[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
C07D417/04
A61K 31/42 C07D417/14

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97191798.1

[43]公开日 1999年3月3日

[11]公开号 CN 1209809A

[22]申请日 97.1.17 [21]申请号 97191798.1
[30]优先权
[32]96.1.22 [33]GB [31]9601235.6
[32]96.7.18 [33]AU [31]PO1111
[86]国际申请 PCT/JP97/00073 97.1.17
[87]国际公布 WO97/27190 日 97.7.31
[85]进入国家阶段日期 98.7.21
[71]申请人 藤泽药品工业株式会社
地址 日本大阪府大阪市
[72]发明人 松尾昌昭 奥村和央 重永信次
西村弘昭 松田博 荻原大二郎
寺坂忠嗣

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 马崇德 周慧敏

权利要求书18页 说明书189页 附图页数0页

[54]发明名称 新化合物

[57]摘要

本发明涉及新的式(Ⅰ)噻唑基苯并呋喃衍生物或其盐：

其中 R^1 是低级烷基，

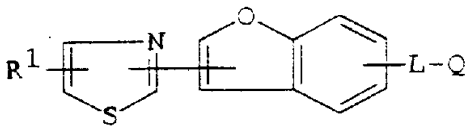
L 是单键或选择性地被芳基、氧或羟基取代的低级亚烷基，和

Q 是选择性地被一个或多个合适取代基取代的杂环基；或芳基取代的低级烷氧基，所述芳基被一个或多个合适的取代基取代，至少一个取代基是选择性地被氰基、保护的羧基、羧基、低级亚烷基、选择性地被氧取代的杂环基或选择性地被羟基或低级烷氧基取代的脒基取代的低级烷氧基，

它具有作为白三烯和 SRS－A 拮抗剂或抑制剂的活性。

权 利 要 求 书

1. 下式的化合物或其盐：



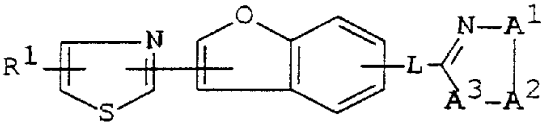
(I)

其中 R^1 是低级烷基，

L 是单键或选择性地被芳基、氧或羟基取代的低级亚烷基，和

Q 是选择性地被一个或多个适合的取代基取代的杂环基；或芳基取代的低级烷氧基，所述芳基被一个或多个合适的取代基取代，至少一个取代基是选择性地被氰基、保护的羧基、羧基、低级亚烷基、选择性地被氧取代的杂环基或选择性地被羟基或低级烷氧基取代的肼基取代的低级烷氧基。

2. 权利要求 1 的化合物，它具有下式：



(II)

其中 $-A^1-A^2-A^3-$ 是 (a) $-CR^2=CR^3-X-$，(b) $-N=N-NR^4-$ 或 (c) $-NR^5-N=N-$，

X 是 S、O 或 NR^6，和

R^2、R^3、R^4、R^5 和 R^6 分别是氢或合适的取代基，

除了上述说明外，当 R^2 和 R^3 和与它们相连的碳原子一起时，形成选择性地被一个或多个合适取代基取代的芳环。

3. 权利要求 2 的化合物，其中

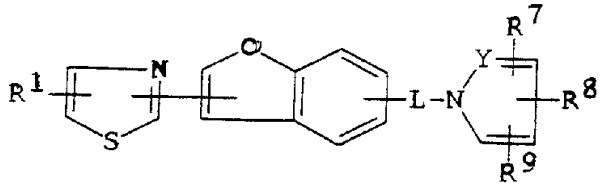
R^2 和 R^3 分别是氢或选自酰基、羧基、保护的羧基、芳基和选择性地被酰基、羧基、保护的羧基、卤素、杂环基团或氰基取代的低级烷基的取代基；

R^4 是氢或选择性地被芳基取代的低级烷基，所述芳基选择性地被羧

基或保护的羧基取代，和

R^5和R^6分别与R^4相同。

4. 权利要求1的化合物，它具有下式：



(III)

其中Y是CR^{10}或N，和

R^7、R^8、R^9和R^{10}分别是氢或合适的取代基，

除了上述说明外，当R^7和R^8和与它们相连的碳原子一起时，形成选择性地被一个或多个合适的取代基取代的芳环。

5. 权利要求4的化合物，其中

R^7和R^8和与它们相连的碳原子一起形成环，和R^7和R^8由如下结构表示：

$-CR^{11}=CR^{12}-CR^{13}=CR^{14}-$，

R^9是氢、氰基、酰基、羧基、保护的羧基、杂环基、选择性地被酰基、羧基或保护的羧基所取代的低级烷基或选择性地被羧基或保护的羧基所取代的低级烯基，

R^{10}与R^9相同，和

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}分别是氢或选自酰基、羧基、保护的羧基、卤素、硝基、氨基、羟基、低级环烷氧基、选择性地被卤素、羟基、酰基、羧基或保护的羧基取代的低级烷基，和选择性地被氰基、杂环基、酰基、羧基、保护的羧基、低级亚烷基或选择性地被卤素、酰基、羟基或保护的羧基取代的芳基所取代的低级烷氧基的基团。

6. 权利要求5的化合物，其中

其中Y是N

R^9是杂环基，和

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}之一是低级烷氧基，其它的均是氢。

7. 权利要求1的化合物，其中

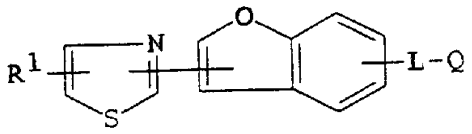
L是单健，和

Q 是芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个相同或不同的烷氧基取代，后者烷氧基选择性地被羧基、保护的羧基、酰基、氰基、低级亚烷基、选择性地被氧取代的杂环基或选择性地被羟基或低级烷氧基取代的脒基所取代。

8. 权利要求 7 的化合物，其中

Q 是芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被低级烷氧基和被羧基取代的低级烷氧基取代。

9. 制备下式的化合物或其盐的方法：



(I)

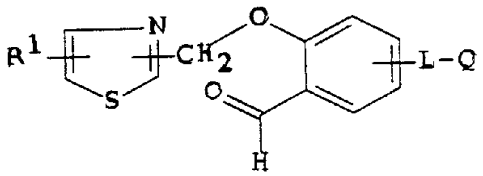
其中 R^1 是低级烷基，

L 是单键或选择性地被芳基、氧或羟基取代的低级亚烷基，和

Q 是选择性地被一个或多个适合的取代基取代的杂环基；或芳基取代的低级烷氧基，所述芳基被一个或多个合适的取代基取代，至少一个取代基是选择性地被氰基、保护的羧基、羧基、低级亚烷基、选择性地被氧取代的杂环基或选择性地被羟基或烷氧基取代的脒基取代的低级烷氧基，

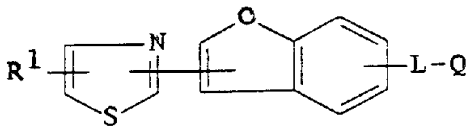
其包括，

(1) 使下式化合物或其盐：



(IV)

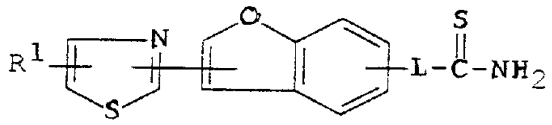
进行环化反应以得到下式化合物或其盐：



(I)

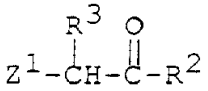
在上述式中，R^1、L 和 Q 是如上定义的，

(2) 使下式化合物或其盐：



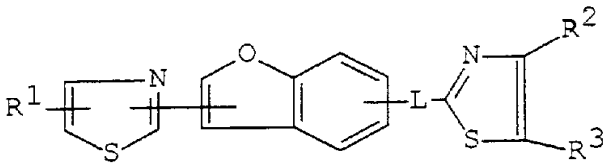
(V)

与下式化合物或其盐反应：



(VI)

得到下式化合物或其盐：



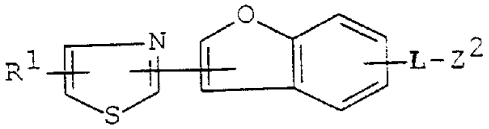
(II-1)

在上述式中，R^1 和 L 是如上定义的，

R^2 和 R^3 分别是氢或选自酰基、羧基、保护的羧基、芳基和选择性地被酰基、羧基、保护的羧基、卤素、杂环基团或氰基取代的低级烷基的取代基，和

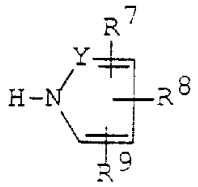
Z^1 是离去基团，

(3) 使下式化合物或其盐：



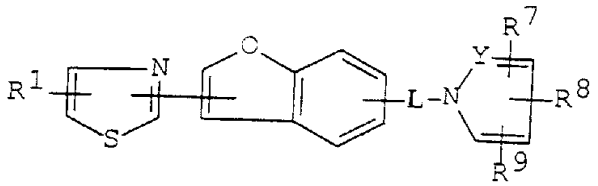
(VII)

与下式化合物或其盐反应：



(VIII)

得到下式化合物或其盐：



(III)

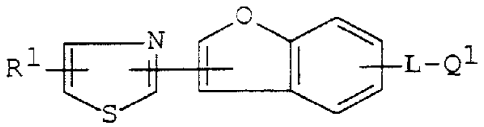
在上述式中，R^1和 L 是如上定义的，

R^7、R^8和 R^9分别是氢或合适的取代基，

除了上述说明外，当 R^7 和 R^8 和与它们相连的碳原子一起时，形成选择性地被一个或多个合适的取代基取代的芳环，和

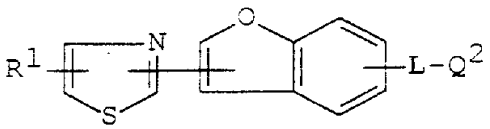
Z^2是离去基团，

(4) 使下式化合物或其盐：



(I-1)

进行脱酯反应，得到下式化合物或其盐：



(I-2)

在上述式中，R^1和 L 是如上定义的，

Q^1 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

(1)保护的羧基，

(2)保护的羧基或保护的羧基取代的芳基所取代的低级烷基，或

(3)保护的羧基或保护的羧基取代的芳基所取代的低级烷氧基；或

芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，且至少一个取代基是保护的羧基取代的低级烷氧基，和

Q^2 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

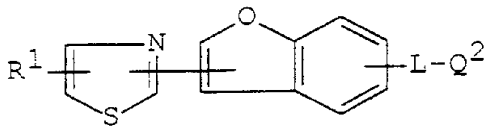
(1)羧基，

(2)羧基或羧基取代的芳基所取代的低级烷基，或

(3)羧基或羧基取代的芳基所取代的低级烷氧基；或

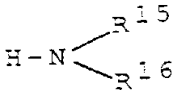
芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，且至少一个取代基是羧基取代的低级烷氧基，

(5) 使下式的化合物或其在羧基的活性衍生物或其盐：



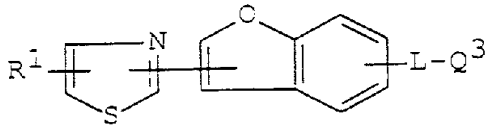
(I-2)

与下式的化合物或其氨基活性衍生物或其盐反应：



(IX)

得到下式化合物或其盐：



(I-3)

在上述式中，R^1、L 和 Q^2 是如上定义的，

R^{15} 是氢或低级烷基，

R^{16} 是氢、低级烷基、芳基磺酰基、氨基或杂环基，

除了上述说明之外，当 R^{15} 和 R^{16} 与和它们相连的氮原子一起时，形成含有一个或多个杂原子的杂环基，和

Q^3 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

(1) 选择性地被一个或多个低级烷基、芳基磺酰基、氨基或杂环基取代的氨基甲酰基，

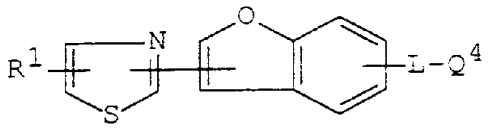
(2) 两个取代基取代的氨基甲酰基，所述两个取代基和与其连接的氮原子一起形成含有一个或多个杂原子的杂环基，

(3) 氨基甲酰基或氨基甲酰基取代的芳基所取代的低级烷基，该两种氨基甲酰基与上述(1)和(2)中说明的相同，或

(4) 氨基甲酰基或氨基甲酰基取代的芳基所取代的低级烷氧基，该两种氨基甲酰基与上述(1)和(2)中说明的相同；或

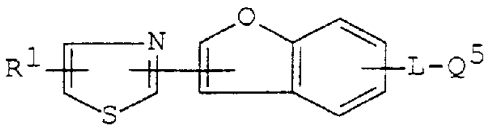
芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，且至少一个取代基是氨基甲酰基取代的低级烷氧基，其中氨基甲酰基与上述(1)和(2)中说明的相同，

(6) 使下式化合物或其盐：



(I-4)

与氰化物反应得到下式的化合物或其盐：



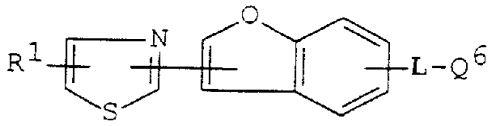
(I-5)

在上式中，R^1 和 L 是如上定义的，

Q^4 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是卤素取代的低级烷基，

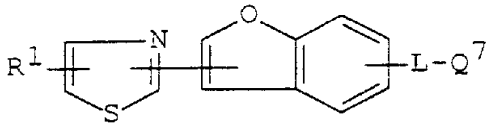
Q^5 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是氰基取代的低级烷基，

(7) 使下式化合物或其盐：



(I-6)

进行脱水反应得到下式化合物或其盐：



(I-7)

在上式中，R^1和L是如上定义的，

Q^6是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

(1)氨基甲酰基，

(2)氨基甲酰基或氨基甲酰基取代的芳基所取代的低级烷基，或

(3)氨基甲酰基或氨基甲酰基取代的芳基所取代的低级烷氧基；或

芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，且至少一个取代基是氨基甲酰基取代的低级烷氧基，

Q^7是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

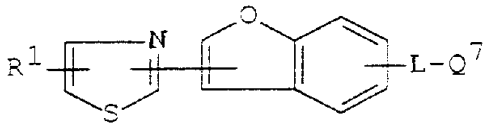
(1)氰基，

(2)氰基或氰基取代的芳基所取代的低级烷基，或

(3)氰基或氰基取代的芳基所取代的低级烷氧基；或

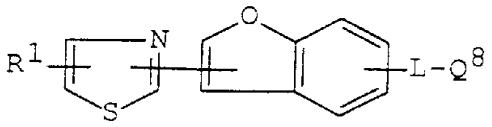
芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，且至少一个取代基是氰基取代的低级烷氧基，

(8) 使下式化合物或其盐：



(I-7)

与氰化物反应得到下式化合物或其盐：



(I-8)

在上述式中，R^1、L 和 Q^7 是如上定义的，

Q^8 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

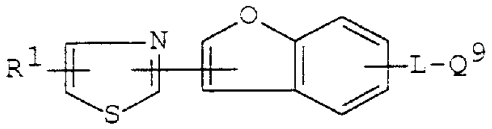
(1) 四唑基，

(2) 四唑基或四唑基取代的芳基所取代的低级烷基，或

(3) 四唑基或四唑基取代的芳基所取代的低级烷氧基；或

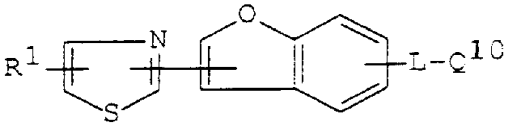
芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，且至少一个取代基是四唑基取代的低级烷氧基，

(9) 使下式化合物或其盐：



(I-9)

进行脱苄基反应以得到下式的化合物或其盐：



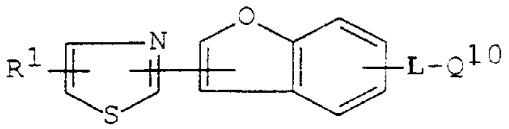
(I-10)

在上述式中，R^1 和 L 是如上定义的，

Q^9 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是苄氧基，

Q^{10} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是羟基，

(10) 使下式化合物或其盐：

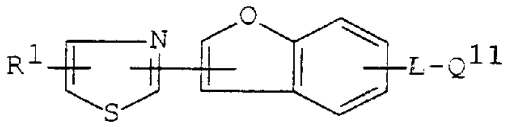


(I-10)

与下式化合物或其盐反应：

$R^{17}-Z^3$ (X)

得到下式化合物或其盐：



(I-11)

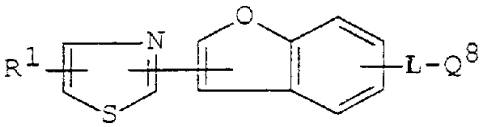
在上述式中，R^1、L 和 Q^{10} 是如上定义的，

R^{17} 是选择性地被羧基、保护的羧基或选择性地被卤素、羧基或保护的羧基取代的芳基所取代的低级烷基，

Q^{11} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是选择性地被羧基、保护的羧基或被卤素、羧基或保护的羧基取代的芳基所取代的低级烷氧基，

Z^3 是离去基团，

(11) 使下式化合物或其盐：

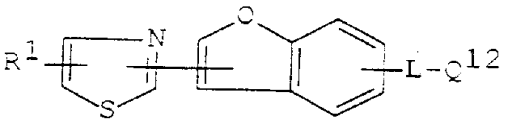


(I-8)

与下式化合物或其盐反应：

$R^{18}-Z^4$ (XI)

得到下式化合物或其盐：



(I-12)

在上述式中，R^1、L 和 Q^8 是如上定义的，

R^{18} 是选择性地被芳基取代的低级烷基，所述芳基被羧基或保护的羧基取代，

Q^{12} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

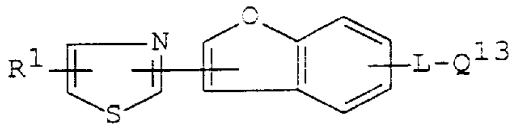
(1) 低级烷基取代的四唑基，所述烷基被选择性地被羧基或保护的羧基取代的芳基所取代，

(2) 四唑基或四唑基取代的芳基所取代的低级烷基，所述四唑基被芳基取代的低级烷基取代，所述芳基选择性地被羧基或保护的羧基取代，或

(3) 四唑基或四唑基取代的芳基所取代的低级烷氧基，所述四唑基被芳基取代的低级烷基取代，所述芳基选择性地被羧基或保护的羧基取代；和

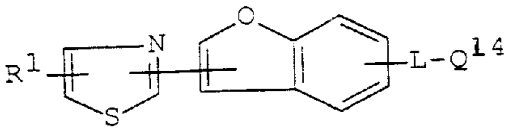
R^4 是离去基团，

(12) 还原下式化合物或其盐：



(I-13)

得到下式化合物或其盐：



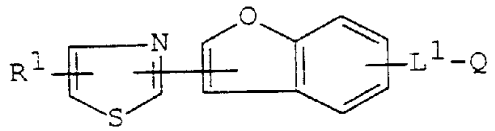
(I-14)

在上式中，R^1 和 L 是如上定义的，

Q^{13} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是硝基，

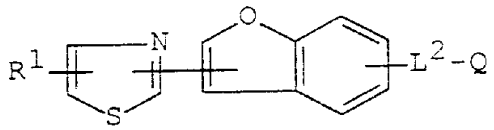
Q^{14} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是氨基，

(13) 还原下式的化合物或其盐：



(I-15)

得到下式化合物或其盐：



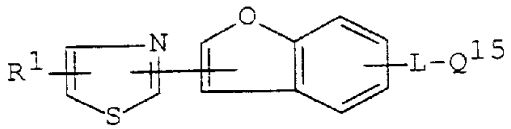
(I-16)

在上述式中，R^1和Q是如上定义的，

L^1是氧取代的低级亚烷基，和

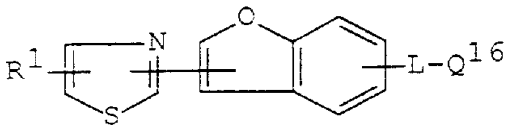
L^2是羟基取代的低级亚烷基，

(14) 使下式化合物或其盐：



(I-17)

进行甲酰基化反应得到下式化合物或其盐：



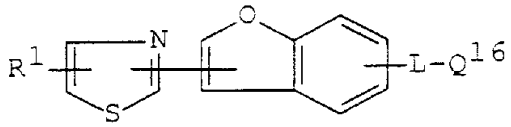
(I-18)

在上述式中，R^1和L是如上定义的，

Q^{15}是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，

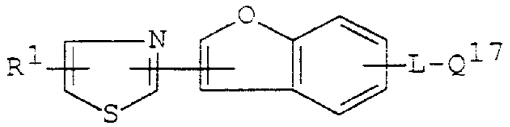
Q^{16}是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是甲酰基，

(15) 氧化下式的化合物或其盐：



(I-18)

得到下式的化合物或其盐：

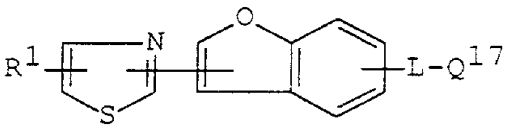


(I-19)

在上述式中，R^1、L 和 Q^{16} 是如上定义的，

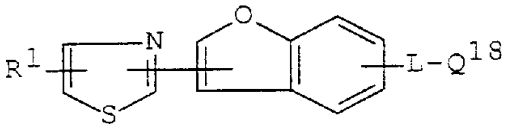
Q^{17} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是羧基，

(16) 使下式化合物或其羧基活性衍生物或其盐酯化：



(I-19)

得到下式化合物或其盐：

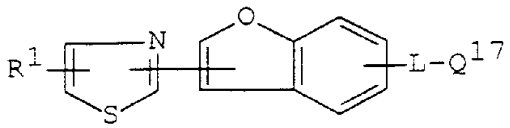


(I-20)

在上述式中，R^1、L 和 Q^{17} 是如上定义的，

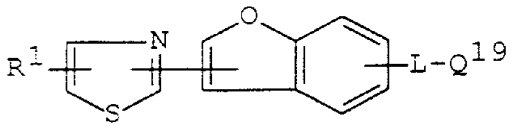
Q^{18} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是保护的羧基，

(17) 还原下式化合物或其盐：



(I-19)

得到下式化合物或其盐：

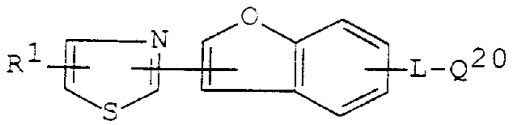


(I-21)

在上述式中，R^1、L 和 Q^{17} 是如上定义的，

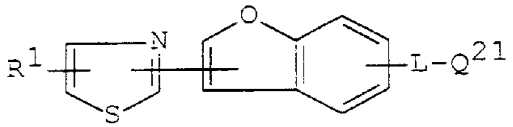
Q^{19} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是羟基甲基，

(18) 卤化下式化合物或其盐：



(I-22)

得到下式的化合物或其盐：



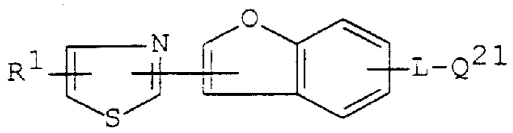
(I-23)

在上述式中，R^1 和 L 是如上定义的，

Q^{20} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是羟基取代的低级烷基，

Q^{21} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是卤素取代的低级烷基，

(19) 使下式化合物或其盐：

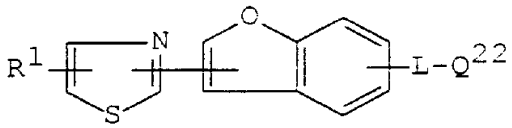


(I-23)

与下式化合物反应：

$$CH_2(COOR_a^1)$$

得到下式化合物或其盐：

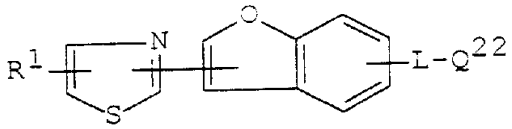


(I-24)

在上述式中，R^1、L 和 Q^{21} 是如上定义的，

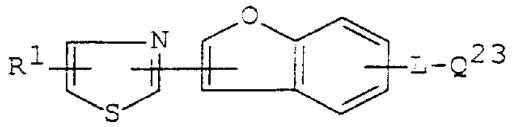
Q^{22} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是 $-CH(COOR^1_a)_2$ 取代的低级烷基，

(20) 使下式化合物或其盐：



(I-24)

进行脱羧基反应得到下式化合物或其盐：

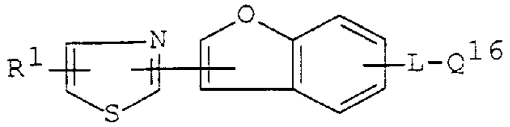


(I-25)

在上述式中，R^1、L 和 Q^{22} 是如上定义的，

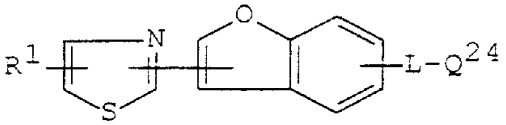
Q^{23} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是 $-CH_2COOR^1_a$ 取代的低级烷基，

(21) 使下式化合物或其盐：



(I-18)

与丙二酸反应得到下式的化合物或其盐：

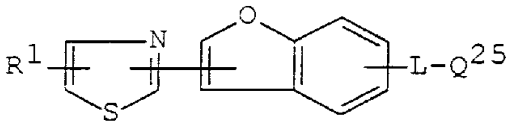


(I-26)

在上述式中，R^1、L 和 Q^{16} 是如上定义的，

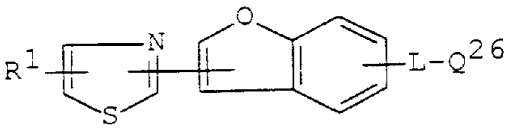
Q^{24} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是羧基取代的乙烯基，

(22)　使下式化合物或其盐：



(I-27)

与羟胺(XIII)或其盐反应得到下式化合物；



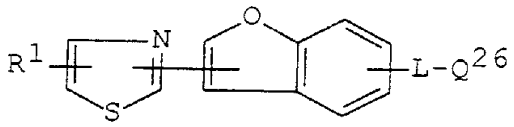
(I-28)

在上述式中，R^1 和 L 是如上定义的，

Q^{25} 是芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，并且至少一个取代基是氰基取代的低级烷氧基，

Q^{26} 是芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，并且至少一个取代基是羟基取代的脒基取代的低级烷氧基，

(23)　使下式化合物或其盐：

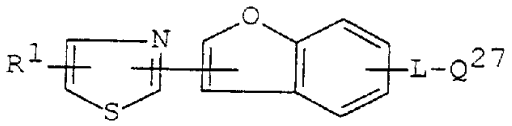


(I-28)

与下式化合物反应：

$$Z_5\text{-}COOR^1_a \qquad (XIV)$$

得到下式化合物或其盐：



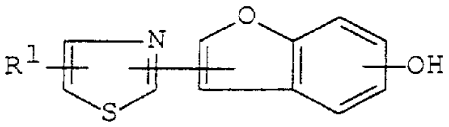
(I-29)

在上述式中，R^1、L 和 Q^{16} 是如上定义的，

R^1_a 是低级烷基，

Q^{27} 是芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，并且至少一个取代基是 1,2,4-噁二唑啉-5-酮-3-基取代的低级烷氧基，

(24) 使下式的化合物或其盐：

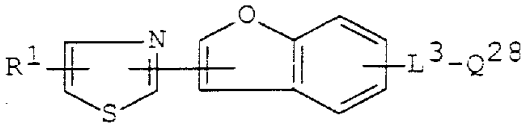


(I-30)

与下式的化合物或其盐缩合：

$$R^{30}\text{-}OH \qquad (XV)$$

得到下式化合物或其盐，



(I-31)

在上述式中，R^1 是如上定义的，

R^{30} 是芳基取代的低级烷基，所述芳基被一个或多个相同或不同的烷氧基取代，所述烷氧基选择性地被羧基、保护的羧基、酰基、氰基、低级亚烷基、选择性地被氧取代的杂环基或选择性地被羟基或低级烷氧基取代的脒基取代，

Q^{28} 是芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个相同或不同的烷氧基取代，所述烷氧基选择性地被羧基、保护的羧基、酰基、氰基、低级亚烷基、选择性地被氧取代的杂环基或选择性地被羟基或低级烷氧基取代的脒基所取代，

L^3 是单键。

10. 一种药物组合物，其含有作为活性组分的权利要求 1 的化合物和可药用的、基本上无毒性的载体或赋形剂。

11. 用作药物的权利要求 1 的化合物。

12. 一种治疗和/或预防过敏或炎症的方法，其包括向人或动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

13. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗和/或预防人或动物过敏或炎症的药物中的用途。

说　明　书

新化合物

本发明涉及新化合物和其可药用的盐。

更具体地说，本发明涉及新的噻唑基苯并呋喃衍生物和其可药用的盐，它具有作为白三烯和过敏性缓慢反应物质(下文称为 SRS-A)拮抗剂或抑制剂的活性，还涉及这些化合物的制备方法、涉及含有这些化合物的药物组合物和在预防和/或治疗人体或动物过敏或炎症中使用这些化合物的方法。

本发明的一个目的是提供新的和有用的噻唑基苯并呋喃衍生物和其可药用的盐，它具有作为白三烯和 SRS-A 拮抗剂或抑制剂的活性。

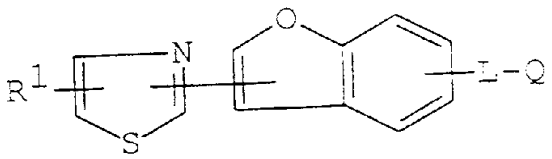
本发明的另一目的是提供制备所述衍生物和其盐的方法。

本发明的另一目的是提供药物组合物，其含有作为活性组分的所述噻唑基苯并呋喃衍生物和其可药用的盐。

本发明的另一目的是提供使用所述噻唑基苯并呋喃衍生物和其可药用的盐预防和/或治疗过敏或炎症的治疗方法，更具体地说，所述过敏或炎症为喘哮、牛皮癣、肝炎、支气管炎、胃炎、食管炎、胰腺炎、关节炎、肾炎、炎性肠疾病、休克[例如过敏性休克等]、动脉硬化、心肌梗塞形成、大脑血管痉挛、鼻炎、结膜炎、湿疹、局部性缺血性大脑疾病、慢性阻塞性肺病、大脑浮肿、成人呼吸窘迫综合症、新生期肺动脉高血压、Chrohn's 疾病、皮炎(例如特应性皮炎等)、胃溃疡、消化溃疡、痛风等。

某些噻唑基苯并呋喃衍生物是已知的，其描述在例如“杂环化学杂志”(J. Heterocycl. Chem)，16，97(1979)、“化学文摘”，70，11630b 和 90，152062t 和欧洲专利申请公开 0528337 中。

本发明的目标噻唑基苯并呋喃衍生物是新的，可用如下通式(I)和其盐表示：



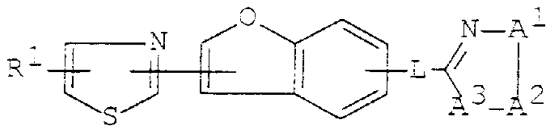
(I)

其中 R^1 是低级烷基，

L 是单键或选择性地被芳基、氧或羟基取代的低级亚烷基，和

Q 是选择性地被一个或多个合适的取代基取代的杂环基；或芳基取代的低级烷氧基，所述芳基被一个或多个合适的取代基取代，至少一个取代基是选择性地被氰基、保护的羧基、羧基、低级亚烷基、选择性地被氧取代的杂环基或选择性地被羟基或低级烷氧基取代的脒基取代的低级烷氧基。

在通式(I)描述的实施方案中的优选化合物是通式(II)的化合物：



(II)

其中$-A^1-A^2-A^3-$是(a)$-CR^2=CR^3-X-$，(b)$-N=N-NR^4-$或(c)$-NR^5-N=N-$，

X 是 S、O 或 NR^6，和

R^2、R^3、R^4、R^5和 R^6 分别是氢或合适的取代基，

除了上述说明外，R^2 和 R^3 和与它们相连的碳原子一起形成选择性地被一个或多个合适取代基取代的芳环。

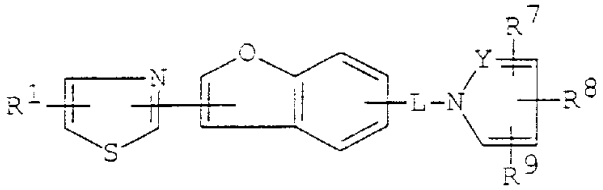
在这类化合物中，优选的亚类化合物是通式(II)化合物，其中

R^2 和 R^3 分别是氢或选自酰基、羧基、保护的羧基、芳基和选择性地被酰基、羧基、保护的羧基、卤素、杂环基团或氰基取代的低级烷基的取代基；

R^4 是氢或选择性地被芳基取代的低级烷基，所述芳基选择性地被羧基或保护的羧基取代，和

R^5 和 R^6 分别与 R^4 相同。

在通式(I)描述的实施方案中，优选的第二种化合物是通式(III)的化合物：



(III)

其中 Y 是 CR^{10} 或 N, 和

R^7、R^8、R^9 和 R^{10} 分别是氢或合适的取代基,

除了上述说明外, R^7 和 R^8 和与它们相连的碳原子一起形成选择性地被一个或多个合适的取代基取代的芳环。

在这类化合物中, 优选的亚类化合物是通式(III)化合物, 其中

R^7 和 R^8 和与它们相连的碳原子一起形成环, 和 R^7 和 R^8 由如下结构表示:

$$-CR^{11}=CR^{12}-CR^{13}=CR^{14}-,$$

R^9 是氢、氰基、酰基、羧基、保护的羧基、杂环基、选择性地被酰基、羧基或保护的羧基所取代的低级烷基或选择性地被羧基或保护的羧基所取代的低级烯基,

R^{10} 与 R^9 相同, 和

R^{11}、R^{12}、R^{13} 和 R^{14} 分别是氢或选自酰基、羧基、保护的羧基、卤素、硝基、氨基、羟基、低级环烷氧基、选择性地被卤素、羟基、酰基、羧基或保护的羧基取代的低级烷基, 和选择性地被氰基、杂环基、酰基、羧基、保护的羧基、低级亚烷基或选择性地被卤素、酰基、羟基或保护的羧基取代的芳基所取代的低级烷氧基的基团。

在该亚类中优选种类的式(III)化合物是:

其中 Y 是 N

R^9 是杂环基, 和

R^{11}、R^{12}、R^{13} 和 R^{14} 之一是低级烷氧基, 其它的均是氢。

在通式(I)描述的实施方案中优选的第三种化合物是通式(I)化合物, 其中 L 是单健, 和

Q 是芳基取代的低级烷氧基, 其中芳基被一个或多个相同或不同的烷氧基取代, 后者烷氧基选择性地被羧基、保护的羧基、酰基、氰基、低级亚烷基、选择性地被氧取代的杂环基或选择性地被羟基或低级烷氧基取代的脒基所取代。

