

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02816187.4

[51] Int. Cl.

C07D 307/79 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007年4月4日

[11] 授权公告号 CN 1308320C

[22] 申请日 2002.6.18 [21] 申请号 02816187.4

[30] 优先权

[32] 2001.6.20 [33] US [31] 60/299,702

[86] 国际申请 PCT/US2002/019231 2002.6.18

[87] 国际公布 WO2003/000671 英 2003.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.18

[73] 专利权人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 H·M·埃洛克达

G·R·麦克法兰 S·C·迈尔

D·L·克兰达尔

[56] 参考文献

CN1072677A 1993.6.2

审查员 何小平

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲

权利要求书 11 页 说明书 84 页

[54] 发明名称

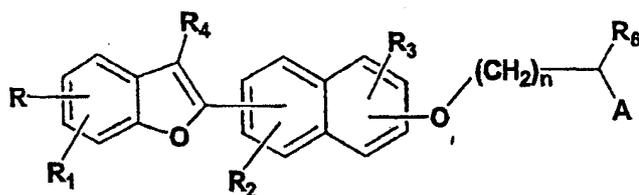
作为纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的抑制剂的萘基苯并咪唑衍生物

[57] 摘要

本发明提供式(1)的用作纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的抑制剂的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式,其中R、R₁、R₂和R₃为H、烷基、环烷基、-CH₂- (环烷基)、烷酰基、卤素、羟基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、全氟烷基、烷氧基、氨基、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、或者全氟烷氧基;R₄为H、烷基、全氟烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、链烯基、链烯基-芳基、芳基、-CH₂R₅、-CH(OH)R₅、-C(O)R₅、-CH(SH)R₅或者-G(S)R₅;R₅为H、烷基、全氟烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、链烯基、链烯基-芳基;R₆为H、烷基、环烷基、-CH₂-环烷基、烷基芳基、芳基、取代芳基、杂芳基或者取代杂芳基;n为0-6

的整数;A为COOH或者酸同效基团;本发明还提供药用组合物和使用这些化合物治疗或者预防由纤维蛋白溶解作用失调引起的病症如深静脉血栓形成、冠状动脉心脏病、肺纤维化的方法,以及制备这类化合物的方法。

1. 一种式 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式:



1

其中:

R 和 R₁ 独立选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤基、1-6 个碳原子的全氟烷基、1-6 个碳原子的烷氧基或者 1-6 个碳原子的全氟烷氧基;

R₂ 是氢;

R₃ 选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤基、C₆-C₁₄ 芳基或被 1-5 个独立选自酰氧基、羟基、酰基、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、氨基、由一个或两个具有 1-6 个碳原子的烷基取代的氨基、氨酰基、酰氨基、叠氨基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基和三卤代甲基的取代基取代的 C₆-C₁₄ 芳基;

R₄ 为 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的分支烷基、C₆-C₁₄ 芳基、被 1-5 个独立选自酰氧基、羟基、酰基、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、氨基、由一个或两个具有 1-6 个碳原子的烷基取代的氨基、氨酰基、酰氨基、叠氨基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基和三卤代甲基的取代基取代的 C₆-C₁₄ 芳基、-CH₂R₅、-CH(OH)R₅、-C(O)R₅ 或者 -(CH₂)_n-C₃-C₆ 环烷基, 其中 n 为 0-6 的整数;

R₅ 为 1-8 个碳原子的烷基、1-8 个碳原子的分支烷基、全氟烷基、C₆-C₁₄ 芳基、被 1-5 个独立选自酰氧基、羟基、酰基、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子

的炔基、氨基、由一个或两个具有 1-6 个碳原子的烷基取代的氨基、
氨酰基、酰氨基、叠氮基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的
硫代烷氧基和三卤代甲基的取代基取代的 C₆-C₁₄ 芳基、C₃-C₆ 环烷基或
者-(CH₂)_m-C₃-C₆ 环烷基，其中 m 为 0-6 的整数；

R₆ 选自氢或(C₁-C₈)烷基-(C₆-C₁₄)芳基；

n 为 0-6 的整数；

A 为 COOH 或者四唑；

其中酰基是-(CO)-(CH₂)₀₋₅H。

2. 权利要求 1 的化合物，其中：

R₃ 为氢、C₁-C₆ 烷基、卤基、C₆-C₁₄ 芳基；被 1 个独立选自酰氧基、
羟基、酰基、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、2-6 个碳
原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、氨基、由一个或两个具有 1-6 个
碳原子的烷基取代的氨基、氨酰基、酰氨基、叠氮基、氰基、卤基、
硝基、具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基和三卤代甲基的取代基取代的
C₆-C₁₄ 芳基；

R₄ 为 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的分支烷基、C₆-C₁₄ 芳基、
被 1 个独立选自酰氧基、羟基、酰基、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳
原子的烷氧基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、氨基、
由一个或两个具有 1-6 个碳原子的烷基取代的氨基、氨酰基、酰氨基、
叠氮基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基和三
卤代甲基的取代基取代的 C₆-C₁₄ 芳基、-CH₂R₅、-CH(OH)R₅、-C(O)R₅
或者-(CH₂)_n-C₃-C₆ 环烷基，其中 n 为 0-6 的整数；和

R₅ 为 1-8 个碳原子的烷基、1-8 个碳原子的分支烷基、全氟烷基、
C₆-C₁₄ 芳基、被 1-5 个独立选自酰氧基、羟基、酰基、1-6 个碳原子的
烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的
炔基、氨基、由一个或两个具有 1-6 个碳原子的烷基取代的氨基、
氨酰基、酰氨基、叠氮基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的
硫代烷氧基和三卤代甲基的取代基取代的 C₆-C₁₄ 芳基、C₃-C₆ 环烷基或

者 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_3\text{-C}_6$ 环烷基, 其中 m 为 0-6 的整数。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中:

R_3 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、卤基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基或被 1-5 个独立选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基和三卤代甲基的取代基取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基;

R_4 为 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的分支烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基、被 1-5 个独立选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基和三卤代甲基的取代基取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基、 $-\text{CH}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 或者 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_3\text{-C}_6$ 环烷基, 其中 n 为 0-6 的整数; 和

R_5 为 1-8 个碳原子的烷基、1-8 个碳原子的分支烷基、全氟烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基、被 1-5 个独立选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基和三卤代甲基的取代基取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基或者 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_3\text{-C}_6$ 环烷基, 其中 m 为 0-6 的整数。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中:

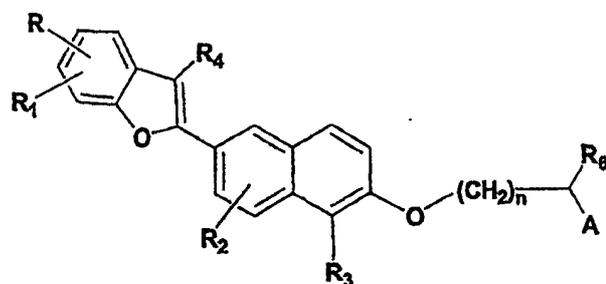
R_3 为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、卤基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基; 被 1 个独立选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基和三卤代甲基的取代基取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基;

R_4 为 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的分支烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基、被 1 个独立选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基和三卤代甲基的取代基取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基、 $-\text{CH}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 或者 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_3\text{-C}_6$ 环烷基, 其中 n 为 0-6 的整数; 和

R_5 为 1-8 个碳原子的烷基、1-8 个碳原子的分支烷基、全氟烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基、被 1 个独立选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基和三卤代

甲基的取代基取代的 C_6-C_{14} 芳基、 C_3-C_6 环烷基或者 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ 环烷基，其中 m 为 0-6 的整数。

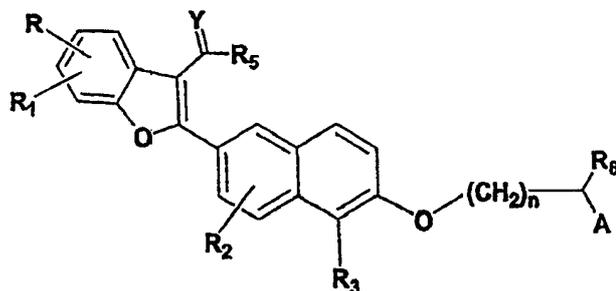
5. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，其中所述化合物为式 2 化合物：



2

其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 A 和 n 如在权利要求 1 中定义。

6. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，其中所述化合物为式 3 化合物：



3

其中 A 、 R 、 R_1 、 R_2 和 R_3 如在权利要求 1 中定义，

$$n = 0$$

R_6 为氢或者由 1-3 个独立选自以下的基团任选取代的苜基：卤素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-O-C_1-C_3$ 全氟烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或者 $-NO_2$ ；

Y 表示两个单键键合的 H 原子；一个 H 和一个 OH ；或者双键键合的氧原子；和

R_5 选自 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_6 环烷基或 $-CH_2-C_3-C_6$ 环烷基，环烷基的环由 1-3 个独立选自卤素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-O-C_1-C_3$ 全氟

烷基、C₁-C₃烷氧基、-OH、-NH₂或者-NO₂的基团任选取代。

7. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，其中 R₅ 为 C₁-C₆ 烷基。

8. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，其中 R 为氢或者卤素。

9. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，其中 R 为氢。

10. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，其中 R₁ 为氢。

11. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，其中 R₃ 为氢、卤素、苯基、甲基或 4-(三氟甲基)苯基。

12. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，其中 R₄ 为-CH₂R₅、CH(OH)R₅ 或者-(CO)R₅。

13. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，其中 R₅ 选自 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₆ 环烷基或-CH₂-C₃-C₆ 环烷基，环烷基的环由 1-3 个独立选自卤素、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 全氟烷基、-O-C₁-C₃ 全氟烷基、C₁-C₃ 烷氧基、-OH、-NH₂ 或者-NO₂ 的基团任选取代。

14. 权利要求 13 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，其中 R₅ 为 C₁-C₆ 烷基。

15. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，其中 R₅ 为正丁基、新戊基、仲丁基、苯基或者-(CH₂)_n-环戊基。

16. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，其中 n = 0。

17. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为 1-{2-[5-溴-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并咪唑-3-基}-1-戊酮。

18. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所

述化合物为 2-{{6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基}氧基}乙酸。

19. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为 1-{{2-[6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-1-戊酮}。

20. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为 2-{{6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基}氧基}-3-苯基丙酸。

21. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为 2-{{1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基}氧基}乙酸。

22. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为 2-({6-[3-(3,3-二甲基丁酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸。

23. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为 2-({4-溴-6-[3-(3-甲基丁酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸。

24. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为 2-({1-溴-6-[3-(3,3-二甲基丁酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸。

25. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为 1-{{2-[5-溴-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-3-甲基-1-丁酮}。

26. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为 2-({6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸。

27. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为 2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸。

28. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为5-[(1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并咪喃-2-基]-2-萘基]氧基)甲基]-1*H*-1,2,3,4-四唑。

29. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为1-{2-[5-溴-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并咪喃-3-基}-2-环戊基-1-乙酮。

30. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为2-[[6-(3-戊酰基-1-苯并咪喃-2-基)-1-苯基-2-萘基]氧基]乙酸, 钠盐。

31. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为2-((6-(3-戊酰基-1-苯并咪喃-2-基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基]氧基)乙酸。

32. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为1-{2-[5-苯基-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并咪喃-3-基}-1-戊酮。

33. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为2-((1-溴-6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并咪喃-2-基]-2-萘基]氧基)乙酸。

34. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为1-(2-{6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}-1-苯并咪喃-3-基)-1-戊酮。

35. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为2-[[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并咪喃-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸。

36. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为1-{2-[5-甲基-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并咪喃-3-基}-1-戊酮。

37. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所

述化合物为 5-([1-甲基-6-(3-戊基-1-苯并咪喃-2-基)-2-萘基]氧基)甲基)-1H-1,2,3,4-四唑。

38. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为 2-([1-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并咪喃-2-基)-2-萘基]氧基)乙酸。

39. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为 2-([1-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并咪喃-2-基)-2-萘基]氧基)-3-萘基丙酸。

40. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为 2-([1-氯-6-(3-戊酰基-1-苯并咪喃-2-基)-2-萘基]氧基)乙酸。

41. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为 1-{2-[5-氯-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并咪喃-3-基}-1-戊酮。

42. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为 {[6-(3-苯甲酰基-1-苯并咪喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙酸。

43. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为 {2-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并咪喃-3-基}(萘基)甲酮。

44. 2-([1-溴-6-(3-溴-1-苯并咪喃-2-基)-2-萘基]氧基)-3-萘基丙酸或其药学上可接受的盐或者酯形式。

45. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为 {[1-萘基-6-(3-萘基-1-苯并咪喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙酸。

46. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为 1-{2-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基]-5-氯-苯并咪喃-3-基}-戊-1-酮。

47. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式, 所述化合物为 [1-溴-6-(5-氯-3-戊酰基-苯并咪喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙

酸。

48. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为1-{5-氯-2-[6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基]-苯并呋喃-3-基}-戊-1-酮。

49. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为[6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸。

50. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为5-[6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基甲基]-1H-四唑。

51. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为[6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸。

52. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为[1-溴-6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸。

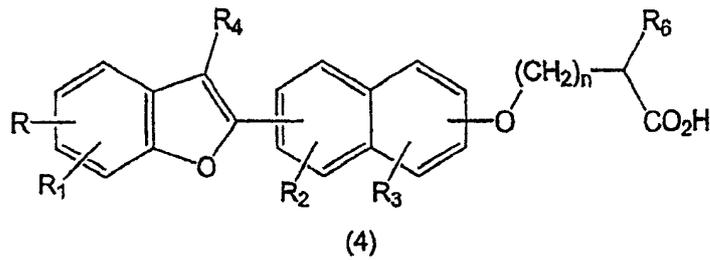
53. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式，所述化合物为5-[1-溴-6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基甲基]-1H-四唑。

54. 一种药用组合物，所述药用组合物含药学有效量的权利要求1-53任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式和药学上可接受的赋形剂或载体。

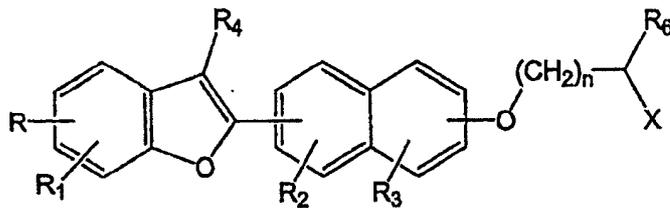
55. 权利要求1-53中任一项所定义化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式在制备用于治疗哺乳动物血栓形成或纤维蛋白溶解损伤药物中的用途。

56. 权利要求55的用途，其中所述血栓形成或纤维蛋白溶解损伤与动脉粥样斑块形成、静脉和动脉血栓形成、心肌缺血、心房纤维性颤动、深静脉血栓形成、凝血综合征、肺纤维化、大脑血栓形成、外科手术的血栓栓塞并发症或末梢动脉闭塞有关。

57. 一种制备下式化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式的方法



其中 R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 n 如在权利要求 1 中所定义，该方法包括水解下式化合物



其中 X 是 CN、CO-卤素、COOR₁₂、CONR₁₃R₁₄，其中

R₁₂ 选自 C₁-C₆ 烷基，CO(C₁-C₆ 烷基)，由一个或更多个独立选自以下的基团任选取代的苄基：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、苯基、卤素、三氟甲基和三氟甲氧基，以及由一个或更多个独立选自以下的基团任选取代的苯基：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、苯基、卤素、三氟甲基和三氟甲氧基；

R₁₃ 和 R₁₄ 独立选自 C₁-C₆ 烷基，C₁-C₆ 烷氧基，氢，CO(C₁-C₆ 烷基)，由一个或更多个独立选自以下的基团任选取代的苄基：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、苯基、卤素、三氟甲基和三氟甲氧基，以及由一个或更多个独立选自以下的基团任选取代的苯基：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、苯基、卤素、三氟甲基和三氟甲氧基；

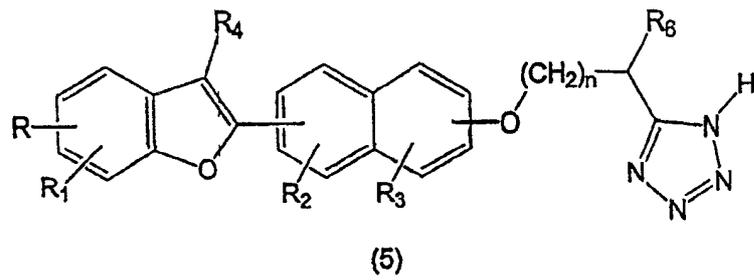
或者

(b) 将式(4)的化合物转变为其药学上可接受的酯或者碱加成盐；

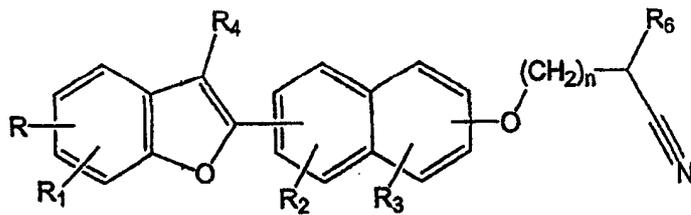
或者

(c) 拆分式(4)化合物的异构体混合物以分离出式(4)化合物或其药学上可接受的盐或者酯的对映异构体。

58. 一种制备下式化合物或其药学上可接受的盐的方法



其中 R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 n 如在权利要求 1 中所定义，该方法包括使下式的化合物与叠氮化物反应；



或者

(b) 将式(5)的化合物转变为其药学上可接受的碱加成盐；

或者

(c) 拆分式(5)化合物的异构体混合物以分离出式(5)的化合物或其药学上可接受的盐的对映异构体。

作为纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 的抑制剂的萘基苯并呋喃衍生物

本发明涉及取代的萘基苯并呋喃衍生物的组合物和所述衍生物作为纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)以及作为治疗由纤维蛋白溶解作用失调引起的病症如深静脉血栓形成、冠状动脉心脏病、肺纤维化的治疗组合物的用途，以及它们的制备方法。

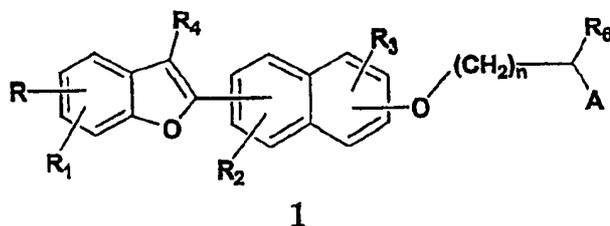
发明背景

纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)是纤溶酶原-纤维蛋白溶酶系统的主要调节成分。PAI-1 是组织型纤溶酶原激活物(tPA)和尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)最重要的生理抑制剂。动物试验证实升高的 PAI-1 血浆水平与血栓形成有关(Krishnamurti, Blood, 69, 798(1987); Reilly, Arteriosclerosis and Thrombosis, 11, 1276(1991); Carmeliet, Journal of Clinical Investigation, 92, 2756(1993)和临床研究(Rocha, Fibrinolysis, 8, 294, 1994; Aznar, Haemostasis 24, 243(1994))。PAI-1 活性的抗体中和作用导致内源性血栓溶解和再灌注的启动(Biemon, Circulation, 91, 1175(1995); Levi, Circulation 85, 305, (1992))。升高的 PAI-1 水平也会导致妇科疾病如多囊性卵巢综合征 (Nordt, Journal of clinical Endocrinology and Metabolism, 85, 4, 1563(2000))和由于雌激素缺乏导致的骨丢失(Daci, Journal of Bone and Mineral Research, 15, 8, 1510(2000))。因此，抑制 PAI-1 的药物可以用于治疗由纤维蛋白溶解失调引起的疾病如深静脉血栓形成、冠状动脉心脏病、肺栓塞、多囊性卵巢综合征等。

美国专利第 6110963 号要求保护用于治疗高脂血症的苯并呋喃衍生物。

本发明描述

本发明包括式 1 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式:



其中:

R 、 R_1 、 R_2 和 R_3 独立选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-\text{CH}_2$ -(C_3 - C_6 环烷基)、 C_1 - C_6 烷酰基、卤基、羟基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、1-6 个碳原子的全氟烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、氨基、 $-\text{NH}$ (1-6 个碳原子的烷基)、 $-\text{N}$ (1-6 个碳原子的烷基) $_2$ 或者 1-6 个碳原子的全氟烷氧基;

R_4 为氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的分支烷基、全氟烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、链烯基、链烯基-芳基、 $-\text{CH}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{SH})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 或者 $(\text{CH}_2)_n$ - C_3 - C_6 环烷基, 其中 n 为 0-6 的整数;

R_5 为氢、1-8 个碳原子的烷基、1-8 个碳原子的分支烷基、全氟烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、链烯基、芳烷基、链烯基-芳基、 C_3 - C_6 环烷基或者 $(\text{CH}_2)_n$ - C_3 - C_6 环烷基, 其中 n 为 0-6 的整数;

