[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D403/06
C07D403/14 C07D401/14
C07D405/14 C07D413/06
C07D413/14 C07D417/06
C07D417/14 C07D207/416
C07D409/12 A61K 31/415
A61K 31/42 A61K 31/425

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98811497.6

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1188407C

[22] 申请日 1998.11.25 [21] 申请号 98811497.6

[30] 优先权

[32] 1997.11.28 [33] KR [31] 63858/1997

[32] 1998. 3.31 [33] KR [31] 11359/1998

[32] 1998. 6.23 [33] KR [31] 23698/1998

[32] 1998. 6.26 [33] KR [31] 24423/1998

[32] 1998. 8. 3 [33] KR [31] 31512/1998

[32] 1998.10.30 [33] KR [31] 46457/1998

[86] 国际申请 PCT/KR1998/000377 1998.11.25

[87] 国际公布 WO1999/028315 英 1999.6.10

[85] 进入国家阶段日期 2000.5.24

[71] 专利权人 LG 化学株式会社

地址 韩国汉城市

[72] 发明人 李贤一 高钟声 李辰浩 郑元熙
申油承 郑贤镐 金钟玄 卢成求
崔泰生 郑辛雨 郭泰焕 安仁爱
金炫成 李宣和 金贵和 柳程权

审查员 夏凤娟

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

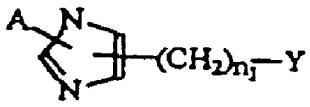
代理人 丁业平 王维玉

权利要求书 29 页 说明书 163 页

[54] 发明名称 具有法尼基转移酶抑制活性的咪唑衍生物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及具有法尼基转移酶抑制活性的由式(1)表示的新的咪唑衍生物、其可药用盐或同分异构体，式(1)中的 A、n 和 Y 如说明书中所定义；本发明还涉及式(1)所示化合物的制备方法、用于制备式(1)所示化合物的中间体和包含式(1)所示化合物作为活性组分的药物组合物。

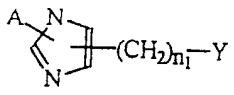


(1)

ISSN1008-4274

1. 式(1)表示的咪唑衍生物或其可药用盐或其同分异构体：

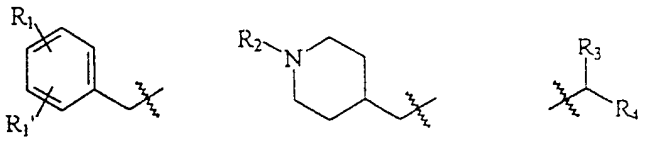
[式 1]



其中

n_1 表示 1-4 的整数；

A 表示氢、任选被 C_3-C_7 环烷基或 C_1-C_4 烷氧基取代的直链或支链的 C_1-C_{10} 烷基，或者选自以下一组残基：



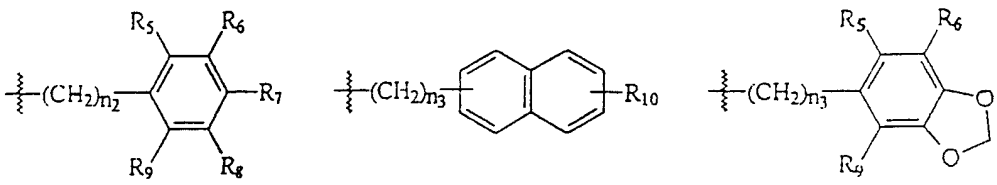
其中

R_1 和 R_1'彼此独立地表示氢、卤素、氰基、C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基；

R_2 表示氢或 C_1-C_4 烷基；或者表示-E-F，其中 E 是-C(O)-，F 是氢；任选被苯基取代的 C_1-C_4 烷氧基；苄氧基；

R_3 表示氢、C_1-C_4 烷基；

R_4 选自以下一组残基：



其中

n_2 和 n_3 彼此独立地表示 0、1、2、3 或 4；

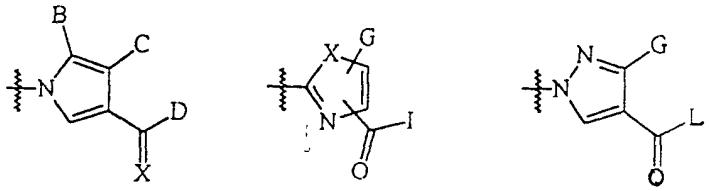
R_5 和 R_9 彼此独立地表示氢、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、羟基或卤素；

R_6 和 R_8 彼此独立地表示氢、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、氰基、羟基或卤素；

R_7 表示氢，C_1-C_4 烷基，C_1-C_4 烷氧基，羟基或卤素；

R_{10} 表示氢、C_1-C_4 烷基；

Y 选自以下一组残基：

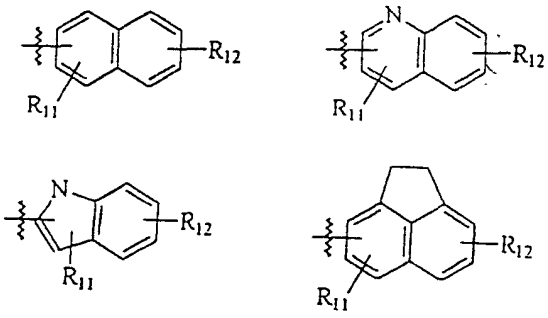


其中

X 表示 O 或 S；

B 表示氢或任选被羟基、C_1-C_4 烷氧基或苯基取代的 C_1-C_4 烷基；

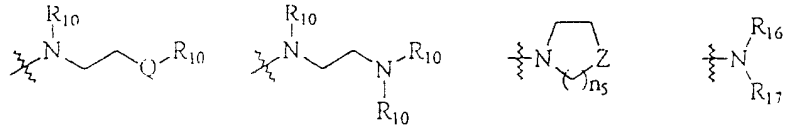
C 表示氢或任选被苯基取代的 C_1-C_4 烷基，或者选自以下一组残基：

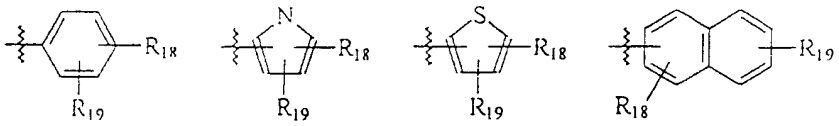


其中

R_{11} 和 R_{12} 彼此独立地表示氢；

D 表示选自以下一组残基：





其中

R_{10} 定义如前所述；

Q 表示 O、S；

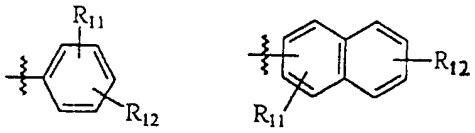
Z 表示 O、S、SO_2、C=O，或表示 CH-R_{20} 或 N-R_{20}，其中 R_{20} 是氢、C_1-C_4 烷基或羟基；

n_5 表示 1-3 的整数；

R_{16} 和 R_{17} 彼此独立地表示氢，苯基，任选被苯基或氰基苯基取代的 C_1-C_4 烷基；

R_{18} 和 R_{19} 彼此独立地表示氢、卤素、羟基、氰基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、苯基，或者表示带有苯基的氧基或被苯基取代的 C_1-C_4 烷基；

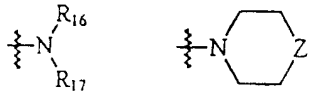
G 选自以下一组残基：



其中

R_{11} 和 R_{12} 的定义如前所述；

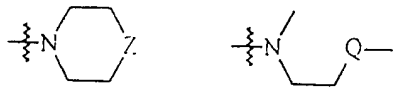
I 表示 C_1-C_4 烷氧基，或者选自以下一组残基：



其中

R_{16}、R_{17}和 Z 的定义如前所述；

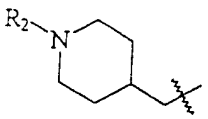
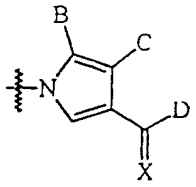
L 选自以下一组残基：



其中

Q 和 Z 的定义如前所述；

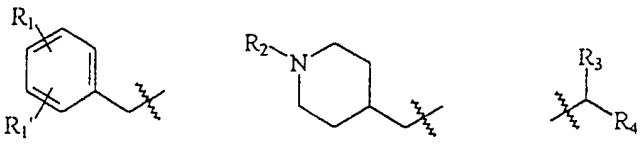
其前提条件是：(1)当 R_3 是氢时，n_2 不是 0，和

(2)当 A 是  时，Y 不是  。

2. 权利要求 1 的化合物，其中

n_1 表示 1-3 的整数；

A 表示氢、任选被 C_3-C_7 环烷基或 C_1-C_4 烷氧基取代的直链或支链的 C_1-C_{10} 烷基，或者选自以下一组的残基：



其中

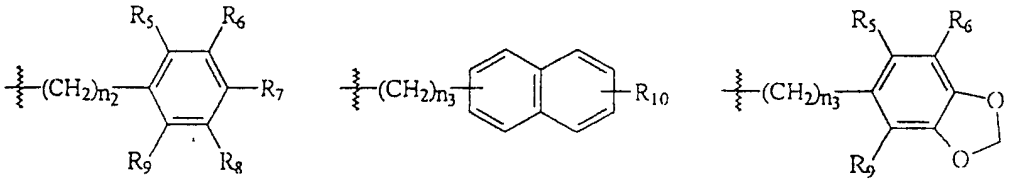
R_1 和 R_1'彼此独立地表示氢、卤素、氰基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 烷基；

R_2 表示氢或 C_1-C_4 烷基；或者表示-E-F，其中 E 是-C(O)-，F 是氢；

任选被苯基取代的 C_1-C_4 烷氧基；苄氧基，

R_3 表示氢或 C_1-C_4 烷基；

R_4 选自以下一组残基：



其中

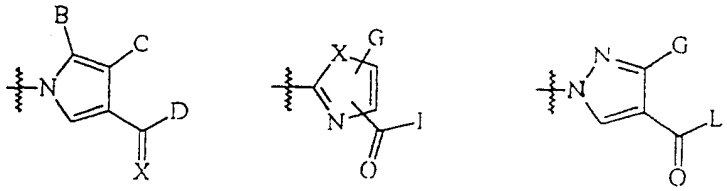
n_2 和 n_3 彼此独立地表示 0、1、2、3 或 4；

R_5、R_6、R_8 和 R_9 彼此独立地表示氢、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、羟基或卤素；

R_7 表示氢，C_1-C_4 烷基，C_1-C_4 烷氧基，羟基或卤素；

R_{10} 表示氢、甲基；

Y 选自以下一组残基：

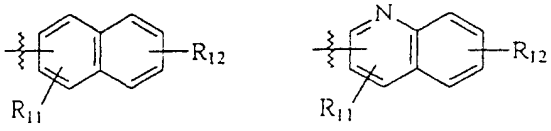


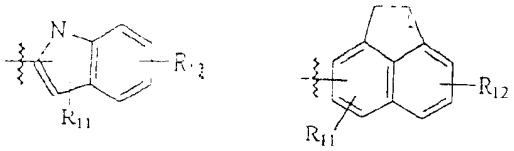
其中

X 表示 O 或 S；

B 表示氢或任选被 C_1-C_4 烷氧基或苯基取代的 C_1-C_4 烷基；

C 表示氢或任选被苯基取代的 C_1-C_4 烷基，或者选自以下一组残基：

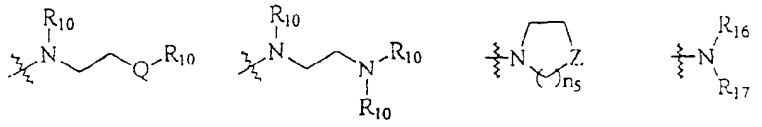


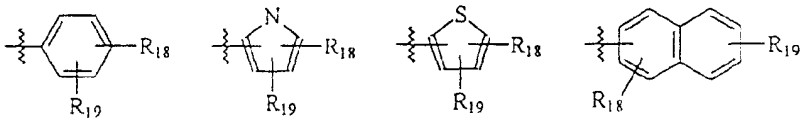


其中

R_{11} 和 R_{12} 彼此独立地表示氢；

D 选自以下一组残基：





其中

R_{10} 的定义如前所述；

Q 表示 O、S；

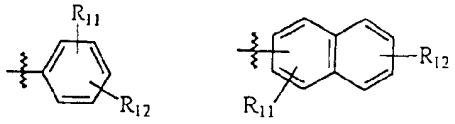
Z 表示 O、S、SO_2 或 C=O，或表示 CH-R_{20} 或 N-R_{20}，其中 R_{20} 是氢、C_1-C_4 烷基或羟基；

n_5 表示 1-3 的整数；

R_{16} 和 R_{17} 彼此独立地表示氢，苯基，任选被苯基或氰基苯基取代的 C_1-C_4 烷基；

R_{18} 和 R_{19} 彼此独立地表示氢、卤素、羟基、氰基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、苯基，或者表示带有苯基的氧基或被苯基取代的 C_1-C_4 烷基；

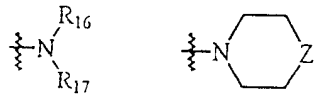
G 选自以下一组残基：



其中

R_{11} 和 R_{12} 的定义如前所述；

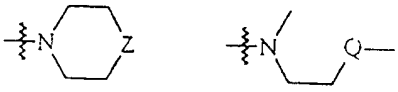
I 表示 C_1-C_4 烷氧基，或者选自以下一组残基：



其中

R_{16}、R_{17} 和 Z 的定义如前所述；

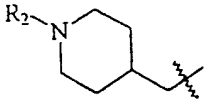
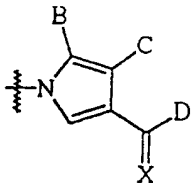
L 选自以下一组残基：

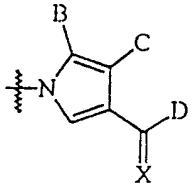


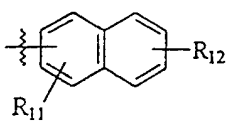
其中

Q 和 Z 的定义如前所述；

其前提条件是：(1)当 R_3 是氢时，n_2 不是 0，和

(2)当 A 是  时，Y 不是  。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 Y 表示 

和 C 表示  。

4. 权利要求 1 的化合物，选自：

4. 权利要求 1 的化合物，选自：

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(1)

1-[1-(3,4-亚甲二氧基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(2)

1-[1-(3,4-亚甲二氧基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(3)

3-{N-[2-(N,N-二甲基氨基)乙基]-N-甲基}氨基甲酰基-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(4)

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

3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-1H-吡咯(6)

3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(萘-1-基甲基)-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-1-[1-((R)-α-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(8)

1-[1-((R)-α-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(9)

1-[1-((R)-α-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(10)

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-((S)-α-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(11)

1-[1-((S)-α-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(12)

1-[1-((S)-α-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(13)

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-1H-吡咯(14)

3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-

1H-吡咯(15)

3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-1H-吡咯(16)

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-(2-甲氧基)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(17)

1-[1-(2-甲氧基)苯乙基-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)

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-(4-甲氧基)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(19)

1-[1-(4-甲氧基)苯乙基-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)

1-[1-(2-氟)苯乙基-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(21)

1-[1-(2-氟)苯乙基-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)

1-[1-(2-氯)苯乙基-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(23)

1-[1-(2-氯)苯乙基-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)

1-[1-(3-氯)苯乙基-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(25)

1-[1-(3-氯)苯乙基-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)

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(3-苯基)丙基-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(27)

3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(3-苯基)丙基-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(28)

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(29)

3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑

-5-基]甲基-1H-吡咯(30)

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-{1-[2-(萘-1-基)乙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-1H-吡咯(31)

3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1-{1-[2-(萘-1-基)乙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-1H-吡咯(32)

1-[1-(4-溴)苯乙基-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(33)

1-[1-(4-溴)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(34)

1-[1-(4-氟)苯乙基-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(35)

1-[1-(4-氟)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(36)

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-(4-甲基)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(37)

1-[1-(4-甲基)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(38)

1-[1-(4-氯)苯乙基-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(39)

1-[1-(4-氯)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(40)

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-{1-[2-(萘-2-基)乙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-1H-吡咯(41)

3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1-{1-[2-(萘-2-基)乙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-1H-吡咯(42)

1-[1-(4-羟基)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(43)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(噻吩-2-基)羰基-1H-吡咯(44)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(噻吩-3-基)羰基-1H-吡咯(45)

3-苯甲酰基-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(46)

3-(2-溴苯甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(47)

3-(3-溴苯甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(48)

3-(4-溴苯甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(49)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-(2-甲基苯甲酰基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(50)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-(3-甲基苯甲酰基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(51)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-(4-甲基苯甲酰基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(52)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-(3-甲氧基苯甲酰基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(53)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(54)

3-(2-氯苯甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(55)

3-(4-氯苯甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(56)

3-(2,4-二氯苯甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(57)

3-(4-氟苯甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(58)

3-(2,4-二氟苯甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(59)

3-(4-氰基苯甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(60)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-(4-甲硫基甲基-苯甲酰基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(61)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-[4-(2-甲硫基乙基)苯甲酰基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(62)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-[4-(2-甲硫基乙氧基)苯甲酰基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(63)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-(3-甲硫基甲基-苯甲酰基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(64)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(3-苯基苯甲酰基)-1H-吡咯(65)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(4-苯基苯甲酰基)-1H-吡咯(66)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(4-苯氧基苯甲酰基)-1H-吡咯(67)

3-(4-苄基苯甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(68)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(萘-1-基)羰基-1H-吡咯(69)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-(4-甲基苯甲酰基)-4-(N-甲基吲哚-3-基)-1H-吡咯(70)

5-正丁基-3-(2,4-二氯苯甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(71)

5-苄基-3-(2,4-二氯苯甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(72)

1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-3-(噻吩-2-基)羰基-1H-吡咯(73)

1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-3-(噻吩-3-基)羰基-1H-吡咯(74)

3-苯甲酰基-1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(75)

3-(3-溴苯甲酰基)-1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(76)

3-(4-溴苯甲酰基)-1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(77)

3-(4-氟苯甲酰基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(78)

1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(4-苯氧基苯甲酰基)-1H-吡咯(79)

(S)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-[N-(1-甲氧羰基-3-甲硫基)丙基]氨基

甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(80)

(S)-3-[N-(1-羧基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(81)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(N-苯基氨基甲酰基)-1H-吡咯(82)

3-(N-苄基氨基甲酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(83)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(哌啶-1-基)羰基-1H-吡咯(84)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(85)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(硫吗啉-4-基)羰基-1H-吡咯(86)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(S,S-二氧代硫吗啉-4-基)羰基-1H-吡咯(87)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(哌嗪-1-基)羰基-1H-吡咯(88)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(89)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(噻唑烷-3-基)羰基-1H-吡咯(90)

3-(4-羟基哌啶-1-基)羰基-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(91)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(4-氧代哌啶-1-基)羰基-1H-吡咯(92)

3-N-(2-羟基乙基)氨基甲酰基-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(93)

3-[N-(2-羟基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(94)

1-(1H-咪唑-4-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(95)

1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(喹啉-4-基)-1H-吡咯(96)

4-(1,2-二氢苊-5-基)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-1H-吡咯(97)

3-N-(4-氰基苄基)氨基甲酰基-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(98)

1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(99)

(S)-1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(1-甲氧羰基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(100)

(S)-1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(1-羧基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(101)

(S)-1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(1-甲氧羰基-3-甲基)丁基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(102)

(S)-1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(1-羧基-3-甲基)丁基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(103)

1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(104)

1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(105)

1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(106)

(S)-1-[3-(1H-咪唑-4-基)丙基]-3-[N-(1-甲氧羰基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(107)

(S)-3-[N-(1-羧基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-1-[3-(1H-咪唑-4-基)丙基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(108)

1-[3-(1H-咪唑-4-基)丙基]-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(109)

1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(110)

1-[1-(4-溴苄基)-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(111)

1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(112)

1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)硫代羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(113)

3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(114)

1-(1-异丁基-1H-咪唑-5-基)甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(115)

1-(1-环己基甲基-1H-咪唑-5-基)甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(116)

3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-(1-戊基-1H-咪唑-5-基)甲基-1H-吡咯(117)

3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-(1-辛基-1H-咪唑-5-基)甲基-1H-吡咯(118)

1-(1-癸基-1H-咪唑-5-基)甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(119)

3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-(3-甲基丁基)-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(120)

1-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(121)

3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-(3-甲氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(122)

1-[1-(3-乙氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(123)

1-[1-(3-异丙氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(124)

1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(124)

1-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(126)

1-[1-(4-氟苄基)-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(127)

1-[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(128)

1-[1-(4-甲氧基苄基)-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(129)

1-[1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(130)

1-[1-(3-氯苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(131)

1-[1-(3-氯苄基)-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(132)

1-[1-(2-氯苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(133)

1-[1-(2-氯苄基)-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(134)

1-[1-(2-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(135)

1-[1-(4-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(136)

1-[1-(4-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(137)

1-[1-(3-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(138)

1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(萘-1-基)羰基-1H-吡咯(139)

1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(萘-1-基)羰基-1H-吡咯(140)

1-[1-(4-溴苄基)-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)羰基-1H-吡咯(141)

4-乙氧羰基-2-(1H-咪唑-5-基甲基)-5-(萘-1-基)噁唑(142)

2-(1H-咪唑-5-基甲基)-4-(吗啉-4-基)羰基-5-(萘-1-基)噁唑(143)

4-乙氧羰基-2-(1H-咪唑-5-基甲基)-5-(萘-1-基)噻唑(144)

2-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-甲氧羰基-5-(萘-1-基)噻唑(145)

2-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-5-(萘-1-基)噻唑(146)

2-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基)乙基-N-甲基氨基甲酰基]-5-(萘-1-基)噻唑(147)

2-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-5-甲氧羰基-4-(萘-1-基)噻唑(148)

2-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-5-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)噻唑(149)

2-{1-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基甲基]-1H-咪唑-5-基甲基}-5-甲氧羰基-4-(萘-1-基)噻唑(150)

2-{1-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基甲基]-1H-咪唑-5-基甲基}-5-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基甲酰基]-4-(萘-1-基)噻唑(151)

1-[1-(1-苄氧羰基-哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(152)

1-[1-(1-甲氧羰基-哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(153)

1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(154)

1-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(155)

1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(156)

1-[1-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(157)

1-[1-(1-苄氧羰基-哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-

基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(158)

1-[1-(1-甲氧羰基-哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(159)

1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(160)

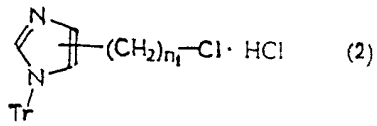
1-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(161)

1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(162) 和

1-[1-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(163)。

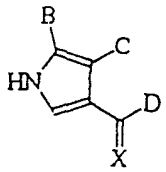
5. 制备如权利要求 1 定义的式(1)所示咪唑衍生物的方法，其特征在于：

(a) 在碱存在下于溶剂中，将下式(2)表示的化合物：



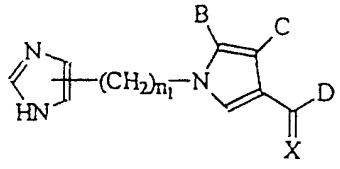
(2)

其中 n_1 如权利要求 1 中所定义，Tr 表示三苯甲基，和下式(3)表示的化合物反应：



(3)

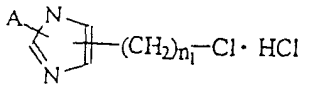
其中 B、C、D 和 X 如权利要求 1 中所定义，然后在三氟乙酸存在下，除去所得产物中的三苯甲基，生成下式(1a)表示的化合物：



(1a)

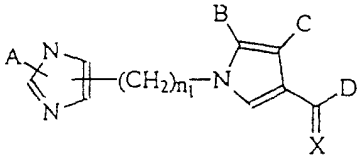
其中 n_1、B、C、D 和 X 如权利要求 1 中所定义；或者

(b) 在碱存在下于溶剂中，将下式(4)表示的化合物：



(4)

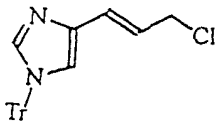
其中 n_1 和 A 如权利要求 1 中所定义，和式(3)表示的化合物反应，生成下式(1b)表示的化合物



(1b)

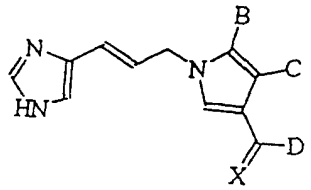
其中 n_1、A、B、C、D 和 X 如权利要求 1 中所定义；或者

(c) 在碱存在下于溶剂中，将下式(5)表示的化合物



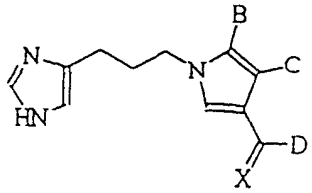
(5)

和式(3)表示的化合物反应，然后在三氟乙酸存在下，除去所得产物中的三苯甲基，生成下式(6)表示的化合物：



(6)

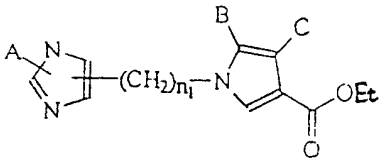
其中 B、C、D 和 X 如权利要求 1 中所定义，然后再进行氢化反应生成下式(1c)表示的化合物：



(1c)

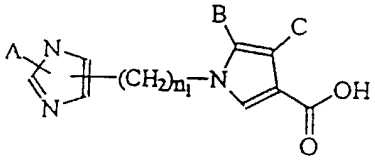
其中 B、C、D 和 X 如权利要求 1 中所定义；或者

(d) 将下式(7)表示的化合物水解：



(7)

其中 n_1、A、B 和 C 如权利要求 1 中所定义，生成下式(8)表示的化合物：

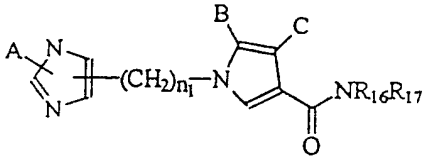


(8)

其中 n_1、A、B 和 C 如权利要求 1 中所定义，然后再使所得化合物在偶合剂存在下，与下式(9)表示的化合物反应：

$$HNR_{16}R_{17} \qquad (9)$$

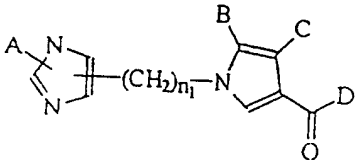
其中 R_{16} 和 R_{17} 如权利要求 1 中所定义，生成下式(1d)表示的化合物



(1d)

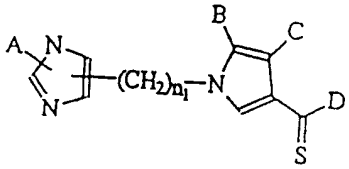
其中 n_1、A、B、C、R_{16} 和 R_{17} 如权利要求 1 中所定义；或者

(e) 在硫化试剂存在下，将下式(1e)表示的化合物中的羰基转化为硫羰基：



(1e)

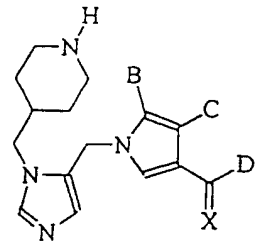
其中 n_1、A、B、C 和 D 如权利要求 1 中所定义，生成下式(1f)表示的化合物：



(1f)

其中 n_1、A、B、C 和 D 如权利要求 1 中所定义；或者

(f) 将下式(1g)表示的化合物

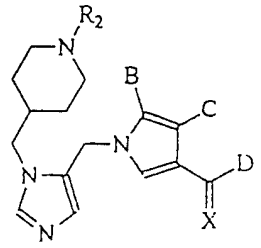


(1g)

其中 B、C、D 和 X 如权利要求 1 中所定义，于溶剂中与下式(10)表示的化合物偶合：

R_2-T (10)

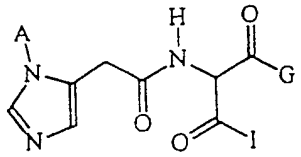
其中 R_2 如权利要求 1 中所定义，T 表示羟基或反应性离去基团，生成下式(1h)表示的化合物



(1h)

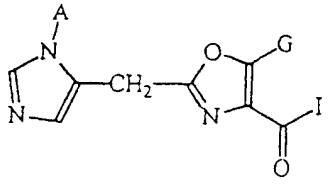
其中 R_2、B、C、D 和 X 如权利要求 1 中所定义；或者

(g) 将下式(11)表示的化合物于惰性溶剂中进行环化，



(11)

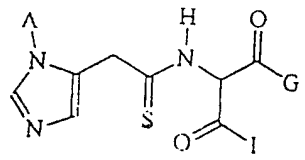
其中 A、G 和 I 如权利要求 1 中所定义，生成下式(1i)表示的化合物



(1i)

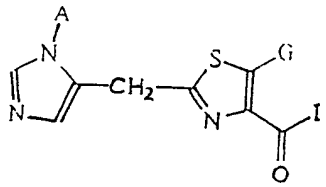
其中 A、G 和 I 如权利要求 1 中所定义；或者

(h) 将式(11)表示的化合物中的酰胺基团转化为硫代酰胺基团，生成下式(12)表示的化合物：



(12)

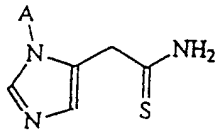
其中 A、G 和 I 如权利要求 1 中所定义，然后将所得化合物于惰性溶剂中进行环化，生成下式(1j)表示的化合物



(1j)

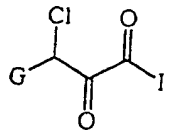
其中 A、G 和 I 如权利要求 1 中所定义；或者

(i) 将下式(13)表示的化合物：



(13)

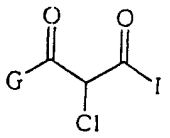
其中 A 如权利要求 1 中所定义，在溶剂中和下式(14a)表示的化合物反应：



(14a)

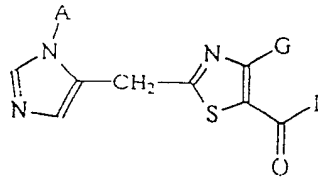
其中 G 和 I 如权利要求 1 中所定义，生成式(1j)表示的化合物；或者

(j) 将式(13)表示的化合物于溶剂中和下式(14b)表示的化合物反应：



(14b)

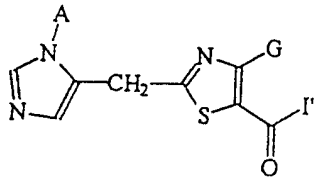
其中 G 和 I 如权利要求 1 中所定义，生成下式(1k)表示的化合物



(1k)

其中 A、G 和 I 如权利要求 1 中所定义；或者

(k) 在碱存在下，将下式(1*l*)表示的化合物水解：

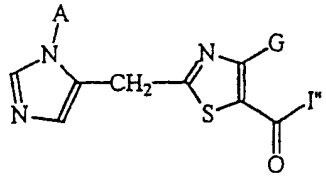


(1*l*)

其中 A 和 G 如权利要求 1 中所定义，I′表示低级烷氧基，然后再使所得产物在偶合剂存在下，于溶剂中和下式(15)表示的化合物反应：

I″H (15)

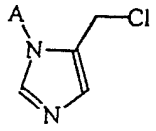
其中 I″与 I 等同，但不包括低级烷氧基，生成下式(1m)表示的化合物：



(1m)

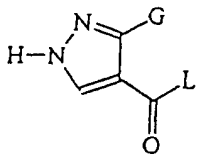
其中 A 和 G 如权利要求 1 中所定义，I″如上所定义；或者

(l) 在碱存在下，将下式(16)表示的化合物



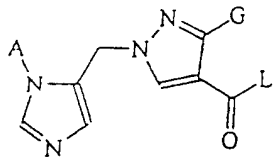
(16)

其中 A 如权利要求 1 中所定义，于溶剂中和下式(17)表示的化合物反应：



(17)

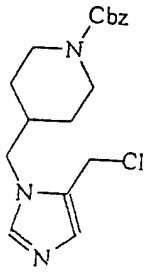
其中 G 和 L 如权利要求 1 中所定义，生成下式(1n)表示的化合物



(1n)

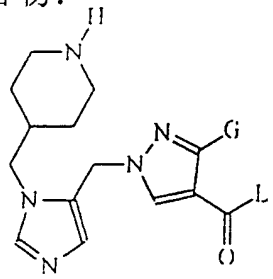
其中 A、G 和 L 如权利要求 1 中所定义；或者

(m) 在碱存在下于溶剂中，将下式(18)表示的化合物



(18)

其中 Cbz 表示苄氧羰基，和式(17)表示的化合物反应并进行脱保护，生成下式(1o)表示的化合物：

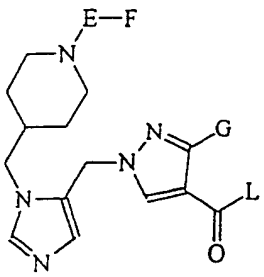


(1o)

其中 G 和 L 如权利要求 1 中所定义，然后使该化合物与下式(19)表示的化合物偶合：

T-E-F (19)

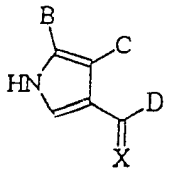
其中 E 和 F 如权利要求 1 中所定义，生成下式(1p)表示的化合物：



(1p)

其中 E、F、G 和 L 如权利要求 1 中所定义。

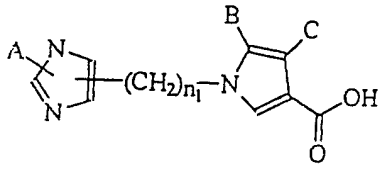
6.下式(3)表示的化合物：



(3)

其中 B、C、D 和 X 如权利要求 1 中所定义，条件是 C 不是氢。

7.下式(8)表示的化合物：



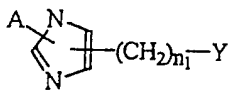
(8)

其中 n_1、A、B 和 C 如权利要求 1 中所定义。

8. 一种药物组合物，包括作为活性成分的、治疗有效量的如权利要求 1 所定义的式(1)化合物或其可药用盐或同分异构体，以及药学上可接受的载体。

9. 式(1)表示的咪唑衍生物或其可药用盐或其同分异构体在制备预防或治疗选自癌症、再狭窄、动脉粥样硬化和δ-肝炎病毒和相关病毒的感染的疾病的药物组合物中的应用，

[式 1]

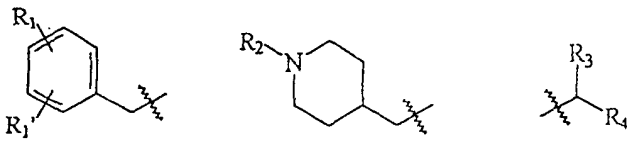


其中

n_1 表示 1-4 的整数；

A 表示氢、任选被 C_3-C_7 环烷基或 C_1-C_4 烷氧基取代的直链或支链

的 C_1-C_{10} 烷基，或者选自以下一组残基：



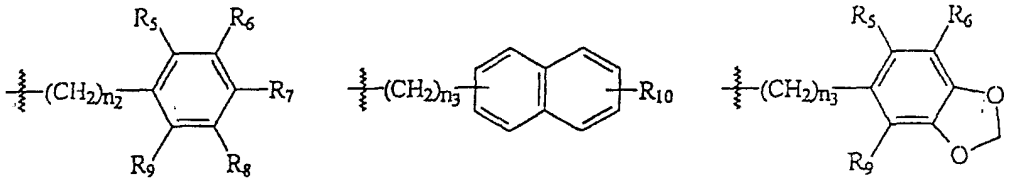
其中

R_1 和 R_1' 彼此独立地表示氢、卤素、氰基、C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基；

R_2 表示氢或 C_1-C_4 烷基；或者表示-E-F，其中 E 是-C(O)-，F 是氢；任选被苯基取代的 C_1-C_4 烷氧基；苄氧基；

R_3 表示氢、C_1-C_4 烷基；

R_4 选自以下一组残基：



其中

n_2 和 n_3 彼此独立地表示 0、1、2、3 或 4；

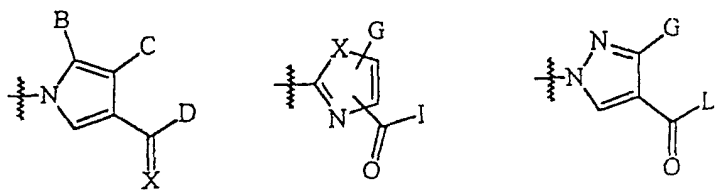
R_5 和 R_9 彼此独立地表示氢、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、羟基或卤素；

R_6 和 R_8 彼此独立地表示氢、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、氰基、羟基或卤素；

R_7 表示氢，C_1-C_4 烷基，C_1-C_4 烷氧基，羟基或卤素；

R_{10} 表示氢、C_1-C_4 烷基；

Y 选自以下一组残基：

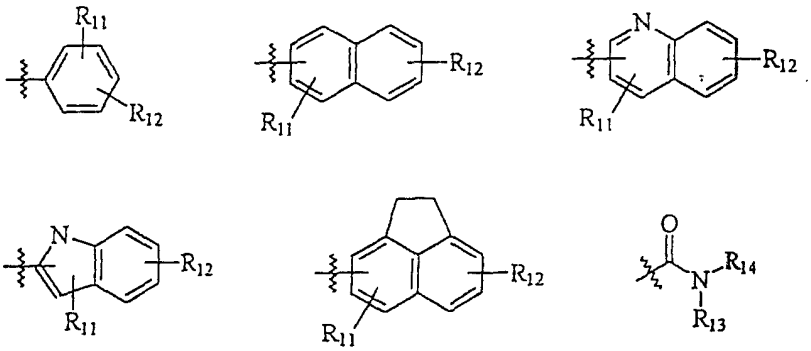


其中

X 表示 O 或 S；

B 表示氢或任选被羟基、C_1-C_4 烷氧基或苯基取代的 C_1-C_4 烷基；

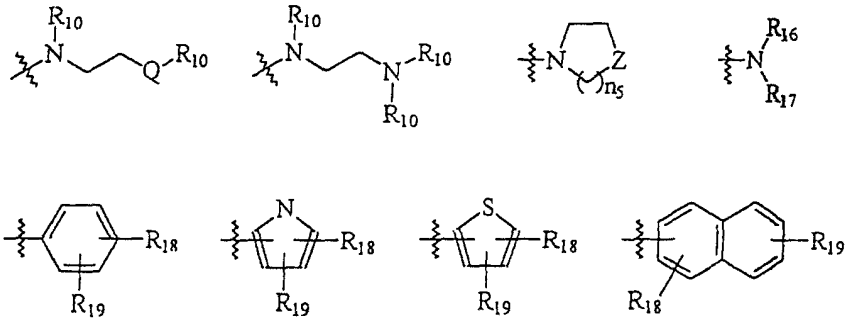
C 表示氢或任选被苯基取代的 C_1-C_4 烷基，或者选自以下一组残基：



其中

R_{11} 和 R_{12} 彼此独立地表示氢；

D 表示选自以下一组残基：



其中

R_{10} 定义如前所述；

Q 表示 O、S；

Z 表示 O、S、SO_2、C=O，或表示 CH-R_{20} 或 N-R_{20}，其中 R_{20} 是

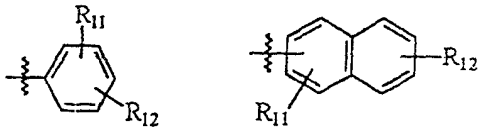
氢、C_1-C_4烷基或羟基；

n_5表示 1-3 的整数；

R_{16}和R_{17}彼此独立地表示氢，苯基，任选被苯基或氰基苯基取代的 C_1-C_4烷基；

R_{18}和R_{19}彼此独立地表示氢、卤素、羟基、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、苯基，或者表示带有苯基的氧基或被苯基取代的 C_1-C_4烷基；

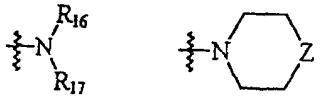
G 选自以下一组残基：



其中

R_{11}和R_{12}的定义如前所述；

I 表示 C_1-C_4烷氧基，或者选自以下一组残基：



其中

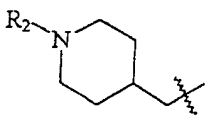
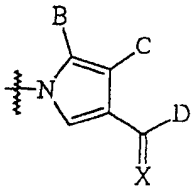
R_{16}、R_{17}和 Z 的定义如前所述；

L 选自以下一组残基：

其中

Q 和 Z 的定义如前所述；

其前提条件是：(1)当R_3是氢时，n_2不是 0，和

(2)当 A 是  时，Y 不是  。

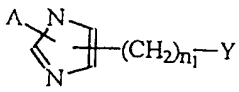
5

具有法尼基转移酶抑制活性的咪唑衍生物及其制备方法

技术领域

本发明涉及下式(1)表示的对法尼基转移酶具有抑制活性的新的咪唑衍生物或其可药用盐或异构体：

[式 1]



