

(07C 233/83; (07D 307/84, (07D 307/85
(07D 307/108; (07D 263/34; (07D 257/64
(07D 207/42; (07D 231/14; (07D 413/12

公告本

申請日期	9. 6. 10
案號	91112528
類別	

ABIK 31/341; A6IK 31/343

ABIK 31/422; A6IK 31/41

ABIK 31/604; A6IK 31/615

591020

(以上各欄由本局填註)

ABIP 2/62

發明專利說明書

一、發明名稱	中文	作為血纖維蛋白溶酶原活化子抑制劑型-1(PAI-1)之抑制劑之6-(芳基-醯胺基或芳基-醯胺基甲基)-萘-2-基氧基-酸衍生物
	英文	6-(ARYL-AMIDO OR ARYL-AMIDOMETHYL)-NAPHTHALEN-2-YLOXY-ACIDIC DERIVATIVES AS INHIBITORS OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR TYPE-1(PAI-1)
二、發明人	姓名	1. 湯馬斯約瑟夫康蒙斯(COMMONS, Thomas Joseph) 2. 蘇珊克里斯曼柯羅斯(CROCE, Susan Christman) 3. 理查培齊伍德渥斯(WOODWORTH, Richard Page) 4. 尤金約翰柴布斯基(TRYBULSKI, Eugene John) 5. 艾爾大哈珊瑪穆德(ELOKDAH, Hassan Mahmoud) 6. 克蘭達大衛利若伊(CRANDALL, David LeRoy)
	國籍	1. ~ 6. 美國
	住、居所	1. 美國賓州 19087 韋恩鼓手巷 397 號 2. 美國新澤西州 08530 藍柏城拉利坦普萬 10 號 3. 美國賓州 19403 鷹城鷹溪道 106 號公寓 Q-49 室 4. 美國新澤西州 08550 普林斯頓匯區李巷 5 號 5. 美國賓州 19067 亞德利麥立克路 1487 號 6. 美國賓州 18901 道爾鎮日落景道 181 號
三、申請人	姓名 (名稱)	惠氏公司(Wyeth)
	國籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州 07940-0874 曼迪森 5 吉拉德農場
	代表人 姓名	依岡 E. 貝格(Egon E. Berg)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

本案已向：

美 國（地區） 申請專利，申請日期： 案號 ，☒有 ☐無主張優先權

2001.06.20	60/299,652
2001.07.30	60/308,656

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

五、發明說明（1）

本發明係關於作為血纖維蛋白溶酶原活化子抑制劑-1（PAI-1）之抑制劑之6-（芳基-醯胺基或芳基-醯胺基甲基）-萘-2-基氧基-酸衍生物組成物及用途，及用於治療由分解纖維蛋白失調（例如深靜脈栓塞及冠狀動脈心臟病及肺纖維化）所產生之症狀的治療組成物。

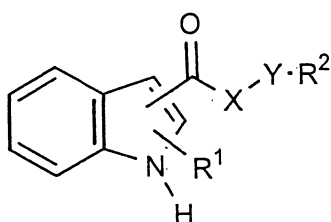
發明背景

血纖維蛋白溶酶原活化子抑制劑-1（PAI-1）係為主要血纖維蛋白溶酶原-胞漿素系統之調控成分，PAI-1為組織型血纖維蛋白溶酶原活化子（t-PA）及尿激酶型血纖維蛋白溶酶原活化子（u-PA）兩者之基本生理抑制劑。經由動物實驗（Krishnamurti, Blood, 69, 798（1987）；Reilly, Arteriosclerosis and Thrombosis, 11, 1276（1991）；Carmeliet, Journal of Clinical Investigation, 92, 2756（1993））及臨床研究（Rocha, Fibrinolysis, 8, 294, 1994；Aznar, Haemostasis 24, 243（1994））已說明升高之PAI-1血漿程度與栓塞發生之相關性。PAI-1活性之抗體中和導致促進內源性血栓溶解及再灌注（Biemond, Circulation, 91, 1175（1995）；Levi, Circulation, 85, 305,（1992））。升高之PAI-1程度亦涉及女性疾病，例如多囊泡卵巢徵候群（Nordt, Journal of clinical Endocrinology and Metabolism, 85, 4, 1563,（2000））及動情激素不足所引起之骨質喪失（Daci, Journal of Bone and

五、發明說明（2）

Mineral Research, 15, 8, 1510 (2000))。因此，抑制 PAI-1 之藥劑可被運用於治療源自於分解纖維蛋白失調（例如深靜脈栓塞、冠狀動脈心臟病、肺纖維化、多囊泡卵巢徵候群等）所產生之症狀。

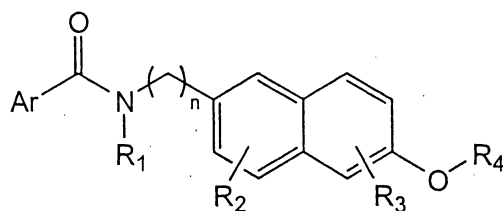
美國專利 5530019 號描述以下通式之化合物：



其中 R^1 為選擇性經保護之羧基低烷基， R^2 為 H、選擇性經取代之芳基或羧基；X 為鍵、-O-、-NH-或環伸烷基，且 Y 為可被氧原子、伸烯基或亞烯基阻斷之伸烷基，該化合物備描述可用於睪固酮 5α -還原酶抑制劑，以用於治療例如前列腺病性心理異常、前列腺肥大、前列腺鹽、脫毛症、多毛症、雄性素脫毛症、粉刺及其他雄性素過多症。

發明說明

本發明包含下式之化合物：



其中：

Ar 為苯基、萘基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、吡啶

五、發明說明（3）

基、噁唑基、萸基、苯基環烷，其環烷可為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，Ar 可是可視情況經由選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、苯基- $(CH_2)_{0-6}$ -、苯基- $(CH_2)_{0-6}O$ -、 C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)-C_{3-6}$ 環烷基、鹵素、 C_{1-3} 過氟烷基及 C_{1-3} 過氟烷氧基之 1 至 3 者所取代（其中苯基可經由選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基中 1 至 3 者所取代）；

R_1 為氫、 C_{1-6} 烷基或苯基- $(CH_2)_{1-6}$ -，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

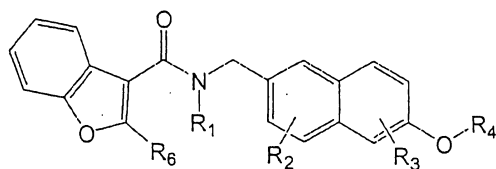
R_2 及 R_3 各為氫、 C_{1-6} 烷基、苯基- $(CH_2)_{0-3}$ -、鹵素及 C_{1-3} 過氟烷基，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_4 為 $-CHR_5CO_2H-$ 、 $-CH_2-$ 四唑或擬酸或擬態者；其中 R_5 為氫或選擇性經取代之苄基；及

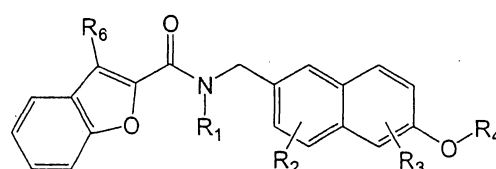
$n=0$ 或 1；

或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

本發明之第一群化合物包括式 1 或 2 者：



(1)



(2)

R_1 為氫、 C_{1-6} 烷基或苯基- $(CH_2)_{1-6}$ -，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

五、發明說明（4）

R_2 及 R_3 各為氫、 C_{1-6} 烷基、苯基- $(CH_2)_{0-3}$ -、鹵素及 C_{1-3} 過氟烷基，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

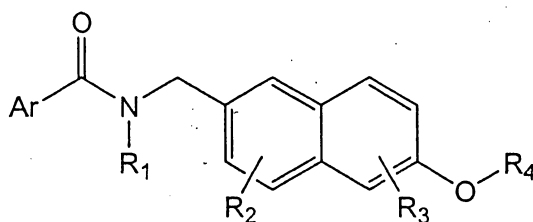
R_4 為 $-CHR_5CO_2H$ -或擬酸，例如四唑、 $-CH_2$ -四唑、 SO_3H 、 PO_3H_2 、特嚨酸等；

R_5 為氫或苄基；

R_6 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、苯基- $(CH_2)_{0-6}$ -、苯基- $(CH_2)_{0-6}O$ -、 C_{3-6} 環烷基、鹵素、 C_{1-3} 過氟烷基及 C_{1-3} 過氟烷氧基；其中這些 R_6 中之苯環可經由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基- $(CH_2)_{0-3}$ -、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基所取代；

或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

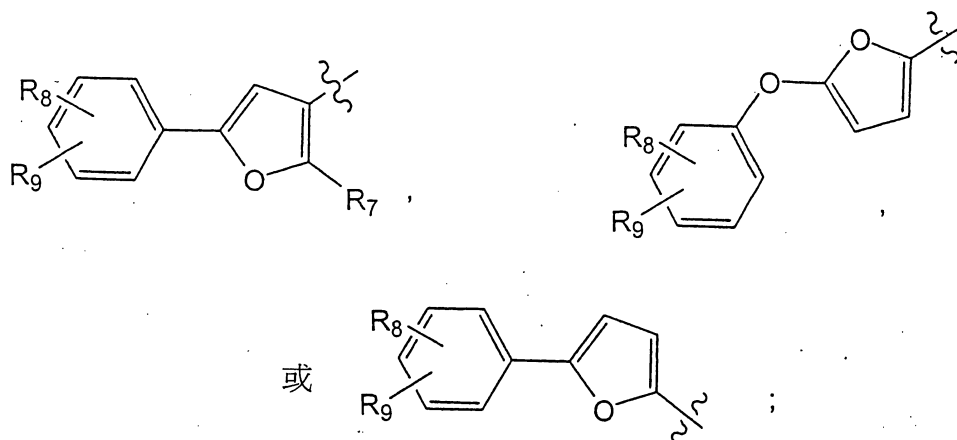
本發明之第二群化合物包括下式者：



其中：

Ar 選自下列族群之部分

五、發明說明 (5)



R_1 為氫、 C_{1-6} 烷基或苯基 $-(CH_2)_{1-6}-$ ，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_2 及 R_3 各為氫、 C_{1-6} 烷基、苯基 $-(CH_2)_{0-3}-$ 、鹵素及 C_{1-3} 過氟烷基，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_4 為 $-CHR_5CO_2H-$ 或擬酸，例如四唑、 $-CH_2-$ 四唑、 SO_3H 、 PO_3H_2 、特嚨酸等；

R_5 為氫或苄基；

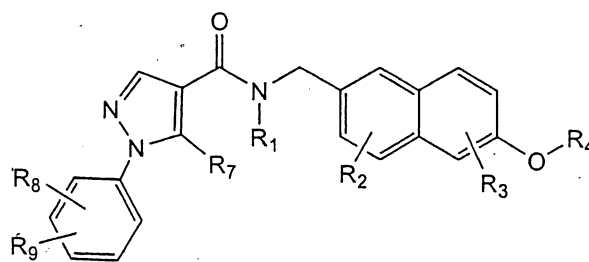
R_7 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、苯基 $-(CH_2)_{0-6}-$ 、苯基 $-(CH_2)_{0-6}O-$ 、 C_{3-6} 環烷基、鹵素、 C_{1-3} 過氟烷基及 C_{1-3} 過氟烷氧基；其中這些 R_7 中之苯環可經由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基所取代；

R_8 及 R_9 各獨立的選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基 $-(CH_2)_{0-3}-$ 、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基；

或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

本發明之第三次群化合物包括下式者：

五、發明說明 (6)



其中：

R_1 為氫、 C_{1-6} 烷基或苯基 $-(CH_2)_{1-6}-$ ，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_2 及 R_3 各為氫、 C_{1-6} 烷基、苯基 $-(CH_2)_{0-3}-$ 、鹵素及 C_{1-3} 過氟烷基，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_4 為 $-CHR_5CO_2H-$ 或擬酸，例如四唑、 $-CH_2-$ 四唑、 SO_3H 、 PO_3H_2 、特嚨酸等；

R_5 為氫或苯基；

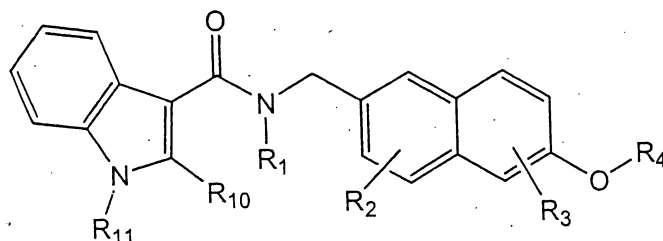
R_7 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、苯基 $-(CH_2)_{0-6}-$ 、苯基 $-(CH_2)_{0-6}O-$ 、 C_{3-6} 環烷基、鹵素、 C_{1-3} 過氟烷基及 C_{1-3} 過氟烷氧基；其中這些 R_7 中之苯環可經由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基所取代；

R_8 及 R_9 各獨立的選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基；

或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

本發明之第四次群化合物包括下式者：

五、發明說明 (7)



其中

R_1 為氫、 C_{1-6} 烷基或苯基 $-(CH_2)_{1-6}-$ ，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_2 及 R_3 各為氫、 C_{1-6} 烷基、苯基 $-(CH_2)_{0-3}-$ 、鹵素及 C_{1-3} 過氟烷基，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_4 為 $-CHR_5CO_2H-$ 或擬酸，例如四唑、 $-CH_2-$ 四唑、 SO_3H 、 PO_3H_2 、特嚨酸等；

R_5 為氫或苯基；

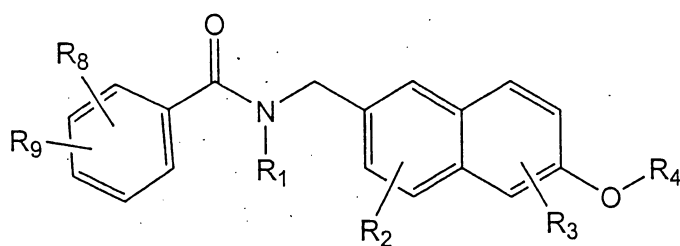
R_{10} 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、 C_{3-6} 環烷基、鹵素、 C_{1-3} 過氟烷基及 C_{1-3} 過氟烷氧基；

R_{11} 各獨立的選自 C_{1-6} 烷基、苯基 $-(CH_2)_{0-6}-$ 、 C_{3-6} 環烷基或 $-(CH_2)-C_{3-6}$ 環烷基；其中這些 R_7 中之苯環可經由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基所取代；

或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

本發明之第五次群化合物包括下式者：

五、發明說明 (8)



其中：

R₁ 為氫、C₁₋₆ 烷基或苯基 -(CH₂)₁₋₆-，其中苯基可以 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R₂ 及 R₃ 各為氫、C₁₋₆ 烷基、苯基 -(CH₂)₀₋₃-、鹵素及 C₁₋₃ 過氟烷基，其中苯基可以 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R₄ 為 -CHR₅CO₂H- 或擬酸，例如四唑、-CH₂-四唑、SO₃H、PO₃H₂、特嚨酸等；

R₅ 為氫或苯基；

R₈ 及 R₉ 各獨立的選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基；

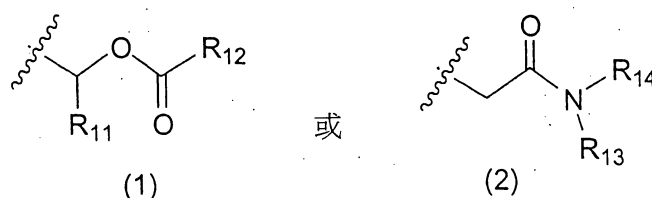
或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

在此化合物較佳鹽之型式包括但不限於鈉鹽及鉀鹽，這些化合物之其它有用之鹽類型式包括與習知技術上已知之醫藥可接受性無機或有機鹼所形成者。使用無基鹼製備之鹽型式包括治療上可接受之鹼金屬或鹼土金屬（例如鈉、鉀、鎂、鈣等）氫氧化物、碳酸鹽、或重碳酸鹽。可接受之有機鹼包括胺，例如苯基胺、單、二及三烷基胺，較佳

五、發明說明 (9)

地為具有 C_{1-6} 烷基者，更佳地為具有 C_{1-3} 烷基者，例如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、單、二及三乙醇胺。亦為有用者為含至多 6 個碳原子之伸烷基二胺，例如六亞甲基二胺；含至多 6 個碳原子之環狀飽和或未飽和鹼，包括吡咯啉、六氫吡啉、嗎啉、六氫吡啶及其 N-烷基及 N-羥烷基衍生物，例如 N-甲基-嗎啉及 N-(2-羥乙基)-六氫吡啉或吡啉。四價鹽類亦可形成，例如四烷基型式（如四甲基型式）、烷基-醇形式（如甲基-三乙醇或三甲基-單乙醇）及環狀銨鹽型式（如 N-甲基吡啶鎘鹽、N-甲基-N-(2-羥乙基)嗎啉鎘鹽、N,N-二甲基嗎啉鎘鹽、N-甲基-N-(2-羥乙基)嗎啉鎘鹽或 N,N-二甲基-六氫吡啶鎘鹽型式）。這些鹽類型式可使用式 I 酸性化合物及技術上已知程序製備。

本發明化合物之酯類型式包括 C_{1-6} 直鏈烷基酯類及 C_{3-6} 支鏈烷基酯類，包括甲基、乙基、丙基、丁基、2-甲基丙基及 1,1-二甲基乙基酯類。本發明有用之其它酯類包括式 $-COOR_5$ 者，其中 R_5 選自式：



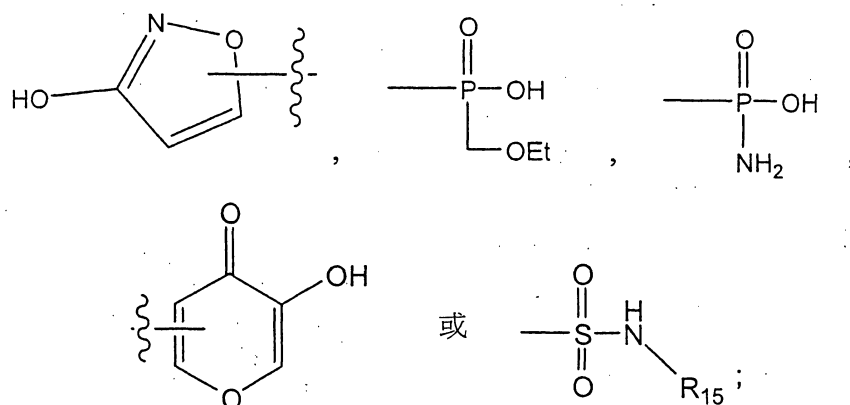
其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 為各自選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{6-12} 芳烷基；雜芳基或經 C_{1-6} 烷基鍵結於雜芳環之

五、發明說明（10）

烷基雜芳基。

在此化合物之較佳酯類型式中包括（但不限於） C_{1-6} 烷基酯類、 C_{3-6} 分支烷基酯類、苄酯類等。

擬酸或擬態者包括於本發明之酸族群中，如在上述 A 之定義所提及，特別是包括以至技術中醫藥上所使用之擬羧酸或擬態者，例如在 R. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press(1992)中所述者，其內容在此一併作為參考。這些擬酸之非限制實例包括如四唑、 SO_3H 、 PO_3H_2 、特憲酸等，或具有下式之族群：



其中 R_{15} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、 $-CH_2-(C_{3-6}$ 環烷基)、 C_{3-6} 環烯基、選擇性經取代之芳基或雜芳基，或選擇性經取代之 $-C_{1-6}$ 烷基芳基或 $-C_{1-6}$ 烷基雜芳基，芳基及雜芳基及其選擇性取代基如下定義。

在此所使用者，“芳基”係屬於具有單環 C_{6-14} (如苯基) 或多縮合(稠合)環(如萘基或蒽基)之未飽和芳族碳環基，較佳的芳基包括苯基、萘基等。在此所使用者，“雜芳基

五、發明說明（11）

” 係屬於具有碳原子或在至少一環（如果多於一環）中具有 1 至 4 個選自氧、氮及硫之雜原子之單環或雙環芳族基，例如吡啶基、吡咯基或呋喃基；或多縮合環，例如吡啶基、吡啶啞基、苯并呋喃基或苯并噻吩基，較佳之雜芳基包括吡啶基、吡咯基及呋喃基。

除對於此處之芳基或雜芳基另有定義之外，這些基可選擇性地經選自芳氧基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、經取代之烷基、經取代之烷氧基、經取代之烯基、經取代之炔基、胺基、經一或二個 C_{1-6} 烷基取代之胺基、胺基芳基、芳基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、硝基、 C_{1-6} 硫基烷氧基、經取代之 C_{1-6} 硫基烷氧基及三鹵甲基中 1 至 5 個取代基取代，在上述烷基、烯基、炔基、硫基烷氧基及烷氧基上之取代基包括鹵素、CN、OH 及胺基。在此芳基上之較佳取代基包括烷基、烷氧基、鹵素、氰基、硝基、三鹵甲基及硫基烷氧基。

本發明之化合物為絲胺酸蛋白酶抑制劑 PAI-1 之抑制劑，因此用於哺乳類（較佳的用於人類）之治療、抑制、避免或預防，這些方法包括 PAI-1 之製造及 / 或作用。因此，本發明之化合物用於治療或避免非胰島素依靠型糖尿病，及避免與冠狀動脈及腦血管疾病有關之栓塞結果。這些化合物亦使用於包括抑制栓塞及凝血階段之疾病病程，包括（但不限於）動脈粥狀硬化病灶、靜脈及動脈栓塞、心肌局部貧血、心室纖維顫動、深層靜脈栓塞、凝血徵候群

五、發明說明（12）

、肺臟纖維化、腦部栓塞、外科手術（例如關節更換）之凝血併發症及末梢動脈閉塞之形成。

本發明化合物亦可被使用於關於細胞外基質堆積疾病之治療，包括（但不限於）慢性障礙性肺疾病、多囊泡卵巢徵候群、再狹窄、腎血管疾病及器官移植排斥。

本發明化合物亦可被使用於包括保持血管通暢之下列方法及病程之合併，包括血管外科手術、血管接合及移植開放、器官、組織及細胞植入及移植。

本發明化合物亦可被使用於治療炎症疾病、敗血性休克及與感染有關之血管傷害。

本發明化合物使用於血液之治療、使用於透析之血液產品、保存於液相之血液，特別是體內血小板凝集。

本發明化合物亦可與溶凝血劑、溶纖維劑及抗凝集劑合併被使用於。

本發明化合物亦可被使用於治療癌症，包括（但不限於）乳癌及子宮頸癌，及作為轉移性癌症之鑑定的顯影劑。

本發明化合物亦可被使用於阿茲海默症之治療，此方法之特徵亦可藉由用 PAI-1 於經歷或遭受阿茲海默症之哺乳類（特別是人類）作為血纖維蛋白溶酶原活化劑之抑制。此方法之特徵亦可為增加或正常化人類（特別是經歷或遭受阿茲海默症者）中胞漿素濃度之程度。

本發明化合物亦可被使用於治療具有骨髓細胞系化生之骨髓纖維化，其係藉由調控基質細胞增生及增加細胞外基

五、發明說明（13）

質蛋白。

本發明化合物亦可被使用於糖尿病性腎病及關於腎病之腎透析的治療。

本發明化合物亦可被使用於治療癌症、敗血症、肥胖、胰島素抗性、增生性疾病，例如牛皮癬改善凝固作用之恆常性、腦血管疾病、微血管疾病、高血壓、痴呆、骨質疏鬆症、關節炎、氣喘、心衰竭、心律不整、心絞痛，及作為賀爾蒙替代劑、治療、預防或逆轉進行之動脈粥狀硬化、阿茲海默症、骨質疏鬆症；降低炎症徵狀、降低 C-反應性蛋白或預防或治療低程度血管炎症、中風、痴呆、冠狀動脈心臟病、心肌梗塞之初級或次級預防、穩定及不穩定心絞痛、冠狀動脈血栓發生之初級預防、心血管疾病發生之次級預防、末梢血管疾病、末梢動脈疾病、急性血管性徵候群、降低心肌更新血管過程所忍受之風險、微血管性疾病，例如腎病、神經疾病、視網膜疾病及腎病徵候群、高血壓、第 1 及 2 型糖尿病及相關疾病、高血糖症、高胰島素血症、惡性損害、惡性前損害、腸胃道瘤及上皮瘤、增生性疾病，如牛皮癬，改善凝固作用之恆常性，及 / 或改善內皮功能，及腦血管疾病之所有型式。

本發明化合物亦可被使用於傷口癒合之典型應用以避免傷疤產生。

在此所例舉哺乳類之每個症狀或面性疾病之治療、抑制、避免或預防方法為本發明之一部分，每個方法包含給予

五、發明說明（14）

哺乳類所需之醫藥上或治療上有效量的本發明化合物，或其醫藥上可接受性鹽或酯型式。

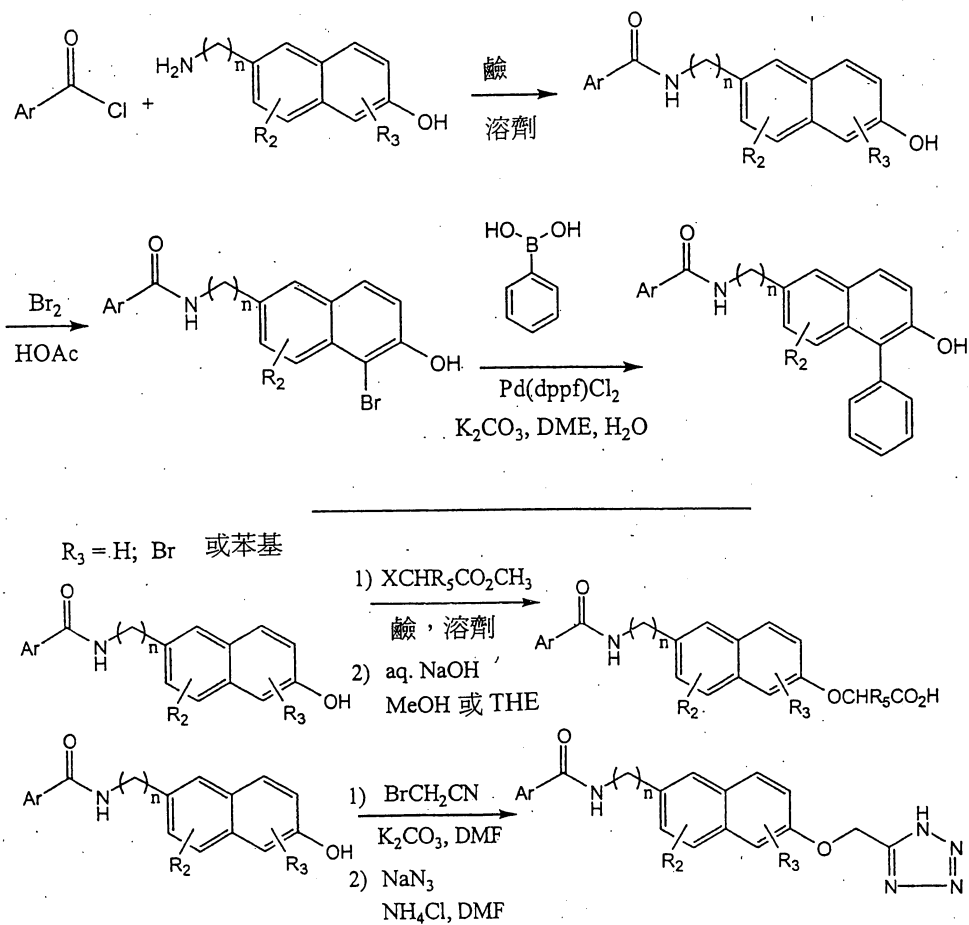
本發明亦提供包含醫藥上或治療上有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式的醫藥組成物，單獨或合併一或多種醫藥上可接受性載體或賦型劑（即為無藥理作用之醫藥上可接受性物質）。必須了解的是在此之醫藥上或治療上有效量之化合物係在於在哺乳類中有效地以其所需足夠之範圍內抑制絲胺酸蛋白酶抑制劑 PAI-1，以提供其所需改善之症狀或提供絲胺酸蛋白酶抑制劑 PAI-1 之有效抑制，以預防、抑制或限制產生疾病或症狀之生理基礎。

發明之詳細說明

本發明化合物根據流程圖 1、2 及 3 所顯示之路徑連續的製造。在實驗之一部分給予特殊實例，這些實例僅為例示之目的，並非用以任何方法限制本揭示內容，熟悉此項技術之人將可以其它製備本發明化合物之方法獲得，起始物質為商業上可獲得者或根據標準實驗室製成加以製備。

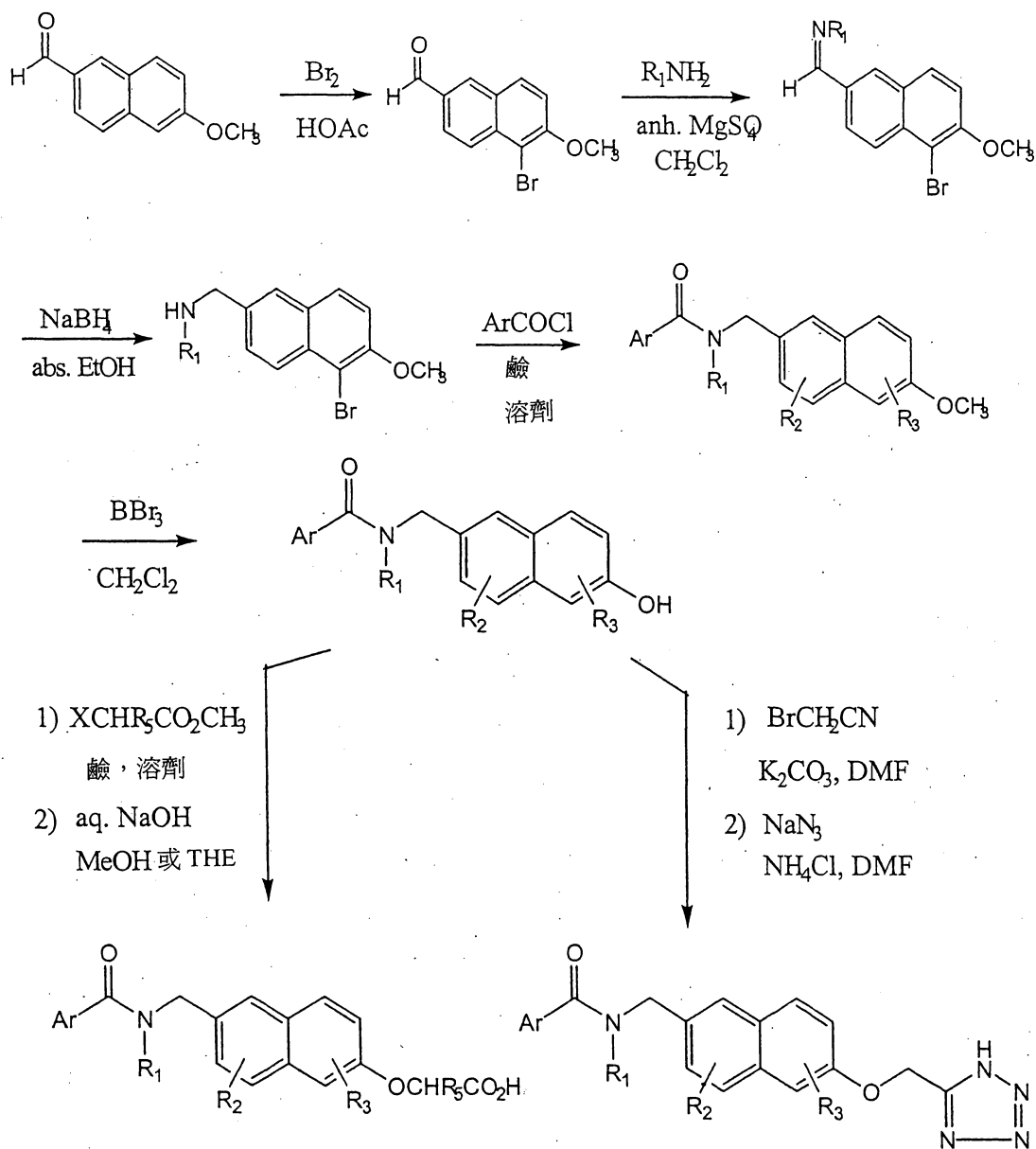
五、發明說明 (15)

