

含烷氧基取代的三唑类结构的尿酸转运体 1 抑制剂的高效合成方法

田 禾^a 吴景卫^b 刘钰强^b 谢亚非^b 王建武^{*,a} 赵桂龙^{*,b}^(a) 山东大学化学与化工学院 济南 250100)^(b) 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 含烷氧基取代的三唑类结构的尿酸转运体 1 (URAT1)抑制剂 3-(4-(4-环丙基萘-1-基)-5-甲氧基-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙酸(**1a**)和 3-[4-(4-环丙基萘-1-基)-5-乙氧基-4H-1,2,4-三唑-3-基]丙酸(**1b**)是一类重要的药物先导化合物,但是其现有合成路线收率非常低(**1a** 和 **1b** 的总收率分别为 3.3%和 3.0%),为了对其进行进一步的构效关系研究,需要收率高的路线.经过详细研究发现了两条高效的合成路线(A 和 B),分别以 CuCl 催化的醇钠对溴代三唑进行芳香族亲核取代反应和醇钠直接对甲磺酰基取代的三唑进行芳香族亲核取代反应作为关键反应,并对重要步骤的反应条件进行深入优化.这两条路线具有收率高的优点,除了可以作为先导化合物 **1a** 和 **1b** 继续进行构效关系研究的合成路线外,还可以为含烷氧基取代的其他杂环化合物的合成提供有价值的借鉴.

关键词 URAT1 抑制剂; 痛风; 高尿酸血症; 合成路线; 芳香族亲核取代反应; CuCl 催化

Efficient Synthetic Approaches to Uric Acid Transporter 1 Inhibitors Bearing Alkoxy Group-Substituted Triazoles

Tian, He^a Wu, Jingwei^b Liu, Yuqiang^b Xie, Yafei^bWang, Jianwu^{*,a} Zhao, Guilong^{*,b}^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100)^(b) Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193)

Abstract Uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors bearing alkoxy group-substituted triazoles 3-(4-(4-cyclopropyl-naphthalen-1-yl)-5-methoxy-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propanoic acid (**1a**) and 3-(4-(4-cyclopropyl-naphthalen-1-yl)-5-ethoxy-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propanoic acid (**1b**) are structurally interesting lead compounds in drug design. The current synthetic approach to them suffers from quite low overall yields (3.3% and 3.0% for **1a** and **1b**, respectively). In order to explore the structure-activity relationship (SAR) of **1a** and **1b**, synthetic approach with higher overall yield is urgently needed. In the present study, two efficient synthetic approaches to **1a** and **1b** were developed (approaches A and B), with CuCl-catalyzed nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) reaction of bromotriazole with sodium alkoxides and S_NAr reaction of methylsulfonyl triazole with sodium alkoxides as key steps, and the conditions for important steps were fully optimized. The two synthetic approaches are characterized by dramatically higher yields, and not only valuable to the further SAR exploration of **1a** and **1b** but also very helpful to the synthesis of heterocycles with alkoxy groups.

Keywords URAT1 inhibitor; gout; hyperuricemia; synthetic route; S_NAr; CuCl catalysis

痛风是困扰人类千百年来代谢性疾病之一^[1~3].研究表明,嘌呤在人体内代谢的终产物尿酸不能及时排出体外是形成高尿酸血症的重要原因,高尿酸血症是血液中尿酸浓度高出其在血液中的溶解度(6.8 mg/dL, 404 μmol/L)的一种疾病状态^[3~4].在长期高尿酸血症的状

态下,肢体远端关节等血流较缓,温度较低的部位,尿酸会以其单钠盐的形式析出,所形成的结晶会触发炎症反应而引发痛风,主要特征是关节红肿和疼痛,长期痛风会导致骨腐蚀和肾结石等,甚至会威胁生命^[1].随着人们生活水平的提高,食物中摄取的嘌呤越来越多,痛

* Corresponding authors. E-mail: zhao_guilong@126.com; jwwang@sdu.edu.cn

Received January 19, 2017; revised February 22, 2017; published online March 17, 2017.

Project supported by the Key Projects of Tianjin Science and Technology Support Plan (No. 16YFZCSY00910) and the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2015BM028).

天津市科技支撑计划重点项目基金(No. 16YFZCSY00910)和山东省自然科学基金(No. 16YFZCSY00910)资助项目.

风患者的人数也在逐年增加^[5]。同高血压、高血脂和糖尿病等代谢病相比,痛风一线用药品种少,特异性不强,副作用大,这给痛风患者带来了极大的痛苦和不便,市场迫切需要新的痛风治疗药物^[6]。尿酸转运体 1 (uric acid transporter 1, URAT1)位于肾小管上皮细胞的管腔侧,是原尿中尿酸盐重吸收的重要参与者^[7],找到一种药物专一性抑制 URAT1 就能阻断尿酸盐的重吸收,使其随尿液排出体外,进而可达到降尿酸的目的。美国 Ardea 生物科技公司在临床上研究抗病毒候选药物 RDEA806 时,偶然发现其有降血尿酸作用。进一步研究发现,其体内代谢物 RDEA594 能特异性抑制 URAT1^[8],后该公司将它命名为 lesinurad,并于 2015 年年底经美国食品药品监督管理局(FDA)批准在美国上市(图 1)^[9]。目前该公司第二代 URAT1 抑制剂 verinurad (RDEA3170)的开发也已进入 II 期临床阶段^[10]。

本实验室前期在研究 URAT1 抑制剂构效关系时^[11],设计了化合物 **1a** 和 **1b**,其中 **1b** 的体外 URAT1 抑制实验发现其活性与 lesinurad 相当,更重要的是,考虑到烷氧基不是三唑的常见取代基团,因此它们在药物设计上可以作为具有新结构的药用先导化合物。但是在我们计划进一步对它们进行系统的构效关系研究时发现,其原有合成路线反应总收率极低[Scheme 1, 3.3% (**1a**) 和 3.0% (**1b**)],尤其是溴代三唑 **4** 与醇钠的亲核取代反应收率只有 14% (**5a**) 和 13% (**5b**),因此亟需一条收率高的合成 **1a** 和 **1b** 的路线来满足我们将 **1a** 和 **1b** 作为药用先

导化合物进行进一步的构效关系研究的工作。在本文中,经过深入研究,我们发现了两条高效的合成路线((Scheme 2, 路线 A 和路线 B),它们具有收率大幅度提高的优点,除了可以作为先导化合物 **1a** 和 **1b** 继续进行构效关系研究的合成路线外,还可以为含烷氧基取代的其他杂环化合物的合成提供有价值的借鉴。

1 结果与讨论

1.1 路线设计策略分析

分析了图 2 中所示醇钠对溴代三唑的芳香族亲核取代反应(S_NAr),认为 1,2,4-三唑 3 位侧链部分的酯键是造成收率极低的重要原因,因为在强碱醇钠的存在下,酯键可能会发生酯交换和酯缩合(Claissen 缩合)等副反应。因此在本研究的新路线设计中,我们设计了在 S_NAr 之前的路线中回避提前引入酯键,将烷氧基引入分子后再引入酯键。考虑到卤素原子,甲磺酰基等均可以作为离去基团,因此设计了两条路线,一条以卤素原子作为离去基团(Scheme 2, 路线 A),另一条以甲磺酰基作为离去基团(Scheme 2, 路线 B)。研究结果表明,我们上述的分析和路线设计是正确的。