其中 A、n_1 和 Y 定义如下所描述。

本发明还涉及制备式(1)化合物的方法、制备式(1)化合物所用的中间体以及含有式(1)化合物作为活性成分的药物组合物。

背景技术

在细胞生长和分化相关的信号活动中，哺乳动物 Ras 蛋白具有分子开关的作用。ras 原致癌基因族由三个成员组成，N-、K-和 H-ras，它们编码 4 种高度同源的蛋白，即 189 个残基的 H、N-ras 蛋白和两种分别具有 188 个和 189 个残基的 K-ras-B 和 K-ras-4A 同型蛋白。这种开关机制的化学基础涉及蛋白介于键合鸟苷二磷酸(GDP)的非活性状态(关闭状态)与键合鸟苷三磷酸(GTP)的活性状态(打开状态)之间的循环(Bourne, H. R.;Sanders, D.A.;McCormick. F.; 《自然》, 1991, 349, 117)。生化和结构研究表明，位于 GTP 的磷酰基邻位的第 12、13、和 61 位残基上的点突变，致使鸟苷三磷酸的活性降低，这与人类的许多癌症有关，尤其是胰腺癌、泌尿膀胱癌、结肠癌等(Bos, J. L., Cancer Res., 1989, 49, 4682)。

合成的 Ras 蛋白作为胞质前体经过一系列翻译后的修饰，最终定位于质膜的胞质表面(Gibbs, J. B.,《细胞》1991, 65,1)，这一系列的生化修饰，通过改变荷电状态或空间结构，增加了疏水性，使得 Ras 蛋白更容易附着在细胞膜上。一系列中的第一步和必要的一步是在由法尼基蛋白转移酶(FTase)催化的反应中，将法尼基加载到 C-末端 CAAX 基元的半胱氨酸残基上(C，半胱氨酸；A 通常为脂族残基；X，任意的其它氨基酸)。缺少 C-末端半胱氨酸的 Ras 突变体在培养物中无法实现法尼基化、在原生质的定位和转化哺乳动物细胞，正说明这一修饰对于 Ras 功能是必要的(Hancock, J. F., Magee, A.I., Childs, J.E., Marshall, C.J.,《细胞》1989, 57, 1167)。后续的翻译后修饰、AAX 残基的裂解、法尼基化的半胱氨酸的羧甲基化以及 H-和 N-ras 蛋白中位于 CAAX 基元上游的半胱氨酸的棕榈酰化对于 Ras 膜缔合或细胞转化活性都不是必不可少的。令人感兴趣的是，K-ras-4B 与 H-和 N-ras 不同，代之以需要进行棕榈酰化的半胱氨酸的是，具有一个多赖氨酸的富集区(称作多元碱性域)，因而有利于法尼基化的 ras 蛋白结合到细胞膜的阴离子脂质层。FTase 是催化发生上述必要修饰的酶，因此，对于 Ras 致癌基因导致的癌症，FTase 抑制剂已经被建议用作抗癌剂(Buses, J.E.,等人，Chemistry & Biology, 1995, 2, 787)。近期确认的许多 FTase 抑制剂，对已转化的细胞和癌细胞中的 Ras 法尼基化、信号发送以及转化，无论在体外试验还是在动物模型中均显示出有效的和特异性的阻断作用(Kohl, N. E.等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994, 91, 9141; Kohl, N. E. 等人，Nature Medicine, 1995, 1, 792)。

但是，大多数抑制剂在性质上都涉及以 CAAX 基元作为 Ras 底物模拟物和天然肽模拟物(peptidic)或者含有巯基(US 专利，No.5141851; Kohl, N. E.等人，《科学》1993, 260, 1934；PCT/US95/12224, Graham 等人；Sebti, S. M.等人，J. Biol. Chem., 1995, 270, 26802；James, G. L. 等人，《科学》1993, 260, 1937; Bishop, W. R.等人，J. Biol. Chem., 1995, 270, 30611)。最近，已经报道了模拟 FTase 催化步骤的新型模拟肽抑制剂(Poulter, C. D.等人, J.Am. Chem. Soc., 1996, 118, 8761)，所设计抑

制剂的化学基础与反应机制相关，即，通过酶转移异戊二烯基(prenyl)的过程是亲电取代，反应在过渡状态需要(+)电荷。

但是，前面所描述的这些抑制剂对 Ras 蛋白，尤其是对 K-ras-4B 的致癌功能的抑制活性和选择性是有限的，而所述 K-ras-4B 非常普遍地存在于人类癌中。因此，需要新的具有有效抑制 K-ras 能力的抑制剂。

关于再狭窄和血管增生性疾病，体内试验已经表明，细胞 ras 的抑制作用能防止血管损伤后的平滑肌增生(Indolfi C.等人，Nature Med., 1995, 1(6), 541-545)。该报道明确支持法尼基转移酶抑制剂对这种疾病有作用，表现出对血管平滑肌累积和增生的抑制作用。

发明公开

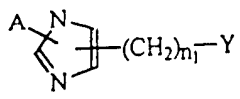
本发明人完成了具有仿 FTase 催化反应过渡态结构特征的化合物的开发研究，结果发现了本发明的咪唑衍生物能够有效地抑制这种酶。

因此，本发明的目的是提供能抑制 FTase 活性的式(1)所示咪唑衍生物、其制备方法和有效制备式(1)化合物的中间体。

本发明的另一个目的是提供含有式(1)化合物作为活性成分的药物组合物。

发明内容

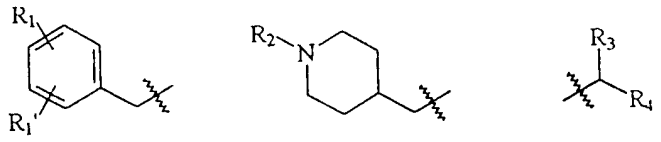
本发明的第一个目的是提供能抑制法尼基转移酶活性的式(1)表示的咪唑衍生物：

[式 1] 

其中

n_1 表示 1-4 的整数；

A 表示氢、任选被 C_3-C_7 环烷基或低级烷氧基取代的直链或支链的 C_1-C_{10} 烷基，或者选自以下一组残基：



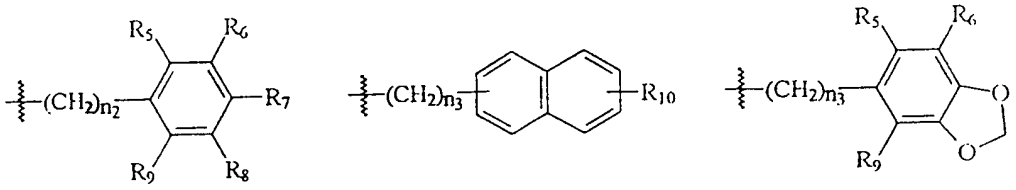
其中

R_1 和 R_1'彼此独立地表示氢、卤素、氰基、硝基、羧基、氨基甲酰基、氨基硫代甲酰基、低级烷氧基、苯氧基、苯基、苄氧基或任选被 C_3-C_6 环烷基取代的低级烷基；

R_2 表示氢或低级烷基，或者表示-E-F (其中 E 是-CH_2-、-C(O)-或 $S(O)_2$-，F 是氢)，任选被苯氧基或联苯基取代的低级烷基，任选被芳基取代的低级烷氧基，苯基，苄基，苄氧基，或是任选被低级烷基、苄基或 C_5-C_6 环烷基取代的氨基；

R_3 表示氢、低级烷基或苯基；

R_4 选自以下一组残基：



其中

n_2 和 n_3 彼此独立地表示 0、1、2、3 或 4；

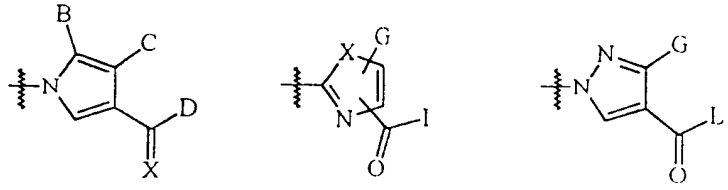
R_5 和 R_9 彼此独立地表示氢、低级烷基、低级烷氧基、苯氧基、苯基、羟基或卤素；

R_6 和 R_8 彼此独立地表示氢、低级烷基、低级烷氧基、苯氧基、苯基、氰基、羟基或卤素；

R_7 表示氢，任选被 C_3-C_6 环烷基取代的低级烷基，低级烷氧基，羟基，C_3-C_6 环烷基，二(低级烷基)氨基，苯基，苯氧基或卤素；

R_{10}表示氢、低级烷基或低级烷氧基；

Y 选自以下一组残基：

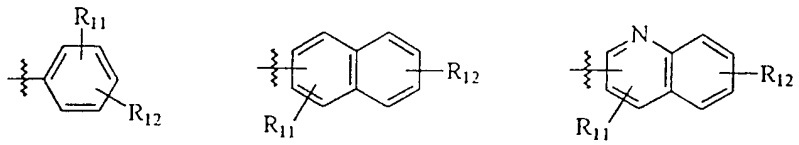


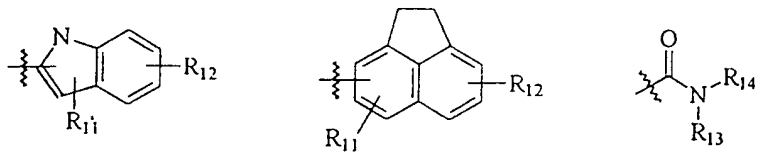
其中

X 表示 O 或 S；

B 表示氢或任选被羟基、巯基、低级烷氧基、低级烷硫基或芳基取代的低级烷基；

C 表示氢或任选被芳基取代的低级烷基，或者选自以下一组残基：



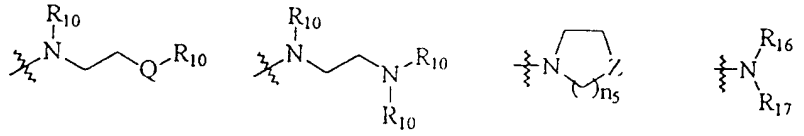


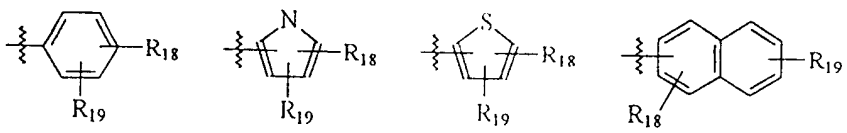
其中

R_{11}和R_{12}彼此独立地表示氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、氰基、羧基、氨基甲酰基、氨基硫代甲酰基、羟基、苯基或苯氧基；

R_{13}和R_{14}彼此独立地表示氢、低级烷基、芳基或-(CH$_2$)n_4-X-R_{15}，其中 X 定义如前所述，n_4是 2-4 的整数，R_{15}是低级烷基；

D 表示氨基酸残基或氨基酸残基的低级烷基酯，或者选自以下一组残基：





其中

R_{10}定义如前所述；

Q 表示 O、S、S=O 或 SO_2；

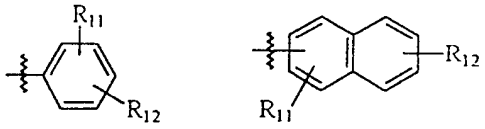
Z 表示 O、S、S=O、SO_2、C=O 或 C=S，或表示 CH-R_{20} 或 N-R_{20}(其中 R_{20}是氢、低级烷基或羟基)；

n_5表示 1-3 的整数；

R_{16}和 R_{17}彼此独立地表示氢，芳基，任选被芳基或氰基芳基取代的低级烷基，或-(CH$_2$)n_4-Q-R_{10}，其中 n_4、Q 和 R_{10}的定义如前所述；

R_{18}和 R_{19}彼此独立地表示氢、卤素、羟基、氰基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基、羧基、氨基甲酰基、氨基硫代甲酰基、烷基磺酰基、烷硫基烷基、烷硫基烷氧基、芳基，或者带有芳基的氧基、硫基、磺酰基，或被芳基取代的低级烷基；

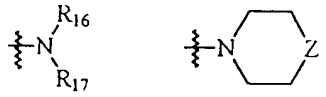
G 选自以下一组残基：



其中

R_{11}和 R_{12}的定义如前所述；

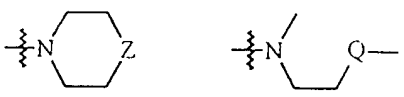
I 表示低级烷氧基，或者选自以下一组残基：



其中

R_{16}、R_{17}和 Z 的定义如前所述；

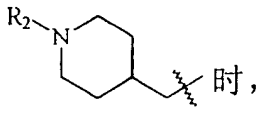
L 选自以下一组残基：

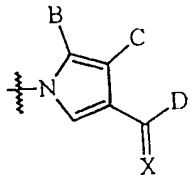


其中

Q 和 Z 的定义如前所述；

其前提条件是：(1)当 R_3 是氢时，n_2 不是 0，和

(2)当 A 是  时，

Y 不是  ；

或者该化合物药学上可接受的盐或异构体。

更具体地讲，本发明化合物所具有的结构显著不同于已知的法尼基转移酶抑制剂，而且它不包括巯基基团。

在式(1)化合物的取代基定义中，术语“低级烷基”是指具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基，包括甲基、乙基、异丙基、异丁基和叔丁基。

取决于取代基的情况，本发明式(1)化合物可以含有不对称碳原子，因而它可以以 R 或 S 异构体、外消旋体或它们的混合物形式存在，因此本发明还包括所有这些立体异构体和它们的混合物。

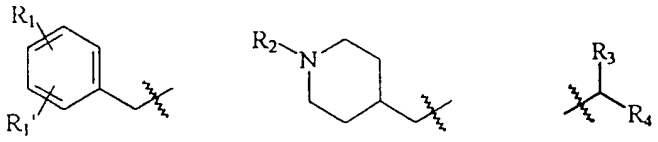
还有，本发明式(1)化合物可以形成药学上可接受的盐，这些盐包括(1)无毒性的酸加成盐，含有药学上可接受的阴离子，例如，无机酸盐，如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢溴酸、氢碘酸盐等等；有机羧酸盐，如酒石酸、甲酸、柠檬酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、葡萄糖酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、马来酸、天冬氨酸盐等等；或磺酸盐如甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸盐等等；(2)碱加成盐，例如，吡啶盐或氨盐；以及(3)金属加成盐，例如，碱金属盐或碱土金属盐如

锂盐。此外本发明还包括式(1)化合物的溶剂化物，如其醇化物或水合物，它们可以按照常规的转化方法制备。

本发明的式(1)化合物中，优选的化合物包括那些，其中：

n_1 表示 1-3 的整数；

A 表示氢、任选被 C_3-C_7 环烷基或低级烷氧基取代的直链或支链的 C_1-C_{10} 烷基，或者选自以下一组残基：



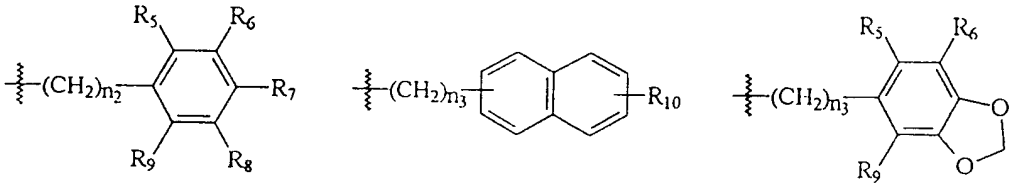
其中

R_1 和 R_1'彼此独立地表示氢、卤素、氰基、硝基、羧基、氨基甲酰基、氨基硫代甲酰基、低级烷氧基、苯氧基、苯基、苄氧基或任选被 C_3-C_6 环烷基取代的低级烷基；

R_2 表示氢或低级烷基，或者表示-E-F (其中 E 是-CH_2-、-C(O)-或-$S(O)_2$-，F 是氢)，任选被苯氧基或联苯基取代的低级烷基，任选被芳基取代的低级烷氧基，苯基，苄基，苄氧基，或是任选被低级烷基、苄基或 C_5-C_6 环烷基取代的氨基；

R_3 表示氢或低级烷基；

R_4 选自以下一组残基：



其中

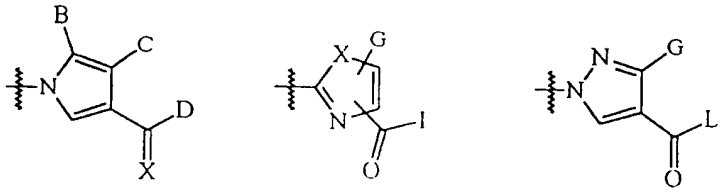
n_2 和 n_3 彼此独立地表示 0、1、2、3 或 4；

R_5、R_6、R_8 和 R_9 彼此独立地表示氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基或卤素；

R_7 表示氢，任选被 C_3-C_6 环烷基取代的低级烷基，低级烷氧基，羟基，C_3-C_6 环烷基或卤素；

R_{10}表示氢、甲基或甲氧基；

Y 选自以下一组残基：

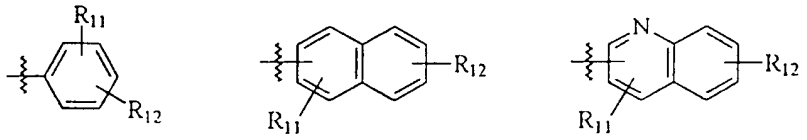


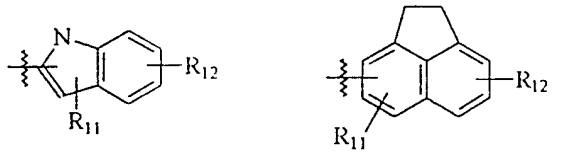
其中

X 表示 O 或 S；

B 表示氢或任选被低级烷氧基或芳基取代的低级烷基；

C 表示氢或任选被芳基取代的低级烷基，或者选自以下一组残基：



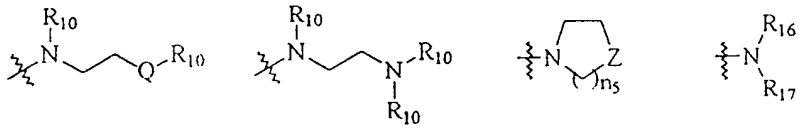


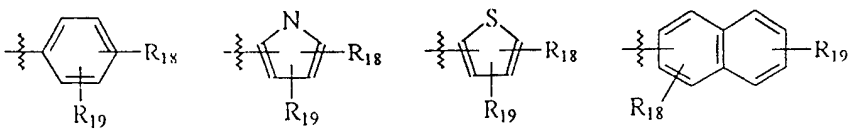
其中

R_{11}和R_{12}彼此独立地表示氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、氰基、氨基甲酰基、苯基或苯氧基；

R_{13}和R_{14}彼此独立地表示氢、低级烷基、芳基或-$(CH_2)n_4$-X-R_{15}，其中 X 定义如前所述，n_4是 2，R_{15}是低级烷基；

D 表示氨基酸残基或氨基酸残基的低级烷基酯，或者选自以下一组残基：





其中

R_{10}定义如前所述；

Q 表示 O、S、S=O 或 SO_2；

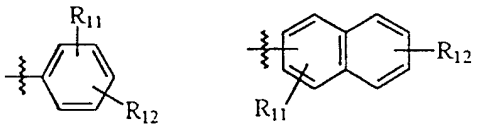
Z 表示 O、S、S=O、SO_2 或 C=O，或表示 CH-R_{20} 或 N-R_{20}(其中 R_{20} 是氢、低级烷基或羟基)；

n_5表示 1-3 的整数；

R_{16}和 R_{17}彼此独立地表示氢，芳基，任选被芳基或氰基芳基取代的低级烷基，或-(CH$_2$)n_4-Q-R_{10}，其中 n_4、Q 和 R_{10}的定义如前所述；

R_{18}和 R_{19}彼此独立地表示氢、卤素、羟基、氰基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基、羧基、氨基甲酰基、氨基硫代甲酰基、烷基磺酰基、烷硫基烷基、烷硫基烷氧基、芳基，或者带有芳基的氧基、硫基、磺酰基，或被芳基取代的低级烷基；

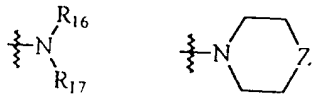
G 选自以下一组残基：



其中

R_{11}和 R_{12}的定义如前所述；

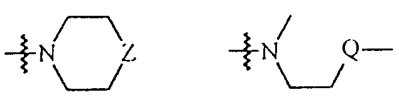
I 表示低级烷氧基，或者选自以下一组残基：



其中

R_{16}、R_{17}和 Z 的定义如前所述；

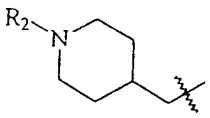
L 选自以下一组残基：

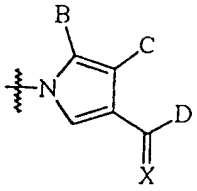


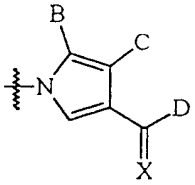
其中

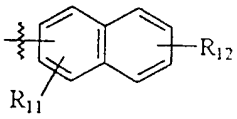
Q 和 Z 定义如前所述；

其前提条件是：(1)当 R_3 是氢时，n_2 不是 0，和

(2)当 A 是  时，

Y 不是  。

特别优选的化合物包括那些，其中 Y 表示 

和 C 表示  。

本发明式(1)化合物的有代表性的例子列于下面的表 1 中。

表 1-1

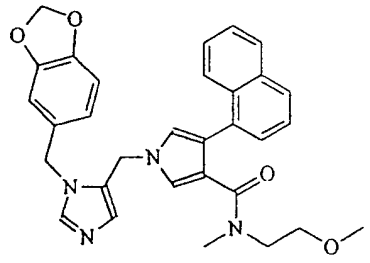
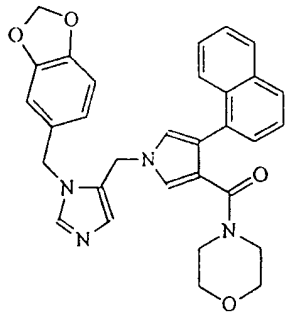
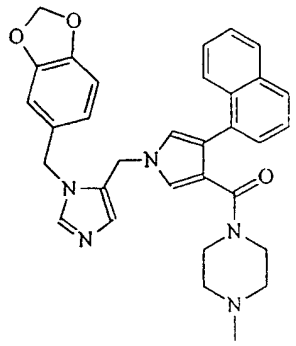
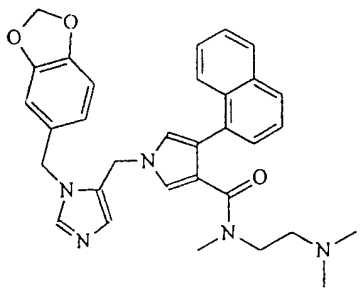
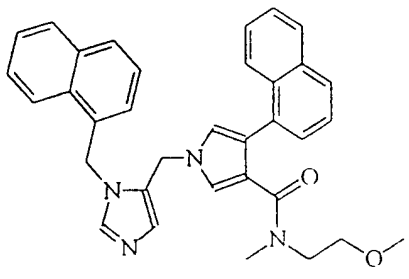
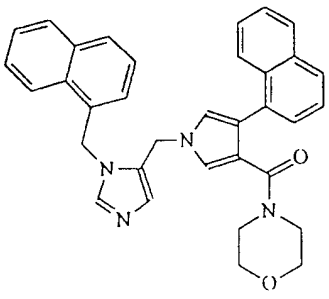
化合物编号	结 构	化合物编号	结 构
1		2	
3		4	
5		6	

表 1-2

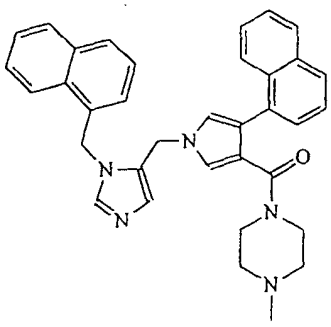
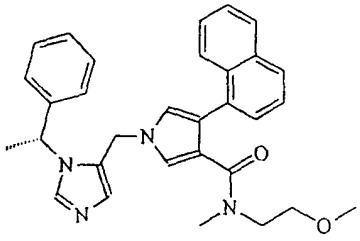
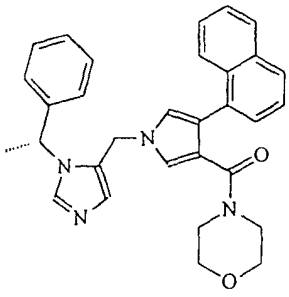
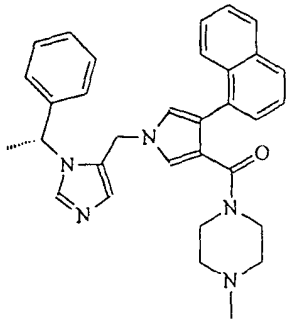
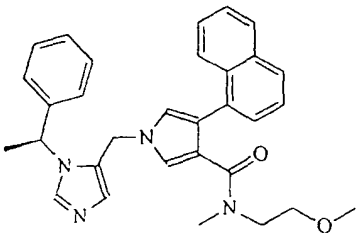
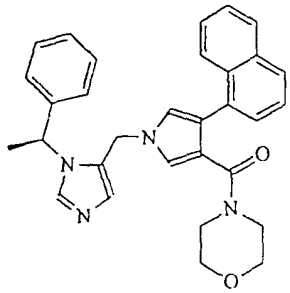
化合物编号	结 构	化合物编号	结 构
7		8	
9		10	
11		12	

表 1-3

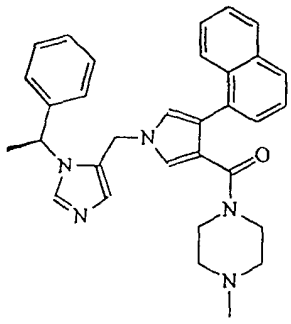
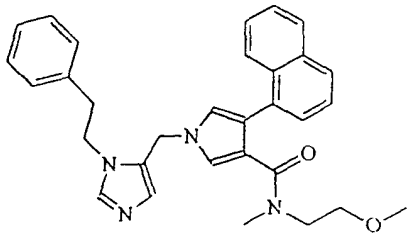
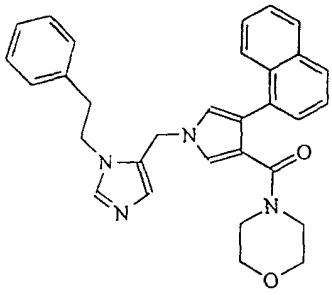
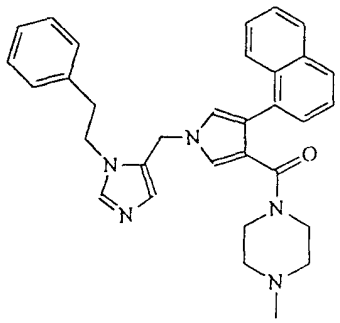
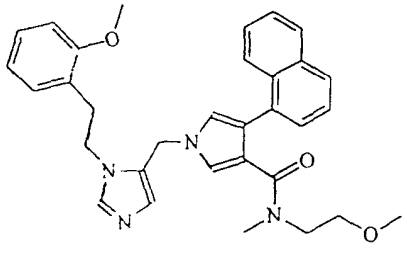
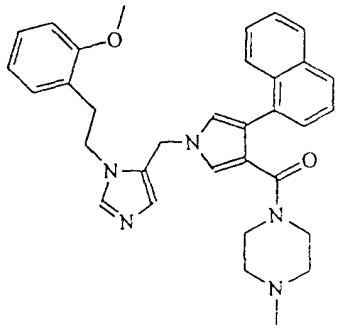
化合物编号	结 构	化合物编号	结 构
13		14	
15		16	
17		18	

表 1-4

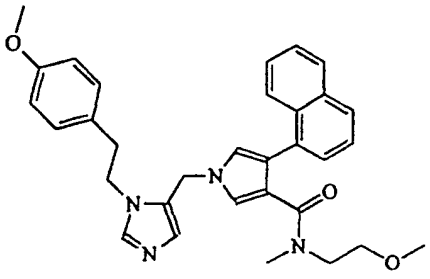
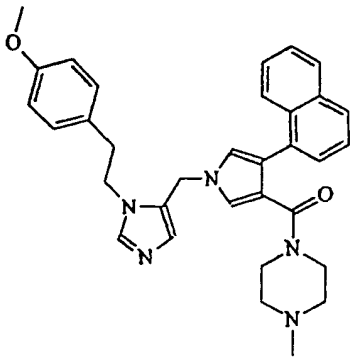
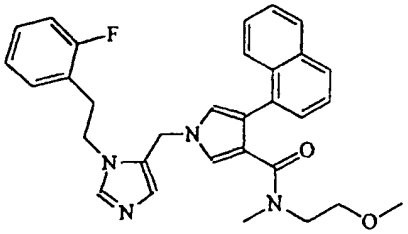
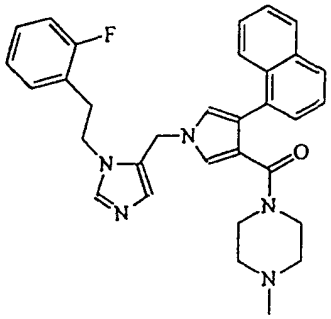
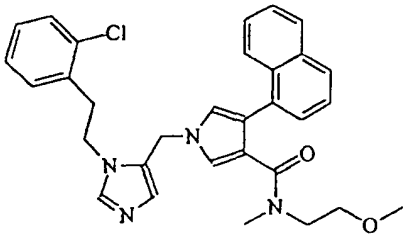
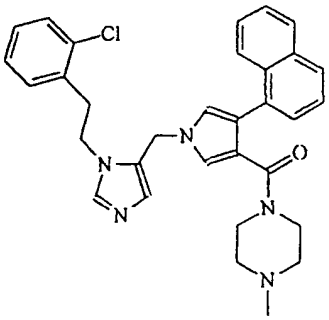
化合物编号	结构	化合物编号	结构
19		20	
21		22	
23		24	

表 1-5

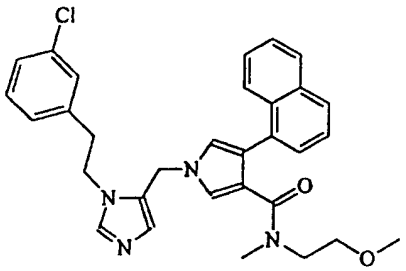
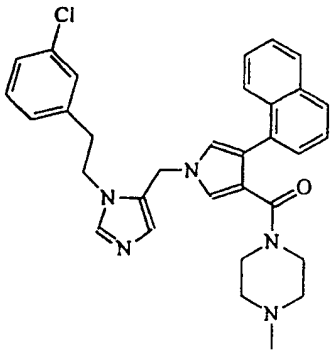
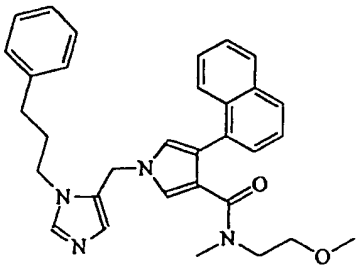
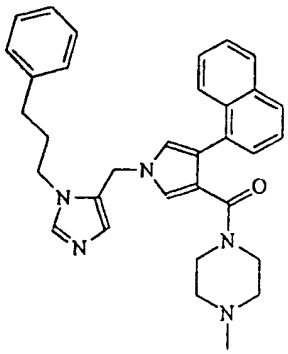
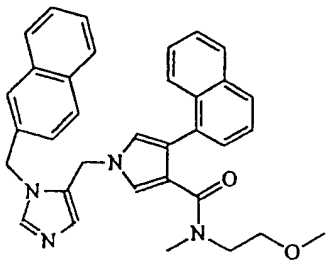
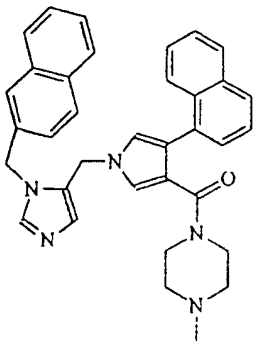
化合物编号	结构	化合物编号	结构
25		26	
27		28	
29		30	

表 1-6

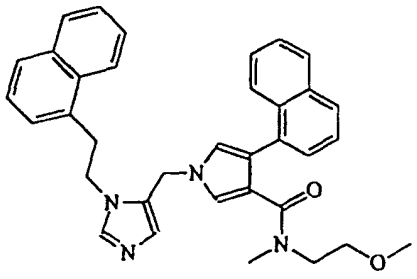
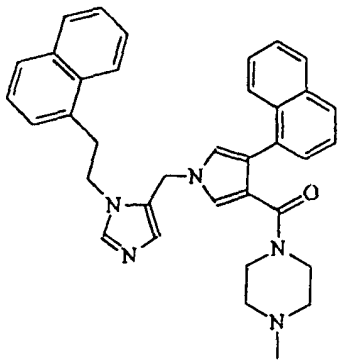
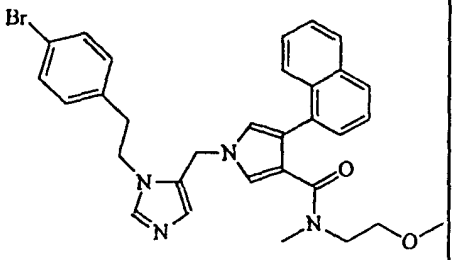
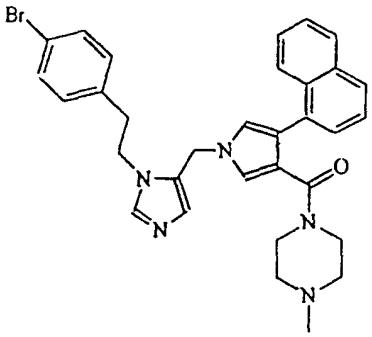
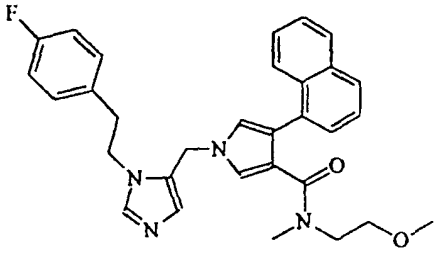
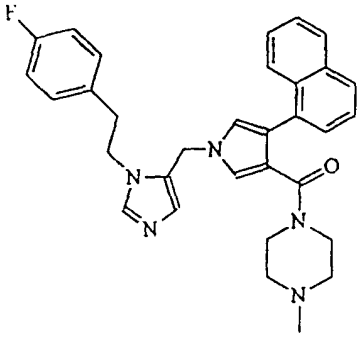
化合物编号	结构	化合物编号	结构
31		32	
33		34	
35		36	

表 1-7

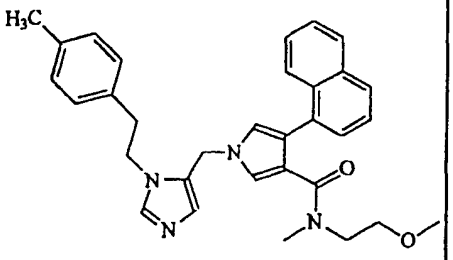
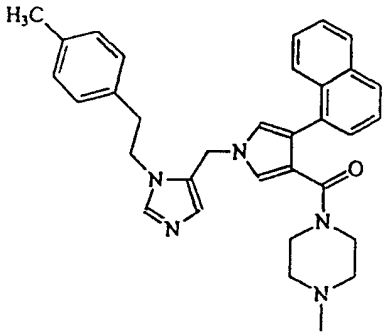
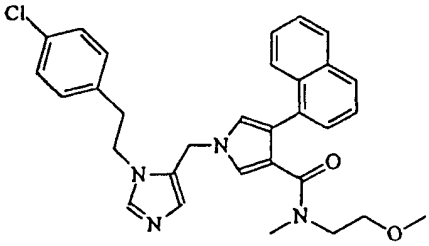
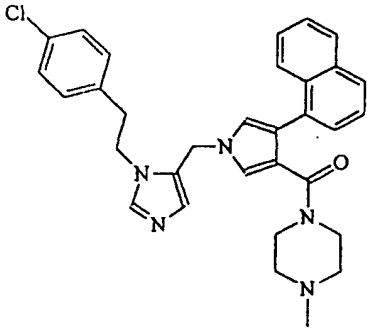
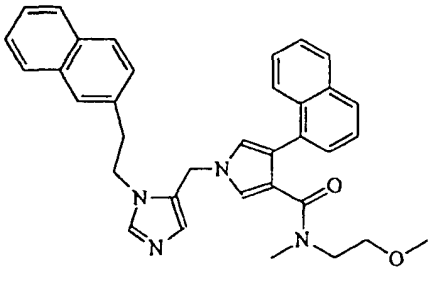
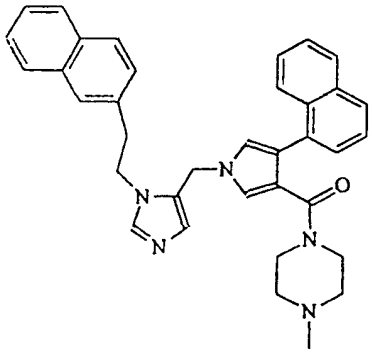
化合物编号	结构	化合物编号	结构
37		38	
39		40	
41		42	

表 1-8

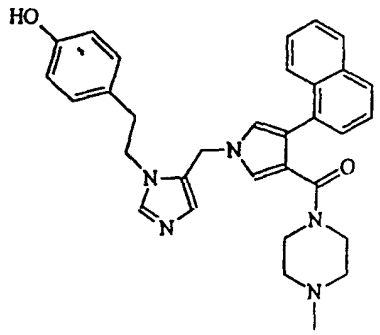
化合物编号	结构
43	

表 1-9

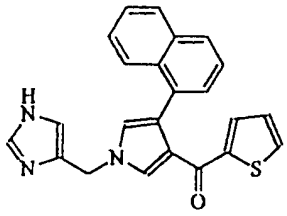
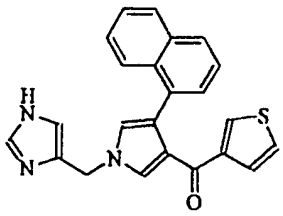
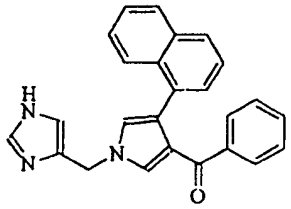
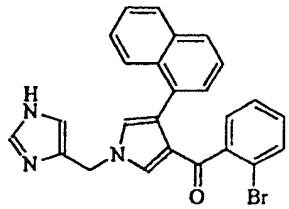
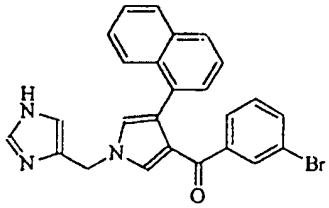
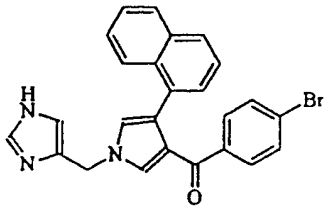
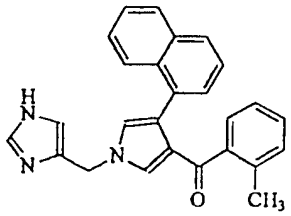
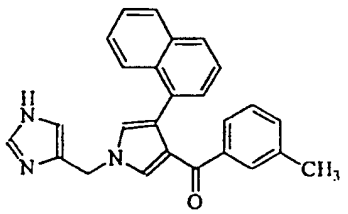
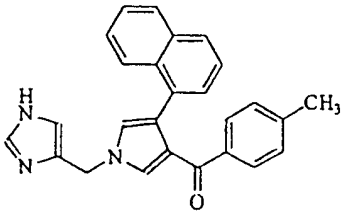
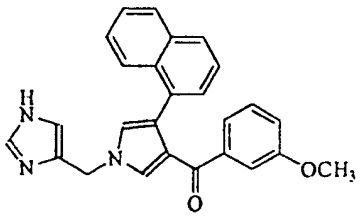
化合物编号	结构	化合物编号	结构
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	

