加入 10mg 的亚硝酸钠, 将该混合物室温反应 1 小时。该水溶液用 10 毫升的乙酸乙酯洗涤, 碱化并重结晶, 获得 1.16g (产率 49%)的标题化合物。

10

^1H NMR(CDCl_3) δ 3.31 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.15(d, 1H), 7.25(s, 1H)

FAB 233 (M+H), $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (M)

6-2) 1-[2-(噻吩-2-基)乙基]-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

15

将 233mg (1 mmol)的 6-1) 步骤制备的化合物溶于 3 毫升氯仿中, 并于 0℃向其中滴加 355mg (3mmol)的亚硫酸氯, 将所得的反应混合物搅拌 2 小时后, 减压除去溶剂并除去剩余的盐酸, 获得标题化合物, 产率为 95%。该产物无需纯化, 可以直接用于下步反应。

20

制备例 7: 1-(呋喃-2-基)甲基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

7-1) 1-(呋喃-2-基)甲基-5-羟甲基-1H-咪唑的制备

25

将 0.97g (10 mmol) 糠胺, 1.08g (6 mmol)的二羟基丙酮二聚体和 1.15g (11 mmol)硫氰酸钾加入 10 毫升异丙醇中。向其中加入 2 毫升的乙酸, 所得的混合物室温反应 48 小时。将所得混合物过滤, 所得固体用 5 毫升异丙醇洗涤两次, 再用 5 毫升水洗涤两次。将过滤的固体加入 20 毫升 10%的硝酸水溶液中, 并于 0℃加入 10mg 的亚硝酸钠, 将该混合物室温反应 1 小时。该水溶液用 10 毫升的乙酸乙酯洗涤, 碱化并重结晶, 获得 1.07g (产率 60%)的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 4.63 (s+br, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.37 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.65(s, 1H)

FAB 179 (M+H), $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (M)

5 7-2) 1-(呋喃-2-基)甲基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

将 205mg (1 mmol)的 7-1) 步骤制备的化合物溶于 3 毫升氯仿中, 并于 0℃向其中滴加 355mg (3mmol)的亚硫酸氯, 将所得的反应混合物搅拌 2 小时后, 减压除去溶剂并除去剩余的盐酸, 获得标题化合物, 产率为 95%。该产物无需纯化, 可以直接用于下步反应。

10

制备例 8: 1-(1-苄基哌嗪-4-基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

8-1) 1-(1-苄基哌嗪-4-基)-5-羟甲基-1H-咪唑的制备

将 3.0g (11.4 mmol) 4-氨基-1-苄基哌嗪盐酸盐, 1.00g (5.7 mmol) 的二羟基丙酮二聚体和 1.8g (18.2 mmol)硫氰酸钾加入 10 毫升异丙醇中。向其中加入 2 毫升的乙酸, 所得的混合物室温反应 48 小时。将所得混合物过滤, 所得固体用 5 毫升异丙醇洗涤两次, 再用 5 毫升水洗涤两次。将过滤的固体加入 20 毫升 10%的硝酸水溶液中, 并冷却至 0℃, 向其中加入 10mg 的亚硝酸钠, 将该混合物室温反应 1 小时。该水溶液用 10 毫升的乙酸乙酯洗涤, 碱化并重结晶, 获得 1.2g (产率 38%)的标题化合物。

20

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.94(m, 2H), 2.01(m, 2H), 2.12(m, 2H), 2.97(d, 2H), 3.52(s, 2H), 4.08(m, 1H), 4.54(s, 2H), 6.72(s, 1H), 7.20-7.31(m, 5H), 7.45(s, 1H)

FAB 272 (M+H), $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (M)

25

8-2) 1-(1-苄基哌嗪-4-基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

将 271mg (1 mmol)的 8-1) 步骤制备的化合物溶于 3 毫升氯仿中, 并于 0℃向其中滴加 355mg (3mmol)的亚硫酸氯, 将所得的溶液搅拌 2 小时后, 减压除去溶剂并除去剩余的盐酸, 获得标题化合物, 产率为 95%。该产物无需纯化, 可以直接用于下步反应。

30

实施例 1: 1-[1-(3-苄氧丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(1)的制备

5 将 620mg (2 mmol)制备例 2 获得的化合物溶于 20 毫升二甲基甲酰胺中, 并于 0℃向其中加入 264mg (6.6 mmol)氢化钠(60%), 将所得的混合物搅拌 5 分钟。将 601mg (2.2 mmol)制备例 5-4) 获得的化合物加入其中, 并将该混合物室温搅拌 3 小时。减压除去溶剂, 并向其中加入 30 毫升水。将所得的混合物用 100 毫升的乙酸乙酯提取两次, 并将有机相合并。用无水硫酸钠干燥有机相并浓缩。该浓缩物经色谱
10 柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 获得 780mg (产率 67%)的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.78(m, 2H), 2.40(br, 2H), 2.71(br, 1H),
2.90-3.30(m, 5H), 3.25-3.40(m, 3H), 3.99(t, 2H), 4.41(s, 2H), 4.56(br,
1H), 5.09(s, 2H), 6.66(s, 1H), 7.05(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.20-7.50(m, 9H),
15 7.62(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.81(d, 1H), 8.05(d, 1H)

FAB (M+H) 537, $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ (M)

实施例 2: 1-[1-(3-苄氧丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(2)的制备

20 将 620mg (2 mmol)制备例 3 获得的化合物溶于 20 毫升二甲基甲酰胺中, 并于 0℃向其中加入 264mg (6.6 mmol)氢化钠(60%), 将所得的混合物搅拌 5 分钟。将 601mg (2.2 mmol)制备例 5-4) 获得的化合物加入其中, 并将该混合物室温搅拌 3 小时。减压除去溶剂, 并向其中加入 30 毫升水。将所得的混合物用 100 毫升的乙酸乙酯提取两次, 并将有机相合并。用无水硫酸钠干燥有机相并浓缩。该浓缩物经色谱
25 柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 获得 810mg (产率 75%)的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.79(m, 2H), 2.60-3.30(br, 8H), 3.36(t, 2H), 4.00(t, 2H), 4.42(s, 2H), 5.11(s, 2H), 6.66(s, 1H), 7.05(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.20- 7.50(m, 9H), 7.62(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.81(d, 1H), 8.05(d, 1H)

FAB (M+H) 535, $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ (M)

实施例 3: 1-[1-(3-苄氧丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(3)的制备

将 640mg (2 mmol)制备例 4 获得的化合物溶于 20 毫升二甲基甲酰胺中, 并于 0°C 向其中加入 264mg (6.6 mmol)氢化钠(60%), 将所得的混合物搅拌 5 分钟。将 601mg (2.2 mmol)制备例 5-4) 获得的化合物加入其中, 并将该混合物室温搅拌 3 小时。减压除去溶剂, 并向其中加入 30 毫升水。将所得的混合物用 100 毫升的乙酸乙酯提取两次, 并将有机相合并。用无水硫酸钠干燥有机相并浓缩。该浓缩物经色谱柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 获得 750mg (产率 68%)的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.07(br, 2H), 1.76(m, 2H), 1.90-2.05(br+s, 5H), 3.00 (br, 1H), 3.10-3.60(br+t, 5H), 3.95(t, 2H), 4.44(s, 2H), 5.07(s, 2H), 6.66(d, 1H), 7.04(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.20-7.31(m, 6H), 7.32-7.50(m, 4H), 7.75(d, 1H), 7.80(d, 1H), 8.00(d, 1H)

FAB (M+H) 548, $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$ (M)

实施例 4: 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(3-苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基-甲基-1H-吡咯(4)的制备

4-1) 1-[1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

将 536mg (1mmol)实施例 1 制备的化合物, 20mg 的 Pd/C(10%)和 2.2g (47 mmol)的甲酸加入 50 毫升的甲醇中, 并将所得的混合物搅拌 96 小时(参见: J. Org. Chem. 3443, 1979)。反应结束后, 滤掉固体, 并减压除去溶剂。将 20 毫升的乙酸乙酯加入其中, 然后用饱和的碳酸

氢钾水溶液洗涤。减压除去溶剂，并将残余物经色谱柱纯化(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=93/7，v/v)，获得 313mg (产率 70%)的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.33(m, 2H), 2.37(s, 2H), 2.68(m, 1H), 2.85-3.10(m, 6H), 3.29(br, 1H), 3.51(t, 2H), 4.04(t, 2H), 5.03(br, 1H), 5.12(s, 2H), 6.71(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.25(d, 1H), 7.39(m, 3H), 7.72(d, 1H), 7.78(m, 2H), 7.99(d, 1H)

FAB (M+H) 447, $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ (M)

4-2) 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-(3-甲磺酰氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯的制备

将 223mg (0.5 mmol)实施例 4-1) 制备的化合物加入 10 毫升二氯甲烷溶液中，其中二氯甲烷溶液中溶有 55mg (0.55 mmol) 的三乙胺和 63mg (0.55 mmol) 的甲磺酰氯。将所得的混合物搅拌 4 小时。向其中加入 10 毫升的水，并分离有机相。将有机相用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩。所得残余物经色谱柱纯化(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)，获得 60mg (产率 60%)的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.95(m, 2H), 2.42(s, 2H), 2.70(m, 1H), 2.85-3.18(m, 8H), 3.29(s, 1H), 3.45(m, 1H), 4.19(m, 4H), 5.25(s, 2H), 6.80(d, 1H), 7.17(s, 1H), 7.20-7.60(m, 5H), 7.73(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.99(d, 1H), 8.42(br, 1H)

FAB (M+H) 525, $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (M)

4-3) 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1-[1-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基--1H-吡咯的制备

将 4.8mg (0.12 mmol)的氢化钠(60%)和 10.3mg (0.11 mmol)的苯酚加入 2 毫升的二甲基甲酰胺中。向该混合物中加入 52mg (0.1 mmol) 实施例 4-2) 制备的化合物，并将所得的混合物于 60℃搅拌 2 小时。减压浓缩除去溶剂。将 10 毫升的乙酸乙酯加入残余物中，然后用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。将该溶液浓缩，并将残余物经色谱柱纯化((淋洗液：二氯甲烷/甲醇=93/7，v/v)，获得 23mg (产率 45%)的标题化合物

物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.03(m, 2H), 2.40(br, 2H), 2.71(br, 1H),
2.90-3.22(br, 5H), 3.31(br, 1H), 3.88(t, 2H), 4.18(m, 3H), 5.15(s, 2H),
6.72(d, 1H), 6.78(d, 2H), 6.93(t, 1H), 7.10(s, 1H), 7.21(m, 3H), 7.35(s,
1H), 7.39(m, 3H), 7.74(d, 1H), 7.82(d, 1H), 8.03(m, 2H)

FAB (M+H) 523, $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3(\text{M})$

实施例 5: 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(3-
硫苯氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基--1H-吡咯(5)的制备

将 4.8mg (0.12 mmol)的氢化钠(60%)和 12.1mg (0.11 mmol)的硫苯
酚加入 2 毫升的二甲基甲酰胺中。向该混合物中加入 52mg (0.1 mmol)
实施例 4-2) 制备的化合物, 并将所得的混合物于 60℃搅拌 2 小时。
减压浓缩除去溶剂。将 10 毫升的乙酸乙酯加入残余物中, 然后用饱
和的碳酸氢钠水溶液洗涤。将该溶液浓缩, 并将残余物经色谱柱纯化
(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=93/7, v/v), 获得 29.6mg (产率 55%)的标题
化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.88(m, 2H), 2.41(br, 2H), 2.60-3.20(m, 8H),
3.32(br, 1H), 4.04(m, 3H), 5.13(s, 2H), 6.70(s, 1H), 7.05-7.60(m, 11H),
7.73(d, 1H), 7.82(m, 2H), 8.03(d, 1H)

FAB (M+H) 539, $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}(\text{M})$

实施例 6: 3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑
-5-基]甲基-1H-吡咯(6)的制备

按照实施例 4 相同的过程以 90%的产率获得标题化合物, 所不同
的是用实施例 2 获得的化合物代替实施例 1 步骤 4-1) 获得的化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.25(m, 2H), 2.24(m, 3H), 2.70-3.35(br, 5H),
3.98(t, 2H), 4.43(t, 2H), 5.29(s, 2H), 6.77(m, 2H), 6.90(m, 1H),
7.15-7.50(m, 10H), 7.75(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.98(d, 1H)

FAB (M+H) 521, $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3(\text{M})$

实施例 7: 3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1-[1-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(7)的制备

按照实施例 4 相同的过程以 87%的产率获得标题化合物, 所不同的是用实施例 3 获得的化合物代替实施例 1 步骤 4-1) 获得的化合物。

5 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.07(br, 2H), 1.70-2.0(br+m+s, 6H), 2.49(br, 1H), 2.91 (br, 2H), 3.31(br, 2H), 3.81(t, 2H), 4.04(t, 2H), 5.05(s, 2H), 6.70(d, 1H), 6.78(m, 2H), 6.90(m, 1H), 7.11(m, 2H), 7.20(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.37(m, 3H), 7.49(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.80(d, 1H), 8.00(d, 1H)

10 FAB (M+H) 534, $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$ (M)

实施例 8: 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰-4-(蔡-1-基)-1-[1-(3-硫乙氧丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(8)的制备

15 将 4.8mg (0.12 mmol)的氢化钠(60%)和 6.8mg (0.11 mmol)的乙硫醇加入 2 毫升的二甲基甲酰胺中。向该混合物中加入 52mg (0.1 mmol) 实施例 4-2) 制备的化合物, 并将所得的混合物于室温搅拌 2 小时。减压浓缩除去溶剂。将 10 毫升的乙酸乙酯加入残余物中, 然后用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。将该溶液浓缩, 并将残余物经色谱柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=93/7, v/v), 获得 21mg (产率 43%)的标题化合物。

20 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.69(t, 3H), 1.87(m, 2H), 2.25-2.85(m, 7H), 2.90-3.15 (m, 5H), 3.34(br, 1H), 4.03(t, 2H), 4.57(br, 1H), 5.17(s, 2H), 6.76(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.37-7.46(m, 4H), 7.78(d, 1H), 7.84(m, 2H), 8.08(d, 1H)

25 FAB (M+H) 491. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M)

实施例 9: 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰-1-{1-[3-(吗啉-4-基)丙基]-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(9)的制备

30 将 4.8mg (0.12 mmol)的氢化钠(60%)和 9.6mg (0.11 mmol)的吗啉加入 2 毫升的二甲基甲酰胺中。向该混合物中加入 52mg (0.1 mmol) 实

5 施例 4-2) 制备的化合物, 并将所得的混合物于室温搅拌 2 小时。减压浓缩除去溶剂。将 10 毫升的乙酸乙酯加入残余物中, 然后用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。将该溶液浓缩, 并将残余物经色谱柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=93/7, v/v), 获得 20mg (产率 41%)的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.84(m, 2H), 2.30-2.80(m, 8H), 2.85-3.40(m, 6H), 3.65-3.85(m, 6H), 4.00(t, 2H), 5.21(s, 2H), 6.80(s, 1H), 7.10-7.50(m, 6H), 7.61(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.91(d, 1H), 8.07(d, 1H)

FAB (M+H) 516, $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3(\text{M})$

10

实施例 10: 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰-4-(蔡-1-基)-1-{1-[2-(硫苯-2-基)乙基]-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(10)的制备

按照实施例 1 相同的过程以 71%的产率获得标题化合物, 所不同的是用制备例 2 获得的化合物和制备例 6 步骤 6-2) 获得的化合物作为起始物。

15

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.24(br, 1H), 2.39(br, 2H), 2.71(br, 1H), 2.90-3.17(m, 6H), 3.29(m, 2H), 4.05(t, 2H), 4.88(s, 2H), 6.61(s, 1H), 6.70(d, 1H), 6.90(m, 1H), 7.04(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.14(d, 1H), 7.30-7.50(m, 5H), 7.73(d, 1H), 7.81(d, 1H), 8.05(d, 1H)

20

FAB (M+H) 499, $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}(\text{M})$

实施例 11: 3-(4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(蔡-1-基)-1-{1-[2-(硫苯-2-基)乙基]-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(11)的制备