1.2 以卤素为离去基团(路线 A)

如(Scheme 2 中路线 A 所示,化合物 **6** 在 MeOH 中室温下经水合肼肼解,得到酰肼 **7**。酰肼 **7** 与 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMFDMA)先反应,而后与萘胺 **3**

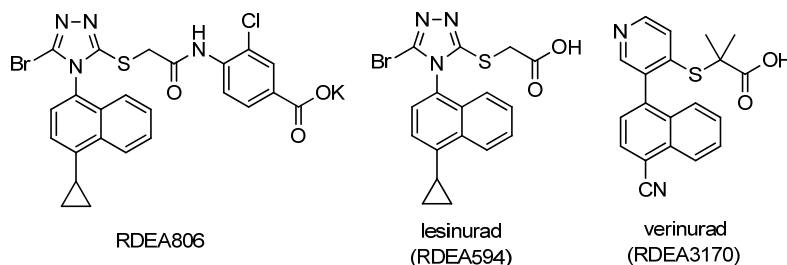
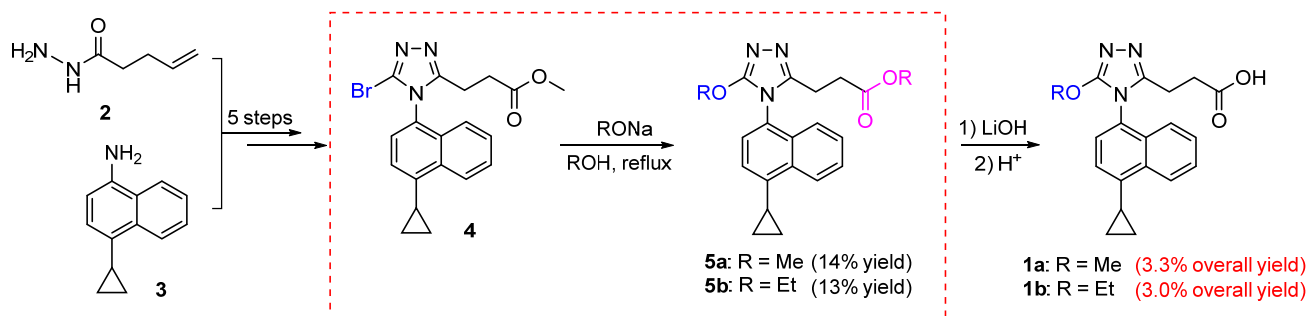
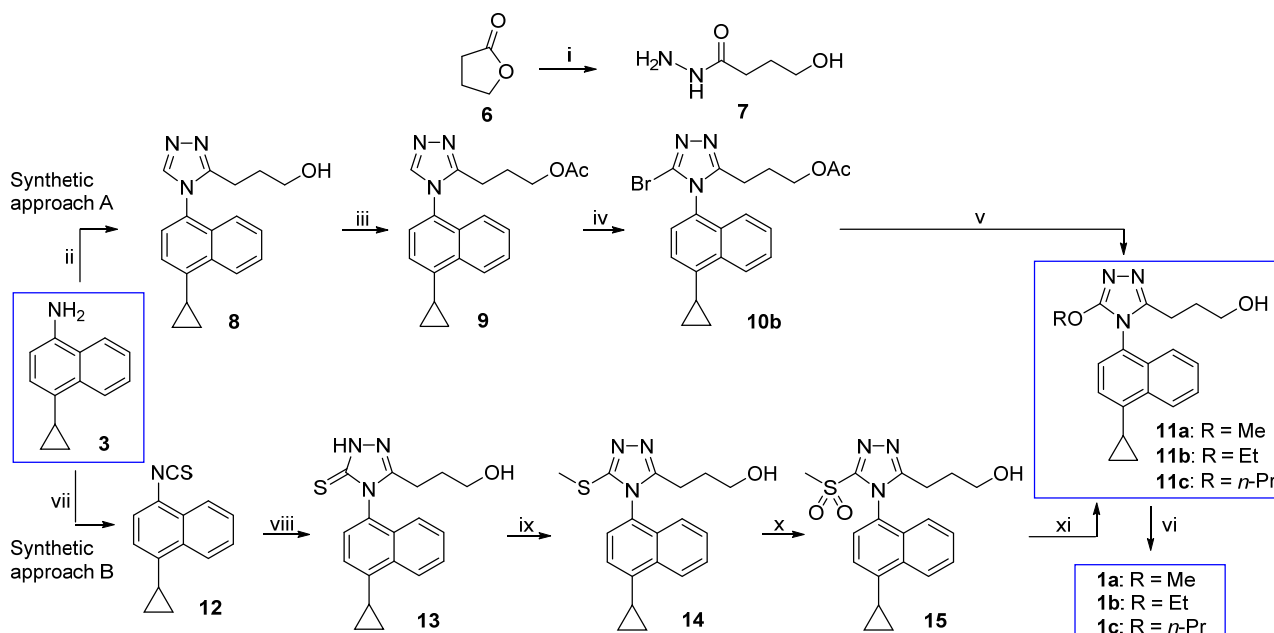


图 1 抗病毒药物 RDEA806 及 URAT1 抑制剂 lesinurad 和 verinurad 的结构
Figure 1 Structures of antiviral agent RDEA806 and URAT1 inhibitors lesinurad and verinurad



图式 1 化合物 **1a** 和 **1b** 的原始合成路线
Scheme 1 Original synthetic route to **1a** and **1b**



Reagents and conditions: (i) 80% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH, r.t., yield 83%; (ii) (a) DMFDMA, **7**, MeCN, 50 °C; (b) **3**, AcOH, reflux, yield 46%; (iii) Ac_2O , DMAP, pyridine, 0 °C-r.t., yield 93%; (iv) NBS, MeCN, r.t., yield 70%; (v) MeONa/MeOH (**11a**), EtONa/EtOH (**11b**) or *n*-PrONa/*n*-PrOH (**11c**), CuCl, reflux, N_2 , yield 87% (**11a**), 84% (**11b**), 82% (**11c**); (vi) NaClO_2 , TEMPO, NaClO, MeCN, phosphate buffer, 35 °C, yield 76% (**1a**), 78% (**1b**), 68% (**1c**); (vii) CSCl_2 , DIPEA, CH_2Cl_2 , 0 °C-r.t., yield, 87%; (viii) (a) **7**, EtOH, reflux; (b) 1 mol/L NaOH, 45 °C, yield 74%; (ix) MeI, K_2CO_3 , DMF, r.t., yield 94%; (x) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , r.t., yield 93%; (xi) Cs_2CO_3 , DMF, MeOH (**11a**), EtOH (**11b**), or *n*-PrOH (**11c**), 80 °C, yield 76% (**11a**), 71% (**11b**), 72% (**11c**).