流程 1

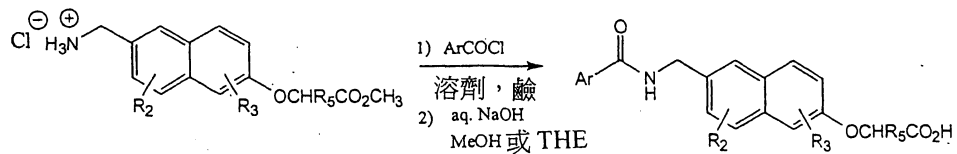


五、發明說明 (16)

流程 2



流程 3



五、發明說明（17）

本發明亦提供一種醫藥組成物，其含 6-(芳胺基或芳基-醯胺基甲基)-萘-2-基氧基酸性衍生物單獨或合併一或多種賦形劑（即無藥物效果之醫藥上可接受性物質），這些化合物用以治療由分解纖維蛋白失調（例如深靜脈栓塞及冠狀動脈心臟病及肺纖維化）所產生之症狀。

所使用精確的劑量依據數個因素，包括宿主（獸醫用藥或人醫用藥）、個體及治療徵狀之嚴格性、給藥模式及所使用物質之特殊活性。化合物可藉由任何傳統路徑給予，特別是腸道，較佳為口服錠劑或膠囊之型式。所給予之化合物可為游離型式或醫藥可接受性鹽之型式較為適當，以作為醫藥上，特別適用於預防或治療動脈粥狀硬化及併發症（心絞痛、心肌感染、心律不整、心衰竭、腎衰竭、中風、末梢動脈栓塞及相關疾病狀況）。這些量測將顯示疾病狀況進行的速率及協助身體在復原過程傾向自然方式。

任何技術上熟知之適當載體可被用以製備醫藥組成物，在此種組成物中，載體可為固體、液體、或固體與液體之混合物，固體組成物包括粉劑、錠劑及膠囊，固體載體亦可為一或多種作為佐劑、潤滑劑、助溶劑、懸浮劑、結合劑或錠劑分解劑之物質。在粉劑中，載體為細微的分離固體，其可混合細微的分離或形成分。在錠劑中，活性成分與具有以適當比例的必要集合性質之載體混合，並以所欲之形裝及大小壓實。適當的固體載體為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、動物膠、紫雲英

五、發明說明（18）

樹膠、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點臘、可可奶油等。裝入膠囊之物質亦可與本發明化合物一起使用，“化合物”一辭欲包括活性成份合併裝入膠囊之物質一起作為處方，亦包含或不包含載體，膠囊亦可用於本發明之抗動脈粥狀硬化藥物之傳遞物。

無菌液態組成物包括溶液、懸浮液、乳液、糖漿及香酒。本發明化合物可溶於或懸浮於醫藥可接受性載體，例如無菌水、無菌有機溶液或其混合物。較佳之液態載體為適合非經腸道注射者，其化合物為充分地可溶性，其利用或不用適當有機溶液（如丙二醇或聚乙二醇）而可直接溶於一般食鹽水。如果需要，細微的分離化合物之分散可安排於水性澱粉或羧甲基纖維素鈉溶液中，或在適當油中，如花生油。為無菌溶液或懸浮液之液態醫藥組成物可被用於肌肉內、腹腔內或皮下注射，在許多實例中，液態組成物型式可被用於替代優先的固體口服給藥方法。

較佳的為製備標準給藥方法之化合物之單位劑量型式，在此方法中，組成物可在醫師指示下輕易的被細分成少量之劑量，例如單位劑量可以已包裝粉劑、藥水瓶或小玻璃藥水瓶構成，且較佳為膠囊或錠劑型式。存在於這些組成物之單位劑量型式的活性化合物可根據病患特殊需要具有約 1 至 15 克或更多之含量，以供每日一或多次給藥或性化合物每日之劑量將依不同給藥途徑、大小、病患之年齡及性別、疾病之嚴重度及反應，以經由血液分析及病患復

五、發明說明（19）

原速率追蹤治療。以約 1 克之哺乳類每日劑量開始治療方法，PAI-1 之血液程度及病患症狀之減輕，以決定是否指示要較大劑量，根據上述存在之資料，評估人醫及獸醫所使用之每日劑量將約為每日 25 至 200 毫克/公斤，更常約為每日 50 至 100 毫克/公斤。

本發明化合物之抑制血纖維蛋白溶酶原活化子抑制劑-1 之能力藉由下列實驗程序而建立：

對於 PAI-1 之初步篩選

將測試化合物溶於 DMSO 至最終濃度為 10mM，然後以生理緩衝液稀釋 100 倍，抑制測試藉由開始於添加測試化合物（1-100 μ m 最終濃度，0.2%之最大 DMSO 濃度）於含 140 nM 重組之人類血纖維蛋白溶酶原活化子抑制劑-1（PAI-1；Molecular Innovation, Royal Oak, MI）的 pH 6.65 之緩衝液中，之後在室溫中培養 1 小時，添加 70nM 之重組人類組織血纖維蛋白溶酶原活化子（tPA），及將測試化合物（PAI-1 及 tPA）之組合另外培養 30 分鐘。第二次培養之後，添加 Spectrozyme-tPA（American Diagnostica, Greenwich, CT）、tPA 用之發色基質，並再 0 及 60 分鐘時讀取 405 nM 之吸光度。在測試化合物及 PAI-1 之存在下，與 PAI-1 有關之抑制等於剩餘 tPA 活性。控制試驗包括使用 tPA 與 PAI-1 之莫耳分率為 2：1 之完全抑制，及對於單獨的 tPA 不存有任何測試化合物之效果。

五、發明說明（20）

確定 PAI-1 抑制之 IC_{50} 分析

此分析係根據 tPA 與活性 PAI-1 之間的非 SDS 可分離作用，分析盤起初先以人類 tPA（ $10\ \mu\text{g}/\text{毫升}$ ）覆蓋，將測試化合物溶於 DMSO 中至 $10\ \text{mM}$ ，然後再以生理緩衝液（ $\text{pH}\ 7.5$ ）稀釋至最終濃度為 $1\text{-}50\ \mu\text{M}$ ，測試化合物與人類 tPA（ $50\ \text{ng}/\text{毫升}$ ）於室溫培養 15 分鐘，以 tPA 塗覆之盤以 0.05% Tween 20 及 0.1% BSA 溶液清洗，然後以 3% BSA 溶液阻斷，以（測試化合物）/（PAI-1 溶液）之整數添加至 tPA 塗覆之盤，於室溫下培養 1 小時並清洗。結合至盤上的活性 PAI-1 藉由添加 1：1000 稀釋之抗人類 PAI-1 之 33B8 單株抗體之整數加以評估，於室溫下培養 1 小時（Molecular Innovation, Royal Oak, MI），再次清洗盤，山羊抗鼠 IgG 鹼性磷酸酶溶液以 1：50000 稀釋添加於山羊血清中，盤於室溫下培養 30 分鐘，清洗，及添加鹼性磷酸酶基質溶液，盤於室溫下培養 45 分鐘，於 $OD_{405\text{nm}}$ 決定顏色顯色。在不同濃度測試化合物中結合至 tPA 之活性 PAI-1 的測定備用以決定 IC_{50} 。使用對數最適方程式（logarithmic best-fit equation）分析結果，由範圍為 0-100 ng/毫升之標準曲線決定人類 PAI-1 之分析敏感度為 5 ng/毫升。

本發明之血纖維蛋白溶酶原活化子抑制劑-1 之化合物簡述於表 1。

五、發明說明（21）

表 1

實例	IC ₅₀ (μM) ^a	IC ₅₀ (μM) ^b	抑制 %	
			100 μM	25 μM
1			23	
2			52	21
3		3.2	75	38
4			66	3
5			47	
6		18.3	67	43
7	16.62	7.8	83	64
8		22.9	71	13
9			89	28
10		25.2	53	7
11			32	
12			66	5
13			52	5
14	51		70	1
15			92	5
16			85	12
17	16.11	1.4	80	

五、發明說明（22）

實例	IC ₅₀ (μM) ^a	IC ₅₀ (μM) ^b	抑制%	
			100 μM	25 μM
18	15.72		92	53
19			32	
20	15.8		58	26
21	5.08		54	36
22			70	12
23			48	
24	16.82	9.94	72	25
25		4.6	94	3
26		4.3	98	20
27			39	
28		20.2	100	22
29		8.5	100	23
30	44.94		91	38
31	8.47	15.6	95	62
32	25.88		70	1
33	31.13		94	59
34	19.3		81	34
35			72	26
36			46	4
37	20.64		96	52
38			81	47
39			69	24
40			96	60
41			91	49
42			79	63
43			71	47
44				
45			17	
46			88	58
47			90	59

五、發明說明（23）

實例	IC ₅₀ (μM) ^a	IC ₅₀ (μM) ^b	抑制%	
			100 μM	25 μM
48	17.51	20.9	85	48
49	6.92		72	54
50	35.66		61	56
51	18.67	6.9	91	69
52	20.78		81	44
53	8.12	8.7	86	35
54		11.8	80	18
55	16.8	11.8	60	35
56		1.9	100	84
57		5.5	98	24
58			29	
59			44	
60			30	
61			75	24
62			84	1
63			69	14
64	13.61		60	40
65	14.64		88	46
66			95	46
67	13.47		66	59
68	19.96		84	54
69	16.78		92	55
70			81	17
71			78	47
72			68	56
73			65	23
74			59	20
75			55	1
76			54	0
77			51	27

五、發明說明（24）

實例	IC ₅₀ (μM) ^a	IC ₅₀ (μM) ^b	抑制 %	
			100 μM	25 μM
78			51	24
79			50	19
80			48	
81		36.5	78	12
82			68	9
83			45	
84			34	
85			34	
86			33	
87			32	

- a. IC₅₀ 以上述抗體分析決定。
- b. IC₅₀ 以對於 PAI-1 之初步篩選之修決定。

本發明以下列非限制性實例進一步說明。

實例 1

(6-{[苯并呋喃-2-羰基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸

步驟 1:C-(6-甲氧基-萘-2-基)-甲胺

在氮氣、室溫下，於 30 分鐘間逐滴添加 BH₃-THF(245mL 之 1M 溶液，245mmol)至含 6-甲氧基-萘-2-腈(15.0g, 82mmol)之無水 THF(300mL)溶液。添加後反應回流 22 小時，藉由 TLC 而殘留起始物質，添加 82mL(82mmol)之 BH₃-THF，並將反應回流 3 小時，緩慢添加 1N HCL 直到反應為

五、發明說明 (25)

酸性，反應在減壓下濃縮以移除 THF，藉由過濾移除存在之固體，經由添加 5%NaHCO₃ 將濾液鹼化，過濾收集沉澱之固體，並於減壓下乾燥而獲得 C-(6-甲氧基-萘-2-基)-甲胺 (11.35g, 74%) 之白色固體，mp 115-122°C，MS m/z 187 [M]⁺

元素分析：C₁₂H₁₃NO + 0.66H₂O

計算值：C, 72.38; H, 7.25; N, 7.03

發現值：C, 65.88; H, 6.57; N, 5.86

步驟 2: 6-羥基-萘-2-基甲基-銨；溴化物

將含上一步驟所製備之 C-(6-甲氧基-萘-2-基)-甲胺 (13.0g, 69mmol) 及 350M 48% HBr 之混合物回流 24 小時，在減壓下移除溶劑而獲得 6-羥基-萘-2-基甲基-銨；溴化物 (18.5g, 95%) 之棕色固體，MS m/z 173 [M]⁺.

元素分析：C₁₁H₁₂BrNO + 1.55H₂O

計算值：C, 46.48; H, 5.40; N, 4.97

發現值：C, 42.96; H, 4.31; N, 4.50

步驟 3: 苯并呋喃-2-羧基氯

在氮氣、室溫下，將 DMF (75 μL) 添加至含苯并呋喃-2-羧酸 (5.0g, 30.8mmol) 及草醯氯 (13.3mL, 154mmol) 之二氯甲烷溶液 (175mL) 溶液中，添加後反應於室溫攪拌 1 小時，在減壓下移除溶劑及過剩之草醯氯而獲得 5.72g 白色固體，其不經純化而用於下一步驟。

步驟 4: 苯并呋喃-2-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

五、發明說明 (26)

在冰浴之溫度下，於 30 分鐘間將含上一步驟所製備之苯并呋喃-2-羧基氯(5.02g, 27.8mmol)之無水 THF (100mL) 逐滴添加至含步驟 2 所製備之 6-羥基-萘-2-基甲基-銨；溴化物(7.06g, 27.8mmol)及三乙胺(8.5mL, 61.1mmol)之無水 THF (400mL)。添加後反應於冰浴之溫度攪拌約 1 小時，然後於室溫攪拌隔夜，過濾移除固體並在減壓下濃縮濾液而獲得 9.14g 之棕色泡沫，移除殘餘量之三乙胺，泡沫與水磨碎，將二氯甲烷(150 mL)添加至殘餘物中，過濾收集不溶物質，並於減壓下乾燥而獲得苯并呋喃-2-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(1.44g, 15%)之棕色固體，在冷卻之濾液上形成一固體，過濾收集固體並於減壓下乾燥而獲得額外所欲之產物 2.46g (26%)，mp 200-202°C

元素分析： $C_{20}H_{15}NO_3 + 0.23 CH_2Cl_2$

計算值：C, 72.13; H, 4.63; N, 4.16

發現值：C, 69.30; H, 4.58; N, 3.93

步驟 5: (6-{[苯并呋喃-2-羧基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基)乙酸甲酯

將含上一步驟所製備之苯并呋喃-2-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(1.5g, 4.73mmol)、溴乙酸甲酯(473 μ L, mmol)及碳酸鉀(3.27g, 23.6mmol)之 DMF (30mL) 混合物在室溫下攪拌隔夜，反應以二氯甲烷稀釋，以水萃取多次，乾燥(MgSO₄)並在減壓下移除溶劑而獲得 1.66g 之黃褐色固體，由異丙醇中將固體再結晶而獲得(6-{[苯并呋喃-

五、發明說明 (27)

2-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯 (1.12g, 60%)之黃褐色固體，mp 170-171 °C

元素分析：C₂₃H₁₉NO₅

計算值：C, 70.94; H, 4.92; N, 3.60

發現值：C, 70.01; H, 5.23; N, 3.47

步驟 6: (6-{{[苯并呋喃-2-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基)-乙酸

將含上一步驟所製備之(6-{{[苯并呋喃-2-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯 (947mg, 2.43mmol) 及 1N NaOH(2.7mL, 2.67mmol)之 THF (50mL) 及水 (25mL) 混合物於室溫攪拌 2 小時，反應在減壓下濃縮以移除 THF，白色固體存在於殘留之水層，此水相混合物以 250mL 之沸水稀釋，過濾收集不溶之固體，並在減壓下乾燥而獲得 (6-{{[苯并呋喃-2-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基)-乙酸之鈉鹽 (303mg, 27%)之淡粉紅色固體，當濾液冷卻至室溫而形成額外之固體，過濾收集固體並在減壓下乾燥而獲得額外之鹽 328mg (29%)。然後以 1N HCl 酸化濾液，固體立刻沉澱，過濾收集固體並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (40mg, 4%)棕色固體，mp 143-147°C; MS m/z 374 [M-H]⁻

元素分析：C₂₂H₁₇NO₅

計算值：C, 70.39; H, 4.56; N, 3.73

發現值：C, 66.37; H, 4.75; N, 3.52

五、發明說明 (28)

實例 2

苯并呋喃 -2-羧酸 [6-(2H-四唑 -5-基甲氧基)- 萘 -2-基
甲基]-醯胺

步驟 1: 苯并呋喃 -2-羧酸 (6-氰基甲氧基 -萘 -2-基甲基)-
醯胺

將含實例 1 步驟 4 所製備之苯并呋喃 -2-羧酸 (6-羥基 -
萘 -2-基甲基)-醯胺 (1.35g, 4.27 mmol)、溴乙腈 (326 μ L,
4.69 mmol) 及碳酸鉀 (2.9g, 21.3 mmol) 之 DMF (25 mL)
混合物於氮氣、室溫下攪拌隔夜，藉由 TLC 而殘留起始物
質，添加額外之 594 μ L (8.53 mmol) 溴乙腈，且反應於
室溫下攪拌隔夜，反應以二氯甲烷稀釋，以水萃取多次，
乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑而獲得 1.27g 之棕色固
體。使用含 1% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液，在 90g
KP-SIL 60 Å Biotage 管柱上純化固體，而獲得苯并呋喃
-2-羧酸 (6-氰基甲氧基 -萘 -2-基甲基)-醯胺 (420mg, 28%)
之白色固體，mp 138-139°C

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

計算值: C, 74.15; H, 4.53; N, 7.86

發現值: C, 72.71; H, 4.28; N, 7.62

步驟 2: 苯并呋喃 -2-羧酸 [6-(2H-四唑 -5-基甲氧基)- 萘
-2-基甲基]-醯胺

將含上一步驟所製備之苯并呋喃 -2-羧酸 (6-氰基甲氧基
-萘 -2-基甲基)-醯胺 (200 mg, 0.561 mmol)、疊氮化鈉

五、發明說明 (29)

(109 mg, 1.68 mmol)及氯化銨(90 mg, 1.68 mmol)之 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 4 小時，反應以水稀釋，並經由添加 1N NaOH 鹼化，並以二氯甲烷過濾 3 次，以過濾收集存在於水層之固體並乾燥，而獲得 143 mg 物質，將固體於 150 mL 之沸水中處理並過濾，同時添加 1N HCl 將溫熱之濾液酸化，以過濾收集所形成之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物(110 mg, 49%)之白色固體，mp 212-213°C

元素分析：C₂₂H₁₇N₅O₃+0.40 H₂O

計算值：C, 64.99; H, 4.41; N, 17.22

發現值：C, 64.40; H, 4.21; N, 17.24

實例 3

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[6-(2H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基]-醯胺

步驟 1: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸

在氮氣下於室溫將含草醯氯(9.9 mL, 113 mmol)之無水二硫化碳(50 mL)添加至含氯化銨(18.2g, 136 mmol)之無水二硫化碳(400 mL)之懸浮液中，添加後反應於室溫攪拌 15 分鐘，然後在 30 分鐘間逐滴添加含 2-丁基-苯并呋喃(20.0 mL, 113 mmol)之無水二硫化碳(50 mL)，添加後反應回流 2 小時，冷卻至室溫之後，逐滴將 50 mL 1N HCl 添加至反應中(放熱)。將二硫化碳由紫色泥狀沉澱物中輕輕倒出，以二氯甲烷萃取泥狀沉澱物，合併二硫化

五、發明說明 (30)

碳溶液並在減壓下移除溶劑，將殘餘物分配於二氯甲烷及水之間，分離有機層並將水層以二氯甲烷萃取 2 次，乾燥 (MgSO_4) 合併之萃取物並在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶於添加 300 mL 1N NaOH 之 300 mL THF，混合物並於室溫攪拌 16 小時(隔夜)，在減壓下移除 THF 並將殘餘物分配於二氯甲烷及水之間，經由添加飽和 NaCl 分離所形成之乳狀液，分離有機層之後，以二氯甲烷萃取水層 2 次，過濾水層以移除一些沉澱之固體，然後以 10% MeOH- CH_2Cl_2 分配及以 1N HCl 酸化，分離有機層並將水層以 10% MeOH- CH_2Cl_2 萃取 2 次，將合併之萃取物乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (11.50g, 47%) 之深黃色固體，mp 106-110°C

元素分析： $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$

計算值：C, 71.54; H, 6.47; N, 0.00

發現值：C, 70.79; H, 6.45; N, 0.01

步驟 2: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧基氯

在氮氣下於室溫中，將草醯氯 (10.0 mL, 114.6 mmol) 添加至含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5.00g, 22.9 mmol) 之二氯甲烷 (200 mL) 溶液，添加之後，添加催化量之 DMF (100 μ L) 並將反應於室溫攪拌 1.5 小時。在減壓下移除溶劑而獲得棕色油狀物，將油狀物溶於苯中並在減壓下移除溶劑而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧基氯 (5.46g, 100%) 之棕色油狀物，此物質不經另外之純化

五、發明說明 (31)

而立刻用於隨後之反應。

步驟 3: (6-甲氧基-萘-2-基)-胺甲酸第三丁酯

將含 6-甲氧基-萘-2-羧酸 (10.00g, 49.5 mmol)、三乙胺 (6.9 mL, 49.5 mmol) 及疊氮化二苯基磷醯基 (10.7 mL, 49.6 mmol) 之第三丁醇 (200 mL) 混合物在氮氣下回流 5.5 小時，在減壓下移除第三丁醇，將殘餘物溶於二氯甲烷並以 1N HCl、1N NaOH 萃取，並以乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑而獲得 (6-甲氧基-萘-2-基)-胺甲酸第三丁酯 (11.14g, 82%) 之非純白色固體，mp 124-127 °C

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

計算值: C, 70.31; H, 7.01; N, 5.12

發現值: C, 69.83; H, 7.01; N, 5.24

步驟 4: 6-胺基-萘-2-醇

將上一步驟所製備之 (6-甲氧基-萘-2-基)-胺甲酸第三丁酯 (10.05g, 36.8mmol) 懸浮於添加 48% HBr (200 mL) 之冰醋酸 (300mL)，並在氮氣下將稀混合物回流 6 小時，在減壓下移除冰醋酸及 48% HBr，殘餘物分配於二氯甲烷及水之間，水層以添加 NaHCO_3 鹼化，過濾收集固體並在減壓下乾燥，而獲得 6-胺基-萘-2-醇 (5.72g, 98%) 之灰色固體，MS m/z: 160 $[\text{M} + \text{H}]^+$

元素分析: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$

計算值: C, 75.45; H, 5.70; N, 8.80

發現值: C, 65.71; H, 4.70; N, 7.40

五、發明說明 (32)

步驟 5: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基)-醯胺

在氮氣下將含步驟 2 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧基氯之無水 THF (100mL)，在冰浴溫度下以超過 2 小時逐滴添加至上一步驟所製備之 6-胺基-萘-2-醇 (3.02g, 19.0 mmol) 及三乙胺 (2.20 mL, 15.8 mmol) 之無水 THF (300 mL) 之懸浮液中，添加過後在冰浴溫度下攪拌 1 小時，移除冰浴並連續攪拌 17 小時 (隔夜)，過濾移除固體，在減壓下將濾液濃縮至乾燥而獲得 6.70g 之棕色泡沫狀物，使用含 1% 至 3% EtOAc 之 CH_2Cl_2 為洗析液，將泡沫狀物在 600g 之矽石上 (230-400 篩孔) 純化，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基)-醯胺 (4.15g, 73 %) 之黃色固體，mp 162-164°C

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

計算值: C, 76.86; H, 5.89; N, 3.90

發現值: C, 75.90; H, 5.84; N, 3.73

步驟 6: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-氰基甲氧基-萘-2-基)-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基)-醯胺 (1.00g, 2.79mmol)、溴乙腈 (583 μL , 8.37 mmol) 及碳酸鉀 (1.93g, 13.97 mmol) 之 DMF (25 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 23 小時 (隔夜)，將反應分配於二氯甲烷與水之間，分離有機層並以水清洗 4 次、以飽和 NaCl 清洗 1 次，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑而

五、發明說明 (33)

獲得 1.27g 之棕色固體，使用二氯甲烷作為洗析液，在 90g KP-SIL 60 Å Biotage 管柱上純化固體，而獲得 2-丁基 - 苯并呋喃 -3-羧酸 (6-氰基甲氧基 - 萘 -2-基) - 醯胺 (778 mg, 70%) 之淡黃色固體，mp 122-124°C

元素分析：C₂₃H₂₂N₂O₃

計算值：C, 75.36; H, 5.57; N, 7.03

發現值：C, 75.23; H, 5.61; N, 6.95

步驟 7：2-丁基 - 苯并呋喃 -3-羧酸 [6-(2H-四唑-5-基甲氧基) - 萘 -2-基] - 醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基 - 苯并呋喃 -3-羧酸 (6-氰基甲氧基 - 萘 -2-基) - 醯胺 (301 mg, 0.756 mmol)、疊氮化鈉 (147 mg, 2.25 mmol) 及氯化銨 (121 mg, 2.27 mmol) 之 DMF (15 mL) 混合物在氮氣下於 100°C 加熱 4 小時，以水稀釋反應並以添加 1N NaOH 鹼化，及以乙酸乙酯萃取 5 次，然後將水層以 1N HCl 酸化，過濾收集所形成之固體，以水清洗及在減壓下乾燥而獲標題化合物 (116mg, 34%) 之非純白色固體，mp 194-198°C

元素分析：C₂₅H₂₃N₅O₃ + 0.17 C₃H₇NO

計算值：C, 67.50; H, 5.37; N, 15.95

發現值：C, 66.57; H, 5.27; N, 15.88

實例 4

{6-[(2-丁基 - 苯并呋喃 -3-羧基) - 胺基] - 萘 -2-基氧基} - 乙酸鈉鹽

五、發明說明 (34)

步驟 1: {6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-乙酸甲酯

將含實例 3 步驟 5 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-萘-2-基) 醯胺 (353 mg, 0.983 mmol)、溴乙酸甲酯 (93 μ L, 0.982 mmol) 及碳酸鉀 (676 mg, 4.89 mmol) 之 DMF (15 mL) 在氮氣下於室溫攪拌 19 小時 (隔夜)，以乙酸乙酯稀釋反應，以水萃取 5 次，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑而獲得 416mg 之黃色固體，使用二氯甲烷作為洗析液，在 90g KP-SIL 60 Å Biotage 管柱純化固體而獲得 {6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-乙酸甲酯之白色固體，mp 131-133°C

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5$

計算值: C, 72.37; H, 5.84; N, 3.25

發現值: C, 72.32, H, 5.83; N, 3.21

步驟 2: {6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-乙酸鈉鹽

將含上一步驟所製備之 {6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-乙酸甲酯 (103 mg, 0.239 mmol) 及 1N NaOH (239 μ L, 0.239 mmol) 之添加 5% 水 (5 mL) 的 THF (10 mL) 在室溫攪拌 21 小時 (隔夜)，在減壓下移除溶劑而獲得標題化合物 (95 mg, 87%) 之黃色固體，MS m/z : 416 [M-H]⁻

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{Na} + 0.98 \text{ H}_2\text{O}$

五、發明說明 (35)

計算值：C, 65.69; H, 5.28; N, 3.06

發現值：C, 65.17; H, 5.30; N, 2.91

實例 5

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-溴-6-(2H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基]-醯胺

步驟 1: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸-(5-溴-6-羥基-萘-2-基)-醯胺

在氮氣下於室溫中，將含溴 (287 μ L, 5.57 mmol) 之冰 HOAc (50 mL) 以超過 3 小時逐滴加至含實例 3 步驟 5 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-萘-2-基)-醯胺 (2.00g, 5.57 mmol) 之冰 HOAc (100 mL) 溶液中，添加過後，反應於室溫攪拌 2 小時，過濾收集所形成之固體並於減壓下乾燥而獲得 1.70g 之非純白色固體，將固體溶於 100 mL 之 20% MeOH-CH₂Cl₂，使用二氯甲烷作為洗析液，在 750g 之矽凝膠 (230-400 篩孔) 上層析，而分離出 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基)-醯胺 (91.28g, 52%) 之淡黃色固體，mp 195-197°C

元素分析：C₂₃H₂₀BrNO₃

計算值：C, 63.03; H, 4.60; N, 3.20

發現值：C, 62.66; H, 4.39; N, 3.10

步驟 2: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基)-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-

五、發明說明 (36)

6-羥基-萘-2-基)-醯胺 (351 mg, 0.801 mmol)、溴乙腈 (67 μ L, 0.962 mmol)及碳酸鉀 (559 mg, 4.05 mmol)之 DMF (15 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 19 小時(隔夜)，將反應分配於乙酸乙酯及水之間，分離有機層，以水清洗 5 次，乾燥 (MgSO_4)並在減壓下移除溶劑，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基)-醯胺 (364mg, 95%)之黃色固體，mp 155-159°C

元素分析： $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3$

計算值： C, 62.90; H, 4.43; N, 5.87

發現值： C, 62.72; H, 4.40; N, 5.82

步驟 3: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-溴-6-(2H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基]-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基)-醯胺 (266 mg, 0.557 mmol)、疊氮化鈉 (110 mg, 1.69 mmol)及氯化銨 (90.2 mg, 1.69 mmol)之 DMF (15 mL) 在氮氣下於 100°C 攪拌 5 小時，反應以水稀釋，以 1N NaOH 鹼化，並以乙酸乙酯萃取 5 次，乙酸乙酯萃取物以 1N HCl 酸化，過濾並在減壓下濃縮溶劑，然後以水稀釋，過濾收集所存在之固體，以水清洗並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (210 mg, 72%)之非純白色固體，mp 242-245°C

元素分析： $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_3 + 0.27 \text{ H}_2\text{O}$

計算值： C, 57.17; H, 4.33; N, 13.33

五、發明說明 (37)

發現值：C, 56.58; H, 4.26; N, 12.69

實例 6

{1-溴-6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-乙酸鈉鹽

步驟 1: {1-溴-6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-乙酸甲酯

以實例 1 步驟 5 所述相同方法，並以實例 5 步驟 1 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基)-醯胺置換苯并呋喃-2-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺，而分離獲得 {1-溴-6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-乙酸甲酯 (444 mg, 76%) 之白色固體，mp 179-181 °C

元素分析：C₂₆H₂₄BrNO₅

計算值：C, 61.19; H, 4.74; N, 2.74

發現值：C, 60.81; H, 4.63; N, 2.79

步驟 2: {1-溴-6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-乙酸鈉鹽

以實例 4 驟 2 述相同方法，並以上一步驟所製備之 {1-溴-6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-乙酸甲酯置換 {6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-乙酸甲酯，而獲得標題化合物 (289 mg, 94%) 之黃褐色固體，mp 284-287°C

元素分析：C₂₅H₂₁BrNO₅Na + 0.79 H₂O

五、發明說明 (38)

計算值：C, 56.38; H, 4.27; N, 2.63

發現值：C, 56.15; H, 4.16; N, 2.54

實例 7

2-{1-溴-6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸

步驟 1: 2-羥基-3-苯基-丙酸甲酯

在室溫下，將氯化氫於含 2-羥基-3-苯基-丙酸 (10.0 g, 60 mmol) 之甲醇 (100 mL) 中起泡 15 分鐘，將容器密封然後於室溫攪拌隔夜，反應以添加 5% NaHCO₃ 鹼化，然後在減壓下濃縮以移除甲醇，殘餘物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和 NaCl 萃取，乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下移除溶劑而獲得 2-羥基-3-苯基-丙酸甲酯 (9.7 g, 90%) 之黃色油狀物，MS m/z 180 [M]⁺