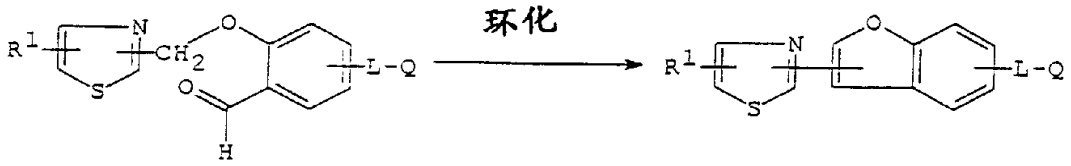
在这类化合物中优选通式(I)的亚类化合物,

其中 Q 是芳基取代的低级烷氧基, 其中芳基被低级烷氧基和被羧基取代的低级烷氧基取代。

目标化合物(I)或其盐可通过在如下方案中说明的方法制备。

<u>方法 1</u>

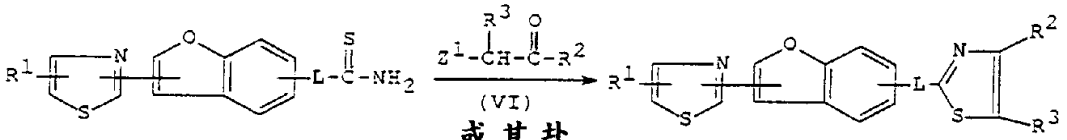
方法 1



(IV)
或其盐

(I)
或其盐

方法 2

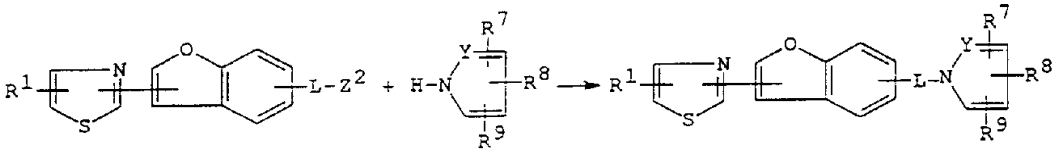


(V)
或其盐

(VI)
或其盐

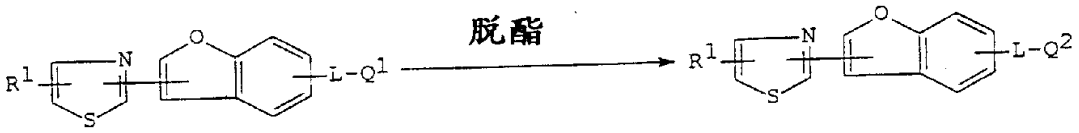
(II-1)
或其盐

方法 3



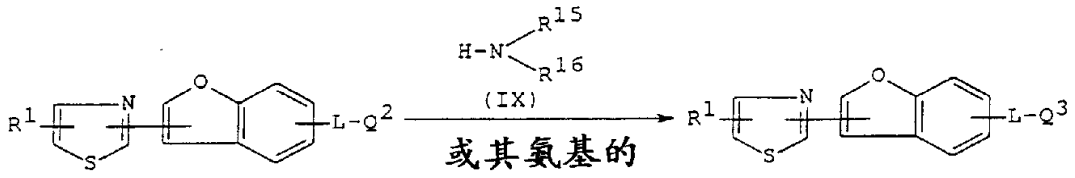
(VII) 或其盐　(VIII) 或其盐　(III) 或其盐

方法 4



(I-1) 或其盐　(I-2) 或其盐

方法 5

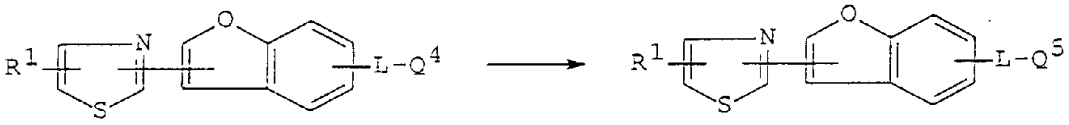


(I-2)
或其羧基的活性衍生物
或其盐

或其氨基的
活性衍生物
或其盐

(I-3)
或其盐

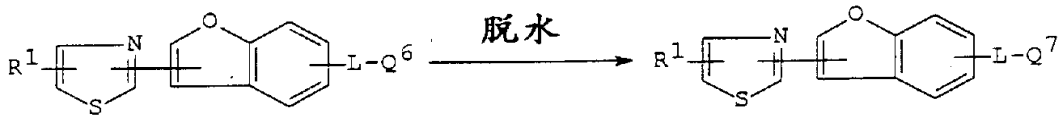
方法 6



(I-4)
或其盐

(I-5)
或其盐

方法 7



(I-6)
或其盐

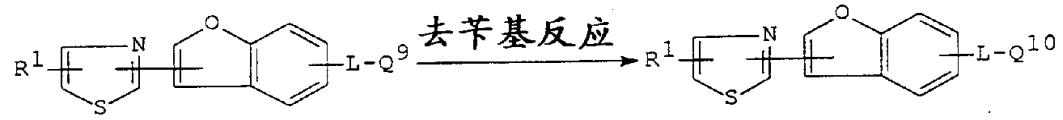
(I-7)
或其盐

方法 8

(I-7)
或其盐

(I-8)
或其盐

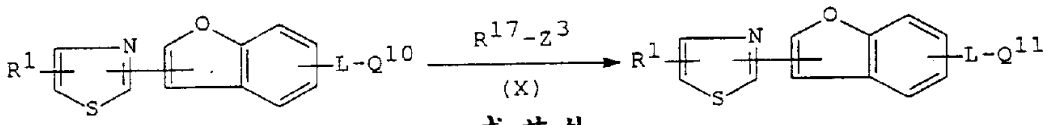
方法 9



(I-9)
或其盐

(I-10)
或其盐

方法 10

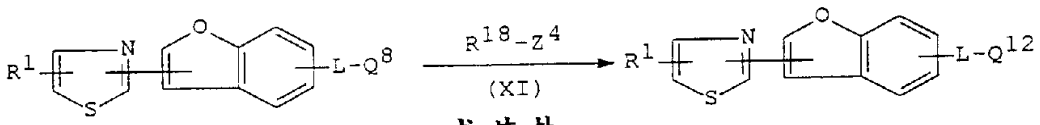


(I-10)
或其盐

或其盐

(I-11)
或其盐

方法 11

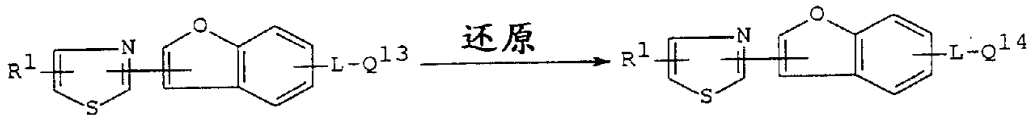


(I-8)
或其盐

或其盐

(I-12)
或其盐

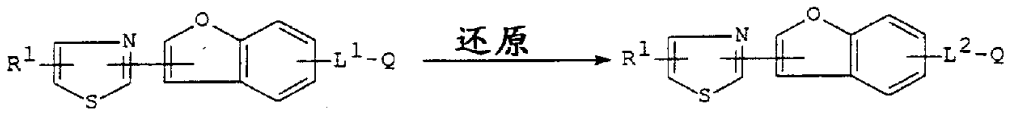
方法 12



(I-13)
或其盐

(I-14)
或其盐

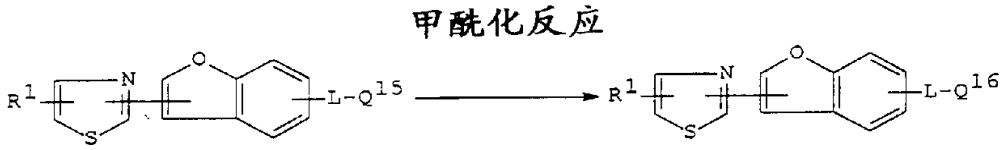
方法 13



(I-15)
或其盐

(I-16)
或其盐

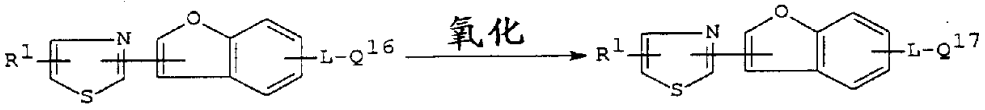
方法 14



(I-17)
或其盐

(I-18)
或其盐

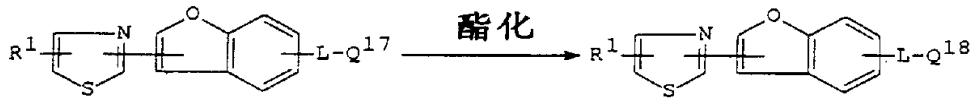
方法 15



(I-18)
或其盐

(I-19)
或其盐

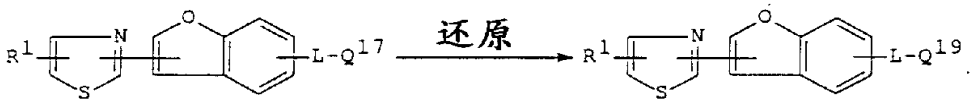
方法 16



(I-19)
或其羧基的活性衍生物
或其盐

(I-20)
或其盐

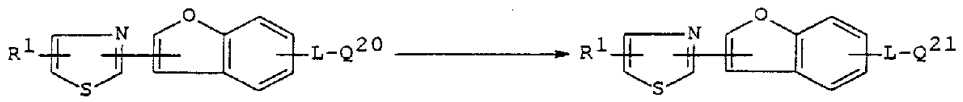
方法 17



(I-19)
或其盐

(I-21)
或其盐

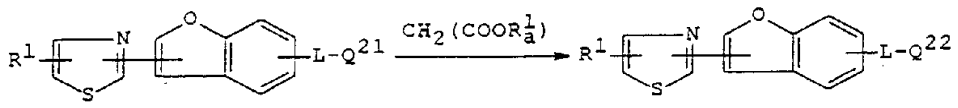
方法 18



(I-22)
或其盐

(I-23)
或其盐

方法 19



(I-23)
或其盐

(I-24)
或其盐

方法 20

脱羧反应

(I-24)
或其盐

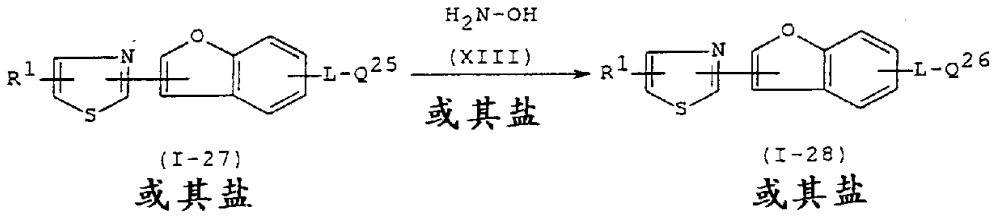
(I-25)
或其盐

方法 21

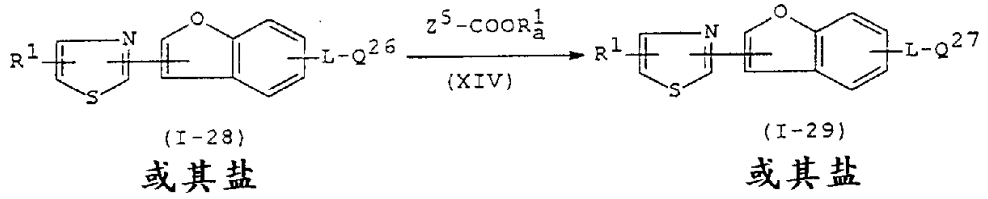
(I-18)
或其盐

(I-26)
或其盐

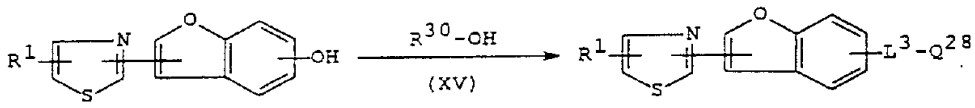
方法 22


H2N-OH
(XIII)
或其盐
R1
N
O
S
L-Q25
L-Q26
(I-27)
或其盐
(I-28)
或其盐

方法 23


Z5-COOR1a
(XIV)
R1
N
O
S
L-Q26
L-Q27
(I-28)
或其盐
(I-29)
或其盐

方法 24



(I-30)
或其盐

(I-31)
或其盐

其中

R^1至R^{14}、L、Q、X和Y是如上定义的，

R^{15}是氢或低级烷基，

R^{16}是氢、低级烷基、芳基磺酰基、氨基或杂环基，

除了上述说明之外，R^{15}和R^{16}与和它们相连的氮原子一起形成含有一个或多个杂原子的杂环基，

R^{17}是选择性地被羧基、保护的羧基或选择性地被卤素、羧基或保护的羧基取代的芳基所取代的低级烷基，

R^{18}是选择性地被芳基取代的低级烷基，所述芳基被羧基或保护的羧基取代，

R^{30}是芳基取代的低级烷基，所述芳基被一个或多个相同或不同的烷氧基取代，所述烷氧基选择性地被羧基、保护的羧基、酰基、氰基、低级亚烷基、选择性地被氧取代的杂环基或选择性地被羟基或低级烷氧基取代的胺基取代，

$R^1{}_a$是低级烷基，

Q^1是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

(1)保护的羧基，

(2)用保护的羧基或用保护的羧基取代的芳基所取代的低级烷基，或

(3)用保护的羧基或用保护的羧基取代的芳基所取代的低级烷氧基；或

芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，且至少一个取代基是保护的羧基取代的低级烷氧基，

Q^2是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

(1)羧基，

(2)羧基或羧基取代的芳基所取代的低级烷基，或

(3)羧基或羧基取代的芳基所取代的低级烷氧基；或

芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，且至少一个取代基是羧基取代的低级烷氧基，

Q^3是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代

基是

(1)选择性地被一个或多个低级烷基、芳基磺酰基、氨基或杂环基取代的氨基甲酰基，

(2)两个取代基取代的氨基甲酰基，所述两个取代基和与其连接的氮原子一起形成含有一个或多个杂原子的杂环基，

(3)氨基甲酰基或氨基甲酰基取代的芳基所取代的低级烷基，该两种氨基甲酰基与上述(1)和(2)中说明的相同，或

(4)氨基甲酰基或氨基甲酰基取代的芳基所取代的低级烷氧基，该两种氨基甲酰基与上述(1)和(2)中说明的相同；或

芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，且至少一个取代基是氨基甲酰基取代的低级烷氧基，其中氨基甲酰基与上述(1)和(2)中说明的相同，

Q^4 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是卤素取代的低级烷基，

Q^5 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是氰基取代的低级烷基，

Q^6 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

(1)氨基甲酰基，

(2)氨基甲酰基或氨基甲酰基取代的芳基所取代的低级烷基，或

(3)氨基甲酰基或氨基甲酰基取代的芳基所取代的低级烷氧基；或

芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，且至少一个取代基是氨基甲酰基取代的低级烷氧基，

Q^7 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

(1)氰基，

(2)氰基或氰基取代的芳基所取代的低级烷基，或

(3)氰基或氰基取代的芳基所取代的低级烷氧基；或

芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，且至少一个取代基是氰基取代的低级烷氧基，

Q^8 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

(1)四唑基，

(2)四唑基或四唑基取代的芳基所取代的低级烷基，或

(3)四唑基或四唑基取代的芳基所取代的低级烷氧基；或

芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，且至少一个取代基是四唑基取代的低级烷氧基，

Q^9 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是苄氧基，

Q^{10} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是羟基，

Q^{11} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是选择性地被羧基、保护的羧基或卤素、羧基或保护的羧基取代的芳基所取代的低级烷氧基，

Q^{12} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是

(1)低级烷基取代的四唑基，所述烷基被选择性地被羧基或保护的羧基取代的芳基所取代，

(2)四唑基或四唑基取代的芳基所取代的低级烷基，所述四唑基被芳基取代的低级烷基取代，所述芳基选择性地被羧基或保护的羧基取代，或

(3)四唑基或四唑基取代的芳基所取代的低级烷氧基，所述四唑基被芳基取代的低级烷基取代，所述芳基选择性地被羧基或保护的羧基取代；

Q^{13} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是硝基，

Q^{14} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是氨基，

Q^{15} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，

Q^{16} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是甲酰基，

Q^{17} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是羧基，

Q^{18} 是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代

基是保护的羧基，

Q^{19}是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是羟基甲基，

Q^{20}是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是羟基取代的低级烷基，

Q^{21}是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是卤素取代的低级烷基，

Q^{22}是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是$-CH(COOR^1_a)_2$取代的低级烷基，

Q^{23}是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是$-CH_2COOR^1_a$取代的低级烷基，

Q^{24}是被一个或多个合适的取代基取代的杂环基，并且至少一个取代基是羧基取代的乙烯基，

Q^{25}是芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，并且至少一个取代基是氰基取代的低级烷氧基，

Q^{26}是芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，并且至少一个取代基是羟基取代的脒基取代的低级烷氧基，

Q^{27}是芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个合适的取代基取代，并且至少一个取代基是 1,2,4-噁二唑啉-5-酮-3-基取代的低级烷氧基，

Q^{28}是芳基取代的低级烷氧基，其中芳基被一个或多个相同或不同的烷氧基取代，所述烷氧基选择性地被羧基、保护的羧基、酰基、氰基、低级亚烷基、选择性地被氧取代的杂环基或选择性地被羟基或低级烷氧基取代的杂环基取代，

L^1是氧取代的低级亚烷基，

L^2是羟基取代的低级亚烷基，

L^3是单键，和

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4和Z^5均是离去基团。

在本发明的说明书的以上和随后的描述中，包括在本发明的范围内的各种定义的合适实例在下文中详细解释。

除非另有说明，术语“低级”是指含有 1-6 个碳原子的基团。

术语“合适的取代基”是指酰基；羧基；保护的羧基；氰基；卤素；

硝基；氨基；酰氨基；低级烷基(酰)氨基；低级烷基磺酰氨基；羟基；低级烷硫基；低级烷基亚硫酰基；低级烷基磺酰基；磺酰氨基；芳基；杂环基；选择性地被酰基、羧基或保护的羧基取代的低级烯基；低级环烷氧基；选择性地被酰基、羧基、保护的羧基、卤素、羟基、低级亚烷基、氰基、杂环基或选择性地被酰基、羧基或保护的羧基取代的芳基所取代的低级烷基；选择性地被氰基、酰基、羧基、保护的羧基、低级亚烷基、选择性地被氧取代的杂环基、选择性地被卤素、酰基、羧基或保护的羧基取代的脒基所取代的低级烷氧基等。

合适的“低级烷基”和在术语“低级烷基(酰基)氨基”、“低级烷基硫基”、“低级烷基亚硫酰基”和“低级烷基磺酰基”中的低级烷基部分可以是直链或支链 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等，其中优选 C_1-C_4 低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

合适的“低级亚烷基”可以是直链或支链 C_1-C_6 亚烷基，例如亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丙基、1,4-亚丁基、1,5-亚戊基、1,6-亚己基、乙基-1,2-亚乙基、亚乙基、亚丙基等。

合适的“低级烯基”可以是直链或支链 C_2-C_6 烯基，例如乙烯基、次乙基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基等。

合适的“芳基”和在术语“芳基磺酰基”中的芳基部分可以是苯基、萘基、甲苯基、二甲苯基、2,4,6-三甲基苯基、枯烯基、二(叔丁基)苯基等，其中优选苯基或甲苯基。

合适的“卤素”可以是氟、氯、溴或碘，其中优选氟、氯或溴。

合适的“低级烷氧基”可以是直链或支链 C_1-C_6 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、丁氧基、戊氧基等，其中优选甲氧基。

合适的“杂环基”可以含有至少一个选自氮、硫和氧原子的杂原子的基团，可包括饱和或不饱和的，单环或多环杂环基，优选的杂环基可以是含氮杂环基，例如

(1)含有 1-4 个氮原子的不饱和 3-7 元，优选 5 或 6 元的杂单环基团，例如吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基[例如 4H-1,2,4-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等]、四唑基[例如，1H-四唑基、2H-四唑基等]等；

(2)含有 1-4 个氮原子的饱和 3-7 元,优选 5 或 6 元的杂单环基团[例如，吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基等];

(3)含有 1-5 个氮原子的不饱和稠合杂环基，例如吲哚基、异吲哚基、中氮茚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、四唑并哒嗪基[四唑并[1,5-b]哒嗪基等]等;

(4)含有一个氧原子的不饱和 3-7 元，优选 5 或 6 元杂单环基，例如吡喃基、呋喃基等;

(5)含有 1-2 个硫原子的不饱和 3-7 元、优选 5 或 6 元杂单环基，例如噻吩等;

(6)含有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的不饱和 3-7 元，优选 5 或 6 元杂单环基，例如噁唑基、异噁唑基、噁二唑基[例如，1,2,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑啉基、1,3，4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等]等;

(7)含有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的饱和 3-7 元，优选 5 或 6 元杂单环基[例如吗啉基等];

(8)含有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的不饱和稠合杂环基，[例如苯并噁唑基、苯并噁二唑基等];

(9)含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子的不饱和 3-7 元，优选 5 或 6 元杂单环基，例如噻唑基、噻二唑基[例如，1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基等]等;

(10)含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子的饱和 3-7 元，优选 5 或 6 元杂单环基[例如硫代吗啉基、噻吩烷基等];

(11)含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子的不饱和稠合杂环基[例如苯并噻唑基、苯并噻二唑基等]等。

如上定义的“杂环基”可被合适的取代基取代，例如低级烷基、环(低级)烷基等，例如 4-甲基哌啶子基、4-环己基哌啶子基等。

如上所述在 Q 和 Q^1-Q^{28} 中包括的更优选的杂环基是上述(1)、(3)或(9)，其中最优选四唑基、吲哚基、吲唑基或噻唑基；在 R^2、R^3 和 R^9-R^{14} 中包括的更优选的杂环基是上述(1)，其中最优选的是四唑基；R^{15} 和 R^{16} 和与其相连的氮原子形成的更优选的杂环基是上述(2)、(7)或(10)，其中最优选的是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基；和包括在 R^{30} 中的更优选的杂环基是上述(1)或(6)，其中最优选是四唑基或噁二唑基。

合适的“酰基”和在术语“酰氨基”和“低级烷基(酰基)氨基”中的酰基部分可以是脂族酰基、芳族酰基或选择性地被芳基取代的脂族酰基，它们由羧酸或氨基甲酸得到。

脂族酰基可包括选择性地被一个或多个合适的取代基，例如羧基或保护的羧基取代的低级烷酰基(例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、己酰基、草酰基、羧基乙酰基、保护的草酰基(例如苄氧基草酰基等)，等)；选择性地被一个或多个合适的取代基，例如低级烷基、芳基磺酰基或杂环基取代的氨基甲酰基(例如 N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基、N-甲苯磺酰基氨基甲酰基、N-(4-甲基哌嗪-1-基)氨基甲酰基等)；氮原子上两个取代基取代的氨基甲酰基，所述两个取代基形成含有一个或多个杂原子的 5-7 元杂环基，杂环基选择性地被低级烷基或环(低级)烷基取代(例如 1-吡咯烷基羰基、1-哌啶基羰基、哌嗪子基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、4-环己基哌嗪-1-基羰基、吗啉代基羰基、1-硫代吗啉代基羰基等)等。

芳酰基可包括选择性地被一个或多个合适的取代基，例如硝基取代的芳酰基(例如苯甲酰基、萘酰基、硝基苯甲酰基等)，等。

芳基取代的脂族酰基可包括芳基(低级)烷酰基，其可含有一个或多个合适的取代基，例如低级烷氧基(例如苯基乙酰基、4-甲氧基苯基乙酰基，等)，等。

合适的“保护的羧基”可以是可药用的和普通的保护的羧基，例如酯化的羧基等，在上述酯化的羧基中的酯基部分的具体实例包括低级烷基(例如甲基、乙基、丙基、叔丁基等)，它选择性地被取代或未取代的芳基取代(例如苄基、4-甲氧基苄基、2,4,6-三氯苄基等)等。

合适的“环(低级)烷基”和在术语“低级环烷氧基”中的环(低级)烷基部分可以是 C_3-C_6 环烷基，例如环丙基、环戊基、环己基等。

合适的离去基团可以是卤素[氟、氯、溴、碘]、芳基磺酰氧基[例如苯磺酰氧基、甲苯磺酰氧基等]、烷基磺酰氧基[例如甲磺酰氧基、乙磺酰氧基等]、氧磷 翁盐[例如，$-O-PPh_3$，等]，等，其中优选卤素。

目标化合物(I)的合适的可药用的盐是常规的，其包括金属盐，例如碱金属盐(例如钠盐、钾盐等)和碱土金属盐(例如钙盐、镁盐等)、铵盐、有机碱盐(例如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环

己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等)、有机酸盐(例如乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲酸盐、甲苯磺酸盐等)、无机酸盐(例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐等)、氨基酸(例如精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等)的盐,等。

式(I)化合物可含有一个或多个不对称中心,因此可存在对映体或非对映体。此外含有烯基的某些式(I)化合物可存在顺式或反式异构体。在每种情况下,本发明均包括混合物和单个的异构体。

式(I)化合物还可存在互变异构体形式,本发明均包括混合物和单个的互变异构体。

式(I)化合物和它的盐可以是溶剂化物形式,它包括在本发明的范围内。溶剂化物优选包括水合物和乙醇化物。

在本发明的范围内还包括适合于生物研究的式(I)化合物的放射性标记的衍生物。

如下详细说明制备目标化合物(I)的方法。

方法 1

目标化合物(I)或其盐可通过化合物(IV)或其盐的环化反应制备。

反应优选在脱水剂[例如乙酐等]或碱存在下进行,碱包括例如碱金属[例如锂、钠、钾等]、碱土金属[例如,钙、镁等]、碱金属氢化物[例如氢化钠等]、碱土金属氢化物[例如氢化钙等]、碱金属醇盐[例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等]、碱土金属醇盐[例如甲醇镁、乙醇镁等]、三烷基胺[例如三甲胺、三乙胺等]、甲基吡啶、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯等。

反应通常在常规溶剂中进行,例如二噁烷、四氢呋喃、吡啶、芳烃[例如苯、甲苯、二甲苯等]或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂。

反应温度不是关键的,反应通常在冷却至加热下进行。

方法 2

目标化合物(II-1)或其盐可通过使化合物(V)或其盐与化合物(VI)或其盐反应制备。

反应通常在常规溶剂中进行,例如醇[例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等]、芳烃[例如苯、甲苯、二甲苯等]、乙酸乙酯、乙腈、二噁烷、氯仿、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺或任何其它对反应没有不利影响的

有机溶剂。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至加热下进行。

方法 3

化合物(III)或其盐可通过使化合物(VII)或其盐与化合物(VIII)或其盐反应制备。

该反应通常在无机或有机碱存在下进行。

合适的无机碱可包括碱金属[例如钠、钾等]、碱金属氢氧化钠[例如氢氧化钠、氢氧化钾等]、碱金属碳酸氢盐[例如碳酸氢钠、碳酸氢钾等]、碱金属碳酸盐[例如碳酸钠等]、碱土金属碳酸盐[例如碳酸钙等]、碱金属氢化物[例如氢化钠等]等。

合适的有机碱可包括三(低级)烷基胺[例如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺等]、烷基溴化镁[例如甲基溴化镁、乙基溴化镁等]、烷基锂[例如甲基锂、丁基锂等]、二异丙基锂氨化物、六甲基二硅氮烷锂氨化物等。

反应通常在常规溶剂中进行，例如水、醇[例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等]、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至加热下进行。

方法 4

目标化合物(I-2)或其盐可通过化合物(I-1)的脱酯反应制备。

反应根据常规方法，例如水解、还原反应等进行。

合适的碱可包括无机碱和有机碱，例如碱金属[例如锂、钠、钾等]、碱土金属[例如，镁、钙等]、它们的氢氧化物或碳酸盐或碳酸氢盐、三(低级)烷基胺[例如三甲胺、三乙胺、二乙基异丙基胺等]、甲基吡啶、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯等存在下进行。

合适的酸可包括有机酸[例如甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸、三氟乙酸等]、无机酸[例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸等]和路易斯酸[例如三溴化硼等]。

反应通常在溶剂中进行，例如水、醇[例如甲醇、乙醇等]、二甲苯、二亚乙基乙二醇单甲醚、二氯甲烷、四氢呋喃、它们的混合物或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂。液体碱或酸也可用作溶剂。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至加热下进行。

还原反应可优选用于消除酯基部分，例如 4-硝基苄基、2-碘乙基、2,2,2-三氯乙基等。可用于消除反应的还原反应可包括化学还原和催化还原。

可用于化学还原的合适的还原剂是金属[例如锡、锌、铁等]或金属化合物[例如氯化铬、乙酸铬等]和有机或无机酸[例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸等]的组合。

用于催化还原的合适催化剂是常规的，例如铂催化剂[例如，铂板、海棉铂、铂黑、氧化铂等]、钯催化剂[例如海棉钯、钯黑、氧化钯、钯/碳、胶体钯、氢氧化钯/碳、钯/硫酸钡、钯/碳酸钡等]、镍催化剂[例如还原的镍、氧化镍、雷内镍等]、钴催化剂[例如还原的钴、雷内钴等]、铁催化剂[例如还原铁、雷内铁等]、铜催化剂[例如还原铜、雷内铜、Ullman 铜等]等。催化还原可在氢气或供氢体，例如甲酸、甲酸铵、环己烯等存在下进行。

还原通常在对反应没有不利影响的常规溶剂中进行，例如水、醇[例如甲醇、乙醇等]、N,N-二甲基甲酰胺或它们的混合物。此外，在上述在化学还原中使用的酸是液体时，它们还可用作溶剂。另外，在催化还原中使用的合适溶剂可以是上述溶剂和其它常规溶剂，例如乙醚、二噁烷、四氢呋喃等或它们的混合物。

还原的反应温度不是关键的，反应通常在冷却至温热下进行。

方法 5

化合物(I-3)或其盐可通过化合物(I-2)或其羧基的活性衍生物或其盐与化合物(IX)或其氨基的活性衍生物或其盐反应制备。

化合物(IX)的合适的氨基活性衍生物可包括通过使化合物(IX)与羰基化合物，例如醛、酮等反应形成的 Schiff's 碱类型的亚氨基或其互变内胺型异构体；通过使化合物(IX)与甲硅烷基化试剂反应生成的甲硅烷基衍生物，例如 N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺、N-三甲基甲硅烷基乙酰胺等。

化合物(I-2)的合适活性衍生物可包括酰氯、酸酐、活化酰胺、活化酯等。

合适的酸酐可以是对称的酐或与如下酸的混合酸酐，例如取代的磷酸(例如二烷基磷酸、苯基磷酸、二苯基磷酸、二苄基磷酸、卤代磷酸等)、二烷基亚磷酸、硫酸、硫代硫酸、烷烃磺酸(例如甲磺酸、乙磺酸

等)、烷基碳酸、脂族羧酸(例如新戊酸、戊酸、异戊酸等)、芳族羧酸(例如苯甲酸、氯苯甲酸、氟苯甲酸、硝基苯甲酸等)等。

合适的活化酰胺包括咪唑酰胺、4-取代的咪唑酰胺、二甲基吡唑酰胺、三唑酰胺、四唑酰胺等。

合适的活化酯可以是二甲基亚氨甲基[$(CH_3)_2N=CH^+$]酯、2,4-二硝基苯基酯、三氯苯基酯、五氯苯基酯、五氟苯基酯、甲磺酰基苯基酯、苯基硫酯、对硝基苯基硫酯、羧基甲基硫酯、吡喃基酯、吡啶基酯、8-喹啉基硫酯、与N-羟基化合物(例如N,N-二甲基羟基胺、1-羟基-2H-吡啶酮、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并四唑、N-羟基邻苯二甲酰亚胺等)生成的活化酯等。

这些活化衍生物可根据所使用的化合物(I-2)的种类任意地选择。

当化合物(I-2)在反应中以游离酸形式或其盐形式使用时，反应优选在缩合剂存在下进行。

合适的缩合剂可包括碳化二亚胺(例如N,N'-二环己基碳化二亚胺、N-环己基-N'-(4-二乙基氨基环己基)碳化二亚胺、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺或其盐酸盐)、二苯基次膦叠氮基、二苯基次膦酰氯、二乙基次磷氰化物、二(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯、N,N'-羰基二咪唑、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉、氰尿酸等。

反应还可以在有机或无机碱，例如碱金属碳酸盐、三(低级)烷基胺、吡啶、N-(低级)烷基吗啉等存在下进行。

反应通常在常规溶剂中进行，例如水、酮、醇[例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等]、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至加热下进行。

<u>方法6</u>

目标化合物(I-5)可通过化合物(I-4)与氰化物反应制备。

合适的氰化物可以是金属氰化物，例如碱金属氰化物[例如氰化钠、氰化钾等]、氰化铜等。

反应优选在碱金属碘化物[例如碘化钠、碘化钾等]、相转移催化剂[例如Adogen 464(商标:Aldrich)等]等存在下进行。

反应通常在常规溶剂中进行，例如水、醇[例如甲醇、乙醇等]、吡

啶、喹啉、N,N-二甲基甲酰胺或它们的混合物，或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂。

反应温度不是关键的，反应通常在温热至加热下进行。

方法 7

化合物(I-7)或其盐可通过化合物(I-6)或其盐在氨基甲酰基上的脱水反应制备。

脱水反应以能够将氨基甲酰基脱水成氰基的常规方法进行，合适的脱水剂可以是磷化合物(例如五氧化磷、五氯化磷、磷酰氯、邻苯二酚基三氯化磷等)、亚硫酰氯或三芳基膦(例如三苯膦等)和氯仿或四氯化碳的混合物。

反应通常在常规溶剂中进行，例如水、醇[例如甲醇、乙醇、异丙醇等]、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至温热下进行。

方法 8

目标化合物(I-8)或其盐可通过使化合物(I-7)或其盐与叠氮化合物反应制备。

合适的叠氮化物可以是碱金属叠氮化物[例如叠氮化钠、叠氮化钾等]、碱土金属叠氮化物[例如叠氮化钙等]、叠氮化铝、叠氮化氢、三甲基锡叠氮化物等。

反应优选在卤化铵[例如氯化铵、溴化铵等]、低级烷基铵卤化物[例如三甲基氯化铵、三乙基氯化铵等]等存在下进行。

反应通常在常规溶剂中进行，例如四氢呋喃、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂。

反应温度不是关键的，反应可在温热至加热下进行。

方法 9

化合物(I-10)或其盐可通过使化合物(I-9)或其盐脱除苄基制备。

苄基的脱除通过使用能够除去苄氧基的苄基生成羟基的常规方法进行，合适的试剂是例如三溴化硼、三氟乙酸和硫酸(例如苯硫基甲烷、1,2-乙二硫醇等)的混合物、路易斯酸(三氟化硼等)和路易斯碱(例如乙硫醇等)的混合物、三甲基甲硅烷基碘等。

苄基的脱除还可通过使用催化剂和氢气或供氢体的催化还原进行。

在催化还原中使用的合适的催化剂是常规催化剂，例如铂催化剂(例如铂黑、铂/碳、氧化铂等)、钯催化剂(例如钯黑、钯/碳、氧化钯等)等。

合适的供氢体可以是环己烯、环己二烯、甲酸铵、肼等。

反应通常在常规溶剂中进行，例如水、醇[例如甲醇、乙醇、异丙醇等]、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至温热下进行。

方法 10

化合物(I-11)或其盐可通过使化合物(I-10)或其盐与化合物(X)或其盐反应制备。

该反应可以与方法 3 基本上类似的方法进行，因此所用的试剂、反应条件(例如溶剂、反应温度等)可参考方法 3。

方法 11

化合物(I-12)或其盐可通过使化合物(I-8)或其盐与化合物(XI)或其盐反应制备。

反应优选在碱存在下进行，例如碱金属[例如钠、钾等]、碱土金属[例如镁、钙等]、它们的氢化物或氢氧化物或碳酸盐或碳酸氢盐。

反应通常在对反应没有不利影响的常规溶剂中进行，例如水、二噁烷、醇[例如甲醇、乙醇等]、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、丙酮、2-丁酮或它们的混合物。此外，在化合物(XI)是液体的情况下，它也可用作溶剂。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至加热下进行。

在该反应中，在 1 和/或 2 位上被 R^{18} 取代的化合物(I-12)可根据反应条件得到。该情况包括在本发明的范围内。

方法 12

化合物(I-14)或其盐可通过化合物(I-13)的还原制备。

该还原通过化学还原或催化还原进行。

可用于化学还原的合适的还原剂是金属[例如锡、锌、铁等]或金属化合物[例如氯化铬、乙酸铬等]和有机或无机酸[例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸等]的组合。

用于催化还原的合适催化剂是常规的，例如铂催化剂[例如，铂、

铂黑、氧化铂等]、钯催化剂[例如钯黑、氧化钯、钯/碳等]、镍催化剂[例如还原的镍、氧化镍、雷内镍等]、钴催化剂[例如还原的钴、雷内钴等]、铁催化剂[例如还原铁、雷内铁等]、铜催化剂[例如还原铜、雷内铜、Ullman 铜等]等。

还原通常在对反应没有不利影响的常规溶剂中进行，例如水、醇[例如甲醇、乙醇、丙醇等]、N,N-二甲基甲酰胺或它们的混合物。此外，在上述在化学还原中使用的酸是液体时，它们还可用作溶剂。另外，在催化还原中使用的合适溶剂可以是上述溶剂和其它常规溶剂，例如乙醚、二噁烷、四氢呋喃等或它们的混合物。

还原的反应温度不是关键的，反应通常在冷却至温热下进行。

方法 13

目标化合物(I-16)或其盐可通过使化合物(I-15)或其盐与还原剂反应制备。

合适的还原剂可以是氢化铝化合物[例如氢化铝锂、锂三叔丁氧基铝氢化物等]、硼氢化物[例如硼氢化钠等]、链烷醇铝[例如异丙醇铝等]等。

反应通常在常规溶剂中进行，例如水、醇[甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等]、氯仿、乙醚、二噁烷和任何对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至加热下进行。

方法 14

化合物(I-18)或其盐可通过使化合物(I-17)或其盐与甲酰基化剂反应制备。

合适的甲酰基化剂可以是 N,N-二甲基甲酰胺；$(CH_3)_2N^+=CHCl \cdot Cl_2PO_2^-$(所谓的 Vilsmeier 试剂，通过 N,N-二甲基甲酰胺与磷酰氯、光气等反应制备)等。

当甲酰基化剂是 N,N-二甲基甲酰胺时，反应优选在碱，例如低级烷基金属[例如正丁基锂、乙基溴化镁等]等存在下进行。

反应通过在溶剂中进行，例如二噁烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿或任何对反应没有不利影响的其它有机溶剂，或它们的混合物。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至加热下进行。

方法 15

化合物(I-19)或其盐可通过使化合物(I-18)或其盐进行氧化反应制备。

氧化以能够将甲酰基氧化成羧基的常规方法进行。合适的氧化剂可以是含氧酸，例如高碘酸盐(例如高碘酸钠、高碘酸钾等)、过氧酸，例如过氧苯甲酸(例如过氧苯甲酸、间-氯过氧苯甲酸等)、高锰酸钾、cromic、次氯酸钠等。

反应通常在常规溶剂中进行，例如水、醇[例如甲醇、乙醇、异丙醇等]、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

在这些溶剂中，亲水溶剂可以在与水的混合物中使用。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至加热下进行。

方法 16

化合物(I-20)或其盐可通过化合物(I-19)或其羧基活化衍生物或其盐与羟基化合物反应制备。

合适的化合物(I-19)的羧基活化衍生物可以是酰卤[例如酰氯、酰溴等]等。

合适的羟基化合物可以是醇[例如甲醇、乙醇、丙醇、苄醇等]、苯酚、萘酚等。

反应通常在常规溶剂中进行，例如乙醚、四氢呋喃、二噁烷或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

此外，在上述羟基化合物是液体的情况下，它也可用作溶剂。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至加热下进行。

在反应中当化合物(I-19)以游离酸形式使用时，反应优选在无机酸或缩合剂存在下进行。合适的无机酸可以是在上述方法 4 中举例说明的那些，合适的缩合剂可以是在上述方法 5 中举例说明的那些。

方法 17

化合物(I-21)或其盐可通过使化合物(I-19)或其盐与还原剂反应制备。

合适的还原剂可以是氢化铝化合物[例如氢化铝锂、锂三叔丁氧基铝氢化物等]、硼氢化物[例如硼烷-二甲硫配合物、硼氢化钠等]、链烷

醇铝[例如异丙醇铝等]等。

反应通常在常规溶剂中进行，例如水、醇[甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等]、氯仿、乙醚、二噁烷和任何对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至加热下进行。

