



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90110419.1

[51] Int.Cl⁵
C07D405/14

[43] 公开日 1991年7月3日

[22] 申请日 90.11.30

[30] 优先权

[32]89.12.1 [33]GB [31]8927277.7

[32]89.12.22 [33]GB [31]8929071.2

[32]90.5.18 [33]GB [31]9011186.5

[32]90.9.6 [33]GB [31]9019436.6

[71] 申请人 格拉克索公司

地址 英国英格兰伦敦

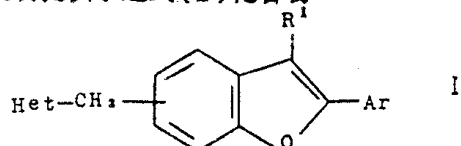
[72] 发明人 巴里·C·罗斯 戴维·米德尔米斯
戴维·I·C·斯科普斯 托奎尔·I·
M·杰克 凯文·S·卡德威尔
迈克尔·D·道利[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 罗才希C07D405/06 A61K 31/41
// (C07D 405/14, 307:79, 257:04,
233:66)

说明书页数: 159 附图页数:

[54] 发明名称 苯并呋喃衍生物

[57] 摘要

本发明提供了通式(I)化合物



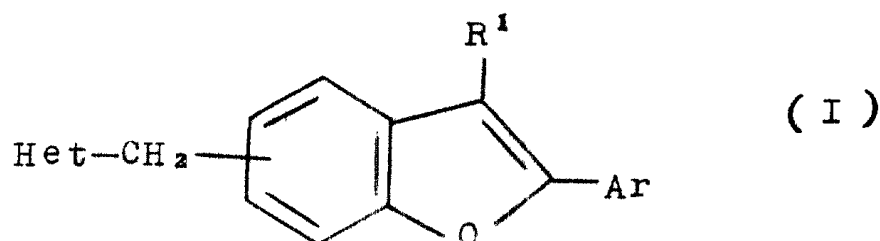
或其生理上可接受的盐、溶剂化物或无毒的代谢不稳定酯。

该化合物可用于治疗或预防高血压以及与认识失调有关的疾病。

<20>

权 利 要 求 书

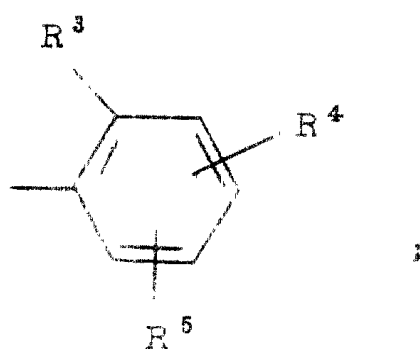
1. 制备通式 (I) 化合物



或其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢不稳定酯的方法，其中

R^1 代表氢原子或卤原子或选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、氟代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 或 $-COR^2$ 的基团；

Ar 代表基团：



R^2 代表选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基的基团或基团 $-NR^{10}R^{11}$ ；

R^3 代表选自 $-CO_2H$ 、 $-NHSO_2CF_3$ 的基团或 C-连接的四唑基；

R^4 和 R^5 可以相同或不同，各自独立地表示氢原子或卤原子或

C₁—烷基;

Het 代表 N—连接的咪唑基, 该咪唑基在其 2—位上可被

C₁—烷基、C₂—链烯基或 C₁—烷硫基任意取代, 在其 4—或 5—位上可被一或两个选自卤素或选自氟基、硝基、C₁—烷基、C₂—链烯基、氟代 C₁—烷基、—(CH₂)_mR⁶、—(CH₂)_nCOR⁷ 或 —(CH₂)_pNR⁸COR⁹ 的其它取代基任意取代;

R⁶ 代表羟基或 C₁—烷氧基;

R⁷ 代表氢原子或选自羟基、C₁—烷基、C₁—烷氧基、苯基、苯氧基的基团或基团—NR¹⁰R¹¹;

R⁸ 代表氢原子或 C₁—烷基;

R⁹ 代表氢原子或选自 C₁—烷基、C₁—烷氧基、苯基、苯氧基的基团或基团—NR¹⁰R¹¹;

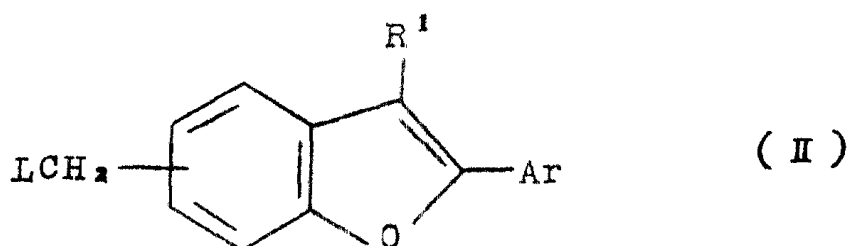
R¹⁰ 和 R¹¹ 可以相同或不同, 各自独立地表示氢原子或 C₁—4 烷基, 或者—NR¹⁰R¹¹ 形成具有 5 或 6 个环原子的饱和杂环基, 该杂环基的环上可任意地含有一个氧原子;

m 代表 1 至 4 的整数, 例如 1 或 2, 优选的是 1;

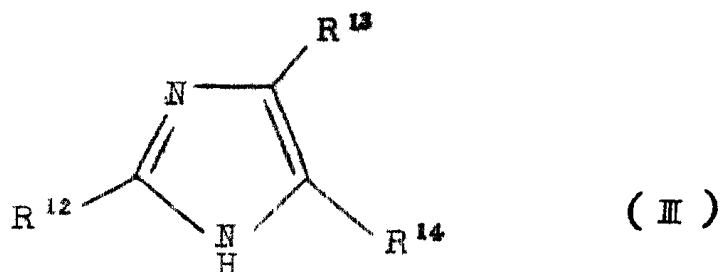
n 代表 0 至 4 的整数, 例如 0、1 或 2, 优选的是 0 或 1;

p 代表 1 至 4 的整数, 优选的是 1 或 2; 该方法包括:

(A). 使 L 代表离去基团的式 (II) 的苯并呋喃化合物:

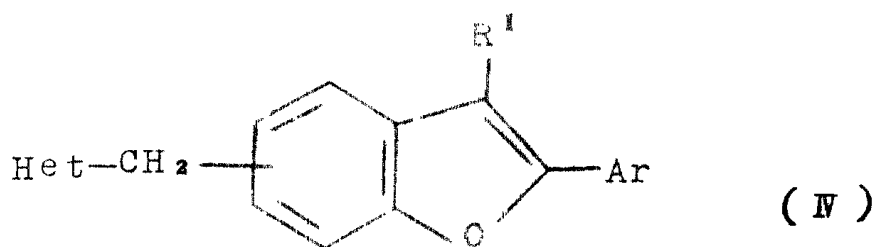


与通式 (III) 的咪唑反应,



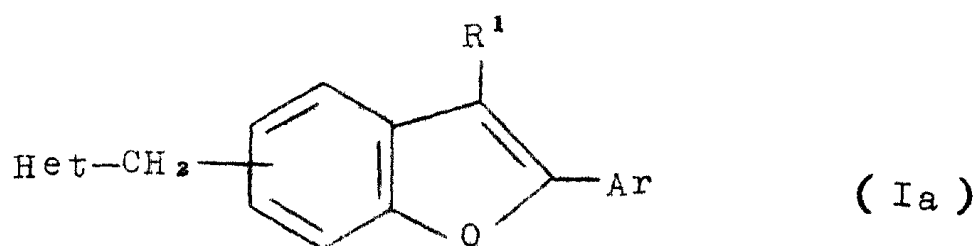
其中 R^{12} 代表氢原子或选自 C_1- 烷基、 C_2- 链烯基或 C_1- 烷硫基的基团, 以及 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地代表氢原子或卤原子或选自氰基、硝基、 C_1- 烷基、 C_2- 链烯基、氟代 C_1- 烷基、 $-(CH_2)_mR^6$ 、 $-(CH_2)_nCOR^7$ 、 $-(CH_2)_pNR^8COR^9$ 的基团, 如果需要, 接着去除存在的任何保护基团; 或

(B). 使通式 (IV) 被保护的中间体脱保护,



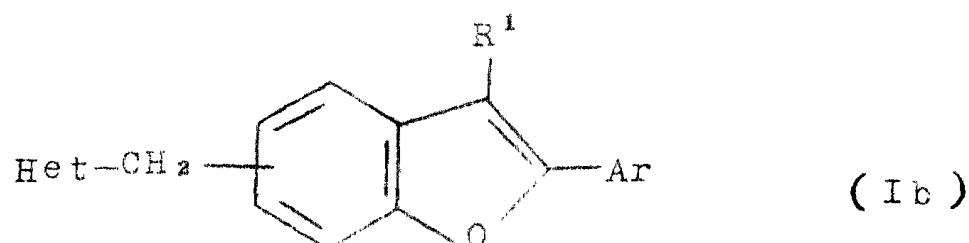
其中至少有一个活性基团是被保护基团保护的;

(C). 使基团 Ar 中的 R^3 表示氰基的通式 (Ia) 化合物



与叠氮化物反应，如果需要，接着去除存在的保护基团；或

(D). 将基团 Ar 中的 R³ 表示氨基的通式 (Ib) 化合物



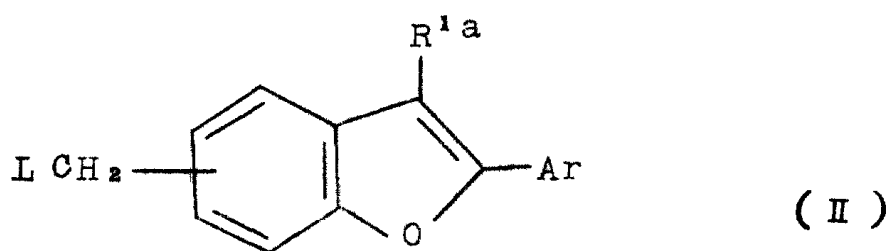
转化成 R³ 表示 $\text{—NH—SO}_2\text{—CF}_3$ 的通式 (I) 化合物，

以及当所得到的式 (I) 化合物为对映体混合物时，任意地拆分该混合物以得到所需的对映体；

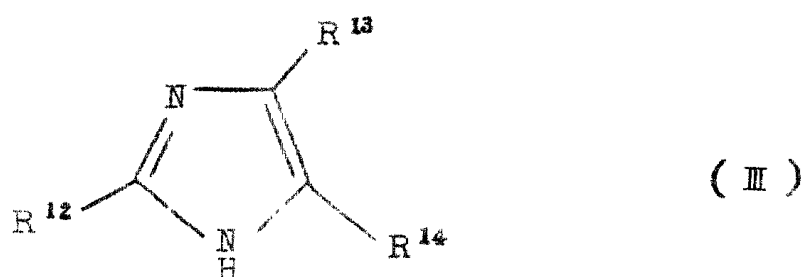
和/或，如果需要，将得到的通式 (I) 化合物或其盐转化成其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢不稳定酯。

2. 制备权利要求 1 定义的通式 (I) 化合物或其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢不稳定酯的方法，该方法包括：

(A) 使 L 代表离去基团的通式 (II) 的苯并呋喃

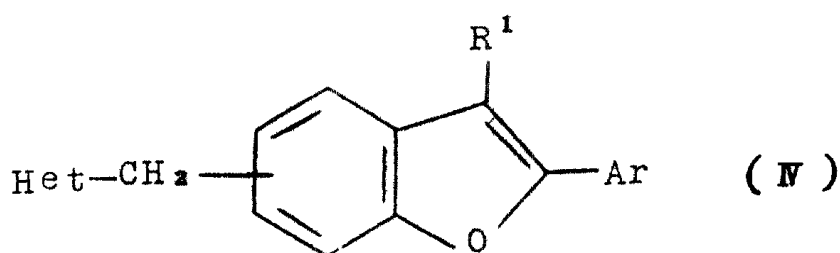


与通式 (III) 的咪唑反应,



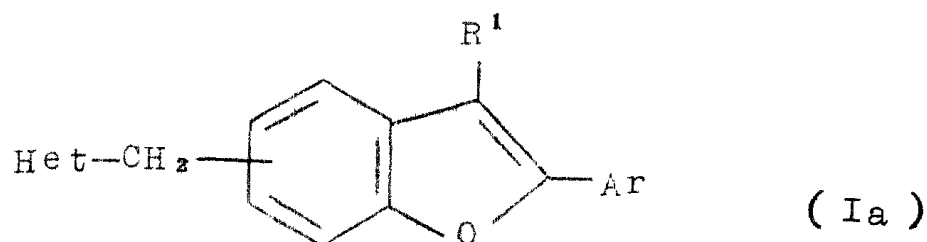
其中 R^{12} 代表氢原子或选自 $C_1 - 6$ 烷基、 $C_2 - 6$ 链烯基或 $C_1 - 6$ 烷硫基的基团, 以及 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地代表氢原子或卤原子或选自氰基、硝基、 $C_1 - 6$ 烷基、 $C_2 - 6$ 链烯基、氟代 $C_1 - 6$ 烷基、 $-(CH_2)_mR^6$ 、 $-(CH_2)_nCOR^7$ 、 $-(CH_2)_pNR^8COR^9$ 的基团, 如果需要, 接着去除存在的任何保护基团; 或

(B) 使通式 (IV) 被保护的中间体脱保护,



其中至少有一个活性基团是被保护基团保护的；或

(C) 使基团 Ar 中的 R^3 表示氨基的通式 (Ia) 化合物



与叠氮化物反应，如果需要，接着去除存在的保护基团；

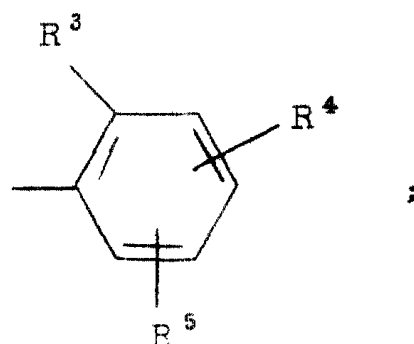
以及当所得到的式 (I) 化合物为对映体混合物时，任意地拆分该混合物以得到所需的对映体；

和/或，如果需要，将得到的通式 (I) 化合物或其盐转化成其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢不稳定酯。

3. 根据权利要求 1 或 2 制备通式 (I) 化合物或其生理上可接受盐、溶剂化物或不稳定酯的方法，其中

R^1 代表氢原子或卤原子或选自 $C_1 - 6$ 烷基、 $C_2 - 6$ 链烯基、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 或 $-COR^2$ 的基团；

Ar 代表基团



R^2 代表选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基的基团或基团 $-NR^{10}R^{11}$;

R^3 代表选自 $-CO_2H$ 、 $-NHSO_2CF_3$ 的基团或 C —连接的四唑基;

R^4 和 R^5 可以相同或不同,各自独立地表示氢原子或卤原子或 C_{1-6} 烷基;

Het 代表 N —连接的咪唑基,该咪唑基在其 2—位上可被 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{1-6} 烷硫基基团取代,该咪唑基还可被一或二个选自卤素或选自氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、全氟 C_{1-3} 烷基、 $-(CH_2)_mR^6$ 、 $-(CH_2)_nCOR^7$ 或 $-(CH_2)_pNR^8COR^9$ 的其它取代基任意取代;

R^6 代表羟基或 C_{1-6} 烷氧基;

R^7 代表氢原子或选自羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、苯氧基的基团或基团 $-NR^{10}R^{11}$;

R^8 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基;

R^9 代表氢原子或选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、苯氧基的基团或基团 $-NR^{10}R^{11}$;

R^{10} 和 R^{11} 可以相同或不同,各自独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基,或 $-NR^{10}R^{11}$ 形成具有 5 或 6 个环原子的饱和杂环,该杂环在环上可任意地含有一个氧原子;

m 代表 1 至 4 的整数;

n 代表 0 至 4 的整数; 以及

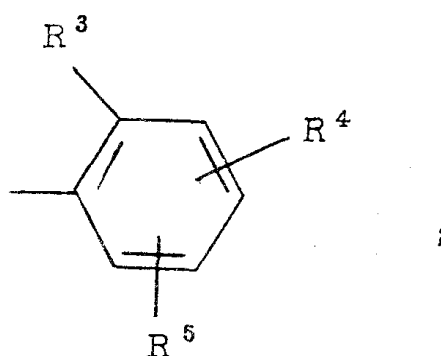
p 代表 1 至 4 的整数。

4. 根据权利要求 1 或 2 制备通式 (I) 化合物或其生理上可接

受的盐、溶剂化物或代谢不稳定酯的方法，其中

R^1 代表氢原子或卤原子或选自 $C_1 - 6$ 烷基、 $C_2 - 6$ 链烯基、 $C_1 - 6$ 烷氧基、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 或 $-COR^2$ 的基团；

Ar 代表基团



R^2 代表选自 $C_1 - 6$ 烷基、 $C_2 - 6$ 链烯基、 $C_1 - 6$ 烷氧基的基团或基团 $-NR^{10}R^{11}$ ；

R^3 代表选自 $-CO_2H$ 、 $-NH-SO_2-CF_3$ 的基团或 C—连接的四唑基；

R^4 和 R^5 可以相同或不同，各自独立地代表氢原子或卤原子或 $C_1 - 6$ 烷基；

Het 代表在其 2—位上由 $C_1 - 6$ 烷基、 $C_2 - 6$ 链烯基或 $C_1 - 6$ 烷硫基取代的 N—连接的咪唑基，该咪唑基可被一或两个选自卤原子或选自氰基、硝基、 $C_1 - 6$ 烷基、 $C_2 - 6$ 链烯基、全氟 $C_1 - 3$ 烷基、 $-(CH_2)_mR^6$ 、 $-(CH_2)_nCOR^7$ 或 $-(CH_2)_pNR^8COR^9$ 的其它取代基任意取代；

R^6 代表羟基或 $C_1 - 6$ 烷氧基；

R^7 代表氢原子或选自羟基、 $C_1 - 6$ 烷基、 $C_1 - 6$ 烷氧基、苯基、苯氧基的基团或基团 $-NR^{10}R^{11}$ ；

R^8 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基;

R^9 代表氢原子或选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、苯氧基的基团或基团 $-NR^{10}R^{11}$;

R^{10} 和 R^{11} 可以相同或不同,各自独立地代表氢原子或 C_{1-4} 烷基,或 $-NR^{10}R^{11}$ 形成具有 5 或 6 个环原子的饱和杂环,该杂环的环上可任意地含有一个氧原子;

m 代表 1 至 4 的整数;

n 代表 0 至 4 的整数; 以及

p 代表 1 至 4 的整数。

5. 根据权利要求 1 制备化合物的方法,其中 Het 代表 N-连接的咪唑基,该咪唑基在其 2-位上被氢原子或 C_{1-5} 烷基,优选的是乙基,或被 C_{3-5} 链烯基,优选的是丁烯-1-基所取代。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任意一项制备化合物的方法,其中 Het 代表 N-连接的咪唑基,该咪唑基在其 2-位上被 C_{3-5} 烷基,如正丙基或优选的是正丁基所取代。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任意一项制备化合物的方法,其中 N-连接的咪唑基被一或两个选自卤原子或选自 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_mR^6$ 或 $-(CH_2)_nCOR^7$ 的其它取代基所取代。

8. 根据权利要求 7 制备化合物的方法,其中 N-连接的咪唑基被卤原子,优选的是氯原子所取代。

9. 根据权利要求 7 或 8 制备化合物的方法,其中 N-连接的咪唑基被选自 $-(CH_2)_mR^6$ 的基团取代,其中 R^6 例如是 C_{1-6} 烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基,优选的是甲氧基,或 R^6 优选的是羟基,和 m 优选地表示 1 或 2; 或该咪唑基被选自

—(CH₂)_nCOR⁷ 的基团所取代, 其中R⁷ 例如是氢原子或选自羟基、C₁—₆ 烷氧基的基团, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基, 或是基团—NR¹⁰R¹¹, 其中例如R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立地代表氢原子或C₁—₄ 烷基, R⁷ 优选地代表氢原子、羟基或甲氧基, 以及n 优选地代表0、1 或2。

10. 根据权利要求9 制备化合物的方法, 其中—(CH₂)_mR⁶ 是选自—CH₂OH 或—CH₂OCH₃ 的基团; 或—(CH₂)_nCOR⁷ 是选自—CHO、—CO₂H、—CO₂CH₂CH₃ 或—CONH₂ 的基团; 或—(CH₂)_nCOR⁷ 是选自—CO₂CH₃ 或—CONHCH₃ 的基团。

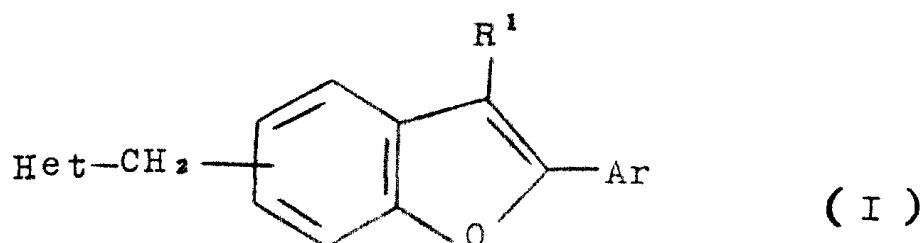
11. 根据权利要求1 至10 中任意一项制备化合物的方法, 其中基团Het—CH₂—连接在苯并呋喃环的5—或6—位上, 优选的是在苯并呋喃环的5—位上。

12. 根据权利要求1、2 或5 至11 制备化合物的方法, 其中R¹ 代表氢原子或卤原子或选自C₁—₆ 烷基、C₁—₆ 烷氧基、氟代C₁—₆ 烷基的基团, 例如氢原子或卤原子或C₁—₃ 烷基, 优选的是卤原子, 更优选的是溴原子。

13. 根据权利要求1 至12 中任意一项制备化合物的方法, 其中R³ 代表—CO₂H 基团, 或者R³ 代表C—连接的四唑基。

14. 根据权利要求1 至13 中任意一项制备化合物的方法, 其中R⁴ 和R⁵ 各自独立地代表氢原子或卤原子, 优选的是R⁴ 和R⁵ 各自独立地代表氢原子。

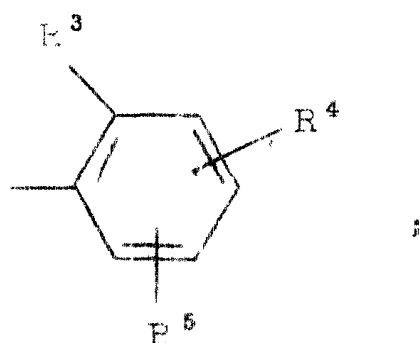
15. 根据权利要求1 或2 制备通式(I) 化合物



或其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢不稳定酯的方法，其中

R^1 代表氢原子或卤原子或选自 C_1 —烷基、 C_1 —烷氧基或氟代 C_1 —烷基；

Ar 代表基团



R^3 代表选自 $-CO_2H$ 、 $-NHSO_2CF_3$ 的基团，或 C—连接的四唑基；

R^4 和 R^5 各自独立地代表氢原子或卤原子；

Het 代表在其 2—位上被 C_1 —烷基或 C_2 —链烯基任意取代的咪唑基，在该咪唑基的 4—和 5—位上还可被一或两个选自卤原子或选自 C_1 —烷基、 $-(CH_2)_mR^6$ 、 $-(CH_2)_nCOR^7$ 或 $-(CH_2)_pNR^8COR^9$ 的其它取代基任意取代；

R^6 代表羟基或 C_1 —烷氧基；

R^7 代表氢原子或选自羟基、 C_1 —烷氧基的基团或基团

—NR¹⁰R¹¹ ;

R⁸ 代表氢原子;

R⁹ 代表氢原子或选自 C₁—₆ 烷基、C₁—₆ 烷氧基的基团或基团—NR¹⁰R¹¹

R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立地代表氢原子或 C₁—₄ 烷基, 或—NR¹⁰R¹¹ 形成吡咯烷杂环;

m 代表 1 至 4 的整数;

n 代表 0 至 4 的整数; 以及

p 代表 1 至 4 的整数。

16. 根据权利要求 1 或 2 制备化合物的方法, 该化合物选自:

5—〔2—〔3—溴—5—〔〔2—丁基—4—氯—5(羟甲基)—1H—咪唑—1—基〕甲基〕—2—苯并呋喃基〕苯基〕四唑;

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔1H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—醛;

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔1H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸;

5—〔2—〔3—溴—5〔〔2—丁基—1H—咪唑—1—基〕甲基〕—2—苯并呋喃基〕苯基〕—1H—四唑;

2—〔3—溴—5—〔2—丁基—4—氯—5—(羟甲基)—1H—咪唑—1—基〕—2—苯并呋喃基〕苯甲酸;

5—〔2—〔5—〔〔2—丁基—4—氯—5—(羟甲基)—1H—咪唑—1—基〕甲基〕—3—甲基—2—苯并呋喃基〕苯基〕—1H—四唑;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸乙酯,

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁烯—1(E)—基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—1H—咪唑—4, 5—二羧酸;

5—〔2—〔3—溴—5—〔2—丁基—4—氯—5—(甲氧甲基)—1H—咪唑—1—基〕甲基〕—2—苯并呋喃基〕苯基〕—1H—四唑;

2—丁基—4—氯—1—〔〔2—〔(1H—四唑—5—基)苯基〕—3—(三氯甲基)—5—苯并呋喃基〕甲基〕—1H—咪唑—5—羧酸;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕苯并呋喃—5—基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸—乙酰氧基甲基酯;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕苯并呋喃—5—基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸—1—乙酰氧基乙基酯;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—

5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-羧酸-1-(乙氧羰氧基)乙基酯;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-羧酸-2-甲氧基乙基酯;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-[(1-{(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-基}羰基)吡咯烷;

1-[(1-3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-N-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-[(1-3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-N,N-二甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-N-乙基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-4-氯-2-乙基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-

5-苯并咪唑基)甲基)-2-丁基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-〔〔3-溴-2-〔2-(1H-四唑-5-基)苯基〕-5-苯并咪唑基)甲基〕-4-氯-2-丙基-N-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-〔〔3-溴-2-〔2-(1H-四唑-5-基)苯基〕-5-苯并咪唑基)甲基〕-2-丁基-4-氯-N-异丙基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-〔〔3-溴-2-〔2-(1H-四唑-5-基)苯基〕-5-苯并咪唑基)甲基〕-2-丁基-4-碘-1H-咪唑-5-羧酸;

1-〔〔3-溴-2-〔2-(1H-四唑-5-基)苯基〕-5-苯并咪唑基)甲基〕-2-丁基-4-三氟甲基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-〔〔3-溴-2-〔2-(1H-四唑-5-基)苯基〕-5-苯并咪唑基)甲基〕-2-丁基-4-甲基-1H-咪唑-5-羧酸氢氯化物(1:1);

1-〔〔3-溴-2-〔2-(1H-四唑-5-基)苯基〕-5-苯并咪唑基)甲基〕-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-乙酸;

1-〔〔3-溴-2-〔2-(1H-四唑-5-基)苯基〕-5-苯并咪唑基)甲基〕-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-乙酸乙酯;

1-〔〔3-溴-2-〔2-(乙氧羰基)苯基〕-5-苯并咪唑基)甲基〕-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-羧酸;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(羧基苯基)—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸;

〔〔1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—基〕甲基〕氨基甲酸甲酯;

1—〔5—〔3—氯—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑基—5—羧酸;

1—〔〔3—甲氧基—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸—2—甲氧基—1—甲基乙基酯;

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔〔(三氟甲基)磺酰基〕氨基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸二钾盐;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—乙基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—乙基—N—异丙基—1H—

咪唑—5—甲酰胺；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—5—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—乙基—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯氢氯化物；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—乙基—4—甲基—N—甲基—1H—咪唑—5—甲酰胺氢氯化物；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—乙基—1H—咪唑—5—羧酸丁酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—

5-苯并呋喃基)甲基)-4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-4-甲基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[5-{3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-1-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-甲基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-4-氯-2-甲基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-羧酸氢氯化物;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-4-甲基-2-戊基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-4-甲基-2-戊基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2,4-二甲基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2,4-二甲基-1H-咪唑-5-羧酸;

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔〔(三氟甲基)磺酰基〕氨基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—丙基—1 H—咪唑—5—羧酸乙酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔〔(三氟甲基)磺酰基〕氨基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—丙基—1 H—咪唑—5—羧酸；

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔〔(三氟甲基)磺酰基〕氨基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—N—甲基—1 H—咪唑—5—甲酰胺；

及其生理上可接受的盐、溶剂化物和代谢不稳定酯。

17. 根据权利要求1或2制备化合物的方法，该化合物选自：

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔(1 H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1 H—咪唑—5—羧酸；

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔(1 H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1 H—咪唑—5—羧酸乙酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔(1 H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—丙基—1 H—咪唑—5—羧酸；

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔(1 H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—N—甲基—1 H—咪唑—5—甲酰胺；

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔(1 H—四唑—5—基)苯基〕—

5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-N-乙基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-[(3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基]-4-氯-2-乙基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-甲基-1H-咪唑-5-羧酸氢氯化物(1:1);

1-[(3-溴-2-(2-羧基苯基)-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[5-[3-氯-2-[2-1H-四唑-5-基)苯基)苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-[2-[(三氟甲基)磺酰基)氨基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基)-4-氯-2-乙基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯;

1-[(3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基)-4-氯-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯;

1-[(3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基)-4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—乙基—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯氢氯化物;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸;

1—〔5—〔3—溴—2—〔—(1H—四唑—5—基)苯基〕苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯;

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—乙基—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸氢氯化物;

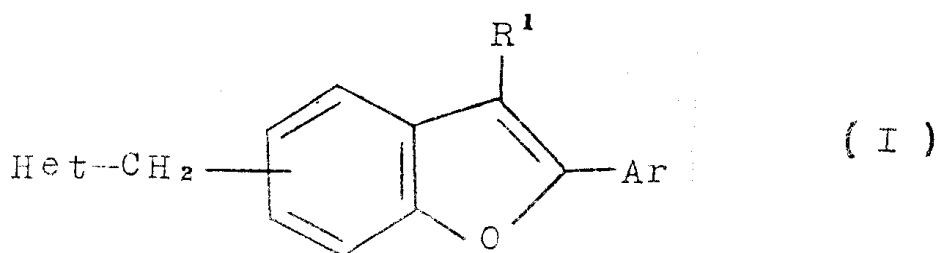
1—〔〔3—溴—2—〔2—〔〔(三氟甲基)磺酰基〕氨基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸;

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔〔(三氟甲基)磺酰基〕氨基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—N—甲基—1H—咪唑—5—甲酰胺;

及其生理上可接受的盐、溶剂化物和代谢不稳定酯。

苯并呋喃衍生物

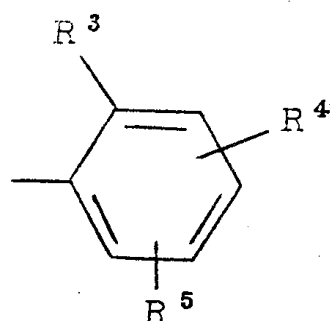
本发明涉及苯并呋喃衍生物，它们的制备方法以及含有它们的药物组合物。根据本发明的首要方面，我们提供了通式 (I) 的化合物：



或其生理上可接受的盐、溶剂化物（如水合物），或其代谢上不稳定的酯，其中

R^1 代表氢原子或卤原子或选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、氟代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 或 $-COR^2$ 的基团；

Ar 代表基团



R^2 代表选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基的基团或基团 $-NR^{10}R^{11}$ ；

R^3 代表选自 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ 的基团或 C—连接的
四唑基;

R^4 和 R^5 可以相同或不同, 各自独立地代表氢原子或卤原子或
 C_{1-6} 烷基;

Het 代表 N—连接的咪唑基, 该咪唑基在其 2—位上可被
 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{1-6} 烷硫基任意取代, 在其
4—和 5—位上可被一个或两个选自卤原子或选自氰基、硝基、
 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、氟代 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{R}^6$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}^7$, 或 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^8\text{COR}^9$ 的其它取代基任意取代;

R^6 代表羟基或 C_{1-6} 烷氧基;

R^7 代表氢原子或选自羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
苯基、苯氧基的基团或基团 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

R^8 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基;

R^9 代表氢原子或选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、
苯氧基的基团或基团 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

R^{10} 和 R^{11} 可以相同或不同, 各自独立地代表氢原子或 C_{1-4}
烷基, 或者 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 形成一饱和杂环, 该杂环有 5 或 6 个环原子,
并可在环中任意地含有一个氧原子;

m 代表 1 至 4 的整数, 优选的是 1 或 2, 特别是 1;

n 代表 0 至 4 的整数, 优选的是 0, 1 或 2, 特别是 0 或 1;

以及

p 代表 1 至 4 的整数, 优选的是 1 或 2。

式 (I) 可能存在的光学异构体是指包括所有的对映体、非对映
体及其混合物, 包括外消旋体。含有一个或两个双键的化合物可能存

在顺式或反式构型。

本发明也包括在其范围内的溶剂化物，特别是通式 (I) 化合物的水合物。

在上述定义中，术语“烷基”或“烷氧基”作为一个基团或基团的一部分表示该基团是直链或支链的。术语“链烯基”作为一个基团或基团的一部分表示该基团是直链或支链的，并含有至少一个碳—碳双键。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘原子。

术语“氟代 C_{1-6} 烷基”指 C_{1-6} 烷基中的一个或多个氢原子被氟原子取代，例如 $-CH_2CF_3$ 。特别优选的是“全氟 C_{1-3} 烷基”，是指全部被氟化的 C_{1-3} 烷基，例如三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基或七氟异丙基。