元素分析：C₁₀H₁₂O₃

計算值：C, 66.65; H, 6.71; N, 0.00

發現值：C, 66.52; H, 6.86; N, 0.29

步驟 2: 3-苯基-2-三氟甲烷磺醯氧基-丙酸甲酯

將三乙胺 (931 μ L, 6.68 mmol) 在氮氣下於乾冰-丙酮溫度下添加至含上一步驟所製備之含 2-羥基-3-苯基-丙酸甲酯 (1.00 g, 5.57 mmol) 之氯仿 (20 mL) (99.9% 無乙醇) 溶液中，然後以超過 15 分鐘逐滴添加三氟甲烷磺酸酐 (1.03 mL, 6.13 mmol)，移除冷卻浴並將反應於室溫攪拌隔夜，反應以 1N HCl、5% NaHCO₃ 萃取，乾燥 (MgSO₄) 並在減

五、發明說明 (39)

壓下移除溶劑，而獲得 1.53g 之棕色油狀物，使用 3:1 之二氯甲烷-己烷作為洗析液，將油狀物於 100g 之矽凝膠 (230-400 篩孔) 上純化而得 3-苯基-2-三氟甲烷磺醯氧基-丙酸甲酯 (1.106 g, 64%) 之清澈油狀物

元素分析：C₁₁H₁₁F₃O₅S

計算值：C, 42.31; H, 3.55; N, 0.00

發現值：C, 42.15; H, 3.35; N, 0.14

步驟 3: 2-{1-溴-6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)胺基]萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸甲酯

將含實例 5 步驟 1 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基) 醯胺 (203 mg, 0.463 mmol)、上一步驟所製備之 3-苯基-2-三氟甲烷磺醯氧基-丙酸甲酯 (218 mg, 0.700 mmol) 及碳酸鉀 (303 mg, 0.929 mmol) 之丙酮 (25 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 21 小時 (隔夜)，在減壓下移除丙酮，將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間，分離有機層並以乙酸乙酯萃取水層 2 次，乾燥 (MgSO₄) 合併之萃取物，並在減壓下移除溶劑而獲得 337mg 之黃色油狀物，使用二氯甲烷作為洗析液，在 300g 矽凝膠 (230-400 篩孔) 上純化油狀物而獲得 2-{1-溴-6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸甲酯 (233mg, 84%) [P6154-76-1] 之非純白色固體，mp 136-139°C

元素分析：C₃₃H₃₀BrNO₅

五、發明說明 (40)

計算值：C, 66.00; H, 5.04; N, 2.33

發現值：C, 66.02; H, 4.92; N, 2.27

步驟 4: 2-{1-溴-6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)胺基]萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸

將含上一步驟所製備之 2-{1-溴-6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸甲酯 (139 mg, 0.231 mmol) 及 1N NaOH (231 μ L, 0.231 mmol) 之甲醇 (75 mL) 混合物回流 4 小時，藉由 TLC 而殘留起始物質，添加水 (10 mL) 及 1N NaOH (231 μ L, 0.231 mmol) 並將混合物回流 18 小時 (隔夜)，過濾反應並添加 2mL 之 1N HCL 至濾液中，在減壓下濃縮以移除甲醇，過濾收集所形成之固體，以水清洗並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (111mg, 81%) 之白色固體，mp 191-195°C

元素分析：C₃₂H₂₈BrNO₅ + 0.19 H₂O

計算值：C, 65.16; H, 4.85; N, 2.37

發現值：C, 65.36; H, 4.59; N, 2.36

實例 8

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺鈉鹽

步驟 1: 6-胺基甲基-萘-2-醇

將含實例 1 步驟 1 所製備之 C-(6-甲氧基-萘-2-基)-甲基胺 (10.78g, 57.6 mmol) 及 48% HBr (350 mL) 混合物回流 3 小時，在減壓下移除溶劑而獲得 13.48g 深棕色固體

五、發明說明 (41)

，將固體溶於約 500 mL 之水，添加 5% NaHCO_3 鹼化並過濾，濾液以乙酸乙酯萃取多次，乾燥 (MgSO_4) 所合併之有機萃取物，並在減壓下移除溶劑而獲得 6-胺基甲基-萘-2-醇 (3.4g, 30%) 之非純白色固體，mp 188-192°C

元素分析： $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO} \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O} + 0.05 \text{ EtOAc}$

計算值：C, 74.98; H, 6.52; N, 7.81

發現值：C, 73.74; H, 6.44; N, 7.50

步驟 2：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

將含實例 3 步驟 2 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧基氯 (1.54g, 6.5 mmol) 之無水 THF (45 mL)，在氮氣下於室溫以超過 2 小時逐滴添加至含上一步驟所製備之 6-胺基甲基-萘-2-醇 (1.13g, 6.5mmol) 及三乙胺 (906 μL , 6.5mmol) 之無水 THF (150 mL，添加過後，反應於室溫攪拌 20 小時 (隔夜)，以過濾移除固體，並在減壓下濃縮濾液而獲得 2.50g 棕色油狀物，使用 3:1 之己烷:乙酸乙酯作為洗析液，將油狀物於 90g KP-SIL 60 Å Biotage 管柱上純化，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (1.88g, 78%) 之白色固體，mp 155-156°C

元素分析： $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

計算值：C, 77.19; H, 6.21; N, 3.75

發現值：C, 76.99; H, 6.07; N, 3.76

步驟 3：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-氰基甲氧基-萘-2-基

五、發明說明 (42)

甲基)-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(402 mg, 0.974mmol)、溴乙腈(204 μ L, 2.9mmol)及碳酸鉀(673 mg, 4.87 mmol)之 DMF (10mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 20 小時(隔夜)，反應以二氯甲烷稀釋，並以水萃取多次，乾燥(MgSO₄)並在減壓下移除溶劑，而獲得 413 mg 之非純白色固體，由異丙醇中再結晶固體而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-氟基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺(349 mg, 87%)之白色固體，mp 142-143°C

元素分析：C₂₆H₂₄N₂O₃

計算值：C, 75.71; H, 5.86; N, 6.79

發現值：C, 75.66; H, 5.87; N, 6.84

步驟 4：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[6-(1H-四唑-5-基-甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺鈉鹽

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-氟基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺(200 mg, 0.485 mmol)、疊氮化鈉(94 mg, 1.45 mmol)及氯化銨(77 mg, 1.45 mmol)之 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 5 小時，反應以水稀釋，並以添加 1N NaOH 鹼化，及以乙酸乙酯萃取 2 次，此時固體存在於水層，過濾收集固體並在減壓下乾燥而獲得標題化合物(134mg, 54%)之白色固體，mp 207-210°C

五、發明說明 (43)

元素分析： $C_{26}H_{24}N_5O_3Na + 1.87 H_2O$

計算值： C, 61.09; H, 5.47; N, 13.70

發現值： C, 59.38; H, 5.28; N, 13.38

實例 9

(6-{{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸鈉

步驟 1: (6-{{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯

將含實例 8 步驟 2 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (500 mg, 1.34 mmol)、溴乙酸甲酯 (127 μ L, 1.34 mmol) 及碳酸鉀 (926 mg, 6.7 mmol) 之 DMF (25 mL) 混合物在氮氣下在室溫攪拌隔夜，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取多次，乾燥 ($MgSO_4$) 並在減壓下移除溶劑而獲得 573 mg 之褐色固體，由異丙醇再結晶固體而獲得 (6-{{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯 (411 mg, 69%) 之白色固體，mp 142-143°C

元素分析： $C_{27}H_{27}NO_5$

計算值： C, 72.79; H, 6.11; N, 3.14

發現值： C, 72.61; H, 6.13; N, 3.13

步驟 2: (6-{{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸鈉

將 1N NaOH (449 μ L, 0.449 mmol) 於室溫添加至含上一

五、發明說明 (44)

步驟所製備之 (6-{{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯 (200 mg, 0.449 mmol) 之 THF (30 mL) 及 15 mL 之水之溶液，添加過後，反應於室溫攪拌隔夜，在減壓下移除溶劑而獲得標題化合物 (209 mg, 99%) 之白色固體，mp >275°C, MS m/z 430 [M-H]⁻

元素分析：C₂₆H₂₅NO₅Na + 1.2 H₂O

計算值：C, 65.59; H, 5.80; N, 2.94

發現值：C, 65.24; H, 5.58; N, 2.91

實例 10

[6-({[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羰基]-胺基]-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸

步驟 1: 5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

將含 5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羰基氯 (737 mg, 2.89 mmol) 之二氯甲烷 (25 mL)，在氮氣下以超過 30 分鐘逐滴添加至在冰浴溫度的含實例 8 步驟 1 所製備之 6-胺基甲基-萘-2-醇 (500 mg, 2.89 mmol) 之無水吡啶 (25 mL) 懸浮液中，添加過後，移除冰浴並於室溫攪拌隔夜，將反應分配於二氯甲烷及 1N HCl 之間，分離有機層並以二氯甲烷萃取水層，乾燥 (MgSO₄) 合併之萃取物，並在減壓下移除溶劑而獲得 1.04g 之棕色固體，使用 10% 乙酸乙酯-二氯甲烷作為洗析液，將固體在 500 g 之矽凝膠 (230-400 篩孔) 上純化，而獲得 5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-

五、發明說明 (45)

3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(507 mg, 45%)之褐色固體, mp 202-204°C

元素分析: $C_{23}H_{18}ClNO_3$

計算值: C, 70.50; H, 4.63; N, 3.57

發現值: C, 69.25; H, 4.67; N, 3.49

步驟 2: [6-([5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羰基]-胺基)-甲基]-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯

將含上一步驟所製備之 5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(405mg, 1.03mmol)、溴乙酸甲酯(98 μ L, 1.03mmol)及碳酸鉀(710mg, 5.15 mmol)之 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌隔夜, 反應以乙酸乙酯稀釋, 以水萃取多次, 以飽和 NaCl 萃取一次, 乾燥($MgSO_4$)並在減壓下移除溶劑而獲得 450 mg 之黃色固體, 由異丙醇再結晶固體而獲得 [6-([5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羰基]-胺基)-甲基]-萘-2-基氧基]-羧酸甲酯(280mg, 58%)之非純白色固體, mp 168-169°C

元素分析: $C_{26}H_{22}ClNO_5$

計算值: C, 67.32; H, 4.78; N, 3.02

發現值: C, 66.86; H, 4.69; N, 2.98

步驟 3: [6-([5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羰基]-胺基)-甲基]-萘-2-基氧基]-乙酸

將 1N NaOH(514 μ L, 0.514mmol)在氮氣下添加至含上一步驟所製備之 [6-([5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羰基

五、發明說明 (46)

] - 胺基 } - 甲基) - 萘 - 2 - 基氧基] - 乙酸甲酯 (239 mg, 0.514 mmol) 之加 15 mL 水之 THF (30 mL) 溶液中，添加過後，反應於室溫攪拌 20 小時 (隔夜)，添加 1N HCl (1 mL) 然後將反應在減壓下濃縮以移除 THF，過濾移除所存在之固體並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (190 mg, 83%) 之黃褐色固體，mp 177-181°C

元素分析：C₂₅H₂₀ClNO₅ + 0.34 H₂O

計算值：C, 65.85; H, 4.57; N, 3.07

發現值：C, 65.74; H, 4.82; N, 2.84

實例 11

[6 - ({[5 - (4 - 氯 - 苯基) - 2 - 三氟甲基 - 呋喃 - 3 - 羰基] - 胺基 } - 甲基) - 萘 - 2 - 基氧基] - 乙酸

步驟 1: 5 - (4 - 氯 - 苯基) - 2 - 三氟甲基 - 呋喃 - 3 - 羧酸 (6 - 羥基 - 萘 - 2 - 基甲基) - 醯胺

如實例 10 步驟 1 所述相同方法，並以 5 - (4 - 氯 - 苯基) - 2 - 三氟甲基 - 呋喃 - 3 - 羰基氯換 5 - (4 - 氯 - 苯基) - 2 - 甲基 - 呋喃 - 3 - 羰基氯，而獲得 5 - (4 - 氯 - 苯基) - 2 - 三氟甲基 - 呋喃 - 3 - 羧酸 (6 - 羥基 - 萘 - 2 - 基甲基) - 醯胺 (691 mg, 32%) 之黃褐色粉末，mp 189-191 °C

元素分析：C₂₃H₁₅ClF₃NO₃ + 0.39 CH₂C₂

計算值：C, 58.66; H, 3.32; N, 2.92

發現值：C, 57.76; H, 3.09; N, 2.79

步驟 2: [6 - ({[5 - (4 - 氯 - 苯基) - 2 - 三氟甲基 - 呋喃 - 3 - 羰基

五、發明說明 (47)

] - 胺基 } - 甲基) - 萘 - 2 - 基氧基] - 乙酸甲酯

將含上一步驟所製備之 5 - (4 - 氯 - 苯基) - 2 - 三氟甲基 - 呋喃 - 3 - 羧酸 (6 - 羥基 - 萘 - 2 - 基 - 甲基) - 醯胺 (300 mg, 0.67 mmol)、溴乙酸甲酯 (64 μ L, 0.67 mmol) 及碳酸鉀 (465 mg, 3.37 mmol) 之 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌隔夜，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取多次，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑而獲得 284 mg 之黃色固體，由異丙醇再結晶固體而獲得 [6 - ({ [5 - (4 - 氯 - 苯基) - 2 - 三氟甲基 - 呋喃 - 3 - 羧基] - 胺基 } - 甲基) - 萘 - 2 - 基氧基] - 羧酸甲酯 (204 mg, 59%) 之白色固體，mp 182-183°C

元素分析： $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO}_5$

計算值： C, 60.30; H, 3.70; N, 2.70

發現值： C, 60.09; H, 3.52; N, 2.69

步驟 3： [6 - ({ [5 - (4 - 氯 - 苯基) - 2 - 三氟甲基 - 呋喃 - 3 - 羧基] - 胺基 } - 甲基) - 萘 - 2 - 基氧基] - 乙酸

將 1N NaOH (324 μ L, 0.32 mmol) 在氮氣下於室溫添加至含上一步驟所製備之 [6 - ({ [5 - (4 - 氯 - 苯基) - 2 - 三氟甲基 - 呋喃 - 3 - 羧基] - 胺基 } - 甲基) - 萘 - 2 - 基氧基] - 乙酸甲酯 (140 mg, 0.27 mmol) 之加 8 mL 水的 THF 之溶液，添加過後，反應於室溫攪拌 7 小時，反應以 1N HCl 酸化，然後在減壓下濃縮以移除 THF，過濾收集所存在之固體並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (125 mg, 91%) 之非純白色固體，mp 194-196°C

五、發明說明 (48)

元素分析： $C_{25}H_{17}ClF_3NO_5 + 0.4 H_2O$

計算值： C, 58.75; H, 3.51; N, 2.74

發現值： C, 58.83; H, 3.59; N, 2.56

實例 12

(6-{{[(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]-甲基}-
萘-2-基氧基)-乙酸

步驟 1： 1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧酸(6-羥基-萘-2-基
甲基)-醯胺

將含 1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基氯(2.0 g,
8.0 mmol)之二氯甲烷(20 mL)在氮氣下於室溫添加至含
實例 8 步驟 1 所製備之 6-胺基甲基-萘-2-醇(1.63 g,
9.42 mmol)之無水吡啶(75 mL)，添加過後反應於室溫
攪拌 17 小時(隔夜)，將反應分配於二氯甲烷及 1N HCl 之
間，分離有機層並以二氯甲烷萃取水層多次，乾燥($MgSO_4$)
合併之萃取物，並在減壓下移除溶劑而獲得 1.9g 之棕色
固體，由乙酸乙酯再結晶固體一次及異丙醇一次，而獲得
1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-
醯胺(767 mg, 25%)之黃褐色固體，mp 189-190°C

元素分析： $C_{24}H_{23}N_3O_2$

計算值： C, 74.78; H, 6.01; N, 10.90

發現值： C, 73.64; H, 5.78; N, 10.77

步驟 2： (6-{{[(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]-
甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯

五、發明說明 (49)

將含上一步驟所製備之 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (300 mg, 0.778 mmol)、溴乙酸甲酯 (74 μ L, 0.778 mmol) 及碳酸鉀 (540 mg, 3.89 mmol) 之 DMF (10 mL) 在氮氣下於室溫攪拌 18 小時 (隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取多次及以飽和 NaCl 萃取一次，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑而獲得 299 mg 之非純白色固體，由異丙醇再結晶固體而獲得 (6-[[(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧基)-胺基]-甲基]-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯 (208 mg, 57%) 之白色固體，mp 145-146°C

元素分析： $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$

計算值：C, 70.88; H, 5.95; N, 9.18

發現值：C, 70.73; H, 5.76; N, 9.15

步驟 3: (6-[[(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧基)-胺基]-甲基]-萘-2-基氧基)-乙酸

將 1N NaOH (431 μ L, 0.431 mmol) 在氮氣下於室溫添加至含上一步驟所製備之 (6-[[(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧基)-胺基]-甲基]-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯 (170 mg, 0.359 mmol) 之加 10 mL 水之 MeOH (25 mL) 溶液中，添加過後，反應於室溫攪拌 18 小時 (隔夜)，反應以 1N HCl 酸化，然後在減壓下濃縮以移除 MeOH，過濾收集所存在之固體並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (146 mg, 92%) 之非純白色固體，mp 175-177°C

五、發明說明 (50)

元素分析： $C_{26}H_{25}N_3O_4 + 0.25 H_2O$

計算值： C, 69.71; H, 5.74; N, 9.38

發現值： C, 68.99; H, 5.73; N, 9.20

實例 13

[6-({11-(4-氯-苯基)-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基}-胺基)-甲基]-萘-2-基氧基]-乙酸.

步驟 1: (6-羥基-萘-2-基甲基)-胺甲酸第三丁酯

將含二碳酸二第三丁酯 (3.13g, 14.36 mmol) 之無水 DMF 溶液，在氮氣下以超過 30 分鐘逐滴添加至含實例 1 步驟 2 所製備之 6-羥基-萘-2-基甲基-胺；溴化物 (3.65g, 14.36mmol) 及三乙胺 (2.0 mL, 14.36 mmol) 之無水 DMF (75mL) 混合物中，反應於室溫攪拌 18 小時 (隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋並以 1N HCl 萃取二次及以水萃取四次，乾燥 ($MgSO_4$) 有機層並在減壓下移除溶劑而獲得油狀棕色固體，使用含 3% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液，將物質於 90g KP-SIL 60 Å Biotage 管柱上純化，而獲得 (6-羥基-萘-2-基甲基)-胺甲酸第三丁酯 (917 mg, 23%) 之黃色固體，mp 173-174°C

元素分析： $C_{16}H_{19}NO_3$

計算值： C, 70.31; H, 7.01; N, 5.12

發現值： C, 69.36; H, 7.08; N, 5.08

步驟 2: [6-第三丁氧基羰基胺基-甲基]-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯

五、發明說明 (51)

將含上一步驟所製備之(6-羥基-萘-2-基甲基)-胺甲酸第三丁酯(5.127g, 18.77 mmol)、溴乙酸甲酯(1.78 mL, 18.77 mmol)及碳酸鉀(13.0g, 93.85mmol)之 DMF (100mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 17 小時(隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取四次，乾燥(MgSO₄)並在減壓下移除溶劑，而獲得黃色固體，由異丙醇再結晶固體而得[6-第三丁氧基羰基胺基-甲基]-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯(1.8g, 28%)之白色固體，mp 182-183°C

元素分析：C₂₆H₁₉ClF₃NO₅

計算值：C, 60.30; H, 3.70; N, 2.70

發現值：C, 60.09; H, 3.52; N, 2.69

步驟 3：6-甲氧基羰基-甲氧基-萘-2-基甲基-鉍；氯化物

將含飽和氯化氫氣體之乙酸乙酯(75 mL)在氮氣下添加至上一步驟所製備之[6-第三丁氧基羰基胺基-甲基]-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯(1.01g, 2.924mmol)，在一分鐘內由溶液沉澱固體，將反應攪拌 18 小時(隔夜)，過濾收集固體，以乙酸乙酯清洗並在減壓下乾燥，而獲得 6-甲氧基羰基-甲氧基-萘-2-基甲基-鉍；氯化物(0.79g, 95.8%)之非純白色固體，mp 240-241 °C

元素分析：C₁₄H₁₆ClNO₃ + 0.02mol H₂O

計算值：C, 59.61; H, 5.73; N, 4.79

發現值：C, 59.04; H, 5.72; N, 4.82

步驟 4：[6-([1-(4-氯-苯基)-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基]-

五、發明說明 (52)

胺基 }-甲基)-萘 -2-基氧基]-乙酸甲酯

將三乙胺 (300 μ L, 2.13 mmol)在氮氣下於室溫添加至含上一步驟所製備之 6-甲氧基羰基 -甲氧基 -萘 -2-基甲基 -鉍 ; 氯化物 (300 mg, 1.06 mmol)及 1-(4-氯 -苯基)-5-丙基 -1H-吡啶 -4-羰基氯 (301 mg, 1.06 mmol)之二氯甲烷 (20 mL)之懸浮液中,添加過後,反應於室溫攪拌隔夜,反應以二氯甲烷稀釋然後以水、5% NaHCO_3 萃取,乾燥 (MgSO_4)並在減壓下移除溶劑而獲得 480mg 之非純白色固體,由乙酸乙酯中再結晶固體而得 [6-({[1-(4-氯 -苯基)-5-丙基 -1H-吡啶 -4-羰基]-胺基 }-甲基)-萘 -2-基氧基]-乙酸甲酯 (397 mg, 76%)之白色固體, mp 139-140°C

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$

計算值: C, 65.92; H, 5.33; N, 8.54

發現值: C, 65.74; H, 5.14; N, 8.51

步驟 5: [6-({[1-(4-氯 -苯基)-5-丙基 -1H-吡啶 -4-羰基]-胺基 }-甲基)-萘 -2-基氧基]-乙酸

將 1N NaOH (335 μ L, 0.335 mmol)在氮氣下於室溫添加至含上一步驟所製備之 [6-({[1-(4-氯 -苯基)-5-丙基 -1H-吡啶 -4-羰基]-胺基 }-甲基)-萘 -2-基氧基]-乙酸甲酯 (150 mg, 0.305 mmol)之加 10 mL 水的 MeOH (25 mL)之溶液中,添加過後,反應於室溫攪拌 20 小時(隔夜),反應以添加 1N HCl 酸化,然後在減壓下濃縮以移除 MeOH ,過濾收集所存在之固體,並在減壓下乾燥而獲得標題化合

五、發明說明 (53)

物 (138 mg, 94%) 之粉紅色固體, mp 203-204°C

元素分析: $C_{26}H_{24}N_3O_4Cl + 0.22H_2O + 0.26 CH_3OH$

計算值: C, 64.34; H, 5.24; N, 8.57

發現值: C, 64.03; H, 4.94; N, 8.51

實例 14

[6-([1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基)-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸

步驟 1: [6-([1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基)-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯

將三乙胺 (300 μ L, 2.13 mmol) 在氮氣下於室溫添加至含實例 13 步驟 3 所製備之 6-甲氧基羰基-甲氧基-萘-2-基甲基-銨; 氯化物 (300 mg, 1.06 mmol) 及 1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基氯 (330 mg, 1.06 mmol) 之二氯甲烷 (20 mL) 之溶液中, 添加過後, 反應於室溫攪拌隔夜, 反應以二氯甲烷稀釋, 然後以水、5% $NaHCO_3$ 萃取, 乾燥 ($MgSO_4$) 並在減壓下移除溶劑而獲得 518 mg 之棕色固體, 由異丙醇再結晶固體而獲得 [6-([1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基)-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯 (479 mg, 87%) 之黃褐色固體, mp 174-176°C

元素分析: $C_{25}H_{19}ClF_3N_3O_4$

計算值: C, 57.98; H, 3.70; N, 8.11

發現值: C, 57.95; H, 3.66; N, 8.15

步驟 2: [6-([1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基)-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸

五、發明說明 (54)

基]-胺基 }-甲基)-萘 -2-基氧基]-乙酸

將 1N NaOH(563 μ L, 0.563 mmol)在氮氣下於室溫添加至含上一步驟所製備之 [6-([1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基)-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯 (243 mg, 0.469 mmol)之加 25 mL 水的 MeOH (100mL) 中，添加過後，反應於室溫攪拌隔夜，反應以添加 1N HCl 酸化，然後在減壓下濃縮以移除 MeOH，過濾收集所存在之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物 (210mg, 89%) 之粉紅色固體，mp 189-191°C

元素分析： $C_{24}H_{17}ClF_3N_3O_4 + 0.68 H_2O$

計算值：C, 55.85; H, 3.59; N, 8.14

發現值：C, 55.52; H, 3.23; N, 8.05

實例 15

(1-溴-6-{[(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸

步驟 1: (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-胺甲酸第三丁酯

將含苄三甲基銨；溴化物 (1.755g, 4.5 mmol)之二氯甲烷 (50 mL) 在氮氣下於室溫以超過 2 小時逐滴添加至含實例 13 步驟 1 所製備之 (6-羥基-萘-2-基甲基)-胺甲酸第三丁酯 (1.24g, 4.5mmol 及碳酸鈣 (1.35g, 13.5mmol) 之加 60mL 甲醇的二氯甲烷 (150mL) 溶液中，將反應攪拌 20 小時 (隔夜)，反應以水稀釋並以二氯甲烷萃取三次，合併有機萃取物，乾燥 ($MgSO_4$) 並在減壓下移除溶劑而獲得 1.4g

五、發明說明 (55)

之黃色固體，由 15mL 之異丙醇再結晶固體，過濾收集結晶並於在減壓下乾燥，而獲得 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-胺甲酸第三丁酯 (0.95g, 60%) 之非純白色固體，mp 150-152°C

元素分析：C₁₆H₁₈BrNO₃

計算值：C, 54.56; H, 5.15; N, 3.98

發現值：C, 54.22; H, 4.84; N, 3.82

步驟 2: [1-溴-6-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯

將含上一步驟所製備之 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-胺甲酸第三丁酯 (0.89g, 2.5 mmol)、碳酸鉀 (1.7g, 12.5 mmol) 及溴乙酸甲酯 (1.26 mL, 2.75 mmol) 之 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下攪拌 18 小時 (隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋並以水萃取三次，乾燥 (MgSO₄) 有機層並在減壓下移除溶劑，而獲得 [1-溴-6-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯 (1.016g, 96%) 之非純白色固體，mp 96-100°C

元素分析：C₁₉H₂₂BrNO₅

計算值：C, 53.79; H, 5.23; N, 3.30

發現值：C, 53.86; H, 5.24; N, 3.27

步驟 3: 5-溴-6-甲氧基羰基甲氧基-萘-2-基甲基-銨；氯化物

將以氯化氫氣體飽和之乙酸乙酯 (75 mL) 溶液在氮氣

五、發明說明 (56)

下於室溫添加至上一步驟所製備之 [1-溴-6-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯 (0.934g, 2.2mmol) 中，沉澱物於 1 分鐘內形成，將反應攪拌 17 小時 (隔夜)，過濾收集固體，以乙酸乙酯清洗並於減壓下乾燥而獲得 5-溴-6-甲氧基羰基甲氧基-萘-2-基甲基銨；氯化物 (0.696g, 88%) 之非純白色固體，mp 261-263°C

元素分析：C₁₄H₁₄BrNO₃ + HCl

計算值：C, 46.63; H, 4.19; N, 3.88

發現值：C, 46.41; H, 4.01; N, 3.82

步驟 4: (1-溴-6-{[(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯

將三乙胺 (0.192 mL, 1.38mmol) 在氮氣下於室溫添加至含上一步驟所製備之 5-溴-6-甲氧基羰基甲氧基-萘-2-基甲基-銨；氯化物 (0.25g, 0.69 mmol) 及 1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基 (0.17g, 0.69 mmol) 之二氯甲烷 (20mL) 混合物中，反應在氮氣下攪拌 17 小時，反應以二氯甲烷稀釋，以水萃取二次，以 5% 碳酸氫鈉萃取二次，乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下移除溶劑而獲得 (1-溴-6-{[(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯 (0.347g, 95%) 之白色固體，mp 144-146°C

元素分析：C₂₇H₂₆BrN₃O₄

計算值：C, 60.46; H, 4.89; N, 7.83

發現值：C, 60.74; H, 4.60; N, 7.80

五、發明說明 (57)

步驟 5: (1-溴-6-{[(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸

將含上一步驟所製備之(1-溴-6-{[(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯(0.20g, 0.373 mmol)、1N NaOH(373 μ L, 0.373 mmol)、5mL 之水及 60mL 之甲醇混合物於室溫攪拌 20 小時，藉由 TLC 而殘留起始物質，添加額外之 186 μ L(0.186 mmol)1N NaOH，並將反應於室溫攪拌 18 小時，過濾反應以移除少量固體，並以 1N HCl 酸化至 pH 值為 1(經由石蕊試紙)，在減壓下移除甲醇，過濾收集所形成之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物(0.13g, 67%)之非純白色固體，mp 140-145°C

元素分析: $C_{26}H_{24}BrN_3O_4 + 0.71 H_2O$

計算值: C, 58.35; H, 4.79; N, 7.85

發現值: C, 58.05; H, 4.58; N, 7.63

實例 16

[1-溴-6-({[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸

步驟 1: [1-溴-6-({[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯

如實例 15 步驟 4 所述相同方法，分離[1-溴-6-({[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯(0.25g, 61%)之非純白色固體

五、發明說明 (58)

, mp 206-207°C

元素分析: $C_{25}H_{18}BrClF_3N_3O_4$

計算值: C, 50.32; H, 3.04; N, 7.04

發現值: C, 50.30; H, 2.76; N, 6.74

步驟 2: [1-溴-6-({[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸

將含上一步驟所製備之 [1-溴-6-({[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸甲酯 (0.175g, 0.29 mmol)、1N NaOH (323 μ L, 0.323 mmol)、2 mL 之 H_2O 及 100 mL 甲醇之混合物加熱至所有固體溶於溶液中，當冷卻反應時而固體沉澱，反應攪拌 17 小時 (隔夜) 之後仍有固體存在，將 162 μ L (0.162 mmol) 之其它 1N NaOH 加入，反應攪拌 18 小時，過濾反應以移除少量固體，並以 1N HCl 酸化至 pH 為 1 (經由石蕊試紙)，在減壓下移除甲醇，過濾收集所形成之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物 (0.14g, 8.3%) 之白色固體，mp 245°C

元素分析: $C_{24}H_{16}ClBrF_3N_3O_4 + 0.29mol H_2O$

計算值: C, 49.03; H, 2.84; N, 7.15

發現值: C, 48.85; H, 2.48; N, 7.23

實例 17

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-鹽胺鈉鹽

五、發明說明 (59)

步驟 1: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

將含溴(210 μ L, 4.02 mmol)之冰 HOAc (50mL) 在氮氣下於室溫以超過 2 小時逐滴添加至含實例 8 步驟 2 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(1.5 g, 4.02 mmol)之冰 HOAc (300 mL) 溶液，添加過後，反應於室溫攪拌 20 小時(隔夜)，過濾收集所形成之固體並在減壓下乾燥，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(1.41 g, 81%)之淡灰色固體，mp 192-193°C

元素分析: $C_{24}H_{22}BrNO_3$

計算值: C, 63.73; H, 4.90; N, 3.10

發現值: C, 62.59; H, 4.74; N, 3.00

步驟 2: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(300 mg, 0.66 mmol)、溴乙腈(56 μ L, 0.80 mmol)及碳酸鉀(460 mg, 3.32 mmol)之 DMF (15 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 18 小時(隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取多次，乾燥($MgSO_4$)並在減壓下移除溶劑，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺(324mg, 99%)之非純白色固體，mp154-157°C