25 将 640mg (2 mmol)制备例 4 获得的化合物溶于 20 毫升二甲基甲酰胺中, 并于 0℃加入 264mg (6.6 mmol)氢化钠(60%)。将所得的混合物搅拌 5 分钟。向其中加入 570mg (2.2 mmol)制备例 6 步骤 6-2) 获得的化合物, 并将该混合物室温搅拌 3 小时。减压除去溶剂, 并加入 30 毫升水。将所得的混合物用 100 毫升的乙酸乙酯提取两次, 用无水硫酸钠干燥合并的有机相, 并浓缩。将浓缩物经色谱柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 获得 750mg (产率 74%)的标题化合物。

30

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.07(br, 2H), 1.80-2.10(s+br, 5H),
2.80-3.40(br+t, 6H), 4.05(t, 2H), 4.90(s, 2H), 6.63(s, 1H), 6.71(s, 1H),
6.87(m, 1H), 7.11(m, 2H), 7.25(s, 1H), 7.31(m, 1H), 7.37-7.50(m, 4H),
7.68(d, 1H), 7.82(d, 1H), 8.06(d, 1H)

5

FAB (M+H) 510, C₃₀H₃₁N₅OS(M)

实施例 12: 1-[1-(呋喃-2-基)甲基]-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(12)的制备

将 640mg (2 mmol)制备例 4 获得的化合物溶于 20 毫升二甲基甲酰胺中, 并于 0℃加入 264mg (6.6 mmol)氢化钠(60%)。将所得的混合物搅拌 5 分钟。向其中加入 450mg (2.2 mmol)制备例 7 步骤 7-2) 获得的化合物, 并将该混合物室温搅拌 3 小时。减压除去溶剂, 并加入 30 毫升水。将所得的混合物用 100 毫升的乙酸乙酯提取两次, 用无水硫酸钠干燥合并的有机相, 并浓缩。将浓缩物经色谱柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 获得 600mg (产率 63%)的标题化合物。

15

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.23(br, 2H), 1.90-2.03(s+br, 4H), 2.62(br, 2H), 3.03 (br, 2H), 3.37(br, 2H), 4.92(s, 2H), 5.13(s, 2H), 6.22(d, 1H), 6.29(d, 1H), 7.12(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.31(m, 2H), 7.47(m, 3H), 7.67(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.83(d, 1H), 8.03(d, 1H)

20

FAB (M+H) 480, C₂₉H₂₉N₅O₂(M)

实施例 13: 1-[1-(1-苄基哌嗪-4-基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(13)的制备

按照实施例 1 相同的过程以 70%的产率获得标题化合物, 所不同的是用制备例 2 获得的化合物和制备例 8 步骤 8-2) 获得的化合物作为起始物。

25

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.69(d, 2H), 1.92(m, 2H), 2.00(t, 2H), 2.17(br, 1H), 2.37(br, 2H), 2.70(br, 1H), 2.90-3.15(m, 7H), 3.30(s, 1H), 3.48(s, 2H), 3.72(m, 1H), 5.10(s, 2H), 6.71(d, 1H), 7.07(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.20-7.31(m, 6H), 7.32-7.42(m, 3H), 7.64(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.83(d, 1H), 8.00(d, 1H)

FAB (M+H) 562, $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2$ (M)

实施例 14: 1-[1-(1-苄基哌嗪-4-基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(14)的制备

按照实施例 1 相同的过程以 70%的产率获得标题化合物, 所不同的是用制备例 3 获得的化合物和制备例 8 步骤 8-2) 获得的化合物作为起始物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.66(d, 2H), 1.89(m, 2H), 1.99(m, 2H), 2.28(br, 2H), 2.70-3.35(br, 8H), 3.47(s, 2H), 3.71(m, 1H), 5.12(s, 2H), 6.71(s, 1H), 7.14(d, 2H), 7.20-7.32(m, 6H), 7.33-7.50(m, 3H), 7.64(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.93(d, 1H)

FAB (M+H) 560, $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$ (M)

制备例 9: 5-氯甲基-2-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑盐酸盐的制备

9-1) 5-羟甲基-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑的制备

标题化合物通过对文献描述的方法(参见 J. Med. Chem., 33, 1312-1329, 1990)的改进, 由二羟基丙酮二聚体和胡椒胺制备获得。将 1.37g (10 mmol) 胡椒胺, 1.08g (6 mmol)的二羟基丙酮二聚体和 1.15g (11 mmol)硫氰酸钾加入 10 毫升异丙醇中。向其中加入 2 毫升的乙酸, 所得的混合物室温反应 48 小时。将所得混合物过滤, 所得固体用 5 毫升异丙醇洗涤两次, 再用 5 毫升水洗涤两次。于 0℃向该固体滴加 12.5 毫升 10%的硝酸水溶液, 并加入 10mg 的亚硝酸钠, 将该混合物室温反应 1 小时。该水溶液用 10 毫升的乙酸乙酯洗涤, 碱化并重结晶, 获得 1.16g (产率 50%)的固体标题化合物。

^1H NMR(DMSO) δ 4.34(d, 2H), 5.10(s, 2H), 5.14(t, 1H), 5.99(s, 2H), 6.70(d, 1H), 6.79(s, 2H), 6.88(d, 1H), 7.65(s, 1H)

FAB 233 (M+1), $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3(\text{M})$

5 9-2) 5-(叔丁基二甲基甲硅氧甲基)-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑的制备

将 1.40g (5.65 mmol)制备例 9-1) 获得的化合物溶于 20 毫升二甲基甲酰胺中, 并向其中滴加 1.63g (5.94 mmol)叔丁基二甲基甲硅烷氯化物。3 小时后, 减压除去溶剂, 并将残余物溶于 20 毫升的乙酸乙酯中。有机相用 20 毫升的饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并浓缩。将残余物经色谱柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 获得 1.16g (3.35 mmol, 产率 59%)的标题化合物。

15 ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.01(s, 6H), 0.86(s, 9H), 4.53(s, 2H), 5.08(s, 2H), 5.94(s, 2H), 6.59(s, 1H), 6.61(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.92(d, 1H), 7.42(s, 1H)

FAB 347 (M+1), $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}(\text{M})$

9-3) 5-(叔丁基二甲基甲硅氧甲基)-2-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑的制备

20 将 1.14g (3.3 mmol)制备例 9-2) 获得的化合物溶于 20 毫升四氢呋喃中, 并于-78℃用 30 分钟向其中缓慢地加入 1.71 毫升 (2.5 M 溶液)正丁基锂。加入 457mg (3.6 mmol)二甲基硫酸酯, 并将所得的混合物搅拌 1 小时。反应结束后, 除去溶剂, 并加入 15 毫升乙酸乙酯和 10 毫升饱和的碳酸氢钠水溶液。然后分离出有机相, 用无水硫酸镁干燥, 并浓缩。将残余物经色谱柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 获得 448mg (1.24mmol, 产率 38%)的标题化合物。

25 ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.00(s, 6H), 0.80(s, 9H), 2.23(s, 3H), 4.18(s, 2H), 5.02(s, 2H), 5.85(s, 2H), 6.42(m, 2H), 6.67(d, 1H), 6.78(s, 1H)

FAB 361 (M+H), $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}(\text{M})$

30

9-4) 5-(羟甲基)-2-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑的制备

将 448mg (1.24 mmol)制备例 9-3) 获得的化合物溶于 10 毫升四氢呋喃中, 将 0.96 毫升 (2.5M 溶液)的氟化四丁基铵加入其中, 并将所得的混合物搅拌 1 小时。反应结束后, 将溶液浓缩除去溶剂。将残余物降色谱柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 获得 190mg (0.77mmol, 产率 62%)的标题化合物。

^1H NMR($\text{CDCl}_3+\text{CH}_3\text{OD}$) δ 2.17(s, 3H), 3.72(br, 1H), 4.36(d, 2H), 5.02(s, 2H), 5.85(s, 2H), 5.36(m, 2H), 6.65(d, 1H), 6.72(s, 1H)

FAB 247 (M+H), $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (M)

9-5) 5-氯甲基-2-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑盐酸盐的制备

将 190mg (0.77 mmol)制备例 9-4) 步骤制备的化合物溶于 3 毫升氯仿中, 并于 0℃向其中滴加 181mg (1.54 mmol)的亚硫酸氯, 将所得的溶液搅拌 2 小时后, 减压除去溶剂, 然后除去剩余的盐酸, 获得标题化合物, 产率为 95%。该产物无需纯化, 可以直接用于下步反应。

制备例 10: 5-氯甲基-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑盐酸盐的制备

按照制备例 9-5) 的相同过程由制备例 9-1) 获得的化合物反应制备标题化合物 1.5g (产率 92%) (参见: PCT/KR98/00377)。

制备例 11: 5-氯甲基-4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑盐酸盐的制备

11-1) 5-(叔丁基二苯基甲硅氧基甲基)-4-甲基-1H-咪唑的制备

将 2.0g (13.5 mmol) 4-甲基-5-吡啶甲醇盐酸盐和 1.95g (14.17 mmol) 碳酸钾溶于 20 毫升二甲基甲酰胺中, 并向其中滴加 3.88g (14.17 mmol)叔丁基二苯基甲硅烷氯化物。将所得的混合物搅拌 3 小时后, 减压除去溶剂, 并将残余物溶于 20 毫升的乙酸乙酯中。有机相用 20

毫升的饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，并浓缩。将残余物经色谱柱纯化(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)，获得 1.22g (3.44 mmol，产率 26%)的标题化合物。

5 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.03(s, 9H), 2.02(s, 3H), 4.66(s, 2H), 7.34-7.47(m, 7H), 7.62-7.71(m, 4H)
FAB 351 (M+H), $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OSi(M)}$

11-2) 5-(叔丁基二苯基甲硅氧基甲基)-4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑的制备

10 将 610mg (1.74 mmol) 制备例 11-1) 获得的化合物，380mg (1.58 mmol) 胡椒基溴化物和 250mg (1.81 mmol) 碳酸钾溶于 7 毫升二甲基甲酰胺中。将所得的混合物搅拌 2 小时后，减压除去溶剂。将残余物经色谱柱纯化(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)，获得 260mg (0.54 mmol，产率 31%)的标题化合物。

15 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.04(s, 9H), 1.96(s, 3H), 4.48(s, 2H), 5.13(s, 2H), 5.89(s, 2H), 6.57(m, 2H), 6.72(d, 1H), 7.30-7.43(m, 7H), 7.61-7.70(m, 4H)
FAB 485 (M+H), $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si(M)}$

20 11-3) 5-(羟甲基)-4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑的制备

25 将 120mg (0.25 mmol)制备例 11-2) 获得的化合物溶于 5 毫升四氢呋喃中，将 0.2 毫升 (2.5M 溶液)的氟化四丁基铵加入其中，并将所得的混合物搅拌 1 小时。反应结束后，将溶液浓缩除去溶剂。将残余物溶于 10 毫升的乙酸乙酯中，并用 5 毫升的饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，并浓缩。将残余物经色谱柱纯化(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)，获得 34mg (0.14mmol，产率 28%)的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.13(s, 3H), 2.45(br, 1H), 4.71(s, 2H), 5.05(s, 2H), 5.93(s, 2H), 6.58(m, 1H), 6.62(m, 1H), 6.74(d, 1H), 7.33(s, 1H)

FAB 247 (M+H), $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (M)

5 11-4) 5-氯甲基-4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑盐酸盐的制备

将 19mg (0.08 mmol)制备例 11-3) 步骤制备的化合物溶于 3 毫升氯仿中, 并于 0°C 向其中滴加 18mg (0.15 mmol)的亚硫酸氯, 将所得的溶液搅拌 2 小时后, 减压除去溶剂, 然后除去剩余的盐酸, 获得标题化合物, 产率为 90%。该产物无需纯化, 可以直接用于下步反应。

制备例 12: 5-氯甲基-4-碘-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑盐酸盐的制备

12-1) 4,5-二碘咪唑的制备

15 标题化合物通过按照文献描述的方法(参见 Naidu, M.S.R.; Bensusan, H.B.; J. Org. Chem., 33, 1307, 1968)制备获得。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77(s, 1H)

12-2) 4,5-二碘-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑的制备

20 按照制备例 11-2) 的相同过程由制备例 12-1) 获得的化合物反应制备标题化合物 1.55g (产率 60%)

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 5.14(s, 2H), 6.00(s, 2H), 6.66(d, 1H), 6.80(s, 1H), 6.89(d, 1H), 8.04(s, 1H)

FAB 455 (M+H), $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (M)

25

12-3) 4-碘-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-5-咪唑甲醛的制备

将 1.45g (3.20 mmol)制备例 12-2) 获得的化合物溶于 10 毫升四氢呋喃中, 并向其中加入 3.53 毫升 (1.0 M 四氢呋喃溶液)乙基镁溴化物。在搅拌下, 向该反应液中加入 0.49 毫升(6.40 mmol)二甲基甲酰胺, 并将所得的混合物搅拌 3 小时。减压除去溶剂, 并加入 10 毫升二氯

甲烷。有机相用饱和的氯化铵水溶液洗涤。然后分离出有机相，用无水硫酸镁干燥，并浓缩。将残余物用色谱柱纯化(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v)，获得 800mg (2.23mmol, 产率 70%)的标题化合物。

5 ^1H NMR(CDCl_3) δ 5.38(s, 2H), 6.95(s, 2H), 6.68-6.90(m, 3H), 7.56(s, 1H), 9.61(s, 1H)

FAB 357 (M+H), $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}_3(\text{M})$

12-4) 5-羟甲基-4-碘-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑的制备

10 将 360mg (1 mmol) 制备例 12-3) 获得的化合物溶于 10 毫升甲醇中，将 45mg (1.2 mmol)的硼氢化钠加入其中，并将所得的混合物搅拌 1 小时。反应结束后，将溶液浓缩除去溶剂。将残余物溶于 10 毫升二氯甲烷。有机相用饱和的氯化铵水溶液洗涤。然后分离出有机相，用无水硫酸镁干燥，并浓缩。将残余物用色谱柱纯化(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v)，获得 200mg (0.56mmol, 产率 58%)的标题化合物。

15 ^1H NMR(CH_3OD) δ 4.47(s, 2H), 5.22(s, 2H), 5.93(s, 2H), 6.70-6.81(m, 3H), 7.69(s, 1H)

FAB 359 (M+H), $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_3(\text{M})$

20 12-5) 5-氯甲基-4-碘-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1H-咪唑盐酸盐的制备

将 69mg (0.19 mmol)制备例 12-4) 步骤制备的化合物溶于 3 毫升氯仿中，并于 0℃向其中滴加 45mg (0.38 mmol)的亚硫酸氯，将所得的溶液搅拌 2 小时后，减压除去溶剂，然后除去剩余的盐酸，获得标题化合物，产率为 95%。该产物无需纯化，可以直接用于下步反应。

25 制备例 13: 5-氯甲基-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-4-硝基-1H-咪唑的制备

13-1) 1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)- 4-硝基-1H-咪唑的制备

30 将 3.39g (30 mmol) 4-硝基咪唑，6.45g (30 mmol) 胡椒基溴化物和 8.28g (60 mmol) 碳酸钾溶于 100 毫升二甲基甲酰胺中。将所得的

混合物搅拌 6 小时后, 减压除去溶剂。将残余物溶于 100 毫升的乙酸乙酯中, 并用 100 毫升的水洗涤两次。将有机相分离出来, 并浓缩。将残余物经色谱柱纯化(淋洗液: 己烷/乙酸乙酯=2/1, v/v), 获得 6.17g (1.52 mmol, 产率 83%)的标题化合物。

5 ^1H NMR(CDCl_3) δ 5.05(s, 2H), 6.00(s, 2H), 6.68(s, 1H), 6.74(d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.46(s, 1H), 7.70(s, 1H)
FAB 248 (M+H), $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$ (M)

10 13-2) 1-氯-1-[1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-4-硝基-1H-咪唑-5-基]乙酸叔丁基酯的制备

将 3.84g (34.2 mmol) 叔丁醇钾溶于 20 毫升四氢呋喃中, 并将该混合物冷却至 -78°C 。将 1.69g(6.86 mmol) 制备例 13-1) 获得的化合物和 1.27g (6.86 mmol)的二氯乙酸叔丁基酯溶于 10 毫升的二甲基甲酰胺中, 并将其在 30 分钟内滴加进上述溶液中。在搅拌 5 分钟后, 将反应液倒入稀盐酸水溶液中, 减压除去有机溶剂。将残余物用二氯甲烷提取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 并浓缩。将残余物经色谱柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=98/2, v/v), 获得 600mg (1.52mmol, 产率 22%)的标题化合物。