在上述定义中，当 $-NR^{10}R^{11}$ 代表饱和的杂环时，它含有 5 或 6 个环原子，其中之一可以是氧原子。合适的杂环基是吡咯烷基、哌啶子基或吗啉代基。

一类优选的通式 (I) 化合物是其中的基团 Het 在其 2 一位上被氢原子或 C_{1-5} 烷基，特别是 C_{3-5} 烷基或 C_{3-5} 链烯基取代的化合物。特别优选的是其中 2 一位的取代基是乙基、正丙基或正丁基，尤其是正丁基的那些化合物。合适的 C_{3-5} 烷基可以是丁-1-烯基。

另一类优选的通式 (I) 化合物是其中的基团 Het 可被一或两个选自卤原子或选自 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_mR^6$ 或 $-(CH_2)_nCOR^7$ 基团的其它取代基所任意取代的化合物。特别是 R^6 代表羟基或 C_{1-6} 烷氧基，优选的是羟基、甲氧基、乙氧基、

丙氧基或丁氧基，特别是羟基或甲氧基。特别是， R^7 代表氢原子或羟基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-NR^{10}R^{11}$ 基团（尤其是其中 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表氢原子或 C_{1-4} 烷基），以及优选的是氢原子或羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基，特别是氢原子或羟基或甲氧基，和 m 是 1 或 2， n 是 0，1 或 2。

在本发明特别优选的实施方案中，取代基由氯原子和选自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 和 $-\text{CONHCH}_3$ 的基团中选择。

更优选的一类通式 (I) 化合物是那些其中 R^1 代表氢原子或卤原子或选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或氟代 C_{1-6} 烷基基团，特别是代表氢原子或卤原子或 C_{1-3} 烷基的化合物。特别优选的是其中的 R^1 是溴原子的化合物。

合适的是，在通式 (I) 化合物中，基团 $\text{Het}-\text{CH}_2-$ 连接在苯并咪唑环的 5-或 6-位，特别是在 5-位上。

合适的还有，在通式 (I) 化合物中， R^3 可以是基团 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 C -连接的四唑基。合适的还有，在通式 (I) 化合物中， R^4 和 R^5 各自独立地代表氢原子或卤原子，特别是 R^4 和 R^5 都代表氢原子。

本发明特别优选的化合物包括：

5-〔2-〔3-溴-5-〔〔2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基〕甲基〕-2-苯并咪唑基〕苯基〕四唑；

1-〔〔3-溴-2-〔2-(1H-四唑-5-基)苯基〕-5-苯并咪唑基〕甲基〕-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-醛；

1-〔〔3-溴-2-〔2-(1H-四唑-5-基)苯基〕-

5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-羧酸;

5-{2-[3-溴-5-{(2-丁基-1H-咪唑-1-基)甲基)-2-苯并呋喃基)苯基)-1H-四唑;

2-[3-溴-5-{丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基)-2-苯并呋喃基)苯甲酸;

5-{2-[5-{(2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-甲基-2-苯并呋喃基)苯基)-1H-四唑;

1-{[3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基)-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-羧酸乙酯;

1-{[3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基)-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁烯-1(E)-基-4-氯-1H-咪唑-5-羧酸;

1-{[3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基)-5-苯并呋喃基)甲基)-4-氯-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-{[3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基)-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-1H-咪唑-4,5-二羧酸;

5-{2-[3-溴-5-{(2-丁基-4-氯-5-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-2-苯并呋喃基)苯基)-1H-四唑;

2-丁基-4-氯-1-{[2-(1H-四唑-5-基)苯

基) — 3 — (三氟甲基) — 5 — 苯并呋喃基) 甲基) — 1 H — 咪唑 — 5 — 羧酸;

1 — { [3 — 溴 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基) 苯并呋喃 — 5 — 基) 甲基) — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 — 羧酸, 1 — (乙酰氧基) 甲基酯;

1 — { [3 — 溴 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基) 苯并呋喃 — 5 — 基) 甲基) — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 — 羧酸, 1 — (乙酰氧基) 乙基酯;

1 — { [3 — 溴 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基) — 5 — 苯并呋喃基) 甲基) — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 — 羧酸 — 1 — (乙氧羰氧基) 乙基酯;

1 — { [3 — 溴 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基) — 5 — 苯并呋喃基) 甲基) — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 — 羧酸 — 2 — 甲氧乙基酯;

1 — { [3 — 溴 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基) — 5 — 苯并呋喃基) 甲基) — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 — 甲酰胺;

1 — { [3 — 溴 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基) — 5 — 苯并呋喃基) 甲基) 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 — 基) 羰基) 吡咯烷;

1 — { [3 — 溴 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基) — 5 — 苯并呋喃基) 甲基) — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — N — 甲基 — 1 H — 咪唑 — 5 — 甲酰胺;

1 — { [3 — 溴 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基) —

5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-N,N-二甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-N-乙基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-4-氯-2-乙基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-4-氯-2-丙基-N-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-N-异丙基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-碘-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-三氟甲基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-{2-(1H-四唑-5-基)苯基}-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-甲基-1H-咪唑-5-

羧酸氫氯化物 (1 : 1) ;

1 — [[3 — 溴 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基 } — 5 — 苯并呋喃基] 甲基] — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 — 乙
酸;

1 — [[3 — 溴 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基 } — 5 — 苯并呋喃基] 甲基] — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 — 乙
酸乙酯;

1 — [[3 — 溴 — 2 — { 2 — (乙氧羰基) 苯基 } — 5 — 苯并呋喃基] 甲基] — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 — 羧酸;

1 — [[3 — 溴 — 2 — { 2 — 羧基苯基 } — 5 — 苯并呋喃基] 甲
基] — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 — 羧酸;

1 — [[3 — 溴 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基 } — 5 — 苯并呋喃基] 甲基] — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 — 基)
甲基] 氨基甲酸甲酯;

1 — [5 — { 3 — 氯 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基 } — 5 — 苯并呋喃基] 甲基] — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 —
羧酸;

1 — [[3 — 甲氧基 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基 } — 5 — 苯并呋喃基] 甲基] — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 —
羧酸;

1 — [[3 — 溴 — 2 — { 2 — (1 H — 四唑 — 5 — 基) 苯基 } — 5 — 苯并呋喃基] 甲基] — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — 1 H — 咪唑 — 5 — 羧酸
— 2 — 甲氧基 — 1 — 甲基乙基酯;

1 — [[3 — 溴 — 2 — { 2 — { (三氟甲基) 磺酰基 } 氨基]

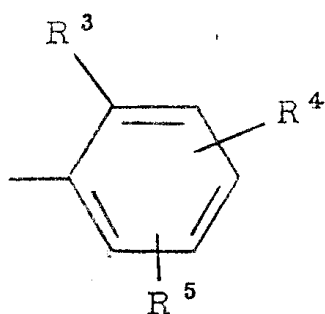
苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H-咪唑—5—羧酸；

及其生理上可接受的盐、溶剂化物和代谢中不稳定的酯。

按照本发明的首要方面，还提供了上面的通式(I)化合物或其生理上可接受的盐、溶剂化物和代谢中不稳定的酯，其中

R^1 代表氢原子或卤原子或选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或氟代 C_{1-6} 烷基；

Ar 代表下式基团



R^3 表示选自 $-CO_2H$ 、 $-NHSO_2CF_3$ 或 C—键连的四唑基的基团；

R^4 和 R^5 各自独立地代表氢原子或卤原子；

Het 代表在 2—位上可被 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 链烯基任意取代的 N—连接的咪唑基，该咪唑基在 4—和 5—位上被一个或两个选自 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_mR^6$ 、 $-(CH_2)_nCOR^7$ 或 $-(CH_2)_pNR^8COR^9$ 的基团进一步取代；

R^6 代表羟基或 C_{1-6} 烷氧基；

R^7 代表氢原子或选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基的基团或基团 $-NR^{10}R^{11}$ ；

R^8 代表氢原子;

R^9 代表氢原子或选自 C_1 —, 烷基, C_1 —, 烷氧基的基团或基团— $NR^{10}R^{11}$;

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表氢原子或 C_1 —4 烷基, 或— $NR^{10}R^{11}$ 形成吡咯烷基杂环;

m 代表 1 或 4 的整数;

n 代表 0 至 4 的整数; 和

p 代表 1 至 4 的整数。

式 (I) 化合物生理上可接受的酸加成盐可由无机或有机酸衍生产得到。这些盐的例子包括氯化物、溴化物、硫酸盐、磷酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐或三氟乙酸盐。

这些化合物也可与合适的碱形成盐。这些盐的例子有碱金属 (如钠或钾)、碱土金属 (如钙或镁)、铵或取代铵 (如二甲铵、三乙铵、2-羟基乙基二甲基铵、哌嗪鎓、N, N-二甲基哌嗪鎓、四烷基铵、哌啶鎓、亚乙基二铵和胆碱) 的盐。

可以理解的是, 对药理学上的应用来说, 上面提到的盐是生理上可接受的, 但另一些盐可在例如式 (I) 化合物及其生理上可接受的盐的制备中找到用途。

还可理解的是, 在体内 (例如通过酶作用) 对通式 (I) 化合物在化合物形式上进行化学修饰, 就会提供出通式 (I) 的母体化合物。这些前驱药物可能是, 例如是生理上可接受的、代谢中不稳定的酯衍生物。这些可由酯化, 例如可由通式 (I) 母体化合物上的任一羧基酯化形成, 该母体化合物分子上存在的其它活性基团要先保护起来。这些酯的例子包括低级烷基酯 (如甲基或乙基酯)、链烯基酯 (如乙

烯基或烷基酯)、炔基酯(如乙炔基或丙炔基酯)、烷氧基烷基酯(如甲氧基甲基或2-甲氧基乙基酯)、烷硫基烷基酯(如甲硫基甲基酯)、卤代烷基酯(如2-碘乙基或2,2,2-三氯甲基酯)、烷酰氧基烷基酯(如乙酰氧基甲基、2-乙酰氧基甲基或新戊酰氧基甲基酯)、烷氧基羰氧基烷基酯(如1-乙氧羰氧基乙基或1-甲氧羰氧基乙基酯)、芳酰氧基烷基酯(如苯甲酰氧基甲基或1-苯甲酰氧乙基酯)、取代或未取代的芳烷基酯(如苄基或4-氨基苄基酯)、取代或未取代的氨基乙基酯(如氨基烷基或2-N,N-二甲基氨基乙基酯)或羟基烷基酯(如2-羟基乙基或2,3-二羟基丙基酯)。

除了上述的酯衍生物以外,在本发明范围内还包括在形式上是其它生理上可接受的等同物的通式(I)化合物,也就是说,与代谢中不稳定的酯类似,是在体内被转化成通式(I)母体化合物的生理上可接受的化合物。

按照本发明的第二个方面,我们提供了用于治疗式(I)化合物或其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢上不稳定的酯。

特别是本发明的化合物可用于治疗或预防高血压。它们还有希望用于治疗象痴呆(如阿耳海默氏病)这样的认识失调和其它疾病如肾衰竭、高醛甾酮症、心脏功能不足、充血性心衰竭、后心肌梗塞、脑血管失调、青光眼和细胞内环境稳定失调。

按照本发明更另一方面,我们提供了用于治疗上述疾病,特别是高血压的式(I)化合物或其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢不稳定的酯。

按照本发明的另一方面,我们提供了制备治疗上述疾病,特别是治疗高血压的治疗剂的式(I)化合物或其生理上可接受的盐、溶剂

化物或代谢不稳定酯。

按照本发明的另一方面，我们提供了治疗上述疾病，特别是高血压的方法，该方法包括给需要进行这种治疗的病人施用有效量的式

(I) 化合物或其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢不稳定酯。

可理解的是，式(I)化合物或其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢不稳定酯与一种或多种其它治疗剂，例如利尿剂和/或不同的抗高血压剂，如 β -阻断剂、钙道阻断剂或ACE抑制剂共同使用是有益的。当然这种结合治疗构成了本发明的又一方面。

还可理解的是，这里谈及的治疗可延伸到治疗以及预防和减轻已有症状。

把通式(I)化合物以未加工的化学品给药是可能的，但最好作为药物制剂的活性组分。

可以把通式(I)化合物及其生理上可接受的盐、溶剂化物和代谢不稳定酯制剂，以便能以任何方便的途径给药，在此范围内本发明还包括适用于人或兽用医药的、至少含有一种式(I)化合物或其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢不稳定酯的药物组合物。用常规的方法与一种或多种生理上可接受的载体或赋形剂混合可生产出这种组合物。在与制剂的其它组分相适应的意义上，一种或多种载体必须是“可接受的”，并且对其接受者必须是无毒的。

因此，根据本发明的化合物可被配制成用于口服、口含、非肠道或直肠给药，或是适于吸入法或吹入法给药的形式。口服给药是优选的。

用于口服给药的片剂和胶囊剂可含有常规的赋形剂，如粘合剂，例如淀粉或聚乙烯基吡咯烷酮胶浆；填充剂，例如乳糖、微晶纤维素

或玉米淀粉；润滑剂，例如硬脂酸镁或硬脂酸；崩解剂，例如马铃薯淀粉、croscarmellose sodium 或淀粉乙醇酸钠；或润湿剂，如月桂基磺酸钠。片剂可根据本领域公知的方法进行包复。口服的液体制剂可以是例如水性或油性悬浮液、溶液、乳剂、糖浆或酏剂的形式，或可制成干品，在使用前用水或其它合适的载体配制。这类液体制剂可含有常规的添加剂，如悬浮剂，例如，山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖／蔗糖糖浆或羧甲基纤维素；乳化剂，例如脱水山梨醇单油酸酯；非水载体（可包括食用油），例如丙二醇或乙醇；和防腐剂，例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸。这些化合物或它们的盐或酯也可配制成栓剂，例如含有像可可油或其它甘油酯这样的常规栓剂基质。用于口含给药的组合物可用常规方法配制作成片剂或糖锭的形式。

可以理解到的是，片剂和胶囊剂两者都可以制成连续释放的制剂形式，它们就可在数小时期间有控制地连续地释放出按照本发明的化合物。

式(I)化合物及其生理上可接受的盐、溶剂化物和代谢不稳定的酯可配制成通过药团注射(bolus injection)或连续输注的非肠道给药制剂，它们可制成一次剂量形式于安瓿瓶中或带有添加的防腐剂于多次剂量容器中。组合物可取如在油性或水性载体中的悬浮剂、溶液或乳剂的形式，并可含有制剂用试剂如悬浮剂、稳定剂和／或分散剂。另外，活性组分还可以是粉末形式，在使用前用适当载体，如无菌的、无热原的水配制。

对吸入给药，本发明化合物可由压力包或喷雾器以气溶胶喷雾的形式很方便地放出。同时使用适当的推进剂，例如二氯二氟甲烷、三

氯气甲烷、二氯四氯乙烷或其它适当的气体。在加压气态情况下，其剂量单位可用一阀门放出测定的量来测定。

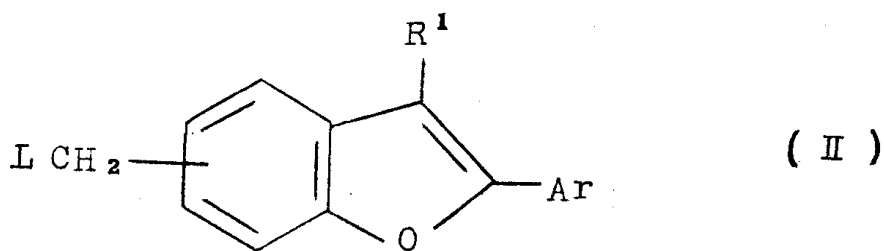
另外，对吸入或吹入法给药，本发明的化合物可以取于粉组合物的形式，例如化合物与适当的粉状基质如乳糖或淀粉的粉剂混合物。粉剂组合物可制成在诸如胶囊或如明胶的筒，或泡包 (blister packs) 中的单位剂量形式，在吸入器或吹入器的辅助下从其中将粉剂给药。

根据本发明的药物制剂还可含有其它活性成分如抗微生物剂，或防腐剂。

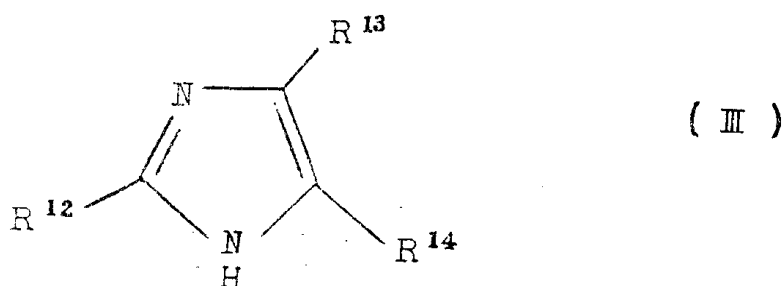
可理解的是，用于治疗通式 (I) 化合物所需的量不仅随着选定的具体化合物而变化，而且还随着给药途径、所治疾病的性质、病人的年龄和状况而变化，并且最终决定于医生或兽医的判断。但是一般说来，当组合物包含多个剂量单位时，每单位最好含有 5 mg 至 500 mg，当口服给药时，适宜的情况是含 25 mg 至 400 mg 活性化合物。用于成人治疗的日剂量优选范围是 5 mg 至 3 g，最优选的是 25 mg 至 1 g，可给药 1 至 4 个日剂量。

本发明化合物可用下述多种方法制备，其中的各基团除另有说明者外，与通式 (I) 的定义相同。

因此，按照本发明的另一方面，我们提供了制备通式 (I) 化合物的方法 (A)，该方法包括将通式 (II) 的化合物：



(其中 L 是离去基团, 例如卤原子, 如氯、溴或碘, 或烃基磺酰氧基, 如甲磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基, 以及 R^1 和 Ar 如通式 (I) 定义) 用式 (III) 的咪唑处理:

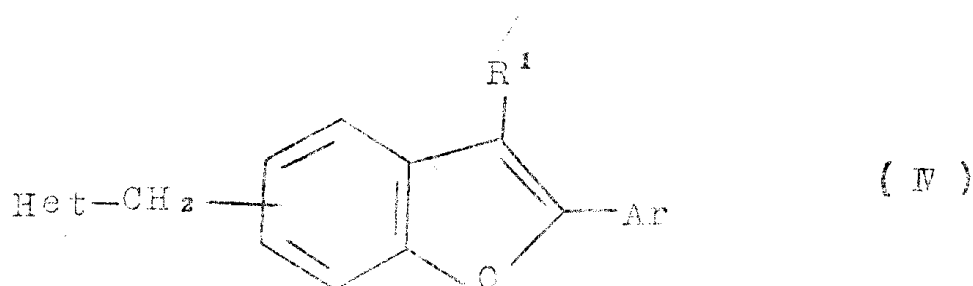


(其中 R^{12} 代表氢原子或选自 $C_1 - 6$ 烷基、 $C_2 - 6$ 链烯基或 $C_1 - 6$ 烷硫基的基团; R^{13} 和 R^{14} 可以相同或不同, 各自独立地表示氢原子或卤原子, 或选自氰基、硝基、 $C_1 - 6$ 烷基、 $C_2 - 6$ 链烯基、氟代 $C_1 - 6$ 烷基、 $-(CH_2)_m R^6$ 、 $-(CH_2)_n COR^7$ 、 $-(CH_2)_p NR^8 COR^9$ 的基团; 以及 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 m 、 n 和 p 如通式 (I) 所定义), 接着按下文所述方法去除存在的任何保护基团。

反应最好在碱性条件下进行, 如在氢化钠、碳酸钾或甲醇钠存在下进行。反应在溶剂中, 在 $0^\circ C$ 和溶剂的回流温度之间的温度下可方便地进行, 溶剂如乙腈或醚, 如四氢呋喃或二噁烷, 酮, 如丁酮或甲基异丁基酮, 或取代酰胺, 如二甲基甲酰胺。

通式 (II) 的中间体化合物及其酸加成盐是新化合物, 并且构成了本发明的另一方面。

在另一通用方法 (B) 中, 将被保护的通式 (IV) 中间体脱保护可得到通式 (I) 化合物, .



(其中除了至少有一个活性基团被保护基保护之外, R^1 、Ar 和 Het 如通式 (I) 所定义)。

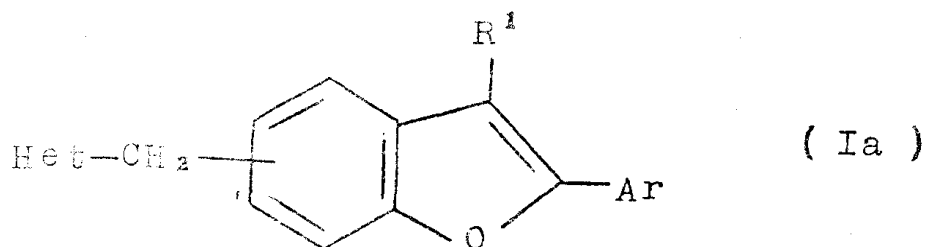
保护基团可以是任何常用保护基, 例如 Theodorang Greene “有机合成中的保护基” (“ Protective Groups in Organic Synthesis ”) (John Wiley and Sons Inc . , 1981) 中所叙及的。羧基保护基的实例包括 C_{1-8} 烷基, 如甲基或叔—丁基, 或 C_{7-10} 芳烷基, 如苄基。

当 R^3 是四唑基时, 可用例如三苯甲基— $C(Ph)_3$, 或对硝基苄基或 1—乙氧基乙基基团保护。

用常规技术进行脱保护以产生通式 (I) 化合物。因此, 举例来说, 在适当的有机溶剂如醇, 例如乙醇中, 存在有载于活性炭上的贵金属催化剂, 如钯或铂或它们的氧化物, 以及在室温和压力下可很方便的使芳烷基氢解断裂。羧基保护基如烷基可以在高至回流温度的任何适当温度下, 于适当的溶剂 (如含水的醇, 如甲醇或乙醇) 中, 用碱, 如碱金属氢氧化物 (如氢氧化钠或氢氧化钾) 使之水解断裂。四

唑基脱保护, 当其用三苯甲基保护时, 可在室温下, 于适当的溶剂如乙醇中, 用三氟乙酸或无机酸如盐酸进行酸性水解来完成。另外, 如果可能, 四唑基的脱保护可以用前面所述催化氢化来完成。

在另一通用方法 (C) 中, 基团 Ar 中的取代基 R^3 表示 C—连接的四唑基 (以及由 Het 表示的咪唑基不被氰基取代) 的通式 (I) 化合物还可以由通式 (Ia) 化合物



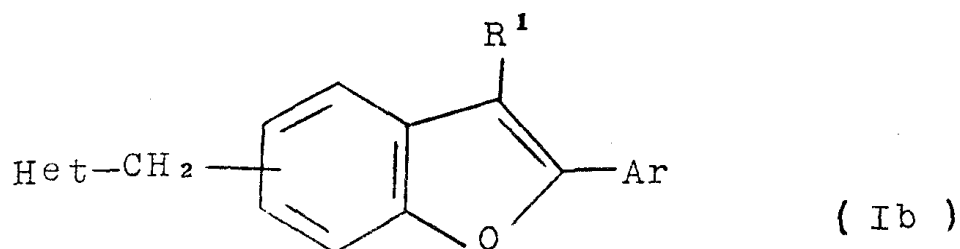
(其中, 除 Ar 基团中的 R^3 表示氰基基团以外, R^1 、Ar 和 Het 如通式 (I) 中所定义) 与适当的叠氮化合物反应来制备, 叠氮化物如叠氮化钠、叠氮化铵 (最好由叠氮化钠与氯化铵就地制备)、三烷基— (如三乙基) 铵叠氮化物 (最好由叠氮化钠与三烷基胺 (如三乙胺) 就地制备) 或三丁基锡叠氮化物。反应在溶剂如二甲苯中, 在提高的温度, 如溶剂的回流温度下, 进行 1 至 10 天可方便地完成。当叠氮化物是三丁基锡叠氮化物时, 反应可在无溶剂情况下, 于室温至 180°C 的温度下顺利进行。这个反应留下了被三丁基锡基保护的四唑基, 用碱或酸的水溶液很容易将保护基去除。当用碱的水溶液进行此脱保护作用时, 可用酸的水溶液处理化合物以释放出游离酸。

由式 (Ⅳ) 化合物和相应的苯并呋喃中间体开始通过与这里所述相似的方法可以制备通式 (Ia) 化合物。

通式 (Ia) 中间体化合物及其酸加成盐是新化合物并构成本发

明的又一方面。

在另一通用方法 (D) 中, 基团 A r 中的取代基 R³ 表示 —NH SO₂ CF₃ 的通式 (I) 化合物还可以由通式 (Ib) 化合物



(其中除了基团 A r 中的 R³ 表示氨基外, R¹、Ar 和 Het 如通式 (I) 的定义) 与三氟甲烷磺酸酐在适当的溶剂如二氯甲烷中进行反应来制备。

由式 (IX) 化合物和相应的苯并呋喃中间体开始用与这里所述相似的方法可制备通式 (Ib) 化合物。

另外, 在溶剂如醇 (例如叔丁醇) 中, 在碱如三乙胺存在下, 用如二苯磷酰基叠氮化物使基团 A r 中的 R³ 是一 CO₂H (条件是它是分子中唯一的羧基) 的通式 (I) 化合物进行库尔提斯 (Curtius) 重排形成氨基甲酸酯, 接着用常规方法, 如在溶剂如乙醇中用盐酸进行酸性水解使氨基脱保护可以制得通式 (Ib) 化合物。

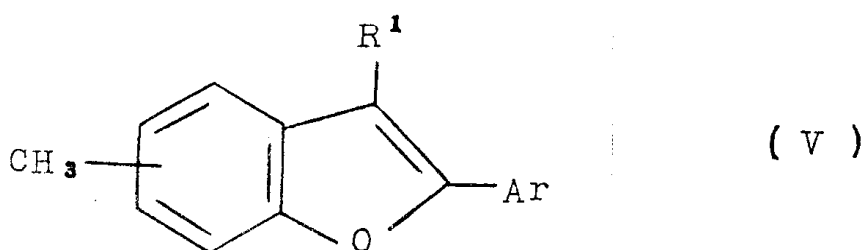
通式 (Ib) 中间体化合物及其酸加成盐是新化合物并且构成本发明的又一方面。

在上述方法 (A)、(B)、(C) 和 (D) 中, 通式 (I) 化合物是以盐的形式, 方便地是以生理上可接受的盐的形式得到的, 需要时, 可用常规方法将这些盐转化成相应的游离酸或游离碱。

使通式 (I) 化合物与适当的酸或碱在适当溶剂如乙腈、丙酮、氯仿、乙酸乙酯或醇类，如甲醇、乙醇或异丙醇之中进行反应可制得通式 (I) 化合物的生理上可接受的盐。

生理上可接受的盐也可以由通式 (I) 化合物的其它盐类，包括其它生理上可接受的盐用常规方法制备。

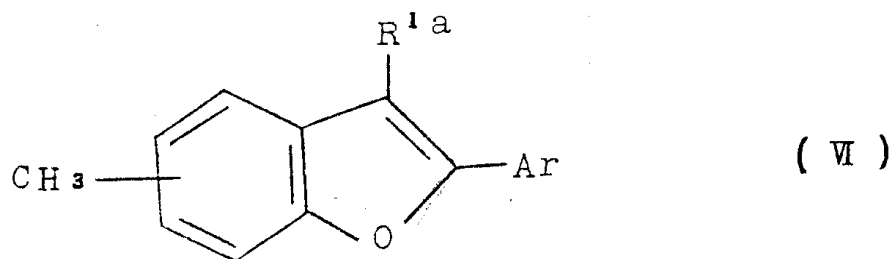
通式 (II) 中间体化合物可由式 (V) 化合物：



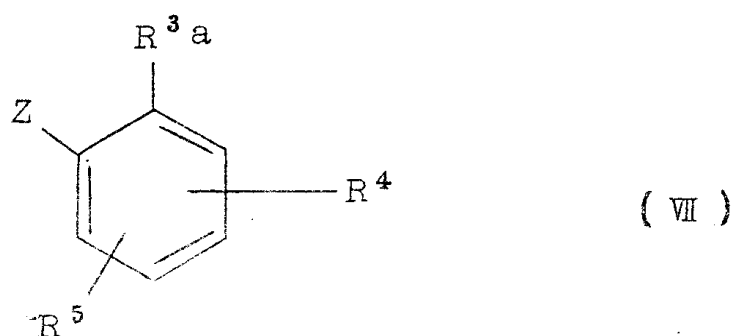
用本领域公知的适当试剂把六元环上的甲基转化为基团 CH_2L (其中 L 如上文定义)。这样，当 L 是卤原子时，用 N-氯代酰胺、次氯酸叔丁酯或 N-溴代丁二酰亚胺可将式 (V) 化合物转化成通式 (II) 化合物。侧链的卤化可用光催化，这样反应可用适当的人造光源照射，并最好在自由基引发剂如偶氮二异丁腈 (AIBN) 或过氧化苯甲酰存在下进行。

其中 R^1 是卤原子，例如溴原子的式 (V) 化合物可由 R^1 表示氢原子的式 (V) 化合物在适当的溶剂，如卤代烃，例如四氯化碳之中，例如用溴进行卤化作用来制备。

式 (V) 化合物可由式 (VI) 化合物

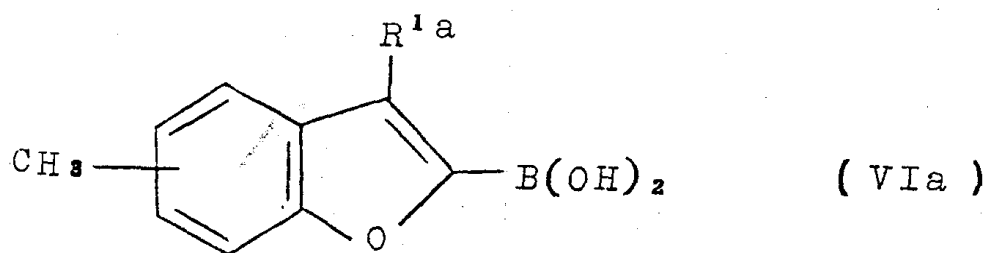


(其中 R^{1a} 表示氢原子或选自 $C_1 - 6$ 烷基或 $C_2 - 6$ 链烯基的基团) 与式 (VII) 化合物



(其中 Z 表示溴或碘原子或 $-OSO_2CF_3$ 基团, R^4 和 R^5 如通式 (I) 所定义以及 R^{3a} 如通式 (I) 中 R^3 的定义或是其被保护的衍生物) 反应来制备。

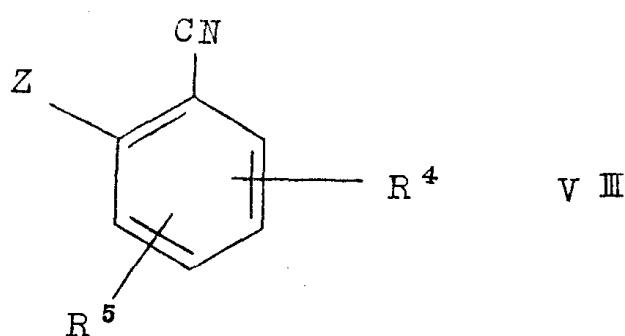
式 (VI) 化合物首先在低温下, 如在 $-100^\circ C$ 至 $0^\circ C$ 之间, 在溶剂, 如醚 (例如四氢呋喃) 中, 用烷基锂化合物, 如正丁基锂处理, 然后将混合物用三烷基硼酸酯化合物如三异丙基硼酸酯处理, 温度随之升至室温, 接着, 加水并用无机酸如硫酸处理混合物, 这样就生成了式 (VIa) 化合物,



然后将式 (VIa) 中间体化合物在钯 (O) 化合物, 如四 (三苯膦) 钯 (O) 以及在碱, 如碳酸钠或氢氧化铯存在下, 在溶剂如醚 (例如二甲氧基乙烷) 中与式 (VII) 化合物进行反应, 反应适宜在提高的温度, 如在溶剂的回流温度下进行。

基团 Ar 中的 R^3 表示 C—连接的四唑基的式 (V) 化合物可用方法 (C) 中所述的试剂和条件由其取代基 R^3 表示氰基的式 (V) 化合物前体制备。

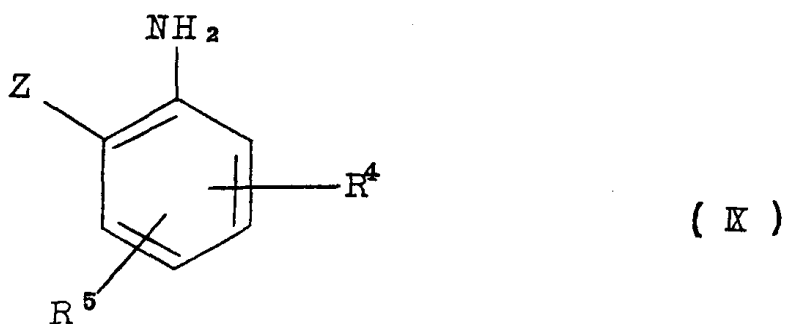
与此类似, 其中 R^{3a} 表示 C—连接四唑基的式 (VII) 中间体可用本技术领域公知的, 如方法 (C) 中所述的方法由式 (VIII) 化合物



