

• 研究论文 •

含萘三氮唑甲烷骨架的硫代乙酸类尿酸转运体 1(URAT1) 抑制剂的合成及其构效关系

辛 晓^{1,2}, 刘 巍², 谢亚非², 刘长鹰², 汤立达², 徐为人^{1,2*}, 赵桂龙^{2*}

(1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193; 2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193)

摘要: 分别以 1-溴萘和酮或 1-萘甲醛及有机金属试剂为原料, 经 12 步反应合成了 8 个含萘三氮唑甲烷骨架的硫代乙酸类尿酸转运体 1(URAT1) 抑制剂(1h~1o), 其结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 MS(ESI) 表征。体外活性测试结果显示: 对 URAT1 的抑制活性最强的是 1k, 是阳性对照药 lesinurad 的 133 倍 [IC₅₀ = 0.054 μmol · L⁻¹ (1k), 7.18 μmol · L⁻¹ (lesinurad)]。

关键词: 1-溴萘; 1-萘甲醛; 痛风; 高尿酸血症; 尿酸转运体 1(URAT1); 合成; lesinurad; 构效关系

中图分类号: O623.626; O621.3 文献标志码: A DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-4511.2017.06.17032

Synthesis and The Structure-activity Relationship(SAR) of Naphthyltriazolymethane-based Thioacetic Acids as Uric Acid Transporter 1(URAT1) Inhibitors

XIN Xiao^{1,2}, LIU Wei², XIE Ya-fei², LIU Chang-ying²,
TANG Li-da², XU Wei-ren^{1,2*}, ZHAO Gui-long^{2*}

(1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: Eight naphthyltriazolymethane-based thioacetic acids (1h~1o) were synthesized as uric acid transporter 1(URAT1) inhibitors by 12 steps using 1-bromonaphthalene and ketones or 1-naphthaldehyde and alkyl organometallic reagents as starting materials. The structures were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and MS(ESI). *In vitro* URAT1 inhibitory assay showed that 1k was the most potent URAT1 inhibitor among target compounds, which was 133-fold more potent than positive control lesinurad (IC₅₀ = 0.054 μmol · L⁻¹ for 1k against human URAT1 vs 7.18 μmol · L⁻¹ for lesinurad).

Keywords: 1-bromonaphthalene; 1-naphthaldehyde; gout; hyperuricemia; uric acid transporter 1 (URAT1); synthesis; lesinurad; structure-activity relationship

痛风是困扰人类最古老的疾病之一^[1], 是由于尿酸单钠盐(MSU)在关节和关节周围的组织等部位沉积引起的, 是最常见的类风湿性关节炎。

MSU 形成和沉积的前提是血尿酸(sUA)水平高于尿酸在血液中的溶解度饱和点(6.8 mg · dL⁻¹, 404 μmol · L⁻¹)^[2-3], 即高尿酸血症。在

收稿日期: 2017-02-22; 修订日期: 2017-03-23

基金项目: 天津市科技支撑计划重点资助项目(16YFZCSY00910)

作者简介: 辛晓(1991-), 女, 汉族, 山东海阳人, 硕士研究生, 主要从事药物化学方面的研究。

通信联系人: 徐为人, E-mail: xuwr@tjipr.com; 赵桂龙, E-mail: zhao_guilong@126.com

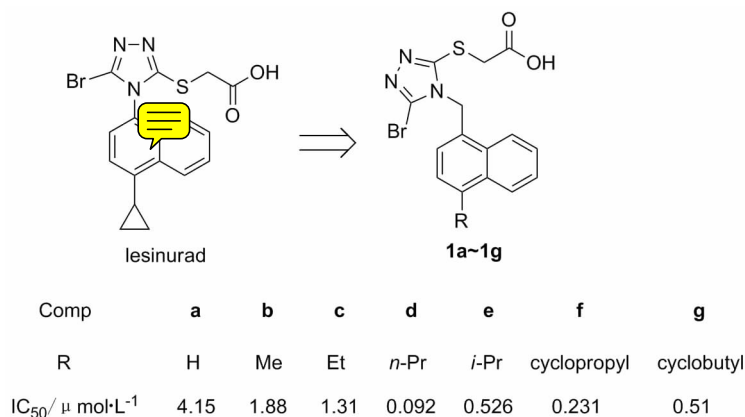


Chart 1

最近几十年里痛风和高尿酸血症的患病率呈现上升趋势^[4],已经成为影响人们健康和生活质量的重要代谢性疾病之一^[5]。尿酸是饮食和内源性来源的嘌呤代谢的最终产物^[6]。高尿酸血症通常是由于尿酸产生过多和/或尿酸排泄减少引起的,而90%的高尿酸血症都是由于尿酸排泄减少引起的^[7],因此通过排泄尿酸的途径来降低sUA是一条非常有前景的降尿酸治疗(urate-lowering therapy, ULT)的途径^[8]。

大多数尿酸是通过肾脏排泄的^[1],尿酸盐在肾小球被滤过后在肾近端小管又会被重吸收,这个重吸收过程主要是通过尿酸转运体1(uric acid transporter 1, URAT1)进行的。URAT1于2002年首次被确认,位于肾脏的近曲小管的表皮细胞上,后来经研究发现目前市场上的许多促进尿酸排泄的药物都是URAT1抑制剂^[9],但是这些药物存在较为严重的副作用,比如苯溴马隆有严重的肝毒性,在欧洲和美国等是被禁用的^[10]。由Ardea Biosciences研制的新型URAT1抑制剂lesinurad已于2015年底被FDA批准上市^[11],该公司开发的第二代URAT1抑制剂verinurad具有药效更强、选择性更好的特点,目前处于II期临床研究。

本课题组在前期工作中对lesinurad的分子结构做了很多衍生研究,发现了一种含萘三氮唑甲烷骨架的硫代乙酸类URAT1抑制剂(1a~1g),该类抑制剂普遍具有比母体结构lesinurad更强的活性,显示了萘三氮唑甲烷骨架是一类设计URAT1抑制剂非常有前景的骨架(Chart 1)^[12-13]。深入的构效关系分析发现,URAT1的抑制活性基本上呈现出随着分子中萘环上4-位烷基/环烷基R的体积增大而增强的趋势:在R =

H→*n*-Pr的范围内遵循这一规律,且在*n*-Pr时达最强(1d > 1c > 1b > 1a);尽管在R = *i*-Pr、环丙基和环丁基时活性比*n*-Pr略微减弱,但是IC₅₀仍然维持在1 μmol·L⁻¹以下,因此继续增加R的多样性来探索该位置的构效关系具有重要的意义。

本文在上述工作的基础上,分别以1-溴萘(4)和酮(5d~5h)或1-萘甲醛(2)及有机金属试剂(3a~3c)为原料,对R的构效关系做了进一步的探索,设计、合成并测试了8个含萘三氮唑甲烷骨架的硫代乙酸类尿酸转运体1(URAT1)抑制剂(1h~1o, Scheme 1),其结构经¹H NMR, ¹³C NMR和MS(ESI)表征。发现了一个比1d更强的URAT1抑制剂1k [IC₅₀ = 0.054 μmol·L⁻¹ (1k), 0.092 μmol·L⁻¹ (1d)],并系统地阐述了该位置的构效关系。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