20 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.45(s, 9H), 5.15(dd, 2H), 5.99(s, 2H), 6.54(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.76(d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.24(s, 1H)
FAB 396 (M+H), $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_6$ (M)

13-3) 5-氯甲基-1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-4-硝基-1H-咪唑的制备

25 将 360mg (0.910 mmol) 制备例 13-2) 步骤制备的化合物溶于 5 毫升乙酸中, 并将该混合物回流 30 分钟。将该反应混合物倒入 20g 冰水中, 并用二氯甲烷提取(20 毫升 $\times$ 3)。有机相用无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂。将残余物经色谱柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=99/1, v/v), 获得 150mg (0.507mmol, 产率 56%)的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 4.94(s, 2H), 5.17(s, 2H), 5.99(s, 2H), 6.65(s, 1H), 6.72(d, 1H), 6.81(d, 1H), 7.43(s, 1H)

FAB 296 (M+H), $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (M)

5 制备例 14: 5-氯甲基-1-(2-甲氧基苯乙基)-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

14-1) 5-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-1-(2-甲氧基苯乙基)-1H-咪唑的制备

10 将按照制备例 9-1 相同的过程获得 248mg (1.09 mmol) 5-羟甲基-1-(2-甲氧基苯乙基)-1H-咪唑溶于 3 毫升二甲基甲酰胺中, 并向其中加入 170mg (1.13 mmol)叔丁基二甲基甲硅烷氯化物。搅拌 1 小时后, 减压除去溶剂, 并将残余物经色谱柱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 获得 248mg (0.72 mmol, 产率 66%)的标题化合物。

15 ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.03(s, 6H), 0.86(s, 9H), 3.04(t, 2H), 3.80(s, 3H), 4.17(t, 2H), 4.54(s, 2H), 6.80-6.95(m, 4H), 7.20-7.35(m, 2H)

FAB 347 (M+H), $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ (M)

14-2) 5-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-1-(2-甲氧基苯乙基)-2-甲基-1H-咪唑的制备

20 按照制备例 9-3) 的相同过程由制备例 14-1) 获得的化合物反应制备标题化合物 80mg (产率 50%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.04(s, 6H), 0.86(s, 9H), 2.19(s, 3H), 2.97(t, 2H), 3.78(s, 3H), 4.05(t, 2H), 4.49(s, 2H), 6.72-7.00(m, 4H), 7.15-7.31(m, 1H)

25 FAB 361 (M+H), $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ (M)

14-3) 5-羟甲基-1-(2-甲氧基苯乙基)-2-甲基-1H-咪唑的制备

按照制备例 9-4) 的相同过程由制备例 14-2) 获得的化合物反应制备标题化合物 30mg (产率 56%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.19(s, 3H), 2.99(t, 2H), 3.65(br, 1H), 3.82(s, 3H), 4.09(t, 2H), 4.48(s, 2H), 6.70(s, 1H), 6.83(m, 2H), 6.97(d, 1H), 7.21(m, 1H)

5 FAB 247 (M+H), $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (M)

14-4) 5-氯甲基-1-(2-甲氧基苯乙基)-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

按照制备例 9-5) 的相同过程获得标题化合物, 产率 95%。所得产物无需纯化, 可以直接用于下步反应。

10

制备例 15: 1-(3-苄氧基丙基)-5-氯甲基-4-甲基-1H-咪唑的制备

15-1) 3-苄氧基丙醇的制备

15 将 38.05g (0.50 mol) 5-1)丙二醇溶于 400 毫升二甲基甲酰胺中, 并将其冷却至 0°C 。向其中缓慢加入 20.0g (0.5 mol)的氢化钠(60%分散于矿物油中)。该混合物搅拌 10 分钟后, 缓慢加入溶于 100 毫升二甲基甲酰胺中的 51.31g (0.30mol)的溴化苄。将所得的混合物室温搅拌 1 小时后, 减压除去溶剂。残余物溶于 500 毫升乙酸乙酯中。有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤 (200 毫升 $\times$ 3)。分离有机相, 并用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 并将残余物经色谱纯化, 获得 33.80g (0.203 mol, 产率 68%)的标题化合物。

20

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.83-1.92(m, 2H), 2.31(brs, 1H), 3.65(t, 2H), 3.77(t, 2H), 4.51(s, 2H), 7.25-7.37(m, 5H)

FAB 167 (M+H), $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (M)

25

15-2) 3-苄氧基丙基-甲磺酰酯的制备

20 将 33.80 g (0.203 mol)的 15-1) 步骤制备的化合物溶于 500 毫升二氯甲烷中, 并将其冷却至 0°C 。向其中加入 24.46 g (0.214 mol)的甲磺酰氯和 21.60 g (0.214 mol) 三乙胺。将所得的反应混合物室温搅拌 1 小时后, 用水洗涤(300 毫升 $\times$ 3)。有机相用无水硫酸镁干燥, 并浓缩, 获得 49.40g (0.202 mol, 产率 99.5%)的标题化合物。该产物无许

30

需纯化，可以直接用于下步反应。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.04(m, 2H), 2.95(s, 3H), 3.57(t, 2H), 4.36(t, 2H), 4.51(s, 2H), 7.25-7.37(m, 5H)

FAB 245 (M+H), $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (M)

5

15-3) 5-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-4-甲基咪唑的制备

将 13.0g (87.5 mmol) 4-甲基-5-咪唑甲醇盐酸盐, 13.5g (89.6 mmol) 叔丁基二甲基硅烷氯化物和 14.5g (105 mmol) 碳酸钾溶于 200 毫升二甲基甲酰胺中。将所得的混合物搅拌 3 天。减压除去二甲基甲酰胺, 10 然后向残余物中加入 500 毫升乙酸乙酯, 并用氯化钠水溶液洗涤(200 毫升 $\times$ 3)。将有机相用无水硫酸镁干燥, 并浓缩, 获得 5.4 g (23.9 mmol, 产率 27%)的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.07(s, 6H), 0.89(s, 9H), 2.21(s, 3H), 4.65(s, 2H), 7.47(s, 1H)

15

15-4) 1-(3-苄氧基丙基)-5-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-4-甲基-1H-咪唑的制备

将 3.10 g (13.7 mmol)的 15-3) 步骤制备的化合物溶于 20 二甲基甲酰胺中,并将其冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 。向其中缓慢加入 0.66g (16.5 mmol)的氯化钠(60%分散于矿物油中)。该混合物搅拌 5 分钟后, 缓慢加入 3.35g (13.7 mmol) 制备例 15-2) 获得的 3-苄氧基丙基-甲磺酰酯。将所得的混合物室温搅拌 2 小时后, 减压除去二甲基甲酰胺。残余物溶于 200 毫升乙酸乙酯中。有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤(100 毫升 $\times$ 3)。分离有机相, 并用无水硫酸镁干燥, 并浓缩。并将残余物经色谱纯化(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 分别获得 2.00g (5.34 mmol, 产率 39%)的 1-(3-苄氧基丙基)-3-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-2-甲基-1H-咪唑和 1.34g (3.58 mmol, 产率 26%)的 1-(3-苄氧基丙基)-5-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-4-甲基-1H-咪唑。

25

30

1-(3-苄氧基丙基)- 5-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-4-甲基-1H-咪唑

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.03(s, 6H), 0.88(s, 9H), 2.05(m, 2H), 2.19(s, 3H), 3.43(t, 2H), 4.06(t, 2H), 4.48(s, 2H), 4.58(s, 2H), 7.28-7.34(m, 6H)
FAB 375 (M+H), $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ (M)

5 1-(3-苄氧基丙基)-3-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-2-甲基-1H-咪唑

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.08(s, 6H), 0.90(s, 9H), 1.96(m, 2H), 2.20(s, 3H), 3.42(t, 2H), 3.93(t, 2H), 4.48(s, 2H), 4.63(s, 2H), 7.28-7.35(m, 6H)

10 15-5) 1-(3-苄氧基丙基)-5-(羟基甲基)-4-甲基-1H-咪唑

将 1.20g(3.20mmol)制备例 15-4)制备的化合物溶于 10 毫升四氢呋喃中，并加入 6.4 毫升(1M 四氢呋喃溶液)四丁基氟化铵。将所得的混合物室温搅拌 3 小时后，将溶剂减压除去。加入 50 毫升水，并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。残余物
15 经柱色谱纯化(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v)，获得 650mg (2.50 mmol，产率 78%)的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.02(m, 2H), 2.07(s, 3H), 3.41(t, 2H), 4.04(t, 2H), 4.45(s, 2H), 4.51(s, 2H), 7.29-7.33(m, 6H)
FAB 261 (M+H), $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (M)

20

15-6) 1-(3-苄氧基丙基)-5-(氯甲基)-4-甲基-1H-咪唑

将 650mg (2.50 mmol)制备例 15-5)制备的化合物溶于 10 毫升氯仿中，并冷却至 0℃。向其中加入 450mg(3.78mmol)亚硫酸氯。将所得的混合物室温搅拌 2 小时后，将有机溶剂和剩余的亚硫酸氯减压除去，获得 780mg (2.47 mmol，产率 99%)的标题化合物。该产物无需纯化可以直接用于下步反应。
25

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.24(m, 2H), 2.43(s, 3H), 3.52(t, 2H), 4.36(t, 2H), 4.47(s, 2H), 4.52(s, 2H), 7.25-7.43(m, 5H), 9.18(s, 1H)

30

制备例 16: 1-[3-(2-氯苄氧基)丙基-5-氯甲基-4-甲基-1H-咪唑的制备

16-1) 3-(2-氯苄氧基)丙醇的制备

将 3.7g(49 mmol)1,3-丙二醇溶解在 50 ml 二甲基甲酰胺中并冷却至 0℃。向其中加入 2g(50 mmol)分散在矿物油中的 60%氢化钠。将混合物搅拌 10 分钟后,缓慢加入溶解在 10ml 二甲基甲酰胺中的 10g(49 mmol)二氯苄基溴化物。室温下搅拌 1 小时后,减压下除去二甲基甲酰胺,向残余物中加入 100 ml 乙酸乙酯,有机相用饱和氯化钠水溶液(100 ml×3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液:正己烷/乙酸乙酯=4/1, v/v),得到 3.52g(产率 35.8%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.91(m, 2H), 3.75(m, 2H), 3.81(t, 2H), 4.62(s, 2H), 7.20-7.29(m, 2H), 7.34(t, 1H), 7.43(t, 1H)

FAB 201 (M+H), $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_2(\text{M})$

16-2) 3-(2-氯苄氧基)丙基甲磺酸酯的制备

将 3.52g(17.5 mmol)制备例 16-1)中制备的化合物溶解在 100 ml 二氯甲烷中并冷却至 0℃。向其中加入 1.63 ml(21 mmol)甲磺酰氯和 4.9 ml(35 mmol)三乙胺。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时,然后用水(100 ml×3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩,得到 4.51g(产率 92.5%)标题化合物。所得产物不需纯化直接在下一步反应中使用。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.08(m, 2H), 2.98(s, 3H), 3.66(t, 2H), 4.38(t, 2H), 4.60(s, 2H), 7.20-7.29(m, 2H), 7.34(t, 1H), 7.43(t, 1H)

FAB 279 (M+H), $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClO}_4\text{S}(\text{M})$

16-3) 5-(叔丁基二甲基硅氧甲基)-1-[3-(2-氯苄氧基)丙基]-4-甲基-1H-咪唑的制备

将 3.0g(13 mmol)制备例 15-3)中制备的化合物溶解在 50 ml 二甲基甲酰胺中并冷却至 0℃。向其中缓慢加入 1.0g(25 mmol)分散在矿物油中的 60%氢化钠。将混合物搅拌 5 分钟后,缓慢加入 4.51g(16.2 mmol)制备例 16-2)中制备的化合物。室温下搅拌 2 小时后,减压下除去二甲

基甲酰胺，加入 100 ml 乙酸乙酯，有机相用饱和氯化钠水溶液(100 ml ×3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=98/2, v/v)，分别得到 1.9g(4.6 mmol，产率 35%)标题化合物和 1.5g(3.7 mmol，产率 28%)1-[3-(2-氯苄氧基)丙基]-3-(叔丁基二甲基硅氧甲基)-2-甲基-1H-咪唑。

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.03(s, 6H), 0.86(s, 9H), 2.09(m, 2H), 2.18(s, 3H), 3.51(t, 2H), 4.08(t, 2H), 4.57(s, 2H), 4.59(s, 2H), 7.20-7.29(m, 2H), 7.32(s, 1H), 7.34(t, 1H), 7.43(t, 1H)

FAB 410 (M+H), $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Si}$ (M)

16-4) 1-[3-(2-氯苄氧基)丙基]-5-(羟甲基)-4-甲基-1H-咪唑的制备
向溶解在 100 ml 四氢呋喃中的 1.9g(4.6 mmol)制备例 16-3)中制备的化合物中加入 5.0 ml(1M 四氢呋喃溶液)四丁基氟化铵。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时后，减压下除去溶剂。加入 100ml 水，粗产物用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v)，得到 640 mg(2.2 mmol，产率 47%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.00(s, 3H), 2.02(m, 2H), 3.42(t, 2H), 4.03(t, 2H), 4.46(s, 2H), 4.48(s, 2H), 7.10-7.20(m, 2H), 7.19(s, 1H), 7.25(t, 1H), 7.35(t, 1H)

FAB 295 (M+H), $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (M)

16-5) 1-[3-(2-氯苄氧基)丙基]-5-氯甲基-4-甲基-1H-咪唑的制备
将 640 mg(2.2 mmol)制备例 16-4)中制备的化合物溶解在 40 ml 氯仿中并冷却至 0℃。加入 0.32 ml(4.3 mmol)亚硫酸氯。将混合物在室温下搅拌 2 小时后，减压下除去溶剂和剩余的亚硫酸氯，得到 740 mg(2.1 mmol，产率 98%)标题化合物。所得产物不需纯化直接在下一步反应中使用。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.27(m, 2H), 2.44(s, 3H), 3.60(t, 2H), 4.38(t, 2H), 4.55(s, 2H), 4.58(s, 2H), 7.24-7.32(m, 2H), 7.37(m, 2H), 9.04(s, 1H)

制备例 17: 5-氯甲基-1-[3-乙氧基丙基]-4-甲基-1H-咪唑的制备

17-1) 3-乙氧基丙基-1-甲基磺酸酯的制备

将 950 mg(9.1 mmol)3-乙氧基丙醇溶解在 100 ml 二氯甲烷中并冷却至 0℃。向其中加入 0.86 ml(11 mmol)甲磺酰氯, 接着加入 1.9 ml(14 mmol)三乙胺。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用水(100 ml ×3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩, 得到 1.3g(产率 78%)标题化合物。所得产物不需纯化直接在下一步反应中使用。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.14(t, 3H), 1.77(m, 2H), 2.97(s, 3H), 3.44(q, 2H), 3.55(t, 2H), 4.38(t, 2H)

FAB 183 (M+H), $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}(\text{M})$

17-2) 5-(叔丁基二甲基硅氧甲基)-1-[3-乙氧基丙基]-4-甲基-1H-咪唑的制备

将 1.24g(5.5 mmol)制备例 15-3)中制备的化合物溶解在 50 ml 二甲基甲酰胺中并冷却至 0℃。向其中缓慢加入 420 mg(10.5 mmol)分散在矿物油中的 60%氢化钠。将混合物搅拌 5 分钟后, 缓慢加入 1.3g(7.1 mmol)制备例 17-1)中制备的化合物。室温下搅拌 2 小时后, 减压下除去二甲基甲酰胺, 加入 100 ml 乙酸乙酯, 有机相用饱和氯化钠水溶液(100 ml ×3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=98/2, v/v), 分别得到 350 mg(1.1 mmol, 产率 20%)标题化合物和 320 mg(1.0 mmol, 产率 18%)1-[3-乙氧基丙基]-3-(叔丁基二甲基硅氧甲基)-2-甲基-1H-咪唑。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 0.04(s, 6H), 0.87(s, 9H), 1.19(t, 3H), 2.01(m, 2H), 2.19(s, 3H), 3.35(t, 2H), 3.44(q, 2H), 4.04(t, 2H), 4.59(s, 2H), 7.34(s, 1H)

FAB 313 (M+H), $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}(\text{M})$