制备 (需要时, 接着保护任何活性基团)。

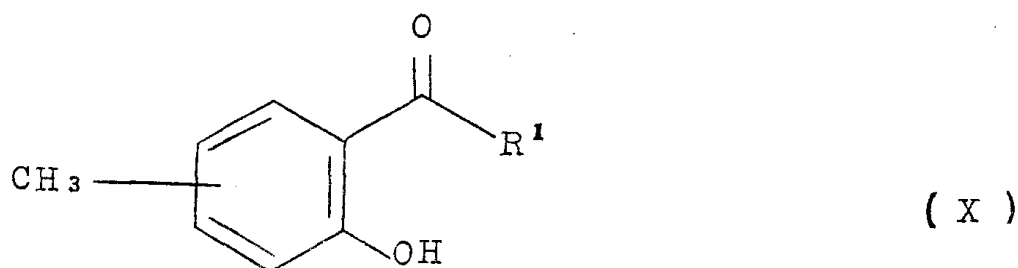
在基团 Ar 中取代基 R^3 是 $-NH\text{SO}_2\text{CF}_3$ 的式 (V) 化合物可用方法 (D) 中所述的试剂和条件, 由其中 R^3 是氨基的式 (V) 化合物前体制备。

与此类似，其中 R^{3a} 表示 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ 的式 (VII) 中间体可用本技术领域公知的，如方法 (D) 中所述的方法由式 (IX) 化合物

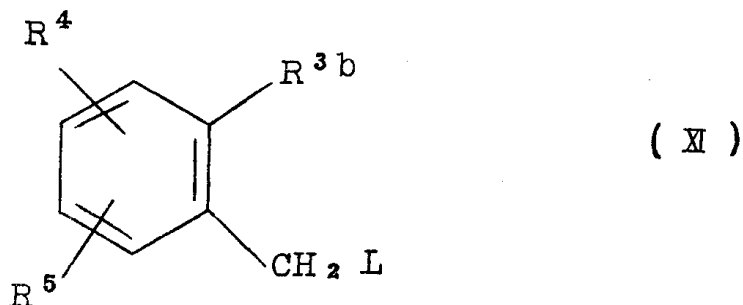


制备 (需要时，接着保护任何活性基团)。

式 (V) 化合物还可以在碱如氢化钠或碳酸钾存在下由式 (X) 化合物



(其中 R^1 如前文定义) 与式 (XI) 的适当取代苯



(其中L如前文定义, R^{3b} 如式(VII)中 R^{3a} 定义或是适合于接着转化为四唑基的氰基, 或是适合于转化成一 NHSO_2CF_3 的氨基) 进行分子内环化来制备。环化反应是两步反应, 每一步需要一当量碱。但可以理解的是, 反应可在两当量碱存在下进行以避免需要分离中间体。反应可在室温至溶剂回流温度之间的温度下, 在溶剂, 如醚, 例如四氢呋喃, 醇, 例如乙醇或取代酰胺, 如二甲基甲酰胺中方便地进行。

可以理解的是, R^1 表示氢或卤原子的式(V)化合物还可以用本技术领域中公知的技术, 如下列文献: "Heterocyclic Chemistry", J. A. Joule 和 G. F. Smith, Van Nostrand Reinhold Company, London (1972); "Heterocyclic Chemistry", A. Albert, 第2版, The Athlone Press, London, (1968); "Heterocyclic Compounds", Vol 29. A. Mustafa, John Wiley and Sons Inc., New York (1974); "Heterocyclic Compounds", Vol. 2, R. C. Elderfield, John Wiley and Sons Inc., New York (1951) 和 "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 29, A. R. Katritsky 和 A. J. Boulton, Academic Press, New York (1981)。所述的技术转化成 R^1 表示甲基(通过曼尼期碱氢解)、 $-\text{CHO}$ 或 $-\text{COR}^2$ (其中 R^2 如通式(I)中定义)的式(V)化合物。

式(III)的咪唑可按欧洲说明书253310A和美国专利说明

书 U S P 4 3 5 5 0 4 0 所述或是按与其中所述相似的方法制备。这些文献的内容这里一并参考。

式 (VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X) 和 (XI) 中间体或者是已知化合物，或者可用类似于制备已知化合物的方法制备。

下面的实施例举例说明本发明。温度为℃；“干燥”是指用硫酸镁干燥；薄层色谱 (T . l . c) 在硅胶上进行，柱色谱用硅胶进行 (Merck 9 3 8 5 ，除非另有说明)，使用下列溶剂体系中的一种：A—乙醚：环己烷，B—乙醚：二氯甲烷，C—二氯甲烷：乙醇：浓氨水，D—二氯甲烷：乙酸乙酯，或E—二氯甲烷：乙醚：乙酸。使用下列缩写：T H F—四氢呋喃；D M E—二甲氧基乙烷；A I B N—偶氮二异丁腈；D M F—二甲基甲酰胺；T M E D A—四甲基亚乙基二胺；N B S—N—溴代丁二酰亚胺；D M A P—4—二甲氨基吡啶；D E A D—偶氮二羧酸二乙酯。

中间体 1

5—甲基苯并呋喃—2—硼酸

将正丁基锂 (3 5 . 1 6 m l) 滴加入搅拌过的 T M E D A (9 . 5 8 m l) 和 5—甲基苯并呋喃 (8 . 2 2 g) 的乙醚 (250 m l) 溶液中，整个过程保持温度 -60°C 以下。45 分钟内将溶液热至约 -10°C 并在该温度下搅拌 30 分钟。加热中形成沉淀。冷却悬浮液并加入三异丙基硼酸酯 (43 m l)，保持温度在 -60°C 以下。溶液逐渐热至室温再用 2 N HCl (70 m l) 骤冷。混合物用乙醚萃取 (3×50 m l) 并用 2 N HCl (4×30 m l)，水 (2×30 m l) 洗涤，干燥并蒸发得到桔黄色固态标题化合物 (12 . 75 g)。

t. l. c. 体系 A (1 : 1), R_f 0. 3。

中间体 2

2—(5—甲基—2—苯并呋喃基) 苯甲酸甲酯

在氮气气氛并剧烈搅拌下将 2—溴苯甲酸甲酯 (11. 70 g), 中间体 1 (12. 75 g) 和四(三—苯基膦) 合钯(0) (0. 5 g) 的 DMF (300 ml) 溶液和 2 N Na_2CO_3 (60 ml) 热至回流, 1. 5 小时后再加入 500 mg 催化剂并继续在氮气气氛下回流搅拌。约 5 小时后反应物冷至室温并用乙醚 (300 ml) 稀释, 分离有机层, 水洗 (3 × 100 ml) 并干燥。过滤并蒸发得到黄色油状悬浮液 (19. 27 g)。将其层析纯化, 用体系 A (1 : 9) 洗脱得到黄色油状物 (11. 06 g)。将其进一步用 Kugelrohr 蒸馏纯化得到标题化合物 (4. 31 g)。

t. l. c. 体系 A (1 : 9), R_f 0. 5。

中间体 3

2—(5—溴甲基—2—苯并呋喃基)—苯甲酸甲酯

将中间体 2 (0. 20 g) 和 NBS (0. 098 g) 的四氯化碳溶液 (8 ml) 热至回流并用一个 200 W 的钨灯照射, 1 小时后加入 AIBN (10 mg)。再过 30 分钟后蒸去溶剂得到一黄色晶状固体, 将其用层析纯化, 用体系 A (1 : 9) 洗脱得到标题化合物 (0. 118 g)。

t. l. c. 体系 A (1 : 9), R_f 0. 42。

中间体 4

2—[5—[(2—丁基—1H—咪唑—1—基) 甲基]—2—苯并呋喃基] 苯甲酸甲酯

用中间体3 (0.118 g) 的DMF溶液 (3 ml) 处理2—丁基咪唑 (0.06 g) 和甲醇钠 (0.02 g) 的DMF溶液 (3 ml), 室温下持续搅拌72小时。溶液减压浓缩, 残余物溶于乙醚中, 水洗 (3 × 20 ml) 并将合并的水相用乙酸乙酯 (20 ml) 反萃取。将合并的有机相干燥, 过滤并蒸发得到一桔黄色油状物, 将其层析纯化, 用体系C (300: 8: 1) 洗脱得到浅黄色油状的标题化合物 (0.244 g)。

t.l.c. 体系B (1: 1), R_f 0.2。

中间体5

2—〔3—溴—5—甲基—2—苯并呋喃基〕苯甲酸甲酯

中间体2 (0.25 g) 的四氯化碳 (5 ml) 溶液冷至 -20°C , 并用滴加1 M 溴的四氯化碳溶液 (0.7 ml) 处理, -20°C 下再搅拌1小时后再热至室温, 室温下搅拌过夜。滴加环己烯 (0.1 ml) 并将溶剂减压蒸发得到桔黄色油状的标题化合物 (0.26 g)。

t.l.c. 体系A (1: 9), R_f 0.45。

中间体6

2—〔3—溴—5—〔溴甲基〕—2—苯并呋喃基〕苯甲酸甲酯

按中间体3的方法用NBS (0.134 g) 和AIBN (10 mg) 处理中间体5 (0.26 g) 的四氯化碳溶液 (8 ml), 得到浅黄色油状标题化合物 (0.19 g)。

t.l.c. 体系A (1: 9), R_f 0.4。

中间体7

2—〔3—溴—5—〔(2—丁基—1H—咪唑—1—基)甲基〕—

2—苯并呋喃基）苯甲酸甲酯

按中间体4的方法用中间体6 (0.197 g) 的DMF溶液 (3 ml) 处理2—丁基咪唑 (0.078 g) 和甲醇钠 (0.025 g) 的DMF溶液 (3 ml), 得到黄色油状标题化合物 (0.143 g)。

t. l. c. 体系B (1 : 1), R_f 0.2。

中间体8

2—(5—甲基—2—苯并呋喃基) 苜腈

氮气氛并回流下将中间体1 (20 g) 加入2—溴苜腈 (10.34 g) 和四三苯基膦合钯 (0) (1.5 g) 的DMB (200 ml) 溶液及8% NaHCO_3 (50 ml) 中, 再加1.5 g 催化剂并使反应持续过夜。使反应物冷至室温并用乙醚 (200 ml) 稀释。分离有机层, 水洗 (3 × 100 ml) 并干燥, 过滤并蒸发得到一白色固体, 将其层析纯化, 用体系A (1 : 9) 洗脱得到白色固体标题化合物 (10.58 g)。

T. l. c. 体系A (1 : 9), R_f 0.45。

中间体8 也可由两步反应制备:

a) 2—羟基—5—甲基苯甲醛

在氮气氛下以能保持反应物缓慢回流的速度下将对甲酚 (400 g) 的无水THF溶液 (100 ml) 滴加入经机械搅拌的, 新制得的溴化乙基镁〔镁 (25.0 g) 和溴乙烷 (75 ml)〕的THF溶液 (500 ml) 中 (约需30分钟), 再经过30分钟后加入甲苯 (1.2 l), 之后再加入1, 3—二甲基—3, 4, 5, 6—四氢—2 (1H)—嘧啶酮 (125 ml), 和多聚甲醛 (70 g)。然

后混合物在回流下加热16小时。把混合物蒸馏浓缩，然后加入盐酸水溶液(2M, 600ml)，加入水(600ml)并将混合物通过“hyflo”过滤。分离有机相，干燥，过滤并真空浓缩得到一褐色油状物。油状物蒸汽蒸馏，产品由乙醚(1升)从馏出物中萃取得到。有机萃取物干燥，过滤并减压浓缩得到浅黄色淤浆，将其冷至 -10°C ，用乙醚(事前冷至 -78°C , 100ml)研制，快速过滤并用乙醚洗涤(预先冷至 -78°C)得到无色针状标题化合物(131.4g)。

T. l. c. 体系A (1:5) R_f 0.5。

b) 2-(5-甲基-2-苯并呋喃基)苄腈

步骤(a)产品(130g)的无水DMF溶液(400ml)在氮气气氛并机械搅拌下滴加入甲醇钠(56.2g)的乙醇溶液(400ml)中。20分钟后，滴加2-溴甲基苄腈(182.2g)的无水DMF溶液(400ml)，然后把混合物热至 75°C 30分钟。溶液冷却1小时。加入甲醇钠(56.2g)的无水DMF淤浆(100ml)并将混合物加热回流1.5小时。混合物减压浓缩然后倾入冰水中。收集固体然后用甲醇研制得到米色固体的标题化合物(149.4g)(中间体8)。

T. l. c. 体系A (1:9) R_f 0.4。

中间体9

2-(3-溴-5-甲基-2-苯并呋喃基)苄腈

中间体8(5.0g)的二氯甲烷溶液(80ml)冷至 -20°C 并用滴加的1M溴的四氯化碳溶液(32ml)处理。混合物在 -20°C 下搅拌1小时后热至室温，在室温下保持1小时后过滤并蒸发反应混合物。残余物用乙醚研制，收集固体产物给出标题化合物，

为桔黄色固体 (3. 5 4 g)。

T. l. c. 体系 A (1 : 9), R_f 0. 4 0。

中间体 1 0

2—〔 3—溴—5—(溴甲基)—2—苯并呋喃基 〕 苜腈

氮气氛下中间体 9 (1. 7 0 g) 和 NBS (0. 7 6 g) 的四氯化碳溶液 (3 0 m l) 与过氧化苯甲酰 (0. 0 8 g) 加热至回流。1 8 小时后反应物冷至室温, 过滤并减压浓缩。残余物用乙醚研制得到无色固态标题化合物 (0. 5 8 g)。

T. l. c. 体系 A (1 : 6), R_f 0. 2 5。

中间体 1 1

2—〔 3—溴—5—〔 (2—丁基—4—氯—5—羟甲基—1 H—咪唑—1—基) 甲基 〕—2—苯并呋喃基 〕 苜腈

按中间体 4 的方法用中间体 1 0 (1. 7 g) 处理 2—丁基—4—氯—1 H—咪唑—5—甲醇 (1. 2 3 g) 和甲醇钠 (0. 2 4 g) 的 DMF 溶液 (1 0 m l)。层析纯化, 用体系 D (4 : 1) 洗脱得到标题化合物 (0. 5 7 g)。

T. l. c. 体系 D (4 : 1), R_f 0. 4 5。

中间体 1 2

5—〔 2—(5—甲基—2—苯并呋喃基) 苯基 〕—1 H—四唑

氮气氛下将中间体 8 (9 4 g) 在三—正丁基叠氮化锡 (2 6 8 g) 中的悬浮液在 1 0 0—1 2 5 °C 下加热 1. 2 5 小时。所得溶液在氮气氛下再在 1 5 5—1 6 0 °C 间加热 2 小时, 然后倾入氢氧化钠的水溶液 (0. 8 N, 3 0 7 0 m l)。用乙醚萃取该溶液。水相用 5 N 盐酸酸化至 P H 1 并将所得沉淀过滤, 水洗且真空干燥。将固体

溶于乙酸乙酯中，用盐水洗涤并干燥。蒸发溶剂得到米色固态标题化合物 (100.3 g)。

T. l. c. 体系 A (1 : 1), R_f 0.2。

中间体 13

5—〔2—(3—溴—5—甲基—2—苯并呋喃基)苯基〕—1H—四唑

室温下氮气氛中用35分钟把溴(58 g)的四氯化碳(140 ml)溶液滴加入机械搅拌的中间体12(50 g)的二噁烷溶液(2090 ml)中。所得溶液在室温下搅拌3小时，然后加入环己烯(63 ml)。按上述方法以同样规模同时进行产品的另一制备，此时将其合并。蒸除溶剂且将剩余的褐色油状物(260 g)在乙醚和氢氧化钠水溶液之间分配。将碱溶液用盐酸酸化至PH1，然后用乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯萃取液用盐水洗涤，并干燥蒸发得到一米色固体(125 g)。将其用热甲苯研制，冷却并过滤得到乳白色固态标题化合物(101.8 g)。

T. l. c. 乙醚/石油醚/乙酸(50 : 50 : 1), R_f 0.27。

中间体 14

5—〔2—(3—溴—5—甲基—2—苯并呋喃基)苯基〕—2—(三苯甲基)—2H—四唑

氮气氛、室温下将三乙基胺(57.4 g)加入一机械搅拌的中间体13(101 g)的无水二氯甲烷悬浮液(2.9升)中。氮气氛、室温下加入三苯基甲基氯(79.3 g)，之后再加入DMAP(1.0 g)，且将混合物搅拌3小时。反应混合物用水、盐水洗涤并干燥。将溶剂过滤并浓缩至体积约1.2升然后通过硅胶过滤

(Merck 9385, 直径1.4 cm柱)。用二氯甲烷洗脱得到无色固体(158.4 g), 将其用乙醚研制并过滤得到无色固态标题化合物(147.9 g)。

T. l. c. (二氯甲烷/己烷1:1), R_f 0.28。

中间体15

5—〔2—〔3—溴—5—溴甲基—2—苯并呋喃基〕苯基〕—2—三苯甲基—2H—四唑

加热悬浮液至回流使中间体14(74 g)溶于四氯化碳(2050 ml)。所得无色溶液冷至50℃, 然后加入NBS(22.1 g), 再加入过氧化苯甲酰(1.1 g)。在氮气氛下将反应混合物加热回流3.25小时, 然后冷至室温。反应混合物先用水、盐水洗涤, 同时如上所述按同一规模进行产品的另一制备, 此时将其合并并干燥, 蒸除溶剂得到一无色固体(168 g), 将其用乙醚/甲醇(1:1)研制并过滤得到无色固态标题化合物(160.8 g)。

T. l. c. (二氯甲烷/己烷1:1), R_f 0.15。

中间体16

2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—醛

用二氧化镁(63.15 g)处理2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—甲醇(22.0 g)二氯甲烷:1, 4—二噁烷(2:1)(690 ml)中的悬浮液, 并将反应混合物在氮气氛下加热回流3.5小时, 将反应混合物冷却, 过滤并将滤液蒸发得到灰白色固体。残余物用石油醚研制, 过滤并干燥得到白色固态标题化合物(17.9 g), m. p. 98—99℃。

中间体 17

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—三苯甲基—2H—四唑—5—基〕
苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑
—5—醛

把中间体 16 (500 mg), 中间体 15 (2.73 g) 和碳酸钾 (407 mg) 于无水 DMF (20 ml) 中的混合物在 80 °C 下加热 24 小时, 进一步加入中间体 15 (500 mg) 并继续加热 18 小时。反应混合物冷却, 倾入水中 (200 ml) 并用乙酸乙酯萃取。合并有机萃取液, 干燥并减压浓缩得到一黄色泡沫 (3.6 g)。将其层析纯化, 用石油醚/乙醚 3:1, 1:1, 然后用乙醚洗脱得到浅黄色泡沫状标题化合物 (1.78 g)。

T. l. c. 体系 A (1:3) R_F 0.28。

中间体 18

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5
—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H
—咪唑—5—羧酸

将亚氯酸钠 (3.39 g) 和磷酸二氢钠 (3.39 g) 的水 (40 ml) 溶液加入中间体 17 (2.93 g) 的叔丁醇 (50 ml) 溶液和 2—甲基—2—丁烯 (2 M, THF 溶液, 22.5 ml) 及 THF (50 ml) 的混合物中。混合物在室温下搅拌过夜, 在这以后大部分溶剂减压除去并将残余物在水 (含 2 N 氢氧化钠溶液, PH 约 12) 和乙醚之间分配。水层用饱和氯化铵溶液中和并用乙酸乙酯萃取。合并有机萃取液, 用水及盐水回洗, 干燥并减压浓缩得到白色固体的标题化合物 (2.95 g)。

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇 (10:1), R_f 0.58。

中间体 19

5—〔2—〔3—溴—5—〔(2—丁基—1H—咪唑—1—基)甲基〕—2—苯并呋喃基〕苯基〕—2—(三苯甲基)—2H—四唑

把甲醇钠 (400 mg) 加入 2—丁基—1H—咪唑 (400 mg) 的无水 DMF (40 ml) 溶液中并将混合物搅拌 30 分钟。然后加入中间体 15 (2.2 g) 并按中间体 4 的方法使反应继续进行。层析纯化 (乙酸乙酯), 得到白色固态标题化合物 (1.4 g)。

T. l. c. 乙酸乙酯 R_f = 0.4。

中间体 20

2—〔5—溴甲基—2—苯并呋喃基〕苄腈

按中间体 3 的方法用 NBS (0.771 g) 和 AIBN (0.14 g) 处理中间体 8 (1.0 g) 的四氯化碳 (40 ml) 溶液, 得到灰白色晶体标题化合物 (1.20 g)。

T. l. c. 体系 A (1:9), R_f 0.35。

中间体 21

2—〔5—〔〔2—丁基—4—氯—5—羟甲基—1H—咪唑—1—基〕甲基〕—2—苯并呋喃基〕苄腈

按照中间体 4 的方法用 2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—甲醇 (1.15 g) 的 DMF (5 ml) 溶液处理中间体 20 (0.70 g) 的无水 DMF (5 ml) 溶液和甲醇钠 (0.17 g)。层析纯化, 用体系 D (2:1) 洗脱给出灰白色固态标题化合物 (0.272 g)。

T. l. c. 体系 D (2:1), R_f 0.5。

中间体 2 2

2—〔3—溴—5—〔2—丁基—4—氯—5—羟甲基—1 H—咪唑—1—基〕—2—苯并呋喃基〕苯甲酸甲酯

按中间体 4 的方法用中间体 6 (1. 0 g) 处理置于搅拌过的 2—丁基—4—氯—1 H—咪唑—5—甲醇 (358 mg) 无水 DMF (10 ml) 溶液中的甲醇钠 (113 mg)。层析纯化, 先用乙醚, 再用乙醚/乙醇 (10 : 1) 洗脱得到浅黄色固态标题化合物 (306 mg)。

T. l. c. 乙醚, R_f 0. 55。

中间体 2 3

2—〔3, 5—二甲基—2—苯并呋喃基〕苄腈

将 1—〔2—羟基—5—甲基苯基〕乙酮的 (1 g) 的 DMF (7 ml) 溶液加入甲醇钠 (0. 39 g) 的乙醇 (7 ml) 溶液中。10 分钟后加入 2—溴甲基苄腈 (1. 3 g) 的 DMF (7 ml) 溶液并将溶液加热至 110℃, 2 小时后进一步加入甲醇钠 (0. 39 g) 并继续加热保持 110℃, 再过 30 分钟后, 反应物冷至室温并蒸去乙醇。将溶液倾入冰/水 (200 ml) 中并萃取入乙酸乙酯 (4×30 ml) 中, 合并的有机萃取液经水洗 (4×20 ml) 并干燥。过滤并蒸发得到黄色油状物, 将其再溶于二氯甲烷 (2 ml) 和甲醇 (30 ml) 中。浓缩得到一固体, 将其收集并用甲醇洗涤得到白色固态标题化合物 (0. 53 g)。

$C_{17}H_{13}NO$ 分析值: C, 82. 3; H, 5. 1; N, 5. 4

计算值: C, 82. 6; H, 5. 3; N, 5. 6%

中间体 2 4

5—〔 (3, 5—二甲基—2—苯并呋喃基) 苯基]—1 H—四唑

氮气氛、160℃下,边搅拌边将中间体23(0.27g)加入三正丁基叠氮化锡(3g)中并按中间体12的方法处理得到白色泡沫状标题化合物(0.315g)。

C₁₇H₁₄N₄O 分析值: C, 70.5; H, 4.9; N, 19.55

计算值: C, 70.3; H, 4.9; N, 19.3%

中间体 2 5

5—〔 (3, 5—二甲基—2—苯并呋喃基) 苯基]—2—三苯甲基—2 H—四唑

用三乙胺(0.33ml),三苯甲基氯(0.2g)和DMAP(~10mg)处理中间体24(0.3g)的无水二氯甲烷(10ml)溶液,室温下继续搅拌过夜。反应混合物用二氯甲烷(20ml)稀释并水洗(3×20ml)。合并的有机萃取液干燥,过滤并蒸发得到米色固体(0.78g),将其层析纯化,用二氯甲烷:己烷(1:1)洗脱得到白色固态标题化合物(0.43g)。

T. l. c. 二氯甲烷:己烷(1:1), R_F 0.25。

中间体 2 6

5—〔 2—〔 5—〔 (2—丁基—4—氯—5—羟甲基—1 H—咪唑—1—基) 甲基]—3—甲基—2—苯并呋喃基) 苯基]—2—三苯甲基—2 H—四唑

用NBS(2.14g)和AIBN(0.35g)处理中间体25(6.10g)的四氯化碳(175ml)溶液,然后加热回流并用250W钨灯照射。0.5小时后,将混合物过滤、水洗(3×100ml)、

干燥、过滤并蒸发给出白色泡沫。用甲醇钠 (0.93 g) 处理 2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-甲醇 (3.24 g) 的无水 DMF (30 ml) 溶液并在氮气氛下搅拌约 15 分钟。然后加入溴化物的无水 DMF 溶液 (80 ml) 并在室温下继续搅拌 16 小时。蒸除溶剂, 残余物溶于乙酸乙酯 (250 ml) 中, 水洗 (3 × 100 ml)、干燥、过滤并蒸发得到一桔黄色油状物, 将其层析纯化, 用体系 C (300 : 8 : 1) 洗脱得到一黄色泡沫。将其进一步用乙醚层析纯化然后用体系 A (2 : 1) 层析洗脱得到一黄色泡沫状标题化合物 (0.63 g)。

T. l. c. 乙醚, R_f 0.45。

中间体 27

2-(3-甲氧基-5-甲基-2-苯并呋喃基) 苄腈

将 2-溴甲基苄腈 (17.6 g) 加入 2-羟基-5-甲基苯甲酸甲酯 (15 g) 和氢化钠 (2.7 g, 80% 油分散液) 于无水 THF (150 ml) 的混合物中, 并将所得混合物加热回流 5 小时, 再加入氢化钠 (2.7 g, 80% 油分散液), 并继续加热过夜。将混合物冷却 (0℃), 加入氢化钠 (2.7 g, 80% 油分散液) 和硫酸二甲酯 (17 ml), 所得溶液在室温下搅拌 4 小时。减压除去溶剂, 残余物溶于二氯甲烷 (200 ml) 中并小心加入浓氨溶液 (200 ml)。除去有机溶液并用二氯甲烷萃取水溶液 (2 × 200 ml)。把合并、干燥的有机相减压蒸发, 残余物层析纯化, 用二氯甲烷: 己烷 (1 : 1) 洗脱得到白色固态标题化合物 (17 g)。

T. l. c. 二氯甲烷: 己烷 (1 : 1), R_f 0.3。

中间体 28

2—〔5—溴甲基—3—甲氧基—2—苯并呋喃基〕苜臍

使中间体 27, (0. 39 g), NBS (0. 33 g) 和 AIBN (100 mg) 的四氯化碳 (15 ml) 混合物加热回流 4 小时, 混合物过滤并减压除去溶剂得到黄色油状标题化合物 (0. 52 g)。

T. l. c. 二氯甲烷: 己烷 (1 : 1), R_f 0. 35。

中间体 29

2—〔5—〔〔2—丁基—4—氯—5—羟甲基—1H—咪唑—1—基〕甲基〕—3—甲氧基—2—苯并呋喃基〕苜臍

把中间体 28 (0. 52 g) 加入 2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—甲醇 (0. 29 g) 和甲醇钠 (81 mg) 于 DMF (10 ml) 混合物中, 所得混合物按中间体 4 的方法处理。层析纯化, 用乙醚洗脱得到灰白色固态标题化合物 (0. 25 g), m. p.

164—168℃。

中间体 30

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—三苯甲基—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸甲酯

往中间体 18 (500 mg) 的 THF (5 ml) 溶液中加入重氮甲烷的乙醚 (0. 7 ml) 溶液, 过量的重氮甲烷用乙酸破坏并将残留溶液浓缩至干。层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (500 : 1) 洗脱得到白色泡沫状标题化合物 (357 mg)。

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇 (50 : 1), R_f 0. 72。

中间体 3 1

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

中间体 18 (0.5 g) 和 1, 1'—羰基二咪唑 (112 mg) 于无水 THF (10 ml) 中的混合物在室温下搅拌 3 小时, 向反应混合物中加入乙醇 (0.36 ml), 接着将其在 70 °C 下连续加热 24 小时, 加入乙醇 (3.6 ml) 并继续加热 6 小时。使反应混合物冷至室温, 减压浓缩并层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (500:1) 洗脱得到白色泡沫状标题化合物 (508 mg)。

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇 (50:1), R_f 0.86。

中间体 3 2

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸丁酯

将 DEAD (120 mg) 的无水 THF (5 ml) 溶液滴加入中间体 18 (0.5 g), 三苯基膦 (181 mg) 和正—丁醇 (0.09 ml) 的无水 THF (5 ml) 溶液中。反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 之后加入正—丁醇 (0.09 ml) 并继续搅拌 1 小时。往反应混合物中加入三苯基膦 (82 mg), 接着再滴加 DEAD (0.05 ml) 的无水 THF (3 ml) 溶液。继续搅拌过夜然后将反应混合物减压浓缩。残余物层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (500:1) 洗脱得到白色泡沫状标题化合物 (484 mg)。

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇 (500:1), R_f 0.49。

中间体 3 3

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基 } 苯基]—5—苯并呋喃基 } 甲基 }—2—(1—溴丁基)—4—氯—1 H—咪唑—5—羧酸乙酯

将中间体 3 1 (500 mg) 和 NBS (107 mg) 于四氯化碳 (200 ml) 中的混合物在室温下照射 (UV 灯, 125 W, 硼硅酸玻璃滤光片) 1 小时, 然后减压除去溶剂。层析纯化产品, 用石油醚: 乙醚 (3 : 1) 洗脱得到灰白色粉状标题化合物 (270 mg)。

T. l. c. 石油醚: 乙醚 (1 : 1), R_f 0. 67。

中间体 3 4

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基 } 苯基]—5—苯并呋喃基 } 甲基—2—丁烯—1 (E)—基—4—氯—1 H—咪唑—5—羧酸乙酯

往中间体 3 3 (220 mg) 的 THF (5 ml) 溶液中加入 1, 8—二氮杂二环 [5, 4, 0] + — — 7—烯 (73 μ l) 并将所得溶液室温下搅拌 72 小时。将反应混合物减压浓缩并层析纯化, 用石油醚: 乙醚 (3 : 1) 洗脱得到白色固态标题化合物 (115 mg)。

T. l. c. 石油醚: 乙醚 (3 : 1), R_f 0. 33。

中间体 3 5

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基 } 苯基]—5—苯并呋喃基 } 甲基—4—氯—2—丙基—1 H—咪唑—5—醛

按中间体 17 的方法处理中间体 15 (3. 1 g)、4—氯—2—丙基—1 H—咪唑—5—醛 (660 mg) 和碳酸钾 (700 mg) 于 DMF (60 ml) 中的混合物。用乙醚研制得到乳白色固体，将其用乙酸乙酯重结晶得到白色粉状标题化合物 (1. 36 g)。

T. l. c. (乙醚), $R_f = 0. 74$ 。

中间体 36

1—[[3—溴—2—[2—[2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基] 苯基]—5— 苯并呋喃基] 甲基—4—氯—2—丙基—1 H—咪唑—5—羧酸

将亚氯酸钠 (565 mg) 和磷酸二氢钠 (593 mg) 的水 (10 ml) 溶液加入中间体 35 (500 mg) 在叔—丁醇 (8 ml), 和 2—甲基—2—丁烯 (2 M 的 THF 溶液, 4 ml) 和 THF (10 ml) 中的混合物之中, 混合物在室温下搅拌过夜。减压除去溶剂, 残余物在乙醚和 0. 25 M 氢氧化钠溶液之间分配。分出并弃去乙醚层。用饱和氯化铵溶液中和氢氧化钠水溶液相, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯萃取液用水, 盐水洗涤, 干燥并浓缩得到白色固态标题化合物 (472 mg)。

T. l. c (乙醚), $R_f = 0. 67$ 。

中间体 37

2—丁基咪唑—4, 5—二羧酸

往酒石酸 (15 g) 的浓硝酸 (32. 4 ml) 悬浮液中加入发烟硝酸 (32. 4 ml) 并将所得的悬浮液室温下搅拌 30 分钟, 以保持温度约 40 °C 的速度加入浓硫酸。将沉淀冷至 10 °C 并静置 30 分钟。收集固体, 干燥并分多份转入细碎的冰 (300 g) 中。所得

混合物再倾入 -12°C 烧瓶中并滴加入浓氢氧化铵(约 40 ml)至中性,同时保证温度不超过 -5°C 。再加入浓氢氧化铵(30 ml),接着加入戊醛(8.61 g)。溶液在 0°C 搅拌 5.5 小时,然后在室温下静置 30 分钟。反应混合物冷至 0°C 并加浓 HCl 至 $\text{pH } 5$,过滤移出固体,干燥得到浅黄色固态标题化合物(12.2 g)。

n. m. r. δ (250 MHz , DMSO) 0.88 (3 H , t), 1.27 (2 H , sex), 1.61 (2 H , quin), 2.6 (2 H , t), 7.4 (3 H , br)。

中间体 38

2-丁基咪唑-4,5-二羧酸二乙酯

10 分钟内将乙酰氯(20.1 ml)滴加入中间体37(10.0 g)的乙醇(200 ml)混合物中,并将所得混合物加热回流 23 小时。反应混合物减压浓缩,残余物溶于水(100 ml)中并将 pH 调至 $\text{pH } 7.5$ ($8\% \text{ Na}_2\text{CO}_3$)。乙酸乙酯萃取水相($3 \times 100\text{ ml}$),合并的有机相干燥并减压浓缩得到黄色固态标题化合物(7.81 g)。

n. m. r. δ (250 MHz , CDCl_3) 0.90 (3 H , t), 1.31 (2 H , sex), 1.38 (6 H , t), 2.79 (2 H , t), 4.4 (4 H , q), 10.7 (1 H , br)。

中间体 39

2,2,2-三氟-1-(2-羟基-5-甲基苯基)乙酮 (ethanone)