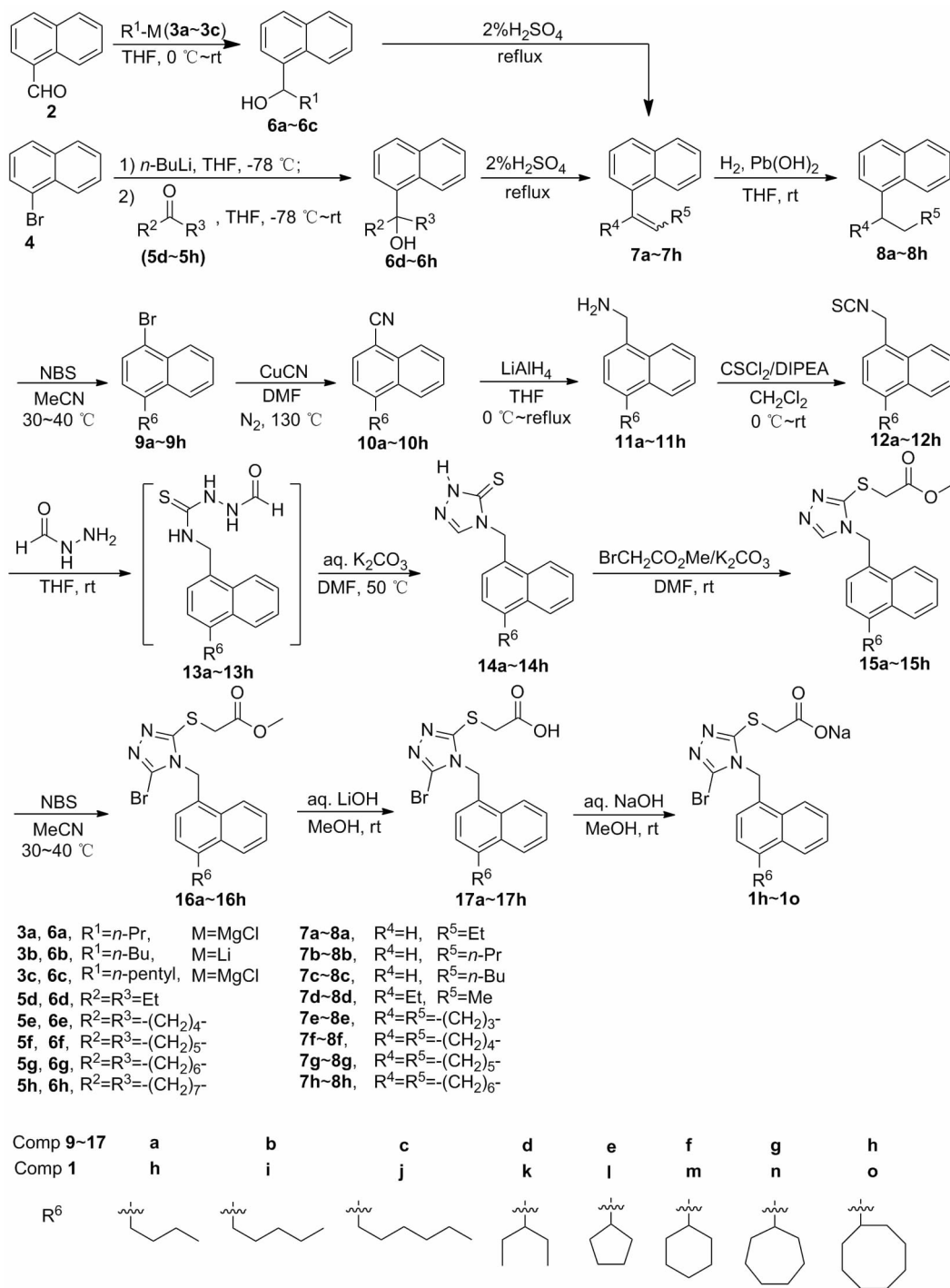
RY-2型显微熔点仪(温度未校正); Bruker AV 400型核磁共振仪(DMSO-*d*₆为溶剂, TMS为内标); Thermo Finnigan LCQ Advantage MAX型质谱仪; Perkin Elmer Tri-Carb 2910 TR型放射性液体闪烁仪。

THF以二苯甲酮作指示剂在金属钠存在下在N₂中蒸馏获得;其余所用试剂均为分析纯或化学纯。

1.2 合成

(1) 1-(*n*-1-基)烷基醇(6a~6c)的合成通法

在干燥的三口圆底烧瓶中加入2 49.98 g (320 mmol)和THF 500 mL,置换氮气,冷却至0℃,缓慢滴加格氏试剂(3a~3c) 384 mmol,滴毕,



Scheme 1

升至室温反应 30 min。搅拌下将反应液缓慢倾至冰水(2 L)中,用 CH₂Cl₂(3 × 300 mL)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(2 × 300 mL)洗涤,经无水 Na₂SO₄干燥,蒸除溶剂,残余物经硅胶柱层析(洗脱剂: A = 乙酸乙酯/石油醚 = 1/10, V/V)纯化得化合物 6a~6c。

1-(萘-1-基)丁醇(6a): 无色油状液体 46.15 g, 产率 72%; ¹H NMR δ: 8.13(d, J = 8.0 Hz,

1H), 7.92~7.89(m, 1H), 7.78(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53~7.45(m, 3H), 5.29~5.24(m, 2H), 1.74~1.66(m, 2H), 1.46~1.38(m, 2H), 0.88(t, J = 7.4 Hz, 3H)。

1-(萘-1-基)戊醇(6b): 白色固体 57.61 g, 产率 84%, m. p. 65.5~67 °C; ¹H NMR δ: 8.13(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92~7.89(m, 1H),

7.78(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.53~7.45(m, 3H), 5.28~5.25(m, 2H), 1.77~1.67(m, 2H), 1.41~1.24(m, 4H), 0.83(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

1-(萘-1-基)己醇(**6c**): 无色油状液体 56.99 g, 产率 78%; ^1H NMR δ : 8.12(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91~7.89(m, 1H), 7.78(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.53~7.45(m, 3H), 5.28~5.24(m, 2H), 1.77~1.66(m, 2H), 1.44~1.34(m, 2H), 1.30~1.20(m, 4H), 0.82(t, $J=6.8$ Hz, 3H)。

(2) (萘-1-基)烷基/环烷基醇(**6d**~**6h**)的合成通法

在干燥的三口圆底烧瓶中加入 1-溴萘(**4**) 49.70 g(240 mmol) 和 THF 746 mL, 氮气置换, 冷却至 -78°C , 缓慢滴加 $1.6\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ $n\text{-BuLi}$ 的正己烷溶液 165.0 mL(264 mmol), 滴毕, 于 -78°C 反应 30 min; 滴加烷基酮(**5d**~**5h**) 240 mmol, 滴毕, 升至室温反应 30 min。搅拌下反应液缓慢倾至冰水(3 L)中, 用 CH_2Cl_2 (3 \times 300 mL)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(2 \times 300 mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚)纯化得化合物**6d**~**6h**。

3-(萘-1-基)-3-戊醇(**6d**): 无色油状液体 48.35 g, 产率 94%; ^1H NMR δ : 8.66~8.64(m, 1H), 7.89~7.87(m, 1H), 7.76(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.45~7.41(m, 3H), 4.81(s, 1H), 2.18~2.10(m, 2H), 2.03~1.94(m, 2H), 0.63(t, $J=7.4$ Hz, 6H)。

1-(萘-1-基)环戊醇(**6e**): 白色固体 38.21 g, 产率 75%, m. p. 77°C ; ^1H NMR δ : 8.64~8.62(m, 1H), 7.89~7.87(m, 1H), 7.78(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.58(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50~7.43(m, 2H), 7.40(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.01(s, 1H), 2.21~2.08(m, 4H), 1.97~1.87(m, 2H), 1.77~1.68(m, 2H)。

1-(萘-1-基)环己醇(**6f**): 无色油状液体 51.06 g, 产率 80%; ^1H NMR δ : 8.98~8.96(m, 1H), 7.89~7.86(m, 1H), 7.77(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.47~7.39(m, 3H), 4.94(s, 1H), 2.14~2.11(m, 2H), 1.96~1.83(m, 4H), 1.70~1.67(m, 1H), 1.57~1.54(m, 2H), 1.32~1.24(m, 1H)。

1-(萘-1-基)环庚醇(**6g**): 白色固体 40.96

g, 产率 71%, m. p. $29\sim29.5^\circ\text{C}$; ^1H NMR δ : 8.87~8.85(m, 1H), 7.88~7.86(m, 1H), 7.75(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.48~7.38(m, 3H), 5.02(s, 1H), 2.29~2.23(m, 2H), 2.12~2.07(m, 2H), 1.92~1.83(m, 2H), 1.69~1.64(m, 2H), 1.62~1.56(m, 2H), 1.53~1.47(m, 2H)。

1-(萘-1-基)环辛醇(**6h**): 白色固体 48.23 g, 产率 79%, m. p. $94\sim95^\circ\text{C}$; ^1H NMR δ : 9.05~9.02(m, 1H), 7.88~7.86(m, 1H), 7.76(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.47~7.38(m, 3H), 4.98(s, 1H), 2.42~2.36(m, 2H), 2.03~1.98(m, 2H), 1.83~1.78(m, 2H), 1.60~1.58(m, 6H), 1.36~1.31(m, 2H)。

(3) (萘-1-基)烯烃(**7a**~**7h**)的合成通法

在圆底烧瓶中加入**6a**~**6h** 160 mmol 和 20 倍体积(w/v)的 2% H_2SO_4 水溶液, 升温至回流(内温约 100°C), 反应 12 h(TLC 检测); 冷却至室温, 搅拌下将反应液倾至冰水(500 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (3 \times 300 mL)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(2 \times 300 mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚)纯化得化合物**7a**~**7h**。