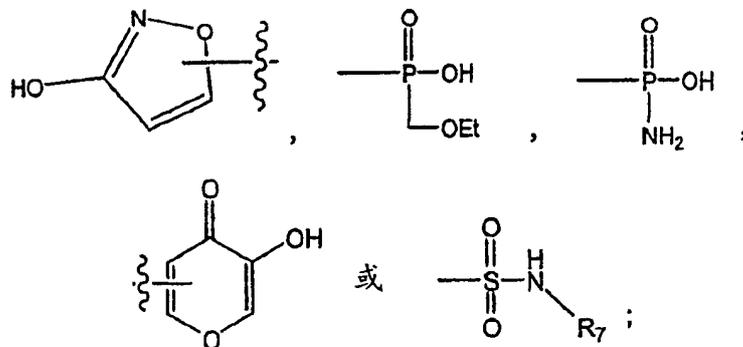
R_6 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的 $-\text{CH}_2$ -环烷基、烷基芳基、芳基、取代芳基、杂芳基或者取代杂芳基;

n 为 0-6 的整数;

A 为 COOH 或者酸同效基团(mimic)。

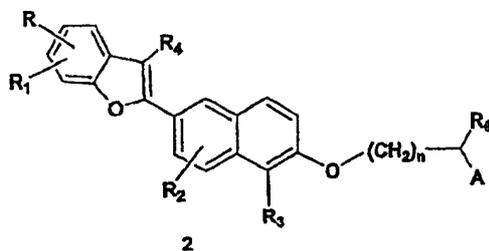
如在以上 A 定义中所述, 包括在本发明的酸性基团中的酸同效基团或拟态基团具体包括本领域已知的药学上有用的羧酸同效基团或拟态基团, 例如在 R. Silverman, 药物设计和药物作用的有机化学,

Academic Press (1992)中描述的那些羧酸同效基团或拟态基团，其内容通过引用结合到本文中。这些酸同效基团的非-限制性实例包括例如四唑、 SO_3H 、 PO_3H_2 、特窗酸等，或者具有下式的基团：



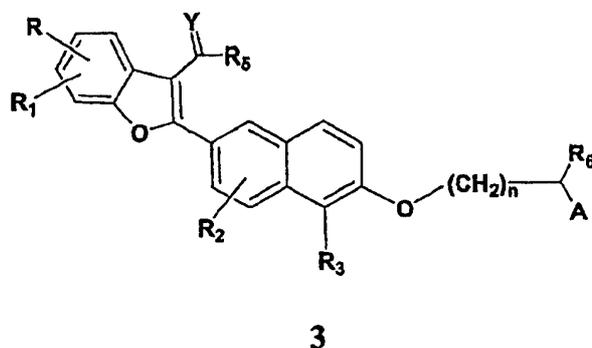
其中 R_7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-\text{CH}_2$ -(C_3 - C_6 环烷基)、 C_3 - C_6 环烯基、 $-\text{CH}_2$ -(C_3 - C_6 环烯基)、任选取代的芳基或杂芳基或者任选取代的- C_1 - C_6 烷基-芳基或者- C_1 - C_6 烷基-杂芳基，其中芳基和杂芳基及其任选取代如本文中定义。

本发明的一个亚类的化合物为那些式 2 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式：



其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 A 和 n 如上定义。

本发明的另一个亚类的化合物包括那些式 3 的化合物或其药学上可接受的盐或者酯形式：



其中 R、R₁、R₂ 和 R₃ 如上定义，

$$n = 0$$

A₁ 为羧酸或者四唑基，

R₆ 为氢、C₁-C₆ 烷基或者由 1-3 个独立选自以下所列的芳基或者杂芳基的取代基的基团任选取代的苄基；

Y 表示两个单键键合的 H 原子；一个 H 和一个 OH；或者双键键合的氧原子；和

R₅ 选自 C₁-C₈ 烷基，优选 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、-CH₂-C₃-C₆ 环烷基或者苄基，环烷基和苄基的环由 1-3 个独立选自卤素、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 全氟烷基(优选-CF₃)、-O-C₁-C₃ 全氟烷基(优选-O-CF₃)、C₁-C₃ 烷氧基、-OH、-NH₂ 或者-NO₂ 的基团任选取代。

在一个优选实施方案中，R 为氢或卤素。R 更优选为氢。

在另一个优选实施方案中，R₁ 或 R₂ 两者均为氢。

在另一个优选实施方案中，R₃ 为氢、氯、溴、苯基、甲基或 4-(三氟甲基)苯基。

在另一个优选实施方案中，R₄ 为-CH₂R₅、-CH(OH)R₅ 或者-(CO)R₅。R₅ 更优选选自 C₁-C₈ 烷基，优选 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、-CH₂-C₃-C₆ 环烷基或者苄基，环烷基和苄基的环由 1-3 个独立选自卤素、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 全氟烷基(优选-CF₃)、-O-C₁-C₃ 全氟烷基(优选-O-CF₃)、C₁-C₃ 烷氧基、-OH、-NH₂ 或者-NO₂ 的基团任选取代。R₅ 最优选为正丁基、仲丁基、新戊基、苯基或者-(CH₂)环戊基。

n 优选为 0。

A 优选为 CO₂H 或者四唑。

优选全氟烷基为 CF₃ 和-O-C₁-C₄ 全氟烷基为-O-CF₃。

如本文所使用的烷基指脂族烃链并包括例如 1-6 个碳原子的直链和支链，例如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、正-戊基、异戊基、新-戊基、正-己基和异己基。卤素、卤化物或卤基指碘、溴、氯和氟。

如在此所使用的链烯基指含一个双键并具有例如 2-6 个碳原子的直链和支链的脂族烃，例如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、2-甲基-丙烯基。

如在此所使用的酰基(作为基团或者基团的一部分)指-(CO)-(CH₂)₀₋₅H。

如本文所使用“芳基”指具有 6-14 个碳原子的不饱和的芳族碳环基团，该基团具有单环(例如苯基)或多缩合(稠合)环(例如萘基或蒽基)。优选的芳基包括苯基、萘基等。如本文所使用“杂芳基”指其中至少一个环(如果存在一个以上的环)具有 1-9 个碳原子和 1-4 个选自氧、氮和硫的杂原子的单环或双环芳族基团。所述杂芳基可以具有单环，例如吡啶基、吡咯基或呋喃基，或多缩合环，例如吲哚基、中氮茛基、苯并呋喃基或苯并噻吩基。优选的杂芳基类包括吡啶基、吡咯基和呋喃基。应理解芳基和杂芳基的定义还包括本文描述的任何芳酰基或杂芳酰基。

除非本文对芳基或杂芳基的定义另有限定外，所述基团可以任选被 1-5 个选自以下的取代基取代：酰氧基、羟基、酰基、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、取代的烷基、取代的烷氧基、取代的链烯基、取代的炔基、氨基、由一个或两个具有 1-6 个碳原子的烷基取代的氨基、氨酰基、酰氨基、叠氮基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基、取代的具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基以及三卤代甲基。上述烷基、链烯基、炔基、硫代烷氧基和烷氧基的取代基包括卤素、CN、OH 和氨基。本文优选的芳基取代基包括烷基、烷氧基、卤素、氰基、硝基、三卤代甲基以及硫代烷氧基。

本发明的某些化合物含有一个不对称碳原子，产生所述化合物的对映体形式。应理解本发明包括所述化合物的对映体(其包括外消旋混合物)。

还应认识到所要求保护的化合物可以存在互变异构体。本申请所

其中所述杂芳基环与 1-6 个碳原子的烷基链连接。

本申请化合物的优选酯形式包括、但不限于 C₁-C₆ 烷基酯、C₃-C₆ 支链烷基酯、苄基酯等。

本发明的化合物是丝氨酸蛋白酶抑制剂 PAI-1 的抑制剂，因此用于在哺乳动物、优选人体中治疗、抑制、防止或预防那些涉及 PAI-1 的产生和/或作用的过程。因此，本发明化合物用于治疗或预防非胰岛素依赖型糖尿病和由所述病症引起的心血管疾病，预防与冠状动脉有关的血栓形成性疾病和脑血管疾病。这些化合物也用于抑制涉及血栓形成和血栓形成前(prothrombotic)状况的疾病进程，所述血栓形成前状况包括但不限于动脉粥样斑块形成、静脉和动脉血栓形成、心肌缺血、心房纤维性颤动、深静脉血栓形成、凝血综合征、肺纤维化、大脑血栓形成、外科手术(例如关节置换术)的血栓栓塞并发症以及末梢动脉闭塞。这些化合物也用于治疗与心房纤维性颤动有关的或由心房纤维性颤动引起的中风。

本发明化合物也用于治疗与细胞外基质蓄积有关的疾病，包括但不限于肾纤维变性、慢性阻塞性肺疾病、多囊卵巢综合征、再狭窄、肾血管疾病以及器官移植排斥。

本发明化合物也用于治疗恶性肿瘤以及与新血管形成有关的疾病(例如糖尿病性视网膜病)。

本发明化合物也可以在涉及血管开放、包括血管手术、血管移植和 Stent 开放、器官、组织和细胞植入法和移植术的过程或方法的同时和以后使用。本发明化合物也可以用于治疗炎性疾病、败血症性休克以及与感染有关的血管损害。

本发明化合物也可以用于处理在透析、血液贮藏过程中，在液相、特别是在活体外血小板聚集中所使用的血液和血液制品。本发明化合物还可在手术的血液化学分析过程中被加入人血浆中以测定其纤维蛋白溶解能力。

本发明化合物也可以与 prothrombolytic、纤溶剂和抗凝剂联合使

用。

本发明的化合物也可以用于治疗癌症包括但不限于乳腺和卵巢癌，并作为转移癌症鉴定的造影剂。

本发明的化合物也可以用于治疗老年性痴呆。所述方法以采用PAI-1抑制遭受或患有老年性痴呆的哺乳动物、特别是人体的纤溶酶原激活物为特征。所述方法也以使遭受或患有老年性痴呆的哺乳动物、特别是人体内纤溶酶浓度的水平提高或正常的方法为特征。

本发明的化合物也可用于通过控制基质细胞增生和增加细胞外基质蛋白治疗伴有骨髓外化生的骨髓纤维变性。

本发明的化合物也可以与含有蛋白酶抑制剂的高活性抗逆转录病毒疗法(HAART)结合，用于治疗接受此治疗的感染HIV-1病人的纤维蛋白溶解损害和血凝过快的疾病。

本发明的化合物也可以用于治疗糖尿病性肾病和与肾病有关的肾透析。

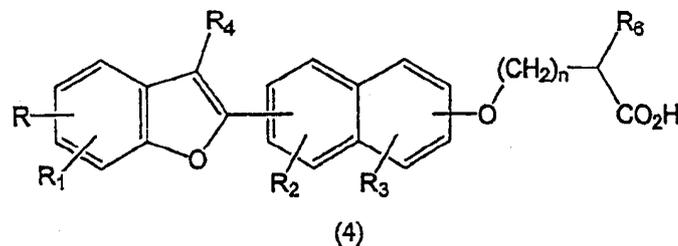
本发明的化合物也可以用于治疗癌症、败血症、肥胖症、抗胰岛素性、增生性疾病例如银屑病、增强凝血自身稳定、脑血管疾病、微血管疾病、高血压、痴呆、骨质疏松症、关节炎、哮喘、心力衰竭、心律失常、心绞痛；以及作为激素替代剂，治疗、预防或逆转动脉粥样硬化、老年性痴呆、骨质疏松症、骨质减少的进程；减少炎症表现、减少C-反应蛋白；或预防或治疗低级血管炎症、中风、痴呆、冠心病、心肌梗死的初期和继发性的预防、稳定性和不稳定性心绞痛、冠状动脉疾病的早期预防、心血管疾病的继发性预防、末梢血管疾病、末梢动脉疾病、急性血管综合征；减少患有心肌换血管手术的危险、微血管疾病例如肾病、神经病、视网膜病以及肾病综合征、高血压、1型和2型糖尿病和有关的疾病、高血糖、血胰岛素过多、恶性损害、早期恶性损害、胃肠道恶性肿瘤、脂肉瘤和上皮瘤、增生性疾病例如银屑病、增强凝血自身稳定和/或增强内皮功能以及所有脑血管疾病。

本发明化合物也可局部施用以愈合伤口，预防疤痕形成。

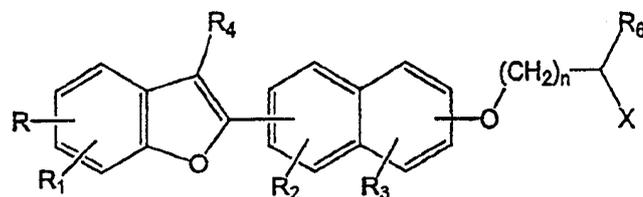
本发明还包括用于治疗、抑制、防止或预防哺乳动物体内每一种病症或本文所列出疾病的方法。每一种方法包括给予需要此治疗的哺乳动物药学上或治疗上有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或酯。

本发明也提供含有药学上或治疗上有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或酯的药用组合物，这些化合物或其药学上可接受的盐或酯单独使用或与一种或更多种药学上可接受的载体或赋形剂(即药学上可接受但没有药物疗效的物质)组合使用。应该理解，本文化合物的药学上或治疗上有效量指所述化合物的量足够在需要其的哺乳动物体内抑制丝氨酸蛋白酶抑制剂 PAI-1 在一定的范围，而足于很好地改善所述疾病或提供足够的对丝氨酸蛋白酶抑制剂 PAI-1 的抑制作用，以预防、抑制或限止所述疾病或症状的生理基础发病。

另一方面，本发明提供制备下式化合物或其药学上可接受的盐或者酯的方法：



其中 R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 n 如上所定义，该方法包括水解下式化合物



其中 X 是 CN、CO-卤素、COOR₁₂、CONR₁₃R₁₄，其中

R₁₂ 选自 C₁-C₆ 烷基，CO(C₁-C₆ 烷基)，由一个或更多个独立选自以下的基团任选取代的苄基：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、苯基、卤素、

三氟甲基和三氟甲氧基, 以及由一个或多个独立选自以下的基团任选取代的苯基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、苯基、卤素、三氟甲基和三氟甲氧基;

R_{13} 和 R_{14} 独立选自 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 氢, $CO(C_1-C_6$ 烷基), 由一个或多个独立选自以下的基团任选取代的苯基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、苯基、卤素、三氟甲基和三氟甲氧基, 以及由一个或多个独立选自以下的基团任选取代的苯基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、苯基、卤素、三氟甲基和三氟甲氧基;

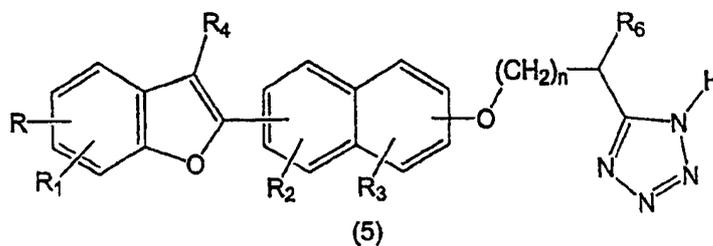
或者

(b) 将式(4)的化合物转变为其药学上可接受的酯或者碱加成盐;

或者

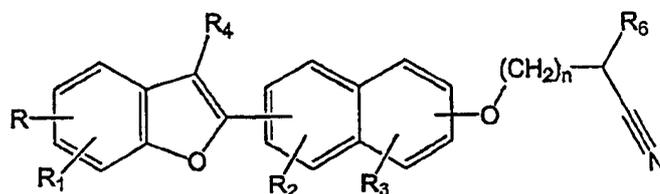
(c) 拆分式(4)化合物的异构体混合物以分离出式(4)化合物或其药学上可接受的盐或者酯的对映异构体。

另一方面, 本发明提供制备下式化合物或其药学上可接受的盐的方法



其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 n 如上所定义,

该方法包括使下式的化合物与叠氮化物反应;



或者

(b) 将式(5)的化合物转变为其药学上可接受的碱加成盐;

或者

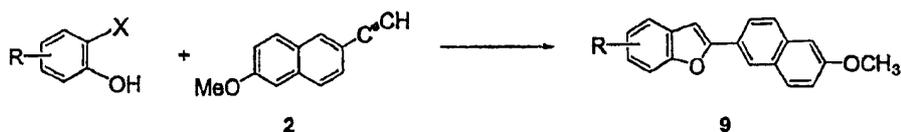
(c) 拆分式(5)化合物的异构体混合物以分离出式(5)的化合物或其药学上可接受的盐的对映异构体。

本发明方法

按照在以下反应流程或其改进方案中描述的方法，采用易于得到的原料、试剂和常规合成方法，可以便利地制备本发明的化合物。还可采用这些方法步骤的各种修改方案，这些修改方案是已知的并且处于药物化学师的制备技能范围内。

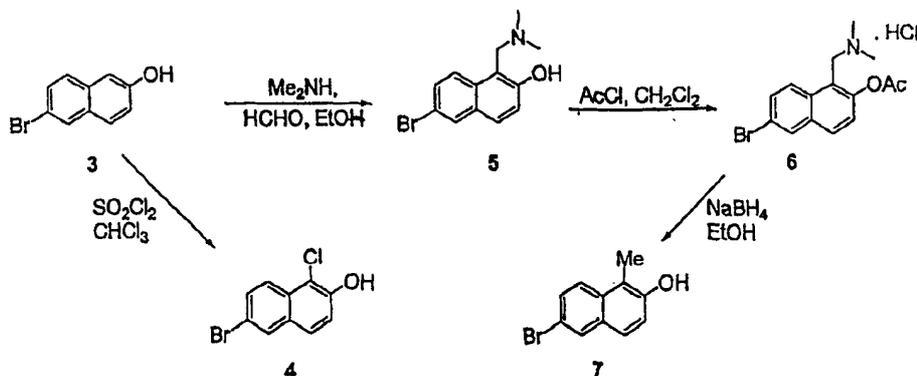
在文献(*Toril, Synlett 1992, (6), 515-516*), 流程 I 中描述了由合适的炔 2 和邻-卤代苯酚合成取代 2-萘基苯并呋喃 9。

流程 I



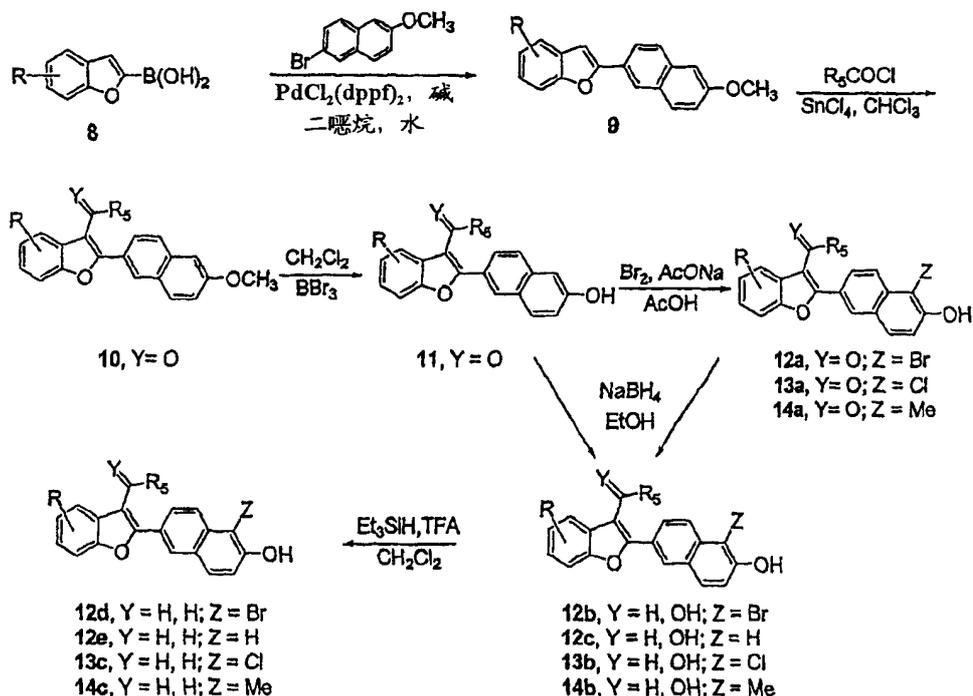
在文献(*Buu-Hoi, JOC 1951, 16, 185*), 流程 II 中描述了由相应的 6-溴-2-萘酚 3 制备 6-溴-1-氯-2-萘酚 4。如在反应流程 II 中描述制备 6-溴-1-甲基-2-萘酚 7。6-溴-2-萘酚 3 与二甲胺水溶液和甲醛水溶液在乙醇中反应得到曼尼希产物 5。5 与乙酰氯在二氯甲烷或者氯仿中反应得到乙酸酯 6。在溶剂例如乙醇中用氢化物还原 6 随后用碱性处理得到所需要的 6-溴-1-甲基-2-萘酚 7。

流程 II



在流程 III 中, 在多种溶剂或者溶剂混合物例如二噁烷、水、甲苯、醇或者 THF 中, 于碱性条件下, 采用标准钯催化交联偶合方法, 通过取代的溴代萘与各种苯并呋喃硼酸 **8** 交联偶合, 制备取代 2-萘基苯并呋喃 **9**。在 Lewis 酸例如氯化锡(IV)存在下, 在溶剂例如二氯甲烷或者氯仿中进行 **9** 与酰氯或者酸酐的反应, 得到 3-酰基苯并呋喃衍生物 **10**。通过在二氯甲烷中用三氯化硼或者三溴化硼处理 **10**, 将 **10** 的甲氧基转变为相应的羟基, 得到衍生物 **11**。接着在乙酸钠存在下, 采用在乙酸中的溴将 **11** 溴化, 得到溴代衍生物 **12a**。在溶剂例如乙醇中, 用硼氢化钠还原 **12a** 或者 **11**, 分别得到醇 **12b** 或者 **12c**。在酸性条件(三氟乙酸)下, 在溶剂例如二氯甲烷中, 用三乙基硅烷进一步还原 **12b** 或者 **12c**, 分别得到烷基衍生物 **12d** 和 **12e**。