将2-溴-4-甲基苯酚(35 g)的无水乙醚(300 ml)溶液用冰浴冷却并在氮气氛下,保持温度低于 5°C 滴加正-丁基锂

(2 2 7 m l) 进行处理, 滴加完成后反应物热至室温, 在该温度下继续搅拌~2 小时。溶液冷至约-60℃, 并用滴加新蒸馏的三氟乙酸酐(2 6 . 2 m l) 处理, 所得溶液在低温下继续搅拌1 小时然后热至室温, 在该温度下继续搅拌过夜。所得反应混合物用饱和氯化铵水溶液洗涤(3 × 1 5 0 m l) 并干燥有机相。剩余的乙醚在常压下用旋转蒸发器除去。所得溶液柱层析纯化, 用己烷洗脱得到黄色/桔黄色晶状固体标题化合物(1 3 . 1 2 g)。

T. l. c. 己烷, R_f 0. 5。

中间体 4 0

(2 — (2 , 2 , 2 — 三氟 — 1 — 氧乙基) — 4 — 甲基) 苯氧 — 2 — 甲基) 苄腈

氮气氛下搅拌中间体 3 9 (2 . 2 3 g) 的无水 D M F (2 0 m l) 溶液并用氢化钠 (0 . 3 6 1 g) 处理, 溶液在室温下搅拌约 1 5 分钟再加入 2 — (溴甲基) 苄腈 (2 . 1 4 g)。室温下继续搅拌 1 小时。物料倾入水 (1 0 0 m l) 中并用乙醚萃取 (3 × 5 0 m l)。合并的有机相用水洗 (3 × 3 0 m l), 干燥, 过滤并蒸发得到黄色油状物 (3 . 2 2 g)。柱层析纯化, 用体系 A (1 : 9) 洗脱得到白色固态标题化合物 (1 . 8 4 g)。

T. l. c. 体系 A (1 : 9), R_f 0. 3。

中间体 4 1

2 — [5 — 甲基 — 3 — 三氟甲基 — 2 — 苯并呋喃基] 苄腈

氮气氛下搅拌中间体 4 0 (0 . 1 5 7 g) 的无水 D M F (6 m l) 溶液并用氢化钠 (8 0 %, 在油中; 0 . 0 1 5 g) 处理, 在约 9 0℃ 下继续搅拌过夜。反应混合物冷至室温并倾入水 (7 0 m l)

中。所得悬浮液用乙酸乙酯 ($4 \times 20 \text{ ml}$) 及二氯甲烷 (20 ml) 萃取, 合并的有机相用水洗 ($3 \times 20 \text{ ml}$)。将有机相干燥, 过滤并蒸发得到桔黄色油状物 (0.23 g)。柱层析纯化, 用体系 A ($1:9$) 洗脱得到灰白色粉状固体标题化合物 (0.015 g)。

T. l. c. 体系 A ($1:9$) R_f 0.45

中间体 4 2

5—[2—[5—甲基—3—三氟甲基—2—苯并呋喃基] 苯基]—1 H—四唑

将中间体 4 1 (0.548 g) 的三正丁基叠氮化锡 (1.5 g) 悬浮液加热至 $\sim 150^\circ\text{C}$, 1 小时后溶液冷至室温并将残余物溶于 2 N NaOH 中。所得溶液洗入乙醚 ($4 \times 20 \text{ ml}$) , 再酸化至约 $\text{pH } 2$ 。用乙酸乙酯萃取形成的悬浮液 ($4 \times 25 \text{ ml}$) 并将合并的有机相干燥, 过滤并蒸发得到灰白色泡沫标题化合物 (0.635 g)。

n. m. r. δ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO} + \text{碱}$) 8.01 (1 H , br, d), 7.6—7.55 (3 H , m), 7.45 (1 H , d), 7.3 (1 H , d), 7.2 (1 H , d), 2.45 (3 H , s)。

中间体 4 3

5—[2—[5—甲基—3—(三氟甲基)—2—苯并呋喃基] 苯基]—2—(三苯甲基)—2 H—四唑

用氯代三苯甲烷 (1.05 g) , 三乙胺 (10.86 ml) 和 DMAP ($\sim 250 \text{ mg}$) 处理中间体 4 2 (1.17 g) 的无水二氯甲烷 (50 ml) 溶液, 所得溶液在氮气氛、室温下搅拌过夜。溶液用二氯甲烷 (50 ml) 稀释并用水洗 ($3 \times 25 \text{ ml}$)。将有机相干燥, 过滤并蒸发得到浅黄色固体。柱层析纯化, 用二氯甲烷: 己

烷(1:1)洗脱得到浅黄色固态标题化合物(1.63g)。

T. l. c. 二氯甲烷:己烷(1:1), R_f 0.45

中间体44

5—〔2—〔5—(溴甲基)—3—(三氟甲基)—2—苯并呋喃基〕
苯基〕—2—(三苯甲基)—2H—四唑

按中间体3的方法用NBS(0.325g)和AIBN
(~100mg)处理中间体43(0.963g)的四氯化碳
(30ml)溶液,得到桔黄色/黄色固态标题化合物(1.13g)。

T. l. c. 二氯甲烷:己烷(1:1), R_f 0.45

中间体45

2—丁基—4—氯—1—〔〔3—(三氟甲基)—2—〔〔2—(三
苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕
—1H—咪唑—5—醛

按中间体17的方法处理中间体16(0.186g)、中间体
44(0.665g)和碳酸钾(0.145g)于DMF中的混合
物。柱层析纯化,用体系A(1:1)洗脱得到白色泡沫状标题化合
物(0.48g)。

T. l. c. 体系A(1:1), R_f 0.3

中间体46

2—丁基—4—氯—1—〔〔3—三氟甲基—2—〔〔2—(三苯甲
基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—1
H—咪唑—5—羧酸

将亚氯酸钠(0.552g)和磷酸二氢钠(0.552g)的
水(5ml)溶液加入中间体45(0.47g)于叔—丁醇(10

ml)、2-甲基-2-丁烯(2 M, THF 溶液; 3.66 ml) 和 THF (10 ml) 的混合物中, 并按中间体 36 的方法处理反应混合物, 得到白色泡沫状标题化合物(0.504 g)。

T. l. c. 乙醚, 条纹 R_f 0.5

中间体 47

3-溴-2-(溴甲基)苄腈

氮气氛下将 NBS (3.45 g), 过氧化二苯甲酰(100 mg) 和 3-溴-2-甲基苄腈(3.47 g) 在四氯化碳(40 ml) 中的混合物加热回流 48 小时, 然后混合物冷至室温, 过滤并减压浓缩得到浅黄色固体。层析, 用二氯甲烷洗脱得到白色固态标题化合物(4.23 g), m. p. 90—93 °C。

中间体 48

3-溴-2-(5-甲基-2-苯并呋喃基)苄腈

将 2-羟基-5-甲基苯甲醛(2.00 g) 和甲醇钠(0.854 g) 的无水 DMF (2 ml) 溶液加入中间体 47 (4.17 g) 的无水 DMF (10 ml) 溶液, 并将混合物在室温下搅拌 1 小时, 加入甲醇钠(0.854 g) 并将溶液在 100 °C 加热 2 小时。减压浓缩溶液, 加入乙酸乙酯(50 ml) 并水洗(2 × 100 ml)。将有机相干燥、过滤并减压浓缩得到油状物。层析, 用体系 A (1:10) 洗脱得到浅黄色油状标题化合物(1.18 g)。

T. l. c. 体系 A (1:9), R_f 0.35

中间体 49

3-溴-2-〔5-〔〔2-丁基-4-氯-5-氧甲基-1H-咪唑-1-基〕甲基〕-2-苯并呋喃基〕苄腈

氮气气氛下将中间体48 (1.16 g), NBS (0.727 g) 和AIBN (200 mg) 的混合物在四氯化碳中 (20 ml) 加热回流, 同时用150 W灯照射2小时。混合物冷至室温, 过滤并减压浓缩得到黄色油状物。加入二氯甲烷 (100 ml), 溶液用水 (10 ml) 洗涤、干燥、过滤并减压浓缩得到黄色油状物。氮气气氛下将该油状物、中间体16 (0.700 g) 和碳酸钾 (0.70 g) 于DMF (20 ml) 中的混合物在80℃下加热16小时。混合物减压浓缩, 加入乙酸乙酯 (40 ml), 然后水洗 (2×50 ml), 再用饱和氯化铵 (10 ml) 洗、干燥、过滤并减压浓缩得到一褐色油状物。层析, 用体系A (2:3) 洗脱得到浅黄色油状标题化合物 (1.07 g)。

T. l. c. 体系A (1:1), R_f 0.4

中间体50

1—{ [2—(2—溴—6—氰基苯基)—5—苯并呋喃基] 甲基 }
—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸

将亚氯酸钠 (1.51 g) 和磷酸二氢钠 (1.55 g) 于水 (15 ml) 中的混合物加入剧烈搅拌的中间体49 (1.06 g) 和2—甲基—丁—2—烯 (2 M, THF溶液; 9.5 ml) 在THF (20 ml) 和叔—丁醇 (20 ml) 中的混合物中, 并按中间体36的方法处理反应混合物, 得到浅黄色泡沫状标题化合物 (1.08 g)。

T. l. c. 乙醚, R_f 0.3

中间体51

1—{ [3—溴—2—{ 2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基]

苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑
—5—羧酸—1—乙酯基甲酯

将中间体18 (2.14g) 和碳酸钾 (370mg) 于DMF (30ml) 中的混合物搅拌20分钟, 加入乙酸溴甲酯 (410mg) 并将反应混合物搅拌24小时。把反应混合物倾入水中并用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液, 用水、盐水洗涤, 干燥并浓缩得到白色泡沫状标题化合物 (2.3g)。

T. l. c. (乙醚), $R_f = 0.5$

相似制备: —

中间体52

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕苯并呋喃—5—基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸, 乙酯基乙酯

白色泡沫 (2.1g), T. l. c. (乙醚) $R_f = 0.8$

从中间体18 (2.07g) 和碳酸钾 (358mg) 的DMF (30ml) 溶液开始。加入乙酸1-溴乙酯 (433mg); 反应3小时。

中间体53

1—〔〔3—溴—2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸苯甲酸甲酯

白色泡沫 (2.07g),

$C_{50}H_{42}BrClN_6O_5$ 分析值 C, 65.3; H, 4.3;

N, 8.6;

计算值 C, 65.1; H, 4.6; N, 9.1%。

从中间体 18 (2 g) 的 DMF (25 ml) 溶液和碳酸钾 (0.35 g) 开始, 加入氯甲基苯甲酸酯 (0.43 g); 反应 20 小时, 柱层析纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物。

中间体 54

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸—1—乙氧羰氧基乙酯

白色泡沫 (1.87 g),

$C_{48}H_{42}BrClN_5O_6$ 分析值 C, 62.9; H, 4.7;

N, 8.9; Br, 8.1; Cl, 3.9;

计算值 C, 63.1; H, 4.6; N, 9.2;

Br, 8.7; Cl, 3.8%

从中间体 18 (2 g) 的 DMF (25 ml) 溶液和碳酸钾 (0.35 g) 开始, 加入 1—氯乙基乙基碳酸酯 (0.38 g), 再加入碳酸钾 (0.19 g) 后反应 3 天。柱层析纯化, 用乙醚洗脱得到标题化合物。

中间体 55

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸—〔4—(氨基羰基)苯基〕甲酯

白色固体 (300 mg), mp 105—107°。从中间体 18

(2 g) 的 DMF (20 ml) 溶液和碳酸钾 (0.35 g) 开始, 加入 4—溴甲基苯甲酰胺 (0.38 g); 反应 60 小时。层析纯化, 体系 C (200:8:1) 洗脱得到标题化合物。

中间体 5 6

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸—2—(N, N—二甲氨基)乙酯

在氮气氛中, 室温下将 DEAD (0. 75 ml) 的无水 THF (5 ml) 溶液加入搅拌的中间体 18 (2. 02 g)、三苯基膦 (1. 30 g) 和 2—二甲氨基乙醇 (0. 40 ml) 的无水 THF (20 ml) 溶液中。3 小时后, 溶液减压浓缩, 所剩的胶状物层析纯化, 用乙酸乙酯洗脱得到白色泡沫状标题化合物 (0. 97 g)。

T. l. c. (乙酸乙酯), R_f 0. 15

相似制备: —

中间体 5 7

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸—2—(1, 3—二(三苯甲基)氧基)丙基酯

浅黄色泡沫 (2. 00 g), T. l. c. (二氯甲烷), R_f

0. 7

自 DEAD (0. 75 ml) 的无水 THF (5 ml) 溶液, 中间体 18 (2. 00 g)、三苯基膦 (1. 30 g) 和 1, 3—二(三苯甲基氧基)丙—2—醇 (2. 30 g) 的无水 THF (20 ml) 溶液始; 反应 16 小时。层析纯化, 用二氯甲烷: 己烷 (1: 1) 洗脱得到标题化合物。

中间体 5 8

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—

—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1 H
—咪唑—5—羧酸—2—甲氧基乙酯

无色泡沫 (261 mg),

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇 (500 : 1), $R_f = 0.2$ 。

自 DEAD (0.65 g)、中间体 18 (2 g)、三苯基膦
(0.98 g) 和 2—甲氧基乙醇 (0.57 g) 的无水 THF
(50 ml) 溶液始; 反应 12 小时。层析纯化, 用二氯甲烷/乙醇
(500 : 1) 洗脱得到标题化合物。

中间体 59

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5
—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1 H
—咪唑—5—羧酸—1—甲基乙酯

黄色胶体 (781 mg), T. l. c. 石油醚/乙醚 (1 : 1),
 $R_f 0.5$ 。

自 DEAD (0.33 g) 的无水 THF (10 ml) 溶液、中间体
18 (1 g)、三苯基膦 (493 mg) 和 丙—2—醇 (0.14
ml) 的无水 THF (10 ml) 溶液始; 反应时间 3 天。层析纯化,
用石油醚/乙醚 (3 : 1) 洗脱得到标题化合物。

中间体 60

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5
—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1 H
—咪唑—5—甲酰胺

向中间体 18 (1 g) 的无水 THF (10 ml) 溶液中加入 1,
1'—羧基二咪唑 (244 mg), 室温下搅拌 1 小时后, 再加入

1, 1' - 羰基二咪唑 (163 mg) 并继续搅拌过夜。向反应混合物中加入氨 (2 ml), 将混合物搅拌 3 小时并减压浓缩。残余物层析纯化, 用石油醚/乙醚 (1:2) 洗脱得到白色泡沫状标题化合物 (254 mg)。

T. l. c. 乙醚, R_f 0.52。

中间体 6 1

1-([1-([3-溴-2-(2-(2-(三苯甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-基]羰基)吡咯烷

往中间体 18 (1.45 g) 的无水 THF (10 ml) 溶液中加入 1, 1' - 羰基二咪唑 (442 mg), 混合物搅拌过夜。再加入 1, 1' - 羰基二咪唑 (442 mg), 搅拌 2 小时后向反应混合物中加入吡咯烷 (0.3 ml), 过 2 小时后再加吡咯烷 (0.3 ml)。搅拌 2 小时后将反应混合物减压浓缩, 残余物层析纯化, 用乙醚洗脱得到白色泡沫状标题化合物 (1.23 g)。

T. l. c. 乙醚, R_f 0.53。

相似制备: -

中间体 6 2

1-([1-([3-溴-2-(2-(2-(三苯甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-N-甲基-1H-咪唑-5-基]甲酰胺

白色泡沫 (1.37 g),

T. l. c. 乙醚, R_f 0.62。

自中间体 18 (1.45 g) 的无水 THF (10 ml) 溶液,

1, 1' — 羰基二咪唑 (442 mg) 和再加入的 1, 1' — 羰基二咪唑 (442 mg) 开始。在反应混合物中加入甲胺 (0.31 ml), 并在 2 小时、18 小时和 26 小时之后重复加入。层析纯化, 用乙醚洗脱给出标题化合物。

中间体 63

1 — [[3 — 溴 — 2 — [2 — [2 — (三苯甲基) — 2 H — 四唑 — 5 — 基] 苯基] — 5 — 苯并呋喃基] 甲基] — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — N, N — 二甲基 — 1 H — 咪唑 — 5 — 甲酰胺

白色泡沫 (1.19 g)。

T. l. c. 乙醚, R_f 0.6。

自中间体 18 (1.45 g) 的无水 THF (10 ml) 溶液、

1' — 羰基二咪唑 (442 mg) 和再加入的 1, 1' — 羰基二咪唑 (442 mg) 始。向反应混合物中加入二甲胺 (0.45 ml, 40% 水溶液), 再经 2 小时后重复加入。层析纯化, 用乙醚洗脱得到标题化合物。

中间体 64

1 — [[3 — 溴 — 2 — [2 — [2 — (三苯甲基) — 2 H — 四唑 — 5 — 基] 苯基] — 5 — 苯并呋喃基] 甲基] — 2 — 丁基 — 4 — 氯 — N — 甲基 — 1 H — 咪唑 — 5 — 乙酰胺

将 1, 1' — 羰基二咪唑 (148 mg) 加入搅拌的中间体 98 (250 mg) 的 THF (5 ml) 溶液中, 所得溶液在室温下搅拌 4 小时。加入盐酸甲胺 (249.5 mg), 然后加入三乙胺 (546 μ l), 将反应混合物在室温搅拌 16 小时, 再加入盐酸甲胺 (249.5 mg) 和三乙胺 (546 μ l), 6 小时后过滤除去

固体，滤液减压浓缩，层析，用乙醚洗脱得到白色固态标题化合物 (111 mg)。

T. l. c. R_f 乙醚 = 0.21

中间体 65

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基 } 苯基 }—5—苯并呋喃基 } 甲基 }—2—丁基—4—氯—N—乙基—1H—咪唑—5—甲酰胺

将 1, 1'—羰基二咪唑 (1.21 g) 加入搅拌着的中间体 18 (2 g) 的 THF (15 ml) 溶液中，并将所得溶液于室温下搅拌 5 小时。加入乙胺 (70% 水溶液, 968 mg) 并将所得的溶液再搅拌 16 小时。反应混合物减压浓缩且残余物柱层析纯化，用乙醚：石油醚 (5 : 1) 洗脱得到白色固态标题化合物 (1.80 g)。
 R_f 乙醚 = 0.78。

中间体 66

2—乙基—1H—咪唑—5—甲醇

将二羟基丙酮 (65 g) 缓慢地加入到液氮 (250 ~ 300 ml) 中，然后加入丙亚氨酸乙酯盐酸盐。将该悬浮液转入一个压热器中，并在 90 °C 下加热 16 小时。将氮蒸发，然后在真空下浓缩反应混合物。将剩余物溶于甲醇中，用活性炭洗涤，然后经色谱纯化，用体系 A (300 : 8 : 1 到 50 : 8 : 1) 的梯度洗脱。用丙酮研制，得到标题化合物 (29.83 g)，是一白色固体。

T. l. c. 体系 A (50 : 8 : 1) R_f 0.21。

中间体 6 7

4—氯—2—乙基—1 H—咪唑—5—甲醇

在暗处、室温下，将中间体 6 6 (19.66 g) 的 2—甲氧基乙醇 (175 ml) 和 1, 4—二噁烷 (175 ml) 溶液与 N—氯琥珀酰亚胺 (21.23 g) 一起搅拌 18 小时。真空下除去溶剂，并使剩余物在水、盐水和乙酸乙酯之间分配。合并有机萃取物，用水及盐水回洗，干燥并在真空下浓缩，得到一黄色固体。该物用二氯甲烷研制两次，得到标题化合物 (11.49 g)，是一白色固体。

T. l. c. 体系 A (50 : 8 : 1) R_f 0.55。

中间体 6 8

4—氯—2—乙基—1 H—咪唑—5—醛

按中间体 1 6 的方法，用二氧化锰 (30.59 g) 处理中间体 6 7 (11.35 g)，得到标题化合物 (6.41 g)，是一白色固体。

T. l. c. 体系 A (50 : 8 : 1) R_f 0.73。

中间体 6 9

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基 } 苯基 }—5—苯并呋喃基 } 甲基 }—4—氯—2—乙基—1 H—咪唑—5—醛

按中间体 1 7 的方法处理含有中间体 6 8 (2 g)，中间体 1 5 (12.8 g) 和碳酸钾 (2.61 g) 的无水 DMF (150 ml) 混合物。用乙醚和乙酸乙酯研制，得到一浅褐色固体 (1.08 g)。

将其与进一步由母液中结晶出的物料 (3 . 4 6 g) 合并, 并用乙酸乙酯重结晶, 得到标题化合物 (2 . 6 8 g)。

T. l. c. 石油醚: 乙醚 (1 : 1) R_f 0 . 2 4。

中间体 7 0

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—乙基—1 H—咪唑—5—羧酸

将亚氯酸钠 (3 . 1 8 g) 和磷酸二氢钠 (3 . 1 8 g) 的水 (4 0 m l) 溶液加入到含有中间体 6 9 (2 . 6 5 g) 的叔—丁醇 (4 0 m l), 2—甲基—2—丁烯 (2 M 的 T H F 溶液, 2 1 . 6 m l) 和 T H F (4 0 m l) 的混合物中, 并按中间体 1 8 的方法处理。经色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (2 0 : 1) 洗脱, 得到标题化合物 (2 . 1 7 g)。

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇 (1 0 : 1) R_f 0 . 4 8。

中间体 7 1

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—乙基—4—氯—N—甲基—1 H—咪唑—5—甲酰胺

将中间体 7 0 (5 0 3 m g) 溶于 T H F (5 m l) 中, 加入 1, 1'—羰基二咪唑 (3 3 8 m g), 并在室温下将溶液搅拌 3 . 5 小时。加入甲胺 (3 2 3 m g), 并在室温下将溶液搅拌 4 8 小时。将混合物在真空下浓缩, 并经柱色谱纯化, 用乙醚洗脱, 得到标题化

合物 (4 4 5 m g)。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.30$ 。

中间体 7 2

2—丁基—1 H—咪唑—5—醛

向含有 2—丁基—1 H—咪唑—5—甲醇 (2.02 g) 的无水二氯甲烷 (40 ml) 和无水二噁烷 (60 ml) 的悬浮液中加入二氧化锰 (7.05 g)。将反应混合物加热回流 3.5 小时后过滤, 滤液在真空下浓缩, 得到标题化合物 (1.69 g), 是一白色固体。T. l. c. 体系 C (100 : 16 : 1) $R_f 0.38$ 。

中间体 7 3 和 7 4

1—[[3—溴—2—[2—[2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基] 苯基]—5—苯并呋喃基] 甲基]—2—丁基—1 H—咪唑—5—醛, 和

1—[[3—溴—2—[2—[2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基] 苯基]—5—苯并呋喃基] 甲基]—2—丁基—1 H—咪唑—4—醛

按中间体 1 7 的方法处理含有中间体 7 2 (1 g), 中间体 1 5 (6.14 g) 和碳酸钾 (0.98 g) 的无水 DMF (160 ml) 混合物。经色谱纯化, 先后用乙酸乙酯/己烷 (1 : 1), 二氯甲烷 : 甲醇 (70 : 1) 洗脱, 得到中间体 7 3 和 7 4 (分别为 556 mg 和 640 mg)。

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇 (70 : 1) : 中间体 7 3 $R_f =$
0. 3 1

中间体 7 4 $R_f =$
0. 2 4

中间体 7 5

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—1 H—咪唑—5—羧酸

将亚氯酸钠 (665 mg) 和磷酸二氢钠 (665 mg) 的水 (10 ml) 溶液加入到含有中间体 7 3 (550 mg) 的叔—丁醇 (10 ml) 和 2—甲基—2—丁烯 (2 M 的 THF 溶液, 4. 4 ml) 及 THF (10 ml) 的混合物中, 并按中间体 1 8 的方法处理, 得到标题化合物 (44 mg), 是一白色固体。

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇 (10 : 1) R_f 0. 47。

中间体 7 6

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—1 H—咪唑—4—羧酸

将亚氯酸钠 (762 mg) 和磷酸二氢钠 (762 mg) 的水 (10 ml) 溶液加入到含有中间体 7 4 (630 mg) 的叔—丁醇 (10 ml), 2—甲基—2—丁烯 (2 M 的 THF 溶液, 5 ml) 和 THF (10 ml) 的混合物中, 并按中间体 1 8 的方法处理, 得

到标题化合物 (4 3 3 m g) , 是一浅黄色固体。

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇 (1 0 : 1) , R_f 0 . 5 1 。

中间体 7 7

1—[[3—溴—2—[2—[2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基] 苯基]—5—苯并呋喃基] 甲基]—2—丙基—4—氯—N—甲基—1 H—咪唑—5—甲酰胺

将 1, 1' —羰基二咪唑 (1 . 0 g) 加入到中间体 3 6 (1 . 9 g) 的无水 T H F (3 0 m l) 溶液中, 并在氮气下将混合物搅拌过夜。加入甲胺 (2 m l , 4 0 % 的水溶液) , 然后将反应混合物搅拌 6 小时。真空下除去溶剂, 剩余物经色谱纯化, 用乙醚洗脱, 得到标题化合物 (1 . 5 6 g) 。

T. l. c. 乙醚 R_f = 0 . 5 。

中间体 7 8

1—[[3—溴—2—[2—[2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基] 苯基]—5—苯并呋喃基] 甲基]—2—丁基—4—氯—N—异丙基—1 H—咪唑—5—甲酰胺

将中间体 1 8 (1 . 5 g) 溶于无水 T H F (1 0 m l) 中, 加入 1, 1' —羰基二咪唑 (0 . 9 3 g) , 在室温下将所得溶液搅拌 1 6 小时。加入异丙胺 (1 . 2 9 m l) , 并将溶液搅拌 2 小时。混合物在真空下浓缩, 并经柱色谱纯化, 用体系 A (5 : 1) 洗脱, 得到标题化合物 (1 . 1 7 g) 。

T. l. c. 乙醚 R_f = 0 . 7 0 。

中间体 7 9

2—丁基—4—碘—5—羟甲基—1 H—咪唑

将 N—碘代琥珀酰亚胺 (15.9 g) 加入到搅拌着的 2—丁基—1 H—咪唑—5—甲醇 (10.4 g) 的二噁烷 (200 ml) 溶液中, 并将其在暗处、室温下搅拌 16 小时。蒸除溶剂, 剩余物用乙酸乙酯 (50 ml) 和水 (50 ml) 研制。将该米色沉淀过滤, 并用水充分洗涤, 真空下干燥, 得到一米色粉末 (14.1 g)。用乙酸乙酯 ($\times 3$) 萃取含水母液。合并的有机萃取液用水 ($\times 2$), 盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到标题化合物 (2.8 g), 是一米色粉末。T. l. c. 体系 C (100 : 8 : 1), $R_f = 0.7$ 。

中间体 8 0

2—丁基—4—碘—1 H—咪唑—5—醛

按中间体 1 6 的方法, 用二氧化锰 (30 g) 处理中间体 7 9 (16.9 g), 得到标题化合物 (15.15 g), 是一浅黄色固体。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.8$ 。

中间体 8 1

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—碘—1 H—咪唑—5—醛

按中间体 1 7 的方法处理含有中间体 1 5 (16.6 g), 中间体 8 0 (5 g) 和碳酸钾 (3.4 g) 的 DMF (200 ml) 混合

物，用乙醚：乙酸乙酯（5：1，150 ml）研制，得到一浅黄色沉淀，将其过滤并在真空下干燥，得到标题化合物（9.25 g），是一浅黄色粉末。

T. l. c. 石油醚：乙醚（1：1） $R_f=0.4$ 。

中间体 8 2

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—（三苯甲基）—2 H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—碘—1 H—咪唑—5—羧酸

将亚氯酸钠（7.45 g）和磷酸二氢钠（9.7 g）的水（50 ml）溶液加入到含有中间体 8 1（9.0 g）的叔—丁醇（100 ml），2—甲基—2—丁烯（13 ml）和 THF（160 ml）的混合物中，并按中间体 1 8 的方法处理，得到标题化合物（9.3 g），是一白色泡沫体。

T. l. c. 石油醚：乙醚（1：1） $R_f=0.1$ 。

中间体 8 3

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—（三苯甲基）—2 H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—碘—1 H—咪唑—5—羧酸乙酯

将（DEAD）（1.79 g）的 THF（50 ml）溶液加入到含有中间体 8 2（8.3 g），三苯基膦（2.69 g）和乙醇（1.4 g）的 THF（100 ml）溶液中，并在室温下将反应混合物搅拌过夜。真空下除去溶剂，剩余物经色谱纯化，用二氯甲烷：

乙醚 (98 : 2) 洗脱, 得到标题化合物 (6.5 g), 是一白色泡沫体。

T. l. c. 二氯甲烷 : 乙醚 (98 : 2) $R_f = 0.3$ 。

中间体 8 4

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基 } 苯基 }—5—苯并呋喃基 } 甲基 }—2—丁基—4—三氟甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

氮气下, 在 40 分钟内将二溴二氟甲烷 (10.5 g) 加入到搅拌着的含有金属镉 (11.2 g) 的无水 DMF (25 ml) 悬浮液中。(注意: 反应会产生许多热量, 需外部冷却。) 室温下将反应混合物搅拌 2 小时, 然后在氮气下用一“滤棒”将该黑褐色溶液过滤到一干净的干燥烧瓶中, 该溶液是大约 1 M 的 CF_3Cd 溶液。将溴化铜 (I) (1.15 g) 加入到 8 ml (约 8 mmol) 的上述三氟甲基镉试剂中, 然后加入六甲基磷酰胺 (8 ml), 并在室温下将反应混合物搅拌 10 分钟。加入中间体 8 3 (2.1 g) 的 DMF (5 ml) 溶液, 并将反应混合物在 70 °C 下加热 2 小时。将该黑色反应混合物倾入水中, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用水及盐水洗涤, 然后干燥、蒸发, 得到一黑褐色油状物。该油状物经色谱纯化, 得到标题化合物 (220 mg), 是一浅黄色泡沫体。

T. l. c. 二氯甲烷 : 乙醚 (98 : 2) $R_f = 0.7$ 。

中间体 8 5

2—丁基—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

在氮气下，将碳酸钾（6.36 g）和2-氨基-3-氧代丁酸乙酯（3.99 g）加入到搅拌着的ethyl pentamidate（5.15 g）的乙醇（30 ml）溶液中，继续搅拌过夜。将所得悬浮液过滤并蒸发，得到一橙色油状物。该物经柱色谱纯化，用乙醚洗脱，得到标题化合物（137 mg），是一白色固体。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.4$ 。

中间体 8 6

1-〔〔3-溴-2-〔2-〔2-（三苯甲基）-1H-四唑-5-基〕苯基〕-5-苯并呋喃基〕-2-丁基-4-甲基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯

用中间体 8 5（0.15 g）和氯化钠（0.22 g）处理中间体 1 5（0.65 g）的 DMF（10 ml）溶液，并搅拌过夜。减小溶剂体积，并使剩余物在水和乙酸乙酯之间分配。用乙酸乙酯进一步萃取水相，将合并的有机萃取物干燥，过滤并蒸发。所得橙色油状物经柱色谱纯化，用体系 A（9:1）洗脱，得到标题化合物（0.25 g），是一黄色固体。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.6$ 。

中间体 8 7

2-丁基-4, 5-二氯-1H-咪唑

用 N-氯代琥珀酰亚胺（28.6 g）处理含有 2-丁基-1H-咪唑-5-甲醇（30 g）的 2-甲氧基乙醇（250 ml）和 1, 4-二噁烷（250 ml）的溶液，并在暗处搅拌 18 小时。真

空下除去溶剂，得到一浅黄色固体，令其在水：盐水（1：1）（3 × 100 ml）和乙酸乙酯（300 ml）之间分配。水相用氯化钠饱和并用乙酸乙酯萃取（3 × 50 ml）。过滤混合物，并将合并的有机萃取液及洗涤液在真空下蒸发，得到一褐色固体。该物用二氯甲烷（75 ml）研制，在真空下浓缩研制液，经色谱纯化，用体系C（100：8：1）洗脱，得到标题化合物（4.8 g），是一浅橙色固体。

T. l. c. 体系C（100：8：1） $R_f = 0.71$ 。

中间体 8 8

3-溴-5-[(2-丁基-4,5-二氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-2-[2-[2-(三苯甲基)-2H-四唑-5-基]苯基]苯并呋喃

将中间体 1 5（1.0 g）加入到中间体 8 7（0.281 g）和甲醇钠（0.078 g）的无水 DMF（25 ml）溶液中，并按中间体 4 的方法处理。经色谱纯化，用体系 A（1：2）洗脱，得到标题化合物（0.53 g），是一浅黄色固体。

n. m. r. ($CDCl_3$): 8.2 δ (m, 1H), 7.65 δ (m, 3H), 6.75—7.32 δ (m, 18H), 5.18 δ (m, 2H), 2.58 δ (t, 2H), 1.67 δ (m, 2H), 1.32 δ (m, 2H), 0.88 δ (t, 3H)。

中间体 8 9

2-羟基-4-甲基-苯甲醛

氮气下将乙基溴化物 (13.8 ml) 的 THF (100 ml) 溶液滴加到搅拌着的含有镁屑 (4.44 g) 的无水 THF (50 ml) 混合物中。Grignard 试剂形成后滴加间一甲苯酚 (20 g) 的 THF (100 ml) 溶液。将所得悬浮液搅拌 15 分钟后, 滴加 1, 3-二甲基-3, 4, 5, 6-四氢嘧啶-2-酮 (23.7 g) 的无水甲苯 (300 ml) 溶液, 然后加入多聚甲醛 (13.85 g)。将所得悬浮液加热回流过夜。冷却后用 10% HCl (200 ml) 处理该悬浮液并过滤, 然后分出有机相。有机萃取液用水洗涤 (4 × 100 ml), 干燥并蒸发, 得到一黄色晶体 (11 g)。用乙醚低温结晶, 得到标题化合物 (5.31 g), 是一白色晶体, 还得到第二批产物 (0.695 g)。