图式 2 化合物 1a~1c 的新合成路线

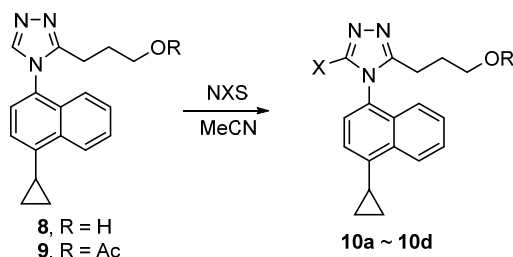
Scheme 2 New synthetic routes to compounds 1a~1c

反应成环, 一锅法合成得到 1,2,4-三唑 **8**。在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)催化下, 伯醇 **8** 在室温下的吡啶中以乙酸酐乙酰化将羟基保护, 得到乙酸酯 **9**。**9** 用 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)在乙腈中室温下溴化, 得溴代三唑 **10b**。在 CuCl 催化和氮气保护下, **10b** 与醇钠在对应的无水醇中回流反应, 得到烷氧基取代的 1,2,4-三唑 **11a** 和 **11b**。在 $\text{NaClO}/\text{TEMPO}$ 催化下, 使用 NaClO_2 在乙腈和磷酸缓冲液中将 **11a** 和 **11b** 中的羟基一步顺利氧化为羧基^[12], 得到最终产物 **1a** 和 **1b**, 该氧化条件对伯羟基的选择性很高, 没有干扰到被烷氧基活化的三唑环本身。使用路线 A 合成 **1a** 和 **1b** 的总收率为 19.8% 和 19.9%, 相比原来路线的 3.3% 和 3.0% 有了大幅度提高。为了进一步验证路线 A 的通用性, 我们又利用该路线合成了 $\text{R}=\text{n-Pr}$ 的化合物 **1c**, 结果显示路线 A 也可以高产率地合成 **1c** (总收率 16.7%)。

如 Scheme 2 中路线 A 所示, 由于担心化合物 **8** 中的羟基会干扰 NBS 对三唑的溴化, 因此我们将化合物 **8** 中的羟基使用乙酰基先进行了保护得到 **9**, 然后再进行溴化; 考虑化合物 **9** 中的 Br 也有可能被 Cl 和 I 代替作为离去基团, 因此我们对这些变量一并进行了优化和考察(表 1)。如表 1 所示, 对于卤素之间的比较, Cl, Br, I 均可使三唑 **9** 的 5-位卤化, 但反应速率和收率差异很大:

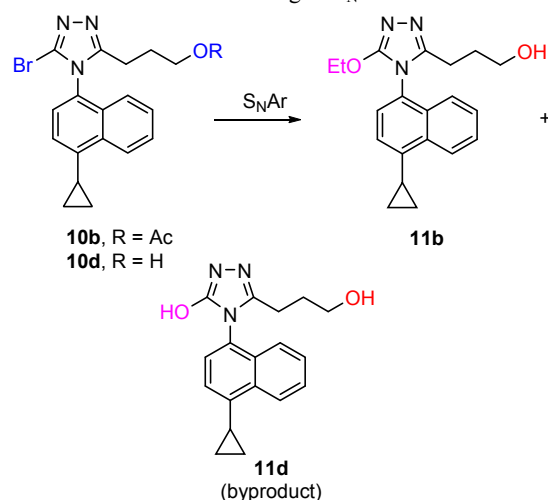
N-氯代丁二酰亚胺(NCS)和 *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS)只有在回流温度下且时间足够长时才能和原料充分反应, 收率很低(**10a** 和 **10c**); 而 NBS 在室温下即可顺利卤化, 时间较短, 收率可达到 70%, 因此我们选择了 Br 作为离去基团。如果直接将化合物 **8** 用 NBS 溴化, 在室温下几乎不反应, 将温度升至 35 °C 反应可以发生但是只有中等收率, 远不如羟基被乙酰基保护的 **9** (**10d**), 说明游离羟基确实可以干扰 NBS 对三唑的溴化, 因此在最终路线中我们选择了将 **8** 中的羟基先用乙酰基保护生成 **9** 再用 NBS 溴化的策略。

随后我们对 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反应中醇钠的制备方法, 反应是否需要催化剂以及底物是否需要乙酰基保护进行了仔细筛选(表 2)。对于醇钠的产生方法, 我们试验了 $\text{NaH}/\text{EtOH}/\text{THF}$ ^[13] 和 EtONa/EtOH 两个体系, 前者是在 THF 中 NaH 与 EtOH 反应制备 EtONa, 后者是将金属钠溶于无水 EtOH 中制得 EtONa, 过量的 EtOH 作反应溶剂; 我们也尝试了使用 CuCl 作为催化剂^[14]来考察是否会提高 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 的收率。从表 2 可以看出, 使用 NaH 与 EtOH 反应产生的 EtONa 作为反应物, 底物 **10b** 和 **10d** 中三唑环上的 Br 会大部分被水解, 产生大量副产物 **11d** (表 2, Entries 1, 4), 而使用金属钠溶于 EtOH 后制备的 EtONa/EtOH 体系则水解较少(表 2, Entries 2, 3, 5, 6), 可

表 1 不同卤化剂卤化 **8** 和 **9** 的结果比较^aTable 1 Results for the halogenation of **8** and **9** with varying halogenating reagents

Compd.	R	X	T/°C	Time/h	Yield ^b /%
10a	Ac	Cl	Reflux	36	26
10b	Ac	Br	25	24	70
10c	Ac	I	Reflux	36	12
10d	H	Br	35	24	52

^a Reaction conditions: **8**~**9** (1.0 equiv.), NXS (1.1 equiv.), MeCN. ^b Isolated yield.

表 2 **10b** 和 **10d** 芳香族亲核取代反应的条件筛选^aTable 2 Results for the screening of S_NAr reaction conditions

Entry	R	Reagent	Solvent	Catalyst	Time/h	Yield ^b /%	
						11b	11d
1	H	NaH	THF	—	8	14	57
2	H	NaOEt	EtOH	—	24	54	23
3	H	NaOEt	EtOH	CuCl	8	84	10
4	Ac	NaH	THF	—	8	16	41
5	Ac	NaOEt	EtOH	—	24	54	17
6	Ac	NaOEt	EtOH	CuCl	8	85	7

^a Reaction conditions: For Entries 1 and 4, **10b** or **10d** (1.0 equiv.), NaH (3.0 equiv.), anhydrous EtOH (1.2 equiv.), dry THF, reflux, N₂; for Entries 2 and 5, Na (10 equiv.), anhydrous EtOH, **10b** or **10d** (1.0 equiv.), reflux, N₂; for Entries 3 and 6, Na (10 equiv.), anhydrous EtOH, CuCl (0.2 equiv.), **10b** or **10d** (1.0 equiv.), reflux, N₂. ^b Isolated yield.