(*E*)-1-(萘-1-基)丁烯(**7a**): 无色油状液体 21.87 g, 产率 75%; ^1H NMR δ : 8.18~8.15(m, 1H), 7.91~7.89(m, 1H), 7.80(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.55~7.49(m, 2H), 7.46(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.17(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.34(dt, $J=6.6$ Hz, 15.6 Hz, 1H), 2.34~2.30(m, 2H), 1.13(t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

(*E*)-1-(萘-1-基)戊烯(**7b**): 无色油状液体 30.46 g, 产率 97%; ^1H NMR δ : 8.17~8.15(m, 1H), 7.91~7.89(m, 1H), 7.80(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.55~7.49(m, 2H), 7.46(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.18(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.32~6.24(m, 1H), 2.32~2.26(m, 2H), 1.56~1.50(m, 2H), 0.97(t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

(*E*)-1-(萘-1-基)己烯(**7c**): 无色油状液体 26.25 g, 产率 78%; ^1H NMR δ : 8.16~8.14(m, 1H), 7.91~7.89(m, 1H), 7.80(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.55~7.49(m,

2H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.32 ~ 6.25 (m, 1H), 2.34 ~ 2.29 (m, 2H), 1.53 ~ 1.46 (m, 2H), 1.43 ~ 1.34 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(*E/Z*)-3-(萘-1-基)-2-戊烯(7d): 无色油状液体 28.27 g, 产率 90%; $^1\text{H NMR}$ δ : *E/Z* 异构体大约 1:1 的混合物。

(*E*)-4-(萘-1-基)环戊烯(7e): 无色油状液体 30.77 g, 产率 99%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.12 ~ 8.09 (m, 1H), 7.93 ~ 7.90 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 ~ 7.44 (m, 3H), 7.38 ~ 7.36 (m, 1H), 5.94 ~ 5.92 (m, 1H), 2.79 ~ 2.74 (m, 2H), 2.63 ~ 2.57 (m, 2H), 2.09 ~ 2.02 (m, 2H)。

(*E*)-4-(萘-1-基)环己烯(7f): 白色固体 32.00 g, 产率 96%, m. p. 45.0 ~ 45.5 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 7.95 ~ 7.93 (m, 1H), 7.91 ~ 7.88 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 ~ 7.42 (m, 3H), 7.25 (dd, $J = 0.8$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.70 ~ 5.68 (m, 1H), 2.32 ~ 2.29 (m, 2H), 2.25 ~ 2.21 (m, 2H), 1.83 ~ 1.77 (m, 2H), 1.75 ~ 1.69 (m, 2H)。

(*E*)-4-(萘-1-基)环庚烯(7g): 无色油状液体 34.51 g, 产率 97%; $^1\text{H NMR}$ δ : 7.91 ~ 7.86 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 ~ 7.46 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 7.2$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.23 ~ 7.21 (m, 1H), 5.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.54 ~ 2.51 (m, 2H), 2.35 ~ 2.30 (m, 2H), 1.87 ~ 1.82 (m, 2H), 1.69 ~ 1.60 (m, 4H)。

(*E*)-4-(萘-1-基)环辛烯(7h): 无色油状液体 30.25 g, 产率 80%; $^1\text{H NMR}$ δ : 7.92 ~ 7.85 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 ~ 7.47 (m, 2H), 7.46 ~ 7.42 (m, 1H), 7.24 ~ 7.22 (m, 1H), 5.67 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.59 ~ 2.56 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.44 (s, 2H)。

(4) 1-烷基/环烷基萘(8a~8h)的合成通法

在干燥的圆底烧瓶中加入 7a~7h 109 mmol, Pd(OH)₂ 1.53 g 和 THF 300 mL, 先氮气置换, 再氢气置换, 于室温反应 24 h (TLC 检测)。抽滤, 蒸除溶剂得 8a~8h。

1-正丁基萘(8a): 无色油状液体 19.89 g, 产

率 99%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 ~ 7.88 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 ~ 7.47 (m, 2H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.68 ~ 1.61 (m, 2H), 1.44 ~ 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

1-正戊基萘(8b): 无色油状液体 21.40 g, 产率 99%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 ~ 7.84 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 ~ 7.43 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.65 ~ 1.58 (m, 2H), 1.33 ~ 1.25 (m, 4H), 0.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

1-正己基萘(8c): 无色油状液体 22.91 g, 产率 99%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 ~ 7.86 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 ~ 7.45 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.66 ~ 1.59 (m, 2H), 1.38 ~ 1.31 (m, 2H), 1.29 ~ 1.21 (m, 4H), 0.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

1-(1-乙基丙基)萘(8d): 无色油状液体 21.40 g, 产率 99%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 ~ 7.88 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 ~ 7.45 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.35 ~ 3.33 (m, 1H), 1.81 ~ 1.74 (m, 2H), 1.72 ~ 1.65 (m, 2H), 0.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

1-环戊基萘(8e): 无色油状液体 20.76 g, 产率 97%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.54 ~ 7.46 (m, 2H), 7.44 ~ 7.43 (m, 2H), 3.80 ~ 3.74 (m, 1H), 2.15 ~ 2.09 (m, 2H), 1.81 ~ 1.63 (m, 6H)。

1-环己基萘(8f): 无色油状液体 20.18 g, 产率 88%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 ~ 7.89 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 ~ 7.39 (m, 4H), 3.35 ~ 3.30 (m, 1H), 1.92 ~ 1.77 (m, 6H), 1.61 ~ 1.47 (m, 4H), 1.35 ~ 1.28 (m, 1H)。

1-环庚基萘(8g): 无色油状液体 22.01 g, 产率 90%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 ~ 7.45 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz,

1H) , 7.35(d , $J=7.2$ Hz , 1H) , 3.48 ~ 3.43(m , 1H) , 1.93 ~ 1.90(m , 2H) , 1.77 ~ 1.58(m , 10H) 。

1-环辛基萘(8h): 无色油状液体 25.72 g , 产率 99%; ^1H NMR δ : 8.08(d , $J=8.4$ Hz , 1H) , 7.87(d , $J=8.0$ Hz , 1H) , 7.70(d , $J=8.0$ Hz , 1H) , 7.53 ~ 7.44(m , 2H) , 7.40(t , $J=7.6$ Hz , 1H) , 7.34(d , $J=7.2$ Hz , 1H) , 3.56 ~ 3.53(m , 1H) , 1.83 ~ 1.81(m , 4H) , 1.73 ~ 1.57(m , 10H) 。

(5) 1-溴-4-烷基/环烷基萘(9a~9h)的合成通法

在反应瓶中加入 8a~8h 95 mmol , *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS) 18.60 g(105 mmol) 和 MeCN 200 mL(8b 用 CH_2Cl_2 代替 MeCN) , 于 30 ~ 40 °C 反应过夜(TLC 检测) 。搅拌下将反应液倾至水(300 mL) 中 , 用 CH_2Cl_2 (3 \times 150 mL) 萃取 , 合并有机相 , 依次用饱和 Na_2CO_3 溶液(5 \times 300 mL) 和饱和食盐水(300 mL) 洗涤 , 无水 Na_2SO_4 干燥 , 蒸除溶剂 , 残余物经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚) 纯化得 9a~9h 。

1-溴-4-正丁基萘(9a): 无色油状液体 21.50 g , 产率 86%; ^1H NMR δ : 8.17 ~ 8.12(m , 2H) , 7.78(d , $J=7.6$ Hz , 1H) , 7.70 ~ 7.62(m , 2H) , 7.28(d , $J=7.6$ Hz , 1H) , 3.03(t , $J=7.6$ Hz , 2H) , 1.66 ~ 1.59(m , 2H) , 1.43 ~ 1.34(m , 2H) , 0.91(t , $J=7.4$ Hz , 3H) 。

1-溴-4-正戊基萘(9b): 无色油状液体 25.81 g , 产率 98%; ^1H NMR δ : 8.17 ~ 8.10(m , 2H) , 7.77(d , $J=7.6$ Hz , 1H) , 7.69 ~ 7.62(m , 2H) , 7.27(d , $J=7.6$ Hz , 1H) , 3.01(t , $J=7.6$ Hz , 2H) , 1.68 ~ 1.60(m , 2H) , 1.37 ~ 1.27(m , 4H) , 0.85(t , $J=7.0$ Hz , 3H) 。