表 1-10

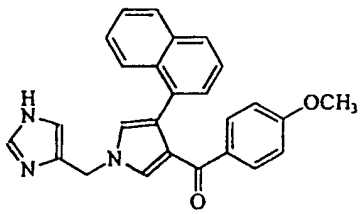
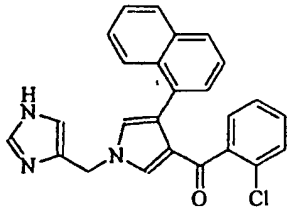
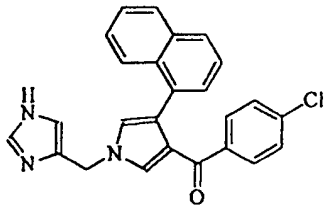
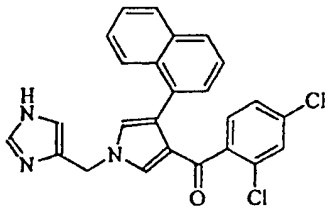
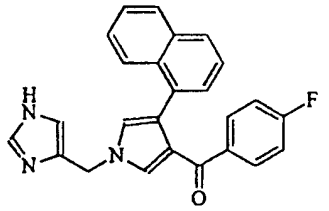
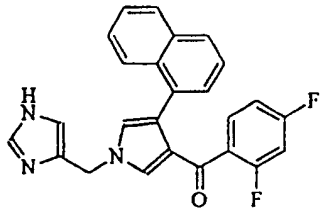
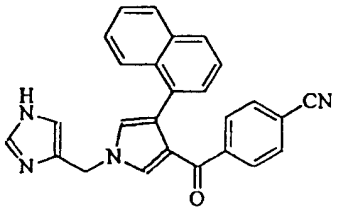
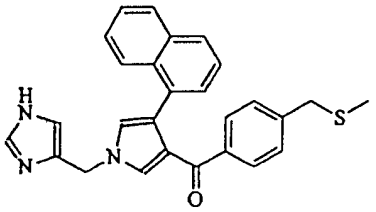
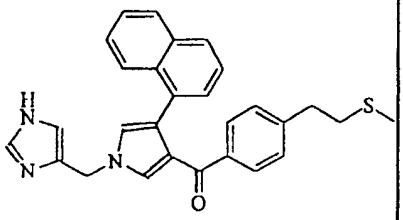
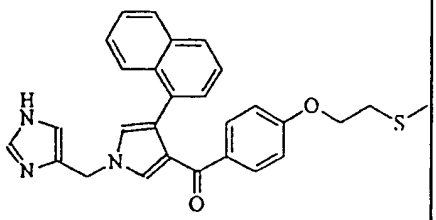
化合物编号	结构	化合物编号	结构
54		55	
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	

表 1-11

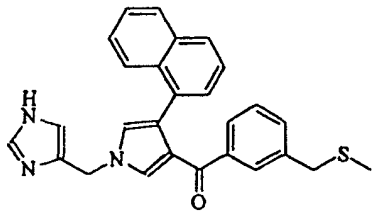
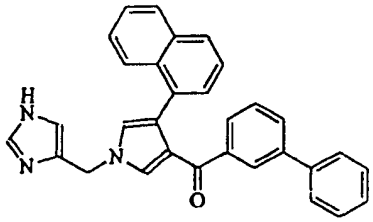
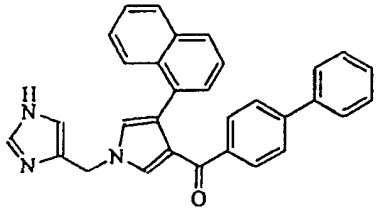
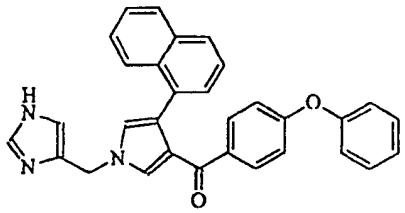
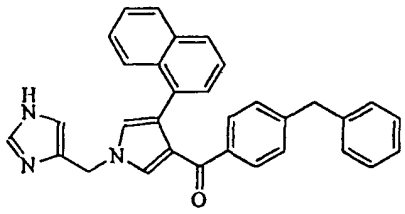
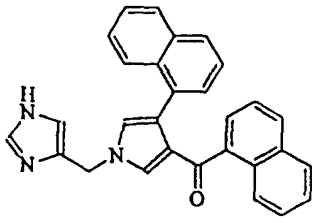
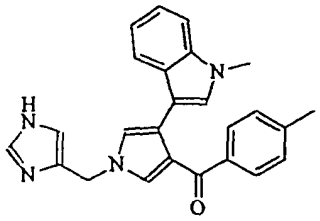
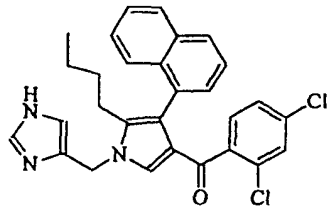
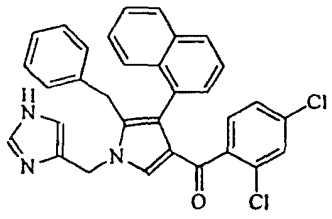
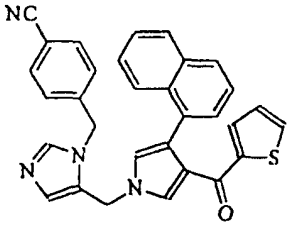
化合物编号	结构	化合物编号	结构
64		65	
66		67	
68		69	
70		71	
72		73	

表 1-12

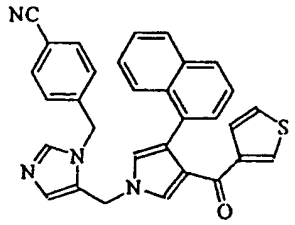
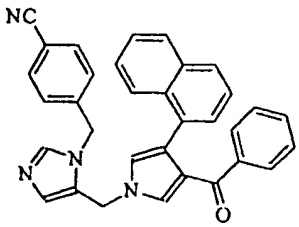
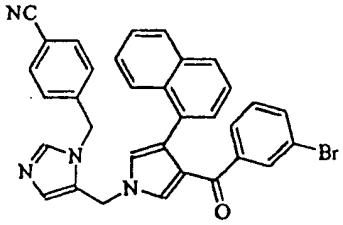
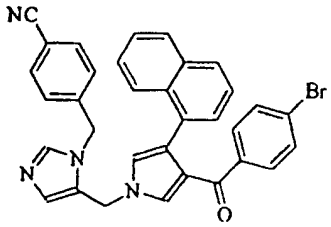
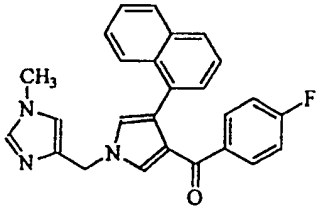
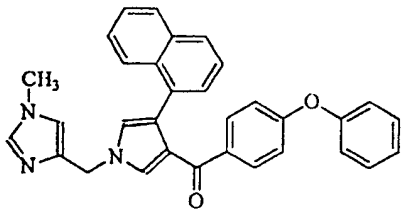
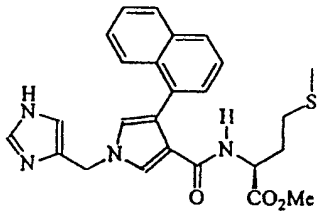
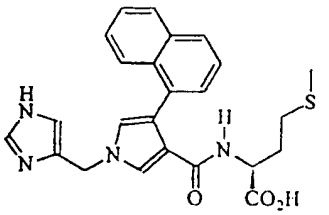
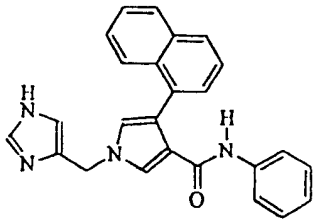
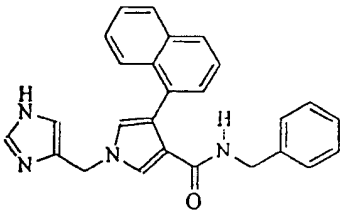
化合物编号	结构	化合物编号	结构
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	

表 1-13

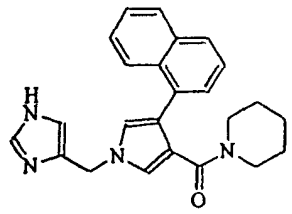
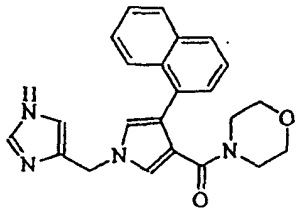
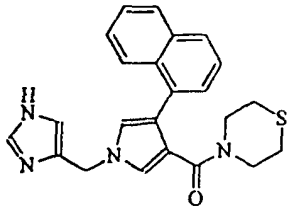
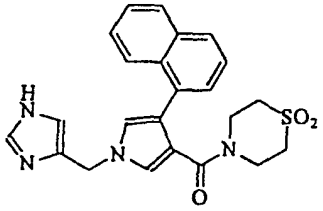
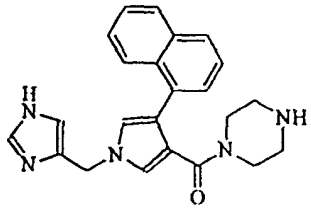
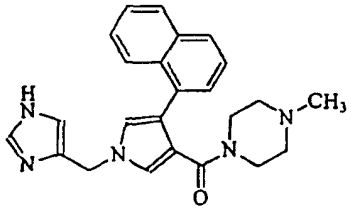
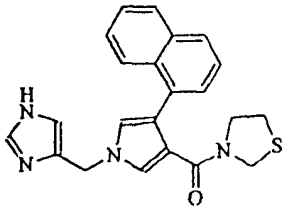
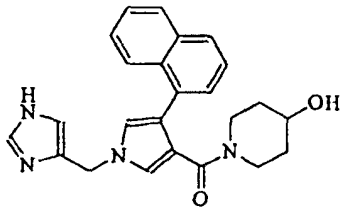
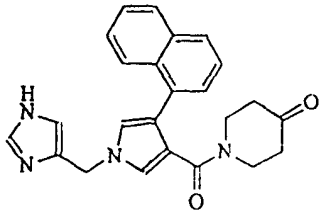
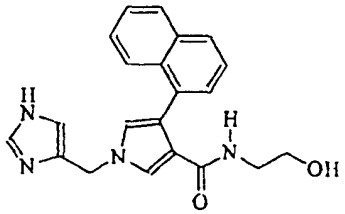
化合物编号	结构	化合物编号	结构
84		85	
86		87	
88		89	
90		91	
92		93	

表 1-14

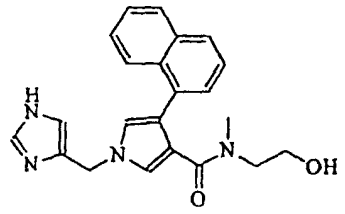
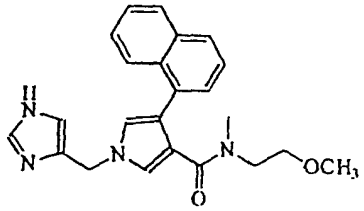
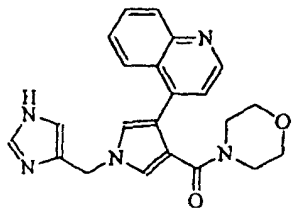
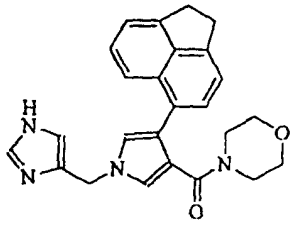
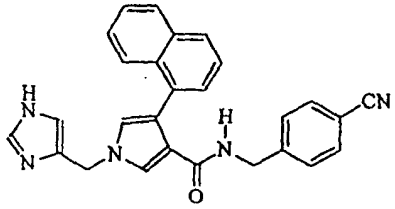
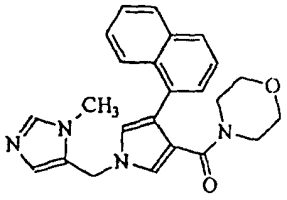
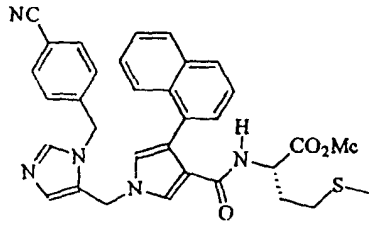
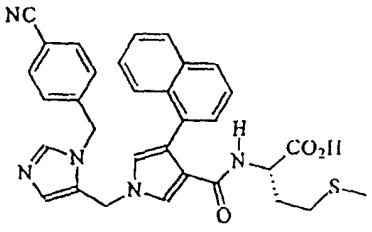
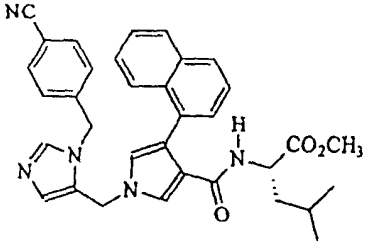
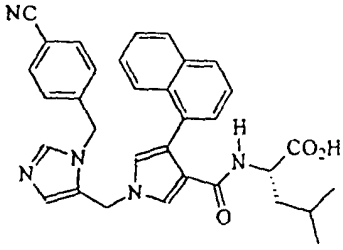
化合物编号	结构	化合物编号	结构
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	
102		103	

表 1-15

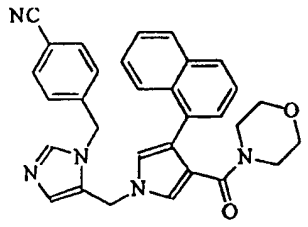
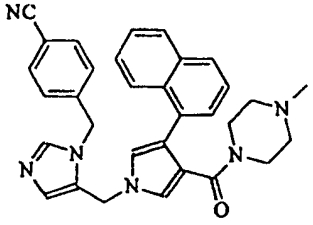
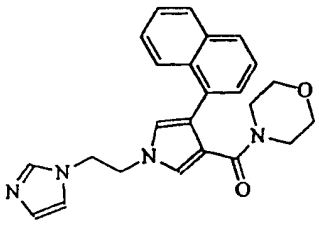
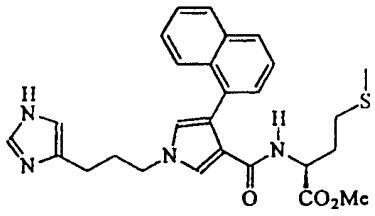
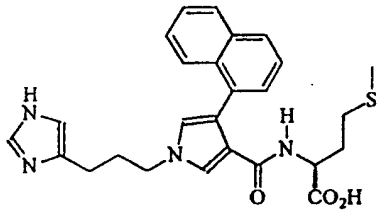
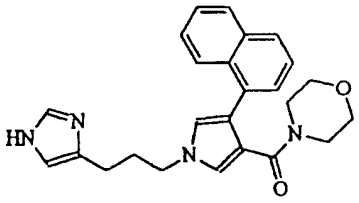
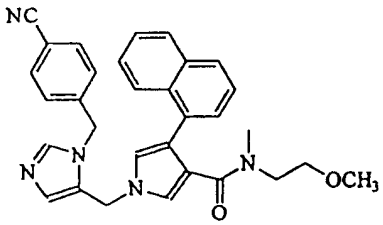
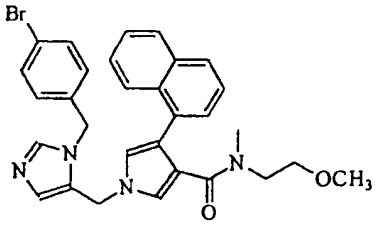
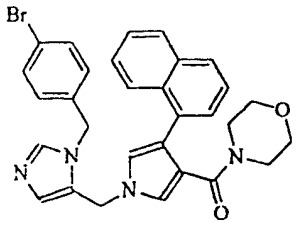
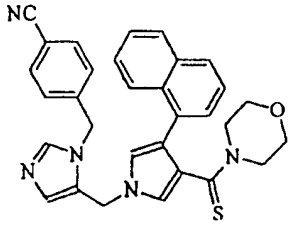
化合物编号	结构	化合物编号	结构
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	

表 1-16

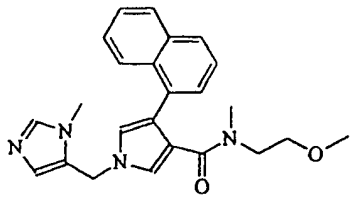
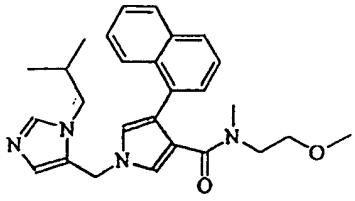
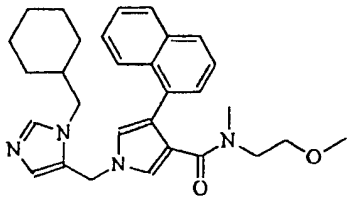
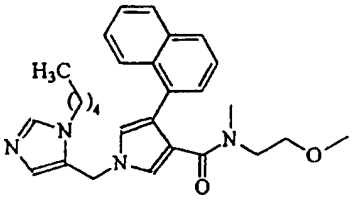
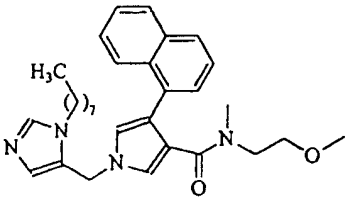
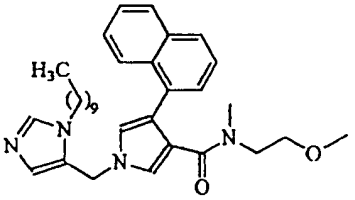
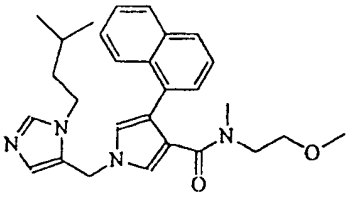
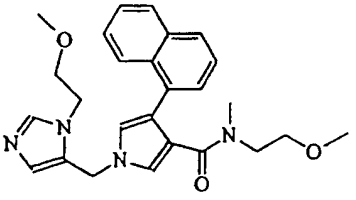
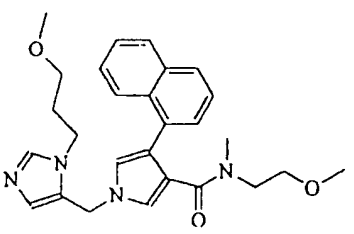
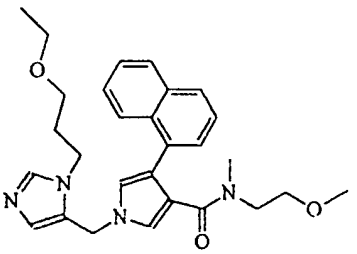
化合物编号	结构	化合物编号	结构
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	

表 1-17

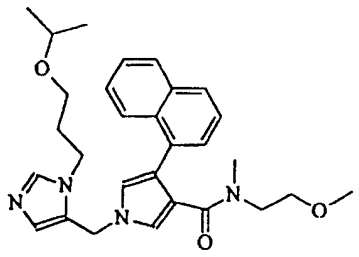
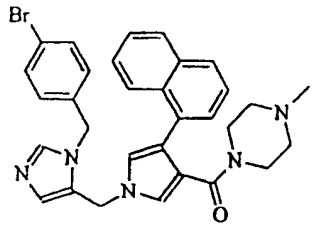
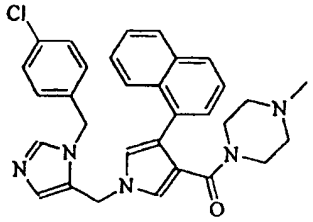
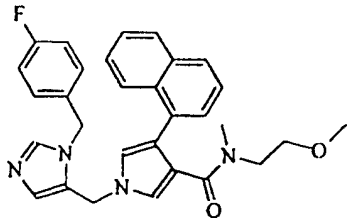
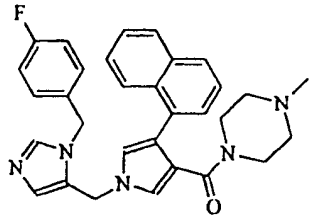
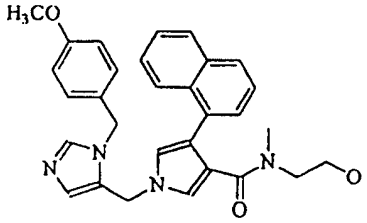
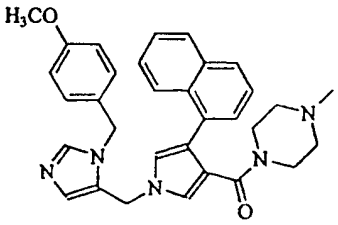
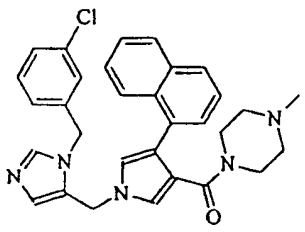
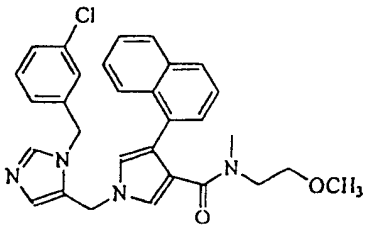
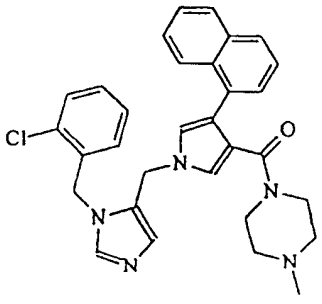
化合物编号	结构	化合物编号	结构
124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	

表 1-18

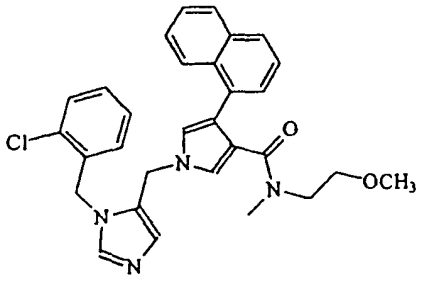
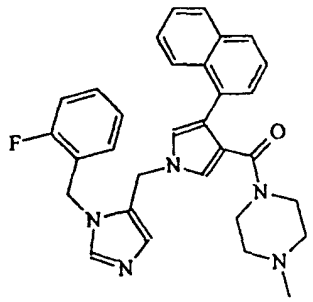
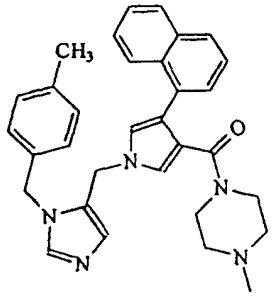
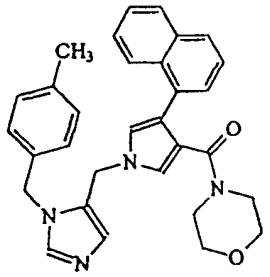
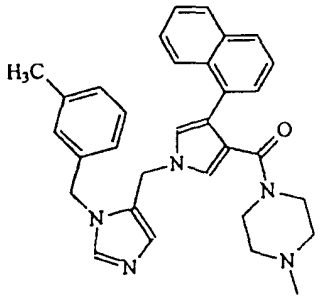
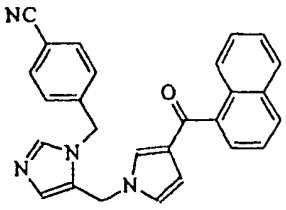
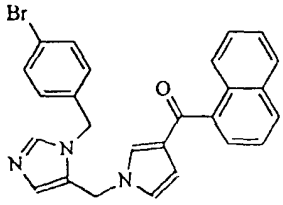
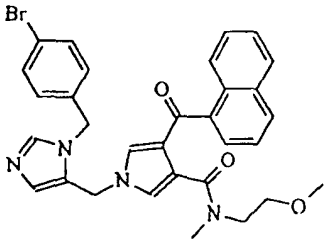
化合物编号	结构	化合物编号	结构
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	

表 1-19

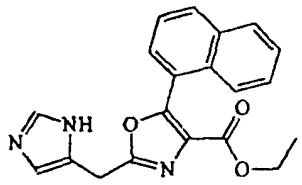
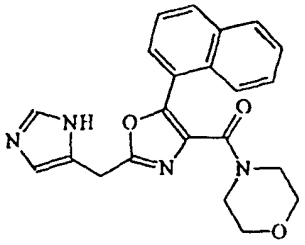
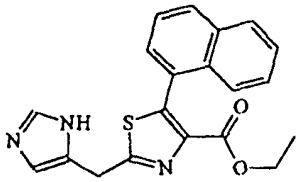
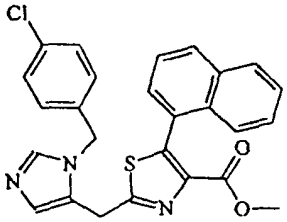
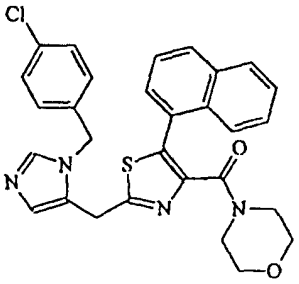
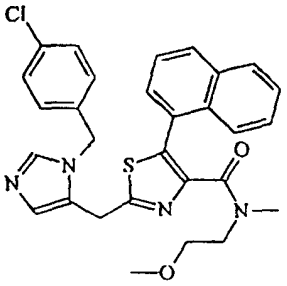
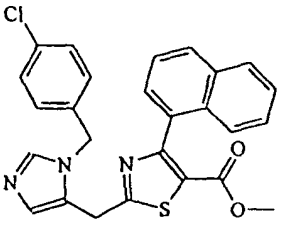
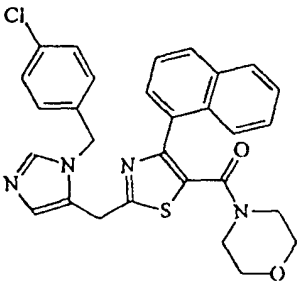
化合物编号	结构	化合物编号	结构
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	

表 1-20

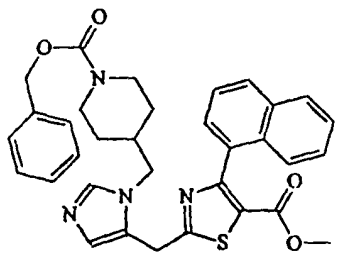
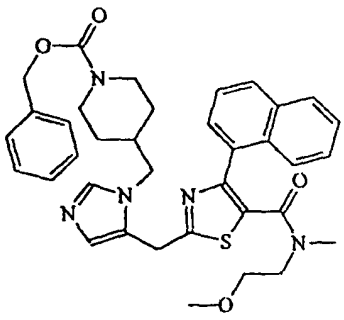
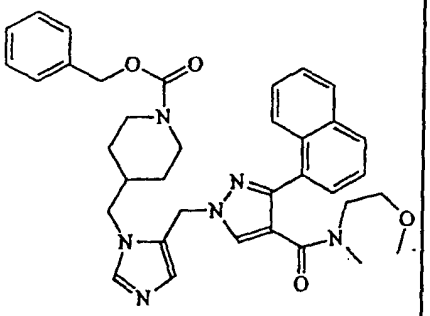
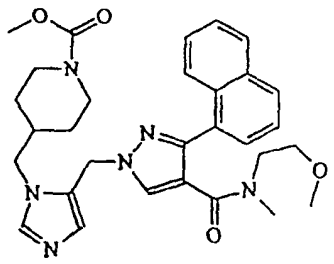
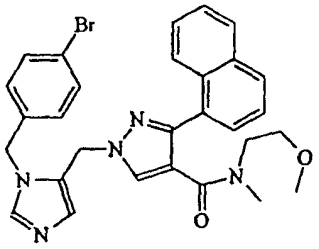
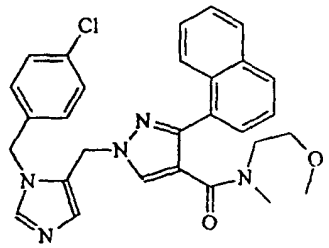
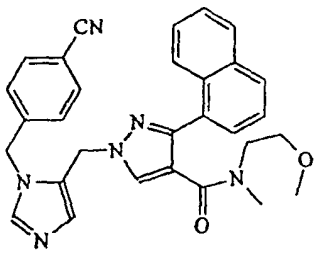
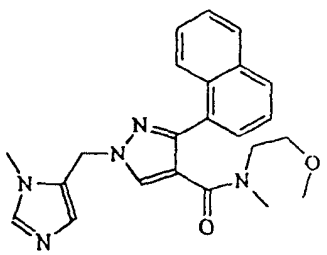
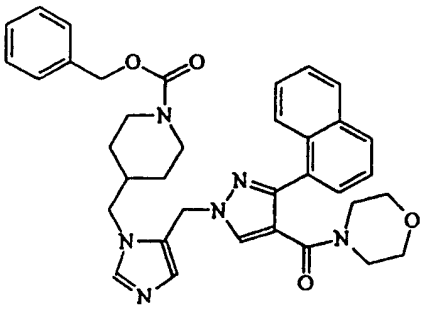
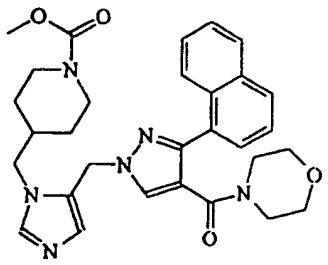
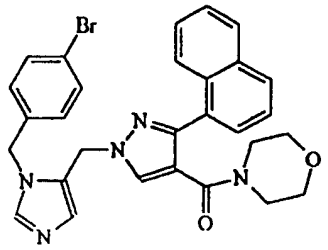
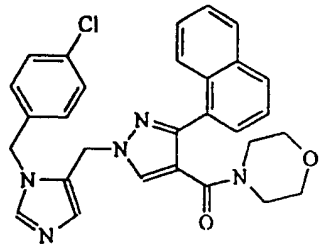
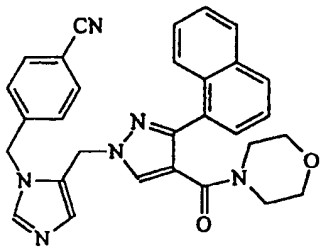
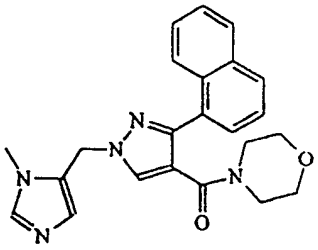
化合物编号	结构	化合物编号	结构
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	

表 1-21

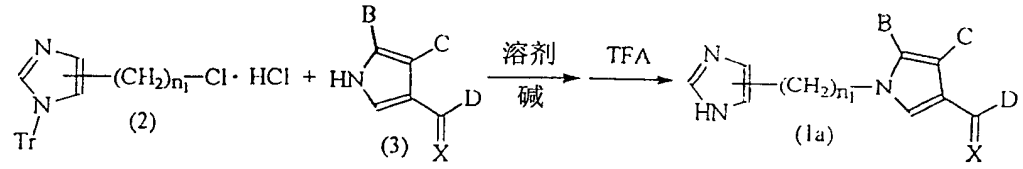
化合物编号	结构	化合物编号	结构
158		159	
160		161	
162		163	

本发明的另一个目的是提供如上定义的式(1)所示咪唑衍生物的制备方法。

根据本发明，式(1)所示咪唑衍生物可以通过其特征如下的方法制备：

(a) 在碱存在下，将下式(2)表示的化合物于溶剂中和下式(3)表示的化合物反应，然后在三氟乙酸(TFA)存在下，除去所得产物中的三苯甲基，得到下式(1a)表示的化合物

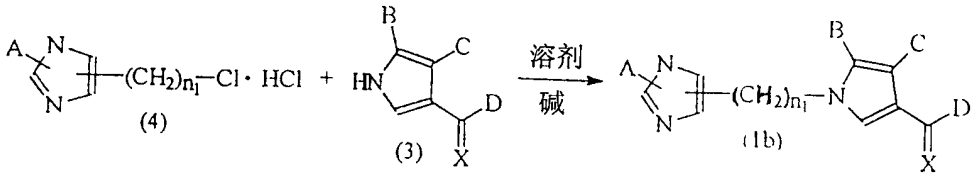
反应线路 1



；或者

(b) 在碱存在下，将下式(4)表示的化合物于溶剂中和式(3)表示的化合物反应，得到下式(1b)表示的化合物

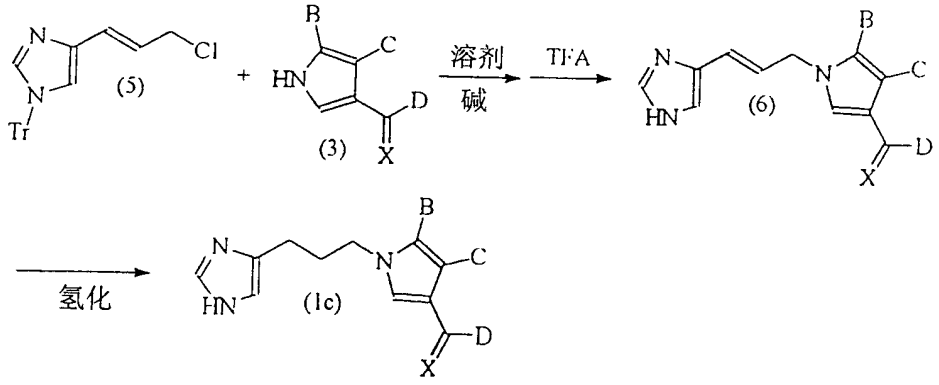
反应线路 2



；或者

(c) 在碱存在下，将下式(5)表示的化合物于溶剂中和式(3)表示的化合物反应，然后在三氟乙酸(TFA)存在下，除去所得产物中的三苯甲基，得到下式(6)表示的化合物，再进行氢化反应生成下式(1c)表示的化合物

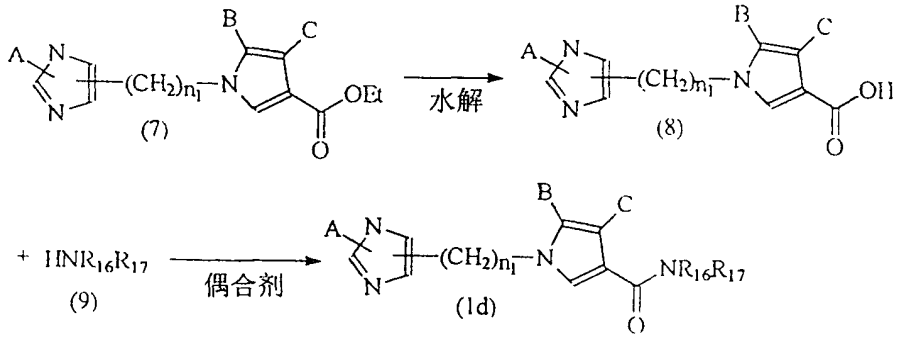
反应线路 3



；或者

(d) 将下式(7)表示的化合物水解生成下式(8)表示的化合物，再使该化合物在偶合剂的存在下，与下式(9)表示的化合物反应生成下式(1d)表示的化合物

反应线路 4



；或者

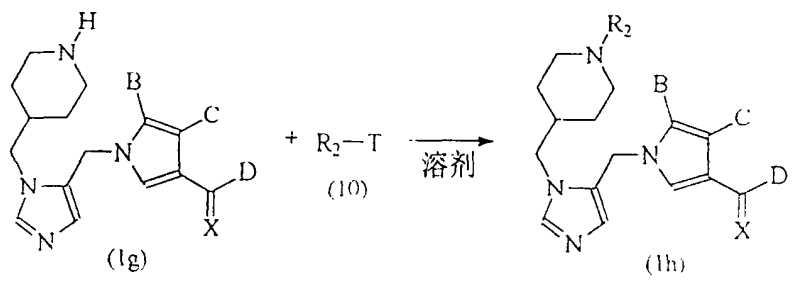
(e) 在硫化试剂存在下，将式(1e)所示化合物中的羰基转化为硫羰基，生成下式(1f)表示的化合物

反应线路 5

；或者

(f) 将下式(1g)表示的化合物于溶剂中与下式(10)表示的化合物偶合，生成下式(1h)表示的化合物

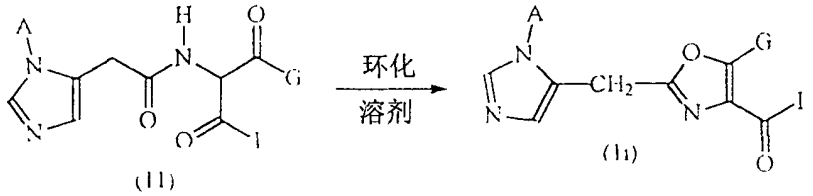
反应线路 6



；或者

(g) 将下式(1*l*)表示的化合物于惰性溶剂中进行环化，生成下式(1i)表示的化合物

反应线路 7

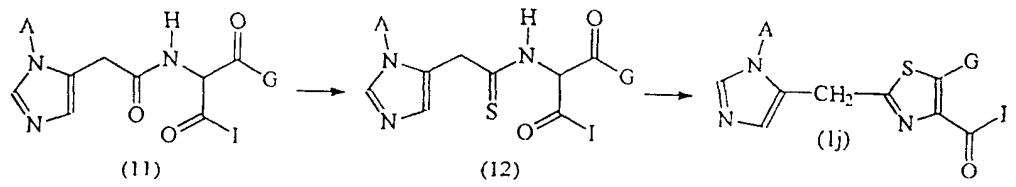


(11) (1i)

；或者

(h) 将式(11)化合物中的酰胺基团转化为硫代酰胺基团，生成下式(12)表示的化合物，然后再使该化合物于惰性溶剂中进行环化，生成下式(1j)表示的化合物

反应线路 8

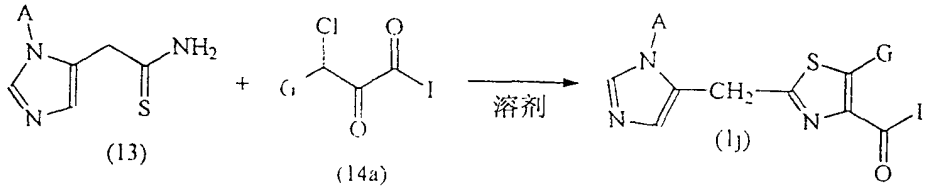


(11) (12) (1j)

；或者

(i) 将下式(13)表示的化合物于溶剂中和下式(14a)表示的化合物反应，生成式(1j)化合物

反应线路 9

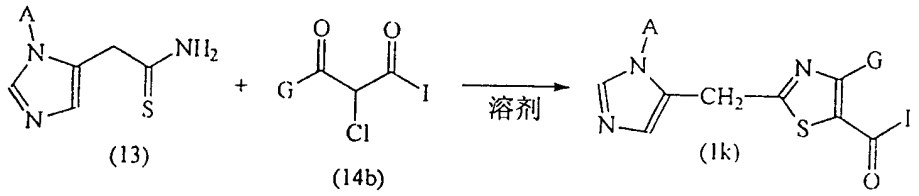


(13) (14a) (1j)

；或者

(j) 将式(13)表示的化合物于溶剂中和下式(14b)表示的化合物反应，生成下式(1k)表示的化合物

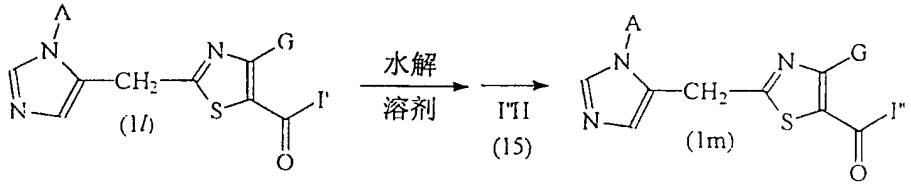
反应线路 10



；或者

(k) 在碱存在下，将下式(1*l*)表示的化合物水解，并使所得产物在偶合剂存在下于溶剂中和下式(15)表示的化合物反应，生成下式(1m)表示的化合物

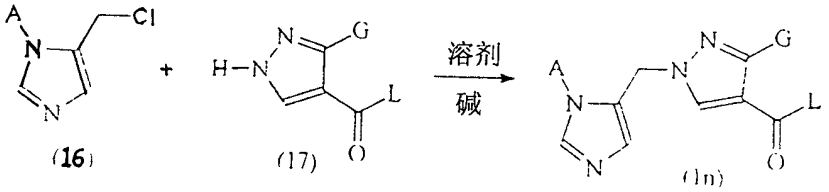
反应线路 11



；或者

(l) 在碱存在下，将下式(16)表示的化合物于溶剂中和下式(17)表示的化合物反应，生成下式(1n)表示的化合物

反应线路 12

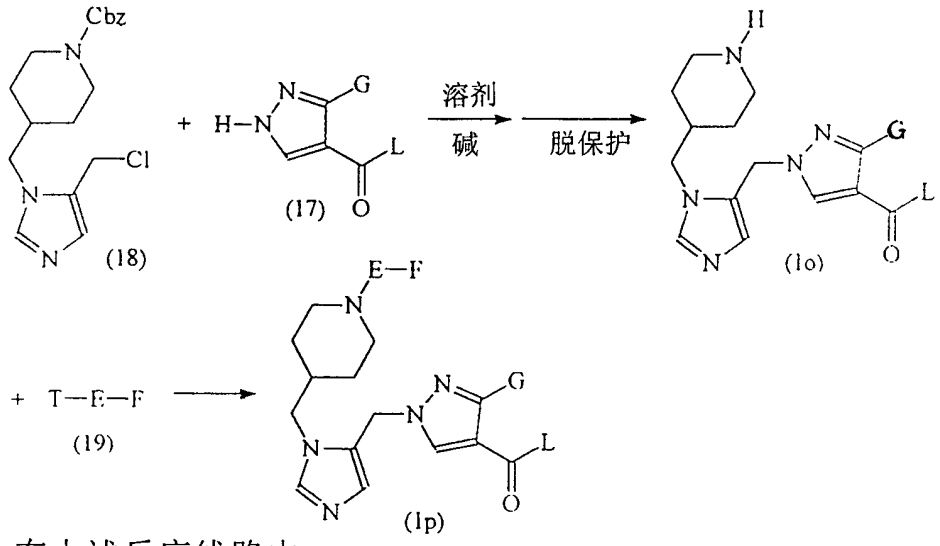


；或者

(m) 在碱存在下，将下式(18)表示的化合物于溶剂中和式(17)化合

物反应并进行脱保护，生成下式(1o)表示的化合物，然后再使该化合物与下式(19)表示的化合物偶合，生成下式(1p)表示的化合物：

反应线路 13



在上述反应线路中：

A、n_1、B、C、X、D、R_{16}、R_{17}、R_2、G、I、L、E 和 F 的定义如前所述；

I′表示低级烷氧基；

I″与 I 相同，但不包括低级烷氧基；

T 表示羟基或反应离去基团，优选卤素；

Tr 表示三苯甲基；

Cbz 表示苄氧羰基，并且在本说明书全文具有相同的含义。

但是，本发明化合物可以按照现有技术领域中已知的各种合成途径进行组合而设计的任何方法方便地制备，对本领域普通技术人员而言，这种组合很容易实施。以下对方法(a)-(m)予以更为具体的解释。