五、發明說明 (60)

元素分析： $C_{26}H_{23}BrN_2O_3$

計算值： C, 63.55; H, 4.72; N, 5.70

發現值： C, 62.95; H, 4.57; N, 5.86

步驟 3: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺鈉鹽

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺 (200 mg, 0.41 mmol)、疊氮化鈉 (80 mg, 1.22 mmol) 及氯化銨 (65 mg, 1.22 mmol) 之 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 4 小時，藉由 TLC 而殘留起始物質，添加額外之 80mg 疊氮化鈉及 65mg 氯化銨，並將反應於 100°C 攪拌 4 小時，反應以乙酸乙酯稀釋，添加 1N NaOH 鹼化並以水分配，分離有機層並將水層以乙酸乙酯萃取 3 次，經由 TLC，大多數之物質在乙酸乙酯萃取物，萃取物以水清洗多次，乾燥 ($MgSO_4$) 並在減壓下移除溶劑，而獲的標題化合物 (143 mg, 61%) 之非純白色固體，mp 214-2-15°C

元素分析： $C_{26}H_{24}BrN_5O_3Na + 0.52 H_2O$

計算值： C, 55.20; H, 4.28; N, 12.38

發現值： C, 56.62; H, 4.65; N, 12.71

實例 18

2-(1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羧基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

步驟 1: 2-(1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羧基)-胺基]-

五、發明說明 (61)

甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯

將含實例 7 步驟 1 所製備之 2-羥基-3-苯基-丙酸甲酯 (200 mg, 1.1 mmol) 之無水 THF (5mL) 在氮氣下於室溫添加至含實例 17 步驟 1 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (500 mg, 1.1 mmol) 之無水 THF (5 mL) 溶液中，然後添加三苯膦 (433mg, 1.65mmol)，將含偶氮二羧酸二乙酯 (260 μ L, 1.65 mmol) 之無水 THF (5mL) 在冰浴溫度以超過 5 分鐘逐滴添加至混合物中，添加過後，反應在冰浴溫度攪拌 15 分鐘，然後在室溫攪拌 17 小時，在減壓下移除溶劑，將殘餘物分配於乙酸乙酯及水之間，分離有機層並以乙酸乙酯萃取水層 3 次，乾燥 (MgSO_4) 合併之萃取物，並在減壓下移除溶劑而獲得 1.36g 之非純白色固體，使用二氯甲烷作為洗析液，經由在矽凝膠層析以純化固體，而獲得 2-(1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羧基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯之白色固體，mp 110-112°C

元素分析： $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{BrNO}_5$

計算值：C, 66.45; H, 5.25; N, 2.28

發現值：C, 66.19; H, 5.01; N, 2.19

步驟 2: 2-(1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羧基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

將 1N 氯化鈉 (220 μ L, 0.22 mmol) 在氮氣下於室溫添加至含上一步驟所製備之 2-(1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃

五、發明說明 (62)

-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯 (107mg, 0.17mmol)之加 10 mL 水的甲醇 (40 mL) 溶液中，添加過後，反應於室溫攪拌隔夜，藉由 TLC 而殘留起始物質，添加額外量之 1N NaOH 直至藉由 TLC 將反應完全，反應以添加 1N HCl 酸化，之後在減壓下移除甲醇，過濾收集所形成之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物 (61 mg, 58%) 之白色固體，mp 125-130°C

元素分析：C₃₃H₃₀BrNO₅ + 0.25 H₂O

計算值：C, 65.51; H, 5.08; N, 2.32

發現值：C, 65.51; H, 4.97; N, 2.22

實例 19

(1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸鈉

步驟 1: (1-溴-6-{1(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯

將含實例 17 步驟 2 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (450 mg, 0.99 mmol)、溴乙酸甲酯 (90 μ L, 0.99 mmol) 及碳酸鉀 (690 mg, 5 mmol) 之 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌隔夜，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取多次，乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下移除溶劑，而獲得 472 mg 之黃色固體，由異丙醇再結晶固體而得 (1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯 (352 mg, 68%) 之

五、發明說明 (63)

非純白色固體，mp 140-141°C

元素分析：C₂₇H₂₆BrNO₅

計算值：C, 61.84; H, 5.00; N, 2.67

發現值：C, 61.34; H, 4.79; N, 2.63

步驟 2: (1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸鈉

將 1N NaOH(477 μL, 0.477 mmol) 於室溫添加至含上一步驟所製備之(1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯(250 mg, 0.477 mmol)之加 15 mL 水的 THF (30 mL) 溶液中，添加過後反應於室溫攪拌隔夜，在減壓下移除溶劑而獲得標題化合物(200 mg, 75%)之白色固體，mp 260°C

元素分析：C₂₆H₂₃BrNO₅Na + 1.4H₂O

計算值：C, 56.01; H, 4.66; N, 2.51

發現值：C, 55.63; N, 4.66; N, 2.47

實例 20

2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基-甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

步驟 1: 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸

如實例 3 步驟 1 所述相同方法，分離 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸(4.24g, 34)之黃色固體，mp 171-176°C

元素分析：C₁₀H₈O₃

計算值：C, 68.18; H, 4.58; N, 0.00

五、發明說明 (64)

發現值：C, 67.50; H, 4.43; N, 0.22

步驟 2: 2-甲基-苯并呋喃-3-羰基氯

如實例 3 步驟 2 所述相同方法，分離 2-甲基-苯并呋喃-3-羰基氯之深棕色固體，不另外純化而立刻用於步驟 3。

步驟 3: 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-甲基-苯并呋喃-3-羰基氯之無水 THF (50 mL) 在氮氣下於室溫以超過 1.5 小時逐滴添加至含實例 8 步驟 1 所製備之 6-胺基甲基-萘-2-醇 (1.00 g , 5.79 mmol) 及三乙胺 (811 μ L , 5.82 mmol) 之無水 THF (300 mL) 溶液中，添加過後，反應於室溫攪拌 19 小時 (隔夜) ，在減壓下移除溶劑，將深棕色殘餘物分配於含 20% MeOH 之 400 mL 二氯甲烷及 1N HCl 之間，分離有機層之後，水層以含 20% MeOH 之二氯甲烷萃取 3 次，乾燥 (MgSO_4) 合併之萃取物，並在減壓下移除溶劑而獲得 1.59 g 之棕色固體，固體於 50 mL 沸騰之乙酸乙酯中處理，過濾，濃縮至體積為 25 mL 並以 75 mL 己烷稀釋，過濾收集所形成之固體並在減壓下乾燥，而獲得 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (606 mg , 32%) 之棕色固體，mp 195-198°C

元素分析： $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

計算值：C, 76.12; H, 5.17; N, 4.23

發現值：C, 74.62; H, 4.95; N, 3.84

五、發明說明 (65)

步驟 4: 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

將含溴(83 μ L, 1.61 mmol)之冰 HOAc (15 mL) 在氮氣下於室溫以超過 3 小時逐滴添加至含上一步驟所製備之 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(537 mg, 1.62 mmol)之冰 HOAc (60 mL), 添加過後, 反應於室溫攪拌 1 小時, 在減壓下移除溶劑並將殘餘物分配於含 20% MeOH 之二氯甲烷及 5% NaHCO₃, 分離有機層之後, 以含 20% MeOH 之二氯甲烷萃取水層 3 次, 乾燥(MgSO₄)合併之萃取物並在減壓下移除溶劑, 而獲得 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(690 mg, 100%)之棕色固體, mp 179-181°C

元素分析: C₂₁H₁₆BrNO₃

計算值: C, 61.48; H, 3.93; N, 3.41

發現值: C, 57.06; H, 3.78; N, 3.07

步驟 5: 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(401 mg, 0.98 mmol)、溴乙腈(82 μ L, 1.18 mmol)及碳酸鉀(674 mg, 4.88 mmol)之 DMF (20 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 12 小時(隔夜), 將反應分配於乙酸乙酯及水之間, 分離有機層, 以水萃取多次, 乾燥(MgSO₄)並在減壓下移除溶劑, 而獲得

五、發明說明 (66)

386 mg 之棕色固體，使用含 1% 至 4% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液，將固體於 100g 之矽凝膠(230-400 篩網)上純化，而獲得 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺(330 mg, 75%)之淡黃色固體，mp 180-182°C

元素分析： $C_{23}H_{17}BrN_2O_3$

計算值：C, 61.48; H, 3.81; N, 6.23

發現值：C, 60.09; H, 3.63; N, 6.09

步驟 6：2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺(233 mg, 0.52 mmol)、疊氮化鈉(101 mg, 1.56 mmol)及氯化銨(83 mg, 1.55 mmol)之 DMF (15 mL) 在氮氣下於 100°C 攪拌 8 小時，反應以 35 mL 水稀釋，以添加 3 mL 之 1N NaOH 鹼化，並以乙酸乙酯萃取 5 次，經由添加 5 mL 之 1N HCl 將水層酸化，過濾收集沉澱之固體並在減壓下乾燥而獲得標題化合物(216 mg, 85%)之白色固體，mp 242-244°C

元素分析： $C_{23}H_{18}BrN_5O_3 + 0.09H_2O$

計算值：C, 55.93; H, 3.71; N, 14.18

發現值：C, 55.66; H, 3.54; N, 13.99

實例 21

2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基-甲氧

五、發明說明 (67)

基) - 萘 - 2 - 基 甲 基] - 醯 胺

步驟 1: 2 - 乙 基 - 苯 并 呋 喃 - 3 - 羧 酸

如 實 例 3 步 驟 1 所 述 相 同 方 法 , 分 離 2 - 乙 基 - 苯 并 呋 喃 - 3 - 羧 酸 (11.69 g , 54%) 之 棕 色 固 體 , mp 102 - 106°C

元 素 分 析 : $C_{11}H_{10}O_3$

計 算 值 : C , 69.46 ; H , 5.30 ; N , 0.00

發 現 值 : C , 69.20 ; H , 5.13 ; N , -0.16

步驟 2: 2 - 乙 基 - 苯 并 呋 喃 - 3 - 羰 基 氯

如 實 例 3 步 驟 2 所 述 相 同 方 法 , 分 離 2 - 乙 基 - 苯 并 呋 喃 - 3 - 羰 基 氯 之 棕 色 油 狀 物 , 不 另 外 純 化 而 立 刻 用 於 步 驟 3。

步驟 3: 2 - 乙 基 - 苯 并 呋 喃 - 3 - 羧 酸 (6 - 羥 基 - 萘 - 2 - 基 甲 基) - 醯 胺

如 實 例 20 步 驟 3 所 述 相 同 方 法 , 分 離 2 - 乙 基 - 苯 并 呋 喃 - 3 - 羧 酸 (6 - 羥 基 - 萘 - 2 - 基 甲 基) - 醯 胺 (899 mg , 45%) 之 淡 棕 色 固 體 , mp 203 - 205°C

元 素 分 析 : $C_{22}H_{19}NO_3$

計 算 值 : C , 76.50 ; H , 5.54 ; N , 4.06

發 現 值 : C , 75.83 ; H , 5.61 ; N , 4.04

步驟 4: 2 - 乙 基 - 苯 并 呋 喃 - 3 - 羧 酸 (5 - 溴 - 6 - 羥 基 - 萘 - 2 - 基 甲 基) - 醯 胺

如 實 例 20 所 步 驟 4 述 相 同 方 法 , 由 乙 酸 乙 酯 再 結 晶 之 後 , 分 離 2 - 乙 基 - 苯 并 呋 喃 - 3 - 羧 酸 (5 - 溴 - 6 - 羥 基 - 萘 - 2 - 基 甲 基) - 醯 胺 (365 mg , 31%) 之 淡 棕 色 固 體 , mp 188 - 190°C

五、發明說明 (68)

元素分析： $C_{22}H_{18}BrNO_3$

計算值： C, 62.28; H, 4.28; N, 3.30

發現值： C, 61.75; H, 3.91; N, 3.25

步驟 5： 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺

如實例 20 步驟 5 所述相同方法，分離 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺(328 mg, 100%)之黃褐色固體，mp 181-183°C

元素分析： $C_{24}H_{19}BrN_2O_3$

計算值： C, 62.22; H, 4.13; N, 6.05

發現值： C, 61.30; H, 3.97; N, 5.92

步驟 6： 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

如實例 20 步驟 6 所述相同方法，分離標題化合物之非純白色固體，mp 235-238°C

元素分析： $C_{24}H_{20}BrN_5O_3$

計算值： C, 56.85; H, 3.99; N, 13.81

發現值： C, 56.45; H, 3.74; N, 13.73

實例 22

1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

步驟 1： 1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

五、發明說明 (69)

將含 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羰基氯(2.0g, 8 mmol)之二氯甲烷(20mL)在氮氣下逐滴添加至含實例 8 步驟 1 所製備之 6-氨基甲基-萘-2-醇(1.63g, 9.42mmol)之無水吡啶(75mL)混合物中, 反應於室溫攪拌 17 小時(隔夜), 反應以二氯甲烷稀釋並以 1N HCl 萃取, 分離水層並以二氯甲烷萃取, 合併有機萃取物, 乾燥(MgSO₄)並在減壓下移除溶劑而獲得棕色固體, 由乙酸乙酯再結晶固體, 然後再由異丙醇結晶, 過濾收集結晶並在減壓下乾燥, 而獲得 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(0.767g, 25%)之黃褐色固體, mp 189-190°C

元素分析: C₂₄H₂₃N₃O₂

計算值: C, 74.78; H, 6.01; N, 10.90

發現值: C, 73.64; H, 5.78; N, 10.77

步驟 2: 4-[(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-羰基]-2-苯基-3-丙基-2H-吡啶-1-鎨鹽; 溴化物

將含溴(0.05 mL, 0.978 mmol)之冰醋酸(25m)在氮氣下以超過 2 小時逐滴添加至含上一步驟所製備之 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(0.377g, 0.978 mmol)之冰醋酸(100 mL)溶液中, 將反應攪拌 17 小時(隔夜), 過濾收集由溶液所沉澱之橘色固體, 並以冰醋酸清洗, 在減壓下乾燥固體而獲得 4-[(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-羰基]-2-苯基-3-丙基-2H-吡啶-1-鎨鹽; 溴化物(0.4431 g, 82%)之淡棕色固體, mp

五、發明說明 (70)

198-200°C

元素分析： $C_{24}H_{22}BrN_3O_2 + HBr + 0.25 H_2O$

計算值：C, 52.43; H, 4.31; N, 7.64

發現值：C, 51.61; H, 4.04; N, 7.42

步驟 3: 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺

將含上一步驟所製備之 4-[(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-羰基]-2-苯基-3-丙基-2H-吡啶-1-鎂鹽；溴化物(0.30g, 0.646 mmol)、溴乙腈(0.054mL, 0.775 mmol)、碳酸鉀(0.446 g, 3.23 mmol)及 10 mL DMF 之混合物在氮氣下於室溫攪拌隔夜，反應以乙酸乙酯稀釋並以水及飽和氯化鈉溶液萃取多次，分離有機層，乾燥($MgSO_4$)並在減壓下移除溶劑而獲得棕色油狀物，使用含 15% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液，將油狀物於 90g KP-SIL 60 Å Biotage 管柱上層析，合併含產物之所有濾份並在減壓下移除溶劑，而獲得 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺(0.196g, 60%)之淡黃色固體，mp 175-176°C

元素分析： $C_{26}H_{23}BrN_4O_2$

計算值：C, 62.04; H, 4.61; N, 11.13

發現值：C, 62.03; H, 4.47; N, 11.00

步驟 4: 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

五、發明說明 (71)

將含上一步驟所製備之 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸 (5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺 (0.15 g, 0.3 mmol)、疊氮化鈉 (0.059 g, 0.9 mmol)、氯化鉍 (0.048 g, 0.9 mmol) 及 10 mL DMF 之混合物於 100°C 攪拌 1.5 小時，藉由 TLC 而殘留起始物質，添加額外之疊氮化鈉 (0.059 g, 0.9 mmol) 及氯化鉍 (0.048 g, 0.9 mmol)，並將反應於 100°C 攪拌 2 小時，再次藉由 TLC 而殘留起始物質，添加額外之疊氮化鈉 (0.059 g, 0.9 mmol) 及氯化鉍 (0.048 g, 0.9 mmol)，並將反應於 100°C 攪拌 5 小時，反應以水稀釋並以乙酸乙酯萃取 4 次，合併有機層，並以約 3 mL 1N HCl 酸化，將混合物打漩 1 分鐘，然後乾燥 (MgSO₄) 溶液並過濾，在減壓下移除溶劑並將所產生之殘餘物於 20 mL 水中處理，過濾收集所形成之固體並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (0.107 g, 65%) 之黃褐色固體，mp 219-220°C

元素分析：C₂₆H₂₄BrN₇O₂ + 0.01H₂O

計算值：C, 56.96; H, 4.45; N, 17.88

發現值：C, 57.12; H, 4.45; N, 17.61

實例 23

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-5-p-甲苯基-萘-2-基甲基]-醯胺

步驟 1：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-5-p-甲苯基-萘-2-基甲基)-醯胺

五、發明說明 (72)

將含實例 17 步驟 1 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (759 mg, 1.68 mmol)、4-甲基苯基硼酸 (342 mg, 2.52 mmol) 及碳酸鉀 (471 mg, 3.40 mmol) 之加 10 mL 水的二甲氧基乙烷 (90 mL) 混合物加熱至 50°C, 同時以氮氣沖淨, 30 分鐘之後, 添加二氯 [1,1'-雙(二苯基膦)二(環戊二烯)亞鐵] 鈀 (II) 二氯甲烷 (147 mg, 0.18 mmol) 並將反應加熱至 70°C, 起始物質保持 3 小時之後, 添加另外之 349 mg (2.57 mmol) 4-甲基苯基硼酸及 150 mg (0.18 mmol) 二氯 [1,1'-雙(二苯基膦)二(環戊二烯)亞鐵] 鈀 (II) 二氯甲烷, 且混合物於 70°C 攪拌 2 小時, 重複此步驟直至不再有起始物質保留, 在減壓下濃縮反應以移除二甲氧基乙烷, 將殘餘物分配於二氯甲烷及水之間, 分離有機層, 以水萃取多次, 乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下移除溶劑而獲得 1.297g 之物質, 使用二氯甲烷作為洗析液, 將該物質於 90g KP-SIL 60 Å Biotage 管柱純化, 而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-5-p-甲苯基-萘-2-基甲基)-醯胺 (521 mg, 67%) 之白色固體, mp 103-105°C

元素分析: C₃₁H₂₉NO₃

計算值: C, 80.32; H, 6.31; N, 3.02

發現值: C, 79.81; H, 6.09; N, 2.88

步驟 2: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-氰基甲氧基-5-p-甲苯基-萘-2-基甲基)-醯胺

五、發明說明 (73)

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-羥基-5-p-甲苯基-萘-2-基甲基)-醯胺(252 mg, 0.54 mmol)、溴乙腈(55 μ L, 0.81 mmol)及碳酸鉀(378 mg, 2.73 mmol)之 DMF (15 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 19 小時(隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取多次，乾燥(MgSO₄)，並在減壓下移除溶劑而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-氰基甲氧基-5-p-甲苯基-萘-2-基甲基)-醯胺(269 mg, 99%)之淡棕色固體，mp 114-117°C

元素分析：C₃₃H₃₀N₂O₃

計算值：C, 78.86; H, 6.02; N, 5.57

發現值：C, 77.91; H, 6.08; N, 5.45

步驟 3：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-5-p-甲苯基-萘-2-基甲基]-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-氰基甲氧基-5-p-甲苯基-萘-2-基甲基)-醯胺(182 mg, 0.36 mmol)、疊氮化鈉(77.6 mg, 1.19 mmol)及氯化銨(102 mg, 1.90 mmol)之 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 21 小時(隔夜)，若起始物質仍殘餘，則添加額外之疊氮化鈉及氯化銨，於 100°C 連續攪拌直至反應完全，反應以水稀釋，藉由添加 1N NaOH 鹼化，並以乙酸乙酯萃取多次，合併乙酸乙酯萃取物，以 1N HCl 酸化然後在減壓下濃縮，過濾收集所存在之固體，並在減壓下乾燥而獲得標題化合物(130 mg, 66%)之白色固體，mp 162-

五、發明說明 (74)

166°C

元素分析： $C_{33}H_{31}N_5O_3 + 0.03 H_2O$

計算值：C, 72.57; H, 5.73; N, 12.82

發現值：C, 72.19; H, 5.66; N, 12.54

實例 24

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-苯基-6-(1 H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

步驟 1：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-5-苯基-萘-2-基甲基)-醯胺

如實例 23 步驟 1 所述相同方法，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-5-苯基-萘-2-基甲基)-醯胺 (532 mg, 54%) 之白色固體，mp 72-72°C

元素分析： $C_{30}H_{27}NO_3$

計算值：C, 80.15; H, 6.05; N, 3.12

發現值：C, 79.00; H, 6.40; N, 2.92

步驟 2：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-氰基甲氧基-5-苯基-萘-2-基甲基)-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-5-苯基-萘-2-基甲基)-醯胺 (366 mg, 0.813 mmol)、溴乙腈 (68 μ L, 0.976 mmol) 及碳酸鉀 (562 mg, 4.07 mmol) 之 DMF (20 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 23 小時 (隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取多次，乾燥 ($MgSO_4$) 並在減壓下移除溶劑，而獲得棕色固體。使用己烷-乙酸乙

五、發明說明 (75)

酯作為洗析液，在 20g 之矽凝膠 (230-400 篩孔) 上純化固體，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-氰基甲氧基-5-苯基-萘-2-基甲基)-醯胺 (342 mg, 86%) 之淡棕色固體，mp 135-138°C

元素分析：C₃₂H₂₈N₂O₃

計算值：C, 78.67; H, 5.78; N, 5.73

發現值：C, 77.54; H, 5.98; N, 5.63

步驟 3: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-苯基-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

如實例 23 步驟 3 所述相同方法，分離標題化合物 (124 mg, 46%) 之白色固體，mp 192-196°C

元素分析：C₃₂H₂₉N₅O₃·0.01H₂O

計算值：C, 72.05; H, 5.52; N, 13.13

發現值：C, 71.63; H, 5.54; N, 12.76

實例 25

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-甲氧基苯基)-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺鈉鹽

步驟 1: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [6-羥基-5-(4-甲氧基-苯基)-萘-2-基甲基]-醯胺

如實例 23 步驟 1 所述相同方法，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [6-羥基-5-(4-甲氧基-苯基)-萘-2-基甲基]-醯胺 (529 mg, 50%) 之白色固體，mp 118-122°C

元素分析：C₃₁H₂₉NO₄

五、發明說明 (76)

計算值：C, 77.64; H, 6.10; N, 2.92

發現值：C, 77.18; H, 6.11; N, 2.76

步驟 2：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[6-氰基甲氧基-5-(4-甲氧基-苯基)-萘-2-基甲基]-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[6-羥基-5-(4-甲氧基-苯基)-萘-2-基甲基]-醯胺 (301 mg, 0.63 mmol)、溴乙腈 (52 μ L, 0.75 mmol) 及碳酸鉀 (434 mg, 3.14 mmol) 之 DMF (20 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 21 小時 (隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取多次，乾燥 (MgSO_4)，並在減壓下移除溶劑，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[6-氰基甲氧基-5-(4-甲氧基-苯基)-萘-2-基甲基]-醯胺 (325 mg, 99%) 之棕色固體，mp 139-142°C

元素分析： $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$

計算值：C, 76.43; H, 5.83; N, 5.40

發現值：C, 75.34; H, 5.76; N, 5.86

步驟 3：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-(4-甲氧基苯基)-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺鈉鹽

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[6-氰基甲氧基-5-(4-甲氧基-苯基)-萘-2-基甲基]-醯胺 (207 mg, 0.40 mmol)、疊氮化鈉 (81 mg, 1.25 mmol) 及氯化銨 (63.5 mg, 1.19 mmol) 之 DMF (10 mL) 在氮氣下於 100°C 攪拌 6.5 小時，若起始物質仍殘餘，則添加額外之

五、發明說明 (77)

疊氮化鈉及氯化銨，於 100°C 連續攪拌直至反應完全，反應以 75 mL 水稀釋，經由過濾收集所形成之固體，並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (116 mg, 51%) 之非純白色固體，mp 147-152°C

元素分析：C₃₃H₃₁N₅O₄Na + 0.71 H₂O

計算值：C, 66.46; H, 5.31; N, 11.74

發現值：C, 67.86; H, 5.50; N, 12.08

實例 26

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-氯-苯基)-6-(1 H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

步驟 1: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-氯-苯基)-6-羥基-萘-2-基甲基]-醯胺

如實例 23 步驟 1 所述相同方法，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-氯-苯基)-6-羥基-萘-2-基甲基]-醯胺 (556 mg, 52%) 之白色固體，mp 122-124°C

元素分析：C₃₀H₂₆ClNO₃

計算值：C, 74.45; H, 5.41; N, 2.89

發現值：C, 74.25; H, 5.32; N, 2.89

步驟 2: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-氯-苯基)-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基]-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-氯-苯基)-6-羥基-萘-2-基甲基]-醯胺 (258 mg, 0.53 mmol)、溴乙腈 (44 μL, 0.63 mmol) 及碳酸鉀 (362 mg, 2.62 mmol)

五、發明說明 (78)

之 DMF (20 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 48 小時，藉由 TLC 而殘留起始物質，添加額外之 20 μ L 能整除之溴乙腈直到反應完全，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取多次，乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下移除溶劑，而獲得 257 mg 之棕色固體，使用二氯甲烷作為洗析液，在 90g KP-SIL 60 Å Biotage 管柱上純化固體而產生固體物質，將其由異丙醇中再結晶，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-氯-苯基)-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基]-醯胺 (101 mg, 36%) 之白色固體，mp 154-158°C

元素分析：C₃₂H₂₇ClN₂O₃

計算值：C, 73.49; H, 5.20; N, 5.36

發現值：C, 73.42; H, 5.09; N, 5.31

步驟 3：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-氯-苯基)-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-氯-苯基)-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基]-醯胺 (152 mg, 0.29 mmol)、疊氮化鈉 (59 mg, 0.90 mmol) 及氯化銨 (85 mg, 1.58 mmol) 之 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 24 小時 (隔夜)，若起始物質仍殘餘，則添加額外之疊氮化鈉及氯化銨，於 100°C 連續攪拌直至反應完全，反應以 50 mL 之水稀釋，經由添加 1N NaOH 鹼化，並以乙酸乙酯萃取多次，將水層酸化，過濾收集所形成之固體，並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (149 mg, 91%) 之白

五、發明說明 (79)

色固體， mp 208-211°C

元素分析： $C_{32}H_{28}ClN_5O_3 + 0.19 H_2O$

計算值： C, 67.49; H, 5.02; N, 12.30

發現值： C, 67.90; H, 4.99; N, 12.37

實例 27

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-第三丁基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

步驟 1: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-第三丁基-苯基)-6-羥基-萘-2-基甲基]-醯胺

如實例 23 步驟 1 所述相同方法，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-第三丁基-苯基)-6-羥基-萘-2-基甲基]-醯胺 (525 mg, 47%) 之白色固體， mp 195-197°C

元素分析： $C_{34}H_{35}NO_3$

計算值： C, 80.76; H, 6.98; N, 2.77

發現值： C, 80.26; H, 7.15; N, 2.78

步驟 2: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-第三丁基-苯基)-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基]-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-第三丁基-苯基)-6-羥基-萘-2-基甲基]-醯胺 (400 mg, 0.79 mmol)、溴乙腈 (66 μ L, 0.95 mmol) 及碳酸鉀 (547 mg, 3.96 mmol) 之 DMF (20 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 19 小時 (隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取多次，乾燥 ($MgSO_4$) 並在減壓下移除溶劑，而獲得淡棕

五、發明說明 (80)

色固體，在 40g KP-SIL 60 Å Biotage 管柱純化固體，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-(4-第三丁基-苯基)-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基]-醯胺(262 mg, 63%)之白色固體，mp 162-164°C

元素分析： $C_{36}H_{36}N_2O_3$

計算值：C, 79.38; H, 6.66; N, 5.14

發現值：C, 78.69; H, 6.72; N, 5.09

步驟 3: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-(4-第三丁基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-(4-第三丁基-苯基)-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基]-醯胺(207 mg, 0.38 mmol)、疊氮化鈉(72.9 mg, 1.12 mmol)及氯化銨(58.7 mg, 1.10 mmol)之 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 6 小時，若起始物質仍殘餘，則添加額外之疊氮化鈉及氯化銨直至經由 TLC 將反應完全，反應以水稀釋，經由添加 1N NaOH 鹼化，並以乙酸乙酯萃取多次，合併之有機萃取物經由添加 1N HCl 酸化，然後在減壓下濃縮，殘餘物以水稀釋，過濾所形成之固體，並在減壓下乾燥而獲得標題化合物(186 mg, 84%)之白色固體，mp 75-78°C

元素分析： $C_{36}H_{37}N_5O_3 + 0.31 H_2O$

計算值：C, 72.88; H, 6.39; N, 11.80

發現值：C, 71.52; H, 6.58; N, 11.83

五、發明說明 (81)

實例 28

(6-{{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-1-苯基-萘-2-基氧基)-乙酸

步驟 1: (6-{{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-1-苯基-萘-2-基氧基)-乙酸

將含實例 24 步驟 1 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-5-苯基-萘-2-基甲基)-醯胺 (63 mg, 0.14 mmol)、溴乙酸甲酯 (16 μ L, 0.17 mmol) 及碳酸鉀 (100 mg, 0.70 mmol) 之 DMF (3 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 18 小時 (隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取多次，以飽和 NaCl 萃取 1 次，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑而獲得 81 mg 之非純白色固體，使用 2:1 之己烷:乙酸乙酯作為洗析液，在 100 g 之矽凝膠 (230-400 篩孔) 上純化固體，而獲得 52mg 之白色固體，將固體溶於加 6 mL 水之 40 mL 甲醇中，添加 1N NaOH (100 μ L, 0.1 mmol)，將混合物在氮氣下於室溫攪拌 18 小時 (隔夜)，反應以添加 1N HCl 酸化，然後在減壓下濃縮以移除甲醇，過濾收集所存在之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物 (30 mg, 62%) 之白色固體，mp 180-183°C

元素分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_5$

計算值: C, 75.72; H, 5.76; N, 2.76

發現值: C, 75.23; H, 5.61; N, 2.68

實例 29

五、發明說明 (82)

2-[6-{{(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基}-甲基}-1-(4-氯-苯基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸

步驟 1: 2-[6-{{(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基}-甲基}-1-(4-氯-苯基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸甲酯

將含實例 26 步驟 1 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-(4-氯-苯基)-6-羥基-萘-2-基甲基]-醯胺 (248 mg, 0.511 mmol)、實例 7 步驟 2 所製備之 3-苯基-2-三氟甲烷磺醯氧基-丙酸甲酯 (299 mg, 0.96 mmol) 及碳酸鉍 (304 mg, 0.93 mmol) 之丙酮 (30 mL) 在氮氣下於室溫攪拌 20 小時 (隔夜)，反應在減壓下濃縮以移除丙酮，將殘餘物分配乙酸乙酯及水之間，分離有機層並以乙酸乙酯萃取水層多次，乾燥 (MgSO₄) 合併之有機萃取物，並在減壓下移除溶劑而獲得 436 mg 之物質，使用 6:1 之己烷:乙酸乙酯作為洗析液，在 40g KP-SIL 60 Å Biotage 管柱上純化物質，而獲得 2-[6-{{(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基}-甲基}-1-(4-氯-苯基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸甲酯 (263 mg, 80%) 之白色固體泡沫，mp 59-62°C