17-3) 1-[3-乙氧基丙基]-5-(羟甲基)-4-甲基-1H-咪唑的制备

向溶解在 60 ml 四氢呋喃中的 350mg(1.1 mmol)制备例 17-2)中制

备的化合物中加入 1.2 ml(1M 四氢呋喃溶液)四丁基氟化铵。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时后,减压下除去溶剂。加入 100ml 饱和碳酸氢钠水溶液,粗产物用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液:二氯甲烷/甲醇=98/2, v/v),得到 110 mg(0.55 mmol, 产率 50%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.18(t, 3H), 2.03(m, 2H), 2.19(s, 3H), 3.36(t, 2H), 3.44(q, 2H), 4.07(t, 2H), 4.57(s, 2H), 7.39(s, 1H)

FAB 199 (M+H), $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (M)

10 17-4) 5-氯甲基-1-[3-乙氧基丙基]-4-甲基-1H-咪唑的制备

室温下向溶解在 40 ml 氯仿中的 110 mg(0.55 mmol)制备例 17-3)中制备的化合物中加入 0.1 ml(1.4 mmol)亚硫酸氯。将混合物在室温下搅拌 2 小时后,减压下除去有机溶剂和剩余的亚硫酸氯,得到 130 mg(0.53 mmol, 产率 96%)标题化合物。所得产物不需纯化直接在下一步反应中使用。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.57(t, 3H), 2.20(brm, 2H), 2.45(s, 3H), 3.37-3.56(t&q, 4H), 4.38(brt, 2H), 4.61(s, 2H), 9.36(s, 1H)

制备例 18: 3-甲氧基羰基-2-甲基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯的制备

将 0.69g(5.9 mmol)3-氧代丁酸甲酯和 1.08g(5.9 mmol)1-[(E)-2-硝基乙烯基]蔡加入到 2.37ml 0.5M 的甲醇钠的甲醇溶液中,将所得混合物在 0℃下搅拌 2 小时。将反应溶液用 10 ml 冷甲醇稀释,通入氨气。在 0℃和搅拌下进行反应 12 小时。反应完成后,减压下除去溶剂,残余物进行柱色谱分离(淋洗液:乙酸乙酯/己烷=90/10, v/v; 乙酸乙酯/己烷=70/30, v/v),得到 936 mg(3.53 mmol, 产率 59%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.49(s, 3H), 3.36(s, 3H), 6.44(d, 1H), 7.28-7.57(m, 4H), 7.75-7.95(m, 3H), 8.66(s, 1H)

FAB 266 (M+H), $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M)

制备例 19: 2-乙硫基-3-乙氧基羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

19-1) 乙基[(4-甲基苯基)磺酰基]甲基碳酰氯亚氨硫代酸的制备

将 6.22g(100 mmol)乙硫醇和 200mg 三乙胺溶解在 30 ml 四氯化碳中并冷却至 0℃。向上述混合物中缓慢加入 13.35g(100 mmol)磺酰氯。将反应混合物搅拌 30 分钟, 除去溶剂。将所得残余物溶解在 15 ml 四氢呋喃中。向上述混合物中加入溶于 15 ml 四氢呋喃中的 23.4g (120 mmol) TosMIC。搅拌反应 2 小时。除去溶剂, 得到 28g(产率 96%)标题化合物。

FAB(M+H) 292

19-2) 2-乙硫基-3-乙氧基羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

将 370mg(1.27 mmol)制备例 19-1)中制备的化合物和 288mg(0.85 mmol)制备例 1-1)中制备的化合物溶解在 2 ml 四氢呋喃中。向上述混合物中加入 170 mg(1.7 mmol)氢氧化铝和 190 mg(3.4 mmol)氢氧化钾, 然后在搅拌下反应 4 小时。除去溶剂, 向所得残余物中加入 10 ml 乙酸乙酯和 10 ml 饱和碳酸氢钠水溶液。分离出有机相并用无水硫酸镁干燥。减压下除去溶剂, 残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 己烷/乙酸乙酯=70/30, v/v), 得到 69 g(0.21 mmol, 产率 25%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.07(t, 3H), 1.23(t, 3H), 3.00(q, 2H), 4.09(q, 2H), 7.10-7.45(m, 5H), 7.60-8.05(m, 4H)

FAB 326 (M+H), $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (M)

制备例 20: 1-羟基哌嗪二盐酸盐的制备

按照文献(参见: J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 393)中描述的方法通过将 1-甲酰基哌嗪反应得到标题化合物。

实施例 15: 1-[2-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(15)的制备

将 320 mg(1 mmol)制备例 4 中制备的化合物溶解在 5 ml 二甲基

甲酰胺中并冷却至 0℃。向其中加入 80 mg(2 mmol)分散在矿物油中的 60%氢化钠。10 分钟后,加入 300 mg(1.1 mmol)制备例 9-5)中制备的化合物,并将混合物在室温下搅拌 2 小时。减压下除去溶剂,将残余物溶解在 20 ml 乙酸乙酯中,有机相用氯化钠水溶液洗涤。有机相浓
5 缩并进行柱色谱分离(淋洗液:二氯甲烷/甲醇=93/7, v/v),得到 411 mg(0.75 mmol, 产率 75%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.07(br, 2H), 1.70-2.10(br+s, 5H), 2.33(s, 3H), 2.88(br, 2H), 3.30(br, 1H), 4.88(s, 2H), 4.93(s, 2H), 5.88(s, 2H),
10 6.31(s, 1H), 6.33(d, 1H), 6.65(d, 1H), 6.69(d, 1H), 7.04(d, 1H), 7.10(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.29(d, 1H), 7.38-7.50(m, 3H), 7.74(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.97(d, 1H)

FAB 548 (M+H). C₃₃H₃₃N₅O₃(M)

实施例 16: 1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-
15 甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(16)的制备

按照实施例 15 的相同方法将 320 mg(1 mmol)制备例 4 中制备的化合物与 300 mg(1.1 mmol)制备例 11 中制备的化合物反应,得到 270 mg(0.5 mmol, 产率 50%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.11(br, 1H), 1.70-1.90(br, 4H), 1.89(s, 3H),
20 2.34(s, 3H), 2.97(br, 2H), 3.31(br, 1H), 4.87(s, 2H), 4.94(s, 2H), 5.89(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.51(d, 1H), 6.58(d, 1H), 6.72(d, 1H), 7.01(m, 1H), 7.31(d, 1H), 7.40-7.49(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.84(d, 1H), 8.00(d, 1H)

FAB 548 (M+H). C₃₃H₃₃N₅O₃(M)

25

实施例 17: 1-[2-氨基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-
甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(17)的制备

17-1) 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基
哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯的制备

30

向 640 mg(2 mmol)制备例 4 中制备的化合物在 20 ml 二甲基甲酰

胺中的溶液中缓慢加入 264 mg(6.6 mmol)分散在矿物油中的 60%氢化钠，将混合物搅拌 10 分钟。在 0℃下向上述混合物中缓慢加入 500 mg(2.2 mmol)制备例 10 中制备的化合物，然后反应 3 小时。真空除去溶剂后，向残余物中加入 30 ml 水和 100 ml 乙酸乙酯。搅拌所得混合物，收集有机相并用无水硫酸钠干燥。减压下除去有机溶剂，所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=90/10, v/v)，得到 730 mg(1.36 mmol, 产率 67%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.09(br, 2H), 1.70-2.00(br+s, 5H), 2.90(br, 2H), 3.30(br, 2H), 4.89(s, 2H), 4.95(s, 2H), 5.89(s, 2H), 6.43(s, 1H), 6.51(d, 1H), 6.63(d, 1H), 6.71(d, 1H), 7.04(d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.31(d, 1H), 7.30-7.44(m, 3H), 7.55(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.83(d, 1H), 8.01(d, 1H)
FAB 534 (M+H)

17-2) 1-[2-叠氮基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(17)的制备

将 1.00g(1.87 mmol)制备例 17-1)中制备的化合物溶解在 40 ml 四氢呋喃中。在氮气氛下将混合物冷却至-78℃，并缓慢加入 0.83 ml(2.5M 己烷溶液)正丁基锂。搅拌 10 分钟后，加入溶解在 10 ml 四氢呋喃中的 480mg(2.43 mmol) TosMIC，将反应混合物加热至室温。加入 1 ml 水淬灭反应，减压下除去有机溶剂。向残余物中加入 20 ml 水，粗产物用乙酸乙酯(20 ml×3)萃取。有机相用无水硫酸镁干燥，减压下除去有机溶剂。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=98/2, v/v)，得到 330mg(0.574 mmol, 产率 31%)标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10 (brs, 2H), 1.82(brs, 2H), 1.87(s, 3H), 2.93(brs, 2H), 3.33(brs, 2H), 4.74(s, 2H), 4.89(s, 2H), 5.90(s, 2H), 6.48(s, 1H), 6.49(d, 1H), 6.65(s, 1H), 6.71(d, 1H), 7.04(s, 1H), 7.05(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.40-7.48(m, 3H), 7.77(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.99(d, 1H)
FAB 577 (M+H), C₃₂H₃₂N₈O₃(M)

17-3) 1-[2-氨基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-

(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(17)的制备

将 32 mg(0.057 mmol)实施例 17-2)中制备的化合物溶解在 3 ml 甲醇中。加入 5 mg Pd/C, 将所得混合物在氢气氛下搅拌 30 分钟。将溶液用 C 矿过滤并浓缩, 得到 28mg(0.051 mmol, 产率 89%)标题化合物。

^1H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO-d}_6$) δ 1.04 (brs, 2H), 1.72(brs, 2H), 1.80(s, 3H), 2.92(brs, 2H), 3.23(brs, 2H), 4.51(brs, 2H), 4.74(s, 2H), 4.87(s, 2H), 5.80(s, 2H), 6.35(s, 1H), 6.40(d, 1H), 6.61(d, 1H), 6.66(s, 1H), 6.75(s, 1H), 7.01(s, 1H), 7.21(d, 1H), 7.30-7.48(m, 3H), 7.69(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.89(d, 1H)

FAB 549(M+H). $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3(\text{M})$

实施例 18 和 19: 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-2-甲硫基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(18)和 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-2-甲硫基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(19)的制备

将 5.05g(9.46 mmol)实施例 17-1)中制备的化合物溶解在 100 ml 四氢呋喃中。在氮气氛下将混合物冷却至 -78°C , 并缓慢加入 4.2 ml(2.5M 己烷溶液)正丁基锂。搅拌 10 分钟后, 加入溶解在 10 ml 四氢呋喃中的 1.34g(14.2 mmol) 二甲基二硫化物, 将反应混合物加热至室温。加入 1 ml 水淬灭反应, 减压下除去有机溶剂。向残余物中加入 20 ml 水, 粗产物用乙酸乙酯(20 ml $\times$ 3)萃取。有机相用无水硫酸镁干燥, 减压下除去溶剂。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=98/2, v/v), 得到 2.05g(3.54 mmol, 产率 37%) 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-2-甲硫基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯和 210 mg(0.36 mmol, 产率 4%) 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-2-甲硫基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯。

1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-2-甲硫基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲

基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(18)

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.10(brs, 2H), 1.82(brs, 2H), 1.87(s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.90(brs, 2H), 3.34(brs, 2H), 4.93(s, 4H), 5.90(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.46(d, 1H), 6.65(s, 1H), 6.70(d, 1H), 7.05(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.40-7.53(m, 3H), 7.77(s, 1H), 7.82(d, 1H), 8.00(d, 1H)

FAB 580 (M+H). C₃₃H₃₃N₅O₃S(M)

1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-2-甲硫基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(19)

¹H NMR(CDCl₃) δ 0.61(brs, 1H), 1.46(brs, 1H), 1.74(brs, 1H), 1.88(s, 3H), 2.22(brs, 1H), 2.34(s, 3H), 2.86(brs, 1H), 2.94(brs, 1H), 3.28(brs, 1H), 3.59(brs, 1H), 5.01(d, 2H), 5.28(dd, 2H), 5.88(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.50(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.77(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.38-7.48(m, 3H), 7.55(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.99(d, 1H)

FAB 580 (M+H). C₃₃H₃₃N₅O₃S(M)

实施例 20: 1-[4-碘-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(20)的制备

按照实施例 15 的相同方法将制备例 4 中制备的化合物与制备例 12-5)中制备的化合物反应, 得到 56 mg(产率 65%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.09(br, 2H), 1.75-2.00(br+s, 5H), 2.90(br, 2H), 3.33(br, 2H), 4.94(s, 2H), 4.97(s, 2H), 5.90(s, 2H), 6.41(s, 1H), 6.50(s, 1H), 6.66(d, 1H), 6.72(d, 1H), 7.07(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.40-7.50(m, 3H), 7.53(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.84(d, 1H), 8.02(d, 1H)

FAB 660 (M+H). C₃₂H₃₀IN₅O₃(M)

实施例 21: 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-4-硝基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(21)的制备

将 162 mg(0.507 mmol)制备例 4 中制备的化合物溶解在 5 ml 二甲基甲酰胺中并冷却至 0℃。向其中加入 70 mg(1.75 mmol)分散在矿物

油中的 60%氢化钠。搅拌 10 分钟后, 加入 150 mg(0.507 mmol)制备例 5-3)中制备的化合物。室温下搅拌 2 小时后, 除去溶剂, 所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=97/3, v/v), 得到 60 mg(0.104 mmol, 产率 20%)标题化合物。

5 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.12(brs, 2H), 1.83(brs, 2H), 1.88(s, 3H), 2.91(brs, 2H), 3.33(brs, 2H), 5.01(s, 2H), 5.49(s, 2H), 5.93(s, 2H), 6.47(s, 1H), 6.55(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.75(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.33(d, 1H), 7.40-7.55(m, 4H), 7.78(d, 1H), 7.83(d, 1H), 8.00(d, 1H)
FAB 579 (M+H). $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ (M)

10

实施例 22: 1-[4-氨基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(22)的制备

向溶解在 2 ml 乙醇中的 25 mg(0.043 mmol)实施例 21 中制备的化合物中加入 4 mg 10%的 Pd/C, 将所得混合物在氢气氛(55-60 psi)下搅拌 3 小时。将反应混合物用 C 矿过滤并浓缩, 得到 15mg(0.027 mmol, 产率 63%)标题化合物。

15

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.12(brs, 2H), 1.84(brs, 2H), 1.89(s, 3H), 2.99(brs, 2H), 3.35(brs, 2H), 4.84(s, 2H), 4.89(s, 2H), 5.88(s, 2H), 6.48(s, 1H), 6.53(d, 1H), 6.60(d, 1H), 6.71(s, 1H), 7.03(s, 1H), 7.26(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.40-7.55(m, 3H), 7.77(d, 1H), 7.82(d, 1H), 8.01(d, 1H)
FAB 549 (M+H). $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ (M)

20

实施例 23: 3-(4-甲氧基哌嗪-1-基)羰基-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(23)的制备

23-1) 3-乙氧基羰基-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯的制备

25

将 430 mg(1.62 mmol)制备例 1-2)中制备的化合物溶解在 30 ml 二甲基甲酰胺中并冷却至 0℃。向其中加入 200 mg(5.00 mmol)分散在矿物油中的 60%氢化钠。将混合物搅拌 5 分钟后, 缓慢加入 510 mg(1.69 mmol)制备例 11-4)中制备的化合物。室温下搅拌 2 小时后, 减压下除

30

去二甲基甲酰胺。向残余物中加入 200 ml 乙酸乙酯，有机相用饱和氯化钠水溶液(100 ml×3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=98/2, v/v)，得到 672 mg(1.36 mmol, 产率 84%)标题化合物。

5

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.67(t, 3H), 2.32(s, 3H), 3.85(q, 2H), 4.85(s, 2H), 4.91(s, 2H), 5.88(s, 2H), 6.43(s, 1H), 6.49-6.60(s&d, 2H), 6.72(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.30-7.46(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.82(d, 1H)

FAB 480 (M+H), $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ (M)

10

23-2) 3-羟基羰基-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

向 550mg(1.1mmol)溶解在乙醇/水(50ml/50ml)混合物中的实施例 23-1)中制备的化合物中加入 185 mg(3.3 mmol)氢氧化钾。加热回流 8 小时后，减压下除去乙醇。用 6N 盐酸将溶液的 pH 调整至 7-8，粗产物用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=93/7, v/v)，得到 370 mg(0.79 mmol, 产率 72%)标题化合物。