1-溴-4-正己基萘(9c): 无色油状液体 21.03 g , 产率 76%; ^1H NMR δ : 8.17 ~ 8.11(m , 2H) , 7.78(d , $J=7.6$ Hz , 1H) , 7.69 ~ 7.62(m , 2H) , 7.28(d , $J=7.6$ Hz , 1H) , 3.02(t , $J=7.8$ Hz , 2H) , 1.67 ~ 1.60(m , 2H) , 1.40 ~ 1.32(m , 2H) , 1.28 ~ 1.24(m , 4H) , 0.84(t , $J=7.0$ Hz , 3H) 。

1-溴-4-(1-乙基丙基)萘(9d): 无色油状液体 19.49 g , 产率 74%; ^1H NMR δ : 8.28(d , $J=8.0$ Hz , 1H) , 8.19 ~ 8.17(m , 1H) , 7.85(d , $J=7.6$ Hz , 1H) , 7.69 ~ 7.61(m , 2H) , 7.31(d ,

$J=7.6$ Hz , 1H) , 3.38(brs , 1H) , 1.82 ~ 1.64(m , 4H) , 0.72(t , $J=7.4$ Hz , 6H) 。

1-溴-4-环戊基萘(9e): 无色油状液体 23.53 g , 产率 90%; ^1H NMR δ : 8.27 ~ 8.24(m , 1H) , 8.17 ~ 8.15(m , 1H) , 7.80(d , $J=8.0$ Hz , 1H) , 7.69 ~ 7.62(m , 2H) , 7.35(d , $J=7.6$ Hz , 1H) , 3.80 ~ 3.72(m , 1H) , 2.16 ~ 2.09(m , 2H) , 1.82 ~ 1.61(m , 6H) 。

1-溴-4-环己基萘(9f): 无色油状液体 26.93 g , 产率 98%; ^1H NMR δ : 8.23 ~ 8.21(m , 1H) , 8.18 ~ 8.16(m , 1H) , 7.82(d , $J=8.0$ Hz , 1H) , 7.69 ~ 7.63(m , 2H) , 7.32(d , $J=7.6$ Hz , 1H) , 3.36 ~ 3.31(m , 1H) , 1.90 ~ 1.76(m , 5H) , 1.61 ~ 1.46(m , 4H) , 1.34 ~ 1.27(m , 1H) 。

1-溴-4-环庚基萘(9g): 无色油状液体 28.28 g , 产率 98%; ^1H NMR δ : 8.21 ~ 8.15(m , 2H) , 7.80(d , $J=8.0$ Hz , 1H) , 7.68 ~ 7.63(m , 2H) , 7.30(d , $J=8.0$ Hz , 1H) , 3.50 ~ 3.46(m , 1H) , 1.93 ~ 1.89(m , 2H) , 1.82 ~ 1.60(m , 10H) 。

1-溴-4-环辛基萘(9h): 无色油状液体 28.03 g , 产率 93%; ^1H NMR δ : 8.21 ~ 8.16(m , 2H) , 7.80(d , $J=8.0$ Hz , 1H) , 7.69 ~ 7.65(m , 2H) , 7.32(d , $J=8.0$ Hz , 1H) , 3.58(s , 1H) , 1.84 ~ 1.61(m , 14H) 。

(6) 4-烷基/环烷基-1-萘甲腈(10a~10h)的合成通法

在圆底烧瓶中加入 9a~9h 68 mmol 、 CuCN 17.54 g(204 mmol) 和 DMF 200 mL , 氮气保护 , 于 130 °C 反应 12 h(TLC 检测) 。冷却至室温 , 将反应液倾至 CH_2Cl_2 (600 mL) 中 , 搅拌 30 min; 抽滤 , 滤液依次用水(5 \times 200 mL) 和饱和食盐水(200 mL) 洗涤 , 无水 Na_2SO_4 干燥 , 蒸除溶剂 , 残余物经硅胶柱层析(洗脱剂: A = 1/20) 纯化得 10a~10h 。

4-正丁基-1-萘甲腈(10a): 无色油状液体 12.67 g , 产率 89%; ^1H NMR δ : 8.24(d , $J=8.4$ Hz , 1H) , 8.13 ~ 8.11(m , 1H) , 8.05(d , $J=7.6$ Hz , 1H) , 7.80 ~ 7.71(m , 2H) , 7.51(d , $J=7.6$ Hz , 1H) , 3.12(t , $J=7.8$ Hz , 2H) , 1.68 ~ 1.60(m , 2H) , 1.43 ~ 1.34(m , 2H) , 0.91(t , $J=7.2$ Hz , 3H) 。

4-正戊基-1-萘甲腈(10b): 白色固体 10.78 g , 产率 71% , m. p. 47 ~ 49 °C; ^1H NMR δ : 8.22(d , $J=8.4$ Hz , 1H) , 8.12 ~ 8.10(m , 1H) ,

8.04(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.79~7.69(m, 2H), 7.49(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.08(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.65~1.60(m, 2H), 1.35~1.27(m, 4H), 0.83(t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

4-正己基-1-蔡甲腈(**10c**): 白色固体 15.82 g, 产率 98%, m. p. 36.0~37.5 °C; ^1H NMR δ : 8.23(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.11(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.05(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.80~7.70(m, 2H), 7.51(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.11(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.68~1.61(m, 2H), 1.40~1.33(m, 2H), 1.31~1.21(m, 4H), 0.83(t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

4-(1-乙基丙基)-1-蔡甲腈(**10d**): 无色油状液体 11.90 g, 产率 75%; ^1H NMR δ : 8.40(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.13(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.81~7.77(m, 1H), 7.74~7.70(m, 1H), 7.56(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.50~3.47(m, 1H), 1.85~1.64(m, 4H), 0.71(t, $J=7.2$ Hz, 6H)。

4-环戊基-1-蔡甲腈(**10e**): 白色固体 11.59 g, 产率 77%, m. p. 81~82 °C; ^1H NMR δ : 8.37(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.12(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.08(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.78(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.72(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.59(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.90~3.82(m, 1H), 2.18~2.11(m, 2H), 1.83~1.64(m, 6H)。

4-环己基-1-蔡甲腈(**10f**): 白色固体 15.68 g, 产率 98%, m. p. 101~102 °C; ^1H NMR δ : 8.34(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.14~8.08(m, 2H), 7.80~7.71(m, 2H), 7.55(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.46~3.40(m, 1H), 1.89~1.76(m, 5H), 1.61~1.47(m, 4H), 1.34~1.27(m, 1H)。

4-环庚基-1-蔡甲腈(**10g**): 无色油状液体 11.68 g, 产率 73%; ^1H NMR δ : 8.33(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.13(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.09(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.80~7.72(m, 2H), 7.55(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.62~3.57(m, 1H), 1.93~1.89(m, 2H), 1.84~1.60(m, 10H)。

4-环辛基-1-蔡甲腈(**10h**): 无色油状液体 12.54 g, 产率 70%; ^1H NMR δ : 8.31(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.14~8.12(m, 1H), 8.08(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.80~7.72(m, 2H), 7.55(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.66(s, 1H), 1.84~1.61(m, 14H)。

(7) (4-烷基/环烷基蔡-1-基) 甲胺(**11a**~**11h**)的合成通法

在干燥的圆底烧瓶中加入 **10a**~**10h** 47 mmol 和 THF 120 mL, 冰水浴降温至 0 °C 左右, 将 LiAlH_4 3.87 g(102 mmol) 分多次缓慢加入反应体系, 加毕, 升至室温反应 0.5~1 h; 于 50 °C 反应 12 h。降温至 0 °C, 向体系滴加水至不再产生气泡。反应液倾至 CH_2Cl_2 (300 mL) 中, 搅拌 30 min; 抽滤, 滤液用饱和食盐水(3×200 mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂得 **11a**~**11h** 粗品, 直接投入下一步反应。

(8) (4-烷基/环烷基蔡-1-基) 甲基异硫氰酸酯(**12a**~**12h**)的合成通法

将粗品 **11a**~**11h** (47 mmol) 和二异丙基乙基胺(DIPEA) 12.15 g(94 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (100 mL) 中, 氮气保护, 冰水浴降温至 0 °C 左右, 向体系中滴加硫光气 6.63 mL(87 mmol), 滴毕, 升至室温反应 0.5 h。反应液倾至水(200 mL) 中, 用稀盐酸调 pH 至 7, 分液, 水相用 CH_2Cl_2 150 mL 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(2×200 mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚) 纯化得 **12a**~**12h**。

(4-正丁基蔡-1-基) 甲基异硫氰酸酯(**12a**): 无色油状液体 6.00 g, 产率 50%; ^1H NMR δ : 8.15~8.13(m, 1H), 8.07~8.05(m, 1H), 7.65~7.59(m, 2H), 7.49(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 3.04(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.68~1.60(m, 2H), 1.44~1.36(m, 2H), 0.92(t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