方法 18

化合物(I-23)或其盐可通过使化合物(I-22)或其盐卤化制备。

卤化通常可通过使用常规卤化剂进行，例如卤素(例如氯、溴等)、三卤化磷(例如三溴化磷、三氯化磷等)、五卤化磷(例如五氯化磷、五溴化磷等)、磷酰氯(例如磷酰三氯、磷酰单氯)、亚硫酰卤(例如亚硫酰氯、亚硫酰溴等)、草酰卤(例如草酰氯、草酰溴等)、磺酰卤(例如磺酰氯等)、过溴氢溴酸吡啶等。

反应通常在常规溶剂中进行，例如水、醇[例如甲醇、乙醇、异丙醇等]、苯、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、乙醚或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至温热下进行。

方法 19

化合物(I-24)或其盐可通过使化合物(I-23)或其盐与丙二酸衍生物(XII)反应制备。

该反应通常在方法 3 中举例说明的无机或有机酸存在下进行。

反应通常在常规溶剂中进行，例如水、醇[例如甲醇、乙醇、异丙醇等]、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至温热下进行。

方法 20

化合物(I-25)或其盐可通过使化合物(I-24)或其盐进行脱羧反应制备。

该反应由脱酯和酸催化脱羧反应组成。脱酯反应可优选在方法 3 中举例说明的无机酸存在下进行，在酸催化脱羧反应中使用的酸可以是无机或有机酸，例如盐酸、硫酸、磷酸、乙酸等。

反应通常在常规溶剂中进行，例如水、醇[例如甲醇、乙醇、异丙

醇等]、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至温热下进行。

方法 21

化合物(I-26)或其盐可通过使化合物(I-18)或其盐与丙二酸反应制备。

该反应通常在有机碱，例如氨水、伯或仲胺(例如甲胺、二甲胺、哌啶等)、吡啶、甲基吡啶等存在下进行。

反应通常在常规溶剂中进行，例如水、醇[例如甲醇、乙醇、异丙醇等]、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至温热下进行。

方法 22

化合物(I-28)或其盐可通过使化合物(I-27)或其盐与胺或其盐反应制备。

该反应可以实施例 117 中所述的相同方法或其类似方法进行。

方法 23

化合物(I-29)或其盐可通过使化合物(I-28)或其盐与化合物(XIV)反应制备。

该反应可以实施例 119 中所述的相同方法或其类似方法进行。

方法 24

目标化合物(I-31)或其盐可通过缩合化合物(I-30)或其盐和化合物(XV)或其盐制备。

该反应可以例如 Mitunobu 反应或其改进的方法进行。该反应优选可在二(低级)烷基偶氮二羧酸酯(例如偶氮二羧酸二乙酯等)和三烷基或三芳基膦(例如三苯膦等)存在下进行。

反应通常在常规溶剂中进行，例如四氢呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂或它们的混合物。

反应温度不是关键的，反应通常在冷却至温热下进行。

根据需要，可用常规的方法从反应混合物中纯化和分离目标化合

物，并转化为所需的盐。

化合物(I)、(I-1)-(I-31)、(II)、(II-1)和(III)-(XV)的合适的盐可以与化合物(I)中举例说明的盐相同。

目标化合物(I)或其可药用的盐具有强的作为白三烯和过敏性缓慢反应物质(下文称为 SRS-A)拮抗剂或抑制剂的活性，可用于预防和/或治疗人体或动物过敏或炎症，更具体地说用于预防和/或治疗喘哮、牛皮癣、肝炎、支气管炎、胃炎、食管炎、胰腺炎、关节炎、肾炎、炎性肠疾病、休克[例如过敏性休克等]、动脉硬化、心肌梗塞形成、大脑血管痉挛、鼻炎、结膜炎、湿疹、局部性缺血性大脑疾病、慢性阻塞性肺病、大脑浮肿、成人呼吸窘迫综合症、新生期肺动脉高血压、Chrohn's 疾病、皮炎(例如特应性皮炎等)、胃溃疡、消化溃疡、痛风等。

为说明目标化合物(I)的效果，如下说明化合物(I)的代表性的化合物的药理试验数据。

^{3}H-白三烯 D_4 受体结合

(i)试验方法：

(a)膜制剂

通过使用 Polytoron(Kinematica)将人体组织细胞淋巴瘤细胞，U937，在 5mH Tris-HCl(pH7.5)中搅匀，将匀浆离心(1000xg,10 分钟)以除去组织凝块，将上清液离心(36000xg,20 分钟)以产生小球。将小球悬浮于缓冲液(5mM Tris-HCl pH7.5)中，用特氟隆均匀器搅匀，离心(36000xg,20 分钟)以产生小球，它称为粗膜馏分。在使用前将得到的小球贮存于-70℃下。

(b)将 ^{3}H-白三烯 D_4 结合于制剂膜

将冷冻的粗膜馏分解冻，悬浮在培养基 1(10mM Tris-HCl pH7.5，10mM 氯化钙，10mM 氯化镁，5mM 半胱氨酸，5mM 甘氨酸)。在结合试验中，将和 ^{3}H-白三烯 D_4(0.3nM)药物在培养基 1 中以 500 微升的最终体积用 100 微升膜制剂在 25℃培养 30 分钟。通过真空 Whatman GF/B 过滤器直接过滤和用 5ml 冰冷却的缓冲液(10mM Tris-HCl pH7.5)洗涤三次从游离 ^{3}H-白三烯 D_4 中分离结合的受体。非特异性结合定义为在 1μM 白三烯 D_4 存在下的结合。在漂洗的过滤器上残留的放射活性用液体闪烁计数器(Packerd TRI-CARB 4530)测定。

(ii)试验结果

试验化合物（实施例号）	IC_{50} (nM)
21	<5
22-2	<5
22-16	<5
22-23	<5
22-24	<5
22-27	<5
28-3	<5
34-3	<5
34-5	<5
34-8	<5
34-10	<5
34-11	<5
105-1	<5

为治疗用途，本发明的化合物(I)和其可药用的盐可以含有作为活性成分的一种上述化合物和可药用的载体，例如用于口腔、胃肠外或外部(表面)给药的有机或无机固体、半固体或液体赋形剂的药物制剂形式使用。药物制剂可以是胶囊、片剂、糖衣药丸、粒剂、栓剂、溶液、洗剂、吸入剂、眼科制剂、鼻洗剂、悬浮剂、乳剂、软膏、凝胶等。如果需要，在这些制剂中可包括助剂、稳定剂、增湿或乳化剂、缓冲剂或其它常用的添加剂。

虽然化合物(I)的剂量将根据患者的年龄和症状变化，但约 0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg 和 1000mg 的平均单剂量可有效地治疗上述病症。通常可每天给药 0.1mg/体重至约 1000mg/体重的量。

如下缩写有所示的含义：

Me = 甲基

Et = 乙基

nPr = 丙基

iPr = 异丙基

nBu = 正丁基
tBu = 叔丁基
cPen = 环戊基
Bzl = 苄基
Bzh = 二苯基甲基
Tet = 1H-四唑-5-基
Ph = 苯基

给出如下制备例和实施例以举例说明本发明。

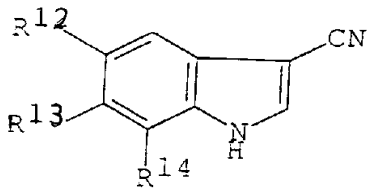
制备例 1

将 3-甲酰基-5-甲基吲哚(0.50g)、盐酸胺(0.44g)和乙酸钠(5ml)的混合物在乙酸（5ml）中搅拌 2 小时，然后在混合物中加入乙酸酐(2.5ml)，使其回流反应 0.5 小时。在冷却后，将反应混合物倾入冰水中用乙酸乙酯提取。在过滤不溶解物质后，滤液用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发。得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯和氯仿的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 3-氰基-5-甲基吲哚(109mg)。

IR (液体石蜡): 3250, 2200, 1520 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.48 (3H, s), 7.15 (1H, d, J=8.4Hz), 7.37 (1H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=2.9Hz), 8.79 (1H, br s)
质谱 : 157 $(M+H)^+$

制备例 2

通过类似于制备例 1 的方法制备如下化合物。



制备例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	物理数据
2-1	Cl	H	H	IR (液体石蜡): 3250, 2200, 1520 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 7.30 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.41 (1H, d, J=8.7Hz), 7.70-7.80 (2H, m), 8.77 (1H, br s) 质谱 : 176 (M^+)
2-2	F	H	H	IR (液体石蜡): 3250, 2200, 1170 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ): 7.15 (1H, ddd, J=9.2, 9.1, 1.9Hz), 7.42 (1H, dd, J=9.2, 2.5Hz), 7.58 (1H, dd, J=9.1, 4.5Hz), 8.32 (1H, s), 12.31 (1H, br s) 质谱 : 161 $(M+H)^+$
2-3	H	Cl	H	IR (液体石蜡): 3250, 2210, 1170 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ): 7.26 (1H, dd, J=8.5, 1.9Hz), 7.63 (1H, d, J=1.9Hz), 7.66 (1H, d, J=8.5Hz), 8.31 (1H, s), 12.31 (1H, br s) 质谱 : 176 $(M)^+$

制备例 3

将 4-叔丁基苯基盐酸肼(5.0g)加入碳酸氢钠水溶液中，混合物用乙酸乙酯提取。提取物用硫酸镁干燥，减压蒸发得到 4-叔丁基苯基肼。将上述步骤得到的肼(4.2g)和丙酮酸乙酯(3.2g)在苯(70ml)中的混合物在共沸回流下搅拌 2 小时。在冷却后，在上述混合物中加入对甲苯磺酸在苯(70ml)中的溶液，混合物在共沸回流下搅拌 2 小时。在冷却后，过滤反应混合物，减压浓缩滤液。残余物在碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配，乙酸乙酯层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发。得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯和正己烷的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 5-叔丁基吲哚-2-羧酸乙酯(4.00g)。

mp : 109-110°C

IR (液体石蜡): 3230, 1690, 1530, 1520, 1460, 1320, 1250 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 1.45 (3H, t, J=7.1Hz), 4.40 (2H, q, J=7.1Hz), 7.18 (1H, m), 7.24-7.45 (2H, m), 7.65 (1H, d, J=0.8Hz), 8.94 (1H, br s)

质谱 : 246 $(M+H)^+$

制备例 4

将 5-叔丁基吲哚-2-羧酸乙酯(3.0g)和 1N 氢氧化钠溶液在四氢呋喃(20ml)和甲醇(10ml)的混合溶剂中的溶液在 40℃下搅拌 5 小时。在除去溶剂后，得到的水溶液用稀盐酸酸化。经过滤收集得到的沉淀，用水洗涤得到 5-叔丁基吲哚-2-羧酸(2.47g)。

IR (液体石蜡): 3350, 3100, 1660, 1520, 1460, 1320, 1250 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 7.04 (1H, d, J=2.0Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 7.58 (1H, s), 11.56 (1H, s), 12.80 (1H, br s)

质谱 : 218 $(M+H)^+$

制备例 5

将 5-叔丁基吲哚-2-羧酸(2.3g)和铜粉(0.46g)在喹啉(20ml)中的混合物在 220℃下搅拌 1 小时。在冷却后，反应混合物在稀盐酸和乙醚之间分配。乙醚层依次用稀盐酸洗涤 3 次，用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，用硫酸镁干燥和减压蒸发得到 5-叔丁基吲哚(2.10g)。

IR (液体石蜡): 3400, 1720, 1575, 1470, 1415, 1360, 1315 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.39 (9H, s), 6.49-6.52 (1H, m), 7.14-7.17 (1H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 7.64 (1H, s), 8.02 (1H, br s)

质谱 : 174 $(M+H)^+$

制备例 6

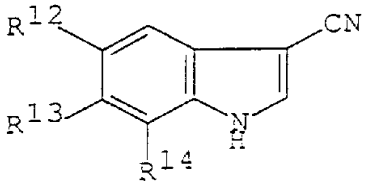
在冰冷却下在 10 分钟内将氯磺酰基异氰酸酯(1ml)滴加到 5-叔丁基吲哚(2.1g)在乙腈(15ml)中的悬浮液中。在相同的温度下搅拌 1 小时

后，在混合物中加入 N,N-二甲基甲酰胺(1ml)在乙腈(20ml)中的溶液，混合物在 50℃下搅拌 1 小时。将反应混合物倾入冰水中，用乙酸乙酯提取。提取物用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发。得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯和正己烷的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 5-叔丁基-3-氰基吲哚(1.20g)。

mp : 185-187°C
IR 液体石蜡 : 3250, 2200, 1520 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.49 (9H, s), 7.42 (2H, s), 7.71 (1H, d, J=3.0Hz), 7.74 (1H, d, J=0.7Hz), 8.88 (1H, br s)
质谱 : 199 $(M+H)^+$

制备例 7

通过类似于制备例 6 的方法，使用合适的吲哚制备如下化合物。



制备例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	物理数据
7-1	iPr	H	H	mp : 160-161°C IR(液体石蜡): 3250, 2200, 1520, 1460, 1420, 1380, 1240 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.32 (6H, d, J=7.0Hz), 3.05 (1H, sept, J=7.0Hz), 7.22 (1H, dd, J=1.6, 8.6Hz), 7.40 (1H, d, J=8.6Hz), 7.61 (1H, d, J=0.8Hz), 7.70 (1H, d, J=1.8Hz), 8.67 (1H, br s) 质谱 : 185 $(M+H)^+$
7-2	H	H	Me	mp : 175-176°C IR(液体石蜡): 3250, 2200, 1525, 1460, 1440, 1380, 1340, 1330, 1230 cm^{-1} NMR ($DMSO-d_6$, δ) : 2.51 (3H, s), 7.06-7.18 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=7.1Hz), 8.26 (1H, d, J=3.1Hz), 12.22 (1H, br s) 质谱 : 157 $(M+H)^+$

制备例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	物理数据
7-3	H	Me	H	mp : 149-150°C IR(液体石蜡) : 3250, 2200, 1530, 1500, 1450, 1410, 1360 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 2.42 (3H, s), 7.07 (1H, dd, J=1.0, 8.1Hz), 7.34 (1H, d, J=1.0Hz), 7.52 (1H, d, J=8.1Hz), 8.16 (1H, d, J=2.8Hz), 12.05 (1H, br s) 质谱 : 157 $(M+H)^+$
7-4	CF_3	H	H	mp : 163-164°C IR(液体石蜡) : 3200, 2210, 1620, 1600, 1510, 1450, 1430, 1370, 1355, 1340 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 7.59 (2H, s), 7.86 (1H, d, J=3.0Hz), 8.09 (1H, s), 9.06 (1H, br s) 质谱 : 210, 211, 212
7-5	OBzl	H	H	mp : 158-163°C IR(液体石蜡) : 3200, 2200, 1620, 1580 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 5.16 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 7.18 (1H, d, J=2.6Hz), 7.32-7.51 (6H, m), 8.17 (1H, d, J=3.0Hz), 12.07 (1H, br s) 质谱 : 249 $(M+H)^+$

制备例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	物理数据
7-6	H	OMe	H	mp : 189-190°C IR(液体石蜡) : 3250, 3100, 2200, 1630, 1580, 1530 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 3.80 (3H, s), 6.88 (1H, dd, J=2.2, 8.9Hz), 7.02 (1H, d, J=2.2Hz), 7.50 (1H, d, J=8.9Hz), 8.10 (1H, d, J=2.9Hz), 11.97 (1H, br s) 质谱 : 173 $(M+H)^+$

制备例 8

将 5-苄氧基-2-硝基苯基乙酸(4.0g)和浓硫酸(0.6ml)在异丙醇(40ml)中的混合物在回流下搅拌 1 天。在通过蒸发除去溶剂后，将得到的残余物溶解于乙酸乙酯中。乙酸乙酯提取物依次用碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到 5-苄氧基-2-硝基苯基乙酸异丙基酯(4.20g)。

mp : 143.0-147.8 °C
IR (液体石蜡) : 1740, 1620, 1600, 1510 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.23 (6H, d, J=6.9Hz), 3.96 (2H, s), 5.00 (1H, sept, J=6.9Hz), 5.13 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=2.8Hz), 6.96 (1H, dd, J=9.0, 2.8Hz), 7.34-7.43 (5H, m), 8.18 (1H, d, J=2.8Hz), 13.68 (1H, br s)
质谱 : 330 $(M+H)^+$, 288, 270

制备例 9

在 80℃下将 5-苄氧基-2-硝基苯基乙酸异丙基酯(4.2g)、氯化铵(0.42g)和铁粉(4.2g)在乙醇(20ml)和水(10ml)的混合溶剂中的混合物搅拌 1.2 小时。在冷却后，将反应混合物过滤，减压浓缩滤液。残余物在水和乙酸乙酯之间分配，乙酸乙酯层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，并减压蒸发得到 2-氨基-5-苄氧基苯基乙酸异丙基酯(3.9g)。

制备例 10

乙酸钾(1.34g)、2-氨基-5-苄氧基苯基乙酸异丙基酯(3.9g)和乙酐(4.0g)在苯(40ml)中的混合物在 80℃下搅拌。在 30 分钟后，在 15 分钟内在混合物中滴加异戊腈(2.3g)，然后混合物在相同的温度下搅拌 4 小时。在冷却后，过滤掉不溶解物质后，减压浓缩滤液。将残余物溶解在含有浓硫酸(0.5ml)的异丙醇(30ml)中，混合物在 80℃下搅拌 3 小时。在冷却至室温后，通过过滤收集得到的结晶，用异丙基醚洗涤得到 5-苄氧基-1H-吲哚-3-羧酸异丙基酯(2.4g)。

IR(液体石蜡)： 1740, 1620, 1600, 1510 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.35 (6H, d, J=6.9Hz), 5.18 (2H, s), 5.20 (1H, sept, J=6.9Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.32-7.50 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=9.0Hz), 13.77 (1H, br s)
质谱 : 311 $(M+H)^+$, 269

制备例 11

在冰冷却下将 1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(5.87ml)加入 4-异丙基苯基盐酸肼(5.0g)、乙酸(1.84ml)、三乙胺(3.73ml)和 1-羟基苯并三唑水合物(40.4mg)在二氯甲烷(50ml)中的混合物中，然后混合物在室温下搅拌过夜。在通过蒸发除去溶剂后，得到的残余物在稀盐酸和乙酸乙酯之间分配。有机层依次用碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化，用二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-乙酰基-2-(4-异丙基苯基)肼(3.00g)。

mp : 118.7-119.7°C
IR(液体石蜡)： 3350-3000, 1650 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.20 和 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 2.05 和 2.11 (3H, s), 2.83 (1H, sept, J=6.9Hz), 5.74 和 6.10 (6H, br s), 6.69-7.40 (5H, m)
质谱 : 193 $(M+H)^+$

制备例 12

将 1-乙酰基-2-(4-异丙基苯基)肼(2.95g)、盐酸胺(3.49g)和硫酸钠(14.32g)在含有 1N 含水盐酸(15.6ml)的水(50ml)中的悬浮液加热至 100℃。在该均匀溶液中，在反应混合物中迅速滴加水合氯醛溶液(3.04g)，使其在 100℃反应 10 分钟。在冷却至室温后，蒸发溶剂至半体积。得到的残余物用乙酸乙酯提取。有机层依次用水、盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物进行硅胶柱色谱法纯化，用二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 N-乙酰基氨基-4-异丙基-肟基-N-乙酰基苯胺(2.89g)。

mp : 113.5-115.5°C
IR(液体石蜡) : 3600-2500 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 1.96 (3H, s), 2.87 (1H, br s), 7.10-7.40 (4H, m), 7.50 and 8.04 (1H, br s), 9.08 and 10.03 (1H, br s)
质谱 : 264 $(M+H)^+$

制备例 13

在 55℃将 N-乙酰基氨基-4-异丙基-肟基-N-乙酰基苯胺(1.87g)逐批加入浓硫酸中将反应混合物温热至 85℃，在该温度下反应 15 分钟。在冷却后，将溶液倾入冰(20g)中，得到的悬浮液回流 3.5 小时。过滤出沉淀，用水和异丙基醚和二氯甲烷的混合物洗涤得到 5-异丙基-1H-吲唑-3-羧酸。

mp : >230°C
IR (液体石蜡) : 3400-2300, 1700 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.26 (6H, d, J=6.9Hz), 3.04 (1H, sept, J=6.9Hz), 7.36 (1H, d, J=8.7Hz), 7.57 (1H, d, J=8.7Hz), 7.89 (1H, s), 13.68 (1H, br s)
质谱 : 205 $(M+H)^+$

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ 元素分析:

计算值: C 64.69, H 5.92, N 13.72
实验值: C 64.46, H 5.99, N 13.62

制备例 14

将 5-异丙基-1H-吲哚-3-羧酸(1.44g)和浓硫酸(2 滴)在甲醇(20ml)中的混合物回流搅拌 1 天。在通过蒸发除去溶剂后，将得到的残余物溶解在乙酸乙酯中。乙酸乙酯提取物依次用碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到 5-异丙基-1H-吲哚-3-羧酸甲酯(1.39g)。

mp : 143.0-147.8°C
IR(液体石蜡) : 3400-3000, 1720 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.34 (6H, d, J=6.9Hz), 3.09 (1H, sept, J=6.9Hz), 3.07 (3H, s), 7.38 (1H, dd, J=8.7, 1.6Hz), 7.66 (1H, d, J=8.7Hz), 8.03 (1H, d, J=1.6Hz), 13.68 (1H, br s)
质谱 : 219 $(M+H)^+$

制备例 15

根据类似于制备例 14 的方法得到如下化合物。

1H-吲哚-3-羧酸苄酯

IR(液体石蜡) : 3230, 1680, 1585, 1450 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 5.54 (2H, s), 7.25-7.50 (7H, m), 7.72 (1H, d, J=8.4Hz), 8.17 (1H, d, J=8.4Hz)

制备例 16

将 3-甲酰基吲哚-5-羧酸(3.47g)、盐酸胺(1.97g)和乙酸钠(2.41g)在乙酸(30ml)中的混合物搅拌 12 小时，然后在混合物中加入乙酐(15ml)，然后在回流下反应 5 小时。在冷却后，将反应混合物过滤，减压蒸发滤液。在残余物中加入甲醇，再次减压蒸发混合物。在二氯甲烷(20ml)中的上述得到的残余物中加入亚硫酰氯(8ml)和少量 N,N-二甲基甲酰胺。在室温下搅拌 2 小时后，减压蒸发反应混合物，残余物用甲醇处理，并减压浓缩。残余物在碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。乙酸乙酯层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发。得到的残余物进行硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯和氯仿的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，经减压浓缩得到 3-氰基吲哚-5-羧酸甲酯(2.87g)。

IR (液体石蜡): 3250, 2200, 1720, 1690, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 3.89 (3H, s), 7.66 (1H, d, J=8.6Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.6, 1.6Hz), 8.26 (1H, d, J=1.6Hz), 8.42 (1H, s), 12.60 (1H, br s)

质谱: 200 $(M)^+$, 169, 141

制备例 17

在冰冷却下搅拌 4-叔丁基-2-(5-甲酰基苯并呋喃-2-基)噻唑(1.83g)和膦酰基乙酸三乙酯(1.53ml)在四氢呋喃(10ml)和 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)的混合溶剂中的混合物。在几分钟后，在混合物中加入叔丁醇钾，在相同的温度下搅拌 1 小时。将得到的混合物倾入冰水中，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到浆状物。浆状物经硅胶柱色谱法纯化，用己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱，合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到(E)-3-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]丙烯酸乙酯(0.68g)。

IR (液体石蜡): 1705, 1625, 1580, 1500, 1280 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 1.41 (9H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1Hz), 6.45 (1H, d, J=16.0Hz), 7.00 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.54 (2H, s), 7.78 (1H, d, J=16.0Hz), 7.77 (1H, s)

质谱: 356 $(M+H)^+$

制备例 18

将(E)-3-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]丙烯酸乙酯(0.65g)在四氢呋喃(10ml)中的溶液在 10% Pd-C(0.1g)存在下在室温和常压下氢化。在通过过滤除去催化剂后，减压浓缩滤液得到 3-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]丙酸乙酯(0.65g)。

IR（纯）： 1725, 1630, 1585, 1500, 1400 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.23 (3H, t, J=6.8Hz), 1.41 (9H, s), 2.66 (2H, t, J=7.8Hz), 3.04 (2H, t, J=7.8Hz), 4.13 (2H, q, J=6.8Hz), 7.00 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 7.30-7.55 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=1.4Hz)

质谱： 358 $(M+H)^+$

制备例 19

在室温和惰性气氛下将氢化锂铝(0.14g)加入 3-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]丙酸乙酯(0.65g)在四氢呋喃(10ml)中的溶液中。在混合物搅拌 2 小时后，在混合物中加入水。过滤掉产生的沉淀，滤液用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到 3-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]丙醇(0.42g)。

IR（液体石蜡）： 3250, 3100, 1500, 1460 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.41 (9H, s), 1.80-2.05 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.4Hz), 3.69 (2H, t, J=6.2Hz), 6.96 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=1.8 and 8.4Hz), 7.28 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=1.8Hz), 7.44 (1H, d, J=8.4Hz)

质谱： 316 $(M+H)^+$

制备例 20

将 3-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]丙醇(0.40g)和亚硫酰氯(0.4ml)在二氯甲烷(5ml)中的混合物回流搅拌 5 小时。在冷却至室温后，减压浓缩溶液。得到的残余物在碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到 4-叔丁基-2-[5-(3-氯丙基)苯并呋喃-2-基]噻唑(0.28g)。

IR（纯）： 1585, 1500, 1460 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.41 (9H, s), 2.06-2.20 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=7.4Hz), 3.54 (2H, t, J=6.4Hz), 6.97 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=2.2Hz), 7.45 (1H, d, J=8.4Hz)

质谱： 334 $(M+H)^+$

制备例 21

将氯化钠(0.47g)加入 4-叔丁基-2-(5-甲酰基苯并呋喃-2-基)噻唑(0.41g)、磷酸氢钠 12 水合物(0.23g)和 2-甲基-2-丁烷(0.69ml)在水(3ml)、四氢呋喃(7.5ml)和叔丁醇(12.6ml)的混合溶剂中的混合物中。在 4 小时后，在混合物中加入亚硫酸氢钠水溶液，得到的混合物用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余物溶解于 1N 氢氧化钠中，用碳粉处理溶液，用稀盐酸酸化。收集得到的沉淀，用水洗涤得到 2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-羧酸(0.38g)。

IR (液体石蜡): 2500-2700, 1680, 1610, 1585 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.37 (9H, s), 7.53 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8.7Hz), 8.00 (1H, dd, J=1.7 and 8.7Hz), 8.37 (1H, d, J=1.7Hz)
质谱 : 302 $(M+H)^+$

制备例 22

将 2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-羧酸(5.0g)和亚硫酰氯(12.1ml)和四氢呋喃(50ml)中的溶液在 50℃搅拌 2 小时。在溶液冷却至室温后，通过过滤收集产生的沉淀，用异丙基醚洗涤得到 2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-碳酰氯盐酸盐(5.57g)。

IR (液体石蜡): 2500-2200, 1830, 1790, 1770, 1740, 1600, 1585, 1560 cm^{-1}

制备例 23

将 5-苄氧基吲哚(0.50g)在四氢呋喃(10ml)中的溶液在 10% Pd-C(0.1g)存在下在室温和 2-3 大气压下氢化。在通过过滤除去催化剂后，减压浓缩滤液。在残余物中加入 4-溴丁酸乙酯(0.475ml)、碳酸钾(0.443g)和甲基乙基酮(10ml)，混合物在回流下搅拌 1 天。在除去溶剂后，得到的残余物经硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯和甲苯混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 4-[(5-吲哚基)氧]丁酸乙酯(0.39g)。

IR（纯）： 3400, 1720, 1620, 1580, 1470, 1455, 1420 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 2.13 (2H, quint, J=7.3Hz), 2.55 (2H, t, J=7.3Hz), 4.04 (2H, t, J=7.3Hz), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 6.44-6.47 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.15-7.17 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.02 (1H, br s)

质谱： 287 $(M+H)^+$, 115

制备例 24

在室温下搅拌 5-乙酰基-2-羟基苯甲醛(1.68g)、2-溴甲基-4-叔丁基噻唑、碳酸钾(1.24g)和碘化钾(0.59g)在 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)中的混合物 5 小时。将得到的混合物倾入冰水中用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。将产生的浆状物和乙酐在甲苯中的混合物在回流下搅拌 1 天。在冷却至室温后，减压浓缩反应混合物。得到的浆状物经硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并目标化合物的馏分，减压浓缩得到 4-叔丁基-2-(5-乙酰基苯并呋喃-2-基)噻唑(1.83g)。

IR（液体石蜡）： 1680, 1600, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.41 (9H, s), 2.68 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.41 (1H, d, J=0.8Hz), 7.59 (1H, d, J=8.6Hz), 8.01 (1H, dd, J=1.8 and 8.6Hz), 8.27 (1H, d, J=1.8Hz)

质谱： 300 $(M+H)^+$

制备例 25

将 4-叔丁基-2-(5-乙酰基苯并呋喃-2-基)噻唑(0.6g)在二氯甲烷(5ml)中的溶液在回流条件下在 20 分钟内滴加至溴化铜(II)(0.89g)在乙酸乙酯(7ml)中的悬浮液中。将混合物回流搅拌 9 小时。在冷却至室温后，将反应混合物倾入水中，混合物用碳酸氢钠水溶液中和。在过滤

掉不溶解的物质后，滤液用乙酸乙酯提取。提取物用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 4-叔丁基-2-[5-(溴乙酰基)苯并呋喃-2-基]噻唑(0.445g)。

IR (液体石蜡): 3100, 1685, 1605, 1500, 1430 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.42 (9H, s), 4.52 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8.7Hz), 8.02 (1H, dd, J=1.7, 8.7Hz), 8.30 (1H, d, J=1.7Hz)
质谱 : 380 $(M+H)^+$, 378 $(M+H)^+$

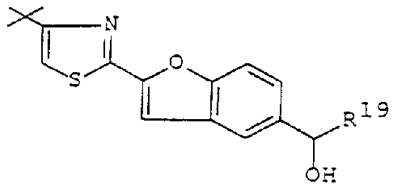
制备例 26

在冰冷却下在30分钟内将在四氢呋喃(12.6ml)中的甲基溴化镁(1M)滴加至 4-叔丁基-2-[5-甲酰基苯并呋喃-2-基]噻唑(3.0g)在四氢呋喃(30ml)中的溶液中。在相同的温度下搅拌 15 分钟后，将反应混合物倾入冰水中。混合物用稀盐酸中和，用乙酸乙酯提取。提取物用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发。残余物经硅胶柱色谱法纯化，用正己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 4-叔丁基-2-[5-(1-羟基乙基)苯并呋喃-2-基]噻唑(2.04g)。

IR (液体石蜡): 3500-3000 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 1.56 (3H, d, J=6.4Hz), 5.01 (1H, q, J=6.4Hz), 6.98 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J=8.6, 1.7Hz), 7.51 (1H, d, J=8.6Hz), 7.62 (1H, d, J=1.7Hz)
质谱 : 302 $(M+H)^+$

制备例 27

通过类似于制备例 26 中的方法制备如下化合物。



制备例	R^{19}	物理数据
27-1	Et	IR(液体石蜡) : 3500-3000 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.0Hz), 1.42 (9H, s), 1.81 (2H, quint, J=7.0Hz), 4.70 (1H, t, J=7.0Hz), 6.98 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J=8.5, 1.6Hz), 7.34 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.59 (1H, d, J=1.6Hz) 质谱 : 316 $(M+H)^+$
27-2	Ph	IR (液体石蜡) : 3500-3000 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 5.96 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.25-7.50 (8H, m), 7.65 (1H, d, J=1.6Hz) 质谱 : 364 $(M+H)^+$

制备例 28

将 4-叔丁基-2-[5-(1-羟基乙基)苯并呋喃-2-基]噻唑(1.5g)和亚硫酰氯(0.44ml)在 1,2-二氯乙烷(35ml)中的混合物回流搅拌 2 小时。在冷却后，用碳酸氢钠水溶液调节得到的混合物至 pH7。分离出有机层，用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发，得到 4-叔丁基-2-[5-(1-氯乙基)苯并呋喃-2-基]噻唑(1.31g)。

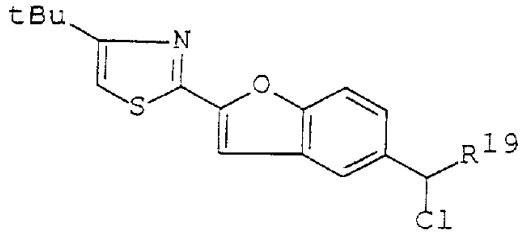
IR (液体石蜡) : 1300 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 1.92 (3H, d, J=6.8Hz), 5.24 (1H, q, J=6.8Hz), 6.99 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 7.53 (1H, d, J=8.6Hz), 7.65 (1H, d, J=1.8Hz)

质谱 : 320 $(M+H)^+$

制备例 29

通过类似于制备例 28 中的方法制备如下化合物。



制备例	R^{19}	物理数据
29-1	Et	IR(液体石蜡): 1250 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.02 (3H, t, J=7.2Hz), 2.19 (2H, quint, J=7.2Hz), 4.90 (1H, t, J=7.2Hz), 6.98 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 7.52 (1H, d, J=8.6Hz), 7.61 (1H, d, J=1.8Hz) 质谱: 334 $(M+H)^+$
29-2	Ph	NMR ($CDCl_3$, δ): 1.55 (9H, s), 6.25 (1H, s), 7.08-7.50 (9H, m), 7.73 (1H, s) 质谱: 378 $(M+H)^+$

制备例 30

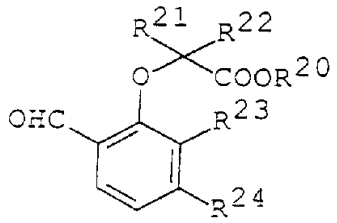
在 70℃将 2-羟基-3-甲氧基苯甲醛(3.04g)、2-溴丙酸乙酯(5.85g)和碳酸钾(4.14g)在二甲基亚砜(20ml)中的混合物搅拌 5 小时。混合物用水稀释，用 1N 盐酸中和，用乙酸乙酯提取。分离出有机层，用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩。粗产物(6.93g)用硅胶柱(60g)色谱法纯化，用正己烷和甲基的混合溶剂(从 6:1 至 5:1)洗脱，得到 2-(2-甲酰基-6-甲氧基苯氧基)丙酸乙酯(5.25g)。

IR (膜) : 1735, 1685, 1580 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.64 (3H, d, J=7Hz), 3.88 (3H, s), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 5.05 (1H, dd, J=7Hz), 7.14 (2H, m), 7.47 (1H, m), 10.61 (1H, s)

制备例 31

通过类似于制备例 30 中的方法制备如下化合物。



制备例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}	R^{24}	物理数据
31-1	Me	Me	H	OMe	H	$[\alpha]_{25}^{D}$= -45.43° (c=1.0, $CHCl_3$) IR(膜):1740, 1685, 1250 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.64 (3H, d, J=6.9Hz), 3.72 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.05 (1H, q, J=6.9Hz), 7.12 (2H, d, J=4.6Hz), 7.44 (1H, t, J=4.6Hz), 10.60 (1H, s) MASS : 239 $(M+H)^+$
	((S)-异构体)					
31-2	Bzh	nPr	H	OMe	H	IR (膜):1740, 1686, 1580 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.94 (3H, t, J=7Hz), 1.3-1.6 (2H, m), 2.0 (2H, m), 3.63 (3H, s), 5.17 (1H, t, J=6Hz), 6.88 (1H, s), 7.0-7.4 (13H, m), 10.58 (1H, s)
31-3	Me	Et	H	OMe	H	IR (膜):1742, 1690, 1585 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.10 (3H, t, J=7Hz), 2.04 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.00 (1H, t, J=6Hz), 7.1 (2H, m), 7.4 (1H, m), 10.63 (1H, s)

制备例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}	R^{24}	物理数据
31-4	Et	Me	Me	OMe	H	IR（膜）:1730, 1685, 1580 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.34 (3H, t, J=7Hz), 1.59 (6H, s), 3.78 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 7.0-7.2 (2H, m), 7.43 (1H, m), 10.48 (1H, s)
31-5	tBu	H	H	OMe	H	NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.46 (9H, s), 3.89 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.11-7.16 (2H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 10.65 (1H, s)
31-6	Me	H	Me	OMe	H	$[\alpha]_{25}^{D}$= +44.39° (c=0.9, $CHCl_3$) IR（膜）: 1740, 1680, 1580, 1470 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.64 (3H, d, J=6.9Hz), 3.72 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.05 (1H, q, J=6.9Hz), 7.09-7.18 (2H, m), 7.40-7.49 (1H, m), 10.60 (1H, s) 质谱 : 239 $(M+H)^+$
	((R)-异构体)					
31-7	Bzh	nPr	H	H	OMe	IR（膜）: 1750, 1732, 1675, 1600, 1496 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.96 (3H, t, J=7Hz), 1.55 (2H, m), 2.0 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.81 (1H, dd, J=5.2, 7.2Hz), 6.13 (1H, d, J=2.2Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 6.92 (1H, s), 7.1-7.37 (10H, m), 7.82 (1H, d, J=8.8Hz), 10.43 (1H, s)

制备例 32

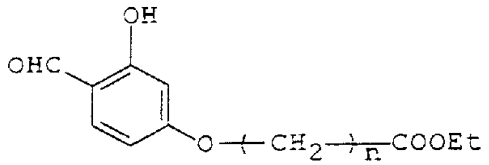
2,4-二羟基苯甲醛(6.12g)、氢氧化钾(3.0g)和碘化钾(2.0g)在N,N-二甲基甲酰胺(60ml)中混合。在此混合物中加入 4-溴丁酸乙酯(8.65g)，混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾入稀盐酸中，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。在浓缩后，粗产物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯(20:1)的混合溶剂洗脱得到 4-(4-甲酰基-3-羟基苯氧基)丁酸乙酯油状物(3.8g)。

IR (纯): 1720, 1625, 1575 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.26 (3H, d, J=7.1Hz), 2.13 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=7Hz), 4.07 (2H, t, J=6Hz), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 6.41 (1H, d, J=2.2Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.42 (1H, d, J=8.6Hz), 9.71 (1H, s), 11.46 (1H, s)