能是 NaH 通常不纯(经过储存后会难以避免地与空气中水汽接触导致水解而含有一定量的 NaOH), NaOH 会导致 **10b** 和 **10d** 中三唑环上的 Br 水解, 因此使用金属钠溶于 EtOH 后制备的 EtONa/EtOH 体系是最佳选择. 侧链末端无论是游离羟基还是乙酰基保护后, 对该反应收

率和速率均无显著影响, 只是当用乙酰基保护时, 收率略高且副产物略少(表 2, Entry 2 与 Entry 5 对比; Entry 3 与 Entry 6 对比), 进一步证实了用乙酰基保护 **8** 中的羟基提高总收率的方法是合适的. 值得注意的是, NaOEt 少于 5 equiv. 时, 原料 **10b** 或 **10d** 始终不能反应完全, 增加至 10 equiv. 后, 反应彻底, 产物 **11b** 收率超过 50%. 因 CuCl 对醇钠的烷氧基亲核取代反应有一定催化作用^[14], 本实验也考察了以 CuCl 为催化剂, NaOEt 对溴的亲核取代反应. 结果表明, CuCl 可明显加快反应速率, 使反应时间缩短至三分之一, 提高产物 **11b** 收率至 85%, 使副产物 **11d** 下降至 10% 以下(表 2, Entry 2 与 Entry 3 对比; Entry 5 与 Entry 6 对比). 使用 CuCl 催化时副产物的减少可能归因于反应时间大幅度缩短, 水解程度不深. 综上所述, 在 S_NAr 反应中, 经过优化, 最终选择金属钠溶于无水 EtOH 制备的 EtONa/EtOH 体系, CuCl 作为催化剂, 使用有乙酰基保护的 **10b** 作为底物.

1.3 以甲磺酰基为离去基团(路线 B)

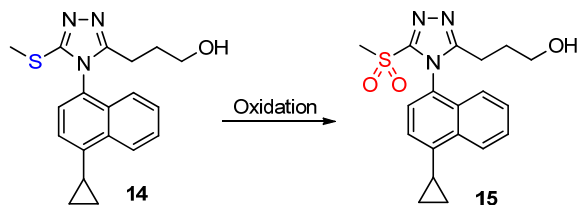
同卤素类似, 磺酰基在亲核取代反应中有时是一个很好的离去基团^[15-17]. 我们在进行逆合成分析时设计了化合物 **15**, 并据此设计了 Scheme 2 中的路线 B. 萘胺 **3** 在 CH₂Cl₂ 中二异丙基乙基胺(DIPEA)存在下与硫光气反应, 得到异硫氰酸酯 **12**^[18]. **12** 先与酰肼 **7** 反应, 得到的加成产物经过 NaOH 处理关环, 得到三唑硫酮 **13**^[19,20]. **13** 与碘甲烷在 DMF 中室温下反应得到硫醚 **14**. **14** 在 CH₂Cl₂ 中室温下经间氯过氧苯甲酸(mCPBA)氧化可得甲磺酰基三唑 **15**. **15** 在 DMF 中在 Cs₂CO₃ 存在下与 MeOH 或者 EtOH 发生 S_NAr 反应, 得到 **11a** 和 **11b**. 特别需要指出的是, 由 **15** 通过 S_NAr 反应制备 **11a** 和 **11b** 相比 **10b** 作为底物的反应, 反应条件温和, 且无水解副产物 **11d** 生成. 尽管路线 B 比路线 A 多一步反应, 但是使用路线 B 合成 **1a** 和 **1b** 的总收率为 32.5% 和 31.2%, 不仅相比原来路线的 3.3% 和 3.0% 有了大幅度提高, 而且相比路线 A 也有较大提高. 同路线 A 一样, 我们也研究了利用路线 B 合成 R = *n*-Pr 的化合物 **1c**, 来进一步验证路线 B 的通用性, 结果显示路线 B 也可以高产率地合成 **1c** (27.6%).

在路线 B 中, 对化合物 **14** 到 **15** 的硫醚氧化反应条件进行了筛选(表 3). 我们选择了三种常见的硫醚氧化剂, mCPBA, KMnO₄ 和 H₂O₂^[21-23], 所有反应均在室温下操作. mCPBA 氧化彻底, 后处理简便, 收率很高(Entry 1); KMnO₄ 氧化迅速, 但体系有无机沉淀产生, 后处理时需硅藻土助滤, 有一定量产物损失, 造成收率不高(Entry 2); H₂O₂ 氧化以钨酸钠为催化剂, 室温下几乎不反应, 增加试剂用量, 延长反应时间, 升温至 60 °C 转化率依然很低(Entry 3), 可见该体系不适宜硫

醚 **14** 的氧化. 因此, 根据收率和操作便利性确定了以 mCPBA 为氧化剂的反应条件.

表 3 化合物 **14** 的氧化条件筛选

Table 3 Screening of oxidation conditions on compound **14**



Entry	Reagent	Solvent	Time/h	Yield ^d /%
1 ^a	mCPBA	CH ₂ Cl ₂	18	93
2 ^b	KMnO ₄	AcOH/H ₂ O	1	48
3 ^c	H ₂ O ₂ /Na ₂ WO ₄	DMF	48	3

^a **14** (1.0 equiv.), mCPBA (2.5 equiv.), CH₂Cl₂, r.t. ^b **14** (1.0 equiv.), KMnO₄ (2.5 equiv.), 50% AcOH, r.t. ^c **14** (1.0 equiv.), Na₂WO₄ (0.2 equiv.), H₂O₂ (4.0 equiv.), DMF, r.t. ^d Isolated yield.

2 结论

本研究设计两条合成 **11a** 和 **11b** 的路线, 并对主要反应步骤进行了条件优化, 相比原来的路线具有收率大幅度提高的优点. 另外, 两条路线除了可以作为药用先导化合物 **1a** 和 **1b** 继续进行构效关系研究的合成路线外, 还可以为含烷氧基取代的其他杂环化合物的合成提供有价值的借鉴. 为了进一步验证路线 A 和 B 的通用性, 我们又合成了正丙基取代的三唑衍生物 **1c**, 结果显示两条路线均可以高产率地合成 **1c**. 尽管 A 和 B 两条路线均满足合成 **11a~11c** 及其衍生物的需求, 且路线 B 比 A 多一步反应, 但是总体上来讲路线 B 收率相对更高, 条件更加温和.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

RY-2 显微熔点测定仪(天津天光光学仪器有限公司), 温度未校正; Bruker AV400 型核磁共振仪, DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 内标; Agilent Q-TOF 6510 型高分辨质谱仪, 电喷雾离子化技术(ESI), 直接进样法进样. 各种干燥溶剂采用标准方法制备. 化合物 **3** 为将市售化合物 **3** 的盐酸盐加入 2 M 的 NaOH 调至碱性, 二氯甲烷萃取, 有机相水洗, 干燥(Na₂SO₄)并蒸干溶剂后获得.

3.2 实验方法

3.2.1 4-羟基丁酰肼(**7**)的合成

γ -丁内酯(50.15 g, 583 mmol)溶于 MeOH (250 mL) 中, 于冰水浴冷却下缓慢加入 80% 水合肼(54.68 g, 874 mmol), 加毕后室温搅拌过夜. 薄层色谱(TLC)检测反应

完毕后, 反应混合物在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 将残余固体室温下加入 CH₂Cl₂ (150 mL) 搅拌 2 h, 抽滤收集晶体, 室温下真空干燥, 得 57.04 g 白色晶体 **7**, 收率 83%. m.p. 84~86.5 °C (文献值^[24]: 88~90 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.90 (brs, 1H), 4.19 (brs, 3H), 3.35 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.03 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.57~1.64 (m, 2H); HRMS calcd for C₄H₁₁N₂O₂ [M+H]⁺ 119.0821, found 119.0820.