(4-正戊基蔡-1-基) 甲基异硫氰酸酯(**12b**): 无色油状液体 7.09 g, 产率 56%; ^1H NMR δ : 8.15~8.13(m, 1H), 8.08~8.05(m, 1H), 7.66~7.59(m, 2H), 7.50(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.37(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.35(s, 2H), 3.04(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.70~1.63(m, 2H), 1.39~1.31(m, 4H), 0.86(t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

(4-正己基蔡-1-基) 甲基异硫氰酸酯(**12c**): 无色油状液体 8.13 g, 产率 61%; ^1H NMR δ : 8.15~8.12(m, 1H), 8.08~8.05(m, 1H), 7.65~7.61(m, 2H), 7.50(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 3.04(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.67~1.61(m, 2H), 1.40~1.35(m, 2H), 1.31~1.24(m, 4H), 0.85(t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

[4-(1-乙基丙基) 蔡-1-基] 甲基异硫氰酸酯

(**12d**): 无色油状液体 6.46 g, 产率 51%; ^1H NMR δ : 8.29 ~ 8.27 (m, 1H), 8.08 ~ 8.05 (m, 1H), 7.65 ~ 7.60 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.41 ~ 3.39 (m, 1H), 1.82 ~ 1.66 (m, 4H), 0.73 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

(4-环戊基萘-1-基) 甲基异硫氰酸酯(**12e**): 无色油状液体 6.29 g, 产率 50%; ^1H NMR δ : 8.28 ~ 8.26 (m, 1H), 8.08 ~ 8.05 (m, 1H), 7.66 ~ 7.59 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.82 ~ 3.74 (m, 1H), 2.15 ~ 2.10 (m, 2H), 1.83 ~ 1.64 (m, 6H)。

(4-环己基萘-1-基) 甲基异硫氰酸酯(**12f**): 白色固体 6.75 g, 产率 51%; m. p. 74 ~ 75 °C; ^1H NMR δ : 8.24 ~ 8.21 (m, 1H), 8.08 ~ 8.06 (m, 1H), 7.65 ~ 7.60 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.37 ~ 3.32 (m, 1H), 1.91 ~ 1.76 (m, 5H), 1.61 ~ 1.47 (m, 4H), 1.34 ~ 1.27 (m, 1H)。

(4-环庚基萘-1-基) 甲基异硫氰酸酯(**12g**): 无色油状液体 6.95 g, 产率 50%; ^1H NMR δ : 8.23 ~ 8.20 (m, 1H), 8.07 ~ 8.05 (m, 1H), 7.65 ~ 7.60 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.53 ~ 3.48 (m, 1H), 1.95 ~ 1.91 (m, 2H), 1.84 ~ 1.62 (m, 10H)。

(4-环辛基萘-1-基) 甲基异硫氰酸酯(**12h**): 无色油状液体 8.73 g, 产率 60%; ^1H NMR δ : 8.22 ~ 8.19 (m, 1H), 8.09 ~ 8.05 (m, 1H), 7.65 ~ 7.61 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.60 (s, 1H), 1.87 ~ 1.62 (m, 14H)。

(9) **13a** ~ **13h** 的合成通法

将 **12a** ~ **12h** 22 mmol 和甲酰肼 1.59 g (27 mmol) 溶于 THF (70 mL) 中, 于室温反应过夜 (TLC 检测)。反应液倾至 40 倍 (V/V) 的石油醚中, 搅拌 1 h; 抽滤得 **13a** ~ **13h** 粗品, 直接投入下一反应。

(10) 4-[[4-烷基/环烷基萘-1-基] 甲基]-2, 3-二氢-4H-1, 2, 4-三唑-3-硫酮(**14a** ~ **14h**) 的合成通法

将粗品 **13a** ~ **13h** (按 22 mmol 计) 溶于 DMF

80 mL, 搅拌下滴加 K_2CO_3 3.04 g (22 mmol) 的水溶液 10 mL, 滴毕, 于 50 °C 反应 3 h (TLC 检测)。反应液倾至水 (200 mL) 中, 用稀盐酸调 pH 2 ~ 3, 析出白色沉淀, 抽滤, 滤饼晾干后在 70 mL 石油醚中打浆, 抽滤, 干燥得 **14a** ~ **14h**。

4-[[4-正丁基萘-1-基] 甲基]-2, 3-二氢-4H-1, 2, 4-三唑-3-硫酮(**14a**): 白色固体 5.89 g, 产率 90%, m. p. 159.5 ~ 160 °C; ^1H NMR δ : 13.84 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 ~ 8.12 (m, 2H), 7.60 ~ 7.57 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.04 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.66 ~ 1.62 (m, 2H), 1.42 ~ 1.37 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

4-[[4-正戊基萘-1-基] 甲基]-2, 3-二氢-4H-1, 2, 4-三唑-3-硫酮(**14b**): 白色固体 6.24 g, 产率 91%, m. p. 147 ~ 148 °C; ^1H NMR δ : 13.83 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 ~ 8.11 (m, 2H), 7.61 ~ 7.55 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.03 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.69 ~ 1.62 (m, 2H), 1.40 ~ 1.30 (m, 4H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

4-[[4-正己基萘-1-基] 甲基]-2, 3-二氢-4H-1, 2, 4-三唑-3-硫酮(**14c**): 白色固体 6.52 g, 产率 91%, m. p. 146 ~ 148 °C; ^1H NMR δ : 13.83 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 ~ 8.11 (m, 2H), 7.61 ~ 7.55 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.69 ~ 1.61 (m, 2H), 1.41 ~ 1.25 (m, 6H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

4-[[4-(1-乙基丙基) 萘-1-基] 甲基]-2, 3-二氢-4H-1, 2, 4-三唑-3-硫酮(**14d**): 白色固体 6.10 g, 产率 89%, m. p. 162 ~ 164 °C; ^1H NMR δ : 13.85 (brs, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 ~ 8.26 (m, 1H), 8.18 ~ 8.15 (m, 1H), 7.59 ~ 7.57 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.38 (s, 1H), 1.81 ~ 1.65 (m, 4H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

4-[[4-环戊基萘-1-基] 甲基]-2, 3-二氢-4H-1, 2, 4-三唑-3-硫酮(**14e**): 白色固体 6.24 g, 产率 92%, m. p. 158 ~ 159 °C; ^1H NMR δ : 13.84 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 ~ 8.24 (m, 1H), 8.16 ~ 8.13 (m, 1H), 7.61 ~ 7.55 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.81 ~ 3.73 (m, 1H),

2.12 ~ 2.08 (m, 2H), 1.82 ~ 1.64 (m, 6H)。

4-[[4-环己基萘-1-基]甲基]-2,3-二氢-4H-1,2,4-三唑-3-硫酮(**14f**): 白色固体 5.86 g, 产率 86%, m. p. 198 ~ 200 °C; ¹H NMR δ: 13.84 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.17 ~ 8.15 (m, 1H), 7.62 ~ 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.36 ~ 3.30 (m, 1H), 1.91 ~ 1.76 (m, 5H), 1.61 ~ 1.46 (m, 4H), 1.33 ~ 1.28 (m, 1H)。

4-[[4-环庚基萘-1-基]甲基]-2,3-二氢-4H-1,2,4-三唑-3-硫酮(**14g**): 白色固体 5.87 g, 产率 79%, m. p. 166 ~ 167 °C; ¹H NMR δ: 13.84 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 ~ 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.52 ~ 3.47 (m, 1H), 1.94 ~ 1.91 (m, 2H), 1.80 ~ 1.62 (m, 10H)。

4-[[4-环辛基萘-1-基]甲基]-2,3-二氢-4H-1,2,4-三唑-3-硫酮(**14h**): 白色固体 6.88 g, 产率 89%, m. p. 179 ~ 180 °C; ¹H NMR δ: 13.85 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.31 ~ 8.14 (m, 2H), 7.62 ~ 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 1.85 ~ 1.61 (m, 14H)。

(11) 2-[[4-[[4-烷基/环烷基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸甲酯(**15a** ~ **15h**)的合成通法

将 **14a** ~ **14h** 14 mmol 和 K₂CO₃ 3.87 g (28 mmol) 溶于 DMF (50 mL) 中, 搅拌下向体系滴加溴乙酸甲酯 2.36 g (15 mmol), 滴毕, 于室温反应 2 h (TLC 检测)。反应液倾至水 (100 mL) 中, 调至 pH 5 ~ 6, 用 CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (5 × 100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 蒸除溶剂, 残余物经柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 纯化得 **15a** ~ **15h**。