T. l. c. 体系 A (1 : 9) $R_f = 0.50$ 。

中间体 90

2-(2-苯并呋喃基-6-甲基) 苄腈

将甲醇钠 (2.55 g) 加入到搅拌着的中间体 89 (5.79 g) 的 DMF (30 ml) 溶液中, 形成酚盐, 是一沉淀。室温下继续搅拌大约 15 分钟, 然后加入 α -溴-邻-甲苯基氰 (8.43 g)。2 小时后进一步加入等量的甲醇钠 (2.55 g), 并将反应物加热至 80 °C。30 分钟后, 将反应物倾入水 (200 ml) 中, 过滤收集固体, 得到一浅橙色固体 (7.54 g)。该物用甲醇结晶, 得到标题化合物 (5.04 g), 是一灰白色结晶体。

T. l. c. 体系 A (1 : 9) $R_f = 0.45$ 。

中间体 9 1

2—(2—苯并呋喃基—3—溴—6—甲基)苜蓿

在氮气、 -10°C 下，滴加1 M溴的四氯化碳(23 ml) 溶液处理中间体90(4.142 g)的四氯化碳(100 ml)溶液。令反应混合物在室温下搅拌过夜。进一步加入溴溶液(12.6 ml)。3小时后用二氯甲烷(100 ml)稀释反应物，并用硫代硫酸钠($3 \times 50\text{ ml}$)，和水(50 ml)洗涤，干燥，过滤并蒸发，得到标题化合物(6.65 g)，是一黄色固体，是与2—[3—溴—6—(溴代甲基)—2—苯并呋喃基]苜蓿1:1的混合物。

T. l. c. 体系A(1:9) $R_f = 0.3, 0.35$ (两个点)。

中间体 9 2

2—[2—苯并呋喃基—3—溴—6—(溴代甲基)]苜蓿

如中间体92中所述，用1 M溴的四氯化碳溶液(23 ml)处理中间体91(4.1 g)的四氯化碳溶液(100 ml)。经色谱纯化，用体系A(1:1)洗脱，得到标题化合物(0.41 g)，是一浅黄色固体。

T. l. c. 体系A(1:1) $R_f = 0.8$ 。

中间体 9 3

2—[2—苯并呋喃基—3—溴—6—([2—丁基—4—氯—5—甲酰基—1H—咪唑—1—基]甲基)]苜蓿

在氮气、 80°C 下，将含有碳酸钾(0.17 g)的中间体16(0.20 g)和中间体92(0.41 g)的DMF混合物

加热 16 小时。冷却后，将该黄色溶液倾入水 (60 ml) 中，并用乙酸乙酯 (3 × 70 ml) 萃取。合并的有机萃取液用水洗涤 (4 × 75 ml)，干燥并在真空下浓缩，得到一黄色油状物，该物经色谱纯化，用体系 A (1 : 1) 洗脱，得到标题化合物 (0.32 g)，是一浅黄色泡沫体。

T. l. c. 体系 A (2 : 1) $R_f = 0.4$ 。

中间体 9 4

1—[6—[3—溴—2—(2—氰基苯基)苯并呋喃基]甲基]—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸

将亚氯酸钠 (80% tech, 1.51 g) 和正磷酸二氢钠 (1.55 g) 的水 (15 ml) 溶液加入到搅拌着的含有中间体 9 3 (0.8 g) 和 2—甲基丁—2—烯 (9.5 ml, 2 M 的 THF 溶液) 的 THF (20 ml) 和叔—丁醇 (20 ml) 的混合物中。将该混合物在室温下剧烈搅拌 16 小时，然后令其在饱和氯化铵 (60 ml) 和乙酸乙酯 (100 ml) 之间分配。分出的有机相用水 (100 ml) 洗涤，干燥并在真空下蒸发，得到标题化合物 (0.82 g)，是一白色泡沫体。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.45$ 。

中间体 9 5

1—[[3—溴—2—[2—[2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基]苯基]—5—苯并呋喃基]甲基]—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—甲醇

将三乙胺 (182 μ l) 加入到搅拌着的实施例 3 所得产物 (700 mg) 的二氯甲烷 (2.5 ml) 悬浮液中, 然后加入氯代三苯基甲烷 (352 mg), 并将所得溶液在室温下搅拌 2 小时。然后令反应混合物在水 (20 ml) 和二氯甲烷之间分配。分出的有机相用水 (20 ml) 洗涤, 干燥并在真空下浓缩, 得到标题化合物 (571 mg), 是一白色固体。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.77$ 。

中间体 96

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基 } 苯基 }—5—苯并呋喃基 } 甲基 }—2—丁基—4—氯—5—(氯代甲基)—1H—咪唑

在 0℃ 下, 将二甲硫 (114 μ l) 加入到搅拌着的 N—氯代琥珀酰亚胺 (190 mg) 的二氯甲烷溶液中, 并将所得白色悬浮液冷至 -20℃, 然后在 30 分钟内滴加中间体 95 (1 g) 的二氯甲烷 (70 ml) 溶液。将该悬浮液热至 0℃, 并在 0℃ 下搅拌 4 小时, 然后在室温下搅拌 48 小时。反应混合物在真空下浓缩, 经柱色谱纯化, 用乙醚: 石油醚 (2:1) 洗脱, 得到标题化合物 (301 mg), 是一白色固体。

T. l. c. 乙醚: 石油醚 (2:1) $R_f = 0.72$ 。

中间体 97

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基 } 苯基 }—5—苯并呋喃基 } 甲基 }—2—丁基—4—氯—5—

(氰基甲基)—1 H—咪唑

将中间体 96 (300 mg) 的 DMSO (3 ml) 溶液加入到搅拌着的氰化钠 (109 mg) 的 DMSO (7.5 ml) 溶液中, 并将所得溶液在室温下搅拌 24 小时。加入水 (30 ml) 并用乙酸乙酯 (3 × 30 ml) 萃取所得混合物。合并的有机萃取液用水 (2 × 30 ml) 洗涤, 干燥并在真空下浓缩, 得到粗产物, 该物经柱色谱纯化, 用石油醚: 乙醚 (2:1) 洗脱, 得到标题化合物 (57 mg), 是一白色固体。

I. r. (Nujol): 2210, 1709, 1253, 1465, 1450, 1252, 761, 748, 698。

中间体 98

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基 } 苯基 }—5—苯并呋喃基 } 甲基 }—2—丁基—4—氯—1 H—咪唑—5—乙酸

将三乙胺 (82 μl) 加入到搅拌着的实施例 49 所得产物 (100 mg) 的二氯甲烷 (10 ml) 混合物中, 然后向所得溶液中加入氯代三苯基甲烷 (94.5 mg), 再加入 DMA P (2 mg), 并将该溶液在室温下搅拌 5 小时, 加入水 (10 ml) 并将混合物在室温下剧烈搅拌 5 分钟。分出的水相用二氯甲烷 (10 ml) 萃取, 将合并的有机萃取液干燥, 并在真空下浓缩, 得到一粗产物。经柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 乙酸: 甲醇 (96:2:2) 洗脱, 得到标题化合物 (60 mg), 是一白色固体。

T. l. c. 二氯甲烷: 乙酸: 甲醇 (96:2:2) $R_f = 0.45$ 。

中间体 99

2—(5—甲基—2—苯并呋喃基)苯甲酸乙酯

将碳酸钠 (1 N, 60 ml) 加入到中间体 1 (4.7 g), 2—溴苯甲酸乙酯 (5.89 g) 和四三苯基磷化钨 (0) (0.88 g) 的 DME (100 ml) 混合物中。将该混合物加热回流 18 小时, 冷至室温, 然后在真空下浓缩。剩余物用乙醚 (3 × 100 ml) 萃取, 用盐水 (1 × 100 ml) 洗涤合并的萃取液, 并干燥。蒸除溶剂, 得到一褐色油状物 (5 g), 该物经柱色谱纯化, 用体系 A (1 : 20) 洗脱, 得到标题化合物 (2.89 g), 是一浅黄色油状物。

T. l. c. 体系 A (1 : 20), $R_f = 0.2$ 。

中间体 100

2—(3—溴—5—甲基—2—苯并呋喃基)苯甲酸乙酯

在氮气、25℃下, 将溴 (1.05 ml) 的四氯化碳 (5 ml) 液滴加到中间体 99 (2.88 g) 的无水二噁烷 (50 ml) 溶液中。将混合物搅拌 1 小时, 然后加入环己烯 (2 ml)。蒸出溶剂, 剩余物经柱色谱纯化, 用石油醚: 乙醚 (20 : 1) 洗脱, 得到标题化合物 (3.57 g), 是一无色油状物。

T. l. c. 石油醚: 乙醚 (20 : 1) $R_f = 0.25$ 。

中间体 101

2—(3—溴—5—溴代甲基—2—苯并呋喃基)苯甲酸乙酯

将 NBS (1.94 g) 加入到中间体 100 (3.56 g) 的

四氯化碳 (80 ml) 溶液中。加入过氧化二苯甲酰 (0.25 g), 并将混合物加热回流3小时。将冷却了的混合物过滤, 并蒸发滤液。剩余物经柱色谱纯化, 用体系A (1:30) 洗脱, 得到标题化合物 (3.66 g), 是一无色胶体。

T. l. c. 石油醚: 乙醚 (20:1) $R_f = 0.2$ 。

中间体 102

2—[[3—溴—5—[(2—丁基—4—氯—5—甲酰基) —1 H
—咪唑—1—基] 甲基] —2—苯并呋喃基] 苯甲酸乙酯

按中间体17的方法处理含有中间体16 (1.43 g), 中间体101 (3.66 g) 和碳酸钾 (1.17 g) 的无水DMF (60 ml) 混合物, 得到标题化合物 (3.67 g), 是一无色胶体。

T. l. c. 乙醚: 石油醚 (1:1) $R_f = 0.4$ 。

中间体 103

5—[2—[5—[[5—(叠氮甲基) —2—丁基—4—氯—1 H
—咪唑—1—基] 甲基] —3—溴—2—苯并呋喃基] 苯基] —2—
(三苯甲基) —2 H—四唑

在氮气、室温下, 将甲磺酰氯 (0.10 ml) 滴加到中间体95 (1.02 g) 和三乙胺 (0.13 g) 的无水二氯甲烷 (15 ml) 混合物中并搅拌。1小时后, 向该溶液中加入叠氮化锂 (200 mg) 和12—冠—4—醚 (50 mg)。混合物在真空下浓缩。加入DMF (15 ml) 并在60℃下将混合物加热2小时。混合物在

真空下浓缩，得到一无色胶体。经色谱纯化，用乙醚：二氯甲烷：己烷（0：1：1→1：10：5）洗脱，得到标题化合物（213 mg），是一无色胶体。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.85$ 。

中间体 104

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—（三苯甲基）—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—甲胺

氮气下，将中间体 102（516 mg）和三苯基膦（200 mg）的无水二氯甲烷（10 ml）溶液在室温下放置 15 小时。该溶液在真空下浓缩，将剩余物溶于浓氨水（2 ml），甲醇（10 ml）和二氯甲烷（2 ml）中，并在室温下放置 16 小时。在真空下浓缩该溶液，产物经色谱分离，用乙酸乙酯洗脱，得到一浅黄色油状物（438 mg）。该油状物经色谱纯化，用体系 C（300：8：1）洗脱，得到标题化合物（352 mg），是一浅黄色油状物。

T. l. c. 乙酸乙酯 $R_f = 0.2$ 。

中间体 105

N—〔〔1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—（三苯甲基）—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—基〕甲基〕乙酰胺

将中间体 104（409 mg），三乙胺（150 μ l）和乙酸酐（100 μ l）的无水二氯甲烷（10 ml）溶液在室温下放置 3

小时。产物经色谱分离，用体系B (1 : 1) 洗脱，得到标题化合物 (405 mg)，是一白色泡沫体。

T. l. c. 体系B (1 : 1) $R_f = 0.3$ 。

类似地制备：—

中间体 106

〔〔1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—基〕甲基〕氨基甲酸甲酯，是一白色泡沫体 (434 mg)。

T. l. c. 体系B (4 : 1) $R_f = 0.45$ 。

由含有中间体104 (500 mg)，三乙胺 (200 μ l) 和氯代甲酸甲酯 (100 μ l) 的无水二氯甲烷 (10 ml) 溶液制备。

中间体 107

N—〔〔1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—基〕甲基〕甲酰胺

氮气下，将中间体104 (398 mg) 的甲酸乙酯 (10 ml) 溶液加热回流3小时，该溶液在真空下浓缩，产物经色谱分离，用体系B (1 : 4) 洗脱，得到标题化合物，是一无色胶体。

T. l. c. 体系B (1 : 4) $R_f = 0.2$ 。

中间体 108

[[1—[[3—溴—2—[2—[2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基] 苯基]—5—苯并呋喃基] 甲基]—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—基] 甲基] 脲

在氮气、室温下，将四异氰酸硅 (35 mg) 加入到中间体 104 (505 mg) 的无水甲苯溶液中并搅拌。10 分钟后，将该溶液加热到 100℃。30 分钟后，将混合物冷却并在真空下除去溶剂。加入异丙醇 (9 ml) 和水 (1 ml) 并将溶液加热回流 30 分钟。将溶液冷至室温并在真空下浓缩。色谱分离，用乙酸乙酯洗脱，得到一白色泡沫体，将其用乙醚研制，得到标题化合物 (171 mg)，是一白色粉末。

T. l. c. 乙酸乙酯 $R_f = 0.2$ 。

中间体 109

1—(2—溴—4—甲基) 苯基—2, 2—二甲基丙酸酯

将 2—溴—4—甲基酚 (9.14 g) 的无水二氯甲烷溶液在氮气下冰浴中冷却并用 2, 2—二甲基丙酰氯 (12.08 ml) 和 DMAP (17.8 g) 处理。室温下继续搅拌过夜。反应物用 2N HCl、8% 的 NaHCO₃ 水溶液、水洗涤，并干燥。过滤并蒸发得到一浅黄色油状物 (17.19 g)。经柱色谱纯化，用体系 A (1:20) 洗脱，得到标题化合物 (8.07 g)，是一无色油状物。

T. l. c. 体系 A (1:2) $R_f = 0.8$ 。

中间体 110

1—(2—羟基—4—甲基)苯基—2, 2—二甲基丙—1—酮

将中间体 109 (18.3 g) 的无水 THF (540 ml) 和无水乙醚 (96 ml) 的溶液冷至 -100°C 并滴加叔—丁基锂 (90 ml) 进行处理。大约 30 分钟后, 将温度温热至 -78°C 并在该温度下继续搅拌过夜。用饱和 NH_4Cl 水溶液使反应停止并温热至室温。分出有机相, 水相用乙醚萃取。合并的有机萃取液用水洗涤, 干燥, 过滤并蒸发, 得到一黄色/橙色油状物 (14.4 g)。经柱色谱纯化, 用体系 A (1:20) 洗脱, 得到标题化合物 (10.32 g), 是一黄色油状物。

T. l. c. 己烷 $R_f = 0.35$ 。

中间体 111

2—(3—叔丁基—5—甲基—2—苯并呋喃基) 苄腈

氮气下, 用氢化钠 (1.59 g) 处理中间体 110 (9.23 g) 的无水 DMF (200 g) 溶液, 搅拌 30 分钟。加入另一份 DMF (75 ml), 然后加入 α —溴—邻—甲苯基氰 (9.41 g)。室温下继续搅拌 1.5 小时。加入另一份等量的氢化钠 (1.59 g) 并将溶液加热到 80°C 。在该温度下继续搅拌过夜。减小溶剂体积并将剩余物倾入水中, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机萃取液用水和盐水洗涤, 干燥, 过滤并蒸发, 得到一褐色油状物 (19.76 g)。经柱色谱纯化, 用体系 A (1:9) 洗脱, 得到标题化合物 (3.09 g), 是一浅橙色固体。

T. l. c. 体系 A (1:9) $R_f = 0.45$ 。

中间体 1 1 2

2—〔5—溴代甲基—3—〔1, 1—(二甲乙基)—2—苯并呋喃基〕苄腈

按中间体 3 的方法以过氧化苯甲酰作为自由基引发剂用 N B S (1.35 g) 处理中间体 1 1 1 (1.98 g) 的四氯化碳 (40 ml) 溶液, 得到标题化合物 (0.96 g), 是一白色泡沫体。

T. l. c. 体系 A (1 : 9) $R_f = 0.35$ 。

中间体 1 1 3

2—〔5—〔2—丁基—4—氯—5—氧代甲基—1 H—咪唑—1—基〕甲基—3—〔1, 1—(二甲基乙基)—2—苯并呋喃基〕苄腈

按中间体 1 7 的方法用碳酸钾 (0.373 g) 处理中间体 1 1 2 (0.95 g) 和中间体 1 6 (0.479 g) 的无水 D M F (10 ml) 溶液。经柱色谱纯化, 用体系 A (1 : 1) 洗脱, 得到一灰白色泡沫体 (0.806 g)。进一步用色谱纯化, 用体系 B (1 : 10) 洗脱, 得到标题化合物 (0.731 g), 是一灰白色泡沫体。

T. l. c. 体系 A (1 : 9) $R_f = 0.3$ 。

中间体 1 1 4

1—〔〔3—(1, 1—二甲基乙基)—2—(氰基苯基)—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1 H—咪唑—5—羧酸

用亚氯酸钠 (1.52 g) 和磷酸二氢钠 (1.52 g) 的水

(10 ml) 溶液处理含有中间体 113 (0.8 g) 的 THF (10 ml), 叔丁醇 (10 ml) 和 2-甲基丁-2-烯 (10.14 ml) 的溶液。室温下继续搅拌过夜。减小溶剂体积, 令剩余物在 1 N HCl 和乙酸乙酯之间分配。进一步用乙酸乙酯萃取水相, 将合并的有机萃取液干燥, 过滤并蒸发, 得到标题化合物 (0.68 g), 是一黄色固体。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.5$ 。

中间体 115

2-[5-[2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基-3-[1,1-(二甲基乙基)]-2-苯并呋喃基]
苜睛

在氮气下, 搅拌着用氢硼化钠 (0.025 g) 处理中间体 114 (0.29 g) 的甲醇 (8 ml) 溶液。1 小时后蒸除溶剂, 剩余物经柱色谱纯化, 用体系 B (1:2) 洗脱, 得到标题化合物 (0.256 g), 是一白色结晶体。

T. l. c. 体系 B (1:10) $R_f = 0.25$ 。

中间体 116

3-氯-5-甲基-2-[2-[2-(三苯甲基)-2H-四唑-5-基]苯基]苯并呋喃

在氮气、 -73°C 下, 将正丁基锂 (1.67 M 的己烷溶液, 1.5 ml) 滴加到搅拌着的中间体 14 (0.98 g) 的 THF (35 ml) 溶液中。5 分钟后滴加六氯乙烷 (1.15 g) 的 THF

(10 ml) 溶液。10 分钟后, 加入盐水 (1 ml), 然后撤去冷浴。温热至室温后, 使混合物在乙酸乙酯 (40 ml) 和水 (40 ml) 之间分配。将有机相干燥并在真空下浓缩, 得到一白色固体 (1.28 g)。经色谱纯化, 用体系 A (1:4) 洗脱, 得到标题化合物 (0.9 g), 是一白色固体。

T. l. c. 体系 A (1:9) (1:3), $R_f = 0.7$ 。

中间体 117

1—{5—{3—氯—2—{2—{2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基}苯基}苯并呋喃基}甲基)—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—醛}

将 NBS (0.35 g) 加入到中间体 116 (0.9 g) 的四氯化碳 (30 ml) 的温热 (65°) 溶液中, 然后加入过氧化二苯甲酰 (0.05 g)。然后将悬浮液在回流下搅拌 4 小时, 同时用 250 瓦的灯照射。过滤该黄色悬浮液并将溶液在真空下浓缩, 得到一橙色固体 (0.99 g), 按中间体 36 的方法用中间体 116 (0.27 g) 和碳酸钾 (0.32 g) 的 DMF (30 ml) 溶液对该物进行处理。经色谱纯化, 用体系 A ((1:7) 提高到 (1:1)) 洗脱, 得到一黄色半固体 (0.325 g)。再一次用色谱纯化, 用体系 C (300:8:1) 洗脱, 得到标题化合物 (0.107 g), 是一近无色油状物。

T. l. c. 体系 A (1:1) $R_f = 0.3$ 。

中间体 118

1—〔5—〔3—氯—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸

将亚氯酸钠 (80%, 0.49 g) 和正磷酸二氢钠 (0.51 g) 的水 (10 ml) 溶液加入到搅拌着的含 2—甲基丁—2—烯 (2 M 的 THF 溶液, 3 ml) 的中间体 117 (0.46 g) 的叔—丁醇 (10 ml) 和 THF (10 ml) 溶液中。将混合物剧烈搅拌 16 小时, 然后在真空下除去大部分溶剂, 令剩余物在乙酸乙酯 (50 ml) 和水 (50 ml) 之间分配, 将分出的有机相干燥并在真空下浓缩, 得到标题化合物 (0.38 g)。是一黄色粘性油状物。
T. l. c. 体系 A (1:1) $R_f = 0.15$ 。

中间体 119

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—甲酰基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

将四氧化钨 (10 mg) 加入到中间体 34 (780 mg) 和高碘酸钠 (819 mg) 的 10% 二噁烷水溶液中并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。加入焦亚硫酸钠直至观察到一个无色混合物。所得混合物用乙酸乙酯 (3 × 50 ml) 萃取, 将有机萃取液干燥并在真空下浓缩, 得到标题化合物 (697 mg), 是一米色固体。

T. l. c. 石油醚: 乙醚 $R_f = 0.55$ 。

中间体 120

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基 } 苯基]—5—苯并呋喃基 } 甲基]—2—丁—1 (Z)—烯基—4—氯—1 H—咪唑—5—羧酸乙酯

0℃下, 将叔—丁醇钾 (64 mg) 加入到搅拌着的正—丙基三苯基溴化磷 (2325 mg) 的 THF (3 ml) 悬浮液中并将所得橙色混合物在 0℃下搅拌 20 分钟, 然后在 30 秒内加入中间体 119 (235 mg) 的 THF (5 ml) 溶液。将所得白色悬浮液在 0℃下搅拌 30 分钟, 将温度升至室温, 并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。进一步加入正—丙基三苯基溴化磷 (100 mg) 和叔—丁醇钾 (30 mg) 并将所得混合物搅拌 4.5 小时。加入饱和的氯化铵水溶液 (5 ml), 分出的水相用乙酸乙酯 (2 × 5 ml) 萃取。将合并的有机萃取液干燥并在真空下浓缩。剩余物经柱色谱纯化, 用石油醚: 乙醚 (4 : 1) 洗脱, 得到标题化合物 (100 mg)。

T. l. c. 石油醚: 乙醚 (1 : 1) $R_f = 0.57$ 。

中间体 121

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基 } 苯基]—5—苯并呋喃基 } 甲基]—2—戊—1 (Z)—烯基—4—氯—1 H—咪唑—5—羧酸乙酯

按中间体 120 的方法用叔—丁醇钾 (196 mg) 和丁基三苯基溴化磷 (682 mg) 的 THF (10 ml) 溶液处理中间体 119 (455 mg) 的 THF (10 ml) 溶液, 得到标题化合物 (102 mg), 是一白色固体。

T. l. c. 石油醚: 乙醚 (1 : 1) $R_f = 0.57$ 。

中间体 1 2 2

2—〔5—〔〔2—丁基—4—氯—5—甲酰基—1_H—咪唑—1—基〕甲基〕—3—甲氧基—2—苯并呋喃基〕苄腈

将活性二氧化锰 (1.2 g) 加入到搅拌着的中间体 2 9 (1 g) 的二氯甲烷 (10 ml) 和 1, 4—二噁烷 (5 ml) 的悬浮液中, 将所得混合物加热回流 16 小时。过滤反应物, 滤液在真空下蒸发, 剩余的油状物经色谱纯化, 用乙醚洗脱。由黄色溶液中沉淀出一白色固体, 进一步将其研制并过滤, 得到标题化合物 (0.46 g), m. p. 118—120 °C。

中间体 1 2 3

2—丁基—4—氯—1—〔〔2—(2—氰基苯基)—3—甲氧基—5—苯并呋喃基〕甲基〕—1_H—咪唑—5—羧酸

将亚氯酸钠 (0.8 g, 80%) 和磷酸二氢钠 (0.8 g) 的水 (5 ml) 溶液加入到含有中间体 1 2 2 (0.4 g) 的叔—丁醇 (10 ml)、2—甲基—2—丁烯 (5.4 ml, 2 M 的 THF 溶液) 和 THF (10 ml) 的混合物中, 并按中间体 1 8 的方法处理混合物, 得到标题化合物 (0.4 g), 是一白色固体, m. p. 158—160 °C。

中间体 1 2 4

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2_H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1_H—咪唑—5—羧酸 2—甲氧基—1—甲基乙基酯

在室温、氮气下，搅拌着将DEAD (0.75 ml) 滴加到中间体18 (2.00 g)，三苯基膦 (1.30 g) 和(±)-1-甲氧基-2-丙醇 (360 mg) 的溶液中。16小时后，在真空下将溶液浓缩。色谱分离，用三氯甲烷洗脱，得到标题化合物 (2.02 g)，是一白色泡沫体。

T. l. c. 三氯甲烷 $R_f = 0.2$ 。

中间体 125

1-〔〔3-溴-2-(2-氟基苯基)-5-苯并呋喃基〕甲基〕-2-丁基-5-氟-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

70℃下将2-丁基-5-氟-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (494 mg)，中间体10 (838 mg) 和碳酸钾 (326 mg) 于无水DMF (20 ml) 中的混合物加热3小时。使冷却的混合物在乙酸乙酯 (50 ml) 和盐水/水 (1:1) (3×25 ml) 之间分配。将有机萃取液干燥并蒸除溶剂。剩余物经柱色谱纯化，用乙醚:石油醚 (1:1) 洗脱，得到标题化合物 (151 mg)。

T. l. c. 乙醚/石油醚 (1:1) $R_f = 0.15$ 。

中间体 126

1-〔〔3-溴-2-(2-氟基苯基)-5-苯并呋喃基〕甲基〕-2-丁基-5-氟-1H-咪唑-4-羧酸

室温下将中间体125，乙醇 (1.10 ml)，氢氧化钾 (31.2 mg) 和水 (0.247 ml) 的混合物搅拌2小时，之后再加入乙醇 (1.10 ml)，氢氧化钾 (31.2 mg) 和水

(0.247 ml)。4 小时后进一步加入 2 倍量的所有试剂并将反应混合物在室温下搅拌 6 小时。反应混合物在真空下浓缩，剩余物用水 (5 ml) 稀释，然后酸化至 $\text{pH } 3$ (2 N HCl)。水相用乙酸乙酯 ($3 \times 10 \text{ ml}$) 萃取，将合并的有机萃取液干燥并在真空下浓缩，得到标题化合物 (91 mg)，是一白色固体。

n. m. r δ (250 MHz): 0.88 (3 H, t), 1.30 (2 H, sex), 1.80 (2 H, pent), 2.80 (2 H, t), 5.35 (2 H, s), 7.1 (1 H, d), 7.26 (1 H, s), 7.5 (2 H, m), 7.65 (1 H, t), 7.8 (1 H, d), 8.0 (1 H, d)。

中间体 127

2—(3—溴—5—甲基—2—苯并呋喃基)苯甲酸

用氢氧化钠 ($\sim 3 \text{ ml}$) 处理中间体 5 (2.20 g) 的甲醇 (20 ml) 溶液。将溶液加热至回流并继续加热 3 小时。真空下除去溶剂，剩余物用水稀释。用乙醚 ($3 \times 30 \text{ ml}$) 洗涤碱性水相，然后用 2 N HCl 酸化至 $\text{pH} \sim 2$ ，形成一白色悬浮液。该物用乙醚 ($4 \times 20 \text{ ml}$) 萃取并将合并的有机萃取液干燥，过滤并蒸发，得到标题化合物 (1.93 g)，是一浅黄色固体。

T. l. c. 乙醚, $R_f = 0.7$ 。

中间体 128

[2—(3—溴—5—甲基—2—苯并呋喃基)苯基]氨基甲酸 1,

1—二甲基乙基酯

氮气下，用二苯基磷酰叠氮化物 (0.65 ml)、三乙胺 (0.42 ml) 和叔丁醇 (0.5 ml) 处理中间体 127 (1 g) 的无水二噁烷 (25 ml) 溶液并加热至回流。6 小时后将反应物冷却，蒸去溶剂后得到一橙色油状物。经柱色谱纯化，用体系 A (1:10) 洗脱，得到标题化合物 (0.67 g)，是一米色固体。T. l. c. 体系 A (1:1) $R_f = 0.8$ 。

中间体 129

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ [(1, 1—二甲基乙氧基) 羰基] 氨基 } 苯基] —5—苯并呋喃基 } 甲基 } —2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

用 NBS (1.02 g) 和过氧化二苯甲酰 (230 mg) 处理中间体 128 (2.20 g) 的四氯化碳 (50 ml) 溶液并加热回流，同时用一个 250 W 的钨灯照射。2 小时后反应物冷至室温并过滤。有机相用水洗涤，干燥并蒸发，得到一橙色油状物。将其溶于 DMF 中并在 0℃ 下滴加到 2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸乙酯溶液 [咪唑 (1.26 g) + 氢化钠 (60%，0.218 g) 的 DMF 溶液] 中并在氮气、室温下搅拌过夜。减压下除去溶剂，使剩余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用水洗涤，干燥，过滤并蒸发，得到一褐色油状物 (3.90 g)。该物经柱色谱纯化，用体系 A (1:2) 洗脱，得到标题化合物 (0.832 g)，是一黄色泡沫体。

T. l. c. 体系 A (1:1) $R_f = 0.50$

中间体 1 3 0

1—〔〔2—(2—氨基苯基)—3—溴—5—苯并呋喃基〕甲基〕 —2—丁基—4—氯—1 H—咪唑—5—羧酸乙酯

滴加 2 N HCl (2 m l) 处理中间体 1 2 9 (0 . 1 2 4 g) 的乙醇 (6 m l) 溶液, 室温下继续搅拌 1 . 5 小时。将反应物加热至回流并继续搅拌 1 小时。将溶液冷至室温并用 2 N NaOH 中和至 P H = 7 。蒸发溶剂并使剩余物在水 (3 0 m l) 和乙酸乙酯 (3 0 m l) 之间分配。水相进一步用乙酸乙酯 (2 × 1 5 m l) 萃取, 将合并的有机萃取液干燥, 过滤并蒸发, 得到标题化合物 (0 . 0 8 9 g), 是一褐色油状物。

T . l . c . 体系 A (1 : 1) $R_f = 0 . 3 0$ 。

中间体 1 3 1

2—肟基—3—氧代己酸乙酯

2 5 — 3 0 ° C 下, 在 1 . 5 小时内将亚硝酸钠 (2 . 9 4) 的水 (7 m l) 溶液加入到搅拌着的 3—氧代己酸乙酯 (5 . 0 g) 的冰醋酸 (6 m l) 溶液中。将橙色混合物在 2 5 ° C 下搅拌 0 . 5 小时, 然后用水 (2 1 m l) 稀释并在 2 0 ° C 下搅拌 1 5 . 5 小时。用乙醚 (2 × 2 0 m l) 萃取混合物, 合并的萃取液用水 (2 0 m l) 、 8 % 碳酸氢钠 (2 × 2 0 m l) 和饱和氯化钠溶液 (2 0 m l) 洗涤。然后将该黄色溶液干燥并在真空下蒸发, 得到一流性黄色油状物 (4 . 9 5 g) 。

n . m . r δ (C D C l ₃) : 9 . 4 (1 H , b r s) , 4 . 3 0 — 4 . 4 4 (2 H , 2 x q) , 2 . 6 8 — 2 . 8 2 (2 H , 2 x t) ,

1. 6—1. 7 8 (2 H, 2 xm), 1. 3—1. 4 (3 H, ' 2 xt), 0. 9—1. 1 (3 H, 2 xt)。

中间体 1 3 2

2—氨基—3—氧代己酸乙酯盐酸盐

将含有浓盐酸 (3 0 m l) 的中间体 1 3 1 (5 5. 0 g) 的乙醇 (6 0 0 m l) 溶液加入到预先还原的 5 % 氧化铂碳催化剂 (4. 0 g) 中。将混合物在氢气下搅拌 2 0 小时。催化剂通过酸 (HCl) 洗过的硅藻土被过滤除去并蒸发, 得到一油状物, 该物通过与乙醇共沸蒸馏而被干燥。所得固体用 1 0 % 乙醇的乙醚溶液洗涤, 再收集并在真空下干燥, 得到标题化合物 (4 3. 7 5 g), 是一白色固体。

n. m. r δ (CDCl₃, DMSO-d₆, 2' 5 0 MHz): 9. 1 8 (3 H, br s), 5. 0 8 (1 H, s), 4. 3 3 (2 H, q), 2. 8 2 (2 H, t), 1. 6—1. 7 5 (2 H, m), 1. 3 6 (3 H, t), 0. 9 5 (3 H, t)。