制备例 33

通过类似于制备例 32 中的方法制备如下化合物。



制备例	n	物理数据
33-1	4	IR (液体石蜡): 1725, 1660, 1640, 1615, 1570, 1500, 1460, 1415 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.80-1.85 (4H, m), 2.35-2.42 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.14 (2H, q, J=7.0Hz), 6.41 (1H, d, J=2.2Hz), 6.52 (2H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.42 (1H, d, J=8.6Hz), 9.71 (1H, s), 11.47 (1H, s) 质谱: 267 $(M+H)^+$
33-2	5	NMR ($CDCl_3$, δ): 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.42-1.95 (6H, m), 2.28-2.37 (2H, m), 4.00-4.19 (4H, m), 6.40 (1H, d, J=2.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.42 (1H, d, J=8.6Hz), 9.71 (1H, s), 11.47 (1H, s) 质谱: 281 $(M+H)^+$

制备例 34

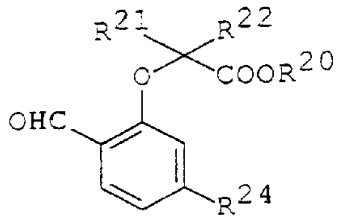
在室温下搅拌2-羟基苯甲醛(2.44g)、2-溴戊酸二苯基甲基酯(7.26g)和碳酸钾(3.45g)在二甲基亚砜(20ml)中的混合物 5 小时。混合物用水稀释，用 1N 盐酸中和，用乙酸乙酯提取。分离出有机层，用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩，得到 2-(2-甲酰基苯氧基)戊酸二苯基甲基酯(8.04g)。

IR (膜): 1740, 1682, 1590 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 0.96 (3H, t, J=7.7Hz), 1.52 (2H, m), 2.03 (2H, m), 4.86 (1H, dt, J=2, 8Hz), 6.68 (1H, d, J=8Hz), 6.91 (1H, s), 7.0-7.4 (12H, m), 7.85 (1H, dd, J=2, 8Hz), 10.59 (1H, s)

制备例 35

通过类似于制备例 34 的方法制备如下化合物。



制备例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{24}	物理数据
35-1	Bzh	nPr	H	$-O(CH_2)_3COOEt$	IR(液体石蜡)：1750, 1730, 1675, 1600, 1575, 1500, 1430 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)：0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.43-1.60 (2H, m), 1.93-2.13 (4H, m), 2.46 (2H, t, J=7.2Hz), 3.61-3.90 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.2Hz), 4.81 (1H, dd, J=5.2, 7.2Hz), 6.12 (1H, d, J=2.2Hz), 6.50 (1H, dd, J=1.4, 8.7Hz), 6.94 (1H, s), 7.10-7.33 (10H, m), 7.82 (1H, d, J=8.7Hz), 10.42 (1H, s)

制备例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{24}	物理数据
35-2	Bzh	nPr	H	$-O(CH_2)_4COOEt$	IR(液体石蜡) : 1750, 1730, 1670, 1600, 1570, 1490 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.95 (3H, t, J=7.8Hz), 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.50-1.60 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.30-2.50 (2H, m), 3.60-3.90 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.0Hz), 4.75-4.85 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.50-6.66 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.10-7.40 (10H, m), 7.85 (1H, d, J=8.7Hz), 10.42 (1H, s)
35-3	Bzh	nPr	H	$-O(CH_2)_5COOEt$	IR(液体石蜡) : 1750, 1730, 1675, 1600, 1585, 1490 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.95 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.40-1.80 (8H, m), 1.90-2.20 (2H, m), 2.28-2.36 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.09-4.20 (2H, m), 4.81 (1H, t, J=7.0Hz), 6.12 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=9.0Hz), 6.91 (1H, s), 7.10-7.35 (10H, m), 7.82 (1H, d, J=8.8Hz), 10.42 (1H, s)

制备例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{24}	物理数据
35-4	Bzl	H	H	$-O(CH_2)_3COOEt$	IR (液体石蜡): 1750, 1730, 1670, 1600, 1540 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 2.10 (2H, quint, J=7.4Hz), 2.49 (2H, t, J=7.4Hz), 3.99 (2H, t, J=7.4Hz), 4.15 (2H, q, J=7.2Hz), 4.76 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.28 (1H, d, J=2Hz), 6.59 (1H, dd, J=2, 8.4Hz), 7.35 (5H, s), 7.82 (1H, d, J=8.4Hz), 10.37 (1H, s) 质谱: 401 $(M+H)^+$
35-5	Me	Et	H	$-O(CH_2)_3COOEt$	IR (液体石蜡): 1750, 1730, 1675, 1600, 1580, 1540, 1440, 1400 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.10 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 2.00-2.17 (4H, m), 2.50 (2H, t, J=7.4Hz), 3.77 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=6.2Hz), 4.15 (2H, q, J=7.2Hz), 4.69 (1H, t, J=6.0Hz), 6.28 (1H, d, J=2.0Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 7.83 (1H, d, J=8.9Hz), 10.41 (1H, d, J=0.7Hz) 质谱: 353 $(M+H)^+$
35-6	Et	Me	Me	H	IR (膜): 1730, 1680, 1660, 1595 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.69 (6H, s), 4.24 (2H, q, J=7Hz), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 7.02 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, dt, J=2, 7.5Hz), 7.85 (1H, dd, J=2, 8Hz), 10.52 (1H, s)

制备例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{24}	物理数据
35-7	Bzh	nBu	H	H	IR（膜）：1750, 1685, 1595 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)：0.87 (3H, t, J=7.7Hz), 1.4 (4H, m), 2.07 (2H, m), 4.85 (1H, t, J=6Hz), 6.68 (1H, d, J=8Hz), 6.92 (1H, s), 7.0-7.4 (12H, m), 7.85 (1H, dd, J=2, 8Hz), 10.59 (1H, s)
35-8	Et	$\{CH_2\}_3$	H	H	IR（膜）：1725, 1685, 1595 cm^{-1}
35-9	Me	Et	H	H	IR（膜）：1745, 1685, 1598 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)：1.06 (3H, t, J=7.7Hz), 2.08 (2H, dt, J=6, 7Hz), 3.76 (3H, s), 4.74 (1H, t, J=6Hz), 6.81 (1H, d, J=8Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.51 (1H, t, J=8Hz), 7.87 (1H, dd, J=2, 8Hz), 10.59 (1H, s)

制备例 36

通过类似于制备例 34 中的方法制备如下化合物。

4-(4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)丁酸乙酯

IR（纯）：1730, 1670, 1600, 1575, 1500, 1460, 1430, 1390 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)：1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 2.14 (2H, quint, J=7.2Hz), 3.90 (3H, s), 4.15 (2H, q, J=7.2Hz), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 6.45 (1H, d, J=2.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.79 (1H, d, J=8.6Hz), 10.28 (1H, s)

制备例 37

将溴乙酸叔丁基酯(1.95g)和 2,5-二羟基苯甲醛(1.38g)溶解在二甲基亚砜(15ml)中，在其中加入粉状碳酸钾(2.07g)。混合物在室温下

搅拌 2 小时。将混合物倾入水中，用 1N 盐酸酸化，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。在浓缩后，粗产物用硅胶柱(40g)色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯(9:1)的混合溶剂洗脱。

由第一馏分得到 2,5-二(叔丁氧基羰基甲氧基)苯甲醛(0.58g)：

mp : 89-90°C
IR (液体石蜡): 1740, 1680 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.47 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.51 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=9Hz), 7.17 (1H, dd, J=3, 9Hz), 7.27 (1H, d, J=3Hz)

由第二馏分得到 2-(叔丁氧基羰基甲氧基)-5-羟基苯甲醛(1.60g)：

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.49 (9H, s), 4.61 (2H, s), 6.56 (1H, br s), 6.75 (1H, d, J=9Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.5, 9Hz), 7.26 (1H, d, J=3Hz), 10.46 (1H, s)

制备例 38

将 4-溴丁酸乙酯(1.48g)和 2-(叔丁氧基羰基甲氧基)-5-羟基苯甲醛(1.28g)溶解在甲基乙基酮(20ml)中。在该溶液中加入粉状碳酸钾(1.05g)，混合物在 100℃的油浴中搅拌 7 小时。浓缩反应混合物，用水稀释，用盐水洗涤和用硫酸镁干燥。在浓缩后，粗产物用硅胶柱色谱法(35g)纯化，用甲苯和乙酸乙酯(从 19:1 至 4:1)洗脱，得到 4-(4-叔丁氧基羰基甲氧基-3-甲酰基苯氧基)丁酸乙酯油状物(0.55g)。

IR (液体石蜡): 1730, 1675 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.25 (3H, d, J=7Hz), 1.47 (9H, s), 2.01 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=7Hz), 4.00 (2H, t, J=6Hz), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 4.60 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=3Hz), 7.09 (1H, dd, J=3, 9Hz), 7.33 (1H, d, J=3Hz), 10.53 (1H, s)

制备例 39

用冰冷却 2-(2-甲酰基-6-甲氧基苯氧基)丙酸乙酯(2.60g)在四氢呋喃-水(9:1)中的溶液，加入硼氢化钠(185mg)。混合物在相同的温度

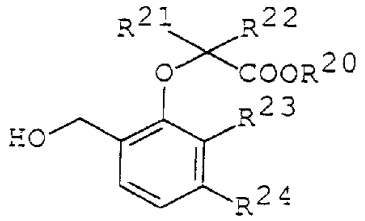
下搅拌 2 小时。在溶液中加入稀盐酸(1N, 5ml)，将混合物搅拌 1 小时。混合物用水稀释，用乙酸乙酯提取。分离出有机层，用盐水洗涤和用硫酸镁干燥。在浓缩后，粗产物用硅胶柱色谱法(29g)纯化，用甲苯和乙酸乙酯(7:1)的混合溶剂洗脱得到 2-(2-羟基甲基-6-甲氧基苯氧基)丙酸乙酯(1.85g)。

IR (膜): 3420, 1730, 1585 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.60 (3H, d, J=7Hz), 3.59 (1H, dd, J=5, 8.4Hz), 3.83 (3H, s), 4.2 (2H, q, J=7Hz), 4.53 (1H, dd, J=8.4, 12.2Hz), 4.89 (1H, dd, J=5.0, 12.2Hz), 5.11 (1H, q, J=7Hz), 6.82-7.06 (3H, m)

<u>制备例 40</u>

通过类似于制备例 39 的方法制备如下化合物。



制备例	$R^{20}R^{21}R^{22}R^{23}R^{24}$	物理数据
40-1	Me Me H OMe H ((S)-异构体)	$[\alpha]_{25}^{D}$ = -57.69° (c=0.93, $CHCl_3$) IR (膜): 3600-3000, 1730, 1265 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.60 (3H, d, J=6.9Hz), 3.73 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.38 (1H, dd, J=5.1, 8.4Hz), 4.55 (1H, dd, J=5.1, 8.4Hz), 4.89 (1H, dd, J=5.1, 12.2Hz), 5.12 (1H, q, J=6.9Hz), 6.83-7.06 (3H, m)
40-2	Bzh nPr H OMe H	IR (膜): 3400, 1730, 1582 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 0.93 (3H, t, J=7Hz), 1.50 (2H, m), 2.0 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.47 (1H, d, J=12Hz), 4.84 (1H, d, J=12Hz), 5.30 (1H, t, J=6Hz), 6.8-7.0 (3H, m), 7.2-7.3 (10H, m)
40-3	Me Et H OMe H	IR (膜): 3410, 1735, 1585 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.08 (3H, t, J=7.6Hz), 2.0 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=12.1Hz), 4.95 (1H, d, J=12.1Hz), 5.73 (1H, t, J=6Hz), 6.82-7.26 (3H, m)

制备例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}	R^{24}	物理数据
40-4	Et	Me	Me	OMe	H	IR（膜）: 3400, 1720, 1582 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.34 (3H, t, J=7Hz), 1.50 (6H, t, J=7Hz), 2.60 (1H, br s), 3.74 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.65 (2H, s), 6.8-7.1 (3H, m)
40-5	tBu	H	H	OMe	H	IR（膜）: 3400, 1725, 1585 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.48 (9H, s), 3.85 (3H, s), 4.68 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.2 (1H, br s), 6.8-7.1 (3H, m)
40-6 ((R)-异构体)	Me	H	Me	OMe	H	$[\alpha]_{25}^{D}$ = +52.43° (c=1.05, $CHCl_3$) IR（膜）: 3300-3000, 1730, 1580, 1480 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.60 (3H, d, J=6.9Hz), 3.74 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.54 (1H, d, J=12.2Hz), 4.88 (1H, d, J=12.2Hz), 5.12 (1H, d, J=6.9Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 6.88-7.06 (2H, m)
40-7	Bzh	nPr	H	H	OMe	IR（膜）: 3400, 1734, 1610, 1588, 1500 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.95 (3H, t, J=7Hz), 1.47 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J=4.1, 8.4Hz), 3.63 (3H, s), 4.47 (1H, dd, J=8.2, 12.0Hz), 4.79 (1H, dd, J=4.1, 12.0Hz), 4.87 (1H, t, J=6.2Hz), 6.29 (1H, d, J=2.2Hz), 6.46 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 6.88 (1H, s), 7.1-7.3 (11H, m)

制备例 41

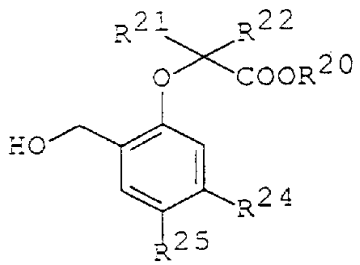
用冰冷却 2-(2-甲酰基苯氧基)戊酸二苯基甲酯(8.0g)在四氢呋喃-水(9:1,80ml)中的溶液，加入硼氢化钠(380mg)。混合物在相同的温度下搅拌 2 小时。在溶液中加入 1N 盐酸(20ml)，将混合物搅拌 1 小时。混合物用水稀释，用乙酸乙酯提取。分离出有机层，用盐水洗涤和用硫酸镁干燥。在浓缩后，粗产物用硅胶柱色谱法(29g)纯化，用甲苯和乙酸乙酯(9:1)的混合溶剂洗脱得到 2-[2-(羟基甲基)苯氧基]戊酸二苯基甲酯(6.81g)。

IR (膜): 3420, 1730, 1600, 1585 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 0.94 (3H, t, J=7Hz), 1.5 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.53 (1H, br s), 4.54 (1H, d, J=12.4Hz), 4.86 (1H, d, J=12.4Hz), 4.9 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8Hz), 6.88 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8Hz), 7.1-7.4 (12H, m)

制备例 42

通过类似于制备例 41 的方法制备如下化合物。



制备例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
42-1	Bzh	nPr	H	$-O(CH_2)_3COOEt$	H
			IR(液体石蜡)： 3400, 1750, 1730, 1610, 1585, 1500 cm^{-1}		
			NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.95 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.29-1.60 (2H, m), 1.90-2.10 (4H, m), 2.44 (2H, t, J=7.4Hz), 2.70 (1H, dd, J=4.6, 8.4Hz), 3.70-3.92 (2H, m), 4.14 (2H, q, J=7.4Hz), 4.43 (1H, d, J=8.4Hz), 4.49 (1H, d, J=8.4Hz), 4.74-4.90 (2H, m), 6.28 (1H, d, J=2.2Hz), 6.43 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 6.89 (1H, s), 7.11-7.36 (10H, m)		
42-2	Bzh	nPr	H	$-O(CH_2)_4COOEt$	H
			IR 液体石蜡 : 3400, 1740, 1725, 1610, 1585, 1500, 1450 cm^{-1}		
			NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.95 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.44-1.54 (2H, m), 1.71-1.75 (4H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 2.76-2.80 (1H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 4.4-4.51 (1H, m), 4.76-4.90 (2H, m), 6.28 (1H, d, J=2.2Hz), 6.43 (1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 6.68 (1H, s), 7.11-7.34 (10H, m)		

制备例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
42-3	Bzh	nPr	H	$-O(CH_2)_5COOEt$	H
			IR (液体石蜡): 3400, 1740, 1730, 1610, 1585, 1500 cm^{-1}		
			NMR ($CDCl_3$, δ): 0.95 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.4-1.8 (8H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=7.4Hz), 2.7-2.8 (1H, m), 3.66-3.80 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 4.40-4.51 (1H, m), 4.75-4.90 (2H, m), 6.29 (1H, d, J=2.2Hz), 6.44 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 6.68 (1H, s), 7.11-7.32 (10H, m)		
42-4	Bzl	H	H	$-O(CH_2)_3COOEt$	H
			IR (液体石蜡): 3400, 1720, 1610, 1590, 1500 cm^{-1}		
			NMR ($CDCl_3$, δ): 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 2.08 (2H, quint, J=7.4Hz), 2.49 (2H, t, J=7.4Hz), 3.95 (2H, t, J=7.4Hz), 4.14 (2H, q, J=7.2Hz), 4.64 (2H, s), 4.72 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=2.2Hz), 6.48 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 7.18 (1H, d, J=8.2Hz), 7.36 (5H, s)		
42-5	Me	Et	H	$-O(CH_2)_3COOEt$	H
			IR (液体石蜡): 3400, 1725, 1610, 1585, 1500, 1430 cm^{-1}		
			NMR ($CDCl_3$, δ): 1.09 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 2.00-2.17 (4H, m), 2.49 (2H, t, J=7.4Hz), 3.04 (1H, br s), 3.74 (3H, s), 3.96 (2H, t, J=6.0Hz), 4.14 (2H, q, J=7.4Hz), 4.43 (1H, d, J=10.8Hz), 4.75 (1H, t, J=6.0Hz), 4.85 (1H, d, J=10.8Hz), 6.36 (1H, d, J=2.2Hz), 6.46 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 7.18 (1H, d, J=8.2Hz)		

制备例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
42-6	Et	Me	Me	H	H IR（膜）: 3400, 1720, 1598 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.22 (3H, t, J=7Hz), 1.65 (6H, s), 4.22 (2H, d, J=7Hz), 4.66 (2H, s), 6.73 (1H, dd, J=1, 8Hz), 6.96 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.30 (1H, m)
42-7	Bzh	nBu	H	H	H IR（膜）:3400, 1730, 1600, 1585 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.4 (4H, m), 2.0 (2H, m), 2.72 (1H, br s), 4.54 (1H, d, J=12.4Hz), 4.85 (1H, d, J=12.4Hz), 4.9 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8Hz), 6.95 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8Hz), 7.1-7.4 (12H, m)
42-8	Et	$(CH_2)_3$		H	H NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.11 (3H, t, J=7Hz), 1.98-2.1 (2H, m), 2.45-2.85 (5H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 4.71 (2H, d, J=6.3Hz), 6.44 (1H, d, J=8Hz), 6.93 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.29 (1H, m)
42-9	Me	Et	H	H	H IR（膜）:3400, 1730, 1600, 1590 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.10 (3H, t, J=7Hz), 2.04 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.52 (1H, d, J=12Hz), 4.79 (1H, t, J=6Hz), 4.92 (1H, d, J=12Hz), 6.77 (1H, d, J=9Hz), 6.96 (1H, m), 7.1-7.3 (2H, m)

制备例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
42-10	tBu	H	H	H	$-O(CH_2)_3COOEt$
			IR (液体石蜡): 3400, 1720 cm^{-1}		
			NMR ($CDCl_3$, δ): 1.26 (3H, d, J=7Hz), 1.47 (9H, s), 2.08 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=7Hz), 2.86 (1H, br s), 3.96 (2H, t, J=6Hz), 4.14 (2H, q, J=7Hz), 4.51 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.7 (2H, m), 6.8 (1H, m)		
42-11	tBu	H	H	H	$-O-CH_2-COOtBt$
			IR (液体石蜡): 3430, 1745 cm^{-1}		
			NMR ($CDCl_3$, δ): 1.47 (9H, s), 1.48 (9H, s), 3.45 (1H, t, J=7Hz), 4.62 (2H, s), 4.54 (2H, s), 4.67 (2H, d, J=7Hz), 6.7-6.9 (3H, m)		

制备例 43

通过类似于制备例 41 的方法制备如下化合物。

4-(4-羟基甲基-3-甲氧基苯氧基)丁酸乙酯

IR (纯): 3400, 1720, 1605, 1585, 1500, 1460, 1420 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 2.03-2.17 (3H, m), 2.51 (2H, t, J=7.3Hz), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.1Hz), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 4.60 (2H, d, J=5.3Hz), 6.41 (1H, d, J=2.3Hz), 6.43-6.50 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=8.0Hz)

制备例 44

在低于 10℃下将三氟甲磺酸酐(0.74ml)滴加至 2-(5-羟基苯并呋喃-2-基)-4-叔丁基噻唑(1.0g)、N,N-二甲基氨基吡啶(67mg)和 2,6-二甲基吡啶(0.52ml,4.39mmol)在无水二氯甲烷(10ml)中的冰冷却的混合物中。在室温搅拌 2 小时后，反应混合物用稀盐酸洗涤，然后用硫酸镁干

燥并减压蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用正己烷-乙酸乙酯(4:1)作洗脱剂得到 2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基 三氟甲磺酸酯无色油状物(1.39g)。

IR（纯）: 3100, 2950, 1615, 1585, 1500, 1460, 1430 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 7.04 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J=2.4 and 7.9Hz), 7.35 (1H, d, J=0.8Hz), 7.54 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, d, J=7.9Hz)
质谱 : 406 $(M+H)^+$

制备例 45

在室温下通过鼓泡将一氧化碳输入在甲醇(15ml)和 N,N-二甲基甲酰胺(30ml)中的混合溶剂中的 2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基三氟甲磺酸酯(6.0g)、乙酸钯(99.7g)、1,3-二(二苯基膦酰基)丙烷(183mg, 0.44mmol)和三乙胺(4.13ml)的混合物中 1 小时。将混合物温热至 70℃，在一氧化碳鼓泡条件下搅拌 3 小时。通过硅藻土过滤得到的混合物，残余物用乙酸乙酯洗涤。合并滤液和洗涤溶液，减压蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯-正己烷作洗脱剂，得到 2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-羧酸甲酯无色粉末(3.92g)。

IR(液体石蜡): 3200, 1720, 1610 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.42 (9H, s), 3.95 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=8.7Hz), 8.09 (1H, dd, J=1.7 and 8.7Hz), 8.36 (1H, d, J=1.7Hz)
质谱 : 316 $(M+H)^+$

实施例 1

将 4-叔丁基-2-[5-(硫代氨基甲酰基甲基)苯并呋喃-2-基]噻唑(0.73g)和 4-氯乙酰基乙酸乙酯(0.92g)在乙酸乙酯(30ml)中的混合物回流搅拌 18 小时。在冷却后，将得到的混合物倾入碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯洗脱得到 4-叔丁基-2-{5-{[4-(乙氧基羰基甲基)噻唑-2-基]甲基}苯并呋喃-2-基}噻唑(0.61g)。

IR（膜）： 3130, 1740, 1630, 1590, 1520, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.41 (9H, s), 3.82 (2H, d, J=0.6Hz), 4.20 (2H, q, J=7.1Hz), 4.41 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.06 (1H, t, J=0.6Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 7.30 (1H, d, J=0.9Hz), 7.50 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.8, 0.9Hz)

质谱： 440 (M^+), 425, 368, 270, 254

实施例 2

将 4-叔丁基-2-[5-(硫代氨基甲酰基甲基)苯并呋喃-2-基]噻唑(740mg)和 3-溴-4-氧-4-苯基丁酸(600mg)在乙酸乙酯(8.0ml)中的溶液回流加热 13.5 小时。在冷却后，通过过滤收集所生成的沉淀，用乙酸乙酯洗涤。将沉淀溶解在乙酸乙酯中，用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到混合物。该混合物用硅胶柱色谱法纯化，用氯仿、甲醇和乙酸乙酯(20:1:1 至 20:1:2)的混合物洗脱，合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 4-叔丁基-2-{5-[(5-羧基甲基-4-苯基噻唑-2-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑(72mg)。

mp： 174-180°C

IR（液体石蜡）： 1710, 1500, 1223, 1182 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ)： 1.36 (9H, s), 3.48 (2H, s), 4.44 (2H, s), 7.35-7.75 (10H, m)

质谱： 488 (M^+), 444

实施例 3

将 4-叔丁基-2-[5-(氰基甲基)苯并呋喃-2-基]噻唑(13.1g)和硫代乙酰胺在 1,4-二氧杂环己烷的 4N 盐酸(4ml)和氯仿的混合物中的混合物回流搅拌 30 分钟，在相同的温度下除去溶剂。残余物用水洗涤得到粗 4-叔丁基-2-[5-(硫代氨基甲酰基甲基)苯并呋喃-2-基]噻唑(1.23g)。

NMR (DMSO-d_6, δ)： 1.36 (9H, s), 3.93 (2H, s), 7.41 (1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 7.47 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=0.9Hz), 7.58 (1H, d, J=8.5Hz), 7.65 (1H, dd, J=1.8, 0.9Hz)

将粗 4-叔丁基-2-[5-(硫代氨基甲酰基)苯并呋喃-2-基]噻唑(1.23g)和溴丙酮酸乙酯(0.86g)在 N,N-二甲基甲酰胺(14ml)中的混合物在 50℃搅拌 9 小时。将得到的混合物倾入碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯提取，用盐水洗，用硫酸镁干燥并减压浓缩。得到的沉淀用二异丙基醚洗涤得到 4-叔丁基-2-{5-{[4-(乙氧基羰基)噻唑-2-基]甲基}苯并呋喃-2-基}噻唑(0.79g)。

IR(液体石蜡): 3100, 1720, 1590, 1500 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.36 (9H, s), 4.29 (2H, q, J=7.1Hz), 4.50 (2H, s), 7.40 (1H, dd, J=8.6, 1.7Hz), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=0.7Hz), 7.69 (1H, d, J=8.6Hz), 7.70 (1H, dd, J=1.7, 0.7Hz), 8.40 (1H, s)
质谱 : 426 (M^+), 255

实施例 4

根据类似于实施例 3 的方法制备如下化合物。

4-叔丁基-2-{5-{[4-(氯甲基)噻唑-2-基]甲基}苯并呋喃-2-基}噻唑

IR (膜) : 3140, 1590, 1500 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 4.41 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.28 (1H, br d, J=8.4Hz), 7.31 (1H, br s), 7.51 (1H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, br s)
质谱 : 402 (M^+), 301, 270, 254

实施例 5

将 4-叔丁基-2-{5-{[4-(乙氧基羰基)噻唑-2-基]甲基}苯并呋喃-2-基}噻唑(0.79g)和氢氧化钠(0.17g)在水(2ml)和甲醇(6ml)的混合物中的混合物回流搅拌 3 小时。在冷却后，减压浓缩得到的溶液。将残余物溶解在水中，用稀盐酸中和。得到的混合物用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物用少量乙酸乙酯洗涤得

到 4-叔丁基-2-{5-[(4-羧基噻唑-2-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑(0.69g)。

mp : 227-230°C

IR(液体石蜡): 3120, 2600, 1680, 1590, 1490 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.36 (9H, s), 4.48 (2H, s), 7.40 (1H, dd, J=8.6, 1.7Hz), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=0.7Hz), 7.69 (1H, d, J=8.6Hz), 7.70 (1H, dd, J=1.7, 0.7Hz), 8.32 (1H, s)

质谱 : 398 (M^+), 255

实施例 6

根据类似于实施例 5 的方法制备如下化合物。

1) 4-叔丁基-2-{5-{[4-(羧基甲基)噻唑-2-基]甲基}苯并呋喃-2-基}噻唑

IR(液体石蜡): 3140, 2700, 2600, 1730, 1590, 1530, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 3.87 (2H, d, J=0.8Hz), 4.43 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.03 (1H, t, J=0.8Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.31 (1H, d, J=0.9Hz), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.8, 0.9Hz)

质谱 (m/z) : 412 (M^+), 368, 270, 254

2) 5-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-1-(2-羧基苯基甲基)-1H-四唑

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 6.16 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=7.2Hz), 7.02 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.41-7.62 (4H, m), 7.85 (1H, br s), 8.18 (1H, dd, J=7.7, 1.4Hz)

质谱 (m/z) : 459 (M^+), 325, 297, 282, 267

实施例 7

将5-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-[2-(乙氧基羰基)

苯基甲基]-2H-四唑(2.04g)和 5N 氢氧化钠水溶液(1.5ml)在甲醇(20ml)和四氢呋喃(15ml)的混合物中的混合物在室温下搅拌 1 天。将得到的混合物减压浓缩，溶解于甲醇(2ml)中。将混合物静置直至不再分离出沉淀。通过过滤收集沉淀，用乙酸乙酯洗涤得到 5-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-(2-羧基苯基甲基)-2H-四唑的钠盐(1.28g)。

mp : 150-151°C
IR(液体石蜡) 1610, 1590, 1570, 1530, 1500 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.37 (9H, s), 6.52 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J=6.8, 2.0Hz), 7.19-7.29 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.65 (1H, br s), 7.82 (1H, dd, J=6.8, 1.7Hz), 7.87 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, dd, J=8.6, 1.7Hz), 8.45 (1H, br d, J=1.7Hz)
质谱 (m/z) : 282, 267

实施例 8

根据类似于实施例 7 的方法制备如下化合物。

5-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-1-(2-羧基苯基甲基)-1H-四唑的钠盐

IR(液体石蜡) : 1610, 1590, 1560, 1500 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.39 (9H, s), 6.28 (2H, br m), 6.62 (1H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 7.87 (1H, d, J=8.7Hz), 7.87 (1H, m), 8.21 (1H, br d, J=1.8Hz)
质谱 (m/z) : 282, 267

实施例 9

将 4-叔丁基-2-{5-[(4-羧基噻唑-2-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑(0.20g)、2-甲基苯磺酰胺(0.10g)、4-二甲基氨基吡啶(0.12g)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(0.19g)在 N,N-二甲基甲酰胺(60ml)中的溶液在室温下搅拌 2 天。将得到的混合物倾入冰水中用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减

压浓缩。残余物从乙醚中结晶并过滤得到 4-叔丁基-2-{5-{{4-[N-(2-甲基苯基磺酰基)氨基甲酰基]噻唑-2-基}甲基}苯并呋喃-2-基}噻唑(0.18g)。

mp : 201-203°C
IR(液体石蜡) : 1550, 1500 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.36 (9H, s), 2.55 (3H, s), 4.41 (2H, s), 7.14-7.38 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=0.7Hz), 7.63-7.67 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J=7.3, 1.5Hz)

实施例 10

将 4-叔丁基-2-{5-{[4-(氯甲基)噻唑-2-基]甲基}苯并呋喃-2-基}噻唑(0.46g)、氰化钠(0.22g)和碘化钾(0.19g)在甲醇(10ml)中的混合物回流搅拌 21 小时。在冷却后，将混合物倾入冰水中，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到浆状物。将该浆状物用硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯和甲苯(1:20)的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 4-叔丁基-2-{5-{[4-(氰基甲基)噻唑-2-基]甲基}苯并呋喃-2-基}噻唑(0.19g)。

IR(液体石蜡) : 3100, 2250, 1590, 1530, 1500 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 3.89 (2H, d, J=1.0Hz), 4.39 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=1.0Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.4, 1.9Hz), 7.31 (1H, d, J=0.9Hz), 7.52 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.9, 0.9Hz)
质谱 (m/z) : 393 (M^+), 254

实施例 11

将 4-叔丁基-2-{5-{[4-(氰基甲基)噻唑-2-基]甲基}苯并呋喃-2-基}噻唑(0.19g)、叠氮化钠(0.43g)和氯化铵(0.36g)在 N,N-二甲基甲酰胺(3ml)中的混合物在 120℃搅拌 3 天。在冷却后，将混合物倾入冰水中，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到浆状物。将该浆状物用硅胶柱色谱法纯化，用氯仿和甲醇(50:1)的混

合物、然后用氯仿和甲醇(10:1)的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 5-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}噻唑-4-基甲基}-1H-四唑(0.12g)。

IR(液体石蜡)： 2740, 1500 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 4.40 (2H, s), 4.44 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.24 (1H, br d, J=8.5Hz), 7.28 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=8.5Hz), 7.51 (1H, br s)
质谱 : 436 (M^+), 254

实施例 12

根据类似于实施例 11 的方法制备如下化合物。

5-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-1H-四唑

IR(液体石蜡)： 2700, 1620, 1600, 1570, 1500 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.38 (9H, s), 7.54 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=1.0Hz), 7.95 (1H, d, J=8.7Hz), 8.08 (1H, dd, J=8.7, 1.7Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.7, 1.0Hz)
质谱 : 325 (M^+), 297, 282, 267

实施例 13

将 5-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-1H-四唑(1.55g)、2-碘甲基苯甲酸乙酯(1.67g)和碳酸钾(1.80g)在 2-丁酮(15ml)中的混合物在回流搅拌 5 小时。在冷却后，将得到的混合物倾入冰水中，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 5-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-[2-(乙氧基羰基)苯基甲基]-2H-四唑(2.05g)和 5-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-1-[2-(乙氧基羰基)苯基甲基]-1H-四唑(0.24g)。

5-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-[2-(乙氧基羰基)苯基甲基]-2H-四唑

IR（膜）： 3140, 1770, 1720, 1620, 1600, 1580, 1530, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)：1.42 (9H, s), 1.43 (3H, t, J=7.1Hz), 4.43 (2H, q, J=7.1Hz), 6.35 (2H, s), 6.98 (1H, br d, J=7Hz), 7.01 (1H, s), 7.2 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=0.9Hz), 7.46 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, br d, J=7Hz), 8.16 (1H, dd, J=8.6, 1.7Hz), 8.43 (1H, dd, J=1.7, 0.9Hz)

质谱 (m/z)： 487 (M^+), 430, 414, 386, 353, 325, 310, 282, 267

5-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-1-[2-(乙氧基羰基)苯基甲基]-1H-四唑

IR（膜）： 3120, 1730, 1710, 1600, 1580, 1530, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.38 (3H, t, J=7.1Hz), 1.41 (9H, s), 4.33 (2H, q, J=7.1Hz), 6.18 (2H, s), 6.83 (1H, br d, J=6.2Hz), 7.03 (1H, s), 7.2 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=0.7Hz), 7.48 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J=8.6, 1.7Hz), 7.62 (1H, d, J=8.6Hz), 7.83 (1H, dd, J=1.7, 0.7Hz), 8.14 (1H, br d, J=7.5Hz)

质谱 (m/z)： 487 (M^+), 458, 414, 386, 353, 324, 310, 287, 267

实施例 14

将 4-叔丁基-2-[5-(氯甲基)苯并呋喃-2-基]噻唑(0.39g)、吲哚-3-乙酸苄酯(0.25g)、氢氧化钠(0.24g)和少量十六烷基三甲基氯化铵在二氯甲烷(10ml)中的混合物回流加热 3 小时。在反应混合物中加入水后，混合物用稀盐酸中和，得到的混合物减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用氯仿和甲醇的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-3-乙酸(0.18g)。

mp : 111-115°C (分解)
IR(液体石蜡) : 2500-2700, 1710, 1610 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.39 (9H, s), 3.77 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.04-7.29 (7H, m), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, d, J=7.2Hz)
质谱 : 444 $(M)^+$, 400, 270

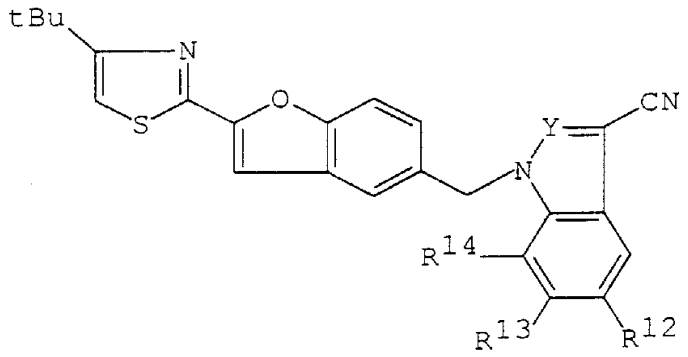
实施例 15

在室温下，将氢化钠(在矿物油中 60%，30mg)加入 3-氰基-6-甲基吲哚(73mg)在 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中的溶液中。在 30 分钟后，在溶液中加入 4-叔丁基-2-[5-(氯甲基)苯并呋喃-2-基]噻唑(150mg)和少量碘化钾。在连续搅拌 3 小时后，将得到的混合物倾入冰水中，混合物用稀盐酸酸化，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到浆状物。该浆状物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 4-叔丁基-2-{5-[(3-氰基-6-甲基吲哚-1-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑(0.2g)。

mp : 103-105°C
IR(液体石蜡) : 2200, 1530, 1450, 1350 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 2.75 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.09-7.19 (3H, m), 7.27 (1H, d, J=0.9Hz), 7.37 (1H, d, J=1.4Hz), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.2Hz)
质谱 : 426 $(M+H)^+$

实施例 16

根据类似于实施例 15 的方法制备如下化合物。



实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y	物理数据
16-1	Me	H	H	CH	IR(液体石蜡)： 2200 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.40 (3H, s), 5.60 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=7.9Hz), 7.35 (1H, d, J=8.2Hz), 7.44-7.69 (6H, m), 8.46 (1H, s) 质谱 : 426 $(M+H)^+$
16-2	H	H	Me	CH	mp : 50-56°C IR(液体石蜡)： 2200 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 2.56 (3H, s), 5.69 (2H, s), 6.94-7.03 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=1.1Hz), 7.17 (1H, d, J=7.8Hz), 7.23 (1H, d, J=0.9Hz), 7.50 (1H, d, J=8.5Hz), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=7.8Hz) 质谱 : 426 $(M+H)^+$