在制备本发明化合物的方法(a)-(e)中，任何对反应不产生负效应的惰性溶剂均可使用，优选下组中的一种或多种：二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙醇、水、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃和 N-甲基吡咯烷酮。作为碱，可提到的是选自下组中的一种或多种：氢化钠、氢氧化

钾、碳酸钾、叔丁醇钾、氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基钠和双(三甲基甲硅烷基)氨基钾，更优选氢化钠和氢氧化钾。作为在式(8)化合物与式(9)化合物反应过程中所用的偶合剂，可提到的是 1-羟基苯并三唑和选自下组中的一种或多种碳二亚胺物质组成的混合物：二环己基碳二亚胺（DCC）、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺（EDC）、1,1′-二羰基二咪唑（CDI）等，以及无机脱水剂，如四氯化硅。其中 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺（EDC）和 1-羟基苯并三唑水合物组成的混合物是特别优选的。

由式(1e)化合物制备式(1f)化合物所用的硫化试剂包括 2,4-双(苯硫基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂-2,4-二硫代环己烷、Lawesson 试剂和 P_4S_{10}。2,4-双(苯硫基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂-2,4-二硫代环己烷是最优选使用的。

在方法(f)中用作起始物的式(1g)化合物可以通过将相应的其哌啶基团 1-位上为苄氧羰基保护的化合物，进行脱保护而制备。脱保护反应可以采用常规的反应条件实施，优选在氢气气氛下于醇溶剂中使用 $Pd(OH)_2/C$ 或 Pd/C。所得的式(1g)化合物任选地在叔胺碱存在下于上述惰性溶剂中和式(10)化合物偶合生成式(1h)化合物。另外，式(1g)化合物可以在上述方法(d)中的偶合剂的存在下，与羧酸衍生物(T＝OH)反应，以酰胺的形式生成式(1h)化合物。

在制备化合物(1i)和(1j)的环化反应(g)和(h)中，可使用任何惰性溶剂，优选从四氢呋喃和乙醇中选择一种或一种以上。在方法(h)中，作为将酰胺转化为硫代酰胺基团的过程中所使用的硫化试剂，可提到的有 2,4-双(苯硫基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂-2,4-二硫代环己烷、Lawesson 试剂或 P_4S_{10}，优选 Lawesson 试剂。

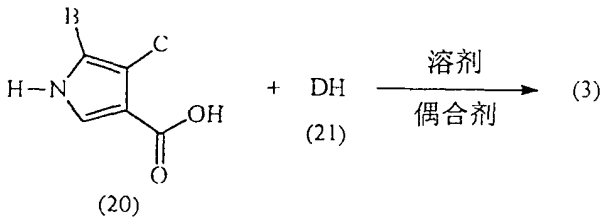
在制备化合物(1j)和(1k)的方法(i)和(j)中，将式(13)化合物与式(14a)或式(14b)所示化合物反应，可使用选自乙醇和异丙醇的一种或多

种的溶剂。此外，在方法(k)中，将化合物(1*l*)进行水解，然后与化合物(15)反应生成式(1m)化合物，可以使用常见的无机碱，例如从氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾选择一种或多种，优选氢氧化锂；所述的方法(d)中提及的偶合剂均可以使用。

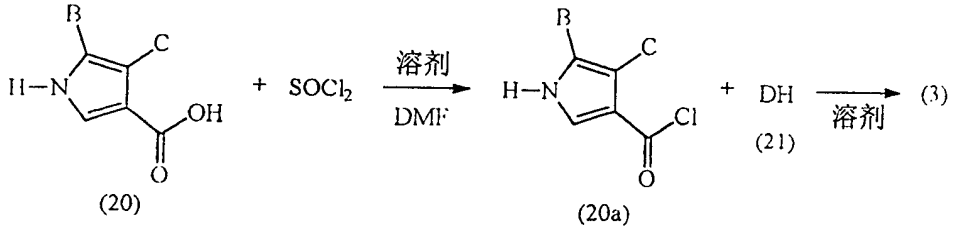
在方法(l)和(m)中，任何惰性溶剂均可用作溶剂，优选从二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺中选择一种或多种；所用的碱是从氢化钠、氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基钠和双(三甲基甲硅烷基)氨基钾中选择的一种或多种。方法(m)中的脱保护反应可以在常规的脱保护反应条件下实施，优选在氢气气氛下和 $Pd(OH)_2/C$ 或 Pd/C 存在下进行。另外，式(1o)化合物与式(19)化合物进行偶合所用的偶合剂可以和所述的方法(d)中所述的那些偶合剂相同。

在制备本发明式(1)化合物的方法(a)-(c)中，被用作主要中间体的式(3)化合物本身是一个新化合物。因此，本发明的另一个目的是提供式(3)化合物。如下述反应线路 14-16 所示，式(3)化合物可以按照具有以下特征的方法进行制备：在偶合剂的存在下，于溶剂中将下式(20)表示的化合物与下式(21)表示的化合物反应；或式(20)化合物在二甲基甲酰胺(DMF)存在下于溶剂中与亚硫酰氯反应，生成下式(20a)表示的化合物，然后使所得的式(20a)化合物于溶剂中和式(21)化合物反应；或将下式(3a)表示的化合物于溶剂中氧化，生成下式(3b)表示的化合物。

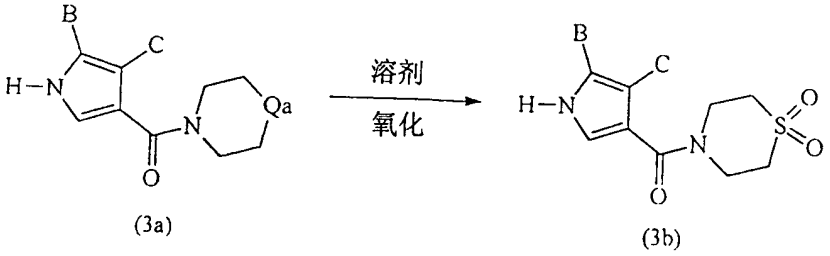
反应线路 14



反应线路 15



反应线路 16



在上述反应线路 14、15 和 16 中：

B、C 和 D 的定义如前所述；

Q_a 表示 S 或 S=O。

在按照上述反应线路 14-16 制备式(3)化合物的方法中，可以使用任何惰性溶剂，优选从二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二氯甲烷、四氢呋喃和 1,2-二氯乙烷中选择一种或多种。作为反应线路 14 中的偶合剂，可提及的是从二环己基碳二亚胺（DCC）和 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺（EDC）中选择的一种或多种碳二亚胺物质与 1-羟基苯并三唑所组成的混合物，其中优选 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺（EDC）与 1-羟基苯并三唑水合物所组成的混合物。在反应线路 15 中二甲基甲酰胺的用量是催化剂量。另外，在按照反应线路 16 的方法中,优选使用过量的间氯过苯甲酸作为氧化剂。但是，就完成反应的目的而言，偶合剂、氧化剂、溶剂、催化剂等等均可以在上述范围以外进行适当的选择。反应条件包括反应剂的用量、反应温度、反应时间等等，本领域技术人员很容易根据具体的反应试剂予以确定。

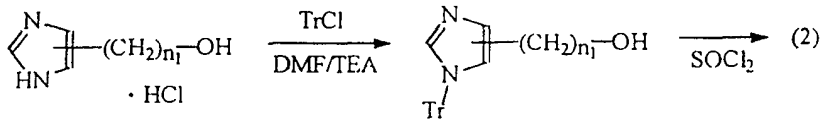
式(8)化合物在方法(d)中被用作制备式(1d)化合物的中间体，式(8)化合物与式(3)化合物一样，也是新化合物，因而，本发明的另一个目

的提供中间体式(8)化合物，它可以由式(7)化合物水解而获得。

另一方面，以上方法所用的起始物可以按照以下反应线路 17-29 所描述的具体方法进行制备。

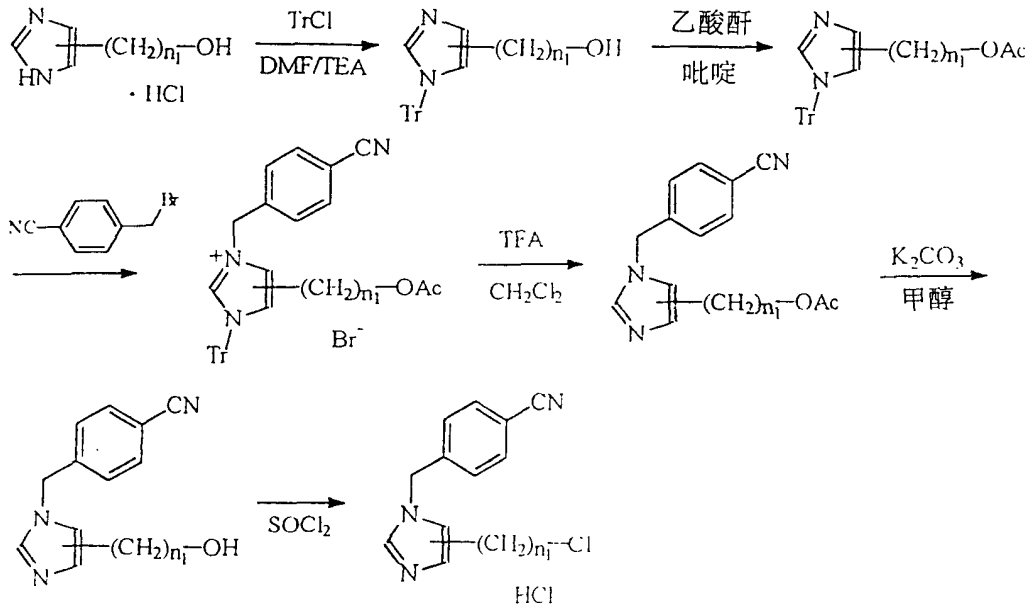
首先，式(2)化合物可以通过以下反应线路 17 所示通过保护和卤化反应制备。

反应线路 17

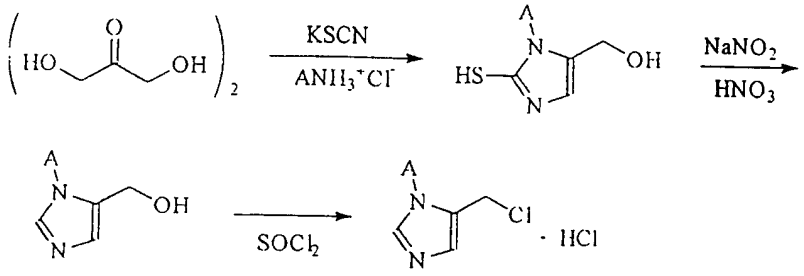


其中 A 是 4-氰基苄基的式(4)化合物可以通过以下反应线路 18 所示的保护、酰化、偶合、脱保护和卤化反应进行合成。更常见的是，式(4)化合物通过以下反应线路 19 所示方法制备，其中，将胺化合物与二羟基丙酮生成巯基咪唑衍生物，然后对该化合物进行脱硫和卤化。在 J. Med. Chem., 33, 1312-1329(1990)中，对类似反应有详细的阐述，可以参考该文献以获得具体的反应条件。

反应线路 18

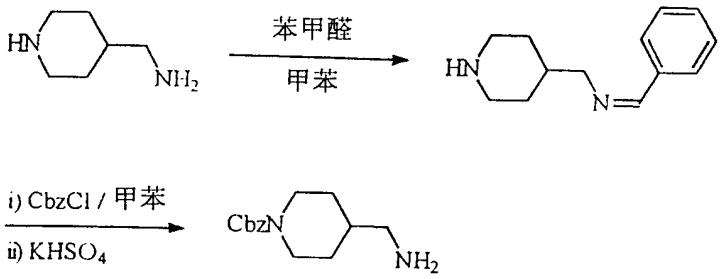


反应线路 19



上述反应线路 19 所用的胺化合物(其中 A 表示 1-(苄氧羰基)哌啶-4-基甲基)，可以按照反应线路 20 所示，从 4-氨甲基哌啶经保护、苄氧羰基化反应和脱保护而进行合成。

反应线路 20

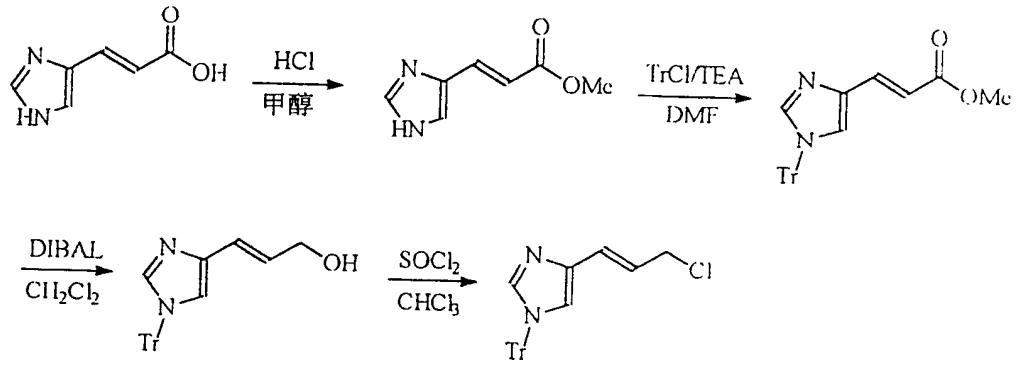


在上述反应线路 20 中：

CbzCl 表示氯甲酸苄基酯，并且在本说明书全文中具有相同的含义。

式(5)化合物可以按照下面反应线路 21 所示，通过酯化、保护、还原和卤化反应进行合成。

反应线路 21



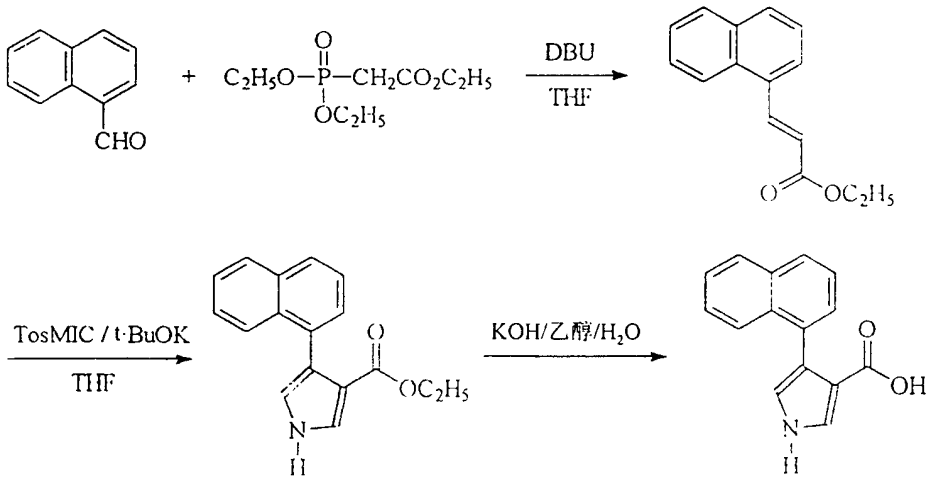
在上述反应线路 21 中：

DIBAL 表示二异丁基氢化铝。

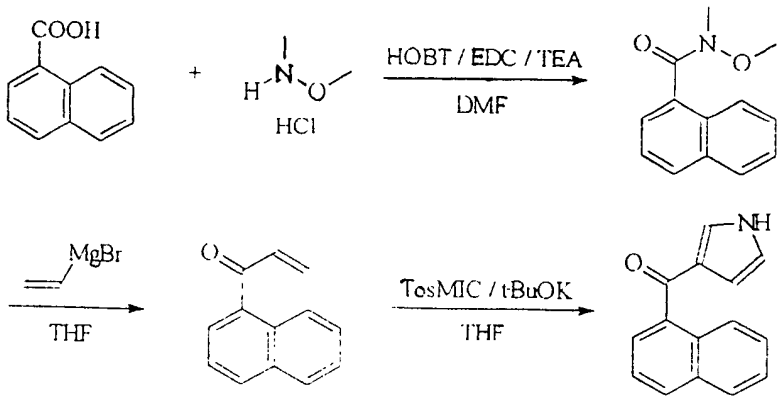
另外，在上述反应线路 21 中，在制备最终的氯化物前所得到的醇化合物可以按照常规方法进行还原，然后再与亚硫酰氯反应生成式(2)化合物(其中 n_1 为 3)。

作为制备中间产物式(3)的起始物，式(20)化合物可以按照下面的反应线路 22 所述的方法制备，例如，从萘甲醛而制备。尤其是其中 D 为 1-萘基的式(3)中间体，可以按照下述线路 23 和 24 的反应方便地进行合成。

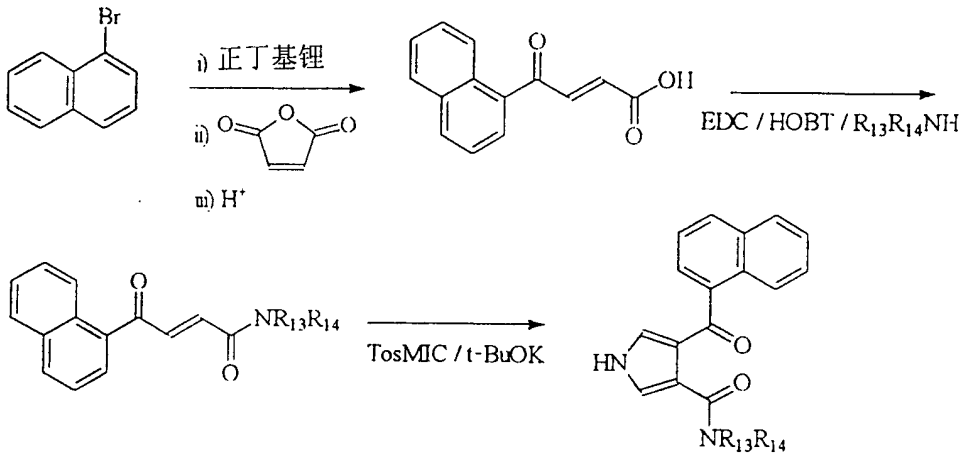
反应线路 22



反应线路 23

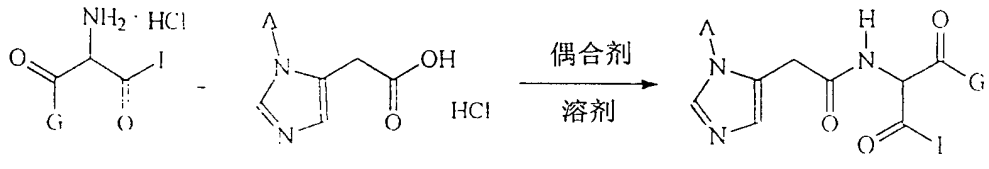


反应线路 24



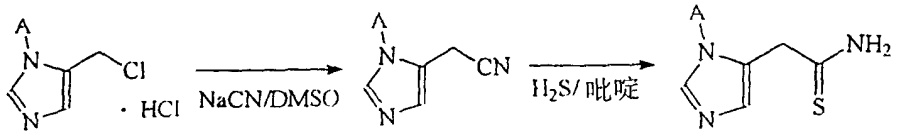
作为制备方法(g)中的起始物，式(11)化合物可以按下面的反应线路 25 所示，将甘氨酸酯衍生物的盐酸盐与 4-咪唑乙酸的盐酸盐进行偶合来制备，在方法(d)中所述的那些偶合剂均可以使用。而方法(i)所用的式(13)化合物可以按照下面的反应线路 26 所述的方法制备，其中将由反应线路 19 方法所得的氯化物衍生物用作该方法的起始物。

反应线路 25



(11)

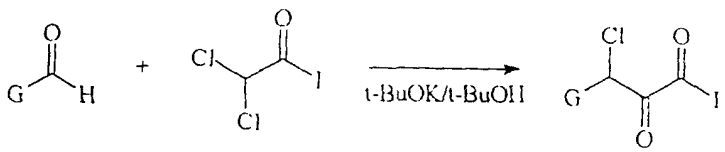
反应线路 26



(13)

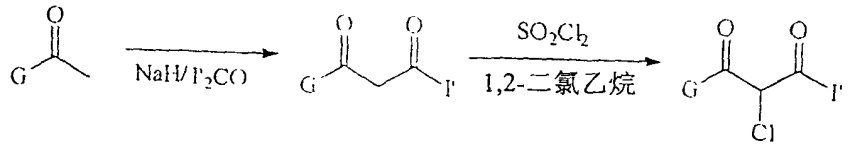
方法(i)和(j)所用的式(14a)和(14b)化合物可以分别按照下面的反应线路 27 和 28 进行制备。首先，式(14a)化合物可以在叔丁醇钾的存在下，将醛衍生物与二氯乙酸甲酯反应。合成式(14b)化合物(其中 I 等于 I')可以在氢化钠的存在下，将酮衍生物与碳酸二烷基酯反应，然后将所得的产物与亚硫酰氯反应。

反应线路 27



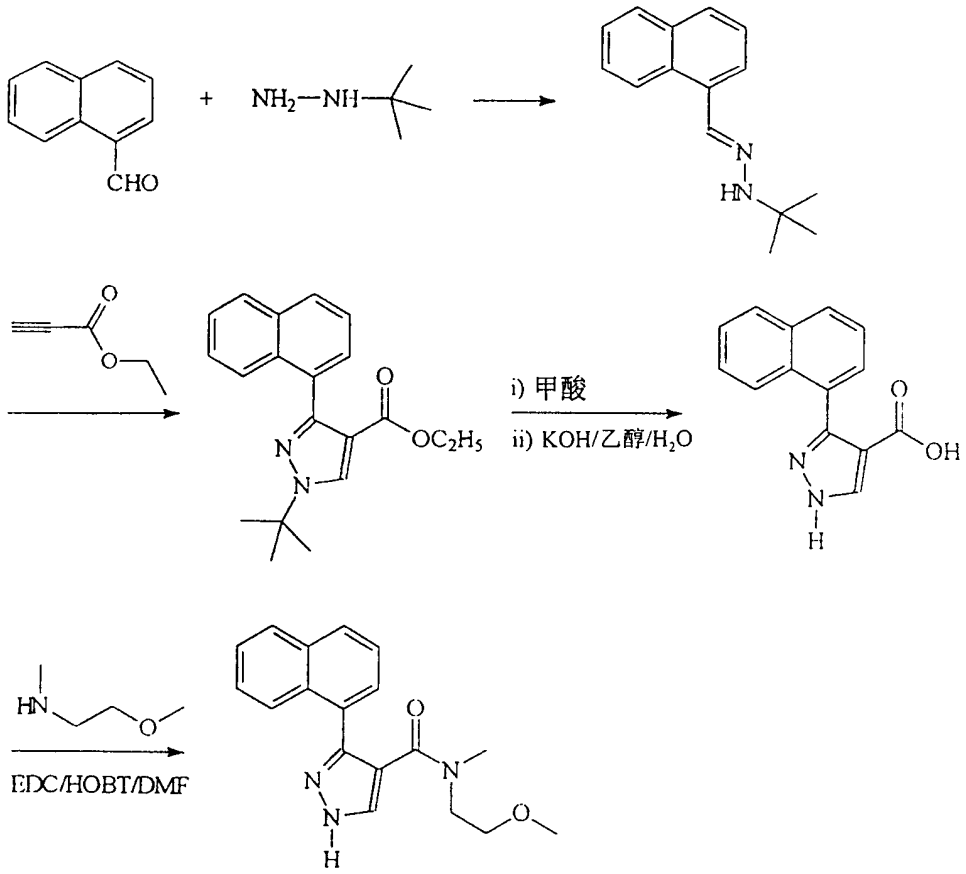
(14a)

反应线路 28



最后，方法(l)和(m)中的式(17)反应物(其中 G 表示 1-萘基和 L 表示 N-甲基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)，可以按照下面的反应线路 29 从萘甲醛进行制备。具有不同取代基的其它式(17)化合物也可以参照反应线路 29 进行制备。

反应线路 29



按上述方法制备的式(1)化合物对法尼基转移酶显示出抑制活性，因而可以用作有效的抗癌剂。所以，本发明还提供了药物组合物，该组合物含有如上定义的新的式(1)化合物或其可药用盐或异构体作为活性成分，并含有药学上可接受的载体。尤其是，式(1)化合物可用于治疗癌症、再狭窄、动脉粥样硬化、δ-肝炎病毒和相关病毒的感染。

本发明的活性化合物用于临床时，优选以每天每公斤体重 10mg-100mg 的剂量给药。全日剂量可以一次给药或分数次给药。但是对患者的具体给药剂量可以根据使用的具体化合物、受治患者的体重、性别、健康状况、给药时间或方法、排泄速率、药剂的混合比例、疾病的严重程度等等而改变。

本发明化合物可以以注射剂或口服剂的形式给药。注射剂(如无菌

水溶液或油性悬浮液)可以通过使用适当的分散剂、湿润剂或悬浮按照已知方法制备。可用于制备注射剂的溶剂包括水、Ringer's 液体和氯化钠溶液，无菌固定油也可以方便地用作溶剂或悬浮介质。无刺激性的固定油包括单酸甘油酯、二酸甘油酯均可用于此项目的。脂肪酸如油酸也可以用于注射剂。

用于口服的固体制剂，可提及的有胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂，优选胶囊剂和片剂，对于片剂和丸剂，还可以制成肠衣剂型。对于固体制剂的制备，可以将本发明的式(1)活性化合物与至少一种载体混合而进行，这些载体选自无活性的稀释剂(如蔗糖、乳糖淀粉等等)、润滑剂(如硬脂酸镁)、崩解剂和粘结剂。

具体实施方式

本发明将在下述实施例中得到更详细的阐述，但是应当理解，下述实施例是对本发明的说明，而绝不是对本发明的范围的限制。制备式(1)化合物的起始物的制备方法也将在下述制备例中进行详细的阐述。

制备例 1

合成 1-(3,4-亚甲二氧基苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

1-1)1-(3,4-亚甲二氧基苄基)-5-羟甲基-1H-咪唑

以二羟基丙酮二聚体和胡椒基胺作为起始物，实施 J. Med. Chem. 33, 1312–1329(1990)所述的改进方法。将 1.37g(10mmol)胡椒基胺、1.08g(5.5mmol)二羟基丙酮二聚体和 1.15g(11mmol)硫氰酸钾置于 10ml 异丙醇中，然后加入 2ml 乙酸，混合物在室温下反应 48 小时，将反应混合物过滤，所得残留固体用 5ml 异丙醇(×2)和 5ml 水(×2)洗涤，将滤出的固体置于 12.5ml 10%硝酸水溶液中，并将所得溶液冷至 0℃，将 10mg 亚硝酸钠分批加入到反应溶液后，使混合物于室温下反应 1 小时，该水溶液用 10ml 乙酸乙酯洗涤、碱化，然后重结晶得到 1.16g(产率 50%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 4.45(s，2H)，5.13(s，2H)，5.97(s，2H)，6.70(m，2H)，6.78(d，1H)，6.95(s，1H)，7.45(s，1H)

FAB 233 (M+H)，$C_{12}H_{12}N_2O_3$

1-2)1-(3,4-亚甲二氧基苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

将制备例 1-1)制备的 233mg(1mmol)化合物溶于 3ml 氯仿，然后在 0℃向其中缓慢滴加 355mg(3mmol)亚硫酰氯，搅拌 2 小时后，减压蒸馏除去溶剂，去除残留的盐酸盐，以 95 %的产率获得标题化合物，所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 2

合成 1-(萘-1-基甲基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

2-1)1-(萘-1-基甲基)-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(萘-1-基甲基)胺作为起始物，以 65%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 4.44(s，2H)，5.42(s，2H)，6.78(d，1H)，6.85(s，1H)，7.25(m，1H)，7.35(s，1H)，7.43(m，2H)，7.65(d，1H)，7.68(d，1H)，8.02(d，1H)

FAB 239 (M+H)，$C_{15}H_{14}N_2O$

2-2)1-(萘-1-基甲基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 2-1)制备的化合物，以 90%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 3

合成 1-((R)-α-甲基苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

3-1)1-((R)-α-甲基苄基)-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(R)-(+)-α-

甲基苄基胺作为起始物，以60%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.73(d，3H)，4.28(s，1H)，4.43(d，1H)，5.60(m，1H)，6.75(s，1H)，7.04(d，2H)，7.23(m，3H)，7.42(s，1H)

FAB 203 (M+H)，$C_{12}H_{14}N_2O$

3-2)1-((R)-α-甲基苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 3-1)制备的化合物，以90%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 4

合成 1-((S)-α-甲基苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

4-1)1-((S)-α-甲基苄基)-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(S)-(+)-α-甲基苄基胺作为起始物，以 55%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.73(d，3H)，4.28(s，1H)，4.43(d，1H)，5.60(m，1H)，6.75(s，1H)，7.04(d，2H)，7.23(m，3H)，7.42(s，1H)

FAB 203 (M+H)，$C_{12}H_{14}N_2O$

4-2)1-((S)-α-甲基苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 4-1)制备的化合物，以94%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 5

合成 1-苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

5-1)1-苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和苯乙基胺

作为起始物，以 70%的产率获得标题化合物。

^{1}H 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+H)，$C_{12}H_{14}N_2O$

5-2)1-苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 5-1)制备的化合物，以 90%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 6

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

6-1)3-(萘-1-基)-丙烯酸乙基酯

将 22.4g(0.10mol)膦酰基乙酸三乙基酯溶于 500ml 乙腈中，并将 30.4g(0.2mol)1,8-二氮杂双环[5.4.0.]十一碳-7-烯(1,5-5)(DBU)慢慢加入其中，往该溶液中缓慢加入 15.6g(0.10mol)1-萘甲醛溶解于 20ml 四氢呋喃所得的溶液，将混合物搅拌 8 小时，减压蒸馏除去有机溶剂，将所得残留物溶于乙酸乙酯中，用水中洗涤两次，硫酸镁干燥，浓缩后用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯＝95/5，v/v)，得到 20.3g (0.090mol，产率 90%)标题化合物。

^{1}H 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)

6-2)3-(乙氧羰基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将制备例 6-1)制备的 4.3 g(18.9mmol) 3-(萘-1-基)-丙烯酸乙基酯和 3.68g(18.9mmol)甲苯磺酰基甲基异氰化物溶于 100ml 四氢呋喃，再缓慢加入 2.55g(22.7mol)叔丁醇钾溶解于 100ml 四氢呋喃所得的溶液，使

混合物回流 30 分钟，向反应溶液中加入 100ml 水终止反应，减压除去溶剂，反应溶液用乙醚萃取，用氯化钠水溶液洗涤，然后以硫酸镁干燥，减压除去溶剂，所得残留物用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：乙酸乙酯/正己烷＝1/3，v/v)，得到 3.85g(14.5mmol，产率 77%)标题化合物。

^{1}H 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)

6-3)3-羧基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将制备例 6-2)制备的 2.64 g(10mmol)化合物溶于 50ml 50%的乙醇，并向其中加入 2.24g (40mol)氢氧化钾，使反应混合物回流 7 小时，冷却至室温，调节 pH 为 4-5，用乙酸乙酯萃取，硫酸钠干燥，减压除去溶剂，得到 1.90g (8.1mmol，产率 81%)标题化合物，该产物不经过提纯，直接用于下一步反应。

^{1}H 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)

6-4)3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将制备例 6-3)制备的 234 mg(1mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，然后向其中加入 230mg (1.2mmol)EDC、101mg (1mmol)三乙胺和 162mg (1.2mmol)HOBT，对所得混合物于 0℃搅拌 5 分钟，往该反应溶液中加入 124mg (1mmol)N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基胺盐酸盐，然后于室温下搅拌 5 小时，减压除去溶剂，然后加入 10ml 饱和碳酸钾溶液于残留物中，所得溶液用 20ml 乙酸乙酯萃取，以 10ml 的 1N 盐酸水溶液洗涤，再用氯化钠水溶液和水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩得到 246mg (0.79mmol，产率 79%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 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 7

合成 3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将制备例 6-3)制备的 234 mg(1mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，然后向其中加入 230mg (1.2mmol)EDC 和 162mg (1.2mmol)HOBT，对所得混合物于 0℃搅拌 5 分钟，往该反应溶液中加入 87mg (1mmol)吗啉，然后于室温下搅拌 5 小时，减压除去溶剂，然后加入 10ml 饱和碳酸钾溶液于残留物中，所得溶液用乙酸乙酯萃取，以 10ml 的 1N 盐酸水溶液洗涤，再用氯化钠水溶液和水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩得到 243mg (0.8mmol，产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 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 8

合成 3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

按照制备例 6-4)相同的方法，但使用制备例 6-3)制备的化合物与 4-甲基哌嗪，以 75%的产率获得标题化合物。

^{1}H 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

制备例 9

合成 3-{N-[2-(N,N-二甲基氨基)乙基]-N-甲基}氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

按照制备例 6-4)相同的方法，但使用制备例 6-3)制备的化合物与 N,N,N′-三甲基乙二胺，以 82%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.89(br，3H)，2.18(br，4H)，2.44(br，2H)，2.75(s，1H)，2.98(br，1H)，3.36(br，2H)，6.84(s，1H)，7.07(s，1H)，7.38-7.43(m，4H)，7.74(d，1H)，7.83(d，1H)，8.13(b，1H)，10.14(br，1H)

FAB (M+H): 322

制备例 10

合成 4-(萘-1-基)-3-(硫吗啉-4-基)羰基-1H-吡咯

将制备例 6-3)制备的 234 mg(1mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，然后向其中加入 230mg (1.2mmol)EDC 和 162mg (1.2mmol)HOBT，将所得混合物于 0℃搅拌 5 分钟，往该反应溶液中加入 87mg(1mmol)硫吗啉，然后于室温下搅拌 5 小时，减压除去溶剂，然后加入 10ml 饱和碳酸钾溶液于残留物中，所得溶液用乙酸乙酯萃取，以 10ml 的 1N 盐酸水溶液洗涤，再用饱和氯化钠水溶液和水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩得到 258mg (0.8mmol，产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.35(br，2H)，2.14(br，2H)，3.21(br，2H)，3.41(br，2H)，6.91(s，1H)，7.21(s，1H)，7.31-7.51(m，4H)，7.80(d，1H)，7.87(d，1H)，8.11(d，1H)，10.69(s，1H)

FAB 323 (M+H)

制备例 11

合成 3-(1,1 二氧代硫吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将制备例 10 制备的 323 mg(1mmol)化合物溶于 5ml 二氯甲烷，然后向其中加入 430mg (1.5mmol)60%的 3-氯过苯甲酸(MCPBA)，将该混合物于室温下搅拌 1 小时，往该混合物中加入 3ml 10%的硫代硫酸钠

以除去过量的3-氯过苯甲酸，并将所得混合物室温下搅拌30分钟，然后加入10ml饱和碳酸钾溶液，该混合物以二氯甲烷萃取，用饱和氯化钠水溶液和水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩得到 264mg (0.75mmol，产率75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.50-2.30(br，4H)，3.65(br，4H)，6.92(s，1H)，7.20(s，1H)，7.32-7.54(m，4H)，7.81(d，1H)，7.88(d，1H)，8.12(d，1H)，10.69(s，1H)

FAB 355 (M+H)

制备例 12

合成 3-[N-(2-甲硫基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯-1H-吡咯

将制备例 6-3)制备的234 mg(1mmol)化合物溶于2ml二甲基甲酰胺，然后向其中加入230mg (1.2mmol)EDC、101mg (1mmol)三乙胺和162mg (1.2mmol)HOBT，将所得混合物于0℃搅拌5分钟，往该反应溶液中加入140mg (1mmol)N-(2-甲硫基乙基)-N-甲基胺盐酸盐，然后于室温下搅拌5小时，减压除去溶剂，然后加入10ml饱和碳酸钾溶液于残留物中，所得溶液用20ml乙酸乙酯萃取，以10ml的 1N 盐酸水溶液洗涤，再用饱和氯化钠水溶液和水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩得到243mg (0.75mmol，产率75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.98(s，3H)，2.13(br，2H)，2.46(br，2H)，2.65(br，1H)，2.95(br，1H)，3.29(br，1H)，6.81(s，1H)，7.02(s，1H)，7.43(m，4H)，7.72(d，1H)，7.82(d，1H)，8.18(d，1H)，10.65(s，1H)

FAB 325 (M+H)

制备例 13

合成 3-羧基-5-甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

13-1)3-(乙氧羰基)-5-甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将制备例6-1)制备的4.3 g(18.9mmol) 3-(萘-1-基)-丙烯酸乙基酯和3.95g(18.9mmol) α-甲基甲苯磺酰基甲基异氰化物(A.M.van Leusen 等人，Tetrahedron Letter, 1975, 40, 3487 所公开)溶于100ml四氢呋喃，向其中缓慢加入2.55g (22.7mmol)叔丁醇钾溶于100ml四氢呋喃所得的溶液，将混合物回流30分钟，然后加入100ml水终止反应，减压除去溶剂，残留物用乙醚萃取，用饱和氯化钠溶液洗涤，然后以硫酸镁干燥，减压除去溶剂，所得残留物用硅胶柱色谱处理，以乙酸乙酯/正己烷溶剂混合物(1/3，v/v)为洗脱剂，得到3.50g (12.5mmol，产率66%)标题化合物。

FAB 280 (M+H)

13-2)3-羧基-5-甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将制备例13-1)制备的2.80g(10mmol)化合物溶于50ml 50%的乙醇，并向其中加入2.24g (40mol)氢氧化钾，将所得混合物回流7小时后，将反应溶液冷却至室温，调节pH为4-5，用乙酸乙酯萃取，硫酸钠干燥，减压除去溶剂，得到2.02g (8.1mmol，产率81%)标题化合物。

FAB 252 (M+H)

制备例14

合成5-甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将制备例13-2)制备的248 mg(1mmol)化合物溶于2ml二甲基甲酰胺，然后向其中加入230mg (1.2mmol)EDC和162mg (1.2mmol)HOBT，将所得混合物于0℃搅拌5分钟，往该反应溶液中加入87mg (1mmol)吗啉，然后于室温下搅拌5小时，减压除去溶剂，然后加入10ml饱和碳酸钾溶液于残留物中，所得溶液用乙酸乙酯萃取，以10ml的1N盐酸水溶液洗涤，再用饱和氯化钠溶液和水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩得到224mg (0.7mmol，产率70%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.12(s，3H)，2.80-3.40 (br，8H)，7.01(s，1H)，7.30-7.50(m，4H)，7.75-7.95(m，3H)，10.60(br，1H)

FAB 321(M+H)

实施例 1：合成 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(1)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 1 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 78mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.40(m，2H)，2.72(m，1H)，2.91(s，3H)，3.09(m，2H)，3.32(br，1H)，4.09(br，1H)，4.89(s，2H)，4.95(s，2H)，5.89(s，2H)，6.45(s，1H)，6.62(d，1H)，6.63(s，1H)，6.70(d，1H)，7.0(s，1H)，7.16(s，1H)，7.31(t，1H)，7.41(m，3H)，7.66(s，1H)，7.73(d，1H)，7.81(d，1H)，8.03(d，1H)

FAB (M+H) 523，$C_{31}H_{30}N_4O_2$

实施例 2：合成 1-[1-(3,4-亚甲二氧基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(2)

将制备例 7 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 1 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 70mg (产率 67%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.36(br，2H)，3.06(br，4H)，3.33(br，2H)，5.23(s，2H)，5.33(s，2H)，5.96(s，2H)，6.65(s，1H)，6.70-6.85(m，3H)，7.18-7.50(m，7H)，7.79(d，1H)，7.81(d，1H)，7.94(d，1H)