元素分析: C₄₀H₃₆ClNO₅

計算值: C, 74.35; H, 5.62; N, 2.17

發現值: C, 73.97; H, 5.62; N, 2.10

步驟 2: 2-[6-{{(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基}-甲基}-1-(4-氯-苯基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸

將 1N NaOH (300 μL, 0.30 mmol) 在氮氣下於室溫添加至

五、發明說明 (83)

含上一步驟所製備之 2-[6-{{(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基}-甲基}-1-(4-氯-苯基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸甲酯 (182 mg, 0.28 mmol) 之加 2.5 mL 水的甲醇 (30 mL) 溶液中，添加過後，反應於室溫攪拌隔夜，若起始物質仍殘餘，則添加額外之 1N NaOH 直至反應完全，添加全部 900 μ L 之 1N NaOH，反應以添加 1.6 mL 之 1N HCl 酸化，然後在減壓下濃縮，過濾收集所形成之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物 (166 mg, 94%) 之白色固體，mp 169-172°C

元素分析：C₃₉H₃₄ClNO₅ + 0.28 H₂O

計算值：C, 73.51; H, 5.47; N, 2.20

發現值：C, 72.82; H, 5.37; N, 2.14

實例 30

2-[6-{{(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基}-甲基}-1-(4-甲氧基-苯基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸鈉

步驟 1: 2-[6-{{(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基}-甲基}-1-(4-甲氧基-苯基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸甲酯

如實例 29 步驟 1 所述相同方法，而獲得 2-[6-{{(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基}-甲基}-1-(4-甲氧基-苯基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸甲酯 (109 mg, 69%) 之白色固體，mp 103-105°C

元素分析：C₄₁H₃₉NO₆

計算值：C, 76.73; H, 6.13; N, 2.18

五、發明說明 (84)

發現值：C, 76.66; H, 6.24; N, 2.16

步驟 2: 2-[6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-1-(4-甲氧基-苯基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸鈉

將 1N NaOH(200 μ L, 0.20 mmol)在氮氣下於室溫添加至含上一步驟所製備之 2-[6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-1-(4-甲氧基-苯基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸甲酯(70.8 mg, 0.110 mmol)之加 1 mL 水的 MeOH (10 mL) 中, 於室溫數小時之後, TLC 顯示起始物質殘留, 添加額外之 200 μ L(0.20 mmol)之 1N NaOH 並將反應於室溫攪拌隔夜, 添加額外之 200 μ L(0.20 mmol)之 1N NaOH 並將反應於室溫攪拌 2 小時, 添加 1N HCl(650 μ L, 0.65 mmol), 在減壓下濃縮反應以移除 MeOH, 過濾收集所形成之固體, 以水清洗並在減壓下乾燥而獲得標題化合物(67 mg, 97%) 之非純白色固體, mp 138-142°C

元素分析: $C_{40}H_{37}NO_6Na + 1.05 H_2O$

計算值: C, 71.85; H, 5.74; N, 2.09

發現值: C, 71.97; H, 5.64; N, 2.05

實例 31

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基-甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

步驟 1: (6-甲氧基-萘-2-基亞甲基)-甲基-胺

將含 8.03M 甲基胺之乙醇(67 mL, 537 mmol)溶液與 50 mL 之二氯甲烷混合物在氮氣下逐滴添加至含 6-甲氧基-萘

五、發明說明 (85)

-2-羰乙醛 (20g, 107.4 mmol)、硫酸鎂 (20g) 及二氯甲烷 (200 mL) 之混合物中，混合物於室溫在氮氣下攪拌 17 小時，過濾移除 MgSO_4 ，並在減壓下移除溶劑，而 (6-甲氧基-萘-2-基亞甲基)-甲基-胺 (20.59g, 96%) 之黃色固體，mp 109-110°C

元素分析： $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$

計算值：C, 78.36; H, 6.58; N, 7.03

發現值：C, 77.10; H, 6.43; N, 7.19

步驟 2: (6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-胺

將上一步驟所製備之 (6-甲氧基-萘-2-基亞甲基)-甲基-胺 (20.0g, 100 mmol) 以加熱溶解於 300 mL 之絕對酒精中，於室溫，以批式添加硼氫化鈉 (3.783g, 100 mmol)，反應在氮氣下攪拌 18 小時，將 1N HCl 添加至反應中直至 pH 為 1 (石蕊試紙)，在減壓下移除溶劑，將所產生之殘餘物分配於二氯甲烷及水之間，以 1N NaOH 將水層鹼化，將水層分離並以二氯甲烷萃取，乾燥 (MgSO_4) 所合併之有機萃取物，並在減壓下移除溶劑而獲得 (6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-胺 (18.80g, 93.5%) 之非純白色固體，mp 96-104°C

元素分析： $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$

計算值：C, 77.58; H, 7.51; N, 6.96

發現值：C, 77.21; H, 7.38; N, 6.84

步驟 3: (6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-胺；溴化物

五、發明說明 (86)

將上一步驟所製備之(6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-胺(18.48g, 91.8mmol)懸浮於300 mL之48% HBr, 並在氮氣下將混合物回流18小時, 在減壓下移除溶劑而獲得28.8g微紅棕色固體, 將固體於異丙醇中處理並攪拌1小時, 過濾收集固體並在減壓下乾燥, 而獲得(6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-銨; 溴化物(5.5g, 22%)之微紅棕色固體, mp182-184°C

元素分析: $C_{12}H_{14}BrNO$

計算值: C, 53.75; H, 5.26; N, 5.22

發現值: C, 50.77; H, 5.61; N, 4.89

步驟4: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含實例3步驟2所製備之2-丁基-苯并呋喃-3-羧基氯之二氯甲烷(40mL)在氮氣下於冰浴溫度以超過1小時逐滴添加至含上一步驟所製備之(6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-銨; 溴化物(2.81 g, 10.5 mmol)之無水吡啶(100 mL)溶液中, 添加過後, 移除冰浴溫度, 且反應於室溫攪拌18小時(隔夜), 反應以1N HCl酸化並以二氯甲烷萃取三次, 合併有機萃取物, 乾燥($MgSO_4$)並在減壓下移除溶劑而獲得3.19g之棕色油狀物油狀物, 使用含以氫飽和之5%甲醇的二氯甲烷作為洗析液, 將油狀物在600g之矽凝膠(230-400篩孔)上層析, 使用含5-15%乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液, 將分離之物質在300g之矽凝膠(230-

五、發明說明 (87)

400 篩孔)上層析，分離所欲之成分而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(0.588g, 14%)之黃色固體，mp110-113°C

元素分析： $C_{25}H_{25}NO_3$

計算值：C, 77.49; H, 6.50; N, 3.61

發現值：C, 76.58; H, 6.54; N, 3.43

步驟 5：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含溴之冰醋酸(40 mL)溶液在氮氣下以超過 2.5 小時逐滴添加至含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(0.5364g, 1.358mmol)之冰醋酸(60 mL)溶液 60 mL，將反應攪拌 20 小時(隔夜)，在減壓下移除溶劑，以二氯甲烷稀釋殘餘物，並以 5% $NaHCO_3$ 萃取，乾燥($MgSO_4$)並在減壓下移除溶劑，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(0.6981 g, 100%)之淡黃色泡沫，MS m/z : 466 $[M+H]^+$.

元素分析： $C_{25}H_{24}BrNO_3$

計算值：C, 64.38; H, 5.19; N, 3.00

發現值：C, 63.54; H, 4.88; N, 2.93

步驟 6：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-

五、發明說明 (88)

6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (0.5587g, 1.2 mmol)、溴乙腈 (0.10 mL, 1.44 mmol) 及碳酸鉀 (0.83g, 6mmol) 之 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 18 小時 (隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋並以水萃取多次，乾燥 (MgSO_4) 有機層並在減壓下移除溶劑，而獲得棕色油狀物，使用含 5% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液，將油狀物在 90g KP-SIL 60 Å Biotage 管柱上層析，分離所欲之產物而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (0.48g, 79%) 之清澈油狀物，MS m/z : 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3$

計算值: C, 64.16; H, 4.99; N, 5.54

發現值: C, 64.08; H, 5.08; N, 5.34

步驟 7: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (0.3g, 0.59 mmol)、疊氮化鈉 (0.116g, 1.78 mmol) 及氯化銨 (0.095g, 1.78 mmol) 之 DMF (12 mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 6.5 小時，反應以水稀釋，以 1N NaOH 鹼化，並以乙酸乙酯萃取 3 次，合併有機層並以 1N HCl 酸化，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑而獲得油狀殘餘物，以水稀釋油狀物，並過濾收集所形成之固體，以水清洗並在減壓下乾燥而

五、發明說明 (89)

獲得標題化合物 (0.20g, 63%) 之非純白色固體, mp 190-194°C

元素分析: $C_{27}H_{26}BrN_5O_3 + 0.12 H_2O$

計算值: C, 58.90; H, 4.80; N, 12.72

發現值: C, 57.80; H, 4.72; N, 12.34

實例 32

2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

步驟 1: 6-甲基胺基甲基-萘-2-醇

將實例 3 步驟 3 所製備之 1(6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-胺; 溴化物 (9g, 33.56mmol) 於 300 mL 之水中處理, 並以添加 5% 碳酸氫鈉鹼化, 一些固體殘留於溶液中, 經由過濾移除將其移除, 濾液以乙酸乙酯萃取多次, 合併有機萃取物合併有機萃取物, 乾燥 ($MgSO_4$) 並在減壓下移除溶劑, 而獲得 6-甲基胺基甲基-萘-2-醇 (5g, 80%) 之黃褐色固體, mp 168-169°C

元素分析: $C_{12}H_{13}NO$

計算值: C, 76.98; H, 7.00; N, 7.48

發現值: C, 75.70; H, 6.99; N, 7.16

步驟 2: 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含實例 21 步驟 2 所製備之 2-乙基-苯并呋喃-3-羧基氯之無水 THF (50mL) 在氮氣下於室溫以超過 1 小時逐滴

五、發明說明 (90)

添加至含上一步驟所製備之 6-甲基胺基甲基-萘-2-醇 (1.48g, 7.9mmol) 及三乙胺 (1.1mL, 7.9mmol) 之無水 THF (150mL) 懸浮液中，反應於室溫攪拌 20 小時 (隔夜)，過濾移除存在之固體，在減壓下濃縮濾液而獲得棕色泡沫，將泡沫溶於乙酸乙酯，並以 1N HCl 萃取，乾燥 (MgSO_4) 有機層並在減壓下移除溶劑而獲得棕色油狀物，其以己烷處理而固體化，將結晶拌以己烷而磨成粉末，並在減壓下乾燥而獲得 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (2.38g, 84%) 之黃褐色固體，mp 80-90°C

元素分析： $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

計算值：C, 76.86; H, 5.89; N, 3.90

發現值：C, 74.31; H, 5.90; N, 3.48

步驟 3：2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含溴之冰醋酸 (50mL) 溶液在氮氣下於室溫以超過 3 小時逐滴添加至含上一步驟所製備之 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (1.5g, 4.17 mmol) 之冰醋酸 (150 mL)，反應於室溫攪拌 17 小時 (隔夜)，在減壓下移除溶劑，將殘餘物溶於二氯甲烷，以 5% 碳酸氫鈉萃取，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑，而獲得 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (1.74g, 95%) 之棕色固體，mp 176-178°C

元素分析： $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$

五、發明說明 (91)

計算值：C, 63.03; H, 4.60; N, 3.20

發現值：C, 62.70; H, 4.75; N, 2.87

步驟 4: 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(0.5g, 1.14mmol)、溴乙腈(95 μ L, 1.36mmol)及碳酸鉀(0.79g, 5.7mmol)之 DMF (20mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 18 小時(隔夜), 反應以乙酸乙酯稀釋並以水萃取多次, 乾燥(MgSO₄)有機層並在減壓下移除溶劑而獲得棕色油狀物, 使用含 5% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液, 將油狀物在 50g 矽凝膠(230-400 篩孔)上層析, 分離所欲之成分而獲得 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(0.39g, 72%)之淡黃色泡沫, MS m/z: 477 [M+H]⁺

元素分析: C₂₅H₂₁BrN₅O₃

計算值: C, 62.90; H, 4.43; N, 5.87

發現值: C, 62.92; H, 4.44; N, 5.80

步驟 5: 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(0.25g, 0.5237mmol)、疊氮化鈉(0.10g, 1.57mmol)及氯化鉍

五、發明說明 (92)

(0.084g, 1.57mmol)之 DMF (12mL) 在氮氣下於 100°C 攪拌 5 小時，反應以水稀釋，以 1N NaOH 鹼化，並以乙酸乙酯萃取 4 次，以 1N HCl 酸化合併之有機相，在減壓下移除溶劑，以水稀釋所產生之殘餘物，過濾收集所形成之固體泡沫，並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (0.15g, 56%) 之黃褐色泡沫，MS m/z : 520 $[M+H]^+$

元素分析: $C_{25}H_{22}BrN_5O_3 + 1.5 H_2O$

計算值: C, 57.40; H, 4.30; N, 13.39

發現值: C, 56.45; H, 4.51; N, 13.36

實例 33

1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

步驟 1: 1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含 1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧基氯 (14.82g, 59.6mmol) 之二氯甲烷 (60mL) 在氮氣下以超過 10 分鐘逐滴添加至含實例 31 步驟 3 所製備之 (6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-胺；溴化物之無水吡啶 (150 mL) 溶液中，反應於室溫攪拌 17 小時 (隔夜)，反應以二氯甲烷稀釋並以 1N HCl 萃取，分離有機層且以二氯甲烷萃取水層 2 次，合併有機萃取物，乾燥 ($MgSO_4$)，在減壓下移除溶劑而獲得棕色油狀物，將此油狀物溶於 350 mL 之甲醇、100 mL 之水及 130mL 1N NaOH，並回流 20 小時 (隔夜)，在減壓下移

五、發明說明 (93)

除溶劑，將殘餘物溶於二氯甲烷，添加冰至混合物中，然後緩慢添加 130 mL 之 1N HCl，分離有機層且以二氯甲烷萃取水層多次，合併有機萃取物，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑而獲得棕色油狀物 (20.23g)。使用含以氨氣及二氯甲烷飽和之甲醇作為洗析液，將油狀物於 1Kg 之矽凝膠 (230-400 篩孔) 上層析，分離所欲之成分而獲得 1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (10.6g, 89%) 之棕色固體，由甲醇及二氯甲烷中結晶物質而獲得黃色結晶，mp 138-141°C

元素分析： $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$

計算值：C, 75.16; H, 6.31; N, 10.52

發現值：C, 74.74; H, 6.18; N, 10.41

步驟 2：1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將上一步驟所製備之 1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (3.2g, 8 mmol) 溶於 300mL 之冰醋酸 (加溫) 中，含溴 (0.41mL, 8mmol) 之冰醋酸 (50 mL) 在氮氣下於室溫以超過 2 小時逐滴添加至反應中，添加過後，將反應攪拌 2 天，在減壓下移除溶劑並將殘餘物以二氯甲烷稀釋，有機層以 5% NaHCO_3 萃取 2 次，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑，而獲得 1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (3.77g, 98.5%) 粉紅色固體，mp 205-207°C

五、發明說明 (94)

元素分析： $C_{25}H_{24}BrN_3O_2$

計算值： C, 62.77; H, 5.06; N, 8.78

發現值： C, 62.28; H, 4.88; N, 8.65

步驟 3： 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(0.5g, 1.045mmol)、溴乙腈(0.087mL, 1.25mmol)及碳酸鉀(0.72g, 5.23mmol)之 DMF (10mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 2 天(隔一週末)，反應以乙酸乙酯稀釋並以水萃取多次，乾燥($MgSO_4$)有機層，並在減壓下移除溶劑而獲得棕色油狀物(0.364g)，使用含 15% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液，將油狀物於 90g KP-SIL 60 Å Biotage 管柱上純化而得 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(0.32g, 59%)之非純白色固體，mp 76-80°C

元素分析： $C_{27}H_{25}BrN_4O_2$

計算值： C, 62.68; H, 4.87; N, 10.83

發現值： C, 62.44; H, 4.83; N, 10.69

步驟 4： 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(0.30g,

五、發明說明 (95)

0.58mmol)、疊氮化鈉 (0.113g, 1.74mmol) 及氯化鉍 (0.093g, 1.74mmol) 之 DMF (10mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 6 小時，藉由 TLC，反應並不完全，添加疊氮化鈉 (0.113g, 1.74mmol) 及氯化鉍 (0.093g, 1.74mmol) 並將反應在氮氣下於 100°C 攪拌 6.5 小時，反應以水稀釋，以添加 1N NaOH 鹼化，以乙酸乙酯萃取 5 次，以 1N HCl 將合併之有機萃取物酸化，並在減壓下移除溶劑，殘餘物以水稀釋並過濾收集所形成之固體，在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (0.108g, 33%) 之 褐色固體，mp75-85°C

元素分析：C₂₇H₂₆BrN₇O₂ + 0.5 EtOAc

計算值：C, 57.62; H, 5.00; N, 16.22

發現值：C, 57.21; H, 4.97; N, 16.22

實例 34

1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

步驟 1: 1-苄基-1H-吡啶-3-羧基氯

將含 1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸 (3.36g, 13.37mmol)、草醯氯 (5.83mL, 66.85mmol)、100mL 二氯甲烷及催化量之 DMF 混合物於室溫在氮氣下攪拌 18 小時 (隔夜)，在減壓下移除溶劑，為移除過剩之草醯氯，將苯加入並在減壓下移除溶劑而獲得 1-苄基-1H-吡啶-3-羧基氯之棕色油狀物 (13.37 mmol)，其並經額外之純化而立即於步驟 2 中使用。

五、發明說明 (96)

步驟 2: 1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 1-苄基-1H-吡啶-3-羧基氯之無水 THF (50mL) 在氮氣下於室溫以超過 2 小時逐滴添加至含實例 32 步驟 1 中所製備之 6-甲基胺基甲基-萘-2-醇 (2.5g, 13.37mmol) 及三乙胺 (1.86 mL, 13.37 mmol) 之無水 THF (300 mL) 混合物中，將反應攪拌 17.5 小時 (隔夜)，以過濾移除少量之固體，濾液在減壓下濃縮而獲得棕色油狀物，以乙酸乙酯稀釋油狀物，以 1N HCl 萃取 2 次，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑，而獲得 1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (5.83g, 100%) 之棕色泡沫，MS m/z : 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

計算值: C, 79.98; H, 5.75; N, 6.66

發現值: C, 78.46; H, 5.95; H, 6.31

步驟 3: 1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含溴 (0.37mL, 0.7134mmol) 之冰醋酸 (60 mL) 在氮氣下於室溫以超過 2 小時逐滴添加至含上一步驟所製備之 1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸(6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (3.0g, 0.713mmol) 之冰醋酸 (300 mL) 溶液中，將反應攪拌 18 小時 (隔夜)，在減壓下移除溶劑，以乙酸乙酯稀釋所產生之殘餘物，並以 5% 碳酸氫鈉萃取，由有機層

五、發明說明 (97)

沉澱固體並以過濾收集，乾燥 (MgSO_4) 濾液並在減壓下濃縮而獲得黃褐色固體，合併二個固體並於乙酸乙酯與異丙醇之混合物中處理，加熱時若干量之物質 (1.0g) 並不溶解，以過濾移除，冷卻濾液直到冷卻結晶形成，過濾收集結晶並在減壓下乾燥而，獲得 1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (0.766g, 22%) 之黃褐色固體，mp 181-182°C

元素分析： $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$

計算值： C, 67.34; H, 4.64; N, 5.61

發現值： C, 66.59; H, 4.88; N, 5.34

步驟 4: 1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸 (5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備 1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (1.589g, 3.18mmol)、溴乙腈 (0.265mL, 3.8mmol) 及碳酸鉀 (2.2g, 15.9 mmol) 之 DMF (15 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 20 小時 (隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋並以水萃取 5 次，乾燥 (MgSO_4) 有機層並在減壓下移除溶劑而獲得 1.78g 之棕色泡沫。使用含乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液，將泡沫在 500g 矽凝膠 (230-400 篩孔) 上層析，分離所欲之產物而獲得 1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸 (5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (0.834 mg, 47%) 之白色泡沫，MS m/z : 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$

五、發明說明 (98)

元素分析： $C_{30}H_{24}BrN_3O_2$

計算值： C, 66.92; H, 4.49; N, 7.80

發現值： C, 66.31; H, 4.27; N, 7.43

步驟 5： 1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸 (5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (0.7725g, 1.44 mmol)、疊氮化鈉 (0.28g, 4.3 mmol) 及氯化鉍 (0.23g, 4.3mmol) 之 DMF (15mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 4 小時，反應以水稀釋，以 1N NaOH 鹼化並以乙酸乙酯萃取 5 次，乙酸乙酯層以 1N HCl 酸化，在減壓下移除溶劑而獲得 0.133g 所欲化合物之非純白色固體，水層以 1N HCl 酸化，將溶液靜置於室溫 18 小時 (隔夜)，固體由溶液中沉澱，並以過濾收集，以水清洗並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物 (0.4962g, 60%) 之非純白色固體，mp 197-198°C

元素分析： $C_{30}H_{25}BrN_6O_2$

計算值： C, 61.97; H, 4.33; N, 14.45

發現值： C, 61.26; H, 4.18; N, 13.96

實例 35

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸甲基-[6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

步驟 1： 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-氰基甲氧基-萘-2 基

五、發明說明 (99)

甲基)-甲基-醯胺

將含實例 31 步驟 4 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (0.90g, 2.32 mmol)、溴乙腈 (0.194mL, 2.79mmol) 及碳酸鉀 (1.6g, 11.6mmol) 之 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 24 小時 (隔夜)，反應以乙酸乙酯稀釋並以水萃取 5 次，乾燥 (MgSO_4) 有機層且在減壓下移除溶劑，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (0.94g, 95%) 之棕色油狀物，MS m/z : 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$

計算值: C, 76.03; H, 6.14; N, 6.57

發現值: C, 75.71; H, 5.93; N, 6.50

步驟 2: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸甲基-[6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (0.8g, 1.875mmol)、疊氮化鈉 (0.365g, 5.6 mmol) 及氯化銨 (0.30g, 5.6mmol) 之 DMF (15mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 4.5 小時，反應以水稀釋，經由添加 1N NaOH 鹼化並以乙酸乙酯萃取 5 次，有機層以 1N HCl 酸化並在減壓下移除溶劑而獲得棕色油狀物，水層以 1N HCl 酸化並在減壓下濃縮直至棕色油狀物沉澱合併二油狀物而獲得 0.79g 之棕色油狀物，將此油狀物溶於 1N NaOH 中並以 1N HCl 酸化直至固體沉澱

五、發明說明 (100)

，過濾收集此固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物 (0.7652g, 87%)之非純白色固體，mp 78-84°C，MS m/z: 470 [M+H]⁺

元素分析：C₂₇H₂₇N₅O₃ + 0.1 H₂O

計算值：C, 68.80; H, 5.82; N, 14.86

發現值：C, 67.90; H, 5.57; N, 14.50

實例 36

2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

步驟 1: 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶

將氫化鈉 (60% 油狀分散液; 1.52g, 38.0 mmol) 在氮氣下於室溫以超過 5 分鐘批式添加至含 2-丁基-1H-吡啶 (5.00g, 28.9 mmol) 之無水 DMF (150mL) 溶液中，添加過後，反應於室溫攪拌 1.25 小時，然後添加甲基碘 (3.60mL, 57.8mmol)，且反應於室溫攪拌 3.5 小時，添加 1N HCl 至溶液中直至產氣終止，反應以乙酸乙酯稀釋，以水萃取多次，乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下移除溶劑而獲得 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶 (5.70g, 100%) 之黃色油狀物，MS m/z: 188 [M+H]⁺

元素分析：C₁₃H₁₇N

計算值：C, 83.37; H, 9.15; N, 7.48

發現值：C, 83.41; H, 9.58; N, 6.82

步驟 2: 1-(2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氯-

五、發明說明 (101)

乙 酮

將含三氯乙醯基氯 (7.26 mL, 65.0 mmol) 之二氯甲烷 (20 mL) 在氮氣下於冰浴溫度以超過 30 分鐘逐滴添加至含上一步驟所製備之 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶 (4.87g, 26.0mmol) 及三乙胺 (9.06 mL, 65.0 mmol) 之二氯甲烷 (100 mL) 溶液中，添加過後，反應於冰浴溫度攪拌 5 小時，移除冰浴並於室溫連續攪拌 16 小時(隔夜)，藉由 TLC 而殘留起始物質，接著將三乙胺 (3.62 mL, 26.0 mmol) 以超過 15 分鐘逐滴添加至含三氯乙醯基氯 (2.90mL, 2.60mmol) 之二氯甲烷 (10 mL) 中，添加過後，反應於室溫攪拌 3 小時，反應以 1N HCl、5% NaHCO₃ 萃取，乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下移除溶劑而獲得 16.46g 之深棕色糊狀固體。使用 6:1 之己烷:二氯甲烷至 4:1 之己烷:二氯甲烷作為洗析液，將固體在 1Kg 之矽凝膠 (230-400 篩孔) 上純化，而獲得 1-(2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氯-乙酮 (5.54g, 64%) 之棕色固體，mp 112-115°C

元素分析：C₁₅H₁₆Cl₃NO

計算值：C, 54.16; H, 4.85; N, 4.21

發現值：C, 54.50; H, 4.88; N, 4.14

步驟 3: 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸

將含上一步驟所製備之 1-(2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氯-乙酮 (4.87g, 14.7mmol) 及 1N NaOH (73.5mL, 73.5mmol) 之 THF (350 mL) 混合物在氮氣下回

五、發明說明 (102)

流 2.25 小時，冷卻至室溫之後，添加 1N HCl(80mL, 80mmol)，然後在減壓下移除溶劑，將殘餘物分配於 1N HCl 及二氯甲烷之間，分離有機層並以二氯甲烷萃取水層 3 次，乾燥(MgSO₄)合併之萃取物並在減壓下移除溶劑，而獲得 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(3.44g, 100%)之棕色固體，mp 163-165°C

元素分析：C₁₄H₁₇NO₂

計算值：C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06

發現值：C, 72.20; H, 7.45; N, 5.93

步驟 4: 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧基氯

將草酰氯(5.89mL, 66.1mmol)在氮氣下於室溫添加至含上一步驟所製備之 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(3.06g, 13.2mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液中，立刻有氣體產生，添加之後，反應於室溫攪拌 2 小時，在減壓下移除溶劑，為移除過多之草酰氯，將殘餘物溶於苯中並在減壓下移除溶劑，而獲得 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧基氯之棕色油狀物，此物質不經由額外之純化立即於下一步驟使用。

步驟 5: 5-溴-6-甲氧基-萘-2-羧乙醛

將含溴(556 μL, 10.8mL)之冰 HOAc(10mL)在氮氣下於室溫以超過 1 小時逐滴添加至含 6-甲氧基-萘-2-羧乙醛(2.01g, 10.8 mmol)之冰 HOAc(25 mL)溶液中，添加過後，反應於室溫攪拌 2 小時，過濾收集固體，以冰 HOAc

五、發明說明 (103)

清洗並在減壓下乾燥，而獲得 5-溴-6-甲氧基-萘-2-羧乙醛 (2.27g, 79%)之黃褐色固體，mp 148-150°C

元素分析：C₁₂H₉BrO₂

計算值：C, 54.37; H, 3.42; N, 0.00

發現值：C, 54.26; H, 3.28; N, 0.00

步驟 6: (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基亞甲基)-甲基-胺

將含甲基胺 (2.35 mL 之 8.03M 乙醇溶液，18.8mmol) 之二氯甲烷 (5 mL) 在氮氣下於室溫以超過 5 分鐘逐滴添加至含上一步驟所製備之 5-溴-6-甲氧基-萘-2-羧乙醛 (1.00g, 3.77mmol) 及 3g 無水 MgSO₄ 之二氯甲烷 (20 mL) 混合物中，添加過後反應於室溫攪拌 21 小時 (隔夜)，過濾反應並將濾液在減壓下濃縮而獲得 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基亞甲基)-甲基-胺 (1.05g, 100%) 之淡黃褐色固體，mp 105-107°C

元素分析：C₁₃H₁₂BrNO

計算值：C, 56.14; H, 4.35; N, 5.04

發現值：C, 56.12; H, 4.37; N, 4.97

步驟 7: (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-胺

將硼氫化鈉 (131 mg, 3.47 mmol) 在氮氣下添加至溫熱的含上一步驟所製備之 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基亞甲基)-甲基-胺 (950 mg, 4.41 mmol) 之絕對酒精 (30 mL) 溶液中，添加過後反應於室溫攪拌 19 小時 (隔夜)，逐滴添加 1N HCl 直至反應 pH~1 (石蕊試紙)，在減壓下移除溶劑並

五、發明說明 (104)

將殘餘物分配於二氯甲烷及水之間，水層以添加 1N NaOH 鹼化，分離有機層並將水層以二氯甲烷萃取 3 次，乾燥 (MgSO_4) 合併之萃取物並在減壓下移除溶劑而獲得 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-胺 (900 mg, 94%) 之非純白色固體，mp 41-45°C

元素分析： $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}$

計算值：C, 55.73; H, 5.04; N, 5.00

發現值：C, 55.04; H, 4.80; N, 4.70

步驟 8: 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含步驟 4 所製備之 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧基氯 (13.2 mmol) 之二氯甲烷 (50 mL) 溶液在氮氣下於室溫以超過 30 分鐘逐滴添加至上一步驟所製備之含 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-胺 (3.70g, 13.2mmol) 及三乙胺 (1.84 mL, 13.2 mmol) 之二氯甲烷 (100 mL) 溶液中，添加過後，反應於室溫攪拌 17 小時 (隔夜)，反應以 1N HCl 萃取，將固體分懸浮於二層之間，過濾收集固體並在減壓下乾燥而獲得 219 mg (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-胺之 HCl 鹽，將有機層之濾液與水層分離，並以二氯甲烷萃取水層 2 次，乾燥 (MgSO_4) 合併之萃取物並在減壓下移除溶劑，而獲得 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (6.25g, 96%) 之棕色泡沫，MS m/z : 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

五、發明說明 (105)

元素分析： $C_{27}H_{29}BrN_2O_2$

計算值： C, 65.72; H, 5.92; N, 5.68

發現值： C, 65.71; H, 6.13; N, 5.48

步驟 9： 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

三溴化硼(18.78 mL 之 1M 二氯甲烷溶液, 18.78mmol)之二氯甲烷(20 mL)在氮氣下於乾冰-丙酮溫度, 以超過 15 分鐘逐滴添加至含上一步驟所製備之 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(3.09g, 6.26mmol)之二氯甲烷(125 mL)溶液中, 添加過後, 乾冰-丙酮浴以冰浴置換並連續攪拌 4 小時, 在冰浴溫度添加水至反應中, 分離有機層並以二氯甲烷萃取水層 3 次, 乾燥($MgSO_4$)合併之萃取物, 並在減壓下移除溶劑而獲得 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(3.22g, 100%)之棕色固體泡沫, MS m/z : 479 $[M+H]^+$

元素分析： $C_{26}H_{27}BrN_2O_2$

計算值： C, 65.14; H, 5.68; N, 5.84

發現值： C, 61.87; H, 5.47; N, 5.24

步驟 10： 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(2.09g,

五、發明說明 (106)