2-[[4-[[4-正丁基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸甲酯(**15a**): 白色固体 3.67 g, 产率 71%, m. p. 80 ~ 81.5 °C; ¹H NMR δ: 8.63 (s, 1H), 8.15 ~ 8.13 (m, 1H), 8.10 ~ 8.08 (m, 1H), 7.62 ~ 7.60 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.67 ~ 1.59 (m, 2H), 1.41 ~

1.34 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

2-[[4-[[4-正戊基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸甲酯(**15b**): 白色固体 3.33 g, 产率 62%, m. p. 88 ~ 89 °C; ¹H NMR δ: 8.63 (s, 1H), 8.15 ~ 8.12 (m, 1H), 8.10 ~ 8.07 (m, 1H), 7.62 ~ 7.59 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.69 ~ 1.62 (m, 2H), 1.37 ~ 1.30 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

2-[[4-[[4-正己基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸甲酯(**15c**): 白色固体 3.62 g, 产率 65%, m. p. 76 ~ 77 °C; ¹H NMR δ: 8.63 (s, 1H), 8.15 ~ 8.11 (m, 1H), 8.10 ~ 8.06 (m, 1H), 7.63 ~ 7.58 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.68 ~ 1.60 (m, 2H), 1.41 ~ 1.24 (m, 6H), 0.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

2-[[4-[[4-(1-乙基丙基)萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸甲酯(**15d**): 无色油状液体 3.60 g, 产率 67%; ¹H NMR δ: 8.65 (s, 1H), 8.29 ~ 8.26 (m, 1H), 8.12 ~ 8.08 (m, 1H), 7.62 ~ 7.58 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 1.81 ~ 1.64 (m, 4H), 0.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

2-[[4-[[4-环戊基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸甲酯(**15e**): 白色固体 4.59 g, 产率 86%, m. p. 114 ~ 115 °C; ¹H NMR δ: 8.63 (s, 1H), 8.28 ~ 8.25 (m, 1H), 8.10 ~ 8.07 (m, 1H), 7.63 ~ 7.59 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.80 ~ 3.74 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.13 ~ 2.08 (m, 2H), 1.81 ~ 1.63 (m, 6H)。

2-[[4-[[4-环己基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸甲酯(**15f**): 无色油状液体 3.32 g, 产率 60%; ¹H NMR δ: 8.64 (s, 1H), 8.24 ~ 8.22 (m, 1H), 8.11 ~ 8.08 (m, 1H), 7.64 ~ 7.59 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.36 ~ 3.30 (m, 1H), 1.90 ~ 1.76 (m, 5H), 1.61 ~ 1.46 (m, 4H),

1.33 ~ 1.27 (m, 1H)。

2-[[4-[[4-环庚基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}硫代]乙酸甲酯(**15g**): 无色油状液体 4.01 g, 产率 70%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.63 (s, 1H), 8.23 ~ 8.20 (m, 1H), 8.10 ~ 8.08 (m, 1H), 7.64 ~ 7.58 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52 ~ 3.47 (m, 1H), 1.94 ~ 1.90 (m, 2H), 1.83 ~ 1.61 (m, 10H)。

2-[[4-[[4-环辛基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}硫代]乙酸甲酯(**15h**): 无色油状液体 5.57 g, 产率 94%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.63 (s, 1H), 8.22 ~ 8.19 (m, 1H), 8.11 ~ 8.08 (m, 1H), 7.63 ~ 7.60 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 1.85 ~ 1.61 (m, 14H)。

(12) 2-[[5-溴-4-[[4-烷基/环烷基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}硫代]乙酸甲酯(**16a**~**16h**)的合成通法

将 **15a**~**15h** 7 mmol 和 NBS 1.42 g (8 mmol) 溶于 MeCN (30 mL) 中, 于 30 ~ 40 °C 反应过夜 (TLC 检测)。搅拌下将反应液缓慢倾至水 (100 mL) 中, 用 CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) 萃取, 合并有机相, 依次用饱和 Na_2CO_3 溶液 (5 × 80 mL) 和饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: A = 1/2) 纯化得 **16a**~**16h**。

2-[[5-溴-4-[[4-正丁基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}硫代]乙酸甲酯(**16a**): 无色油状液体 1.95 g, 产率 62%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.17 ~ 8.13 (m, 2H), 7.67 ~ 7.63 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.67 ~ 1.59 (m, 2H), 1.43 ~ 1.34 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

2-[[5-溴-4-[[4-正戊基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}硫代]乙酸甲酯(**16b**): 无色油状液体 1.98 g, 产率 61%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.16 ~ 8.13 (m, 2H), 7.66 ~ 7.64 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.66 ~ 1.63 (m, 2H), 1.35 ~ 1.32 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

2-[[5-溴-4-[[4-正己基萘-1-基]甲基]-4H-

1,2,4-三唑-3-基}硫代]乙酸甲酯(**16c**): 无色油状液体 1.93 g, 产率 58%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.16 ~ 8.12 (m, 2H), 7.67 ~ 7.63 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.67 ~ 1.60 (m, 2H), 1.41 ~ 1.22 (m, 6H), 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

2-[[5-溴-4-[[4-(1-乙基丙基)萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}硫代]乙酸甲酯(**16d**): 白色固体 1.91 g, 产率 59%, m. p. 101 ~ 103 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.30 ~ 8.28 (m, 1H), 8.15 ~ 8.13 (m, 1H), 7.67 ~ 7.61 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 1.80 ~ 1.63 (m, 4H), 0.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

2-[[5-溴-4-[[4-环戊基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}硫代]乙酸甲酯(**16e**): 白色固体 1.93 g, 产率 60%, m. p. 109 ~ 110 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.29 ~ 8.26 (m, 1H), 8.15 ~ 8.12 (m, 1H), 7.67 ~ 7.63 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.79 ~ 3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.13 ~ 2.09 (m, 2H), 1.80 ~ 1.60 (m, 6H)。

2-[[5-溴-4-[[4-环己基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}硫代]乙酸甲酯(**16f**): 白色泡沫状固体 1.93 g, 产率 58%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.26 ~ 8.23 (m, 1H), 8.16 ~ 8.13 (m, 1H), 7.68 ~ 7.63 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.35 ~ 3.30 (m, 1H), 1.90 ~ 1.75 (m, 5H), 1.60 ~ 1.39 (m, 4H), 1.29 ~ 1.23 (m, 1H)。

2-[[5-溴-4-[[4-环庚基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}硫代]乙酸甲酯(**16g**): 无色油状液体 2.09 g, 产率 61%; $^1\text{H NMR}$ δ : 8.24 ~ 8.21 (m, 1H), 8.15 ~ 8.13 (m, 1H), 7.67 ~ 7.64 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.48 ~ 3.46 (m, 1H), 1.93 ~ 1.89 (m, 2H), 1.80 ~ 1.60 (m, 10H)。

2-[[5-溴-4-[[4-环辛基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}硫代]乙酸甲酯(**16h**): 白色泡

沫状固体 2.25 g, 产率 64%; ^1H NMR δ : 8.23 ~ 8.21 (m, 1H), 8.15 ~ 8.13 (m, 1H), 7.68 ~ 7.63 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 1.83 ~ 1.61 (m, 14H)。

(13) 2-[[5-溴-4-[(4-烷基/环烷基萘-1-基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸(17a ~ 17h)的合成通法

将 16a ~ 16h 1 mmol 溶于 MeOH (10 mL) 中, 搅拌下向体系滴加 LiOH · H₂O 0.08 g (2 mmol) 的水 (1 mL) 溶液, 于室温反应 5 h (TLC 检测)。搅拌下将反应液倾至水 (50 mL) 中, 用稀盐酸调 pH 至 2 ~ 3, 用乙酸乙酯 (3 × 50 mL) 萃取, 合并有机相, 用水 50 mL 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 蒸除溶剂, 用乙酸乙酯 5 mL 打浆, 抽滤, 滤饼于室温真空干燥得 17a ~ 17h。

2-[[5-溴-4-[(4-正丁基萘-1-基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸(17a): 白色固体 0.36 g, 产率 82%, m. p. 161 ~ 161.5 °C; ^1H NMR δ : 12.95 (brs, 1H), 8.17 ~ 8.13 (m, 2H), 7.67 ~ 7.63 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.02 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.67 ~ 1.59 (m, 2H), 1.43 ~ 1.34 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