流程 III

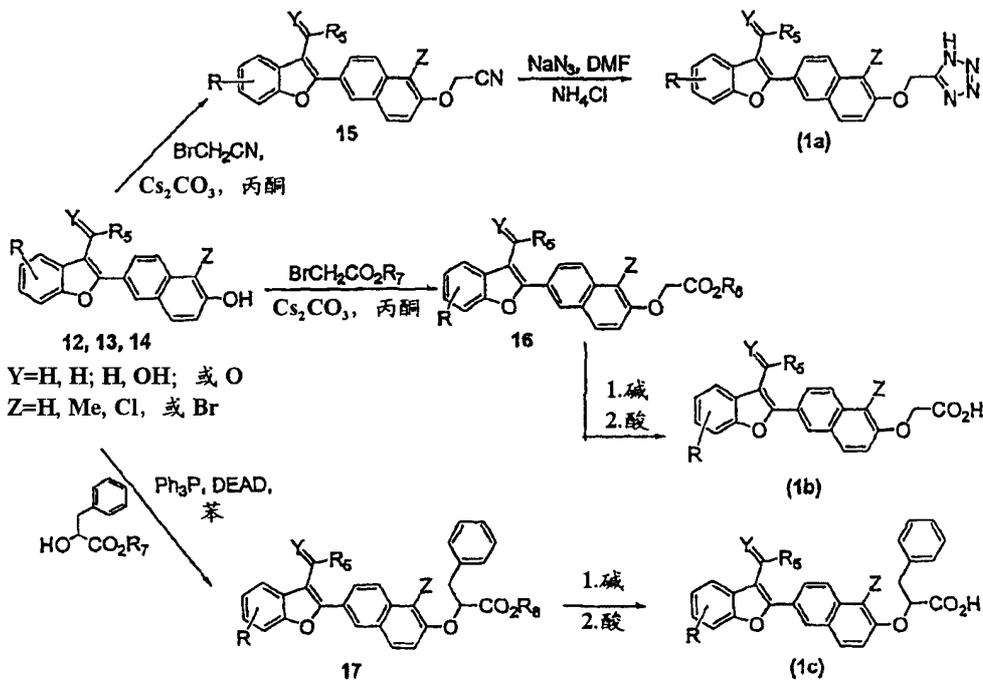


类似地, 按照流程 III 中描述的反应顺序的修改方案, 由 6-溴萘 **4** 或者 **7** 制备取代的 2-萘基苯并呋喃衍生物 **13a**、**13b**、**13c**、**14a**、**14b** 和 **14c**。

在流程 IV 中, 在溶剂例如丙酮中, 采用碱例如碳酸钾或者碳酸

铯，用溴乙腈把化合物 **12**、**13** 或者 **14** 烷基化，得到腈 **15**。于 80-100 °C 的温度下，在溶剂例如 DMF 中，在氯化铵存在下，通过与叠氮化钠反应，把腈 **15** 转变为相应的四唑衍生物 **1a**。类似地，在如上描述的碱性条件下，用溴代乙酸酯把 **12**、**13** 或者 **14** 烷基化，得到乙酸酯衍生物 **16**。把 **16** 皂化得到相应的乙酸衍生物 **1b**。或者，在标准 Mitsunobu 反应条件下，化合物 **12**、**13** 或者 **14** 与羟基酯例如苯基乳酸酯偶合，得到取代的酯 **17**。如上描述那样水解酯得到所需要的酸 **1c**。

流程 IV



本发明也提供含有单独的取代的萘基苯并呋喃衍生物(I)或与赋形剂(即药学上可接受的没有药理作用的物质)混合的药用组合物。这些组合物用于治疗由纤维蛋白溶解作用紊乱引起的疾病如深静脉血栓形成、冠心病和肺纤维化等。

根据各种因素包括宿主、是兽用药物还是人用药物、所治疗病症的性质和严重程度、给药方法以及所使用的特殊活性剂决定使用精确的剂量。可以通过任何常规途径给予所述化合物，特别是经肠给

药，优选以片剂或胶囊形式口服给药。所给予的化合物可以是游离形式或适当的药学上可接受的盐形式作为药物使用，特别是用于预防或治疗性治疗动脉粥样硬化和后遗症(心绞痛、心肌梗死、心律失常、心力衰竭、肾衰竭、中风、末梢动脉闭塞和有关的疾病)。这些方法将减慢所述疾病的进展速度并帮助身体恢复到正常的方面。

本领域已知的任何合适载体都可以用于制备所述药用组合物。在所述组合物中，载体可以是固体、液体或固体和液体的混合物。固体组合物包括散剂、片剂和胶囊剂。固体载体可以是一种或多种可以作为调味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、粘合剂或片剂崩解剂的物质。在散剂中，所述载体是精细粉碎的固体，其与精细粉碎的活性成分混合。在片剂中，活性成分与具有必需的粘合特性载体以合适的比例混合并压制所需的形状和大小。合适的固体载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。包胶囊物质也可以使用在本发明的化合物中，术语“组合物”指包括活性成分与包胶囊物质、与或不与其它载体一起组合作为制剂。在本发明抗-动脉粥样硬化药物的供应中也可以使用胶囊片剂。

无菌液体组合物包括溶液、悬浮液、乳剂、糖浆和酏剂。可以将本发明化合物溶于或悬浮在药学上可接受的载体例如无菌水、无菌有机溶剂或两者的混合物中。优选的液体载体是一种适合用于胃肠外注射的载体。当所述化合物是充分可溶时，它们可以直接溶于生理盐水中，使用或不使用合适的有机溶剂如丙二醇或聚乙二醇。如果需要，所述精细粉碎化合物的分散物可以在水淀粉或羧甲基纤维素钠溶液中、或在合适的油如花生油中配制。液体药用组合物是无菌溶液或悬浮液，可以通过肌内、腹膜内或皮下注射使用。在许多情况下，可以使用液体组合物形式代替优选的固体口服给药方法。

优选配制所述化合物的单位剂型进行标准给药。这样，在医师的

指示下，可以将组合物容易地细分为较小的剂量。例如，可以将单位剂量配制成小包的散剂、管形瓶或安瓿并优选为胶囊或片剂形式。根据病人的具体需要，在这些组合物的单位剂型中的本发明活性化合物可以以大约 1 克到 15 克或以上存在，每天给药一次或多次。活性化合物的日剂量可以根据给药途径、患者的体重、年龄和性别、疾病的严重程度以及通过血液分析和患者恢复的速度所显示出的对治疗的反应而作变化。开始使用大约 1 克的最小日剂量的治疗方案，分析 PAI-1 的血液水平和病人症状的减轻情况，可以确定是否需要较大的剂量。基于以下所提供的数据，预计对于人和兽所使用的日剂量应该为大约 25-200 mg/kg/天，更常用为大约 50-100 mg/kg/天。

通过以下实验方法确定本发明化合物抑制纤溶酶原激活物抑制剂 (1 型) 的能力。

对于 PAI-1 抑制作用的初级筛查

将试验化合物以终浓度为 10 mM 溶于 DMSO 中，然后用生理缓冲液稀释 100 X。通过加入在含有 140 nM 重组人纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1; Molecular Innovation, Royal Oak, MI) 的 pH 6.6 的缓冲液中的试验化合物 (1-100 μ M 终浓度，DMSO 的最大浓度为 0.2 %) 来开始抑制测试。随后在室温下温育 1 小时，加入 70 nM 重组人组织纤溶酶原激活物 (tPA)，并将试验化合物、PAI-1 和 tPA 的混合物再温育 30 分钟。第二次温育后，加入 Spectrozyme-tPA (American Diagnostica, Greenwich, CT)、该物质为 tPA 的显色底物，并在 405 nm 处、在 0 和 60 分钟时记录吸光度读数。在试验化合物和 PAI-1 存在时，相关的 PAI-1 抑制作用相当于残余的 tPA 活度。对照治疗包括使用 2:1 摩尔比的 PAI-1 对 tPA 的完全抑制作用，并且单独的试验化合物对 tPA 没有任何作用。

测定抑制 PAI-1 的 IC₅₀ 值

该测定以 tPA 和活性 PAI-1 之间非-SDS 可分离相互作用为根据。一开始将测定平板用人 tPA(10 μg/ml)涂布。将试验化合物以 10 mM 的浓度溶于 DMSO 中，然后用生理缓冲液(pH 7.5)稀释至终浓度为 1-50 μM。将试验化合物与人 PAI-1(50 ng/ml)在室温下温育 15 分钟。将 tPA 涂布的平板用 0.05 % Tween 20 和 0.1 % BSA 溶液洗涤，接着将该平板用 3 % BSA 溶液封闭。然后将试验化合物/ PAI-1 溶液的等分试样加入到 tPA 涂布的平板中，在室温下温育 1 小时并洗涤。通过加入对抗人 PAI-1 的 33B8 单克隆抗体 1:1000 稀释液的等分试样，并在室温下将所述平板温育 1 小时，评估活性 PAI-1 对所述平板的结合(Molecular Innovations, Royal Oak, KI)。将所述平板再洗涤一次，将抗小鼠 IgG-碱性磷酸酶偶联物溶液加入到 1:50,000 稀释度的山羊血清中。将该平板在室温下温育 30 分钟，洗涤并加入碱性磷酸酶底物。将平板在室温下温育 45 分钟，在 OD_{405nm} 处测定显色。使用在试验化合物各不相同浓度下结合到 tPA 的活性 PAI-1 的量确定 IC₅₀ 值。使用对数最适合方程式分析结果。从 0-100 ng/ml 排列的标准曲线确定的人 PAI-1 的测定敏感度是 5 ng/ml。

本发明化合物抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1 的情况概括在表 1 中。

表 1

实施例	IC ₅₀ (μM)	%抑制作用@ 25 μM
1	7.7 ^b	
2	—	43
3	12.7 ^b	

实施例	IC ₅₀ (μM)	%抑制作用@ 25 μM
4	16.6 ^a	
5	—	47
6	8.7 ^a	
7	14.7 ^b	
8	11.9 ^b	
9	18.7 ^a	
10	ND	
11	—	24
12	ND	
13	10.1 ^a	
14	2.7 ^a	
15	8.2 ^a	
16	10.0 ^b	
17	2.7 ^a	
18	6.0 ^b	
19	6.2 ^b	
20	24.2 ^a	
21	—	31
22	13.3 ^a	
23	12.4 ^a	
24	11.0 ^a	
25	14.0 ^a	
26	—	49
27	—	35
28	—	56
29	3.85 ^a	
30		46
31	17.1 ^b	
32		39
33	10.4 ^b	
34	8.17 ^a	
35	4.39 ^b	
36	6.54 ^a	
37	4.59 ^b	

- a. 通过以上所述抗体测试实验确定 IC₅₀ 值。
- b. 通过对 PAI-1 抑制作用的初级筛选的修改方法确定 IC₅₀ 值。

实施例 1

1-{2-[5-溴-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-1-戊酮

步骤 1

2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃

将 6-甲氧基-2-溴萘(10.1 g, 42.6 mmol)、2-苯并呋喃硼酸(8.28 g, 51.1 mmol)、碳酸钾(11.7 g, 84.8 mmol)和二氯·[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]合钯(II)与二氯甲烷的络合物(1:1)(0.887 g, 1.09 mmol)在二噁烷(420 mL)和水(42 mL)中的混合物加热至 69-72°C 2 小时。使之冷却至室温并蒸发溶剂。把残余物在氯仿/2 N 盐酸中加热(因为产物非常难溶)将其 paroom temperatureitioned。用水和盐水洗涤有机相。经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。经快速层析法纯化残余物, 使用 15-75% 氯仿的己烷溶液和 100% 氯仿作为洗脱剂。将其在 60°C 下干燥 30 分钟, 得到为浅棕黄色固体状的 2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃(9.51 g, 81%): mp 194-195°C; 质谱(+IE, M+) m/z 274。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.4 (s, 1H), 7.9-8.0 (m, 3H), 7.65-7.7 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 7.2-7.35 (m, 3H), and 3.9 ppm (s, 3H).

对 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 的元素分析:

理论值: C, 83.19; H, 5.14; N, 0.00;

实测值: C, 82.96; H, 4.98; N, 0.01。

步骤 2

1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-戊酮

在搅拌下, 向冰浴中冷却的 2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃(4.02 g, 14.7 mmol)在氯仿(70 mL)中的混合物中加入戊酰氯(2.6 mL, 22 mmol)。把反应混合物冷却至 -20°C 并滴加氯化锡(IV)(2.2 mL, 19 mmol)。然后将混合物在室温下搅拌 1 小时, 接着回流 3 小时 20 分钟。使之冷却至室温并倾入到冰中。用过量的乙酸乙酯稀释有机相

并用水和盐水洗涤。经无水硫酸镁干燥有机相，过滤并蒸发溶剂。经快速层析法(Biotage 装置)纯化残余物两次，使用 2%乙酸乙酯的己烷溶液和 10-50%氯仿的己烷溶液洗脱，得到为黄色胶状的 1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-戊酮(3.17 g)。质谱(+IE, M+) m/z 358。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.35 (s, 1H), 8.0-8.05 (m, 3H), 7.8 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz and 1.7 Hz), 7.7-7.75 (m, 1H), 7.4-7.45 (m, 3H), 7.25-7.3 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.7 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=7.4$ Hz).

步骤 3

1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-戊酮

向冷却的(-78°C)1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-戊酮(4.2 g, 12 mmol)的二氯甲烷(45 mL)溶液中滴加 1 N 三溴化硼的二氯甲烷溶液(25 mL, 25 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时 45 分钟。把混合物冷却至-11°C并滴加甲醇(25 mL)猝灭，然后倾入到过量的水中，并用另外的二氯甲烷稀释。用盐水洗涤有机相，经无水硫酸镁干燥，过滤，并蒸发溶剂。经快速层析法(Biotage 装置)纯化残余物，使用 5-20%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂，得到黄色固体状的 1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-戊酮(3.09 g), mp 148-149°C。质谱(+IE, M+) m/z 344;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.1 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 8.3 (d, 1H, $J=1.1$ Hz), 8.0-8.05 (m, 1H), 7.95 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.7-7.75 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.15 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=7.4$ Hz).

对 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 的元素分析:

理论值: C, 80.21; H, 5.85; N, 0.00;

实测值: C, 79.92; H, 5.81; N, 0.12。

步骤 4

1-[2-(5-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并咪唑-3-基]-1-戊酮

向冰冷却的 1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并咪唑-3-基]-1-戊酮(1.59 g, 4.62 mmol)在冰乙酸(50 mL)中的混合物中加入乙酸钾(4.54 g, 46.2 mmol)。将混合物在室温下搅拌 15 分钟, 然后在冰浴中再次冷却。滴加溴(0.27 mL, 5.3 mmol)的乙酸(6 mL)溶液。把混合物在室温下搅拌 15 分钟。将其倾入到过量的水中并过滤。伴随稍微温热, 把沉淀溶于乙酸乙酯中, 经无水硫酸镁干燥并过滤。把滤液蒸发至干, 得到为黄色固体状的 1-[2-(5-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并咪唑-3-基]-1-戊酮(1.85 g), mp 171-172°C。质谱(+APCI, $[M+H]^+$) m/z 423。

$^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO- d_6): δ 10.95 (s, 1H), 8.4 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 8.05-8.1 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H, $J=8.8$ Hz and 2.0 Hz), 7.7-7.75 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 2.75 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=7.3$ Hz).

对 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrO}_3 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

理论值: C, 64.57; H, 4.59; N, 0.00。

实测值: C, 64.19; H, 4.26; N, 0.05。

步骤 5

2-[[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基}乙腈

方法 A:

向冰冷却的 1-[2-(5-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并咪唑-3-基]-1-戊酮(1.2 g, 2.8 mmol)在无水 DMF (12 mL)中的溶液中分三次加入氢氧化钠(0.315 g, 7.88 mmol 60%在矿物油中的悬浮液)。加入溴乙腈(0.49 mL, 7.0 mmol)并把混合物在室温下搅拌 1.5 小时, 然后倾入到过量的水中并用 2 N 盐酸酸化。用乙酸乙酯萃取混合物, 用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。经快速层析法(Biotage 装置)纯化残余物, 使用在己烷中的 15%叔丁基甲基醚作为洗脱剂, 得到黄色固体状的

2-{[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙腈(0.776 g, 60%), mp 98-100°C。

方法 B:

将 1-[2-(5-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-戊酮(1.46 g, 3.45 mmol)和碳酸铯(2.36 g, 7.23 mmol)在丙酮(16 mL)中的混合物在室温下搅拌 15 分钟。然后加入溴乙腈(0.50 mL, 7.2 mmol)并把混合物在室温下搅拌 4 小时,接着倾入到过量的水中并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相,经无水硫酸镁干燥,过滤并蒸发溶剂。经快速层析法(Biotage 装置)纯化残余物,使用 5-20%叔丁基甲基醚的己烷溶液作为洗脱剂,得到黄色固体状的 2-{[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙腈(0.989 g), mp 100-102°C。。质谱(-ESI, [M-H]⁻) *m/z* 460。

¹HNMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆): 88.55 (d, 1H, *J*=0.98 Hz), 8.25 (d, 2H, *J*=9.3 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.7-7.75 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 5.5 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, *J*=7.2 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, *J*=7.2 Hz).

对 C₂₅H₂₀BrNO₃ 的元素分析:

理论值: C, 64.95; H, 4.36; N, 3.03。

实测值: C, 64.71; H, 4.32; N, 2.86。

步骤 6

1-{2-[5-溴-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-1-戊酮

将 2-{[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙腈(0.488 g, 1.06 mmol)、叠氮化钠(0.347 g, 5.34 mmol)、氯化铵(0.289 g, 5.40 mmol)在 DMF (10 mL)中的混合物加热至 80°C 2 小时。使反应混合物冷却至室温。将其倾入到过量的水中,用 2 N 盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤有机相。将其经无水硫酸镁干燥,

过滤并蒸发溶剂。经 HPLC 纯化残余物, 使用 0.1% TFA 在 80% 乙腈 / 20% 水中的溶液作为流动相。蒸发乙腈并用乙酸乙酯萃取残余物。用水和盐水洗涤萃取液, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。把固体在 90°C 下干燥 11 小时, 得到浅黄色固体状的标题化合物(0.232 g), mp 184-185°C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 505。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ16.8-17.2 (br s, 1H), 8.5 (d, 1H, *J*=1.7 Hz), 8.25 (t, 2H, *J*=9.1 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.75-7.8 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 5.8 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, *J*=7.3 Hz).

对 C₂₅H₂₁BrN₄O₃ 的元素分析:

理论值: C, 59.42; H, 4.19; N, 11.09。

实测值: C, 59.03; H, 3.98; N, 10.75。

实施例 2

2-{{6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基}氧基}乙酸

步骤 1

2-{{6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基}氧基}乙酸乙酯

向冰冷却的 1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-戊酮(1.01 g, 2.93 mmol)在 DMF (10 mL)中的混合物中加入氢化钠(0.21 g, 5.25 mmol 60%在矿物油中的悬浮液)。将其在室温下搅拌 50 分钟, 然后在冰浴中冷却。加入溴乙酸乙酯(0.48 mL, 4.3 mmol), 并把反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物倾入到过量的水中, 用 2 N 盐酸酸化, 并用乙醚萃取。用盐水洗涤乙醚萃取液, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。经快速层析法(Biotage 装置)纯化残余物, 使用 5-6%叔丁基甲基醚的己烷溶液作为洗脱剂。得到黄色胶状的标题化合物(0.749 g, 59%);

¹HNMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ8.35 (s, 1H), 7.9-8.1 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 4.2 (q, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.7 (t, 2H, *J*=7.6 Hz), 1.45-1.65 (m, 2H), 1.0-1.3 (m, 5H), and 0.7 ppm (t, 3H, *J*=7.6 Hz).

步骤 2

2-[[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]乙酸

在室温下将 2-[[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]乙酸乙酯(0.743 g, 1.73 mmol)和 1 N 氢氧化钠(2.7 mL, 2.7 mmol)在乙醇(15 mL)中的混合物搅拌 1 小时 10 分钟。用过量的水稀释混合物并用乙醚洗涤。用 2 N 盐酸酸化水相并用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤有机萃取液。将其经无水硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩。残余物从甲醇中结晶并在 52°C 下干燥 16 小时, 得到 2-[[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]乙酸(0.343 g, 49%), mp 130-132°C。质谱(-APCI, [M-H]⁻) *m/z* 401;

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ13.0-13.1 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H, *J*=1.5 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.95 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.8 (dd, 1H, *J*= 8.4 Hz and 1.9 Hz), 7.7 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.3 (dd, 1H, *J*=8.9 Hz and 2.5 Hz), 4.85 (s, 2H), 2.7 (t, 2H, *J*=7.4 Hz), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.15 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, *J*=7.4 Hz).