4.36mmol)、溴乙腈(364 μ L, 5.23mmol)及碳酸鉀(3.01g, 21.8mmol)之 DMF (50 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 16 小時(隔夜)，將反應分配於乙酸乙酯及水之間，分離有機層，以水萃取多次，乾燥(MgSO₄)並在減壓下移除溶劑而獲得 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(2.00g, 88%)之棕色固體泡沫，MSm/z: 518[M+H]⁺

元素分析: C₂₈H₂₈BrN₃O₂

計算值: C, 64.87; H, 5.44; N, 8.10

發現值: C, 64.71; H, 5.54; N, 8.01

步驟 11: 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(1.79g, 3.45 mmol)、疊氮化鈉(673 mg, 10.35 mmol)及氯化鉍(554 mg, 10.36 mmol)之 DMF (100mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 4.25 小時，反應以水稀釋，以添加 20 mL 之 1N NaOH 鹼化，並以乙酸乙酯萃取多次，水層以 40 mL 之 1N HCl 酸化，分離棕色油狀物，將油狀物分配於水層及二氯甲烷之間，分離有機層並以二氯甲烷萃取水層 3 次，乾燥(MgSO₄)合併之萃取物並在減壓下移除溶劑，將殘餘物溶於 20 mL 之 1N NaOH，然後以 30mL 1N HCl 酸化，過濾收集所形成之固體，以水清洗並在減壓下乾燥，而獲得標

五、發明說明 (107)

題化合物 (1.75g, 89%)之非純白色固體, mp 147-149°C

元素分析: $C_{28}H_{29}BrN_6O_2 + 0.28 H_2O$

計算值: C, 59.36; H, 5.26; N, 14.83

發現值: C, 55.18; H, 4.81; N, 14.19

實例 37

1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

步驟 1: 1-甲基-1H-吡啶-3-羧基氯

將草醯氯 (11.86mL, 136mmol) 逐滴添加至含 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 (4.76g, 27mmol) 之二氯甲烷 (100mL) 溶液中, 可見迅速的產生氣體, 反應於室溫攪拌 17 小時 (隔夜), 在減壓下移除溶劑而獲得粉紅色固體, 為移除多餘之草醯氯, 將固體溶於苯中並在減壓下移除溶劑, 而獲得 1-甲基-1H-吡啶-3-羧基氯, 其不經額外之醇化而立即於步驟 2 中使用。

步驟 2: 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 1-甲基-1H-吡啶-3-羧基氯 (27mmol) 之二氯甲烷 (50 mL) 在氮氣下於室溫, 以超過 1.5 小時逐滴添加至含實例 36 步驟 7 所製備之 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (7.56g, 27mmol) 及三乙胺 (3.76mL, 27mmol) 之二氯甲烷 (200mL) 溶液, 將溶液於室溫攪拌 22 小時 (隔夜), 反應以 1N HCl 萃取, 分離水層

五、發明說明 (108)

並以二氯甲烷另外萃取 2 次，合併有機萃取物，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑而獲得 11.52g 之非純白色固體，由二氯甲烷-異丙醇再結晶固體，過濾收集非純白色結晶，並在減壓下乾燥而獲得 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (9.3389g, 79 %) 之非純白色固體，mp 168-169°C

元素分析： $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$

計算值：C, 63.17; H, 4.84; N, 6.41

發現值：C, 62.81; H, 4.62; N, 6.27

步驟 3：1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含 1.0 M 三溴化硼之二氯甲烷 (55.0mL, 54.9mmol) 之二氯甲烷 (50mL) 溶液在氮氣下於乾冰-丙酮溫度，以超過 1.5 小時逐滴添加至含上一步驟所製備之 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (8.0g, 18.3mmol) 之二氯甲烷 (300mL) 溶液中，添加過後，立即將乾冰-丙酮浴置換成冰浴，反應於冰浴溫度攪拌 2 小時，在冰浴溫度，經由逐滴添加水以終止反應，將反應分配於二氯甲烷及水之間，固體形成於有機層並以過濾收集之，在減壓下乾燥固體而獲得 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (6.5359g, 84%) 之白色固體，mp 189-190°C

元素分析： $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$

五、發明說明 (109)

計算值：C, 62.42; H, 4.52; N, 6.62

發現值：C, 59.60; H, 4.18; N, 6.19

步驟 4：1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(2.0g, 4.72mmol)、碳酸鉀(3.26g, 23.6mmol)及溴乙腈(0.39 mL, 5.67 mmol)之 DMF (60 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 24 小時(隔夜)，將反應分配於乙酸乙酯及水之間，分離有機層，以水萃取 5 次，乾燥(MgSO₄)並在減壓下移除溶劑而獲得 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(2.06g, 94.5%)之黃褐色固體，mp 148-150 °C

元素分析：C₂₄H₂₀BrN₃O₂

計算值：C, 62.35; H, 4.36; N, 9.09

發現值：C, 62.03; H, 4.28; N, 8.98

步驟 5：1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(1.0g, 2.0mmol)、疊氮化鈉(0.32g, 6.0mmol)及氯化銨(0.39g, 6.0mmol)之 DMF (15 mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 6 小時，將反應分配於乙酸乙酯及水之間，經由添加 1N NaOH 將水層鹼化，分離有機層並以乙酸乙酯萃取水層 5 次，然後以 1N

五、發明說明 (110)

HCl 將水層酸化，2 小時之後，白色固體由溶液中沉澱，過濾收集固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物 (0.8460g, 84%)之非純白色固體，mp 227-228°C

元素分析：C₂₄H₂₁BrN₆O₂ +0.17 H₂O

計算值：C, 56.70; H, 4.23; N, 16.53

發現值：C, 56.64; H, 4.21; N, 16.47

實例 38

5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

步驟 1: 5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羧酸 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

如實例 37 步驟 2 所述相同方法，並由異丙醇再結晶粗產物之後，分離 5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羧酸 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (4.2757g, 54%)之黃褐色固體，mp 115-117°C

元素分析：C₂₄H₁₈BrCl₂NO₄

計算值：C, 53.84; H, 3.39; N, 2.62.

發現值：C, 53.70; H, 3.20; N, 2.50

步驟 2: 5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

如實例 37 步驟 3 所述相同方法，除了將反應分配於二氯甲烷及水之間，而無任何固體形成於二層內之外，分離水層並以二氯甲烷萃取 2 次，合併有機萃取物，乾燥

五、發明說明 (111)

(MgSO_4)並在減壓下移除溶劑而獲得 5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(3.45g, 89%)之非純白色泡沫, MS m/z : 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrCl}_2\text{NO}_4$

計算值: C, 53.00; H, 3.09; N, 2.69

發現值: C, 51.86; H, 2.77; N, 2.55

步驟 3: 5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

如實例 37 步驟 4 所述相同方法製備, 使用含 0-5% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液, 將粗製油狀物於 200g 矽凝膠(230-400 篩孔)上層析, 分離所欲之物質而獲得 5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(1.2365g, 58%)之白色泡沫, MS m/z : 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$

計算值: C, 53.60; H, 3.06; N, 5.00

發現值: C, 53.47; H, 3.07; N, 4.85

步驟 4: 5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

如實例 37 步驟 5 所述相同方法, 分離標題化合物(0.6573g, 54%)之黃褐色泡沫, MS m/z : 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{O}_4 + 0.14 \text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 49.57; H, 3.04; N, 11.56

五、發明說明 (112)

發現值：C, 49.31; H, 3.18; N, 11.48

實例 39

3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

步驟 1: 3-丁基-苯并呋喃-2-羧基氯

將草醯氯 (3.86mL, 44.2mmol) 在氮氣下於室溫添加至含 3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸 (1.93g, 8.84 mmol) 之二氯甲烷 (60 mL) 溶液中，添加過後，添加催化量之 DMF (10 μ L)，並將反應於室溫攪拌 2 小時，在減壓下移除溶劑，為移除過剩之草醯氯，將殘餘物溶於苯中，並在減壓下移除溶劑而獲得 3-丁基-苯并呋喃-2-羧基氯，其不經額外之純化而立即於實例 2 中使用。

步驟 2: 3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 3-丁基-苯并呋喃-2-羧基氯 (9.0mmol) 之二氯甲烷 (50 mL) 溶液在氮氣下於室溫，以超過 2 小時逐滴添加至含實例 36 步驟 7 所製備之 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-胺 (2.52g, 9.0mmol) 及三乙胺 (1.26mmol, 9.0mmol) 之二氯甲烷 (250mL) 溶液中，添加過後反應於室溫攪拌隔夜，反應以 1N HCl、5% NaHCO₃ 萃取，乾燥 (MgSO₄)，並在減壓下移除溶劑而獲得 4.13g 殘餘物，使用 90% 己烷-二氯甲烷至 5% EtOAc-二氯甲烷作為洗析液，將殘餘物於 500g 之矽凝膠 (230-400 篩

五、發明說明 (113)

孔)上純化，而獲得 3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺之清澈油狀物，MS m/z : 480 $[M+H]^+$

元素分析： $C_{26}H_{26}BrNO_3$

計算值：C, 65.01; H, 5.46; N, 2.92

發現值：C, 64.23; H, 5.30; N, 2.90

步驟 3：3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

如實例 36 步驟 9 所述相同方法，分離 3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(1.89g, 97%)之棕色固體，mp 53-56°C

元素分析： $C_{25}H_{24}BrNO_3$

計算值：C, 64.38; H, 5.19; N, 3.00

發現值：C, 63.69; H, 5.08; N, 2.87

步驟 4：3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

如實例 36 步驟 10 所述相同方法，分離 3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺之棕色油狀物，MS m/z : 505 $[M+H]^+$

元素分析： $C_{27}H_{25}BrN_2O_3$

計算值：C, 64.16; H, 4.99; N, 5.54

發現值：C, 63.19; H, 5.02; N, 5.73

步驟 5：3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基

五、發明說明 (114)

甲氧基)- 萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(1.90g, 3.77mmol)、疊氮化鈉(735mg, 11.3mmol)及氯化鉍(607mg, 11.3mmol)之 DMF (50mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 5 小時，藉由 TLC 而殘留起始物質，添加額外 732mg(11.3mmol)之疊氮化鈉，並於 100°C 連續攪拌 2 小時，反應以 50mL 之水稀釋，經由添加 1N NaOH 鹼化，然後以乙酸乙酯萃取 3 次，水層以 1N HCl 酸化並過濾收集所形成之固體，在減壓下乾燥而獲得標題化合物(1.17g, 57%)之淡棕色固體，mp 180-183°C

元素分析：C₂₇H₂₆BrN₅O₃ + 0.01 H₂O

計算值：C, 59.11; H, 4.78; N, 12.77

發現值：C, 58.93; H, 4.73; N, 12.94

實例 40

2-苄基-3-(1-溴-6-{1(3-丁基-苯并呋喃-2-羧基)-甲基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-丙酸

步驟 1: 2-苄基-3-(1-溴-6-{[(3-丁基-苯并呋喃-2-羧基)-甲基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-丙酸甲酯

將含實例 39 步驟 3 所製備之 3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(1.03g, 2.20mmol)、實例 7 步驟 2 所製備之 3-苄基-2-三氟甲烷磺醯氧基-丙酸甲酯(1.04g, 3.32mmol)及碳酸鉀(1.44g,

五、發明說明 (115)

4.41 mmol)之丙酮 (60 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 8 小時，在減壓下移除丙酮，並將殘餘物分配於乙酸乙酯及水之間，分離水層，並以乙酸乙酯萃取 3 次，乾燥 (MgSO_4) 合併之有機萃取物，在減壓下移除溶劑而獲得 1.63g 之油狀物。使用 1:1 之己烷-二氯甲烷作為洗析液，將油狀物於 90g KP-SIL 60 Å Biotage 管柱上純化，而獲得 2-苄基-3-(1-溴-6-{[(3-丁基-苯并呋喃-2-羰基)-甲基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-丙酸甲酯 (869mg, 63%) 之清澈油狀物，MS m/z : 628 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析: $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{BrNO}_5$

計算值: C, 66.88; H, 5.45; N, 2.23

發現值: C, 66.95; H, 5.51; N, 2.22

步驟 2: 2-苄基-3-(1-溴-6-{[(3-丁基-苯并呋喃-2-羰基)-甲基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-丙酸

將含 1N NaOH (2.5 mL, 2.5 mmol) 及上一步驟所製備之 2-苄基-3-(1-溴-6-{[(3-丁基-苯并呋喃-2-羰基)-甲基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-丙酸甲酯 (769mg, 1.22mmol) 之加 2mL 水的甲醇 (30 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 6 小時，藉由 TLC 而殘留起始物質，添加額外之 2.5mL (2.5 mmol) 1N NaOH，且於室溫連續攪拌隔夜，添加 1N HCl (5.1mL, 5.1mmol)，反應在減壓下濃縮以移除甲醇，過濾收集所形成之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物 (318mg, 42%) 之白色固體，mp 64-68°C

五、發明說明 (116)

元素分析： $C_{34}H_{32}BrNO_5 + 0.45 H_2O$

計算值： C, 65.59; H, 5.53; N, 2.25

發現值： C, 64.75; H, 5.21; N, 2.15

實例 41

3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸[5-溴-6-(1 H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

步驟 1： 3-甲基-苯并呋喃-2-羧基氯

如實例 39 步驟 1 所述相同方法，分離 3-甲基-苯并呋喃-2-羧基氯，並經由額外之純化而立即於步驟 2 中使用。

步驟 2： 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

如實例 39 步驟 2 所述相同方法，分離 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(8.17g, 92%)之白色固體，mp138-140°C

元素分析： $C_{23}H_{20}BrNO_3$

計算值： C, 63.03; H, 4.60; N, 3.20

發現值： C, 62.68; H, 4.21; N, 3.13

步驟 3： 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

如實例 36 步驟 9 所述相同方法，分離 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(5.81g, 100%)之棕色泡沫，MS m/z: 424 [M+H]⁺

元素分析： $C_{22}H_{18}BrNO_3$

五、發明說明 (117)

計算值：C, 62.28; H, 4.28; N, 3.30

發現值：C, 60.03; H, 4.26; N, 3.04

步驟 4：3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

如實例 36 步驟 10 所述相同方法，分離 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(2.67g, 98%)之棕色固體，mp 35-38°C

元素分析：C₂₄H₁₉BrN₂O₃

計算值：C, 62.22; H, 4.13; N, 6.05

發現值：C, 61.78; H, 4.02; N, 5.85

步驟 5：3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(2.039g, 4.40mmol)、疊氮化鈉(846mg, 13.0mmol)及氯化銨(695mg, 13.0mmol)之 DMF (60mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 6 小時，反應以水稀釋，經由添加 1N NaOH 鹼化並，以乙酸乙酯萃取 3 次，水層以 1N HCl 酸化，而產生油狀物之沉澱，緩慢將水層由油狀物倒出，將水添加至油狀物而將其固體化，過濾收集固體，以水清洗並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物之白色固體，mp 164-166°C

元素分析：C₂₄H₂₀BrN₅O₃

計算值：C, 56.93; H, 3.98; N, 13.83

五、發明說明 (118)

發現值：C, 56.43; H, 3.86; N, 13.75

實例 42

2-苄基-3-(1-溴-6-{[甲基-(3-甲基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-丙酸鈉

步驟 1: 2-苄基-3-(1-溴-6-{[甲基-(3-甲基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-丙酸甲酯

如實例 40 步驟 1 所述相同方法，以實例 41 步驟 3 所製備之 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺置換 3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺，分離 2-苄基-3-(1-溴-6-{[甲基-(3-甲基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-丙酸甲酯(3.31 g, 97%)之清澈油狀物，MS m/z : 586 $[M+H]^+$

元素分析：C₃₂H₂₈BrNO₅

計算值：C, 65.54; H, 4.81; N, 2.39

發現值：C, 66.25; H, 4.65; N, 1.67

步驟 2: 2-苄基-3-(1-溴-6-{[甲基-(3-甲基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-丙酸鈉

將含 1N NaOH(12mL, 12mmol)及上一步驟所製備之 2-苄基-3-(1-溴-6-{[甲基-(3-甲基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-丙酸甲酯(3.31g, 5.80mmol)之加 15 mL 水的甲醇(120 mL)混合物在氮氣下於室溫攪拌隔夜，添加 1N HCl(13mL, 13mmol)，並將反應於在減壓下濃

五、發明說明 (119)

縮以移除甲醇，過濾收集所形成之固體，並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (2.16g, 67% 之白色固體，mp 112-114°C

元素分析：C₃₁H₂₆BrNO₅Na + 0.15 H₂O

計算值：C, 62.35; H, 4.27; N, 2.35

發現值：C, 63.31; H, 4.47; N, 2.30

實例 43

3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

步驟 1: 5-溴-6-甲氧基-萘-2-腈

將含溴 (7.0mL, 0.137mol) 之冰 HOAc (100 mL) 在氮氣下於室溫以超過 4 小時逐滴添加至含 6-甲氧基-萘-2-腈 (25.02g, 0.137mol) 之冰 HOAc (700 mL) 溶液，添加過後，反應於室溫攪拌隔夜，過濾收集所形成之固體，以冰 HOAc 清洗，並在減壓下乾燥而獲得 5-溴-6-甲氧基-萘-2-腈 (31.35g, 88%) 之白色固體，mp 177-178°C

元素分析：C₁₂H₈BrNO

計算值：C, 54.99; H, 3.08; N, 5.34

發現值：C, 55.16; H, 2.92; N, 5.43

步驟 2: 5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基-銹；氯化物

將 BH₃-THF (286 mL 之 1.0 莫耳 THF 溶液; 286 mmol) 在氮氣下於室溫，以超過 45 分鐘逐滴添加至含上一步驟所製備之 5-溴-6-甲氧基-萘-2-腈 (25.01g, 95.4mmol) 之無水 THF (650 mL) 溶液，添加過後，將反應回流隔夜，反

五、發明說明 (120)

應以逐滴添加 60 mL 之 1N HCl 終止，過濾收集所沉澱之固體，在減壓下乾燥而獲得 5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基-鉍；氯化物 (5.34g, 21%)之白色固體，mp 274-276°C

元素分析：C₁₂H₁₂BrNO + HCl + 0.71 H₂O

計算值：C, 45.70; H, 4.61; N, 4.44

發現值：C, 45.65; H, 4.60; N, 4.31

步驟 3：3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺

將含實例 41 步驟 1 所製備之 3-甲基-苯并呋喃-2-羧基；氯化物 (1.23g, 6.34mmol)之二氯甲烷 (30 mL) 在氮氣下於室溫逐滴添加至含上一步驟所製備之 5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基-鉍；氯化物 (2.00g, 6.34 mmol)之無水吡啶 (700 mL) 懸浮液中，添加過後，反應於室溫攪拌隔夜，反應在減壓下濃縮以移除過多之溶劑，將殘餘物分配於 1N HCl 及二氯甲烷之間，分離水層並以二氯甲烷萃取 2 次，乾燥 (MgSO₄) 合併之萃取物，並在減壓下移除溶劑而獲得 2.37g 之殘餘物，藉由在矽凝膠上層析將殘餘物純化，而獲得 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺 (1.60g, 60%)之白色固體，mp 154-156°C

元素分析：C₂₂H₁₈BrNO₃

計算值：C, 62.28; H, 4.28; N, 3.30

發現值：C, 62.14; H, 4.13; N, 3.22

步驟 4：3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基

五、發明說明 (121)

甲基)-醯胺

如實例 3 步驟 37 所述相同方法，分離 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺(1.34g, 91%)之白色固體，mp 194-197°C

元素分析： $C_{21}H_{16}BrNO_3$

計算值：C, 61.48; H, 3.93; N, 3.41

發現值：C, 61.48; H, 3.90; N, 3.14

步驟 5：3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺

如實例 36 步驟 10 所述相同方法，分離 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺(1.25g, 96%)之黃色固體，mp 194-197°C

元素分析： $C_{23}H_{17}BrN_2O_3$

計算值：C, 61.48; H, 3.81; N, 6.23

發現值：C, 61.69; H, 3.89; N, 6.01

步驟 6：3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

將含上一步驟所製備之 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺(1.14g, 2.54mmol)、疊氮化鈉(492mg, 7.57mmol)及氯化銨(406mg, 7.59mmol)之 DMF (50 mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 5 小時，藉由 TLC 而殘留起始物質，添加額外之 494mg(7.60 mmol)疊氮化鈉，並於 100°C 連續攪拌 2 小時，反應以水稀釋，經

五、發明說明 (122)

由添加 1N NaOH 鹼化，並以乙酸乙酯萃取 3 次，水層以 1N HCl 酸化，藉由過濾收集沉澱之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物 (987 mg, 79%)之淡棕色固體，mp 212-215°C

元素分析：C₂₃H₁₈BrN₅O₃ +0.18 H₂O

計算值：C, 55.74; H, 3.73; N, 14.13

發現值：C, 55.86; H, 3.72; N, 14.13

實例 44

2-(1-溴-6-{[(3-甲基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

步驟 1: 2-(1-溴-6-{[(3-甲基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯

如實例 40 步驟 1 所述相同方法，並以實例 43 步驟 4 所製備之 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺置換 3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺，分離 2-(1-溴-6-{[(3-甲基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯(1.76g, 100%)之非純白色固體，mp 129-133°C

元素分析：C₃₁H₂₆BrNO₅

計算值：C, 65.04; H, 4.58; N, 2.45

發現值：C, 64.28; H, 4.70; N, 2.25

步驟 2: 2-(1-溴-6-{[(3-甲基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

五、發明說明 (123)

將含 1N NaOH(5mL, 5mmol)及上一步驟所製備之 2-(1-溴-6-[[(3-甲基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基]-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯(1.58g, 2.76 mmol)之加 5mL 水的甲醇 (200 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌隔夜，然後再 60°C 攪拌 6 小時，添加 1N HCl(6.2 mL, 6.2 mmol) 並將反應於在減壓下濃縮以移除甲醇，藉由過濾收集沉澱之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物之非純白色固體，mp 110-113°C

元素分析：C₃₀H₂₄BrNO₅ + 0.42 H₂O

計算值：C, 63.66; H, 4.42; N, 2.47

發現值：C, 63.47; H, 4.30; N, 2.40

實例 45

3-苯乙基-苯并呋喃-2-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

步驟 1: 3-苯乙基-苯并呋喃-2-羧酸

將含 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(9.99g, 56.7mmol)之無水 THF (150 mL) 在氮氣下於 -10°C 逐滴添加至含二異丙基醯胺鋰(60mL 之含 2.0M 之庚烷/THF/乙基苯溶液; 120mmol)之無水 THF (350mL) 溶液中，添加過後，在 -10°C 攪拌約 10 分鐘以反應完全，之後逐滴添加苄基溴(13.5mL, 113mmol)至反應中，添加過後，將反應溫熱至室溫然後於室溫攪拌 2 小時，反應以添加 1N HCl 酸化，然後在減壓下濃縮以移除 THF，將殘餘物分配於 1N HCl

五、發明說明 (124)

及二氯甲烷之間，分離水層並以二氯甲烷萃取 2 次，乾燥 (MgSO_4) 合併之萃取物並在減壓下移除溶劑，由乙酸乙酯結晶殘餘物而獲得 3-苯乙基-苯并呋喃-2-羧酸 (1.62g, 11%) 之白色固體，mp 169-172°C

元素分析： $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$

計算值： C, 76.68; H, 5.30; N, 0.00

發現值： C, 76.18; H, 5.27; N, 0.02

步驟 2： 3-苯乙基-苯并呋喃-2-羧基氯

如實例 39 步驟 1 所述相同方法，分離 3-苯乙基-苯并呋喃-2-羧基氯 (1.65g, 100)，並無額外之純化而立即於步驟 3 中使用。

步驟 3： 3-苯基乙基-苯并呋喃-2-羧酸 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 3-苯乙基-苯并呋喃-2-羧基氯 (1.65g, 5.80 mmol) 之二氯甲烷 (60 mL) 在氮氣下於室溫添加至含實例 36 步驟 7 所製備之 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-胺 (1.62g, 5.80mmol) 及三乙胺 (815 μL , 5.80mmol) 之二氯甲烷 (80 mL) 混合物中，添加過後反應於室溫攪拌隔夜，反應以 1N HCl, 5% NaHCO_3 萃取，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑，而獲得 2.89g 之淡棕色泡沫，使用 4:1 之己烷:乙酸乙酯作為洗析液，在 120g KP-SIL60 Å Bioitage 管柱上純化泡沫，獲得 3-苯基乙基-苯并呋喃-2-羧酸 (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

五、發明說明 (125)

(2.72g, 89%)之白色固體，mp 54-57°C

元素分析： $C_{30}H_{26}BrNO_3$

計算值：C, 68.19; H, 4.96; N, 2.65

發現值：C, 67.96; H, 4.85; N, 2.51

步驟 4：3-苯基乙基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

如實例 37 步驟 3 所述相同方法，分離 3-苯基乙基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(2.48g, 97%)之棕色固體，mp 108-110°C

元素分析： $C_{29}H_{24}BrNO_3$

計算值：C, 67.71; H, 4.70; N, 2.72

發現值：C, 65.97; H, 4.36; N, 2.55

步驟 5：3-苯基乙基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺

如實例 36 步驟 10 所述相同方法，分離 3-苯基乙基-苯并呋喃-2-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺(2.54g, 99%)之深綠色固體，mp 51-55°C

元素分析： $C_{31}H_{25}BrN_2O_3$

計算值：C, 67.28; H, 4.55; N, 5.06

發現值：C, 66.46; H, 4.48; N, 5.52

步驟 6：3-苯乙基-苯并呋喃-2-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺

將含上一步驟所製備之 3-苯基乙基-苯并呋喃-2-羧酸

五、發明說明 (126)

(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺 (2.29g, 4.15mmol)、疊氮化鈉 (808mg, 12.4mmol) 及氯化銨 (668mg, 12.5mmol) 之 DMF (50 mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 5 小時，藉由 TLC 而殘留起始物質，添加額外之 801mg (12.3mmol) 疊氮化鈉並將反應於 100°C 攪拌隔夜，反應以 50mL 之水稀釋，經由添加 1N NaOH 鹼化並以乙酸乙酯萃取 3 次，水層以 1N HCl 酸化，有油狀物沉澱，將水層緩慢倒出，並將油狀物分配於二氯甲烷及水之間，分離有機層，乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下移除溶劑，而獲得標題化合物之淡棕色固體，mp 56-59°C

元素分析：C₃₁H₂₆BrN₅O₃ + 0.07 H₂O

計算值：C, 62.29; H, 4.41; N, 11.72

發現值：C, 61.47; H, 4.19; N, 11.75

實例 46

2-(1-溴-6-{[甲基-(3-苯乙基-苯并呋喃-2-羧基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

步驟 1: 2-(1-溴-6-{[甲基-(3-苯乙基-苯并呋喃-2-羧基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯

如實例 40 步驟 1 所述相同方法，以實例 45 步驟 4 所製備之 3-苯基乙基-苯并呋喃-2-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺置換 3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺，分離 2-(1-溴-6-{[甲基-(3-苯乙基-苯并呋喃-2-羧基)-胺基]-甲基}-萘

五、發明說明 (127)

-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯 (1.84g, 93%) 之白色固體，mp 29-32°C

元素分析：C₃₉H₃₄BrNO₅

計算值：C, 69.23; H, 5.06; N, 2.07

發現值：C, 69.10; H, 5.06; N, 1.85

步驟 2: 2-(1-溴-6-{[甲基-(3-苯乙基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

將含 1N NaOH(5mL, 5mmol)及上一步驟所製備之 2-(1-溴-6-{[甲基-(3-苯乙基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯 (1.68g, 2.49mmol) 之加 5 mL 水的甲醇 (110mL) 的混合物在氮氣下於室溫攪拌隔夜，添加 1N HCl(50mL, 50mmol)並將反應在減壓下濃縮以移除甲醇，過濾收集所形成之固體並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (1.20g, 73%) 之白色固體，mp 87-90°C

元素分析：C₃₈H₃₂BrNO₅ + 0.48 H₂O

計算值：C, 68.00; H, 4.95; N, 2.09

發現值：C, 68.39; H, 4.67; N, 2.03

實例 47

(1-溴-6-{[甲基-(3-苯乙基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸

步驟 1: (1-溴-6-{[甲基-(3-苯乙基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯

將含實例 45 步驟 4 所製備之 3-苯基乙基-苯并呋喃-2-

五、發明說明 (128)

羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-甲基-醯胺、溴乙酸甲酯 (260 μ L, 2.75mmol) 及碳酸鉀 (1.58g, 11.96mmol) 之 DMF (25 mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌 16 小時 (隔夜)，將反應分配於乙酸乙酯及水之間，分離有機層，以水萃取多次，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑而獲得 (1-溴-6-{[甲基-(3-苯乙基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯 (1.29g, 96%) 之淡棕色泡沫，MS m/z : 586 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{BrNO}_5$

計算值：C, 65.54; H, 4.81; N, 2.39

發現值：C, 64.38; H, 4.68; N, 2.27

步驟 2: (1-溴-6-[甲基-(3-苯乙基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基)-萘-2-基氧基)-乙酸

將含 1N NaOH (4mL, 4mmol) 及上一步驟所製備之 (1-溴-6-{[甲基-(3-苯乙基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸甲酯 (1.19g, 2.02mmol) 之加 4mL 水的甲醇 (100mL) 混合物在氮氣下於室溫攪拌隔夜，添加 1N HCl (4mL, 4mmol) 並將反應在減壓下濃縮以移除甲醇，過濾收集所形成之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物 (1.11g, 96%) 之非純白色固體，mp 119-122°C

元素分析： $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5\text{Na} + 0.51 \text{ H}_2\text{O}$

計算值：C, 61.68; H, 4.34; N, 2.32

發現值：C, 61.85; H, 4.21; N, 2.33

五、發明說明 (129)

實例 48

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

步驟 1: 苄基-(6-甲氧基-萘-2-基亞甲基)-胺

將含苄基胺 (0.57mL, 5.37mmol) 之二氯甲烷 (5mL) 溶液在氮氣下以超過 5 分鐘逐滴添加至含 6-甲氧基-萘-2-羧乙醛 (1.0g, 5.37mmol) 及無水 MgSO_4 (3g) 之二氯甲烷 (20mL) 混合物中，反應在氮氣下攪拌 24 小時 (隔夜)，過濾移除 MgSO_4 並在減壓下移除溶劑，而獲得苄基-(6-甲氧基-萘-2-基亞甲基)-胺 (1.455g, 98%) 之非純白色固體，
mp 115-117°C

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}$

計算值: C, 82.88; H, 6.22; N, 5.09

發現值: C, 83.26; H, 6.22; N, 5.04

步驟 2: 苄基-(6-甲氧基-萘-2-基甲基)-胺

將硼氫化鈉 (0.19g, 5mmol) 在氮氣下於室溫以批式添加至含上一步驟所製備之苄基-(6-甲氧基-萘-2-基亞甲基)-胺 (1.38g, 5mmol) 之絕對酒精 (150 mL) 溶液，添加過後反應於室溫攪拌 20 小時 (隔夜)，以 30mL 之 1N HCl (pH2, 石蕊試紙) 終止反應，在減壓下移除溶劑而獲得固體，將固體分配於二氯甲烷及水之間，水層以 1N NaOH 鹼化，分離水層並以二氯甲烷萃取 2 次，合併有機萃取物，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑而獲得苄基-(6-甲氧基-萘-

五、發明說明 (130)