FAB (M+H) 521，$C_{31}H_{28}N_4O_4$

实施例 3：合成 1-[1-(3,4-亚甲二氧基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(3)

将制备例 8 制备的 64mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 1 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 73mg (产率 67%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.18(s，3H)，2.30-2.60(br，4H)，3.10-3.30(br，4H)，4.98(s，2H)，5.05(s，2H)，5.95(s，2H)，6.44(s，1H)，6.53(d，1H)，6.70(d，1H)，6.73(d，1H)，7.14(d，1H)，7.20-7.40(m，3H)，7.50(d，3H)，7.81(d，1H)，7.83(d，1H)，7.88(d，1H)

FAB (M+H) 534，$C_{32}H_{32}N_5O_3$

实施例 4：合成 3-{N-[2-(N,N-二甲基氨基)乙基]-N-甲基}氨基甲酰基-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(4)

将制备例 9 制备的 64mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 1 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，

v/v)得到 78mg (产率 71%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.87(m，1H)，2.01(m，2H)，2.14(br，6H)，2.36(br，2H)，2.50-3.00(br，1H)，3.29(br，2H)，4.87(s，2H)，4.95(s，2H)，5.89(s，2H)，6.45(s，1H)，6.50(d，1H)，6.63(d，1H)，6.72(d，1H)，7.00(s，1H)，7.18(s，1H)，7.31(br，1H)，7.35-7.47(m，3H)，7.54(s，1H)，7.73(d，1H)，7.81(d，1H)，8.01(br，1H)

FAB (M+H) 536，$C_{32}H_{33}N_5O_3$

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

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 58mg(2.2mmol)制备例 2 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 79mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.37(br，2H)，2.72(br，1H)，2.99(br，3H)，3.00(br，2H)，3.31(br，1H)，3.71(br，1H)，5.06(s，2H)，5.48(s，2H)，6.62(d，1H)，6.91(d，1H)，7.03(d，1H)，7.27(d，2H)，7.28-7.55(m，6H)，7.58(s，1H)，7.69(d，1H)，7.75(d，1H)，7.81(d，2H)，7.87(d，1H)，8.00(d，1H)

FAB (M+H) 529，$C_{34}H_{32}N_4O_2$

实施例 6：合成 3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-1H-吡咯(6)

将制备例 7 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物

搅拌 5 分钟，往混合物中加入 58mg(2.2mmol)制备例 2 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 76mg (产率 72%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.38(br，2H)，3.06(br，4H)，3.30(br，2H)，4.99(s，2H)，5.42(s，2H)，6.58(d，1H)，6.80(d，1H)，7.00(s，1H)，7.17(d，1H)，7.25(s，1H)，7.26-7.54(m，6H)，7.69(d，1H)，7.71-7.81(m，3H)，7.85(d，1H)，7.91(d，1H)

FAB (M+H) 527，$C_{34}H_{30}N_4O_2$

实施例 7：合成 3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-1H-吡咯(7)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 58mg(2.2mmol)制备例 2 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 75mg (产率 69%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.07(br，2H)，1.77(d，2H)，1.85(s，3H)，2.84(br，2H)，3.27(br，2H)，4.99(s，2H)，5.42(s，2H)，6.58(d，1H)，6.80(d，1H)，7.01(d，1H)，7.16(d，1H)，7.25(s，1H)，7.31-7.60(m，6H)，7.68(d，1H)，7.69-7.83(m，3H)，7.85(d，1H)，7.94(d，1H)

FAB (M+H) 540，$C_{35}H_{33}N_5O$

实施例 8：合成 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-((R)-α-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(8)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 3 制备的化合物，整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 70mg (产率 71%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.78(d，3H)，2.28(s，1H)，2.40(br，2H)，3.02(br，3H)，3.09(br，2H)，3.32(br，2H)，4.71(d，2H)，4.92(d，2H)，5.12(q，1H)，6.59(d，1H)，7.00(m，3H)，7.18(s，1H)，7.20-7.39(m，4H)，7.40-7.62(m，3H)，7.74(m，2H)，7.82(d，1H)，8.04(d，1H)

FAB (M+H) 493，$C_{31}H_{32}N_4O_2$

实施例 9：合成 1-[1-((R)-α-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(9)

将制备例 7 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 3 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 71mg (产率 72%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.81(d，3H)，2.28(br，2H)，3.06(br，4H)，3.29(br，2H)，4.65(d，1H)，4.96(d，1H)，5.14(q，1H)，6.62(d，1H)，7.01(d，2H)，7.04(s，1H)，7.20(s，1H)，7.23-7.36(m，5H)，7.39-7.50(m，3H)，7.76(s，1H)，7.78(d，1H)，7.84(d，1H)，8.00(d，1H)

FAB (M+H) 491，$C_{31}H_{30}N_4O_2$

实施例 10：合成 1-[1-((R)-α-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(10)

将制备例 8 制备的 64mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 3 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 73mg (产率 73%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.09(br，2H)，1.77(d，3H)，1.83(s，3H)，1.70-1.90(br，2H)，2.90(br，2H)，3.31(br，2H)，4.73(d，1H)，4.92(d，1H)，5.14(q，1H)，6.60(d，1H)，7.01(m，3H)，7.17(s，1H)，7.20-7.35(m，4H)，7.45(m，3H)，7.73(m，2H)，7.80(d，1H)，8.00(d，1H)

FAB (M+H) 504，$C_{32}H_{33}N_5O$

实施例 11：合成 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-((S)-α-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(11)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 4 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 75mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.78(d，3H)，2.28(s，1H)，2.40(br，2H)，3.02(br，3H)，3.09(br，2H)，3.32(br，2H)，4.72(d，2H)，4.93(d，2H)，5.12(q，1H)，6.59(d，1H)，7.00(m，3H)，7.18(s，1H)，7.20-7.39(m，4H)，7.40-7.62(m，3H)，7.74(m，2H)，7.82(d，1H)，8.04(d，1H)

FAB (M+H) 493，$C_{31}H_{32}N_4O_2$

实施例 12：合成 1-[1-((S)-α-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(12)

将制备例 7 制备 62mg(0.2mmol)的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 4 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 73mg (产率 73%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.81(d，3H)，2.28(br，2H)，3.06(br，4H)，3.29(br，2H)，4.64(d，1H)，4.95(d，1H)，5.14(q，1H)，6.62(d，1H)，7.01(d，2H)，7.04(s，1H)，7.20(s，1H)，7.23-7.36(m，5H)，7.39-7.50(m，3H)，7.76(s，1H)，7.78(d，1H)，7.84(d，1H)，8.00(d，1H)

FAB (M+H) 491，$C_{31}H_{30}N_4O_2$

实施例 13：合成 1-[1-((S)-α-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(13)

将制备例 8 制备的 64mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 4 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 75mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.09(br，2H)，1.77(d，3H)，1.83(s，3H)，1.70-1.90(br，2H)，2.90(br，2H)，3.31(br，2H)，4.74(d，1H)，4.93(d，

1H)，5.14(q，1H)，6.60(d，1H)，7.01(m，3H)，7.17(s，1H)，7.20-7.35(m，4H)，7.45(m，3H)，7.73(m，2H)，7.80(d，1H)，8.00(d，1H)

FAB (M+H) 504，$C_{32}H_{33}N_5O$

实施例 14：合成 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-1H-吡咯(14)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 5 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 77mg (产率 78%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.38(br，2H)，2.70(m，1H)，2.80(t，2H)，2.90(m，3H)，3.00(br，2H)，3.31(br，1H)，3.41(br，1H)，4.03(t，2H)，4.77(s，2H)，6.66(d，1H)，6.97(d，1H)，7.06(d，1H)，7.22(m，3H)，7.30-7.60(m，5H)，7.75(d，1H)，7.80(d，1H)，8.04(d，1H)

FAB (M+H) 493，$C_{31}H_{32}N_4O_2$

实施例 15：合成 3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-1H-吡咯(15)

将制备例 7 制备 62mg(0.2mmol)的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 5 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 79mg (产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.28(br，2H)，2.81(t，2H)，2.83(br，4H)，3.21(br，2H)，4.07(t，2H)，4.78(s，2H)，6.68(d，1H)，6.99(d，1H)，7.10(d，2H)，7.10(d，2H)，7.23(m，3H)，7.30(d，1H)，7.50(m，3H)，7.67(s，1H)，7.77(d，1H)，7.82(d，1H)，8.00(d，1H)

FAB (M+H) 491，$C_{31}H_{30}N_4O_2$

实施例 16：合成 3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(苯乙基)-1H-咪唑-5-基甲基]-1H-吡咯(16)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 50mg(2.2mmol)制备例 5 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 75mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.06(br，2H)，1.90-2.00(br，2H)，2.05(s，3H)，2.80(t，2H)，3.37(br，4H)，4.04(t，2H)，4.77(s，2H)，6.69(d，1H)，6.99(m，2H)，7.09(d，2H)，7.20-7.56(m，8H)，7.78(d，1H)，7.83(d，1H)，8.00(d，1H)

FAB (M+H) 504，$C_{32}H_{33}N_5O$

制备例 15

合成 1-(2-甲氧基)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

15-1)1-(2-甲氧基)苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(2-甲氧基)苯乙基胺作为起始物，以 65%的产率获得标题化合物。

^{1}H 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)

FAB 233 (M+H)，$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (M)

15-2)1-(2-甲氧基)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 15-1)制备的化合物，以89%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 16

合成 1-(4-甲氧基)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

16-1)1-(4-甲氧基)苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(4-甲氧基)苯乙基胺作为起始物，以 60%的产率获得标题化合物。

^{1}H 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 (M+H)，$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (M)

16-2)1-(4-甲氧基)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 16-1)制备的化合物，以89%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 17

合成 1-(2-氟)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

17-1)1-(2-氟)苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(2-氟)苯乙基胺作为起始物，以 68%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.12(t，2H)，3.50(br，1H)，4.23(t，2H)，4.52(s，2H)，6.82(s，1H)，7.02(m，3H)，7.20(m，2H)

FAB 221 (M+H)，$C_{12}H_{13}N_2OF$ (M)

17-2) 1-(2-氟)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 17-1)制备的化合物，以89%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 18

合成 1-(2-氯)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

18-1) 1-(2-氯)苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(2-氯)苯乙基胺作为起始物，以 71%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.13(t，2H)，3.34(br，1H)，4.18(t，2H)，4.42(s，2H)，6.79(s，1H)，6.94(d，1H)，7.03-7.20(m，3H)，7.29(d，1H)

FAB 237 (M+H)，$C_{12}H_{13}N_2OCl$ (M)

18-2) 1-(2-氯)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 18-1)制备的化合物，以89%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 19

合成 1-(3-氯)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

19-1) 1-(3-氯)苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(3-氯)苯乙基胺作为起始物，以 72%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.95(t，2H)，3.90(br，1H)，4.10(t，2H)，4.37(s，2H)，6.74(s，1H)，6.85(m，1H)，6.98(s，1H)，7.10(m，3H)

FAB 237 (M+H)，$C_{12}H_{13}N_2OCl$ (M)

19-2) 1-(3-氯)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 19-1)制备的化合物，以91%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 20

合成 1-(3-苯基)丙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

20-1) 1-(3-苯基)丙基-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(3-苯基)丙胺作为起始物，以 73%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.11(m，2H)，2.61(t，2H)，3.98(t，2H)，4.25(br，1H)，4.53(s，1H)，6.76(s，1H)，7.10-7.60(m，6H)

FAB 217 (M+H)，$C_{13}H_{16}N_2O$ (M)

20-2) 1-(3-苯基)丙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 20-1)制备的化合物，以91%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 21

合成 1-(萘-2-基)甲基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

21-1) 1-(萘-2-基)甲基-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(萘-2-基)甲基胺作为起始物，以 58%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) 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+H)，$C_{15}H_{14}N_2O$ (M)

21-2) 1-(萘-2-基)甲基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 21-1)制备的化合物，以87%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 22

合成 1-[2-(萘-1-基)乙基]-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

22-1) 1-[2-(萘-1-基)乙基]-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(萘-1-基)乙基胺作为起始物，以 58%的产率获得标题化合物。

^{1}H 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)

FAB 253 (M+H)，$C_{16}H_{16}N_2O$ (M)

22-2) 1-[2-(萘-1-基)乙基]-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 22-1)制备的化合物，以87%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 23

合成 1-(4-溴)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

23-1) 1-(4-溴)苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(4-溴)苯乙胺作为起始物，以 72%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.94(t，2H)，3.76(br，1H)，4.11(t，2H)，4.37(s，2H)，6.74(s，1H)，6.85(d，2H)，6.84(d，2H)，7.12(s，1H)，7.29(d，2H)

FAB 281 (M+H)，$C_{12}H_{13}N_2OBr$ (M)

23-2) 1-(4-溴)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 23-1)制备的化合物，以91%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 24

合成 1-(4-氟)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

24-1) 1-(4-氟)苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(4-氟)苯乙胺作为起始物，以 72%的产率获得标题化合物。

^{1}H 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+H)，$C_{12}H_{13}N_2OF$ (M)

24-2) 1-(4-氟)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 24-1)制备的化合物，以91%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 25

合成 1-(4-甲基)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

25-1) 1-(4-甲基)苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(4-甲基)苯乙胺作为起始物，以 72%的产率获得标题化合物。

^{1}H 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+H)，$C_{13}H_{16}N_2O$ (M)

25-2) 1-(4-溴)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 25-1)制备的化合物，以91%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 26

合成 1-(4-氯)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

26-1) 1-(4-氯)苯乙基-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和(4-氯)苯乙胺作为起始物，以 73%的产率获得标题化合物。

^{1}H 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)

FAB 237 (M+H)，$C_{12}H_{13}N_2OCl$ (M)

26-2) 1-(4-氯)苯乙基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例 1-2)的相同方法，使用制备例 26-1)制备的化合物，以91%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 27

合成 1-[2-(萘-2-基)乙基]-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

27-1) 1-[2-(萘-2-基)乙基]-5-羟甲基-1H-咪唑

按照制备例 1-1)的相同方法，但以二羟基丙酮二聚体和 2-(萘-2-

基)乙基胺作为起始物，以58%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.22(t，2H)，4.28(t，2H)，4.48(s，2H)，6.84(s，1H)，7.19(d，1H)，7.24(d，2H)，7.44(m，2H)，7.52(s，1H)，7.76(m，3H)

FAB 253 (M+H)，$C_{16}H_{16}N_2O$ (M)

27-2) 1-[2-(萘-2-基)乙基]-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照制备例1-2)的相同方法，使用制备例27-1)制备的化合物，以88%的产率获得标题化合物。所得化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

实施例17：合成3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-(2-甲氧基)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(17)

将制备例6制备的62mg(0.2mmol)化合物溶于2ml二甲基甲酰胺，于0℃向其中加入26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌5分钟，往混合物中加入63mg(2.2mmol)制备例15制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌2小时，减压蒸馏除去溶剂，将3ml水加入到残留物中，然后以10ml乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到78mg (产率75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.39(s，2H)，2.71(br，1H)，2.90(t，2H)，2.95-3.15(m，5H)，3.31(br，1H)，3.52(br，1H)，3.76(s，3H)，4.06(t，2H)，4.83(s，2H)，6.68(s，1H)，6.75-6.95(m，3H)，7.23(s，1H)，7.25(s，1H)，7.21(t，1H)，7.30-7.48(m，4H)，7.50(s，1H)，7.75(d，1H)，7.81(d，1H)，8.06(d，1H)

FAB 523 (M+H)，$C_{32}H_{34}N_4O_3$ (M)

实施例18：合成 1-[1-(2-甲氧基)苯乙基-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)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 63mg(2.2mmol)制备例 15 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 75mg (产率 70%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.09(br，2H)，1.70-2.10(br+s，5H)，2.85(t，2H)，2.99(br，2H)，3.40(br，2H)，3.76(s，3H)，4.04(t，2H)，4.85(s，2H)，6.69(d，1H)，6.80-6.92(m，3H)，7.04(s，1H)，7.08(s，1H)，7.25(t，1H)，7.30(d，1H)，7.35-7.50(m，4H)，7.77(d，1H)，7.80(d，1H)，8.02(d，1H)

FAB 534 (M+H)，$C_{33}H_{34}N_5O_2$ (M)

实施例 19：合成 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-(4-甲氧基)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(19)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 63mg(2.2mmol)制备例 16 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 83mg (产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.38(br，2H)，2.72(t，2H)，2.85-3.15(m，7H)，3.31(br，1H)，3.72(s，3H)，3.97(t，2H)，4.78(s，2H)，6.69(d，1H)，6.77(d，2H)，6.85(d，2H)，7.03(s，1H)，7.06(s，1H)，7.24-7.50(m，5H)，7.73(d，1H)，7.82(d，1H)，8.05(d，1H)

FAB 523 (M+H)，$C_{32}H_{34}N_4O_3$ (M)

实施例 20：合成 1-[1-(4-甲氧基)苯乙基-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)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 63mg(2.2mmol)制备例 16 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 83mg (产率 78%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.05(br，2H)，1.70-2.10(br+s，4H)，2.24(br，1H)，2.72(t，2H)，2.89(br，2H)，3.30(br，1H)，3.73(s，3H)，3.98(t，2H)，4.79(s，2H)，6.69(d，1H)，6.76(d，2H)，6.86(d，2H)，7.08(m，2H)，7.30-7.50(m，5H)，7.74(d，1H)，7.80(d，1H)，8.00(d，1H)

FAB 534 (M+H)，$C_{33}H_{35}N_5O_2$ (M)

实施例 21：合成 1-[1-(2-氟)苯乙基-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(21)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 61mg(2.2mmol)制备例 17 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 78mg (产率 77%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.38(br，2H)，2.70(br，1H)，2.81(t，2H)，2.90-3.38(m，7H)，4.03(t，2H)，4.91(s，2H)，6.71(d，2H)，6.92(m，

1H)，6.95-7.12(m，4H)，7.19(m，1H)，7.30-7.65(m，4H)，7.73(d，1H)，7.80(d，1H)，8.05(d，1H)

FAB 511 (M+H)，$C_{31}H_{31}N_4O_2F$ (M)

实施例 22：合成 1-[1-(2-氟)苯乙基-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)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 61mg(2.2mmol)制备例 17 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 78mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.04(br，2H)，1.70-2.10(br+s，5H)，2.81(m，2H)，3.90(br，2H)，3.32(br，2H)，4.05(t，2H)，4.93(s，2H)，6.72(d，1H)，6.90(t，1H)，6.95-7.05(m，2H)，7.10(d，2H)，7.20(m，1H)，7.25-7.50(m，4H)，7.75(d，1H)，7.82(d，2H)，8.00(d，1H)

FAB 522 (M+H)，$C_{32}H_{32}N_5OF$ (M)

实施例 23：合成 1-[1-(2-氯)苯乙基-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(23)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 64mg(2.2mmol)制备例 18 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 75mg (产率 71%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.39(br，2H)，2.71(br，1H)，2.90-3.38(m，9H)，4.06(t，2H)，4，87(s，2H)，6.71(s，1H)，6.87(m，1H)，7.00-7.20(m，4H)，7.30-7.60(m，6H)，7.73(d，1H)，7.89(d，1H)，8.06(d，1H)

FAB 527 (M+H)，$C_{31}H_{31}N_4O_2Cl$ (M)

实施例 24：合成 1-[1-(2-氯)苯乙基-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)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 64mg(2.2mmol)制备例 18 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 84mg (产率 78%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.04(br，1H)，1.70-2.10(br+s，5H)，2.35(br，1H)，2.92(t+br，4H)，3.32(br，2H)，4.08(t，2H)，4.88(s，2H)，6.71(s，1H)，6.87(m，1H)，7.09(m，3H)，7.18(m，1H)，7.30-7.55(m，6H)，7.75(d，1H)，7.81(d，1H)，8.01(d，1H)

FAB 538 (M+H)，$C_{32}H_{32}N_5OCl$ (M)

实施例 25：合成 1-[1-(3-氯)苯乙基-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(25)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 64mg(2.2mmol)制备例 19 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 80mg (产率 76%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.37(br，2H)，2.71(m，3H)，2.90-3.20(m，6H)，3.30(br，1H)，3.99(t，2H)，4.86(s，2H)，6.69(d，1H)，6.81(d，1H)，7.00(s，1H)，7.05-7.20(m，5H)，7.30-7.50(m，4H)，7.74(d，1H)，7.81(d，1H)，8.04(d，1H)

FAB 527 (M+H)，$C_{31}H_{31}N_4O_2Cl$ (M)

实施例 26：合成 1-[1-(3-氯)苯乙基-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)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 64mg(2.2mmol)制备例 19 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 85mg (产率 79%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.05(br，2H)，1.70-2.10(br+s，5H)，2.69(t，2H)，2.90(br，2H)，3.32(br，2H)，3.98(t，2H)，4.87(s，2H)，6.70(d，1H)，6.79(d，1H)，6.98(s，1H)，7.05-7.21(m，3H)，7.30-7.50(m，6H)，7.74(d，1H)，7.82(d，1H)，7.99(d，1H)

FAB 538 (M+H)，$C_{32}H_{32}N_5OCl$ (M)

实施例 27：合成 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(3-苯基)丙基-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(27)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 62mg(2.2mmol)制备例 20 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸

钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 76mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.91(m，2H)，2.24(t，2H)，2.56(m，5H)，2.90-3.07(m，4H)，3.18(br，1H)，4.03(t，2H)，5.12(s，2H)，6.57(s，1H)，6.90-7.20(m，8H)，7.21-7.52(m，3H)，7.66(d，1H)，7.72(d，1H)，7.89(d，1H)，8.06(br，1H)

FAB 507 (M+H)，$C_{32}H_{34}N_4O_2$ (M)

实施例 28：合成 3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(3-苯基)丙基-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(28)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 62mg(2.2mmol)制备例 20 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 77mg (产率 74%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.01(br，2H)，2.80-2.01(s+br+m，6H)，2.30(br，1H)，2.55(t，2H)，2.86(br，2H)，3.30(br，2H)，3.79(t，2H)，5.00(s，2H)，6.58(s，1H)，7.00-7.20(m，8H)，7.36(m，1H)，7.41(m，2H)，7.50(s，1H)，7.74(d，1H)，7.80(d，1H)，8.00(d，1H)

FAB 518 (M+H)，$C_{33}H_{35}N_5O$ (M)

实施例 29：合成 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(29)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 65mg(2.2mmol)制备例 21 制备的化合物，

将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 85mg (产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.36(br，2H)，2.72(br，1H)，2.98(br，3H)，3.02(br，2H)，3.31(br，1H)，3.73(br，1H)，5.10(s，2H)，5.47(s，2H)，6.58(s，1H)，7.03(s，1H)，7.08(d，1H)，7.15(d，1H)，7.21(s，1H)，7.34-7.53(m，7H)，7.60(s，1H)，7.70-7.83(m，4H)，7.97(d，1H)

FAB 529 (M+H)，$C_{34}H_{30}N_4O_2$ (M)

实施例 30：合成 3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(萘-2-基)甲基-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(30)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 65mg(2.2mmol)制备例 21 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 74mg (产率 69%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.98(br，2H)，1.70-2.00(s+br，5H)，2.81(br，2H)，3.37(br，1H)，4.88(s，2H)，5.10(s，2H)，6.57(s，1H)，7.02(s，1H)，7.08(d，1H)，7.16(d，1H)，7.21(s，1H)，7.34-7.52(m，7H)，7.60(s，1H)，7.70-7.83(m，4H)，7.97(d，1H)

FAB 540 (M+H)，$C_{35}H_{33}N_5O$ (M)

实施例 31：合成 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-{1-[2-(萘-1-基)乙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-1H-吡咯(31)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰

胺，于0℃向其中加入26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌5分钟，往混合物中加入68mg(2.2mmol)制备例22制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌2小时，减压蒸馏除去溶剂，将3ml水加入到残留物中，然后以10ml乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到77mg(产率71%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.34(br，2H)，2.68(br，1H)，2.80-3.20(m，5H)，3.23(t，2H)，3.29(br，2H)，4.12(t，2H)，4.45(s，2H)，6.43(d，1H)，6.84(d，1H)，6.97(m，2H)，7.21-7.52(m，10H)，7.72(d，1H)，7.78-7.85(m，2H)，8.01(d，1H)

FAB 543 (M+H)，$C_{35}H_{34}N_4O_2$ (M)

实施例32：合成 3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1-{1-[2-(萘-1-基)乙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-1H-吡咯(32)

将制备例8制备的62mg(0.2mmol)化合物溶于2ml二甲基甲酰胺，于0℃向其中加入26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌5分钟，往混合物中加入68mg(2.2mmol)制备例22制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌2小时，减压蒸馏除去溶剂，将3ml水加入到残留物中，然后以10ml乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到83mg(产率75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.01(br，2H)，1.70-2.00(br+s，5H)，2.89(br，2H)，3.27(t，2H)，3.40(br，2H)，4.16(t，2H)，4.50(s，2H)，6.45(d，1H)，6.90(d，1H)，6.97(d，1H)，6.99(s，1H)，7.25-7.55(m，8H)，7.73-7.95(m，5H)，8.00(d，1H)

FAB 554 (M+H)，$C_{36}H_{35}N_5O$ (M)

实施例33：合成1-[1-(4-溴)苯乙基-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(33)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 74mg(2.2mmol)制备例 23 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 88mg (产率 77%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.38(br，3H)，2.67(t，2H)，2.90-3.23(m，7H)，3.30(br，1H)，3.97(t，2H)，4.88(s，1H)，6.69(d，1H)，6.82(d，2H)，7.08(d，2H)，7.27-7.53(m，7H)，7.73(d，1H)，7.80(d，1H)，8.02(d，1H)

FAB 571 (M+H)，$C_{31}H_{31}N_4O_2Br$ (M)

实施例 34：合成 1-[1-(4-溴)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(34)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 74mg(2.2mmol)制备例 23 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 82mg (产率 70%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.04(br，2H)，1.80-2.00(br+s，4H)，2.48(br，1H)，2.66(t，2H)，2.90(br，2H)，3.31(br，1H)，2.96(t，2H)，4.88(s，2H)，6.70(s，1H)，6.82(d，2H)，7.10(d，2H)，7.25-7.60(m，7H)，7.75(d，1H)，7.82(d，1H)，8.01(d，1H)

FAB 582 (M+H)，$C_{32}H_{32}N_5OBr$ (M)

实施例 35：合成 1-[1-(4-氟)苯乙基-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(35)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 60mg(2.2mmol)制备例 24 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 77mg (产率 76%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.34(br，3H)，2.70(t，2H)，2.90-3.20(br，6H)，3.30(br，1H)，3.96(t，2H)，4.86(s，1H)，6.68(d，1H)，6.90(m，4H)，7.05(s，1H)，7.09(s，1H)，7.25-7.52(m，5H)，7.73(d，1H)，8.05(d，1H)

FAB 511 (M+H)，$C_{31}H_{31}N_4O_2F$ (M)

实施例 36：合成 1-[1-(4-氟)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(36)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 60mg(2.2mmol)制备例 24 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 78mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.05(br，2H)，1.70-2.00(br+s，4H)，2.25(br，1H)，2.70(t，2H)，2.90(br，2H)，3.30(br，2H)，3.88(t，2H)，4.87(s，2H)，6.69(s，1H)，6.90(m，4H)，7.10(m，2H)，7.29(m，2H)，7.35-

7.50(m，3H)，7.74(d，1H)，7.82(d，1H)，8.00(d，1H)

FAB 522 (M+H)，$C_{32}H_{32}N_5OF$ (M)

实施例 37：合成 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-[1-(4-甲基)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(37)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 60mg(2.2mmol)制备例 25 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 78mg (产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.02(br，1H)，2.28(s，3H)，2.38(br，2H)，2.70(br，1H)，2.75(t，2H)，2.95-3.20(m，5H)，3.31(br，1H)，3.99(t，2H)，4.77(s，2H)，6.67(s，1H)，6.85(d，2H)，7.06(m，4H)，7.25-7.50(m，5H)，7.74(d，1H)，7.81(d，1H)，8.07(d，1H)

FAB 507 (M+H)，$C_{32}H_{34}N_4O_2$ (M)

实施例 38：合成 1-[1-(4-甲基)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(38)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 60mg(2.2mmol)制备例 25 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 81mg (产率 78%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.07(br，1H)，1.70-2.10(br+s，6H)，2.28(s，3H)，

2.75(t，2H)，2.90(br，2H)，3.33(br，2H)，4.00(t，2H)，4.78(s，2H)，6.72(s，1H)，6.86(m，2H)，7.04-7.23(m，4H)，7.25-7.60(m，5H)，7.75(d，1H)，7.82(d，1H)，8.01(d，1H)

FAB 518 (M+H)，$C_{33}H_{35}N_5O$ (M)

实施例 39：合成 1-[1-(4-氯)苯乙基-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(39)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 64mg(2.2mmol)制备例 26 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 74mg (产率 70%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.38(br，2H)，2.70(t，2H)，2.90-3.20(m，7H)，3.30(br，1H)，3.97(t，2H)，4.88(s，2H)，6.69(d，1H)，6.88(d，2H)，7.04(s，1H)，7.09(s，1H)，7.19(d，1H)，7.24-7.50(m，5H)，7.75(d，1H)，7.81(d，1H)，8.02(d，1H)

FAB 527 (M+H)，$C_{31}H_{31}N_4O_2Cl$ (M)

实施例 40：合成 1-[1-(4-氯)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(40)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 64mg(2.2mmol)制备例 26 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 84mg (产率 78%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.08(br，2H)，1.80(br，2H)，1.95(s，3H)，2.73(t，2H)，2.93(br，2H)，3.35(br，2H)，4.00(t，2H)，4.90(s，2H)，6.71(d，1H)，6.91(d，2H)，7.13-7.60(m，9H)，7.78(d，1H)，7.82(d，1H)，8.01(d，1H)

FAB 538 (M+H)，$C_{32}H_{32}N_5OCl$ (M)

实施例 41：合成 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-{1-[2-(萘-2-基)乙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-1H-吡咯(41)

将制备例 6 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 67mg(2.2mmol)制备例 27 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 79mg (产率 71%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.96(br，1H)，2.39(br，2H)，2.71(br，1H)，2.80-3.15(m，7H)，3.32(br，1H)，4.10(t，2H)，4.78(s，1H)，6.66(s，1H)，7.09(m，3H)，7.42(m，8H)，7.63(m，1H)，7.75(m，3H)，7.82(d，1H)，8.06(d，1H)

FAB 543 (M+H)，$C_{35}H_{34}N_4O_2$ (M)

实施例 42：合成 3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1-{1-[2-(萘-2-基)乙基]-1H-咪唑-5-基}甲基-1H-吡咯(42)

将制备例 8 制备的 62mg(0.2mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26.4mg(0.66mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 67mg(2.2mmol)制备例 27 制备的化合物，将整个混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 3ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸

钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 82mg (产率 74%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.05(br，2H)，1.70-2.00(s+br，4H)，2.34(br，1H)，2.90(t，2H)，3.01(br，2H)，3.32(br，2H)，4.08(t，2H)，4.78(s，2H)，6.65(d，2H)，7.10(m，3H)，7.21-7.42(m，7H)，7.64(m，1H)，7.75(m，3H)，7.82(d，1H)，8.01(d，1H)

FAB 554 (M+H)，$C_{36}H_{35}N_5O$ (M)

实施例 43：合成 1-[1-(4-羟基)苯乙基-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(43)

将实施例 20 制备的 53mg(0.1mmol)化合物溶于 1ml 二氯甲烷，向其中加入 75mg (0.3mmol)三溴化硼，将混合物搅拌 3 小时，加入 1ml 甲醇以终止反应，减压蒸馏除去溶剂，残留物用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=20/80，v/v)得到 26mg (产率 50%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.20(br，2H)，1.80-2.05(br+s，4H)，2.65(t，2H)，3.00-3.60(br，5H)，3.98(t，2H)，4.88(s，2H)，6.72(m，5H)，7.09(s，1H)，7.14(d，1H)，7.23(s，1H)，7.27(s，1H)，7.33(d，1H)，7.40-7.53(m，3H)，7.77(d，1H)，7.82(d，1H)，7.93(d，1H)

FAB 520 (M+H)，$C_{32}H_{33}O_2N_5$ (M)

制备例 28：合成 4-氯甲基-1-三苯甲基-1H-咪唑盐酸盐

28-1) 4-羟甲基-1-三苯甲基-1H-咪唑

将 3.99g(29.6mmol)羟甲基咪唑盐酸盐溶于 30ml 二甲基甲酰胺和 10ml 三乙胺的混合物中，然后向其中缓慢加入 9.35mg(33.5mmol)三苯甲基氯溶于 110ml 二甲基甲酰胺所得的溶液，2 小时后，将 500ml 水加入到反应混合物中生成固体，该固体从二噁烷重结晶得到 8.82g (产率 87%)标题化合物。

熔点：227-229℃

28-2) 4-氯甲基-1-三苯甲基-1H-咪唑盐酸盐

将制备例 28-1)制备的 1.50g(4.41mmol)化合物溶于 50ml 氯仿，然后在 0℃向其中缓慢加入 0.94ml (13.2mmol)亚硫酰氯，混合物于室温下搅拌 2 小时后，减压除去有机溶剂，得到 1.66g(4.20mmol，产率 95%)标题化合物，该化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 29：合成 4-(5-氯甲基-1H-咪唑-1-基)苄腈盐酸盐

29-1) 4-乙酰氧基甲基-1-三苯甲基-1H-咪唑

往 100ml 吡啶中加入制备例 28-1)制备的 5.00g(14.7 mmol)化合物和 1.65g (16.2mmol)乙酸酐，对混合物于室温下搅拌 24 小时，将反应溶液减压蒸馏以除去吡啶，然后将残留物溶于 200ml 乙酸乙酯并用 100ml 氯化钠水溶液洗涤，通过减压蒸馏除去有机溶剂，残留物用柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=20/1，v/v)得到 5.22g (13.7mmol，产率 93%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.01(s，3H)，4.95(s，2H)，6.88(s，1H)，7.08(s，5H)，7.27(s，10H)，7.45(s，1H)

29-2) 4-(4-乙酰氧基甲基-1-三苯甲基-1H-咪唑-3-基甲基)苄腈 溴化物

将制备例 29-1)制备的 5.00g(13.1 mmol)化合物溶于 20ml 二氯甲烷中，加入 2.82g (14.4mmol) 4-氰基苄溴，将混合物于室温下搅拌 60 小时，通过减压蒸馏除去有机溶剂，残留物用柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=5/1，v/v)得到 5.31g (9.17mmol，产率 70%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$ + CD_3OD) δ 1.95(s，3H)，4.95(s，2H)，5.45(s，2H)，7.11-7.40(m，18H)，7.65(d，2H)，8.21(s，1H)

29-3) 4-(5-乙酰氧基甲基-1H-咪唑-1-基甲基)苄腈

将制备例 29-2)制备的 9.10g(15.7 mmol)化合物溶于 500ml 二氯甲烷中，在 0℃下向其中缓慢加入 6.06ml (78.7mmol)三氟乙酸和 12.6ml(78.7mmol)三乙基甲硅烷，将混合物于室温下搅拌 1 小时，通过减压蒸馏除去有机溶剂，残留物用饱和碳酸钾水溶液调节到 pH 10，并以 300ml 乙酸乙酯萃取。减压蒸馏除去有机溶剂，以乙酸乙酯为洗脱剂，将残留物用柱色谱处理，得到 3.60g (14.1mmol，产率 90%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.90(s，3H)，4.97(s，2H)，5.25(s，2H)，7.14(d，2H)，7.21(d，1H)，7.67(s，1H)，7.75(d，2H)

29-4) 4-(5-羟基甲基-1H-咪唑-1-基甲基)苄腈

将制备例 29-3)制备的 4.20g(16.5 mmol)化合物溶于 200ml 甲醇中，向其中加入 4.50g (32.9mmol)碳酸钾，将混合物于室温下搅拌 20 分钟，在室温下减压蒸馏除去有机溶剂，残留物以 300ml 乙酸乙酯萃取，萃取液用柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=10/1，v/v)得到 3.19g (15.0mmol，产率 91%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$ + CD_3OD) δ 4.28(s，2H)，5.18(s，2H)，6.84(s，1H)，7.12(d，2H)，7.42(s，1H)，7.55(d，2H)

29-5) 4-(5-氯甲基-1H-咪唑-1-基甲基)苄腈盐酸盐

将制备例 29-4)制备的 3.00g(14.1mmol)化合物溶于 40ml 氯仿，然后在 0℃向其中缓慢加入 5.02ml (70.5mmol)亚硫酰氯，将混合物于室温下搅拌 2 小时后，减压除去有机溶剂，得到 3.50g(13.1mmol，产率 93%)标题化合物，该化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 30：合成 4-(3-氯-1-丙基)-1-三苯甲基-1H-咪唑

30-1) 3-(1H-咪唑-4-基)丙烯酸甲酯

将 500mg(3.62 mmol) 3-(1H-咪唑-4-基)丙烯酸加入到 20ml 氢氯酸

甲醇溶液，将混合物于室温下搅拌 10 小时，减压除去溶剂，然后加入 30ml 二氯甲烷于残留物中，混合物依次用饱和碳酸氢钠溶液、氯化钠水溶液和水洗涤，有机层以无水硫酸镁干燥，浓缩得到 510mg (3.35mmol，产率 93%)标题化合物。该化合物不进行提纯，直接用于下一步反应。

30-2) 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙烯酸甲酯

将制备例 30-1)制备的 350mg(2.30 mmol)化合物和 705mg(2.53mmol)三苯甲基氯溶于 10ml 二甲基甲酰胺中，向其中加入 350μl(2.53mmol)三乙胺，2 小时后，加入 100ml 冰水到反应混合物中，生成固体，滤出该固体，以乙醚和己烷洗涤并干燥，得到 810mg (2.05mmol，产率 87%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.75(s，3H)，6.35(d，1H)，7.05-7.50(m，18H)

30-3) 1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙-3-醇

将制备例 30-2)制备的 800mg(2.03 mmol)化合物加入到 20ml 无水二氯甲烷中，将该混合物冷至-78℃后，向其中加入 6.1ml 二异丁基氢化铝(1M 的己烷溶液)，使温度缓慢升至室温，加入 2ml 水到混合物中终止反应，加入 3ml 1N 氢氧化钠，再加入 2ml 水，用硅藻土过滤混合物，分出有机层，与水层的二氯甲烷萃取液合并，混合物以物硫酸镁干燥，通过减压蒸馏除去溶剂，残留物用柱色谱处理（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=20/1，v/v），得到 6.71mg (1.83mmol，产率 90%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 4.25(s，2H)，6.45(s，2H)，6.78(s，1H)，7.10-7.50(m，16H)

30-4) 4-(3-氯丙基)-1-三苯甲基-1H-咪唑

将制备例 30-3)制备的 650mg(1.77mmol)化合物溶于 10ml 氯仿，

然后在 0℃向其中加入 135μl (1.9mmol)亚硫酰氯，混合物于室温下搅拌 2 小时后，减压蒸馏除去有机溶剂，残留物溶于 10ml 乙酸乙酯，溶液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，减压蒸馏除去有机溶剂，得到 647mg(1.68mmol，产率 95%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 4.22(d，2H)，6.40-6.55(m，2H)，6.81(s，1H)，7.10-7.50(m，16H)

制备例 31：合成 5-氯甲基-1-甲基咪唑盐酸盐

31-1) 5-羟甲基-1-甲基咪唑

按照 J.M.Dener, L-H Zhang, H.Rapoport, 有机化学杂志, 1993, 58, 1159 所述的方法，以二羟基丙酮和甲胺盐酸盐为起始物，以 32%的产率得到标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.67(s，3H)，4.58(s，2H)，5.37(brs，1H)，6.76(s，1H)，7.32(s，1H).