3.2.2 4-(4-环丙基萆-1-基)-3-(3-羟基丙基)-4*H*-1,2,4-三唑(**8**)的合成

化合物 **7** (18.93 g, 160 mmol) 溶于 MeCN (50 mL), 加入 DMFDMA (19.10 g, 160 mmol), 50 °C 反应 2 h, 然后将化合物 **3** (26.70 g, 146 mmol) 溶于 MeCN (30 mL) 后加入到体系中, 再加入冰乙酸(20 mL), 回流 12 h, TLC 检测反应完成. 反应混合物冷却至室温, 倾入冰水(400 mL)中, 搅拌 10 min, 用 CH₂Cl₂ (100 mL×3) 萃取. 合并萃取相, 依次用饱和 NaHCO₃ 溶液(100 mL)和 10% 食盐水(100 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 蒸去溶剂, 得到的残余物经柱层析 [*I*(MeOH)/*I*(EtOAc)=1/10] 分离, 得 19.52 g 白色固体 **8**, 收率 46%. m.p. 122~124 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.67 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.57 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.38 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 3.29~3.33 (m, 2H), 2.51~2.56 (m, 1H), 2.43~2.47 (m, 2H), 1.63~1.71 (m, 2H), 1.12~1.15 (m, 2H), 0.86~0.90 (m, 1H), 0.75~0.80 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 154.42, 144.92, 141.63, 133.35, 129.19, 128.24, 127.83, 127.03, 125.24, 124.93, 122.56, 121.78, 59.73, 29.83, 20.71, 12.84, 7.27, 6.81; HRMS calcd for C₁₈H₂₀N₃O [M+H]⁺ 294.1606, found 294.1610.

3.2.3 3-(3-乙酰氧基丙基)-4-(4-环丙基萆-1-基)-4*H*-1,2,4-三唑(**9**)的合成

化合物 **8** (4.26 g, 15 mmol) 溶于吡啶(50 mL)中, 冰水浴冷却下搅拌, 慢慢滴加乙酸酐(20 mL), 滴加完毕后加入 DMAP (0.50 g), 然后反应混合物室温下搅拌过夜, TLC 检测反应完毕. 将反应混合液倾入冰水(200 mL), 搅拌下加入 1 mol/L HCl 调 pH 3~4, 再用 CH₂Cl₂ (100 mL×3) 萃取. 合并萃取相, 依次用饱和 NaHCO₃ 溶液(100 mL)和 10% 食盐水(100 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 蒸去溶剂, 得到的残余物经柱层析 [*I*(MeOH)/*I*(EtOAc)=1/20] 分离, 得 4.53 g 无色黏稠油状物 **9**, 收率 93%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=7.6

Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.47~2.56 (m, 3H), 1.82~1.87 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.12~1.16 (m, 2H), 0.84~0.89 (m, 1H), 0.75~0.80 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 170.01, 153.64, 145.02, 141.69, 133.34, 129.11, 128.07, 127.84, 127.04, 125.24, 124.91, 122.52, 121.71, 62.62, 25.61, 20.38, 12.81, 7.22, 6.82; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 336.1712, found 336.1715.

3.2.4 卤化物 **10a**~**10d** 的合成

在一只 100 mL 圆底烧瓶中, 将化合物 **8** (5.50 g, 19 mmol) 或者化合物 **9** (6.06 g, 18 mmol) 溶于 MeCN (50 mL) 中, 室温下搅拌, 加入 *N*-卤代丁二酰亚胺(NCS, NBS 或 NIS, 21 mmol), 而后在室温(**9** 与 NBS), 35 °C (**8** 与 NBS) 或回流(NCS 和 NIS) 下反应, 直到 TLC 监测反应完成(NBS: 24 h; NCS 和 NIS: 36 h). 将反应混合物冷却至室温, 倾入冰水(200 mL)中, CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 3) 萃取. 合并萃取相, 依次用 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液(100 mL), 饱和 Na_2CO_3 溶液(100 mL $\times$ 2) 洗涤和 10% 食盐水(100 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂, 得到的残余物经柱层析 [**10a** ~ **10c**: $V(\text{EtOAc})/V(n\text{-hexane}) = 1/2$; **10d**: EtOAc] 分离.

3-(3-乙酰氧基丙基)-5-氯-4-(4-环丙基萘-1-基)-4*H*-1,2,4-三唑(**10a**): 无色黏稠油状物, 1.73 g, 收率 26%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.71~7.75 (m, 1H), 7.63~7.68 (m, 2H), 7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.52~2.56 (m, 1H), 2.40~2.46 (m, 2H), 1.78~1.85 (m, 5H), 1.12~1.16 (m, 2H), 0.83~0.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 170.00, 156.38, 142.75, 141.41, 133.41, 128.79, 128.22, 127.20, 126.52, 126.26, 125.15, 122.62, 121.31, 62.48, 25.04, 21.52, 20.40, 12.81, 7.31, 7.11; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 370.1322, found 370.1328.

3-(3-乙酰氧基丙基)-5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4*H*-1,2,4-三唑(**10b**): 无色黏稠油状物, 5.25 g, 收率 70%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62~7.66 (m, 2H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.53~2.55 (m, 1H), 2.38~2.46 (m, 2H), 1.77~1.84 (m, 5H), 1.13~1.15 (m, 2H), 0.84~0.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 169.98, 156.83, 142.59, 133.41, 130.44, 128.90, 128.11, 127.14, 126.56, 125.10, 122.62, 121.46, 62.48, 25.15, 21.49, 20.38, 12.81, 7.29, 7.11; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 414.0817, found 414.0811; calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{81}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M} +$

$\text{H}]^+$ 416.0797, found 416.0795.

3-(3-乙酰氧基丙基)-5-碘-4-(4-环丙基萘-1-基)-4*H*-1,2,4-三唑(**10c**): 褐色泡沫状物, 0.98 g, 收率 12%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.70~7.74 (m, 1H), 7.60~7.64 (m, 1H), 7.56 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.51~2.56 (m, 1H), 2.43~2.47 (m, 2H), 1.75~1.82 (m, 5H), 1.12~1.17 (m, 2H), 0.84~0.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 170.01, 156.71, 142.32, 133.38, 129.14, 128.53, 127.94, 127.10, 126.65, 125.06, 122.58, 121.76, 106.20, 62.50, 25.41, 21.36, 20.41, 12.82, 7.24, 7.22; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{IN}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 462.0678, found 462.0679.