对 C₂₅H₂₂O₅ 的元素分析:

理论值: C, 74.61; H, 5.51; N, 0.00。

实测值: C, 74.29; H, 5.51; N, 0.05。

实施例 3

1-{2-[6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-1-戊酮

步骤 1

2-[[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]乙腈

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 A 中描述的方法, 由 1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-戊酮(0.600 g, 1.74 mmol)、氢氧化钠(0.106 g, 2.65 mmol 60%在矿物油中的悬浮液)和溴乙腈(0.18 mL, 2.6 mmol)在 DMF (10 mL)中的混合物制备标题化合物。经快速层析法纯化, 使用 60-80%氯仿的己烷溶液作为洗脱剂, 得到粘稠黄色油状物(0.359 g)。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ 8.45 (s, 1H), 8.0-8.2 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.35-7.5 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.45-1.65 (m, 2H), 1.05-1.25 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=7.4$ Hz).

步骤 2

1-{2-[6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-1-戊酮

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法, 由 2-{{[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙腈(0.350 g, 0.913 mmol)、叠氮化钠(0.297 g, 4.56 mmol)和氯化铵(0.246 g, 4.60 mmol)在 DMF (6 mL) 中的混合物制备标题化合物。从乙腈中结晶(也使用活性炭), 并且把产物在 84°C 下干燥 16 小时, 得到浅黄色固体(0.0978 g), mp 150-151°C。质谱(+APCI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 427;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 16.8-17.1 (br, 1H), 8.4 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 8.0-8.05 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz and 1.7 Hz), 7.7 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.35-7.45 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=7.4$ Hz).

对 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ 的元素分析:

理论值: C, 70.41; H, 5.20; N, 13.14。

实测值: C, 70.21; H, 5.14; N, 13.23。

实施例 4

2-{{[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}-3-苯基丙酸

步骤 1

2-羟基-3-苯基丙酸乙酯

将 2-羟基-3-苯基丙酸(2.10 g, 12.6 mmol)在乙醇(50 mL)中的溶液用氯化氢气体饱和并使之在室温下放置过夜。把反应混合物倾入到水中, 用固体碳酸氢钠中和并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相,

经无水硫酸镁干燥，过滤，并浓缩，得到桃红色油状的 2-羟基-3-苯基丙酸乙酯(2.00 g, 82%);

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ 7.15-7.35 (m, 5H), 5.4-5.6 (br, 1H), 4.15-4.3 (br, 1H), 4.05 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.75-3.0 (m, 2H), and 1.2 ppm (t, 3H, $J=7.4$ Hz).

步骤 2

2-[[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸乙酯

向冰冷冷却的 1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-戊酮(0.620 g, 1.80 mmol)、2-羟基-3-苯基丙酸乙酯(0.528 g, 2.72 mmol)、三苯基膦(0.710 g, 2.71 mmol)在苯(30 mL)中的混合物中滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.53 mL, 2.7 mmol)在苯(5 mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌 45 分钟，倾入到过量的水中并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相，经无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。经快速层析法(Biotage 装置)纯化残余物，使用 100%己烷和 2-3.5%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂。得到粘稠黄色油状的标题化合物(0.670 g)。质谱(+ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 521.5;

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.35 (s, 1H), 8.0 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.8 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz and 1.7 Hz), 7.7 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.25-7.45 (m, 9H), 5.35 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 4.05-4.15 (m, 3H), 2.7 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=7.4$ Hz).

步骤 3

2-[[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸

将 2-[[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸乙酯(4.10 g, 7.88 mmol)、氢氧化钾(1.35 g, 24.1 mmol)在 THF (66 mL)和水(66 mL)中的混合物在室温下搅拌 2 小时。把混合物倾入到过量的水中并用乙醚洗涤。用 2 N 盐酸酸化水相并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机萃取液，经无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。用己烷处理

残余物并把形成的固体从乙腈中结晶。在 82℃ 下干燥 16 小时，得到浅黄色固体状的标题化合物(2.87 g)，mp 144-145℃。质谱(+ESI, $[M+H]^+$) m/z 493。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13.1-13.5 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95-8.05 (m, 2H), 7.9 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.8 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz and 1.7 Hz), 7.7 (dd, 1H, $J=7.4$ Hz and 0.84 Hz), 7.2-7.45 (m, 9H), 5.2 (q, 2H, $J=4.2$ Hz), 3.2-3.25 (m, 1H), 2.7 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.15 (m, 2H), and 0.7 and ppm (t, 3H, $J=7.3$ Hz).

对 $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_5$ 的元素分析:

理论值: C, 78.03; H, 5.73; N, 0.00。

实测值: C, 77.83; H, 5.55; N, 0.02。

实施例 5

2-[[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]乙酸

步骤 1

2-[[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]乙酸乙酯

按照在实施例 1 的步骤 5，方法 A 中描述的方法，由 1-[2-(5-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-戊酮(1.58 g, 3.73 mmol)、氢氧化钠(0.194 g, 4.85 mmol)和溴乙酸乙酯(0.51 mL, 4.5 mmol)在 DMF (15 mL) 中的混合物制备标题化合物。经快速层析法纯化，使用 10%丙酮的己烷溶液作为洗脱剂，得到黄色胶状物(0.993 g);

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ 8.5 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J=10$ Hz), 7.95-8.1 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.2-7.4 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.15 (q, 2H, $J=6.7$ Hz), 2.75 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.5-1.65 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 4H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=7.3$ Hz).

步骤 2

2-[[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]乙酸

按照在实施例 2 的步骤 2 中描述的基本相同的方法，由 2-[[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]乙酸乙酯(0.988 g, 1.94

mmol)和氢氧化钠(3.9 mL, 3.9 mmol)在乙醇(15 mL)中的混合物制备标题化合物。经在酸(磷酸)处理的硅胶上的快速层析法纯化,使用10-40%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂,随后从乙腈中结晶,得到浅黄色固体状的标题化合物(0.504 g), mp 146-147°C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) m/z 481。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ13.15-13.3 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H, *J*=1.5 Hz), 8.25 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 8.15 (d, 1H, *J*=9.5 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, *J*=7.3 Hz).

对 C₂₅H₂₁BrO₅ · 0.30 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 61.69; H, 4.47; N, 0.00。

实测值: C, 61.63; H, 4.12; N, 0.07。

实施例 6

2-({6-[3-(3,3-二甲基丁酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸

步骤 1

1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-3,3-二甲基-1-丁酮

按照在实施例 1 的步骤 2 中描述的方法,由 2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃(3.00 g, 10.9 mmol)、叔丁基乙酰氯(2.3 mL, 16 mmol)和氯化锡(IV)(1.7 mL, 14 mmol)在氯仿(60 mL)中的混合物制备标题化合物。把反应混合物回流 24 小时。经 HPLC 纯化,使用 7-8%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相,得到黄色固体(1.09 g), mp ~140°C。

¹HNMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ8.35 (s, 1H), 7.9-8.1 (m, 3H), 7.7-7.85 (m, 2H), 7.35-7.5 (m, 3H), 7.3 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 3.95 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), and 0.85 ppm (s, 9H).

步骤 2

1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-3,3-二甲基-1-丁酮

按照在实施例 1 的步骤 3 中描述的方法,从 1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-3,3-二甲基-1-丁酮(1.22 g, 3.28 mmol)和三溴化

硼(8.5 mL, 8.5 mmol 的 1 N 二氯甲烷溶液)在二氯甲烷(13 mL)中的混合物制备 1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并咪唑-3-基]-3,3-二甲基-1-丁酮, 把反应混合物搅拌 4 小时。经快速层析法(Biotage 装置)纯化, 使用 7.5-15%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到橙色固体(0.385 g), mp 205-207 °C。

¹HNMR (300

MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.15 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85-8.0 (m, 3H), 7.7-7.8 (m, 2H),

7.35-7.5 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 2.65 (s, 2H), and 0.85 ppm (s, 9H).

步骤 3

2-({6-[3-(3,3-二甲基丁酰基)-1-苯并咪唑-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并咪唑-3-基]-3,3-二甲基-1-丁酮(0.241 g, 0.672 mmol)、碳酸铯(0.51 g, 1.4 mmol)和溴乙酸乙酯(0.17 mL, 1.5 mmol)在丙酮(10 mL)中的混合物制备 2-({6-[3-(3,3-二甲基丁酰基)-1-苯并咪唑-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯。把反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。经 HPLC 纯化, 使用 15%叔丁基甲基醚的己烷溶液作为流动相, 得到黄色胶状物(0.116 g, 0.259 mmol)。按照在实施例 4 的步骤 3 中描述的方法, 使用氢氧化钾(0.062 g, 1.10 mmol)在 THF (2.5 mL)和水(2.5 mL)中的溶液进行酯水解, 得到灰白色固体状的标题化合物(0.0801 g), mp 207-209 °C。质谱(-ESI, [M-H]⁻) *m/z* 415。

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.0-13.5 (br s, 1H), 8.3 (d, 1H, *J*=1.2 Hz), 7.95-8.05 (m, 3H), 7.8 (dd, 1H, *J*=8.6 Hz and 1.7 Hz), 7.7 (dd, 1H, *J*=7.0 Hz and 1.5 Hz), 7.4-7.45 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, *J*=8.9 Hz and 2.6 Hz), 4.85 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), and 0.85 ppm (s, 9H).

对 C₂₆H₂₄O₅ · 0.25 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 74.18; H, 5.87; N, 0.00。

实测值: C, 74.08; H, 5.76; N, 0.05。

实施例 7

2-({4-溴-6-[3-(3-甲基丁酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸

步骤 1

1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-3-甲基-1-丁酮

按照在实施例 1 的步骤 2 中描述的方法,在氯化锡(IV)(1.7 mL, 14 mmol)的氯仿(60 mL)溶液存在下,将 2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃(3.00 g, 10.9 mmol)用异戊酰氯(1.9 mL, 16 mmol)酰化。经快速层析法纯化,使用 15-100%氯仿的己烷溶液作为洗脱剂,然后使用 Biotage 装置纯化,以 1.5%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂,得到黄色蜡状的标题化合物(1.34 g);

¹HNMR

(200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.35 (s, 1H), 8.0 (d, 3H, *J*=8.2 Hz), 7.8 (d, 1H, *J*=10.2 Hz), 7.7 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.35-7.55 (m, 3H), 7.3 (d, 1H, *J*=8.7 Hz), 3.95 (s, 3H), 2.6 (d, 2H, *J*=7.7 Hz), 2.0-2.1 (m, 1H), and 0.75 ppm (d, 6H, *J*=7.7 Hz).

步骤 2

1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-3-甲基-1-丁酮

按照在实施例 1 的步骤 3 中描述的方法,从 1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-3-甲基-1-丁酮(1.32 g, 3.68 mmol)、三溴化硼(1M 在二氯甲烷中的溶液: 9 mL, 9 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中的混合物制备 1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-3-甲基-1-丁酮。经快速层析法(Biotage 装置)纯化,使用 5-15%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂,得到浅黄色固体(0.864 g), mp 181-182°C;

¹HNMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.8-8.1 (m, 3H), 7.65-7.8 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.15-7.3 (m, 2H), 2.65 (d, 2H, *J*=7.3 Hz), 2.0-2.2 (m, 1H), and 0.85 ppm (d, 6H, *J*=6.2 Hz).

步骤 3

1-[2-(8-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-3-甲基-1-丁酮

按照在实施例 1 的步骤 4 中描述的方法,使用溴(0.15 mL, 2.9

mmol)和乙酸钾(2.45 g, 25.0 mmol)在冰乙酸(25 mL)中的混合物将 1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并咪唑-3-基]-3-甲基-1-丁酮(0.863 g, 2.51 mmol)溴化。经快速层析法纯化, 使用 15-100%氯仿的己烷溶液作为洗脱剂, 随后在 Biotage 装置上层析纯化, 使用 15-20%氯仿的己烷溶液作为洗脱剂, 得到橙色固体状的 1-[2-(8-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并咪唑-3-基]-3-甲基-1-丁酮(0.623 g), mp 160-161 °C。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.95 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 7.9-8.1 (m, 3H), 7.7-7.8 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 7.3-7.55 (m, 3H), 2.8 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 2.0-2.2 (m, 1H), and 0.75 ppm (d, 6H, *J*=6.3 Hz).

步骤 4

2-({4-溴-6-[3-(3-甲基丁酰基)-1-苯并咪唑-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 1-[2-(8-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并咪唑-3-基]-3-甲基-1-丁酮(0.301 g, 0.711 mmol)、碳酸铯(0.586 g, 1.80 mmol)和溴乙酸乙酯(0.20 mL, 1.8 mmol)在丙酮(10 mL)中的混合物制备 2-({4-溴-6-[3-(3-甲基丁酰基)-1-苯并咪唑-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯。得到黄色胶状的标题化合物(0.320 g, 88%)。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.5 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, *J*=9.7 Hz), 8.15 (d, 1H, *J*=9.7 Hz), 8.05 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.4-7.6 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.15-4.3 (m, 2H), 2.7 (d, 2H, *J*=7.1 Hz), 1.25 (t, 3H, *J*=7.7 Hz), and 0.75 ppm (d, 6H, *J*=6.1 Hz).

步骤 5

2-({4-溴-6-[3-(3-甲基丁酰基)-1-苯并咪唑-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法, 从 2-({4-溴-6-[3-(3-甲基丁酰基)-1-苯并咪唑-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯(0.310 g, 0.609 mmol)和氢氧化钾(0.112 g, 2.00 mmol)在 THF (10 mL)和水(10 mL)中的混合物制备 2-({4-溴-6-[3-(3-甲基丁酰基)-1-苯并咪唑-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸。经 HPLC 纯化, 使用 75%乙腈/0.1% TFA 的水溶液作为流动相,

得到浅黄色固体(0.146 g), mp 140-142°C。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 481。

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ13.0-13.5 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H, *J*=1.4 Hz), 8.25 (d, 1H, *J*=8.7 Hz), 8.15 (d, 1H, *J*=7.0 Hz and 1.5 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H, *J*=7.0 Hz and 1.5 Hz), 7.4-7.55 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 2.65 (d, 2H, *J*=6.7 Hz), 2.05-2.15 (m, 1H), and 0.75 ppm (d, 6H, *J*=6.7 Hz).

对 C₂₅H₂₁BrO₅ 的元素分析:

理论值: C, 62.38; H, 4.40; N, 0.00。

实测值: C, 61.89; H, 4.33; N, 0.12。

实施例 8

2-({1-溴-6-[3-(3,3-二甲基丁酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸 步骤 1

1-[2-(5-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-3,3-二甲基-1-丁酮

按照在实施例 1 的步骤 4 中描述的方法, 使用溴(0.08 mL, 1.6 mmol)和乙酸钾(1.02 g, 10.4 mmol)在冰乙酸(17 mL)中的混合物将 1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-3,3-二甲基-1-丁酮(0.378 g, 1.05 mmol)溴化。经快速层析法(Biotage 装置)纯化, 使用 15-20%氯仿的己烷溶液作为洗脱剂, 得到深棕色树脂状的标题化合物(0.203 g)。

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ10.95 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 8.0 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.95 (t, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.85 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.35-7.55 (m, 3H), 2.65 (s, 2H), and 0.85 ppm (s, 9H).

步骤 2

2-({1-溴-6-[3-(3,3-二甲基丁酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸 乙酯

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 1-[2-(5-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-3,3-二甲基-1-丁酮(0.201 g, 0.460 mmol)、碳酸铯(0.396 g, 1.22 mmol)和溴乙酸乙酯(0.13 mL, 1.2 mmol)在丙酮(10 mL)中的混合物制备 2-({1-溴-6-[3-(3,3-二甲基丁酰基)-1-苯

并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯。经快速层析法纯化,使用100%己烷和1-4%叔丁基甲基醚作为洗脱剂,得到黄色胶状物(0.775 g, 32%);

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): 8.45 (s, 1H), 8.3 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 8.2 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.95-8.1 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.15-4.3 (m, 2H), 2.7 (s, 2H), 1.25 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), and 0.85 ppm (s, 9H).

步骤 3

2-({1-溴-6-[3-(3,3-二甲基丁酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法,用氢氧化钾(0.0275 g, 0.490 mmol)在 THF (5 mL)和水(5 mL)中的混合物将 2-({1-溴-6-[3-(3,3-二甲基丁酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯(0.076 g, 0.145 mmol)水解,得到黄色固体状的标题化合物(0.0611 g), mp 151-153 °C。质谱(+ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 495;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 8.13-13.5 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J=1.4$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J=9.1$ Hz), 7.95-8.0 (m, 2H), 7.7-7.75 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), and 0.85 ppm (s, 9H).

对 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrO}_5$ 的元素分析:

理论值: C, 63.04; H, 4.68; N, 0.00。

实测值: C, 62.87; H, 4.57; N, 0.24。

实施例 9

1-{2-[5-溴-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-3-甲基-1-丁酮

步骤 1

2-({1-溴-6-[3-(3-甲基丁酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙腈

按照在实施例 1 的步骤 5,方法 B 中描述的方法,从 1-[2-(8-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-3-甲基-1-丁酮(0.306 g, 0.723

mmol)、碳酸铯(0.595 g, 1.83 mmol)和溴乙腈(0.13 mL, 1.8 mmol)在丙酮(10 mL)中的混合物制备 2-({1-溴-6-[3-(3-甲基丁酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙腈。经 HPLC 纯化, 使用 15% 乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相, 得到黄色固体状的标题化合物(0.209 g)。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ 8.55 (s, 1H), 8.3 (d, 2H, $J=7.7$ Hz), 8.0-8.15 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 2H), 5.5 (s, 2H), 2.7 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.0-2.2 (m, 2H), and 0.75 ppm (d, 6H, $J=6.6$ Hz).

步骤 2

1-{2-[5-溴-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-3-甲基-1-丁酮

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法, 从 2-({1-溴-6-[3-(3-甲基丁酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙腈(0.207 g, 0.448 mmol)、叠氮化钠(0.147 g, 2.26 mmol)和氯化铵(0.125 g, 2.34 mmol)在 DMF (10 mL) 中的混合物制备标题化合物。经 HPLC 纯化化合物, 使用 75% 乙腈/0.1% TFA 洗脱的水溶液。在 90°C 下干燥 14 小时, 得到奶黄色固体(0.0966 g), mp 176-177°C。质谱(-ESI, [M-H]) m/z 503。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 16.8-17.1 (br s, 1H), 8.5 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 8.25 (q, 2H, $J=8.2$ Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.75 (q, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 5.8 (s, 2H), 2.7 (d, 2H, $J=6.9$ Hz), 2.05-2.15 (m, 1H), and 0.75 ppm (d, 6H, $J=6.6$ Hz).

对 $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_3 \cdot 0.10 \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

理论值: C, 59.20; H, 4.21; N, 11.05。

实测值: C, 58.84; H, 3.80; N, 10.83。

实施例 10

2-({6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸

步骤 1

2-环戊基-1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-乙酮

按照在实施例 1 的步骤 2 中描述的方法, 使用氯化锡(IV)(2.8 mL,

24 mmol)的二硫化碳溶液(120mL), 用 2-环戊基乙酰氯(3.51 g, 23.9 mmol)将 2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃(6.00 g, 21.9 mmol) 酰化。经快速层析法(Biotage 装置)纯化, 使用 10-25%氯仿的己烷溶液和 0.5-1%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂, 得到黄色胶状的标题化合物(4.98 g);

¹HNMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ8.35 (s, 1H), 8.0 (d, 3H, *J*=8.7 Hz), 7.8 (d, 1H, *J*=8.7 Hz), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.35-7.5 (m, 3H), 7.2-7.35 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.75 (d, 2H, *J*=7.7 Hz), 2.1-2.3 (m, 1H), 1.5-1.75 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 4H), and 0.8-1.1 ppm (m, 2H).

步骤 2

2-环戊基-1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-乙酮

按照在实施例 1 的步骤 3 中描述的方法, 从 2-环戊基-1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-乙酮(2.92 g, 7.56 mmol)和三溴化硼(18 mL, 18 mmol, 1M 在二氯甲烷中的溶液)在二氯甲烷(30 mL)中的混合物制备 2-环戊基-1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-乙酮。经快速层析法(Biotage 装置)纯化, 使用 5-20%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂, 得到黄色固体状的标题化合物(2.24 g), mp 189-190°C;

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ10.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.95 (q, 2H, *J*=8.2 Hz), 7.85 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 7.65-7.8 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 2.75 (d, 2H, *J*=8.5 Hz), 2.15-2.3 (m, 1H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 4H), and 0.9-1.0 ppm (m, 2H).

步骤 3

2-({6-[3-(2-环烷基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 2-环烷基-1-[2-(6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-乙酮(0.420 g, 1.13 mmol)、碳酸铯(0.774 g, 2.38 mmol)、溴乙酸乙酯(0.26 mL, 2.3 mmol)在丙酮(10 mL)中的混合物制备 2-({6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯。经快速层析法纯化, 使用 5-10%叔丁基甲基醚的己烷溶液作为洗脱剂, 得到黄色胶状物(0.326 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.4 (s, 1H), 7.95-8.1 (m, 3H), 7.85 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.3-7.5 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 4.25 (q, 2H, $J=7.7$ Hz), 2.75 (d, 2H, $J=6.9$ Hz), 2.15-2.3 (m, 1H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 4H), 1.25 (t, 3H, $J=7.7$ Hz), and 0.8-1.05 ppm (m, 2H).