15

^1H NMR(DMSO) 2.26(s, 3H), 5.22(s, 2H), 5.31(s, 2H), 5.91(s, 2H), 6.60-6.70(m, 3H), 6.80(d, 2H), 7.23(d, 1H), 7.29(s, 1H), 7.31-7.49(m, 2H), 7.64(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.89(d, 1H), 8.44(brs, 1H)

20

FAB 452(M+H), $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (M)

23-3) 3-(4-羟基哌嗪-1-基)羰基-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

25

将 90 mg(0.20 mmol)实施例 23-2)中制备的化合物溶解在 30 ml 二甲基甲酰胺中。向其中依次加入 42 mg(0.24 mmol)制备例 20 中制备的化合物，0.084 ml(0.60 mmol)三乙胺，57 mg(0.30 mmol)EDC 和 40 mg(0.30 mmol)HOBT。搅拌 8 小时后，减压下除去二甲基甲酰胺，向残余物中加入 150 ml 乙酸乙酯。有机相用饱和氯化钠水溶液(100 ml

30

×3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液:二氯甲烷/甲醇=93/7, v/v), 得到 59 mg(0.11 mmol, 产率 55%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.25(brs, 2H), 1.72(brs, 2H), 2.33(s, 3H), 2.45-2.85(brs, 4H), 4.88(s, 2H), 4.94(s, 2H), 5.90(s, 2H), 6.45(s, 1H), 6.51(d, 1H), 6.59(s, 1H), 6.71(d, 1H), 7.04(s, 1H), 7.19-7.56(m, 5H), 7.81(d, 1H), 7.86(d, 1H), 8.00(d, 1H)

FAB 536 (M+H), C₃₁H₂₉N₅O₄(M)

23-4) 3-(4-甲氧基哌嗪-1-基)羰基-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

将 56mg(0.11 mmol)实施例 23-3)中制备的化合物, 31 mg(0.22 mmol)碘甲烷和 23 mg(0.44 mmol)氢氧化钾加入到 3 ml 二甲亚砜中并搅拌 1 小时。加入 15 ml 乙酸乙酯, 有机相用 10 ml 水和 10 ml 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下除去溶剂。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液:二氯甲烷/甲醇=93/7, v/v), 得到 11 mg(0.02 mmol, 产率 19%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.24(br, 2H), 1.68(br, 4H), 2.33(s, 3H), 2.59(br, 2H), 3.26(s, 3H), 4.81(s, 2H), 4.91(s, 2H), 5.90(s, 2H), 6.42(s, 1H), 6.49(d, 2H), 6.61(s, 1H), 6.69(d, 1H), 7.03(s, 1H), 7.30(d, 1H), 7.35-7.42(m, 2H), 7.39(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.99(d, 1H)

FAB 564 (M+H). C₃₃H₃₃N₅O₄(M)

实施例 24: 2-甲基-1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(24)的制备

24-1) 3-甲氧基羰基-2-甲基-1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

将 0.93g(3.51 mmol)制备例 18 中制备的化合物溶解在 10 ml 二甲基甲酰胺中, 向其中缓慢加入 280 mg(7 mmol, 60%)氢化钠, 将混合物搅拌 10 分钟。在 0℃下向反应混合物中缓慢加入 1.20g(4.2 mmol)制备

例 10 中制备的化合物，然后反应 3 小时。除去溶剂，向残余物中加入 100 ml 水和 150 ml 乙酸乙酯，搅拌混合物。分离出有机相并用无水硫酸钠干燥。减压下除去有机溶剂，所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=90/10, v/v)，得到 0.34g(0.7 mmol, 产率 20%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.44(s, 3H), 3.23(s, 3H), 4.86(s, 2H), 4.87(s, 2H), 5.91(s, 2H), 6.36(s, 1H), 6.43(s, 1H), 6.44(d, 1H), 6.73(d, 1H), 7.04(s, 1H), 7.27(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.39(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.73(m, 2H), 7.81(m, 1H)

FAB 480 (M+H), $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ (M)

24-2) 3-羟基羰基-2-甲基-1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯的制备

向 20 ml 乙醇水溶液(1/1, v/v)中加入 0.34g(0.71 mmol)实施例 24-1)中制备的化合物和 0.12g(0.21 mmol)氢氧化钾，并加热回流 24 小时。反应完成后，减压下除去溶剂。向残余物中加入 20 ml 水，然后用 1N 盐酸中和，并用 20 ml 乙酸乙酯萃取二次。有机相用无水硫酸钠干燥，除去溶剂，得到 0.21g(产率 63%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.38(d, 3H), 4.63(s, 2H), 4.87(s, 2H), 5.83(d, 2H), 6.22(s, 1H), 6.31-6.40(m, 2H), 6.45(s, 1H), 6.67(m, 1H), 7.01(s, 1H), 7.27-7.34(m, 4H), 7.49(s, 1H), 7.68-7.74(m, 3H)

FAB 466 (M+H), $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ (M)

24-3) 2-甲基-1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯的制备

将 37 mg(0.08 mmol)实施例 24-2)中制备的化合物、18 mg(0.10 mmol)EDC、13 mg(0.10 mmol)HOBt 和 12 mg(0.12 mmol)N-甲基哌嗪溶解在 3 ml 二甲基甲酰胺中，并搅拌 2 小时。减压下除去溶剂。向残余物中加入 8 ml 乙酸乙酯，然后用 8 ml 水洗涤二次。有机相用无水硫酸钠干燥，减压下除去溶剂。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液：

二氯甲烷/甲醇=93/7, v/v), 得到 20 mg(0.04 mmol, 产率 46%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.80-2.10(br+s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.93(br, 3H), 3.36(br, 2H), 4.99(s, 2H), 5.02(s, 2H), 5.93(s, 2H), 6.40-6.56(m, 3H), 6.74(d, 1H), 7.18(s, 1H), 7.28(d, 1H), 7.40-7.50(m, 3H), 7.57(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.82(d, 1H), 8.05(d, 1H)

FAB 548 (M+H), C₃₃H₃₃N₅O₃

实施例 25: 2-乙硫基-1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(25)的制备

25-1) 3-乙氧基羰基-2-乙硫基-1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

将制备例 19 的化合物按照实施例 24-1)的相同方法反应, 得到产率 20%的标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 0.63(t, 3H), 0.83(t, 3H), 2.22(q, 2H), 3.83(q, 2H), 4.96(s, 2H), 5.28(s, 2H), 5.85(s, 2H), 6.43(s, 1H), 6.51(d, 1H), 6.73(m, 1H), 7.23(-7.59(m, 7H), 7.81(m, 3H)

FAB 512 (M+H), C₂₉H₂₅N₃O₄S(M)

25-2) 2-乙硫基-3-羟基羰基-1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

将实施例 25-1)的化合物按照实施例 24-2)的相同方法反应, 得到产率 83%的标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 0.70(t, 3H), 2.08(q, 2H), 5.20(s, 2H), 5.28(s, 2H), 5.82(s, 2H), 6.53(s, 1H), 6.58(d, 1H), 6.71(d, 1H), 6.91-7.23(m, 3H), 7.29(t, 1H), 7.38(m, 3H), 7.73(m, 3H), 8.80(br, 1H)

FAB 540 (M+H), C₃₁H₂₉N₃O₄S(M)

25-3) 2-乙硫基-1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯的制备

将 23 mg(0.04 mmol)实施例 25-2)的化合物按照实施例 24-3)的相同方法反应, 得到产率 30%的标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.22(t, 3H), 1.68(br, 4H), 1.88(s, 3H), 2.44(q, 3H), 3.01(br, 2H), 3.17(br, 2H), 4.99(s, 2H), 5.25(s, 2H), 5.89(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.50(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.78(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.30(m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.53(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.98(d, 1H)
FAB 594 (M+H). C₃₄H₃₅N₅O₃S(M)

实施例 26: 1-[1-(2-甲氧基苯乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(26)的制备

按照实施例 15 的相同方法将制备例 14-4)的化合物与制备例 4 的化合物反应, 得到产率 75%的标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.09(br, 2H), 1.70-2.10(br+s, 5H), 2.30(s, 3H), 2.76(t, 2H), 3.00(br, 2H), 3.31(br, 2H), 3.39(s, 3H), 3.93(t, 2H), 4.79(s, 2H), 6.70(d, 1H), 6.84(m, 2H), 6.90(m, 1H), 6.94(d, 1H), 7.09(d, 1H), 7.25(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.30-7.50(m, 3H), 7.74(d, 1H), 7.81(d, 1H), 8.02(d, 1H)
FAB 548(M+H). C₃₄H₃₇N₅O₂

实施例 27: 1-[1-(3-乙氧基丙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(27)的制备

将 49 mg(0.1 mmol)参照文献(见: PCT/KR98/00377)制备的 1-[1-(3-乙氧基丙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯溶解在 4 ml 四氢呋喃中并将反应混合物冷却至-78℃。向其中加入 48 微升(2.5N 的己烷溶液, 0.12 mmol)正丁基锂和 16 mg(0.13 mmol)二甲基硫酸酯。反应进行 1 小时后, 除去溶剂。所得残余物进行 HPLC, 得到 11 mg 三氟乙酸盐形式的标题化合物。

^1H NMR($\text{CDCl}_3+\text{CH}_3\text{OD}$) δ 1.08(t, 3H), 1.15(m, 2H), 1.74(br, 2H), 2.18(s, 3H), 2.61(s, 3H), 2.84(br, 2H), 3.37(t, 2H), 3.39(q, 2H), 3.49(br, 4H), 4.07(t, 2H), 5.25(s, 2H), 6.84(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.31(d, 1H), 7.50-7.60(m, 4H), 7.75-7.91(m, 3H)

FAB 500 (M+H). $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$ (M)

实施例 28: 1-[1-(3-乙氧基丙基)-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(28)的制备

将 130 mg(0.407 mmol)制备例 4 中制备的化合物溶解在 30 ml 二甲基甲酰胺中并冷却至 0°C 。向其中缓慢加入 60 mg(1.5 mmol)分散在矿物油中的 60%氢化钠。搅拌 5 分钟后, 缓慢加入 130 mg(0.53 mmol)制备例 17-4)中制备的化合物, 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。减压下除去二甲基甲酰胺, 将残余物溶解在 200 ml 乙酸乙酯中, 有机相用饱和氯化钠水溶液(100 ml $\times$ 3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇=60/30/10, v/v/v), 得到 115 mg(0.230 mmol, 产率 57%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.15(brs, 2H), 1.16(t, 3H), 1.72(m, 2H), 1.81(brs, 2H), 1.87(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.95(brs, 2H), 3.27(t, 2H), 3.29(brs, 2H), 3.41(q, 2H), 3.94(t, 2H), 5.09(s, 2H), 6.68(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.39-7.51(m, 4H), 7.76(d, 1H), 7.82(d, 1H), 8.02(d, 1H)

FAB 500 (M+H). $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$ (M)

实施例 29: 1-[1-(3-苄氧基丙基)-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(29)的制备

将 104 mg(0.326 mmol)制备例 4 中制备的化合物溶解在 3 ml 二甲基甲酰胺中并冷却至 0°C 。向其中加入 40 mg(1 mmol)分散在矿物油中的 60%氢化钠。搅拌 5 分钟后, 加入 94 mg(0.298 mmol)制备例 15-6)中制备的化合物, 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入 50 ml 乙酸乙酯, 有机相用氯化钠水溶液(20 ml $\times$ 3)洗涤。有机相用无水硫酸镁

干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=90/10, v/v), 得到 110 mg(0.196 mmol, 产率 66%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.10(brs, 2H), 1.63-1.95(m, 4H), 1.86(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.94(brs, 2H), 3.25-3.45(brs & t, 4H), 3.94(t, 2H), 4.43(s, 2H), 5.05(s, 2H), 6.63(s, 1H), 7.04(s, 1H), 7.25-7.55(m, 10H), 7.77(d, 1H), 7.83(d, 1H), 8.00(d, 1H)

FAB 562 (M+H). C₃₅H₃₉N₅O₂ (M)

实施例 30: 1-[1-(3-苄氧基丙基)-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(30)的制备

将制备例 2 的化合物与制备例 15-6)的化合物按照实施例 29 的相同步骤反应, 得到产率为 71%的标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.77(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.39(brs, 2H), 2.72(brs, 1H), 3.02(brs, 3H), 3.07(brs, 1H), 3.31(brs, 1H), 3.36(t, 2H), 3.94(t, 2H), 4.44(s, 2H), 5.05(s, 2H), 6.63(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.25-7.48(m, 11H), 7.75(d, 1H), 7.83(d, 1H), 8.04(d, 1H)

FAB 551 (M+H). C₃₄H₃₈N₄O₃(M)

实施例 31: 1-{1-[3-(2-氯苄氧基)丙基]-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基}-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(31)的制备

将 83 mg(0.26 mmol)制备例 4 中制备的化合物溶解在 30 ml 二甲基甲酰胺中并冷却至 0℃。向其中缓慢加入 20 mg(0.50 mmol)分散在矿物油中的 60%氢化钠。搅拌 5 分钟后, 缓慢加入 100 mg(0.29 mmol)制备例 16-5)中制备的化合物, 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。减压下除去二甲基甲酰胺, 残余物溶解在 200 ml 乙酸乙酯中, 有机相用氯化钠水溶液(100 ml×3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇=60/30/10, v/v/v), 得到 72 mg(0.12 mmol, 产率 46%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.09(brs, 2H), 1.63-1.95(m, 4H), 1.85(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.92(brs, 2H), 3.40(brs, 2H), 3.43(t, 2H), 3.95(t, 2H), 4.52(s, 2H), 5.06(s, 2H), 6.63(s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.15-7.55(m, 9H), 7.76(d, 1H), 7.82(d, 1H), 8.00(d, 1H)

5

FAB 596 (M+H). $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_2(\text{M})$

实施例 32: 1-{1-[3-(2-氯苄氧基)丙基]-4-甲基-1H-咪唑-5-基甲基}-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(32)的制备

将 91 mg(0.30 mmol)制备例 2 中制备的化合物溶解在 30 ml 二甲基甲酰胺中并冷却至 0°C 。向其中缓慢加入 35 mg(0.88 mmol)分散在矿物油中的 60%氢化钠。搅拌 5 分钟后, 缓慢加入 114 mg(0.33 mmol)制备例 16-5)中制备的化合物, 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。减压下除去二甲基甲酰胺, 残余物溶解在 200 ml 乙酸乙酯中, 有机相用氯化钠水溶液(100 ml $\times$ 3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=98/2, v/v), 得到 93 mg(0.16 mmol, 产率 53%)标题化合物。

15

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.80(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.39(brs, 2H), 2.71(brs, 1H), 3.02(brs, 3H), 3.08(brs, 1H), 3.32(brs, 1H), 3.32(t, 2H), 3.98(t, 2H), 4.53(s, 2H), 5.06(s, 2H), 6.64(s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.17(t, 2H), 7.50-7.26(m, 9H), 7.75(d, 1H), 7.83(d, 1H), 8.05(d, 1H)

20

FAB 585 (M+H). $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_3(\text{M})$

实施例 33: 1-[1-(3-苄氧基丙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(33)的制备

25

将 55 mg(0.1 mmol)参照文献(见: PCT/KR98/00377)制备的 1-[1-(3-苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯溶解在 4 ml 四氢呋喃中并将反应混合物冷却至 -78°C 。向其中加入 48 微升(2.5N 的己烷溶液, 0.12 mmol)正丁基锂和 16 mg(0.13 mmol)二甲基硫酸酯。反应进行 1 小时后, 除去溶剂。所得残余物进行 HPLC, 得到 14 mg 三氟乙酸盐形式的标题化合物。

30

^1H NMR($\text{CH}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ 1.84(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.60(s, 3H), 3.21(br, 4H), 3.37(t, 2H), 3.92(br, 4H), 4.12(t, 2H), 4.30(s, 2H), 5.14(s, 2H), 7.07-7.38(m, 12H), 7.76(m, 3H)

5 FAB 562 (M+H). $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2$ (M)

实施例 34: 1-[1-(3-苄氧基丙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(34)的制备

10 将 54 mg(0.1 mmol)参照文献(见: PCT/KR98/00377)制备的 1-[1-(3-苄氧基丙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯溶解在 4 ml 四氢呋喃中并将反应混合物冷却至-78℃。向其中加入 48 微升(2.5N 的己烷溶液, 0.12 mmol)正丁基锂和 16 mg(0.13 mmol)二甲基硫酸酯。反应进行 1 小时后, 除去溶剂。所得残余物进行 HPLC, 得到 13 mg 三氟乙酸盐形式的标题化合物。