5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-3-(3-羟基丙基)-4*H*-1,2,4-三唑(**10d**): 白色固体, 3.62 g, 收率 52%. m.p. 133.5~136 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62~7.66 (m, 2H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.32 (brs, 1H), 3.29 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.52~2.57 (m, 1H), 2.34~2.47 (m, 2H), 1.59~1.71 (m, 2H), 1.10~1.18 (m, 2H), 0.81~0.89 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 157.60, 142.53, 133.42, 130.25, 128.97, 128.10, 127.29, 127.13, 126.54, 125.12, 122.65, 121.51, 59.52, 29.27, 21.82, 12.84, 7.32, 7.10; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}^{79}\text{BrN}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 372.0711, found 372.0710; calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}^{81}\text{BrN}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 374.0691, found 374.0693.

3.2.5 5-烷氧基-4-(4-环丙基萘-1-基)-3-(3-羟基丙基)-4*H*-1,2,4-三唑(**11a**~**11d**) 的合成[路线 A]

NaH/EtOH/THF 工艺: 将化合物 **10b** 或 **10d** (2.4 mmol) 溶于干燥的 THF (10 mL) 中, 于冰水浴冷却下分批投入 NaH (60%, 0.29 g, 7.2 mmol), 5 min 后再滴加无水 EtOH (0.13 g, 2.9 mmol), N_2 保护下室温搅拌 30 min, 然后再回流 8 h, TLC 检测直到反应完成(一般 8 h 左右). 反应结束后, 混合液冷却至室温, 小心倾入冰水(100 mL), 搅拌下用 1 mol/L HCl 调 pH 3~4, 再以 CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 3) 萃取. 合并萃取相, 用 10% 食盐水(100 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂, 得到的残余物经柱层析 [$V(\text{MeOH})/V(\text{EtOAc}) = 1/8$] 分离, 得 **11b** 和副产物 **11d**.

4-(4-环丙基萘-1-基)-5-乙氧基-3-(3-羟基丙基)-4*H*-1,2,4-三唑(**11b**): 收率 14% (Table 2 中的 Entry 1) 和 16% (Table 2 中的 Entry 4). m.p. 155.5~157.5 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.0$

Hz, 1H), 4.30~4.37 (m, 3H), 3.25~3.30 (m, 2H), 2.47~2.54 (m, 1H), 2.22~2.36 (m, 2H), 1.53~1.64 (m, 2H), 1.10~1.17 (m, 5H), 0.82~0.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 158.52, 151.91, 141.56, 133.42, 129.25, 127.63, 126.89, 126.78, 126.03, 124.95, 122.70, 121.79, 66.31, 59.68, 29.24, 21.64, 14.22, 12.79, 7.18, 6.86; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.1869, found 338.1871.

4-(4-环丙基萘-1-基)-5-羟基-3-(3-羟基丙基)-4H-1,2,4-三唑(**11d**): 收率 57% (Table 2 中的 Entry 1) 和 41% (Table 2 中的 Entry 4). m.p. 157~159 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.71 (brs, 1H), 8.52 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.25~3.32 (m, 2H), 2.46~2.53 (m, 1H), 2.12~2.30 (m, 2H), 1.50~1.61 (m, 2H), 1.09~1.19 (m, 2H), 0.83~0.87 (m, 1H), 0.75~0.79 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 154.89, 147.69, 141.07, 133.53, 129.82, 127.44, 127.26, 126.71, 126.68, 124.86, 122.73, 122.40, 59.52, 28.23, 22.31, 12.81, 7.17, 6.70; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.1556, found 310.1550.

EtONa/EtOH 工艺: 盛有无水 MeOH, EtOH 或 *n*-PrOH (20 mL) 的 50 mL 圆底烧瓶用冰水浴冷却, 分批加入新切碎的金属钠(0.6 g, 24 mmol), 搅拌, 待钠完全消失后再加入化合物 **10b** 或 **10d** (2.4 mmol) 和干燥的 CuCl (0.05 g, 0.48 mmol), 然后在 N_2 保护下回流直到 TLC 检测反应完毕(所需时间见 Table 2; 对于 MeONa/MeOH, 通常需要 8 h). 反应完毕后, 反应混合物冷却到室温, 倾入冰水(100 mL)中, 搅拌下用 1 mol/L HCl 调 pH 3~4, 再以 CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 3) 萃取. 合并萃取相, 用 10% 食盐水(100 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂, 得到的残余物经柱层析 [$V(\text{MeOH})/V(\text{EtOAc})=1/8$] 分离, 得产物 **11a~11c**.

4-(4-环丙基萘-1-基)-3-(3-羟基丙基)-5-甲氧基-4H-1,2,4-三唑(**11a**): 白色固体 0.68 g, 收率 87%. m.p. 153.5~155 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68~7.72 (m, 1H), 7.60~7.64 (m, 1H), 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.27 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.49~2.52 (m, 1H), 2.28~2.34 (m, 2H), 1.54~1.63 (m, 2H), 1.09~1.14 (m, 2H), 0.83~0.88 (m, 1H), 0.76~0.81 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 159.22, 152.21, 141.67, 133.43, 129.28, 127.73, 126.90, 126.69, 126.09, 124.97, 122.70, 121.75,

59.69, 57.38, 29.29, 21.65, 12.81, 7.23, 6.80; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.1712, found 324.1714.

4-(4-环丙基萘-1-基)-3-(3-羟基丙基)-5-正丙氧基-4H-1,2,4-三唑(**11c**): 白色固体 0.69 g, 收率 82%. m.p. 115~117 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.59~7.63 (m, 1H), 7.52 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.19~4.29 (m, 2H), 3.25~3.31 (m, 2H), 2.47~2.53 (m, 1H), 2.23~2.38 (m, 2H), 1.50~1.65 (m, 4H), 1.08~1.13 (m, 2H), 0.78~0.86 (m, 2H), 0.68 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 158.66, 151.91, 141.54, 133.41, 129.23, 127.58, 126.88, 126.80, 125.96, 124.94, 122.66, 121.81, 71.70, 59.68, 29.23, 21.65, 21.42, 12.78, 9.74, 7.14, 6.95; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352.2025, found 352.2028.

3.2.6 3-(5-烷氧基-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙酸(**1a~1c**)的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 **11a~11c** (2.3 mmol), 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO, 0.07 g, 0.46 mmol), MeCN (20 mL), 0.67 mol/L 的 NaH_2PO_4 溶液(15 mL)和亚氯酸钠(80%, 0.52 g, 4.6 mmol), 而后在 35 °C 下搅拌. 取市售次氯酸钠溶液(质量分数 21%, 0.41 g, 1.2 mmol)溶于水(10 mL)中, 慢慢滴加到体系中, 保持 35 °C 反应过夜, TLC 显示反应完毕. 反应混合物冷却至室温, 倾入冰水(100 mL)中, 1 mol/L HCl 调 pH 1~2, 再以 CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 3) 萃取. 合并萃取相, 依次用 1% Na_2SO_3 溶液(100 mL)和水(100 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂, 残余物经纯 EtOAc 柱层析, 得到化合物 **1a~1c**.

3-(4-(4-环丙基萘-1-基)-5-甲氧基-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙酸(**1a**): 白色固体, 0.59 g, 收率 76%. m.p. 168 °C (dec.) [文献值^[11] 167 °C (dec.)].