步骤 4

2-({6-[3-(2-环烷基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法,用氢氧化钾(0.120 g, 2.14 mmol)在 THF (5 mL)和水(5 mL)中的混合物将 2-({6-[3-(2-环烷基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯(0.324 g, 0.710 mmol)水解。从乙腈中结晶,得到奶黄色固体状的标题化合物(0.179 g), mp 177-178 °C。质谱(-ESI, [M-H]⁻) m/z 427;

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.9-13.4 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J=1.1$ Hz), 7.95-8.05 (m, 3H), 7.8 (dd, 1H, $J=8.5$ and 1.8 Hz), 7.7 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.4-7.45 (m, 3H), 7.3 (dd, 1H, $J=8.9$ Hz and 2.5 Hz), 4.85 (s, 2H), 2.75 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.6-1.65 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 4H), and 0.95-1.0 ppm (m, 2H).

对 $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_5$ 的元素分析:

理论值: C, 75.68; H, 5.65; N, 0.00。

实测值: C, 75.38; H, 5.46; N, 0.02。

实施例 11

2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸

步骤 1

2-环戊基-1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-乙醇

向冰浴中冷却的 2-环戊基-1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-乙醇(2.03 g, 5.28 mmol)在乙醇(25 mL)中的混合物中分三次加入硼氢化钠(1.05 g, 27.7 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌大约 18 小时,然后浓缩。在温热的乙酸乙酯和水中分配残余物。用水和盐水洗涤有机相。将其经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到奶黄色固体状的 2-环戊基-1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-乙醇(1.84

g), mp 176-177°C.

¹HNMR (200 MHz,

DMSO-*d*₆): δ8.2 (s, 1H), 7.8-8.0 (m, 4H), 7.6 (d, 1H, *J*=7.5 Hz), 7.2-7.45 (m, 4H), 5.4 (s, 1H), 5.1-5.2 (br, 1H), 3.9 (s, 3H), 1.95-2.15 (br m, 1H), 1.8-1.95 (br m, 2H), 1.2-1.6 (br m, 4H), and 1.0-1.2 ppm (br m, 2H).

步骤 2

3-(2-环戊基乙基)-2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃

向冰浴中冷却的 2-环戊基-1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-乙醇(1.84 g, 4.77 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中的混合物中加入三乙基硅烷(1.5 mL, 9.5 mmol)。然后滴加三氟乙酸(3.7 mL, 48 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后浓缩。在乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液之间分配残余物。用水、盐水洗涤有机相, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。经快速层析法(Biotage 装置)纯化, 使用 100%己烷作为洗脱剂, 得到浅米黄色蜡状的 3-(2-环戊基乙基)-2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃(1.05 g)。

¹HNMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ8.25 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, *J*=7.7 Hz), 7.85 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.55-7.75 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 2H), 1.4-2.0 (br m, 9H), and 1.1-1.3 ppm (br m, 2H).

步骤 3

6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘酚

按照在实施例 1 的步骤 3 中描述的方法, 从 3-(2-环戊基乙基)-2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并呋喃(1.04 g, 2.81 mmol)和三溴化硼(1M 溶液, 8 mL, 8 mmol)在二氯甲烷(25 mL)中的混合物制备 6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘酚。经快速层析法(Biotage 装置)纯化化合物, 使用 3-6%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂。用二氯甲烷/己烷处理, 得到为浅桃红色固体状的标题化合物(0.675 g), mp 118-119°C。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75-7.9 (m, 3H), 7.65 (d, 1H, $J=7.1$ Hz), 7.6 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 2H), 3.0 (t, 2H, $J=7.9$ Hz), 1.65-1.95 (m, 5H), 1.4-1.6 (m, 4H), and 1.0-1.3 ppm (m, 2H).

步骤 4

1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘酚

按照在实施例 1 的步骤 4 中描述的方法, 用溴(0.11 mL, 2.2 mmol)和乙酸钾(1.91 g, 19.5 mmol)在冰乙酸(19 mL)中的混合物将 6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘酚(0.671 g, 1.88 mmol)溴化。经快速层析法纯化, 使用 100%己烷和 1-30%氯仿的己烷溶液作为洗脱剂, 得到为浅棕色半固体状的 1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘酚(0.609 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.75 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.95-8.0 (m, 2H), 7.7 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.6 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.25-7.4 (m, 3H), 3.0 (t, 2H, $J=8.6$ Hz), 1.65-1.95 (m, 5H), 1.4-1.65 (m, 4H), and 1.1-1.25 ppm (m, 2H).

步骤 5

2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘酚(0.286 g, 0.657 mmol)、碳酸铯(0.446 g, 1.37 mmol)和溴乙酸乙酯(0.15 mL, 1.4 mmol)在丙酮(10 mL)中的混合物制备 2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯。从乙腈中结晶并在 80°C 下干燥 10 小时, 得到浅米黄色固体(0.187 g), mp 115-120°C。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 8.05-8.15 (m, 2H), 7.7 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.5 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.2 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), 3.05 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.65-2.0 (m, 5H), 1.4-1.65 (m, 4H), and 1.15-1.25 ppm (m, 5H).

步骤 6

2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法, 用氢氧化钾(0.077 g, 1.4 mmol)在 THF (5 mL)和水(5 mL)中的溶液将 2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯(0.180 g, 0.345 mmol)水解。从乙腈中结晶并在 80°C 下干燥 12 小时, 得到奶黄色固体状的 2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸(0.0807 g), mp 155-156°C。质谱(-ESI, [M-H]⁻) *m/z* 491;

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ13.0-13.5 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H, *J*=1.2 Hz), 8.25 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 8.10 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 8.05 (dd, 1H, *J*=9.0 Hz and 1.7 Hz), 7.7 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.6 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 7.45 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.35-7.4 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.0 (t, 2H, *J*=7.9 Hz), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 4H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), and 1.15-1.25 ppm (m, 2H).

对 C₂₇H₂₅BrO₄ 的元素分析:

理论值: C, 65.13; H, 5.16; N, 0.00。

实测值: C, 64.83; H, 4.94; N, 0.06。

实施例 12

5-[(1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)甲基]-1*H*-1,2,3,4-四唑

步骤 1

2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙腈

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘酚(0.304 g, 0.698 mmol)、碳酸铯(0.477 g, 1.46 mmol)和溴乙腈(0.10 mL, 1.4 mmol)在丙酮(10 mL)中的混合物制备 2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙腈。经快速层析法纯化, 使用 5%叔丁基甲基醚的己烷溶液作为洗脱剂, 得到浅棕色树脂(0.215 g)。

¹HNMR

(200 MHz, DMSO-*d*₆): δ8.4 (s, 1H), 8.25 (t, 2H, *J*=8.4 Hz), 8.1 (d, 1H, *J*=8.7 Hz), 7.55-7.8 (m, 3H), 7.25-7.45 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.95-3.15 (m, 2H), 1.35-2.0 (m, 2H), and 1.05-1.35 ppm (m, 2H).

步骤 2

5-[(1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并咪唑-2-基]-2-萘基)氧基]甲基]-1*H*-1,2,3,4-四唑

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法, 从 2-[(1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并咪唑-2-基]-2-萘基)氧基]乙腈(0.207 g, 0.436 mmol)、叠氮化钠(0.143 g, 2.20 mmol)和氯化铵(0.116 g, 2.17 mmol)在 DMF (10 mL) 中的混合物制备 5-[(1-溴-6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并咪唑-2-基]-2-萘基)氧基]甲基]-1*H*-1,2,3,4-四唑。将反应混合物加热 3.5 小时, 处理并经 HPLC 纯化, 使用 90%乙腈/0.1% TFA 的水溶液洗脱。得到灰白色固体状的标题化合物(0.072 g), mp 192-194°C。质谱(-ESI, [M-H]⁻) *m/z* 515。

¹HNMR (500

MHz, DMSO-*d*₆): δ16.7-17.2 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H, *J*=1.2 Hz), 8.25 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 8.15 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 8.05 (dd, 1H, *J*=8.9 Hz and 1.7 Hz), 7.7-7.75 (m, 2H), 7.6 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 7.35-7.4 (m, 1H), 7.3-7.35 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.0 (t, 2H, *J*=7.9 Hz), 1.85-1.9 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 4H), 1.55-1.6 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), and 1.15-1.25 ppm (m, 2H).

对 C₂₇H₂₅BrN₄O₂ 的元素分析:

理论值: C, 62.68; H, 4.87; N, 10.83。

实测值: C, 62.52; H, 5.02; N, 10.61。

实施例 13

1-{2-[5-溴-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-2-环戊基-1-乙酮

步骤 1

1-[2-(5-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-2-环戊基-1-乙酮

按照在实施例 1 的步骤 4 中描述的方法,用溴(0.20 mL, 4.0 mmol)和乙酸钾(3.40 g, 34.6 mmol)在冰乙酸(25 mL)中的混合物将 6-[3-(2-环戊基乙基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘酚(1.28 g, 3.44 mmol)溴化。经快速层析法(Biotage 装置)纯化,使用 2-3%叔丁基甲基醚作为洗脱剂,得到金黄色固体状的 1-[2-(5-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-2-环戊基-1-乙酮(0.704 g), mp 132-133°C。

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ10.95 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, *J*=9.5 Hz), 7.9-8.05 (m, 3H), 7.85 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 7.35-7.5 (m, 3H), 2.8 (d, 2H, *J*=8.6 Hz), 2.15-2.3 (m, 1H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 4H), and 0.9-1.05 ppm (m, 2H).

步骤 2

2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙腈

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法,从 1-[2-(5-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-2-环戊基-1-乙酮(0.308 g, 0.685 mmol)、碳酸铯(0.565 g, 1.73 mmol)和溴乙腈(0.12 mL, 1.7 mmol)在丙酮(10 mL)中的混合物制备 2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙腈。经快速层析法纯化,使用 7.5-15%叔丁基甲基醚的己烷溶液和 30-100%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂,得到黄色胶状物(0.186 g)。

¹HNMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ8.55 (s, 1H), 8.3 (d, 2H, *J*=8.5 Hz), 7.95-8.15 (m, 2H), 7.6-7.85 (m, 2H), 7.3-7.6 (m, 2H), 5.5 (s, 2H), 2.85 (d, 2H, *J*=7.7 Hz), 2.1-2.3 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 4H), and 0.8-1.1 ppm (m, 2H).

步骤 3**1-{2-[5-溴-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-2-环戊基-1-乙酮**

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法, 从 2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙腈(0.181 g, 0.371 mmol)、叠氮化钠(0.132 g, 2.03 mmol)和氯化铵(0.107 g, 2.00 mmol)在 DMF (10 mL)中的混合物制备 1-{2-[5-溴-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-2-环戊基-1-乙酮。经 HPLC 纯化, 使用 95%甲醇/0.1% TFA 的水溶液作为流动相, 得到浅黄色固体(0.134 g), mp 186-187 °C。质谱(-ESI, [M-H]⁻) *m/z* 529。

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 16.7-17.2 (br s, 1H), 8.5 (d, 1H, *J*=1.5 Hz), 8.2-8.25 (m, 2H), 8.0 (d, 2H, *J*=8.9 Hz), 7.75 (q, 2H, *J*=8.6 Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 2.8 (d, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.2-2.25 (m, 1H), 1.6-1.65 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 4H), and 0.95-1.0 ppm (m, 2H).

对 C₂₇H₂₃BrN₄O₃ 的元素分析:

理论值: C, 61.03; H, 4.36; N, 10.54。

实测值: C, 61.46; H, 4.80; N, 9.81。

实施例 14**2-{{6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-苯基-2-萘基}氧基}乙酸, 钠盐****步骤 1****2-{{6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-苯基-2-萘基}氧基}乙酸乙酯**

按照在实施例 1 的步骤 1 中描述的方法, 使用二氯·[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]合钼(II)与二氯甲烷的络合物(1:1)(0.203 g, 0.249 mmol)和碳酸钾(0.300 g, 2.17 mmol)在二噁烷(10 mL)和水(1.1 mL)中的混合物, 通过 2-{{1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基}氧基}乙酸乙酯(0.534 g, 1.05 mmol)和苯基硼酸(0.607 g, 4.98 mmol)偶合, 制备 2-{{6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-苯基-2-萘基}氧基}乙酸乙酯。经

HPLC 纯化, 使用 20%叔丁基甲基醚的己烷溶液作为流动相, 得到黄色胶状的标题化合物(0.166 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.75 (t, 3H, $J=6.4$ Hz), 7.4-7.6 (m, 9H), 4.95 (s, 2H), 4.15 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.75 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.25 (m, 5H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=7.5$ Hz).

步骤 2

2-[[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-苯基-2-萘基]氧基]乙酸, 钠盐

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法, 用氢氧化钾(0.0693 g, 1.24 mmol)在 THF (6 mL)和水(6 mL)中的溶液将 2-[[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-苯基-2-萘基]氧基]乙酸乙酯(0.161 g, 0.318 mmol)水解。得到 2-[[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-苯基-2-萘基]氧基]乙酸, 通过把所得的酸(0.103 g, 0.215 mmol)溶于甲醇(5 mL)中并加入 1 N 氢氧化钠(0.22 mL, 22 mmol)而转化为钠盐。放置 25 分钟后, 蒸发去混合物的溶剂并用己烷漂洗残余物, 在 100°C 下干燥 24 小时, 得到黄色固体(0.0913 g), mp 272-273°C(分解)。质谱(-ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) m/z 477。

$^1\text{H NMR}$

(500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.35 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 8.05 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.65-7.7 (m, 2H), 7.5-7.55 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 6H), 4.25 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=7.4$ Hz).

对 $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na} \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

理论值: C, 72.82; H, 5.16; N, 0.00。

实测值: C, 72.57; H, 4.92; N, 0.05。

实施例 15

2-({6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}氧基)乙酸

步骤 1

2-({6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯

按照在实施例 1 的步骤 1 中描述的方法, 使用二氯·[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]合钨(II)与二氯甲烷的络合物(1:1)(0.203 g, 0.249 mmol)和碳酸钾(0.266 g, 1.92 mmol)在二噁烷(12 mL)和水(1.2 mL)中的混合物, 通过 2-([1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基)乙酸乙酯(0.448 g, 0.879 mmol)和 4-三氟甲基苯硼酸(0.883 g, 4.65 mmol)偶合, 制备 2-({6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯。将反应混合物加热至 70℃ 反应 16 小时。经 HPLC 纯化, 使用 30%叔丁基甲基醚的己烷溶液作为流动相, 得到黄色胶状物(0.241 g)。

¹HNMR (200

MHz, DMSO-*d*₆): 8.45 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.3-8.1 (m, 11H), 4.95 (s, 2H), 4.1 (q, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.7 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 1.4-1.65 (m, 2H), 1.0-1.3 (m, 5H), and 0.7 ppm (t, 3H, *J*=7.0 Hz).

步骤 2

2-({6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}氧基)乙酸, 钠盐

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法, 通过用氢氧化钾(0.076 g, 1.35 mmol)在 THF (5 mL)和水(5 mL)中的溶液水解 2-({6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯(0.234 g, 0.407 mmol), 制备 2-({6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}氧基)乙酸。如在实施例 14 的步骤 2 中描述的那样, 把所得酸转化为钠盐。在 100℃ 下干燥 24 小时, 得到浅黄色固体状的

标题化合物(0.139 g), mp 274-275 °C(分解)。质谱(-ESI, [M-H]⁻) *m/z* 545。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.4 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 8.0 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 7.85 (d, 2H, *J*=8.1 Hz), 7.75 (t, 4H, *J*=8.6 Hz), 7.45 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 2.7-2.75 (m, 2H), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.75 ppm (t, 3H, *J*=7.4 Hz).

对 C₃₂H₂₅F₃O₃Na · 1.0 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 65.53; H, 4.47; N, 0.00。

实测值: C, 65.85; H, 4.20; N, 0.02。

实施例 16

1-{2-[5-苯基-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-1-戊酮

步骤 1

2-{{6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-苯基-2-萘基}氧基}乙腈

按照在实施例 1 的步骤 1 中描述的方法, 在碳酸钾(0.290 g, 2.10 mmol)的二噁烷(10 mL)和水(1.0 mL)溶液存在下, 使用二氯·[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]合钨(II)与二氯甲烷的络合物(1:1)(0.0918 g, 0.112 mmol), 使 2-{{1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基}氧基}乙腈(0.480 g, 1.04 mmol)和苯基硼酸(0.448 g, 3.67 mmol)偶合。将反应混合物在 70 °C 下搅拌 22 小时。经快速层析法(Biotage 装置)纯化, 使用 7.5-10%叔丁基甲基醚的己烷溶液洗脱, 得到标题化合物(0.230 g)。

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.5 (s, 1H), 8.3 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 8.05 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.7-7.85 (m, 3H), 7.35-7.6 (m, 9H), 5.25 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 2H), and 0.75 ppm (t, 3H, *J*=7.7 Hz).

步骤 2

1-{2-[5-苯基-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-1-戊酮

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法, 从 2-{[6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-苯基-2-萘基]氧基}乙腈(0.224 g, 0.487 mmol)、叠氮化钠(0.162 g, 2.49 mmol)和氯化铵(0.140 g, 2.62 mmol)在 DMF (10 mL) 中的混合物制备 1-{2-[5-苯基-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-1-戊酮。经 HPLC 纯化, 使用 90% 甲醇/0.1% TFA 的水溶液作为流动相, 得到浅黄色固体(0.0825 g), mp 160-164°C。质谱(-ESI, [M-H]⁻) *m/z* 501。

¹HNMR

(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ16.5-17.0 (br, 1H), 8.45 (d, 1H, *J*=1.7 Hz), 8.2 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 8.0 (dd, 1H, *J*=7.6 Hz and 0.76 Hz), 7.7-7.75 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 6H), 7.3-7.35 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, *J*=7.3 Hz)。

对 C₃₁H₂₆N₄O₃Na · 0.10 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 73.82; H, 5.24; N, 11.11。

实测值: C, 73.56; H, 5.21; N, 10.95。

实施例 17

2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸

步骤 1

2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 1-[2-(5-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并呋喃-3-基]-2-环戊基-1-乙酮(0.250 g, 0.556 mmol)、碳酸铯(0.461 g, 1.41 mmol)和溴乙酸乙酯(0.15 mL, 1.4 mmol)制备 2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯。得到黄色胶状的标题化合物(0.246 g)。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.0 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, *J*=9.5 Hz), 8.15 (d, 1H, *J*=9.5 Hz), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.35-7.6 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 4.15 (q, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.8 (d, 1H, *J*=7.5 Hz), 2.15-2.3 (m, 1H), 1.5-1.75 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 4H), 1.2 (t, 3H, *J*=7.3 Hz), and 0.9-1.1 ppm (m, 2H).

步骤 2

2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法, 用氢氧化钾(0.0938 g, 1.67 mmol)在 THF (5 mL)和水(5 mL)中的溶液水解 2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸乙酯(0.245 g, 0.458 mmol)。经 HPLC 纯化, 使用 85%甲醇/0.1% TFA 的水溶液作为流动相并在 80°C 下干燥 15 小时, 得到浅黄色固体状的 2-({1-溴-6-[3-(2-环戊基乙酰基)-1-苯并呋喃-2-基]-2-萘基}氧基)乙酸(0.077 g), mp 150-152°C。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 509;

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.0-13.5 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H, *J*=1.7 Hz), 8.25 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 8.15 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.95-8.0 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 7.5 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.4-7.45 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.8 (d, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.2-2.25 (m, 1H), 1.6-1.65 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 4H), and 0.95-1.05 ppm (m, 2H).

对 C₂₇H₂₃BrO₅ 的元素分析:

理论值: C, 63.92; H, 4.57; N, 0.00。

实测值: C, 63.78; H, 4.72; N, 0.01。

实施例 18

1-(2-{6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}-1-苯并呋喃-3-基)-1-戊酮

步骤 1

2-({6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}氧基)乙腈

按照在实施例 1 的步骤 1 中描述的方法, 使用二氯·[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]合钨(II)与二氯甲烷的络合物(1:1)(0.088 g, 0.108 mmol)和碳酸钾(0.301 g, 2.18 mmol)在二噁烷(10 mL)和水(1 mL)中的混合物, 使 2-([1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基)乙腈(0.476 g, 1.03 mmol)和 4-三氟甲基苯基硼酸(0.785 g, 4.13 mmol)偶合。将反应混合物在 77°C 下加热 16 小时。经快速层析法(Biotage 装置)纯化, 使用 2-10% 乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂, 得到黄色蜡状的 2-({6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}氧基)乙腈(0.364 g);

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 8.05 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.95 (d, 2H, *J*=7.7 Hz), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.35-7.5 (m, 3H), 5.3 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.25 (m, 2H), and 0.7 (t, 3H, *J*=7.7 Hz).