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y	物理数据
16-3	iPr	H	H	CH	IR（纯）: 2950, 2200, 1530, 1480, 1440, 1390, 1350 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.30 (6H, d, J=7.0Hz), 1.40 (9H, s), 3.04 (1H, hept, J=7.0Hz), 5.40 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.18 (1H, dd, J=1.6, 8.2Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.4Hz), 7.60 (1H, s), 7.62 (1H, s) 质谱 : 454 $(M+H)^+$
16-4	tBu	H	H	CH	IR（纯）: 2200, 1530, 1480, 1440, 1390, 1355 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.39 (9H, s), 1.40 (9H, s), 5.40 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=1.9, 8.6Hz), 7.27-7.41 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=8.6Hz), 7.61 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=1.1Hz) 质谱 : 468 $(M+H)^+$

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y	物理数据
16-5	CF_3	H	H	CH	mp : 101-102°C IR(液体石蜡): 2210, 1460, 1375, 1320 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 5.47 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=1.9, 8.6Hz), 7.29 (1H, d, J=0.8Hz), 7.40 (1H, d, J=1.2Hz), 7.50-7.58 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.10 (1H, s) 质谱 : 480 $(M+H)^+$
16-6	F	H	H	CH	IR(液体石蜡): 2200, 1190 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.42 (9H, s), 5.42 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.01-7.15 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J=9.0, 4.2Hz), 7.40-7.55 (4H, m), 7.67 (1H, s) 质谱 : 430 $(M+H)^+$
16-7	Cl	H	H	CH	IR(液体石蜡): 3150, 2230, 1530, 1500, 1490 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 5.41 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.18-7.32 (3H, m), 7.38 (1H, d, J=1.2Hz), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.64 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=1.7Hz) 质谱 : 445 (M^+), 270

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y	物理数据
16-8	H	Cl	H	CH	IR(液体石蜡): 2230, 1610, 1535, 1500, 1350 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 5.37 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.39 (2H, d, J=1.9Hz), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz) 质谱 : 445 (M^+), 270
16-9	NO_2	H	H	CH	IR(液体石蜡): 2230, 1620, 1515, 1340 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 5.50 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.28 (1H, d, J=0.9Hz), 7.42 (1H, d, J=1.3Hz), 7.49 (1H, d, J=9.2Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.80 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=9.2, 2.2Hz), 8.72 (1H, d, J=2.2Hz) 质谱 : 456 (M^+), 426, 270, 255

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y	物理数据
16-10	COOMe	H	H	CH	IR(液体石蜡): 2200, 1710, 1615, 1530, 1500 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ): 1.35 (9H, s), 3.57 (3H, s), 5.68 (2H, s), 7.39 (1H, dd, J=1.6, 8.6Hz), 7.46 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.66-7.75 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=8.6Hz), 7.87-7.94 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.71 (1H, s) 质谱: 469 (M^+), 438, 286, 270
16-11	H	OMe	H	CH	mp: 175-176°C IR(液体石蜡): 2200, 1625, 1530, 1495 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40 (9H, s), 3.80 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=2.2Hz), 6.95 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 6.99 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.27 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=8.8Hz) 质谱: 442 $(M+H)^+$

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y	物理数据
16-12	OBzl	H	H	CH	IR(液体石蜡): 2200, 1220 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 5.12 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=2.3, 9.0Hz), 7.09-7.53 (11H, m), 7.59 (1H, s) 质谱 : 518 $(M+H)^+$
16-13	Me	H	H	N	IR(液体石蜡): 2200 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 2.48 (3H, s), 5.71 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.19-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=8.7Hz), 7.46-7.50 (2H, m), 7.61 (1H, s) 质谱 : 427 $(M+H)^+$

实施例 17

在冰冷却下，将氢化钠(在矿物油中 60%，0.15g)加入吲哚-2-羧酸甲酯(0.56g)在 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中的溶液中。在 30 分钟后，在溶液中加入 4-叔丁基-2-[5-(氯甲基)苯并呋喃-2-基]噻唑(0.975g)，随后混合物在 50-60℃下搅拌几小时。将得到的混合物倾入冰水中，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到浆状物。该浆状物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-2-羧酸甲酯(0.87g)。

mp : 108-109℃(由二异丙基醚)

IR(液体石蜡): 1710, 1610, 1590, 1515 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.39 (9H, s), 3.87 (3H, s), 5.93 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.12-7.43 (7H, m), 7.72 (1H, d, J=8.0Hz)
质谱 : 444 $(M)^+$, 266, 270, 254

实施例 18

将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-2-羧酸甲酯(0.86g)和氢氧化钠(0.77g)在水(10ml)和乙醇(20ml)的混合物中的溶液回流搅拌 2 小时。在除去溶剂后，残余物溶解在水中，溶液用稀盐酸酸化至 pH3。通过过滤收集生成的沉淀，真空干燥得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-2-羧酸(0.80g)

mp : 160°C (分解)

IR (液体石蜡): 2500-2700, 1690, 1515, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.38 (9H, s), 4.0 (1H, br s), 5.92 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.13-7.41 (6H, m), 7.54 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz)

质谱 : 430 $(M)^+$, 386, 270, 255

实施例 19

将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-2-羧酸(0.46g)和亚硫酰氯(0.16ml)在苯(10ml)中的混合物回流搅拌 2 小时。在冷却后，浓缩得到的混合物。残余物用浓氨水溶液处理，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥和蒸发得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-2-羧酰胺(0.40g)

mp : 151-151.5°C

IR(液体石蜡) : 3350, 3150, 1630, 1600 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.39 (9H, s), 5.80-6.00 (2H, br s), 5.94 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.10-7.34 (6H, m), 7.40 (1H, d, J=8.0Hz), 7.68 (1H, d, J=7.8Hz)

质谱 : 429 (M^+), 411, 385, 270

实施例 20

在冰冷却下将磷酰氯(0.14ml)加入 N,N-二甲基甲酰胺(0.86ml)中，在 10 分钟后，在该溶液中加入 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-2-羧酰胺(0.43g)在 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中的溶液。然后溶液在室温下搅拌几小时，倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。通过过滤收集生成的沉淀，用水洗涤和空气干燥，得到 4-叔丁基-2-{5-[(2-氰基吲哚-1-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑(0.43g)。

IR(液体石蜡): 2200, 1600, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.39 (9H, s), 5.58 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.13-7.40 (7H, m), 7.47 (1H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H, d, J=8.0Hz)

质谱 : 411 (M^+), 296, 270, 255

实施例 21

将4-叔丁基-2-{5-[(3-氯基-6-甲基吲哚-1-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑(0.19g)、叠氮化钠(0.32g)和氯化铵(0.30g)在 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中的混合物在 120℃搅拌 72 小时. 在冷却至室温后, 将反应混合物倾入冰水中, 混合物用稀盐酸酸化. 通过过滤收集生成的沉淀并空气干燥. 沉淀物用硅胶柱色谱法纯化, 用二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱. 合并含有目标化合物的馏分, 减压浓缩得到 5-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-6-甲基吲哚-3-基}-1H-四唑(0.04g)。

mp : 240-245°C

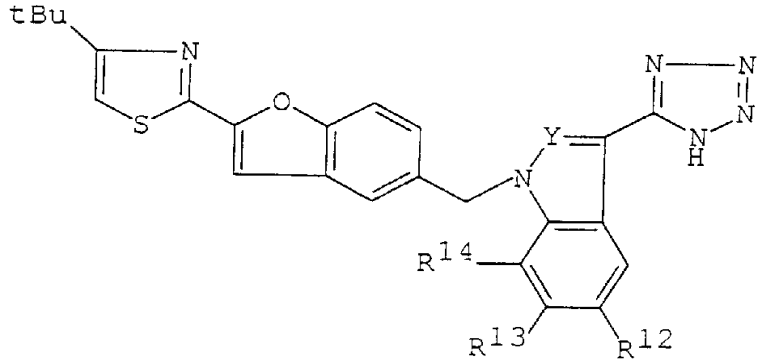
IR(液体石蜡): 2500-2700, 1620, 1600, 1490, 1450, 1410 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.44 (3H, s), 5.64 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=8.4Hz), 7.36 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=1.7Hz), 7.51 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 8.12 (1H, d, J=8.4Hz), 8.14 (1H, s)

质谱 : 469 $(M+H)^+$

实施例 22

根据类似于实施例 21 的方法制备如下化合物。



实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-1	Me	H	H	CH
		IR(液体石蜡): 3500-2500 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.45 (3H, s), 5.65 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=8.3Hz), 7.35 (1H, d, J=8.6Hz), 7.47-7.71 (5H, m), 8.05 (1H, s), 8.18 (1H, s) 质谱 : 469 $(M+H)^+$		
22-2	H	H	Me	CH
		mp : 165-185°C (分解) IR(液体石蜡): 3300, 2500-3000, 1610, 1590, 1500, 1450, 1360 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.41 (9H, s), 2.49 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.83-7.12 (5H, m), 6.95 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=8.6Hz), 7.89 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=8.0Hz) 质谱 : 469 $(M+H)^+$ 元素分析 $C_{26}H_{24}N_6OS \cdot 1/4CH_2Cl_2$: 计算值: C 64.37, H 5.04, N 17.16 实验值: C 64.23, H 5.12, N 17.21		

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-3	iPr	H	H	CH
		mp : 153-159°C IR(液体石蜡): 3400, 2700, 1620, 1600, 1490, 1400 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ): 1.28 (6H, d, J=7.0Hz), 1.34 (9H, s), 3.03 (1H, hept, J=7.0Hz), 5.65 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J=2.2, 8.5Hz), 7.37 (1H, dd, J=2.1, 8.6Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.5Hz), 7.66 (1H, d, J=2.2Hz), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, s), 8.21 (1H, s) 质谱 : 497 $(M+H)^+$ 元素分析 $C_{28}H_{28}N_6OS \cdot H_2O$: 计算值: C 66.04, H 5.82, N 16.50 实验值 : C 65.97, H 6.18, N 15.85			
22-4	tBu	H	H	CH
		mp : 162-169°C IR(液体石蜡): 3300, 2700-2500, 1620, 1600, 1460, 1380 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ): 1.34 (9H, s), 1.36 (9H, s), 5.65 (2H, s), 7.37 (2H, dd, J=2.2, 8.9Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.9Hz), 7.60 (1H, d, J=1.8Hz), 7.68 (1H, d, J=8.9Hz), 8.20 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=1.8Hz) 质谱 : 511 $(M+H)^+$			

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-5	CF_3	H	H	CH
		mp : 190-200°C IR(液体石蜡): 3300, 2500-2700, 1630, 1600, 1490, 1460, 1410, 1380, 1340 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 5.78 (2H, s), 7.39 (1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.48 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.69 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.96 (1H, d, J=8.6Hz), 8.42 (1H, s), 8.62 (1H, s) 质谱 : 523 $(M+H)^+$ $C_{26}H_{21}F_3N_6OS \cdot H_2O$ 元素分析 计算值 C 57.80, H 4.29, N 15.55 实验值 : C 58.34, H 4.58, N 14.96			
22-6	F	H	H	CH
		IR(液体石蜡): 3600-3000, 1180 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 5.69 (2H, s), 7.17 (1H, t, J=9.3Hz), 7.38 (1H, d, J=8.6Hz), 7.47 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.67-7.77 (3H, m), 7.93 (1H, d, J=9.7Hz), 8.31 (1H, s) 质谱 : 473 $(M+H)^+$			

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-7	Cl	H	H	CH
		mp : 238°C (分解)		
		IR (液体石蜡) 3300-3500, 3100, 1630, 1600, 1500, 1410 cm^{-1}		
		NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.35 (9H, s), 5.71 (2H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=9.5Hz), 7.76 (1H, d, J=8.8Hz), 8.27 (1H, d, J=2.0Hz), 8.32 (1H, s)		
		质谱 : 488 (M^+), 455, 270, 255		
22-8	H	Cl	H	CH
		mp : 245°C (分解)		
		IR (液体石蜡) : 2500-3000, 1625, 1600, 1500 cm^{-1}		
		NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.36 (9H, s), 5.69 (2H, s), 7.30 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.38 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=8.5Hz), 7.89 (1H, d, J=1.8Hz), 8.25 (1H, d, J=8.5Hz), 8.25 (1H, s)		
		质谱 : 488 (M^+), 455, 270, 255		

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-9	NO_2	H	H	CH
		mp : 162°C (分解) IR(液体石蜡): 3300-3000, 1630, 1600, 1510, 1410, 1430 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.46 (9H, s), 5.79 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J=1.6, 8.6Hz), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.70-7.74 (2H, m), 7.96 (1H, d, J=9.2Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.3, 9.2Hz), 8.47 (1H, s), 9.18 (1H, d, J=2.3Hz) 质谱 : 500 $(M+H)^+$		
22-10	COOMe	H	H	CH
		mp : 218°C (分解) IR(液体石蜡): 3200, 2500-2700, 1710, 1650, 1630, 1600, 1500, 1400, 1390 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.40 (9H, s), 3.90 (3H, s), 5.74 (2H, s), 7.39 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.7Hz), 7.91 (1H, dd, J=1.5, 8.7Hz), 8.32 (1H, s), 8.98 (1H, s) 质谱 : 511 $(M-H)^+$		

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-11	H	OMe	H	CH
		mp : 239-242°C IR(液体石蜡): 3200, 2500-2700, 1620, 1600, 1590, 1460 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 3.82 (3H, s), 5.64 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.27 (1H, d, J=2.2Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.8, 9.0Hz), 7.47 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.6Hz), 8.07 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=9.0Hz) 质谱 : 485 $(M+H)^+$ $C_{26}H_{24}N_6O_2S \cdot H_2O$ 元素分析 计算值 C 62.13, H 5.21, N 16.72 实验值 : C 62.30, H 5.28, N 16.43			
22-12	OiPr	H	H	CH
		IR(液体石蜡): 3100-2500, 1200 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.30 (6H, d, J=6.0Hz), 1.34 (9H, s), 4.63 (1H, hept, J=6.0Hz), 5.63 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J=8.9, 2.4Hz), 7.37 (1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.66 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.9Hz), 7.72 (1H, d, J=2.4Hz), 8.19 (1H, s) 质谱 : 513 $(M+H)^+$			

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-13	O·cPen	H	H	CH
		IR(液体石蜡)： 3600-2500, 1200 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.39 (9H, s), 1.40-2.00 (8H, m), 4.82 (1H, br s), 5.23 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 6.99 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=8.5Hz), 7.07 (1H, s), 7.18-7.30 (3H, m), 7.79 (1H, d, J=2.3Hz), 7.86 (1H, s) 质谱 : 539 $(M+H)^+$			
22-14	OMe	H	H	CH
		mp : 166-170°C (分解) IR(液体石蜡)：3300, 2500-2700, 1630, 1610, 1480, 1460, 1380, 1220 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 3.83 (3H, s), 5.64 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.36 (1H, br d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=9.0Hz), 7.60-7.72 (3H, m), 8.19 (1H, s) 质谱 : 485 $(M+H)^+$, 286			
22-15	OH	H	H	CH
		mp : 242°C (分解) IR(液体石蜡)： 3600-3000 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 3.35 (1H, br s), 5.59 (2H, s), 6.78 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=8.5Hz), 7.46(1H, s), 7.47 (1H, d, J=8.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=2.2Hz), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz)			

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-16	$-OCH_2$-Tet	H	H	CH
	mp : 192-196°C IR(液体石蜡): 3700-3000, 1250 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 5.04 (2H, br s), 5.28 (2H, s), 5.62 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.36 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=8.9Hz), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=2.4Hz), 8.19 (1H, s)			
22-17	$-OCH_2COOMe$	H	H	CH
	mp : 137-139°C IR(液体石蜡): 3300-1750, 1630, 1610, 1470, 1380 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 3.72 (3H, s), 4.85 (2H, s), 5.65 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J=9.0, 2.5Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=0.8Hz), 7.61 (1H, d, J=9.0Hz), 7.63-7.71 (3H, m), 8.23 (1H, s) 质谱 : 542 (M^+), 528, 499, 270			

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-18	$-OC(Me)_2COOEt$	H	H	CH
		mp : 136.8-137.8°C		
		IR(液体石蜡) : 3200-2300, 1720 cm^{-1}		
		NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.32 (3H, t, J=7.12Hz), 1.39 (9H, s), 1.57 (6H, s), 4.30 (2H, q, J=7.12Hz), 5.22 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J=2.2, 8.9Hz), 6.98 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.11 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.9Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.81-7.84 (2H, m)		
		质谱 : 585 $(M+H)^+$		
22-19	$-OCH_2C(Me)_2COOMe$	H	H	CH
		mp : 160°C (分解)		
		IR(液体石蜡) : 3200-2300, 1720 cm^{-1}		
		NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.28 (6H, s), 1.34 (9H, s), 3.62 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J=2.3, 9.0Hz), 7.34 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=9.0Hz), 7.62-7.71 (3H, m), 8.20 (1H, s)		
		质谱 : 585 $(M+H)^+$		

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-20	H	H	H	CMe
		mp : 225-228°C (分解)		
		IR(液体石蜡) : 2600, 1620, 1600, 1500 cm^{-1}		
		NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.74 (3H, s), 5.70 (2H, s), 7.13-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, br s), 7.46 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=0.6Hz), 7.60-7.68 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.5Hz), 7.9-8.02 (1H, m)		
		质谱 : 469 $(M+H)^+$, 307, 270		
22-21	H	H	H	CH
		mp : 143-145°C (分解)		
		IR(液体石蜡) : 3400, 3120, 1625, 1600, 1500 cm^{-1}		
		NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 5.69 (2H, s), 7.26-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.67-7.71 (3H, m), 8.23-8.27 (1H, m), 8.25 (1H, s)		
		质谱 : 455 $(M+H)^+$, 427, 412, 270		
22-22	H	H	H	N
		IR(液体石蜡) : 3300-3000, 1590, 1490 cm^{-1}		
		NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 5.91 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.46-7.54 (1H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=8.6Hz), 8.35 (1H, d, J=8.1Hz)		
		质谱 : 456 $(M+H)^+$, 413		

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-23	OMe	H	H	N
		mp : 140-145°C (分解)		
		IR(液体石蜡) : 3300, 3100, 1625, 1600, 1500 cm^{-1}		
		NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 3.88 (3H, s), 5.92 (2H, s), 7.21 (1H, dd, J=2.3, 9.2Hz), 7.36 (1H, d, J=8.6Hz), 7.46 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.60-7.70 (3H, m), 7.86 (1H, d, J=9.2Hz)		
		质谱 :486 $(M+H)^+$, 460, 270		
		$C_{25}H_{23}N_7O_2S \cdot 1/2H_2O$ 元素分析		
		计算值 C 60.71, H 4.89, N 19.84		
		实验值 : C 60.75, H 4.99, N 18.94		
22-24	-OH	H	H	N
		IR(液体石蜡) : 3300-3000, 2500-2700, 1590 cm^{-1}		
		NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 5.88 (2H, s), 7.07 (1H, dd, J=2.3, 9.0Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.61-7.69 (3H, m), 7.75 (1H, d, J=9.0Hz), 9.65 (1H, s)		
		质谱 : 472 $(M+H)^+$		

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-25	$-OCH_2COOEt$	H	H	N
		mp : 120-121°C IR(液体石蜡): 3500, 3100, 2500-2700, 1750, 1730, 1605, 1500 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.24 (3H, t, J=7.1Hz), 1.34 (9H, s), 4.20 (2H, q, J=7.1Hz), 4.90 (2H, s), 5.93 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J=2.4, 9.1Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.60-7.69 (3H, m), 7.89 (1H, d, J=9.2Hz) 质谱 : 558 $(M+H)^+$ $C_{28}H_{27}N_7O_4S \cdot 1.2H_2O$ 元素分析 计算值 C 58.06, H 5.12, N 16.93 实验值 : C 58.04, H 4.96, N 16.74			
22-26	iPr	H	H	N
		mp : 132.5°C 分解 IR(液体石蜡) : 3600-2300 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.29 (6H, d, J=6.9Hz), 3.10 (1H, hept, J=6.9Hz), 5.93 (2H, s), 7.37 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz), 7.46 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, s) 质谱 : 498 $(M+H)^+$			

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-27	Me	H	H	N
		mp : 134°C (分解) IR(液体石蜡): 3600-3000 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 1.72 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.94-7.02 (3H, m), 7.13 (1H, s), 7.22-7.26 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=8.7Hz), 8.17 (1H, br s) 质谱 : 470 $(M+H)^+$		
22-28	H	-COOMe	H	CH
		mp : 143.0-147.8°C IR(液体石蜡): 3300, 3100, 2500-2700, 1715, 1630, 1600, 1500, 1235 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 3.87 (3H, s), 5.81 (2H, s), 7.37 (1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=8.5Hz), 7.89 (1H, dd, J=1.4, 8.4Hz), 8.33 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J=8.4Hz), 8.43 (1H, s) 质谱 : 531 $(M+H)^+$		

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-29	H	$(CH_2)_4COOEt$	H	CH
		IR(液体石蜡): 3300, 3100, 2500-2700, 1735, 1630, 1605, 1500, 1250 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ): 1.13 (3H, t, J=7.1Hz), 1.34 (9H, s), 1.40-1.70 (4H, m), 2.67 (2H, t, J=7.1Hz), 2.60-2.75 (2H, m), 4.01 (2H, q, J=7.1Hz), 5.65 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=8.3Hz), 7.35 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (2H, s), 7.66 (1H, br s), 7.68 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5Hz), 8.15 (1H, s) 质谱: 531 $(M+H)^+$			
22-30	$-CH_2OH$	H	H	CH
		mp: 196-198°C (分解) IR(液体石蜡): 3300-3100, 2500-2700, 1630, 1605, 1500, 1250 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ): 1.41 (9H, s), 4.61 (2H, s), 5.17 (1H, br s), 5.66 (2H, s), 7.25 (1H, d, J=8.4Hz), 7.35 (1H, d, J=8.6Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.65-7.70 (3H, m), 8.13 (1H, d, J=8.5Hz), 8.15 (1H, s) 质谱: 485 $(M+H)^+$, 440			

实施例	R^{12}	R^{13}	R^{14}	Y
22-31	$(CH_2)_2COOH$	H	H	CH
		mp : 217°C (分解)		
		IR(液体石蜡): 3300-3100, 2500-2700, 1700, 1620, 1600, 1250 cm^{-1}		
		NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.52-2.60 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 5.64 (2H, s), 7.17 (1H, d, J=8.5Hz), 7.37 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.5Hz), 7.66 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, s), 8.20 (1H, s)		
		质谱 : 527 $(M+H)^+$		
22-32	H	H	$-OCH_2COOMe$	CH
		mp : 217°C (分解)		
		IR(液体石蜡):3100, 2500-2700, 1760, 1625, 1600, 1580, 1500, 1450, 1290, 1200, 1180, 1100 cm^{-1}		
		NMR ($DMSO_6$, δ) : 1.34 (9H, s), 3.33 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.83 (1H, s, J=7.7Hz), 7.15 (1H, t, J=7.7Hz), 7.38 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz), 7.46 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=0.7Hz), 7.65 (1H, d, J=8.6Hz), 7.66 (1H, dd, J=0.7, 1.7Hz), 7.86 (1H, d, J=7.5Hz), 8.17 (1H, s)		
		质谱 : 543 $(M+H)^+$, 286		

实施例 23

在室温下，将氢化钠(在矿物油中 60%，0.81g)加入 5-苄氧基吲哚-3-乙酸(2.5g)在 N,N-二甲基甲酰胺(40ml)中的溶液中。在 30 分钟后，

在溶液中加入 4-叔丁基-2-[5-(氯甲基)苯并呋喃-2-基]噻唑(2.71g)。在持续搅拌 4 小时后，将得到的混合物倾入冰水中，用稀盐酸酸化。通过过滤收集生成的沉淀，用硅胶柱色谱法纯化，用二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩。残余物从含水乙醇中结晶，通过过滤收集结晶，用含水乙醇洗涤得到 5-苄氧基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-3-乙酸(4.15g)。

IR(液体石蜡): 2500-2700, 1700, 1480 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 3.78 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J=1.8, 8.9Hz), 6.96 (1H, s), 7.06-7.47 (12H, m)
质谱 : 551 $(M+H)^+$, 286

实施例 24

将 5-苄氧基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-3-乙酸(3.0g)、10%Pd-C(0.6g)和甲酸铵(2.0g)在乙醇(60ml)和水(6ml)的混合溶剂中的混合物回流搅拌 18 个小时。在通过过滤除去催化剂后，减压浓缩滤液。将残余物溶解于在甲醇(200ml)中的 10%稀盐酸中，混合物在冰箱中贮存 2 天。减压浓缩得到的溶液，残余物在碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-羟基吲哚-3-乙酸甲酯(1.76g)。

IR (纯) : 3300, 1720, 1610, 1580, 1360 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 3.69 (3H, s), 3.71 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J=0.5, 8.8Hz), 6.98 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=0.5Hz), 7.06-7.12 (3H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz)
质谱 : 475 $(M+H)^+$

实施例 25

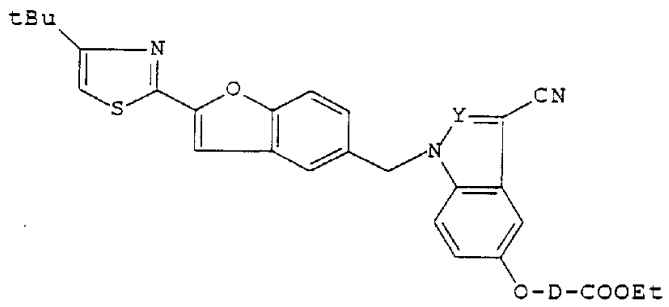
将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-羟基吲哚-3-乙酸甲酯(0.35g)、5-溴戊酸乙酯(0.232ml)和碳酸钾(0.31g)在甲基乙基酮(5ml)中的混合物在 80℃搅拌 18 小时。在过滤去不溶解的物质

后，减压浓缩滤液。得到的浆状物用硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯和正己烷的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩。残余物用正己烷结晶，通过过滤收集结晶，用正己烷洗涤得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(4-乙氧基羰基丁氧基)吲哚-3-乙酸甲酯(0.23g)。

IR (液体石蜡): 1725, 1610, 1585, 1460, 1360 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.40 (9H, s), 1.81-1.88 (4H, m), 2.35-2.39 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 5.33 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.3, 8.8Hz), 6.97 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=2.3Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz)
质谱 : 603 $(M+H)^+$

实施例 26

根据类似于实施例 25 的方法制备如下化合物。



实施例	D	Y	物理数据
26-1	$-C(Me)_2-$	CH	IR(液体石蜡): 2200, 1720, 1250 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.40 (9H, s), 1.51 (6H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1Hz), 5.38 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J=2.2, 9.0Hz), 7.00 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.21-7.28 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.58 (1H, s) 质谱 : 542 $(M+H)^+$
26-2	$-CH_2-$	N	mp : 95-98°C IR(液体石蜡): 2250, 1738, 1500 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.35 (9H, s), 1.22 (3H, t, J=7.1Hz), 4.18 (2H, q, J=7.1Hz), 4.92 (2H, s), 5.90 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J=2.3, 7.9Hz), 7.31 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz), 7.48 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.70 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=10.0Hz) 质谱 : 515 $(M+H)^+$

实施例 27

在室温下将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(4-乙氧基羰基丁氧基)吲哚-3-乙酸甲酯(0.2g)和 1N-氢氧化钠(1.66ml)在四氢呋喃(2ml)和甲醇(1ml)的混合溶剂中的混合物搅拌 4 小时。在除去溶剂后，用稀盐酸酸化含水溶液。通过过滤收集生成的沉淀，用水洗涤得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(4-羧基丁氧基)吲哚-3-乙酸(0.15g)。

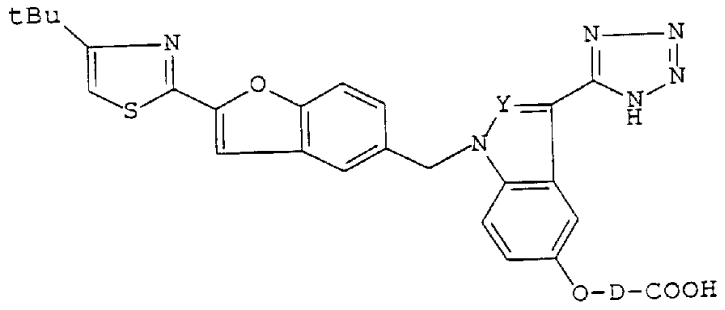
IR(液体石蜡): 3300, 2700-2500, 1690, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 1.6-1.8 (4H, m), 2.28 (2H, t, J=6.7Hz), 3.63 (2H, s), 3.9-3.95 (2H, m), 5.43 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.02 (1H, d, J=2.2Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.30 (1H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.57 (1H, br s), 7.63 (1H, d, J=8.5Hz), 12.0 (2H, br s)

质谱 : 561 $(M+H)^+$

实施例 28

根据类似于实施例 27 的方法制备如下化合物。



实施例	D	Y	物理数据
28-1	$-C(Me)_2-$	CH	mp : 206-215°C IR(液体石蜡): 3600-2300, 1710, 1250 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.35 (9H, s), 1.51 (6H, s), 5.63 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 7.38 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=8.9Hz), 7.67 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.79 (1H, d, J=2.3Hz), 8.16 (1H, s) 质谱 : 557 $(M+H)^+$
28-2	$-CH_2C(Me)_2-$	CH	mp : >230°C IR(液体石蜡): 3400-3000, 1730, 3200-2300, 1260 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.26 (6H, s), 1.34 (9H, s), 4.02 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J=2.3, 9.0Hz), 7.35 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=9.0Hz), 7.62-7.72 (3H, m), 8.21 (1H, s) 质谱 : 571 $(M+H)^+$

实施例	D	Y	物理数据
28-3	$-CH_2-$	CH	mp : 228-230 °C IR(液体石蜡): 3350, 3100, 1790, 1765, 1630, 1600, 1490 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 4.73 (2H, s), 5.65 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=2.5, 9.0Hz), 7.36 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=9.0Hz), 7.65-7.74 (3H, m), 8.21 (1H, s)
28-4	$-CH_2-$	N	mp : 180-185°C (分解) IR(液体石蜡): 3300, 2500-2700, 1720, 1620, 1590, 1500 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 4.80 (2H, s), 5.93 (2H, s), 7.26 (1H, dd, J=2.3, 9.1Hz), 7.30 (1H, dd, J=1.9, 8.6Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=2.3Hz), 7.61 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.6Hz), 7.88 (1H, d, J=9.1Hz) 质谱 : 530 $(M+H)^+$ $C_{26}H_{23}N_7O_4S\cdot 3H_2O$ 元素分析 计算值 C 53.51, H 5.01, N 16.80 实验值 : C 53.49, H 4.56, N 16.54

实施例 29

将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-羟基吲哚-3-乙酸甲酯(0.474g)、4-溴丁酸苄基酯(0.34g)和碳酸钾(0.19g)在N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中的混合物在 50℃搅拌 8 小时. 在冷却至室温

后，将混合物倾入冰水中，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用正己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 5-[3-(苄氧基羰基)丙氧基]-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-3-乙酸甲酯(0.36g)。

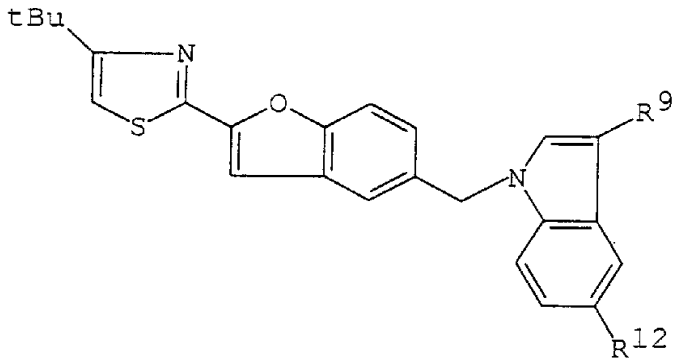
IR (纯) : 3100, 2950, 1725, 1615, 1575, 1480 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 2.08-2.21 (2H, m), 2.60 (2H, t, J=7.3Hz), 3.70 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.05 (2H, t, J=6.0Hz), 5.13 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=2.3, 8.8Hz), 6.96 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=2.3Hz), 7.05-7.11 (3H, m), 7.31-7.35 (7H, m), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz)

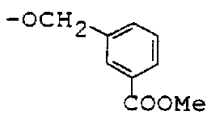
质谱 : 651 $(M+H)^+$

实施例 30

根据类似于实施例 29 的方法制备如下化合物。



实施例	R^9	R^{12}	物理数据
30-1	$-CH_2COOMe$	$-OCH_2COOBzl$	IR (纯): 1730, 1580, 1480 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40 (9H, s), 3.69 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.71 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J=0.5, 8.8Hz), 6.97 (1H, s), 7.05-7.09 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8.9Hz), 7.24 (1H, s), 7.29-7.36 (6H, m), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz) 质谱: 623 $(M+H)^+$
30-2	-CN	$-OCH_2CN$	IR(液体石蜡): 2200, 1230 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40 (9H, s), 4.83 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=8.9, 2.5Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.5, 1.9Hz), 7.18-7.34 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.65 (1H, s) 质谱: 466 (M^+), 270
30-3	-CN	$-OCH_2COOMe$	IR(液体石蜡): 2200, 1740, 1220 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40 (9H, s), 4.70 (3H, s), 5.39 (3H, s), 7.00 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.12 (1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.14 (1H, d, J=2.4Hz), 7.27 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=8.9Hz), 7.39 (1H, d, J=1.8Hz), 7.52 (1H, d, J=8.4Hz), 7.60 (1H, s) 质谱: 499 (M^+), 270

实施例	R^9	R^{12}	物理数据
30-4	$-CH_2COOMe$		IR 液体石蜡 : 1720, 1615, 1580, 1480, 1440, 1360 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 3.69 (3H, s), 3.74 (2H, s), 5.15 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J=2.5, 8.7Hz), 6.97-7.17 (4H, m), 7.30 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.39-7.56 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=7.7Hz), 7.94-8.04 (2H, m), 8.16 (1H, s) 质谱 : 623 $(M+H)^+$

实施例 31

将 5-[3-(苄氧基羰基)丙氧基]-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-3-乙酸甲酯在四氢呋喃(2ml)和甲醇(2ml)的混合溶剂中的溶液在 10%Pd-C(60mg)存在下在室温和常压下氢化。在通过过滤除去催化剂后，减压浓缩滤液得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(3-羧基丙氧基)吲哚-3-乙酸甲酯(0.16g)。

IR (液体石蜡) : 2700, 1725, 1715, 1490 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 2.13 (2H, quint, J=7.0Hz), 2.61 (2H, t, J=7.0Hz), 3.70 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.06 (2H, t, J=7.0Hz), 5.31 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J=2.2, 8.9Hz), 6.97 (1H, s), 7.06-7.17 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz)

质谱 : 561 $(M+H)^+$

实施例 32

通过类似于实施例 31 中方法制备如下化合物。

1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(羧基甲氧基)

吲哚-3-乙酸甲酯

IR (液体石蜡) : 1735, 1580, 1485 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 3.70 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.8-5.0 (1H, br s), 5.33 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 6.97 (1H, s), 7.10-7.20 (4H, m), 7.30 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz)
质谱 : 533 $(M+H)^+$

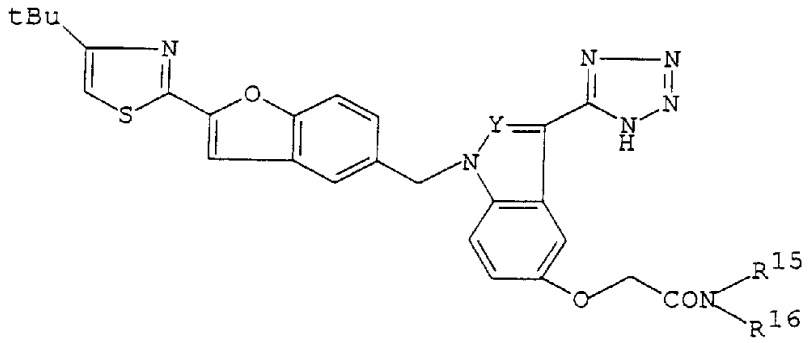
实施例 33

将 1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(46.5mg)加入 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(羧基甲氧基)吲哚-3-乙酸甲酯(145mg)、二甲胺盐酸盐(24.4mg)和 1H-羟基苯并三唑水合物(40.4mg)在二氯甲烷(2ml)中的混合物中，混合物随后在室温下搅拌 2 小时。在除去溶剂后，残余物在碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用正己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(N,N-二甲基氨基甲酰基甲氧基)吲哚-3-乙酸甲酯(0.16g)。

IR (纯) : 1730, 1650, 1575, 1480, 1340 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 2.89 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.72 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 6.97 (1H, s), 7.08-7.25 (5H, m), 7.35 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz)
质谱 : 560 $(M+H)^+$

实施例 34

通过类似于实施例 33 的方法制备如下化合物。



实施例	$-N<^{R^{15}}_{R^{16}}$	Y	物理数据
34-1	amino	CH	mp : >200°C (分解) IR 液体石蜡 : 3500, 2300, 1670 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 4.48 (2H, s), 5.64 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.36 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.38 (1H, br s), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, br s), 7.62-7.65 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.75 (1H, d, J=2.4Hz), 8.19 (1H, s) 质谱 : 528 $(M+H)^+$

实施例	$-N<^{R^{15}}_{R^{16}}$	Y	物理数据
34-2	甲氨基	CH	mp : 179°C (分解) IR (液体石蜡): 3500-3100, 1660 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.67 (3H, d, J=4.6Hz), 4.52 (2H, s), 5.65 (2H, s), 7.01 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.36 (1H, d, J=8.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.59-7.71 (3H, m), 7.77 (1H, d, J=2.3Hz), 8.09 (1H, br s), 8.21 (1H, s) 质谱 : 542 $(M+H)^+$
34-3	1-吡咯烷基	CH	mp : >230°C IR (液体石蜡): 3500-2300, 1615, 1190 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 1.75-2.00 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6Hz), 4.74 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J=2.4Hz, 8.9Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=8.9Hz), 7.63-7.70 (3H, m), 8.18 (1H, s) 质谱 : 582 $(M+H)^+$