31-2) 合成 5-氯甲基-1-甲基咪唑盐酸盐

用制备例 31-1)制备的化合物作为起始物，按照制备例 28-2)所述的相同方法，以 95%的产率获得标题化合物。

制备例 32：合成 1-(4-溴苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

32-1) 1-(4-溴苄基)-5-羟甲基-1H-咪唑

按照 J.M.Dener, L-H Zhang, H.Rapoport, 有机化学杂志, 1993, 58, 1159 所述的方法，以二羟基丙酮和 4-溴苄基胺盐酸盐为起始物，以 50%的产率得到标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$ + CD_3OD) δ 4.46(s，2H)，5.26(s，2H)，7.00(s，1H)，7.07(d，2H)，7.50(d，2H)，7.65(s，1H)

32-2) 合成 1-(4-溴苄基)-5-氯甲基-1H-甲基咪唑盐酸盐

用制备例 32-1)制备的化合物作为起始物，按照制备例 28-2)所述的相同方法，以 96%的产率获得标题化合物。所得产物不进行提纯，直接用于下一步反应。

制备例 33：合成 5-氯甲基-1-异丁基咪唑盐酸盐

33-1) 5-羟甲基-1-异丁基咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，以二羟基丙酮和异丁胺盐酸盐为起始物，以 45%的产率得到标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.90(d，6H)，1.76(m，1H)，3.62(d，2H)，4.24(brs，1H)，4.60(s，2H)，6.85(s，1H)，7.45(s，1H)

FAB (M+H): 155

33-2) 合成 5-氯甲基-1-异丁基咪唑盐酸盐

用制备例 33-1)制备的化合物作为起始物，按照制备例 28-2)所述的相同方法，以 95%的产率获得标题化合物。

制备例 34：合成 5-氯甲基-1-环己基甲基咪唑盐酸盐

34-1) 5-羟甲基-1-环己基甲基咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，以二羟基丙酮和环己基甲胺盐酸盐为起始物，以 45%的产率得到标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.94(m，2H)，1.16(m，3H)，1.50-1.70(m，6H)，3.65(d，2H)，4.24(brs，1H)，4.60(s，2H)，6.85(s，1H)，7.45(s，1H)

FAB (M+H): 195

34-2) 5-氯甲基-1-环己基甲基咪唑盐酸盐

用制备例 34-1)制备的化合物作为起始物，按照制备例 28-2)所述的相同方法，以 95%的产率获得标题化合物。

制备例 35：合成 5-氯甲基-1-戊基咪唑盐酸盐

35-1) 5-羟甲基-1-戊基咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，以二羟基丙酮和戊胺盐酸盐为起始物，以 50%的产率得到标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.90(t，3H)，1.08(brs，2H)，1.30(m，4H)，1.45(m，2H)，3.64(t，2H)，4.24(brs，1H)，4.60(s，2H)，6.84(s，1H)，7.44(s，1H)

FAB (M+H): 169

35-2) 5-氯甲基-1-戊基咪唑盐酸盐

用制备例 35-1)制备的化合物作为起始物，按照制备例 28-2)所述的相同方法，以 90%的产率获得标题化合物。

制备例 36：合成 5-氯甲基-1-辛基咪唑盐酸盐

36-1) 5-羟甲基-1-辛基咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，以二羟基丙酮和辛胺盐酸盐为起始物，以 52%的产率得到标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.88(t，3H)，1.18(brs，2H)，1.30(brs，10H)，1.42(m，2H)，3.67(t，2H)，4.23(brs，1H)，4.60(s，2H)，6.84(s，1H)，7.44(s，1H)

FAB (M+H): 211

36-2) 5-氯甲基-1-辛基咪唑盐酸盐

用制备例 36-1)制备的化合物作为起始物，按照制备例 28-2)所述的相同方法，以 93%的产率获得标题化合物。

制备例 37：合成 5-氯甲基-1-癸基咪唑盐酸盐

37-1) 5-羟甲基-1-癸基咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，以二羟基丙酮和癸胺盐酸盐为起始物，以 52%的产率得到标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.88(t，3H)，1.04(brs，2H)，1.30(brs，14H)，1.42(m，2H)，3.68(t，2H)，4.23(brs，1H)，4.60(s，2H)，6.84(s，1H)，7.44(s，1H)

FAB (M+H): 239

37-2) 5-氯甲基-1-癸基咪唑盐酸盐

用制备例 37-1)制备的化合物作为起始物，按照制备例 28-2)所述的相同方法，以 93%的产率获得标题化合物。

制备例 38：合成 5-氯甲基-1-(3-甲基)丁基咪唑盐酸盐

38-1) 5-羟甲基-1-(3-甲基)丁基咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，以二羟基丙酮和异戊胺盐酸盐为起始物，以 52%的产率得到标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.90(d，6H)，1.32(m，2H)，1.65(m，1H)，3.67(t，2H)，4.23(brs，1H)，4.60(s，2H)，6.84(s，1H)，7.44(s，1H)

FAB (M+H): 169

38-2) 5-氯甲基-1-(3-甲基)丁基咪唑盐酸盐

用制备例 38-1)制备的化合物作为起始物，按照制备例 28-2)所述的相同方法，以 93%的产率获得标题化合物。

制备例 39：合成 5-氯甲基-1-(2-甲氧基)乙基咪唑盐酸盐

39-1) 5-羟甲基-1-(2-甲氧基)乙基咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，以二羟基丙酮和(2-甲氧基)乙基胺盐酸盐为起始物，以 60%的产率得到标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.38(s，3H)，3.42(t，2H)，3.65(t，2H)，4.23(brs，1H)，4.60(s，2H)，6.84(s，1H)，7.44(s，1H)

FAB (M+H)：157

39-2) 5-氯甲基-1-(2-甲氧基)乙基咪唑盐酸盐

用制备例 39-1)制备的化合物作为起始物，按照制备例 28-2)所述的相同方法，以 93%的产率获得标题化合物。

制备例 40：合成 5-氯甲基-1-(3-甲氧基)丙基咪唑盐酸盐

40-1) 5-羟甲基-1-(3-甲氧基)丙基咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，以二羟基丙酮和(3-甲氧基)丙基胺盐酸盐为起始物，以 61%的产率得到标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.72(m，2H)，3.32(s，3H)，3.46(t，2H)，3.63(t，2H)，4.23(brs，1H)，4.60(s，2H)，6.84(s，1H)，7.44(s，1H)

FAB (M+H): 171

40-2) 5-氯甲基-1-(3-甲氧基)丙基咪唑盐酸盐

用制备例 40-1)制备的化合物作为起始物，按照制备例 28-2)所述的相同方法，以 90%的产率获得标题化合物。

制备例 41：合成 5-氯甲基-1-(3-乙氧基)丙基咪唑盐酸盐

41-1) 5-羟甲基-1-(3-乙氧基)丙基咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，以二羟基丙酮和(3-乙氧基)丙基胺盐酸盐为起始物，以 61%的产率得到标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.20(t，3H)，1.72(m，2H)，3.50(s，4H)，3.63(t，2H)，4.23(brs，1H)，4.60(s，2H)，6.84(s，1H)，7.44(s，1H)

FAB (M+H): 185

41-2) 5-氯甲基-1-(3-乙氧基)丙基咪唑盐酸盐

用制备例 41-1)制备的化合物作为起始物，按照制备例 28-2)所述的相同方法，以 90%的产率获得标题化合物。

制备例 42：合成 5-氯甲基-1-(3-异丙氧基)丙基咪唑盐酸盐

42-1) 5-羟甲基-1-(3-异丙氧基)丙基咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，以二羟基丙酮和(3-异丙氧基)丙基胺盐酸盐为起始物，以 61%的产率得到标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.15(d，6H)，1.71(m，2H)，3.45-3.55(m，3H)，3.63(t，2H)，4.23(brs，1H)，4.60(s，2H)，6.84(s，1H)，7.44(s，1H)

FAB (M+H): 199

42-2) 5-氯甲基-1-(3-异丙氧基)丙基咪唑盐酸盐

用制备例 42-1)制备的化合物作为起始物，按照制备例 28-2)所述的相同方法，以 90%的产率获得标题化合物。

实施例 44：合成 1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(噻吩-2-基)羰基-1H-吡咯(44)

44-1) 3-(萘-1-基)-1-(噻吩-2-基)-丙-2-烯-1-酮

将 3.12g(20mmol) 1-萘甲醛和 2.52g(20mol) 2-乙酰基噻吩溶于 20ml 甲醇，向其中缓慢加入 800mg(20mmol)氢氧化钠，将混合物在室温下反应 8 小时，滤出所生成的固体并干燥，滤液用 1N 盐酸溶液调节至 pH 4-6，用乙酸乙酯萃取，减压除去有机溶剂，残留物用柱色谱处理(洗脱剂：己烷/乙酸乙酯＝4/1，v/v)，与所滤出的固体一起共得到 4.23g (16mmol，产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.13-7.31(m，2H)，7.55-7.70(m，3H)，7.70(d，1H)，7.85-7.90(m，4H)，8.28(d，1H)，8.70(d，1H)

44-2) 4-(萘-1-基)-3-(噻吩-2-基)羰基-1H-吡咯

将实施例 44-1)制备的 2.64 g(9.99mmol)化合物和 2.35g(12.0mmol)甲苯磺酰基甲基异氰化物溶于 30ml 四氢呋喃，向其中缓慢加入 1.35g (12.0mmol)叔丁醇钾，将混合物回流 30 分钟，减压除去溶剂，然后加入 15ml 水和 20ml 乙酸乙酯至残留物中，充分振荡混合物，过滤得到所生成的固体，该固体用乙醚洗涤并干燥，得到 1.97g (6.48mmol，产率 65%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 6.90(s，1H)，7.12(s，1H)，7.20-7.45(m，4H)，7.55(s，1H)，7.61(s，1H)，7.70-8.00(m，4H)，11.4(s，1H)

44-3) 4-(萘-1-基)-3-(噻吩-2-基)羰基-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基-1H-吡咯

将实施例 44-2)制备的化合物 200mg(0.99mmol)溶于 5ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 95mg(4.0mmol)氢化钠(50%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 391mg(0.99mmol)制备例 28-2)制备的化合物，并在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，残留物以乙酸乙酯萃取，萃取液用无水硫酸镁干燥，浓缩并用柱色谱处理 (洗脱剂：己烷/乙酸乙酯=1/3，v/v)得到 205mg (0.33mmol，产率 33%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 5.02(s，2H)，6.75(s，1H)，6.79(s，1H)，6.86(t，1H)，7.10-7.52(m，23H)，7.71(d，1H)，7.78(d，1H)，7.89(d，1H)

44-4) 1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(噻吩-2-基)羰基-1H-吡咯

将实施例 44-3)制备的 190mg(0.304mmol)化合物溶于三氟乙酸/二氯甲烷(0.5ml/0.5ml)溶剂混合物中，将该溶液与室温下搅拌 2 小时，减压除去有机溶剂，所得残留物用 10ml 乙酸乙酯溶解，以饱和碳酸钠溶液和水洗涤，以无水硫酸镁干燥，浓缩并用柱色谱处理 (洗脱剂：乙

酸乙酯)得到 103mg (0.269mmol，产率 88%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 4.87(s，2H)，6.55(s，1H)，6.72(s，1H)，6.88(t，1H)，7.11-7.34(m，7H)，7.50-7.67(m，3H)，7.83(d，1H)

FAB MS: 384 (M+1)

实施例 45-72

按照与实施例 44 相似的方法，得到以下表 2-1 至 2-3 中表示的化合物。

表 2-1

化合物编号	^{1}H NMR($CDCl_3$) δ	FAB MS (M+1)
45	4.85(s, 2H), 6.51(s, 1H), 6.67(s, 1H), 7.06(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.21-7.32(m, 7H), 7.61-7.74(m, 3H), 7.82(d, 1H)	384
46	4.95(s, 2H), 6.58(s, 1H), 6.76(s, 1H), 7.13-7.35(m, 9H), 7.61-7.68(m, 4H), 7.91(d, 1H)	378
47	4.92(s, 2H), 6.61(s, 1H), 6.70(s, 1H), 7.02(d, 2H), 7.17-7.35(m, 9H), 7.62(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.95(d, 1H)	456
48	5.03(s, 2H), 6.76(s, 1H), 6.85(s, 1H), 7.07(t, 1H), 7.34-7.54(m, 9H), 7.72-7.79(m, 3H), 7.94(d, 1H)	456
49	5.00(s, 2H), 6.72(s, 1H), 6.77(s, 1H), 7.21-7.38(m, 11H), 7.62 (d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.78(d, 1H)	456
50	2.23(s, 3H), 5.02(s, 2H), 6.74-7.10(m, 5H), 7.17-7.50(m, 8H), 7.65(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.86(d, 1H)	392
51	($CDCl_3$+CD_3OD) 2.05(s, 3H), 5.09(s, 2H), 6.84(s, 1H), 6.99-7.05(m, 8H), 7.23-7.36(m, 3H), 7.70(d, 1H), 7.86(d, 1H)	392

表 2-2

化合物编号	^{1}H NMR($CDCl_3$) δ	FAB MS (M+1)
52	2.21(s, 3H), 4.92(s, 2H), 6.62(s, 1H), 6.83(s, 1H), 7.14-7.35(m, 8H), 7.61-7.73(m, 5H), 7.88(d, 1H)	392
53	3.66(s, 3H), 5.04(s, 2H), 6.85(s, 1H), 6.82(d, 1H), 6.90(m, 1H), 7.12-7.17(m, 2H), 7.26-7.36(m, 8H), 7.67(t, 1H), 7.74(d, 1H), 7.93(d, 1H)	408
54	3.75(s, 3H), 5.02(s, 2H), 6.71(m, 3H), 6.80(t, 1H), 7.20-7.35(m, 6H), 7.60-7.75(m, 4H), 7.91(d, 1H)	408
55	4.83(s, 2H), 6.51(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.85(m, 1H), 7.03-7.29(m, 10H), 7.61-7.69(m, 2H), 7.83(d, 1H)	412
56	5.01(s, 2H), 6.72(s, 1H), 6.77(s, 1H), 7.22-7.35(m, 11H), 7.61-7.80(m, 3H)	412
57	4.82(s, 2H), 6.63(s, 1H), 6.72(s, 1H), 7.02-7.24(m, 10H), 7.56-7.70(m, 3H)	446
58	4.91(s, 2H), 6.65(s, 1H), 6.77(m, 1H), 7.20-7.31(m, 7H), 7.61(m, 3H), 7.81(d, 1H)	396
59	4.92(s, 2H), 6.45(m, 1H), 6.71(m, 2H), 7.20-7.32(m, 9H), 7.63-7.77(m, 3H)	414
60	5.09(s, 2H), 6.80-7.20(m, 4H), 7.15-7.35(m, 4H), 7.40(d, 1H), 7.45-7.50(m, 3H), 7.60(m, 1H), 7.65(d, 1H), 7.75(d, 1H)	403
61	1.87(s, 3H), 3.55(s, 2H), 5.07(s, 2H), 6.84(s, 2H), 7.08(d, 2H), 7.28-7.48(m, 6H), 7.57(d, 2H), 7.63(t, 1H), 7.71(d, 1H), 7.90(d, 1H)	438
62	2.03(s, 3H), 2.74(m, 2H), 2.91(m, 2H), 5.00(s, 2H), 6.67(s, 1H), 7.02(d, 2H), 7.14-7.43(m, 11H), 7.72-7.89(m, 3H)	452
63	1.98(s, 3H), 2.75(t, 2H), 3.90(t, 2H), 4.85(s, 2H), 6.60-6.72(m, 4H), 7.11-7.45(m, 9H), 7.68-7.82(m, 3H)	468
64	2.01(s, 3H), 3.61(s, 2H), 4.98(s, 2H), 6.61(s, 2H), 6.74(m, 2H), 7.10-7.48(m, 10H), 7.71-7.88(m, 3H)	438

表 2-3

化合物编号	^{1}H NMR($CDCl_3$) δ	FAB MS (M+1)
65	4.92(s, 2H), 6.62(s, 1H), 6.70(s, 1H), 7.12-7.27(m, 14H), 7.53-7.62(m, 4H), 7.81(d, 1H)	454
66	4.97(s, 2H), 6.87(d, 1H), 7.15-7.46(m, 15H), 7.55-7.73(m, 4H), 7.86(m, 1H)	454
67	5.10(s, 2H), 6.70(t, 2H), 6.80-6.95(m, 4H), 7.15(t, 1H), 7.21-7.45(m, 7H), 7.50(t, 1H), 7.60(d, 2H), 7.71(d, 1H), 7.75-7.80(m, 2H), 7.91(m, 1H)	470
68	3.82(s, 2H), 4.95(s, 2H), 6.57(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.92(d, 2H), 7.04(d, 2H), 7.20-7.32(m, 10H), 7.51-7.68(m, 4H), 7.82(d, 1H)	468
69	4.82(s, 2H), 6.41(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.95(s, 1H), 7.16-7.32(m, 9H), 7.51(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.67(m, 3H), 7.90(d, 1H), 8.05(d, 1H)	428
70	2.38(s, 3H), 3.65(s, 3H), 4.91(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.97(d, 1H), 7.00(t, 1H), 7.04(d, 1H), 7.10-7.16(m, 3H), 7.19(d, 1H), 7.34(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.57(d, 1H), 7.67(s, 2H)	395
71	0.61(t, 3H), 1.02(m, 2H), 1.25(m, 2H), 2.31(m, 1H), 2.47(m, 1H), 5.05(s, 2H), 6.57(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.80(d, 1H), 6.87(s, 1H), 7.22-7.35(m, 7H), 7.61-7.72(m, 3H)	502
72	3.71(d, 1H), 3.85(d, 1H), 4.85(s, 2H), 6.61(s, 1H), 6.73(d, 1H), 6.92-7.41(m, 14H), 7.62-7.73(m, 3H)	536

实施例 73：合成 1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-4-(萘-1-基)-3-(噻吩-2-基)羰基-1H-吡咯 (73)

将制备例 29-5)制备的 80mg(0.3mmol)化合物和实施例 44-2)制备的 90mg(0.3mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，向其中加入 36mg 氢化钠(60%)，将混合物搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，残留物用柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=10/1，v/v)得到 83mg (0.17mmol，产率 56%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 5.02(s，2H)，5.08(s，1H)，6.73(s，1H)，6.85(s，

1H)，7.03(t，1H)，7.32-7.45(m，11H)，7.63(s，1H)，7.75(d，1H)，7.82(d，1H)，8.02(d，1H)

FAB MS: 499 (M+1)

实施例 74-77

按照与实施例 73 相似的方法，得到以下表 3 中表示的化合物。

表 3

化合物编号	^{1}H NMR($CDCl_3$) δ	FAB MS (M+H)
74	4.82(s,2H), 5.12(s,1H), 6.30(s,1H), 6.41(s,1H), 6.77-7.08(m,12H), 7.31-7.46(m,3H), 7.68(d,1H)	499
75	5.00(s,2H), 5.05(s,2H), 6.76(s,1H), 6.82(s,1H), 7.23-7.40(m,12H), 7.63(d,2H), 7.72(d,1H), 7.90(d,1H)	493
76	5.02(s,2H), 5.08(s,2H), 6.65(s,1H), 6.78(s,1H), 6.98(t,1H), 7.23-7.42(m,12H), 7.65-7.73(m,3H), 7.82(d,1H)	571
77	5.03(s,2H), 5.10(s,2H), 6.78(s,1H), 6.87(s,1H), 7.32-7.45(m,12H), 7.74(d,3H), 7.81(d,1H), 7.88(d,1H)	571

实施例 78：合成 3-(4-氟苯甲酰基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(78)

按照实施例 44-3)的相同方法，但使用 3-(4-氟苯甲酰基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯和制备例 31-2)制备的化合物，以 75%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.42(s，3H)，5.01(s，2H)，6.73(m，3H)，7.11(s，1H)，7.24-7.57(m，8H)，7.67-7.75(m，2H)

FAB MS (M+1): 410

实施例 79：合成 1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-3-(4-苯氧基苯甲酰基)-1H-吡咯(79)

按照实施例 44-3)的相同方法，但使用 4-(萘-1-基)-3-(4-苯氧基苯甲酰基)-1H-吡咯和制备例 31-2)制备的化合物，以 70%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.52(s，3H)，5.12(s，2H)，6.63(d，2H)，6.76(d，1H)，6.85(d，2H)，7.12(t，1H)，7.20(s，1H)，7.28-7.40(m，7H)，7.51(d，2H)，7.68(d，2H)，7.74(d，1H)，7.83(d，1H)

FAB MS (M+1): 484

实施例 80：合成(S)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-[N-(1-甲氧羰基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(80)

80-1) 3-(萘-1-基)-丙烯酸乙酯

将 22.4g(0.10mol)膦酰基乙酸三乙基酯溶于 500ml 四氢呋喃，并缓慢向其中加入 12.4g(1.1mol)叔丁醇钾，再往该溶液中缓慢加入 15.6g (0.10mol)1-萘甲醛溶解于 20ml 四氢呋喃所得的溶液，将混合物搅拌 8 小时，减压蒸馏除去有机溶剂，将残留物溶于乙酸乙酯中，用水洗涤两次，以无水硫酸镁干燥，浓缩并用柱色谱处理(洗脱剂：己烷/乙酸乙酯＝95/5，v/v)，得到 20.3g (0.090mol，产率 90%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.42(t，3H)，4.30(q，2H)，6.50(d，1H)，7.40-7.60(m，3H)，7.73(d，1H)，7.82(m，2H)，8.20(d，1H)，8.50(d，1H)

80-2) 3-(乙氧羰基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将实施例 80-1)制备的 500 mg(1.89mmol) 3-(萘-1-基)-丙烯酸乙酯和 368mg(1.89mmol)甲苯磺酰基甲基异氰化物溶于 10ml 四氢呋喃，向其中缓慢加入 255mg (2.27mol)叔丁醇钾溶解于 10ml 四氢呋喃所得的溶液，将混合物回流 30 分钟，向反应溶液中加入 10ml 水以终止反应，减压除去溶剂，残留物用乙醚萃取，用氯化钠水溶液洗涤，然后以无水硫酸镁干燥，减压除去溶剂，所得残留物用柱色谱处理(洗脱剂：乙

酸乙酯/己烷＝1/3，v/v)，得到 385mg (1.45mmol，产率 77%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.86(t，3H)，4.02(q，2H)，6.81(s，1H)，7.48-7.61(m，5H)，7.90-7.97(m，3H)，8.92(s，1H)

83-3) 3-(乙氧羰基)-1-(1H-咪唑-4-基)-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

由实施例 80-2)制备的化合物和制备例 28-2)制备的化合物，采用实施例 44-3)和实施例 44-4) 所述的方法，以 39%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.11(t，3H)，4.20(q，2H)，5.05(s，2H)，6.78(s，1H)，6.89(s，1H)，7.38-7.49(m，6H)，7.85-7.97(m，3H)

80-4) 3-羧基-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将实施例 80-3)制备的 220mg(0.64mmol)化合物溶于 5ml 50%的乙醇中，将 216mg (3.8mmol)氢氧化钾滴加其中，使反应混合物回流 7 小时，将反应溶液冷却至室温，调节 pH 为 4-5，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，得到 162mg (0.51mmol，产率 80%)标题化合物，该产物不经过提纯，直接用于下一步反应。

^{1}H NMR(CD_3OD+$CDCl_3$) δ 5.01(s，2H)，6.82(s，1H)，6.87(s，1H)，7.42-7.70(m，7H)，7.82-7.89(m，3H)

80-5) (S)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-[N-(1-甲氧羰基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将实施例 80-4)制备的 200 mg(0.60mmol)化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，然后向其中加入 150mg (0.78mmol)EDC 和 105mg (0.78mmol) HOBT，对所得混合物于 0℃搅拌 5 分钟，往该反应溶液中加入 120mg (0.60mmol) L-蛋氨酸甲基酯，再于室温下搅拌 5 小时，减压除去溶剂，

然后加入 10ml 饱和碳酸氢钠溶液于残留物中，所得溶液用乙酸乙酯萃取，用氯化钠水溶液和水洗涤，以无水硫酸钠干燥并浓缩，残留物用柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇＝20/1，v/v)，得到 104mg (0.225mmol，产率 37%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.21(m，1H)，1.55(m，3H)，1.80(s，3H)，3.42(s，3H)，4.43(m，1H)，5.05(s，2H)，5.60(d，1H)，6.71(s，1H)，6.95(s，1H)，7.21-7.45(m，7H)，7.75-7.87(m，3H)

FAB MS: 463 (M+1)

实施例 81：合成(S)-1-(1H-咪唑-4-基)甲基-3-[N-(1-羧基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(81)

将实施例 80-5)制备的 70mg (0.15mmol)化合物溶于 2ml 四氢呋喃/甲醇/水(3/2/1，v/v/v)混合溶剂中，再向其中加入 10mg(0.18mmol)氢氧化锂，将所得混合物于室温下搅拌 4 小时，减压除去溶剂，得到 68mg(0.15mmol，产率 99.7%)标题化合物。

^{1}H NMR(CD_3OD+$CDCl_3$) δ 1.25(m，1H)，1.49(m，3H)，1.85(s，3H)，4.41(m，1H)，5.11(s，2H)，5.58(d，1H)，6.70(s，1H)，6.89(s，1H)，7.15-7.38(m，7H)，7.76-7.81(m，3H)

FAB MS: 449 (M+1)

实施例 82-98

按照与实施例 80 相似的方法，得到以下表 4-1 和 4-2 中表示的化合物。

表 4-1

化合物编号	^{1}H NMR($CDCl_3$) δ	FAB MS (M+1)
82	5.02(s, 2H), 6.69(d, 2H), 6.77(s, 1H), 6.92-7.18(m, 5H), 7.40-7.58(m, 6H), 7.75-7.87(m, 4H)	393
83	4.06(d, 2H), 5.01(s, 2H), 5.57(t, 1H), 6.46(d, 1H), 6.71(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.92-7.05(m, 3H), 7.42-7.55(m, 7H), 7.74-7.81(m, 3H)	407
84	0.45(brs, 2H), 1.22(brs, 4H), 2.95(brs, 2H), 3.37(brs, 2H), 5.04(s, 2H), 6.65(s, 1H), 6.92(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.31-7.45(m, 6H), 7.72(d, 1H), 7.82(d, 1H), 8.12 (d, 1H)	385
85	2.32(brs, 2H), 2.22(brs, 2H), 3.23(brs, 2H), 3.65(brs, 2H), 5.06(s, 2H), 6.72(s, 1H), 6.95(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.31-7.48(m, 6H), 7.81(d, 1H), 7.85(d, 1H), 8.11(d, 1H)	387
86	1.41(brs, 2H), 2.86-3.25(m, 6H), 4.97(s, 2H), 6.68(s, 1H), 6.85(s, 1H), 7.06(s, 1H), 7.21-7.35(m, 6H), 7.72(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.95(d, 1H)	403
87	2.04(brs, 4H), 3.62(brs, 4H), 5.03(s, 2H), 6.91(d, 2H), 7.22-7.48(m, 7H), 7.81-7.88(m, 2H), 8.02(m, 1H)	435
88	1.46(brs, 2H), 2.21(brs, 2H), 3.14(brs, 4H), 5.11(s, 2H), 6.88(s, 1H), 7.02(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.32-7.51(m, 5H), 7.62(s, 1H), 7.72-7.80(m, 2H), 8.05(d, 1H)	386
89	($CDCl_3$ + CD_3OD) 2.05(s, 3H), 3.33(brs, 8H), 5.13(s, 2H), 6.90(s, 1H), 7.06(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.30-7.55(m, 4H), 7.64(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.06(d, 1H)	400
90	2.62(brs, 2H), 3.15(brs, 2H), 3.86(brs, 1H), 4.35(brs, 1H), 5.06(s, 2H), 6.83(s, 1H), 6.90(s, 1H), 7.15-7.60(m, 6H), 7.73(d, 1H), 7.82(d, 1H), 8.06(d, 1H)	389
91	0.22(m, 1H), 0.63(m, 1H), 0.83(m, 1H), 1.24(m, 1H), 2.61(brs, 2H), 3.24(brs, 2H), 3.65(brs, 1H), 4.94(s, 2H), 6.71(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.94(s, 1H), 7.24-7.42(m, 6H), 7.62-7.70(m, 2H), 7.94(d, 1H)	401

表 4-2

化合物编号	^{1}H NMR($CDCl_3$) δ	FAB MS (M+1)
92	1.37(brs, 2H), 1.96(brs, 2H), 3.52(brs, 4H), 5.21(s, 2H), 7.08(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.54(m, 5H), 7.70(s, 1H), 7.94(m, 2H), 8.23(d, 1H)	399
93	2.12(brs, 2H), 3.02(brs, 2H), 4.98(s, 2H), 5.24(m, 1H), 6.82(s, 1H), 7.03(s, 1H), 7.20-7.34(m, 6H), 7.62-7.71(m, 3H), 7.93(d, 1H)	361
94	2.24(brs, 2H), 3.04(brs, 4H), 3.11(s, 3H), 5.03(s, 2H), 6.77(s, 1H), 6.89(s, 1H), 7.14-7.31(m, 6H), 7.56-7.63(m, 3H), 7.87(d, 1H)	375
95	2.51(m, 2H), 3.10(s, 3H), 3.21(m, 2H), 3.47(s, 3H), 5.05(s, 2H), 6.68(s, 1H), 7.05-7.48(m, 7H), 7.74-7.85(m, 2H), 8.09(d, 1H)	389
96	2.58-3.50(brs, 8H), 5.16(s, 2H), 6.98(d, 1H), 7.08(s, 1H), 7.20-7.27(m, 2H), 7.47(t, 1H), 7.67(s, 1H), 7.71(t, 1H), 8.08(d, 1H), 8.15(d, 1H), 8.80(d, 1H)	388
97	3.40(m, 4H), 3.70-4.45(brs, 8H), 3.11(s, 3H), 5.18(s, 2H), 6.98(d, 1H), 7.12(s, 1H), 7.17-7.22(m, 2H), 7.25(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.35(t, 1H), 7.62(d, 1H), 7.90(s, 1H)	413
98	(CD_3OD) 3.86(s, 2H), 4.83(s, 2H), 5.58(t, 1H), 6.37(d, 1H), 6.52(s, 2H), 6.81(s, 1H), 7.05-7.35(m, 9H), 7.51(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.58(d, 1H)	432

实施例 99：合成 1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(99)

按照制备例 28-1)的相同方法，给实施例 85 制备的化合物引入三苯甲基保护基，然后应用制备例 29-2) 和 29-3)所述的方法，使用甲基碘以 55%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.80-3.45(m，8H)，3.58(s，3H)，5.19(s，2H)，6.75(d，1H)，7.18(d，1H)，7.21(s，1H)，7.35(d，1H)，7.40-7.50(m，3H)，7.72(d，1H)，8.03(d，1H)

FAB MS: 401 (M+1)

实施例 100：合成(S)-1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(1-甲氧羰基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯 (100)

100-1) 1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-3-羧基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

依次采用实施例 73 和实施例 80-4)的方法，由实施例 80-2)和制备例 29-5) 制备的化合物，以 75%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$+CD_3OD) δ 5.02(s，2H)，5.10(s，2H)，6.76(s，1H)，7.07(m，2H)，7.25-7.82(m，12H)

100-2) (S)-1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(1-甲氧羰基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

按照实施例 80-5)的相同方法，使用实施例 100-1)制备的化合物，以 35%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.85(s，3H)，2.04(m，1H)，2.13(m，1H)，2.42(t，2H)，3.61(s，3H)，4.83(m，1H)，5.02(s，2H)，5.11(s，2H)，6.63(s，1H)，7.01(d，2H)，7.13(d，1H)，7.22-7.43(m，7H)，7.65-7.92(m，4H)

FAB MS: 578 (M+1)

实施例 101：合成(S)-1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(1-羧基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯 (101)

按照与实施例 81 相似的方法，使用实施例 100-2)制备的化合物，以 96%的产率获得标题化合物的锂盐。

^{1}H NMR($CDCl_3$+CD_3OD) δ 1.82(s，3H)，2.00(m，1H)，2.11(m，1H)，2.36(t，2H)，4.82(m，1H)，4.89(s，2H)，5.02(s，2H)，6.49(s，1H)，6.88(d，2H)，7.11(d，1H)，7.17-7.32(m，7H)，7.62-7.83(m，4H)

FAB MS: 564 (M+1)

实施例 102 和 103

按照与实施例 100 和 101 相似的方法，得到以下表 5 中表示的化合物。

表 5

化合物编号	^{1}H NMR δ	FAB MS (M+1)
102	($CDCl_3$) 0.67(d,3H), 0.78(d,3H), 0.82(m,1H), 0.90(m,1H), 1.10(m,1H), 3.52(s,3H), 4.32(m,1H), 5.02(s,2H), 5.17(s,2H), 6.72(s,1H), 6.83(s,1H), 7.23-7.34(m,3H), 7.41-7.92(m,10H)	560
103	($CDCl_3$+CD_3OD) 0.62(d,3H), 0.71(d,3H), 0.79(m,1H), 0.88(m,1H), 0.98(m,1H), 4.12(m,1H), 4.97(s,2H), 5.08(s,2H), 6.77(s,1H), 6.82(s,1H), 7.14-7.30(m,4H), 7.38-7.84(m,9H)	546

实施例 104 和 105

按照与实施例 101 相似的方法，得到以下表 6 中表示的化合物。

表 6

化合物编号	^{1}H NMR($CDCl_3$) δ	FAB MS (M+1)
104	1.95(brs,2H), 2.33(brs,1H), 2.95(brs,5H), 4.93(s,2H), 5.05(s,2H), 6.62(s,1H), 7.05(s,1H), 7.11(d,2H), 7.28(m,2H), 7.51(m,3H), 7.63(m,3H), 7.81-7.88(m,2H), 7.95(d,1H)	502
105	1.12(brs,2H), 1.88(brs,2H), 1.90(s,3H), 2.95(brs,2H), 3.34(brs,2H), 4.97(s,2H), 5.07(s,2H), 6.60(s,1H), 7.02(s,1H), 7.10(d,2H), 7.29(m,2H), 7.46(m,3H), 7.60(m,3H), 7.80(d,1H), 7.85(d,1H), 7.97(d,1H)	515

实施例 106：合成 1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(106)

106-1) 对甲苯磺酸 2-(1H-咪唑-1-基)乙基酯

将 0.24g(2.41mmol) 2-(1H-咪唑-1-基)乙醇和 0.55g(2.88mmol)对甲苯磺酰氯溶于 20ml 二氯乙烷，于 0℃向其中缓慢加入 0.67ml 三乙胺，将混合物在室温下搅拌 4 小时，减压蒸馏除去有机溶剂，将残留物溶于 10ml 乙酸乙酯，然后依次用 1N 盐酸溶液、饱和碳酸氢钠溶液和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥并浓缩，残留物用柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=20/1，v/v)得到 0.30g (1.13mmol，产率 47%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.42(s，3H)，4.17-4.28(m，4H)，6.88(s，1H)，6.99(s，1H)，7.29(d，2H)，7.45(s，1H)，7.64(d，2H)

106-2) 3-羧基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

按照实施例 80-4)的相同方法，将实施例 80-2)制备的化合物水解，以 80%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$+CD_3OD) δ 7.12(m，3H)，7.20-7.31(m，3H)，7.50(m，1H)，7.68(d，1H)，7.76(d，1H)

106-3) 3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

按照实施例 80-5)的相同方法，由实施例 106-2)制备的化合物和吗啉，以 99%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.68-3.62(brs，8H)，6.88(s，1H)，7.20(s，1H)，7.30-7.62(m，4H)，7.78(d，1H)，7.85(d，1H)，8.08(d，1H)，10.34(s，1H)

106-4) 1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

按照实施例 44-3)的相同方法，使实施例 106-1)制备的化合物与实施例 106-3)制备的化合物反应，以 51%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.20-3.72(brs，12H)，7.20(s，1H)，7.40-7.55(m，8H)，7.82(d，1H)，7.88(d，1H)，8.05(d，1H)

FAB MS：401 (M+1)

实施例 107：合成(S)-1-[3-(1H-咪唑-4-基)丙基]-3-[N-(1-甲氧羰基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(107)

107-1) 3-乙氧羰基-4-(萘-1-基)-1-[3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)烯丙基]-1H-吡咯

按照实施例 44-3)的相同方法，使实施例 80-2)制备的化合物与制备例 30-4)制备的化合物反应，以 85%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.82(t，3H)，3.95(q，2H)，4.67(s，2H)，6.23(d，1H)，6.47(m，1H)，6.63(s，1H)，7.02(s，1H)，7.25-7.81(m，24H)

107-2) 3-乙氧羰基-4-(萘-1-基)-1-[3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙基]-1H-吡咯

将实施例 107-1)制备的 300mg(0.49mmol)化合物溶于 2ml 甲醇，向其中加入催化量的 Pd/C，在氢气气氛下搅拌所得混合物 1 小时，将混合物过滤以除去催化剂，并减压蒸馏除去其中的溶剂，残留物用柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=98/2，v/v)得到 246mg (0.40mmol，产率 82%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.92(t，3H)，2.22(m，2H)，2.73(t，2H)，4.01(m，4H)，6.70(s，1H)，6.82(s，1H)，7.32-7.73(m，21H)，7.91(m，3H)

107-3) (S)-1-[3-(1H-咪唑-4-基)丙基]-3-[N-(1-甲氧羰基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

按照实施例 44-4)和 80-4)的方法，使实施例 107-2)制备的化合物脱除三苯甲基和水解，然后使所得产物按照实施例 80-5)的相同方法与(L)-蛋氨酸甲酯反应，以 29%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.65(m，2H)，1.90(s，3H)，2.12(m，2H)，2.31(m，2H)，2.73(m，2H)，3.54(s，3H)，4.02(m，2H)，4.56(m，1H)，5.77(d，1H)，6.72(s，1H)，6.90(s，1H)，7.42-7.67(m，7H)，7.82-8.01(m，5H)

FAB MS: 491 (M+1)

实施例 108：合成(S)-3-[N-(1-羧基-3-甲硫基)丙基]氨基甲酰基-1-[3-(1H-咪唑-4-基)丙基]-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(108)

按照实施例 81 的相同方法，但使用实施例 107-3)制备的化合物，以 95%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.57(m，2H)，1.88(s，3H)，2.08(m，2H)，2.29(m，2H)，2.77(m，2H)，4.12(m，2H)，4.49(m，1H)，5.69(d，1H)，6.77(s，1H)，6.92(s，1H)，7.34-7.58(m，7H)，7.80-7.89(m，5H)

FAB MS: 477 (M+1)

实施例 109：合成 1-[3-(1H-咪唑-4-基)丙基]-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(109)

按照实施例 107-3)的相同方法，但使用吗啉与实施例 107-2)制备的化合物进行反应，以 42%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.16(m，2H)，2.35(brs，2H)，2.63(m，2H)，2.80-3.50(brs，6H)，3.54(s，3H)，3.96(m，2H)，6.74(d，1H)，6.76(s，1H)，7.07(s，1H)，7.33(t，1H)，7.36-7.50(m，4H)，7.76(d，1H)，7.84(d，1H)，8.08(d，1H)

FAB MS: 415 (M+1)

实施例 110：合成 1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(110)

110-1) 3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

按照与实施例 80-5)相似的方法，将实施例 106-2)制备的 100mg(0.42mmol)化合物与 38mg(0.4mmol) N-(2-甲氧乙基)-N-甲基胺反应，得到 110mg(0.35mmol，产率 85%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.21(s，3H)，2.64(brs，1H)，2.75(brs，1H)，3.02(s，3H)，3.13(brs，1H)，3.32(brs，1H)，6.72(s，1H)，7.05(m，2H)，7.21(m，2H)，7.54(m，1H)，7.78(m，2H)，8.04(d，1H)，8.78(brs，1H)

110-2) 1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

按照与实施例 44-3)相似的方法，将 98mg(0.32mmol)由实施例 110-1)制备的化合物与 85mg(0.32mmol)由制备例 29-5)制备的化合物反应，得到 115mg(0.23mmol，产率 72%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.41(s，3H)，2.75(brs，2H)，3.07(s，3H)，3.17(brs，1H)，3.32(brs，1H)，4.91(s，2H)，5.11(s，2H)，6.71(s，1H)，7.05(s，1H)，7.17(d，1H)，7.40-7.68(m，9H)，7.78(d，1H)，7.88(d，1H)，8.06(d，1H)

FAB MS: 504 (M+1)

实施例 111：合成 1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(111)

按照与实施例 44-3)相似的方法，将 105mg(0.29mmol)由实施例 110-1)制备的化合物与 78mg(0.29mmol)由制备例 32-2)制备的化合物反

应，得到 121mg(0.21mmol，产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.37(s，3H)，2.72(brs，2H)，3.04(s，3H)，3.15(brs，1H)，3.31(brs，1H)，4.95(s，2H)，5.10(s，2H)，6.67(s，1H)，7.11(s，1H)，7.23-7.65(m，10H)，7.81(d，1H)，7.89(d，1H)，8.02(d，1H)

FAB MS: 557 (M+1)

实施例 112：合成 1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(112)

按照与实施例 44-3)相似的方法，将 100mg(0.33mmol)由实施例 106-3)制备的化合物与 105mg(0.33mmol)由制备例 32-2)制备的化合物反应，得到 130mg (0.23 mmol，产率 71%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.04(brs，2H)，2.25(brs，1H)，3.03(brs，5H)，4.93(s，2H)，5.07(s，2H)，6.62(s，1H)，7.10(m，3H)，7.29(m，2H)，7.41(m，3H)，7.60(m，3H)，7.81(d，1H)，7.89(d，1H)，8.01(d，1H)

FAB MS: 555 (M+1)

实施例 113：合成 1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)硫代羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(113)