2-基甲基)-胺 (1.38g, 100%)之非純白色固體 mp 45-53°C

元素分析: $C_{19}H_{19}NO$

計算值: C, 82.28; H, 6.90; N, 5.05

發現值: C, 82.64; H, 6.91; N, 4.97

步驟 3: 6-(苄基胺基-甲基)-萘-2-醇

將含上一步驟所製備之苄基-(6-甲氧基-萘-2-基甲基)-胺 (1.3g, 4.7mmol)之 48% HBr (65mL) 及冰醋酸 (50mL) 混合物在氮氣下回流 19 小時(隔夜), 在減壓下移除溶劑而獲得紅色固體, 將固體懸浮於 250 mL 之水並加熱至大部分之固體溶解, 過濾混合物, 濾液以碳酸氫鈉鹼化並以乙酸乙酯萃取 3 次, 合併有機萃取物, 乾燥 ($MgSO_4$) 並在減壓下移除溶劑, 而獲得 6-(苄基胺基-甲基)-萘-2-醇 (0.76g, 62%)之綠色固體, mp 120-122°C

元素分析: $C_{18}H_{17}NO$

計算值: C, 82.10; H, 6.51; N, 5.32

發現值: C, 80.58; H, 6.21; N, 5.22

步驟 4: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

將含實例 3 步驟 2 所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧基氯 (3mmol)之無水 THF (25mL) 在氮氣下於室溫以超過 1 小時逐滴加至含上一步驟所製備之 6-(苄基胺基-甲基)-萘-2-醇 (0.71g, 2.7mmol)及三乙胺 (0.376mL, 2.7mmol)之無水 THF (75mL) 溶液, 添加過後反應於室溫攪拌 20 小時(隔

五、發明說明 (131)

夜)，過濾移除存在之固體並將濾液在減壓下濃縮而獲得棕色油狀物，將油狀物溶於乙酸乙酯並以 1N HCl 萃取，乾燥 (MgSO_4) 有機層並在減壓下移除溶劑，使用含 0-5% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液，將粗製油狀物在 200g 矽凝膠 (230-400 篩孔) 上層析，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (0.8164g, 65%) 之淡黃色固體，mp 160-164°C

元素分析： $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_3$

計算值：C, 80.32; H, 6.31; N, 3.02

發現值：C, 80.07; H, 6.34; N, 2.82

步驟 5：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

如實例 32 步驟 3 所述相同方法製備，分離 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (0.60g, 100%) 之淡黃色泡沫，MS m/z : 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析： $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{BrNO}_3$

計算值：C, 68.64; H, 5.20; N, 2.58

發現值：C, 67.92; H, 5.25; N, 2.39

步驟 6：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺

如實例 32 步驟 4 所述相同方法製備，使用含 0-5% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液，將粗製物質於 50g 矽凝膠 (230-400 篩孔) 上層析，分離所欲之成分而獲得 2-丁基-

五、發明說明 (132)

苯并呋喃-3-羧酸苄基-(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺 (0.33g, 81%)之黃褐色固體, mp 105-110°C

元素分析: $C_{33}H_{29}BrN_2O_3$

計算值: C, 68.15; H, 5.03; N, 4.82

發現值: C, 67.95; H, 4.82; N, 4.79

步驟 7: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

如實例 32 步驟 5 所述相同方法, 分離標題化合物之黃褐色泡沫 (0.18g, 65%), MS m/z: 624 $[M+H]^+$

元素分析: $C_{33}H_{30}BrN_5O_3 + 0.17 H_2O$

計算值: C, 63.16; H, 4.87; N, 11.16

發現值: C, 61.88; H, 5.26; N, 11.10

實例 49

2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

步驟 1: 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

如實例 32 步驟 2 所述相同方法製備, 以實例 20 步驟 2 所製備之 2-甲基-苯并呋喃-3-羧基氯置換 2-乙基-苯并呋喃-3-羧基氯, 及以實例 48 步驟 3 所製備之 6-(苄基胺基-甲基)-萘-2-醇置換 6-甲基胺基甲基-萘-2-醇, 使用含 2-3% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液, 將粗製油狀物於 400g 矽凝膠 (230-400 篩孔) 上層析, 而獲得 2-甲基-苯并

五、發明說明 (133)

呋喃 -3-羧酸苄基 -(6-羥基 -萘 -2-基甲基) -醯胺 (0.71g, 30%)之黃色固體， mp 190-193°C

元素分析： $C_{28}H_{23}NO_3$

計算值： C, 79.79; H, 5.50; N, 3.32

發現值： C, 79.14; H, 5.65; N, 2.89

步驟 2： 2-甲基 -苯并呋喃 -3-羧酸苄基 -(5-溴 -6-羥基 -萘 -2-基甲基) -醯胺

如實例 32 步驟 3 所述相同方法製備，由己烷結晶粗製油狀物，然後由異丙醇再結晶，過濾收集淡黃色結晶並在減壓下乾燥，而獲得 1.0g (69%)之 2-甲基 -苯并呋喃 -3-羧酸苄基 -(5-溴 -6-羥基 -萘 -2-基甲基) -醯胺， mp 184-185°C

元素分析： $C_{28}H_{22}BrNO_3$

計算值： C, 67.21; H, 4.43; N, 2.80

發現值： C, 67.08; H, 4.39; N, 2.71

步驟 3： 2-甲基 -苯并呋喃 -3-羧酸苄基 -(5-溴 -6-氰基甲氧基 -萘 -2-基甲基) -醯胺

如實例 32 步驟 4 所述相同方法製備，以己烷及乙酸乙酯結晶粗製油狀物並在減壓下乾燥，而獲得 2-甲基 -苯并呋喃 -3-羧酸苄基 -(5-溴 -6-氰基甲氧基 -萘 -2-基甲基) -醯胺 (0.423g, 98%)之黃褐色固體， mp 145-146°C

元素分析： $C_{30}H_{23}BrN_2O_3$

計算值： C, 66.80; H, 4.30; N, 5.19

五、發明說明 (134)

發現值：C, 66.57; H, 4.48; N, 5.23

步驟 4: 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

如實例 31 步驟 7 所述相同方法，分離標題化合物 (0.13g, 48%) 之黃褐色泡沫，MS m/z : 582 $[M+H]^+$

元素分析：C₃₀H₂₄BrN₅O₃

計算值：C, 61.65; H, 4.18; N, 11.98

發現值：C, 60.52; H, 4.58; N, 11.38

實例 50

2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺

步驟 1: 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

如實例 32 步驟 2 所述相同方法製備，以實例 48 步驟 3 所製備之 6-(苄基胺基-甲基)-萘-2-醇置換 6-甲基胺基甲基-萘-2-醇，使用含 5% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液，將粗製油狀物於 500g 矽凝膠 (230-400 篩孔) 上層析純化，分離所欲之產物而獲得 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (1.9g, 83%) 之黃色油狀物，MS m/z : 436 $[M+H]^+$

元素分析：C₂₉H₂₅NO₃ + 0.65 C₄H₈O₂

計算值：C, 77.02; H, 6.18; N, 2.84

發現值：C, 76.88; H, 5.99; N, 2.82

五、發明說明 (135)

步驟 2: 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

如實例 32 步驟 3 所述相同方法製備，以由少量乙酸乙酯中再結晶將粗製黃色固體純化，過濾收集結晶並在減壓下乾燥而獲得 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (1.1g, 60%) 之淡黃色結晶，mp 125-130°C

元素分析：C₂₉H₂₄BrNO₃

計算值：C, 67.71; H, 4.70; N, 2.72

發現值：C, 67.56; H, 4.77; N, 2.61

步驟 3: 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺

如實例 32 步驟 4 所述相同方法製備，粗產物在減壓下乾燥而獲得 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-醯胺 (0.394g, 92%) 之黃褐色固體，mp 92-100°C

元素分析：C₃₁H₂₅BrN₂O₃

計算值：C, 67.28; H, 4.55; N, 5.06

發現值：C, 67.22; H, 4.75; N, 5.07

步驟 4: 2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基)-醯胺

如實例 31 步驟 7 所述相同方法製備，分離標題化合物之黃褐色泡沫 (0.21g, 78%)，MS m/z: 596 [M+H]⁺

五、發明說明 (136)

元素分析： $C_{31}H_{26}BrN_5O_3 + 0.08 H_2O$

計算值： C, 62.27; H, 4.41; N, 11.71

發現值： C, 61.32; H, 4.71; N, 11.05

實例 51

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-丁基-鹽胺

步驟 1: 丁基-(6-甲氧基-萘-2-基亞甲基)-胺

如實例 48 步驟 1 所述相同方法製備，以丁基胺置換苄基胺，而獲得丁基-(6-甲氧基-萘-2-基亞甲基)-胺(12.1g, 93%)之黃色固體，MS m/z : 242 $[M+H]^+$

元素分析： $C_{16}H_{19}NO$

計算值： C, 79.60; H, 7.94; N, 5.80

發現值： C, 78.97; H, 7.88; N, 5.66

步驟 2: 丁基-(6-甲氧基-萘-2-基甲基)-胺

如實例 48 步驟 2 所述相同方法製備，分離丁基-(6-甲氧基-萘-2-基甲基)-胺(10.65g, 87.6%)之分純白色固體，mp 55-80°C

元素分析： $C_{16}H_{21}NO$

計算值： C, 78.97; H, 8.70; N, 5.76

發現值： C, 78.53; H, 8.73; N, 5.53

步驟 3: 6-丁基胺基甲基-萘-2-醇

將含上一步驟所製備之丁基-(6-甲氧基-萘-2-基甲基)-胺(10.0g, 41.09mmol)之 48% HBr (300 mL) 及 200 mL 冰

五、發明說明 (137)

醋酸之混合物在氮氣下回流 19 小時(隔夜)，在減壓下移除溶劑，將所產生之殘餘物分配於乙酸乙酯及 5% 碳酸氫鈉之間，分離有機層，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑，而獲得 6-丁基胺基甲基-萘-2-醇 (7.54g, 80%) 之棕色固體，mp 108-112°C

元素分析： $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$

計算值：C, 78.56; H, 8.35; N, 6.11

發現值：C, 73.43; H, 7.76; N, 5.56

步驟 4：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸丁基-(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

如實例 48 步驟 4 所述相同方法製備，以上一步驟所製備之 6-丁基胺基甲基-萘-2-醇置換 6-(苄基胺基-甲基)-萘-2-醇，而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸丁基-(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺之棕色油狀物，MS m/z : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析： $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_3$

計算值：C, 78.29; H, 7.27; N, 3.26

發現值：C, 77.45; H, 7.15; N, 2.63

步驟 5：2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-丁基-醯胺

將含溴 (0.193mL, 3.748mmol) 之冰醋酸 (50mL) 溶液在氮氣下於室溫逐滴添加至含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸丁基-(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (1.61g, 3.748% mmol) 之冰醋酸 (150 mL) 溶液中，反應於室溫攪

五、發明說明 (138)

拌 18 小時，在減壓下移除溶劑，所產生之殘餘物以 5% NaHCO_3 鹼化並以乙酸乙酯萃取 5 次，乾燥 (MgSO_4) 有機層並在減壓下移除溶劑而獲得 1.83g 之棕色泡沫，使用含 0-2% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液，將泡沫於 400g 矽凝膠 (230-400 篩孔) 上層析，分離所欲之物質而獲得 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-丁基-醯胺 (0.9549g, 50%) 之黃褐色泡沫，MS m/z : 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrNO}_3$

計算值: C, 66.14; H, 5.95; N, 2.75

發現值: C, 66.44; H, 5.98; N, 2.65

步驟 6: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-丁基-醯胺

如實例 32 步驟 4 所述相同方法，分離 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-丁基-醯胺 (0.530g, 99%) 之棕色泡沫，MS m/z : 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_3$

計算值: C, 65.01; H, 5.71; N, 5.12

發現值: C, 65.55; H, 5.80; N, 5.22

步驟 7: 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-丁基-醯胺

將含上一步驟所製備之 2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸 (5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-丁基-醯胺 (0.285g, 0.52mmol)、疊氮化鈉 (0.101g, 1.56mmol) 及氯化鉍

五、發明說明 (139)

(0.083g, 1.56mmol)之無水 DMF (10 mL) 混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 5 小時，藉由 TLC 而殘留起始物質，添加額外量之疊氮化鈉 (0.101g, 1.56mmol) 及氯化銨 (0.083g, 1.56mmol) 並將反應於 100°C 在氮氣下攪拌 3 小時，反應以水稀釋，以 1N NaOH 鹼化並以乙酸乙酯萃取 5 次，分離有機層並以 1N HCl 酸化，在減壓下移除溶劑並將殘餘物以 10mL 之水稀釋，過濾收集所形成之固體泡沫並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物 (0.2765g, 90%) 之黃褐色泡沫，MS m/z : 588 $[M-H]^+$

元素分析: $C_{30}H_{32}BrN_5O_3 + 0.32 H_2O$

計算值: C, 60.43; H, 5.52; N, 11.75

發現值: C, 60.44; H, 5.46; N, 11.41

實例 52

2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基-甲氧基)-萘-2-基甲基]-丁基-醯胺

步驟 1: 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸丁基-(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺

如實例 48 步驟 4 所述相同方法製備，以實例 51 步驟 3 所製備之 6-丁基胺基甲基-萘-2-醇置換 6-(苄基胺基-甲基)-萘-2-醇，並以實例 20 步驟所製備之 22-甲基-苯并呋喃-3-羧基氯置換 2-丁基-苯并呋喃-3-羧基氯，使用含 25-33% 乙酸乙酯之己烷作為洗析液，將粗產物於 300g 矽凝膠 (230-400 篩孔) 上純化，而獲得 2-甲基-苯并呋喃-3-

五、發明說明 (140)

羧酸丁基-(6-羥基-萘-2-基甲基)-醯胺 (1.03g, 47%)之
褐色固體, mp 126-128°C

元素分析: $C_{25}H_{25}NO_3$

計算值: C, 77.49; H, 6.50; N, 3.61

發現值: C, 77.69; H, 6.43; N, 3.57

步驟 2: 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基
甲基)-丁基-醯胺

如實例 51 步驟 5 所述相同方法分離 2-甲基-苯并呋喃-
3-羧酸(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-丁基-醯胺 (1.1176g,
99%)之非純白色泡沫, MS m/z: 464 [M-H]⁻

元素分析: $C_{25}H_{24}BrNO_3$

計算值: C, 64.38; H, 5.19; N, 3.00

發現值: C, 63.99; H, 5.19; N, 2.86

步驟 3: 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基-甲氧基-
萘-2-基甲基)-丁基-醯胺

如實例 32 步驟 4 所述相同方法製備, 使用含 0-2% 乙酸
乙酯之二氯甲烷作為洗析液, 將粗製物質於 200g 之矽凝
膠(230-400 篩孔)上層析, 分離所欲之物質而獲得 2-甲基
-苯并呋喃-3-羧酸(5-溴-6-氰基甲氧基-萘-2-基甲基)-丁
基-醯胺 (0.41g, 76%)之白色泡沫, MS m/z: 505 [M+H]⁺

元素分析: $C_{27}H_{25}BrN_2O_3$

計算值: C, 64.16; H, 4.99; N, 5.54

發現值: C, 63.86; H, 4.86; N, 5.35

五、發明說明 (141)

步驟 4: 2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸 [5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-丁基-醯胺

如實例 51 步驟 7 所述相同方法，分離標題化合物 (0.22g, 67%) 之非純白色固體，mp 204-206°C

元素分析: $C_{27}H_{26}BrN_5O_3 + 0.04 H_2O$

計算值: C, 59.05; H, 4.79; N, 12.75

發現值: C, 58.73; H, 4.86; N, 12.47

實例 53

2-[1-溴-6-({[5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸

步驟 1: (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-胺甲酸第三丁酯

將含苺基三甲基鉍；溴化物 (1.755g, 4.5mmol) 之二氯甲烷 (50mL) 溶液在氮氣下以超過 2 小時逐滴添加至含實例 13 步驟 1 所製備之 (6-羥基-萘-2-基甲基)-胺甲酸第三丁酯 (1.24g, 4.5mmol) 及碳酸鈣 (1.35g, 13.5mmol) 之加 60mL 甲醇的二氯甲烷 (150mL) 混合物中，將反應攪拌 20 小時 (隔夜)，反應以水稀釋並以二氯甲烷萃取 3 次，合併有機萃取物，乾燥 ($MgSO_4$) 並在減壓下移除溶劑而獲得 1.4g 之黃色固體，由異丙醇 (15mL) 結晶再固體，過濾收集結晶並在減壓下乾燥，而獲得 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-胺甲酸第三丁酯 (0.95g, 60%) 之非純白色固體，mp 150-152°C

元素分析: $C_{16}H_{18}BrNO_3$

五、發明說明 (142)

計算值：C, 54.56; H, 5.15; N, 3.98

發現值：C, 54.22; H, 4.84; N, 3.82

步驟 2：2-[1-溴-6-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-萘-基氧基]-3-苯基-丙酸甲酯

將含實例 7 步驟 2 所製備之 3-苯基-2-三氟甲烷磺醯氧基-丙酸甲酯 (5.0g, 16mmol) 之丙酮 (25mL) 溶液在氮氣下於室溫添加至含上一步驟所製備之 (5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-胺甲酸第三丁酯 (3.7g, 10.5mmol) 及碳酸鉀 (6.84g, 21mmol) 之丙酮 (100mL) 混合物中，將反應攪拌 17 小時 (隔夜)，在減壓下移除溶劑並將殘餘物以水稀釋，以乙酸乙酯萃取 3 次，合併有機萃取物，乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下移除溶劑，而獲得 6g 之黃色固體，使用含 5% 乙酸乙酯之二氯甲烷作為洗析液，將固體於 600g 矽凝膠 (230-400 篩孔) 上層析，分離所欲之物質而獲得 2-[1-溴-6-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-萘-基氧基]-3-苯基-丙酸甲酯 (4.02g, 74%) 之白色固體。

元素分析： $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BrNO}_5$

計算值：C, 60.71; H, 5.49; N, 2.72

發現值：C, 61.10; H, 5.55; N, 2.50

步驟 3：5-溴-6-(1-甲氧基羰基-2-苯基-乙氧基)-萘-2-基甲基-鉍；氯化物

將以 HCl 氣體飽和之 50mL 乙酸乙酯溶液在氮氣下添加至上一步驟所製備之 2-[1-溴-6-(第三丁氧基羰基胺基-甲

五、發明說明 (143)

基)-萘-基氧基]-3-苯基-丙酸甲酯(2.0g, 3.888mmol)中，沉澱於 0.5 小時內形成，將反應攪拌 19 小時(隔夜)，過濾收集固體，以乙酸乙酯清洗 2 次並在減壓下乾燥，而獲得 5-溴-6-(1-甲氧基羰基-2-苯基-乙氧基)-萘-2-基甲基-鉍；氯化物(1.3g, 72%)之非純白色固體，MS m/z : 414[M+H]⁺

元素分析: $C_{21}H_{20}BrNO_3 + HCl$

計算值: C, 55.96; H, 4.70; N, 3.11

發現值: C, 56.18; H, 4.66; N, 3.08

步驟 4: 2-[1-溴-6-([5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羰基]-胺基)-甲基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸甲酯

將 5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羰基氯(0.194g, 0.6655mmol)在氮氣下於室溫添加至含上一步驟所製備之 5-溴-6-(1-甲氧基羰基-2-苯基-乙氧基)-萘-2-基甲基-鉍；氯化物(0.30g, 0.6655mmol)之二氯甲烷(20mL)懸浮液中，之後添加三乙胺(0.186mL, 1.33mmol)至混合物，反應於室溫攪拌 18 小時(隔夜)，反應以二氯甲烷稀釋，以 1N HCl 萃取 1 次，5% $NaHCO_3$ 萃取 2 次，分離有機層，乾燥($MgSO_4$)並在減壓下移除溶劑而獲得 2-[1-溴-6-([5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羰基]-胺基)-甲基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸甲酯(0.4079g, 92%)之黃褐色油狀物，MS m/z : 668[M+H]⁺

元素分析: $C_{32}H_{24}BrCl_2NO_6$

五、發明說明 (144)

計算值：C, 57.42; H, 3.61; N, 2.09

發現值：C, 57.26; H, 3.45; N, 2.07

步驟 5：2-[1-溴-6-({[5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸

將含上一步驟所製備之 2-[1-溴-6-({[5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸甲酯(0.34g, 0.508mmol)、1N NaOH(1.50mL, 1.5mmol)、5 mL 水及 50 mL 甲醇之混合物在氮氣下於室溫攪拌 18 小時(隔夜)，在減壓下移除甲醇，過濾收集所形成之固體，並確定為 2-[1-溴-6-({[5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸(0.1537g, 46%)之鈉鹽，以 1N HCl 酸化澄清之濾液，藉由過濾收集沉澱之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物(0.0905g, 27%)之白色固體，mp 86-100°C

元素分析：C₃₁H₂₂NO₆Cl₂Br + 0.32 H₂O

計算值：C, 56.32; H, 3.45; N, 2.12

發現值：C, 56.09; H, 3.35; N, 2.09

實例 54

2-(1-溴-6-{{(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

如實例 53 所述相同方法，分離標題化合物之白色固體，MS m/z: 612[M+H]⁺

元素分析：C₃₃H₃₀BrN₃O₄ + 0.49 H₂O

五、發明說明 (145)

計算值：C, 63.79; H, 5.03; N, 6.76

發現值：C, 63.82; H, 4.93; N, 6.84

實例 55

2-{1-溴-6-[4-環己基-苯甲醯基胺基]-甲基}-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸。

步驟 1：2-{1-溴-6-[(4-環己基-苯甲醯基胺基)-甲基]-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸甲酯

將 4-環己基-苯甲醯基氯 (0.67mmol) 在氮氣下於室溫添加至含實例 53 步驟 3 所製備之 5-溴-6-(1-甲氧基羰基-2-苯基-乙氧基)-萘-2-基甲基-銨；氯化物 (0.30g, 0.67mmol) 之二氯甲烷 (20 mL) 懸浮液中，然後添加三乙胺 (0.186mL, 1.33mmol) 至混合物中，添加過後，反應於室溫攪拌 18 小時 (隔夜)，反應以二氯甲烷稀釋，以 1N HCl 萃取 1 次並以 5% NaHCO₃ 萃取 2 次，分離有機層，乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下移除溶劑而獲得 2-{1-溴-6-[(4-環己基-苯甲醯基胺基)-甲基]-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸甲酯 (0.3362g, 84%) 之非純白色固體，mp 160-161 °C

元素分析：C₃₄H₃₄BrNO₄

計算值：C, 68.00; H, 5.71; N, 2.33

發現值：C, 67.67; H, 5.55; N, 2.29

步驟 2：2-{1-溴-6-[4-環己基-苯甲醯基胺基]-甲基}-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸

將含上一步驟所製備之 2-{1-溴-6-[(4-環己基-苯甲醯

五、發明說明 (146)

基胺基)-甲基]-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸甲酯(0.2174g, 0.362mmol)、1N NaOH(1.0mL, 1.0mmol)、5Ml H₂O 及 100 mL 甲醇之混合物在氮氣下回流 5 小時，將反應冷卻至室溫並以 1N HCl 酸化，在減壓下移除甲醇，藉由過濾收集沉澱之固體，以水清洗 2 次並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物(0.1506g, 71%)之白色固體，mp 179-182°C

元素分析：C₃₁H₂₂NO₆Cl₂Br + 0.32 H₂O

計算值：C, 56.32; H, 3.45; N, 2.12

發現值：C, 56.09; H, 3.35; N, 2.09

實例 56

2-{1-溴-6-[(3,5-二-第三丁基-苯甲醯基胺基)-甲基]-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸

如實例 55 所述相同方法，分離標題化合物之白色固體，mp 160-163°C

元素分析：C₃₅H₃₈BrNO₄+ 0.3 H₂O

計算值：C, 67.59; H, 6.26; N, 2.25

發現值：C, 67.57; H, 6.18; N, 2.32

實例 57

2-{1-溴-6-[(3-苯氧基-苯甲醯基胺基)-甲基]-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸

如實例 55 所述相同方法，分離標題化合物之白色固體，MS m/z: 596 [M+H]⁺

元素分析：C₃₃H₂₆BrNO₅ + 0.33 H₂O

五、發明說明 (147)

計算值：C, 65.79; H, 4.46; N, 2.33

發現值：C, 63.84; H, 4.36; N, 2.22

實例 58

2-(1-溴-6-{[(2-乙基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

步驟 1: 2-(1-溴-6-{[(2-乙基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯

將實例 21 步驟 2 所製備之 2-乙基-苯并呋喃-3-羰基氯 (0.444mmol) 在氮氣下添加至含實例 53 步驟 3 所製備之 5-溴-6-(1-甲氧基羰基-2-苯基-乙氧基)-萘-2-基甲基-鉍；氯化物 (0.200g, 0.444mmol) 之二氯甲烷 (20mL) 懸浮液中，然後添加三乙胺 (0.124mL, 0.888mmol) 至混合物中，反應於室溫攪拌 18 小時 (隔夜)，反應以二氯甲烷稀釋，以 1N HCl 萃取 1 次及以 5% 碳酸氫鈉萃取 2 次，分離有機層，乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下移除溶劑，而獲得 2-(1-溴-6-{[(2-乙基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯 (0.27g, 100%) 之黃褐色固體，mp 139-143°C

元素分析：C₃₂H₂₈BrNO₅

計算值：C, 65.54; H, 4.81; N, 2.39

發現值：C, 64.94; H, 4.78; N, 2.38

步驟 2: 2-(1-溴-6-{[(2-乙基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

五、發明說明 (148)

將含上一步驟所製備之 2-(1-溴-6-{[(2-乙基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯 (0.200g, 0.341mmol)、1N NaOH(1.02mL, 1.02mmol)、10mL 水及 100mL 甲醇之混合物在氮氣下於室溫攪拌 20 小時(隔夜)，反應以 1N HCl 酸化直至石蕊試紙測試為酸性，在減壓下移除甲醇，過濾收集所沉澱之固體並在減壓下乾燥，而獲得標題化合物(0.0576g, 29%)之白色固體，mp 162-165°C

元素分析： $C_{31}H_{26}BrNO_5 + 0.15mol H_2O$

計算值：C, 64.74; H, 4.61; N, 2.44

發現值：C, 64.73; H, 4.40; N, 2.37

實例 59

2-[1-溴-6-({[1-4-氯-苯基]-環戊烷羰基)-胺基]-甲基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸

如實例 58 所述相同方法，分離標題化合物之白色固體，mp 207-208°C

元素分析： $C_{32}H_{29}BrClNO_4 + 0.06 H_2O$

計算值：C, 63.21; H, 4.83; N, 2.30

發現值：C, 63.11; H, 4.71; N, 2.28

實例 60

2-溴-6-({[5-(3-三氟甲基-苯基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸

如實例 58 所述相同方法，分離標題化合物之白色固體

五、發明說明 (149)

， MS m/z : 636 $[M-H]^+$

元素分析: $C_{32}H_{23}BrF_3NO_5 + 0.22 H_2O$

計算值: C, 59.83; H, 3.86; N, 2.18

發現值: C, 59.50; H, 3.55; N, 2.14

用於實例 61 至 72 之一般性實驗

胺 A: (5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-甲基-胺

實例 36 步驟 7 所製備。

胺 B: 苄基-(5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-胺

如實例 36 所述相同方法製備，並以苄基胺取代甲基胺。

用於胺 A 及胺 B 之醯化的一般製程

醯基氯係為商業上可獲得或以實例 3 步驟 2 所述方法製備，在攪拌之含胺 A 或胺 B (2mmol) 及三乙胺 (2.5mmol) 之 CH_2Cl_2 (10mL) 溶液中添加含醯基氯 (2.1mmol) 之 CH_2Cl_2 (5mL) 溶液，將反應於室溫靜置 6 小時，添加 $NaHCO_3$ 水溶液並將混合物以 CH_2Cl_2 萃取 (3×20 mL)，乾燥 (Na_2SO_4) 合併之有機相，過濾並濃縮，產物不經進一步純化而於下一步驟中使用。

實例 61

2-(1-溴-6-[[(4-環己基-苯甲醯基)-甲基-胺基]-甲基]-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

步驟 1: N-(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-4-環己基-N-甲基-苯醯胺

五、發明說明 (150)

在氬氣下於乾冰-丙酮溫度將三氯化硼(5.5mL 之 1M 二氯甲烷溶液; 5.5mmol)添加至上述一般醯化製程所製備之 N-(5-溴-6-甲氧基-萘-2-基甲基)-4-環己基-N-甲基-苯醯胺(860mg, 1.8mmol)及碘化四丁銨(2.04g, 5.5mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液, 添加過後, 將反應溫熱至室溫, 經由表示單一產物形成及起始醯胺消失之 HPLC/TLC 分析後, 認為反應完成。將反應冷卻至冰浴溫度, 之後添加水, 分離有機層並將水層以二氯甲烷萃取 3 次, 乾燥(Na_2SO_4)合併之有機相, 並在減壓下移除溶劑, 殘餘物以管柱層析法純化(含 20-30% 乙酸乙酯之己烷), 而獲得 N-(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-4-環己基-N-甲基-苯醯胺(799mg, 97%), LCMS(計算值: 451.13; 發現值: 451.65)。

步驟 2: 2-(1-溴-6-{[(4-環己基-苯甲醯基)-甲基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯

將含上一步驟所製備之 N-(5-溴-6-羥基-萘-2-基甲基)-4-環己基-N-甲基-苯醯胺(799mg, 1.51mmol)、實例 7 步驟 2 所製備之 3-苯基-2-三氟甲烷磺醯氧基-丙酸甲酯(1.66mmol)及碳酸鉀(985mg, 3.0mmol)之丙酮混合物於室溫攪拌 3 小時, 將反應分配於水及乙酸乙酯之間, 分離水層並以乙酸乙酯萃取 3 次, 乾燥(Na_2SO_4)合併之有機萃取物, 並在減壓下移除溶劑, 使用 10 - 20% 乙酸乙酯-己烷作為洗析液, 殘餘物經由管柱層析純化而獲得 2-(1-溴-6-{[(4-環己基-苯甲醯基)-甲基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基

五、發明說明 (151)

) - 3 - 苯基 - 丙酸甲酯 (445mg, 48%) , LCMS ES⁺(計算值 : 613.2; 發現值 : 614.3)。

步驟 3: 2-(1-溴-6-{[(4-環己基-苯甲醯基)-甲基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

將含上一步驟所製備之 2-(1-溴-6-{[(4-環己基-苯甲醯基)-甲基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸甲酯 (445 mg, 0.68 mmol) 及 0.5mL 10% NaOH 水溶液之 THF 混合物於室溫攪拌 2.5 小時, 添加 10% HCl 水溶液直至成為酸性, 並將反應以乙酸乙酯萃取 3 次, 乾燥 (Na₂SO₄) 合併之有機萃取物, 並在減壓下移除溶劑, 而獲得標題化合物 (419mg, 95%), MS m/z: 600 [M+H]⁺

元素分析: C₃₄H₃₄BrNO₄

計算值: C, 68.00; H, 5.71; N, 2.33

發現值: C, 67.24; H, 5.93; N, 2.26

實例 62 至 72 係如所實例 61 述相同方法製備。

實例 62

2-(1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-甲基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

MS m/z: 614 [M+H]⁺

元素分析: C₃₄H₃₂BrNO₅

計算值: C, 66.45; H, 5.25; N, 2.28

發現值: C, 59.64; H, 5.10; N, 1.73

實例 63

五、發明說明 (152)

2-(1-溴-6-{[甲基-(4'-丙基-雙苯基-4-羰基)-胺基]-
甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

MS m/z : 636 $[M+H]^+$

元素分析: $C_{37}H_{34}BrNO_4$

計算值: C, 69.81; H, 5.38; N, 2.20

發現值: C, 68.77; H, 5.53; N, 2.09

實例 64

2-[1-溴-6-({[5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羰基]-甲
基-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸

MS m/z : 668 $(M+H)^+$

元素分析: $C_{32}H_{24}BrCl_2NO_6$

計算值: C, 57.42; H, 3.61; N, 2.09

發現值: C, 57.06; H, 3.62; N, 1.92

實例 65

2-(1-溴-6-{[(3,5-二-第三丁基-苯甲醯基)-甲基-胺基]
-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

MS m/z : 630 $[M+H]^+$

元素分析: $C_{36}H_{40}BrNO_4$

計算值: C, 68.57; H, 6.39; N, 2.22

發現值: C, 65.77; H, 6.33; N, 1.93

實例 66

2-(1-溴-6-{[甲基-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-羰基)-
胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

五、發明說明 (153)

MS m/z : 626 $[M+H]^+$

元素分析: $C_{34}H_{32}BrN_3O_4$

計算值: C, 65.18; H, 5.15; N, 6.71

發現值: C, 63.19; H, 5.91; N, 4.89

實例 67

2-[6-({苄基-[5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-甲基)-1-溴-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸

MS m/z : 744 $[M+H]^+$

元素分析: $C_{38}H_{28}BrCl_2NO_6$

計算值: C, 61.23; H, 3.79; N, 1.88

發現值: C, 60.57; H, 4.40; N, 1.74

實例 68

2-(6-{[苄基-(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-1-溴-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

MS m/z : 690 $[M+H]^+$

元素分析: $C_{40}H_{36}BrNO_5$

計算值: C, 69.57; H, 5.25; N, 2.03

發現值: C, 65.55; H, 4.95; N, 1.58

實例 69

2-(6-{[苄基-(3,5-二-第三丁基-苯甲醯基)-胺基]-甲基}-1-溴-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

MS m/z : 706 $[M+H]^+$

元素分析: $C_{42}H_{44}BrNO_4$

五、發明說明 (154)

計算值：C, 71.38; H, 6.28; N, 1.98

發現值：C, 67.64; H, 6.01; N, 1.60

實例 70

2-(6-{[苄基-(4'-丙基-雙苯基-4-羰基)-胺基]-甲基}-
1-溴-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

MS m/z: 712 [M+H]⁺

元素分析：C₄₃H₃₈BrNO₄

計算值：C, 72.47; H, 5.37; N, 1.97

發現值：C, 71.53; H, 5.32; N, 1.71

實例 71

2-(6-{[苄基-(4-環己基-苯甲醯基)-胺基]-甲基}-1-溴
-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

MS m/z: 676 [M+H]⁺

元素分析：C₄₀H₃₈BrNO₄

計算值：C, 71.00; H, 5.66; N, 2.07

發現值：C, 66.13; H, 6.25; N, 1.45

實例 72

2-(6-{[苄基-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]
-甲基}-1-溴-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸

MS m/z: 702 [M+H]⁺

元素分析：C₄₀H₃₆BrN₃O₄

計算值：C, 68.38; H, 5.16; N, 5.98

發現值：C, 62.07; H, 5.52; N, 3.80

五、發明說明 (155)

用於實例 73 至 87 之一般性實驗

步驟 1: 將芳基酸 (1mmol) 裝於 40Ml 之容器中，添加二氯甲烷 (2mL) 及草醯氯 (131 μ L, 1.5mmol) 至容器，之後添加 DMF (20 μ L)，將容器加蓋並於室溫靜置隔夜，在減壓下移除溶劑，而獲得醯基氯，其並經另外之純化而使用。

步驟 2: 6-甲氧基羰基-甲氧基-萘-2-基甲基-鉍；氯化物
如實例 13 步驟 3 製備。

步驟 3: 6-甲氧基羰基-甲氧基-萘-2-基-鉍；氯化物
如步驟 2 所述相似方法製備。

實驗室製程：

備用溶液 1: 將醯基氯 (商業上獲得或如步驟 1 所述製備) 溶於無水 THF (0.25M)。

備用溶液 2: 將 6-甲氧基羰基-甲氧基-萘-2-基甲基-鉍；氯化物或 6-甲氧基羰基-甲氧基-萘-2-基-鉍；氯化物溶於無水 THF (0.25M)。

備用溶液 3: 三乙胺 (0.5M) 之無水 THF 溶液。

在 2-dram 反應容器中添加備用溶液 2 (300 μ L) 及備用溶液 3 (600 μ L)，之後添加備用溶液 1 (310 μ L)，將容器加蓋並於室溫混合 48 小時，反應以二氯甲烷 (1mL) 稀釋並添加水 (1mL)，移除有機相並以二氯甲烷 (3 $\times$ 1 mL) 萃取有機相，將二氯甲烷相於乾淨之 2-dram 反應容器中濃縮，將殘餘物溶於 MeOH:THF 之 (1:1) 並添加 2N 氫氧化鈉水溶液 (200 μ L)，將容器加蓋並於室溫靜置 24 小時，然後添加

五、發明說明 (156)

1N HCl(500 μ L)水溶液，反應混合物以二氯甲烷(3 $\times$ 1mL)萃取，將合併之有機相在塗有焦油之 2-dram 容器中濃縮至乾燥，而獲得實例 73 至 87 之所欲化合物，將這些化合物溶於一定濃度之 DMSO(30mM)中，並移除能整除者(25 μ L)以用於 HLPC 及 MS 分析。

實例 73

(6-{[5-(2-氯-苯基)-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}萘-2-基氧基)-乙酸

HRMS 計算值： $C_{24}H_{15}ClF_3NO_5$ [M-H]: 488.0518 發現值：488.05163

實例 74

(6-{[5-(3-三氟甲基-苯基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-萘-2-基氧基)-乙酸

HRMS 計算值： $C_{24}H_{16}F_3NO_5$ [M-H]: 454.09078 發現值：454.09084

實例 75

(6-{[1-(4-氯-苯基)-環戊烷羰基]-胺基}-萘-2-基氧基)-乙酸

HRMS 計算值： $C_{24}H_{22}ClNO_4$ [M-H]: 422.11646 發現值：422.1163

實例 76

[6-(2-苄氧基-苯甲酰基胺基)-萘-2-基氧基]-乙酸

HRMS 計算值： $C_{26}H_{21}NO_5$ [M-H]: ND

五、發明說明 (157)

實例 77

[6-(3,5-二-第三丁基-苯甲醯基胺基)-萘-2-基氧基]-
乙酸

HRMS 計算值： $C_{27}H_{31}NO_4$ [M-H]; 432.21803 發現值：
432.21804

實例 78

{6-[(5-雙苯基-4-基-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基)-胺基]
}-萘-2-基氧基}-乙酸

HRMS 計算值： $C_{30}H_{20}F_3NO_5$ [M-H]: 530.12208 發現值：
530.12186

實例 79

(6-{[1-(4-氯-苯基)-環己烷羰基]-胺基}-萘-2-基氧基)
)-乙酸

HRMS 計算值： $C_{25}H_{24}ClNO_4$ [M-H]: 436.13211 發現值：
436.13191

實例 80

(6-{[1-(4-氯-苯基)-環丁烷羰基]-胺基}-萘-2-基氧基)
)-乙酸

HRMS 計算值： $C_{23}H_{20}ClNO_4$ [M-H]: 408.10081 發現值：
408.10064

實例 81

[6-({[5-(2-氯-苯基)-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}
)-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸

五、發明說明 (158)

HRMS 計算值 : $C_{25}H_{17}ClF_3NO_5$ [M-H]: 502.06745 發現值 :
502.06735

實例 82

[6-([2-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-呋喃-3-羰基]-胺基)-甲基]-萘-2-基氧基]-乙酸

HRMS 計算值 : $C_{26}H_{17}F_6NO_5$ [M-H]: 536.09381 發現值 :
536.09381

實例 83

{6-[(2-苯乙基-苯甲醯基胺基)-甲基]-萘-2-基氧基}-
乙酸

HRMS 計算值 : $C_{28}H_{25}NO_4$ [M-H]: 438.17108 發現值 :
438.17083

實例 84

[6-([1-(4-氯-苯基)-環戊烷羰基]-胺基)-甲基]-萘-
2-基氧基]-乙酸

HRMS 計算值 : $C_{25}H_{24}ClNO_4$ [M-H]: 436.13211 發現值 :
436.13193

實例 85

[6-([5-(3-三氟甲基-苯基)-呋喃-2-羰基]-胺基)-甲
基]-萘-2-基氧基]-乙酸

HRMS 計算值 : $C_{25}H_{18}F_3NO_5$ [M-H]: 468.10643 發現值 :
468.10648

實例 86

五、發明說明 (159)

{6-[(3,5-二-第三丁基-苯甲醯基胺基)-甲基]-萘-2-基氧基}-乙酸

HRMS 計算值 : $C_{28}H_{33}NO_4$ [M-H]: 446.23368 發現值 : 446.23367

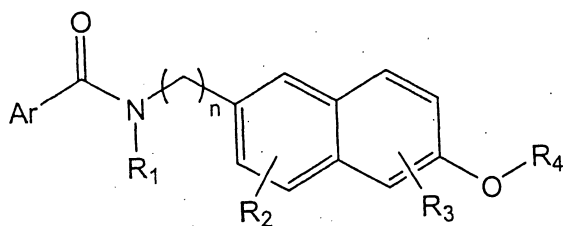
實例 87

(6-{[(1-苯基-環戊烷羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸

HRMS 計算值 : $C_{25}H_{25}NO_4$ [M-H]: 402.17108 發現值 : 402.17093

四、中文發明摘要（發明之名稱： 作為血纖維蛋白溶酶原活化子抑制劑型-1（PAI-1）之抑制劑之 6-(芳基-醯胺基或芳基-醯胺基甲基)-萘-2-基氧基-酸衍生物）

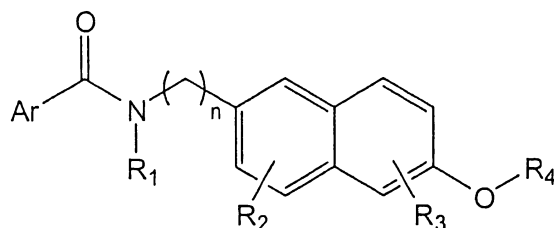
本發明提供一種新穎化合物、醫藥組成物及方法以治療哺乳類之栓塞性疾病，其化合物具有下式：



其中：Ar 為苯基、萘基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、吡唑基、噁唑基、萘基、苯基環烷，其環烷可為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，Ar 可是可視情況經由選自烷基、烷氧基、羥基、苯基-(CH₂)₀₋₆-、苯基-(CH₂)₀₋₆O-、C₃₋₆ 環烷基、-(CH₂)-C₃₋₆ 環烷基、鹵素、C₁₋₃ 過氟烷基及 C₁₋₃ 過氟烷氧基之 1 至 3 者所取代（其中苯基可經由選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基中 1 至 3 者所取代）；R₁ 為氫、C₁₋₆ 烷基或苯基-(CH₂)₁₋₆-，其中苯基可以 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；R₂ 及 R₃ 為氫、C₁₋₆ 烷基、苯基-(CH₂)₀₋₃-、鹵素及 C₁₋₃ 過氟烷基，其中苯基可以 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；R₄ 為 -CHR₅CO₂H- 或 -CH₂-四唑，其中 R₅ 為氫或苄基；及 n=0 或 1；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

四、英文發明摘要（發明之名稱： 6-(Aryl-Amido or Aryl-Amidomethyl)-Naphthalen-2-yloxy-Acidic Derivatives as Inhibitors of Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1)

This invention provides novel compounds, pharmaceutical compositions and methods of treating thrombotic disorders in mammals, the compounds having the formula:



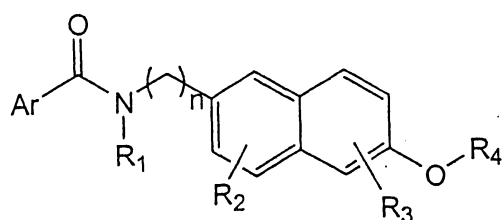
Wherein: Ar is phenyl, naphthyl, furanyl, benzofuranyl, indolyl, pyrazolyl, oxazolyl, fluorenyl, phenylcycloalkane where the cycloalkane can be cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl and Ar can be optionally substituted by 1 to 3 groups selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, phenyl-(CH₂)₀₋₆-, phenyl-(CH₂)₀₋₆O-, C₃-C₆ cycloalkyl, -(CH₂)-C₃-C₆ cycloalkyl, halogen, C₁-C₃ perfluoroalkyl and C₁-C₃ perfluoroalkoxy where phenyl can be substituted with from 1 to 3 groups selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, phenyl, halogen, trifluoromethyl or trifluoromethoxy; R₁ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl or phenyl-(CH₂)₁₋₆- where phenyl can be substituted with C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo, trifluoromethyl or trifluoromethoxy; R₂ and R₃ are H, C₁-C₆ alkyl, phenyl-(CH₂)₀₋₃-, halo and C₁-C₃ perfluoroalkyl where phenyl can be substituted with C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo, trifluoromethyl or trifluoromethoxy; R₄ is -CHR₅CO₂H or -CH₂-tetrazole where R₅ is H or benzyl; and n = 0 or 1; or a pharmaceutically acceptable salt or ester form thereof.

六、申請專利範圍

第 91112528 號「作為血纖維蛋白溶酶原活化子抑制劑型 -1 (PAI-1) 之抑制劑之 6-(芳基-醯胺基或芳基-醯胺基甲基)-萘-2-基氧基-酸衍生物」專利案 (91 年 10 月修正)

六、申請專利範圍

1. 一種如下式之化合物，



其中：

Ar 為苯基、萘基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、萘基、苯基環烷，其環烷可為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，Ar 可是可視情況經由選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、苯基- $(CH_2)_{0-6}$ -、苯基- $(CH_2)_{0-6}O$ -、 C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)-C_{3-6}$ 環烷基、鹵素、 C_{1-3} 過氟烷基及 C_{1-3} 過氟烷氧基之 1 至 3 者所取代（其中苯基可經由選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基中 1 至 3 者所取代）；

R_1 為氫、 C_{1-6} 烷基或苯基- $(CH_2)_{1-6}$ -，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_2 及 R_3 各為氫、 C_{1-6} 烷基、苯基- $(CH_2)_{0-3}$ -、鹵素及 C_{1-3} 過氟烷基，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

六、申請專利範圍

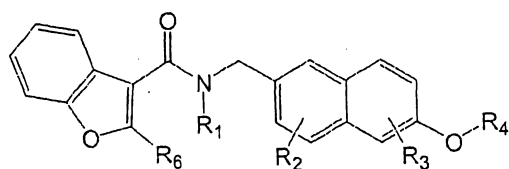
鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_4 為 $-\text{CHR}_5\text{CO}_2\text{H}-$ 或 $-\text{CH}_2-$ 四唑，其中 R_5 為氫或苄基；
及

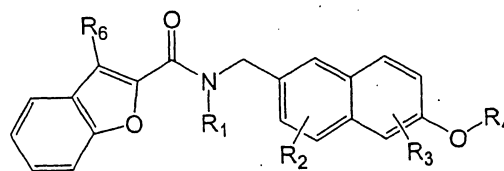
$n=0$ 或 1 ；

或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為式 1 或 2 之化合物：



(1)



(2)

R_1 為氫、 C_{1-6} 烷基或苯基 $-(\text{CH}_2)_{1-6}-$ ，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_2 及 R_3 各為氫、 C_{1-6} 烷基、苯基 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-$ 、鹵素及 C_{1-3} 過氟烷基，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_4 為 $-\text{CHR}_5\text{CO}_2\text{H}-$ 或 $-\text{CH}_2-$ 四唑；

R_5 為氫或苄基；

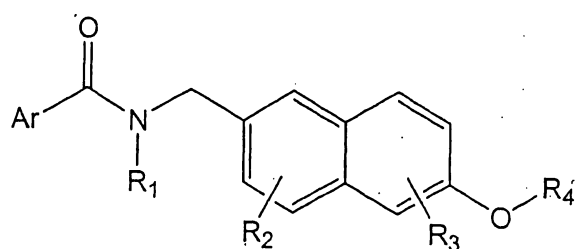
R_6 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、苯基 $-(\text{CH}_2)_{0-6}-$ 、苯基 $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}-$ 、 C_{3-6} 環烷基、鹵素、 C_{1-3} 過氟烷基及 C_{1-3} 過氟烷氧基；其中這些 R_6 中之苯環可經由 C_{1-6} 烷基

六、申請專利範圍

、 C_{1-6} 烷氧基、苯基- $(CH_2)_{0-3}$ -、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基所取代；

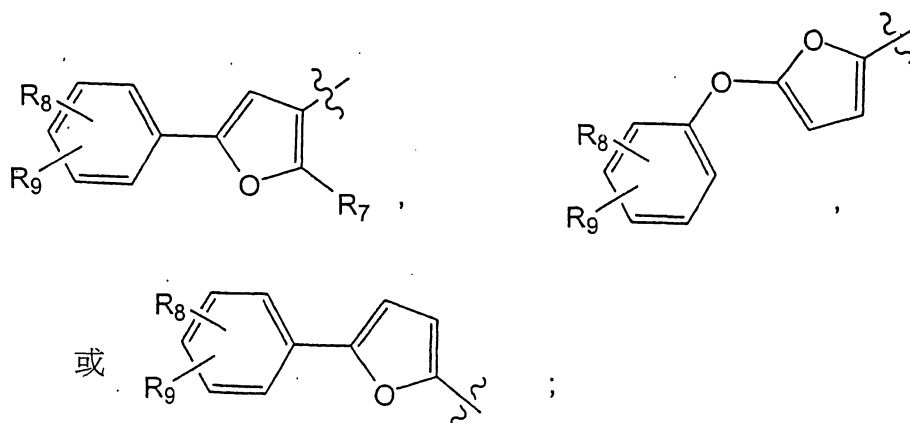
或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為下式之化合物：



其中：

Ar 選自下列族群之部分



R_1 為氫、 C_{1-6} 烷基或苯基- $(CH_2)_{1-6}$ -，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

六、申請專利範圍

R_2 及 R_3 各為氫、 C_{1-6} 烷基、苯基- $(CH_2)_{0-3}$ -、鹵素及 C_{1-3} 過氟烷基，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_4 為 $-CHR_5CO_2H$ - 或 $-CH_2-$ 四唑；

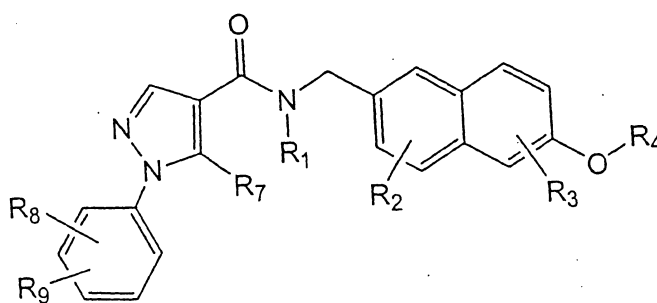
R_5 為氫或苄基；

R_7 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、苯基- $(CH_2)_{0-6}$ -、苯基- $(CH_2)_{0-6}O$ -、 C_{3-6} 環烷基、鹵素、 C_{1-3} 過氟烷基及 C_{1-3} 過氟烷氧基；其中這些 R_7 中之苯環可經由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基所取代；

R_8 及 R_9 各獨立的選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基- $(CH_2)_{0-3}$ -、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基；

或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為下式之化合物：



其中：

R_1 為氫、 C_{1-6} 烷基或苯基- $(CH_2)_{1-6}$ -，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基

六、申請專利範圍

取代；

R_2 及 R_3 各為氫、 C_{1-6} 烷基、苯基- $(CH_2)_{0-3}$ -、鹵素及 C_{1-3} 過氟烷基，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_4 為 $-CHR_5CO_2H$ - 或 $-CH_2-$ 四唑；

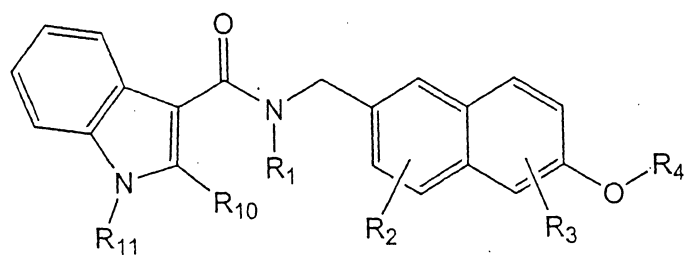
R_5 為氫或苯基；

R_7 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、苯基- $(CH_2)_{0-6}$ -、苯基- $(CH_2)_{0-6}O$ -、 C_{3-6} 環烷基、鹵素、 C_{1-3} 過氟烷基及 C_{1-3} 過氟烷氧基；其中這些 R_7 中之苯環可經由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基所取代；

R_8 及 R_9 各獨立的選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基；

或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為下式之化合物：



其中

R_1 為氫、 C_{1-6} 烷基或苯基- $(CH_2)_{1-6}$ -，其中苯基可以

六、申請專利範圍

C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_2 及 R_3 各為氫、 C_{1-6} 烷基、苯基- $(CH_2)_{0-3}$ -、鹵素及 C_{1-3} 過氟烷基，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_4 為 $-CHR_5CO_2H-$ 或 $-CH_2-$ 四唑；

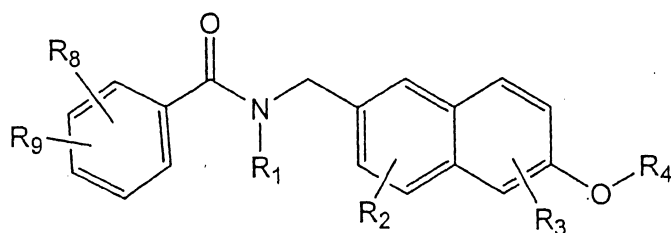
R_5 為氫或苄基；

R_{10} 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、 C_{3-6} 環烷基、鹵素、 C_{1-3} 過氟烷基及 C_{1-3} 過氟烷氧基；

R_{11} 各獨立的選自 C_{1-6} 烷基、苯基- $(CH_2)_{0-6}$ -、 C_{3-6} 環烷基或 $-(CH_2)-C_{3-6}$ 環烷基；其中這些 R_7 中之苯環可經由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基所取代；

或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為下式之化合物：



其中：

R_1 為氫、 C_{1-6} 烷基或苯基- $(CH_2)_{1-6}$ -，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基

六、申請專利範圍

取代；

R_2 及 R_3 各為氫、 C_{1-6} 烷基、苯基- $(CH_2)_{0-3}$ -、鹵素及 C_{1-3} 過氟烷基，其中苯基可以 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代；

R_4 為 $-CHR_5CO_2H-$ 或 $-CH_2-$ 四唑；

R_5 為氫或苄基；

R_8 及 R_9 各獨立的選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基；

或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

(6-([苯并呋喃-2-羰基-胺基]-甲基)-萘-2-基氧基)-乙酸；

苯并呋喃-2-羧酸[6-(2H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[6-(2H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基]-醯胺；

{6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-乙酸；或

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(2H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基]-醯胺；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

{1-溴-6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-

六、申請專利範圍

基氧基}-乙酸；

2-{1-溴-6-[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸；

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；

(6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸；

[6-({[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸；或

[6-({[5-(4-氯-苯基)-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

(6-{[(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸；

[6-({[1-(4-氯-苯基)-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸；

[6-({[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸；

(1-溴-6-{[(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸；或

[1-溴-6-({[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸；或其醫藥上

六、申請專利範圍

可接受性鹽或酯類型式。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；

2-(1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羧基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸；

(1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羧基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸；

2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基-甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；或

2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基-甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-5-p-甲苯基-萘-2-基甲基]-醯胺；

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-苯基-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-(4-甲氧基苯基)-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；或

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-(4-氯-苯基)-6-(1H-四

六、申請專利範圍

唑 -5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-(4-第三丁基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；

(6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羧基)-胺基]-甲基}-1-苯基-萘-2-基氧基)-乙酸；

2-[6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羧基)-胺基]-甲基}-1-(4-氯-苯基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸；

2-[6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羧基)-胺基]-甲基}-1-(4-甲氧基-苯基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸鹽；或

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基-甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺；

1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺；

1-苄基-1H-吡啶-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺；

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸甲基-[6-(1H-四唑-5-基甲

六、申請專利範圍

氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺；或

2-丁基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺；

5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺；

3-丁基-苯并呋喃-2-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺；

2-苄基-3-(1-溴-6-{1(3-丁基-苯并呋喃-2-羰基)-甲基-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基)-丙酸；或

3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

2-苄基-3-(1-溴-6-{[甲基-(3-甲基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-丙酸鈉；

3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；

2-(1-溴-6-{[(3-甲基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲

六、申請專利範圍

基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸；

3-苯乙基-苯并呋喃-2-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-醯胺；或

2-(1-溴-6-{[甲基-(3-苯乙基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

(1-溴-6-{[甲基-(3-苯乙基-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸；

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；

2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；

2-乙基-苯并呋喃-3-羧酸苄基-[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-醯胺；或

2-丁基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基甲氧基)-萘-2-基甲基]-丁基-醯胺；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

2-甲基-苯并呋喃-3-羧酸[5-溴-6-(1H-四唑-5-基-甲氧基)-萘-2-基甲基]-丁基-醯胺；

2-[1-溴-6-({[5-(3,5-二氯-苯氧基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸；

六、申請專利範圍

2-(1-溴-6-{[(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸；

2-{1-溴-6-[4-環己基-苯甲醯基胺基)-甲基]-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸；或

2-{1-溴-6-[(3,5-二-第三丁基-苯甲醯基胺基)-甲基]-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

2-{1-溴-6-[(3-苯氧基-苯甲醯基胺基)-甲基]-萘-2-基氧基}-3-苯基-丙酸；

2-(1-溴-6-{[(2-乙基-苯并呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸；

2-[1-溴-6-({[1-4-氯-苯基)-環戊烷羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸；或

2-溴-6-({[5-(3-三氟甲基-苯基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-甲基)-萘-2-基氧基]-3-苯基-丙酸；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

2-(1-溴-6-{[(4-環己基-苯甲醯基)-甲基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸；

2-(1-溴-6-{[(2-丁基-苯并呋喃-3-羰基)-甲基-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-3-苯基-丙酸；

2-(1-溴-6-{[甲基-(4'-丙基-雙苯基-4-羰基)-胺基

六、申請專利範圍

] - 甲基 } - 萘 - 2 - 基氧基) - 3 - 苯基 - 丙酸 ;

2 - [1 - 溴 - 6 - ({ [5 - (3, 5 - 二氯 - 苯氧基) - 呋喃 - 2 - 羰基] - 甲基 - 胺基 } - 甲基) - 萘 - 2 - 基氧基] - 3 - 苯基 - 丙酸 ; 或

2 - (1 - 溴 - 6 - { [(3, 5 - 二 - 第三丁基 - 苯甲醯基) - 甲基 - 胺基] - 甲基 } - 萘 - 2 - 基氧基) - 3 - 苯基 - 丙酸 ; 或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

20. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

2 - (1 - 溴 - 6 - { [甲基 - (1 - 苯基 - 5 - 丙基 - 1H - 吡啶 - 4 - 羰基) - 胺基] - 甲基 } - 萘 - 2 - 基氧基) - 3 - 苯基 - 丙酸 ;

2 - [6 - ({ 苄基 - [5 - (3, 5 - 二氯 - 苯氧基) - 呋喃 - 2 - 羰基] - 胺基 } - 甲基) - 1 - 溴 - 萘 - 2 - 基氧基] - 3 - 苯基 - 丙酸 ;

2 - (6 - { [苄基 - (2 - 丁基 - 苯并呋喃 - 3 - 羰基) - 胺基] - 甲基 } - 1 - 溴 - 萘 - 2 - 基氧基) - 3 - 苯基 - 丙酸 ;

2 - (6 - { [苄基 - (3, 5 - 二 - 第三丁基 - 苯甲醯基) - 胺基] - 甲基 } - 1 - 溴 - 萘 - 2 - 基氧基) - 3 - 苯基 - 丙酸 ; 或

2 - (6 - { [苄基 - (4' - 丙基 - 雙苯基 - 4 - 羰基) - 胺基] - 甲基 } - 1 - 溴 - 萘 - 2 - 基氧基) - 3 - 苯基 - 丙酸 ; 或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

21. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

2 - (6 - { [苄基 - (4 - 環己基 - 苯甲醯基) - 胺基] - 甲基 } - 1 - 溴 - 萘 - 2 - 基氧基 - 3 - 苯基 - 丙酸 ;

2 - (6 - { [苄基 - (1 - 苯基 - 5 - 丙基 - 1H - 吡啶 - 4 - 羰基) - 胺基] - 甲基 } - 1 - 溴 - 萘 - 2 - 基氧基) - 3 - 苯基 - 丙酸 ;

六、申請專利範圍

(6- {[5-(2-氯-苯基)-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}萘-2-基氧基)-乙酸；

(6- {[5-(3-三氟甲基-苯基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-萘-2-基氧基)-乙酸；或

(6- {[1-(4-氯-苯基)-環戊烷羰基]-胺基}-萘-2-基氧基)-乙酸；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

22. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

[6-(2-苄氧基-苯甲醯基胺基)-萘-2-基氧基]-乙酸；

[6-(3,5-二-第三丁基-苯甲醯基胺基)-萘-2-基氧基]-乙酸；

{6-[(5-雙苯基-4-基-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基)-胺基]-萘-2-基氧基}-乙酸；

(6- {[1-(4-氯-苯基)-環己烷羰基]-胺基}-萘-2-基氧基)-乙酸；或

(6- {[1-(4-氯-苯基)-環丁烷羰基]-胺基}-萘-2-基氧基)-乙酸；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

23. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列之族群：

[6-([5-(2-氯-苯基)-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基]-胺基)-甲基]-萘-2-基氧基]-乙酸；

[6-([2-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-呋喃-3-羰基]-胺基)-甲基]-萘-2-基氧基]-乙酸；

{6-[(2-苄乙基-苯甲醯基胺基)-甲基]-萘-2-基氧基}-乙酸；

六、申請專利範圍

[6-([1-(4-氯-苯基)-環戊烷羰基]-胺基)-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸；

[6-([5-(3-三氟甲基-苯基)-呋喃-2-羰基]-胺基)-甲基)-萘-2-基氧基]-乙酸；

{6-[(3,5-二-第三丁基-苯甲醯基胺基)-甲基]-萘-2-基氧基}-乙酸；或

(6-{[(1-苯基-環戊烷羰基)-胺基]-甲基}-萘-2-基氧基)-乙酸；或其醫藥上可接受性鹽或酯類型式。

24. 一種用於治療哺乳類非胰島素依靠型糖尿病之醫藥組成物，其包含以醫藥上有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受性鹽類或酯類形式作為活性成分，以及醫藥上可接受性載體或賦形劑。
25. 一種用於治療或預防哺乳類栓塞前或栓塞狀態或結果之醫藥組成物，其包含以醫藥上有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受性鹽類或酯類形式作為活性成分，以及醫藥上可接受性載體或賦形劑。
26. 如申請專利範圍第 25 項之醫藥組成物，其中栓塞前或栓塞狀態或結果與冠狀動脈或腦血管性疾病有關。
27. 如申請專利範圍第 25 項之醫藥組成物，其中栓塞或栓塞狀態或結果與動脈粥狀硬化病灶、靜脈及動脈栓塞、心肌局部貧血、心室纖維顫動、深層靜脈栓塞、凝血徵候群、肺臟纖維化、腦部栓塞、外科手術之凝血併發症及末梢動脈閉塞之形成有關。