2-[[5-溴-4-[(4-正戊基萘-1-基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸(17b): 白色固体 0.37 g, 产率 82%, m. p. 163 ~ 165 °C; ^1H NMR δ : 12.96 (brs, 1H), 8.16 ~ 8.13 (m, 2H), 7.66 ~ 7.64 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.01 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.67 ~ 1.61 (m, 2H), 1.37 ~ 1.30 (m, 4H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

2-[[5-溴-4-[(4-正己基萘-1-基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸(17c): 白色固体 0.38 g, 产率 83%, m. p. 163 °C; ^1H NMR δ : 12.98 (brs, 1H), 8.16 ~ 8.13 (m, 2H), 7.67 ~ 7.63 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.01 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.67 ~ 1.60 (m, 2H), 1.41 ~ 1.24 (m, 6H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

2-[[5-溴-4-[(4-(1-乙基丙基)萘-1-基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸(17d): 白色固体 0.34 g, 产率 75%, m. p. 145 ~ 146 °C; ^1H NMR δ : 12.96 (brs, 1H), 8.30 ~ 8.28 (m, 1H), 8.16 ~ 8.13 (m, 1H), 7.66 ~ 7.61 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.37 (s, 1H), 1.82 ~ 1.61 (m, 4H), 0.72 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

2-[[5-溴-4-[(4-环戊基萘-1-基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸(17e): 白色固体 0.34 g, 产率 76%, m. p. 165 ~ 167 °C; ^1H NMR δ : 13.01 (brs, 1H), 8.29 ~ 8.26 (m, 1H), 8.15 ~ 8.13 (m, 1H), 7.67 ~ 7.62 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.79 ~ 3.71 (m, 1H), 2.14 ~ 2.09 (m, 2H), 1.80 ~ 1.60 (m, 6H)。

2-[[5-溴-4-[(4-环己基萘-1-基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸(17f): 白色固体 0.36 g, 产率 77%, m. p. 176 °C (dec.); ^1H NMR δ : 8.25 ~ 8.23 (m, 1H), 8.16 ~ 8.14 (m, 1H), 7.67 ~ 7.63 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.35 ~ 3.29 (m, 1H), 1.90 ~ 1.75 (m, 5H), 1.57 ~ 1.46 (m, 4H), 1.29 ~ 1.27 (m, 1H)。

2-[[5-溴-4-[(4-环庚基萘-1-基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸(17g): 白色固体 0.37 g, 产率 78%, m. p. 149 ~ 151 °C; ^1H NMR δ : 12.95 (brs, 1H), 8.24 ~ 8.21 (m, 1H), 8.15 ~ 8.13 (m, 1H), 7.67 ~ 7.63 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.50 ~ 3.45 (m, 1H), 1.93 ~ 1.89 (m, 2H), 1.82 ~ 1.60 (m, 10H)。

2-[[5-溴-4-[(4-环辛基萘-1-基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸(17h): 白色固体 0.36 g, 产率 74%, m. p. 160 ~ 162 °C; ^1H NMR δ : 12.97 (brs, 1H), 8.23 ~ 8.20 (m, 1H), 8.15 ~ 8.13 (m, 1H), 7.68 ~ 7.63 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.57 ~ 3.56 (m, 1H), 1.83 ~ 1.60 (m, 14H)。

(14) 2-[[5-溴-4-[[4-烷基/环烷基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸钠(**1h** ~ **1o**)的合成通法

将 **17a** ~ **17h** 0.001 g (0.7 mmol) 溶于 MeOH (10 mL) 中, 搅拌下滴加 NaOH 0.028 g (0.7 mmol) 的水 (0.5 mL) 溶液, 滴毕, 于室温反应 0.5 h。抽滤, 蒸除溶剂, 残余物经干燥得化合物 **1h** ~ **1o**。

2-[[5-溴-4-[[4-正丁基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸钠(**1h**): 白色固体 0.32 g, 产率 99%, m. p. 105 °C (dec.); ^1H NMR δ : 8.17 ~ 8.13 (m, 2H), 7.65 ~ 7.63 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.67 ~ 1.59 (m, 2H), 1.41 ~ 1.36 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR δ : 169.06, 154.07, 138.70, 131.50, 130.29, 129.98, 128.31, 126.30, 126.24, 125.28, 124.60, 123.27, 121.60, 46.06, 39.44, 32.55, 31.89, 22.18, 13.76; MS m/z : 432.16 ([M(^{79}Br) - Na] $^-$), 434.15 ([M(^{81}Br) - Na] $^-$)。

2-[[5-溴-4-[[4-正戊基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸钠(**1i**): 白色固体 0.33 g, 产率 100%, m. p. 130 ~ 132 °C; ^1H NMR δ : 8.17 ~ 8.13 (m, 2H), 7.65 ~ 7.63 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.68 ~ 1.61 (m, 2H), 1.40 ~ 1.28 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR δ : 169.33, 154.13, 138.75, 131.52, 130.26, 129.99, 128.33, 126.30, 126.25, 125.26, 124.58, 123.28, 121.62, 46.07, 39.56, 32.18, 31.31, 30.09, 21.95, 13.87; MS m/z : 446.54 ([M(^{79}Br) - Na] $^-$), 448.44 ([M(^{81}Br) - Na] $^-$)。

2-[[5-溴-4-[[4-正己基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸钠(**1j**): 白色固体 0.34 g, 产率 99%, m. p. 135 ~ 136 °C; ^1H NMR δ : 8.17 ~ 8.13 (m, 2H), 7.65 ~ 7.63 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.67 ~ 1.60 (m, 2H), 1.40 ~ 1.32 (m, 2H), 1.28 ~ 1.22 (m, 4H), 0.84 (t, $J = 7.0$

Hz, 3H); ^{13}C NMR δ : 169.30, 154.17, 138.74, 131.51, 130.24, 129.99, 128.33, 126.30, 126.24, 125.25, 124.57, 123.28, 121.60, 46.06, 39.65, 32.24, 31.09, 30.40, 28.80, 22.06, 13.90; MS m/z : 460.36 ([M(^{79}Br) - Na] $^-$), 462.27 ([M(^{81}Br) - Na] $^-$)。

2-[[5-溴-4-[[4-(1-乙基丙基)萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸钠(**1k**): 白色固体 0.33 g, 产率 100%, m. p. 153 ~ 155 °C; ^1H NMR δ : 8.29 ~ 8.27 (m, 1H), 8.17 ~ 8.15 (m, 1H), 7.66 ~ 7.60 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.36 (s, 1H), 1.79 ~ 1.63 (m, 4H), 0.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR δ : 169.24, 154.07, 141.73, 132.39, 130.32, 129.99, 127.87, 126.12, 124.11, 123.32, 122.60, 121.70, 46.14, 41.20, 39.37, 28.05, 11.82; MS m/z : 446.34 ([M(^{79}Br) - Na] $^-$), 448.27 ([M(^{81}Br) - Na] $^-$)。

2-[[5-溴-4-[[4-环戊基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸钠(**1l**): 白色固体 0.33 g, 产率 99%, m. p. 156 ~ 158 °C; ^1H NMR δ : 8.28 ~ 8.26 (m, 1H), 8.16 ~ 8.14 (m, 1H), 7.66 ~ 7.62 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.78 ~ 3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.12 ~ 2.08 (m, 2H), 1.80 ~ 1.62 (m, 6H); ^{13}C NMR δ : 168.80, 154.34, 141.80, 131.85, 130.21, 129.95, 128.10, 126.22, 126.16, 124.68, 123.19, 121.57, 121.49, 46.04, 40.40, 39.94, 33.08, 24.80; MS m/z : 444.35 ([M(^{79}Br) - Na] $^-$), 446.23 ([M(^{81}Br) - Na] $^-$)。

2-[[5-溴-4-[[4-环己基萘-1-基]甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸钠(**1m**): 白色固体 0.34 g, 产率 100%, m. p. 200 °C (dec.); ^1H NMR δ : 8.25 ~ 8.22 (m, 1H), 8.17 ~ 8.15 (m, 1H), 7.66 ~ 7.63 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.33 ~ 3.29 (m, 1H), 1.90 ~ 1.75 (m, 5H), 1.60 ~ 1.43 (m, 4H), 1.32 ~ 1.22 (m, 1H); ^{13}C NMR δ : 168.98, 154.58, 143.45, 130.94, 130.18, 129.98, 128.09, 126.29, 126.24, 123.96, 123.37, 121.83, 121.55, 46.05, 40.40, 38.34, 33.68, 26.54, 25.93; MS

m/z : 458.16 ($[M(^{79}\text{Br}) - \text{Na}]^-$), 460.11 ($[M(^{81}\text{Br}) - \text{Na}]^-$)。