中间体 1 3 3

2—丁基—4—丙基—1 H—咪唑—5—羧酸乙酯

将无水碳酸钾 (1 3. 8 g) 加入到搅拌着的中间体 1 3 2 (1 0. 5 g) 和戊亚氨酸甲酯 (8. 2 g) 的乙醇 (2 5 0 m l) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 1 6 小时, 然后蒸发至干。剩余物经柱色谱纯化, 用乙醚洗脱, 得到标题化合物 (3. 0 g), 是一清亮的粘性黄色油状物。

n. m. r δ (CDCl₃, 2 5 0 MHz): 1 0. 1 和 1 0. 8

(1 H, 2 xv br s), 4.32 (2 H, q), 2.87 (2 H, br t), 2.7 (2 H, t), 1.6—1.8 (4 H, m), 1.3—1.45 (5 H, m+t), 0.82—1.0 (6 H, 2 xt)。

中间体 134

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基 } 苯基 }—5—苯并呋喃基 } 甲基 }—2—丁基—4—丙基—1 H—咪唑—5—羧酸乙酯

室温下将无水碳酸钾 (0.4 g) 加入到中间体 133 (0.71 g) 和中间体 15 (2.86 g) 的无水 DMF 混合物中。该混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后在 80℃ 时加热 24 小时。冷却了的反应物在真空下浓缩, 得到一油质固体, 将其倾入水中。混合物用二氯甲烷和乙醚萃取 (每种溶剂 2 × 100 ml), 将合并的萃取液干燥, 过滤并蒸发, 得到一粘性油状物 (2.9 g), 该物经柱色谱纯化, 用乙醚洗脱, 得到标题化合物 (0.93 g), 是一粘性清亮不可流动的油状物。

n. m. r δ (CDCl₃ 250 MHz): 8.18—8.22 (1 H, m), 7.66—7.71 (1 H, m), 7.3—7.62 (2 H, m), 7.22—7.32, 7.1—7.18, 6.82—6.98 (15 H, 3 xm), 7.06 (1 H, br s), 6.93 (1 H, d), 6.77 (1 H, dd), 5.63 (2 H, s), 4.18 (2 H, q), 2.9 (2 H, br t), 2.61 (2 H, br t), 1.62—1.78 (4 H, m), 1.3—

1. 4 (2 H, m), 1. 27 (3 H, t), 1. 0 (3 H, t),
0. 87 (3 H, t)。

中间体 1 3 5

2—〔3—溴—5—〔〔2—丁基—4—氯—5—(氧代甲基)—1
H—咪唑—1—基〕甲基〕—2—苯并呋喃基〕苄腈

按中间体 1 7 的方法处理含有中间体 1 0 (9. 8 g), 中间体
1 6 (4. 8 g) 和碳酸钾 (5 g) 的 DMF (250 ml) 溶液,
通过色谱纯化, 用石油醚: 乙醚 (1: 1) 洗脱, 得到标题化合物
(6. 2 g), 是一白色固体。

T. l. c. 石油醚: 乙醚 (1: 1) $R_f = 0. 35$ 。

中间体 1 3 6

1—〔〔3—溴—2—(2—氰基苯基)—5—苯并呋喃基〕甲基〕
—2—丁基—4—氯—1 H—咪唑—5—羧酸

将亚氯酸钠 (8. 7 g) 和磷酸二氢钠 (8. 8 g) 的水 (50
ml) 溶液加到含有中间体 1 3 5 (4. 8 g) 的叔丁醇 (100
ml), 2—甲基—2—丁烯 (2 M 的 THF 溶液, 60 ml) 和
THF (100 ml) 的混合液中。按中间体 3 6 的方法处理该混合
物得到一白色泡沫状物, 将其用乙醚研制并过滤, 得到标题化合物
(3. 75 g), 是一白色粉末。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0. 30$ 。

实施例 1

2—〔5—〔(2—丁基—1H—咪唑—1—基)甲基)—2—苯并呋喃基〕苯甲酸

用 2 N NaOH (1 m l) 处理中间体 4 (0 . 2 3 6 g) 的甲醇 (3 m l) 溶液, 此间溶液变混浊。再加入甲醇 (~ 1 m l) 直至溶液变清亮, 将该溶液加热回流 2 小时。然后将反应物冷却至室温并于真空下除去甲醇。剩余物用水 (~ 5 m l) 稀释并滴加 2 N HCl 将其中和至 $\text{pH} = 7$, 用乙酸乙酯 ($3 \times 20 \text{ m l}$) 萃取该混合物, 将合并的有机萃取相干燥, 过滤并蒸发, 得到标题化合物 (0 . 0 8 5 g), 是一浅黄色粉末, $\text{m. p. } 153 - 157^\circ\text{C}$ 。

hplc . (条件如实施例 7) 保留时间 = 1 6 . 8 7 分钟。

实施例 2

2—〔3—溴—5—〔(2—丁基—1H—咪唑—1—基)甲基)—2—苯并呋喃基〕苯甲酸

用 2 N NaOH (1 m l) 处理中间体 7 (0 . 1 3 5 g) 的甲醇 (3 m l) 溶液, 此间溶液变混浊, 再加入甲醇 (~ 1 m l) 直至溶液变清亮。将该溶液加热回流约 3 小时, 然后将反应物冷却并蒸除甲醇。剩余物用水 (~ 5 m l) 稀释并滴加 2 N HCl 将其中和至 $\text{pH} = 7$, 用乙酸乙酯 ($3 \times 20 \text{ m l}$) 萃取得到的悬浮液, 将合并的有机萃取相干燥, 过滤并蒸发, 得到标题化合物 (0 . 0 7 6 g)。是一灰白色粉末, $\text{m. p. } 138 - 145^\circ$ 。

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$

实测值: C, 61 . 05; H, 4 . 9; N, 6 . 2%

计算值: C, 60 . 9 ; H, 4 . 6; N, 6 . 2%。

实施例 3

5—〔2—〔3—溴—5—〔〔2—丁基—4—氯—5—(羟甲基)—1H—咪唑—1—基〕甲基〕—2—苯并呋喃基〕苯基〕四唑

于160℃、氮气和搅拌下,将中间体11(0.5g)加到三正丁基锡叠氮化物(3g)中,混合物于160℃下搅拌1小时,将所得溶液冷至室温,然后用5N NaOH 碱化。所得固体溶于甲醇并用浓HCl 酸化至PH=2,用乙酸乙酯(3×20ml)萃取水层。将合并的有机相干燥并蒸发,得到一橙色固体(0.35g),将其通过反相h. p. l. c (乙腈/水/TFA)纯化,得到标题化合物(0.125g),是一白色粉末, m. p. 193—197℃。

$C_{24}H_{22}BrClN_6O_2 \cdot 0.1 C_2HF_3O_2$

实测值: C, 52.2; H, 3.9; N, 15.0%

计算值: C, 52.5; H, 4.0; N, 15.2%

实施例 4

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—醛

将中间体17(180mg), 水(5ml), THF(10ml)和浓盐酸(0.1ml)的混合物搅拌过夜,此后再加入浓盐酸(0.2ml),继续搅拌3天。加入浓盐酸(0.2ml)并再搅拌2天,加入氢氧化钠溶液(2N)使溶液至大约PH=12。于真空下除去大部分溶剂,剩余物用水稀释并用乙醚萃取,然后水相用稀盐酸(2N)酸化至大约PH=3,并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取相合并,用水和盐水回洗,干燥并于真空下浓缩,得到一白色泡沫

体 (121 mg), 取 100 mg 用制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (60 mg), 是一白色固体, m. p. 122—124 °C。

T. l. c. 乙醚/乙酸 (100:1) $R_f=0.7$ 。

实施例 5

1—{ [3—溴—2—{2—(1H—四唑—5—基)苯基}—5—苯并呋喃基]甲基}—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸

将中间体 18 (2.9 g), 甲醇 (50 ml) 和浓盐酸 (0.5 ml) 的混合物于室温下搅拌 1.5 小时, 此后加入氢氧化钠溶液 (2 N) 使溶液至大约 $\text{pH}=12$ 。真空下除去大部分溶剂, 剩余物用水稀释并用乙醚萃取, 水相用稀盐酸 (2 N) 酸化至大约 $\text{pH}=3$, 并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取相合并, 用水和盐水回洗, 干燥并于真空下浓缩, 得到一白色泡沫体, 将其用乙醚研制, 得到标题化合物的乙醇溶剂化物, 是一白色固体 (1.22 g), m. p. 183—185 °C。

I. r (Nujol 糊, cm^{-1}): 1709, 1529, 1464, 1420, 1377, 1364, 1265, 1142, 1069, 1059, 1043, 780。

柱色谱分离标题化合物, 用体系 E (75:25:1) 洗脱, 得到非溶剂化的标题化合物, 是一白色固体。

I. r. (Nujol 糊, cm^{-1}) 1709, 1520, 1466, 1452, 1370, 1359, 1281, 1261, 1248, 1222, 1145, 1090, 1072, 999, 985, 775, 767, 748。

实施例 6

5—〔2—〔3—溴—5—〔(2—丁基—1H—咪唑—1—基)甲基〕—2—苯并呋喃基〕苯基〕—1H—四唑

用浓盐酸 (0.8 ml) 处理中间体 19 (1.4 g) 的甲醇 (80 ml) 悬浮液, 并将混合物搅拌 18 小时。用 2 N 氢氧化钠溶液将反应混合物的 PH 调至大约 10, 然后于真空下除去甲醇, 剩余物用水稀释并用乙醚洗涤, 水相用饱和氯化铵溶液中和, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯萃取液用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到标题化合物 (322 mg), 是一白色固体。

T. l. c. 体系 C (3 : 2) $R_f = 0.1$

$C_{23}H_{24}BrN_6O \cdot 0.7 H_2O$

实测值: C, 56.4; H, 4.3; N, 16.85 %

计算值: C, 56.4; H, 4.6; N, 17.15 %

实施例 7

5—〔2—〔5—〔〔2—丁基—4—氯—5—(羟甲基)—1H—咪唑—1—基〕甲基—2—苯并呋喃基〕苯基〕—1H—四唑

将含有中间体 (21) (0.27 g) 的三正丁基锡叠氮化物 (2.5 g) 悬浮液加热至大约 150 °C。1.5 小时后, 将所得深色溶液冷却至室温并用氢氧化钠水溶液 (1 M, 50 ml) 稀释, 将其再用水稀释得到一橙色溶液。该溶液用乙醚 (5 × 50 ml) 洗涤, 然后用 2 N HCl 酸化至大约 PH = 2, 所得悬浮液用二氯甲烷 (4 × 50 ml) 萃取, 将合并的有机萃取相干燥, 过滤并蒸发, 得到一橙色胶体 (0.38 g)。经反相 h_{plc} 纯化后得到标题化合

物 (0.117 g), 是一浅橙色固体, m. p. 220—225 °C.
hplc, Dynamax C₁₈ 60 Å 8 μ, 25 cm × 4.1.4 i. d.
柱。流动相: 乙腈/水 (含 0.1% TFA), 9 至 81% 乙腈,
25 分钟内。检测 λ 230 nm。保留时间 = 17.8 分钟。

实施例 8

2—[3—溴—5—[2—丁基—4—氯—5—(羟甲基)—1H—咪唑—1—基]—2—苯并呋喃基]苯甲酸

室温下, 将含有中间体 22 (270 mg) 的氢氧化钠溶液 (2 N, 2 ml) 和甲醇 (10 ml) 的溶液搅拌 42 小时。反应混合物用水稀释, 用稀盐酸酸化至大约 PH = 7, 收集沉淀物并于真空炉中在 50 °C 下干燥过夜, 得到标题化合物 (210 mg), 是一米色固体, m. p. 145 °C。

T. l. c. 乙醚/乙酸 100 : 1, R_f = 0.59。

实施例 9

5—[2—[5—[[2—丁基—4—氯—5—(羟甲基)—1H—咪唑—1—基]甲基]—3—甲基—2—苯并呋喃基]苯基]—1H—四唑

用 2 N HCl (5 ml) 处理中间体 (26) (0.63 g) 的甲醇 (10 ml) 溶液, 并于室温下搅拌大约 60 小时。反应混合物用 2 N NaOH 中和至 PH = 7, 并用乙酸乙酯 (4 × 15 ml) 萃取, 将合并的有机萃取相干燥, 过滤并蒸发, 得到一橙色胶体, 用 hplc 将其进一步纯化, 得到标题化合物 (0.02 g), 是一白色

粉末。

h_{plc} (条件如实施例7) 保留时间=18.1 分钟。

n. m. r (DMSO): 7.8 δ (1H, br d), 7.7—7.8 δ (2H, m), 7.7 δ (1H, d d d), 7.3—7.4 δ (2H 2xd), 7.0 δ (1H, br d), 5.3 δ (2H, s), 4.35 δ (2H, s), 2.5 δ (2H, t), 1.9 δ (3H, s), 1.45 δ (2H, m), 1.2 δ (2H, m), 0.8 δ (3H, t)。

实施例 10

5—[2—[5—[2—丁基—4—氯—5—(羟甲基)—1H—咪唑—1—基]甲基]—3—甲氧基—2—苯并呋喃基]苯基]—1H—四唑

将三正丁基锡叠氮化物 (0.37 g) 和中间体 (29)

(0.23 g) 的混合物于100℃下加热1小时, 剩余物溶解于甲醇 (4 ml) 中, 然后加入氢氧化钠溶液 (2N, 20 ml), 水相用乙醚 (2×20 ml) 洗涤, 然后用浓盐酸酸化至PH=1。混合物用二氯甲烷 (3×20 ml) 萃取, 将合并的萃取相干燥并蒸发, 得到一棕色固体, 该物经 h_{plc} 纯化, 得到一灰白色固体 (30 mg), m. p. 179—181℃ (分解)。

n. m. r (CDCl₃ + 1滴 DMSO): 7.9 δ (1H, br d), 7.7—7.8 δ (2H, m), 7.65 δ (1H, br t), 7.6 δ (1H, br s), 7.4 δ (1H, d), 7.1 δ (1H, br d), 5.4 δ (2H, s), 4.4 δ (2H,

s), 3.7 δ (3H, s), 2.55 δ (2H, t), 1.48 δ (2H, m), 1.3 δ (2H, m), 0.8 δ (3H, t)。

实施例 11

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氟—1H—咪唑—5—羧酸甲酯

将中间体 30 (350 mg) 加到甲醇 (10 ml) 和浓 HCl (0.1 ml) 中并将混合物于室温下搅拌 3 小时, 再加入浓 HCl (0.1 ml) 并继续搅拌 1 小时。加入氢氧化钠溶液 (2 N) 至大约 $\text{pH} = 12$, 真空下蒸除大部分溶剂。剩余物在水和乙醚之间分配, 水相进一步用乙醚萃取, 用 HCl (2 N) 酸化至大约 $\text{pH} = 3$, 并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取相合并, 用水和盐水回洗, 干燥, 并于真空下浓缩得到一白色泡沫体, 该物经色谱纯化, 用体系 E (100 : 5 : 1) 洗脱, 得到标题化合物 (204 mg), 是一白色泡沫体, m. p. 110—112 °C。

T. l. c. 体系 E (100 : 5 : 1) $R_f = 0.31$ 。

实施例 12

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氟—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

将中间体 31 (0.5 g), 乙醇 (15 ml) 和浓 HCl (0.15 ml) 的混合物于室温下搅拌 2 小时, 此后加入氢氧化钠

溶液 (2 N) 调节混合物至大约 $P_H = 9$ 。真空下除去大部分溶剂, 用水将剩余物稀释并用乙醚萃取, 水相用稀 HCl (2 N) 酸化至大约 $P_H = 3$, 并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取相合并, 用水和盐水回洗, 干燥并于真空下浓缩, 得到一白色泡沫体 (272 mg), 该物经色谱纯化, 用体系 E (100 : 5 : 1) 洗脱, 得到标题化合物 (181 mg), 是一白色泡沫体, m. p. 99—101 °C。

T. l. c. 体系 E (100 : 5 : 1) $R_f = 0.32$ 。

实施例 13

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基) 苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸丁酯

将中间体 32 (470 mg) 加到正丁醇 (10 ml) 和浓 HCl (0.2 ml) 中, 并将混合物于室温下搅拌 3 天。加入碳酸钠溶液 (1 N) 至大约 $P_H = 10$, 真空下除去大部分溶剂。剩余物在水和乙醚之间分配, 向水层加入 HCl (2 N) 至大约 $P_H = 2$, 分出有机层, 加入到含有 1 N 碳酸钠溶液的水中使其达到大约 $P_H = 12$, 水层用 HCl (2 N) 酸化至大约 $P_H = 3$, 并用乙酸乙酯萃取。合并有机萃取相, 干燥并在真空下浓缩, 得到标题化合物 (263 mg), 是一白色泡沫体, m. p. 88—90 °C。

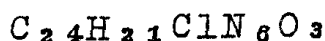
T. l. c. 体系 E (100 : 5 : 1) $R_f = 0.48$ 。

实施例 14

2—丁基—4—氯—1—〔〔2—〔(1H—四唑—5—基) 苯基〕

—5—苯并咪唑基〕甲基〕—1H—咪唑—5—羧酸

将中间体18 (0.517 g) 的无水THF (20 ml) 溶液冷却至 -70°C 并逐滴用正丁基锂 (0.86 ml, 1.51 M) 处理。于 -70°C 下搅拌20分钟后加入甲醇 ($>5\text{ ml}$)，将溶液温热至室温并将溶剂蒸发。使剩余物在饱和氯化铵水溶液 (50 ml) 和乙酸乙酯 (25 ml) 之间分配，水相溶液用乙酸乙酯 ($3 \times 20\text{ ml}$) 萃取，将合并的有机相干燥，过滤并蒸发，得到一泡沫体 (0.46 g)。将其溶于甲醇 (10 ml) 中，并用浓HCl (0.25 ml) 处理，将所得溶液于室温下搅拌3小时后碱化至大约 $\text{pH}=12$ ，并蒸除溶剂。所得水相用乙醚 ($3 \times 20\text{ ml}$) 洗涤后用2N HCl酸化至 pH 约等于2。将所得悬浮液萃取到乙酸乙酯 ($3 \times 20\text{ ml}$) 中，将合并的有机相干燥，过滤并蒸发，得到一白色粉末，将其用乙醇结晶，得到标题化合物 (0.14 g)，是一白色粉末，m. p. $209-210^{\circ}\text{C}$ 。



实测值：C, 60.4; H, 4.4; N, 17.6%

计算值：C, 60.45; H, 4.45; N, 17.4%

实施例15

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并咪唑基〕甲基〕—2—丁—1(E)—烯基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

向中间体34的乙醇 (10 ml) 和THF (5.0 ml) 溶液中加入浓HCl (0.1 ml)，并将所得溶液于室温下搅拌1小时。加入碳酸氢钠 (1%水溶液) 使其达到 $\text{pH}=8.5$ ，然后用乙醚

(35 ml) 萃取混合物, 并将有机层干燥, 在真空下浓缩。剩余物经色谱纯化, 用体系 E (100:10:1) 洗脱, 得到标题化合物 (45.5 mg), 是一白色固体。

T. l. c. 体系 E (100:10:1) $R_f = 0.72$ 。

n. m. r δ (250 MHz, $CDCl_3$): 0.92 (3H, t), 2.0 (2H, quin), 4.2 (2H, q), 5.57 (2H, s), 5.91 (1H, d), 6.68 (1H, dt), 7.0 (1H, dd), 7.08 (1H, s), 7.2 (1H, d), 7.62 (2H, m), 7.88 (1H, dd), 8.0 (1H, dd)。

实施例 16

1—{ [3—溴—2—{2—(1H—四唑—5—基) 苯基}—5—苯并呋喃基] 甲基}—2—丁—1(E)—烯基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸

将氢氧化钾 (8.7 mg) 的乙醇 (310 μ l) 溶液加到实施例 15 所得产物 (45.0 mg) 的水 (69 μ l) 溶液中, 并将获得的溶液于室温下搅拌 18 小时。加入 HCl (2 N 水溶液) 至 pH = 2.5, 然后加入水 (2 ml) 并用乙酸乙酯 (2 $\times$ 3 ml) 萃取所得混合物, 将有机相干燥并于真空下浓缩, 得到标题化合物

(16.6 mg), 是一浅黄色固体。

T. l. c. 体系 E (100:10:1) $R_f = 0.5$

n. m. r δ (250 MHz, MeOD): 0.95 (3H, t), 2.18 (2H, dquin), 5.70 (2H, s),

6. 35 (1H, dt), 6. 79 (1H, dt), 7. 05 (1H, dd), 7. 11 (1H, s), 7. 25 (1H, d), 7. 62 (1H, m), 7. 8 (2H, m)。

实施例 17

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸

用浓HCl (0. 3 ml) 处理中间体36 (380 mg) 的甲醇 (40 ml) 悬浮液, 并将混合物搅拌4小时。用2N氢氧化钠溶液将反应混合物调至大约PH=10, 然后于真空下除去甲醇。剩余物用水稀释并用乙醚萃取该水溶液, 弃去乙醚萃取液。水相用稀HCl溶液酸化至PH=1, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯萃取液用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到一白色泡沫体, 用乙醇重结晶, 得到标题化合物 (163 mg), 是一白色粉末, m. p. 167—171℃。

T. l. c. (乙醚: 乙酸; 100: 1) $R_f=0.5$ 。

实施例 18

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—1H—咪唑—4, 5—二羧酸二乙酯

将氢化钠 (60%分散体, 140 mg) 加到中间体38 (951 mg) 的DMF (40 ml) 溶液中, 将所得混合物在室温下搅拌15分钟后, 分三批在20分钟内加入中间体15 (3 g), 然后将

所得混合物于室温下搅拌72小时。真空下除去溶剂，将剩余物溶于乙酸乙酯(30 ml)和水(30 ml)中，分离出的水相用乙酸乙酯(2×20 ml)萃取，然后将合并的有机相干燥并在真空下浓缩。经色谱纯化，先用石油醚：乙醚(9：1)，接着用10%甲醇的乙醚溶液洗脱，得到粗加成物，将其用15%的乙醇水溶液重结晶，并经色谱分离，用体系E洗脱，得到标题化合物(137 mg)。

T. l. c. 体系E $R_f=0.51$ 。

n. m. r δ (250 MHz, $CDCl_3$): 0.82 (3H, t), 1.20 (6H, t), 1.27 (2H, sex), 1.52 (2H, quin), 2.3 (2H, t), 4.09 (2H, q), 4.19 (2H, q), 5.4 (2H, s), 6.93 (1H, dd), 7.13 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.65 (2H, m), 7.82 (1H, dd), 8.1 (2H, dd)。

实施例19

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—1H—咪唑—4,5—二羧酸

将实施例18的产物(117 mg)，氢氧化钾(31.6 mg)，乙醇(1.14 ml)和水(253 μ l)的混合物于室温下搅拌18小时，然后酸化至 $PH=4$ (2N, HCl)。所得混合物用乙酸乙酯(3×10 ml)萃取，将合并的有机相干燥并于真空下浓缩，得到标题化合物(73 mg)，是一白色固体。

T. l. c. 体系E (100：10：1) $R_f=0.05$

n. m. r δ (250 MHz, MeOD): 0.80 (3H,

t), 1.35 (4H, m), 3.0 (2H, m), 6.1 (2H, s), 7.25 (1H, q), 7.4 (2H, m), 7.71 (2H, m), 7.85 (1H, m), 7.92 (1H, dd)。

实施例 20

5—{ 2—{ 3—溴—5—{ { 2—丁基—4—氯—5—(甲氧基甲基)—1H—咪唑—1—基 } 甲基 }—2—苯并呋喃基 } 苯基 }—1H—四唑

将实施例 3 的产物 (780 mg), 浓硫酸 (1.5 ml) 和甲醇 (20 ml) 的混合物回流下加热过夜。将反应混合物冷却并在真空下除去溶剂。剩余物用水稀释, 加入氢氧化钠溶液 (2N) 至 $\text{pH} = 3$, 并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取相合并, 用盐水回洗, 干燥并于真空下浓缩, 得到暗黄色固体, 该物用乙醚研制, 并用乙醇重结晶, 得到标题化合物 (217 mg), 是一灰白色固体, m. p. 213—215 °C。

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇 (10:1) $R_f = 0.47$ 。

实施例 21

1—{ { 2—{ (1H—四唑—5—基) 苯基 }—3—(三氟甲基)—5—苯并呋喃基 } 甲基 }—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸

用浓 HCl (0.25 ml) 处理中间体 46 (0.5 g) 的甲醇 (15 ml) 溶液, 并将溶液于室温下搅拌 48 小时。加入 2N NaOH 至 pH 大约为 12, 并蒸除溶剂。剩余物在水 (50 ml) 和

乙醚(50 ml)之间分配,水相溶液再用乙醚(4×25 ml)洗涤,然后用2N HCl酸化至PH大约为2。该乳白色悬浮物用乙酸乙酯(3×30 ml)萃取,将合并的有机相干燥,过滤并蒸发,得到一灰白色泡沫体,于体系A(1:1)中再度蒸发,得到标题化合物(0.32 g),是一白色粉末, m. p. 149—151℃分解。

h. p. l. c (条件如实施例53)保留时间=23.83分钟。

实施例22

1—〔〔2—〔2—溴—6—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸

氮气下,将中间体50(426 mg)和三正丁基锡叠氮化物(500 mg)的混合物于160℃下搅拌2小时。将该棕色溶液冷却至60℃,然后加入氢氧化钠水溶液(0.5 M, 30 ml)。搅拌混合物直至棕色胶状固体溶解,然后用乙酸乙酯(2×50 ml)洗涤,将混浊的溶液过滤,然后用HCl水溶液酸化(至PH=1, 2 M, 10 ml)。过滤收集产物并于真空下干燥,得到标题化合物(213 mg),是一白色粉末, m. p. 150—160℃(分解)。

n. m. r δ (D₆—DMSO): 8.07 (1H, dd),
7.91 (1H, dd), 7.69 (1H, t), 7.50 (1H,
d), 7.23 (1H, d), 7.05 (1H, dd), 6.92
(1H, s), 5.69 (2H, s), 2.66 (2H, t),
1.55 (2H, m), 1.29 (2H, m), 0.80 (3H,

t)。

实施例 2 3

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕苯并呋喃—5—基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸，(乙酰氧基)甲基酯

向中间体 5 1 (400 mg) 的乙醇 (30 ml) 悬浮液中加入浓 HCl (0.1 ml)，并将混合物于室温下搅拌 3 小时，反应混合物用稀的碳酸氢钠溶液碱化，然后用乙醚萃取，弃去乙醚萃取液。水相用饱和氯化铵溶液中和，然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，干燥并浓缩，得到一无色油状物，该物用乙醚研制并过滤，得到标题化合物 (72 mg)，是一白色粉末，m. p.

136—140℃。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.4$ 。

类似地制备：

实施例 2 4

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕苯并呋喃—5—基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸，1—(乙酰氧基)乙基酯，是一无色泡沫体 (233 mg)。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.5$ 。

由含有浓 HCl (0.1 ml) 的中间体 5 2 (0.484 g) 的乙醇 (30 ml) 溶液制备。

实施例 2 5

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸苯
甲酰基氧基甲基酯

将中间体 5 3 (1.0 g) 溶于 1 M HCl 的甲醇溶液中, 并将所得溶液于室温下静置 22 分钟。然后将其倒入碳酸氢钠溶液 (8%, 20 ml) 中, 用乙醚 (1×50 ml, 2×25 ml) 洗涤, 水相用 2 N HCl 酸化至 pH=3。该混合物用乙酸乙酯 (1×50 ml, 2×25 ml) 萃取, 将合并的萃取液干燥, 过滤并蒸发, 得到标题化合物 (488 mg), 是一白色泡沫体。

I. r. 3200—2300 cm^{-1} (NH, 宽), 1737 cm^{-1}
(酯 CO)

n. m. r. δ (CDCl_3): 8.07 (1H, m), 7.94
(2H, dd), 7.84 (1H, m), 7.67 (2H, m),
7.55 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.23 (1H,
d), 6.99 (2H, m), 6.03 (2H, s), 5.54
(2H, s), 2.26 (2H, t), 1.48 (2H, m),
1.20 (2H, m), 0.80 (3H, t)。

类似地制备: —

实施例 2 6

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸 1

—(乙氧基羰基氧基)乙基酯，是一白色固体(450 mg)。

I. r. 3200—2400 cm^{-1} (NH), 1758 cm^{-1} (碳酸酯CO), 1717 cm^{-1} (酯CO)。

n. m. r. δ (CDCl_3): 8.06 (1H, dd), 7.87 (1H, dd), 7.66 (2H, m), 7.30 (1H, d), 7.06 (1H, d), 6.96 (1H, dd), 6.80 (1H, q), 5.63和5.50 (2H, AB体系), 4.14 (2H, q), 2.34 (2H, t), 1.54 (3H, d), 1.52 (2H, m), 1.25 (3H, t), 1.24 (2H, m), 0.82 (3H, t)。

由中间体54 (1.0 g)和1 M HCl的甲醇溶液(10 ml)制备。

实施例 27

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸〔4—(氨基羰基)苯基〕甲基酯，是一灰白色固体(70 mg)，
m. p. 152—156 $^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{BrClN}_7\text{O}_4$

实测值: C, 54.22; H, 3.90; N, 13.44%

计算值: C, 55.7; H, 3.95; N, 14.2%

由中间体55和1 M HCl的甲醇溶液(5 ml)制备。

实施例 28

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸2
—(N, N—二甲基氨基)乙基酯

将中间体56 (904 mg) 的甲醇化HCl溶液 (1 M, 10 ml) 于室温下静置30分钟, 加入水 (50 ml) 和乙酸乙酯 (50 ml) 并将水相萃取, 用乙酸乙酯 (50 ml) 洗涤, 并加入饱和氯化铵 (70 ml)。用氢氧化钠水溶液 (2 M, 约5 ml) 将溶液调至PH=6, 然后用乙酸乙酯 (50 ml) 萃取。将有机萃取相干燥, 过滤并真空浓缩, 得到一泡沫体, 该物用乙醚 (10 ml) 研制, 得到标题化合物 (115 mg), 是一白色粉末, m. p. 65—70℃ (分解)。

T. l. c. 乙酸乙酯 $R_f = 0.05$ 条纹。

类似地制备: —

实施例29

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸2,
3—二羟基丙基酯, 是一浅黄色泡沫体 (457 mg)。

T. l. c. 乙醚: 三氟乙酸 (100:1) $R_f = 0.1$ 。

I. r. 3600—2600 cm^{-1} (NH, OH), 1707 cm^{-1} (酯CO)

由中间体57 (1.98 g) 和1 M HCl的甲醇溶液 (20 ml) 制备。

实施例 3 0

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸 2
—甲氧基乙基酯

将浓 HCl (0.1 ml) 加入到中间体 58 (251 mg) 的 2—甲氧基乙醇 (4 ml) 溶液中并将混合物于室温下搅拌过夜。该溶液经硅胶 (Sorbisil 60) 色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (30 : 1) 洗脱, 得到标题化合物 (0.12 g), 是一无色泡沫体。

$C_{27}H_{25}BrClN_6O_4$:

实测值: C, 52.4; H, 4.3; N, 13.1%

计算值: C, 52.9; H, 4.1; N, 13.7%。

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇 (30 : 1) $R_f = 0.2$ 。

实施例 3 1

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸 1
—甲基乙基酯

向中间体 59 (770 mg) 中加入 2—丙醇 (15 ml) 和浓 HCl (0.3 ml), 搅拌 3 小时后, 再加入异丙醇 (5 ml) 和浓 HCl (0.1 ml) 并继续搅拌过夜。加入碳酸钠溶液 (1 N) 至大约 $pH = 11$, 并在真空下除去大部分溶剂。剩余物在水和乙醚之间分配, 水层再用乙醚萃取, 并用稀 HCl (2 N) 酸化至大约 $pH = 1$, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取相合并, 用盐水回洗, 干燥并在真空下浓缩, 得到一浅黄色胶体。该物经色谱纯化, 用体系

E (100 : 5 : 1) 洗脱, 得到标题化合物 (273 mg), 是一白色泡沫体, m. p. 105—106 °C。

T. l. c. 体系 E (100 : 5 : 1) $R_f = 0.24$ 。

实施例 3 2

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—甲酰胺

向中间体 60 (240 mg) 中加入甲醇 (10 ml) 和浓 HCl (0.2 ml), 室温下搅拌 3 小时后, 加入氢氧化钠 (2 N) 至大约 $P_H = 12$, 然后真空下除去大部分溶剂。剩余物在水和乙醚之间分配, 水层再用乙醚萃取, 并用稀 HCl (2 N) 酸化至大约 $P_H = 2$, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取相合并, 用盐水回洗, 干燥并于真空下浓缩, 得到一白色泡沫体。该物经色谱纯化, 用体系 E (75 : 25 : 1) 洗脱, 得到标题化合物 (131 mg), 是一白色泡沫体, m. p. 131—133 °C。

T. l. c. 体系 E (75 : 25 : 1) $R_f = 0.26$ 。

实施例 3 3

1—〔〔1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕
—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—
基〕羰基〕吡咯烷

向中间体 61 (1.2 g) 中加入甲醇 (40 ml) 和浓 HCl (0.1 ml), 室温下搅拌 4 小时后, 加入氢氧化钠 (2 N) 至大约 $P_H = 12$, 然后真空下除去大部分溶剂。剩余物在水和乙醚之间

分配，水层再用乙醚萃取，并用稀HCl (2N) 酸化至大约PH=1，然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取相合并，用盐水回洗，干燥并在真空下浓缩，得到标题化合物 (834 mg)，是一白色泡沫体，m. p. 120—122℃。

T. l. c. 体系E (75 : 25 : 1) $R_f = 0.25$ 。

类似地制备：—

实施例 3 4

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基) 苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—N—甲基—1H—咪唑—5—甲酰胺，是一白色泡沫体 (915 mg) m. p. 218—220℃。