3-[4-(4-环丙基萘-1-基)-5-乙氧基-4H-1,2,4-三唑-3-基]丙酸(**1b**): 白色固体, 0.63 g, 收率 78%. m.p. 155~156 °C (文献值^[11] 154.5~155.5 °C).

3-[4-(4-环丙基萘-1-基)-5-正丙氧基-4H-1,2,4-三唑-3-基]丙酸(**1c**): 无色粘稠油状物, 0.57 g, 收率 68%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.14 (brs, 1H), 8.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68~7.72 (m, 1H), 7.59~7.63 (m, 1H), 7.52 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.20~4.30 (m, 2H), 2.47~2.56 (m, 4H), 2.32~2.41 (m, 1H), 1.51~1.60 (m, 2H), 1.09~1.16 (m, 2H), 0.81~0.85 (m, 2H), 0.69 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 173.05, 158.82, 150.97,

141.69, 133.51, 129.22, 127.56, 126.91, 126.67, 125.99, 124.94, 122.73, 122.00, 71.84, 29.84, 21.47, 20.40, 12.83, 9.74, 7.04, 7.01; HRMS calcd for $C_{21}H_{24}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 366.1818, found 366.1823.

3.2.7 (4-环丙基萆-1-基)异硫氰酸酯(**12**)的合成

化合物 **3** (9.52 g, 52 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (100 mL)中, 加入 DIPEA (13.43 g, 104 mmol), 冰水浴冷却下搅拌, 缓慢滴加硫光气($CSCl_2$, 6.57 g, 57 mmol). 滴加完毕后, 撤去冰水浴, 在室温下继续搅拌 30 min. TLC 检测发现反应完成. 反应混合物小心倾倒入搅拌的冰水(400 mL)中, 继续搅拌 1 min, CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 3)萃取, 合并萃取相, 依次用 0.5 mol/L HCl (200 mL)和 10%食盐水(200 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂, 残余物经正己烷柱层析, 得 10.18 g 无色油状液体 **12**, 收率 87%. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 8.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J=1.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.69~7.75 (m, 2H), 7.55 (dd, $J=2.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.40~2.45 (m, 1H), 1.05~1.09 (m, 2H), 0.72~0.75 (m, 2H). 该 1H NMR 数据与文献值^[18]一致.

3.2.8 4-(4-环丙基萆-1-基)-5-(3-羟基丙基)-2,3-二氢-4H-1,2,4-三唑啉-3-硫酮(**13**)的合成

化合物 **7** (2.36 g, 20 mmol)溶于 EtOH (150 mL), 搅拌下加入化合物 **12** (4.50 g, 20 mmol), 升温回流过夜, 有白色不溶物析出. 待体系冷却至室温后, 抽滤除去不溶物, 收集滤液, 并在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 向残余物中加入 1 mol/L NaOH 溶液(50 mL), 45 $^{\circ}C$ 加热, 直到 TLC 检测发现反应完成(一般 1.5 h). 反应混合物冷却后, 倾入冰水(200 mL)中, 加 1 mol/L HCl 调至 pH 5~6, CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 3)萃取, 合并萃取相, 用 10%食盐水(100 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂, 残余物经柱层析 [$V(EtOAc)/V(n\text{-hexane})=1/2$] 分离, 得到 4.78 g 白色固体 **13**, 收率 74%. m.p. 221~223 $^{\circ}C$; 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 13.79 (brs, 1H), 8.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.35 (brs, 1H), 3.26 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.51~2.53 (m, 1H), 2.25~2.33 (m, 1H), 2.15~2.22 (m, 1H), 1.54~1.63 (m, 2H), 1.10~1.16 (m, 2H), 0.83~0.87 (m, 2H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 100 MHz) δ : 168.35, 152.94, 141.59, 133.52, 129.19, 128.20, 127.31, 127.06, 126.70, 124.90, 122.69, 122.42, 59.35, 28.45, 21.97, 12.82, 7.25, 6.88; HRMS calcd for $C_{18}H_{20}N_3OS$ $[M+H]^+$ 326.1327, found 326.1325.

3.2.9 4-(4-环丙基萆-1-基)-5-甲硫基-3-(3-羟基丙基)-4H-1,2,4-三唑(**14**)的合成

向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **13** (4.18 g, 13 mmol), DMF (50 mL), K_2CO_3 (1.95 g, 14 mmol)和碘甲烷(2.01 g, 14 mmol), 室温下搅拌直到 TLC 检测反应完毕(一般 2 h). 将反应混合液倾入冰水(100 mL), 用 1M HCl 调至 pH 5~6, 再用 CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 3)萃取. 合并萃取相, 以 10%食盐水(100 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂, 残余固体在 $V(EtOAc)/V(n\text{-hexane})=1/3$ 中结晶, 得到 4.12 g 白色固体 **14**, 收率 94%. m.p. 183.5~185 $^{\circ}C$; 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 8.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.26~3.31 (m, 2H), 2.51~2.55 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.34~2.38 (m, 2H), 1.59~1.67 (m, 2H), 1.12~1.14 (m, 2H), 0.83~0.86 (m, 2H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 100 MHz) δ : 156.36, 151.68, 142.18, 133.48, 128.96, 127.84, 127.22, 127.03, 126.22, 125.05, 122.65, 121.71, 59.64, 29.58, 21.34, 14.42, 12.81, 7.24, 7.09; HRMS calcd for $C_{19}H_{22}N_3OS$ $[M+H]^+$ 340.1484, found 340.1489.

3.2.10 4-(4-环丙基萆-1-基)-3-(3-羟基丙基)-5-甲磺酰基-4H-1,2,4-三唑(**15**)的合成

使用 mCPBA 氧化的工艺: 向 50 mL 圆底烧瓶中加入化合物 **14** (1.00 g, 2.9 mmol), 以 CH_2Cl_2 (20 mL)溶解, 搅拌下加入 mCPBA (80%, 1.60 g, 7.4 mmol), 然后室温下反应直到 TLC 检测反应完成(一般 18 h). 反应混合物倾入冰水(200 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 3)萃取. 合并萃取相, 依次用饱和 $NaHCO_3$ 溶液(100 mL $\times$ 2)和 10%食盐水(100 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂, 析出的固体在 $V(EtOAc)/V(n\text{-hexane})=1/3$ 中结晶, 得到 1.01 g 白色固体 **15**, 收率 93%. m.p. 174.5~176.5 $^{\circ}C$; 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 8.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.68~7.72 (m, 2H), 7.61 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.28~3.32 (m, 2H), 2.51~2.58 (m, 1H), 2.35 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.69~1.76 (m, 2H), 1.12~1.18 (m, 2H), 0.84~0.87 (m, 2H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 100 MHz) δ : 158.70, 152.96, 142.58, 133.18, 129.00, 127.91, 127.02, 126.68, 126.35, 124.91, 122.22, 121.76, 59.46, 43.38, 29.24, 20.98, 12.80, 7.32, 7.26; HRMS calcd for $C_{19}H_{22}N_3O_3S$ $[M+H]^+$ 372.1382, found 372.1384.