步骤 2

1-(2-{6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}-1-苯并呋喃-3-基)-1-戊酮

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法, 从 2-({6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}氧基)乙腈(0.351 g, 0.665 mmol)、叠氮化钠(0.227 g, 3.49 mmol)和氯化铵(0.186 g, 3.48 mmol)在 DMF (10 mL)中的混合物制备 1-(2-{6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基}-1-苯并呋喃-3-基)-1-戊酮。经 HPLC 纯化, 使用 85% 甲醇/0.1% TFA 的水溶液作为流动相并在 80°C 下干燥 15 小

时, 得到浅黄色固体状的标题化合物(0.147 g), mp 189-191°C。质谱
(-ESI, [M-H]⁻) *m/z* 569;

¹HNMR (500 MHz,
DMSO-*d*₆):

δ16.5-17.0 (br s, 1H), 8.5 (d, 1H, *J*=1.7 Hz), 8.25 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 8.0
(d, 1H, *J*=8.4 Hz), 7.85 (d, 2H, *J*=8.1 Hz), 7.75-7.8 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, *J*=7.8 Hz),
7.6 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.4-7.45 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 1.5-1.6
Hz (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.75 ppm (t, 3H, *J*=7.3 Hz).

对 C₃₂H₂₅F₃N₄O₅ · 0.10 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 67.15; H, 4.44; N, 9.79。

实测值: C, 66.81; H, 4.39; N, 9.48。

实施例 19

2-[[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸

步骤 1

2-[[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸乙酯

按照在实施例 4 的步骤 2 中描述的方法, 在三苯基膦(2.23 g, 8.50 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(1.7 mL, 8.5 mmol)的苯(62 mL)溶液存在下, 使 1-[2-(5-溴-6-羟基-2-萘基)-1-苯并咪唑-3-基]-1-戊酮(2.38 g, 5.62 mmol)与 2-羟基-3-苯基丙酸乙酯(1.65 g, 8.50 mmol)偶合。经 HPLC 纯化, 使用 95%乙腈的水溶液作为流动相, 得到黄色胶状的 2-[[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸乙酯(1.86 g)。

¹HNMR (300 MHz,
DMSO-*d*₆):

δ8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 8.1 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.95-8.1 (m,
2H), 7.85 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.4-7.5 (m, 5H), 7.2-7.4 (m, 3H), 5.5 (t, 1H, *J*=6.0 Hz),
4.1 (q, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.75 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 1.45-1.6 (m, 2H), 1.05-1.25 (m, 6H),
and 0.7 ppm (t, 3H, *J*=7.0 Hz).

步骤 2

2-[[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法,用氢氧化钾(0.523 g, 9.32 mmol)在 THF (20 mL)和水(20 mL)中的溶液将 2-[[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸乙酯(1.85 g, 3.09 mmol) 水解。从二氯甲烷/己烷中结晶并在 78℃ 下干燥 12 小时,得到亮黄色固体状的 2-[[1-溴-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸(1.35 g), mp 115-117℃。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 573;

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.2-13.5 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H, *J*=1.5 Hz), 8.2 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 8.1 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 8.05 (dd, 1H, *J*=7.7 Hz and 0.7 Hz), 8.0 (dd, 1H, *J*=8.9 Hz and 1.7 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.4-7.45 (m, 6H), 7.3 (t, 2H, *J*=7.6 Hz), 7.25 (t, 1H, *J*=7.4 Hz), 5.35-5.4 (m, 1H), 2.75 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, *J*=7.4 Hz).

对 C₃₂H₂₇BrO₅ · 0.10 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 67.05; H, 4.78; N, 0.00。

实测值: C, 66.69; H, 4.38; N, 0.02。

实施例 20

1-{2-[5-甲基-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-1-戊酮

步骤 1

6-溴-1-[(二甲基氨基)甲基]-2-萘酚

将 6-溴-2-萘酚(124 g, 0.556 mol)、二甲胺(175 mL 40%的水溶液, 1.56 mol)、甲醛(83.5 mL 40%的水溶液, 1.11 mol)和乙醇(700 mL)的混合物在室温下搅拌 2 小时,然后过滤。用新鲜乙醇洗涤固体并空气干燥,得到固体状的标题化合物(120 g), mp 95-96℃。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 280, 282。

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.02 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.90 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.69 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.51 (dd, 1H, *J* = 9.2, 2.2 Hz), 7.10 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 3.94 (s, 2H), and 2.26 ppm (s, 6H).

对 C₁₃H₁₄BrNO 的元素分析:

理论值: C, 55.73; H, 5.04; N, 5.00。

实测值: C, 55.83; H, 5.04; N, 4.96。

步骤 2

6-溴-1-[(二甲氨基)甲基]-2-萘基乙酸酯盐酸盐

将 6-溴-1-[(二甲氨基)甲基]-2-萘酚(5.6 g, 0.02 mol)在二氯甲烷(120 mL)中搅拌。加入乙酰氯(3.0 mL, 0.042 mol)。把混合物在室温下搅拌 1 小时并浓缩溶剂。经过滤收集沉淀的固体, 用乙醚洗涤并干燥, 得到白色固体状的标题化合物(6.8 g), mp 190-192°C。质谱(+ES, [M+H]⁺) *m/z* 322, 324。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.98 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 8.12 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.82 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 4.74 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz), 2.83 (d, 6H, *J* = 4.6 Hz), and 2.44 ppm (s, 3H)。

对 C₁₅H₁₆BrNO₂ · HCl 的元素分析:

理论值: C, 50.23; H, 4.78; N, 3.91。

实测值: C, 50.16; H, 4.64; N, 3.77。

步骤 3

6-溴-1-甲基-2-萘酚

将 6-溴-1-[(二甲基氨基)甲基]-2-萘基乙酸酯盐酸盐(6.4 g, 0.0179 mol)在乙醇(250 mL)中搅拌。分批加入硼氢化钠(3.0 g, 0.078 mol)。把混合物加热回流 2 小时, 然后冷却至室温并加入水(100 mL)。将混合物搅拌 1/2 小时, 然后用 2 N 盐酸酸化。蒸发乙醇并用乙酸乙酯萃取混合物。先后用 2 N 盐酸和水洗涤萃取液, 经无水硫酸镁干燥并蒸发溶剂, 得到固体状的标题化合物, mp 127-129°C。

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.66 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.60 (d, 1H, *J*=8.7 Hz), 7.53 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.19 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 2.80 (s, 6H), and 2.39 ppm (s, 3H).

对 C₁₁H₉BrO 的元素分析:

理论值: C, 55.72; H, 3.83; N, 0.00.

实测值: C, 55.81; H, 3.82; N, 0.00.

步骤 4

2-[(6-溴-1-甲基-2-萘基)氧基]乙腈

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 6-溴-1-甲基-2-萘酚(6.3 g, 27 mmol)、碳酸铯(18.2 g, 56 mmol)和溴乙腈(2.0 mL, 29 mmol)在丙酮(55 mL)中的混合物制备 2-[(6-溴-1-甲基-2-萘基)氧基]乙腈。把反应混合物搅拌 4 小时。经快速层析法纯化化合物, 使用 5-40%异丙基醚的己烷溶液作为洗脱剂。得到橙黄色蜡状固体状的标题化合物((4.94 g);

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.2 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 7.9 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 7.65 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.55 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 5.3 (s, 2H), and 2.5 ppm (s, 3H).

步骤 5

2-[[6-(1-苯并呋喃-2-基)-1-甲基-2-萘基]氧基]乙腈

按照在实施例 1 的步骤 1 中描述的方法, 使用二氯·[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]合钯(II)与二氯甲烷的络合物(1:1)(0.452 g, 0.553 mmol)和碳酸钾(3.75 g, 27.1 mmol)在二噁烷(130 mL)和水(13 mL)中的混合物, 使 2-[(6-溴-1-甲基-2-萘基)氧基]乙腈(4.93 g, 17.9 mmol) 和 2-苯并呋喃硼酸(3.58 g, 22.1 mmol)偶合。经快速层析法纯化, 使用 3-9%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂, 得到浅黄色固体状的 2-[[6-(1-苯并呋喃-2-基)-1-甲基-2-萘基]氧基]乙腈(3.03 g), mp 143-145 °C,

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 88.45 (s, 1H), 7.95-8.15 (m, 3H), 7.7 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), and 2.55 ppm (s, 3H).

步骤 6

2-[[1-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基]乙腈

按照在实施例 1 的步骤 2 中描述的方法, 在氯化锡(IV)(0.52 mL, 4.4 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液存在下, 用戊酰氯(0.52 mL, 4.4 mmol)将 2-[[6-(1-苯并咪唑-2-基)-1-甲基-2-萘基]氧基]乙腈(1.15 g, 3.67 mmol)酰化。制备 2-[[1-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基]乙腈。经快速层析法(Biotage 装置)纯化, 使用 10-20%氯仿的己烷溶液和 100%己烷以及 0.5-5%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂, 得到黄色胶状的标题化合物(0.458 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 88.45 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 8.05 (t, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 8.65 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=8.1$ Hz), 2.55 (s, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.25 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=8.8$ Hz).

步骤 7

1-{2-[5-甲基-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并咪唑-3-基}-1-戊酮

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法, 从 2-[[1-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基]乙腈(0.454 g, 1.14 mmol)、叠氮化钠(0.375 g, 5.77 mmol)和氯化铵(0.305 g, 5.70 mmol)在 DMF (10 mL)中的混合物制备 1-{2-[5-甲基-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并咪唑-3-基}-1-戊酮。经 HPLC 纯化化合物, 使用 75%乙腈的水溶液作为流动相。在 90°C 下干燥 13 小时, 得到浅米黄色固体(0.160 g), mp 162-164°C。质谱(+ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 441;

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.4 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.9 (dd, 1H, $J=8.9$ Hz and 1.8 Hz), 7.75 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.4-7.45 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.55 (s, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=7.3$ Hz).

对 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$ 的元素分析:

理论值: C, 70.89; H, 5.49; N, 12.72。

实测值: C, 70.55; H, 5.48; N, 12.68。

实施例 21

5-([1-甲基-6-(3-戊基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基)甲基)-1H-1,2,3,4-四唑

步骤 1

2-([6-[3-(1-羟基戊基)-1-苯并咪唑-2-基]-1-甲基-2-萘基]氧基)乙腈

按照在实施例 11 的步骤 1 中描述的方法, 用硼氢化钠(0.495 g, 13.1 mmol)的乙醇(25 mL)溶液还原 2-([1-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基)乙腈(0.874 g, 2.20 mmol)。得到黄色胶状的 2-([6-[3-(1-羟基戊基)-1-苯并咪唑-2-基]-1-甲基-2-萘基]氧基)乙腈(0.838 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.3 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 8.0 (t, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.9 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.55 (q, 3H, $J=8.2$ Hz), 7.25-7.35 (br, 1H), 5.45 (d, 1H, $J=5.4$ Hz), 5.35 (s, 2H), 5.1-5.2 (br, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.8-2.0 (br, 2H), 1.2-1.3 (br, 2H), 1.35 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), and 0.8 ppm (t, 3H, $J=7.3$ Hz).

步骤 2

2-([1-甲基-6-(3-戊基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基)乙腈

按照在实施例 11 的步骤 2 中描述的方法, 从 2-([6-[3-(1-羟基戊基)-1-苯并咪唑-2-基]-1-甲基-2-萘基]氧基)乙腈(0.838 g, 2.10 mmol)、三乙基硅烷(0.67 mL, 4.2 mmol)和三氟乙酸(1.7 mL, 22 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的混合物制备 2-([1-甲基-6-(3-戊基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基)乙腈。经快速层析法纯化, 使用 100%己烷和 1-2%乙酸

乙酯的己烷溶液作为洗脱剂，得到黄色胶状的标题化合物(0.416 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.7 (d, 1H, $J=6.9$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.25-7.4 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.0 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 2.55 (s, 3H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.3-1.45 (m, 4H), and 0.85 ppm (t, 3H, $J=7.7$ Hz).

步骤 3

5-([1-甲基-6-(3-戊基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基)甲基)-1H-1,2,3,4-四唑

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法，从 2-([1-甲基-6-(3-戊基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基)乙腈(0.410 g, 1.07 mmol)、叠氮化钠(0.346 g, 5.32 mmol)和氯化铵(0.284 g, 5.31 mmol)在 DMF (10 mL) 中的混合物制备 5-([1-甲基-6-(3-戊基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基)甲基)-1H-1,2,3,4-四唑。从乙腈中结晶并在 76°C 下干燥 16 小时，得到浅黄色固体状的标题化合物(0.252 g)，mp 169-171°C(分解)。质谱(-ESI, [M-H]⁻) m/z 425。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 16.8 (br s, 1H), 8.3 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.9 (dd, 1H, $J=9.0$ Hz and 1.8 Hz), 7.7 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.6 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 7.25-7.35 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.0 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.55 (s, 3H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.3-1.45 (m, 4H), and 0.85 ppm (t, 3H, $J=7.2$ Hz).

对 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.15 \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

理论值: C, 72.76; H, 6.18; N, 13.05。

实测值: C, 72.45; H, 5.82; N, 13.15。

实施例 22

2-([1-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基)乙酸

将 2-([1-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基)乙腈(0.301 g, 0.757 mmol)和氢氧化钠(1.12 g, 28.0 mmol)在乙醇(8 mL)中的混合物回流 3 小时。使混合物冷却至室温，倾入到过量的水中，然

后用 2 N 盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤有机相，经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。经 HPLC 纯化残余物，使用 75% 乙腈/0.1% TFA 的水溶液洗脱。用己烷处理，得到浅米黄色固体状的 2-[[1-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]乙酸(0.0332 g)，mp 153-155 °C。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 417。

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ12.9-13.2 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H, *J*=1.5 Hz), 8.15 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 8.05 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 7.95 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.85 (dd, 1H, *J*=8.9 Hz and 1.8 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 7.45-7.45 (m, 3H), 4.9 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 2.55 (s, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.75 ppm (t, 3H, *J*=7.3 Hz).

对 C₂₆H₂₄O₅ · 0.15 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 74.50; H, 5.84; N, 0.00。

实测值: C, 74.13; H, 5.77; N, 0.02。

实施例 23

2-[[1-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸
步骤 1

2-[(6-溴-1-甲基-2-萘基)氧基]-3-苯基丙酸乙酯

按照在实施例 4 的步骤 2 中描述的方法，在三苯基膦(4.17 g, 15.9 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(3.0 mL, 15 mmol)在苯(65 mL)中的溶液存在下，使 6-溴-1-甲基-2-萘酚(2.44 g, 10.3 mmol)与 2-羟基-3-苯基丙酸乙酯(3.0 g, 15 mmol)偶合。经快速层析法纯化，使用 100% 己烷和 1-4% 乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂，得到透明黄色胶状的 2-[(6-溴-1-甲基-2-萘基)氧基]-3-苯基丙酸乙酯(1.86 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ8.1 (s, 1H), 7.9 (d, 1H, *J*=7.0 Hz), 7.7 (d, 1H, *J*=7.0 Hz), 7.6 (d, 1H, *J*=6.3 Hz), 7.3-7.4 (m, 4 H), 7.2-7.3 (m, 2H), 5.25 (t, 1H, *J*=6.3 Hz), 4.1 (q, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), and 1.1 ppm (t, 3H, *J*=7.0 Hz).

步骤 2

2-[[6-(1-苯并呋喃-2-基)-1-甲基-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸乙酯

按照在实施例 1 的步骤 1 中描述的方法, 在二氯·[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]合钼(II)与二氯甲烷的络合物(1:1)(0.160 g, 0.196 mmol)和碳酸钾(1.22 g, 8.83 mmol)于二噁烷(45 mL)和水(4.5 mL)中的混合物存在下, 通过使 2-[[6-(6-溴-1-甲基-2-萘基)氧基]-3-苯基丙酸乙酯(1.86 g, 4.50 mmol)和 2-苯并呋喃硼酸(0.883 g, 5.45 mmol)偶合, 制备 2-[[6-(1-苯并呋喃-2-基)-1-甲基-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸乙酯。经快速层析法纯化, 使用 100%己烷和 0.5-2%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂, 得到浅黄色固体状的标题化合物(0.995 g), mp 125-127°C。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 451;

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.85 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.65-7.7 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 8H), 5.25-5.3 (m, 1H), 4.1 (q, 2H, *J*=7.1 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), and 1.1 ppm (t, 3H, *J*=7.1 Hz).

步骤 3

2-[[1-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸乙酯

于-78°C下, 向 2-[[6-(1-苯并呋喃-2-基)-1-甲基-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸乙酯(0.944 g, 2.10 mmol)在二氯甲烷(4.2 mL)中的混合物中加入戊酰氯(0.25 mL, 2.1 mmol)和氯化锡(IV)(0.25 mL, 2.1 mmol)。把反应混合物搅拌 2 小时 20 分钟。用另外的二氯甲烷把它稀释并倾入到过量的碳酸氢钠溶液中。用水和盐水洗涤有机相, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。经快速层析法纯化化合物, 使用 100%己烷和 0.5-3%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。将其在 60°C下干燥 30 分钟, 得到黄色胶状的 2-[[1-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸乙酯(0.553 g)。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 535。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.35 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 8.1 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 8.05 (dd, 1H, $J=7.6$ Hz and 1.0 Hz), 7.9 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.85 (dd, 1H, $J=8.9$ Hz and 1.8 Hz), 7.75 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.25-7.45 (m, 8H), 5.3-5.35 (m, 1H), 4.1 (q, 2H, $J=6.9$ Hz), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.5 (s, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.05-1.2 (m, 5H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=7.4$ Hz).

对 $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{O}_5$ 的元素分析:

理论值: C, 78.63; H, 6.41; N, 0.00。

实测值: C, 78.70; H, 6.30; N, 0.00。

步骤 4

2- $\{[1\text{-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}\}$ -3-苯基丙酸, 钠盐

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法, 用氢氧化钾(0.153 g, 2.73 mmol)在 THF (7.5 mL)和水(7.5 mL)中的混合物将 2- $\{[1\text{-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}\}$ -3-苯基丙酸乙酯(0.495 g, 0.926 mmol)水解, 得到 2- $\{[1\text{-甲基-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}\}$ -3-苯基丙酸。通过用 1 N 氢氧化钠(0.72 mL, 0.72 mmol)的甲醇(12 mL)溶液处理转化为钠盐, 得到奶黄色固体状的标题化合物(0.228 g), mp 221-222 °C。质谱(+ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 507。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.25 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.75-7.8 (m, 2H), 7.7 (dd, 1H, $J=7.3$ Hz and 0.8 Hz), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.15 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 4.45 (dd, 1H, $J=9.8$ Hz and 3.1 Hz), 3.25 (dd, 1H, $J=13.9$ Hz and 2.7 Hz), 3.05 (q, 1H, $J=7.9$ Hz), 2.7 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.4 (s, 3H), 1.5-1.55 (m, 2H), 1.1-1.15 (m, 2H), and 0.7 ppm (t, 3H, $J=7.4$ Hz).

对 $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ 的元素分析:

理论值: C, 74.99; H, 5.53; N, 0.00。

实测值: C, 74.63; H, 5.38; N, 0.08。

实施例 24

2-[[1-氯-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]乙酸

步骤 1

6-溴-1-氯-2-萘酚

将 6-溴-2-萘酚(10.0 g, 0.045 mol)在氯仿(100 mL)中的溶液加入硫酰氯(6.4 mL, 0.09 mol)。把混合物在回流下搅拌 0.5 小时, 然后在室温下搅拌 2 小时。加入水(50 mL)并用水洗涤有机相, 然后蒸发溶剂。把固体从己烷中结晶并空气干燥, 得到固体状的标题化合物, mp 103-105 °C。质谱(-ES, [M-H]⁻) *m/z* 255, 257, 259。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.63 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.95 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7.68 (dd, 1H, *J* = 9.0, 1.8 Hz), and 7.32 ppm (d, 1H, *J* = 8.85 Hz).

对 C₁₀H₆BrClO 的元素分析:

理论值: C, 46.64; H, 2.35; N, 0.00。

实测值: C, 46.69; H, 2.35; N, 0.00。

步骤 2

2-[(6-溴-1-氯-2-萘基)氧基]乙酸乙酯

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 6-溴-1-氯-2-萘酚(4.1 g, 16 mmol)、碳酸铯(10.4 g, 31.8 mmol)和溴乙酸乙酯(3.5 mL, 32 mmol)在丙酮(45 mL)中的混合物制备 2-[(6-溴-1-氯-2-萘基)氧基]乙酸乙酯。经快速层析法纯化, 使用 100%己烷和 1-3%丙酮的己烷溶液作为洗脱剂, 得到淡黄色固体状的标题化合物(3.90 g), mp 92-94 °C。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 345;

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.25 (d, 1H, *J*=2.0 Hz), 8.05 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.95 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.75 (dd, 1H, *J*=9.1 Hz and 2.1 Hz), 7.5 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 5.05 (s, 2H), 4.15 (q, 2H, *J*=7.1 Hz), and 1.2 ppm (t, 3H, *J*=7.1 Hz).