实施例	$-N<^{R^{15}}_{R^{16}}$	Y	物理数据
34-4	哌啶子基-	CH	mp : >200°C IR (液体石蜡) : 3200-2200, 1620, 1250 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 1.45 (2H, br s), 1.62 (4H, br s), 3.44 (4H, br s), 4.82 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=8.9Hz), 7.63-7.70 (3H, m), 8.19 (1H, s) 质谱 : 596 $(M+H)^+$
34-5	吗啉代基-	CH	mp : >230°C IR (液体石蜡) : 3500-2500, 1620, 1250 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 3.30-3.80 (4H, br s), 4.86 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.36 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.34 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.47-7.71 (4H, m), 8.18 (1H, s) 质谱 : 598 $(M+H)^+$

实施例	$-N<^{R^{15}}_{R^{16}}$	Y	物理数据
34-6	4-硫代吗啉基	CH	mp : >230°C IR (液体石蜡) : 3500-2500, 1620 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.73 (2H, s), 2.89 (2H, s), 3.74 (4H, s), 4.85 (2H, s), 5.65 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.36 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz), 7.48 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.57-7.71 (4H, m), 8.20 (1H, s) 质谱 : 614 $(M+H)^+$
34-7	4-甲基哌嗪-1-基	CH	mp : 232°C (分解) IR (液体石蜡) : 3600-2300, 1620, 1250 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.35 (4H, br s), 3.50 (4H, br s), 4.84 (2H, s), 5.62 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8.9Hz), 7.62-7.72 (3H, m), 8.16 (1H, s) 质谱 : 611 $(M+H)^+$

实施例	$-N<^{R^{15}}_{R^{16}}$	Y	物理数据
34-8	4-环已基哌嗪-1-基	CH	mp : 206.7°C (分解) IR (液体石蜡) : 3500-2300, 1620, 1250 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.18 (6H, br s), 1.34 (9H, s), 1.59 (1H, br s), 1.73 (4H, br s), 2.50 (2H, br s), 2.62 (2H, br s), 3.48 (4H, br s), 4.83 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.46 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=8.9Hz), 7.63-7.71 (3H, m), 8.17 (1H, s) 质谱 : 679 $(M+H)^+$
34-9	4-甲基哌嗪-1-基氨基	CH	mp : 179.1°C (分解) IR (液体石蜡) : 3650-2500, 1660, 1270 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.24 (3H, s), 2.85 (4H, br s), 3.47 (4H, br s), 4.47 and 4.91 (2H, s x 2), 5.62 (2H, s), 6.98 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.51-7.75 (4H, m), 8.16 (1H, d, J=8.5Hz); 8.82 and 9.24 (1H, br s x 2) 质谱 : 626 $(M+H)^+$

实施例	$-N<^{R^{15}}_{R^{16}}$	Y	物理数据
34-10	氨基	N	mp : >250°C IR (液体石蜡): 3450, 3200 (br), 2500-2700, 1660, 1590, 1500 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 4.53 (2H, s), 5.89 (2H, s), 7.26 (1H, dd, J=2.4, 9.1Hz), 7.35 (1H, d, J=8.9Hz), 7.42 (1H, br s), 7.46 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.64 (2H, s), 7.64-7.71 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=9.1Hz) 质谱 : 529 $(M+H)^+$, 504
34-11	甲氨基	N	mp : 180-190°C (分解) IR (液体石蜡): 3300, 2500-2700, 1650, 1600, 1500 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 2.68 (3H, d, J=4.7Hz), 4.58 (2H, s), 5.93 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J=2.4, 9.1Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, m), 7.69 (1H, br s), 7.90 (1H, d, J=9.1Hz), 8.05-8.15 (1H, m) 质谱 : 543 $(M+H)^+$ 元素分析 $C_{27}H_{26}N_8O_3S \cdot 1/2H_2O$: 计算值 C 58.79, H 4.93, N 20.31 实验值 C 58.73, H 5.08, N 19.36

实施例	$-N<^{R^{15}}_{R^{16}}$	Y	物理数据
34-12	二甲氨基	N	mp : 152-164°C (分解) IR (液体石蜡) : 3300, 2500-2700, 1630, 1600, 1500 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.87 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.93 (2H, s), 5.93 (2H, s), 7.26 (1H, dd, J=2.3, 9.1Hz), 7.36 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.60-7.70 (3H, m), 7.87 (1H, d, J=9.1Hz) 质谱 : 557 $(M+H)^+$
34-13	4-硫代吗啉基	N	IR (液体石蜡) 3300, 2500-2700, 1620, 1500 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.5-2.80 (4H, m), 2.70-2.80 (4H, m), 4.96 (2H, s), 5.93 (2H, s), 7.27 (1H, dd, J=2.3, 9.1Hz), 7.36 (1H, dd, J=1.9, 8.6Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.60-7.70 (3H, s), 7.88 (1H, d, J=9.1Hz) 质谱 : 615, 616

实施例 35

在-40℃下，在 20 分钟内将甲磺酰氯(0.13ml)加入 3-羟基-2,2-二甲基丙酸甲酯(0.13g)和三乙胺(0.28ml)在二氯甲烷中的溶液中。在 1 小时后，使反应混合物温热至室温，减压浓缩。残余物在碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配，乙酸乙酯层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发得到相应的甲磺酸酯(0.21g)。将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯

并呋喃-5-基]甲基}-5-羟基吲哚-3-腈(0.35g)、甲磺酸酯(0.21g)和碳酸钾(0.23g)在 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中的混合物在 100℃搅拌 20 小时。在冷却后，将反应混合物倾入水中，用稀盐酸酸化。通过过滤收集生成的沉淀，用水洗涤，用硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯和甲基的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(2-甲氧基羰基-2-甲基丙氧基)吲哚-3-腈(0.18g)。

IR (液体石蜡) : 2200, 1725 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.34 (6H, s), 1.40 (9H, s), 3.70 (3H, s), 4.02 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=9.0Hz), 6.99 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.18-7.26 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.59 (1H, s)

质谱 : 542 $(M+H)^+$

实施例 36

将三氟乙酸(10ml)在冰冷却下加入 4-叔丁基-2-{5-[(3-氰基-5-苄氧基吲哚-1-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑(0.54g)、间甲酚(0.28ml)、苯硫基甲烷(0.28ml)和乙二硫醇(0.56ml)的混合物。在搅拌 4 小时后，将混合物倾入水(100ml)中，得到的混合物用碳酸氢钠水溶液中和，用乙酸乙酯提取。有机层依次用水、盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 4-叔丁基-2-{5-[(3-氰基-5-羟基吲哚-1-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑(305mg)。

IR (液体石蜡) : 3350-2800, 2200 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.35 (9H, s), 5.54 (2H, s), 6.78 (1H, dd, J=2.2, 8.9Hz), 6.92 (1H, d, J=2.2Hz), 7.36 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.5Hz), 7.50 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.9Hz), 8.37 (1H, s), 9.32 (1H, br s)

质谱 : 428 $(M+H)^+$

实施例 37

将 4-叔丁基-2-{5-[(3-氰基-5-羟基吲哚-1-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑(158mg)、甲基碘(0.1ml)和碳酸钠(0.1g)在 N,N-二甲基甲酰胺(1.5ml)中的混合物在室温下搅拌 3 天。得到的混合物用盐水稀释，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到 4-叔丁基-2-{5-[(3-氰基-5-甲氧基吲哚-1-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑。

IR (纯) : 2230, 1620, 1530, 1490, 1460, 1380, 1230 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 3.87 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 6.99 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.19 (1H, d, J=2.4Hz), 7.25 (1H, d, J=9.0Hz), 7.26 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=1.9Hz), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.59 (1H, s)

质谱 : 441 (M^+), 270, 255

实施例 38

通过类似于实施例 37 的方法制备如下化合物。

1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-甲氧基吲哚-3-腈

mp : 100-102°C

IR (液体石蜡) : 2210, 1500 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.35 (9H, s), 3.85 (3H, s), 5.89 (2H, s), 7.20-7.26 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=1.9, 8.6Hz), 7.48 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.67 (1H, s, J=8.6Hz), 7.70 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=9.5Hz)

质谱 : 443 $(M+H)^+$

实施例 39

将 5-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-2-基]甲基}-5-(羧基甲氧基)吲哚-3-基}-1H-四唑(60mg)和 1,1'-羰基二咪唑(60mg)在二氯甲烷(2ml)中的混合物在室温下搅拌 5 小时。随后，在混合物中依次加入二甲胺盐酸盐(16.5mg)和三乙胺(0.5ml)。在搅拌 18 小时后，将混合物

减压浓缩。得到的残余物用稀盐酸酸化，用乙酸乙酯提取得到的混合物。提取物用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用氯仿、乙酸乙酯和甲醇的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 5-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(N,N-二甲基氨基甲酰基甲氧基)吲哚-3-基}-1H-四唑(30.1mg)。

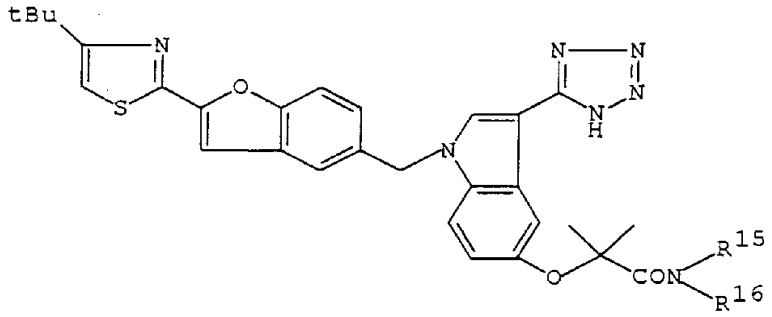
mp : 258°C (分解)

IR (液体石蜡) : 3100, 2700-2500, 1630, 1620, 1500, 1490, 1390, 1345, 1320, 1300, 1260, 1240, 1210 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.86 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.82 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=2.6, 9.0Hz), 7.36 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=9.0Hz), 7.64-7.70 (3H, m), 8.20 (1H, s)

实施例 40

通过类似于实施例 39 的方法制备如下化合物。



实施例	$-N<^{R^{15}}_{R^{16}}$	物理数据
40-1	氨基	mp : 181-186°C (分解) IR (液体石蜡) : 3500, 3300, 1670, 1630, 1600, 1510, 1260, 1220 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 1.41 (6H, s), 5.64 (2H, s), 6.97 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 7.30 (1H, br s), 7.38 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.56 (1H, br s), 7.61 (1H, d, J=8.9Hz), 7.68 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, d, J=2.3Hz), 8.19 (1H, s) 质谱 : 556 $(M+H)^+$, 309
40-2	甲氨基	mp : 227°C (分解) IR (液体石蜡) : 3400, 2500-2700, 1640, 1630, 1610, 1550, 1480, 1460, 1410, 1380 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.35 (9H, s), 1.39 (6H, s), 2.69 (3H, d, J=4.8Hz), 5.42 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=8.9Hz), 7.68 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, d, J=2.3Hz), 8.13 (1H, d, J=4.8Hz), 8.20 (1H, s) 质谱 : 570 $(M+H)^+$, 309

实施例	$-N<^{R^{15}}_{R^{16}}$	物理数据
40-3	二甲氨基	IR (液体石蜡): 3300, 2500-2700, 1630, 1600, 1150, 1120 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.39 (9H, s), 1.61 (6H, s), 3.06 (3H, s), 3.06(3H, s), 5.27 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=1.7, 0.7Hz), 7.14 (1H, d, J=8.7Hz), 7.18 (1H, d, J=8.9Hz), 7.27-7.36 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=2.3Hz), 7.96 (1H, s) 质谱 : 584 $(M+H)^+$

实施例 41

将 5-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-2-基]甲基}-5-(羧基甲氧基)吲哚-3-基}-1H-四唑(112.4mg)、2-甲基苯基磺酰胺(43.7mg)、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(61.4mg)和二甲基氨基吡啶(50.0mg)在 N,N-二甲基甲酰胺(1.5ml)中的混合物在室温下搅拌 3 天。将得到的混合物倾入水中，用稀盐酸酸化。通过过滤收集生成的沉淀，用水洗涤，然后溶解于氢氧化钠水溶液中。得到的溶液用稀盐酸酸化，通过过滤收集生成的沉淀，用水洗涤得到 5-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-[N-(2-甲基苯基磺酰基)氨基甲酰基甲氧基]吲哚-3-基}-1H-四唑(135.7mg)。

mp:156-166℃

IR (液体石蜡): 3500-3000, 2500-2700, 1730, 1630, 1605, 1480, 1460, 1380, 1350, 1200, 1160, 1130 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ): 1.34 (9H, s), 2.57 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.27-7.34 (3H, m), 7.46-7.70 (8H, m), 7.95 (1H, d, J=6.8Hz), 8.20 (1H, s)

质谱: 682 $(M+H)^+$, 270

实施例 42

将 4-叔丁基-2-[5-(氯甲基)苯并呋喃-2-基]噻唑(0.36g)、吲哚-3-羧酸苄酯(0.30g)和碳酸钾(0.33g)在甲乙酮(20ml)中的混合物回流搅拌 7 小时，在冷却至室温后，过滤混合物，将滤液减压浓缩。浆状物用硅胶柱色谱法纯化，用正己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-1H-吲哚-3-羧酸苄酯(0.40g)和 2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-1H-吲哚-3-羧酸苄酯(0.12g)。

1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-1H-吲哚-3-羧酸苄酯

IR (纯): 1710, 1610, 1585, 1500, 1475 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40 (9H, s), 5.34 (2H, s), 5.80 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.20-7.56 (12H, m), 8.18 (1H, d, J=8.0Hz)

质谱: 522 $(M+H)^+$

2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-1H-吲哚-3-羧酸苄酯

IR (纯): 1700, 1585, 1500, 1475 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40 (9H, s), 5.45 (2H, s), 6.20 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.21-7.46 (10H, m), 7.59 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.5Hz), 7.98 (1H, d, J=8.1Hz)

质谱: 522 $(M+H)^+$

实施例 43

根据类似于实施例 42 的方法制备如下化合物。

1) 5-苄氧基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-

1H-吲唑-3-羧酸异丙基酯

IR (纯) : 1700, 1490 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 1.47 (2H, d, J=6.3Hz), 5.13 (2H, s), 5.42 (1H, hept, J=6.3Hz), 5.76 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.18-7.48 (10H, m), 7.66 (1H, d, J=2.0Hz)
质谱 : 580 $(M+H)^+$

2) 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-异丙基-1H-吲唑-3-羧酸甲酯

mp : 126.2-127.4°C
IR (液体石蜡) : 1710 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.30 (6H, d, J=6.9Hz), 1.39 (7H, s), 3.06 (1H, hept, J=6.9Hz), 4.06 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.21-7.29 (4H, m), 7.46 (1H, d, J=8.4Hz), 7.49 (1H, s), 8.07 (1H, s)
质谱 : 488 $(M+H)^+$

实施例 44

将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-1H-吲唑-3-羧酸苄酯(0.35g)、甲醇钠(0.1g)和甲酰胺(4ml)在四氢呋喃(2ml)中的混合物在 100℃搅拌 2 小时。在冷却至室温后，将混合物减压浓缩。在残余物中加水，通过过滤收集生成的沉淀，用正己烷和二异丙基醚的混合物洗涤得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-1H-吲唑-3-羧酰胺(0.22g)。

IR (液体石蜡): 3450, 3250, 3150, 3100, 1670, 1600, 1500, 1495 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 5.85 (2H, s), 7.20-7.50 (6H, m), 7.63-7.75 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.1Hz)
质谱 : 431 $(M+H)^+$

实施例 45

根据类似于实施例 44 中的方法制备如下化合物。

1) 5-苄氧基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-1H-吲哚-3-羧酰胺

mp : 152-155°C
IR (液体石蜡) : 3450, 3150, 1670, 1590, 1480 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 5.14 (2H, s), 5.81 (2H, s), 7.18 (1H, dd, J=2.3, 9.1Hz), 7.30-7.50 (10H, m), 7.60-7.70 (3H, m), 7.75 (1H, d, J=9.1Hz)
质谱 : 537 $(M+H)^+$

2) 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-异丙基-1H-吲哚-3-羧酰胺

mp : 123.3-130.0°C
IR (液体石蜡) : 3500-2500, 1670 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.24 (6H, d, J=6.9Hz), 1.34 (9H, s), 3.03 (1H, hept, J=6.9Hz), 5.81 (2H, s), 7.33-7.39 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.63-7.76 (4H, m), 8.01 (1H, s)
质谱 : 473 $(M+H)^+$

3) 2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-2H-吲哚-3-羧酰胺

mp : 201-202°C
IR (液体石蜡) : 3450, 3100, 1680, 1605, 1500, 1460, 1380, 1350 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.33 (9H, s), 6.07 (2H, s), 7.18-7.40 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.63-7.77 (3H, m), 7.86 (1H, d, J=9.0Hz), 8.00 (2H, br s)
质谱 : 431 $(M+H)^+$

实施例 46

将 5-苄氧基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-1H-吲哚-3-羧酰胺 (0.122g) 在冰冷却下加入三溴化硼在二氯甲烷

(0.57ml)中的溶液(1M)中，随后混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将混合物减压浓缩，残余物在碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。分离出有机层，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-羟基-1H-吲哚-3-羧酰胺(0.08g)。

mp : 221-223°C

IR (液体石蜡) : 3300, 3150, 1655, 1610, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 5.76 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J=2.3, 9.2Hz), 7.29 (1H, br s), 7.34 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=2.3Hz), 7.60-7.68 (4H, m), 9.40 (1H, s)

质谱 : 447 $(M+H)^+$

实施例 47

根据类似于实施例 17 的方法制备如下化合物。

1) 2-甲基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-1H-吲哚-3-羧酸乙酯

IR (液体石蜡) : 1690, 1545, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.39 (9H, s), 1.47 (3H, t, J=7.1Hz), 2.76 (3H, s), 4.43 (2H, q, J=7.1Hz), 5.45 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.0, 6.5Hz), 7.17-7.31 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=8.4Hz), 8.17-8.21 (1H, m)

质谱 : 472 (M^+), 270 (base)

2) 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-3-羧酸甲酯

IR (纯) : 1690, 1530, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 3.91 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.20 (1H, d, J=7.2Hz), 7.24-7.39 (5H, m), 7.48 (1H, d, J=8.5Hz), 7.86 (1H, s), 8.18-8.24 (1H, m)

质谱 : 444 (M^+), 367, 327, 312, 270

3) 2-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-3-基}-2-甲基丙酸甲酯

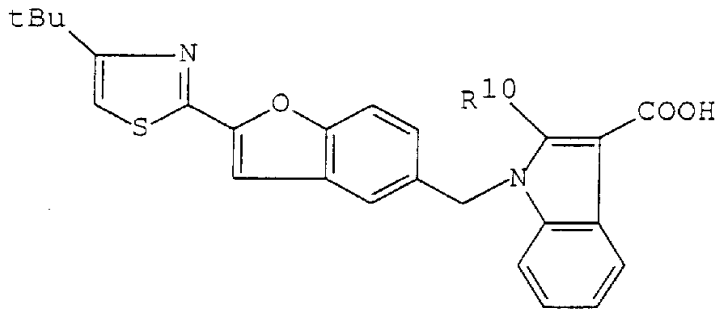
IR（纯）： 3100, 1730, 1610, 1590 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.40 (9H, s), 1.69 (6H, s), 3.65 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.08-7.20 (3H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=1.0Hz), 7.48 (1H, d, J=8.5Hz), 7.65-7.69 (1H, m)

质谱： 486 (M^+), 427, 270 (base)

实施例 48

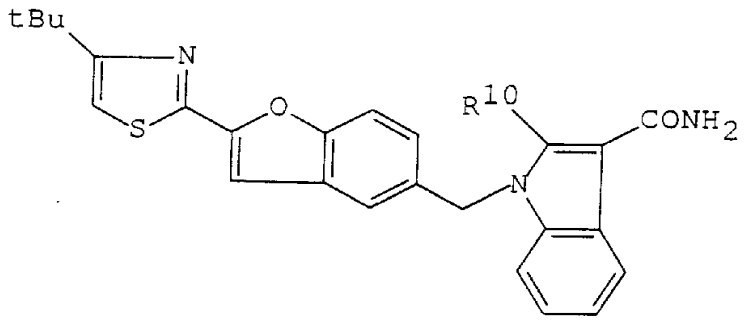
根据类似于实施例 18 的方法制备如下化合物。



实施例	R^{10}	物理数据
48-1	Me	mp： 227-229°C（分解） IR (液体石蜡)： 3110, 2600, 1650, 1535 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.39 (9H, s), 2.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.18-7.33 (5H, m), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 8.3-8.34 (1H, m) 质谱： 444 (M^+), 270 (base)
48-2	H	mp： 230-235°C（分解） IR (液体石蜡): 2600, 1695, 1665, 1540, 1500 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ)： 1.34 (9H, s), 5.62 (2H, s), 7.18-7.22 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=10.0Hz), 7.46 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.58-7.69 (3H, m), 8.02-8.06 (1H, m), 8.30 (1H, s), 12.08 (1H, br s) 质谱： 430 (M^+), 386, 270 (base)

实施例 49

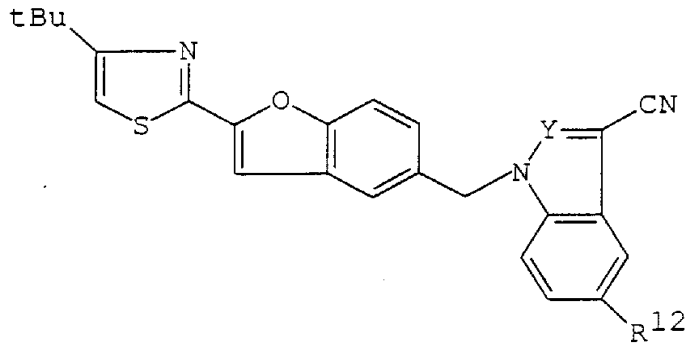
根据类似于实施例 19 的方法制备如下化合物。



实施例	R^{10}	物理数据
49-1	Me	mp : 251-253°C (分解) IR (液体石蜡) : 3400, 3180, 1630, 1605, 1550, 1500 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 2.64 (3H, s), 5.59 (2H, s), 7.0-7.15 (4H, m), 7.36 (1H, br s), 7.45-7.62 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=8.6Hz), 7.82-7.87 (1H, m) 质谱 : 443 (M^+), 425, 270 (base)
49-2	H	mp : 144-145°C IR (液体石蜡): 3400, 3200, 1640, 1610, 1530 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 5.56 (2H, s), 7.08-7.21 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=0.7Hz), 7.56-7.66 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.5Hz), 8.14-8.19 (1H, m), 8.17 (1H, s) 质谱 : 429 (M^+), 411, 270 (base)

实施例 50

根据类似于实施例 20 的方法制备如下化合物。



实施例	R^{12}	Y	物理数据
50-1	H	C-Me	mp : 214-215°C IR(液体石蜡): 3110, 2230, 1590, 1520 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.39 (9H, s), 2.57 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.18-7.34 (5H, m), 7.47 (1H, d, J=8.5Hz) 7.7-7.74 (1H, m) 质谱 : 425 (M^+), 270
50-2	H	CH	mp : 166-167°C IR(液体石蜡): 3130, 2230, 1535, 1500 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 5.43 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz) 7.27 (1H, s), 7.25-7.42 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.64 (1H, s), 7.75-7.81 (1H, m) 质谱 : 411 (M^+), 367, 327, 312, 270
50-3	H	N	IR (液体石蜡) : 2230, 1500 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 5.74 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.20-7.51 (7H, m), 7.85 (1H, d, J=8.0Hz) 质谱 : 413 $(M+H)^+$

实施例	R^{12}	Y	物理数据
50-4	OH	N	mp : 249-250°C IR (液体石蜡) : 3100 (br), 2210, 1570, 1480 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ): 1.35 (9H, s), 5.85 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=1.9Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.2, 9.1Hz), 7.38 (1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.5Hz), 7.70 (1H, d, J=2.2Hz), 7.86 (1H, d, J=9.1Hz), 9.90 (1H, s) 质谱 : 429 $(M+H)^+$
50-5	iPr	N	mp : 164.5-165.5°C IR (液体石蜡): 2225 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.26 (6H, d, J=6.9Hz), 1.34 (9H, s), 3.08 (1H, hept, J=6.9Hz), 5.91 (2H, s), 7.39 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz), 7.48 (1H, s), 7.51-7.55 (2H, m), 7.65-7.71 (3H, m), 7.97 (1H, d, J=8.8Hz) 质谱 : 455 $(M+H)^+$

实施例 51

在 70-80℃，将 4-叔丁基-2-{5-[(3-氰基-5-羟基吲哚-1-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑(250mg)、2N 氢氧化钠(0.667ml)和异丙基溴(0.266ml)在异丙醇(5ml)中的混合物搅拌 1 天。在冷却至室温后，将混合物倾入稀盐酸(10ml)中。通过过滤收集生成的沉淀，将其用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 4-叔丁基-2-{5-[(3-氰基-5-异丙氧基吲哚-1-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑(180mg)。

IR (液体石蜡)： 2200, 1220 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) ： 1.36 (6H, d, J=6.0Hz), 1.40 (9H, s), 4.59 (1H, hept, J=6.0Hz), 5.38 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 6.99 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.20 (1H, d, J=2.4Hz), 7.24 (1H, d, J=8.9Hz) 7.39 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.58 (1H, s)

质谱 ： 470 $(M+H)^+$

实施例 52

根据类似于实施例 51 的方法制备如下化合物。

4-叔丁基-2-{5-[(3-氰基-5-环戊氧基吲哚-1-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑

IR (液体石蜡)： 2200, 1210 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) ： 1.42 (9H, s), 1.52-1.89 (8H, m), 4.81 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 6.90 (1H, s), 7.09-7.17 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=8.9Hz), 7.42 (2H, br s), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, s)

质谱 ： 496 $(M+H)^+$

实施例 53

根据类似于实施例 18 的方法制备如下化合物。

2-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-3-基}-2-甲基丙酸

mp ： 176-183°C (分解)

IR (液体石蜡)： 3700, 1710, 1610, 1580, 1540 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) ： 1.39 (9H, s), 1.64 (6H, s), 5.26 (7H, s), 6.95 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.0-7.2 (3H, m), 7.21 (1H, s), 7.25-7.29 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz), 7.72 (1H, d, J=7.6Hz)

质谱 ： 473 $(M+H)^+$, 427, 270

实施例 54

将 4-叔丁基-2-[5-(3-氯丙基)苯并呋喃-2-基]噻唑(0.19g)、3-氰基-6-甲基吲哚(73mg)、氢氧化钠(90mg)和少量十六烷基三甲基氯化铵在四氢呋喃(1ml)中的混合物在 60℃搅拌 1 天。在混合物冷却至室温后，过滤去不溶解的物质，减压浓缩滤液得到浆状物。浆状物用硅胶柱色谱法纯化，用正己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 4-叔丁基-2-{5-[3-(3-氰基-6-甲基吲哚-1-基)丙基]苯并呋喃-2-基}噻唑(90mg)。

IR (纯) : 3100, 3000, 2200, 1585, 1530, 1450 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 2.18-2.35 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=7.7Hz), 4.15 (2H, t, J=7.1Hz), 6.95 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 7.13-7.27 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.6Hz), 7.53 (1H, s), 7.56 (1H, s)

质谱 : 454 $(M+H)^+$

实施例 55

将 2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-羧酰氯盐酸盐(140mg)、吲哚-3-羧酸苄酯(73.3mg)、三乙胺(0.089ml)和N,N-二甲基氨基吡啶(4mg)在二氯甲烷(4ml)中的混合物回流搅拌 7 小时。在冷却至室温后，混合物用 N,N-二甲基丙二胺(0.018ml)处理，用二氯甲烷稀释。二氯甲烷溶液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化，用正己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]羰基}吲哚-3-羧酸苄酯(121mg)。

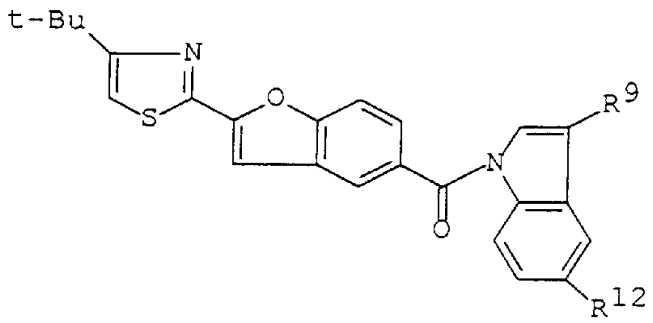
IR (液体石蜡) : 1700, 1580, 1550 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.43 (9H, s), 5.39 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.30-7.50 (8H, m), 7.60-7.80 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.20-8.25 (1H, m), 8.29-8.34 (1H, m)

质谱 : 535 $(M+H)^+$

实施例 56

通过类似于实施例 55 的方法制备如下化合物。



实施例	R^9	R^{12}	物理数据
56-1	$-CH_2COOBzl$	H	IR（纯）：1730, 1680 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.43 (9H, s), 3.77 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.30-7.42 (9H, m), 7.55-7.76 (3H, m), 8.02 (1H, d, J=1.1Hz), 8.38 (1H, d, J=7.4Hz) 质谱： 549 $(M+H)^+$
56-2	$-CH_2COOBzl$	NO_2	IR（液体石蜡）：1725, 1678, 1515, 1335 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.44 (9H, s), 3.82 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.33 (5H, s), 7.45 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=9.0Hz), 7.74 (1H, dd, J=9.0, 1.5Hz), 8.05 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J=9.1, 2.1Hz), 8.48 (1H, d, J=9.1Hz), 8.50 (1H, d, J=2.1Hz) 质谱： 594 $(M+H)^+$
56-3	$-CH_2COOBzl$	OMe	IR（纯）： 1730, 1670, 1260 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.43 (9H, s), 3.73 (2H, s), 3.81 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.98-7.05 (3H, m), 7.25-7.43 (7H, m), 7.64 (1H, d, J=8.6Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.6, 1.6Hz), 8.00 (1H, d, J=1.3Hz), 8.29 (1H, d, J=9.8Hz) 质谱： 579 $(M+H)^+$

实施例	R^9	R^{12}	物理数据
56-4	$\text{+}CH_2\text{+}_2COOBzl$	H	IR (液体石蜡): 1730, 1675 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.43 (9H, s), 2.75 (2H, t, J=7.5Hz), 3.07 (2H, t, J=7.5Hz), 5.10 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.22-7.72 (11H, m), 7.95 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=7.2Hz) 质谱: 563 $(M+H)^+$
56-5	-CO-COOBzl	H	IR (液体石蜡): 1725, 1658 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ): 1.39 (9H, s), 5.29 (2H, s), 7.25-7.30 (5H, m), 7.52 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.25-8.32 (3H, m), 8.57 (1H, s) 质谱: 563 $(M+H)^+$

实施例 57

将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]羰基}-5-硝基吲哚-3-乙酸苄酯(450mg)、铁粉(450mg)和氯化铵(45mg)在乙醇(7ml)和水(3ml)的混合溶剂中的混合物回流搅拌 1 小时。在冷却至室温后，过滤混合物，将滤液减压浓缩。得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 5-氨基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]羰基}吲哚-3-乙酸苄酯(259mg)。

IR (纯): 3500-2800, 1725, 1665, 1615, 1550 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.43 (9H, s), 3.67 (4H, s), 5.14 (2H, s), 6.76 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.31 (5H, s), 7.39 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8.6Hz), 7.69 (1H, dd, J=1.5, 8.6Hz), 7.98 (1H, d, J=1.5Hz), 8.19 (1H, d, J=9.3Hz)

质谱: 564 $(M+H)^+$

实施例 58

将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]羰基}吲哚-3-羧酸苄酯(107mg)在四氢呋喃(4ml)中的溶液在 10%Pd-C(22mg)存在下在室温和常压下氢化。在通过过滤除去催化剂后，将滤液减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]羰基}吲哚-3-羧酸(74.5mg)。

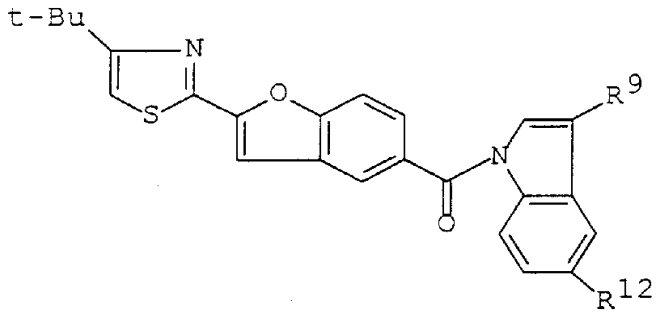
IR (液体石蜡): 1680, 1675, 1550 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.38 (9H, s), 5.39 (2H, s), 7.46 (2H, s), 7.56 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.80-8.00 (3H, m), 8.13-8.31 (3H, m)

质谱 : 445 $(M+H)^+$

实施例 59

根据类似于实施例 58 的方法制备如下化合物。

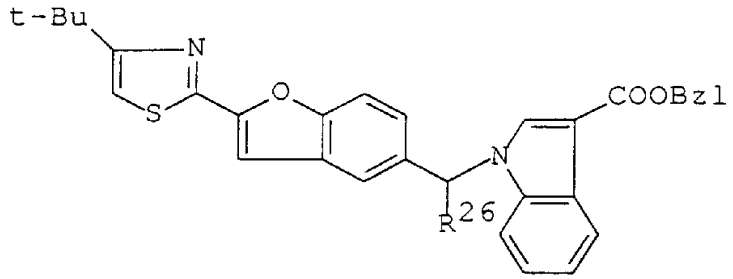


实施例	R^9	R^{12}	物理数据
59-1	$-CH_2COOH$	H	IR (液体石蜡) : 1700, 1680 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.42 (9H, s), 3.20 (1H, br s), 3.75 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.26-7.80 (7H, m), 8.02 (1H, d, J=1.4Hz), 8.35 (1H, dd, J=7.0, 1.4Hz) 质谱 : 459 $(M+H)^+$
59-2	$-CH_2COOH$	NO_2	IR (液体石蜡) : 1670, 1590, 1470 cm^{-1} NMR ($DMSO_6$, δ) : 1.37 (9H, s), 3.53 (2H, s), 6.67 (1H, d), 6.69 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.09 (1H, s)
59-3	$-CH_2COOH$	NH_2	IR (液体石蜡) : 2800-3500, 1670 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 3.58 (2H, s), 4.78 (2H, br s), 6.74 (1H, d, J=8.7Hz), 6.87 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.6Hz), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.93 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.7Hz 质谱 : 474 $(M+H)^+$
59-4	$-CH_2COOH$	OMe	IR (液体石蜡) : 1690, 1670, 1265 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.42 (9H, s), 3.72 (2H, s), 3.88 (3H, s), 6.98-7.04 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.01 (1H, s), 8.38 (1H, d) 质谱 : 489 $(M+H)^+$

实施例	R^9	R^{12}	物理数据
59-5	$\text{-}(CH_2)_2COOH$	H	IR (液体石蜡) : 1700, 1680 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 2.78 (2H, t, J=7.3Hz), 3.06 (2H, t, J=7.3Hz), 7.03 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.35 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=8.4, 1.7Hz), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=8.6, 1.5Hz), 8.34 (1H, d, J=6.9Hz) 质谱 : 473 $(M+H)^+$
59-6	COCOOH	H	IR (液体石蜡) : 3300, 1755, 1690 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.38 (9H, s), 7.49-7.53 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.6Hz), 7.99 (1H, d, J=8.6Hz), 8.23-8.33 (3H, m), 8.55 (1H, s) 质谱 : 473 $(M+H)^+$

实施例 60

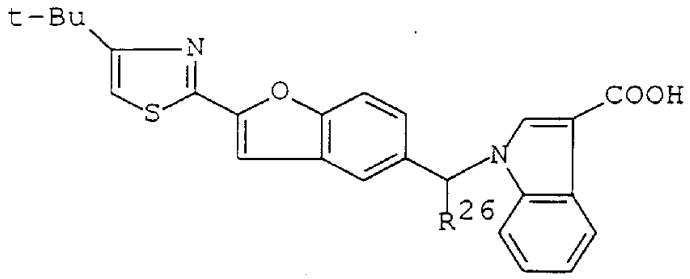
根据类似于实施例 17 的方法制备如下化合物。



实施例	R^{26}	物理数据
60-1	Me	IR（纯）：1695 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)：1.39 (9H, s), 1.99 (3H, d, J=7.0Hz), 5.41 (2H, s), 5.76 (1H, q, J=7.0Hz), 6.96 (1H, s), 7.08-7.52 (7H, m), 8.09 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=7.9Hz) 质谱：535 $(M+H)^+$
60-2	Et	IR（液体石蜡）：1700 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)：1.01 (3H, t, J=7.2Hz), 1.42 (9H, s), 2.39 (2H, m), 5.41 (2H, s), 5.45 (1H, t, J=7.2Hz), 6.98 (1H, s), 7.14-7.53 (12H, m), 8.11 (1H, s), 8.17 (1H, dd) 质谱：549 $(M+H)^+$
60-3	Ph	IR（纯）：1700 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)：1.40 (9H, s), 5.36 (2H, s), 6.94 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.09-7.49 (17H, m), 7.60 (1H, s), 8.20 (1H, dd, J=8.3, 1.4Hz) 质谱：597 $(M+H)^+$

实施例 61

根据类似于实施例 58 的方法制备如下化合物。



实施例	R^{26}	物理数据
61-1	Me	IR (液体石蜡) : 3500-2500, 1655 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 1.98 (3H, d, J=6.9Hz), 6.05 (1H, q, J=6.9Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.38-7.68 (6H, m), 8.03 (1H, dd, J=6.1, 3.0Hz), 8.34 (1H, s), 12.08 (1H, br s) 质谱 : 445 $(M+H)^+$
61-2	Et	IR (液体石蜡) : 3500-2400, 1650 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.34 (9H, s), 2.40 (2H, quint), 5.77 (1H, t, J=7.5Hz), 7.15-7.19 (2H, m), 7.46-7.51 (3H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.01 (1H, br m), 8.39 (1H, s), 12.08 (1H, s) 质谱 : 459 $(M+H)^+$
61-3	Ph	IR (液体石蜡) : 3300-2500, 1660 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 6.95 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.11-7.39 (11H, m), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.63 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=8.0Hz) 质谱 : 507 $(M+H)^+$