15 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.86(m, 2H), 2.42(s, 2H), 2.60-2.82(m+s, 5H), 3.00-3.05(m+s, 4H), 3.10(s, 1H), 3.34(s, 1H), 3.43(t, 2H), 4.03(t, 2H), 4.43(s, 2H), 5.14(s, 2H), 6.63(s, 1H), 7.03(s, 1H), 7.15-7.31(m, 5H), 7.43(m, 5H), 7.79(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.93(d, 1H)

FAB 551 (M+H). $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$ (M)

20 实施例 35: 1-[1-(苄乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(35)的制备

25 将 64 mg(0.13 mmol)参照文献(见: PCT/KR98/00377)制备的 1-[1-(苄乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯溶解在 4 ml 四氢呋喃中并将反应混合物冷却至-78℃。向其中加入 66 微升(2.5N 的己烷溶液, 0.16 mmol)正丁基锂和 21 mg(0.16 mmol)二甲基硫酸酯。反应进行 1 小时后, 除去溶剂。所得残余物进行 HPLC, 得到 13 mg 三氟乙酸盐形式的标题化合物。

^1H NMR($\text{CH}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ 2.00-2.30(br+s, 6H), 2.39(t, 2H), 2.70-3.10(br, 8H), 4.13(t, 2H), 4.65(s, 2H), 6.98(m, 2H), 7.10-7.60 (m, 10H), 7.89(m, 3H)

5 $^{\text{FAB}}$ 518 (M+H). $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}$ (M)

制备例 21: 1-(4-氯苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

21-1) 1-(4-氯苄基)-5-羟甲基-1H-咪唑的制备

按照制备例 9-1)的相同方法将二羟基丙酮二聚体与 4-氯苄基胺盐酸盐反应, 得到产率为 68%的标题化合物。

10 ^1H NMR(DMSO) δ 4.31(d, 2H), 5.11(t, 1H), 5.22(s, 2H), 6.82(s, 1H), 7.17(d, 2H), 7.41(d, 2H), 7.68(s, 1H)

FAB 223(M+1), $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (M)

21-2) 1-(4-氯苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

15 按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 21-1)的化合物进行反应, 得到产率为 90%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反应。

制备例 22: 1-(4-溴苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

20 22-1) 1-(4-溴苄基)-5-羟甲基-1H-咪唑的制备

按照制备例 9-1)的相同方法将二羟基丙酮二聚体与 4-溴苄基胺盐酸盐反应, 得到产率为 65%的标题化合物。

^1H NMR(DMSO) δ 4.32(s, 2H), 5.24(s, 2H), 6.93(s, 1H), 7.13(d, 2H), 7.54(d, 2H), 7.88(s, 1H)

25 FAB 267 (M+1), $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ (M)

22-2) 1-(4-溴苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

30 按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 22-1)的化合物进行反应, 得到产率为 88%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反应。

制备例 23: 5-氯甲基-1-苯乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

23-1) 5-羟甲基-1-苯乙基-1H-咪唑的制备

5 按照制备例 9-1)的相同方法将二羟基丙酮二聚体与苯乙基胺反应, 得到产率为 70%的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 3.08 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.26(m, 3H), 7.44 (s, 1H)

FAB 203 (M+1), $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (M)

10 23-2) 5-氯甲基-1-苯乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 23-1)的化合物进行反应, 得到产率为 90%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反应。

15 制备例 24: 5-氯甲基-1-(4-甲基)苯乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

24-1) 5-羟甲基-1-(4-甲基)苯乙基-1H-咪唑的制备

按照制备例 9-1)的相同方法将二羟基丙酮二聚体与 4-甲基苯乙基胺反应, 得到产率为 72%的标题化合物。

20 ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.02(t, 2H), 2.99(t, 2H), 3.76(br, 1H), 4.19 (t, 2H), 4.47(s, 2H), 6.83(s, 1H), 6.94(d, 2H), 7.06(d, 2H), 7.28(s, 1H)

FAB 217 (M+1), $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (M)

24-2) 5-氯甲基-1-(4-甲基)苯乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

25 按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 24-1)的化合物进行反应, 得到产率为 93%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反应。

制备例 25: 5-氯甲基-1-(4-氯)苯乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

25-1) 1-(4-氯)苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑的制备

30 按照制备例 9-1)的相同方法将二羟基丙酮二聚体与 4-氯苯乙基胺

反应, 得到产率为 73%的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 3.04(t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.48(s, 2H),
6.79(s, 1H), 6.96(d, 2H), 7.20-7.40(m, 3H)

5 FAB 237 (M+1), $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ (M)

25-2) 5-氯甲基-1-(4-氯)苯乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 25-1)的化合物进行反应,
得到产率为 90%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反
应。

10

制备例 26: 5-氯甲基-1-(4-氟)苯乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

26-1) 1-(4-氟)苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑的制备

按照制备例 9-1)的相同方法将二羟基丙酮二聚体与 4-氟苯乙基胺
反应, 得到产率为 72%的标题化合物。

15

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.99(t, 2H), 3.76(br, 1H), 4.15 (t, 2H),
4.45(s, 2H), 6.80-7.20(m, 5H), 7.26(s, 1H)

FAB 221 (M+1), $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$ (M)

26-2) 5-氯甲基-1-(4-氟)苯乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

20

按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 26-1)的化合物进行反应,
得到产率为 89%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反
应。

制备例 27: 1-(3-溴)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

25

27-1) 1-(3-溴)苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑的制备

按照制备例 9-1)的相同方法将二羟基丙酮二聚体与 3-溴苯乙基胺
反应, 得到产率为 72%的标题化合物。

^1H NMR(DMSO) δ 3.04(t, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.40(s, 2H),
5.11(t, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.10-7.25(m, 2H), 7.41(m, 3H)

30

FAB 281(M+1), $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ (M)

27-2) 1-(3-溴)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 27-1)的化合物进行反应，
得到产率为 94%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反
应。

5

制备例 28: 5-氯甲基-1-(4-甲氧基)苯乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

28-1) 5-羟甲基-1-(4-甲氧基)苯乙基-1H-咪唑的制备

按照制备例 9-1)的相同方法将二羟基丙酮二聚体与 4-甲氧基苯乙
基胺反应，得到产率为 60%的标题化合物。

10

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.91(t, 2H), 3.68(s, 3H), 4.09(t, 2H),
4.36(s, 2H), 6.70(d, 2H), 6.77(s, 1H), 6.87(d, 2H), 7.13 (s, 1H)

FAB 233 ($\text{M}+1$), $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2(\text{M})$

28-2) 5-氯甲基-1-(4-甲氧基)苯乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 28-1)的化合物进行反应，
得到产率为 91%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反
应。

15

制备例 29: 5-氯甲基-1-(3-甲氧基)苯乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

29-1) 5-羟甲基-1-(3-甲氧基)苯乙基-1H-咪唑的制备

按照制备例 9-1)的相同方法将二羟基丙酮二聚体与 3-甲氧基苯乙
基胺反应，得到产率为 65%的标题化合物。

20

^1H NMR(CDCl_3) δ 3.03(t, 2H), 3.75(s, 3H), 4.16(t, 2H),
4.47(s, 2H), 4.75(s, 1H), 6.74(s, 1H), 6.75-7.00(m, 3H), 7.13-7.30(m, 1H)

25

FAB 233 ($\text{M}+1$), $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2(\text{M})$

29-2) 5-氯甲基-1-(3-甲氧基)苯乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 29-1)的化合物进行反应，
得到产率为 90%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反

30

应。

制备例 30: 5-氯甲基-1-(萘-1-基)乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

30-1) 5-羟甲基-1-(萘-1-基)乙基-1H-咪唑的制备

5 按照制备例 9-1)的相同方法将二羟基丙酮二聚体与 1-萘乙基胺反应, 得到产率为 58%的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 3.44 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.38(s, 2H), 6.79(s, 1H), 7.07(d, 1H), 7.17(s, 1H), 7.24(t, 1H), 7.32-7.48(m, 2H), 7.62(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.92(d, 1H)

10 FAB 253 (M+1), $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (M)

30-2) 5-氯甲基-1-(萘-1-基)乙基-1H-咪唑盐酸盐的制备

按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 30-1)的化合物进行反应, 得到产率为 87%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反应。

15

制备例 31: 5-氯甲基-1-(3-乙氧基丙基)-1H-咪唑盐酸盐的制备

31-1) 5-羟甲基-1-(3-乙氧基丙基)-1H-咪唑的制备

按照文献(参见: J. Med. Chem., 33, 1312-1329, 1990)中描述的相同方法将二羟基丙酮二聚体与 3-乙氧基丙基胺盐酸盐反应, 得到标题化合物。

20

^1H NMR(CDCl_3) 1.13(t, 3H), 1.97 (m, 2H), 3.29(t, 2H), 3.39(q, 2H), 4.03(t, 2H), 4.51(s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.31(s, 1H)

FAB (M+1), $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (M)

25

31-2) 5-氯甲基-1-(3-乙氧基丙基)-1H-咪唑盐酸盐的制备

按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 31-1)的化合物进行反应, 得到产率为 85%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反应。

30

制备例 32: 5-氯甲基-1-甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

32-1) 5-羟甲基-1-甲基-1H-咪唑的制备

按照文献(参见: J. Med. Chem., 33, 1312-1329, 1990)中描述的相同方法将二羟基丙酮二聚体与甲胺盐酸盐反应, 得到标题化合物。

¹H NMR(DMSO) δ 3.60 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.78(s, 1H), 7.54(s, 1H)

FAB (M+1), C₅H₈N₂O (M)

32-2) 5-氯甲基-1-甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 32-1)的化合物进行反应, 得到产率为 87%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反应。

制备例 33: 5-氯甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

33-1) 5-羟甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑的制备

按照制备例 9-1)的相同方法将二羟基丙酮二聚体与 2-萘甲基胺反应, 得到产率为 58%的标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 4.36(s, 2H), 5.28(s, 2H), 6.89(s, 1H), 7.17(d, 1H), 7.35(m, 2H), 7.41(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.65(m, 1H), 7.69(m, 2H)

FAB 239 (M+1), C₁₅H₁₄N₂O (M)

33-2) 5-氯甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

按照制备例 9-5)的相同方法将制备例 33-1)的化合物进行反应, 得到产率为 87%的标题化合物。所得产物不需纯化直接用于下一步反应。

制备例 34: 3-(萘-1-基)-4-硝基-1H-吡咯的制备

34-1) 1-[(E)-2-硝基乙基]萘的制备

将 7.81 g(50 mmol)1-萘醛和 1.54 g(20 mmol)乙酸铵加入到 70 ml

硝基甲烷中并加热回流 3 小时(参见: J. Org. Chem., 1984, 49, 4761)。
加入 100 ml 乙酸乙酯, 所得混合物用 50 ml 水和 50 ml 盐水洗涤。收
集有机相并用无水硫酸镁干燥。减压下除去溶剂, 残余物进行柱色谱
分离(淋洗液: 己烷/乙酸乙酯=90/10, v/v), 得到 6.27 g(0.031 mol,
5 产率 62%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 7.48(t, 1H), 7.60(m, 3H), 7.69(d, 1H), 7.90(d,
1H), 7.86(d, 1H), 8.10(d, 1H), 8.76(d, 1H)

FAB 200 (M+1): $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2$ (M)

10 34-2) 3-(萘-1-基)-4-硝基-1H-吡咯的制备

将 6.27 g(31.5 mmol)制备例 34-1)中制备的 1-[(E)-2-硝基乙基]萘
和 9.23 g(47.3 mmol)甲苯磺酰基甲基异脒溶解在 100 ml 四氢呋喃中。
在 0℃下缓慢加入 7.07 g(63.1 mmol)叔丁醇钾在 100 ml 四氢呋喃中的
溶液, 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。反应后, 除去溶剂, 并向残
15 余物中加入 100 ml 乙酸乙酯。有机相用 50 ml 饱和碳酸氢钠水溶液洗
涤, 有机相用无水硫酸镁干燥。减压下除去溶剂, 所得残余物进行柱
色谱分离(淋洗液: 己烷/乙酸乙酯=70/30, v/v), 得到 3.12 g(0.013 mol,
产率 42%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.48(s, 1H), 7.32-7.52(m, 4H), 7.62(s, 1H),
20 7.74(d, 1H), 7.87(m, 2H), 9.34(s, 1H)

FAB 225(M+1): $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}$ (M)

实施例 36: 1-[1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-
3-硝基-1H-吡咯(36)的制备

25 在 0℃下向 135 mg(0.57 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml
二甲基甲酰胺中的溶液中加入 45 mg(1.14 mmol)氢化钠(60%), 将所得
混合物搅拌 5 分钟。加入 200 mg(0.66 mmol)制备例 10 中制备的化合
物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余
物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机
30 相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液:

二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 187 mg(产率 73%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 4.89(s, 2H), 4.92(s, 2H), 5.86(s, 2H), 6.38(s, 1H), 6.44(m, 2H), 6.69(d, 1H), 7.22(s, 1H), 7.25-7.40(m, 3H), 7.44(m, 2H), 7.58(d, 1H), 7.61(s, 1H), 7.83(t, 2H)

5 FAB (M+1) 453, $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ (M)

实施例 37: 1-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(37)的制备

10 在 0℃下向 120 mg(0.5 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 40 mg(1.0 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 170 mg(0.6 mmol)制备例 21-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液:
15 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 136 mg(产率 75%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 5.06(s, 4H), 6.71(d, 1H), 6.96(d, 2H), 7.11(d, 1H), 7.28-7.48(m, 5H), 7.62(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.78(m, 2H), 7.82(m, 1H), 7.93(d, 1H)

20 FAB 443 (M+1), $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (M)

实施例 38: 1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(38)的制备

25 在 0℃下向 62 mg(0.26 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 21 mg(0.52 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 100 mg(0.31 mmol)制备例 22-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 79 mg(产率 62%)标题化合物。

30

^1H NMR(CDCl_3) δ 4.86(s, 2H), 4.90(s, 2H), 6.43(d, 1H), 6.80(d, 2H), 7.23(s, 1H), 7.28(m, 1H), 7.33-7.50(m, 6H), 7.56(d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.83(t, 2H)

5 FAB 488(M+1), $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_2$ (M)

实施例 39: 1-[1-(苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(39)的制备

10 在 0°C 下向 794 mg(3.34 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 5 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 270 mg(6.75 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 1.03 g(4.0 mmol)制备例 23-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 9 ml 水。所得混合物用 20 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 766 mg(产率 54%)标题化合物。

15 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.87(t, 2H), 4.03(t, 2H), 4.69(s, 2H), 6.54(d, 1H), 6.96(m, 2H), 7.11(s, 1H), 7.21-7.39(m, 5H), 7.44(m, 3H), 7.58(m, 2H), 7.85(m, 2H)

FAB 423(M+1), $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (M)

20 实施例 40: 1-[1-(4-甲基苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(40)的制备

25 在 0°C 下向 56 mg(0.23 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 19 mg(0.47 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 76 mg(0.28 mmol)制备例 24-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 55 mg(产率 54%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.33(s, 3H), 2.77(t, 2H), 3.96(t, 2H), 4.66(s, 2H), 6.52(s, 1H), 6.83(d, 2H), 7.06(m, 3H), 7.30-7.50(m, 5H), 7.59(m, 2H), 7.85(m, 2H)

5 FAB 437(M+1), $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ (M)

实施例 41: 1-[1-(4-氯苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(41)的制备

10 在 0°C 下向 65 mg(0.27 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 22 mg(0.44 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 91 mg(0.32 mmol)制备例 25-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 40 mg(产率 32%)标题化合物。

15 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.76(t, 2H), 3.97(t, 2H), 4.81(s, 2H), 6.56(d, 1H), 6.86(d, 2H), 7.13(s, 1H), 7.23(m, 2H), 7.30(d, 2H), 7.35(s, 1H), 7.44(m, 2H), 7.56(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.85(m, 2H)

FAB 457(M+1), $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (M)

20 实施例 42: 1-[1-(4-氟苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(42)的制备