2-[[5-溴-4-[(4-环庚基萘-1-基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸钠(**1n**): 白色固体 0.35 g, 产率 100%, m. p. 168 ~ 170 °C; ^1H NMR δ : 8.23 ~ 8.20 (m, 1H), 8.17 ~ 8.13 (m, 1H), 7.67 ~ 7.62 (m, 2H), 7.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.47 ~ 3.45 (m, 1H), 1.94 ~ 1.90 (m, 2H), 1.82 ~ 1.60 (m, 10H); ^{13}C NMR δ : 169.24, 154.37, 145.38, 130.63, 130.18, 129.97, 127.83, 126.25, 126.17, 124.02, 123.35, 122.04, 121.63, 46.05, 40.01, 35.80, 27.29, 26.89; MS m/z : 472.55 ($[M(^{79}\text{Br}) - \text{Na}]^-$), 474.48 ($[M(^{81}\text{Br}) - \text{Na}]^-$)。

2-[[5-溴-4-[(4-环辛基萘-1-基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基]硫代]乙酸钠(**1o**): 白色固体 0.36 g, 产率 100%, m. p. 155 ~ 157 °C; ^1H NMR δ : 8.22 ~ 8.20 (m, 1H), 8.17 ~ 8.15 (m, 1H), 7.67 ~ 7.62 (m, 2H), 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.57 (m, 1H), 1.82 ~ 1.60 (m, 14H); ^{13}C NMR δ : 169.10, 154.21, 145.65, 130.59, 130.23, 130.06, 127.83, 126.26, 126.14, 124.02, 123.40, 122.61, 121.57, 46.06, 39.91, 37.90, 33.47, 26.42, 25.93, 25.61; MS m/z : 486.75 ($[M(^{79}\text{Br}) - \text{Na}]^-$), 488.50 ($[M(^{81}\text{Br}) - \text{Na}]^-$)。

2 结果与讨论

2.1 活性

使用待测化合物 **1h** ~ **1o** 抑制稳定表达了 URAT1 的 HEK293 细胞对 $[8-^{14}\text{C}]$ 尿酸的摄取的方法来评价待测化合物对 URAT1 的体外抑制强度, 利用 lesinurad 作为阳性对照^[8]。**1h** ~ **1o** 体外对 URAT1 抑制的 IC_{50} 值见表 1。

系统研究含蔡三氮唑骨架的硫代乙酸类 URAT1 抑制剂分子中萘环 4-位的烷基/环烷基 R 的构效关系, 我们将本研究 and 前期研究的所有活性结果^[12-13]进行了汇总(表 1)和绘图比较(图 1)。如图 1 所示, 当 R 从 H(**1a**) 逐渐增加体积至 $n\text{-Pr}$ (**1d**) 时, 活性随着 R 的体积增大而逐渐增强, 甚至对于 $R = i\text{-Pr}$ (**1e**) 也基本可以认为符合

该规律, 尽管 **1e** 的活性比 **1d** 略微下降; 对于 $R =$ 环丙基(**1f**)、环丁基(**1g**)和环戊基(**1h**)等较小体积的环烷基, 活性仍然较好; 活性最好的化合物是当 $R = (1\text{-乙基})$ 丙基(**1k**)时, 其 $\text{IC}_{50} = 0.054 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 为 lesinurad 活性的 133 倍, **1k** 的活性不仅超过了前期研究中发现的最强的 **1d** ($\text{IC}_{50} = 0.092 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 也成为 **1a** ~ **1o** 中活性最强的化合物。相反, 当 R 为其他较大的线性烷基或者

表 1 **1a** ~ **1o** 对人 URAT1 体外抑制活性的结果

Table 1 Summary of *in vitro* inhibitory activities (IC_{50}) of **1a** ~ **1o** against human URAT1

Comp ^a	$\text{IC}_{50}/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$
1a	4.15 ± 0.511
1b	1.88 ± 0.021
1c	1.31 ± 0.117
1d	0.092 ± 0.016
1e	0.526 ± 0.071
1f	0.231 ± 0.031
1g	0.51 ± 0.07
1h	10.46 ± 2.17
1i	33.09 ± 4.69
1j	14.11 ± 3.22
1k	0.054 ± 0.013
1l	0.30 ± 0.07
1m	46.32 ± 11.22
1n	9.81 ± 2.34
1o	> 100
lesinurad	7.18^b

^a IC_{50} of **1a** ~ **1f** and **1g**^[12-13]; ^bReported IC_{50} of lesinurad was $7.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[11]。

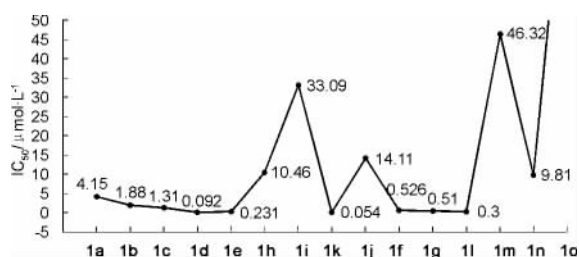


图 1 **1a** ~ **1o** 体外对人 URAT1 抑制剂活性 (IC_{50}) 随萘环 4-位取代基的变化趋势

Figure 1 Trend of *in vitro* inhibitory activities (IC_{50}) of **1a** ~ **1o** against human URAT1 vs the (cyclo) alkyl group at the 4-position of naphthalene ring

环烷基时,如正丁基(1h)、正戊基(1i)、正己基(1j)、环己基(1m)、环庚基(1n)和环辛基(1o),活性大幅度下降。因此,该类抑制剂的活性不随R增加而无限增强,其拐点大约出现在3个碳的线性取代基(正丙基)或5个碳的环烷基(环戊基)及体积相当的支链烷基[1-乙基丙基],进一步研究发现,这些取代基的共同特征为在沿碳链方向有大约3个碳原子的长度,在垂直碳链方向上可以有一定的宽度。

3 结论

本文合成了8个含蔡三氮唑甲烷骨架的硫代乙酸类尿酸转运体1(URAT1)抑制剂(1h~1o),体外活性测试结果显示:对URAT1的抑制活性最强的是1k,其活性是阳性对照药lesinurad的133倍[$IC_{50} = 0.054 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (1k), $7.18 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (lesinurad)]。并在此基础上系统研究了该类结构(1a~1o)蔡环上4-位烷基取代基的构效关系(SAR)。

参考文献

- [1] Richette P, Bardin T. Gout [J]. *Lancet*, 2010, **375** (9711): 318–328.
- [2] Neogi T. Gout [J]. *N Engl J Med*, 2011, **364** (5): 443–452.
- [3] Shahid H, Singh J A. Investigational drugs for hyperuricemia [J]. *Expert Opin Investing Drugs*, 2015, **24** (8): 1013–1030.
- [4] Liu H, Zhang X M, Wang Y L, *et al.* Prevalence of hyperuricemia among Chinese adult: A national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling [J]. *J Nephrol* 2014, **27** (6): 653–658.
- [5] Singh J A. Emerging therapies for gout [J]. *Expert Opin Emerging Drugs* 2012, **17** (4): 511–518.
- [6] 尧贵林,王海勇,陆涛. 促尿酸排泄药物研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2013, **144** (12): 1903–1910.
- [7] Wood R, Fermer S, Ramachandran S, *et al.* Patients with gout treated with conventional urate-lowering therapy: Association with disease control, health-related quality of life and work productivity [J]. *J Rheumatol*, 2016, **43** (10): 1897–1903.
- [8] 辛晓,刘钰强,李川,等. 吡啶-4-丙酸类尿酸转运体1(URAT1)抑制剂的设计、合成和生物活性研究 [J]. *中国药物化学杂志* 2016, **6** (39): 437–488.
- [9] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels [J]. *Nature* 2002, **417** (6887): 447–452.
- [10] Pan Y, Kong L D. Urate transporter URAT1 inhibitors: A patent review (2012–2015) [J]. *Expert Opin Ther Pat* 2016, **26** (10): 1129–1138.
- [11] Hoy S M. Lesinurad: First global approval [J]. *Drugs* 2016, **76** (4): 509–516.
- [12] Zhang X S, Wu J W, Liu W, *et al.* Discovery of flexible naphthyltriazolylmethane-based thioacetic acids as highly active uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia of gout [J]. *Med Chem* 2017, **13** (3): 260–281.
- [13] Zhang X S, Xin X, Liu W, *et al.* Synthesis, crystal structure and URAT1 inhibitory activity of 2-(5-bromo-4-(4-cyclobutyl-naphth-1-yl) methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl thio) acetic acid [J]. *Chinese J Struct Chem* in press.