T. l. c. 体系E (75 : 25 : 1) $R_f = 0.34$

由中间体 62 (1.32 g) 的HCl (1 ml) 甲醇 (40 ml) 溶液制备。

实施例 3 5

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基) 苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—N, N—二甲基—1H—咪唑—5—甲酰胺，是一白色泡沫体 (754 mg)，m. p. 216—218℃。

T. l. c. 体系E (75 : 25 : 1) $R_f = 0.28$

由中间体 63 (1.15 g) 的HCl 甲醇 (40 ml) 溶液制备。

实施例 3 6

1—{ [3—溴—2—{ 2—(1 H—四唑—5—基) 苯基 }—5—
苯并呋喃基] 甲基 }—2—丁基—4—氯—N—甲基—1 H—咪唑—
5—甲基甲酰胺，是一白色固体 (7 0 . 7 m g)。

T. l. c. 乙醚 : 甲醇 (9 8 : 2) $R_f = 0 . 1 0$

n. m. r δ (2 5 0 M H z , $CDCl_3$) : 0 . 8 5 (3 H ,
t) , 1 . 2 0 (2 H , t) , 1 . 5 0 (2 H , t) , 2 . 4 0
(2 H , t) , 2 . 5 5 (3 H , d) , 3 . 2 8 (2 H , s) ,
5 . 2 0 (2 H , s) , 5 . 7 5 (1 H , q) , 6 . 9 0 (1 H ,
d d) , 7 . 0 2 (1 H , s) , 7 . 2 5 (1 H , m) , 7 . 6 5
(1 H , m) , 7 . 8 5 (1 H , m) , 8 . 1 0 (1 H , m)。

由中间体 6 4 (1 1 1 m g) 的 H C l (0 . 1 m l) 甲醇 (5 m l)
溶液制备。

实施例 3 7

1—{ [3—溴—2—{ 2—(1 H—四唑—5—基) 苯基 }—5—
苯并呋喃基] 甲基 }—2—丁基—4—氯—N—乙基—1 H—咪唑—
5—甲酰胺，是一白色固体 (6 5 5 m g)。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0 . 1 7$

$C_{26}H_{25}N_7O_2ClBr$:

实测值 : C , 5 3 . 4 ; H , 4 . 5 ; N , 1 6 . 9 5 %

计算值 : C , 5 3 . 6 ; H , 4 . 3 ; N , 1 6 . 8 % 。

由中间体 6 5 (1 . 0 g) 的 H C l (0 . 5 m l) 甲醇 (3 0 m l)
溶液制备。

实施例 38

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—乙基—1H—咪唑—5—羧酸,
是一白色固体(507 mg), m. p. 158—160℃

T. l. c. 体系E (75:25:1) $R_f=0.25$.

由中间体70 (1.0 g)的HCl (0.6 ml) 甲醇(30 ml)
溶液制备。

实施例 39

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—乙基—N—甲基—1H—咪唑—
5—甲酰胺(255 mg)。

T. l. c. 乙醚 $R_f=0.13$

I. r. (Nujol) 3200—2730, 1652, 1546和
1462 cm^{-1} 。

由中间体71 (440 mg)的HCl (0.4 ml) 甲醇(20
ml) 溶液制备。

实施例 40

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—1H—咪唑—5—羧酸(106
mg) m. p. 182—184℃。

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇/乙酸 (10:1:1) $R_f=$
0.33

由中间体75 (430 mg) 的HCl (0.4 ml) 甲醇 (15 ml) 溶液制备。

实施例41

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—1H—咪唑—4—羧酸，是一暗黄色固体 (186 mg)，m. p. 170—172 °C。

T. l. c. 二氯甲烷/甲醇/乙酸 (10:1:1) $R_f = 0.31$

由中间体76 (420 mg) 的HCl (0.4 ml) 甲醇 (15 ml) 溶液制备。

实施例42

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—丙基—N—甲基—1H—咪唑—5—甲酰胺，是一白色固体 (880 mg) m. p. 109—116 °C。

T. l. c. 乙醚: 乙酸 (100:1) $R_f = 0.36$

由中间体77 (1.4 g) 的HCl (1 ml) 甲醇 (60 ml) 溶液制备。

实施例43

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—N—异丙基—1H—咪唑

—5—甲酰胺 (0.74g)

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.17$

$C_{27}H_{27}N_7O_2ClBr$:

实测值: C, 54.3; H, 4.6; N, 16.4%

计算值: C, 54.3; H, 4.5; N, 16.1%

由中间体78 (1.15g) 的HCl (0.5ml) 甲醇 (35ml) 溶液制备。

实施例 44

1—{ [3—溴—2—{ 2—(1H—四唑—5—基) 苯基 }—5—
苯并呋喃基 } 甲基 }—2—丁基—4—碘—1H—咪唑—5—羧酸,
是一白色粉末 (350mg), m. p. 184—189℃。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.1$

由中间体82 (1.0g) 的HCl (0.1ml) 甲醇 (30ml) 溶液制备。

实施例 45

1—{ [3—溴—2—{ 2—(1H—四唑—5—基) 苯基 }—5—
苯并呋喃基 } 甲基 }—2—丁基—4—三氟甲基—1H—咪唑—5—
羧酸, 是一白色固体 (12mg), m. p. 144—149℃。

T. l. c. 石油醚: 乙醚 (1:1) $R_f = 0.1$

由中间体84 (210mg) 的HCl (0.1ml) 乙醇 (20ml) 溶液制备。

实施例 4 6

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸，盐酸盐(1:1)，是一浅黄色粉末(0.119g)，m. p.

179—181℃。

H. p. l. c. (条件如实施例 5 3) R. T. = 16.87 分钟。
由中间体 8 6 (0.25g) 的 HCl 甲醇 (10 ml) 溶液制备。

实施例 4 7

3—溴—5—〔〔2—丁基—4, 5—二氯—1H—咪唑—1—基〕甲基〕—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕苯并呋喃三氟乙酸盐

将中间体 8 8 (0.85g) 悬浮于甲醇 (25 ml) 中并用 2 N 盐酸 (5 ml) 处理。加入 THF (10 ml) 并于室温下将悬浮液搅拌 62 小时，真空下除去溶剂，得到一白色固体，令其在水 (25 ml) 和二氯甲烷 (4 × 15 ml) 之间分配。将合并的有机萃取相干燥并在真空下浓缩，得到一白色固体。将其溶于乙腈 (10 ml) 中并加入三氟乙酸 (2 滴)。将获得的沉淀物过滤，得到标题化合物 (0.256g)，是一白色固体，m. p. 197—199°。

n. m. r δ (DMSO d_6): 7.75—8.0 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 5.42 (br s, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

实施例 48

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—乙酸

将中间体97 (130 mg) 和冰醋酸:浓HCl (1:1) (5 ml) 的混合物回流下加热2.5小时。将溶液碱化至PH10 (5N, NaOH), 然后用乙醚 (3×15 ml) 萃取, 将水相酸化至PH5 (2N, HCl), 然后用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机萃取相干燥并在真空下浓缩, 得到标题化合物 (83 mg), 是一浅乳白色固体。

T. l. c. 石油醚:乙醚:乙酸:甲醇 (50:50:1:1)

R_f = 0.07

n. m. r. δ (250 MHz, DMSO-d₆): 0.85 (3H, t), 1.25 (2H, quin), 1.51 (2H, sex), 2.55 (2H, t), 3.55 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.07 (2H, dd), 7.2 (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.78 (2H, m), 7.9 (1H, dd), 7.98 (1H, m)。

实施例 49

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—乙酸乙酯

将实施例48所得产物 (100 mg) 的乙醇 (10 ml) 和浓HCl (1滴) 溶液回流下加热2小时, 然后加入无水硫酸镁

(200 mg) 并将反应混合物回流下加热7小时。过滤分离出固体并在真空下将滤液浓缩, 剩余物经柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 乙醇: 乙酸(96:2:2)洗脱, 得到标题化合物产物(14 mg), 是一无色玻璃体。

T. l. c. 二氯甲烷: 甲醇(98:2) $R_f = 0.55$

n. m. r. δ ($CDCl_3$ 250 MHz): 0.78 (3H, t), 1.12 (3H, t), 1.3 (4H, c), 2.0 (2H, t), 3.33 (2H, s), 4.0 (2H, q), 5.15 (2H, s), 6.95 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.65 (2H, t), 7.88 (1H, dd), 8.0 (1H, dd)。

实施例 50

1—{6—[3—溴—2—{2—(1H—四唑—5—基)苯基}苯并呋喃基]甲基}—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸

将中间体94 (0.5 g) 和三正丁基锡叠氮化物 (0.7 g) 的混合物于160℃下搅拌1.5小时, 冷却后将该粘性胶体在1N氢氧化钠(20 ml)和乙醚(15 ml)之间分配。分离出的水相再用乙醚(20 ml)洗涤, 然后用2N盐酸酸化至PH=1。将所得固体过滤出来并干燥, 得到标题化合物(383 mg), 是一固体, m. p. 132—140℃。

n. m. r. δ (DMSO): 7.95 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.23 (brs, 1H), 7.03 (dd, 1H), 5.72

(brs, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 0.82 (t, 3H)。

实施例 5 1

1—〔〔3—溴—2—〔2—(乙氧基羰基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸

室温、氮气下，将亚氯酸钠(5.6g)和磷酸二氢钠(5.6g)的水(30ml)溶液加到含有中间体102(3.364g)，2—甲基—2—丁烯(2N, 37ml)和叔丁醇(40ml)的THF(40ml)混合物中。将该混合物搅拌2.5小时，然后蒸除有机溶剂。剩余物用乙酸乙酯(3×50ml)萃取，合并的萃取液用盐水(1×100ml)洗涤并干燥。蒸除溶剂，剩余物经柱色谱纯化，用体系E(200:25:1)洗脱，得到一泡沫体，将其溶于乙醇(10ml)中，结晶出标题化合物(2.7g)，是一无色微晶体，m.p. 148—150℃。

T.l.c. 体系E(200:25:1) $R_f=0.50$

实施例 5 2

1—〔〔3—溴—2—(2—羧基苯基)—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸

将氢氧化钠(89mg)的水(0.2ml)溶液加入到实施例51所得产物(0.5g)的乙醇(5ml)悬浮液中，该溶液在回流下加热16小时，冷却，然后在真空下蒸发。将剩余物溶于水(5ml)中，并滴加HCl(2N; 1ml)，得到标题化合物的沉淀物，将

其滤出，用水（ $2 \times 5 \text{ ml}$ ）洗涤，并干燥，得到标题化合物（ 391 mg ），是一无色固体， $\text{m. p. } 148-152^\circ\text{C}$ 。

T. l. c. 体系E（ $25:5:0.2$ ） $R_f=0.45$ 。

实施例 5 3

N—{ [1—{ [3—溴—2—{ 2—(1 H—四唑—5—基) 苯基]
—5—苯并呋喃基] 甲基 }—2—丁基—4—氯—1 H—咪唑—5—
基] 甲基 } 乙酰胺

将中间体 105（ 375 mg ）的甲醇化盐酸（ 1 M ， 10 ml ）溶液于室温下静置 3 小时，加入氢氧化钠水溶液（ 2 M ， 6 ml ）和水（ 20 ml ）。该混合物用乙醚（ $2 \times 50 \text{ ml}$ ）洗涤，然后用盐酸水溶液（ 2 M ， 10 ml ）酸化。该混浊溶液用乙酸乙酯（ 20 ml ）萃取，将萃取液干燥，过滤并在真空下蒸发，用乙醚研制，得到一白色粉末（ 218 mg ）， $\text{m. p. } 148-150^\circ\text{C}$ （分解）。

H. p. l. c Dynamax—60A 溶剂A： H_2O （ 0.05% TFA），溶剂B：乙腈： H_2O （ $9:1+0.05\%$ TFA）

梯度： $10-90\%$ B 25 分钟

保留时间= 18.65 分钟。

类似地制备：—

实施例 5 4

{ [1—{ [3—溴—2—{ 2—(1 H—四唑—5—基) 苯基]
5—苯并呋喃基] 甲基 }—2—丁基—4—氯—1 H—咪唑—5—基]

甲基]氨基甲酸甲酯，是一白色粉末 (275 mg) m. p. 183—185℃

h. p. l. c. (条件如实施例53) 保留时间=21.72分钟
由中间体106 (403 mg) 的甲醇化盐酸 (1 M, 10 ml) 溶液制备。

实施例55

N—{ [1—{ [3—溴—2—{ 2—(1H—四唑—5—基) 苯基] —5—苯并呋喃基] 甲基 }—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—基] 甲基 }甲酰胺，是一灰白色固体 (91 mg), m. p. 148—152℃。

h. p. l. c. (条件如实施例53) 保留时间=19.02分钟。
由中间体107 (397 mg) 的甲醇化盐酸 (1 M, 10 ml) 溶液制备。

实施例56

{ [1—{ [3—溴—2—{ 2—(1H—四唑—5—基) 苯基] —5—苯并呋喃基] 甲基 }—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—基] 甲基 }脒，是一灰白色粉末 (91 mg) m. p. 206—210℃。

h. p. l. c. (条件如实施例53) 保留时间=17.0分钟
由中间体108 (154 mg) 的甲醇化盐酸 (1 M, 6 ml) 溶液制备。

实施例57

1—〔〔3—(1, 1—二甲基乙基)—2—〔2—(1_H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1_H—咪唑—5—羧酸

按实施例3的方法处理中间体114(0.68g)的正丁基锡叠氮化物(4g)悬浮液,得到标题化合物(0.24g),是一浅黄色粉末, m. p. 129—132℃。

h. p. l. c. (条件如实施例53)保留时间=25.39分钟

实施例58

5—〔2—〔5—〔2—丁基—5—氯—4—(羟甲基)—1_H—咪唑—1—基〕—3—〔1, 1—(二甲基乙基)〕—2—苯并呋喃基〕苯基〕四唑

按实施例3的方法处理中间体115(0.25g)的正丁基锡叠氮化物(3g)悬浮液,用己烷研制,得到标题化合物(0.087g),是一浅黄色粉末, m. p. 124—127℃。

h. p. l. c. (条件如实施例53)保留时间=21.10分钟。

实施例59

1—〔5—〔3—氯—2—〔2—(1_H—四唑—5—基)苯基〕苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1_H—咪唑—5—羧酸

向搅拌着的中间体118(0.76g)的甲醇(40ml)混合物中滴加浓盐酸(1.5ml),搅拌4.5小时后,用2N氢氧化钠将该溶液碱化至pH=12,然后用乙醚(2×80ml)洗涤。分离出的水层小心地用浓盐酸酸化,然后用乙酸乙酯(2×80ml)

萃取，将合并的有机萃取相干燥并在真空下浓缩，得到一黄色油状物，使其与甲苯（ $3 \times 50 \text{ ml}$ ）共沸并于 55° 下真空干燥6小时，得到标题化合物（ 0.265 g ），是一浅黄色固体， $m.p. 117-121^\circ$ 。

$n.m.r \delta (DMSO): 7.78-7.98 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.08-7.3 (m, 3H), 5.74 (br s, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 0.83 (t, 3H)$ 。

实施例 60

1—〔〔3—溴—2—〔2—（1H—四唑—5—基）苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁—1（Z）—烯基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

将中间体120（ 100 mg ）和浓HCl（ 0.05 ml ）的乙醇（ 5 ml ）和THF（ 2 ml ）溶液在室温下搅拌3小时，加入1%的碳酸氢钠水溶液至 $pH=9$ ，真空下除去溶剂，分离出的粗产物经柱色谱纯化，用体系E（ $100:10:1$ ）洗脱，得到标题化合物（ 25 mg ），是一白色固体。

T. l. c. 石油醚：乙醚：乙酸：甲醇（ $100:100:1:1$ ）
 $R_f = 0.59$

$n.m.r \delta (CDCl_3, 250 \text{ MHz}): 0.90 (3H, t), 1.21 (3H, t), 2.0 (2H, quin), 4.2 (2H, q), 5.57 (2H, d, J=16 \text{ Hz}), 6.68 (1H, dt, J=16.7 \text{ Hz}), 7.0 (1H, dd),$

7.09 (1H, s), 7.25 (1H, m), 7.62 (2H, c), 7.85 (1H, dd), 8.0 (1H, dd)。

类似地制备：—

实施例 6 1

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—戊—1(Z)—烯基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸乙酯，是一白色固体 (37 mg)。

n. m. r. δ (CDCl₃, 250 MHz): 0.9 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.42 (2H, sex), 2.59 (2H, dq), 4.27 (2H, q), 5.7 (2H, s), 6.11 (1H, dt, $J=12.7$ Hz), 6.3 (1H, dt, $J=12.1$ Hz), 7.0—8.0 (c, 7H)。

T. l. c. 石油醚：乙醚：乙酸：甲醇 (100 : 100 : 1 : 1)

R_f = 0.61

由中间体 121 (100 mg) 和浓盐酸 (0.05 ml) 的乙醇 (5 ml) 和 THF (2 ml) 溶液制备。

实施例 6 2

1—〔〔3—甲氧基—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸

按实施例 3 的方法处理中间体 123 (380 mg) 和三正丁基

锡叠氮化物 (0.6 g) 的混合物, 得到标题化合物 (180 mg), 是一白色粉末, m. p. 140—144 °C.

$C_{25}H_{23}N_6O_4Cl \cdot 0.84 H_2O$;

实测值: C, 57.23; H, 4.56; N, 15.83%

计算值: C, 57.51; H, 4.76; N, 16.10%。

实测水含量 2.91% $H_2O \equiv 0.84 mol H_2O$

实施例 6 3

(±) 1—[(3—溴—2—(2—(1H—四唑—5—基)苯基)—5—苯并呋喃基)甲基]—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸 2—甲氧基—1—甲基乙基酯

将含有中间体 124 (761 mg) 的 (±)—1—甲氧基丙—2—醇 (10 ml) 和浓盐酸 (5 滴) 的溶液在室温下静置 2 小时, 加入碳酸氢钠水溶液 (1%, 50 ml), 并用乙醚 (2×30 ml) 洗涤该混合物, 然后用盐酸 (2 M, PH 1) 再次酸化。该混浊溶液用乙酸乙酯 (20 ml) 萃取, 有机萃取相用盐酸 (2 M, 3×50 ml) 洗涤, 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到一灰白色泡沫体 (441 mg)。

n. m. r. δ (d_6 DMSO): 7.77—8.0 (4H, 2xm), 7.55 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 5.71 (2H, s), 5.15 (1H, m), 3.4 (2H+ H_2O , d), 3.22 (3H, s), 2.7 (2H, t), 1.58 (2H, m), 1.31 (2H, m), 1.18 (3H, d), 0.85 (3H)。

H. p. l. c. Dynamax —60 A

溶剂A: H_2O (0.05% TFA), 溶剂B: $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$
(9:1+0.05% TFA)

10—90% B 25分钟; 90—100% B 2分钟; 100—
10% B 4分钟

保留时间=28.95分钟。

实施例 64

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—5—氯—咪唑—4—羧酸

按实施例3的方法处理中间体126 (91 mg) 和三正丁基锡
叠氮化物 (1.353 g) 的混合物, 得到标题化合物 (42 mg),
是一白色固体。

T. l. c. 二氯甲烷: 乙醇: 乙酸 (96:2:2) $R_f = 0.08$

n. m. r δ (250 MHz $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$):

0.88 (3H, t), 1.32 (2H, sex), 1.75 (2
H), 2.75 (2H, t), 5.28 (2H, s), 6.8—
8.0 (7H, m)。

实施例 65

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔〔(三氟甲基)磺酰基〕氨基〕苯基〕
—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—
羧酸乙酯

将中间体130 (0.15 g) 和三乙胺 (0.082 ml) 的

无水二氯甲烷 (10 ml) 溶液于冰浴中冷却至 -80°C 并滴加 1 M triflic anhydride 的二氯甲烷 (0.42 ml) 溶液进行处理。1 小时后再加入三乙胺 (0.082 ml) 和 triflic anhydride (0.42 ml), 并于 -70°C 下继续搅拌, 再过 0.5 小时后反应完成。于 -70°C 时用水 (3 ml) 将反应停止并温热至室温。将有机相分离, 干燥, 过滤并蒸发, 得到一橙色胶体 (0.226 g)。该物经柱色谱纯化, 用体系 A (1:2) 洗脱, 得到标题化合物 (0.153 g), 是一米色固体, m. p. $158 \sim 159^{\circ}\text{C}$ 。

T. l. c. 体系 A (1:1) $R_f = 0.40$

实施例 66

1—[[3—溴—2—[2—[[(三氟甲基)磺酰基]氨基]苯基]—5—苯并呋喃基] 甲基]—2—丁基—4—氯—7H—咪唑—5—羧酸

用 2 N NaOH 处理实施例 65 所得产物的甲醇溶液并加热至回流, 继续加热 2 小时, 然后冷至室温。反应物用 2 N HCl 酸化至 PH 约为 2 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取相干燥, 过滤并蒸发, 得到一灰白色固体 (0.098 g)。该物用含水甲醇结晶, 得到标题化合物 (51 mg), 是一米色固体, m. p. $161 \sim 162^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{BrClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$:

实测值: C, 45.4; H, 3.2; N, 6.4%

计算值: C, 45.4; H, 3.2; N, 6.6%

实施例 6 7

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—丙基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

将盐酸(1M甲醇液)加入到中间体134(0.85g)的乙醇(3ml)溶液中,将该溶液于室温下搅拌30分钟,然后将其倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。15分钟后用乙醚(3×30ml)洗涤混合物,并加入2N盐酸将其酸化至PH4~5。然后混合物用乙酸乙酯(3×30ml)萃取,将合并的萃取液干燥,过滤并蒸发,得到标题化合物(0.30g),是一透明的粘性黄色胶体。

H. p. l. c. 柱, Dynamax/60A C₁₈

溶剂A: H₂O + 0.05% TFA

溶剂B: 乙腈 + H₂O (9:1) + 0.05% TFA

梯度洗脱10—90%B 25分钟,保留时间=21.1分钟。

n. m. r. δ (250 MHz, CDCl₃): 8.05—8.13 (1H, m), 7.88—7.93 (1H, m), 7.66—7.73 (2H, m), 7.3 (1H, d), 6.89—6.95 (2H, m), 5.49 (2H, s), 4.12 (2H, q), 2.38—2.48 (2H, m), 1.83—1.92 (2H, m), 1.0—1.42 (9H, m), 0.75 (3H, t), 0.6 (3H, t)。

实施例 6 8

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—

苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—丙基—1H—咪唑—5—羧酸

将实施例67的产物(220 mg)溶于甲醇(10 ml)中,加入2 N氢氧化钠水溶液(10 ml),继之加入甲醇(约1 ml)使溶解完全。将混合物于室温下搅拌24小时,用水(20 ml)稀释,用乙醚(3×20 ml)洗涤,然后滴加2 N盐酸将其酸化至 $\text{pH}=4$ 。收集所得沉淀物,在滤器垫板上用水洗涤,并在真空下干燥,得到标题化合物(0.16 g),是一白色非晶形固体。

H. p. l. c. (条件如实施例67) 保留时间=17.82分钟
n. m. r δ (DMSO- d_6 , 250 MHz): 7.8—7.9 (1H, m), 7.7—7.8 (1H, m), 7.48—7.6 (2H, m), 7.19 (1H, d), 7.0 (1H, br s), 6.88 (1H, d-d), 5.58 (2H, s), 2.76—2.87 (2H, t), 2.6—2.7 (2H, t), 1.5—1.7 (4H, m), 1.2—1.34 (2H, m), 0.72—0.9 (6H, 2xt)。

实施例69

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸

将含有中间体136(6 g),叠氮化钠(4.5 g)和三乙胺盐酸盐(8 g)的DMF(50 ml)混合物于130℃下搅拌3小时。将混合物冷却并用水(100 ml)稀释,溶液用乙酸乙酯(50 ml)洗涤,水相萃取液用4 M盐酸酸化至 $\text{pH}=3.5$,并用乙酸乙酯(75 ml)萃取。有机层用饱和碳酸氢钠溶液(60 ml)萃

取。该碱性萃取液用乙酸乙酯 (3 × 30 ml) 洗涤, 然后用 4 M 盐酸酸化至 PH 3. 2, 并用乙酸乙酯 (75 ml) 萃取, 有机萃取液用水 (2 × 30 ml) 洗涤, 除去溶剂, 得到一固体剩余物: 该固体用甲醇/水 (3 : 2) 重结晶, 得到标题化合物 (5. 13 g), 是一个一水合物, m. p. 182 °C. .

n. m. r. δ (DMSO-d₆): 0. 82 (t, J=7 Hz, 3 H), 1. 29 (m, 2 H), 1. 58 (m, 2 H), 2. 65 (t, J=7 Hz, 2 H), 5. 71 (s, 2 H), 7. 08 (dd, J=8, 2 Hz, 2 H), 7. 2 (d, J=2 Hz, 1 H), 7. 49 (d, J=8 Hz, 1 H), 7. 70—8. 00 (m, 复杂, 4 H)。

为鉴定其血管紧张素 II 拮抗作用, 对本发明化合物进行体外试验。从雄性新西兰白兔体内获取主动脉条并制备, 用来记录随血管紧张素 II 的累积叠加而产生的等比例收缩, 试验用拮抗剂的效力是通过测定它们移动血管紧张素 II 累积浓度响应曲线的能力进行评估的。所使用的方法是 Ackerly 等人的方法, Proc. Natl. Acad. Sci., 74 (12) PP 5725—28 (1977)。而其中的生理盐溶液的最终组成有所不同, 如下表所述:

表

<u>成分</u>	<u>量 (m M)</u>
Na ⁺	143.4
K ⁺	5.9
Mg ²⁺	0.6
Ca ²⁺	1.3
Cl ⁻	124.5
HPO ₄ ⁻	1.2
SO ₄ ²⁻	0.6
HCO ₃ ⁻	25.0
葡萄糖	11.1
消炎痛	0.005
维生素 C (抗坏血酸)	0.1

开始时用 K⁺ (80 m M) 将组织激活, 然后在对 K⁺ 的反应达到稳定状态后的 0, 5, 10 和 15 分钟时冲洗组织。再过 45 分钟后制得血管紧张素 II 累积反应曲线 (0.1 n M—0.1 μ M 以 10 倍递增) 并将组织用前述方法冲洗。随后每隔一小时制成第二、第三和第四条血管紧张素 II 累积反应曲线 (0.1 n M—0.1 μ M 以 3 倍递增) (每条曲线在 15 分钟冲洗时间后都有 45 分钟的平衡时间)。为鉴定血管紧张素 II 拮抗作用利用形成第四条血管紧张素 II 曲线之前的 45 分钟对本发明化合物 (30 μ M) 进行试验。第三和第四条血管紧张素 II 曲线用图表表示, 用没有试验用拮抗剂存在下获得的血管紧张素 II EC₅₀ 值 (即第三条曲线) 除以有试验用拮抗剂存

在下获得的血管紧张素 II EC_{50} 值 (即第四条曲线) 计算出浓度比 (CR)。

试验用拮抗剂的效能表示为 pK_b ，其是通过下式计算的：

$$PKB = -\log \left(\frac{CR - 1}{[\text{拮抗剂}]} \right)$$

该式是对 Furchgott，在 Handbook of Exp. Pharmacol.，33，P 290 (1972) (eds. Blaschkott and Muscholl) 中描述的式 4 的重新整理。

本发明化合物具有理想的 5~12 范围内的 pK_b 值，因此我们发现本发明化合物抑制了血管紧张素 II 激素的作用，由此而能够用于治疗需要抑制血管紧张素 II 活性的疾病。尤其实施例化合物已在上述试验中进行了试验并发现是有活性的。

这样，作为本发明的另一部分进一步提供了一种用于治疗与血管紧张素 II 活性过高或失控有关的疾病的通式 (I) 化合物或其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢不稳定酯。

本发明的进一步或可选择方面是提供了一种可用来制备那些用于治疗与血管紧张素 II 活性过高或失控有关的疾病的治疗剂的通式 (I) 化合物或其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢不稳定酯。

本发明还进一步或可选择地提供了一种治疗哺乳动物包括人的与血管紧张素 II 活性过高或失控有关的疾病的方法，该方法包括给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的通式 (I) 化合物或其生理上可接受的盐、溶剂化物或代谢不稳定酯。

下述实施例说明了本发明的药物制剂，此处所用的术语“活性成

分”表示一个式(I)化合物。

药剂实施例 1

口服片剂 A

活性成分	7 0 0 m g
羟基乙酸淀粉钠	1 0 m g
微晶纤维素	5 0 m g
硬脂酸镁	4 m g

将活性成分和微晶纤维素通过一个 40 目的滤网筛过筛，并在合适的掺和器中掺和。将羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁通过 60 目滤网筛过筛，并加入到粉末状掺和物中掺和至均相。在自动压片机上用合适的冲头压制。应用本技术领域众所周知的膜包衣技术，可以将片剂用薄聚合物膜包衣，在膜包衣中可以掺入色素。

药剂实施例 2

口服片剂 B

活性成分	5 0 0 m g
乳糖	1 0 0 m g
玉米淀粉	5 0 m g
聚乙烯基吡咯烷酮	3 m g
羟基乙酸淀粉钠	1 0 m g
硬脂酸镁	4 m g
片剂重	6 6 7 m g

将活性成分、乳糖和玉米淀粉通过40目滤网筛过筛，并在合适的掺合器中掺和这些粉末。制备聚乙烯基吡咯烷酮的水溶液（5~10%，W/V），将此溶液加到掺和好的粉末中并混合至成颗粒状：将此颗粒通过一个12目滤网筛过筛并在合适的烘箱或流化床干燥器中将这此颗粒干燥。令剩下的成分通过一个60目的滤网筛过筛并将其与干燥的颗粒掺和。用合适的冲头在一自动压片机上压制。

药剂实施例3

吸入弹射剂 (Inhalation Cartridge)

活性成分	1 m g
------	-------

乳糖	2 4 m g
----	---------

将活性成分，其粒度已减小到非常细的粒度（重量平均直径约5 μ m），与乳糖一起在一合适的粉末掺和器中掺和，并将粉末状掺和物装入3号硬明胶胶囊中。

弹射剂的成分可用一个粉末吸入器装入。

药剂实施例4

<u>注射液配方</u>	% W/V
--------------	-------

活性成分	1 . 0 0
------	---------

注射用水 B . P . 至	1 0 0 . 0 0
----------------	-------------

可加入氯化钠调节溶液的张力，并且可用稀酸或稀碱或通过加入合适的缓冲盐调节其P H使溶液具有最大的稳定性和/或易于得到活性成分的溶液。抗氧化剂和金属螯合盐也可包括在内。

制备溶液，使其澄清并装入合适规格的通过熔化玻璃密封的安瓿。

将注射液在高压灭菌器中用一个可接受的周期进行加热灭菌。可将溶液过滤灭菌并在无菌条件下装入灭菌的安瓿中，或者将溶液在惰性气氛下包装。

本发明进一步优选的化合物还包括：

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸，二钾盐；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—乙基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—乙基—N—异丙基—1H—咪唑—5—甲酰胺；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基—5—甲基—1H—咪唑—4—羧酸乙酯；

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—乙基—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯盐酸盐;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—乙基—4—甲基—N—甲基—1H—咪唑—5—甲酰胺盐酸盐;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—乙基—1H—咪唑—5—羧酸丁酯;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸;

1—〔5—〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—甲基—1H—咪唑—5—羧酸;

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—

5-苯并呋喃基)甲基)-2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-羧酸盐:

1-[(3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基)-4-甲基-2-戊基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯;

1-[(3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基)-4-甲基-2-戊基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基)-2,4-二甲基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯;

1-[(3-溴-2-[2-(1H-四唑-5-基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基)-2,4-二甲基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-[2-[(三氟甲基)磺酰基]氨基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基)-4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯;

1-[(3-溴-2-[2-[(三氟甲基)磺酰基]氨基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基)-4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸;

1-[(3-溴-2-[2-[(三氟甲基)磺酰基]氨基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基)-2-丁基-4-氯-N-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

及其生理上可接受的盐、溶剂化物和代谢不稳定酯。

这些化合物制备如下:

中间体 137

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基 } 苯基 }—5—苯并呋喃基 } 甲基 }—4—氯—2—乙基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

将中间体70 (0.50 g) 和1, 1'—羰基二咪唑 (0.31 g) 的THF (12.5 ml) 溶液于室温下搅拌16小时, 然后加入乙醇 (0.38 ml) 并将所得溶液于室温下搅拌6小时, 此后再加入乙醇 (760 ml) 并将反应混合物于室温下搅拌24小时。真空下除去溶剂, 剩余物经柱色谱纯化, 用乙醚:石油醚 (1:1) 洗脱, 得到标题化合物 (283 mg), 是一白色泡沫体。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.90$ 。

类似地制备: —

中间体 138

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基 } 苯基 }—5—苯并呋喃基 } 甲基 }—4—氯—2—乙基—N—异丙基—1H—咪唑—5—甲酰胺, 是一浅粉红色固体 (316 mg)。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.77$ 。

由中间体70 (0.5 g) 和1, 1'—羰基二咪唑 (0.31 g) 的THF (12.5 g) 溶液加入异丙胺 (0.551 g) 制备。

中间体 139

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—

—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—prol—
1 H—咪唑—5—羧酸乙酯，是一白色固体 (810 mg)。

T. l. c. 乙醚：石油醚 (1 : 1) $R_f = 0.71$ 。

由中间体 36 (1.0 g) 和 1, 1'—羰基二咪唑 (610 mg) 的 THF (25 ml) 溶液加入乙醇 (720 μ l) 制备。

中间体 140

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5
—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—乙基—1 H
—咪唑—5—羧酸丁酯，是一白色泡沫体 (349 mg)。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.93$