25 在 0°C 下向 46 mg(0.19 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 15 mg(0.38 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 80 mg(0.29 mmol)制备例 26-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 47 mg(产率 55%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.75(t, 2H), 3.96(t, 2H), 4.78(s, 2H), 6.56(d, 1H), 6.81-7.01(m, 4H), 7.12(s, 1H), 7.32(m, 3H), 7.44(m, 2H), 7.60(m, 2H), 7.85(m, 2H)

5 FAB 441 (M+1), $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$ (M)

实施例 43: 1-[1-(3-溴苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(43)的制备

10 在 0°C 下向 75 mg(0.31 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 25 mg(0.62 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 155 mg(0.46 mmol)制备例 27-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 43 mg(产率 27%)标题化合物。

15 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.75(t, 2H), 3.98(t, 2H), 4.79(s, 2H), 6.56(d, 1H), 6.83(d, 1H), 7.09-7.20(m, 3H), 7.32(d, 2H), 7.35-7.50(m, 4H), 7.57(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.84(m, 2H)

FAB 502(M+1), $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2$ (M)

20 实施例 44: 1-[1-(4-甲氧基苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(44)的制备

25 在 0°C 下向 56 mg(0.23 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 20 mg(0.50 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 80 mg(0.28 mmol)制备例 28-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 70 mg(产率 66%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.74(t, 2H), 3.73(s, 3H), 3.95(t, 2H), 4.70(s, 2H), 6.52(d, 1H), 6.77(d, 2H), 6.84(d, 2H), 7.07(s, 1H), 7.32(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.43(m, 2H), 7.58(m, 2H), 7.84(m, 2H)

5 FAB 453(M+1), $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ (M)

实施例 45: 1-[1-(3-甲氧基苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(45)的制备

10 在 0°C 下向 62 mg(0.26 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 21 mg(0.53 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 89 mg(0.31 mmol)制备例 29-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 26 mg(产率 22%)标题化合物。

15 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.91(t, 2H), 3.78(s, 3H), 4.03(t, 2H), 4.79(s, 2H), 6.54(d, 1H), 6.87(m, 3H), 7.09(s, 1H), 7.25(m, 1H), 7.33(m, 2H), 7.44(m, 3H), 7.60(m, 2H), 7.85(m, 2H)

FAB 453(M+1), $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ (M)

20 实施例 46: 1-[1-(萘-1-基乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(46)的制备

25 在 0°C 下向 40 mg(0.27 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 20 mg(0.50 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 62 mg(0.55 mmol)制备例 30-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 23 mg(产率 29%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 3.38(t, 2H), 4.15(s, 2H), 4.21(t, 2H), 6.17(d, 1H), 6.96(d, 1H), 7.00(s, 1H), 7.12(m, 1H), 7.25-7.35(m, 3H), 7.41-7.60(m, 6H), 7.80-7.92(m, 5H)

5 FAB 473(M+1), $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ (M)

实施例 47: 1-[1-(3-乙氧基丙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(47)的制备

10 在 0°C 下向 67 mg(0.28 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 23 mg(0.48 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 81 mg(0.34 mmol)制备例 31-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 70 mg(产率 62%)标题化合物。

15 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.16(t, 3H), 1.76(m, 2H), 3.20(t, 2H), 3.35(m, 2H), 3.93(t, 2H), 5.09(s, 2H), 6.60(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.30-7.40(m, 2H), 7.45(t, 2H), 7.54(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.85(m, 2H)

FAB 405 (M+1), $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ (M)

20

实施例 48: 1-[1-(甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(48)的制备

25 在 0°C 下向 1.02 g(4.30 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 340 mg(8.5 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 860 mg(5.14 mmol)制备例 32-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 6 ml 水。所得混合物用 20 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 818 mg(产率 57%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 3.44(s, 3H), 5.03(s, 2H), 6.56(d, 1H), 7.16(s, 1H), 7.30-7.40(m, 2H), 7.41-7.51(m, 3H), 7.61(m, 2H), 7.84(m, 2H)

FAB 333 (M+1), $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ (M)

5 实施例 49: 1-[1-(蔡-2-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-3-硝基-1H-吡咯(49)的制备

10 在 0°C 下向 107 mg(0.45 mmol)制备例 34-2)中制备的化合物在 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 36 mg(0.9 mmol)氢化钠(60%), 将所得混合物搅拌 5 分钟。加入 130 mg(0.54 mmol)制备例 33-2)中制备的化合物, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 向残余物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 179 mg(产率 87%)标题化合物。

15 ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.95(s, 2H), 5.19(s, 2H), 6.43(d, 1H), 7.08(m, 2H), 7.22-7.54(m, 8H), 7.65-7.90(m, 7H)

FAB 459(M+1), $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (M)

实施例 50: 3-氨基-1-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(蔡-1-基)-1H-吡咯(50)的制备

20 向 132 mg(0.30 mmol)实施例 37 中制备的化合物在 5 ml 甲醇中的溶液中加入 10 mg Pd/C, 在 40psi 的氢气气氛下反应 2 小时。反应后, 将反应混合物过滤并在减压下除去溶剂。向残余物中加入 3 ml 水。所得混合物用 10 ml 乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 67 mg(产率 54%)标题化合物。

25 ^1H NMR(CD_3OD) δ 4.93(s, 2H), 5.09(s, 1H), 5.15(s, 1H), 6.53(d, 1H), 6.93(d, 1H), 7.11(d, 1H), 7.16-7.25(m, 4H), 7.28-7.41(m, 4H), 7.67(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.84(s, 1H)

FAB 413(M+1), $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_4$ (M)

30

制备例 35: 4-(3-溴萘-1-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯的制备

35-1) 3-溴-1-甲基-萘的制备

将一个 250 ml 的三颈圆底烧饼装上回流冷凝器和二个加料漏斗。将按照文献(参见: M. Cervera, Tetrahedron, 46, 7885, 1990)从 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮和三溴化磷制备的 430 mg (2.2 mmol) 4-溴-6-甲基-2-吡喃酮溶解在 100 ml 乙二醇二甲基醚(DME)中, 然后将其加入到烧瓶中。加入催化量的三氟乙酸, 并将所得混合物加热回流。在回流的同时, 同时滴加分别盛在漏斗中的亚硝酸异戊酯(0.48 ml, 3.4 mmol)和邻氨基苯甲酸(470 mg, 3.4 mmol)的 DME 溶液。在确定起始原料完全反应后, 停止加入并将反应溶液冷却。减压下除去溶剂, 残留物用 250 ml 二氯甲烷稀释。将所得溶液用 5% 盐酸水溶液、5% 氢氧化钠水溶液和水依次洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。除去溶剂, 残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 正己烷/乙酸乙酯=20/1, v/v), 得到 340 mg (产率 68%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.67(s, 3H), 7.41(brs, 1H), 7.51(m, 2H), 7.74(brd, 1H), 7.86(brs, 1H), 7.94(brd, 1H)

35-2) 3-溴-1-萘醛的制备

在 85℃下将含有亚硝酸铈铵(3.29 g, 6.0 mmol)的 50%乙酸水溶液 500 ml 滴加入到 350 ml 制备例 35-1)中制备的化合物(330 mg, 1.5 mmol)的乙酸溶液中。将反应混合物在相同温度下搅拌 2 小时, 冷却, 并用二氯甲烷(200 ml $\times$ 3)萃取。合并有机相, 用水洗涤并用无水硫酸镁干燥。减压下除去溶剂, 所得残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 正己烷/乙酸乙酯=10/1, v/v), 得到 34 mg(产率 9%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 7.61(t, 1H), 7.70(t, 1H), 7.84(brd, 1H), 8.05(brs, 1H), 8.25(brs, 1H), 9.15(brd, 1H)

35-3) 4-(3-溴萘-1-基)-1H-吡咯-3-羧酸的制备

将制备例 35-2)中制备的化合物(177 mg, 0.75 mmol)和三乙基磷乙酯(0.15 ml, 0.75 mmol)加入到乙二醇二甲基醚(DME)中, 并将反应混

合物用冰水冷却。在 10 分钟内加入部分叔丁醇钾(94mg, 0.8mmol)。室温下搅拌 1.5 小时后, 在 0℃下加入 TosMIC(177mg, 0.8mmol)。搅拌 10 分钟后, 在 5 分钟内加入部分叔丁醇钾(120 mg, 1.1 mmol), 将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。反应完成后, 减压下除去 DME, 残余物用 50 ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 50 ml 乙酸乙酯稀释。分离出有机相, 水相用相同的溶剂(50 ml×2)再次萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥。减压下除去溶剂, 并向残余物中加入 20 ml 水和乙醇的溶剂混合物(1: 1, v/v)。加入氢氧化钾(50 mg, 9 mmol), 并将所得混合物加热回流 2 天。在确信反应完成后, 减压下除去乙醇, 水相用 20 ml 乙酸乙酯洗涤。残余的水相用 6N 盐酸水溶液中和并用二氯甲烷(30 ml×3)萃取。有机相用无水硫酸镁干燥, 并浓缩除去溶剂, 得到 18 mg (三步的总产率为 7.6%)纯的标题化合物, 不需进一步纯化。

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.82(d, 1H), 7.37(td, 1H), 7.44(td, 1H), 7.44(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.75(brd, 1H), 7.77(brd, 1H), 7.96(brd, 1H)

15

35-4) 4-(3-溴萘-1-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯的制备

向制备例 35-3)中制备的化合物(18 mg, 0.057 mmol)的二甲基甲酰胺溶液中加入 EDC(33 mg, 0.17 mmol)和 HOBt(25 mg, 0.17 mmol)。在加入 4-甲基哌嗪(7 mg, 0.07 mmol)后, 将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。在确信反应完成后, 减压下除去溶剂。所得残余物用 10 ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 10 ml 乙酸乙酯稀释。分离出有机相, 水相用相同的溶剂(10 ml×2)萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥。减压下除去溶剂, 残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v), 得到 4 mg(产率 18%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.24(brs, 1H), 1.56-1.94(m, 4H), 1.96(s, 3H), 3.03(brs, 2H), 3.40(brs, 2H), 6.91(t, 1H), 7.20(t, 1H), 7.41-7.49(m, 3H), 7.74(brd, 1H), 7.94(brs, 1H), 8.05(brd, 1H), 9.25(brs, 1H)

制备例 36: 4-(3-氯萘-1-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯的制备

36-1) 3-氯-1-甲基-萘的制备

将三颈圆底烧饼装上回流冷凝器和二个加料漏斗。将干燥的 DME(200 ml)加入到烧瓶中, 并加入按照文献(参见: M.J.D. Van Dam et F. KOGL, Recueil 83, 39, 1964)中描述的步骤从 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮和磷酸氯制备的 4-氯-6-甲基-2-吡喃酮(3.24 g, 22.4 mmol)以及三氟乙酸(0.1 ml)。将分别溶在 DME(50 ml)中的亚硝酸异戊酯(3.15 g, 26.9 mmol)和邻氨基苯甲酸(3.69 g, 26.9 mmol)溶液分别盛在漏斗中。在回流的同时, 同时滴加该亚硝酸异戊酯和邻氨基苯甲酸溶液。在确定起始原料完全反应后, 停止加入并将反应溶液冷却。减压下除去溶剂, 残留物溶于二氯甲烷(100 ml)中, 将有机相用 5% 盐酸水溶液、5% 氢氧化钠水溶液和水依次洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 正己烷/乙酸乙酯=9/1, v/v), 得到 2.60 g (14.7 mmol, 产率 55%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.67(s, 3H, CH_3), 7.28(s, 1H ArH), 7.48-7.53(m, 2H, ArH), 7.69(s, 1H, ArH), 7.73-7.76(m, 1H), 7.94-7.96(m, 1H)

36-2) 1-(溴甲基)-3-氯萘的制备

将四氯化碳(30 ml)加入到制备例 36-1)中制备的 3-氯-1-甲基萘(2.55 g, 14.4 mmol)和 NBS(2.82 g, 15.8 mmol)中。加入少量过氧化苯甲酰作为引发剂, 将所得混合物加热回流 3 小时。将反应溶液冷却并过滤除去不溶固体。将滤液浓缩并进行柱色谱分离(淋洗液: 正己烷/乙酸乙酯=95/5, v/v), 得到 3.10 g (12.1 mmol, 产率 84%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 4.89(s, 2H, CH_2Br), 7.51(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$, ArH), 7.55(t, 1H, $J=7.35\text{Hz}$, ArH), 7.61(t, 1H, $J=7.55\text{Hz}$, ArH), 7.79(d, 1H, $J=8.25\text{Hz}$, ArH), 7.82(s, 1H, ArH), 8.10(d, 1H, $J=8.25\text{Hz}$, ArH)

36-3) 3-氯-1-萘醛的制备

将制备例 36-2)的化合物(3.00 g, 11.7 mmol)和三甲胺-N-氧化物二水合物(3.90 g, 35.1 mmol)加入到 DMSO(10 ml)和二氯甲烷(5 ml)的溶剂混合物中, 并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。加入乙酸乙酯(100 ml)并将所得混合物用氯化钠水溶液洗涤三次。有机相用无水硫酸镁干

燥并浓缩。残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 正己烷/乙酸乙酯=9/1, v/v), 得到 1.80 g(9.44 mmol, 产率 81%)标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 7.59-7.70(m, 2H), 7.84(d, 1H), 7.93(s, 1H), 8.07(s, 1H), 9.15(d, 1H), 10.36(s, 1H)

5

36-4) 4-(3-氯萘-1-基)-1H-吡咯-3-羧酸的制备

将制备例 36-3)中制备的化合物(704 mg, 3.7 mmol)和三乙基磷乙酸酯(0.8 ml, 4.1 mmol)加入到乙二醇二甲醚(DME)中, 并将反应混合物用冰水冷却。在 10 分钟内加入部分叔丁醇钾(500 mg, 4.4 mmol)。室温下搅拌 1.5 小时后, 在 0℃下加入 TosMIC(870 mg, 4.4 mmol)。搅拌 10 分钟后, 在 5 分钟内加入部分叔丁醇钾(580 mg, 5.2 mmol), 将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。反应完成后, 减压下除去 DME, 残余物用 100 ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 100 ml 乙酸乙酯稀释。分离出有机相, 水相用相同的溶剂(100 ml×2)再次萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥。减压下除去溶剂, 并向残余物中加入 40 ml 水和乙醇的溶剂混合物(1: 1, v/v)。加入氢氧化钾(50 mg, 9 mmol), 并将所得混合物加热回流 2 天。在确信反应完成后, 减压下除去乙醇, 水相用 40 ml 乙酸乙酯洗涤。残余的水相用 6N 盐酸水溶液中和并用二氯甲烷(50 ml×3)萃取。有机相用无水硫酸镁干燥, 并浓缩除去溶剂, 得到 89 mg (0.032 mmol, 三步的总产率为 8.9%)纯的标题化合物, 不需进一步纯化。

10

15

20

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.82(d, 1H), 7.37(td, 1H), 7.44(td, 1H), 7.44(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.62(brd, 1H), 7.75(brd, 1H), 7.96(brd, 1H)

25

36-5) 4-(3-氯萘-1-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯的制备

向制备例 36-4)中制备的化合物(42 mg, 0.15 mmol)的二甲基甲酰胺溶液中加入 EDC(66 mg, 0.34 mmol)和 HOBT(50 mg, 0.34 mmol)。在加入 4-甲基哌嗪(18 mg, 0.18 mmol)后, 将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。在确信反应完成后, 减压下除去溶剂。所得残余物用 10 ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 10 ml 乙酸乙酯稀释。分离出有机相, 水相用相

30

同的溶剂(10 ml×2)萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥。减压下除去溶剂，残余物进行柱色谱分离(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v)，得到 25 mg(产率 47%)标题化合物。

5 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.24(brs, 1H), 1.56-1.94(m, 4H), 1.96(s, 3H), 3.02(brs, 2H), 3.40(brs, 2H), 6.91(t, 1H), 7.19(t, 1H), 7.35(d, 1H), 7.40-7.49(m, 2H), 7.75(brd, 1H), 7.76(brs, 1H), 8.05(brd, 1H), 9.45(brs, 1H)