步骤 3

2-{{6-(1-苯并呋喃-2-基)-1-氯-2-萘基}氧基}乙酸乙酯

按照在实施例 1 的步骤 1 中描述的方法, 在二氯·[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]合钨(II)与二氯甲烷的络合物(1:1)(0.534 g, 0.654 mmol)和碳酸钾(3.07 g, 22.2 mmol)于二噁烷(110 mL)和水(11 mL)中的混合物存在下, 使 2-{{6-溴-1-氯-2-萘基}氧基}乙酸乙酯(3.79 g, 11.0 mmol)和 2-苯并呋喃硼酸(2.14 g, 13.2 mmol)偶合。经快速层析法纯化, 使用 2-5%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂, 得到奶黄色固体状的 2-{{6-(1-苯并呋喃-2-基)-1-氯-2-萘基}氧基}乙酸乙酯(1.91 g), mp 140-142°C。

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆):

δ8.5 (s, 1H), 8.2 (s, 2H), 8.1 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.5 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.25-7.4 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.2 (q, 2H, *J*=7.5 Hz), and 1.25 ppm (t, 2H, *J*=7.5 Hz).

步骤 4

2-{{1-氯-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基}氧基}乙酸乙酯

按照在实施例 23 的步骤 3 中描述的方法, 在氯化锡(IV)(0.60 mL, 5.1 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液存在下, 用戊酰氯(0.61 mL, 5.1 mmol)将 2-{{6-(1-苯并呋喃-2-基)-1-氯-2-萘基}氧基}乙酸乙酯(1.90 g, 4.99 mmol)酰化, 制得 2-{{1-氯-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基}氧基}乙酸乙酯。经 HPLC 纯化, 使用 10%叔丁基甲基醚的己烷溶液作为流动相, 得到浅黄色固体状的标题化合物(0.533 g), mp 95-97°C。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 465。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ8.5 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 8.15 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 8.05 (t, 2H, *J*=8.6 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.55 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.4-7.45 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.2 (q, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.75 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 5H), and 0.7 ppm (t, 3H, *J*=7.3 Hz).

对 C₂₇H₂₅ClO₅ 的元素分析:

理论值: C, 69.75; H, 5.42; N, 0.00。

实测值: C, 69.64; H, 5.20; N, 0.01。

步骤 5

2-[[1-氯-6-(3-戊酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基]乙酸

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法,用氢氧化钾(0.175 g, 3.12 mmol)在 THF (10 mL)和水(10 mL)中的溶液将 2-[[1-氯-6-(3-戊酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基]乙酸乙酯(0.477 g, 1.03 mmol)水解。得到淡黄色固体状的标题化合物(0.249 g), mp 142-143 °C。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 437。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆):

δ13.0-13.5 (br, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, *J*=8.7 Hz), 8.1 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 8.05 (t, 2H, *J*=10.3 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.55 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.4-7.45 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, *J*=7.2 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.75 ppm (t, 3H, *J*=7.3 Hz).

对 C₂₅H₂₁ClO₅ 的元素分析:

理论值: C, 68.73; H, 4.84; N, 0.00。

实测值: C, 68.56; H, 4.60; N, 0.08。

实施例 25

1-{2-[5-氯-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并咪唑-3-基}-1-戊酮

步骤 1

2-[(6-溴-1-氯-2-萘基)氧基]乙腈

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法,从 6-溴-1-氯-2-萘酚(10.0 g, 38.8 mmol)、碳酸铯(25.4 g, 78.0 mmol)和溴乙腈(4.1 mL, 59 mmol)在丙酮(100 mL)中的混合液制备 2-[(6-溴-1-氯-2-萘基)氧基]乙腈。经快速层析法纯化,使用 5-12.5%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂,得到黄色固体状的标题化合物(9.8 g), mp 126-127 °C。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ8.3 (d, 1H, *J*=2.0 Hz),

8.05 (q, 2H, *J*=8.5 Hz), 7.8 (dd, 1H, *J*=9.1 Hz and 2.1 Hz), 7.7 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), and 5.45 ppm (s, 2H).

对 C₁₂H₇BrClNO 的元素分析:

理论值: C, 48.60; H, 2.38; N, 4.72。

实测值: C, 48.40; H, 2.15; N, 4.60。

步骤 2

2-[[6-(1-苯并呋喃-2-基)-1-氯-2-萘基]氧基]乙腈

按照在实施例 1 的步骤 1 中描述的方法, 在二氯·[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]合钼(II)与二氯甲烷的络合物(1:1)(1.40 g, 1.71 mmol)和碳酸钾(9.13 g, 66.1 mmol)于二噁烷(330 mL)和水(3.3 mL)中的混合物存在下, 使 2-[[6-溴-1-氯-2-萘基]氧基]乙腈(9.7 g, 33 mmol)和 2-苯并呋喃硼酸(6.35 g, 39 mmol)偶合。经快速层析法纯化, 使用 5-30%乙酸乙酯的己烷溶液和 7.5-50%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂, 得到浅棕色固体状的 2-[[6-(1-苯并呋喃-2-基)-1-氯-2-萘基]氧基]乙腈(6.13 g), mp 162-163°C。

¹HNMR (300

MHz, DMSO-*d*₆): δ8.55 (s, 1H), 8.15-8.25 (m, 3H), 7.65-7.75 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 7.25-7.4 (m, 2H), and 5.45 ppm (s, 2H).

步骤 3

2-[[1-氯-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]乙腈

按照在实施例 23 的步骤 3 中描述的方法, 在氯化锡(IV)(2.2 mL, 19 mmol)的二氯甲烷(37 mL)溶液存在下, 用戊酰氯(2.2 mL, 19 mmol)将 2-[[6-(1-苯并呋喃-2-基)-1-氯-2-萘基]氧基]乙腈(6.12 g, 18.3 mmol)酰化。经 HPLC 纯化, 使用 20%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相, 得到黄色蜡状固体状的 2-[[1-氯-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]乙腈(2.55 g), mp 86-89°C。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 418。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ8.55 (d, 1H, *J*=1.4 Hz), 8.3 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 8.25 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.75-7.8 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 5.5 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.75 ppm (t, 3H, *J*=7.4 Hz).

对 C₁₂H₂₀ClNO₃ 的元素分析:

理论值: C, 71.85; H, 4.82; N, 3.35。

实测值: C, 71.73; H, 4.59; N, 3.15。

步骤 4

1-{2-[5-氯-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-1-戊酮

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法, 从 2-{{1-氯-6-(3-戊酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基}氧基}乙腈(2.43 g, 5.82 mmol)、叠氮化钠(1.91 g, 29.4 mmol)和氯化铵(1.59 g, 29.7 mmol)在 DMF (13 mL)中的混合物制备 1-{2-[5-氯-6-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}-1-戊酮。经 HPLC 纯化, 使用 80%乙腈/0.1%甲酸水溶液作为流动相, 随后从乙腈中结晶, 得到浅黄色固体状的标题化合物(1.24 g), mp 168-169°C。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 461。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆):

δ16.7-17.2 (br s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 8.2 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 8.0-8.05 (m, 2H), 7.8 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 7.4-7.45 (m, 2H), 5.8 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, *J*=7.2 Hz), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), and 0.75 ppm (t, 3H, *J*=7.3 Hz).

对 C₂₅H₂₁ClN₄O₃ 的元素分析:

理论值: C, 65.15; H, 4.59; N, 12.16。

实测值: C, 64.78; H, 4.39; N, 12.29。

实施例 26

{[6-(3-苯甲酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙酸

步骤 1

6-(3-苯甲酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基-萘

在 0°C 下, 向搅拌着的 6-(1-苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基-萘(0.991 g, 3.61 mmol)在 CS₂ (40 mL)中的溶液中加入苯甲酰氯(0.461 mL, 3.97 mmol)。把反应物在这个温度下搅拌 10 分钟, 然后滴加 SnCl₄ (0.507 mL,

4.33 mmol)。把反应混合物加热至回流反应 3 天。先后加入另外量的苯甲酰氯(0.461 mL, 3.97 mmol)和 SnCl₄ (0.507 mL, 4.33 mmol), 把混合物在回流下再保持 1 天。用 MeOH (~5 mL)猝灭反应混合物。浓缩后, 用 H₂O (20 mL)和 EtOAc (200 mL)稀释残余物。用饱和 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤有机层, 然后干燥(MgSO₄)。浓缩后, 经 Biotage Flash 40 装置纯化残余物(5-15% EtOAc:石油醚梯度溶液), 得到为固体状的产物(0.590 g)。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 379。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆):

δ 8.18 (s, 1H), 7.70-7.88 (m, 5H), 7.42-7.60 (m, 4H), 7.29-7.41 (m, 4H), 7.18 (dd, 1H, *J* = 1.4, 9.3 Hz), and 3.87 ppm (s, 3H).

步骤 2

6-(3-苯甲酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-萘

向冷却至 -78 °C、搅拌着的 6-(3-苯甲酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-萘(0.590 g, 1.56 mmol)在 CH₂Cl₂ (20 mL)中的溶液中滴加 BBr₃ (4.21 mL, 1.0 M 在 CH₂Cl₂ 中的溶液, 4.21 mmol)。把反应物在这个温度下搅拌 0.5 小时, 然后温热至室温反应 2.5 小时。用 MeOH (~5 mL)猝灭反应混合物, 随后用 H₂O (20 mL)和 EtOAc (200 mL)稀释。用盐水(20 mL)洗涤有机层, 然后干燥(Na₂SO₄)。浓缩后, 经制备型薄层层析法(20% EtOAc:石油醚)纯化残余物, 得到固体状的产物(0.428 g, 75%)。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 365。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.06 (s, 1H),

8.13 (s, 1H), 7.72-7.88 (m, 4H), 7.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.39-7.55 (m, 4H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), and 7.05-7.15 ppm (m, 2H).

步骤 3

{[6-(3-苯甲酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基}乙酸甲酯

在室温下, 向搅拌着的 6-(3-苯甲酰基-1-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-萘(0.128 g, 0.351 mmol)在丙酮(5 mL)中的溶液中加入 Cs₂CO₃ (0.126 g, 0.386 mmol), 随后滴加溴乙酸甲酯(0.067 mL, 0.703 mmol)。把反应

物在这个温度下搅拌 18 小时，然后用 EtOAc (100 mL) 稀释。依次用 1 N HCl (10 mL)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 和盐水 (10 mL) 洗涤有机层，然后干燥 (MgSO₄)。浓缩后，经制备型薄层层析法 (20% EtOAc: 石油醚) 纯化残余物，得到固体状的产物 (0.142 g, 93%)。质谱 (+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 437。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.20 (s, 1H), 7.78-7.93 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.43-7.61 (m, 4H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.22-7.32 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), and 3.72 ppm (s, 3H).

步骤 4

{[6-(3-苯甲酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙酸

向 0°C 下、搅拌着的 {[6-(3-苯甲酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙酸甲酯 (0.128 g, 0.293 mmol) 在 THF:MeOH (3:2, 10 mL) 中的溶液中滴加 1 N KOH (0.879 mL, 0.879 mmol)。把反应物在这个温度下搅拌 0.25 小时，然后温热至室温反应 1 小时。浓缩后，用 H₂O 稀释残余物，并用 2 N HCl 把这个混合物酸化至 pH 1。在室温下搅拌 3 小时后，过滤固体并用过量的 H₂O 和己烷洗涤。这时，在高真空下干燥化合物，得到黄色固体状的产物 (0.116 g), mp 178-181°C。质谱 (-APCI, [M-H]⁻) *m/z* 421。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.05-14.15 (br s, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 3H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 2H), and 4.77 ppm (s, 2H).

对 C₂₇H₁₈O₅ · 0.5 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 75.17; H, 4.44; N, 0.00。

实测值: C, 75.03; H, 4.34; N, 0.14。

实施例 27

{2-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}(苯基)甲酮

步骤 1

6-(3-苯甲酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-溴-2-羟基-萘

向 0°C 下、搅拌着的 6-(3-苯甲酰基-1-苯并呋喃-2-基)-2-羟基-萘 (0.300 g, 0.823 mmol) 在 HOAc (8 mL) 中的溶液中加入 KOAc (0.097 g, 0.988 mmol)。把反应混合物搅拌 10 分钟, 然后于 ~10 分钟内滴加 Br₂ (0.047 mL, 0.906 mmol) 在 HOAc (2 mL) 中的溶液。使反应混合物温热至室温并搅拌 2 小时。然后用 H₂O (10 mL) 稀释反应混合物。滤出固体并用过量的水和己烷洗涤。然后把这个固体从 EtOAc:己烷中重结晶, 得到固体状的产物 (0.207 g, 56%)。质谱(+ESI, [M+H]⁺) m/z 443/445。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.87

(s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.74-7.87 (m, 3H), 7.71 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.44-7.59 (m, 3H), and 7.27-7.40 ppm (m, 5H).

步骤 2

{[6-(3-苯甲酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-溴-2-萘基]氧基}乙腈

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 使用溴乙腈, 从 6-(3-苯甲酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-溴-2-羟基-萘制备固体状的标题化合物 (0.174 g, 77%)。质谱(+ESI, [M+H]⁺) m/z 482/484。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.33 (s, 1H), 8.12 (d,

1H, *J* = 8.8 Hz), 8.06 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.77-7.87 (m, 4H), 7.65 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 3H), and 5.47 ppm (s, 2H).

步骤 3

{2-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-2-萘基]-1-苯并呋喃-3-基}(苯基)甲酮

向室温下、搅拌着的 {[6-(3-苯甲酰基-1-苯并呋喃-2-基)-1-溴-2-萘基]氧基}乙腈 (0.174 g, 0.361 mmol) 在 DMF (10 mL) 中的溶液中先后加

入 NaN_3 (0.117 g, 1.81 mmol) 和 NH_4Cl (0.097 g, 1.81 mmol)。把反应物加热至 100°C 反应 2 小时。之后, 将其浓缩并用 2 N HCl (~5 mL) 稀释。将这个混合物在室温下搅拌 1 小时。过滤固体并用过量的水和己烷洗涤, 然后在高真空下干燥, 得到浅棕色固体状的产物 (0.190 g, 99%), $\text{mp} > 183^\circ\text{C}$ (分解)。质谱(+APCI, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$) m/z 542。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14.75-17.75 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.78-7.83 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H, $J = 1.7, 8.8$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 2H), and 5.71 ppm (s, 2H)。

对 $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_3 \cdot 1.0 \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

理论值: C, 59.68; H, 3.52; N, 10.31。

实测值: C, 59.72; H, 3.23; N, 10.51。

实施例 28

2-[[1-溴-6-(3-溴-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸

步骤 1

6-(3-溴-1-苯并咪唑-2-基)-1-溴-2-羟基-萘

按照在实施例 27 的步骤 1 中描述的方法, 使用 2.2 当量的溴, 从 6-(1-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-萘制备固体状的标题化合物 (1.16 g, 36%)。质谱(+ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 419。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.40-7.53 (m, 2H), and 7.38 ppm (d, 1H, $J = 9.2$ Hz)。

步骤 2

2-[[1-溴-6-(3-溴-1-苯并咪唑-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸甲酯

向 0°C 下、搅拌着的 3-苯基乳酸甲酯 (0.195 g, 1.08 mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液中加入 6-(3-溴基-1-苯并咪唑-2-基)-1-溴-2-羟基-萘 (0.300 g, 0.718 mmol)。向这个混合物中先后滴加 PPh_3 (0.283 g, 1.08 mmol) 和 DEAD (0.170 mL, 1.08 mmol)。把反应混合物在这个温度下

搅拌 0.5 小时，然后在室温下搅拌 2 小时。用 EtOAc (200 mL) 稀释反应混合物。用 1 N HCl (20 mL)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤有机层，然后干燥 (MgSO₄)。浓缩后，经 Biotage Flash 40 装置纯化残余物 (5-15% EtOAc:石油醚梯度溶液)，得到固体状的产物 (0.331 g)。质谱 (+ESI, [M+Na]⁺) *m/z* 603。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆):

δ 8.67 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 8.26 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 8.12 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.74 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.62 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.20-7.53 (m, 8H), 5.52 (dd, 1H, *J* = 6.2, 9.3 Hz), 3.67 (s, 3H), and 3.27-3.43 ppm (m, 2H)。

步骤 3

2-[[1-溴-6-(3-溴-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸

按照在实施例 26 的步骤 4 中描述的方法，从 2-[[1-溴-6-(3-溴-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸甲酯制备白色固体状的标题化合物 (0.224 g, 72%)，mp 206-209°C。质谱 (-APCI, [M-H]⁻) *m/z* 563。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.65-

13.85 (br s, 1H), 8.64 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 8.34 (dd, 1H, *J* = 1.7, 9.0 Hz), 8.23 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 8.11 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.73 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.60 (dd, 1H, *J* = 1.0, 7.6 Hz), 7.39-7.50 (m, 4H), 7.37 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 5.36 (dd, 1H, *J* = 4.1, 7.8 Hz), and 3.24-3.40 ppm (m, 2H)。

对 C₂₇H₁₈Br₂O₄ · 0.25 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 56.82; H, 3.27; N, 0.00。

实测值: C, 56.62; H, 3.04; N, 0.02。

实施例 29

{[1-苯基-6-(3-苯基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙酸

步骤 1

6-(3-苯基-1-苯并呋喃-2-基)-1-苯基-2-羟基-萘

按照在实施例 1 的步骤 1 中描述的方法，使用 2.4 当量的苯基硼酸，从 6-(3-溴-1-苯并呋喃-2-基)-1-溴-2-羟基-萘制备固体状的标题化

合物(0.376 g, 44%)。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 413。

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.73 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.45-7.54 (m, 8H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 4H), and 7.24 ppm (d, 1H, *J* = 9.1 Hz).

步骤 2

{[1-苯基-6-(3-苯基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙酸甲酯

按照在实施例 26 的步骤 3 中描述的方法, 从 6-(3-苯基-1-苯并呋喃-2-基)-1-苯基-2-羟基-萘制备固体状的标题化合物(0.124 g)。质谱(+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 485。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.26 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.23-7.63 (m, 16H), 4.92 (s, 2H), and 3.67 ppm (s, 3H).

步骤 3

{[1-苯基-6-(3-苯基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙酸

按照在实施例 26 的步骤 4 中描述的方法, 从{[1-苯基-6-(3-苯基-1-苯并呋喃-2-基)-2-萘基]氧基}乙酸甲酯制备白色固体状的标题化合物(0.117 g, 99%), mp 202-203 °C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 471。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.55-13.55 (br s, 1H), 8.23 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.71 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.24-7.53 (m, 16H), and 4.77 ppm (s, 2H).

对 C₃₂H₂₂O₄ · 1.0 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 78.67; H, 4.95; N, 0.00。

实测值: C, 78.84; H, 4.39; N, 0.14。

实施例 30

1-{2-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基]-5-氯-苯并咪唑-3-基}-戊-1-酮

步骤 1

4-(6-甲氧基-2-萘基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇

将 6-甲氧基-2-溴萘(14.23 g, 60.0 mmol)、碘化亚铜(I)(0.17 g, 0.90 mmol)、二氯·双(三苯基膦)合钨(II)(0.63 g, 0.90 mmol)和 2-甲基-3-丁炔-2-醇(8.7 mL, 90 mmol)在二乙胺(100 mL)中的混合物在回流下加热 16 小时, 冷却至室温并蒸发溶剂。经快速层析法纯化残余物, 使用 15-25%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂。在 80°C 下干燥 20 分钟, 得到浅橙色固体状的 4-(6-甲氧基-2-萘基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇(14.4 g), mp: 118-119°C。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.95 (s, 1H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.4 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz and 1.5 Hz), 7.35 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.2 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz and 1.5 Hz), 5.5 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), and 1.5 ppm (s, 6H).

步骤 2

2-乙炔-6-甲氧基萘

在配备有迪安-斯达克榻分水器的烧瓶中, 将 4-(6-甲氧基-2-萘基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇(16.9 g, 69.7 mmol)、粉末状氢氧化钠(3.7 g, 93 mmol)在甲苯(350 mL)中的混合物回流 16 小时。使混合物冷却至室温并蒸发溶剂。经快速层析法纯化残余物, 使用 2.5-3%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂。在 68°C 下干燥 20 分钟, 得到浅黄色固体状的 2-乙炔-6-甲氧基萘(10.1 g, 80%), mp: 111-112°C。质谱(+EI, M+) m/z 182。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.00 (s, 1H), 7.8-7.85 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz and 1.6 Hz), 7.35 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.2 (dd, 1H, $J=8.9$ Hz and 2.6 Hz), 4.2 (s, 1H), and 3.9 ppm (s, 3H).

对 $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$ 的元素分析:

理论值: C, 85.69; H, 5.53; N, 0.00。

实测值: C, 85.50; H, 5.52; N, 0.07。

步骤 3

5-氯-2-(6-甲氧基-萘-2-基)-1-苯并呋喃

在氮气气氛下, 将 2-乙炔-6-甲氧基萘(1.82 g, 10 mmol)、2-溴-4-氯苯酚(2.01 g, 10 mmol)、碘化亚铜(I)(0.1 g, 0.52 mmol)、四(三苯基膦)合钯(0.58 g, 0.5 mmol)在三乙胺(10 mL)和二乙胺(10 mL)中的混合物在回流下加热 1 小时, 然后冷却至室温。经过滤收集固体, 用乙醚洗涤并干燥, 得到固体状的标题化合物(2.0 g)。

¹HNMR

(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.4 (s, 1H), 8.0-7.9 (m, 3H), 7.75 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.69 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H, *J* = 9.2, 1.8 Hz), and 3.9 ppm (s, 3H).