将 20mg(0.04mmol)由实施例 104 制备的化合物与 18mg 2,4-双(苯硫基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂-2,4-二硫代环己烷溶于 1ml 四氢呋喃，将所得混合物于室温下搅拌 3 小时，往反应溶液中加入 2ml 饱和碳酸氢钠溶液，所得混合物用乙酸乙酯萃取，以无水硫酸钠干燥，减压除去有机溶剂，残留物用柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=9/1，v/v)得到 9mg(0.017mmol，产率 43%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.88(brs，2H)，2.64(brs，6H)，4.86(s，2H)，5.01(s，2H)，6.67(s，1H)，7.14(m，3H)，7.26-7.58(m，8H)，7.81(m，

2H)，8.03(d，1H)

FAB MS: 518 (M+1)

实施例 114：合成 3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(114)

114-1) 4-(萘-1-基)-1H-吡咯-3-羧酸

将 2.64g(10mmol)由实施例 80-2)制备的化合物溶于 50ml 50%的乙醇，并将 2.24g(40mmol)氢氧化钾滴加其中，使反应混合物回流 7 小时，冷却至室温，调节 pH 为 4-5，用乙酸乙酯萃取，以无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，得到 1.62g(8.1mmol，产率 81%)标题化合物，该产物不经过提纯，直接用于下一步反应。

^{1}H 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 (M+H): 236

114-2) 3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将 234mg(1mmol)由实施例 114-1)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，然后向其中加入 230mg (1.2mmol) EDC、101mg(1mmol)三乙胺和 162mg (1.2mmol) HOBT，将所得混合物于 0℃搅拌 5 分钟，往该反应溶液中加入 124mg (1mmol) N-(2-甲氧乙基)-N-甲基胺盐酸盐，于室温下搅拌 5 小时，减压除去溶剂，然后加入 10ml 饱和碳酸钾溶液于残留物中，所得溶液用 20ml 乙酸乙酯萃取，用 10ml 1N 盐酸水溶液洗涤。用氯化钠水溶液和水洗涤，以无水硫酸钠干燥并浓缩，得到 246mg (0.8mmol)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.46(s，2H)，2.80-3.40(m，7H)，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 (M+H): 309

114-3) 1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将 618mg(2.0mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 10ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，再往该混合物中加入 367mg(2.2mmol) 5-氯甲基-1-甲基咪唑盐酸盐，将整个混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 20ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 644mg (产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.42(s，2H)，2.71(m，1H)，3.10(brs，6H)，3.30(brs，1H)，3.50(s，3H)，5.09(s，2H)，6.70(s，1H)，7.05(s，1H)，7.15(s，1H)，7.30-7.49(m，4H)，7.72(d，1H)，7.84(d，2H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 403

实施例 115：合成 1-(1-异丁基-1H-咪唑-5-基)甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(115)

将 618mg(2.0mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 10ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 459mg(2.2mmol)由制备例 33-2)制备的化合物，将所得混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 20ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 667mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.90(d，6H)，1.75(m，1H)，2.41(brs，2H)，2.72(brs，1H)，3.01(brs，6H)，3.32(brs，1H)，3.62(d，2H)，5.13(s，2H)，6.72(s，1H)，7.09(s，1H)，7.19(s，1H)，7.30-7.49(m，4H)，7.78(d，

1H)，7.84(d，2H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 445

实施例 116：合成 1-(1-环己基甲基-1H-咪唑-5-基)甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(116)

将 618mg(2.0mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 10ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 647mg(2.2mmol)由制备例 34-2)制备的化合物，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 20ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 726mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.87(m，2H)，1.12(m，3H)，1.30(brs，1H)，1.40-1.80(m，5H)，2.41(brs，2H)，2.72(brs，1H)，3.01(brs，6H)，3.32(brs，1H)，3.63(d，2H)，5.09(s，2H)，6.72(s，1H)，7.09(s，1H)，7.19(s，1H)，7.25(s，1H)，7.30-7.49(m，3H)，7.78(d，1H)，7.83(d，2H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 485

实施例 117：合成 3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-(1-戊基-1H-咪唑-5-基)甲基-1H-吡咯(117)

将 618mg(2.0mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 10ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 429mg(2.2mmol)由制备例 35-2)制备的化合物，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 20ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 714mg (产率 78%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.90(t，3H)，1.08(brs，2H)，1.30(m，2H)，1.45(m，2H)，2.41(brs，2H)，2.72(brs，1H)，3.01(brs，6H)，3.32(brs，1H)，3.63(t，2H)，5.09(s，2H)，6.72(s，1H)，7.09(s，1H)，7.19(s，1H)，7.25(s，1H)，7.30-7.49(m，3H)，7.78(d，1H)，7.83(d，2H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 459

实施例 118：合成 3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-(1-辛基-1H-咪唑-5-基)甲基-1H-吡咯(118)

将 618mg(2.0mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 10ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 508mg(2.2mmol)由制备例 36-2)制备的化合物，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 20ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 760mg (产率 76%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.87(t，3H)，1.17(brs，2H)，1.30(brs，10H)，1.44(m，2H)，2.41(brs，2H)，2.72(brs，1H)，3.01(brs，6H)，3.32(brs，1H)，3.62(t，2H)，5.09(s，2H)，6.72(s，1H)，7.09(s，1H)，7.19(s，1H)，7.25(s，1H)，7.30-7.49(m，3H)，7.78(d，1H)，7.83(d，2H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 501

实施例 119：合成 1-(1-癸基-1H-咪唑-5-基)甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(119)

将 618mg(2.0mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 10ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 567mg(2.2mmol)由制备例 37-2)制备的化合物，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将

10ml 水加入到残留物中，然后以 20ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 667mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.87(t，3H)，1.17(brs，2H)，1.30(brs，14H)，1.44(m，2H)，2.41(brs，2H)，2.72(brs，1H)，3.01(brs，6H)，3.32(brs，1H)，3.62(t，2H)，5.09(s，2H)，6.72(s，1H)，7.09(s，1H)，7.19(s，1H)，7.25(s，1H)，7.30-7.49(m，3H)，7.78(d，1H)，7.83(d，2H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 529

实施例 120：合成 3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(3-甲基丁基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(120)

将 618mg(2.0mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 10ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 429mg(2.2mmol)由制备例 38-2)制备的化合物，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 20ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 667mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.91(d，6H)，1.31(q，2H)，1.67(m，1H)，2.41(brs，2H)，2.72(brs，1H)，3.01(brs，6H)，3.32(brs，1H)，3.62(t，2H)，5.09(s，2H)，6.72(s，1H)，7.09(s，1H)，7.19(s，1H)，7.25(s，1H)，7.30-7.49(m，3H)，7.78(d，1H)，7.83(d，2H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 459

实施例 121：合成 1-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(121)

将 618mg(2.0mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 10ml 二甲

基甲酰胺，于0℃向其中加入264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌5分钟，往混合物中加入429mg(2.2mmol)由制备例39-2)制备的化合物，将该混合物在室温下搅拌5小时，减压蒸馏除去溶剂，将10ml水加入到残留物中，然后以20ml乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到667mg(产率75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.41(brs，2H)，2.72(brs，1H)，3.01(brs，6H)，3.32(brs，1H)，3.37(s，3H)，3.45(t，2H)，3.63(t，2H)，5.09(s，2H)，6.72(s，1H)，7.09(s，1H)，7.19(s，1H)，7.25(s，1H)，7.30-7.49(m，3H)，7.78(d，1H)，7.83(d，1H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 447

实施例122：合成3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1-[1-(3-甲氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-1H-吡咯(122)

将618mg(2.0mmol)由实施例114-2)制备的化合物溶于10ml二甲基甲酰胺，于0℃向其中加入264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌5分钟，往混合物中加入459mg(2.2mmol)由制备例40-2)制备的化合物，将该混合物在室温下搅拌5小时，减压蒸馏除去溶剂，将10ml水加入到残留物中，然后以20ml乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到683mg(产率70%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.71(m，2H)，2.41(brs，2H)，2.72(brs，1H)，3.01(brs，6H)，3.31(s，3H)，3.32(brs，1H)，3.48(t，2H)，3.63(t，2H)，5.09(s，2H)，6.72(s，1H)，7.09(s，1H)，7.19(s，1H)，7.25(s，1H)，7.30-7.49(m，3H)，7.78(d，1H)，7.83(d，2H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 461

实施例123：合成1-[1-(3-乙氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧

乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(123)

将 618mg(2.0mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 10ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 459mg(2.2mmol)由制备例 41-2)制备的化合物，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 20ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 712mg (产率 71%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.20(t，3H)，1.70(m，2H)，2.41(brs，2H)，2.72(brs，1H)，3.01(brs，6H)，3.32(brs，1H)，3.50(m，4H)，3.63(t，2H)，5.09(s，2H)，6.72(s，1H)，7.09(s，1H)，7.19(s，1H)，7.25(s，1H)，7.30-7.49(m，3H)，7.78(d，1H)，7.83(d，2H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 475

实施例 124：合成 1-[1-(3-异丙氧基丙基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[N-(2-甲氧乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(124)

将 618mg(2.0mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 10ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 459mg(2.2mmol)由制备例 42-2)制备的化合物，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 20ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 751mg (产率 73%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.16(d，6H)，1.70(m，2H)，2.41(brs，2H)，2.72(brs，1H)，3.01(brs，6H)，3.32(brs，1H)，3.45-3.55(m，3H)，3.63(t，2H)，5.09(s，2H)，6.72(s，1H)，7.09(s，1H)，7.19(s，1H)，7.25(s，1H)，7.30-7.49(m，3H)，7.78(d，1H)，7.83(d，2H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 489

实施例 125：合成 1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(124)

125-1) 3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

按照实施例 80-5)的相同方法，由实施例 106-2)制备的化合物和 4-甲基哌嗪，以 90%的产率获得标题化合物。

^{1}H 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

125-2) 1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯

将 64mg(0.2mmol)由实施例 125-1)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 66mg(0.22mmol)由制备例 32-2)制备的化合物，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 91mg (产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.15(br，2H)，1.77(br，2H)，1.86(s，3H)，2.82(br，2H)，3.28(br，2H)，4.87(s，2H)，3.88(s，2H)，6.55(s，1H)，6.79(d，2H)，6.97(s，1H)，7.16(s，1H)，7.36(d，1H)，7.36-7.39(m，5H)，7.50(s，1H)，7.71(d，1H)，7.79(d，1H)，7.93(d，1H)

FAB (M+H): 568

实施例 126：合成 1-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(126)

将 64mg(0.2mmol)由实施例 125-1)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 55mg(0.22mmol)按照与制备例 32 相似方法制备的 1-(4-氯苄基)-5-氯甲基咪唑盐酸盐，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 77mg (产率 57%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.15(br，2H)，1.77(br，2H)，1.86(s，3H)，2.82(br，2H)，3.28(br，2H)，4.92(s，2H)，4.95(s，2H)，6.60(s，1H)，6.91(d，2H)，6.01(s，1H)，7.22(s，1H)，7.26-7.36(m，3H)，7.36-7.48(m，2H)，7.56(s，1H)，7.77(d，1H)，7.82(d，1H)，7.93(d，1H)

FAB (M+H): 524

实施例 127：合成 1-[1-(4-氟苄基)-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(127)

将 62mg(0.2mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 51mg(0.22mmol)按照与制备例 32 相似方法制备的 1-(4-氟苄基)-5-氯甲基咪唑盐酸盐，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 77mg (产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.12(br，3H)，2.72(br，1H)，3.00-3.20(m，5H)，3.32(s，1H)，4.97(s，2H)，3.98(s，2H)，6.64(s，1H)，6.95-7.10(m，5H)，7.21(s，1H)，7.33(m，1H)，7.40-7.51(m，3H)，7.66(s，1H)，7.74(d，1H)，7.81(d，1H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 497

实施例 128：合成 1-[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(128)

将 64mg(0.2mmol)由实施例 125-1)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，往混合物中加入 51mg(0.22mmol)按照与制备例 32 相似方法制备的 1-(4-氟苄基)-5-氯甲基咪唑盐酸盐，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 79mg (产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.15(br，2H)，1.77(br，2H)，1.86(s，3H)，2.82(br，2H)，3.28(br，2H)，4.92(s，2H)，4.97(s，2H)，6.60(s，1H)，6.93(d，2H)，6.01(s，1H)，7.22(s，1H)，7.25-7.36(m，3H)，7.36-7.47(m，2H)，7.57(s，1H)，7.78(d，1H)，7.82(d，1H)，7.93(d，1H)

FAB (M+H): 508

制备例 43：合成 5-氯甲基-1-(4-甲氧基苄基)咪唑盐酸盐

43-1) 5-羟甲基-1-(4-甲氧基苄基)咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，用二羟基丙酮和 4-甲氧基苄胺盐酸盐作为起始物，以 30%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$+CD_3OD) δ 3.75(s，3H)，4.50(s，2H)，5.15(s，2H)，6.86(m，3H)，7.08(d，2H)，7.42(s，1H)

FAB (M+H): 219

43-2) 5-氯甲基-1-(4-甲氧基苄基)咪唑盐酸盐

按照制备例 28-2)的相同方法，但用制备例 43-1)制备的化合物作

为起始物，以95%的产率获得标题化合物。

制备例44：合成5-氯甲基-1-(3-氯苄基)咪唑盐酸盐

44-1) 5-羟甲基-1-(3-氯苄基)咪唑

按照制备例31-1)的相同方法，用二羟基丙酮和3-氯苄胺盐酸盐作为起始物，以60%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$+CD_3OD) δ 3.81(s，3H)，4.47(s，2H)，5.25(s，2H)，6.99(s，1H)，7.05(m，1H)，7.14(s，1H)，7.30(d，2H)，7.61(s，1H)

FAB (M+H): 239.5

44-2) 5-氯甲基-1-(3-氯苄基)咪唑盐酸盐

按照制备例28-2)的相同方法，但用制备例44-1)制备的化合物作为起始物，以92%的产率获得标题化合物。

制备例45：合成5-氯甲基-1-(2-氯苄基)咪唑盐酸盐

45-1) 5-羟甲基-1-(2-氯苄基)咪唑

按照制备例31-1)的相同方法，用二羟基丙酮和2-氯苄胺盐酸盐作为起始物，以60%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.24(s，2H)，4.44(s，2H)，5.26(s，2H)，6.78(d，1H)，6.90(s，1H)，7.15(m，1H)，7.21(m，1H)，7.34(d，1H)，7.38(s，1H)

FAB (M+H): 239.5

45-2) 5-氯甲基-1-(2-氯苄基)咪唑盐酸盐

按照制备例28-2)的相同方法，但用制备例45-1)制备的化合物作为起始物，以92%的产率获得标题化合物。

制备例46：合成5-氯甲基-1-(2-氟苄基)咪唑盐酸盐

46-1) 5-羟甲基-1-(2-氟苄基)咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，用二羟基丙酮和 2-氟苄胺盐酸盐作为起始物，以 71%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.25(s，2H)，4.45(s，2H)，5.27(s，2H)，6.79(d，1H)，7.17(m，1H)，7.26(m，1H)，7.35(d，1H)，7.38(s，1H)

FAB (M+H): 223

46-2) 5-氯甲基-1-(2-氟苄基)咪唑盐酸盐

按照制备例 28-2)的相同方法，但用制备例 46-1)制备的化合物作为起始物，以 93%的产率获得标题化合物。

制备例 47：合成 5-氯甲基-1-(4-甲基苄基)咪唑盐酸盐

47-1) 5-羟甲基-1-(4-甲基苄基)咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，用二羟基丙酮和 4-甲基苄胺盐酸盐作为起始物，以 65%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.32(s，3H)，4.50(s，2H)，5.19(s，2H)，6.95(s，1H)，7.05(d，2H)，7.15(d，2H)，7.59(s，1H)

FAB (M+H): 219

47-2) 5-氯甲基-1-(4-甲基苄基)咪唑盐酸盐

按照制备例 28-2)的相同方法，但用制备例 47-1)制备的化合物作为起始物，以 91%的产率获得标题化合物。

制备例 48：合成 5-氯甲基-1-(3-甲基苄基)咪唑盐酸盐

48-1) 5-羟甲基-1-(3-甲基苄基)咪唑

按照制备例 31-1)的相同方法，用二羟基丙酮和 3-甲基苄胺盐酸盐作为起始物，以 60%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.27(s，3H)，4.45(s，2H)，4.52(br，1H)，5.13(s，2H)，6.80(d，1H)，6.90(m，2H)，7.08(m，1H)，7.17(m，1H)，7.34(s，1H)

FAB (M+H): 219

48-2) 5-氯甲基-1-(3-甲基苄基)咪唑盐酸盐

按照制备例 28-2)的相同方法，但用制备例 48-1)制备的化合物作为起始物，以 92%的产率获得标题化合物。

实施例 129：合成 1-[1-(4-甲氧基苄基)-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(129)

将 62mg(0.2mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，将 60mg(0.22mmol)由制备例 43-2)制备的化合物加入到混合物中，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 77mg (产率 76%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.41(m，2H)，2.75(m，1H)，3.03(m，5H)，3.10(m，1H)，3.34(m，1H)，3.76(m，3H)，4.91(s，2H)，4.93(s，2H)，6.62(d，1H)，6.82(d，2H)，6.90-7.07(m，3H)，7.21(s，1H)，7.32(m，1H)，7.43(m，2H)，7.60(s，1H)，7.74(d，1H)，7.82(d，1H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 509，$C_{31}H_{32}N_4O_3$

实施例 130：合成 1-[1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(130)

将 64mg(0.2mmol)由实施例 125-1)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，将 60mg(0.22mmol)由制备例 43-2)制备的化合物加入到混合

物中，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 =90/10，v/v)得到 79mg (产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.06(br，2H)，1.72(m，2H)，1.82(s，3H)，2.86(br，2H)，3.28(br，2H)，3.75(s，3H)，4.91(s，2H)，4.93(s，2H)，6.63(d，1H)，6.82(d，2H)，6.90-7.07(m，3H)，7.23(s，1H)，7.33(m，1H)，7.44(m，2H)，7.61(s，1H)，7.75(d，1H)，7.82(d，1H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 520，$C_{32}H_{33}N_5O_2$

实施例 131：合成 1-[1-(3-氯苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(131)

将 64mg(0.2mmol)由实施例 125-1)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，将 61mg(0.22mmol)由制备例 44-2)制备的化合物加入到混合物中，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 =90/10，v/v)得到 75mg (产率 71%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.02(br，2H)，1.78(br，2H)，1.87(s，3H)，2.84(br，2H)，3.30(br，2H)，6.64(m，2H)，7.01(s，1H)，7.10-7.30(m，4H)，7.31-7.47(m，4H)，7.53(s，1H)，7.73(d，1H)，7.81(d，1H)，7.96(d，1H)

FAB (M+H): 524，$C_{31}H_{30}N_5OCl$

实施例 132：合成 1-[1-(3-氯苄基)-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(132)

将 62mg(0.2mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 2ml 二甲基

甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，将 61mg(0.22mmol)由制备例 44-2)制备的化合物加入到混合物中，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 80mg (产率 78%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.39(br，2H)，2.71(m，1H)，3.02(br，4H)，3.09(br，1H)，3.32(br，1H)，4.09(br，1H)，4.97(s，2H)，5.04(s，2H)，6.64(d，1H)，6.90(m，1H)，7.02(d，2H)，7.20-7.40(m，4H)，7.40-7.60(m，3H)，7.74(d，1H)，7.76(d，1H)，7.85(s，1H)，8.04(d，1H)

FAB (M+H): 513，$C_{30}H_{29}N_4O_2Cl$

实施例 133：合成 1-[1-(2-氯苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(133)

将 64mg(0.2mmol)由实施例 125-1)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，将 61mg(0.22mmol)由制备例 45-2)制备的化合物加入到混合物中，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 80mg (产率 76%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.06(br，2H)，1.80(br，2H)，1.86(s，3H)，2.84(br，2H)，3.30(br，2H)，4.98(s，2H)，5.11(s，2H)，6.63(m，2H)，7.01(s，1H)，7.12-7.30(m，4H)，7.32-7.46(m，4H)，7.53(s，1H)，7.73(d，1H)，7.81(d，1H)，7.97(d，1H)

FAB (M+H): 524，$C_{31}H_{30}N_5OCl$

实施例 134：合成 1-[1-(2-氯苄基)-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(134)

将 62mg(0.2mmol)由实施例 114-2)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，将 61mg(0.22mmol)由制备例 45-2)制备的化合物加入到混合物中，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 77mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.37(br，2H)，2.72(m，1H)，3.01(br，4H)，3.10(br，1H)，3.32(br，1H)，4.18(br，1H)，5.04(s，2H)，5.17(s，2H)，6.65(d，1H)，6.76(d，2H)，7.04(d，1H)，7.13-7.35(m，4H)，7.36-7.50(m，4H)，7.71(s，1H)，7.75(d，1H)，7.82(d，1H)，8.08(d，1H)

FAB (M+H): 513，$C_{30}H_{29}N_4O_2Cl$

实施例 135：合成 1-[1-(2-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-[4-甲基哌嗪-1-基]羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(135)

将 64mg(0.2mmol)由实施例 125-1)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，将 51mg(0.22mmol)由制备例 46-2)制备的化合物加入到混合物中，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 79mg (产率 77%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.06(br，2H)，1.80(br，2H)，1.86(s，3H)，2.93(br，2H)，3.35(br，2H)，5.03(s，2H)，5.06(s，2H)，6.66(m，2H)，6.87(m，1H)，7.12-7.30(m，4H)，7.32-7.46(m，4H)，7.58(s，1H)，7.77(d，1H)，7.82(d，1H)，7.97(d，1H)

FAB (M+H): 508，$C_{31}H_{30}N_5OF$

实施例 136：合成 1-[1-(4-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(136)

将 64mg(0.2mmol)由实施例 125-1)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，将 57mg(0.22mmol)由制备例 47-2)制备的化合物加入到混合物中，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 81mg (产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.09(br，2H)，1.83(br，2H)，1.86(s，3H)，2.24(s，3H)，2.93(br，2H)，3.30(br，2H)，4.86(s，2H)，4.91(s，2H)，6.59(d，1H)，6.87(m，2H)，7.01(s，1H)，7.07(d，2H)，7.15(s，1H)，7.25(m，1H)，7.50(m，3H)，7.53(s，1H)，7.73(d，1H)，7.78(d，1H)，7.97(d，1H)

FAB (M+H): 504，$C_{32}H_{33}N_5O$

实施例 137：合成 1-[1-(4-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(137)

将 62mg(0.2mmol)由实施例 106-3)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，将 57mg(0.22mmol)由制备例 47-2)制备的化合物加入到混合物中，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)得到 80mg (产率 81%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.29(s，3H)，2.30-3.60(br，8H)，4.94(s，1H)，4.99(s，2H)，6.61(d，1H)，6.91(d，1H)，7.07(d，1H)，7.12(d，2H)，

7.21(s，1H)，7.32(d，1H)，7.35-7.50(m，4H)，7.71(s，1H)，7.77(d，1H)，7.84(d，1H)，7.98(d，1H)

FAB (M+H): 491，$C_{31}H_{30}N_4O_2$

实施例 138：合成 1-[1-(3-甲基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-4-(萘-1-基)-1H-吡咯(138)

将 64mg(0.2mmol)由实施例 125-1)制备的化合物溶于 2ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 26mg(0.66mmol)氢化钠，然后将混合物搅拌 5 分钟，将 57mg(0.22mmol)由制备例 48-2)制备的化合物加入到混合物中，将该混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 10ml 乙酸乙酯萃取所得混合物两次，用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 74mg (产率 73%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.06(br，2H)，1.80(br，2H)，1.84(s，3H)，2.91(br，2H)，3.27(br，2H)，4.86(s，2H)，4.89(s，2H)，6.57(d，1H)，6.71(d，1H)，6.77(s，1H)，6.97(s，1H)，7.01(d，1H)，7.15(m，2H)，7.25(d，1H)，7.37(m，3H)，7.51(s，1H)，7.70(d，1H)，7.72(d，1H)，7.98(d，1H)

FAB (M+H): 504，$C_{32}H_{33}N_5O$

制备例 49：合成 3-(萘-1-基)羰基-1H-吡咯

49-1) N-甲基-1-萘异羟肟酸甲酯

将 3.44g(20mmol) 1-萘甲酸溶于 20ml 二甲基甲酰胺，然后加入 4.6g (24 mmol) EDC、2.02g(20mmol)三乙胺和 3.24g (24mmol) HOBT，将所得混合物于 0℃搅拌 5 分钟，往该反应溶液中加入 1.85g (20mmol) N,O-二甲基羟胺盐酸盐，于室温下搅拌所得混合物 5 小时，减压除去溶剂，然后将 100ml 饱和碳酸钾溶液加入到残留物中，所得溶液用乙酸乙酯萃取，有机层依次用 1N 盐酸水溶液、氯化钠水溶液和水洗涤，以无水硫酸钠干燥并浓缩，得到 3.04g (1.50mmol)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.42(s，3H)，3.24(s，3H)，7.47(m，4H)，7.67(d，1H)，7.74(m，2H)

FAB 216 (M+H)

49-2)1-(萘-1-基)-丙-2-烯-1-酮

将 2.03g(9.4mmol)由制备例 49-1)制备的化合物溶于 20ml 无水四氢呋喃，在 0℃向其中缓慢加入 20ml 1N 乙烯基溴化镁-四氢呋喃溶液，将混合物于室温下搅拌 30 分钟，然后向其中加入 20ml 1N 盐酸，然后以 50ml 乙酸乙酯萃取所得溶液，有机层用无水硫酸镁干燥，减压除去溶剂，得到 1.63g(9mmol，产率 96%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 6.92(m，1H)，7.51(m，4H)，7.74(d，1H)，7.85(m，2H)，7.98(d，1H)，8.31(d，1H)

49-3) 3-(萘-1-基)羰基-1H-吡咯

将 901mg(5mmol)由制备例 49-2)制备的化合物和 1.02g(5.5mmol)甲苯磺酰基甲基异氰溶于 10ml 四氢呋喃，向其中缓慢加入 555mg(5.5mmol)叔丁醇钾溶于 10ml 四氢呋喃所得的溶液，将混合物搅拌 30 分钟，向其中加入 10ml 水于反应溶液中以终止反应，减压除去溶剂，加入 20ml 水于残留物中，所得混合物用乙酸乙酯萃取，并用氯化钠水溶液洗涤，以无水硫酸镁干燥，减压除去溶剂，残留物用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：乙酸乙酯/己烷=1/3，v/v)，得到 884mg(4mmol，产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 6.57(s，1H)，6.66(s，1H)，6.79(s，1H)，7.36(m，3H)，7.48(d，1H)，7.77(d，1H)，7.82(d，1H)，8.04(d，1H)，9.91(s，1H)

制备例 50：合成 4-(萘-1-基)羰基-3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基甲酰

基]-1H-吡咯

50-1) 4-(萘-1-基)-4-氧代-2-丁烯酸

将 5.88g(60mmol)无水马来酸溶于 100ml 无水四氢呋喃中，将混合物冷至 78℃。将 4.14g(20mmol) 1-溴萘溶于 100ml 无水四氢呋喃并在 78℃下加入 13.8ml 1.6N 的正丁基锂的己烷溶液，将该反应溶液搅拌 5 分钟，然后用插管向其中加入预先制备的无水马来酸溶液，对所得混合物搅拌 10 分钟，向其中加入水以终止反应，减压除去溶剂，残留物用 1N 盐酸水溶液酸化，并用乙酸乙酯萃取，有机层以水和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸镁干燥，减压浓缩并用柱色谱处理(洗脱剂：乙酸乙酯/己烷=2/1，v/v)，得到 1.35g(6.0mmol，产率 30%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 6.81(d，1H)，7.52-7.65(m，3H)，7.85(d，1H)，7.89(d，1H)，7.92(d，1H)，8.06(d，1H)，8.56(d，1H)

50-2) N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-4-(萘-1-基)-4-氧代-2-丁烯酰胺

将 1.3g(5.9mmol)由制备例 50-1)制备的化合物溶于 10ml 二甲基甲酰胺，然后于 0℃向其中加入 1.7g (8.9 mmol) EDC 和 1.2g (8.9mmol) HOBT，将所得混合物搅拌 5 分钟，往该反应溶液中加入 530mg (5.9mmol) N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基胺和 1.2ml(8.9mmol)三乙胺，将该混合物于室温下搅拌 2 小时，减压除去溶剂，加入 50ml 水到残留物中，所得溶液用乙酸乙酯萃取，有机层用氯化钠水溶液洗涤，以无水硫酸镁干燥并减压浓缩，残留物用柱色谱处理(洗脱剂：乙酸乙酯/己烷=1/1，v/v)，得到 1.4g(4.7mmol，产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.05(s，3H)，3.32(s，3H)，3.54(m，2H)，3.65(m，2H)，7.40-7.58(m，4H)，7.71(t，1H)，7.89(m，2H)，8.03(d，1H)，8.54(d，1H)

50-3) 3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-4-(萘-1-基)羰基-1H-吡咯

将 1.4g(4.7mmol)由制备例 50-2)制备的化合物和 1.0g(5.1mmol)甲苯磺酰基甲基异氰溶于 20ml 四氢呋喃，向其中缓慢加入 790mg(7.0mmol)叔丁醇钾，将混合物于室温下搅拌 3 小时，加入 20ml 水至反应溶液中以终止反应，减压除去溶剂，所得残留物用乙酸乙酯萃取，并用氯化钠水溶液洗涤，以无水硫酸镁干燥，减压除去溶剂，残留物用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：乙酸乙酯/已烷＝2/3，v/v)，得到 1.2g(3.6mmol，产率 76%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.04(s，3H)，3.35(s，3H)，3.47(m，2H)，3.64(m，2H)，6.55(d，1H) 6.63(m，1H)，7.21-7.40(m，4H)，7.74(m，2H)，8.00(m，1H)，11.4(br，1H)

实施例 139：合成 1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(萘-1-基)羰基-1H-吡咯(139)

按照实施例 1 的相同方法，但使用制备例 29-5)和制备例 49-3)制备的化合物，以 35%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 4.86(s，2H)，4.95(s，2H)，6.52(s，1H)，6.61(s，1H)，6.89(m，3H)，7.20(s，1H)，7.49(m，6H)，7.75(s，1H)，7.87(d，1H)，7.95(d，1H)，8.11(d，1H)

FAB: 417 (M+1)

实施例 140：合成 1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基-3-(萘-1-基)羰基-1H-吡咯(140)

按照实施例 1 的相同方法，但使用制备例 32-2)和制备例 49-3)制备的化合物，以 20%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 4.84(s，2H)，4.92(s，2H)，6.54(s，1H)，6.67(s，1H)，6.78(d，2H)，6.93(s，1H)，7.22(s，1H)，7.38(d，2H)，7.50(m，3H)，7.58(d，1H)，7.89(d，1H)，7.95(d，1H)，8.13(d，1H)，8.16(s，

1H)

FAB: 470 (M+1)

实施例 141：合成 1-[1-(4-溴苄基)-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)羰基-1H-吡咯(141)

按照实施例 1 的相同方法，使用制备例 32-2)和制备例 50-3)制备的化合物，以 81%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.94(s，3H)，3.25(s，3H)，3.42(m，2H)，3.48(m，2H)，4.72(s，2H)，4.78(s，2H)，6.64(m，4H)，7.28-7.48(m，8H)，7.81(m，2H)，8.14(m，1H)

FAB: 585 (M+1)

制备例 51：合成 1-萘甲酰基甘氨酸乙酯盐酸盐

51-1) N-(二苯基亚甲基)甘氨酸乙酯

按照 M. J. O'Donnel, R. L. Plot, J. Org. Chem. 47, 2663, 1982 所述的方法，将甘氨酸乙基酯盐酸盐与二苯基酮亚胺反应，以 90%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.20(t，3H)，4.12(m，4H)，7.10-7.40(m，8H)，7.59(d，2H)

52-2) 1-萘甲酰基甘氨酸乙酯盐酸盐

按照 J. Singh 等人，Tetrahedron Lett., 34(2), 211, 1993 所述的方法，将 1-萘甲酰氯与制备例 51-1)制备的化合物反应，以 48%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR(DMSO-d6) δ 1.78(s，3H)，3.65(q，1H)，3.95-4.15(m，2H)，6.33(s，1H)，7.58-7.85(m，3H)，8.15(d，1H)，8.31(d，1H)，8.38(d，2H)，8.42(d，2H)

制备例 52：合成 2-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基]硫代乙酰胺

52-1) 1-(4-氯苄基)-5-羟甲基-1H-咪唑

按照与 J. M. Dener, L-H Zhang, H. Rapoport, J. Org. Chem. 1993, 58, 1159 所述的相似方法，用二羟基丙酮二聚体和 4-氯苄胺盐酸盐作为起始物，以 50%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$+CD_3OD) δ 4.50(s，2H)，5.20(s，2H)，6.94(s，1H)，7.06(d，2H)，7.32(d，2H)，7.46(s，1H)

52-2) 1-(4-氯苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

将 3.00g(13.5mmol)由制备例 52-1)制备的化合物溶于 40ml 氯仿，在 0℃向其中缓慢加入 2.88ml(40.5mmol)亚硫酰氯，将混合物于室温下搅拌 2 小时，减压除去有机溶剂，得到 3.64g(13.1mmol，产率 97%)标题化合物，该化合物不经提纯，直接用于下一步反应。

52-3) [1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基]乙腈

将 1.2g(4.3mmol)由制备例 52-2)制备的化合物溶于 10ml 二甲亚砜，并向其中加入 1.3g(26mmol)氰化钠，将混合物于室温下搅拌 6 小时，加入 30ml 水，所得混合物用乙酸乙酯萃取(20ml×3)，有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩得到 0.96g(4.1mmol，产率 96%)标题化合物，该化合物不经提纯，直接用于下一步反应。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.70(s，2H)，5.12(s，2H)，6.88(s，1H)，7.34(d，2H)，7.62(d，2H)，7.71(s，1H)

52-4) 2-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基]硫代乙酰胺

将 150mg(0.64mmol)由制备例 52-3)制备的化合物溶于 1ml 吡啶和 0.3ml 三乙胺的溶剂混合物，然后用硫化氢气体在溶液中鼓泡 30 分钟使之饱和，将反应溶液于室温下搅拌 12 小时，减压除去溶剂并加入

10ml 水，所得混合物用 10ml 乙酸乙酯萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇＝20/1，v/v)，得到 110mg(0.41mmol，产率 64%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$+CD_3OD) δ 3.21(s，2H)，5.05(s，2H)，6.76(s，1H)，7.24(d，2H)，7.61(d，2H)，7.67(s，1H)

FAB: 266 (M+1)

制备例 53：合成 2-{1-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基]甲基-1H-咪唑-5-基}硫代乙酰胺

53-1) 4-氨甲基-1-(苄氧羰基)哌啶

将 22.2g(0.2mol) 4-氨甲基哌啶溶于 250ml 甲苯，向其中加入 21.2g(0.2mol)苯甲醛，将反应混合物回流 3 小时同时以 Dean-stack 装置除去水，然后冷却至 0℃，搅拌下缓慢加入 34.2g(0.2mol)氯甲酸苄基酯，将混合物于室温下搅拌 3 小时，加入 1N 220ml $KHSO_4$ 水溶液，混合物以 200ml 乙醚萃取三次，水层用 1N 氢氧化钠水溶液碱化，该水溶液用氯化钠饱和，水层以 100ml 二氯乙烷萃取三次，以无水硫酸镁干燥，减压蒸馏得到 38g(产率 91%，分子量 248)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.11(s，2H)，1.49(s，3H)，1.70(d，2H)，2.57(d，2H)，2.78(s，2H)，4.20(s，2H)，5.12(s，2H)，7.34-7.35(m，5H)

53-2) 1-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基]甲基-5-羟甲基-2-巯基-1H-咪唑

将 24.8g(0.1mol)由制备例 53-1)制备的化合物和 6.0g (0.1mol)乙酸溶于 50ml 正丁醇，再向其中加入由 12.6g(0.13mol)硫氰化钾、15.2g(0.1mol) 1,3-二羟基丙酮二聚体和 10.0g(0.17mol)乙酸溶于 50ml 正丁醇所得的溶液，将整个混合物于室温下搅拌，48 小时后，减压蒸馏除去溶剂，然后将残留物溶于 200ml 乙酸乙酯，用 100ml 水洗涤三次。有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩，得到 27g(75mmol，产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.22(d，2H)，1.57(d，2H)，2.30(s，1H)，2.72(s，2H)，3.96(s，2H)，4.15(d，2H)，4.46(s，2H)，5.10(s，2H)，6.62(s，1H)，7.26-7.37(m，5H)

53-3) 1-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基]甲基-5-羟甲基-1H-咪唑

将 18.05g(50mmol)由制备例 53-2)制备的化合物加入到 100ml 10%的硝酸和 10ml 乙酸乙酯的混合物中，该反应混合物用冰水冷却，然后于室温下搅拌 3 小时，混合物用 4N 氢氧化钠水溶液碱化，用 100ml 乙酸乙酯萃取两次，萃取的有机溶液用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏得到 12.3g(38mmol，产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.16(d，2H)，1.56(d，2H)，1.98(s，1H)，2.70(s，2H)，3.88(d，2H)，4.18(s，2H)，4.49(s，1H)，4.56(s，3H)，5.10(s，2H)，6.82(s，1H)，7.27-7.40(m，6H)

53-4) 1-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基]甲基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

将 9.9g(30mmol)由制备例 53-3)制备的化合物溶于 50ml 氯仿，于 0℃向其中缓慢加入 7.1g (60mmol)亚硫酰氯，将反应溶液搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，得到 9.9g(产率 95%，分子量 347.5)标题化合物的盐酸盐。该化合物不经提纯直接用于下一步反应。

53-5) {1-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基]甲基-1H-咪唑-5-基}乙腈

按照与制备例 52-3)相似的方法，用制备例 53-4)制备的化合物，以 39%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.19(br，2H)，1.60(br，2H)，1.90(m，1H)，2.72(br，2H)，3.71(s，2H)，3.81(d，2H)，4.22(br，2H)，5.11(s，2H)，7.03(s，1H)，7.29-7.36(m，5H)，7.51(s，1H)

53-6) 2-{1-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基]甲基-1H-咪唑-5-基}硫代乙酰胺

按照与制备例 52-4)相似的方法，用制备例 53-5)制备的化合物，以 74%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.21(br，2H)，1.63(br，2H)，1.87(m，1H)，2.71(br，2H)，3.31(s，2H)，3.84(d，2H)，4.25(br，2H)，5.12(s，2H)，7.10(s，1H)，7.33-7.41(m，5H)，7.62(s，1H)

FAB: 373 (M+1)

制备例 54：合成 3-氯-3-(萘-1-基)-2-氧代-丙酸甲酯

将 7.80g(49.9mmol) 1-萘甲醛和 7.15g(49.9mmol)二氯乙酸甲酯溶于 100ml 叔丁醇，于 0℃向其中加入 6.15g(54.8mmol)叔丁醇钾，将混合物于室温下搅拌 24 小时，然后加入 50ml 水以终止反应，减压除去溶剂，残留物用乙酸乙酯萃取，有机层以硫酸镁干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯=90/10，v/v)，得到 2.5g(9.52mmol，产率 19%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.78(s，3H)，6.92(s，1H)，7.45-7.73(m，4H)，7.95(m，2H)，8.12(d，1H)

制备例 55：合成 2-氯-3-(萘-1-基)-3-氧代-丙酸甲酯

55-1) 3-(萘-1-基)-3-氧代-丙酸甲酯

将 10.2g(59.9mmol)1-乙酰萘和 4.8g 氢化钠(60%矿物油溶液，120mmol)加入到 100ml 碳酸二甲酯中，将混合物回流 24 小时，减压除去溶剂，加入 100ml 1N 盐酸水溶液于残留物中，所得混合物用 100ml 乙酸乙酯萃取，有机层用水洗涤(100ml×3)，以无水硫酸镁干燥并浓缩，残留物用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯=90/10，v/v)，得到 10.0g(43.8mmol，产率 73%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.75(s，3H)，4.14(s，2H)，7.45-7.68(m，3H)，

7.82-8.08(m，3H)，8.77(d，1H)

55-1) 2-氯-3-(萘-1-基)-3-氧代-丙酸甲酯

将 4.56g(20.0mmol)由制备例 55-1)制备的化合物溶于 50ml1,2-二氯乙烷，于 0℃向其中缓慢加入磺酰氯，将该混合物于室温下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，得到 4.70g(17.9mmol，产率 89%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.75(s，3H)，5.82(s，2H)，7.50-7.72(m，3H)，7.85-8.15(m，3H)，8.65(d，1H)

实施例 142：合成 4-乙氧羰基-2-(1H-咪唑-5-基甲基)-5-(萘-1-基)噁唑(142)