制备例 37: 5-氯甲基-4-甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

10 37-1) 5-(羟甲基)-4-甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑的制备

在 0℃下向 5-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-4-甲基-1H-咪唑(1.35 g, 5.95 mmol)在 40 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入分散在矿物油中的 60%氢化钠(600 mg)。0℃下搅拌 15 分钟后，加入 2-(溴甲基)萘 (2.0 g, 9.0 mmol)。室温下搅拌 2 小时后，减压下除去溶剂。残余物用 100 ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 100 ml 乙酸乙酯稀释。分离出有机相，剩余的水相用相同的溶剂(70 ml×2)萃取。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂后，将残余物溶解在 60 ml 四氢呋喃中。向该溶液中加入 6 ml 1.0M 的四丁基氟化铵溶液，将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后，减压除去溶剂。残余物用 100 ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 100 ml 乙酸乙酯稀释。分离出有机相，剩余的水相用相同的溶剂(70 ml×2)萃取。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂，残余物进行柱色谱分离(淋洗液：二氯甲烷/甲醇=95/5, v/v)以分离出二种异构体，得到 375 mg(二步的总产率为 25%)标题化合物。

25 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.20(s, 3H), 4.44(s, 2H), 5.41(s, 2H), 7.30(dd, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.61(brs, 1H), 7.65(s, 1H), 7.81-7.85 (m, 3H)

37-2) 5-氯甲基-4-甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑盐酸盐的制备

30 室温下向制备例 37-1)中制备的化合物(375 mg, 0.15 mmol)在 40 ml 氯仿中的溶液中加入亚硫酸氯(0.33 ml, 0.45 mmol)，将所得混合物

搅拌 1 小时。反应完成后，减压下除去溶剂和剩余的亚硫酰氯。不需进一步纯化，得到标题化合物(330 mg, 产率 75%)。

¹H NMR(CDCl₃) δ 2.23(s, 3H), 4.46(s, 2H), 5.64(s, 2H), 7.30(dd, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.61(brs, 1H), 7.81-7.85(m, 3H), 9.35(s, 1H)

实施例 51: 4-(3-溴萘-1-基)-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(51)的制备

将制备例 35-4)中制备的化合物 (11 mg, 0.045 mmol)溶解在 5 ml 二甲基甲酰胺中，然后将其冷却至 0℃。在相同温度下向其中缓慢加入 5 mg 分散在矿物油中的 60%氢化钠并将所得混合物搅拌 5 分钟。缓慢加入制备例 11-4)中制备的化合物(13 mg, 0.045 mmol)，并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。减压下除去二甲基甲酰胺，向残余物中加入 20 ml 乙酸乙酯，所得混合物用氯化钠水溶液(10ml×3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。残余物进行柱色谱分离(淋洗液：乙酸乙酯/甲醇=4/1, v/v)，得到 4 mg(0.0065 mmol, 产率 16%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.24(brs, 1H), 1.56-1.94(m, 4H), 1.96(s, 3H), 2.33(s, 3H), 3.03(brs, 2H), 3.40(brs, 2H), 4.89(s, 2H), 4.94(s, 2H), 5.91(s, 2H), 6.40(s, 1H), 6.50(d, 1H), 6.57(d, 1H), 6.71(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.39-7.52(m, 4H), 7.75(d, 1H), 7.95(brs, 2H)

实施例 52: 4-(3-氯萘-1-基)-1-[4-甲基-1-(3,4-亚甲基二氧苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(52)的制备

将制备例 36-5)中制备的化合物 (4 mg, 0.011 mmol)溶解在 5 ml 二甲基甲酰胺中，然后将其冷却至 0℃。向其中缓慢加入 1 mg 分散在矿物油中的 60%氢化钠并将所得混合物搅拌 5 分钟。缓慢加入制备例 11-4)中制备的化合物(3 mg, 0.02 mmol)，并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。减压下除去二甲基甲酰胺，向残余物中加入 20 ml 乙酸乙酯，所得混合物用氯化钠水溶液(100ml×3)洗涤。有机相用无水硫酸

镁干燥并浓缩。残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 乙酸乙酯/甲醇=4/1, v/v), 得到 3 mg(0.0052 mmol, 产率 47%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.24(brs, 1H), 1.56-1.94(m, 4H), 1.93(s, 3H), 2.33(s, 3H), 3.02(brs, 2H), 3.40(brs, 2H), 4.88(s, 2H), 4.93(s, 2H), 5.91(s, 2H), 6.42(d, 1H), 6.50(brd, 1H), 6.56(d, 1H), 6.71(d, 1H), 7.01(d, 1H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.74(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.95(d, 1H)

实施例 53: 4-(3-溴萘-1-基)-1-[4-甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(53)的制备

将制备例 35-4)中制备的化合物 (13 mg, 0.033 mmol)溶解在 5 ml 二甲基甲酰胺中, 然后将其冷却至 0℃。向其中缓慢加入 6 mg 分散在矿物油中的 60%氢化钠并将所得混合物搅拌 5 分钟。缓慢加入制备例 37-2)中制备的化合物(12 mg, 0.039 mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。减压下除去二甲基甲酰胺, 向残余物中加入 20 ml 乙酸乙酯, 所得混合物用氯化钠水溶液(100ml×3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 乙酸乙酯/甲醇=4/1, v/v), 得到 4 mg(0.0063 mmol, 产率 19%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.15(brs, 1H), 1.56-1.94(m, 4H), 1.90(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.77(brs, 2H), 3.33(brs, 2H), 4.91(s, 2H), 5.15(s, 2H), 6.53(d, 1H), 7.00(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.38-7.49(m, 5H), 7.62(brs, 1H), 7.71- 7.84(m, 4H), 7.89(d, 1H), 7.92(d, 1H)

实施例 54: 4-(3-氯萘-1-基)-1-[4-甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(54)的制备

将制备例 36-5)中制备的化合物 (12 mg, 0.036 mmol)溶解在 5 ml 二甲基甲酰胺中, 然后将其冷却至 0℃。向其中缓慢加入 6 mg 分散在矿物油中的 60%氢化钠并将所得混合物搅拌 5 分钟。缓慢加入制备例 37-2)中制备的化合物(12 mg, 0.039 mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。减压下除去二甲基甲酰胺, 向残余物中加入 20 ml 乙酸乙酯, 所得混合物用氯化钠水溶液(10ml×3)洗涤。有机相用无水硫酸

镁干燥并浓缩。残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 乙酸乙酯/甲醇=4/1, v/v), 得到 3 mg(0.0051 mmol, 产率 14%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.24(bris, 1H), 1.56-1.94(m, 4H), 1.92(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.78(bris, 2H), 3.36(bris, 2H), 4.92(s, 2H), 5.18(s, 2H), 6.54(d, 1H), 7.01(d, 1H), 7.13(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.37-7.48(m, 5H), 7.62(s, 1H), 7.72- 7.80(m, 5H), 7.90(d, 1H)

实施例 55: 1-[4-甲基-1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(55)的制备

将制备例 4 中制备的化合物 (150 mg, 0.47 mmol)溶解在 30 ml 二甲基甲酰胺中, 然后将其冷却至 0℃。向其中缓慢加入 80 mg 分散在矿物油中的 60%氢化钠并将所得混合物搅拌 5 分钟。缓慢加入制备例 37-2)中制备的化合物(150 mg, 0.49 mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。减压下除去二甲基甲酰胺, 向残余物中加入 100 ml 乙酸乙酯, 所得混合物用氯化钠水溶液(100ml×3)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥并浓缩。残余物进行柱色谱分离(淋洗液: 乙酸乙酯/甲醇=4/1, v/v), 得到 55 mg(0.006 mmol, 产率 21%)标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.24(bris, 1H), 1.56-1.94(m, 4H), 1.86(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.83(bris, 2H), 3.32(bris, 2H), 4.91(s, 2H), 5.14(s, 2H), 6.56(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.13(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.37-7.52(m, 6H), 7.59(s, 1H), 7.74- 7.83(m, 5H), 7.98(d, 1H)

试验例 1

Ras 法尼转移酶抑制活性的分析

在本试验例中采用改进的 Pompliano 方法(参见: Pompliano 等, Biochemistry, 31, 3800,1992)。具体地说, 使用由遗传重组技术产生的 Ras 法尼转移酶, 并使用按照已知方法(参见: Chung 等, Biochimica et Biophysica Acta, 1129, 278, 1992)纯化后的、在 K-Ras 的 C-端用多碱赖氨酸区域取代的 H-Ras (H-Ras-CVLS)的融合蛋白质(参见: 韩国专利申请 97-14409)作为酶解物。

酶反应在含有 25mM 氯化钾、25mM 氯化镁、10mM DTT 和 50 μ M 氯化锌的 50 μ l 的 50mM HEPES 钠缓冲溶液中进行。使用 1.5 μ M Ras 酶解物蛋白质、0.15 μ M 法尼焦磷酸酐和 4.5nM 法尼转移酶。更具体地说，在开始步骤中，将法尼转移酶加入到上述缓冲溶液中，在 37 $^{\circ}$ C 保持反应 30 分钟，然后通过加入含有 1M HCl 的 1 ml 乙醇溶液使反应停止。将形成的沉淀用 Hopper harvester (Hopper #FH 225V)吸附到 GF/B 过滤器上进行过滤-凝固，用乙醇洗涤，然后用 LKB β 计数器测定干燥的过滤器的放射性。在 Ras 酶解物蛋白质和法尼转移酶的浓度具有定量关系的酶解物不饱和状态测定酶滴定度。将溶解在二甲亚砜(DMSO)中的本发明化合物以少于总反应溶液 5%的量加入到反应溶液中，然后测定其酶抑制活性。酶抑制活性以在试验化合物存在下结合进 Ras 酶解物蛋白质中的法尼基的量与不存在试验化合物的情况下结合进 Ras 酶解物蛋白质中的法尼基的量相比的百分数来表示。试验化合物的 IC₅₀ 定义为 50%酶活性被抑制时的浓度。为了评价本发明化合物的选择性酶抑制活性，测定了香叶草基香叶草基转移酶上的抑制活性。香叶草基香叶草基转移酶按照改进的 Schaber 方法(Schaber 等, J. Biol. Chem. 265, 14701, 1990)从牛脑中提纯，并按照与法尼转移酶基本相同的试验步骤对香叶草基香叶草基焦磷酸酯和 Ras-CVIL 酶解物蛋白质进行试验。试验结果列于下面的表 2 中。

试验例 2

Ras 法尼转移酶的活体内抑制活性分析

在本试验例中，使用表达具有转化活性的 C-Harvey-Ras 蛋白质的 Rat2 细胞系和用在 K-Ras 的 C-端被多碱赖氨酸区域取代的 H-Ras 的融合蛋白质转化的 Rat2 细胞系(参见：韩国专利申请 97-14409)。试验通过下面所述的改进的 Declue 方法(Declue. J.E.等, Cancer Research, 51, 712, 1991)进行。

将转化的 Rat2 成纤维细胞系的 3×10^5 个细胞喷在 60 mm 的细胞

培养皿上并在细胞培养器中在 37℃培养 48 小时, 在达到 50%或更大的密度后, 用试验化合物处理。使用溶解在二甲亚砜(DMSO)中的本发明化合物。在对比组和试验组中都使用 1%浓度的二甲亚砜。在用化合物处理 4 小时后, 加入每 1 ml 介质用 150 μ Ci 放射性同位素 [^{35} S] 标记的蛋氨酸, 培养 20 小时后, 用生理盐水洗涤细胞。用 1 ml 冷的细胞溶解缓冲溶液(含有 5mM 氯化镁、1mM DTT、1% NP 40、1mM EDTA、1mM PMSF、2 μ M 亮抑酶肽、2 μ M 抑胃酶素 A 和 2 μ M 抗蛋白酶的 50mM HEPES 钠缓冲溶液)溶解细胞, 通过 12000g $\times$ 5 分钟的高速离心分离得到其中的细胞被溶解的上层清液。测定上层清液中放射性同位素的量并标准化, 得到免疫析出反应中的定量结果, 然后加入一种特异结合到 Ras 蛋白质上的单克隆抗体 Y13-259(参见: Furth, M.E.等, J. Virol, 43, 294, 1982)并在 4℃反应15 小时。向该溶液中加入蛋白质 A(与山羊抗鼠免疫球蛋白抗体结合)-琼脂糖悬浮液并在 4℃反应 1 小时, 然后, 为了除去非特异性结合产物, 用缓冲溶液(含有 50mM 氯化钠、0.5%二氧胆酸钠、0.5% NP 40 和 0.1%SDS 的 50mM Tris 氯化物缓冲溶液)洗涤免疫沉淀物。将该沉淀物加入到一种用于电泳的缓冲溶液中并煮沸, 然后用 13.5%的 SDS 聚丙烯酰胺凝胶进行电泳。电泳后, 将凝胶固定并干燥。然后将凝胶暴露于 X 射线薄膜, 显影并印刷。从试验结果测定与 Ras 蛋白质的法尼基结合或未结合的蛋白质的谱带强度, 抑制 50%法尼基结合的试验化合物的浓度定义为 CIC_{50} , 即活体内 Ras 法尼转移酶抑制活性。试验结果列于下面的表 2 中。 IC_{50} 指从试验例 1 得到的数据, CIC_{50} 指从试验例 2 得到的数据。

[表 2a]

实施例 编号	H-Ras IC ₅₀ (μ M)	H-Ras CIC ₅₀ (μ M)	K-Ras IC ₅₀ (μ M)	K-Ras CIC ₅₀ (μ M)
1	<0.01	<0.025	<0.01	10-50
2	<0.01	<0.025	<0.01	10-50
3	<0.01	<0.025	<0.01	10-50
4	<0.01	<0.025	<0.01	10-100
5	<0.01	<0.025	<0.01	10-50
6	<0.01	<0.025	<0.01	10-50
7	<0.01	<0.025	<0.01	10-50
8	<0.01	>0.025	<0.01	10-50
9	<0.01	<0.025	<0.01	10-50
10	<0.01	>0.025	<0.1	10-50
11	<0.01	>0.025	<0.1	10-50
12	<0.01	>0.025	<0.1	10-50
13	<0.01	<0.025	<0.01	10-50
14	<0.01	<0.025	<0.01	10-50
15	<0.006	>0.025	<0.013	>10
16	<0.0015	>0.025	<0.0023	>10
17	<0.0018	>0.025	<0.0064	>>10
18	<0.0035	>0.025	<0.012	>10
19	<0.00095	<0.0125	<0.002	>10
20	<0.0035	>0.025	<0.018	>10
21	>0.030	>0.030	>0.030	>10
22	<0.0027	>0.025	<0.030	>10
23	<0.022	>0.030	>0.030	>10

[表 2b]

实施例 编号	H-Ras IC ₅₀ (μ M)	H-Ras CIC ₅₀ (μ M)	K-Ras IC ₅₀ (μ M)	K-Ras CIC ₅₀ (μ M)
24	<0.00445	>0.025	<0.007	<10
25	<0.002	<0.01	<0.006	<5
26	<0.002	<0.025	<0.0065	>10
27	<0.003	<0.025	>0.02	>10
28	<0.0022	<0.00625	<0.0032	<10
29	<0.00245	<0.00625	<0.0027	<10
30	<0.005	<0.0125	<0.0021	<10
31	<0.0032	<<0.00625	<0.0021	<10
32	<0.006	<0.00625	<0.015	>10
33	>0.03	>0.03	>0.03	>10
34	<0.004	>0.0125	<0.0047	>10
35	<0.0025	<0.0025	<0.0059	>10
36	<0.0055	>0.1	<0.0155	>20
37	<0.0057	>0.025	<0.0095	>10
38	<0.023	>0.025	>0.03	>10
39	<0.006	<0.025	<0.0083	>10
40	<0.024	>0.05	>0.030	>10
41	<0.009	>0.05	<0.004	>10
42	<0.00415	>0.05	<0.0075	>10
43	<0.003	>0.05	<0.013	>10
44	<0.011	<0.025	<0.015	>10
45	<0.016	<0.025	<0.016	>10
46	<0.007	>0.05	<0.006	>10

[表 2c]

实施例 编号	H-Ras IC ₅₀ (μ M)	H-Ras CIC ₅₀ (μ M)	K-Ras IC ₅₀ (μ M)	K-Ras CIC ₅₀ (μ M)
47	<0.015	<0.0125	<0.029	>10
48	>0.03	>0.05	>0.03	>10
49	<0.03	>0.05	>0.03	>10
50	>0.03	>0.05	>0.03	>10
51	<0.010	<0.010	<0.030	>10
52	<0.010	<0.010	<0.030	>10
53	<0.010	<0.010	<0.030	>10
54	<0.010	<0.010	<0.030	>10
55	<0.010	<0.010	<0.030	>10