使用 $KMnO_4$ 氧化的工艺: 向 50 mL 圆底烧瓶中加入化合物 **14** (1.00 g, 2.9 mmol)、50%乙酸(20 mL)和 $KMnO_4$ (0.93 g, 5.9 mmol), 室温反应直到 TLC 检测反应

(一般 1 h). 反应混合物用硅藻土过滤, 滤液倒入冰水 (200 mL) 中, 用 CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 3) 萃取. 合并萃取相, 依次用饱和 NaHCO_3 溶液 (100 mL) 和 10% 食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂, 析出的固体在 $V(\text{EtOAc})/V(n\text{-hexane})=1/3$ 中结晶, 得到 0.52 g 白色固体 **15**, 收率 48%.

使用 H_2O_2 氧化的工艺: 向 50 mL 圆底烧瓶中加入化合物 **14** (1.00 g, 2.9 mmol), 钨酸钠 (0.19 g, 0.59 mmol) 和 DMF (20 mL), 40 °C 搅拌下滴加入 H_2O_2 (30%, 1.34 g, 12 mmol), 升温至 60 °C 反应 48 h, TLC 显示体系仍有大量原料存在, 延长原料未见减少. 将反应混合物冷却至室温, 倾入冰水 (200 mL) 中, CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 3) 萃取. 合并萃取相, 以 10% 食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂, 得到的残余物经柱层析 [$V(\text{EtOAc})/V(n\text{-hexane})=1/2$] 分离, 得到 0.03 g 白色固体 **15**, 收率 3%.

3.2.11 5-烷氧基-4-(4-环丙基苯-1-基)-3-(3-羟基丙基)-4H-1,2,4-三唑(**11a**~**11c**)的合成[路线 B]

化合物 **15** (0.80 g, 2.2 mmol) 溶于 DMF (15 mL) 中, 加入碳酸铯 (2.11 g, 6.5 mmol), MeOH, EtOH 或 *n*-PrOH (5 mL), 80 °C 下反应 24 h, TLC 监测反应完成. 将反应混合物冷却至室温, 倾入冰水 (200 mL), 搅拌下用 1 mol/L HCl 调 pH 3~4, 再以 CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 3) 萃取. 合并萃取相, 用 10% 食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去溶剂, 得到的残余物经柱层析 [$V(\text{MeOH})/V(\text{EtOAc})=1/8$] 分离, 得产物 **11a** (0.53 g, 收率 76%), **11b** (0.52 g, 收率 71%) 和 **11c** (0.56 g, 收率 72%).

辅助材料(Supporting Information) 合成的所有新化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Richette, P.; Bardin T. *Lancet* **2010**, 375, 318.
- [2] Pillinger, M. H.; Rosenthal, P.; Abeles, A. M. *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* **2007**, 65, 215.
- [3] Punzi, L.; Scanu, A.; Ramonda, R.; Oliviero, F. *Autoimmun. Rev.*

- 2012**, 12, 66.
- [4] Choi, H. K.; Mount, D. B.; Reginato, A. M. *Ann. Intern. Med.* **2005**, 143, 499.
- [5] Miao, Z.; Li, C.; Chen, Y.; Zhao, S.; Wang, Y.; Wang, Z.; Chen, X.; Xu, F.; Wang, F.; Sun, R.; Hu, J.; Song, W.; Yan, S.; Wang, C. *J. Rheumatol.* **2008**, 35, 1859.
- [6] Dubchak, N.; Falasca, G. F. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* **2010**, 3, 145.
- [7] Enomoto, A.; Kimura, H.; Chairoungdua, A.; Shigeta, Y.; Jutabha, P.; Cha, S. H.; Hosoyamada, M.; Takeda, M.; Sekine, T.; Igarashi, T.; Matsuo, H.; Kikuchi, Y.; Oda, T.; Ichida, K.; Hosoya, T.; Shimokata, K.; Niwa, T.; Kanai, Y.; Endou, H. *Nature* **2002**, 417, 447.
- [8] Adams, J. U. *Nat. Biotechnol.* **2009**, 27, 309.
- [9] Hoy, S. M. *Drugs* **2016**, 76, 509.
- [10] Miner, J. N.; Tan, P. *Ann. Rheum. Dis.* **2013**, 71, 446.
- [11] Tian, H.; Liu, W.; Zhou, Z.; Shang, Q.; Liu, Y.; Xie, Y.; Liu, C.; Xu, W.; Tang, L.; Wang, J.; Zhao, G. *Molecules* **2016**, 21, 1543.
- [12] Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564.
- [13] Hirata, K.; Kotoku, M.; Seki, N.; Maeba, T.; Maeda, K.; Hirashima, S.; Sakai, T.; Obika, S.; Hori, A.; Hase, Y.; Yamaguchi, T.; Katsuda, Y.; Hata, T.; Miyagawa, N.; Arita, K.; Nomura, Y.; Asahina, K.; Aratsu, Y.; Kamada, M.; Adachi, T.; Noguchi, M.; Doi, S.; Crowe, P.; Bradley, E.; Steensma, R.; Tao, H.; Fenn, M.; Babine, R.; Li, X.; Thacher, S.; Hashimoto, H.; Shiozaki, M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, 23.
- [14] Ragan, J. A.; Makowski, T. W.; Castaldi, M. J.; Hill, P. D. *Synthesis* **1998**, 1599.
- [15] Bonanomi, G.; Braggio, S.; Capelli, A. M.; Checchia, A.; Di Fabio, R.; Marchioro, C.; Tarsi, L.; Tedesco, G.; Terreni, S.; Worby, A.; Heibredner, C.; Micheli, F. *ChemMedChem* **2010**, 5, 705.
- [16] Xie, M.; Tang, H.; Zhang, Y.; Guo, Z.; Guo, H.; Qu, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 2589 (in Chinese). (谢明胜, 唐浩鑫, 张一铭, 郭真, 郭海明, 渠桂荣, 有机化学, **2015**, 35, 2589.)
- [17] Fu, Y.; Zhao, X.; Hou, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 1184 (in Chinese). (傅颖, 赵兴玲, 侯博, 有机化学, **2016**, 36, 1184.)
- [18] Cai, W.; Liu, W.; Xie, Y.; Wu, J.; Liu, Y.; Liu, C.; Xu, W.; Tang, L.; Wang, J.; Zhao, G. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2017**, 33, 49.
- [19] Reddy, T. R.; Li, C.; Guo, X.; Fischer, P. M.; Dekker, L. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 5378.
- [20] Colanceska-Ragenovic, K.; Dimova, V.; Kakurinov, V.; Gabor, D. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 40, 905.
- [21] Kane, J. M.; Staeger, M. A.; Dalton, C. R.; Miller, F. P.; Dudley, M. W.; Ogden, A. M.; Kehne, J. H.; Ketteler, H. J.; McCloskey, T. C.; Senyah, Y.; Chmielewski, P. A.; Miller, J. A. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 125.
- [22] Ström, P.; Malmquist, J. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2008**, 51, 419.
- [23] Liu, M.; Shi, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, E335.
- [24] Huisgen, R.; Möbius, L.; Szeimies, G. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 1138.

(Li, L.; Lu, Z.)