实施例 62

根据类似于实施例 15 的方法制备如下化合物。

1) 1-{1-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]乙基}吲哚-3-腈

IR (液体石蜡): 2200 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 2.00 (3H, d, J=7.0Hz), 5.80 (1H, q, J=7.0Hz), 6.99 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.6, 1.9Hz), 7.19-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, d, J=1.6Hz), 7.50 (1H, d, J=8.6Hz), 7.75-7.79 (2H, m)

质谱 : 426 $(M+H)^+$

2) 1-{1-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]丙基}吲哚-3-腈

IR (纯) : 2200 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.40 (9H, s), 2.39 (2H, quint, J=7.3Hz), 5.46 (1H, t, J=7.3Hz), 6.98 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.5, 1.9Hz), 7.21-7.40 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=8.5Hz), 7.76 (1H, m), 7.83 (1H, s)

质谱 : 440 $(M+H)^+$

3) 7-苄氧基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-3-醛

IR (液体石蜡) : 1665, 1265 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 5.07 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=7.4Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 6.97 (1H, s), 7.12-7.36 (8H, m), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz), 7.66 (1H, s), 7.95 (1H, dd, J=8.0, 0.7Hz), 10.0 (1H, s)

质谱 : 520 (M^+), 377, 271, 256

实施例 63

将根据类似于实施例 24 的氢化步骤的方法制备的 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-羟基吲哚-3-乙酸(0.1g)溶解于乙酸乙酯中。溶液用在乙酸乙酯中的 4N 盐酸处理，通过过滤收集生成的沉淀，用异丙基醚洗涤得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-羟基吲哚-3-乙酸盐酸盐(90mg)。

mp : 145-150°C (分解)

IR (液体石蜡): 3300, 2500-2700, 1700, 1585, 1460 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.35 (9H, s), 3.56 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=1.6, 8.7Hz), 6.83 (1H, d, J=1.6Hz), 7.23-7.30 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.57 (1H, br s), 7.63 (1H, d, J=8.6Hz), 6.0-7.0 (1H, br s)

质谱 : 461 $(M+H)^+$

实施例 64

通过类似于实施例 25 的方法制备如下化合物。

1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-[3',5'-双(三氟甲基)苄氧基]吲哚-3-乙酸甲酯

IR (纯): 1720, 1615, 1485, 1450 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40 (9H, s), 3.70 (3H, s), 3.75 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.97 (1H, s), 7.10-7.24 (4H, m), 7.36 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (2H, m), 7.95 (2H, s)

实施例 65

将偶氮二羧酸二乙酯(0.095ml)加入 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-羟基吲哚-3-乙酸甲酯(0.114g)、[1-(羟基甲基)环丙烷]乙酸甲酯(0.104g)和三苯基膦(0.16g)在四氢呋喃(5ml)中的混合物中，混合物在室温下搅拌 3 天。在除去溶剂后，残余物用硅胶柱色谱法纯化，用正己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到{1-{{{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-3-(甲氧基羰基甲基)吲哚-5-基}氧}甲基}环丙烷}乙酸甲酯(0.07g)。

IR (纯): 1730, 1615, 1580, 1480 cm^{-1}
质谱: 601 $(M+H)^+$

实施例 66

将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(N',N'-二甲基氨基甲酰基甲氧基)吲哚-3-乙酸甲酯(0.15g)和 1N 氢氧化锂(0.52ml)在甲醇(2ml)中的混合物在室温下搅拌 8 小时。在除去溶剂后，将残余物溶解在水中，用稀盐酸酸化溶液。通过过滤收集生成的沉淀，用水洗涤得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(N',N'-二甲基氨基甲酰基甲氧基)吲哚-3-乙酸(80mg)。

IR (液体石蜡): 2500-2700, 1715, 1620, 1570, 1480 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.69 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J=2.3, 8.8Hz), 6.96 (1H, s), 7.05-7.14 (4H, m), 7.20 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.42 (1H, s, J=8.5Hz)

质谱 : 546 $(M+H)^+$

实施例 67

在室温下，将氢化钠(在矿物油中 60%，78mg)加入 4-(5-吲哚氧基)丁酸乙酯(0.40g)在 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中的溶液中。在室温下搅拌 30 分钟后，在溶液中加入 4-叔丁基-2-[5-(氯甲基)苯并呋喃-2-基]噻唑(0.59g)。在连续搅拌 5 小时后，将得到的混合物倾入冰水中，混合物用稀盐酸酸化，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到浆状物。该浆状物用硅胶柱色谱法纯化，用正己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 4-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-5-基氧}丁酸乙酯(0.2g)。

IR (纯) : 3100, 1725, 1615, 1570, 1485, 1440, 1360 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 2.12 (2H, sext, J=7.4Hz), 2.53 (2H, t, J=7.4Hz), 4.04 (2H, t, J=7.4Hz), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 5.37 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.82 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 6.96 (1H, s), 7.06-7.13 (4H, m), 7.17 (1H, d, J=8.9Hz), 7.32 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz)

质谱 : 517 $(M+H)^+$

实施例 68

在冰冷却下将磷酰氯(0.39mg)加入 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中，在 30 分钟后，在该混合物中加入 4-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-5-基氧}丁酸乙酯在 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中的溶液。在室温下搅拌 1 小时，生成的溶液倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。通过过滤收集生成的沉淀，用水洗涤用硅胶柱色谱法纯化。合并含有目

标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-[3-(乙氧基羰基)丙氧基]吲哚-3-甲醛(0.32g)。

IR (纯): 3100, 2950, 1720, 1650, 1615, 1575, 1525, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.26 (3H, t, J=7.3Hz), 2.07-2.20 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=7.4Hz), 4.09 (2H, t, J=6.3Hz), 4.17 (2H, q, J=7.3Hz), 5.41 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J=2.5, 8.9Hz), 6.99 (1H, s), 7.13-7.29 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.7Hz), 7.68 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=2.5Hz), 9.95 (1H, s)

质谱: 545 $(M+H)^+$

实施例 69

将氯化钠(19mg)加入 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-[3-(乙氧基羰基)丙氧基]吲哚-3-甲醛(0.31g)、磷酸氢钠 12 水合物(90mg)和 2-甲基-2-丁烷(0.27ml)在水(1.5ml)、四氢呋喃(2.2ml)和叔丁醇(6.5ml)的混合溶剂中的混合物中。在 2 天后，在混合物中加入亚硫酸氢钠。生成的混合物用乙酸乙酯提取，有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-[3-(乙氧基羰基)丙氧基]吲哚-3-甲酸(0.10g)。

IR (液体石蜡): 2500-2700, 1735, 1655, 1610, 1575, 1525, 1440 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ): 1.17 (3H, t, J=7Hz), 1.34 (9H, s), 1.90-2.05 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=7.1Hz), 3.98 (2H, t, J=6.2Hz), 4.06 (2H, q, J=7.1Hz), 5.56 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J=2.2, 9.0Hz), 7.36 (1H, d, J=8.5Hz), 7.40-7.50 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=8.5Hz), 8.21 (1H, s), 12.01 (1H, s)

质谱: 561 $(M+H)^+$

实施例 70

将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-[3-(乙氧基羰基)丙氧基]吲哚-3-甲醛(0.19g)、丙二酸(73mg)和吡啶(0.5ml)和哌啶(0.04ml)的混合物在 80℃搅拌 3 小时。在冷却至室温后，将得到的混合物倾入冰水中，混合物用稀盐酸酸化，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。浆状物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到(E)-3{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-[3-(乙氧基羰基)丙氧基]吲哚-3-基}丙烯酸(25ml)。

IR (液体石蜡): 3300, 2500-2500, 1720, 1670, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 2.12-2.21 (2H, m), 2.55 (2H, t, J=7.2Hz), 4.05-4.21 (4H, m), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=15.9Hz), 6.89 (1H, dd, J=2.28, 8.9Hz), 6.98 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 7.20 (1H, d, J=8.9Hz), 7.36-7.38 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.6Hz), 7.98 (1H, d, J=15.9Hz)

质谱: 587 $(M+H)^+$

实施例 71

将氢化钠(84mg，在矿物油中 60%)加入 4-叔丁基-2-[5-(氯甲基)苯并呋喃-2-基]噻唑(0.40g)、吲哚-6-羧酸甲酯(0.28g)和碘化钾(0.22g)在 N,N-二甲基甲酰胺(3ml)中的溶液中，混合物在室温下搅拌。在室温下搅拌 5 小时后，将混合物倾入冰水中，用乙酸乙酯提取。提取物用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-6-羧酸甲酯(0.40g)。

IR（纯）： 1720, 1705, 1605, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.40 (9H, s), 3.91 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=3.1, 0.8Hz), 6.97 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.24 (1H, d, J=0.8Hz), 7.30 (1H, d, J=3.1Hz), 7.35 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.5Hz), 7.67 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, dd, J=1.3, 8.4Hz), 8.13 (1H, br s)

质谱 ： 445 $(M+H)^+$

实施例 72

通过类似于实施例 71 的方法制备如下化合物。

5-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-6-基}戊酸乙酯

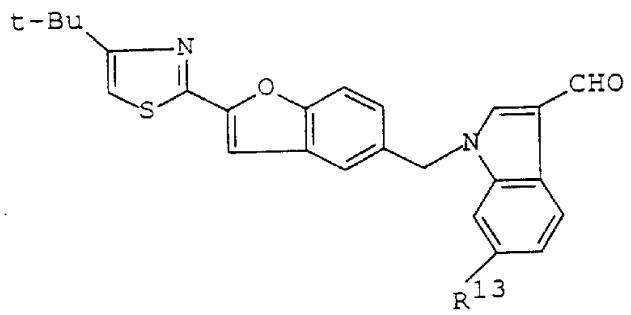
IR（纯）： 3100, 1730, 1680, 1630, 1600, 1500, 1350 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.22 (3H, t, J=7.1Hz), 1.40 (9H, s), 1.60-1.80 (4H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.1Hz), 5.39 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=3.1Hz), 6.97 (1H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.07-7.14 (3H, m), 7.24 (1H, d, J=0.8Hz), 7.35 (1H, br s), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=8.1Hz)

质谱 ： 515 $(M+H)^+$

实施例 73

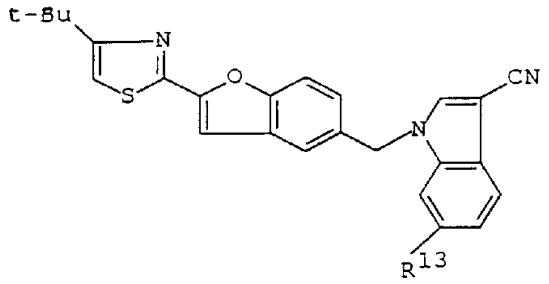
通过类似于实施例 68 的方法制备如下化合物。



实施例	R^{13}	物理数据
73-1	-COOMe	NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.45 (9H, s), 3.86 (3H, s), 5.78 (2H, s), 7.38 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=0.7Hz), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, dd, J=1.4, 8.3Hz), 8.24 (1H, d, J=8.3Hz), 8.26 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 10.01 (1H, s) 质谱 : 473 $(M+H)^+$
73-2	$(CH_2)_4COOEt$	IR (纯) : 3100, 1725, 1655, 1530, 1500 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.22 (3H, t, J=7.1Hz), 1.40 (9H, s), 1.60-1.80 (4H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 5.34 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.16-7.29 (4H, m), 7.44 (1H, br s), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.67 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=8.4Hz), 9.97 (1H, s) 质谱 : 543 $(M+H)^+$

实施例 74

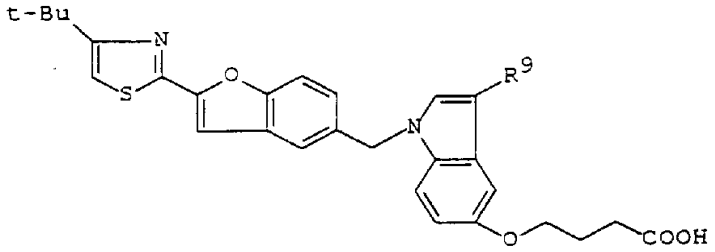
通过类似于制备例 1 的方法制备如下化合物。



实施例	R^{13}	物理数据
74-1	-COOMe	IR (液体石蜡) : 3100, 2320, 1710, 1620, 1530, 1500, 1240 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 3.94 (3H, s), 5.50 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.25 (1H, br s), 7.42 (1H, br s), 7.54 (1H, d, J=8.5Hz), 7.74 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=8.4Hz), 8.00 (1H, dd, J=1.3, 8.4Hz), 8.20 (1H, s) 质谱 : 470 $(M+H)^+$
74-2	$+CH_2+_4COOEt$	IR (纯) : 3150, 2230, 1730, 1630, 1600, 1530, 1500 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.22 (3H, t, J=7.1Hz), 1.40 (9H, s), 1.60-1.80 (4H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 5.41 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.16-7.29 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=1.3Hz), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.2Hz) 质谱 : 555 $(M+H)^+$, 270

实施例 75

通过类似于制备例 27 的方法制备如下化合物。



实施例	R^9	物理数据
75-1	$-CH_2COOH$	IR (液体石蜡) : 2700-2500, 1708, 1610,1575 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 1.94 (2H, quint, J=7.0Hz), 2.39 (2H, t, J=7.0Hz), 3.36 (2H, s), 3.94 (2H, t, J=7.0Hz), 5.44 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J=2.2, 9.0Hz), 7.01 (1H, d, J=2.2Hz), 7.26 (1H, d, J=8.6Hz), 7.36 (1H, d, J=9.0Hz), 7.38 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8.6Hz), 12.16 (2H, s) 质谱 : 547 $(M+H)^+$
75-2	-H	IR (液体石蜡) : 2700-2500, 1710, 1610, 1570, 1500, 1485 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 1.89-2.00 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=7.2Hz), 3.94 (2H, t, J=6.3Hz), 5.48 (2H, s), 6.39 (1H, d, J=3.0Hz), 6.73 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4Hz), 7.26 (1H, d, J=1.6, 8.6Hz), 7.36 (1H, d, J=8.9Hz), 7.46-7.50 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8.6Hz), 12.0-12.5 (1H, br s) 质谱 : 489 $(M+H)^+$

实施例	R^9	物理数据
75-3	-COOH	IR (液体石蜡): 2500-2700, 1680, 1650, 1610, 1575, 1525 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 1.9-2.0 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=7.2Hz), 3.98 (2H, t, J=6.5Hz), 5.56 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 7.45-7.50 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.6Hz), 8.21 (1H, s) 质谱 : 533 $(M+H)^+$, 476
75-4	-CH=CH-COOH (E)	NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 1.95-1.99 (2H, m), 2.10 (2H, t, J=7.2Hz), 4.04 (2H, t, J=7.2Hz), 5.53 (2H, br s), 6.27 (1H, d, J=15.8Hz), 6.86 (1H, d, J=9.0Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.45-7.50 (3H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=15.8Hz), 8.10 (1H, s) 质谱 : 559 $(M+H)^+$

实施例 76

通过类似于实施例 27 的方法制备如下化合物。

1) 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-[3',5'-二(三氟甲基)苄氧基]吲哚-3-乙酸

IR (液体石蜡): 2700, 1690, 1615, 1490 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.39 (9H, s), 3.78 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.10 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.11-7.24 (5H, m), 7.34 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, s)

质谱 : 687 $(M+H)^+$

2) 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-[3'-(羧基)苄氧基]吲哚-3-乙酸

IR (液体石蜡): 3300 (br), 2700-2500, 1690, 1610, 1580, 1480 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ): 1.35 (9H, s), 3.63 (2H, s), 5.15 (2H, s), 5.45 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.16 (1H, d, J=2.4Hz), 7.27 (1H, d, J=8.5Hz), 7.38-7.73 (8H, m), 7.89 (1H, d, J=7.7Hz), 8.04 (1H, s), 12.63 (2H, br s)

3) {1-{{{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-3-(羧基甲基)吲哚-5-基}氧基}甲基}-环丙烷}乙酸

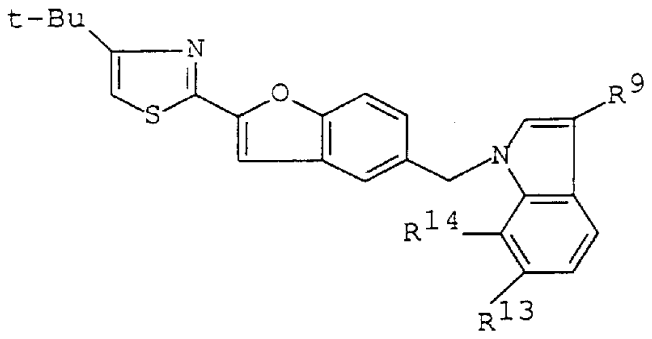
IR (液体石蜡): 3500-2500, 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 0.66 (4H, m), 1.40 (9H, s), 2.57 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.90 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.85 (1H, dd), 6.97 (1H, s), 6.99-7.18 (6H, m), 7.44 (1H, d)

质谱: 573 $(M+H)^+$

实施例 77

通过类似于实施例 27 的方法制备如下化合物。



实施例	R^9	R^{13}	R^{14}
77-1	H	COOH	H
		IR (液体石蜡): 2500-2700, 1685, 1500, 1300 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 5.64 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=3.0Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.46 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=0.7Hz), 7.52 (1H, br s), 7.64 (2H, s), 7.66 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, dd, J=3.1Hz), 8.10 (1H, s), 12.55 (1H, br s) MASS : 431 $(M+H)^+$	
77-2	Tet	COOH	H
		mp : 242°C (分解) IR (液体石蜡): 2500-2700, 1690, 1630, 1500 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 5.80 (2H, s), 7.37 (1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.86 (1H, dd, J=1.1, 8.5Hz), 8.28 (1H, br s), 8.32 (1H, d, J=8.5Hz), 8.41 (1H, s) 质谱 : 499 $(M+H)^+$	
77-3	H	$(CH_2)_4COOH$	H
		IR (液体石蜡): 2500-2700, 1710, 1500 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 1.60-1.80 (4H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=3.2Hz), 6.94 (1H, d, J=8.5Hz), 6.99 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=3.2Hz), 7.15 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.2Hz) 质谱 : 487 $(M+H)^+$, 288	

实施例	R^9	R^{13}	R^{14}
77-4	Tet	$-(CH_2)_4COOH$	H
		mp : 196-197°C IR (液体石蜡) : 3200-3000, 2500-2700, 1700, 1630, 1610, 1500, 1400, 1260 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 1.44-1.70 (4H, m), 2.24 (2H, t, J=7.1Hz), 2.65-2.75 (2H, m), 5.65 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=8.3Hz), 7.37 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.66 (1H, br s), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 8.14 (1H, s) 质谱 : 555 $(M+H)^+$	
77-5	Tet	H	$-OCH_2COOH$
		mp : 165-168°C IR (液体石蜡) : 3300, 2500-2700, 1720, 1620, 1580, 1500, 1460, 1380, 1200 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 4.87 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=7.8Hz), 7.14 (1H, t, J=7.8Hz), 7.43 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.46 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=8.5Hz), 7.71 (1H, br s), 7.85 (1H, d, J=7.8Hz), 8.14 (1H, s) 质谱 : 529 $(M+H)^+$, 309, 270	

实施例 78

通过类似于实施例 36 的方法制备如下化合物。

1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-7-羟基吲哚-3-甲醛

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 5.75 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=7.6Hz), 6.99 (1H, s), 7.02-7.43 (5H, m), 7.65 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=7.9Hz), 9.93 (1H, s)

质谱 : 430 (M^+), 287, 272

实施例 79

通过类似于制备例 1 和实施例 25 的方法制备如下化合物。

1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-7-(甲氧基羰基甲氧基)吲哚-3-腈

IR (液体石蜡): 2230, 1750, 1580, 1500, 1460, 1380, 1350 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 3.79 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.85 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=7.4Hz), 6.98 (1H, s), 7.12-7.20 (3H, m), 7.39-7.51 (3H, m), 7.57 (1H, s)

质谱 : 499 (M^+), 270

实施例 80

将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-3-氰基吲哚-3-羧酸甲酯(1.09g)和氢氧化钠(1.5g)在水(15ml)和甲醇(30ml)的混合溶剂中的混合物回流搅拌 2 小时。在冷却后，混合物用稀盐酸酸化，通过过滤收集生成的沉淀，用水洗涤得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-3-氰基吲哚-5-羧酸。在上述得到的酸在四氢呋喃(25ml)中的混合物中加入在四氢呋喃(1.4ml)中的硼烷-甲硫醚配合物(2.0M)，混合物在室温下搅拌 1 天。在混合物中加入甲醇后，减压蒸发生成的混合物。残余物在稀盐酸和乙酸乙酯之间分配。乙酸乙酯层用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(羟基甲基)吲哚-3-腈(0.87g)。

IR (液体石蜡): 3300, 2230, 1700, 1630, 1530, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 2.01 (1H, s), 4.81 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.27 (1H, s), 7.34-7.41 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.65 (1H, s), 7.78 (1H, s)

质谱 : 442 $(M+H)^+$

实施例 81

将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(羟基甲基)吲哚-3-腈(0.66g)和亚硫酰氯(0.5ml)在氯仿(20ml)中的混合物在室温下搅拌 3 小时。在用碳酸氢钠水溶液中和后，得到的混合物用氯仿提取。有机层用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发，得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(氯甲基)吲哚-3-腈(0.67g)。

IR (纯) : 3120, 2230, 1700, 1630, 1600 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 4.74 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.30 (1H, d, J=0.8Hz), 7.34-7.40 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.65 (1H, s), 7.81 (1H, s)

质谱 : 460 $(M+H)^+$

实施例 82

将 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(氯甲基)吲哚-3-腈(0.65g)和碘化钾(0.91g)在丙酮(5ml)中的混合物在室温下搅拌 1 小时。减压蒸发混合物，残余物溶解于二氯甲烷中。在通过过滤除去不溶解物质后，减压蒸发得到 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(碘甲基)吲哚-3-腈(0.88g)。在冰冷却下将在四氢呋喃溶液(15ml)中的溴化甲基镁(1M)滴加至丙二酸二乙酯(5.41g)中。在混合物在室温下搅拌 1.5 小时后，在混合物中加入 1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(碘甲基)吲哚-3-腈(0.88g)。几小时后，得到的混合物在稀盐酸和乙酸乙酯之间分配。乙酸乙酯层用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥和减压蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 3-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-3-氰基吲哚-5-基}-2-(乙氧基羰基)丙酸乙酯(0.78g)。

IR（纯）： 2200, 1730, 1530, 1500, 1360 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.21 (6H, t, J=7.1Hz), 1.40 (9H, s), 3.34 (2H, d, J=7.8Hz), 3.69 (1H, t, J=7.8Hz), 4.17 (1H, q, J=7.1Hz), 5.40 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 7.18-7.32 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=1.3Hz), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (2H, s)

质谱： 584 $(M+H)^+$, 286

实施例 83

将 3-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-3-氰基吲哚-5-基}-2-(乙氧基羰基)丙酸乙酯(0.72g)和 1N 氢氧化钠(5ml)在甲醇(10ml)中的混合物回流搅拌 3 小时。在冷却后，混合物用稀盐酸酸化，用乙酸乙酯提取。乙酸乙酯层用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发。将残余物溶解在含有乙酸(7.5ml)的二甲苯(10ml)中，混合物回流搅拌 7 小时。在通过蒸发除去溶剂后，残余物在稀盐酸和乙酸乙酯之间分配。乙酸乙酯层用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用氯仿和甲醇混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 3-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-3-氰基吲哚-5-基}丙酸(0.78g)。

IR（液体石蜡）： 3300-3100, 2500-2700, 1630, 1605, 1500, 1250 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 1.40 (9H, s), 2.73 (2H, t, J=7.6Hz), 3.08 (2H, t, J=7.6Hz), 5.40 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.16 (1H, dd, J=1.5, 8.5Hz), 7.27 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.5Hz), 7.38 (1H, d, J=1.3Hz), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (2H, s)

质谱： 484 $(M+H)^+$

实施例 84

根据类似于实施例 23 的方法制备如下化合物。

1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-甲氧基吲哚-3-乙酸

IR (液体石蜡): 3200-2500, 1700, 1225 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40 (9H, s), 3.78 (2H, s), 3.84 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J=8.9, 2.4Hz), 6.96 (1H, s), 7.05-7.26 (5H, m), 7.33 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz)
质谱: 475 $(M+H)^+$

实施例 85

在冰冷却下，将氢化钠(在矿物油中 60%，55mg)加入吲哚-3-羧酸苄酯(0.311g)在 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中的溶液中。混合物在相同温度下搅拌 30 分钟后，在混合物中加入 4-叔丁基-2-[5-(溴乙酰基)苯并呋喃-2-基]噻唑(0.47g)。在连续搅拌 3 小时后，将得到的混合物倾入冰水中，混合物用稀盐酸酸化，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到浆状物。该浆状物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩。残余物用在乙酸乙酯中的 4N 盐酸溶液处理，通过过滤收集生成的沉淀得到目标化合物的盐酸盐。盐酸盐在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩得到 1-{2-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-氧代乙基}吲哚-3-羧酸苄酯(0.14g)。

IR(液体石蜡): 1675, 1580, 1530, 1500, 1360 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ): 1.42 (9H, s), 5.39 (2H, s), 5.60 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.20-7.50 (8H, m), 7.65 (1H, d, J=8.7Hz), 7.87 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=1.7, 8.7Hz), 8.20-8.25 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=1.7Hz)
质谱: 549 $(M+H)^+$, 505

实施例 86

将 1-{2-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-氧代乙基}吲哚-3-羧酸苄酯(140mg)在四氢呋喃(4ml)中的溶液在室温和常压下在 10

%$Pd(OH)_2$(22mg)存在下氢化。在通过过滤除去催化剂后减压浓缩滤液。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用氯仿和甲醇的混合物洗脱。刖含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-{2-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-氧代乙基}吲哚-3-羧酸(90mg)。

IR (液体石蜡): 2500-2700, 1700, 1650, 1530, 1360 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.43 (9H, s), 5.63 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.20-7.35 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.7Hz), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.7, 8.7Hz), 8.26-8.30 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=1.7Hz)
质谱 : 459 $(M+H)^+$

实施例 87

将硼氢化钠(4mg)加入 1-{2-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-氧代乙基}吲哚-3-羧酸苄酯在甲醇(1ml)和四氢呋喃(5ml)的混合溶剂中的溶液中。在搅拌几小时后，反应混合物用稀乙酸铵水溶液稀释，用乙酸乙酯提取。提取物用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并含有目标化合物的馏分，减压浓缩得到 1-{2-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-羟基乙基}吲哚-3-羧酸苄酯(70mg)。

IR (纯) : 3400, 1680, 1530, 1360 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 2.51 (1H, d, J=2.8Hz), 4.34 (1H, d, J=2.8Hz), 4.37 (1H, s), 5.15 (1H, br s), 5.33 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.23-7.55 (11H, m), 7.57 (1H, d, J=1.5Hz), 8.15 (1H, s), 8.16-8.21 (1H, m)
质谱 : 551 $(M+H)^+$

实施例 88

将 1-{2-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-羟基乙基}吲哚-3-羧酸苄酯(70mg)和 1N 氢氧化钠(0.13ml)在四氢呋喃(7ml)中的溶液在 50℃搅拌 1 天。在除去溶剂后，残余物溶解在水中，溶液用稀盐酸酸化。通过过滤收集生成的沉淀，用水洗涤得到 1-{2-[2-(4-叔丁基噻

唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-羟基乙基}吲哚-3-羧酸(50mg)。

IR(液体石蜡): 3350, 1660, 1530, 1360, 1230 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ): 1.37 (9H, s), 4.30-4.50 (2H, m), 5.08 (1H, br s), 5.80 (1H, br s), 7.15-7.20 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=8.6Hz), 7.52 (1H, s), 7.58-7.70 (3H, m), 7.78 (1H, s)
质谱: 575, 461 $(M+H)^+$

实施例 89

将 4-叔丁基-2-[5-(溴乙酰基)苯并呋喃-2-基]噻唑(0.20g)、3-氰基吲哚(75mg)和碳酸钾(146mg)在甲乙酮(3ml)中的混合物在 40℃搅拌 2 小时。在冷却至室温后，将混合物倾入冰水中，混合物用稀盐酸酸化，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。通过用二异丙基醚研制收集残余物得到 1-{2-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-氧代乙基}吲哚-3-腈(0.20g)。

IR(液体石蜡): 2200, 1690, 1530 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ): 1.43 (9H, s), 5.67 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.25-7.35 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.7Hz), 7.81 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 8.34 (1H, d, J=1.8Hz)
质谱: 440 $(M+H)^+$

实施例 90

根据类似于实施例 87 的方法制备如下化合物。

1-{2-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-羟基乙基}吲哚-3-腈

IR(液体石蜡): 3600-3000, 2200 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ): 1.39 (9H, s), 4.39 (2H, d, J=5.8Hz), 5.14 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.23-7.78 (9H, m)
质谱: 442 $(M+H)^+$

实施例 91

根据类似于实施例 20 的方法制备如下化合物。

4-叔丁基-2-{5-[(3-氧基-2H-吲唑-2-基)甲基]苯并呋喃-2-基}噻唑

mp : 143-144°C

IR (液体石蜡) : 2200, 1500, 1460, 1380, 1260 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 5.84 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.30-7.46 (4H, m), 7.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.70-7.80 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=8.0Hz)

质谱 : 413 $(M+H)^+$

实施例 92

根据类似于实施例 33 的方法制备如下化合物。

1) 5-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(1-哌啶子基羰基-1-甲基乙氧基)吲哚-3-基}-1H-四唑

mp : 137.8°C (分解)

IR (液体石蜡): 3500-2300, 1620, 1250 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 1.50 (6H, br s), 1.51 (6H, s), 3.34 (2H, br s), 3.53 (2H, br s), 5.62 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.38 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.9Hz), 7.67 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.78 (1H, d, J=2.3Hz), 8.16 (1H, s)

质谱 : 624 $(M+H)^+$

2) 5-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-(2-氨基甲酰基-2-甲基丙氧基)吲哚-3-基}-1H-四唑

mp : >230°C

IR(液体石蜡): 3600-2300, 1650, 1190 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.22 (6H, s), 1.34 (9H, s), 4.00 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.17 (1H, br s), 7.34 (1H, d, J=8.5Hz), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=8.9Hz), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.5Hz), 7.72 (1H, s), 8.18 (1H, s)

质谱 : 570 $(M+H)^+$

实施例 93

根据类似于实施例 21 的方法制备如下化合物。

1) 5-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-2-基}-1H-四唑

IR (液体石蜡): 2700-2500, 1590 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40 (9H, s), 6.04 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J=1.7, 8.3Hz), 6.88 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.07-7.27 (5H, m), 7.34 (1H, d, J=8.3Hz), 7.58 (1H, d, J=7.8Hz)

质谱: 455 $(M+H)^+$, 270

2) 5-{1-{3-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]丙基}-5-甲基吲哚-3-基}-1H-四唑

IR (液体石蜡): 2700-2500, 1620, 1590, 1500, 1460 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40 (9H, s), 2.08-2.15 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.52-2.60 (2H, m), 4.04 (2H, t, J=6.9Hz), 6.94 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz), 6.96 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.6Hz), 7.09-7.23 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.09 (1H, s)

质谱: 515, 498, 497 $(M+H)^+$, 472

3) 5-{1-{1-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]乙基}吲哚-3-基}-1H-四唑

IR (液体石蜡): 3100, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ): 1.34 (9H, s), 2.00 (3H, d, J=6.7Hz), 6.12 (1H, q), 7.22-7.69 (8H, m), 8.24 (1H, br s), 8.40 (1H, s)

质谱: 469 $(M+H)^+$

4) 5-{1-{1-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]丙基}吲哚-3-基}-1H-四唑

IR (液体石蜡): 3300, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.96 (3H, t, J=7.1Hz), 2.42 (2H, quint, J=7.1Hz), 5.87 (1H, t, J=7.1Hz), 7.19-7.30 (2H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.65-7.77 (3H, m), 8.21 (1H, m), 8.47 (1H, s)

质谱 : 483 $(M+H)^+$

5) 5-{1-{2-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]-2-羟基乙基}吲哚-3-基}-1H-四唑

IR (液体石蜡): 3600-3000 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.37 (9H, s), 4.47 (2H, m), 5.10 (1H, br s), 5.88 (1H, d, J=4.3Hz), 7.25 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.52 (2H, s), 7.67 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.23 (1H, m)

质谱 : 485 $(M+H)^+$

6) 5-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-2H-吲哚-3-基}-1H-四唑

mp : 180-190°C

IR (液体石蜡): 3300, 2500-2700, 1500, 1370 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 6.29 (2H, s), 7.25-7.48 (6H, m), 7.6-7.65 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=8.4Hz), 8.15 (1H, br s)

质谱 : 456 $(M+H)^+$, 431, 413

实施例 94

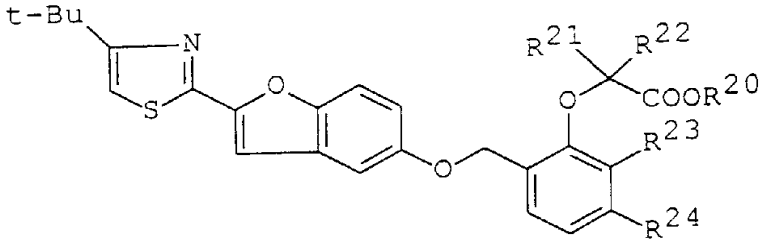
在冰冷却下，向 2-(2-羟基甲基-6-甲氧基苯氧基)丙酸乙酯(1.97g)、2-(4-叔丁基噻唑-2-基)-5-羟基苯并呋喃(1.83g)和三苯膦

(2.83g)在四氢呋喃(20ml)中的溶液中加入偶氮二羧酸二乙酯(1.67g)在四氢呋喃(2ml)中的溶液。混合物在相同温度下搅拌 1 小时，在室温下搅拌 1 小时。将混合物减压浓缩，残余物用硅胶柱(250ml)纯化，用正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂(7:1)洗脱，得到 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-6-甲氧基苯氧基}丙酸乙酯(2.31g)。

IR (膜) : 1740, 1605 (sh), 1585 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.40 (9H, s), 3.83 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 4.92 (1H, q, J=7Hz), 5.23 (1H, d, J=12.2Hz), 5.33 (1H, d, J=12.2Hz), 6.84-7.45 (8H, m)

实施例 95

根据类似于实施例 94 的方法制备如下化合物。



实施例	$R^{20}R^{21}R^{22}R^{23}R^{24}$	物理数据
95-1	Me Me H OMe H ((S)-异构体)	$[\alpha]_{27}^{D}$ = 11.85° (c=0.98, $CHCl_3$) IR (膜) : 1745, 1260 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 1.58 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.91 (1H, q, J=6.9Hz), 5.22 (1H, d, J=12.2Hz), 5.32 (1H, d, J=12.2Hz), 6.88 (1H, dd, J=2.3, 7.4Hz), 6.96 (1H, s), 6.97-7.27 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=8.9Hz) 质谱 : 496 $(M+H)^+$

实施例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}	R^{24}	物理数据
95-2	Bzh	nPr	H	OMe	H	IR（膜）：1745, 1585 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)：0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 1.93 (2H, m), 3.60 (3H, s), 5.10 (1H, m), 5.10 (1H, d, J=12Hz), 5.30 (1H, d, J=12Hz), 6.80-7.40 (18H, m)
95-3	Me	Et	H	OMe	H	mp：80-81°C IR（膜）：1762, 1580 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)：1.04 (3H, t, J=7.2Hz), 1.41 (9H, s), 2.0 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.87 (1H, q, J=6Hz), 5.25 (1H, d, J=12.4Hz), 5.35 (1H, d, J=12.4Hz), 6.80-7.45 (9H, m) 质谱：510 $(M+H)^+$
95-4	Et	Me	Me	OMe	H	mp：123°C IR（膜）：1732, 1585 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)：1.32 (3H, t, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 1.47 (6H, s), 3.75 (3H, s), 4.24 (2H, q, J=7Hz), 5.13 (2H, s), 6.8-7.2 (8H, m), 7.28 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=9Hz)
95-5	tBu	H	H	OMe	H	IR（膜）：1750, 1240 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)：1.41 (9H, s), 1.44 (9H, s), 3.86 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J=2.7, 7.1Hz), 6.96 (1H, s), 6.99-7.14 (4H, m), 7.15 (1H, d, J=2.5Hz), 7.42 (1H, d, J=8.9Hz) 质谱：524 $(M+H)^+$

实施例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}	R^{24}	物理数据
95-6	Me	H	Me	OMe	H	$[\alpha]_{27}^{D}$ = +14.06° (c=0.8, $CHCl_3$) ((R)-异构体 IR (膜): 1720, 1520 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.41 (9H, s), 1.57 (3H, d, J=7Hz), 3.70 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J=12.2Hz), 5.27 (2H, center of a pair of dd, J=12.2Hz), 6.87 (1H, dd, J=2.2, 7.5Hz), 6.95 (1H, s), 6.99-7.25 (5H, m), 7.25 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=9Hz) 质谱: 496 $(M+H)^+$
95-7	Bzh	nPr	H	H	OMe	IR (CH_2Cl_2): 1750, 1730, 1610, 1585 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 1.47 (2H, m), 1.96 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.80 (1H, t, J=5.6Hz), 5.07 (1H, d, J=11.7Hz), 5.20 (1H, d, J=11.7Hz), 6.25 (1H, d, J=2.2Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 6.91 (1H, s), 6.95 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J=2.5, 9.0Hz), 7.1-7.4 (8H, m)