142-1) 2-[(1H-咪唑-5-基)乙酰氨基]-3-(萘-1-基)-3-氧代-丙酸甲酯

将 293mg(0.997mmol)由制备例 51-2)制备的化合物、162mg (0.996mmol) 4-咪唑基乙酸盐酸盐、135mg (0.999 mmol) HOBT 和 191mg (0.996mmol) EDC 加入到 10ml 二甲基甲酰胺中，搅拌下再缓慢加入 202mg(1.99mmol)三乙胺，将混合物于室温下搅拌 5 小时，然后减压除去其中的溶剂，加入 30ml 乙酸乙酯到残留物中，并用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤，有机层以无水硫酸镁干燥，浓缩并用柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)，得到 200mg(0.547mmol，产率 55%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.92(t，3H)，3.70(s，2H)，3.98-4.15(m，2H)，6.20(d，1H)，6.92(s，1H)，7.55(m，4H)，7.65(s，1H)，7.89(d，1H)，8.06(d，1H)，8.12(br，1H)，8.21(d，1H)，8.45(d，1H)

142-2) 4-乙氧羰基-2-(1H-咪唑-5-基甲基)-5-(萘-1-基)噁唑

将 100mg(0.27mmol)由实施例 142-1)制备的化合物溶于 5ml 四氢呋喃中，然后回流 6 小时，减压蒸馏除去溶剂，残留物用柱色谱处理(洗

脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)，得到 40mg(0.12mmol，产率 44%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.98(t，3H)，4.13(q，2H)，4.27(s，2H)，6.92(s，1H)，7.45-7.58(m，4H)，7.65-7.75(m，2H)，7.89(d，1H)，7.97(d，1H)

FAB: 348 (M+1)

实施例 143：合成 2-(1H-咪唑-5-基甲基)-4-(吗啉-4-基)羰基-5-(萘-1-基)噁唑 (143)

将 31mg(0.09mmol)由实施例 142-2)制备的化合物溶于四氢呋喃/甲醇/水(0.6ml/0.3ml/1ml)混合溶剂中，再加入 6mg(0.13mmol)氢氧化锂，反应溶液于室温下搅拌 3 小时，减压除去溶剂，残留物用 0.1N 盐酸水溶液调节至 pH 6，然后用乙酸乙酯萃取，有机层以无水硫酸钠干燥并浓缩，将浓缩物溶于 1ml 二甲基甲酰胺，于 0℃加入 18mg (0.13 mmol) HOBT 和 26mg (0.13mmol) EDC，将混合物搅拌 10 分钟，向其中加入 9μl(0.09mmol)和 18μl(0.13mmol)三乙胺，将混合物于室温下搅拌 3 小时，反应溶液按照实施例 142-1)的相同方法处理，得到 14mg(0.04mmol，产率 45%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.97(br，2H)，3.24(br，2H)，3.43(br，2H)，3.57(br，2H)，4.27(s，2H)，6.95(s，1H)，7.52-7.67(m，6H)，7.81-7.95(m，3H)

FAB：389 (M+1)

实施例 144：合成 4-乙氧羰基-2-(1H-咪唑-5-基甲基)-5-(萘-1-基)噻唑 (144)

将 105mg(0.287mmol)由实施例 142-1)制备的化合物和 116mg(0.287mmol) Lawesson 试剂溶于 10ml 四氢呋喃中，将该混合物回流 6 小时，减压蒸馏除去溶剂，加入 10ml 饱和碳酸氢钠溶液至残留物中，所得混合物以乙酸乙酯萃取，有机层用无水硫酸镁干燥，浓缩

并用柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)，得到26mg(0.075mmol，产率26%)实施例142-2)的化合物和24mg(0.066mmol，产率23%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.63(t，3H)，3.92(q，2H)，4.42(s，2H)，6.97(s，1H)，7.405-7.75(m，6H)，7.85-7.95(m，2H)

FAB: 364 (M+1)

实施例145：合成2-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-甲氧羰基-5-(萘-1-基)噻唑 (145)

将130mg(0.49mmol)由制备例52-4)制备的化合物和129mg(0.49mmol)由制备例54制备的化合物溶于5ml乙醇中，将混合物回流5小时，减压蒸馏除去溶剂，残留物用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=40/1，v/v)，得到45mg (0.095 mmol，产率19%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.50(s，3H)，4.26(s，2H)，5.11(s，2H)，6.92(d，2H)，7.07(s，1H)，7.21-7.43(m，7H)，7.53(s，1H)，7.83(m，2H)

FAB: 474 (M+1)

实施例146：合成2-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-5-(萘-1-基)噻唑 (146)

按照与实施例143相似的方法，使用实施例145制备的化合物，以23%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.63(br，2H)，3.02(br，2H)，3.24(br，2H)，3.42(br，2H)，4.26(s，2H)，5.21(s，2H)，7.02(m，2H)，7.18(s，1H)，7.31(m，2H)，7.43-7.60(m，5H)，7.78-7.96(m，3H)

FAB: 529 (M+1)

实施例147：合成2-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙

基)-N-甲基氨基甲酰基]-5-(萘-1-基)噻唑 (147)

按照与实施例 143 相似的方法，使用实施例 145 制备的化合物，并用 N-(2-甲氧基乙基)甲基胺代替吗啉，以 41%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.68(br，3H)，2.89-3.39(m，7H)，4.22(s，2H)，5.17(s，2H)，7.01(m，2H)，7.15(s，1H)，7.33(m，2H)，7.40-7.61(m，5H)，7.71-7.82(m，3H)

FAB: 531 (M+1)

实施例 148：合成 2-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-5-甲氧羰基-4-(萘-1-基)噻唑 (148)

将 250mg(0.95mmol)由制备例 52-4)制备的化合物和 249mg (0.95mmol)由制备例 55-2)制备的化合物溶于 10ml 乙醇中，将混合物回流 24 小时，减压蒸馏除去溶剂，残留物用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=40/1, v/v)，得到 180mg (0.38mmol，产率 40%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.53(s，3H)，4.22(s，2H)，5.12(s，2H)，6.91(m，2H)，7.11(s，1H)，7.21-7.54(m，7H)，7.83(m，3H)

FAB: 474 (M+1)

实施例 149：合成 2-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-5-(吗啉-4-基)羰基-4-(萘-1-基)噻唑 (149)

按照与实施例 143 相似的方法，使用实施例 148 制备的化合物，以 39%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.38(br，2H)，2.82(br，2H)，3.21(br，2H)，3.42(br，2H)，4.27(s，2H)，5.21(s，2H)，6.98(m，2H)，7.25(m，3H)，7.50-7.61(m，5H)，7.89-7.99(m，3H)

FAB: 529 (M+1)

实施例 150：合成 2-{1-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基甲基]-1H-咪唑-5-基甲基}-5-甲氧羰基-4-(萘-1-基)噻唑 (150)

将 124mg(0.33mmol) 由制备例 53-6) 制备的化合物和 87mg(0.33mmol)由制备例 55-2)制备的化合物溶于 10ml 乙醇中，将混合物回流 20 小时，减压蒸馏除去溶剂，残留物用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v)，得到 95mg (0.16mmol，产率 48%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.10(br，2H)，1.53(br，3H)，2.50(br，2H)，3.62(s，3H)，3.81(d，2H)，4.19(br，2H)，4.41(s，2H)，5.14(d，2H)，7.16(s，1H)，7.27-7.61(m，10H)，7.78(s，1H)，7.91(d，1H)，7.96(d，1H)

FAB: 595 (M+1)

实施例 151：合成 2-{1-[1-(苄氧羰基)哌啶-4-基甲基]-1H-咪唑-5-基甲基}-5-[N-(2-甲氧基)乙基-N-甲基氨基甲酰基]-4-(萘-1-基)噻唑(151)

按照与实施例 143 相似的方法，使用实施例 150 制备的化合物，并用 N-(2-甲氧基乙基)甲基胺代替吗啉，以 36%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.68(br，3H)，2.89-3.39(m，7H)，4.22(s，2H)，5.17(s，2H)，7.01(m，2H)，7.15(s，1H)，7.33(m，2H)，7.40-7.61(m，5H)，7.71-7.82(m，3H)

FAB: 638 (M+1)

制备例 56：合成 4-(5-氯甲基-1H-咪唑-5-基甲基)-哌啶-1-羧酸苄基酯

56-1) 4-氨甲基-哌啶-1-羧酸苄基酯

将 22.2g(0.2mol) 4-氨甲基哌啶溶于 250ml 甲苯，向其中加入 21.2g(0.2mol)苯甲醛，在 Dean-stack 除水装置下将反应混合物回流 3 小时，然后冷却至 0℃，搅拌下缓慢加入 34.2g(0.2mol)氯甲酸苄基酯，

将混合物搅拌 3 小时后，于室温下加入 1N 硫酸氢钾水溶液(220ml)，混合物以 200ml 乙醚萃取三次，水层用氢氧化钠碱化，该水溶液用氯化钠饱和，以 100ml 二氯乙烷萃取三次，有机溶液用硫酸镁干燥，减压蒸馏得到 38g(产率 91%，分子量 248)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.11(s，2H)，1.49(s，3H)，1.70(d，2H)，2.57(d，2H)，2.78(s，2H)，4.20(s，2H)，5.12(s，2H)，7.34-7.35(m，5H)

FAB (M+H): 249

56-2) 4-(5-羟甲基-2-巯基-1H-咪唑-1-基甲基)-哌啶-1-羧酸苄基酯

将 24.8g(0.1mol)由制备例 56-1)制备的化合物和 6.0g (0.1mol)乙酸溶于 50ml 正丁醇，然后将所得溶液加入到由 12.6g(0.13mol)硫氰化钾、15.2g(0.1mol) 1,3-二羟基丙酮二聚体和 10.0g(0.17mol)乙酸溶于 50ml 正丁醇所得的溶液，将整个混合物搅拌 48 小时，减压蒸馏除去溶剂，然后向其中加入 200ml 乙酸乙酯，该混合物用 100ml 水洗涤三次。有机层用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏除去溶剂得到 27g(75mmol，产率 75%，分子量 361)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.22(d，2H)，1.57(d，2H)，2.30(s，1H)，2.72(s，2H)，3.96(s，2H)，4.15(d，2H)，4.46(s，2H)，5.10(s，2H)，6.62(s，1H)，7.26-7.37(m，5H)

FAB (M+H): 362

56-3) 4-(5-羟甲基-1H-咪唑-5-基甲基)-哌啶-1-羧酸苄基酯

将 18.05g(50mmol)由制备例 56-2)制备的化合物加入到 100ml 10%的硝酸和 10ml 乙酸乙酯的混合物中，将整个混合物于冰水中浸泡 5 分钟，然后于室温下搅拌 3 小时，混合物用 4N 氢氧化钠水溶液碱化，用 100ml 乙酸乙酯萃取两次，有机萃取液用硫酸镁干燥，减压蒸馏得到 12.3g(38mmol，产率 75%，分子量 329)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.16(d，2H)，1.56(d，2H)，1.98(s，1H)，2.70(s，2H)，3.88(d，2H)，4.18(s，2H)，4.49(s，1H)，4.56(s，3H)，5.10(s，2H)，6.82(s，1H)，7.27-7.40(m，5H)

FAB (M+H): 330

56-4) 4-(5-氯甲基-1H-咪唑-1-基甲基)-哌啶-1-羧酸苄基酯

将 9.9g(30mmol)由制备例 56-3)制备的化合物溶于 50ml 氯仿，于 0℃向其中缓慢加入 7.1g (60mmol)亚硫酰氯，将反应溶液搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，并在真空下将残余的盐酸除去，得到 9.9g(产率 95%，分子量 347.5)标题化合物的盐酸盐。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.12(d，2H)，1.53(d，2H)，2.65(s，2H)，3.82(d，2H)，4.22(s，1H)，4.42(s，1H)，4.49(s，3H)，5.12(s，2H)，6.60(s，1H)，7.30-7.41(m，5H)

FAB (M+H): 349

制备例 57：合成 1-(4-氯苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

57-1) 1-(4-氯苄基)-5-羟甲基-1H-咪唑

按照与 J. M. Dener, L-H Zhang, H. Rapoport, J. Org. Chem. 1993, 58, 1159 所述的相似方法，用二羟基丙酮二聚体和 4-氯苄胺盐酸盐作为起始物，以 50%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$+CD_3OD) δ 4.46(s，2H)，5.26(s，2H)，7.00(s，1H)，7.07(d，2H)，7.50(d，2H)，7.65(s，1H)

57-2) 1-(4-氯苄基)-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐

按照与制备例 56-4)相似的方法，但用制备例 57-1)制备的化合物为起始物，以 96%的产率获得标题化合物。该化合物不经提纯而直接用于下一步反应。

制备例 58：合成 3-(萘-1-基)-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]-氨基甲酰基-1H-吡唑

58-1) N-叔丁基-N′-(萘-1-基亚甲基)-肼

将 5.0g(32mmol) 1-苯甲醛和 3.99g(32mmol)叔丁基肼盐酸盐溶于 100ml 甲醇中，然后将混合物与 1ml 乙酸于室温下反应 24 小时，减压蒸馏除去溶剂后，加入 20ml 乙酸乙酯于残留物中，混合物以饱和碳酸氢钠溶液洗涤，将分出的有机层用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏除去溶剂，得到 6.3g(28mmol，产率 86%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.70(s，9H)，7.23(s，1H)，7.32(m，1H)，7.42(m，2H)，7.80(d，1H)，7.90(d，2H)，8.60(d，1H)，9.91(s，1H)，12.1(br，1H)

FAB (M+H): 227

58-2) 1-叔丁基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯

将 6.3g(28mmol)由制备例 58-1)制备的化合物和 2.44g(30.8mmol)丙酸乙酯溶于 27 ml 乙酸和 32ml 乙腈的溶剂混合物中，将整个混合物在空气中反应 3 天，除去溶剂，残留物用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：乙酸乙酯/正己烷=9/1，v/v)得到 6.76g (21mmol，产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.80(t，3H)，1.65(s，9H)，3.98(q，2H)，7.38(m，2H)，7.48(m，1H)，7.55(m，1H)，7.74(m，1H)，7.85(m，2H)，8.21(s，1H)，11.31(br，1H)

FAB (M+H): 323

58-3) 3-(萘-1-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯

将 3.65g(11.3mmol)由制备例 58-2)制备的化合物溶于 50ml 甲酸，使所得溶液在回流下沸腾 12 小时，减压蒸馏除去其中的溶剂，向其中加入乙酸乙酯，混合物以饱和碳酸氢钠溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏除去溶剂，残留物用硅胶柱色谱处理(洗脱剂：乙酸乙酯/正己

烷=6/4，v/v)得到 1.1g (4.1mmol，产率 37%)标题化合物(参见，J. Hetero. Chem., 31, 1447, 1994)。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.80(t，3H)，3.98(q，2H)，7.35-7.60(m，5H)，7.90(m，2H)，7.94(s，1H)

FAB (M+H): 267

58-4) 3-(萘-1-基)-1H-吡唑-4-羧酸

将 1.1g(4.1mmol)由制备例 58-3)制备的化合物和 2.1g(12.4mmol)氢氧化钾溶于 50ml 甲醇/水(1:1，v/v)溶剂混合物，使混合物于回流下反应 12 小时，减压蒸馏除去溶剂，残留物用 1N 盐酸水溶液酸化，以 50ml 乙酸乙酯萃取，用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏除去溶剂，得到 910mg (3.8mmol，产率 92%)标题化合物。

^{1}H NMR(CD_3OD+$CDCl_3$) δ 7.30(m，3H)，7.56(d，1H)，7.80-7.95(m，3H)，8.07(s，1H)

FAB (M+H): 239

58-5) 4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑

将238mg(1mmol)由制备例58-4)制备的化合物溶于10ml二甲基甲酰胺，再向其中加入 230mg(1.2mmol) EDC、101mg(1mmol)三乙胺和162mg(1.2mmol) HOBT(1-羟基苯并三唑)，将混合物于 0℃搅拌 5 分钟，加入 124mg(1mmol) N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基胺盐酸盐于混合物中，室温下搅拌 5 小时，减压除去溶剂，往残留物中加入 10ml 饱和碳酸钾水溶液，混合物以 20ml 乙酸乙酯萃取，用 10ml 1N 盐酸水溶液洗涤，用饱和氯化钠溶液和水洗涤，以无水硫酸钠干燥，浓缩得到 247mg (0.8mmol，产率 80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.40(s，2H)，2.81(s，1H)，2.84(s，1H)，2.96(s，1H)，3.02(s，4H)，3.15(s，1.5H)，3.34(s，1.5H)，7.24-7.52(m，4H)，

7.59(s，1H)，7.77(m，2H)，7.93(d，1H)

FAB (M+H): 310

制备例 59：合成 4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑

将238mg(1mmol)由制备例58-4)制备的化合物溶于10ml二甲基甲酰胺，再向其中加入230mg(1.2mmol) EDC和162mg(1.2mmol) HOBT，将混合物于0℃搅拌5分钟，加入87mg(1mmol) 吗啉于整个混合物中，室温下搅拌5小时，减压除去溶剂，往残留物中加入10ml饱和碳酸钾溶液，混合物以20ml乙酸乙酯萃取，用10ml 1N盐酸水溶液洗涤，用饱和氯化钠水溶液和水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到240mg (0.8mmol，产率80%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.5(br，2H)，2.95(br，2H)，3.15(br，2H)，3.40(br，2H)，7.50(m，4H)，7.95(m，4H)，9.73(br，1H)

FAB (M+H): 308

实施例 152：合成 1-[1-(1-苄氧羰基-哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(152)

将616mg(2.0mmol)由制备例56-4)制备的化合物溶于10ml二甲基甲酰胺，于0℃再向其中加入264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，将整个混合物搅拌5分钟，往其中加入765mg (2.2mmol)由制备例58-5)制备的化合物，将所得混合物在室温下搅拌5小时，减压蒸馏除去溶剂，将10ml水加入到残留物中，然后以20ml乙酸乙酯萃取混合物两次，用硫酸镁干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到930mg (产率75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.11(m，2H)，1.37(br，1H)，1.50(br，2H)，2.35(br，1H)，2.55(br，2H)，2.71(br，1H)，2.90-3.21(m，7H)，3.35(br，1H)，3.90(br，2H)，3.98(d，1H)，4.50(d，1H)，5.02(s，2H)，5.10(s，

2H)，7.21-7.40(m，6H)，7.41-7.60(m，4H)，7.70(s，1H)，7.80(s，1H)，7.95(m，2H)，8.13(d，1H)

FAB (M+H): 621

实施例 153：合成 1-[1-(1-甲氧羰基-哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑(153)

153-1) 1-[1-(哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑

将 227mg(0.36mmol)由实施例 152 制备的化合物溶于甲醇，并向其中加入 20mg 氢氧化钯碳，然后将混合物在 1 大气压氢中反应 2 小时，反应完成后，将混合物过滤，除去溶剂，滤液用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：氨水/甲醇=15/85，v/v)得到 128mg (0.26mmol 产率 74%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.08(s，2H)，1.53(m，4H)，2.33(s，2H)，2.64(br，4H)，3.20(m，6H)，3.31(s，1H)，3.75(d，2H)，4.13(m，2H)，5.10(s，2H)，6.71(s，1H)，7.11(s，1H)，7.30(m，9H)，7.74(d，1H)，7.81(d，1H)，7.90(s，1H)，8.06(d，1H)

FAB (M+H): 486

153-2) 1-[1-(1-甲氧羰基-哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑

将 30mg (62μmol)由实施例 153-1)制备的化合物加入到 2ml 二氯甲烷，再用注射器向其中加入 5.4mg(6.9μmol)氯甲酸甲酯，将混合物搅拌 2 小时，减压除去溶剂，残留物用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=80/20，v/v)得到 27.8mg (5.3μmol，产率 85%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.11(br，2H)，1.33(br，1H)，1.53(br，2H)，2.39(s，2H)，2.70(br，4H)，2.90-3.20(br，6H)，3.32(s，1H)，3.62(s，3H)，

3.78(d，2H)，4.16(m，2H)，5.16(s，2H)，6.74(s，1H)，7.10(s，1H)，7.21-7.50(m，14H)，7.76(d，1H)，7.84(d，1H)，7.91(s，1H)，8.07(d，1H)

FAB (M+H): 545

实施例 154：合成 1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑 (154)

按照实施例 152 的相同方法，但使用制备例 32-2)制备的化合物和制备例 58-5)制备的化合物，以 81%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.41(s，2H)，2.82(s，1H)，2.85(s，1H)，2.98(s，1H)，3.04(s，4H)，3.17(s，1.5H)，3.36(s，1.5H)，5.11(s，2H)，5.21(s，2H)，6.95(d，2H)，7.25(d，2H)，7.35-7.60(m，5H)，7.64(s，1H)，7.72(s，1H)，7.81(m，2H)，8.11(d，1H)

FAB (M+H): 558

实施例 155：合成 1-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑 (155)

按照实施例 152 的相同方法，但使用制备例 57-2)制备的化合物和制备例 58-5)制备的化合物，以 81%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.41(s，2H)，2.82(s，1H)，2.85(s，1H)，2.98(s，1H)，3.04(s，4H)，3.17(s，1.5H)，3.36(s，1.5H)，5.20(s，2H)，5.25(s，2H)，6.97(d，2H)，7.26(d，2H)，7.35-7.46(m，5H)，7.47(s，1H)，7.58(s，1H)，7.88(m，2H)，8.11(d，1H)

FAB (M+H): 514

实施例 156：合成 1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑 (156)

按照实施例 152 的相同方法，但使用制备例 29-5)制备的化合物和

制备例 58-5)制备的化合物，以 81%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.41(s，2H)，2.82(s，1H)，2.85(s，1H)，2.98(s，1H)，3.04(s，4H)，3.17(s，1.5H)，3.36(s，1.5H)，5.20(s，2H)，5.31(s，2H)，6.99(d，2H)，7.26(d，2H)，7.35-7.46(m，5H)，7.48(s，1H)，7.57(s，1H)，7.89(m，2H)，8.12(d，1H)

FAB (M+H): 505

实施例 157：合成 1-[1-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基]氨基甲酰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑 (157)

按照实施例 152 的相同方法，但使用 1-甲基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐和制备例 58-5)制备的化合物，以 81%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.42(br，2H)，2.71(br，1H)，3.10(br，5H)，3.30(br，1H)，3.50(s，3H)，5.17(s，2H)，6.69(s，1H)，7.09(s，1H)，7.41(m，9H)，7.74(d，1H)，7.83(d，1H)，7.89(s，1H)，8.05(d，1H)

FAB (M+H): 404

实施例 158：合成 1-[1-(1-苄氧羰基-哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑 (158)

将 612mg(2.0mmol)由制备例 59 制备的化合物溶于 10ml 二甲基甲酰胺，于 0℃向其中加入 264mg(6.6mmol)氢化钠(60%)，将整个混合物搅拌 5 分钟，往其中加入 765mg (2.2mmol)由制备例 56-4)制备的化合物，将所得混合物在室温下搅拌 5 小时，减压蒸馏除去溶剂，将 10ml 水加入到残留物中，然后以 20ml 乙酸乙酯萃取混合物两次，用硫酸镁干燥，浓缩并用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=90/10，v/v)得到 930mg (产率 75%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.11(m，2H)，1.37(br，1H)，1.50(br，2H)，1.62(br，1H)，2.35(br，1H)，2.55(br，2H)，2.71(br，1H)，3.14(br，

2H)，3.35(br，2H)，3.90(br，2H)，4.15(m，4H)，5.02(s，2H)，5.10(s，2H)，7.21-7.40(m，6H)，7.41-7.60(m，4H)，7.70(s，1H)，7.80(s，1H)，7.95(m，2H)，8.13(d，1H)

FAB (M+H): 619

实施例 159：合成 1-[1-(1-甲氧羰基-哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑 (159)

159-1) 1-[1-(哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑

将 227mg (0.36mmol)由实施例 158 制备的化合物溶于甲醇，再向其中加入 20mg 氢氧化钯碳，然后将混合物在 1 大气压氢中反应 2 小时，反应完成后，将混合物过滤，除去溶剂，残留物用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：氨水/甲醇=15/85，v/v)得到 120mg (0.26mmol，产率 74%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.06(m，2H)，1.43(m，3H)，2.36(br，5H)，2.41-3.79(br，13H)，3.78(d，2H)，5.22(s，2H)，6.88(s，1H)，7.12(d，2H)，7.26(m，1H)，7.35(m，3H)，7.63(s，1H)，7.75(d，1H)，7.80(d，1H)，7.93(d，1H)

FAB (M+H): 484

159-2) 1-[1-(1-甲氧羰基-哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑

将 30mg (62μmol)由实施例 159-1)制备的化合物溶于 2ml 二氯甲烷，再用注射器向其中加入 5.4mg(6.9μmol)氯甲酸甲酯，将整个混合物搅拌 2 小时，减压除去溶剂，残留物用硅胶柱色谱处理 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=80/20，v/v)得到 27.8mg (5.3μmol，产率 85%)标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.05(br，2H)，1.32(br，1H)，1.53(br，2H)，

2.31-2.72(m，5H)，3.03-3.33(m，7H)，3.62(s，3H)，3.66(m，2H)，4.13(br，2H)，5.12(s，2H)，6.71(s，1H)，7.03(s，1H)，7.14(s，1H)，7.24-7.43(m，5H)，7.74(d，1H)，7.82(d，1H)，8.10(d，1H)

FAB (M+H): 543

实施例 160：合成 1-[1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑 (160)

按照实施例 152 的相同方法，但使用制备例 32-2)制备的化合物和制备例 59 制备的化合物，以 81%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.35(br，2H)，2.80(br，2H)，3.15(br，2H)，3.35(br，2H)，5.29(s，2H)，5.31(s，2H)，7.00(d，2H)，7.20-7.35(m，3H)，7.40-7.60(m，4H)，7.72(s，1H)，7.80(s，1H)，7.90(m，2H)，8.01(d，1H)

FAB (M+H): 556

实施例 161：合成 1-[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑 (161)

按照实施例 152 的相同方法，但使用制备例 57-2)制备的化合物和制备例 59 制备的化合物，以 81%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.35(br，2H)，2.80(br，2H)，3.15(br，2H)，3.35(br，2H)，5.29(s，2H)，5.31(s，2H)，7.00(d，2H)，7.20-7.35(m，3H)，7.40-7.60(m，4H)，7.72(s，1H)，7.80(s，1H)，7.90(m，2H)，8.01(d，1H)

FAB (M+H): 512

实施例 162：合成 1-[1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑 (162)

按照实施例 152 的相同方法，但使用制备例 29-5)制备的化合物和

制备例 59 制备的化合物，以 81%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.35(br，2H)，2.80(br，2H)，3.15(br，2H)，3.35(br，2H)，5.28(s，2H)，5.34(s，2H)，7.03(d，2H)，7.20-7.35(m，3H)，7.40-7.60(m，4H)，7.72(s，1H)，7.80(s，1H)，7.90(m，2H)，8.01(d，1H)

FAB (M+H): 503

实施例 163：合成 1-[1-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(吗啉-4-基)羰基-3-(萘-1-基)-1H-吡唑 (163)

按照实施例 152 的相同方法，但使用 1-甲基-5-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐和制备例 59 制备的化合物，以 81%的产率获得标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.35(br，2H)，2.80(br，2H)，3.15(br，2H)，3.35(br，2H)，3.62(s，3H)，5.29(s，2H)，7.20-7.35(m，3H)，7.40-7.60(m，2H)，7.72(s，1H)，7.80(s，1H)，7.90(m，2H)，8.01(d，1H)

FAB (M+H): 402

试验实施例 1

对 Ras 法尼基转移酶体外抑制活性的分析

在本试验中，所用的 Ras 法尼基转移酶是按照改进的 Pompliano 方法(Pompliano 等人，Biochemistry, 1992, 31, 3800)，通过基因重组技术制备的。所用的 Ras 底物(Ras-CVLS)蛋白是韩国专利申请号 97-14409 所描述并且按照已知方法(参见 Chung 等人，Biochimica et Biophisica Acta, 1992, 278, 1129)纯化过的蛋白。

酶反应在 50μl 50mM 的 HEPES 钠缓冲液中进行，其中所述缓冲液含有 25mM 氯化钾、25mM 氯化镁、10mM DTT 和 50μM 氯化锌，使用 1.5μM 的 Ras 底物蛋白、0.15μM 的氚-焦磷酸法尼酯和 4.5nM 法尼基转移酶。

更具体地讲，在初始步骤，将法尼基转移酶加入到上述缓冲液中，在37℃保持反应30分钟，然后加入1ml含有1M HCl的乙醇溶液以终止反应。使用Hopper 捕集器 (Hopper #FH 225V)进行滤膜结合，将形成的沉淀物吸附到GF/B滤膜上，用乙醇洗涤，然后使用LKB β计数器测定干燥滤膜的放射性，酶效价的测定在底物不饱和状态下进行，其中 Ras 底物蛋白和法尼基转移酶的浓度具有定量关系。将本发明化合物溶于二甲亚砜(DMSO)，并将其加入到反应溶液中，其量小于全部反应溶液的5%。然后测定它们的酶抑制活性。酶抑制活性表示为在测试化合物的存在下结合到 Ras 底物蛋白上的法尼基量，占测试化合物不存在条件下结合量的百分比。测试化合物的 IC_{50} 定义为 50%的酶活性受到抑制时的浓度。

为了评估本发明化合物对酶的选择抑制活性，还测定了其对香叶基转移酶的抑制活性。按照对Schaber方法(Schaber等人，J. Biol. Chem., 1990, 265, 14701)的改进方法，从牛脑提纯香叶基转移酶，按照与法尼基转移酶基本相同的方法，对焦磷酸香叶酯和 Ras-CVIL 底物蛋白进行试验。

测试结果表示在下面的表7中。

试验实施例2

对 Ras 法尼基转移酶体内抑制活性的分析

在本试验中，使用了表达具有转化活性的 C-Harvey-Ras 蛋白的 Rat2 细胞系，以及用稠合 H-Ras 蛋白(该蛋白被存在于 K-Ras 之 C-末端的赖氨酸多元区取代)转化的 Rat2 细胞系(韩国专利申请号 97-14409)。试验按照改进的 Declue 方法(Declue. J. E. 等人，Cancer Research, 1991, 51, 712)进行，试验方法下面将予以详细描述。

将 3×10^5 个转化的 Rat2 纤维细胞系细胞喷到 60mm 细胞培养皿上，在 37℃细胞孵育箱内培养 48 小时，达到 50%和更高的密度后，将其用测试化合物处理。将本发明化合物溶于二甲亚砜(DMSO)后再使用，对照组和试验组均使用 1%的二甲亚砜溶液。用化合物处理 4 小时后，以每毫升介质 150 微居的量加入放射性同位素 ^{35}S 标记的蛋氨酸，培养 20 小时后，用生理盐水洗涤细胞，用 1ml 冷的细胞裂解缓冲液(50mM 的 HEPES 钠缓冲液，其中含有 5mM 氯化镁、1mM 的 DTT、1% NP40、1mM 的 EDTA、1mM 的 PMSF、2μM 的亮抑蛋白酶肽、2μM 抑胃酶肽和 2μM 的抗蛋白酶)来裂解细胞。通过 12000g×5 分钟的高速离心作用，获得细胞裂解的上清液，测定上清液中的放射性同位素的含量，并以免疫沉淀反应进行标定，获得定量结果。加入 Y13-259，一种特异性结合 Ras 蛋白的单克隆抗体(Furth, M. E. 等人, J. Virol, 1982, 43, 294)并于 4℃反应 15 小时，往溶液中加入蛋白 A(与山羊抗-鼠免疫球蛋白抗体结合的)琼脂糖悬浮液，于 4℃反应 1 小时，用缓冲液(50mM 的 Tris 氯化物缓冲液，其中含有 50mM 氯化钠、0.5%草酸氢钠(dioxycolate)、0.5% NP40、0.1%SDS)洗涤免疫沉淀物，以除去非特异性结合产物。将沉淀物加入到电泳缓冲液中，煮沸，用 13.5% SDS 的聚丙烯酰胺凝胶进行电泳。电泳后将凝胶固定、干化，将 凝胶对 X 光胶片曝光、显影和印相。由试验结果，测出与 Ras 蛋白的法尼基结合或没有结合的蛋白泳带的强度，将测试化合物抑制 50%法尼基结合时的浓度定义为 CIC_{50}，作为体内 Ras 法尼基转移酶抑制活性。测试结果表示在下面的表 7 中。

表 7-1

化合物编号	H-Ras $IC_{50}(\mu M)$	H-Ras $CIC_{50}(\mu M)$	K-Ras $IC_{50}(\mu M)$	K-Ras $CIC_{50}(\mu M)$
1	0.0011	0.025	0.0035	10
2	0.00085	0.025	0.002	10-50
3	0.001	0.025	0.0024	15
4	0.047	0.1-1	0.75	10-100
5	0.0037	0.025	0.0085	10-50
6	0.001	0.025	0.002	10-50
7	0.0006	0.025	0.0022	10-50
8	0.004	0.025	0.008	10-50
9	0.005	0.025	0.0066	10-50
10	0.00085	0.0125	0.005	10-50
11	0.004	0.025	0.008	10-50
12	0.005	0.025	0.0066	10-50
13	0.00085	0.0125	0.005	10-50
14	0.002	0.0125	0.005	10-50
15	0.005	0.025	0.01	10-50
16	0.0012	0.0125	0.005	10-50
17	0.002	0.025	0.003	10-50
18	0.001	0.025	0.002	10-50

表 7-2

化合物编号	H-Ras $IC_{50}(\mu M)$	H-Ras $CIC_{50}(\mu M)$	K-Ras $IC_{50}(\mu M)$	K-Ras $CIC_{50}(\mu M)$
19	0.001	0.020	0.003	10-50
20	0.001	0.020	0.002	10-50
21	0.001	0.021	0.001	10-50
22	0.001	0.020	0.002	10-50
23	0.002	0.023	0.002	10-50
24	0.002	0.025	0.003	10-50
25	0.002	0.015	0.005	10-50
26	0.002	0.015	0.003	10-50
27	0.006	0.025	0.005	10-30
28	0.001	0.020	0.002	10-30
29	0.002	0.010	0.004	10-20
30	0.002	0.010	0.004	10-20
31	0.002	0.012	0.005	10-20
32	0.002	0.015	0.003	10-50
33	0.002	0.018	0.003	10-50
34	0.002	0.020	0.003	10-50
35	0.001	0.025	0.002	10-50
36	0.001	0.025	0.002	10-50
37	0.002	0.025	0.003	10-50
38	0.002	0.025	0.004	10-50
39	0.002	0.020	0.003	10-50
40	0.002	0.025	0.003	10-50
41	0.003	0.015	0.004	10-50

表 7-3

化合物编号	H-Ras $IC_{50}(\mu M)$	H-Ras $CIC_{50}(\mu M)$	K-Ras $IC_{50}(\mu M)$	K-Ras $CIC_{50}(\mu M)$
42	0.004	0.015	0.003	10-50
43	0.001	0.015	0.002	5-10
44	0.25	1-50	0.1-10	10-100
45	0.13	1-50	0.1-10	10-100
46	0.12	1-50	0.1-10	10-100
47	0.09	1-50	0.1-10	10-100
48	0.15	1-50	10	10-100
49	0.03	0.7	0.485	<20
50	0.15	1-50	0.1-10	10-100
51	0.27	1-50	0.1-10	10-100
52	0.07	1-50	0.1-10	10-100
53	0.3	1-50	0.1-10	10-100
54	0.39	1-50	0.1-10	10-100
55	0.06	1-50	0.1-10	10-100
56	0.04	1-50	0.1-10	10-100
57	0.038	1-50	0.1-10	10-100
58	0.025	1-50	0.1-10	10-100
59	0.57	1-50	0.1-10	10-100
60	0.2	1-50	0.1-10	10-100
61	0.74	1-50	0.1-10	10-100
62	0.068	1-50	0.1-10	10-100
63	0.23	1-50	0.1-10	10-100

表 7-4

化合物编号	H-Ras $IC_{50}(\mu M)$	H-Ras $CIC_{50}(\mu M)$	K-Ras $IC_{50}(\mu M)$	K-Ras $CIC_{50}(\mu M)$
64	0.16	1-50	0.1-10	10-100
65	0.42	1-50	0.1-10	10-100
66	0.12	1-50	0.1-10	10-100
67	0.02	3	0.1-10	>50
68	0.12	1-50	0.1-10	10-100
69	0.55	1-50	0.1-10	10-100
70	0.21	1-50	0.1-10	10-100
71	0.12	1-50	0.1-10	10-100
72	0.05	1-50	0.1-10	10-100
73	0.002	0.2	0.02	>10
74	0.01	0.1-1	0.01-0.1	10-100
75	0.005	0.2	0.16	20
76	0.004	0.1-1	0.1-10	10-100
77	0.004	0.1	0.12	20
78	0.0045	0.1	0.2	10-100
79	0.005	0.1	0.1	>50
80	8.21	1-50	0.1-10	10-100
81	0.68	1-50	0.1-10	10-100
82	0.4	1-50	0.1-10	10-100
83	0.26	1-50	18.5	10-100
84	0.72	1-50	1.83	10-100
85	0.03	4	0.1-10	>50

表 7-5

化合物编号	H-Ras $IC_{50}(\mu M)$	H-Ras $CIC_{50}(\mu M)$	K-Ras $IC_{50}(\mu M)$	K-Ras $CIC_{50}(\mu M)$
86	0.03	2	0.1-10	>50
87	0.06	1-50	0.1-10	10-100
88	0.6	1-50	0.1-10	10-100
89	0.014	1	0.1-10	10-100
90	0.0425	1-50	0.1-10	10-100
91	2.15	1-50	0.1-10	10-100
92	0.07	1-50	0.1-10	10-100
93	0.32	1-50	0.1-10	10-100
94	0.2	1-50	0.1-10	10-100
95	0.0007	0.01-0.1	0.1-1	10-50
96	0.23	1-50	1-10	10-100
97	12	10-100	10-100	10-100
98	0.90-0.9	1-50	0.1-10	10-100
99	0.0030	0.1	0.1	>50
100	1.8	>1	0.1-10	>20
101	0.01	>5	0.8	>50
102	0.45	1-50	22	>50
103	0.064	0.1-10	1.7	10-100
104	0.0005	<0.05	0.006	<10
105	0.0004	0.05	0.09	>50
106	0.9	1-50	10-100	10-100
107	10	1-50	0.1-10	10-100

表 7-6

化合物编号	H-Ras $IC_{50}(\mu M)$	H-Ras $CIC_{50}(\mu M)$	K-Ras $IC_{50}(\mu M)$	K-Ras $CIC_{50}(\mu M)$
108	0.26	1-50	0.1-10	10-100
109	8.6	1-50	1-50	10-100
110	0.0006	0.008	0.0015	10
111	0.002	0.03	0.002	4
112	0.004	0.015	0.006	10
113	0.004	<0.1	<0.1	10-100
114	0.001	0.015	0.100	<100
115	0.002	0.025	0.035	<50
116	0.004	0.030	0.062	<50
117	-	-	-	<50
118	-	-	-	<40
119	-	-	-	<30
120	-	-	-	<20
121	-	-	-	<40
122	-	-	-	<30
123	-	-	-	<40
124	-	-	-	<20
125	0.002	0.006	0.004	4
126	0.001	0.012	0.004	5
127	0.002	0.015	0.005	5
128	0.002	0.010	0.010	5
129	0.003	0.025	0.004	10-50

表 7-7

化合物编号	H-Ras $IC_{50}(\mu M)$	H-Ras $CIC_{50}(\mu M)$	K-Ras $IC_{50}(\mu M)$	K-Ras $CIC_{50}(\mu M)$
130	0.002	0.025	0.003	10-50
131	0.001	0.0125	0.0023	10-50
132	0.0035	0.025	0.011	10-50
133	0.00065	0.025	0.002	10-50
134	0.0027	0.025	0.002	10-50
135	0.0024	0.03	0.004	10-50
136	0.0016	0.025	0.0024	10-50
137	0.0017	0.020	0.0021	10-20
138	0.0014	0.025	0.0035	10-50
139	0.005	0.07	37	7
140	0.09	1-10	10-50	10-50
141	0.23	1-10	10-100	10-50
142	12	>50	>50	>50
143	1.2	20	>50	>50
144	0.38	5	50	>50
145	0.007	0.1	0.07	25
146	0.09	1	10	50
147	0.002	0.05	0.03	10
148	1.7	30	>50	>50
149	5	50	>50	>50
150	8	>50	>50	>50
151	4.6	50	>50	>50

表 7-8

化合物编号	H-Ras $IC_{50}(\mu M)$	H-Ras $CIC_{50}(\mu M)$	K-Ras $IC_{50}(\mu M)$	K-Ras $CIC_{50}(\mu M)$
152	0.023	0.1	0.07	10
153	0.03	0.15	0.1	20
154	0.03	0.15	0.2	10
155	0.02	0.1	0.2	15
156	0.02	0.1	0.2	40
157	0.01	0.1	5	>50
158	0.25	1	2	30
159	0.3	1.2	4	50
160	0.3	1.5	3	40
161	0.2	1	2	50
162	0.25	1	2	50
163	0.15	1	10	>50