步骤 4

1-[5-氯-2-(6-甲氧基-萘-2-基)-苯并呋喃-3-基]-戊-1-酮

按照在实施例 1 的步骤 2 中描述的方法, 在氯化锡(IV)的氯仿溶液存在下, 通过用戊酰氯(2.3 mL, 16 mmol)酰化 5-氯-2-(6-甲氧基-萘-2-基)-1-苯并呋喃(6.6 g, 21.37 mmol), 制备标题化合物。经硅胶快速层析法纯化, 使用 2.5%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相, 得到白色固体状的标题化合物(5.6 g), mp 119-120 °C。质谱(+ESI, [M+NH₄]⁺) *m/z* 410。

¹HNMR (400

MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.36 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 8.02 (dd, 2H, *J* = 7.0, 2.2 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.7 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.3 Hz), 3.92 (s, 3H), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.51 (m, 2H), 1.1 (m, 2H), and 0.68 ppm (t, 3H, *J* = 7.3 Hz).

对 C₂₄H₂₁ClO₃ 的元素分析:

理论值: C, 73.37; H, 5.39; N, 0.00。

实测值: C, 73.34; H, 5.27; N, 0.03。

步骤 5

1-[5-氯-2-(6-羟基-萘-2-基)-苯并呋喃-3-基]-戊-1-酮

按照在实施例 1 的步骤 3 中描述的方法, 从 1-[5-氯-2-(6-甲氧基-萘-2-基)-苯并呋喃-3-基]-戊-1-酮(5.6 g, 14.25 mmol)和三溴化硼(1 M 溶液, 45 mL, 45 mmol)在二氯甲烷(200 mL)中的混合物制备 1-[5-氯-2-(6-羟基-萘-2-基)-苯并呋喃-3-基]-戊-1-酮。处理后, 将固体残余物与甲醇一起搅拌并过滤, 得到固体状的标题化合物(3.2 g), 将样品溶于氯仿中并通过硅藻土垫过滤。蒸发溶剂并把残余物从甲醇中结晶, 得到白色晶体, mp 156-157°C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 379。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ10.15 (br s, 1H), 8.29 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 8.01 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.2 Hz), 7.22 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.18 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), and 0.68 ppm (t, 3H, *J* = 7.3 Hz).

对 C₂₃H₁₉ClO₃ 的元素分析:

理论值: C, 72.92; H, 5.05; N, 0.00。

实测值: C, 72.73; H, 4.99; N, 0.08。

步骤 6

1-[2-(5-溴-6-羟基-萘-2-基)-5-氯-苯并呋喃-3-基]-戊-1-酮

按照在实施例 1 的步骤 4 中描述的方法, 使用溴(0.45 mL, 8.8 mmol, 10 mL 乙酸中的溶液)和乙酸钾(1 g, 11.6 mmol)在冰乙酸(80 mL)中的混合物将 1-[5-氯-2-(6-羟基-萘-2-基)-苯并呋喃-3-基]-戊-1-酮(3.0 g, 7.7 mmol)溴化。从甲醇中结晶, 得到灰白色固体状的标题化合物(2.8 g), mp 189-191°C。质谱(-APCI, [M-H]⁻) *m/z* 455, 457, 459。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.0

(br s, 1H), 8.40 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.93 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.9$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.71 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 2H), and 0.69 ppm (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

对 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrClO}_3$ 的元素分析:

理论值: C, 60.35; H, 3.96; N, 0.00。

实测值: C, 60.17; H, 3.7; N, 0.02。

步骤 7

[1-溴-6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 1-[2-(5-溴-6-羟基-萘-2-基)-5-氯-苯并呋喃-3-基]-戊-1-酮(0.458 g, 1.0 mmol)、碳酸铯(0.5 g, 1.53 mmol)和溴乙腈(0.1 mL, 1.45 mmol)在丙酮(20 mL)中的混合物制备[1-溴-6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈。从乙醚中得到灰白色固体状的标题化合物(0.430 g), mp 104-106 °C。质谱(+ESI, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$) m/z 513。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 (d, 1H, $J = 1.5$

Hz), 8.28 (dd, 2H, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.50 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 5.48 (s, 2H), 2.73 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H), and 0.70 ppm (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

对 $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{BrClNO}_3 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

理论值: C, 59.37; H, 3.99; N, 2.78。

实测值: C, 59.30; H, 3.72; N, 2.84。

步骤 8

1-{2-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基]-5-氯-苯并呋喃-3-基}-戊-1-酮

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法, 从[1-溴-6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈(0.4 g, 0.8 mmol)、叠氮化钠

(0.325 g, 5 mmol)和氯化铵(0.268 g, 5 mmol)在 DMF (20 mL)中的混合物制备标题化合物。经在酸处理的硅胶快速层析法纯化化合物, 使用 50%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相。得到灰白色固体状的标题化合物(0.32 g), mp 133-135 °C。质谱(-ESI, [M-H]⁻) *m/z* 537。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):

δ 8.51 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.2 Hz), 5.78 (s, 2H), 2.73 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H), and 0.70 ppm (t, 3H, *J* = 7.3 Hz).

对 C₂₅H₂₀BrClN₄O₃ 的元素分析:

理论值: C, 55.63; H, 3.73; N, 10.38。

实测值: C, 55.54; H, 3.59; N, 10.24。

实施例 31

[1-溴-6-(5-氯-3-戊酰基-苯并咪唑-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸

步骤 1

[1-溴-6-(5-氯-3-戊酰基-苯并咪唑-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸乙酯

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 1-[2-(5-溴-6-羟基-萘-2-基)-5-氯-苯并咪唑-3-基]-戊-1-酮(0.458 g, 1.0 mmol)、碳酸铯(0.396 g, 1.22 mmol)和溴乙酸乙酯(0.13 mL, 1.2 mmol)在丙酮(10 mL)中的混合物制备[1-溴-6-(5-氯-3-戊酰基-苯并咪唑-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸乙酯。蒸发溶剂并用乙酸乙酯/己烷处理残余物, 得到灰白色固体状的标题化合物(0.320 g), mp 88-91 °C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 543, 545。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.49 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 8.25 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 8.15 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 8.03 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.00 (dd, 1H, *J* = 9.8, 2.0 Hz), 7.79 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.54 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.49 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.2 Hz), 5.14 (s, 2H), 4.18 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 2.72 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.17-1.07 (m, 2H), and 0.69 ppm (t, 3H, *J* = 7.3 Hz).

对 C₂₇H₂₄BrClO₅ · 0.5 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 58.66; H, 4.56; N, 0.00。

实测值: C, 58.65; H, 4.21; N, 0.03。

步骤 2

[1-溴-6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法,用氢氧化钾(0.300 g, 5.36 mmol)在 THF (10 mL)和水(10 mL)中的溶液将[1-溴-6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸乙酯(0.25 g, 0.46 mmol)水解。从乙酸乙酯中结晶,得到灰白色固体状的标题化合物(0.21 g), mp 130-132 °C。质谱(-APCI, [M-H]⁻) *m/z* 513, 515, 517。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.25 (br s, 1H), 8.48 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.25 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 8.14 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 8.04 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.99 (dd, 1H, *J* = 9.0, 1.8 Hz), 7.79 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.52-7.48 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.72 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.56-1.48 (m, 2H), 13H, 1.17-1.07 (m, 2H), and 0.70 ppm (t, 3H, *J* = 7.4 Hz).

对 C₂₅H₂₀BrClO₅ 的元素分析:

理论值: C, 58.22; H, 3.91; N, 0.00。

实测值: C, 58.24; H, 3.73; N, 0.03。

实施例 32

1-[5-氯-2-[6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基]-苯并呋喃-3-基]-戊-1-酮

步骤 1

[6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法,从 1-[5-氯-2-(6-羟基-萘-2-基)-苯并呋喃-3-基]-戊-1-酮(0.379 g, 1.0 mmol)、碳酸铯(0.5 g, 1.53 mmol)和溴乙腈(0.1 mL, 1.45 mmol)在丙酮(20 mL)中的混合物制备[6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈。得到白色固体状的标题化合物(0.36 g), mp 98-100 °C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 418。

¹HNMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆): δ 8.42 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.7 Hz), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.63 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 5.35 (s, 2H), 2.70 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H), and 0.68 ppm (t, 3H, *J* = 7.3 Hz).

对 C₂₅H₂₀ClNO₃ 的元素分析:

理论值: C, 71.85; H, 4.82; N, 3.35。

实测值: C, 71.86; H, 4.54; N, 3.25。

步骤 2

1-{5-氯-2-[6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基]-苯并呋喃-3-基}-戊-1-酮

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法, 从[6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈(0.31 g, 0.74 mmol)、叠氮化钠(0.325 g, 5 mmol)和氯化铵(0.268 g, 5 mmol)在 DMF (20 mL)中的混合物制备标题化合物。在甲醇中研磨, 得到黄色固体状的标题化合物(0.26 g), mp 178-180 °C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 461。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.4 (s, 1H), 8.07-7.99 (m, 3H),

7.85 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.7 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.64 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.48 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.2 Hz), 7.38 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 5.66 (s, 2H), 2.70 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H), and 0.69 ppm (t, 3H, *J* = 7.5 Hz).

对 C₂₅H₂₁ClN₄O₃ · 0.5 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 64.52; H, 4.66; N, 12.04。

实测值: C, 64.40; H, 4.42; N, 12.07。

实施例 33

[6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸

步骤 1

[6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈乙酯

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 1-[5-氯-2-(6-羟基-萘-2-基)-苯并呋喃-3-基]-戊-1-酮(0.379 g, 1.0 mmol)、碳酸铯

(0.396 g, 1.22 mmol)和溴乙酸乙酯(0.13 mL, 1.2 mmol)在丙酮(10 mL)中的混合物制备[6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸乙酯。蒸发溶剂并用乙醚/己烷处理残余物, 得到灰白色固体状的标题化合物(0.310 g), mp 80-83 °C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 465、467。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.38 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.82 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.8 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.48 (dd, 1H, *J* = 8.8, 1.7 Hz), 7.42 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.33 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 4.96 (s, 2H), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.15-1.05 (m, 2H), and 0.68 ppm (t, 3H, *J* = 7.4 Hz).

对 C₂₇H₂₅ClO₅ · 0.25 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 69.08; H, 5.47; N, 0.00。

实测值: C, 69.01; H, 5.17; N, 0.03。

步骤 2

[6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法, 用氢氧化钾(0.300 g, 5.36 mmol)在 THF (20 mL)和水(10 mL)中的溶液将[6-(5-氯-3-戊酰基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸乙酯(0.26 g, 0. mmol)水解。从乙酸乙酯中结晶, 得到灰白色固体状的标题化合物(0.22 g), mp 158-160 °C。

质谱(-APCI, [M-H]⁻) *m/z* 435, 437。

¹HNMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.14 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.81 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.7 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.48 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.2 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.32 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 4.85 (s, 2H), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H), and 0.69 ppm (t, 3H, *J* = 7.4 Hz).

对 C₂₅H₂₁ClO₅ · 0.4 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 67.61; H, 4.95; N, 0.00。

实测值: C, 67.51; H, 4.66; N, 0.05。

实施例 34

5-[6-(3-戊基-苯并咪唑-2-基)-萘-2-基氧基甲基]-1H-四唑

步骤 1

1-[2-(6-甲氧基-萘-2-基)-苯并咪唑-3-基]-戊-1-醇

将硼氢化钠(7.56 g, 200 mmol)分批加入到搅拌的 1-[2-(6-甲氧基-2-萘基)-1-苯并咪唑-3-基]-1-戊酮(17.9 g, 50 mmol)在乙醇(600 mL)中的混合物中。把混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后过滤。将固体溶于二氯甲烷和 2 N 盐酸溶液中。用水洗涤有机相, 经无水硫酸镁干燥并蒸发溶剂, 得到标题化合物(16.6 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.2 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.9-7.82 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.38 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 5.46 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 5.15-5.07 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.44-1.21 (m, 3H), and 0.69 ppm (t, 3H, $J = 7.4$ Hz).

步骤 2

2-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-戊基-苯并咪唑

将 1-[2-(6-甲氧基-萘-2-基)-苯并咪唑-3-基]-戊-1-醇(15.5 g, 43 mmol)和三乙基硅烷(10 g, 86 mmol)在二氯甲烷(300 mL)中的溶液在冰浴中冷却。逐渐加入三氟乙酸(50 mL)。把混合物在冷却的同时搅拌 2 小时, 然后使之温热至室温。蒸发溶剂。将残余物溶于乙醚中并先后用碳酸氢钠溶液和水洗涤。蒸发溶剂并经硅胶快速层析法纯化残余物, 使用 4%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相。得到为澄明的油状物(8.9 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.22 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.64 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.38-7.20 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.96 (t, 1H, $J = 9.9$ Hz), 1.70 (p, 1H, $J = 7.0$ Hz), 1.42-1.26 (m, 4H), and 0.82 ppm (t, 3H, $J = 7.4$ Hz).

步骤 3

6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-醇

按照在实施例 1 的步骤 3 中描述的方法, 从 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-戊基-苯并呋喃(8.0 g, 23.3 mmol)和三溴化硼(70 mL, 1 M 在二氯甲烷中的溶液, 70 mmol)制备标题化合物。经 Biotage 装置层析法纯化, 使用 4%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相, 得到固体状的标题化合物(5.0 g), mp 100-102°C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 331。

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆):

δ 9.94 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.9 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.71 (p, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.42-1.25 (m, 4H), and 0.83 ppm (t, 3H, *J* = 6.9 Hz).

对 C₂₃H₂₂O₂ · 0.2 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 82.70; H, 6.76; N, 0.00。

实测值: C, 82.82; H, 6.73; N, 0.09。

步骤 4

[6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-醇(0.33 g, 1.0 mmol)、碳酸铯(0.75 g, 2.3 mmol)和溴乙腈(0.1 mL, 1.3 mmol)在丙酮(20 mL)中的混合物制备[6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈。用热的己烷萃取残余物并蒸发溶剂, 得到标题化合物(0.23 g)。

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, *J* =

9.0 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.92 (dd, 1H, *J* = 8.8, 1.5 Hz), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 2.98 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.72 (p, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.42-1.28 (m, 4H), and 0.83 ppm (t, 3H, *J* = 7.1 Hz).

步骤 5

5-[6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基甲基]-1H-四唑

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法, 从[6-(3-戊基-苯并呋喃

-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈(0.2 g, 0.54 mmol)、叠氮化钠(0.35 g, 5.4 mmol)和氯化铵(0.29 g, 5.4 mmol)在 DMF (12 mL)中的混合物制备标题化合物。得到白色固体状的标题化合物(0.085 g), mp 178-180°C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 413。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.27 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 5.63 (s, 2H), 2.96 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 1.72 (p, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.41-1.29 (m, 4H), and 0.83 ppm (t, 3H, *J* = 7.1 Hz).

对 C₂₅H₂₄N₄O₂ · 0.75 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 70.49; H, 6.03; N, 13.15。

实测值: C, 70.18; H, 5.68; N, 13.3。

实施例 35

[6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸

步骤 1

[6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸乙酯

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-醇(0.33 g, 1 mmol)、碳酸铯(0.75 g, 2.3 mmol)、溴乙酸乙酯(0.16 mL, 1.4 mmol)在丙酮(20 mL)中的混合物制备标题化合物。从己烷中结晶, 得到白色固体状的标题化合物(0.39 g), mp 84-86°C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 417。

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.94-7.84 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.35-7.25 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 2.98 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.72 (p, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.43-1.28 (m, 4H), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), and 0.83 ppm (t, 3H, *J* = 7.1 Hz).

对 C₂₇H₂₈O₄ · 0.5 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 76.21; H, 6.87; N, 0.00。

实测值: C, 76.48; H, 6.69; N, 0.12。

步骤 2

[6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法, 用氢氧化钾(0.50 g, 8.9 mmol)在 THF (20 mL)和水(10 mL)中的溶液将[6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸乙酯(0.34 g, 0.82 mmol)水解。得到灰白色固体状的标题化合物(0.28 g), mp 163-165 °C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 389。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.15 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.85 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.7 Hz), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.59 (d, 1H; *J* = 7.8 Hz), 7.35-7.25 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 2.98 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.72 (p, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.42-1.27 (m, 4H), and 0.83 ppm (t, 3H, *J* = 7.1 Hz).

对 C₂₅H₂₄O₄ · 0.4 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 75.89; H, 6.32; N, 0.00。

实测值: C, 75.9; H, 6.07; N, 0.17。

实施例 36

[1-溴-6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸

步骤 1

1-溴-6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-酚

按照在实施例 1 的步骤 4 中描述的方法, 用溴(0.6 mL, 11.8 mmol)和乙酸钾(1.0 g, 10.2 mmol)在冰乙酸(40 mL)中的混合物将 6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-酚(3.3 g, 10.0 mmol)溴化。经 Biotage 装置的层析法纯化, 使用 5%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相, 得到灰白色固体状的标题化合物(3.6 g), mp 75-77 °C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 409。

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.76 (br s, 1H), 8.25 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 8.14 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 2.98 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.71 (p, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.42-1.27 (m, 4H), and 0.87-0.80 ppm (tm 3H).

对 $C_{23}H_{21}BrO_2 \cdot 0.7 H_2O$ 的元素分析:

理论值: C, 65.47; H, 5.35; N, 0.00。

实测值: C, 65.17; H, 4.92; N, 0.08。

步骤 2

[1-溴-6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸乙酯

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 1-溴-6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-酚(1.5 g, 3.66 mmol)、碳酸铯(2.4 g, 7.34 mmol)、溴乙酸乙酯(0.48 mL, 4.3 mmol)在丙酮(35 mL)中的混合物制备标题化合物。得到灰白色固体状的标题化合物(1.6 g), mp 93-95°C。质谱(+APCI, $[M+H]^+$) m/z 495。

1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6): δ 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.69 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 7.37-7.26 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.18 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.01 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 4H), 1.22 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), and 0.85-0.79 ppm (m, 3H)。

对 $C_{27}H_{27}BrO_4 \cdot 1.0 H_2O$ 的元素分析:

理论值: C, 63.16; H, 5.69; N, 0.00。

实测值: C, 62.90; H, 5.19; N, 0.15。

步骤 3

[1-溴-6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸

按照在实施例 6 的步骤 4 中描述的方法, 用氢氧化钾(0.70 g, 12.5 mmol)在 THF (30 mL)和水(10 mL)中的溶液将[1-溴-6-(3-戊基-苯并呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙酸乙酯(1.25 g, 2.53 mmol)水解。从乙酸乙酯/己烷中结晶, 得到灰白色固体状的标题化合物(0.90 g), mp 159-161°C。质谱(+APCI, $[M+H]^+$) m/z 467。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.2 (br s, 1H), 8.32 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.22 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.10 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.03 (dd, 1H, $J = 9.0, 1.5$ Hz), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.61 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.00 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 4H), and 0.84-0.79 ppm (m, 3H).

对 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BrO}_2 \cdot 1.0 \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

理论值: C, 61.86; H, 5.19; N, 0.00。

实测值: C, 61.87; H, 4.70; N, 0.04。

实施例 37

5-[1-溴-6-(3-戊基-苯并咪唑-2-基)-萘-2-基氧基甲基]-1H-四唑

步骤 1

[1-溴-6-(3-戊基-苯并咪唑-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈

按照在实施例 1 的步骤 5, 方法 B 中描述的方法, 从 1-溴-6-(3-戊基-苯并咪唑-2-基)-萘-2-酚(1.5 g, 3.66 mmol)、碳酸铯(2.4 g, 7.34 mmol)和溴乙腈(0.3 mL, 4.3 mmol)在丙酮(35 mL)中的混合物制备[1-溴-6-(3-戊基-苯并咪唑-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈。从甲醇中结晶, 得到固体状的标题化合物(1.4 g), mp 111-113 °C。质谱(+APCI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 448。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.40 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 8.28-8.23 (m, 2H), 8.09 (dd, 1H, $J = 8.9, 1.6$ Hz), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.39-7.27 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.02 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.72 (p, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.42-1.28 (m, 4H), and 0.85-0.80 ppm (m, 3H)。

对 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

理论值: C, 59.47; H, 4.89; N, 11.09。

实测值: C, 59.51; H, 4.60; N, 11.09。

步骤 2

5-[6-(3-戊基-苯并咪唑-2-基)-萘-2-基氧基甲基]-1H-四唑

按照在实施例 1 的步骤 6 中描述的方法, 从[1-溴-6-(3-戊基-苯并

呋喃-2-基)-萘-2-基氧基]-乙腈(1.23 g, 2.75 mmol)、叠氮化钠(1.8 g, 27.5 mmol)和氯化铵(1.45 g, 27.5 mmol)在 DMF (30 mL)中的混合物制备标题化合物。从甲醇中结晶, 得到灰白色固体状的标题化合物(0.75 g), mp 192-194 °C。质谱(+APCI, [M+H]⁺) *m/z* 491。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.36 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.23-8.17 (m, 2H), 8.05 (dd, 1H, *J* = 9.0, 1.7 Hz), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.61 (m, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.37-7.27 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.00 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 1.74-1.767 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 4H), and 0.84-0.80 ppm (m, 3H).

对 C₂₅H₂₄N₄O₂ · 0.75 H₂O 的元素分析:

理论值: C, 59.47; H, 4.89; N, 11.09。

实测值: C, 59.51; H, 4.6; N, 11.09。