实施例 96

在冰冷却下，向 2-[2-(羟基甲基)苯氧基]戊酸二苯基甲酯(1.70g)、2-(4-叔丁基噻唑-2-基)-5-羟基苯并呋喃(2.43g)和三苯膦(2.44g)在四氢呋喃(40ml)中的溶液中加入偶氮二羧酸二乙酯(1.44g)在四氢呋喃(2ml)中的溶液。混合物在相同温度下搅拌 1 小时，在室温下搅拌 1 小时。将混合物减压浓缩，残余物用硅胶柱(100g)纯化，用甲苯和正己烷的混合溶剂(7:3)洗脱，得到 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}戊酸二苯基甲酯(2.16g)。

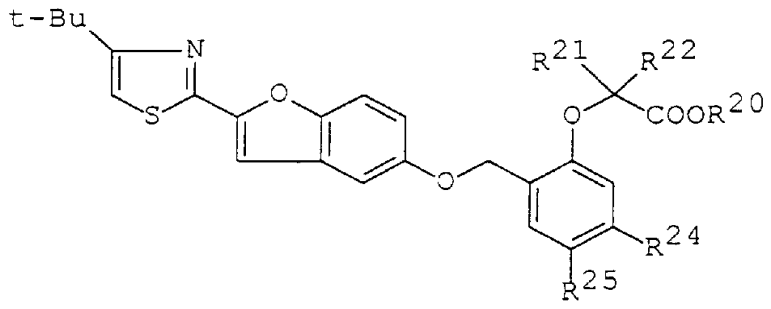
IR（膜）： 1750 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ)： 0.91 (3H, t, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 1.4-1.7 (4H, m), 2.0 (2H, m), 4.84 (1H, t, J=6Hz), 5.18 (1H, d, J=12Hz), 5.27 (1H, d, J=12Hz), 6.65 (1H, d, J=8Hz), 6.9-7.5 (18H, m)

质谱： 646 $(M+H)^+$

实施例 97

根据类似于实施例 96 的方法制备如下化合物。



实施例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
97-1	Bzh	nPr	H	$-O(CH_2)_3COOEt$	H
			IR(液体石蜡): 1750, 1730, 1610, 1580, 1500 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 0.89 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.41 (9H, s), 1.4-1.5 (2H, m), 1.90-2.05 (4H, m), 2.42 (2H, q, J=7.4Hz), 3.65-3.85 (2H, m), 4.11 (2H, q, J=7.2Hz), 4.75-4.88 (1H, m), 5.14 (2H, ABq, J=11.7Hz), 6.23 (1H, d, J=2.2Hz) 6.48 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 6.91 (1H, s), 6.95 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 7.13-7.41 (13H, m) 质谱: 776 (M^+), 777.4 $(M+H)^+$			
97-2	Bzh	nPr	H	$-O(CH_2)_4COOEt$	H
			IR(液体石蜡): 1740, 1730, 1610, 1590, 1500 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 0.88 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.40 (9H, s), 1.40-1.50 (2H, m), 1.60-1.72 (4H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 4.08-4.19 (2H, m), 4.79 (1H, t, J=7.4Hz), 5.17 (2H, ABq, J=11.8Hz), 6.23 (1H, d, J=2.2Hz), 6.49 (1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 6.90 (1H, s), 6.95 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J=2.5, 8.9Hz), 7.13-7.32 (12H, m), 7.39 (1H, d, J=8.9Hz) 质谱: 790 $(M+H)^+$			

实施例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
97-3	Bzh	nPr	H	$-O(CH_2)_5COOEt$	H
			IR (液体石蜡): 1750, 1730, 1610, 1585, 1500, 1460, 1380 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.88 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.40 (9H, s), 1.40-1.52 (2H, m), 1.58-1.68 (4H, m), 1.94-2.05 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=7.1Hz), 3.60-3.80 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 4.80 (1H, t, J=7.0Hz), 5.14 (2H, ABq, J=11.7Hz), 6.25 (1H, d, J=2.2Hz), 6.48 (1H, dd, J=2.2, 8.5Hz), 6.90 (1H, s), 6.95 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J=2.6, 9.0Hz), 7.11-7.32 (13H, m), 7.38 (1H, d, J=9.8Hz) 质谱 : 804 (M^+)			
97-4	Bzl	H	H	$-O(CH_2)_3COOEt$	H
			IR (液体石蜡): 1750, 1730, 1610, 1580, 1500 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.41 (9H, s), 2.08 (2H, quint, J=6.8Hz), 3.94 (2H, t, J=6.8Hz), 4.11 (2H, q, J=7.2Hz), 4.72 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=2.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 6.96 (1H, s), 7.33 (5H, s), 7.30-7.42 (2H, m) 质谱 : 658 $(M+H)^+$			

实施例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
97-5	Me	Et	H	$O(CH_2)_3COOEt$	H
			IR(液体石蜡): 1750, 1730, 1610, 1585, 1500, 1450 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.05 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26 (3H, t, J=7.5Hz), 1.41 (9H, s), 1.93-2.15 (4H, m), 2.50 (2H, t, J=7.5Hz), 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.1Hz), 4.14 (2H, q, J=7.2Hz), 4.64 (1H, t, J=6.0Hz), 5.13 (1H, d, J=11.7Hz), 5.28 (1H, d, J=11.7Hz), 6.32 (1H, d, J=2.2Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 6.95 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J=2.6, 9.0Hz), 7.18 (1H, d, J=2.6Hz), 7.26 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.4Hz), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz) 质谱: 610 $(M+H)^+$			
97-6	Et	Me	Me	H	H
			IR(液体石蜡): 1730, 1585 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 1.62 (6H, s), 4.24 (2H, q, J=7Hz), 5.17 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=8Hz), 6.96 (1H, s), 7.0-7.5 (7H, m) 质谱: 466 $(M+H)^+$			
97-7	Bzh	nBu	H	H	H
			IR(膜): 1750 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 0.82 (3H, t, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 1.2-1.5 (4H, m), 2.0 (2H, m), 4.84 (1H, t, J=7Hz), 5.18 (1H, d, J=12.6Hz), 5.28 (1H, d, J=12.6Hz), 6.66 (1H, d, J=8Hz), 6.9-7.6 (19H, m) 质谱: 660 $(M+H)^+$			

实施例	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
97-8	Et	$(CH_2)_3$		H	H
			IR（膜）： 1725, 1585, 1190 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.16 (3H, t, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 2.0 (2H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 2.8 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7Hz), 5.23 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=8Hz), 6.9-7.5 (8H, m) 质谱 : 506 $(M+H)^+$		
97-9	Me	Et	H	H	H
			IR（液体石蜡）: 1750, 1600, 1584 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.08 (3H, t, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 2.03 (2H, dt, J=6, 7Hz), 3.75 (3H, s), 4.69 (1H, t, J=6Hz), 5.21 (1H, d, J=13Hz), 5.30 (1H, d, J=13Hz), 6.75 (1H, d, J=8Hz), 6.96-7.8 (8H, m) 质谱 : 480 $(M+H)^+$		
97-10	tBu	H	H	H	$-O(CH_2)_3COOEt$
			mp : 82-82.5°C IR（液体石蜡）: 3100, 1760, 1732 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.24 (3H, d, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 1.48 (9H, s), 2.07 (2H, m), 2.49 (2H, t, J=7Hz), 3.95 (2H, t, J=6Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 4.54 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.7 (2H, m), 6.8 (1H, s), 7.0-7.3 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=8Hz)		
97-11	tBu	H	H	H	$-O-CH_2-COOtBu$
			mp : 66-67°C IR（液体石蜡）: 1750 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.42 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.48 (9H, s), 4.46 (2H, s), 4.54 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 6.83 (1H, s), 7.0-7.4 (5H, m)		

实施例 98

根据类似于实施例 96 的方法制备如下化合物。

4-{4-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-3-甲氧基苯氧基}丁酸乙酯

IR (液体石蜡) : 1725, 1610, 1585, 1500, 1450, 1420 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.26 (3H, t, J=7.4Hz), 1.41 (9H, s), 2.07-2.18 (2H, m), 2.52 (2H, t, J=7.4Hz), 3.84 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=7.2Hz), 4.15 (2H, q, J=7.4Hz), 5.06 (2H, s), 6.46 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 6.50 (1H, d, J=2.2Hz), 6.95 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J=2.7, 8.9Hz), 7.14 (1H, d, J=2.7Hz), 7.26 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=8.0Hz), 8.46 (1H, d, J=8.9Hz)

质谱 : 524 $(M+H)^+$

实施例 99

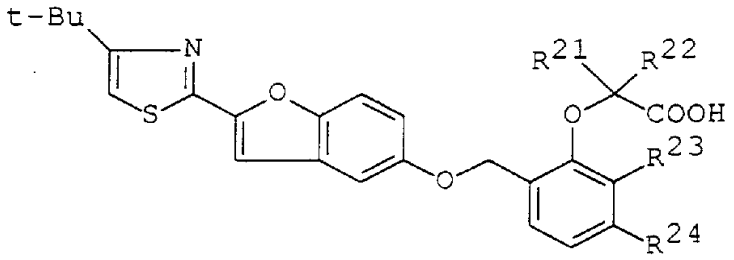
在室温下向 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-6-甲氧基苯氧基}丙酸乙酯(2.30g)在四氢呋喃(30ml)和甲醇(15ml)的混合溶剂中的溶液中加入 1N 氢氧化钠溶液(6.8ml)。将溶液搅拌 2 小时，减压浓缩，残余物用水稀释，用 1N 稀盐酸酸化，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥得到 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-6-甲氧基苯氧基}丙酸(2.17g)无定形固体。

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 1.59 (3H, d, J=7Hz), 3.86 (3H, s), 4.88 (1H, q, J=7Hz), 5.19 (2H, d 对中心 , J=12.2Hz), 6.9-7.4 (8H, m)

质谱 : 482 $(M+H)^+$

实施例 100

根据类似于实施例 99 的方法制备如下化合物。



实施例	R^{21}	R^{22}	R^{23}	R^{24}	物理数据
100-1	Me ((S)-异构体)	H	OMe	H	IR(液体石蜡)：3500-2500, 1720, 1260 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)：1.40 (9H, s), 1.59 (3H, d, J=7.0Hz), 3.88 (3H, s), 4.87 (1H, q, J=7.0Hz), 5.17 (2H, s), 6.91-7.27 (7H, m), 7.43 (1H, d, J=8.9Hz) 质谱：482 $(M+H)^+$
100-2	nPr	H	OMe	H	mp：111-112.5°C IR(液体石蜡)：1728 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ)：0.86 (3H, t, J=7Hz), 1.40 (9H, s), 1.58 (2H, m), 1.93 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.90 (1H, t, J=6Hz), 5.20 (2H, d对中心 , J=12Hz), 6.9-7.28 (7H, m), 7.42 (1H, d, J=9Hz) 质谱：510 $(M+H)^+$

实施例	R^{21}	R^{22}	R^{23}	R^{24}	物理数据
100-3	Et	H	OMe	H	mp : 117-118°C IR(液体石蜡): 1710, 1580 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.40 (9H, s), 2.00 (2H, dq, J=5.4, 7.5Hz), 3.84 (3H, s), 4.87 (1H, t, J=5.4Hz), 5.21 (2H, s), 6.90-7.03 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.08 (7.14 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=9Hz) 元素分析 $C_{27}H_{29}N_1O_6S$: 计算值 C 64.04, H 6.01, N 2.77 实验值 : C 64.04, H 6.10, N 2.72
100-4	Me	Me	OMe	H	mp : 120-120.8°C NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 1.51 (6H, s), 3.86 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.9-7.0 (3H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=1Hz), 7.45 (1H, d, J=9Hz) 质谱 : 496.1 $(M+H)^+$
100-5	H	H	OMe	H	mp : 147.5-148°C IR (膜) : 3200-2600, 1720, 1245 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 3.90 (3H, s), 4.71 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.93-7.19 (18H, m), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=9Hz) 质谱 : 468 $(M+H)^+$

实施例	R^{21}	R^{22}	R^{23}	R^{24}	物理数据
100-6	H	Me	OMe	H	IR(液体石蜡): 3300-3000, 1720, 1580 cm^{-1} ((R)-异构体) NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40 (9H, s), 1.55 (3H, d, J=8.9Hz), 3.85 (3H, s), 4.84 (1H, q, J=8.9Hz), 5.15 (2H, s), 6.95 (1H, s), 6.91-7.43 (6H, m), 7.42 (1H, d, J=9Hz) 质谱: 482 $(M+H)^+$
100-7	nPr	H	H	OMe	mp: 137.5-137.9°C IR(液体石蜡): 1740, 1610, 1585 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ): 0.93 (3H, t, J=7Hz), 1.40 (9H, s), 1.54 (2H, m), 2.0 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.84 (1H, t, J=6Hz), 5.03 (1H, d, J=11.2Hz), 5.20 (1H, d, J=11.2Hz), 5.83 (1H, br s), 6.45 (1H, d, J=2.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 6.96 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 7.18 (1H, d, J=2.5Hz), 7.26 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=8.3Hz), 7.42 (1H, d, J=8.9Hz)

实施例 101

在室温下向 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}戊酸二苯基甲酯(2.30g)在四氢呋喃(30ml)和甲醇(15ml)的混合溶剂中的溶液中加入 1N 氢氧化钠溶液(6.8ml)。将溶液搅拌 2 小时，减压浓缩，残余物用水稀释，用 1N 稀盐酸酸化，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥得到 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}戊酸(901mg)。

mp : 135-136°C

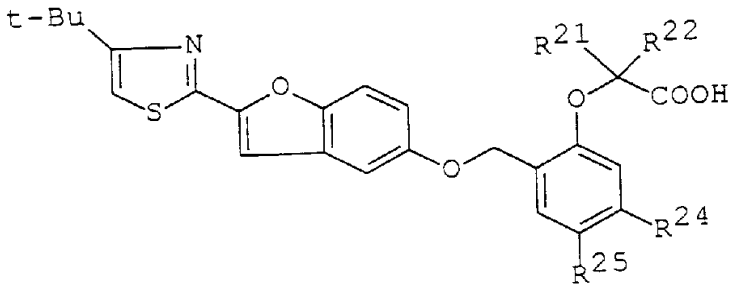
IR (液体石蜡) : 1720 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.95 (3H, t, J=7Hz), 1.40 (9H, s), 1.58 (2H, m), 2.0 (2H, m), 4.86 (1H, t, J=6Hz), 5.13 (1H, d, J=12Hz), 5.33 (1H, d, J=12Hz), 6.8-7.5 (9H, m)

质谱 : 480 $(M+H)^+$

实施例 102

根据类似于实施例 101 的方法制备如下化合物。



实施例	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
102-1	nPr	H	$-O(CH_2)_3COOH$	H IR (液体石蜡): 2700, 1715, 1610, 1585, 1505, 1450 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ): 0.86 (3H, t, J=7.2Hz), 1.36 (9H, s), 1.4-1.5 (2H, m), 1.70-1.95 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=7.3Hz), 3.90-3.95 (2H, m), 4.82 (1H, d, J=5.8Hz), 5.04 (1H, d, J=11.7Hz), 5.13 (1H, d, J=11.7Hz), 6.44 (1H, d, J=2.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.2, 8.3Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.2, 8.9Hz), 7.15-7.36 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=8.9Hz) 质谱: 582 $(M+H)^+$
102-2	nPr	H	$-O(CH_2)_4COOH$	H mp: 155-155.5°C IR(液体石蜡): 2700-2500, 1730, 1710, 1610, 1580, 1460, 1380, 1280 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ): 0.86 (3H, t, J=7.2Hz), 1.36 (9H, s), 1.35-1.5 (2H, m), 1.6-1.99 (6H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 4.83 (1H, t, J=6.1Hz), 5.04 (1H, d, J=11.6Hz), 5.12 (1H, d, J=11.6Hz), 6.43 (1H, d, J=2.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.5, 9.0Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=9.0Hz), 12.6-12.8 (2H, br s)

实施例	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
102-3	nPr	H	$-O(CH_2)_5COOH$	H mp : 147-147.5°C IR (液体石蜡) : 2700-2500, 1725, 1705, 1610, 1580, 1500, 1460, 1380 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.86 (3H, t, J=7.4Hz), 1.36 (9H, s), 1.35-1.85 (11H, m), 2.33 (2H, d, J=7.0Hz), 3.96 (2H, br s), 4.82 (1H, d, J=6.1Hz), 5.03 (1H, d, J=11.8Hz), 5.13 (1H, d, J=11.8Hz), 6.42 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=8.5Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.29-7.33 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=9.0Hz) 质谱 : 610 $(M+H)^+$ 元素分析 计算值 C 65.00, H 6.45, N 2.30 实验值 C 65.43, H 6.55, N 2.26
102-4	H	H	$-O(CH_2)_3COOH$	H IR (液体石蜡) : 3500-3000, 2700-2500, 1700, 1610, 1580, 1500, 1460, 1380 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.36 (3H, s), 1.93 (2H, quint, J=6.9Hz), 2.38 (2H, t, J=7.2Hz), 3.98 (2H, t, J=6.9Hz), 4.79 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=2.6Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.6, 9.0Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=6.5Hz), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=9.0Hz) 质谱 : 540 $(M+H)^+$

实施例	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
102-5	Et	H	$-O(CH_2)_3COOH$	H IR (液体石蜡) : 3300; 2500, 1700, 1610, 1585, 1500 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98 (3H, t, J=7.4Hz), 1.36 (9H, s), 1.80-2.00 (4H, m), 2.37 (2H, d, J=7.4Hz), 3.95 (2H, t, J=6.2Hz), 4.80 (1H, t, J=6.2Hz), 5.05 (1H, d, J=11.8Hz), 5.13 (1H, d, J=11.8Hz), 6.45 (1H, d, J=2.0Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.6, 9.0Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=9.0Hz)
102-6	Me	Me	H	H mp : 175-176°C IR (液体石蜡) : 1710 cm^{-1} NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.36 (9H, s), 1.54 (6H, s), 5.14 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8Hz), 7.00 (1H, t, J=8Hz), 7.07 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.27 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=2Hz), 7.44 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=9Hz), 13.13 (1H, br s) 质谱 : 466 $(M+H)^+$

实施例	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
102-7	nBu	H	H	H mp : 84-86°C IR(液体石蜡) : 1720 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.86 (3H, t, J=7Hz), 1.2-1.6 (4H, m), 1.40 (9H, s), 2.02 (2H, m), 4.85 (1H, t, J=6Hz), 5.12 (1H, d, J=12Hz), 5.23 (1H, d, J=12Hz), 6.9-7.5 (9H, m) 质谱 : 494 $(M+H)^+$
102-8	$(CH_2)_3$		H	H mp : 179-180°C IR(液体石蜡) : 1720, 1580 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 1.96-2.2 (2H, m), 2.44-2.6 (2H, m), 2.75-2.86 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.96 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=8Hz), 6.96 (1H, s), 7.0-7.06 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.4-7.5 (2H, m) 质谱 : 478 $(M+H)^+$
102-9	Et	H	H	H mp : 161-162°C IR(液体石蜡) : 1720 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01 (3H, t, J=7Hz), 1.35 (9H, s), 1.92 (2H, m), 4.80 (1H, t, J=6Hz), 5.20 (2H, s), 6.9-7.1 (3H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.4 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=9Hz)

实施例	R^{21}	R^{22}	R^{24}	R^{25}
102-10	H	H	H	$-O(CH_2)_3COOH$ mp : 147-148°C IR (液体石蜡) : 1758, 1735, 1650, 1576 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.38 (9H, s), 1.90 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=7Hz), 3.92 (2H, t, J=6Hz), 5.16 (2H, s), 6.82-7.10 (4H, m), 7.33 (1H, d, J=2.5Hz), 7.44 (1H, d, J=3.4Hz), 7.46 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=9Hz) 质谱 : 540 $(M+H)^+$
102-11	H	H	H	$-OCH_2COOH$ mp : 157-158°C IR (液体石蜡) : 1710, 1582 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.35 (9H, s), 4.61 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.8-7.1 (4H, m), 7.33 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=9Hz), 12.97 (2H, s) 质谱 : 512.1 $(M+H)^+$

实施例 103

根据类似于实施例 101 的方法制备如下化合物。

4-{4-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧]甲基}-3-甲氧基苯氧基}丁酸。

IR(液体石蜡) : 2700, 1705, 1610, 1585, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 2.05-2.15 (2H, m), 2.60 (2H, t, J=7.0Hz), 3.84 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.0Hz), 5.05 (2H, s), 6.45-6.50 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=2.7, 8.9Hz), 7.13 (1H, d,

J=2.7Hz), 7.26 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=8.6Hz), 7.42 (1H, d, J=8.9Hz)

质谱 : 524 $(M+H)^+$

实施例 104

向 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-6-甲氧基苯氧基}丙酸(583mg)在甲醇(5ml)中的溶液中加入 1N 氢氧化钠溶液(1.21ml)。减压浓缩溶液，残余物溶解在水(5ml)中，冻干得到 2-{2-{[2-(叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-6-甲氧基苯氧基}丙酸钠(580mg)，无定形固体。

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.35 (9H, s), 1.37 (3H, d, J=7Hz), 3.78 (3H, s), 4.62 (1H, q, J=7Hz), 5.44 (1H, d, J=13Hz), 5.64 (1H, d, J=13Hz), 6.92 (3H, s), 7.09 (1H, dd, J=2.5, 9Hz), 7.37 (1H, d, J=2.5Hz), 7.45 (2H, s), 7.57 (1H, d, J=9Hz)

质谱 : 504.0 $(M+H)^+$, 526.0 $(M+Na)^+$

实施例 105

根据类似于实施例 104 的方法制备如下化合物。

1) (S)-2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-6-甲氧基苯氧基}丙酸钠

$[\alpha]_{27}^{D}$ = -5.44° (c=0.91, MeOH)

IR (液体石蜡) : 1580, 1450, 1260 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.19 (3H, d, J=6.9Hz), 1.40 (9H, s), 3.39 (3H, s), 4.40 (1H, q, J=6.9Hz), 4.73 (2H, dd, J=12.2Hz), 6.39 (1H, br d), 6.78-7.00 (5H, m), 7.03 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=8.9Hz)

质谱 : 504 $(M+H)^+$, 526 $(M+Na)^+$

2) (R)-2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-6-甲氧基苯氧基}丙酸钠

$[\alpha]_{27}^{D}$ = +8.92° (c=1.11, MeOH)

IR (液体石蜡) : 3300-3000, 1580, 1450 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.35 (9H, s), 1.37 (3H, d, J=6.8Hz), 3.78 (3H, s), 4.60 (1H, q, J=6.8Hz), 5.43 (1H, d, J=13.4Hz), 5.65 (1H, d, J=13.4Hz), 6.92 (3H, s), 7.10 (1H, dd, J=2.5, 9.0Hz), 7.37 (1H, d, J=2.5Hz), 7.43 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=9.0Hz)

质谱 : 482 $(M+H)^+$

实施例 106

在室温下向 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-4-甲氧基苯氧基}丙酸(1.57g)和 1-羟基苯并三唑(0.439g)在二甲基甲酰胺(20ml)中的溶液中加入 1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(0.63g)。将溶液在相同的温度下搅拌 1 小时，然后冷却。在该溶液中加入浓氨水溶液(1.1ml)，得到的混合物再搅拌 1 小时。混合物用水稀释，用乙酸乙酯提取。分离出有机层，依次用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，残余物(1.50g)从异丙基醚中结晶，过滤，减压干燥得到 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-6-甲氧基苯氧基}丙酰胺(1.37g)。

mp : 155-156°C

IR (液体石蜡) : 3450, 3100, 1682, 1580 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 1.49 (3H, d, J=7Hz), 1.8 (1H, br s), 3.85 (3H, s), 4.83 (1H, q, J=7Hz), 5.13 (2H, center of a pair of d, J=11.5Hz), 5.62 (1H, br s), 6.9-7.16 (6H, m), 7.27 (1H, d, J=0.8Hz), 7.44 (1H, d, J=9Hz)

质谱 : 481 $(M+H)^+$

实施例 107

根据类似于实施例 106 的方法制备如下化合物。

2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-6-甲氧基苯氧基乙酰胺

mp : 119.5-121.5°C
IR (液体石蜡) : 3500-3000, 1680 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 3.88 (3H, s), 4.56 (2H, s), 5.12 (2H, s), 5.64 (1H, br s), 6.93-7.17 (6H, m), 7.28 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=9.0Hz)
质谱 : 467 $(M+H)^+$

实施例 108

在室温下向 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}戊酸(500mg)和 1-羟基苯并三唑(141mg)在二甲基甲酰胺(5ml)中的溶液中加入 N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(200mg)。将溶液在相同的温度下搅拌 1 小时，然后用冰冷却。在该溶液中加入浓氨水溶液(0.3ml)，得到的混合物再搅拌 1 小时。混合物用水稀释，用乙酸乙酯提取。分离出有机层，依次用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用硫酸镁干燥。浓缩得到 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}戊酰胺(510mg)。

IR (液体石蜡) : 3300-3150, 1685, 1580 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.92 (3H, d, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 1.54 (2H, m), 1.97 (1H, m), 4.75 (1H, t, J=5.8Hz), 4.96 (1H, d, J=10.8Hz), 5.35 (1H, d, J=10.8Hz), 5.45 (1H, br s), 6.77 (1H, br s), 6.9-7.5 (9H, m)
质谱 : 479 $(M+H)^+$

实施例 109

根据类似于实施例 108 的方法制备如下化合物。

2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}-2-甲基丙酰胺

mp : 148-149°C
IR (液体石蜡) : 3450, 3150, 1685, 1610, 1585 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.36 (9H, s), 1.46 (6H, s), 5.17 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=8.2Hz), 7.0-7.5 (9H, m), 7.62 (1H, d, J=9Hz)
质谱 : 465 $(M+H)^+$

实施例 110

根据类似于实施例 20 的方法制备如下化合物。

1) 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-6-甲氧基苯氧基}丙腈

IR (CH_2Cl_2) : 1674, 1585, 1480, 1270, 1190 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 1.76 (3H, d, J=6.8Hz), 3.90 (3H, s), 5.16 (1H, q, J=6.8Hz), 5.17 (1H, d, J=12Hz), 5.30 (1H, d, J=12Hz), 6.9-7.2 (6H, m), 7.30 (1H, d, J=0.7Hz), 7.43 (1H, d, J=9Hz)
质谱 : 463 $(M+H)^+$

2) {2-{[2-(2-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-6-甲氧基苯氧基}乙腈

mp : 80.8-83.4°C
IR (液体石蜡) : 1585, 1250 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 3.91 (3H, s), 4.89 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J=2.7, 7.1Hz), 6.96 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J=2.6, 9.0Hz), 7.1-7.21 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=9.0Hz)
质谱 : 449 $(M+H)^+$

实施例 111

将磷酰氯(245mg)溶解在二甲基甲酰胺(2ml)中，用冰冷却。在该溶液中加入 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}戊酰胺(510mg)，混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩，用水稀释，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩得到 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}戊腈(453mg)。

IR (液体石蜡) : 1604, 1584 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98 (3H, d, J=7.4Hz), 1.50 (9H, s), 1.67 (2H, m), 2.06 (2H, m), 4.87 (1H, d, J=6.5Hz), 5.08 (1H, d, J=12Hz), 5.19 (1H, d, J=12Hz), 6.9-8.0 (9H, m)

质谱 : 461 $(M+H)^+$

实施例 112

根据类似于实施例 111 的方法制备如下化合物.

2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}-2-甲基丙腈

mp : 80-81°C

IR (液体石蜡) : 1600, 1585 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.42 (9H, s), 1.75 (6H, s), 5.09 (2H, s), 6.9-7.5 (9H, m)

质谱 : 447 $(M+H)^+$

实施例 113

根据类似于实施例 21 的方法制备如下化合物.

1) 2-(4-叔丁基噻唑-2-基)-5-{3-甲氧基-2-[1-(1H-四唑-5-基)乙氧基]苯基甲氧基}苯并呋喃

mp : 103-104°C

IR (液体石蜡) : 2300-2650, 1585 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.42 (9H, s), 1.78 (3H, d, J=6.7Hz), 3.84 (3H, s), 5.01 (1H, d, J=10.7Hz), 5.30 (1H, d, J=10.7Hz), 6.13 (1H, q, J=6.7Hz), 6.9-7.08 (5H, m), 7.19 (1H, d, J=2.5Hz), 7.34 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=9Hz)

质谱 : 506 $(M+H)^+$

元素分析		$C_{26}H_{27}N_5O_4S$:
	计算值	C 62.42, H 6.01, N 12.82
	实验值 :	C 63.48, H 6.17, N 12.75

2) 2-(4-叔丁基噻唑-2-基)-5-{ [2-(1H-四唑-5-基)甲氧基-3-甲氧基苯基]甲氧基}苯并呋喃

mp : 154.4-158.4°C
IR(液体石蜡): 3200-2100, 1200 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 3.89 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.96-7.04 (5H, m), 7.10 (1H, d, J=7.7Hz), 7.17 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=8.9Hz)
质谱 : 492 $(M+H)^+$

实施例 114

将 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}戊腈(430mg)溶解在二甲基甲酰胺(5ml)中，加入叠氮化钠(364mg)和氯化铵(0.3g)。混合物在 120℃下搅拌 3 小时。冷却反应混合物，倾入水中，用乙酸乙酯提取。水层再次用乙酸乙酯提取，合并有机层，用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。在浓缩后，粗产物用硅胶柱(15g)纯化，用二氯甲烷和甲醇(2%体积)混合溶剂洗脱，得到 2-(4-叔丁基噻唑-2-基)-5-{2-[1-(1H-四唑-5-基)丁氧基]苯基甲氧基}苯并呋喃(400mg)。

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.96 (3H, d, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 1.55 (2H, m), 2.10 (2H, m), 4.90 (1H, d, J=10Hz), 5.60 (1H, d, J=10Hz), 5.98 (1H, t, J=6Hz), 6.97-7.5 (9H, m)
质谱 : 504 $(M+H)^+$

实施例 115

根据类似于实施例 114 的方法制备如下化合物。

2-(4-叔丁基噻唑-2-基)-5-{{2-[1-(1H-四唑-5-基)-1-甲基乙氧基]苯基}甲氧基}苯并呋喃

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 1.92 (6H, s), 5.17 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=8Hz), 7.0-7.3 (6H, m), 7.45 (2H, m)
质谱 : 490 $(M+H)^+$

实施例 116

将盐酸胺(174mg)溶解于二甲基亚砜(2ml)中，在其中加入 28% 甲醇钠甲醇溶液(0.125g)。将混合物在室温下搅拌 10 分钟。在该溶液中加入 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}戊腈(224mg)，将得到的混合物在 80℃搅拌 1 小时。收集反应混合物，用水稀释，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。经浓缩得到 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}戊肟酰胺(266mg)。

IR(液体石蜡)： 3250, 1660, 1585 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.93 (3H, t, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.75-2.0 (2H, m), 4.73 (1H, m), 4.81 (2H, br s), 5.03 (1H, d, J=11.3Hz), 5.27 (1H, d, J=11.3Hz), 6.96-7.1 (4H, m), 7.16 (1H, d, J=2Hz), 7.2-7.3 (3H, m), 7.4-7.5 (2H, m)

质谱 : 494 $(M+H)^+$

实施例 117

根据类似于实施例 116 的方法制备如下化合物。

2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}-2-甲基丙肟酰胺

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.93 (3H, t, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 1.58 (6H, m), 4.96 (2H, br s), 5.12 (2H, s), 6.96-7.1 (4H, m), 7.0-7.5 (9H, m)

质谱 : 480 $(M+H)^+$

实施例 118

将 2-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}戊肟酰胺(240mg)和三乙胺(61mg)溶解于四氢呋喃(3ml)中。在冰冷却下向该溶液中加入溶解于四氢呋喃(1ml)中的氯甲酸乙酯(65mg)。将反应混合物搅拌 15 分钟，过滤并浓缩。将得到物质溶解于二甲苯(4ml)中，加入 1.8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(152mg)。混合物在 50℃搅拌 3 小时。冷却混合物，用甲苯稀释，依次用 0.5N 盐酸和盐水洗涤，

用硫酸镁干燥。粗产物用硅胶柱色谱法纯化，用二氯甲烷和甲醇(1%体积)的混合溶剂洗脱，得到部分纯化的产物，将该产物再次用硅胶柱色谱法纯化，用甲苯和乙酸乙酯(6:1)的混合溶剂洗脱，得到 3-{1-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}丁基}-1,2,4-噁二唑啉-5-酮(120mg)。

IR (液体石蜡)： 1770, 1585 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.96 (3H, t, J=7Hz), 1.41 (9H, s), 1.53 (2H, m), 1.7-2.1 (2H, m), 4.85 (1H, d, J=10.2Hz), 5.93 (1H, t, J=7Hz), 5.46 (1H, d, J=10.2Hz), 7.0-7.5 (9H, m), 10.1 (1H, br s)
质谱 : 520 $(M+H)^+$

实施例 119

根据类似于实施例 118 的方法制备如下化合物。

3-{1-{2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}苯氧基}-1-甲基乙基}-1,2,4-噁二唑啉-5-酮

mp : 120-122°C
IR (液体石蜡)： 1772, 1585 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (9H, s), 1.76 (6H, s), 5.12 (2H, s), 6.9-7.5 (9H, m), 10.2 (1H, br s)
质谱 : 506 $(M+H)^+$

实施例 120

将 2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-4-[3-(乙氧基羰基)丙氧基]苯氧基乙酸叔丁基酯(200mg)溶解于乙腈(10ml)和丙酮(1ml)的混合溶剂中，加入甲磺酸(62mg)。将得到的溶液在 80℃搅拌 2 小时，浓缩反应混合物，用水稀释，用碳酸氢钠水溶液中和。混合物用 1N 盐酸酸化，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。在浓缩后，产物用异丙基醚和正己烷(1:2)的混合溶剂结晶，得到 2-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基氧基]甲基}-4-[3-(乙氧基羰基)丙氧基]苯氧基乙酸(117mg)。

mp : 102-103°C

IR(液体石蜡) : 1750 (sh), 1730 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.48 (9H, s), 2.07 (2H, m), 2.49 (2H, t, J=7Hz), 3.95 (2H, t, J=7Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 4.71 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.79 (2H, d, J=2Hz), 6.96 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 9Hz), 7.19 (1H, d, J=2.4Hz), 7.26 (1H, d, J=2.4Hz), 7.41 (1H, d, J=9Hz)

质谱 : 568 $(M+H)^+$

实施例 121

在室温和氮气气氛下，将氢化钠(在矿物油中 60%，7.79g)加入 5-甲氧基-1H-吲哚-3-羧酸(17.0g)在 N,N-二甲基甲酰胺(400ml)中的溶液中。30 分钟后，在混合物中加入 4-叔丁基-2-[5-(氯甲基)苯并呋喃-2-基]噻唑(29.76g)。在 45℃连续搅拌 3 小时后，将反应混合物倾入水(2 升)中，反应容器用水(200ml)洗涤。在合并洗涤的混合物和含水混合物后，混合物用 10% 盐酸水溶液(500ml)酸化，剧烈搅拌 1 小时。通过过滤收集生成的沉淀，用水洗涤，空气干燥 1 天。粗产物用异丙醇和异丙基乙基醚的混合物(7:3)洗涤，真空干燥得到 5-甲氧基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲哚-3-羧酸(36.5g)。

IR(液体石蜡) : 2900-2300, 1685, 1660, 1480, 1460, 1380 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.35 (9H, s), 3.82 (3H, s), 5.84 (2H, s), 7.12 (1H, dd, J=2.4 and 9.0Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.8 and 8.6Hz), 7.44 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.48 (1H, d, J=8.5Hz), 7.64 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.79 (1H, d, J=9.0Hz), 12.80-13.20 (1H, br s)

实施例 122

将 5-甲氧基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲

唑-3-羧酸(3.0g)和浓硫酸(0.3ml)在甲醇(30ml)中的混合物回流搅拌 6 小时。在冷却至室温后，放置过夜，通过过滤收集沉淀，用异丙基醚洗涤得到 5-甲氧基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲唑-3-羧酸甲酯。

IR (液体石蜡): 1700, 1495, 1480, 1460 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ): 1.41 (9H, s), 3.89 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=2.4 and 8.7Hz), 7.19-7.28 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=8.7Hz), 7.49 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=2.1Hz)

实施例 123

通过类似于实施例 19 的方法制备如下化合物。

5-甲氧基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲唑-3-羧酰胺

IR (液体石蜡): 3500-3000, 1675 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ): 1.34 (9H, s), 3.80 (3H, s), 5.81 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J=2.3 and 9.2Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.8 and 8.6Hz), 7.41 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.3Hz), 7.61 (1H, d, J=1.8Hz), 7.66 (1H, br s), 7.66 (1H, d, J=8.6Hz), 7.74 (1H, d, J=9.2Hz)
质谱 : 461 $(M+H)^+$

实施例 124

根据类似于实施例 44 的方法制备如下化合物。

5-甲氧基-1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}吲唑-3-羧酰胺

实施例 125

根据类似于实施例 20 的方法制备如下化合物。

1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-甲氧基吲唑-

3-腈

实施例 126

将 1N 氢氧化钠水溶液(27.8ml)滴加至 5-{1-{[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基}-5-甲氧基-1H-吲唑-3-基}-1H-四唑(13.5g)在乙腈(150ml)中的悬浮液中。将混合物温热至 45℃，搅拌直至完全溶解。在室温下收集溶液，用乙腈和异丙基醚(1:1)混合物洗涤得到 5-{1-[2-(4-叔丁基噻唑-2-基)苯并呋喃-5-基]甲基-5-甲氧基-1H-吲唑-3-基}-1H-四唑钠盐，为无色粉末。

mp : >250°C

IR (液体石蜡): 3600-3300, 1640, 1630, 1540, 1510, 1380 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34 (9H, s), 3.84 (3H, s), 5.77 (2H, s), 7.04 (1H, dd, J=2.5 and 9.1Hz), 7.36 (1H, dd, J=1.6 and 8.8Hz), 7.46 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=1.6Hz), 7.63 (1H, d, J=9.1Hz), 7.83 (1H, d, J=2.5Hz)