由中间体 70 (0.50 g) 和 1, 1'—羰基二咪唑 (0.31 g) 的 THF (12.5 g) 溶液加入两份正丁醇 (0.592 ml 和 1.00 ml) 制备。

中间体 141

4—甲基—2—丙基—1 H—咪唑—5—羧酸乙酯

将 2—氨基—3—氧代丁酸乙酯盐酸盐 (10 g) 加入到搅拌着的含有丁亚氨酸乙酯 (83.5 g) 的乙醇 (800 ml, 由乙醇镁中新蒸馏的) 和三乙胺 (85 ml) 的溶液中, 并将所得黄色混合物在室温下搅拌 48 小时。真空下除去溶剂, 剩余物用水 (500 ml) 稀释并用乙酸乙酯 (3 $\times$ 200 ml) 萃取, 合并的有机萃取相用水 (2 $\times$ 100 ml) 洗涤, 干燥并在真空下浓缩。所得剩余物用乙醚 (5 $\times$ 50 ml) 研制纯化, 并将剩余的暗黄色固体干燥, 得到标题

化合物 (4 . 0 5 g)。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.31$ 。

中间体 1 4 2

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

将中间体 1 4 1 (1 . 5 g)，中间体 1 5 (6 . 4 g) 和碳酸钾 (1 . 4 5 g) 的混合物在 DMF (1 5 0 m l) 中于 7 0 ℃ 下加热 6 . 5 小时，将反应混合物冷却至室温过夜，然后在水 (5 0 0 m l)，氯化铵溶液 (饱和水溶液， 5 0 0 m l) 和乙酸乙酯 (5 0 0 m l) 之间分配。分出的有机萃取相用水 (2 × 2 0 0 m l) 和盐水 (1 0 0 m l) 洗涤，干燥并在真空下浓缩，得到粗产物。该物经柱色谱纯化，用二氯甲烷：己烷：乙酸 (5 0 : 5 0 : 1) 洗脱，然后用甲醇洗脱，得到一富化的产物。该产物进一步通过色谱纯化，用二氯甲烷：乙醚：乙醇：乙酸 (9 5 : 5 : 2 : 1) 洗脱，得到更加富化的产物样品，最后再经色谱纯化，用乙醚：石油醚 (3 : 1) 洗脱，得到标题化合物 (3 5 0 m g)，是一白色固体。

T. l. c. 乙醚：石油醚 (3 : 1) $R_f = 0.31$ 。

类似地制备：—

中间体 1 4 3 和 1 4 4

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5

—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯 (375 mg)

T. l. c. 石油醚：乙醚 (1 : 1) + 4 % 甲醇 + 2 % 乙酸 $R_f = 0.30$

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—5—甲基—2H—咪唑—4—羧酸乙酯 (100 mg)。

T. l. c. 石油醚：乙醚 (1 : 1) + 4 % 甲醇 + 2 % 乙酸 $R_f = 0.20$

由中间体 15 (1.47 g), 4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯 (320 mg) 和碳酸钾 (350 mg) 的无水 DMF (40 ml) 溶液制备。通过柱色谱纯化, 用石油醚：乙醚 (1 : 1) + 4 % 甲醇 + 2 % 乙酸洗脱, 得到标题化合物。

中间体 145

2—乙基—4—甲基—1H—咪唑—5—甲醇

将浓 HCl (75 ml) 加到 2—乙基—4—甲基—1H—咪唑 (21 g) 和含水甲醛 (37 %, 14 ml) 的水 (100 ml) 溶液中, 并将混合物在回流下加热 48 小时。冷却了的混合物用氢氧化钠 (5 N) 碱化至 pH 10, 并用氯仿/异丙醇 (4 : 1) (3 × 100 ml) 萃取。合并的有机萃取相用盐水 (1 × 200 ml) 洗涤并干燥, 将溶液过滤并蒸发, 得到一浅黄色胶状物 (18 g)。该物经柱色谱纯化, 用氯仿/甲醇/氨 (90 : 10 : 1) 洗脱, 得到标题化合物 (12.6 g), 是一浅黄色泡沫体。

T. l. c. 氯仿/甲醇/氨 (90 : 10 : 2) $R_f = 0.3$ 。

中间体 146

2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-醛

将活化的二氧化锰 (20 g) 加到中间体 145 (7.0 g) 的二氯甲烷/二噁烷 (2 : 1) (200 ml) 悬浮液中, 并根据中间体 16 的方法处理该混合物, 通过柱色谱纯化, 用乙醚洗脱, 得到标题化合物 (4.0 g), 是一无色结晶固体。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.2$ 。

中间体 147

1-[(3-溴-2-[(2-[(2-(三苯甲基)-2H-四唑-5-基)苯基]-5-苯并呋喃基)甲基]-2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-醛

将含有中间体 146 (2.0 g), 中间体 15 (11.24 g) 和碳酸钾 (2.4 g) 的无水 DMF (100 ml) 混合物于 80 °C 下加热 5 小时。使冷却了的混合物在水 (300 ml) 和乙酸乙酯 (3 × 300 ml) 之间分配。合并的有机萃取相用盐水/水 (1 : 1) (3 × 300 ml) 洗涤并干燥。蒸除溶剂得到一浅黄色胶状物。该物经柱色谱纯化, 用乙醚洗脱, 得到标题化合物 (4.15 g), 是一无色泡沫体。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.25$ 。

中间体 148

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕苯基〕—5—苯并咪唑基〕甲基〕—2—乙基—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸

将亚氯酸钠(80%, 4.86g)和磷酸二氢钠(4.86g)的水(20ml)溶液加到中间体147(3.94g), 2—甲基—2—丁烯(2M; 26ml)和叔丁醇(40ml)的THF(40ml)混合物中, 将混合物剧烈搅拌24小时, 然后蒸除有机溶剂, 将剩余物过滤, 得到标题化合物(3.3g), 是一无色固体。T. l. c. (乙酸乙酯) $R_f=0.2$ 。

中间体149

2—甲基—1H—咪唑—5—甲醇

令氮气在一个1升的三颈瓶中冷凝, 得到大约250ml的液体, 分批加入二羟基丙酮(966.7g), 随即加入乙亚氨酸甲酯盐酸盐(66.7g)。将此悬浮液转移至一个压热器中, 在氮气下于丙酮/干冰浴中冷却, 然后将其密封并于90℃下加热搅拌。18小时后, 将压热器冷却至室温, 然后进一步冷至-50℃, 移去压热器顶盖并将内物倒入300ml冷(-50℃)的甲醇中。将此黑色溶液温热至室温, 然后蒸发, 得到一红色油状物(140.2g)。静置生成沉淀, 将其过滤并用二氯甲烷(2×300ml)洗涤, 将滤液在真空下浓缩, 得到一棕色油状物(58.7g)。通过色谱纯化, 用体系C(50:8:1)洗脱, 得到标题化合物(32.5g), 是一黄色固体。

T. l. c. 体系C(25:8:1) $R_f=0.46$ 。

中间体 1 5 0

4—氯—2—甲基—1 H—咪唑—5—甲醇

20℃下, 将N—氯化琥珀酰亚胺(28.04g)加入到含有中间体149(18.27g)的无水二噁烷(230ml)和无水2—甲氧基乙醇(230ml)的溶液中, 并根据中间体67的方法处理。通过色谱纯化, 用体系C(100:8:1)洗脱, 得到标题化合物(4.9g), 是一黄色固体。

T. l. c. 体系C(100:8:1) $R_f = 0.23$ 。

中间体 1 5 1

4—氯—2—乙基—1 H—咪唑—5—醛

将二氧化锰(1.89g)加到中间体150(579mg)的二氯甲烷:二噁烷(1:2)(30ml)溶液中, 将此悬浮液加热回流5小时, 冷却并过滤。将滤液在真空下浓缩, 得到一黄色固体(538mg), 该物经色谱纯化, 用体系C(150:8:1)洗脱, 得到标题化合物(449mg), 是一浅黄色固体。

T. l. c. 体系C(100:8:1) $R_f = 0.38$ 。

中间体 1 5 2

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5—基 } 苯基 } —5—苯并呋喃基 } 甲基 } —4—氯—2—甲基—1 H—咪唑—5—醛

将中间体151(2.09g), 中间体15(14.17g)和碳酸钾(2.90g)混合物在无水DMF(150ml)中加热

回流4小时，将反应混合物冷却并倒入水（600 ml）中。水相用乙酸乙酯（3×60 ml）萃取，将合并的萃取液干燥并于真空下浓缩，得到一棕色油状物（25.40 g）。通过色谱纯化，用乙醚：石油醚（5：1）洗脱，得到标题化合物（9.8 g），是一浅黄色固体。

T. l. c. 乙醚：石油醚（5：1） $R_F=0.48$ 。

中间体 153

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基 } 苯基] —5—苯并呋喃基 } 甲基 } —4—氯—2—甲基—1H—咪唑—5—羧酸

70℃时，将高锰酸钾（1.14 g）的水（60 ml）溶液在5分钟内加入到搅拌着的中间体152（4.00 g）的丙酮（100 ml）溶液中，该悬浮液在70℃下搅拌1.5小时，再加入高锰酸钾（550 mg）的水（30 ml）溶液并于70℃下继续搅拌3小时。加入焦亚硫酸钠溶液（5%，100 ml）并将混合物用乙酸乙酯（3×40 ml）萃取。将合并的萃取液干燥并在真空下浓缩，得到一浅黄色泡沫体（2.237 g）。通过色谱纯化，用二氯甲烷：甲醇（10：1）洗脱，得到标题化合物（500 mg），是一白色粉末。

T. l. c. 二氯甲烷：甲醇（10：1） $R_F=0.50$ 。

中间体 154

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2H—四唑—5

—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—甲基—1 H
—咪唑—5—羧酸乙酯

20℃下将1, 1'—羰基二咪唑(272 mg)加入到搅拌着的中间体153(490 mg)的无水THF(5 ml)溶液中, 将该溶液搅拌8小时, 然后加入乙醇钠(265 mg)并继续搅拌12小时。加入水(20 ml)并将混合物用乙酸乙酯(3×30 ml)萃取, 将合并的萃取液干燥并在真空下浓缩, 得到一黄色胶状物(777 mg)。通过色谱纯化, 用乙醚:石油醚(5:1)洗脱, 得到标题化合物(117 mg), 是一白色粉末。

T. l. c. 乙醚:石油醚(5:1) $R_f=0.47$ 。

中间体155

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5
—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—乙基—4—甲基—1
H—咪唑—5—羧酸乙酯

在室温、氮气下, 将1, 1'—羰基二咪唑(0.324 g)加入到中间体148(0.5 g)的无水THF(15 ml)溶液中, 将混合物搅拌1小时, 然后加入乙醇钠(30 mg)并将混合物搅拌48小时。蒸除溶剂, 剩余物经柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物(242 mg), 是一无色泡沫体。

T. l. c. 乙酸乙酯 $R_f=0.75$ 。

中间体156

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2 H—四唑—5

—基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—乙基—4—甲基—N
—甲基—1H—咪唑—5—甲酰胺

在室温、氮气下，将1, 1'—羰基二咪唑 (324 mg) 加入到中间体148 (0.5 g) 的无水THF (15 ml) 溶液中，将混合物搅拌1小时，然后加入甲胺水溶液 (40%；0.3 ml) 并将混合物搅拌16小时。蒸除溶剂，剩余物经柱色谱纯化，用乙酸乙酯洗脱，得到标题化合物 (0.3 g)，是一无色泡沫体。

T. l. c. 乙酸乙酯/甲醇 (5:1) $R_f = 0.85$ 。

中间体157

己亚氨酸乙酯盐酸盐

令氯化氢气体通过搅拌着的冷至 -10°C 的己腈 (50 g) 的乙醇 (35.9 ml) 溶液达3小时，将溶液于 -5°C 时静置7天，然后真空下浓缩，将所得油状物倒入乙醚 (800 ml) 中并将溶液冷至 -40°C ，搅拌10分钟。氮气下将所得固体滤出并在真空下干燥，得到标题化合物 (81 g)，是一白色固体。

中间体158

5—甲基—2—戊基—1H—咪唑—4—羧酸乙酯

氮气下，将2—氨基—3—酮基丁酸乙酯盐酸盐 (3.0 g) 分批加入到含有中间体157 (30 g) 和三乙胺 (26 ml) 的乙醇 (500 ml) 溶液中，于 22°C 下将所得溶液静置72小时。真空下除去溶剂，然后将剩余物溶于乙酸乙酯 (200 ml) 并用水 (200 ml) 洗涤，水层进一步用乙酸乙酯 (200 ml) 萃取。

将合并的有机萃取相干燥，并在真空下浓缩，剩余物经色谱纯化，用体系 A (8 : 2) 洗脱，得到标题化合物 (3.05 g)，是一浅黄色固体，m. p. 89—90℃。

中间体 159

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ 2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基 } 苯基 }—5—苯并呋喃基 } 甲基 }—4—甲基—2—戊基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

将含有中间体 15 (3.1 g)，中间体 158 (0.5 g) 和碳酸钾 (0.367 g) 的 DMF (50 ml) 混合物于 22℃ 时搅拌 16 小时，反应混合物用乙醚 (50 ml) 稀释并用水 (50 ml) 洗涤，将各相分离，并用乙酸乙酯 (50 ml) 萃取水相。将合并的萃取液干燥并于真空下浓缩，得到一黄色油状物。该物经色谱纯化，用体系 A (6 : 4) 洗脱，得到标题化合物 (0.8 g)，是一白色固体，m. p. 89—90℃。

中间体 160

2, 4—二甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

将 2—氨基—3—氧代丁酸乙酯盐酸盐 (5 g) 分批加入到乙亚氨酸乙酯 (34.0 g) 和三乙胺 (42 ml) 的乙醇 (500 ml) 溶液中，并将所得黄色溶液搅拌过夜。真空下除去溶剂，令剩余物在水 (200 ml) 和乙醚 (200 ml) 之间分配，分出有机相，水相进一步用乙醚 (2 × 200 ml) 萃取。将干燥的有机萃取相在真空下蒸发，并用冷乙醚洗涤剩余物，过滤得到标题化合物 (1.1 g)，

是一白色固体, m. p. 165~166℃。

中间体 161

〔〔3—溴—2—〔2—〔2—(三苯甲基)—2H—四唑—5—基〕
苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2, 4—二甲基—1H—咪唑—
5—羧酸乙酯

将中间体15 (7.6g) 加入到中间体160 (0.9g) 和碳酸钾 (0.9g) 的DMF (100ml) 溶液中, 并将所得混合物搅拌3天, 将混合物倒入水 (300ml) 中, 然后用乙酸乙酯 (5×150ml) 萃取。有机萃取液用水 (150ml), 盐水 (150ml), 2%的氯化锂水溶液 (100ml) 洗涤, 然后干燥, 真空下除去溶剂, 该剩余物经色谱纯化, 用乙醚: 乙醇 (3%) 洗脱, 得到标题化合物 (2.1g), 是一白色固体, m. p. 98—100℃。

中间体 162

〔2—〔3—溴—5—(溴甲基)—2—苯并呋喃基〕苯基〕氨基甲
酸1, 1—二甲基乙基酯

将含有中间体128 (4.29g) 和过氧化苯甲酰 (30mg) 的无水四氯化碳 (100ml) 溶液加热回流, 同时用200W灯泡照射1.5小时, 将混合物过滤, 滤液用水 (2×100ml) 洗涤, 将有机溶液干燥, 过滤并蒸发, 得到标题化合物 (5g)。

中间体 163

1—〔〔3—溴—2—〔2—〔〔(1, 1—二甲基乙基)羰基〕氨基〕苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

将含有中间体141 (0.51g) 和氢化钠 (0.11g, 60% 的油分散体) 的无水DMF (6ml) 溶液在室温下搅拌2小时, 将混合物冷却至0—5° 并加入中间体162 (1.25g), 反应混合物在0℃至室温下搅拌20小时。真空下蒸除溶剂并将剩余物溶于乙醚 (100ml), 该醚化溶液用水 (100ml), 碳酸氢钠水溶液 (8%, 100ml), 氯化锂水溶液 (10%, 50ml) 洗涤, 干燥并蒸发。剩余物经柱色谱纯化, 得到标题化合物 (0.2g), 是一灰白色泡沫体。

T. l. c. 体系B (2:25) $R_f = 0.65$ 。

中间体164

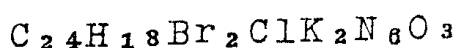
1—〔〔2—(2—氨基苯基)—3—溴—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

将中间体163 (0.19g) 于二氯甲烷 (3ml) 和三氟乙酸 (1ml) 混合物中形成的溶液于0℃至室温下搅拌4小时, 真空下除去溶剂, 加入乙醇 (5ml) 和氨 (1ml), 将溶液再度蒸发。剩余物经柱色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (20:1) 洗脱, 得到标题化合物 (0.136g), 是一黄色泡沫体, m. p. 135—6℃。

实施例70

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2—丁基—4—氯—1H—咪唑—5—羧酸,
二钾盐

将氢氧化钾乙醇液(1.0M)加入到搅拌着的实施例3所得产物(1.23g)的乙醇(34ml)溶液中,将溶液浓缩至5ml,然后缓慢加入无水乙醚(40ml),有沉淀产生,令沉淀沉积,滗去上层清液,将沉淀物与无水乙醚一起搅拌并倾析出上层清液(2×10ml)。将固体溶于乙醇(8ml),然后在乙醚(2×20ml)中沉淀并干燥,得到一白色固体(1.445g)。m. p. 58—62℃(软化)。



实测值: C, 40.8; H, 2.3; N, 11.9; K, 10.9%

计算值: C, 40.5; H, 2.55; N, 11.8; K, 11.0%

实施例71

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—乙基—1H—咪唑—5—羧酸乙
酯

将含有中间体137(283mg)的乙醇(10ml)和浓HCl(0.2ml)的溶液于室温下搅拌2.5小时,然后将PH调至PH9(2N,碳酸氢钠水溶液)。真空下除去溶剂,将剩余物溶于水(80ml)并用乙醚(3×30ml)萃取。将水相酸化至PH5(2N HCl),然后用乙酸乙酯(3×30ml)萃取。将合并的乙酸乙酯萃取液干燥并在真空下浓缩,得到标题化合物

(141 mg), 是一白色玻璃状固体。m. p. 106—108℃。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.12$ 。

类似地制备: —

实施例 7 2

1—{ [3—溴—2—{ 2—(1H—四唑—5—基) 苯基 }—5—
苯并呋喃基 } 甲基 }—4—氯—2—乙基—N—异丙基—1H—咪唑
—5—甲酰胺, 是一白色固体 (184 mg) m. p. 108—
110℃。

T. l. c. 乙醚 $R_f = 0.16$

由中间体 138 (310 mg) 的乙醇 (10 ml) 和浓 HCl
(0.2 ml) 溶液制备。

实施例 7 3

1—{ [3—溴—2—{ 2—(1H—四唑—5—基) 苯基 }—5—
苯并呋喃基 } 甲基 }—4—氯—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸乙
酯, 是一暗黄色固体 (180 mg)。

T. l. c. 乙醚: 石油醚 $R_f = 0.09$ 。

n. m. r δ (250 MHz, $CDCl_3$), 0.79 (3H,
t), 1.22 (3H, t), 1.45 (2H, sex),
2.22 (2H, t), 4.2 (2H, q), 5.58 (2H,
s), 7.0 (2H, d+s), 7.27 (1H, m), 7.65
(2H, m), 7.89 (1H, m), 8.0 (1H, m)。

由中间体 139 (460 mg) 的 THF (20 ml), 乙醇 (30 ml) 和浓 HCl (0.3 ml) 溶液制备。

实施例 7 4

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯, 是一白色固体 (181 mg)。

T. l. c. 乙醚: 石油醚 $R_f = 0.05$ 。

n. m. r δ (250 MHz, $CDCl_3$): 0.6 (3H, t), 1.2 (2H, t), 1.31 (2H, sex), 2.0 (5H, s + t), 4.1 (2H, q), 5.5 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.0 (1H, dd), 7.28 (1H, m), 7.68 (2H, m), 7.90 (1H, m), 8.1 (1H, m)。

由中间体 142 (350 mg) 的乙醇 (10 ml) 和浓盐酸 (0.2 ml) 溶液制备。

实施例 7 5

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

(100 mg), m. p. 192 °C。

T. l. c. 乙醚: 石油醚: 乙醇: 乙酸 (80: 20: 2: 2)

$R_f = 0.16$

由中间体 143 (200 mg) 的乙醇 (10 ml) 和浓 HCl

(0.2 ml) 溶液制备。

实施例 7 6

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—5—甲基〕—1H—咪唑—4—羧酸乙酯

(30 mg), m. p. 183~185℃。

T. l. c. 乙醚:石油醚:乙醇:乙酸(80:20:2:2):

$R_f = 0.09$ 。

由中间体144(50 mg)的乙醇(5 ml)和浓HCl(0.1 ml)溶液制备。

实施例 7 7

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙
酯 (74 mg), m. p. 205—208℃。

T. l. c. 二氯甲烷:甲醇(10:1) $R_f = 0.42$

由中间体154(110 mg)的乙醇(2 ml), THF(0.5 ml)和浓HCl(0.1 ml)溶液制备。

实施例 7 8

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2—乙基—4—甲基—1H—咪唑—5—羧酸
乙酯盐酸盐 (101 mg), m. p. 160~165℃。

T. l. c. 二氯甲烷/乙醇(10:1) $R_f = 0.45$ 。

由中间体 155 (230 mg) 的乙醇 (15 ml) 和浓 HCl (0.1 ml) 溶液制备。

实施例 79

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—2—乙基—4—甲基—N—甲基—1H—咪唑—5—甲酰胺盐酸盐，是一无色固体 (84 mg)，m. p. 190—195℃。

T. l. c. 乙酸乙酯/甲醇 (5 : 1) $R_f = 0.2$

由中间体 156 (0.3 g) 的甲醇 (15 ml) 和浓 HCl (0.2 ml) 溶液制备。

实施例 80

1—〔〔3—溴—2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—氯—2—乙基—1H—咪唑—5—羧酸丁酯，是一白色固体 (62 mg)，m. p. 197—199℃。

由中间体 140 (349 mg) 的正丁醇 (10 ml) 和浓 HCl (0.25 ml) 溶液制备，将产物溶于碳酸氢钠溶液 (1% 水溶液，80 ml) 中，并用乙醚 (3 × 30 ml) 萃取进行进一步纯化。

实施例 81

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—丙基—1H—咪唑—5—羧酸

将含有实施例 74 所得产物 (140 mg) 和氢氧化钾 (71

mg) 的乙醇 (1.92 ml) 和水 (0.48 ml) 的溶液于室温下搅拌 6 小时, 然后进一步加入氢氧化钾 (120 mg) 并将所得溶液于室温下搅拌 16 小时, 将反应混合物酸化至 pH 5, 并用乙酸乙酯 (3 × 10 ml) 萃取。将合并的乙酸乙酯相干燥并在真空下浓缩, 剩余物用 10% 甲醇/乙酸乙酯重结晶, 得到标题化合物 (11 mg), 是一白色固体。

T. l. c. 二氯甲烷: 乙醚: 乙醇: 乙酸 (95:5:5:1)

$R_f = 0.29$ 。

n. m. r. δ (250 MHz, MeOD): 0.9 (3H, t), 1.20 (2H, sex), 2.5 (3H, s), 5.92 (3H, s), 7.1~7.4 (5H, m), 7.68 (1H, m), 7.88 (1H, m)。

实施例 82

1—{ [3—溴—2—{2—(1H—四唑—5—基) 苯基}—5—苯并呋喃基] 甲基}—5—甲基—1H—咪唑—4—羧酸

将实施例 75 所得产物 (60 mg), 氢氧化钾 (15.1 mg), 乙醇 (0.54 ml) 和水 (0.12 ml) 的溶液于室温下搅拌 16 小时, 真空下除去溶剂, 剩余物用水 (15 ml) 稀释。将水层酸化至 pH 4 (2N HCl 水溶液) 后, 用乙酸乙酯 (3 × 15 ml) 萃取。将合并的有机部分干燥并在真空下除去溶剂, 得到标题化合物 (40 mg)。m. p. 248 °C。

T. l. c. 二氯甲烷: 乙醚: 乙醇: 乙酸 (95:5:2:1):

$R_f = 0.58$ 。

实施例 8 3

1—{ [3—溴—2—{ 2—(1 H—四唑—5—基) 苯基 }—5—
苯并呋喃基] 甲基 }—2—丁基—4—甲基—1 H—咪唑—5—羧酸
乙酯

将中间体 8 6 (200 mg) 的甲醇 (4 ml) 和浓盐酸 (2 ml) 溶液于室温下搅拌过夜, 小心地加入碳酸氢钠 (10 ml) 直至呈碱性。混合物用乙酸乙酯 (3 × 15 ml) 萃取, 将合并的萃取液干燥并在真空下蒸发。剩余物经色谱纯化, 先后用乙醚, 乙醚:

10 % 乙酸洗脱, 得到标题化合物 (130 mg), 是一白色泡沫体, m. p. 101°—105 °C。

T. l. c. 乙醚: 乙酸 (10 : 1) $R_f = 0.4$ 。

实施例 8 4

1—{ [3—溴—2—{ 2—(1 H—四唑—5—基) 苯基 }—5—
苯并呋喃基] 甲基 }—4—氯—2—甲基—1 H—咪唑—5—羧酸

将高锰酸钾 (57 mg) 的水 (3 ml) 溶液于 70 °C 时加入到搅拌着的中间体 1 5 2 (200 mg) 的丙酮 (5 ml) 溶液中, 该溶液于 70 °C 时搅拌 1 小时, 进一步加入高锰酸钾 (57 mg, 3 ml 水溶液) 并于 70 °C 下继续搅拌 2 小时。加入焦亚硫酸钠溶液 (5 %, 15 ml), 水相用乙酸乙酯 (3 × 30 ml) 萃取, 将合并的萃取液干燥并于真空下浓缩, 得到一白色泡沫体 (200 mg)。通过色谱纯化, 用二氯甲烷: 甲醇 (10 : 1) 洗脱, 得到标题化合物

(84 mg), 是一白色粉末, m. p. 263 °C。

T. l. c. 二氯甲烷: 甲醇 (10 : 1) $R_f = 0.16$ 。

实施例 8 5

1—{ [3—溴—2—{ 2—(1 H—四唑—5—基) 苯基 }—5—
苯并呋喃基] 甲基 }—2—乙基—4—甲基—1 H—咪唑—5—羧酸
盐酸盐

于室温、氮气下，将浓 HCl (0. 2 ml) 加入到中间体 148 (1 g) 的甲醇 (30 ml) 悬浮液中，将混合物搅拌 4 小时，然后用 2 N 氢氧化钠碱化至 PH 12。蒸除甲醇并使剩余物在水 (75 ml) 和乙醚 (3 × 50 ml) 之间分配，水相用 2 N HCl 酸化至 PH 1，得到一无色固体沉淀物，将其滤出，先后用水 (2 × 10 ml)，乙醚 (2 × 10 ml) 洗涤，得到标题化合物 (0. 4 g)，是一无色固体，m. p. 180—185°。

I. r (Nujol) 3650—2200, 1717, 1250, 761 cm⁻¹。

实施例 8 6

1—{ [3—溴—2—{ 2—(1 H—四唑—5—基) 苯基 }—5—
苯并呋喃基] 甲基 }—4—甲基—2—戊基—1 H—咪唑—5—羧酸
乙酯

将中间体 159 (0. 3 g) 的甲醇 (6 ml) 和浓盐酸 (3 ml) 溶液于 22° 下搅拌 16 小时，该悬浮液用 2 N 氢氧化钠溶液碱化至 PH = 8，然后用乙酸乙酯 (2 × 30 ml) 萃取，将合并的萃取液干燥并在真空下浓缩，得到一黄色油状物，该物经色谱纯化，用乙醚—乙酸 (95 : 5) 洗脱，得到标题化合物 (0. 12 g)，是一浅黄色泡沫体，m. p. 103—104°C。

T. l. c. 乙醚—乙酸 (9 : 1) $R_f = 0.68$ 。

实施例 8 7

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—4—甲基—2—戊基—1H—咪唑—5—羧酸

将含有实施例 8 6 所得产物 (0.2 g) 和氢氧化钠水溶液 (2 M; 2 ml) 的乙醇 (10 ml) 溶液回流下搅拌 1 小时。将溶液在真空下浓缩, 然后用水 (10 ml) 稀释并用乙酸乙酯 (10 ml) 萃取, 分离各相, 水层用 2 N HCl 酸化至 $\text{pH} = 1$ 。将形成的固体滤出, 用水 (10 ml) 洗涤并在真空下干燥, 得到标题化合物 (0.18 g), 是一白色固体, m. p. 189—190° (分解)。

T. l. c. 乙醚—乙酸 (9 : 1) $R_f = 0.34$ 。

实施例 8 8

1—〔〔3—溴—2—〔2—(1H—四唑—5—基)苯基〕—5—
苯并呋喃基〕甲基〕—2, 4—二甲基—1H—咪唑—5—羧酸乙酯

将中间体 1 6 1 (500 mg) 的甲醇 (10 ml) 和浓盐酸 (5 ml) 溶液于室温下搅拌过夜, 将反应中结晶出的固体滤出, 向滤液中小心地加入碳酸氢钠溶液 (8%, 25 ml)。混合物用二氯甲烷 ($3 \times 25 \text{ ml}$) 萃取, 将合并的萃取液干燥并于真空下蒸发, 剩余物通过色谱纯化, 先后用乙醚 : 乙醇 (10 : 1), 乙醚 : 乙醇 : 乙酸 (10 : 1 : 1) 洗脱, 得到产物, 是一黑色固体 (200 mg)。该固体用氯仿洗涤, 并将不溶物滤除, 将滤液在真空下蒸发,

得到标题化合物 (130 mg)，是一浅绿色固体，m. p. 176 ~ 120°。

T. l. c. 乙醇：乙醚：乙酸 (1 : 10 : 1) $R_f = 0.5$ 。

实施例 89

1—{ [3—溴—2—{2—(1H—四唑—5—基)苯基}—5—
苯并呋喃基]甲基}—2,4—二甲基—1H—咪唑—5—羧酸

将中间体 161 (200 mg) 的甲醇 (4 ml) 和浓盐酸 (2 ml) 溶液于室温下搅拌过夜，加入水 (2 ml)，然后用 2 N NaOH 将溶液碱化，该碱性混合物用乙酸乙酯 (2 × 10 ml) 萃取并在真空下蒸发，将剩余物于乙醇 (6 ml) 和 2 N 氢氧化钠 (4 ml) 溶液中回流加热 3 小时。混合物用水稀释，真空下浓缩，然后用 2 N 盐酸酸化。将生成的不溶物滤出并用乙醚洗涤，得到标题化合物 (60 mg)，是一灰白色固体，m. p. 185—190 °C (分解)。

h_{plc} (条件如实施例 53) 保留时间 = 14.80 分钟。

实施例 90

1—{ [3—溴—2—{2—{ [(三氟甲基)磺酰基]氨基}苯基}—5—
苯并呋喃基]甲基}—4—甲基—2—丙基—1H—咪唑—5—
—羧酸乙酯

于 -85° 下，用三氟甲烷磺酰酐的无水二氯甲烷溶液 (0.33 ml, 1 M) 处理中间体 163 (0.133 g) 和无水三乙胺 (33 mg) 的无水二氯甲烷 (5 ml) 溶液，将混合物于 -85°

至 -75° 下搅拌3小时并加入水(5 ml)。产物用二氯甲烷(20 ml)萃取,有机萃取相用盐酸(2 M, 20 ml)洗涤,干燥,过滤并在真空下浓缩。剩余物经柱色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇(50:1)洗脱,得到标题化合物(0.135 g),是一白色固体, m. p. $123-5^{\circ}$ 。

T. l. c. 二氯甲烷:甲醇(35:1) $R_f=0.45$ 。

实施例 9 1

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ [(三氟甲基)磺酰基]氨基}苯基)—5—苯并呋喃基]甲基}—4—甲基—2—丙基—1 H—咪唑—5—羧酸

将实施例 9 0 所得产物(0.13 g)于甲醇(6 ml)和氢氧化钠水溶液(2 M, 2 ml)混合物中形成的溶液加热回流3小时,向冷却了的混合物中加入盐酸(2 M, 2 ml),并通过过滤收集生成的沉淀,该固体用甲醇和水结晶,得到标题化合物(0.06 g),是一白色固体, m. p. $168-170^{\circ}$ 。

$C_{24}H_{21}BrF_3N_3O_5S \cdot 0.5 H_2O$

实测值: C, 47.3; H, 3.5; N, 6.6%

计算值: C, 47.3; H, 3.6; N, 6.9%

实施例 9 2

1—{ [3—溴—2—{ 2—{ [(三氟甲基)磺酰基]氨基}苯基)—5—苯并呋喃基]甲基}—2—丁基—4—氯—N—甲基—1 H—咪唑—5—甲酰胺

将实施例 6 5 所得产物 (0 . 1 7 g) 的甲胺 (1 0 m l) 溶液于 5 0 ℃ 下加热 1 8 小时, 令溶剂蒸发, 将剩余物溶于二氯甲烷 (5 0 m l) 并用盐酸 (2 M, 5 0 m l) 洗涤。该有机溶液经柱色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (2 0 : 1) 洗脱, 得到标题化合物 (0 . 1 3 6 g), 是一白色泡沫体, m. p. 8 9 — 9 2 ℃ 。

$C_{25}H_{23}BrClF_3N_4O_4S$

实测值: C, 4 6 . 1 ; H, 3 . 6 ; N, 8 . 3 5 %

计算值: C, 4 6 . 3 5 ; H, 3 . 6 ; N, 8 . 6 5 %